

森林脑炎研究进展

毛丽君¹, 赵金垣¹, 徐希娴¹, 孙淑云²

(1. 北京大学第三医院职业病研究中心, 北京 100083; 2. 吉林省劳动卫生职业病防治研究所, 吉林 长春 130061)

摘要: 森林脑炎是林区的一种病毒性传染病, 也是林业工人的主要职业危害。本文对其发病机理、临床诊断、分型及治疗、预防等进行了简介, 为今后诊治森林脑炎和制定职业性森林脑炎的诊断标准提供参考。

关键词: 蜱; 森林脑炎; 林业工人; 病毒性传染病

中图分类号: R512.34 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-221X(2002)02-0105-03

Progress in studies on forest encephalitis

MAO Li-jun¹, ZHAO Jin-yuan¹, XU Xi-xian¹, SUN Shu-yun²

(1. Research Center of Occupational Medicine, The Third Hospital of Peking University, Beijing 100083, China; 2. Institute of Labor Hygiene and Occupational Medicine of Jilin Province, Changchun 130061, China)

Abstract Forest encephalitis is a viral infectious disease, mainly causing occupational hazard to forest workers. Pathogenesis, diagnosis, typing, treatment and prevention of it were reviewed briefly in the paper to provide reference for its diagnosis and treatment and formulating diagnostic criteria of forest encephalitis in the future.

Key words: Tick; Forest encephalitis; Forest workers; Viral infectious disease

森林脑炎又称蜱传脑炎(Tick Borne Encephalitis TBE), 是蜱传播的病毒性传染病。由黄病毒属(Flavivirus)中蜱媒脑炎群(TBE complex, TBEC)感染所致, 也是被我国列入法定职业病名单的为数不多的生物性因素引起的职业病。1935年由苏联病理学家 A.Γ.Джахов 首先提出, 我国延边地区在 1953 年也证实有森林脑炎的流行^[1]。

1 流行病学特征

蜱媒脑炎病毒(Tick Borne Encephalitis Virus TBEV)是主要侵害中枢神经系统的一类小型嗜神经病毒, 是单股 RNA 结构, 内有蛋白壳体, 外周为类网状脂蛋白包膜。该病毒耐低温, 在 0℃ 50% 的甘油中可存活 1 年; 而在牛乳中加热至 50~60℃, 20 分钟可以灭活, 100℃, 2 分钟即可灭活; 在 5% 来苏液中只需 1 分钟; 对紫外线照射也很敏感^[2]。

传染源是带病毒的多种蜱类及病毒的贮存宿主动物, 如带病毒的哺乳类及鸟类。人类多由蜱叮咬后经皮肤、粘膜感染, 少数可因饮用污染的牛奶经消化系统感染。人群普遍易感, 轻症感染者也能获得持久性免疫力。本病多发生于 5~7 月, 特点为散发性。主要高发区位于俄罗斯、中欧、北欧、法国阿尔萨斯、波兰及我国东北的林区^[2-3]。

2 发病机理

蜱传脑炎病毒侵入人体后是否发病, 取决于侵入人体的病毒数量和人体的免疫功能状态, 如果侵入的病毒量少且人体抵抗力较强, 即形成隐性感染或表现为轻微的不典型病例; 如果侵入的病毒量多或人体免疫功能低下, 多引起中枢神经系统广泛性炎症病变^[2-4]。

Kenyon 证实, 感染 TBE 病毒的猕猴有病毒特异性的胃肠及淋巴结病变, 小肠和大肠、脾、淋巴结均发生重要的组织病理改变, 通过免疫组化研究, 在这些组织中发现了相同的病毒抗原, 病毒抗原阳性细胞与组织学坏死分布一致, 说明细胞死亡可能与病毒复制有关或继发于免疫损伤机制^[5]。

