

· 论 著 ·

# NMDAR 抗体水平对两种脑炎鉴别诊断和病情评估的作用

袁婷, 张融融, 秦新月

重庆医科大学附属第一医院神经内科, 重庆 400016

**摘要:** **目的** 探讨 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) 抗体水平在抗 NMDAR 脑炎和病毒性脑炎的鉴别诊断及病情评估中的作用。**方法** 选择 2014 年 3 月至 2016 年 3 月住院治疗的抗 NMDAR 脑炎患者 53 例为研究组, 同期病毒性脑炎患者 22 例作为对照组。对两组患者的临床资料及血清、脑脊液的 NMDAR 抗体水平进行分析。**结果** 抗 NMDAR 脑炎相比病毒性脑炎患者临床表现发生率存在统计学差异: 有前驱感染史( $\chi^2 = 11.54, P = 0.00$ )、发热( $\chi^2 = 16.31, P = 0.00$ )、意识障碍( $\chi^2 = 9.02, P = 0.00$ )、癫痫发作( $\chi^2 = 19.67, P = 0.00$ )、不自主运动( $\chi^2 = 6.82, P = 0.00$ )。抗 NMDAR 脑炎组( $t = 11.39, P = 0.00$ )和病毒性脑炎组( $t = 10.91, P = 0.00$ ) NMDAR 抗体在脑脊液中含量均显著高于血清中含量; 且抗 NMDAR 脑炎组 NMDAR 抗体在血清( $t = 7.95, P = 0.00$ )、脑脊液( $t = 16.46, P = 0.00$ ) 中含量均高于病毒性脑炎组; 抗 NMDAR 脑炎重症和普通型患者 NMDAR 抗体高水平者发生率在血清( $\chi^2 = 22.80, P = 0.00$ )、脑脊液( $\chi^2 = 27.75, P = 0.00$ ) 中均高于普通型患者。**结论** 抗 NMDAR 脑炎和病毒性脑炎患者在临床表现上存在一定差别, 血清、脑脊液中 NMDAR 抗体水平可作为鉴别诊断、病情评估的主要指标。

**关键词:** 自身免疫性脑炎; 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎; 病毒性脑炎; N-甲基-D-天冬氨酸受体抗体; 鉴别诊断; 病情评估

中图分类号: R 593.2 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2017)04-0441-03

## Role of NMDAR antibody level in differential diagnosis and assessment of disease condition for two kinds of encephalitis

YUAN Ting, ZHANG Rong-rong, QIN Xin-yue

Department of Neurology, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Corresponding author: QIN Xin-yue, E-mail: qinxinyue@yahoo.com

**Abstract: Objective** To investigate the role of N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) antibody level in differential diagnosis and disease condition evaluation for anti-NMDAR encephalitis and viral encephalitis. **Methods** Fifty-three patients with anti-NMDAR encephalitis hospitalized between March 2014 and March 2016 were selected as the study group, and 22 patients with viral encephalitis in the same period were selected as control group. Clinical data and NMDAR antibody levels in serum and cerebrospinal fluid (CSF) in two groups were analyzed. **Results** There were significant differences in clinical manifestations including the incidences of history of prodromal infection ( $\chi^2 = 11.54, P = 0.00$ ), fever ( $\chi^2 = 16.31, P = 0.00$ ), disturbance of consciousness ( $\chi^2 = 9.02, P = 0.00$ ), epileptic seizure ( $\chi^2 = 19.67, P = 0.00$ ) and involuntary movement ( $\chi^2 = 6.82, P = 0.00$ ) in two groups. The content of NMDAR antibody in CSF was significantly higher than that in serum in anti-NMDAR encephalitis group ( $t = 11.39, P = 0.00$ ) and viral encephalitis group ( $t = 10.91, P = 0.00$ ). The contents of NMDAR antibody in CSF ( $t = 16.46, P = 0.00$ ) and serum ( $t = 7.95, P = 0.00$ ) in anti-NMDAR encephalitis group were significantly higher than those in viral encephalitis group. The incidences of high-NMDAR antibody levels in serum ( $\chi^2 = 22.80, P = 0.00$ ) and CSF ( $\chi^2 = 27.75, P = 0.00$ ) in patients with severe anti-NMDAR encephalitis were significantly higher than those in patients with common anti-NMDAR encephalitis. **Conclusions** There are some differences in clinical manifestations between patients with anti-NMDAR encephalitis and patients with viral encephalitis. NMDAR antibody levels in serum and CSF can be served as the main indexes of differential diagnosis and disease condition evaluation.

