

## 亚急性硬化性全脑炎的研究现状及进展

熊菲 邓思燕 万朝敏

**【关键词】** 亚急性硬化性全脑炎; 中枢神经系统感染; 麻疹病毒

**Current state on research arecs regarding subacute sclerosing panencephalitis (document analysis)** XIONG Fei, DENG Si-yan, WAN Chao-min. Department of Pediatrics, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: WAN Chao-min; Email: wcm0220@sina.com

**【Key words】** Subacute sclerosing panencephalitis; Central nervous system infections; Measles virus

亚急性硬化性全脑炎(subacute sclerosing panencephalitis, SSPE)是由有缺陷的麻疹病毒持续感染所致的中枢神经系统慢性进行性退行性致死性疾病,其预后差,病死率极高。1933年Dawson首先报道该病,1969年Greenfield从患者脑组织中分离出麻疹病毒后,将其正式定义为SSPE。国外病例报告较多,而我国研究报道较少,目前仅有5例病例报告。本文通过查阅近10年国外文献的SSPE病例报告,分析总结临床特征及预后,阐述其研究现状。

1. 发病状况:统计2001年以来有关SSPE病例报告90篇<sup>[1-15]</sup>,共计报告患者117例,其中男性78例,女性39例,男女性别比例为2:1。患者平均年龄12.41岁±9.05月龄,年龄最小的为3月龄,最大49岁,其中年龄≤6岁29例(24.79%),6~12岁42例(35.90%),12~18岁27例(23.08%),>18岁19例(16.24%)。75例(64.10%)有明确的麻疹病史,感染年龄为10日龄~11岁,平均年龄(24.34±27.83)月龄;23例(19.66%)否认麻疹病史;未进行描述的有19例。感染麻疹后至发病的平均时间为(8.65±7.04)年,发病时间最短2.5个月,最长为47年。23例(19.66%)接种过麻疹疫苗,34例未接种(29.06%),未记录有60例。

流行病学研究表明,世界各地均有SSPE,发病率与麻疹疫苗的覆盖率有关。据报道,发达国家每年SSPE的发病率大约为1/100万~4/100万,而在麻疹流行的发展中国家,如印度、以色列,发病率可高达21/100万~230/100万。SSPE在麻疹患者中的患病率大约为4/10万~11/10万,这与感染麻疹的时间和接种麻疹疫苗的年龄有关。据报道,1岁以前感染麻疹的患儿发生SSPE的危险性是5岁以后感染麻疹病毒患者的16倍<sup>[16]</sup>。大部分SSPE患者在2岁前有麻疹的患病经历,经统计分析发现64.1%的SSPE患者有明确的麻疹病

史。据报道,一般在感染麻疹病毒后4~10年出现SSPE的临床症状,但在感染后3个月到18年均可能发病,最短发病时间为2.5个月,最长可达47年,并且世界范围内已有新生儿麻疹后数月发生SSPE的报道<sup>[17]</sup>。大部分研究显示男性发病率高于女性,比例为2~4:1,本文分析发现男女发病比例为2:1,与全世界范围内的流行病学调查结果一致<sup>[18]</sup>。

通过对SSPE的危险因素调查分析发现,2岁前感染麻疹病毒、经济卫生条件差、父母的教育程度低、高龄母亲、兄弟姐妹多增加了麻疹感染概率均是发生SSPE的重要危险因素。其中患者有免疫缺陷病或母亲患有获得性免疫缺陷是发生暴发性SSPE或早期发生SSPE的危险因素<sup>[19]</sup>。

