

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2018. 09. 005

· 论 著 ·

儿童抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎 19 例临床分析

黄志新¹, 钟建民¹, 黄志², 陈勇¹ (1. 江西省儿童医院, 江西南昌 330006; 2. 重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014)

[摘要] **目的:** 总结儿童抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎临床特点, 以提高临床医师对该病的认识。**方法:** 回顾性分析 2015 年 12 月至 2017 年 3 月于江西省儿童医院神经内科就诊的 19 例抗 NMDAR 脑炎患儿的临床表现、辅助检查、治疗、预后。**结果:** 临床主要表现为精神行为异常、抽搐、运动障碍、睡眠障碍; 10 例头颅 MRI 异常; 17 例脑电图异常, 主要表现为背景活动慢; 5 例脑脊液常规异常, 淋巴细胞增高为主; 2 例血清抗 NMDAR 抗体 IgG 阴性, 17 例血清抗 NMDAR 抗体阳性及 19 例脑脊液抗体阳性; 17 例予一线免疫治疗, 15 例好转; 随访 16 例, 15 例均好转, 其中 2 例复发。**结论:** 儿童抗 NMDAR 脑炎无明显性别差异, 临床主要表现为精神异常、抽搐、运动障碍、睡眠障碍, 出现中枢性通气障碍及合并肿瘤较少见, 约半数头颅 MRI 表现异常, 主要为颞叶受损; 脑电图主要表现为背景活动慢, 脑脊液无明显特异改变, 少部分血清免疫抗体可为阴性; 多数一线免疫治疗有效, 大部分预后良好, 复发率低于成人。

[关键词] 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体; 脑炎; 儿童

[中图分类号] R748

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2018)09-0015-03

Clinical Analysis of 19 Children with Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis

Huang Zhixin¹, Zhong Jianmin¹, Huang Zhi², Chen Yong¹ (1. Jiangxi Children's Hospital, Jiangxi Nanchang 330006, China; 2. Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

[Abstract] **Objective:** To summarize the clinical characteristics of anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children, so as to increase the awareness of the disease. **Methods:** Retrospective analysis was conducted on 19 children with anti-NMDAR from Neurology Department of Jiangxi Children's Hospital from Dec. 2015 to Mar. 2017, in terms of clinical manifestations, auxiliary examination, treatment and prognosis. **Results:** The main clinical manifestations were abnormal mental behavior, convulsion, movement disorder and sleep disturbance; ten cases of cranial MRI were abnormal; seventeen cases of EEG were abnormal, the main performances were slow background; five cases of cerebrospinal fluid routine were abnormal, the lymphocyte growth was dominant; two serum anti-NMDAR antibodies were negative for IgG, and the remaining serum and cerebrospinal fluid antibodies were positive; seventeen patients were treated with first-line immunotherapy and 15 patients were improved; 16 patients were followed up, 15 patients were improved, among which 2 patients relapsed. **Conclusion:** There is no significant gender difference in anti-NMDAR encephalitis of children. The main clinical manifestations are abnormal mental behavior, convulsion, movement disorder and sleep disturbance, central ventilation disorders and tumors are rare. About half of the cranial MRI are abnormal, mainly performed as the damage of temporal lobe; the main performances of EEG are slow background; there are no specific changes in cerebrospinal fluid, and a small number of serum immune antibodies is negative; most first-line immunotherapy is effective, most of the prognosis is good, and the recurrence rate of children is lower than that of adults.

[Keywords] anti-N-methyl-D-aspartate receptor; encephalitis; children

抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎是一种常见的自身免疫性脑炎, 临床主要表现为精神行为异常、记忆力下降、癫痫发作、言语障碍、运动障碍、意识水平下降与昏迷、自主神经功能障碍^[1]。该病于 2005 年首次发现于患有卵巢畸胎瘤的女性患者, 当时考虑为副肿瘤性脑炎。2007 年 Dalmau J 等^[2]报道该类患者为抗 NMDAR 抗体介导的脑炎。该病的发病与细胞膜表面 NMDAR 自身抗体形成有关, 主要为其组成部分的 NR1 亚单位有关^[3]。抗 NMDAR 脑炎不仅常见于患有卵巢畸胎瘤的青年女性, 儿童患者亦不少见。Florance N R 等^[4]报道约 40% 患者年龄<18 岁, 该病最小发病年龄为 8 个月^[5]。现将江西省儿童医院于 2015 年 12 月至 2017 年 3 月诊断为抗 NMDAR 脑炎患儿的临床特点进行总结、分析, 以提高临床医师对该病的认识。