Amor 发现有免疫力的鼠(BALB/C)感染脑炎病毒后, 仅表现为暂时的病毒血症, 从第 2 天到第 7 天有脑内病毒的感染, 第 5 天脑内可发现 IgG 抗体; 而严重免疫缺陷的鼠(Severe combined immunodeficiency, SCID)则普遍发生瘫痪和死亡, 从感染到死亡, 病毒一直出现于血和脑中, 无抗体产生; BALB/C 鼠的免疫血清转移到 SCID 鼠中可复制 BALB/C 鼠的感染类型。裸鼠感染了病毒后, 表现为暂时的病毒血症和持续中枢神经系统感染, 这些鼠仅产生 IgM 抗体而不产生 IgG 抗体。通过对病毒感染整个过程的观察, 可以发现 IgM(可能无法通过血脑屏障)可清除病毒血症, IgG(包括非中和性抗体, 能通过血脑屏障)则可减少或清除脑内感染的病毒, 但含病毒 RNA(+)的细胞仍存在, 这些细胞可被 T 细胞清除, 从而引起中枢神经系统损伤和脱髓鞘病变^[6]。

将病毒移植到人体淋巴细胞中并进行培养可以发现, 感染的细胞可以产生干扰素, B 细胞中的干扰素具有活跃的抗病毒

收稿日期: 2001-08-16; 修回日期: 2001-09-29

基金项目: 卫生部职业病诊断标准研制课题

作者简介: 毛丽君(1968-), 女, 吉林市人, 主治医师, 硕士, 从事临床工作

效应,而T细胞中的干扰素无抗病毒作用。尽管如此,T细胞仍可能参与病毒介导的免疫反应,这可能是直接或通过调节抗体的产生来实现^[7]。

最近对 Langerhans 细胞和致病病毒之间的作用研究表明,在皮下注射活的病毒后,皮下 Langerhans 细胞迁移至局部淋巴结,Langerhans 细胞的迁移伴随淋巴结中白细胞的聚集,这项研究促进了皮下注射疫苗的广泛应用,说明在病毒感染后的免疫反应中 Langerhans 细胞被活化^[8]。

3 临床表现

潜伏期平均为 7~14 天(1~30 天或更长)。前驱期主要表现为高热、头痛、头晕、乏力、全身不适、四肢酸痛。大多数病人急性发病,发热可持续 5~10 天,伴有肌痛、恶心、呕吐等全身中毒症状,还有的病人有不同程度的意识障碍和精神损害及肌肉瘫痪等症状,意识障碍一般随体温下降而逐渐恢复。森林脑炎一般有如下分型方法^[1,2]。

3.1 根据临床症状分型

(1)顿挫型:轻度发热,轻度头痛、恶心、呕吐,体温 1~3 天降至正常;(2)轻型:中度发热,有脑膜刺激征,无瘫痪及意识障碍,1 周左右体温降至正常;(3)普通型:高热、脑膜刺激征,伴不同程度肌肉瘫痪,体温 7~10 天正常;(4)重型:除高热、迅速出现脑膜刺激征及瘫痪外,还有昏迷等脑实质损害的表现或短期内出现上行性麻痹。

3.2 根据病理特点分型

(1)脑膜炎型:最常见。有剧烈头痛、眩晕、恶心、呕吐,出现颈强直、Kernig's 征及 Brudzinski 征阳性,可有意识不清、脑脊液蛋白增高、颅内压升高;(2)脑膜脑炎型:除上述脑膜炎表现外,可有癫痫样发作,大部分脑神经(1, 2, 8 对除外)有局灶性损害;(3)脊髓灰质炎型:主要表现为肌肉弛缓性瘫痪;(4)脑干型:有脑干运动神经核损害表现,如面神经及舌下神经瘫痪,语言障碍、吞咽困难等;(5)上升型:开始下肢瘫痪,后上升至颈部,可致周围呼吸麻痹,最后延髓麻痹;(6)混合型:具有上述两种或两种以上类型的特点。

李华等对 230 例确诊为 TBE 者进行研究^[9],将病人分为无症状的隐性感染者(约占一半,45.7%);轻型(占 1/4),仅有低热、头痛、食欲不振等症状;重型(约占 1/4),突发高热、颈强直、抽搐、昏迷甚至死亡。

