

论著·临床研究

病毒性脑炎患者灌注改变与发生癫痫及预后不良的相关性研究*

张梦玲¹, 朱 艳¹, 于海龙¹, 仲星星¹, 李 想², 刘佩佩^{1△}

(1. 江苏省苏北人民医院神经内科, 江苏 扬州 225002; 2. 扬州大学医学院, 江苏 扬州 225002)

[摘要] **目的** 采用三维动脉自旋标记(3D-ASL)灌注技术探讨病毒性脑炎患者灌注改变与癫痫及预后不良的相关性。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2024 年 5 月在江苏省苏北人民医院住院治疗的 102 例病毒性脑炎患者, 将其分为正常灌注组(NP 组)、局灶性低灌注组(LF 组)、弥漫性低灌注组(LE 组)、局灶性高灌注组(HF 组)和弥漫性高灌注组(HE 组)。分析各组预后不良及癫痫发生情况, 以及病毒性脑炎患者发生癫痫及预后不良的影响因素。**结果** 5 组发病至磁共振扫描时间比较, 差异无统计学意义($P=0.742$)。NP 组、LF 组、LE 组、HF 组、HE 组癫痫与预后不良发生率分别为 14.3%(2/14)和 21.4%(3/14)、46.7%(7/15)和 33.3%(5/15)、33.3%(3/9)和 55.6%(5/9)、50.0%(22/44)和 20.5%(9/44)、35.0%(7/20)和 35.0%(7/20)。性别、年龄不是病毒性脑炎患者发生癫痫的影响因素($P>0.05$), 而灌注模式与其发生癫痫风险有关, 其中 HF 组发生癫痫风险是 NP 组的 6.217 倍($P=0.027$)。年龄与病毒性脑炎患者预后显著相关($P<0.05$), 而灌注模式及性别与其预后无关($P>0.05$)。病毒性脑炎患者年龄每增加 1 岁, 其预后不良的概率增加 1.045 倍($P=0.003$)。**结论** 在病毒性脑炎患者中, 3D-ASL 图像表现为局灶性高灌注的患者更容易发生癫痫, 且年龄越大的患者越容易产生不良预后。

[关键词] 病毒性脑炎; 三维动脉自旋标记; 脑灌注显像; 癫痫

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2025.06.005

中图法分类号: R735.7

文章编号: 1009-5519(2025)06-1315-04

文献标识码: A

Correlation of perfusion changes with epilepsy and poor prognosis in patients with viral encephalitis*

ZHANG Mengling¹, ZHU Yan¹, YU Hailong¹, ZHONG Xingxing¹, LI Xiang², LIU Peipei^{1△}

(1. Department of Neurology, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou, Jiangsu 225002, China; 2. College of Medicine, Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu 225002, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation of perfusion changes with epilepsy and poor prognosis in patients with viral encephalitis by three-dimensional arterial spin labeling(3D-ASL) perfusion technique. **Methods** A total of 102 patients with viral encephalitis who were hospitalized in Jiangsu Subei people's Hospital from January 2017 to May 2024 were selected and divided into normal perfusion group(NP group), focal hypoperfusion group(LF group), diffuse hypoperfusion group(LE group), focal hyperperfusion group(HF group) and diffuse hyperperfusion group(HE group). The incidence of poor prognosis and epilepsy in each group, as well as the influencing factors of epilepsy and poor prognosis in patients with encephalitis were analyzed. **Results** There was no significant difference in the time from onset to MRI scan among the five groups($P=0.742$). The incidence of epilepsy and poor prognosis in NP group, LF group, LE group, HF group and HE group were 14.3%(2/14) and 21.4%(3/14), 46.7%(7/15) and 33.3%(5/15), 33.3%(3/9) and 55.6%(5/9), 50.0%(22/44) and 20.5%(9/44), 35.0%(7/20) and 35.0%(7/20), respectively. Gender and age were not the influencing factors of epilepsy in patients with viral encephalitis($P>0.05$), while perfusion pattern was related to the risk of epilepsy. The risk of epilepsy in HF group was 6.217 times higher than that in NP group($P=0.027$). Age was significantly correlated with the prognosis of patients with viral encephalitis($P<0.05$), while perfusion pattern and gender were not correlated with the prognosis($P>0.05$). The probability of poor prognosis in patients with viral encephalitis increased by 1.045 times with the increase of age by one year($P=0.003$). **Conclusion** In patients with viral encephalitis, patients with focal hyperperfusion on 3D-

* 基金项目: 中国博士后科学基金项目(2022M711416)。

作者简介: 张梦玲(1995—), 硕士研究生, 医师, 主要从事神经系统感染与免疫方面研究。△ 通信作者, E-mail: doclpp87@163.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250409.1110.002\(2025-04-09\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250409.1110.002(2025-04-09))

ASL images are more likely to have epilepsy, and the older patients are more likely to have poor prognosis.

