



DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2019.05.011

<http://xbyxb.csu.edu.cn/xbwk/fileup/PDF/201905544.pdf>

抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎及其伴随痫性发作的临床特点

吴凌超¹, 胡崇宇², 龙莉莉¹, 龙小艳¹, 李静¹, 刘卫平¹, 毕方方¹, 肖波¹

(1. 中南大学湘雅医院神经内科, 长沙 410008; 2. 湖南省人民医院神经内科, 长沙 410005)

[摘要] 目的: 探讨抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)脑炎的临床特点及其伴随痫性发作的特征。**方法:** 回顾性分析中南大学湘雅医院2016年1月至2018年7月确诊为抗NMDAR脑炎的20例患者资料, 包括临床特点、痫性发作特点、辅助检查、治疗方案等, 并对出院患者进行半年随访。**结果:** 抗NMDAR脑炎患者首发症状主要为痫性发作及精神行为异常。抗NMDAR脑炎患者伴随痫性发作类型主要为全面性发作, 脑电图多为广泛慢波。与无痫性发作组比较, 有痫性发作组MRI示颞叶病变和出现意识障碍的频率更高($P < 0.05$)。经规范治疗出院后半年随访, 20例患者改良Rankin量表(modified Rankin Scale, mRS)评分得到明显改善, 未再出现痫性发作。**结论:** 发病期间出现意识障碍、颞叶有病灶的抗NMDAR脑炎患者, 需注意有痫性发作的可能。如有痫性发作, 应及时使用抗癫痫药物及免疫治疗, 并去除病因。经规范治疗后, 患者预后大多较好。

[关键词] 抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎; 临床特点; 痫性发作

Clinical features of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis and the concomitant seizure

WU Lingchao¹, HU Chongyu², LONG Lili¹, LONG Xiaoyan¹, LI Jing¹, LIU Weiping¹, BI Fangfang¹, XIAO Bo¹

(1. Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008;

2. Department of Neurology, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha 410005, China)

ABSTRACT

Objective: To investigate the clinical features, auxiliary examination and characteristics for anti-N-methyl-D-aspartate receptor (anti-NMDAR) encephalitis and its concomitant seizure.

Methods: A total of 20 patients diagnosed as anti-NMDAR encephalitis were enrolled from January 2016 to September 2018 in Xiangya Hospital. The data including the clinical features, auxiliary examination, characteristics of seizure, treatment and prognosis were collected. The discharged patients were followed up for half a year.

Results: The initial symptom in patients with anti-NMDAR encephalitis were mainly psychiatric

收稿日期(Date of reception): 2018-10-19

第一作者(First author): 吴凌超, Email: wulingchao1110@163.com, ORCID: 0000-0002-2215-7581

通信作者(Corresponding author): 肖波, Email: xiaobo_xy@126.com, ORCID: 0000-0001-5204-1902

基金项目(Foundation item): 国家自然科学基金(81671300); 中南大学湘雅医院临床科研基金(2016L08); 湘雅医院-北大未名临床与康复研究基金(xywm2015132)。This work was supported by National Natural Science Foundation (81671300), Clinical Research Foundation of Xiangya Hospital (2016L08), and Xiangya Hospital-Wei-Ming Clinical and Rehabilitation Research Foundation of Peking University (xywm2015132), China.

symptom and seizure. Most of the EEG result were diffused slow waves. The mainly type of seizure in patients with anti-NMDAR encephalitis showed generalized tonic-clonic seizure. Patients occurred consciousness during the onset of the disease. MRI showed that patients with temporal lobe were more inclined to occur seizure than patients with anti-NMDAR encephalitis ($P<0.05$). After standardized treatment, 20 patients showed a significant improvement in modified Rankin Scale (mRS) scores and the seizure was under control within half a year.

Conclusion: Patients with temporal lobe affected in MRI should pay attention to the possibility of seizure occurrence. Anti-epileptic drugs and immunotherapy should be used promptly in patient with seizure. After standardized treatment, the prognosis of patients will be mostly good.

