

• 论 著 •

89 例自身免疫性脑炎患者临床特征分析*

张艳芳, 吕虹, 邵春青, 刘紫薇, 张国军[△]

首都医科大学附属北京天坛医院实验诊断中心/国家药监局体外诊断试剂质量控制
重点实验室/北京市免疫试剂临床工程技术研究中心, 北京 100070

摘要:目的 探讨自身免疫性脑炎(AE)的临床特征及鞘内免疫球蛋白 G(IgG)等相关实验室指标在 AE 诊断中的意义。方法 选择 2016 年 1 月至 2021 年 4 月该院收治的 89 例 AE 患者为研究对象,分析患者的性别、年龄、抗体类型。结果 AE 患者年龄 3~80 岁,以成年人为主(82.0%)。89 例患者脑脊液中均检测出抗体,抗体阳性率达 100.00%;24 例患者血清检测出抗体,抗体阳性率为 58.54%,差异有统计学意义($P=0.001$)。IgG 24 h 鞘内合成率(IgGSR)异常组 IgGSR 显著高于 IgGSR 正常组,差异有统计学意义($P<0.05$)。IgGSR 异常组脑脊液 IgG 水平、血清 IgG 水平均高于 IgGSR 正常组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 了解 AE 的疾病特征和 IgGSR 等实验室指标分析有助于该病的诊断和改善 AE 患者的预后。

关键词:自身免疫性脑炎; 自身抗体; 流行病; 回顾性分析
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.06.012 中图法分类号:R742.6
文章编号:1673-4130(2022)06-0692-04 文献标志码:A

Clinical features of 89 patients with autoimmune encephalitis*

ZHANG Yanfang, LYV Hong, SHAO Chunqing, LIU Ziwei, ZHANG Guojun[△]

Laboratory of Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University/Key Laboratory for Quality Control of In Vitro Diagnostics of NMPA/Beijing Engineering Research Center of Immunological Reagents Clinical Research, Beijing 100070, China

Abstract: Objective To investigate clinical features of autoimmune encephalitis (AE) and the significance of laboratory indicators related to intrathecal immunoglobulin G (IgG) synthesis in the diagnosis of AE. **Methods** A total of 89 hospitalized patients with AE were collected as the subjects, and genders, ages, and antibody types of patients were analyzed. **Results** AE patients aged 3—80 years, adults were dominated (82.0%). Antibody in cerebrospinal fluid were all positive (100.00%), and antibodies were detected in the serum of 24 patients (58.54%), differences were statistically significant ($P=0.001$). The 24 h intrathecal IgG synthesis rate (IgGSR) in abnormal IgGSR group was significantly higher than that of normal IgGSR group ($P<0.05$). Levels of IgG in cerebrospinal fluid and serum of abnormal IgGSR group were significantly higher than that of normal IgGSR group ($P<0.05$). **Conclusion** Understanding the epidemiological characteristics of AE and the analysis of laboratory indicators of 24 h IgG synthesis rate can help improve the diagnosis and the prognosis of AE patients.

Key words: autoimmune encephalitis; autoantibodies; epidemiology; retrospective study

自身免疫性脑炎(AE)是一类中枢神经系统免疫性疾病,以急性或亚急性发作的癫痫、认知障碍及精神症状为主要临床特点,泛指一类由自身免疫机制介导的脑炎^[1]。有研究显示,神经元自身抗体对于诊断 AE 具有重要意义,其抗体滴度变化与临床进程密切相关,它也可识别 AE 的亚型并帮助临床发现具有非典型临床表现的病例^[2]。抗体检测是诊断的 AE 关键步骤,本研究中纳入 5 种抗体[抗 N-甲基-D-天冬氨

酸受体(NMDAR)抗体、抗 γ -氨基丁酸-B 受体(GABA-BR)抗体、抗亮氨酸丰富的神经胶质瘤灭活 1(LGI1)抗体、抗接触素相关蛋白样 2(CASPR2)抗体、抗谷氨酸脱羧酶-65(GAD-65)抗体],旨在分析其对 AE 的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 1 月至 2021 年 4 月本院收治的 89 例 AE 患者为研究对象,患者均符合《中

* 基金项目:北京市医院管理中心重点医学专业发展计划(ZYLX202108)。
作者简介:张艳芳,女,医师,主要从事临床免疫学方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: tiantanzg@163.com。
本文引用格式:张艳芳,吕虹,邵春青,等. 89 例自身免疫性脑炎患者临床特征分析[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(6): 692-694.

