

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.11.017

文章编号: 1005-8982(2019)11-0089-05

复发性抗 NMDA 受体脑炎的临床特点及转归

邓一伦, 李少平, 张霖, 侯锦, 邹晓毅

(四川大学华西医院 神经内科, 四川 成都 610041)

摘要:目的 探讨复发性抗 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体脑炎的临床特征、治疗、结局与转归。**方法** 选取2014年12月—2017年12月四川大学华西医院神经内科住院治疗的抗NMDA受体脑炎患者45例。其中复发性抗NMDA受体脑炎患者18例为观察组,随机选取非复发性抗NMDA受体脑炎患者27例为对照组,比较两组患者的临床特征、治疗与预后。**结果** 观察组首发表现为典型脑炎的9例(50%),对照组7例(26%),两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组首发表现为癫痫持续状态的4例(22.2%),对照组4例(14.8%),两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组的脑脊液细胞增多、脑脊液蛋白水平升高、脑电图异常、头部MRI异常例数比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。比较脑脊液抗NMDA受体抗体与血清抗NMDA受体抗体检测预测复发的敏感性,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组转归良好的患者占72%,对照组转归良好的患者占85%,两组治疗结果及转归差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 复发性和非复发性患者首发临床特点并无差异,出现癫痫持续状态与否与患者复发和预后并无确切联系。在评估是否复发时,脑脊液抗NMDA受体抗体较血清抗NMDA受体抗体更为敏感。抗NMDA受体脑炎复发与否对临床结局无显著影响。早期使用免疫治疗与联合二线免疫治疗可改善临床预后,但与抗NMDA受体脑炎复发率的降低无相关。

关键词: 脑炎;受体,N-甲基-D-天冬氨酸;复发

中图分类号: R742.9

文献标识码: A

Clinical features and prognosis of trecurrent anti-NMDA receptor encephalitis

Yi-lun Deng, Shao-ping Li, Lin Zhang, Jin Hou, Xiao-yi Zou

(Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical features of recurrent anti-NMDA receptor (NMDAR) encephalitis. **Methods** Totally 18 recurrent anti-NMDAR encephalitis patients and 27 non-relapsing anti-NMDAR encephalitis who were admitted into West China Hospital during December 2014 to December 2017 were selected. Clinical features, treatment, clinical outcome and prognosis were recorded. **Results** In recurrent group, 9 (50%) cases presented as typical anti-NMDAR encephalitis and 4 cases (22.2%) presented as status epilepticus (SE). In non-recurrent group, 7 (26%) cases presented as typical anti-NMDAR encephalitis and 4 cases (14.8%) presented as status epilepticus (SE). No obvious difference in clinical manifestation was identified between 2 groups ($P>0.05$). No obvious difference in number of pleocytosis, protein concentration in cerebrospinal fluid, abnormal EEG and abnormal MRI were identified in two groups ($P>0.05$). Relapses rate was closely associated with tilter more often in CSF but not in serum ($P=0.000$). Rate of complete recovery accounted for 72% in relapsing patients, and that was 85% in non-relapsing patients. There was no significant difference between two group ($P>0.05$). **Conclusions** There is no difference in the initial clinical features between patients with recurrent and non-recurrent disease. There is no exact relationship between the status of epilepsy and the recurrence and prognosis. CSF anti-NMDA receptor

收稿日期: 2019-01-19

[通信作者] 邹晓毅, E-mail: xiaoyizou@163.com

antibodies are more sensitive than serum anti-NMDA receptor antibodies in assessing recurrence. The recurrence of anti-NMDA receptor encephalitis has no significant effect on clinical outcomes. Early use of immunotherapy and combined second-line immunotherapy can improve clinical outcomes, but is not associated with a reduction in the recurrence rate of anti-NMDA receptor encephalitis.

