

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.02.012

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211227.1841.008.html\(2021-12-28\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211227.1841.008.html(2021-12-28))

小儿重症病毒性脑炎并发脑衰竭的危险因素分析*

徐灵均¹,陈媛媛²,徐南平^{1△}

(江西省儿童医院:1.急诊科;2.PICU,南昌 330000)

[摘要] **目的** 探讨小儿重症病毒性脑炎并发脑衰竭的危险因素。**方法** 回顾性分析 2017 年 2 月至 2020 年 2 月该院收治 6 个月至 14 岁诊断为重症病毒性脑炎且均予以呼吸机辅助通气的 168 例患儿的临床资料,根据有无脑衰竭分为衰竭组($n=37$)和非衰竭组($n=131$),分析两组临床资料重症病毒性脑炎并发脑衰竭发生的危险因素。**结果** 衰竭组中年龄 ≤ 5 岁、营养不良、发热持续时间 >5 d、有惊厥持续状态、Glasgow 评分 <9 分、 $WBC>20\times 10^9/L$ 、低钠血症及脑电图重度异常比例高于非衰竭组($P<0.05$),两组中性别、免疫功能低下、磁共振异常及糖皮质激素冲击治疗比例比较差异无统计学意义($P>0.05$)。多因素非条件 logistics 回归分析结果显示:营养不良、发热持续时间 >5 d、有惊厥持续状态、Glasgow 评分 <9 分是重症病毒性脑炎并发脑衰竭的独立危险因素,OR 值分别为 2.975、4.221、4.740、5.339。**结论** 营养、发热、惊厥、Glasgow 评分与重症病毒性脑炎并发脑衰竭发生密切相关。

[关键词] 小儿;重症;病毒性脑炎;脑衰竭;危险因素**[中图分类号]** R725**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)02-0239-04

Analysis on risk factors for child severe viral encephalitis complicating cerebral failure*

XU Lingjun¹, CHEN Yuanyuan², XU Nanping^{1△}

(1. Department of Emergency; 2. Department of Pediatric Intensive Care Unit, Jiangxi Provincial Children's Hospital, Nanchang, Jiangxi 330000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the risk factors of child severe viral encephalitis complicating cerebral failure. **Methods** The clinical data of 168 children patients with diagnosed severe viral encephalitis and treated by ventilator-assisted ventilation in the pediatric intensive care unit (PICU) of this hospital from February 2017 to February 2020 were analyzed retrospectively. The patients were divided into the failure group ($n=37$) and the non-failure group ($n=131$) according to whether cerebral failure existing. The risk factors of complicating cerebral failure occurrence of severe viral encephalitis in the clinical data were analyzed in the two groups. **Results** The proportions of the onset age ≤ 5 years old, malnutrition, fever duration >5 d, persistent state of convulsion, Glasgow score <9 points, $WBC>20\times 10^9/L$, hyponatremia and severe abnormalities of electroencephalogram in the failure group were higher than that in the non-failure group ($P<0.05$). The gender, immunologic function, abnormalities of magnetic resonance imaging (MRI) and glucocorticoid shock therapy had no statistically significant differences between the two groups ($P>0.05$). The multivariate unconditional logistic regression analysis results showed that the malnutrition, fever duration >5 d, persistent state of convulsion, and the Glasgow score <9 points were the independent risk factors for complicating cerebral failure occurrence in severe viral encephalitis, the odds ratio (OR) values were 2.975, 4.221, 4.740 and 5.339, respectively. **Conclusion** Nutrition, fever, convulsion and Glasgow score are closely related to the occurrence of complicating cerebral failure in severe viral encephalitis.

