

抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎的筛查及临床分析

孟凡飞, 罗小舸, 熊琦, 吴杰红

(陆军军医大学第二附属医院检验科, 重庆 400037)

摘要:目的 分析不明原因脑炎患者的脑脊液及血清学相关参数,探讨抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)脑炎在不明原因脑炎中的患病比例和临床特点。方法 收集2017年1月~2018年12月就诊入院的128例不明原因脑炎的病例资料,对患者脑脊液标本进行抗 NMDAR 抗体、常规及生化检测,对血清标本进行抗 NMDAR 抗体和肿瘤标志物检测,对筛选结果及确诊为抗 NMDAR 脑炎患者的临床资料进行分析。结果 128例不明原因脑炎患者,脑脊液抗 NMDAR 抗体阳性22例(17.2%),脑脊液常规及生化分析阳性42例(32.8%),血清抗体阳性20例(15.6%),肿瘤标志物检测阳性7例(5.5%)。确诊抗 NMDAR 脑炎患者22例,其中血清抗 NMDAR 抗体检测阳性率90.9%,脑脊液抗体阳性率100%,脑脊液常规及生化分析阳性率77.3%,肿瘤标志物检测阳性率为9.1%。确诊患者临床表现多为精神行为异常和癫痫样发作;脑电图异常多为双额、颞、中央导联为慢波。颅脑磁共振成像(MRI)多为额颞叶T2加权像及液体衰减反转恢复序列异常信号,部分显示双侧或单侧颞角扩大。结论 脑脊液抗 NMDAR 抗体检查是确诊抗 NMDAR 脑炎的金标准,不明病因脑炎患者结合临床症状进行相关检测,对抗 NMDAR 脑炎的早期确诊有重要意义。

关键词:抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎;临床表现;脑脊液

中图分类号:R512.3;R392.11 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-7414(2020)01-029-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.01.008

Screening and Clinical Analysis of Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis

MENG Fan-fei, LUO Xiao-ge, XIONG Qi, WU Jie-hong (Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: **Objective** To analyze the cerebrospinal fluid and serological parameters of patients with unexplained encephalitis, and explore the prevalence and clinical characteristics of anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in unexplained encephalitis. **Methods** 128 cases of unexplained encephalitis from January 2017 to December 2018 were collected. Anti-NMDAR antibodies, routine and biochemical tests were performed on cerebrospinal fluid samples. Serum samples and tumor markers were detected. The screening results and clinical data of patients diagnosed as anti-NMDAR encephalitis were analyzed. **Results** Anti-NMDAR antibodies were detected in cerebrospinal fluid of 128 patients with unexplained encephalitis. 22 cases (17.2%) were positive for anti-NMDAR antibodies, 42 cases (32.8%) were positive for routine and biochemical analysis of cerebrospinal fluid, 20 cases (15.6%) were positive for serum antibodies, and 7 cases (5.5%) were positive for tumor markers. 22 patients with anti-NMDAR encephalitis were diagnosed, the positive rate of anti-NMDAR antibody in serum antibody was 90.9%, cerebrospinal fluid was 100%, the positive rate of routine and biochemical analysis of cerebrospinal fluid was 77.3%, and the positive rate of tumor markers was 9.1%. The clinical manifestations of the patients were mostly psychiatric symptoms and epileptic seizures, and the abnormalities of EEG were mainly bilateral frontal, temporal and central leads with slow waves. Brain magnetic resonance imaging (MRI) showed abnormal manifestations, mostly fronto-temporal T2-weighted images and fluid attenuation inversion recovery sequence abnormal signals, part of which showed bilateral or unilateral temporal angle enlargement. **Conclusion** Anti-NMDAR antibody test in cerebrospinal fluid is the gold standard for the diagnosis of anti-NMDAR encephalitis. It is important to detect the clinical symptoms of patients with unexplained encephalitis in order to prevent the early diagnosis of NMDAR encephalitis.

