

抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎:一种新型自身免疫性脑炎

陈向军 李翔

【摘要】 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎是目前较受关注的自身免疫性脑炎,可伴或不伴卵巢畸胎瘤。临床表现包括显著前驱高热、精神症状、癫痫发作、意识障碍、口手运动障碍及自主神经功能障碍等;脑脊液和血清抗 NMDAR 抗体检测呈阳性反应,脑电图呈特异性“δ刷”表现。早期施行肿瘤切除和免疫抑制剂治疗有效。本文拟就抗 NMDAR 脑炎发病机制、临床表现、辅助检查等研究进展进行概述。

【关键词】 受体,N-甲基-D-天冬氨酸; 脑炎; 自身免疫疾病; 综述

Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a new autoimmune encephalitis

CHEN Xiang-jun, LI Xiang

Department of Neurology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

Corresponding author: CHEN Xiang-jun (Email: xiangjunchen@hotmail.com)

【Abstract】 Anti-N-methyl-D-aspartate (anti-NMDA) receptor encephalitis is a new category of treatable encephalitis associated with anti-NMDA receptor antibody, which attracts more and more attention recently. It is clinically characterized by prodromal fever, schizophrenia-like psychiatric symptoms, seizures, disturbance of consciousness, dyskinesia (particularly orofacial), and autonomic dysfunction, which often occur in young females with ovarian teratomas. Autoantibodies to the anti-NMDA receptor in serum and cerebrospinal fluid are positive. Electroencephalogram (EEG) often reveals diffuse δ slowing without paroxysmal discharges, on which "δ rush" is considered as specific characteristic in some patients. Combined therapy including tumor resection and immunotherapy is recommended. The updates in mechanisms, clinical manifestations and diagnostic examinations associated with anti-NMDA receptor encephalitis will be discussed in this review.

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

抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎是一种自身免疫性中枢神经系统感染性疾病,近年来越来越受到关注。抗 NMDAR 脑炎最初常出现于伴有卵巢畸胎瘤的儿童或女性患者,此后有关成年男性及不伴肿瘤的抗 NMDAR 脑炎病例也陆续见诸文献报道,最近复旦大学附属华山医院神经内科在一组临床诊断为“脑炎”或“脑病”的严重中枢神经系统感染性疾病患者的脑脊液或血清中检出抗 NMDAR 抗体^[1],临床表现包括显著的前驱高热、精神症状、癫痫发作、意识障碍、口手运动障碍和自主神经功

能障碍等^[2]。笔者在本文中,拟就目前国内外关于抗 NMDAR 脑炎的研究进展进行概述。

一、发病机制

尽管目前对抗 NMDAR 脑炎的发病机制尚不明确,但临床及实验室研究均表明抗 NMDAR 抗体为其致病因子,最初由 Dalmau 等^[3]自 4 例卵巢畸胎瘤患者的海马神经元培养物中发现这种新型神经元细胞膜抗原受体。NMDAR 作为中枢神经系统兴奋性神经递质谷氨酸离子型受体的亚型,在神经系统发育及神经元回路的形成中发挥关键作用,如过度激活可导致癫痫发作、痴呆、脑卒中等临床表现^[4];功能降低则可出现精神分裂症样症状^[5]。早期临床试验将来自“脑炎”患者的脑脊液或血清中的 IgG 与大鼠海马神经元共培养,发现大鼠海马神经元加上

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2013.01.005

作者单位: 200040 上海, 复旦大学附属华山医院神经内科

通讯作者: 陈向军 (Email: xiangjunchen@hotmail.com)

患者抗体可使 NMDAR 表达水平呈可逆性降低^[2]。此外,将以“脑炎”患者体液中分离获得的抗体直接注入大鼠海马组织也可降低 NMDAR 表达水平,与“脑炎”患者尸检发现的海马受体表达减少结果相一致;而注射于前额叶则可促进皮质运动反应的传入,该区域的谷氨酸能通路可被过度激活^[6]。上述这些研究均表明,抗 NMDAR 抗体在不同区域的作用有所不同,从而导致不同的临床表现。抗 NMDAR 抗体攻击的主要靶点可能是位于细胞外受体亚单位 NR1 的氨基末端(N 末端),从而减少树突表面 NMDAR 与 NMDAR 簇的数量。

