

单纯疱疹病毒 1 型脑炎临床特点及预后影响因素分析

徐坤榕 王晓娟 张弥兰 薛红飞 徐佳佳 李玮

【摘要】 目的 分析单纯疱疹病毒 1 型(HSV-1)脑炎的临床特点及预后影响因素。方法 纳入 2018 年 1 月至 2023 年 9 月河南省人民医院诊断与治疗的 51 例 HSV-1 脑炎患者,记录其临床资料、实验室和影像学检查结果。采用改良 Rankin 量表(mRS)评估患者预后及脑损伤后神经功能恢复情况,单因素和多因素逐步法 Logistic 回归分析筛查 HSV-1 脑炎预后不良的危险因素。结果 共 51 例患者主要症状为发热、头痛;血清学检查可见血常规白细胞计数增加(14 例),中性粒细胞计数增加(14 例),淋巴细胞计数减少(8 例),血清钠水平降低(17 例);腰椎穿刺脑脊液压力升高(18 例),白细胞计数增加(28 例),蛋白定量升高(32 例),葡萄糖水平升高(15 例);有 48 例患者进行头部 MRI 检查,43 例(89.58%)MRI 显示有明显的脑区受累,其中 35 例(72.92%)MRI 阳性病例均表现为典型的 HSV-1 脑炎单侧或双侧颞叶、额叶受累,软脑膜强化影增多 8 例(16.67%)。出院后 6 个月内有 66.67%(34/51)患者完全康复,21.57%(11/51)遗留后遗症,病死率为 11.76%(6/51);34 例(66.67%)患者预后良好,17 例(33.33%)患者预后不良。多因素 Logistic 回归分析显示,年龄增大($OR=1.090, 95\%CI: 1.020 \sim 1.200; P=0.023$)和脑脊液葡萄糖水平升高($OR=23.800, 95\%CI: 23.800 \sim 1250.000; P=0.030$)是 HSV-1 脑炎患者预后不良的危险因素。结论 年龄增大和脑脊液葡萄糖水平升高是 HSV-1 脑炎患者预后不良的危险因素。临床实践中须掌握 HSV-1 脑炎的临床特点,做到早发现、早诊断、早治疗。

【关键词】 脑炎,单纯疱疹; 预后; 危险因素; Logistic 模型

Analysis of clinical manifestations and prognostic factors of herpes simplex virus type 1 encephalitis

XU Kun-rong, WANG Xiao-juan, ZHANG Mi-lan, XUE Hong-fei, XU Jia-jia, LI Wei

Department of Neurology, He'nan Provincial People's Hospital; People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, He'nan, China

Corresponding author: LI Wei (Email: liwei71@126.com)

【Abstract】 Objective To analyze the clinical features and prognostic factors of herpes simplex virus type 1 (HSV-1) encephalitis. **Methods** A total of 51 patients with HSV-1 encephalitis hospitalized in He'nan Provincial People's Hospital from January 2018 to September 2023 were selected, and their clinical data, laboratory and imaging examination results were recorded. The modified Rankin Scale (mRS) was used to evaluate the prognosis of patients and the recovery of neurological function after brain injury. Univariate and multivariate stepwise Logistic regression analyses were screened for risk factors of adverse prognosis of HSV-1 encephalitis. **Results** The main symptoms of 51 cases were fever and headache. The serological examination results showed increased white blood cell count (14 cases), increased neutrophil count (14 cases), decreased lymphocyte count (8 cases), and decreased serum sodium level (17 cases). Cerebrospinal fluid (CSF) examination by lumbar puncture showed increased CSF pressure (18 cases), increased white blood cell count (28 cases), increased protein (32 cases), and increased glucose (15 cases). There were 48 patients who underwent head MRI examination, and 43 patients (89.58%) showed obvious brain region involvement on head MRI, among which 35 patients (72.92%) with positive MRI showed typical unilateral or bilateral temporal and frontal lobe involvement, and 8 cases (16.67%) with increased cerebral

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2024.04.005

基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(项目编号:SBGJ2018077)

