

抗NMDAR脑炎合并新型冠状病毒感染1例报告

常远敏, 孙悦, 曹树刚, 李琦, 杜静

摘要: 本文报道1例抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎合并新型冠状病毒感染的临床特点及预后。抗NMDAR脑炎合并新型冠状病毒感染后,症状可能加重,及时予以免疫吸附及二线免疫治疗,有利于病情的恢复。

关键词: 抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎; 新型冠状病毒; 免疫吸附

中图分类号: R742; R593.2

文献标识码: A

Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis comorbid with novel coronavirus infection: A case report
CHANG Yuanmin, SUN Yue, CAO Shugang, et al. (Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, China)

Abstract: This article reports the clinical features and prognosis of a patient with anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis comorbid with novel coronavirus infection. After anti-NMDAR encephalitis is comorbid with SARS-CoV-2 infection, the symptoms may worsen, and timely immunoadsorption and second-line immunotherapy can help with disease recovery.

Key words: Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis; Novel coronavirus; Immunoadsorption

自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)是体内免疫系统产生针对自身神经元细胞表面蛋白、突触或细胞内蛋白的抗体,进而引起各种神经系统症状的一组异质性疾病,感染是其常见的诱发因素之一。自2007年抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)脑炎首次被发现以来,随着检测手段的不断改善及临床医生认识的提高,越来越多新型致病抗体的AE患者被诊断,包括谷氨酸受体抗体[α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑受体(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, AMPAR)、代谢型谷氨酸受体1(metabotropic glutamate receptor 1, mGlu1)、mGlu2和mGlu5]、 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)受体的抗体(GABAAR和GABABR)以及针对与电压门控钾通道复合物相关的蛋白质的抗体[富含亮氨酸的神经胶质瘤灭活1蛋白自身抗体(leucine rich glioma inactivated 1 antibody, LGI1)和接触蛋白相关蛋白样蛋白2(contactin-associated protein-like 2, CASPR2)]等。其中,抗NMDAR脑炎是最常见的类型^[1,2],受到广大学者们的重视。

新型冠状病毒感染是近年来的新发生疾病,除了典型的呼吸系统症状,也有部分患者累及神经系统出现神经系统症状,或对已存在的神经系统疾病造成一定影响。有研究发现,新型冠状病毒感染后可诱发AE并对新型冠状病毒感染与AE两者间联系进行探索^[3,4]。而关于AE合并新型冠状病毒病例的诊治、预后等临床过程罕见报道。现将安徽医科大学第二附属医院神经内科收治的1例抗NMDAR脑炎合并新型冠状病毒感染患者的临床资料介绍如下,并结合相关文献进行讨论。

1 临床资料

1.1 病史特点 患者,男,27岁,系“胡言乱语7 d,发热5 d”于2022年12月13日入院。2022年12月

6日出现胡言乱语,诉工作压力大,不被家人理解,看见不存在的事物,跪地膜拜,情绪异常,无故自责及愧疚,有时兴奋,大喊大叫,彻夜难眠。2022年12月7日出现畏寒、寒战、咽部疼痛,测体温最高38.9℃,无恶心、呕吐、腹泻、无呼吸困难。入院时全身阵发性不自主抖动。既往史:9岁因外伤致颅骨骨折及脑挫伤,术后恢复良好。2周前外伤,左上肢尺骨骨折。

1.2 入院查体 意识模糊,躁动不安,查体欠配合。仅部分简单对答,颅神经未见异常,四肢活动自如,肌张力未见异常。感觉共济运动不合作,双侧病理征未引出。脑膜刺激征(-)。

1.3 辅助检查 血常规,白细胞计数 $10.25 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞计数 $7.65 \times 10^9/L$,余正常。肝肾功能正常。新型冠状病毒核酸、PCT、免疫十项、肿瘤指标、ANA16项均正常。肌酸激酶774 U/L、肌酸激酶同工酶MB 26 U/L、肌红蛋白170.4 ng/ml、高敏C反应蛋白12.25 mg/L、D-二聚体0.78 Ug/ml。TORCH抗体:风疹病毒IgG抗体60.74 IU/ml、巨细胞病毒IgG抗体835.06 AU/ml。头部+胸部CT平扫未见明显异常,头部MRI平扫示右侧屏状核散在T₁、T₂稍长信号,余脑实质未见明显异常信号(见图1)。脑脊液检查:外观无色透明,压力220 mmH₂O,潘氏试验(+),白细胞 $68 \times 10^6/L$ 、红细胞 $0 \times 10^6/L$ 、多个核细胞百分比13.2%、单个核细胞百分比86.8%,总蛋白492 g/L、葡萄糖3.99 mmol/L、氯125.5 mmol/L、腺苷脱氨酶0 U/L、IgG 33.7 mg/L、IgA 3.8 mg/L、IgM 1.1 mg/L。脑脊液细菌、抗酸染色、墨汁染色检查、

