

儿童流感相关急性坏死性脑病的病理机制与分层治疗

林雯雯, 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

收稿日期: 2026年4月14日; 录用日期: 2026年5月8日; 发布日期: 2026年5月18日

摘要

流感相关急性坏死性脑病(influenza-associated acute necrotizing encephalopathy, IANE)以双侧丘脑对称性病变及快速进展的神经系统功能障碍为特征。其核心病理机制为感染诱发的细胞因子风暴, IL-6作为其关键效应分子, 而遗传易感基因则可能提高疾病发生与复发的风险。目前IANE尚无统一治疗方案, 临床上主要围绕抗病毒治疗、免疫调节和重症监护支持展开, 常用的免疫治疗包括糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白(IVIG)、IL-6受体拮抗药物及血浆置换等。基于ANE-SS评分、脑干受累情况、IL-6水平及遗传背景构建的多维度风险分层是实现IANE个体化治疗的核心前提。低中危患儿可采用高剂量糖皮质激素单药或联合IVIG, 高危患儿则建议早期启动糖皮质激素联合托珠单抗的强化方案, 并根据病情演变动态调整。以风险分层为指导实施阶梯化与精准化治疗, 有助于降低病死率并改善远期神经功能预后。

关键词

流感相关急性坏死性脑病, 发病机制, 免疫治疗, 分层治疗

Pathogenic Mechanisms and Stratified Treatment of Influenza-Associated Acute Necrotizing Encephalopathy in Children

Wenwen Lin, Li Jiang*

Chongqing Key Laboratory of Child Neurodevelopment and Cognitive Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Department of Neurology Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: April 14, 2026; accepted: May 8, 2026; published: May 18, 2026

*通讯作者。

文章引用: 林雯雯, 蒋莉. 儿童流感相关急性坏死性脑病的病理机制与分层治疗[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 1368-1376. DOI: 10.12677/acm.2026.1651938

Abstract

Influenza-associated acute necrotizing encephalopathy (IANE) is characterized by rapidly progressive neurological dysfunction accompanied by symmetrical bilateral thalamic lesions. The central pathogenic mechanism involves infection-induced cytokine storm, in which interleukin-6 (IL-6) acts as a key effector molecule, while genetic susceptibility loci may increase the risk of disease onset and recurrence. Currently, there is no standardized treatment protocol for IANE. Management mainly focuses on antiviral therapy, immunomodulation, and intensive care support, with commonly used immunotherapeutic interventions including corticosteroids, intravenous immunoglobulin (IVIG), IL-6 receptor antagonists, and plasma exchange. A multidimensional risk stratification model incorporating ANE severity score (ANE-SS), brainstem involvement, IL-6 levels, and genetic background constitutes the basis for individualized treatment in IANE. High-dose corticosteroid monotherapy or its combination with IVIG may be appropriate for patients at low to intermediate risk, whereas early initiation of an intensified regimen combining corticosteroids with tocilizumab is recommended for high-risk patients, with dynamic adjustment according to clinical evolution. Risk-stratified, stepwise, and precision-based therapeutic strategies may help reduce mortality and improve long-term neurological outcomes.

Keywords

Influenza-Associated Acute Necrotizing Encephalopathy, Pathogenesis, Immunotherapy, Stratified Treatment

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

流感相关急性坏死性脑病(influenza-associated acute necrotizing encephalopathy, IANE)是流感相关脑病(influenza-associated encephalopathy, IAE)中最严重的亚型,是流感病毒感染诱发的一种罕见且具有高致死率与高致残率的副感染性中枢神经系统疾病,其典型特征为脑病症状迅速进展以及双侧对称性丘脑病变[1][2]。流行病学资料显示,IANE主要累及儿童并在东亚国家中更为常见。日本每年约有600例相关报道,而我国0~4岁儿童的流感感染率高达31.9%,居各年龄段首位[3][4]。IANE是儿童流感危重症致死的重要原因之一,病死率约为30%~42%,存活者中超50%遗留癫痫、发育迟缓及运动功能障碍等严重神经后遗症[1][5]。在儿童急性坏死性脑病(acute necrotizing encephalopathy, ANE)的相关病原谱中,流感病毒占主要地位,以甲型(H1N1、H3N2亚型)及乙型流感病毒最常见,部分研究结果显示流感相关ANE的占比可达50.8%~77.8%[6][7]。2024~2025流感季美国数据显示,致死性IAE病例中13%为ANE,且多由甲型H1N1流感病毒所致[8]。IANE起病隐匿,进展迅猛,多数学龄前患儿在出现呼吸道感染症状后1~3d内即出现意识改变、惊厥等神经系统表现,短时间内可迅速进展为昏迷甚至脑疝[2][9]。目前其治疗方案尚无统一的循证治疗指南,临床实践中多采用免疫调节、抗病毒和对症支持等综合治疗措施,但疗效存在差异,相关药物的用药时机和剂量缺乏统一标准。这些都体现了优化诊疗策略的迫切需要[10][11]。

