

· 论著 ·

DOI: 10.12464/j.issn.0253-9802.2024-0286

# 轻度胃肠炎伴婴幼儿良性惊厥反复发作风险的列线图模型

姚俊强, 张玲✉

(宁波大学附属妇女儿童医院儿内科, 浙江 宁波 315012)

**【摘要】** **目的** 探讨轻度胃肠炎伴婴幼儿良性惊厥 (BICE) 反复发作与肠道病毒、细胞因子之间的相关性, 构建列线图预测模型, 为早期识别 BICE 反复发作的高风险患儿提供参考。**方法** 回顾性分析 2021 年 12 月至 2023 年 12 月于宁波大学附属妇女儿童医院神经内科住院部确诊的 85 例 BICE 患儿, 根据惊厥发作次数将其分为观察组 ( $\geq 2$  次) 和对照组 (1 次), 采用多因素 Logistic 回归分析探讨 BICE 反复发作与肠道病毒、细胞因子的相关性, 构建预测模型, 绘制列线图。采用受试者操作特征 (ROC) 曲线、校准曲线和决策曲线分析评估和验证模型。**结果** 85 例患儿中观察组 60 例, 对照组 25 例, 观察组患儿诺如病毒阳性率、IL-6 和 IL-10 水平高于对照组, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析显示诺如病毒、IL-6 和 IL-10 是 BICE 反复发作的独立危险因素 (均  $P < 0.05$ ) , 基于这 3 个危险因素构建列线图模型。绘制 ROC 曲线进行模型评价, 曲线下面积 (AUC) 为 0.869 (灵敏度 75%、特异度 84%), 且校准曲线和决策曲线分析均表明该模型有良好的预测效能。**结论** 诺如病毒、IL-6 和 IL-10 与 BICE 反复发作具有相关性, 据此构建的列线图模型具有良好的预测准确性, 能快速评估 BICE 患儿反复发作的风险, 从而尽早制定干预对策。

**【关键词】** 轻度胃肠炎伴婴幼儿良性惊厥; 婴幼儿; 诺如病毒; 列线图; 细胞因子

## Nomogram model for the risk of recurrent episodes of benign infantile convulsions associated with mild gastroenteritis

YAO Junqiang, ZHANG Ling✉

(Department of Pediatrics, Women and Children's Hospital of Ningbo University, Ningbo 315012, China)

Corresponding author: ZHANG Ling, E-mail: zhangling1979512@sohu.com

**【Abstract】** **Objective** To analyze the correlation between recurrent episodes of benign infantile convulsions associated with mild gastroenteritis (BICE) and enterovirus and cytokines, and establish a nomogram prediction model, providing reference for early identification of children with high-risk recurrent episodes of BICE. **Methods** Eighty-five cases diagnosed with BICE in Department of Neurology, Women and Children's Hospital of Ningbo University from December 2021 to December 2023 were retrospectively analyzed. According to the seizure frequency, they were divided into the observation group ( $\geq 2$  times) and control group (1 time). Multivariate Logistic regression analysis was used to investigate the correlation between recurrent episodes of BICE and enterovirus and cytokines. A prediction model was constructed and a nomogram was drawn. The receiver operating characteristic (ROC) curve, calibration curve and decision curve analysis were employed to analyze, evaluate and verify the prediction model. **Results** Among the 85 children, 60 cases were included in the observation group and 25 were included in the control group. In the observation group, the positive rate of norovirus, IL-6 and IL-10 levels were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant (all  $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that norovirus, IL-6 and IL-10 levels were the independent risk factors for recurrent episodes of BICE (all  $P < 0.05$ ). A nomogram model was constructed based on these three risk factors. The ROC curve was drawn to evaluate the prediction model. The area under the ROC curve (AUC) was 0.869 (75% for the sensitivity, 84% for the specificity). Calibration curve and decision curve analysis demonstrated that the prediction model yielded high prediction efficiency. **Conclusions** Norovirus, IL-6 and IL-10 levels are associated with recurrent episodes of BICE. The nomogram model based

收稿日期: 2024-07-18

基金项目: 浙江省医药卫生项目 (2020KY883)

作者简介: 姚俊强, 主治医师, 研究方向: 儿内科, E-mail: 405849764@qq.com; 张玲, 通信作者, 主任医师, 研究方向: 儿内科, E-mail: zhangling1979512@sohu.com

on these three factors yields high prediction accuracy and high clinical application value and promptly assesses the risk of recurrent episodes of BICE in children, thereby formulating early interventions.