Keywords: anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis; clinical feature; cerebrospinal fluid

自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE) 氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis, NMDAR)脑炎是最常见的自身免疫性脑炎,约占 AE 是由自身免疫机制介导的脑炎。抗 N-甲基-D-天冬

基金项目:重庆市社会民生科技创新基金(自身免疫病相关抗体在脑炎诊断中的临床应用,项目编号:cstc2015shmszx120111)。

作者简介:孟凡飞(1985-),男,本科,主管技师,研究方向:适配体的筛选及电化学传感器的制备,E-mail:mff001@163.com。

通讯作者:吴杰红,教授,从事临床生化研究,E-mail:420027618@qq.com。

患者的80%^[1],该病约有1/2的患者以精神症状首发,临床症状常表现为记忆力下降、精神行为异常、癫痫、意识下降、幻觉妄想、不自主运动等,容易误诊为感染性脑炎和功能性精神障碍。对疑似病例进行早期筛查,能够有效减少疾病的误诊率,对抗NMDAR脑炎的诊治及预后具有重大意义。本研究对128例不明原因脑炎患者的临床标本进行相关检测,筛查抗NMDAR脑炎,并对确诊病例的临床资料进行分析,以加强临床对该病的认识。

1 材料和方法

1.1 研究对象 选取2017年1月~2018年12月就诊于重庆新桥医院神经内科和神经外科不明原因脑炎患者128例。其中男性56例,女性72例,年龄5~77岁,入选的不明原因脑炎病例需符合以下条件:急性或亚急性起病的脑病;伴有发热或者脑脊液细胞学提示淋巴细胞性炎症;抗病毒治疗无明显效果。排除标准:对单纯的脑膜炎而无脑实质症状的病例,细菌学或病毒学检查已经确诊的病例,影像学符合单纯疱疹病毒脑炎或者播散性脑脊髓炎^[2]。确诊抗NMDAR脑炎标准:患者出现一项及多项临床症状(精神行为异常或认知障碍;语言功能障碍;癫痫;不自主运动;意识下降;自主神经功能障碍或者中枢性低通气,且脑脊液抗NMDAR抗体阳性^[3]并排除其它可能疾病。本研究经陆军军医大学第二附属医院医学伦理委员会批准,所有患者或患者家属均签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 脑脊液与血清抗NMDAR抗体检测采用欧蒙实验诊断制品公司(德国)的抗NMDAR抗体(IgG)检测试剂盒(FA III M-3, FA II 2D-51),脑脊液细胞计数采用希森美康XN-1000血细胞计数仪及配套试剂进行检测,脑脊液生化检测仪器为奥林巴斯AU5800,其中脑脊液蛋白试剂为BioSystems,糖检测采用己糖激酶法,试剂由宁波瑞源提供,氯离子检测采用电极法,试剂及电极均为贝克曼原装进口,血清肿瘤标志物采用雅培i2000SR及配套试剂检测。

1.3 研究方法 采集不明原因脑炎患者脑脊液及血清标本,检测抗NMDAR抗体、脑脊液常规及生化、血清肿瘤标志物等指标,分析确诊病例各指标阳性率,同时收集确诊病例临床资料(临床表现、脑电图、颅脑磁共振成像等)进行分析。

2 结果

2.1 结果判读标准 抗NMDAR抗体:具有荧光的阳性细胞占比20%~50%,判读为阳性;无荧光反应判读为阴性;肿瘤标志物检测项目包含甲胎蛋白、癌胚抗原、糖类抗原(CA153, CA199, CA125)、神经烯醇化酶、鳞状细胞癌抗原、细胞角蛋白19片断、铁蛋白及胃泌素释放肽前体,另女性加做人绒毛膜促性腺激素,男性加做总前列腺特异性抗原。脑脊液常规及生化,肿瘤标志物判读阳性或异常是指结果超出正常参考范围,而脑脊液糖和氯离子异常是指结

果低于正常参考范围。

2.2 128例不明原因脑炎患者脑脊液及血清标本检测结果 128例不明原因脑炎患者,脑脊液抗NMDAR抗体阳性22例(17.2%),脑脊液常规及生化分析阳性42例(32.8%),血清抗体阳性20例(15.6%),血清肿瘤标志物检测阳性7例(5.5%)。

