

. 综 述 .

中枢神经系统血吸虫病诊断及治疗的研究进展

马圣彬 综述 杨 飞 吴明灿 审校

【关键词】血吸虫病;中枢神经系统;脑型血吸虫病;脊髓型血吸虫病;吡喹酮

【文章编号】1009-153X(2022)01-0053-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 742

血吸虫病是感染血吸虫而引起的疾病。全球约2.4亿人感染血吸虫,有7亿人处于潜在感染危险之中^[1]。血吸虫病主要有曼氏血吸虫病、日本血吸虫病和埃及血吸虫病三种。血吸虫病的主要发病机制是虫卵沉积在哺乳动物的肝脏和肠道引起炎性肉芽肿,血吸虫卵还可沉积于大脑、脊髓、肾脏、肺部、乳腺、子宫、子宫颈、皮肤和骨髓等多个器官和部位^[2]。

中枢神经系统血吸虫病可分为脑型血吸虫病和脊髓型血吸虫病^[3]。中枢神经系统受累不超过血吸虫感染病人的5%^[4]。曼氏血吸虫和埃及血吸虫感染更多的是造成脊髓损伤,而日本血吸虫感染则主要导致脑损伤^[5]。血吸虫卵可能通过Batson静脉丛逆行静脉流到达中枢神经系统;另一种可能性是成虫通过这条路线迁移,使它们能够在靠近中枢神经系统的地方生存。一旦到了那里,它们就会产卵,造成虫卵沉积形成肉芽肿,从而导致占位效应^[6]。中枢神经系统血吸虫病往往缺乏全身性疾病的临床证据,容易误诊为肿瘤^[7]。本文对中枢神经系统血吸虫病的诊断和治疗研究进展作一个全面介绍。

1 诊断

1.1 临床表现 血吸虫病的急性症状通常出现在初次感染后14~60 d,有症状的中枢神经系统受累通常发生在慢性阶段,或与大多数病人的轻度肠道或肝肠形式并存,在没有全身感染症状的病人中更为常见^[8]。中枢神经系统血吸虫病的发生是由于异常的卵沉积到中枢神经系统,脑受累常表现为癫痫发作,而脊髓受累可引起脊髓炎和脊髓受压^[9]。

脑型血吸虫病可引起脑肉芽肿病变相关的颅内

压增高的临床表现,缓慢扩大的脑损伤,周围水肿和占位效应,可类似脑肿瘤表现。脑型血吸虫病可出现急性或亚急性发作,表现为感觉异常、头痛、癫痫和局灶性神经功能障碍,神经系统受累可引起视觉功能异常、言语障碍、感觉障碍、偏瘫、眼球震颤、眩晕和共济失调等,症状持续时间从几周到一年,局灶性或全身性癫痫是日本血吸虫感染合并脑损害的典型表现^[10]。

脊髓型血吸虫病典型的临床表现是腰痛先于其他症状数小时或长达3周。疼痛通常向下肢放射,程度可能从轻微到非常严重不等,在某些情况下,疼痛会随着其他症状的出现慢慢改善甚至消失^[3]。Ferrari等^[11]将脊髓型血吸虫病分为3种临床形式:①髓质型,主要累及脊髓,进展快,表现为严重的肌无力和感觉、运动异常,多呈对称性分布;②马尾综合征,症状的出现通常较慢,肌无力较轻,感觉、运动障碍和肌无力常不对称;③脊髓-神经根型,临床表现介于上述两种形态之间。在同一病人的病程中,可以从一种形式发展到另一种形式。

