

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.03.012

· 论 著 ·

小儿重症病毒性脑炎临床特点、预后及其相关因素分析

胡文静, 杨理明, 廖红梅, 唐静文, 杨 赛, 王 平, 方红军

(湖南省儿童医院, 湖南 长沙 410007)

[摘要] **目的** 了解重症病毒性脑炎(SVE)患儿的临床特点及预后,探讨影响其预后的相关因素。**方法** 回顾性分析 2014 年 1 月—2016 年 1 月湖南省儿童医院神经内科及重症监护病房收治的 102 例 SVE 患儿临床资料,根据预后将患儿分为预后良好组[24 例,儿童格拉斯哥预后评分量表(CGOS)评级 4~5 级]和预后不良组(78 例,CGOS 评级 1~3 级),比较两组患儿临床资料,分析影响 SVE 患儿预后的危险因素。**结果** 预后良好组中,痊愈 15 例,9 例有轻度后遗症;预后不良组中,14 例死亡,25 例留有严重后遗症,39 例有中度后遗症。预后良好组患儿发热持续时间、住院时间均短于预后不良组,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。多因素非条件 logistic 回归分析显示:惊厥持续状态、呼吸衰竭、发热持续时间长(>5 d)、脑电图重度异常、头颅 MRI 累及病变超过 2 处或累及幕下以及应激性高血糖为 SVE 预后不良因素,其 OR 值分别为 13.468、4.580、2.378、10.196、3.012、6.316。**结论** SVE 严重威胁儿童的生存质量,伴有惊厥持续状态、呼吸衰竭、发热持续时间长、脑电图重度异常、头颅 MRI 累及病变超过 2 处或累及幕下以及应激性高血糖是影响儿童 SVE 预后的危险因素。

[关键词] 儿童;重症病毒性脑炎;临床特征;预后;危险因素

[中图分类号] R725.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2018)03-0241-06

Clinical features, prognosis, and related factors of severe viral encephalitis in children

HU Wen-jing, YANG Li-ming, LIAO Hong-mei, TANG Jing-wen, YANG Sai, WANG Ping, FANG Hong-jun (Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, China)

[Abstract] **Objective** To understand the clinical features and prognosis of children with severe viral encephalitis (SVE), evaluate the related factors affecting prognosis. **Methods** Clinical data of 102 children with SVE in pediatric neurological ward and pediatric intensive care unit in Hunan Children's Hospital between January 2014 and January 2016 were analyzed retrospectively. According to prognosis, children were divided into good prognosis group ($n = 24$, children's Glasgow outcome scale[CGOS]: 4-5) and poor prognosis group ($n = 78$, CGOS: 1-3), clinical data of two groups of children were compared, risk factors affecting the prognosis of SVE children were analyzed. **Results** In good prognosis group, 15 cases were cured and 9 had mild sequelae; in poor prognosis group, 14 cases died, 25 had severe sequelae, and 39 had moderate sequelae. The duration of fever and length of hospital stay in good prognosis group were both shorter than poor prognosis group, difference was statistically significant (both $P < 0.05$). Multivariate unconditioned logistic regression analysis showed that adverse factors for prognosis of SVE were as follows: convulsive status, respiratory failure, longer fever period (>5 days), severely abnormal electroencephalogram (EEG), head magnetic resonance imaging (MRI) lesions involving more than two sites or lesions involving the infratentorial, and stress hyperglycemia, odds ratio (OR) were 13.468, 4.580, 2.378, 10.196, 3.012, and 6.316 respectively. **Conclusion** SVE is a serious threat to quality of children's life, convulsive status, respiratory failure, longer fever period, severely abnormal EEG, head MRI lesions involving more than two sites or lesions involving the infratentorial, and stress hyperglycemia are risk factors for prognosis of SVE in children.

