

• 个案分析 •

抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎 1 例^{*}孟凡飞¹, 孟凡娜², 吴杰红^{1△}

(1. 陆军军医大学第二附属医院检验科, 重庆 400037;

2. 陆军军医大学第一附属医院健康体检中心, 重庆 400038)

关键词: 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体; 脑炎; 中枢神经系统**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.15.033**中图法分类号:** R446.11**文章编号:** 1673-4130(2020)15-1918-03**文献标识码:** C

抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎是近年来新发现和认识的一种中枢神经系统自身免疫性疾病^[1],该病临床表现复杂多样,通常表现为严重的精神和行为异常、癫痫、认知障碍、意识障碍、自主神经系统功能紊乱等,病情进展迅速,对于轻度或不完全表型患者容易发生漏诊或误诊,最终导致治疗效果不佳,增加患者住院周期及成本消耗,因此,早期诊断和及时治疗对抗 NMDAR 脑炎患者极为重要^[2]。本文将陆军军医大学第二附属医院收治的 1 例抗 NMDAR 脑炎患者的临床资料报道如下,并结合相关文献进行分析,以提高临床医生对该病的认识。

1 临床资料

患者,女,26 岁,因头痛 30 d,肢体抽搐 25 d,精神异常 19 d,于 2018 年 3 月 2 日入院。入院前 47 d 患者自觉受凉后出现头痛,表现为左侧头部持续性胀痛,可忍受,并伴有眼花,无发热、畏寒、咳嗽、恶心、呕吐。2018 年 2 月 5 日凌晨 4:00,患者出现双手不自主活动,双眼凝视,牙关紧闭,伴有流涎及口角不自主抖动,持续 2~3 min 后自行缓解,患者不能记起发病时的情况,感觉左侧头痛不适,未予以处理,当日中午 12:00 再次出现双眼凝视,牙关紧闭,双手不自主抖动,双下肢强直,并伴有口吐白沫,持续 2~3 min 后症状缓解,但患者意识丧失,呼之不应,遂送入就近卫生院给予吸氧治疗 20 min,患者逐渐清醒,仍有头部胀痛。随后联系并送入当地人民医院住院检查,头颅 CT 未见明显异常,动态脑电图提示:癫痫样波,左侧导联为著,顶、枕区见棘波、尖波、棘慢波。完善腰椎穿刺术,脑脊液常规提示:无色透明,潘氏试验阴性,白细胞计数 $47 \times 10^6/L$,其中单核细胞 96%,多核细胞 4%;脑脊液生化提示:腺苷脱氨酶 0.37 U/L,乳酸

脱氢酶 12.6 U/L,脑脊液总蛋白 229.8 mg/L,糖 2.73 mmol/L,氯化物 124.4 mmol/L。脑脊液抗酸杆菌涂片及隐球菌涂片未见异常。头颅 MRI 提示左侧顶叶、枕叶部分皮质肿胀伴信号异常。初步诊断为“病毒性脑炎,癫痫持续状态”。给予阿昔洛韦、甘露醇、丙戊酸钠等药物治疗。2018 年 2 月 9 日再次出现精神行为异常,表现为阵发性胡言乱语,偶有无故哭闹及烦躁,神志恍惚。家属要求出院。院外服用丙戊酸钠 0.5 g,每天 2 次。2018 年 2 月 13 日就诊于当地市第二人民医院,头颅 MRI 检查提示:右侧海马玻片异常,垂体饱满,小脑扁桃体下疝,左侧上颌窦、筛窦炎症,双侧乳突区异常信号影。脑电图提示:异常脑电图,右侧慢波增多。脑脊液检查抗谷氨酸受体(NADM 型)抗体 IgG++++(1:32);血清检查抗 NADM 型抗体 IgG+(1:10)。经抗病毒、抗癫痫、改善脑细胞代谢等处理,患者症状未能改善。2018 年 3 月 2 日转入陆军军医大学第二附属医院神经内科重症监护室。入院查体:体温 36.8℃,血压 110/60 mm Hg,脉搏 69 次/分,心、肺、腹阴性。神经系统:谵妄状态,呼之不应,偶有胡言乱语,记忆力、理解力、定向力、计算力因不配合未能查出。颅神经阴性,四肢肌张力正常,双侧腱反射正常、对称,病理征阴性,脑膜刺激征阴性。颅脑 MRI 平扫加增强:T2 和液体衰减反转恢复序列(FLAIR)提示左侧额叶斑点状稍高强度信号,颅内未见异常强化灶显示。血常规:白细胞计数 $7.48 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分率 82.5%,淋巴细胞百分率 13.0%,血红蛋白 103 g/L。肝功能、肾功能、心肌酶谱、电解质正常。炎症标志物检查提示:肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 9.2 pg/mL,白细胞介素-8(IL-8) 223.00 pg/mL。结合外院检查,怀疑抗

