

## • 短篇 •

分别呈现“M”型和“W”型病程的成人单纯疱疹病毒  
I 型脑炎后抗 NMDAR 脑炎 2 例临床分析

邢小微 高妍 赵焱钢 孙柳青 张增强 崔芳 戚晓昆 张家堂

【中图分类号】 R742 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2024)02-0210-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2024.02.017

单纯疱疹病毒性脑炎(Herpes simplex virus encephalitis, HSE)是由单纯疱疹病毒(Herpes simplex virus, HSV)感染所致的一种中枢神经系统感染性疾病,是世界范围内最常见的散发性脑炎类型之一。HSV 属于人类疱疹病毒,包括 HSV-1 和 HSV-2 两种。自身免疫性脑炎(Autoimmune encephalitis, AE)是一种非感染性、免疫介导的脑实质炎性疾病,其中以抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)脑炎最常见,约占 AE 病例的 54%~80%。单纯疱疹病毒性脑炎可能是引起自身免疫性脑炎的重要原因之一。

本研究现将本院收治的 2 例单纯疱疹病毒 I 型脑炎后抗 NMDAR 脑炎患者的诊治经过及随访报道如下,病例 1 呈现出经典的“M”型“双峰脑炎”病程,而病例 2 在成人病毒性脑炎后自身免疫性脑炎(Post viral encephalitis autoimmune encephalitis, PVEAE)治疗好转后伴发短暂性脑缺血发作(Transient ischemic attack, TIA),呈现出罕见的“W”型三峰病程。

## 1 病例

病例 1,男,22 岁。既往史及个人史无特殊。2022 年 4 月 5 日无明显诱因出现发热伴胡言乱语,体温最高 39℃;4 月 7 日出现意识不清伴四肢抽搐。颅脑电子计算机断层扫描(Computed tomography, CT)示左侧颞叶斑片状出血(图 1);颅脑磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI) + 增强示双颞叶、岛叶弥散加权成像(Diffusion weighted imaging, DWI)高信号,磁共振成像液体衰减反转恢复序列(Fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)高信号,双颞叶脑膜强化(图 1)。行腰椎穿刺术,脑脊液压力>200 mmH<sub>2</sub>O,脑脊液细胞数及生化不详,脑脊液宏基因组学第二代测序(Metagenomic nextgeneration sequencing, mNGS)检测显示 HSV-1 检出序列数 19611,覆盖度 96.62%,确诊为单纯疱疹病毒 I 型脑炎,经抗病毒、抗癫痫等治疗后逐渐好转;自 5 月 1 日起可理解他人说话,可以发单音,可自行行走、吃饭、洗

澡;5 月 6 日无明显诱因出现烦躁、精神行为异常;5 月 15 日反复出现双上肢及面部不自主抽动,伴肢体抽搐;5 月 20 日血及脑脊液自身免疫性脑炎相关抗体六项[基于细胞底物的实验(Cell based assay, CBA) + 基于组织底物的实验(Tissue based assay, TBA)法]:抗 NMDAR 抗体 IgG 阳性(1:10),补充诊断为抗 NMDAR 脑炎,先后予激素冲击(注射用甲泼尼龙琥珀酸钠,起始量 1000 mg/d,每 3 d 减半)、血浆置换(3000 mL/次,1 次/每 2 日,共 3 次)、静注人免疫球蛋白(25 g/d×5 d)治疗,期间因消化道出血输血 200 mL;先后应用美罗培南、头孢曲松、哌拉西林舒巴坦抗肺部感染治疗;应用阿昔洛韦抗病毒治疗;应用丙戊酸钠、左乙拉西坦、氯硝西泮抗癫痫治疗后患者意识逐渐转清,反应迟钝,可发单音,肢体抽搐缓解,偶有做鬼脸、双上肢不自主运动;6 月 29 日转入本院,入院查体:生命体征平稳,心肺腹查体未见明显异常。神经系统查体:意识清楚,运动性失语,反应迟钝,智能检查不配合;颅神经检查未见明显异常;四肢肌张力增高,双上肢肌力 5 级,双下肢远端肌力 4 级,双上肢意向性震颤,四肢腱反射对称(+),双侧 Babinski 征阴性,共济运动检查不能配合,颈胸距 3 横指, Kernig 征阴性。脑电图示重度背景异常脑电图,背景以  $\theta$ - $\delta$  波为主,混有部分  $\alpha$  节律;抗核抗体(Antinuclear antibody, ANA)颗粒型 1:320、抗线粒体抗体(Anti-mitochondrial antibodies, AMA)阳性、抗核酸抗原抗体-A(Antinucleic acid antigen antibody-A, SS-A)弱阳性;血清肿瘤标志物未见异常;予加用吗替麦考酚酯片治疗;12 月 12 日随访:患者运动性失语较前好转,可自行康复训练。

