doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2601200

论著·临床研究

儿童流行性感冒相关性脑病的临床特征与预后分析

林雯雯　宋晓洁　蒋莉

（重庆医科大学附属儿童医院神经内科/儿童少年健康与疾病国家临床医学研究中心/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/儿童神经发育与认知障碍重庆市重点实验室，重庆　400014）

［摘要］**目的**　探讨儿童流行性感冒（简称“流感”）相关性脑病（influenza-associated encephalopathy, IAE）的临床特征、预后及相关影响因素。**方法**　回顾性分析2015年1—2025年12月重庆医科大学附属儿童医院收治的186例流感伴神经系统症状住院患儿的资料。按是否符合急性脑病诊断标准分为IAE组与非IAE组，比较两组临床、实验室检查、影像学表现、治疗及预后差异。**结果**　IAE组58例（31.2%），主要神经系统症状为惊厥及持续意识障碍（各40例，69.0%）。IAE组起病年龄大于非IAE组、脑电图及头颅影像学异常率高于非IAE组（*P*<0.05），且丘脑、基底节及脑干等深部结构受累比例升高（*P*<0.001）。IAE组院内死亡7例（12.1%），出院时遗留后遗症12例（20.7%）。中位随访12个月时，IAE组运动障碍、语言障碍、认知功能障碍发生率，以及远期预后不良率更高（*P*<0.05）。多因素logistic回归分析显示，年龄增长（*OR*=1.19）及血清乳酸脱氢酶升高（*OR*=1.01）与IAE发生呈正性关联（*P*<0.05）。**结论**　IAE患儿以惊厥及持续意识障碍为神经系统主要表现，易累及深部脑结构，预后不良风险高；年龄增长及血清乳酸脱氢酶升高与IAE的发生密切相关。

［中国当代儿科杂志，2026，28（8）：984-990］

［关键词］脑病；流行性感冒；预后；儿童

Clinical features and prognosis of influenza-associated encephalopathy in children

LIN Wen-Wen, SONG Xiao-Jie, JIANG Li. Department of Neurology, Children's Hospital of Chongqing Medical University/National Clinical Research Center for Children and Adolescents' Health and Diseases/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/Chongqing Key Laboratory of Child Neurodevelopment and Cognitive Disorders, Chongqing 400014, China (Jiang L, Email: dr_jiangcqmu@163.com)

Abstract: Objective　To investigate the clinical features, prognosis, and factors associated with influenza-associated encephalopathy (IAE) in children. **Methods**　Clinical data of 186 children hospitalized with influenza and neurological symptoms at the Children's Hospital of Chongqing Medical University from January 2015 to December 2025 were retrospectively analyzed. Based on whether they met the diagnostic criteria for acute encephalopathy, patients were divided into the IAE group and the non-IAE group. Clinical manifestations, laboratory findings, neuroimaging characteristics, treatment, and outcomes were compared between the two groups. **Results**　The IAE group included 58 patients (31.2%), with seizures and persistent disturbance of consciousness as the main neurological manifestations (40 cases each, 69.0%). Compared with the non-IAE group, the IAE group had an older age at onset and higher rates of electroencephalographic and neuroimaging abnormalities (*P*<0.05), with significantly more frequent involvement of deep brain structures including the thalamus, basal ganglia, and brainstem (*P*<0.001). In the IAE group, 7 patients (12.1%) died during hospitalization, and 12 (20.7%) had neurological sequelae at discharge. At a median follow-up of 12 months, the incidences of motor, language, and cognitive dysfunctions, as well as the rate of poor long-term prognosis, were significantly higher in the IAE group (*P*<0.05). Multivariable logistic regression analysis showed that older age (*OR*=1.19) and elevated serum lactate dehydrogenase (*OR*=1.01) were positively associated with the occurrence of IAE (both *P*<0.05). **Conclusions**　Pediatric IAE is characterized by seizures and persistent disturbance of consciousness, with a predilection for deep brain structures and a high risk of poor prognosis. Older age and elevated serum lactate dehydrogenase are closely associated with the development of IAE.

