

和,且均为自限性,无不良反应发生。而增加了抗原剂量以及添加佐剂以后,接种的异常反应发生率有所提高($P < 0.05$),总体仍处于疫苗反应的正常较低水平。

2009 年新型甲型 H1N1 疫苗免疫效果良好,添加佐剂、增加抗原剂量以及接种第 2 剂能够增强疫苗的免疫效果,除了 15 μg 和 30 μg 有佐剂疫苗接种 2 剂抗体阳转率显著高于第 1 剂次($P < 0.05$),其余效果但未达到显著性差异水平。综合考虑增加抗原剂量、添加佐剂也同时会使异常反应发生率提高,当前我国推广使用的 15 μg 无佐剂型符合免疫效果要求。

参 考 文 献

[1] He HQ, Ling LY, Xu XQ, et al. Evidence-based immunization program—a new bridge for scientific management. *Chin J Vacc Immun*, 2008, 14(4):372–375. (in Chinese)
何寒青,凌罗亚,徐旭卿,等.循证免疫规划—走向科学化管理的新桥梁. *中国疫苗和免疫*, 2008, 14(4):372–375.

[2] Xing Y, Liu M. Meta analysis on the effectiveness of inactivated influenza vaccine. *Chin J Epidemiol*, 2009, 30(4):368–370. (in Chinese)
星一,刘民.流感灭活疫苗在中国应用效果的 Meta 分析. *中华流行病学杂志*, 2009, 30(4):368–370.

[3] Greenberg ME, Lai MH, Hartel GF, et al. Response to a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine. *N Engl J Med*, 2009, 361(25):2405–2413.

[4] Nolan T, McVernon J, Skeljo M, et al. Immunogenicity of a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine in infants and children: a randomized trial. *JAMA*, 2010, 303(1):37–46.

[5] Vajo Z, Tamas F, Sinka L, et al. Safety and immunogenicity of a 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccine when administered alone or simultaneously with the seasonal influenza vaccine for the 2009–10 influenza season: a multicentre, randomised

controlled trial. *Lancet*, 2010, 375:49–55.

[6] Liang XF, Wang HQ, Wang JZ, et al. Safety and immunogenicity of 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccines in China: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2010, 375:56–66.

[7] Plennevaux E, Sheldon E, Blatter M, et al. Immune response after a single vaccination against 2009 influenza A H1N1 in USA: a preliminary report of two randomised controlled phase 2 trials. *Lancet*, 2010, 375:41–48.

[8] Roman F, Vaman T, Gerlach B, et al. Immunogenicity and safety in adults of one dose of influenza A H1N1 v 2009 vaccine formulated with and without AS03 (A) - adjuvant: preliminary report of an observer-blind, randomised trial. *Vaccine*, 2010, 28(7):1740–1745.

[9] Clark TW, Pareek M, Hoschler K, et al. Trial of 2009 influenza A (H1N1) monovalent MF59–adjuvanted vaccine. *N Engl J Med*, 2009, 361(25):2424–2435.

[10] He HQ, Chen K. Methods for testing the heterogeneity in Meta analysis. *Chin J Health Stat*, 2006, 23(6):486–488. (in Chinese)
何寒青,陈坤. Meta 分析中的异质性检验方法. *中国卫生统计*, 2006, 23(6):486–488.

[11] He HQ, Chen K, Zhang Y, et al. Glutathione S-transferase M1 polymorphism and the risk on colorectal cancer: a multilevel Meta regression. *Chin J Epidemiol*, 2005, 26(12):992–994. (in Chinese)
何寒青,陈坤,张扬,等. GSTM1 多态性与大肠癌发生关系的多水平 Meta 回归分析. *中华流行病学杂志*, 2005, 26(12):992–994.

[12] Joshi SR, Shaw AC, Quagliarello VJ. Pandemic influenza H1N1 2009, innate immunity, and the impact of immunosenescence on influenza vaccine. *Yale J Biol Med*, 2009, 82(4):143–151.