国自身免疫性脑炎诊治专家共识^[3]中 AE 的诊断标准,其中包括抗 NMDAR 抗体脑炎 41 例,抗 GABABR 抗体脑炎 7 例,抗 LGI1 抗体脑炎 17 例,抗 CASPR2 抗体脑炎 5 例,抗 GAD-65 抗体脑炎 2 例,不明原因 AE 患者 17 例。患者中男 44 例,女 45 例。本研究已通过患者或家属的知情同意且签署了知情同意书。

1.2 方法 收集患者静脉血 5 mL,同时进行常规腰椎穿刺,留取脑脊液标本 2 mL,使用德灵 BN II 全自动蛋白分析仪,通过速率散射比浊法对血清和脑脊液中的清蛋白(ALB)和 IgG 进行定量检测,参考文献[3]计算 IgG 指数和 IgG 24 h 鞘内合成率(IgGSR),并根据不同年龄、性别、抗体类型分组进行亚组比较,分析 AE 的发病特点;脑脊液及血清抗体效价:1:10~1:1 为弱阳性,1:100~1:32 为阳性,1:320 为强阳性。IgGSR 参考范围:-9.9~3.3 mg/24 h。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件对数据进行分析,采用 GraphPad Prism 8.0 生成统计图及表格。计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验;正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AE 患者的临床特征分析 AE 患者年龄 3~80 岁,以成年人为主(82.0%),60.7%的患者年龄 ≤ 45 岁,见图 1;其中抗 NMDAR 抗体脑炎患者中位年龄最小,为 31 岁,见图 2。性别在不同的 AE 亚型中分布有所不同,抗 NMDAR 抗体脑炎中以女性为主,占比 53.7%,见图 3。

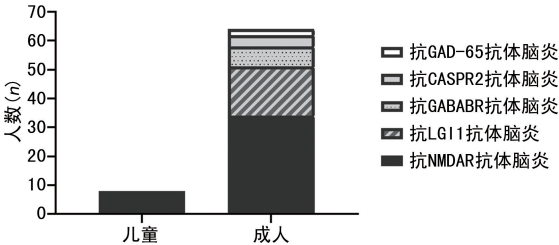


图 1 儿童及成年 AE 患者构成情况

2.2 脑脊液和血清中抗体检测情况 89 例患者脑脊液中均检测出抗 NMDAR 抗体,抗体阳性率达 100.00%;24 例患者血清检测出抗体,抗体阳性率为 58.54%,与脑脊液中该抗体的阳性率(100.00%)比较,差异有统计学意义($P = 0.001$),并且脑脊液中的抗体滴度高于血清;在 7 例抗 GABABR 抗体阳性的患者中,脑脊液抗体阳性 7 例,并且抗体滴度在脑脊液和血清中差异无统计学意义($P > 0.05$);在 17 例抗 LGI1 抗体阳性患者中,血清抗体滴度高于脑脊液;AE 患者脑脊液中抗 CASPR2 抗体阳性率[100.0% (6/6)]与血清抗 CASPR2 抗体阳性率[83.3%(5/6)]

比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

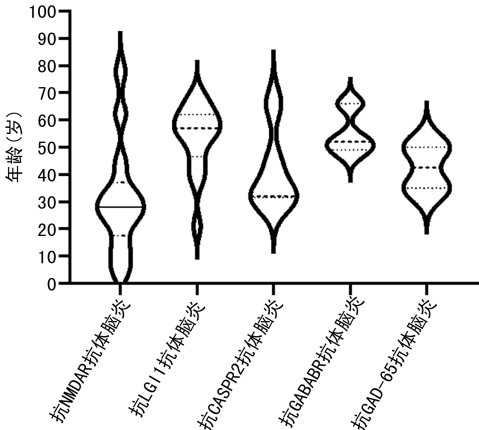


图 2 不同类型 AE 患者年龄分布

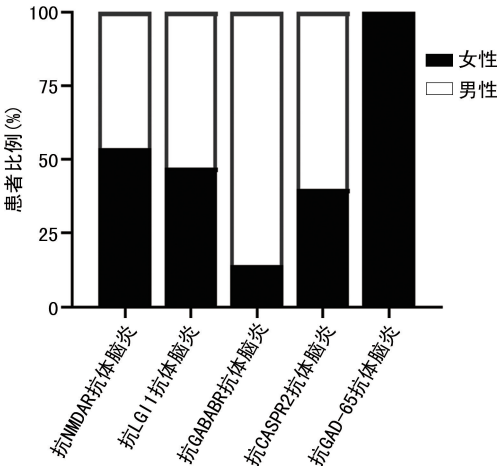


图 3 AE 不同类型患者性别分布

表 1 AE 患者的脑脊液和血清中抗体检测情况(n)

