

中国自身免疫性脑炎诊治专家共识

中华医学会神经病学分会

脑炎是由脑实质的弥漫性或者多发性炎性病变导致的神经功能障碍。其病理改变以灰质与神经元受累为主,也可累及白质和血管。自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)泛指一类由自身免疫机制介导的脑炎。AE 合并相关肿瘤者,称为副肿瘤性 AE;而副肿瘤性 AE 中符合边缘性脑炎者,称为副肿瘤性边缘性脑炎^[1]。

自 2007 年抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎被发现以来,一系列抗神经元细胞表面或者突触蛋白(neuronal cell-surface or synaptic protein)的自身抗体被陆续发现^[2]。目前 AE 患病比例占脑炎病例的 10%~20%,以抗 NMDAR 脑炎最常见,约占 AE 患者的 80%,其次为抗富含亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1(LGI1)抗体相关脑炎与抗 γ -氨基丁酸 B 型受体(GABA_BR)抗体相关脑炎等^[3-6]。国内于 2010 年报道了首例抗 NMDAR 脑炎病例,其后陆续报道了抗 LGI1、GABA_BR、 α 氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体(AMPA)抗体相关脑炎、抗接触蛋白相关蛋白 2(CASPR2)抗体相关莫旺综合征和抗 IgLON5 抗体相关脑病的个案和病例组^[7-12]。这一大类新型 AE 与经典的副肿瘤性边缘性脑炎有明显不同^[13],其靶抗原位于神经元细胞表面,主要通过体液免疫机制引起相对可逆的神经元功能障碍,免疫治疗效果良好。而在经典的副肿瘤性边缘性脑炎,其自身抗体针对神经元细胞内抗原,主要介导细胞免疫反应,常引起不可逆的神经元损害(表 1)^[14-16]。本共识主要对抗神经元细胞表面或者突触蛋白抗体相关的 AE 予以讨论。

广义而言,急性播散性脑脊髓炎(acute disseminated encephalomyelitis, ADEM)与 Bickerstaff 脑干脑炎(Bickerstaff's brainstem encephalitis)也属

于 AE 的范畴,但在以往的疾病分类中,ADEM 属于中枢神经系统(CNS)炎性脱髓鞘病,Bickerstaff 脑干脑炎则与 Miller Fisher 综合征(吉兰-巴雷综合征变异型)有所重叠,故在本次共识的起草与讨论中未予涉及。

临床分类与临床表现

一、临床分类

根据不同的抗神经元抗体和相应的临床综合征,AE 可分为 3 种主要类型^[17]。

1. 抗 NMDAR 脑炎:抗 NMDAR 脑炎是 AE 的最主要类型,其特征性临床表现符合弥漫性脑炎,与经典的边缘性脑炎有所不同。

2. 边缘性脑炎;以精神行为异常、癫痫发作(起源于颞叶)和近记忆力障碍为主要症状,脑电图与神经影像学符合边缘系统受累,脑脊液检查提示炎性改变。抗 LGI1 抗体、抗 GABA_BR 抗体与抗 AMPAR 抗体相关的脑炎符合边缘性脑炎^[14]。

3. 其他 AE 综合征:包括莫旺综合征(Morvan's syndrome)、抗 GABA_AR 抗体相关脑炎、伴有强直与肌阵挛的进行性脑脊髓炎(progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus, PERM)、抗二肽基肽酶样蛋白(DPPX)抗体相关脑炎、抗多巴胺 2 型受体(D2R)抗体相关基底节脑炎、抗 IgLON5 抗体相关脑病等,这些 AE 综合征或者同时累及 CNS 与周围神经系统,或者表现为特征性的临床综合征。

二、临床表现

1. 前驱症状与前驱事件:抗 NMDAR 脑炎常见发热、头痛等前驱症状。抗 NMDAR 脑炎偶尔可以发生于单纯疱疹病毒性脑炎等 CNS 病毒感染之后^[18-19]。

2. 主要症状:包括精神行为异常、认知障碍、近事记忆力下降、癫痫发作、言语障碍、运动障碍、自主运动、意识水平下降与昏迷、自主神经功能障碍等。抗 NMDAR 脑炎的症状最为多样。一些 AE 患者以单一的神经或精神症状起病,并在起病数周甚

DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2017.02.004

通信作者:蒲传强,100853 北京,解放军总医院神经内科,Email: pucq30128@sina.cn;崔丽英,100730 中国医学科学院北京协和医院神经内科,中国医学科学院神经科学中心,Email: pumcheui@sina.com;贾建平,100050 北京,首都医科大学附属宣武医院神经内科,Email: jiajp@vip.126.com

表 1 自身免疫性脑炎相关的抗神经细胞抗体^[14-16]

