

免疫球蛋白及相关抗体检测在自身免疫性脑炎诊断中的应用

张海军¹, 易小艳², 程宇锋³

(1. 安阳市人民医院 神经内科, 安阳 455000; 2. 华中科技大学同济医学院附属武汉市精神卫生中心 精神科, 武汉 430022; 3. 河北友爱医院 精神卫生科, 石家庄 050000)

摘要: 为探讨血清 Ig、脑脊液 Ig 及自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)相关抗体检测在首发认知和精神行为异常的 AE 诊断中的应用价值, 选取 56 例 AE 患者为试验组, 56 例病毒性脑炎患者为对照组。对比 2 组患者血清 IgM、血清 IgG、脑脊液 IgG 水平, 脑脊液白蛋白/血清白蛋白比值, IgG 指数及血清、脑脊液 AE 相关抗体检出情况。试验组均予以激素、Ig 等系统治疗, 比较试验组治疗前后血清 IgM、血清 IgG、脑脊液 IgG 水平, 脑脊液白蛋白/血清白蛋白比值及 IgG 指数。结果显示, 试验组血清 IgM、血清 IgG、脑脊液 IgG 水平, 脑脊液白蛋白/血清白蛋白比值, IgG 指数及 IgG 指数 >0.7 的人数比例均高于对照组($P < 0.05$); 试验组抗 N-甲基-D-天冬氨酸(anti-N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体抗体、抗富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白(leucine-rich glioma inactivation 1 protein, LGI1)抗体检出率均高于对照组($P < 0.05$); 试验组治疗后血清 IgM、血清 IgG、脑脊液 IgG 水平, 脑脊液白蛋白/血清白蛋白比值及 IgG 指数均较治疗前降低($P < 0.05$)。提示首发认知和精神行为异常的 AE 患者血清、脑脊液 Ig 水平明显升高, 且存在不同类型 AE 相关抗体, 血清、脑脊液 Ig 水平也与疾病病程进展密切相关, 可将其作为疾病早期诊断及病程监测的重要指标。

关键词: 自身免疫性脑炎; 认知和精神行为异常; 免疫球蛋白 M; 免疫球蛋白 G; 免疫球蛋白 G 指数; 抗体

中图分类号: R373.3

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2019)05-0384-05

自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)为一类由免疫系统针对大脑中枢神经系统抗原引发特异性免疫反应而造成的脑部疾病, 其主要表现为急性或亚急性起病的认知障碍、精神异常、癫痫等, 若无法及时明确病因, 将会贻误临床治疗, 影响患者预后, 病死率和致残率均较高^[1-3]。从 20 世纪 60 年代起, 一些国内外学者逐渐发现了与 AE 相关的多种自身抗体, 如抗 N-甲基-D-天冬氨酸(anti-N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体抗体、抗富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白(leucine-rich glioma inactivation 1 protein, LGI1)抗体等可为 AE 诊断提供可靠依据, 但因 AE 相关抗体测定方法复杂, 费用较高, 不适用于临床筛查^[4-6]。有研究显示, 体液免疫可介导细胞表面神经元抗体表达, 参与 AE 的发生、发展^[7-8]。Ig 为反映机体体液免疫状况的重要指标, 可为机体体液免疫状况监测提供客观依据。本研究选取首发认知和精神行为异常的 AE

患者及同期病毒性脑炎患者各 56 例, 分组观察血清、脑脊液 Ig 及 AE 相关抗体检测在首发认知和精神行为异常 AE 诊断中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择 2014 年 6 月至 2018 年 10 月华中科技大学同济医学院附属武汉市精神卫生中心 56 例首发认知和精神行为异常的 AE 患者为试验组, 选择同期 56 例病毒性脑炎患者为对照组。试验组男性 23 例、女性 33 例, 年龄(41.37 ± 10.63)岁, 体质量(61.40 ± 6.35)kg, 病程(42.09 ± 13.73)d, 首发表现为认知障碍、癫痫发作、精神异常。对照组男性 25 例、女性 31 例, 年龄(42.04 ± 10.18)岁, 体质量(60.73 ± 6.58)kg, 首发表现为认知障碍、癫痫发作、高热。2 组患者性别、体质量、年龄等一般资料均衡可比($P > 0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 病例选择标准

