DOI:10.16016/j.1000-5404.2002.04.010

3 讨论

在以往的研究中，有关感染登革病毒后细胞超微结构的变化通常是用体外细胞系来完成的[11,12]。本研究用登革病毒经脑感染SCID小鼠，在整体水平分析了感染后病毒在CNS内传播机制及感染细胞的病变特点，初步阐明了登革病毒在CNS内的可能传播模式。

由于在脊髓中央管上皮细胞中最早发现病毒，而且病毒复制在脑和脊髓中同时进行，所以本研究认为DEN-2经脑接种后的初始分布可能与Mims[13]所报道的印度墨汁在脑内的分布一致，即注射的墨汁颗粒并不沉积在针尖处，而是沿着针迹扩散到整个脑脊液系统，包括脑室系统和脊髓中央管。由于中央管上皮细胞中的病毒仅分布于胞质而非粗面内质网，免疫荧光染色这些细胞对病毒抗原呈阴性反应，提示DEN病毒可能只是通过了上皮细胞，未在其中增殖，经脑接种的DEN-2病毒可能经脑脊液、上皮细胞扩散侵入脊髓的中央灰质神经元，并在此增殖。

据报道，病毒进入神经系统后，经间质转移是其在脑和脊髓中扩散的主要途径之一[15]。本研究虽未在细胞外间隙观察到登革病毒颗粒，但不能排除上述途径存在于登革感染过程中，因为电镜下捕捉病毒经间质移动的瞬间是十分困难的。有趣的是，随着感染的发展，在神经元的突触和神经纤维中均可见登革病毒，并且部分含病毒颗粒的小泡与突触前膜十分接近，并与之融合。上述结果表明：在登革病毒感染过程中，除了经间质移动外，登革病毒还可能通过“神经元—神经元”的方式进行传播。

综上所述，我们认为登革病毒在神经系统的传播机制可能如下：经脑接种后，病毒颗粒通过脑脊液系统播散入大脑和脊髓灰质；然后，经间质和“神经元—神经元”途径在神经系统内扩散。病毒在神经细胞内增殖，使其发生空泡变性，最终导致神经细胞死亡。这些变化可能是该病的某些神经系统症状的病理基础。

参考文献：

[1] Rice C M. Flaviviridae: the viruses and their replication[A]. In Fields B N, Knipe D M, Howley P M, Eds:. Fields Virology, Third edition. Philadelphia: Lippincott-Raven publishers, 1996. 931—959.
[2] Solomon T, Dung N M, Vaughn D W, *et al*. Neurological manifestations of dengue infection[J]. Lancet, 2000, 355(2): 1 053—1 059.
[3] Rajajee S, Mukundan D. Neurological manifestations in dengue hemorrhagic fever[J]. Indian Pediatr, 1994, 31(6): 688—690.
[4] Thisyakorn U, Thisyakorn C. Dengue infection with unusual manifestations [J]. J Med Assoc Thai, 1994, 77(8): 410—413.
[5] Angibaud G, Luaute J, Laille M, *et al*. Brain involvement in dengue fever [J]. J Clin Neuronsci, 2001, 8(1): 63—65.
[6] Bhamarapravati N. Clinical Spectrum of dengue infection[A]. In (Gubler DJ and Kuno G, Eds.) “Dengue Fever and Dengue Hemorrhagic Fever”, New York: CAB International, 1997. 115—133.
[7] George R, Lum C S. Clinical Spectrum of dengue infection[A]. In (Gubler DJ and Kuno G, Eds.) “Dengue Fever and Dengue Hemorrhagic Fever”, New York: CAB International, 1997. 89—114.
[8] Lum L C S, Lam S K, Choy Y S, *et al*. Dengue encephalitis: A true entity?[J]. Am J Trop Med Hyg, 1996, 54(3): 256—259.
[9] An J, Kimura-Kuroda J, Hirabayashi Y, *et al*. Development of a novel mouse model for dengue virus infection[J]. Virology, 1999, 263(2): 70—77.
[10] Igarashi A. Isolation of Singh's Aedes albopictus cell clone sensitive to Dengue and Chikungunya viruses[J]. J Gen Virol, 1978, 40(3): 531—544.
[11] Barth O R. Replication dengue viruses mosquito cell cultures-A model from ultrastructural observations[J]. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 1992, 87(3): 565—574.
[12] Takasaki T, Takada K, Kurane I. Electron microscopy study of persistent dengue virus infection: analysis using a cell line persistently infected with dengue-2 virus[J]. Intervirology, 2001, 44(1): 48—54.
[13] Mims C A. Intracerebral injections and the growth of viruses in the mouse brain[J]. Br J Exp Pathol, 1960, 41(1): 52—58.
[14] 安 静，周德山，张俊磊. 经脑感染后登革病毒在小鼠脊髓分布特点的研究[J]. 第三军医大学学报，2002，24(4)：401—403.
[15] Hase T. Virus-neuron interactions in the mouse brain infected with Japanese encephalitis virus[J]. Virchows Archiv B cell pathol, 1993, 64(2): 161—170.

