

抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎急性期严重程度及短期预后影响因素分析

叶睿曦 蔡林君 孔雪莹 李劲梅 周东 洪楨

【摘要】 目的 探究抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎患者急性期严重程度及短期预后的影响因素。方法 纳入 2020 年 1 月至 2023 年 7 月四川大学华西医院收治的 60 例抗 NMDAR 脑炎患者,根据急性期改良 Rankin 量表(mRS)评分分为轻症组(mRS ≤ 3 分, 25 例)和重症组(mRS > 3 分, 35 例),根据我院治疗 1 个月后 mRS 评分分为短期预后良好组(mRS ≤ 3 分, 32 例)和短期预后不良组(mRS > 3 分, 28 例),采用单因素和多因素 Logistic 回归分析筛查抗 NMDAR 脑炎患者急性期病情严重及短期预后不良的危险因素。结果 存在意识障碍($OR = 8.975, 95\%CI: 2.048 \sim 39.327; P = 0.004$)及高中性粒细胞百分比/白蛋白比值(NPAR; $OR = 5.004, 95\%CI: 1.138 \sim 22.011, P = 0.033$)是抗 NMDAR 脑炎急性期病情严重的危险因素,高血清 IgE 水平是其急性期病情较轻的保护因素($OR = 0.994, 95\%CI: 0.989 \sim 0.999; P = 0.026$);女性($OR = 4.380, 95\%CI: 1.205 \sim 15.929; P = 0.025$)、存在意识障碍($OR = 5.493, 95\%CI: 1.535 \sim 19.657; P = 0.009$)及高 NPAR($OR = 2.949, 95\%CI: 1.010 \sim 8.612; P = 0.048$)是抗 NMDAR 脑炎患者短期预后不良的危险因素。结论 存在意识障碍、低血清 IgE 水平及高 NPAR 是抗 NMDAR 脑炎患者急性期病情严重的危险因素,女性、存在意识障碍及高 NPAR 是其短期预后不良的危险因素。NPAR 是潜在的评估抗 NMDAR 脑炎患者急性期严重程度及预测其短期预后的生物学指标。

【关键词】 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎; 健康状况指标; 预后; 危险因素; Logistic 模型

Analysis of factors influencing the severity of acute phase and short-term prognosis of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis

YE Rui-xi, CAI Lin-jun, KONG Xue-ying, LI Jin-mei, ZHOU Dong, HONG Zhen

Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China

Corresponding author: HONG Zhen (Email: hongzhengoog@aliyun.com)

【Abstract】 Objective To explore the factors influencing the severity of acute phase and short-term prognosis of anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis, and search for potential indicators for assessing disease severity and predicting prognosis. **Methods** A total of 60 patients with anti-NMDAR encephalitis admitted to West China Hospital, Sichuan University from January 2020 to July 2023 were included. According to the modified Rankin Scale (mRS) during the acute phase, they were divided into mild group (mRS ≤ 3 score, n = 25) and severe group (mRS > 3 score, n = 35), as well as good outcome group (mRS ≤ 3 score, n = 32) and poor outcome group (mRS > 3 score, n = 28) based on the mRS score after one month of treatment at our hospital. Univariate and multivariate Logistic regression analyses were used to determine the risk factors of anti-NMDAR encephalitis with severe condition during the acute phase and poor short-term prognosis. **Results** Logistic regression analysis showed consciousness disorder ($OR = 8.975, 95\%CI: 2.048 \sim 39.327; P = 0.004$) and high level of neutrophil percentage-to-albumin ratio (NPAR; $OR = 5.004, 95\%CI: 1.138 \sim 22.011, P = 0.033$) were the risk factors of anti-NMDAR encephalitis with severe condition during the acute phase, while high level of serum IgE was the protective factor ($OR = 0.994, 95\%CI: 0.989 \sim 0.999; P = 0.026$). Female ($OR = 4.380, 95\%CI: 1.205 \sim 15.929; P = 0.025$), consciousness disorder ($OR = 5.493, 95\%CI: 1.535 \sim 19.657; P = 0.009$) and high level of NPAR ($OR = 2.949, 95\%CI:$

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2024.05.005

基金项目:国家重点研发计划项目(项目编号:2022YFC2503800);四川大学华西医院临床研究重点孵化项目(项目编号:22HXFH022)

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院神经内科

通讯作者:洪楨,Email:hongzhengoog@aliyun.com

1.010-8.612; $P = 0.048$) were the risk factors of anti-NMDAR encephalitis with poor short-term prognosis.

Conclusions Consciousness disorder, low serum IgE level and high NPAR are risk factors of anti-NMDAR encephalitis with severe condition during the acute phase, while female, consciousness disorder and high NPAR are risk factors of anti-NMDAR encephalitis with poor short-term prognosis. NPAR is a potential biological indicator for assessing disease severity during the acute phase and predicting short-term prognosis of patients with anti-NMDAR encephalitis.

【Key words】 Anti N - methyl - D - aspartate receptor encephalitis; Health status indicators; Prognosis; Risk factors; Logistic models

This study was supported by National Key Research and Development Program of China (No. 2022YFC2503800), and Clinical Research Incubation Project of West China Hospital, Sichuan University (No. 22HXFH022).

Conflicts of interest: none declared

自身免疫性脑炎(AE)泛指一类由自身免疫机制介导的脑炎,占有类型脑炎的10%~20%^[1]。随着新型自身抗体的陆续发现,自身免疫性脑炎相关疾病谱逐年扩大。常见的有抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎、抗富亮氨酸胶质瘤失活蛋白1(LG11)抗体相关脑炎、抗 γ -氨基丁酸B型受体(GABA_BR)脑炎等^[2]。其中以抗NMDAR脑炎最为常见,占自身免疫性脑炎的54%~80%,好发于青年女性,可有精神行为异常、癫痫发作、认知功能障碍、言语障碍、意识障碍、运动障碍、自主神经功能障碍等临床表现,严重时可导致残疾和死亡^[1,3-5]。早期评估病情并及时进行合理干预,有望降低病残率、改善预后。既往研究表明,年龄、性别、自主神经功能障碍、癫痫持续状态、合并肿瘤、机械通气、入住重症监护病房(ICU)、使用二线治疗方案等因素可能与抗NMDAR脑炎预后相关^[6-8]。脑脊液(CSF)抗NMDAR抗体对抗NMDAR脑炎的诊断至关重要,但其在评估疾病严重程度及预后方面的价值尚存争议^[6]。近期研究发现,中性粒细胞百分比/白蛋白比值(NPAR)是评估抗NMDAR脑炎急性期严重程度和预测短期预后的良好指标^[8],但此发现的外推性受到研究人群相对局限的限制,有待进一步验证。目前尚缺乏能充分评估抗NMDAR脑炎严重程度和预后的指标。鉴于此,本研究以四川大学华西医院收治的60例抗NMDAR脑炎患者为研究对象,探讨疾病严重程度与短期预后的影响因素,以期早期评估病情及预后,及时干预,提高生活质量。

