

精神分裂症合并1型单纯疱疹病毒性脑炎个案报道及文献复习

胡冉婷, 许若琳, 火婉颖, 徐武华

暨南大学医学院附属广州市红十字会医院, 康复科, 广东 广州

收稿日期: 2023年11月25日; 录用日期: 2023年12月19日; 发布日期: 2023年12月29日

摘要

单纯疱疹病毒性脑炎是病毒直接侵犯脑组织所致中枢神经系统感染性疾病, 病变脑组织可出现水肿、坏死、软化等改变。病毒通过嗅神经或三叉神经选择性侵犯额颞叶等部位, 引起一系列的临床表现。弥漫性脑损害时, 更易引起精神病样症状。约1/3~1/2病例以精神障碍为首发或唯一症状, 早期易误诊为其他精神疾病。该病例病史长达几十年, 突然出现精神行为异常加重, 且伴有意识改变, 在外院长期诊断为“精神分裂症”, 病情变化前规律服用抗精神病类药物, 入院后完善腰椎穿刺获取脑脊液送检, 最后经基因检测证实为HSE 1型感染, 明确诊断精神分裂症合并1型单纯疱疹病毒性脑炎。

关键词

单纯疱疹病毒性脑炎, 单纯疱疹病毒1型, 精神分裂症, 脑脊液基因二代测序

Case Report and Literature Review of Schizophrenia Complicated with Herpes Simplex Virus Encephalitis Type 1

Ranting Hu, Ruolin Xu, Wanying Huo, Wuhua Xu

Department of Rehabilitation Medicine, Guangzhou Red-Cross Hospital Affiliated to Medical College of Jinan University, Guangzhou Guangdong

Received: Nov. 25th, 2023; accepted: Dec. 19th, 2023; published: Dec. 29th, 2023

Abstract

Herpes simplex encephalitis is an infectious disease of the central nervous system caused by direct viral invasion of brain tissue, resulting in pathological changes such as edema, necrosis, and

文章引用: 胡冉婷, 许若琳, 火婉颖, 徐武华. 精神分裂症合并 1 型单纯疱疹病毒性脑炎个案报道及文献复习[J]. 临床医学进展, 2023, 13(12): 20471-20476. DOI: 10.12677/acm.2023.13122880

softening. The virus selectively invades the frontotemporal lobe through the olfactory or trigeminal nerve pathways, leading to a range of clinical manifestations. Diffuse brain damage is more likely to manifest as psychotic symptoms. Approximately 1/3 to 1/2 of cases present with mental disorders as either the initial or sole symptom, often leading to early misdiagnosis as other psychiatric conditions. In this particular case, the patient's abnormal mental behavior suddenly deteriorated, accompanied by alterations in consciousness, and was previously diagnosed as "schizophrenia" in other medical facilities. Prior to the change in condition, the patient had been regularly taking antipsychotic medication and underwent a lumbar puncture to obtain cerebrospinal fluid after admission, which ultimately confirmed herpes simplex virus encephalitis type 1 (HSE-1) infection through genetic testing and established a diagnosis of schizophrenia complicated by HSE-1 infection.

Keywords

Herpes Simplex Virus Encephalitis, Herpes Simplex Virus Type 1, Schizophrenia, Second Generation Sequencing of Cerebrospinal Fluid Gene

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

单纯疱疹病毒性脑炎(herpes simplex virus encephalitis, HSE)是由单纯疱疹病毒侵犯中枢神经系统并诱导出不同程度的急慢性炎症反应。其发病率不高(0.04~0.08%), 且多以高死亡率的急性重症型为主[1] [2], 但随着病毒学检测水平的提高和普及, 确诊并不困难。而亚急性和慢性 HSE 患者的临床症征常常极不典型, 误诊和漏诊率很高[3] [4], 其中急性脑卒中误诊率约为 6.12% [5]。近期我们收治了一例以精神行为异常伴渐进性意识状态改变为主要临床表现, 并在外院长期诊断为“精神分裂症”的患者, 后经我院的脑脊液病毒学基因检测确诊为 HSE 1 型感染, 并经抗病毒药物以及对症支持治疗后基本痊愈出院。现将该病例的诊治过程报道如下, 并结合国内外文献加以分析, 以期提高未来临床对该型 HSE 的重视。

