

· 综述 ·

自身免疫性脑炎患者并发抑郁综合征的研究进展

骆婷婷 李光勤

400016 重庆医科大学附属第一医院神经内科

通信作者: 李光勤, Email: liguangqin@tom.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.08.012

【摘要】 自身免疫性脑炎泛指一类免疫反应介导的脑炎,由特殊抗体介导的为新型自身免疫性脑炎。精神障碍作为自身免疫性脑炎患者的主要表现之一,受到了广泛的关注,而抑郁综合征作为精神障碍的一种表现,临床中并不少见,但与其相关的诊断、治疗及预后等研究却较少。为丰富临床医师对自身免疫性脑炎患者抑郁综合征的认识,本文从抑郁综合征在自身免疫性脑炎中的患病率、发病机制、诊断、治疗及其预后方面进行综述。

【关键词】 抑郁; 自身免疫性脑炎; 综述

Research progress on depressive syndromes in autoimmune encephalitis patients Luo Tingting, Li Guangqin

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Corresponding author: Li Guangqin, Email: liguangqin@tom.com

【Abstract】 Autoimmune encephalitis refers to a class of immune response-mediated encephalitis, and a new type of autoimmune encephalitis mediated by specific antibodies. Psychiatric disorders, as one of the main manifestations of autoimmune encephalitis, has received extensive research attention. As a subclass of mental disorders, depressive syndromes is common in clinical practice, but it has received little attention to diagnosis, treatment and prognosis. In order to enrich clinician awareness of depressive syndromes in patients with autoimmune encephalitis, this article summarizes the prevalence, pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis of depressive syndromes in autoimmune encephalitis.

【Key words】 Depression; Autoimmune encephalitis; Review

自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)泛指一类自身免疫反应介导的脑炎。由自身抗体攻击脑内抗原成分所致的脑炎为一类新型的AE,其致病抗体亚型较多,常见的是抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)抗体,其次为富含亮氨酸的神经胶质瘤灭活1(leucine-rich glioma-inactivated protein 1, LGI1)受体抗体^[1]。AE患者常以精神障碍为主要临床表现,其中以抑郁发作为主要表现的抑郁综合征并不少见,但缺少临床医师的特别关注。为了增加对AE患者情绪状态的关注,本文对AE患者中抑郁综合征的患病率、发病机制、诊断及其预后进行综述,以提高临床医生对其认识。

一、AE患者抑郁综合征的患病率

AE中抑郁综合征的患病率随不同类型AE的发病率而有所差异。一项研究报道25例抗腺苷酸激

酶5抗体脑炎患者中合并抑郁症的患者占68.0%^[2]。一项经过7年随访的前瞻性研究表明,160例可能的AE患者中有100例诊断为抗NMDAR脑炎,其中存在焦虑抑郁情绪的患者占65%^[3]。另一项纳入307例AE患者的研究中,57%的患者存在抑郁情绪^[4]。一项回顾性研究显示,25例抗NMDAR脑炎、抗谷氨酸脱羧酶65(glutamic-acid-decarboxylase 65, GAD65)脑炎或抗电压门控钾通道(voltage-gated-potassium-channel, VGKC)复合物脑炎患儿中,有抑郁特征的患儿占72%^[5]。上述研究提示,AE患者中抑郁综合征的患病率较高,个别研究中甚至超过70%,而其受到较少关注的原因有以下2个方面:(1)被统一归类到精神行为异常中,而未细分出来;(2)临床诊疗中更易于关注到精神障碍中的“谵妄、激越”等阳性症状,而易忽略“抑郁”等阴性表现。其他类型AE中的患病率需要更多的研究明确。

