

## · 验案探析 ·

儿童甲型流感相关急性坏死性脑病的头针早期干预及随访 2 年分析<sup>※</sup>任 靖<sup>1\*</sup> 钱 凌<sup>1</sup> 张建敏<sup>1</sup> 柏振江<sup>2</sup>

**摘 要** 本研究报道 1 例苏州大学附属儿童医院收治的急性坏死性脑病(ANE)的临床资料及诊疗过程。该患儿临床表现为高热、惊厥等神经系统症状,经头颅磁共振成像(MRI)检查显示双侧丘脑对称性病变特征,结合实验室检测指标综合分析,确诊为急性坏死性脑病。经中西医结合积极治疗,患儿好转出院。出院后于门诊接受以头针为主的康复治疗,经 2 年随访观察,其认知及神经功能显著改善,生活质量稳步提高。通过对国内外相关文献的回顾与分析,本研究提出头针疗法结合静脉糖皮质激素冲击治疗、抗流感药物的临床方案,是 ANE 急性期一种较为理想的治疗策略,且头针治疗可贯穿恢复期,促进患儿稳步康复。

**关键词** 急性坏死性脑病;儿童;流感;头针针刺;糖皮质激素

儿童急性坏死性脑病(acute necrotizing encephalopathy, ANE)是一种少见、进展快速、危及生命的感染相关性急性脑病,是急性脑病最危重的亚型。ANE 于 1995 年由 Mizuguchi 及其团队<sup>[1]</sup>首先命名并总结。ANE 通常以呼吸道病毒感染相关的高热症状起病,随后迅速进展,出现惊厥、意识障碍、局灶性神经功能紊乱等脑功能障碍,常见于既往健康的儿童<sup>[2]</sup>。流感病毒感染是引起 ANE 的最常见原因<sup>[3-4]</sup>,因此,此类感染引起的 ANE 被称为流感相关急性坏死性脑病(influenza-associated ANE, IANE)。该疾病的病理生理学机制极为复杂,临床表现早期多呈非特异性,且病情进展迅速、凶险。目前临床治疗手段有限,缺乏针对性的特效疗法,致使患者死亡率较高,对儿童群体构成了严重的健康威胁。

头针疗法起源于 20 世纪 70 年代,其理论基础为大脑皮层功能定位在头皮上的投影区,临床通过刺激这些特定区域以调节中枢神经系统功能。近年来,头针在脑病康复中的显著疗效受到广泛关注。相关随

机对照试验、神经影像学 and 分子生物学手段证实,头针能够通过调节神经递质、促进突触可塑性修复神经功能。例如,一项随机对照试验表明,头针联合体针与现代康复训练能显著改善缺血性脑卒中患者的肢体运动功能,其疗效优于单纯体针联合康复训练<sup>[5]</sup>。在神经递质调节方面,动物实验发现头针疗法可通过调节 GABA 能系统和 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,改善脑卒中后肢体痉挛大鼠的神经功能缺损和肌张力<sup>[6]</sup>。具体而言,头针能降低 GABA-T 和 NKCC1 的表达,上调 GAD65、GAD67 和 GAT-3 的表达,并促进 Wnt7a 和  $\beta$ -catenin 的表达。在促进突触可塑性方面,一项研究观察了头针对衰老加速小鼠脑内牛磺酸转运体和牛磺酸表达的影响,发现针刺“百会”和“印堂”穴能显著增加小脑和海马中 TauT mRNA 的表达,以及 TauT 和牛磺酸的免疫组化染色强度,提示头针可能通过调节牛磺酸系统改善认知和行为能力<sup>[7]</sup>。这些研究为头针治疗脑病提供了循证依据。本文通过分享苏州大学附属儿童医院确诊的 1 例 ANE 患儿的临床表现、实验室检验、影像学资料、头针治疗方案及预后等,以期提高儿科医生对 ANE 的早期识别和诊断,尽早实施中西医结合治疗,从而改善患儿预后。

