

裴艳莹

(佳木斯市中心医院儿科,黑龙江 佳木斯 154002)

摘要:目的 探讨儿童单纯疱疹病毒性脑炎的临床特征和预后影响因素。方法 随机选取2018年6月-2021年9月在我院被诊断为儿童单纯疱疹病毒性脑炎患者共80例,按照症状程度分为轻症组和重症组,每组40例,比较两组临床表现、头颅MRI和脑脊液检查结果及预后随访脑损害情况。结果 两组均有不同程度的临床症状,其中轻症组发热、惊厥、癫痫少于重症组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组头痛和呕吐症状比较,差异无统计学意义($P>0.05$);重症组头颅MRI信号显示异常和脑内出血的发生率高于轻症组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组脑脊液特异性抗体IgM阳性率均大于IgG阳性率,差异有统计学意义($P<0.05$);两组脑脊液均存在白细胞数量异常,但差异无统计学意义($P>0.05$);轻症组预后优于重症组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 单纯疱疹病毒性脑炎的临床症状与其他病毒性脑炎区别不大,头颅MRI结合脑脊液特异性抗体检查对于早期诊断单纯疱疹病毒性脑炎更有价值。

关键词:单纯疱疹病毒;脑炎;脑脊液特异性抗体;头颅MRI

中图分类号:R725.1

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.21.021

文章编号:1006-1959(2022)21-0092-03

Analysis of Clinical Features and Prognosis of Herpes Simplex Encephalitis in Children

PEI Yan-ying

(Department of Pediatrics, Jiamusi Central Hospital, Jiamusi 154002, Heilongjiang, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical features and prognostic factors of herpes simplex encephalitis in children. **Methods** A total of 80 children with herpes simplex encephalitis diagnosed in our hospital from June 2018 to September 2021 were randomly selected and divided into mild group and severe group according to the degree of symptoms, with 40 cases in each group. The clinical manifestations, head MRI and cerebrospinal fluid examination results and prognosis follow-up brain damage were compared between the two groups. **Results** Patients in both groups had different degrees of clinical symptoms, while the proportion of fever, convulsion and epilepsy in the mild group was less than that in the severe group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in the proportion of headache and vomiting symptoms between the two groups ($P>0.05$). The incidence of abnormal MRI signal and intracerebral hemorrhage in the severe group was higher than that in the mild group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The positive rate of CSF specific antibody IgM in the two groups was higher than that of IgG, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in the number of white blood cells in cerebrospinal fluid between the two groups ($P>0.05$). The prognosis of the mild group was better than that of the severe group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The clinical symptoms of herpes simplex virus encephalitis are not significantly different from other viral encephalitis. Head MRI combined with cerebrospinal fluid specific antibody examination is more valuable for early diagnosis of herpes simplex virus encephalitis.

Key words: Herpes simplex virus; Encephalitis; Cerebrospinal fluid specific antibody; Brain MRI

单纯疱疹病毒(herpes simplex virus)属于疱疹病毒科 α 病毒亚科,病毒质粒大小约180 nm,呈球形,完整病毒由核心、衣壳、被膜及囊膜组成,由单链的RNA或双链DNA组成的一种病毒性颗粒^[1-2]。该病毒引起的脑炎是一种急性脑炎,会引起脑组织出血性坏死,甚至出现变态反应性脑损害^[3]。单纯疱疹病毒性脑炎容易发展成重症,对脑部产生不可逆的损害,目前临床上的治疗手段通常是抗病毒类的药物^[4],结合免疫抑制剂、干扰素或转移因子等^[5-7]。该病无典型的季节性或地域性,呈现散发状态,可出现在各个年龄段,全世界范围内都能找到病例^[8]。虽然目前单纯疱疹病毒性脑炎在我国属于可治愈的疾病,但是重症单纯疱疹病毒性脑炎致死率极高,且重症治愈后依然会有严重的神经系统后遗症,对儿童的预后生存和生活质量有极大的威胁。因此单纯疱疹病毒性脑炎需要早发现、早治疗,及时给予抗病毒药物来改善预后^[9,10]。探讨单纯疱疹病毒性脑炎患儿

