

儿童急性坏死性脑病诊疗方案(2023年版)

中华人民共和国国家卫生健康委员会

儿童急性坏死性脑病是一种少见、快速进展、危及生命的感染相关性急性脑病,多由病毒感染诱发。该病发病机制复杂,病情凶险,早期缺乏特异性表现,尚无特效治疗,病死率和致残率较高,严重威胁儿童健康。为提高临床医生对儿童急性坏死性脑病的早期识别能力,规范诊断和治疗,国家卫生健康委委托国家儿童医学中心、首都医科大学附属北京儿童医院组织多学科专家,依据相关文献及诊治经验,制定本诊疗方案。

1 流行病学

儿童急性坏死性脑病在全球均有病例报告。全年均可发病,冬季相对高发,5岁以下儿童较多见,男女发病无显著差异。病毒感染是最常见的诱发因素,可继发于甲型流感病毒、乙型流感病毒、新冠病毒、人疱疹病毒-6、副流感病毒、水痘-带状疱疹病毒、风疹病毒、麻疹病毒、博卡病毒、肠道病毒和登革热病毒等感染,以流感病毒、新冠病毒和人疱疹病毒-6最常见,极个别由肺炎支原体等病原体感染引起,其病死率可高达30%以上,完全康复比例在10%左右。

2 病因和发病机制

急性坏死性脑病的发病机制尚未完全明确。尽管感染是明确的诱发因素,患者血和脑脊液中的炎性细胞因子水平明显升高,但在患者的脑脊液及死亡病例的脑组织标本中,均未发现病原体直接侵犯脑组织的证据,因此普遍认为该病与感染后宿主免疫应答异常引起的细胞因子风暴有关。儿童急性坏死性脑病多数为散发,但遗传因素也在发病中起一定作用。

2.1 细胞因子风暴 感染后宿主免疫应答异常可能是儿童急性坏死性脑病发病的主要原因。该病

的病理特征为病变部位血脑屏障破坏,伴脑出血、细胞损伤和坏死,但没有中性粒细胞、淋巴细胞等炎症细胞浸润。急性期血清和脑脊液中多种细胞因子,特别是白介素-6(interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)明显升高,说明细胞因子在其发病中起重要作用。但这些细胞因子升高也可见于其他类型的急性脑病,提示可能还有其他机制参与该病的发病。

2.2 遗传因素 少数病例携带 RAN 结合蛋白 2 (RAN binding protein 2, RANBP2)基因的错义突变,该基因突变为常染色体显性遗传伴不完全外显率。携带 RANBP2 基因致病性突变者一生中发生该病的可能性约为40%,其中约50%呈复发性。此外,其他基因突变可能也与该病发病相关,如肉碱棕榈酰转移酶 II (carnitine palmitoyl transferase II, CPT2) 基因、部分人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)基因型、编码电压门控钠离子通道 α 1亚单位(sodium voltage-gated channel alpha subunit 1, SCN1A)基因、人硫胺素转运体 2(human thiamine transporter 2, hTHTR2)基因等。

3 临床表现

儿童急性坏死性脑病起病急骤,部分患者可有乏力、咳嗽、咽痛、肌肉疼痛、呕吐、腹泻等前驱症状,呼吸道症状通常较轻。首发症状常为高热或超高热,突出表现为高热后迅速出现惊厥发作和昏迷。惊厥发作多出现在发热后24~72 h,部分甚至在发热后24 h内,以全面强直阵挛发作为主,部分病例可频繁发作甚至出现惊厥持续状态。意识障碍多在首次惊厥发作后即出现,并迅速加重。神经系统查体可发现瞳孔对光反射异常和/或瞳孔缩小、肌张力增高、腱反射亢进、病理反射阳性等,严重者随病情进展可很快发生严重颅高压、脑疝,进而出现脑功能衰竭甚至脑死亡。除中枢神经系统的异

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2023.010.002

常表现外,还可出现肝脏、心血管、肾脏、胃肠道、凝血功能等多器官、多系统受累的表现。

4 实验室检查

4.1 血常规 白细胞计数、淋巴细胞和中性粒细胞比例及计数常与原发感染相关,严重者可出现血小板减少。

4.2 炎症标记物 常伴有降钙素原明显升高,C-反应蛋白可正常或轻中度升高,IL-6、TNF- α 、铁蛋白等炎症因子升高。

4.3 血生化 天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、乳酸脱氢酶及肌酸激酶等可有不同程度升高,血糖可降低、升高或正常,尿素氮、尿酸、肌酐可正常或升高,血氨多正常、少数可轻度升高。部分患者可出现高钠血症等电解质紊乱。

