



This is a complete translation (excluding references) from the Brighton Collaboration's case definition **Generalized convulsive seizure**, initially published in English:

Bonhoeffer et al. Generalized convulsive seizure as an adverse event following immunization: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation. Vaccine 22 (2004) 557–562.

The original document was translated in Chinese by a single professional translator in 2014 as an initiative from the WHO Representative Office in China.

此中文翻译（不包括参考文献）源于布莱顿协作的病例定义：全身惊厥性癫痫发作。原文为英文，Bonhoeffer 等著，题目为接种后不良事件的全身惊厥性癫痫发作：病例定义和数据收集、分析及报告指南。发表于《疫苗》22 卷（2004）557-562。

中文翻译由世界卫生组织驻中国代表处指定的一名专业翻译，在规定时间内完成。

作为接种后不良事件的全身惊厥性癫痫发作：病例定义和数据收集、分析及报告指南

Jan Bonhoeffer^{a,*}, John Menkes^b, Michael S. Gold^c, Glacus de Souza-Brito^d,
Margaret C. Fisher^e, Neal Halsey^f, Patricia Vermeer^g,

The Brighton协作中心癫痫工作组^{h, i, 1}

^a University Children's Hospital, PO Box, 4005 Basle, Switzerland

^b Cedars Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, USA

^c University Department of Paediatrics, Adelaide, Australia

^d University Medical School, Sao Paulo, Brazil

^e Monmouth Medical Center, Long Branch, NJ, USA

^f The Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD, USA

^g National Institute of Public Health and Environment, Bilthoven, The Netherlands

^h Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA

ⁱ University Children's Hospital, Basle, Switzerland

关键词：癫痫发作；接种后不良事件；病例定义；指南

1. 前言

为提高疫苗安全性数据的可比性，“癫痫工作组”制定了全身惊厥性癫痫发作的病例定义和指南，可用于资源情况不尽相同的各种研究机构、服务的提供和可及性不尽相同的卫生服务机构、以及不同的地理区域。

本定义和指南是根据小组的一致意见制定的，既参考了专家意见，也参考了对作为接种后不良事件的全身惊厥性癫痫发作进行评估以及如何确定人全身惊厥性癫痫发作的有关文献的系统综述。

据我们了解，在制定作为接种后不良事件的任何类型癫痫的病例定义方面，尚未开展任何系统性的工作。

1.1. 全身惊厥性癫痫发作的背景

癫痫为神经过度活跃的发作，往往导致突发性无意识的肌肉收缩，还可表现为感觉障碍、自主神经功能障碍、行为异常和意识障碍或丧失。大多数癫痫的病因和发病机理仍有待阐明，使得癫痫的描述及分类复杂而变化。

疫苗安全性研究最关注的是诊断确定性、是否真的发生了癫痫、以及癫痫发作是否在发热后立刻出现。从疫苗安全性的角度考虑，癫痫种类的确定性在重要性方面占次要地位。但由于癫痫分类可指示癫痫的原因，而癫痫的精确描述可为预后打下良好的基础，“癫痫工作组”提议尽可能遵守国际分类[3,4]。

高热惊厥是全身惊厥性癫痫发作的一种特殊类型。尽管有人提出了基因、脑成熟度和发热相互作用的假说，但高热惊厥的病生理大多不明。由于接种后经常有体温升高，而高热惊厥是婴儿和儿童最常见的痉挛发作形式，它是最常见的接种后非癫痫性发作类型[1,5,6]。接种后很快出现的癫痫往往是由疫苗引起的发热或疫苗无关的发热诱发的[1]。其预后与其它良性高热惊厥相同，其中2–3%的儿童以后会出现癫痫发作[7–9]。

单纯性高热惊厥是指3个月至6岁的婴儿和儿童发生的最长达15分钟的单纯性全身强直阵挛性癫痫。体温通常高于38.0°C，无发作后困倦或神经后遗症，24小时内无复发，无癫痫发作史。兄弟姐妹和父母可能有高热惊厥史。非典型高热惊厥是指反复发作的全身惊厥性癫痫发作或持续15分钟以上的局部癫痫或发作后困倦或神经后遗症。该年龄组儿童中约有3–4%会出现至少一次高热惊厥[2,4]。

