

单纯疱疹病毒性脑炎的诊治进展

满劲进,李兴义,杨帆,陈娟

摘要 病毒性脑炎是指由多种病毒引起的颅内急性炎症,主要是由病毒感染后侵犯脑膜及脑实质而引起的一系列神经症状。单纯疱疹病毒性脑炎具有病死率高、预后差及后遗症严重的特点,及时识别和治疗可以挽救生命。本文对单纯疱疹病毒性脑炎的诊治进展进行综述。

关键词 单纯疱疹病毒性脑炎;诊治;进展

中图分类号 R741;R741.02;R741.05 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2020.04.010

满劲进,李兴义,杨帆,等.单纯疱疹病毒性脑炎的诊治进展[J].神经损伤与功能重建,2020,15(4):215-216.

作者单位

湖北民族大学附属民

大医院神经内科

湖北 恩施 445000

收稿日期

2018-11-21

通讯作者

陈娟

404649594@qq.com

病毒性脑炎是多种病毒感染引起的急性中枢神经系统(central nervous system, CNS)感染性疾病,约100多种病毒可引起脑炎^[1]。病毒感染累及脑膜和脑实质,各个年龄段均可发病,其流行季节主要在春夏季^[2]。多数经治疗后预后良好,但也有少数病例,如单纯疱疹病毒性脑炎(herpes simplex virus encephalitis, HSE)多预后不良。本文着重从HSE的病理生理及发病机制、临床表现及诊断、治疗等方面进行综述。

1 HSE病理生理及发病机制

1.1 病理生理

HSE的发生不仅与病毒特定的结构特点有关,还与宿主对病毒的耐受力 and 抵抗力有关。单纯疱疹病毒最初通过粘膜或受损的皮肤进入宿主组织,病毒感染经由与细胞表面糖胺聚糖相互作用的神经感觉神经元,行进至神经元细胞体,再经由轴突运输至神经节^[3]。但其进入CNS的机制尚不清楚,最有可能的途径包括通过嗅觉或三叉神经逆行运输^[4]或通过血行播散。HSE是潜伏病毒的重新激活还是由原发感染引起的也有争论,有研究发现两者都可能发生^[5,6]。

1.2 发病机制

研究发现,CNS中可能存在病毒特异性受体、基因组的特定序列及编码的特定产物等,这些因素决定了病毒的嗜神经性和神经毒力;此外,宿主对病毒的耐受力 and 抵抗力也有一定的关系。当机体免疫功能下降时可引起神经节内潜伏的病毒激活、表达及活化,故在HSE的发病机制中免疫因素起着双重作用。炎症因子的级联反应诱导先天免疫细胞并引发适应性免疫,宿主免疫应答是最终控制病毒的关键炎症反应,这可能导致感染细胞坏死和凋亡^[7,8]。一氧化氮参与其中的氧化损伤在HSE中也有很重要的作用^[9]。

2 临床表现和诊断

2.1 临床表现

病毒的直接侵犯和后期机体对病原体的免疫/变态反应均可导致CNS损伤。在大多数HSE病例中,脑炎的症状和体征在几天的过程中逐渐发展^[10]。最常见的表现包括脑病、发烧、癫痫发作、头痛和局灶性神经功能缺损^[11]。脑病是指在脑炎及许多其他非炎性疾病中可能发生的意识混乱、行为和其他认知变化的临床状态。医院就诊的主要原因是癫痫发作(32%)、行为异常(23%)、意识丧失(13%)和神志不清(13%)^[12]。神经系统损害症状突出,主要与颞叶病变有关,甚至可导致脑出血^[13]。部分患者因病情严重、进展迅速而死亡或留有后遗症。