［收稿日期］2026-01-30；［接受日期］2026-07-01

［作者简介］林雯雯，女，硕士研究生，住院医师。

［通信作者］蒋莉，女，主任医师。Email：dr_jiangcqmu@163.com。

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2026, 28(8): 984-990]
Key words: Encephalopathy; Influenza; Prognosis; Child

流行性感冒（简称“流感”）是由正黏病毒科单股负链RNA病毒引起的急性呼吸道传染病[1]。儿童感染后可出现神经系统并发症，在住院儿童中的发生率约为7.6%，以热性惊厥（5.0%）、脑病（1.7%）和非热性惊厥（1.2%）为主要神经系统症状[2]。流感相关性脑病（influenza-associated encephalopathy, IAE）是流感急性期出现的中枢神经系统功能障碍综合征，致死率及致残率高，5岁以下儿童高发[3-5]。目前国内外儿童IAE的大样本危险因素及预后研究较少，其相关影响因素尚有争议。本研究通过回顾性分析重庆医科大学附属儿童医院儿童IAE病例，总结其临床特征、相关影响因素及预后，为早期识别高危患儿、改善预后提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性纳入2015年1—2025年12月重庆医科大学附属儿童医院186例经实验室检查确诊的流感住院患儿作为研究对象。纳入标准：（1）0~18岁住院患儿；（2）实验室通过快速抗原试验或逆转录聚合酶链反应检测确诊为流感病毒感染；（3）急性流感病程中出现新发中枢神经系统受累表现。排除标准：（1）其他病原体及其免疫反应所致急性中枢神经系统感染或炎性病变，以及心因性意识障碍或癫痫发作；（2）其他明确原因（遗传性、代谢性、缺血缺氧性等）所致脑水肿；（3）合并慢性中枢神经系统疾病（癫痫、先天性脑发育异常、颅内肿瘤等）或其他系统严重共病。

根据是否符合急性脑病诊断标准分为IAE组（58例，流感病毒感染后合并脑病）与非IAE组（128例，流感病毒感染后伴神经系统并发症但未达脑病标准）。收集人口统计学、临床症状、实验室指标、影像学表现、治疗方案和结局等资料。本研究已通过我院医学伦理委员会审核，批准文号：（2026）年伦审（临研）批件第（64）号。

1.2 相关诊断标准及定义

急性脑病诊断标准：（1）感染急性期出现脑病、癫痫发作或意识障碍等神经精神症状；（2）脑脊液（cerebrospinal fluid, CSF）白细胞计数正常或轻度升高，CSF和/或血清白介素-6（interleukin-6, IL-6）水平显著升高，自身免疫性脑炎抗体阴性；（3）具有特征性影像学表现的亚型，包括急性坏死性脑病（acute necrotizing encephalopathy, ANE）、伴屏状核病变的热性感染相关性癫痫综合征、胼胝体压部可逆性病变的轻度脑病、伴双相发作及后期弥散降低的急性脑病；（4）排除其他病因[6]。

采用改良Rankin量表对预后情况进行评分，将0~2分定义为预后良好，3~6分定义为预后不良。

1.3 统计学分析

采用R 4.2.1软件进行统计学分析。计量资料以中位数（四分位数间距）[M（P_{25}，P_{75}）]表示，组间比较采用Mann-Whitney U检验；计数资料以例数和百分率（%）表示，组间比较采用χ^2检验或Fisher确切概率法。将单因素分析中P<0.05且无缺失值的变量纳入多因素logistic回归模型。检验水准α=0.05。

2 结果

2.1 一般资料

IAE组58例（31.2%），非IAE组128例（68.8%）。IAE组起病年龄大于非IAE组[4.21（1.77，7.04）岁 vs 2.83（1.73，4.71）岁，Z=-2.04，P=0.041]，两组性别构成比较差异无统计学意义（χ^2=0.11，P=0.736）。

2.2 临床特征

与非IAE组相比，IAE组患儿持续意识障碍（≥24 h）、精神行为异常发生率更高，本次惊厥发生率、既往惊厥史比例更低（P<0.05），见表1。

2.3 实验室检查

IAE组与非IAE组均以甲型流感病毒感染为主[84.5%（49/58） vs 81.2%（104/128），χ^2=2.83，P=0.243]。IAE组CSF获取率更高[56.9%（33/58） vs 28.1%（36/128），χ^2=14.16，P<0.001]。仅IAE组2例CSF白细胞数及蛋白轻度升高，两组CSF病原学检测结果均为阴性。

IAE组乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase, LDH）、D-二聚体、降钙素原（procalcitonin, PCT）、中性粒细胞与淋巴细胞比值、中性粒细胞–单核细胞与淋巴细胞比值高于非IAE组，而纤维蛋白原（fibrinogen, FIB）、淋巴细胞计数及血小板计数低于非IAE组（P<0.05），见表2。IAE组中，6例（10.3%）合并弥散性血管内凝血（disseminated intravascular coagulation, DIC），其中4例为ANE患儿。

