

·药物与临床·

甲泼尼龙联合丙种球蛋白治疗抗 NMDAR 型脑炎的疗效及对患者精神症状的影响

喻明,李莹,王秀容

(遂宁市中心医院神经内科,四川 遂宁 629000)

摘要:目的 探讨甲泼尼龙联合丙种球蛋白治疗抗 NMDAR 型脑炎的临床疗效。方法 回顾性分析 2015 年 9 月~2019 年 12 月于我院确诊的抗 NMDAR 型脑炎患者 92 例,根据患者住院期间使用的治疗方案,将患者分为甲泼尼龙组(MPS 组)30 例、丙种球蛋白组(IG 组)31 例、甲泼尼龙联合丙种球蛋白组(MPS+IG 组)32 例;比较三组治疗后 90 d 内临床疗效、mRs 评分、MMSE 评分、并发症及死亡率。结果 三组治疗总有效率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其中 MPS+IG 组总有效率高于 IG 组和 MPS 组($P<0.05$);三组治疗后 90 d mRs 评分比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其中 MPS+IG 组 mRs 评分低于 IG 组和 MPS 组($P<0.05$);三组治疗后 15、30、90 d MMSE 评分比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其中 MPS+IG 组 MMSE 评分高于 MPS 组和 IG 组($P<0.05$);三组并发症发生率及死亡率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其中 MPS+IG 组并发症发生率及死亡率均低于 MPS 组和 IG 组($P<0.05$)。结论 甲泼尼龙联合丙种球蛋白治疗抗 NMDAR 型脑炎比单用甲泼尼龙或丙种球蛋白临床疗效好,mRs 评分更低,MMSE 评分更高,患者并发症及死亡率更低,值得临床应用。

关键词:抗 NMDAR 脑炎;甲泼尼龙;丙种球蛋白;癫痫;认知功能

中图分类号:R72

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2021.15.044

文章编号:1006-1959(2021)15-0159-04

Efficacy of Methylprednisolone Combined with Gamma Globulin in the Treatment of Anti-NMDAR Encephalitis and Its Effect on Patient's Mental Symptoms

YU Ming, LI Ying, WANG Xiu-rong

(Department of Neurology, Suining Central Hospital, Suining 629000, Sichuan, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of methylprednisolone combined with gamma globulin in the treatment of anti-NMDAR encephalitis. **Methods** A retrospective analysis of 92 patients with anti-NMDAR encephalitis diagnosed in our hospital from September 2015 to December 2019. According to the treatment plan used during the hospitalization, the patients were divided into methylprednisolone treatment group (MPS group) with 30 cases, gamma globulin treatment group (IG group) with 31 cases, methylprednisolone combined with gamma globulin treatment group (MPS+IG group) 32 cases. The clinical efficacy, mRs score, MMSE score, complications and mortality within 90 d after treatment were compared among the three groups. **Results** The total effective rate of the three groups was compared, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The total effective rate of MPS+IG group was higher than that of IG group and MPS group ($P<0.05$). The 90 d mRs scores of the three groups were compared, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The mRs score of MPS+IG group was lower than that of IG group and MPS group ($P<0.05$). There was a statistically significant difference in the MMSE scores of the three groups at 15, 30, and 90 d after treatment ($P<0.05$). Among them, the MMSE score of the MPS+IG group was higher than that of the MPS group and the IG group ($P<0.05$). The complication rate and mortality of the three groups were compared, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The incidence of complications and mortality in the MPS+IG group were lower than those in the MPS and IG groups ($P<0.05$). **Conclusion** Methylprednisolone combined with gamma globulin is more effective than methylprednisolone or gamma globulin in the treatment of anti-NMDAR encephalitis. The mRs score is lower, the MMSE score is higher, and the incidence of complications and death is lower. It is worthy of clinical practice application.

Key words: Anti-NMDAR encephalitis; Methylprednisolone; Gamma globulin; Epilepsy; Cognitive function

抗 N-甲基-D-天门冬氨酸受体脑炎(Anti-NMDAR encephalitis)是由 NMDAR 抗体介导的一种特殊类型的自身免疫性脑炎,男女皆可发病,但多见于青年女性,主要表现为意识障碍、癫痫、精神症状等。抗 NMDAR 脑炎起病急、病情重,有较高的致残率及死亡率,目前治疗上暂无特异性治疗,主要采用免疫治疗,部分伴有肿瘤患者需切除肿瘤。目前针对抗 NMDAR 脑炎的一线治疗手段主要有激素、丙种球蛋白和血浆置换,而激素和丙种球蛋白是最常用的治疗手段。关于激素和丙种球蛋白治疗抗 NMDAR

