

抗 NMDAR 脑炎专题

儿童抗 N- 甲基 -D- 天门冬氨酸受体脑炎的治疗

钟建民

(江西省儿童医院神经内科, 江西 南昌 330006)

[摘要] 抗 N- 甲基 -D- 天门冬氨酸受体(NMDAR)脑炎是新认识的一种严重、潜在可治的自身免疫性脑炎, 可见于任何年龄, 但以儿童更为常见。该病具有显著特征性, 病程可分为五期, 即病毒感染样症状的前驱期、精神症状期、意识障碍期、异常运动期和恢复期。该病主要治疗包括一线免疫治疗如皮质类固醇激素、静脉丙种球蛋白和血浆交换治疗; 二线免疫治疗如利妥昔单抗和环磷酰胺等及肿瘤切除。该文主要介绍抗 NMDAR 脑炎各种治疗方法的进展、选择及治疗的局限和不足, 以期对该病的临床治疗有所帮助。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(6): 584-588]

[关键词] 抗 N- 甲基 -D- 天门冬氨酸受体脑炎; 免疫治疗; 肿瘤切除; 儿童

Management of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children

ZHONG Jian-Min. Department of Pediatric Neurology, Jiangxi Children's Hospital, Nanchang 330006, China (Email: zhongjm@163.com)

Abstract: Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (anti-NMDAR) encephalitis is a new category of severe, potentially treatable autoimmune encephalitis and can appear in patients of all ages, but more frequently in children. It is a highly characteristic syndrome evolving in five stages: the prodromal phase (viral infection-like symptoms), psychotic phase, unresponsive phase, hyperkinetic phase, and gradual recovery phase. The treatment for this disorder includes first-line immunotherapy (steroids, intravenous immunoglobulin, plasmapheresis), second-line immunotherapy (rituximab, cyclophosphamide), and tumor removal. Hereby the progresses, selections and shortcomings of the treatment protocols for this disease are introduced.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(6): 584-588]

Key words: Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis; Immunotherapy; Tumor resection; Child

抗 N- 甲基 -D- 天门冬氨酸受体(NMDAR)脑炎是近年新发现的一种严重但潜在可治性脑炎, 大多数表现为特征性临床病程, 典型病例具有独特的五期临床表现, 即前驱期、精神症状期、意识障碍期、异常运动期和恢复期^[1]。但文献中也有轻型或不全型即顿挫型病例报道, 如仅表现精神症状、惊厥或肌张力障碍, 这些仅有单一症状的病例在抗 NMDAR 脑炎中不足 5%^[2]。在成人尤其是成年女性抗 NMDAR 脑炎中, 约 3/4 伴有肿瘤, 但在儿童病例中则仅有 6%^[1,3-4]。抗 NMDAR 脑炎为原因未明脑炎中的常见病因, 但实际发病率仍然不清^[2]。抗 NMDAR 脑炎发病机制尚未完全阐明, 由于该病可能表现为精神分裂症样表现, 根据目

前公认的精神分裂症发病假说推测, NMDAR 抗体可能是抑制而非兴奋 NMDAR, 即丘脑和额叶皮层 GABA 介导的中间神经元突触前膜 NMDAR 功能阻断, 从而导致 GABA 的释放减少, 产生突触后膜谷氨酸能神经传递抑制, 前额叶皮层谷氨酸大量释放, 谷氨酸和多巴胺功能失调导致精神分裂样症状和怪异动作等的出现^[1]。鉴于抗 NMDAR 脑炎本质是一种自身免疫性疾病, 故治疗以免疫治疗为主, 部分病例可能伴有肿瘤病灶, 应积极寻找并切除存在的肿瘤, 此外还包括重症监护、康复锻炼和物理治疗, 但目前尚缺乏理想的行为管理方法^[5]。该文重点介绍抗 NMDAR 脑炎的进展、治疗方法的选择、存在的局限与不足和预后。

