

[文章编号] 1000-2200(2004)05-0395-03

小儿单纯疱疹病毒脑炎 22 例临床分析

赵 武

[摘要] 目的:探讨小儿单纯疱疹病毒脑炎(herpes simplex encephalitis, HSE)的临床特点、检测手段及治疗。方法:对 22 例经酶免疫斑点技术确诊为 HSE 的小儿的临床资料进行分析,所有病例均给予更昔洛韦(ganciclovir, GCV)治疗。结果:小儿 HSE 多见于 5 岁以上农村患儿,临床表现以发热、呕吐、抽搐、瘫痪、意识障碍和锥体束征为主,头颅影像学检查多见额叶和颞叶损害,治愈 7 例,好转 14 例,未愈 1 例。结论:小儿 HSE 临床表现不典型,血清中出现特异性单纯疱疹病毒 IgM 抗体是 HSE 的实验室诊断依据,头颅影像学表现为额颞叶损害时高度提示 HSE, GCV 是治疗小儿 HSE 的首选药物。

[关键词] 脑炎;单纯疱疹病毒;更昔洛韦;儿童

[中国图书资料分类法分类号] R 512.3 [文献标识码] A

Clinical analysis of herpes simplex encephalitis in 22 children

ZHAO Wu

(Department of Pediatric, Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Anhui 233004, China)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical characteristics of herpes simplex encephalitis(HSE) of children and to investigate the detective method and treatment. **Methods** The clinical data of 22 cases of HSE, which were confirmed by detection of serum herpes simplex viruses(HSV) IgM antibody using enzyme immunodot technique were analyzed. All the patients were treated with ganciclovir (GCV). **Results** HSE developed predominantly in children over 5 years of age. The most common clinical presentations of HSE were

[收稿日期] 2004-05-12

[作者单位] 蚌埠医学院附属医院 儿科,安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 赵 武(1970—),男,安徽淮南人,硕士,主治医师。

fever, vomiting, convulsion, paralysis, conscious disturbance and presentation of pyramidal sign. The lesions of frontal and temporal lobes of brain were common in the neuroimaging findings of the patients. Seven cases were cured, 14 cases improved and 1 case did not

的升高,心率变异性的减低,常提示患者自主神经功能紊乱和合并症的程度。

血压变异性是指个体在一定时间内血压波动的程度,血压变异的节律性成分为自主神经系统对心血管调节所固有,是反映心脏自主神经功能的较好指标。本文显示,高血压患者随血压增高而血压变异性增大,同时高血压患者的变异显著大于正常血压组。目前认为血压升高对心血管的不良影响在一定程度上由血压变异的大小决定。原因可能系高血压患者阻力小动脉的结构重塑,壁/腔比值增加,造成血管收缩反应性增强,也可能与动脉压力反射敏感性减退,缓冲血压波动的能力降低,或者压力反射抑制交感神经活性的能力下降有关。而压力反射敏感性与心率变异系数呈正相关,而与血压变异系数呈负相关^[3]。因此,血压变异增大是高血压的一个重要的临床特征。另外,血压变异性的增大,除与血压增高有关,还与患者靶器官的损害有关。血压变异性愈大,靶器官的损害愈重^[4]。目前已有研究发现血压变异性增大,特别是 dSSD 增大与个体将来心血管病死率呈正相关,对预后有预测价值^[5]。

因此,对于高血压患者的治疗,不仅应考虑血压水平的控制,还应考虑到如何恢复患者的心率变异性和降低患者的血压变异性,才能取得更理想的疗效和改善预后。所以,心率变异性和血压变异性不仅是判断心脏自主神经功能的常用定量指标,也是研究心率和血压昼夜节律与原发高血压发生、发展、严重程度及预后关系的一种较好方法。

(厦门大学中山医院统计室严武协助统计学处理,特致谢!)