瑞士对 149 名表现为急性病毒性脑脊膜炎的病人分析^[10],85 人确诊为 TBE(男性 54%)。尽管所有的病人都存活,但很多 TBE 病人遗有长期的神经功能障碍,80% 的 TBE 病人在 6 周后仍有持续中枢神经系统障碍症状,而其他病原菌所致的化脓性脑膜炎仅占 55%;1 年后此发生率分别为 40% 和 20%;TBE 感染 1 年后 28% 的病人有轻度记忆力和注意力减退、运动失调或语言障碍,还有 5 人存在脊神经瘫痪。

4 实验室检查

急性发热期病人血白细胞总数升高,多为 $10 \times 10^9/L \sim 20 \times 10^9/L$ 之间,分类以中性粒细胞增高显著。脑脊液压力升高,细胞数增多,以淋巴细胞为主。也有作者观察到部分病人肝功能

异常,转氨酶轻度升高^[2,11,12]。

用酶联免疫吸附试验或间接免疫荧光试验检测特异性 IgM 可以早期诊断;还可多用多聚酶链反应(PCR)方法直接检测病毒帮助确诊^[9,12]。动物实验表明,特异性 IgM 于病毒感染后 1 周内即可产生,IgG 在 10~61 天产生^[13,24],但在人类特异性抗体最早何时产生未见有报道。

TBEC 包含 7 种病毒:Powassan 病毒、Louping-ill 病毒、TBE(3 株)病毒、Negishi 病毒、Omsk 出血热病毒、Kyasanur 森林疾病病毒和 Langat 病毒^[14],它们具有相近的抗原联系。分析病毒低分子特异性蛋白可区分所有 TBE 复合物病毒,在电泳运动中,这些病毒的蛋白不同^[15],因此电泳可证实不同 TBEC 病毒蛋白的不同特性,并区分一种病毒的不同株。用单克隆抗体与不同的病毒抗原结合还可以明确诊断何种 TBEC 病毒感染^[16,17],并研究 TBEC 之间的抗原联系,这对于研制疫苗也有用,一种疫苗可对抗原相近的病毒均有效。

测定池塘中 TBE 的病毒含量,对于预测疫情有帮助^[18]。可采用巢式逆转录酶多聚酶链反应(nRT-PCR)分析测定 TBEV-RNA,此方法敏感性高,每次 PCR 扩增可发现仅 20 fg 的 TBEV-RNA。

5 治疗

TBE 的治疗主要为一般性的对症支持治疗和支持治疗。对于病情严重者,需积极采用呼吸支持、维持水盐平衡和控制颅压增高等措施^[19]。国外采用核酸酶制剂,包括核糖核酸酶和脱氧核糖核酸酶,能对病毒的核酸合成起选择性破坏作用,有助于缩短病程^[20]。

病毒感染初期,虽有病毒大量繁殖,但是干扰素和抗体反应尚处于被激活阶段,所以脑炎病毒感染后仍需要在自然产生抗病毒物质之前给予大剂量干扰素、干扰素诱导剂和/或特异性抗体(抗血清)^[21]。干扰素和抗体反应对于病毒感染有部分保护作用,在自然感染状态下,干扰素几乎可立即在感染的局部产生,但量很少,当病毒量增长至最多时,干扰素也达到峰值,在脑内注射病毒的小鼠需 2~3 天或更长时间;而抗体滴度则在感染后 5~7 天才可检测到,2 周或 2 周以上达到峰值,所以应在感染后尽早使用。动物实验表明,干扰素诱导剂——免疫调节剂多聚 I:CLC(合成双股多核次黄嘌呤核苷和胞嘧啶核苷酸,对多-L-赖氨酸稳定)在感染后 6 小时应用可使循环干扰素迅速达到峰值。单独注射多聚 I:CLC 或抗血清,动物死亡率和平均死亡时间均不受影响,而联合应用此 2 种物质,可使死亡率降低 50%~55%,并可延长平均死亡时间 4.3~10.2 天。与对照组 24 小时病毒血症达到峰值相比,单用 1 种药物可使病毒血症减轻,2 种药物合用不产生病毒血症,但在感染后 96 小时重复应用上述 2 种药物,则无明显增强的保护作用,故早期联合应用特异性抗体和多聚 I:CLC 治疗病毒性脑炎效果较好。

