

● 病例报告 ●

引用:王丽娜,王朝霞.中西医结合治疗抗 AMPA2 受体抗体阳性脑炎 1 例报告[J].湖南中医杂志,2023,39(1):96-98.

中西医结合治疗 抗 AMPA2 受体抗体阳性脑炎 1 例报告

王丽娜¹,王朝霞²

(1. 山东中医药大学,山东 济南,250014;

2. 潍坊市中医院,山东 潍坊,261041)

[关键词] 新型边缘性脑炎;抗 AMPA2 受体抗体脑炎;中西医结合治疗;病例报告

[中图分类号] R259.123.9 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2023.01.025

抗 α -氨基-3-羧基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid, AMPA)受体抗体脑炎属于新型边缘性脑炎,其为自身免疫介导性脑炎,临床发病率较低。笔者通过对 1 例抗 AMPA2 受体抗体阳性新型边缘性脑炎患者的病因、病程、临床表现、影像、检验结果进行综合分析后采用中西医结合治疗,获得显效,现报告如下。

1 病案资料

患者,女,22 岁,因“记忆力减退 2 d”入院。患者家属于 2 d 前发现患者记忆力异常,短时记忆丧失,对约 5 min 之前发生的事情完全忘记,如所进食物、所乘交通工具,定向力减退,不能正确回答当日日期及所在地点,且计算力下降,远期记忆可。7 d 前患者同事诉其有记忆力下降情况,如反复询问同一件事。入院前 4 d 诉有头痛,患者对此无记忆。10 d 前患者有呕吐、腹泻病史。入院查体:体温 36.3℃,血压 128/81 mmHg(1 mmHg \approx 0.133 kPa),脉搏 75 次/min,心率 18 次/min;神经系统:神志清晰,记忆力、定向力下降,双侧瞳孔等大等圆,直径约 3 mm,对光反射灵敏,伸舌居中,四肢肌力肌张力正常,双侧 Babinski 征(-),共济试验无异常,双侧深浅感觉无异常,脑膜刺激征(-)。患者平素纳眠可,二便调,舌红、苔白腻,脉弦滑。入院后进一步完善相关检查,颅脑 CT 示:未见明显异常;脑电图示:正常范围脑电图;心电图示:大致正常心电图;颅脑 MRI+MRA 示:双侧海马信号异常(见图 1);颅

脑 MRA 示:未见明显异常;颅脑 MRI 增强示:脑实质内未见确切异常对比强化灶。实验室检查结果:抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb)370.6 IU/ml、抗甲状腺过氧化物酶(TPO)41.78 IU/ml;同型半胱氨酸 17.9 μ mol/L;淋巴细胞百分比 17.1%;肝、肾功能、电解质等其他化验结果均正常。脑脊液蛋白 0.67 g/L,脑脊液糖 4.8 mmol/L。自身免疫性脑炎抗体 20 项(外检)示:血清与脑脊液均抗谷氨酸受体(AMPA2 型)抗体 IgG 阳性(血清及脑脊液阳性滴度值均 1:30)(见图 2,3);病毒性脑炎 7 项(脑脊液)定性为阴性;肿瘤标志物未见明显异常,副肿瘤综合征相关抗体 14 项未见明显异常;妇科及腹部彩超示:双卵巢多囊样改变。西医诊断:抗 AMPA2 受体抗体脑炎。中医诊断:痴呆,痰蒙神窍证。西医治疗:予人免疫球蛋白(20 g/d 静脉滴注)增强机体抗感染和免疫调节能力,5 d 后停用;甲强龙激素静脉滴注冲击治疗 5 d(前 3 d 剂量为 1000 mg/d,后 2 d 剂量为 500 mg/d),后每 7 d 减量,14 d 后改用醋酸泼尼松片口服(20 mg,每天 1 次)维持治疗;注射用阿昔洛韦抗病毒抗感染治疗 14 d(前 9 d 予 0.5 g,每 8 h 静脉滴注 1 次,后 5 d 改为每天 2 次)。中医治则:化痰开窍,安神益智。予涤痰汤治疗。处方:人参 10 g,半夏 15 g,竹茹 12 g,胆南星 10 g,枳实 10 g,茯苓 10 g,九节菖蒲 10 g,橘红 10 g,炙甘草 9 g。每天 1 剂,水煎,早晚饭后 30 min 温服。饮食忌腥辣。治疗第 3 天,患者病情出现进一步进

