

抗 NMDAR 脑炎的治疗进展

孙毓雯¹ 吴雷² 陈硕¹ 王玲玲^{1*}

1, 北华大学附属医院神经病学中心, 吉林 吉林 132011

2, 吉林市中心医院心胸外科, 吉林 吉林 132011

【摘要】 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) 脑炎从属于自身免疫性脑炎, 是由于中枢神经系统的抗原被自身免疫系统识别、针对从而激活机体为保护自身所产生的免疫反应, 进而出现的一系列临床症状。

随着发病率的逐年攀升, 人们较以往更为重视抗 NMDAR 脑炎的治疗。尽管目前对于抗 NMDAR 脑炎的治疗上仍未有一个统一的标准, 但相关研究依然为抗 NMDAR 脑炎的治疗提供了基本思路。

【关键词】 抗 NMDA 受体脑炎; 治疗

抗 NMDAR 脑炎作为一种自然发病率居高不下, 现如今发病率占据首位的自身免疫性脑炎, 以意识水平下降、癫痫发作、精神异常为典型临床表现。它的诊断主要依靠患者脑脊液中是否含有抗 NMDAR 抗体、脑电图是否有特异波形、磁共振成像是否显示有异常信号, 但在疾病的早期, 这些辅助检查的可预测性较差, 对于抗 NMDAR 脑炎的早期诊断, 整体而言还是要依靠临床症状, 更多的则是经验性诊断。及时诊断也是治疗的关键部分。随着发病率的逐年攀升, 人们较以往更为重视抗 NMDAR 脑炎的治疗。

对于抗 NMDAR 脑炎的治疗, 用国际上较为认可的方式来看大致可以分成对症处理、免疫调节治疗、抗肿瘤治疗 (主要是切除) 三种。Nosadini M 等人对自身免疫性脑炎免疫治疗的相关问题进行研究, 基本可以得出较为准确的结论: 免疫调节治疗应首先尝试以激素治疗、丙种免疫球蛋白注射、血浆置换为主的一线免疫治疗, 一线治疗效果不佳或者患者复发, 及时给予二线治疗则变得尤为重要^[1]。目前国内外的专家们对于抗 NMDAR 脑炎的治疗方案复杂多样, 尚未研究出具体、统一的诊疗方案。本文就现存国内外相关文献对抗 NMDAR 脑炎治疗的研究

进展进行综述。

1 免疫调节治疗

1.1 一线免疫治疗

1.1.1 糖皮质激素 体内绝大多数组织都含有糖皮质激素受体, 因此糖皮质激素可作用于全身绝大多数组织, 它可以抑制细胞因子的释放, 抑制炎症反应, 稳定血脑屏障。大剂量糖皮质激素冲击可降低 T 细胞活性、促进 T 细胞凋亡, 进而减少 T 细胞介导的细胞免疫反应从而减少过度免疫反应对机体造成的伤害, 缓解患者临床症状。现在临床上多采用激素冲击序贯疗法, 初始剂量为甲泼尼龙 1000mg/d, 静点 3 天后减至 500mg/d, 三天后改为泼尼松片逐渐减量, 用药时间可达 4~6 个月。但使用过程中切忌突然停药, 容易引起低血压和休克等不良反应。也不可持续应用太长时间, 会造成肥胖、多毛和脑萎缩等不良反应。

1.1.2 丙种免疫球蛋白 因为抗 NMDAR 脑炎患者普遍免疫力下降, 容易继发各种并发症, 因此在疾病早期及时应用丙球, 这样会很好的提高患者的预后。丙种免疫球蛋白主要成分为 IgG, 随着滴度不同, 疗效也不尽相同。它

通讯作者: 王玲玲

项目基金号: 吉林省卫生厅 2018J084; 吉林省教育厅 JJKH20210062KJ; 吉林省发展和改革委员会 2021C018; 中国抗癫痫协会 CQ-A-2021-13; 吉林市科技局 20200404052

通过增强血液内抗体浓度来提高体液免疫功能,免疫力增强从而提高机体对抗感染的能力。标准剂量为 2g/kg,静点 3~5 天,在 2~4 周内可重复应用。少部分患者会产生高热、心悸等不良反应,因此在输注过程中应密切观察患者情况。