Keywords: encephalitis; receptor; N-methyl-D-aspartate; relapse

抗 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体脑炎是最常见的抗体介导的自身免疫性疾病, 2005 年首次由 VITALIANI 等报道^[1], 4 例合并畸胎瘤的年轻女性突发显著精神症状、记忆力下降、癫痫、意识丧失, 在患者的脑脊液与血清中检测到拮抗海马区抗原的抗体。有研究表明靶向抗原为 NMDA 受体^[2], 这种疾病为抗 NMDA 受体抗体脑炎, 常见于青年人以及儿童^[3]。NMDA 受体是在突触传递与可塑性方面起关键作用的配体门控通道, 受体分为与甘氨酸结合的 NR1 亚型的异聚体与谷氨酸结合的 NR2 亚型的异聚体。NR1 与 NR2 受体有着不同的药理学特性、分布与传递细胞内信号的能力。NMDA 受体的过度活跃与癫痫、痴呆及卒中的发生有关, 研究表明起关键作用的受体为 NR1 受体^[4]。抗 NMDA 受体脑炎患者中 15% ~ 25% 会出现复发^[5]。既往研究对复发的临床特点、治疗和转归报道较少。本研究对 18 例复发性抗 NMDA 受体脑炎患者进行回顾性研究, 旨在提高对抗 NMDA 受体脑炎的认识, 为临床诊断、治疗提供线索。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 12 月—2017 年 12 月在四川大学华西医院神经内科住院治疗的 NMDA 受体脑炎患者 45 例。其中, 复发性抗 NMDA 受体脑炎患者 18 例为观察组, 随机选取非复发性抗 NMDA 受体脑炎患者 27 例为对照组。观察组: 男性 7 例, 女性 11 例; 平均年龄 (31.33 ± 9.95) 岁; 平均随访时间 (22.67 ± 11.65) 个月。对照组: 男性 12 例, 女性 15 例; 平均年龄 (32.00 ± 12.27) 岁; 平均随访时间 (19.15 ± 6.47) 个月。所有患者基本特征比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性(见表 1)。纳入标准: ①符合抗 NMDA 受体脑炎的临床表现, 合并血清或脑脊液抗 NMDA 受体抗体阳性; ②复发性抗 NMDA 受体脑炎患者为上次发作病情好转或稳定 ≥ 2 个月后再发病。排除标准: ①临床资料不完善; ②随访时间 < 4 个月。

表 1 两组患者基本特征比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄 / 岁	随访时间 / 月
观察组	18	31.33 ± 9.95	22.67 ± 11.65
对照组	27	32.00 ± 12.27	19.15 ± 6.47
t 值		237.000	217.500
P 值		0.889	0.554

1.2 研究方法

1.2.1 诊断标准 定义抗 NMDA 受体脑炎为出现新发的神经精神症状, 合并血清或脑脊液抗 NMDA 受体抗体阳性^[6], 其中典型性抗 NMDA 受体脑炎至少呈现以下临床表现的 3 种: 精神症状、癫痫、失语、运动障碍、意识障碍^[5]。复发性抗 NMDA 受体脑炎表现为在上次发作病情好转或稳定 ≥ 2 个月, 再次发作神经精神症状或原有症状加重, 且在免疫治疗下好转^[6]。

1.2.2 病例的选取、整理与分析 采用回顾性分析方法选取抗 NMDA 受体脑炎患者, 所有患者完善脑脊液常规、脑脊液生化、脑脊液抗 NMDA 受体抗体、血清抗 NMDA 受体抗体、脑电图、头部 MRI、胸部 CT、腹部彩超等检查, 通过建立电子数据库对病例资料进行整理。对整理完善的病例进行分析, 主要对复发性抗 NMDA 受体脑炎患者的临床表现、辅助检查、合并畸胎瘤情况、治疗方式、治疗结果等方面进行分析。

1.2.3 抗 NMDA 受体抗体检测 患者样本均外送北京协和医院行血清和脑脊液抗 NMDA 受体抗体检测, 采用间接免疫荧光方法, 通过基因重组技术使转染细胞表达受体 NR1 亚基, 将患者血清或脑脊液与转染细胞反应。如果标本含有抗 NR1 亚基的抗体, 则会与转染细胞结合, 在第 2 次温育时, 荧光素标记的抗人抗体会与转染细胞抗 NMDA 受体抗体结合, 在荧光显微镜下可观察到特异性荧光, 表明血清或脑脊液的抗 NMDA 受体抗体为阳性^[7]。

1.2.4 治疗方法 诊断为抗 NMDA 受体脑炎患者常规筛查肿瘤, 若合并畸胎瘤的患者需行肿瘤切除术及免疫治疗, 未合并肿瘤的患者需使用免疫治疗^[8]。一线免疫治疗推荐使用静注人免疫球蛋白 $0.4 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$

持续 5 d, 或激素冲击治疗 1 g/d, 持续 3 ~ 5 d, 逐渐减量至口服^[9], 效果不佳时可采用两者联用或序贯治疗。复发性抗 NMDA 受体脑炎患者使用一线治疗不佳可考虑联用二线治疗, 如使用环磷酰胺、利妥昔单抗、硫唑嘌呤等^[8]。