4.4 凝血功能 可有凝血酶原时间和活化部分凝血活酶时间延长,纤维蛋白原降低、D-二聚体等纤溶降解产物升高。

4.5 脑脊液 细胞数多基本正常,蛋白升高,糖和氯化物正常,无寡克隆区带,病原学检查阴性,IL-6等细胞因子明显升高。

4.6 病原学 根据流行病学特征及临床表现选择相应的病原学检查,包括流感病毒、新冠病毒、人疱疹病毒、肠道病毒以及支原体等,送检样本包括血、脑脊液、呼吸道分泌物或咽拭子等。

4.7 基因检测 对有疑似家族史或既往有感染相关性脑病的患者,有条件时建议完善相关基因检测。

5 颅脑影像学

颅脑影像学检查是诊断儿童急性坏死性脑病的必要条件,一旦怀疑该病,应在条件允许的情况下尽快完成颅脑MR和/或CT检查。颅脑MR为最具诊断意义的影像学检查,但因CT检查耗时短,可作为危重症急性坏死性脑病的初始检查。儿童急性坏死性脑病在颅脑影像学上表现为多灶性,多为对称性。双侧丘脑对称性损害是其典型改变,其他累及部位包括脑干、大脑白质、基底节区、小脑、胼胝体和海马等。影像学表现和累及部位与疾病轻重以及检查时间有关。病变在CT上的表现为低密度影,或为花斑状低密度区中掺杂不规则高密度影;MRI上病灶为长T1长T2信号,最典型表现为急性期在表现扩散系数图上,丘脑呈“三色板模式”(中央高信号和周围低信号环,以及丘脑周围高信号)或“双色板模式”(丘脑中央低信号及边缘高信号)。影像学随访可出现脑软化或

脑萎缩等表现。

6 诊断

须同时符合以下5项:①感染性疾病发热后短期内出现惊厥、意识障碍等急性脑病症状;②血清转氨酶不同程度升高,无高氨血症;③脑脊液检查细胞数基本正常,蛋白水平升高;④颅脑影像学检查(CT/MR)呈对称性、多灶性病变,可累及双侧丘脑、脑干、大脑白质、基底节、小脑等,其中双侧丘脑受累是诊断的必要条件。⑤排除其他疾病。包括感染性、自身免疫性、代谢性、中毒性疾病等,如中毒性休克综合征、瑞氏综合征、Leigh综合征、急性播散性脑脊髓炎、急性出血性白质脑病、急性脑病伴双相癫痫发作和弥散受限、出血性休克和脑病综合征及各种原因所致的对称性双侧基底节坏死性疾病(如一氧化碳、甲醇、氰化物、卡马西平等中毒,渗透性髓鞘溶解症、肝豆状核变性、青少年型Huntington病、纹状体黑质变性等)。

7 严重程度评分

儿童急性坏死性脑病严重程度评分有助于判断预后。0~1分为低风险,2~4分为中风险,5~9分为高风险。儿童急性坏死性脑病严重程度评分见表1。

表1 儿童急性坏死性脑病严重程度评分

项目	得分
休克	3
年龄>48月龄	2
存在脑干病变	2
血小板计数<100×10 ⁹ /L	1
脑脊液蛋白>600 mg/dl	1

8 早期预警

具有以下表现者要高度警惕该病可能:①超高热(体温 $\geq 41^{\circ}\text{C}$);②神经系统改变:精神反应差,嗜睡,惊厥发作,尤其是惊厥发作间期存在意识障碍,颅脑影像学异常等;③炎症指标增高:降钙素原、铁蛋白、IL-6等显著升高;④代谢异常:血糖升高或降低、乳酸升高;⑤其他器官及系统受累:天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、肌酸激酶、D-二聚体明显增高;⑥既往有发热后脑病病史,伴或不伴急性坏死性脑病;或携带急性坏死性脑病相关基因致病性突变;或家族中有发热后急性神经系统受累(如病毒性脑炎、无菌性脑膜炎、急性播散性脑脊髓炎、Leigh综合征等)患者,应警惕家族性或复发性急性坏死性脑病。

9 鉴别诊断

9.1 重症中枢神经系统感染 少数重症病毒性脑炎、细菌性脑膜炎等起病急骤进展迅速,与该病的临床症状相似,但脑脊液除蛋白增高外,同时伴白细胞数不同程度的增高,颅脑影像学表现多样,且为非对称性病变。

9.2 急性播散性脑脊髓炎 是一种感染后中枢神经系统脱髓鞘疾病。神经系统损害可发生于感染后数日至2个月,多数为4 d~2周。颅脑影像学表现为双侧不对称的深部及皮质下白质多发病变。

9.3 代谢性脑病 包括瑞氏综合征、遗传性代谢病导致的代谢性脑病、低血糖脑病等。

9.3.1 瑞氏综合征 是一种合并肝功能障碍的快速进展性脑病,发病前数日常有病毒感染性疾病,特征为急性起病,迅速出现惊厥和昏迷,常见肝肿大、低血糖。颅脑影像学表现为弥漫性脑水肿。