1.1.3 血浆置换 血浆置换作为一种高效又实用的方法,可以使血清抗 NMDA 受体滴度降低,同时也可以使脑脊液中的抗体含量下降,进而缓解患者临床症状。但缺点是价格昂贵,要求较多,且并非每个医院都有血浆置换设备。因此虽然其疗效好,但临床应用较少。以置换量 1.0~1.2L 血浆为标准进行,频率为 2~3 次/周,5~10 次为一疗程。

1.2 二线免疫治疗 部分患者经一线免疫治疗后未见明显改善,此时加用二线治疗后疗效会更上一层楼。

1.2.1 利妥昔单抗 利妥昔单抗作为选择性对抗 CD20 抗原的一种人鼠嵌合型单克隆抗体,原则上遵从指南多用于治疗非霍奇金淋巴瘤等病。它与 CD20 不可替代的结合破坏了 B 细胞,影响了 B 细胞增殖,选择性抑制免疫功能^[2]。Ishiura H 整合了一例无肿瘤抗 NMDAR 脑炎患者的情况,在此基础上进行了利妥昔单抗疗效研究,经过实证研究明确了利妥昔单抗对于无肿瘤患者或免疫治疗效果不佳患者的疗效确切^[3]。以 375mg/m² 体表面积为标准静点,1 次/周,一疗程约 3~4 次,使用过程中注意观察周围血 CD20 阳性 B 细胞水平。主要的不良反应是畏寒、寒战等。

1.2.2 环磷酰胺 环磷酰胺作为抗肿瘤药物,在多种肿瘤中应用相对广泛。体外无活性,主要是进入细胞中被酶分解为磷酰胺氮芥而发挥其抑制 DNA 合成作用。每 1m² 体表面积静脉滴注 750mg,1 次/4 周,注意给药过程中需要配合足量液体以促进尿液生成及排出,防止尿路中毒。不良反应有恶心、呕吐、脱发等。

1.2.3 长程免疫治疗 吗替麦考酚酯是目前长程免疫治疗主力药物。吗替麦考酚酯作为新型免疫抑制剂,是活性成分霉酚酸(MPA)的 2-乙基酯类衍生物,通过 MPA 的释放起到免疫抑制作用。清华大学玉泉医院收治的 20 例重症抗 NMDAR 脑炎患者均口服吗替麦考酚酯治疗,出院后预后较好^[4]。常用的剂量为 600mg/m²,治疗

2 个月后显效。不良反应主要有过度免疫抑制造成的免疫力下降导致的一系列副作用。本药具有致畸性且会增加感染的易感性,临床使用中医生要求较高。

1.2.4 鞘内注射 原则上遵循腰穿的要求,将地塞米松等药物直接注入蛛网膜下腔,增加脑脊液中药物浓度。袁晶等人通过对鞘内注射的研究,明确了治疗的大致方向,他的看法是鞘内注射较传统输液方式而言疗效更佳^[5]。除此之外,在 Tatencloux 等人看来,鞘内注射属于一种新兴的、未被广泛应用的治疗方法,有着降低不良反应的作用,在他们看来,鞘内注射与传统输液方式有着本质性区别,鞘内注射见效快,疗效更好。通过实验对比,得出了对于一线药物反应差的患者而言,鞘内注射疗效更好,患者的症状得以明确改善^[6]。

2 抗肿瘤治疗

2005 年, Vitaliani 等人整合了一些自身免疫性脑炎患者数据,并在此基础上进行了一系列研究,纳入患者皆为女性,且伴有严重的精神症状,均患有畸胎瘤,经过实证研究明确了畸胎瘤与抗 NMDAR 脑炎的关系,最终确定了抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎为畸胎瘤相关性脑炎^[7]。Leypoldt F 在他的研究中也表明在治疗的同时一定要注意筛查是否合并肿瘤^[8]。放眼国内外,各位学者普遍认为若合并肿瘤,条件允许一定要尽早切除肿瘤,患者身体情况不能负担手术时也要采取药物治疗措施,务必控制肿瘤影响。有研究结果显示,相较于未行肿瘤切除的脑炎患者,早期切除肿瘤能显著改善患者生存能力,可尽早脱离机械通气等治疗设施^[9]。与行肿瘤切除的患者比较,未切除相关肿瘤的患者更易复发^[10]。