抗体	标本来源	阴性	弱阳性	阳性	强阳性
抗 NMDAR 抗体	脑脊液	0	21	14	6
	血清	17	18	4	2
抗 LGI1 抗体	脑脊液	0	8	9	0
	血清	0	9	7	1
抗 GABABR 抗体	脑脊液	0	3	3	1
	血清	0	3	1	1
抗 CASPR2 抗体	脑脊液	0	2	4	0
	血清	1	4	1	0
抗 GAD-65 抗体	脑脊液	0	0	1	1
	血清	0	1	0	1

2.3 IgGSR 的检测情况 IgGSR 正常的 AE 患者共 44 例(IgGSR 正常组),IgGSR 异常的 AE 患者共 45 例(IgGSR 异常组),两组年龄和性别构成比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。IgGSR 异常组 IgGSR 显著高于 IgGSR 正常组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。IgGSR 异常组脑脊液 IgG 水平、血清 IgG 水平均高于 IgGSR 正常组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者相关临床资料的比较

组别	<i>n</i>	脑脊液 ALB [g/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	血清 ALB (g/L, $\bar{x} \pm s$)	脑脊液 IgG [g/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	血清 IgG (g/L, $\bar{x} \pm s$)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	男/女 (<i>n</i> / <i>n</i>)	IgGSR [mg/24 h, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]
IgGSR 正常组	44	0.20(0.13, 0.29)	40.33±5.46	0.29(0.21, 0.46)	10.23±2.56	35.14±2.91	23/21	3.59(1.65, 5.87)
IgGSR 异常组	45	0.21(0.09, 0.26)	36.73±6.71	0.42(0.25, 0.78)	12.67±4.86	44.82±4.16	21/24	0.47(−0.68, 19.29)
<i>P</i>		0.500	0.410	0.003	0.034	0.165	0.113	<0.001

3 讨 论

AE 是一种临床表现复杂且难以诊断的脑部炎症性疾病, 神经元自身抗体是 AE 诊断的关键依据。近年来发现的 AE 相关自身抗体种类越来越多, 且逐渐应用于临床诊断, 本研究纳入的研究对象中, 女性、成年人、抗 NMDAR 抗体脑炎患者所占比例较高; 脑脊液中抗体阳性率高于血清, 并且脑脊液中的抗体滴度也高于血清, 以上关于 AE 的疾病特征有助于 AE 的诊断, 从而改善 AE 患者的预后。

本研究结果显示, 抗 NMDAR 脑炎中以女性为主 (53.7%), 与国外相关研究结论一致^[4], 可能的机制为激素增强体液免疫^[5]和 X 染色体的连锁突变使致病基因表达产生差异, 最终导致自身免疫性疾病的发生^[6]; 另外, 本研究结果还显示, 60.7% 的患者年龄≤45 岁, TITULAER 等^[7]研究也表明, 95% 的抗 NMDAR 抗体脑炎患者年龄在 45 岁以下, 其中 37% 是儿童, 原因可能与成年后的激素水平变化有关^[5]。

NMDAR 由两个 GluN1 亚基和两个 GluR2/3 亚基形成异四聚体, 抗 NMDAR 抗体脑炎主要作用于 NMDAR 的 GluN1 亚基, 针对细胞表面蛋白胞外表位的抗体可逆性地导致抗 NMDAR-IgG 介导受体内化、数目减少、功能下降^[8]。此类脑炎多急性起病, 主要发生在育龄期女性, 部分患者合并卵巢畸胎瘤, 报道畸胎瘤可以增强免疫反应, 导致脑脊液中抗体滴度升高^[9]。相关研究显示, 抗 NMDAR 抗体脑炎合并畸胎瘤或者卵巢囊肿较多, 偶尔可以发生于单纯疱疹病毒性脑炎等病毒感染中枢神经系统之后, 临床表现为无法解释的精神行为异常、癫痫发作、记忆功能与学习能力下降、意识障碍^[10-11]。