## 1 病例资料

陈某,女,3 岁 6 个月,因“发热 4 天,反复抽搐半天”于 2023 年 4 月 11 日收入苏州大学附属儿童医院

<sup>※</sup>基金项目 苏州市卫生健康委员会第一批苏州市中青年中医临床优秀人才研修项目(No. 苏卫健中医便函[2023]43 号);苏州市科技局项目(No. SKYD2023216)

\* 作者简介 任靖,男,医学硕士,主治医师。研究方向:儿童呼吸、神经系统常见疾病诊疗及皮肤黏膜免疫、体质辨识研究。

• 作者单位 1. 苏州大学附属儿童医院中医科(江苏 苏州 215025); 2. 苏州大学附属儿童医院重症医学科(江苏 苏州 215025)

ICU。患儿 4 天前出现发热,热峰 39.0 °C,使用“布洛芬”后体温可降,2~4 h 复升,半天前出现首次抽搐,表现为四肢强直抖动,双眼上翻,持续约 1~2 min,可自行缓解;10 余分钟后再次出现抽搐,共发作数次,每次间隔 10 余分钟。当地医院查甲乙流病毒抗原提示“甲流阳性”,头颅 CT 提示“两侧基底节区、丘脑、颞枕叶及小脑半球多发片状低密度影”,诊断为“急性坏死性脑病”,予“地塞米松、头孢曲松、阿昔洛韦、奥司他韦、甲强龙(400 mg, 20 mg/kg)、甘露醇、甘油果糖”治疗,并建议转至上级医院进一步治疗。患儿遂由 120 送至苏州大学附属儿童医院,以“急性坏死性脑病”收住入院。入院查体:体温 40.7 °C,脉搏 183 次/分,呼吸 35 次/分,血压 86/64 mmHg,身高 100 cm,体重 20.00 kg,脉氧 97%;神志昏迷,双侧瞳孔 2 mm,对光反射消失;呼吸稍促,双肺未及啰音;心律齐,心前区未及杂音;腹软,未及异常包块;四肢肌肉张力增高,双侧巴宾斯基征呈阳性反应。入院后辅助检查:血常规示“白细胞  $10.65 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞百分比 89.2%,血红蛋白 124 g/L,血小板计数  $83 \times 10^9/L$ ”;超敏 C 反应蛋白 24.67 mg/L;甲乙流抗原快速检测示“甲型流感抗原(+);血生化示“谷丙转氨酶 167 U/L,谷草转氨酶 384 U/L,白蛋白 33.2 g/L,乳酸脱氢酶 997 U/L,尿素氮 8.83 mmol/L,尿酸 582.5  $\mu\text{mol/L}$ ”;凝血功能检查示“凝血酶原时间 18 s,PT 国际标准化比值 1.60,活化部分凝血活酶时间 60.2 s,凝血酶时间 130.8 s,D-二聚体 2020  $\mu\text{g/L}$ ,纤维蛋白(原)降解产物 7170  $\mu\text{g/L}$ ”;脑脊液生化示“氯 134.2 mmol/L,糖 4.8 mmol/L,脑脊液总蛋白 2500 mg/L,乳酸 3.64 mmol/L”;脑脊液常规示“潘台氏试验(+),糖半定量蛋白干扰,总细胞计数  $3 \times 10^6/L$ ,白细胞计数  $1 \times 10^6/L$ ”;心肌三项示“CKMB 酶质量测定 4.2 ng/ml,超敏肌钙蛋白 T 15.04 pg/ml,肌红蛋白 313.4 ng/ml”;降钙素原 >100.0 ng/ml;NT-B 型利钠肽前体 3865 pg/ml;肺炎支原体 IgM(+);血清白介素 6 为 96 pg/ml;脑脊液白介素 6 为 2653 pg/ml;13 种呼吸道病原体核酸筛查示“甲型流感病毒核酸(InfA)阳性,季节性 H3N2 核酸(H3N2)阳性”;血氨、输血前三项、抗核抗体、巨细胞病毒 DNA(血)、EB 病毒 DNA(血浆)、单纯疱疹病毒 I、II 型核酸检测(脑脊液)、自身抗体、乙型肝炎病毒 DNA、肠道病毒核酸测定(CSF)、脑脊液培养、双侧血培养均未见明显异常;血尿遗传代谢筛查示“未发现特异性指标改变”;头颅 MRI(2023-04-17)示“急性坏死性脑病”(见图 1A~

