

Research Progress on Mental Behavior Symptoms of Anti-NMDA Receptor Encephalitis

Zhenyang Li¹, Gaomao Wang^{2*}

¹Psychiatric Department, Third People Hospital of Changshou District, Chongqing

²Psychiatric Department, The Hospitals of the University Town Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing

Email: 864265592@qq.com, *wanggm@hospital.cqmu.edu.cn

Received: Aug. 1st, 2020; accepted: Aug. 17th, 2020; published: Aug. 24th, 2020

Abstract

Anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis is a typical autoimmune encephalitis. Most of the mental behavioral symptoms are the first and main symptoms. Often the first diagnosis is in the psychiatric department. It is easy to be misdiagnosed and mistreated. This article refers to relevant literature, summarizes the pathogenesis, clinical manifestations and treatment measures of anti-NMDA receptor encephalitis mental behavior symptoms, and aims to improve clinicians' ability to recognize the disease.

Keywords

Anti-NMDA Receptor Encephalitis, Mental Behavioral Symptoms, Research Progress

抗NMDA受体脑炎精神行为症状研究进展

李振阳¹, 王皋茂^{2*}

¹重庆市长寿区第三人民医院精神科, 重庆

²重庆医科大学附属大学城医院精神科, 重庆

Email: 864265592@qq.com, *wanggm@hospital.cqmu.edu.cn

收稿日期: 2020年8月1日; 录用日期: 2020年8月17日; 发布日期: 2020年8月24日

*通讯作者。

文章引用: 李振阳, 王皋茂. 抗 NMDA 受体脑炎精神行为症状研究进展[J]. 临床医学进展, 2020, 10(8): 1711-1716.
DOI: 10.12677/acm.2020.108257

摘要

抗N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)受体脑炎是一种典型的自身免疫性脑炎。精神行为症状多为首发和主要症状,常常首诊于精神科,容易被误诊误治,严重影响患者的疗效和预后。本文查阅相关文献,总结抗NMDA受体脑炎精神行为症状的发病机制、临床表现及治疗措施,旨在提高临床医生对该病的识别能力。

关键词

抗NMDA受体脑炎, 精神行为症状, 研究进展

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

2005年, Vitaliani 在年轻女性良性畸胎瘤患者的海马神经元细胞膜中发现了一种未知的抗原, 并认为这可能是一种新型的副肿瘤性脑炎。2007年, Dalmau 进一步对此类患者海马及前额叶中存在的抗体进行研究, 首次发现抗 N-甲基-D-天门冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA)抗体, 并将其命名为抗 NMDA 受体脑炎。这一发现立即被神经病学、精神病学及免疫病学界关注, 相关的研究也逐渐成为热点。该病临床表现以精神行为异常、癫痫发作、认知功能障碍、自主神经功能紊乱等为主[1]。而其中以精神行为异常为首发症状的患者高达 75%, 多选择精神科为首诊科室[2]。然而, 该病突出的精神行为症状常常导致临床医生思维局限、先入为主, 误诊率极高。本文就抗 NMDA 受体脑炎所致精神行为症状的发病机制、临床表现、检测方法及治疗措施进行综述, 以期能提高临床医生对该病的认识, 减少或避免误诊误治。

2. 抗 NMDA 受体脑炎精神行为症状的发病机制

抗 NMDA 受体脑炎是自身免疫性脑炎的一种特殊类型, 由于自身 IgG 抗体攻击 NMDA 受体 NR1a 亚单位, 导致了受体内化及谷氨酸能神经通路功能下降, 进而引起中枢神经功能损伤产生神经系统症状[3]。而谷氨酸是一种兴奋性神经递质, 是与精神行为异常有密切联系的六大中枢神经递质之一。在大脑皮层、边缘系统和丘脑等处的谷氨酸通路与精神行为密切相关。NMDA 受体是谷氨酸受体的一个亚型, 其代谢异常在一定程度上决定了谷氨酸系统的稳定性, 与精神行为症状有密切联系。既往, 研究者也根据观察苯环己哌啶、氯胺酮的生理和生化效应, 证实了 NMDA 受体功能减退与精神症状有密切联系, 可以导致幻觉、妄想、偏执、退缩、木僵、言语紊乱、执行功能受损等症状, 同时还发现, 随着 NMDA 受体拮抗剂用量的增加精神症状逐渐加重。因此, NMDA 受体功能减退是目前较为认可的发病机制。也有研究者认为, NMDA 受体功能不足可能是多巴胺亢进的潜在基础, 进而引起精神行为症状[4]。基因组学认为免疫相关的人白细胞抗原(HLA)基因多态性与精神症状有关[5]。但均未得到公众认可, 有待进一步研究。