分类	抗原	抗原位置	脑炎综合征	肿瘤的比例	主要肿瘤类型
抗细胞内抗原抗体	Hu	神经元细胞核	边缘性脑炎	>95%	小细胞肺癌
	Ma2	神经元细胞核仁	边缘性脑炎	>95%	精原细胞瘤
	GAD	神经元胞质	边缘性脑炎	25%	胸腺瘤、小细胞肺癌
	两性蛋白	神经元胞质	边缘性脑炎	46% ~ 79%	小细胞肺癌、乳腺癌
	CV2	少突胶质细胞胞质	边缘性脑炎	86.5%	小细胞肺癌、胸腺瘤
抗细胞表面抗原抗体	NMDAR	神经元细胞膜	抗 NMDAR 脑炎	因性别、年龄而异	卵巢畸胎瘤
	LGII	神经元细胞膜	边缘性脑炎	5% ~ 10%	胸腺瘤
	GABA _B R	神经元细胞膜	边缘性脑炎	50%	小细胞肺癌
	AMPA	神经元细胞膜	边缘性脑炎	65%	胸腺瘤、小细胞肺癌
	CASPR2	神经元细胞膜	莫旺综合征、边缘性脑炎	20% ~ 50%	胸腺瘤
	DPPX	神经元细胞膜	脑炎, 多伴有腹泻	<10%	淋巴瘤
	IgLON5	神经元细胞膜	脑病合并睡眠障碍	—	—
	GlyR	神经元细胞膜	PERM	<10%	胸腺瘤
	GABA _A R	神经元细胞膜	脑炎	<5%	胸腺瘤
	mGluR5	神经元细胞膜	脑炎	70%	霍奇金淋巴瘤
	D2R	神经元细胞膜	基底节脑炎	—	—
	突触蛋白-3α	神经元细胞膜	脑炎	—	—
	MOG	少突胶质细胞膜	ADEM	—	—
	AQP4	星形胶质细胞膜	间脑炎	—	—
	GQ1b	轴索细胞膜	Bickerstaff 脑干脑炎	—	—

注:部分抗体也与其他神经综合征相关,如僵人综合征、亚急性小脑变性与感觉神经元神经病等。GAD:谷氨酸脱羧酶;两性蛋白:amphiphysin;NMDAR:N-甲基-D-天冬氨酸受体;LGII:富亮氨酸胶质瘤失活蛋白1;GABA_BR:γ-氨基丁酸 B 型受体;AMPA:α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑酸受体;CASPR2:接触蛋白相关蛋白2;DPPX:二肽基肽酶样蛋白;GABA_AR:γ-氨基丁酸 A 型受体;D2R:多巴胺 2 型受体;GlyR:甘氨酸受体;PERM:伴有强直与肌阵挛的进行性脑脊髓炎;mGluR:代谢型谷氨酸受体;AQP4:水通道蛋白4;MOG:髓鞘少突胶质细胞糖蛋白;ADEM:急性播散性脑脊髓炎;—:无相关性或者无数据

至数月之后才进展出现其他症状。不自主运动在抗 NMDAR 脑炎中比较常见,可以非常剧烈,包括口面部的不自主运动、肢体震颤、舞蹈样动作,甚至角弓反张^[20]。抗 LGII 抗体相关脑炎患者也可见肢体震颤和不自主运动。自主神经功能障碍包括:窦性心动过速、泌涎增多、窦性心动过缓、低血压、中枢性发热、体温过低和中枢性低通气等,在抗 NMDAR 脑炎中相对多见^[20-23]。

3. 其他症状:(1)睡眠障碍:AE 患者可有各种形式的睡眠障碍,包括失眠、快速动眼睡眠期行为异常、日间过度睡眠、嗜睡、睡眠觉醒周期紊乱,在抗 NMDAR 脑炎、LGII 抗体相关脑炎、抗 IgLON5 抗体相关脑病中较常见。(2)CNS 局灶性损害:相对少见,抗 NMDAR 脑炎可累及脑干、小脑等,引起复视、共济失调和肢体瘫痪等^[24-25]。(3)周围神经和神经肌肉接头受累:神经性肌强直等周围神经兴奋性增高的表现见于抗 CASPR2 抗体相关莫旺综合征。抗 GABA_BR 抗体相关边缘性脑炎可以合并肌无力综合征。抗 DPPX 抗体相关脑炎常伴有腹泻。

推荐意见:抗神经元表面蛋白抗体相关 AE 包括抗 NMDAR 脑炎、边缘性脑炎与其他 AE 综合征 3

种主要类型。AE 合并肿瘤者属于副肿瘤性 AE。抗 NMDAR 脑炎常表现为症状多样且全面的弥漫性脑炎,抗 LGII 抗体、抗 GABA_BR 抗体与抗 AMPAR 抗体相关的脑炎主要累及边缘系统。

一般诊断流程与诊断标准

一、AE 的诊断流程

AE 的诊断首先需要综合分析患者的临床表现、脑脊液检查、神经影像学 and 脑电图等结果,确定其患有脑炎,继而选择 AE 相关的抗体检测予以诊断。AE 诊断的一般程序如下(表 2)^[26]。

二、AE 诊断标准

(一)诊断条件

包括临床表现、辅助检查、确诊实验与排除其他病因 4 个方面。

1. 临床表现:急性或者亚急性起病(<3 个月),具备以下 1 个或者多个神经与精神症状或者临床综合征。(1)边缘系统症状:近事记忆减退、癫痫发作、精神行为异常,3 个症状中的 1 个或者多个。(2)脑炎综合征:弥漫性或者多灶性脑损害的临床表现。(3)基底节和(或)间脑/下丘脑受累的

表 2 自身免疫性脑炎的诊断评估程序^[26]

病史	性别、年龄、职业、居住地、旅居史、动物接触史
	基础疾病、肿瘤病史、手术史、疫苗接种史、免疫状态
	现病史:起病时间、病程中相特点、主要症状与伴随症状、系统性症状
体征	神经科体征:高级神经功能,脑干、小脑、锥体外系体征和脑膜刺激征等局灶性体征
	一般内科体征
	临床评分:改良 Rankin 评分、格拉斯哥昏迷评分
血液检查	血常规、生化、红细胞沉降率、甲状腺功能、抗甲状腺球蛋白抗体、抗甲状腺过氧化物酶抗体、抗核抗体等
X 线与超声	胸片、胸部 CT、盆腔 CT 和(或)超声、睾丸超声
脑电图	脑电图(含蝶骨电极、视频脑电图),必要时行同步视频多导睡眠图
神经影像学	头 MRI(平扫与增强)
PET	头与全身 PET(必要时)
脑脊液检查	压力、细胞计数与细胞学、生化、寡克隆区带;合理的感染病原体检测
抗神经元抗体	建议脑脊液与血清同时检测