脑炎临床常有 3 种模式:单用激素、单用丙种球蛋白、联用激素和丙种球蛋白。目前针对单用还是联用治疗抗 NMDAR 脑炎尚未统一论,分析单用还是联用激素和丙种球蛋白治疗的效果对治疗方案的选择尤为重要。基于此,本研究收集了我院 2015 年 9 月~2019 年 12 月收治的 92 例抗 NMDAR 型脑炎患者,分析单用甲泼尼龙、丙种球蛋白及甲泼尼龙联合丙种球蛋白治疗该病的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2015 年 9 月~2019 年 12 月遂宁市中心医院神经内科抗 NMDAR 型脑炎病例 92 例,经临床表现、影像学检查、脑脊液及血清抗

作者简介:喻明(1973.10-),男,四川巴中人,硕士,主任医师,主要从事神经系统感染与免疫研究

NMDAR 抗体确诊,排除其他病因或外因所致的脑损伤,患有严重心、肝、肾等疾病者,入选前接受过免疫类药物的治疗者,有免疫缺陷、血液病等其他免疫系统疾病者。根据患者住院期间的治疗方案将其分

为甲泼尼龙组(MPS组)、丙种球蛋白组(IG组)及甲泼尼龙联合丙种球蛋白组(MPS+IG组)。三组年龄、性别、体重指数等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。

表1 三组一般资料比较($\bar{x}\pm s, n(\%)$)

项目	MPS组($n=30$)	IG组($n=31$)	MPS+IG组($n=31$)	统计值	P
年龄(岁)	36.97 \pm 4.21	35.28 \pm 5.26	37.02 \pm 3.29	$F=0.922$	0.562
男	14(46.70)	16(51.60)	15(48.40)	$\chi^2=1.019$	0.326
体重指数(kg/m^2)	22.97 \pm 4.45	23.05 \pm 3.26	23.58 \pm 2.03	$F=1.162$	0.231
吸烟	11(36.70)	12(38.70)	12(38.70)	$\chi^2=0.841$	0.659
饮酒	13(43.30)	14(45.20)	13(41.90)	$\chi^2=0.917$	0.501
有前驱感染病	21(70.00)	22(70.90)	22(70.90)	$\chi^2=0.872$	0.594
发病至入院时间(d)	3.10 \pm 2.12	3.20 \pm 2.71	3.00 \pm 3.20	$F=1.760$	0.234

1.2 方法 MPS组患者采用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(Pfizer Manufacturing Belgium NV, 国药准字 JX20000147, 规格:500 mg/瓶)1000 mg/d、500 mg/d、240 mg/d 分别静滴3 d,后改为口服泼尼松60 mg,每周减5 mg直至停止;IG组患者采用丙种球蛋白(华兰生物工程重庆有限公司, 国药准字 S20113011, 规格:2.5 g/瓶)2 g/($\text{kg}\cdot\text{d}$),分5 d静滴;MPS+IG组患者采用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠1000 mg/d、500 mg/d、240 mg/d 分别静滴3 d,后改为口服泼尼松60 mg,每周减5 mg直至停止,同时给予丙种球蛋白2 g/($\text{kg}\cdot\text{d}$),分5 d静滴。

1.3 观察指标 比较三组治疗后90 d内临床疗效、mRs评分、MMSE评分、并发症及死亡率。

1.3.1 临床疗效:显效:神经症状(癫痫、认知功能下降)和精神症状(性格改变、言语减少、行为异常等)等表现基本完全消失;有效:神经症状(癫痫、认知功能下降)和精神症状(性格改变、言语减少、行为异常等)等表现有所改善;无效:神经症状(癫痫、认知功能下降)和精神症状(性格改变、言语减少、行为异常等)等表现无变化。总有效率=显效率+有效率。

1.3.2 mRS评分:主要用于评估患者的生活自理能力,分为6级(0~5分),0分:无症状;1分:无明显功能障碍,能完成日常生活;2分:轻度残疾,能照顾自己;3分:中度残疾,需要一些帮助;4分:中重度残疾,需要别人帮助才能独自行走和照顾自己;5分:重度残疾,卧床,大小便失禁,需要护理和照顾。

1.3.3 MMSE:主要用于反映患者的认知功能情况,最高分30分,27~30分为正常,<27分为认知功能障碍,轻度:21~26分;中度:10~20分;重度:0~9分。

1.4 统计学方法 采用SPSS 21.0软件统计分析数

据,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,三组比较采用方差分析;计数资料采用(%)表示,比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组90 d临床疗效比较 三组治疗总有效率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其中MPS+IG组总有效率高于IG组和MPS组($P<0.05$),见表2。