**【Key words】** Benign infantile convulsions associated with mild gastroenteritis; Infant; Norovirus; Nomogram; Cytokines

轻度胃肠炎伴婴幼儿良性惊厥 (benign infantile convulsions associated with mild gastroenteritis, BICE) 是一种常见于3岁以下儿童的神经系统疾病, 临床表现包括全身性或局灶性惊厥发作。此外, 患儿常伴有轻度胃肠炎症状, 如呕吐和腹泻, 部分患儿还会出现轻度脱水的现象, 但通常不伴有显著的酸中毒和电解质紊乱<sup>[1-2]</sup>。

尽管 BICE 的确切发病机制尚未完全明确, 但已有研究成果表明病毒感染、炎症反应在该病的发病过程中起着重要作用。研究指出, 病毒侵袭和随后的免疫应答触发复杂的生物学过程, 这些过程最终引发 BICE<sup>[3-4]</sup>。在 BICE 患儿中检测到的病毒包括轮状病毒 (Rotavirus)、诺如病毒 (Norovirus)、腺病毒、星状病毒等, 其中对轮状病毒和诺如病毒的研究更为深入<sup>[5-7]</sup>。炎症反应涉及白介素 (interleukin, IL)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 等多种细胞因子的变化, 这些细胞因子通过血液循环进入中枢神经系统, 影响神经细胞的兴奋性和稳定性, 进而导致惊厥的发作<sup>[8-10]</sup>。因此, 理解这些病毒的感染与细胞因子在中枢神经系统中的作用, 对于揭示 BICE 的病理机制以及开发新的治疗方法具有重要意义。尽管 BICE 通常具有良好的预后, 但大部分患儿在病程中都会发生 $\geq 2$ 次的惊厥发作, 反复的惊厥发作不仅会对患儿的身体造成危害, 还会增加医疗费用以及家长心理和经济的负担<sup>[11-13]</sup>。因此, 如何识别高风险群体以预防惊厥反复发作已成为当前 BICE 的研究重点。尽管 BICE 的临床特征已被广泛研究, 但目前尚缺乏一个有效的预测模型来识别反复发作高风险患儿, 这限制了临床干预的及时性和有效性。本研究通过对 BICE 患儿肠道病毒和细胞因子的研究, 构建预测模型, 旨在疾病早期阶段识别出有多次惊厥发作风险的患儿, 以期为 BICE 患儿的个性化治疗方案提供指导。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取 2021 年 12 月至 2023 年 12 月在宁波大学附属妇女儿童医院神经内科住院部诊断为 BICE

的患儿为研究对象。纳入标准: ①既往体健的婴幼儿出现无热惊厥; ②惊厥发生在胃肠炎症状出现后 5 d 内, 形式为强直-阵挛性发作; ③可有轻度脱水, 血糖、血电解质、脑脊液检查结果正常; ④发作间歇期脑电图、影像学检查结果正常。排除标准: 热性惊厥、脑炎、脑膜炎、脑病、其他类型癫痫, 以及有围生期或由其他因素造成的脑损伤患儿<sup>[10, 14-15]</sup>。本研究通过宁波大学附属妇女儿童医院医学伦理委员会批准 (批件号: EC2024-008), 患儿监护人均签署知情同意书。

### 1.2 研究方法

所有患儿入院后即刻抽取静脉血行血常规、细胞因子以及粪便病毒检测。收集患儿的基线临床资料和实验室检查数据, 包括性别、年龄、白细胞 (white blood cell, WBC) 计数、中性粒细胞绝对值 (absolute neutrophil count, ANC)、淋巴细胞绝对值 (absolute lymphocyte count, ALC)、血红蛋白 (hemoglobin, Hb) 质量浓度、血小板 (platelet, PLT) 计数、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-17A、TNF- $\alpha$ 、轮状病毒抗原、诺如病毒 RNA 检测数据等。

根据本研究纳入的 85 例患儿病程第 1 日至第 3 日惊厥发作次数的中位数 (2 次), 将 BICE 患儿分为观察组 ( $\geq 2$  次) 和对照组 (1 次)。