的早期临床特征和病原学诊断指标,对单纯疱疹病毒性脑炎预后具有重要指导意义。本研究主要分析单纯疱疹病毒性脑炎的临床表现、影像学和生物学特征,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年6月-2021年9月佳木斯市中心医院收治的80例儿童单纯疱疹病毒性脑炎患者为研究对象,按照症状程度分为轻症组和重症组,每组40例。轻症组男28例,女12例,年龄3个月~2岁7个月,平均年龄(21.07 ± 18.98)个月;重症组,男29例,女11例,年龄4个月~2岁3个月,平均年龄(20.34 ± 14.58)个月。两组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经我院伦理委员会审批通过,患儿监护人或家属对本研究知情同意并签署知情同意书。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:①经实验室指标及影像学检查,均确诊为单纯疱疹病毒性脑炎患者;②无先天性大脑功能不全或发育不全者;③临床资料完整。排除标准:①治疗无效或未愈死亡者;②具有

作者简介:裴艳莹(1987.6-),女,河北邢台人,硕士,主治医师,主要从事儿科疾病的诊治工作

小儿癫痫或其他原因导致脑功能损害者;③不配合检测者。

1.3 方法

1.3.1 头颅 MRI 采用 SIEMENSNOVUS1.5T 磁共振成像系统,使用脊柱线圈。两组患者分别取仰卧位,双腿放平,接受头颅部位常规矢状面扫描和横断位扫描。

1.3.2 脑脊液检查 患者取左侧卧位,屈颈抱膝,常规消毒铺巾在腰 4/5 或者腰 3/4 进行穿刺,穿刺针垂直进入,有突破感后拔出针芯,此时应有脑脊液流出。采集脑脊液常规化验,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检查脑脊液中单纯疱疹病毒(HSV)特异性抗体 IgM 和 IgG。

1.4 观察指标 ①记录两组临床症状,包含全身高热、精神症状、神经系统症状和胃肠道系统症状,具体症状选取典型症状如发热、头痛、呕吐、惊厥、癫痫发作;②头颅 MRI:根据 MRI 影像观察两组患者的大脑信号有无异常,观察病灶区域大小变化;③脑脊液检查:比较两组白细胞数量变化,是否有红细胞或细菌感染,HSV 特异性抗体 IgM 和 IgG 是否呈阳性;④预后随访:随访并记录治愈后年两组单纯疱疹病毒性脑炎患者脑损害情况、复发情况。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 23.0 统计学软件分析本

次统计数据,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料采用[n(%)]表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床症状比较 轻症组发热、惊厥、癫痫症状少于重症组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组头痛和呕吐症状比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 两组头颅 MRI 比较 重症组头颅 MRI 出现异常信号和脑内出血的发生率高于轻症组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组脑脊液检查结果比较 两组脑脊液特异性抗体 IgM 抗体阳性率均大于 IgG 抗体阳性率,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。两组脑脊液中白细胞数均升高,但差异无统计学意义($P > 0.05$);两组其它生化指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

2.4 两组预后情况比较 随访期间,两组患者均有不同程度的后遗症症状,轻症组 4 例(占 10.00%)存在轻度后遗症,1 例(2.50%)有中度后遗症;重症组 13 例(占 32.50%)有轻度后遗症,8 例(20.00%)有中度后遗症,4 例(10.00%)有重度后遗症。轻症组预后优于重症组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 两组临床症状比较[n(%)]

组别	n	发热	头痛	呕吐	惊厥	癫痫发作
轻症组	40	32(80.00)	28(70.00)	19(47.50)	0	0
重症组	40	39(97.50)	27(67.50)	18(45.00)	16(40.00)	1(2.50)
χ^2		16.743	12.989	14.564	54.869	19.415
P		0.038	0.832	0.567	0.000	0.000

表 2 两组头颅 MRI 比较[n(%)]

