

·特约综述·

儿童和青少年疫苗接种与癫痫发作的研究进展

周 托, 胡丹丹

(广州医科大学附属广州市妇女儿童医疗中心, 广东 广州 510623)



作者简介:胡丹丹, 医学博士, 主任医师, 教授, 硕士生导师。现任广州市妇女儿童医疗中心儿童保健科主任、广东省特需人群接种门诊主任。中华医学会儿科学分会神经学组青年委员, 广东省预防医学会儿童保健专业委员会主任委员, 广东省精准医学应用学会精准疫苗免疫分会副主任委员等。担任多家杂志编辑委员会委员及审稿专家。国家自然科学基金评审专家, 广东省自然科学基金评审专家。已主持和完成国家及省市级科研课题 14 项, 发表多篇 SCI 收录论文, 国家发明专利 2 项, 主编《实用临床儿科学》1 部, 《特需人群免疫接种诊疗规范》1 部。E-mail: guohdd@126.com。

摘 要:儿童和青少年疫苗接种是预防和控制传染性疾病的有效策略。然而, 临床报告显示, 该年龄阶段疫苗接种可能与癫痫或癫痫发作有关, 因而可能会增加公众对疫苗接种的忧虑意识, 引起“疫苗犹豫”, 降低疫苗接种的覆盖率。目前, 尚没有研究证据表明疫苗接种影响儿童和青少年神经发育及诱发癫痫或癫痫发作。在本综述中, 我们探讨了儿童和青少年常见疫苗如百日咳疫苗、麻疹-腮腺炎-风疹疫苗、新型冠状病毒疫苗、乙型肝炎疫苗、轮状病毒疫苗等多种疫苗与癫痫或癫痫发作的相关性分析, 综合归纳分析结果, 为正确认识疫苗接种的安全性, 提高我国疫苗覆盖率提供科学依据。

关键词:疫苗接种; 癫痫; 癫痫发作; 儿童; 青少年

中图分类号: R742.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2023)04-0570-06

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).20230407.001

Research Advances on Childhood and Adolescent Vaccinations and Seizures

ZHOU Tuo, HU Dan-dan

(Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510623, China)

Correspondence to: HU Dan-dan; E-mail: guohdd@126.com

Abstract: Vaccination for children and adolescents is an effective strategy for preventing and controlling infectious diseases. However, clinical reports showed that vaccination may be associated with epilepsy or seizures, potentially increasing public hesitancy about vaccination, and affecting vaccination coverage. At present, no evidence showed that vaccination could damage the nervous system and cause epilepsy or seizures. In this review, we explore the association of multiple vaccinations in children and adolescents with epilepsy or seizures, and further understand the safety of vaccination, thereby improving vaccine coverage in China.

Key words: vaccination; epilepsy; seizures; newborns; adolescent

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2023, 44(4): 570-575]

收稿日期: 2023-01-07

基金项目: 广州市科技计划项目(202201020648); 广州市市校院联合基金项目(202201020620); 广州市重点研发计划项目(202206010060)

疫苗接种对公共卫生产生了重大影响,降低了传染病的发病率和死亡率^[1]以及其产生的长期后遗症^[2]。然而随着疫苗的广泛应用,疫苗接种相关的不良事件引起了公众的关注。多数常见的疫苗反应对机体只有一过性的生理性反应,主要包括局部疼痛、红肿、发热、腹泻、过敏等,而严重的不良反应包括惊厥、癫痫、脑病、过敏性紫癜等^[3],尤其是癫痫或癫痫发作的风险一直令人担忧。长期以来,疫苗接种与癫痫发病的关系一直存在争议。众多研究表明接种疫苗和永久性神经损伤之间不存在因果关系^[4-5]。本文综述了几种常见疫苗如百日咳疫苗、麻疹-腮腺炎-风疹疫苗、新型冠状病毒疫苗、乙型肝炎疫苗、轮状病毒疫苗等疫苗接种与儿童或青少年癫痫发作之间的关系,并回答二者是否存在因果或相关关系。