[收稿日期] 2017-10-10

[作者简介] 胡文静(1985-),女(汉族),湖南浏阳人,主治医师,主要从事儿科神经系统疾病研究。

[通信作者] 杨理明 E-mail:2816574381@qq.com

[Key words] child; severe viral encephalitis; clinical feature; prognosis; risk factor

[Chin J Infect Control, 2018, 17(3):241-246]

病毒性脑炎(viral encephalitis, VE)是一组由各种病毒侵入颅内,导致颅内病毒感染而引起的脑实质急性弥漫性炎症,有时可累及脑膜,是小儿神经系统常见的感染性疾病之一^[1]。近年来,小儿病毒性脑炎发病率有逐渐升高趋势,由 0.035% 升至 0.160%,给患儿成长发育和生命安全带来严重影响。重症病毒性脑炎(severe viral encephalitis, SVE)具有发展迅速、病情严重、致残率极高的特点,并易留下后遗症。SVE 患儿中 80%~95% 可存活,文献^[2]报道,SVE 后遗症发生率为 50%,甚至达 70%,部分病例死亡。目前,国内对小儿 SVE 的预后及相关因素研究较少,本研究对 102 例 SVE 患儿的临床资料及相关资料进行回顾性分析,分析相关因素与预后之间的关系,为临床识别 SVE 的患儿,指导临床治疗及预防提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2014 年 1 月—2016 年 1 月湖南省儿童医院神经内科及儿科重症监护病房(PICU)收治的 SVE 患儿 102 例,常规完善儿童格拉斯哥预后量表(CGOS)、脑电图、头磁共振(MRI)、病毒病原体检测等,并随访 6 个月。根据预后结果将患儿分为预后良好组和预后不良组。

1.2 诊断标准

1.2.1 病毒性脑炎纳入标准^[3] 需具备有以下二项:(1)脑实质损害的症状和/或体征。①意识障碍;②精神障碍如胡言乱语、行为异常;③癫痫样发作;④神经系统缺损体征如瘫痪、失语、共济失调等。(2)至少满足以下条件中的 1 项。①前驱感染的证据:上呼吸道或消化道感染症状,如发热、头痛、恶心、呕吐等;②头颅影像学检查证实脑实质受损: MRI 示颅内单发或多发异常信号影;③异常脑电图(EEG)改变:与脑炎病变相一致的 EEG 表现,如局灶性或弥漫性非特异性高波幅慢波,或高波幅慢波背景上的局灶性棘慢综合波等;④脑脊液(CSF)检查异常:细胞数增多(白细胞数 $> 10 \times 10^6/L$),和/或蛋白含量增高 $> 0.45 g/L$,和/或颅内压增高 $> 180 mmH_2O$,和/或 CSF 病原学检查找到相关病毒抗体。

1.2.2 病例排除标准 排除化脓性脑膜炎、隐球菌

脑膜炎、结核性脑膜炎、自身免疫性脑炎等其他中枢神经系统感染疾病。

1.2.3 SVE 诊断标准^[4] 达到病毒性脑炎纳入标准下具备以下条件之一时诊断为 SVE:(1)频繁抽搐 24 h 内 ≥ 3 次或惊厥持续状态;(2)意识障碍,如嗜睡、昏睡、昏迷等;(3)大脑皮质受损表现,如肢体瘫痪;(4)皮质下或脑干颅神经损害;(5)严重或持续颅内压增高、脑疝形成;(6)多器官功能受损甚至衰竭。

1.3 方法

1.3.1 儿童格拉斯哥预后量表(CGOS)^[5] 采用 CGOS 评定患儿预后。1 级:死亡;2 级:植物人生存状态,仅有最小反应(如随着睡眠、清醒周期眼睛能睁开);3 级:日常生活无法自理,严重残疾,24 h 需照料;4 级:日常生活及社会活动尚可独立,轻度残疾;5 级:恢复良好,日常生活可自理,可正常活动。根据预后结果将患儿分为预后良好组(CGOS 评级 4~5 级)和预后不良组(CGOS 评级 1~3 级)。