对象与方法

一、研究对象

1. 纳入标准 (1)抗NMDAR脑炎的诊断标准

参照《中国自身免疫性脑炎诊治专家共识(2022年版)》^[2]的标准:①符合以下6项主要症状中1项或多项,即精神行为异常或认知功能障碍、言语障碍、癫痫发作、运动障碍/不自主运动、意识水平下降、自主神经功能障碍或中枢性低通气。②脑脊液抗NMDAR抗体阳性(以脑脊液基于细胞底物实验CBA法抗体阳性为准)。③合理排除其他病因如中枢神经系统感染性疾病、代谢性和中毒性脑病、桥本脑病、中枢神经系统肿瘤、遗传性疾病、神经系统变性疾病等。(2)本次就诊时疾病处于急性期(首次发病至四川大学华西医院就诊时间 ≤ 90 d),对是否已于其他医疗机构诊治不做限制。

2. 排除标准 (1)自身抗体叠加(即同一患者存在2种及以上自身免疫性脑炎抗体)。(2)合并系统性红斑狼疮(SLE)等系统性自身免疫性疾病。(3)存在严重心脏、肺部、腹部疾病病史。

3. 一般资料 选择2020年1月至2023年7月在四川大学华西医院神经内科住院治疗的抗NMDAR脑炎患者共60例,男性32例,女性28例;年龄14~56岁,中位年龄26(19,31)岁。发病至入院时间3~54 d,中位时间16.50(10.00,30.25) d;住院期间入住ICU者7例(11.67%);合并畸胎瘤者8例(13.33%);合并感染者45例(75%;表1,2)。

二、研究方法

1. 临床资料采集 (1)一般资料:发病至入院时间、住院期间入住ICU、合并畸胎瘤、合并感染情况。(2)前驱症状:脑炎症状出现前2个月内出现发热、头痛、恶心、腹泻等症状。(3)主要临床表现:意识障碍、精神行为异常、认知功能障碍、言语障碍、癫痫发作、运动障碍、自主神经功能障碍、中枢性低通气、睡眠障碍。(4)入院后实验室检查:血清学指标

表1 急性期不同严重程度抗NMDAR脑炎患者临床资料的比较

Table 1. Comparison of clinical data of anti-NMDAR encephalitis with different severity during the acute phase

观察指标	轻症组 (n=25)	重症组 (n=35)	统计量值	P值	观察指标	轻症组 (n=25)	重症组 (n=35)	统计量值	P值
性别[例(%)]			1.959	0.162	淋巴细胞百分比 ($\bar{x} \pm s, \%$)	19.50 ± 9.02	13.01 ± 6.35	3.272	0.002
男性	16(64.00)	16(45.71)			白蛋白($\bar{x} \pm s, \text{g/L}$)	40.80 ± 6.93	35.54 ± 5.58	3.249	0.002
女性	9(36.00)	19(54.29)			IgG [$M(P_{25}, P_{75}), \text{g/L}$]	11.50 (10.20, 12.70)	11.90 (9.19, 21.05)	-0.285	0.776
年龄[$M(P_{25}, P_{75}), \text{岁}$]	21.00 (18.00, 31.00)	27.00 (21.50, 35.00)	-1.238	0.216	IgM [$M(P_{25}, P_{75}), \text{g/L}$]	1.16 (1.08, 1.31)	1.22 (1.03, 1.70)	-0.787	0.431
发病至入院时间 [$M(P_{25}, P_{75}), \text{d}$]	16.00 (11.00, 40.00)	18.00 (10.00, 24.50)	-0.818	0.413	IgA($\bar{x} \pm s, \text{g/L}$)	2.12 ± 0.70	1.94 ± 0.70	1.001	0.321
住院期间入住ICU [例(%)]	0(0.00)	7(20.00)	3.886	0.049	IgE [$M(P_{25}, P_{75}), \text{IU/ml}$]	277.00 (63.10, 346.00)	122.00 (35.75, 187.00)	-2.272	0.023
合并畸胎瘤[例(%)]	1(4.00)	7(20.00)	1.995	0.158	补体C3($\bar{x} \pm s, \text{g/L}$)	0.90 ± 0.13	0.96 ± 0.20	-1.398	0.168
合并感染[例(%)]	16(64.00)	29(82.86)	2.766	0.096	补体C4 [$M(P_{25}, P_{75}), \text{g/L}$]	0.23 (0.18, 0.25)	0.22 (0.18, 0.24)	-0.510	0.610
前驱症状[例(%)]	12(48.00)	21(60.00)	0.848	0.357	脑脊液指标				
临床表现[例(%)]					压力($\bar{x} \pm s, \text{mm H}_2\text{O}$)	121.24 ± 52.71	140.41 ± 45.23	-1.511	0.136
意识障碍	5(20.00)	24(68.57)	13.777	0.000	白细胞计数 [$M(P_{25}, P_{75}), \times 10^6/\text{L}$]	6.00 (0.00, 30.00)	6.00 (0.00, 30.00)	-0.208	0.835
精神行为异常	14(56.00)	31(88.57)	8.251	0.004	蛋白定量 [$M(P_{25}, P_{75}), \text{mg/L}$]	310.00 (230.00, 510.00)	300.00 (230.00, 430.00)	-0.608	0.543
认知功能障碍	5(20.00)	6(17.14)	0.000	1.000	白蛋白 [$M(P_{25}, P_{75}), \text{g/L}$]	0.18 (0.14, 0.26)	0.16 (0.12, 0.23)	-1.029	0.303
言语障碍	0(0.00)	11(31.43)	7.636	0.006	IgG[$M(P_{25}, P_{75}), \text{g/L}$]	0.05 (0.03, 0.06)	0.04 (0.03, 0.06)	-0.502	0.615
癫痫发作	18(72.00)	26(74.29)	0.039	0.844	IgG合成率 [$M(P_{25}, P_{75}), \text{mg/d}$]	3.16 (0.00, 7.61)	0.79 (0.00, 3.59)	-0.926	0.354
运动障碍	5(20.00)	6(17.14)	0.000	1.000	抗NMDAR抗体[例(%)]			9.613	0.002
自主神经功能障碍	2(8.00)	12(34.29)	5.633	0.018	低滴度(<1:32)	18(72.00)	11(31.43)		
中枢性低通气	1(4.00)	11(31.43)	6.857	0.009	高滴度(≥1:32)	7(28.00)	24(68.57)		
睡眠障碍	9(36.00)	13(37.14)	0.008	0.928	白蛋白商 [$M(P_{25}, P_{75}), \times 10^{-3}$]	4.96 (3.84, 7.03)	5.07 (3.43, 6.63)	-0.536	0.592
血清学指标					NLR[$M(P_{25}, P_{75})$]	3.70 (2.73, 4.69)	7.92 (4.50, 10.24)	-2.906	0.004
白细胞计数 [$M(P_{25}, P_{75}), \times 10^9/\text{L}$]	8.47 (6.72, 11.35)	9.55 (8.26, 12.89)	-1.029	0.303	NPAR [$M(P_{25}, P_{75}), \times 10^{-3} \text{L/g}$]	17.03 (14.24, 19.57)	22.42 (19.35, 26.71)	-4.029	0.000
中性粒细胞计数 [$M(P_{25}, P_{75}), \times 10^9/\text{L}$]	5.90 (4.35, 9.30)	7.88 (5.76, 10.83)	-1.484	0.138	头部MRI异常[例(%)]	12(48.00)	10(28.57)	2.370	0.124
淋巴细胞计数 [$M(P_{25}, P_{75}), \times 10^9/\text{L}$]	1.66 (1.32, 1.91)	1.19 (0.87, 1.67)	-2.160	0.031	脑电图异常[例(%)]	13(52.00)	18(51.43)	0.002	0.965
单核细胞计数 [$M(P_{25}, P_{75}), \times 10^9/\text{L}$]	0.61 (0.42, 0.90)	0.56 (0.53, 0.91)	-0.007	0.994	入院前使用一线治疗 方案[例(%)]	6(24.00)	6(17.14)	0.429	0.513
中性粒细胞百分比 ($\bar{x} \pm s, \%$)	72.08 ± 10.70	80.16 ± 8.15	-3.320	0.002					

