

抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎研究现状

王佳伟

【关键词】 受体, N-甲基-D-天冬氨酸; 脑炎; 综述

【Key words】 Receptors, N-methyl-D-aspartate; Encephalitis; Review

Update in the research of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis

WANG Jia-wei

Department of Neurology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China (Email: wangjwcq@163.com)

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (No. 81301029) and High-level Technical Training Project Funding of Beijing Health System (No. 2011-3-004).

2007年,美国宾夕法尼亚大学教授Dalmau等^[1]提出了“抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎”的概念,系由机体针对NMDAR产生特异性IgG抗体导致的一种边缘性脑炎(LE)。此后,对该类型脑炎的研究如雨后春笋般成为临床最常见、最受重视的自身免疫性脑炎。

抗NMDAR脑炎最早发现于合并卵巢畸胎瘤的女性患者,近年研究显示,抗NMDAR脑炎可见于任何年龄阶段的男性和女性患者,但儿童和男性患者较少合并肿瘤^[2]。通常表现为一系列临床症状,包括前期的感染症状(如头痛、发热等),以及随后出现的精神行为改变、意识障碍、运动障碍、紧张和自主神经功能紊乱等,甚至需要呼吸机辅助通气^[3]。发病早期癫痫发作多见,亦可出现于病程的任何阶段^[3]。Rosenfeld等^[4]发现,幻觉、妄想、怪异行为和精神症状以成人常见,而异常运动、癫痫发作和感觉缺失则多见于儿童,后者极少需要呼吸机辅助通气。Viaccoz等^[5]及Titulaer和Dalmau^[6]的流行病学调查资料显示,以癫痫发作为首发症状的抗NMDAR脑炎以男性居多且部分性发作多见,发病后约12天即出现精神症状或认知功能障碍;仅有14%的女性患者以癫痫为首发症状且全面性发作多

见,发病后约2天即出现精神行为异常。二者之所以不同,可能与体内激素水平有关。因此,对于无明显原因出现癫痫发作的男性患者,建议尽早完善血清或脑脊液抗NMDAR抗体检测,以免误诊。

Titulaer等^[7]对661例抗NMDAR脑炎患者进行分析,其中45岁以上31例,以男性居多,临床症状与体征较年轻患者轻微但预后不良,更易延误诊断与治疗。虽然抗NMDAR脑炎合并肿瘤的概率较低,但一旦发生多呈恶性,早期予足量免疫治疗可改善预后。目前对抗NMDAR脑炎的诊断主要依靠实验室检测特异性抗NMDAR抗体阳性。由于早期治疗是改善预后的关键,因此早期进行特异性抗体检测即显得尤为重要。Gresa-Arribas等^[8]研究显示,脑脊液抗NMDAR抗体的敏感性明显高于血清,预后不良或合并卵巢畸胎瘤患者血清和脑脊液抗NMDAR抗体滴度明显高于预后良好和不合并肿瘤患者。脑脊液抗NMDAR抗体滴度变化与疾病复发密切相关^[8],因此,脑脊液抗NMDAR抗体滴度有助于评价预后。德国妇产科学者Mangler等^[9]对20例不伴有神经功能缺损症状的卵巢畸胎瘤患者进行抗NMDAR抗体检测,无一例呈阳性反应,故对此类患者不推荐行常规抗NMDAR抗体检测。Rosenfeld等^[4]发现,约30%的抗NMDAR脑炎患者脑电图可见异常“δ刷”,类似早产儿;此外,¹⁸F-FDG PET扫描可以发现额颞枕叶存在与疾病活动相关、呈梯度递减的葡萄糖代谢异常。推测一些脑电图和¹⁸F-FDG PET异常改变可能有助于抗NMDAR脑炎的诊断。国外相继有文献报道,复发性单纯疱疹病毒性脑炎

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2014.08.002

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81301029);北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划(项目编号:2011-3-004)

作者单位:100730 首都医科大学附属北京同仁医院神经内科, Email: wangjwcq@163.com

(HSE)患者体内可以检测到抗 NMDAR 抗体,认为该抗体合成于感染后 1~4 周和神经功能缺损症状再次出现之前^[10-13]。Armangue 等^[11]对 34 例单纯疱疹病毒性脑炎患者进行临床观察,其中 2 例检测到抗 NMDAR 抗体,9 例不明神经元表面抗体阳性。单纯疱疹病毒(HSV)是否触发了抗 NMDAR 抗体或其他自身免疫性抗体的产生,以及单纯疱疹病毒性脑炎患者能否受益于免疫治疗尚待进一步研究,这将对单纯疱疹病毒性脑炎的治疗和抗 NMDAR 脑炎发病机制的了解具有重要指导意义。

约 50%的抗 NMDAR 脑炎患者经早期一线免疫治疗病情可有所好转^[14],包括静脉滴注大剂量糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白(IVIg)或血浆置换疗法。对治疗后临床症状仍未改善的患者,则需予环磷酰胺或利妥昔单抗等二线免疫抑制剂^[4,14]。抗 NMDAR 脑炎患者康复过程十分缓慢,某些患者可遗留运动障碍或认知功能障碍。目前全世界关于抗 NMDAR 脑炎的标准治疗方案尚未达成共识,其潜在的发病机制和有效、合理的治疗方案将是下一步研究的重点。