1.2.1 纳入标准 (1)试验组均经 MRI 检查、AE 相关抗体检测确诊为 AE; (2)对照组均经脑电图、神经影像学检查确诊为病毒性脑炎; (3)2 组均为初诊患者, 临床资料完整, 可配合完成相关检查及治疗, 知晓本研究并签订知情同意书。

收稿日期: 2018-12-25

基金项目: 河北省卫生和计划生育委员会医学科学研究课题计划项目(20171515)

作者简介: 张海军(1976—), 男, 硕士生, 副主任医师, 主要从事中枢神经系统感染、脱髓鞘、神经免疫、脑血管病研究

通信作者: 易小艳(E-mail: yingtuoke3@163.com)

1.2.2 排除标准 (1)纳入研究前采取系统免疫治疗者；(2)肝、肾、心等脏器功能严重异常者；(3)合并血液系统疾病、内分泌系统疾病、SLE、恶性肿瘤者；(4)合并结缔组织病、免疫缺陷病等其他影响机体免疫系统功能疾病者；(5)存在吸毒史者；(6)妊娠及哺乳期女性。

1.3 方法

1.3.1 检测方法 采集所有患者 2 mL 清晨空腹血清及脑脊液，以 1 200×g 离心 10 min，取上清液，置-20℃冰箱中保存待测。以免疫散射比浊法检测血清 IgM、血清 IgG、脑脊液 IgG、脑脊液白蛋白水平，检测试剂盒均购自中生北控生物制药有限公司。以溴甲酚绿法测定血清白蛋白水平，间接免疫荧光法测定血清及脑脊液 AE 相关抗体，试剂盒均购自上海沪宇生物技术有限公司。板间、板内变异系数<10%，相关操作均由同一组专门检测人员严格按试剂盒说明书执行。

1.3.2 治疗方法 试验组患者予以激素、Ig 等系统治疗：甲泼尼龙琥珀酸钠(Pfizer Manufacturing Belgium NV，批准文号 H20130303)1 000 mg/次，1 次/d，静滴；Ig 0.4 g/kg，1 次/d，静滴。持续治疗 5 d。

1.4 观察指标 (1)比较 2 组患者血清 IgM、血清 IgG、脑脊液 IgG 水平及脑脊液白蛋白/血清白蛋白

比值，血清 IgM 正常值为 0.40~3.45 g/L，血清 IgG 正常值为 6~16 g/L，脑脊液 IgG 正常值为 10~40 mg/L。(2)比较 2 组患者 IgG 指数，IgG 指数=(脑脊液 IgG 值/血清 IgG 值)/(脑脊液白蛋白/血清白蛋白)，当 IgG 指数>0.7 时则提示 IgG 在鞘内合成增加^[9]。(3)比较 2 组 AE 相关抗体[抗 NMDA 受体抗体、抗 LGI1 抗体、抗 γ-氨基丁酸 B 受体 (gamma-aminobutyric acid B receptor, GABABR)抗体、抗 Ma2 抗体、抗 Yo 抗体]检出情况。(4)比较试验组治疗前后血清 IgM、血清 IgG、脑脊液 IgG 水平，脑脊液白蛋白/血清白蛋白比值及 IgG 指数。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较行独立样本 *t* 检验，组内比较行配对 *t* 检验，计数资料用 *n* (%)表示，分析采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法，以 *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者血清 IgM、血清 IgG、脑脊液 IgG 水平及脑脊液白蛋白/血清白蛋白比值的比较 试验组血清 IgM、血清 IgG、脑脊液 IgG 水平及脑脊液白蛋白/血清白蛋白比值均高于对照组(*P* < 0.05)。(表 1)