病例 2,男,58 岁。2022 年 2 月 13 日无明显诱因头晕、乏力;2 日后出现发热,体温最高 39.0℃,伴胡言乱语、精神亢奋、行为异常、饮水呛咳、反复揉搓双手、幻视、幻听,21 日入住本科。既往史及个人史无特殊。入院查体:体温 36.7℃,心率 79 次/min,呼吸 20 次/min,血压 111/72 mmHg,身高 160 cm,体重 59 kg,身体质量指数(Body mass index, BMI)23 kg/m<sup>2</sup>。内科查体未见明显异常。神经专科查体:嗜睡,查体不配合,双侧瞳孔等大等圆,对光反射灵敏,四肢肌张力正常,痛刺激下四肢均可快速躲避,四肢腱反射(++),左侧 Babinski 征阳性,颈胸距 3 横指,双侧 Kernig 征阳性。颅脑 MRI 示双侧脑室旁、右侧丘脑、双侧岛叶、扣带回、右侧颞顶叶 DWI 高信号,增强扫描呈现明显强化(图 1);颅脑磁共振血管成像(MR angiography, MRA)未见异常(图 1)。腰穿检查示脑脊液压力 140 mmH<sub>2</sub>O,脑脊液细胞总数

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(82101442)

作者单位:572013 海南省三亚市解放军总医院海南医院神经内科(邢小微 高妍 赵焱钢 孙柳青 崔芳 戚晓昆),老年医学科(张增强);解放军总医院神经内科医学部(张家堂)

