

抗 N-甲基-D 天门冬氨酸受体脑炎

陈蕾¹, 田志岩¹, 吴潇哲¹, 周玉颖¹ 综述 张本恕² 审校

1. 天津市环湖医院神经内科, 天津市 300060

2. 天津医科大学总医院神经内科, 天津市 300052

摘要: 抗 N-甲基-D 天门冬氨酸 (NMDA) 受体脑炎是一种近年来被认识的边缘叶脑炎, 该病常伴发于卵巢畸胎瘤, 由于肿瘤的诱导产生抗 NMDA 受体的自身抗体, 抗体选择性影响 NMDA 受体分布的脑区, 从而引起记忆障碍、性格改变、自主运动和自主神经功能异常等特异性的临床表现。治疗主要包括肿瘤灶切除和免疫调节治疗, 多数患者预后良好。

关键词: 抗 N-甲基-D 天门冬氨酸受体脑炎; 边缘叶脑炎; 临床表现; 治疗

抗 N-甲基-D 天门冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate, NMDA) 受体脑炎是一种近几年被认识的边缘叶脑炎, 该病最早由 Dalmau 等^[1] 在 2007 年报道, 患者常为伴发卵巢畸胎瘤的青年女性, 主要表现为急性精神症状、癫痫、异动症、低通气和植物神经功能异常。本文就该病的发病机制、临床表现、诊断、治疗和预后做一综述。

1 发病机制

NMDA 受体是一种亲离子型兴奋性谷氨酸受体, 激活该受体可以引起非选择性的离子通道开放, 使得 Na^+ 和 Ca^{2+} 离子内流, K^+ 外流。 Ca^{2+} 离子通过 NMDA 受体的流动在突触可塑性中起关键作用, 可影响学习、记忆和认知。 NMDA 受体位于细胞膜上, 由 2 个 NR1 和 2 个 NR2 亚单位组成一个四聚体, 分布于海马、大脑皮质、基底节和丘脑, 患者的自身抗体多与 NR1 亚单位结合, 少数与 NR2 亚单位结合。 研究显示, NMDA 受体抗体可以导致 NMDA 受体交联和内陷, 进而造成选择性、可逆性的受体表面密度和突触分布的减少, 这种减少在海马尤为明显, 并且这一作用与抗体的滴度相关^[2]。 NMDA 受体抗体在谷氨酸能突触的突触后水平和抑制性 GABA 能中间神经元水平均可阻滞 NMDA 受体。 自身抗体与突触后 NMDA 受体结合, 使得 NMDA/ α -氨基羟甲基恶唑丙酸 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA) 受体通路失衡, 突触后因子对 AMPA 易感, 谷氨酸能神经递质传递受损; 而 GABA 能中间神经元功能异常,

可以引起谷氨酸浓度增高, 提高神经元的兴奋性。 当谷氨酸浓度升高到毒性水平, 就可以造成神经元功能障碍和死亡^[3]。

作为一种边缘叶脑炎, 该病常伴发肿瘤, 并且多为畸胎瘤, 这大概是因为畸胎瘤同时含有神经组织和 NMDA 受体。 肿瘤诱导产生自身抗体, 抗体选择性影响 NR1/NR2 异聚体分布的脑区, 从而出现记忆、性格、运动和自主神经功能异常, 引发疾病^[4]。

2 临床表现

抗 NMDA 受体脑炎多发生于青年女性, Dalmau 等^[5] 2008 年报道的 100 例患者的平均发病年龄 23 岁 (5 ~ 76 岁), 其中女性 91 例, 男女比例为 1:10.1。 58% 的患者伴有肿瘤, 其中 56% 为卵巢畸胎瘤, 2% 为小细胞癌和纵隔畸胎瘤。 Iizuka 等^[6] 对抗-NMDA 受体脑炎的描述中, 将该病分为前驱期、精神症状期、无应期、多动期和恢复期。

绝大多数患者 (83% ~ 100%) 发病前 2 周有病毒感染样的前驱症状, 如头痛、低热、乏力等。 77% 患者首先出现精神症状, 如焦虑、易激惹、异常行为、妄想、偏执、视幻觉或听幻觉; 23% 首先出现神经科症状或神经系统症状合并精神症状, 如短期记忆丧失、认知功能衰退、癫痫。

在发病最初的 3 周内, 76% 患者出现癫痫。 88% 患者出现意识障碍, 表现为缄默、无动、肌强直状态和对外界刺激反应减少或异常反应, 如对疼痛无反应但持续睁眼。 一部分患者咕哝难以理解