本文就近年来国内外相关临床及循证研究进行综述,重点分析IANE的发病机制及治疗策略,并结

合患儿年龄、病情严重程度及遗传易感性等因素, 尝试构建个体化治疗方案, 以期精准救治、降低病死率及改善远期预后提供依据。

2. IANE 的病理机制

2.1. 核心机制: 细胞因子风暴假说

IANE 的核心病理机制被认为是失控的“细胞因子风暴”级联反应。流感病毒感染后激活免疫应答, 外周血单核细胞、巨噬细胞以及中枢神经系统小胶质细胞和星形胶质细胞异常活化, 大量释放白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- γ (IFN- γ) 等促炎因子[12][13]。IL-6 作为细胞因子风暴的重要启动和放大因子, 被认为是 ANE 的核心致病因子。IL-6 可通过下调 Occludin、Claudin-5 等紧密连接蛋白的表达, 破坏血脑屏障完整性并增加血管通透性, 使外周炎症介质和免疫细胞浸润脑组织; 同时 IL-6 可促进 TNF- α 等促炎因子的释放, 过量的促炎因子具有神经毒性, 导致脑血管内皮细胞损伤与凋亡, 使血管壁坏死及血管闭塞, 进而诱发脑水肿、出血甚至坏死[10][14][15]。Sun 等人的研究提示, 死亡组患儿的血清 IL-6 水平明显高于存活组[15]。COVID-19 相关 ANE 的系统综述也发现, IL-6 是 ANE 中升高幅度最显著的细胞因子之一, 且其水平与病情严重程度呈正相关[1]。北京儿童医院的回顾性队列研究提示, 在 ANE-SS 评分 ≥ 5 的患儿中血清 IL-6 水平普遍升高, 并与脑干受累、休克等重症表现密切相关[6]。这些研究都提示 IL-6 血清与脑脊液水平与疾病严重程度及死亡风险呈正相关, 可作为判断 ANE 预后的核心生物标志物。有研究发现, 在 IANE 患儿脑脊液中 IL-6 水平常高于外周血, 这提示 IL-6 在中枢神经系统的炎症反应中具有更大的驱动作用[12][16]。这种以 IL-6 为核心的失控性炎症反应, 已被证实是启动并放大兴奋性毒性、能量代谢障碍等 ANE 关键病理过程的核心环节。

2.2. 遗传易感性

ANE 的发病与遗传易感性有关, 目前已明确的核心易感基因是 RANBP2 和 RNH1, 分别对应家族性复发性 ANE 的两种亚型, 即 ANE1 和 ANE2 [17][18]。遗传变异可直接干扰免疫调节通路。RANBP2 基因致病性突变是常染色体显性遗传, 其外显率约 40%。RANBP2 基因突变使相关蛋白功能异常, 使抑制生成 IL-6 的作用减弱, 个体在流感等病毒感染后更易出现失控的炎症反应和细胞因子风暴, 从而显著增加 ANE 的发病及复发风险[17]。RNH1 基因双等位基因变异是常染色体隐性遗传, 该变异导致 RNH1 蛋白表达缺失或功能丧失, 使其无法正常负向调控 NLRP3 炎症小体, 引发炎症小体过度激活、细胞焦亡及大量促炎因子释放, 最终诱发急性脑病[19]。上述遗传变异可导致病毒感染后宿主更易发生细胞因子风暴, 并决定宿主在面对病毒攻击时免疫应答的阈值和强度。这些机制可以解释部分患儿呈家族聚集性或复发性发病的临床特点, 构成了 ANE 发病的重要遗传基础, 为基因筛查、风险分层及个体化治疗策略提供了关键依据[17][19]。

2.3. 细胞因子风暴与其他病理通路的串扰

细胞因子风暴是 ANE 病理网络的核心环节, 可诱发神经元兴奋性毒性损伤并加重线粒体能量代谢障碍, 形成级联放大效应。在兴奋性毒性方面, 细胞因子风暴可严重干扰兴奋性神经递质的稳态。IL-6、TNF- α 等促炎因子可削弱星形胶质细胞对谷氨酸的清除能力, 导致谷氨酸-谷氨酰胺(Glu-Gln)循环失衡。过量释放的谷氨酸过度激活 N-甲基-D-天冬氨酸受体, 导致 Ca^{2+} 内流增加并引发细胞坏死或凋亡。既往研究借助磁共振波谱技术联合体液检测发现, ANE 患儿脑脊液中的谷氨酸浓度显著升高, 且与疾病严重程度相关[3]。在代谢障碍方面, 过度产生的炎性细胞因子可进一步加重线粒体功能障碍。对于存在 CPT2 基因变异的易感个体, 流感病毒感染引发的细胞因子风暴可进一步使其本已脆弱的线粒体长链脂肪酸氧