表2 三组临床疗效比较($n, \%$)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
MPS	30	9	13	8	73.33
IG组	31	10	12	9	70.97
MPS+IG组	31	15	13	3	90.32

注: $\chi^2=5.121, P=0.011$

2.2 三组90 d mRs评分比较 三组治疗后90 d mRs评分比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其中MPS+IG组mRs评分低于IG组和MPS组,见表3。

表3 三组mRs评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	治疗前	治疗后
MPS	30	4.07 \pm 1.02	2.98 \pm 1.54
IG组	31	3.98 \pm 1.26	2.93 \pm 1.65
MPS+IG组	31	4.10 \pm 1.127	1.34 \pm 1.12
F		1.245	4.762
P		0.228	0.009

2.3 三组MMSE评分比较 三组治疗后15、30、90 d MMSE评分比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其中MPS+IG组MMSE评分高于MPS组和IG组,见表4。

2.4 三组并发症、死亡率比较 三组并发症发生率及死亡率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其中MPS+IG组并发症发生率及死亡率均低于MPS组和IG组,见表5。

表 4 三组 MMSE 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	1 d	7 d	15 d	30 d	90 d
MPS 组	30	10.02±2.90	12.68±3.40	14.56±1.20	18.35±2.90	20.23±1.80
IG 组	31	10.57±3.10	12.56±2.90	14.48±1.90	18.88±3.10	20.05±1.50
MPS+IG 组	31	10.32±2.70	11.37±2.50	17.06±1.80	23.36±1.70	26.36±1.90
F		2.212	2.431	3.984	4.123	4.032
P		0.098	0.101	0.038	0.012	0.018

表 5 三组并发症、死亡率比较(n, %)

组别	n	并发症			死亡		
		癫痫	认知功能障碍	精神行为异常	总发生率	死亡	死亡率
MPS	30	5	6	3	46.67	2	6.67
IG 组	31	6	5	4	48.39	2	6.45
MPS+IG 组	31	2	2	1	16.12	1	3.22
F			5.132				4.851
P			0.011				0.013

3 讨论

自身免疫性脑炎是自身免疫介导的对神经元抗原产生异常免疫应答而导致脑实质的损伤引起的一种中枢神经系统疾病, 约占全部脑炎病例的 10%~20%, 其中抗 NMDAR 脑炎发病率较高^[1]。目前抗 NMDAR 脑炎尚无明确发病病因, 有研究证实其与肿瘤相关, 特别是合并有畸胎瘤的女性患者发病率较高, 血清及脑脊液抗 NMDAR 抗体检出率较高^[2]。近年研究发现抗 NMDAR 脑炎还可能与感染、遗传机制及自身免疫疾病等有关^[3]。抗 NMDAR 脑炎病情进展较快, 进行性加重甚至死亡, 死亡率约 7%^[4]。抗 NMDAR 脑炎患者常常以突发精神症状、癫痫甚至意识障碍为主要表现^[5], 可分为 5 个阶段: ①前驱期: 表现为头痛、发热、乏力等与病毒感染症状相似; ②精神症状期: 出现行为异常、妄想、幻听等精神症状, 可有痫性发作; ③无反应期: 可表现为情感淡漠、言语减少、反应迟钝; ④过度活动期: 出现异常运动或肌张力障碍等表现; ⑤恢复期: 患者接受肿瘤切除或免疫治疗后逐渐恢复健康的过程^[6]。该病的诊断需通过临床、影像学及血液或脑脊液抗体阳性来诊断, 脑脊液和/或血清抗 NMDAR 抗体阳性为诊断的最重要的条件, 临床症状和抗体滴度有很好的相关性^[7]。该病发病机制可能为抗体与受体结合, 使 NMDA 受体可逆性的缺失, 从而影响神经元突触传递、触发突触的可塑性, 引起一系列的级联反应, 最终导致神经元的凋亡, 出现学习、记忆障碍等神经症状。NMDA 受体被过度激活可有神经兴奋性中毒表现如癫痫发作, 过度抑制则可出现精神分裂症样表现^[8]。

抗 NMDAR 脑炎目前尚无统一治疗方案, 多采用免疫疗法、对症支持治疗(癫痫、精神症状及低通气综合征)、肿瘤切除及后期的康复治疗^[9]。免疫疗法临床上多以大剂量激素冲击、注射丙种球蛋白或