1 疫苗接种相关的不良神经系统事件——癫痫或癫痫发作

1983年Hirtz等^[6]的一项大型纵向研究结果显示,在2766名接种疫苗的儿童中有39名儿童(1.4%)在七岁内出现过1次或多次癫痫发作,常见于免疫接种的两周内。这39名儿童出现过40次与免疫接种相关的癫痫发作(由于1名儿童在接种疫苗后有两次癫痫发作,一次是在麻疹后,另一次是在接种天花疫苗后),其中接种白喉-破伤风-全细胞百日咳(diphtheria-tetanus-pertussis, DTP)疫苗后有10次癫痫发作,接种麻疹疫苗后有10次癫痫发作。1988年Miller等^[7]的研究发现,接种DTP疫苗与癫痫发作、脑病风险升高相关。Sun等^[8]对2003年1月至2008年12月期间在丹麦出生并随访至2009年12月的378834名儿童进行的基于人群的队列研究中报道了,7811人(2.1%)在接种白喉-破伤风-无细胞百日咳-B型嗜血流感杆菌-脊髓灰质炎五联疫苗后的18个月内被诊断出热性惊厥(febrile seizure, FS),其中在0至7天内首次发生FS的250名儿童中,有80名(32.0%)反复发生FS,8名(3.2%)在后期发展为癫痫;在0至7天内未发生首次FS的7561名儿童中,有2207名(29.2%)反复发生FS,208名(2.8%)在后期发展为癫痫。随访7年,确诊为癫痫的儿童有2248名,其中未接种疫苗的儿童有131名,接种疫苗的儿童有2117名。

这些与疫苗接种相关的不良神经系统事件的报道增加了公众对疫苗接种的犹豫,可能影响疫苗接种的覆盖率,例如,在法国于2005年~2008年期间出生的儿童中第一剂麻疹-腮腺炎-风疹疫苗(measles-mumps-rubella, MMR)的接种率从未超过89%~90%,远低于国家目标95%,此外,法国南部地区的MMR接种覆盖率甚至低于85%,因此可能是儿童的疫苗接种覆盖率不高导致2008年~2011年法国的麻疹疫情暴发^[9]。

2 疫苗接种与癫痫或癫痫发作的关系

越来越多的报道表明,上文举例的疫苗接种后癫痫或癫痫发作与接种疫苗没有直接关系,这可能只是一个巧合。以下将综述几种常见的疫苗接种与儿童或青少年癫痫发作之间的关系,探讨其是否存在相关性(表1)。

2.1 百日咳疫苗与癫痫或癫痫发作的关系

百日咳是由百日咳杆菌引起的一种急性传染病,在实行百日咳疫苗接种之前,是婴幼儿发病和死亡的主要原因^[10]。自使用百白破疫苗(DTP)以来,百日咳的发病率下降了80%以上^[11]。

有文献报道百日咳疫苗可能引起癫痫性脑病,对于疫苗接种与癫痫性脑病是否存在因果关系一直存在争论。Berkovic等^[12]对14名于1岁前接种百日咳疫苗后引起的癫痫性脑病的儿童进行回顾性研究,发现11名儿童是细胞膜电压依赖性钠离子通道 $\alpha 1$ 亚单位(SCN1A)基因突变导致的Dravet综合征(以前称为婴儿严重肌阵挛性癫痫SEMI)。Dravet综合征是一种罕见的癫痫综合征,常在出生后的第一年发病,通常由发热、传染病或既往健康的儿童接种疫苗后引发。在第二年,发展为多种发作类型的难治性癫痫,伴有神经发育迟缓^[13]。Reyes等^[14]再次验证了Berkovic的发现,报告了5名在婴儿期接种白喉-破伤风-无细胞百日咳(DTaP)疫苗后被认定为疫苗性脑病的患者,具有与Dravet综合征一致的临床表现,通过SCN1A基因突变检测被证实为Dravet综合征。基因检测结果解释了疫苗性癫痫或癫痫性脑病似乎不是疫苗接种直接所致,可能是儿童基因缺陷导致的癫痫或癫痫发作。在这些具有癫痫发作遗传易感性的患者中,疫苗接种在一定程度上可能增加Dravet综合征患者的癫痫发作的风险,但并不会影响其预后^[15]。

2.2 麻疹-腮腺炎-风疹疫苗与癫痫或癫痫发作的关系

麻疹、腮腺炎和风疹是常见的先天性病毒感染性疾病,可导致严重的并发症、残疾和死亡^[16]。接种MMR能够有效预防麻疹、腮腺炎和风疹,避免或减少其并发症的发生^[17]。

