

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.05.017

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.05.017

自身免疫性脑炎的预后因素

梁文娜^{1,2}, 郭守刚³, 李立芳²

(1. 山东大学临床医学院, 济南 250021; 2. 聊城市第三人民医院神经内科, 山东 聊城 252002;
3. 山东大学附属省立医院神经内科, 济南 250021)

[摘要] 目的: 探讨自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)认知与意识障碍等因素与预后的关系。方法: 纳入2014年12月至2017年12月山东省立医院、聊城市人民医院、聊城市第三人民医院收治的56例AE患者。收集所有患者临床资料并随访1年, 按照改良Ranking量表(modified Rankin Scale, mRS)评价患者预后情况, 根据分值将患者分为预后良好组(mRS评分0~3)40例, 预后不佳组(mRS评分>3)16例。其中意识障碍采用格拉斯哥昏迷(Glasgow Coma Scale, GCS)评分进行评估, 采用相关量表[智商(intelligence quotient, IQ)、记忆功能(memory quotient, MQ)、脑损伤(damage quotient, DQ)]对患者入院时认知功能进行评估, 并对影响患者预后的症状特点进行多因素Logistic回归分析。结果: 预后良好组中出现意识障碍、自主神经功能障碍、局灶神经功能障碍等症状的比例明显低于预后不佳组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者IQ, MQ, DQ差异无统计学意义($P>0.05$), 预后不佳组中意识昏迷(GCS评分<9)患者所占比例明显高于预后良好组($P<0.05$)。Logistic多因素回归分析显示: 意识障碍、自主神经功能障碍(OR=12.45, OR=7.85, $P<0.01$)是影响AE预后的独立危险因素。结论: AE临床表现为多种神经症状和精神行为异常, 其中认知障碍对其预后影响较小, 意识障碍和自主神经功能障碍是影响AE患者预后的独立危险因素。

[关键词] 自身免疫性脑炎; 认知障碍; 意识障碍; 预后; 危险因素

Prognostic factors of autoimmune encephalitis

LIANG Wenna^{1,2}, GUO Shougang³, LI Lifang²

(1. Clinical Medical College, Shandong University, Ji'nan 250021; 2. Department of Neurology, Liaocheng Third People's Hospital, Liaocheng Shandong 252002; 3. Department of Neurology, Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Ji'nan 250021, China)

Abstract **Objective:** To explore the relationship between prognosis and cognitive and consciousness disorders in patients with autoimmune encephalitis (AE). **Methods:** A total of 56 patients with AE in Shandong Provincial Hospital, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng Third People's Hospital were studied, from December 2014 to December 2017. The clinical data of all patients were collected and followed up for 1 year. The prognosis was evaluated by modified Ranking Scale (mRS). According to the score, patients were divided into a good prognosis group ($n=40$, mRS score 0-3) and a poor prognosis group ($n=16$, mRS score >3). Consciousness disorder was assessed

收稿日期 (Date of reception): 2018-12-21

通信作者 (Corresponding author): 郭守刚, Email: 16966608@qq.com

by Glasgow Coma Scale (GCS) score, cognitive impairment was assessed by IQ, MQ and DQ scales, and multivariate logistic regression analysis was made on the characteristics of symptoms affecting the prognosis of patients. **Results:** The proportion of symptoms such as conscious disturbance, autonomic nervous dysfunction and focal nervous dysfunction in the good prognosis group were significantly lower than that in the poor prognosis group ($P < 0.05$). There were no significant difference in IQ, MQ and DQ between the two groups ($P > 0.05$), the proportion of coma patients with bad prognosis (GCS score < 9) were significantly higher than that with good prognosis ($P < 0.05$). Logistic multivariate regression analysis showed that consciousness disorder and autonomic nervous dysfunction were independent risk factors affecting the prognosis of AE (OR=12.45, OR=7.85, $P < 0.01$). **Conclusion:** The clinical manifestations of AE are various neurological symptoms and abnormal mental behavior. Cognitive impairment has little effect on the prognosis of AE. Consciousness disorder and autonomic nervous dysfunction are independent risk factors affecting the prognosis of AE.