Mann-Whitney *U* test for comparison of age, time from onset to admission, white blood cell count, neutrophil count and lymphocyte count, monocyte count in blood, serum IgG, IgM, IgE, C4, white blood cell count, protein, albumin, IgG, IgG synthesis rate in CSF, albumin quotient, NLR and NPAR, two-independent-sample *t* test for comparison of neutrophil percentage and lymphocyte percentage in blood, serum albumin, serum IgA, C3 and CSF pressure, and χ^2 test for comparison of others, 年龄、发病至入院时间、血清白细胞计数、血清中性粒细胞计数、血清淋巴细胞计数、血清单核细胞计数、血清IgG、血清IgM、血清IgE、C4、脑脊液白细胞计数、脑脊液蛋白定量、脑脊液白蛋白、脑脊液IgG、脑脊液IgG合成率、白蛋白商、NLR和NPAR的比较行Mann-Whitney *U*检验, 血清中性粒细胞百分比、血清淋巴细胞百分比、血清白蛋白、血清IgA、C3、脑脊液压力的比较行两独立样本的*t*检验, 其余指标的比较行 χ^2 检验。ICU, intensive care unit, 重症监护病房; NMDAR, N-methyl-D-aspartate receptor, N-甲基-D-天冬氨酸受体; NLR, neutrophil-to-lymphocyte ratio, 中性粒细胞/淋巴细胞比值; NPAR, neutrophil percentage-to-albumin ratio, 中性粒细胞百分比/白蛋白比值。The same for Table 2

包括白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数、中性粒细胞百分比、淋巴细胞百分比、白蛋白、免疫球蛋白(IgG、IgM、IgA、IgE)、补体(C3、C4); 脑脊液指标包括压力、白细胞计数、蛋白

定量、白蛋白、IgG和IgG合成率、抗NMDAR抗体滴度(≥1:32为高滴度, <1:32为低滴度); 复合指标包括白蛋白商(脑脊液白蛋白与血清白蛋白比值)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、NPAR。(5)其他

表2 治疗1个月后不同预后抗NMDAR脑炎患者临床资料的比较

Table 2. Comparison of clinical data of anti-NMDAR encephalitis with different prognosis after one month of treatment

观察指标	预后良好组 (n=32)	预后不良组 (n=28)	统计量值	P值	观察指标	预后良好组 (n=32)	预后不良组 (n=28)	统计量值	P值
性别[例(%)]			4.163	0.041	白蛋白($\bar{x} \pm s$, g/L)	40.05 ± 6.87	35.08 ± 5.38	3.090	0.003
男性	21(65.63)	11(39.29)			IgG [M(P_{25}, P_{75}), g/L]	11.60 (10.28, 16.02)	10.90 (9.03, 19.10)	-1.030	0.303
女性	11(34.38)	17(60.71)			IgM [M(P_{25}, P_{75}), g/L]	1.18 (1.07, 1.31)	1.24 (1.02, 1.70)	-0.682	0.495
年龄[M(P_{25}, P_{75}), 岁]	24.00 (19.00, 31.00)	26.00 (19.50, 30.75)	-0.141	0.888	IgA($\bar{x} \pm s$, g/L)	2.20 ± 0.66	1.81 ± 0.70	2.184	0.033
发病至入院时间 [M(P_{25}, P_{75}), d]	15.50 (11.00, 36.50)	20.00 (9.75, 25.50)	-0.363	0.716	IgE [M(P_{25}, P_{75}), IU/ml]	146.00 (33.83, 308.90)	150.02 (71.20, 189.50)	-0.430	0.667
住院期间入住ICU [例(%)]	0(0.00)	7(25.00)	6.793	0.009	补体C3($\bar{x} \pm s$, g/L)	0.91 ± 0.13	0.97 ± 0.22	-1.300	0.201
合并畸胎瘤[例(%)]	1(3.13)	7(25.00)	4.436	0.035	补体C4 [M(P_{25}, P_{75}), g/L]	0.22 (0.18, 0.25)	0.22 (0.18, 0.24)	-0.289	0.773
合并感染[例(%)]	21(65.63)	24(85.71)	3.214	0.073	脑脊液指标				
前驱症状[例(%)]	18(56.25)	15(53.57)	0.043	0.835	压力($\bar{x} \pm s$, mm H ₂ O)	126.44 ± 52.60	139.26 ± 44.26	-1.012	0.316
临床表现[例(%)]					白细胞计数 [M(P_{25}, P_{75}), ×10 ⁹ /L]	5.00 (0.00, 30.00)	7.78 (0.00, 30.00)	-0.038	0.970
意识障碍	9(28.13)	20(71.43)	11.214	0.000	蛋白定量 [M(P_{25}, P_{75}), mg/L]	310.00 (230.00, 470.00)	300.00 (230.00, 450.00)	-0.289	0.772
精神行为异常	18(56.25)	27(96.43)	12.857	0.000	白蛋白 [M(P_{25}, P_{75}), g/L]	0.17 (0.14, 0.26)	0.16 (0.11, 0.23)	-1.173	0.241
认知功能障碍	6(18.75)	5(17.86)	0.008	0.929	IgG [M(P_{25}, P_{75}), g/L]	0.05 (0.03, 0.06)	0.04 (0.03, 0.06)	-0.511	0.609
言语障碍	3(9.38)	8(28.57)	3.675	0.055	IgG合成率 [M(P_{25}, P_{75}), mg/d]	0.92 (0.00, 6.38)	1.11 (0.00, 3.81)	-0.277	0.782
癫痫发作	23(71.88)	21(75.00)	0.075	0.785	抗NMDAR抗体[例(%)]			5.511	0.019
运动障碍	7(21.88)	4(14.29)	0.574	0.448	低滴度(<1:32)	20(62.50)	9(32.14)		
自主神经功能障碍	3(9.38)	11(39.29)	7.468	0.006	高滴度(≥1:32)	12(37.50)	19(67.86)		
中枢性低通气	1(3.13)	11(39.29)	12.204	0.000	白蛋白商 [M(P_{25}, P_{75}), ×10 ⁻³]	4.99 (3.55, 7.22)	5.01 (3.36, 6.37)	-0.611	0.541
睡眠障碍	12(37.50)	10(35.71)	0.021	0.886	NLR[M(P_{25}, P_{75})]	4.19 (2.97, 7.70)	7.08 (4.31, 10.77)	-2.074	0.038
血清学指标					NPAR [M(P_{25}, P_{75}), ×10 ⁻³ L/g]	18.30 (15.13, 20.64)	22.85 (19.66, 27.76)	-3.549	0.000
白细胞计数 [M(P_{25}, P_{75}), ×10 ⁹ /L]	9.82 (6.74, 11.98)	9.12 (8.18, 12.70)	-0.140	0.889	头部MRI异常[例(%)]	15(46.88)	7(25.00)	3.077	0.079
中性粒细胞计数 [M(P_{25}, P_{75}), ×10 ⁹ /L]	6.98 (4.53, 10.26)	7.49 (5.61, 10.24)	-0.667	0.505	脑电图异常[例(%)]	16(50.00)	15(53.27)	0.076	0.782
淋巴细胞计数 [M(P_{25}, P_{75}), ×10 ⁹ /L]	1.60 (1.02, 1.91)	1.15 (0.84, 1.65)	-1.964	0.050	入院前使用一线治疗 方案[例(%)]	6(18.75)	6(21.43)	0.067	0.796
单核细胞计数 [M(P_{25}, P_{75}), ×10 ⁹ /L]	0.61 (0.50, 0.96)	0.55 (0.47, 0.79)	-1.030	0.303	使用2种及以上一线治疗 方案[例(%)]	22(68.75)	24(85.71)	2.402	0.121
中性粒细胞百分比 ($\bar{x} \pm s$, %)	73.84 ± 10.33	80.17 ± 8.72	-2.545	0.014	使用二线治疗方案 [例(%)]	7(21.88)	12(42.86)	3.038	0.081
淋巴细胞百分比 ($\bar{x} \pm s$, %)	17.83 ± 8.80	13.30 ± 6.74	2.217	0.031					