2. 发病机制:SSPE的发病机制及潜伏期的时间长短原因尚不完全清楚。目前认为与宿主自身的免疫反应存在缺陷和病毒本身的变异,特别是M蛋白(matrix protein)和F蛋白(fusion glycoproteins,融合蛋白)的变异有关。麻疹病毒属于副粘病毒科麻疹病毒属,其M蛋白与跨膜的H蛋白(H hemagglutinin,血液凝集素)和F蛋白的胞质内部分相互作用,构成一个复合体,成为病毒包膜,作为整体从感染细胞中释放。对一些M蛋白的核苷酸进行序列分析发现,在氨基末端、羧基末端或近端区等部位出现T→C的突变,且这种偏倚性超突变率可达66%,基因突变可导致M蛋白的起始氨基酸由蛋氨酸变为苏氨酸,101号位可由缬氨酸变为丙氨酸,165号位可由亮氨酸变为脯氨酸,从而影响M蛋白的合成,使M蛋白失去结合病毒核壳的活性,这样就不能形成完整的病毒颗粒,因而无抗原表达,病毒不得通过细胞间接接触传播,而不呈现于细胞表面或胞外,因此可逃避免疫监视,成为慢病毒感染<sup>[19-22]</sup>。F蛋白7095位T→G突变导致终止密码子提前出现,F蛋白的氨基酸数目减少,以及非保守性氨基酸替代等变化导致F蛋白表达缺陷,使病毒胞膜不能准确组装,相反却提高了与细胞间融合的能力<sup>[22]</sup>。麻疹病毒通过被感染的细胞膜表面的麻疹病毒受体CD<sub>46</sub>相结合而发生感染,但神经细胞缺乏麻疹病毒受体CD<sub>46</sub>的表达。Lawrence等<sup>[23]</sup>研究发现,麻疹病毒在神经元之间的传播主要是通过细胞连接,而不依赖于受体的表达,这种传播途径的改变使麻疹病毒能在神经系统中持续感染。还有学者认为与干扰素α和β受体的突变有关,麻疹病毒的持续存在还可抑制干扰素的合成,导致干扰素介导的病毒清除作用减弱<sup>[21]</sup>。宿主对胞内麻疹病毒蛋白表达的免疫调节也可能是SSPE的发病机制之一。研究显示,SSPE患者体内细胞免疫功能降低,以体液免疫功能为主,IFN、IL-2、IL-10和IL-12的水平降低,IL-4和IL-1b的水平增高。有研究学者发现血清中IL-6、IL-10的水平,脑脊液中IL-6的水平与SSPE患者发热、节律性肌阵挛的临

床发作有关<sup>[24]</sup>。

3. 病理基础:SSPE早期的组织病理学改变主要以炎症性病变为主,可见脑膜炎和脑炎。病变一般首先累及枕、顶叶和颞叶后部,随病程进展逐渐由后向前波及额部。由于病变可累及大脑皮层、皮层下白质、基底神经节、脑干和颈髓上部,故称为“全脑炎”。脑的灰质和白质广泛受累,血管周围淋巴细胞和浆细胞袖套状浸润,胶质细胞增生,形成结节,故称为“硬化性”,白质片状脱髓鞘改变,神经细胞和胶质细胞核及胞浆内可见嗜伊红包涵体(Cowdry A和Cowdry B包涵体)。核内包涵体是该病的特征性改变之一。脑组织病理检查如能发现上述病理改变,对于诊断有十分重要的价值。

4. 临床特征:典型SSPE的临床过程分为4期<sup>[19]</sup>。1期主要表现为缓慢进展的智力减退和行为改变,患者可出现情绪异常、学习困难、记忆力下降等表现,因起病隐匿和进展缓慢而常常被忽略或被误诊为精神障碍等疾病,此期可持续数周至数年,患者临床上还常表现有单侧运动障碍;2期患者则出现运动障碍和抽搐,主要为典型的节律性肌阵挛,常持续3~12个月,此期约半数患者出现视神经萎缩、视神经乳头水肿或脉络膜视网膜炎等,眼部症状可与神经系统症状同时出现,但在Takayama等的病案统计分析中,约有半数患者以视物模糊为首发症状<sup>[25]</sup>;3期可出现严重的椎体束征和锥体外系的临床表现,并逐渐出现意识障碍,持续约1~4个月后进入4期,患者缄默,四肢瘫痪,呈植物人状态,最后因循环衰竭或继发感染而死亡,此期可持续数年。

本文统计分析的117例患者中,首发临床表现多样,且无明显典型的临床分期,其中以行为改变为首发症状者占23.08%(27/117),还有以抽搐(18/117)、肌阵挛(15/117)、瘫痪(8/117)、视力障碍(12/117)、语言障碍(9/117)、智力减退(6/117)、运动障碍(15/117)、人格改变(2/117)和意识障碍(1/117)为首发症状者。我国是人口众多的发展中国家,麻疹发病率高,从本文统计分析显示SSPE患者临床表现多样化,因此国内SSPE病例应远多于国外报道,应重视此病,注意神经系统相关症状、体征的鉴别诊断。

