

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.06.002

抗 NMDAR 脑炎专题

抗 N- 甲基 -D- 天门冬氨酸受体脑炎 发病机制的研究进展

刘梦佳 邹丽萍

(中国人民解放军总医院儿童医学中心, 北京 100853)

[摘要] 抗 N- 甲基 -D- 天门冬氨酸受体 (NMDAR) 脑炎已经成为脑炎疾病当中最主要的类型。阐明抗 NMDAR 脑炎的发病机制对于理解该病, 进而进行合理的治疗是非常有必要的。该文从以下几个方面进行综述: (1) 抗 NMDAR 脑炎发病与肿瘤关系的发现; (2) 抗 NMDAR 脑炎与肿瘤关系的进一步研究; (3) 抗 NMDAR 抗体识别的抗原决定部位, 患者的自身免疫反应; (4) 抗体与受体的作用; (5) 不伴有肿瘤的抗 NMDAR 脑炎的发病机制。该文向读者展示了这个病从在临床中被发现, 到认识它和肿瘤的关系, 再到从病理组织、分子水平以及信号传导水平进行研究的过程。展现一个科研思路, 告诉读者临床医生是如何在临床中发现问题并逐步深入解决问题。目前的研究已证明抗 NMDAR 脑炎是一种和肿瘤尤其是卵巢畸胎瘤密切相关的神系统自身免疫性疾病。
[中国当代儿科杂志, 2014, 16(6): 571-574]

[关键词] 抗 N- 甲基 -D- 天门冬氨酸受体脑炎; 发病机制; 卵巢畸胎瘤

Research advances in pathogenesis of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis

LIU Meng-Jia, ZOU Li-Ping. Children's Medical Center, General Hospital of People's Liberation Army, Beijing 100853, China (Email: zouliping21@hotmail.com)

Abstract: Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis is the most prevalent type of encephalitis. Investigating the pathogenesis of anti-NMDAR encephalitis will enhance our understanding of this disease and play a central part in providing reasonable treatment for the patients. The pathogenesis is elucidated as follows: (1) the findings of the relationship between anti-NMDAR encephalitis and tumors; (2) further research on the relationship between anti-NMDAR encephalitis and tumors; (3) NMDAR epitopes and the autoimmunity of patients; (4) the interaction between antibody and NMDAR; (5) the pathogenesis of anti-NMDAR encephalitis without tumors. This review gives a brief introduction to the methodology and way of finding out the valuable clinical problems and making a clear and explicit explanation of them by exhibiting the process of discovering the disease, disclosing its relationship with tumors, and investigating its pathological and molecular mechanism. Current studies have demonstrated that anti-NMDAR encephalitis is an autoimmune disease of the nervous system that is closely associated with tumors, particularly ovarian teratoma.
[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(6): 571-574]

Key words: Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis; Pathogenesis; Ovarian teratoma

目前抗 N- 甲基 -D- 天门冬氨酸受体 (NMDAR) 脑炎已经成为脑炎疾病当中最主要的类型, 是发病例数最多的种类^[1], 这和有关该疾病的研究不断深入以及对本病的了解不断加深有着密切的关系。该病的临床表现复杂, 在发病后 1 个月, 绝大多数患者都混合表现有各种症状^[2]。其中一些症状非常严重, 甚至包括呼吸抑制需要

进行机械通气治疗。同时本病通过早期的免疫抑制治疗可以有较好的预后, 很多可以恢复至发病前的功能状态^[2]。从而本病的早期诊断、早期治疗对于改善预后是非常重要的。因此, 明确抗 NMDAR 脑炎的发病机制对加深该病的理解, 进而进行合理的治疗是非常必要的。目前认为该病的发生和肿瘤有关, 尤其是卵巢畸胎瘤, 但是有很