辅助检查:头部MRI异常、脑电图异常。(6)治疗情况:入院前一线治疗方案(包括静脉注射免疫球蛋白、静脉注射甲泼尼龙或血浆置换)使用情况、使用2种及以上一线治疗方案情况、二线治疗方案(包括吗替麦考酚酯、环磷酰胺、利妥昔单抗、奥法妥木单抗等)使用情况。

2.病情严重程度及预后评估 采用改良 Rankin 量表(mRS)评分^[3]评估病情严重程度及短期(治疗

1个月后)预后:0分,无症状;1分,有症状但无明显残疾,能完成日常工作;2分,轻残,生活可自理但无法完成所有既往活动;3分,中残,需协助但能独立行走和进行日常活动;4分,重残,需他人帮助完成日常活动;5分,严重残疾,卧床、大小便失禁,需持续护理和照顾;6分,死亡。急性期mRS评分≤3分为轻症,>3分为重症;治疗1个月后mRS评分≤3分为短期预后良好,>3分为短期预后不良。

3. 统计分析方法 采用 SPSS 22.0 软件和 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。正态性检验采用 Shapiro-Wilk 检验,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 脑炎急性期严重程度和短期预后影响因素的筛查采用单因素和多因素逐步法 Logistic 回归分析($\alpha_{\lambda} = 0.05, \alpha_{\text{世}} = 0.10$)。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

本组 60 例抗 NMDAR 脑炎患者中 33 例(55%)存在前驱症状。主要临床表现意识障碍占 48.33%(29/60)、精神行为异常占 75%(45/60)、认知功能障碍占 18.33%(11/60)、言语障碍占 18.33%(11/60)、癫痫发作占 73.33%(44/60)、运动障碍占 18.33%(11/60)、自主神经功能障碍占 23.33%(14/60)、中枢性低通气占 20%(12/60)、睡眠障碍占 36.67%(22/60)。血清学指标白细胞计数($3.04 \sim 32.57$) $\times 10^9/L$ 、中位值 $9.36(7.16, 12.54) \times 10^9/L$ 、中性粒细胞计数($1.71 \sim 30.45$) $\times 10^9/L$ 、中位值 $7.34(5.14, 10.26) \times 10^9/L$ 、淋巴细胞计数为($0.45 \sim 4.28$) $\times 10^9/L$ 、中位值为 $1.37(0.92, 1.81) \times 10^9/L$ 、单核细胞计数($0.06 \sim 1.84$) $\times 10^9/L$ 、中位值为 $0.58(0.48, 0.91) \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比为 52.50% ~ 93.50%、平均(76.80 ± 10.05)%, 淋巴细胞百分比为 2.90% ~ 34.30%、平均为(15.72 ± 8.17)%, 白蛋白为 21.00 ~ 51.70 g/L、平均为(37.73 ± 6.66) g/L, IgG 为 6.61 ~ 41.80 g/L、中位值为 $11.55(9.48, 17.15)$ g/L, IgM 为 0.60 ~ 5.20 g/L、中位值 $1.22(1.03, 1.37)$ g/L, IgA 为 0.63 ~ 4.01 g/L、平均为(2.02 ± 0.70) g/L, IgE 为 5 ~ 1200 IU/ml、中位值 $150.02(44.48, 274.90)$ IU/ml, 补体 C3 0.58 ~ 1.48 g/L、平均为(0.94 ± 0.18) g/L, 补体 C4 为 0.10 ~ 0.47 g/L、中位值 $0.22(0.18, 0.25)$ g/L。脑脊液指标压力 50 ~ 270 mm H₂O、平均为(132.42 ± 48.99) mm H₂O; 白细胞计数为($0 \sim 190$) $\times 10^6/L$ 、中位值 $6(0, 30) \times 10^6/L$ 、蛋白定量为 130 ~ 1710 mg/L、中位值为 $300(230, 470)$ mg/L, 白蛋白 0.05 ~ 0.86 g/L、中位值为 $0.17(0.13, 0.24)$ g/L, IgG 0.01 ~ 0.26 g/L、中位值为 $0.04(0.03, 0.06)$ g/L, IgG 合成率为 0 ~ 110.89 mg/d、中位值为 $1.06(0.00, 5.96)$ mg/d, 抗 NMDAR 抗体高滴度

