

流感相关性脑病的研究进展

王雪飞¹ 李 立² 郭玉红^{1,3} 赵京霞^{1,3,4} 刘卫红^{1,3,4} 刘清泉^{1,3,4}

(1 首都医科大学附属北京中医医院,北京,100010; 2 中国中医科学院中医临床基础医学研究所,北京,100700;

3 中医感染性疾病基础研究北京市重点实验室,北京,100010; 4 北京市中医研究所,北京,100010)

摘要 流感相关性脑病是流感危重症患者死亡的主要原因之一,但因病例数量较少、科学研究有限等原因,尚无针对该病的系统、深入的阐述。为了提高临床医生及科研人员对该病的认识,文章广泛收集国内外流感相关性脑病的文献资料,从概念、流行病学特征、诊断、鉴别诊断、发病机制、治疗、预后、预防等方面进行了概述,以供同行参考。

关键词 流感相关性脑病;流感;综述

Review of Influenza Associated Encephalopathy

Wang Xuefei¹, Li Li², Guo Yuhong^{1,3}, Zhao Jingxia^{1,3,4}, Liu Weihong^{1,3,4}, Liu Qingquan^{1,3,4}

(1 *Beijing Chinese Medicine Hospital affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010, China*; 2 *Institute of Basic*

Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 3 *Beijing*

Key Laboratory of Basic Research on Infectious Diseases of TCM, Beijing 100010, China;

4 *Beijing Institute of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100010, China*)

Abstract Influenza associated encephalopathy (IAE) is one of the major cause of death in influenza infection. Due to inadequate cases and limited research, there is still no systematical studies about IAE. This paper gave a brief introduction of the concept, the epidemiological characteristics, diagnosis, differential diagnosis, pathogenesis, treatment, prognosis and prevention to provide the reference for clinical references.

Key Words Influenza associated encephalopathy; Influenza; Review

中图分类号:R511.7 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.10.008

流感相关性脑病(Influenza Associated Encephalopathy, IAE)是指在急性流感过程中伴随中枢神经系统功能障碍的一种临床综合征,表现为快速发作的认知障碍、精神状态改变、意识消退、昏迷等。日本关于本病的报道较多^[1-2],欧洲、加拿大、美国也有零星报道^[3]。我国 2009 甲型 H1N1 流感临床病例调查协作组,在对全国多中心 2009 甲型 H1N1 流感住院患儿的临床特征调查中发现,除严重呼吸系统并发症以外,流感相关性脑病也是患儿死亡的主要原因,应该引起国内医生的高度关注^[4]。该病起病较急,病情凶险,预后不良,但目前尚未得到广泛认知,我们在本文就 IAE 的概念、流行病学特征、诊断、治疗、预后等进行简要介绍,旨在提高临床医生及科研人员对该病的认识,并提起重视。

1 概念

流感病毒感染可引起人呼吸系统疾病,同样可引起神经系统(CNS)并发症。流感相关性脑病是指在急性流感过程中伴随中枢神经系统功能障碍的一

种临床综合征,其病情轻重不一,典型临床表现为急性高热后突发惊厥,起病 1~2 d 内快速进展至昏迷或死亡^[2]。普遍认为 IAE 临床分型为瑞氏综合征(Reye's syndrome)、出血性休克脑病综合征(Hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome)和急性坏死性脑(Acute Necrotizing Encephalopathy, ANE),除此之外,也有报道两种新的 IAE 临床类型,包括轻型脑炎和双向惊厥发作的急性脑病综合征。以上几种临床分型的鉴别会在后文详述。

2 流行病学特征

该病最早见于日本 1988 年的报道,被认为是一种少见的流感并发症,直到 1995 年后,流感相关脑病在日本被广泛报道,显示每年大约超过 100 例的儿童死于流感脑病。我国关于本病的报道相对较少,可能与大多诊断为病毒性脑炎有关。在 2009 甲型 H1N1 流感流行以后,关于本病的关注度逐年增加,我国和美国均有甲型 H1N1 流感合并神经系统并发症^[5-6]、病毒性脑炎^[7]、急性坏死性脑病死亡^[8]

基金项目:国家自然科学基金青年项目(编号:81503388),北京市科委绿色通道项目(编号:Z141100006014056)