E)。入院诊断:①急性坏死性脑病;②呼吸衰竭;③流行性感;④心肌损害。

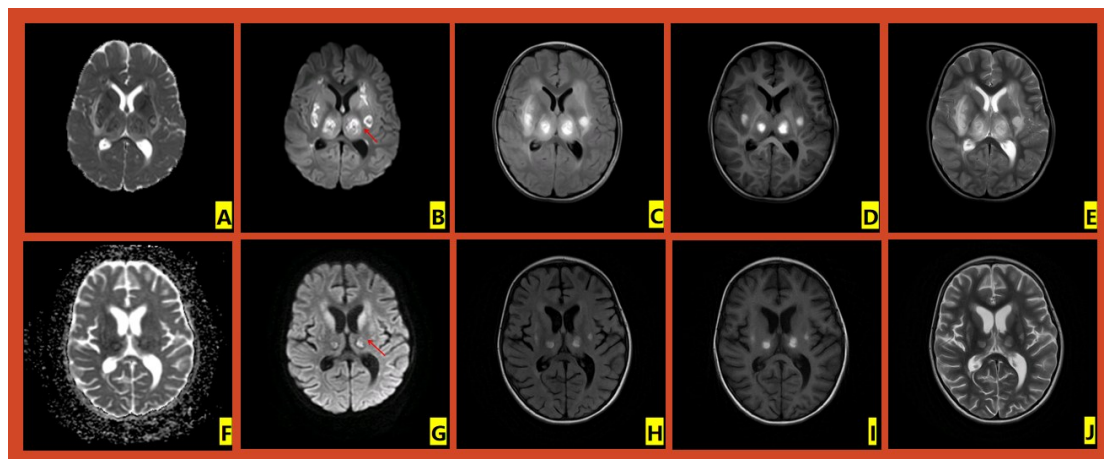
诊疗经过:患儿入院后完善检查,告病危,予心电监护,指脉氧监测、瞳孔监测。(1)中医治疗:头针穴位定位和针刺方法参考《针灸技术操作规范第 2 部分:头针》<sup>[8]</sup>,针具选用苏州医疗生产的 35 号华佗牌毫针(0.3 mm×25.0 mm),主穴及针刺顺序为顶颞前线运动区、后线感觉区、双侧足运感区、运动前区。操作方法:常规消毒后,毫针针体与头皮成 15°快速刺入帽状腱膜下,迅速捻转 10~15 次,留针 120~180 min,每日 1 次,每周 6 次(见图 2)。(2)西医治疗:呼吸机辅助通气,血液净化,亚低温脑保护,帕拉米韦抗病毒,甘油果糖、甘露醇降颅压,甲泼尼龙(20  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )冲击,免疫球蛋白(1  $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )免疫支持 2 次,神经节苷脂、奥拉西坦营养神经等综合治疗。治疗 10 天后,患儿生命体征尚平稳,转入神经内科进一步治疗。

治疗 2 周后复查,血常规、超敏 C 反应蛋白、生化全套、脑脊液均未见明显异常;头颅 MRI 提示“急性坏死性脑病治疗后(弥散受限,范围较前 2023-04-17 减小);病灶较前明显改善”(见图 1F~J)。患儿意识状态较前改善,清醒时能听懂讲话并作出反应,瞳孔对光反应灵敏,可吸吮进食,进食、进水无呛咳,呼吸、脉氧、心率维持可,生命体征尚平稳,遂于 2023 年 5 月 17 日出院。出院后继续于门诊行针灸康复治疗,定期随诊。

