

## 复发的抗NMDAR脑炎1例报道

宋怡瑶<sup>1,2</sup>,许静<sup>2</sup>,陈慧芳<sup>2</sup>,董艳红<sup>2</sup>,吕佩源<sup>2</sup>**关键词** 自身免疫性脑炎;难治性癫痫;免疫疗法**中图分类号** R741;R742 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2020.03.020

宋怡瑶,许静,陈慧芳,等.复发的抗NMDAR脑炎1例报道[J].神经损伤与功能重建,2020,15(3):185-186,封3.

自身免疫性脑炎(antibody-mediated encephalitis, AE)是一类以显著神经精神症状为特征的非感染性神经系统疾病,它的发病与针对神经元表面蛋白、离子通道和受体的抗体密切相关<sup>[1]</sup>。抗NMDAR型脑炎(anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis)发病率最高,随着研究深入,时间推移,复发型抗NMDAR脑炎成为热点问题之一。目前复发型抗NMDAR脑炎的报道数量不多,资料有待充实,因此本文就我院诊治的1例复发型抗NMDAR脑炎病例进行报道。

## 1 临床资料

患者,男,47岁,2016年11月8日因“左下肢无力半月余,加重伴嗜睡3 d”入院。患者半月余前出现左下肢无力,行走略拖曳,癫痫发作1次,服用丙戊酸钠片0.2 g tid,于我院查头颅MRI(2016年10月24日)示“双额叶、胼胝体干部及压部、右顶枕叶异常信号影,左顶叶一慢性小缺血灶,轻度脑萎缩,左顶叶皮下异常信号影”(图1A~C)。后返回当地医院,予“甲泼尼龙500 mg qd静滴”并逐渐减量,病情加重,出现左上肢抬举费力,3 d前嗜睡、反应迟钝加重。既往多发性硬化病史7年,服用特立氟胺,生活基本自理,遗留反应略迟钝。入院查体:BP 96/56 mmHg,嗜睡,反应迟钝,左下肢肌力4级,左上肢肌力4级,余正常。辅助检查:头颅CT:胼胝体部及压部密度稍低,右顶叶斑片状稍高密度影;双侧基底节区多发斑片状低密度影;脑萎缩。胸部CT:双下叶钙化点,左肺下叶索条。脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)常规:白细胞 $15 \times 10^6/L$ ;生化、抗酸及墨汁染色正常。CSF细胞学:异常,可见数个新鲜红细胞。CSF及血NMDA-R-Ab阳性1:100;AQP-4-Ab及NMO-IgG均为阴性。视频脑电图:异常脑电图,右额阵发性慢波,颞区著,双额非同步慢波活动。血常规:白细胞计数 $12.89 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞 $7.74 \times 10^9/L$ ,淋巴细胞 $4.41 \times 10^9/L$ ,单核细胞 $0.68 \times 10^9/L$ 。凝血四项:凝血酶原时间15.8 s,凝血酶原比率1.37,凝血酶原国际标准化比率1.38,活化部分凝血活酶时间50.3 s,部分凝血活酶比率2.03,纤维蛋白原含量1.14 g/L,凝血酶凝结时间25.5 s,余大致正常。复查头颅MRI(2016年12月13日):

双额叶、胼胝体干部及压部,右顶枕叶异常信号影,较前范围缩小,右侧基底节区软化灶、左侧基底节区慢性缺血灶、轻度脑萎缩、左顶部皮下异常信号影较前无明显变化(图1D~F)。诊断为自身免疫性脑炎(抗NMDA受体脑炎);多发性硬化。治疗及病情变化:入院前至入院第7天,第一轮激素冲击,入院前3 d出现嗜睡、反应迟钝加重,入院后5 d精神症状加重、嗜睡躁动交替、强笑;入院第8~24天,第二轮激素冲击,人免疫球蛋白冲击3 d未有改善,间断癫痫发作,使用丙戊酸钠;入院第25~47天,第二轮激素冲击,患者病情减轻;入院第47天,自动出院,病情相对平稳,家人搀扶可短距离行走,认知功能仍较差,可与家人交流,偶烦躁,精神睡眠欠佳,查体神清,间断烦躁,言语流利,有重复语言,反应迟钝,左下肢肌力5级。