(收稿日期:2010-02-21)
(本文编辑:张林东)

甲型 H1N1 病毒感染后中枢神经系统广泛脱髓鞘一例

田国红 王薇 景筠 崔世磊 孙彦斌 王勇 张晓君

【关键词】 甲型 H1N1 流感病毒;急性播散性脑脊髓炎;感染后脑脊髓炎;吉兰-巴雷综合征

Acute demyelination of central nervous system after influenza A (H1N1) infectious TIAN Guo-hong, WANG Wei, JING Jun, CUI Shi-lei, SUN Yan-bin, WANG Yong, ZHANG Xiao-jun. *Beijing Tongren Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100730, China*

Corresponding author: ZHANG Xiao-jun, Email: zxsusan1@yahoo.com

【Key words】 Influenza A (H1N1) virus; Acute disseminated encephalomyelitis; Postinfectious encephalomyelitis; Guillain-Barré syndrome

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.05.031
作者单位:100730 首都医科大学附属北京同仁医院神经内科(田国红、王薇、景筠、崔世磊、孙彦斌、张晓君),急诊科(王勇)
通信作者:张晓君, Email: zxsusan1@yahoo.com

患者女性,56岁,主诉“发烧(体温 39.8℃)、嗓子痛”,就诊时血白细胞计数 $14 \times 10^9/L$,中性粒细胞 76.5%。给予头孢美唑钠抗感染治疗。入院后第一天体温正常,但仍感头痛、四肢乏力。第 5 天出现排尿费力,胸背部疼痛。病程第 7 天时主诉胸闷、气短,双下肢无力。随后 2 d 肢体无力加重,伴精神差、嗜睡、纳差。神经系统检查:神志清,能够清晰问答,颅神经未见异常。双上肢肌力 5 级,左下肢肌力 4 级,右下肢 3 级。无深、浅感觉障碍,双侧 Babinski 征阳性。病程第 10 天患者逐渐出现言语含糊、声音嘶哑、饮水呛咳;四肢无力明显加重,且下肢重于上肢。体温 37.4~38.8℃。同时出现喘憋。血气分析示 PaCO_2 29.5 mm Hg, PaO_2 62.6 mm Hg,脉搏血氧饱和度 SPO₂ 92.2%。给予无创人工呼吸机辅助呼吸,同时加强抗感染治疗。神经系统检查:神志清,语音低、嘶哑,眼球运动正常,无眼震;双侧眼睑闭合轻度减弱,双侧面纹

浅,示齿、鼓腮力弱;双侧软腭动度差,咽反射迟钝;双上肢肌力3级,双下肢2级,双足下垂;四肢腱反射消失;全身深浅感觉正常。双侧Babinski征(-)。头颅MRI检查发现双侧侧脑室周围、半卵圆中心及中脑片状异常信号,双侧脑实质不对称;颈椎MRI:颈椎退行性改变;胸腰椎MRI:胸椎片状异常信号(图1)。肺部CT:双肺散在大小片状浸润影,累及5叶多段;肺实质、肺间质同时受累。病后第6天咽拭子检测结果:甲型流感病毒通用(M基因)阳性,猪H1N1流感病毒通用(NP基因)阳性,甲型H1N1流感病毒特异(HA基因)阴性。腰穿压力255 mm H₂O,脑脊液无色清亮,细胞数8×10⁶/L,氯化物和糖含量正常,总蛋白78 mg/dl(正常15~45 mg/dl),髓鞘碱性蛋白9.362 nmol/L(正常0~0.55 nmol/L),IgG合成率23.6 mg/d(正常-30~-0.7 mg/d),寡克隆带阴性。

结合病史及临床表现、实验室及影像检查,诊断考虑甲

型H1N1流感重症肺炎,中枢神经系统脱髓鞘病变,急性脱髓鞘性神经根神经炎。静脉给予丙种球蛋白20 g/d,共5 d。同时抗病毒、抗感染、平喘治疗。病程第13天患者体温正常,脱离呼吸机。病程第25天,患者声嘶明显好转,饮水无呛咳,四肢肌力5级,痊愈出院。

讨论:患者首发症状为流感样症状。病程第13天咽拭子检查甲型H1N1流感病毒阳性提示甲型流感诊断成立。在流感症状后1周左右,患者出现明显的神经系统病变表现。结合头颅及颈胸MRI,病变主要定位于广泛的中枢神经系统,包括双侧大脑半球、脑干、胸髓。脑脊液蛋白细胞分离现象、髓鞘碱性蛋白和IgG合成率增高也支持中枢及周围神经脱髓鞘改变。给予丙种球蛋白静脉注射及抗病毒、抗感染、对症支持治疗后痊愈。

