

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2412117

论著·临床研究

儿童流感相关性脑病 23 例的临床特征及预后分析

王丹 郭虎 吴春风 张刚 徐敏

(南京医科大学附属儿童医院神经内科, 江苏南京 210008)

[摘要] **目的** 总结儿童流感相关性脑病 (influenza-associated encephalopathy, IAE) 的临床及影像学特征, 分析影响其预后的因素。**方法** 回顾性分析 2022 年 5 月—2023 年 4 月在南京医科大学附属儿童医院诊治的 23 例 IAE 的临床资料、实验室检查、影像学资料及预后情况。**结果** 23 例 IAE 患儿中, 甲型流感 18 例 (78%), 乙型流感 5 例 (22%)。23 例患儿均有发热及脑病表现, 20 例 (87%) 出现抽搐发作, 其中 11 例 (48%) 为惊厥持续状态。10 例 (43%) 谷丙转氨酶升高, 14 例 (61%) 谷草转氨酶升高, 18 例 (78%) 乳酸脱氢酶升高。20 例 (87%) 颅脑影像学结果异常, 其中急性坏死性脑病 (10 例, 43%) 最为常见。23 例均接受帕拉米韦或奥司他韦治疗。完全康复 12 例 (52%), 遗留不同程度的神经功能障碍 5 例 (22%), 死亡 6 例 (26%)。预后不良组谷丙转氨酶、谷草转氨酶及乳酸脱氢酶水平高于预后良好组 ($P<0.05$)。**结论** IAE 临床表现以发热、抽搐最为常见, 临床影像综合征以急性坏死性脑病最为常见; 谷丙转氨酶、谷草转氨酶及乳酸脱氢酶水平升高对判断预后不良有一定价值。

[中国当代儿科杂志, 2025, 27 (7): 829-833]

[关键词] 流感相关性脑病; 临床特征; 影像学特征; 预后; 儿童

Clinical features and prognosis of children with influenza-associated encephalopathy: an analysis of 23 cases

WANG Dan, GUO Hu, WU Chun-Feng, ZHANG Gang, XU Min. Department of Neurology, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China (Xu D, Email: doctorxumin@163.com)

Abstract: Objective To study the clinical and imaging features of children with influenza-associated encephalopathy (IAE), and to investigate the influencing factors for prognosis. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the medical data (clinical data, laboratory examinations, imaging data, and prognosis) of 23 children with IAE who were diagnosed and treated in Children's Hospital of Nanjing Medical University from May 2022 to April 2023. **Results** Among the 23 patients, 18 (78%) had influenza A and 5 (22%) had influenza B. All patients had fever and encephalopathy, and 20 patients (87%) had seizures, while 11 patients (48%) had persistent convulsions. There were 10 patients (43%) with an increase in alanine aminotransferase, 14 (61%) with an increase in aspartate aminotransferase, and 18 (78%) with an increase in lactate dehydrogenase. Abnormal imaging findings were observed in 20 patients (87%), among whom 10 (43%) had acute necrotizing encephalopathy. All 23 patients received peramivir or oseltamivir. Of all patients, 12 (52%) achieved complete recovery, 5 (22%) had varying degrees of neurological dysfunction, and 6 (26%) died. Compared with the good prognosis group, the poor prognosis group had significantly higher levels of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, and lactate dehydrogenase ($P<0.05$). **Conclusions** Fever and convulsions are the most common symptoms of children with IAE, and acute necrotizing encephalopathy is the most common clinical imaging syndrome. Increases in alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, and lactate dehydrogenase have a certain value in predicting poor prognosis.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(7): 829-833]

Key words: Influenza-associated encephalopathy; Clinical feature; Imaging feature; Prognosis; Child