作者单位:450003 河南省人民医院 郑州大学人民医院神经内科

通讯作者:李玮,Email:liwei71@126.com

pia mater enhancement. 66.67% (34/51) of the patients recovered completely within 6 months after discharge, 21.57% (11/51) of the patients had sequelae, and the fatality rate was 11.76% (6/51). There were 34 (66.67%) patients with good prognosis and 17 (33.33%) patients with adverse prognosis. Multivariate Logistic regression analysis showed age increased ($OR = 1.090$, 95%CI: 1.020–1.200; $P = 0.023$) and increased CSF glucose level ($OR = 23.800$, 95%CI: 23.800–1250.000; $P = 0.030$) were risk factors for adverse prognosis in HSV-1 encephalitis patients. **Conclusions** Increased aging and CSF glucose level are risk factors for the adverse prognosis in HSV-1 encephalitis patients. In clinical practice, it is necessary to master the clinical characteristics of patients with HSV-1 encephalitis, so as to achieve early detection, diagnosis and treatment.

【Key words】 Encephalitis, herpes simplex; Prognosis; Risk factors; Logistic models

This study was supported by Medical Science and Technology Research Project in He'nan (No. SBCJ2018077).

Conflicts of interest: none declared

单纯疱疹病毒 1 型 (HSV-1) 脑炎主要由 HSV-1 感染引起。病毒通过原发感染或潜伏病毒的再激活侵入脑实质, 主要影响额叶和颞叶, 进而导致认知功能障碍、行为人格改变、癫痫发作和失语等症状^[1]。早诊断、早治疗对改善预后和预防严重神经系统后遗症至关重要。如果缺乏有效的抗病毒治疗, 其病死率超过 70%, 尽管阿昔洛韦的应用普及之后, 其病死率已显著下降^[2-3], 但即使予以早期明确诊断并规范抗病毒治疗后, 仍有 1/3 的 HSV-1 脑炎患者死亡或严重残疾^[4]。对于影响 HSV-1 脑炎患者预后的因素, 已有较多关于复发性脑炎、双峰脑炎的相关报道, 也可通过比较影像学所示脑损伤程度、脑电图有无重度异常来评估患者预后^[5-7], 但较少有针对 HSV-1 脑炎临床表现、实验室检查及影像学检查等临床特点的系统分析。基于此, 本文旨在分析 HSV-1 脑炎临床、实验室、影像学特点和影响预后的危险因素, 以加深对疾病的认识, 做到早识别、早诊断、早治疗, 以期改善患者预后。

对象与方法

一、研究对象

选择 2018 年 1 月至 2023 年 9 月在河南省人民医院神经内科住院确诊为 HSV-1 脑炎的患者 51 例, 均符合 HSV-1 脑炎的诊断标准^[8]: (1) 年龄 > 14 岁。(2) 前期存在疱疹病毒感染史。(3) 临床以发热、头痛、精神行为异常、癫痫发作或神经系统损害为主要表现。(4) 阿昔洛韦或者更昔洛韦抗病毒治疗有效。(5) 脑脊液 HSV-1 抗体检测、HSV-1 核酸检测阳性, 或者脑脊液宏基因组学第二代测序 (mNGS) 显示 HSV-1 基因 > 3 个序列。(6) 脑脊液白细胞计数 >

$50 \times 10^6/L$, 血性脑脊液或脑脊液红细胞计数增多。排除标准: (1) 合并中枢神经系统代谢性及中毒性疾病。(2) 存在严重基础疾病, 如糖尿病、肿瘤和高血压等。(3) 心肝肾功能异常及电解质代谢紊乱。本研究获得河南省人民医院道德伦理委员会审核批准 [审批号: (2021) 伦审第 (04) 号], 研究对象或家属均签署知情同意书。

二、研究方法

1. 一般资料收集 (1) 社会人口学资料: 包括性别、年龄。(2) 临床资料: 包括临床症状如发热、头痛、抽搐发作、意识障碍、认知功能障碍和精神行为异常; 入院时实验室指标如血常规白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数和血清钠水平, 腰椎穿刺脑脊液压力、白细胞计数、蛋白定量和葡萄糖、HSV-1 DNA mNGS 测序; 影像学检查包括头部 MRI 平扫和增强扫描。

