

· 论著 ·

病毒性脑炎患儿癫痫发作的风险预测列线图模型构建研究

左慧静* 栾晓飞 徐荣荣

河南省濮阳市人民医院儿三科 (河南 濮阳 457000)

【摘要】目的 构建病毒性脑炎患儿癫痫发作的风险预测列线图模型。方法 回顾性分析本院2018年4月~2022年3月收治的270例病毒性脑炎患儿的临床资料，分为建模集(n=180)与验证集(n=90)。依据是否有癫痫发作，分为发作组与未发作组。利用建模集数据分析癫痫发作的因素，并利用R软件建立风险预测列线图模型，利用验证集数据对构建的模型效能进行验证。结果 癫痫发作发生率为16.00%，建模集和验证集分别为16.11%、15.56%；发作组昏迷、脑膜刺激征、大脑皮质受累、颅内压升高、脑电图异常占比均高于未发作组(P<0.05)，且前者发热患儿的发热时程长于后者(P<0.05)，热峰高于后者(P<0.05)，且上述均为癫痫发作的危险因素(P<0.05)；基于昏迷、发热时程、热峰、脑膜刺激征、大脑皮质受累、颅内压升高、脑电图异常构建癫痫发作的风险预测列线图模型，且效能良好，校正与标准曲线拟合度良好；列线图模型预测癫痫发作的曲线下面积(AUC)为0.839，灵敏度为85.71%，特异度为88.16%。结论 昏迷、发热时程、热峰、脑膜刺激征、大脑皮质受累、颅内压升高、脑电图异常均是病毒性脑炎患儿癫痫发作的危险因素，基于此构建风险预测列线图模型的预测效能理想。

【关键词】病毒性脑炎；癫痫发作；危险因素；列线图模型

【中图分类号】R512.3

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.3.008

Study on the Construction of Nomogram Model for Risk Prediction of Epileptic Seizures in Children with Viral Encephalitis

ZUO Hui-jing*, LUAN Xiao-fei, XU Rong-rong.

Department of Pediatrics, Puyang People's Hospital of Henan Province, Puyang 457000, Henan Province, China

Abstract: *Objective* To contrast nomograph model for risk prediction of epileptic seizures in children with viral encephalitis. *Methods* The clinical data of 270 children with viral encephalitis admitted in our hospital from April 2018 to March 2022 were analyzed retrospectively, which were divided into modeling set (n=180) and verification set (n=90). According to whether there are seizures, they are divided into seizure group and non seizure group. The modeling set data was used to analyze the factors of epileptic seizure, and R software was used to establish the risk prediction nomograph model, and the validation set data was used to verify the effectiveness of the model. *Results* Epilepsy incidence was 16.00%, 16.11% in modeling set and 15.56% in verification set. The proportion of coma, meningeal stimulation sign, cerebral cortex involvement, intracranial pressure increase, and abnormal EEG in the seizure group were higher than those in the non seizure group (P<0.05), and the fever duration of children with fever in the former group was longer than that in the latter group (P<0.05), and the heat peak was higher than that in the latter group (P<0.05), and these were risk factors of epileptic seizure (P<0.05). Based on coma, fever duration, heat peak, meningeal stimulation sign, cerebral cortex involvement, intracranial pressure rise, and abnormal EEG, the risk prediction nomograph model of epileptic seizure was constructed, and its efficiency was good, and the fitting between the correction and the standard curve was good. The area under the curve (AUC) of the nomogram model for predicting epileptic seizures was 0.839, the sensitivity was 85.71%, and the specificity was 88.16%. *Conclusion* Coma, fever duration, heat peak, meningeal stimulation sign, cerebral cortex involvement, increased intracranial pressure, and abnormal EEG are all risk factors for epileptic seizures in children with viral encephalitis. The prediction efficacy of risk prediction nomograph model based on this is ideal.