1.3.2 EEG 分级 EEG 异常分为轻度、中度、重度异常。轻度异常:背景节律变慢;中度异常:弥漫性高波幅慢波阵发性出现或局灶性癫痫样放电;重度异常:出现较多弥漫性高波幅慢波或无枕区优势或出现爆发抑制或低电压等现象。

1.3.3 MRI 分级 本研究根据头部 MRI 病灶累及范围进行分级。1 级:正常;2 级:单侧幕上单一斑片状病灶;3 级:双侧幕上对称性或非对称性斑片状病灶;4 级:颅内 3 处以上多发病灶,累及 2 个以上脑叶,或脑叶病灶伴有基底核区,或脑干、或幕上幕下同时受累。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 14.0 软件进行处理,两研究组计量资料比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,多因素预后分析采用非条件 logistic 回归分析, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征 102 例 SVE 中男性 60 例,女性 42 例,年龄 5 个月~14 岁(平均 6.2 岁);住院时间 9~100 d(平均 35 d)。预后良好组 24 例(23.5%),预后不良组 78 例(76.5%)。预后良好组患儿发热持续时间、住院时间均短于预后不良组,差异具有统

计学意义(均 $P < 0.05$)。预后良好组和预后不良组 CSF 白细胞计数及 CSF 蛋白比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。头颅 MRI 1 级(正常) 7 例,2 级 15 例,3 级 35 例,4 级 45 例,头颅 MRI 异常率为 93.1%。头颅 MRI 病灶累及单侧岛叶、脑干各 6 例,小脑 8 例,枕叶、基底核 - 丘脑区各 13 例,双侧额叶各 14 例,顶叶 7 例,颞叶 8 例,脑实质广泛大面积受累 4 例。所有患儿均在入院 1 周内行 EEG 检查,正常 12 例(11.8%),轻度异常 12 例(11.8%),中度异常 26 例(25.5%),重度异常 52 例(50.9%)。入院后 3 d 之内完善腰穿检查,颅内压力升高 96 例(94.1%),CSF 白细胞数增高 94 例(92.2%),CSF 蛋白增高 90 例(88.2%)。见表 1。

表 1 预后良好组和预后不良组 SVE 患儿计量资料比较

Table 1 Comparison of the measurement data of SVE children in good prognosis group and poor prognosis group

项目	预后良好组 (n = 24)	预后不良组 (n = 78)	t	P
发热持续时间(d)	3.2 ± 2.0	12.5 ± 4.8	3.050	<0.05
CSF 白细胞数(× 10 ⁶ /L)	30.5 ± 47.6	23.2 ± 51.6	0.654	>0.05
CSF 蛋白(g/L)	0.6 ± 0.4	0.4 ± 0.1	1.230	>0.05
住院时间(d)	15.6 ± 8.9	33.2 ± 25.7	3.486	<0.05
入住 ICU 时间(d)	2.3 ± 1.2	10.4 ± 2.6	4.891	<0.05

2.2 SVE 患儿预后情况 102 例患儿中,住院期间死亡 10 例(9.8%),CGOS 评级均为 1 级,其中 6 例死于脑干脑炎,4 例死于脑疝。对 92 例患儿出院后 6 个月进行随访,出院后随访死亡 4 例(3.9%),88 例接受 CGOS 评估,评估患儿出院 4~12 个月的情况,结果预后良好 24 例和预后不良 64 例。预后良好患儿中,9 例有轻度后遗症,轻微功能或行为改变,生活可以自理(CGOS 评级分级为 4 级);15 例已完全康复(CGOS 评级为 5 级)。预后不良患儿中 25 例留有严重后遗症(CGOS 评级为 2 级),日常生活不能自理;39 例有中度后遗症(CGOS 评级为 3 级),但可生活自理。有严重后遗症患儿生活不能自理,表现为智力运动低下、症状性癫痫、大小便失禁、瘫痪、失明失语等,其中 4 例处于植物人状态。

2.3 SVE 患儿预后的单因素和多因素分析

2.3.1 单因素分析 低钠血症(血清钠 < 135 mmol/L) 患儿 48 例(47.1%),低钾血症(血清钾 < 3.5 mmol/L) 患儿 36 例(35.3%),应激性高血糖(血糖 > 6.67 mmol/L) 患儿 42 例(41.2%)。单因素分析结果显示,不同年

