



This is a complete translation (excluding references) from the Brighton Collaboration's case definition **Encephalitis, Myelitis and ADEM**, initially published in English: **Sejvar et al. Encephalitis, myelitis, and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM): Case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine 25 (2007) 5771–5792.** The original document was translated in Chinese by a single professional translator in 2014 as an initiative from the WHO Representative Office in China.

此中文翻译（不包括参考文献）源于布莱顿协作的病例定义：脑炎、脊髓炎与急性播散性脑脊髓炎（ADEM）。原文为英文，Sejvar 等著，题目为脑炎、脊髓炎与急性播散性脑脊髓炎（ADEM）：病例定义及免疫接种安全性数据的收集、分析及展示指南。发表于《疫苗》25 卷（2007）5771-5792。

中文翻译由世界卫生组织驻中国代表处指定的一名专业翻译，在规定时间内完成。

脑炎、脊髓炎与急性播散性脑脊髓炎（ADEM）： 病例定义及免疫接种安全性数据的收集、分析及展示指南

1. 前言

1.1. 需要制定一个针对脑炎/急性播散性脑脊髓炎作为接种后不良反应事件的标准病例定义和指南。

在各种报道为接种后不良反应的事件中，出现神经性接种后不良反应（AEFI）可能是最严重的事件，并且也可能是最棘手的。神经性疾病所表现出的多面性，以及很多临床医生相对缺乏对诊断神经性疾病方法的熟知度，使得神经性 AEFI 成为临床疫苗学中最具挑战性的问题之一。此外，当个别患者出现的中枢及外周神经系统疾病的严重度和先前的接种相关时，通常会使得顾虑上升。

为了改进疫苗安全性数据的可比性，布莱顿协作脑脊髓炎/ADEM 工作小组制定了针对脑炎、脊髓炎和急性播散性脑脊髓炎（ADEM）的病例定义与指南，适用于不同资源配置的研究条件，不同医疗护理条件，以及不同的地理区域。

一般来说脑炎的发病率估值变化广泛，取决于年龄、人口、季节、诱因及是否有流行性疾病。几乎所有先前针对脑炎的研究都是基于医院。病毒性脑炎的估计发病率的范围从全国被动监测研究中的 0.08/100,000 人，到基于医院研究中的每 100,000 人发生 1-6 例，再到基于某个人群研究中的每 100,000 人发生 7.4 例。脑炎的发病率普遍低于无菌性脑膜炎，并且儿童的患病风险要高于成年人。病死率和严重神经性后遗症的发病率也有变化，取决于研究方法及潜在病原体。基于人口研究和基于医院研究的神经性后遗症的估值范围为每 100,000 例 0.35-2.7，病死率为 1-10%。某些病原体和较高的病死率相关；单纯疱疹脑炎的死亡率报导高达 33%。

急性脑炎/脊髓炎的潜在原因很多，包括感染性、毒性、肿瘤性、自身免疫性及代谢性病因。大多脑炎的病例被认为是感染性，可能归因于一些不同的病毒性、细菌性、真菌性和寄生性病原体。毒性和代谢性病原可导致化学性脑炎，肿瘤会导致肿瘤性或副肿瘤性脑炎。最后，各种自身免疫条件可导致急性脑炎。接种可极罕见地引发急性脑炎，特别是在使用活减毒疫苗的情况下。然而，接种的引入已降低了若干病毒性及细菌性感染引发脑炎并发症的发病率。但是，在超过 70%的急性脑炎病例中，都没办法鉴别出一种明确的病原体，大概是因为潜在可能病因的范围过广以及当前诊断检测的局限性。

先前若干不同的病毒感染或接种可能会形成一种抗原性攻击，引发以 ADEM 为形式的免疫应答。许多不同的病毒性感染，包括麻疹、腮腺炎、风疹、水痘-带状疱疹、EB 病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、甲肝病毒和柯萨奇病毒都与 ADEM 相关，相关发病率从麻疹和水痘的每 1000 例感染发生 1 例，到风疹的每 5000 例感染发生 1 例。此外，许多细菌性感染也与继发性 ADEM 存在暂时性关联。

许多接种与继发性 ADEM 存在暂时性关联，包括乙脑、黄热、麻疹、流感、天花、炭疽及其它。但是，仅被流行病学和病理学证实 ADEM 是和先前接种有关的，是使用 Semple 狂犬疫苗（从羊/鼠脑衍生的疫苗）进行的疫苗接种；在现代配方的狂犬疫苗接种中并未观察到此关联。

尽管导致 ADEM 精确的病理生理学未知，许多机制可以解释 ADEM 的脱髓鞘作用和免疫学病因。病毒或病毒性产品，或疫苗相关产品，理论上能直接损坏髓磷脂膜。周围髓磷脂支持细胞被病毒感染可导致病毒特异性多肽嵌入宿主细胞膜，导致产生对感染细胞的体液或细胞

辅助自身免疫应答；另外，髓磷脂支持细胞的感染能引发隐蔽髓磷脂抗原进入到循环系统，诱发自身免疫。分子拟态，是一种病毒/疫苗共享带有中枢或外周神经髓磷脂的常见抗原决定簇的情况，能导致产生远距离自身免疫反应。最后，感染/接种可导致免疫调节机制紊乱，干扰宿主髓磷脂蛋白的自身耐受性。

至今，没有一个标准的病例定义能概括脑炎/脊髓炎以及 ADEM 的特征，并可广泛应用于监测、临床试验以及诊断。之前制定的关于脑炎的工作病例定义被用于文献中出现的各类研究，该定义主要着眼于发热或其它炎性指标存在的情况下精神状态改变的证实。由 Ball et al. 创建的用于美国疫苗伤害赔偿项目 (<http://www.hrsa.gov/vaccinecompensation/>) 的定义被用于评估提交到美国疫苗不良反应事件报告系统 (VAERS) 的疑似脑炎的报告，这是一个由美国疾控中心 (CDC) 和美国药监局 (FDA) 联合运作的被动疫苗安全性监测系统。该定义被设计为可以对潜在报告进行分类，并识别缺失信息的关键项。这里提到的病例定义和之前的病例定义的区别主要在于设计了针对脑炎和 ADEM 更高级别的特异性 (如：一级) 标准。这些更高级别的诊断确实性将很可能在三级护理和诊断用品容易获得的情况下发挥最大的作用；但是，较低级别的诊断确实性通过设计也能达到充分的特异性，即使在缺少资源丰富的诊断方法的情况下。

1.2. 制定针对脑炎/ADEM 作为接种后不良反应事件的病例定义和指南的方法

按照概述文章描述的流程，布莱顿协作脑炎/ADEM 工作小组于 2003 年 10 月成立，由 14 位来自公共卫生、监管机构、临床与学术界、以及有行业背景的成员组成。工作小组识别出脑炎、脊髓炎与 ADEM 病例定义所需的关键临床与流行病学特征。脑炎/ADEM 分类所需的标准方面是基于小组对每个点的讨论和一致意见；这些决定是基于现有的同行审评的文献和原始搜索，尽可能的做到最全面的程度。组员构成和由参考小组完成的网络调查的结果，以及之后工作小组内部的讨论详见：

<http://www.brightoncollaboration.org/internet/en/index/working>

为了指导病例定义和指南的决策制定，Cochrane 协作的专业检索人员对整个局部反应包括接种情况下的肿胀进行了文献检索 (MEDLINE 1976-2004；检索项目包括“脑炎”、“脊髓炎”、“脑脊髓炎/急性播散性”、“散性”、“脑病”、“脑膜脑炎”、“疫苗”及“免疫”)；该检索还包括了对教科书和研究方案的综述。基于对识别的 >3000 个参考项的题目和摘要的审阅，我们审阅了 >200 个潜在相关的文章。之前在文献中出现的脑脊髓炎和 ADEM 的病例定义被详细审查，对每一项被工作小组视作脑炎/ADEM 病例的中心或核心的突出方面进行了整合。

1.3 关于脑炎和 ADEM 病例定义选择决定的原则

脑炎被定义为脑实质的炎症。严格来说，是一项病理学诊断，组织病理学证明有炎症、水肿及噬神经细胞现象 (神经元细胞死亡) 的存在。这一般与炎症细胞浸润及血管周围白细胞聚集相关。脊髓炎，以此类推，被定义为脊髓实质的炎症。同时涉及脑部与脊髓的炎性过程被称为“脑脊髓炎”。该炎症的证实，无论潜在原因是什么，被视为对脑炎/脊髓炎的确证。之前脑炎的定义被什么构成了脑病或全脑功能障碍的非特异性叙词所限制。工作小组意识到脑病这一术语在不同小组不同语境下的涵义不同，出于这些定义的目的，“脑病”一词被用于描述一种存在状态，在这种状态下意识或精神状态是变化的，而“脑炎”是指本文所定义的脑实质炎症的具体神经病理学损害状态。为了提供客观标准，全面意识障碍可由多位观察员进行可靠记录，我们提供了指示此类全面 (意识) 障碍的具体标准。这些标准便于对脑病