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

[作者简介] 刘梦佳, 男, 博士研究生。

大一部分病人当中不存在肿瘤,对于这部分病人的发病机制有待于进一步研究。

1 抗 NMDAR 脑炎发病与肿瘤关系的发现

2005 年 Vitaliani^[3]等通过对 137 名伴有睾丸或者卵巢畸胎瘤等生殖细胞肿瘤的患者进行研究,发现他们更容易患脑炎,并且这种脑炎的主要临床表现(包括精神、记忆、意识障碍、癫痫发作等)以及受累部位(边缘系、间脑、脑干上部)与一般的自身免疫性脑炎不同,于是便怀疑这种脑炎和患者的肿瘤有关。2007 年, Dalmau 等^[4]发现肿瘤组织中有 NMDAR 受体的表达,进一步证实了这种相关性。但是随着之后研究的深入, Titulaer 等^[2]进行的大样本研究表明在抗 NMDAR 脑炎患者中,大概只有 38% 的患者合并有肿瘤,在儿童以及男性患者中经常不易发现肿瘤的存在。而且在存在卵巢畸胎瘤的患者中,很多也不具有 NMDAR 抗体^[5]。

2 抗 NMDAR 脑炎与肿瘤关系的进一步研究

Dalmau 等^[4]于 2007 年对 5 名抗 NMDAR 脑炎患者的肿瘤组织进行分析,他们应用患者的自身抗体以及抗 NR2A、NR2B 抗体对患者的肿瘤组织进行免疫组化染色,发现他们的染色部位是一致的;之后 Seki 等^[6]于 2008 年应用相同的方法再次证实了该结果。另外,他们还应用患者的自身抗体以及抗 NR2A、NR2B 抗体对鼠的脑组织神经细胞进行染色,发现染色的部位仍然是一致的。这些研究说明肿瘤组织(主要是卵巢畸胎瘤)在抗 NMDAR 脑炎的发生中起到了重要的作用,在肿瘤组织中表达有 NMDAR,进而产生针对 NMDAR 的特异性抗体,在血脑屏障通透性增加的情况下,抗体可以进入中枢神经系统并作用于神经元,从而产生一系列症状。

3 抗 NMDAR 抗体识别的抗原决定部位

Dalmau 等^[4]于 2007 年的研究中还发现,NMDAR 是由两个 NR1 和 NR2 单位构成的,其中

NR2 又分为许多亚型,包括 NR2A、B、C、D 4 种,不同的亚型在脑内的分布区域不同,其中, NR2A 在全脑都有分布,而其他亚型则主要分布在某些特定区域,而海马是抗 NMDAR 抗体的主要作用部位,分布在该区域的受体形式又主要是 NR1/NR2B 和 NR1/NR2A/NR2B,因此考虑 NR2A、NR2B 是抗原决定部位。由于该病的临床表现丰富并具有阶段化的特点,分布局限的 NR2B 并不能解释所有的临床表现,因此便转而怀疑分布范围更广泛的 NR1 是抗原决定部位。2008 年, Dalmau 等^[7]通过利用导入了 NR1d4 的 HEK293 细胞(表达可以和 NR2B 组合成受体复合物但是缺少部分氨基酸残基的 NR1 亚单位)与特异性的抗 NR2A 以及 NR2B 的抗体反应,发现该细胞不能和抗体起反应,从而证明 NR1 是 NMDAR 的抗原决定部位。

4 患者的自身免疫反应

Tuzun 等^[8]于 2009 年的研究中发现合并与不合并畸胎瘤的抗 NMDAR 脑炎患者的肿瘤组织中都存在有炎症细胞的浸润,并且肿瘤组织中都表达 NMDAR。之后 Dabner 等^[9]又于 2012 年对患有卵巢畸胎瘤的伴有以及不伴抗 NMDAR 脑炎的患者肿瘤组织进行淋巴细胞浸润染色,发现在患有抗 NMDAR 脑炎的患者中淋巴细胞浸润的部位主要存在于神经组织周围,而不伴有抗 NMDAR 脑炎的患者炎症反应则不具有位置的特异性。这些研究说明肿瘤组织的存在以及 NMDAR 的表达并不一定会造成自身免疫性脑炎,还需要激活针对神经组织的自身免疫反应才会出现神经系统功能障碍。