表 1 2 组患者血清 IgM、血清 IgG、脑脊液 IgG 水平及脑脊液白蛋白/血清白蛋白比值的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	血清 IgM(g/L)	血清 IgG(g/L)	脑脊液 IgG(mg/L)	脑脊液白蛋白/血清白蛋白比值($\times 10^{-3}$)
试验组	56	4.02±0.63	19.87±3.28	182.68±20.31	11.09±2.58
对照组	56	3.60±0.42	12.35±1.61	63.92±8.70	8.97±1.75
<i>t</i> 值		4.151	15.402	40.223	5.089
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 2 组患者 IgG 指数的比较 试验组 IgG 指数及 IgG 指数>0.7 的人数比例均高于对照组(*P* < 0.05)。(表 2、图 1)

表 2 2 组患者 IgG 指数的比较

组别	<i>n</i>	IgG 指数($\bar{x} \pm s$)	IgG 指数>0.7 的人数 [<i>n</i> (%)]
试验组	56	0.83±0.25	49(87.50)
对照组	56	0.58±0.32	3(5.36)
<i>t</i> / χ^2 值		4.607	75.959
<i>P</i> 值		0.000	0.000

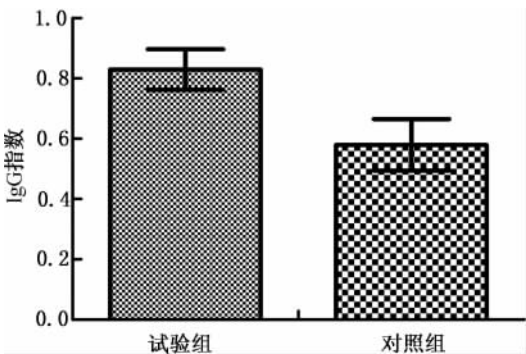


图 1 2 组患者 IgG 指数的比较

2.3 2组患者AE相关抗体检出情况的比较 试验组抗NMDA受体抗体、抗LGI1抗体检出率均高于对照组($P < 0.05$)。(表3)

2.4 试验组治疗前后血清IgM、血清IgG、脑脊液

IgG水平,脑脊液白蛋白/血清白蛋白比值及IgG指数的比较 试验组治疗后血清IgM、血清IgG、脑脊液IgG水平,脑脊液白蛋白/血清白蛋白比值及IgG指数均较治疗前降低($P < 0.05$)。(表4、图2)

表3 2组患者AE相关抗体检出情况的比较[n(%)]

组别	n	抗NMDA受体抗体	抗LGI1抗体	抗GABABR抗体	抗Ma2抗体	抗Yo抗体
试验组	56	44(78.57)	7(12.50)	2(3.57)	2(3.57)	1(1.79)
对照组	56	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
χ^2 值		72.471	—	—	—	—
P 值		0.000	0.013	0.495	0.495	1.000

表4 试验组治疗前后血清IgM、血清IgG、脑脊液IgG水平,脑脊液白蛋白/血清白蛋白比值及IgG指数的比较($\bar{x} \pm s$, $n=56$)

组别	血清IgM(g/L)	血清IgG(g/L)	脑脊液IgG(mg/L)	脑脊液白蛋白/血清白蛋白比值($\times 10^{-3}$)	IgG指数
治疗前	4.02 \pm 0.63	19.87 \pm 3.28	182.68 \pm 20.31	11.09 \pm 2.58	0.83 \pm 0.25
治疗后	2.91 \pm 0.47	13.84 \pm 2.62	32.39 \pm 2.56	5.30 \pm 0.41	0.44 \pm 0.17
t 值	10.568	10.749	54.940	16.586	9.654
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