9.3.2 遗传代谢病导致的代谢性脑病 线粒体代谢障碍等多种遗传性代谢病可导致代谢性脑病,可因感染诱发或急性加重,颅脑影像学显示基底节等双侧对称性病变与儿童急性坏死性脑病相似,但多数病例并无典型丘脑对称性病变。此类疾病常有体格和智力发育迟缓等病史,实验室检查可发现低血糖、血氨升高或乳酸酸中毒等。血尿代谢筛查和基因检测有助于明确诊断。

9.4 其他 急性出血性白质脑病、急性脑病伴双相癫痫发作和弥散受限、出血性休克和脑病综合征等感染相关性脑病各有其临床和影像学特征,需注意鉴别诊断。

10 治疗

儿童急性坏死性脑病尚无特效治疗。目前主要采取以免疫调节、生命支持为主的综合治疗。一旦怀疑或确诊为该病,建议尽快转入有救治条件的医院。

10.1 免疫调节治疗 以大剂量糖皮质激素和静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)最常用,可联合血浆置换(plasma exchange, PE)和/或持续肾替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)、托珠单抗等。如患者不伴脑干损害在发病48 h内开始免疫调节治疗,可改善其预后,多种方法联合应用的效果可能优于单一治疗方法。

10.1.1 糖皮质激素 早期大剂量糖皮质激素冲击治疗有可能改善预后,发病24 h内使用更佳。甲基强的松龙起始剂量为 $20\sim 30\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,最大量

1000 mg/d,3 d后逐渐减停。

10.1.2 IVIG IVIG可通过抑制免疫活性细胞的活化和抑制炎性细胞因子的产生发挥抗炎作用,但其能否改善预后尚无足够证据。可酌情按总量 $2\text{g}/\text{kg}$,分2~5 d给予。

10.1.3 PE和/或CRRT 血液净化疗法可通过清除血液中的炎症物质(如细胞因子)控制炎症反应,有条件的医疗机构可考虑应用,尤其对应用糖皮质激素和IVIG难以控制病情进展者。PE根据病情变化应用1~3次,酌情使用CRRT。

10.1.4 托珠单抗 早期联合使用托珠单抗有可能改善预后,有条件的医疗机构可根据病情酌情使用。一般使用1次即可,体重 $\leq 30\text{ kg}$ 者剂量为 $12\text{ mg}/\text{kg}$,体重 $> 30\text{ kg}$ 者为 $8\text{ mg}/\text{kg}$ 。若转氨酶高于正常3~5倍或中性粒细胞($0.50\sim 1.00\times 10^9/\text{L}$)、血小板计数($50\sim 100\times 10^9/\text{L}$)降低,减量至 $4\text{ mg}/\text{kg}$ 。注意按照说明书进行配制,输注时间大于1 h。

10.2 生命支持治疗 当该病患者出现深昏迷、惊厥持续状态、合并中枢性呼吸衰竭或休克、神经源性肺水肿等时,需及时气管插管、机械通气。该病引起的休克多为神经源性休克,存在有效循环血量不足者应适当液体复苏,并根据血流动力学特征选择血管活性药物;合并心功能降低者可选择米力农、多巴酚丁胺;血压降低时,可加用儿茶酚胺类药物,如肾上腺素、去甲肾上腺素等;合并神经源性肺水肿者应给予适当的高呼气末正压;亚低温治疗可能有利于脑保护;合并其他脏器功能障碍或衰竭者应根据受累器官及其严重程度给予支持治疗。

10.3 其他综合治疗

10.3.1 降颅压治疗 应适当限制液体入量,并予以甘露醇、3%氯化钠注射液等减轻脑水肿,降低颅内压。

10.3.2 控制惊厥发作 首选地西洋静脉注射,或咪达唑仑静脉或肌内注射;发生惊厥持续状态者按相应流程给予治疗。有条件者尽量行床旁脑电监测指导治疗。脑电图表现为持续低电压常提示预后较差。

10.3.3 抗感染治疗 因多数病毒感染无特效治疗药物,不建议常规给予抗病毒治疗。对明确或怀疑为流感病毒感染者予神经氨酸酶抑制剂等,单纯疱疹病毒感染者可予阿昔洛韦。无细菌或支原体等感染证据者不建议给予抗菌药物治疗。

10.3.4 解热镇痛治疗 积极控制体温。2月龄以

下不使用解热镇痛药物,2~6月龄选择对乙酰氨基酚,6月龄以上可选择对乙酰氨基酚或布洛芬。不使用水杨酸类药物。

10.3.5 抗凝治疗 高凝患者可酌情给予肝素5~10 IU·kg⁻¹·h⁻¹持续静脉输注,以防止血栓形成。

10.3.6 改善线粒体代谢 对携带CPT2和hTHTR2基因突变的患者,早期给予改善线粒体代谢的鸡尾酒疗法有可能降低病死率。常用维生素B1 100mg/d、维生素B6 20 mg·kg⁻¹·d⁻¹、左旋肉碱 30 mg·kg⁻¹·d⁻¹等,建议尽早使用,疗程约10 d。