表 1　IAE 组与非 IAE 组临床特征比较　［例（%）］

项目	非 IAE (n=128)	IAE 组 (n=58)	χ^2 值	P 值
神经系统特征				
持续意识障碍 (≥24 h)	0(0)	40(69.0)	112.46	<0.001
精神行为异常	1(0.8)	7(12.1)	9.77	0.002
本次惊厥	108(84.4)	40(69.0)	5.83	0.016
既往惊厥史	57(44.5)	7(12.1)	18.64	<0.001
治疗				
抗病毒	116(90.6)	54(93.1)	0.08	0.782
IVIG 联合糖皮质激素	1(0.8)	20(34.5)	45.26	<0.001
短期预后				
出院时预后不良	0(0)	19(32.8)	46.70	<0.001

注：［IAE］流感相关性脑病；［IVIG］静脉注射免疫球蛋白。

表 2　IAE 组与非 IAE 组实验室指标比较　［M（P_{25}，P_{75}）］

项目	非 IAE 组 (n=128)	IAE 组 (n=58)	Z 值	P 值
血小板计数 ($\times 10^9$/L)	225.50(173.00, 290.00)	198.50(139.25, 266.00)	−2.00	0.046
淋巴细胞计数 ($\times 10^9$/L)	1.97(1.15, 3.20)	1.56(0.91, 2.17)	−2.24	0.025
PCT (ng/mL)	0.36(0.17, 0.84)	0.85(0.14, 12.36)	−2.15	0.032
LDH (U/L)	266.50(233.85, 311.25)	321.50(257.00, 431.75)	−3.81	<0.001
D-二聚体 (mg/L)	0.49(0.35, 0.88)	0.99(0.40, 2.07)	−2.45	0.014
FIB (g/L)	2.79(2.51, 3.42)	2.50(1.82, 3.05)	−2.53	0.011
IL-6 (pg/mL)	9.22(5.03, 17.82)	37.24(8.69, 106.50)	−1.62	0.105
NLR	2.11(0.94, 4.28)	2.70(1.45, 5.92)	−2.16	0.031
NMLR	2.34(1.07, 4.76)	3.04(1.63, 6.37)	−2.11	0.035

注：［IAE］流感相关性脑病；［PCT］降钙素原；［LDH］乳酸脱氢酶；［FIB］纤维蛋白原；［IL-6］白介素-6；［NLR］中性粒细胞与淋巴细胞比值；［NMLR］中性粒细胞–单核细胞与淋巴细胞比值。

2.4　脑电图及影像学

IAE 组与非 IAE 组脑电图及头颅磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）检查完成率比较，差异无统计学意义（P>0.05）。IAE 组脑电图背景活动异常率及痫样放电负荷异常率高于非 IAE 组（P<0.05）。IAE 组脑电图异常以弥漫性慢波为主（58%，14/24），背景低电压、不连续及暴发–抑制各 3 例（12%），电静息 1 例（4%）；非 IAE 组以轻度慢波为主（78%，18/23）。IAE 组头颅 MRI 异常率亦高于非 IAE 组（P<0.001），且易累及丘脑、基底节、脑干等深部结构。IAE 组头颅计算机断层扫描（computed tomography, CT）检查完成率及异常率高于非 IAE 组（P<0.001），非 IAE 组头颅 CT 结果均正常。见表 3。

2.5　治疗及预后

IAE 组与非 IAE 组抗病毒治疗比例差异无统计学意义（P>0.05），但 IAE 组接受静脉注射免疫球蛋白（intravenous immunoglobulin, IVIG）联合糖皮质激素治疗比例高于非 IAE 组（P<0.001），见表 1。

IAE 组出院时预后不良率高（32.8%，19/58），其中死亡 7 例（12.1%），遗留神经系统后遗症 12 例（20.7%）；非 IAE 组预后均良好（P<0.05），见表 1。中位随访时间为 12（12，12）个月，失访 56 例，108 例完成 6~12 个月随访。IAE 组惊厥复发、运动障碍、语言障碍、认知障碍和吞咽障碍的发生率，以及接受康复治疗比例、远期预后不良率高于非 IAE 组（P<0.05），见表 4。