[Key words] children; severe; viral encephalitis; cerebral failure; risk factors

* 基金项目:江西省卫健委科技计划项目(202130933)。 作者简介:徐灵均(1986—),主治医师,硕士,主要从事小儿急救研究。

△ 通信作者, E-mail: xnp603@163.com。

病毒性脑炎指的是因中枢神经系统被各种病毒侵犯引起的以意识和精神障碍为主要表现的脑实炎症,是发病率很高的一种中枢神经系统感染性的疾病,常见于 2~10 岁的儿童,较容易引发起脑实质的损害,在临床上可有高热、呕吐、抽搐及昏迷等表现^[1]。根据不同的发病情况,病情的进展过程不同,轻度病毒性脑炎往往是良性的,经过积极治疗后预后良好,重度病毒性脑炎病情较为迅速,容易引起其他中枢神经系统症状,导致后遗症的出现,甚至引起死亡^[2]。重症病毒性脑炎患儿具有发展快、病情重及致死率高等特点,后遗症发生率高达 50%~70%,部分患儿甚至死亡^[3]。在临床上,重症病毒性脑炎并发脑衰竭较多,是重症监护室患儿死亡的重要原因之一。本文就小儿重症病毒性脑炎并发脑衰竭的危险因素展开分析,以期对具有危险因素的患儿进行早期干预,提高治疗的成功率。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将 2017 年 2 月至 2020 年 2 月收治在本院 PICU 6 个月至 14 岁诊断为重症病毒性脑炎且均予以机械通气的 168 例患儿纳入研究,根据有无脑衰竭分为衰竭组($n=37$)和非衰竭组($n=131$)。衰竭组男 21 例,女 16 例, ≤ 5 岁 24 例, > 5 岁 13 例;非衰竭组男 71 例,女 60 例, ≤ 5 岁 61 例, > 5 岁 70 例。纳入标准:(1)符合《诸福棠实用儿科学》中病毒性脑炎诊断标准^[4];(2)在满足病毒性脑炎诊断标准下同时具有以下情况之一则诊断为重症病毒性脑炎^[5](24 h 内抽搐 ≥ 3 次或出现惊厥持续状态;出现如躁动、嗜睡、昏睡、昏迷等的意识障碍;有舌下、舌咽及面神经等脑干颅神经或皮质下损害;大脑皮质受损,如失语、肢体瘫痪;严重颅压高或出现脑疝;多脏器功能损伤甚至衰竭);(3)目前脑衰竭尚无统一的诊断标准,根据儿科临床工作经验规定同时满足下述表现则考虑为脑衰竭(意识状态为深昏迷;瞳孔扩大或散大,对光反射消失;自主呼吸消失;深浅反射未引出)。排除标准:化脓性脑膜炎、结核性脑膜炎、隐球菌脑膜炎、自身免疫性脑炎、中毒性脑病等其他神经系统疾病及资料不完整的病例。

1.2 方法

采用回顾性调查方法,内容包括:年龄(临床工作中发现病毒性脑炎并发脑衰竭以 5 岁以下患儿多见)、性别、营养不良(体重是否低于同年龄、同性别参照人群值的平均值减两个标准差以下)、免疫功能低下(血化验细胞免疫或和体液免疫是否低于参考值的低限)、发热持续时间(依据胡文静等^[6]研究发热持续时间 > 5 d 是重症病毒性脑炎预后不良的危险因素)、惊厥持续状态、Glasgow 评分(依据周卫红等^[7]制订

的标准中 Glasgow 评分 < 9 分提示重型脑功能障碍或者预后不良)、WBC(临床工作中上发现病毒性脑炎并发脑衰竭的患儿多合并其他脏器感染且 WBC $> 20 \times 10^9/L$)、低钠血症、脑电图重度异常(弥漫性高波幅慢波阵发性出现、局灶性癫痫样放电、多弥漫性高波幅慢波、出现爆发抑制或低电压等情况)、磁共振异常(MRI 是否提示颅内一处或多处出现病灶)、糖皮质激素冲击治疗(部分患儿存在如消化道出血、糖尿病、高血压或二重感染等禁忌证故未使用大剂量冲击治疗)等信息。

1.3 统计学处理

采用 SPSS19.0 统计软件进行分析。计数资料以例数或率表示,采用 χ^2 检验,多因素分析采用非条件 logistic 回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 单因素分析

衰竭组中年龄 ≤ 5 岁、营养不良、发热持续时间 > 5 d、有惊厥持续状态、Glasgow 评分 < 9 分、WBC $> 20 \times 10^9/L$ 、低钠血症及脑电图重度异常等比例高于非衰竭组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组中性别、免疫功能低下、磁共振异常及糖皮质激素冲击治疗等比例比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 小儿重症病毒性脑炎并发脑衰竭的危险因素单因素分析(n)