[收稿日期] 2024-12-19; [接受日期] 2025-06-03

[基金项目] 南京市科学技术局面上项目 (BK20241732)。

[作者简介] 王丹, 女, 硕士研究生, 住院医师。

[通信作者] 徐敏, 女, 副主任医师。Email: doctorxumin@163.com。

流感相关性脑病 (influenza-associated encephalopathy, IAE) 是指流感病毒感染的急性期出现的中枢神经系统受累的一系列综合征。急性坏死性脑病 (acute necrotizing encephalopathy, ANE) 是IAE最为常见的临床影像综合征, 是儿童流感的重要死因^[1]。该病起病急, 进展快, 可伴有多器官功能障碍、休克、脑疝等严重并发症, 病死率达30%以上, 幸存者大多数遗留严重的神经系统后遗症^[2]。尽管近年来对IAE的临床认知逐步深入, 但针对儿童群体的系统性研究仍显不足。本研究通过单中心回顾性分析, 总结23例IAE患儿的临床表现、实验室检查、影像学结果及预后转归, 以期提高儿科医师对IAE的认识, 提高诊断及治疗的准确率, 从而改善患儿的预后。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性研究2022年5月—2023年4月在南京医科大学附属儿童医院诊治的23例IAE患儿。纳入标准^[3]: (1) 年龄<14岁; (2) 鼻咽拭子中流感病毒检测阳性; (3) 出现脑损伤的症状和体征, 如癫痫发作、快速认知障碍、精神变化、意识丧失或昏迷。排除标准: (1) 合并其他感染, 如单纯疱疹病毒、巨细胞病毒或细菌感染; (2) 严重合并症, 如免疫缺陷、代谢紊乱、创伤、脑血管疾病或脑肿瘤; (3) 先天性神经系统结构异常和功能缺陷; (4) 任何影响神经功能的遗传性疾病。本研究已通过我院医学伦理委员会批准(202312001-1), 并豁免患儿监护人知情同意。

1.2 资料收集

收集IAE患儿的发病年龄、性别、临床表现、实验室检查、影像学结果、治疗及预后转归等资料。患儿出院时神经功能恢复情况采用改良Rankin量表(modified Rankin Scale, mRS)进行评分。mRS评分范围为0~6分, 其中0分为无症状, 6分为死亡。根据mRS评分将患儿分为预后良好组(0~3分, 12例)和预后不良组(4~6分, 11例)^[4-5]。

1.3 临床影像综合征分类

根据临床表现和影像学结果, 结合既往文献报道, IAE大体分类为以下综合征, 其严重程度和结果各不相同: (1) ANE^[6]; (2) 伴胼胝体压部可逆性病变的轻微脑炎/脑病(mild encephalitis/

encephalopathy with a reversible splenic lesion, MERS)^[7]; (3) 急性脑病伴双相惊厥发作与后期弥散障碍(acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion, AESD)^[8]; (4) 出血性休克与脑病综合征^[9]; (5) 急性脑肿胀(acute brain swelling, ABS)^[10]; (6) 偏侧惊厥偏瘫综合征(hemiconvulsion-hemiplegia syndrome, HHS)^[11]。患儿可以同时出现以上综合征的两者叠加。不符合以上改变归为无法分类者。

1.4 统计学分析

采用SPSS 26.0软件进行数据分析。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用两样本 t 检验; 非正态分布的计量资料以中位数(范围)表示, 组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料采用频数和百分比(%)表示, 组间比较采用Fisher确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床表现

23例IAE患儿中, 男12例(52%), 女11例(48%); 起病年龄1.2~10.2岁, 中位年龄4.1岁, 其中<3岁者8例(35%), 3~5岁者6例(26%)。仅2例(9%)接种过流感疫苗。8例(35%)有异常既往史: 4例有热性惊厥, 2例有全面发育落后, 1例有心肌致密化不全, 1例有多囊肾。所有患儿均有发热。神经系统首发症状以抽搐(20例, 87%)最常见, 其中惊厥持续状态11例(48%), 12例(52%)抽搐发生在发热24h内。所有患儿均有脑病表现, 其中嗜睡10例(43%), 昏迷9例(39%), 烦躁4例(17%)。神经系统并发症包括: 呼吸衰竭11例(48%), 多器官功能障碍8例(35%), 中枢性尿崩5例(22%), 休克3例(13%), 弥散性血管内凝血3例(13%), 脑疝1例(4%)。

2.2 实验室检查

23例IAE患儿中, 甲型流感18例(78%), 乙型流感5例(22%)。4例(17%)患儿外周血白细胞数下降, 中位数为 $2.18 \times 10^9/L$ (范围: $1.47 \times 10^9/L \sim 4.14 \times 10^9/L$); 5例(22%)血小板计数下降, 中位数为 $85 \times 10^9/L$ (范围: $18 \times 10^9/L \sim 142 \times 10^9/L$)。所有患儿均行腰椎穿刺检查, 1例(4%)脑脊液细胞数轻度升高, 为 $30 \times 10^6/L$; 9例(39%)脑脊液蛋白增高, 中位数为1.33(范围: 0.51~6.78) g/L。

