

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.06.001

抗 NMDAR 脑炎专题

抗 N- 甲基 -D- 天门冬氨酸受体脑炎的病因学

乔娜娜 孙若鹏

(山东大学齐鲁医院儿科, 山东 济南 250012)

[摘要] 抗 N- 甲基 -D- 天门冬氨酸受体 (NMDAR) 脑炎是近年来新认识的一种自身免疫性脑炎, 儿童较多见。虽然对该病的认识不断加深, 但其确切病因仍不明确。揭示抗 NMDAR 脑炎的病因, 对于进一步阐明该病的发病机制, 深入认识该病, 早期诊断并尽早启动相关免疫治疗从而改善预后是十分必要的。复习国内外文献, 早期认为抗 NMDAR 脑炎多与肿瘤尤其是畸胎瘤有关, 随后的研究又发现其发病也与感染、遗传等因素等有关。该文对抗 NMDAR 脑炎病因的认识及演变过程进行概述。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(6): 567-570]

[关键词] 抗 N- 甲基 -D- 天门冬氨酸受体脑炎; 病因; 肿瘤; 感染; 儿童

Etiology of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis

QIAO Na-Na, SUN Ruo-Peng. Department of Pediatrics, Qilu Hospital, Shandong University, Jinan 250012, China
(Email: ruopeng4813@sina.com)

Abstract: Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis is a type of newly recognized autoimmune encephalitis which is commonly seen in children, but its precise etiology is still uncertain. To reveal the etiology of anti-NMDAR encephalitis is very necessary for understanding its pathology, and for starting immune-related therapy as early as possible to improve its prognosis. In the initial literature, tumor, especially teratoma is more related with the anti-NMDAR encephalitis. In recent research, its etiology is related to infection and heredity. This article reviews the recognition and variation of the etiology of anti-NMDAR encephalitis.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(6): 567-570]

Key words: Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis; Etiology; Tumor; Infection; Child

抗 N- 甲基 -D- 天门冬氨酸受体 (NMDAR) 脑炎是近年来新认识的一种抗 NMDAR 相关的自身免疫性脑炎, 其临床表现为精神行为异常、言语减少、惊厥发作、肢体异常运动及自主神经功能障碍等非特异性症状, 在临床上不宜被早期识别。揭示抗 NMDAR 脑炎的病因, 进而深入认识该病, 对其早期识别和有效治疗从而改善预后十分必要。NMDAR 抗体 (如 NR1、NR2B 抗体) 的产生及其所产生的抗原抗体反应是抗 NMDAR 脑炎的病理基础, 该自身免疫反应作用于中枢神经系统造成 NMDAR 可逆性的功能减低, 从而出现精神行为异常、自主神经功能紊乱等症状。有学者把病人的抗 NMDAR 抗体注入大鼠的海马或脑的前额叶, 可

使该部位的 NMDAR 减少, 并可出现抗 NMDAR 脑炎的临床表现, 而且症状的轻重与抗体的滴度呈正相关; 如去除抗体, 则症状恢复^[1]。还有人用苯环利定或氯胺酮等 NMDAR 拮抗剂能诱导出类似抗 NMDAR 脑炎的症状, 而 NMDAR 激动剂的使用能够改善其精神症状^[2]。这些均说明抗 NMDAR 脑炎的本质是颅内自身抗原抗体的反应, 但导致这种自身免疫性脑炎的启动因素至今尚不清楚。本文将对其病因的认识和演变过程介绍如下。

