

基于 Nomogram 模型的抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎合并急性症状性癫痫发作的危险因素分析

王雪 刘霄 李志梅 王群

【摘要】 目的 筛查抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎合并急性症状性癫痫发作的危险因素,并基于该危险因素建立风险预测列线图(Nomogram)模型。方法 纳入 2012 年 5 月至 2020 年 10 月首都医科大学附属北京天坛医院收治的 84 例抗 NMDAR 脑炎患者,采用单因素和多因素 Logistic 回归分析筛查抗 NMDAR 脑炎合并急性症状性癫痫发作的危险因素,并构建 Nomogram 模型,绘制该模型受试者工作特征(ROC)曲线和校准曲线,且行 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验。结果 84 例抗 NMDAR 脑炎患者中有 63 例(75%)病程中发生急性症状性癫痫发作,其中 35 例(41.67%)以急性症状性癫痫发作首发。Logistic 回归分析显示,男性($OR = 7.680, 95\%CI: 1.811 \sim 32.562; P = 0.006$)、精神行为异常($OR = 6.486, 95\%CI: 1.818 \sim 23.141; P = 0.004$)和脑脊液抗 NMDAR 抗体滴度 $\geq 1:32$ ($OR = 9.322, 95\%CI: 2.132 \sim 40.766; P = 0.003$)是抗 NMDAR 脑炎合并急性症状性癫痫发作的危险因素,高龄是合并急性症状性癫痫发作的保护因素($OR = 0.942, 95\%CI: 0.903 \sim 0.983; P = 0.006$)。根据这 4 项危险因素建立 Nomogram 模型,ROC 曲线下面积为 0.862(95%CI: 0.776 ~ 0.949, $P = 0.000$),校准曲线显示该模型预测急性症状性癫痫发作的概率与实际概率之间一致性良好, Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验显示差异无统计学意义($\chi^2 = 4.318, P = 0.827$),表明 Nomogram 模型的区分度、校准度和稳定性均良好。结论 男性、低龄、精神行为异常和脑脊液抗 NMDAR 抗体滴度 $\geq 1:32$ 的抗 NMDAR 脑炎患者更易并发急性症状性癫痫发作,据此构建的 Nomogram 模型可简便、准确地预测急性症状性癫痫发作的风险,为临床诊断与治疗提供参考。

【关键词】 列线图; 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎; 癫痫; 危险因素; Logistic 模型

Risk factors screening of acute symptomatic seizure secondary to anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis based on Nomogram model

WANG Xue¹, LIU Xiao¹, LI Zhi-mei¹, WANG Qun^{1,2}

¹Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University; China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, Beijing 100070, China

²Beijing Institute for Brain Disorders, Beijing 100069, China

Corresponding author: WANG Qun (Email: wangq@ccmu.edu.cn)

【Abstract】 Objective To investigate the risk factors of anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis with acute symptomatic seizure (ASS), and establish a Nomogram model based on clinical indicators. **Methods** A retrospective analysis was performed on 84 patients with anti-NMDAR encephalitis who were diagnosed in Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University from May 2012 to October 2020. Univariate and multivariate Logistic regression analyses were used to determine the risk factors of anti-NMDAR encephalitis with ASS, and a Nomogram model was constructed. The receiver operating characteristic (ROC) curve and calibration curve of the model were plotted, and Hosmer-Lemeshow goodness of fit test was performed. **Results** In all 84 patients, 63 cases (75%) presented with

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2022.03.010

基金项目:国家“十三五”规划重点课题(项目编号:2017YFC1307500);京津冀基础研究课题(项目编号:H2018206435);北京自然科学基金资助项目(项目编号:Z200024);首都卫生发展科研专项项目(项目编号:2020-1-2013)

作者单位:100070 首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心 国家神经系统疾病临床医学研究中心(王雪,刘霄,李志梅,王群);100069 北京脑重大疾病研究院(王群)

通讯作者:王群,Email:wangq@ccmu.edu.cn

ASS, and 35 cases (41.67%) had ASS as the initial symptom. Logistic regression analysis showed male ($OR = 7.680$, 95%CI: 1.811–32.562; $P = 0.006$), psychosis and abnormal behavior ($OR = 6.486$, 95%CI: 1.818–23.141; $P = 0.004$), anti-NMDAR antibody titer in cerebrospinal fluid (CSF) $\geq 1:32$ ($OR = 9.322$, 95%CI: 2.132–40.766; $P = 0.003$) were the risk factors of anti-NMDAR encephalitis with ASS, older age was the protective factor ($OR = 0.942$, 95%CI: 0.903–0.983; $P = 0.006$). A Nomogram model was established based on the 4 risk factors, and the area under curve (AUC) of ROC was 0.862 (95%CI: 0.776–0.949, $P = 0.000$). Calibration curve showed a good agreement between the predicted probability and the actual probability of ASS occurrence, and Hosmer-Lemeshow test showed there was no statistical difference ($\chi^2 = 4.318$, $P = 0.827$). **Conclusions** Male, young age, psychosis and abnormal behavior, and anti-NMDAR antibody titer in CSF $\geq 1:32$ are more likely to have ASS in patients with anti-NMDAR encephalitis. This Nomogram model constructed based on the above 4 indicators may accurately and conveniently predict ASS and provide a reference for clinical diagnosis and treatment.

【Key words】 Nomograms; Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis; Epilepsy; Risk factors; Logistic models

This study was supported by the National Key Research and Development Program of China (No. 2017YFC1307500), the Beijing-Tianjin-Hebei Cooperative Basic Research Program (No. H2018206435), the Beijing Natural Science Foundation (No. Z200024), and the Capital Health Research and Development of Special Grants (No. 2020-1-2013).

