

单纯疱疹病毒性脑炎发展简史

王佳伟 代飞飞

【摘要】 单纯疱疹病毒性脑炎是由单纯疱疹病毒引起的急性中枢神经系统感染性疾病,早期临床主要表现为发热、头痛、意识障碍,进展时可出现精神症状,若不及时治疗,可导致患者死亡或遗留严重的神经系统后遗症。随着实验室和影像学技术的发展,单纯疱疹病毒性脑炎的早期诊断越来越成为可能,其中影像学显示颞叶异常信号具有提示作用,而聚合酶链反应检测脑脊液中单纯疱疹病毒DNA则是目前诊断的“金标准”。应尽早予以阿昔洛韦治疗,延迟治疗可导致不良预后。

【关键词】 脑炎,单纯疱疹; 综述

Development history of herpes simplex encephalitis

WANG Jia-wei, DAI Fei-fei

Department of Neurology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

Corresponding author: WANG Jia-wei (Email: wangjwcq@163.com)

【Abstract】 Herpes simplex encephalitis (HSE) is an acute central nervous system infection caused by herpes simplex virus (HSV). Early clinical manifestations mainly include fever, headache and unconsciousness; when progressing, psychiatric symptoms can occur. Death or serious neurological sequelae will happen if not treated. With the development of laboratory tests and imaging techniques, the early diagnosis of HSE is possible. Even though imaging with temporal lobe abnormal signal has the implication to HSE, the application of polymerase chain reaction (PCR) in detecting HSV DNA in cerebrospinal fluid is currently the "gold standard" to diagnose HSE. Once diagnosed, acyclovir must be given as soon as possible, as delayed treatment will result in a poor outcome.

【Key words】 Encephalitis, herpes simplex; Review

单纯疱疹病毒性脑炎(HSE)是单纯疱疹病毒(HSV)引起的急性中枢神经系统感染性疾病,主要侵犯颞叶、额叶和边缘系统,引起脑组织出血坏死性病变,故又称急性坏死性脑炎或出血性脑炎,亦称急性包涵体脑炎^[1-2]。

一、诊断技术的发展

人类早在古希腊时期即已认识单纯疱疹病毒感染,并以疱疹(herpes)形容皮肤病灶。1925年,Goodpasture将人类唇疱疹内容物接种于家兔角膜,成功地制备出实验性脑炎动物模型;1941年,Smith在新生儿脑炎患儿脑组织中发现单纯疱疹病毒感染的核内包涵体(INIs),并分离获得单纯疱疹病毒;1944年,Zarafonetic等^[3]明确诊断首例成人单纯疱疹病毒性脑炎病例,尸检发现病灶部位神经细胞核

内病毒包涵体,并从脑组织中分离出病毒,经交叉免疫实验和交叉中和实验证实为单纯疱疹病毒。1958年,Haymaker等报告42例单纯疱疹病毒性脑炎患者的尸检结果,其病理改变为脑组织柔软,灰质和白质(包括颞叶前部和中部、岛叶、扣带回、丘脑和基底节)大量出血性坏死,血管周围“袖套”现象、神经元核内包涵体;其共同的组织病理学特点为:血管周围单核细胞浸润、小胶质细胞增生、核内包涵体^[4],单纯疱疹病毒性脑炎的诊断是发现神经元核内包涵体。

1965年,Leider等^[5]在Haymaker等的研究基础上对52例单纯疱疹病毒性脑炎病例资料进行总结,并提出诊断依据:补体结合实验抗体滴度升高或脑组织分离出单纯疱疹病毒。同年,Ross等^[6]发现,单纯疱疹病毒和水痘-带状疱疹病毒(VZV)感染患者血液中均存在交叉抗原反应,由此提出中和抗体方法对检测单纯疱疹病毒更具特异性的观点。但至1969年,Wilt等^[7]认为,血清单纯疱疹病毒特异性抗

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.08.003

作者单位:100730 首都医科大学附属北京同仁医院神经内科

通讯作者:王佳伟(Email: wangjwcq@163.com)