2. 预后评估 (1) 量表评估: 采用改良 Rankin 量表 (mRS) 评估患者预后及脑损伤后神经功能恢复情况。0 分, 无神经功能障碍, 日常生活活动能力正常; 1 分, 轻微神经功能障碍, 不影响日常生活; 2 分, 轻微神经功能障碍, 影响日常生活, 但可自理; 3 分, 中度神经功能障碍, 需要额外辅助, 但可以独立行走; 4 分, 中重度神经功能障碍, 无辅助不能独立行走和自理, 需坐轮椅; 5 分, 大小便失禁, 完全不能自理; 6 分, 死亡。评分越高、代表预后越差; mRS 评分 < 3 分为预后良好, ≥ 3 分为预后不良。(2) 随访指标: 出院后随访 6 个月, 主要记录期间遗留后遗症情况, 包括头痛、癫痫发作、运动障碍、言语障碍、精神行为异常等症状。可分为无后遗症, 患者健康状况与患病前完全相同; 轻度后遗症, 与患病前相比有

轻微残疾(如记忆障碍或注意持续时间缩短),无需抗癫痫治疗,能够自主工作;中度后遗症,与患病前相比存在主观上的重大残疾或正在接受抗癫痫治疗,在日常生活中可以满足自身的基本需求,生活状况与患病前有显著差异,不能维持固定工作;重度后遗症,需慢病护理的重度神经精神障碍(如幻觉、妄想、情感和思维紊乱、精神分裂等),同时出现 Kluver-Bucy 综合征,需要持续的日常帮助。

3. 统计分析方法 采用 SPSS 27.0 统计软件进行数据处理与分析。正态性检验采用 Shapiro-Wilk 检验,呈正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用两独立样本的 t 检验;呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。HSV-1 脑炎预后不良的危险因素筛查采用单因素和多因素逐步法 Logistic 回归分析($\alpha_{\lambda} = 0.05$, $\alpha_{\text{出}} = 0.10$)。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

本组 51 例 HSV-1 脑炎患者中男性 35 例,女性 16 例;年龄 18 ~ 81 岁,平均(48.92 \pm 17.80)岁。所有病例均表现出脑炎的临床特征,主要表现为发热(56.86%, 29/51)、头痛(49.02%, 25/51)、精神行为异常(41.18%, 21/51)、抽搐发作(31.37%, 16/51)、认知功能障碍(25.49%, 13/51)等症状。

血清学检查,白细胞计数(1.67 ~ 18.54) $\times 10^9/L$ 、中位值为 7.20(5.97, 10.20) $\times 10^9/L$, 14 例(27.45%)白细胞计数增加[正常参考值(3.50 ~ 9.50) $\times 10^9/L$];中性粒细胞计数(0.86 ~ 17.81) $\times 10^9/L$ 、中位值 5.27(3.97, 8.00) $\times 10^9/L$, 14 例(27.45%)中性粒细胞计数增加[正常参考值(1.80 ~ 6.30) $\times 10^9/L$];淋巴细胞计数(0.29 ~ 3.15) $\times 10^9/L$ 、平均为(1.80 \pm 0.66) $\times 10^9/L$, 有 7 例(13.73%)淋巴细胞计数减少[正常参考值(1.10 ~ 3.20) $\times 10^9/L$];血清钠为 123 ~ 149 mmol/L、平均为(137.78 \pm 4.76) mmol/L, 17 例(33.33%)血清钠降低(正常参考值 137 ~ 145 mmol/L)。腰椎穿刺脑脊液检查,压力为 55 ~ 330 mm H₂O(1 mm H₂O = 9.81 $\times 10^{-3}$ kPa)、平均为(173.94 \pm 71.87) mm H₂O, 有 18 例(35.29%)患者脑脊液压力升高(正常参考值 80 ~ 180 mm H₂O);白细胞计数(0 ~ 471) $\times 10^6/L$ 、中位值为 16.00(3.50, 79.00) $\times 10^6/L$, 有 28 例(54.90%)白细胞计数增加[正常参考值(0 ~ 8) $\times 10^6/L$];蛋白