Keywords: Viral Encephalitis; Epilepsy; Risk Factors; Nomogram Model

病毒性脑炎是指由病毒感染引起的颅内急性炎症性病变，可累及脑膜与脑实质、侵犯中枢神经系统。我国每年约有8万~10万人发生病毒性脑炎，高于世界水平^[1]。据报道^[2]，我国儿童病毒性脑炎的发病率为2%~10%，在散发性脑炎中该病居于首位。病毒性脑炎一般病情重、病死率高，部分病患治疗后病情虽可得到一定控制，但仍有较多的后遗症。有资料显示^[3]，病毒性脑炎是继发性癫痫的重要病因，其中约有10%~35%的病患患有癫痫发作表现。另有报道表明^[4]，病毒性脑炎患儿急性期和恢复期均有癫痫发作风险，且在可追溯到难治性癫痫的病因中病毒性脑炎占相当一部分比例。由此可知，病毒性脑炎患儿癫痫发作的风险高。目前关于此类患儿癫痫发作的危险因素报道较多^[5-7]，包括昏迷、脑膜刺激征、大脑皮质受累等，但是如何利用危险因素对患儿癫痫发作的风险进行定量预测尚需要进一步研究。基于此，本研究回顾性分析270例病毒性脑炎患儿的临床资料，构建风险预测列线图模型，以指导临床医师准确评估癫痫发作的风险。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准：确诊为病毒性脑炎^[8]；年龄<14岁；接受至少6个月的随访。排除标准：病毒性脑炎发病前即有癫痫发作病史者；有先天性发育畸形或功能障碍者；有脑外伤病史或脑部手术史者；颅内细菌、真菌感染或寄生虫感染者；有其它类型神经系统疾病者，如颅内肿瘤等；失访，临床或随访资料不完整者。

回顾性分析本院2018年4月~2022年3月收治的270例病毒性脑炎患儿的临床资料，分为建模集(n=180)与验证集(n=90)。270例患儿中男141例、女129例；年龄6个月~13岁，平均(2.71±0.52)d；病程2~11d，平均(5.18±0.74)d；临床症状：发热207例、呕吐78例、嗜睡188例、头痛200例、昏迷24例、智力下降21例；发热时程10~72h，平均(36.20±6.42)h；热峰37.8~41.6℃，平均(38.38±1.04)h；精神症状20例；神经损害86例；脑膜刺激征30例；大脑皮质受累56例；颅内压升高99例；脑电图异常27例；脑脊液中白细胞计数10.2~36.5×10⁶/L，平均(24.01±4.68)×10⁶/L；脑脊液中蛋白质含量0.08~0.76g/L，平均(0.52±0.07)g/L。

1.2 方法 资料收集方法：设计资料调查表，收集患儿的一般资料，包括性别、年龄、病程、临床症状(发热、呕吐、嗜睡、头

【第一作者】左慧静，女，主治医师，主要研究方向：小儿神经。E-mail: zuohuijing86@163.com

【通讯作者】左慧静

痛、昏迷、智力下降)、发热时程、热峰、精神症状、神经损害、脑膜刺激征、大脑皮质受累、颅内压升高、脑电图异常、脑脊液中白细胞计数、脑脊液中蛋白质含量、癫痫发作情况。

癫痫发作判断标准：参照《实用临床神经病学》^[9]，具体：
①有典型临床表现，包括肢体抽搐、口吐白沫、失神、双眼上翻或凝视、意识不清、单纯性运动或感觉异常等；②经脑电图检查发现神经元异常放电。根据癫痫发作的表现，可分为局灶性发作、全面性发作和不能分类的癫痫发作。根据癫痫发作情况，将建模组的病例分为发作组与未发作组。

1.3 观察指标 (1)统计癫痫发作情况；(2)分析癫痫发作的危险因素；(3)构建癫痫发作的风险预测列线图模型；(4)分析构建模型的效能。

1.4 统计学方法 采用SPSS 25.0软件。计量资料检验符合正态分布，采用“Mean±SD”描述，以独立样本t检验；计数资料采用“率/%”描述，以检验。采用Logistic回归分析癫痫发作的危险因素；受试者工作特征(ROC)曲线分析预测模型对癫痫发作的预测效能。采用R软件包的rms程序包绘制风险预测列线图模型，用Bootstrap法验证该模型的效能。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 癫痫发作情况统计 有43例癫痫发作，发生率为16.00%(43/270)，建模集和验证集分别为16.11%(29/180)、15.56%(14/90)。43例癫痫发作患儿中，局灶性发作12例、全面性发作24例、不能分类的癫痫发作7例，占比分别为27.91%、55.81%、16.28%。

