

病毒性脑炎急性期的治疗

刘青鹤, 邱邦东 综述, 余光开 审校(泸州医学院附属医院感染科, 四川 泸州 646000)

Treatment of Acute Stage of Viral Encephalitis

LIU Qing-he, QIU Bang-dong, YU Guang-kai (Infection Department, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, China)

Abstract: Viral encephalitis is a brain parenchymatous inflammation that is caused by viral infection. Fever, headache, conscious disturbance, psychiatric symptoms, spasm, focal neurological signs are its major clinical manifestations. Many virus can evoke viral encephalitis, such as herpes simplex virus, varicella-zoster virus, cytomegalovirus, measles virus, rubella rubivirus, mumps virus, flavivirus, enterovirus 70, 71, and so on. Herpes simplex virus encephalitis is most frequent. At present, comprehensive treatment is extensively used, including antiviral treatment, protection of brain cells, maintenance of important organ functions, prevention of complications. The progress in the treatment of viral encephalitis acute stage is reviewed treatment progress.

Key words: Viral encephalitis; Treatment

摘要:病毒性脑炎是指病毒感染引起的脑实质的炎症。发热、头痛、意识障碍、精神症状、抽搐、神经系统定位体征是其为主要临床表现。许多病毒可引起本病,常见的有单纯疱疹病毒、水痘-带状疱疹病毒、巨细胞病毒、肠道病毒 70 及 71、麻疹病毒、风疹病毒、流行性腮腺炎病毒及黄病毒属等,单纯疱疹病毒性脑炎最常见。目前临床大多采取综合性治疗,抗病毒、脑细胞的保护、重要脏器功能的维持、并发症的预防。现对本病急性期治疗的进展作一综述。

关键词:病毒性脑炎;治疗

中图分类号:R512.3

文献标识码:A

文章编号:1001-8174(2007)06-0346-02

病毒性脑炎是由病毒感染引起的脑实质的炎症,发热、头痛、意识障碍、抽搐、神经系统局灶定位体征等是其常见临床表现,由于致病的病毒种类繁多,缺乏特效的抗病毒治疗,目前病死率和致残率仍较高,现将本病急性期治疗进展综述如下。

1 抗病毒治疗

www.med126.com

由于本病进展迅速,早期有效的抗病毒治疗可以显著改善预后,尤其对疱疹病毒感染所致者^[1]。临床上疑诊本病者应及时应用抗病毒药物,同时对其他疾病进行排除。目前临床上针对本病使用较多的抗病毒药物阿昔洛韦(ACV)的疗效已得到广泛认可,但强调早期应用^[2,3]。本药半衰期短,临床一般以 10mg/kg,每天 3 次,疗程 2~3 周。ACV 不良反应较少,安全性较高。但有本药致急性肾功能衰竭^[4]及没有功能障碍的患者出现 ACV 脑病——幻觉、构音困难、癫痫发作等报道^[5]。更昔洛韦是 ACV 的衍生物,两者化学结构相似,都是开环类核苷,作用机制相似,形成三磷酸化合物后与三磷酸鸟苷竞争而抑制病毒 DNA 聚合酶,从而终止病毒 DNA 的合成。但其在侧链上多了个

羟基,能掺入宿主和病毒的 DNA 中,抑制 DNA 的合成,最早用于抗巨细胞病毒感染。有文献报道,其与 ACV 比较有更高的抗病毒活性,其抗单纯疱疹病毒的疗效是 ACV 的 25~100 倍,可能与其对单纯疱疹病毒胸苷激酶的亲和性比 ACV 高,磷酸化速度更快,可形成更高浓度的三磷酸化合物有关,认为其在本病的治疗中热退时间、头痛时间、意识恢复、瘫痪恢复时间都要短于 ACV,是目前治疗本病的首选^[6,7],利巴韦林对 DNA 和 RNA 病毒都有抑制作用,临床更多用于肠道病毒 70、71 及黄病毒属等 RNA 病毒感染,但有报道其对黄病毒属感染所致脑炎并没有明显效果^[8]。其它尚有膦甲酸钠、阿糖腺苷等药物。干扰素是正常人体内存在的一种具有抗病毒作用的低分子蛋白质,能诱导靶器官的细胞转录出 TIP-mRNA,它能指导合成 TIP, TIP 与核蛋白体结合使病毒的 mRNA 与宿主细胞的核蛋白体结合受到抑制,因而妨碍病毒蛋白、病毒核酸以及病毒复制所需要的酶的合成,使病毒的增殖受到抑制,干扰素可激活巨噬细胞和自然杀伤细胞,并增强 T 细胞和 B 细胞的免疫功能。其在本病的应用尚