Barlow等^[5]在7岁以下儿童接种MMR137 457剂次的大型队列研究中发现,接种MMR会增加FS的风险,尤其是在MMR接种后第8~14天最常见,估计发生率为25/10万~34/10万,这些风险只是暂时性增加,并不会增加MMR相关的FS儿童的癫痫发作或长期神经发育问题的风险。另外最近的一项研究表明,对患有严重神经系统疾病且未接种疫苗的儿童接种含麻疹成分的疫苗,在12个月的随访中未发现癫痫的加重或脑病的恶化^[18]。

2.3 新型冠状病毒疫苗与癫痫或癫痫发作的关系

新型冠状病毒具有极高的传染性和快速的人群间传播力,迄今仍在全球范围内流行,给人类的生命健康造成了巨大影响。目前,尚缺乏新型冠状病毒感染的特效药物,因此接种各类新型冠状病毒疫苗是预防新型冠状病毒感染的有效措施^[19]。

儿童感染新型冠状病毒通常症状轻微,因为他们具有强烈的初始“先天”免疫反应,其体内有更多的自然T细胞,可以迅速战胜病毒^[20]。Kurd等^[21]在对175名感染新型冠状病毒的以色列儿童的研究中,发现有11人出现癫痫发作,结果表明癫痫发作可能是儿童(特别是存在神经系统基础疾病的儿童)新型冠状病毒感染的早期主要表现。最近一项研究发现,在2 293名首次因新型冠状病毒肺炎入院的儿童中发现,存在神经系统基础性疾病(包括癫痫在内)的儿童患重症新型冠状病毒肺炎的风险会增高,而新型冠状病毒疫苗接种可能对这些存在高风险因素的儿童有益^[22]。另外,Han等^[23]的一项临床实验研究发现,灭活新型冠状病毒疫苗在对3~17岁的儿童和青少年中具有较好的耐受性和安全性。权衡新型冠状病毒对儿童产生的不良后果及疫苗接种带来的好处,有必要给予儿童接种新型冠状病毒疫苗,提高人群的疫苗覆盖率。

2.4 乙肝疫苗与癫痫或癫痫发作的关系

乙型病毒性肝炎是由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)引起的,HBV感染肝脏可能导致慢性肝病,包括肝硬化和肝细胞癌。接种乙型肝炎疫苗(hepatitis B vaccine, HepB)是预防乙型病毒性肝炎

的最佳途径。2019年,全球3剂HepB的覆盖率达85%,较2000年疫苗覆盖率增加了2倍。HepB接种计划的有效实施使HBV携带者率和乙型病毒性肝炎相关发病率和死亡率大幅度下降^[24]。

令人欣慰的是,现有的文献尚未提供可靠的依据来证明接种HepB与癫痫、多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)等神经系统疾病之间存在因果关系^[25]。但是,有报道发现新生儿期接种HepB可一过性下调海马神经发生、学习记忆障碍及焦虑样行为^[26]。然而,丰富的环境刺激可诱导脉络丛中 γ 干扰素的水平上调,可能通过 γ 干扰素-精氨酸酶1-补体途径信号修复HepB接种所致的神经元突触功能损害^[27]。

2.5 轮状病毒疫苗与癫痫或癫痫发作的关系

轮状病毒是导致儿童严重腹泻的主要病原体,也是5岁以下儿童死亡的主要原因之一。目前轮状病毒疫苗(rotavirus vaccine, Rota)已在全球100多个国家中使用,大大减少了儿童因腹泻住院和死亡的人数^[28]。

值得注意的是,Rota接种可减少癫痫发作的风险。在一项基于250 601名婴儿的疫苗安全数据链(vaccine safety datalink, VSD)的研究中,186 502名儿童(74.4%)全程接种了Rota,64 099名儿童(25.6%)未接种Rota,与未接种Rota的儿童相比,全程接种Rota的儿童在接种后一年内需要住院或急诊科治疗的癫痫发作风险降低了18%~21%^[29]。因此,类似研究认为,接种Rota可显著降低儿童癫痫发作的住院率^[30]。