5. 辅助检查:SSPE患者脑脊液检查压力和糖基本正常,细胞数略增加,蛋白质含量正常或略有增高,主要是 $\gamma$ 球蛋白增多,占脑脊液总蛋白的20%~50%,电泳可见寡克隆IgG带,而寡克隆带可被麻疹病毒吸附。脑脊液中麻疹抗体IgG滴度升高,范围从1:4到1:1280不等,脑脊液和血清麻疹抗体滴度比可达到5:1至40:1。脑脊液和血清麻疹抗体比随着疾病的进展而逐渐升高,表明中枢神经系统自身持续合成IgG。ELISA检测脑脊液中麻疹病毒抗体的敏感度为100%,特异度为93.3%,对SSPE诊断的阳性预测率达到100%。目前部分研究发现脑脊液中的可溶性CD<sub>3</sub>和血浆中 $\beta_2$ 微球蛋白的浓度与临床症状是否好转有关,但目前这些指标在临床的应用还有待进一步的研究<sup>[26]</sup>。

65%~83%的SSPE患者脑电图表现为周期性复合波。在低波幅背景下,每隔2~20s出现1~3Hz高幅慢波和尖慢波,持续1~3s,双侧大致对称,顶枕部最明显。尽管睡眠时不发生肌阵挛,但脑电图仍显示有这种阵发性电波发放。发

热时这种波形可消失,失去其特征性的节律。此种特征性脑电图在临床2期最明显,3期减少<sup>[27]</sup>。

核磁共振成像(MRI)可用于随访SSPE疾病进展,在诊断价值上可一定程度避免脑组织活检。在SSPE疾病早期,CT和MRI可无阳性发现,MRI也可表现为皮质和皮质下白质局部高信号,双侧不对称,以大脑半球后部的损害明显,随着疾病的进展,可见深部白质有高信号改变以及进行性广泛性脑萎缩,以大脑半球、小脑、脑干多见,终末期几乎所有的白质都丢失,还可看到胼胝体变薄。脑实质损害程度与疾病时间明显相关<sup>[28]</sup>。

磁共振波谱分析(MRS)在SSPE疾病早期可表现为N-乙酰天冬氨酸减少和胆碱的增加,提示脱髓鞘和炎症病变,脑组织代谢增加导致乳酸增加。SSPE晚期N-乙酰天冬氨酸与肌酐的比值降低,胆碱、肌醇和肌酐的比值增加,这些指标可反映神经胶质增生、神经原纤维缠结及脑萎缩。目前部分研究也将磁共振波谱作为SSPE早期诊断的手段之一。

6. 诊断:1985年Dyken提出5条诊断标准:①典型的临床表现,如性格和行为改变、智力减退、阵发性肌阵挛、局部麻痹、记忆力减退、语言障碍、视力障碍,最终发展为去皮质或去大脑姿势、意识障碍直至昏迷;②典型的脑电图改变;③脑脊液中球蛋白的水平增高,超过脑脊液中总蛋白水平的20%;④血清或脑脊液中出现高水平麻疹抗体(血清中的麻疹抗体水平至少1:256以上,脑脊液中的麻疹抗体水平至少1:4以上);⑤病理学检查:脑组织活检或尸检发现全脑炎的病理改变,并分离出麻疹病毒。符合其中4条即可确诊<sup>[29]</sup>。Gutierrez等<sup>[19]</sup>在2010年关于SSPE的诊治文章中提出主要诊断标准:①脑脊液中麻疹病毒抗体滴度升高;②典型或非典型的临床表现。次要诊断标准:①典型的脑电图改变;②脑脊液中IgG的水平增高;③脑组织活检;④麻疹病毒基因突变的分子诊断检测。2条主要诊断标准加1条以上的次要诊断标准即可诊断SSPE,若临床表现不典型,则需要脑组织活检和(或)麻疹病毒基因突变检测的结果。分子水平的诊断标准主要包括麻疹病毒6种结构蛋白的核苷酸序列分析,发现T→C, T→G等基因的突变,导致氨基酸组成发生变化,以及低水平细胞因子IFN、IL-2、IL-10和IL-12的表达等。国内谢正德、申昆玲教授在《中华儿科杂志》上提出SSPE的诊断标准<sup>[30]</sup>。确诊条件:①典型的临床表现;②脑脊液麻疹病毒抗体滴度升高(血凝抑制抗体至少1:8以上);支持诊断条件:①早期麻疹病史;②脑电图异常动态变化;③血清麻疹病毒抗体滴度升高(血凝抑制抗体至少1:128);④脑脊液球蛋白,特别是 $\gamma$ 球蛋白含量增加。虽然SSPE的发病与宿主的免疫功能和病毒的变异有关,但由于通过活检获得病毒的信息有限,目前从免疫学和病毒分子基因水平还没有对SSPE的诊断做到精确定位,结合我国医疗实际,因此还应以临床表现、脑脊液中的麻疹病毒抗体水平和脑电图、影像学变化作为SSPE的主要诊断手段。