收稿日期:2025-04-20;修订日期:2025-05-27

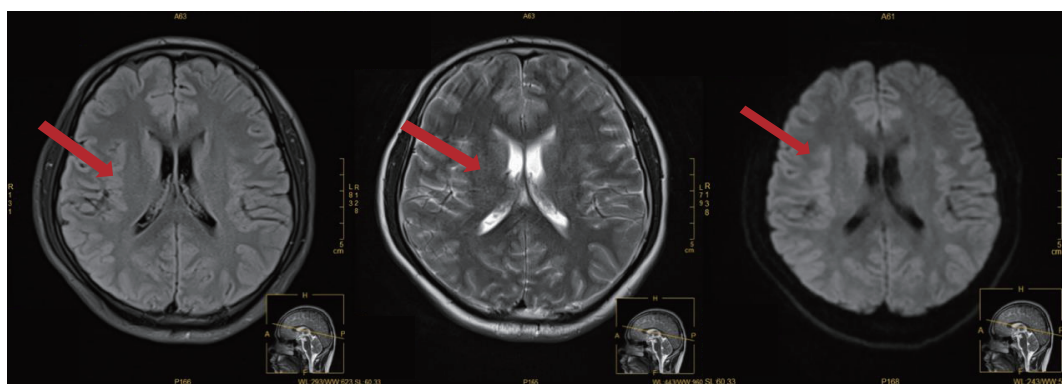
基金项目:2022年度安徽医科大学第二附属医院转化医学研究科研基金(2022ZHYJ08)

作者单位:(安徽医科大学第二附属医院神经内科,安徽 合肥 230601)

通信作者:杜静, E-mail:dujing606@126.com

TORCH 抗体系列、酶学均阴性。初诊为病毒性脑炎,予更昔洛韦(0.25 g/12 h)及奥氮平等治疗。2022 年 12 月 16 日脑脊液抗 NMDA 型抗体 IgG 1:32 (TBA+CBA 法),修正诊断为抗 NMDAR 脑炎。予甲强龙冲击(1.0 g/d × 5 d)联合静脉用免疫球蛋白(30 g/d × 5 d)治疗,精神症状较前控制,体温逐渐下降。12 月 20 日再发高热(最高 40 °C),咳嗽咳痰,意识障碍加重,频繁发作意识不清伴肢体抽搐。间断出现口唇及全身不自主抖动。查体:浅昏迷,四肢肌张力增高,脑膜刺激征阳性。口唇及肢体不自主运动。复查头部 MRI 较前未见明显变化。脑电图:中、重度异常脑电图;背景活动慢、无睡眠分期。咽拭子示新型冠状病毒核酸阳性。予以阿兹夫定治疗,症状无

明显好转,12 月 30 日呼吸衰竭、予气管插管机械通气等综合治疗。根据患者临床特点,考虑诊断重症抗 NMDA 脑炎合并新型冠状病毒感染,已应用激素及丙球治疗,因存在感染,二线治疗如利妥昔单抗等药物有加重感染风险。故对其进行免疫吸附治疗。经过 5 次免疫吸附治疗后,患者临床症状较前改善,2023 年 2 月 7 日复查血清抗 NMDA 型抗体 IgG 滴度由 1:100 降至 1:32,而脑脊液中抗体滴度仍维持在 1:32。2 月 22 日患者体温正常、感染基本控制,予静脉注射免疫球蛋白及利妥昔单抗治疗(600 mg/次,共 2 次),病情完全控制,神志清楚,抽搐及不自主运动停止。出院后随访至今,生活自理。患者不同时期的主要症状、抗体水平及免疫治疗方案汇总见表 1。



注:右侧屏状核异常信号。

图 1 头部 MRI 平扫图像

表 1 患者治疗过程中不同时期主要临床症状、抗体及免疫治疗方案

时间	临床症状	抗体水平(TBA+CBA 法)	治疗方案
2022 年 12 月	性格及思维模式改变、阵发性全身不自主抖动、发热	脑脊液抗 NMDA 型抗体 IgG 1:32	甲强龙 1.0 g/d × 5 d, 后逐步减量+静脉注射免疫球蛋白 30 g/d × 5 d
2023 年 1 月	镇静状态下频繁持续性口角抽动、反复高热	新型冠状病毒核酸(+) 血清抗 NMDA 型抗体 IgG 1:100	免疫吸附(5 次)
2023 年 2 月	体温逐渐恢复发作性口角抽动减少	血清抗 NMDA 型抗体 IgG 1:100 脑脊液抗 NMDA 型抗体 IgG 1:32	静脉注射免疫球蛋白 25 g/d × 3 次利妥昔单抗(600 mg/次, 共 2 次)