化功能失代偿, 导致脑细胞能量耗竭, 并诱发氧化应激, 加重血脑屏障破坏与脑组织水肿[20]。

2.4. 其他协同损伤病理机制

在细胞因子风暴驱动神经炎症网络的基础上, 胶质细胞的异常激活和免疫细胞亚群失衡等机制进一步放大了损伤。胶质细胞的异常激活是构成神经炎症放大的关键环节。流感病毒可诱导小胶质细胞增殖, 并释放 IL-6、TNF- α 等促炎因子, 导致少突胶质细胞受损, 阻碍神经髓鞘形成, 加重神经损伤[10]。已有研究证实, ANE 患儿外周 CD4⁺T 细胞数量减少, 且高表达 CD69、Eomes 及 PD-1 等活化/耗竭相关分子, 这些细胞可作为 IL-6 等促炎因子的主要来源, 参与细胞因子风暴[16]。同时病毒感染可使干扰素信号异常激活, 上调吡咯胺 2,3-双加氧酶 1 (IDO1)活性, 导致色氨酸 - 犬尿氨酸通路代谢异常增强, 促使活化小胶质细胞与巨噬细胞大量生成喹啉酸等神经毒性代谢产物, 破坏血脑屏障完整性[21]。

3. IANE 的治疗策略

3.1. 抗病毒治疗

建议流感感染患儿在出现首发症状后尽早使用奥司他韦、帕拉米韦等神经氨酸酶抑制剂, 以抑制病毒复制, 降低中枢神经系统受累风险[10]。但这类药物仅能减少病毒载量, 对已形成的细胞因子风暴及其导致的脑病进展帮助有限, 且无法直接改善肺外器官损伤[22]。单纯抗病毒治疗无法阻断 IL-6 等促炎因子介导的血脑屏障损伤和神经毒性作用, 重症患儿仍可发生神经系统并发症及多器官功能障碍[23]。治疗过程中需结合年龄与病情调整剂量和疗程[24], 建议常规疗程 5~10 d, 免疫低下或下呼吸道受累者可延长。

3.2. 免疫调节治疗

3.2.1. 糖皮质激素

在 ANE 的免疫调节治疗中, 早期高剂量甲泼尼龙是关键干预措施之一。低中危患儿采用 20 或 30 mg/kg/d 甲泼尼龙, 生存率分别达 90.9%和 100%, 显著优于 10~20 mg/kg/d 低剂量组的 40%生存率。高危患儿在 30 mg/kg/d 甲泼尼龙联合托珠单抗治疗后, 生存率达到 83.3%, 其中 60%获得良好神经结局[6]。一项多中心回顾性研究结果提示, 初始剂量不低于 20 mg/kg/d 可显著降低患儿出院后死亡率及长期死亡风险, 且该研究中 83%的病原学阳性病例为流感病毒感染, 支持上述剂量方案适用于流感相关 ANE 的临床治疗[25]。在 IAE 临床表型中, 甲泼尼龙更适用于典型 ANE, 尤其是合并双侧丘脑对称病变、IL-6 显著升高者。对预后相对良好的亚型, 如轻度脑炎/脑病伴可逆性胼胝体压部病变(MERS), 通常无需采取激进的大剂量激素冲击治疗。然而日本一项基于全国数据库的大样本回顾性研究显示, 早期高剂量激素冲击未能显著改善整体 IAE 患者的院内预后及死亡率[26]。这些研究提示激素疗效高度依赖于亚型及风险等级, 并不能简单外推至所有 IAE 病例。

3.2.2. 静脉注射免疫球蛋白

目前静脉注射免疫球蛋白(IVIG)在 ANE 的临床应用中存在较大争议, 具体在于单独应用或与其他免疫制剂联用时, 是否能够改善患儿短期和远期预后。一项系统评价发现 IVIG 与激素、血浆置换或托珠单抗联合应用可显著改善预后, 且在校正人口学因素后上述关联仍具有统计学意义($P=0.045$) [1]。在 ANE1 患儿中, IVIG 联合激素能够降低急性发作期的病情严重程度, 并且可在长期随访中观察到此类患儿认知与发育水平逐渐恢复。这提示存在遗传易感患儿使用 IVIG 可改善长期预后[27]。但一项荟萃分析显示, 与未使用 IVIG 者相比, 无论是 IVIG 单用还是联合早期激素冲击均未显著改善 ANE 患儿预后[28]。既往