10例(43%)谷丙转氨酶升高,中位数为770(范围:74~2 755)U/L;14例(61%)谷草转氨酶升高,中位数为253(范围:45~4 376)U/L;18例(78%)乳酸脱氢酶升高,中位数为489(范围:200~3 838)U/L;8例(35%)肌酸激酶升高,中位数为424(范围:192~799)U/L;10例(43%)血糖升高,中位数为7.00(范围:3.95~16.37)mmol/L;1例(4%)血糖降低,为3.09mmol/L。血氨检测16例,9例(56%)升高,中位数为44.5(范围:31.2~121.1) $\mu\text{mol/L}$;D-二聚体检测18例,15例(83%)升高,中位数为1 817(范围:316~55 502)ng/mL,其中7例>3 000ng/mL;细胞因子检测15例,14例(93%)异常,以白细胞介素(interleukin, IL)-6、

IL-8、IL-10及干扰素- γ 升高常见。全外显子组检测6例,线粒体基因检测1例,共发现RNABP2基因c.1754C>T(p.T585M)致病性新发杂合变异1例。

2.3 头颅影像学及脑电图检查

5例患儿因病情凶险进行头颅计算机断层扫描检查,18例完成头颅磁共振成像检查。预后良好组患儿中ANE 1例,MERS 2例,ANE+HHS 1例,无法分类5例,正常3例;预后不良组中ANE 9例,AESD 1例,ABS 1例。23例患儿中,ANE(10例,43%)占比最高。头颅影像学表现总结见表1、图1。

18例患儿完成视频脑电图检查,其中急性期背景减慢15例(83%),低电压1例(6%)。

表1 两组IAE患儿异常头颅影像学表现总结

组别	例数	影像学表现
预后良好组		
ANE	1	双侧丘脑、脑干对称性异常信号
MERS	2	胼胝体异常信号,中央区白质呈对称性异常信号
ANE+HHS	1	双侧丘脑、脑干对称性异常信号,合并左侧大脑半球弥漫性肿胀
无法分类	5	额颞部脑外间隙增宽,终末带信号偏高
预后不良组		
ANE	9	双侧丘脑病变,可伴有延髓和脑桥等异常
ABS	1	弥漫的全脑水肿、脑疝形成
AESD	1	双侧大脑半球皮质及皮质下白质水肿

注:[ANE]急性坏死性脑病;[MERS]伴胼胝体压部可逆性病变的轻微脑炎/脑病;[HHS]偏侧惊厥偏瘫综合征;[ABS]急性脑肿胀;[AESD]急性脑病伴双相惊厥发作与后期弥散障碍。