### 1.3 统计学方法

根据 Logistic 回归分析样本量计算的法则, 每个自变量至少应有 5~20 个事件, 本研究预计最终纳入模型的自变量个数 $\leq 5$ , 按最小样本量 5 倍计算, 观察组或者对照组样本量至少为 25 例, 本研究纳入病例数基本满足要求。采用 SPSS 25.0 进行数据分析。计数资料用  $n$  (%) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。使用 Shapiro-Wilk 检验各组计量资料的正态性, 正态分布及近似正态分布的计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 方差齐的 2 组资料比较用独立样本  $t$  检验, 方差不齐者用  $t'$  检验。偏态分布的计量资料采用  $M (P_{25}, P_{75})$  表示, 2 组资料比较用 Mann-Whitney  $U$  检验, 中位数差值的置信区间用 Hodges-Lehmann 估计法。将肠道病毒、细胞因子和惊厥发作次数进行 Spearman 秩相关分析。以观察组为因变量, 单因素分析差异有统计

学意义的变量为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,得出 BICE 反复发作的独立危险因素。通过 R 4.2.2 统计软件的 rms 程序包构建预测 BICE 反复发作的列线图模型,绘制模型的受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,计算曲线下面积(area under curve, AUC),评估列线图模型区分度,绘制校准曲线和决策曲线分析对模型进行评估和验证。所有统计分析基于双侧假设检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

共纳入 85 例 BICE 患儿,男 46 例(54.1%),女 39 例(45.9%),年龄( $1.67 \pm 0.54$ )岁。其中

观察组 60 例(70.6%),对照组 25 例(29.4%),2 组性别、年龄与对照组比较,差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 BICE 影响因素分析

观察组 WBC、ANC、ALC、Hb、PLT、CRP 与对照组比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。观察组轮状病毒、诺如病毒阳性率以及 IL-6、IL-10 和 TNF- $\alpha$  水平均高于对照组,差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。观察组 IL-2、IL-4 和 IL-17A 水平与对照组比较差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.3 惊厥发作次数与肠道病毒、细胞因子水平的相关性分析

惊厥发作次数与诺如病毒、IL-6、IL-10 和 TNF- $\alpha$  均呈正相关(均  $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 观察组和对照组患儿临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between the observation group and the control group

变 量	观察组 (n=60)	对照组 (n=25)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值	差值 95% 可信区间	
					下限	上限
男性 /n (%)	29 (48.3)	17 (68.0)	2.749	0.097	-0.42	0.03
年龄 / 岁	$1.64 \pm 0.55$	$1.74 \pm 0.53$	0.717	0.476	-0.35	0.16
WBC/ ( $\times 10^9/L$ )	7.15 (5.73, 9.98)	6.80 (5.80, 8.48)	0.531	0.335	-0.90	1.80
ANC/ ( $\times 10^9/L$ )	3.10 (2.48, 6.25)	2.57 (1.86, 4.70)	1.621	0.700	-0.20	1.49
ALC/ ( $\times 10^9/L$ )	2.80 (2.10, 3.61)	3.10 (2.33, 4.15)	0.888	0.300	-0.90	0.36
Hb/ (g/L)	$120.1 \pm 10.3$	$117.8 \pm 9.6$	0.962	0.339	-0.25	0.71
PLT/ ( $\times 10^9/L$ )	$297.67 \pm 88.39$	$304.36 \pm 88.64$	0.318	0.751	-48.58	35.19
CRP/ (mg/L)	2.60 (0.90, 7.50)	4.00 (1.56, 6.45)	0.874	0.382	-2.80	0.80
轮状病毒阳性 /n (%)	17 (28.3)	2 (8.0)	4.204	0.040	0.05	0.36
诺如病毒阳性 /n (%)	40 (66.7)	9 (36.0)	6.797	0.009	0.08	0.53
IL-2/ (pg/mL)	0.44 (0.30, 0.83)	0.30 (0.30, 0.69)	1.019	0.308	-0.04	0.23
IL-4/ (pg/mL)	0.31 (0.20, 1.03)	0.30 (0.20, 0.75)	0.395	0.693	-0.10	0.12
IL-6/ (pg/mL)	3.20 (1.42, 6.49)	0.60 (0.30, 2.33)	4.341	<0.001	0.96	3.31
IL-10/ (pg/mL)	6.13 (4.29, 9.15)	3.10 (0.30, 6.91)	3.535	<0.001	1.84	4.70
TNF- $\alpha$ / (pg/mL)	0.58 (0.30, 0.87)	0.20 (0.20, 0.60)	3.185	0.001	0.10	0.38
IL-17A/ (pg/mL)	0.90 (0.53, 1.10)	0.90 (0.30, 0.90)	1.111	0.267	-0.03	0.50