2018年7月5日因“反应迟钝2 d”入院,表现为反应淡漠,言语减少,伴走路不稳,左右摇晃。入院查体:BP 125/72 mmHg,神清,言语少,反应迟钝,走路步基宽。余无异常。辅助检查:头颅MRI:右侧基底节区软化灶,慢性缺血性脑改变,脑萎缩(图1G~I)。视频脑电图:异常脑电图,间歇期各导联可见少量中幅弥漫性慢波活动。脑脊液分析:氯 $134.00 \text{ mmol/L}$ ,糖 $112.54 \text{ mg/dL}$ 。CSF常规:潘氏反应试验极弱阳性( $\pm$ )。脑脊液细胞学分析:可见15个嗜中性粒细胞,31个淋巴细胞,8个单核细胞及散在新鲜红细胞。CSF自身免疫性抗体:NMDA-R阳性1:100。血自身免疫性抗体:NMDA-R阳性1:32,余为阴性。血、尿、生化全项大致正常。诊断为自身免疫性脑炎(抗NMDA受体脑炎);多发性硬化;呼吸道感染。治疗及病情变化:入院第3~24天,第一轮激素冲击,效果欠佳,患者反应迟钝、淡漠、言语减少、走路不稳、不认人,逐渐出现频繁木僵发作(双眼紧闭,牙关紧闭,四肢屈曲肌强直)或癫痫发作或躁动明显(胡言乱语、大喊大叫、出现幻觉),地西洋、氯丙嗪及异丙嗪效果欠佳,加用苯巴比妥,并伴发热、呼吸道感染,加用头孢曲松抗感染治疗,下病危;第25~42天,第二轮激素冲击,加大激素用量后患者病情好转,木僵和癫痫得到控制,精神症状较前减轻;第33~38天,加用人免疫球蛋白20 g静滴后精神症状进一步减轻;第42天,病情稳定,间断言

## 作者单位

1. 华北理工大学研究生学院  
河北 唐山 0630002. 河北省人民医院  
神经内科  
石家庄 050051

## 基金项目

河北省科技支撑计划(No.14277787D)

## 收稿日期

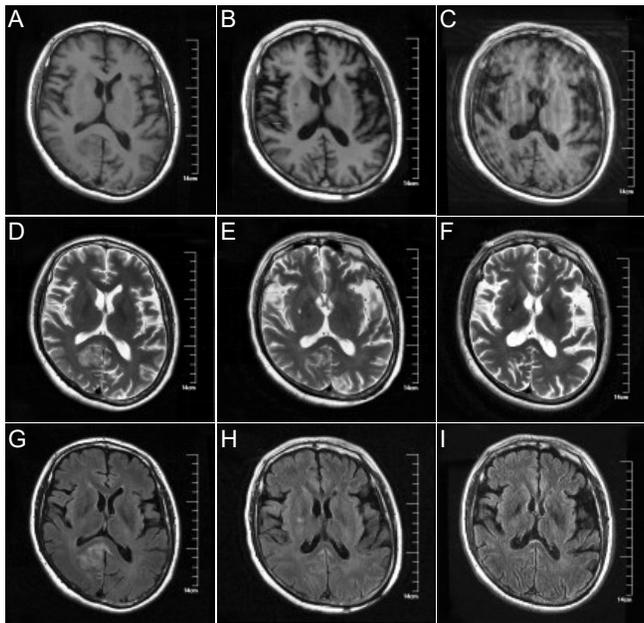
2019-04-04

## 通讯作者

吕佩源

peiyuanlu2@163.com

语应答,有时答非所问,偶重复语言,无明显烦躁;患者出院,查体神清,间断躁动,定向力、自知力较差,言语流利,重复语言较多,余正常。



注:A~C:2016年10月24日头颅核磁平扫T<sub>1</sub>加权像、T<sub>2</sub>加权像、Flair像;D~F:2016年12月13日头颅核磁平扫T<sub>1</sub>加权像、T<sub>2</sub>加权像、Flair像;G~I:2018年7月5日头颅核磁平扫T<sub>1</sub>加权像、T<sub>2</sub>加权像、Flair像

