

# 抗 NMDA 受体脑炎的临床分型和调查

刘潺潺 李婷

**【摘要】 目的** 了解抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎分型、疗效和预后。**方法** 2013 年 1 月~2015 年 8 月在武汉同济医院和襄阳市中心医院收集抗 NMDAR 脑炎确诊患者。抗体检测方法均采用转染细胞免疫荧光法(CBA),将抗 NMDAR 脑炎分为三种亚型,急性期治疗方案首选采用甲强龙冲击治疗、丙种球蛋白( $0.4\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ , 5 d)、血浆置换治疗,二线治疗方案为环磷酰胺,随访方法为 12 个月改良 Rankin 量表。**结果** 32 例患者完成研究,所有患者均没有发现畸胎瘤等肿瘤。32 例患者采用甲强龙冲击治疗方案;对疗效不佳的 23 例患者又采用丙种球蛋白治疗;没有患者行血浆转换;9 例患者采用免疫抑制剂治疗方案。12 个月时改良 Rankin 量表(0~2 分)转归为 24 例。**结论** 采用国外学者提出的诊断标准、临床分型和治疗方案后大部分抗 NMDAR 脑炎患者取得较好疗效。

**【关键词】** 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR) 脑炎 预后

**【中图分类号】** R512.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2017)03-0214-04

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1007-0478.2017.03.011

**Clinical Study of Anti-NMDA Receptor Encephalitis** Liu Chanchan, Li Ting. Department of Neurology, Xiangyang Central Hospital, Hubei University of Arts and Science, Xiangyang, 441021

**【Abstract】 Objective** To investigate the anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis receptor type, effect and prognosis. **Methods** 2013. 1-2015. 8 Tongji Hospital in Wuhan and Xiangyang central hospital to collect anti-NMDAR encephalitis diagnosed patients. Antibody detection methods are used in the transfected cells by immunofluorescence (CBA), will be divided into three subtypes of anti-NMDAR encephalitis, acute phase treatment of choice for the use of methylprednisolone pulse therapy, gamma globulin, plasma exchange treatment, second-line treatment options for cyclophosphamide, and methods of follow-up was modified Rankin scale of 12 months. **Results** 32 patients completed the study, all patients were not found teratoma and other tumors. 32 patients using methylprednisolone pulse therapy programs, then poor efficacy of 23 patients using gamma globulin treatment. No patients with plasma exchange, nine patients using immunosuppressive regimens. Outcome of 24 patients were modified Rankin (0-2) Scale after 12 months. **Conclusion** The use of standards of diagnosis and treatment, the majority of anti-NMDAR encephalitis achieve efficacy, and still need further study.

**【Key words】** Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) Encephalitis Prognosis

抗 NMDAR 脑炎是国外学者在 2007 年描述的一种自身免疫性疾病,其中自身抗体靶目标是大脑中 NMDA 受体,自身抗体 IgG 识别 NMDA 受体的 GluN1 亚基<sup>[1]</sup>。抗 NMDA 受体脑炎最初确定是在 4 例年轻女性卵巢畸胎瘤患者合并脑炎,具有突出的精神症状的综合征。后来发现抗 NMDA 受体脑炎发病前有病毒感染的前驱症状,随后出现明显的精神症状如妄想、幻觉,可能进一步进展癫痫、运动异常、植物神经紊乱、呼吸衰竭,往往要转入 ICU 治

疗。国外报道以年轻女性多见,年龄段从 2 个月跨越到 85 岁<sup>[2]</sup>。疾病呈现癫痫、脑病和运动障碍,也出现了各种精神症状、神经症状以及不同程度的癫痫发作。单纯疱疹性脑炎可以引起自身免疫性疾病从而触发 NMDAR 脑炎。卵巢肿瘤中主要是畸胎瘤与抗 NMDAR 脑炎相关联。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