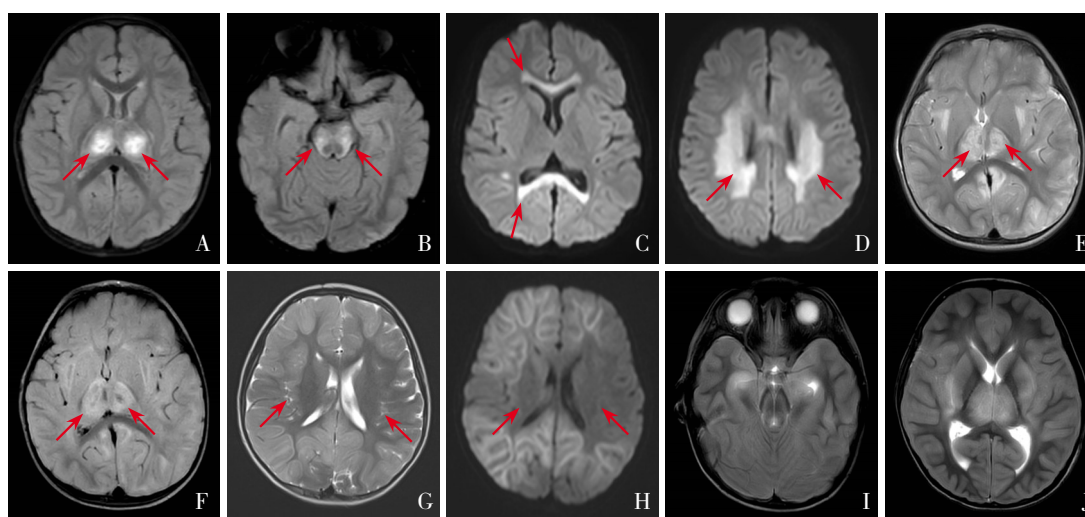


图1 IAE不同临床影像综合征的头颅影像学表现 A、B: ANE,弥散加权成像显示双侧丘脑、脑干对称性异常信号;C、D: MERS,弥散加权成像显示胼胝体压部、膝部及脑室旁白质对称性异常信号,类似于遗传性脑白质病;E、F: ANE+HHS, T₂加权成像和液体抑制反转恢复序列显示双侧丘脑对称性异常信号,左侧大脑半球肿胀,中线向右侧移位;G、H: AESD, T₂加权成像和弥散加权成像显示广泛性大脑皮质下白质异常信号,以左侧为著;I、J: ABS, T₂加权成像显示全脑弥漫性肿胀,脑干受压。箭头所指为病灶位置。

2.4 治疗与预后

所有患儿均予奥司他韦或帕拉米韦抗流感治疗。19 例 (83%) 予糖皮质激素治疗, 其中地塞米松 [0.3~0.5 mg/(kg·d)] 3 例, 甲泼尼龙 20 mg/(kg·d) 冲击 16 例; 18 例 (78%) 予丙种球蛋白 (2 g/kg) 治疗; 3 例 (13%) 行血浆置换; 11 例 (48%) 需机械通气。经急性期治疗后, 完全康复

12 例 (52%); 遗留不同程度的神经系统功能障碍 5 例 (22%), 其中 1 例 *RNABP2* 基因异常患儿, 在 IAE 6 个月后因新型冠状病毒感染再次出现脑病表现; 死亡 6 例 (26%), 其中 ANE 5 例, ABS 1 例, <5 岁 3 例, 且均无基础疾病, 死亡时间在病程 5 d 以内。预后不良组谷丙转氨酶、谷草转氨酶及乳酸脱氢酶水平均高于预后良好组 ($P<0.05$), 见表 2。

表 2 预后良好组和预后不良组入院时实验室指标比较

组别	例数	男性 [例(%)]	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	实验室检查 [中位数(范围)]					
				谷丙转氨酶 (U/L)	谷草转氨酶 (U/L)	乳酸脱氢酶 (U/L)	CK (U/L)	D-二聚体 (ng/mL)	CSF 蛋白 (g/L)
预后良好组	12	7(58)	5.1 ± 2.6	32 (7~158)	40 (17~76)	262 (26~472)	205 (24~548)	527 (76~1 817)	4.49 (0.38~6.78)
预后不良组	11	5(45)	4.3 ± 2.2	826 (14~2 755)	1 212 (48~4 376)	1 445 (350~3 838)	294 (52~799)	13 030 (376~55 502)	0.21 (0.11~0.51)
<i>t/Z</i> 值		-	-0.808	2.885	2.692	3.008	1.037	1.608	1.743
<i>P</i> 值		0.421	0.428	0.016	0.023	0.013	0.311	0.127	0.096

注: [CK] 肌酸激酶; [CSF] 脑脊液。

3 讨论

IAE 发病机制尚不明确, 目前主流观点认为流感病毒感染后触发机体过度炎症反应, 引发细胞因子风暴, 进而破坏血脑屏障并侵袭中枢神经系统。多项研究发现, IAE 患者的血及脑脊液中 IL-6、IL-10 与肿瘤坏死因子 α 显著升高, 且症状严重程度与细胞因子水平呈正相关^[12-13]。本研究检测的 15 例患儿细胞因子水平有不同程度的升高, 其中部分升高显著者合并休克、多器官功能衰竭或弥散性血管内凝血等, 进一步支持细胞因子风暴假说。Simon 等^[14] 通过尸检在 1 例 IAE 患者脑组织中检出甲型流感病毒 RNA, 提示病毒对中枢神经系统直接侵袭的可能性。另外, 遗传因素 *ADORA2A* 基因或 *RANBP2* 基因变异也可能是 IAE 发生的危险因素^[15-16]。而本研究发现 1 例存在 *RANBP2* 基因致病性变异的患儿, 在首次 IAE 发生的 6 个月后因新型冠状病毒感染再次出现脑病表现, 提示此类遗传变异可能导致宿主在多种病毒感染后容易出现脑病, 而非仅限于流感病毒。