2.2 诊断

HSE的诊断主要依据病史、体格检查、脑脊液、病原学及血清学检测、影像学等进行综合判断,脑电图及腰穿检查为首选检查手段。①脑脊液检查:HSE的脑脊液结果差异较大,表现为中等程度的淋巴细胞性细胞增多($10 \sim 200$ 个/ mm^3),可能出现红细胞升高、蛋白质的中度升高($50 \sim 100$ mg/dL)和葡萄糖正常^[14]。②病原学检查:包括病毒分离、病毒特异性抗体及病毒抗原检测等,是诊断病毒性脑炎的金标准;但耗时较长、过程复杂、花费较高,普及有一定难度。③病毒核酸检测:采用聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)检测脑脊液标本中的HSV-1和HSV-2,具有高的灵敏度(96%)和特异性(99%)^[15]。疾病早期病毒核酸检测可能为假阴性,但如果临床高度怀疑HSE,可凭经验继续使用阿昔洛韦,并对3~7 d获得脑脊液标本进行重复PCR检测。④脑电图^[16]:病情进展加重,EEG可出现广泛性平坦或爆发性抑制性脑电波^[17],可协助临床诊断和评估预后。HSE患者的额颞叶和枕叶区域更容易出现周期性放电和局灶性慢化^[18]。⑤头颅影像学:CT成像通常不足以评估脑炎,但常作为初始检查,可能提示其他病因并快速评估有水肿和(或)脑室移位可能需要干预或禁忌腰穿的患者。头部MRI是评估脑炎的首选^[19],绝大多数HSE病例呈阳性结果,尤其是在

病程早期^[20]。典型的MRI表现包括与近颞叶、眶额叶和岛叶皮质水肿区域相对应的T₂加权像上的不对称高信号病变^[21];在HSE的早期阶段的弥散加权成像上常见弥散限制,并且可能是最早的神经影像学表现之一^[22]。⑥血清学检测:C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、S100b、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-9、IgG、CyC表达等水平均有不同程度的特异性改变^[23]。

3 治疗

目前HSE尚无特效治疗方法,采用综合治疗,以抗病毒及对症支持治疗为主。轻症者给予抗病毒、保护脑细胞及降低颅内压等治疗;重症者给予激素及丙种球蛋白等治疗,辅助其他以提高治疗效果。①对症支持治疗:对于高热、发生惊厥、颅内高压者等可采取相应对症治疗措施。②抗病毒治疗:阿昔洛韦疗效确定^[24],也可以应用更昔洛韦或膦甲酸钠^[25]。③激素的应用:临床前和动物研究表明,在HSE中使用皮质类固醇可能具有潜在的益处^[26],但针对人类的临床证据很少。英国脑炎指南建议不要在HSE中常规使用皮质类固醇,对于轻中度HSE应慎用糖皮质激素,对于重症或伴有顽固性颅内高压患者早期以及短疗程应用激素可减少炎症等并发症的发生^[27]。④丙种球蛋白:可提高激素和受体的结合能力,起协同作用^[28]。⑤其他治疗:重症患者配合高压氧,其他治疗包括营养脑神经、康复训练及中医中药等,对改善预后也有很好的治疗作用。

综上所述, HSE的临床表现缺乏特异性,也没有确诊手段,需要综合评估,大多数病例的治疗为支持治疗和经验治疗。

参考文献

[1] 冯绵烨, 娄燕. 病毒性脑炎的诊治研究进展[J]. 中华诊断学电子杂志, 2019, 7: 66-70.
[2] 高世超, 曹敬荣, 王培昌. 中枢神经系统病毒性感染的实验室诊断研究进展[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2017, 11: 1674-1358.
[3] Shukla ND, Tiwari V, Valyi-Nagy T. Nectin-1-specific entry of herpes simplex virus 1 is sufficient for infection of the cornea and viral spread to the trigeminal ganglia[J]. Mol Vis, 2012, 18: 2711-2716.
[4] Jennische E, Eriksson CE, Lange S, et al. The anterior commissure is a pathway for contralateral spread of herpes simplex virus type 1 after olfactory tract infection[J]. Neurovirol, 2015, 21: 129-147.
[5] Chow F C, Glaser CA, Sheriff H, et al. Use of Clinical and Neuroimaging Characteristics to Distinguish Temporal Lobe Herpes Simplex Encephalitis From Its Mimics[J]. Clin Infect Dis, 2015, 60: 1377-1383.
[6] Steiner I. Herpes. simplex virus encephalitis: new infection or reactivation[J]. Curr Opin Neurol, 2011, 24: 268-274.
[7] Zhang SY, Casanova JL. Inborn errors underlying herpes simplex encephalitis: From TLR3 to IRF3[J]. Exp Med, 2015, 212: 1342-1343.
[8] Sili U, Kaya A, Mert A. Group HSES. Herpes simplex virus encephalitis: clinical manifestations, diagnosis and outcome in 106 adult