作者简介:王雪飞(1980.1—),医学博士,首都医科大学附属北京中医医院针灸中心主治医师

通信作者:刘清泉(1956—),男,主任医师,教授,E-mail:liuqingquan2003@126.com

的病例报告出现。从致病的病毒来看,大多数流感相关脑病与甲型流感病毒(H3N2)感染有关,部分与甲型流感病毒(H1N1)或乙型流感病毒有关^[2]。从年龄上看,流感脑病的发病以1岁为高峰,5岁以下儿童占81.8%,几乎全部集中于幼儿期(1~6岁),10岁以上儿童和成人少见,大多数患儿既往健康。因此幼儿是预防IAE的重点人群。从发病率来看,15岁以下儿童流感相关性脑病的发病率为0.6~1.1/10万,4岁以下儿童为1.2~2.9/10万。

3 诊断

3.1 临床症状及分型诊断 IAE患者通常在流感症状出现后当天或数天出现神经系统异常症状。以发热、意识改变、惊厥最常见,少数患者出现局灶性神经受累症状如轻瘫、失语、颅神经麻痹和手足徐动症。若流感患者持续神志改变≥24 h,即认为并发脑病,脑病合并下列表现中的2项或2项以上即认为并发脑炎:1)发热≥38℃;2)局部神经征;3)脑脊液淋巴细胞数升高;4)脑电图提示脑炎;5)神经影像学提示感染或炎性反应^[5]。

IAE的临床分型多为一系列综合征,无明确定义,可根据临床症状和实验室检查进行诊断^[9]:瑞氏综合征,除急性脑病症状外,以肝脏及其他脏器脂肪沉着、非黄疸性肝功能损害、血氨升高、低血糖等为特征。好发于5~15岁,常见于流感病毒或水痘病毒感染3~5 d后发病。病因包括后天性线粒体功能障碍、肝脂肪酸氧化功能低下所致的脂肪沉着及脑能量代谢异常导致的脑水肿,此外与水杨酸(阿司匹林)有关,停用水杨酸发病率剧减。脑脊液检测大多正常,脑CT和MRI亦未见异常。急性坏死性脑病以双侧丘脑改变过为特征,多伴有医师障碍、痉挛、肝功能损害,好发于1岁左右婴幼儿,继发于感染性疾病(流感或突发性发疹性疾病),预后不良,病死率大30%,易留有严重后遗症。CT和MRI可见双侧丘脑特征性对称性水肿性坏死性改变。出血性休克脑病综合征:特征性表现为高热、休克、持续痉挛、DIC等,有时伴肝肾功能损害,夏季多发。轻型脑炎特征是胼胝体压部暂时性损伤^[10-11],患者表现昏睡和惊厥发作,或者仅表现三叉神经痛、头痛或面部麻木和右上肢轻瘫,预后好。双向惊厥发作的急性脑病综合征特征是病程中有2次惊厥发作,初次发作在发热第1天出现为热性惊厥癫痫持续状态,4~6 d后惊厥再次发作,多为局部发作,在第2次惊厥发作时脑部MRI显示额部或额顶部皮质下脑白质弥散降低,局部脑水肿,预后较好^[12-13]。

3.2 实验室特征 流感相关性脑病无特异性实验室指标变化。肝功能异常较常见,表现为天冬氨酸转移酶、丙氨酸转氨酶升高,乳酸脱氢酶升高,血小板减少和凝血异常,均提示预后不良。报道的病例中有高血氨约为11%,但低血糖仅4%^[2]。一组89例的流感相关性脑病的实验室特征见表1^[1]。

表1 流感相关急性脑病实验室结果[例(%)]

实验室指标	异常/检测(%)
脑电图异常	56/66(84.8)
脑CT异常	60/81(74.1)
脑MRI异常	17/30(56.7)
ALT/AST升高	45/89(50.6)
LDH升高	42/88(47.7)
血糖升高	37/75(49.3)
CK升高	33/88(37.5)
凝血异常	27/88(30.7)
脑脊液单核细胞增高	15/70(21.4)
血氨升高	5/82(6.1)