**Key words:** Autoimmune encephalitis; Anti N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis; Viral encephalitis; Antibody of N-methyl-D-aspartate receptor; Differential diagnosis; Disease condition evaluation

自身免疫性脑炎是某些自身抗体、活性细胞或者相关因子与中枢神经系统神经元表面蛋白互相作用而导致的自身免疫性疾病<sup>[1-2]</sup>。迄今研究较为深入的为抗 N-甲基-D 天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)脑炎,该病由 Vitaliani 等<sup>[3]</sup>于 2005 年首次报道, Dalmau 等<sup>[4]</sup>于 2007 年首次在相关患者血清和脑脊液中检测到 NMDAR 抗体而命名,并以此作为其诊断依据。该病在英国约占脑炎病因的 4%,但国内相关病例报道较少。由于此病多以亚急性方式起病,发病之后临床表现复杂,影像学 and 脑电图检查缺乏特异性,常误诊为病毒性脑炎而备受临床医师重视<sup>[5]</sup>。尽早规范抗 NMDAR 脑炎的诊断与治疗,以开展有效治疗可明显改善患者预后<sup>[6]</sup>。也有研究显示,病毒脑炎患者和抗 NMDAR 脑炎患者脑脊液常规生化检查和细胞学表现大体一致,我院尝试采用 NMDAR 抗体水平作为脑炎鉴别诊断的主要指标,对 53 例抗 NMDAR 脑炎患者及 22 例病毒性脑炎患者相关临床资料进行对比研究,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 2014 年 3 月至 2016 年 3 月在我院住院治疗的 53 例抗 NMDAR 脑炎患者(包括 11 例重症和 42 例普通型)及 22 例病毒性脑炎确诊患者。

### 1.2 诊断标准及分组

1.2.1 病毒性脑炎组 1 项或 1 项以上神经功能缺损表现;脑脊液无炎症性改变;颅脑影像学检查无占位病变;实验室检查结果符合病毒性脑炎的国际诊断标准<sup>[7]</sup>。

1.2.2 抗 NMDAR 脑炎组 符合国际抗 NMDAR 脑炎的诊断标准<sup>[8]</sup>,出现急性精神行为异常、姿势、动作异常(主要是口面部和四肢的异常运动)、癫痫、自主神经功能紊乱、通气障碍等症状, MRI 正常或在大气皮质、小脑、颞叶内侧出现短暂异常高信号影,同时排除其他病毒性、自身免疫相关性、代谢性、中毒性和其他类型副肿瘤性边缘叶脑炎,且血清和脑脊液中检测到 NMDAR 抗体<sup>[9]</sup>。同时,参照乔娜娜<sup>[10]</sup>和李莹等<sup>[11]</sup>分组方法,按照抗 NMDAR 脑炎组患者病情严重程度分为重症和普通型两组。(1)抗 NMDAR 脑炎重症组(11 例):对象均伴有反复抽搐(抽搐次数  $\geq 2$  次)和/或意识障碍持续时间  $\geq 1$  d。(2)抗 NMDAR 脑炎普通组(42 例):对象均无意识障碍,或轻度意识障碍(时间  $< 1$  d),且抽搐次数  $< 2$  次。

1.3 检测方法 收集两组患者的临床资料并用间接酶联免疫法对其脑脊液、血清进行 NMDAR 抗体水平测定。血清 NMDAR 抗体浓度以 20 ng/ml 为界值分为血清高、低水平 NMDAR 抗体,脑脊液 NMDAR 抗体浓度以 32.5 ng/ml 为界值分为脑脊液高、低水平 NMDAR 抗体。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行统计分析。计数资料以频数和百分率描述,组间比较采用  $\chi^2$  检验或校正  $\chi^2$  检验;计量资料用  $\bar{x} \pm s$  描述,采用成组  $t$  检验和配对  $t$  检验。检验水准取  $\alpha = 0.05$ ,双侧概率。