但对一些抗 NMDAR 脑炎患者进行的脑组织免疫病理学研究并未发现明显的神经元损伤,而且仅少量炎性细胞浸润,这一点有别于其他脑炎,后者是由 T 细胞介导的神经元细胞毒性作用或由抗体及补体介导的免疫反应导致的神经元缺失或脑组织萎缩^[7]。由此可见,抗 NMDAR 抗体可能有其特殊的作用机制。伴卵巢畸胎瘤的抗 NMDAR 脑炎患者可能是由于肿瘤组织表达 NMDAR 或其类似物质,从而导致抗体产生,通过血-脑脊液屏障进入脑组织;但不伴肿瘤患者的发病机制可能有所不同。在一些抗 NMDAR 脑炎患儿的血清中发现存在支原体、带状疱疹病毒、H1N1 型流感病毒感染^[8],但在其脑脊液中并未发现病毒感染的证据,因此与病毒感染通过分子模拟引起的免疫反应并不相似。此外,还有一些疫苗接种或可能是造成遗传性缺陷所致抗 NMDAR 脑炎的报道。

二、临床特点

据国外文献报道,约有 80% 抗 NMDAR 脑炎患者为女性,伴卵巢畸胎瘤的发生率随着年龄的增加而逐渐升高,在 18 岁以上的患病女性中有 56% 伴有卵巢畸胎瘤,而小于 14 岁的女性患者为 9%;18 周岁以上男性患者伴有其他肿瘤如小细胞肺癌等的概率仅为 5%^[2,9],而非卵巢畸胎瘤等肿瘤与抗 NMDAR 脑炎是否相关目前尚不十分清楚。复旦大学附属华山医院的调查结果显示,抗 NMDAR 脑炎患者以成年男性或年轻女性为主,而且均不伴发肿瘤^[1],目前国内仅有伴卵巢畸胎瘤女性患者的个案报道^[10]。

与其他脑炎或脑病相比,抗 NMDAR 脑炎患者临床主要表现为以下特点:(1)疾病早期即出现显著精神症状,包括焦虑、失眠、恐惧、妄想、躁狂、偏执等,此外还可伴有语言障碍且病情进展十分迅

速,常表现为词汇量减少,甚至完全缄默;有些患者可以出现厌食及摄食过度,其中强迫性摄食被认为是抗 NMDAR 脑炎的特征性表现^[11]。(2)运动障碍,尤其以口-舌-面肌的不自主运动表现最为突出。其他运动障碍症状还可有肢体及躯干肌肉舞蹈样徐动、手足不自主细小运动、肌强直、角弓反张、动眼危象等同时或交替出现。(3)自主神经功能障碍,主要表现为唾液分泌亢进、高热、心动过速、心动过缓、高血压、低血压、勃起功能障碍等。值得注意的是,部分患者还可出现不能用中枢神经系统疾病或心脏疾病解释的心跳骤停;另有一些患者可表现为呼吸衰竭,需要呼吸机辅助通气,但却不能用肺感染解释其病因^[2]。此外,抗 NMDAR 脑炎患者多于发病前 2 周出现发热、头痛、腹泻等前驱症状;在疾病过程中可出现各种类型的癫痫发作,早期即可出现单纯运动性或复杂部分性发作,在不停用长期抗癫痫药物(AEDs)的前提下,停用镇静催眠药物可能诱发癫痫发作;在疾病的不同时期,患者均可出现不同程度的意识水平障碍,如反应迟钝、嗜睡、无动性缄默、昏迷等^[2]。

三、辅助检查

1. 血清或脑脊液抗 NMDAR 抗体检测 目前可通过大鼠脑片海马组织、表面标记海马神经元的培养细胞或 NR1/NR2 转染人胚胎肾细胞(HEK)检测血清或脑脊液中是否存在抗 NMDAR 抗体^[2]。其中通过重组转染细胞系表达 NMDAR 亚基检测抗 NMDAR 抗体,具有极高的敏感性。