Keywords autoimmune encephalitis; cognitive impairment; disturbance of consciousness; prognosis; risk factors

自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)是指由机体免疫系统介导的相关性脑炎, AE可泛指一类由自身抗体引起的神经系统疾病^[1]。常见的自身抗体包括: 抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)、抗 γ -氨基丁酸受体(γ -aminobutyric acid-B receptor, GABABR)等^[2]。AE一般为急性起病, 临床表现为癫痫发作、精神行为异常、认知障碍、意识障碍以及自主神经功能障碍^[3]。但AE的发病机制较为复杂, 影响其预后水平的因素较多, 目前缺少相关报道。本研究通过分析AE相关临床特点与其预后的关系, 选取了56例AE患者进行研究并长期随访观察, 旨在进一步研究AE相关预后影响因素。

1 对象与方法

1.1 对象

选择2014年12月至2017年12月山东省立医院、聊城市人民医院、聊城市第三人民医院收治的56例AE患者作为研究对象。纳入标准: 1) 符合《中国自身免疫性脑炎诊治专家共识2017版》关于AE的诊断标准^[4]; 2) 抗神经元抗体阳性, 脑脊液、头颅CT、MRI等辅助检查结果异常, 合并神经或精神症状, 患者采用免疫治疗有效; 3) 可伴发畸胎瘤等相关副肿瘤性AE; 4) 患者及家属签署知情同意书。排除标准: 1) 病毒性脑炎、流行性脑炎、原发性颅内肿瘤; 2) 其他原因不明的免疫性脑炎; 3) 抗神经细胞内抗原AE; 4) 患者不配合调查随访。按照改良Ranking量表(modified Rankin Scale, mRS)^[5]将患者分为预后良好组(mRS评分0~3分)与预后不佳组(mRS评分 > 3 分)。

本研究经各医院伦理委员会批准, 符合相关伦理要求。

1.2 方法

1.2.1 两组患者临床症状对比

记录患者入院时临床表现, 包括癫痫发作、言语障碍、意识障碍、精神行为异常、运动障碍、认知障碍、自主神经功能障碍和局灶性中枢神经功能障碍等。其中自主神经功能障碍包括中枢通气下降、心跳节律紊乱、血压失调、中枢性发热等, 局灶性中枢神经功能障碍包括共济失调、眼球复视等。

1.2.2 意识障碍评定

采用格拉斯哥昏迷(Glasgow Coma Scale, GCS)评分对入院患者进行意识障碍评估^[6], 包括睁眼、言语和运动反应, 总分15分, 最低3分。其中3~8分表示昏迷, 9~11分为轻度意识障碍, 12~15分为意识尚可。

1.2.3 认知障碍评定

采用相关量表[智商(intelligence quotient, IQ)、记忆功能(memory quotient, MQ)、脑损伤(damage quotient, DQ)]对患者入院时认知功能进行评估^[7-8]。

采用韦氏智力量表对IQ进行评分, 测试内容包括言语智商、操作智商、总智商, 采用加权算法得到IQ得分。评价标准: 90~109分为平常, 80~89分为低于平常, 70~79分为临界, 50~69分为轻度智力障碍, 35~49分为中度智力障碍, 20~34分为重度智力障碍, 0~19分为极重度。

采用韦克斯勒记忆量表对MQ进行评分, 内容

包括常识、定向、精神控制能力、逻辑记忆、数字广度、视觉记忆、成对联想记忆等7项指标。评价标准: 120~129分为优秀, 110~119分为良好, 90~109分为中等, 80~89分为较差, 70~79分为临界, 50~69分为轻度记忆障碍, 35~49分为中度, 20~34分为重度, 0~19分为极重度。