定量为 90 ~ 1830 mg/L、中位值 540(350, 980) mg/L, 有 32 例(62.75%)患者蛋白定量升高[正常参考值 150 ~ 450 mg/L];葡萄糖 0.57 ~ 7.25 mmol/L(正常参考值 3.60 ~ 4.50 mmol/L)、平均(2.36 \pm 0.98) mmol/L, 15 例(29.41%)葡萄糖升高。脑脊液 mNGS 测序,特异性病毒序列数为 3 ~ 30 074 条(≥ 3 条具有诊断意义),中位值为 29.50(4.00, 436.50) 条。

本组有 48 例患者进行头部 MRI 检查, 43 例(89.58%)有明显的脑区受累,其中 35 例(72.92%)MRI 阳性病例均表现为典型的 HSV-1 脑炎单侧或双侧颞叶、额叶受累,软脑膜强化影增多 8 例(16.67%);5 例(10.42%)MRI 阴性病例临床表现及实验室检查均符合 HSV-1 脑炎诊断标准。

本组 51 例患者出院后 6 个月内有 66.67%(34/51)完全康复;21.57%(11/51)患者遗留后遗症,病死率为 11.76%(6/51)。遗留后遗症患者中,轻中度后遗症患者 7 例,临床表现为头痛(5 例次)和轻微记忆障碍(3 例次);重度后遗症患者 4 例,临床表现为癫痫发作(2 例次),肢体瘫痪(1 例次)和言语障碍(2 例次)。34 例(66.67%)患者预后良好,17 例(33.33%)患者预后不良。随访过程中,有 11.76%(6/51)患者在疾病后期出现自身免疫性脑炎,包括 1 例抗接触蛋白相关蛋白-2(CASPR2)抗体相关脑炎、1 例抗富亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1(LG1)抗体相关脑炎、2 例抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎和 2 例抗体阴性的自身免疫性脑炎。

根据 mRS 评分分为预后良好组(34 例)和预后不良组(17 例),两组一般资料比较,预后不良组年龄($P = 0.000$)和认知功能障碍($P = 0.000$)占比、脑脊液葡萄糖水平($P = 0.000$)均高于预后良好组,血常规淋巴细胞计数低于预后良好组($P = 0.004$),余指标组间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$, 表 1)。

单因素 Logistic 回归分析(因并非所有患者行 MRI 检查,故 MRI 结果未纳入为自变量)显示,年龄($P = 0.000$)、认知功能障碍($P = 0.000$)、血常规淋巴细胞计数($P = 0.009$)和脑脊液葡萄糖水平($P = 0.000$)是 HSV-1 脑炎预后不良的影响因素(表 2, 3)。将单因素 Logistic 回归分析中差异有统计学意义的因素以及既往临床经验认为的脑脊液蛋白定量纳入多因素 Logistic 回归方程,结果显示,年龄增大($OR = 1.090$, 95%CI: 1.020 ~ 1.200; $P = 0.023$)和脑脊液葡萄糖水平升高($OR = 23.800$, 95%CI: 23.800 ~ 1250.000; $P = 0.030$)是 HSV-1 脑炎患者预后不良的

表1 预后良好组与预后不良组患者一般资料的比较

Table 1. Comparison of the baseline data between good prognosis group and adverse prognosis group