注:PET:正电子发射计算机断层显像

临床表现。(4)精神障碍,且精神心理专科认为不符合非器质性疾病。

2. 辅助检查:具有以下 1 个或者多个的辅助检查发现,或者合并相关肿瘤。(1)脑脊液异常:脑脊液白细胞增多($>5 \times 10^6/L$);或者脑脊液细胞学呈淋巴细胞性炎症;或者脑脊液寡克隆区带阳性^[14]。(2)神经影像学或者电生理异常:MRI 边缘系统 T_2 或者 FLAIR 异常信号,单侧或者双侧,或者其他区域的 T_2 或者 FLAIR 异常信号(除外非特异性白质改变和卒中);或者 PET 边缘系统高代谢改变,或者多发的皮质和(或)基底节的高代谢;或者脑电图异常:局灶性癫痫或者癫痫样放电(位于颞叶或者颞叶以外),或者弥漫或者多灶分布的慢波节律。(3)与 AE 相关的特定类型的肿瘤,例如边缘性脑炎合并小细胞肺癌,抗 NMDAR 脑炎合并畸胎瘤。

3. 确诊实验:抗神经元表面抗原的自身抗体阳性。抗体检测主要采用间接免疫荧光法(indirect immunofluorescence assay, IIF)。根据抗原底物分为基于细胞底物的实验(cell based assay, CBA)与基于组织底物的实验(tissue based assay, TBA)两种。CBA 采用表达神经元细胞表面抗原的转染细胞, TBA 采用动物的脑组织切片为抗原底物。CBA 具有较高的特异度和敏感度。应尽量对患者的配对的脑脊液与血清标本进行检测,脑脊液与血清的起始稀释滴度分别为 1:1 与 1:10。

4. 合理地排除其他病因(参考本共识的鉴别诊断部分)。

(二)诊断标准

包括可能的 AE 与确诊的 AE。可能的 AE:符合上述诊断条件中的第 1、第 2 与第 4 条。确诊的 AE:符合上述诊断条件中的第 1~4 条。

推荐意见:AE 的诊断需要综合患者的临床表现、脑脊液检查、神经影像学 and 脑电图检查等结果,抗神经元抗体阳性是确诊的主要依据。

各型 AE 的临床特点、诊断要点与鉴别诊断

一、抗 NMDAR 脑炎

1. 临床特点:(1)儿童、青年多见,女性多于男性。(2)急性起病,一般在 2 周至数周内达高峰。(3)可有发热和头痛等前驱症状。(4)主要表现为精神行为异常、癫痫发作、近事记忆力下降、言语障碍/缄默、运动障碍/不自主运动,意识水平下降/昏迷、自主神经功能障碍等,自主神经功能障碍包括窦性心动过速、心动过缓、泌涎增多、中枢性低通气低血压和中枢性发热等。(5)CNS 局灶性损害的症状,例如复视、共济失调等。

2. 实验室检查:(1)脑脊液检查:腰椎穿刺压力正常或者升高,超过 $300 \text{ mmH}_2\text{O}$ ($1 \text{ mmH}_2\text{O} = 0.0098 \text{ kPa}$)者少见。脑脊液白细胞数轻度升高或者正常,少数超过 $100 \times 10^6/L$,脑脊液细胞学多呈淋巴细胞性炎症,偶可见中性粒细胞、浆细胞。脑脊液蛋白轻度升高,寡克隆区带可呈阳性,抗 NMDAR 抗体阳性^[20, 27]。(2)头颅 MRI:可无明显异常,或者仅有散在的皮质、皮质下点片状 FLAIR 和 T_2 高信号;部分患者可见边缘系统病灶,病灶分布也可超出边缘系统的范围;少数病例兼有 CNS 炎性脱髓鞘病的影像学特点,大脑白质或者脑干受累^[24-25]。(3)头正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET)可见双侧枕叶代谢明显减低,伴额叶与基底节代谢升高^[28]。(4)脑电图:呈弥漫或者多灶的慢波,偶尔可见癫痫波,异常 δ 波是该病较特异性的脑电图改变,多见于重症患者。(5)肿瘤学:卵巢畸胎瘤在青年女性患者中较常见,中国女性抗 NMDAR 脑炎患者卵巢畸胎瘤的发生率为 $14.3\% \sim 47.8\%$,在重症患者中比例较高^[6, 21, 23, 29],卵巢超声和盆腔 CT 有助于发现卵巢畸胎瘤,卵巢微小畸胎瘤的影像学检查可以为阴性。男性患者合并肿瘤者罕见^[30]。

3. 诊断标准:根据 Graus 与 Dalmau 标准(2016

年)^[14],确诊的抗 NMDAR 脑炎需要符合以下 3 个条件:(1)下列 6 项主要症状中的 1 项或者多项:①精神行为异常或者认知障碍;②言语障碍;③癫痫发作;④运动障碍/不自主运动;⑤意识水平下降;⑥自主神经功能障碍或者中枢性低通气。(2)抗 NMDAR 抗体阳性:建议以脑脊液 CBA 法抗体阳性为准。若仅有血清标本可供检测,除了 CBA 结果阳性,还需要采用 TBA 与培养神经元进行 IIF 予以最终确认,且低滴度的血清阳性(1:10)不具有确诊意义。(3)合理地排除其他病因。