采用Halstead-Reitan成套测验对DQ进行评分, 内容包括握力测验、语言测验、感知觉检查等10项测试, 分值越高脑损伤程度越重。评分标准: 0~0.19分为正常, 0.2~0.29分为临界, 0.3~0.39分为轻度脑损伤, 0.4~0.49分为中度脑损伤, 0.5~0.59分为重度脑损伤, >0.6分为极重度。

1.3 统计学处理

采用SPSS Statistics 24.0统计学软件对收集的病历资料进行统计学分析, 对符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 比较用 t 检验; 对不符合正态分布的计量资料以中位数、四分位数表示, 比较用非参数检验。计数资料以例(%)表示, 比较采用 χ^2 检验, 对等级资料采用秩和检验, 将患者各类临床表现资料进行单因素分析, 再将单因素分析结果差异有统计学意义的自变量采用logistic多因素回归分析影响预后的危险因素, 选入自变量的检验水准为 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

在56例患者中, 男19例, 女37例, 年龄为16~78(47.86 ± 19.45)岁, 急性起病40例, 亚急性15例, 慢性1例。对56例患者跟踪随访, 预后良好组40例, 预后不佳组16例, 两组患者一般资料差异无统计学意义($P>0.05$, 表1)。

2.2 两组患者临床表现及体征比较

预后良好组中患者出现意识障碍、自主神经功能障碍、局灶神经功能障碍等症状的比例明显低于预后不佳组, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表2)。

2.3 两组患者意识障碍比较

预后不佳组患者中意识昏迷(GCS评分<9)所占比例明显高于预后良好组($P<0.001$, 表3)。

2.4 两组患者认知障碍情况比较

两组患者认知功能障碍(IQ, MQ, DQ)比较差异无统计学意义($P>0.05$, 表4)。

2.5 多因素 Logistic 回归分析

Logistic多因素回归分析显示意识障碍、自主神经功能障碍是影响AE预后的独立危险因素($P<0.01$, 表5)。

表1 两组患者入院一般资料比较

Table 1 Comparison of general admission data between of the two groups

一般资料	预后良好组($n=40$)/[例(%)]	预后不佳组($n=16$)/[例(%)]	χ^2/t	P
性别			0.964	0.326
男	12 (30.00)	7 (43.75)		
女	28 (70.00)	9 (56.25)		
年龄/岁	46.74 ± 9.89	46.81 ± 9.99	0.024	0.981
病程时间/d	15.67 ± 4.12	16.12 ± 4.69	0.355	0.724
脑炎分型			2.058	0.560
抗NMDAR	21 (52.50)	7 (43.75)		
抗GABABR	10 (25.00)	4 (25.00)		
抗LGI1	8 (16.33)	4 (25.00)		
其他	1 (2.04)	1 (6.25)		
合并肿瘤	6 (15.00)	3 (18.75)	0.119	0.730
起病缓急			5.602	0.061
急性	24 (60.00)	9 (60.59)		
亚急性	12 (30.00)	5 (31.25)		
慢性	4 (10.00)	2 (12.50)		

表2 两组患者临床表现及体征比较

Table 2 Comparison of clinical manifestations and signs between the two groups

组别	<i>n</i>	癫痫发作/[例(%)]	意识障碍/[例(%)]	精神行为异常/[例(%)]	言语障碍/[例(%)]
预后良好组	40	39 (97.50)	13 (32.50)	34 (85.00)	14 (35.00)
预后不佳组	16	14 (87.50)	14 (87.50)	13 (81.25)	5 (31.25)
χ^2		2.254	13.846	0.119	0.072
<i>P</i>		0.133	<0.001	0.73	0.789