2. 临床资料

患者, 女性, 72 岁, 广州市退休职工。因“疑似被窃和被害妄想 39 年, 加重伴嗜睡 20 天”于 2023 年 6 月 8 日收入我院。其子反映患者缘于 1984 年因性格偏激固执、行为和思维怪异, 经常无端怀疑自己家人和邻居盗窃、破坏她的财产, 一度被精神病专科医院门诊诊断为“精神分裂症”, 但由于患者本人抗拒, 且生活能够自理, 一直未进入医疗程序。2023 年 3 月因上述症状加重且伴有情绪易激动、明显健忘、走路不稳, 送至精神病院住院诊治, 拟诊“未分化型精神分裂症”, 并先后给以利培酮和奥氮平等抗精神病药物治疗。随后一个月内的情绪和精神行为异常症状似有改善, 但 20 天前出现发热、咳嗽咳痰、嗜睡(每日超过 20 小时)、缄默、吞咽障碍和二便失禁等现象, 为求进一步诊治, 遂来我科就诊, 拟诊“器质性脑病”收入住院。既往史与个人史: 无高血压、糖尿病、脑卒中、脑外伤、梅毒等病史以及重大生活负性事件史。月经史不详。已婚并生育一子(现年 43 岁, 即为病史的唯一提供者)。否认吸烟、饮酒等不良嗜好。

家族史: 否认家族中类似患者以及家族性遗传病史。

体格检查: T 36.5℃, BP 108/79 mmHg, 嗜睡状态, 反复刺激能唤醒并作简单对答, 对答不甚切题, 且刺激消除后又快速进入睡眠状态。高级神经系统机能检查不配合。右眼不能完全内收, 双眼前视时右

眼呈外展状态(见图 1)。双侧瞳孔等大等圆($D = 2.5 \text{ mm}$)，直接和间接对光反射灵敏，双侧咽反射减弱，软腭提升不良，伸舌欠充分但居中，余颅神经检查未见异常；双下肢肌张力呈僵直样增高，肌力、感觉和共济运动检查均不能配合，仅双上肢可见 III 级肌力左右的随意动作。四肢腱反射(++)，病理征未引出。



Figure 1. When the patient's eyes were facing forward, her right eye was still in the outer booth
图 1. 患者双眼正视前方时，其右眼仍处于外展位

辅助检查：三大常规和肝肾功能、血糖和血脂等生化检查大致正常。多次新冠病毒核酸检测阴性；甲状腺功能正常范围，风湿、类风湿以及红斑狼疮等相关的自身抗体检测均为阴性。血沉 106 mm/h (参考值： $0 \sim 39 \text{ mm/h}$)，超敏 C 反应蛋白水平 9.45 mg/L (参考值： $0 \sim 3 \text{ mg/L}$)，白介素 6 11.85 pg/ml (参考值： $0 \sim 7 \text{ pg/ml}$)，降钙素原 0.15 ng/ml (参考值： $0 \sim 0.1 \text{ ng/ml}$)，血清淀粉样蛋白 A 34 mg/L (参考值： $0 \sim 10 \text{ mg/L}$)，S100B $0.1 \text{ }\mu\text{g/L}$ (参考值： $0.005 \sim 0.105 \text{ }\mu\text{g/L}$)，D-二聚体 $4950 \text{ }\mu\text{g/L}$ (参考值： $0 \sim 550 \text{ }\mu\text{g/L}$)。入院后第 2 天在停用所有抗精神病药物后抽血测得的利培酮+9-羟利培酮血清药物浓度(色谱法) $< 5.00 \text{ ng/ml}$ (参考值： $< 20.00 \sim 60 \text{ ng/ml}$)。奥氮平血清药物浓度测定(色谱法) $< 20.00 \text{ ng/ml}$ 。

