

儿童抗 N - 甲基 - D - 天冬氨酸受体脑炎与重症病毒性脑炎的临床特点分析

李 丰 赵钱雷 李秀翠 李 伟 胡 颖 林忠东

摘 要 **目的** 探讨儿童抗 N - 甲基 - D - 天冬氨酸受体 (NMDAR) 脑炎和重症病毒性脑炎的临床特点,为两者的鉴别、早期诊断提供临床经验。**方法** 回顾性分析 17 例抗 NMDAR 脑炎和 36 例重症病毒性脑炎患儿的临床资料,比较两组的临床表现、实验室检查及影像学特点。**结果** 53 例患儿病程中危重阶段均在 PICU 治疗,抗 NMDAR 脑炎组男性 8 例,女性 9 例,脑脊液抗 NMDAR 抗体全部阳性,血清抗 NMDAR 抗体阳性率 52.9%,均未发现肿瘤。重症病毒性脑炎组患儿脑脊液 HSV - I IgM 阳性率 13.9%,脑脊液、血清抗 NMDAR 抗体均阴性。两组临床特点比较,抗 NMDAR 脑炎组患儿年龄偏大 ($P < 0.01$),既往可有类似病史 ($P < 0.01$),起病相对较缓 ($P < 0.01$),认知障碍不论是首发症状还是病程中都更常见 ($P < 0.01$),行为异常和睡眠障碍在病程中更常见 ($P < 0.01$),头颅 MRI 可表现为脑组织萎缩,而无病例发生重症病毒性脑炎 ($P < 0.01$)。重症病毒性脑炎组患儿更多伴有发热、呕吐等症状,病程中运动障碍较多见 ($P < 0.01$),且病理征阳性,脑脊液压力升高以及脑脊液蛋白增高也更常见,头颅 MRI 多为脑组织肿胀以及广泛信号异常。**结论** 儿童抗 NMDAR 脑炎和重症病毒性脑炎相比,患儿年龄偏大、亚急性起病、既往有类似病史,以认知障碍、行为异常和睡眠障碍为主要表现,但发热及颅高压症状相对不显著。与成人不同,儿童抗 NMDAR 脑炎性别差异不大,极少合并肿瘤,脑脊液中抗 NMDAR 抗体阳性是诊断重要依据,头颅磁共振及脑脊液检查对鉴别诊断有参考意义。

关键词 抗 N - 甲基 - D - 天冬氨酸受体脑炎 重症病毒性脑炎 儿童

中图分类号 R5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.11.040

A Clinical Study of Anti - NMDAR Encephalitis and Severe Viral Encephalitis in Children. Li Feng, Zhao Qianlei, Li Xiucui, et al. Department of Pediatric Neurology, The Second Affiliated Hospital and Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang 325000, China

Abstract Objective To investigate the clinical characteristics of anti - NMDAR encephalitis in children, and compared with severe viral encephalitis, therefore to improve the differential diagnosis and early diagnosis. **Methods** Seventeen children patients with anti - NMDAR encephalitis and thirty - six children patients with severe viral encephalitis were enrolled in the study. The clinical features, laboratory examination, neurological imaging were observed and compared between the two groups. **Results** All of the fifty - three patients were taken care at PICU during their severest phases. There were 8 male and 9 female in the group of patients with anti - NMDAR encephalitis. The positive rate of anti - NMDAR - antibody in cerebrospinal and serum fluid were 100% and 52.9% respectively. None of the patients were found any evidence of tumors. The positive rate of herpes simplex virus - I IgM was 13.9% in cerebrospinal fluid in the group of patents with severe viral encephalitis. By comparing the clinical characteristics of the two groups, we found the patients with anti - NMDAR encephalitis were older ($P < 0.01$), more common had similar past history before ($P < 0.01$), a relatively subacute onset ($P < 0.01$). Cognitive disorder was a more common symptom either at onset ($P < 0.01$) or in course ($P < 0.01$), Behavioral abnormality ($P < 0.01$) and sleep disorders ($P < 0.01$) in course were also more common in patients with anti - NMDAR encephalitis. MR images showed a mild degree of cerebral atrophy in some anti - NMDAR encephalitis patients, while which showed cerebral edema and extensive abnormal signals in severe viral encephalitis patients. While patents with severe viral encephalitis tended to symptoms like fever, vomiting. Motor disorders ($P < 0.01$), pyramidal tract positive sign and increased intracranial pressure were more common. **Conclusion** The clinical manifestations of anti - NMDAR encephalitis and severe viral encephalitis in children are similar. The patients in school age who had symptoms of subacute onset, similar past history, cognitive disorder, behavioral abnormality and sleep disorders, without prominent fever or increased intracranial pressure, should be paid more attention to concern about anti - NMDAR encephalitis. It was different from