1.2 影像学表现 CT和MRI均可用于中枢神经系统血吸虫病的诊断,MRI是相对准确的诊断方法,但观察到的变化是非特异性的^[12]。

脑血吸虫病病灶多位于小脑幕上脑组织,以额顶叶最多见,少见于小脑和脑干^[9]。早期CT显示单个或多个高密度病变,呈不均一强化,周围有低密度水肿,边界不规则的异质对比增强^[9]。MRI显示脑实质见长T₁、长T₂结节,增强后明显强化;离散性病变,特征性多发强化结节,有时呈线状强化,周围明显水肿;MRI增强的典型表现为一种独特的增强模式,中央线状强化簇状,周围有多个强化的点状结节,也称为树状外观,这可能是脑血吸虫病特有的^[10]。病灶融合倾向是脑血吸虫病典型特点,可与脑肿瘤、脑囊肿病相鉴别。当病灶周期脑组织出现炎症时,可见到炎性水肿影将病灶包绕成岛形。若水肿影波及到

白质,图像表现为佛手状,强化灶并无明显液化坏死区,可与胶质瘤相鉴别^[13]。MRI Flair 大部分呈等或稍高信号;DWI 弥散不受限,病变区 ADC 值明显高于正常脑组织^[14]。

脊髓血吸虫病以脊髓下部最多见,可能与位于 T11 和 L1 水平之间的 Batson 静脉丛与盆腔静脉的吻合部位有关。脊髓型血吸虫病的特征性 MRI 包括线状中央病灶周围有多个小结节,呈树突状;MRI 显示几乎所有脊髓血吸虫病病人均有炎性脊髓病^[15]。

1.3 免疫学检查 中枢神经系统血吸虫病往往缺乏全身性疾病的临床证据,40%~50%的病例能在尿液和/或粪便中检测到寄生虫卵;脑脊液及血清免疫学检查结果阳性(敏感性在 83%~88%)有参考价值,但是该检查的特异性较低(范围在 38%~67%)^[16]。

ELISA 检测可溶性卵抗原是诊断血吸虫病有效方法,具有较高的敏感性和特异性^[2]。脑脊液 ELISA 检测可呈阳性,提示免疫球蛋白通过血脑屏障扩散或局部合成抗体。间接血凝试验检测显示,脑脊液的阳性率低于血清^[9]。间接血凝试验与 ELISA 联合应用对活动性疾病具有较高的敏感性和特异性,敏感性为 100%,特异性为 92.9%^[10]。

另外,脊髓型血吸虫病脑脊液特异性 IgE 水平高于血清 IgE 水平,为诊断的标准之一^[17]。

1.4 分子生物学检测 包括血吸虫在内的各种寄生虫 DNA 检测,具有更高敏感性及特异性。欧洲神经学会和欧洲神经学会联合会的指导方针建议,分子技术用于诊断中枢神经系统感染的脑脊液或活检材料与显微镜检查相比更灵敏^[18]。RT-PCR 可有效评估日本血吸虫病人粪便虫卵含量,并且和显微镜检查定性和定量对比检查相符^[19]。另外,应用 NPCR 分析脊髓血吸虫病病人脑脊液曼氏血吸虫 DNA,特异性为 100%,敏感性为 80%,阳性预测值为 100%,准确度为 92%,有良好应用前景^[20]。

2 治疗

2.1 药物治疗 目前,没有针对血吸虫的疫苗,吡喹酮几乎是有效控制血吸虫病的唯一药物^[21]。吡喹酮通过暴露抗原引起蠕虫被膜破坏,从而受到宿主的免疫机制攻击;还会消耗线虫体内谷胱甘肽的含量,破坏其钙通道的功能^[22]。吡喹酮对所有人类致病血吸虫均有效,推荐疗程:口服吡喹酮,50 mg/kg/d,每天分 2 次服用,共 5 天;治疗后 1 个月,复查大便及尿液,评估疗效,治愈率为 80%;而脑血吸虫病可能需要反复使用吡喹酮,这取决于症状和复查影像学结

果^[4,16]。中枢神经系统血吸虫病可通过口服吡喹酮成功治疗,每日剂量在(40~60)mg/kg,每日分两次口服,2~4 周后可重复治疗,以提高疗效^[10,23]。

吡喹酮仅对成虫及成熟虫卵有效,而对未成熟幼虫无效^[24]。蒿甲醚是一种抗疟疾药物,可以杀死 3 周内未成熟的幼虫,已被用于中国血吸虫病的化学预防,羟氨喹是另一种对曼氏血吸虫有效的杀血吸虫药物^[25]。