[Key words] Viral encephalitis; Three-dimensional arterial spin labeling; Cerebral perfusion imaging; Epilepsy

病毒性脑炎是一种由病毒侵袭中枢神经系统所引发的疾病,其特征是脑实质发生急性炎症反应,且在全球范围内发病率较高。该疾病的临床表现多样化,涵盖发热、头痛、癫痫发作及意识障碍等症状^[1]。在急性期,癫痫发作尤为常见,发生率超过 75%,这主要由病毒感染所诱发的脑部炎症引起,进而导致脑神经元异常放电。癫痫发作会进一步加剧脑损伤,对患者的认知功能、行为表现及生活质量产生不良影响^[2]。因此,对于病毒性脑炎患者而言,早期客观评估癫痫发作风险及预后显得尤为重要。三维动脉自旋标记(3D-ASL)灌注成像是一种无需静脉注射造影剂,通过标记动脉血中自由扩散的水分子作为内源性示踪剂的非侵入性磁共振灌注成像方法^[3]。目前,已有多项研究表明脑炎患者 ASL 检查显示灌注异常。LI 等^[4]利用 ASL 技术分析自身免疫性脑炎患者脑灌注改变时发现,所有脑炎患者表现出局部或全脑血流量(CBF)增加。有研究表明,儿童病毒性脑炎急性期脑灌注显著高于对照组,且随着病情的好转,病灶区脑灌注逐渐减低^[5]。然而,目前动脉自旋标记灌注改变与病毒性脑炎患者临床症状及短期预后的相关性研究较少见。本研究将病毒性脑炎患者 3D-ASL 灌注成像分成几种特定模式,以此揭示脑血流动力学改变与病毒性脑炎患者发生癫痫及预后不良之间的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2024 年 5 月在江苏省苏北人民医院住院治疗的 102 例病毒性脑炎患者,将其分为正常灌注组(NP 组)、局灶性低灌注组(LF 组)、弥漫性低灌注组(LE 组)、局灶性高灌注组(HF 组)和弥漫性高灌注组(HE 组)。诊断标准:符合 2013 年国际脑炎联盟指南所推荐的急性病毒性脑炎诊断标准^[6],必须满足 1 项主要标准,符合 2 项次要标准则视为可疑,满足 3 项或更多次要标准则可确诊为脑炎。主要标准:患者在 24 h 内因非其他原因就诊,并出现精神状态改变(主要表现为意识减退或改变、嗜睡或性格变化)。次要标准包括:(1)在发病前或发病后 72 h 内出现发热,体温达到或超过 38℃;(2)出现完全或部分癫痫发作,且非以往癫痫发作的原因所致;(3)出现新的局部神经症状;(4)脑脊液中白细胞计数达到或超过 5 个,或蛋白含量有轻微或中度增加;(5)神经影像学检查显示新的脑实质炎症改变;(6)脑电图异常,符合脑炎变化,并排除了其他原因。纳入标准:(1)被确诊为急性病毒性脑炎;(2)磁共振图像序列中包含 3D-ASL 灌注成像;(3)年龄在 18 岁及以上。排除标准:(1)由细菌、真菌、支原体、衣原体等其他病原体引起的脑炎;(2)既往有神经系统

疾病史。本研究经医院伦理委员会批准(2024ky247)。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集患者临床资料,包括性别、年龄、临床症状、既往病史、发病至磁共振扫描时间。