表3　IAE组与非IAE组脑电图及影像学结果比较　［例（%）］

	非IAE组 (n=128)	IAE组 (n=58)	χ^2值	P值
脑电图				
检查完成	114(89.1)	51(87.9)	0.05	0.821
背景活动异常#	23(18.0)	24(41.4)	–	<0.001
痫样放电负荷异常	2(1.6)	6(10.3)	–	0.025
头颅MRI				
检查完成	92(71.9)	48(82.8)	2.54	0.111
异常*	12(9.4)	28(48.3)	35.83	<0.001
皮质受累	3(2.3)	8(13.8)	10.76	0.005
皮质下白质受累	5(3.9)	16(27.6)	22.76	<0.001
丘脑受累	0(0)	15(25.9)	36.35	<0.001
基底节受累	0(0)	12(20.7)	28.95	<0.001
脑干受累	0(0)	10(17.2)	24.21	<0.001
头颅CT				
检查完成	15(11.7)	30(51.7)	34.83	<0.001
异常	0(0)	14(24.1)	45.35	<0.001

注：［IAE］流感相关性脑病；［MRI］磁共振成像；［CT］计算机断层扫描。#脑电图背景活动异常包括弥漫性慢波、背景不连续、暴发-抑制、低电压及电静息。*列举其中主要的异常类型。

表4　IAE组与非IAE组6~12个月远期神经预后比较

［例（%）］

项目	非IAE组 (n=83)	IAE组 (n=25)	χ^2值	P值
惊厥复发	6(7)	4(16)	–	0.021
运动障碍	0(0)	7(28)	20.45	<0.001
语言障碍	1(1)	9(36)	23.70	<0.001
认知障碍	1(1)	7(28)	16.40	<0.001
吞咽障碍	0(0)	4(16)	–	0.002
远期预后不良	0(0)	5(20)	13.17	<0.001
康复治疗	0(0)	8(32)	24.21	<0.001

注：［IAE］流感相关性脑病。

2.6　ANE临床特征

58例IAE患儿中，13例（22%）为ANE。ANE中位起病年龄为6.0（3.9，7.1）岁，女性9例（69%），甲型流感病毒感染11例（85%）。ANE患儿均有发热及持续意识障碍，合并呼吸衰竭8例（62%），循环衰竭5例（38%），肝功能衰竭5例（38%），DIC 4例（31%）。IVIG联合糖皮质激素是主要治疗方案（92%，12/13），机械通气率为85%（11/13）。ANE患儿均预后不良，9例（69%）遗留神经系统后遗症，4例（31%）死亡（其中2例分别于起病后24 h、72 h内死亡）。死亡患儿的头颅CT均提示双侧丘脑对称性病变伴严重脑水肿。

2.7　IAE发生相关因素的多因素logistic回归分析

年龄增长（OR=1.19，P<0.05）和LDH升高（OR=1.01，P<0.05）与IAE发生呈正性关联，既往惊厥史（OR=0.23，P<0.05）与IAE发生呈负性关联，见表5。

表5　IAE发生相关因素的多因素logistic回归分析结果

因素	β	SE	Waldχ^2	P	OR	95%CI
常量	−2.34	0.68	11.97	<0.001		
LDH (U/L)	0.01	0.00	4.41	0.036	1.01	1.01~1.01
年龄 (岁)	0.18	0.06	7.73	0.005	1.19	1.05~1.35
既往惊厥史	−1.48	0.45	10.63	0.001	0.23	0.09~0.56

注：年龄为连续变量，相应OR表示年龄每增加1岁，IAE发生风险的变化；既往惊厥史赋值为无=0，有=1。［LDH］乳酸脱氢酶，为连续变量，相应OR表示LDH每升高1 U/L时，IAE发生风险的变化。

2.8　IAE患儿死亡亚组与存活亚组临床特征比较

与存活亚组比较，死亡亚组起病年龄更大，入院格拉斯哥昏迷量表评分更低，LDH、谷草转氨酶及肌酐水平更高，FIB水平更低（P<0.05）。IAE患儿死亡亚组脑电图异常率、丘脑受累率、脑干受累率、头颅CT异常率及机械通气率更高（P<0.05）。见表6。死亡亚组中，3例行头颅MRI检查的患儿均显示双侧丘脑受累，伴弥散受限；5例行头颅CT检查的患儿均表现为全脑弥漫性脑水肿、脑实质密度降低（图1）。

