

河南省 2012–2023 年儿童青少年病毒性脑炎的流行病学特征分析

韩书婕^{1,2} 陈守航¹ 戴博雯² 陈雨² 韩淑娟¹ 张如玉¹ 王臣玉¹ 王青梅¹
郑嘉颖¹ 段广才² 王芳¹ 晋乐飞²

¹河南省儿童医院/郑州儿童医院感染性疾病科, 郑州 450018; ²郑州大学公共卫生学院流行病学系, 郑州 450001

通信作者: 王芳, Email: 13783637576@139.com; 晋乐飞, Email: jyf201907@zzu.edu.cn

【摘要】目的 分析 2012–2023 年河南省儿童青少年病毒性脑炎流行特征及其时空变化趋势分布。**方法** 以河南省儿童医院/郑州儿童医院(国家儿童区域医疗中心)为研究现场, 收集入院时间为 2012 年 10 月 1 日至 2023 年 7 月 26 日的病毒性脑炎病例信息, 分析病例的时空分布特征、重症发生率、年龄构成、病原构成和影像学检查结果的情况。**结果** 本研究排除信息不全的病毒性脑炎病例后共纳入 6 276 例。病例主要来源于郑州市(38.96%), 其次分别为周口市(9.93%)、许昌市(8.68%)、驻马店市(7.90%)和平顶山市(7.39%)。病例中男性占 62.13%, 女性占 37.87%, 7~13 岁病例数最多(72.45%)。2012–2023 年总体重症率为 4.51%, 不同地区、年份的重症构成比差异有统计学意义($\chi^2=5.33, P=0.021$; $\chi^2=48.14, P<0.001$)。病原分型中肠道病毒构成比最大(31.57%), 其中柯萨奇病毒居多(58.37%)。影像学检查结果表明, 儿童青少年患病毒性脑炎大脑半球的损伤最常见(54.93%)。**结论** 2012–2023 年河南省病毒性脑炎病例中男性较多, 7~13 岁儿童青少年为主要发病人群, 肠道病毒尤其是柯萨奇病毒感染应当引起重视, 在诊断病毒性脑炎后要特别注意预防大脑半球的损伤。

【关键词】 病毒性脑炎; 肠道病毒; 柯萨奇病毒; 儿童青少年

基金项目: 国家自然科学基金(82372229, 82002147)

Epidemiological characteristic of viral encephalitis in children and adolescents in Henan Province, 2012-2023

Han Shujie^{1,2}, Chen Shouhang¹, Dai Bowen², Chen Yu², Han Shujuan¹, Zhang Ruyu¹, Wang Chenyu¹, Wang Qingmei¹, Zheng Jiaying¹, Duan Guangcai², Wang Fang¹, Jin Yuefei²

¹Department of Infectious Diseases, Zhengzhou Children's Hospital/Henan Provincial Children's Hospital, Zhengzhou 450018, China; ²Department of Epidemiology, College of Public Health, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China

Corresponding authors: Wang Fang, Email: 13783637576@139.com; Jin Yuefei, Email: jyf201907@zzu.edu.cn

【Abstract】 Objective To understand the epidemiological characteristics and spatiotemporal distribution of viral encephalitis in children and adolescents in Henan Province from 2012 to 2023. **Methods** The information about viral encephalitis cases from October 1, 2012 to July 26, 2023 were collected from Zhengzhou Children's Hospital (National Children's Regional Medical Center), Henan Provincial Children's Hospital for the analyses on temporal distribution the cases, the severe illness rate, age distribution, pathogen type and imaging findings of the cases. **Results** A total of 6 276 cases of viral encephalitis were included in this study after excluding cases

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20231018-00235

收稿日期 2023-10-18 本文编辑 万玉立

引用格式: 韩书婕, 陈守航, 戴博雯, 等. 河南省 2012–2023 年儿童青少年病毒性脑炎的流行病学特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2024, 45(6): 852–856. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20231018-00235.