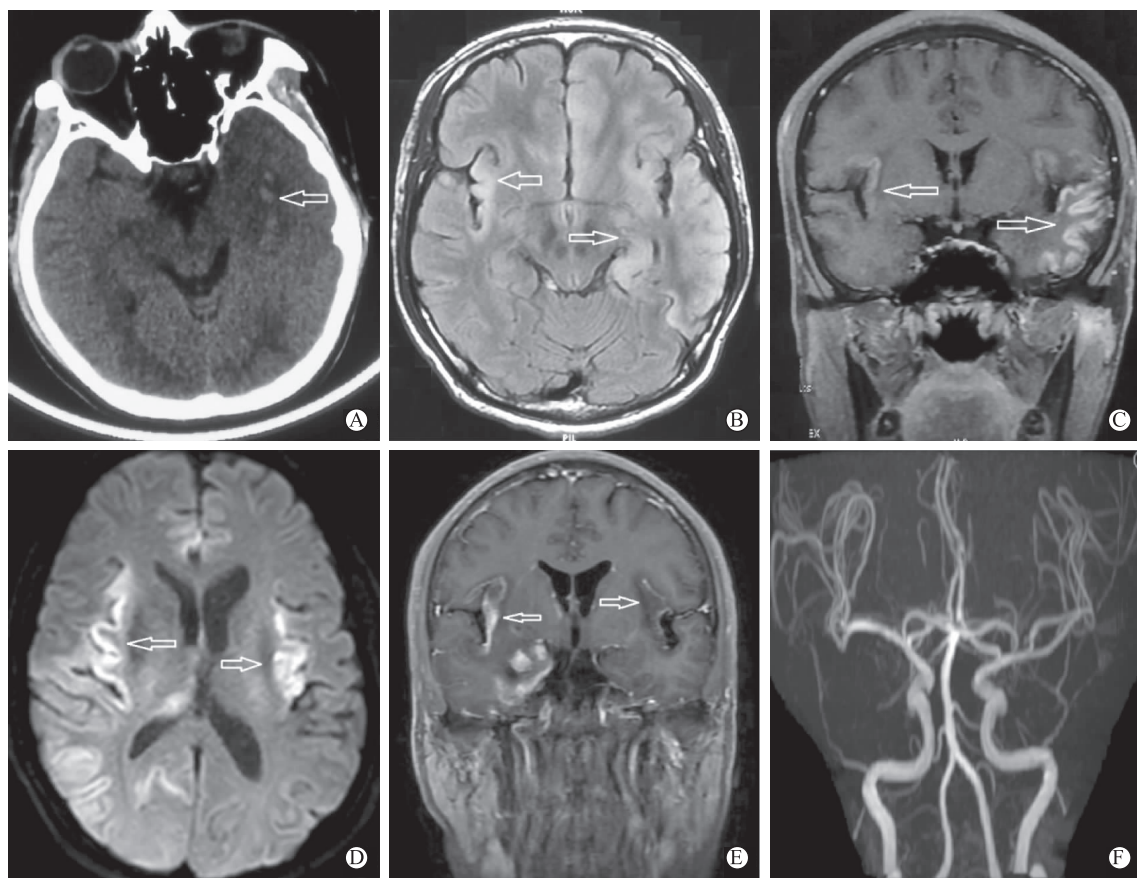


图1 病例1的颅脑CT示左侧颞叶出血(A),颅脑磁共振示双侧颞叶、岛叶 FLAIR 高信号(B),伴脑膜强化(C);病例2的颅脑磁共振示双侧额颞叶、岛叶、海马、丘脑 DWI 高信号(D),增强扫描呈强化(E);颅脑动脉成像(MR angiography, MRA)未见异常(F)

362×10<sup>6</sup>/L,白细胞数 358×10<sup>6</sup>/L,单个核细胞 99%,脑脊液葡萄糖 2.57 mmol/L,氯化物 121 mmol/L,脑脊液蛋白 811.00 mg/L,脑脊液涂片及培养阴性;血常规及炎症指标水平检查示白细胞计数 16.21×10<sup>9</sup>/L,中性粒细胞占 85.3%,C-反应蛋白 2.67 mg/dL,降钙素原 0.032 ng/mL,白细胞介素-6 4.4 pg/mL;大便潜血检查阳性,血浆 D-二聚体 1991 ng/mL;血及脑脊液肿瘤标志物未见异常。脑脊液 mNGS 检测显示 HSV-1 检出序列数 747,覆盖度 16.97% (图 2),经聚合酶链式反应(Polymerase chain reaction, PCR)验证为阳性,HSV-1 定量 9.96E+05Copies/mL,脑脊液自身免疫性脑炎相关抗体六项(CAB法)阴性。确诊为单纯疱疹病毒 I 型脑膜脑炎,予注射用阿昔洛韦(0.5 g/次,1 次/8 h)抗病毒及对症治疗后症状逐渐改善,可与家人交流;3 月 11 日复查脑脊液,脑脊液压力 90 mmH<sub>2</sub>O,脑脊液细胞总数 62×10<sup>6</sup>/L,脑脊液白细胞数 54×10<sup>6</sup>/L,单个核细胞 98%,脑脊液蛋白 1296.00 mg/L;3 月 16 日出院,继续口服阿昔洛韦治疗;4 月中旬患者逐渐出现近记忆力下降、时间倒错,伴欣快表现;4 月 27 日复查腰穿,脑脊液细胞总数 65×10<sup>6</sup>/L,脑脊液白细胞数 61×10<sup>6</sup>/L,单个核细胞 99%,脑脊液蛋白 1033.00 mg/L;脑脊液 HSV-1 PCR 检测阴性,自身免疫性脑炎 12 项:血清及脑脊液抗谷氨酸受体(NMDA 型)抗体