patients[J]. Clin Virol, 2014, 60: 112-118.
[9] 董晓峰. 小儿病毒性脑炎的临床特点及诊治[J]. 临床医学研究与实践, 2017, 2: 118-119.
[10] Singh TD, Fugate JE, Hocker S, et al. Predictors of outcome in HSV encephalitis[J]. Neurol, 2016, 263: 277-289.
[11] HOLMES CW, KOO SS, OSMAN H, et al. Predominance of entero-virus B and echovirus 30 as cause of viral meningitis in a UK population[J]. Clin Virol, 2016, 81: 90-93.
[12] McGill F, Griffiths MJ, Bonnett LJ, et al. Incidence, aetiology, and sequelae of viral meningitis in UK adults: a multicentre prospective observational cohort study[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18: 992-1003.
[13] Hauer L, Pikija S, Schulte EC, et al. Cerebrovascular manifestations of herpes simplex virus infection of the central nervous system: a systematic review[J]. Neuroinflammation, 2019, 16: 19.
[14] 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: 1114-1128.
[15] Gergely L, Mónica P, Gyula J, et al. Nanoparticle displacement assay with electrochemical nanopore-based sensors[J]. Electrochem commun, 2016, (71):13-17.
[16] Adenot M, Frobert E, Blanchard G, et al. Clinical presentation of severe viral encephalitis with known causative agents in children: a retrospective study on 16 patients hospitalized in a pediatric intensive care unit (2008-2011)[J]. Child Neurol, 2014, 29(11): 1508-1518.
[17] Kramer AH. Viral encephalitis in the ICU[J]. Crit Care Clin, 2013, 29: 621-649.
[18] Sutter R, Kaplan PW, Cervenka MC, et al. Electroencephalography for diagnosis and prognosis of acute encephalitis[J]. Clin Neurophysiol, 2015, 126: 1524-1531.
[19] 侯淑华. CT及磁共振诊断中枢神经系统感染的临床研究[J]. 系统医学, 2017, 2: 81-84.
[20] 王超, 耿彩虹. 动态脑电图与常规脑电图在病毒性脑炎诊断中的效果分析[J]. 重庆医学, 2017, 15: 278-280.
[21] Granerod J, Davies NW, Mukonoweshuro W, et al. Neuroimaging in encephalitis: analysis of imaging findings and interobserver agreement[J]. Clin Radiol, 2016, 71: 1050-1058.
[22] Saberi A, Roudbary SA, Ghayeghran A, et al. Diagnosis of Meningitis Caused by Pathogenic Microorganisms Using Magnetic Resonance Imaging: A Systematic Review[J]. Basic Clin Neurosci, 2018, 9: 73-86.
[23] 张楠, 张中馥, 徐丽娟, 等. 小儿病毒性脑炎与脑脊液及多项血清学指标的相关性研究[J]. 河北医药, 2019, 41: 114-116.
[24] Stahl JP, Azouvi P, Bruneel F, et al. Guidelines on the management of infectious encephalitis in adults[J]. Med Mal Infect, 2017, 47: 179-194.
[25] Vashishtha AK, Kuchta RD. Effects of Acyclovir, Foscarnet, and Ribonucleotides on Herpes Simplex Virus-1 DNA Polymerase: Mechanistic Insights and a Novel Mechanism for Preventing Stable Incorporation of Ribonucleotides into DNA[J]. Biochemistry, 2016, 55: 1168-1177.
[26] Solomon T, Michael BD, Smith PE, et al. Management of suspected viral encephalitis in adults—Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines[J]. Infect, 2012, 64: 347-373.
[27] Estebanez CR, Lizarraga KJ, Merenda A. A systematic review on the role of adjunctive corticosteroids in herpes simplex virus encephalitis: is timing critical for safety and efficacy[J]? Antiviral therapy, 2014, 19: 133-139.
[28] 张海霞, 黎伟. 甲泼尼龙联合丙种球蛋白治疗小儿重症病毒性脑炎疗效观察[J]. 中国继续医学教育, 2016, 8: 183-184.

(本文编辑:唐颖馨)