有争议。有实验结果认为干扰素可以明显减少病毒的载量,延缓病毒性脑炎的进展^[8],但其使用后常发生高热或原发热进一步升高,恶心、呕吐症状加重,影响了在临床的推广使用。有报告干扰素与更昔洛韦联用治疗本病可取得较好疗效^[9]。但双盲对照试验研究后认为,干扰素与 ACV 联用和单用 ACV 治疗本病的疗效无明显差别^[10]。作为治疗本病主要的措施,目前对各种抗病毒药物的疗程与本病的复发、后遗症关系及其机制缺乏多中心、大样本的对照研究。

2 支持治疗

病毒性脑炎尤其是小儿重症时容易并发内环境失衡、电解质紊乱,低钠、高钠、低钾、低钙是常见的。赵焕东等^[11]报道低钠血症、低钾血症、低钙血症发生率分别为 41.62%、29.15% 和 31.4%,且认为水电解质紊乱的发生与病情轻重有关,病情越重,低钠、低钙发生率及其程度愈高,但未发现低钾血症与病情发展和预后有关。顾秀丽等^[12]报道高钠血症可能提示疾病的不良预后。电解质紊乱的机制包括:(1)重症脑炎时内环境紊乱,局部组织缺血缺氧,钠泵功能失调,影响细胞内外钠、钾的转移;(2)重症脑炎时导致中枢性损害,导致抗利尿激素的不适当分泌,引起脑性低钠血症;(3)患者呕吐,不能进食,机体自身消耗,导致或促进了低钠、低钾血症;(4)本病在治疗时需要应用脱水剂,可促进或加重低钠、低钾血症;(5)高钠血症的原因可能是炎症累及下丘脑垂体后叶,渗透压感受器受到影响而产生。有文献报告本病易并发肝、肾功能损害及心肌酶学、心电图的改变和血糖升高,并且是本病预后不良的一个重要原因,可能与病毒同时侵犯其他内脏,发生应激反应,血液重新分布产生动静脉分流,继发局部组织和器官缺血缺氧,代谢物积聚,局部酸中毒,细胞通透性增加,引起内脏器官功能受损^[13]。导致体内的儿茶酚胺、皮质醇、胰高血糖素等分泌增多,引起血糖升高有关^[13,14]。电解质紊乱及其他脏器的功能受损引起的昏迷、抽搐等症状易被原发病所掩盖,延误诊断与处理,临床应引起重视。

3 免疫治疗和脑细胞保护

目前认为神经组织对病毒抗原的剧烈反应导致的脱髓鞘病变在本病的发生中有重要作用。免疫相关的治疗手段被广泛应用。免疫球蛋白治疗本病的疗效得到了肯定,其作用机制可能是其含有各种病毒抗原特异性抗体,能与病毒抗原结合,使病毒灭活,有利于被细胞吞噬而清除,含有的抗细胞因子(IL-6, IL-2, TNF)抗体,可以中和这些炎症介质,减轻炎性血管损害,阻断其对脑组织的免疫损伤作用,减轻炎症反应,使急性