2. 脑脊液检查 脑脊液检查可表现为白细胞计数增加、蛋白定量正常或仅轻度升高;部分患者脑脊液中可出现寡克隆区带(OCB)。然而,目前认为这些实验室检查结果均无特异性。

3. 影像学检查 头部 MRI 表现不典型,可以完全正常,亦可于海马、大脑皮质、基底节、丘脑等部位 FLAIR 序列显示高信号,病灶并不局限于边缘系统,而且与其临床表现不一定密切相关^[2]。

4. 放射性核素显像观察病变脑区代谢变化 目前,关于¹⁸F-脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)PET 在抗 NMDAR 脑炎诊断中应用的文献报道增多。有些研究认为,PET 的特异性优于 MRI, Pillai 等^[12]对复发性抗 NMDAR 脑炎患者的研究显示,其大脑皮质代谢水平降低,而另外一些急性期患者则呈现额叶皮质代谢水平升高^[13],推测可能与疾病不同阶段有关。德国学者发现,抗 NMDAR 脑炎患者额叶和颞叶代谢

水平升高并伴有枕叶代谢水平降低,而且这种代谢梯度的变化程度与疾病严重程度呈正相关,部分患者经临床治愈后其皮质代谢亦恢复正常^[14]。此外,磁共振波谱(MRS)、SPECT等检查也可见抗NMDAR脑炎患者皮质或皮质下异常信号。

5. 脑电图检查 抗NMDAR脑炎患者的脑电图通常表现为非特异性慢波,有时伴有紊乱的脑电活动,也可完全正常。最近的文献报道,视异常“ δ 刷(delta brush)”为抗NMDAR脑炎的特征性表现,主要见于病程较长且病情严重者,此类活动异常的“ δ 刷”与早产儿脑电图波形相似,尽管其出现的原因尚不清楚,但有助于对抗NMDAR脑炎的诊断^[15]。

6. 临床免疫学检测 抗NMDAR脑炎患者的脑组织活检可见轻度血管周围淋巴细胞“袖套”形成,以及小胶质细胞激活反应^[2],提示其可能为自身免疫性感染性疾病。

四、鉴别诊断

抗NMDAR脑炎应与以下疾病相鉴别:(1)单纯疱疹病毒性脑炎(HSE)。呈急性发病,病情进展十分迅速,病程中可出现偏侧或双侧肢体瘫痪、失语、共济失调、癫痫发作等。而少数患者则以精神症状为首发,其影像学及脑电图表现可类似于抗NMDAR脑炎,必要时可行血清和脑脊液特异性抗体检测。(2)精神疾病及抗精神失常药物反应。早期抗NMDAR脑炎患者精神症状明显,常被诊断为精神病而收入精神病院。此外,某些抗精神失常药物亦可影响NMDAR功能,例如氯胺酮等可导致同样的症状,包括精神行为异常、锥体外系表现,以及自主神经功能障碍等。(3)其他自身免疫性脑炎及脑病。如抗 α -氨基-3-羧基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体(AMPA)抗体或抗电压门控性钾离子通道(VGKC)抗体相关性边缘性脑炎(LE)^[16]。抗AMPA抗体脑炎患者多伴有系统性肿瘤,包括肺癌、乳腺癌和恶性胸腺瘤等,主要表现为记忆力减退、癫痫发作等;而抗VGKC抗体脑炎患者也可有颞叶癫痫、情景记忆损害、精神症状等表现,其MRI检查于T₂WI序列可见单侧或双侧颞叶高信号。(4)桥本脑病(HE)。是伴有甲状腺自身抗体水平升高性脑病,甲状腺功能正常或轻度改变,以女性多见,临床表现为痴呆、癫痫发作、肌阵挛、意识障碍、卒中样发作等。MRI检查也可出现单侧或双侧颞叶内侧异常信号。脑电图显示三相波或周期性尖波,但弥漫性慢波也不少见。脑脊液检查可表现为蛋白定