KEY WORDS

anti-methyl-D-aspartate receptor encephalitis; clinical features; seizure

抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis, NMDAR)脑炎于2007年由美国学者Dalmau等^[1]首次提出,是一种与抗NMDAR抗体相关的自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE),也是最常见的AE,约占AE患者的80%^[2]。抗NMDAR脑炎分为前驱期、急性期、恢复期、慢性期^[3]。痫性发作是抗NMDAR脑炎典型的临床表现之一,但其脑炎伴随的痫性发作,不能诊断为癫痫。关于NMDAR脑炎中痫性发作的特点,国外及我国西南地区的学者有相关报道^[4-6],但湖南地区抗NMDAR脑炎及其伴随痫性发作的临床特点暂未见相关报道。本研究收集在中南大学湘雅医院神经内科住院的湖南地区抗NMDAR脑炎患者,回顾性分析其临床症状、痫性发作特点、辅助检查、治疗方案等临床资料,并进行随访,拟对抗NMDAR脑炎及其伴随痫性发作的临床特点进行总结,以提高临床医生对本病的认识。

1 对象与方法

1.1 对象

收集2016年1月至2018年7月在中南大学湘雅医院神经内科住院且诊断为抗NMDAR脑炎的患者20例,其中男12例,女8例,年龄15~75岁,20例均首诊于神经内科。纳入标准:1)符合抗NMDAR脑炎诊断标准与分类标准的患者;2)脑脊液中抗NMDAR抗体阳性和/或血中抗NMDAR抗体阳性(血清抗体滴度 $>1:10$)^[7]患者。排除标准:1)排除其他原因引起的脑炎患者;2)排除同时患有精神系统疾病或其他神经系统遗传性疾病或明显的智力障碍的患者;3)脑脊液和/或血中AE抗体6项及副肿瘤相关抗体检测发现存在非抗NMDAR抗体的其他抗体阳性者;4)排除既往已诊断为癫痫的患者。

1.2 试剂

FA112d-1和FA 1111-14试剂盒购自德国欧蒙(EUROIMMUN)医学实验诊断股份有限公司。FA112d-1试剂盒检测AE抗体6项(抗NMDAR抗体、抗AMPA1型及AMPA2型抗体、抗GABAR B抗体、抗LGI1抗体、抗CASPR2抗体),FA 1111-14试剂盒检测副肿瘤相关抗体(Hu, Yo, Ri, Ma2, CV2, amphiphysin抗体)。

1.3 方法

回顾性分析20例抗NMDAR脑炎患者临床表现、血常规、肿瘤标志物7项、国际标准比值(international normalized ratio, INR)、免疫全套IgA和IgM、脑脊液检查、头颅MRI检查、视频/动态脑电图检查、妇科彩超、免疫治疗方案、抗癫痫治疗方案。AE抗体6项使用基于CBA和TBA的间接免疫荧光法(immunofluorescence technique, IFT)进行检测,副肿瘤相关抗体检测采用间接IFT进行检测。

出院后半年内对患者进行随访,使用改良Rankin量表(modified Rankin Scale, mRS)评估预后,mRS评分0~2分定义为预后良好,3~5分定义为预后较差^[8]。治疗后及随访时使用国际抗癫痫联盟Engel疗效分级标准,评定抗NMDAR脑炎伴随痫性发作恢复情况。Engel疗效分级标准:I级,发作完全消失或仅有先兆;II级,发作极少(≤ 3 次/年);III级,发作 >3 次/年,但发作减少 $\geq 75\%$;IV级,发作减少 $<75\%$ 。I~II定义为疗效较好,III~IV级定义为疗效差^[9]。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,2组比较采用t检验;计数资料描述频数及百分比,2组比较采用Fisher确切概率法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特点

2.1.1 临床症状

20例患者均呈急性或亚急性起病,前驱症状表现为头痛、发热,其中8例(40%)以痫性发作为首发症状,8例(40%)以精神行为异常为首发症状。在急性病程中,患者出现精神行为异常14例(70%),痫性发作11例(55%),神经系统局灶性损害9例(45%),认知功能障碍7例(35%),不自主运动5例(25%),不同程度的意识水平下降5例(25%)。

2.1.2 实验室血生化检查

抗NMDAR抗体IgG检测示脑脊液中20例均为阳性,血清中8例阳性。在AE抗体6项与副肿瘤相关抗体中,除抗NMDAR抗体外,其他抗体均为阴性。血常规中白细胞明显升高者7例(35%)。INR、肿瘤标志物7项、免疫全套IgA及IgM均未见明显异常。

2.1.3 影像学检查

20例患者中,10例(50%)为颅脑MRI异常,可见单侧或双侧额顶颞枕岛叶皮层及皮层下、边缘系统、脑干长T1长T2信号(50%),其中颞叶受累9例(45%);10例(50%)无明显异常。1例患者通过妇科彩超发现有畸胎瘤,其余患者胸部、腹部盆腔CT、彩超未探及肿瘤。