2013 年 1 月-2015 年 8 月在武汉同济医院和襄阳市中心医院收集的脑炎,拟诊断抗 NMDAR 脑炎

标准为(1)急性起病(少于 3 个月)或至少包括以下 6 个标准中的 4 项:①异常(精神)行为或认知障碍;②语言功能障碍(连续的无法被打断的强制言语、少语、缄默症);③癫痫发作;④运动障碍、异动症或强直/异常姿势;⑤意识水平下降;⑥自主神经功能失调或中枢性低通气;(2)至少有其中一项辅助检查异常:①异常 EEG(局部或弥漫性慢波、节律失调、癫痫放电或异常 δ 波);②脑脊液细胞数增多或有寡克隆带;(3)合理排除其他疾病<sup>[3]</sup>。如伴有畸胎瘤则只需满足 6 项主要症状的至少 3 项。确诊抗 NMDAR 脑炎诊断标准为临床表现上出现上述 6 项中的 1 项或多项,且抗 NMDAR(GluN1 亚基)IgG 抗体阳性,排除其他病因即可诊断<sup>[3]</sup>。抗体检测包括脑脊液和血清样本。本次入组患者均为确诊患者。

1.2 抗体检测、分型和治疗

抗体检测方法均采用转染细胞免疫荧光法(CBA),步骤按照 euroimmun medizinische labordiagnostika ag 提供方法完成(武汉康圣达公司提供并负责)。国际上根据临床表现将抗 NMDAR 脑炎分为三种亚型:1 型(“经典”抗 NMDA 受体脑炎)作为具有持续时间<60 d,紧张性精神障碍或昏迷状态为主要特点;2 型(精神症状为主的抗 NMDA 受体脑炎)主要临床表现为行为和精神分裂症状,而不具有明显的紧张性精神障碍或木僵状态;3 型(紧张症为主的抗 NMDA 受体脑炎)主要表现为紧张性精神障碍或木僵状态具有≥60 d 的持续时间<sup>[4]</sup>。此次研究将采用国际分类标准。急性期治疗方案首选甲强龙冲击治疗、丙种球蛋白(0.4 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,5 d)及血浆转换治疗,二线治疗方案为环磷酰胺(没有发现恶性肿瘤患者),慢性期维持治疗为激素(甲强龙片或强的松片)、免疫抑制剂(硫唑嘌呤、甲氨碟

呤、麦考酚酯、他克莫司),患者家属均要签定授权委托书和知情同意书。

1.3 随访

随访方法为 12 个月时患者在门诊随访,采用改良 Rankin 量表。

2 结 果

32 例患者完成研究,分型见图 1,所有患者均没有发现畸胎瘤等肿瘤(表 1)。32 例患者采用甲强龙冲击治疗方案,对疗效不佳的 23 位患者又采用丙种球蛋白治疗。没有患者行血浆转换,9 例患者采用免疫抑制剂治疗,方案见图 2。12 个月时改良 Rankin(0~2 分)量表转归为 24 例(表 2)。

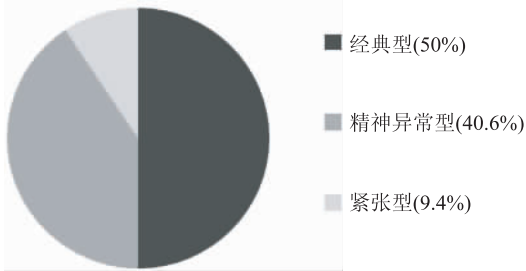


图 1 患者临床分型分布

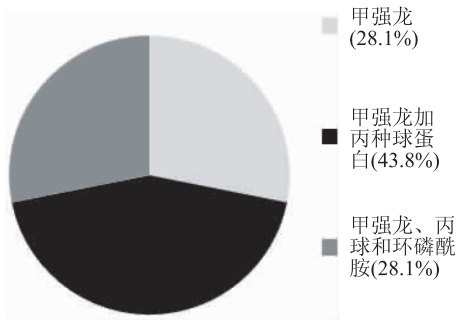


图 2 治疗方案

表 1 抗 NMDAR 脑炎分型及临床特点

分类	癫痫	运动障碍	紧张症状	激惹攻击性	异常行为	例数
经典型	中等	中等	轻微-中等	中等	轻微-中等	16
精神异常型	轻微	轻微-中等	无或轻微	严重	严重	13
紧张型	轻微-中等	严重	严重或持续	轻微-中等	无或轻微	3

注:轻微的症状严重程度定义为最小;中度症状严重程度定义为当前的一些时间和/或大约 50%的时间;严重的症状严重程度定义为目前的大部分时间;长期症状严重程度是指紧张症被定义为持续> 60 d