* 基金项目:重庆市社会民生科技创新专项基金(cstc2015shmszx120111)。

△ 通信作者, E-mail: mff006@163.com。

本文引用格式:孟凡飞,孟凡娜,吴杰红. 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎 1 例[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(15): 1918-1920.

NMDAR 脑炎。予以糖皮质激素冲击治疗,丙种球蛋白治疗,以及脑保护,维持水、电解质、酸碱平衡及保持呼吸道通畅,预防应激性溃疡等处理。5 d 后,患者神经系统查体提示:谵妄状态,颈软无阻,四肢肌张力 5 级,肌张力不高,生理反射存在,病理征未引出,癫痫未再发作。暂停用免疫球蛋白,甲泼尼龙用量从 500 mg 改为 80 mg,继续治疗。2018 年 3 月 15 日查房,患者头痛及精神症状明显好转,复查各项指标平稳,可转入当地医院继续给予维持水、电解质平衡及护脑、营养支持治疗。

2 讨 论

自身免疫性脑炎(AE)主要是自身免疫机制介导的中枢神经系统炎症性疾病,病发时常常表现为机体对神经元抗原成分的异常免疫反应^[3]。抗 NMDAR 脑炎是最常见的 AE,约占 AE 患者的 80%^[4]。

目前,抗 NMDAR 脑炎的病因和发病机制尚不明确,NMDAR 是一种电压与配体的双重门控通道,该受体位于前脑和海马体,具有重要的整合能力,在神经系统的发育及学习记忆和药物成瘾等复杂生理反应中起非常关键的作用^[5]。患者 NMDAR 的 NR1 亚单位被抗体靶向,导致 NMDAR 内化和 NMDAR 相关联的突触功能进行性下降,从而出现神经和精神症状。抗 NMDAR 脑炎的诱因包括病毒感染、肿瘤和其他未知因素。卵巢畸胎瘤和病毒感染可引发自身免疫反应,肿瘤组织上发现了通常存在于脑组织的 NMDAR。抗 NMDAR 脑炎完善相关检查,未见肿瘤。肿瘤病毒引起的神经炎症也可以触发抗体形成,最常见的为单纯性疱疹病毒,其他病毒或细菌(如水痘、带状疱疹、支原体等)也可能引发自身免疫性反应脑炎^[6]。另外,疫苗接种引发的自身免疫性反应也有报道^[7],然而抗体产生的机制仍不清楚。

1 项对 577 例抗 NMDAR 脑炎患者的临床资料研究显示,抗 NMDAR 脑炎可见于各个年龄段(1~85 岁),平均发病年龄为 21 岁,最小发病患者仅 2 个月,年轻女性多见,男女比例约为 1:3,儿童占 40%^[8]。抗 NMDAR 脑炎根据临床表现可分为 5 期:前驱期、精神异常期、无反应期、多动期和恢复期,各期之间无明显分界^[9]。70% 的抗 NMDAR 脑炎患者在发病前会有前驱感染症状,如发热、头痛、恶心、呕吐、腹泻、疲劳等。本例报道中,患者临床表现多样且不典型,前驱症状表现为左侧头部持续性胀痛并伴有眼花,21 d 后患者出现头痛、手口不自主活动、下肢强直及癫痫等症状并进行性加重,且发作频率越来越高,发病 4 d 后即出现明显精神行为异常。发病 25 d 后,出现谵妄、呼之不应等无反应期症状。于陆军军医大学