二、AE患者抑郁综合症的发病机制

AE中抑郁综合症的发病机制复杂,尚未完全明确。其中,抗NMDAR脑炎作为最常见的AE类型,对其进行的研究是较为广泛的。自身免疫性边缘脑炎作为AE的一大类别,其抑郁症状可能由部分内源性因素所致(边缘系统受累)^[6]。在AE中,前脑和边缘系统,尤其是海马体,可能受到严重的损害,这与抑郁发作存在关联。各型AE患者合并的抑郁综合征各异,如抗NMDAR脑炎以发作时的抑郁症状为主,抗LGII或抗 γ -氨基丁酸B型受体(γ -amino butyric acid type B receptor, GABABR)脑炎合并的抑郁综合征可能以精神病性症状为主^[7]。一项纳入254例精神疾病患者的研究表明,血清抗NMDAR抗体阳性患者的抑郁程度较高,抗NMDAR抗体的存在与较大的杏仁核体积相关^[8],提示在非AE患者中,NMDAR抗体的存在也会加重抑郁程度,可能与杏仁核体积增大有关。研究发现,抗NMDAR脑炎患者存在灰质萎缩,灰质萎缩部位集中在丘脑、额叶和颞叶,这些异常可能参与了情感功能障碍的过程,不同病程患者的脑萎缩部位不同^[9]。上述针对解剖层面的研究提示,AE患者发生抑郁综合征可能与海马体、杏仁核、灰质等脑内重要结构受累相关,但其具体机制需要进一步研究。

一项研究从受体假说角度阐述了抑郁症的发病机制,如NMDAR和 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, AMPAR)通过BDNF信号改变神经元可塑性从而诱发抑郁症^[10]。一项对抗NMDAR脑炎患者进行静息态MRI分析的研究表明,自发神经活动减少和功能连接异常可能参与了情绪缺陷的发生过程^[11]。抑郁症伴随着神经元萎缩和神经可塑性降低,LGII是一种转移抑制因子,在中枢神经系统突触的发育中起着重要作用^[12],提示抗LGII抗体脑炎患者发生抑郁综合征可能与神经突触的破坏有关。有抗NMDAR脑炎病史的孕妇所分娩的新生儿也出现抗NMDAR脑炎^[13],提示抗NMDAR抗体可以母胎传递。AE除了以精神症状为主要表现外,也可有癫痫发作,抗LGII脑炎予以抗癫痫药物如左乙拉西坦治疗时,也能导致患者出现抑郁情绪^[14],提示对某些AE用药时,需注意观察其不良反应,分辨抑郁综合征为原发疾病还是药物等其他因素所致。

三、以抑郁综合征发病的AE确诊要点

AE主要依赖患者的临床表现、头颅MRI、脑电

图、脑脊液及血清神经元抗体检查等进行诊断。当AE以抑郁发作起病,无明显特征性神经系统受累表现时,与非器质性的抑郁发作较难鉴别,可能延误诊治,尤其是头颅MRI阴性也不能排除AE。当患者以抑郁发作为主要表现,出现以下关键临床特征时,应怀疑与AE有关,包括病前有单纯疱疹病毒感染,合并畸胎瘤等AE相关的特定类型肿瘤,认知障碍或精神症状明显,癫痫发作,自主神经功能障碍,运动及感觉障碍等^[15],低钠血症、意识障碍^[16-17],严重体重减轻或腹泻等前驱症状^[18]。各型AE的临床特征不同,上述关键临床特征出现时,可为AE的诊断提供思路。

关键的临床症状在鉴别AE与单纯抑郁症方面具有重要意义。根据2例病例报告,当AE患者以抑郁综合征发病,以抑郁为主的症状持续数月而未能确诊,直到出现认知障碍、颅神经缺损、共济失调、言语及运动障碍等特征性神经系统受损症状时,才能与单纯抑郁症鉴别;脑脊液及血清的神经元抗体检测为确诊AE提供了依据,通过抗体检测呈阳性,2例患者最终确诊为AE,并在免疫治疗后症状有所改善^[19-20],提示关键的神经功能缺损症状对AE患者抑郁综合征的诊治是较为重要的。

与AE致病相关的神经元抗体免疫球蛋白类型为IgG型,对确诊AE较为重要,但并非患者存在神经元抗体就确诊为AE,AE需结合临床症状及其他辅助检查诊断。在一项分析76例首发精神疾病或临床高危精神疾病的研究中,血清检测结果显示有2例受试者神经元抗体呈阳性,分别为抗NMDAR抗体及抗甘氨酸受体抗体,且均未诊断为AE;1例严重抑郁症患者的抗NMDAR IgG抗体为阳性,随访1年仍可检出抗NMDAR抗体(血清滴度由1:320变为1:100)^[21]。在一项纳入925例急性精神病患者的横断面研究中,检测血清中6种神经元抗体,发现5例患者为IgG类NMDAR抗体阳性(其中1例为抑郁障碍),均未诊断为AE^[22]。在一项小样本前瞻性研究中,23.7%的精神病患者的IgG类神经元抗体阳性,随访3年均未发现AE证据^[23],提示神经元抗体对非AE的抑郁障碍及精神病患者的临床意义需要进一步研究。神经元抗体对于抑郁综合征起病的AE诊断至关重要,但仍需结合其他诊断依据,密切关注临床症状有助于及时明确诊断。