脑脊液检查90%的病例细胞数和蛋白都在正常范围内,9%~16%的病例脑脊液PCR或培养获得流感病毒阳性结果^[2]。

脑影像学检查(CT、MRI)可发现水肿、出血或双侧丘脑病变,神经影像学异常者预后不良^[2]。流感相关性脑病脑影像学改变具有多样性, Kimuro等^[14]将流感相关脑病/脑炎患者的临床和脑影像学结果分为5类:1)弥漫性脑皮质受累;2)弥漫性脑水肿;3)双侧丘脑受累;4)感染后局部性脑炎;5)符合第2~4类影像学改变,有对称性或弥漫性脑损伤,但脑脊液中无单核细胞升高,其中两例尸解脑组织无炎症的证据^[15]。3例甲型H1N1流感并发ANE患者影像表现为多灶性、对称性脑部损害,以双侧丘脑受累为特征,内囊、豆状核、脑干及大小脑髓质均可受累,病变区CT呈低密度,MRI呈长T1、长T2信号,DWI示双丘脑中心区呈低信号,周边呈高信号,ADC图示中央呈稍高信号,环状略低信号环绕^[16]。

3.3 病理特征 有关流感相关性脑病脑组织的病理学报道较少,因绝大多数病例脑脊液中未找到病毒,目前认为流感相关脑病的主要病理改变是中枢神经系统的血管损伤和血脑屏障破坏^[2],可见脑内血管阻塞、微血栓形成、血管周围出血和水肿,但无单核细胞浸润的炎症表现,这些改变尤其在脑干突出^[17]。3例2009年甲型H1N1流感病毒相关性ANE脑组织病理观察发现,患儿脑组织小胶质细胞棘突消失变为圆形,脑实质神经纤维呈脱髓鞘改变,小胶质细胞处于激活状态,产生TNF-α和IFN-α,脑

组织未见淋巴细胞、中性粒细胞浸润^[18]。胶质细胞异常增生可能是导致 ANE 发病的原因之一。

4 发病机制

流感相关性脑病的发病机制迄今尚未阐明,提出的假说包括病毒变异、细胞因子损伤、药物影响(如非类固醇类消炎药)以及流感病毒与其他病毒的双重感染几个方面^[2]。双侧对称性丘脑坏死性病变提示损伤的机制可能是血管损伤、感染中毒和(或)代谢损害^[14]。流感病毒感染亦可影响脑组织脂肪在线粒体的氧化与代谢^[19]。有临床研究发现,流感脑病人血清 MMP-9 增高, MMP-2 下降,提示 MMPs 可能参与了流感脑病的发病^[20]。有动物实验发现,流感病毒的感染可对小鼠神经胶质细胞产生直接损伤作用,并诱导产生促炎症细胞因子反应为特征的炎性反应^[21]。但多项临床研究发现,绝大多数患者脑脊液细胞数不高^[17,22],提示可能非病毒直接侵害神经系统而致病。总之,虽然流感病毒能够引发中枢神经系统并发症,但流感相关脑病的发病机制仍然不明确,需要更深一步的研究。

5 治疗

目前尚无特异性治疗,主要是对症支持治疗。关键是早期发现神经系统受累,早期治疗。随着近年人民对 IAE 认识的不断深入,在治疗上也有了进步。日本自 2001 年起采取联合治疗,包括抗病毒药物、大剂量丙种球蛋白、激素冲击、大剂量抗凝血酶 III、头部低温和血浆置换,使病死率从 2001 年的 30% 降至 2002 年的 15%^[23]。Kawashima 等^[24]报道 3 例 IAE 患者经甲基强的松龙和血浆置换治疗后 IL6 急剧下降,均恢复良好无严重后遗症。针对 ANE,有学者应用低温疗法联合甲泼尼龙冲击和乌司他丁^[25]或联合应用糖皮质激素和免疫球蛋白治疗^[26]取得良好疗效。提倡早期开始激素冲击疗法,一旦出现 DIC 和(或) MOF,应推荐血浆置换疗法以清除各种类性细胞因子。金刚烷胺可以加速脑损伤后的康复。神经氨酸酶抑制剂(例如奥司他韦)虽然不能进入中枢神经系统,可能对流感相关脑病也有治疗效果,因为有研究表明金刚烷胺和神经氨酸酶抑制剂能抑制呼吸道细胞因子的释放^[2],如果临床可疑,可不等待实验室结果,即给药治疗。

6 预后

该病的预后情况较差,与发病年龄、临床类型、脑部影像学病变性质、血清谷草转氨酶和血小板水平有关,病死率 26.5% ~ 37%,存活者 25% 遗留严重神经系统后遗症^[2],影像学研究发现年龄较小的

