

Chronic Glomerular Diseases [J]. *Curr Drug Targets*, 2017, 18 (9) : 1019-1029.

[3] Fourdinier O, Schepers E, Metzinger-Le Meuth V, et al. Serum levels of miR-126 and miR-223 and outcomes in chronic kidney disease patients [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1) : 4477-4485.

[4] Bao H, Chen H, Zhu X, et al. MiR-223 downregulation promotes glomerular endothelial cell activation by upregulating importin $\alpha 4$ and $\alpha 5$ in IgA nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2014, 85(3) : 624-635.

[5] 林劲, 欧阳辉, 梁春玲, 等. 白芍总苷对慢性肾小球肾炎模型大鼠的肾脏保护作用及机制研究 [J]. *中药新药与临床药理*, 2021, 32(10) : 1425-1430.

[6] 王平, 王攀. MiR-143-5p 调节 MAPK/ERK 途径对大鼠肺纤维化模型肺组织中炎症反应的影响 [J]. *解剖学研究*, 2022, 44(3) : 208-212.

[7] 王鸣凯, 张新化, 李伟, 等. 二甲双胍对多囊卵巢综合征大鼠胰岛素抵抗的影响机制研究 [J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 26(9) : 1-7.

[8] Sun Z, Gao Z, Wu J, et al. MSC-Derived Extracellular Vesicles Activate Mitophagy to Alleviate Renal Ischemia/Reperfusion Injury via the miR-223-3p/NLRP3 Axis [J]. *Stem Cells Int*, 2022, 2022 : 6852661-6852683.

[9] Lv P, Liu H, Ye T, et al. XIST Inhibition Attenuates Calcium Oxalate Nephrocalcinosis-Induced Renal Inflammation and Oxidative Injury via the miR-223/NLRP3 Pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021 : 1676152-1676171.

[10] Djurdjaj S, Boor P. Cellular and molecular mechanisms of kidney fibrosis [J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 65 : 16-36.

[11] Chen Q, Guo H, Hu J, et al. Rhein Inhibits NF- κ B Signaling Pathway to Alleviate Inflammatory Response and Oxidative Stress of Rats with Chronic Glomerulonephritis [J]. *Appl Bionics Biomech*, 2022, 2022 :

9671759-9671767.

[12] Khalili M, Bonnefoy A, Genest DS, et al. Clinical Use of Complement, Inflammation, and Fibrosis Biomarkers in Autoimmune Glomerulonephritis [J]. *Kidney Int Rep*, 2020, 5(10) : 1690-1699.

[13] Zhang QB, Zhu D, Dai F, et al. MicroRNA-223 Suppresses IL-1 β and TNF- α Production in Gouty Inflammation by Targeting the NLRP3 Inflammasome [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12 : 637415-637422.

[14] Yang QB, Li LQ, Zhang QB, et al. microRNA-223 Deficiency Exacerbates Acute Inflammatory Response to Monosodium Urate Crystals by Targeting NLRP3 [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14 : 1845-1858.

[15] Róka B, Tod P, Kaucsúr T, et al. Delayed Contralateral Nephrectomy Halted Post-Ischemic Renal Fibrosis Progression and Inhibited the Ischemia-Induced Fibromir Upregulation in Mice [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(7) : 815-826.

[16] Chen Q, Wang H, Liu Y, et al. Inducible microRNA-223 down-regulation promotes TLR-triggered IL-6 and IL-1 β production in macrophages by targeting STAT3 [J]. *PLoS One*, 2012, 7(8) : e42971-e42983.

[17] Ranganathan P, Jayakumar C, Ramesh G. Proximal tubule-specific overexpression of netrin-1 suppresses acute kidney injury-induced interstitial fibrosis and glomerulosclerosis through suppression of IL-6/STAT3 signaling [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 304(8) : F1054-F1065.

[18] Zhu X, Zhang C, Shi M, et al. IL-6/STAT3-mediated autophagy participates in the development of age-related glomerulosclerosis [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2021, 35(4) : e22698-e22706.