Conflicts of interest: none declared

自身免疫性脑炎(AE)特指一大类由自身抗体介导的中枢神经系统免疫性疾病,神经元细胞表面抗体的发现使其受到国内外学者的广泛关注^[1-2]。随着对新型神经元抗体的不断认识,自身免疫性脑炎相关疾病谱逐年扩大^[3-4]。自身免疫性脑炎主要包括抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎、边缘性脑炎(LE)及其他脑炎^[5],其中抗NMDAR脑炎是最常见类型,好发于青年女性,临床主要表现为精神行为异常、癫痫发作、认知功能障碍、言语障碍或运动障碍等^[6-7]。癫痫发作是抗NMDAR脑炎的主要表现之一,通常发生于急性期或活动期,约42%以首发症状出现^[8]。2020年,国际抗癫痫联盟(ILAE)自身免疫和炎症工作组更新和规范了自身免疫性脑炎与癫痫或癫痫发作的定义,建议为“自身免疫相关性癫痫(AAE)”和“自身免疫性脑炎急性症状性癫痫发作(ASS)”,这两个术语的区分和规范定义对临床诊疗水平的提高具有重要意义^[9]。国内外研究显示,有57%~81%的抗NMDAR脑炎患者合并急性症状性癫痫发作,经早期免疫治疗后大部分急性发作得以控制,仍有部分患者最终演变为慢性癫痫^[9-11]。因此,早期识别急性症状性癫痫发作对改善抗NMDAR脑炎患者癫痫预后具有重要意义。然而目前的自身免疫性脑炎急性症状性癫痫发作相关研究仅局限于小样本描述性分析,较少有关于抗NMDAR脑炎与急性症状性癫痫发作相关性或危险因素的研究。鉴于此,本研究以首都医科大学附属

北京天坛医院收治的84例抗NMDAR脑炎患者为研究对象,探讨其发生急性症状性癫痫发作的危险因素,并绘制风险预测列线图(Nomogram),以期早期识别急性症状性癫痫发作,减少癫痫相关后遗症,提高患者生活质量。

资料与方法

一、临床资料

1. 纳入标准 (1)抗NMDAR脑炎的诊断参照2017年《中国自身免疫性脑炎诊治专家共识》^[5]的标准:①符合以下7项主要症状中的1项或多项,即精神行为异常、认知功能障碍、癫痫发作、言语障碍、运动障碍、意识障碍、自主神经功能障碍。②脑脊液抗NMDAR抗体阳性[细胞免疫荧光法(CBA)]。③排除其他病因。(2)既往3个月内新发癫痫发作。

2. 排除标准 (1)自身抗体叠加,即同一患者存在2种及以上自身抗体。(2)既往有癫痫病史。(3)无法配合完成脑电图检查。(4)存在严重的心、肺、腹部疾病病史。

3. 一般资料 选择2012年5月至2020年10月在首都医科大学附属北京天坛医院神经内科住院治疗的抗NMDAR脑炎患者共84例,男性46例,女性38例;年龄6~78岁,中位年龄28(22,35)岁。

二、研究方法

1. 临床资料采集 (1)一般资料:包括性别、年龄、吸烟史和饮酒史、发病至入院时间、发病至确诊

时间、发病至首次免疫治疗时间、入院时改良 Rankin 量表(mRS)评分(评分 > 3 提示病情较重,丧失独立行走能力)。(2)临床症状:包括前驱症状(脑炎症状出现前 2 个月内出现发热、头痛、恶心、腹泻等),主要症状(精神行为异常、认知功能障碍、言语障碍、运动障碍、意识障碍、睡眠障碍、自主神经功能障碍)。(3)合并肿瘤:是否合并畸胎瘤。(4)脑脊液检查:包括脑脊液抗 NMDAR 抗体滴度($\geq 1:32$ 为高滴度, $< 1:32$ 为低滴度),白细胞计数($> 5 \times 10^6/L$ 为白细胞计数增多),蛋白定量($> 450 \text{ mg/L}$ 为蛋白定量升高),寡克隆区带。(5)脑电图检查:颞区慢波或痫样放电。(6)头部 MRI 检查:皮质或皮质下病变。(7)免疫治疗:一线治疗包括静脉注射免疫球蛋白(IVIg)和静脉注射甲泼尼龙(IVMP),二线治疗包括利妥昔单抗和吗替麦考酚酯。

2. 血清和脑脊液抗体检测 入院后采集患者血液标本 3~5 ml 和脑脊液标本 2~3 ml,送检中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院,间接免疫荧光试剂盒(德国 EUROIMMUN AG 公司)测定自身抗体,包括神经元细胞内相关抗体[抗 Hu、Yo、Ri、Ma2、Amphiphysin、CV2/CRMP5 和谷氨酸脱羧酶(GAD)抗体],神经元细胞表面抗体[抗 NMDAR、富亮氨酸胶质瘤失活基因 1(LGI1)、接触蛋白相关蛋白-2(CASPR2)、 γ -氨基丁酸 B 型受体(GABA_BR)以及 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体(AMPA)抗体]。

3. 急性症状性癫痫发作评估 (1)急性症状性癫痫发作诊断标准:①发病时间 ≤ 3 个月。②由 2 位神经内科主任医师同时评估,临床表现和脑电图符合癫痫发作的定义,即临床表现多样,包括感觉障碍、运动障碍、自主神经功能障碍和意识障碍等,同时具有突发突止、短暂性、自限性特点;脑电图提示异常过度同步化放电即痫样放电。(2)癫痫发作分类:参照 2017 年国际抗癫痫联盟(ILAE)的癫痫发作分类标准^[12],包括全面性强直-阵挛发作(GTCS)、局灶性发作伴意识障碍、局灶性发作不伴意识障碍、局灶性进展为双侧强直-阵挛发作(FBTCS)和癫痫持续状态(SE)。