1.2.2 颅脑磁共振成像(MRI)图像采集 采用美国 GE 公司生产的 Discovery MR750 3.0 T 核磁共振扫描仪进行研究。在横断面 T1-FSE 序列的扫描中,设定了 1 750 ms 的重复时间和 24 ms 的回波时间,扫描视场设定为 240 mm×240 mm,矩阵尺寸为 320×256,激发次数为 0.50 次,层厚为 5 mm,层间距为 1 mm,扫描时间为 54 s。该序列共扫描 22 层,范围从颅底到颅顶。对于横断面 T2-FSE 序列的扫描,设定了 4 200 ms 的重复时间和 102 ms 的回波时间,扫描视场为 240 mm×240 mm,矩阵尺寸为 320×288,激发次数为 1 次,层厚为 5 mm,层间距为 1 mm,扫描时间为 38 s。在 3D-ASL 序列的扫描中,采用拟连续动脉旋转标记技术和螺旋收集的 FSE 序列。设定 4 852 ms 的重复时间、10.50 ms 的回波时间和 2 050 ms 的标记后延迟时间。扫描视野为 240 mm×240 mm,矩阵尺寸为 512×12,激发次数为 3 次,层厚为 4 mm,层间距为 0,扫描时间为 394.20 s。

1.2.3 图像后处理及数据分析 由 2 名经验丰富的影像科医师分别独立地对 MRI 影像进行解读和分析。使用美国 GE 公司的 AW4.6 工作站,并利用 Functool 软件对原始 3D-ASL 图像进行处理,得到 CBF 图及视扩散系数图。将全脑分为 13 个脑区,包括双侧脑叶(双侧额叶、双侧顶叶、双侧颞叶、双侧枕叶 8 个区域)、双侧深部灰质(2 个区域)、脑干(1 个区域)、双侧小脑(2 个区域)。若患者灌注异常区域数目小于 7,也就是灌注异常区域小于一半脑区,则为局灶性灌注异常;若患者灌注异常区域的数目大于或等于 7,则为弥漫性灌注异常。

1.2.4 预后评估 采用格拉斯哥结局量表(GOS)衡量患者康复状况和预后质量。评分标准:1 分代表死亡;2 分代表植物状态;3 分代表重度残疾;4 分代表轻度残疾;5 分代表康复良好。本研究基于发病 3 周后 GOS 评分,将患者预后情况分为预后不良(1~3 分)和预后良好(4~5 分)2 种。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 软件进行数据分析。计数资料以例数和百分比表示。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 或中位数表示。各组发病至磁共振扫描时间比较采用 Kruskal-Wallis 检验。将性别、年龄及灌注模式作为自变量,采用单因素及多因素回归分析病毒性脑炎患者发生癫痫及预后不良的可能。在单因素分

析中,采用 Kruskal-Wallis 检验或 Mann-Whitney U 检验对连续变量进行比较,采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验对分类变量进行分析。通过逐步回归法评估影响病毒性脑炎患者发生癫痫和预后的独立危险因素。在多因素回归分析中,所有与临床相关的变量均被纳入模型,无论 P 值是否显著,以确保模型的完整性和对临床解释的支持。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组预后不良及癫痫发生情况 14 例患者(年龄中位数为 45.0 岁)为正常灌注,20 例患者(年龄中位数为 44.5 岁)为弥漫性高灌注,44 例患者(年龄中位数为 50.5 岁)为局灶性高灌注,9 例患者(年龄中位数为 66 岁)为弥漫性低灌注,15 例患者(年龄中位数为 55 岁)为局灶性低灌注。各组预后不良及癫痫发生情况见表 1。

2.2 各组发病至磁共振扫描时间比较 NP 组发病至磁共振扫描时间为 (3.50 ± 2.41) d, HE 组为 (3.20 ± 1.88) d, HF 组为 (3.30 ± 2.60) d, LE 组为 (4.56 ± 3.08) d, LF 组为 (2.93 ± 1.94) d。5 组发病至磁共振扫描时间比较,差异无统计学意义($P =$

0.742)。

2.3 病毒性脑炎患者发生癫痫的影响因素分析 性别、年龄不是病毒性脑炎患者发生癫痫的影响因素($P>0.05$),而灌注模式与其发生癫痫风险有关,其中 HF 组发生癫痫风险是 NP 组的 6.217 倍($P = 0.027$)。见表 2。

2.4 病毒性脑炎患者预后不良的影响因素分析 年龄与病毒性脑炎患者预后显著相关($P<0.05$),而灌注模式及性别与其预后无关($P>0.05$)。年龄越大,病毒性脑炎患者预后越差。年龄每增加 1 岁,病毒性脑炎患者预后不良的概率增加 1.045 倍($P = 0.003$)。见表 3。

表 1 各组预后不良及癫痫发生情况[n(%)]

