

抗 N-甲基-D-天门冬氨酸受体脑炎研究进展

薛信斌 张黎明 王勋

【中图分类号】 R512.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2019)05-0642-04
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.05.035

抗 N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)受体脑炎是中枢神经系统潜在致命但可治疗的自身免疫性疾病,在疾病发作时具有显著的神经和精神症状。通过准确的诊断和早期使用适当的免疫抑制治疗,可以明显改善预后。用于鉴定 NMDAR 自身抗体的可靠且准确的临床试验对于诊断、及时治疗和监测至关重要。为了进一步认识该疾病,本研究从临床表现、实验室检查、诊断与治疗等方面做一综述。

1 抗 NMDAR 脑炎的概念

抗 NMDAR 脑炎是一种自身免疫性疾病,这种疾病与 NMDAR 自身抗体的产生有关。抗 NMDAR 脑炎最初由 Dalmau 报道与年轻女性卵巢畸胎瘤相关的副肿瘤神经疾病^[1],但在随后 Titulaer 及其同事进行的一项大型观察性研究中发现抗 NMDAR 脑炎患者性别不限(男:女=1:4),可以发生在任一年龄。在年轻女性和儿童中患病率最高,所有报道的抗 NMDAR 脑炎病例中约有 40%发生在儿童中。肿瘤主要存在于 12~45 岁的女性患者中,主要是卵巢畸胎瘤^[2]。但是关于抗 NMDAR 脑炎的副肿瘤或非副肿瘤性的探讨仍存在争议。值得注意的是,一项关于抗 NMDAR 脑炎和 HSV 脑炎之间的新发现表明两者之间可能存在关联。因为在复发性 HSV 脑炎患者中发现 HSV 为阴性,但 NMDAR 抗体为阳性^[3-4]。这种关联提示 HSV 可诱导抗 NMDAR 脑炎的发生,其机制目前尚不清楚。

2 临床表现

NMDAR 脑炎的疾病进展包括 4 个不同的阶段:前驱期、精神病和/或癫痫发作期、无反应期和多相期^[5-6]。70%患者会有前驱期,患者通常会经历 5~14 d 的流感样症状包括低烧、不适、头痛、上呼吸道症状、疲劳、恶心、呕吐和腹泻^[1,7]。未经治疗会进展到精神病阶段包括妄想、幻觉、抑郁、偏执、躁动和失眠等症状^[6];随后可能导致癫痫发作(通常是全身性强直性阵挛)、运动障碍(主要是口周运动如咀嚼、撇嘴和做鬼脸)、紧张症、注意力受损和间歇性记忆丧失。癫痫发作是这种疾病的常见表现,可在整个疾病过程中的任何时间发生,但是成年男性往往比女性更早出现癫痫发作^[8],并且通常在其他症状改善后消失,而不需要长期抗癫痫治疗。无反应前通常表现为缄默症或运动障碍,但也可能

发生手足徐动症^[1,5]。自主神经不稳定是多相期的标志,可能表现为低血压、高血压、心律失常、通气不足和低热或高热。低通气是疾病的重要特征,进展中的患者通常需要通气支持^[1-2]。与成年人相比,儿童最初出现异常运动或癫痫发作的频率更高^[9]。约三分之一儿童的首发症状是局灶性或全身性强直-阵挛性癫痫发作和/或癫痫持续状态^[10],随后出现诸如注意力不集中、攻击性、脾气暴躁、多动或易怒等行为问题。另外的临床表现差异包括非典型症状的发生率增加,如儿童小脑性共济失调或偏瘫以及成人记忆障碍和自主神经不稳定的发生率更高。虽然儿童和成人的最初表现不同,但在大多数情况下所有年龄组的临床表现出现后 3~4 周趋于一致^[2]。

3 抗 NMDAR 脑炎的诊断

2016 年 Graus 等人基于临床表现,CSF,脑 MRI 和脑电图的证据以及 CSF 和/或血清中针对 NMDAR 的 NR1 亚基的抗体制定了 NMDAR 脑炎的临床诊断标准,分为拟诊和确诊 2 个级别^[11](表 1)。