的证据进行具体记录，并使观察员间对神经状态解读的变化性最小化。鉴于癫痫可由大脑炎症与继发性皮质刺激所致，并可能经常出现在脑炎患者身上，伴随意识丧失的癫痫被作为全脑功能障碍的一个特点。

正如上文提到的，脑炎可通过组织病理学上对脑实质炎症的证实而确诊；这一证实实际提供了对脑炎的确诊。然而，要意识到在大多数病例中无法获得组织病理学确诊。脑炎工作小组意识到某些临床及神经诊断特征也同样提示急性脑炎，方便在没有组织病理学时的临床诊断。期望这种临床诊断能应用于使用这些定义的绝大多数情况之下。

脑炎的临床诊断取决于有炎性过程证据的情况下脑功能障碍的证实；该障碍可能是皮质的，皮质下的（如：深部灰质核团、脑干），或两种皆是。大脑或皮质/皮质下功能障碍一般表现为弥漫性或全皮质功能障碍，导致意识改变、精神活动障碍，或严重改变一个人的正常行为，

(b) 局灶性皮质/皮质下功能障碍，导致所谓的局灶性神经功能缺损，或 (c) 表现为全面功能障碍及局灶性功能缺损。局灶性神经功能缺损一般被定义为神经系统特定位置上的功能障碍，导致特定部位或特定功能上的神经异常。此类功能缺损一般是指神经活动的主要类别之一——皮质的、一般运动的、一般感觉的、自主的、小脑的、反射、或颅神经。局灶性神经功能缺损和大脑功能改变有许多可能的表现。在活检确诊的脑炎病例中观察到的特定神经体征和特点的数据是有限的，但提示几乎与中枢神经轴的任何一个方面有关的体征都可能会在脑炎/脊髓炎里观察到。因此，工作小组在草拟定义时，试着概括出一份包含皮质的、皮质下的、运动的、感觉的、小脑的及颅神经系统各种表现的综合性列表；然而，工作小组也意识到这些有关脑炎的结果的相对敏感性及/或特异性未知，就反映脑炎的诊断来说权重可能不一样。另外，定义中提供的列表不一定包含的功能缺损可能也会存在。这样的例子可能是局灶性，非惊厥性癫痫。

临床脑炎的第二个方面是对急性炎性过程证据的证实。发热一般被视为炎症的整体指标，但是非特异性的。最可靠的指标是中枢神经系统 (CNS) 炎症，在缺乏组织病理学的情况下，要证实脑脊液细胞增多（在脑脊液[CSF]中存在白细胞）。此外，还有神经影像（计算机断层扫描[CT]或磁共振成像[MRI]）的各种发现提示或指示脑实质炎症，而脑电图 (EEG) 中的模式与波形可能会提示有炎性 CNS 过程。所有上述可应用于脊髓炎的诊断，主要不同之处在于脊髓炎的临床特点必然会包括与脊髓相关的局灶性神经功能缺损；在仅有脊髓炎的情况下，皮质不受累，因此预期不产生全脑功能障碍。关于这些炎症指标，工作小组试图制定一份简洁的标准列表并尽可能具体。非特异性发热（温度 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ，如布莱顿协作所定义；http://www.brightoncollaboration.org/internet/en/index/definition_guidelines.html），是炎性过程容易测量且可靠的指标；在有各种其他神经系统功能障碍标准的情况下，可以不过于特异性的鉴别可能的脑炎病例。有限的证据表明，超过 90%的活检确诊的单纯性疱疹脑炎病例伴有发热。

如上文提到的，CNS 炎症最可靠的指标是脑脊液细胞增多。由于没有对脑炎诊断的绝对要求，在大多数情况下，腰椎穿刺 (LP) 是评估有无 CNS 炎症的最实际的方法，包括在有限资源的情况下。在没有如颅内高压之类禁忌症的前提下，LP 和 CSF 分析在疑似脑炎的情况下是最有用的诊断检测。一定比例的脑炎病例不会伴有脑脊液细胞增多，预期此类病例的比例不多；然而，应意识到这种情况的可能性。在很多教材中使用，并基于健康成人与儿童中白细胞正常分布的数据，定义脑脊液细胞增多的临界点为 5 个白细胞/白细。根据若干研究，2 个月以下婴幼儿的白细胞参考值是相对较高的。2 个月以下儿童中 15 个白细胞/白细的临界点是基于对健康婴幼儿和无 CNS 感染婴幼儿的若干研究选定的。其它研究建议更高的参考值，这些研究未使用 PCR 或病毒分离来排除疑似 CNS 感染婴幼儿的病毒性病因。通过使用这些临界点，我们评估出的假阳性率为在成人中 0-2%，在新生儿中 0-5%。更高的临界值可能会使敏感性降低（因而加大了排除脑炎病例的风险），因为在确诊 CSF 中含有病毒

性病原体的儿童中，有 5% 的白细胞计数小于 $10 \times 10^9/L$ 。

当抽取 CSF 所用的脊髓穿刺针穿透有血管的硬膜外腔时会发生创伤性 LP，并且 CSF 样本会被血液污染。血液污染的视觉阈值大概为 400 个红细胞 (RBC)/BC，该值经常被用作创伤性 LP 的可行定义。创伤性 LP 使得对 CSF 样本的白细胞 (WBC) 计数变得困难，因为外周血 WBCs 可能被引进 CSF，这使得区分 WBCs 来自鞘内或侵入变得困难。已经有若干用于解读创伤性 LP 后 CSF 参数的方法。可基于外周血计数及 CSF RBCs 来估计 CSF WBC 的预测计数。如果预测的 CSF RBC 计数超过观察计数，则为真性 CSF 脑脊液细胞增多。另外，CSF 中白细胞:红细胞=1:100 的简单比例在诊断 CSF 中超过 500 个红细胞/红细胞的脑膜炎病例时具有很高的敏感性及特异性。

关于癫痫后 CSF 中白细胞升高的证据是矛盾的，但是近期研究提出导致癫痫的潜在病情可能解释这些病例中之前报导的脑脊液细胞增多。因此，在该亚组中使用了同样的临界点。CSF 中多形核白细胞的存在不被用做标准，因为数据显示多形核白细胞能在健康成人中 CSF 的细胞离心的细胞分离计数中被频繁发现，甚至经常因为最小限度的血液污染所导致。除了脑脊液细胞增多，指示 CNS 炎症的神经诊断标准也被纳入脑炎的指标。这些包括头部 CT 或脑 MRI 扫描中对实质炎症的证实，及提示弥漫或局灶性皮质功能障碍和炎症的 EEG 模式。这些“指示脑炎”的研究，其特点的特异性标准被有意留为非特异性并供开放式解读，因为指示脑炎的可能特点是多种的，并且试图说明指示脑炎的所有结果是不实际的。鼓励使用定义的人员在实施这些标准时能咨询神经放射学家或神经学家。

脑炎经常与并发的脑膜炎相关联，因为脑膜炎经常与脑炎一同存在。然而，从临床的立场，脑膜炎的临床特点（如：颈强直、恐响症/恐光症等）在大多数病例里难以且不可能在严重脑病患者中鉴别，并会以脑病的临床表现为主。在诊断上，实质炎症可能经常会使脑膜炎的神经影像或脑电图特点变得含糊不清，使得在诊断上难以做出区分。然而，脑炎病例经常可能也符合无菌性脑膜炎的标准。大多数无菌性脑膜炎病例的预后良好且后遗症少，而脑炎可能会导致严重神经性疾病、严重长期神经性后遗症及死亡。如果临床上或诊断上有脑膜和实质的炎症证据，并且病例符合脑炎和无菌性脑膜炎的病例定义，应作为脑炎上报。“脑膜脑炎”这一术语被频繁用于文献和临床实践中，在符合脑炎和无菌性脑膜炎病例定义的情况下是可被接受的术语。

ADEM 的经典描述是脑部炎症和脱髓鞘的单相综合征，其发生与先前的免疫激发如感染或接种有时序关系。一般来说，ADEM 可通过以下两种方式与急性脑炎区分 (a) 脱髓鞘为主，而非细胞毒性损伤，及 (b) 与特定免疫激发的时序关系。

ADEM 的诊断标志是大脑皮层下白质和皮层深部白质中散在的、局灶性或多灶性（弥散性）炎症及脱髓鞘区域的出现；灰质受累也可以同时出现（特别是丘脑），相对白质疾病通常更少见。虽然这些病变能被组织病理学证实，MRI 在诊断时是更常用的诊断手段，有若干 MRI 特点有助于辨别 ADEM 的白质病变。

如上所述的针对脑炎的大部分特点和诊断标准同样适用于 ADEM。特别的，需要重点注意的是 ADEM 和急性脑炎的临床表现（全脑功能障碍、多病灶性神经表现、假性脑膜炎）可能一样，仅依靠临床表现难以区分，特别是在疾病早期时。这两种综合征被共同的脑病或局灶性神经功能缺损和 CNS 炎症的表现所联系起来。便于区分这两者的关键特征是 ADEM 中有急性脱髓鞘的表现；此类脱髓鞘主要是由 MRI 结果证实的。虽然脱髓鞘一定存在于急性病毒性脑炎病例，此类病例通常以伴随的水肿、细胞毒性改变及出血为主；MRI 也可能为正常。