($\geq 1:32$)者 31 例(51.67%)。白蛋白商为($1.52 \sim 19.40$) $\times 10^{-3}$ 、中位值 $4.99(3.48, 6.89) \times 10^{-3}$; NLR 为 1.67 ~ 32.39、中位值 4.79(3.31, 9.30); NPAR 为($12.96 \sim 42.90$) $\times 10^{-3}$ L/g、中位值为 $19.68(17.44, 24.69) \times 10^{-3}$ L/g。MRI 异常者 22 例(36.67%); 脑电图异常者 31 例(51.67%)。入院前于其他医疗机构接受过一线治疗者 12 例(20%); 使用 2 种及以上一线治疗方案者 46 例(76.67%); 使用二线治疗方案者 19 例(31.67%)。急性期 mRS 评分 > 3 分者 35 例(58.33%); 治疗 1 个月后 mRS 评分 > 3 分者 28 例(46.67%; 表 1, 2)。

本组 60 例患者根据急性期 mRS 评分分为轻症组(mRS ≤ 3 分, 25 例)和重症组(mRS > 3 分, 35 例)。与轻症组相比, 重症组住院期间入住 ICU 比例($P = 0.049$)、意识障碍比例($P = 0.000$)、精神行为异常比例($P = 0.004$)、言语障碍比例($P = 0.006$)、自主神经功能障碍比例($P = 0.018$)、中枢性低通气比例($P = 0.009$)、血清中性粒细胞百分比($P = 0.002$)、脑脊液抗 NMDAR 抗体高滴度比例($P = 0.002$)、NLR($P = 0.004$)及 NPAR($P = 0.000$)较高, 血清淋巴细胞计数($P = 0.031$)及淋巴细胞百分比($P = 0.002$)、血清白蛋白($P = 0.002$)及 IgE 水平($P = 0.023$)较低, 其余指标组间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$, 表 1)。

本组 60 例患者根据治疗 1 个月后 mRS 评分分为短期预后良好组(mRS ≤ 3 分, 32 例)和短期预后不良组(mRS > 3 分, 28 例)。与预后良好组相比, 预后不良组女性比例($P = 0.041$)、住院期间入住 ICU 比例($P = 0.009$)、合并畸胎瘤比例($P = 0.035$)、意识障碍比例($P = 0.000$)、精神行为异常比例($P = 0.000$)、自主神经功能障碍比例($P = 0.006$)、中枢性低通气比例($P = 0.000$)、血清中性粒细胞百分比($P = 0.014$)、脑脊液抗 NMDAR 抗体高滴度比例($P = 0.019$)、NLR($P = 0.038$)及 NPAR($P = 0.000$)较高, 血清淋巴细胞计数($P = 0.050$)和淋巴细胞百分比($P = 0.031$)、血清白蛋白($P = 0.003$)及 IgA 水平($P = 0.033$)较低, 其余指标组间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$, 表 2)。

抗 NMDAR 脑炎急性期严重程度影响因素筛查, 单因素 Logistic 回归分析显示, 意识障碍($P = 0.000$)、精神行为异常($P = 0.007$)、自主神经功能障碍($P = 0.029$)、中枢性低通气($P = 0.027$)、血清淋巴细胞计数($P = 0.022$)、血清中性粒细胞百分比($P = 0.004$)、血清淋巴细胞百分比($P = 0.004$)、血清白蛋

表 3 抗 NMDAR 脑炎急性期严重程度及短期预后影响因素的变量赋值表

Table 3. The variable assignment of factors related to disease severity during the acute phase or short-term prognosis of anti-NMDAR encephalitis

变量	赋值	
	0	1
急性期严重程度	mRS ≤ 3 分(轻症)	mRS > 3 分(重症)
短期预后	mRS ≤ 3 分 (预后良好)	mRS > 3 分 (预后不良)
性别	男性	女性
住院期间入住 ICU	否	是
合并畸胎瘤	否	是
合并感染	否	是
前驱症状	否	是
意识障碍	否	是
精神行为异常	否	是
认知功能障碍	否	是
言语障碍	否	是
癫痫发作	否	是
运动障碍	否	是
自主神经功能障碍	否	是
中枢性低通气	否	是
睡眠障碍	否	是
脑脊液抗 NMDAR 抗体滴度	低滴度 (<1:32)	高滴度 (≥1:32)
头部 MRI	正常	异常
脑电图	正常	异常
入院前一线治疗方案使用	否	是
使用 2 种及以上一线治疗方案	否	是
使用二线治疗方案	否	是

mRS, modified Rankin Scale, 改良 Rankin 量表; ICU, intensive care unit, 重症监护病房; NMDAR, N-methyl-D-aspartate receptor, N-甲基-D-天冬氨酸受体

表 4 抗 NMDAR 脑炎急性期严重程度影响因素的单因素 Logistic 回归分析

Table 4. Univariate Logistic regression analysis of factors related to disease severity during the acute phase of anti-NMDAR encephalitis

变量	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值*	OR 值	OR 95%CI
意识障碍	2.166	0.619	3.503	0.000	8.727	2.596 ~ 29.334
精神行为异常	1.807	0.667	2.709	0.007	6.089	1.648 ~ 22.497
自主神经功能障碍	1.792	0.819	2.189	0.029	6.000	1.206 ~ 29.857
中枢性低通气	2.398	1.084	2.213	0.027	11.000	1.315 ~ 91.997
血清淋巴细胞计数	-1.181	0.517	-2.283	0.022	0.307	0.111 ~ 0.846
血清中性粒细胞百分比	0.092	0.032	2.881	0.004	1.096	1.030 ~ 1.167
血清淋巴细胞百分比	-0.110	0.039	-2.856	0.004	0.896	0.830 ~ 0.966
血清白蛋白	-0.142	0.050	-2.836	0.005	0.868	0.787 ~ 0.957
血清 IgE	-0.004	0.002	-2.077	0.038	0.996	0.993 ~ 0.999
脑脊液抗 NMDAR 抗体滴度	1.725	0.575	2.998	0.003	5.610	1.817 ~ 17.326
NPAR	1.706	0.624	2.736	0.006	5.509	1.622 ~ 18.707

*Only factors with statistical differences were retained, 仅保留具有统计学意义的因素。NMDAR, N-methyl-D-aspartate receptor, N-甲基-D-天冬氨酸受体; NPAR, neutrophil percentage-to-albumin ratio, 中性粒细胞百分比/白蛋白比值

表 5 抗 NMDAR 脑炎急性期严重程度影响因素的多因素逐步法 Logistic 回归分析

Table 5. Multivariate stepwise Logistic regression analysis of factors related to disease severity during the acute phase of anti-NMDAR encephalitis

变量	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	OR 值	OR 95%CI
意识障碍	2.194	0.754	2.911	0.004	8.975	2.048 ~ 39.327
血清 IgE	-0.006	0.003	-2.227	0.026	0.994	0.989 ~ 0.999
NPAR	1.610	0.756	2.131	0.033	5.004	1.138 ~ 22.011
常数项	-2.820	1.452	-1.942	0.052		