3 免疫性因素在疫苗接种与癫痫发生发展中的可能作用

随着免疫性因素在癫痫病因中的确立,癫痫与免疫的关系日益成为研究的热点^[31]。最近的研究支持自身免疫因素和癫痫发作之间的联系,Ong等^[32]对2 518 034人进行了一项回顾性队列研究发现,在患有自身免疫性疾病的患者中,癫痫的风险显著增加了4倍,尤其是儿童,癫痫的风险增加了5倍。

据报道,抗N-甲基-D-天冬氨酸(抗NMDA)受体脑炎是一种急性自身免疫性神经系统疾病,约75%的患者会出现癫痫发作,这通常是儿童和年轻

表1 几种常见疫苗接种与儿童癫痫发作的关系
Table 1 Association of several vaccines with epileptic seizures

Type of vaccine	Relationship	References
Pertussis vaccine	Cases of alleged vaccine encephalopathy could in fact be a genetically determined epileptic encephalopathy that arose de novo.	Lancet Neurol, 2006, 5(6):488-492. Pediatrics (Evanston), 2011, 128(3):e699.
MMR	MMR vaccination temporarily increases the risk of febrile seizures (FS) and does not appear to increase the risk of seizures in children with MMR-related FS.	N Engl J Med, 2001, 345(9):656-661.
COVID-19 vaccine	Seizures may be an early and major manifestation of pediatric COVID-19 patients, and receiving the COVID-19 vaccine is beneficial to protect children's health.	Seizure, 2021, 92:89-93. Pediatr Infect Dis J, 2021, 40(4):e137-e145. Lancet Infect Dis, 2021, 21(12):1645-1653.
HepB	There was no evidence for a causal relationship between HBV vaccination and epileptic seizures.	Lancet Infect Dis, 2020, 20(5):e80-e89.
Rota	Rotavirus vaccination may reduce the risk of seizures.	Clin Infect Dis, 2014, 58(2):173-177. Vaccine, 2019, 37(25):3362-3368.

Measles-mumps-rubella vaccine: MMR; Hepatitis B vaccine: HepB; Rotavirus vaccine: Rota.

男性的首发症状^[33]。疫苗接种可能是抗NMDA受体脑炎的触发因素。Hofmann等^[34]描述了一位15岁的女孩在接种破伤风、白喉、百日咳和脊髓灰质炎疫苗后患上了抗NMDA受体脑炎。Wang^[35]报告了一名2岁女童,在接受第二剂乙脑疫苗接种后发生抗NMDA受体脑炎。进一步分析发现乙脑病毒相关微小核糖核酸(microRNAs, miRNAs)与抗NMDA受体脑炎发生有关^[36],但这仅仅是一个单一病例报道,其确切发病机制仍需要进一步探索。

研究发现,癫痫发作可激活多种细胞(星型胶质细胞、小胶质细胞)产生促炎细胞因子,这些促炎细胞因子如白介素- β (IL- β)可以通过促使NMDA受体的亚基磷酸化,导致NMDA介导的Ca²⁺内流入神经元,增强兴奋性突触后电位,影响神经元兴奋性传递,同时减少胶质细胞对神经递质谷氨酸的摄取,从而增加神经元的兴奋性,降低癫痫发作的阈值,导致或促进癫痫的发作^[37]。疫苗能够诱导局部及全身炎症反应,接种铝佐剂联合疫苗(百日咳-白喉-破伤风-脊髓灰质炎-流感嗜血杆菌-乙型肝炎疫苗)可促进单核巨噬细胞向M1促炎表型转变。M1型单核巨噬细胞作为炎症细胞,能够产生高水平IL-1 β 、IL-6和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎性

细胞因子^[38]。据报道先天免疫系统受体Toll样受体4(TLR4)及其内源性配体也可通过调节神经元兴奋性促进癫痫发生^[39]。正是由于炎性细胞因子的过度产生,引起血脑屏障的破坏以及离子转运和神经递质的失调从而导致癫痫发生。因此,免疫炎症过程既是癫痫发作的原因,也是癫痫发作的结果^[31]。

4 小结

综上所述,目前尚没有研究证据表明上述几种常见疫苗接种与儿童和青少年癫痫或癫痫发作存在直接的因果关系。大多数疫苗性癫痫可能是由于遗传或结构性原因引起的^[40],此外,自身免疫性因素也不可忽视。目前的证据表明癫痫患者接种疫苗没有绝对禁忌症,患有癫痫的儿童可以与其他儿童同时接受免疫接种计划。该适应症也适用于不宜避免接种疫苗或选择性免疫的Dravet综合征患者^[41]。公众(包括医务工作者)应该进一步深入地正确认识疫苗接种的安全性,让更多的儿童获得常规疫苗接种的权益。