体水平升高有助于诊断,但一般发生于发病后 10~12 天,严重影响了其临床诊断价值。20 世纪 70 年代, Pexman 等^[8-9]对单纯疱疹病毒性而非单纯疱疹病毒性脑炎患者的颈动脉成像资料进行比较,发现单纯疱疹病毒性脑炎患者的颈动脉成像在微循环阶段呈异常改变,而非单纯疱疹病毒性脑炎患者则几乎无改变。至 20 世纪 80 年代,随着实验室技术的进步,单纯疱疹病毒性脑炎的诊断水平亦不断提高。1984 年, Rapicetta 等^[10]采用酶联免疫吸附试验(ELISA)从 4 例单纯疱疹病毒性脑炎患者的脑脊液和血液中检出 I 型单纯疱疹病毒(HSV-1) IgG 和 IgM; 1987 年, Kahlon 等^[11]采用免疫印迹法进一步证实单纯疱疹病毒性脑炎患者脑脊液和血液中的抗单纯疱疹病毒抗体可与病毒多聚肽——糖蛋白 B 发生特异性抗原抗体反应,并对 35 例经病理证实的单纯疱疹病毒性脑炎患者的脑脊液糖蛋白 B 进行检测,其诊断灵敏度达 97%、特异度为 73%。

20 世纪 90 年代初聚合酶链反应(PCR)问世,单纯疱疹病毒性脑炎的分子生物学诊断技术开始应用于中枢神经系统感染性疾病。1990 年, Puchhammer-Stockl 等^[12]采用 PCR 技术对单纯疱疹病毒性脑炎患者脑脊液单纯疱疹病毒 DNA 进行扩增,并与特异性寡核苷酸探针杂交,结果显示,人类 DNA、巨细胞病毒 DNA、水痘-带状疱疹病毒 DNA 与寡核苷酸探针未发生阳性反应,其中仅 6 例经病理证实为单纯疱疹病毒性脑炎患者的脑脊液 PCR 反应呈阳性,42 例其他中枢神经系统疾病患者脑脊液 PCR 反应均呈阴性。

这一时期,影像学技术亦开始应用于中枢神经系统疾病的诊断,并不断进步。1990 年, Albertyn^[13]通过 MRI 观察 4 例经临床和血清学明确诊断为单纯疱疹病毒性脑炎患者的脑组织结构变化,与 CT 相比, MRI 对颞叶异常改变更加敏感、所显示的病灶范围更为广泛, T₂WI 呈异常信号。因此认为, MRI 有助于单纯疱疹病毒性脑炎的早期诊断,并可对遗留症状作进一步评价。20 世纪 90 年代初期,影像学技术有了飞跃性进步, SPECT 问世并应用于临床,使中枢神经系统感染性疾病的诊断领域更为广泛。1991 年, Schmidbauer 等^[14]采用^{99m}Tc-六甲基丙烯胺肟(^{99m}Tc-HMPAO) SPECT 对 2 例坏死性单纯疱疹病毒性脑炎患者进行观察,发现其临床过程与神经影像学改变基本一致,可辅助诊断和随访; 1996 年, Burke 等^[15]经临床研究提出,磁化传递饱和成像

(MTSI)可能是提高单纯疱疹病毒性脑炎检测敏感性的新方法,并能清晰地显示常规 MRI 所不能发现的病灶; 1998 年, Rieck 等^[16]发现^{99m}Tc-HMPAO 和^{99m}Tc-双半胱乙酯(^{99m}Tc-ECD)作为 SPECT 扫描之示踪剂,存在明显的不一致性,前者在单纯疱疹病毒性脑炎患者的脑组织中呈吸收增强效应,而后者则表现为吸收下降,因此认为,必须根据潜在的病理改变分析 SPECT 之代谢升高和降低表现。2011 年, Ziyaeyan 等^[17]对 236 例疑似单纯疱疹病毒性脑炎患者的脑脊液进行单纯疱疹病毒 DNA 实时定量 PCR 反应,其复制数目为 250~1.70×10⁶,有助于评价抗病毒治疗效果。

对于单纯疱疹病毒性脑炎急性期患者而言,脑脊液 I 型单纯疱疹病毒 PCR 反应具有特异性,其灵敏度可高达 95%,其中以发病 2 周至 3 个月时的脑脊液/血清抗病毒抗体滴度比值最具诊断价值。由于血清学、免疫学、影像学诊断技术的不断改进,从而提高了单纯疱疹病毒性脑炎的早期诊断率,目前实时定量 PCR 反应被认为是检测单纯疱疹病毒的“金标准”,但是有少数报道,在疾病发生的前 3 天,脑脊液中单纯疱疹病毒 PCR 反应可呈阴性,此时,如果临床上仍怀疑单纯疱疹病毒性脑炎,数天后应复查脑脊液,该项检测项目可能即转为阳性^[18]。