[收稿日期] 2014-03-27; **[接受日期]** 2014-05-05

[作者简介] 钟建民, 男, 硕士, 主任医师, 教授。

1 免疫治疗

目前尚无标准治疗方案,一线治疗为糖皮质激素(glucocorticoid hormone, GCH)、静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)、血浆置换(plasma exchange, PE),可以单独应用,也可联合应用,已有证据表明联合应用优于单药治疗^[4],常为GCH联合IVIG或PE,由于临床儿童PE应用较少,缺乏相应的应用经验,推荐应用GCH联合IVIG作为一线免疫治疗。二线治疗包括利妥昔单抗、环磷酰胺、硫唑嘌呤、麦考酚酯和环孢霉素等,当一线治疗无效时,78%的病例对二线免疫治疗有效,甚至有学者认为如一线治疗10 d后患者病情仍无改善,即可考虑二线治疗,多为单独应用,疗效不佳时再考虑联合用药,但也可在二线免疫治疗伊始即予联合治疗,多为利妥昔单抗联合其中的一种其他免疫抑制剂^[4,6-7]。最近的一项大样本多中心长期随访研究发现,在免疫治疗4周时几乎只有一半病例病情有改善,2年时则可高达81%,2年后仍有继续恢复的病例,12%的病例可能复发,提示长期维持免疫治疗的重要性^[4]。大多数学者建议免疫治疗的维持时间应在1年以上^[7-9],但根据McKeon^[4]和Titulaer等^[6]研究发现恢复期长期维持免疫治疗仍然有利于抗NMDAR脑炎的恢复,维持免疫治疗的疗程可延长至1.5~2年甚至更长的时间,但在缓解维持期如何优化免疫治疗的应用尚不清楚。

1.1 GCH

GCH具有抗炎、减少炎症介质释放、免疫抑制和减少脑水肿等作用^[10],常用于抗NMDAR脑炎的GCH有泼尼松、地塞米松和甲基泼尼松龙,越早应用效果越好^[4,6]。早期宜大剂量甲基泼尼松龙冲击治疗,剂量每日20~30 mg/kg,12岁以下最大用量为0.5 g/d,12岁以上则为1 g/d。每周3~5 d,可连用6~12周,此后用泼尼松维持,如果有效至少维持治疗1年以上^[7-9],也有学者提出1.5~2年的缓解维持期治疗^[4,6]。目前存在的问题是如何进一步优化GCH治疗,最佳剂量、最佳疗程以及应用二线免疫治疗时GCH的应用等尚未达成共识。促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)为39个氨基酸的小分子多肽,从严格意义上来说既不属于GCH,也不是类固醇激

素,但ACTH可以刺激肾上腺皮质产生GCH,在神经系统疾病的治疗中作用与GCH存在许多相似之处,故将其归在GCH中一并叙述。有报道证实ACTH对于眼阵挛-肌阵挛性共济失调疗效较好,可以作为二线免疫治疗前的治疗方法^[11]。长期应用GCH治疗,有可能出现严重不良反应,剂量越大、时间越长、不良反应也就越大,如高血压、高血糖、骨质疏松、感染和电解质紊乱等,应密切观察,及时处理,以免加重病情^[12]。

1.2 IVIG

大剂量免疫球蛋白可以封闭效应细胞的Fc受体,使吞噬细胞不能与自身抗体和细胞因子结合而不被激活,同时还能抑制细胞因子、炎症介质的分泌与产生,减轻炎症反应,并有免疫调节作用,被广泛用于免疫性疾病的治疗。目前应用于抗NMDAR脑炎的IVIG用法有两种,一种是每日1 g/kg连用2 d,另一种是每日0.4 g/kg连用5 d,两种用法的总量均为2 g/kg,对于病情严重者,宜采用第一种用法,以期达到更快起效的作用。半衰期25~28 d。必要时可以每月重复一次,已有单独应用成功治疗抗NMDAR脑炎的报道^[1],也已有证据表明与GCH联合应用效果优于两者单独应用^[1,3-4]。目前尚不清楚IVIG需要应用多少时间,对于治疗后已经进入恢复期的病例是否需要象GCH一样缓解维持治疗,以及首次应用无效者继续维持治疗是否有如同GCH一样仍然有可能有效都尚不清楚。

