

自身免疫性脑炎的临床特点与预后分析*

华中科技大学同济医学院附属同济医院 黄梁江 朱纪玲 严雅维 刘茂 熊永洁 张苏明*,
武汉 430030

摘要 目的:分析自身免疫性脑炎(AE)的临床特点及影响预后的危险因素。方法:收集 40 例 AE 患者临床资料,分析该病的发病特点,并采用 Logistic 回归分析影响预后的危险因素。结果:本研究纳入 5 类 AE 患者,共 40 例(男 19,女 21),年龄 2~68 岁,高峰期 16~30 岁,中位确诊时间达 24.5 d,合并肿瘤者 5 例(12.5%),主要临床症状包括精神行为异常(55%)、痫性发作(65%)、头痛(35%)、认知功能下降(32.5%)、意识模糊(27.5%)等。治疗方面,14 例仅使用小剂量激素,10 例采用单纯激素冲击,16 例采用激素冲击+丙种球蛋白/免疫抑制剂的联合方案。血清和脑脊液致病抗体滴度均与初始病情严重程度有关($P=0.014, 0.043$)。出院时,26 例(65%)患者短期预后良好。随访结束时,30 例(75%)患者长期预后良好。脑脊液异常、进 ICU、脑脊液抗体滴度升高是短期预后不佳的独立危险因素($P=0.024, 0.037, 0.047$),而年龄>60 岁、认知功能下降、气管插管是影响长期预后的独立危险因素($P=0.027, 0.026, 0.017$)。结论:AE 以青少年为主,临床表现多样,致病抗体滴度与初始病情严重程度有关。脑脊液抗体滴度是反映短期预后的重要因素,与长期预后无关。

关键词 脑炎; 自身免疫性; N-甲基-D-天冬氨酸受体; 临床特点; 长期预后

中图分类号 R512.3 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20200108

Clinical characteristics and outcome of patients with autoimmune encephalitis HUANG Liang-jiang, ZHU Ji-ling, YAN Ya-wei, LIU Mao, XIONG Yong-jie, ZHANG Su-ming*. Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract Objective: To analyze the clinical characteristics and related prognostic factors in children and adults with autoimmune encephalitis (AE). Methods: The clinical data and disease characteristics of 40 patients diagnosed as having AE upon admission and during follow-up were reported, and prognostic factors were investigated by logistic regression analysis. Results: Forty patients (19 men and 21 women) with AE were collected with age ranging from 2 to 68 years old. Age of peak onset was between 16 and 30 years old. Average duration till the diagnosis was 24 days. Five cases (12.5%) were also found to have cancer. The main symptoms were mental and behavioral abnormalities (55%), seizure attack (65%), headache (35%), cognitive decline (32.5%), and confusion (27.5%). Ten cases received high-dose glucocorticoid therapy and 16 cases were treated with corticosteroid therapy combined with intravenous immunoglobulin or immunosuppressive drugs. The antibody titer in the serum and cerebrospinal fluid (CSF) was associated with severity of the disease. Twenty-six patients (65%) recovered well upon discharge, and 30 (75%) had good outcome at the end of follow-up. CSF abnormalities, intensive care unit admission and antibody titer in CSF were the independent risk factors for worse short-term outcome. At the same time, Age of more than 60 years old, cognitive decline and trachea intubation were associated with worse long-term prognosis. Conclusion: AE of various types presents with complex clinical manifestations. The antibody titer in the serum and CSF is associated with severity of the disease at onset. The antibody titer in CSF is an important factor for short-term other than long-term prognosis.