1.2. 病例定义的制定原理

“癫痫工作组”重点关注全身惊厥性癫痫发作的定义，因为它代表了无论接种与否的儿童期癫痫的大多数。全身惊厥性癫痫发作的诊断依据是临床症状及体征的描述性术语，而不需要了解发作的生理或病因。由于接种后全身惊厥性癫痫发作往往持续时间很短[1]，其诊断通常仅依据临床病史。

虽然本定义和指南中列举的某些临床症状和体征有些主观并受文化影响，但我们应认识到这也是标准医疗实践中不可避免的组成部分。如果觉得在前瞻性临床试验中有必要，可对评分员间的信度进行评价。我们认识到某些类型癫痫的表现几乎与其他类型癫痫无异，脑电图可辅助诊断和分类，但并未将脑电图作为定义的必要标准。首先，脑电图不能随处可做；其次，即使能做脑电图，其使用和解读也较复杂；第三，由于其在发作间期的敏感性约为40% [2]，正常脑电图既不能排除癫痫发作的诊断，也不能排除癫痫病的诊断。

鉴于癫痫发作前很少测量发热，而癫痫后所测的体温常常受退热剂的影响，所以，未对高热惊厥另作定义，但应按本文指南对接种后癫痫发作同时伴有发热的情况进行记录和报告。

1.3. 与疫苗接种的时间关联和因果关联

“癫痫工作组”认识到、同时也应向家长、患者、医务人员及与接种安全有关的其他各方强调，接种灭活组分疫苗或活疫苗后的全身惊厥性癫痫发作（或其他任何不良事件）可能与接种疫苗在时间上有联系，但不一定就是接种疫苗的结果。被接种者发生的全身惊厥性癫痫发作应与对照组比较，最好采用随机双盲安慰剂对照试验或与基础率相比较。

由于定义本身仅确定了一种临床存在，而并未推断与某一暴露的因果关系，因此，接种与事件之间的间隔不能纳入定义，但应按指南所述进行评估。

1.4. 数据收集、分析和报告指南的应用

认识到有许多变量和不确定性会影响到全身惊厥性癫痫发作的定义和诊断，Brighton协作中心癫痫工作组努力制定实用的指南，在疫苗安全性的注册前和注册后临床试验、监测及回顾性流行病学研究中用于全身惊厥性癫痫发作数据的收集、分析和报告的标准化。本指南并非要设定患病婴儿、儿童或成人的管理标准。因为这是最基本标准，调查员根据需要可能要收集、分析和报告更多的数据。对于接种慢病新疫苗（如，糖尿病和风湿性关节炎）、治疗性疫苗（如，肿瘤疫苗）、基因工程疫苗、粘膜疫苗或缓释疫苗后出现作为不良事件的全身惊厥性癫痫发作，其监测尤其如此，因为它们可能需要不同的标准。

1.5. 定期审议

“癫痫工作组”建议，设计专门的注册前和注册后研究来调查本文所述的全身惊厥性癫痫发作。计划对本定义和指南定期（每3-5年）或“根据需要”进行审议和修订。

2. 作为接种后不良事件的全身惊厥性癫痫发作的病例定义

• 诊断确定性1级

- 有目证的突然意识丧失，和
- 全身性²、张力性³、阵挛性⁴、张力-阵挛性⁵或弛缓性^{6、7}运动神经元表现。

• 诊断确定性2级

² 同义词：双侧、累及的不只是最少的肌肉。

³ 不断加强的肌肉收缩，持续数秒到数分钟。

⁴ 同一肌肉群突然短促（<100 ms）无意识的收缩，每 2-3 次收缩规律性重复。

⁵ 由张力性期然后是阵挛性期组成的顺序。

⁶ 姿势肌突然丧失张力，之前往往有肌阵挛，与过度换气有关。

⁷ 不存在：低张力低应答发作（按照 Brighton 协作中心的定义）、晕厥和肌跃症。

- 意识不清史，和
- 全身性²、张力性³、阵挛性⁴、张力-阵挛性⁵或弛缓性⁶⁻⁷运动神经元表现。

• 诊断确定性3级

- 意识不清史，和
- 其他全身运动神经元表现。

3.作为接种后不良事件的全身惊厥性癫痫发作数据收集、分析和报告指南

Brighton协作中心癫痫工作组一致同意推荐以下指南，以使全身惊厥性癫痫发作信息的收集、分析和报告更有意义和标准化。但不一定所有指南都能在所有机构得到实施。信息的获得取决于资源、地理位置、信息来源是否为前瞻性设计的临床试验或是售后监测或流行病学研究，或是全身惊厥性癫痫发作的个案报告。