ADEM 可能沿属一系列 CNS 脱髓鞘病变，包括多发性硬化 (MS)、急性出血性脑白质炎、横贯性脊髓炎及视神经炎。初次诊断为 ADEM 的一定比例的人会继续发展成 MS，照此，有必要对 ADEM 的单相性质提出意见。ADEM 区别于 MS 的基础是缺乏临床症状学的复发

或再发方式以及 MRI 上的新的脱髓鞘病变。然而，已经意识到的是，在一些 ADEM 的病例中，过早停止或逐渐减少治疗（如：皮质激素）可能会导致症状的复发。出于该原因，ADEM 的单相性质被定义为在无治疗或在处于适当治疗时没有出现复发（3 个月内）。在停止治疗或逐渐减少治疗时出现复发应被认为属于单相性发病。需要意识到，即便是用皮质激素治疗，一小群疑似患 ADEM 的患者不管如何都会发展成 MS。对假定为 ADEM 的病例，应继续随访 >3 个月，如可能，即使在首次神经性发病后完全康复的情况下也要如此。

ADEM 中 CNS 炎症的标志物（如：脑脊液细胞增多、神经影像特点、EEG 特点），之前已如急性脑炎所述，这里就不再重复。应注意的是 ADEM 中经常不出现发热，发热不被列为 ADEM 炎症证据的标准。

经脑炎/ADEM 工作小组认同，应向家长、患者、医疗人士及所有其它与免疫安全性相关的人士强调，接种灭活组分或活疫苗后出现的脑脊髓炎或 ADEM——或任何其它不良反应事件——与疫苗接种可能有时序关联但不一定是接种引起的。特别的，前期的假定初始事件的存在，是许多 ADEM 先前病例定义和分类方案的重要方面。然而，因为定义本身界定的是没有对已知暴露因果关系干扰的临床个体，从接种免疫到事件发作的时间间隔不能作为定义本身的一部分，但应按指南所述的进行评估。相应的，接种免疫和事件发作的时间间隔不能是定义本身的一部分，但应如指南中所述被评估。如概述文章中所提到的，病例定义按三个不同级别的诊断确实性组织构架。应注意的是有两条路径，每一条通向脑炎诊断确实性的 2 级和 3 级，2 级和 3 级仅在 2 级 3 级要求的 CNS 炎症指标数量上有区别。类似的，脊髓炎的 2 级和 3 级确实性仅在要求的脊髓炎症的指标数上有区别。也有两条路径通向 ADEM 的 1 级。此外，可以建立一个 3 A 级，如果没有足够信息来区分脑炎和 ADEM 的话。一般来说，针对所有年龄组的使用都草拟了临床标准病例定义。但是，需要记住的是，用来界定脑病存在及其它脑炎表现的各种神经学及实验室标准，在婴幼儿中有所不同，婴幼儿的神经系统尚未达到年长儿童和成人的发育水平。到 2 岁时，与脑炎相关的神经学检查的大多数方面达到了一个成熟点，因此从 2 岁以后此类神经学检查的特点将不会发生显著变化。

神经学检查、CSF 情况、脑电图和神经影像模式会继续在出生后发生演变，在出生后前几周和前几月变化最快。各种界定脑病的特点根据儿童特定的年龄和发育而有所不同。1 级诊断确实性为病理学诊断，不考虑年龄也可以达到。然而，达到 2 级和 3 级诊断确实性的当前病例定义，包括定义成人及 2 岁或以上儿童脑炎的临床、脑电图，及神经影像特点，可能在婴幼儿中有显著不同，特别是在新生儿中。根据出生后儿童的年龄和发育水平，列出的标准中的一些可能适用，而其它的可能不适用。对于婴儿及小于 2 岁的幼儿，应使用与年龄适宜的标准进行脑病和脑炎的诊断。在任何可能的时候，由具有特定神经儿科或发育与行为儿科专长的人士进行评估，将增强对这些年龄相关标准的应用与解读。结果，在婴儿及 2 岁以下幼儿中达到 2 级或 3 级诊断确实性的信心度不可避免的会低于成人及 2 岁及以上儿童。为了评估在 <2 岁儿童中脑炎病例定义的适用性，我们将病例定义应用到 VAERS 在 1991 年到 2006 年间接收到的 209 份 ≥ 2 岁患脑炎/脑病患者的报告，及 244 份 <2 岁儿童患者的报告，并发现能同等适用（数据未发表）。

并且，定义与指南中列出的临床体征和症状可能会具有主观性并受文化影响，应意识到这是标准医疗实践中不可避免的一部分。

指南是按照研究开展的步骤来进行构架，即：数据收集、分析及展示。与所有布莱顿协作病例定义与指南相似，会定期计划对定义及其指南进行审查（即：每 3-5 年），或更频繁，如需。

2. 病例定义：脑炎、脊髓炎、及 ADEM²

² 如果符合一个确定类别定义的最低适用诊断确实性级别（即：3 级，不包括 3A 级），且有证据证明符合

2.1. 脑炎

1 级诊断确实性³：脑炎

- (a) 组织病理学证明中枢神经系统实质（±脑膜）的急性炎症。

2 级诊断确实性^{4,5}：脑炎

- (a) 脑病（如：抑郁或意识水平改变、昏睡、或持续>24 小时的人格变化）

并包括

- (b) 以下的一个或多个：

1. 对环境反应下降或缺失，通过对强烈的噪音或疼痛刺激的反应来界定，
2. 眼神交流降低或缺失，
3. 对外界刺激的反应不一致或缺失，
4. 唤起能力降低，
5. 伴随意识丧失的抽搐。

或

- (c) 与中枢神经系统相关的局灶性或多灶性表现，包括以下一个或多个：

1. 局灶性皮质体征（包括但不限于：失语症、失读症、失写症、皮质盲），
2. 颅神经异常，⁶
3. 视野缺损，
4. 出现原始反射（巴彬斯基征、眉间反射、撅嘴/吸吮反射），
5. 肌肉无力（弥散性或局灶性；局灶性更常见），
6. 感觉异常（正性或负性；感觉水平），
7. 深部腱反射改变（反射过低或过强，反射不对称），
8. 小脑功能障碍，包括共济失调、辨距障碍、小脑性眼震。

及（达到 2 级的两种可能性）

- (d) 以下 CNS 炎症指标的两个或多个⁷：

下一个诊断确实性较高级（2 级）标准，该事件应被归类于下一个类别。应继续应用该方法直到所给事件诊断确实性的最高级被确定。因此，如果一个病例符合两个类别的诊断标准（脑炎及 ADEM），但达到一个较高级别的诊断确实性，则以较高级别为准，且病例应根据较高诊断确实性类别进行归类。工作小组意识到在此架构下，有可能达到 ADEM 诊断确实性的较高级别且没有脑炎的标准严格，如：脑炎的 1 级诊断确实性要求组织病理学诊断，而 ADEM 1 级不需要这个。然而，在缺少生物学标志物的情况下，ADEM 的诊断取决于在恰当临床背景下的正确神经影像结果，恰当的神经影像与疾病单相性模式的结合对该临床个体近乎于金标准一样的存在。因此，病例在缺少其它生物学数据的情况下，可能较脑炎有更高级的 ADEM 诊断确实性。当达到 1 级 ADEM 与 2 级脑炎，或 2 级 ADEM 与 3 级脑炎，选择的最佳类别应为 ADEM。

³ 脑炎/ADEM 工作小组意识到，在大多病例里，组织的组织病理学检查作为诊断方法并不实际；尤其是在发展中国家中。然而，大脑炎症的组织病理学证明仍作为脑炎诊断的“金标准”，照此，对脑炎的确定，小组明确其为 1 级。

⁴ 2 级与 3 级诊断确实性系特别为成人及大于或等于 2 岁龄儿童而设计的。对于 2 岁龄以下儿童（并且，特别是那些 6 月龄以下的儿童），神经系统及照此的神经性检查能在不断变化中（如：在第 28 天儿童中为正常的不一定在 2 个月龄儿童中正常）。考虑到儿童的年龄和发育水平，需要对婴幼儿脑病与神经缺损以一种适龄的方式进行评估。

⁵ 如果满足相应级别的标准，且无除外标准符合，将达到 2 级或 3 级脑炎。

⁶ 注意仅标准 2 和 5 可能适用于所有年龄组；其它局灶性/多灶性神经性体征标准可能为年龄相关的，且不适用于所有年龄组。

1. 发热（体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ），
2. CSF 脑脊液细胞增多（在 >2 月龄儿童中 $>5 \text{ WBC/mm}^3$ ； <2 月龄儿童中 $>15 \text{ WBC/mm}^3$ ），
3. EEG 结果与脑炎一致，⁸ 或
4. 神经影像与脑炎一致。⁹