1.3 PE

PE可以快速清除自身抗体和炎症介质,对免疫性疾病疗效确切,大多数文献均推荐应用于抗NMDAR脑炎的治疗^[1,3-4],一般病情严重或开始应用时可每天一次,病情稳定或开始恢复后改为隔天一次,大多需要应用5~10次。多与GCH或IVIG联合应用,为确保药物疗效不因PE而降低,宜于每次PE结束后应用。但由于儿童不易操作实施,临床应用经验不足,且有低血压、感染和出血等不良反应,儿科临床很少应用^[7,11]。近20年来,在PE的基础上出现了一种新型血液净化疗法—免疫吸附疗法(immunoadsorption, IA),该技术主要是通过体外循环,通过抗原-抗体免疫反应,利用吸附材料除去血浆中与免疫有关的致病因子,与PE相比,清除效果更佳,无需补充血浆,亦更

为安全^[13]。有条件的医院可以试用,但目前尚未见IA用于抗NMDAR脑炎的报道。

1.4 利妥昔单抗

利妥昔单抗(rituximab, RTX)为抗CD20单克隆抗体,由于CD20抗原只表达于正常B淋巴细胞,而不表达于造血干细胞、正常血细胞、原始B细胞及其他正常组织细胞。因此,即使杀伤了所有表达CD20的正常B细胞,原始的B细胞群也可不受影响,可以继续成熟并重建B细胞群,同时,体内其余的免疫相关细胞也可以维持正常的免疫保护作用。抗CD20单克隆抗体在结合CD20抗原后,可以通过补体依赖的细胞毒作用(CDC)、抗体依赖细胞介导的细胞毒作用(ADCC)和诱导细胞凋亡、提高淋巴细胞对细胞毒性药物的敏感性等方面达到治疗作用。RTX用量为 375 mg/m^2 ,每周1次连用4周^[7],已有文献报道可用于20个月的婴幼儿,国内外研究均已证实其疗效,因此在儿童患者的二线免疫治疗药物选择中,通常优先选用RTX,既可单独应用,也可和其他免疫抑制剂联用^[7,11,14]。RTX的不良反应主要为输液反应,多见于第1次静脉滴注开始后的1~2 h内,减慢或中断RTX输注时反应一般可以消退,大多数情况下,当症状和体征完全消退后可通过降低输注速率(如从 100 mg/h 降至 50 mg/h)继续进行输注^[15]。

1.5 其他免疫抑制剂

其他免疫抑制剂(immunosuppressive agent, ISA)应用于抗NMDAR脑炎的还有环磷酰胺(cyclophosphamide, CYC)、甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)、硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)、麦考酚酯又称吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)和环孢素又称环孢霉素(cyclosporine A, CsA)等。一般CYC首剂为大剂量 $0.5\sim 1\text{ g/m}^2$ 冲击治疗,以后改为每月1次小剂量 $0.4\sim 0.5\text{ g/m}^2$ 维持治疗;MTX常用剂量为 $7.5\sim 12.5\text{ mg/m}^2$,每周1次,最大量不超过 15 mg ,可连用数月至数年;AZA常用剂量为每日 $1\sim 2\text{ mg/kg}$,由于作用较慢,需要用药数周或数月后才能起效,因此很少单独应用,常与其他ISA联合应用;MMF常用剂量为每日 600 mg/kg ;CsA常用量为每日 $3\sim 6\text{ mg/kg}$,需要根据血药浓度监测来调整用量。儿童用药相对谨慎,通常只选用其中的一种药物治疗,在二线免疫治疗药物中通常优选RTX^[7,11],只有当RTX无