褪黑素(Melatonin, MLT)是松果体的神经激素,近几年的研究显示,它可在急性应激、病毒性疾病、年老或药物治疗时增强免疫反应,纠正免疫缺陷;MLT 增强免疫的特性可能与激活 CD4(+)细胞、增强阿片肽或 γ -干扰素的合成和释放有关^[22]。在小

鼠感染前 3 天至感染后 10 天给以 MLT, 死亡率为 40%~60%, 而对照组死亡率为 100%; 其还可延长发病时间和死亡时间 6~7 天。

6 预防

预防工作主要包括消灭传染源, 切断传播途径和提高抵抗力 3 个环节, 具体做法是在有该病流行的森林地区活动时, 严格防止被蜱叮咬, 监控自然疫源, 对高危疫区人群进行预防接种。

有观察表明用两种不同的黄病毒疫苗可产生对于黄病毒组广谱的抗体反应^[21]。动物实验发现, 过去已注射过一种黄病毒属疫苗的动物不仅对其他黄病毒有交叉反应, 而且若再注射另外一种黄病毒疫苗其产生特异性 IgG 所需的时间更短。

黄病毒基因组编码单个多蛋白前体^[24], 它可被细胞和病毒编码的内蛋白酶转变成 3 个结构蛋白(C、PrM6 和 E)及 7 个非结构蛋白。对于黄病毒的体液免疫反应主要直接针对病毒外包被(E 蛋白)和非结构蛋白 NS₁, E 蛋白抗体可中和病毒而且提供长期的体液免疫, 而针对 NS₁ 的抗体通过补体介导的溶解或抗体介导的细胞毒作用保护作用较弱。

小鼠注射了 DNA 编码的针对蜱媒黄病毒的 PrM 和 E 蛋白疫苗可发生保护性免疫反应^[25], 应用基因枪皮下注射 DNA 疫苗比注射针肌肉注射更为有效, 所需 DNA 的量更少; 肌肉注射 DNA 疫苗虽对活的病毒感染也有抵抗力, 但试管内试验则无抗病毒作用。两种注射途径可能会产生不同的 IgG 亚型, 基因枪皮下注射产生病毒特异性的 IgG₁ 抗体, 此抗体滴度高, 可产生长期的中和病毒的抗体反应, 而肌肉注射或感染活的病毒不能产生此种特异性抗体, 这可能是试管内中和病毒反应失效的原因。

参考文献:

- [1] 玄德全, 伊世杰, 金昌吉. 森林脑炎临床特点观察及今后治疗的展望——附 82 例临床分析[J]. 延边医学院学报, 1980, 3: 55.
- [2] 王季午. 传染病学[M]. 第 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 1998. 169.
- [3] Hammoun C. Tick-borne encephalitis in Europe [J]. Med Trop (Mars), 1980, 40(5): 509-519.
- [4] Kovalevskii IV, Korenberg EI. Factors that determine the possibility of tick-borne encephalitis [J]. Med Parazit (Mosk), 1990, 3: 5-8.
- [5] Kenyon RH, Rippey, McKee KT Jr et al. Infection of Macaca radiata with viruses of the tick-borne encephalitis group [J]. Microb Pathog 1992, 13 (5): 399-409.
- [6] Amor S, Scallan MF, Morris MM, et al. Role of immune responses in protection and pathogenesis during Semliki Forest virus encephalitis [J]. J Gen Virol, 1996, 77(Pt2): 281-291.
- [7] Novokhatskii AS, Lazo SS, Tsareva AA, et al. Alphavirus reproduction in cultures of transplantable human lymphoblastic cells in acute infection [J]. Vopr Virusol, 1980, 6: 721-727.
- [8] Johnston LJ, Halliday GM, King NJ. Langerhans cells migrate to local lymph nodes following cutaneous infection with an arbovirus [J]. J Invest Dermatol, 2000, 114(3): 560-568.
- [9] 李华. 森林脑炎 230 例临床分析[J]. 中华传染病杂志, 1997, 11 (15) 4: 239-240.