表 2 惊厥发作次数与肠道病毒、细胞因子的相关性分析

Table 2 Correlation analysis between the number of convulsions and enterovirus and cytokine

变 量	惊厥发作次数	
	r <sub>s</sub> 值	P 值
轮状病毒	0.159	0.147
诺如病毒	0.255	0.018
IL-2	0.087	0.428
IL-4	-0.026	0.812
IL-6	0.542	<0.001
IL-10	0.599	<0.001
TNF- $\alpha$	0.405	<0.001
IL-17A	0.055	0.619

### 2.4 多因素 Logistic 回归分析

以分组数据为因变量,将  $P < 0.05$  的指标(IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ 、诺如病毒)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示 IL-6、IL-10、诺如病毒是 BICE 反复发作的独立危险因素( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.5 列线图模型的构建

根据多因素 Logistic 回归分析结果,构建 BICE 反复发作的列线图模型。见图 1。

表3 BICE的多因素 Logistic 回归分析  
Table 3 Multivariate logistic regression analysis of BICE

变量	$\beta$ 值	$\beta$ 值标准误	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR 值	OR 值的 95%CI	
						下限	上限
IL-6	0.609	0.216	7.994	0.005	1.839	1.206	2.806
IL-10	0.235	0.098	5.735	0.017	1.264	1.044	1.532
诺如病毒阳性	1.734	0.665	6.797	0.009	5.662	1.538	20.849

注：赋值如下，分组数据（观察组赋值为 2，对照组赋值为 1），诺如病毒（阴性赋值为 0，阳性赋值为 1），IL-6（实际值），IL-10（实际值）。

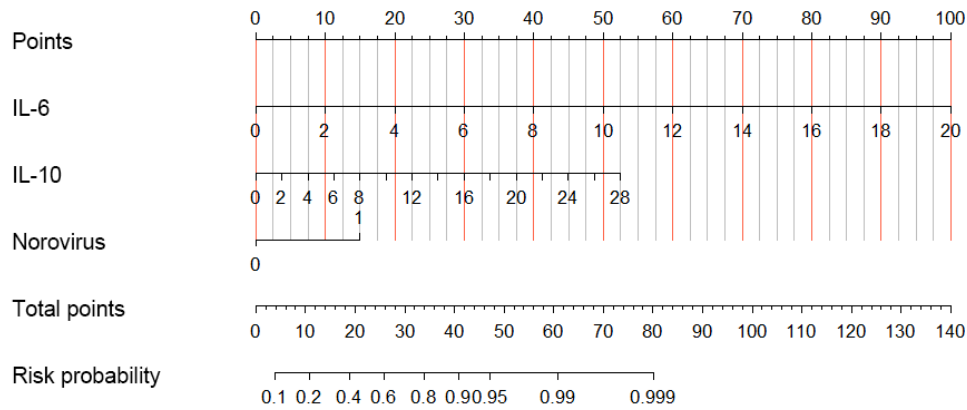


图1 预测 BICE 反复发作的列线图模型

Figure 1 Nomogram model for predicting recurrent episodes of BICE

## 2.6 ROC 曲线的构建

构建预测 BICE 反复发作列线图模型的 ROC 曲线，AUC 为 0.869，灵敏度为 75%，特异度为 84%，提示该预测模型区分度较好。见图 2。

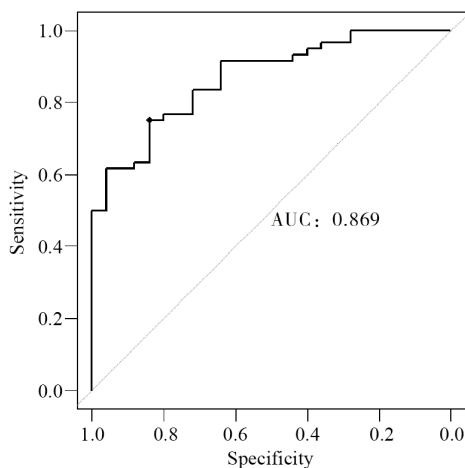


图2 BICE 反复发作列线图预测模型的 ROC 曲线  
Figure 2 ROC curve of the nomogram model for predicting recurrent episodes of BICE