收稿日期: 2011-07-25; 修回日期: 2011-09-15

作者简介: 陈蕾 (1972-), 女, 博士, 副主任医师, 主要从事神经变性病 (帕金森病、不典型帕金森综合征及神经变性病痴呆) 临床诊疗及研究。

通讯作者: 张本恕, E-mail: zhangbenshu2011@yahoo.cn。

的语言或模仿语言,目光接触或视觉跟踪消失或不能持续。同时,在这一临床阶段,大部分病人会出现异动症、自主神经功能障碍和中枢性低通气。口面部异动症最常见(占 55%),包括做鬼脸、咀嚼样运动和有力的下颌开闭,这可导致唇舌受伤或牙齿折断;47% 患者出现四肢、腹部和骨盆的舞蹈手足徐动样动作和复杂运动;47% 患者出现异常姿势、肌强直和肌张力增高;69% 患者伴有自主神经功能障碍,其中心律失常患者占 37%,严重的需要放置心脏起搏器;66% 患者存在中枢性低通气,需要机械辅助通气的平均时间为 8 周(2 ~ 40 周)^[5,7]。少数患者还可出现肌酸激酶升高、肺栓塞、一过性失语、偏瘫和四肢瘫^[5,6]。

3 辅助检查

3.1 脑电图

Dalmau 等^[5]报道的 92 名接受全面脑电图监测的患者,全部出现异常的脑电活动,其中 77% 的患者有广泛或以额颞叶为主的慢波或节律紊乱(θ 或 δ 波),无痫性放电;而 23% 的患者出现痫性电活动。

3.2 头部 MRI

既往研究显示,55% 患者头 MRI 的 FLAIR 或 T2 序列可见高信号,高信号最常见于颞叶内侧面,此外依次为大脑皮质、小脑、脑干和基底节;14% 患者可见微弱的或一过性的大脑皮质、重叠的脑膜或基底节对比增强。16% 患者上述异常局限于单一脑区。随访发现,完全恢复或留有轻度缺陷的患者,其 MRI 也改善或完全正常^[5]。

3.3 实验室检查

95% 患者存在脑脊液的异常,表现为淋巴细胞数和蛋白水平升高,部分患者还可以出现寡克隆带阳性^[5]。

3.4 抗 NMDA 受体抗体检测

患者血清和脑脊液中抗 NMDA 受体 IgG 滴度增高,伴有肿瘤的患者脑脊液抗体滴度较不伴肿瘤的患者高,此外患者的病情严重程度及预后也与抗体滴度相关^[5,8]。

4 诊断和鉴别诊断

4.1 诊断

主要依据特征性的临床表现、脑电图、头 MRI、脑脊液化验结果和血清和脑脊液特异性抗体检测。

4.2 鉴别诊断

4.2.1 中枢神经系统感染性疾病 可出现发热、

颈项强直和皮肤紫癜,血清和脑脊液培养阳性,可检测出特异的病原抗原/抗体。头 CT 可见脑水肿,头 MRI 可能见到脑实质 T₂ 序列高信号、变性(如单纯疱疹病毒脑炎)、皮质条带征、基底节强化(如 Creutzfeldt-Jakob 病)^[9]。

4.2.2 颅内肿瘤 包括原发/继发脑肿瘤、中枢神经系统淋巴瘤。有局灶性神经系统症状,可检出特异性标志物(如 PSA、CA-125 和 CEA),流式细胞仪可见单克隆增殖,免疫组化染色阳性,头 CT/MRI 可见占位效应。

4.2.3 代谢性疾病 包括 Wernicke 脑病、Hashimoto 脑病。可出现眼动异常、共济失调步态(Wernicke 脑病),血 VitB1 减低,可检出抗甲状腺过氧化氢酶/甲状腺球蛋白抗体,影像学检查可见脑室周围增强、出血(Wernicke 脑病)。

4.2.4 自身免疫性疾病 包括血管炎、系统性红斑狼疮。可有多系统受累的表现,血沉/CRP 增高,有特异性血清风湿标志物,影像学检查可见弥漫性皮质改变和血管腔狭窄。

4.2.5 其他边缘叶脑炎 患者可出现部分性癫痫、精神行为改变和认知功能障碍,但特异性抗体(如抗 Hu、抗 CV2、抗 Ri、抗 Yo 和抗 Ma2 等)检测有助鉴别。

5 治疗

目前尚无关于该病的随机对照研究,治疗主要包括:

5.1 一般处理

吸氧、监测生命体征、防治感染并发症、营养与支持治疗^[10]。

5.2 对症治疗

低通气患者给予机械辅助呼吸;处理心律失常,必要时植入心内起搏器;控制癫痫发作。

5.3 病因治疗

手术切除肿瘤可以降低抗体滴度,使患者获益最大,因此所有伴发肿瘤的患者都应首先考虑切除肿瘤。药物治疗首选静脉皮质类固醇,还可应用血浆置换和静脉免疫球蛋白。上述治疗无效时可考虑使用环磷酰胺和利妥昔单抗,但疗效尚不确定。

6 预后

半数左右患者可以完全恢复,部分患者可遗留轻微缺陷,18% 左右患者遗留严重缺陷,7% 患者死亡。发病后 4 月内发现并早期切除肿瘤的患者,预后要优于未早期切除肿瘤或未发现肿瘤的患

者^[11,12]。

参 考 文 献

- [1] Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*, 2007, 61(1): 25-36.
- [2] Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, et al. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci*, 2010, 30(17): 5866-5875.
- [3] Marsden KC, Beattie JB, Friedenthal J, et al. NMDA receptor activation potentiates inhibitory transmission through GABA receptor-associated protein-dependent exocytosis of GABA (A) receptors. *J Neurosci*, 2007, 27(52): 14326-14337.
- [4] Tüzün E, Zhou L, Baehring JM, et al. Evidence for antibody-mediated pathogenesis in anti-NMDAR encephalitis associated with ovarian teratoma. *Acta Neuropathol*, 2009, 118(6): 737-743.
- [5] Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*, 2008, 7(12): 1091-1098.
- [6] Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: Long-term outcome without tumor removal. *Neurology*, 2008, 70(7): 504-511.
- [7] Iizuka T, Sakai F, Mochizuki H. Update on anti-NMDA receptor encephalitis. *Brain Nerve*, 2010, 62(4): 331-338.
- [8] Prüss H, Dalmau J, Harms L, et al. Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin. *Neurology*, 2010, 75(19): 1735-1739.
- [9] Gable MS, Gavali S, Radner A, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: report of ten cases and comparison with viral encephalitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2009, 28(12): 1421-1429.
- [10] Davies G, Irani SR, Coltart C, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies: A potentially treatable cause of encephalitis in the intensive care unit. *Crit Care Med*, 2010, 38(2): 679-682.
- [11] Day GS, High SM, Cot B, et al. Anti-NMDA-Receptor Encephalitis: Case Report and Literature Review of an Under-Recognized Condition. *J Gen Intern Med*, 2011, 26(7): 811-816.
- [12] 楼金核,王健.边缘叶脑炎诊治进展.国际神经病学神经外科学杂志,2010,37(6):531-534.

铊中毒临床特征及神经损伤机制研究进展

韩涛¹,陈叶红²,王雪¹ 综述 刘学伍¹ 审校

1. 山东大学齐鲁医院,山东省济南市 250012

2. 滨州医学院附属无棣医院,山东省无棣县 251900

摘 要:铊中毒可导致多系统损害,神经系统症状尤为突出,临床误诊率及漏诊率极高。铊神经毒性机制仍不清楚,钾代谢失衡、谷胱甘肽代谢破坏及线粒体功能障碍可能与之相关。铊中毒临床症状以周围神经病、束状脱发、胃肠道症状最为突出,急性铊中毒通常伴有明显胃肠道症状,而神经系统症状在慢性中毒中占主要地位。血铊和尿铊检测对本病诊断有较高价值,普鲁士蓝及血液透析治疗是有效排毒途径。

关键词:铊;中毒;神经损伤;周围神经病;谷胱甘肽;普鲁士蓝;血液透析

铊是广泛分布于地壳的一种超微量元素,很少浓聚,是毒性最高的重金属物质之一,对人类的威胁主要包括职业暴露以及环境污染所带来的中

毒风险。近年来国内外文献报道的铊中毒多见于自杀或谋杀以及意外事件。铊作为一种蓄积性毒物可以引起多种脏器变性疾病,神经系统表现尤为

收稿日期:2011-07-29;修回日期:2011-11-23

作者简介:韩涛(1986-),男,在读硕士,主要从事癫痫与神经电生理及神经遗传病的研究。E-mail:hantaoyhy@yeah.net。

通讯作者:刘学伍(1966-),男,医学博士,主任医师,教授,硕士研究生导师,中华医学会神经内科分会脑电图与神经电生理组委员。主要从事癫痫与神经电生理,神经遗传病及脑血管病的临床与基础研究。E-mail:snlxw1966@yahoo.com.cn。