组别	n	临床转归		临床症状	
		预后不良	预后良好	发生癫痫	未发生癫痫
NP 组	14	3(21.4)	11(78.6)	2(14.3)	12(85.7)
HE 组	20	7(35.0)	13(65.0)	7(35.0)	13(65.0)
HF 组	44	9(20.5)	35(79.5)	22(50.0)	22(50.0)
LE 组	9	5(55.6)	4(44.4)	3(33.3)	6(66.7)
LF 组	15	5(33.3)	10(66.7)	7(46.7)	8(53.3)

表 2 病毒性脑炎患者发生癫痫的影响因素分析

项目	单因素回归分析		多因素回归分析	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
性别	1.251(0.548~2.854)	0.595	1.449(0.604~3.475)	0.406
年龄	0.994(0.974~1.014)	0.540	0.993(0.972~1.015)	0.542
HE 组 vs. NP 组	3.231(0.558~18.712)	0.191	3.153(0.514~18.376)	0.202
HF 组 vs. NP 组	6.000(1.200~29.998)	0.029	6.217(1.233~31.331)	0.027
LE 组 vs. NP 组	3.000(0.390~23.072)	0.291	2.978(0.376~23.559)	0.301
LF 组 vs. NP 组	5.250(0.861~32.024)	0.072	5.342(0.870~32.783)	0.070

表 3 病毒性脑炎患者预后不良的影响因素分析

项目	单因素回归分析		多因素回归分析	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
性别	2.320(0.880~6.113)	0.089	2.078(0.717~6.019)	0.178
年龄	1.043(1.016~1.071)	0.002	1.045(1.015~1.075)	0.003
HE 组 vs. NP 组	1.974(0.410~9.518)	0.397	2.714(0.482~15.262)	0.257
HF 组 vs. NP 组	0.943(0.216~4.108)	0.938	1.136(0.231~5.584)	0.875
LE 组 vs. NP 组	4.583(0.733~28.646)	0.103	3.118(0.438~22.203)	0.256
LF 组 vs. NP 组	1.833(0.346~9.719)	0.476	1.966(0.330~11.728)	0.458

3 讨 论

目前,已有多项疾病被报道在 3D-ASL 图像中表现为高灌注,包括脑动静脉畸形、中枢神经系统肿瘤、脑炎急性期、癫痫等^[7]。有研究表明,在癫痫发作前期,由于血管收缩,CBF、血容量均减低,而在癫痫发作期,随着血管舒张和神经元的异常兴奋,ASL 图像

则表现为高灌注^[8]。有研究显示,单纯疱疹病毒性脑炎患者 ASL 灌注特征为疾病早期病变区的 CBF 显著高于对照组,且经有效治疗后,病变区 CBF 逐步减低^[9]。有学者推测,在急性期由于病毒直接侵袭或免疫介导损伤而引起的炎症可能导致血管扩张,进而导致代谢增加和局部 CBF 增加^[10]。因此,在脑炎患者

中,灌注增高可能是癫痫发作,也可能是炎症反应所导致。但是,并非所有在 ASL 图像中表现为高灌注的脑炎患者均发生癫痫。本研究中,在 64 例表现为高灌注的患者中仅有 29 例发生癫痫。本研究目的并非探究病毒性脑炎患者灌注增高的原因,而是探究在脑炎患者中是否能将灌注模式作为发生癫痫的一个预测因子。本研究结果显示,病毒性脑炎患者灌注改变与癫痫发生有关,其中 3D-ASL 图像表现为局灶性高灌注的患者更容易发生癫痫($P=0.027$),与既往 WONG 等^[10]的研究结果一致。

既往研究发现,多种疾病存在颅内灌注减低,包括急性缺血性脑卒中、克雅病、帕金森病等^[11-13]。有研究表明,硬膜下出血患者颅内低灌注与预后不良有关^[14]。也有研究显示,脑炎患者脑组织持续的低灌注提示预后不良,这可能与持续的低灌注导致神经元不可逆损伤有关^[15]。因此,本研究探究了灌注模式是否与病毒性脑炎患者预后不良有关,结果显示,灌注模式与预后不良无关。这与既往研究结果不一致,其原因可能是:(1)本研究中弥漫性低灌注、局灶性低灌注患者人数均较少,有假阴性结果可能,需要扩大样本量进一步证实。(2)所有入组的病毒性脑炎患者仅在入院时完善了 3D-ASL 灌注成像,在治疗过程中缺乏磁共振动态随访,因此未能明确入院时 3D-ASL 图像表现为低灌注的患者是否存在持续低灌注,如治疗过程中,脑灌注恢复正常,则结果可能为阴性。本研究结果显示,病毒性脑炎患者预后不良的风险随着年龄的增加而增加,且年龄越大越容易产生不良预后($P=0.003$),这可能与年龄大的患者合并更多基础疾病等有关。

