

· 综述 ·

亚急性硬化性全脑炎研究进展

侯存军¹ 邵志英² 赵晓³

【摘要】亚急性硬化性全脑炎为一种严重的少见疾病，多由婴幼儿麻疹患者发展而来，麻疹疫苗接种会大大降低其发病率；发病与自身免疫系统不完善和病毒变异有关。若麻疹病毒（MV）在脑内不能及时清除，则会对中枢神经系统造成不可逆损伤，表现为智力减退、语言障碍和癫痫等，可出现脑电图和影像学异常表现，脑脊液抗-MV升高。治疗以抗病毒、提高免疫力和对症治疗为主，虽然新的治疗方法仍在探索中，但目前尚无满意疗法。

【关键词】亚急性硬化性全脑炎；麻疹病毒；免疫缺陷；病毒变异

Advances on researching of subacute sclerosing panencephalitis Hou Cunjun¹, Shao Zhiying², Zhao Xiao³.

¹Division of Skin Venereal division, ²Department of Science and Education, ³Physical Examination Center, Yantai City Hospital for Infectious Disease, Yantai 264100, China

Corresponding author: Zhao Xiao, Email: 674033259@qq.com

【Abstract】Sclerosing panencephalitis (SSPE) is a kind of rare and severe disease, which was mostly developed from infant patients infected with measles virus (MV). The causes of SSPE were related to autoimmune deficiency of patients and variation of MV, then leading to the infection of brain which lasts for a long period, and the injury of central nervous system is irreversible. The clinical symptoms include intellectual degeneration, language disorder, epilepsy and so on. The patients also occur abnormality of electroencephalogram, imageology and antibody of measles virus. Vaccine inoculation has made the incidence decrease of SSPE significantly. The therapeutic methods are focused on inhibition of MV and elevation the patients' immunity. Unfortunately, new therapies of this disease are still in exploration.

【Key words】Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE); Measles virus; Immune deficiency; Virus mutation

疫苗预防接种已使麻疹发病率下降为较低水平，但在不发达国家因接种覆盖率低，仍有不少幼儿患病；即使在不发达国家也偶有麻疹暴发流行。我国麻疹疫苗首次接种为8月龄，但6~8月龄时感染麻疹者并不鲜见。幼儿麻疹患者可能因此罹患更严重疾病。亚急性硬化性全脑炎（subacute sclerosing panencephalitis, SSPE）多由婴幼儿麻疹患者发展而来，为脑损害的一系列异常表现，呈渐进性加重直至死亡。截止目前尚无有效的治疗方法，但对该病的探索和研究从未停止。本文就近几年与该病相关的新进展进行综述。

一、流行病学

1. 地域流行特点：在发达国家，SSPE是一罕见病。但在不发达国家仍是威胁儿童生命的严重疾病，由于麻疹疫苗接种率低下且不规范，SSPE在巴基斯坦等国家发病率仍呈

上升趋势^[1]，发病年龄亦有提前的趋势。

麻疹患者中约（4~11）/100 000后期会发展成SSPE，1岁以下SSPE发病率为18/100 000，5岁后为1.1/100 000；从患麻疹到SSPE发病平均时间为4~10年；SSPE平均发病年龄为6~13岁，男性大于女性患儿^[2]。但在一些地区性别比例差异无统计学意义。对印度458例SSPE病例进行分析，男女比例为4.4:1，平均年龄为13.3岁，15.5%患者年龄超过18岁，72例有完整病史资料患者中34例有明确麻疹病史，从麻疹到SSPE发病平均为7.8年，6例患者有麻疹疫苗接种史^[3]。

2. 种族流行特点：有研究数据显示，SSPE发病率与种族有关。在美国、英国的西班牙和亚洲白色、黄色人种发病率高于黑色人种；而在南非黑色人种的发病率则显著高于白色人种。这种差异反应经济条件差异在健康方面的表现。该病还表现出基因易感倾向。有双胞胎同时患SSPE，有家庭内两人同时患SSPE^[3]。