图1 患者三次头颅核磁平扫图像

## 2 讨论

AE是由自身免疫性抗体针对细胞外抗神经元细胞表面蛋白或突触蛋白,通过体液免疫引起神经细胞损伤的一类疾病<sup>[1]</sup>。抗NMDAR脑炎居AE发病率之首,于青年女性中多见,前驱性头痛是近年来被发现的重要特征之一,这可能与NMDAR中NR1亚基相关<sup>[2]</sup>。临床症状多表现为认知水平下降、精神行为异常、癫痫发作、言语运动障碍、不自主运动、意识障碍、自主神经功能紊乱<sup>[3-4]</sup>。抗NMDAR脑炎的精神症状区别于精神疾病之处在于前者为知觉的改变,如迷失方向、记忆障碍、幻觉、情绪改变,以时间知觉改变最显著<sup>[5]</sup>。女性抗NMDAR脑炎患者中卵巢畸胎瘤的比率高达40%,尤其在重症患者中多见。另外,抗NMDAR脑炎可由单纯疱疹病毒脑炎(herpes simplex virus encephalitis, HSE)诱发,可能由HSE产生针对细胞表面抗原的抗体导致<sup>[6]</sup>。抗NMDAR脑炎还可能与中枢神经系统脱髓鞘疾病同时存在<sup>[7]</sup>。

抗NMDAR脑炎诊断金标准是CSF和(或)血清中抗NMDAR阳性<sup>[8]</sup>。CSF正常或淋巴细胞增多。头颅核磁特征不典型,可无异常,也可表现为皮质、皮质下Flair高信号(边缘系统、大脑白质或脑干)。脑电图可正常或表现为弥漫性或非特异性慢波<sup>[9]</sup>。一旦发现患病,应尽早免疫治疗。目前应用一线、二线、长程免疫治疗<sup>[3]</sup>,一线包括糖皮质激素、免疫球蛋白和血浆置换。二线包括利妥昔单抗和环磷酰胺。长程免疫治疗包括吗替麦考酚酯和硫唑嘌呤。二线在一线失败后有效,利妥昔单抗

常用于重症患者。此外Ephrin-B2可改善记忆和神经可塑性,可能成为治疗新药<sup>[10]</sup>。早期治疗肿瘤可改善预后,对于未发现肿瘤且年龄 $\geq 12$ 岁的女性患者建议4年内每6~12月进行一次盆腔超声检查<sup>[3]</sup>。氯丙嗪对抗NMDAR脑炎的妄想、躁狂、攻击等精神行为异常效果良好,建议应用于精神行为异常患者<sup>[11]</sup>。

抗NMDAR脑炎患者1年后功能状态不良与以下8个因素密切相关:进入重症监护室;发病4周内未接受治疗;4周内临床症状未改善;头颅MRI异常;CSF白细胞 $>20/\mu\text{L}$ ;CSF蛋白含量升高;中枢性通气功能障碍;运动障碍。以前五项为评分标准,可得到NEOS评分,该评分可预测1年后患者功能状态<sup>[12]</sup>。本文患者两次评分均为2分,这提示1年后功能恢复良好(mRS评分 $\geq 2$ 分)。抗NMDAR脑炎可在初次发作多年后复发,提示相关肿瘤的复发或初次发病未能发现的肿瘤。免疫治疗减少或中断以及无肿瘤者复发几率高于发现肿瘤者。大多数患者(67%)复发时症状较初次轻。二线免疫治疗可预防无肿瘤者复发,复发时使用二线免疫治疗可预防下一次复发<sup>[1,13]</sup>。