3 级诊断确实性：脑炎

(a) 脑病（如：抑郁或意识水平改变、昏睡、或持续 >24 小时的人格变化），
并包括

(b) 以下一个或多个：

1. 对环境反应下降或缺失，通过对强烈的噪音或疼痛刺激的反应来界定，
2. 眼神交流降低或缺失，
3. 对外界刺激的反应不一致或缺失，
4. 唤起能力降低，或
5. 伴随意识丧失的抽搐。

或

(c) 与中枢神经系统相关的局灶性或多灶性表现，包括以下一个或多个：

1. 局灶性皮质体征（包括但不限于：失语症、失读症、失写症、皮质盲），
2. 颅神经异常
3. 视野缺损
4. 出现原始反射（巴彬斯基征、眉间反射、撅嘴/吸吮反射），
5. 肌肉无力（弥散性或局灶性；局灶性更常见）
6. 感觉异常（正性或负性；感觉水平），
7. 深部腱反射改变（反射过低或过强，反射不对称），
8. 小脑功能障碍，包括共济失调、辨距障碍、小脑性眼震。

及（达到 3 级的两种可能性）

(d) 以下 CNS 炎症指标的一个：

1. 发热（体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ），
2. CSF 脑脊液细胞增多（在 >2 月龄儿童中 $>5 \text{ WBC/mm}^3$ ； <2 月龄儿童中 $>15 \text{ WBC/mm}^3$ ），
3. EEG 结果与脑炎一致，或
4. 神经影像与脑炎一致。

3A 诊断确实性^{6,10}

(a) 没有充分的信息来区分急性脑炎或 ADEM 病例；无法对病例进行最终分类。

2 级 3 级诊断确实性的除外标准

⁷ 注意 2 级诊断确实性要求至少 2 个列出的炎症标准，而 3 级仅要求 1 个标准。这需要明白，在一些脑炎病例中，所有列出的标准要么不存在，要么此类数据不可用。因此，脑炎的临床诊断仍应能适用，但会较充分标准情况下的诊断确实性低。

⁸ 脑电图（EEG）结果与脑炎一致：EEG 结果与脑炎一致包括，但不限于：弥散性或多灶性非特异性（非生理学）背景迟缓；周期性？？或其它

⁹ 神经影像结果与脑炎一致：神经影像结果与脑炎一致包括，但不限于：头部 CT 显示低密度区；对照影像证明脑膜和实质增强表明脑膜与实质炎症，或脑回增强，脑部/脊骨磁共振影像（MRI）在 T2 加权，弥散加权成像，或液体衰减反转恢复（FLAIR）序列上显示弥散性或多局灶性高信号区，提示炎症或脱髓鞘。

¹⁰ 在某些情况，没有充足的信息来明确区别急性脑炎与 ADEM；在这种情况下，应使用 3A 级诊断确实性，且应尽可能尝试获得额外信息以帮助进一步对病例的分类。

- (a) 存在疾病的其它诊断¹¹

2.2 脊髓炎

1 级诊断确实性：脊髓炎

- (a) 病理组织学证明急性脊髓炎症（±脑膜）。

2 级诊断确实性¹²：脊髓炎

- (a) 脊髓病（因脊髓导致的感觉、运动，或自律性障碍，包括上-及/或下-运动神经元衰弱、感觉水平、肠及/或膀胱功能性障碍、勃起障碍）。

及

- (b) 以下提示脊髓炎症指标的两个或多个¹³：
1. 发热（体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ），
 2. CSF 脑脊液细胞增多（在 >2 月龄儿童中 $>5\text{ WBC}/\text{mm}^3$ ； <2 月龄儿童中 $>15\text{ WBC}/\text{mm}^3$ ），
 3. 神经影像结果证明脊髓的急性炎症（±脑膜），或脱髓鞘。

3 级诊断确实性¹²：脊髓炎

- (a) 脊髓病（因脊髓导致的感觉、运动，或自律性障碍，包括上-及/或下-运动神经元衰弱、感觉水平、肠及/或膀胱功能性障碍、勃起障碍）。

及

- (b) 以下提示脊髓炎症指标的一个¹³：
1. 发热（体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ），
 2. CSF 脑脊液细胞增多（在 >2 月龄儿童中 $>5\text{ WBC}/\text{mm}^3$ ； <2 月龄儿童中 $>15\text{ WBC}/\text{mm}^3$ ），
 3. 神经影像结果证明脊髓的急性炎症（±脑膜），或脱髓鞘。

2 级 3 级诊断确实性的除外标准

- (b) 存在疾病的其它诊断¹¹。

满足任何类别脑炎和脊髓炎标准的病例被归类为脑脊髓炎。

2.3. ADEM

1 级诊断确实性¹⁴：ADEM

- (a) 组织病理学证明弥散性或多灶性脱髓鞘。

或

- (b) 与中枢神经系统相关的局灶性或多病灶性结果，包括以下一个或多个：
1. 脑病（脑病标准见脑炎病例定义），
 2. 局灶性皮质体征（包括但不限于：失语症、失读症、失写症、皮质盲），
 3. 颅神经异常

¹¹ 例如，肿瘤、毒性/代谢性脑病、血管病、创伤等。

¹² 如果满足相应级别的标准（a+b），且无除外标准符合，则符合脊髓炎 2 级或 3 级。

¹³ 注意 2 级诊断确实性要求至少 2 个炎症的列出标准，而 3 级仅要求 1 个标准。这应认识到，在一些脊髓炎病例中，所有列出的标准要么不存在，要么不易获得此类数据。因此，脑炎的临床诊断仍应适用，但诊断确实性较有充足标准的情况下低。

¹⁴ 如果满足标准（b+c+d），且无除外标准符合，则符合 ADEM 1 级。

4. 视野缺损
5. 出现原始反射（巴彬斯基征、眉间反射、撅嘴/吸吮反射），
6. 肌肉无力（弥散性或局灶性；局灶性更常见）
7. 感觉异常（正性或负性；感觉水平），
8. 深部腱反射改变（反射过低或过强，反射不对称），
9. 小脑功能障碍，包括共济失调、辨距障碍、小脑性眼震。

及

(c) 磁共振成像(MRI)显示 T2-加权, 弥散加权成像(DWI), 或液体衰减反转恢复 (FLAIR) 序列 (±T1 序列上的钆增强) 上弥散性或多灶性白质病变。

及

(d) 疾病的单相模式 (即: 症状最低点^{15,16,17} 至少 3 个月内无复发)。

2 级诊断确实性^{4,18}: ADEM

(a) 与中枢神经系统相关的局灶性或多灶性表现, 包括以下一个或多个:

10. 脑病 (脑病标准见脑炎病例定义),
11. 局灶性皮质体征 (包括但不限于: 失语症、失读症、失写症、皮质盲),
12. 颅神经异常
13. 视野缺损
14. 出现原始反射 (巴彬斯基征、眉间反射、撅嘴/吸吮反射),
15. 肌肉无力 (弥散性或局灶性; 局灶性更常见)
16. 感觉异常 (正性或负性; 感觉水平),
17. 深部腱反射改变 (反射过低或过强, 反射不对称),
18. 小脑功能障碍, 包括共济失调、辨距障碍、小脑性眼震。

及

(b) 磁共振成像(MRI)显示 T2-加权, 弥散加权成像(DWI), 或液体衰减反转恢复 (FLAIR) 序列 (±T1 序列上的钆增强) 上弥散性或多灶性白质病变,

及

(c) 没有充足的随访时间记录症状最低点接下来的至少 3 个月内无复发。

3 级诊断确实性⁴: ADEM

(a) 与中枢神经系统相关的局灶性或多病灶性结果, 包括以下一个或多个:

19. 脑病 (脑病标准见脑炎病例定义),
20. 局灶性皮质体征 (包括但不限于: 失语症、失读症、失写症、皮质盲),
21. 颅神经异常
22. 视野缺损

¹⁵ 仅能通过长期随访评估来达到无复发。初次发病的 3 个月期间内缺少神经性症状的复发应被视为单相性疾病。然而, 一定比例的病例很可能之后会被归类为多发性硬化。诊断确实性与无疾病复发的随访持续时间成正比。

¹⁶ 症状最低点被定义为临床症状被认为处于临床上的最差点; 该最低点需要被定义并由医疗人士逐例鉴别; 疾病发作与症状最低点的间隔应被记录。

¹⁷ ADEM 无复发与单相性性质是区分 ADEM 与多发性硬化的有用鉴别点。然而, 应认识到, 一些权威机构认同“复发性 ADEM”的存在, 可代表不同于 MS 的单独病理生理学存在。然而, 工作小组决定 3 个月间隔之后疾病的复发很有可能代表着 MS, 出于本定义的操作目的, 此类复发可操作性的被视为 MS, 因此“不是 ADEM 病例”。另外, 有已知 MS 病史的患者出现急性脱髓鞘发展可能难以归类是 ADEM 还是 MS 的恶化; 然而, 多数权威机构可能将此类事件归类为 MS 恶化, 需明白对此类分化可能不完善且不确定。

¹⁸ 如果满足标准 (a+b+c), 且无除外标准符合, 则符合 ADEM 2 级。

23. 出现原始反射（巴彬斯基征、眉间反射、撅嘴/吸吮反射），
24. 肌肉无力（弥散性或局灶性；局灶性更常见）
25. 感觉异常（正性或负性；感觉水平），
26. 深部腱反射改变（反射过低或过强，反射不对称），
27. 小脑功能障碍，包括共济失调、辨距障碍、小脑性眼震，