## 2.7 校准曲线的构建

构建预测 BICE 反复发作的校准曲线，校准曲线接近理想对角线，提示该预测模型预测能力较好。见图 3。

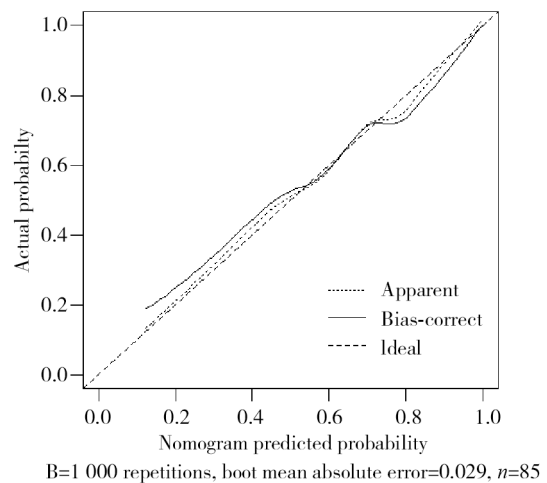


图3 预测 BICE 反复发作的校准曲线  
Figure 3 Calibration curve for predicting recurrent episodes of BICE

## 2.8 决策曲线的构建

构建预测 BICE 反复发作的决策曲线, 该曲线显示预测模型的净收益, 通过 1 000 次重复采样来评估和验证。见图 4。

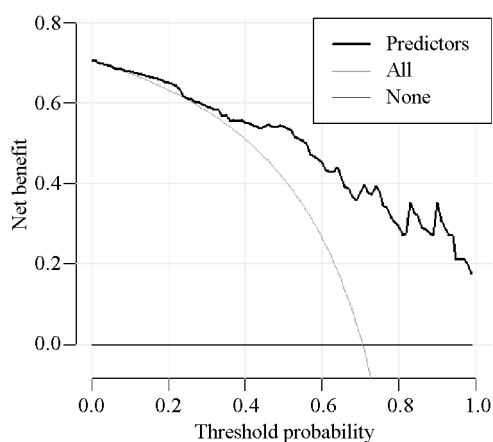


图 4 预测 BICE 反复发作的决策曲线

Figure 4 Decision curve for predicting recurrent episodes of BICE

## 3 讨论

BICE 患儿接近半数表现为反复发作, 及时地识别和干预对于减少治疗费用和减轻患儿家庭负担至关重要<sup>[16]</sup>。目前, 关于 BICE 反复发作的研究较少, 尤其在利用细胞因子预测其发作方面的研究有限。因此, 深入探索有效的预测因子, 构建预测模型, 对于提高治疗效果和患儿的生活质量具有极大的临床价值。

轮状病毒、诺如病毒都会引起婴幼儿腹泻, 它们主要感染小肠上皮细胞, 造成上皮细胞损伤而引起腹泻。近几年许多研究结果显示 BICE 患儿粪便轮状病毒或诺如病毒阳性, 推测这些病毒可能侵及大脑神经细胞, 直接或间接引起惊厥发作<sup>[3, 6, 10, 17]</sup>。本研究纳入的 85 例 BICE 患儿诺如病毒阳性率 57.6% 明显高于轮状病毒阳性率 22.4%, 进一步分析显示诺如病毒是 BICE 反复发作的独立危险因素之一。有研究显示 BICE 反复发作患儿的血液和脑脊液中诺如病毒阳性率显著高于阴性率, 提示诺如病毒可以穿透胃肠道黏膜进入血液和脑脊液从而导致惊厥的反复发作<sup>[10]</sup>。然而, 截至目前, 关于诺如病毒如何引起 BICE 反复发作的病理生理学研究仍显不足, 后续应对此进行更深入的探讨。

细胞因子在 BICE 的病理机制中扮演着关键角色, 其具体作用主要体现在免疫功能的异常以及 T 细胞激活的复杂变化上<sup>[18]</sup>。研究显示 BICE 患儿中存在一定程度的免疫功能紊乱, 特别是在 T 细胞亚群的激活以及多种细胞因子的表达水平上<sup>[19]</sup>。辅助性 T 细胞 (T helper cell, Th 细胞) 是免疫调控的关键细胞, 可分为 Th1 和 Th2 亚群, 遇抗原刺激后增殖分化并分泌细胞因子。正常生理状态时两者保持动态平衡, 感染等因素会打破平衡, 使 Th1 细胞多分泌 IL-2、TNF- $\alpha$  (与细胞免疫相关), Th2 细胞多分泌 IL-4、IL-6 和 IL-10 (与体液免疫和炎症抑制相关)。这种免疫平衡的破坏, 不仅影响了机体的免疫应答, 还是 BICE 患儿惊厥发作的潜在机制之一。因此, 深入探究细胞因子在 BICE 中的作用, 对于理解疾病的发生发展以及寻找新的治疗策略具有重要意义。

