

# 边缘性脑炎研究进展

王佳伟

【关键词】 脑炎； 边缘系统

【Key words】 Encephalitis; Limbic system

## Research progress of limbic 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).

1878年,法国学者Broca<sup>[1]</sup>首先在哺乳类动物大脑半球边缘观察到一完整的环形皮质,包括环绕胼胝体的隔区、扣带回、海马旁回、齿状回和海马,遂将其统一命名为边缘叶。后来此概念进一步扩充,将与上述解剖部位皮质结构相似的区域如额叶眶回后部、岛叶前部和颞极,以及在功能和联系上较为密切的皮质下结构如隔核、杏仁复合体、下丘脑、上丘脑等,统称为边缘系统。这些部位具有调节内脏功能,并参与学习记忆、情绪动机和睡眠-觉醒等活动的作用。

1968年,Corsellis等<sup>[2]</sup>首先提出“边缘性脑炎(LE)”的概念,指可累及边缘系统的中枢神经系统炎症性疾病,最初认为此类病变为肿瘤相关性疾病,然而随着研究的深入,“边缘性脑炎”的概念发生了很大变化。关于边缘性脑炎,目前尚无统一分类标准,近年来备受关注的是神经元表面抗体相关性边缘性脑炎,亦称为神经元表面抗体综合征(NSAS)<sup>[3]</sup>,其抗原主要是位于神经元表面的受体或突触蛋白,包括N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)、 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体(AMPA)、 $\gamma$ -氨基丁酸B受体(GABA<sub>B</sub>R)、富亮氨酸胶质瘤失活基因1(LG11)、接触蛋白相关蛋白-2

(Caspr2)、代谢型谷氨酸受体(mGluR)1和5、甘氨酸受体(GlyR)和调节亚单位二肽基肽酶样蛋白(DPPX)等。自2010年我国学者报道首例抗NMDAR脑炎病例<sup>[4]</sup>以来,新型边缘性脑炎逐渐受到广泛关注,相关研究日益增多。我们研究小组自2011年开展抗神经元表面抗原抗体检测以来,迄今共发现100余例抗NMDAR抗体、1例抗AMPA2抗体、8例抗GABA<sub>B</sub>R抗体、10例抗LG11抗体和1例抗Caspr2抗体阳性的边缘性脑炎患者,国内其他医疗中心也相继有病例报道。边缘性脑炎虽然分类不同,但均具有共同的临床表现,即近记忆缺失、精神行为异常和癫痫发作。值得注意的是:不同类型的边缘性脑炎其临床特点各不相同,笔者在既往研究中已有详细介绍<sup>[5-11]</sup>,在此不再赘述。

目前,对于边缘性脑炎的诊断仍基于实验室血清和(或)脑脊液相关抗体检测,采用间接免疫荧光法进行定性诊断,尚缺乏快速精确的定量诊断方法。有研究显示,抗NMDAR脑炎可合并单纯疱疹病毒(HSV)感染,Creutzfeldt-Jakob病(CJD)患者合并抗NMDAR或电压门控性钾离子通道(VGKC)抗体阳性。一种疾病可能叠加数种抗体标志物,如抗NMDAR抗体叠加水通道蛋白4(AQP4)或髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)抗体阳性,但二者转归和预后完全不同。采用血清抗体作为生物学标志物是否可靠、病毒感染与机体免疫反应之间有何关系、机体为何启动免疫反应、这些抗体如何致病等问题,值得进一步探讨。有研究表明,不伴肿瘤的边缘性脑炎对免疫调节治疗具有良好反应,因此首先

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2014.10.002

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

推荐糖皮质激素、静脉滴注免疫球蛋白(IVIg)和血浆置换疗法。如果患者对此反应较差,可选择二线免疫抑制剂,如利妥昔单抗和(或)环磷酰胺等;有些患者甚至需要长期服用免疫抑制剂,如硫唑嘌呤或麦考酚酯<sup>[12]</sup>。临床医师如何更好地把握治疗时机和疗程,目前尚未达成共识。边缘性脑炎是否存在其他未知的分子学标志物,如何建立可靠的致病动物模型是我们未来探讨的方向。毫无疑问,边缘性脑炎临床症状的早期识别、快速可靠的诊断方法和早期有效的免疫治疗可明显改善患者预后。

总之,边缘性脑炎的发展,为包括神经科、精神科、妇产科、儿科、肿瘤科在内的多学科开辟了新的研究领域,为不明原因脑炎和难治性癫痫的诊疗带来了极大的进步,甚至在很大程度上减轻了患者家庭和社会的经济负担,具有重要的临床应用和社会价值。