1 资料和方法

1.1 一般资料

收集江西省儿童医院神经内科 2015 年 12 月至 2017 年 3 月诊断为抗 NMDAR 脑炎 19 例, 所有患者均符合抗 NMDAR 脑炎诊断标准^[6]: (1) 临床主要表现为精神行为异常、认知损害、言语障碍、癫痫发作、运动障碍/ 不自主运动、意识水平下降、自主神经功能障碍或中枢性通气障碍; (2) 抗 NMDAR 抗体阳性; (3) 合理排除其他病因。

1.2 方法

回顾性分析 19 例抗 NMDAR 脑炎患儿的年龄及性别特点、临床表现、辅助检查、治疗、预后。

2 结果

2.1 一般资料

19 例患儿的发病年龄 1 岁 2 个月 ~ 13 岁 (平均 5 岁 6 个月), 其中男 10 例, 女 9 例, 7 例 (36.8%) 曾诊断为病毒性脑炎。住院时间为 2 ~ 89 d, 平均住院时间 25 d。

2.2 临床表现

4 例出现发热, 精神行为异常 16 例, 主要表现为胡言乱语、烦躁不安、攻击性行为、脾气暴躁或淡漠, 抽搐 10 例, 运动障碍 8 例, 睡眠障碍 5 例。

2.3 头颅 MRI

9 例头颅 MRI 无异常, 10 例头颅 MRI 异常, 其中 5 例提示颞叶受损。

2.4 脑电图

16 例提示背景活动慢, 其中 6 例提示弥漫性慢波, 1 例有“ δ 刷”改变。

2.5 脑脊液

5 例脑脊液常规异常, 白细胞均稍增高, 淋巴细胞为主; 19 例生化均无异常; 17 例血清抗 NMDAR 抗体 IgG 阳性, 2 例血清抗体阴性, 19 例脑脊液抗体均阳性, 9 例脑脊液抗体滴度高于血清。

2.6 治疗及预后

根据 Dalmau J 等^[7]的治疗意见, 17 例给予甲泼尼龙联合人免疫球蛋白治疗, 甲泼尼龙 20 ~ 30 mg/(kg · d), 连用 3 ~ 5 d 为一疗程, 人免疫球蛋白 400 mg/kg · d, 连用 5 d 为一疗程。其中 8 例连用甲泼尼龙 2 ~ 7 个疗程, 该 8 例患儿中, 由于单疗程治疗临床症状无改善或症状仍呈加重趋势, 4 例于 2 周内使用 2 个疗程, 2 例 3 周内使用 3 个疗程, 1 例 5 周内使用 5 个疗程, 1 例 7 周内使用 7 个疗程。其中仅 1 例效果不佳家属要求转院, 其余 7 例临床症状均有改善。后改泼尼松口服维持, 2 例效果不佳加用利妥昔单抗 (375 mg/m², 每周 1 次, 一般给药 3 ~ 4 次直至清除外周血 CD₂₀⁺B 细胞, 该 2 例用 2 周即清除了外周血 B 细胞)、吗替麦考酚酯治疗, 其他为抗惊厥、运动障碍、精神异常等对症治疗。15 例 (78.9%) 治疗后好转, 1 例治疗后放弃出院, 1 例效果不佳转外院治疗。随访 16 例, 其中 1 例放弃治疗出院后死亡, 其余 15 例均好转, 其中 9 例基本恢复至正常状态, 2 例复发 (10.5%)。

3 讨论

自从抗 NMDAR 脑炎被发现后, 国内外对该病进行了大量研究, 目前该病病因仍不明, 可能与肿瘤、遗传、感染、疫苗接种等有关。该病常见于合并卵巢畸胎瘤的青年女性, 然而在儿童及成年男性患者亦可见。本研究表明, 与成人不同, 抗 NMDAR 脑炎在儿童无明显性别差异 (男女比为 1 : 0.9)。本研究中有 7 例曾诊断为病毒性脑炎, 提示该病早期与病毒性脑炎难区分, 应注意随访观察, 另一可能原因为部分病毒性脑炎可继发抗