10.4 中医治疗

10.4.1 初期、极期(急性期)

10.4.1.1 中药治疗 ①邪在气营。证候:壮热不退,或头痛剧烈,呕吐频繁,烦躁不安,或神昏谵语,四肢抽搐,或喉间痰鸣,大便秘结,小便短赤,舌红苔黄,脉数有力。治法:清气凉营,泻火解毒。推荐方剂:清瘟败毒饮或清营汤加减。高热、神昏谵语者加安宫牛黄丸,大便不通、惊厥频繁者可加紫雪丹。②邪在营血。证候:神志模糊,反复抽搐,两目上视,口噤项强,手足徐动,胸腹灼热,大便秘结,或见吐衄,皮肤斑疹,舌红或绛少津,少苔无苔,脉沉细数。治法:清营泄热,开窍祛瘀。推荐方剂:清营汤加丹皮、赤芍等。症见面白肢厥、呼吸不利等内闭外脱,加独参汤合至宝丹鼻饲或灌肠,痰迷心窍、神志不清加苏和香丸。

10.4.1.2 针灸疗法 主穴:百会、风府、风池、大陵、后溪、涌泉、气海。操作:均用重泻法,据病情可留针30~60 min不等。配穴:高热加曲池、大椎、委中,委中以三棱针点刺出血;昏迷加十宣、印堂均刺血,气海以艾卷雀啄灸,直至神志清醒;抽搐加水沟、身柱、合谷、太冲;呼吸衰竭宜深刺会阴、涌泉两穴;头痛加太阳、头维、列缺;呕吐加中脘、内关、足三里;躁狂加大椎、神门;吞咽困难加天突、人迎、合谷。

10.4.1.3 推拿疗法 滋阴息风止痉:掐天庭、掐人中,掐二人上马,拿曲池,拿肩井,拿委中,拿昆仑。清热熄风豁痰:清心经,清肺经,清肝经,推上三关,退下六腑,大清天河水,按天突,推天柱,推脊,按丰隆。

10.4.2 恢复期、后遗症期

10.4.2.1 中药治疗 ①阴虚风动。证候:肢体强直,震颤,不自主动作,或有角弓反张,手足心灼热,

虚烦少宁,偶有惊惕,咽干口渴,小便短少,舌质红绛,苔少或光剥,脉弦细数。治法:滋阴养液,熄风止痉。推荐方剂:大定风珠加减。②痰蒙清窍。证候:意识不清,或痴呆、失语,吞咽困难,口角流涎,或喉间痰鸣,舌质淡,舌苔厚腻,脉象濡滑。治法:健脾化痰,醒脑开窍。推荐方剂:涤痰汤加减,痰多气急加猴枣散。③气虚血瘀。证候:面色萎黄,肢体瘫痪,萎软无力,或强直僵硬,容易出汗,或口眼歪斜,反应迟钝,语言蹇涩,舌淡暗或有瘀点,脉沉涩。治法:健脾益气,活血化瘀。推荐方剂:补阳还五汤加味。

10.4.2.2 针灸疗法 主穴:运动区、感觉区、双侧足运感区、运动前区、附加运动区。操作:针体与头皮成15°~30°角快速进针,刺入帽状腱膜下,快速捻转3~5次,留针30~60 min,每日1次。配穴及操作:角弓反张加神门、筋缩、内关、大陵、肾俞;肌肉拘挛,肢体瘫痪,针刺曲池透少海,阳陵泉透阴陵泉;智力低下者加智三针、四神针;语言障碍加语言I、II、III区、颞前线;视觉障碍者加视区、眼周穴位;平衡协调功能差者加平衡区或脑三针;精细动作差者加手指加强区;伴癫痫者加额中线、制痫区;肌张力不全、震颤明显者加舞蹈震颤控制区;表情淡漠、注意力不集中者加额五针、定神针。

10.4.2.3 推拿疗法 根据不同辨证采用循经推按、穴位点压、异常部位肌肉按摩、姿势矫正的方法进行推拿。

11 预防

接种疫苗可有效减少相应病毒感染发病,降低并发症及重症发生率。对没有禁忌证的儿童,鼓励进行疫苗接种。

儿童急性坏死性脑病诊疗方案(2023年版)

编写审定专家组

组长:倪鑫 钱素云
成员:高恒妙 王荃 曲东 刘春峰
许峰 陆国平 成怡冰 彭芸
方方 樊超男 刘刚 李科纯
王莹 马丙祥 张建奎

摘自国卫办医急函[2023]353号