观察指标	预后良好组(n=34)	预后不良组(n=17)	统计量值	P值
性别[例(%)]			1.377	0.241
男性	21(61.76)	14(14/17)		
女性	13(38.24)	3(3/17)		
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	41.53 \pm 15.92	63.71 \pm 11.77	5.610	0.000
临床症状[例(%)]				
发热	18(52.94)	11(11/17)	0.250	0.617
头痛	19(55.88)	6(6/17)	1.187	0.276
抽搐发作	11(32.35)	5(5/17)	0.000	1.000
认知功能障碍	2(5.88)	11(11/17)	—	0.000
精神行为异常	13(38.24)	8(8/17)	0.364	0.546
血清学指标				
白细胞计数[M(P_{25} , P_{75}), $\times 10^9/L$]	6.89(5.78, 8.30)	7.53(6.33, 11.40)	-1.039	0.299
中性粒细胞计数[M(P_{25} , P_{75}), $\times 10^9/L$]	5.08(3.63, 6.21)	5.81(4.48, 8.61)	-1.270	0.204
淋巴细胞计数($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	1.98 \pm 0.60	1.44 \pm 0.62	2.957	0.004
钠($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	137.78 \pm 4.76	138.00 \pm 4.48	0.427	0.652
脑脊液指标				
压力($\bar{x} \pm s$, mm H ₂ O)	182.06 \pm 75.97	157.19 \pm 61.40	1.228	0.260
白细胞计数[M(P_{25} , P_{75}), $\times 10^6/L$]	9.50(3.25, 39.00)	39.00(4.00, 176.00)	-1.402	0.161
蛋白定量[M(P_{25} , P_{75}), mg/L]	490.00(330.00, 880.00)	660.00(430.00, 1310.00)	1.751	0.080
葡萄糖($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.93 \pm 0.79	3.21 \pm 0.73	-5.759	0.000
影像学指标	31	17		
头部MRI异常[例(%)]	26(83.87)	17(17/17)	—	0.146

—, Fisher's exact probability, Fisher确切概率法。χ² test for comparison of sex, fever, headache, convulsion and psychological and behavior abnormality, two-independent-sample t test for comparison of age, serum lymphocyte count, serum sodium, cerebrospinal fluid pressure, cerebrospinal fluid glucose, and Wilcoxon rank sum test for comparison of others, 性别、发热、头痛、抽搐发作、精神行为异常比较采用χ²检验, 年龄、血常规淋巴细胞计数、血清钠、脑脊液压力、脑脊液葡萄糖的比较采用两独立样本的t检验, 其余指标比较采用Wilcoxon秩和检验

危险因素(表4)。

讨 论

HSV-1脑炎是由HSV-1侵犯中枢神经系统后引起的一种急性坏死性脑炎,占美国每年致死性脑炎病例的10%~20%;全球范围内约2/3的50岁以下成年人可能感染HSV-1,在这部分感染者中,每年有2~4人/100万患有疱疹病毒性脑炎^[9]。在急性期,由水痘-带状疱疹病毒、巨细胞病毒和EB病毒等其他病毒引起的脑炎或感染后疾病,脑肿瘤,神经系统副肿瘤综合征和自身免疫性脑炎等与HSV-1脑炎的临床症状如发热、头痛、精神状态改变、局灶性神经功能缺损、新发癫痫发作和行为改变、病灶累及颞叶等较难区分,故诊断HSV-1脑炎面临很大挑战^[10]。HSV-1脑炎的病理生理学机制尚不完全清楚,有学者提出其机制是HSV-1通过三叉神经和

(或)嗅神经逆行转运到中枢神经系统所致^[11]。在有效的抗病毒治疗出现之前,HSV-1脑炎病死率约为70%^[12],随着抗病毒药物阿昔洛韦的应用,其病死率降至10%~20%^[13],但遗留神经系统后遗症如头痛、癫痫发作、肢体运动障碍、言语障碍和精神异常等的情况仍很常见。因此,早识别、早诊断和早治疗对疾病预后意义重大^[14-16]。本研究51例HSV-1脑炎患者临床表现主要包括发热、头痛、抽搐发作、精神行为异常和认知功能障碍;血清学检测显示27.45%(14/51)白细胞计数增加,27.45%(14/51)中性粒细胞计数增加,13.73%(7/51)淋巴细胞计数减少,33.33%(17/51)出现低钠血症;腰椎穿刺脑脊液检查显示35.29%(18/51)患者压力升高,54.90%(28/51)白细胞计数增加,62.75%(32/51)蛋白定量升高,29.41%(15/51)葡萄糖水平升高,脑脊液mNGS测序显示,特异性病毒序列数为29.50(4.00, 436.50)条;

表 2 HSV-1 脑炎患者预后不良影响因素的变量赋值表

Table 2. Variable assignment of adverse prognostic factors in patients with HSV-1 encephalitis

