

128例合并神经系统症状流行性感冒患儿的临床特征

张艳兰 徐琳 王彩英 苗敏 庞琳

【摘要】目的 探讨合并神经系统症状流行性感冒(流感)患儿的临床特点。**方法** 回顾性分析2019年1月至12月首都医科大学附属北京地坛医院收治的流感合并神经系统症状的128例患儿,对其临床资料、实验室检查指标及头颅影像学资料、转归及预后进行分析;根据诊断,将其分为热性惊厥(FS)组(108例)、流感相关脑病/脑炎(IAE)组(14例)和癫痫发作组(6例)。本研究中计量资料均不符合正态分布,以[M(P25, P75)]表示,组间比较采用Kruskal-Wallis检验。计数资料采用[例(%)]表示,组间比较采用Fisher's确切概率法。**结果** 128例流感合并神经系统症状患儿主要的临床表现为发热、抽搐。FS组、IAE组及癫痫发作组患儿在发病年龄($H = 10.678$, $P = 0.005$)、性别($P = 0.018$)、神经系统基础疾病($P = 0.049$)、意识障碍($P < 0.001$)、抽搐($P < 0.001$)和癫痫持续状态($P < 0.001$)差异均有统计学意义;IAE组患儿门冬氨酸氨基转移酶(AST)和肌酸激酶同工酶(CK-MB)较其他两组升高,3组间差异有统计学意义($H = 6.198$, $P = 0.045$, $H = 11.201$, $P = 0.004$)。FS组和癫痫发作组患儿均预后良好,IAE组死亡4例(28.6%),遗留神经系统后遗症者2例(14.3%)。**结论** 流感儿童的神经系统症状主要为热性惊厥,有癫痫基础的可能出现癫痫发作,预后均良好,少数患儿会出现意识障碍,进展为IAE,有神经系统后遗症及死亡风险。

【关键词】 流行性感冒; 儿童; 热性惊厥; 流感相关脑病/脑炎

Clinical characteristics of 128 children with influenza complicated with nervous system symptoms

ZhangYanlan, Xu Lin, Wang Caiying, Miao Min, Pang Lin. Department of Pediatrics, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: Pang Lin, Email: panglin306@sina.com

【Abstract】Objective To investigate the clinical characteristics of influenza in children with neurological symptoms. **Methods** Total of 128 children with influenza complicated with neurological symptoms admitted to Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from January to December 2019 were analyzed, retrospectively. Clinical data, laboratory and cranial imaging data, outcomes and prognosis were analyzed, respectively. According to the diagnosis, 108 (84.4%) cases were divided into febrile seizures (FS) group, 14 (10.9%) cases were collected into influenza-associated encephalopathy/encephalitis (IAE) group and 6 (4.7%) cases were collected into epileptic seizure group. Measurement data without normal distribution were represented as M (P25, P75), comparison between groups was performed by Kruskal-Wallis test. Count data were represented by [cases (%)], and comparison between groups was performed using Fisher's exact probability method. **Results** The main clinical manifestations were fever and convulsion in 128 children with influenza and nervous system symptoms. There were significant differences in age ($H = 10.678$, $P = 0.005$), gender ($P = 0.018$), neurological underlying diseases ($P = 0.049$), disorders of consciousness ($P < 0.001$), convulsions ($P < 0.001$) and epileptic status ($P < 0.001$) among FS group, IAE group and epileptic group. Aspartate aminotransferase (AST) and creatine kinase isoenzyme (CK-MB) of cases in IAE group were significantly higher than those of the other two groups, and the difference among the three groups were statistically significant ($H = 6.198$, $P = 0.045$; $H = 11.201$, $P = 0.004$). The prognosis of children in FS group and epileptic seizure group were good. Among IAE group, 4 (28.6%) cases died and 2 (14.3%) cases

had neurological sequelae. **Conclusions** Neurologic symptoms of in children with influenza are mainly febrile convulsion, epileptic seizure, and the prognosis is good. A few children can appear disturbance of consciousness, and progress as IAE, which may occur neurological sequelae and the risk of death.