龄、性别,是否低钠血症、低钾血症、偏瘫等因素 SVE 患儿预后比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);EEG 异常、意识障碍、惊厥持续状态、呼吸衰竭、头颅 MRI 累及病灶超过 2 处或累及幕下、合并脏器损伤、应激性高血糖、是否发热,以及入住 ICU 情况对 SVE 预后均有影响(均 $P < 0.05$)。见表 2。

表 2 SVE 患儿预后单因素分析结果

Table 2 Univariate analysis result of prognosis of children with SVE

影响因素	预后良好组 (n = 24)	预后不良组 (n = 78)	χ^2	P
年龄(岁)	>2	11	0.04	0.847
	≤2	13		
性别	男	45	0.18	0.676
	女	33		
EEG	正常	2	62.53	<0.001
	轻度异常	2		
	中度异常	24		
	重度异常	50		
意识障碍	是	77	6.13	0.013
	否	1		
惊厥持续状态	有	51	5.37	0.020
	无	27		
偏瘫	是	40	1.49	0.221
	否	38		
呼吸衰竭	是	23	4.44	0.035
	否	55		
头颅 MRI	正常	3	9.55	0.023
	2 级	10		
	3 级	25		
	4 级	40		
合并脏器损伤	是	50	5.33	0.021
	否	28		
低钠血症	是	39	1.15	0.288
	否	39		
应激性高血糖	是	38	7.78	0.005
	否	40		
低钾血症	是	29	0.52	0.473
	否	49		
发热(d)	<3	16	14.32	<0.001
	3~	33		
	>5	29		
入住 ICU	是	57	12.54	0.006
	否	21		

2.3.2 多因素分析 将单因素分析中有统计学意义的因素,如 EEG 严重程度、意识障碍、惊厥持续状态、呼吸衰竭、头颅 MRI、合并脏器损伤、应激性高血糖、入住 ICU、发热持续时间等因素纳入非条件 logistic 回归分析,结果显示惊厥持续状态、呼吸衰竭、发热持续时间长(>5 d)、脑电图重度异常、头颅 MRI 累及病变超过 2 处或累及幕下,以及合并应激

性高血糖为 SVE 预后不良的危险因素,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 3~4。

表 3 SVE 患儿预后多因素分析赋值表

Table 3 Assignment table of multivariate analysis of prognosis in children with SVE

因素	赋值
EEG	正常 = 0,轻度异常 = 1,中度异常 = 2,重度异常 = 3
意识障碍	否 = 0,是 = 1
惊厥持续状态	无 = 0,有 = 1
呼吸衰竭	否 = 0,是 = 1
头颅 MRI	正常 = 0,2 级 = 1,3 级 = 2,4 级 = 3
合并脏器损伤	否 = 0,是 = 1
应激性高血糖	否 = 0,是 = 1
发热时间(d)	$<3 = 0, 3 \sim = 1, >5 = 2$
入住 ICU	否 = 0,是 = 1

表 4 SVE 患儿预后多因素分析

Table 4 Multivariate analysis of prognosis in children with SVE

影响因素	P	OR	95%可信区间	
EEG	正常	-	-	
	轻度异常	0.436	0.603	0.434 - 1.318
	中度异常	0.128	2.456	0.643 - 8.589
	重度异常	<0.001	10.196	3.680 - 19.879
惊厥持续状态	0.003	13.468	8.310 - 21.346	
呼吸衰竭	0.014	4.580	2.705 - 14.208	
头颅 MRI	正常	-	-	
	2 级	0.802	2.106	0.468 - 6.970
	3 级	0.002	3.012	2.034 - 10.539
	4 级	0.001	5.893	3.460 - 11.659
应激性高血糖	0.030	6.316	1.246 - 14.479	
发热时间(d)	<3	-	-	
	$3 \sim$	0.063	1.516	0.972 - 2.105
	>5	<0.001	2.378	1.544 - 3.662