- [10] Gunther G, Haglund M, Lindquist L, et al. Tick-borne encephalitis in Sweden in relation to aseptic meningo-encephalitis of other etiology: a prospective study of clinical course and outcome [J]. J Neurol, 1997, 244 (4): 230-238.
- [11] 阚甸华. 小儿森林脑炎 18 例临床分析[J]. 黑龙江医药, 1982, No1: 9-10.
- [12] Zaki AM. Isolation of a flavivirus related to the tick-borne encephalitis complex from human case in Saudi Arabia [J]. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1997, 91(2): 179-181.
- [13] Parsons LM, Webb HE. Blood brain barrier disturbance and immunoglobulin G levels in the cerebrospinal fluid of the mouse following peripheral infection with the demyelinating strain of Semliki forest virus [J]. J Neurol Sci, 1982, 57(2-3): 307-318.
- [14] Gresko VA M, Sekeyova M. Antigenic relationships among Viruses of the Tick-borne encephalitis complex as studied by monoclonal antibodies [J]. Acta Virol, 1984, 28(1): 64-68.
- [15] Zhankov AI, Dzhanvian TI, Lashkevich UA. Differences in the electrophoretic mobility of the low molecular virus-specific proteins of viruses of the tick-borne encephalitis complex [J]. Vopr Virusol, 1985, 30 (5): 610-614.
- [16] Tsekhanovskaya NA, Matveev LE, Rubin SG, et al. Epitope analysis of tick-borne encephalitis complex viruses using monoclonal antibodies to envelope glycoprotein of TBE virus [J]. Virus Res, 1993, 30(1): 1-16.
- [17] Gaidamovich SI, Novokhatskii AS, Nosik DN, et al. Diagnostic preparations based on monoclonal antibodies [J]. Aitibiot Med Biotechnol, 1986, 31(4): 268-273.
- [18] Suss J, Schrader C, Abel U, et al. Annual and seasonal variation of tick-borne encephalitis virus (TBEV) prevalence in ticks in selected hot areas in Germany using a nRT-PCR results from 1997 and 1998 [J]. Int J Med Microbiol Virol Parasitol Infect Dis, 1999, 289(5-7): 564-578.
- [19] Griffin DE. Therapy of viral infections of the central nervous system. A mini-review [J]. Antiviral Res, 1991, 15: 1-10.
- [20] Glukhov BM, Mitrokhina IA. Experience with the etiotropic treatment of children with tick-borne encephalitis [J]. Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova, 1977, 77(2): 178-182.
- [21] Copenhagen DH, Singh IP, Szozotti M, et al. Treatment of intracranial alphavirus infections in mice by a combination of specific antibodies and an interferon inducer [J]. Am J Trop Med Hyg, 1995, 52(1): 34-40.
- [22] Ben-Nathan D, Maestroni GJ, Lustig S, et al. Protective effects of melatonin in mice infected with encephalitis viruses [J]. Arc Virol, 1995, 140(2): 223-230.
- [23] Kayser M, Klein H, Paasch I, et al. Human antibody response to immunization with 17D yellow fever and inactivated TBE vaccine [J]. J Med Virol, 1985, 17(1): 35-45.
- [24] Novokhatskii AS, Lazo SS, Tsareva AA, et al. Alphavirus reproduction in cultures of transplantable human lymphoblastic cells in acute infection [J]. Vopr Virusol, 1980, 6: 721-727.
- [25] Colombage G, Hall R, Pavy M, et al. DNA-based and Alphavirus-vectored immunisation with PrM and E proteins Elicits long-lived and protective immunity against the flavivirus [J]. Murray Valley encephalitis virus. Virology, 1998, 250(1): 151-163.