组别	n	异常信号	脑内出血
轻症组	40	28(70.00)	0
重症组	40	39(97.50)	9(22.50)
χ^2		24.382	48.658
P		0.000	0.000

表 3 两组脑脊液特异性抗体阳性率比较[n(%)]

组别	n	IgM 阳性	IgG 阳性	χ^2	P
轻症组	40	38(95.00)	29(72.50)	39.261	0.000
重症组	40	39(97.50)	32(80.00)	28.543	0.000

表 4 两组脑脊液检查结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	白细胞数($\times 10^6/L$)	糖(mmol/L)	氯化物(mmol/L)	脑脊液蛋白(mg/L)
轻症组	40	13.02 \pm 2.02	3.53 \pm 1.92	125.51 \pm 11.37	987.74 \pm 24.83
重症组	40	12.01 \pm 4.93	3.62 \pm 2.43	124.92 \pm 9.48	991.33 \pm 25.67
χ^2		1.173	1.236	0.463	0.954
P		0.948	0.836	1.002	0.687

3 讨论

疱疹病毒有 I 型和 II 型之分,疱疹病毒 I 型是引起儿童单纯疱疹病毒性脑炎的主要病毒类型,而疱疹病毒 II 型则主要引起无菌性脑膜炎^[11,12]。大量研究发现^[13],疱疹病毒对大脑额叶、颞叶等部位造成

损害,有时会造成扣带回、海马体等部分局灶性损伤。儿童单纯疱疹病毒性脑炎临床表现不特异,偶有轻度精神症状,有时并没有任何精神症状,但发热通常是早期症状之一^[14]。本研究也证实了发热是典型症状之一,本次研究发现,轻症组和重症组中有

80%以上的患儿有发热症状,另外还有和其他发热相关的症状,如发热伴随头痛、呕吐等。重症组还发生了惊厥等较为严重的临床症状,这说明发热是该病的首要判断指标。

早期诊断单纯疱疹病毒性脑炎时,头颅CT不如MRI^[15]。这可能与两种影像技术原理有关系,CT本身不如MRI容易发现隐藏性病变。本研究运用MRI对单纯疱疹病毒性脑炎进行诊断,结果显示重症组头颅MRI出现异常信号和脑内出血的发生率高于轻症组,差异有统计学意义($P<0.05$),提示MRI可以作为单纯疱疹病毒性脑炎的诊断方法,而且可以区分轻症和重症。对于重症患儿脑内出血这一结果,可认为是由于脑内出血造成一系列严重症状,如惊厥、癫痫等。本研究显示,两组脑脊液特异性抗体IgM抗体阳性率均大于IgG抗体阳性率,差异有统计学意义($P<0.05$),且两组脑脊液IgM抗体阳性率均超过90%,这说明脑脊液IgM抗体阳性是诊断单纯疱疹病毒性脑炎的依据。剩余IgM抗体阴性的患者,不代表这些患者脑脊液中不含有IgM抗体。这有可能和检测时间有关,如连续多次检测脑脊液抗体阳性率,这些患者亦有可能出现IgM抗体阳性。本研究显示,重症单纯疱疹病毒性脑炎患儿的预后后遗症严重程度大于轻症患儿,提示轻症中偶见预后中度后遗症,轻症预后发生中度后遗症的原因目前认为与个体有关,轻症患儿总体不易出现中重度后遗症,但这一推断可能源于案例较少,也可能与随访时间较短有关。重度后遗症可能对患儿造成较严重的大脑损害,可能造成癫痫反复发作,严重影响预后生存。

本研究不足之处:仍需进一步随访观察重症单纯疱疹病毒性脑炎患儿的预后情况,重点关注后遗症的恢复情况和大脑相关神经系统功能的改善。

综上所述,单纯疱疹病毒性脑炎的临床症状与其他病毒性脑炎区别不大,头颅MRI结合脑脊液特异性抗体在早期诊断单纯疱疹病毒性脑炎中有较高的价值。

参考文献:

- [1]Aribi AI-Zoobae FW,Yee Shen L,Veetil SK,et al.Antiviral Agents for the Prevention and Treatment of Herpes Simplex Virus Type -1 Infection in Clinical Oncology: A Network Meta-Analysis [J].Int J Environ Res Public Health,2020,17(23): 8891.
- [2]Ford ES,Sholukh AM,Boyatz R,et al.B cells, antibody-secreting cells, and virus-specific antibodies respond to herpes simplex virus 2 reactivation in skin[J].J Clin Invest,2021,131(9):e142088.
- [3]Luyt CE,Forel JM,Hajage D,et al.Acyclovir for Mechanically Ventilated Patients With Herpes Simplex Virus Oropharyngeal

Reactivation: A Randomized Clinical Trial [J].JAMA Intern Med,2020,180(2):263-272.

- [4]Breier A,Buchanan RW,D'Souza D,et al.Herpes simplex virus 1 infection and valacyclovir treatment in schizophrenia: Results from the VISTA study[J].Schizophr Res,2019,206:291-299.
- [5]Chesney J,Puzanov I,Collichio F,et al.Randomized, Open-Label Phase II Study Evaluating the Efficacy and Safety of Talimogene Laherparepvec in Combination With Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Patients With Advanced, Unresectable Melanoma[J].J Clin Oncol,2018,36(17):1658-1667.
- [6]Kelly CM,Antonescu CR,Bowler T,et al.Objective Response Rate Among Patients With Locally Advanced or Metastatic Sarcoma Treated With Talimogene Laherparepvec in Combination With Pembrolizumab: A Phase 2 Clinical Trial[J].JAMA Oncol,2020,6(3):402-408.
- [7]Nomura T,Sumi E,Egawa G,et al.The efficacy of a cyclin dependent kinase 9 (CDK9) inhibitor, FIT039, on verruca vulgaris: study protocol for a randomized controlled trial[J].Trials, 2019,20(1):489.
- [8]Scepanovic P,Alanio C,Hammer C,et al.Human genetic variants and age are the strongest predictors of humoral immune responses to common pathogens and vaccines [J].Genome Med, 2018,10(1):59.
- [9]Armour M,Semprini A,Ee C,et al.Efficacy of a topical herbal and mineral formulation (Dynamiclear) for the treatment of herpes simplex labialis in the community setting: study protocol for a randomised, double-blind placebo-controlled trial [J].BMJ Open,2020,10(1):e031876.
- [10]Andbacka RHI,Amatruda T,Nemunaitis J,et al.Biodistribution, shedding, and transmissibility of the oncolytic virus talimogene laherparepvec in patients with melanoma[J].EBio Medicine, 2019,47:89-97.
- [11]Li C,Li Y,Yang Y,et al.The Detection and Characterization of Herpes Simplex Virus Type 1 in Confirmed Measles Cases[J].Sci Rep,2019,9(1):12785.
- [12]Dropulic LK,Oestreich MC,Pietz HL,et al.A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Phase 1 Study of a Replication-Defective Herpes Simplex Virus (HSV) Type 2 Vaccine, HSV529, in Adults With or Without HSV Infection[J].J Infect Dis,2019,220(6):990-1000.
- [13]Nelson CS,Huffman T,Jenks JA,et al.HCMV glycoprotein B subunit vaccine efficacy mediated by nonneutralizing antibody effector functions [J].Proc Natl Acad Sci U S A,2018,115(24): 6267-6272.
- [14]Streby KA,Currier MA,Triplet M,et al.First-in-Human Intravenous Seprehvir in Young Cancer Patients: A Phase 1 Clinical Trial[J].Mol Ther,2019,27(11):1930-1938.
- [15]Piret J,Boivin G.Immunomodulatory Strategies in Herpes Simplex Virus Encephalitis [J].Clin Microbiol Rev,2020,33(2): e00105-e00119.

收稿日期:2021-12-14;修回日期:2021-12-26

编辑/成森