二、SSPE与麻疹疫苗接种的相关性

1. 麻疹疫苗与SSPE相关性：由于麻疹疫苗仍保留一定的病毒活性，曾有学者推测此与SSPE发病有关。上世纪

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2017.03.001

基金项目：烟台市科技发展计划项目（No. 2011249）

作者单位：264100 烟台市，烟台市传染病医院皮肤性病科¹、科教科²、查体中心³

通信作者：赵晓，Email: 674033259@qq.com

八十年代一篇发表在《柳叶刀》的文章认为:接种麻疹疫苗与抑郁症的发病有关;在其后一段时期疫苗接种率大幅下降。90年代美国SSPE的发病率出现一个高峰,较1982年时高出10倍,与当时疫苗接种率低、麻疹再次流行有关^[2]。在巴布亚新几内亚偏远地区,由于儿童疫苗接种后抗体阳转率低,SSPE每年发病率超过100/1 000 000^[4]。

2. 麻疹疫苗能降低SSPE发病率:疫苗接种可预防麻疹,从而能降低SSPE发病率。但接种后也不能完全预防SSPE的发生。接种不会引起或诱发SSPE,也不会使SSPE患者提前发病。

三、妊娠感染

1. 胎儿患SSPE风险:麻疹病毒(measles virus, MV)感染胎儿不会引起先天缺陷,但早期能够破坏胎盘组织、导致胎儿死亡。妊娠后期感染MV而患SSPE风险增加。新生儿围产期感染MV易患SSPE,并且潜伏期短、病情危重。

2. SSPE孕妇围产期风险:妊娠过程中母亲SSPE发病呈现病情重、进展迅速等特点。但SSPE产妇娩出的新生儿却尚无感染麻疹及患SSPE的证据。避免孕妇和新生儿接触麻疹患者极为重要。免疫力缺陷或下降的孕妇或新生儿接触麻疹患者,6 d内应注射免疫球蛋白进行预防^[5]。

四、患者自身与发病机制

1. MV能抑制患者免疫:麻疹是首先被发现能使人体免疫力下降的感染性疾病。免疫抑制主要因淋巴细胞和抗原递呈细胞受损,导致促炎症反应的IL-12合成减少,以及改变干扰素信号转导通路等^[6]。MV诱发的免疫抑制增加其感染大脑的机会,可能在急性期已进入患者大脑。麻疹痊愈后病毒RNA可从血液、尿液、呼吸道分泌物和淋巴组织被检出,并可持续几周几个月,这也增加了MV进入大脑的机会。

2. 免疫耐受与MV变异:2岁前罹患麻疹的儿童易发展为SSPE。此时患儿免疫系统发育尚不完善,来自母亲的抗体不足以中和进入脑内的MV。而只是在抗体的免疫压力下,MV表达H、F和M蛋白的能力降低,影响MV的蛋白构象,进而影响其抗原决定簇^[7]。极小的特殊变异即可能逃避免疫监视,在脑神经元内引起慢性持续感染。MV在患儿脑内得以长时间存活,对神经元细胞造成渐进性损害,最后发展为SSPE。

3. 脑脊液免疫特点与MV慢性感染:在SSPE患者脑脊液中IFN- α / β 诱导神经胶质细胞表达MxA蛋白,该蛋白通过干扰病毒转录和/或翻译,产生抗病毒活性。体外实验证实MV感染成神经瘤细胞却不能诱导IFN- α / β 表达,神经胶质细胞和神经细胞对麻疹病毒免疫反应的差异^[8],导致MV可持续

存在于神经元细胞而不能被免疫清除。

TLR-4在识别MV包膜蛋白的过程中有重要作用;IL-17是另一有重要免疫功能的细胞因子。使用PCR-RFLP检测54例SSPE患者和81例健康对照的TLR4及IL-17的基因多态性^[9]。SSPE患者的基因多态性导致TLR4和IL-17发生改变,可能与其容易被感染而发病有关。