表6　IAE患儿死亡亚组与存活亚组临床特征、实验室指标及影像学结果比较

项目	存活亚组 (n=51)	死亡亚组 (n=7)	Z/χ^2值	P值
起病年龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 岁]	3.42(1.50, 6.92)	6.50(6.04, 7.04)	−2.04	0.041
入院GCS评分 [$M(P_{25}, P_{75})$, 分]	14.0(9.0, 15.0)	3.0(3.0, 4.5)	−3.35	<0.001
LDH [$M(P_{25}, P_{75})$, U/L]	316.00(248.50, 378.00)	2 218.00(548.00, 2 354.50)	−3.29	<0.001
AST [$M(P_{25}, P_{75})$, U/L]	45.0(36.6, 55.0)	324.0(133.5, 525.5)	−3.39	<0.001
FIB [$M(P_{25}, P_{75})$, g/L]	2.65(2.16, 3.20)	0.65(0.25, 1.46)	−3.65	<0.001
肌酐 [$M(P_{25}, P_{75})$, μmol/L]	29.0(22.5, 41.0)	89.0(52.5, 122.5)	−3.68	<0.001
脑电图异常 [例(%)]	20(39)	7(100)	–	<0.001
丘脑受累* [例(%)]	12(24)	3(43)	–	<0.001
脑干受累* [例(%)]	8(16)	2(29)	–	0.005
头颅CT异常 [例(%)]	9(18)	5(71)	–	0.010
机械通气 [例(%)]	12(24)	7(100)	13.05	<0.001

注：［GCS］格拉斯哥昏迷量表；［LDH］乳酸脱氢酶；［AST］谷草转氨酶；［FIB］纤维蛋白原；［CT］计算机断层扫描。*丘脑受累、脑干受累是基于头颅MRI结果。

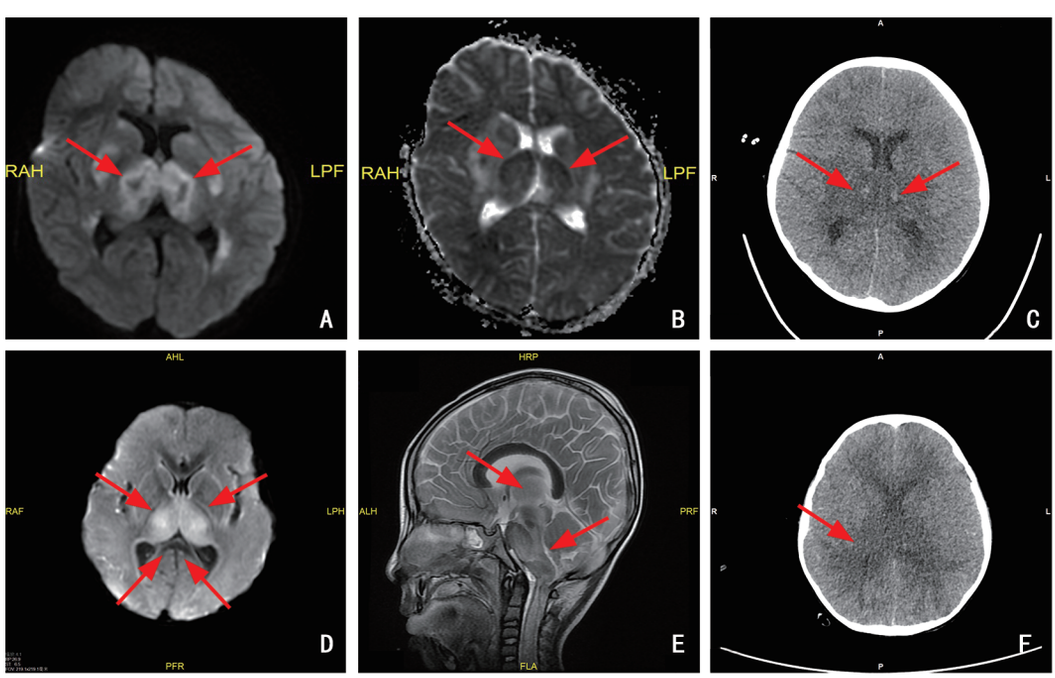


图1　2例IAE死亡患儿的头颅影像学表现　A、B、D、E为MRI图像，C、F为CT图像。A~C为同一例死亡患儿：弥散加权成像序列示双侧丘脑对称性高信号（A）；表观弥散系数序列示对应区域呈低信号，提示弥散受限（B）；CT示双侧丘脑对称性低密度（C），符合ANE的影像学特征。D~F为同一例死亡患儿：弥散加权成像序列示双侧丘脑、脑干对称性高信号（D）；矢状位T_2加权成像序列示丘脑、脑干肿胀伴信号增高（E）；CT示全脑弥漫性低密度（F），提示重度脑水肿。箭头所示为相应病变位置。