参考文献

- [1] Andre FE, Booy R, Bock HL, et al. Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide [J]. *Bull World Health Organ*, 2008, 86(2): 140-146.
- [2] Deng L, Gidding H, Macartney K, et al. Postvaccination febrile seizure severity and outcome [J]. *Pediatrics*, 2019, 143(5): e20182120.
- [3] 王娅宁,张海祥,侯延丽,等.疫苗严重不良反应及其发生机制研究进展[J].*中国免疫学杂志*, 2014, 30(2): 283-286.
Wang YN, Zhang HY, Hou YL, et al. Advances in serious adverse reactions of vaccine and its mechanism [J]. *Chin J Immunol*, 2014, 30(2): 283-286.
- [4] Mccarthy NL, Gee J, Lin ND, et al. Evaluating the safety of influenza vaccine using a claims-based health system [J]. *Vaccine*, 2013, 31(50): 5975-5982.
- [5] Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, et al. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(9): 656-661.
- [6] Hirtz DG, Nelson KB, Ellenberg JH. Seizures following childhood immunizations [J]. *J Pediatr*, 1983, 102(1): 14-18.
- [7] Miller D, Wadsworth J, Ross E. Severe neurological illness: further analyses of the British National Childhood Encephalopathy Study [J]. *Tokai J Exp Clin Med*, 1988, 13Suppl: 145-155.
- [8] Sun Y, Christensen J, Hviid A, et al. Risk of febrile seizures and epilepsy after vaccination with diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus, and Haemophilus influenzae type B [J]. *JAMA*, 2012, 307(8): 823-831.
- [9] Antona D, Levy-Bruhl D, Baudon C, et al. Measles elimination efforts and 2008-2011 outbreak, France [J]. *Emerg Infect Dis*, 2013, 19(3): 357-364.
- [10] Decker MD, Edwards KM. Pertussis (Whooping cough) [J]. *J Infect Dis*, 2021, 224(12 Suppl 2): S310-S320.
- [11] Vakili R, Hashemi AG, Khademi G, et al. Immunization coverage in WHO regions: a review article [J]. *Int J Pediatr (Mashhad)*, 2015, 3(2.1): 111-118.
- [12] Berkovic SF, Harkin L, McMahon JM, et al. De novo mutations of the sodium channel gene SCN1A in alleged vaccine encephalopathy: a retrospective study [J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5(6): 488-492.
- [13] Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype [J]. *Epilepsia*, 2011, 52: 3-9.
- [14] Reyes IS, Hsieh DT, Laux LC, et al. Alleged cases of vaccine encephalopathy re-diagnosed years later as Dravet syndrome [J]. *Pediatrics (Evanston)*, 2011, 128(3): e699.
- [15] McIntosh AM, McMahon J, Dibbens LM, et al. Effects of vaccination on onset and outcome of Dravet syndrome: a retrospective study [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(6): 592-598.
- [16] Di Pietrantonj C, Rivetti A, Marchione P, et al. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 11(11): D4407.
- [17] Kauffmann F, Heffernan C, Meurice F, et al. Measles, mumps, rubella prevention: how can we do better? [J]. *Expert Rev Vaccines*, 2021, 20(7): 811-826.
- [18] Dimopoulou D, Koutsaki M, Giorgi M, et al. Effects of measles-containing vaccination in children with severe underlying neurologic disease [J]. *Vaccine*, 2021, 39(10): 1481-1484.
- [19] 胡丹丹,徐翼,龚四堂,等.广东省3~17岁儿童和青少年新型冠状病毒疫苗接种专家建议[J].*广东医学*, 2021, 42(10): 1141-1146.
Hu DD, Xu Y, Gong ST, et al. Expert advice on vaccination against novel coronavirus in children and adolescents aged 3 to 17 years in Guangdong Province [J]. *Guangdong Med J*, 2021, 42(10): 1141-1146.
- [20] Khoo WH, Jackson K, Phetsouphanh C, et al. Tracking the clonal dynamics of SARS-CoV-2-specific T cells in children and adults with mild/asymptomatic COVID-19 [J]. *Clin Immunol*, 2023, 246: 109209.
- [21] Kurd M, Hashavya S, Benenson S, et al. Seizures as the main presenting manifestation of acute SARS-CoV-2 infection in children [J]. *Seizure*, 2021, 92: 89-93.
- [22] Graff K, Smith C, Silveira L, et al. Risk Factors for