二、治疗方法的发展

单纯疱疹病毒性脑炎被认为是人类致死性、散发性脑炎的主要病因,早期治疗方法包括有效抗生素、糖皮质激素、外科手术减压等措施。1960 年, Herrmann 等^[19]首次报告 DNA 病毒(如单纯疱疹病毒和接种的牛痘病毒)的噬斑结构可被 5-碘-2'-脱氧尿苷(碘苷)所抑制; 1962 年, Kaufman 等^[20]发现,碘苷治疗单纯疱疹病毒性角膜炎家兔模型有效;至 1965-1967 年, Kaplan 等^[21]和 Evans 等^[22]的研究显示,碘苷可以抑制病毒 DNA 聚合酶或将碘苷整合至病毒 DNA,从而导致信使 RNA 错误翻译以及蛋白质异常表达。

至 20 世纪 70 年代,上述实验室研究结果逐渐转化为临床实践,1972 年, Farris 和 Blaw^[23]首次报告 1 例经病毒分离和补体结合实验证实抗体滴度显著升高的单纯疱疹病毒性脑炎患者,经阿糖胞苷治疗后临床症状与体征显著改善。1977 年, Elion 等^[24]研制出一种鸟嘌呤衍生物,该物质有极强的抗 I 型单纯疱疹病毒活性,即阿昔洛韦,其磷酸化形式能够抑制单纯疱疹病毒 DNA 聚合酶,从而终止病毒

DNA的复制链;该化合物在正常细胞中的数目极少,具有较高的选择性。1979年, Park等^[25]开始对阿昔洛韦治疗单纯疱疹病毒感染小鼠模型的疗效进行实验研究,采用皮下注射途径并逐渐增加日用剂量,小鼠21天生存率从33%提高至73%,与阿糖腺苷相比其耐受性更佳。1986年, *New Engl J Med*首次发表一篇208例疑似单纯疱疹病毒性脑炎患者的随机对照临床试验,两组患者随机服用阿糖腺苷或阿昔洛韦,其中69例经病理证实的单纯疱疹病毒性脑炎患者中37例接受阿糖腺苷治疗、32例行阿昔洛韦治疗;至试验终点,阿糖腺苷治疗组病死率为54%、阿昔洛韦治疗组28% ($P=0.008$),对两组患者病残率和6个月复发率评价表明,阿昔洛韦是目前治疗单纯疱疹病毒性脑炎的首选药物^[26]。1983年,有文献报道1例13岁的日本少年,诊断考虑单纯疱疹病毒性脑炎,实验室检查其补体结合滴度为1:1024,经静脉和鞘内注射 β -干扰素治疗后其临床症状和CT影像明显改善^[27]。2000年, Chan等^[28]报告1例12岁男性单纯疱疹病毒性脑炎患儿,静脉滴注阿昔洛韦后出现局部皮肤反应而改为伐昔洛韦口服,经抗病毒治疗3周后完全康复,提示这一新型抗病毒药物具有较高的口服生物利用度。2005年, Manikowski等^[29]的动物实验结果证实了一种复合物,即胸苷激酶抑制剂HBPG,可抑制致死性脑炎;2009年, Gebhardt等^[30]的动物实验结果显示,胸苷激酶抑制剂HBPG与阿昔洛韦联合治疗单纯疱疹病毒性脑炎,其疗效明显优于单药治疗。

单纯疱疹病毒性脑炎的治疗从碘苷到阿糖胞苷再到阿昔洛韦,其不良反应越来越小、选择性越来越高,目前阿昔洛韦已普遍应用于临床。英国神经病学家协会(British Association of Neurologists)和英国抗感染学会(British Infection Society)制定的指南指出:对于诊断考虑单纯疱疹病毒性脑炎的患者,应常规静脉应用阿昔洛韦10 mg/kg(3次/d),连续治疗14天;而免疫功能受损的患者或年龄<12岁的儿童,阿昔洛韦则至少持续应用21天^[31]。

三、结束语

单纯疱疹病毒性脑炎是人类致死性散发性脑炎中最为主要的类型,占有脑炎的20%^[32],每年发病率为1/50万~1/25万^[31]。即使应用阿昔洛韦,仍有近1/3的患者可能死亡或严重残疾^[33]。2014年的一项回顾性临床研究显示,106例成人单纯疱疹病毒性脑炎患者的病死率为8%,其中69%病愈后遗

留后遗症^[34]。因此,早期诊断和及时治疗对改善患者预后至关重要,相信未来科学技术的发展,将为人类诊断和治愈单纯疱疹病毒性脑炎带来更多的福音!