【Key words】 Influenza; Children; Febrile seizures; Influenza-associated encephalopathy/encephalitis

流行性感 冒（以下简称流感）相关神经系统症状包括：热性惊厥（febrile seizures, FS）、流感相关脑病/脑炎（influenza-associated encephalopathy/encephalitis, IAE），瑞氏综合征，急性播散性脑脊髓炎，格林巴利综合征^[1]以及横贯性脊髓炎^[2]。儿童是重症流感病例发生的高危人群，其感染流感病毒后的主要临床表现为发热、流涕、鼻塞和咳嗽等呼吸道症状，目前国内对于儿童流感相关神经系统症状的报道相对较少，多为病例报道或低于30例的小样本研究^[3-7]。流感为自限性疾病，大多数预后良好，但部分IAE病例如急性坏死性脑病因发病急，病情进展快，即使存活也遗留神经系统后遗症，甚至死亡，造成较大的经济和家庭负担^[8-9]。本研究旨在了解流感相关神经系统症状患儿的临床特点，为临床工作提供依据，现报道如下。

资料和方法

一、研究对象

回顾性研究2019年1月至12月首都医科大学附属北京地坛医院收治的< 14岁流感患者，数据通过病例资料获取。所有研究对象均有流感临床表现且鼻/咽拭子检测甲型或乙型流感抗原呈阳性，均符合流行性感 冒诊疗方案（2019年版）中有关甲/乙型流感的诊断标准^[10]。本研究通过首都医科大学附属北京地坛医院伦理委员会批准[审批号：京地伦科字（2020）第（039）-02号]。

二、资料收集

所有合并神经系统症状的流感患儿均纳入研究，主要的神经系统症状包括抽搐、意识改变，并对临床资料：性别、年龄、症状、发热时间，发热程度，抽搐次数，抽搐持续时间、神经系统症状出现时间（自发热开始）、流感接触史、流感疫苗接种情况、基础疾病，转归及预后、实验室[血常规、肝功、肾功、心肌酶、C-反应蛋白（C-reactive protein, CRP）、降钙素原（procalcitonin, PCT）、脑脊液常规、生化]及头

颅影像学资料进行分析。排除病例资料不全和其他原因所致的抽搐或意识改变：如电解质紊乱、低血糖以及低血钙等。

入组病例均于入院当天应用神经氨酸酶抑制剂，抽搐者予地西洋、苯巴比妥止惊、镇静；心力衰竭者给予强心、利尿等治疗；呼吸衰竭者给予吸氧、清理呼吸道，必要时气管插管等；出现其他脏器功能损害时，给予相应支持治疗，合并细菌和（或）其他病原感染时，给予相应抗菌药物治疗。

三、相关定义^[3-4, 11]

1. 流感相关的神经系统表现：在流感症状出现后5 d内出现抽搐或意识改变。

2. 流感相关脑病：流感症状出现后，精神状态、意识或人格较发病前改变，持续时间时间长达24 h或更长。

3. 流感相关脑炎：出现脑病症状，并出现以下2条或以上：发热> 38℃，脑脊液多核细胞增多或神经影像学显示有感染或炎症迹象。

四、统计学处理

数据应用SPSS 22.0软件进行统计学分析，计量资料（年龄、白细胞计数、淋巴细胞比例、CRP、PCT、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、肌酸激酶同工酶、尿素）均不符合正态分布，以中位数（四分位间距）[M（P25, P75）]表示，组间比较采用Kruskal-Wallis检验。计数资料（性别、基础疾病、意识障碍、抽搐、抽搐次数≥3次、抽搐时间≥30 min、癫痫持续状态、淋巴细胞比例）采用[例（%）]表示，组间比较采用Fisher's确切概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、128例流感合并神经系统症状患儿的一般资料

2019年1月至12月本院共收治14岁以下诊断为流感患儿417例，其中133例流感患儿合并神经系统症状，有5例因合并其他疾病（低钙血症、低血糖、流行性腮腺炎、麻疹、百日咳）被排除。最