作者单位:325000 温州医科大学附属第二医院、育英儿童医院儿童神经科

通讯作者:林忠东,副主任医师,副教授,电子信箱:cxc414@126.com

adult that anti - NMDAR encephalitis in children was rare accompanied with tumors and male patients were not surprising. It was very helpful by testing anti - NMDAR - antibody as soon as possible for differential diagnosis between severe viral encephalitis and anti - NMDAR encephalitis in all suspicious patients.

Key words Anti - NMDAR encephalitis; Severe viral encephalitis; Children

重症脑炎是儿科危重症之一,有病情进展快、临床症状重、后遗症发生率高的特点,既往多排除细菌、结核、真菌性脑炎后拟诊重症病毒性脑炎。随着近几年对自身免疫性脑炎的重视和抗 NMDAR 抗体测定在临床中普及,笔者发现抗 NMDAR 脑炎在儿童重症脑炎中并不少见,尽早鉴别抗 NMDAR 脑炎和重症病毒性脑炎对治疗及提高预后至关重要。本研究回顾性分析笔者医院近 4 年收住的 53 例重症脑炎患儿,包括 17 例抗 NMDAR 脑炎和 36 例重症病毒性脑炎,总结两者临床特点,对比差异,为临床提供经验参考,有助于加深对儿童抗 NMDAR 脑炎的认识和重视。

资料与方法

1. 一般资料:本研究共收集了 2013 年 1 月 ~ 2016 年 12 月收住温州医科大学附属育英儿童医院的重症脑炎患儿 53 例,最终 17 例诊断为抗 NMDAR 脑炎,36 例诊断为重症病毒性脑炎,所有患儿直接收住或病程中转入 PICU 治疗,均查脑脊液及血清抗 NMDAR 抗体明确诊断。

2. 观察指标:观察研究抗 NMDAR 脑炎组患儿和重症病毒性脑炎组患儿的一般资料、临床表现、实验室检查及影像学特点,比较两者的异同。

3. 统计学方法:采用 SPSS 18.0 统计学软件进行统计分析,年龄、发病后就诊时间等计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用独立样本 t 检验,性别构成比、首发症状构成比、伴随症状构成比、实验室检查及影像学检查阳性率等计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 抗 NMDAR 脑炎组患儿临床特点:抗 NMDAR 脑炎组的患儿 17 例,其中男性 8 例,女性 9 例,患儿平均年龄 10.06 岁,平均发病时间 6.53 天,既往有类似病史的 7 例 (41.2%),当时均诊断为重症病毒性脑炎,前驱病毒感染症状 8 例 (47.1%),首发症状主要为认知障碍 13 例 (76.5%) 和惊厥 4 例 (23.5%),均表现为复杂部分性发作。认知障碍也是病程中发生率最高的主要症状 (100%),其次为行为异常和睡眠障碍,分别为 13 例 (76.5%) 和 11 例 (64.7%),运动障碍 3 例 (17.6%),均为口面部抽搐样及咀嚼

样动作伴肢体不自主活动,以及昏迷 2 例 (11.8%)。伴随症状中轻度头痛 9 例 (52.9%),呕吐 1 例 (5.9%),发热 3 例 (17.6%),有 3 例患儿 (17.6%) 出现脑膜刺激征,5 例病理征阳性 (29.4%),并伴脑脊液压力、白细胞升高,其中 2 例蛋白升高。9 例患儿 (52.9%) 头颅 MRI 异常,其中 6 例 (35.3%) 有轻度脑萎缩,3 例 (17.6%) 轻度脑水肿,同时有 2 例伴有额叶、颞叶局灶性 T_2 加权像信号改变。14 例患儿 (82.4%) 视频脑电图有异常,均表现为弥漫性慢波。17 例患儿脑脊液抗 NMDAR 抗体均阳性,血清抗 NMDAR 抗体阳性仅 9 例 (52.9%),7 例 (41.2%) 脑脊液发现寡克隆带,血液指标和腹部 B 超或 CT 检查均未发现肿瘤。