第二附属医院确诊并予以对应治疗 13 d 后,患者未发生癫痫,精神症状有所好转。该病例发病隐匿、频繁,进展迅速,初期与病毒性脑炎早期症状相似,极易混淆。

大多数抗 NMDAR 脑炎患者的 MRI、脑电图或脑脊液检测均会出现异常结果。国外有研究对 706 例抗 NMDAR 脑炎患者的相关检查进行统计分析,结果发现,MRI 异常比例为 35.6%,脑电图异常比例为 83.0%,脑脊液异常比例为 76.4%^[10],MRI 表现为海马体、小脑或大脑皮质、额叶、岛叶、基底节和 FLAIR 异常高强度信号。本病例早期 CT 检查未见明显异常,随着病情发展,MRI 出现相应改变。T2 和 FLAIR 提示左侧额叶斑点状稍高信号及脑电图慢波增多,与文献[11]报道一致。脑电图异常患者常出现非特异性缓慢紊乱的脑电活动信号,一些患者偶尔出现一种独特的脑电模式,叫做“极端 δ 刷”,其特征是 1~3 Hz 的节律性 δ 波与 20~30 Hz 的 β 波叠加。脑脊液检查中,多数患者出现淋巴细胞轻、中度增多、蛋白水平正常或轻度升高^[12],该病例脑脊液淋巴细胞明显增高,也是误诊为病毒性脑炎的原因之一。另外,血清和脑脊液抗 NMDAR 抗体检测特异性最高,尤其是脑脊液抗体阳性对疾病的确诊有重要意义。目前国内诊断抗 NMDAR 脑炎多参照 GRAUS 等^[13]制订的标准,即患者出现 1 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中枢性低通气等),且脑脊液抗 NMDAR 抗体阳性并排除其他可能疾病。

尽管抗 NMDAR 脑炎治疗尚无统一标准,但患者往往在多学科护理的支持下症状得到改善,如免疫治疗、手术、重症监护室支持及延长住院时间等。伴肿瘤的患者首先考虑对肿瘤的免疫治疗或切除。早期大剂量糖皮质激素和丙种球蛋白常用作抗 NMDAR 脑炎的一线治疗药物,除此之外还可进行血浆置换,一线疗法对大多数患者均有效。如果治疗无效,则可采取二线治疗(环磷酰胺或利妥昔单抗)方案。另外,辅助疗法对患者的恢复也起重要作用。例如,抗癫痫及抗精神病治疗,呼吸和心脏、血压和体温的支持和管理,以及深静脉血栓形成及褥疮的预防等^[14-16]。抗 NMDAR 脑炎是一种严重但可治疗的疾病,早期诊断、及时治疗对疾病的预后具有重要意义。

参考文献

[1] 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):528-534.

[2] REN C, NAI Y, LV W, et al. Focus on autonomic dysfunctions in anti-NMDAR encephalitis: a case report[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(24): 10970-10975.

[3] 张响宁, 陈卫银, 唐英超, 等. 自身免疫性脑炎抗体阴性的自身免疫性脑炎一例[J/CD]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(19): 174-175.

[4] 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.

[5] 肖邦, 潘贵书. 海洛因成瘾对大鼠海马 CA3 区 NR1、NR2A 亚基表达的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(17): 2275-2276.

[6] ENDRES D, RAUER S, KERN W, et al. Psychiatric presentation of anti-NMDA receptor encephalitis[J]. Front Neurol, 2019, 10(5): 1086-1089.

[7] BLITSHTYEN S, BROOK J. Postural tachycardia syndrome (POTS) with anti-NMDA receptor antibodies after human papillomavirus vaccination[J]. Immunol Res, 2017, 65(1): 282-284.