3A 级^{6,10}

- 没有充分的信息来区分急性脑炎或 ADEM 病例；无法对病例进行最终分类。

对所有诊断确实性级别的除外标准

- 存在另一种明确的急性感染或其它疾病诊断，
- 从症状最低点开始临床症状好转 3 个月内，任何一时间点上疾病的再发或复发，或
- 如已知，MRI 结果或组织病理学数据与 ADEM 诊断不一致。

3. 脑炎/急性播散性脑脊髓炎作为接种后不良反应的数据收集、分析及展示指南

脑炎/ADEM 工作小组达成共识并推荐以下指南以使有关脑脊髓炎/ADEM 信息的收集、分析及展示有意义且标准¹⁹。然而，工作小组意识到不可能在所有情况下落实所有指南。信息的可用性会基于资源、地理区域以及信息源是否为期望设计的临床试验、上市后监控或流行病学研究，或个案报告而变化。此外，如概述文章中更详细解释的，这些由该工作小组制定的指南仅作为指导用途，不视为数据收集、分析或展示的硬性要求。

3.1. 数据收集

这些指南代表了收集脑炎/ADEM 数据的预期标准以便对比数据，并被推荐为针对特定研究问题和情况下收集到数据的补充。这些指南不意图指导向监控体系或研究监控者对脑炎/ADEM 进行初级报告。研究者基于这些数据收集指南来开发数据收集工具，也需要参考病例定义中的标准，这些标准不会在这些指南中重复。

针对人用药品注册技术要求协调国际会议（ICH）就一般药物安全性指南规定的不良反应事件收集的数据元素信息，及国际医学组织理事会（CIOMS）就上报药物不良反应事件的格式，制定了以下指南 2,4,10,11,15,17-21。这些数据元素包括可辨认的报告员及患者，一个或多个先前的免疫接种情况，及 AEFI 的详细描述，在这里指的是脑炎/ADEM。已制定额外的指南作为对额外信息收集的指导，以便更综合的理解像 AEFI 的这些概念。

3.1.1. 信息源/报告员

应酌情对所有的病例及/或所有研究参与者记录以下信息：

- (1) 报告日期。
- (2) 按照国家特定的数据保护法，事件的报告人、诊断人及/或观察人姓名及联系信息。
- (3) 与患者关系（如：接种人[临床医师、护士]，家庭成员[注明关系]，其他）。

3.1.2. 疫苗接种者/对照

应酌情对所有的病例及/或所有研究参与者记录以下信息。

3.1.2.1. 人口统计

- (4) 病例/研究参与者身份标示（如：名和姓的首字母），或编码（或其它国家特定数据

¹⁹除非在文中另行规定，脑炎一词是指急性脑炎及/或脊髓炎，且 ADEM 是指伴有或不伴有横贯性脊髓炎的 ADEM 病例。

保护法规定的方式)。

- (5) 出生日期、年龄、性别、民族/种族(如适用)。
- (6) 对于婴儿:胎龄及出生体重。

3.1.2.2. 病史及接种史。

- (7) 可能影响脑炎评估为 AEFI 的接种前情况的存在(特别是先前存在的神经性疾病)。
- (8) 任何在接种之前、期间或之后以任何途径服用的药物、生物制剂及处方和非处方药或带有长半衰期的治疗(如:免疫球蛋白及输血及特别用来治疗 AEFI 的药物),包括治疗不良事件的给药指征。此外,应记录与不良反应相关的具体用药时间。
- (9) 接种史(即:之前的免疫接种情况及任何发生过的接种后不良反应),特别是在接种前或先前接种后发生的类似事件。

3.1.3. 接种细节

应酌情对所有的病例及/或所有研究参与者记录以下信息。

- (10) 接种日期及时间。
- (11) 疫苗描述(疫苗名称、生产商、批号、剂量、容量[如: 0.25、0.5ml 等]及剂次)。
- (12) 接种的地理位置(如:国家及城市/州,如适用)
- (13) 接种途径及方法(如:口服、肌内、皮内、皮下及无针或其它注射器),包括接种器材的大小/针规及类型。
- (14) 如果是注射途径,解剖学位点包括每一针的左侧或右侧及准确位置(如:疫苗 A 在左大腿近端外侧注射,疫苗 B 在左三角肌注射)。

3.1.4. 不良事件

应酌情对所有的病例及/或所有研究参与者记录以下信息:

- (15) 对任何级别诊断确实性的所有病例及对证据不充分的上报事件,符合脑炎/ADEM 病例定义及其它体征与症状的标准。
特别是,对临床表现及病程的描述,需要留意以下几点:
 - 哪一项神经影像或组织病理学特征,及/或关于中枢神经系统特定的临床表现帮助对脑炎/ADEM 病例进行分类。
 - 如果在不同的时间发生多个神经性不良反应,如精神状态变化、抽搐、共济失调等,首次满足脑炎/ADEM 病例定义标准的初始神经性表现,及后续记录的神经性体征,最好是带有相应的起始和终止日期。
 - 脑病发作的性质(急性[如:病情演变从分钟-小时到小时-天],亚急性[如:病情演变从小时-天到天-周])。
 - 临床最低点的意识水平--可使用格拉斯哥昏迷量表[<5 岁儿童使用年龄适宜的小儿昏迷量表](见附件 A.1)。
 - 额外神经学体征的具体描述(即:共济失调、抽搐、运动障碍)。
 - 所有神经影像研究的结果(即:计算机断层扫描[CT]或磁共振成像[MRI]),包括检查的日期[有一些 MRI 特点能有助于辨别 ADEM 中的白质病变——见附件 A.2]。
 - 额外电诊断研究结果(即:脑电图[EEG]、肌电图/神经传导速度[EMG/NCS]),包括检查的日期。
 - 脑脊液检查结果,包括白细胞计数(WBC, 细胞/mm³),红细胞计数(RBC, 细胞/mm³)白细胞分类计数(可用时),蛋白质水平(mg/dL),血糖水平(mg/dL),伴随的血清葡萄糖水平(mg/dL),并包括检查日期。

- 任何开展的有助于鉴别不同于脑炎/ADEM 的脑病/脊髓病的额外实验室检测结果（见附件 A.6）。
- (16) 除了描述事件外的并发体征、症状及疾病。
- (17) 以下的日期和时间
- 发病²⁰；
 - 首次观察²⁰；
 - 诊断²¹；
 - 首个前驱症状，及首个神经性症状的日期；及
 - 所有 CT、MRI、EEG、EMG/NCS、CSF 研究。
- (18) 测量方法（相应研究设定下所应用的）：
- A. 在可能时应获取神经学会诊。除了 19B 中列出的分数外，还应有神经学检查的详细说明。
- B. 使用所有以下适用参数的神经学状态：
- 格拉斯哥昏迷量表/小儿昏迷量表（见附件 A.1）；
 - 迷你-精神状态检查（当适用时）（见附件 A.3）；
 - 巴氏量表（见附件 A.4）
 - 改良 Rankin 功能性评分（见附件 4.5）；及
 - 神经学检查说明（从神经学会诊获得）
- (19) 测量频率：
- A. 以下时间段的神经性表现：
- 初次就诊时；
 - 于临床最低值²²；
 - 如可能，在神经状态发生显著变化之后的所有点直到临床病程结束（康复、死亡，或随访结束），但至少应每周一次；及
 - 额外的测量由临床病程决定。
- B. 按以下方式展示经过验证的神经学指数结果：
- 初次就诊时；
 - 住院第一周每天，或如果小于 1 周则住院期间；
 - 如果 1 周后仍住院则每 3 天一次；
 - 急症护理出院；及
 - 急症护理出院后（不论回家或在援助机构）每月一次持续 3-6 个月。
- (20) 监控持续性：患脑炎或 ADEM 患者的最终结局可能会变化；监控的持续性将基于若干因素，包括明显的短期及长期发病率和死亡率、初始神经性疾病的严重性，及长期监控的可操作性。

3.1.4.1. 脑炎。 脑炎患者最终结局可能范围较广，从完全康复到持续性昏迷及死亡。一定比例患脑炎的人预期会有持续性神经性、功能性及意识性后遗症，会持续几个月、几年或永远。理想情况下，直到患者死亡（如急性），或痊愈都应被跟踪。对患持续性缺陷的人，长期监控可能不实用或不可能，应尽可能长的监控，如果失去随访应附有对监控持续时间的记录。

²⁰ 发病的日期及/或时间定义为，在接种后初次经历及/或描述的，由患者或代理人自行上报的，或由医疗人士记录或观察的，显示神经性疾病的体征或症状的时间。发病的日期/时间必然较诊断日期的有效性低。