3　讨论

流感患儿除呼吸系统症状外，部分可出现惊厥、意识障碍等神经系统并发症，神经系统并发症可显著延长住院时间，增加重症监护需求及院内死亡风险[2, 7]。IAE是流感患儿死亡的独立危险因素（OR=3.68），病死率可达31.1%[4, 8]。因此，明确儿童IAE的临床特征及相关影响因素对疾病的早期识别、干预及改善预后具有重要意义。

日本流行病学资料显示，IAE的发病趋势与流感流行周期同步，5~12岁儿童发病率最高，2~4岁次之[5]。本研究中，IAE组中位起病年龄为4.21岁，显著高于非IAE组，且多因素logistic回归分析结果显示，年龄增长与IAE发生呈正性关联，与既往研究[2]一致，提示年龄可作为评估病情严重程度及远期预后的参考指标。

重症流感可激活单核–巨噬细胞系统，大量释放IL-6等促炎因子，诱发细胞因子风暴。IL-6可损伤血管内皮，激活凝血级联反应，使D-二聚体升高，还可诱发肝细胞凋亡及多器官功能损伤[3, 8–12]。本研究中，IAE组D-二聚体水平明显升高，6例合并DIC患儿均预后不良。多项研究表明，D-二聚体升高是IAE预后不良的独立危险因素[4, 11, 13]，提示凝血功能紊乱是炎症损伤进展的重要环节。此外，本研究结果显示，LDH升高与IAE发生呈正性关联，且死亡亚组LDH水平高于存活亚组，提示LDH可作为反映细胞损伤程度及预后的敏感指标。

CSF、脑电图及头颅影像学是IAE的重要诊断与病情评估手段[14–15]。IAE患儿CSF流感病毒RNA检出率极低，提示病毒并非直接侵入中枢神经系统[16–19]。本研究中的患儿CSF检测结果多正常或轻度异常，与既往研究[11, 18, 20]相符。IAE组脑电图背景异常以弥漫性慢波为主，表现为暴发–抑制或电静息的患儿预后更差，与既往研究[11, 13]一致，而非IAE组则以轻度慢波改变为主。脑电背景重度抑制可能提示炎症风暴与严重脑损伤，但其对IAE的诊断及预后评估价值，仍需多中心研究验证[14, 21]。IAE组头颅MRI异常率更高，病变常累及丘脑、基底节、脑干等深部结构，伴水肿、弥散受限、坏死等急性损伤改变。参照ANE严重程度评分标准评估影像学结果发现，深部脑区损伤、出血及坏死等异常多见于病情危重患儿[22–23]。基于上述发现，建议合并神经系统症状的流感患儿尽早行头颅MRI检查，以明确中枢神经系统受累情况。

细胞因子风暴是IAE的核心发病机制，临床常使用IVIG联合糖皮质激素治疗方案[23–27]。炎症反应多于起病24 h内达峰值，于该窗口期使用大剂量甲泼尼龙可能改善预后[27–28]。发病早期应用托珠单抗等抗细胞因子药物，可能改善重症IAE远期预后[3, 12, 29]；免疫调节联合血浆置换治疗可能改善预后，降低住院病死率[13, 30]。对于IVIG联合糖皮质激素治疗效果不佳的危重IAE患儿，可尽早使用IL-6受体拮抗剂、血浆置换等强化治疗。本研究中，IAE组患儿短期预后不良率及远期预后不良率均较高，非IAE组均预后良好，提示IAE可能对儿童神经发育具有持久影响，临床应重视长期随访与早期康复干预。

本研究多因素logistic回归分析结果显示，既往惊厥史与IAE发生呈独立负性关联。分析其原因可能是既往有惊厥史的患儿对体温及炎症刺激更敏感，促使临床早期识别与干预，进而阻止病情进展。该结果仅为探索性分析所得，仍需多中心队列研究进一步验证。

本研究为单中心回顾性研究，存在一定信息偏倚，格拉斯哥昏迷量表评分等主观评估指标无法完全消除评估偏倚；细胞因子检测、IAE各亚型样本量较小，限制了研究结论的外推性及机制探讨，未来需开展大样本、多中心、前瞻性队列研究以进一步验证。

综上，流感合并神经系统并发症的患儿以惊厥为主要神经系统表现，部分进展为IAE。IAE患儿常伴持续意识障碍，头颅影像学显示病变范围广、程度重，预后不良风险高。年龄增长、血清LDH升高与IAE的发生密切相关。因此，对疑似IAE患儿应尽早完善头颅MRI检查，并积极考虑免疫调节及综合治疗，以改善预后。

作者贡献声明：林雯雯负责资料收集、数据分析及论文撰写；宋晓洁负责写作指导；蒋莉负责研究设计与全程指导。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

［参 考 文 献］

[1] Paules C, Subbarao K. Influenza[J]. Lancet, 2017, 390(10095): 697-708. PMID: 28302313. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30129-0.

