

抗N-甲基-D-天门冬氨酸受体脑炎合并卵巢畸胎瘤的发病机制及治疗研究进展

彭慧敏, 程敏*

重庆医科大学附属儿童医院神经内科/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/儿科学重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2022年3月12日; 录用日期: 2022年4月5日; 发布日期: 2022年4月14日

摘要

抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)脑炎是一种免疫介导的神经炎性疾病。其特征是复杂的神经精神综合征和存在针对NMDAR的GluN1亚基(glutamate receptor 1)的脑脊液抗体。近年来越来越多报道显示畸胎瘤与抗NMADR脑炎关联密切, 且畸胎瘤相关的抗NMADR脑炎, 疾病进展快, 病情重, 早期给予免疫治疗及手术治疗可改善预后。因此本文就抗NMADR脑炎合并卵巢畸胎瘤的流行病学、发病机制、诊治进展进行讨论, 以期为医生及研究者们提供参考。

关键词

畸胎瘤, 抗NMDAR脑炎, 流行病学, 发病机制

Research Advances in the Pathogenesis and Treatment of Ovarian Teratoma-Related Anti-NMDAR Encephalitis

Huimin Peng, Min Cheng*

Department of Neurology, Children's Hospital of Chongqing Medical University/National Clinical Research Center for Child Health and Disorders/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing

Received: Mar. 12th, 2022; accepted: Apr. 5th, 2022; published: Apr. 14th, 2022

Abstract

Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis is an immune-mediated inflammatory

*通讯作者。

文章引用: 彭慧敏, 程敏. 抗 N-甲基-D-天门冬氨酸受体脑炎合并卵巢畸胎瘤的发病机制及治疗研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(4): 2735-2739. DOI: 10.12677/acm.2022.124393

disease, which is characterized by a complex neuropsychiatric syndrome and the presence of cerebrospinal fluid antibodies against the GluN1 subunit of the NMDAR. Recently, more and more reports have shown that teratoma is closely related to anti-NMDAR encephalitis, and ovarian teratoma-related anti-NMDAR encephalitis is more likely to have a rapid progression and more severe. Most patients can get a good prognosis after early immunotherapy and surgery. This article reviews the epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatments of the disease in order to provide reference for doctors and researchers.

Keywords

Teratoma, Anti-NMDAR Encephalitis, Epidemiology, Pathogenesis

Copyright © 2022 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. 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎概述

抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)脑炎是一种神经系统的免疫炎症性疾病,是边缘性脑炎中常见的一种类型。其特征就是复杂的神经精神综合征和脑脊液中存在针对 NMDAR 的 GluN1 亚基(glutamate receptor 1)的自身抗体。患者的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、不自主运动、意识水平下降与昏迷、自主神经功能障碍等。自 2007 年 Dalmau 等[1]发现畸胎瘤相关性脑炎患者的自身抗原是 NMDA 受体的功能异构体以来,抗 NMDAR 脑炎在世界范围内开始大量被报道。大量研究表明,卵巢畸胎瘤与抗 NMDAR 脑炎之间存在显著关联,而畸胎瘤为最常见的生殖细胞肿瘤,约占卵巢肿瘤的 20%~40% [2]。抗 NMDAR 脑炎的国际诊断标准于 2016 年制定,主要通过检测血清或脑脊液中 NMDAR 的 GluN1 亚基的 IgG 抗体,同时需要结合临床表现及以磁共振、脑电图等检查为标准。目前国内常用的诊断标准主要参考 Lancet Neurology 2016 年所发表的国际诊断标准及 2017 年国内发布的专家共识推荐[3] [4]。

2. 流行病学

抗 NMDAR 脑炎是一种罕见且严重的自身免疫性脑炎,主要影响年轻人和儿童,发病率约为 5/10 万~8/10 万[5],更为精确的发病率估计仍需进一步大样本的研究证实。