自 2011 年笔者开展抗 NMDAR 抗体的临床研究以来,迄今在 586 例不明原因脑炎患者中发现 80 余例抗 NMDAR 抗体阳性,国内也陆续有相关病例报道^[15-17],但尚缺乏大样本人群研究。尽早规范抗 NMDAR 脑炎的诊断与治疗、降低临床误诊率、提高治疗水平已迫在眉睫。

参 考 文 献

- [1] Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, Baehring JM, Shimazaki H, Koide R, King D, Mason W, Sansing LH, Dichter MA, Rosenfeld MR, Lynch DR. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*, 2007, 61:25-36.
- [2] Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice - Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti - NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*, 2011, 10:63-74.
- [3] Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, Dessain SK, Rosenfeld MR, Balice - Gordon R, Lynch DR. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*, 2008, 7:1091-1098.
- [4] Rosenfeld MR, Titulaer MJ, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes and autoimmune encephalitis: five new things. *Neurol Clin Pract*, 2012, 2:215-223.
- [5] Viacoco A, Desestret V, Ducray F, Picard G, Cavillon G, Rogemond V, Antoine JC, Delattre JY, Honnorat J. Clinical specificities of adult male patients with NMDA receptor antibodies encephalitis. *Neurology*, 2014, 82:556-563.
- [6] Titulaer MJ, Dalmau J. Seizures as first symptom of anti-NMDA receptor encephalitis are more common in men. *Neurology*, 2014, 82:550-551.
- [7] Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Iizuka T, Kawachi I, Bataller L, Torrents A, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Graus F, Dalmau J. Late - onset anti - NMDA receptor encephalitis. *Neurology*, 2013, 81:1058-1063.
- [8] Gresa - Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, Aguilar E, McCracken L, Leypoldt F, Gleichman AJ, Balice - Gordon R, Rosenfeld MR, Lynch D, Graus F, Dalmau J. Antibody titres at diagnosis and during follow - up of anti - NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol*, 2014, 13:167-177.
- [9] Mangler M, Trebesch de Perez I, Teegen B, Stöcker W, Prüss H, Meisel A, Schneider A, Vasiljeva J, Speiser D. Seroprevalence of anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in women with ovarian teratoma. *J Neurol*, 2013, 260:2831-2835.
- [10] Prüss H, Finke C, Hölte M, Hofmann J, Klingbeil C, Probst C, Borowski K, Ahnert-Hilger G, Harms L, Schwab JM, Ploner CJ, Komorowski L, Stoecker W, Dalmau J, Wandinger KP. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis. *Ann Neurol*, 2012, 72:902-911.
- [11] Armangue T, Leypoldt F, Múgala I, Raspall-Chaure M, Marti I, Nichter C, Pugh J, Vicente-Rasoamalala M, Lafuente-Hidalgo M, Macaya A, Ke M, Titulaer MJ, Höftberger R, Sheriff H, Glaser C, Dalmau J. Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity. *Ann Neurol*, 2014, 75:317-323.
- [12] Desena A, Graves D, Warnack W, Greenberg BM. Herpes simplex encephalitis as a potential cause of anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis: report of 2 cases. *JAMA Neurol*, 2014, 71:344-346.
- [13] Hacoheh Y, Deiva K, Pettingill P, Waters P, Siddiqui A, Chretien P, Menson E, Lin JP, Tardieu M, Vincent A, Lim MJ. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in post-herpes simplex virus encephalitis neurological relapse. *Mov Disord*, 2014, 29:90-96.
- [14] Miya K, Takahashi Y, Mori H. Anti - NMDAR autoimmune encephalitis. *Brain Dev*, 2013. [Epub ahead of print]
- [15] Wang XH, Fang F, Ding CH, Lü JL, Han TL, Liu LY, Li JW, Wu Y, Cui LY, Ren HT, Xu CL. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in seven children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2012, 50:885-889. [王晓慧, 方方, 丁昌红, 吕俊兰, 韩形立, 刘丽英, 李久伟, 伍斌, 崔丽英, 任海涛, 许春伶. 儿童抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎七例. *中华儿科杂志*, 2012, 50:885-889.]
- [16] Song L, Liu AH. Anti - N - methyl - D - aspartic acid receptor encephalitis: clinical analysis of 7 cases. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2013, 93:2508-2510. [宋璐, 刘爱华. 抗 NMDA 受体脑炎七例临床分析. *中华医学杂志*, 2013, 93:2508-2510.]
- [17] Chen XJ, Li X. Anti - N - methyl - D - aspartate receptor encephalitis: a new autoimmune encephalitis. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13:12-15. [陈向军, 李翔. 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎:一种新型自身免疫性脑炎. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13:12-15.]

(收稿日期:2014-06-07)