

肿瘤诱发抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎的研究进展

夏亭 孙丹 刘智胜

430016 华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院神经内科

通信作者: 刘智胜, Email: liuzsc@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.02.011

【摘要】 抗N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体脑炎是最常见的副肿瘤性脑炎之一,其主要临床表现为精神行为异常、意识障碍、癫痫发作和中枢性通气不足等。抗NMDA受体脑炎多见于女性,男女比例约为1:4,且20%~59%的患者存在相关肿瘤。诱发抗NMDA受体脑炎的相关肿瘤有多种,其中最常见的是卵巢畸胎瘤。文章对诱发抗NMDA受体脑炎相关肿瘤的流行病学、肿瘤类型、发病机制及肿瘤识别的研究进展进行综述。

【关键词】 抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎; 流行病学; 肿瘤; 发病机制; 综述

基金项目: 国家重点研发计划(2016YFC1306200); 湖北省儿童神经发育障碍临床医学研究中心建设项目(鄂科技发社2020-19号)

Research progress in tumors related to Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis Xia Ting, Sun Dan, Liu Zhisheng

Department of Neurology, Wuhan Children's Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430016, China

Corresponding author: Liu Zhisheng, Email: liuzsc@126.com

【Abstract】 Anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis is one of the most common paraneoplastic encephalitis. Its main clinical manifestations are mental and behavioral abnormalities, disturbance of consciousness, seizures and central hypoventilation. Anti-NMDA receptor encephalitis is more common in female, with a male-to-female ratio of about 1:4, and about 20%–59% of the patients have related tumors. There are many related tumors that induce anti-NMDA receptor encephalitis and one of the most common is ovarian teratoma. In this paper, the epidemiology, types, pathogenesis and identification of tumors associated with anti-NMDA receptor encephalitis are reviewed.

【Key words】 Anti-N-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis; Epidemiology; Neoplasms; Pathogenesis; Review

Fund programs: The National Key Research and Development Program of China (2016YFC1306200); Construction Project of Clinical Medical Research Center for Neurodevelopmental Disorders in Children in Hubei Province (HST2020-19)

2005年,4名年轻女性被发现患有卵巢畸胎瘤和脑脊液中存在海马区高表达抗原的抗体,并出现精神症状、失忆、意识障碍和中枢性通气不足^[1]。随后靶抗原被鉴定为抗N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体^[2]。抗NMDA受体脑炎是一种免疫介导性疾病,其特征是有复杂的神经精神症状和脑脊液中存在NMDA受体GluN1亚基的抗体^[3]。抗NMDA受体脑炎最初被认为是与年轻女性卵巢畸胎瘤相关的一种疾病,后来逐渐在男性、儿童和无

肿瘤患者中发现,但仍以女性为多见^[4]。现已发现抗NMDA受体脑炎与多种肿瘤有关,大多为卵巢畸胎瘤。本文就诱发抗NMDA受体脑炎相关肿瘤的研究进展综述如下。

一、流行病学

抗NMDA受体脑炎是一种新发现的、最为常见的自身免疫性脑炎,占有类型脑炎的近4%^[5-6]。每年每百万人中有1.5人罹患抗NMDA受体脑炎,女性多见,男女比例约为1:4^[3]。抗NMDA受体

脑炎发病的中位年龄为21岁,也可以在儿童和老年时期发病^[7]。最初Dalmau等^[2]发现的12例抗NMDA受体脑炎患者均同时存在肿瘤。现有的报道中,抗NMDA受体脑炎患者同时存在肿瘤的比例为20%~59%,在年轻男性患者中肿瘤发生的比例较低^[8-12]。与年轻人相比,45岁以上的抗NMDA受体脑炎患者通常存在恶性肿瘤^[13]。