出院后对患儿进行为期 2 年的随访,其间采用儿童神经心理发育量表对患儿核心症状进行评估。该量表由经过专业培训的儿童康复评定人员施测,包括粗大运动、精细动作和语言领域,结果以发育商(developmental quotient, DQ)表示。其中,  $DQ = (\text{实际发育年龄} / \text{生理年龄}) \times 100\%$ 。随访 2 年内,患儿粗大运动 DQ 由出院时的 4.76% 提升至 18.8%,精细运动 DQ 由 7.14% 提升至 22.9%,语言 DQ 由 3.57% 提升至 31.25%。以上结果提示,以头针为主的治疗方案对患儿神经发育具有持续改善作用。

## 2 讨论

IANE 患儿在急性脑病期主要表现为发热后迅速出现脑功能障碍,如抽搐、意识障碍和局灶性神经功能缺损,并常于数日内快速进展至昏迷<sup>[9]</sup>。文献报道 ANE 的病死率为 30%~70%,且完全康复率极低(多数研究报道为 0%~5.7%),绝大多数存活患儿遗留严



A~E: 2023年4月17日的MRI图像,提示双侧丘脑肿胀;F~J: 2023年5月2日的MRI图像,提示双侧丘脑区域肿胀程度显著改善,病灶范围较前次检查明显缩小。A和F为表观弥散系数(ADC);B和G为弥散加权成像(DWI);C和H为液体衰减反转恢复(FLAIR);D和I为T<sub>1</sub>加权成像;E和J为T<sub>2</sub>加权成像。A:ADC显示细胞毒性水肿与血管源性水肿,弥散受限;B:DWI可见双侧丘脑区域存在对称性病灶,呈现特征性的“同心圆样”改变(箭头所示);图C~E:双侧丘脑和脑干及小脑半球可见多发较对称异常信号影,大部分呈现T1低信号、T2及FLAIR高信号影。

图1 IANE患儿治疗前后丘脑MRI表现

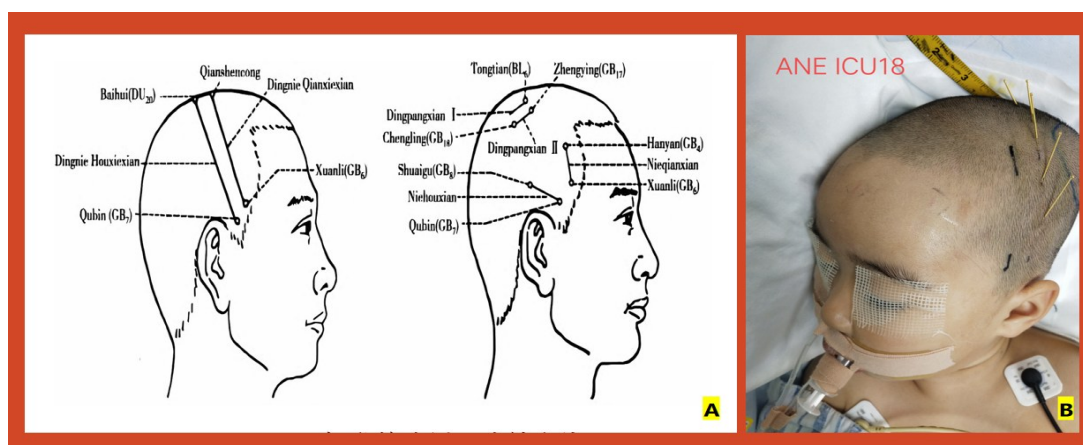


图2 IANE患儿头针治疗参考WHO国际标准的头侧面头针穴线配图(A)及头针临床操作(B)