## 2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 53 例抗 NMDAR 脑炎患者中男 21 例(39.6%),女 32 例(60.4%);年龄 3~63(45.12  $\pm$  10.13)岁。22 例病毒性脑炎的患者中男 7 例(31.8%),女 15 例(68.2%);年龄 18~66(47.22  $\pm$  12.49)岁。两组患者在年龄和性别构成上无统计学差异( $P$  均  $> 0.05$ )。

2.2 两组患者临床表现特点比较 抗 NMDAR 脑炎组和病毒性脑炎组患者在临床表现上,有前驱感染史( $\chi^2 = 11.54, P = 0.00$ )、发热( $\chi^2 = 16.31, P = 0.00$ )、意识障碍( $\chi^2 = 9.02, P = 0.00$ )、癫痫发作( $\chi^2 = 19.67, P = 0.00$ )、不自主运动( $\chi^2 = 6.82, P = 0.00$ )发生率比较,差异均有统计学意义。见表 1。

2.3 两组患者血液、脑脊液中 NMDAR 抗体分布特征及含量比较 两组患者脑脊液中 NMDAR 抗体含量显著高于血清含量( $P$  均  $< 0.01$ );抗 NMDAR 脑炎组血清、脑脊液中 NMDAR 抗体含量均高于病毒性脑炎组患者( $P$  均  $< 0.01$ )。见表 2。

2.4 抗 NMDAR 脑炎不同病情患者血清、脑脊液抗体水平比较 重症患者 NMDAR 抗体高水平者发生率在血清( $\chi^2 = 22.80, P = 0.00$ )和脑脊液( $\chi^2 = 27.75, P = 0.00$ )中均高于普通型患者。见表 3。

表 1 两组患者临床表现特点的比较

临床特点	抗 NMDAR 脑炎组	病毒性脑炎组	$\chi^2$ 值	$P$ 值
	( $n=53$ )	( $n=22$ )		
有前驱感染史	12(22.6)	14(63.6)	11.54	0.00
发热	24(45.3)	21(95.5)	16.31	0.00
意识障碍	27(50.9)	3(13.6)	9.02	0.00
癫痫发作	32(60.4)	1(4.5)	19.67	0.00
不自主运动	21(39.6)	2(9.1)	6.82	0.00
头痛	23(43.4)	14(63.6)	2.55	0.11

表 2 两组患者血液、脑脊液中 NMDAR 抗体含量比较 (ng/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	血清 NMDAR 抗体		脑脊液 NMDAR 抗体		t 值	P 值
		低水平	高水平	低水平	高水平		
抗 NMDAR 脑炎组	53	14.03 ± 5.62	29.31 ± 4.37	11.39	0.00		
病毒性脑炎组	22	3.94 ± 2.97	12.34 ± 3.19	10.91	0.00		
t 值		7.95	16.46				
P 值		0.00	0.00				

表 3 抗 NMDAR 脑炎患者不同病情患者血清、脑脊液抗体水平情况比较 例 (%)

组别	例数	血清 NMDAR 抗体		脑脊液 NMDAR 抗体	
		低水平	高水平	低水平	高水平
重症组	11	2(18.18)	9(81.82)	1(9.09)	10(90.91)
普通型组	42	40(95.24)	2(4.76)	40(95.24)	2(4.76)
$\chi^2$ 值		22.80		27.75	
P 值		0.00		0.00	

### 3 讨论

抗 NMDAR 脑炎是目前自身免疫性脑炎中的一种常见类型,其病程初期表现形式多样,如癫痫发作和认知障碍等,与病毒性脑炎甚至精神分裂症相似,非特异性症状并不典型,造成临床上对该病的早期确诊有一定困难<sup>[11]</sup>。北京协和和医院报道的 30 例抗 NMDAR 脑炎,病程早期均出现了误诊<sup>[12-14]</sup>。因此,采取相应的措施,加强对抗 NMDAR 脑炎的鉴别诊断,提高其早期诊断及确诊率,在促进脑炎患者康复、制定治疗方案和判定预后恢复等方面显得尤为重要。