Dalmau等^[9]报道了100例抗NMDA受体脑炎患者,其发病年龄为5~76岁(中位数年龄为23岁),其中女性91例;共有98例患者接受了肿瘤评估,58例患有肿瘤,其中56例为女性。Titulaer等^[14]的研究发现,577例抗NMDA受体脑炎患者的发病年龄为8个月~85岁(中位数年龄为21岁),其中女性468例;患有肿瘤者220例,其中女性213例。另有作者报道,108例被诊断为抗NMDA受体脑炎。女性患者中76例年龄<18岁^[15]。在412例患者(女性277例)中,87例患有两种或一种肿瘤,其中女性79例,男性8例^[16]。Bost等^[12]发现,252例患者(女性195例)中,60例患有肿瘤,其中女性55例。从以上研究中可以发现,抗NMDA受体脑炎合并肿瘤患者中,女性多见,约占95%,且成年患者中合并肿瘤比例更高。

二、肿瘤类型

目前报道的诱发抗NMDA受体脑炎的相关肿瘤类型共有23种,包括卵巢畸胎瘤、肺肿瘤、乳腺肿瘤、睾丸肿瘤、神经内分泌肿瘤、纵隔畸胎瘤、卵巢癌、胸腺癌、性索间质肿瘤、子宫癌、胰腺癌、卵巢纤维腺瘤、会阴神经鞘瘤、甲状腺乳头状癌、肾癌、霍奇金淋巴瘤、前列腺癌、松果体无性细胞瘤、神经母细胞瘤、输卵管畸胎瘤、卵巢黏液囊腺瘤、结肠癌、胶质母细胞瘤^[9, 12, 14, 16-21]。其中卵巢畸胎瘤是诱发抗NMDA受体脑炎最常见的肿瘤,占78%~94%^[9, 12, 14, 16]。

Dalmau等^[9]报道的98例抗NMDA受体脑炎患者中,其中58例患有肿瘤,53例为卵巢畸胎瘤,其他肿瘤包括性索间质肿瘤、神经内分泌肿瘤、纵隔畸胎瘤、小细胞肺癌和睾丸未成熟畸胎瘤。Titulaer等^[14]的研究中,220例抗NMDA受体脑炎患者合并肿瘤,其中卵巢畸胎瘤占94%,卵巢外畸胎瘤占2%,其他肿瘤包括肺、乳腺和睾丸肿瘤,卵巢癌、胸腺癌和胰腺癌。Zhang等^[16]的研究发现,在412例抗NMDA受体脑炎患者中,1例患者在发病1年后被发现患有胶质母细胞瘤,表明在最初没有合并肿瘤的患者中后续可能出现肿瘤;其他肿瘤有卵巢纤维瘤、会阴神经鞘瘤、甲状腺乳头状癌、肾癌、多发性神经内分泌肿瘤、睾丸精原细胞瘤和肺部混合型生殖细胞

瘤(绒毛膜癌和畸胎瘤)。Bost等^[12]发现,252例抗NMDA受体脑炎患者中有60例患有肿瘤,其中成熟卵巢畸胎瘤45例,未成熟卵巢畸胎瘤6例,其他肿瘤包括霍奇金淋巴瘤、子宫腺癌、前列腺癌、松果体无性细胞瘤、神经母细胞瘤和胰腺神经内分泌肿瘤等。

另外,关于抗NMDA受体脑炎合并肿瘤的个案报道中,2017年Lim和Yip^[17]报告1例65岁男性患者伴肝神经内分泌癌;Kobayashi等^[18]报道了1例44岁的女性患者由于子宫大细胞神经内分泌癌诱发抗NMDA受体脑炎;Hattori等^[19]首次报道了1例35岁女性患者患有输卵管畸胎瘤。除此之外,亦有学者报道了1例23岁女性患者同时合并卵巢黏液性囊腺瘤,提示抗NMDA受体脑炎中的卵巢肿瘤并不局限于卵巢畸胎瘤^[20]。只有大约5%的成年男性患者有肿瘤,典型的是睾丸生殖细胞瘤。2019年Park等^[21]报道了1例44岁男性抗NMDA受体脑炎伴结肠癌患者。

