

小儿肠道病毒性脑炎诊治进展

李 勇¹, 周 玲²

¹青海大学, 青海 西宁

²青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年3月28日; 录用日期: 2022年4月22日; 发布日期: 2022年4月29日

摘 要

小儿肠道病毒性脑炎是肠道病毒感染引起的中枢神经系统感染性疾病之一,严重的患儿可出现意识障碍、智力异常等神经损伤表现,已成为严重威胁患儿生命健康的疾病之一,受到临床儿科医生的重视。目前肠道病毒性脑炎发病机制仍未明确,临床表现缺乏特异性,诊断相对困难。有效提高肠道病毒性脑炎的认识对该疾病早期诊断及治疗具有重要意义。

关键词

肠道病毒, 脑炎, 肠道病毒A71型, 诊断

Progress in Diagnosis and Treatment of Enterovirus Encephalitis in Children

Yong Li¹, Ling Zhou²

¹Qinghai University, Xining Qinghai

²Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Mar. 28th, 2022; accepted: Apr. 22nd, 2022; published: Apr. 29th, 2022

Abstract

Enterovirus encephalitis in children is one of the infectious diseases of the central nervous system caused by enterovirus infection. Serious children may have neurological damage such as consciousness disorder and intelligence disorder, which has become one of the diseases that seriously threaten the life and health of children, and has received the attention of clinical pediatricians. At present, the pathogenesis of enterovirus encephalitis is still unclear, the clinical manifestations lack specificity, and the diagnosis is relatively difficult. It is important to improve the understanding of enterovirus encephalitis for early diagnosis and treatment of the disease.

Keywords

Enteroviruses, Encephalitis, Human Enterovirus 71, Diagnosis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

病毒性脑炎(viral encephalitis, VE)是儿童常见中枢神经系统感染性疾病之一,引起脑炎的病毒多样,包括疱疹病毒(Herpesviruses)、肠道病毒(Enteroviruses, EV)、虫媒病毒(Arbovirus)等。不同国家病毒性脑炎的主要致病病毒有差异,近年来据统计[1],引起我国病毒性脑炎(Enterovirus encephalitis)的主要病毒是肠道病毒。肠道病毒性脑炎已成为我国严重威胁患儿身心健康的主要疾病之一。本综述主要对小儿肠道病毒性脑炎的发病机制、临床表现、诊断及治疗等方面进行描述,以帮助临床医生提高对肠道病毒性脑炎的认识。

2. 发病机制及临床表现

2.1. 肠道病毒性脑炎的发病机制

肠道病毒性脑炎与其他病毒所致脑炎一样,其发病机制尚未完全阐述,目前比较公认的致病机制包括病毒的直接感染及感染后的免疫损伤等多种复杂机制参与。

第一,肠道病毒感染侵入中枢神经系统的途径主要包括血液途径、逆向轴突运输途径以及新提出的“特洛伊木马”途径[2][3]。血液途径是指肠道病毒感染胃肠道后先进入肠系膜淋巴组织,然后在特殊条件下侵入血液,病毒经血液运输到达中枢神经系统,引起脑实质炎症反应。逆向轴突运输途径是指肠道病毒感染外周神经后,以逆向轴突运输的方式到达中枢神经系统,引发脑实质炎症反应。该途径被公认为病毒感染中枢神经系统的主要途径[4]。近年来,有学者提出一种新的途径——特洛伊木马途径,是指病毒先感染外周免疫细胞,被感染的免疫细胞再将病毒引入中枢神经系统,病毒重新释放后导致脑实质的炎症反应[3]。病毒到达大脑后会破坏血脑屏障[2]。值得注意的是,病毒进入中枢神经系统涉及病毒的入侵、转运、释放等复杂过程,所有过程均有细胞受体的参与[5]。如:肠道病毒 A71 (human enterovirus 71, EV-A71)可利用多种宿主受体完成病毒与细胞的附着以及进入胞体的过程。清道夫受体 B 类成员 2 (Scavenger receptor class B, member 2, SCARB2)是属于 CD36 家族的一种 III 型跨膜蛋白,是 EV-A71 的主要受体[6],该受体通过附着、内吞和转运 EV-A71 至胞内,从而使 EV-A71 诱导受感染细胞发生凋亡,并释放子代病毒颗粒[7]。

第二,病毒侵入脑实质后会触发大脑自身免疫反应,其第一道防线是由小胶质细胞组成,小胶质细胞是中枢神经系统主要的免疫细胞。另外在大脑中还有一种具有免疫功能的细胞——星形胶质细胞。两种细胞在受到病毒感染后被激活,并分泌多种细胞因子及趋化因子将免疫细胞募集到受伤部位,进而促进神经炎症的放大,加重脑实质损伤。同时这两种细胞还是血脑屏障的组成成分,病毒感染后其功能受到严重限制,导致血脑屏障进一步破坏,变相增加了病毒侵入能力[3]。