变量	赋值		变量	赋值	
	0	1		0	1
预后	良好	不良	抽搐发作	否	是
性别	女性	男性	意识障碍	否	是
发热	否	是	认知功能障碍	否	是
头痛	否	是	精神行为异常	否	是

表 4 HSV-1 脑炎患者预后不良影响因素的多因素逐步法 Logistic 回归分析

Table 4. Multivariate stepwise Logistic regression analysis of adverse prognostic factors in patients with HSV-1 encephalitis

变量	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	<i>OR</i> 95%CI
年龄	0.089	0.040	2.279	0.023	1.090	1.020 ~ 1.200
血常规淋巴细胞计数	-2.523	1.362	-1.853	0.064	0.080	0.000 ~ 0.650
脑脊液蛋白定量	2.692	1.517	1.775	0.076	14.800	1.070 ~ 645.000
脑脊液葡萄糖	3.171	1.460	2.173	0.030	23.800	23.800 ~ 1250.000
常数项	-11.415	4.630	-2.465	0.014		

表 3 HSV-1 脑炎患者预后不良影响因素的单因素 Logistic 回归分析

Table 3. Univariate Logistic regression analysis of adverse prognostic factors in patients with HSV-1 encephalitis

变量	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	<i>OR</i> 95%CI
性别	-1.061	0.727	2.126	0.144	0.350	0.080 ~ 1.440
年龄	0.103	0.030	11.732	0.000	1.110	1.050 ~ 1.180
发热	0.488	0.612	0.634	0.425	1.630	0.490 ~ 5.420
头痛	-0.843	0.613	1.883	0.169	0.430	0.130 ~ 1.430
抽搐发作	-0.138	0.646	0.045	0.831	0.870	0.250 ~ 3.090
认知功能障碍	3.379	0.888	14.473	0.000	29.330	5.140 ~ 127.140
精神行为异常	-0.362	0.601	0.363	0.547	0.700	0.210 ~ 2.260
血常规白细胞计数	0.135	0.092	2.125	0.144	1.140	0.950 ~ 1.370
血常规中性粒细胞计数	0.149	0.092	2.575	0.108	1.160	0.814 ~ 1.624
血常规淋巴细胞计数	-1.513	0.585	6.682	0.009	0.220	0.070 ~ 0.690
血清钠	-0.029	0.062	0.212	0.644	0.970	0.860 ~ 1.100
脑脊液压力	-0.005	0.004	1.283	0.257	0.990	0.990 ~ 1.000
脑脊液白细胞计数	-0.004	0.002	2.358	0.124	1.000	1.000 ~ 1.010
脑脊液蛋白定量	1.111	0.612	3.296	0.069	3.040	0.920 ~ 10.080
脑脊液葡萄糖	2.172	0.628	11.962	0.000	8.780	2.560 ~ 30.060

影像学检查有 89.58% (43/48) 患者头部 MRI 显示有明显的脑区受累, 绝大部分 (72.92%) 可见颞叶受累。上述 HSV-1 脑炎患者的临床特点有助于临床医师更快识别该病, 并进行及早干预, 改善预后。

本研究随访发现, 出院后 6 个月内有 66.67% (34/51) 患者完全康复, 21.57% (11/51) 遗留后遗症, 病死率为 11.76% (6/51); 34 例 (66.67%) 预后良好, 17 例 (33.33%) 预后不良。研究显示, 与青年人相比, 年龄 > 65 岁者患有 HSV-1 脑炎并发生相关不良结局的风险大大增加^[17]; 调整其他危险因素如发热、精神状态改变和癫痫发作后, 老年患者出现预后不良的风险仍较大, 同时, 这部分患者还可合并更严重的感染综合征表现, 预后更差^[18]。本研究发现, 年龄增大是 HSV-1 脑炎患者预后不良的危险因素, 与上述研究的结果相一致。随着年龄的增大, 老年人免疫功能逐渐下降, 对疾病的抵抗力也有所下降, 提示临床对于老年 HSV-1 脑炎患者应格外关注, 日常生活中也应注意健康饮食, 适当锻炼, 提高自身免疫功能。