4 实验室检查

4.1 脑脊液及血清学检查

在抗 NMDAR 脑炎中 90%以上的患者脑脊液常规检验会出现轻中度淋巴细胞增多、蛋白水平轻度升高和脑脊液特异性寡克隆带等异常表现^[2]。这些异常的脑脊液发现与免疫介导的炎症性疾病过程一致。脑脊液及血清中的抗体检测是诊断的基础。目前通用的检测抗体的方法是基于细胞的(CBA)间接免疫荧光抗体(IFA)测定^[12];与血清相比,脑脊液的敏感性高于血清^[2,12]。虽然少数研究表明仅用 CBA 进行血清检测对于抗体的鉴定和诊断是足够的,但是存在 15%的假阴性或假阳性风险^[13]。因此,同时检测血清和脑脊液可提高敏感性。Gresa-Arribas 等人发现疾病活动与抗体水平相关,当检测到抗体时需要对抗体进行定量分析。血清或脑脊液中抗体滴度高的患者更有可能存在畸胎瘤,或具有较差的临床治疗效果。在缓解期与诊断时抗体滴度低的患者相比,初次评估时抗体滴度高的患者倾向于具有更长时间的高滴度抗体,并且可能需要更长的时间对治疗作出反应^[13]。因此,检测滴度水平有助于预测疾病风险,而且对于监测免疫治疗的反应具有重要意义。

4.2 脑电图检查

抗 NMDAR 脑炎的脑电图通常有异常,非特异性广泛

表 1 抗 NMDAR 脑炎诊断标准

抗 NMDAR 脑炎诊断标准
拟诊为抗 NMDAR 脑炎 必须同时满足以下 3 项标准可诊断: (1)快速起病,临床表现具备其中 6 项主要表现中的至少 4 项:①异常行为(精神症状)或认知功能障碍;②语言功能障碍(连续的无法被打断的强制语言、言语减少、缄默);③癫痫发作;④运动障碍、异动症或肌强直/异常姿势;⑤意识水平下降;⑥自主神经功能障碍或中枢性通气不足 (2)至少有其中一项辅助检查的异常发现:①异常脑电图(局灶性或弥漫性慢波或节律失常、癫痫样放电或异常 δ 刷);②脑脊液细胞数增多或出现寡克隆带 (3)可排除其他病因的可能 注:如伴发畸胎瘤则只需满足 6 项主要症状中的至少 3 项即可诊断
确诊抗 NMDAR 脑炎诊断标准 临床表现出现前述 6 项症状中 1 项或多项,且抗 NMDAR(GluN1 亚基)IgG 抗体阳性;排除其他可能病因即可诊断 注:抗体检测应包括脑脊液,如仅有血清样本,血清检测抗体阳性后需再做验证检测方可认为自身抗体阳性

的弥漫性减慢是最常见的脑电图表现;也可以观察到部分局灶性减慢、癫痫样放电、极端 δ 刷 (EDB)、多形态的 δ 节律和弥漫性 β 活动等脑电图表现^[14-15]。在 Schmitt 等人的研究中 EDB 被认为是抗 NMDAR 脑炎的特异性脑电图,30% 的患者会出现这样形式的脑电图。EDB 是在 1~3 Hz 的节律性 δ 活动;它不受睡眠觉醒周期的影响,独立于肌张力障碍、舞蹈样动作和口面部运动障碍的发作而发生^[16],通常会随着脑炎的进展而增加^[14]。此外,具有 EDB 的患者更可能具有正常的 MRI,而无 EDB 的患者 MRI 异常的可能性更大^[16,17]。因此,尽管 EDB 患者与没有 EDB 的患者在症状上相似,但疾病的严重程度和神经影像学的差异表明 EDB 的出现可能标志着更严重的疾病和更差的预后^[16]。当免疫治疗起作用时包括 EDB 在内的异常脑电会随着临床改善而逐渐消退^[14,18]。虽然目前尚不清楚 EDB 模式是否对抗 NMDAR 脑炎具有特异性,但是当脑电图上出现 EDB 时应该引起临床医生对诊断的倾向。

4.3 影像学检查

影像学检查在疑似抗 NMDAR 脑炎患者的检查中发挥了关键作用,因为它们排除了可能产生类似影像学表现的其他疾病。在抗 NMDA 受体脑炎中大约一半的患者表现出 T₂/FLAIR 高信号,典型的部位包括颞叶内侧、额叶皮质下白质和脑室周围区^[19-20]。影像学检查也可以检测出隐匿性恶性肿瘤。对于血清和/或脑脊液中检测到抗体的患者,应进行肿瘤的筛查。胸部、腹部和骨盆 CT 扫描或 PET-CT 可以识别体内大多数肿瘤。卵巢畸胎瘤是抗 NMDAR 脑炎相关的最常见类型肿瘤,可以使用经阴道或腹部超声、腹部 MRI 或 CT 对这些肿瘤进行筛查^[21]。除此之外,Zaborowski 等人还建议进行盆腔检查,如果检查结果为阴性,则应进行骨盆 PET、CT 或 MRI 检查^[19]。由于儿科人群不适合经阴道超声,所以在初步的检查中优先选腹部和骨盆的超声和 MRI,如果这些检查结果都是阴性,在高度怀疑肿瘤的情况下进行 CT 或 PET 扫描是合适的^[10]。