糖皮质激素可抑制炎症反应和肉芽肿的形成,防止组织破坏;还可减轻脑和小脑肉芽肿周围的水肿,抑制炎症并防止脑组织破坏。虽然,慢性中枢神经系统血吸虫病的治疗尚不规范,但吡喹酮联合类固醇治疗效果良好^[12]。有学者认为存在明显神经症状的病人需要辅助糖皮质激素治疗^[2]。通常静脉注射甲基强的松龙(15~20 mg/kg;最大剂量 1 g)5~7 d,然后口服强的松 2~6 周;还有一些报道口服强的松(1~1.5 mg/kg/d,连续 3 周)^[24]。

2.2 手术治疗 药物治疗不能有效控制癫痫、严重占位效应、脑积水或确诊需要手术治疗^[9,10,26]。脑血吸虫病主要手术方式:非功能区病变全切除,功能区部分切除,或部分切除减压治疗^[27]。脊髓血吸虫病手术方式:减压性椎板切除术、病变大部分切除术、神经根减压术^[28]。相比脑型血吸虫病,脊髓型血吸虫病的功能恢复并不那么理想,只有 20%~30%的病人完全康复^[12]。因此,康复、多学科护理团队、残疾心理治疗也很重要。

总之,脑型血吸虫病和脊髓型血吸虫病是血吸虫感染的严重并发症。早期诊断是必要的,以减少中枢神经系统血吸虫病的严重程度和由此造成的残疾。尽管目前诊断以疫区生活史和影像学表现为主,但随着分子生物学技术的发展,尤其是 PCR 技术不断革新,具有更好的特异性和敏感性,有很好的应用前景。当然,确诊仍依赖于活检发现虫卵肉芽肿^[3]。尽管对吡喹酮的耐药性尚未见报道,但是疗效下降的报道越来越多,这预示着选择耐药基因变异^[29]。今后,需要探索更多的药物及治疗方式。

【参考文献】

- [1] Wei Y, Huang N, Chen S, *et al.* The diagnosis and treatment introspection of the first imported case of atypical cerebral schistosomiasis in Guangzhou city [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2018, 12(3): e0006171.
- [2] Carod-Artal FJ. Neuroschistosomiasis [J]. Expert Rev Anti