²¹ 发病诊断的日期为经研究小组或专业卫生人士明确的事件符合病例定义的那一天。

²² 临床最低点可操作性的定义为临床症状被认为处于临床上的最差点；该最低点需要被定义并由医疗人士逐例鉴别；疾病发作与症状最低点的间隔应被记录。

3.1.4.2. ADEM. 鉴于 ADEM 被定义为单相性疾病，单相性性质对疾病的可能性直接与监测持续性相关。为了达到 ADEM 的 1 级诊断标准，监控须在临床最低点后完成至少 3 个月；然而，如可能，应进行更长持续时间的监控。无法监控至少 3 个月的病例只能被归类为 2 级或 3 级。

(21) 脑炎/ADEM 的结果及与接种的时间相关性和神经性综合征发展的时间进程（包括最终结局或最终观察日期）。对以下关于疾病结局的细节，使用以下建议的术语：

A. 神经性/功能性结局

- 康复，无后遗症，回到发病前基线状态；
- 康复，最后一次随访时出现神经性后遗症；
- 死亡；
- 未知结局；或
- 其它结局（描述）。

B. 处置

- 安排回家，独立生活；
- 安排回家，依赖他人生活；
- 安排到病前住所而非家里（疗养院、专业护理机构等），独立生活或病前基线状态；
- 安排到辅助生活或康复场所；
- 死亡；
- 安排未知；或
- 其它安排（描述）

C. 治疗

- 给予治疗（抗病毒、皮质类固醇、静丙、单采血浆等）；或
- 未给予治疗。

3.1.5. 其它

(22) 当作为临床试验中预先指明的不良事件被收集时，监控脑炎的持续时间在一定程度上为任意的并基于

- 疫苗的生物特性（如：活减毒疫苗 vs 灭活组分疫苗）
- 疫苗针对疾病的生物特性；
- 急性脑炎及 ADEM 的生物特性，包括模式
- 之前试验中鉴别的（如：早期试验）；及
- 疫苗接种者的生物特性。

(23) 数据收集的方法，包括对经过验证的神经学指数的使用及神经检查的记录应尽可能的在研究组内及之间一致。

(24) 病例的随访的目的是核实并完成指南中概述的信息。

3.2. 数据分析

这些指南代表了对接种后脑炎/ADEM 数据分析的期望标准，以便进行数据的对比，并被推荐作为特定研究问题和情况下分析数据的额外补充。

(25) 上报的事件应被归类为以下五类之一。符合病例定义的事件应根据病例定义中规定的 3 个诊断确实性级别进行分类。不符合病例定义的时间应被归类为额外类别用于分析。应试图达到可能的最高级别，如：如果达到 2 级应继续看看 1 级是否也能达到。

五个类别的事件分类
符合病例定义的事件
带有次类别的主要类别

- (1) 1级：如脑炎/脊髓炎或 ADEM 病例定义规定的标准。
- (2) 2级：如脑炎/脊髓炎或 ADEM 病例定义规定的标准。
- (3) 3级：如脑炎/脊髓炎或 ADEM 病例定义规定的标准。
 - 3A级：没有提供便于区别 3 级脑炎/脊髓炎和 3 级 ADEM 的充足数据。

不符合病例定义的事件
用于分析的额外类别

- (4) 上报的脑炎/ADEM 事件，无符合病例定义的充分证据^{23,24}。
- (5) 不是脑炎/ADEM 病例²⁵
 - 为确定适宜的类别，使用者应首先确定上报事件是否符合诊断确实性最低应用级别的标准（即：3A 级）。如果有充分数据便于区分 3 级脑炎/脊髓炎和 3 级 ADEM，应评估类别的区别，如果有证明显示达到下一个更高级别（2 级）的诊断确实性标准，事件应被归类为下一个类别。应继续使用该方法直到对已知事件的最高级诊断确实性能被确定。如果不符合最低级别的病例定义，应确定诊断确实性的任何较高级别不会有相似的符合，且该事件应被归类为 4 类或 5 类。
 - 在一个事件同时符合脑炎/脊髓炎和 ADEM 诊断标准（高于 3A 级）的情况下，但达到一个或其它诊断确实性的更高级别，则由较高级别的诊断确实性取代，且该事件应按此较高级别诊断确实性进行分类。
 - 如果有对脑膜和脑实质炎症临床上或诊断上的证据，且病例同时符合脑炎和无菌性脑膜炎的病例定义，应被归类为脑炎。
- (26) 接种与脑炎/ADEM 发病间隔应从接种日期及发病，或首次观察，或诊断日期/时间确定，无论有哪个日期。无论是用哪个日期，应在研究组内和组间保持一致。对于有限数量的病例，应评估每个病例的准确时间进程。对于大宗病例系列或数据组合，应在总的受试对象之上，上报发展为脑炎/ADEM 的人的总数。应分析所有的时间间隔并按天进行分类（如：接种后第 X 天的分子/分母[%]）。
- (27) 个案总结或病理报告代表对少数脑炎/ADEM 每个病例评估的最佳方法。
- (28) 以下时间间隔应在患者中进行对比（使用平均值、中位值，及范围）：
 - 接种与前驱症状发作的时间间隔（天）；
 - 接种与神经性体征发作的时间间隔（天）
 - 神经性体征发作与临床最低点（由调查员确定）的时间间隔（天）；
 - 格拉斯哥昏迷量表分数小于 10 的天数；及
 - 神经性体征与 CSF 采集的时间间隔（天）（如果采集多个 CSF 样本，应记录所有时间间隔）。
- (29) 分析脑炎/ADEM 病理报告的最关键项目包括，但不限于，以下：

²³ 如果对一事件已有的证据不足以进行任何级别诊断确实性的分类（如：因为缺失信息），此类事件应被归类为“上报的脑炎/ADEM 符合病例定义的证据不足”。应注明缺失了什么证据。

²⁴ 如果调查显示未达到一项必要标准或符合一项除外标准，那么该事件不符合病例定义。此类事件应被驳回并被归类为“非脑炎/ADEM 病例”。

²⁵ 例如，2000 个研究参与者中共 10 例脑炎/ADEM。

- 发病日, 如已知, 或首次观察日, 或诊断日到末次随访结局的日期间隔(平均值、中位值、范围);
 - 在指定时间间隔的神经学指标评分(附件 A) 包括:(平均值、中位值、范围)
 - 就诊时;
 - 临床最低点时;
 - 第 1 天到第 7 天, 或如果小于 1 周则为住院病程;
 - 急症监护出院, 注意从急症监护入院到出院的天数;
 - 第 10、13、16 天及住院首周后每 3 天, 直到急症监护出院; 及
 - 急症监护出院后的每个月, 持续 1-6 个月。
 - 应分析以下 CSF 状况参数的平均值、中位值、范围:
 - WBC (mm^3);
 - RBC (μL^{-1});
 - 蛋白质 (mg/dL); 及
 - 血糖 (mg/dL)。
- (30) 尽可能好的对以下数据在患者间进行对比:
- 在疾病任意点上, 符合以下额外神经性体征的脑炎/ADEM 病例定义的患者数
 - 昏迷;
 - 抽搐;
 - 局灶性无力;
 - 震颤;
 - 肌阵挛;
 - 共济失调;
 - 构音障碍/吞咽障碍; 或
 - 颅神经异常。
 - 有以下情况的患者数
 - 异常 CT 结果;
 - 异常 MRI 结果;
 - 异常 EEG 结果;
 - 异常 EMG/NCS 结果; 或
 - 异常 CSF 状况。
 - 以下情况的患者数
 - 服用抗癫痫药;
 - 接受皮质类固醇治疗;
 - 接受静脉免疫球蛋白治疗;
 - 接受单采血浆; 或
 - 接受抗菌剂/抗病毒药物。
 - 临床及功能性结局
 - 死亡、出院回家、出院到长期护理机构的患者数[21B 中概述的处置]
 - 存活(伴有或无神经性后遗症), 死亡, 其它结局的患者数[(21A) 中概述的功能性结局]
- (31) 脑炎/ADEM 的数据应与从一个或多个适当选择的对比组获得的数据进行对比, 并应酌情按研究组别及剂量进行分析。

3.3. 数据展示

这些指南代表了对脑炎/ADEM 数据展示和发表的期望标准，以便进行数据的对比，并被推荐作为对特定研究问题和情况下数据展示的附加补充。另外，建议分别参考现有的随机对照试验展示与发表的一般性指南、系统性综述，及流行病学中观察性研究的荟萃分析（如：报告试验统一标准[CONSORT]、改进随机对照试验荟萃分析报告质量[QUORUM]及流行病学中观察性研究的荟萃分析的陈述）。

- (32) 所有上报的脑炎/ADEM 事件应在适用时以病例报告形式进行展示。如果事件有足够数量的事件/病例能够以表格或整理格式进行展示，可使用该展示方式。
- (33) 所有脑炎/ADEM 的上报病例应包括对变量的计算，最好是以上面“数据分析”所概述的表格形式进行展示。
- (34) 脑炎/ADEM 的数据应遵照数据收集指南 1-21 与数据分析指南 25-31 进行展示。
- (35) 数据应以分子与分母形式进行展示 (n/N) 而不是仅仅使用百分比。