项目	衰竭组 ($n=37$)	非衰竭组 ($n=131$)	χ^2	P
年龄			3.865	0.049
≤ 5 岁	24	61		
> 5 岁	13	70		
性别			0.076	0.782
男	21	71		
女	16	60		
营养不良	26	58	7.799	0.005
免疫功能低下	9	34	0.040	0.841
发热持续时间 > 5 d	30	66	11.103	0.001
有惊厥持续状态	25	40	16.681	< 0.001
Glasgow 评分 < 9 分	27	44	18.341	< 0.001
WBC $> 20 \times 10^9/L$	21	50	4.086	0.043
低钠血症	22	54	3.874	0.049
脑电图重度异常	32	92	3.945	0.047
磁共振异常	31	119	1.501	0.220
糖皮质激素冲击治疗	33	115	0.054	0.816

2.2 多因素分析

营养不良、发热持续时间 > 5 d、有惊厥持续状态、Glasgow 评分 < 9 分是重症病毒性脑炎并发脑衰竭的独立危险因素($P < 0.05$),见表 2。

表 2 小儿重症病毒性脑炎并发脑衰竭的多因素非条件 logistic 回归分析

项目	B	SE	Wald	P	OR	95%CI
年龄≤5 岁	0.751	0.386	3.776	0.052	2.119	0.994~4.518
营养不良	1.090	0.400	7.414	0.006	2.975	1.357~6.521
发热持续时间>5 d	1.440	0.455	10.031	0.002	4.221	1.731~10.290
有惊厥持续状态	1.556	0.399	15.195	<0.001	4.740	2.168~10.363
Glasgow 评分<9 分	1.675	0.414	16.382	<0.001	5.339	2.372~12.014
WBC>20×10 ⁹ /L	0.637	0.368	2.990	0.084	1.890	0.919~3.889
低钠血症	0.738	0.379	3.790	0.052	2.091	0.995~4.396
脑电图重度异常	0.998	0.517	3.720	0.054	2.713	0.984~7.480

3 讨 论

病毒性脑炎是一种常见的中枢神经系统疾病,主要是因病毒入侵颅内,导致颅内病毒感染引起的脑部弥漫性、实质性炎症,部分患者累及脑膜。小儿的脑屏障尚未发育完善,因此在病毒侵袭入体后极易通过血脑屏障随着血液侵袭中枢神经系统,且病毒性脑炎起病急,呈现发散性,临床症状及体征缺乏特异性,导致临床诊断较为困难,且疾病进展快,治疗不及时可能会发展为重症病毒性脑炎,严重影响患儿的脑部神经发育,病情严重者可能会危及生命安全^[8]。小儿重症病毒性脑炎可引起瘫痪及智力低下,甚至导致死亡,部分患儿经过治疗后,会留下不同程度的后遗症。在临床工作中发现,重症病毒性脑炎患儿的死亡多数因脑衰竭的出现。

研究显示,重症病毒性脑炎患儿血清及脑脊液中的 IgG、IgM 及 IgA 水平较轻症组和对照组明显升高($P<0.05$)^[9]。本研究年龄越小的重症病毒性脑炎患儿病变越重,可能与小龄患儿发展不成熟的免疫功能及机体对病毒感染的耐受引起的异常免疫反应有关。罗平等^[10]研究发现,针对病毒性脑膜炎患儿肺部感染的相关影响因素予以恰当的处置措施,可使预后不良的发生率降低。本研究中在 $WBC>20\times 10^9/L$ 的患儿中有 81.7% 存在肺部感染,当脑炎患儿合并肺部感染或上呼吸道感染时,机体基础代谢率会升高,可能使脑部缺氧加重,更易导致脑衰竭。本研究衰竭组 59.4% 存在低钠血症,而非衰竭组 41.2% 存在低钠血症。血钠浓度下降可引起患儿出现软弱乏力、头痛嗜睡、恶心呕吐、肌肉痛性痉挛、神经精神及可逆性共济失调等表现^[11]。病毒性脑炎患儿自身就存在不同程度的脑水肿,当合并低钠血症后,血浆渗透压的降低可使脑水肿进一步加重,可能更易出现脑衰竭。有研究报道,采用脑电图进行病毒性脑炎患儿的诊断具有最高的正确率和检出率,因此脑电图在小儿病毒性脑炎的临床诊断中有及其重要的推广价值^[12]。在脑炎急性期可出现非节律性或节律 δ 波、多为弥漫性高波幅慢波,慢波活动程度的加重,提示严重的脑损伤^[13]。因此,存在脑电图重度异常的患儿可能更易出现脑衰竭。