Han SJ, Chen SH, Dai BW, et al. Epidemiological characteristic of viral encephalitis in children and adolescents in Henan Province, 2012-2023[J]. Chin J Epidemiol, 2024, 45(6):852-856. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20231018-00235.



with incomplete information. The cases mainly originated from Zhengzhou (38.96%), followed by Zhoukou (9.93%), Xuchang (8.68%), Zhumadian (7.90%) and Pingdingshan (7.39%). The cases in boys accounted for 62.13% and the cases in girls accounted for 37.87%. Most cases (72.45%) occurred in age group 7-13 years. The overall rate of severe illness cases was 4.51% from 2012 to 2023. There were significant differences in severe illness cases among different areas and years ($\chi^2=5.33, P=0.021$; $\chi^2=48.14, P<0.001$). Enteroviruses were mainly detected (31.57%), in which Coxsackie virus was predominant (58.37%). Imaging findings showed that cerebral hemisphere damage was most common in children and adolescents with viral encephalitis (54.93%). **Conclusions** From 2012 to 2023, more cases of viral encephalitis occurred in boys in Henan. Children and adolescents aged 7-13 years were the main affected group. The prevention of enteroviruses infection, especially Coxsackie virus, needs to be strengthened. Special attention should be paid to the prevention of cerebral hemisphere damage after viral encephalitis diagnosis.

【Key words】 Viral encephalitis; Enterovirus; Coxsackie virus; Children and adolescents

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (82372229, 82002147)

脑炎指大脑组织的炎症性疾病^[1], 脑炎的原因有许多种, 其中最常见的是嗜神经病毒感染导致的病毒性脑炎。引起病毒性脑炎的主要病毒为 I 型单纯疱疹病毒、水痘-带状疱疹病毒、EB 病毒和肠道病毒^[2]。病毒性脑炎典型表现为发热和精神状态的改变^[3], 感染后可能会引起发热、头痛、呕吐等轻微功能障碍或反应迟钝、意识障碍等神经系统症状^[2]。病毒性脑炎可能出现严重的永久性神经系统后遗症^[1, 4], 尤其在儿童青少年中, 已经发现肠道病毒引起的病毒性脑炎是神经发育和认知功能受损的主要原因^[5]。目前, 病毒性脑炎是全球重要公共卫生问题。2019 年, 我国病毒性脑炎的发病率为 20.95/10 万, 标化死亡率为 0.29/10 万^[6]。美国每年约 6 000 例急性病毒性脑炎病例住院, 其年度总费用高达 350 亿~540 亿美元, 给家庭和社会带来严重的经济负担^[7]。儿童的血脑屏障和免疫系统发育还不完善^[8], 在病毒性脑炎暴发中儿童成为主要发病群体^[9-10]。并且脑炎是儿童青少年死亡和神经发育性疾病的常见原因^[11]。因此, 本研究以我国河南省儿童医院/郑州儿童医院为研究现场, 评估河南省儿童青少年病毒性脑炎的流行情况, 为今后病毒性脑炎的防控工作提供科学依据。

资料与方法

1. 资料来源: 以河南省儿童医院/郑州儿童医院(国家儿童区域医疗中心)为研究现场, 收集入院时间为 2012 年 10 月 1 日至 2023 年 7 月 26 日的病毒性脑炎病例信息。河南省矢量地图来源于国家地理信息系统。

2. 相关定义: 重症病例: 当病例满足以下 ≥ 1 个

条件时定义为重症病例: ① 24 h 内出现 ≥ 3 次抽搐, 或出现持续惊厥状态; ② 意识障碍, 如嗜睡、昏睡、昏迷等; ③ 出现大脑皮质受损的表现, 如肢体瘫痪; ④ 皮质下或脑干颅神经受损; ⑤ 严重或持续颅内压增高、脑疝形成; ⑥ 多器官功能受损甚至衰竭^[12]。

3. 研究方法: 排除人口学资料缺失和户籍所在地处于河南省之外地区的信息。利用住院日期整理每年病毒性脑炎病例数, 并根据户籍所在地信息, 分析不同地区病毒性脑炎病例数。根据年龄分为 5 组: <1、1~、4~、7~、14~18 岁, 分析不同年龄组脑炎病例分布情况。在河南省儿童医院/郑州儿童医院病例系统中通过病例的住院号检索并收集近 5 年病毒性脑炎病例病原检查结果以及核磁共振成像(MRI)检查的结果, 检查的病原体包括通用型肠道病毒[柯萨奇病毒、肠道病毒 71 型(EV71)、埃可病毒、其他肠道病毒]、肺炎支原体、腺病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒、单纯疱疹病毒、结核分枝杆菌、EB 病毒、巨细胞病毒、轮状病毒、甲型流感病毒、乙型流感病毒、风疹病毒。MRI 检查的损伤部位包括大脑半球、脑室、脑沟、蛛网膜、丘脑、脑干、大脑皮层、基底节、小脑、海马体、胼胝体、小脑齿状核、大脑脚。