5 治疗与随访

抗 NMDAR 脑炎包括其他具有神经元表面抗体的脑炎都显示出免疫抑制治疗的较好效果。主要治疗方法包括免疫治疗、抗肿瘤治疗和对症支持治疗。

5.1 免疫治疗

免疫治疗分为 2 个阶段:在从一线治疗给药开始一段时间后在缺乏临床改善或病情恶化的情况下给予二线药物;一线免疫治疗包括大剂量糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白 (IVIg) 和血浆交换。IVIg 和血浆置换在疾病的早期最有益;二线免疫药物包括利妥昔单抗与静脉用环磷酰胺,对一线治疗没有明显改善的患者,强烈建议进行二线治疗,因为二线治疗显示出显著缩短疾病进程、降低发病率和复发的风险^[21-22]。二线治疗通常在一线免疫治疗不佳时的 2 周或者更早开始,利妥昔单抗是目前最常用的二线治疗药物^[23]。Byrne 和 Tattencloux 还使用鞘内注射甲氨蝶呤和甲基强的松龙作为对一线和二线治疗无效的难治性、严重的抗 NMDAR 脑炎的适当补充治疗^[24-25]。为了防止复发并最大限度地提高对急性期治疗的反应,应建立维持免疫治疗,尤其是在发生早期复发的情况下。在此阶段使用的药物包括口服皮质类固醇、IVIg 和保留类固醇的药物如吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤和利妥昔单抗。治疗持续时间的指导方针为通常在达到稳定后的 3 年内继续维持治疗,但是需要注意长期使用免疫抑制药物会增加淋巴细胞反应性疾病的风险^[26]。

5.2 抗肿瘤治疗

当发现肿瘤时立即切除肿瘤是治疗的第一步,大多数肿瘤切除的患者通常不需要二线免疫治疗^[21]。肿瘤的切除与较好的临床效果相关^[19]。在探索性手术后即使在卵巢组织中没有癌细胞的情况下最终导致卵巢切除,据报道有显著改善或完全恢复^[19,27]。Masghati 等人报道了 1 例同卵双胞胎的患者,其中 1 例在没有发现肿瘤的情况下接受了卵巢切除,随后逐渐恢复,而没有接受手术的姊妹却最终死亡^[27]。这些报道表明即使正常的卵巢组织也可能存在 NMDAR 自身抗体。

5.3 对症支持治疗

5.3.1 抗癫痫治疗

抗 NMDAR 脑炎常伴有癫痫发作,由于自身免疫性脑炎对抗癫痫药物反应较差,可以选用广谱的抗癫痫药物例如苯二氮卓类、丙戊酸钠、左乙拉西坦、拉莫三嗪和托吡酯等;丙泊酚可用于终止抗 NMDAR 脑炎患者难治性癫痫持续状态^[28]。癫痫发作通常随着临床症状的改善逐渐消失,因此不需要长期的抗癫痫治疗。

5.3.2 精神症状的治疗

精神症状的控制依赖于非典型抗精神病药物如奥氮平、氯硝西泮、丙戊酸钠、氟哌啶醇和喹硫平等药物。需要注意药物对意识水平的影响和锥体外系的不良反应等;免疫治疗起效后应及时减停抗精神病药物^[28]。

5.4 随访

所有与肿瘤相关的神经综合征都需要密切随访,即使没有确诊抗 NMDAR 脑炎,也没有发现肿瘤。随访应每 3~6 个月进行 1 次,持续 4~5 年,特别是青少年,因为他们患肿瘤的风险更高。随访应包括腹部和骨盆的超声和 MRI 检查,每 6 个月 1 次,至少持续 2 年。与没有切除肿瘤的患者相比,切除肿瘤的患者更有可能完全恢复,更少可能复发。这一发现强调密切随访以尽早发现迟发性肿瘤生长的重要性。