NPAR, neutrophil percentage-to-albumin ratio, 中性粒细胞百分比/白蛋白比值

白水平 ($P = 0.005$)、血清 IgE 水平 ($P = 0.038$)、脑脊液抗 NMDAR 抗体滴度 ($P = 0.003$) 以及 NPAR ($P = 0.006$) 是抗 NMDAR 脑炎患者急性期病情严重的影响因素 (表 3, 4)。将单因素 Logistic 回归分析有统计学差异的因素纳入多因素 Logistic 回归方程 (因 NPAR 是血清中性粒细胞百分比与白蛋白的比值, 三者间存在共线性, 故仅纳入 NPAR), 结果显示, 存在意识障碍 ($OR = 8.975, 95\%CI: 2.048 \sim 39.327; P = 0.004$) 及高 NPAR ($OR = 5.004, 95\%CI: 1.138 \sim 22.011; P = 0.033$) 是抗 NMDAR 脑炎患者急性期病情严重的危险因素, 而高血清 IgE 水平是抗 NMDAR 脑炎患者急性期病情较轻的保护因素 ($OR = 0.994, 95\%CI: 0.989 \sim 0.999, P = 0.026$; 表 5)。

抗 NMDAR 脑炎短期预后影响因素筛查, 单因素 Logistic 回归分析显示, 性别 ($P = 0.044$)、合并畸胎瘤 ($P = 0.035$)、意识障碍 ($P = 0.001$)、精神行为异常 ($P = 0.005$)、自主神经功能障碍 ($P = 0.011$)、中枢性低通气 ($P = 0.006$)、血清淋巴细胞计数 ($P = 0.045$)、血清中性粒细胞百分比 ($P = 0.019$)、血清淋巴细胞百分比 ($P = 0.036$)、血清白蛋白 ($P = 0.006$)、血清 IgA ($P = 0.041$)、脑脊液抗 NMDAR 抗体滴度 ($P = 0.021$) 以及 NPAR ($P = 0.013$) 是抗 NMDAR 脑炎患者短期预后不良的影响因素 (表 3, 6)。将单因素 Logistic 回归分析差异有统计学意义的因素纳入多因素 Logistic 回归方程 (纳入 NPAR 理由同上), 结果显示, 女性 ($OR = 4.380, 95\%CI: 1.205 \sim 15.929; P =$

表 6 抗 NMDAR 脑炎短期预后影响因素的单因素 Logistic 回归分析

Table 6. Univariate Logistic regression analysis of factors related to short-term prognosis of anti-NMDAR encephalitis

变量	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值*	<i>OR</i> 值	<i>OR</i> 95%CI
性别	1.082	0.537	2.015	0.044	2.950	1.030 ~ 8.451
合并畸胎瘤	2.335	1.106	2.112	0.035	10.333	1.183 ~ 90.255
意识障碍	1.855	0.574	3.230	0.001	6.389	2.074 ~ 19.683
精神行为异常	3.045	1.079	2.822	0.005	21.000	2.534 ~ 174.011
自主神经功能障碍	1.833	0.719	2.548	0.011	6.255	1.527 ~ 25.620
中枢性低通气	2.999	1.087	2.758	0.006	20.059	2.382 ~ 168.938
血清淋巴细胞计数	-1.008	0.503	-2.002	0.045	0.365	0.136 ~ 0.979
血清中性粒细胞百分比	0.070	0.030	-2.353	0.019	1.073	1.012 ~ 1.137
血清淋巴细胞百分比	-0.074	0.036	-2.097	0.036	0.928	0.866 ~ 0.995
血清白蛋白	-0.130	0.047	-2.737	0.006	0.878	0.801 ~ 0.964
血清 IgA	-0.878	0.429	-2.044	0.041	0.416	0.179 ~ 0.965
脑脊液抗 NMDAR 抗体滴度	1.258	0.545	2.308	0.021	3.519	1.209 ~ 10.240
NPAR	1.327	0.532	2.497	0.013	3.771	1.330 ~ 10.689

*Only factors with statistical differences were retained, 仅保留具有统计学意义的因素。NMDAR, N-methyl-D-aspartate receptor, N-甲基-D-天冬氨酸受体; NPAR, neutrophil percentage-to-albumin ratio, 中性粒细胞百分比/白蛋白比值

表 7 抗 NMDAR 脑炎短期预后影响因素的多因素逐步法 Logistic 回归分析

Table 7. Multivariate stepwise Logistic regression analysis of factors related to short-term prognosis of anti-NMDAR encephalitis

变量	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	<i>OR</i> 95%CI
性别	1.477	0.659	2.242	0.025	4.380	1.205 ~ 15.929
意识障碍	1.704	0.650	2.619	0.009	5.493	1.535 ~ 19.657
NPAR	1.081	0.547	1.978	0.048	2.949	1.010 ~ 8.612
常数项	-3.995	1.328	-3.008	0.003		

NPAR, neutrophil percentage-to-albumin ratio, 中性粒细胞百分比/白蛋白比值

0.025)、存在意识障碍 ($OR = 5.493, 95\%CI: 1.535 \sim 19.657; P = 0.009$) 及高 NPAR ($OR = 2.949, 95\%CI: 1.010 \sim 8.612; P = 0.048$) 是抗 NMDAR 脑炎患者短期预后不良的危险因素 (表 7)。

讨 论

抗 NMDAR 脑炎是最常见的自身免疫性脑炎, 严重时致残、致死。早期评估病情并启动免疫治疗可改善预后, 提高患者生活质量。本研究针对我院 60 例抗 NMDAR 脑炎患者的临床资料进行回顾性分析, 纳入社会人口学资料、实验室资料等多项临

床指标, 结果发现, 意识障碍、低血清 IgE 水平及高 NPAR 是抗 NMDAR 脑炎患者急性期病情严重的危险因素; 同时随访患者的短期预后, 结果发现, 女性、意识障碍及高 NPAR 是抗 NMDAR 脑炎患者短期预后不良的危险因素。本研究通过对抗 NMDAR 脑炎急性期严重程度及短期预后的影响因素进行筛查, 丰富了抗 NMDAR 脑炎病情评估及预后预测的指标。