组别	运动障碍/[例(%)]	自主神经症状/[例(%)]	局灶性神经症状/[例(%)]	认知障碍/[例(%)]
预后良好组	15 (37.50)	5 (12.50)	11 (27.50)	38 (95.00)
预后不佳组	6 (37.50)	8 (50.00)	9 (56.25)	13 (81.25)
χ^2	<0.001	9.016	4.114	2.657
<i>P</i>	1.000	0.003	0.043	0.103

表3 两组患者临床GCS评分比较

Table 3 Comparison of clinical GCS scores between the two groups

组别	<i>n</i>	3~9分/[例(%)]	9~11分/[例(%)]	12~15分/[例(%)]
预后良好组	40	10 (25.00)	3 (7.50)	27 (67.50)
预后不佳组	16	13 (81.25)	1 (6.25)	2 (12.50)
<i>Z</i>			3.883	
<i>P</i>			<0.001	

表4 两组患者认知障碍情况比较

Table 4 Comparison of cognitive impairment between the two groups

组别	<i>n</i>	IQ	MQ	DQ
预后良好组	40	84.26 ± 16.48	85.61 ± 11.22	0.29 ± 0.12
预后不佳组	16	82.18 ± 20.12	83.22 ± 12.03	0.31 ± 0.22
<i>t</i>		0.415	0.727	0.347
<i>P</i>		0.680	0.470	0.733

表5 影响AE预后Logistic多因素回归分析

Table 5 Logistic multivariate regression analysis of prognosis of AE

变量	B	SE	Wald	<i>P</i>	OR	95%CI
意识障碍	3.202	1.299	6.095	0.001	12.45	1.923~31.262
自主神经症状	2.061	0.742	7.712	0.004	7.85	1.832~33.522
局灶神经症状	1.891	0.993	3.612	0.051	6.734	0.993~46.642
认知障碍	0.694	1.232	0.276	0.621	2.012	0.149~26.721

3 讨论

AE是泛指一类由自身抗体介导的免疫性脑炎,主要为抗神经元细胞表面抗体(或突触蛋白),如抗NMDAR抗体、抗GABABR抗体、抗LGI1抗体等。其中抗NMDAR抗体脑炎是AE最常见的类型之一,多发于儿童和女性,其抗体与神经元细胞抗原结合介导细胞免疫反应,引起脑实质的弥漫性炎症反应而导致神经功能受损,表现为急性起病,有发热、头痛等前驱症状,随即出现精神行为异常、意识障碍、自主神经功能失调等症状。抗GABABR脑炎多发于中老年人,主要表现为癫痫发作和认知功能障碍,但循证医学证据表明抗癫痫药物对此类脑炎效果不明显^[9]。研究^[10]发现:应用糖皮质激素、免疫球蛋白和血浆置换等免疫治疗对AE疗效较为肯定,其中抗NMDAR脑炎患者预后良好率近80%,表明免疫因素与AE患者预后关系密切。

AE患者预后常遗留神经症状,精神行为异常,记忆功能减退等,致残率和致死率均较高。AE相关抗体种类和临床症状较为复杂,抗NMDAR脑炎主要表现为癫痫发作、言语运动障碍、认知障碍、意识障碍、自主神经功能障碍等,而边缘性脑炎主要表现为癫痫发作、近事记忆障碍和精神异常等边缘系统受累。本研究结果显示:在所有AE患者中,94.64%出现癫痫发作,83.93%有精神行为异常,48.21%有意识障碍,33.93%有言语障碍,37.50%有运动障碍,23.21%自主神经功能障碍,35.71%局灶CNS功能障碍,91.07%认知障碍,这与既往报道^[11]基本一致。