文献报道, 甲泼尼龙冲击治疗单用与联合 IVIG 在疗效上无统计学差异($P = 0.858$) [14]。一项多中心回顾性研究显示, 约 92% 的患儿接受了 IVIG 联合激素治疗, 但使用 IVIG 的适应证尚缺乏统一标准[25]。部分研究者提出, IVIG 的潜在价值可能集中在特定人群, 如低 IgG 患儿[29]。一项马来西亚的多中心研究提示, 甲泼尼龙联合 IVIG 与托珠单抗的三联免疫调节方案虽可降低 ANE 患儿的短期死亡率, 但在改善长期神经功能方面与其他治疗方案相比没有明显优势[30]。综合以上证据, IVIG 并非儿童 ANE 的必需治疗, 临床上可将其作为激素联合托珠单抗方案的补充治疗。对于病情极重(ANE-SS ≥ 5 分)、单用激素效果不佳、合并体液免疫缺陷以及存在遗传易感性患儿, 可在严格评估后加用 IVIG 作为免疫调控辅助治疗。

3.2.3. 靶向治疗: IL-6 受体拮抗剂

托珠单抗是一种重组人源化抗 IL-6 受体单克隆抗体, 可阻断 IL-6 与膜结合型及可溶性 IL-6 受体结合, 抑制 STAT3、NF-KB 等下游信号通路, 切断 IL-6 介导的细胞因子放大环路, 从而减轻 ANE 的脑损伤[6] [13] [15]。目前儿童 ANE 的托珠单抗治疗多采用单次静脉给药, 给药剂量依据体重划分, 即 <30 kg 者给予 12 mg/kg, ≥ 30 kg 者给予 8 mg/kg。基于多项病例报道与回顾性研究, 对于伴有脑干受累、IL-6 显著升高或存在惊厥持续状态的 ANE 患儿, 早期激素联合 IVIG 与托珠单抗可迅速控制高热、改善意识状态[6] [15] [29] [30]。多项研究表明, 托珠单抗可快速降低血清与脑脊液 IL-6 水平, 降低短期死亡率; 且有研究在长期随访中观察到, 激素联合 IVIG 与托珠单抗的三联免疫调节方案在神经功能恢复方面优于激素联合 IVIG 方案[6] [13] [15] [30] [31]。

3.2.4. 血浆置换

血浆置换(PLEX)作为一种体外血液净化手段, 可清除循环中过量促炎细胞因子、病毒相关毒性产物及异常免疫复合物, 从而在一定程度上抑制细胞因子风暴及后续级联炎症反应, 部分重建免疫稳态, 减轻血脑屏障破坏和神经炎症负荷。既往回顾性资料提示, PLEX 可降低 ANE 患儿短期院内死亡率并改善相关脏器功能[7]。在靶向免疫调节逐步成为主流治疗的背景下, PLEX 的疗效面临质疑。一项队列研究提示, 在高剂量甲泼尼龙联合托珠单抗的基础上加用 PLEX 未能改善各风险分层 ANE 患儿的生存结局[6]。美国多中心研究结果也显示, 约 32% ANE 患儿接受了 PLEX 治疗, 并未观察到院内死亡率及中重度神经功能残疾率的显著下降[2]。理论上, 在发病 48~72 h 内细胞因子风暴达高峰, 这时启动 PLEX 更易快速减轻炎症负荷。然而现有研究尚未证实 72 h 内应用 PLEX 可改善长期神经功能预后[2] [6]。基于以上研究结果, PLEX 的临床定位更倾向于辅助免疫治疗而非常规联合用药。

3.3. 重症监护支持治疗

ANE 的治疗中, 对症支持与免疫调节二者同为核心治疗措施。对症支持治疗核心在于尽早阻断继发性脑损害并改善远期预后。癫痫持续状态是 ANE 中常见的高危临床表现, 与预后直接相关。相关研究表明, 电图形癫痫持续状态(ESE)会显著提高危重儿童死亡率, 并且加重神经功能损伤; 即使剔除死亡个案后, ESE 仍与不良神经预后紧密相关。单纯电图形发作(ES)未显示出与预后不良相关, 提示临床评估时需将 ESE 与 ES 进行明确区分[32]。颅内高压是 ANE 进展至脑疝的主要危险因素, 应用阶梯式降颅压策略有助于改善整体结局。给予基础干预(如抬高头位 $\geq 30^\circ$)、维持血流动力学及内环境稳定, 同时配合一线降颅压治疗, 有利于早期减轻脑水肿和脑灌注压负担。对于难治性颅内高压患儿, 需应用深度镇静与治疗性低温(目标体温约 34°C)等二线治疗措施。若颅压持续失控或影像学提示占位效应明显时, 需评估外科减压手术的必要性[29]。多器官功能保护方面, 针对 ANE 患儿常见的肝功能损伤、凝血功能障碍及心血管受累情况, 进行动态监测并及时采取相应治疗措施[7] [30]。内环境上需重点纠正低血糖、低钠血

