

抗 NMDAR 脑炎的临床特点分析

姚东陂¹, 刘鹏¹, 朱吉强¹, 张建林¹, 郑雪燕¹, 孙千贺¹, 王红欣²

1. 北京朝阳中西医结合急诊抢救中心神经内二科, 北京 100122; 2. 北京朝阳急诊抢救中心放射科, 北京 100122

摘要: **目的** 探讨抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎的临床特点及治疗预后。**方法** 收集 2018 年 12 月至 2020 年 6 月于北京朝阳中西医结合急诊抢救中心神经内二科诊治的 12 例抗 NMDAR 脑炎患者的临床资料,回顾性分析其一般资料、脑脊液检测、抗 NMDAR 抗体检测、影像学表现、脑电图表现及治疗预后。**结果** 12 例患者中男性 3 例,女性 9 例;年龄 15~59(33.14±5.47)岁。起病形式多呈急性或亚急性,临床表现为有前驱感染症状 4 例,精神行为异常 12 例,认知障碍 9 例,癫痫发作 6 例,意识障碍 4 例,言语障碍 3 例,自主神经功能障碍 3 例。脑脊液检测:压力升高 8 例,白细胞数升高 10 例,蛋白升高 8 例。抗 NMDAR 抗体检测:脑脊液抗 NMDAR 抗体阳性 12 例,血清抗 NMDAR 抗体阳性 4 例。影像学检查:头颅 MRI 增强扫描结果异常 8 例,其中颞叶内侧 6 例,岛叶 4 例,额叶 3 例(有的患者异常部位多处)。胸部及全腹 CT 检查发现异常 1 例,提示卵巢畸胎瘤。脑电图检查:轻度异常 5 例,中度异常 2 例,重度异常 1 例,主要表现为局灶性或弥漫性慢波节律。治疗预后:多数患者使用糖皮质激素、免疫球蛋白等免疫治疗,其中 1 例转外院行畸胎瘤切除术。症状完全恢复 7 例,复发 1 例,遗留癫痫发作 4 例。**结论** 抗 NMDAR 脑炎临床表现复杂,对于出现不明原因的精神行为异常、认知障碍、癫痫发作等患者,应及早行脑脊液抗 NMDAR 抗体筛查,同时排除潜在肿瘤,确诊后尽早启动免疫治疗。

关键词: 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎; 临床特点; 脑脊液; 影像学; 治疗; 预后

中图分类号: R742 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2022)01-0070-04

Clinical characteristics of anti-NMDAR encephalitis

YAO Dong-po*, LIU Peng, ZHU Ji-qiang, ZHANG Jian-lin, ZHENG Xue-yan, SUN Qian-he, WANG Hong-xin

* Department of Neurology, Beijing Chaoyang Integrative Medicine Emergency Medical Center, Beijing 100122, China

Corresponding author: WANG Hong-xin, E-mail: wanghongxin2021@163.com

Abstract: Objective To explore the clinical features, treatment and prognosis of anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis. **Methods** The clinical data of 12 patients with anti NMDAR encephalitis treated in Beijing Chaoyang Integrative Medicine Emergency Medical Center from December 2018 to June 2020 were collected and analyzed retrospectively, including the general data, cerebrospinal fluid (CSF) detection, anti-NMDAR antibody detection, imaging findings, electroencephalographic (EEG) manifestations and treatment prognosis. **Results** There were 3 males and 9 females, aged 15–59 (33.14±5.47) years old. Most of patients were at acute or subacute onset with clinical manifestations of precursor infection symptoms in 4 cases, mental behavior abnormalities in 12 cases, cognitive impairment in 9 cases, epileptic seizure in 6 cases, consciousness impairment in 4 cases, speech impairment in 3 cases and autonomic nerve dysfunction in 3 cases. CSF detection showed 8 cases with elevated pressure, 10 cases with elevated leukocyte number and 8 cases with elevated protein. The detection of anti NMDAR antibody showed 12 cases were positive for anti-NMDAR antibody in cerebrospinal fluid, and 4 cases were positive for anti-NMDAR antibody in serum. Head magnetic resonance imaging (MRI) enhanced scanning showed abnormalities in 8 cases, including 6 cases of medial temporal lobe, 4 cases of insular lobe and 3 cases of frontal lobe (some patients had multiple abnormal sites). CT examination of the chest and the whole abdomen suggested ovarian teratoma in one case. EEG showed 5 cases of mild abnormality, 2 cases of moderate abnormality and 1 case of severe abnormality, mainly manifested as focal or diffuse slow-wave rhythm. After treated with glucocorticoid, immunoglobulin and other immunotherapy, one case was transferred to