2 讨论

迄今为止,关于新型冠状病毒感染相关的抗 NMDAR 脑炎的病例报道不多。其中 Panariello 等^[7]报道 1 例 23 岁男性,使用高剂量地塞米松及静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIg)治疗后病情好转。Valadez-Calderon 等^[6]报道的重症患者抗 NMDAR 和抗 GAD65 抗体均阳性,经大剂量甲泼尼松龙及 IVIG 治疗后获得临床部分缓解,随访过程中遗留神经系统后遗症。Lee 等^[5]报道的 21 岁女性患者,也仅常规应用大剂量甲泼尼松龙和 IVIG 治疗,出院时精神症状、记忆障碍均有所改善。已报道的病例中,新型冠状病毒均在 AE 之前或同时被发现^[5-9]。而本例患者首发抗 NMDAR 脑炎,在接受 AE 常规一线治疗(激素、IVIg)后一度好转,但后续感染

新型冠状病毒,症状显著加重。治疗上及时予以免疫吸附且症状好转,在感染控制后应用利妥昔单抗,症状逐渐改善预后较好。

研究发现,新型冠状病毒感染是致机体免疫过度激活的有力触发因素。新型冠状病毒刺突蛋白与人细胞上的血管紧张素转换酶 2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)结合。病毒进入人体细胞后激活全身性炎症反应和细胞因子风暴。参与细胞因子风暴的主要包括 IL-1 β 、IL-6、IP-10、TNF- α 、IFN- γ 、巨噬细胞炎症蛋白(macrophage inflammatory protein, MIP) 1 α 和 1 β 、VEGF 等。这些细胞因子可以损害血脑屏障,新型冠状病毒、细胞因子等通过损伤的屏障进入脑组织参与致病过程^[3,10]。其中 IFN- γ 和 TNF- α 刺激 CXCL10 的分泌进而增加免疫应答

的持久性,IL-6 促进 B 细胞向浆细胞转化并分泌抗体,均能够促进免疫系统的过度激活^[11]。而脑脊液中升高的 IL-6 还能够促进抗 NMDAR 脑炎患者鞘内抗体的生成^[12]。目前,关于新型冠状病毒感染如何加剧抗 NMDAR 脑炎的病情进展尚未完全阐明,可能的机制如下:(1)由于新型冠状病毒与中枢神经系统之间的分子模仿,免疫系统可能错误攻击神经元;(2)中、重度新型冠状病毒感染导致免疫耐受性下降,过度激活的免疫系统攻击中枢神经系统;(3)病毒神经毒性直接引起中枢神经系统损伤;(4)新型冠状病毒诱导的细胞因子风暴综合征可导致脑组织炎症损伤和缺血性、缺氧性、中毒性脑病^[13,14]。

免疫吸附是一种血液净化技术,其通过体外循环方式利用吸附柱的吸附作用快速清除体内异常致病性抗体。相较于血浆置换,其具有不受限于血浆供应、安全性更高等优势。有研究分析了接受免疫吸附治疗的 10 例抗 NMDAR 脑炎患者,所有患者在治疗后均获得快速且有效的临床改善^[15]。24 例 AE 患者中有 87.5% 在接受免疫吸附治疗后改良 Rankin 量表评分降低,症状好转^[16]。在 2024 年《重症自身免疫性脑炎监测与治疗中国专家共识》中,免疫吸附已被列在一线治疗方案^[17]。免疫吸附治疗广范应用于多种疾病,有研究证明大多数新型冠状病毒感染后肌痛性脑脊髓炎/慢性疲劳综合征患者的症状在免疫吸附治疗后得到不同程度缓解,包括疲劳、疼痛、认知和自主神经功能障碍等一系列衰弱症状^[18]。本例报道也发现,抗 NMDAR 脑炎合并新型冠状病毒感染后临床症状加重,及时使用免疫吸附治疗可减轻患者临床症状和改善预后,提示免疫吸附在抗 NMDAR 脑炎合并新型冠状病毒的治疗中有较好作用。

AE 的二线治疗包括抗 CD20 单抗,利妥昔单抗为目前常用的 CD20 单抗,在许多神经系统自身免疫性疾病中具有明确疗效,包括自身免疫性脑炎、多发性硬化症、视神经脊髓炎谱系疾病等。已报道的研究发现利妥昔单抗对不同自身免疫抗体相关的 AE 疗效不完全一样,其对抗 NMDAR 脑炎疗效最佳^[19,20]。本例患者在多次免疫吸附治疗基础上,感染控制后及时采用利妥昔单抗治疗,能进一步改善患者的临床症状。