脑电图：双侧额区、颞区、中央区、顶区可见非同步尖波、尖慢波发放，提示异常脑电图。

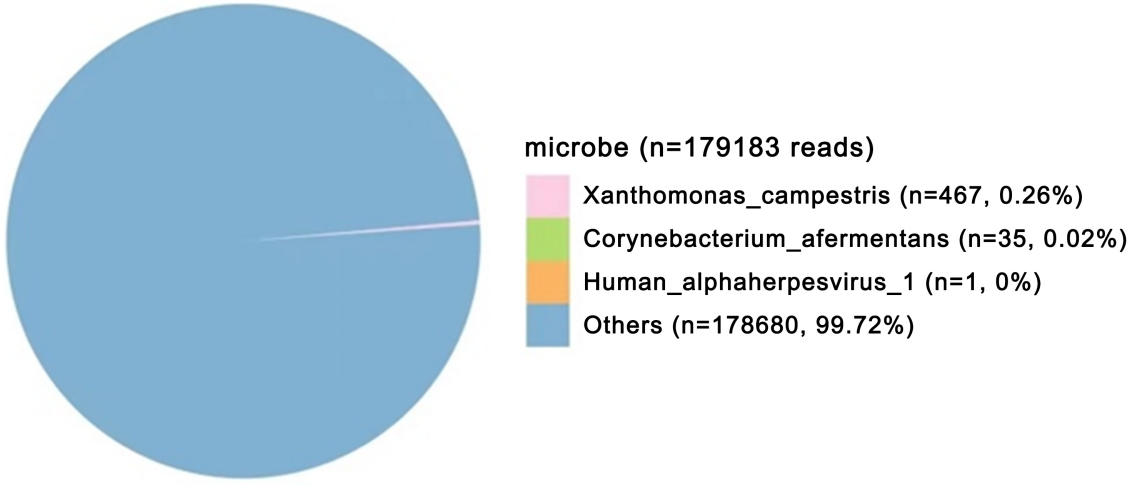
头颅 MRI：脑萎缩及双侧侧脑室旁少许白质脱髓鞘灶。

胸部 CT：1) 右肺上叶少许炎症。2) 左肺下叶后基底段小钙化灶。3) 双侧胸腔少量积液并双肺下叶膨胀不全。

格拉斯哥评分(GCS)：9 分，MMSE 和 MoCA 测评不合作。

脑脊液检查：初压 $70 \text{ mm H}_2\text{O}$ ，压腹压颈试验阴性，测末压 $20 \text{ mm H}_2\text{O}$ ，脑脊液蛋白定量 440.9 mg/L ，未见寡克隆 IgG 区带，白细胞计数 $2 \times 10^6/\text{L}$ 。脑脊液阿尔茨海默蛋白四项均在正常范围。