another hospital for teratoma resection. There were 7 cases with complete recovery, 1 case with recurrence and 4 cases with residual epileptic activity. **Conclusions** The clinical manifestations of anti-NMDAR encephalitis are variable. For patients with unexplained mental and behavioral abnormalities, cognitive impairment, epileptic seizures, etc., detection of anti-NMDAR antibody in CSF should be performed as soon as possible to initiate immunotherapy early after diagnosis. Meanwhile, the potential tumors could be identified.

Keywords: Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis; Clinical features; Cerebrospinal fluid; Imaging; Treatment; Prognosis

抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)脑炎约占自身免疫性脑炎患者的 80%^[1]。该病临床特点多样,是诊断和治疗的难点。本研究回顾性分析 2018 年 12 月至 2020 年 6 月诊治的 12 例抗 NMDAR 脑炎患者的临床特点,以期提高临床医生对该病的认识。

1 对象与方法

1.1 对象收集 对 2018 年 12 月至 2020 年 6 月于北京朝阳中西医结合急诊抢救中心神经内二科诊治的 12 例抗 NMDAR 脑炎患者的临床资料进行回顾性研究。入选标准:所有患者均符合 2017 年《中国自身免疫性脑炎诊治专家共识》中抗 NMDAR 脑炎诊断标准^[1]。排除标准:(1)脑脊液抗 NMDAR 抗体检测为阴性的患者;(2)合并其他脑部疾病的患者;(3)心肺肾功能不全的患者。

1.2 方法 收集 12 例抗 NMDAR 脑炎患者的性别、年龄、主要临床表现及治疗预后等一般资料。收集相关检查资料:实验室检查包括脑脊液常规(压力、白细胞、蛋白)、脑脊液和血清抗 NMDAR 抗体;影像学检查包括头颅磁共振成像(MRI)增强扫描、胸部及全腹 CT;脑电图检查。对上述资料进行回顾性分析。

2 结果

表 1 为 12 例抗 NMDAR 脑炎患者的临床资料。

2.1 一般资料 男性 3 例,女性 9 例;年龄 15~59 岁,平均年龄(33.14±5.47)岁。

2.2 主要临床表现 所有患者均呈急性或亚急性起病,有前驱感染症状(发热、腹泻、头痛等)者 4 例;临床表现为精神行为异常者 12 例,认知障碍者 9 例,癫痫发作者 6 例,其中大多数表现为全面强直—阵挛性发作;意识障碍者 4 例,言语障碍者 3 例,自主神经功能障碍者 3 例。

2.3 实验室检查 (1)脑脊液检测结果:脑脊液压力升高者 8 例,白细胞数升高者(白细胞数 $>8 \times 10^6/L$) 10 例,蛋白升高(蛋白 $>0.45 g/L$)者 8 例。(2)抗

NMDAR 抗体检测结果:脑脊液抗 NMDAR 抗体阳性者 12 例,血清抗 NMDAR 抗体阳性者 4 例。

2.4 影像学检查 (1)头颅 MRI 增强扫描结果:异常者 8 例,其中颞叶内侧 6 例、岛叶 4 例、额叶 3 例(有的患者异常部位多处),余未见明显异常。(2)胸部及全腹 CT 检查结果:全腹 CT 检查异常者 1 例,为女性,提示卵巢畸胎瘤,余未见明显异常。