4. 统计分析方法 采用 SPSS 22.0 和 R 软件进行统计学处理与分析。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。呈正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用两独立样本的 t 检验;呈非正态分布的计

量资料以中位数和四分位数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,采用 Mann-Whitney U 检验。抗 NMDAR 脑炎合并急性症状性癫痫发作危险因素的筛查采用单因素和多因素逐步法 Logistic 回归分析($\alpha_{\text{入}} = 0.05, \alpha_{\text{出}} = 0.10$);进一步根据 Logistic 回归分析筛查的危险因素建立 Nomogram 模型,预测抗 NMDAR 脑炎患者发生急性症状性癫痫发作的概率。绘制受试者工作特征(ROC)曲线并计算曲线下面积(AUC),评价模型的区分度(曲线下面积 > 0.80 提示区分度良好);绘制校准曲线,评价模型的校准度(模型预测概率与实际概率之间有良好的 consistency 提示校准度良好);采用 Bootstrap 内部验证法(自主重复抽样 1000 次)和 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验进行模型的内部验证($P > 0.05$ 提示稳定性良好)。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

本组 84 例抗 NMDAR 脑炎患者,既往有吸烟史 13 例(15.48%),饮酒史 13 例(15.48%);发病至入院时间 4~823 d,中位时间 32(17,66) d;发病至确诊时间 3~498 d,中位时间 30(16,66) d;发病至首次免疫治疗时间 10~498 d,中位时间 36(25,70) d;入院时 mRS 评分 > 3 者 50 例(59.52%), ≤ 3 者 34 例(40.48%)。36 例(42.86%)存在前驱症状;主要症状分别为精神行为异常占 63.10%(53/84),认知功能障碍占 34.52%(29/84),睡眠障碍占 32.14%(27/84),运动障碍占 27.38%(23/84),意识障碍占 21.43%(18/84),言语障碍占 19.05%(16/84),自主神经功能障碍占 13.10%(11/84)。10 例(11.90%)合并畸胎瘤。脑脊液抗 NMDAR 抗体滴度 $\geq 1:32$ 70 例(83.33%), $< 1:32$ 14 例(16.67%);65 例(77.38%)白细胞计数增多;20 例(23.81%)蛋白定量升高;39 例(46.43%)寡克隆区带呈阳性。脑电图呈现颞区慢波 42 例(50%),颞区痫样放电 28 例(33.33%),二者同时存在 14 例(16.67%);MRI 正常或非特异性改变 60 例(71.43%),皮质病变 14 例(16.67%),皮质下病变 10 例(11.90%)。一线免疫治疗静脉注射甲泼尼龙 22 例(26.19%),静脉注射免疫球蛋白 7 例(8.33%),二者联合应用 55 例(65.48%);二线免疫治疗利妥昔单抗 8 例(9.52%),吗替麦考酚酯 6 例(7.14%)。本组有 35 例(41.67%)以急性症状性癫痫发作首发,最终有 63 例(75%)病程中并发急性症状性癫痫发作(合并 ASS 组),其发作类型分别为全面

表 1 合并 ASS 组与不合并 ASS 组患者临床资料的比较

Table 1. Comparison of clinical data between anti-NMDAR encephalitis with ASS group and without ASS group

观察指标	不合并 ASS 组 (n=21)	合并 ASS 组 (n=63)	χ^2 或 Z 值	P 值	观察指标	不合并 ASS 组 (n=21)	合并 ASS 组 (n=63)	χ^2 或 Z 值	P 值
性别[例(%)]			3.140	0.076	脑脊液抗 NMDAR 抗体滴度[例(%)]			4.114	0.043
男性	8(38.10)	38(60.32)			$\geq 1:32$	14(66.67)	56(88.89)		
女性	13(61.90)	25(39.68)			$< 1:32$	7(33.33)	7(11.11)		
年龄[M(P_{25} , P_{75}), 岁]	33.00 (26.00, 50.00)	27.00 (22.00, 33.00)	-2.316	0.021	脑脊液白细胞计数增多 [例(%)]	19(90.48)	46(73.02)	1.836	0.175
吸烟史[例(%)]	4(19.05)	9(14.29)	0.030	0.862	脑脊液蛋白定量升高 [例(%)]	7(33.33)	13(20.63)	1.400	0.237
饮酒史[例(%)]	5(23.81)	8(12.70)	0.758	0.384	脑脊液寡克隆区带阳性 [例(%)]	8(38.10)	31(49.21)	0.782	0.377
发病至入院时间 [M(P_{25} , P_{75}), d]	36.00 (16.00, 81.00)	31.00 (17.00, 64.00)	-0.460	0.646	脑电图[例(%)]			3.365	0.186
发病至确诊时间 [M(P_{25} , P_{75}), d]	31.00 (14.00, 75.00)	29.00 (16.00, 66.00)	-0.734	0.463	颞区慢波	14(66.67)	28(44.44)		
发病至首次免疫治疗时间 [M(P_{25} , P_{75}), d]	34.00 (18.00, 66.00)	36.00 (26.00, 72.00)	-0.765	0.444	颞区痫样放电	4(19.05)	24(38.10)		
入院时 mRS 评分[例(%)]			0.066	0.797	二者同时存在	3(14.29)	11(17.46)		
≤ 3	8(38.10)	26(41.27)			头部 MRI[例(%)]			1.061	0.717
> 3	13(61.90)	37(58.73)			正常或非特异性改变	16(76.19)	44(69.84)		
前驱症状[例(%)]	8(38.10)	28(44.44)	0.259	0.611	皮质病变	2(9.52)	12(19.05)		
精神行为异常[例(%)]	8(38.10)	45(71.43)	7.516	0.006	皮质下病变	3(14.29)	7(11.11)		
认知功能障碍[例(%)]	8(38.10)	21(33.33)	0.158	0.691	一线免疫治疗[例(%)]			2.469*	0.291
睡眠障碍[例(%)]	6(28.57)	21(33.33)	0.164	0.686	IVMP	7(33.33)	15(23.81)		
运动障碍[例(%)]	6(28.57)	17(26.98)	0.020	0.888	IVIg	3(14.29)	4(6.35)		
意识障碍[例(%)]	3(14.29)	15(23.81)	0.377	0.539	IVMP + IVIg	11(52.38)	44(69.84)		
言语障碍[例(%)]	2(9.52)	14(22.22)	0.926	0.336	二线免疫治疗[例(%)]	3	11	—	0.538
自主神经功能障碍[例(%)]	5(23.81)	6(9.52)	1.709	0.191	利妥昔单抗	1(1/3)	7(7/11)		
合并畸胎瘤[例(%)]	1(4.76)	9(14.28)	0.605	0.437	吗替麦考酚酯	2(2/3)	4(4/11)		