2.3 抗NMDAR脑炎的诊断标准^[4] 目前临床上对抗NMDAR脑炎尚无统一的诊断标准,本研究结合临床诊疗意见并查阅相关资料,对抗NMDAR脑炎的诊断进行表述。抗NMDAR脑炎的拟诊标准:①亚急性起病,至少出现以下症状中的4项:(1)精神行为异常或认知功能障碍;(2)语言功能障碍;(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低通气不足。②至少有以下1项实验室检查异常:(1)异常脑电图(局灶性或弥漫性慢波或异常节律、痫样放电或出现“8刷”);(2)脑脊液细胞数增多或出现寡克隆带。③排除其他可能的病因。确诊标准:伴发畸胎瘤的患者仅需满足6项症状中的3项即可诊断;脑脊液抗NMDAR抗体阳性且出现1项或多项临床症状,排除其他可能病因即可诊断。

2.4 抗NMDAR脑炎患者临床资料及检查结果 确诊抗NMDAR脑炎患者22例(男性8例,女性14例,年龄 35.4 ± 13.2 岁),其实验室检查结果和临床症状见表1。抗NMDAR脑炎患者MRI及脑电图结果见表2。22例抗NMDAR脑炎患者中,14例患者颅脑磁共振成像出现异常,主要为额颞叶T2加权像及液体衰减反转恢复序列异常信号,受累部位多为脑叶,另外桥脑受累1例,基底节区/侧脑室受累3例,小脑1例;脑电图检查,19例异常,3例未见明显异常。

3 讨论

抗NMDAR脑炎是一种与抗NMDAR抗体相关的脑炎,是边缘性脑炎的一种。该病早期既有复杂的精神行为症状,多以亚急性起病,女性多见,各年龄段均可发病。2010年国内首次对抗NMDAR脑炎确诊病例进行报道,此后,临床病例报道陆续增多,现已成为临床上最常见的自身免疫脑炎。

NMDAR是一种由多种亚基组成的谷氨酸离子型受体^[4],主要功能是调节突触传递及促发突触重塑。细胞表面的NMDAR被抗体识别并结合后,NMDAR的数量和功能均会降低,从而出现精神行为异常的临床表现。本研究中22例抗NMDAR脑炎患者,在疾病不同时期均出现精神症状,首发症状为精神行为异常和癫痫患者占比分别为45.5%和36.4%,全程出现精神行为异常和癫痫患者占比分别为72.7%和68.2%。因此对于出现典型精神症状患者,应尽早进行相关检查,明确诊断。

有研究报道,复旦大学附属华山医院63例抗NMDAR脑炎患者脑脊液白细胞计数、蛋白含量增高

的比例分别为49.2%和30.2%^[5],本研究发现,不明原因脑炎中脑脊液常规及生化分析阳性率为32.8%,确诊患者中脑脊液白细胞计数阳性率为54.5%,蛋白含量增高阳性率36.4%。与上述研究结果基本一致,且本研究确诊病例患者的基本资料如年龄、性别等与上述报道一致,说明了该研究患者群体代表性较好。

表1 22例抗NMDAR脑炎患者实验室检查结果及临床表现

| 项目 | 抗NMDAR脑炎(n) |
|------------|-------------|
| 脑脊液白细胞计数增多 | 12 |
| 脑脊液蛋白浓度升高 | 8 |
| 脑脊液氯化物浓度降低 | 6 |
| 脑脊液糖浓度降低 | 2 |
| 血清抗NMDAR抗体 | 20 |
| 血清肿瘤标志物 | 2 |
| 首发为精神行为异常 | 10 |
| 首发为癫痫 | 8 |
| 精神行为异常 | 16 |
| 语言功能障碍 | 13 |
| 性格改变 | 11 |
| 癫痫发作 | 15 |
| 运动障碍者 | 15 |
| 中枢性低通气 | 5 |
| 认知障碍 | 13 |
| 自主神经功能障碍 | 14 |