参 考 文 献

- [1] Wang DX. Neurovirology: basis and clinic. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012: 369-425.[王得新. 神经病毒学:基础与临床. 北京:人民卫生出版社, 2012: 369-425.]
- [2] Wang WZ. Neurology. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013: 608-612.[王维治. 神经病学. 北京:人民卫生出版社, 2013: 608-612.]
- [3] Zarafonitis CJ, Smadel JE. Fatal herpes simplex encephalitis in man. *Am J Pathol*, 1944, 20:429-445.
- [4] Herpes simplex encephalitis. *Br Med J*, 1966, 1:1497-1498.
- [5] Leider W, Magoffin RL, Lennette EH, Leonards LN. Herpes simplex - virus encephalitis: its possible association with reactivated latent infection. *N Engl J Med*, 1965, 273:341-347.
- [6] Ross CA, Subak Sharpe JH, Ferry P. Antigenic relationship of varicella-zoster and herpes simplex. *Lancet*, 1965, 2:708-711.
- [7] Wilt JC, Hendry J, Stackiw W. Herpes simplex encephalitis. *Can Med Assoc J*, 1969, 101:82-84.
- [8] Pexman JH, McFeely WE, Salmon MV. The angiographic and brain scan findings in acute non-herpetic encephalitis. *Br J Radiol*, 1974, 47:862-868.
- [9] Pexman JH. Retrospective and prospective assessment of the neuroradiological diagnosis of herpes simplex encephalitis. *Proc R Soc Med*, 1976, 69:192-193.
- [10] Rapicetta M, Morace G, Alema G, Mancini G. Detection of antibodies of the IgG and IgM classes to herpes simplex virus type 1 in cerebrospinal fluid and serum from four patients with herpes encephalitis. *Microbiologica*, 1984, 7:273-277.
- [11] Kahlon J, Chatterjee S, Lakeman FD, Lee F, Nahmias AJ, Whitley RJ. Detection of antibodies to herpes simplex virus in the cerebrospinal fluid of patients with herpes simplex encephalitis. *J Infect Dis*, 1987, 155:38-44.
- [12] Puchhammer-Stockl E, Popow-Kraupp T, Heinz FX, Mandl CW, Kunz C. Establishment of PCR for the early diagnosis of herpes simplex encephalitis. *J Med Virol*, 1990, 32:77-82.
- [13] Albertyn LE. Magnetic resonance imaging in herpes simplex encephalitis. *Australas Radiol*, 1990, 34:117-121.
- [14] Schmidbauer M, Podreka I, Wimberger D, Oder W, Koch G, Wenger S, Goldenberg G, Asenbaum S, Deecke L. SPECT and MR imaging in herpes simplex encephalitis. *J Comput Assist Tomogr*, 1991, 15:811-815.
- [15] Burke JW, Mathews VP, Elster AD, Ulmer JL, McLean FM, Davis SB. Contrast-enhanced magnetization transfer saturation imaging improves MR detection of herpes simplex encephalitis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1996, 17:773-776.
- [16] Rieck H, Adelwöhrer C, Lungenschmid K, Deisenhammer E. Discordance of technetium-99m-HMPAO and technetium-99m-ECD SPECT in herpes simplex encephalitis. *J Nucl Med*, 1998, 39:1508-1510.
- [17] Ziyaeyan M, Alborzi A, Borhani Haghighi A, Jamalidoust M, Moeini M, Pourabbas B. Diagnosis and quantitative detection of HSV DNA in samples from patients with suspected herpes simplex encephalitis. *Braz J Infect Dis*, 2011, 15:211-214.
- [18] Steiner I, Schmutzhard E, Sellner J, Chaudhuri A, Kennedy PG; European Federation of Neurological Sciences; European Neurologic Society. EFNS-ENS guidelines for the use of PCR technology for the diagnosis of infections of the nervous system.