终128例患儿纳入研究,发病年龄为1个月~11岁,平均[2.8(2.0, 4.9)]岁,诊断为甲型流感94例(73.4%),乙型流感33例(25.8%),甲型、乙型流感混合感染1例(0.8%)。65例(50.8%)患儿合并神经系统基础疾病,包括热性惊厥史、癫痫、脑瘫、先天性巨脑回、运动发育迟缓、垂体瘤术后继发化脓性脑膜炎。有流感患者接触史49例(38.3%),入组病例均未接种流感疫苗。住院时长为1~14 d,中位时间为4.0 d。

128例合并神经系统症状流感患儿中,108例(84.4%)患儿诊断为热性惊厥(其中单纯型69例和复杂型39例),为FS组;14例(10.9%)患儿诊断为IAE,其中急性坏死性脑病4例,病毒性脑炎10例,为IAE组;6例(4.7%)患儿诊断为癫痫发作,为癫痫发作组。

FS组、IAE组和癫痫组患儿发病年龄分别为[2.8(1.9, 4.7)]岁、[3.9(2.0, 7.1)]岁和[5.6(4.7, 9.5)]岁,差异有统计学意义($H=10.678$, $P=0.005$)。FS组、IAE组和癫痫组中男性患儿分别为66例、3例和4例,3组性别比差异有统计学意义($P=0.018$),见表1。FS组中伴神经系统基础疾病患儿52例(48.1%),分别为热性惊厥50例,热性惊厥合并运动发育迟缓1例,先天性巨脑回1例;IAE组患儿中伴神经系统基础疾病者

7例(50%),分别为热性惊厥4例,癫痫1例,运动发育迟缓1例,垂体瘤术后合并化脓性脑膜炎1例;癫痫发作组6例患儿均有癫痫病史,1例合并有脑瘫,1例合并癫痫脑病。

二、128例流感合并神经系统症状儿童的临床表现

入组128例患儿均有发热表现,且89.9%(115例)病例为高热或超高热,发热中位持续时间为3.0 d。神经系统表现中最常见的为抽搐,占96.1%,其次为头晕、头痛、嗜睡、意识障碍等;78.5%(100例)患儿合并咳嗽、流涕等呼吸道症状,接近1/4患儿合并腹痛、腹泻、呕吐等消化道症状。出现抽搐表现的123例患儿中,116例(94.3%)患儿抽搐发生于开始发热的2 d内,28例(21.9%)患儿病程中反复抽搐 ≥ 3 次,46例(36%)患儿抽搐时间 > 5 min,其中6例患儿抽搐时间 > 30 min,见表2。

FS组患儿均未出现意识障碍,IAE组和癫痫发作组患儿分别有8例(57.1%)和1例(16.7%)出现意识障碍,3组间差异有统计学意义($P<0.001$)。FS组、癫痫发作组中患儿均有抽搐表现,IAE组抽搐患儿9例(64.3%),另外5例未发生抽搐的患儿中,1例因囟门张力高,脑脊液压力增高诊断为病毒性脑炎;1例为化脓性脑膜炎恢复期合并流感后再次头痛、呕吐及嗜睡表现诊断为病