表 2 抗 NMDAR 脑炎治疗和预后

类型	例数	女(例)	年龄(岁)	甲强龙加丙种球蛋白(例)	环磷酰胺(例)	治疗到缓解时间(d)	12 个月时改良 Rankin 量表(0~2 分)例
经典型	16	12	28.17±4.26	9	3	41.67±25.92	13
精神异常型	13	11	31.00±12.79	11	4	52.08±22.53	9
紧张型	3	2	29.43±7.21	3	2	35.57±20.31	2

### 3 讨论

在国外抗 NMDAR 脑炎的机制认为是 IgG 抗体和 NMDA 受体结合诱导受体突触和突触外部分可逆性的内化,但是突触的数量保持不变,细胞存活不受影响。NMDA 受体的内化是通过和抗体结合,封盖和交叉连合,细胞表面 NMDA 受体的降低与抗体滴度有相关性<sup>[2]</sup>。CSF 抗体滴度比血清滴度对临床结果和复发有更好的评估<sup>[5]</sup>。抗 NMDAR 脑炎和相关的精神症状是由 IgG 抗体识别 NMDAR 的 GluN1 亚基特异性引起的。疱疹病毒脑炎可以诱发 NMDAR 脑炎,因此疱疹病毒脑炎感染后病情复发,应排除抗 NMDAR 脑炎。病毒性脑炎多有头痛、发热,而抗 NMDAR 脑炎多表现为幻觉、癫痫发作、精神状态改变、运动障碍、语言功能异常<sup>[6]</sup>。本研究可以发现经典型和精神异常型比较常见,而紧张型少见,其中经典型最多。中青年女性多见,没有发现明确的畸胎瘤患者。

抗 NMDAR 脑炎常见的症状和体征包括幻觉、癫痫发作、精神状态改变和运动障碍,多数没有发热<sup>[7]</sup>。虽然血液和/或脑脊液的自身抗体检测能够证实诊断,15%患者只有脑脊液抗体阳性<sup>[7]</sup>。只有三分之一的抗 NMDAR 脑炎患者头部 MRI 异常,主要表现脱髓鞘,增强后可以发现小脑、大脑皮层、海马、额底、岛叶、脑干轻微的变化<sup>[8]</sup>。超过 90% 的患者脑电图异常,30% 患者脑电图表现为异常  $\delta$  波,由 1~3 Hz 节律叠加 20~30 Hz 节律组成<sup>[9]</sup>。

国外最近的研究认为早期的肿瘤切除或免疫抑制治疗可能对预后产生积极的影响。一经确诊后应立即给予免疫治疗。经典的处理包括高剂量的类固醇,随后通过免疫球蛋白或血浆置换治疗 3~5 d。采用国际一线治疗方案:甲泼尼龙静脉滴注(1 g/d),静脉注射免疫球蛋白( $0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ),血浆置换或其组合<sup>[4]</sup>。如果 10 d 后症状没有改善,二线治疗利妥昔单抗或环磷酰胺应予执行<sup>[8]</sup>。对于肿瘤阴性难治性病例,患者通常与静滴环磷酰胺或利妥昔单抗治疗。目前本科对环磷酰胺的治疗不同于国外,本科的方案是  $0.2 \text{ g/d}$ ,使用 5 d,而国外采用的是  $1000 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$  或  $750 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$  剂量<sup>[2,7]</sup>,每个月给药直到临床改善,血清和脑脊液滴度降低。通气不足患者应在神经内科重症 ICU 观察。在调查中发现患者从治疗到缓解为 1~2 个月。激素和丙球的治疗对大部分患者有效,但仍有 9 例患者采用环磷

酰胺治疗。

国外利妥昔单抗的剂量是  $375 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ ,每周连续 4 d<sup>[2]</sup>。本科目前针对视神经脊髓炎采用是小剂量每周 500 mg,连续 4 周,此次研究没有抗 NMDAR 脑炎患者采用利妥昔单抗方案。