二、抗 LGI1 抗体相关脑炎

1. 临床特点:(1)多见于中老年人,男性多于女性。(2)多数呈急性或者亚急性起病。(3)主要症状包括:癫痫发作、近事记忆力下降、精神行为异常。(4)癫痫发作:以各种形式的颞叶癫痫常见,先兆以树毛发作(“起鸡皮疙瘩”感)多见;面-臂肌张力障碍发作(faciobrachial dystonic seizure, FBDS)是该病特征性发作症状,表现为单侧手臂及面部乃至下肢的频繁、短暂的肌张力障碍样不自主动作,其发作时间短暂,一般仅数秒,发作频繁者可达每日数十次;可伴有双侧肌张力障碍样发作、感觉异常先兆、愣神、意识改变等。(5)部分患者合并语言障碍、睡眠障碍、小脑性共济失调和抗利尿激素分泌不当综合征(顽固性低钠血症)等^[31-32]。

2. 辅助检查:(1)脑脊液检查:多数患者腰椎穿刺压力正常,脑脊液白细胞数正常或者轻度升高,脑脊液寡克隆区带可呈阳性。(2)头颅 MRI:多数可见单侧或者双侧颞叶内侧(杏仁体与海马)异常信号,部分可见杏仁体肥大,以 FLAIR 像敏感,部分患者可见基底节区异常信号^[33-34]。(3)PET 可见内侧颞叶与基底节区呈高代谢。(4)脑电图:FBDS 发作期脑电图异常比例仅占 21%~30%,FBDS 发作间期可表现为轻度弥漫性慢波或双侧额颞叶慢波,也可完全正常^[35]。

3. 诊断要点:(1)急性或者亚急性起病,进行性加重。(2)临床符合边缘性脑炎,或者表现为 FBDS。(3)脑脊液白细胞数正常或者呈轻度淋巴细胞性炎症。(4)头颅 MRI:双侧或者单侧的颞叶内侧异常信号,或者无明显异常。(5)脑电图异常。(6)血清和(或)脑脊液抗 LGI1 抗体阳性。

三、抗 GABA_BR 抗体相关脑炎

1. 临床特点:(1)主要见于中老年,男性多于女性。(2)急性起病,多在数天至数周内达高峰。(3)主要症状包括癫痫发作、精神行为异常、近事记忆力

下降。(4)严重且难治的癫痫发作是该病主要的特点,以全面强直阵挛性发作为主,抗癫痫药物通常无效,可迅速进展为癫痫持续状态。(5)少数患者可以合并语言障碍、睡眠障碍和小脑性共济失调。

2. 实验室检查:(1)脑脊液检查:多数腰椎穿刺压力正常,少数压力升高。脑脊液白细胞数轻度升高或者正常,脑脊液细胞学呈淋巴细胞性炎症,脑脊液蛋白轻度升高,脑脊液寡克隆区带可呈阳性。(2)多数患者头颅 MRI 可见双侧或者单侧的颞叶内侧(海马、杏仁体)病灶。(3)脑电图:可见颞叶起源的癫痫放电,以及弥漫或者散在分布的慢波。(4)肿瘤学检查:约 1/3 患者合并小细胞肺癌,这部分患者可有抗 Hu 抗体阳性,胸部 CT 与 PET 可提示肺部恶性肿瘤^[7, 36]。

3. 诊断要点:(1)急性起病,进行性加重。(2)临床表现符合边缘性脑炎。(3)脑脊液淋巴细胞轻度升高或者白细胞数正常。(4)头颅 MRI:双侧或者单侧的颞叶内侧异常信号;或者未见异常。(5)脑电图异常。(6)血清和(或)脑脊液抗 GABA_BR 抗体阳性。

四、抗 CASPR2 抗体相关脑炎

该病罕见,临床特点如下。

1. 发病年龄中位数在 60 岁左右。

2. 临床表现为癫痫发作、精神行为异常、近事记忆力下降。部分或者表现为肌颤搐、肌强直等周围神经过度兴奋的表现,可伴有神经痛。

3. 莫旺综合征:由抗 CASPR2 抗体介导的周围神经过度兴奋伴脑病,表现为肌颤搐、肌强直、精神行为异常、波动性谵妄、失眠、多汗、心律失常等自主神经功能障碍以及消瘦等,可以发生猝死。

4. 神经电生理检查:在放松状态下,可见自发的持续快速的二联、三联或者多联的运动单位放电活动,肌颤搐电位和纤颤电位较常见。F 波检测可见后放电现象,重复神经电刺激可有后放电现象。脑电图可见弥漫分布的慢波。

5. 少数患者合并肿瘤,例如胸腺瘤。

6. 血清和(或)脑脊液抗 CASPR2 抗体阳性^[9, 37-38]。

五、抗 IgLON5 抗体相关脑病

该病罕见。临床特点如下。

1. 发病年龄的中位数在 60 岁左右。

2. 以睡眠障碍和运动障碍为主要表现,出现行走不稳、共济失调、构音障碍、吞咽障碍、中枢性低通气、舞蹈样动作、口面部不自主运动等。

3. 神经影像学:与常规脑脊液检查无特殊发现。

4. 同步视频多导睡眠图可见阻塞性睡眠呼吸暂停、喘鸣、快速眼球运动期睡眠行为障碍,也可见非快速眼球运动期和快速眼球运动期均出现的异常运动、睡眠结构异常。

5. 基因检测:HLA-DRB1*1001 和(或)HLA-DQB1*0501 异常。

6. 神经病理学检查:可见神经元丢失与 tau 蛋白沉积,以脑干被盖与下丘脑受累明显。

7. 治疗与预后:多数对免疫治疗效果不佳,少数病例有效,可以发生猝死^[39]。

六、鉴别诊断

1. 感染性疾病:包括病毒性脑炎,例如单纯疱疹病毒性脑炎与流行性乙型脑炎等,神经梅毒,细菌、真菌和寄生虫所致中枢神经系统感染,Creutzfeldt-Jakob 病等以及免疫抑制剂或者抗肿瘤药物相关的机会性感染性疾病。病毒性脑炎急性期脑脊液抗 NMDAR 抗体阴性^[40]。对抗神经元抗体阴性的边缘性脑炎,需考虑单纯疱疹病毒性脑炎的可能,可试用阿昔洛韦抗病毒治疗。少数单纯疱疹病毒性脑炎患者在恢复期重新出现脑炎症状,此时脑脊液病毒核酸转阴而抗 NMDAR 抗体呈阳性,属于感染后 AE,病毒感染是 AE 的诱因之一^[18, 41-42]。