量升高。因此,桥本脑病有时可与抗NMDAR脑炎相混淆,甲状腺自身抗体滴度显著升高可资鉴别。(5)其他中枢神经系统疾病。临床上还应注意与代谢性脑病(如Wernicke脑病)、大脑胶质瘤病(GC)进行鉴别,另外少见的发作性睡病、Rasmussen综合征(RS)、狂犬病在发病的不同阶段也会出现类似抗NMDAR脑炎的临床表现,需根据其病史、临床特点和辅助检查明确诊断。

五、治疗及预后

抗NMDAR脑炎治疗的重点在于及时启动免疫治疗及早期诊断与治疗原发性肿瘤。大多数患者可予以糖皮质激素类药物、丙种球蛋白静脉注射或血浆置换疗法作为一线免疫治疗。此外,还可施以二线的免疫抑制剂治疗,如利妥昔单抗或环磷酰胺(CTX)^[17]。目前认为,早期治疗有效^[18],而在治疗中断或减量时,病情有可能加重。约有75%的抗NMDAR抗体阳性患者经治疗后病情可恢复或伴有轻度后遗症,其他患者则遗留严重功能障碍或死亡。有15%~25%的患者病情可反复发作,其缓解期从数月至数年不等,期间常无临床症状。首次发作时未接受免疫治疗的患者更易复发^[19]。

六、展望

目前抗NMDAR脑炎发病机制尚未完全阐明,如何提高诊断、寻找最佳治疗方案尚需积累更多的临床经验。此外,还需进行更长时间的随访以明确抗NMDAR脑炎与各类肿瘤性疾病的相关性。

在突触传递过程中,NMDAR激活需要同属谷氨酸离子型受体的AMPA参与,AMPA、VGKC和NMDAR同属于细胞膜抗原,抗AMPA和VGKC抗体也可导致自身免疫性脑炎的发生。这些疾病在发病机制方面可能具有共同之处。此外,自身免疫性脑炎还包括一类抑制性神经递质 γ -氨基丁酸B型受体(GABA_BR)抗体、抗谷氨酸脱羧酶(GAD)抗体相关性边缘性脑炎等^[16],通过对抗NMDAR脑炎的认识进而开展各类自身免疫性脑炎的研究,寻找它们之间可能存在的联系,是今后研究的目标。