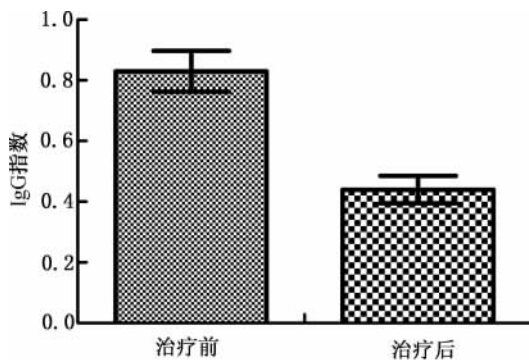


图2 试验组治疗前后IgG指数的比较

3 讨论

AE主要包括抗NMDA受体抗体脑炎、桥本脑病、边缘性脑炎等,其发病或同特异性抗体有关或是副肿瘤综合征的表现之一,故AE相关抗体检测对AE早期诊断及治疗具有重要意义^[10-12]。抗NMDA受体抗体是一种重要的兴奋性氨基酸受体,在中枢神经系统中分布较广泛,可起到兴奋性突触可塑性调节、突触传递等作用,与人类学习、记忆、行为等有密切关系。AE相关抗体靶抗原是NR1亚氨基末端细胞外抗原的决定簇,且其抗体主要分为IgG3、IgG1 2种亚型,可使抗NMDA受体抗体可逆性缺失,造成抗NMDA受体抗体诱导的机体突触功能降低,进而影响兴奋性谷氨酸的信号转导,导致突触间隙的谷氨酸水平明显升高并产

生蓄积,反馈性致使抗NMDA受体抗体过度激活,造成细胞中钙离子超载,引起毒性作用,最终致使神经元衰亡,引起记忆、行为、学习障碍^[13-15]。抗NMDA受体抗体检测阳性是抗NMDA受体抗体脑炎诊断的必要条件^[16]。抗LGI1抗体在与靶抗原-跨突触蛋白复合体结合后,干扰突触蛋白连接,提升突触前钾通道活性度,抑制突触前释放,阻碍神经递质传递,且会影响下丘脑、海马突触传递,进而造成低钠血症、癫痫等一系列临床症状的发生,与抗LGI1抗体脑炎发生、进展关系密切^[17-19]。因此,通过测定AE相关抗体可为AE早期诊断提供有力依据。本研究结果显示,试验组抗NMDA受体抗体、抗LGI1抗体检出率均高于对照组($P < 0.05$),表明首发认知和精神行为异常的AE患者存在不同类型的AE相关抗体,可将其作为AE诊断的重要指标。但临床实践发现,AE抗体测定难度较大,费用较高,不易临床推广。

近年来,随着临床研究的不断深入,发现体液免疫功能紊乱在AE发生、发展中扮演着重要角色,AE患者体液免疫多处于亢进状态^[20-21]。Ig包含IgM、IgG等,可反映机体体液免疫功能。IgM主要由脾脏大单核细胞产生,相对分子质量较大,有着较强的溶菌、杀菌、促吞噬及聚集等作用,是抗原刺激介导体液免疫应答过程中最先形成的Ig,在机体早期防御中具有重要作用^[22-24];IgG为初级

免疫应答过程中较重要且较持久的抗体之一,可刺激单核巨噬细胞发挥吞噬作用,减弱细菌毒素毒性,并可与病毒抗原相结合促使病毒丧失感染宿主细胞的能力,且其相对分子质量较小,易于穿过血脑屏障,脑脊液 IgG 水平可受到血清 IgG 水平的影响^[25-27]。本研究结果显示,试验组血清 IgM、血清 IgG、脑脊液 IgG 水平及脑脊液白蛋白/血清白蛋白比值均高于对照组($P < 0.05$),表明首发认知和精神行为异常的 AE 患者血清、脑脊液 Ig 水平会显著升高,可将其作为疾病早期诊断的重要指标。本研究显示,试验组 IgG 指数及 IgG 指数 >0.7 的人数比例均高于对照组($P < 0.05$),亦提示首发认知和精神行为异常的 AE 患者 IgG 合成增加,存在明显体液免疫反应, IgG 指数也对该病诊断有重要指导意义。本研究结果显示,试验组治疗后血清 IgM、血清 IgG、脑脊液 IgG 水平,脑脊液白蛋白/血清白蛋白比值及 IgG 指数均较治疗前降低($P < 0.05$),表明血清、脑脊液 Ig 水平与 AE 病程进展密切相关,可将其用于 AE 病程的监测。