效时才会考虑选用其他ISA或两者联合应用。二线免疫治疗有效者较少复发,因此也常用于预防抗NMDAR脑炎的复发^[3]。

2 手术治疗

12岁以下儿童抗NMDAR脑炎合并肿瘤的几率较低,仅为6%,要远远低于成人,但12岁以上女性患者合并几率则可高达52%^[6]。因此,所有病例均应常规检查是否合并肿瘤存在,如果没有找到肿瘤,应当根据患儿的年龄和性别的肿瘤发生率和部位考虑筛查策略,如12岁以上女性,应当采用MRI每6个月扫描1次腹部和盆腔,至少4年;但对于小于12岁的儿童,尤其是男孩以间隔多久筛查一次以及筛查部位尚无一致意见^[6]。如果发现肿瘤,包括良性肿瘤,如果不切除仅应用免疫治疗虽然也有恢复的可能,但恢复时间要比切除肿瘤者长且易于复发^[16]。鉴此,目前国内外学者均主张一旦发现肿瘤,应及时摘除,不但可以加速病情恢复而且还可以最大限度地减少病情复发的风险^[6]。

3 对症处理

3.1 惊厥

据报道,76%的病例可能表现为各种类型的惊厥,6%的病例表现为癫痫持续状态^[17]。惊厥的处理特别强调早期识别、早期处理,止惊药物应用越早,控制的成功率也就越高。已有研究发现,在惊厥开始30 min内应用止惊药物,止惊成功率大于80%,60 min内为75%,90 min内则降为63%。气道管理和及时控制惊厥发作是小儿惊厥最重要的急救处理措施。如果患儿惊厥已经进入癫痫持续状态,尤其是难治性癫痫,有条件的医院最好能够进行床旁视频脑电监测指导临床用药^[18]。值得一提的是,当病程进入意识障碍或异常运动期时,约1/3的病例可能出现所谓特征性“ δ 刷”,有助于抗NMDAR脑炎的诊断,特别是可作为不典型病例的早期诊断依据^[19-20]。但Kirkpatrick等^[17]则认为在抗NMDAR脑炎中的这种弥漫性节律性 δ 活动有可能是一种非惊厥性癫痫持续状态(nonconvulsive status epilepticus)。在抗NMDAR

脑炎中,有80%的病例会出现意识障碍,大多数将其归因于脑炎而非痫性发作,而EEG表现为弥漫性或额颞区节律性 δ 或 θ 活动者占71%,有典型癫痫波形者则仅有21%,Kirkpatrick等^[17]通过观察证实了抗NMDAR脑炎昏迷病例伴EEG节律性 δ 活动确实存在非惊厥性癫痫持续状态的可能。但也并非所有昏迷病例出现节律性 δ 活动都是非惊厥性癫痫持续状态,需要长程视频脑电图监测来证实其波形是否随着时间的变化而出现频率或波形的演变,如果存在的话就是非惊厥性癫痫持续状态。这种非惊厥性癫痫持续状态对大多数抗癫痫药物存在高度耐药现象,仅对非氨酯(felbamate)有效,这可能与非氨酯具有NMDAR拮抗作用有关,虽然该药有少数病例可能出现再生障碍性贫血和肝功能衰竭等严重特异性不良反应,一般需要用数周后才会出现,而作为非惊厥性癫痫持续状态治疗时则通常在出现这些副作用前多因发作控制而停药,风险极低^[17]。由于国内没有非氨酯,其他NMDAR拮抗剂如氯氨酮是否也有效,尚待临床观察验证。

3.2 运动障碍

在抗NMDAR脑炎病例中大多存在一种以上运动障碍,有报道在成人86%、儿童84%的病例均存在一种以上运动障碍,包括口面运动障碍、舞蹈样动作、手足徐动、面部、躯干和肢体的肌张力障碍、肌阵挛、震颤和共济失调等。动作增多的运动障碍通常可随免疫治疗或丁苯那唑或中枢神经系统单氨类耗竭剂的应用而逐渐改善^[21]。