复习文献,感染后脑脊髓炎(post-infectious encephalomyelitis)与急性播散性脑脊髓炎(acute disseminated encephalomyelitis, ADEM)关系密切,只是前者有明确的感染原。临床上与多发性硬化、Devic's病同属于中枢脱髓鞘性疾病^[1]。流行病学同样证实病毒感染的季节性与ADEM密切相关^[2]。病毒感染后可以触发人体免疫系统,通过分子拟态“molecular mimicry”的可能机制使中枢神经系统受损。大多数呼吸道、肠道病毒和疫苗等免疫触发因子都可以通过这种方式导致ADEM。本例患者神经系统损害出现之前有明确的甲型流感病毒感染史,结合影像学,诊断明确。

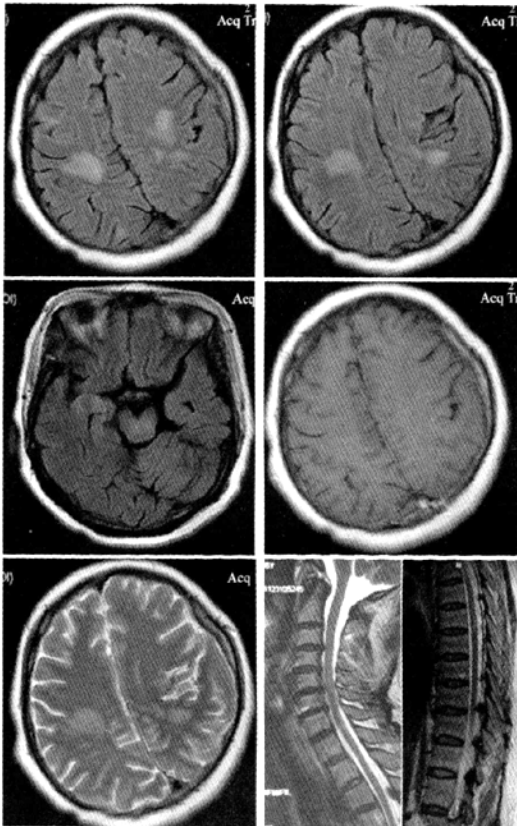
值得注意的是,该患者除了有明确的急性中枢神经系统脱髓鞘表现外,临床还存在周围神经受累的表现,即Guillain-Barré综合征。Sivadon-Tardy等^[3]的报道显示13.7%的患者发病与甲型流感病毒相关,其中多在流感大范围流行季节。大多数患者年龄<65岁,抗神经节苷脂抗体(anti ganglioside antibody)均为阴性,呼吸肌受累较轻,且存在下呼吸道感染的证据。与本例患者的情况相符。但甲型H1N1感染后同时合并中枢神经系统脱髓鞘及周围神经损害的病例国内外未见有报道。病因与感染后触发机体免疫机制有关,该患者是否存在特异质尚有待进一步研究。

参 考 文 献

[1] Mihai C, Jubelt B. Post-infectious encephalomyelitis. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2005, 5(6):440-445.
 [2] Young NP, Weinschenker BG, Lucchinetti CF. Acute disseminated encephalomyelitis: current understanding and controversies. *Semin Neurol*, 2008, 28(1): 84-94.
 [3] Sivadon-Tardy V, Oriekowski D, Porcher R, et al. Guillain-Barré syndrome and influenza virus infection. *Clin Infect Dis*, 2009, 48(1):48-56.

(收稿日期:2010-01-16)

(本文编辑:张林东)



注:双侧脑实质不对称,中线右偏;双侧半卵圆中心、侧脑室周围、中脑可见T2片状异常信号影,T2flair呈高信号,增强呈不均匀轻度强化影;颈3~6椎间盘突出,轻度压迫硬膜囊,颈髓信号无异常;骨质增生;胸6椎平面片状T2加权异常信号

图1 该例患者头颅、颈、胸髓MRI