2. 重症病毒性脑炎组患儿临床特点:重症病毒性脑炎组 36 例患儿平均年龄 5.42 岁,所有患儿均首次发病和急性起病,平均发病时间 2.19 天。有前驱病毒感染症状 29 例 (80.6%),最常见的首发症状依次为嗜睡 10 例 (27.8%),运动障碍 9 例 (25.0%),分别表现为 3 例不能坐,6 例不能站立。另外惊厥 9 例 (25.0%),其中 7 例表现为复杂部分性发作,2 例为全身大发作。其余包括行为异常 4 例 (11.1%),认知障碍 2 例 (5.6%),昏迷 2 例 (5.6%)。病程中主要症状有运动障碍 27 例 (75.0%),包括不能坐、不能站立、肢体抖动、行走不稳、偏瘫等。惊厥 21 例 (58.3%),包括复杂部分性发作 17 例,全身大发作 4 例。昏迷 15 例 (41.7%),认知障碍和行为异常各 13 例 (36.1%),睡眠障碍 4 例 (11.1%)。36 例患儿中伴有发热 27 例 (75.0%),头痛 25 例 (69.4%),呕吐 13 例 (36.1%)。脑膜刺激征阳性 11 例 (30.6%),病理征阳性 27 例 (75.0%)。脑脊液压力、白细胞、蛋白增高,分别为 32 例 (88.9%)、20 例 (55.6%) 和 25 例 (69.4%),HSV - I IgM 阳性 5 例 (13.9%),头颅 MRI 异常 32 例 (88.9%),均有脑组织水肿,其中 6 例伴有 (16.7%) 额叶或颞叶局灶信号异常,19 例伴有 (52.8%) 广泛信号异常。36 例患儿视频脑电图结果异常 27 例 (75.0%),背景弥漫性慢波 25 例 (69.4%),其中伴低电压和痫性放电分别有 3 例 (8.3%) 和 9 例 (25.0%),额叶放电背景正常 2 例

(5.6%)。11 例 (30.5%) 脑脊液寡克隆带阳性,36 例患儿脑脊液及血清 NMDAR 抗体均阴性。

3. 两组患儿临床特点及检测指标比较:与重症病毒性脑炎组患儿相比,抗 NMDAR 脑炎组患儿年龄偏大(10.06 ± 2.50 岁 vs 5.42 ± 2.00 岁, $t = 7.178, P < 0.01$),既往可有类似病史 (41.2% vs 0% $\chi^2 = 17.079, P < 0.01$),起病相对较缓(6.53 ± 2.30 天 vs 2.19 ± 0.62 天, $t = 10.633, P < 0.01$),认知障碍不论在首发症状 (76.5% vs 5.6%, $\chi^2 = 28.617, P < 0.01$) 还是病程中 (100.0% vs 36.1%, $\chi^2 = 19.188, P < 0.01$) 都更常见,行为异常 (76.5% vs 36.1%, $\chi^2 = 7.526, P < 0.01$) 和睡眠障碍 (64.7% vs 11.1%, $\chi^2 = 16.345, P < 0.01$) 在病程中也较多见,头颅 MRI 可表现为轻度脑萎缩,而重症病毒性脑炎无一例发生 (35.3% vs 0%, $\chi^2 = 14.328, P < 0.01$)。重症病毒性脑炎组患儿更多伴有发热 (75.0% vs 17.6%, $\chi^2 = 15.463, P < 0.01$)、呕吐 (36.1% vs 5.9%, $\chi^2 = 5.428, P < 0.05$) 等症状,病程中运动障碍 (75.0%