由于SSPE的临床表现多样及不典型的特点,误诊率较高,国外研究报道误诊率可达78.8%<sup>[16]</sup>。本文统计的病例中,临床表现不典型,曾误诊为ADEM 2例,癫痫7例,脑炎5

例,躁狂症1例,多发性硬化1例,精神分裂症及精神、行为障碍4例,急性多灶性鱼鳞板状色素上皮病(acute multifocal placoid pigment epitheliopathy, AMPPE)1例,巴林氏综合征(Balint's syndrome)1例,迟发性运动障碍1例,视网膜炎1例。其中仅9例通过脑组织活检或尸检分离出麻疹病毒,其余均通过临床表现、脑脊液、脑电图、MRI或MRS确诊SSPE。ELISA检测脑脊液麻疹病毒抗体是一种快速,且敏感性和特异性均较高的方法。因此,对非急性中枢神经系统感染,特别是脑电图和颅脑影像学有改变的患者常规检测脑脊液麻疹抗体,以求早期协助诊断。

7. 治疗:目前SSPE无特殊治疗。单用或联用 $\alpha$ -干扰素和异丙肌苷,可延缓30%~35%SSPE患者的病情进展,延长存活期,改善部分临床症状,但不能改变疾病最终结局。鸟嘌呤核苷的类似物可在体外及SSPE的动物模型中抑制麻疹病毒。三氮唑核苷对部分RNA病毒包括麻疹病毒有抑制作用,常见的副作用有嗜睡、头痛、牙龈肿胀和结膜充血等。对SSPE患者的治疗研究表明三氮唑核苷以剂量依赖性的方式提高SSPE的存活率,与 $\alpha$ -干扰素合用可减缓病程,降低死亡率,但不能根治愈此疾病<sup>[31]</sup>。也有学者对SSPE的随访报道显示,药物并不能改善SSPE的预后<sup>[32]</sup>。

8. 预后:SSPE病死率高,80%通常在出现临床症状后1~3年发生死亡,约10%的患者可出现爆发性发作并在数月内死亡,仅约10%可存活4~10年。本文统计分析发现,在研究报告时间内,117例有20例存活,其中以抽搐为反复表现的1例,处于瘫痪及植物人状态的7例,44例发生死亡,发病后至死亡的平均时间(14.47±36.52)月,发病后最短1个月死亡,最长者存活20年,9例失访,44例未报道预后情况。麻疹疫苗的接种对降低SSPE发病有关键性的作用,但研究报告3岁后接种麻疹疫苗不能预防SSPE的发生。因此在麻疹高发的发展中国家大力普及麻疹疫苗的按时接种是降低致死性SSPE疾病的最佳方法。