(收稿日期:2022-11-24)

(本文编辑:余晓曼)



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.07.015

http://www.lenkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.07.015

• 病例报告 •

成人人类疱疹病毒-6A 相关脑膜脑炎一例

王莹 袁丹 王海鹏 孔勇 甄伟兰 许莉 王英鹏

[关键词] 人类疱疹病毒 6 型; 脑膜脑炎; 成人; 基因检测; 第二代测序技术
[中图分类号] R512.3 [文献标识码] B

患者,女,57 岁,因“被发现精神行为异常 20 小时,意识水平下降 2 小时”于 2021 年 3 月 31 日就诊于我院神经内科。2 周前患者自觉全身不适,但无咳嗽、咳痰、发热、乏力、盗汗,自认为“上呼吸道感染”,口服“感冒清热颗粒、金银花颗粒”等中成药后症状缓解。发病前 1 日患者曾自述头痛、程度不重,无其他伴随症状,日间可正常活动。患者在入院前 20 小时被家属发现精神行为异常,强笑,问话答非所问、反应迟钝、不能交流。当地医院查头部 CT 结果示两侧底节区对称性改变,5 小时后上级医院复查头部 CT 结果示双侧基底节对称稍低密度影并双侧额叶脑沟变浅(图 1),15 小时后查头部 MRI 结果示颅内广泛病变,双侧额叶、顶叶、侧脑室旁、基底节区、颞叶、枕叶多发片状纵向弛豫(T1 序列)低信号,横向弛豫(T2 序列)稍低信号,水抑制成像(FLAIR 序列)高信号,弥散加权成像(DWI 序列)略高信号;病灶对称,以额叶及基底节区病灶为著(图 2)。肺部

CT 结果示右肺中叶小结节,双肺下叶坠积性改变。实验室检查:血常规、肝肾功能、血糖、电解质、心梗 3 项、N 端-B 型脑钠肽前体、凝血功能无明显异常;心电图无明显异常。检查过程中患者意识水平进行性下降,遂收入我科。既往史无特殊。体格检查:T 36.4℃,P 78 次/分,R 20 次/分,BP 122/75 mmHg,嗜睡、不语,查体不合作,双侧瞳孔等大同圆,直径 3.0 mm,对光反射灵敏,眼动、眼震查体不合作,四肢可自主活动,肌张力适中,腱反射对称,双侧病理征阳性,感觉、共济查体不合作,颈略抵抗。心肺腹体格检查未见异常。予促醒、补液对症治疗。入院第 2 天,患者意识水平进一步下降,出现高热(39.4℃)并有反复发作性四肢强直阵挛、双眼上翻、口舌咬伤,每次发作 2~3 min 缓解,一天内发作数次。查脑电图结果示:中度异常(全导可见 1.5~2.5 Hz 中幅慢波及各导联散在的单个中幅尖波及尖慢波)。实验室检查:血常规:中性粒细胞百分比 93.9%(40.0%~75.0%,括号内为正常参考值范围,以下相同),WBC 计数、C 反应蛋白、降钙素原、血沉均正常。血生化:空腹血糖 6.36 mmol/L(3.90~6.10 mmol/L),肝功能、肾功能、电解质、同型半胱氨酸、乳酸均

作者单位:100076 北京,北京航天总医院神经内科(王莹、袁丹、王海鹏、甄伟兰、许莉、王英鹏);航天中心医院神经内科(孔勇)