3.1. 数据收集

本指南提供了全身惊厥性癫痫发作数据收集的基本标准，以保证数据的可比性。根据研究问题和设计的要求，可收集其他的信息。

(1) 应提供被接种者接种前健康状况的文件记录，以确定有无全身惊厥性癫痫发作。

(2) 在注册前和注册后临床试验中将癫痫作为预设的不良事件进行监测时，其监测时程在某种程度上是人为规定的，取决于：

- 疫苗的生物学特征（例如，减毒活疫苗与灭活组分疫苗）；
 - 疫苗所针对疾病的生物学特征；和
 - 癫痫的生物学特征，包括既往试验（例如，早期试验）中发现的规律。
- 随访最后一天仍有癫痫的，应将监控延续至康复或得到最终转归⁸时。

(3) 对所有病例和/或研究对象，应记录以下信息：

- 出生日期、性别和民族。
- 婴儿早产史（胎龄<37周）。
- 接种日期和时间。
- 出生日期与新生儿接种之间的间隔。
- 接种时儿童的发育情况。
- 描述疫苗（疫苗名称、厂家、批号、剂量和剂号）。
- 给药途径和方法（例如，肌内、皮内、皮下、口服、鼻内、无针或其他注射用具）。
- 全身惊厥性癫痫发作的详细临床描述，包括体温（按照Brighton发热定义详细测量方法）以及发作后困倦（即，运动神经元事件结束时一过性的意识障碍）。
- 同时发生的体征、症状和疾病。
- 同时使用的药物，包括处方药和非处方药（如，草药或顺势疗法药物）以及半衰期较长的药物（如，免疫球蛋白、输血等）。
- 电生理学检查和实验室检查、外科和/或病理发现和诊断。
- 癫痫的报告者和/或诊断者和/或观察者（例如，医务人员、父母/患者、其他第三方报告者），包括联系方式。
- 最终转归。⁸
- 常规测量参数值（例如，cm和°C）。

⁸ 例如，恢复到接种前健康状态，自行缓解，治疗干预，长期后遗症，死亡，以及任何其他转归的描述。

- 发作日期/时间⁹、首次观察日期/时间⁹、诊断日期/时间¹⁰、结束日期/时间¹¹和最终转归⁸。
- 接种史（即，既往接种和任何接种后不良事件）。
- 事件再次发生，或接种前或上次接种时发生类似事件。

（4）诊断全身惊厥性癫痫发作时，应同时提供以下诱发该病的有关疾病的信息：药物戒断、缺氧、颅脑损伤、中枢神经系统感染、肿瘤或代谢性疾病（例如，尿毒症、低血糖、电解质紊乱）和心因性原因。

（5）对癫痫进行常规监控时，数据收集方法应在组内和组间保持一致。

（6）对任何诊断确定性级别疾病的所有病例以及证据不足的报告事件，均应记录所有符合病例定义标准的指标及其他指示癫痫的症状。

（7）对报告事件进行随访时，应尽可能核实并完善指南1-6所要求收集的信息。

3.2. 数据分析

本指南提供了全身惊厥性癫痫发作数据分析的基本标准，以保证数据的可比性。根据研究问题和设计的要求，可对收集的其他信息进行分析。

（8）报告的事件应分为以下五类中的一种。符合病例定义的事件应按照病例定义规定的诊断确定性级别进行分类。不符合诊断确定性三级中任何一级、难以诊断为接种后不良事件的，应在分析时分类为其他类别。

事件分为五类：¹²

符合病例定义的事件：

- （1）1级：如全身惊厥性癫痫发作定义所述。
- （2）2级：如全身惊厥性癫痫发作定义所述。
- （3）3级：如全身惊厥性癫痫发作定义所述。

不符合病例定义的事件：

- （用于分析的其他类别）
- （4）报告为全身惊厥性癫痫发作，但符合病例定义的证据不足。¹³
- （5）不是全身惊厥性癫痫发作病例。¹⁴

（9）免疫接种与出现癫痫发作之间的间隔应为接种日期与发病日期/时间⁹和/或首次观察日期/时间⁹和/或诊断日期/时间¹⁰之间的间隔，任何一个已知日期/时间都可，用于分析发病率和患病率。无论采用哪个日期，均应在组内和组间保持一致。如果报告的病例数很少，则应分析每例的具体时程；如果病例数量很多，则应按照以下预设的增量进行数据分析。