1 肿瘤

抗 NMDAR 脑炎与肿瘤密切相关这是最早的

[收稿日期] 2014-03-27; [接受日期] 2014-05-05

[作者简介] 乔娜娜, 女, 硕士, 住院医师。

认识,而且现在也没改变,只不过不能解释所有的病例而已。2005年 Vitaliani 等^[3]发现一组良性畸胎瘤的年轻女性患者常出现脑炎症状,如精神异常、癫痫发作、记忆障碍、睡眠困难、语言受损、行为异常等。肿瘤切除后,脑炎症状可以逐渐恢复,这说明肿瘤与患者出现的脑炎症状有着密切的关系,并认为这是一种副肿瘤脑炎。该作者同时还在患者体内发现了一种主要表达于海马神经元细胞膜的不明抗体。2007年 Dalmau 等^[4]通过采用 NR1/NR2 转染的 HEK 细胞检测到畸胎瘤患者血清及脑脊液中存在抗 NMDAR 抗体,该抗体能够与海马神经元细胞膜表面的 NMDAR 相结合,从而引起一系列的临床症状,故认为该脑炎是一种抗 NMDAR 抗体相关性脑炎,并命名为抗 NMDAR 脑炎。他报道的 12 例患者中 11 例合并卵巢畸胎瘤,1 例合并纵膈畸胎瘤。其中 5 例患者畸胎瘤组织中均有成熟或不成熟的神经组织成分表达,且该神经组织成分能够表达 NMDAR 的 NR2 亚基。分析认为畸胎瘤中表达的 NR2 亚基成分打破了机体的免疫耐受,产生了抗 NMDAR 抗体,同时发现该抗体可与肿瘤组织产生强烈的免疫反应。故提出假设:攻击肿瘤组织的抗体通过血脑屏障进入中枢神经系统引起自身免疫性脑损伤。这足以说明抗 NMDAR 脑炎的抗体产生及而后发生的脑炎与肿瘤有密切关系。

国外有人报道在 18 岁以上的女性抗 NMDAR 脑炎患者中有 56% 伴有卵巢畸胎瘤^[5]。尽管各家报道比例不一,但女性患者年龄越大,合并畸胎瘤比例越高。这种高比例关系绝不是偶合,而是确实说明该脑炎与肿瘤关系密切。除卵巢畸胎瘤外,还有抗 NMDAR 脑炎合并其他肿瘤的病例报道^[6],如睾丸畸胎瘤、成神经细胞瘤、霍奇金淋巴瘤、神经母细胞瘤及小细胞肺癌等。多数患者在神经症状出现 3 周至 4 个月后发现肿瘤,还有部分患者发病时未发现肿瘤,但发病数月后甚至复发时发现肿瘤。因此,有人认为没有伴肿瘤的患者,可能是肿瘤太小还没被发现,或者是自身免疫反应清除了肿瘤。

2 感染

2009 年 Florance 等^[5]在对 81 例抗 NMDAR 脑

炎的研究中显示,男童 6 例均不伴有肿瘤,≤18 岁的女性患者中仅 30% 伴有卵巢畸胎瘤,而≤14 岁的女童仅 9% 伴有卵巢畸胎瘤。在一项关于 577 例抗 NMDAR 脑炎患者的研究显示,肿瘤的发现似乎与性别和年龄相关,其中 46% 女性患者合并肿瘤,但男性患者仅 6%;女性患者中,≥18 岁年龄组中 60% 合并肿瘤,但≤12 岁年龄组中仅占 16%,≤6 岁年龄组中未发现肿瘤^[7]。在国内的几篇报道中,几十例儿童和成人抗 NMDAR 脑炎患者,合并肿瘤者甚少;而且随访多年,也未见肿瘤出现^[8]。这些说明肿瘤并不是抗 NMDAR 脑炎的唯一病因。

临床发现,70% 抗 NMDAR 脑炎患者,特别是儿童患者,早期在神经症状出现之前多有受凉或病毒感染样症状,如发热、头痛、疲劳、周身不适等,同时约 2/3 患者在起病初期即出现脑脊液异常,主要为非特异性炎性反应,中度的淋巴细胞增多,蛋白轻度升高或正常^[9]。而且在一些患儿血清中发现有肺炎支原体、带状疱疹、H1N1 流感病毒感染的证据^[10],这提示本病的发生可能与感染有关。

目前,感染在抗 NMDAR 脑炎发病中所占的比例尚无确切统计数据,但近年来,发现单纯疱疹病毒脑炎(HSE)与抗 NMDAR 脑炎关系非常密切。Pruss 等^[11]发现在一组不伴有肿瘤的 HSE 患者中,30% 血清、脑脊液中检测到了抗 NMDAR 抗体,该组患者在疾病早期及后期随访过程中均未发现肿瘤,而且女性患者合并该抗体阳性的比例高于男性。在 HSE 患者中,抗 NMDAR-IgA、-IgM、-IgG 抗体均可检测到,且这些抗体均能够与 NMDAR 相结合。从而推测,可能是病毒引起的中枢神经系统损伤,刺激机体产生对 NMDAR 的自身免疫反应,或者在 HSE 病程中中枢神经系统的炎症反应导致自身免疫反应的激活,从而激活的 B 细胞产生抗体。该发现可以解释阿昔洛韦与糖皮质激素联合治疗 HSE 可以取得较好的治疗效果,HSE 后抗 NMDAR 抗体阳性可以解释部分患者感染后出现的锥体外系症状,如舞蹈症等运动障碍,该症状往往单用阿昔洛韦治疗效果不佳。HSE 后抗 NMDAR 抗体有可能持续存在,可以解释病程长的 HSE 患者脑炎后遗留癫痫及病毒清除后的脑炎复发。