肠道病毒性脑炎一般经历这两个过程后,最终导致脑实质炎症损伤,进而出现一系列临床表现。

2.2. 肠道病毒性脑炎的临床表现

肠道病毒所致的脑炎多呈自限性, 即使有症状也多轻微, 往往多为类似流感的表现, 一般临床表现有发热、头痛、恶心及呕吐等, 严重者可伴有意识障碍、行为异常和继发性癫痫发作等神经系统受损表现[2]。多数患儿预后良好, 少数病情严重者可遗留有继发性癫痫、智力异常等。而 EV-A71 感染所致脑炎一般表现偏重, 除了上述表现外, 还可出现眼球运动共济失调、严重昏迷、呼吸节律异常、咽反射减弱或消失、超高热、心动过速、顽固性休克, 呼吸共济失调时, 应考虑延髓严重损伤。值得注意的是, 当出现焦虑、乏力、烦躁、惊吓或持续高热时提示神经系统受累, 患者需要医学观察[8]。

3. 辅助检查

3.1. 实验室检查

血常规一般表现为白细胞计数正常或轻度异常(轻度升高或降低), 淋巴细胞比例增多; 其他实验室检查还有 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)可轻度增高, 血沉(Erythrocyte sedimentation Rate, ESR)增快。但以上实验室检查指标均缺乏特异性及敏感性。

3.2. 脑脊液

脑脊液生化提示蛋白质正常或轻度升高, 糖和氯化物均在正常范围内; 脑脊液常规可见外观清亮、透明, 并白细胞计数略有升高; 脑脊液病原学检查是目前公认的诊断病毒性脑炎的“金标准”, 包括病毒分离、核酸检测等, 其中对脑脊液进行聚合酶链反应检测病原核酸具有特异性高、灵敏度高优点, 可以明确病毒感染种类[9]。

3.3. 脑电图

脑电图(electroencephalogram, EEG)作为一种非特异性检测手段, 其可在神经影像学检查发现异常之前提示异常脑电背景活动, 在脑白质受损时多表现为慢波活动的增多。有研究显示, 在病毒性脑炎的急性期, 异常脑电图的严重程度与疾病的预后有关, 在临床上, 脑电图异常持续时间越短, 疾病预后越好, 反之则越差, 且脑电图恢复时间要晚于临床症状消失时间[10]。

3.4. 头颅 CT 或 MRI

头颅电子计算机断层扫描(Computed tomography, CT)对病毒性脑炎急性期无明显特异性, 头颅的磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)检查可在病毒性脑炎早期发现异常信号, 并早于 CT 检查, EV-A71 感染所致脑炎可在丘脑、基底神经节、中脑及脑桥等部位发现异常信号[8]。有研究显示用 MRI 诊断病毒性脑炎的准确率要高于 CT 诊断[11]。

4. 诊断

因病毒性脑炎(包括肠道病毒性脑炎)所引起的临床表现缺乏特异性, 不能依照临床症状下诊断。肠道病毒性脑炎符合一般病毒性脑炎的诊断标准, 其诊断需结合病史及辅助检查来综合判断。根据《诸福棠实用儿科学》及《儿科学》第九版教材[12] [13], 同时结合国际脑炎协会 2013 年发布的关于脑炎和脑病的诊疗建议制定诊断标准[14]:

- 1) 主要标准: 神经精神的异常(即意识下降或改变、嗜睡或人格改变)持续 ≥ 24 小时, 且未发现其他病因。
- 2) 次要标准: (≥ 2 个以下特征则为“疑诊”脑炎, ≥ 3 个特征为“拟诊”脑炎)

① 就诊前或后 3 天内记录到发热 $\geq 38^{\circ}\text{C}$; ② 抽搐, 无法完全归因于已有的癫痫发作疾病; ③ 新出的神经系统表现; ④ 脑脊液白细胞计数 $\geq 5/\text{mm}^3$; ⑤ 神经影像学检查显示的脑实质异常; ⑥ 与脑炎相符的脑电图异常, 并且无法归因于其他原因。