vs 17.6%, $\chi^2 = 15.463, P < 0.01$) 较多见,可表现为行走、站立或坐等大运动功能不同程度的散失,而抗 NMDAR 脑炎组患儿则表现为口面部及肢体不自主活动。重症病毒性脑炎组患儿病理征阳性 (75.0% vs 29.4%, $\chi^2 = 10.031, P < 0.01$),脑脊液压力升高 (88.9% vs 29.4%, $\chi^2 = 19.382, P < 0.01$) 以及脑脊液蛋白增高 (69.4% vs 17.6%, $\chi^2 = 12.432, P < 0.01$) 也更常见,头颅 MRI 多表现为脑水肿 (88.9% vs 17.6%, $\chi^2 = 12.432, P < 0.01$) 以及广泛信号异常 (52.8% vs 0%, $\chi^2 = 13.986, P < 0.01$)。其他的临床特点比较,两组患儿发病前都可有前驱病毒感染症状,近半数患儿病程中发生惊厥,脑电图均以背景弥漫性慢波为主。重症病毒性脑炎组患儿似乎更易出现昏迷,脑脊液白细胞计数增多,少部分 HSV - I IgM 阳性,伴有惊厥的患儿脑电图更易监测到痫性放电。抗 NMDAR 脑炎组患儿脑脊液抗 NMDAR 抗体均阳性,血液指标和腹部 B 超或 CT 检查均无肿瘤依据。详见表 1。

表 1 抗 NMDAR 脑炎组和重症病毒性脑炎组的临床特点及实验室指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	男性	年龄	发病时间	前驱症状	首发症状 [n(%)]					
		[n(%)]	(岁)	(天)	[n(%)]	认知	行为	运动	嗜睡	昏迷	惊厥
抗 NMDAR 脑炎组	17	8(47.1)	10.06 ± 2.50	6.53 ± 2.30	8(47.1)	13(76.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	4(23.5)
重症病毒性脑炎组	36	23(63.9)	5.42 ± 2.00	2.19 ± 0.62	29(80.6)	2(5.6)	4(11.1)	9(25.0)	10(27.8)	2(5.6)	9(25)
t/χ^2		1.347	7.178	10.633	6.148	28.617	2.043	5.119	5.820	0.981	0.908
P		0.194	0.001	0.001	0.017	0.001	0.201	0.021	0.013	0.457	0.597

组别	n	病程中主要症状[n(%)]					伴随症状[n(%)]					脑膜刺激征
		认知	行为	运动	昏迷	惊厥	睡眠障碍	发热	头痛	呕吐	[n(%)]	
抗 NMDAR 脑炎组	17	17(100.0)	13(76.5)	3(17.6)	2(11.8)	7(41.2)	11(64.7)	3(17.6)	9(52.9)	1(5.9)	3(17.6)	
重症病毒性脑炎组	36	13(36.1)	13(36.1)	27(75.0)	15(41.7)	21(58.3)	4(11.1)	27(75.0)	25(69.4)	13(36.1)	11(30.6)	
χ^2		19.188	7.526	15.463	4.739	1.364	16.345	15.463	1.368	5.428	0.990	
P		0.001	0.007	0.001	0.028	0.191	0.001	0.001	0.194	0.018	0.259	

组别	n	病理征 [n(%)]	脑脊液[n(%)]			HSV - I IgM(+)	头颅 MRI [n(%)]			
			压力增高	白细胞增高	蛋白增高		脑组织萎缩	脑组织肿胀	局部信号异常	广泛信号异常
抗 NMDAR 脑炎组	17	5(29.4)	5(29.4)	5(29.4)	3(17.6)	0(0)	6(35.3)	3(17.6)	2(11.8)	0(0)
重症病毒性脑炎组	36	27(75.0)	32(88.9)	20(55.6)	25(69.4)	5(13.9)	0(0)	32(88.9)	6(16.7)	19(52.8)
χ^2		10.031	19.382	3.167	12.432	2.607	14.328	26.131	0.217	13.986
P		0.002	0.001	0.068	0.001	0.131	0.001	0.001	0.493	0.001

组别	n	视频脑电图[n(%)]				抗 NMDAR 抗体[n(%)]		脑脊液寡克隆带	发现肿瘤	既往类似病史
		弥漫性慢波	弥漫性慢波伴低电压	弥漫性慢波伴局灶放电	局灶放电	血液(+)	脑脊液(+)	[n(%)]	[n(%)]	[n(%)]
抗 NMDAR 脑炎组	17	14(82.4)	0(0)	0(0)	0(0)	9(52.9)	17(100.0)	7(41.2)	0(0)	7(41.2)
重症病毒性脑炎组	36	25(69.4)	3(8.3)	9(25.0)	2(5.6)	0(0)	0(0)	11(30.5)	0(0)	0(0)
χ^2		1.400	1.502	5.119	0.981	22.957	53.000	0.581	0.000	17.079
P		0.198	0.305	0.021	0.457	0.001	0.001	0.323	1	0.001