2.1.4 免疫治疗方案

20例患者均接受一线治疗,包括足量的糖皮质激素或丙种球蛋白,或两者联用。5例在经一线治疗10 d未见明显好转时接受二线治疗,其中2例使用他克莫司,1例使用环磷酰胺,2例使用利妥昔单抗。

2.1.5 预后评估

20例首次发病住院患者中,19例(95%)mRS评分 ≥ 3 。至出院时20例患者mRS评分均有下降,其中16例(80%)mRS评分 ≤ 2 ;出院3个月内19例(95%)mRS评分 ≤ 2 ;出院后6个月时,20例(100%)mRS评分 ≤ 2 。

2.2 痫性发作

2.2.1 临床特点

11例伴随痫性发作的患者中,6例(55%)为男性,5例(45%)出现意识障碍。痫性发作的发作类型多为全面性发作(64%),均为强直-阵挛发作;其次为局灶继发全面性发作(18%)和局灶性发作(18%)。

2.2.2 辅助检查

11例伴随痫性发作患者中,脑电图均异常,表现为痫样放电(1/11, 9%)或广泛慢波(10/11, 91%),均无 δ 刷。头部MRI示有痫性发作患者病灶多分布于皮层、皮层下、边缘系统和脑干(8/11, 73%),有痫性发作者MRI示颞叶受累者8例,基底节、额叶、顶叶受累者各3例,3例(27%)头部MRI无明显异常。血清抗NMDAR抗体滴度 $\geq 1:32$ 患者4例(4/11, 36%)。

2.2.3 用药

11例伴随痫性发作的患者同时进行抗癫痫及免疫治疗,必要时使用镇静药物。抗癫痫药物包括奥卡西平、左乙拉西坦、丙戊酸钠、苯巴比妥等;镇静类药物包括地西泮、氟哌啶醇、咪达唑仑等。经治疗后患者取得较好的疗效,9例有痫性发作患者至出院时已无痫性发作(9/11, 82%),2例仍有发作,其中1例治疗后发作2次,1例治疗后发作1次,Engel评分均为II级。2例(2/11, 18%)有痫性发作患者至出院时mRS评分 ≥ 3 ,均为全面性发作。

2.2.4 疗效评估

半年后对患者进行随访,11例(100%)伴随痫性发作患者均未再出现痫性发作,Engel评分I级,痫性发作得到有效控制。

2.2.5 影响因素

与无痫性发作组比较,有痫性发作组MRI示颞叶病变和出现意识障碍的频率更高($P < 0.05$);而性别、脑电图、mRS评分与痫性发作无明显相关($P > 0.05$)。对比全面性发作与非全面性发作患者,性别、头部MRI病灶部位、脑电图、mRS评分、有无意识障碍与发作类型均无明显相关($P > 0.05$,表1)。

表1 抗NMDAR脑炎患者痫性发作对比

Table 1 Comparison of seizures in anti-NMDAR encephalitis patients

组别	n	性别		头部MRI				脑电图		治疗后 mRS ≥ 3	意识障碍		
		男	女	颞叶	基底节	额叶	顶叶	无明显异常	广泛慢波		痫样放电	有	无
无痫性发作	9	6	3	1	1	1	1	7	—	—	2	0	9
有痫性发作	11	6	5	8	3	3	3	3	10	1	2	5	6
全面性发作	7	3	4	5	3	1	2	2	6	1	2	4	3
非全面性发作	4	3	1	3	0	2	1	1	4	0	0	1	3
P_1		0.67		0.01	0.59	0.59	0.59	0.07	—		0.99	0.04	
P_2		0.55		0.99	0.24	0.49	0.99	0.99	0.99		0.49	0.55	

P_1 为无痫性发作与有痫性发作比较的P值; P_2 为全面性发作与非全面性发作比较的P值

3 讨论

NMDAR是GluN1, GluN2, GluN3亚基组成的异聚体,参与神经系统中记忆学习形成、突触传递调节、触发突触重塑等过程,抗NMDAR抗体攻击大脑相关脑区,从而引起特征性临床表现^[10]。本组抗NMDAR脑炎患者的主要临床症状为精神行为异常、痫性发作、认知功能障碍,还有部分患者出现局灶性中枢神经系统损害症状,Lazar-Molnar等^[11-12]研究发现抗NMDAR脑炎患者可有不自自主运动、言语障碍、肢体麻木无力等局灶性中枢神经系统损害表现,与本研究的临床症状相吻合。Shu等^[13]发现抗NMDAR脑炎患者血清HDL-C和apoA-I水平在病程初始阶段减少,经治疗后水平恢复。HDL-C和apoA-I减少与炎症激活通路相关,本研究发现抗NMDAR脑炎患者白细胞升高,亦与炎症反应、炎症激活通路密切相关,提示抗NMDAR脑炎患者发病时可能存在炎症反应。治疗上均予以一线用药,多数患者经足量足疗程一线治疗后,症状明显缓解出院,与国外研究^[8]一致。一线治疗10 d未见明显好转的危重患者,接受二线治疗后,症状明显缓解,国外亦有研究^[14]表明:一线免疫治疗后未明显改善的患者,在使用小剂量利妥昔单抗一周后,症状得到了逐步的改善,提示二线治疗可能促进重症患者急性期治疗效果。复诊患者mRS评分多于3个月内恢复至2分或以下,预后良好,与Ikeguchi等^[15]研究相符。