5. 治疗

肠道病毒性脑炎尚无特殊治疗方法, 目前主要的治疗方式有一般治疗, 抗病毒治疗、激素治疗、免疫球蛋白治疗等。

5.1. 一般治疗

急性期需卧床休息, 给予优质蛋白以及高热量饮食, 注意补充维生素, 不能进食者, 可给予肠内营养。

5.2. 抗病毒治疗

目前尚缺乏针对肠道病毒的特效抗病毒药物。值得注意的是有一项动物实验研究显示嘧啶基吡唑类化合物在小鼠模型中取得明显疗效。当然, 动物实验与临床实验具有显著不同, 要了解该药物的最终临床效果, 还需进行临床实验加以验证。目前临床上肠道病毒性脑炎多应用广谱抗病毒药物治疗, 如利巴韦林、干扰素等。利巴韦林是一种单磷酸次嘌呤核苷脱氢酶抑制剂, 可阻碍病毒核酸的合成, 对多种病毒有抑制作用[15]。干扰素是通过调节宿主的免疫反应来发挥其抗病毒活性的, 其作用于病毒复制周期的多个阶段[16]。还有, 在植物性中药中有许多抗病毒活性的物质, 如黄芩对 EV-A71 感染具有良好效果[15]。近年来, 有研究报道使用热毒宁注射液联合利巴韦林治疗肠道病毒性脑炎具有良好效果[17]。还有研究显示安宫牛黄丸可以改善因 EV-A71 感染所致脑炎的临床症状[18]。我们相信随着分子生物学及药理学的不断发展, 将会有更多的特效抗肠道病毒药物的问世。

5.3. 激素治疗

目前对于病毒性脑炎(包括肠道病毒性脑炎)是否给予激素治疗仍有明显分歧。有研究显示激素治疗对病毒性脑炎死亡率获益无明显相关性[19], 而另有研究提示使用激素进行冲击治疗对少数有进行性意识障碍的急性重型脑炎患儿的恢复有益[20]。

5.4. 免疫球蛋白治疗

对于大多数肠道病毒性脑炎而言, 因临床症状轻微, 故无需此治疗方式。但有研究报道对 EV-A71 感染所引发的重症病毒性脑炎给予免疫球蛋白治疗, 在缩短住院时间, 改善症状等方面均有明确效果[21]。

5.5. 对症治疗

高热患儿可给予药物退热治疗, 并采取冰帽、冰枕等物理降温措施辅助降温, 预防高热惊厥。当出现惊厥抽搐时保持呼吸道通畅, 避免误吸窒息, 并给予抗惊厥药物(如地西洋等)治疗, 同时需辨别是高热惊厥还是神经系统损伤所致抽搐。并发细菌感染时给予抗生素治疗, 并发神经源性肺水肿患儿需给予机械通气, 给予脱水、利尿降低颅内压及改善脑水肿等治疗, 维持心肺功能正常。

6. 预防

加强对肠道病毒性脑炎的宣传教育。肠道病毒性脑炎的发病具有一定的季节性规律, 一般肠道病毒感染多流行于夏秋季节, 每年 5~8 月份高发, 且肠道病毒多以粪-口途径进行传播, 如 EV-A71 型、埃

可病毒 30 等; 也有少数可通过呼吸道传播, 如肠道病毒 D68 型。因此, 在人们的生活中就需要注意个人卫生, 做到勤洗手, 避免食用未清洗的水果等; 在肠道病毒的流行季节, 避免到人员密集场所, 在家勤开窗通风, 降低病毒感染的几率。目前, 国内有上市的 EV-A71 新型疫苗, 人们可进行主动免疫来降低其感染风险[22]。

7. 小结

综上所述, 小儿肠道病毒性脑炎的发病机制尚未完全清楚, 但公认的有多种复杂机制参与, 需要进一步去研究, 其临床表现轻重不一, 多与感染的病毒类型相关。实验室检查可有助于鉴别疾病, 但无特异性, 唯有对特异性的病原学检测才对疾病的诊断有明确意义。该病诊断相对困难, 需要结合病史及相关检查综合判断。治疗上无特殊抗肠道病毒性药物, 多以对症治疗为主, 对重症患儿早期给予激素或免疫球蛋白对疾病恢复有益, 以及辅以中药对症治疗对改善症状意义明显。目前在小儿肠道病毒性脑炎的诊治等方面研究仍存在不足, 还需继续进行大量试验研究来增强对该病的认识, 以提高儿科医生对该病的诊断及治疗能力, 最终减轻患儿病痛。