IAE 患者,脑部 CT 或 MRI 异常更明显而且后遗症更严重,病死率更高。重度弥漫性脑水肿与严重脑损伤和脑死亡有关^[27]。血清谷草转氨酶明显升高和血小板明显降低是死亡的高危因素^[28]。当患者 $PLT < 50 \times 10^9/L$ 时其病死率为 82.8%,当 $PLT \geq 50 \times 10^9/L$ 且 $< 100 \times 10^9/L$ 时病死率为 42.9%,而在 $PLT \geq 10 \times 10^9/L$ 时病死率仅为 6.1%。当患者 $AST > 1000 U/L$ 时其病死率为 74.2%,当 $AST > 500 U/L$ 且 $< 1000 U/L$ 时为 54.5%。当 $AST \geq 100 U/L$ 且 $\leq 500 U/L$ 时为 26.8%,在 $AST < 100 U/L$ 时病死率仅为 9.8%。

7 预防

在 1960—1993 年期间,日本给大部分学龄儿童常规接种流感疫苗,从 1994 年这一计划停止后不久就暴发流感且 IAE 明显增多,1995—2000 年期间,14 岁以下儿童中每年 IAE 病死率明显高于预期值^[29]。因此对学龄儿童群体进行流感疫苗接种可以降低 IAE 的发病率和病死率^[30]。Shinjo 等^[31]在动物实验中发现疫苗接种和早期抗血清治疗可以高效预防流感脑病死亡的发生。

综上所述,流感相关脑病属于流感并发症中的危急重症,随着对该病认识的深入,临床医生会更准确的诊断该病,真正做到早预防,早发现,早干预,期待未来有更多详实准确的临床病例及科研实验的报道。

参考文献

- [1] Togashi T, Matsuzono Y, Narita M, et al. Influenza-associated acute encephalopathy in Japanese children in 1994-2002 [J]. *Virus Res*, 2004, 103 (1-2): 75-78.
- [2] Sugawara N. Influenza-associated acute encephalopathy in Japan [J]. *Semin Pediatr Infect Dis*, 2002, 13 (2): 79-84.
- [3] Maricich SM, Neul JL, Lotze TE, et al. Neurologic complications associated with influenza A in children during the 2003-2004 influenza season in Houston, Texas [J]. *Pediatrics*, 2004, 114 (5): e626-633.
- [4] 2009 甲型 H1N1 流感临床病例调查协作组. 2009 甲型 H1N1 流感住院患儿多中心临床研究 [J]. *中华儿科杂志*, 2010, 48 (10): 733-738.
- [5] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Neurologic complications associated with novel influenza A (H1N1) virus infection in children-Dallas, Texas, May 2009 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2009, 58 (28): 773-778.
- [6] 汤正珍, 何颜霞, 郑跃杰, 等. 儿童 2009 甲型 H1N1 流感相关神经系统并发症报道 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2010, 25 (2): 129-131.
- [7] 高恒森, 李峥, 陈晖, 等. 儿童甲型 H1N1 流感危重患者临床特点分析 [J]. *中国小儿急救医学*, 2009, 16 (6): 533-536.
- [8] Lyon JB, Remigio C, Milligan T, et al. Acute necrotizing encephalopathy in a child with H1N1 influenza infection [J]. *Pediatr Radiol*,