NMDAR 脑炎, 特别是单纯疱疹病毒性脑炎^[8]。Prüss H 等^[9]研究提示, 30% 单纯疱疹病毒性脑炎患者可检测出抗 NMDAR 抗体, 所以对于单纯疱疹病毒性脑炎要特别警惕继发抗 NMDAR 脑炎可能。

Titulaer M J 等^[10]指出, 12 岁以下抗 NMDAR 脑炎患儿最常见的临床表现为行为异常、惊厥、运动障碍, 与成人相比, 自主功能障碍在儿童发生率更低, 通气障碍在成人发生率为 42%, 而儿童为 16%, 儿童合并肿瘤亦较少见^[4]。本研究提示患儿主要临床表现为发热、精神异常、抽搐、运动障碍、睡眠障碍, 所有患儿均未发现中枢性通气障碍及肿瘤, 与以上研究一致。

19 例患儿中, 10 例头颅 MRI 异常, 占 52.6%, 多表现为颞叶受损, 而 Florance N R 等^[4]报道儿童 MRI 异常率为 31%, 可能与我们收集病例数少有关。17 例 (89.5%) 脑电图异常, 主要表现为背景活动慢或弥漫性 δ 波, 与 Thais A 等^[11]报道类似。Schmit S E 等^[12]指出“ δ 刷”为抗 NMDAR 脑炎特征性脑电图改变, 我们仅发现 1 例有该变化, 提示脑电图于儿童无明显特异性改变。5 例 (26.3%) 脑脊液常规异常, 白细胞稍增高, 淋巴细胞为主, 生化均无异常改变, 提示患儿脑脊液无明显特异性改变。Gresa-Arribas N 等^[13]研究发现, 对 NMDAR 抗体检测, 脑脊液敏感性高于血清, 因为单纯血清检测可出现假阴性或假阳性结果, 所以必须包括脑脊液抗体检测, 并且脑脊液抗体滴度的变化与复发关联更密切, 预后不良或合并畸胎瘤的患者脑脊液和血清抗体滴度更高。本文有 2 例血清抗体阴性, 9 例脑脊液抗体滴度高于血清, 均支持以上观点, 所以脑脊液自身抗体必须送检, 以免漏误诊。

抗 NMDAR 脑炎的治疗主要为免疫治疗, 分为一、二线治疗: 一线治疗包括糖皮质激素、人免疫球蛋白、血浆置换; 二线治疗包括利妥昔单抗、环磷酰胺、硫唑嘌呤等。本文 19 例中的 2 例未予免疫治疗, 其余 17 例均予甲泼尼龙联合人免疫球蛋白治疗, 其中 8 例连用甲泼尼龙 2 ~ 7 疗程, 后改泼尼松口服维持, 该 8 例中有 2 例效果不佳加用利妥昔单抗、吗替麦考酚酯治疗, 17 例免疫治疗中的 15 例 (78.9%) 治疗后均好转, 有 1 例治疗无好转放弃出院, 另 1 例效果不佳转外院治疗。Dalmau J 等^[7]指出, 经过免疫治疗后约 75% 患者能痊愈或遗留轻微后遗症, 并建议若一线治疗 10 d 后无明显好转, 则启动二线治疗方案, 儿童首选利妥昔单抗治疗, 并指出合并肿瘤的患者对一线治疗更敏感, 更少需启动二线治疗, 对那些没有合并肿瘤的患者, 由于 20% ~ 25% 复发率建议免疫治疗持续最少 1 年。我院 17 例经一线免疫治疗后, 15 例病情均有所好转, 2 例效果不佳而进行二线治疗, 提示儿童大部分一线治疗有效, 很少需二线治疗, 治疗有效率高于成人, 究其原因是否与儿童免疫重塑能力更强有关。我们随访了 16 例患儿, 15 例均不同程度好转, 其中 9 例基本痊愈, 2 例 (10.5%) 复发, 复发率低于 Dalmau J 等^[7]等报道。由于抗 NMDAR 脑炎的复发可能与肿瘤有关, 所以 Mann A P 等^[14]指出, 对于年龄 > 12 岁的女性患者建议每 6 月筛查肿瘤, 并持续 4 年,