本研究显示,无营养不良患儿脑衰竭的发生率仅

为 13.10%,而有营养不良的发生率高达 30.95%。存在营养不良的患儿,对脑的影响不仅仅是源于蛋白质的缺乏,还包含脑的抗氧化能力的降低及氧化损伤的累积,营养不良可增加脑部蛋白质和脂质的氧化损伤,对蛋白质的合成及相关酶的活性产生干扰作用,可能对脑内的抗氧化系统及损伤神经细胞膜的稳定性和完整产生影响。再者,营养不良患儿蛋白质的分解增多,肌肉纤维的体积变小,致使膈肌的厚度变薄及质量降低,防御免疫功能受损,反复呼吸道感染,导致肺功能逐渐下降,因此营养不良不但可降低呼吸肌的强度,同时削弱机体的免疫防御功能,从而导致肺功能的损伤^[14]。肺功能的下降可引起患儿的通气量下降、缺氧及二氧化碳潴留,低氧血症和高碳酸血症则可进一步加重脑组织的损伤。此外,陈锋等^[15]研究发现,在重症病毒性脑炎患儿中进行肠外营养的治疗可有效促进机体免疫防御功能的恢复,从而提高临床治疗的效果。本研究的多因素分析显示,营养不良是小儿重症病毒性脑炎并发脑衰竭的独立危险因素。

小儿重症病毒性脑炎急性发作时可出现躁动、昏睡、昏迷、肢体瘫痪、频繁抽搐及精神行为异常等症状,这可能是因病毒侵入颅内而引起的一系列临床表现。在病毒性脑炎患儿中,不同种类的病毒直接作用或者释放的不同种类的细胞因子间接作用致使神经细胞的破坏,从而引起脑脊液释放,在此过程中伴随许多炎症相关介质的产生^[16]。若炎症波及下丘脑,体温调节障碍导致持续发热,发热持续时间长及伴有惊厥持续状态是儿童重症病毒性脑炎预后不良的危险因素^[6]。苗蕊^[17]研究发现,发热持续时间、惊厥持续时间及意识障碍(Glasgow 评分低)时间越长,重症病毒性脑炎患儿的预后越差。重症患者的脑功能评估推荐采用 Glasgow 评分,脑电图仍被作为脑损伤预测的一个重要指标,Glasgow 评分>8 分为重症病毒性脑炎患儿预后的一个保护因素^[18]。本研究中发热持续时间>5 d、有惊厥持续状态及 Glasgow<9 分为重症病毒性脑炎并发脑衰竭的独立危险因素。结合上述研究推测可能是由于随着重症病毒性脑炎病情进展,持续的发热、频繁抽搐或出现癫痫持续状态加重大脑皮层、脑干及下丘脑等生命调节中枢的损伤甚至引起神经元细胞的死亡。此外,亚低温主要是通过物

理的方法降低脑部组织的代谢及耗氧量,从而减少组织中的乳酸聚集。亚低温不仅可物理方法为患儿进行降温,还可通过下降血脑屏障的通透性,与咪达唑仑的联用,可能有效地降低患儿颅内压升高的风险,从而提高治疗的效果^[19]。有研究报道^[20],在有发热的病毒性脑炎患儿联用安宫牛黄丸治疗后,患儿外周血 WBC、中性粒细胞百分比、脑脊液 WBC 及脑电图异常发生率均明显下降,可快速缓解患儿的发热及抽搐等临床症状,减低脑部的异常放电,且对脑组织的炎性反应具有抑制作用,从而减轻脑部组织的损伤。因此,控制发热、防止惊厥持续状态出现及改善 Glasgow 评分情况可能有助于减少脑损伤,降低脑衰竭的发生率^[21]。