正常。凝血功能、D 二聚体、甲状腺功能、肿瘤标记物、输血前八项(乙肝五项、丙肝、梅毒、艾滋抗体)、抗中性粒细胞胞浆抗体、抗核抗体谱、抗磷脂综合征检测均未见异常。腰椎穿刺结果:压力:160 mmH₂O,脑脊液生化:氯正常,葡萄糖 4.51 mmol/L(2.22~3.89 mmol/L),蛋白定量 0.849 g/L(0.150~0.450 g/L),脑脊液 WBC 计数、细胞学、抗酸染色、墨汁染色均未见异常。IDseq 脑脊液病原宏基因组学 RNA 流程检测发现人类疱疹病毒(HHV)-6A, DNA 流程检测未见异常。血、脑脊液 AQP4、MOG4、MBP4 抗体 IgG(-)。脑脊液 IgG 24 h 鞘内合成率 5.85 mg/dl(-9.90~3.30 mg/dl),脑脊液+血蛋白定量,脑脊液 IgG 指数、寡克隆区带均正常。自身免疫性脑炎自身抗体谱 6 项(LGI1、NMDAR、CASPR2、GABABR、AMPA1、AMPA2)脑脊液+血(-)。副肿瘤综合征自身抗体谱检测脑脊液+血(-)。患者病程中仍有发热(37.6℃),血常规:WBC 计数于入院第 4 天开始升高,最高 $11.14 \times 10^9/L$,第 10 天降至大致正常。入院第 9 天复查生化结果示 ALT 193.4 U/L(12.0~78.0 U/L),AST 136.6 U/L(15.0~37.0 U/L)。入院第 16 天血 TORCH 10 项中风疹病毒 IgG 抗体、巨细胞病毒 IgG 抗体、单纯疱疹病毒 1+2 型 IgG 抗体、细小病毒 B19IgG 抗体均为阳性。入院第 18 天肺部 CT 结果示双下肺炎症,右肺上叶小结节灶,双侧少量胸腔积液。痰培养发现铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯氏菌肺炎亚种、阴沟肠杆菌。最终诊断:病毒性脑膜脑炎、肺部感染。入院后予患者丙种球蛋白(每天 0.4 mg/kg,连续 5 天)、地塞米松(每天 10 mg,连续 3 天)、甘油果糖+七叶皂苷钠减轻神经水肿,阿昔洛韦(每次 10 mg/kg,每 8 h 1 次,连续 14 天)、更昔洛韦(每天 250 mg,连续 14 天)+膦甲酸钠氯化钠注射液(每天 250 ml,连续 14 天)抗病毒、奥卡西平+左乙拉西坦控制癫痫、美罗培南、哌拉西林他唑巴坦抗炎治疗。入院第 28 天复查腰椎穿刺结果:压力:95 mmH₂O,脑脊液生化:氯、葡萄糖、蛋白定量均恢复正常,脑脊液 WBC 计数、细胞学、抗酸染色、墨汁染色及 IDseq 脑脊液病原宏基因组学 RNA、DNA 流程检测均未见异常。本例患者治疗 30 天后,神志转清、存在言语障碍、言语力弱且缓慢;吞咽障碍、饮水呛咳(洼田饮水试验 5 级),给予置胃管;肢体无力,可在床面抬离肢体,但不能站立、行走。入院第 32 天(2021 年 5 月 2 日)复查头部 MRI 结果示左额、右枕白质散在小斑片状长 T2 信号(图 3),双侧基底节病灶明显减少,FLAIR 序列、DWI 序列无异常。入院第 37 天(2021 年 5 月 6 日)复查脑电图结果示中度异常,全导可见 1.5~2.5 Hz 中幅慢波节律及各导联散在的单个中幅度尖波、尖慢波。患者经吞咽及肢体康复训练 15 天后,拔

除胃管,可经口正常进食(洼田饮水试验 2 级),短距离自行行走;遗留反应迟钝,言语缓慢;出院继续康复治疗。发病 3 个月(2021 年 6 月 30 日)随访时,患者病情平稳,未再出现癫痫发作及意识水平变化,可玩手机游戏、独立行走。

讨论

HHV-6 型(HHV-6)是一线性双链 DNA 病毒,在人群中普遍存在,属于 β 人类疱疹病毒亚科,包括 HHV-6A、HHV-6B 两型,二者存在 90% 以上的同源核酸序列,但却有不同的生物学特征及宿主疾病类型^[1]。