[2] Antoon JW, Hall M, Herndon A, et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of influenza-associated neurologic complications in children[J]. J Pediatr, 2021, 239: 32-38.e5. PMID: 34216629. PMCID: PMC8604779. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.06.075.

[3] Wang GF, Li W, Li K. Acute encephalopathy and encephalitis caused by influenza virus infection[J]. Curr Opin Neurol, 2010, 23(3): 305-311. PMID: 20455276. DOI: 10.1097/wco.0b013e328338f6c9.

[4] Sun R, Zhang X, Jia W, et al. Analysis of clinical characteristics and risk factors for death due to severe influenza in children[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2024, 43(3): 567-575. PMID: 38240989. DOI: 10.1007/s10096-024-04759-1.

[5] Okuno H, Yahata Y, Tanaka-Taya K, et al. Characteristics and outcomes of influenza-associated encephalopathy cases among children and adults in Japan, 2010-2015[J]. Clin Infect Dis, 2018, 66(12): 1831-1837. PMID: 29293894. PMCID: PMC5982813. DOI: 10.1093/cid/cix1126.

[6] 关鸿志. 重视副感染脑病的诊治[J]. 中华神经科杂志, 2025, 58(5): 457-461. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20241221-00811.

[7] Frankl S, Coffin SE, Harrison JB, et al. Influenza-associated neurologic complications in hospitalized children[J]. J Pediatr,

2021, 239: 24-31.e1. PMID: 34293371. PMCID: PMC9753480. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.07.039.

[8] Sun R, Zhang X, Hou J, et al. Predictive value of IL-6 and lymphocyte subsets for death in children with influenza-associated encephalopathy a retrospective study[J]. Mediators Inflamm, 2024, 2024(1): 5564727. PMID: 39624480. PMCID: PMC11611401. DOI: 10.1155/mi/5564727.

[9] Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A test in context: D-dimer[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(19): 2411-2420. PMID: 29096812. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.024.

[10] Kang S, Kishimoto T. Interplay between interleukin-6 signaling and the vascular endothelium in cytokine storms[J]. Exp Mol Med, 2021, 53(7): 1116-1123. PMID: 34253862. PMCID: PMC8273570. DOI: 10.1038/s12276-021-00649-0.

[11] Wang H, Zeng L, Cheng X, et al. Elevated D-dimer on admission may predict poor prognosis in childhood influenza associated encephalopathy[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 3122. PMID: 39856217. PMCID: PMC11761501. DOI: 10.1038/s41598-025-87690-5.

[12] Wang S, Wang D, Wang X, et al. Cytokine storm related to $CD4^+$ T cells in influenza virus-associated acute necrotizing encephalopathy[J]. Immune Netw, 2024, 24(2): e18. PMID: 38725671. PMCID: PMC11076295. DOI: 10.4110/in.2024.24.e18.

[13] Li K, Zhang T, Liu G, et al. Plasma exchange therapy for acute necrotizing encephalopathy of childhood[J]. Pediatr Investig, 2021, 5(2): 99-105. PMID: 34179705. PMCID: PMC8212728. DOI: 10.1002/ped4.12280.

[14] Mizuguchi M, Ichiyama T, Imataka G, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute encephalopathy in childhood[J]. Brain Dev, 2021, 43(1): 2-31. PMID: 32829972. DOI: 10.1016/j.braindev.2020.08.001.

[15] Sakuma H, Thomas T, Debinski C, et al. International consensus definitions for infection-triggered encephalopathy syndromes[J]. Dev Med Child Neurol, 2025, 67(2): 195-207. PMID: 39143740. PMCID: PMC11695768. DOI: 10.1111/dmcn.16067.

[16] Ito Y, Ichiyama T, Kimura H, et al. Detection of influenza virus RNA by reverse transcription-PCR and proinflammatory cytokines in influenza-virus-associated encephalopathy[J]. J Med Virol, 1999, 58(4): 420-425. PMID: 10421411. DOI: 10.1002/(sici)1096-9071(199908)58:4<420::aid-jmv16>3.0.co;2-t.