表2 抗NMDAR脑炎患者MRI及脑电图结果

| 项目 | 分类 | n |
|-----------------|-------|----|
| T2WI, FLAIR 异常信 | 额叶 | 2 |
| 号受累部位 | 顶叶 | 3 |
| | 颞叶 | 7 |
| | 海马 | 2 |
| | 其它部位 | 5 |
| 脑电图 | 弥漫性慢波 | 19 |
| | 痫样放电 | 15 |
| | 局限慢波 | 2 |

注:T2WI为T2加权像,FLAIR为液体衰减反转恢复序列

抗NMDAR脑炎的确诊较重要的指标是抗NMDAR抗体检查,本研究发现:确诊病例脑脊液抗NMDAR抗体阳性率为100%而血清阳性率仅为90.9%,抗NMDAR抗体具有在鞘内合成的特点,脑脊液抗体的阳性率高于血清,因此脑脊液抗体阳性更具有确诊意义。尽管抗NMDAR脑炎与肿瘤有一定的相关性,但该研究发现确诊患者中肿瘤标志物阳性率仅为9.1%,且阳性患者无肿瘤并发症,因此血清肿瘤标志物检测对提示抗NMDAR脑炎作用不显著。影像学检查中,63.6%患者颅脑磁共振成像出现异常,受累部位多为脑叶;脑电图检测中,86.4%患者出现异常,且与临床症状一致。因此进行颅脑磁共振成像和监测脑电图,对疾病的确诊有重

要意义。

综上所述,尽管抗NMDAR脑炎的发病机制尚未完全阐明,且该病的诊疗尚无标准化流程,但该病在我国已不罕见,并呈现逐年增长的趋势。由于抗NMDAR脑炎的常规实验室检查缺乏特异性,临床表现与病毒性脑炎、急性播散性脑脊髓炎相似,极易造成临床的误诊。抗NMDAR脑炎的典型临床表现为精神行为异常和癫痫等,对于出现典型临床症状患者应尽早完善脑脊液抗NMDAR抗体、MRI、脑电图等相关检查,争取做到早期发现、早期诊断、早期治疗。

参考文献:

- [1] DAVIES G, IRANI S R, COLTART C, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies: a potentially treatable cause of encephalitis in the intensive care unit [J]. Crit Care Med, 2010, 38(2): 679-682.
- [2] 任海涛,崔丽英,关鸿志,等.不明病因脑炎中抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎的筛查诊断[J].中华神经科杂志,2014,47(2):119-122.
REN Haitao, CUI Liying, GUAN Hongzhi, et al. Screening and diagnosis of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in encephalitis of unknown origin [J]. Chin J Neurol, 2014, 47(2): 119-122.
- [3] 张琴,曾丽.儿童和成人抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎的临床特征[J].中国神经精神疾病杂志,2016,42(11):658-663.
ZHANG Qin, ZENG Li. Clinical characteristics of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children and adults [J]. Chin J Nerv Ment Dis, 2016, 42(11): 658-663.
- [4] 叶晓红,宋成城,傅海群,等.抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎的研究进展[J].浙江中西医结合杂志,2019,29(3):251-255.
YE Xiaohong, SONG Chengcheng, FU Haiqun, et al. Research progress on anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis [J]. Zhejiang Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2019, 29(3): 251-255.
- [5] 于淑杰,陈桂英,王春雨,等.儿童抗N-甲基-D-天门冬氨酸受体脑炎10例临床分析[J].哈尔滨医科大学学报,2017,51(3):274-276.
YU Shujie, CHEN Guiying, WANG Chunyu, et al. Clinical analysis of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in 10 children [J]. Journal of Harbin Medical University, 2017, 51(3): 274-276.
- [6] 邓波,陈向军,李翔,等.抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎患者的脑脊液指标异常及其与病程相关性分析[J].中国临床神经科学,2016,24(5):528-533.
DENG Bo, CHEN Xiangjun, LI Xiang, et al. Analysis of the cerebrospinal fluid abnormalities and their correlation with disease course in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis [J]. Chin J Clin Neurosci, 2016, 24(5): 528-533.

收稿日期:2019-10-10

修回日期:2019-10-25