Bien 等^[10]于 2012 年的研究表明,抗 NMDAR 脑炎患者的脑组织中没有或者只有轻微的炎症反应,没有补体的参与也很少出现神经元的减少,由于该研究采用的患者是经过免疫抑制治疗的,因此猜测实验结果可能受到治疗以及病程已经进入慢性期的影响,在疾病的早期、急性期可能存在着严重的炎症反应。Irani 等^[11]在 2010 年的研究中发现补体只是在发病 3~4 个月之后不能发现,补体可能在疾病发生的早期产生重要的作用。Camdessanche 等^[12]于 2011 年的研究中,对未经过治疗的患者脑组织进行染色,发现脑组织周围

有B淋巴细胞的浸润。Martinez-Hernandez等^[13]在2011年的研究中发现患者的肿瘤组织中存在明显的补体反应,而脑组织中则未发现,但脑组织中存在明显的浆细胞的浸润,它可以出现在血管旁、间质以及血管周隙。综上所述,进入抗NMDAR脑炎的慢性期,或者经过免疫抑制治疗后,炎症反应就不再明显,但是在疾病的早期,可以在脑组织中出現以浆细胞浸润为主的炎症细胞浸润,这样恰好可以解释为何炎症反应蔓延至中枢神经系统后一线治疗(主要是清除血浆中的抗体)效果不理想,容易造成病程迁延(可能和与浆细胞有关的鞘内抗体合成有关)。

5 抗体与受体的作用

Hughes等^[14]于2010年的研究中发现,当使用去除了Fc片段的抗体处理神经细胞时,处理组和非处理组的细胞表面受体数量没有显著差异;但是当使用具有完整功能的抗体的时候,处理组的受体数量明显减少。这说明抗体是通过与受体结合并使其内化到细胞内部来实现可逆性的受体数量的减少以及NMDAR功能的减低的。Mikasova等^[15]在2012年的研究中发现抗NMDAR抗体可以破坏突触部位的NR2A和Eph-B2Rs之间的联系,并将受体转移至神经元的突触外部位,之后通过将NMDAR之间进行偶联,在增强的细胞内吞作用下将NMDAR内化至细胞内部,这些研究结果和之前的研究相一致。另外这个研究还与“NR1是抗NMDAR抗体的抗原识别部位”的研究^[7]结果相一致,因为EPHB2R和NMDAR之间的联系是由NR1进行调控的。

之后有人利用NMDAR拮抗剂在人以及动物模型中进行试验,可以模拟出现精神行为异常、自主神经功能失调以及癫痫等症状,这在一定程度上与抗NMDAR脑炎的症状相类似。一方面说明了抗NMDAR脑炎的发生是由NMDAR功能减低造成的;另一方面说明单纯的对NMDAR通路的抑制并不能像特异性抑制NMDAR的某个亚型那样模仿抗NMDAR脑炎。

6 不伴有肿瘤的抗NMDAR脑炎的发病机制

Dulcey等^[16]曾报道1例患有伴有坏死的成熟型卵巢畸胎瘤的抗NMDAR脑炎的病例,由于不存在卵巢扭转、炎性细胞浸润、化疗等造成卵巢坏死的因素,便猜想该患者中卵巢畸胎瘤的坏死可能是由自身免疫反应造成。免疫反应造成的坏死物质的释放可以进一步激活免疫反应,直至肿瘤被吸收,这或许可以解释在许多患者中不能发现肿瘤的现象。Irani等^[11]也认为不能发现肿瘤可能与免疫清除有关。另外儿童患者中不能发现肿瘤可能是由于肿瘤过小不易被影像学检测发现。

目前为止的研究中,还有人认为疾病的发生和病毒感染有关^[17],在患病人群中,很多同时伴有病毒感染,并且畸胎瘤中的逆转录病毒在自身免疫反应中可能被激活。这可能和病毒感染之后造成抗原的暴露以及免疫耐受的破坏有关。