血浆置换作为一线免疫治疗方案^[10]。对于快速诊断并且接受一线免疫治疗的患者, 半数以上的患者在前四周内症状缓解明显, 而这部分患者约 97% 在 2 年内有较好的预后, 但也有研究表明该病的复发率约为 12%^[11]。本研究结果显示, 三组治疗后均有一定的疗效, 而甲泼尼龙联合丙种球蛋白疗效更佳, MMSE 评分、mRs 评分、并发症发生率及死亡率均较单一用药治疗低, 和周世芮^[12]研究结果一致。提示抗 NMDAR 脑炎的免疫治疗, 激素联合免疫球蛋白的一线治疗方案总体效果良好, 患者认知功能改善更显著, 遗留残障明显降低, 同时死亡率及并发症发生率更低。有研究表明, 甲泼尼龙冲击疗法可以影响细胞免疫, 通过干扰补体激活, 减少炎症介质的产生, 达到调节及平衡机体的过度激活的细胞免疫的作用, 同时有较强的抗炎效果, 也可以使神经元组织水肿及炎症反应减轻, 抑制免疫反应的进展^[13]。丙种球蛋白为机体常见的一种免疫球蛋白, 它含有多种特异性抗体, 大剂量免疫球蛋白可与免疫细胞表面结合, 调节免疫细胞功能, 增强其对病毒或其他病原体的杀伤作用, 减轻其对神经细胞的损害, 还可促进神经元的修复^[12]。丙种球蛋白联合甲泼尼龙治疗抗 NMDAR 脑炎的疗效显著, 可能与丙种球蛋白与糖皮质激素协同有关, 甲泼尼龙有强大的抗炎作用, 减轻神经元周围的炎症反应及减轻水肿, 丙种球蛋白有促进神经修复和调节细胞免疫功能。此外, 使用激素的过程中需注意糖皮质激素的副作用。甲基强的松龙冲击治疗方案常见的副作用包括消化道出血、血糖升高、血压升高、骨质疏松等。也有可能严重并发症如精神异常、意识障碍, 需要与抗 NMDAR 脑炎的精神异常或意识障碍鉴别。对于精神行为异常及意识障碍的发生, 要早期识别, 及时减量甚至停

(下转第 165 页)

(上接第161页)

药。若患者对激素不能耐受或副作用较大,就可单用免疫球蛋白治疗或联合血浆置换疗法。对于合并有肿瘤的患者,早期切除肿瘤可以较好的改善患者症状及预后,并且可降低该病的复发率^[9]。有相关病例报道,起病初期患者不伴有肿瘤,但复发后检查有肿瘤发生,因此对于不伴肿瘤的抗 NMDAR 脑炎患者,需长期随访及定期复查。

综上所述,甲泼尼龙联合丙种球蛋白治疗抗 NMDAR 脑炎在降低死亡率、减少并发症以及改善患者认知等方面具有较好的疗效,值得临床应用。

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]陈贤娥,陈琅,陈巧彬,等.利妥昔单抗治疗重症儿童抗 NMDAR 脑炎 2 例疗效并文献复习[J].海峡预防医学杂志,2019,25(6):94-96.
- [3]杨鹤云.抗 NMDAR 脑炎患者的临床特征和预后随访观察[J].医学信息,2015,26(17):35.
- [4]温晓艳,张迎娜,方华,等.20 例抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎患者临床特点分析[J].中国实用神经疾病杂志,2017,20(13):37-40.
- [5]贾茜,郭冬梅,李小莹,等.抗 N-甲基-D-天门冬氨酸受体脑炎 57 例临床分析[J].神经疾病与精神卫生,2016,16(3):317-319.
- [6]陈萍,杜芳,刘之荣,等.重症抗 NMDAR 脑炎临床、影像学及脑电图特征研究[J].脑与神经疾病杂志,2016,24(9):529-532.
- [7]Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis [J]. Lancet Neurology, 2016, 15(4):391-404.
- [8]李华,王晓慧,方方,等.儿童抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎临床与脑电图分析[J].中华儿科杂志,2016,54(7):510-514.
- [9]郎琪,程东霞.抗 NMDAR 脑炎与病毒性脑炎的鉴别[J].系统医学,2017,2(17):157-159.
- [10]门丽娜.抗 NMDAR 脑炎的临床及脑电图特点[C]//第六届 CAAE 脑电图与神经电生理大会会刊.2018.
- [11]Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models [J]. The Lancet Neurology, 2019, 18(11):1045-1057.
- [12]周世芮.免疫球蛋白静滴联合注射用甲泼尼龙琥珀酸钠冲击治疗自身免疫性脑炎的临床效果[J].河南医学研究,2020,1(29):132-134.
- [13]刘珍容,张明.甲泼尼龙琥珀酸钠冲击治疗对急性视神经炎患者视功能及血清 AQP4-Ab、ANAs 水平的影响[J].实用医院临床杂志,2018,15(4):15-17.

收稿日期:2020-12-23;修回日期:2021-01-26

编辑/钱洪飞