2. 代谢性与中毒性脑病:包括 Wernicke 脑病、肝性脑病和肺性脑病等代谢性脑病;青霉素类或者喹诺酮类等抗生素、化疗药物或者免疫抑制剂等引起的中毒性脑病,放射性脑病等。

3. 桥本脑病:如果其同时存在抗神经元表面蛋白抗体,则视为确诊的 AE;如果其抗神经元抗体阴性,则视为可能的 AE^[14];具体参考本共识的 AE 诊断标准。

4. CNS 肿瘤:尤其是弥漫性或者多灶性的脑肿瘤,例如大脑胶质瘤病、原发 CNS 淋巴瘤等、转移癌。

5. 遗传性疾病:包括线粒体脑病、甲基丙二酸血症、肾上腺脑白质营养不良等。

6. 神经系统变性病:包括路易体痴呆、多系统萎缩和遗传性小脑变性病等。

推荐意见:AE 的诊断需要综合患者的临床表现以及脑脊液学、神

经影像学和神经电生理学改变,以特异性抗体检测为确诊依据。抗 NMDAR 脑炎确诊标准强调症状与脑脊液抗 NMDAR 抗体阳性两个要素。

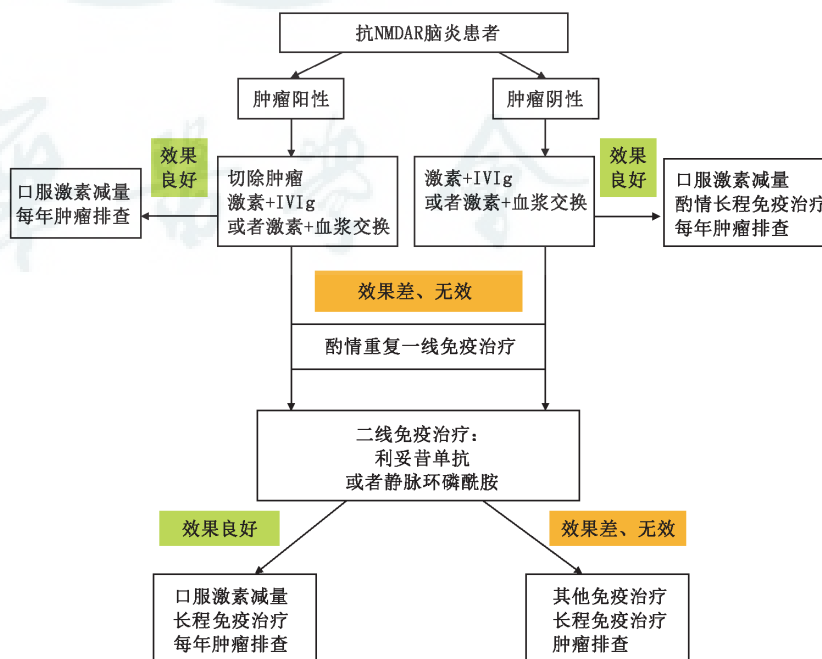
治 疗

AE 的治疗包括免疫治疗、对癫痫发作和精神症状的症状治疗、支持治疗、康复治疗。合并肿瘤者进行切除肿瘤等抗肿瘤治疗。

一、免疫治疗

分为一线免疫治疗、二线免疫治疗和长程免疫治疗。一线免疫治疗包括糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白(IVIg)和血浆交换。二线免疫药物包括利妥昔单抗与静脉用环磷酰胺,主要用于一线免疫治疗效果不佳的患者。长程免疫治疗药物包括吗替麦考酚酯与硫唑嘌呤等,主要用于复发病例,也可以用于一线免疫治疗效果不佳的患者和肿瘤阴性的抗 NMDAR 脑炎患者(图 1)^[4, 20, 22, 43]。对可能的 AE,也可酌情试用一线免疫治疗药物。

1. 糖皮质激素:一般采用糖皮质激素冲击治疗,方法为:甲泼尼龙 1000 mg/d,连续静脉滴注 3 d,然后改为 500 mg/d,静脉滴注 3 d。而后减量至甲泼尼龙 40~80 mg/d,静脉滴注 2 周;或者改为口服醋酸泼尼松 1 mg·kg⁻¹·d⁻¹,2 周(或者口服甲泼尼龙,按 5 mg 醋酸泼尼松=4 mg 甲泼尼龙);之后每 2 周减 5 mg。对于轻症患者,可以不采用冲



IVIg: 静脉注射免疫球蛋白

图 1 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)抗体脑炎的免疫治疗程序

击治疗而直接采用口服激素。口服激素总疗程为 6 个月左右。在减停激素的过程中需要评估脑炎的活动性,注意病情波动与复发。

2. IVIg:根据患者体重按总量 2 g/kg,分 3~5 d 静脉滴注。对于重症患者,建议与激素联合使用,可每 2~4 周重复应用 IVIg。重复或者多轮 IVIg 适用于重症 AE 患者和复发性 AE 患者^[29]。

3. 血浆交换:可与激素联合使用。在静脉注射免疫球蛋白之后不宜立即进行血浆交换。血浆交换可能难以作用于鞘内自身抗体合成。对于脑脊液抗体阳性而血清抗体阴性的病例,血浆交换疗效有待证实。