Wickstrom 等^[12]描述1例11月龄的HSE女孩,发病初期其脑脊液中可检测到HSV1,但抗NMDAR抗体阴性,随着疾病的进展,多次腰穿发现HSV1抗原逐渐转阴,而脑脊液中抗NMDAR抗体滴度逐渐增高,提示病毒感染可能是抗NMDAR脑炎的诱发因素。

目前在HSE中检测到抗NMDAR抗体是否能确诊抗NMDAR脑炎仍有争议。有人报道在HSE病人中,抗NMDAR抗体阳性组与阴性组临床表现无统计学差异。因此提出,抗NMDAR抗体阳性并不是诊断抗NMDAR脑炎的唯一指标,因为与经典的抗NMDAR脑炎相比,抗NMDAR抗体阳性的HSE患者脑脊液细胞数及蛋白定量较高,且影像学检查多伴有明显异常。经典的抗NMDAR脑炎脑脊液及血清中均可检测到该抗体,但现研究中的部分患者仅在血液中检测到该抗体,同时经典的抗NMDAR脑炎仅可检测到IgG抗体,研究中HSE患者中可检测到IgG、IgA及IgM抗体。因此,HSE与抗NMDAR脑炎的关系仍有待进一步研究。

3 遗传因素

抗NMDAR脑炎患者中80%为女性^[9],肿瘤的发生率也与性别、年龄及种族相关,黑人妇女肿瘤发生率较其他种族人群高。因此推测,性激素对T细胞及B细胞的自身激活的作用可能与本病有关,雄激素能够抑制T辅助细胞的激活,但雌激素能够促进T细胞及B细胞的激活,提示抗NMDAR脑炎的发生可能与性别、种族等遗传因素有一定关系。

另外,Verhelst 等^[13]报道1例3岁男孩在呼吸道感染1个月后出现口面部运动障碍、部分性抽搐、易激惹、睡眠障碍等,其脑脊液中可检测到抗NMDAR抗体,同时该患儿伴有染色体6p21.32微缺失,该段缺失染色体编码HLA-DPB1及HLA-DPB2基因,其中HLA-DPB1基因及多态性被认为是自身免疫性疾病的一个危险因素,包括多发性硬化、Graves病、重症肌无力等,但HLA基因的缺失与自身免疫性疾病是否有关尚无定论。若HLA基因的多态性出现在基因的启动子附近,则会影响基因的表达。在动物实验中证实,HLA基因的不同表达能够影响巨噬细胞的激活及

炎症反应,抗原呈递细胞及T辅助细胞之间MHC-II类分子的上调及下调可以影响他们之间的相互作用。基因的微缺失能够影响疾病的外显率,一定的外界因素有可能诱导自身免疫性疾病的发生。另外部分该病儿童,血清中抗核抗体及甲状腺过氧化物酶阳性,提示该病与遗传因素有一定关系^[5]。

4 其他原因

Suzuki 等^[14]报道1例50岁男性患者头部挫伤后出现癫痫持续状态,颅脑MRI显示枕部硬脑膜损伤,该患者无伴随肿瘤、病毒感染及细菌感染等的依据,血液及脑脊液中可检测到抗NMDAR抗体,后期颅脑MRI出现扣带回及小脑病变,提示硬脑膜损伤可能为抗NMDAR脑炎中枢神经系统炎症反应的起始处之一,因此提出硬脑膜损伤与抗NMDAR脑炎有一定的关系,但是是否真正有关需进一步的大样本研究。