五、麻疹病毒变异与SSPE发病

1. MV变异的证据:MV在SSPE中枢神经细胞内大量克隆,向胞外释放能力却下降,神经细胞表面未检测到MV释放,仅在神经元的突起部位,经P蛋白修饰的RNA通过突触传递到临近神经细胞^[8]。从SSPE患者分离的MV较难进行体外培养。这说明MV已经发生较大变异,而MV则能避开细胞外环境中的免疫反应,使感染不断在脑神经细胞间扩散。

2. MV基因位点变异:MV在脑内主要为M基因变异,变异后其复制能力降低,感染持续时间延长^[10]。突变易发生在克隆非必需基因,在核苷酸水平有0.8%~1.6%变异,而75%突变为M基因尿苷酸-胞嘧啶的变异,该变异可影响蛋白构象和功能。有时仅3个氨基酸变异就能使M蛋白的溶解性和构象发生变化^[11],而不能形成独立于胞外的子代病毒。

另有MV的N、P、C、V、M、F、H、L蛋白变异是因与之相应的基因发生点突变。特别是F和H蛋白C末端的单一点突变对功能影响更大^[12]。在M蛋白未发生变异的前提下,变异的F蛋白可与缺乏SLAM和连接素4受体的人神经细胞融合^[13],具有不依赖受体感染神经细胞的功能,使MV容易在神经细胞间传播。

在M和F基因间的无翻译区有碱基缺失和插入,成为MV变异最活跃区。分离自SSPE患者的2株MV和2株野生型MV的非翻译区比较发现,各存在两个非编码序列差异^[14-15]。这些变化可能影响P基因。末端序列、H/L接头基因序列和L起始基因序列,进而影响病毒功能。

六、免疫病理表现

1. 被MV感染细胞的病理变化:神经细胞核与细胞质均出现病毒包涵体,被感染细胞及周边呈密集炎性细胞浸润,包括CD4⁺和CD8⁺ T淋巴细胞、单核细胞和浆细胞。

对SSPE动物模型脑标本通过免疫标记抗体和显微荧光分析发现MV只分布在神经细胞,而未出现在胶质细胞和上皮细胞。MV感染神经细胞主要发生在运动、感觉、听觉、视觉中枢以及基底神经节和丘脑核。

2. MV与被感染神经元的病理变化:MV在突触部位的分布与神经递质有关。通过标记物显示,病变处为 γ -氨基丁酸能神经元和谷氨酸能神经元,而胆碱能神经元和儿茶酚胺能神经元的MV为阴性^[16],表明MV可通过 γ -氨基丁酸

能神经元和谷氨酸能神经元传播。

七、SSPE的临床表现

1. 常见症状: SSPE的智力损害有学习效率下降和健忘。运动异常有抽搐、肌痉挛、癫痫、舞蹈病、角弓反张、肌肉强直和吞咽困难。高热、汗出及脉搏、血压不稳。本病呈渐进性加重,但急性暴发型SSPE罕见。

2. 特殊症状: 个别病例出现少见症状, Har-Even等^[17]发现1例注射过麻疹疫苗的SSPE患者, 其因尿床、无意识的肢体抖动、言语异常和平衡障碍而就诊。Mahadevan等^[18]报道1例18岁SSPE患者, 伴19 d超短的无肌痉挛性轻瘫及认知能力进行性快速减退。

八、辅助检查

1. 脑电图与影像学检查: SSPE患者有典型脑电图改变, 发作性每秒2~3次高波、双相波同时出现; 也有患者表现为慢活动每几秒伴随三项复合形高电压。CT、MRI显示患者皮质萎缩或白质低密度异常。白质变化大多发生在后区和脑室外侧, 而额部和顶枕部脱髓鞘则延伸到核区。