重的神经系统后遗症<sup>[9-10]</sup>。ANE存活者的临床病程通常经历前驱期、急性脑病期、恢复期或慢行期3个阶段<sup>[1]</sup>。不同病原体感染引起的前驱症状各异,常见表现为咽痛、咳嗽等呼吸道感染症状,或呕吐、腹痛、腹泻等消化道症状,部分患儿还可出现风疹、幼儿急疹等感染相关性皮疹。

IANE在前驱期、急性脑病期缺乏特异性表现。对于以高热惊厥起病、意识骤然改变、病情迅速进展的流感患儿,临床医生应高度警惕,将IANE纳入紧急鉴别诊断范畴。该疾病的两大关键识别特征为:①脑脊液白细胞计数正常,但蛋白质水平显著增高;②神经影像学检查可见特征性的双侧丘脑对称性病变<sup>[11-12]</sup>。ANE鉴别诊断也由Mizuguchi<sup>[13]</sup>不断补充得以完善,主要包括两方面:①临床症状的鉴别,需排除严

重的病毒和细菌感染、重型肝炎、脓毒性休克、溶血尿毒综合征和其他毒素介导性疾病,以及瑞氏综合征、出血性休克与脑病综合征(HSES)、热射病;②影像学特点的鉴别,需排除亚急性坏死性脑病(Leigh病)及相关线粒体细胞病变,戊二酸血症、甲基丙二酸血症和遗传性婴儿双侧纹状体坏死,韦尼克脑病和一氧化碳中毒,急性播散性脑脊髓炎、急性出血性白质脑炎、其他类型的脑炎和血管炎,动静脉炎,以及严重缺氧或头部创伤的后遗症。

ANE的发病机制目前尚在研究中,当前较流行的假说是感染后宿主免疫应答引起的促炎因子大量释放(即细胞因子风暴)。研究<sup>[14-15]</sup>表明,ANE患者的血清和脑脊液样本中可检测到显著升高的炎症因子水平,其中白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- $\alpha$



(TNF- $\alpha$ ) 尤为显著。实验数据显示, IL-6 达到病理浓度时, 会引发神经元损伤; TNF- $\alpha$  则被证实能够破坏血脑屏障的内皮细胞结构, 破坏紧密连接蛋白, 致使血脑屏障通透性增加及全身血管壁渗透性改变, 而血脑屏障受损后, 细胞因子侵入神经系统, 诱导神经元及神经胶质细胞凋亡, 同时刺激神经胶质细胞释放更多细胞因子, 从而影响神经系统功能<sup>[14]</sup>。近年有学者<sup>[15]</sup>对 ANE 死亡患儿脑组织行形态学观察、染色及免疫组织化学检测分析, 证实 ANE 患儿脑组织小胶质细胞处于激活状态, 产生 TNF- $\alpha$  和 IFN- $\alpha$ , 且脑组织未见淋巴细胞、中性粒细胞浸润, 由此推测小胶质细胞异常增生可能是引起 ANE 发病的原因之一。

儿童急性坏死性脑病目前尚无特效治疗方法, 临床采取以免疫调节、生命支持为主的综合治疗策略<sup>[12]</sup>。研究认为, 早期大剂量糖皮质激素治疗可能改善患儿预后, 在 ANE 发病 24 h 内或在脑损伤未累及脑干时应用, 可能获得更佳临床结局<sup>[16]</sup>。其可能机制在于, 糖皮质激素在拮抗细胞因子风暴的同时, 也能对线粒体功能发挥保护性调节, 从而在神经保护和促进突触可塑性两方面产生积极影响。不过, 目前关于糖皮质激素治疗 ANE 的最佳给药时间窗、具体的剂量方案, 以及细胞因子靶向治疗、免疫调节干预等新疗法的确切疗效, 仍缺乏高级别循证医学证据, 有待更深入的临床研究来明确。