2.4 病原学检查结果 患儿均行血清及 CSF 特异性病毒 IgM 抗体检查(包含单纯疱疹病毒、EV71 病毒、柯萨奇病毒,夏秋季患者送检乙型脑炎病毒),以酶联免疫吸附法测定血清病毒 IgM 抗体为实验室诊断证据。病原学检查证实感染单纯疱疹病毒 8 例(7.8%),肠道病毒 EV-71 6 例(5.9%),乙型脑炎病毒 21 例(20.6%),柯萨奇病毒 4 例(3.9%)。

3 讨论

SVE 的主要临床表现为发热、头痛、精神行为异常、意识障碍、抽搐、瘫痪、颅神经麻痹等,临床辅助检查包括头颅 MRI、EEG、腰穿 CSF 相关检查,以及 CSF、血清病原体特异性抗体检测等。诊断主要

依据患者临床表现、CSF 检查及病原学分析。一般临床上通过血清学或 CSF 明确病原体,通过 EEG、头颅 MRI 明确病灶位置。SVE 治疗手段包括药物抗病毒药物(阿昔洛韦、更昔洛韦),脱水降颅压(甘露醇、甘油氯化钠等),糖皮质激素及免疫球蛋白;抗癫痫、护脑及改善脑组织代谢,压低温^[6]等治疗降低脑代谢,保护神经元细胞功能,康复治疗促进功能恢复等。亦有文献^[7]报道,可采用机械通气、血浆置换等方法治疗 SVE。SVE 可遗留神经系统后遗症,常见如智力、运动、语言发育落后,症状性癫痫,视力听力受损等。

3.1 临床表现与预后的关系 Rudolph 等^[8]通过回顾性研究发现,SVE 患儿入院时已有 3 d 抽搐发作史和(或)存在意识障碍,格拉斯昏迷(GCS) ≤ 10 分,高度提示预后不良。本组资料结果显示,与 SVE 预后密切相关的因素为惊厥持续状态及发热持续时间、呼吸衰竭等。若炎症损伤丘脑下部,可出现超高热等体温调节障碍,因退热药物的应用,本研究对热峰尚不能明确。动物研究^[9]证实,惊厥持续状态可导致以海马区神经元死亡为主的选择性脑损伤,惊厥发作持续时间越长,次数发作频繁,不良预后发生率越高。本研究表明,发热持续时间长、伴有惊厥持续状态、呼吸衰竭等是影响儿童 SVE 预后的危险因素。需尽早控制患儿惊厥,纠正呼吸衰竭有利于患儿预后及控制后遗症的发生。

3.2 患儿入住 ICU 时间的长短与预后的关系 SVE 患儿大多存在严重颅内压增高或惊厥持续状态,故多数患儿可能首先收住 ICU,若伴有呼吸障碍则需机械通气,则可能发生呼吸机相关肺炎或医院感染。本组 10 例住院期间死亡患儿首诊收入科室均为 PICU,且在 PICU 死亡。出院后随访死亡的 4 例患儿均曾长时间入住 PICU。研究发现,患儿在 ICU 住院的时间越长,则预后越差,原因可能如下:(1)患者病情本身就重,故在 ICU 需稳定病情的时间越长;(2)患者在 ICU 时发生了医院感染,尤其是耐药菌的感染,可能导致患儿病情进展甚至死亡;(3)患者在 ICU 的时间越长,缺少监护人的陪护及精心照料时间越长,遗留严重后遗症及肢体瘫痪或变形的可能性大。

3.3 EEG 与预后的关系 EEG 能较早、较敏感地动态反映脑功能改变。EEG 改变的范围和严重程度可反映中枢病变的范围和脑功能损伤的程度^[10]。在脑炎急性期 EEG 均有不同程度的异常:多位弥漫性高波幅慢波,节律或非节律性 δ 波。当白质受累