已有研究显示, 抗 LGI1 抗体脑炎发病患者占 AE 患者的 12.9%~30.0%, 发病率仅次于抗 NMDAR 抗体脑炎^[12]。LGI1 是一种存在于海马体和下颞皮质中的分泌蛋白, 抗 LGI1 抗体脑炎常见于老年男性, 典型表现为癫痫发作, 记忆力减退, 精神错乱和行为变化, 在疾病过程中, 部分患者 (65%~75%) 表现为持续性低钠血症, 常规脑脊液分析可以表现出轻度的胞吞作用和蛋白质水平升高, 但寡克隆带较少^[13], 抗体可以在脑脊液和血清中检测到, 或者仅通过可溶性血清蛋白分子在血清中进行检测^[14-15]。

IgGSR 是定量监测鞘内免疫球蛋白的合成指标, 相关公式中排除两个因素 (血清 IgG 增高及血脑屏障通透性增高) 对鞘内合成率的影响, 计算得到的

IgGSR 可以作为反映鞘内免疫球蛋白合成情况的较为可靠的指标^[16]。陈柯霖等^[17]研究发现, 通过对多发性硬化患者中脑脊液特异寡克隆区带、IgG 指数及 IgGSR 等免疫指标的检测可以了解中枢神经疾病的免疫情况, 对多发性硬化的诊断和鉴别诊断具有重要参考价值。另有研究显示, 吉兰-巴雷综合征患者中 IgGSR 正常组与 IgGSR 偏高组之间脑脊液 ALB 水平、脑脊液 IgG 指数比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)^[18]。本研究发现, IgGSR 异常组脑脊液 IgG 水平、血清 IgG 水平均高于 IgGSR 正常组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 可能原因为炎症出现时体内 IgG 水平升高, 炎症因子通过血脑屏障从而进入脑脊液, 严重者甚至合并血脑屏障受损, 另一原因可能为中枢系统自身免疫性反应引发免疫应答, 激活脑脊液中免疫细胞, 产生内源性 IgG。另外未发现脑脊液 ABL、血清 ABL、脑脊液 IgG、血清 IgG 与 IgGSR 的关联性, 本研究仍需进一步扩大样本量进行深入探讨。

综上所述, AE 患者以成年人为主, 抗 NMDAR 抗体脑炎患者、抗 LGI1 抗体脑炎患者所占比例较高, 同时, 分析 IgGSR 等相关指标在 AE 中意义, 了解 AE 的疾病特征有助于该病的诊断和改善 AE 患者的预后。

参考文献

[1] ZULIANI L, MARANGONI S, DE GASPARI P, et al. Epidemiology of neuronal surface antibody-mediated autoimmune encephalitis and antibody-based diagnostics [J]. J Neuroimmunol, 2021, 357: 577-598.

[2] GU Y, ZHONG M, HE L, et al. Epidemiology of Antibody-Positive Autoimmune Encephalitis in Southwest China: A Multicenter Study[J]. Front Immunol, 2019, 10: 2611.

[3] 关鸿志, 王佳伟. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(2): 91-98.

[4] YESHOKUMAR A K, GORDON-LIPKIN E, ARENIVAS A, et al. Neurobehavioral outcomes in autoimmune encephalitis[J]. J Neuroimmunol, 2017, 312: 8-14.

[5] CUTOLO M, SULLI A, STRAUB R H. Estrogen metabolism and autoimmunity[J]. Autoimmun Rev, 2012, 11(6/7): A460-A464.

[6] VOSKUHL R R, SAWALHA A H, ITOH Y. Sex chromosome contributions to sex differences in multiple sclerosis susceptibility and progression[J]. Mult Scler, 2018, 24(1): 22-31.

(下转第 700 页)