• 接种后24小时内：接种后的大概小时数。例如：

间隔（小时）	在特定时间间隔内出现癫痫的人数/研究人群中出现癫痫的总人数
≤1	n/N（%）

⁹ 发病日期/时间是指接种后首次出现指示癫痫发作的症状或体征的时间。可能只能通过回顾来确定。如果发病日期和时间不明，可采用首次观察到指示癫痫发作的症状或体征的日期和/或时间。

¹⁰ 诊断日期为接种后事件首次符合病例定义规定的任何一级的标准的日期。

¹¹ 结束时间是指事件不再符合病例定义的诊断确定性任何级别的标准的时间（即，运动神经元活动的停止时间）。

¹² 要进行正确分类，用户首先应确定报告的癫痫是否符合2级或3级的标准。如果符合两者中的任何一级，且有证据证明符合1级的标准，则该事件应分类为1级。如果不符合病例定义2级或3级的标准，则该事件应分类为4级或5级。

¹³ 如果因信息（即，纳入标准和/或排除标准）缺失造成事件的现有证据不足，则该事件应分类为“报告为癫痫，但符合病例定义的证据不足”。

¹⁴ 如果符合排除标准，或1-3级的某必要标准的调查结果为阴性（例如，意识不清，全身运动神经元表现），则事件不符合病例定义。此类事件不应纳入，而应分类为“不是癫痫病例”。注意：发作后脑电图阴性并不能除外癫痫。

>1-2	n/N (%)
>2-3	n/N (%)
等等	

•接种后24小时后：接种后发病日。例如：

间隔（小时）	在特定时间间隔内出现癫痫的人数/研究人群中出现癫痫的总人数
>24-48	n/N (%)
>48-72	n/N (%)
等等	

(10) 癫痫持续时间是指从发病日期/时间⁹和/或首次观察⁹和/或诊断日期¹⁰到结束¹¹和/或最后转归⁸之间的时间。无论采用何种起始日期，应在组内和组间保持一致。如果报告的病例数很少，则应分析每例的具体时程；如果病例数量很多，则应按照以下预设的增量进行数据分析：

持续时间（分钟）	癫痫发作持续了特定时间的人数/研究人群中出现癫痫的总人数
0-<1	n/N (%)
1-5	n/N (%)
6-10	n/N (%)
10-15	n/N (%)
16-30	n/N (%)
31-45	n/N (%)
46-60	n/N (%)

等等（15分钟间隔）

(11) 如果报告的是全身惊厥性癫痫间歇发作，则应采用最长癫痫发作的相应数值作为分析的基础。

(12) 其他测量值（如，心率和血压）应按预设的增量分别进行分析。体温升高应按照Brighton协作中心发热病例定义的相应指南进行分析。

(13) 在临床试验中，应按分组和剂量对全身惊厥性癫痫发作的数据进行分析。

(14) 最好将从所研究疫苗的接种者获得的结果与一或多个对照组进行比较。

3.3. 数据报告

本指南提出了报告及发表全身惊厥性癫痫发作数据的最基本标准，以保证数据的可比性。根据研究问题和设计的要求，可报告收集和分析的其他信息。本指南不用于指导全身惊厥性癫痫发作向监测系统的基本报告，也不用于指导研究的监控。建议在报告和发表疫苗安全性研究时，还应参考已有的指南（例如，CONSORT和MOOSE）（10）。

(15) 所有上报的全身惊厥性癫痫发作事件都应按指南8列出的类别进行报告。

(16) 应根据数据收集指南 1-6和数据分析指南 8-14对癫痫数据进行报告。

(17) 报告数据时应有分子和分母（ n/N ），不能仅有百分比。如果分析的病例数量较少，则应分析每例的数值和时程。

尽管在监测系统中往往不易获得分母数据，但应努力找出近似分母值。应报告分母数据来源以及如何计算出所描述的估算值（例如，来自于生产商、卫生部的数据，接种率/人口数据等）。