- 2009,40(2):200-205.
- [9] 加地正英,万献尧. 流感性脑病的发病机制[J]. 日本医学介绍, 2003,24(6):268-269.
- [10] Tada H, Takanashi J, Barkovich AJ, et al. Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion[J]. *Neurology*, 2004,63(10):1854-1858.
- [11] Bulakbasi NU, Kocaoglu T, Tayfun MC. Transient splenial lesion of the corpus callosum in clinically mild influenza-associated encephalitis/encephalopathy[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2007, 27(9):1983-1986.
- [12] Yamamuro SM, Togawa M, Ishikawa M, et al. Neuroradiological findings in the acute stage of influenza encephalopathy[J]. *Nippon Rinsho*, 2006,64(10):1887-1895.
- [13] Takanashi J, Tsuji M, Amemiya K, et al. Mild influenza encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion[J]. *J Neuro Sci*, 2007,256(12):86-89.
- [14] Kimura S, Othuki N, Nezu A, et al. Clinical and radiological variability of influenza-related encephalopathy or encephalitis[J]. *Acta Paediatrica Japonica*, 1998,40:264-270.
- [15] Okumura A, Mizuguchi M, Kidokoro H, et al. Outcome of acute necrotizing encephalopathy in relation to treatment with corticosteroids and gammaglobulin[J]. *Brain Dev*, 2009,31(3):221-227.
- [16] 曾洪武,黄文献,干芸根,等. 儿童危重症甲型 H1N1 流感中枢神经系统并发症的影像学表现[J]. 放射学实践,2010,25(9):947-950.
- [17] 何颜霞. 2009 甲型 H1N1 流感相关性神经系统并发症[J]. 中国实用儿科杂志,2010,25(10):88-91.
- [18] 曹娟,李成荣,文飞球,等. 2009 年甲型 H1N1 流感病毒相关性急性坏死性脑病 3 例脑组织病理观察[J]. 中国实用儿科杂志, 2012,27(8):595-598.
- [19] 姚敏,汪晓莺,董志珍,等. 甲型流感病毒感染对鼠脑组织线粒体脂代谢功能的影响[J]. 南通大学学报:医学版,2012,32(1):18-21.
- [20] 孙桂莲,姜红堃,李萍,等. 流感病毒相关脑病患者血清中 MMPs 和 TIMP-1 水平[J]. 中国医科大学学报,2005,4(1):60-62.
- [21] 王革非. 流感病毒诱导神经胶质细胞的病理变化及天然免疫反应[D]. 汕头:汕头大学医学院,2008.
- [22] 贾李群,文俊,王嵩. 流感病毒相关性脑病 36 例诊治体会[J]. 陕西医学杂志,2012,41(1):113-114.
- [23] Morishima T. Treatment of influenza-associated encephalopathy[J]. *Nippon Rinsho*, 2003,61(11):2006-2012.
- [24] Kawashima H, Togashi T, Yamanaka G, et al. Efficacy of plasma exchange and methylprednisolone pulse therapy on influenza-associated encephalopathy[J]. *J Infect*, 2005,51(2):E53-56.
- [25] Munakata M, Kato R, Yokoyama H, et al. Combined therapy with hypothermia and anticytokine agents in influenza A encephalopathy[J]. *Brain Dev*, 2000,22(6):373-377.
- [26] Manara R, Franzoi M, Cogo P, et al. Acute necrotizing encephalopathy combined therapy and favorable outcome in a new case[J]. *Childs Nerv Syst*, 2006,22(10):1231-1236.
- [27] Studahl M. Influenza virus and CNS manifestations[J]. *J Clin Virol*, 2003,28(3):225-232.
- [28] Morishima T, Togashi T, Yokota S, et al. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan[J]. *Clin Infect Dis*, 2002,35(5):512-517.
- [29] Ono S, Kudo M, Aoki K, et al. Effect of mass immunization against influenza encephalopathy on mortality rates in children[J]. *Pediatr Int*, 2003,45(6):680-687.
- [30] 曾玫,王晓红. 流感相关性脑病[J]. 中国小儿急救医学,2007,14(4):362-363.
- [31] Shinjoh M, Yoshikawa T, Li Y, et al. Prophylaxis and treatment of influenza encephalitis in an experimental mouse model[J]. *J Med Virol*, 2002,67(3):406-417.

(2015-10-08 收稿 责任编辑:洪志强)

(上接第 1492 页)

- [16] 王世钦. 病毒性心肌炎辨治探讨[J]. 山东中医药杂志,2005,24(12):710-711.
- [17] 王小玲,张军平. 病毒性心肌炎从伏邪论治探析[J]. 中医杂志, 2011,52(10):826-827.
- [18] 红明,贾江俊,贺慧芳,等. 涤痰化瘀汤治疗病毒性心肌炎 120 例[J]. 河北中医,2010,32(5):681.
- [19] 曹洪欣,朱海燕. 大气下陷证与病毒性心肌炎相关性机理的理论探讨[J]. 山西中医杂志,2002,23(2):141-143.
- [20] 陈茂刚. 试论病毒性心肌炎属于“温病”范畴[J]. 时珍国医国药,2002,13(5):295-296.
- [21] 王重,张明雪. 温病学“透法”在病毒性心肌炎治疗中运用探析[J]. 实用中医内科杂志,2011,25(8):14-15.
- [22] 罗陆一. 《伤寒论》六经辨证论治病毒性心肌炎的探讨[J]. 中华中医药学刊,2011,29(1):26-30.
- [23] 王书浩. 炙甘草汤治疗原发病毒感染恢复期并发病毒性心肌炎 25 例[J]. 江西中医药,2013,44(7):30-31.

(2015-10-08 收稿 责任编辑:洪志强)