三、发病机制

首先在神经元中发现了NMDA受体,其在脑发育过程中对神经元发育和突触可塑性起重要作用。其也存在于神经细胞、脑内皮细胞、周围非神经组织和肿瘤,尤其是富含NMDA受体神经组织的畸胎瘤。抗NMDA受体脑炎被认为是一种副肿瘤性疾病,近半数的抗NMDA受体脑炎患者同时患有肿瘤,主要是畸胎瘤,畸胎瘤神经组织已被确认为自身免疫的起始部位^[22]。卵巢畸胎瘤是与抗NMDA受体脑炎相关的最常见肿瘤,其他肿瘤包括胰腺神经内分泌肿瘤、乳腺癌、前列腺癌等,也已被证明表达了抗NMDA受体^[4, 23-24]。

在抗NMDA受体脑炎中,针对细胞表面蛋白胞外表位的抗体与NMDA受体GluN1亚基的结合可改变受体的结构和功能,从而导致相关临床综合征^[7]。Dalmau^[25]提出了抗NMDA受体脑炎的B细胞激活模型,卵巢畸胎瘤的神经组织含有神经元和抗NMDA受体,其通过肿瘤相关的坏死细胞释放出来,到达局部的盆腹淋巴结。在盆腹淋巴结,抗原提呈细胞与CD4⁺T细胞结合,导致记忆B细胞和浆细胞的产生。激活的记忆B细胞通过血流到达大脑,在大脑中,B细胞在抗原的刺激下成熟和分化为浆细胞。根据这个模型,抗原最初被提呈给免疫系统是在中枢神经系统之外,而抗体最终在血-脑脊液屏障的两侧合成^[26]。虽然抗体可能通过破坏的血-脑脊液屏障到达大脑,或以较低比例通过完整的血-脑脊液屏障到达大脑,但几乎没有临床证据表明血-脑脊液屏障破坏,且中枢神经系统浆细胞的存

在及抗体的高合成以及一些严重免疫缺陷的患者血清抗体水平低或不存在,这些均表明血清抗体与中枢神经系统内产生的抗体相比,其贡献较小^[25,27],因而临床诊断抗NMDA受体脑炎主要依赖于脑脊液抗体的存在。NMDA受体抗体是由能够穿过血-脑脊液屏障的抗体生成细胞在中枢神经系统内合成^[3]。但是关于细胞穿过血-脑脊液屏障的具体机制仍不清楚,未来仍需进一步探究其潜在发病机制。

四、肿瘤识别

抗NMDA受体脑炎的治疗主要包括肿瘤切除和免疫治疗,其中肿瘤切除是治疗的重要手段,合并肿瘤的患者行肿瘤切除和一线免疫治疗后80%病情得到有效改善^[28]。同时,抗NMDA受体脑炎伴畸胎瘤术后脑炎的平均复发时间较不伴畸胎瘤患者脑炎的平均复发时间长。因此,研究认为肿瘤切除有助于抗NMDA受体脑炎的远期预后^[15]。

一般而言,肿瘤患者的抗体滴度较非肿瘤患者高。此外,畸胎瘤患者较非畸胎瘤患者更有可能在血清中检测到抗体^[29]。在对自身免疫性脑炎的初步诊断中,推荐筛查全身肿瘤^[15]。抗NMDA受体脑炎可以被各种类型的肿瘤所诱发,对于年龄>45岁的患者,如果没有并发卵巢畸胎瘤,更应仔细进行全身肿瘤筛查^[18];而胸部、腹部和盆腔的计算机断层扫描(CT)或氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描(PET)可以识别体内的大多数肿瘤^[30]。

女性患者首先要考虑的是筛查卵巢畸胎瘤。常用的筛查方法包括盆腔CT、MRI扫描和阴道超声检查(限于有性生活女性患者),其中盆腔MRI是最好的标准成像技术^[31]。女性患者行阴道超声检查,检查结果阴性者,则应进一步行盆腔PET、CT或MRI检查^[30]。卵巢内疑似小畸胎瘤的首选成像方式是腹部MRI,除脂肪抑制的T1和T2加权序列外,还使用对比剂,层厚在4 mm或更小^[32]。