本研究结果显示,脑脊液和血清 NMDAR 抗体水平可作为抗 NMDAR 脑炎和病毒性脑炎诊断的重要指标,而脑脊液检出含量较高,其诊断价值更高。此结果与黄小钦<sup>[13]</sup>、刘文钰等<sup>[15]</sup>的研究结果一致。脑脊液中 NMDAR 抗体含量高于血清,与国外文献报道一致<sup>[16]</sup>,这可能与 NMDAR 抗体主要在蛛网膜下腔合成,因血脑屏障的屏蔽作用,在往血清转运过程中其浓度也有一定稀释有关。两组患者在临床表现上,头痛的非特异性表现无差异,但抗 NMDAR 脑炎患者前驱表现中,意识障碍、癫痫发作、不自主运动发生率均高于病毒性脑炎患者,提示抗 NMDAR 脑炎患者精神行为异常发生率更高,可能与 NMDAR 功能失调者脑组织的海马部位存在严重炎症反应、存在浆细胞的明显浸润,精神行为从而受到牵累有关<sup>[10,15-16]</sup>。本研究还发现,血清 NMDAR 抗体浓度以 20 ng/ml 为界值、脑脊液 NMDAR 抗体浓度以 32.5 ng/ml 为界值来判别抗 NMDAR 脑炎的病情是可行的。

综上所述,抗 NMDAR 脑炎患者相比病毒性脑炎患者,临床表现在意识障碍和癫痫的发生上有一定特异性。同时,血清和脑脊液的 NMDAR 抗体水平可以

作为疾病鉴别和病情评估的重要指标,尤其是抗 NMDAR 脑炎患者的脑脊液中含量较高。临床医师应进一步加强对本病的认识,对可疑者及早行血清或脑脊液 NMDAR 抗体检测以明确诊断,以利于及时治疗、改善患者预后。

### 参考文献

- [1] 王华. 儿童抗 N-甲基-D-天门冬氨酸受体脑炎的诊断与鉴别诊断[J]. 中国当代儿科杂志, 2014, 16(6): 578-583.
- [2] 邓秋霞, 杜鸿雁, 林华, 等. 7 例重症抗 N-甲基-D 天冬氨酸受体脑炎患者的护理[J]. 中华护理杂志, 2015, 50(5): 632-634.
- [3] 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.
- [4] Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma[J]. Ann Neurol, 2007, 61(1): 25-36.
- [5] Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicenter, population-based prospective study[J]. Lancet Infect Dis, 2010, 10(12): 835-844.
- [6] 高丰, 张雷, 闫伟. 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎的研究进展[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(3): 521-523.
- [7] 李华, 崔应麟, 杨敏华, 等. 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎三例报告并文献复习[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2015, 22(4): 273-275, 284.
- [8] Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. Lancet Neurol, 2016, 15(4): 391-404.
- [9] 周晶, 秦新月. 抗 NMDAR 抗体脑炎研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2011, 14(17): 84-86.
- [10] 乔娜娜. 儿童脑炎中抗 NMDAR 抗体水平测定及临床意义探讨[D]. 济南: 山东大学, 2013.
- [11] 李莹, 夏振西, 刘楠, 等. 抗 NMDA 受体脑炎三例误诊原因分析并文献复习[J]. 临床误诊误治, 2015, 28(4): 33-37.
- [12] Gable MS, 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.
- [13] 黄小钦, 樊春秋, 叶静. 重症抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎的临床特点及预后分析[J]. 临床神经病学杂志, 2016, 29(2): 101-104.
- [14] 滕丽华, 王仲. 抗 NMDA 受体脑炎 30 例误诊分析[J]. 临床误诊误治, 2015, 28(1): 10-12.
- [15] 刘文钰, 田林郁, 郭佳南, 等. 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎 1 例报告[J]. 中国临床神经科学, 2015, 23(2): 147-150.
- [16] Grese-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]. Lancet Neurol, 2014, 13(2): 167-177.

收稿日期: 2016-12-14 修回日期: 2017-01-14 编辑: 周永彬