3.3 自主神经功能紊乱

发病机制尚不甚明确,有学者认为可能由皮质和皮质下连接下丘脑的抑制通路以及下丘脑与脑干自主神经中枢的联系出现功能障碍,使得下丘脑交感神经兴奋中枢失去抑制所致。频繁而持续的自主神经功能紊乱发作可导致高代谢、高血压、心肌坏死、颅内压增高、诱发脑水肿,从而加重脑缺血和坏死,增加患儿的致残率和病死率。常用的药物有吗啡、溴隐停、心得安、可乐定及苯二氮类药物等,另外,巴氯芬、丹曲林及右美托咪啶也可能有效,临床上常采用以上一种或数种药物联合用药^[22]。严重者可能出现呼吸、心跳骤停,需要机械通气和重症监护支持。

3.4 精神行为异常

精神症状包括精神分裂样症状有可能通过精神药物或某些具有情绪调节的抗癫痫药物如卡马西平来治疗,部分病例还可用电休克治疗而得以缓解,但行为异常改善不明显,常需在免疫治疗后随着病情的恢复而逐步得到改善^[11]。

4 预后

通常认为有肿瘤的患者较无瘤患者病情轻,且治疗效果好。在带瘤状态下对免疫抑制治疗有反应,甚至可自行缓解。而NMDAR抗体阳性的无瘤患者复发率约为20%~25%。合并畸胎瘤的患者在切除肿瘤同时加用一线治疗后80%明显好转,约48%的无瘤患者一线治疗失败需行二线治疗。抗NMDAR抗体脑炎恢复时间差异很大,约8~50周,恢复顺序与疾病发展顺序相反,约75%的患者可以痊愈或留有轻度后遗症,遗留轻微残障或最终基本康复的患者,约85%存在额叶功能障碍,27%有明显的睡眠障碍,社交能力及执行能力恢复最慢,其最终恢复可能需要3年以上时间^[7,11,16]。

最近,Titulaer等^[6]对577例随访2年的多中心研究显示,早期治疗可以改善预后,尽管畸胎瘤切除后神经系统恢复迅速,但大样本随访研究发现几乎一半的病例在开始免疫治疗或肿瘤切除后的1个月内并无改善,2年时81%的病例可以痊愈或轻微残障,12%病例复发。如果病例一线治疗无效,二线治疗仍有78%可获改善,而且复发率低。与既往治疗中特别重视抗体滴度尤其是脑脊液中的抗体滴度的重要性相反,McKeon根据Titulaer等的最新观察结果认为选择治疗方法和评估预后的主要依据是病情严重程度而非抗体滴度高低,不管临床疗效如何,免疫治疗后抗体滴度都会有所降低^[4]。

[参考文献]

- [1] Hung TY, Foo NH, Lai MC. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. *Pediatr Neonatol*, 2011, 52(6): 361-364.
- [2] 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.
- [3] Beatty CW, Creutzfeldt CJ, Davis AP, et al. The diagnostic