—, Fisher's exact probability, Fisher 确切概率法。*adjusted χ^2 value, 校正 χ^2 值。Mann-Whitney U test for comparison of age, time from onset to admission, time from onset to diagnosis, time from onset to first immunotherapy, and χ^2 test for comparison of others, 年龄、发病至入院时间、发病至确诊时间和发病至首次免疫治疗时间的比较行 Mann-Whitney U 检验, 其余指标的比较行 χ^2 检验。ASS, acute symptomatic seizure, 急性症状性癫痫发作; mRS, modified Rankin Scale, 改良 Rankin 量表; NMDAR, N-methyl-D-aspartate receptor, N-甲基-D-天冬氨酸受体; IVMP, intravenous methylprednisolone, 静脉注射甲泼尼龙; IVIg, intravenous immunoglobulin, 静脉注射免疫球蛋白

性强直-阵挛发作占 73.02% (46/63)、局灶性发作伴意识障碍占 49.21% (31/63)、局灶性发作不伴意识障碍占 36.51% (23/63)、局灶性进展为双侧强直-阵挛发作占 22.22% (14/63) 和癫痫持续状态占 14.29% (9/63)。与不合并 ASS 组相比, 合并 ASS 组患者年龄偏小 ($P = 0.021$)、精神行为异常 ($P = 0.004$) 和脑脊液抗 NMDAR 抗体滴度 $\geq 1:32$ ($P = 0.043$) 比例偏高, 其余临床指标组间差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$, 表 1)。

单因素 Logistic 回归分析显示, 精神行为异常 ($P = 0.008$) 和脑脊液抗 NMDAR 抗体滴度 $\geq 1:32$ ($P = 0.024$) 是抗 NMDAR 脑炎合并急性症状性癫痫发作的危险因素, 而高龄是合并急性症状性癫痫发作的保护因素 ($P = 0.023$; 表 2, 3), 将单因素 Logistic

回归分析中符合纳入与剔除标准 ($\alpha_{入} = 0.05, \alpha_{出} = 0.10$) 的因素纳入多因素 Logistic 回归方程, 结果显示, 男性 ($OR = 7.680, 95\%CI: 1.811 \sim 32.562; P = 0.006$)、精神行为异常 ($OR = 6.486, 95\%CI: 1.818 \sim 23.141; P = 0.004$)、脑脊液抗 NMDAR 抗体滴度 $\geq 1:32$ ($OR = 9.322, 95\%CI: 2.132 \sim 40.766; P = 0.003$) 是抗 NMDAR 脑炎合并急性症状性癫痫发作的危险因素, 而高龄是合并急性症状性癫痫发作的保护因素 ($OR = 0.942, 95\%CI: 0.903 \sim 0.983, P = 0.006$; 表 4)。

根据 Logistic 回归分析筛查出的 4 项危险因素, 建立预测抗 NMDAR 脑炎合并急性症状性癫痫发作风险的 Nomogram 模型 (图 1), 每项因素的数值或分类特征对应至标尺为每项因素的分值, 各项分值之和为总分值, 总分值对应的预测值即为抗 NMDAR

表 2 抗 NMDAR 脑炎合并急性症状性癫痫发作相关影响因素的变量赋值表

Table 2. The variable assignment of related influencing factors on anti-NMDAR encephalitis with ASS

变量	赋值		
	0	1	2
性别	女性	男性	
吸烟史	否	是	
饮酒史	否	是	
入院时 mRS 评分	≤3	>3	
前驱症状	否	是	
精神行为异常	否	是	
认知功能障碍	否	是	
睡眠障碍	否	是	
运动障碍	否	是	
意识障碍	否	是	
言语障碍	否	是	
自主神经功能障碍	否	是	
合并畸胎瘤	否	是	
脑脊液抗 NMDAR 抗体滴度	<1:32	≥1:32	
脑脊液白细胞计数增多	否	是	
脑脊液蛋白定量升高	否	是	
脑脊液寡克隆区带阳性	否	是	
脑电图	颞区痫样放电	颞区慢波	二者同时存在
头部 MRI	正常或非特异性改变	皮质病变	皮质下病变
一线免疫治疗	IVMP	IVIg	IVMP+IVIg
利妥昔单抗	否	是	
吗替麦考酚酯	否	是	

mRS, modified Rankin Scale, 改良 Rankin 量表; NMDAR, N-methyl-D-aspartate receptor, N-甲基-D-天冬氨酸受体; IVMP, intravenous methylprednisolone, 静脉注射甲泼尼龙; IVIg, intravenous immunoglobulin, 静脉注射免疫球蛋白。The same for Table 3 and 4