2.1. 自身免疫性脑炎中畸胎瘤的发病率

而抗 NMDAR 脑炎合并卵巢畸胎瘤的患者多为青春期或者育龄期女性, Titulaer 等[6]在 2013 年的一项样本量为 577 例抗 NMDAR 脑炎患者的研究发现,有 220 例(38%)患者合并有肿瘤,其中 207 例(97%)为卵巢畸胎瘤,而在小于 12 岁的儿童以及男性患者中不易发现肿瘤的存在。另一项病例报告研究还显示,这种关联的证据随着年龄及性别变化有明显差异。一项纳入了 81 名确诊为抗 NMDAR 脑炎患者研究显示,其中卵巢畸胎瘤在 18 岁以上女性中的发生率为 56%,在小于或等于 18 岁的女孩中为 31% ($p = 0.05$),在小于或等于 14 岁的女孩中为 9% ($p = 0.008$)。男性患者中没有一个患有肿瘤[7]。

2.2. 畸胎瘤中自身免疫性脑炎的发率

一项纳入 343 例病理诊断为畸胎瘤患者的单中心观察性研究中共发现 6 例 NMDAR 脑炎病例,即这

些卵巢畸胎瘤患者中合并抗 NMDAR 脑炎的发病率为 1.17% [8]。这是第一份有关于卵巢畸胎瘤患者中合并抗 NMDAR 脑炎的发病率的报告。但近期国内一项样本量为 168 例病理诊断为卵巢畸胎瘤患者的研究中观察到 14 例患者合并抗 NMDAR 脑炎, 即合并抗 NMDAR 脑炎的患者占纳入到研究中总体畸胎瘤患者的(8.3%) [9], 显示之前的研究中畸胎瘤患者中抗 NMDAR 脑炎的发病率显然是被低估了。当然以上两项研究中结果的差异认为可能是由于抗 NMDAR 脑炎的诊断需要一定的神经内科专业经验, 因此临床上很容易忽视或者漏诊导致降低了卵巢畸胎瘤患者中抗 NMDAR 脑炎的患病率。

3. 发病机制

3.1. 触发因素

关于卵巢畸胎瘤是如何导致自身免疫性脑炎的机制, 有研究认为, 是由于卵巢畸胎瘤的某些成分与中枢神经系统 NMDAR 抗原类似, 异位表达的抗原可刺激集体产生相应的自身抗体, 进而发生抗原抗体反应, 导致与中枢神经系统 NMDAR 相关的功能障碍, 从而引发抗 NMDAR 脑炎[10]。但卵巢畸胎瘤在女性中的发病率并不低, 其合并抗 NMDAR 脑炎者却十分的罕见, 因此关键问题聚集到了畸胎瘤组织中的何种物质, 以及它是如何能触发机体产生自身抗体。Chefdeville 等报道了抗 NMDAR 脑炎相关卵巢畸胎瘤的神经组织表现比对照散发性卵巢畸胎瘤更高, 差异有统计学意义($p < 0.001$)。表明畸胎瘤的神经胶质组织可能参与触发或维持与抗 NMDAR 脑炎相关的反应[11]。但 Clark 等[12]研究中发现无论是脑炎组或对照组, 其畸胎瘤鳞状上皮均可见不同程度的 NMDAR 亚单位阳性染色, 并且在未检测到神经组织成分的脑炎组患者中, 鳞状上皮是唯一的染色阳性部位。但目前为止的相关病理学实验所纳入的样本较少, 暂无法得出畸胎瘤组织中触发机体产生自身抗体的机制。

3.2. 血脑屏障完整性的破坏

目前认为脑脊液中的 IgG (Immunoglobulin G)型抗体有两个来源:一个是中枢神经系统内合成,另一个是外周合成的, 然后通过血脑屏障进入中枢神经系统内。即需要血脑屏障受损的前提下, NMDAR 抗体和淋巴细胞才能通过受损的血脑屏障进入中枢神经系统。进入中枢神经系统的淋巴细胞分化成熟并合成抗体。这些抗体和外周进来的抗体可与 NMDAR 结合。但抗体和淋巴细胞进入血脑屏障的机制尚不能解释。一种可能的假设是由于患者体内的免疫反应和炎症反应损害毛细血管的完整性并导致血脑屏障功能通透性改变[13]。另外有报道显示出现自主神经系统症状的患者, 也可能会增加血脑屏障的通透性[14]。仍需进一步的实验证实。