尽管免疫安全性监控系统分母通常不易获及，应试图确定大概的分母。应报告分母数据的来源及所述估值的计算（如：从生产商、卫生部及覆盖率/基于人群数据获得）。

- (36) 如果数据分布偏斜，中位值和范围通常较平均值更适合作为统计学描述符。然而，也应提供平均值和标准差。
- (37) 应展示研究人群病例的发病率²⁵和患病率²⁶并在能在文中清楚识别。
- (38) 任何关于脑炎/ADEM 数据的发表应包括数据收集和分析所用方法的详细描述。有必要说明
 - 临床试验的研究设计；
 - 对于监控系统：
 - 监控系统的类型（如：被动监控、主动监控）；
 - 监控系统的特性（如：服务人群、征求报告模式）；
 - 监控数据库中的检索策略；
 - 对比组，如用于分析；
 - 分析中考虑接种日是否为“第 1 天”或“第 0 天”；
 - 是否分析使用了发病日期²⁰及/或首次观察日期²⁰及/或诊断日期²¹；
 - 摘要或出版物方法章节中使用的病例定义参考（布莱顿或其它）²⁷。

附件 A

本工作小组在附件中列出了经验证的工具，基于先前研究中对这些工具的广泛使用和经历，帮助病例定义的拟定用户识别可能的工具，并且因为在研究情况下对相同工具的使用能进一步帮助对比数据。对这些工具的建议不意味着疾控中心对专利产品的官方认可。

A.1. 格拉斯哥昏迷量表、小儿昏迷量表

格拉斯哥昏迷量表 (GCS)

GCS 分值为 3 到 15，3 为最差值，15 为最佳值。由三个参数组成：最佳眼部反应 (E)、最佳言语反应 (V)、最佳运动反应 (M)，如下

²⁶ 例如，脑炎/ADEM 病例数，第一天：2 例，第二天：10 例，第三天：3 例等。

²⁷ 本文件的使用最好引用布莱顿协作网站相应链接 (<http://www.brightoncollaboration.org/>)

最佳眼部反应。(4)

1. 无睁眼
2. 对疼痛睁眼
3. 对言语指令睁眼
4. 自发性睁眼

最佳言语反应。(5)

1. 无言语反应
2. 无法理解声音
3. 不恰当的词语
4. 困惑
5. 定向

最佳运动反应。(6)

1. 无运动反应
2. 对疼痛伸展
3. 对疼痛屈曲
4. 对疼痛逃避
5. 对疼痛的局部反应
6. 服从指令

重要的是将数字分解到其组成，如 E3V3M5=GCS11。

昏迷分数为 13 或更高与轻微脑损伤相关，9-12 为中度脑损伤，8 或更低为重度脑损伤。

小儿昏迷评分

睁眼	最佳言语反应	最佳运动反应
自发性 (4)	定向 (5)	服从指令 (5)
对语言 (3)	词语 (4)	对疼痛的局部反应 (4)
对疼痛 (2)	发声 (3)	对疼痛屈曲 (3)
无 (1)	啼哭 (2)	对疼痛伸展 (2)
	无 (1)	无 (1)

总共=□

根据年龄调整

- 在出生后 6 个月期间
 - 最佳的言语反应是正常的啼哭，尽管一些婴儿在该期间会作出声音反应。正常的言语分数预期为 2。
 - 最佳运动反应通常是弯曲。正常运动分数预期为 3。
- 6-12 月龄
 - 正常婴儿会发出声音：正常言语分数预期为 3。
 - 婴儿通常会定位疼痛但不会服从指令：正常运动分数预期为 4。
- 12 月龄到 2 岁
 - 预期能发出可识别的词语：正常言语分数预期为 4。
 - 婴儿通常能定位疼痛但不服从指令：正常运动分数预期为 4。
- 2-5 岁

- 预期能发出可识别的词语：正常言语分数预期为 4。
- 婴儿通常会服从指令：正常运动分数预期为 5。
- 五岁后
 - 定位的定义为意识到在医院：正常言语分数预期为 5。

正常累积分	
0-6 月龄	9
>6-12 月龄	11
>1-2 岁	12
>2-5 岁	13
>5 岁	14

A. 2. 有助于区别急性播散性脑脊髓炎 (ADEM) 和多发性硬化的特点 – 根据工作小组的建议

	ADEM	多发性硬化
前驱发热疾病	常见	不寻常
体征与症状	频繁广泛的 CNS 症状； 昏迷/困倦常见	频繁单发症状
疾病的时间模式	单相型	复发型及弛张型
神经影像学特点	高病灶负荷 较大的双侧白质病变 丘脑受累 有时出现同一阶段病变	低病灶负荷（一般） 深部白质小斑块 丘脑或其它深部灰质受累少见
脑脊液	经常缺少寡克隆带	经常出现寡克隆带

A.3. 迷你-精神状态检查

A.3.1. 问题（总共 30 分）

A. 定向（10 分）

1. 年、季节、日期、周几，及月
2. 州、县、镇或市
3. 医院或诊所，层数

B. 记录（3 分）

1. 叫出三个对象名称：苹果、桌子、便士
2. 说清楚每样并带有短暂的停顿
3. 患者重复所有三个（每次一个）
4. 重复进行直到学会所有三个对象
5. 记录需要学会所有三个对象的试验数

C. 注意及计算（5 分）

1. 反向拼写 WORLD: DLROW
2. 从第一个拼错字母开始不记分
3. 例如：DLORW 的得分仅为 2 分

D. 回忆（3 分）

1. 背诵在上面记录中记忆的 3 个对象

E. 语言 (9 分)

1. 患者叫出展示的两个对象的名称

a. 如: 铅笔和手表 (每个 1 分)

2. 重复一句话: “没有如果并且或但是”

3. 遵从 3 阶段指令

a. 左手拿一张纸

b. 对折成一半

c. 把它放在地上

4. 阅读并服从以下指令

a. 闭上你的眼睛

b. 写一句话

c. 临摹图案 (2 个重合五角星的图片)

A.3.2. 对迷你-神经状态分数进行说明 (最高: 30 分)

A. 正常分数: 24 或更高

B. 教育及年龄标准

1. 四年级教育

a. 年龄 18-69: 中位值 MMSE 分数 22-25

b. 年龄 70-79: 中位值 MMSE 分数 21-22

c. 年龄超过 79: 平均值 MMSE 分数 19-20

2. 八年级教育

a. 年龄 18-69: 中位值 MMSE 分数 26-27

b. 年龄 70-79: 中位值 MMSE 分数 25

c. 年龄超过 79: 平均值 MMSE 分数 23-25

3. 高中教育

a. 年龄 18-69: 中位值 MMSE 分数 28-29

b. 年龄 70-79: 中位值 MMSE 分数 27

c. 年龄超过 79: 平均值 MMSE 分数 25-26

4. 大学教育

a. 年龄 18-69: 中位值 MMSE 分数 29

b. 年龄 70-79: 中位值 MMSE 分数 28

c. 年龄超过 79: 平均值 MMSE 分数 27

A.4. 巴氏量表[71]

活动分数

进食

0=不能

5=需要帮助切、涂黄油等, 或需要改良饮食

10=独立

0 5 10

沐浴

0=依赖他人

5=独立 (或淋浴)

	0	5		
整理仪容				
0=需要帮助做个人护理				
5=独立 面部/头发/牙齿/剃须（提供工具）				
	0	5		
穿衣				
0=依赖他人				
5=需要帮助但能自行完成一半				
10=独立（包括纽扣、拉链、蕾丝等）				
	0	5	10	
大便				
0=失禁（或需要提供灌肠剂）				
5=偶尔失禁				
10=受控				
	0	5	10	
小便				
0=失禁，或导尿且不能独立				
5=偶尔失禁				
10=受控				
	0	5	10	
上厕所				
0=依赖他人				
5=需要帮助，但能自己做一些事				
10=独立（上下马桶、穿衣、擦拭）				
	0	5	10	
转移（床到椅子并回来）				
0=不能，坐着没有平衡				
5=很多帮助（一个或两个人、身体上），能坐				
10=稍微帮助（言语或身体上）				
15=独立				
	0	5	10	15
移动（在水平面上）				
0=不能移动或<50 码				
5=不使用轮椅，包括拐角，>50 码				
10=在人的帮助下行走（言语或身体上）>50 码				
15=独立（但可能使用帮助；如，拐杖）>50 码				
	0	5	10	15
上楼梯				
0=不能				
5=需要帮助（言语、身体、载运协助）				
10=独立				
	0	5	10	
总分（0-100）				
	<hr/>			

患者名称：_____ 评分人：_____ 日期：___/___/___ :___

巴氏 ADL 量表：指南

1. 量表应被用来记录患者做了什么，不是记录患者能做什么。
2. 主要目的是确定在不依赖任何帮助——物理上或言语上——时的独立程度，不管帮助多小或原因如何。

3. 对监管的需要使患者不能独立。
4. 应使用最佳已有证据确立患者的表现。询问患者、朋友/亲戚及护士是通常的来源，但直接观察及常识也很重要。但是不要直接检测。
5. 通常患者在先前 24-48 小时的表现重要，但偶尔更长的周期也会相关。
6. 中间类别意味着患者付出的努力超过了 50%。
7. 允许使用辅助设备。

