

抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎与病毒性脑炎 临床及脑脊液细胞学特点比较

黄磊 梁波 李雪莲 王尚培 徐仿成 陈先文

摘要 收集 10 例抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎及 38 例病毒性脑炎患者临床资料,分析其临床表现、实验室检查、影像学、脑电图及脑脊液细胞学异同。抗 NMDAR 脑炎患者的性别比、年龄、病程以及发热、头痛、病理征、意识障碍的发生率与病毒性脑炎组无明显差异;不自主运动、癫痫发作、精神行为异常的发生率及脑电图异常率高于病毒性脑炎组;脑膜刺激征阳性率低于病毒性脑炎组;抗 NMDAR 脑炎脑脊液白细胞数及多个核细胞比值低于病毒性脑炎组,而脑脊液细胞学浆细胞出现率高于病毒性脑炎组。

关键词 抗 NMDAR 脑炎;病毒性脑炎;临床特点;脑脊液细胞学;鉴别诊断

中图分类号 R 741.02

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2016)01-0140-03

病毒性脑炎是最常见的中枢神经系统感染性疾病,其临床表现以发热、头痛、意识障碍、轻偏瘫、癫痫发作及精神行为异常等常见^[1]。抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)脑炎是 Dalmau et al^[2]在 2007 年首次报道的一种新型自身免疫性脑炎,国内近期才有个案及小样本报道^[3-4],但未见对两种脑炎的脑脊液细胞学比较研究。抗 NMDAR 脑炎的临床表现与病毒性脑炎类似,既往的报道^[5]以精神行为异常、癫痫发作、认知障碍及自主神经功能症状较为常见。抗 NMDAR 脑炎的头颅影像学及脑电图表现缺乏特异性,加之临床医师对本病认识不足,临床工作中常被误诊为病毒性脑炎。该研究将 10 例抗 NMDAR 脑炎患者的临床表现、影像学、脑电图及脑脊液细胞学等特点与 38 例病毒性脑炎患者进行对比分析,以探讨上述指标在两者鉴别诊断上的价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集安徽医科大学第一附属医院

2015-10-22 接收

基金项目:安徽省卫生厅应用项目(编号:3101005002218)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院神经内科,合肥 230022

作者简介:黄磊 男 硕士研究生;

陈先文 男 教授,主任医师,硕士生导师,责任作者,E-

mail: chxwmail@aliyun.com

神经内科 2013 年 1 月~2015 年 1 月收治的 10 例抗 NMDAR 脑炎患者及 38 例病毒性脑炎患者。抗 NMDAR 脑炎尚无统一的诊断标准,本研究的诊断基于免疫荧光法检测出脑脊液中 NMDAR-IgG 自身抗体并参考文献^[5]总结的抗 NMDAR 脑炎特点:①急性或亚急性起病,临床症状多见精神行为异常、癫痫、不自主运动、认知障碍、自主神经功能紊乱等;②实验室检查可见脑脊液白细胞数轻度增高,以淋巴细胞为主;③头颅 MRI 多正常,部分患者可见累及边缘系统的异常信号,脑电图以弥散性慢波异常常见。病毒性脑炎患者的诊断均符合贾建平等^[6]主编的第七版《神经病学》中对病毒性脑炎的诊断标准,且行脑脊液 NMDAR 抗体检测排除如抗 NMDAR 脑炎等自身免疫性脑炎。

1.2 临床资料收集 收集并整理两组患者的临床资料,包括患者一般资料、病史、实验室检查、影像学及脑电图等临床资料。

1.3 脑脊液细胞学检查 所有入组患者于入院 24 h 内行腰穿检查,立即取第三管新鲜脑脊液 1.5 ml 于细胞沉淀器中 800 r/min 离心 6 min,片干后行迈格吉(MGG)染色,并在显微镜下行细胞分类计数。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验进行比较,计数资料使用 χ^2 检验进行比较。

2 结果

2.1 抗 NMDAR 脑炎患者与病毒性脑炎患者的一般及临床资料比较 抗 NMDAR 脑炎与病毒性脑炎患者的一般及临床资料见表 1。抗 NMDAR 脑炎组与病毒性脑炎组性别、年龄及病程差异无统计学意义。两组患者出现发热、头痛、意识障碍及病理征阳性的差异无统计学意义。抗 NMDAR 脑炎组不自主运动、癫痫发作及精神行为异常的发生率和脑电图异常率明显高于病毒性脑炎组,但脑膜刺激征阳性率低于病毒性脑炎组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。抗 NMDAR 脑炎组头颅影像学异常率较低,只有 1 例患者头颅磁共振示 T2WI 及 FLAIR 序列可