症等水电解质紊乱, 避免大幅波动加重脑损伤[33]。营养支持则需结合患儿意识状态与胃肠功能选择适宜的喂养方式, 确保能量供给, 满足代谢需求及组织修复之需[34]。

4. IANE 个体化治疗

4.1. 风险分层

ANE 具有高病死率及高致残率。对于 ANE 患儿进行精准风险分层是个体化治疗的关键环节。现有循证证据支持采用多维度综合评估方式进行风险分层, 以 ANE 严重程度评分(ANE-SS)作为核心量化工具。该评分纳入发病时休克状态、脑干受累、年龄大于 48 个月、血小板计数低于 $100 \times 10^9/L$ 以及脑脊液蛋白超过 60 mg/dL 五项变量, 总分范围介于 0~9 分[6]。影像学上, 有研究证实脑干病变属于 ANE 独立的预后不良因素[14][30]。实验室指标上, 血清 IL-6 水平显著升高不仅与 ANE 严重程度呈正相关, 还可预测死亡风险[1][15]。存在复发性家族史或高度疑似遗传易感患儿, 应完善基因检测以明确遗传背景[17][19]。所以综合 ANE-SS 评分、脑干受累程度、IL-6 水平及遗传易感性等多维指标的整合评估, 可将患儿划分为高、中、低危群体, 从而个体化选择免疫调节方案及对症支持策略。

4.2. 分层治疗

低中危患儿(ANE-SS < 5 分, 且无脑干受累或仅轻度炎症指标升高), 应在发病 24 h 内尽早予以高剂量甲泼尼龙冲击治疗, 推荐剂量 20~30 mg/kg/d, 连用 3 d 后于 7~10 d 内逐渐减量[6][25]。治疗过程中应设置 24~48 h 观察窗, 通过评估意识状态、惊厥控制情况及 IL-6、C 反应蛋白等炎症指标变化评估疗效; 病情无改善或恶化时应及时升级为高危方案[35]。高危患儿(ANE-SS \geq 5 分, 伴脑干受累、重度细胞因子风暴或存在遗传易感性), 建议初始即采用强化联合免疫调节治疗, 即高剂量甲泼尼龙联合托珠单抗, 可显著降低死亡风险[6]。此外, 可根据免疫状态酌情联合 IVIG (总量 2 g/kg, 分 2~5 d 输注), 但现有证据未显示其可进一步改善预后, 不属于必需联合用药[9][28]。若对上述方案治疗反应不佳者可加用 PLEX 清除循环炎症介质, 但尚无明确生存获益, 仅作为辅助免疫治疗而非一线方案[7][28]。基于风险分层的阶梯式治疗既可保证低中危患儿治疗强度, 又可实现高危患儿早期靶向免疫调节, 降低病死率和神经后遗症发生率。

4.3. 特殊人群长期管理

对于存在遗传易感性的儿童 ANE, 急性期经大剂量甲泼尼龙、IVIG 及托珠单抗等强化免疫治疗稳定病情后, 缓解期维持治疗对预防病毒感染(尤其是流感)诱发的复发至关重要。临床可采用 IVIG 单药或小剂量激素联合 IVIG 方案(IVIG: 400 mg/kg, 每月 1 次; 口服地塞米松: 0.02~0.075 mg/kg/d), 该方案可显著降低 ANE1 复发风险, 部分患儿长期随访无复发且神经功能改善[18][27]。鉴于流感病毒是 ANE1 最常见的触发因素之一, 维持期除免疫治疗外, 还应同步加强流感疫苗接种和感染防护, 并结合遗传背景个体化随访监测, 以减少复发所致神经损伤。

4.4. 预后与长期管理

ANE 的远期管理需围绕预后评估、长期康复及复发预防实施个体化策略。临床上, 脑干受累、前驱感染至脑病发作间隔 \leq 1 d、深昏迷(GCS \leq 5 分)及多器官功能障碍为不良预后的重要预测因子[36]。影像学上, 双侧丘脑病变伴出血/空洞、受累病灶 \geq 3 个及基底节受累提示预后较差, 单侧丘脑病变或病灶明显吸收多与较好结局相关[20][37]。实验室指标中, 血清 IL-6 $>$ 225.3 pg/mL、CD4⁺T 细胞比例 $<$ 31.1% 及 NK 细胞比例 $>$ 12.88%对死亡风险具有预测价值[15]。长期康复应在急性期生命体征及颅内压等稳定

后尽早启动, 包括运动、认知及语言康复。早期规范康复有助于重症患儿神经功能改善[29][36]。预防复发方面, 遗传易感患儿缓解期宜考虑每月单用 IVIG 输注或小剂量激素联合 IVIG 维持治疗, 并每年接种流感疫苗、加强日常感染防护, 以降低病毒再感染诱发复发的风险[18][27]。建议在发病后 2 周、1 个月、3 个月、6 个月及 1 年定期随访, 评估神经功能、癫痫控制及影像学变化情况, 动态调整康复与免疫维持策略[9][36]。