讨 论

重症脑炎是儿科较常见的危重症,可出现频繁惊

厥,意识障碍、昏迷,并继发多器官功能损伤,如不能早期明确诊断,可导致延误治疗,遗留严重神经系统

后遗症。儿童重症脑炎主要为病毒性和免疫性,临床中病原学检测只能针对少数病毒,且阳性率低,故儿童重症脑炎多在排除了化脓性细菌、结核菌及隐球菌等特殊病原感染后即拟诊断为重症病毒性脑炎,而实际病因并不明确^[1]。2007年 Dalmau 等首次检测到抗 NMDAR 抗体,2009年 Horance 等报道了全球首例儿童抗 NMDAR 脑炎,直到2010年我国才报道了首例确诊病例^[2,3]。近2~3年抗 NMDAR 脑炎才逐渐被国内医师认识,2015年北京协和医院的30例抗 NMDAR 脑炎患者,从发病至确诊平均为 270 ± 115 天,多在当地医院经历误诊、漏诊和反复转诊,说明总体上对抗 NMDAR 脑炎临床经验不足,在儿童中漏诊率更高^[4]。

目前的研究结果显示,抗 NMDAR 脑炎的发生率远高于人们既往估计。美国加利福尼亚脑炎项目中心发现,年轻个体抗 NMDAR 脑炎的发生率超过了单纯疱疹病毒或者任何一种肠道病毒引起的脑炎^[5]。Granerod 等^[6]研究发现该病的发生率在自身免疫性神经系统疾病中仅次于急性播散性脑脊髓炎。我国北京协和医院神经科的研究认为病因未明的脑炎中,抗 NMDAR 脑炎占 16.2%^[7]。既往认为绝大多数患者为年轻女性,并多伴有肿瘤,但近几年文献已报道多例男性和儿童病例,更多的学者认为该疾病在男性及大龄儿童中并不少见^[8]。故临床中儿科医师需要高度重视,尤其与重症病毒性脑炎鉴别。

抗 NMDAR 脑炎目前尚无公认的诊断标准,通常诊断条件包括:①急性或亚急性发作的认知障碍、精神行为异常等脑实质受损的症状;②血清/脑脊液检测抗 NMDAR 抗体阳性;③伴或不伴肿瘤^[7]。本研究中抗 NMDAR 脑炎组患儿均符合该诊断标准。现有的研究认为抗 NMDAR 脑炎临床主要表现为逐渐发展的多级症状,儿童早期出现易暴发脾气、多动、易怒等精神症状,继之表现为语言、睡眠、运动障碍及频繁的自主神经功能紊乱、通气障碍等^[2]。本研究中抗 NMDAR 脑炎组患儿临床特点与之基本符合,但未出现通气障碍需要机械通气的病例,可能与病例数量较少、儿童中发生率低或种族差异有关。同时本研究中抗 NMDAR 脑炎组患儿并无明显性别差异,且均无肿瘤依据,这与近年的研究结果一致,不同于以往 Maaxten 及 Titulaer 等的研究结果^[8,9]。但笔者仍建议定期随访,因为有部分患儿发病数月后或复发时发现肿瘤的报道。

本研究发现儿童抗 NMDAR 脑炎和重症病毒性

脑炎临床症状有相似之处。但通过对比它们之间仍有一定差异,能给临床医师鉴别诊断带来帮助。抗 NMDAR 脑炎组年龄较大,多为学龄及青春期儿童,起病较缓,甚至隐匿起病,这符合自身免疫性疾病的发病特点。认知障碍、行为异常、睡眠障碍是抗 NMDAR 脑炎较突出的临床特征,尤其是睡眠障碍,在儿童中极易被忽略,需要引起高度重视。有研究显示使用抗 NMDAR 脑炎患者的自身抗体对神经元细胞进行处理后,其突触后膜的 NMDAR 明显减少, NMDAR 拮抗剂可以产生精神分裂症样精神症状,提示抗 NMDAR 脑炎的认知障碍及精神症状与其 NMDAR 功能失调有关。抗 NMDAR 脑炎组患儿可表现为阵发性的口角咀嚼样刻板动作、面部肌肉抽动及肢体不自主划船样动作,虽然有研究认为重症病毒性脑炎患儿也可有类似症状^[10],但本研究中其均表现为不能坐、不能站或行走不稳等大运动功能丧失,且发生率高。