（编辑 冷怀明）

个案与短篇

文章编号：1000-5404(2002)04-0400-01

中毒性胃肠炎伴双足血栓性皮肤损害1例

A case of toxic gastroenteritis combined with thrombo-embolism lesion of feet skin

王殿珍，吴雄飞，吴 亿 （第三军医大学附属西南医院全军泌尿中心肾内科，重庆 400038）

患者，女，45岁，因进食不洁食物后出现恶心呕吐、腹痛腹泻4 d、少尿、双足冰冷2 d，血尿素氮21.0 mmol/L，血肌酐683 μmmol/L，WBC 14.2×10^9/L，血小板28×10^9/L既往无皮肤出血、鼻衄等病史。查体BP 11/7 kPa，口唇青紫，背部有瘀点瘀斑，双足冰冷。以中毒性胃肠炎、急性肾衰、血小板减少症于2000-12-29入院。入院后予抗休克、抗感染、纠正酸中毒、血液透析、输血小板，积极改善全身情况，注意肢体末端尤其是双足部的保暖等处理。住院第3天双足踝以下肿胀明显，皮肤潮红、灼

（下转403页）

作者简介：王殿珍(1964—)，女，四川省成都市人，主管护师，主要从事肾脏内外科及器官移植护理工作方面的研究，发表论文10篇。电话：(023)68754188
收稿日期：2001-08-11；修回日期：2001-12-03

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

3　讨论

近年来, 不常见的登革病毒感染病例(肝、脑损害等)明显增多, 昏迷、嗜睡等临床症状的发生表明: 在 DEN 病毒感染过程中, 中枢神经系统可能被累及, 但登革病毒感染神经系统的过程和传播机制尚不清楚。我们用 DEN-2 病毒经脑感染 SCID 小鼠, 观察了感染后病毒在大脑和脊髓的生长和分布特点。本研究发现: 感染后 3 d, 脊髓前角仅有少量的神经元呈现登革病毒抗原阳性反应; 随着感染的发展, 前角登革病毒抗原阳性神经元的数量逐渐增多且染色明显增强, 同时在脊髓侧角和后角也发现数量不等、染色阳性的神经元。当小鼠出现麻痹时, 在侧角和后角可见大量染色较强的阳性神经元, 而此时前角的阳性神经元数明显减少, 这可能是被病毒复制所破坏之故。这些结果提示与侧角和后角神经元相比, 前角神经元对登革病毒可能更加易感, 因此感染后首先受到该病毒的侵入。

本研究还观察到感染 DEN-2 病毒的小鼠出现脊柱后侧突和麻痹, 但是这些症状的发病机制尚未完全明了。接种后, 在脊髓和脑内均测得较高的病毒滴度, 在脑部海马和基底核, 以及脊髓前、侧、后角的神经元中, 也发现有病毒抗原, 这表明接种后 DEN-2 病毒侵入神经元, 并在此增殖。随着感染加重, 脊髓前角的受感染神经元因病毒复制而死亡, 这可能是本研究中小鼠麻痹发生的主要原因。登革病毒在神经细胞中增殖可能是该病毒感染过程中某些神经系统症状的病理基础。

参考文献:

[1] Rice C M. Flaviviridae: the viruses and their replication [A], In Fields Virology. (B N Fields, D M Knipe, P M Howley, Eds) 1996, 931—959. Lippincott—Raven publishers: Philadelphia, Third edition.

[2] Solomon T, Dung N M, Vaughn D W, *et al*. Eurological manifestations of dengue infection[J]. Lancet, 2000, 355(2): 1 053—1 059.

[3] Rajajee S, Mukundan D. Neurological manifestations in dengue hemorrhagic fever[J]. Indian Pediatr, 1994, 31(6): 688—690.

[4] Thisyakorn U, Thisyakorn C. Dengue infection with unusual manifestations [J]. J Med Assoc Thai, 1994, 77(8): 410—413.

[5] Angibaud G, Luaute J, Laille M, *et al*. Brain involvement in dengue fever [J]. J Clin Neuronsci, 2001, 8(1): 63—65.

[6] Bhamarapravati N, Clinical Spectrum of dengue infection[A]. Dengue Fever and Dengue Hemorrhagic Fever (D. J. Gubler and G. Kuno, Eds.), 1997, 115—133. CAB International, New York.

[7] George R, Lum C S, Clinical Spectrum of dengue infection[A]. Dengue Fever and Dengue Hemorrhagic Fever (D. J. Gubler and G. Kuno, Eds.), 1997, pp: 89—114. CAB International, New York.