Key words Encephalitis; Autoimmune disease; N-methyl-D-aspartate receptor; Clinical characteristics; Long-time outcome

2007 年,美国学者 Dalmau 等^[1]发现在畸胎瘤患者中存在神经元表面抗体,这些患者具有精神异常、认知下降、癫痫等症状,且对激素治疗反应较好。近期,各种抗体类型的自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)报道越来越多^[2~4]。本文总结 40

例 AE 患者的临床特点,报道如下。

资料与方法

一般资料 收集 2013 年 1 月~2017 年 1 月在华中科技大学同济医学院附属同济医院诊治的 40 例 AE 患者。包括抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)脑炎 31 例、抗 γ -氨基丁酸 B 型受体(γ -aminobutyric acid B recep-

*基金项目:国家自然科学基金(No:81771272)

*通信作者:张苏明, E-mail: suming_zhang@163.com

tor, GABABR) 脑炎 5 例、抗富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白 (leucine-rich, glioma-inactivated protein-1, LGI1) 脑炎 3 例、抗接触蛋白相关样蛋白 2 (contactin-associated protein-2, CASPR2) 脑炎 2 例, 以及抗谷氨酸受体 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, AMPA2 型) 脑炎 1 例, 其中有 2 例为多重抗体阳性, 分别为 LGI1 抗体 + CASPR2 抗体阳性 1 例, LGI1 抗体 + GABABR 抗体阳性 1 例, 所有患者均符合国际 AE 诊断路径标准^[5]。本研究已获得医院医学伦理委员会的批准, 患者知情并签署同意书。

资料收集 收集患者的一般情况、临床症状、脑膜刺激征、脑脊液 (cerebrospinal fluid, CSF) 检查、自身抗体、脑电图、头颅影像学资料、合并肿瘤与否、并发症、血清和脑脊液中 NMDAR 抗体、GABABR 抗体、LGI1 抗体、CASPR2 抗体、AMPA1 抗体、AMPA2 抗体共 6 种常见自身抗体检测结果 (采用欧蒙间接免疫荧光试剂盒, No: FA 112d-1005-1), 确诊时间为发病至诊断明确所用时间。脑脊液检查异常是指细胞数、蛋白质、糖含量中任意 1 项指标不在正常值范围内。入院时, 采用改良 Rankin 评分量表 (modified rankin scale, mRS) 评估患者病情严重性, mRS 评分 4~5 分定义为初始病情严重。预后评估方面, mRS 评分 ≤ 2 分定义为预后良好。

治疗及随访 14 例患者使用小剂量激素 (甲强龙 80 mg 以内), 26 例采用激素冲击 (甲强龙 500 mg 以上) 治疗, 其中 10 例采用单纯激素冲击治疗, 另外 16 例采用激素冲击联合丙种球蛋白 [$0.4 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d}) \times 5 \text{ d}$] 或免疫抑制剂 (环磷酰胺、硫唑嘌呤或他克莫司) 治疗方案。本研究中位住院时长为 23 d, 出院时 26 例预后良好, 14 例预后不佳。出院后电话及门诊随访, 随访时间 (18.2 ± 6.1) 个月, 至随访结束时, 30 例达到良好预后, 10 例预后不佳, 其中死亡 2 例, 死因均为伴发全身严重感染。

统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件包, 符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 不符合正态分布的采用中位数 (四分位间距) 表示。计数资料采用频数和构成比 (%) 表示, 采用 χ^2 检验。将 $P < 0.1$ 的指标带入多因素 logistic 回归分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一般情况: 40 例 (男 19, 女 21) AE 患者, 发病年

龄 2~68 岁, 平均 (33.9 ± 18.4) 岁。AE 发病高峰为 16~30 岁, 在 41~45 岁存在另 1 个小高峰。常见症状有病性发作, 精神行为异常、头痛、认知下降、意识模糊等。NMDAR 抗体脑炎精神行为异常的发生率较高, GABABR 抗体脑炎癫痫及认知功能障碍的发生率较高。