4. 统计学分析: 采用 Excel 2016 软件进行数据整理, 并描述病毒性脑炎病例的分布情况。采用 SPSS 26.0 软件对各组的重症病例构成比进行 χ^2 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。采用 GraphPad Prism 8 软件进行统计图的绘制, 采用 Adobe Illustrator 2020 软件对图进行修改和调整。

(1) 儿童青少年病毒性脑炎病例基本情况: 采用 Excel 2016 软件按照病例的信息进行筛选并分为不同的组, 统计每组相应人数构成比, 将病历信

息导入 SPSS 26.0 软件,将病例的结局分为重症病例和普通病例进行 χ^2 检验。

(2) 地区分布:统计河南省每个市对应的病例数,在国家地理信息系统下载河南省矢量图,用 Adobe Illustrator 2020 软件按照人数调整地图颜色。

(3) 年龄分布:将不同年龄组的病例数导入 GraphPad Prism 8 软件,对每年的年龄组构成进行分析。

(4) 病原学诊断分析:将每种病原的病例数导入到 GraphPad Prism 8 软件后生成复式饼图进行分析。

(5) 大脑损伤部位影像学分析:整理病例的 MRI 结果,统计检查结果提示有异常的病例以及存在多个部位损伤的病例,计算每个部位损伤的病例占结果异常病例数的比例。

结 果

1. 基本情况:共纳入病毒性脑炎住院病例 6 276 例,男性占 62.13%,女性占 37.87%,47.69% 的病例来自于城市,52.31% 的病例来自于农村,重症病例共 283 例,重症率为 4.51%。其中,不同性别 ($\chi^2=1.22, P=0.269$) 以及不同年龄组 ($\chi^2=2.07, P=0.679$) 重症病例构成比差异无统计学意义,来自城市与农村的重症病例构成比差异有统计学意义,并且农村的重症构成比高于城市 ($\chi^2=5.33, P=0.021$)。不同年份重症病例构成比差异有统计学意义 ($\chi^2=48.14, P<0.001$)。见表 1。

2. 地区分布:2012 年 10 月至 2023 年 7 月,河南省儿童青少年病毒性脑炎病例中,户籍所在地为郑州市的最多 (38.96%),其次分别为周口市 (9.93%)、许昌市 (8.68%)、驻马店市 (7.90%) 和平顶山市 (7.39%),三门峡市最少 (0.40%) (图 1)。

3. 年龄分布:病例多为 7~13 岁 (72.45%),最小的为 6 月龄,最大为 18 岁。2012~2023 年的年龄段分布情况相近,均为 7~13 岁病例数最多,其次为 14~18 岁和 4~6 岁,<1 岁病例数最少 (图 2)。

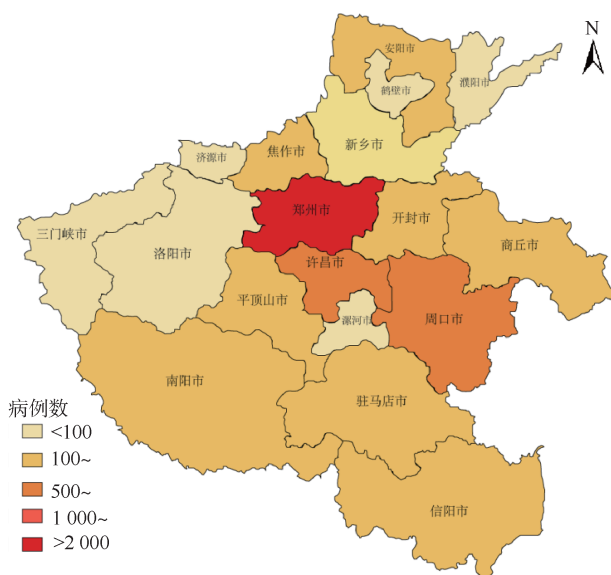
4. 病原学诊断分析:调取 2019~2023 年 1 035 例病例的病原学检查结果进行分析,其中有 588 例检查结果为阴性,其余 447 例病例中包括 662 条病原学阳性检查结果,肠道病毒构成比最大 (31.57%),其中柯萨奇病毒居多 (58.37%),其他病原型构成比见图 3。