国外推荐对于没有检测到肿瘤患者,应考虑持续的免疫抑制剂硫唑嘌呤,因为这些患者往往复发。患者症状无缓解,免疫抑制治疗持续至少 1 年<sup>[7]</sup>。患者及家属签定知情同意后本研究采用激素逐渐减量和小剂量的免疫抑制剂的方案。目前国内对维持治疗的时间还没有统一意见,应积极随访,定期监测滴度。在滴度增高的情况下给予免疫抑制剂的治疗。

国外方案认为患者症状明显持续性好转,抗癫痫药物治疗可以停药,这是因为癫痫在这类患者中持续时间较短,但运动障碍长时间存在<sup>[7]</sup>。抗精神病应选择非典型抗精神病药如硫奎平,避免使用氟哌啶醇,因为后者往往加重运动障碍。对于紧张型精神病,给予苯二氮草类药物。恶性紧张症的标准治疗方法是采用电休克治疗(ECT)<sup>[10]</sup>。

畸胎瘤可能出现在抗 NMDAR 脑炎之后。年龄 >12 岁女性患者应行腹部 MRI 排除卵巢畸胎瘤,每 6 个月定期检查盆腔 MRI,连续 4 年,其它患者应定期检查前列腺、子宫附件、乳腺及睾丸肿瘤。

评估治疗过程中患者的变化,国外采用改良 Rankin 量表<sup>[4]</sup>,本研究也采用改良 Rankin 量表。根据国外的标准 Rankin 量表 0~2 分被认为是一个良好的结果<sup>[4]</sup>,本研究追踪 1 年有 24 例患者预后良好,75% 的患者取得较好的治疗效果,部分患者遗留精神症状、认识功能损伤和运动障碍。国外追踪 80% 的患者 2 年左右预后良好,但是疾病的最初阶段没有及时给予免疫治疗将增加复发的机率,1 年内的病死率为 7%<sup>[11]</sup>。治疗的延迟将会加重病情,预后效果差<sup>[12]</sup>。

采用国外学者提出的诊断标准、临床分型和治疗方案将促进我国对抗 NMDAR 脑炎的诊疗水平,由于经验不足,本研究在环磷酰胺和利妥昔单抗多采用小剂量方案,是否有相同的疗效,有待进一步多中心随机研究。另外,国外的血浆置换开展很多<sup>[7]</sup>,本科开展很少,这可能与对疾病的认识有关。在抗 NMDAR 脑炎免疫抑制剂的维持治疗中国内外都还没有统一意见,积极的追踪将为治疗提供依据。

(下转第 222 页)

(上接第 216 页)

## 参 考 文 献

- [1] Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies[J]. *The Lancet Neurology*, 2008, 7(12): 1091-1098.
- [2] Kayser MS, Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis, autoimmunity, and psychosis[J]. *Schizophr Res*, 2016, 176(1): 36-40.
- [3] Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(4): 391-404.
- [4] Desena AD, Greenberg BM, Graves D. Three phenotypes of anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis in children: prevalence of symptoms and prognosis[J]. *Pediatr Neurol*, 2014, 51(4): 542-549.
- [5] Kuppuswamy PS, Takala CR, Sola CL. Management of psychiatric symptoms in anti-NMDAR encephalitis: a case series, literature review and future directions[J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2014, 36(4): 388-391.
- [6] Gable MS, Sherif 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.
- [7] Mann AP, Grebenciucova E, Lukas RV. Anti-N-methyl-D-aspartate-receptor encephalitis: diagnosis, optimal management, and challenges[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2014, 10(2): 517-525.
- [8] Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis[J]. *The Lancet Neurology*, 2011, 10(1): 63-74.
- [9] Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, et al. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis[J]. *Neurology*, 2012, 79(11): 1094-1100.
- [10] Matsumoto T, Matsumoto K, Kobayashi TA. Electroconvulsive therapy can improve psychotic symptoms in anti-NMDA-receptor encephalitis[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2012, 66(3): 242-243.
- [11] Titulaer MJ, 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]. *The Lancet Neurology*, 2013, 12(2): 157-165.
- [12] Wandinger KP, Saschenbrecker S, Stoecker W, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: a severe, multistage, treatable disorder presenting with psychosis[J]. *J Neuroimmunol*, 2011, 231(1/2): 86-91.

(2016-08-22 收稿 2016-09-18 修回)