脑脊液葡萄糖和血糖水平关系密切, 当血糖水平升高时, 脑脊液葡萄糖水平也会相应升高^[19]。葡萄糖在血液中运输, 通过血脑屏障进入细胞间质, 是星形胶质细胞和神经元代谢的重要燃料^[20]。当

HSV-1 入侵中枢神经系统时, 血脑屏障结构受到破坏导致通透性增加, 大量葡萄糖从血液进入脑组织, 进而导致大脑微血管内皮细胞损伤, 引起血管生成反应功能失调和血脑屏障结构进一步破坏^[21]。有研究发现, 脑脊液葡萄糖水平升高可能导致脑组织氧化应激增加, 诱导蛋白质损伤和脂质过氧化损伤, 损害氧化还原稳态, 最终导致神经损伤^[22]。当 HSV-1 入侵中枢神经系统并累及下丘脑时, 下丘脑会出现功能异常, 即释放大量的去甲肾上腺素, 从而加速血液中糖原分解为葡萄糖, 使血糖水平上升, 脑脊液葡萄糖水平也随之上升。本研究亦发现, 脑脊液葡萄糖水平升高是 HSV-1 脑炎患者预后不良的危险因素, 提示临床可将脑脊液葡萄糖水平作为评估 HSV-1 脑炎患者预后评估的重要指标之一。