第一作者:王丽娜,女,2020 级硕士研究生,研究方向:中西医结合脑系疾病研究

通信作者:王朝霞,女,主任中医师,硕士研究生导师,研究方向:中西医结合脑系疾病研究,E-mail:WangNa650911@163.com

展,症见:神昏,不识人,呼之有反应,无言语应答,表情淡漠,烦躁,站立、行走不稳,纳少、眠差,停服中药。治疗第 6 天加用甘露醇(125 ml 静脉滴注,每天 2 次)降颅内压脱水防止脑水肿,5d 后患者病情相对稳定停用。治疗第 17 天患者神志渐清,记忆力减退,反应迟钝,表情淡漠,烦躁不安,寡言少语,纳少,腹胀,入睡困难,眠浅易醒,二便调,舌淡、苔白腻,脉弦滑。继上方加用生龙骨 15 g、酸枣仁 15 g、远志 10 g。服用中药治疗至出院。患者出院前症状体征明显改善,复查各种实验室指标及影像学指标明显好转,嘱出院后在家进行康复治疗,并定期复查。

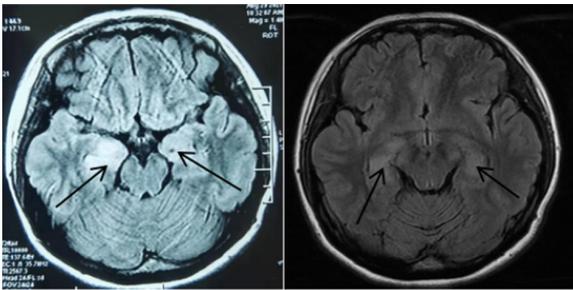


图 1 颅脑 MRI(T2 Flair) 示双侧海马异常高信号(图中箭头所示)

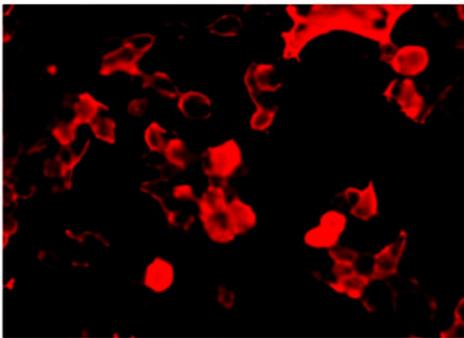


图 2 血清样本自身免疫性脑炎 AMPA2 检测结果示红光通道图片(阳性滴度值 1:30)

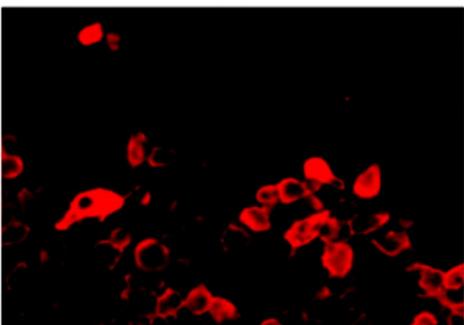


图 3 脑脊液样本自身免疫性脑炎 AMPA2 检测结果示红光通道图片(阳性滴度值 1:30)