[参 考 文 献]

- [1] 孙瑞宁,吴 宁,杨世豪,等.心率变异性检测临床应用的建议[J].中华心血管病杂志,1998,26(8):252~255.
- [2] Dazai Y, Iwata T, Hiwada K. Augmentation of baroreceptor reflex function by oral calcium supplementation in essential hypertension[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1994, 21(3):173~178.
- [3] 白 梅,郭春风,王红宇,等.心率变异指数在预测高血压患者预后中的作用[J].中华心血管病杂志,1995,23(3):207~208.
- [4] 上官新红,张维忠.血压变异性与高血压靶器官损害的关系[J].高血压杂志,1995,6(2):181~184.
- [5] 刘维萍,王陆建,王 雄.血压及心率变异性对急性心肌梗死后患者预后价值的研究[J].山西医药杂志,2003,32(5):437~439.

respond. **Conclusions:** Clinical manifestations of HSE of children are not typical. The presence of serum specific HSV IgM antibody is a laboratory diagnostic evidence. HSE should be highly suspected if lesions of frontal and temporal lobes are present in the neuroimaging findings. GCV is the choice of therapy for HSE.

[**Key words**] encephalitis; herpes simplex virus; ganciclovir; child

单纯疱疹病毒脑炎(herpes simplex encephalitis, HSE)又称急性出血坏死性脑炎,是人类最常见的致死性散发性脑炎^[1,2],具有起病急、病情重、死亡率高、预后差、后遗症较重的特点,国外报道发病率约占人群的2.33/百万^[3]。HSE临床表现不典型,与其他病毒性脑炎(viral encephalitis, VE)不易区分,其确诊依赖于病原学诊断^[4,5]。本文就我院儿科2001年10月~2003年12月经酶免疫斑点技术(enzyme immunodot technic)确诊的22例小儿HSE进行回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组22例均符合VE诊断标准^[6]和单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)感染诊断标准^[3]。男16例,女6例;年龄5个月~12岁, <1岁3例,1~5岁6例,>5~12岁13例。农村患儿19例,城镇患儿3例。

1.2 临床表现 发热12例;头痛4例;呕吐8例;抽搐11例(其中全身性抽搐9例,局灶性抽搐2例;表现为精神症状2例;失语1例;眩晕3例;口周疱疹1例;意识障碍8例(嗜睡2例,意识模糊2例,昏睡2例,昏迷2例);颅神经损害3例(舌下神经麻痹1例,面神经麻痹1例,舌咽神经、迷走神经麻痹1例);锥体束征14例;瘫痪6例;腱反射亢进6例;肌张力增高4例;颈抵抗4例。合并肺炎支原体感染1例,合并风疹病毒感染2例,合并应激性溃疡1例,合并低钠血症4例。

1.3 辅助检查 所有病例均行脑脊液常规检查,其中白细胞数正常14例,升高8例;除1例白细胞数在病程早期为 $1\ 500 \times 10^6/L$,分类以中性粒细胞增高为主,经积极抗病毒治疗5天后白细胞数转为正常外,余7例白细胞数在 $(14 \sim 190) \times 10^6/L$,均以淋巴细胞增高为主。红细胞数升高5例 $[(80 \sim 960) \times 10^6/L]$,蛋白轻度升高2例(0.5 g/L),糖定量均正常。脑电图检查14例(轻度异常2例,中度异常4例,中度异常伴痫性放电4例,高度异常1例,高度异常伴痫性放电1例)。头颅CT检查18例(颞叶、额叶片状低密度影5例,蛛网膜下腔出血1例,室外脑积水3例,左侧基底核区软化灶1例,头颅MRI

检查5例,其中丘脑散在点状出血1例,两侧基底核区脑梗死,左侧伴软化灶1例)。

1.4 血清HSV感染标志物检测方法 抗TORCH特异性IgM、IgG检测试剂盒购自美国Gen Bio公司,采用酶免疫斑点技术检测血清HSV-IgM和IgG抗体,测试膜孔含HSV MacIntyre株。按说明书操作,结果判定标准:在测试条膜孔中心见一清晰且界限清楚的蓝紫色斑点,同时膜孔外的周边色为白色或灰白色为阳性,看不见显色斑点或斑点很浅不易看见为阴性,试验同时在测试条最顶端和最底端分别设阳性质控和阴性质控。