2. 脑脊液检查: 通常脑脊液压力低于正常值。细胞计数和白蛋白水平正常。球蛋白水平明显升高, 占脑脊液蛋白成份的20%~60%^[19]。血浆和脑脊液中抗-MV增高对确诊SSPE有重要意义。

3. 新检查方法进展: 有学者尝试将新的诊断方法应用于SSPE。Simmonds等^[20]对8例SSPE患者脑组织进行RT-PCR、免疫组织化学和病毒载量测定等研究。MV的N、M、H基因可在所有患者中枢神经细胞内检出。脑内病毒RNA和抗原载量与疾病进展有关, 不同患者间的病毒载量最高相差4倍。

九、治疗

1. 常规治疗方法: 目前尚无满意的治疗方法。抗病毒治疗常用IFN、异丙肌苷和三氮唑核苷联合使用, 为增强疗效可进行鞘内给药, 对缓解轻症者疗效尚可, 而对全脑被累及者基本无效。也有报道1例脑内局灶性感染者同时接受干扰素和三氮唑核苷治疗, 而获得长期缓解。另1例重症患者应用免疫球蛋白、异丙肌苷和干扰素, 同时应用抗癫痫药控制症状, 患者病情仍逐渐加重, 1年后死亡^[21-22]。

维生素A通过抑制胞内MV复制而降低儿童麻疹病死率。部分SSPE患者的血浆维生素A含量低, 补充维生素A和β胡萝卜素可辅助治疗SSPE患者^[23]。

2. 新治疗方法进展: 新治疗方法尚在不断探索中, 融合抑制肽可抑制MV与胞膜融合, 预防MV在神经元间的传播。P物质作为一种神经递质, 与融合抑制肽具有相同的激活位点, 也可阻止神经细胞间的MV传播。目前研究重点在于如何提高二者在脑内的含量和活性^[9]。

siRNA为一种由21~25个核苷酸组成的小RNA分子,

可与MV的mRNA完全互补, 从而导致目标基因降解、失活。被MV持续感染的NT2细胞在转入siRNA后, 这些细胞不再表达病毒蛋白。这有望成为治愈SSPE的方法, 但siRNA应用于临床尚有诸多问题亟待解决^[23-24];

此外, SSPE的对症治疗还包括加强营养、预防继发感染和控制癫痫等。

参 考 文 献

- [1] Ibrahim SH, Amjad N, Saleem AF, et al. The upsurge of SSPE--a reflection of national measles immunization status in Pakistan[J]. Trop Pediatr, 2014, 60(6):449-453.
- [2] Bellini WJ, Rota JS, Lowe LE, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: more cases of this fatal disease are prevented by measles immunization than was previously recognized[J]. Infect Dis, 2005, 192(10):1686-1693.
- [3] Sonia M, Lalit D, Shobha B, et al. Subacute sclerosing panencephalitis in a tertiary care centre in post measles vaccination era[J]. Commun Dis, 2009, 41(3):161-167.
- [4] Campbell H, Andrews N, Brown KE, et al. Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE[J]. Int Epidemiol, 2007, 36(6):1334-1348.
- [5] Anselem O, Tsatsaris V, Lopez E, et al. Measles and pregnancy[J]. Presse Med, 2011, 40(11):1001-1007.
- [6] Kerdiles YM, Sellin CI, Druelle J, et al. Immunosuppression caused by measles virus: role of viral proteins[J]. Rev Med Virol, 2006, 16(1):49-63.
- [7] Oglesbee M, Niewiesk S. Measles virus neurovirulence and host immunity[J]. Future Virol, 2011, 6(1):85-99.
- [8] Dajana R, Jürgen SS. Measles virus infection of the CNS: human disease, animal models, and approaches to therapy[J]. Med Microbiol Immunol, 2010, 199(9):261-271.
- [9] Karakas-Celik S, Piskin IE, KeniMF, et al. May TLR4 Asp299Gly and IL-17 His161Arg polymorphism be associated with progression of primary measles infection to subacute sclerosing panencephalitis?[J]. Gene, 2014, 547(2):186-190.
- [10] Jiang DP, Ide YH, Nagano-Fujii M, et al. Single-point mutations of the M protein of a measles virus variant obtained from a patient with subacute sclerosing panencephalitis critically affect solubility and subcellular localization of the M protein and cell-free virus production[J]. Microbes Infect, 2009, 11(4):467-475.
- [11] Abe Y, Hashimoto K, Watanabe M, et al. Characteristics of viruses derived from nude mice with persistent measles virus infection[J]. Virol, 2013, 87(8):4170-4175.
- [12] Hotta H, Nihei K, Abe Y, et al. Full-length sequence analysis of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) virus, a mutant of measles virus, isolated from brain tissues of a patient shortly after onset of SSPE[J]. Microbiol Immunol, 2006, 50(7):525-534.
- [13] Watanabe S, Shirogane Y, Suzuki SO, et al. Mutant fusion proteins with enhanced fusion activity promote measles virus spread in human neuronal cells and brains of suckling hamsters[J]. Virol, 2013, 87(5):2648-2659.