2.2 癫痫发作的危险因素分析 建模集发作组与未发作组性别、年龄、病程、发热、呕吐、嗜睡、头痛、智力下降症状、精神症状、神经损害、脑电图异常、脑脊液中白细胞计数、脑脊液中蛋白质含量比较差异均无统计学意义(P>0.05)，发作组昏迷、脑膜刺激征、大脑皮质受累、颅内压升高、脑电图异常占比均高于未发作组(P<0.05)，且前者发热患儿的发热时程长于后者(P<0.05)，热峰高于后者(P<0.05)，见表1。

单因素分析结果中P<0.05的指标设为自变量，癫痫发作是否

发生设为因变量，对变量赋值见表2。利用逐步向前条件筛选，昏迷、发热时程、热峰、脑膜刺激征、大脑皮质受累、颅内压升高、脑电图异常均是影响癫痫发作的危险因素(P<0.05)，见表3。

2.3 癫痫发作的风险预测列线图模型 构建癫痫发作的风险预测列线图模型，见图1。

2.4 癫痫发作的风险预测列线图验证 利用Bootstrap法、对验证集患者验证列线图模型，C-index=0.874，且校正曲线与标准曲线拟合度良好，见图2。ROC曲线分析结果显示：列线图模型预测癫痫发作的AUC为0.839(95%CI: 0.747~0.908)(Z=7.132，P<0.001)，灵敏度为85.71%，特异度为88.16%，见图3。

表1 癫痫发作组与未发作组一般资料比较

一般资料	发作组(n=29)	未发作组(n=151)	χ^2/t 值	P值
性别 男	16(55.17)	78(51.66)	0.121	0.728
女	13(44.83)	73(48.34)		
年龄(岁)	2.63±0.51	2.72±0.55	0.713	0.478
病程(d)	5.28±0.75	5.04±0.70	1.376	0.173
临床症状 发热	24(82.76)	114(75.50)	0.717	0.397
呕吐	10(34.48)	42(27.81)	0.527	0.468
嗜睡	21(72.41)	104(68.87)	0.144	0.705
头痛	24(82.76)	109(72.19)	1.410	0.235
昏迷	6(20.69)	10(6.62)	5.944	0.015
智力下降	3(10.34)	11(7.28)	0.318	0.573
发热时程(h)	54.50±14.16	32.68±6.25	13.405	<0.001
热峰(°C)	39.75±1.05	38.12±1.03	7.782	<0.001
精神症状	4(13.79)	10(6.62)	1.744	0.187
神经损害	11(37.93)	46(30.46)	0.627	0.428
脑膜刺激征	8(27.59)	12(7.95)	9.500	0.002
大脑皮质受累	11(37.93)	26(17.22)	6.391	0.011
颅内压升高	18(62.07)	48(31.79)	9.606	0.002
脑电图异常	11(37.93)	7(4.64)	29.966	<0.001
脑脊液中白细胞计数(×106/L)	24.15±4.63	23.98±4.73	0.178	0.859
脑脊液中蛋白质含量(g/L)	0.54±0.08	0.52±0.07	1.376	0.170

表2 变量赋值

变量	赋值	变量	赋值
昏迷	否=0，是=1	大脑皮质受累	否=0，是=1
发热时程	实测值	颅内压升高	否=0，是=1
热峰	实测值	脑电图异常	否=0，是=1
脑膜刺激征	否=0，是=1	癫痫发作	否=0，是=1