四、AE患者抑郁综合征的治疗及预后

AE患者的治疗主要有激素、免疫球蛋白、血浆置换、免疫抑制剂等免疫治疗手段,对其预后的评

估多采用改良 Rankin(Modified Rankin Scale, MRS)评分量表,而 MRS 评分中没有对抑郁情绪评估的相关内容。国内外关于 AE 患者预后中抑郁症状的相关随访研究较少,多是一些病例报道。1 例在确诊为 AE 前诊断为重度抑郁症 2 年的患者使用西酞普兰、喹硫平抗抑郁治疗无效而停药,使用度洛西汀后抑郁症状有所缓解,确诊 AE 后予以足剂量、足疗程的激素治疗,抑郁症状无明显改善^[24],可能的原因为合并副肿瘤抗体和患者病程较长,脑病病灶已经形成,即使确诊也很难完全逆转;2 例最初诊断为重度抑郁症的年轻患者予以文拉法辛、艾司西酞普兰、劳拉西泮等抗抑郁药物治疗,抑郁情绪部分改善,确诊 AE 后足疗程免疫治疗后临床症状缓解明显^[25-26],提示抗抑郁药物能部分改善 AE 患者的抑郁症状,但其治疗以免疫治疗为主。

2 例病例报告中,1 例抑郁多年未治疗新发精神症状,抗精神药物无效;1 例为抗焦虑抑郁药物治疗效果不佳新发迅速进展的帕金森病综合征,确诊 AE 后均给予免疫治疗,效果显著^[27-28]。Gough 等^[29]报道了 1 例 71 岁女性抗 NMDAR 脑炎患者,以抑郁起病,合并幻听,对血浆置换(plasmapheresis)和皮质类固醇(corticosteroids, CO)治疗等部分反应,多次电休克治疗后精神症状消失。上述研究提示 AE 患者抑郁综合征的治疗以免疫治疗为主,必要时可考虑电休克等辅助治疗。

Witt 等^[30]报道了 1 例 3 年抑郁病程的青年男性患者,后诊断为 GAD65 相关性边缘叶脑炎,规律激素冲击治疗半年,在其结束激素及抗抑郁治疗 6 个月,仍存在情绪低落,1 年后情绪部分改善,提示即使足疗程治疗,部分患者抑郁状态的改善仍需要一定时间。Zangrandi 等^[31]对 1 例 LGI1 边缘脑炎患者进行 9 年随访,采用血浆置换、静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)和 CO 治疗,发现 IVIG 和 CO 较血浆置换对临床症状改善的影响更大,可能是前两者给药的连续性优于后者,提示规律、足疗程的治疗对预后可能更有利。Wang 等^[32]报道了 1 例被诊断为重度抑郁症 12 年的青年男性,初始抑郁症状起病急,症状波动,未定期服药,因意识模糊、言语障碍等症状住院,诊断为抗 NMDAR 脑炎,尽管患者接受了 IVIG 和大剂量 CO,但病情仍进行性恶化,因呼吸循环衰竭死亡,提示个别患者病程长、症状重、变化快,即使接受了免疫治疗,仍有可能预后不佳。AE 患者抑郁综合征以免疫治疗为主,可辅以抗抑郁药物、电休克等治疗,总体预后良

好,部分患者预后欠佳,需要更多关于患者预后心理状态的研究,为提升患者的生活质量提供帮助。

五、总结与展望

目前针对 AE 患者抑郁综合征的研究相对较少,但其患病率较高,发病机制复杂,可能与脑内重要结构及神经元受累有关,但发病机制尚未完全明确。以抑郁发作起病的 AE 需重点关注 AE 相关临床特征的出现,结合神经元抗体及其他辅助检查及时诊断。对 AE 患者抑郁综合征的治疗应以免疫治疗为主,辅以抗抑郁药物等,总体预后良好,但缺乏对抑郁症状预后的随访研究,希望有更多关于 AE 患者抑郁综合征的相关研究,以期进一步丰富临床医生认知,增加患者受益。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 选题设计、文献整理、论文撰写为骆婷婷,文章修订及审校为李光勤