重症病毒性脑炎组患儿头痛、呕吐等颅高压表现更明显,而抗 NMDAR 脑炎组患儿头痛较轻,且几乎不发生呕吐,脑脊液压力升高不明显,提示颅内压升高不能完全解释头痛原因,有研究认为与大脑神经兴奋性增高有关^[11]。同时本研究中重症病毒性脑炎患儿更易出现病理征阳性, MRI 显示大脑病灶往往更多、更广泛,提示脑实质累及更加显著,而抗 NMDAR 脑炎更多为神经递质紊乱的表现。尽管本研究中重症病毒性脑炎患儿更多伴有前驱症状,但抗 NMDAR 脑炎组也不低,与 Mutton 等的研究中的 50% 接近,故作为鉴别依据并不可靠。有研究认为抗 NMDAR 脑炎患儿更易发生惊厥及昏迷,但本研究中两组患儿在惊厥发生率以及持续时间上均无明显差异,且发作形式均表现为复杂部分性发作,重症病毒性脑炎患儿病程中昏迷发生率稍高,但差异无统计学意义^[12,13]。两组患儿脑膜刺激征发生率均不高,提示脑膜累及不明显。

虽然重症病毒性脑炎患儿脑脊液蛋白升高更常见,但在脑脊液寡克隆带发生率上无显著统计学差异,有研究发现抗 NMDAR 脑炎初期脑脊液寡克隆带阳性率约 9%,后期可升至 43%,故临床中用于鉴别意义不大,提示两者均存在非特异性免疫反应^[13]。本研究中两组患儿视频脑电图异常率很高,与李婷等的文献报道一致,说明两组均有明显的脑功能损害,抗 NMDAR 脑炎患儿以单纯的弥漫性慢波为主,而重症病毒性脑炎患儿在背景慢波下可夹杂痫性放电或

低电压,这与 Gable 等的研究结果相似,可能与脑实质受累较重有关^[5,14]。有文献报道约 20% 的抗 NMDAR 脑炎患者中可出现“δ 刷”现象,表现为持续出现的慢波叠加更快速的 β 波(20 ~ 30Hz),且在前额部更为明显,有较高的诊断价值^[15]。本研究未发现“δ 刷”现象,而我国文献也仅报道了 1 例有该特征的刷患者。本研究中抗 NMDAR 脑炎组患儿脑脊液抗 NMDAR 抗体阳性率 100%,血清抗 NMDAR 抗体阳性率 52.9%,而重症病毒性脑炎组患儿均未检出,有研究指出 80% 患者在起病初期即出现脑脊液抗 NMDAR 抗体阳性,故疑似患儿应尽早做,有助于早期诊断。Lancaster 等^[16]指出,抗 NMDAR 抗体主要在鞘内合成,脑脊液抗体的阳性率高于血清,确诊抗 NMDAR 脑炎应以脑脊液抗体阳性为主要依据,如果仅有血清呈低效价阳性反应,则需要谨慎评价结果的诊断意义,说明脑脊液抗 NMDAR 抗体阳性更具诊断和鉴别诊断价值^[17]。