### 参 考 文 献

- [1] Goraya J, Marks H, Khurana D, et al. Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) presenting as acute disseminated encephalomyelitis in a child. *J Child Neurol*, 2009, 24(7): 899-903.
- [2] Demir E, Ozcelik A, Arhan E, et al. Atypical presentations of subacute sclerosing panencephalitis in two neurologically handicapped cases. *Neuropediatrics*, 2009, 40(4): 195-198.
- [3] Baran Z, Hanagasi H, Uçok A. An unusual late presentation of subacute sclerosing panencephalitis with psychotic symptoms. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2010, 22(1): 123, E13.
- [4] Fabian VA, Lee HY, Keith-Rokosh JL, et al. A 22-year-old Australian woman with atypical subacute sclerosing panencephalitis diagnosed at postmortem. *J Clin Neurosci*, 2010, 17(9): 1192-1194.
- [5] Aggarwal A, Jain M, Jiloha R. Catatonia as the initial presenting feature of subacute sclerosing panencephalitis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2011, 23(1): E29-31.
- [6] Sharma P, Singh D, Singh MK, et al. Brainstem involvement in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurol India*, 2011, 59(2): 273-275.
- [7] Har-Even R, Aichenbaum S, Rabey JM, et al. Measles-vaccinated Israeli boy with subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatr Neurol*, 2011, 44(6): 467-470.
- [8] Lebon S, Maeder P, Maeder-Ingvar M, et al. An initial MRI picture of limbic encephalitis in subacute sclerosing panencephalitis. *Eur J Paediatr Neurol*, 2011, 15(6): 544-546.
- [9] Aggarwal A. Subacute sclerosing panencephalitis presenting as mania. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2011, 23(2): E15-16.
- [10] Herguner MO, Altunbasak S, Baytok V. Patients with acute, fulminant form of SSPE. *Turk J Pediatr*, 2007, 49(4): 422-425.
- [11] Demir E, Aksoy A, Anlar B, et al. Atypical presentations of SSPE: a clinical study in four cases. *Turk J Pediatr*, 2007, 49(3): 295-300.
- [12] Cruzeiro MM, Vale TC, Pires LA, et al. Atypical subacute sclerosing panencephalitis: case report. *Arq Neuropsiquiatr*, 2007, 65(4A): 1030-1033.
- [13] Yilmaz C, Caksen H, Yilmaz N, et al. Two cases of subacute sclerosing panencephalitis associated with brainstem involvement. *J Trop Pediatr*, 2007, 53(4): 280-283.
- [14] Sharma V, Gupta VB, Eisenhut M. Familial subacute sclerosing panencephalitis associated with short latency. *Pediatr Neurol*, 2008, 38(3): 215-217.
- [15] Salehi HR, Delgado E, Wolf SM, et al. Subacute sclerosing panencephalitis with atypical features. *Pediatr Neurol*, 2005, 33(4): 280-282.
- [16] Garg RK. Subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurol*, 2008, 255: 1861-1871.
- [17] Kaneko M, Yamashita Y, Nagamitsu S, et al. Severe infantile measles encephalitis occurred three months after neonatal measles. *Neuropedia*, 2002, 33(5): 274-277.
- [18] Campbell H, Andrews N, Brown KE, et al. Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE. *Int J Epidemiol*, 2007, 36(6): 1334-1348.
- [19] Gutierrez J, Issacson RS, Koppel BS. Subacute sclerosing panencephalitis: an update. *Develop Med Child Neuro*, 2010, 52(10): 901-907.
- [20] Garg RK. Subacute sclerosing panencephalitis. *Postgrad Med J*, 2002, 78(916): 63-70.
- [21] Griffin DE, Lin WH, Pan CH. Measles virus, immune control, and persistence. *FEMS Microbiol Rev*, 2012, 36(3): 649-662.
- [22] Moulin E, Beal V, Jeantet D, et al. Molecular characterization of measles virus strains causing subacute sclerosing panencephalitis in France in 1977 and 2007. *J Med Virol*, 2011, 83(9): 1614-1623.
- [23] Lawrence DM, Patterson CE, Gales TL, et al. Measles virus spread between neurons requires cell contact but not CD<sub>46</sub> expression, syncytium formation, or extracellular virus production. *J Virol*, 2000, 74(4): 1908-1918.
- [24] Ichiyama T, Siba P, Suarkia D, et al. Analysis of serum and cerebrospinal fluid cytokine levels in subacute sclerosing panencephalitis in Papua New Guinea. *Cytokine*, 2006, 33(1): 17-20.
- [25] Babu RB, Biswas J. Bilateral macular retinitis as the presenting feature of subacute sclerosing panencephalitis. *J Neuroophthalmol*, 2007, 27(4): 288-291.
- [26] Mehta PD, Kulczycki J, Mehta SP, et al. Increased levels of beta 2-microglobulin, soluble interleukin-2 receptor, and soluble CD<sub>4</sub> in patients with subacute sclerosing panencephalitis. *Clin Immunol Immunopathol*, 1992, 65: 53-59.
- [27] Praveen-kumar S, Sinha S, Taly AB, et al. Electroencephalographic and imaging profile in a subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) cohort: a correlative study. *Clin Neurophysiol*, 2007, 118(9): 1947-1954.
- [28] Oguz KK, Celebi A, Anlar B. MR imaging, diffusion weighted imaging and MR spectroscopy findings in acute rapidly progressive subacute sclerosing panencephalitis. *Brain Dev*, 2007, 29(5): 306-311.
- [29] Sarkar N, Gulati S, Dar L, et al. Diagnostic dilemmas in fulminant subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). *India J Pediatr*, 2004, 71(4): 365-367.
- [30] Xie ZD, Shen KL. Subacute sclerosing panencephalitis. *Chin J Pediatr*, 2002, 40(7): 417-419. (in Chinese)  
谢正德, 申昆玲. 亚急性硬化性全脑炎. *中华儿科杂志*, 2002, 40(7): 417-419.
- [31] Hosoya M. Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). *Rinsho Shinkeigaku*, 2011, 51(11): 1047-1050.
- [32] Eroglu E, Gokcil Z, Bek S, et al. Long-term follow-up of patients with adult-onset subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurol Sci*, 2008, 275(1-2): 113-116.

(收稿日期:2012-05-15)

(本文编辑:张林东)