4. 利妥昔单抗:按 375 mg/m² 体表面积静脉滴注,每周 1 次,根据外周血 CD₂₀ 阳性的 B 细胞水平,共给药 3~4 次,至清除外周血 CD₂₀ 细胞为止。如果一线治疗无显著效果,可以在其后 1~2 周使用利妥昔单抗。国外抗 NMDAR 脑炎患者采用利妥昔单抗的比例在 50% 以上。在国内,该药用于 AE 属于超说明书用药,需要尊重患方的自主决定权,履行知情同意与药事程序,并注意其加重感染的风险与不良反应^[22, 44-45]。

5. 静脉注射环磷酰胺:按 750 mg/m² 体表面积,溶于 100 ml 生理盐水,静脉滴注,时间超过 1 h,每 4 周 1 次。病情缓解后停用。

6. 吗替麦考酚酯:口服剂量 1 000~2 000 mg/d,至少 1 年。主要用于复发的患者,也可用于一线免疫治疗效果不佳的 AE 患者,以及肿瘤阴性的重症抗 NMDAR 脑炎患者。

7. 硫唑嘌呤:口服剂量 100 mg/d,至少 1 年。主要用于预防复发。

二、肿瘤的治疗

抗 NMDAR 脑炎患者一经发现卵巢畸胎瘤应尽快予以切除。对于未发现肿瘤且年龄≥12 岁的女性抗 NMDAR 脑炎患者,建议病后 4 年内每 6~12 个月进行一次盆腔超声检查^[20]。AE 患者如果合并恶性肿瘤,应由相关专科进行手术、化疗与放疗等综合抗肿瘤治疗;在抗肿瘤治疗期间一般需要维持对 AE 的免疫治疗,以一线免疫治疗为主。

三、癫痫症状的控制

AE 的癫痫发作一般对于抗癫痫药物反应较差。可选用广谱抗癫痫药物,例如苯二氮草类、丙戊酸钠、左乙拉西坦、拉莫三嗪和托吡酯等。终止癫痫持续状态的一线抗癫痫药物包括地西洋静脉推注或者咪达唑仑肌肉注射;二线药物包括静脉用丙戊酸钠;

三线药物包括丙泊酚与咪达唑仑。丙泊酚可用于终止抗 NMDAR 脑炎患者难治性癫痫持续状态。恢复期 AE 患者一般不需要长期维持抗癫痫药物治疗。需要注意的情况包括:奥卡西平可能诱发或者加重低钠血症;抗 LGI1 抗体相关脑炎患者的特异性不良反应发生率较高,如果使用卡马西平、奥卡西平、拉莫三嗪等药物,需要特别注意不良反应。

四、精神症状的控制

可以选用药物包括奥氮平、氯硝西泮、丙戊酸钠、氟哌啶醇和喹硫平等药物。需要注意药物对意识水平的影响和锥体外系的不良反应等^[46];免疫治疗起效后应及时减停抗精神病药物。

推荐意见:作为一线免疫治疗,糖皮质激素与 IVIg 适用于多数患者。对重症患者可以重复使用 IVIg。利妥昔单抗作为二线免疫治疗的主要选择,可酌情用于一线免疫治疗无效的重症患者。对于复发与难治性病例,可应用吗替麦考酚酯等口服免疫抑制剂。超说明书用药须履行医学伦理与药事程序。

预 后

AE 总体预后良好。80% 左右的抗 NMDAR 脑炎患者功能恢复良好(改良 Rankin 评分 0~2 分),患者早期接受免疫治疗和非重症患者的预后较好。重症抗 NMDAR 脑炎患者的平均重症监护病房治疗周期为 1~2 个月,病死率 2.9%~9.5%,少数患者的完全康复需要 2 年以上^[21-22, 29]。抗 LGI1 抗体相关脑炎患者的病死率为 6%^[47]。抗 GABA_BR 抗体相关脑炎合并小细胞肺癌者预后较差。

复发:AE 患者在症状好转或者稳定 2 个月以上而重新出现症状,或者症状加重(改良的 Rankin 评分增加 1 分及以上)则视为复发^[24-25, 48]。抗 NMDAR 脑炎患者复发率为 12.0%~31.4%,可以单次复发或者多次复发,复发的间隔平均为 5 个月,通常复发时的病情较首次发病时轻;肿瘤阴性患者和未应用二线免疫治疗的患者复发率较高^[22, 29]。

执笔 关鸿志、王佳伟

专家委员会成员(按姓氏拼音排列):陈海波(北京医院)、陈琳(中国医学科学院北京协和医院)、崔丽英(中国医学科学院北京协和医院)、陈生弟(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、蔡晓杰(北京医院)、陈向军(复旦大学附属华山医院)、董强(复旦大学附属华山医院)、樊东升(北京大学第三医院)、方方(首都医科大学附属北京儿童医院)、关鸿志(中国医学科学院北京协和医院)、郭力(河北医科大学第二医院)、管阳太(上海交通大学医学院附属仁济医院)、胡