头针疗法是在继承中国古代针刺治疗脑病独特理论和实践经验的基础上, 结合现代大脑皮层功能定位等知识形成的中医针刺疗法<sup>[17]</sup>。头为诸阳之会, 手足三阳经循行头面, 阴经经别和阳经汇合后上达头面。《素问·骨空论》记载“头痛、身重、恶寒, 治在风府”。《针灸甲乙经》中头部腧穴治疗头面五官疾病, 如“青盲, 远视不明, 承光主之”; 用于四肢疾病, 如“足不仁, 刺风府”。经历代医家不断扩充, 头部腧穴的适应证也得以不断扩展。受 20 世纪 50 年代的耳穴“胚胎倒置”假说启发, 国内外众多针灸学者以大脑皮层功能定位理论为基础, 将头皮针刺与全身功能建立对应反射。20 世纪 70 年代初, 头针作为一种专门疗法正式出现并迅速发展。

该疗法通过刺激头部体表特定穴位来调控大脑功能活动, 在神经系统疾病的防治中展现出显著疗效。作为中医特色治疗手段之一, 头针在神经系统功能障碍的干预中具有重要地位, 其治疗机制涉及神经-体液调节等多重途径<sup>[18]</sup>。相关研究表明, 头针疗

法能够通过调节炎症因子网络发挥脑保护作用: 一方面可显著降低促炎因子如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、环氧合酶 2 (Cyclooxygenase-2, COX-2)、核因子- $\kappa$ B (Nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 的表达水平; 另一方面能增加抑炎因子如 IL-10 (Interleukin-10, IL-10)、转化生长因子  $\beta$ 1 (Transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1) 的表达, 从而减轻脑组织炎症损伤, 发挥抗炎、促神经元修复作用<sup>[19]</sup>。

本例患儿 IANE 早期即给予头针干预, 有助于神经功能尽早恢复, 减少后遗症发生。患儿出院后坚持接受为期 2 年的系统头针康复治疗, 定期随访结果显示, 头针治疗对患儿神经功能和生活质量具有持续的改善作用, 体现出该疗法在康复阶段的长期优势。综上所述, 在 IANE 急性期, 采用头针针刺联合糖皮质激素冲击及抗病毒治疗的综合方案, 可在促醒、减轻脑水肿、促进神经修复等方面发挥协同作用, 可作为急性期的优选治疗方案之一; 此外, 头针疗法可贯穿于 IANE 恢复期全过程, 2 年随访结果初步证实了该疗法在促进患儿神经功能稳步康复方面的有效性与安全性。临床实践表明, 早期识别与诊断, 辅予以头针为特色的中西医结合综合治疗, 是改善 ANE 患儿预后的关键所在。

## 参考文献

- [1] MIZUGUCHI M, ABE J, MIKKAICHI K, et al. Acute necrotising encephalopathy of childhood: a new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesions[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1995, 58(5): 555-561.
- [2] LEVINE J M, AHSAN N, HO E, et al. Genetic acute necrotizing encephalopathy associated with RANBP2: clinical and therapeutic implications in pediatrics[J]. Mult Scler Relat Disord, 2020, 43: 102194.
- [3] 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.
- [4] 陈杰华, 郑跃杰, 何颜霞, 等. 呼吸道病毒致急性坏死性脑病研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2023, 38(1): 10-16.
- [5] XIE H, GAO Z, FAN Y, et al. Clinical observation of acupuncture combined with modern rehabilitation in the treatment of limb motor dysfunction after ischemic stroke: a randomized controlled trial [J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(45): e31703.
- [6] KANG X, CHEN S, MA L, et al. Regulatory effects of head acupuncture on the GABAergic system and Wnt7a/ $\beta$ -catenin pathway in post-stroke spasticity rats[J]. J Mol Histol, 2025, 56(4): 228.
- [7] NAGAOKA N, KAWANOKUCHI J, TAKAGI K, et al. Observation of acupuncture effects on the expression of taurine transporter and taurine in

(下转第 57 页)