参 考 文 献

- [1] 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特点分析. *中华神经科杂志*, 2012, 45:307-311.]
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Waxman EA, Lynch DR. N - methyl - D - aspartate receptor subtypes: multiple roles in excitotoxicity and neurological disease. *Neuroscientist*, 2005, 11:37-49.
- [5] Coyle JT. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. *Cell Mol Neurobiol*, 2006, 26:365-384.
- [6] Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, Lai M, Zhou L, Tsou R, Parsons TD, Lynch DR, Dalmau J, Balice-Gordon RJ. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci*, 2010, 30:5866-5875.
- [7] Bien CG, Vincent A, Barnett MH, Becker AJ, Blümcke I, Graus F, Jellinger KA, Reuss DE, Ribalta T, Schlegel J, Sutton I, Lassmann H, Bauer J. Immunopathology of autoantibody-associated encephalitis: clues for pathogenesis. *Brain*, 2012, 135:1622-1638.
- [8] Baltagi SA, Shoykhet M, Felmet K, Kochanek PM, Bell MJ. Neurological sequelae of 2009 influenza A (H1N1) in children: a case series observed during a pandemic. *Pediatr Crit Care Med*, 2010, 11:179-184.
- [9] Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, Campen CJ, Moss H, Peter N, Gleichman AJ, Glaser CA, Lynch DR, Rosenfeld MR, Dalmau J. Anti - N - methyl - D - aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol*, 2009, 66:11-18.
- [10] Xu CL, Zhao WQ, Li JM, Wang JW, Wang SH, Wang DX, Liu MY, Qiao SS, Jin JY, Hao ZP, Ji XJ. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: an adolescent with ovarian teratoma. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2010, 43:781-783.[许春伶, 赵伟秦, 李继梅, 王佳伟, 王淑辉, 王得新, 刘美云, 乔杉杉, 靳家玉, 郝增平, 冀晓俊. 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎一例. *中华神经科杂志*, 2010, 43:781-783.]
- [11] Perogamvros L, Schnider A, Leemann B. The role of NMDA receptors in human eating behavior: evidence from a case of anti-NMDA receptor encephalitis. *Cogn Behav Neurol*, 2012, 25:93-97.
- [12] Pillai SC, Gill D, Webster R, Howman - Giles R, Dale RC. Cortical hypometabolism demonstrated by PET in relapsing NMDA receptor encephalitis. *Pediatr Neurol*, 2010, 43:217-220.
- [13] Iizuka TM, Sakai F, Ide T, Monzen T, Yoshii S, Iigaya M, Suzuki K, Lynch DR, Suzuki N, Hata T, Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology*, 2008, 70:504-511.
- [14] Demaerel P, Van Dessel W, Van Paesschen W, Vandenberghe R, Van Laere K, Linn J. Autoimmune-mediated encephalitis. *Neuroradiology*, 2011, 53:837-851.
- [15] Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*, 2012, 79:1094-1100.
- [16] Vincent A, Bien CG, Irani SR, Waters P. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol*, 2011, 10:759-772.
- [17] Ishiura H, Matsuda S, Higashihara M, Hasegawa M, Hida A, Hanajima R, Yamamoto T, Shimizu J, Dalmau J, Tsuji S. Response of anti-NMDA receptor encephalitis without tumor to immunotherapy including rituximab. *Neurology*, 2008, 71:1921-1923.
- [18] Breese EH, Dalmau J, Lennon VA, Apiwattanakul M, Sokol DK. Anti - N - methyl - D - aspartate receptor encephalitis: early treatment is beneficial. *Pediatr Neurol*, 2010, 42:213-214.
- [19] Gabilondo I, Saiz A, Galán L, González V, Jadraque R, Sabater L, Sans A, Sempere A, Vela A, Villalobos F, Viñals M, Villoslada P, Graus F. Analysis of relapses in anti-NMDAR encephalitis. *Neurology*, 2011, 77:996-999.

(收稿日期:2012-11-13)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(二)

富亮氨酸胶质瘤失活基因 1

leucine-rich glioma-inactivated 1(LGI1)

改良神经功能缺损评分

modified Neurological Severity Score(mNSS)

RNA 干扰 RNA interference(RNAi)

甘露糖蛋白 mannose glycoprotein(MP)

感染单位 infectious units(IFU)

感染复数 multiplicity of infection(MOI)

高效抗逆转录病毒疗法

highly active antiretroviral therapy(HAART)

弓形虫 toxoplasma(TOX)

寡克隆区带 oligoclonal bands(OCB)

核酸扩增 nucleic acid amplification(NAA)

红细胞沉降率 erythrocyte sedimentation rate(ESR)

红细胞生成素 erythropoietin(EPO)

活性氧 reactive oxygen species(ROS)

获得性免疫缺陷综合征

acquired immunodeficiency syndrome(AIDS)

霍奇金淋巴瘤 Hodgkin's lymphoma(HL)

肌萎缩侧索硬化症 amyotrophic lateral sclerosis(ALS)

积分光密度 integrated optical identity(IOD)

基质金属蛋白酶 matrix metalloproteinases(MMPs)

吉兰-巴雷综合征 Guillain-Barré syndrome(GBS)

急性播散性脑脊髓炎

acute disseminated encephalomyelitis(ADEM)

急性出血性白质脑炎

acute hemorrhagic leukoencephalitis(AHLE)

疾病控制与预防中心

Centers for Disease Control and Prevention(CDC)

N-甲基-D-天冬氨酸 N-methyl-D-aspartate(NMDA)

N-甲基-D-天冬氨酸受体

N-methyl-D-aspartate receptor(NMDAR)

甲胎蛋白 α -fetoprotein(AFP)

甲状腺过氧化物酶 thyroid peroxidase(TPO)