表1 各组流感患儿的临床特征

临床特征	FS组(108例)	IAE组(14例)	癫痫发作组(6例)	统计量	P值
年龄[M(P25, P75), 岁]	2.8(1.9, 4.7)	3.9(2.0, 7.1)	5.6(4.7, 9.5)	$H=10.678^a$	0.005
男性[例(%)]	66(61.1)	3(21.4)	4(66.7)	— ^b	0.018
神经系统基础疾病[例(%)]	52(48.1)	7(50.0)	6(100.0)	— ^b	0.049
意识障碍[例(%)]	0(0.0)	8(57.1)	1(16.7)	— ^b	<0.001
抽搐[例(%)]	108(100.0)	9(64.3)	5(83.3)	— ^b	<0.001
抽搐次数 ≥ 3 次[例(%)]	17(15.7)	6(42.9)	5(83.3)	— ^b	0.001
抽搐时间 ≥ 30 min[例(%)]	0(0.0)	4(28.6)	2(33.3)	— ^b	<0.001
癫痫持续状态[例(%)]	2(1.9)	4(28.6)	3(50.0)	— ^b	<0.001
WBC[M(P25, P75), $\times 10^9/L$]	6.7(4.8, 9.6)	5.9(4.3, 10.2)	5.3(4.9, 6.4)	$H=1.246^a$	0.536
淋巴细胞比例[M(P25, P75), %]	23.8(14.9, 37.4)	21.4(11.4, 48.1)	26.5(6.5, 55.4)	$H=0.327^a$	0.849
CRP[M(P25, P75), mg/L]	5.3(1.6, 13.8)	13.5(1.4, 75.4)	3.7(1.1, 36.0)	$H=0.959^a$	0.619
PCT[M(P25, P75), ng/ml]	0.4(0.1, 0.9)	0.2(0.1, 17.9)	0.3(0.0, 5.4)	$H=0.861^a$	0.650
ALT[M(P25, P75), U/L]	16.1(12.3, 19.7)	17.5(13.8, 26.8)	16.3(7.0, 58.6)	$H=1.642^a$	0.440
AST[M(P25, P75), U/L]	38.5(30.9, 47.9)	52.2(37.5, 65.8)	37.4(17.9, 108.2)	$H=6.198^a$	0.045
CK-MB[M(P25, P75), U/L]	24.9(20.7, 30.0)	34.9(27.0, 72.7)	29.1(24.2, 34.2)	$H=11.201^a$	0.004
UREA[M(P25, P75), mmol/L]	28.6(24.5, 33.4)	32.1(24.6, 51.4)	31.9(29.3, 38.9)	$H=3.761^a$	0.152

注: ^a: Kruskal-Wallis 检验; ^b: Fisher's 确切概率法; WBC: 白细胞, CRP: C-反应蛋白, PCT: 降钙素原, ALT: 丙氨酸氨基转移酶, AST: 天门冬氨酸氨基转移酶, CK-MB: 肌酸激酶同工酶, UREA: 尿素

表 2 128 例流感患儿症状及抽搐发作

症状及抽搐发作	例 (%)
发热	128 (100.0)
抽搐	123 (96.1)
头晕、头痛	11 (8.6)
意识障碍	8 (6.3)
咳嗽、流涕、咽痛、鼻塞	93 (72.7)
气促、声嘶	7 (5.5)
腹痛、腹泻	13 (10.2)
呕吐	21 (16.4)
肌肉疼痛	1 (0.8)
耳痛	1 (0.8)
发热高峰 (°C)	
低热 (37.3~37.9)	0 (0.0)
中热 (38.0~38.9)	13 (10.2)
高热 (39.0~40.9)	110 (86.0)
超高热 (≥ 41)	5 (3.9)
抽搐持续时间 ^a	
< 5 min	77 (62.6)
5~30 min	40 (32.5)
> 30 min	6 (4.9)
病程中抽搐次数 ^a	
1次	71 (57.8)
2次	24 (19.5)
3次	14 (11.4)
4次	4 (1.3)
5次	3 (2.4)
> 5次	7 (5.7)

注：^a：抽搐患儿 123 例

毒性脑炎合并化脓性脑膜炎；另外3例患儿合并意识障碍、病情进展迅速而诊断为IAE。

病程中抽搐次数≥ 3次、抽搐时间> 30 min、癫痫持续状态者，3组间差异均有统计学意义，见表1。

三、128例流感合并神经系统症状患儿的实验室及影像学检查

1. 实验室检查：IAE组患儿AST、CK-MB较FS组和癫痫发作组升高，3组间差异有统计学意义 ($H=6.198$ 、 $P=0.045$ ， $H=11.201$ 、 $P=0.004$)。

2. 脑脊液及头颅影像：本研究收集84例患儿的脑脊液标本，其中FS组72例，IAE组10例，癫痫发作组2例。FS组74例、癫痫发作组2例患儿脑脊液常规、生化、压力均处于正常范围，IAE组10例患儿均有异常，其中7例白细胞计数升高，3例蛋白水平升高，6例脑脊液压力增高。85例患儿完善了头颅影像学检查（CT和MRI），其中FS组72例，