抗NMDAR脑炎的主要临床症状之一是痫性发作。痫性发作系由脑部神经元高度同步化异常放电所引起的突然、短暂的中枢神经系统功能失常所致。本研究中抗NMDAR脑炎患者40%抗NMDAR脑炎患者以痫性发作为首发症状,痫性发作发生率为55%,发作类型64%为全面性发作,全面性发作形式均为强直-阵挛发作。Dalmau的研究中抗NMDAR脑炎患者痫性发作发生率为76%^[16],本研究中湖南地区患者的痫性发作发生率低于国外,更低于我国西南地区的80.7%^[5]。Titulaer的研究中首发症状为痫性发作的患者19.6%^[17],而本研究为40%。不同地区间的研究差异提示抗NMDAR脑炎痫性发作可能受地域环境及遗传背景的影响,但还有待进一步发掘。Dalmau的研究中,痫性发作以全面性发作为主,59%的患者痫性发作表现为全面性强直-阵挛发作^[16],这个结果与本研究相符,但国外关注低龄儿童的研究中,儿童患者以局灶性发作为主,占40%~42%^[18],这提示抗NMDAR脑炎痫性发作类型在不同年龄间有差异。

本研究发现颞叶皮质区出现异常信号灶患者与痫性发作密切相关,颞叶有异常信号灶患者更易出

现痫性发作。Wang等^[19]研究提示:49.1%患者脑部MRI检查正常,50.9%患者脑部MRI检查异常,病灶在海马、小脑或大脑皮层和岛叶,可见T2或FLAIR高信号,与本研究头部MRI的改变与分布较为一致,但未对脑部MRI分布区域与抗NMDAR脑炎痫性发作关系进行分析。De Moura等^[20]基因检测发现颞叶癫痫患者NMDAR亚基显著增加,而颅内NMDAR分布最密集处为海马和杏仁核、大脑皮层^[21],故可能为NMDAR最丰富的颞叶遭受抗体攻击后,过度兴奋,皮层神经元高频重复放电,导致痫性发作^[22]。本研究中有25%患者出现意识障碍,20%患者因意识障碍入住ICU。进一步分析发现:患者病程中出现意识障碍与痫性发作有关。意识有赖于大脑皮质神经元完整性及脑干上部的上行性网状激活系统(ascending reticular activating system, ARAS)觉醒机制的整合,而全面性发作亦存在意识障碍,故可能是痫性发作与意识障碍有共同发生机制,尚待进一步研究探讨。Liu等^[5]发现影响抗NMDAR脑炎患者急性期痫性发作的因素包括不自自主运动、心律失常、入住ICU和/或昏迷;影响急性期后癫痫形成的因素包括急性期出现痫性发作、癫痫持续状态、入住ICU和/或昏迷。本研究发现意识障碍、MRI示颞叶病变与抗NMDAR脑炎患者出现痫性发作有关,暂未有其他研究发现这2个因素与痫性发作相关。

本研究中,11例有痫性发作的患者,经抗癫痫、镇静及免疫治疗后,痫性发作症状均得到有效控制。Dalmau等^[16]的研究指出:癫痫发作可出现在本疾病的任何阶段,多在起病3周内出现。本研究患者中脑炎伴随痫性发作均在急性期(即抗NMDAR脑炎起病6周内)起病,9例患者在急性期后已无痫性发作,2例患者在恢复期仍有1~2次痫性发作。所有患者在出院后半年随访均已无痫性发作。Liu等^[5]研究提示随访2年内患者均无痫性发作,本研究患者达到无痫性发作状态所需时间更短。

