

· 短篇 ·

肠道病毒71型致吉兰-巴雷综合征一例伴文献复习

苏州大学附属儿童医院感染性疾病科 (江苏 苏州 215003)

陈庆会 田健美

【关键词】肠道病毒71型; 吉兰-巴雷综合征; EV71; 神经系统炎症

【中图分类号】R512.5

【文献标识码】D

DOI: 10.3969/j.issn.1009-3257.2020.04.039

肠道病毒71型(Enterovirus 71, EV71)已成为威胁儿童健康的常见病原,其嗜神经性已被明确。吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barré syndrome, GBS)是继小儿麻痹症消灭后导致儿童急性弛缓性麻痹的主要疾病之一,常有各种病原体感染激发机体免疫紊乱而发病,肠道病毒71型致病报道较少见。本文通过一例肠道病毒71型致吉兰-巴雷综合征病例报道,并复习国内外文献,从而更进一步认识肠道病毒71型对神经系统损伤的多样性。

1 临床资料

患儿,男,1岁6月,因“双下肢乏力伴不能走路一天”入院。患儿入院前一天出现双下肢乏力,不能走路。一周前有发热病史,在家予口服布洛芬后发热很快好转。入院时体征:神志清,精神一般,呼吸规则,全身皮肤无皮疹,双侧瞳孔等大等圆,直径约3mm,对光反射灵敏。咽部稍充血。颈软。双肺呼吸音清,无干湿啰音,心音有力,心率110次/分,律齐,未及杂音。腹软。双上肢肌力V级,双下肢肌力约II级,双侧膝腱反射未引出,双侧巴氏征阴性,脑膜刺激征阴性。入院辅助检查:血常规:WBC: $13.32 \times 10^9/L$, L: 81.2%, N: 14.4%, 粪常规、尿常规、AST、ALT、UREA、CREA、血沉、心肌三项、血氨未见异常,淋巴细胞亚群: CD3+: 65.1%、CD3+CD4+: 26.4%、CD3+CD8+: 30.8%、CD4+/CD8+: 0.9, 体液免疫IgA: 1.09g/L, IgG: 9.69g/L, IgM: 0.97g/L。常见呼吸道病原体抗体检测(甲型流感病毒、乙型流感病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒、单纯疱疹病毒、Q热立克次体、嗜肺

军团菌、肺炎衣原体、肺炎支原体)IgM均阴性、EBV-DNA-PCR阴性。入院后行腰椎穿刺检查示:脑脊液常规:外观无色,清;总细胞计数: $1190 \times 10^6/L$, 白细胞计数: $20 \times 10^6/L$;细菌检查:未找到细菌;脑脊液生化:脑脊液总蛋白: 407mg/L, 脑脊液微量白蛋白: 263.7mg/L, 糖: 3.22mmol/L, 氯: 115.7mmol/L, 脑脊液IgA: 0mg/L, 脑脊液IgG: 45.62mg/L, 脑脊液IgM: 1.17mg/L。肠道病毒EV71核酸检测(csf): 阳性、肠道病毒通用型检测(csf): 阳性、柯萨奇病毒A16核酸(csf): 未检出。大便送疾控中心排除脊髓灰质炎病毒。住院经过:入院后诊断吉兰-巴雷综合征,入院后予丙种球蛋白每日5g静脉滴注连续三天,同时予维生素B1、B12、B6、C等多种维生素营养支持治疗,鼠神经生长因子营养神经,患儿入院后肌力持续下降,入院后第3天双下肢肌力减至0级,双上肢减至III级,无并发呼吸肌受累表现,于入院第15天后肌力恢复正常。入院第16天复查脑脊液:脑脊液常规:外观无色;总细胞计数: $560 \times 10^6/L$, 白细胞计数: $12 \times 10^6/L$;细菌检查:未找到细菌。脑脊液生化:脑脊液微量白蛋白: 323.4mg/L、脑脊液腺苷脱氨酶: 1U/L、脑脊液总蛋白: 548mg/L、糖: 2.79mmol/L, 氯: 116.6mmol/L, 脑脊液IgA: 2.73mg/L, 脑脊液IgG: 106.91mg/L, 脑脊液IgM: 1.61mg/L。患儿肌力恢复正常,脑脊液白细胞降至正常,蛋白基本正常,予出院。

2 讨论

肠道病毒71型已成为重症手足口病最常见致病原,其嗜神经性已被明确,主要引起脑炎、无菌性

脑膜炎、脑干脑炎、急性弛缓性瘫痪、精神发育障碍^[1]，但EV71致吉兰-巴雷综合征认识较少，而且吉兰-巴雷综合征患儿主要收治在普通病房，若临床医生对此认识不足，容易引起EV71的传播。