2 讨 论

新型边缘性脑炎作为一种新概念性脑炎,自 2007 年被临床研究者发现并日益受到临床工作者的重视。其抗体主要是作用于细胞表面抗原,可合并肿瘤也可不合并,免疫治疗效果佳。新型边缘性脑炎根据受体类型有不同分型,AMPA 受体脑炎就是其中一种,虽分型不同,但临床表现无明显差异,起病多呈急性或者亚急性,少部分也可隐袭起病。早期以焦虑等精神障碍表现为主,进而出现严重的近记忆减退,伴有错乱、幻觉、部分或者全身癫痫、运动障碍等症状,严重者发展为进展性痴呆,记忆力减退和痴呆可作为特征性症状。

抗 AMPAR 受体脑炎病因目前尚不明确,但边缘性脑炎大多由于病毒或者免疫等因素引起,抗 AMPA2 受体是一种四聚体结构,由 Glu R1~4 亚单位组成,对许多突触传导及后膜可塑性意义重大,而抗体作用使得 Glu R1/2 亚基数量减少致突触 AMPAR 簇会产生可逆性减少^[1],进而影响突触信息传递出现记忆力下降。AMPA 抗体作用的可逆性也就意味着患者血清及脑脊液中 AMPA 受体抗体滴度逐步减低,记忆力会逐步提高,但目前临床上未有相关具体研究报道。颅脑 MRI 上表现具有多样性,但同样具有一定特异性,表现为完全正常,也可累及海马区及边缘系统或者边缘系统以外的皮质,相应病变区域出现 Flair 或 T2 高信号。脑电图可正常,或者出现单侧或双侧颞叶尖波或慢波。临床主要通过血清及脑脊液相关抗体检测确诊。该患者诊断为抗 AMPA2 受体抗体脑炎,前驱症状为胃肠反应,首发症状为记忆力减退, MRI 异常定位于颅脑海马区,因为患者发病前有胃肠免疫反应加速了海马等组织的病变, Glu R1/2 异聚体组成大多数海马 AMPAR,因其富含于海马的突触 CA3~CA1 区,所以抗原抗体反应时海马表现更为明显^[2]。

有研究发现,约 70% 抗 AMPAR 受体脑炎患者可伴有肿瘤的发生,以支气管肿瘤、乳腺癌或胸腺瘤居多^[3]。部分患者有日后隐匿性肿瘤的情况发生,因此无论神经系统症状恢复程度如何,仍有学者建议年龄超过 18 岁的患者需定期进行肿瘤检测(至少 2 年进行 1 次)^[4]。该患者检测有 TPO+

TGAb 指标异常升高。有研究者发现甲状腺相关抗体的升高可能加重自身免疫性脑炎的病情(研究包括 AMPA2 型、NMDAR 型、GABABR 型与 CASPR2 结合型)^[5],因此若伴随相关免疫疾病可检测到相关细胞内抗原抗体,但由于抗 AMPA2 受体脑炎患者数量的限制,无法研究该具体类型脑炎与甲状腺相关抗体之间的作用机制及临床转归关系。希望在今后的临床观察中可以得出相应的结论,为临床治疗提供参考。

抗 AMPA2 受体脑炎属于中医学“痴呆”范畴,病因主要以内因为主,包括七情所伤、久病失养等。病理产物以痰、瘀较为多见,痰、瘀同时又为致病因素,亦可为疾病加重发展之原因。本患者主要以痰致病,故主以痰论。《辨证录·呆病门》载:“大约其始也,起于肝气之郁;其终也,由于胃气之衰。肝郁则木克土,而痰不能化,胃衰则土不制水而痰不能消,于是痰积于胸中,盘积于心外,使神明不清,而成呆病矣。”此说明痰浊与神明不清关系密切,若痰浊不消,无形之痰阻生于正气亏虚之地,扰乱髓海,神机失用,则可发为呆病。本病病位在脑,与五脏功能密切相关。患者平素劳倦,思虑伤脾,脾为后天之本、生痰之源,脾病则水湿运化不利,聚而生痰,肝风夹痰上蒙清窍,神明不清,则出现头晕、健忘,甚至痴呆。该患者因痰湿上犯脑窍而出现记忆力、计算及定向能力减退;舌红、苔白腻、脉弦滑均为痰湿之征;痰阻经络则出现肢体麻木或不利。脾为气血生化之源,心脾亏虚,脾失健运,水谷精微运化不利,故心失所养,同时“痰”作祟,故出现失眠、烦躁不安。其病性属于本虚标实,治疗遵循标本兼顾的原则。