重症脑炎是一个复杂的过程,即使是病毒性脑炎,除感染对脑组织的直接损害,还存在脑膜及脑血管周围单核细胞、淋巴细胞等浸润,神经元发生水肿和破坏,神经髓鞘变性,脑血管内皮细胞变性坏死等一系列复杂的免疫反应^[18]。同时很多研究倾向于自身免疫性脑炎可能是由病毒感染触发,使抗原暴露或者使免疫系统激活引起^[19]。其中研究最多的是单纯疱疹脑炎,部分患者数周后再次出现神经功能障碍时,对脑脊液进行检测发现自身免疫抗体由上次阴性转为阳性,而另一项研究结果显示在单纯疱疹脑炎患者中抗 NMDAR 抗体阳性率达 13/44^[20]。本研究中 17 例抗 NMDAR 脑炎患儿中有 7 例既往有类似病史,当时均诊断为重症病毒性脑炎并给予相应治疗,好转后 0.5 ~ 3.0 年症状反复。回顾病史抗 NMDAR 脑炎反复是比较合理的解释,但介于重症病毒性脑炎与抗 NMDAR 脑炎的密切关系,尚不能断言当时为误诊。

综上所述,抗 NMDAR 脑炎和重症病毒性脑炎都是儿科重症,处理不当时可遗留严重神经系统后遗症,甚至危及生命。两者在发病机制、临床特点上既有区别又有联系,早期鉴别诊断是难点,也是关键。目前我国对儿童抗 NMDAR 脑炎的研究和认识仍处于初步阶段,临床中儿童神经科和 ICU 的医师应对该疾病高度重视,早期对可疑患儿查脑脊液抗 NMDAR 抗体,积累临床经验,尽量降低漏诊和误诊率。

参考文献

1 胡亚美,江载芳.诸福棠实用儿科学[M].7版.北京:人民卫生

出版社,2002:759-769

- 2 Florance NR, Davis RL, Lam C, *et al.* Anti - N - methyl - D - aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents [J]. *Ann Neurol*, 2009, 66 (1): 11 - 18
- 3 许春伶,赵伟秦,李继梅,等.抗 NMDA 受体脑炎 1 例病例[J]. *中华神经科杂志*, 2010, 43 (11): 781 - 783
- 4 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
- 5 Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, *et al.* The frequency of autoimmune N - methyl - D - aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54 (7): 899 - 904
- 6 Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, *et al.* Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population - based prospective study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10 (12): 835 - 844
- 7 任海涛,崔丽英,关鸿志,等.不明病因脑炎中抗 N - 甲基 - D - 天冬氨酸受体脑炎的筛查诊断[J]. *中华神经科杂志*, 2014, 47 (2): 119 - 122
- 8 冯雪丹,胡永强,冯文良,等.抗 NMDA 受体脑炎 45 例特点和临床转归分析[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2016, 24 (7): 425 - 429
- 9 Titulaer MJ, 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
- 10 陈文雄,杨思达,高媛媛,等.重症病毒性脑炎患儿非惊厥性癫痫持续状态 9 例临床分析[J]. *中国循证儿科杂志*, 2015, 10 (4): 275 - 280
- 11 Schankin CJ, Kästele F, Gerdes LA, *et al.* New - onset headache in patients with autoimmune encephalitis is associated with anti - NMDA - receptor antibodies[J]. *Headache*, 2016, 56 (6): 995 - 1003
- 12 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
- 13 Sands TT, Nash K, Tong S, *et al.* Focal seizures in children with anti - NMDA receptor antibody encephalitis [J]. *Epilepsy Res*, 2015, 112: 31 - 36
- 14 李婷,史丽娜,范学文,等.视频脑电图对重症病毒性脑炎非惊厥性癫痫持续状态的诊断及治疗价值[J]. *宁夏医学杂志*, 2015, 37 (8): 686 - 688
- 15 Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, *et al.* Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti - NMDA receptor encephalitis [J]. *Neurology*, 2012, 79 (11): 1094 - 1100
- 16 Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens - - pathogenesis, associated disorders and antibody testing[J]. *Nat Rev Neurol*, 2012, 8 (7): 380 - 390
- 17 Gresa - Arribas N, Titulaer MJ, 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
- 18 潘美红,沈金月.高压氧辅助治疗小儿病毒性脑炎的效果及其对神经相关蛋白、脑过氧化反应的影响[J]. *医学研究杂志*, 2015, 44 (6): 119 - 122
- 19 Armangue T, Leypoldt F, Málaga I, *et al.* Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity[J]. *Ann Neurol*, 2014, 75 (2): 317 - 323
- 20 Venkatesan A, Benavides DR. Autoimmune encephalitis and its relation to infection[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2015, 15 (3): 3

(收稿日期:2017-01-30)

(修回日期:2017-02-21)