2.1 抗癫痫治疗 癫痫发作是抗 NMDAR 脑炎的常见症状。一旦出现,要及时治疗,控制癫痫发作,脑电图可见癫痫样放电。条件允许最好行 24 小时长程视频脑电,较传统脑电图而言准确性较高,捕捉到异常脑电波的可能性也会增大。由于癫痫发作经常会导致病人摔倒、舌咬伤等,且随着癫痫发作次数增长,脑组织损伤越来越重,呈不可逆性改变,因此,对于伴有癫痫发作的脑炎患者,我们一定要控制其癫痫发作频率

与程度,尽可能保护病人大脑,这样做很大程度上也能够改善预后。

2.2 抗精神治疗 较重的精神症状是抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎的典型症状之一,患者可出现抑郁情绪、躁狂、严重时可出现自杀倾向。所以,一旦患者出现精神症状,及时应用精神类药物十分必要。

综上所述,抗 NMDAR 脑炎的治疗方案已经有了大致章程,也推荐个体化用药,根据不同患者量身制订诊疗方案也能起到更好的治疗效果。在各位专家们的努力下,目前抗 NMDAR 脑炎的治疗已经趋于完善,却也存在着一些问题亟待解决,但我们应以积极的心态,通过不懈努力,去攻克这个难题,相信在不久的将来,会有更多优秀、完善的治疗方案出现。

参考文献

- [1] Nosadini M, Mohammad SS, Ramanathan S, Brilot F, Dale RC. Immune therapy in autoimmune encephalitis: a systematic review. *Expert Rev Neurother*. 2015;15(12):1391-419. doi: 10.1586/14737175.2015.1115720. Epub 2015 Nov 24. PMID: 26559389.
- [2] 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(01):30-34.
- [3] Ishiura H, Matsuda S, Higashihara M, Hasegawa M, Hida A, Hanajima R, Yamamoto T, Shimizu J, Dalmau J, Tsuji S. Response of anti-NMDA receptor encephalitis without tumor to immunotherapy including rituximab. *Neurology*. 2008 Dec 2;71(23):1921-3. doi: 10.1212/01.wnl.0000336648.43562.59. PMID: 1904756.
- [4] 周世梅,关鸿志,赵忙所,等.重症及难治性抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎的接续治疗及预后[J]. *中华医学杂志*,2020,100(25):1937-1941.
- [5] 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.
- [6] Tatencloux S, Chretien P, Rogemond V, Honnorat J, Tardieu M, Deiva K. Intrathecal treatment of anti-N-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children. *Dev Med Child Neurol*. 2015 Jan;57(1):95-9. doi: 10.1111/dmcn.12545. Epub 2014 Jul 16. PMID: 25040285.
- [7] Vitaliani R, Mason W, Ances B, Zwerdling T, Jiang Z, Dalmau J. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2005 Oct;58(4):594-604. doi: 10.1002/ana.20614. PMID: 16178029; PMCID: PMC2245881.
- [8] Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies. *Ann N Y Acad Sci*. 2015 Mar;1338(1):94-114. doi: 10.1111/nyas.12553. Epub 2014 Oct 14. PMID: 25315420; PMCID: PMC4363225.
- [9] Seki M, Suzuki S, Iizuka T, Shimizu T, Nihei Y, Suzuki N, Dalmau J. Neurological response to early removal of ovarian teratoma in anti-NMDAR encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Mar;79(3):324-6. doi: 10.1136/jnnp.2007.136473. Epub 2007 Nov 21. PMID: 18032452; PMCID: PMC2574536.
- [10] Sansing LH, Tüzün E, Ko MW, Baccon J, Lynch DR, Dalmau J. A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007 May;3(5):291-6. doi: 10.1038/ncpneu0493. PMID: 17479076; PMCID: PMC1936221.