2.5 脑电图检查 出现不同程度异常者 8 例,其中轻度异常 5 例,中度异常 2 例,重度异常 1 例,主要表现为局灶性或弥漫性慢波节律,余未见明显异常。

2.6 治疗及预后 所有患者均接受了抗病毒治疗,对有精神行为异常和癫痫发作的患者进行对症治疗。其中,8 例使用糖皮质激素联合免疫球蛋白治疗,2 例使用免疫球蛋白治疗,2 例应用糖皮质激素、免疫球蛋白及吗替麦考酚酯治疗。伴卵巢畸胎瘤的 1 例,除使用糖皮质激素及免疫球蛋白治疗外,转外院行畸胎瘤切除术。10 例完成院外 3 个月的随访,2 例完成院外 6 个月的随访,症状完全恢复者 7 例,复发 1 例,遗留癫痫发作者 4 例。

3 讨论

2007 年 Dalmau 等^[2]首次提出抗 NMDAR 脑炎概念。研究显示该病发病年龄 6~64 岁不等,约 77% 成人病例首诊于精神科^[3]。本研究中患者年龄 15~59(33.14±5.47)岁,在既往研究的发病年龄范围之内,但没有对此类患者的首诊科室进行相应统计分析,同时也提醒,除神经科外的其他临床科室也应提高对该病的认识,尤其是精神科,以避免误诊、漏诊。目前国内外尚缺乏有关抗 NMDAR 脑炎的大样本流行病学研究。

当前已知抗 NMDAR 脑炎与卵巢畸胎瘤具有明显相关性^[4],其次为肺癌^[5]。本研究中仅有 1 例女性患者发现卵巢畸胎瘤,余患者均未发现肿瘤,考虑住院期间未行对肿瘤比较敏感的 PET-CT 检查、同时本研究未纳入患者出院后的相关肿瘤随访筛查

表 1 12例抗 NMDAR 脑炎患者的临床资料
Tab. 1 Clinical data of 12 patients with anti NMDAR encephalitis

病例	性别	年龄 (岁)	主要临床表现							脑脊液常规			抗 NMDAR 抗体		头颅 MRI 异常	胸腹 CT 异常	脑电图 异常
			前驱 感染	精神 行为 异常	认知 障碍	癫痫 发作	意识 障碍	言语 障碍	自主 神经 障碍	压力	白细 胞数	蛋白	脑脊液	血清			
1	女	24	无	有	无	有	有	无	有	升高	正常	升高	阳性	阴性	无	有	重度
2	女	27	有	有	有	无	无	无	无	正常	升高	升高	阳性	阴性	有	无	无
3	男	59	无	有	有	无	无	无	无	升高	升高	升高	阳性	阴性	有	无	轻度
4	女	44	无	有	无	有	无	有	无	升高	升高	升高	阳性	阴性	有	无	中度
5	女	15	无	有	无	有	有	无	有	升高	升高	正常	阳性	阴性	有	无	中度
6	女	40	有	有	有	无	无	无	无	正常	升高	升高	阳性	阳性	有	无	无
7	女	35	无	有	有	有	有	有	无	升高	升高	升高	阳性	阳性	无	无	轻度
8	女	37	有	有	有	无	无	无	有	正常	正常	正常	阳性	阴性	无	无	无
9	男	41	无	有	有	有	无	有	无	正常	升高	正常	阳性	阴性	无	无	轻度
10	女	38	无	有	有	无	有	无	无	升高	升高	正常	阳性	阳性	有	无	轻度
11	男	36	有	有	有	无	无	无	无	升高	升高	升高	阳性	阴性	有	无	无
12	女	33	无	有	有	有	无	无	无	升高	升高	升高	阳性	阳性	有	无	轻度

影像资料,故对肿瘤的发现率有一定影响。最新研究发现,对于不合并肿瘤的患者,也可能与肿瘤太小不易被现有影像学检查发现有关^[6]。本研究中有明显前驱感染症状者4例,均给予抗病毒治疗。有文献指出,单纯疱疹病毒感染与抗 NMDAR 脑炎关系最密切^[7-8]。本研究未做具体的病原体宏基因组学检测核查病原体,是不足之处。抗 NMDAR 脑炎与基因的关联也逐渐成为近年来的研究热点^[9]。