中性粒细胞是机体固有免疫系统的重要组成部分, 在介导炎症反应中发挥重要作用。作为最早受到抗原攻击的免疫反应细胞亚群, 中性粒细胞通过促使其他免疫细胞的激活, 进而诱导细胞免疫和体液免疫^[9-10]。既往研究发现, 血清中性粒细胞计数与抗 NMDAR 脑炎入院时疾病严重程度呈正相关 ($r_s = 0.530, P < 0.001$)^[11]。此外, 中性粒细胞在其他神经系统免疫性疾病的发生与进展中亦发挥重要作用。中性粒细胞参与神经元脱髓鞘过程, 可能与多发性硬化的发病有关^[12]; 入院时血清中性粒细胞计数 $> 6.03 \times 10^9/L$ 是吉兰-巴雷综合征患者呼吸衰竭的独立预测因素 ($OR = 2.440, 95\%CI: 1.175 \sim 5.065; P = 0.017$), 提示疾病预后不良^[13]; 脑脊液中中性粒细胞活化标志物可以作为区分视神经脊髓炎谱系疾病 (NMOSDs) 与多发性硬化的生物学标志物, 且可能是视神经脊髓炎谱系疾病的潜在药物靶点^[14]。血清白蛋白是由肝脏合成的一种多功能非糖基化血浆蛋白, 具有维持血浆胶体渗透压、物质转运、抗氧化、抗炎症、免疫调节、损伤修复等多种生理功能^[15]。白蛋白可以下调炎症因子的表达和转运, 从而减轻炎症级联反应^[16]。研究显示, 低血清白蛋白水平是自身免疫性脑炎患者免疫治疗反应欠佳的预测因素 ($OR = 0.130, 95\%CI: 0.020 \sim 0.860; P = 0.034$)^[17]。白蛋白可以通过激活中性粒细胞表面的电压门控质子通道, 增加活性氧 (ROS) 的释放, 从而影响免疫耐受^[18-19]。NPAR 结合了中性粒细胞和白蛋白两个因素, 能更好地反映全身免疫反应和炎症反应状态, 提示机体免疫稳态的破坏程度和疾病活动性。业已证实, NPAR 是炎症性肠病的独立危险因素 ($OR = 1.115, 95\%CI: 1.016 \sim 1.234; P = 0.016$), 且与疾病的活动性相关^[20]; 高 NPAR 可预测脑卒中相关感染的发生 ($OR = 10.520, 95\%CI: 3.330 \sim 33.280; P = 0.000$)^[21]; 在重症脓毒症或脓毒性休克患者中, 高 NPAR 与患者全因死亡风险增加相关 ($HR = 1.440, 95\%CI: 1.210 \sim 1.710; P =$

0.000)^[22]。近期我国中部地区一项研究表明, NPAR 在评估抗 NMDAR 脑炎患者急性期病情严重程度和预测短期预后方面具有良好的临床价值^[8]。本研究以我院 60 例抗 NMDAR 脑炎患者为研究对象, 发现高 NPAR 是抗 NMDAR 脑炎患者病情严重及短期预后不良的危险因素, 提示 NPAR 与抗 NMDAR 脑炎急性期严重程度和短期预后有关, 是潜在的病情评估及预后预测指标, 与既往研究结果相符^[8], 表明该结论在国内具有一定的外推性, 未来可进一步扩大样本量、进行多中心研究加以佐证。

意识障碍是抗 NMDAR 脑炎常见的临床表现之一。既往研究表明, 重症抗 NMDAR 脑炎患者出现意识障碍的比例显著高于轻症患者($P = 0.000$), 急性期存在意识障碍是抗 NMDAR 脑炎患者病情严重和预后不良的独立危险因素($OR = 15.917, 95\%CI: 1.729 \sim 146.562; P = 0.015$)^[11, 23], 与本研究结果相一致。我们团队既往研究也表明, 起病时存在意识障碍的抗 NMDAR 脑炎患者, 其神经系统长期处于较差的状态($mRS \geq 3$ 分)^[3]。抗 NMDAR 脑炎患者病程中出现的意识障碍可由癫痫持续状态、颅内压升高或炎症所引起^[24]。存在意识障碍的患者往往会长期卧床, 并因中枢性低通气而行气管插管或气管切开, 使得肺炎、尿路感染、败血症和深静脉血栓形成等多种并发症的发生风险增加, 从而导致预后不良^[6]。因此, 临床医师应密切监测抗 NMDAR 脑炎患者急性期意识状态, 并进行动态评估以避免意识障碍的发生。

IgE 与多种全身性和组织特异性自身免疫性疾病有关, 其可能通过促进抗原呈递细胞(APC)对抗原的摄取从而导致免疫耐受的破坏, 抗 IgE 治疗可恢复调节性 T 细胞(Treg)的细胞稳态, 从而改善由 Treg 介导的自身免疫性疾病^[25]。然而, 本研究发现, 高血清 IgE 水平是抗 NMDAR 脑炎急性期病情较轻的保护因素, 但其 OR 值(0.994)非常接近 1, 因此尚需进一步研究以阐明是否具有临床意义。

此外, 本研究发现女性患者的短期预后显著差于男性患者, 这可能与女性重症患者常合并畸胎瘤有关, 然而, 多项随访时间更长(中位随访时间 24~40 个月)的抗 NMDAR 脑炎预后研究并未发现性别与预后之间的相关性^[3, 6, 26-27], 这可能是由于尽管合并畸胎瘤的女性患者在病程初期病情严重, 但在切除畸胎瘤后, 大部分患者症状可改善或康复^[28], 本研究短期预后选择的随访时间为我院治疗 1 个月

后, 部分重症患者 mRS 评分改善尚不显著, 因而得到的结论与既往研究不符^[6, 27]。

脑脊液抗 NMDAR 抗体阳性对抗 NMDAR 脑炎的诊断至关重要, 然而抗体滴度与临床病程并不完全相符^[29], 本研究单因素 Logistic 回归分析提示脑脊液抗 NMDAR 抗体高滴度是病情严重和短期预后不良的危险因素, 但将其纳入多因素 Logistic 回归分析后差异未达到统计学意义, 其临床价值尚待进一步明确。此外, 本研究单因素 Logistic 回归分析显示, 自主神经功能障碍及中枢性低通气是抗 NMDAR 脑炎患者病情严重和短期预后不良的危险因素, 住院期间入住 ICU 提示临床预后不良, 与既往研究^[7]及临床实际相符, 但因本研究存在自主神经功能障碍、中枢性低通气及住院期间入住 ICU 的患者较少, 且几乎均位于重症组及预后不良组, 故有待进一步扩大样本量验证上述指标。既往研究表明, 早期治疗与抗 NMDAR 脑炎预后良好相关^[7], 本研究中所有患者均接受了至少 1 种一线治疗方案, 而预后良好组和预后不良组之间使用 2 种及以上一线治疗方案及使用二线治疗方案的差异均不具有统计学意义, 提示治疗因素对短期预后无明显影响, 这可能与本研究随访时间较短有关。

本研究仍存在一定的局限性:(1)属于回顾性研究, 资料有限, 容易产生选择偏倚和回忆偏倚。(2)为单中心研究, 样本量相对较小, 研究人群相对局限。今后尚待扩大样本量、纳入多中心的外部数据、开展前瞻性研究以进一步验证。