国外一项研究^[12]发现:AE会出现意识障碍,体温、通气、血压调节异常等自主神经功能障碍,患者预后不良,推测上述症状及体征与AE预后关系密切。由于患者预后常留有记忆力功能减退,推测记忆认知功能亦影响AE预后。在本研究中,抗NMDAR脑炎患者占50.00%。有学者^[13]发现:抗NMDAR脑炎患者中出现严重意识障碍、中枢性发热、通气量下降等情况提示预后不良,预后不良包括记忆功能下降等。本研究结果显示:预后不佳的患者中意识障碍(87.50%)、自主神经功能障碍(50.00%)、局灶神经功能障碍(56.25%)的发生率显著提高;GCS评分结果显示:预后不良组患者中81.25%出现意识昏迷,6.25%出现轻度意识障碍,表明早期发生意识障碍可增加AE预后不良的风险。进一步对上述因素进行logistic多因素回归分析,结果显示:意识障碍和局灶神经功能障

碍是影响AE预后的独立危险因素。原因可能为:一方面,意识障碍和昏迷插管可增加患者吸入性肺炎、应激性溃疡、重症感染等并发症发生的风险,导致多器官功能衰竭的发生,增加病死率;另一方面,中枢性体温、血压、心率、通气调节障碍等自主神经功能障碍均可威胁患者基本生命体征,从而影响预后^[14]。结合免疫因素考虑,由自身抗体介导的细胞免疫反应可降低神经元细胞突触传递,影响中枢神经电活动,诱导昏迷、神经调节障碍等症状发生。郭同利等^[15]的研究结果显示:出现意识障碍、自主神经功能障碍的患者,平均ICU住院时间、卧床和气管插管时间均显著提高,表明AE患者可因意识障碍、中枢性高热、低通气量等原因导致病情恶化,增加预后风险。

本研究结果显示:预后良好和预后不良患者IQ, MQ, DQ等指标均无显著差异,表明认知障碍不影响预后。结合既往研究^[16]结果分析,原因可能为:1)AE患者常有IQ, MQ下降等,这些症状均可出现在预后良好与预后不良患者中。记忆减退与免疫介导的神经元细胞突触传递受损有关,患者有不同程度的认知功能障碍;2)认知功能障碍对患者基本生命体征影响较小,预后虽表现出记忆功能减退,但经免疫治疗后mRS预后评分较高;3)本研究采集到的病例资料样本量较小,对统计结果影响较大。此外,本研究未按AE抗体类型分组分析患者预后,缺乏严谨性,对认知功能障碍与AE预后关系需进一步做大样本调查分析。

综上,AE患者临床表现为多种神经症状和精神行为异常,其中认知障碍对其预后影响较小,意识障碍和自主神经功能障碍是影响AE患者预后的独立危险因素。

参考文献

1. 邵龙,王威,郑娜,等. 自身免疫性脑炎治疗进展[J]. 解放军医学杂志, 2017, 42(4): 347-353.
SHAO Long, WANG Wei, ZHENG Na, et al. Progress in treatment of autoimmune encephalitis[J]. Medical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2017, 42(4): 347-353.
2. 史颖,金鑫,王德超,等. 抗GABA-B受体脑炎5例临床分析与影像学特点[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2017, 43(10): 591-596.
SHI Yin, JIN Xin, WANG Dechao, et al. Clinical analysis and imaging features of 5 cases of anti-GABA-B receptor encephalitis[J]. Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases, 2017, 43(10): 591-596.