3. 抗 NMDA 受体脑炎所致精神行为症状的临床特点

3.1. 症状特点

抗 NMDA 受体脑炎患者的精神行为症状发生较早,多出现在神经系统症状之前。主要表现为不协调性精神运动性兴奋,包括幻视、幻听、妄想、行为异常等等,但也有部分患者仅表现为失眠、恐惧,或者短时记忆障碍、语言障碍、个性改变等。研究发现,随着疾病进展到高峰,常常出现紧张型精神分裂症症状,例如激越或木僵,对外界的刺激减弱或反常,伴有睡眠周期紊乱、植物神经功能障碍(血压降低或升高、心率增快或减慢、瞳孔变大、呼吸增快、出汗、高热、流涎及尿失禁等)、低通气及记忆障碍等[6]。同时,部分患者会出现特殊的临床症状,如喃喃自语、模仿言语、病理性大笑、作态、手足徐动、肌肉震颤、舞蹈样运动、异常眶周运动等等[7]。总之,抗 NMDA 受体脑炎所致精神行为症状不同于常见的精神疾病,常常伴有神经系统特征的不典型症状。

3.2. 病程特点

抗 NMDA 受体脑炎精神行为症状多急性或亚急性起病。前驱期症状不典型,仅表现为发热、头痛、乏力等类似病毒性上呼吸道感染症状。在前驱期症状出现 2 周内表现出精神行为异常,约在 3 周左右达到高峰,并逐渐出现意识障碍、癫痫发作[8]。也有个别患者,起病隐匿且长期以精神行为异常为主,被长期误诊为精神分裂症[9]。因此,急性和亚急性起病是该病主要的病程特点,也不排除个例。所以,临床工作中遇到急性或亚急性起病,有幻觉妄想综合征、紧张症、“流感样”前兆症、神经功能障碍、严重的自主神经功能紊乱等症状的患者[10],需要筛查抗 NMDA 受体脑炎。

3.3. 发病年龄和人群

抗 NMDA 受体脑炎可见于任何年龄阶段,但主要以青年人群为主,中位年龄在 23 岁。青年人群中又以女性最为常见且多合并肿瘤。最新研究还发现[11],儿童发病率有逐渐增高的趋势,在儿科领域引起了关注。多项研究证实,抗 NMDA 受体脑炎女性发病率高于男性,男女比例约为 1:4 ($P < 0.05$),也有学者发现,年龄越小男女患病差别越不显著[12]。所以,对于儿童或者青年女性突发的精神行为异常,需要考虑抗 NMDA 受体脑炎的可能性。

3.4. 对精神科药物的反应

急性精神行为异常是精神科常见疾病,包括躁狂发作、应激障碍、急性而短暂的精神病性障碍等等。药物治疗是急性精神障碍首选治疗方法,常常在 1~2 周内能快速起效。即使选择的药物效果不理想,精神行为症状也会明显减轻。但,抗 NMDA 受体脑炎所致的精神行为症状却不同,即使是使用了精神科药物,患者的精神行为症状仍会随着脑损伤的进展而逐渐加重,并逐渐出现睡眠紊乱、植物神经功能紊乱、癫痫发作等异常反应[13][14]。所以,如果在临床上发现,药物疗效欠佳或药物治疗过程中病情突然恶化的急性精神异常患者,需要及时筛查抗 NMDA 受体脑炎。

4. 抗 NMDA 受体脑炎的临床检测方法

4.1. 脑脊液检查

抗 NMDA 受体脑炎患者,脑脊液抗 NMDA 受体免疫球蛋白 G (Immunoglobulin G, IgG)阳性率为 100%,血清中 IgG 阳性率为 85%,特异性高。同时研究还发现[15],对脑脊液和血清中抗 NMDA 受体 IgG 的滴度检测也有助于判断疾病预后。所以,脑脊液抗 NMDA 受体抗体检测为诊断的金标准。脑脊液

常规、生化检查却无特异性,部分确诊患者脑脊液常规、生化检查可以完全正常。因此,如果怀疑抗 NMDA 受体脑炎,在完善脑脊液常规、生化的同时需要完善抗 NMDA 受体 IgG 检测。但脑脊液抗 NMDA 受体 IgG 检测也有一些不足之处,对检验设备要求较高且检测价格昂贵,极少数医院在开展,这也是导致临床误诊率高的主要原因之一。