临床特点 有 14 例患者脑膜刺激征阳性, 23 例患者存在脑脊液异常; 影像学上有 28 例存在异常病灶, 多数位于边缘系统, 表现为颞叶、枕叶、岛叶及海马区异常信号; 25 例脑电图波形异常, 主要以慢波增多为主; 9 例患者出现痫样放电。在合并其他自身抗体检测方面, 3 例合并有甲状腺球蛋白抗体升高 ($> 115 \text{ IU/mL}$), 3 例合并抗核抗体阳性 (1:320), 1 例合并水通道蛋白 4 (aquaporin-4, AQP4) 抗体阳性 (1:10), 1 例合并髓鞘少突胶质细胞糖蛋白 (myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG) 抗体阳性 (1:1)。10 例患者出现低钠低氯血症, 5 例患者合并有肿瘤, 分别为畸胎瘤、肺早期腺癌各 2 例, 垂体瘤 1 例。治疗期间因意识障碍恶化进入重症监护病房 (ICU) 11 例, 见表 1。

表 1 40 例 AE 患者临床资料

项目	基本资料
性别 [例 (%)]	
男	19 (47.5)
女	21 (52.5)
平均年龄 [岁]	33.9 ± 18.4
确诊时间 [月, M (QR)]	24.5 (28.8)
主要表现 [例 (%)]	
痫性发作	26 (65.0)
精神行为异常	22 (55.0)
意识模糊	11 (27.5)
认知下降	13 (32.5)
运动障碍	10 (25.0)
失语	4 (10.0)
头痛	14 (35.0)
不同程度发热	12 (30.0)
脑膜刺激征阳性 [例 (%)]	14 (35.0)
脑脊液 [例 (%)]	
正常	17 (42.5)
细胞数升高	21 (52.5)
总蛋白升高	6 (15.0)
葡萄糖升高	7 (17.5)
头颅影像学 [例 (%)]	
正常	12 (30.0)
边缘叶区病灶	25 (62.5)

续表

项目	基本资料
基底节区病灶	5(12.5)
幕下病灶	3(7.5)
脑膜强化	10(25.0)
脑电图[例(%)]	
正常	15(37.5)
弥漫性慢波	16(40.0)
癫痫波	9(22.5)
合并肿瘤[例(%)]	5(12.5)
其他免疫性抗体[例(%)]	4(10.0)
低钠血症[例(%)]	12(30.0)
进 ICU[例(%)]	11(27.5)
气管插管[例(%)]	5(12.5)
住院时间[d,M(QR)]	23(21.0)
起始病情严重[例(%)]	24(60.0)
治疗方式[例(%)]	
小剂量激素	14(35.0)
单纯激素冲击	10(25.0)
联合治疗方案	16(40.0)
出院预后[例(%)]	
良好	26(65.0%)
不佳	14(35.0%)
随访[例(%)]	
良好	30(75.0%)
不佳	10(25.0%)

抗体检测 所有患者均行血和脑脊液抗体检测,统计发现:血和脑脊液抗体滴度均与初始病情严

重程度有关($P=0.014,0.043$),见表 2。

表 2 抗体滴度与初始病情严重程度之间的关系 (例)

	初始病情	
	严重	不严重
脑脊液抗体滴度*		
>1:10	8	12
1:10~1:32	8	1
<1:32	8	3
血清抗体滴度*		
>1:10	5	8
1:10~1:100	10	7
<1:100	9	1

注:抗体滴度与初始病情关系,* $P<0.05$

预后因素分析 将出院时恢复情况作为短期预后后的评判标准,将最后随访结果作为长期预后的指标。分析发现:进 ICU、脑脊液抗体滴度升高、脑脊液异常是影响患者短期预后的独立危险因素。而影响患者长期预后的因素包括:年龄>60岁、认知功能下降及气管插管,见表 3~6。

讨 论

AE 是由抗体介导的新型脑炎,其中 NMDAR 抗体脑炎的发病率最高,研究最为普遍^[6]。美国加利福尼亚脑炎项目表明,在青年脑炎患者中,AE 的比例已经超过单纯疱疹病毒性脑炎,成为最主要的病因^[7,8]。本研究探讨影响 AE 预后的相关因素及疾