脑脊液病原宏基因组学检测：人类疱疹病毒 1 型(见图 2)。



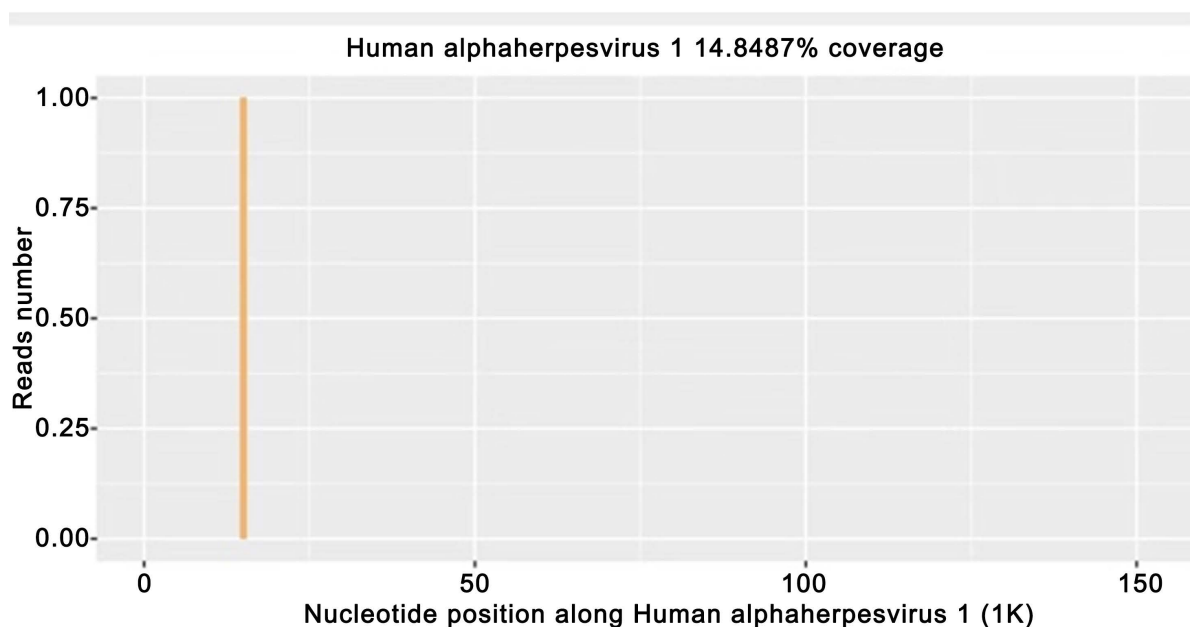


Figure 2. HSV sequencing diagram

图 2. HSV 病毒测序图

治疗过程：予阿昔洛韦抗病毒治疗足量足疗程应用 2 周，治疗期间患者神志转清，自发言语增多，可遵嘱完成指令，但仍存在被害妄想，肌力情况较前改善，症状好转后出院。

3. 讨论

本例个案在诊断上存在以下两个难点：一是患者的嗜睡症状是抗精神病药物过量或蓄积所致抑或是并发了新的脑器质性病变？二是如何看待患者长达近四十年的精神分裂症样症状与本次住院得出的 HSE 诊断，即两者之间可否用一元论解释。

纵观患者的整个病史和住院诊治过程，可归纳为① 既往有一个长达近四十年的可疑且未经证实和专科治疗的精神分裂症病史，但其精神行为异常症状保持着相对的稳定。② 外院的抗精神病药物治疗一度有效，一个多月后才出现嗜睡症状，且同时伴有发热、上呼吸道症状和胸部 CT 提示的右肺上叶少许炎症，提示本次疾病的恶化可能与呼吸系统感染有关。而在停用所有抗精神病药物后患者的嗜睡症状并未得到改善，抗精神病药物的血药浓度已经远低于有效治疗剂量，则进一步排除抗精神病药物过量和蓄积的可能性。③ 入院后的头颅磁共振检查除外脑萎缩，未发现新发局灶性和弥漫性病变，而脑脊液常规、生化、寡克隆 IgG 带以及阿尔茨海默病生物学标志物等检测结果也不支持颅内细菌性感染、阿尔茨海默病以及自身免疫性脑病的可能。该患者的最终确诊得益于脑脊液病原宏基因组学检测。值得注意的是④ 患者在意识完全恢复后，其被害妄想症状并未消失。鉴于国内外鲜有慢性 HSE 文献报道，在极少的个案报道中病程最长也仅在 1 年左右[6]，因此，我们认为，不能用一元论同时解释该患者的精神分裂症和 HSE。

众所周知，单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)是一种嗜神经 DNA 病毒，存在着两种血清型：HSV-1 和 HSV-2。在成人病例中，前者为主要致病型，占全部感染总数的 90%以上。HSV-1 常常潜伏于三叉神经节，在机体抵抗力低下时可经三叉神经轴突逆行进入颅内[7]，最常侵犯的是一侧或双侧的颞叶内侧、边缘系统和额叶，亦可累及枕叶，因此在临床上常常表现出意识障碍、人格改变、认知障碍和精神行为异常等症状，这也是该病经常被误诊为精神分裂症急性发作[4]、躁狂症[8]、痴呆[9] [10]、急性脑血管病[11]、癫痫[12] [13]、脑胶质瘤[14] [15]、结核性脑膜炎[16]等疾病主要原因。流行病学调查证实，

该病可见于任何年龄段，其流行季节主要在春夏季，绝大多数患者的临床过程属于急性或亚急性，且在脑内病理上主要表现为脑组织水肿、软化、出血、坏死等，故又称急性坏死性脑炎，是最常见的散发性，致命性脑炎，HSE 的病死率高达 30%，且神经系统后遗症发生率高，往往预后不良。必须指出的是，对于基础疾病较少的非老年 HSE 患者，鉴别诊断相对容易，详细的病史询问、全面的体格检查以及尽早的神经影像学检查多能做出快速的甄别。本例患者最大的鉴别诊断难度是该患者既存在长期的精神分裂症疾病背景，同时又处于脑卒中和认知障碍高发期，且在服较大剂量的抗精神病药物，而其最突出的症状学改变又恰巧为嗜睡，因此我们认为，对于此类老年患者需要制定更全面、更缜密的鉴别诊断计划，除病原学检测外，还应包括抗精神病药物血药浓度和脑脊液阿尔茨海默病生物学诊断标志物检测。