本文患者为男性,常规排查未发现肿瘤,且病情较轻,合并多发性硬化,这与上述抗NMDAR脑炎特点一致。未出现头痛等前驱症状,两次均以精神行为异常、癫痫发作、反应迟钝、肢体力量减弱为表现,复发时精神行为异常、癫痫发作情况较首发重,甚至出现明显躁狂、幻觉,出现难治性癫痫,需用安定类镇静药,这可能与患者初次发作中断免疫治疗自动出院和未发现肿瘤有关。首发时头颅核磁出现异常信号影而复发时未出现新发病灶,这说明抗NMDAR脑炎患者的头颅核磁特征不典型。两次视频脑电图均存在弥漫性慢波活动,与患者的癫痫症状相符合。患者首次CSF与血常规白细胞升高,出院复查血白细胞恢复正常,可能与一过性炎症有关。复发时CSF中性粒细胞、淋巴细胞均升高,符合抗NMDAR脑炎的脑脊液特征。两次CSF及血液抗NMDA抗体均为阳性。首发时患者4周内未接受免疫治疗,起病40余日之后病情才得到缓解,复发时患者起病2d即入院接受治疗,20余日后症状缓解。这启示应对有精神行为异常、癫痫发作的患者尽早进行CSF及血液的自身免疫抗体检查,早期确诊,尽早应用免疫治疗。由于经济条件有限,本文患者两次未用二线免疫治疗,未对复发采取预防措施,患者在未来生活中仍可能再发,应密切观察患者状态,定期随访,同时也对医务工作者提出了探寻价格优惠、效用强大的新型免疫制剂的要求。如果条件允许,应对复发型抗NMDAR脑炎患者应用二线免疫治疗以预防再发。

## 参考文献

- [1] Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378: 840-851.
- [2] Ma C, Wang C, Zhang Q, et al. Emerging role of prodromal headache in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis [J]. *J Pain Res*, 2019, 12: 519-526.
- [3] 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*, 2017,63: 91-98.
- [4] 田亮, 鄢圣娟, 胡成伍, 等. 自身免疫性脑炎的临床特点——附24例临床分析[J]. *神经损伤与功能重建*, 2017, 12: 362-363.
- [5] Funayama M, Mizushima J, Takata T, et al. Altered perception might

be a symptom of anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis [J]. Neurocase, 2018, 24: 255-258.

[6] Schein F, Gagneux-Brunon A, Antoine JC, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis after Herpes simplex virus-associated encephalitis: an emerging disease with diagnosis and therapeutic challenges [J]. Infection, 2017, 45: 545-549.

[7] Titulaer MJ, Hoffberger R, Iizuka T, et al. Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis [J]. Ann Neurol, 2014,75: 411-428.

[8] Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis [J]. Lancet Neurol, 2016, 15: 391-404.

[9] 刘磊, 宋兆慧, 郭晶, 等. 国人45例抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎病例分析[J]. 中华神经科杂志, 2014, 60: 474-481.

[10] Planaguma J, Haselmann H, Mannara F, et al. Ephrin-B2 prevents N-methyl-D-aspartate receptor antibody effects on memory and neuroplasticity [J]. Ann Neurol, 2016, 80: 388-400.

[11] Yang P, Li L, Xia S, et al. Effect of Clozapine on Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis With Psychiatric Symptoms: A Series of Three Cases [J]. Front Neurosci, 2019, 13: 315.

[12] Balu R, McCracken L, Lancaster E, et al. A score that predicts 1-year functional status in patients with anti-NMDA receptor encephalitis [J]. Neurology, 2019, 92: e244-e252.

[13] 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: 157-165.

(本文编辑:王晶)

(上接第183页)

[12] Benner EJ, Banerjee R, Reynolds AD, et al. Nitrated  $\alpha$  - Synuclein Immunity Accelerates Degeneration of Nigral Dopaminergic Neurons[J]. PLoS ONE, 2008, 3: e1376-e1388.

[13] Miller RL, James-Kracke M, Sun GY, et al. Oxidative and Inflammatory Pathways in Parkinson's Disease[J]. Neurochem Res, 2009, 34: 55-65.

[14] 李玮, 曹学兵, 彭海, 等. 帕金森病发病机制与神经元保护性治疗的研究进展[J]. 国外医学·物理医学与康复学分册, 2002, 22: 145-148.

[15] Tsaknaris L, Spencer L, Culbertson N, et al. Functional assay for human CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg cells reveals an age-dependent loss of suppressive activity[J]. J Neurosci Res, 2003, 74: 296-308.