时慢波活动更突出,常出现高波幅无节律的多形性 δ 波。慢波活动的加重常伴有意识障碍,表明损伤严重^[11]。部分患者有局灶性/多灶性癫痫样放电,并可合并癫痫发作。病毒性脑炎 EEG 异常有以下特点^[12]:(1)起病早期 EEG 检查可能正常,起病 5 d 后 EEG 异常率高;(2)异常持续时间长,当临床症状基本好转后,EEG 大多仍为异常慢波或无枕区优势;(3)EEG 异常程度与病情轻重有一定相关性,EEG 有重度异常表现者病情较轻度异常者严重,治愈时间也延长。本研究中 EEG 异常率为 88.2% (90/102),主要表现为弥漫性高波幅慢波,局灶性癫痫样放电,前者提示病毒性脑炎大脑功能紊乱,后者与定位体征相符合。

3.4 头颅 MRI 与预后的关系 头颅 MRI 病变累及 2 处或累及幕下是影响儿童 SVE 预后的危险因素。SVE MRI 表现特点^[13]:(1)病灶非常广泛,双侧多发;(2)可累及额、顶、颞、枕叶、基底节、丘脑、脑干各部位,皮层及白质均可受累;以双侧颞、额、顶叶受累最为多见;(3)皮质病灶表现为大片状,白质病变为脱髓鞘性改变;(4)弥漫性脑组织肿胀;(5)而单纯疱疹病毒性脑炎 MRI 表现更具特异性,多累及颞叶,病灶内可伴有出血。本组资料表明,患者临床意识障碍越重,MRI 表现病灶弥漫性脑肿胀越严重,累及范围越广泛,预后越差。应尽快采取各种有效手段进行综合治疗,减轻脑水肿。经治疗好转后复查 MRI 常表现脑萎缩脑软化灶,导致智力低下;颞、额叶受累者易继发癫痫;基底节受累易表现锥体外系症状、瘫痪等后遗症;脑干受累,易抑制呼吸及吞咽,临床表现凶险,预后不良;枕叶受累者可出现皮质盲视力受损^[14]。本组资料显示,患儿顶叶及白质脱髓鞘病变预后相对较好,虽然早期意识障碍较重,但予以静脉丙种球蛋白及糖皮质激素治疗后临床症状可以完全消失。复查 MRI 示病灶缩小,对患儿学习、记忆功能影响不大。

3.5 血糖与预后的关系 本研究中,预后良好组发生应激性高血糖的比例低于预后不良组,提示血糖高可影响预后。研究^[15]表明,脑炎患儿血糖水平与病情轻重有关,其原因可能为应急状态下胰岛素抵抗机制及严重感染时机体过度应激反应等。SVE 患儿发生高血糖时低钠血症、低钙血症发生率增高,提示高血糖可加重机体内环境紊乱,使病情恶化。SVE 患儿血糖虽高,但不能被外周组织吸收充分利用,造成细胞外高糖和细胞内能量缺乏,甚至发生高渗血症,易导致患者中枢性高热、意识障碍、抽搐等。

治疗 SVE 患儿,需积极控制高血糖。

3.6 病原体与预后关系 已有文献^[16-17]报道,单纯疱疹性脑炎、乙型脑炎、EV-71 所致脑干脑炎等是引起 SVE 的常见病原体。本组患儿均行血清及 CSF 特异性病毒 IgM 抗体检查,以测定血清病毒 IgM 抗体为实验室诊断证据,结果显示感染单纯疱疹病毒 8 例(7.8%),肠道病毒 EV-71 6 例(5.9%),乙型脑炎病毒 21 例(20.6%),柯萨奇病毒 4 例(3.9%)。由于实验条件有限,大多数病毒性脑炎无法明确病原体,故无法进行病原体与预后关系的研究。本研究中,EV-71 肠道病毒所致 SVE 为脑干脑炎,预后较差。单纯疱疹病毒脑炎、乙型脑炎患儿的症状均较重,乙型脑炎病 SVE 患儿中未按计划接种乙脑疫苗者病情更危重。已有动物实验以及人体临床实验证明,接种疫苗或应用抗病毒抗体可能有助于预防某些病毒性脑炎的发生^[18],且有时计划免疫是控制某些病毒性脑炎的最佳方案。