2 结果

患儿一经确诊,即给予更昔洛韦(ganciclovir, GCV,湖北科益药业股份有限公司)静脉滴注,剂量每天10 mg/kg,疗程1~3周,同时给予甘露醇、地塞米松脱水降颅压,能量合剂及脑细胞代谢药物,维持机体水电酸碱平衡,并给予止惊等对症治疗。GCV疗程最短2天(系放弃治疗),最长20天。结果治愈7例,好转14例,未愈1例。

3 讨论

3.1 HSV病原学特点 HSE是由HSV直接侵犯中枢神经系统引起的重症脑炎,HSV为双链线状DNA病毒,属于人类疱疹病毒科,分为两个血清型,即HSV-1型和HSV-2型,人类是其唯一宿主。HSV呈世界性分布,具有潜伏—活化的生物学特征与显著的嗜神经毒力^[7]。

3.2 HSE临床特点 小儿HSE 90%以上由HSV-1型引起,而HSV-2型主要引起无菌性脑膜炎,多见于新生儿与免疫损害个体,如肾移植受者和HIV患者等^[1],尽管本文所采用的酶免疫斑点技术不能区分HSV-1型和HSV-2型,但从患儿发病年龄(5个月~12岁)分析,推测本组HSE主要系由于HSV-1型感染所致。本组资料中<1岁3例(13.6%),1~5岁6例(27.3%),>5~12岁13例(59.1%),入院体检仅有1例(4.5%)患儿有口周疱疹,提示本组HSE多见于5岁以上小儿,口周疱疹仅见于少数患儿,与王振太等^[8]报道一致。22例中

农村患儿 19 例(86.4%),城镇患儿 3 例(13.6%),农村小儿 HSE 明显多于城镇,表明 HSE 好发于低社会经济人群。HSV 是一种嗜神经病毒,通过嗅觉通道或三叉神经节途径侵入颅内,尤其易侵犯额叶眶面和颞叶,有时亦可累及扣带回、海马、杏仁核和岛叶,导致局灶性脑组织坏死^[1,2],临床表现为发热、头痛、精神错乱、失语、瘫痪、颅神经麻痹、局灶性或全身性癫痫发作以及意识障碍等^[1,4,8]。观察本组病例的临床表现,均以急性或亚急性起病,以发热、呕吐、抽搐、意识障碍、锥体束征和瘫痪为主,与其他 VE 不易区分^[4,5]。小儿 HSE 以精神症状为主要表现者远较成人少^[9],本文中仅有 2 例(9.1%),临床表现以精神症状和人格改变为主,表现为胡言乱语,不认识家人,手足乱动,抓人打人行为,提示对于以精神症状和人格改变为主要表现者应注意与 HSE 加以鉴别,以免误诊。脑脊液常规检查中有 8 例白细胞数升高,除 1 例在病程早期分类以中性粒细胞增高为主外,余 7 例均以淋巴细胞增高为主,脑脊液红细胞数升高 5 例,蛋白轻度升高 2 例,所有病例糖定量均正常,与 HSE 脑脊液特点相符^[1,5,7]。HSE 的头颅影像学表现与其他 VE 相比较具有特征性,多选择性地侵犯额叶和颞叶,呈非对称性或对称性分布的病灶性改变^[5],本组头颅 CT 和 MRI 检查显示,符合 HSE 的影像学特点,提示临床医师对于头颅影像学表现为额颞叶损害时应高度怀疑 HSE。

3.3 HSE 的诊断 常用的实验室诊断方法包括聚合酶链反应(PCR)检测脑脊液 HSV DNA 以及血清或脑脊液 HSV 特异性 IgM 和 IgG 抗体检测^[1~3],血清 HSV-IgM 抗体阳性, IgG 抗体阴性表示原发性感染, HSV-IgM、IgG 抗体均阳性表示再发感染或再次感染(reactivation, re-infection)^[3],不论原发感染、再发感染或再次感染均可导致 HSE^[2,3]。本文采用酶免疫斑点技术检测血清 HSV 特异性 IgM 和 IgG 抗体,结果显示 22 例患儿 HSV-IgM、IgG 均阳性,表明本组 HSE 均为 HSV 的再发感染或再次感染所致,同时均具备 VE 的临床特点,可确诊为 HSE。本法为 HSE 的定性筛查实验,简便、快速、灵敏,特异性高。