头颅影像学特征性改变对 IAE 的诊断及分型有重要意义, 近年来关于 IAE 影像学 and 预后方面的研究逐渐增多。Wong 等^[17] 报道了磁共振成像评分与 ANE 预后的相关性, 评分越高, 预后越差。罗意等^[18] 研究发现, IAE 患者头颅计算机断层扫描显示的病灶部位数目与患儿的生存时间呈负相关。本研究病例虽未进行影像学评分, 但在预后不良

的 11 例中 ANE 占绝大部分 (9 例), 在死亡的 6 例中同样以 ANE 为主 (5 例), 提示 ANE 亚型具有高病死率和易留后遗症的特征。此外, 脑电图表现缺乏特异性, 故对 IAE 的诊断作用有限。本研究中 1 例患儿脑电图持续低电压, 最后死亡; 急性期背景减慢的患儿在随访期复查脑电图背景慢化均较前改善, 提示脑电图检查对病情判断有一定帮助。

既往报道儿童流感相关死亡的主要原因是急性呼吸窘迫综合征和 ANE。ANE 在所有 IAE 的类型中相对常见且最为严重, 本研究中以 ANE 最为多见 (43%), 病死率为 26%; 死亡病例均为既往健康儿童, 且病情进展急骤, 死亡时间均在病程 5 d 内。因此, 急需探索能够预测病情进展及预后的生物学指标, 这将有利于危重病例的早期识别和干预。Yamamoto 等^[19] 提出的预后预测指标 (休克、脑干病变、年龄 >4 岁、血小板低等) 与 Song 等^[20] 提出的脑脊液蛋白、血清降钙素原升高具有临床参考价值。上海一项多中心研究发现低血糖、高谷丙转氨酶、高尿素氮和高乳酸水平是流感儿童死亡的危险因素^[21]。本研究发现谷丙转氨酶、谷草转氨酶及乳酸脱氢酶水平在预后不良组及预后良好组之间差异有统计学意义, 提示这 3 个指标有助于对预后不良病例的早期识别。

目前 IAE 缺乏特异性治疗, 早期抗病毒 (如奥司他韦、帕拉米韦) 联合免疫调节 (糖皮质激素、丙种球蛋白) 是主要方案。尽管抗病毒药物延迟

使用与不良预后的关联仍需验证^[8]，但本团队建议对疑似IAE患儿立即启动经验性治疗，尤其针对存在遗传变异或生物标志物异常的高危患儿。

综上，IAE临床表现以发热和抽搐最为常见，ANE是最常见且病死率高的亚型。本研究作为单中心研究，存在随访时间不一致、样本量少等局限性，未来需开展多中心大样本研究，探索具有预后预测价值的指标，以利于危重症病例的早期识别及干预。

作者贡献声明：王丹负责文章的设计构思，文献查询，数据的收集、整理、分析，以及论文的撰写、修改工作；郭虎、吴春风负责文献查询，并提供支持性贡献；张刚、徐敏对文章的知识性内容作批评性审阅，指导修改。

利益冲突声明：所有作者均声明无利益冲突

[参 考 文 献]