既往有报道,强迫性摄食是抗 NMDAR 脑炎的特征性临床表现^[10]。本研究中12例均出现精神行为异常,出现认知障碍9例,并未发现强迫性摄食表现者,不排除与样本量偏小有关。抗 NMDAR 脑炎发病过程中可出现各种类型的癫痫发作^[11]、运动障碍^[12]、自主神经功能障碍及意识障碍等^[13]。本研究癫痫发作者6例,大多表现为全面强直一阵挛性发作;自主神经功能障碍者3例;意识障碍者4例;但未发现运动障碍患者;出现言语障碍者3例,值得临床进一步深入研究总结。

脑脊液和(或)血清中检测到抗 NMDAR 抗体是诊断抗 NMDAR 脑炎的金标准^[14]。本研究12例患者脑脊液抗 NMDAR 抗体全部阳性,血清抗 NMDAR 抗体阳性4例,血清抗体阳性率明显低于脑脊液。但抗体阴性并不能完全排除诊断,应动态复查^[15]。

已有抗 NMDAR 脑炎影像学研究发现,约1/2患者的头颅 MRI 普通平扫表现异常^[16]。本研究中头颅 MRI 增强扫描结果异常8例,高于既往相关研究,考虑与均采用增强扫描相关,提高了病变检出率。其中颞叶内侧6例、岛叶4例、额叶3例,以皮质受累为主。这也解释了为什么部分患者以癫痫发作为临床

首发症状。但本研究未对比不同序列对病变所展现的差异性,为不足之处。

脑电图检查对抗 NMDAR 脑炎诊疗有重要价值,16%~63%的患者可表现为异常^[17]。本研究中脑电图出现不同程度异常比率为8/12,略高于既往研究结果,不除外与病情程度相关。其中轻度异常5例,中度异常2例,重度异常1例,主要表现为局灶性或弥漫性慢波节律。Jiang 等^[18]发现,病情早期患者的顶叶振幅整合脑电图带宽有助于判断预后。

抗 NMDAR 脑炎的治疗主要包括免疫治疗(糖皮质激素、免疫球蛋白、吗替麦考酚酯等)、抗肿瘤治疗(肿瘤切除等)及对症治疗^[19]。本研究中8例使用糖皮质激素联合免疫球蛋白治疗,2例使用免疫球蛋白治疗,2例应用糖皮质激素、免疫球蛋白及吗替麦考酚酯。伴卵巢畸胎瘤的1例,除使用糖皮质激素及免疫球蛋白治疗外,转外院行肿瘤切除术。Yan 等^[20]报道,对相关肿瘤进行切除时,应予以剥除干净,否则残留病灶仍可继续刺激机体产生抗体,导致患者术后仍难以康复。Laurikainen 等^[21]同时指出,疾病诊治过程中要制订严密、安全的护理策略,提高治疗依从性,提高患者及家属的治疗满意度。本研究中10例完成院外3个月的随访,2例完成院外6个月的随访,症状完全恢复者7例,复发1例,遗留癫痫发作者4例。

综上所述,抗 NMDAR 脑炎在临床上相对少见、表现复杂,误诊及漏诊率高。对于出现不明原因的精神行为异常、认知障碍、癫痫发作等患者,应及早行脑脊液抗 NMDAR 抗体筛查,同时排除潜在肿瘤,确诊后尽早启动免疫治疗,以提高患者预后。