(18) 应报告病例的患病率和发病率。作为AEFI的癫痫发病率应按以下格式报告：

接种后癫痫发作	分子/分母
全身惊厥性癫痫发作 (n/N)	
1级	
热性 ^a	
非热性	

不明发热
2级
热性 ^a
非热性
不明发热
3级
热性 ^a
非热性
不明发热
其他类型癫痫发作和癫痫综合征 (n/N)
热性 ^a
非热性
不明发热

a 发热采用Brighton协作中心的定义。

(19) 如果数据呈偏态分布，更宜使用中位值和范围进行统计描述，而不是平均值，但也应提供均值和标准差，便于进行荟萃分析。

(20) 发表有关全身惊厥性癫痫发作的数据时，应详述收集和分析数据的方法。明确以下内容十分重要：

- 临床试验的研究设计；
- 监测数据库的检索策略；
- 简单介绍试验，说明参加者在研究中的流程，包括丢失和退出情况，指出各研究组的规模和性质；
- 比较组（如果用于分析的话）；
- 分析时接种日期作为“第1天”还是“第0天”；和
- 分析时采用发病日期⁹和/或首次观察日期¹⁰和/或诊断日期¹¹。

(21) 应（例如，在文章的摘要或方法部分）提及采用了Brighton协作中心的全身惊厥性癫痫发作病例定义和本文件。

致谢

作者感谢Brighton协作中心指导委员会和参考小组、医学编辑Mary McCauley和“提高疫苗安全性监测欧洲研究规划（EUSAFEVAC）项目”指导小组的支持和有见地的意见。

参考资料¹⁵

- [1] Hirtz DG, Nelson KB, Ellenberg JH. Seizures following childhood immunization. *J Pediatr* 1983;102:14–8.
- [2] Haslam RH. The nervous system. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 15th ed. London: Saunders; 1996.
- ¹⁵ The complete literature search is available from the Brighton Collaboration Secretariat: secretariat@brightoncollaboration.org.
- [3] Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for a revised clinical and encephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489–501.
- [4] International League Against Epilepsy (ILAE). Task force on classification and terminology. Available at: <http://www.epilepsy.org/ctf/seizure frame.html>.
- [5] Menkes JH, Kinsbourne M. Workshop on neurologic complications of pertussis and pertussis vaccination. *Neuropediatrics* 1990;21:171–6.
- [6] Griffin M, Ray W, Mortimer E, Fenichel G, Schaffner W. Risk of Seizures after measles–mumps–rubella immunization. *Pediatrics* 1991;88:881–5.
- [7] Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, Kurland LT. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med* 1987;316:494–8.
- [8] Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N Engl J Med* 1976;295:1029–33.
- [9] Verity CM, Butler NR, Golding J. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. II. Medical history and intellectual ability at 5 years of age. *Br Med J* 1985;290:1311–5.

¹⁵ 查阅全部文献检索，可登录 Brighton 协作中心秘书处网站：secretariat@brightoncollaboration.org

2004年《疫苗》发布的癫痫病例定义及指南补遗

Brighton协作中心修订内容-全身惊厥性癫痫发作

2004年,《疫苗》杂志发布了Brighton协作中心作为接种后不良事件的全身惊厥性癫痫发作的病例定义及指南补遗(Bonhoeffer J, Menkes J, Gold MS, de Souza-Brito G, Fisher MC, Halsey N, Vermeer P; Brighton协作中心癫痫工作组)。作为接种后不良事件的全身惊厥性癫痫发作:病例定义和数据收集、分析和报告指南。Vaccine. 2004 Jan 26;22(5-6):557-62。

本病例定义及指南补遗中所列修订内容依据的是WHO/CIOMS疫苗药物警戒工作组的审议结果(http://www.cioms.ch/frame_current_programme.htm)。

1. 在病例定义中,“意识不清史”一词应以脚注7a进行澄清:“**未观察到突然意识丧失,但发现患者意识不清**”。
2. 在病例定义中,应增加关于“意识不清”的脚注1a来反映功能丧失:“**即,对语言和疼痛刺激无反应**”。
3. 在病例定义中,“其他全身运动神经元表现”一词应以脚注7a进行澄清:“**抖动、颤抖、颤动、哆嗦等较不特异的描述**”。
4. 致谢应包括以下内容:最后,我们对WHO/CIOMS疫苗药物警戒工作组(http://www.cioms.ch/frame_current_programme.htm)成员对本文的审议、建设性意见和批准表示感谢。