综上所述,3D-ASL 图像为灌注异常时对病毒性脑炎患者发生癫痫的预测有重要价值。3D-ASL 是一种无创性、简便、费用较低的脑组织灌注成像技术,在患者的随访过程中,临床可应用动脉自旋标记作为脑电图的补充方法来预测脑炎患者癫痫发作情况。本研究尚存在一定局限性:首先,没有采用量化指标如 CBF 来衡量脑组织灌注情况,并且未进一步分析各脑叶灌注异常和癫痫的相关性;其次,研究样本量相对较小;最后,病毒性脑炎患者最终诊断基于临床诊断,缺乏一定的病原学依据。

参考文献

[1] LIU Y O,ZHOU W J,HONG B,et al. Surgical outcomes in patients with epilepsy after viral encephalitis: contribution of SEEG study[J]. BMC Neurol,2019,19(1):165.
[2] CHHATBAR C,PRINZ M. The roles of microglia in viral encephalitis: from sensome to therapeutic targeting[J]. Cell Mol Immunol,2021,18(2):250-258.
[3] TASO M,ALSOP D C. Arterial spin labeling perfusion imaging[J]. Magn Reson Imaging Clin N Am,2024,32(1):63-72.

[4] LI R,JIN S,WANG Y,et al. Brain perfusion alterations on 3D pseudocontinuous arterial spin-labeling MR imaging in patients with autoimmune encephalitis:a case series and literature review[J]. AJNR Am J Neuroradiol,2022,43(5):701-706.
[5] CAO Y,XIAO N,HU S,et al. Role of magnetic resonance three-dimensional arterial spin labeling perfusion in diagnosis and follow-up of viral encephalitis in children [J]. Int J Gen Med,2022,15:8557-8565.
[6] VENKATESAN A,TUNKEL A R,BLOCH K,et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis:consensus statement of the international encephalitis consortium[J]. Clin Infect Dis,2013,57(8):1114-1128.
[7] BAMBACH S,SMITH M,MORRIS P P,et al. Arterial spin labeling applications in pediatric and adult neurologic disorders[J]. J Magn Reson Imaging,2022,55(3):698-719.
[8] LI R,SHI P A,LIU T F,et al. Role of 3D pseudocontinuous arterial spin-labeling perfusion in the diagnosis and follow-up in patients with herpes simplex encephalitis[J]. AJNR Am J Neuroradiol,2019,40(11):1901-1907.
[9] KUMAR S,NAGESH C P,THOMAS B,et al. Arterial spin labeling hyperperfusion in Rasmussen's encephalitis: is it due to focal brain inflammation or a postictal phenomenon? [J]. J Neuroradiol,2018,45(1):6-14.
[10] WONG A M,YEH C H,LIN J J,et al. Arterial spin-labeling perfusion imaging of childhood encephalitis:correlation with seizure and clinical outcome[J]. Neuroradiology,2018,60(9):961-970.
[11] ZHANG M,ZHU W,MA Y,et al. Early neurological deterioration and hypoperfusion volume ratio on arterial spin labeling in patients with acute ischemic stroke[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis,2021,30(8):105885.
[12] KITAZAKI Y,IKAWA M,HAMANO T,et al. Magnetic resonance imaging arterial spin labeling hypoperfusion with diffusion-weighted image hyperintensity is useful for diagnostic imaging of Creutzfeldt-Jakob disease[J]. Front Neurol,2023,14:1242615.
[13] KITAZAKI Y,IKAWA M,YAMAGUCHI T,et al. Regional cortical hypoperfusion and atrophy correlate with striatal dopaminergic loss in Parkinson's disease:a study using arterial spin labeling MR perfusion[J]. Neuroradiology,2023,65(3):569-577.
[14] WONG A M,YEH C H,LIU H L,et al. Arterial spin-labeling perfusion imaging of children with subdural hemorrhage:perfusion abnormalities in abusive head trauma [J]. J Neuroradiol,2017,44(4):281-287.
[15] YOO R E,YUN T J,YOON B W,et al. Identification of cerebral perfusion using arterial spin labeling in patients with seizures in acute settings[J]. PLoS One,2017,12(3):e0173538.