1.2.5 治疗结果评价标准 使用改良 RANKIN 量表(modified rankin scale, mRS) 评估患者治疗结果, 等级划分为: ①完全康复(mRS 评分 0 ~ 1); ②轻度残疾(mRS 评分 2 ~ 3); ③重度残疾或死亡(mRS 评分 >3)。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$) 表示, 方差齐采用 *t* 检验, 方差不齐则采用非参数检验, 计数资料以例(%) 表示, 比较采用 χ^2 检验, 当理论值 <5 时采用 Fisher 精确检验, 配对计数资料采用 McNemar 检验, 两组患者治疗结果比较采用 Wilcoxon W 检验, *P* <0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床表现

观察组首发表现为典型脑炎 9 例(50.0%), 对照组 7 例(26.0%), 两组差异无统计学意义(*P* >0.05)。观察组首发表现为癫痫持续状态 4 例(22.2%), 对照组 4 例(14.8%), 两组差异无统计学意义(*P* >0.05), 见表 2。观察组从发病到首次复发平均时间为 6.5 个

月(2 ~ 16 个月), 复发总次数达 22 次, 复发达 2 次的患者 4 例, 复发 1 次的患者 14 例, 平均复发率为每年 0.65 次/人。复发临床表现为精神症状最多见, 有 13 次, 占复发总次数的 59%; 复发表现为记忆力下降的 11 次(50%); 复发表现为癫痫的有 6 次(27%)。2 例复发表现为意识障碍, 呈嗜睡状态, 其中 1 例首次误诊为病毒性脑炎, 未行免疫治疗, 该 2 例患者复发后行静注人免疫球蛋白与激素联合冲击治疗后病情均好转, 未入 ICU 治疗; 1 例复发表现为运动异常; 3 例复发表现为脑干-小脑症状(共济失调、复视、吞咽困难)。观察组首发表现为典型脑炎症状的有 9 例, 其复发的临床症状普遍较前减轻, 表现为典型脑炎症状的仅有 3 例。

2.2 辅助检查结果

脑脊液检查中, 观察组中脑脊液细胞增多 10 例, 对照组 19 例, 两组比较差异无统计学意义(*P* >0.05)。观察组脑脊液蛋白水平升高 7 例, 对照组 9 例, 两组比较差异无统计学意义(*P* >0.05)。观察组中脑电图异常 13 例, 对照组中脑电图异常 23 例, 两组比较差异无统计学意义(*P* >0.05)(见表 2)。3 例首发误诊为病毒性脑炎, 1 例首发误诊为特发性癫痫, 其首次均未检测脑脊液或血清抗 NMDA 受体抗体, 观察组发作总次数为 35 次, 每次发作检测脑脊液和血清抗 NMDA 受体抗体均为阳性 10 次, 脑脊液抗体为阳性而血清抗体为阴性 23 次, 脑脊液抗体和血清抗体

表 2 两组患者临床特点、辅助检查结果比较 例

组别	n	男/女/例	临床表现		脑脊液检查		脑电图异常	头部 MRI 异常	ICU 治疗	畸胎瘤
			典型脑炎	癫痫持续状态	脑脊液细胞增多	脑脊液蛋白水平升高				
观察组	18	7/11	9	4	10	7	13	9	3	1
对照组	27	12/15	7	4	19	9	23	7	0	2
χ^2 值		0.137	2.732	- [†]	1.034	0.145	1.134	2.732	- [†]	- [†]
<i>P</i> 值		0.712	0.098	0.694	0.309	0.703	0.287	0.098	0.058	0.640

注: † 为 Fisher 精确检验法

均为阴性 2 次, 脑脊液抗体为阴性而血清抗体为阳性 0 次, 阴性与阳性比较, 经 McNemar 检验, 差异有统计学意义(*P* =0.000)(见表 3)。

2.3 治疗方式

观察组首次发作入 ICU 治疗 3 例, 对照组有 0 例, 两组比较差异无统计学意义(*P* >0.05), 观察组复发时病情普遍较首次轻微, 且未入 ICU 治疗的患者。观察