胃肠炎伴惊厥的患儿体内剧烈的免疫反应涉及细胞因子的变化, 这些变化的细胞因子通过血液循环影响中枢神经系统, 改变神经细胞的兴奋性, 从而导致惊厥的发生<sup>[20-21]</sup>。有文献报道, IL-6 是一种多效性细胞因子, 在免疫系统和神经系统中都发挥着重要作用<sup>[22]</sup>。另外, IL-6 的失调与慢性炎症和多因素自身免疫性疾病有关<sup>[23]</sup>。IL-10 具有双重作用, 一方面, 通过抑制炎症反应, 减轻神经元损伤, 保护神经细胞。另一方面, IL-10 也可能参与调节免疫反应, 促进免疫细胞的活化和增殖<sup>[24-25]</sup>。TNF- $\alpha$  是一种促炎细胞因子, 通过调节炎症反应、细胞凋亡和其他细胞因子的表达, 参与 BICE 的病理过程<sup>[26-27]</sup>。有研究表明 IL-6 联合 TNF- $\alpha$  可以促进 T 淋巴细胞的分化, 从而引发抽搐症状<sup>[27]</sup>。也有研究表明 BICE 患儿急性期外周血 IL-10 表达水平明显升高, 且 IL-10 表达水平与病程中的惊厥发作次数呈正相关。值得注意的是, 在恢复期, IL-10 的水平又逐渐降至正常范围, 推测 IL-10 表达水平的升高可能是机体对炎症反应的一种调节机制<sup>[28]</sup>。一些学者发现 BICE 患儿的 IL-6、IL-10 和 TNF- $\alpha$  水平高于单纯胃肠炎患儿, 这些细胞因子的变化不仅在一定程度上反映患儿脑损伤程度, 还可能成为评估疾病严重程度的重要指标<sup>[24]</sup>。此外, 也有研究显示中枢神经系统疾病患者的 TNF- $\alpha$  水平显著升高, 推测与核转录因子- $\kappa$ B 信号通路有关<sup>[29-30]</sup>。本研究中观察组患儿 IL-6、IL-10 和 TNF- $\alpha$  水平明显高于对照组, 与上述文献报道一致, 表明 BICE 反复发作患儿体内

免疫失衡更强烈，过度表达的细胞因子会兴奋中枢神经系统导致惊厥发生，推测这些细胞因子的表达水平与 BICE 的严重程度相关。本研究还发现 IL-6 和 IL-10 在列线图的单项分数较高，提示这两种细胞因子对惊厥反复发作的影响较大，临床工作中更需要留意它们，及时将其纠正至正常水平以避免惊厥再发。尽管近期研究显示 IL-17A 在惊厥发生中扮演着关键角色，但本项研究尚未观察到 IL-17A 与惊厥反复发作之间存在相关性，这一结果可能受到本研究样本量偏小的影响<sup>[31]</sup>。

本研究通过筛选肠道病毒和细胞因子对 BICE 反复发作风险的独立影响因素构建列线图，该模型经过 ROC 曲线、校准曲线和决策曲线分析评估，经验证具有较好的预测性与准确性，有助于在疾病早期识别出有多次惊厥发作风险的患儿。据此采取具有针对性的预防措施，可以有效预防惊厥的再发。本研究也存在不足之处：首先，样本量偏少，未来的工作将进行多中心、大样本的前瞻性研究以构建更准确的预测模型。其次，本研究仅考虑发病初期的细胞因子水平，未统计疾病进展过程中细胞因子的动态变化，未来的研究会纳入时间序列分析，以期更深入地理解细胞因子和惊厥反复发作的关系。另外，本研究未涉及基因对 BICE 反复发作风险的潜在影响，未来的研究将整合基因组学数据，以期为识别 BICE 反复发作的高风险患儿提供理论依据。

综上所述，本研究基于诺如病毒、IL-6 和 IL-10 构建的列线图模型能对 BICE 反复发作的风险进行评估，以便早期识别高风险患儿，从而采取更有针对性的预防和治疗措施。