- Infect Ther, 2010, 8(11): 1307-1318.
- [3] Coyle CM. Schistosomiasis of the nervous system [J]. *Handb Clin Neurol*, 2013, 114: 271-281.
- [4] Berkowitz AL, Raibagkar P, Pritt BS, *et al.* Neurologic manifestations of the neglected tropical diseases [J]. *J Neurol Sci*, 2015, 349(1-2): 20-32.
- [5] Soliman RH, Ismail OA, Badr MS, *et al.* Resveratrol ameliorates oxidative stress and organ dysfunction in *Schistosoma mansoni* infected mice [J]. *Exp Parasitol*, 2017, 174: 52-58.
- [6] 王 鹏, 吴明灿, 陈世洁, 等. 中枢神经系统血吸虫病免疫反应的研究进展[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2011, 16(1): 60-63.
- [7] 徐 芸, 龚志红, 谢慧群. 江西省 14 例脑型血吸虫病临床特点[J]. *中国血吸虫病防治杂志*, 2017, 29(6): 740-742.
- [8] Carod-Artal FJ. Neurological complications of *Schistosoma* infection [J]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2008, 102(2): 107-116.
- [9] 祝 斐, 黄 新, 吴 明, 等. 166 例脑型血吸虫病的诊断与治疗[J]. *中国血吸虫病防治杂志*, 2014, 26: 695-696.
- [10] Suthiphosuwat S, Lin A, Gao AF, *et al.* Delayed presentation of cerebral schistosomiasis presenting as a tumor-like brain lesion [J]. *Neuroradiol J*, 2018, 31(4): 395-398.
- [11] Ferrari TC, Moreira PR, Cunha AS. Spinal cord schistosomiasis: a prospective study of 63 cases emphasizing clinical and therapeutic aspects [J]. *J Clin Neurosci*, 2004, 11(3): 246-253.
- [12] Ferrari TC, Moreira PR. Neuroschistosomiasis: clinical symptoms and pathogenesis [J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(9): 853-864.
- [13] 李元康. 核磁共振在脑型血吸虫病中的诊断价值[J]. *中外女性健康研究*, 2019, 4: 52, 54.
- [14] 郑 超, 刘 军, 夏黎明. 脑型血吸虫病 MRI 表现临床分析[J]. *医学影像学杂志*, 2018, 28(11): 1779-1781.
- [15] Saleem S, Belal AI, El-Ghandour NM. Spinal cord schistosomiasis: MR imaging appearance with surgical and pathologic correlation [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2005, 26(7): 1646-1654.
- [16] Imai K, Koibuchi T, Kumagai T, *et al.* Cerebral schistosomiasis due to *Schistosoma haematobium* confirmed by PCR analysis of brain specimen [J]. *J Clin Microbiol*, 2011, 49(10): 3703-3706.
- [17] Kruschewsky RA, Cardoso LS, Fernandes JS, *et al.* Immunological Profile in Individuals with Schistosomal Myelodysplasia [J]. *Neuroimmunomodulation*, 2016, 23: 157-167.
- [18] Steiner I, Schmutzhard E, Sellner J, *et al.* EFNS-ENS guidelines for the use of PCR technology for the diagnosis of infections of the nervous system [J]. *Eur J Neurol*, 2012, 19(10): 1278-1291.
- [19] Dang-Trinh MA, Angeles JMM, Moendeg KJ, *et al.* Utilization of real time PCR for the assessment of egg burden in the organs of *Schistosoma japonicum* experimentally infected mice [J]. *Exp Parasitol*, 2018, 189: 61-65.
- [20] Bruscky IS, de Melo FL, de Medeiros ZM, *et al.* Nested polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid for diagnosing spinal cord schistosomiasis: a promising method [J]. *J Neurol Sci*, 2016, 366: 87-90.
- [21] Bauomy AA. The potential role of *Morus alba* leaves extract on the brain of mice infected with *Schistosoma mansoni* [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2014, 13(9): 1513-1519.
- [22] Doenhoff MJ, Cioli D and Utzinger J. Praziquantel: mechanisms of action, resistance and new derivatives for schistosomiasis [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2008, 21(6): 659-667.
- [23] Richards F Jr, Sullivan J, Ruiz-Tiben E, *et al.* Effect of praziquantel on the eggs of *Schistosoma mansoni*, with a note on the implications for managing central nervous system schistosomiasis [J]. *Ann Trop Med Parasitol*, 1989, 83(5): 465-472.
- [24] Adeel AA. Spinal cord schistosomiasis [J]. *Sudan J Paediatr*, 2015, 15(2): 23-28.
- [25] Lier T, Simonsen GS, Wang T, *et al.* Real-time polymerase chain reaction for detection of low-intensity *Schistosoma japonicum* infections in China [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2009, 81(3): 428-432.
- [26] Lei T, Shu K, Chen X, *et al.* Surgical treatment of epilepsy with chronic cerebral granuloma caused by *Schistosoma japonicum* [J]. *Epilepsia*, 2008, 49(1): 73-79.
- [27] Wang P, Wu MC, Chen SJ, *et al.* Surgical treatment of 42 patients with cerebral schistosomiasis caused by *Schistosoma japonicum* [J]. *Zhongguo Xue Xi Chong Bing Fang Zhi Za Zhi*, 2013, 25(4): 379-382.
- [28] Palin MS, Mathew R, Towns G. Spinal neuroschistosomiasis [J]. *Br J Neurosurg*, 2015, 29(4): 582-584.
- [29] Crellen T, Walker M, Lamberton PH, *et al.* Reduced efficacy of praziquantel against *Schistosoma mansoni* is associated with multiple rounds of mass drug administration [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(9): 1151-1159.