- [1] 朱红敏,姚聪,罗梦晴,等. 儿童急性坏死性脑病41例临床研究[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(16): 1257-1261. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20200416-00655.
- [2] Qin N, Wang J, Peng X, et al. Pathogenesis and management of acute necrotizing encephalopathy[J]. Expert Rev Neurother, 2023, 23(7): 641-650. PMID: 37309119. DOI: 10.1080/14737175.2023.2224503.
- [3] Cleuziou P, Renaldo F, Renolleau S, et al. Mortality and neurologic sequelae in influenza-associated encephalopathy: retrospective multicenter PICU cohort in France[J]. Pediatr Crit Care Med, 2021, 22(11): e582-e587. PMID: 33950890. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002750.
- [4] 卓秀伟,丁昌红,刘明,等. 儿童流感相关脑病40例临床影像学特征及预后分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(24): 1876-1881. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20210722-00866.
- [5] 张磊,刘建民. 改良Rankin量表[J]. 中华神经外科杂志, 2012, 28(5): 512.
- [6] Mizuguchi M, Ichiyama T, Imataka G, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute encephalopathy in childhood[J]. Brain Dev, 2021, 43(1): 2-31. PMID: 32829972. DOI: 10.1016/j.braindev.2020.08.001.
- [7] Matsubara K, Kodera M, Nigami H, et al. Reversible splenic lesion in influenza virus encephalopathy[J]. Pediatr Neurol, 2007, 37(6): 431-434. PMID: 18021926. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2007.08.008.
- [8] Yamaguchi H, Nishiyama M, Tokumoto S, et al. Detailed characteristics of acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion: 18-year data of a single-center consecutive cohort[J]. J Neurol Sci, 2020, 411: 116684. PMID: 32001378. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116684.
- [9] 曾兴颖,钟建民. 出血性休克与脑病综合症的诊疗现状[J]. 国际儿科学杂志, 2018, 45(3): 216-219. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2018.03.015.
- [10] Nukui M, Kawawaki H, Inoue T, et al. Clinical characteristics of acute encephalopathy with acute brain swelling: a peculiar type of acute encephalopathy[J]. Brain Dev, 2018, 40(9): 792-798. PMID: 29885875. DOI: 10.1016/j.braindev.2018.05.004.
- [11] Auvin S, Bellavoine V, Merdarius D, et al. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome: current understandings[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2012, 16(5): 413-421. PMID: 22341151. DOI: 10.1016/j.ejpn.2012.01.007.
- [12] Ichiyama T, Morishima T, Isumi H, et al. Analysis of cytokine levels and NF- κ B activation in peripheral blood mononuclear cells in influenza virus-associated encephalopathy[J]. Cytokine, 2004, 27(1): 31-37. PMID: 15207249. DOI: 10.1016/j.cyto.2004.03.012.
- [13] Ichiyama T, Ito Y, Kubota M, et al. Serum and cerebrospinal fluid levels of cytokines in acute encephalopathy associated with human herpesvirus-6 infection[J]. Brain Dev, 2009, 31(10): 731-738. PMID: 19114298. DOI: 10.1016/j.braindev.2008.11.005.
- [14] Simon M, Hernu R, Cour M, et al. Fatal influenza A(H1N1)pdm09 encephalopathy in immunocompetent man[J]. Emerg Infect Dis, 2013, 19(6): 1005-1007. PMID: 23735733. PMID: 23735733. DOI: 10.3201/eid1906.130062.
- [15] Shinohara M, Saitoh M, Nishizawa D, et al. ADORA2A polymorphism predisposes children to encephalopathy with febrile status epilepticus[J]. Neurology, 2013, 80(17): 1571-1576. PMID: 23535492. PMID: 23535492. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31828f18d8.
- [16] Sell K, Storch K, Hahn G, et al. Variable clinical course in acute necrotizing encephalopathy and identification of a novel RANBP2 mutation[J]. Brain Dev, 2016, 38(8): 777-780. PMID: 26923722. DOI: 10.1016/j.braindev.2016.02.007.
- [17] Wong AM, Simon EM, Zimmerman RA, et al. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: correlation of MR findings and clinical outcome[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2006, 27(9): 1919-1923. PMID: 17032866. PMID: 17032866. DOI: 10.3201/eid1906.130062.
- [18] 罗意,庄义江,范绮梦,等. 儿童流感相关性脑病15例死亡病例临床及影像分析[J]. 临床放射学杂志, 2022, 41(7): 1336-1341. DOI: 10.13437/j.cnki.jcr.2022.07.035.
- [19] Yamamoto H, Okumura A, Natsume J, et al. A severity score for acute necrotizing encephalopathy[J]. Brain Dev, 2015, 37(3): 322-327. PMID: 24931733. DOI: 10.1016/j.braindev.2014.05.007.
- [20] Song Y, Li S, Xiao W, et al. Influenza-associated encephalopathy and acute necrotizing encephalopathy in children: a retrospective single-center study[J]. Med Sci Monit, 2021, 27: e928374. PMID: 33388740. PMID: 33388740. DOI: 10.12659/MSM.928374.
- [21] Shi Y, Chen W, Zeng M, et al. Clinical features and risk factors for severe influenza in children: a study from multiple hospitals in Shanghai[J]. Pediatr Neonatol, 2021, 62(4): 428-436. PMID: 34103261. DOI: 10.1016/j.pedneo.2021.05.002.

(本文编辑：王颖)

(版权所有©2025中国当代儿科杂志)