[8] LIU C Y, ZHU J, ZHENG X Y, et al. Anti-N-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a severe, potentially reversible autoimmune encephalitis[J]. Mediators Inflamm, 2017, 2017: 6361479.

[9] LI H, GUO Y K, CUI Y L, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a case report [J]. Medicine,

2018, 97(50): e13625.

[10] SAKAMOTO S, KAWAI H, OKAHISA Y, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in psychiatry [J]. Acta Med Okayama, 2019, 73(3): 189-195.

[11] WARREN N, SISKIND D, O'GORMAN C. Refining the psychiatric syndrome of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. Acta Psychiatr Scand, 2018, 138(5): 401-408.

[12] 钱颖, 曹秉振. 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎 29 例回顾分析[J]. 中国医药导报, 2018, 15(26): 54-57.

[13] GRAUS F, TITULAER M J, BALU R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis [J]. Lancet Neurol, 2016, 15(4): 391-404.

[14] KAYSER M S, TITULAER M J, GRESA-ARRIBAS N, et al. Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. JAMA Neurol, 2013, 70(9): 1133-1139.

[15] 王君霞, 罗伟, 盛巧妮, 等. 1 例儿童抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎案例分析[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(10): 1471-1472.

[16] 王昕, 杨健, 张桂榛, 等. 儿童抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎的脑电图特点[J]. 北京医学, 2016, 38(1): 1195-1198.

(收稿日期: 2019-12-10 修回日期: 2020-02-20)

(上接第 1906 页)

breast tumorigenic environment[J]. Int J Cancer, 2014, 134(5): 1055-1066.

[4] 沈辉, 盛晗, 陆建菊, 等. 程序性死亡受体 1 和 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子 3 在乳腺癌肿瘤微环境中的表达、分布及其与临床病理特征的关系[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(17): 1352-1357.

[5] 陈立婷, 卢萍, 孙宇辉, 等. Gas6/Axl 信号通路 with 肿瘤关系的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(19): 3165-3168.

[6] 刘裔莎, 魏兵, 杨雯娟, 等. 美国癌症联合会乳腺癌分期(第七版)简介[J]. 中华病理学杂志, 2010, 39(11): 787-790.

[7] TIWARI R V, PARAJULI P, SYLVESTER P W, et al. γ -Tocotrienol-induced autophagy in malignant mammary cancer cells[J]. Exp Biol Med, 2014, 239(1): 33-44.

[8] DAVIES A H, REIPAS K M, PAMBID M R, et al. YB-1 transforms human mammary epithelial cells through chromatin remodeling leading to the development of basal-like breast cancer[J]. Stem Cells, 2014, 32(6): 1437-1450.

[9] SEO M J, LEE J J, KIM H O, et al. Detection of internal

mammary lymph node metastasis with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with stage III breast cancer[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014, 41(3): 438-445.

[10] 刘志, 陶自坚. 受体酪氨酸激酶 Eph 基因与肿瘤微环境及相关治疗的研究进展[J]. 临床与实验病理学杂志, 2017, 33(11): 1241-1244.

[11] 马兴聪, 闫婉君, 赵小瑶, 等. Wnt/ β -catenin 信号活化与乳腺癌肿瘤浸润淋巴细胞的相关性及其临床意义[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2018, 39(6): 860-864.

[12] 韦常宏, 陈伊, 宁淑芳, 等. 绝经后及年轻女性乳腺癌患者肿瘤分子分型及临床病理特征对比观察[J]. 山东医药, 2016, 56(43): 93-95.

[13] 刘艳艳, 孙颖川, 李潜, 等. 不同肿瘤细胞内源性 DNA 双链断裂水平与放射灵敏度参数 SF2 的相关性[J]. 广东医学, 2017, 38(22): 3405-3409.

[14] 成琳, 杨良根, 许凌云, 等. 乳腺癌患者肿瘤异常蛋白表达的影响因素研究[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(26): 60-62.

(收稿日期: 2019-11-08 修回日期: 2020-02-23)