参考文献

- [1] Wang, L.P., Yuan, Y., Liu, Y.L., *et al.* (2022) Etiological and Epidemiological Features of Acute Meningitis or Encephalitis in China: A Nationwide Active Surveillance Study. *The Lancet Regional Health—Western Pacific*, **20**, Article ID: 100361. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2021.100361>
- [2] Bohmwald, K., Andrade, C.A., Gálvez, N., Mora, V.P., Muñoz, J.T. and Kalergis, A.M. (2021) The Causes and Long-Term Consequences of Viral Encephalitis. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **15**, Article ID: 755875. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.755875>
- [3] Swanson II, P.A. and McGavern, D.B. (2015) Viral Diseases of the Central Nervous System. *Current Opinion in Virology*, **11**, 44-54. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2014.12.009>
- [4] Tee, H.K., Zainol, M.I., Sam, I.C. and Chan, Y.F. (2021) Recent Advances in the Understanding of Enterovirus A71 Infection: A Focus on Neuropathogenesis. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, **19**, 733-747. <https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1851194>
- [5] Ong, K.C. and Wong, K.T. (2015) Understanding Enterovirus 71 Neuropathogenesis and Its Impact on Other Neurotropic Enteroviruses. *Brain Pathology*, **25**, 614-624. <https://doi.org/10.1111/bpa.12279>
- [6] Kobayashi, K. and Koike, S. (2020) Cellular Receptors for Enterovirus A71. *Journal of Biomedical Science*, **27**, Article No. 23. <https://doi.org/10.1186/s12929-020-0615-9>
- [7] Peters, C.E. and Carette, J.E. (2021) Return of the Neurotropic Enteroviruses: Co-Opting Cellular Pathways for Infection. *Viruses*, **13**, Article No. 166. <https://doi.org/10.3390/v13020166>
- [8] Yang, S.D., Li, P.Q., Li, Y.M., *et al.* (2017) Clinical Manifestations of Severe Enterovirus 71 Infection and Early Assessment in a Southern China Population. *BMC Infectious Diseases*, **17**, Article No. 153. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2228-9>
- [9] Muehlenbachs, A., Bhatnagar, J. and Zaki, S.R. (2015) Tissue Tropism, Pathology and Pathogenesis of Enterovirus Infection. *The Journal of Pathology*, **235**, 217-228. <https://doi.org/10.1002/path.4438>
- [10] Steiner, I., Budka, H., Chaudhuri, A., *et al.* (2010) Viral Meningoencephalitis: A Review of Diagnostic Methods and Guidelines for Management. *European Journal of Neurology*, **17**, 999-e57. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.02970.x>
- [11] 张晓佳. CT、MRI 在诊断小儿重症病毒性脑炎的准确性比较[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2020, 18(1): 14-15+31.
- [12] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [13] 王卫平, 孙锟, 常立文. 儿科学[M]. 第 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [14] Venkatesan, A., Tunkel, A.R., Bloch, K.C., *et al.* (2013) Case Definitions, Diagnostic Algorithms, and Priorities in Encephalitis: Consensus Statement of the International Encephalitis Consortium. *Clinical Infectious Diseases*, **57**, 1114-1128.
- [15] Lin, H., Zhou, J., Lin, K., *et al.* (2016) Efficacy of *Scutellaria baicalensis* for the Treatment of Hand, Foot, and Mouth Disease Associated with Encephalitis in Patients Infected with EV71: A Multicenter, Retrospective Analysis. *BioMed*

Research International, 2016, Article ID: 5697571. <https://doi.org/10.1155/2016/5697571>

- [16] Ramakrishna, C. and Cantin, E.M. (2018) IFN γ Inhibits G-CSF Induced Neutrophil Expansion and Invasion of the CNS to Prevent Viral Encephalitis. *PLoS Pathogens*, **14**, e1006822. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006822>
- [17] 骆战辉. 热毒宁注射液联合利巴韦林对肠道病毒性脑炎治疗安全性与有效性分析[J]. 北方药学, 2019, 16(5): 164-165.
- [18] 李灼, 陈俊, 时珺, 等. 中西联合治疗重症手足口病合并脑炎患儿的疗效观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(6): 757-758.
- [19] Hasbun, R., Wootton, S.H., Rosenthal, N., *et al.* (2019) Epidemiology of Meningitis and Encephalitis in Infants and Children in the United States, 2011-2014. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **38**, 37-41. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002081>
- [20] Costa, B. and Sato, D.K. (2020) Viral Encephalitis: A Practical Review on Diagnostic Approach and Treatment. *Jornal de Pediatria*, **96**, 12-19. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2019.07.006>
- [21] Iro, M.A., Martin, N.G., Absoud, M. and Pollard, A.J. (2017) Intravenous Immunoglobulin for the Treatment of Childhood Encephalitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **10**, CD011367. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011367.pub2>
- [22] Ng, Q., He, F. and Kwang, J. (2015) Recent Progress towards Novel EV71 Anti-Therapeutics and Vaccines. *Viruses*, **7**, 6441-6457. <https://doi.org/10.3390/v7122949>