学强(中山大学附属第三医院)、黄一宁(北京大学第一医院)、洪震(复旦大学附属华山医院)、何志义(中国医科大学第一附属医院)、贾建平(首都医科大学宣武医院)、卢德宏(首都医科大学宣武医院)、李继梅(首都医科大学附属北京友谊医院)、刘磊(首都医科大学附属北京同仁医院)、刘鸣(四川大学华西医院)、郎森阳(解放军总医院)、卢祖能(武汉大学人民医院)、彭斌(中国医学科学院北京协和医院)、蒲传强(解放军总医院)、任海涛(中国医学科学院北京协和医院)、施福东(天津医科大学总医院)、宿英英(首都医科大学宣武医院)、吴江(吉林大学第一医院)、王佳伟(首都医科大学附属北京同仁医院)、王丽娟(广东省人民医院)、汪谋岳(中华医学会中华神经科杂志编辑部)、王柠(福建医科大学附属第一医院)、王伟(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、汪听(复旦大学附属中山医院)、王拥军(首都医科大学附属北京天坛医院)、肖波(中南大学湘雅医院)、谢鹏(重庆医科大学附属第一医院)、徐运(南京鼓楼医院)、焉传祝(山东大学齐鲁医院)、杨弋(吉林大学第一医院)、周东(四川大学华西医院)、赵钢(第四军医大学西京医院)、曾进胜(中山大学附属第一医院)、张杰文(河南省人民医院)、张通(北京博爱医院)、赵忠新(第二军医大学附属长征医院)

志谢 黄颜(中国医学科学院北京协和医院)、卢强(中国医学科学院北京协和医院)、代飞飞(首都医科大学附属北京同仁医院)、马秋英(首都医科大学附属北京同仁医院)、范思远(中国医学科学院北京协和医院)

参 考 文 献

- [1] Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004, 75(8): 1135-1140. DOI: 10.1136/jnnp.2003.034447.
- [2] 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. DOI: 10.1002/ana.21050.
- [3] 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[J]. Crit Care Med, 2010, 38(2): 679-682. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181eb0968.
- [4] Guan HZ, Ren HT, Cui LY. Autoimmune Encephalitis: An Expanding Frontier of Neuroimmunology[J]. Chin Med J, 2016, 129(9): 1122-1127. DOI: 10.4103/0366-6999.180514.
- [5] Suh-Lailam BB, Haven TR, Copple SS, et al. Anti-NMDA-receptor antibody encephalitis: performance evaluation and laboratory experience with the anti-NMDA-receptor IgG assay[J]. Clin Chim Acta, 2013, 421: 1-6. DOI: 10.1016/j.cca.2013.02.010.
- [6] 任海涛, 崔丽英, 关鸿志, 等. 不明病因脑炎中抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎的筛查诊断[J]. 中华神经科杂志, 2014, 47(2): 119-122. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2014.02.011.
- [7] Guan HZ, Ren HT, Yang XZ, et al. Limbic Encephalitis Associated with Anti-gamma-aminobutyric Acid B Receptor Antibodies: A Case Series from China[J]. Chin Med J, 2015, 128(22): 3023-3028. DOI: 10.4103/0366-6999.168989.
- [8] Li X, Mao YT, Wu JJ, et al. Anti-AMPA receptor encephalitis associated with thymomatous myasthenia gravis [J]. J Neuroimmunol, 2015, 281: 35-37. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2015.02.011.
- [9] Li Y, Ren H, Ren M, et al. Morvan syndrome plus thyroid dysfunction: a case with chronic mercury exposure[J]. Neurol India, 2014, 62(2): 218-219. DOI: 10.4103/0028-3886.132439.
- [10] 金丽日, 柳青, 任海涛, 等. 富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白抗体阳性边缘系统脑炎一例临床[J]. 中华神经科杂志, 2013, 46(7): 461-464. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2013.07.007.
- [11] 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): 781-783. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2010.11.011.
- [12] 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, 45(5): 307-311. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2012.05.005.
- [13] Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens-pathogenesis, associated disorders and antibody testing[J]. Nat Rev Neurol, 2012, 8(7): 380-390. DOI: 10.1038/nrneurol.2012.99.
- [14] Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. Lancet Neurol, 2016, 15(4): 391-404. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9.
- [15] Probst C, Saschenbrecker S, Stoecker W, et al. Anti-neuronal autoantibodies: Current diagnostic challenges[J]. Mult Scler Relat Disord, 2014, 3(3): 303-320. DOI: 10.1016/j.msard.2013.12.001.
- [16] Gresa-Arribas N, Planaguma J, Petit-Pedrol M, et al. Human neuroligin-3alpha antibodies associate with encephalitis and alter synapse development[J]. Neurology, 2016, 86(24): 2235-2242. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002775.
- [17] Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies[J]. Ann N Y Acad Sci, 2015, 1338: 94-114. DOI: 10.1111/nyas.12553.
- [18] Armangue T, Leypoldt F, Malaga I, et al. Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity[J]. Ann Neurol, 2014, 75(2): 317-323. DOI: 10.1002/ana.24083.
- [19] 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. DOI: 10.1002/ana.23689.
- [20] 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. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70253-2.
- [21] Huang X, Fan C, Wu J, et al. Clinical analysis on anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis cases: Chinese experience[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(10): 18927-18935.
- [22] 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. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70310-1.
- [23] 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): 474-481. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2014.07.009.
- [24] Titulaer MJ, Höftberger R, Iizuka T, et al. Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. Ann Neurol, 2014, 75(3): 411-428. DOI: 10.1002/ana.24117.
- [25] 关鸿志, 孔维泽, 彭斌, 等. 复发性抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎临床分析[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(13): 996-1001. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.13.009.
- [26] 崔丽英, 关鸿志. 重视脑炎的病因诊断[J]. 中华神经科杂志, 2014, 47(7): 446-448. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2014.07.002.