表 3 抗 NMDAR 脑炎合并急性症状性癫痫发作影响因素的单因素 Logistic 回归分析

Table 3. Univariate Logistic regression analysis of related influencing factors on anti-NMDAR encephalitis with ASS

变量	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	<i>OR</i> 95%CI
男性	0.904	0.518	3.048	0.081	2.470	0.895 ~ 6.816
高龄	-0.037	0.016	5.135	0.023	0.964	0.934 ~ 0.995
吸烟史	-0.345	0.662	0.271	0.603	0.708	0.193 ~ 2.593
饮酒史	-0.765	0.637	1.442	0.230	0.465	0.134 ~ 1.622
发病至入院时间	0.000	0.002	0.045	0.832	1.000	0.996 ~ 1.003
发病至确诊时间	0.004	0.004	1.462	0.227	1.004	0.997 ~ 1.012
发病至首次免疫治疗时间	0.005	0.004	1.755	0.185	1.005	0.998 ~ 1.012
入院时 mRS 评分 >3	-0.133	0.517	0.066	0.797	0.876	0.318 ~ 2.413
前驱症状	0.262	0.516	0.259	0.611	1.300	0.473 ~ 3.574
精神行为异常	1.402	0.529	7.026	0.008	4.062	1.441 ~ 11.454
认知功能障碍	-0.208	0.523	0.158	0.691	0.813	0.292 ~ 2.264
睡眠障碍	0.223	0.552	0.163	0.686	1.250	0.424 ~ 3.688
运动障碍	-0.079	0.560	0.020	0.888	0.924	0.308 ~ 2.770
意识障碍	0.629	0.690	0.829	0.362	1.875	0.485 ~ 7.253
言语障碍	0.999	0.803	1.547	0.214	2.714	0.563 ~ 13.092
自主神经功能障碍	-1.088	0.668	2.651	0.104	0.337	0.091 ~ 1.248
合并畸胎瘤	1.204	1.086	1.229	0.268	3.333	0.397 ~ 28.014
脑脊液抗 NMDAR 抗体滴度 ≥1:32	1.386	0.612	5.125	0.024	4.000	1.205 ~ 13.283
脑脊液白细胞计数增多	-1.256	0.796	2.491	0.115	0.285	0.060 ~ 1.355
脑脊液蛋白定量升高	-0.654	0.558	1.374	0.241	0.520	0.174 ~ 1.552
脑脊液寡克隆区带阳性	0.454	0.515	0.776	0.378	1.574	0.573 ~ 4.321
颞区慢波	-1.099	0.632	3.026	0.082	0.333	0.097 ~ 1.149
颞区痫样放电和慢波同时存在	-0.492	0.846	0.339	0.561	0.611	0.116 ~ 3.209
皮质病变	0.780	0.818	0.910	0.340	2.182	0.439 ~ 10.834
皮质下病变	-0.164	0.749	0.048	0.826	0.848	0.195 ~ 3.685
IVIg	-0.474	0.890	0.284	0.594	0.622	0.109 ~ 3.564
IVMP+IVIg	0.624	0.568	1.205	0.272	1.867	0.613 ~ 5.688
利妥昔单抗	0.916	1.100	0.693	0.405	2.500	0.289 ~ 21.604
吗替麦考酚酯	-0.440	0.905	0.236	0.627	0.644	0.109 ~ 3.798

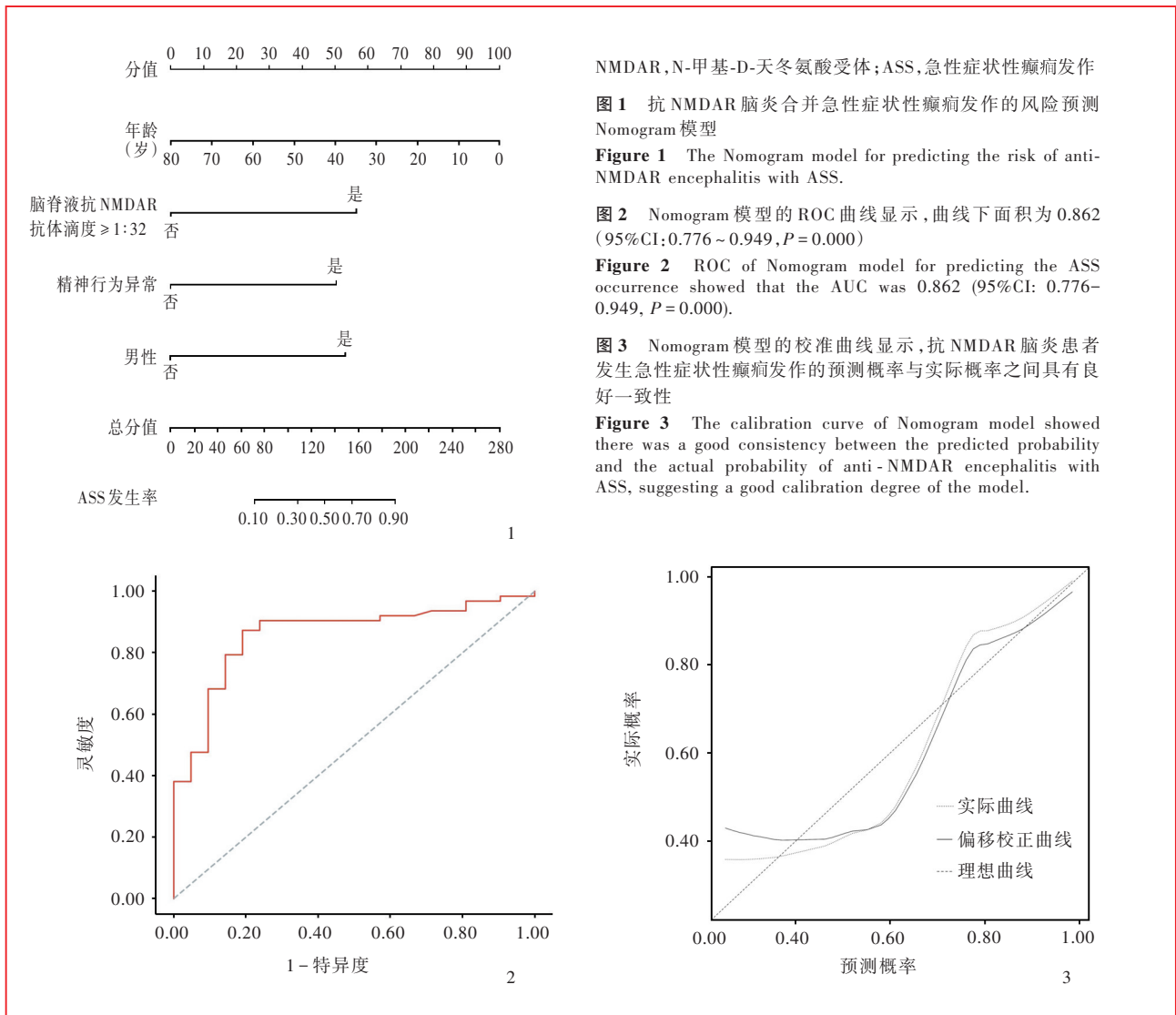
表 4 抗 NMDAR 脑炎合并急性症状性癫痫发作影响因素的多因素逐步法 Logistic 回归分析