期症状改善,发热、抽搐、意识障碍明显好转。目前大多文献报道选用 200~400mg/(kg·d),免疫球蛋白的不良反应有过敏反应、继发性 IgA 缺乏症、血源性传播性疾病、血管运动功能障碍、充血性心力衰竭、肾功能不全或血液黏度增加等,使用大剂量免疫球蛋白还可能发生无菌性脑膜炎。免疫球蛋白的价格较贵,国内推广使用有一定难度。糖皮质激素可降低毛细血管通透性,稳定细胞膜和溶酶体膜,减少细胞内水钠潴留,减轻脑水肿,抑制和下调过度的炎症反应,抑制细胞因子的合成及释放并降低其活性,其在本病的应用有不同认识。有报道认为对改善本病的急性期症状有明显疗效,尤其是意识障碍患者,可以减少本病引起的神经系统后遗症,与 ACV 连用可以改善单纯疱疹病毒性脑炎的预后^[15-17],但其免疫抑制作用也不容忽视,使用时应遵循短期大量给药、早期停药的原则。

病毒性脑炎时脑脊液内啡肽含量明显升高,纳洛酮作为阿片受体特异性拮抗剂,自由通过血脑屏障,与阿片受体专一性结合,降低 β-内啡肽水平,有保护及促进脑功能恢复的作用,同时还能抑制氧自由基释放,稳定溶酶体膜,临床应用于治疗病毒性脑炎取得较肯定的疗效。有报道认为感染性脑水肿时血管源性及细胞毒性脑水肿都会发生,前者以血脑屏障破坏为特点,后者以细胞膜上的离子泵受损为特点。尼莫地平易于透过血脑屏障,能选择性地作用于脑血管,扩张脑血管,改善脑微循环和保护血脑屏障,同时能特异性阻断神经细胞膜上 L-型钙离子通道,减轻脑损伤时钙离子内流,从而减轻脑水肿,另外,它还能直接刺激细胞内 ATP 依赖性钙离子泵,使其恢复活性,使紊乱的钙离子交换趋于正常,减轻继发性脑损伤^[19]。王京和通过对 34 例的观察,发现尼莫地平在本病的临床应用中有较满意的疗效^[20]。

4 中医药治疗

中药对本病的治疗也有一定疗效,尤其是在安宫牛黄丸基础上改制而成的醒脑静能有效地减轻脑水肿,使神经细胞的损害减轻,并具有抗凝、增强组织细胞耐缺氧能力及对中枢神经系统调节平衡作用,并有中枢性兴奋作用,反射性兴奋呼吸和血管运动中枢。清开灵、丹参等也被用于本病的治疗。有报道丹参在单纯疱疹病毒性脑炎动物模型的研究中显示其可降低病毒性脑损伤小鼠的死亡率,认为可能与其钙通道阻滞和氧自由基清除作用有关,丹参能改善脑血流自动调节机制,减少因局部血管痉挛及血管炎症所致继发性脑缺血,减轻脑损伤,同时发现其可降低 IL-1、NO 水平,说明其参与了免疫应答的调节^[21]。

随着分子生物学和免疫学的进展,基于细胞和分子水平的治疗如细胞因子及其受体阻断剂、拮抗剂的治疗及基因治疗可能会给本病的治疗带来新的突破。同时随着病毒学进一步研究及新的抗病毒药开发,病原学的治疗也会有进展。中医药的使用为本病的治疗提供了一个很有前途的手段,我们应加强对其临床应用的基础研究,发挥其更积极的作用。

参考文献:

- [1] Whiley RJ, Gnann JW. Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens[J]. Lancet, 2002, 359: 507-514.
- [2] Tyler KL. Update on herpes simplex encephalitis[J]. Rev Neurol Dis, 2004, 1(4): 169-178.
- [3] Gracia-Ribes A, Martinez-Gonzalezhrs, Parts-vinas JM. Suspected herpes encephalitis and opercular syndrome in childhood[J]. Periatr Neurol, 2007, 36(3): 202-206.
- [4] Deyne S, DelaGastine B, Gras G, et al. Acute renal failure with acyclovir in a 42 year-old patient without previous renal dysfunction [J]. Rev Med Internv, 2006; 27(11): 892-894.
- [5] Tomori K, Isozumi K, Motohashi S, et al. A young patient of acute encephalitis complicated with acyclovir encephalopathy without renal dysfunction[J]. Rinsho Shinkeigaku, 2003, 43(8): 470-476.
- [6] 王紫瑾. 更昔洛韦与阿昔洛韦治疗小儿病毒性脑炎的疗效观察[J]. 中国实用神经病杂志, 2006, 9(2): 72.
- [7] 郑东明, 宋利春. 更昔洛韦与阿昔洛韦治疗成人病毒性脑炎对照研究[J]. 中华临床医药, 2003, 23(4): 7-8.
- [8] Pieter L, Christian P, Marcus P. Interferons, interferon inducers and interferon-ribmimin in treatment of flavivirus-induced encephalitis in mice [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2003, 247(2): 777-782.
- [9] 谢晓丽, 胡文广, 徐洋, 等. GCV 联合干扰素治疗小儿病毒性脑炎 32 例疗效观察[J]. 山东医药, 2004, 44(22): 53.
- [10] Wintergerst U, Kugler K, Harms F, et al. Therapy of focal viral encephalitis in children with aciclovir and recombinant beta-interferon result of a placebo-controlled multicenter study [J]. Eur J Med Res, 2005, 10(12): 527-31.
- [11] 赵焕东, 聂丽. 病毒性脑炎的血电解质变化及其临床意义[J]. 中国实用神经病杂志, 2006, 9(4): 120.
- [12] 顾秀丽, 李海波, 常桂芬. 重症脑炎、脑膜炎患儿血清电解质检测 22 例临床分析[J]. 中国妇幼保健, 2004, 19(9): 76.
- [13] 朱立平, 梁秀玲. 危重病毒性脑炎并内脏损害及内环境紊乱[J]. 中国小儿急救医学, 2006, 13(13): 271.
- [14] 张红宇, 周镇光, 林恺, 等. 小儿病毒性脑炎近期预后和死亡危险因素因素的 Logikistic 回归分析[J]. 中国人兽共患病学报, 2006, 22(9): 890-891.
- [15] Nakano A, Yamasaki R, Miyazaka S. et al. Beneficial effect of steroid pulse therapy on acute viral encephalitis [J]. Eur Nearol, 2003, 50(4): 225-229.
- [16] Nolan MA, Craiq ME, Lahra MM, et al. Survival after pulmonary edema due to enterovirus 71 encephalitis [J]. Neurology, 2003, 60(10): 1651-1656.
- [17] Kamei S, Sekizawa T, Shiota H, et al. Evaluation of combination therapy using aciclovir and cortisosteroid in adult patients with herpes Simplex virus encephalitis [J]. Neurol Neurosurq Psychiatry, 2005, 76(11): 1544-1549.
- [18] 陈立华, 曹美鸿, 杨于嘉, 等. 尼莫地平对感染性脑水肿的脑保护作用[J]. 湖南医科大学学报, 1997, 22(5): 393-396.
- [19] 王京和. 尼莫地平治疗病毒性脑炎临床疗效观察[J]. 中华实用中西医杂志, 2006, 19(17): 2033.
- [20] 盛晓蓉, 吴纳新, 刁慧敏, 等. 丹参治疗单纯疱疹病毒性脑炎小鼠脑损伤实验研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2006, 11(3): 336-338.

收稿日期: 2007-07-04

作者简介: 刘青鹤(1976-), 男, 江西上饶人, 硕士在读, 医师, 研究方向: 病毒性脑炎的早期诊断与治疗。

解脲脲原体热休克蛋白 HSP70 与男性不育的相关研究

万卫斌, 姚文亮(南昌男科医院, 江西 南昌 330001)

Correlation Study between Heat Shock Protein 70 of Ureaplasma and Male Sterility

WAN Wei-bin, YAO Wen-liang (Nanchang Hospital of Andrology, Nanchang 330001, China)

Abstract: Mycoplasma is one kind of pathogens that causes sterility. Ureaplasma causes male sterility by changing semen parameters, influencing the modes of sperm motility, producing antisperm antibody and increasing sperm apoptosis. Heat shock protein 70 (HSP70) can inhibit the apoptosis of ureaplasma cells in the relationship between ureaplasma HSP70 and male sterility.

Key words: Ureaplasma; Heat shock protein 70; Male sterility