另外,NMDAR不仅在中枢神经系统表达,在中枢神经系统外也有广泛表达^[15],如肾脏、甲状腺、胰腺、心肌、成骨细胞、破骨细胞、巨核细胞、淋巴细胞、红细胞、轴突等。当这些组织受到损伤引起机体的免疫反应有可能打破机体的免疫耐受,从而引起中枢神经系统的自身免疫反应。

综上所述,近年来随着对该病研究的不断深入,认为肿瘤仍是抗NMDAR脑炎的主要病因,尤其畸胎瘤;但在儿童患者中,感染可能是更常见的原因,尤其HSV感染;性别、基因、种族等遗传因素在疾病中所起的作用也不容忽视,所以,感染因素、遗传因素与该病的关系将成为今后研究的主要方向。

抗NMDAR脑炎的病因认识及演变过程给我们很大启迪,对任何病的发现和认识都是从瞎子摸象到全面了解的过程。“脑炎”是临床的常见病、多发病,病情轻重差别很大,原因众多而复杂,其中许多奥秘仍需要我们去探讨,目前已发现100种以上病原微生物可引起脑炎。尽管如此,还有相当一部分脑炎找不到病原。国外有项203例脑炎的病原学报告,查到病原者仅占42%(其中包括19%单纯疱疹病毒脑炎,5%水痘-带状疱疹病毒性脑炎,5%肺炎支原体脑炎),21%为免疫介导的脑炎,另外还有37%病因不明^[16]。CEP(California

Encephalitis Project) 最近报道, 在他们的脑炎患者中, 在细心全面地检测了各种病原之后, 有 63% 的病人未查到明确的病原^[10]。这说明相当一部分脑炎不是感染直接造成的, 而是与免疫反应有关。英国有 4 个脑炎中心的专家会诊, 在 111 例怀疑自身免疫性脑炎的病人中, 临床确诊 48 例, 但查到目前已知特异性抗体的只占 44% (NMDAR 抗体 27%, VGKC 复合物 15%, GLyR 2%)^[17]。特异性抗体阳性和阴性组的临床表现和免疫治疗的效果均无统计学差异。从而可以看出, 脑炎的病因复杂, 即便是自身免疫性脑炎还有很多问题没有解决。因此, “脑炎” 这个茫茫的大海, 还有很多奥妙需要我们去探索。

[参 考 文 献]

- [1] 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.
- [2] Weiner AL, Vieira L, McKay CA, et al. Ketamine abusers presenting to the emergency department: a case series[J]. *J Emerg Med*, 2000, 18(4): 447-451.
- [3] Vitaliani R, Mason W, Ances B, et al. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma[J]. *Ann Neurol*, 2005, 58(4): 594-604.
- [4] Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma[J]. *Ann Neurol*, 2007, 61(1): 25-36.
- [5] Florance NR, Davis RL, Lam C, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents[J]. *Ann Neurol*, 2009, 66(1): 11-18.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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[J]. *中华神经科杂志*, 2012, 5(5): 307-311.
- [9] 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.
- [10] Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, et al. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(7): 899-904.
- [11] Pruss H, Finke C, Holtje M, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis[J]. *Ann Neurol*, 2012, 72(6): 902-911.
- [12] Wickstrom R, Fowler A, Cooray G, et al. Viral triggering of anti-NMDA receptor encephalitis in a child-An important cause for disease relapse[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2014, Epub ahead of print.
- [13] Verhelst H, Verloo P, Dhondt K, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis in a 3 year old patient with chromosome 6p21.32 microdeletion including the HLA cluster[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2011, 15(2): 163-166.
- [14] Suzuki H, Kitada M, Ueno S, et al. Anti-NMDAR encephalitis preceded by dura mater lesions[J]. *Neurol Sci* 2013, 34(6): 1021-1022.
- [15] Peery HE, Day GS, Dunn S, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis. The disorder, the diagnosis and the immunobiology[J]. *Autoimmun Rev*, 2012, 11(12): 863-872.
- [16] Maramattom BV, Jacob A. N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a new addition to the spectrum of autoimmune encephalitis[J]. *Ann India Acad Neurol*, 2011, 14(3): 153-157.
- [17] Hacohen Y, Wright S, Waters P, et al. Paediatric autoimmune encephalopathies: clinical features, laboratory investigations and outcomes in patients with or without antibodies to known central nervous system autoantigens[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84(7): 748-755.

(本文编辑: 邓芳明)