- [14] Watanabe S, Ohno S, Shirogane Y, et al. Measles virus mutants possessing the fusion protein with enhanced fusion activity spread effectively in neuronal cells, but not in other cells, without causing strong cytopathology[J]. *Virology*, 2015, 89(5):2710-2717.
- [15] Baricevic M, Forcic D, Santak M, et al. A comparison of complete untranslated regions of measles virus genomes derived from wild-type viruses and SSPE brain tissues[J]. *Virus Genes*, 2007, 35(1):17-27.
- [16] Jehmlich U, Ritzler J, Grosche J, et al. Experimental measles encephalitis in Lewis rats: dissemination of infected neuronal cell subtypes[J]. *Neurovirol*, 2013, 19(5):461-470.
- [17] Har-Even R, Aichenbaum S, Rabey JM, et al. Measles-vaccinated Israeli boy with subacute sclerosing panencephalitis[J]. *Pediatr Neurol*, 2011, 44(6):467-470.
- [18] Mahadevan A, Vaidya SR, Wairagkar NS, et al. Case of fulminant-SSPE associated with measles genotype D7 from India: an autopsy study[J]. *Neuropathology*, 2008, 28(6):621-626.
- [19] Samlioglu P, Unalp A, Gökçay A, et al. Subacute sclerosing panencephalitis cases diagnosed by increased CSF/serum measles antibody indices[J]. *Mikrobiyol Bul*, 2012, 46(4):716-718.
- [20] Simmonds M, Brown DW, Jin L. Measles viral load may reflect SSPE disease progression[J]. *Virology*, 2006, 3(10):1-9.
- [21] Steiner I, Livneh V, Hoffmann C, et al. Steroid-responsive, progressive, focal measles virus brain infection[J]. *Ann Neurol*, 2014, 75(6):967-970.
- [22] Har-Even R, Aichenbaum S, Rabey JM, et al. Measles-vaccinated Israeli boy with subacute sclerosing panencephalitis[J]. *Pediatr Neurol*, 2011, 44(6):467-470.
- [23] Trotter C, Chabot S, Mann KK, et al. Retinoids inhibit measles virus in vitro via nuclear retinoid receptor signaling pathways[J]. *Antiviral Res*, 2008, 80(1):45-53.
- [24] Zinke M, Kendl S, Singethan K, et al. Clearance of measles virus from persistently infected cells by short hairpin RNA[J]. *Virology*, 2009, 83(18):9423-9431.

(收稿日期: 2016-02-02)

(本文编辑: 孙荣华)

侯存军, 邵志英, 赵晓. 亚急性硬化性全脑炎研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2017, 11(3):209-212.