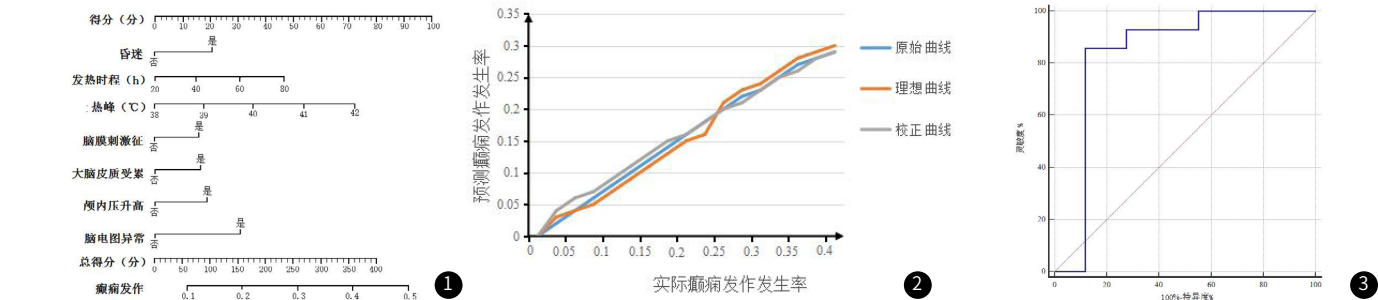


图1 癫痫发作的风险预测列线图模型。图2 列线图模型对癫痫发作的预测效能验证。图3 列线图模型预测癫痫发作的ROC曲线。

表3 癫痫发作的危险因素Logistic回归分析

影响因素	β值	SE值	Wals值	P值	OR值	95%CI
昏迷	1.795	0.741	5.868	0.002	6.049	4.567~7.472
发热时程	1.653	0.712	5.390	0.008	5.223	3.827~6.618
热峰	1.815	0.816	4.947	0.013	6.141	4.542~7.740
脑膜刺激征	1.889	0.778	5.895	0.002	6.613	5.088~8.138
大脑皮质受累	1.735	0.802	4.680	0.015	5.669	4.097~7.241
颅内压升高	1.521	0.741	4.213	0.018	4.577	3.124~6.029
脑电图异常	1.553	0.783	3.934	0.022	4.726	3.191~6.260

3 讨论

病毒性脑炎主要是由于单纯疱疹病毒感染引起脑膜与脑实质损伤,从而引起颅内急性炎症反应,侵犯中枢神经系统^[10-11]。有研究指出^[12-13],病毒性脑炎易引起脑神经元异常放电,无论是在急性期、恢复期,还是后遗症期,患儿均有癫痫发作的风险。本研究结果中癫痫发作发生率为16.00%,建模集和验证集分别为16.11%、15.56%,提示病毒性脑炎患儿存在癫痫发作的发生风险。既往管刘娟等^[14]报道显示,儿童病毒性脑炎急性期病性发作转变为脑炎后癫痫的发生率为46.97%,本研究低于该报道,可能与患儿的依从性、随访时间等差异有关。国外有报道^[15]提示病毒性脑炎患儿癫痫发作的发生率为16.40%,本研究与该报道结果一致。这也说明病毒性脑炎患儿癫痫发作的风险高,但是目前仍缺乏定量预测方案,因此构建癫痫发作的风险预测列线图模型十分必要。

本研究结果显示,昏迷、发热时程、热峰、脑膜刺激征、大脑皮质受累、颅内压升高、脑电图异常均是病毒性脑炎并癫痫发作的危险因素。有研究显示^[16],昏迷、脑膜刺激征、大脑皮质受累、颅内压升高均可增加病毒性脑炎患儿癫痫发作的风险,本研究与该报道结果相符。另有研究指出^[17],脑电图异常是判断癫痫发作风险的重要依据,本研究与该研究结果也一致。但是既往尚未见发热时程、热峰对病毒性脑炎并癫痫发作风险影响的相关报道,本研究结果具有创新性。分析上述因素增加病毒性脑炎并癫痫发作风险的原因:昏迷意味着患儿病情严重,对神经元造成的损伤也加重,神经元异常放电引起癫痫发作的风险也增高;发热时程越长,热峰越高,对病毒性脑炎患儿中枢神经系统的损伤越严重,因为中枢神经系统是体温升高的主要损伤器官,故而神经元异常放电引起癫痫发作的几率也升高;脑膜刺激征、大脑皮质受累、颅内压升高均可对神经元造成损伤,引发癫痫发作;脑电图异常意味着脑电生理异常改变,是癫痫发作风险增加最直接的反映,因此上述均可增加病毒性脑炎并癫痫发作的发生几率。本研究结果也提示临床医师在针对有上述高危因素的患儿应当积极控制危险因素,保护中枢神经系统,减轻神经元损伤,从而降低癫痫发作的发生风险。

本研究基于昏迷、发热时程、热峰、脑膜刺激征、大脑皮质受累、颅内压升高、脑电图异常构建癫痫发作的风险预测列线图模型,且效能良好,校正与标准曲线拟合度良好,提示该风险预测列线图模型可靠性强;本研究还发现列线图模型预测癫痫发作的AUC为0.839,灵敏度为85.71%,特异度为88.16%,说明该风险预测列线图模型价值高。本研究首先采用Logistic回归分析探讨病毒性脑炎患儿癫痫发作的危险因素,然后根据危险因素分析结果利用R软件建立列线图模型,能够针对不同的病毒性脑炎患儿的危险因素存在情况定量评价癫痫发作的风险,从而有助于对患儿实施个体化的临床干预,最终可达到降低癫痫发作风险的目的。