组首次发作给予一线免疫治疗 15 例, 对照组 25 例,

表 3 观察组血清与脑脊液抗 NMDA 受体抗体情况 例

血清抗 NMDA 受体抗体	脑脊液抗 NMDA 受体抗体	
	阳性	阴性
阳性	10	0
阴性	23	2

观察组首发未给予免疫治疗 3 例, 对照组 2 例, 两组治疗方式构成比差异无统计学意义 ($\chi^2=1.257, P=0.533$)。见表 4。

2.4 治疗结果及转归

观察组转归良好的患者占 72%, 对照组转归良好的患者占 85%, 两组治疗结果及转归比较, 差异无统计学意义 ($Z=424.000, P=0.343$) (见表 5)。观察组有 2 例在复发时使用二线治疗, 2 例均转归良好, 对照组无患者使用二线治疗。

表 4 两组患者免疫治疗方式比较 例

组别	n	首次一线治疗		首次未行免疫治疗
		激素或丙球	激素 + 丙球或序贯治疗	
观察组	18	7	8	3
对照组	27	14	11	2

表 5 两组患者治疗结果评分比较 例

组别	n	mRS (0 ~ 1)	mRS (2 ~ 3)	mRS (>3)
观察组	18	13	4	1
对照组	27	23	2	2

3 讨论

抗 NMDA 受体脑炎是最常见的抗体介导的脑炎^[10], 抗 NMDA 受体脑炎是 IgG 抗体和 NMDA 受体的 GluN1 亚型相结合的免疫介导的脑炎, 其临床特点为急性起病的神经精神症状, 主要包括精神行为异常、记忆力下降、运动障碍、失语、自主神经功能受损和通气障碍等。在 2007 年抗 NMDA 受体脑炎首次被报道, 4 例合并畸胎瘤的年轻女性患者表现为急性精神症状、意识障碍、癫痫、记忆力下降和通气障碍^[2], 在之后的研究中也表明年轻女性更易受累^[10], 本研究的观察组女性占 61%, 对照组女性占 56%, 平均年龄分别为 (30.4 ± 10.3) 岁、(35.1 ± 12.6) 岁, 其中合并畸胎瘤患者有 3 例。抗 NMDA 受体脑炎复发是指在至少 2 个月的病情缓解期或稳定期后, 出现新发神经、精神症状或原有症状的加重, 15% ~ 25% 的抗 NMDA 受体脑炎患者会复发^[11], 与既往研究结果类似, 本研究随访 101 例抗 NMDA 受体脑炎患者, 21% 的患者出现病情复发, 平均随访时间为 22.7 个月。

抗 NMDA 受体抗体脑炎患者复发通常表现为典型脑炎症状的部分症状^[5], 本研究观察组 17% 复

发时表现为典型脑炎症状, 其余患者表现为精神症状 (59.0%)、记忆力下降 (50.0%)、癫痫 (27.0%)、意识障碍 (9.0%)、脑干 - 小脑症状 (14.0%)、运动异常 (4.5%), 复发的临床表现普遍较首发轻微, 观察组中 3 例患者首发入 ICU 治疗, 复发未入 ICU 治疗。观察组首发表现为癫痫持续状态达 4 例, 对照组为 4 例, 两组比较差异无统计学意义, 且患者预后良好 (mRS 0 ~ 1), 表明癫痫持续状态与患者复发和预后并无密切联系, 研究表明抗体介导的癫痫持续状态是可逆转的状态, 大部分抗 NMDA 受体脑炎患者经历癫痫持续状态后仍可得较好的恢复, 癫痫持续状态的持续时间和致死结局无关^[12]。观察组中 1 例复发累及脑干、小脑、脊髓和周围神经, 表现为构音障碍、饮水呛咳、视物成双、行走不稳, 头部 MRI 提示颅内脑实质、颈胸段脊髓多发脱髓鞘病变, 肌电图提示四肢多发周围神经脱髓鞘损害, 给予静注人免疫球蛋白与激素联合冲击治疗后复查头部 MRI 提示颅内病变消失, 症状较前好转, 出院 2 个月后再次复发, 抗 NMDA 受体脑炎合并脱髓鞘病变机制不清, 可能遗留后遗症并且常常复发, 通常需要联合更强的免疫治疗^[13], 该患者在第 3 次复发时加用环磷酰胺后病情稳定, 未再复发。