[17] Mccall S, Henry JM, Reid AH, et al. Influenza RNA not detected in archival brain tissues from acute encephalitis lethargica cases or in postencephalitic Parkinson cases[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2001, 60(7): 696-704. PMID: 11444798. DOI: 10.1093/jnen/60.7.696.

[18] 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): 1012. PMID: 31783806. PMCID: PMC6884834. DOI: 10.1186/s12879-019-4636-5.

[19] Influenza-Associated Acute Necrotizing Encephalopathy (IA-ANE) Working Group, Silverman A, Walsh R, et al. Influenza-associated acute necrotizing encephalopathy in US children[J]. JAMA, 2025, 334(8): 692-701. PMID: 40736730. PMCID: PMC12311823. DOI: 10.1001/jama.2025.11534.

[20] Dale RC, Thomas T, Patel S, et al. CSF neopterin and quinolinic acid are biomarkers of neuroinflammation and neurotoxicity in FIRES and other infection-triggered encephalopathy syndromes [J]. Ann Clin Transl Neurol, 2023, 10(8): 1417-1432. PMID: 37340737. PMCID: PMC10424664. DOI: 10.1002/acn3.51832.

[21] Appavu B, Foldes S, Fox J, et al. Treatment timing, EEG, neuroimaging, and outcomes after acute necrotizing encephalopathy in children[J]. J Child Neurol, 2021, 36(7): 517-524. PMID: 33393838. DOI: 10.1177/0883073820984063.

[22] Yamamoto H, Okumura A, Natsume J, et al. A severity score for acute necrotizing encephalopathy[J]. Brain Dev, 2015, 37(3): 322-327. PMID: 24931733. DOI: 10.1016/j.braindev.2014.05.007.

[23] Fan C, Li F, Li K, et al. High-dose methylprednisolone and tocilizumab improve survival of patients with high-risk pediatric acute necrotizing encephalopathy[J]. Clin Exp Pediatr, 2026, 69 (1): 56-64. PMID: 41125222. PMCID: PMC12790894. DOI: 10.3345/cep.2025.01431.

[24] Shukla P, Mandalla A, Elrick MJ, et al. Clinical manifestations and pathogenesis of acute necrotizing encephalopathy: the interface between systemic infection and neurologic injury[J]. Front Neurol, 2022, 12: 628811. PMID: 35058867. PMCID: PMC8764155. DOI: 10.3389/fneur.2021.628811.

[25] Lee VWM, Khoo TB, Teh CM, et al. Factors associated with outcomes of severe acute necrotizing encephalopathy: a multicentre experience in Malaysia[J]. Dev Med Child Neurol, 2023, 65(9): 1256-1263. PMID: 36748407. DOI: 10.1111/dmcn.15536.

[26] Yang M, Yi L, Jia F, et al. Characteristics and outcome of influenza-associated encephalopathy/encephalitis among children in China[J]. Clinics, 2024, 79: 100475. PMID: 39096859. PMCID: PMC11345302. DOI: 10.1016/j.clinsp.2024.100475.

[27] Chang HP, Hsia SH, Lin JJ, et al. Early high-dose methylprednisolone therapy is associated with better outcomes in children with acute necrotizing encephalopathy[J]. Children (Basel), 2022, 9(2): 136. PMID: 35204857. PMCID: PMC8870393. DOI: 10.3390/children9020136.

[28] Nagase H, Yamaguchi H, Tokumoto S, et al. Timing of therapeutic interventions against infection-triggered encephalopathy syndrome: a scoping review of the pediatric literature[J]. Front Neurosci, 2023, 17: 1150868. PMID: 37674514. PMCID: PMC10477367. DOI: 10.3389/fnins.2023.1150868.

[29] Hosie PH, Lim C, Scott TRD, et al. Treatment of severe acute necrotizing encephalopathy of childhood with interleukin-6 receptor blockade in the first 24 h as add-on immunotherapy shows favorable long-term outcome at 2 years[J]. Brain Dev, 2023, 45(7): 401-407. PMID: 36967317. DOI: 10.1016/j.braindev.2023.03.002.

[30] Okajima K, Hayakawa I, Tsuboi N, et al. Early therapeutic plasma exchange may lead to complete neurological recovery in moderate to severe influenza-associated acute necrotizing encephalopathy[J]. Brain Dev, 2022, 44(7): 492-497. PMID: 35337691. DOI: 10.1016/j.braindev.2022.03.004.

（本文编辑：王颖）

（©《中国当代儿科杂志》编辑部，开放获取CC BY-NC-ND 4.0协议）
（© Editorial Office of *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. OA under CC BY-NC-ND 4.0 license）