5. 大脑损伤部位影像学分析:将 573 例住院病

表 1 2012~2023 年河南省儿童青少年病毒性脑炎病例基本情况

类别	合计	重症病例	普通病例	χ^2 值	P 值
性别				1.22	0.269
男	3 899(62.13)	167(4.28)	3 732(95.72)		
女	2 377(37.87)	116(4.88)	2 261(95.12)		
地区				5.33	0.021
城市	2 993(47.69)	116(3.88)	2 877(96.12)		
农村	3 283(52.31)	167(5.09)	3 116(94.91)		
年龄组(岁)				2.07	0.679
<1	9(0.14)	0(0.00)	9(100.00)		
1~	75(1.20)	1(1.33)	74(98.67)		
4~	738(11.76)	29(3.93)	709(96.07)		
7~	4 547(72.45)	211(4.64)	4 336(95.36)		
14~18	907(14.45)	42(4.63)	865(95.37)		
年份				48.14	<0.001
2012	13(0.21)	2(15.38)	11(84.62)		
2013	560(8.92)	44(7.86)	516(92.14)		
2014	873(13.91)	48(5.50)	825(94.50)		
2015	877(13.97)	43(4.90)	834(95.10)		
2016	1 216(19.38)	60(4.93)	1 156(95.07)		
2017	860(13.70)	34(3.95)	826(96.05)		
2018	842(13.42)	21(2.49)	821(97.51)		
2019	555(8.84)	9(1.62)	546(98.38)		
2020	159(2.53)	7(4.40)	152(95.60)		
2021	166(2.65)	2(1.20)	164(98.80)		
2022	92(1.47)	2(2.17)	90(97.83)		
2023	63(1.00)	1(1.59)	62(98.41)		

注:括号外数据为例数,括号内数据为构成比(%),2012 年数据仅包括 10~12 月,2023 年数据仅包括 1~7 月



注:审图号:GS(2020)4814 号

图 1 2012~2023 年河南省儿童青少年病毒性脑炎发病的地区分布

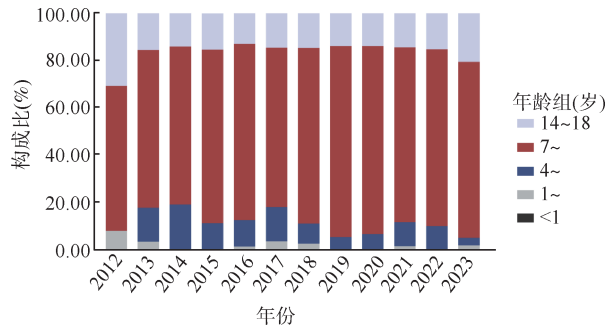


图2 2012-2023年河南省儿童青少年病毒性脑炎年龄构成

例 MRI 检查结果进行分析,结果显示,269 例(46.95%)脑部未见异常,304 例影像学结果异常的病例中有 153 例(26.70%)经 MRI 检查存在多个部位损伤。其中,大脑半球损伤的病例最多(54.93%),其他损伤部位包括脑室(20.72%)、脑沟(14.47%)、蛛网膜(12.50%)、丘脑(12.17%)、脑干(10.53%)、大脑皮层(10.86%)、基底节(10.53%)、小脑(9.21%)、海马体(8.22%)、胼胝体(7.57%)、小脑齿状核(6.58%)、大脑脚(1.97%)等。

讨论

病毒性脑炎是脑炎常见的类型^[3]。在目前的医疗水平下,病毒性脑炎的结局普遍较差,往往会引起严重的神经系统后遗症甚至导致死亡。给病例和家庭带来严重的负担^[13]。

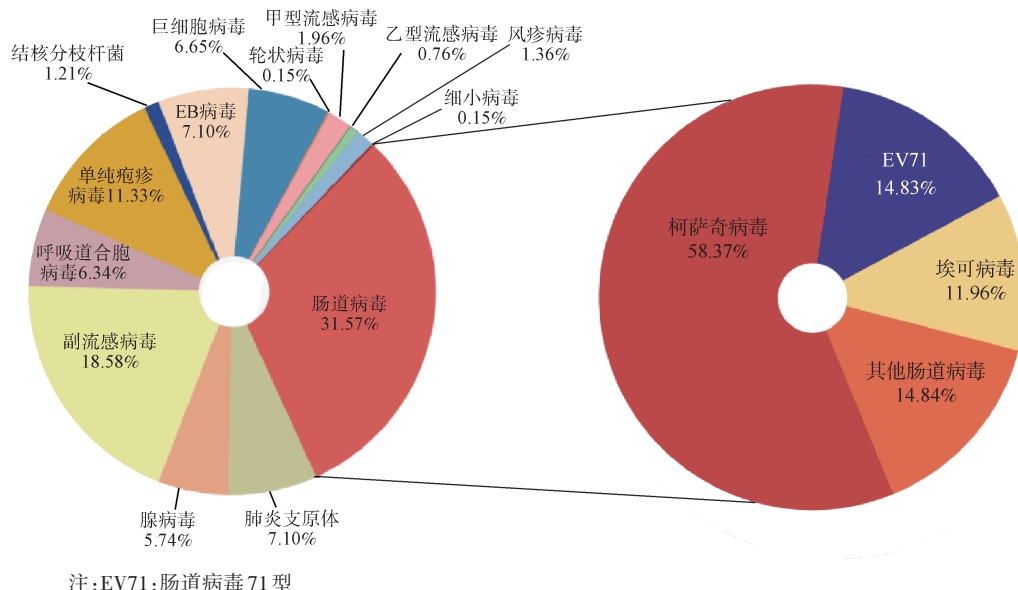
本研究中,郑州市的病例最多,三门峡市的最少,可能与研究现场有关,郑州市内的居民就医方便。另外,农村的病例数稍多于城市,并且农村的