5. 结论

目前儿童 IANE 治疗已趋向精准化与个体化。依托双侧丘脑对称病变等典型神经影像、血清 IL-6 及脑脊液新蝶呤等生物标志物的早期识别, 并结合 ANE-SS 评分进行风险分层, 是个体化治疗的基础。低中危患儿采用高剂量甲泼尼龙(≥ 20 mg/kg/d)单用或联合 IVIG; 高危患儿建议尽早予以 30 mg/kg/d 甲泼尼龙联合托珠单抗的强化免疫调节治疗, 阻断 IL-6 介导的细胞因子风暴, 以降低病死率并改善远期神经功能结局。血浆置换可作为常规免疫治疗无效时的辅助手段, 治疗性低温、抗癫痫药物等对症与生命支持治疗亦是重症管理的关键。基因检测有助于识别遗传易感人群, 为长期维持治疗策略提供依据; 接种流感疫苗可有效降低儿童 IANE 发病风险。

尽管目前以风险分层和靶向 IL-6 的治疗策略已有初步进展, 但儿童 IANE 的治疗仍面临挑战, 未来研究可聚焦于以下方向。第一, 探索更上游或协同的免疫靶点。除 IL-6 外, JAK-STAT 信号通路在 ANE 患者明显上调, 且 NLRP3 炎症小体过度激活可能位于细胞因子风暴更上游, 靶向这些通路(如 JAK 抑制剂、IL-1 受体拮抗剂阿那白滞素)可能提供新的治疗选择[17][19][21]。第二, 开发非侵入性或微创的动态生物标志物。血清铁蛋白、乳酸以及脑电图中的睡眠纺锤波模式均与 IANE 预后相关, 其动态监测价值需进一步验证[14][35]。第三, 推动高质量临床试验设计。鉴于 IANE 的罕见性, 传统随机对照试验难以开展, 未来可建立多中心注册登记研究与真实世界研究, 标准化评估不同免疫调节方案的疗效与安全性。此外, 建立涵盖急性期治疗、长期神经康复及遗传咨询的综合管理体系, 是改善患儿最终预后的关键。

参考文献

- [1] Geng, C., Zhao, W., Wang, Z., Wu, J., Jiang, D., Jiang, N., *et al.* (2023) Acute Necrotizing Encephalopathy Associated with COVID-19: Case Series and Systematic Review. *Journal of Neurology*, **270**, 5171-5181. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11915-8>
- [2] Silverman, A., Walsh, R., Santoro, J.D., *et al.* (2025) Influenza-Associated Acute Necrotizing Encephalopathy in US Children. *JAMA*, **334**, 692-701.
- [3] Hirai, N., Yoshimaru, D., Moriyama, Y., Honda, T., Yasukawa, K. and Takanashi, J. (2017) Clinically Mild Infantile Encephalopathy Associated with Excitotoxicity. *Journal of the Neurological Sciences*, **373**, 138-141. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.12.043>
- [4] Wu, J., Wei, Z., Yang, Y., Sun, X., Zhan, S., Jiang, Q., *et al.* (2023) Gap between Cognitions and Behaviors among Children's Guardians of Influenza Vaccination: The Role of Social Influence and Vaccine-Related Knowledge. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, **19**, Article 2166285. <https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2166285>
- [5] Cleuziou, P., Renaldo, F., Renolleau, S., Javouhey, E., Tissieres, P., Léger, P., *et al.* (2021) Mortality and Neurologic Sequelae in Influenza-Associated Encephalopathy: Retrospective Multicenter PICU Cohort in France. *Pediatric Critical Care Medicine*, **22**, e582-e587. <https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000002750>
- [6] Fan, C., Li, F., Li, K., Li, Z., Mao, Y., Wang, L., *et al.* (2026) High-Dose Methylprednisolone and Tocilizumab Improve Survival of Patients with High-Risk Pediatric Acute Necrotizing Encephalopathy. *Clinical and Experimental Pediatrics*, **69**, 56-64. <https://doi.org/10.3345/cep.2025.01431>
- [7] Li, K., Zhang, T., Liu, G., Jin, P., Wang, Y., Wang, L., *et al.* (2021) Plasma Exchange Therapy for Acute Necrotizing Encephalopathy of Childhood. *Pediatric Investigation*, **5**, 99-105. <https://doi.org/10.1002/ped4.12280>
- [8] Fazal, A., Reinhart, K., Huang, S., Kniss, K., Olson, S.M., Dugan, V.G., *et al.* (2025) Reports of Encephalopathy among