观察组 56% 患者脑脊液细胞数增多, 39% 患者脑脊液蛋白升高, 72% 患者脑电图结果异常, 与既往研究结果类似^[10], 文献报道抗 NMDA 受体脑炎患者头部 MRI 异常的仅占 30% ~ 50%, 大部分患者头部 MRI 表现通常是轻微的、短暂的、非特异性的^[14], 本研究观察组头部 MRI 异常占 50%, 对照组头部 MRI 异常占 26%, 两组比较差异无统计学意义, 表明其颅内病变与复发关系不大。观察组的脑脊液抗 NMDAR 抗体阳性率占 94%, 血清抗体阳性率占 29%, 经 McNemar 检验两组差异有统计学意义。因此在评估复发时, 脑脊液抗 NMDA 受体抗体较血清抗 NMDA 受体抗体更为敏感。

既往研究发现, 早期使用免疫治疗、联合二线免疫治疗、畸胎瘤的切除可降低复发率并改善临床预后^[5], 本研究观察组 83% 的患者首发给予一线免疫治疗, 72% 的患者预后良好 (mRS 0 ~ 1), 对照组 93% 的患者首发给予一线免疫治疗, 85% 的患者预后良好 (mRS 0 ~ 1)。观察组患者中有 2 例首发误诊为病毒性脑炎, 1 例误诊为特发性癫痫, 未使用免疫治疗, 复发后使用一线免疫治疗, 2 例患者完全康复 (mRS 0), 另 1 例患者为轻度残疾 (mRS 2)。观察组

有 1 例畸胎瘤切除术后女性, 2 年前复发 1 次癫痫并予以静注人免疫球蛋白冲击治疗后, 患者完全康复 (mRS 0) 并未再复发, 对照组 2 例畸胎瘤切除术后女性联合一线免疫治疗后, 患者预后良好 (mRS 0)。观察组有 2 例在复发后联用二线免疫治疗, 患者预后良好 (mRS 0 ~ 1)。与既往研究不同, 本研究的观察组与对照组患者免疫治疗方式构成比无差异, 因此早期使用免疫治疗、联合二线免疫治疗是否能降低抗 NMDA 受体脑炎的复发率还需进一步研究。本研究发现观察组和对照组的治疗结果构成比差异无统计学意义, 因此抗 NMDA 受体脑炎复发与否对临床结局无显著影响。

对抗 NMDA 受体脑炎的发病机制仍需进一步研究, 对复发性抗 NMDA 受体脑炎患者应早期使用免疫治疗, 适时联合二线免疫治疗可改善临床预后, 抗 NMDA 受体脑炎复发与临床结局及转归无关, 当然未来还需大样本的前瞻性研究进一步验证。

参 考 文 献:

- [1] VITALIANI R, MASON W, ANCES B, et al. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma[J]. *Ann Neurol*, 2005, 58(4): 594-604.
- [2] DALMAU J, TUZUN E, WU H Y, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma[J]. *Ann Neurol*, 2007, 61(1): 25-36.
- [3] TITULAER M J, MCCRACKEN L, GABILONDO I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(2): 157-165.
- [4] DALMAU J, GLEICHMAN A J, HUGHES E G, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(12): 1091-1098.
- [5] GABILONDO I, SAIZ A, GALAN L, et al. Analysis of relapses in anti-NMDAR encephalitis[J]. *Neurology*, 2011, 77(10): 996-999.
- [6] GRESA-ARRIBAS N, TITULAER M J, TORRENTS A, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(2): 167-177.
- [7] 任海涛, 关鸿志, 崔丽英, 北京协和医院神经科开展抗 NMDA 受体脑炎的实验室检测 [J]. *协和医学杂志*, 2012(3): 366.
- [8] DALMAU J, LANCASTER E, MARTINEZ-HERNANDEZ E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(1): 63-74.
- [9] LANCASTER E. The Diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis[J]. *J Clin Neurol*, 2016, 12(1): 1-13.
- [10] LIU C Y, ZHU J. Anti-N-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A severe, potentially reversible autoimmune encephalitis[J]. 2017, DOI: 10.1155/2017/6361479.
- [11] RAMANATHAN S, WONG C H, FUNG V S. Long duration between presentation of probable anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis and either clinical relapse or positive serum autoantibodies[J]. *J Clin Neurosci*, 2013, 20(9): 1322-1323.
- [12] HOLZER F J, ROSSETTI A O, HERITIER-BARRAS A C, et al. Antibody-mediated status epilepticus: a retrospective multicenter survey[J]. *Eur Neurol*, 2012, 68(5): 310-317.
- [13] TITULAER M J, HOFTBERGER R, IIZUKA T, et al. Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. *Ann Neurol*, 2014, 75(3): 411-428.
- [14] GABLE M S, SHERIFF H, DALMAU J, et al. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(7): 899-904.

(张西倩 编辑)