表 3 患者短期预后与临床资料的相关性分析

(例)

组别	例	性别		年龄(岁)				主要症状				
		男	女	0~20	21~40	41~60	>60	精神异常	癫痫	意识障碍	认知下降	
短期预后良好组	26	12	14	7	8	10	1	12	14 [*]	7	8	
短期预后不佳组	14	7	7	5	2	4	32	10	12	3	4	
组别	例	脑膜刺激		血抗体滴度			CSF 抗体滴度					
		征阳性		≤1:100	≥1:10	1:10~1:100	≤1:32	≥1:10	1:10~1:32			
短期预后良好组	26	6 [*]		10		12	4	16 [*]		3 [*]	7 [*]	
短期预后不佳组	14	8		3		5	6	4		6	4	
组别	例	脑脊液异常	脑脊液			MRI 病灶			脑电图			
			细胞数增高	总蛋白增高	葡萄糖增高	边缘叶病灶	基底节区	幕下区	脑膜强化	癫痫波	弥漫性慢波	正常范围
短期预后良好组	26	11 [*]	10 [*]	4	2 [*]	19 [*]	3	3	8	14	7	5
短期预后不佳组	14	12	11	2	5	6	2	1	2	3	6	5
组别	例	合并其他自身抗体	低钠血症	合并肿瘤	进 ICU	气管插管	入院病情严重	治疗方式		联合治疗		
								激素冲击治疗				
短期预后良好组	26	4	9	4	2 [*]	0 [*]	11 [*]	13		11		
短期预后不佳组	14	1	3	1	9	5	13	13		5		

注:与短期预后不佳组比较,* $P<0.05$;激素冲击治疗包含单纯激素冲击治疗和激素冲击治疗联合其他治疗

表 4 影响患者短期预后的多因素分析

	<i>B</i>	<i>S. E.</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>OR</i> 95% 可信区间
进入 ICU	2.400	1.063	5.099	0.024	11.02	1.373 ~ 88.445
CSF 抗体滴度	1.500	0.304	4.351	0.037	3.50	1.117 ~ 22.304
脑脊液异常	2.181	1.100	3.930	0.047	8.86	1.025 ~ 76.552

表 5 患者长期预后与临床资料的相关性分析

(例)

组别	例	性别		年龄(岁)				主要症状			
		男	女	0~20	21~40	41~60	>60	精神异常	癫痫	意识障碍	认知下降
长期预后良好组	30	12	18	9	10	10	1 [*]	15	19	7	6 [*]
长期预后不佳组	10	7	3	3	0	4	3	7	7	3	6

组别	例	脑膜刺激征阳性	血抗体滴度			CSF 抗体滴度		
			≤1:100 以上	≥1:10	1:10~1:100	≤1:32 以上	≥1:10 以下	1:10~1:32
长期预后良好组	30	12	10	13	7	16	5	9
长期预后不佳组	10	2	3	4	3	4	4	2

组别	例	脑脊液异常	脑脊液			MRI 病灶			脑电图			
			细胞数增高	总蛋白增高	葡萄糖增高	边缘叶病灶	基底节区	幕下区	脑膜强化	癫痫波	弥漫性慢波	正常范围
长期预后良好组	30	17	16	4	5	19	3	3	9	6	10	14
长期预后不佳组	10	6	5	2	2	6	2	1	1	4	3	3

组别	例	合并其他自身抗体	低钠血症	合并肿瘤	进 ICU	气管插管	入院病情严重	治疗方式	
								激素冲击治疗	联合治疗
长期预后良好组	30	4	10	2 [*]	7	2 [*]	17	19	13
长期预后不佳组	10	1	2	3	4	3	7	7	3