综上所述, 存在意识障碍、低血清 IgE 水平及高 NPAR 是抗 NMDAR 脑炎患者急性期病情严重的危险因素, 女性、存在意识障碍及高 NPAR 是抗 NMDAR 脑炎患者短期预后不良的危险因素。NPAR 与抗 NMDAR 脑炎患者急性期严重程度和短期预后相关, 且获取容易、计算简单, 是潜在的评估抗 NMDAR 脑炎患者急性期严重程度及预测短期预后的生物学指标。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Ren H, Fan S, Zhao Y, Guan H. The changing spectrum of antibody-mediated encephalitis in China[J]. J Neuroimmunol, 2021, 361:577753.
- [2] Chinese Society of Neuroinfectious Diseases and Cerebrospinal Fluid Cytology. Chinese expert consensus on the diagnosis and management of autoimmune encephalitis (2022 edition)[J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2022, 55:931-949.[中华医学学会

- 神经病学分会神经感染性疾病与脑脊液细胞学学组. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识(2022年版)[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55:931-949.]
- [3] Gong X, Chen C, Liu X, Lin J, Li A, Guo K, Zhou D, Hong Z. Long-term functional outcomes and relapse of anti-NMDA receptor encephalitis: a cohort study in western China [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021, 8:e958.
- [4] 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 [J]. *Ann Neurol*, 2007, 61:25-36.
- [5] 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, Mattiello 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.
- [6] Broadley J, Seneviratne U, Beech P, Buzzard K, Butzkueven H, O'Brien T, Monif M. Prognosticating autoimmune encephalitis: a systematic review[J]. *J Autoimmun*, 2019, 96:24-34.
- [7] 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-Florence 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.
- [8] Tang Y, Hou H, Li L, Yong L, Zhang S, Yan L, Huang X, Wu J. Neutrophil percentage-to-albumin ratio: a good parameter for the evaluation of the severity of anti-NMDAR encephalitis at admission and prediction of short-term prognosis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:847200.
- [9] Navegantes KC, de Souza Gomes R, Pereira PAT, Czaikoski PG, Azevedo CHM, Monteiro MC. Immune modulation of some autoimmune diseases: the critical role of macrophages and neutrophils in the innate and adaptive immunity [J]. *J Transl Med*, 2017, 15:36.
- [10] Jaillon S, Galdiero MR, Del Prete D, Cassatella MA, Garlanda C, Mantovani A. Neutrophils in innate and adaptive immunity [J]. *Semin Immunopathol*, 2013, 35:377-394.
- [11] Huang XX, Zhang S, Yan LL, Tang Y, Wu J. Influential factors and predictors of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with severity at admission [J]. *Neurol Sci*, 2021, 42:3835-3841.
- [12] Liu L, Belkadi A, Darnall L, Hu T, Drescher C, Coteleur AC, Padovani Claudio D, He T, Choi K, Lane TE, Miller RH, Ransohoff RM. CXCR2-positive neutrophils are essential for cuprizone-induced demyelination: relevance to multiple sclerosis [J]. *Nat Neurosci*, 2010, 13:319-326.
- [13] Wu X, Wang H, Xie G, Lin S, Ji C. Increased systemic immune-inflammation index can predict respiratory failure in patients with Guillain-Barré syndrome[J]. *Neurol Sci*, 2022, 43:1223-1231.
- [14] Leppert D, Watanabe M, Schaedelin S, Piehl F, Furlan R, Gastaldi M, Lambert J, Evertsson B, Fink K, Matsushita T, Masaki K, Isobe N, Kira JI, Benkert P, Maceski A, Willemse E, Oechtering J, Orleth A, Meier S, Kuhle J. Granulocyte activation markers in cerebrospinal fluid differentiate acute neuromyelitis spectrum disorder from multiple sclerosis [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2023, 94:726-737.
- [15] Quinlan GJ, Martin GS, Evans TW. Albumin: biochemical properties and therapeutic potential [J]. *Hepatology*, 2005, 41:1211-1219.
- [16] Utariani A, Rahardjo E, Perdanakusuma DS. Effects of albumin infusion on serum levels of albumin, proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-1, and IL-6), CRP, and MMP-8; tissue expression of EGRF, ERK1, ERK2, TGF- β , collagen, and MMP-8; and wound healing in Sprague Dawley rats [J]. *Int J Inflamm*, 2020: ID3254017.
- [17] Jang Y, Lee ST, Kim TJ, Jun JS, Moon J, Jung KH, Park KI, Chu K, Lee SK. High albumin level is a predictor of favorable response to immunotherapy in autoimmune encephalitis [J]. *Sci Rep*, 2018, 8:1012.
- [18] Zhao R, Dai H, Arias RJ, De Blas GA, Orta G, Pavarotti MA, Shen R, Perozo E, Mayorga LS, Darszon A, Goldstein SAN. Direct activation of the proton channel by albumin leads to human sperm capacitation and sustained release of inflammatory mediators by neutrophils [J]. *Nat Commun*, 2021, 12:3855.
- [19] Thieblemont N, Wright HL, Edwards SW, Witko-Sarsat V. Human neutrophils in auto-immunity [J]. *Semin Immunol*, 2016, 28:159-173.
- [20] Pan J, Li J, Gao Y. The value of 7 peripheral blood serum ratios in diagnosis and prediction of disease activity of patients within inflammatory bowel disease individuals [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10:1122005.
- [21] Zhang H, Wu T, Tian X, Lyu P, Wang J, Cao Y. High neutrophil percentage-to-albumin ratio can predict occurrence of stroke-associated infection [J]. *Front Neurol*, 2021, 12:705790.
- [22] Gong Y, Li D, Cheng B, Ying B, Wang B. Increased neutrophil percentage-to-albumin ratio is associated with all-cause mortality in patients with severe sepsis or septic shock [J]. *Epidemiol Infect*, 2020, 148:e87.
- [23] Chi X, Wang W, Huang C, Wu M, Zhang L, Li J, Zhou D. Risk factors for mortality in patients with anti-NMDA receptor encephalitis [J]. *Acta Neurol Scand*, 2017, 136:298-304.
- [24] Mo Y, Wang L, Zhu L, Li F, Yu G, Luo Y, Ni M. Analysis of risk factors for a poor prognosis in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis and construction of a prognostic composite score [J]. *J Clin Neurol*, 2020, 16:438-447.
- [25] Palomares O, Elewaut D, Irving PM, Jaumont X, Tassinari P. Regulatory T cells and immunoglobulin E: a new therapeutic link for autoimmunity [J]. *Allergy*, 2022, 77:3293-3308.
- [26] Xu X, Lu Q, Huang Y, Fan S, Zhou L, Yuan J, Yang X, Ren H, Sun D, Dai Y, Zhu H, Jiang Y, Zhu Y, Peng B, Cui L, Guan H. Anti-NMDAR encephalitis: a single-center, longitudinal study in China [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019, 7:e633.
- [27] Zhang Y, Liu G, Jiang M, Chen W, He Y, Su Y. Clinical characteristics and prognosis of severe anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis patients [J]. *Neurocrit Care*, 2018, 29:264-272.
- [28] Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis [J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10:63-74.
- [29] 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.

(收稿日期: 2024-04-08)

(本文编辑: 袁云)