参 考 文 献

- [1] 中华医学会神经病学分会神经感染性疾病与脑脊液细胞学学组.中国自身免疫性脑炎诊治专家共识(2022年版)[J].中华神经科杂志,2022,55(9):931-949. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220219-00118.
- [2] Muñoz-Castrillo S, Hedou JJ, Ambati A, et al. Distinctive clinical presentation and pathogenic specificities of anti-AK5 encephalitis[J]. Brain, 2021, 144(9): 2709-2721. DOI: 10.1093/brain/awab153.
- [3] Espinola-Nadurille M, Restrepo-Martínez M, Bayliss L, et al. Neuropsychiatric phenotypes of anti-NMDAR encephalitis: a prospective study[J]. Psychol Med, 2022; 1-9. DOI: 10.1017/S0033291722001027.
- [4] Diaz-Arias LA, Yeshokumar AK, Glassberg B, et al. Fatigue in Survivors of Autoimmune Encephalitis[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2021, 8(6). DOI: 10.1212/NXI.0000000000001064.
- [5] Adams AV, Van Mater H, Gallentine W, et al. Psychiatric Phenotypes of Pediatric Patients With Seropositive Autoimmune Encephalitis[J]. Hosp Pediatr, 2021, 11(7): 743-750. DOI: 10.1542/hpeds.2020-005298.
- [6] Mueller C, Langenbruch L, Rau J, et al. Neuropsychological Performance in Autoimmune Limbic Encephalitis: Evidence from an Immunotherapy-Naïve Cohort[J]. Arch Clin Neuropsychol, 2022, 37(4): 738-752. DOI: 10.1093/arclin/acac001.
- [7] Liu Y, Tang X. Depressive Syndromes in Autoimmune Disorders of the Nervous System: Prevalence, Etiology, and Influence[J]. Front Psychiatry, 2018, 9: 451. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00451.
- [8] Pollak TA, Kempton MJ, Iyegbe C, et al. Clinical, cognitive and neuroanatomical associations of serum NMDAR autoantibodies in people at clinical high risk for psychosis[J]. Mol Psychiatry, 2021, 26(6): 2590-2604. DOI: 10.1038/s41380-020-00899-w.
- [9] Long Q, Lyu Z, Zhao J, et al. Cerebral gray matter volume changes in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a voxel-based morphometry study[J]. Front Neurol, 2022, 13: 892242. DOI: 10.3389/fneur.2022.892242.