目前,临床上西医关于抗 AMPA2 受体脑炎的治疗无具体指南,首先推荐一线免疫治疗包括糖皮质激素、血浆置换、免疫球蛋白联合治疗,二线免疫治疗包括利妥昔单抗、硫唑嘌呤、环磷酰胺等免疫抑制剂^[6]。Hoftberger 等^[7]通过总结 22 例抗 AMPA 受体抗体阳性患者的临床特点发现,其预后较其他类型脑炎患者稍差,尤其是伴有肿瘤或者免疫疾病。本例患者在西医治疗基础上加用中医疗法,根据患者病情应用涤痰汤变方,化痰与健脾并存,从根本上杜绝生痰之源,又可化已生之痰,同

时加用养心安神药使脏腑功能相合。方中人参大补元气,半夏、胆南星、橘红、竹茹、枳实、九节菖蒲均有化痰作用,半夏与橘红为治痰要药,胆南星善走经络,可祛风化痰止痉,枳实归脾胃二经,理气化痰之力强,茯苓、九节菖蒲、甘草均可健脾,茯苓还可除湿,竹茹既化痰除烦,又清心解郁;龙骨、酸枣仁、远志均可安神养心助眠。患者入院后病情进展较快,一线治疗及对症治疗效果总体疗效好,临床医师需警惕该疾病病程病情进展,并及时给予免疫及对症治疗。

对于突发不明原因的记忆力下降伴高级智能活动减退患者,临床上要考虑到新型边缘性脑炎的可能性,因其影像学上表现得多样化,需要进一步掌握新型边缘性脑炎在影像学上表现,更需要临床上结合患者病因、病程、症状、体征判断,通过血清、脑脊液相关抗体确诊,防止误诊漏诊。因其预后相对较差,更需要进一步研究中西医治疗提高临床上此类疾病的治愈率,改善患者日后的生活质量。半年后随访,该患者记忆力逐步改善,未有复发情况,恢复良好,仍嘱其定期进行复查及肿瘤检测,防止日后复发及肿瘤的发生。

参考文献

- [1] 魏欣,董会卿. 抗 AMPA2 受体脑炎 1 例 [C]//中华医学会、中华医学会神经病学分会. 中华医学会第十八次全国神经病学学术会议论文汇编(下). 中华医学会,2015:470-471.
- [2] LAI M, HUGHES EG, PENG X, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location [J]. *Ann Neurol*, 2009, 65(4):424-434.
- [3] 宋兆慧,刘磊,王佳伟. 新型边缘性脑炎的临床思考[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13(1):5-11.
- [4] J DALMAU, E LANCASTER, HE MARTINEZ, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis [J]. *Lancet Neurology*, 2011, 10(1):63-74.
- [5] 刘艳群,侯媚媚,毕晓莹,等. 伴有甲状腺抗体阳性的自身免疫性脑炎临床特征分析[J]. *上海医学*, 2020, 43(4):245-249.
- [6] NOSADINI, MOHAMMAD SS, RAMANATHAN S, et al. Immune therapy in autoimmune encephalitis: A systematic review [J]. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2015, 15(12):1391-1419.
- [7] HOFTBERGER, SONDEREN AV, LEYPOLDT F, et al. Encephalitis and AMPA receptor antibodies: Novel findings in a case series of 22 patients [J]. *Neurology*, 2015, 84(24):2403-2412.

(收稿日期:2022-04-15)