综上所述,首发认知和精神行为异常的 AE 患者血清、脑脊液 Ig 水平会显著升高,且存在不同类型 AE 相关抗体,血清、脑脊液 Ig 水平也与 AE 病程进展密切相关,可将其作为疾病早期诊断及病程监测的重要指标。

参考文献

- [1] Ramanathan S, Mohammad SS, Brilot F, *et al.* Autoimmune encephalitis: Recent updates and emerging challenges[J]. J Clin Neurosci, 2014, 21(5): 722-730.
- [2] Armangue T, Leypoldt F, Dalmau J. Autoimmune encephalitis as differential diagnosis of infectious encephalitis[J]. Curr Opin Neurol, 2014, 27(3): 361-368.
- [3] Dalmau J, Rosenfeld MR. Autoimmune encephalitis update[J]. Neuro Oncol, 2014, 16(6): 771-778.
- [4] 古祺,毛悦时. 自身免疫性脑炎的新类型与新进展[J]. 中国临床医学, 2015, 22(6): 832-836.
- [5] 王佳敏,郭怡菁,张志珺. 富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白抗体阳性的自身免疫性脑炎一例报告[J]. 现代医学, 2016, 44(11): 1630-1633.
- [6] Graus F, Titulaer MJ, Balu R, *et al.* A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. Lancet Neurol, 2016, 15(4): 391-404.
- [7] 矫黎东,王向波. 自身免疫性脑炎临床研究进展[J]. 疑难病杂志, 2014, 13(12): 1312-1314.
- [8] 邵龙,王威,郑娜,等. 自身免疫性脑炎治疗进展[J]. 解放军医学杂志, 2017, 42(4): 347-353.
- [9] 罗政,陈鹏,谷玉平,等. 脑脊液、血清免疫球蛋白及脑脊液寡克隆区带对自身免疫性脑炎的诊断意义[J]. 神经疾病与精神卫生, 2016, 16(4): 441-444.
- [10] Newman MP, Blum S, Wong RC, *et al.* Autoimmune encephalitis[J]. Intern Med J, 2016, 46(2): 148-157.
- [11] Ohkawa T, Satake S, Yokoi N, *et al.* Identification and characterization of GABA(A) receptor autoantibodies in autoimmune encephalitis[J]. J Neurosci, 2014, 34(24): 8151-8163.
- [12] 邹为,李丹,贾清,等. 富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白抗体相关自身免疫性脑炎的临床特点[J]. 内科急危重症杂志, 2015, 21(3): 177-180.
- [13] 李庭毅,卢祖能. 抗 NMDA 受体脑炎患者 11 例临床资料分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2015, 10(5): 403-405.
- [14] 贾茜,郭冬梅,李小莹,等. 抗 N-甲基-D-天门冬氨酸受体脑炎 57 例临床分析[J]. 神经疾病与精神卫生, 2016, 16(3): 317-319.
- [15] 庞振阳. 抗 NMDA 受体脑炎二例[J]. 中国临床新医学, 2015, 8(5): 456-458.
- [16] 帕拉提·热合曼,孙岩. NMDA 受体相关抗体儿童自身免疫性脑炎 7 例临床分析[J]. 新疆医学, 2017, 47(12): 1432-1434.
- [17] 贺菲菲,叶静,徐文灯. 富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白抗体脑炎的临床特点[J]. 中华神经科杂志, 2016, 49(1): 26-29.
- [18] 郑昂,黎红华,杨斐斐,等. 富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白抗体脑炎 2 例报告[J]. 临床神经病学杂志, 2017, 30(5): 398-399.
- [19] 卞静,胡小伟,倪健强,等. 富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白抗体脑炎的研究进展[J]. 临床神经病学杂志, 2017, 30(6): 475-477.
- [20] 高哈清,方琪,段晓宇,等. 成人重症自身免疫性脑炎的临床特点及治疗[J]. 贵州医科大学学报, 2017, 42(12): 1418-1422.
- [21] Lancaster E. The diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis[J]. J Clin Neurol, 2016, 12(1): 1-13.
- [22] 张慧芳,武远鹏,徐宗荣,等. 新型自身免疫性脑炎—边缘性脑炎的研究进展[J]. 中华神经医学杂志, 2016, 15(5): 533-535.
- [23] 展淑琴,岳天海,吴海琴,等. 脑脊液、血清免疫球蛋白及脑脊液寡克隆区带在神经系统疾病中的意义[J]. 陕西医学杂志, 2014, 43(6): 664-666.
- [24] 范小颖. 自身免疫性脑炎患儿免疫水平的变化[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2014.
- [25] 连新生. 喜炎平联合热毒宁注射液对重症手足口病合并脑炎患儿的免疫水平影响[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(4): 182-185.
- [26] 周园园. 自身免疫性脑炎临床特征与免疫指标的变化分析[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2016.
- [27] 孟俊,朱巍巍,彭奕冰,等. 脑脊液寡克隆区带检测联合 IgG 指数在中枢神经系统疾病诊断中的意义[J]. 诊断学理论与实践, 2015, 14(4): 334-337.