研究提示,抗NMDA受体脑炎治疗后需要进行常规的肿瘤筛查,因为即使在最初未合并肿瘤的儿童患者中,也存在发生肿瘤的风险^[33]。对于年龄>12岁的女性抗NMDA受体脑炎患者,初步筛查未发现肿瘤,建议对这些患者进行常规筛查,每6个月对腹部和骨盆进行1次MRI检查,持续4年^[34]。

五、小结

抗NMDA受体脑炎常合并肿瘤,成年患者多见,儿童患者少见。诱发抗NMDA受体脑炎的相关肿瘤共有23种,最多见的是卵巢畸胎瘤。抗NMDA受体脑炎应该常规进行肿瘤筛查,发现肿瘤后及时进

行手术切除,可改善预后。随着近年来研究的不断深入以及影像诊断技术在肿瘤早期识别中的广泛应用,越来越多的相关肿瘤在抗NMDA受体脑炎患者中发现,但其潜在发病机制尚未明确、治疗方案国际上尚无统一定论,因而未来仍需进一步探讨。

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 文章撰写与修改为夏亭,文章审核与修改为孙丹,文章立题和审校为刘智胜

参 考 文 献

- [1] Vitaliani R, Mason W, Ances B, et al. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma[J]. *Ann Neurol*, 2005, 58(4): 594-604. DOI: 10.1002/ana.20614.
- [2] Dalmau J, Tüzün E, Wu H, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma[J]. *Ann Neurol*, 2007, 61(1): 25-36. DOI: 10.1002/ana.21050.
- [3] Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(11): 1045-1057. DOI: 10.1016/s1474-4422(19)30244-3.
- [4] Venkatesan A, Adatia K. Anti-NMDA-receptor encephalitis: from bench to clinic[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2017, 8(12): 2586-2595. DOI: 10.1021/acchemneuro.7b00319.
- [5] 叶晓红,宋成城,傅海群,等.抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎的研究进展[J].*浙江中西医结合杂志*, 2019, 29(3): 252-255. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4561.2019.03.029.
- [6] Granerod J, Ambrose H, Davies N, 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. DOI: 10.1016/s1473-3099(10)70222-x.
- [7] Huang Q, Xie Y, Hu Z, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a review of pathogenic mechanisms, treatment, prognosis[J]. *Brain Res*, 2020, 1727: 146549. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.146549.
- [8] 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. DOI: 10.1016/s1474-4422(10)70253-2.
- [9] Dalmau J, Gleichman A, Hughes E, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(12): 1091-1098. DOI: 10.1016/s1474-4422(08)70224-2.
- [10] Gable M, 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. DOI: 10.1093/cid/cir1038.
- [11] Florance N, Davis R, Lam C, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents[J]. *Ann Neurol*, 2009, 66(1): 11-18. DOI: 10.1002/ana.21756.
- [12] Bost C, Chanson E, Picard G, et al. Malignant tumors in autoimmune encephalitis with anti-NMDA receptor antibodies[J].