6 总结与展望

抗 NMDAR 脑炎是 CNS 的可治疗的自身免疫疾病,主要影响年轻人和儿童,并且是自身免疫性脑炎的主要原因。血清和 CSF 标本中 NMDAR IgG 抗体检测对于快速准确的诊断至关重要。及时开始免疫抑制治疗和/或手术治疗在大多数患者中产生有利结局。连续测定自身抗体滴度可用于监测对治疗的反应。患有特发性脑病和强烈怀疑自身免疫受累的患者即使在没有确定的抗体标记物和未知的免疫靶标的情况下也可以从免疫疗法中受益。未来的研究需进一步确定抗 NMDAR 脑炎的风险、诱导机制和免疫发病机制。此外, ephrin-B2 可以预防 NMDAR 抗体引起的有害影响,为未来的治疗方向从广谱免疫治疗到靶向治疗提供了新的思路。

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] 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.
- [3] Bektas O, Tanyel T, Kocabas BA, et al. Anti-N-Methyl-D-Aspartate receptor encephalitis that developed after herpes encephalitis: a case report and literature review[J]. Neuropediatrics, 2014, 45(6): 396-401.
- [4] Nosadini M, Mohammad SS, Corazza FA, et al. Herpes simplex virus-induced anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: a systematic literature review with analysis of 43 cases[J]. Dev Med Child Neurol, 2017, 59(8): 796-805.
- [5] Peery HE, Day GS, Dunn S, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis[J]. The disorder, the diagnosis and the immunobiology. Autoimmun Rev, 2012, 11(12): 863-872.
- [6] Loughan AR, Allen A, Perna R, et al. Anti-N-Methyl-D-Aspartate receptor encephalitis: a review and neuropsychological case study[J]. Clin Neuropsychol, 2016, 30(1): 150-163.
- [7] Wang W, Li JM, Hu FY, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: clinical characteristics, predictors of outcome and the knowledge gap in southwest China [J]. European Journal of Neurology, 2016, 23(3): 621-629.
- [8] Titulaer MJ, Dalmau J. Seizures as first symptom of anti-NMDA receptor encephalitis are more common in men[J]. Neurology, 2014, 82(7): 550-551.
- [9] Huang Qi, Wu Yuan, Qin Rongfa, et al. Clinical characteristics and outcomes between children and adults with anti-N-methyl-D-Aspartate receptor encephalitis [J]. J Neurol, 2016, 263: 2446-2455.
- [10] Scheer S, John RM. Anti-N-Methyl-D-Aspartate receptor encephalitis in children and adolescents [J]. Journal of Pediatric Health Care, 2016, 30(4): 347-358.
- [11] Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis [J]. Lancet Neurol, 2016, 15(4): 391-404.
- [12] Suh-Lailam BB, Haven TR, Copple SS, et al. Anti-NMDA-receptor antibody encephalitis: Performance evaluation and laboratory experience with the anti-NMDA-receptor IgG assay [J]. Clinica Chimica Acta, 2013, 421: 1-6.
- [13] Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study [J]. The Lancet Neurology, 2014, 13(2): 167-177.
- [14] Ueda J, Kawamoto M, Hikami R, et al. Serial EEG findings in anti-NMDA receptor encephalitis: correlation between clinical course and EEG [J]. Epileptic Disorders, 2017, 19(4): 465-470.
- [15] Zhang Y, Liu G, Jiang MD, et al. Analysis of electroencephalogram characteristics of anti-NMDA receptor encephalitis patients in China [J]. Clinical Neurophysiology, 2017, 128(7): 1227-1233.
- [16] Schmitt Sarah E, Pargeon Kimberly, Frechette Eric S, et al. Extreme delta brush A unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis [J]. Neurology, 2012, 79: 1094-1100.
- [17] Veciana M, Becerra JL, Fossas P, et al. EEG extreme delta brush: An ictal pattern in patients with anti-NMDA receptor encephalitis [J]. Epilepsy & Behavior, 2015, 49: 280-285.
- [18] Steriade C, Hantus S, Moosa VA. Extreme delta-With or without brushes: A potential surrogate marker of disease activity in anti-NMDA-receptor encephalitis [J]. Clinical Neurophysiology, 2018, 129(10): 2197-2204.
- [19] Zaborowski MP, Spaczynski M, Nowak-Markwitz E, et al. Paraneoplastic neurological syndromes associated with ovarian tumors [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2015, 141(1): 99-108.
- [20] Bacchi S, Franke K, Wewegama D, et al. Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in anti-NMDA receptor encephalitis: A systematic review [J]. Journal of Clinical Neuroscience, 2018, 52: 54-59.
- [21] Leypoldt F, Wandinger KP. Paraneoplastic neurological syndromes [J]. Clin Exp Immunol, 2014, 175(3): 336-348.
- [22] Sartori S, Nosadini M, Cesaroni E, et al. Paediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: The first Italian multicenter case series [J]. Eur J Paediatr Neurol Epub 2015/03/21. doi: 10. 1016/j. ejpn. 2015, 19(4): 453-463.
- [23] Bartolini L, Muscal E. Differences in treatment of anti-NMDA