**利益冲突声明：**本研究未受到企业、公司等第三方资助，不存在潜在利益冲突。

## 参 考 文 献

- [1] HAO X S, LIANG J M, WU X M, et al. Clinical characteristics, treatment, and long-term outcomes in children suffering from benign convulsions with mild gastroenteritis: a retrospective study [J]. BMC Pediatr, 2020, 20 (1): 516. DOI: 10.1186/s12887-020-02406-0.
- [2] FANG C, FAN W, ZHANG C, et al. Risk factors for benign convulsions with mild gastroenteritis [J]. Front Pediatr, 2022, 10: 925896. DOI: 10.3389/fped.2022.925896.
- [3] KIM D H, HA D J, LEE Y S, et al. Benign convulsions with mild rotavirus and norovirus gastroenteritis: nationwide data from the health insurance review and assessment service in south Korea [J]. Children, 2021, 8 (4): 263. DOI: 10.3390/children8040263.
- [4] OGAWA C, KIDOKORO H, ISHIHARA N, et al. Splenial lesions in benign convulsions with gastroenteritis associated with rotavirus infection [J]. Pediatr Neurol, 2020, 109: 79-84. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.05.002.
- [5] KIM D H, LEE Y S, HA D J, et al. Epidemiology of rotavirus gastroenteritis and rotavirus-associated benign convulsions with mild gastroenteritis after the introduction of rotavirus vaccines in south Korea: nationwide data from the health insurance review and assessment service [J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17 (22): 8374. DOI: 10.3390/ijerph17228374.
- [6] SHI K, JIANG D, YANG J, et al. Clinical characteristics and follow-up of children with norovirus-associated benign convulsions with mild gastroenteritis [J]. Epilepsia Open, 2023, 8 (3): 1049-1053. DOI: 10.1002/epi4.12782.
- [7] LEE Y Y, KIM Y O. Afebrile benign convulsions with or without a reversible splenial lesion in two pediatric patients with COVID-19 [J]. BMC Pediatr, 2023, 23 (1): 198. DOI: 10.1186/s12887-023-04025-x.
- [8] MA X, LUAN S, ZHAO Y, et al. Clinical characteristics and follow-up of benign convulsions with mild gastroenteritis among children [J]. Medicine, 2019, 98 (2): e14082. DOI: 10.1097/MD.00000000000014082.
- [9] CAPPELLARI A M, MARIANI S, BRUSCHI G. Febrile seizures and convulsions with mild gastroenteritis: age-dependent acute symptomatic seizures [J]. Front Pediatr, 2023, 11: 1151770. DOI: 10.3389/fped.2023.1151770.
- [10] LEE Y S, LEE G H, KWON Y S. Update on benign convulsions with mild gastroenteritis [J]. Clin Exp Pediatr, 2022, 65 (10): 469-475. DOI: 10.3345/cep.2021.00997.
- [11] LEE J Y, RYU J M, LEE J S, et al. Clinical implications of ketosis in children with benign convulsions with mild gastroenteritis [J]. J Clin Neurol, 2020, 16 (1): 96-101. DOI: 10.3988/jcn.2020.16.1.96.
- [12] GARCÍA-HOWARD M, HERRANZ-AGUIRRE M, MORENO-GALARRAGA L, et al. Case report: benign infantile seizures temporally associated with COVID-19 [J]. Front Pediatr, 2020, 8: 507. DOI: 10.3389/fped.2020.00507.
- [13] WANG D, JIANG Y, HONG S, et al. Prognostic factors for the recurrence of afebrile seizures after benign convulsions associated with mild gastroenteritis [J]. Epilepsia, 2021, 62 (12): 3068-3075. DOI: 10.1111/epi.17102.
- [14] HARTMANN H. Benign convulsions with mild gastroenteritis—an underestimated phenomenon [J]. Neuropediatrics, 2020, 51 (5): 313-314. DOI: 10.1055/s-0040-1715624.
- [15] YANG L, YOU C, QIU S, et al. Novel and de novo point and large microdeletion mutation in PRRT2-related epilepsy [J]. Brain Behav, 2020, 10 (5): e01597. DOI: 10.1002/brb3.1597.
- [16] CHEN H, CHEN Y, ZHONG J M. Detection and diagnostic value of serum NSE and S100B protein levels in patients with