值得一提的是，本例患者唯一的神经系统定位体征是右眼球外展位，从而提示其右侧的动眼神经存在着不完全损伤(见图 1)，而其脑电图上异常的非同步尖波、尖慢波发放在临床上也未表现出癫痫样发作。有文献报道，颅神经也是 HSV-1 经常攻击的部位，因此眼部症状也屡见于不典型 HSE 个案报道[17][18]。但是，本例个案的 MR 平扫检查并未发现经典一侧或双侧颞叶、岛叶、额叶低密度灶，或高密度出血灶[19][20][21][22]。多数学者认为神经影像学检查结果对于 HSE 的诊断具有较高的指导性价值[23][24]，但不断涌现的隐匿性和不典型 HSE 个案报道却在提示该病的神经影像学表现至少在早期并不具备特征性，尤其是在 HSV 出现后的最初 4-5 天内，头颅 CT 检查可能是正常的，头颅 MRI 对早期诊断和显示病变区域帮助更大，但很可能也需要动态的随访[25][26]。

迄今为止，HSE 的治疗仍缺乏特别有效的药物。本例患者进行了为期两周的阿昔洛韦治疗并取得了较为满意的疗效则进一步验证了多数国内外指南对抗病毒药物的推荐[27][28][29]。尽管部分临床前和动物模型研究表明，激素治疗对 HSE 有潜在的益处[30]，但并不推荐用于轻中度患者。

综上所述，HSE 的临床症征缺乏特异性，存在着较高的误诊率和漏诊率。老年患者的成功诊治需要更广阔、更缜密的临床思维，尽早完善脑脊液病原学检测有助于明确诊断，而足量足疗程的抗病毒药物可能是目前该病治疗的最佳选择[28][29]。

参考文献

- [1] Venkatesan, A., Michael, B.D., Probasco, J.C., et al. (2019) Acute Encephalitis in Immunocompetent Adults. *The Lancet*, **393**, 702-716. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32526-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32526-1)
- [2] Nir, H., Haim, B.Z., Lilach, G., et al. (2023) Epilepsy Following Herpes Simplex Encephalitis—A Case Series. *Epilepsy Research*, **192**, Article 107137. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2023.107137>
- [3] 汪叶松, 李媛媛, 邓艳春. 持续视频脑电监测对重型单纯疱疹病毒性脑炎早期诊断和预后的意义[J]. 内科急危重症杂志, 2009, 15(6): 308-309+328.
- [4] 邓倩. 以精神障碍为首发症状的单纯疱疹病毒性脑炎误诊 27 例分析[J]. 中国误诊学杂志, 2008, 8(33): 8183-8184.
- [5] 高凤娟, 李瑾, 顾双双, 等. 易误诊为急性脑卒中的成人病毒性脑炎病例分析[J]. 内科急危重症杂志, 2018, 24(4): 343-344.
- [6] 孙会祥, 关新华. 慢性单纯疱疹病毒性脑炎 3 例临床分析[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2005, 31(3): 175.
- [7] Jennische, E., Eriksson, C.E., Lange, S., et al. (2015) The Anterior Commissure Is a Pathway for Contralateral Spread of Herpes Simplex Virus Type 1 after Olfactory Tract Infection. *Journal of neurovirology*, **21**, 129-147. <https://doi.org/10.1007/s13365-014-0312-0>
- [8] Guha, P., Ghoshal, M. and Das, R. (2005) Secondary Mania: An Uncommon Late Sequelae of Herpes Simplex Encephalitis. *German Journal of Psychiatry*, **8**, 94-97.
- [9] Guido, G. (2018) Why Do Herpes Simplex Encephalitis and Semantic Dementia Show a Different Pattern of Semantic Impairment in Spite of Their Main Common Involvement within the Anterior Temporal Lobes? *Reviews in the Neurosciences*, **29**, 303-320. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0034>
- [10] 肖湘芝, 常履华. 单纯疱疹病毒性脑炎和患者的认知功能障碍[J]. 临床医学, 2013, 33(12): 105-107.