此患儿发病前有前驱感染史，有一过性发热，提示病原体进入人体。EV71主要通过消化道、密切接触、呼吸道等途径传播。有研究证实胃可能是EV71复制的一个重要部位^[2]。谢广成^[3]研究发现人扁桃体上皮细胞对EV71敏感，提示人扁桃体可能是EV71进入人体的位点，EV71通过粪口或口口途径首先进入扁桃体并大量复制，随后释放进入口腔消化道造成进一步的传播。有研究显示EV71主要在呼吸道上皮细胞中增殖，随后进入树突状细胞，这些细胞随后被病毒劫持，它们可能在感染过程中通过血液循环将病毒传播到其他器官^[4]。

Su、P、Y^[5]等人发现EV71与核蛋白通过VP1衣壳蛋白直接相互作用，赋予EV71在细胞内的感染和产生。也有研究人员利用二维蛋白质组学方法结合质谱技术，发现EV71可以通过宿主蛋白进入中枢神经系统^[6]。

目前GBS免疫学致病机制已被多数学者接受，某些感染原与人体周围神经的某些部分很相似，从而引起交叉免疫反应，同样EV71导致神经细胞发生自噬现象已被很多学者研究。Too、I、H、K^[7]等人研究发现EV71感染运动神经元细胞系NSC-34细胞后自噬明显上调。Lee、Y、R^[8]等人研究证实EV71感染乳鼠后在乳鼠的脑组织中可以形成自噬内涵体，引起神经细胞发生自噬现象。EV71不仅通过自噬途径损伤神经系统，还可以通过其他途径损伤神经细胞。有研究提示EV71病毒侵入人体后，病毒颗粒中的甘氨酸可以扩散到中枢神经系统，可能直接引起神经细胞损伤^[9]。林佩欣^[10]等人研究发现EV71感染细胞后与细胞线粒体结合，致线粒体损伤。罗文英^[11]研究发现EV71可以导致人脑微血管内皮细胞病变，使人脑微血管内皮细胞坏死、凋亡，导致神经系统损伤。这些机制都说明了EV71可以导致吉兰-巴雷综合征的发生。

因此，EV71感染对于神经系统的损伤不仅仅要重视急性期如脑炎、脑膜炎、弛缓性瘫痪的表现，恢复过程中也应重视有无吉兰-巴雷综合征等疾病的发生，对EV71感染引起的吉兰-巴雷综合征患儿应注意隔离，切断传播途径，保护易感患儿。

参考文献

- [1] Chang L Y, Huang L M, Gau S S F, et al. Neurodevelopment and cognition in children after enterovirus 71 infection[J]. *New England Journal of Medicine*, 2007, 356(12): 1226-1234.
- [2] 李明, 孔小平, 刘宏, 等. 婴幼儿脑干脑炎EV71-VP1、PSGL-1和SCARB2的表达[J]. *法医学杂志*, 2015, 31(2): 97-101.
- [3] 谢广成. EV71感染人扁桃体上皮细胞和巨噬细胞的天然免疫应答研究[D]. 中国疾病预防控制中心, 2016.
- [4] Ting Z, Zhixiao Z, Ying Z, et al. Dynamic Interaction of Enterovirus 71 and Dendritic Cells in Infected Neonatal Rhesus Macaques[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2017, 7: 171.
- [5] Su P Y, Wang Y F, Huang S W, et al. Cell Surface Nucleolin Facilitates Enterovirus 71 Binding and Infection[J]. *Journal of Virology*, 2015, 89(8): 4527-38.
- [6] Khit T I H, Isabelle B, Lee T E, et al. Prohibitin plays a critical role in Enterovirus 71 neuropathogenesis[J]. *PLOS Pathogens*, 2018, 14(1): e1006778.
- [7] Too I H K, Yeo H, Sessions O M, et al. Enterovirus 71 infection of motor neuron-like NSC-34 cells undergoes a non-lytic exit pathway[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 36983.
- [8] Lee Y R, Wang P S, Wang J R, et al. Enterovirus 71-induced autophagy increases viral replication and pathogenesis in a suckling mouse model[J]. *Journal of biomedical science*, 2014, 21(1): 80.
- [9] Huang S W, Huang Y H, Tsai H P, et al. A selective bottleneck shapes the evolutionary mutant spectra of enterovirus A71 during viral dissemination in humans[J]. *Journal of Virology*, 2017: JVI.01062-17.
- [10] 林佩欣, 申洪, 高璐璐, 等. 肠道病毒71型对VERO细胞线粒体的损伤作用及机制[J]. *南方医科大学学报*, 2015, 35(6): 857-861.
- [11] 罗文英. 肠道病毒71型感染人微血管内皮细胞机制研究[D]. 广东: 南方医科大学病原生物学, 2012.

【收稿日期】2019-04-25