[8] Lum L C S, Lam S K, Choy Y S, *et al*. Dengue encephalitis: A true entity? [J]. Am J Trop Med Hyg, 1996, 54(3): 256—259.

[9] An J, Kimura-Kuroda J, Hirabayashi Y, *et al*. Development of a novel mouse model for dengue virus infection[J]. Virology, 1999, 263(2): 70—77.

[10] Igarashi A. Isolation of Singh's Aedes albopictus cell clone sensitive to Dengue and Chikungunya viruses[J]. J Gen Virol, 1978, 40(3): 531—544.

[11] Kimura-Kuroda J, Yasui K. Antigenic comparison of envelope protein E between Japanese encephalitis virus and some other flaviviruses using monoclonal antibodies[J]. J Gen Virol, 1986, 67(pt12): 2 663—2 667.

(编辑　冷怀明)

(上接 400 页)

热、疼痛难忍, 夜间不能眠, 第 5 天, 双足出现散在瘀点瘀斑, 并渐融合成中央皮肤变白的大片状瘀斑, 右 2 趾皮肤变紫黑, 感觉迟钝, 实验检查提示血浆纤维蛋白原含量 1.3 g/L, 3P 试验阳性, PT 17 s, 考虑弥散性血管内凝血(DIC), 即用肝素、复方丹参、激素静滴治疗, 粪培养+药敏试验示沙门氏菌, 对头孢呋肟敏感; 第 7 天双足大片瘀斑出现散在的数十个小水疱, 第 9 天渐融合成大水疱。对双足处理: 抬高患肢、防止局部感染、水疱抽液减压、局部敷氟哌酸药粉, 白天暴露并行 TDP 治疗仪照射, 夜间加压包扎等处理, 第 17 天双足皮肤开始干燥结痂, 瘀斑、肿胀逐渐消退, 足趾皮肤恢复正常色泽, 住院第 31 天肾功正常, 长出新皮, 病愈出院。

讨论

患者相继出现双足肿胀、水肿, 皮肤温度升高、花斑状紫绀、皮肤变紫黑, 符合血栓性静脉炎皮肤损害的临床诊断标准。其发生的病因分析如下: ①与内毒素有关。沙门氏菌为革兰阴性杆菌, 进入体内后产生内毒素[1], 引起机体凝血、扩张小血管, 释放氧自由基与溶酶而损伤血管内皮细胞[2,3], 使毛细血管壁通透性增加, 引起局部肿胀、水肿; 与血液中性粒细胞反应, 使之产生并释放组胺等扩血管的多肽类活性物质, 进一步加重微循环障碍, 引起肢体末梢缺氧。缺氧通过加速内皮细胞凋亡破坏内皮结构, 使内皮功能异常, 导致血管痉挛[4]。②与 DIC 有关。DIC 时微血栓形成, 对循环差的双足更容易形成血栓, 并阻塞相应部位的血流, 当阻塞动脉时引起局部缺血缺氧, 表现为皮肤苍白、冰冷, 阻塞静脉时局部血液回流受阻引起肿胀、水肿、皮温升高, 继发出血使局部肿胀更加明显, 出现花斑状紫绀。③与肾功能衰竭有关。肾脏功能受损时通过肾脏排泄的有毒物质潴留在体内, 由于血管通透性增加, 有毒物尤其是尿素通过皮肤排泄增加, 毒素对局部皮肤的毒性刺激增强, 加重了皮肤病损。以上因素使双足皮肤经历缺血缺氧、瘀血肿胀、血管周围瘀点性出血、炎症、水泡等改变, 有效的抗凝治疗使微循环得以改善, 血液透析在清除体内代谢产物及其他有害物质, 改善机体内环境, 亦改善了局部病变。本病例提示任何原因引起的循环障碍, 应特别关注末梢循环, 避免肢端皮肤损害。

关键词: 中毒性胃肠炎; 血栓栓塞; 皮肤损害
中图法分类号: R573.306　　文献标识码: B

参考文献:

[1] 聂和青 主编. 感染性腹泻[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000. 352—353.

[2] 贺石林. DIC 的发病机制与诊治研究的进展[J]. 湖南医学, 2000, 17(5): 349—352.

[3] 石富胜, 徐根贤, 王利平, 等. 内毒素、烧伤病人血清诱导人脐静脉内皮细胞凋亡的体外实验研究[J]. 中华创伤杂志, 2000, 16(10): 600—602.

[4] 晋　军, 祝善俊, 黄　岚, 等. 血管内皮生长因子对缺氧诱导内皮细胞凋亡的影响[J]. 第三军医大学学报, 2001, 23(2): 196—198.

(编辑　潘式文)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net