- Type 2 diabetes mellitus[J]. *Clinical Science*, 2014, 126(2):175-181.
- [8] JIANG C, WANG T, MA Z, et al. Effectiveness of Fuyuan Xingnao Decoction for patients with diabetes mellitus combined cerebral infarction[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(39):e17273.
 - [9] DAI Z, JIAO Y, FAN Q, et al. Homocysteine, interleukin-1 β , and fasting blood glucose levels as prognostic markers for diabetes mellitus complicated with cerebral infarction and correlated with carotid intima-media thickness[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(2):1167-1174.
 - [10] LUCCHINO B, LEOPIZZI M, COLASANTI T, et al. FRI0376 effect of carbamylated low-density lipoproteins on bone cells homeostasis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(Suppl 1):784-785.
 - [11] BADAR A, ARIF Z, ALAM K. Role of Carbamylated Biomolecules in Human Diseases[J]. *IUBMB Life*, 2018, 70(4):267-275.
 - [12] BOSE C, SHAH S V, KARADUTA O K, et al. Carbamylated Low-Density Lipoprotein (cLDL)-Mediated Induction of Autophagy and Its Role in Endothelial Cell Injury [J]. *PLoS One*, 2016, 11(12):e0165576.
 - [13] CHOI H J, LEE K J, HWANG E A, et al. Carbamylated low-density lipoprotein attenuates glucose uptake via a nitric oxide-mediated pathway in rat L6 skeletal muscle cells[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(1):1342-1346.
 - [14] VERBRUGGE F H, TANG W H, HAZEN S L. Protein carbamylation and cardiovascular disease[J]. *Kidney Int*, 2015, 88(3):474-478.
 - [15] AKHMEDOV A, SAWAMURA T, CHEN C H, et al. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1): a crucial driver of atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(18):1797-1807.
 - [16] LIN Q, BA H J, DAI J X, et al. Serum soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 as a biomarker of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Brain Behav*, 2020, 10(2):e01517.
 - [17] SPEER T, OWALA F O, HOLY E W, et al. Carbamylated low-density lipoprotein induces endothelial dysfunction [J]. *Eur Heart J*, 2014, 43(35):3021-3032.
 - [18] HOLY E W, AKHMEDOV A, SPEER T, et al. Carbamylated Low-Density Lipoproteins Induce a Prothrombotic State Via LOX-1: Impact on Arterial Thrombus Formation In Vivo[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(15):1664-1676.
 - [19] 刘秦, 方勇涛, 李少明. 非高密度脂蛋白胆固醇水平对动脉硬化性脑梗死患者预后的影响[J]. *卒中与神经疾病*, 2017, 24(4):342-344.
 - [20] STANKOVA T R, DELCHEVA G T, MANEVA A I, et al. Serum Levels of Carbamylated LDL, Nitrotyrosine and Soluble Lectin-like Oxidized Low-density Lipoprotein Receptor-1 in Poorly Controlled Type 2 Diabetes Mellitus [J]. *Folia Med (Plovdiv)*, 2019, 61(3):419-425.
- (收稿日期:2021-09-11 修回日期:2021-11-11)
-
- (上接第 694 页)
- [7] TITULAER M J, 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.
 - [8] REGAN M C, ROMERO-HERNANDEZ A, FURUKAWA H. A structural biology perspective on NMDA receptor pharmacology and function[J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2015, 33:68-75.
 - [9] ZHANG L, LU Y, XU L, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with accompanying ovarian teratoma in female patients from East China: Clinical features, treatment, and prognostic outcomes[J]. *Seizure*, 2020, 75:55-62.
 - [10] STANCIU G D, BILD V, ABABEI D C, et al. Relevance of Surface Neuronal Protein Autoantibodies as Biomarkers in Seizure-Associated Disorders [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18):4529.
 - [11] 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.
 - [12] LANCASTER E, MARTINEZ-HERNANDEZ E, DALMAU J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins[J]. *Neurology*, 2011, 77(2):179-189.
 - [13] VAN SONDEREN A, SCHREURS M W, WIRTZ P W, et al. From VGKC to LGI1 and Caspr2 encephalitis: The evolution of a disease entity over time[J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(10):970-974.
 - [14] VAN SONDEREN A, THIJS R D, COENDERS E C, et al. Anti-LGI1 encephalitis: clinical syndrome and long-term follow-up[J]. *Neurology*, 2016, 87(14):1449-1456.
 - [15] ARINO H, ARMANGUE T, PETIT-PEDROL M, et al. Anti-LGI1-associated cognitive impairment: presentation and long-term outcome[J]. *Neurology*, 2016, 87(8):759-765.
 - [16] REIBER H, PETER J B. Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs[J]. *J Neurol Sci*, 2001, 184(2):101-122.
 - [17] 陈柯霖, 张雪, 李国歌, 等. 脑脊液寡克隆区带及鞘内 IgG 合成相关指标分析在多发性硬化症诊断中的应用[J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(23):2873-2875.
 - [18] 李瑞红. 格林-巴利综合征患者临床特征和脑脊液免疫指标的回顾性分析[D]. 郑州: 郑州大学, 2014.
- (收稿日期:2021-09-12 修回日期:2021-11-28)