4.2. 脑电图检查

脑电图是一种方便、无创、经济的检查手段,在协助诊断抗 NMDA 受体脑炎及预测病情的严重程度方面有重要的价值。在抗 NMDA 受体脑炎的高峰期,几乎都会出现不同程度的脑电图异常。其中,以慢波活动为主要表现,若脑电图出现弥漫性混合慢波,则提示神经功能损害较重。但慢波活动并非特异性表现。李宁虎等[16]对中山大学三附院的 34 例抗 NMDA 受体脑炎的 EEG 进行回顾性分析发现,异常的脑电图主要有四种,包括弥漫性慢波、全面性节律性 δ 活动(generalized rhythmic delta activity, GRDA),极度 δ 刷(extreme delta brush, EDB)和癫痫样放电。而 GRDA 和 EDB 图形是抗 NMDA 受体脑炎特异性改变,对早期诊断、评估病情具有重要价值。姜南[17]的研究还发现,顶部定量脑电图带宽可以在早期灵敏的预测抗 NMDA 受体脑炎的一年神经功能结局,应该被推广使用。

4.3. 影像学检查

头颅磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)和扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)在诊断抗 NMDA 受体脑炎方面有一定的诊断价值。曾春[18]对 66 例抗 NMDA 受体脑炎患者的 MRI 及 DWI 分析发现,患者存在皮质脊髓束、扣带束和扣带束海马、弓形束为主的白质纤维束病变。而安彦虹[19]的研究发现抗 NMDA 受体脑炎 MRI 波及更广,包括大脑灰质及灰质下白质、海马、小脑、岛叶、基底节、脑桥、小脑、丘脑、胼胝体、扣带回等,同时还发现部分患者颞角扩大,推测在发病前 NMDA 受体脑炎已隐匿起病,海马已经受累。所以,抗 NMDA 受体脑炎病灶并不仅仅限于边缘系统,而是一种没有枕部病变的弥漫性和非特异性的颅脑改变,与临床症状无相关性。临床上仅有 50%左右的患者会出现头颅 MRI 异常,诊断特异性不高,但可以通过 MRI、DWI 检查推测预后和复发率。

4.4. 彩超检查

最初,抗 NMDA 受体脑炎因多合并肿瘤被认为是副肿瘤性脑炎。目前研究已证实,二者的发病机制完全不同,但仍普遍认为,肿瘤与抗 NMDA 受体脑炎有明显的相关性[20]。抗 NMDA 受体脑炎合并的肿瘤以卵巢畸胎瘤为主,少数患者合并睾丸畸胎瘤、纵隔畸胎瘤、前列腺癌等。彩超在筛查此类肿瘤时有优势,被常规使用。在患者康复后的随访时,彩超行肿瘤筛查也被作为常规随访项目。所以,彩超检查对该病的诊断、预后、治疗及随访方面均有重要的参考价值。

5. 抗 NMDA 受体脑炎伴精神行为症状的治疗

5.1. 针对原发病的治疗

抗 NMDA 受体脑炎的精神行为症状是由中枢神经系统代谢异常引起。所以,及时有效的防止脑损伤进一步加重是治疗的关键。目前,对于抗 NMDA 受体脑炎的治疗尚无统一的方案。常用的治疗方式包括免疫疗法和肿瘤切除,治疗越早效果越显著[21]。免疫疗法包括激素冲击、免疫球蛋白和血浆置换。对于伴有肿瘤的患者,及时行手术切除肿瘤能改善患者的预后和缩短治疗疗程[12]。有研究发现,及时的免疫疗法 + 手术治疗后约 80%的患者神经功能会很好的恢复[22]。对于一线免疫治疗 + 肿瘤切除效果欠佳的患者,建议给予利妥昔单抗、环磷酰胺等二线免疫治疗[23]。一二线效果均不好的患者,可以尝试鞘内

注射甲氨蝶呤和糖皮质激素治疗[24]。也有研究发现,对于合并恶性非成熟畸胎瘤患者,手术切除和免疫治疗患者症状改善不明显,需要全身的化疗开始后才能看到效果[25]。