3.4 治疗 HSE 病情往往危重,预后差,病死率高,未经治疗的 HSE 病死率高达 70%,是病死率最高的 VE^[1,10]。HSE 的预后与病程早期特效抗病毒治疗直接相关,早期特效抗病毒治疗可以有效地降低 HSE 的病死率^[1,3],目前国内外广泛应用的抗病毒药是阿昔洛韦(ACV),早期应用 ACV 可使 HSE

病死率降低至 25%^[10]。值得注意的是,即使在病程早期给予 ACV 治疗,有部分患儿仍可能遗留有不可逆性的神经行为缺陷^[1],McG rath 等^[11]随访一组经 ACV 治疗后的 HSE,历时 6 个月~11 年,结果存活者中有 70% 遗留有神经行为缺陷,如记忆缺陷、人格行为异常、癫痫等。近年来,GCV 用于治疗 HSE 已引起临床医师的重视,余咏文等^[12]报道 GCV 治疗小儿 HSE 具有安全、疗效好的特点。GCV 是继 ACV 之后开发的广谱高效抗 DNA 病毒药,其抗 HSV 的效果比 ACV 高 25~100 倍,且毒性更低,特别对 HSV 突变株更有效^[13]。本文 22 例患儿在对症支持治疗的基础上全部给予 GCV 治疗,结果治愈 7 例(31.8%),好转 14 例(63.6%),未愈 1 例(4.5%),此例系放弃治疗,22 例 HSE 无一例死亡,表明 GCV 治疗小儿 HSE 疗效好,可作为小儿 HSE 的首选用药。

[参 考 文 献]

- [1] Kennedy PG, Chaudhuri A. Herpes simplex encephalitis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 73(3): 237~238.
- [2] Sauerbrei A, Wutzler P. Laboratory diagnosis of central nervous system infections caused by herpes viruses[J]. *J Clin Virol*, 2002, 25(Suppl 1): S45~51.
- [3] Najjullah F, Bosshard S, Thouvenot D, et al. Diagnosis and surveillance of herpes simplex virus infection of the central nervous system[J]. *J Med Virol*, 2000, 61(4): 468~473.
- [4] Whitley RJ, Gnann JW. Viral encephalitis: Familiar infections and emerging pathogens[J]. *Lancet*, 2002, 359(9305): 507~513.
- [5] Chaudhuri A, Kennedy PG. Diagnosis and treatment of viral encephalitis[J]. *Postgrad Med J*, 2002, 78(924): 575~583.
- [6] 蒋莉,蔡方成.病毒性脑炎的诊断及鉴别诊断[J]. *小儿急救医学杂志*, 1998, 5(1): 3~5.
- [7] Kimberlin DW. Herpes simplex virus infections of the central nervous system[J]. *Semin Pediatr Infect Dis*, 2003, 14(2): 83~89.
- [8] 王振太,许云兰,王翠萍.小儿单纯疱疹病毒性脑炎 15 例临床分析[J]. *中国航天医药杂志*, 2002, 4(5): 67.
- [9] 钟建民,周末芝,周红平,等.儿童病毒性脑炎病原学研究[J]. *实用儿科临床杂志*, 2000, 15(4): 211~212.
- [10] Wutzler P. Antiviral therapy of herpes simplex and varicella-zoster virus infections[J]. *Intervirology*, 1997, 40(5-6): 343~356.
- [11] McG rath N, Anderson NE, Croxson MC, et al. Herpes simplex encephalitis treated with acyclovir: Diagnosis and long term outcome[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997, 63(3): 321~326.
- [12] 余咏文,张强英.更昔洛韦治疗疱疹病毒性脑炎 21 例临床分析[J]. *中国医师杂志*, 2002, 4(4): 442~443.
- [13] 李春永,翟秀珍.单纯疱疹病毒性脑炎[J]. *张家口医学院学报*, 2002, 19(3): 49~51.