以排除潜在肿瘤可能。Thais A 等^[11]推测该病的复发可能与部分痊愈患者脑脊液及血清中仍持续存在抗 NMDAR 抗体有关。

通过对儿童 19 例抗 NMDAR 脑炎的分析,我们得出以下结论:儿童抗 NMDAR 脑炎无明显性别差异,部分早期表现与病毒性脑炎难区分,临床主要表现为发热、精神异常、抽搐、运动障碍、睡眠障碍,出现中枢性通气障碍及合并肿瘤较少见;约半数头颅 MRI 表现异常,主要为颞叶受损;脑电图主要表现为背景活动慢,脑脊液无明显特异改变,部分白细胞稍增高,少部分血清免疫抗体可为阴性,部分脑脊液抗体滴度高于血清滴度;大部分一线免疫治疗有效,较少需二线免疫治疗,大部分预后良好,复发率低于成人。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] DALMAU J, TUZUN E, WU H Y, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma [J]. Ann Neurol, 2007, 61(1): 25-36.
- [3] DALMAU J, GLEICHMAN J, HUGHES G, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies [J]. Lancet Neurol, 2008, 7(12): 1091-1098.
- [4] FLORANCE N R, DAVIS R L, LAIN C, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents [J]. Ann Neural, 2009, 66(1): 11-18.
- [5] ARMANGUE T, TITULAER M J, MALAGA I, et al. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis-clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients [J]. J Pediatr, 2013, 162(4): 850-856.
- [6] GRAUS F, TITULAER M J, BALU R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis [J]. Lancet Neurol, 2016, 15(4): 391-404.
- [7] 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.
- [8] THAIS A, FRANK L, IGNACIO M, et al. Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity [J]. Ann Neurol, 2014, 75(2): 317-323.
- [9] PRÜSS H, FINKE C, HÖLTJE M, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis [J]. Ann Neurol, 2012, 72(6): 902-911.
- [10] 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.
- [11] THAIS A, MAR P P, DALMAU J. Autoimmune encephalitis in children [J]. J Child Neurol, 2012, 27(11): 1460-1469.
- [12] SCHMIT S E, PARGEON K, FERCHETTE E S, et al. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis [J]. Neurology, 2012, 79(11): 1094-1100.
- [13] GRESA-ARRIBAS N, TITULAER M J, 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.
- [14] MANN A P, GREBENCIUCOVA E, LUKAS R V. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: diagnosis, optimal management, and challenges [J]. Ther Clin Risk Manag, 2014, 10(5): 517-525.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2017-11-23 修回日期:2018-01-28)

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2018. 09. 006

• 论著 •

布地奈德联合肺表面活性物质治疗新生儿呼吸窘迫综合征疗效观察

赵金章,刘玲(西北妇女儿童医院,陕西西安 710061)

[摘要] 目的:探讨布地奈德联合肺表面活性物质(PS)治疗新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)的临床疗效。方法:将我院新生儿科 2016 年 1 月至 2017 年 1 月收治的 96 例 NRDS 患儿,采用随机数字表法分为观察组和对照组各 48 例。对照组给予 PS 制剂猪肺磷脂注射液 200 mg/kg 气管内滴入治疗,观察组给予布地奈德混悬液(0.25 mg/kg)与猪肺磷脂注射液(200 mg/kg)混合后气管内滴入,比较两组患儿在治疗后 48 h 的临床疗效。结果:观察组总有效率 87.5%,对照组总有效率 75.0%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:布地奈德混悬液联合猪肺磷脂注射液治疗 NRDS 较单用猪肺磷脂注射液疗效更为显著。

[关键词] 布地奈德;肺表面活性物质;新生儿;呼吸窘迫综合征

[中图分类号] R725.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2018)09-0017-03

Budesonide Combined with Pulmonary Surfactant in the Treatment of Neonatal Respiratory Distress Syndrome

Zhao Jinzhang, Liu Ling (Northwest Women and Children's Hospital, Shaanxi Xi'an 710061, China)

作者简介:赵金章(1979.07-),男,硕士,主治医师,主要从事新生儿疾病研究,E-mail:Zhaojinzhang2012@126.com。