3.3. 动物模型

目前较为普遍认为致病过程是畸胎瘤相关的抗体与 NMDAR 结合交联, 改变了受体的表面动力学, 导致 NMDAR 的内化和降解, 进而影响突触功能而致病。为证实这个假设进行了两项著名的动物模型。一项被动免疫模型, 通过将患者抗体或单克隆抗体注入小鼠脑室内, 引起了小鼠突触功能的降低。小鼠表现为萎靡、记忆下降、抽搐[15]。在另一种主动免疫模型中, 将嵌入 NMDAR 四聚体的脂质体内注入小鼠体内, 产生的抗体可导致 NMDAR 密度和 NMDAR 介导的电流降低。小鼠则表现为癫痫发作、多动、刻板行为和萎靡或嗜睡[16]。虽然这些表现的确切病理过程仍不能完全解释清楚, 但这些动物模型的结果证实, 针对 NMDAR 的免疫反应可导致患者的大量临床表现。

4. 诊治进展

关于畸胎瘤相关的抗 NMDAR 脑炎的诊治方面仍主要是结合国外 2016 年的指南及 2017 年国内发表

了专家共识[3][4], 主要的治疗方案包括: 肿瘤切除、免疫治疗及对症治疗。在此着重讨论肿瘤筛查及切除的指针。鉴于抗 NMDAR 脑炎早期治疗大部分预后良好, 抗 NMDAR 脑炎患者早期肿瘤筛查尤为重要, 建议临床上对抗 NMDAR 脑炎患者进行影像学检查(盆腹腔磁共振、腹部或经阴道超声)排查卵巢畸胎瘤。即使首次筛查结果阴性, 仍推荐定期复查, 有推荐是每半年进行盆腹部磁共振复查, 持续 4 年[17]。关于卵巢良性肿瘤的手术切除方式上, 需考虑患者病情的轻重及个人生育的需求等, 总体而言, 卵巢畸胎瘤剥除手术首先推荐给症状较轻、病情较缓的患者。而对于病情进展快、症状重, 更侧重于患侧附件切除术[18]。

5. 结语

综上所述, 本文着重论述了抗 NMDAR 脑炎合并畸胎瘤流行病学、发病机制及治疗的最新进展。尽管近十余年报道较多, 但仍有许多问题亟待解决, 如畸胎瘤患者出现抗 NMDAR 脑炎的易感因素, 机体免疫耐受破坏的分子机制如何, 抗 NMDAR 抗体导致疾病的确切病理过程等, 仍需进一步研究解决。