SVE 严重威胁儿童的生存质量,伴有发热病程长、惊厥持续状态、呼吸衰竭、入住 ICU 时间长、重度异常、头颅 MRI 累及病变超过 2 处或累及幕下,合并应激性高血糖等是影响儿童 SVE 预后的危险因素。尽早确诊,早期、积极治疗,控制惊厥稳定病情后尽早从 ICU 转至普通病房,能够改善患儿的预后,提高患儿生活质量。

[参 考 文 献]

- [1] Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis; consensus statement of the international encephalitis consortium[J]. Clin Infect Dis, 2013, 57(8): 1114-1128.
- [2] Ai J, Xie Z, Liu G, et al. Etiology and prognosis of acute viral encephalitis and meningitis in Chinese children: a multicenter prospective study[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 494.
- [3] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2015.
- [4] Lin JJ, Lin KL, Hsia SH, et al. VGKC complex antibodies in pediatric severe acute encephalitis; a study and literature review[J]. Brain Dev, 2013, 35(7): 630-635.
- [5] Lax Pericall MT, Taylor E. Family function and its relationship to injury severity and psychiatric outcome in children with acquired brain injury: a systematized review [J]. Dev Med Child Neurol, 2014, 56(1): 19-30.
- [6] Ahmed AI, Bullock MR, Dietrich WD, et al. Hypothermia in traumatic brain injury[J]. Neurosurg Clin N Am, 2016, 27(4): 489-497.
- [7] Bookstaver PB, Mohorn PL, Shah A, et al. Management of

- viral central nervous system infections: a primer for clinicians [J]. *J Cent Nerv Syst Dis*, 2017, 9: 1179573517703342.
- [8] Rudolph H, Schroten H, Tenenbaum T, et al. Enterovirus infections of the central nervous system in children: an update [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2016, 35(5): 567-569.
- [9] Sankar R, Shin DH, Liu H, et al. Patterns of status epilepticus-induced neuronal injury during development and long-term consequences[J]. *J Neurosci*, 2008, 18(20): 8382-8393.
- [10] 黄亮,俞丹,罗蓉,等. 儿童病毒性脑炎急性期临床病理特征对继发性癫痫的影响[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2017, 48(2): 257-262.
- [11] Milshtein NY, Paret G, Reif S, et al. Acute childhood encephalitis at 2 tertiary care children hospitals in Israel: etiology and clinical characteristics[J]. *Pediatr Emerg Care*, 2016, 32(2): 82-86.
- [12] Kneen R, Michael BD, Menson E, et al. Management of suspected viral encephalitis in children-Association of British Neurologists and British Paediatric Allergy, Immunology and Infection Group national guidelines[J]. *J Infect*, 2012, 64(5): 449-447.
- [13] 刘彦荣,苏雪娟. 小儿病毒性脑炎 MRI 影像诊断及鉴别诊断 [J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2015, 13(5): 14-15, 28.
- [14] 余婕,郭虎,郑帼,等. 病毒性脑炎患儿的管理[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30(23): 96-98.
- [15] Aiyathuri EJ, Candlish JK. Factors in serum and cerebrospinal fluid from children with viral encephalopathies impair glucose transport[J]. *Acta Paediatr Jpn*, 1990, 32(4): 417-425.
- [16] Britton PN, Eastwood K, Paterson B, et al. Consensus guidelines for the investigation and management of encephalitis in adults and children in Australia and New Zealand[J]. *Intern Med J*, 2015, 45(5): 563-576.
- [17] Huang SW, Huang YH, Tasi HP, et al. A selective bottleneck shapes the evolutionary mutant spectra of enterovirus A71 during viral dissemination in humans[J]. *J Virol*, 2017, 91(23), pii: e01062-17.
- [18] Ginsburg AS, Meghani A, Halstead SB, et al. Use of live attenuated Japanese encephalitis vaccine SA 14-14-2 in children: A review of safety and tolerability studies [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2017, 13(10): 2222-2231.

(本文编辑:左双燕)