见海马及岛叶区的异常信号。病毒性脑炎组 8 例头颅影像学异常,两者比较差异无统计学意义。抗 NMDAR 脑炎患者均行激素冲击或丙种球蛋白免疫抑制治疗,其中 9 例症状明显好转。病毒性脑炎患者均行抗病毒治疗,其中 34 例好转,两组患者治疗后好转率差异无统计学意义。10 例抗 NMDAR 脑炎患者均行胸部 CT、腹部及盆腔超声及血清肿瘤标志物以筛查有无肺癌、乳腺癌、睾丸癌或畸胎瘤等肿瘤,均未见异常。

表 1 抗 NMDAR 脑炎患者与病毒性脑炎患者一般及临床资料比较

项目	抗 NMDAR 脑炎组 (n=10)	病毒性脑炎组 (n=38)	P 值
年龄(岁 $\bar{x} \pm s$)	35.00 $\pm$ 17.17	39.16 $\pm$ 19.06	0.535
病程(d $\bar{x} \pm s$)	10.00 $\pm$ 8.23	7.63 $\pm$ 8.38	0.429
性别比(男/女 n)	6/4	19/19	0.727
发热[n(%)]	8(80)	34(89)	0.591
头痛[n(%)]	5(50)	18(47)	1.000
意识障碍[n(%)]	4(40)	9(24)	0.425
精神行为异常[n(%)]	7(70)	8(21)	0.006
癫痫发作[n(%)]	6(60)	7(18)	0.016
不自主运动[n(%)]	2(20)	0(0)	0.040
脑膜刺激征[n(%)]	3(30)	26(6)	0.036
病理征[n(%)]	3(30)	4(11)	0.147
脑电图异常[n(%)]	9(90)	8(21)	0.000
影像学异常[n(%)]	1(10)	8(21)	0.661

2.2 脑脊液常规生化及细胞学检查 抗 NMDAR 脑炎和病毒性脑炎的脑脊液常规生化及细胞学表现见表 2、图 1。抗 NMDAR 脑炎组脑脊液白细胞数、多个核细胞比例明显低于病毒性脑炎组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。抗 NMDAR 脑炎组脑脊液细胞学表现为 6 例淋巴细胞反应,其中 3 例可见分化不一的浆细胞,余 4 例细胞学正常。病毒性脑炎组脑脊液细胞学 20 例表现为淋巴细胞反应,其中 1 例可见浆细胞,4 例单核细胞反应,8 例混合细胞反应,余 6 例为正常细胞学表现。

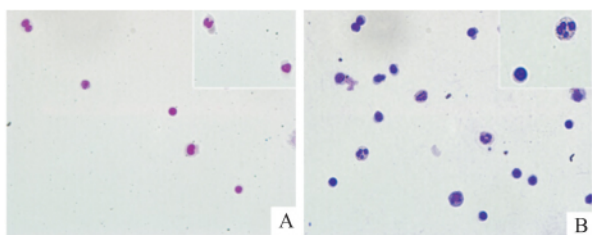


图 1 抗 NMDAR 脑炎与病毒性脑炎脑脊液细胞学表现 MGG $\times 400$

A: 抗 NMDAR 脑炎示淋巴细胞反应并见浆细胞; B: 病毒性脑炎示淋巴细胞反应并见中性粒细胞

表 2 抗 NMDAR 脑炎患者和病毒性脑炎患者
脑脊液常规生化及细胞学表现

项目	抗 NMDAR 脑炎组 (n=10)	病毒性脑炎组 (n=38)	P 值
白细胞数($\times 10^6/L$ $\bar{x} \pm s$)	12.40 $\pm$ 10.01	111.58 $\pm$ 106.68	0.006
单个核细胞比例(%)	100	95 $\pm$ 6.7	0.023
多个核细胞比例(%)	0	5 $\pm$ 6.7	0.023
葡萄糖(mmol/L $\bar{x} \pm s$)	3.03 $\pm$ 0.57	3.17 $\pm$ 0.70	0.563
蛋白(g/L $\bar{x} \pm s$)	0.52 $\pm$ 0.31	0.85 $\pm$ 0.54	0.063
氯化物(mmol/L $\bar{x} \pm s$)	121.80 $\pm$ 6.12	120.66 $\pm$ 3.83	0.466
正常细胞学[n(%)]	4(40)	6(16)	0.183
淋巴细胞反应[n(%)]	6(60)	20(53)	0.735
单核细胞反应[n(%)]	0(0)	4(11)	0.566
混合细胞反应[n(%)]	0(0)	8(21)	0.177
浆细胞出现率[n(%)]	3(30)	1(3)	0.025