参考文献

- [1] Graus, F. and Dalmau, J. (2012) Paraneoplastic Neurological Syndromes. *Current Opinion in Neurology*, **25**, 795-801. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e328359da15>
- [2] Dalmau, J., Tüzün, E., Wu, H.Y., et al. (2007) Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian Teratoma. *Annals of Neurology*, **61**, 25-36. <https://doi.org/10.1002/ana.21050>
- [3] Graus, F., Titulaer, M.J., Balu, R., Benseler, S., Bien, C.G., Cellucci, T., Cortese, I. and Dalmau, J. (2016) A Clinical Approach to Diagnosis of Autoimmune Encephalitis. *The Lancet Neurology*, **15**, 391-404. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00401-9)
- [4] 中华医学会神经病学分会. 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.
- [5] Patel, K.H., Chowdhury, Y., Shetty, M., Uppin, V., Madaj, P., Salifu, M.O., Youssef, M., Henglein, V.L. and McFarlane, S.I. (2020) Anti-N-methyl-d-aspartate Receptor Encephalitis Related Sinus Node Dysfunction and the Lock-Step Phenomenon. *American Journal of Medical Case Reports*, **8**, 503-507. <https://doi.org/10.12691/ajmcr-8-12-20>
- [6] 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)
- [7] Florance, N.R., Davis, R.L. and Dalmau, J. (2009) Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor (NMDAR) Encephalitis in Children and Adolescents. *Annals of Neurology*, **66**, 11-18. <https://doi.org/10.1002/ana.21756>
- [8] Yaguchi, H., Tsuji, T., Yabe, I., Hirayama, E., Nomura, T., Ohashi, I., Mito, Y., Tanaka, K. and Tajima, Y. (2020) Incidence of Anti-NMDAR Encephalitis in Patients Undergoing Resection of Ovarian Teratoma in a Single Institution. *Journal of the Neurological Sciences*, **409**, Article ID: 116608. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.116608>
- [9] 蒋慧云, 黄珊瑜, 李小毛. 单中心卵巢畸胎瘤患者中合并抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎的比例调查及临床特征分析[J]. 新医学, 2021, 52(7): 541-544.
- [10] Dalmau, J., Armangue, T. and Graus, F. (2019) An Update on Anti-NMDA Receptor Encephalitis for Neurologists and Psychiatrists: Mechanisms and Models. *The Lancet Neurology*, **18**, 1045-1057. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30244-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30244-3)
- [11] Chefdeville, A., Treilleux, I., Mayeur, M.E., Couillault, C., Picard, G., Bost, C., Mokhtari, K., Vasiljevic, A., Meyronet, D., Rogemond, V., Psimaras, D., Dubois, B., Honnorat, J. and Desestret, V. (2019) Immunopathological Characterization of Ovarian Teratomas Associated with Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis. *Acta Neuropathologica Communications*, **7**, 38. <https://doi.org/10.1186/s40478-019-0693-7>
- [12] Clark, R.M., Lynch, M.P., Kolp, R., Zukerberg, L.R., Growdon, W.B. and Rueda, B.R. (2014) The N-methyl-D-aspartate Receptor, a Precursor to N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis, Is Found in the Squamous Tissue of Ovarian Teratomas. *International Journal of Gynecological Pathology*, **33**, 598-606. <https://doi.org/10.1097/PGP.000000000000104>
- [13] Reiber, H. and Peter, J.B. (2001) Cerebrospinal Fluid Analysis: Disease-Related Data Patterns and Evaluation Programs. *Journal of the Neurological Sciences*, **184**, 101-122. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(00\)00501-3](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(00)00501-3)
- [14] Armangue, T., Spatola, M. and Dalmau, J. (2018) Frequency, Symptoms, Risk Factors, and Outcomes of Autoimmune Encephalitis after Herpes Simplex Encephalitis: A Prospective Observational Study and Retrospective Analysis. *The*

Lancet Neurology, **17**, 760-772.

- [15] Malviya, M., Barman, S., Golombeck, K.S., Planaguma, J., Mannara, F., Strutz-Seebohm, N., Wrzos, C., Demir, F., Baksmeier, C., Steckel, J., Falk, K.K., Gross, C.C., Kovac, S., Bönte, K., Johnen, A., Wandinger, K.P., Marrrtin-Garcia, E., Becker, A.J., Elger, C.E., Klöcker, N., Wiendl, H., Meuth, S.G., Hartung, H.P., Seebohm, G., Leypoldt, F., Maldonado, R., Stadelmann, C., Dalmau, J., Melzer, N. and Goebels, N. (2017) NMDAR Encephalitis: Passive Transfer from Man to Mouse by a Recombinant Antibody. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, **4**, 768-783. <https://doi.org/10.1002/acn3.444>
- [16] Jones, B.E., Tovar, K.R., Goehring, A., Jalali-Yazdi, F., Okada, N.J., Gouaux, E. and Westbrook, G.L. (2019) Autoimmune Receptor Encephalitis in Mice Induced by Active Immunization with Conformationally Stabilized Holoreceptors. *Science Translational Medicine*, **11**, eaaw0044. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaw0044>
- [17] Titulaer, M.J., Soffietti, R., Dalmau, J., Gilhus, N.E., Giometto, B., Graus, F., Grisold, W., Honnorat, J., Sillevs Smitt, P.A., Tanasescu, R., Vedeler, C.A., Voltz, R., Verschuuren, J.J. and European Federation of Neurological Societies (2011) Screening for Tumours in Paraneoplastic Syndromes: Report of an EFNS Task Force. *European Journal of Neurology*, **18**, 19-e3. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03220.x>
- [18] 李小毛. 重视引发致死性抗 NMDAR 脑炎的畸胎瘤诊治[J]. 中国医师杂志, 2019, 21(2): 161-163.