Table 4. Multivariate stepwise Logistic regression analysis of related influencing factors on anti-NMDAR encephalitis with ASS

变量	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	<i>OR</i> 95%CI
男性	2.039	0.737	7.650	0.006	7.680	1.811 ~ 32.562
高龄	-0.060	0.022	7.548	0.006	0.942	0.903 ~ 0.983
精神行为异常	1.870	0.649	8.299	0.004	6.486	1.818 ~ 23.141
脑脊液抗 NMDAR 抗体滴度 ≥1:32	2.232	0.753	8.795	0.003	9.322	2.132 ~ 40.766
常数项	-6.746	2.236	9.100	0.003		

脑炎患者发生急性症状性癫痫发作的风险。绘制 Nomogram 模型的 ROC 曲线, 曲线下面积为 0.862

(95%CI: 0.776 ~ 0.949, *P* = 0.000), 即模型的区分度良好(图 2)。绘制校准曲线, 经 Nomogram 模型获得



NMDAR, N-甲基-D-天冬氨酸受体; ASS, 急性症状性癫痫发作

图 1 抗 NMDAR 脑炎合并急性症状性癫痫发作的风险预测 Nomogram 模型

Figure 1 The Nomogram model for predicting the risk of anti-NMDAR encephalitis with ASS.

图 2 Nomogram 模型的 ROC 曲线显示, 曲线下面积为 0.862 (95% CI: 0.776 ~ 0.949, P = 0.000)

Figure 2 ROC of Nomogram model for predicting the ASS occurrence showed that the AUC was 0.862 (95% CI: 0.776-0.949, P = 0.000).

图 3 Nomogram 模型的校准曲线显示, 抗 NMDAR 脑炎患者发生急性症状性癫痫发作的预测概率与实际概率之间具有良好一致性

Figure 3 The calibration curve of Nomogram model showed there was a good consistency between the predicted probability and the actual probability of anti-NMDAR encephalitis with ASS, suggesting a good calibration degree of the model.

的预测急性症状性癫痫发作的概率与实际概率之间具有良好的一致性(图 3), 且 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验显示差异无统计学意义 ($\chi^2 = 4.318, P = 0.827$), 表明模型的校准度和稳定性良好。

讨论

急性症状性癫痫发作是抗 NMDAR 脑炎初期或活动期的常见表现, 本研究有 41.67% 的患者 (35/84) 以急性症状性癫痫发作首发, 75% 的患者 (63/84) 病程中并发急性症状性癫痫发作, 与文献报道相一致^[10, 13-14], 其发生率高于病毒性脑炎合并急性症状性癫痫发作^[15]。研究显示, 约 80.7% 的抗 NMDAR 脑炎患者急性期发生急性症状性癫痫发作, 予以早期免疫治疗和抗癫痫治疗, 随访 6 个月时约 80% 达到无发作, 随访 24 个月时均达到无发作^[10]。急性

症状性癫痫发作不仅加重抗 NMDAR 脑炎的脑组织炎症, 干扰其他并发症的诊断与治疗, 还进一步加重脑损伤和慢性化进程, 最终转变为自身免疫相关性癫痫。早期免疫治疗可以减少急性症状性癫痫发作向自身免疫相关性癫痫转变的概率^[11, 16]。因此, 早期识别和及时免疫治疗至关重要。

然而, 目前相关研究主要集中于抗 NMDAR 脑炎合并急性症状性癫痫发作的预后评估及其影响因素筛查, 针对早期识别此类疾病的研究甚少。本研究单因素和多因素 Logistic 回归分析显示, 男性、低龄、精神行为异常、脑脊液抗 NMDAR 抗体滴度 $\geq 1:32$ 是抗 NMDAR 脑炎患者发生急性症状性癫痫发作的危险因素; 再根据上述 4 项危险因素构建风险预测 Nomogram 模型, 并通过绘制 ROC 曲线和校准曲线证实该模型的区分度和校准度良好, 并且经

Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验证实该模型稳定性良好,有助于临床医师早期识别抗 NMDAR 脑炎合并急性症状性癫痫发作,必要时予以预防性治疗,从而改善患者预后。