receptor encephalitis; results of a worldwide survey[J]. J Neurol, 2017, 264(4): 647-653.

[24] Tatencloux S, Chretien P, Rogemond V, et al. Intrathecal treatment of anti-N-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children[J]. Dev Med Child Neurol, 2015, 57(1): 95-99.

[25] Byrne S, Lim M. N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis; how much treatment is enough? [J]. Dev Med Child Neurol, 2015, 57(1): 14-15.

[26] Lopez-Chiriboga AS, Flanagan EP. Diagnostic and therapeutic approach to autoimmune neurologic disorders [J]. Semin Neurol, 2018, 38(3): 392-402.

[27] Masghati S, Nosratian M, Dorigo O. Anti-N-Methyl-Aspartate receptor encephalitis in identical twin sisters role for oophorectomy[J]. Obstet Gynecol, 2014, 123(2, 2, 2): 433-435.

[28] 中华医学会神经病学分会. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识 [J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(2): 91-98.

(2018-12-19 收稿)

(上接第 637 页)

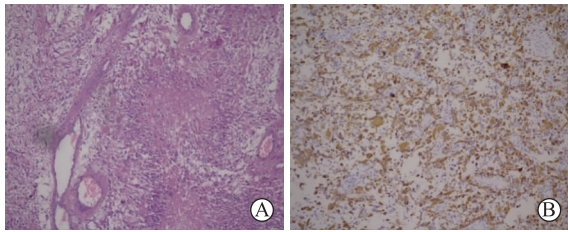


图 3 术后标本的组织病理学分析(A)和免疫组化染色(B) A 为组织病理学分析显示肿瘤由非典型的高核质比的胶质细胞组成,细胞周围为纤细的纤维;B 为免疫组化染色显示 GFAP、S-100 和 VIM 蛋白免疫阳性

一致。其特征描述如下: T_2 WI 高信号; Gd 增强- T_1 WI 可能为结节状强化; DWI 高信号; 低 ADC 值; 组织灌注量增加; 磁共振波谱中胆碱峰值增加, N 乙酰基天门冬氨酸水平下降。与先前报道不同的是, 在此病例中头颅 MRI 显示高 ADC 值, 这是对恶性程度高的胶质母细胞瘤早期神经影像学特征的一项重要补充。

更重要的是, 在此病例中早期头颅 MRA 显示右侧大脑中动脉分支在胶质母细胞瘤病变部位增多增粗。Matthias Gmeiner 指出与神经胶质瘤相关的血管畸形十分罕见。有 4 例报道过同一部位胶质母细胞瘤与动静脉畸形共存。一些作者把这类高度血管化的肿瘤命名为“血管神经胶质瘤”。

胶质母细胞瘤与血管异常有无因果关系? 一项近期研究指出血管异常可能由肿瘤引起。血管再生增强, 包括血管直径增加、渗透性增加、基底膜增厚和内皮细胞高度增殖由促血管生成因子调节, 这种因子在肿瘤中过度表达。

目前还未明确的是, 早期胶质母细胞瘤的动脉分支增多增粗将要发展成动脉瘤或动静脉畸形还是它只是血管畸形的一种补充。

与其他报道不同的是, 本研究发现早期胶质母细胞瘤 MRI 中 ADC 高信号, 增强后斑片状强化。更重要的是, 早期头颅 MRA 显示胶质母细胞瘤病变部位动脉增多增粗, 这一发现少见。

(2019-03-12 收稿)

• 消 息 •

声 明

本刊版权归武汉大学人民医院所有。除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表《卒中与神经疾病》编辑委员会的观点。

本刊已入编“万方数据-数字化期刊群”和“中国核心期刊(遴选)数据库”等。作者如不同意将文章入编, 投稿时敬请说明。

《卒中与神经疾病》编辑部