- seizures associated with mild gastroenteritis: a retrospective observational study [J]. *Medicine*, 2020, 99 (48): e23439. DOI: 10.1097/MD.00000000000023439.
- [17] 张娜, 黄花荣. 轻度胃肠炎伴婴幼儿良性惊厥 56 例临床特点与随访分析 [J]. *新医学*, 2020, 51 (9): 706-709. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2020.09.013.
- ZHANG N, HUANG H R. Clinical characteristics and follow-up of 56 children with benign infantile convulsions with mild gastroenteritis [J]. *J New Med*, 2020, 51 (9): 706-709. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2020.09.013.
- [18] MIYAGI Y, SASANO T, KIN K. Laboratory findings of benign convulsions with mild gastroenteritis: a meta-analysis [J]. *Cureus*, 2023, 15 (3): e36784. DOI: 10.7759/cureus.36784.
- [19] YOU S J. Older patients may have more frequent seizures among children diagnosed as benign convulsions with mild gastroenteritis [J]. *Neuropediatrics*, 2020, 51 (5): 354-358. DOI: 10.1055/s-0040-1701442.
- [20] LEE K Y. Rotavirus infection-associated central nervous system complications: clinicoradiological features and potential mechanisms [J]. *Clin Exp Pediatr*, 2022, 65 (10): 483-493. DOI: 10.3345/cep.2021.01333.
- [21] LEE I C, YANG J J, LIOU Y M, et al. KCNQ2 selectivity filter mutations cause Kv7.2 M-current dysfunction and configuration changes manifesting as epileptic encephalopathies and autistic spectrum disorders [J]. *Cells*, 2022, 11 (5): 894. DOI: 10.3390/cells11050894.
- [22] GREBENCIUCOVA E, VANHAERENTS S. Interleukin 6 : at the interface of human health and disease [J]. *Front Immunol*, 2023, 14 : 1255533. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1255533.
- [23] CASTELLANOS L C S, GATTO R G, MALNATI G O M, et al. Redistribution of ASIC1a channels triggered by IL-6 : potential role of ASIC1a in neuroinflammation [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2024, 1870 (2): 166927. DOI: 10.1016/j.bbadis.2023.166927.
- [24] KALCHEV Y, ARGIROVA P, BOEV I, et al. Cytokine profile in patients with acute bacterial meningitis [J]. *Cytokine*, 2023, 170 : 156315. DOI: 10.1016/j.cyto.2023.156315.
- [25] BAI X, XIONG L L, FANG C L, et al. Interleukin 10 plays an important role in neonatal rats with hypoxic-ischemia associated with B-cell lymphoma 2 and endoplasmic reticulum protein 29 [J]. *Anal Cell Pathol*, 2021, 2021 : 6622713. DOI: 10.1155/2021/6622713.
- [26] KAWAHARA Y, MORIMOTO A, OH Y, et al. Serum and cerebrospinal fluid cytokines in children with acute encephalopathy [J]. *Brain Dev*, 2020, 42 (2): 185-191. DOI: 10.1016/j.braindev.2019.11.002.
- [27] GONZALEZ C N. Role of tumor necrosis factor-alpha in the central nervous system: a focus on autoimmune disorders [J]. *Front Immunol*, 2023, 14 : 1213448. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1213448.
- [28] ZENG X D, HU W G. Spontaneous remission of infantile spasms following rotavirus gastroenteritis [J]. *Neuro Sci*, 2021, 42 (1): 253-257. DOI: 10.1007/s10072-020-04564-6.
- [29] BALAHA M F, ALAMER A A, ABDEL-KADER M S, et al. Ameliorative potential of (-) pseudosemiglabrin in mice with pilocarpine-induced epilepsy: antioxidant, anti-inflammatory, anti-apoptotic, and neurotransmission modulation [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (13): 10773. DOI: 10.3390/ijms241310773.
- [30] YE W, YAN Y, TANG Y, et al. Orexin-a attenuates inflammatory responses in lipopolysaccharide-induced neural stem cells by regulating NF-KB and phosphorylation of MAPK/P38/erk pathways [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14 : 2007-2017. DOI: 10.2147/JIR.S308078.
- [31] LEVRAUT M, BOURG V, CAPET N, et al. Cerebrospinal fluid IL-17A could predict acute disease severity in non-NMDA-receptor autoimmune encephalitis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12 : 673021. DOI: 10.3389/fimmu.2021.673021.

(责任编辑: 江玉霞 洪悦民)