综上所述,抗NMDAR脑炎典型的临床表现为精神行为异常,认知障碍及痫性发作等。患者白细胞可升高,病灶多分布于边缘系统如颞叶等。抗NMDAR脑炎痫性发作形式多为全面性强直-阵挛发作,脑电图多表现为广泛慢波或痫样放电。抗NMDAR脑炎痫性发作与发病期间出现意识障碍、MRI提示有颞叶病灶等有关。如有痫性发作,应及时使用抗癫痫药物及免疫治疗,必要时可使用镇静药物。经规范的治疗后,抗NMDAR脑炎伴随痫性发作患者的预后大多较好。

利益冲突声明:作者声称无任何利益冲突。

参考文献

- [1] Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma[J]. *Ann Neurol*, 2010, 61(1): 25-36.
- [2] Davies G, Irani SR, Coltart C, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies: A potentially treatable cause of encephalitis in the intensive care unit[J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(2): 679-682.
- [3] Hinkle CD, Porter JN, Waldron EJ. Neuropsychological characterization of three adolescent females with anti-NMDA receptor encephalitis in the acute, post-acute, and chronic phases: an inter-institutional case series[J]. *Clin Neuropsychol*, 2017, 31(1): 268-288.
- [4] Zhang Y, Liu G, Jiang MD, et al. Analysis of electroencephalogram characteristics of anti-NMDA receptor encephalitis patients in China[J]. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128(7): 1227.
- [5] Liu X, Yan B, Wang R, et al. Seizure outcomes in patients with anti-NMDAR encephalitis: A follow-up study[J]. *Epilepsia*, 2017, 58(12): 2104-2111.
- [6] Foff EP, Taplinger D, Suski J, et al. EEG findings may serve as a potential biomarker for anti-NMDA receptor encephalitis[J]. *Clin EEG Neurosci*, 2016, 48(1): 48-53.
- [7] Graus F, Titulaer MJ, Balu R. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(4): 391-404.
- [8] Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(2): 157-165.
- [9] Wieser HG, Blume WT, Fish D, et al. ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery[J]. *Epilepsia*, 2001, 42(2): 282-286.
- [10] Das S, Sasaki YF, Rothe T, et al. Increased NMDA current and spine density in mice lacking the NMDA receptor subunit NR3A[J]. *Nature*, 1998(393): 377-381.
- [11] Lazar-Molnar E, Tebo AE. Autoimmune NMDA receptor encephalitis[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 438: 90-97.
- [12] Kaneko A, Kaneko J, Tominaga N, et al. Pitfalls in clinical diagnosis of anti-NMDA receptor encephalitis[J]. *J Neurol*, 2018, 265(3): 586-596.
- [13] Shu Y, Qin B, Xu Y, et al. Lipid metabolism in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2018, 24(4/5): 256-263.
- [14] Ramanathan S, Wong CH, Fung VS. Long duration between presentation of probable anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis and either clinical relapse or positive serum autoantibodies[J]. *J Clin Neurosci*, 2013, 20(9): 1322-1323.
- [15] Ikeguchi R, Shibuya K, Akiyama S, et al. Rituximab used successfully in the treatment of anti-NMDA receptor encephalitis[J]. *Intern Med*, 2012, 51(12): 1585-1589.
- [16] Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(12): 1091-1098.
- [17] Titulaer M, Dalmau J. Seizures as first symptom of anti-NMDA receptor encephalitis are more common in men[J]. *Neurology*, 2014, 82(7): 550-551.
- [18] Favier M, Joubert B, Picard G, et al. Initial clinical presentation of young children with N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2018, 22(3): 404-411.
- [19] Wang R, Lai XH, Liu X, et al. 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(2): 362-369.
- [20] de Moura JC, Tirapelli DP, Neder L, et al. Amygdala gene expression of NMDA and GABA(A) receptors in patients with mesial temporal lobe epilepsy[J]. *Hippocampus*, 2012, 22(1): 92-97.
- [21] Miyazaki J, Nakanishi S, Jingami H. Expression and characterization of a glycine-binding fragment of the N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR1[J]. *Biochem J*, 1999, 340 (Pt 3): 687-692.
- [22] Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, et al. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(17): 5866-5875.

(本文编辑 彭敏宁)

本文引用: 吴凌超, 胡崇宇, 龙莉莉, 龙小艳, 李静, 刘卫平, 毕方方, 肖波. 抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎及其伴随痫性发作的临床特点[J]. 中南大学学报(医学版), 2019, 44(5): 544-548. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2019.05.011

Cite this article as: WU Lingchao, HU Chongyu, LONG Lili, LONG Xiaoyan, LI Jing, LIU Weiping, BI Fangfang, XIAO Bo. Clinical features of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis and the concomitant seizure[J]. *Journal of Central South University. Medical Science*, 2019, 44(5): 544-548. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2019.05.011