- Children with Influenza-Associated Mortality—United States, 2010-11 through 2024-25 Influenza Seasons. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, **74**, 91-95. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7406a3>
- [9] Fazal, A., Harker, E.J., Neelam, V., Olson, S.M., Rolfes, M.A., Reinhart, K., *et al.* (2025) Pediatric Influenza-Associated Encephalopathy and Acute Necrotizing Encephalopathy—United States, 2024-25 Influenza Season. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, **74**, 556-564. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7436a1>
- [10] Wei, J., Huang, H., Wu, X., Xu, Y. and Wang, X. (2026) Pathogenesis and Research Models of Acute Influenza-Associated Encephalitis/encephalopathy: An Update. *Viruses*, **18**, Article 95. <https://doi.org/10.3390/v18010095>
- [11] Zhang, Z., Tan, J., Li, Y., Zhou, X., Niu, J., Chen, J., *et al.* (2023) Bibliometric Analysis of Publication Trends and Topics of Influenza-Related Encephalopathy from 2000 to 2022. *Immunity, Inflammation and Disease*, **11**, e1013. <https://doi.org/10.1002/iid3.1013>
- [12] Liu, Q., Zhou, Y. and Yang, Z. (2015) The Cytokine Storm of Severe Influenza and Development of Immunomodulatory Therapy. *Cellular & Molecular Immunology*, **13**, 3-10. <https://doi.org/10.1038/cmi.2015.74>
- [13] Balck, A., Lange, L.M., Neumann, A., Royle, G., Jung, P., Schaumberg, J., *et al.* (2024) Highly Beneficial Outcome in Severe Acute Necrotizing Encephalopathy with Tocilizumab Treatment. *Journal of Neurology*, **271**, 7042-7045. <https://doi.org/10.1007/s00415-024-12661-1>
- [14] Chang, H., Hsia, S., Lin, J., Chan, O., Chiu, C. and Lee, E. (2022) Early High-Dose Methylprednisolone Therapy Is Associated with Better Outcomes in Children with Acute Necrotizing Encephalopathy. *Children*, **9**, Article 136. <https://doi.org/10.3390/children9020136>
- [15] Sun, R., Zhang, X., Hou, J., Jia, W., Li, P., Wang, D., *et al.* (2024) Predictive Value of IL-6 and Lymphocyte Subsets for Death in Children with Influenza-Associated Encephalopathy a Retrospective Study. *Mediators of Inflammation*, **2024**, Article ID: 5564727. <https://doi.org/10.1155/mi/5564727>
- [16] Wang, S., Wang, D., Wang, X., Chen, M., Wang, Y., Zhou, H., *et al.* (2024) Cytokine Storm Related to Cd4⁺ T Cells in Influenza Virus-Associated Acute Necrotizing Encephalopathy. *Immune Network*, **24**, e18. <https://doi.org/10.4110/in.2024.24.e18>
- [17] Geng, C., Ju, Y., Wang, J., Zhang, W., Yang, X., Wang, Q., *et al.* (2025) The Genetic Landscape of Acute Necrotizing Encephalopathy: Insights into the Possible Pathogenesis. *Journal of Clinical Neurology*, **21**, Article 340. <https://doi.org/10.3988/jcn.2025.0061>
- [18] Varghese, S.A., Olubiyi, O.I., Basuroski, I.D., Broman-Fulks, J., Cardwell, E.B., Peck, S., *et al.* (2025) Case Report: Long-Term Clinical Outcomes in Ranbp2-Associated Acute Necrotizing Encephalopathy. *Frontiers in Pharmacology*, **16**, Article ID: 1607682. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1607682>
- [19] Shashi, V., Schoch, K., Ganetzky, R., *et al.* (2023) Biallelic Variants in Ribonuclease Inhibitor (RNH1), an Inflammasome Modulator, Are Associated with a Distinctive Subtype of Acute, Necrotizing Encephalopathy. *Genetics in Medicine*, **25**, Article 100897.
- [20] Chen, H., Lan, S., Tseng, Y., Chang, Y., Lu, Y. and Lan, M. (2024) Acute Necrotizing Encephalopathy in Adult Patients with Influenza: A Case Report and Review of the Literature. *BMC Infectious Diseases*, **24**, Article No. 931. <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09844-6>
- [21] Dale, R.C., Thomas, T., Patel, S., Han, V.X., Kothur, K., Troedson, C., *et al.* (2023) CSF Neopterin and Quinolinic Acid Are Biomarkers of Neuroinflammation and Neurotoxicity in FIRES and Other Infection-Triggered Encephalopathy Syndromes. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, **10**, 1417-1432. <https://doi.org/10.1002/acn3.51832>
- [22] Darwish, I., Mubareka, S. and Liles, W.C. (2011) Immunomodulatory Therapy for Severe Influenza. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, **9**, 807-822. <https://doi.org/10.1586/eri.11.56>
- [23] 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.
- [24] Dondi, A., Guida, F., Trombetta, L., De Peppo Cocco, M., Piccirilli, G., Andreozzi, L., *et al.* (2025) Burden and Clinical Characteristics of Influenza and Its Complications in Children across Multiple Epidemic Seasons. *Viruses*, **17**, Article 1574. <https://doi.org/10.3390/v17121574>
- [25] Li, K., Wang, L., Liu, G., Jin, P., Fan, C., Zhang, T., *et al.* (2023) Different Dosages of Methylprednisolone Therapy for Acute Necrotizing Encephalopathy of Childhood: A 6-Year Multicenter Retrospective Study. *Chinese Medical Journal*, **136**, 743-745. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000002271>
- [26] Hatachi, T., Michihata, N., Takeuchi, M., Matsui, H., Fushimi, K. and Yasunaga, H. (2020) Early Steroid Pulse Therapy among Children with Influenza Virus-Associated Encephalopathy. *Journal of Intensive Care*, **8**, Article No. 62. <https://doi.org/10.1186/s40560-020-00479-8>
- [27] Bergamino, L., Capra, V., Biancheri, R., Rossi, A., Tacchella, A., Ambrosini, L., *et al.* (2012) Immunomodulatory Therapy in Recurrent Acute Necrotizing Encephalopathy ANE1: Is It Useful? *Brain and Development*, **34**, 384-391.