Application of immunoglobulin and related antibody detection in the diagnosis of autoimmune encephalitis

ZHANG Hai-jun¹, YI Xiao-yan², CHENG Yu-feng³ (1. *Department of Neurology, People's Hospital of Anyang, Anyang 455000, China*; 2. *Department of Psychiatry, Wuhan Mental Health Center, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China*; 3. *Department of Mental Health, Hebei Friendship Hospital, Shijiazhuang 050000, China*)

Abstract: To explore the value of serum Ig, cerebrospinal fluid Ig and autoimmune encephalitis(AE)-related antibody detection in the diagnosis of AE with first-episode cognitive and mental behavior abnormalitie, we selected 56 patients with AE as the test group and 56 patients with viral encephalitis as the control group. The serum IgM, serum IgG, cerebrospinal fluid IgG, cerebrospinal fluid albumin/serum albumin ratios, IgG indexes and AE-related antibodies in serum and cerebrospinal fluid of the two groups were detected and compared. The test group was treated with hormone and Ig. The levels of serum IgM, serum IgG, cerebrospinal fluid IgG and IgG index were compared before and after treatment. The results showed that the levels of serum IgM, serum IgG, cerebrospinal fluid IgG and IgG index, IgG index exceeding 0.7 in the test group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The detection rates of anti-*N*-methyl-*D*-aspartate (NMDA) receptor antibody and leucine-rich glioma inactivation 1 protein (LGI1) antibody in the test group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of serum IgM, serum IgG, cerebrospinal fluid IgG and IgG index in the test group after treatment were lower than those before treatment ($P < 0.05$). Our study suggests that serum and cerebrospinal fluid Ig levels in patients with AE with first-episode cognitive and mental behavior abnormalitie are significantly elevated. The elevations of different types of AE-related antibodies, and serum and cerebrospinal fluid Ig levels are closely related with the progress of the disease and could be used as an important indicator for early diagnosis and disease monitoring.

Key words: autoimmune encephalitis; abnormal cognitive and mental behavior; immunoglobulin M; immunoglobulin G; immunoglobulin G index; antibody