- [11] 陈良义, 郑维红, 葛华. 误诊为脑血管病的单纯疱疹病毒性脑炎 1 例[J]. 神经损伤与功能重建, 2007, 2(3): 178+183.
- [12] Gorelik, E.Yu., Skripchenko, N.V., Vilnits, A.A., *et al.* (2022) [Structural Epilepsy or Herpes Simplex Encephalitis Relapse: Diagnostic Problems]. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*, **122**, 123-127. <https://doi.org/10.17116/jnevro2022122051123>
- [13] 李瑞琳, 彭小兰. 成功救治以癫痫持续状态为首发症状的重型单纯疱疹病毒性脑炎 1 例[C]//中华医学会. 中华医学会第十七次全国神经病学学术会议论文汇编(下). 2014.
- [14] 田锋, 张晓霞. 误诊为脑胶质瘤的单纯疱疹病毒性脑炎 1 例[J]. 中国保健营养, 2012, 22(20): 4415-4416.
- [15] Panagopoulos, D., Themistocleous, M., Apostolopoulou, K., *et al.* (2019) Herpes Simplex Encephalitis Initially Erroneously Diagnosed as Glioma of the Cerebellum: Case Report and Literature Review. *World Neurosurgery*, **129**, 421-427. <https://doi.org/10.21203/rs.2.350/v1>
- [16] 赵雪瑶, 韩利军. 二例误诊为结核性脑膜炎的单纯疱疹病毒性脑炎病例的临床分析[C]//中华医学会结核病学分会. 中华医学会结核病学分会 2017 年全国结核病学术大会论文汇编. 2017.
- [17] 王黎, 高乐虹, 詹淑琴. 病毒性脑炎合并视力障碍 6 例临床特征分析[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(10): 1161-1163.
- [18] 侯漩, 江泓. 病毒性脑炎合并双侧急性视网膜坏死综合征的临床特点[J]. 中南大学学报(医学版), 2016, 41(10): 1106-1110.
- [19] 张岩岩, 李云芳, 王杏, 等. 单纯疱疹病毒性脑炎的 CT 及 MRI 表现[J]. 放射学实践, 2014, 29(3): 276-278.
- [20] 王成伟, 吴尚锋, 陈松平, 等. 急性 I 型单纯疱疹病毒感染性脑炎影像学表现[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(23): 5424-5426.
- [21] Sarton, B., Jaquet, P., Belkacemi, D., *et al.* (2021) Assessment of Magnetic Resonance Imaging Changes and Functional Outcomes among Adults with Severe Herpes Simplex Encephalitis. *JAMA Network Open*, **4**, e2114328. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.14328>
- [22] Granerod, J., Davies, N., Mukonoweshuro, W., *et al.* (2016) Neuroimaging in Encephalitis: Analysis of Imaging Findings and Interobserver Agreement. *Clinical Radiology*, **71**, 1050-1058. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2016.03.015>
- [23] Granerod, J., Ambrose, H.E., Davies, N.W., *et al.* (2010) Causes of Encephalitis and Differences in Their Clinical Presentations in England: A Multicentre, Population-Based Prospective Study. *The Lancet Infectious Diseases*, **10**, 835-844. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70222-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70222-X)
- [24] 符雄琳, 龙发青. CT 灌注成像辅助诊断单纯疱疹病毒 1 型脑炎一例[J]. 新医学, 2023, 54(3): 226-230.
- [25] Dan, Z., Ke, C., Meixue, D., *et al.* (2016) Non-Invasive Dynamic Monitoring of Cerebral Edema in Patients with Herpes Simplex Virus Encephalitis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **9**, 3558-3564.
- [26] Kirichenko, T.V., Turkot, N.V., Dodina, M.S., *et al.* (2022) [Viral Meningoencephalitis with Damage to the Right Temporal Lobe with a Favorable Outcome]. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*, **122**, 112-116. <https://doi.org/10.17116/jnevro2022122031112>
- [27] 张于思, 段淑荣. 成人单纯疱疹病毒性脑炎的诊断及治疗进展[J]. 医学综述, 2020, 26(22): 4478-4482.
- [28] Silvia, G.A.M., Cristina, F.P.T., Segurasse, D.M.F., *et al.* (2021) Novel Insights to Enhance Therapeutics with Acyclovir in the Management of Herpes Simplex Encephalitis. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **110**, 1557-1571. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2021.01.003>
- [29] O'leary, C.K., Jones, C., Bryant, P.A., *et al.* (2020) Feasibility of Continuous Infusions of Acyclovir. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **39**, 830-832. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002692>
- [30] Zhang, C., Zhang, J. and Liao, Z. (2023) A Case of Successful Hormone Therapy for Refractory Hypotension Following Viral Encephalitis: Case Report. *Medicine (Baltimore)*, **102**, e34988. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000034988>