- conundrum and treatment dilemma of a patient with a rapidly progressive encephalopathy[J]. Neurohospital, 2014, 4(1): 34-41.
- [4] McKeon A. The importance of early and sustained treatment of a common autoimmune encephalitis[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(2): 123-125.
- [5] 官文征, 王华. 抗 NMDAR 脑炎诊治进展 [J]. 中国实用儿科杂志, 2012, 27(12): 950-953.
- [6] Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptor encephalitis: a cohort study[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(2): 157-165.
- [7] 陈晨, 彭镜. 儿童抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎 [J]. 国际儿科学杂志, 2013, 40(2): 179-182.
- [8] 童晶晶, 陈贵海. 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎 [J]. 中华神经科杂志, 2011, 44(7): 504-506.
- [9] 吴春华, 文薇. 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎 [J]. 云南医药, 2012, 33(6): 579-582.
- [10] 张长平, 崔向丽, 杨莉. 糖皮质激素在病毒性脑炎中的应用 [J]. 药学评价, 2011, 8(22): 20-30.
- [11] 乔娜娜, 孙若鹏. 儿童抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体抗体脑炎 [J]. 国际儿科学杂志, 2013, 40(5): 481-484.
- [12] 钟建民. 肾上腺皮质激素在儿科癫痫中的应用 [J]. 国际儿科学杂志, 2013, 40(5): 522-525.
- [13] 路屹, 马博, 路宁. 免疫吸附疗法治疗神经系统免疫性疾病的临床效果观察 [J]. 南通大学学报 (医学版), 2014, 34(1): 50-52.
- [14] Wong-Kisiel LC, Ji T, Renaud DL, et al. Response to immunotherapy in a 20-month-old boy with anti-NMDA receptor encephalitis[J]. Neurology, 2010, 74(19): 1550-1551.
- [15] 陈永, 高永艳, 李艳, 等. 利妥昔单抗致不良反应 325 例文献分析 [J]. 广东药学院学报, 2010, 26(2): 179-181.
- [16] Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal[J]. Neurology, 2008, 70(7): 504-511.
- [17] Kirkpatrick MP, Clarke CD, Sonmez Turk HH, et al. Rhythmic delta activity represents a form of nonconvulsive status epilepticus in anti-NMDA receptor antibody encephalitis[J]. Epilepsy Behav, 2011, 20(2): 392-394.
- [18] 钟建民. 儿童惊厥的诊断与急救处理 [J]. 中国小儿急救医学, 2011, 18(5): 388-390.
- [19] Schmitt SE, Pargson K, Frechette ES, et al. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis[J]. Neurology, 2012, 79(11): 1094-1100.
- [20] Di Capua D, García-Ptacek S, García-García ME, et al. Extreme delta brush in a patient with anti-NMDAR encephalitis[J]. Epileptic Disord, 2013, 15 (4): 461-464.
- [21] Baizabal-Carvallo JF, Stocco A, Muscal E, et al. The spectrum of movement disorders in children with anti-NMDA receptor encephalitis[J]. Mov Disord, 2013, 28(4): 543-547.
- [22] 易招师, 查剑, 钟建民, 等. 病毒性脑炎所致阵发性自主神经性不稳伴肌张力不全 1 例 [J]. 亚洲儿科病例研究, 2013, 1(3): 41-44.
- (本文编辑: 邓芳明)

· 消息 ·

“新生儿热点问题”研讨班通知

为进一步提高新生儿诊疗水平, 广东省继续医学教育委员会、暨南大学医学院附属东莞医院, 拟于 2014 年 8 月 20~23 日在中外知名的东莞市虎门镇举办“新生儿热点问题”研讨班: 国家继续医学教育项目 (2014-06-03-034)。

将邀请全国著名新生儿学专家讲授国内外新生儿医学领域的热点问题, 如新生儿严重呼吸衰竭的体外循环膜充氧 (ECMO) 治疗技术, 新生儿缺氧缺血性脑病高压氧治疗作用机制研究的最新进展和最佳治疗方案, 亚低温疗法国内多中心研究最新成果及国外五项大型多中心研究结果, 严重高未结合胆红素血症、败血症、中毒性疾病的中心静脉快速、高效、同步换血术, 能查 110 余种新生儿先天性代谢缺陷病最新筛查技术, 支气管肺发育不良、早产儿视网膜病、早产儿动脉导管未闭、新生儿肺动脉高压、坏死性小肠结肠炎等国内外研究的最新进展, 新生儿医患纠纷的原因及对策, 以及医学科研的选题、论文写作和投稿等问题。参加学员每人赠送人民卫生出版社出版的我国 26 位著名围产新生儿学专家的科研成果和临床经验集《围生儿窒息及多脏器损伤诊疗进展》一册。

招收对象: 适合各医药院校附属医院、综合性医院、儿童医院、妇幼保健院新生儿科、儿科、妇产科医师、护士参加学习。

地点: 广东省东莞市虎门镇虎门大道 154 号暨南大学医学院附属东莞医院

联系人: 暨南大学医学院附属东莞医院新生儿科

联系地址: 广东省东莞市虎门镇虎门大道 邮编: 523900

会务组: 李薇 电话: 0769-85010147; 13600281216; 电子邮箱: dr.li.wei@163.com

王德胜 电话: 0769-85010147; 13622690778; 电子邮箱: wds197606@163.com