(本文编辑:王晶)

(上接第184页)

表1 2组治疗前后 AROM、肿胀程度、FMA 比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	AROM <sup>a</sup>			肿胀程度/mL		FMA 评分/分		
		治疗前	治疗5 d后	治疗10 d后	治疗5 d后	治疗10 d后	治疗前	治疗5 d后	治疗10 d后
对照组	46	5.18±3.28	7.54±4.34	11.38±5.38 <sup>①</sup>	2.89±2.18	7.14±1.21	11.26±2.34	13.47±3.25	16.33±2.89 <sup>①</sup>
治疗组	46	5.12±2.32	11.03±3.43 <sup>①②</sup>	21.34±4.44 <sup>①②</sup>	6.77±2.13 <sup>②</sup>	12.23±1.17 <sup>②</sup>	11.23±2.11	18.55±1.25 <sup>①②</sup>	24.64±2.34 <sup>①②</sup>

注:与治疗前比较,<sup>①</sup>P<0.05;与对照组比较,<sup>②</sup>P<0.05

今临床研究大多都与肿瘤根治术后、放化疗术后与骨科手术肢体水肿的治疗有关,并未提及卒中患者肢体水肿方面的治疗。由于偏瘫患者的淋巴系统是健康和完整的,引起偏瘫上肢水肿的因素也较多,主要是因为肢体主动活动减少导致肌肉泵的作用缺失引起的淋巴回流受阻。因此利用下肢抬高45°的特殊体位结合MLD能激活与促进组织液回流淋巴系统,在肿胀改善的前提下对下肢运动功能有明显的提高作用。

参考文献

[1] 陈以卫. 576例卒中患者偏瘫侧肢体水肿临床观察[J]. 中国实用医药, 2012, 7: 157-158.

[2] 张玉洁. 空气压力疗法对脑血栓恢复期患者下肢深静脉血栓形成的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16: 79-80.

[3] 杨俊枝, 郑凤莲, 王志勇, 等. 中药离子导入结合综合康复训练治疗卒中后肩手综合征的疗效分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2017, 12: 358-359.

[4] 中华神经科学会. 各类脑血管病的诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29: 60-61.

[5] 桑德春, 杨晋. 脑血管病后肩手综合征康复治疗探讨[J]. 中国康复医学杂志, 2003, 10: 605-605.

[6] 姚泰. 生理学[M]. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 217-219.

[7] 赵素平, 唐鹏, 张健. 超声波治疗卒中患者偏瘫下肢水肿的临床分析[J]. 陕西医学杂志, 2015, 44: 1678-1679.

[8] 薛慎伍, 陈学芳, 李云峰, 等. 低能量半导体血管内激光治疗脑梗死的效果[J]. 实用医药杂志, 2003, 20: 656-656.

[9] 柏基香, 苏雪晴, 王燕, 等. 多功能体位垫的制作与应用[J]. 护理学杂志, 2013, 28: 43-43.

[10] 许亮, 李雪萍, 高明霞. 肌内效贴治疗卒中患者下肢肿胀疗效观察[J]. 淮海医药, 2016, 34: 683-684.

[11] 周秀华. 气压治疗仪治疗偏瘫后下肢水肿46例疗效观察[J]. 山东医药, 2014, 54: 78-80.

[12] 赵雪红, 邢亚梅, 王艳. 中药湿热敷配合中药足浴缓解卒中患者肢体肿胀的护理效果观察[J]. 天津护理, 2017, 25: 448-449.

[13] 刘美然. 针刺经穴、输穴治疗中风肢体水肿临床观察[D]. 北京中医药大学, 2017: 1-46.

[14] 余惠云, 柴晓亮, 孙亚玲, 等. Body Drain 治疗仪用于预防乳腺癌术后淋巴水肿的疗效观察[J]. 实用医学杂志, 2012, 28: 3500-3500.

[15] Pichonnaz C, Bassin JP, Le'cureux E, et al. Effect of manual lymphatic drainage after total kneearthroplasty: a randomized controlled trial [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2016, 97: 674-682.

[16] 胡家才, 罗丽, 杨智杰, 等. 热-磁-振疗法联合手法及绑扎疗法治疗下肢慢性淋巴水肿的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2012, 34: 235-237.

(本文编辑:王晶)