注:与长期预后不佳组比较,* $P < 0.05$;激素冲击治疗包含单纯激素冲击治疗和激素冲击治疗联合其他治疗

表 6 影响患者长期预后的多因素分析

	<i>B</i>	<i>S. E.</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>OR</i> 95% 可信区间
年龄 > 60 岁	3.461	1.564	4.899	0.027	31.84	1.49 ~ 682.30
认知功能下降	2.634	1.182	4.960	0.026	13.92	1.37 ~ 141.34
气管插管	3.305	1.383	5.708	0.017	27.25	1.81 ~ 409.98

病的转归特点。

本组患者从发病到确诊的中位时间为 24 d,跟国内其他地区的报道相比有轻微的优势^[9],这可能与 AE 在我院逐渐被重视有关。本组合并肿瘤者仅 5 例,Huang 等^[10]报道了 33 例抗 NMDAR 受体脑炎,只有 3 例伴有肿瘤,均远少于国际上的报道^[11,12]。提示国内人群可能伴发肿瘤率低,不同于国外人群。

血清和脑脊液的神经元表面抗体检测是诊断 AE 的关键,2016 年的国际诊断路径指南明确指出了脑脊液抗体检查的重要性^[5]。抗体能否反映疾病的严重程度及预后,目前还存在较大的争议。有研究者认为:抗体阳性仅能够用于诊断,不能反映疾病的严重程度及预后^[5]。本研究发现血清和脑脊液的抗体滴度与初始病情严重程度存在相关性,且脑脊液抗体滴度还可以反映疾病的短期预后。国外

研究表明:经治疗后抗体滴度的下降预示着良好结局^[12~14]。早期进行 AE 抗体的检测十分重要,有助于疾病诊断和协助判断病情。

当前,国际上报告 AE 的好转率达到 75% 以上^[15]。本研究中 60% 患者恢复良好,经过(18.2 ± 6.1)个月随访后,好转率上升至 75%,接近国际平均水平。在随访期间 AE 经过积极治疗,在后期存在一个自然恢复的过程,出院后在维持基本免疫治疗的情况下,仍有 4 例继续好转,获得良好预后。Titulaer 等^[11]观察了 501 例 NMDAR 抗体脑炎的预后,在发病后的 18 个月内,病情都可以持续好转。Turkdogan 等^[16]报道了 1 例发病 3 个月后开始使用免疫治疗的 NMDAR 抗体脑炎患者,经治疗后仍然能取得良好效果,病情在 6 个月内好转速度最佳,在用药 24 个月内依然维持好转的状态。HUANG 等^[17]发现 NMDAR 抗体脑炎的癫痫发作具有自限

性,长期服用抗癫痫药物并不是必需的。结合上述国内外研究及本文研究结果,推测 AE 在某些情况下具有一定自愈特性。

有研究随访了 96 例 NMDAR 抗体脑炎患者,其中有 11 例死亡,发现使用何种免疫治疗策略与患者的死亡率没有关系^[9]。也有研究发现,激素联合血浆置换的效果优于单独使用激素^[11, 16]。有报道指出,免疫治疗的及时性非常重要,发病早期使用免疫治疗能够带来更好的预后^[11, 18],且疾病初期进行免疫治疗能够降低复发率^[19, 20]。一项关于青少年 NMDAR 抗体脑炎的研究发现,发病初期病情轻重是能否完全康复的预测指标^[21]。本研究中疾病短期预后多由病情严重程度决定,脑脊液抗体滴度可以影响短期预后。目前,长期预后与年龄 > 60 岁、认知功能下降、气管插管等因素有关,未发现抗体滴度与长期预后具有相关性。

在早期应及时完善脑脊液及抗体检测,进行免疫治疗。在后续随访期,认知障碍是我们不可忽视的因素^[22]。应重点关注年龄大、有认知功能下降及气管插管的患者,维持基本的免疫治疗,尽可能提高生活质量。