HHV-6 通过编码的糖蛋白 gH、gL、gQ1 和 gQ2 组成的四聚体病毒配体复合体附着在细胞受体上^[2]。HHV-6A 通过存在于有核细胞上表达的补体激活调节因子 CD46 作为细胞受体成分^[3]。而 HHV-6B 的特异性受体 CD143^[4],是肿瘤坏死因子受体超家族的一员,仅存在于活化的 T 淋巴细胞上。HHV-6 通过病毒包膜和细胞膜之间的融合进入细胞内。研究发现,HHV-6 可感染 CD4⁺T 淋巴细胞,此外还可感染体外的 CD8⁺T 淋巴细胞、人成纤维细胞、自然杀伤细胞、肝细胞、上皮细胞、内皮细胞、星形胶质细胞、少突胶质细胞和小胶质细胞^[5-7]。通常 HHV-6A 感染不同细胞系的能力高于 HHV-6B,是区分两个物种的表型特征^[8]。HHV-6 感染机体后将持续存在于宿主的整个生命周期,以两种方式建立潜伏感染^[9]:一种是产生无感染性病毒颗粒,并潜伏于单核巨噬细胞或骨髓前体细胞,或整合于宿主的基因组(染色体端粒);另一种是在唾液腺中持续产生感染性病毒颗粒。此两种潜伏感染形式可同时存在于同一个体的不同解剖部位,当人体免疫功能低下时体内潜伏感染的 HHV-6 可被激活,即使在免疫功能正常的人群中也有 HHV-6 被激活的报道^[10],此外多种病原体,如麻疹病毒、流感病毒、HHV-7 等均可激活潜伏下来的 HHV-6 而引发癫痫、脑炎、脑膜炎等。本例患者病前 2 周有“上呼吸道感染”史,查血 TORCH 提示既往风疹病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、细小病毒感染可能,促进了 HHV-6 的激活,进而发病。

流行病学调查发现^[11],HHV-6 在人群中普遍感染,1 岁以内幼儿可首发感染,6~9 个月为发病年龄高峰,随年龄增长,血清 HHV-6 抗体的阳性率明显升高,2 岁时绝大多数幼儿均曾被感染,至成人年龄 HHV-6 血清抗体阳性率高达 90%,故成人 HHV-6 病毒血症的发生率低于儿童^[12]。而儿童低免疫者 HHV-6 血清抗体阴性率高,易导致 HHV-6 初始感染^[13]。研究发现,HHV-6 感染可引起不典型的临床症状,如癫痫、皮疹、胃肠道和呼吸道症状的组合^[14],大多数会有快速、良好的结局。而

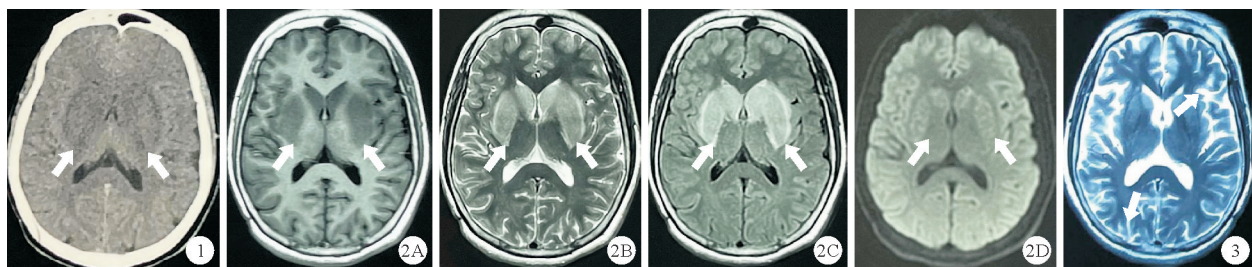


图 1 2021 年 3 月 30 日患者头部 CT 检查结果(双侧基底节对称稍低密度影,如箭头所示) 图 2 2021 年 3 月 31 日患者头部 MRI 检查结果(A:T1 序列;B:T2 序列;C:FLAIR 序列;D:DWI 序列,双侧基底节区对称性病灶,如箭头所示) 图 3 2021 年 5 月 2 日患者复查头部 MRI 检查结果(T2 序列,左额、右枕白质散在小斑片状长 T2 信号,如箭头所示)