-
- <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2011.08.001>
- [28] Fischell, S.Z., Fischell, J., Kliot, T., Tumulty, J., Thompson, S.J. and Raees, M.Q. (2023) Case Report: Acute Necrotizing Encephalopathy: A Report of a Favorable Outcome and Systematic Meta-Analysis of Outcomes with Different Immunosuppressive Therapies. *Frontiers in Neurology*, **14**, Article ID: 1239746. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1239746>
- [29] Silverman, A., Sasaki, M., Espíndola Lima, J.E., Cheronis, C., Lin, G.L., Johnson, A., *et al.* (2024) Child Neurology: Remarkable Recovery from Severe Acute Necrotizing Encephalopathy. *Neurology*, **103**, e209877. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000209877>
- [30] Lee, V.W.M., Khoo, T.B., Teh, C.M., Heng, H.S., Li, L., Yusof, Y.L.M., *et al.* (2023) Factors Associated with Outcomes of Severe Acute Necrotizing Encephalopathy: A Multicentre Experience in Malaysia. *Developmental Medicine & Child Neurology*, **65**, 1256-1263. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15536>
- [31] Koh, J.C., Murugasu, A., Krishnappa, J. and Thomas, T. (2019) Favorable Outcomes with Early Interleukin 6 Receptor Blockade in Severe Acute Necrotizing Encephalopathy of Childhood. *Pediatric Neurology*, **98**, 80-84. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.04.009>
- [32] Topjian, A.A., Gutierrez-Colina, A.M., Sanchez, S.M., Berg, R.A., Friess, S.H., Dlugos, D.J., *et al.* (2013) Electrographic Status Epilepticus Is Associated with Mortality and Worse Short-Term Outcome in Critically Ill Children. *Critical Care Medicine*, **41**, 215-223. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e3182668035>
- [33] Imataka, G., Kuwashima, S. and Yoshihara, S. (2022) A Comprehensive Review of Pediatric Acute Encephalopathy. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article 5921. <https://doi.org/10.3390/jcm11195921>
- [34] Frankl, S., Coffin, S.E., Harrison, J.B., Swami, S.K. and McGuire, J.L. (2021) Influenza-Associated Neurologic Complications in Hospitalized Children. *The Journal of Pediatrics*, **239**, 24-31.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.07.039>
- [35] Appavu, B., Foldes, S., Fox, J., Shetty, S., Oh, A., Bassal, F., *et al.* (2021) Treatment Timing, EEG, Neuroimaging, and Outcomes after Acute Necrotizing Encephalopathy in Children. *Journal of Child Neurology*, **36**, 517-524. <https://doi.org/10.1177/0883073820984063>
- [36] Zhu, H., Zhang, S., Yao, C., Luo, M., Ma, H., Lei, T., *et al.* (2021) The Clinical and Imaging Characteristics Associated with Neurological Sequelae of Pediatric Patients with Acute Necrotizing Encephalopathy. *Frontiers in Pediatrics*, **9**, Article ID: 655074. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.655074>
- [37] Chatur, N., Yea, C., Ertl-Wagner, B. and Yeh, E.A. (2022) Outcomes in Influenza and RANBP2 Mutation-Associated Acute Necrotizing Encephalopathy of Childhood. *Developmental Medicine & Child Neurology*, **64**, 1008-1016. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15165>