- [27] Wang R, Guan HZ, Ren HT, et al. CSF findings in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor-encephalitis [J]. *Seizure*, 2015, 29: 137-142. DOI: 10.1016/j.seizure.2015.04.005.
- [28] Yuan J, Guan H, Zhou X, et al. Changing Brain Metabolism Patterns in Patients With ANMDARE: Serial 18F-FDG PET/CT Findings[J]. *Clin Nucl Med*, 2016, 41(5): 366-370. DOI:10.1097/RLU.0000000000001164.
- [29] 袁晶, 彭斌, 关鸿志, 等. 重症抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎 35 例免疫治疗分析[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(13): 1035-1039. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.13.011.
- [30] 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. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70224-2.
- [31] Hofberger R. Neuroimmunology: an expanding frontier in autoimmunity[J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 206. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00206.
- [32] Li Z, Cui T, Shi W, et al. Clinical analysis of leucine-rich glioma inactivated-1 protein antibody associated with limbic encephalitis onset with seizures[J]. *Medicine*, 2016, 95(28): e4244. DOI: 10.1097/MD.0000000000000424.
- [33] Flanagan EP, Kotsenas AL, Britton JW, et al. Basal ganglia T1 hyperintensity in LGII-autoantibody faciobrachial dystonic seizures [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2015, 2(6): e161. DOI:10.1212/NXI.0000000000000161.
- [34] Lv RJ, Sun ZR, Cui T, et al. Temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement: a subtype of temporal lobe epilepsy[J]. *BMC Neurol*, 2014, 14: 194. DOI: 10.1186/s12883-014-0194-z.
- [35] Irani SR, Michell AW, Lang B, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis [J]. *Ann Neurol*, 2011, 69(5): 892-900. DOI:10.1002/ana.22307.
- [36] Lancaster E, Lai M, Peng X, et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(1): 67-76. DOI:10.1016/S1474-4422(09)70324-2.
- [37] Lancaster E, Huijbers MG, Bar V, et al. Investigations of caspr2, an autoantigen of encephalitis and neuromyotonia [J]. *Ann Neurol*, 2011, 69(2): 303-311. DOI: 10.1002/ana.22297.
- [38] van Sonderen A, Arino H, Petit-Pedrol M, et al. The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease[J]. *Neurology*, 2016, 87(5): 521-528. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002917.
- [39] Sabater L, Gaig C, Gelpi E, et al. A novel non-rapid-eye movement and rapid-eye-movement parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies to IgLON5: a case series, characterisation of the antigen, and post-mortem study [J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(6): 575-586. DOI:10.1016/S1474-4422(14)70051-1.
- [40] Berger B, Pytlík M, Hottenrott T, et al. Absent anti-N-methyl-D-aspartate receptor NR1a antibodies in herpes simplex virus encephalitis and varicella zoster virus infections [J]. *Int J Neurosci*, 2016; 1-9. DOI:10.3109/00207454.2016.1147447.
- [41] 伍斌, 张炜华, 吕俊兰, 等. 继发于单纯疱疹病毒性脑炎的抗-N-甲基-D-天门冬氨酸受体脑炎 4 例病例报告[J]. *中国循证儿科杂志*, 2014, 9(3): 223-226. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2014.03.016.
- [42] Xu CL, Liu L, Zhao WQ, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with serum anti-thyroid antibodies and IgM antibodies against Epstein-Barr virus viral capsid antigen: a case report and one year follow-up[J]. *BMC Neurol*, 2011, 11: 149. DOI: 10.1186/1471-2377-11-149.
- [43] Nosadini M, Mohammad SS, Ramanathan S, et al. Immune therapy in autoimmune encephalitis: a systematic review [J]. *Expert Rev Neurother*, 2015, 15: 1391-1419. DOI:10.1586/14737175.2015.1115720.
- [44] 卢强, 关鸿志, 任海涛, 等. 应用利妥昔单抗治疗抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎三例临床观察[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(1): 30-34. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2016.01.007.
- [45] 张镭, 谭玲, 陆进. 超说明书用药专家共识[J]. *药物不良反应杂志*, 2015, 17(2): 101-103. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2015.02.011.
- [46] Kayser MS, Dalmau J. Anti-NMDA Receptor Encephalitis in Psychiatry[J]. *Curr Psychiatry Rev*, 2011, 7(3): 189-193. DOI: 10.2174/157340011797183184.
- [47] Arino H, Armangue T, Petit-Pedrol M, et al. Anti-LGII-associated cognitive impairment: Presentation and long-term outcome [J]. *Neurology*, 2016, 87(8): 759-765. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003009.
- [48] Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(2): 167-177. DOI:10.1016/S1474-4422(13)70282-5.

(收稿日期:2016-08-31)

(本文编辑:郑晴)

· 消息 ·

欢迎订阅英国医学杂志中文版医学人文专辑(八)

英国医学杂志中文版 2016 年第 10 期医学人文专辑(八)已出版。本辑最显著的特点是“人文”与“临床”密切结合。刊载的 50 余篇文章,体裁不同,长短各异,但都从不同侧面勾勒出当下医学领域,特别是临床医学的人文画面,有情有景,有益有趣。除原版内容外,还包括本刊总编辑钟南山院士、副总编辑高润霖院士在内的近 30 名国内专家和医务工作者撰写的评论。

本辑主要栏目有“理解医生职业”“医改进行时”“反思

与成长”“倾听与交流”“善终”“医学伦理与法律”“争鸣”“医学与艺术”“百年医学里程碑”等。

医学人文专辑(八)定价:20 元/册。有意订阅者可与英国医学杂志中文版编辑部联系。联系电话:010-85158171; 010-85158245。传真:010-85158396。电子邮箱:cmabmj@cma.org.cn。

英国医学杂志中文版编辑部