在 HHV-6 所致疾病中,原发性感染也会导致多种严重疾病(如肝炎、脑炎、PLT 减少、传染性单核细胞增多症、慢性疲劳综合征)。HHV-6A 和 HHV-6B 在脑脊液中均易检测到,两者均可感染中枢神经系统,并在大脑中建立潜伏感染,而 HHV-6A 可能具有较强的神经选择性^[15],且具有高死亡率和神经后遗症可能,多见于儿童病例,而成人 HHV-6 相关脑膜脑炎少见,尤其成人 HHV-6A 感染所致脑膜脑炎更为罕见,国内尚无报道。本例成人 HHV-6A 感染患者,病程中有高热、继发性癫痫,提示颅脑损伤;转氨酶明显升高,提示肝功能损伤,同时合并肺部感染,以上症状都考虑为病毒直接感染所致。

HHV-6 作为中枢神经系统病原体,HHV-6 脑炎与高死亡率和终生的神经后遗症相关^[14],所以 HHV-6 脑炎的研究对人类健康有重要意义。5 例 HHV-6 相关中枢神经系统感染的研究结果显示,其影像学可见病灶多集中于额叶、颞叶、枕叶、软脑膜、侧脑室周围等部位,符合病毒性脑炎和(或)脑膜炎的临床特征^[16]。而在 HHV-6 脑炎研究中,发现病变倾向累及颞叶和海马,其次是杏仁核或海马回,患者通常会与急性海马功能障碍相似的症状,即意识混乱、行为异常、睡眠障碍和短期丧失记忆等^[17]。本例患者影像学结果以双侧基底节区病变为著的表现,最初临床表现为意识障碍、认知水平下降、言语交流不能。经药物及康复治疗 32 天后复查头部 MRI,基底节病变明显减小,然而临床却留有明显后遗症,仍存在认知障碍、言语交流差,提示脑细胞功能受损持续。

HHV-6 脑炎的诊断在目前常用检验手段中存在一定困难。脑脊液病毒分离与鉴定被认为是诊断病毒性脑炎的“金标准”,但其鉴定成功率 < 5%。PCR 技术可提高脑脊液病原学诊断阳性率,但检测引物片段受限,难以推广。病毒血清学诊断所需时间长,且存在假阳性结果。而脑脊液宏基因组第二代测序作为一种新技术,具有高通量、短片段测序优势,可加快测序速度,增加样本病原学阳性检出率,有潜力成为神经感染性疾病的诊断工具^[18-19]。本例患者通过脑脊液第二代测序分析,ID-seq 脑脊液病原宏基因组学 RNA 流程检测发现 HHV-6A(鉴定置信度 99.0%,序列数 3),据检测结果予以抗病毒治疗后病情得以控制,提示该诊断方法可信度及准确率较高。

在 HHV-6 脑炎的治疗中,部分证据表明抗病毒治疗可能会阻止肝移植术后患者的 HHV-6 再激活^[20-21]。2008 年美国感染病学会(IDSA)指南推荐 HHV-6 脑炎的治疗药物为更昔洛韦和(或)膦甲酸钠注射液^[22]。本例患者在治疗方面,起初应用阿昔洛韦抗病毒治疗,明确诊断后调整为更昔洛韦联合膦甲酸钠注射液抗病毒治疗,经规范治疗 2 周,患者病情逐渐趋于平稳、未再发热及抽搐、生命体征平稳、机体功能恢复、生活质量逐渐恢复。

综上所述,HHV-6 感染较为普遍,多有良好预后,但其所致脑炎对人类健康影响显而易见,可存在后遗症。本文报道了本院确诊的 1 例 HHV-6A 感染致成人脑膜脑炎患者,希望能提高临床医生对该疾病的认识,并为诊断及治疗提供一些思路,期待患者可获益。