5.2. 针对精神行为症状的治疗

如果,抗 NMDA 受体脑炎所致精神行为异常症状较轻,则不需要药物干预,原发病好转后精神症状会消失。但严重的兴奋、躁动会影响患者原发病的治疗和自身安全,可以短期给予小剂量抗精神病药。研究发现[26] [27],奎硫平有助于保护脑损伤患者的神经损伤发生,在重性脑器质性精神障碍患者中,应用小剂量的喹硫平能预防谵妄。陆燕[28]的研究也发现,喹硫平相较于奥氮平对认知功能改善效果更佳。阿立哌唑、利培酮、齐拉西酮在治疗脑器质性精神障碍也均能取得较好的效果,但在不良反应方面阿立哌唑优于利培酮,齐拉西酮对于代谢的影响较小。也有研究者基于发病机制研发作用于谷氨酸系统的抗精神病药物,如甘氨酸、D-丙氨酸等,但治疗效果未取得一致的结果[29]。所以,在治疗抗 NMDA 受体脑炎所致精神行为异常时,喹硫平最值得推荐,躯体状况差的患者可以选择阿立哌唑和齐拉西酮治疗。

5.3. 抗 NMDA 受体脑炎复发的预防

对于未合并肿瘤的女性抗 NMDA 受体脑炎患者而言,后期出现卵巢畸胎瘤可能性仍很高。所以,在疾病治愈后的 4 年内每半年需要复查一次妇科彩超。而已经康复的抗 NMDA 受体脑炎患者,仍有 12.0%~31.4%复发率,复发的平均间隔时间为 5 个月。同时还发现,未合并畸胎瘤的患者复发率高于合并畸胎瘤者。所以,对于已经治愈的患者,特别是未合并畸胎瘤的女性患者,定期复查妇科彩超是预防复发中的重要环节[30]。

6. 总结与展望

抗 NMDA 受体脑炎是一种新发现的,多起病于青年女性的自身免疫性脑炎。患者多合并畸胎瘤,且常常以精神行为异常为首发和主要症状,病情进展较快且存在致死风险。诊断和治疗越及时效果越好,认知功能损害也越轻。而临床上对于该病的识别率较低。该病的精神行为症状有着独特的疾病表现需要引起精神科医生特别的重视。目前,对于抗 NMDA 受体脑炎所致精神行为异常的发病机制、临床表现和治疗方法仍未达成一致,有待进一步的研究和探讨。

参考文献

- [1] 郭丽冰, 吴伟博, 吴嘉颖, 等. 自身免疫性脑炎患者认知及精神障碍现状调查及预后分析[J]. 国际精神病学杂志, 2019, 46(4): 680-682.
- [2] Dalmau, J., Gleichman, A.J., Hughes, E.G., *et al.* (2008) Anti-NMDA-Receptor Encephalitis: Case Series and Analysis of the Effects of Antibodies. *The Lancet Neurology*, 7, 1091-1098. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70224-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70224-2)
- [3] 关念红. 首发精神障碍的抗 NMDAR 脑炎与精神分裂症的鉴别[J]. 中国医师杂志, 2019, 21(2): 164-166.
- [4] Moghaddam, B. and Javitt, D. (2012) From Revolution to Evolution: The Glutamate Hypothesis of Schizophrenia and Its Implication for Treatment. *Neuropsychopharmacology*, 37, 4-15. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.181>
- [5] Pollak, T.A., McCormack, R., Peakman, M., *et al.* (2014) Prevalence of Anti-N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) Receptor Antibodies in Patients with Schizophrenia and Related Psychoses: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychological Medicine*, 44, 2475-2487. <https://doi.org/10.1017/S003329171300295X>
- [6] 刘海超, 张绿明, 闫建伟, 等. 误诊为精神分裂症的抗 NMDA 受体脑炎临床诊治分析[J]. 临床误诊误治, 2019, 32(7): 12-16.
- [7] 李佳佳, 邓文静, 王雪晶, 等. 抗 NMDA 受体脑炎临床研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(23): 22-24.
- [8] 许委娟, 许毅. 抗 NMDA 受体脑炎和精神分裂症相关性研究进展[J]. 中国现代医生, 2019, 57(11): 165-168.
- [9] 滕丽华, 王仲. 抗 NMDA 受体脑炎 30 例误诊分析[J]. 临床误诊误治, 2015, 28(1): 10-12.