IgG(CAB 法)均阳性(1:10),余阴性。24 h 脑电图示中度背景异常脑电图,即双侧前额区、额区、中央区、顶区及额下区明显出现持续性高-极高波幅的不规则慢活动,补充诊断为抗 NMDAR 脑炎,予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(500 mg/d)治疗,3 d 后改为甲泼尼龙片(48 mg/d)口服,每 2 周减量 4 mg 后患者精神行为异常逐渐好转;5 月 21 日患者出院,服用数天甲泼尼龙后自行停药;7 月 19 日突发意识不清伴肢体抽搐,考虑为继发性癫痫,予丙戊酸钠缓释片抗癫痫治疗好转;动态脑电图检查同前;予送检脑脊液 NMDAR 抗体阳性(1:10),继续规律口服甲泼尼龙片(48 mg/d,每 2 周减量 4 mg)治疗,患者及家属遵医嘱执行;10 月 13 日患者无明显诱因出现左侧上下肢麻木力弱,左上肢可上抬平肩,持物力弱,左下肢拖拽,不饮水呛咳及吞咽困难,持续 2 h 后症状完全好转。颅脑 DWI 未见异常,增强扫描未见强化;头颈部磁共振高清血管壁成像未见明显异常;补充诊断为短暂性脑缺血发作。本次入院期间患者出现幻觉,复查腰穿示压力 140 cmH<sub>2</sub>O,脑脊液白细胞 3×10<sup>6</sup>/L,脑脊液蛋白 655 mg/L,血 NMDAR 抗体 IgG(CAB 法)阴性,脑脊液 NMDAR 抗体 IgG(CAB 法)阳性(1:1);考虑处于免疫活跃状态,加用吗替麦考酚酯片免疫抑制治疗;12 月 12 日随访:患者 11 月中旬再次出现左手力弱,表现为系扣子无力,持续 20 min 完全恢复,未就诊。

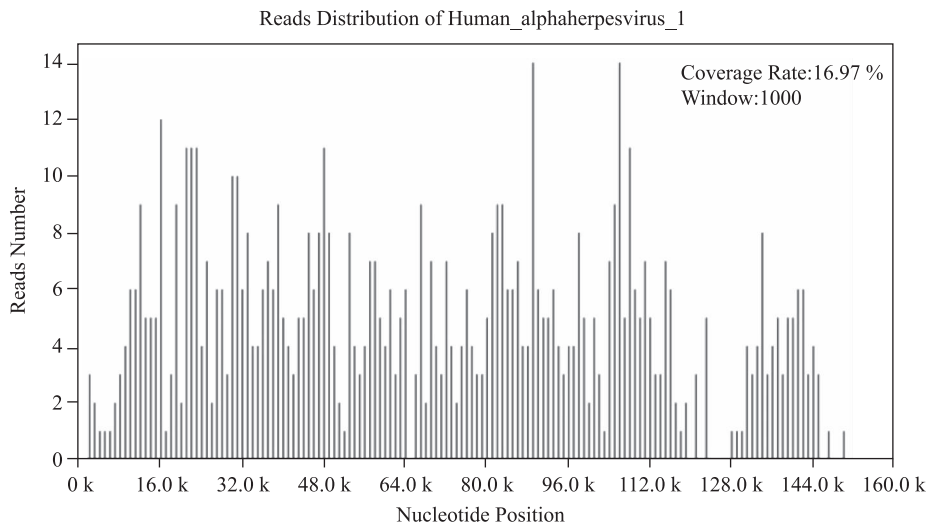


图 2 病例 2 的脑脊液宏基因组学第二代测序检测:HSV-1 检出序列数 747,覆盖度 16.97%

2 讨 论

确诊病毒性脑炎的方法包括脑脊液病毒核酸(包括 PCR 与 mNGS)及脑组织检查的免疫组织化学与核酸检测<sup>[3]</sup>。此 2 例脑炎患者经脑脊液 mNGS 确诊为 HSV-1 感染。HSE 通常为单相病程,但 5%~27% 的患者在经抗病毒足量足疗程治疗,病情平稳后出现症状复发或神经功能障碍的恶化。此 2 例患者在 HSE 治疗好转后出现症状反复,经血和脑脊液抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMADR)抗体(CAB 法)检测显示阳性,根据中国自身免疫性脑炎诊治专家共识(2022 年版)可确诊为抗 NMDAR 脑炎,至此 2 例患者表现为经典的 M 型“双峰脑炎”的病程。