A.5. 改良 Rankin 量表 (MRS)

分数	描述
0	无症状
1	尽管有症状无显著残疾；能进行所有的寻常职能和活动
2	轻度残疾；无法进行所有之前的活动，但能在没有辅助的情况下处理自己的事务
3	中度残疾；要求一些帮助，但能在没有辅助的情况下行
4	中重度残疾；不能在无辅助的情况下行走，并且不能在无辅助的情况下满足自己身体的需求
5	严重残疾；卧床不起、失禁并需要经常医护和关注
6	死亡
分数 (0-6): _____	
患者姓名:	_____
评分人:	_____ 日期: ___/___/___ :___

A.6. 对急性脑炎感染病因学选择的检测 (注意：不是所有检测在所有机构都有) --- 根据本工作小组建议

致病因子	标本	试验	缩略词
		A/C 血清	急性和恢复期血清
		CSF	脑脊液
		NP 拭子	鼻咽拭子
		Wh 血	全血
		PCR	聚合酶链反应
		IFA	免疫荧光试验

第 I 层因子：全球急性或感染后脑脊髓炎的常见病因

汉氏巴尔通氏体	CSF A/C 血清	PCR、血清学、培养 PCR、血清学、培养	“猫抓病”
CMV	CSF A/C 血清	PCR、血清学、培养 PCR、血清学、培养	巨细胞病毒
新型隐球菌	CSF	PCR、抗原检测、印度墨 汁染色真菌鉴别、培养 血清学	在免疫抑制/HIV+患者 更常见
EBV	A/C 血清 CSF A/C 血清	PCR、血清学、培养 PCR、血清学、培养 培养	EB 病毒
肠道病毒（各种毒株）	粪便/直肠拭子 CSF	PCR、血清学、培养 PCR、血清学、培养	
HHV-6	CSF A/C 血清	PCR、血清学、培养 快速抗体试验、PCR	人 6 型带状疱疹病毒
HIV	血清 CSF	PCR PCR、血清学、培养	人免疫缺陷病毒
HSV1	CSF A/C 血清	PCR、血清学、培养 PCR、血清学、培养	1 型单纯疱疹病毒
HSV2	CSF A/C 血清	PCR、血清学、培养 PCR	2 型单纯疱疹病毒
JC 病毒	CSF		进行性多灶性白质脑 病；在免疫抑制/HIV+ 中更常见
结核分枝杆菌	CSF 血清	耐酸性杆菌鉴别；培养 耐酸性杆菌鉴别；培养	
狂犬病毒	CSF/脑组织活检 唾液 颈背皮肤活检	PCR, IFA, 培养, 血清学 PCR, IFA, 培养 PCR, IFA	
梅毒螺旋体	CSF	快速纤溶酶原反应 (PRP)、VDRL、免疫组 织化学、培养；之后使用 梅毒螺旋体抗原 (FTA-Abs、MHA-TP, TPHA)*试验确认；免疫 组织化学、培养	神经梅毒
FTA-Abs=荧光梅毒螺旋体抗体 吸收试验 MHA-TP=梅毒螺旋体微量血凝 试验 TPHA=梅毒螺旋体血凝抗体	A/C 血清	PRP、VDRL；之后进行密 螺旋体抗原检测；免疫组 织化学、培养	Whipple 病
格兰阴性球杆菌	CSF A/C 血清 肠或脑组织	PCR、血清学 PCR、血清学	

	CSF	PCR	水痘带状疱疹病毒
VZV	A/C 血清	PCR、血清学、培养 PCR、血清学、培养	
第 2 层：脑脊髓炎的常见病因，地域限定			
甲病毒科 ^a	CSF	PCR、血清学	
	A/C 血清	PCR、血清学	
布尼亚病毒科 ^b	CSF	PCR、血清学	
	A/C 血清	PCR、血清学	
黄病毒 ^c	CSF	PCR、血清学	
	A/C 血清	PCR、血清学	
博氏疏螺旋体	CSF	PCR、血清学	莱姆病
	A/C 血清		
钩端螺旋体菌	CSF	PCR、血清学、微量凝集 反应检测	
	A/C 血清	PCR、血清学、微量凝集 反应检测	
疟原虫（疟疾）	全血	血涂片	
第 3 层：不太常见的病因，不常与急性脑脊髓炎关联			
腺病毒	NP/咽喉拭子	PCR、培养	
广州圆线虫	CSF、脑组织	寄生虫分离（CSF 中出现嗜曙红细胞增多具有暗示性）	嗜酸性脑膜炎
	A/C 血清	血清学	
衣原体肺炎	A/C 血清	血清学、PCR	
卡芬埃利希体	A/C 血清	通过 IFA、血清学、PCR、 培养鉴别抗原	
	CSF	PCR、血清学、培养	
	全血	PCR（检测粒细胞中的核 酸）	
溶组织内阿米巴	CSF、脑组织 粪便标本、抽吸物涂片	原虫的显微镜鉴别 原虫的显微镜鉴别	阿米巴病
棘颚口线虫	CSF 皮肤活检	寄生虫分离 寄生虫分离	颚口线虫病
甲&乙型流感病毒	NP/咽喉拭子	抗原检测、PCR、培养	
	A/C 血清	血清学	
麻疹病毒	CSF	PCR、血清学、培养	
	A/C 血清	PCR、血清学、培养	
	CSF	PCR、血清学、培养	
	A/C 血清	PCR、血清学、培养	
支原体肺炎	A/C 血清	血清学、PCR、培养	
	CSF	血清学、PCR、培养	
副流感病毒	NP/咽喉拭子	抗原检测、PCR、培养	
B-19 细小病毒	A/C 血清	血清学、PCR	
原发性变形虫引起的脑膜脑炎	CSF	在新鲜 CSF 中鉴别能动的	包括福氏纳格里阿米

		变形虫，或在染色 CSF 载片中鉴别；培养	巴原虫因子，若干种类的棘阿米巴属及狒狒巴拉姆希阿米巴属。
立氏立克次体 (RMSF)	A/C 血清 皮肤活检	血清学，IF 抗原检测 IF 抗原检测	

§ 采集的标本及诊断试验不一定是按诊断优先性或可用性来排列的。不同实验室诊断试验方法无疑在不同情况下有所不同。一般而言，进行 CSF 或脑组织的试验是最能证明感染性中枢神经系统病程的方式；然而，进行 CSF/脑组织的试验不总是对各种因子是最灵敏（或特异性）的。该列表目的性的排除了导致原发性细菌性脑膜炎的因子（脑膜炎奈瑟氏球菌、肺炎链球菌等）。这些因子可以临床表现为急性脑炎，假定此类因子在几乎所有显著 CNS 感染情况下进行检验。类似的，该列表目的性的排除了大多数的真菌性 CNS 感染，因为真菌性 CNS 疾病易有较长的慢性病程，且一般与急性脑炎在临床上有所不同。如果此类因子是由临床结果及流行病学建议，它们也应被排除。~该表试图包括最常见的导致急性或感染后脑脊髓炎的因子，以帮助在临床试验中的决策制定。不作为详尽列表，且临床特点、地理或流行病学可能会建议排除额外的因子。

^a 包括东方马脑炎病毒 (EEEV)、西方马脑炎病毒 (WEEV)，委内瑞拉脑炎病毒 (VEEV)。

^b 包括 LaCrosse 病毒 (LACV)、詹姆士城峡谷病毒 (JCV)、雪鞋野兔病毒、卡希谷病毒、其它加利福尼亚血清群病毒。

^c 包括圣路易斯脑炎病毒 (SLEV)、西尼罗河病毒 (WNV)、日本脑炎病毒 (JEV)、森林脑炎病毒 (TBEV)、登革病毒 (DENV)、墨莱溪谷脑炎病毒 (MVEV)、Roccio 病毒、其它不常与人疾病关联的病毒。

A.7. 急性脑炎/ADEM 的额外检测 (注意: 不是所有机构有所有的检测) --- 按本工作小组建议

检测

血清

全血计数 (CBC)
 白细胞分类
 红细胞沉降率 (ESR)
 丙氨酸转氨酶 (ALT)
 全蛋白
 碱性磷酸酶
 电解质
 钙
 葡萄糖
 促甲状腺激素
 维他命 B12 水平
 叶酸水平
 毒理学筛查
 血清蛋白电泳 (SPEP)
 抗核抗体 (ANA)
 风湿病因子 (RF)
 抗双联 DNA 抗体
 SS-A(Ro), SS-B(La)
 抗心脂质抗体
 血管紧张素转化酶

狼疮抗凝物

CSF

IgG 指数

IgG 合成率

寡克隆带

髓磷脂碱蛋白

性病研究所试验 (VDRL)、快速血浆反应素试验 (RPR)

培养 (标本为鼻咽或直肠拭子)

平皿计数莫能菌素 KCI(PMK)培养基

MRC-5 人二倍体细胞

A-549 肺癌细胞系

轮状抗原检测

人胚二倍体肾细胞 (HFDK)

人胚二倍体肺细胞 (HFDL)