- [10] Gurrera, R.J. (2019) Frequency and Temporal Sequence of Clinical Features in Adults with Anti-NMDA Receptor Encephalitis Presenting with Psychiatric Symptoms. *Psychological Medicine*, **49**, 2709-2716. <https://doi.org/10.1017/S0033291718003665>
- [11] 李娟, 张洪伟, 于春梅, 等. 儿童抗 NMDA 受体脑炎临床分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2019, 22(16): 1756-1760.
- [12] Titulaer, M.J., McCracken, L., Gabilondo, I., et al. (2013) Treatment and Prognostic Factors for Long-Term Outcome in Patients with Anti-NMDA Receptor Encephalitis: An Observational Cohort Study. *The Lancet Neurology*, **12**, 157-165. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70310-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70310-1)
- [13] 温友禄, 邓小亮, 张治华, 等. 抗 NMDA 受体脑炎所致精神障碍 1 例: 个案报道[J]. 国际精神病学杂志, 2016, 43(3): 575-576.
- [14] 薛坤喜, 李庆伟, 杜宝国, 等. 抗 NMDA 受体脑炎误诊为急性而短暂的精神病性障碍 1 例[J]. 四川精神卫生, 2018, 31(5): 480-482.
- [15] 钟水生, 胡琼力, 李志刚, 等. 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎患者的脑脊液与血清抗 NMDA 受体抗体特征分析[J]. 广州医科大学学报, 2019, 47(3): 30-32.
- [16] 李宁虎, 陈梓斌, 李静, 等. 抗 NMDA 受体脑炎临床及脑电图分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2019, 22(14): 1554-1560.
- [17] 姜南. 定量脑电图在抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎预后评估中的运用研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京协和医学院, 2019.
- [18] 曾春. 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎的多模态磁共振成像研究[D]: [博士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2019.
- [19] 安彦虹, 齐志刚, 赵志莲, 等. 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎患者影像学特征分析[J]. 中国全科医学, 2019, 22(15): 1859-1863.
- [20] Dalmau, J. and Graus, F. (2018) Antibody-Mediated Encephalitis. *New England Journal of Medicine*, **378**, 840-851. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1708712>
- [21] Guan, H.-Z., Ren, H.-T., Yang, X.-Z., et al. (2015) Limbic Encephalitis Associated with Anti- γ -aminobutyric Acid B Receptor Antibodies: A Case Series from China. *Chinese Medical Journal*, **128**, 3023-3028. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.168989>
- [22] Huang, X.Q., Fan, C.Q., Wu, J., et al. (2015) Clinical Analysis on Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis Cases: Chinese Experience. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **8**, 18927-18935.
- [23] 林希, 陈丽婷, 曾甲斌, 马碧泓. 环磷酰胺对一线免疫治疗失败的儿童抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎疗效分析[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2020, 46(2): 98-102.
- [24] 叶晓红, 宋成城, 傅海群, 等. 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎的研究进展[J]. 浙江中西医结合杂志, 2019, 29(3): 251-255.
- [25] Nizam, A., Menzin, A.W. and Whyte, J.S. (2020) Anti-NMDA Receptor Encephalitis with Neurologic Sequelae Refractory to Conservative Therapy with Complete Response to Adjuvant Therapy. *Gynecologic Oncology Reports*, **33**, Article ID: 100597. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2020.100597>
- [26] Morra, J.A. and Alao, A.O. (2020) Role of Quetiapine in Protection of Neurodegeneration after Traumatic Brain Injury. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*, **55**, 67-73. <https://doi.org/10.1177/0091217419838105>
- [27] Abraham, M.P., Hinds, M., Tayidi, I., et al. (2020) Quetiapine for Delirium Prophylaxis in High-Risk Critically Ill Patients. *The Surgeon*. <https://doi.org/10.1016/j.surge.2020.02.002>
- [28] 陆燕. 喹硫平和奥氮平对脑器质性精神障碍患者综合疗效的影响[J]. 哈尔滨医药, 2020, 40(2): 144-145.
- [29] Miyamoto, S., Miyake, N., Jarskog, L.F., et al. (2012) Pharmacological Treatment of Schizophrenia: A Critical Review of the Pharmacology and Clinical Effects of Current and Future Therapeutic Agents. *Molecular Psychiatry*, **17**, 1206-1227. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.47>
- [30] Delangle, R., Demeret, S., Canlorbe, G., et al. (2020) Anti-NMDA Receptor Encephalitis Associated with Ovarian Tumor: The Gynecologist Point of View. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **302**, 315-320. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05645-9>