构成比高于城市,这可能与农村卫生条件差,医疗水平较低有关。本研究男性病例远多于女性,与已有研究结果一致^[6],但是本研究中男、女性重症构成比差异无统计学意义,提示病毒性脑炎是否发展为重症可能与性别无关。

本研究结果显示,不同年龄组的重症构成比差异有统计学意义,7~13 岁儿童青少年病例数最多、重症构成比最高。引起病毒性脑炎的一个重要病因是病毒传播^[14],大多数病原体通过飞沫即可传播,7~13 岁儿童青少年相比于婴幼儿时期更容易接触到病毒性脑炎的病原体,这一阶段儿童青少年血脑屏障和免疫系统发育相对不完整^[15-16],更容易引起严重的神经系统损伤。

一项流行病学研究发现在美国约一半的病毒性脑炎病例病因不明,在已知病因的病例中,单纯疱疹病毒占已确诊病毒病例的 50%~75%,水痘-带状疱疹病毒、肠道病毒和虫媒病毒占其余病例的大多数^[8]。本研究中,同样有一半以上的病例病因不明。肠道病毒尤其是 EV71 能够引起病毒性脑炎^[17],但在病原学诊断结果中 EV71 仅占 14.83%。本研究中病原型结果取自近 5 年病例,由于儿童青少年感染肠道病毒谱在近年发生变化,柯萨奇病毒 A6、A16 逐渐取代 EV71 成为最常见的肠道病毒感染^[18],故本研究发现肠道病毒的感染中柯萨奇病毒占比最多。我国河南省为中原地区,虫媒病毒较为少见,因此河南省儿童医院/郑州儿童医院病原学检查一般未检查虫媒病毒。

脑实质指大脑、小脑、脑干等部位,主要由脑白



注:EV71:肠道病毒 71 型

图3 2012-2023年河南省儿童青少年病毒性脑炎病原型构成比

质和灰质组成。灰质主要由大脑皮层、小脑皮层、脑干皮层的神经元细胞组成,白质是由神经元细胞组成后形成的神经纤维走行组成,脑实质损伤后会造造成相应部位的功能障碍。本研究中病毒性脑炎病例的MRI结果显示在患病毒性脑炎后,主要损伤部位为大脑半球。

本研究存在局限性。研究现场仅为一家医院,研究对象的选择存在偏倚。另外,研究对象的病原学和影像学结果取自近5年病例,缺乏对2019年之前的病原和影像学分析,未来研究将侧重于病原学监测。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 韩书婕:数据统计/分析、论文撰写;陈守航:数据采集、行政/技术/材料支持;戴博雯:数据统计/分析;陈雨:统计分析;韩淑娟、张如玉、郑嘉颖:采集数据;王臣玉:解释数据;王青梅:数据检查/核实;段广才:研究指导;王芳:研究设计/指导、经费支持;晋乐飞:论文审阅、经费支持