- [10] Wang HQ, Wang ZZ, Chen NH. The receptor hypothesis and the pathogenesis of depression: genetic bases and biological correlates[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 167: 105542. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105542.
- [11] Cai L, Liang Y, Huang H, et al. Cerebral functional activity and connectivity changes in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a resting-state fMRI study[J]. *Neuroimage Clin*, 2020, 25: 102189. DOI: 10.1016/j.nicl.2020.102189.
- [12] Lee SH, Kim NS, Choi M, et al. LGI1 governs neuritin-mediated resilience to chronic stress[J]. *Neurobiol Stress*, 2021, 15: 100373. DOI: 10.1016/j.ynstr.2021.100373.
- [13] Chourasia N, Watkins MW, Lankford JE, et al. An Infant Born to a Mother With Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis[J]. *Pediatr Neurol*, 2018, 79: 65-68. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.11.010.
- [14] Shin YW, Ahn SJ, Moon J, et al. Increased adverse events associated with antiepileptic drugs in anti-leucine-rich glioma-inactivated protein 1 encephalitis[J]. *Epilepsia*, 2018, 59 Suppl 2: 108-112. DOI: 10.1111/epi.14490.
- [15] Uy CE, Binks S, Irani SR. Autoimmune encephalitis: clinical spectrum and management[J]. *Pract Neurol*, 2021, 21(5): 412-423. DOI: 10.1136/practneurol-2020-002567.
- [16] Huang X, Fan C, Gao L, et al. Clinical Features, Immunotherapy, and Outcomes of Anti-Leucine-Rich Glioma-Inactivated-1 Encephalitis[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2022, 34(2): 141-148. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.20120303.
- [17] Zhao Q, Sun L, Zhao D, et al. Clinical features of anti-leucine-rich glioma-inactivated 1 encephalitis in northeast China[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2021, 203: 106542. DOI: 10.1016/j.clineuro.2021.106542.
- [18] Xiao J, Fu PC, Li ZJ. Clinical and imaging analysis to evaluate the response of patients with anti-DPPX encephalitis to immunotherapy[J]. *BMC Neurol*, 2022, 22(1): 129. DOI: 10.1186/s12883-022-02649-7.
- [19] Chung HY, Wickel J, Voss A, et al. Autoimmune encephalitis with anti-IgLN5 and anti-GABAB-receptor antibodies: a case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(20): e15706. DOI: 10.1097/MD.00000000000015706.
- [20] Simutis CB, Brosch JR, Cunningham AF. Autoimmune Encephalitis With Elevated N-Type Calcium Channel Antibodies Presenting as Psychotic Depression[J]. *Prim Care Companion CNS Disord*, 2020, 22(3). DOI: 10.4088/PCC.19102521.
- [21] Mantere O, Saarela M, Kiesepää T, et al. Anti-neuronal antibodies in patients with early psychosis[J]. *Schizophr Res*, 2018, 192: 404-407. DOI: 10.1016/j.schres.2017.04.027.
- [22] Schou M, Sæther SG, Borowski K, et al. Prevalence of serum anti-neuronal autoantibodies in patients admitted to acute psychiatric care[J]. *Psychol Med*, 2016, 46(16): 3303-3313. DOI: 10.1017/S0033291716002038.
- [23] Schou MB, Sæther SG, Drange OK, et al. A prospective three-year follow-up study on the clinical significance of anti-neuronal antibodies in acute psychiatric disorders[J]. *Sci Rep*, 2019, 10(1): 35. DOI: 10.1038/s41598-019-56934-6.
- [24] Hansen N, Lange C, Maass F, et al. Mild Amnesic Cognitive Impairment and Depressive Symptoms in Autoimmune Encephalitis Associated with Serum Anti-Neurexin-3 α Autoantibodies[J]. *Brain Sci*, 2021, 11(6). DOI: 10.3390/brainsci11060673.
- [25] Beattie M, Goodfellow J, Oto M, et al. Anti-NMDAR encephalitis for psychiatrists: the essentials[J]. *BJPsych Bull*, 2021, 46(4): 1-7. DOI: 10.1192/bjb.2021.35.
- [26] Moldavski A, Wenz H, Lange BE, et al. Case Report: Severe Adolescent Major Depressive Syndrome Turns Out to Be an Unusual Case of Anti-NMDA Receptor Encephalitis[J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 679996. DOI: 10.3389/fpsy.2021.679996.
- [27] Rong X, Xiong Z, Cao B, et al. Case report of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in a middle-aged woman with a long history of major depressive disorder[J]. *BMC Psychiatry*, 2017, 17(1): 320. DOI: 10.1186/s12888-017-1477-x.
- [28] Qin X, Li J, Luo Y, et al. Anti-contactin-associated protein-like 2 antibody autoimmune encephalitis with rapidly progressive parkinsonism: a case report and literature review[J]. *Acta Neurol Belg*, 2022. DOI: 10.1007/s13760-022-02124-7.
- [29] Gough JL, Coebergh J, Chandra B, et al. Electroconvulsive therapy and/or plasmapheresis in autoimmune encephalitis?[J]. *World J Clin Cases*, 2016, 4(8): 223-228. DOI: 10.12998/wjcc.v4.i8.223.
- [30] Witt JA, Vogt VL, Widman G, et al. Loss of Autozoetic Awareness of Recent Autobiographical Episodes and Accelerated Long-Term Forgetting in a Patient with Previously Unrecognized Glutamic Acid Decarboxylase Antibody Related Limbic Encephalitis[J]. *Front Neurol*, 2015, 6: 130. DOI: 10.3389/fneur.2015.00130.
- [31] Zangrandi A, Gasparini F, Marti A, et al. A 9-year neuropsychological report of a patient with LGI1-associated limbic encephalitis[J]. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2019, 41(7): 749-759. DOI: 10.1080/13803395.2019.1617836.
- [32] Wang HY, Yang XY, Han J, et al. Clinical characteristics of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in patients with a long-term history of mental disorders[J]. *Eur J Med Res*, 2022, 27(1): 38. DOI: 10.1186/s40001-022-00664-5.

(收稿日期: 2022-11-23)

(本文编辑: 赵金鑫)