#### 参 考 文 献

- [1] Broca P. Anatomie comparée des circonvolutions cérébrales: le grand lobe limbique et la scissure limbique dans la série des mammifères. Rev Anthropol, 1878, 1:385-498.
- [2] Corsellis JA, Goldberg GJ, Norton AR. "Limbic encephalitis" and its association with carcinoma. Brain, 1968, 91:481-496.
- [3] Ramanathan S, Mohammad SS, Brilot F, Dale RC. Autoimmune encephalitis: recent updates and emerging challenges. J Clin Neurosci, 2014, 21:722-730.
- [4] Xu CL, Liu L, Zhao WQ, Li JM, Wang RJ, Wang SH, Wang DX, Liu MY, Qiao SS, Wang JW. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with serum anti-thyroid antibodies and IgM antibodies against Epstein-Barr virus viral capsid antigen: a case report and one year follow-up. BMC Neurol, 2011, 11: 149.
- [5] Song ZH, Wang JW. Rethinking on limbic encephalitis. Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi, 2011, 18:391-396.[宋兆慧, 王佳伟. 对边缘性脑炎的再认识. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2011, 18:391-396.]
- [6] Wang DX. Limbic encephalitis. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2011, 11:489-490.[王得新. 关于边缘性脑炎. 中国现代神经疾病杂志, 2011, 11:489-490.]
- [7] Song ZH, Liu L, Wang JW. Clinical study on antibody-associated limbic encephalitis. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2013, 13:5-11.[宋兆慧, 刘磊, 王佳伟. 新型边缘性脑炎的临床思考. 中国现代神经疾病杂志, 2013, 13:5-11.]
- [8] Wang JW. Update in the research of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2014, 14:658-659.[王佳伟. 抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎研究现状. 中国现代神经疾病杂志, 2014, 14:658-659.]
- [9] Liu L, Song ZH, Guo J, Dai FF, Piao YS, Xu CL, Wang RJ, Jiang B, Zhang LY, Qiao SS, Wang DX, Wang JW. Clinical analysis of 45 Chinese patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2014, 47: 474-481.[刘磊, 宋兆慧, 郭晶, 代飞飞, 朴月善, 许春伶, 王瑞金, 姜彬, 张丽燕, 乔杉杉, 王得新, 王佳伟. 国人45例N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎病例分析. 中华神经科杂志, 2014, 47: 474-481.]
- [10] Ren HT, Cui LY, Guan HZ, Yuan J, Lu Q, Qian M, Liu Q, Chen L, Fang F. Screening and diagnosis of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in encephalitis of unknown origin. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2014, 47:119-122.[任海涛, 崔丽英, 关鸿志, 袁晶, 卢强, 钱敏, 柳青, 陈琳, 方方. 不明原因脑炎中抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎的筛查诊断. 中华神经科杂志, 2014, 47:119-122.]
- [11] Li X, Chen XJ. Clinical analysis in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2012, 45:307-311.[李翔, 陈向军. 抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎患者临床病例分析. 中华神经科杂志, 2012, 45:307-311.]
- [12] Vincent A. Autoimmune encephalitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014, 85:E3.

(收稿日期:2014-08-05)

#### · 小 词 典 ·

#### 中英文对照名词词汇(二)

重组人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子  
recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor(rhGM-CSF)  
纯感觉性卒中 pure sensory stroke(PSS)  
纯运动性轻偏瘫 pure motor hemiparesis(PMH)  
磁共振波谱 magnetic resonance spectroscopy(MRS)  
磁敏感加权成像 susceptibility-weighted imaging(SWI)  
代谢型谷氨酸受体  
metabotropic glutamate receptor(mGluR)  
单纯疱疹病毒 herpes simplex virus(HSV)  
单核细胞趋化蛋白-1  
monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1)  
蛋白酪氨酸激酶 protein tyrosine kinase(PTK)

蛋白酪氨酸磷酸酶 protein tyrosine phosphatase(PTP)  
刀豆蛋白A concanavalin A(ConA)  
低密度脂蛋白胆固醇  
low-density lipoprotein cholesterol(LDL-C)  
电压门控性钾离子通道  
voltage-gated potassium channel(VGKC)  
电子传递链 electron transfer chain(ETC)  
动脉粥样硬化血栓形成 atherothrombosis(AT)  
多发性硬化 multiple sclerosis(MS)  
非甾体抗炎药 non-steroid anti-inflammatory drug(NSAID)  
肥大性下橄榄核变性  
hypertrophic olivary degeneration(HOD)  
辅助性T细胞 T helper cell(Th)