3 讨论

抗 NMDAR 脑炎是近几年才被发现并深入研究的一种中枢神经系统自身免疫性疾病,国内相关研究始于 2010 年许春伶等^[3]报道的我国第 1 例抗 NMDAR 脑炎。本组 10 例抗 NMDAR 脑炎患者的临床特点与文献^[4-5]报道基本一致:①急性或亚急性起病,大部分患者发病前可出现“流感样”前驱症状;②临床症状以癫痫发作及精神行为异常常见,也可出现意识障碍及不自主运动等;③头颅影像学阳性率较低,1 例患者头颅磁共振示 T2WI 及 FLAIR 序列可见海马及岛叶区的异常信号;④大部分患者脑电图异常,表现为弥散性慢波。本组 10 例抗 NMDAR 脑炎患者无明显性别差异,且均未合并肿瘤,这与文献^[5]报道女性及合并畸胎瘤的患者更易罹患此病不一致,而抗 NMDAR 脑炎较为特异的脑电图表现“ δ 刷(delta brush)”(慢波的基础上叠加快速 β 波)^[7],也未见于本组患者,这可能与样本量过少有关。

在临床工作中抗 NMDAR 脑炎与病毒性脑炎不易鉴别,对既往诊断的病毒性脑炎及不明原因的脑炎患者进行回顾性 NMDAR 抗体检测,发现其误诊率在 4%~6%^[8-9]。本研究将 10 例抗 NMDAR 脑炎与 38 例病毒性脑炎相比较,发现抗 NMDAR 脑炎与病毒性脑炎患者无年龄、性别及病程上的差异,且都可以表现为发热、头痛、意识障碍及病理征阳性,但抗 NMDAR 脑炎患者精神行为异常、癫痫发作及不自主运动的发生率高于病毒性脑炎,脑膜刺激征阳性率低于病毒性脑炎组。有研究^[10]显示使用抗 NMDAR 脑炎患者的自身抗体对神经元细胞进行处理后,其突触后膜的 NMDAR 明显减少,NMDAR

拮抗剂可以产生精神分裂症样精神症状^[11],提示抗 NMDAR 脑炎精神行为异常发生率较高应与其 NMDAR 功能失调有关。本研究显示抗 NMDAR 脑炎与病毒性脑炎在脑脊液检查方面有一定的差异,病毒性脑炎的白细胞数明显高于抗 NMDAR 脑炎,而脑脊液细胞学检查中抗 NMDAR 脑炎与病毒性脑炎虽然都是以淋巴细胞反应为主,但抗 NMDAR 脑炎的浆细胞出现率较高,而多个核细胞比值较低。这可能与两者发病机制不同有关,抗 NMDAR 脑炎是自身抗体介导的自身免疫反应,浆细胞出现率较高可能与自身抗体生成有关。病毒性脑炎是中枢神经系统病毒感染性疾病,脑脊液细胞学以激活的淋巴细胞反应为主,同时也可以出现少量中性粒细胞及激活的单核吞噬细胞。

综上所述,在临床工作中,对于疑似病毒性脑炎,若临床表现为精神行为异常、癫痫发作及不自主运动或脑脊液白细胞数轻度增高且细胞学表现为淋巴细胞反应伴浆细胞出现应注意鉴别抗 NMDAR 脑炎,及时行脑脊液 NMDAR 抗体的检测以明确诊断。

参考文献

- [1] Hinson V K, Tyor W R. Update on viral encephalitis [J]. *Curr Opin Neurol*, 2001, 14(3): 369–74.
- [2] 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.
- [3] 许春伶, 赵伟秦, 李继梅, 等. 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎一例 [J]. *中华神经科杂志*, 2010, 43(11): 781–83.
- [4] 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, 47(7): 474–81.
- [5] 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.
- [6] 贾建平, 陈生弟, 崔丽英, 等. 神经病学 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 234–9.
- [7] Schmitt S E, Pargeon K, Frechette E S, et al. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis [J]. *Neurology*, 2012, 79(11): 1094–100.
- [8] Gable M S, 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.
- [9] Granerod J, Ambrose H E, Davies N W, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10(12): 835–44.
- [10] Dalmau J, Gleichman A J, Hughes E G, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies [J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(12): 1091–8.
- [11] Coyle J T, Tsai G, Goff D. Converging evidence of NMDA receptor hypofunction in the pathophysiology of schizophrenia [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2003, 1003: 318–27.

Comparison of clinical and CSF cytology features of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis and virus encephalitis

Huang Lei, Liang Bo, Li Xuelian, et al

(Dept of Neurology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract The clinical data and CSF cytology of 10 patients diagnosed as anti-NMDAR encephalitis and 38 patients diagnosed as virus encephalitis in the past 2 years were collected and analyzed. There were no significant differences of gender ratio, age, disease duration and the incidence of fever, headache, positive pathological signs, disturbance of consciousness between anti-NMDAR encephalitis and virus encephalitis. The incidence of involuntary movement, seizure, psychiatric disorder and the EEG abnormality rate in patients with anti-NMDAR encephalitis were higher than that of virus encephalitis, but the incidence of meningeal sign was lower than that of virus encephalitis. The number of cerebrospinal fluid white blood cell and multiple nuclear cell ratio of patients with anti-NMDAR encephalitis were lower than that of virus encephalitis, but the occurrence rate of plasma cell was higher.

Key words anti-NMDAR encephalitis; virus encephalitis; clinical features; CSF cytology; differential diagnosis