本研究样本量偏少,有关结论需要更大规模的临床研究来证实。

参考文献

- 1 Dalmau J, Tuzun E, Wu H Y, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma [J]. *Ann Neurol*, 2007, 61(1): 25-36.
- 2 Lai M, Huijbers M G, Lancaster E, et al. Investigation of LGII as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(8): 776-785.
- 3 Graus F, Saiz A, Lai M, et al. Neuronal surface antigen antibodies in limbic encephalitis: clinical-immunologic associations [J]. *Neurology*, 2008, 71(12): 930-936.
- 4 任海涛, 崔丽英, 关鸿志, 等. 不明病因脑炎中抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎的筛查诊断 [J]. *中华神经科杂志*, 2014, 47(2): 119-122.
- 5 Graus F, Titulaer M J, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(4): 391-404.
- 6 王芙蓉. 抗 N-甲基-D 天冬氨酸受体脑炎 [J]. *内科急危重症杂志*, 2016, 22(3): 167-170.
- 7 Pruss H, Dalmau J, Harms L, et al. Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin [J]. *Neurology*, 2010, 75(19): 1735-1739.
- 8 朱纪玲, 黄梁江, 郝彩凤, 等. 感染相关的抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎的临床特点分析 [J]. *内科急危重症杂志*, 2018, 24(1): 8-11.
- 9 Chi X, Wang W, Huang C, et al. Risk factors for mortality in patients with anti-NMDA receptor encephalitis [J]. *Acta Neurol Scand*, 2017, 136(4): 298-304.
- 10 Huang X, Fan C, Wu J, et al. Clinical analysis on anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis cases: Chinese experience [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(10): 18927-18935.
- 11 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.
- 12 Irani SR, Bera K, Waters P, et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes [J]. *Brain*, 2010, 133(Pt 6): 1655-1667.
- 13 Zandi MS, Paterson RW, Ellul MA, et al. Clinical relevance of serum antibodies to extracellular N-methyl-D-aspartate receptor epitopes [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(7): 708-713.
- 14 Frechette ES, Zhou L, Galetta SL, et al. Prolonged follow-up and CSF antibody titers in a patient with anti-NMDA receptor encephalitis [J]. *Neurology*, 2011, 76(7 Suppl 2): S64-S66.
- 15 Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis [J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(1): 63-74.
- 16 Turkdogan D, Oregul AC, Zaimoglu S, et al. Anti-N-methyl-d-aspartate (Anti-NMDA) receptor encephalitis: rapid and sustained clinical improvement with steroid therapy starting in the late phase [J]. *J Child Neurol*, 2014, 29(5): 684-687.
- 17 Huang Q, Ma M, Wei X, et al. Characteristics of Seizure and Antiepileptic Drug Utilization in Outpatients With Autoimmune Encephalitis [J]. *Front Neurol*, 2019, 9(1): 1-8.
- 18 Desena AD, Noland DK, Matevosyan K, et al. Intravenous methylprednisolone versus therapeutic plasma exchange for treatment of anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis: A retrospective review [J]. *J Clin Apher*, 2015, 30(4): 212-216.
- 19 Gabilondo I, Saiz A, Galan L, et al. Analysis of relapses in anti-NMDAR encephalitis [J]. *Neurology*, 2011, 77(10): 996-999.
- 20 Byrne S, Walsh C, Hacohen Y, et al. Earlier treatment of NMDAR antibody encephalitis in children results in a better outcome [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2015, 2(4): e130. 1-3.
- 21 Zekeridou A, Karantoni E, Viaccoz A, et al. Treatment and outcome of children and adolescents with N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis [J]. *J Neurol*, 2015, 262(8): 1859-1866.
- 22 Chen W, Su Y, Jiang M, et al. Status epilepticus associated with acute encephalitis: long-term follow-up of functional and cognitive outcomes in 72 patients [J]. *Eur J Neurol*. 2018, 25(10): 1228-1234.

(2019-01-28 收稿 2019-08-01 修回)