- J Neurol, 2018, 265(10): 2190-2200. DOI: 10.1007/s00415-018-8970-0.
- [13] Titulaer M, McCracken L, Gabilondo I, et al. Late-onset anti-NMDA receptor encephalitis[J]. Neurology, 2013, 81(12): 1058-1063. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a4a49c.
- [14] Titulaer M, 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. DOI: 10.1016/s1474-4422(12)70310-1.
- [15] Dai Y, Zhang J, Ren H, et al. Surgical outcomes in patients with anti-N-methyl D-aspartate receptor encephalitis with ovarian teratoma[J]. Am J Obstet Gynecol, 2019, 221(5): 485.e1-485.e10. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.05.026.
- [16] Zhang L, Wu M, Hao Z, et al. Clinical characteristics, treatments, and outcomes of patients with anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: a systematic review of reported cases[J]. Epilepsy Behav, 2017, 68: 57-65. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.12.019.
- [17] Lim E, Yip C. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with hepatic neuroendocrine carcinoma: a case report[J]. J Clin Neurosci, 2017, 41: 70-72. DOI: 10.1016/j.jocn.2017.02.038.
- [18] Kobayashi M, Nishioka K, Takanashi M, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis due to large-cell neuroendocrine carcinoma of the uterus[J]. J Neurol Sci, 2017, 383: 72-74. DOI: 10.1016/j.jns.2017.10.024.
- [19] Hattori Y, Yamashita Y, Mizuno M, et al. Anti-N-methyl-d-aspartate receptor limbic encephalitis associated with mature cystic teratoma of the fallopian tube[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2017, 43(2): 412-415. DOI: 10.1111/jog.13221.
- [20] Cho E, Byun J, Park H, et al. The first case of Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis (Anti-NMDAR encephalitis) associated with ovarian mucinous cystadenoma: a case report[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2019, 58(4): 557-559. DOI: 10.1016/j.tjog.2019.05.022.
- [21] Park B, Son G, Kim H, et al. Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis in a patient with colon cancer[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2019, 177: 114-116. DOI: 10.1016/j.clineuro.2019.01.002.
- [22] Xiao Y, Li J, Liu L, et al. Clinicopathological characteristics of dysplastic teratomous neuroglia with anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis[J]. Clin Immunol, 2020, 210: 108271. DOI: 10.1016/j.clim.2019.108271.
- [23] Seidlitz E, Sharma M, Saikali Z, et al. Cancer cell lines release glutamate into the extracellular environment[J]. Clin Exp Metastasis, 2009, 26(7): 781-787. DOI: 10.1007/s10585-009-9277-4.
- [24] Li L, Hanahan D. Hijacking the neuronal NMDAR signaling circuit to promote tumor growth and invasion[J]. Cell, 2013, 153(1): 86-100. DOI: 10.1016/j.cell.2013.02.051.
- [25] Dalmau J. NMDA receptor encephalitis and other antibody-mediated disorders of the synapse: the 2016 Cotzias Lecture[J]. Neurology, 2016, 87(23): 2471-2482. DOI: 10.1212/wnl.0000000000003414.
- [26] Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to synaptic receptors and neuronal cell surface proteins in autoimmune diseases of the central nervous system[J]. Physiol Rev, 2017, 97(2): 839-887. DOI: 10.1152/physrev.00010.2016.
- [27] Prüss H, Dalmau J, Harms L, et al. Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin[J]. Neurology, 2010, 75(19): 1735-1739. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181fc2a06.
- [28] 刘珊珊, 欧阳菲, 罗新. 卵巢成熟畸胎瘤致抗 N-甲基-D-天门冬氨酸受体脑炎 1 例报道并文献复习[J]. 中国计划生育和妇产科, 2019, 11(11): 94-96. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4020.2019.11.26.
- [29] 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. DOI: 10.1016/s1474-4422(13)70282-5.
- [30] Scheer S, John RM. Anti-N-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children and adolescents[J]. J Pediatr Health Care, 2016, 30(4): 347-358. DOI: 10.1016/j.pedhc.2015.09.004.
- [31] Cleverly K, Gambadauro P, Navaratnarajah R. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: have you checked the ovaries? [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2014, 93(7): 712-715. DOI: 10.1111/aogs.12386.
- [32] Barth A, Nassenstein I, Tröbs R, et al. N-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis with psychiatric symptoms and an ovarian teratoma detected by MRI in a 17-year-old girl[J]. Neuropediatrics, 2019, 50(4): 253-256. DOI: 10.1055/s-0039-1692417.
- [33] Omata T, Kodama K, Watanabe Y, et al. Ovarian teratoma development after anti-NMDA receptor encephalitis treatment[J]. Brain Dev, 2017, 39(5): 448-451. DOI: 10.1016/j.braindev.2016.12.003.
- [34] Staley E, Jamy R, Phan A, et al. N-Methyl-d-aspartate receptor antibody encephalitis: a concise review of the disorder, diagnosis, and management[J]. ACS Chem Neurosci, 2019, 10(1): 132-142. DOI: 10.1021/acscemneuro.8b00304.

(收稿日期: 2021-05-26)

(本文编辑: 赵金鑫)