7 总结

总而言之,抗NMDAR脑炎的发生和肿瘤尤其是卵巢畸胎瘤中NMDAR的表达有密切关联,还可能与病毒感染等因素有关,在这些因素的作用下产生自身免疫反应并生成抗NMDAR抗体,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。而不伴有肿瘤情况下的发病可能是未检测到或者被免疫清除造成的。有关抗NMDAR脑炎的发病机制还需要更进一步的研究。

[参 考 文 献]

- [1] 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 Diseases, 2012, 54(7): 899-904.
- [2] 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.
- [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, Tüzün 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] Mangler M, Trebesch de Perez I, Teegen B, et al. Seroprevalence of anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in women with ovarian teratoma[J]. J Neurol, 2013, 260(11): 2831-2835.
- [6] Seki M, Suzuki S, Iizuka T, et al. Neurological response to early removal of ovarian teratoma in anti-NMDAR encephalitis[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008, 79(3): 324-326.
- [7] 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.
- [8] Tuzun E, Zhou L, Baehring JM, et al. Evidence for antibody-mediated pathogenesis in anti-NMDAR encephalitis associated with ovarian teratoma [J]. Acta Neuropathol, 2009, 118(6): 737-743.
- [9] Dabner M, McLuggage WG, Bundell C, et al. Ovarian teratoma associated with anti-N-methyl D-aspartate receptor encephalitis: a report of 5 cases documenting prominent intratumoral lymphoid infiltrates [J]. Int J Gynecol Pathol, 2012, 31(5): 429-437.
- [10] Bien CG, Vincent A, Barnett MH, et al. Immunopathology of autoantibody-associated encephalitides: clues for pathogenesis [J]. Brain, 2012, 135(Pt 5): 1622-1638.
- [11] 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.
- [12] Camdessanche JP, Streichenberger N, Cavillon G, et al. Brain immunohistopathological study in a patient with anti-NMDAR encephalitis [J]. Europ J Neurol, 2011, 18(6): 929-931.
- [13] Martinez-Hernandez E, Horvath J, Shiloh-Malawsky Y, et al. Analysis of complement and plasma cells in the brain of patients with anti-NMDAR encephalitis [J]. Neurology, 2011, 77(6): 589-593.
- [14] 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.
- [15] Mikasova L, De Rossi P, Bouchet D, et al. Disrupted surface cross-talk between NMDA and Ephrin-B2 receptors in anti-NMDA encephalitis [J]. Brain, 2012, 135(Pt 5): 1606-1621.
- [16] Dulcey I, Cespedes MU, Ballesteros JL, et al. Necrotic mature ovarian teratoma associated with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis [J]. Pathol Res Pract, 2012, 208(8): 497-500.
- [17] Peery HE, Day GS, Dunn S, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis. The disorder, the diagnosis and the immunobiology [J]. Autoimm Rev, 2012, 11(12): 863-872.
- (本文编辑: 邓芳明)

· 消息 ·

新生儿颅脑超声诊断学习班通知

为提高对围产期脑损伤及其他中枢神经系统疾病的诊断水平,充分利用已有的医疗资源,推广颅脑超声检查诊断技术,北京大学第一医院儿科按计划于2014年8月26日至8月30日举办为期5天的新生儿颅脑超声诊断学习班。本班属国家级教育项目,授课教师为本科及北京市著名专家教授。学习结束授予10学分。主要授课内容包括:中枢神经系统解剖;新生儿不同颅脑疾病超声诊断;胎儿中枢神经系统的超声诊断。招收学员对象:儿科新生儿专业医师,超声专业医师及技师。学费:1300元。报名截止日期2014年8月8日(上课前2周)。欲参加者请联系:北京大学第一医院儿科(邮编100034)王红梅,刘黎黎。电话:010-83573461或83573213。E-mail: bdy2002@163.com。我们将在开班前2个月寄去正式通知及提供网上报名方法。

北京大学第一医院儿科
2014年3月6日