HSV 感染中枢神经系统后继发自身免疫性脑炎可能是 HSV 感染神经元后神经元裂解释放抗原引起免疫反应所致。病例 2 在 HSE 期 mNGS 及 PCR 提示 HSV-1 阳性,抗 NMDAR 抗体阴性;在 AE 期 HSV-1 PCR 阴性,抗 NMDAR 抗体转为阳性,且脑脊液常规生化指标较前无明显变化,提示其症状波动非病毒性脑炎复发,而是继发性自身免疫性脑炎。本研究 2 例患者肿瘤相关检查未见异常,排除了抗 NMDAR 脑炎与肿瘤相关,均考虑为 HSV-1 继发。高煜等总结 7 例呈现双峰脑炎表型的 HSE 后 AE 患者,认为 AE 期抗 NMDAR 抗体最常见,还可见抗  $\gamma$ -氨基丁酸 B 受体( $\gamma$ -Aminobutyric acid-A/B receptor, GABABR)、髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(Myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG)抗体,并认为在 HSE 恢复期动态观察 AE 抗体是必要的。周丽妹等报道 1 例 HSE 后抗 NMDAR 抗体和抗谷氨酸脱羧酶(Glutamic decarboxylase, GAD)抗体双阳性的 AE,提示 HSE 后可出现多种类型的 AE 抗体。付子奎等的研究结果显示,病毒性脑炎后自身免疫性脑炎(Post viral encephalitis autoimmune encephalitis, PVEAE)患者双峰间隔 37(24, 60) d,本研究病例 2 的双峰间隔时间略长于此区间。

病例 2 的难点在于 TIA 原因有待商榷。此患者 BMI 正常,无烟酒等不良嗜好,既往无高血压病及糖尿病等脑血管

疾病危险因素,仅在激素治疗后期空腹血糖轻度升高,血压均正常范围内,头颈磁共振血管成像基本正常,心脏超声及心电图未见异常,排除了常见的缺血性脑血管疾病的病因。虽 HSV 也可导致血管炎引起缺血性脑卒中,但此患者于 HSE 发病后第 75 d 脑脊液 HSV-1 PCR 检测阴性,在 TIA 发作时并无 HSE 临床表现,且脑脊液常规检测未见明显异常,考虑 TIA 并非 HSV 直接所致。查阅文献,自身免疫性脑炎合并急性缺血性脑卒中(Acute ischemic stroke, AIS)仅有数例报道,McGinley 等报道 1 例富含亮氨酸的神经胶质瘤灭活 1(Leucine-rich glioma inactivated-1, LG1)抗体和抗电压门控钾通道(Voltage-gated potassium channel, VGKC)抗体相关脑炎,数月后出现缺血性脑卒中的病例。该作者提出自身免疫性脑炎可能是缺血性脑卒中的危险因素,可能引起全身性炎症导致血栓前状态或出现另一种抗体介导血管损伤。陈鑫鑫和白明悦等分别报道 1 例抗谷氨酸脱羧酶(Glutamate acid decarboxylase, GAD)65 抗体相关脑炎伴急性脑梗死病例,作者认为可能的机制为 GAD65 抗体介导的免疫反应造成血管内皮炎症反应,也可能是由于自身免疫反应促进了凝血机制或内皮黏附分子表达水平增高。具体到抗 NMDAR 脑炎,其合并 AIS 鲜见报道,从一元论的角度,本研究认为此患者 TIA 是由于抗 NMDAR 抗体介导的血管内皮损伤所致。遗憾的是,在本例患者 2 次 TIA 发作期间未进行脑灌注成像检查,可继续观察患者病情变化,定期进行头颈部血管影像学检查。

PVEAE 患者可表现为假单峰或双峰脑炎病程,部分患者可出现本研究所述罕见的 W 型“三峰”病程,即 HSE 期-AE 期-AIS 期;其始动因素为病毒感染,继发自身免疫反应,最终导致 AIS。此类缺血性脑血管疾病患者应个体化治疗,在抗血小板聚集等治疗的基础上加用免疫抑制治疗。临床工作中病毒性脑炎患者在急性感染得到控制时若出现新发或反复或持续恶化的症状,需考虑继发 AE 的可能,尽早完善 AE 相关抗体等检查;在 PVEAE 得到有效治疗后若出现新发血管性病变,需综合分析,尽量用一元论解释疾病,个体化治疗。

(2023-10-22 收稿)