总之,目前在儿科临床工作中重症病毒性脑炎越来越多,一旦并发脑衰竭,救治困难,当重症病毒性脑炎患儿存在营养不良、发热持续时间长、存在惊厥持续状态及 Glasgow 评分低时,脑衰竭发生的风险增加,在临床上应早期干预,提高治疗的成功率。

参考文献

- [1] 吾荣才次克. 阿昔洛韦与纳洛酮联合治疗小儿病毒性脑炎的疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(14): 124, 127.
- [2] KIYANI M, LIU B, CHARALAMBOUS L T, et al. The longitudinal health economic impact of viral encephalitis in the United States[J]. J Med Microbiol, 2020, 69(2): 270-279.
- [3] AI J, XIE Z, LIU G, et al. Etiology and prognosis of acute viral encephalitis and meningitis in Chinese children: a multicentre prospective study[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 494-501.
- [4] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [5] LIN J J, LIN K L, HSIA S H, et al. VGKC complex antibodies in pediatric severe acute encephalitis: a study and literature review[J]. Brain Dev, 2013, 35(7): 630-635.
- [6] 胡文静, 杨理明, 廖红梅, 等. 小儿重症病毒性脑炎临床特点、预后及其相关因素分析[J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(3): 241-246.
- [7] 周卫红, 许民辉, 周继红. 颅脑创伤严重程度与结局评分的方法: 格拉斯哥评分[J]. 伤害医学, 2013, 2(3): 31-36.
- [8] MODAK J, SONG X, FINELI P, et al. Herpes simplex encephalitis in an immuno-compromised adult with novel MRI and pathology findings[J]. Clin Neuroradiol, 2017, 27(2): 231-234.
- [9] 薛军. 联合检测心肌酶谱、免疫球蛋白、NSE 在病毒性脑炎病情评估中的意义[J]. 心脑血管病防治, 2019, 19(4): 371-373.
- [10] 罗平, 白永旗, 刘海燕, 等. 病毒性脑炎患儿肺部感染的病原学特点及影响因素[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(18): 2865-2868.
- [11] 欧明明. 病毒性脑炎的临床特点及预后影响因素研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(88): 85-86.
- [12] 刘金香, 吕以静. 分析脑电图检查在小儿病毒性脑炎诊治的提升效果[J]. 中国保健营养, 2019, 29(11): 42.
- [13] MILSHTEIN N Y, 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.
- [14] 冯梦云, 张雪珂, 李达, 等. COPD 与营养不良关系的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2020, 20(96): 65-67.
- [15] 陈锋, 张芙蓉, 陈洋, 等. 充性肠外营养治疗对重症病毒性脑炎患儿免疫水平及医院感染的影响[J]. 重庆医学, 2019, 48(15): 2554-2557.
- [16] SHWETA N K, FROST E L, MOCKUS T E, et al. PD-1 dynamically regulates inflammation and development of brain-resident memory CD8 T cells during persistent viral encephalitis[J]. Front Immunol, 2019, 10: 783.
- [17] 苗蕊. 小儿重症病毒性脑炎预后不良的危险因素及早期护理干预效果分析[J]. 首都食品与医药, 2019, 26(7): 157-158.
- [18] 蒋绍清, 潘宣任, 庞宗钦. 小儿危重病例评分联合格拉斯哥昏迷量表评分及视频脑电图对小儿重症病毒性脑炎预后的评估价值研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(27): 3402-3407, 3415.
- [19] 卢红玉, 刘平. 高压氧联合亚低温治疗脑干出血患者的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2020, 42(2): 14-143.
- [20] 赵春华, 付迎新, 赵淑清. 安宫牛黄丸联合阿昔洛韦治疗儿童病毒性脑炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(5): 909-913.
- [21] 范新风, 李艳玲, 孙晓宝, 等. 小儿重症病毒性脑炎的预后因素分析[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(9): 94-98.