IAE组9例，癫痫发作组4例。其中异常者11例（FS组3例，IAE组6例，癫痫发作组2例），CT异常者主要表现为脑实质密度减低，脑室形态饱满，脑沟明显；MRI异常者主要表现为双侧丘脑、小脑、双侧大脑白质区对称性多发斑片状异常信号灶。

四、128例流感合并神经系统症状患儿的转归及预后

IAE组患儿有5例转入ICU治疗并进行了机械通气，3例因病情进展迅速，反复抽搐、意识障碍、脑疝引起中枢性呼吸循环衰竭而死亡，另外1例因基础疾病过多，并发细菌感染致多器官系统衰竭死亡。FS组、癫痫发作组患儿均未转入ICU治疗，预后良好，IAE组患儿存活10例，其中2例遗留神经系统后遗症，包括语言障碍及肢体活动障碍。

讨 论

流感相关神经系统症状表现多种多样，儿童作为一个特殊群体，流感病毒感染后发生脑炎/脑病的比例远远超过成人，急性坏死性脑病多发于儿童，起病急、病情进展快、致死率高^[12-13]，因此，儿童流感合并神经系统症状引发了越来越多的关注，但目前我国相关研究较少。

本研究显示，2019年本院收治的流感确诊患儿中，近30%病例出现神经系统症状，该比例高于日本（5.4%）^[12]、澳大利亚（7.6%）^[14]、马来西亚（8.3%）^[15]、意大利（13.1%）^[16]和美国（20%）^[17]，可能因近年来对于流感病毒认识的深入，抗病毒药物及时应用，因流感入院的轻症病例比例下降所致。流感相关神经系统症状患儿发病年龄以1~6岁（86.7%）多见，女性患儿发生IAE的比例高于男性患儿，与既往结果一致^[12]，提示性别差异在IAE发生过程中可能有一定作用。

本研究显示，流感合并神经系统症状最主要的表现为发热（100%）和抽搐（96.1%），与既往研究一致^[12, 18]。本研究IAE组患儿以意识障碍为主要表现，病情进行性加重，死亡及神经系统后遗症风险远高于FS组和癫痫发作组。临床工作中对于单纯型热性惊厥的诊断往往比较明确，但对于复杂型热性惊厥、癫痫发作、IAE的诊断相对困难，需要根据临床表现、生化指标以及头颅影像学等资料综合诊断。本研究中癫痫发作组患儿发病年龄偏大，IAE组和癫痫发作组患儿病程中的抽

搐次数、抽搐持续时间较FS组长;IAE组患儿脑脊液异常主要表现为蛋白升高,白细胞计数及压力增高,心肌酶(CK-MB)水平显著高于FS组和癫痫发作组;急性坏死性脑病典型的头颅影像学异常表现为双侧丘脑、小脑、双侧大脑白质区对称性多发斑片状异常信号灶,与既往研究一致^[19-20],以上均可作为临床鉴别要点。本研究中4例死亡病例均因患儿病情进展迅速,其他病例也未能完善脑脊液及影像学资料,导致可能遗漏对于急性坏死性脑病或其他依赖影像学诊断的神经系统并发症,如伴胼胝体压部可逆性病变的轻微脑炎/脑病^[21](mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion, MERS)、急性播散性脑脊髓膜炎(acute disseminating encephalomyelitis, ADEM)、急性脑病伴双相癫痫发作和后期扩散减少(acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion, AESD)^[22]等诊断。

目前IAE发病机制尚未明确,存在多种学说:

①病毒直接破坏:有临床研究在IAE患者脑脊液和脑组织中检测到流感病毒^[23],提示病毒可直接侵犯中枢神经系统。但多数临床报道IAE患者脑脊液中流感病毒检出率低,脑组织中检测不到病毒抗原,因此推测流感病毒可能通过其他途径侵犯脑组织。②免疫反应:部分接种流感疫苗的患儿发生类似流感相关神经系统症状的表现,提示免疫反应在IAE发病中起作用。③全身炎症反应:流感病毒HA蛋白与人呼吸道上皮细胞具有亲嗜性^[24],呼吸系统感染导致炎症介质大量释放入血,出现多器官受损和功能障碍。④遗传背景:有遗传基因学研究发现,常染色体RANBP2基因的错义突变增加流感相关急性坏死性脑病患风险^[25],IL-10RA突变患者发生严重IAE的可能性增加^[26]。

本研究中有神经系统基础疾病患儿占半数以上,提示神经系统疾病可能为流感合并神经系统症状的重要风险因素^[18]。有效的流感疫苗接种可降低实验室确诊流感的发病率,并可降低儿童因流感疾病出现严重并发症和死亡风险^[27]。本研究患儿均未接种流感疫苗,且既往诊断高热惊厥、癫痫、脑瘫等神经系统基础疾病的患儿往往被视为疫苗接种的禁忌症,这可能也是该部分患儿更易罹患流感的一个重要原因。有研究^[28]指出,对于孕妇、免疫功能受损、哮喘病的患儿不适合接种减毒流感疫苗,但灭活的三价流感疫苗是安全的,建议≥6个月的婴

幼儿,包括孕妇均应接种季节性流感疫苗。故笔者认为流感季节到来之时,对于有神经系统基础疾病的儿童更应该积极接种流感疫苗,以预防流感合并神经系统并发症。

综上,流感儿童合并的神经系统主要症状为热性惊厥,有癫痫基础的可能出现癫痫发作,少数患儿会以意识障碍为主要表现,需警惕IAE的发生,有遗留神经系统后遗症及死亡风险,临床工作中应根据基础疾病、临床表现、实验室及影像学资料进行综合判断,尽早识别重症病例并进行干预。但本研究为单中心研究,选取对象为住院病例,可能存在选择偏倚,且未对出院病例行进一步随访,对于临床资料的收集不够完整,希望未来能进行多中心研究,以期对流感相关神经系统症状有更全面的认知。

参 考 文 献

- [1] Yamana M, Kuwahara M, Fukumoto Y, et al. Guillain-Barré syndrome and related diseases after influenza virus infection[J]. *Neurol-Neuroimmunol*, 2019, 6(4):e575.
- [2] Márquez S, Vilá LM. Extensive longitudinal transverse myelitis after influenza A virus infection in a patient with systemic lupus erythematosus[J]. *Rheumatol*, 2022, 2022:9506733.
- [3] Omari I, Breuer O, Kerem E, et al. Neurological complications and pandemic influenza A (H1N1) virus infection[J]. *Acta Paediatr*, 2011, 100:e12-e16.
- [4] Yıldızdas D, Kendirli T, Arslanköylü AE, et al. Neurological complications of pandemic influenza (H1N1) in children[J]. *Eur J Pediatr*, 2011, 170:779-788.
- [5] 孟一星, 邓莉. 儿童副流感病毒感染研究进展[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2022, 16(5):295-299.
- [6] Radzišauskienė D, Vitkauskaitė M, Žvinytė K, et al. Neurological complications of pandemic A(H1N1)2009pdm, postpandemic A (H1N1)v, and seasonal influenza A[J]. *Brain Behav*, 2021, 11(1):e01916.
- [7] 张艳兰, 徐琳, 王彩英, 等. 淋巴细胞亚群在儿童重症甲型流感诊断中的价值[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2021, 15(6):368-373.
- [8] Lin CH, Chen CH, Hong SY, et al. Comparison of severe pediatric complicated influenza patients with and without neurological involvement[J]. *Medicine*, 2021, 100(17):e25716.
- [9] 朱欣欣, 刘小乖, 王小燕, 等. 儿童甲型流感并发神经系统症状的临床研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2021, 23(5):451-455.
- [10] 中华人民共和国国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局. 流行性感冒诊疗方案(2020年版)[J]. *中华临床感染病杂志*, 2020, 13(6):401-405, 411.
- [11] Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T, et al. Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections[J]. *Acta Neurol Scand*, 2007, 115(4):45-56.
- [12] Yokomichi H, Mochizuki M, Lee JJ, et al. Incidence of hospitalisation for severe complications of influenza virus infection in Japanese patients