参 考 文 献

- [1] Savolainen H, Lautenschlager I, Piiparinen H, et al. Human herpesvirus-6 and -7 in pediatric stem cell transplantation[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2005, 45(6): 820-825.
- [2] Tang H, Hayashi M, Maeki T, et al. Human herpesvirus 6 glycoprotein complex formation is required for folding and trafficking of the gH/gL/gQ1/gQ2 complex and its cellular receptor binding[J]. *J Virol*, 2011, 85(21): 11121-11130.
- [3] Santoro F, Kennedy PE, Locatelli G, et al. CD46 is a cellular receptor for human herpesvirus 6[J]. *Cell*, 1999, 99(7): 817-827.
- [4] Huamin T, Satoshi S, Akiko K, et al. CD134 is a cellular receptor specific for human herpesvirus-6B entry[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(22): 9096-9099.
- [5] Kempf W, Adams V, Wey N, et al. CD68⁺ cells of monocyte/macrophage lineage in the environment of AIDS-associated and classic-sporadic Kaposi sarcoma are singly or doubly infected with human herpesviruses 7 and 6B[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94(14): 7600-7605.
- [6] Asada H, Klaus-Kovtun V, Golding H, et al. Human herpesvirus 6 infects dendritic cells and suppresses human immunodeficiency virus type 1 replication in coinfecting cultures[J]. *J Virol*, 1999, 73(5): 4019-4028.
- [7] 王君, 陈官芝, 管成飞, 等. 人类疱疹病毒 5 型 6 型与扁平苔藓相关性研究[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2018, 34(4): 199-202.
- [8] Henri A, Pascale B, Agnes GD. Laboratory and Clinical Aspects of Human Herpesvirus 6 Infections[J]. *Clinical Microbiology Reviews*, 2015, 28(2): 313-335.
- [9] Clark DA. Human herpesvirus 6[J]. *Rev Med Virol*, 2000, 10(3): 155-173.
- [10] 刘敏, 孙丽莹. 肝移植术后人类疱疹病毒 6 型感染的研究进展[J]. *器官移植*, 2020, 11(40): 503-507, 515.
- [11] 郇凡, 吴亦栋, 尚世强. 人疱疹病毒 6 型儿童脑炎的流行病学特点[J]. *浙江医学*, 2015, 37(15): 1324-1326, 1329.
- [12] 徐慧玲, 陈军刚, 何灿辉. 人疱疹病毒感染及抗疱疹病毒感染药物研究进展[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2017, 17(6): 719-724.
- [13] Ono Y, Ito Y, Kaneko K, et al. Simultaneous monitoring by real-time polymerase chain reaction of Epstein-Barr virus, human cytomegalovirus, and human herpesvirus-6 in juvenile and adult liver transplant recipients[J]. *Transplant Proc*, 2008, 40(10): 3578-3582.
- [14] Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory and Clinical Aspects of Human Herpesvirus 6 Infections[J]. *Clinical Microbiology Reviews*, 2015, 28(2): 313-335.
- [15] Lautenschlager I, Razonable RR. Human herpesvirus-6 infections in kidney, liver, lung, and heart transplantation: review[J]. *Transpl Int*, 2012, 25(5): 493-502.
- [16] 金珂, 王晓娟, 关鸿志, 等. 第二代测序技术在五例人类疱疹病毒性脑炎和(或)脑膜炎诊断中的应用[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2020, 20(7): 638-642.
- [17] Ogata M, Oshima K, Ikebe T, et al. Clinical characteristics and outcome of human herpesvirus-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52(11): 1563-1570.
- [18] Goldberg B, Sichtig H, Geyer C, et al. Making the leap from research laboratory to clinic: challenges and opportunities for next-generation sequencing in infectious disease diagnostics[J]. *mBio*, 2015, 6(6): e01888-15.
- [19] Wilson MR, Naccache SN, Samayoa E, et al. Actionable diagnosis of neuroleptospirosis by next-generation sequencing[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(25): 2408-2417.
- [20] Fernandez-Ruiz M, Kumar D, Husain S, et al. Utility of a monitoring strategy for human herpesviruses 6 and 7 viremia after liver transplantation: a randomized clinical trial[J]. *Transplantation*, 2015, 99(1): 106-113.
- [21] 宋金春, 侯亚婷. 膦甲酸钠对常见疱疹病毒的临床研究[J]. *医学综述*, 2017, 23(19): 3894-3897, 3902.
- [22] Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 47(3): 303-327.

(收稿日期: 2021-11-28)

(本文编辑: 高婷)