综上所述,昏迷、发热时程、热峰、脑膜刺激征、大脑皮质受累、颅内压升高、脑电图异常均可以增加病毒性脑炎患儿癫痫

发作的风险,基于此构建风险预测列线图模型的预测效能理想,建议将该列线图在临床实践中推广使用。但是本研究仍存在不足:即如何利用列线图评估结果对病毒性脑炎患儿实施个体化的、针对性强的干预以降低癫痫发作的风险尚不明确,后续仍需进一步试验探讨,应作为后期研究的重点方向。

参考文献

- [1]郭建花,张世勇,张健,等.石家庄市2015年Echo18脑炎脑膜炎疫情的流行病学调查[J].医学动物防制,2020,36(3):212-215,219.
- [2]魏亚梅,蔡亚男,刘世友,等.2018—2019年河北省病毒性脑炎流行特征分析[J].国际病毒学杂志,2020,27(5):390-393.
- [3]李梦岚,冯灵,曾敏,等.影响成人病毒性脑炎治疗效果及预后转归的相关因素分析[J].解放军预防医学杂志,2020,38(10):159-160,164.
- [4]Dittrich T,Marsch S,Egli A,et al.Predictors of infectious meningitis or encephalitis:the yield of cerebrospinal fluid in a cross-sectional study[J].BMC Infect Dis,2020,20(1):304.
- [5]刘晓娟,张仙俊,韩雁冰.脑炎急性期癫痫发作进展为脑炎后癫痫的影响因素分析[J].中风与神经疾病杂志,2021,38(7):623-628.
- [6]Hu S,Lan T,Bai R,et al.HSV encephalitis triggered anti-NMDAR encephalitis: a case report[J].Neurol Sci,2021,42(3):857-861.
- [7]杜开先,刘梦颖,胡会会,等.小儿病毒性脑炎继发电惊厥的EEG影像学及临床分析[J].中国实用神经疾病杂志,2020,23(3):241-245.
- [8]吕传真.神经病学.第3版[M].上海:上海科学技术出版社,2015:145-147.
- [9]周继如.实用临床神经病学[M].北京:科学技术文献出版社,2015:169-170.
- [10]Pitsch J,van Loo KMJ,Gallus M,et al.CD8+ T-Lymphocyte-Driven Limbic Encephalitis Results in Temporal Lobe Epilepsy[J].Ann Neurol,2021,89(4):666-685.
- [11]Wagner JN,Leibetseder A,Troescher A,et al.Efficacy and safety of intravenous immunoglobulins for the treatment of viral encephalitis: a systematic literature review[J].J Neurol,2022,269(2):712-724.
- [12]Wu Q,Dai S,Zhu L,et al.Acute cerebral atrophy in autoimmune encephalitis complicated by haemophagocytic lymphohistiocytosis[J].BMJ Case Rep,2021,14(3):e240659.
- [13]Wang ZY,Zhen ZD,Fan DY,et al.Axl Alleviates Neuroinflammation and Delays Japanese Encephalitis Progression in Mice[J].Virol Sin,2021,36(4):667-677.
- [14]管刘娟,刘鹏,李海英,等.儿童病毒性脑炎急性期病性发作转变为脑炎后癫痫的影响因素[J].中华实用儿科临床杂志,2020,35(6):454-457.
- [15]Manzano GS,Danish HH,Chu CJ,et al.Child Neurology: Intractable Epilepsy and Transient Deficits in a Patient With a History of Herpes Simplex Virus Encephalitis[J].Neurology,2021,96(14):679-681.
- [16]Tröschner AR,Sakaraki E,Mair KM,et al.T cell numbers correlate with neuronal loss rather than with seizure activity in medial temporal lobe epilepsy[J].Epilepsia,2021,62(6):1343-1353.
- [17]Omland LH,Vestergaard HT,Dessau RB,et al.Characteristics and Long-term Prognosis of Danish Patients With Varicella Zoster Virus Detected in Cerebrospinal Fluid Compared With the Background Population[J].J Infect Dis,2021,224(5):850-859.

(收稿日期:2023-01-25)
(校对编辑:姚丽娜)