低龄可以增加抗 NMDAR 脑炎合并急性症状性癫痫发作的风险,有文献报道,癫痫患病率与年龄相关, ≤ 18 岁的抗 NMDAR 脑炎患者发生急性症状性癫痫发作的概率显著高于 > 18 岁患者^[17];12~17 岁的抗 NMDAR 脑炎患者发生急性症状性癫痫发作的概率为 92.5%,高于 18~29 岁患者的 75% ($P = 0.007$)、30~64 岁患者的 70.6% ($P = 0.002$) 和 ≥ 65 岁患者的 60% ($P = 0.040$)^[14]。性别亦是抗 NMDAR 脑炎合并急性症状性癫痫发作的影响因素,虽然抗 NMDAR 脑炎好发于青年女性,但有研究显示,抗 NMDAR 脑炎患者的性别分布与年龄相关,以 12 岁以下和 45 岁以上男性相对多见^[17],且男性更易发生急性症状性癫痫发作^[10]或以急性症状性癫痫发作为首发症状^[18-19],同时,女性患者较男性更易达到无发作^[11]。因此,临床遇到青年男性新近发生癫痫发作,应考虑抗 NMDAR 脑炎的可能。本研究结果显示,精神行为异常是抗 NMDAR 脑炎患者发生急性症状性癫痫发作的危险因素,可能与抗 NMDAR 脑炎伴发的精神行为异常可以引起大脑皮质功能改变,进而导致癫痫发作有关,但目前尚无相关研究见诸报道,有待进一步探讨精神行为异常和急性症状性癫痫发作的共同病理生理学机制。脑脊液抗 NMDAR 抗体阳性是诊断抗 NMDAR 脑炎的特异性指标^[6,20]。本研究结果还显示,高抗 NMDAR 抗体滴度 ($\geq 1:32$) 是抗 NMDAR 脑炎患者发生急性症状性癫痫发作的危险因素。既往研究显示,脑脊液抗 NMDAR 抗体表达变化与预后相关,且经免疫治疗后抗体滴度有所下降^[21]。但尚无探究抗 NMDAR 抗体滴度与急性症状性癫痫发作潜在机制的研究,推测可能与抗 NMDAR 抗体广泛分布于大脑皮质、海马有关,具体作用机制有待进一步探究。影像学方面,结构或功能影像学均显示抗 NMDAR 脑炎主要为皮质受累,推测与并发癫痫发作有关^[22-25]。然而,本研究合并 ASS 组与不合并 ASS 组皮质病变比例差异无统计学意义,皮质病变亦非抗 NMDAR 脑炎合并急性症状性癫痫发作的危险因素,可能与样本量较小有关,尚待扩大样本量并纳入功能影像学指标如 PET 等,进一步探究皮质受累与急性症状性癫痫发作的关系。

虽然目前有较多自身免疫性脑炎相关癫痫风险预测模型^[26],但尚无针对某一自身抗体亚型的自身免疫性脑炎相关急性症状性癫痫发作风险预测模型。本研究根据 Logistic 回归分析筛查出的 4 项危险因素建立适合国人的抗 NMDAR 脑炎合并急性症状性癫痫发作风险预测 Nomogram 模型,其中性别和年龄为社会人口学特征,精神行为异常为临床症状特征,抗 NMDAR 抗体滴度为实验室指标,均易在临床实践中获取,同时以列线图展示,更直观、灵活,适用于临床推广应用。本研究进一步通过绘制该模型的 ROC 曲线和校准曲线并行 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验,证实该模型区分度、校准度和稳定性均良好。

本研究仍存在一定的局限性:(1)为单中心回顾性研究,可能导致选择偏倚和回忆偏倚。(2)抗 NMDAR 脑炎合并急性症状性癫痫发作为临床罕见病,整体发病率较低,故样本量相对较小,且 Nomogram 模型未进行外部验证,今后尚待扩大样本量、纳入多中心的外部数据进一步完善和验证。

综上所述,男性、低龄、精神行为异常和脑脊液抗 NMDAR 抗体滴度 $\geq 1:32$ 是抗 NMDAR 脑炎患者发生急性症状性癫痫发作的危险因素,并据此初步建立简便、准确的风险预测 Nomogram 模型,该模型具有良好的区分度、校准度和稳定性,有一定的临床应用价值,可为早期预防与治疗抗 NMDAR 脑炎合并急性症状性癫痫发作提供依据,未来尚待扩大样本量、纳入多中心的外部数据的前瞻性研究进一步验证和优化模型。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Dalmau J, Graus F. Antibody-mediated encephalitis[J]. N Engl J Med, 2018, 378:840-851.
- [2] Prüss H. Autoantibodies in neurological disease[J]. Nat Rev Immunol, 2021, 21:798-813.
- [3] Esposito S, Principi N, Calabresi P, Rigante D. An evolving redefinition of autoimmune encephalitis[J]. Autoimmun Rev, 2019, 18:155-163.
- [4] Sechi E, Flanagan EP. Antibody-mediated autoimmune diseases of the CNS: challenges and approaches to diagnosis and management[J]. Front Neurol, 2021, 12:673339.
- [5] Neurology Branch, Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on the diagnosis and management of autoimmune encephalitis[J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2017, 50:91-98.[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, 50:91-98.]
- [6] Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, Baehring JM, Shimazaki H, Koide R, King D, Mason W, Samsing LH, Dichter MA, Rosenfeld MR, Lynch DR.

- Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma[J]. *Ann Neurol*, 2007, 61:25-36.
- [7] Abboud H, Probasco JC, Irani S, Ances B, Benavides DR, Bradshaw M, Christo PP, Dale RC, Fernandez - Fournier M, Flanagan EP, Gadoth A, George P, Grebenciucova E, Jammoul A, Lee ST, Li Y, Matiello M, Morse AM, Rae-Grant A, Rojas G, Rossman I, Schmitt S, Venkatesan A, Vernino S, Pittock SJ, Titulaer MJ; Autoimmune Encephalitis Alliance Clinicians Network. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2021, 92:757-768.
- [8] Qu XP, Vidaurre J, Peng XL, Jiang L, Zhong M, Hu Y. Seizure characteristics, outcome, and risk of epilepsy in pediatric anti-N-methyl - d - aspartate receptor encephalitis [J]. *Pediatr Neurol*, 2020, 105:35-40.
- [9] Steriade C, Britton J, Dale RC, Gadoth A, Irani SR, Linnoila J, McKeon A, Shao XQ, Venegas V, Bien CG. Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: conceptual definitions[J]. *Epilepsia*, 2020, 61:1341-1351.
- [10] Liu X, Yan B, Wang R, Li C, Chen C, Zhou D, Hong Z. Seizure outcomes in patients with anti-NMDAR encephalitis: a follow-up study[J]. *Epilepsia*, 2017, 58:2104-2111.
- [11] de Bruijn MAAM, van Sonderen A, van Coevorden - Hameete MH, Bastiaansen AEM, Schreurs MWJ, Rouhl RPW, van Donselaar CA, Majoie MHJM, Neuteboom RF, Sillevs Smitt PAE, Thijs RD, Titulaer MJ. Evaluation of seizure treatment in anti - LGII, anti - NMDAR, and anti - GABA_BR encephalitis [J]. *Neurology*, 2019, 92:e2185-2196.
- [12] Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Zuberi SM. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE commission for classification and terminology [J]. *Epilepsia*, 2017, 58:522-530.
- [13] Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, Dossain SK, Rosenfeld MR, Balice - Gordon R, Lynch DR. Anti - NMDA - receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7:1091-1098.
- [14] Yeshokumar AK, Coughlin A, Fastman J, Psaila K, Harmon M, Randell T, Schorr EM, Han H, Hoang H, Soudant C, Jette N. Seizures in autoimmune encephalitis: a systematic review and quantitative synthesis[J]. *Epilepsia*, 2021, 62:397-407.
- [15] Misra UK, Tan CT, Kalita J. Viral encephalitis and epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2008, 49 Suppl 6:13-18.
- [16] Byun JI, Lee ST, Jung KH, Sunwoo JS, Moon J, Lim JA, Lee DY, Shin YW, Kim TJ, Lee KJ, Lee WJ, Lee HS, Jun J, Kim DY, Kim MY, Kim H, Kim HJ, Suh HI, Lee Y, Kim DW, Jeong JH, Choi WC, Bae DW, Shin JW, Jeon D, Park KI, Jung KY, Chu K, Lee SK. Effect of immunotherapy on seizure outcome in patients with autoimmune encephalitis: a prospective observational registry study[J]. *PLoS One*, 2016, 11:e0146455.
- [17] Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, Honig LS, Benseler SM, Kawachi I, Martinez - Hernandez E, Aguilar E, Gresa - Arribas N, Ryan - Florance N, Torrents A, Saiz A, Rosenfeld MR, Balice - Gordon R, Graus F, Dalmau J. Treatment and prognostic factors for long - term outcome in patients with anti - NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12:157-165.
- [18] Titulaer MJ, Dalmau J. Seizures as first symptom of anti-NMDA receptor encephalitis are more common in men[J]. *Neurology*, 2014, 82:550-551.
- [19] Viacoz 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[J]. *Neurology*, 2014, 82:556-563.
- [20] Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, Cortese I, Dale RC, Gelfand JM, Geschwind M, Glaser CA, Honnorat J, Höftberger R, Iizuka T, Irani SR, Lancaster E, Leypoldt F, Prüss H, Rae - Grant A, Reindl M, Rosenfeld MR, Rostásy K, Saiz A, Venkatesan A, Vincent A, Wandinger KP, Waters P, Dalmau J. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15:391-404.
- [21] 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[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13: 167-177.
- [22] Leypoldt F, Buchert R, Kleiter I, Marienhagen J, Gelderblom M, Magnus T, Dalmau J, Gerloff C, Lewerenz J. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in anti - N - methyl - D - aspartate receptor encephalitis: distinct pattern of disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83:681-686.
- [23] Ni G, Lin W, Cai X, Qin J, Feng L, Zhu S, Zhou L, Chen Z. Associations between seizures and MRI in patients with anti - NMDAR encephalitis[J]. *Acta Neurol Scand*, 2020, 142:460-465.
- [24] Wang R, Lai XH, Liu X, Li YJ, Chen C, Li C, Chi XS, Zhou D, Hong Z. Brain magnetic resonance - imaging findings of anti - N - methyl - D - aspartate receptor encephalitis: a cohort follow - up study in Chinese patients[J]. *J Neurol*, 2018, 265:362-369.
- [25] Liu X, Shan W, Zhang YD, Lü RJ, Wang Q. Progress in functional imaging of autoimmune encephalitis associated with epilepsy [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2020, 20:9-14.[刘霄, 单伟, 张玉笛, 吕瑞娟, 王群. 自身免疫性脑炎相关癫痫功能影像学研究进展[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2020, 20:9-14.]
- [26] de Bruijn MAAM, Bastiaansen AEM, Mojzisova H, van Sonderen A, Thijs RD, Majoie MJM, Rouhl RPW, van Coevorden - Hameete MH, de Vries JM, Muñoz Lopetegi A, Roozenbeek B, Schreurs MWJ, Sillevs Smitt PAE, Titulaer MJ; ACES Study Group. Antibodies contributing to focal epilepsy signs and symptoms score[J]. *Ann Neurol*, 2021, 89:698-710.

(收稿日期:2022-03-01)

(本文编辑:彭一帆)