- Eur J Neurol, 19:1278-1291.
- [19] Herrmann EC Jr, Gabliks J, Eengle C, Perlman PL. Agar diffusion method for detection and bioassay of antiviral antibiotics. Proc Soc Exp Biol Med, 1960, 103:625-628.
- [20] Kaufman H, Martola EL, Dohlman C. Use of 5-iodo-2'-deoxyuridine (IDU) in treatment of herpes simplex keratitis. Arch Ophthalmol, 1962, 68:235-239.
- [21] Kaplan AS, Benporat T, Kamiya T. Incorporation of 5-bromodeoxyuridine and 5-iododeoxyuridine into viral DNA and its effect on the infective process. Ann NY Acad Sci, 1965, 130:226-239.
- [22] Evans AD, Gray OP, Miller MH, Jones ER, Weeks RD, Wells CE. Herpes simplex encephalitis treated with intravenous idoxuridine. Br Med J, 1967, 2:407-410.
- [23] Farris WA, Blaw ME. Cytarabine treatment of herpes simplex encephalitis. Arch Neurol, 1972, 27:99-102.
- [24] Elion GB, Furman PA, Fyfe JA, de Miranda P, Beauchamp L, Schaeffer HJ. Selectivity of action of an antiherpetic agent, 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine. Proc Natl Acad Sci USA, 1977, 74:5716-5720.
- [25] Park NH, Pavan-Langston D, McLean SL, Albert DM. Therapy of experimental herpes simplex encephalitis with aciclovir in mice. Antimicrob Agents Chemother, 1979, 15:775-779.
- [26] Whitley RJ, Alford CA, Hirsch MS, Schooley RT, Luby JP, Aoki FY, Hanley D, Nahmias AJ, Soong SJ. Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. N Engl J Med, 1986, 314:144-149.
- [27] Sasahira M, Takagi K, Hashimoto K, Arai T, Nagai M. Case of successful treatment in herpes simplex encephalitis. Neurol Med Chir (Tokyo), 1983, 23:821-827.
- [28] Chan PK, Chow PC, Peiris JS, Mak AW, Huen KF. Use of oral valaciclovir in a 12-year-old boy with herpes simplex encephalitis. HKMJ, 2000, 6:119-121.
- [29] Manikowski A, Verri A, Lossani A, Gebhardt BM, Gambino J, Foher F, Spadari S, Wright GE. Inhibition of herpes simplex virus thymidine kinases by 2-phenylamino-6-oxapurines and related compounds: structure-activity relationships and antiherpetic activity in vivo. J Med Chem, 2005, 48:3919-3929.
- [30] Gebhardt BM, Foher F, Eberle R, Manikowski A, Wright GE. Effect of combinations of antiviral drugs on herpes simplex encephalitis. Drug Des Devel Ther, 2009, 3:289-294.
- [31] Solomon T, Michael BD, Smith PE, Sanderson F, Davies NW, Hart IJ, Holland M, Easton A, Buckley C, Kneen R, Beeching NJ; National Encephalitis Guidelines Development and Stakeholder Groups. Management of suspected viral encephalitis in adults: Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. J Infect, 2012, 64:347-373.
- [32] Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, Cunningham R, Zuckerman M, Mutton KJ, Solomon T, Ward KN, Lunn MP, Irani SR, Vincent A, Brown DW, Crowcroft NS; UK Health Protection Agency (HPA) Aetiology of Encephalitis Study Group. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. Lancet Infect Dis, 2010, 10:835-844.
- [33] Kennedy PG, Steiner I. Recent issues in herpes simplex encephalitis. J Neurovirol, 2013, 19:346-350.
- [34] Sili U, Kaya A, Mert A; HSV Encephalitis Study Group. Herpes simplex virus encephalitis: clinical manifestations, diagnosis and outcome in 106 adult patients. J Clin Virol, 2014, 60:112-118. (收稿日期:2014-07-05)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(一)

阿利新蓝-高碘酸雪夫

Alcian blue-periodic acid-Schiff (AB-PAS)

癌胚抗原 carcinoembryonic antigen (CEA)

 γ -氨基丁酸 γ -aminobutyric acid (GABA)

白细胞介素-12 interleukin-12 (IL-12)

斑点金免疫渗滤试验

dot immunogold filtration assay (DIGFA)

半乳糖木糖甘露聚糖 galactoxylomannan (GalXM)

边缘性脑炎 limbic encephalitis (LE)

波形蛋白 vimentin (Vim)

超敏C-反应蛋白

high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)

磁化传递饱和成像

magnetization transfer saturation imaging (MTSI)

单纯疱疹病毒 herpes simplex virus (HSV)

单纯疱疹病毒性脑炎 herpes simplex encephalitis (HSE)

多药耐药结核病

multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB)

二氨基联苯胺 diaminobenzidine (DAB)

4',6-二脒基-2-苯基吲哚

4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI)

放射免疫法 radioimmunoassay (RIA)

伏立康唑 voriconazole (VRC)

氟胞嘧啶 flucytosine (5-FC)

氟康唑 fluconazole (FCZ)

氟尿嘧啶 fluorouracil (5-FU)

改良Rankin量表 modified Rankin Scale (mRS)

干扰素- γ interferon- γ (IFN- γ)干扰素- γ 释放试验 interferon- γ release assay (IGRA)

骨髓间充质干细胞

bone marrow-derived mesenchymal stem cells (BMSCs)

广谱细胞角蛋白 pan cytokeratin (PCK)

核内包涵体 intranuclear inclusions (INIs)

核酸扩增试验 nucleic acid amplification test (NAAT)

还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸

nicotinamide adenine dinucleotide-reduced (NADH)

黄体生成素 luteinizing hormone (LH)