综上所述, 临床实践中必须掌握 HSV-1 脑炎患者的临床特征, 做到早发现、早诊断、早治疗, 及时采取有效的治疗措施控制病情。同时要了解影响 HSV-1 脑炎预后不良的危险因素, 优化治疗方案, 以期改善患者预后。但本研究尚存局限性: 病例资料中阿昔洛韦应用情况缺项较多, 无法详细记述; 纳入病例数较少, 且仅为观察性研究, 各项影响因素作用于 HSV-1 脑炎预后的具体作用机制尚待扩大样本量进一步研究。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Wang DX. Neurovirology: basic research and clinical practice [M]. 2nd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012: 369-425.[王得新. 神经病毒学: 基础与临床[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 369-425.]
- [2] Ding L, Chu GD, Ji YF. Comparison of efficacy of adenosine arabidose and acyclovir in the treatment of herpes zoster[J]. Pi Fu Bing Yu Xing Bing, 2019, 41:910-911.[丁丽, 褚国弟, 冀燕芬. 阿糖腺苷与阿昔洛韦治疗带状疱疹疗效对比观察[J]. 皮肤病与性病, 2019, 41:910-911.]
- [3] 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[J]. N Engl J Med, 1986, 314:144-149.
- [4] Kapadia RK, Tyler KL, Pastula DM. Encephalitis in adults caused by herpes simplex virus[J]. CMAJ, 2020, 192:E919.
- [5] Armangue T, Spatola M, Vlagea A, Mattozzi S, Cárceles-Cordon M, Martínez-Heras E, Llufrui S, Muchart J, Erro ME, Abaira L, Moris G, Monros-Giménez L, Corral-Corral Í, Montejo C, Toledo M, Bataller L, Secondi G, Ariño H, Martínez-Hernández E, Juan M, Marcos MA, Alsina L, Saiz A, Rosenfeld MR, Graus F, Dalmau J; Spanish Herpes Simplex Encephalitis Study Group. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis [J]. Lancet Neurol, 2018, 17:760-772.
- [6] Marcocci ME, Napoletani G, Protto V, Kolesova O, Piacentini R, Li Puma DD, Lomonte P, Grassi C, Palamara AT, De Chiara G. Herpes simplex virus -1 in the brain: the dark side of a sneaky infection[J]. Trends Microbiol, 2020, 28:808-820.
- [7] Ma Y, Peng XM, Zhang R, He FP. Clinical features and prognosis of neonatal herpes simplex encephalitis[J]. Zhonghua Xin Sheng Er Ke Za Zhi, 2020, 35:331-335.[马叶, 彭小明, 张榕, 贺芬萍. 新生儿单纯疱疹病毒性脑炎临床特征和预后分析[J]. 中华新生儿科杂志, 2020, 35:331-335.]
- [8] Liu H, Yuan W, Zou XY. Comparative analysis of clinical manifestations and MRI characteristics between anti - NMDA receptor encephalitis and herpes simplex virus encephalitis[J]. Dian Xian Yu Shen Jing Dian Sheng Li Xue Za Zhi, 2022, 31: 281-288.[刘浩, 袁巍, 邹晓毅. 抗 NMDA 受体脑炎与单纯疱疹病毒性脑炎的临床表现和核磁共振特征比较[J]. 癫痫与神经电生理学杂志, 2022, 31:281-288.]
- [9] Rayan MN, Bassi R, Khazem M, Pozo DA, Abduljaber W, Burtis DB. Herpes simplex encephalitis: detection, management, and outcomes[J]. Cureus, 2022, 14:e31962.
- [10] Abboud H, Probasco JC, Irani S, Ances B, Benavides DR, Bradshaw M, Christo PP, Dale RC, Fernandez - Fournier M, Flanagan EP, Gadoth A, George P, Grebenciucova E, Jammoul A, Lee ST, Li Y, Matiello M, Morse AM, Rae-Grant A, Rojas G, Rossman I, Schmitt S, Venkatesan A, Vernino S, Pittock SJ, Titulaer MJ; Autoimmune Encephalitis Alliance Clinicians Network. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2021, 92:757-768.
- [11] Zhu S, Viejo-Borbolla A. Pathogenesis and virulence of herpes simplex virus[J]. Virulence, 2021, 12:2670-2702.
- [12] Kimberlin DW. Management of HSV encephalitis in adults and neonates: diagnosis, prognosis and treatment[J]. Herpes, 2007, 14:11-16.
- [13] Divyashree K, Singh H, Suri V, Bhalla A. Empirical intravenous aciclovir therapy in a suspected case of acute encephalitis[J]. Trop Doct, 2023, 53:321-324.
- [14] Venkatesan A, Murphy OC. Viral encephalitis[J]. Neurol Clin, 2018, 36:705-724.
- [15] Chinese Society of Neuroinfectious Diseases and Cerebrospinal Fluid Cytology. Chinese expert consensus on the diagnosis and management of autoimmune encephalitis (2022 edition) [J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2022, 55:931-949.[中华医学会神经病学分会神经感染性疾病与脑脊液细胞学学组. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识(2022年版)[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55:931-949.]
- [16] Stahl JP, Mailles A. Herpes simplex virus encephalitis update [J]. Curr Opin Infect Dis, 2019, 32:239-243.
- [17] Singh TD, Fugate JE, Rabinstein AA. The spectrum of acute encephalitis: causes, management, and predictors of outcome [J]. Neurology, 2015, 84:359-366.
- [18] Hansen MA, Samannodi MS, Castelblanco RL, Hasbun R. Clinical epidemiology, risk factors, and outcomes of encephalitis in older adults[J]. Clin Infect Dis, 2020, 70:2377-2385.
- [19] Nigrovic LE, Kimia AA, Shah SS, Neuman MI. Relationship between cerebrospinal fluid glucose and serum glucose [J]. N Engl J Med, 2012, 366:576-578.
- [20] Hladky SB, Barrand MA. Elimination of substances from the brain parenchyma: efflux via perivascular pathways and via the blood-brain barrier[J]. Fluids Barriers CNS, 2018, 15:30.
- [21] Liu Z, Hua W, Jin S, Wang Y, Pang Y, Wang B, Zhao N, Song Y, Qi J. Canagliflozin protects against hyperglycemia - induced cerebrovascular injury by preventing blood-brain barrier (BBB) disruption via AMPK/Sp1/adenosine A2A receptor [J]. Eur J Pharmacol, 2024, 968:176381.
- [22] Gong Q, Liu S, Xiao Z, Fu X, Lu Z. Elevated blood and cerebrospinal fluid glucose levels affect the severity and short-term prognosis of Guillain - Barré syndrome [J]. Neurol Res, 2022, 44:121-127.

(收稿日期:2024-02-07)

(本文编辑:袁云)