参 考 文 献

- [1] da Costa BK, Sato DK. Viral encephalitis: a practical review on diagnostic approach and treatment[J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2020, 96 Suppl 1:12-19. DOI:10.1016/j.jpmed.2019.07.006.
- [2] Kennedy PGE. Viral encephalitis[J]. *J Neurol*, 2005, 252(3): 268-272. DOI:10.1007/s00415-005-0770-7.
- [3] Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium[J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 57(8): 1114-1128. DOI:10.1093/cid/cit458.
- [4] Chaudhuri A, Kennedy PGE. Diagnosis and treatment of viral encephalitis[J]. *Postgrad Med J*, 2002, 78(924): 575-583. DOI:10.1136/pmj.78.924.575.
- [5] Chang LY, Lin HY, Gau SSF, et al. Enterovirus A71 neurologic complications and long-term sequelae[J]. *J Biomed Sci*, 2019, 26(1): 57. DOI: 10.1186/s12929-019-0552-7.
- [6] 黄姗姗,周伍明,汪敏捷,等. 1990年与2019年中国病毒性脑炎疾病负担分析[J]. *医学新知*, 2022, 32(4): 241-249. DOI:10.12173/j.issn.1004-5511.202203023. Huang SS, Zhou WM, Wang M, et al. The disease burden of viral encephalitis in China between 1990 and 2019[J]. *New Med*, 2022, 32(4): 241-249. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202203023.
- [7] Tyler KL. Acute viral encephalitis[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(6):557-566. DOI:10.1056/NEJMr1708714.
- [8] Denneman L, Cohen S, Godfried MH, et al. In-utero exposure to tenofovir is associated with impaired fetal and infant growth: need for follow-up studies in combination antiretroviral therapy/HIV-exposed infants: author's reply[J]. *AIDS*, 2017, 31(4): 596-598. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001364.
- [9] 朱坚胜,徐建人,阮仙利,等. 一起病毒性脑炎疫情爆发的流行病学调查[J]. *中华流行病学杂志*, 2005, 26(6):447. DOI:10.3760/j.issn:0254-6450.2005.06.027. Zhu JS, Xu JR, Ruan XL, et al. Epidemiologic investigation of an outbreak of viral encephalitis[J]. *Chin J Epidemiol*, 2005, 26(6): 447. DOI: 10.3760/j.issn: 0254-6450.2005.06.027.
- [10] 胡宝文,洪玲,雷显英. 一起柯萨奇病毒B5型暴发的流行病学调查[J]. *河南预防医学杂志*, 2008, 19(2):112-113, 116. DOI:10.3969/j.issn.1006-8414.2008.02.017. Hu BW, Hong L, Lei XY. Epidemiological investigation of Cocksackie virus B5 outbreak[J]. *Henan J Prev Med*, 2008, 19(2): 112-113, 116. DOI: 10.3969/j.issn. 1006-8414.2008.02.017.
- [11] Aneja S, Sharma S. Diagnosis and management of acute encephalitis in children[J]. *Indian J Pediatr*, 2019, 86(1): 70-75. DOI:10.1007/s12098-018-2775-0.
- [12] 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. DOI:10.3969/j.issn.1671-9638.2018.03.012. Hu WJ, Yang LM, Liao HM, et al. Clinical features, prognosis, and related factors of severe viral encephalitis in children[J]. *Chin J Infect Control*, 2018, 17(3):241-246. DOI:10.3969/j.issn.1671-9638.2018.03.012.
- [13] Yong HYF, Pastula DM, Kapadia RK. Diagnosing viral encephalitis and emerging concepts[J]. *Curr Opin Neurol*, 2023, 36(3):175-184. DOI:10.1097/WCO.0000000000001155.
- [14] Chen Z, Zhong D, Li G. The role of microglia in viral encephalitis: a review[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1):76. DOI:10.1186/s12974-019-1443-2.
- [15] Fiorentino M, Sapone A, Senger S, et al. Blood-brain barrier and intestinal epithelial barrier alterations in autism spectrum disorders[J]. *Mol Autism*, 2016, 7: 49. DOI:10.1186/s13229-016-0110-z.
- [16] Rodriguez-Smith J, Lin YC, Tsai WL, et al. Cerebrospinal fluid cytokines correlate with aseptic meningitis and blood-brain barrier function in neonatal-onset multisystem inflammatory disease: central nervous system biomarkers in neonatal-onset multisystem inflammatory disease correlate with central nervous system inflammation[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(6): 1325-1336. DOI:10.1002/art.40055.
- [17] Baggen J, Thibaut HJ, Strating JRP, et al. The life cycle of non-polio enteroviruses and how to target it[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2018, 16(6): 368-381. DOI: 10.1038/s41579-018-0005-4.
- [18] Cui Y, Yang YN, Zheng RR, et al. Epidemiological characteristics of hand, foot, and mouth disease clusters during 2016-2020 in Beijing, China[J]. *J Med Virol*, 2022, 94(10):4934-4943. DOI:10.1002/jmv.27906.