本病例显示,合并新型冠状病毒感染可明显加重抗 NMDAR 脑炎的临床症状。对于该类疾病,在常规治疗疗效不佳情况下,积极给予免疫吸附及二线免疫抑制治疗,可能有利于患者预后。

伦理学声明:本研究方案经安徽医科大学第二附属医院医院伦理委员会审批(批号:YX2025-156),患者均签署知情同意书。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:常远敏负责收集临床资料、查阅文献、拟定写作思路、撰写论文;孙悦负责收集临床资料;曹树刚负责指导撰写论文;李琦负责指导写作思路;杜静负责论文设计、指导撰写论文、论文修改及最后定稿。

[参考文献]

- [1] Nissen MS, Ryding M, Meyer M, et al. Autoimmune encephalitis: current knowledge on subtypes, disease mechanisms and treatment [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2020, 19(8): 584-598.
- [2] Flanagan EP, Geschwind MD, Sebastian Lopez-Chiriboga A, et al. Autoimmune encephalitis misdiagnosis in adults [J]. *JAMA Neurol*, 2023, 80(1): 30-39.
- [3] Nabizadeh F, Balabandian M, Sodeifian F, et al. Autoimmune encephalitis associated with COVID-19: A systematic review [J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2022, 62: 103795.
- [4] Allahyari F, Hosseinzadeh R, Nejad JH, et al. A case report of simultaneous autoimmune and COVID-19 encephalitis [J]. *J Neurovirol*, 2021, 27(3): 504-506.
- [5] Lee H, Jeon JH, Choi H, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis after coronavirus disease 2019: A case report and literature review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(35): e30464.
- [6] Valadez-Calderon J, Ordinola Navarro A, Rodriguez-Chavez E, et al. Co-expression of anti-NMDAR and anti-GAD65 antibodies. A case of autoimmune encephalitis in a post-COVID-19 patient [J]. *Neurologia (Engl Ed)*, 2022, 37(6): 503-504.
- [7] Panariello A, Bassetti R, Radice A, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in a psychiatric Covid-19 patient: a case report [J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 87: 179-181.
- [8] Monti G, Giovannini G, Marudi A, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis presenting as new onset refractory status epilepticus in COVID-19 [J]. *Seizure*, 2020, 81: 18-20.
- [9] Burr T, Barton C, Doll E, et al. N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with COVID-19 infection in a toddler [J]. *Pediatr Neurol*, 2021, 114: 75-76.
- [10] Ariño H, Heartshorne R, Michael BD, et al. Neuroimmune disorders in COVID-19 [J]. *J Neurol*, 2022, 269(6): 2827-2839.
- [11] Liu J, Liu L, Kang W, et al. Cytokines/chemokines: potential biomarkers for non-paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis [J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 582296.
- [12] Byun JJ, Lee ST, Moon J, et al. Distinct intrathecal interleukin-17/interleukin-6 activation in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis [J]. *J Neuroimmunol*, 2016, 297: 141-147.
- [13] Al-Sarraj S, Troakes C, Hanley B, et al. Invited review: The spectrum of neuropathology in COVID-19 [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2021, 47(1): 3-16.
- [14] Ye M, Ren Y, Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19 [J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 88(8): 945-946.
- [15] Zhang B, Yu D, Zhu Q, et al. Protein A immunoabsorption for the treatment of refractory anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A single-center prospective study [J]. *J Neurol Sci*, 2021, 428: 117568.
- [16] 王玉鸽, 马晓宇, 杨 渝, 等. 蛋白 A 免疫吸附治疗自身免疫脑炎疗效的回顾性分析 [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2021, 28(3): 224-227.
- [17] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会神经重症协作组. 重症自身免疫性脑炎监测与治疗中国专家共识 (2024 版) [J]. *中华神经科杂志*, 2024, 57(10): 1075-1089.
- [18] Stein E, Heindrich C, Wittke K, et al. Efficacy of repeated immunoabsorption in patients with post-COVID myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and elevated β 2-adrenergic receptor autoantibodies: A prospective cohort study [J]. *Lancet Reg Health Eur*, 2024, 49: 101161.
- [19] Thaler FS, Zimmermann L, Kammermeier S, et al. Rituximab treatment and long-term outcome of patients with autoimmune encephalitis: Real-world evidence from the GENERATE registry [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021, 8(6): e1088.
- [20] 李学斌, 杨 灿, 李秋波. 抗 N-甲基-D-天门冬氨酸受体脑炎病理机制的研究进展 [J]. *中馈与神经疾病杂志*, 2023, 40(4): 382-384.

引证本文:常远敏,孙 悦,曹树刚,等. 抗 NMDAR 脑炎合并新型冠状病毒感染 1 例报告 [J]. *中馈与神经疾病杂志*, 2025, 42(6): 509-511.