- between 2012 and 2016: a cross-sectional study using routinely collected administrative data[J]. *BMJ Open*,2019,9(1):e024687.
- [13] 赵宏伟, 谢正德, 许黎黎. 流感病毒相关性脑病/脑炎研究进展[J]. *中华实用儿科临床杂志*,2021,36(15):1194-1198.
- [14] Britton PN, Blyth CC, Macartney K, et al. The spectrum and burden of influenza-associated neurological disease in children: combined encephalitis and influenza sentinel site surveillance from Australia, 2013-2015[J]. *Clin Infect Dis*,2017,65(4):653-660.
- [15] Ismail HIM, The CM, Lee YL. National Paediatric H1N1 Study Group; Neurologic manifestations and complications of pandemic influenza A H1N1 in Malaysian children: what have we learnt from the ordeal?[J]. *Brain Dev*,2015,37(1):120-129.
- [16] Mastrolia MV, Rubino C, Resti M, et al. Characteristics and outcome of influenza-associated encephalopathy/encephalitis among children in a tertiary pediatric hospital in Italy, 2017-2019[J]. *BMC Infect Dis*,2019,19(1):1-10.
- [17] Glaser CA, Winter K, DuBray K, et al. A population-based study of neurologic manifestations of severe influenza A (H1N1) pdm09 in California[J]. *Clin Infect Dis*,2012,55(4):514-520.
- [18] 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.
- [19] Baumgartner K, Haap M, Nägele T, et al. Influenza virus-induced encephalitis/encephalopathy[J]. *RoFo*,2019,191(12):1055-1058.
- [20] Li SY, Hu DD, Li PQ, et al. Parameters indicating development of influenza-associated acute necrotizing encephalopathy: experiences from a single center[J]. *Med Sci Monit*,2021,27:e930688.
- [21] Kashiwagi K, Tanabe T, Shimakawa S, et al. Clinico-radiological spectrum of reversible splenic lesions in children[J]. *Brain Dev*,2014,36(4):330-336.
- [22] Kasai M, Shibata A, Hoshino A, et al. Epidemiological changes of acute encephalopathy in Japan based on national surveillance for 2014-2017[J]. *Brain Dev*,2020,42(7):508-514.
- [23] Takahashi M, Yamada T, Nakashita Y, et al. Influenza virus-induced encephalopathy: Clinicopathologic study of an autopsied case[J]. *Pediatr Int*,2000,42(2):204-214.
- [24] Riel DV, Munster VJ, Wit ED, et al. Human and avian influenza viruses target different cells in the lower respiratory tract of humans and other mammals[J]. *Am J Pathol*,2007,171(4):1215-1223.
- [25] Singh RR, Sedani S, Lim M, et al. RANBP2 mutation and acute necrotizing encephalopathy: 2 cases and a literature review of the expanding clinico-radiological phenotype[J]. *Eur J Paediatr Neuro*,2015,19(2):106-113.
- [26] Ishige T, Igarashi Y, Hatori R, et al. IL-10RA mutation as a risk factor of severe influenza-associated encephalopathy: A case report[J]. *Pediatrics*,2018,141(6):e20173548.
- [27] Maltezou HC, Asimakopoulos G, Stavrou S, et al. Effectiveness of quadrivalent influenza vaccine in pregnant women and infants, 2018-2019[J]. *Vaccine*,2020,38(29):4625-4631.
- [28] Zhao L, Young K, Gemmill I on behalf of the National Advisory Committee on Immunization (NACI). Summary of the NACI seasonal influenza vaccine statement for 2019-2020[J]. *Can Commun Dis Rep*,2019,45(6):149-155.

(收稿日期: 2022-03-16)

(本文编辑: 孙荣华)

张艳兰, 徐琳, 王彩英, 等. 128例合并神经系统症状流行性感冒患儿的临床特征[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2022,16(6):404-409.