3. Newman MP, Blum S, Wong RC, et al. Autoimmune encephalitis[J]. Intern Med J, 2016, 46(2): 148-157.
4. 崔晓燕, 付振强, 王梦涵, 等. 抗 γ -氨基丁酸B型受体脑炎7例[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(2): 337-338.
CUI Xiaoyan, FU Zhenqiang, WANG Menghan, et al. Seven cases of anti-gamma-aminobutyric acid B receptor encephalitis[J]. The Journal of Practical Medicine, 2018, 34(2): 337-338.
5. 钱颖, 曹秉振. 抗NMDAR脑炎治疗的研究进展[J]. 山东医药, 2017, 57(48): 110-113.
QIAN Yin, CAO Bingzhen. Advances in the treatment of anti-NMDAR encephalitis[J]. Shandong Medical Journal, 2017, 57(48): 110-113.
6. Lancaster E. The diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis[J]. J Clin Neurol, 2016, 12(1): 1-13.
7. 吉木舍, 李春阳. 自身免疫性脑炎研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(10): 956-957.
JI Mushe, LI Chunyang. Advances in autoimmune encephalitis[J]. Journal of Apoplexy and Nervous Diseases, 2018, 35(10): 956-957.
8. 石艳超, 杜大勇, 陈秀菊, 等. 抗NMDAR脑炎的研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2015, 32(9): 851-853.
SHI Yanchao, DU Dayong, CHEN Xiuju, et al. Advances in anti-NMDAR encephalitis[J]. Journal of Apoplexy and Nervous Diseases, 2015, 32(9): 851-853.
9. 曲叶为, 李国忠. 抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎的诊治及预后进展[J]. 医学综述, 2015, 21(17): 3152-3154.
QU Yewei, LI Guozhong. Progress in diagnosis, treatment and prognosis of anti-NMDAR encephalitis[J]. Medical Recapitulate, 2015, 21(17): 3152-3154.
10. 彭安娇, 李静. 抗神经元抗体相关的中枢神经系统疾病[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(11): 1566-1569.
PENG Anjiao, LI Jing. Central nervous system diseases associated with anti-neuronal antibodies[J]. Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology, 2016, 32(11): 1566-1569.
11. 吴萱, 李智文, 朱纪婷, 等. 自身免疫性脑炎14例临床特点分析[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2017, 43(8): 504-508.
WU Xuan, LI Zhiwen, ZHU Jiting, et al. Clinical characteristics of 14 patients with autoimmune encephalitis[J]. Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases, 2017, 43(8): 504-508.
12. 李小毛, 蒋慧云, 陆正齐, 等. 抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎27例分析[J]. 广东医学, 2017, 38(7): 1035-1038.
LI Xiaomao, JIANG Huiyun, LU Zhengqi, et al. Analysis of 27 cases of anti-NMDAR encephalitis[J]. Guangdong Medical Journal, 2017, 38(7): 1035-1038.
13. 王佳敏, 郭怡菁. 自身免疫性脑炎相关抗体的研究进展[J]. 东南大学学报(医学版), 2018, 37(3): 540-544.
WANG Jiamin, GUO Yijing. Research progress of autoimmune encephalitis-related antibodies[J]. Journal of Southeast University. Medical Science Edition, 2018, 37(3): 540-544.
14. 毛汕, 宋毅军. 六例自身免疫性脑炎的临床特征分析[J]. 天津医药, 2018, 46(4): 376-380.
MAO Shan, SONG Yijun. Clinical characteristics of 6 cases of autoimmune encephalitis[J]. Tianjin Medical Journal, 2018, 46(4): 376-380.
15. 郭同利, 李光勤, 孙金辉, 等. 自身免疫性脑炎49例的预后分析[J]. 中国医药导报, 2018, 15(23): 62-66.
GUO Tongli, LI Guangqin, SUN Jinhui, et al. Prognostic analysis of 49 cases of autoimmune encephalitis[J]. China Medical Herald, 2018, 15(23): 62-66.
16. 谢娴婷, 陈超阳, 尤海生, 等. 儿童抗IV-甲基-D-天门冬氨酸受体脑炎近期预后危险因素分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(9): 1119-1121.
XIE Xianting, CHEN Chaoyang, YOU Haisheng, et al. Risk factors for short-term prognosis of anti-NMDAR encephalitis in children[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2018, 34(9): 1119-1121.

本文引用: 梁文娜, 郭守刚, 李立芳. 自身免疫性脑炎的预后因素[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(5): 1016-1021. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.05.017

Cite this article as: LIANG Wenna, GUO Shougang, LI Lifang. Prognostic factors of autoimmune encephalitis[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(5): 1016-1021. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.05.017