参考文献

- [1] 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.
Chinese Medical Association Neurology Branch.Expert consensus on diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis in China [J]. Chin J Neurol,2017,50(2):91-98.
- [2] Dalmau J,Tuzun E,Wu HY, et al.Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma[J]. Acta Obstet Gynecol Scand,2007,61(1):25-36.
- [3] Zhang Y, Liu G, Jiang MD, et al. Analysis of electroencephalogram characteristics of anti-NMDA receptor encephalitis patients in China [J]. Clin Neurophysiol,2017,128(7):1227-1233.
- [4] Yu M, Li S, Cheng J, et al. Ovarian teratoma-associated anti-NMDAR encephalitis: a single-institute series of six patients from China [J]. Archives of Gynecology and Obstetrics,2020,303(4):1-12.
- [5] Xu XL, Lu Q, Huang Y, et al. Anti-NMDAR encephalitis: a single-center, longitudinal study in China [J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm,2019,7(1):e633.
- [6] Mitra AD, Afify A. Ovarian teratoma associated Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a difficult diagnosis with a favorable prognosis [J]. Autops Case Rep,2018,8(2):e2018019.
- [7] Dale RC, Nosadini M. Infection-triggered autoimmunity: the case of herpes simplex virus type 1 and anti-NMDAR antibodies [J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm,2018,5(4):e471.
- [8] Salovin A, Glanzman J, Roslin K, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis and nonencephalitic HSV-1 infection [J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm,2018,5(4):e458.
- [9] Mueller SH, Färber A, Prüss H, et al. Genetic predisposition in anti-LGI1 and anti-NMDA receptor encephalitis [J]. Ann Neurol,2018,83(4):863-869.
- [10] Honnorat J, Plazat LO. Autoimmune encephalitis and psychiatric disorders [J]. Rev Neurol (Paris),2018,174(4):228-236.
- [11] Ursitti F, Roberto D, Papetti L, et al. Diagnosis of pediatric anti-NMDAR encephalitis at the onset: a clinical challenge [J]. European Journal of Paediatric Neurology,2021,30(2):9-16.
- [12] Lazzarin SM, Vabanesi M, Cecchetti G, et al. Correction to: refractory anti-NMDAR encephalitis successfully treated with bortezomib and associated movements disorders controlled with tramadol: a case report with literature review [J]. Journal of Neurology,2021,268(2):741-742.
- [13] 吴凌超,胡崇宇,龙莉莉,等.抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎及其伴随痫性发作的临床特点 [J].中南大学学报(医学版),2019,44(5):544-548.
Wu LC, Hu CY, Long LL, et al. Clinical features of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis and the concomitant seizure [J]. J Cent South Univ (Med Sci),2019,44(5):544-548.
- [14] Palakkuzhiyil N, Uvais NA, Moideen S, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis presenting with catatonia in a middle aged male [J]. Asian J Psychiatr,2018,35:26-27.
- [15] Tanguturi YC, Cundiff AW, Fuchs C. Anti-N-methyl d-aspartate receptor encephalitis and electroconvulsive therapy: literature review and future directions [J]. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am,2019,28(1):79-89.
- [16] Phillips OR, Joshi SH, Narr KL, et al. Superficial white matter damage in anti-NMDA receptor encephalitis [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry,2018,89(5):518-525.
- [17] Ho AC, Chan SH, Chan E, et al. Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis in children: incidence and experience in Hong Kong [J]. Brain Dev,2018,40(6):473-479.
- [18] Jiang N, Guan H, Lu Q, et al. Features and prognostic value of quantitative electroencephalogram changes in critically ill and non-critically ill anti-NMDAR encephalitis patients: a pilot study [J]. Front Neurol,2018,9:833.
- [19] 陈芳,孙素真,王薇,等.不同剂量甲基泼尼松龙治疗自身免疫性脑炎儿童的效果 [J].中国医药导报,2019,16(23):73-76,81.
Chen F, Sun SZ, Wang W, et al. Effect of different doses of Methylprednisolone in children with autoimmune encephalitis [J]. China Medical Herald,2019,16(23):73-76,81.
- [20] Yan B, Wang Y, Zhang Y, et al. Teratoma-associated anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a case report and literature review [J]. Medicine (Baltimore),2019,98(21):e15765.
- [21] Laurikainen H, Isotupa I, Nyman M, et al. Longitudinal brain morphology in anti-NMDA receptor encephalitis: a case report with controls [J]. BMC Psychiatry,2019,19(1):145.

收稿日期:2021-06-29 修回日期:2021-08-13 编辑:石嘉莹