- Severe COVID-19 in Children [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2021, 40(4): e137-e145.
- [23] Han B, Song Y, Li C, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy children and adolescents: a double-blind, randomised, controlled, phase 1/2 clinical trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21(12): 1645-1653.
- [24] Pattyn J, Hendrickx G, Vorsters A, et al. Hepatitis B vaccines [J]. *J Infect Dis*, 2021, 224(12 Suppl 2): S343-S351.
- [25] Dudley MZ, Halsey NA, Omer SB, et al. The state of vaccine safety science: systematic reviews of the evidence [J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20(5): e80-e89.
- [26] Yang J, Qi F, Yang Y, et al. Neonatal hepatitis B vaccination impaired the behavior and neurogenesis of mice transiently in early adulthood [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2016, 73: 166-176.
- [27] Qi F, Zuo Z, Hu S, et al. An enriched environment restores hepatitis B vaccination-mediated impairments in synaptic function through IFN-gamma/Arginase1 signaling [J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 71: 116-132.
- [28] Glass RI, Tate JE, Jiang B, et al. The Rotavirus vaccine story: from discovery to the eventual control of rotavirus disease [J]. *J Infect Dis*, 2021, 224(12 Suppl 2): S331-S342.
- [29] Payne DC, Baggs J, Zerr DM, et al. Protective association between rotavirus vaccination and childhood seizures in the year following vaccination in US children [J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(2): 173-177.
- [30] Salas A, Pardo-Seco J, Cebey-Lopez M, et al. Impact of rotavirus vaccination on childhood hospitalizations for seizures: Heterologous or unforeseen direct vaccine effects? [J]. *Vaccine*, 2019, 37(25): 3362-3368.
- [31] 李玲,张丹丹. 儿童自身免疫性癫痫 [J]. *中国小儿急救医学*, 2021, 28(6): 462-467.
- Li L, Zhang DD. Paediatric autoimmune epilepsy [J]. *Chin Pediatr Emerg Med*, 2021, 28(6): 462-467.
- [32] Ong MS, Kohane IS, Cai T, et al. Population-level evidence for an autoimmune etiology of epilepsy [J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(5): 569-574.
- [33] Geis C, Planaguma J, Carreno M, et al. Autoimmune seizures and epilepsy [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(3): 926-940.
- [34] Hofmann C, Baur MO, Schrotten H. Anti-NMDA receptor encephalitis after Tdap-IPV booster vaccination: cause or coincidence? [J]. *J Neurol*, 2011, 258(3): 500-501.
- [35] Wang H. Anti-NMDA receptor encephalitis and vaccination [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(1).
- [36] Wang H. A protocol for investigating the association of vaccination and anti-NMDA receptor encephalitis [J]. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2018, 10(2): 229-237.
- [37] Matin N, Tabatabaie O, Falsaperla R, et al. Epilepsy and innate immune system: A possible immunogenic predisposition and related therapeutic implications [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2015, 11(8): 2021-2029.
- [38] Auvin S, Jeljeli M, Desnous B, et al. Altered vaccine-induced immunity in children with Dravet syndrome [J]. *Epilepsia*, 2018, 59(4): e45-e50.
- [39] Paudel YN, Angelopoulou E, Akyuz E, et al. Role of innate immune receptor TLR4 and its endogenous ligands in epileptogenesis [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 160: 105172.
- [40] Verbeek NE, Jansen FE, Vermeer-De BP, et al. Etiologies for seizures around the time of vaccination [J]. *Pediatrics*, 2014, 134(4): 658-666.
- [41] Wirrell EC, Laux L, Donner E, et al. Optimizing the diagnosis and management of Dravet syndrome: recommendations from a North American Consensus Panel [J]. *Pediatr Neurol*, 2017, 68: 18-34.

(编辑 祁方昉, 余 菁)