

儿童抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎继发癫痫的 相关影响因素分析

齐乐¹, 孙丹^{*2}

(1. 江汉大学 医学部, 湖北 武汉 430056; 2. 武汉儿童医院 神经内科, 湖北 武汉 430016)

摘要: **目的** 目前抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)脑炎患儿恢复期继发癫痫的风险低, 相关研究较少, 大部分临床医生对其认识不足。对继发癫痫和非继发癫痫的抗NMDAR脑炎患儿进行对比研究, 以提高临床医生对抗NMDAR脑炎及其继发癫痫的临床特征及相关影响因素的认识。**方法** 回顾性分析2015年1月至2022年1月就诊于武汉儿童医院神经内科的50例确诊抗NMDAR脑炎患儿的临床资料, 根据最后随访时患儿是否继发癫痫分为脑炎后癫痫组(PE组)和脑炎后非继发癫痫组(NO-PE组), 采用泊松回归分析进行统计。**结果** 脑炎后癫痫发生率为8%(4/50)。50例患儿男女比为0.61:1, 继发癫痫患儿男女比是1:3。抗NMDAR脑炎临床症状表现多样, 最常见临床症状之一的癫痫发作占86%(43/50), 其中以癫痫发作为起病的占64%(32/50)。继发癫痫患儿中有75%(3/4)也是以癫痫发作作为首发症状, 同时更容易遗留运动障碍(50%(2/4))和学习能力下降(75%(3/4))。治疗上, 大部分脑炎患儿给予免疫治疗, 急性期有74%(37/50)给予抗癫痫药物治疗。PE组头颅影像学示皮质下受累(75%(3/4)比13%(6/46))、累及基底节区(50%(2/4)比0(0/46))及脑电图提示存在 δ 刷(50%(2/4)比8.7%(4/46))与NO-PE组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 抗NMDAR脑炎患儿临床症状表现多样, 继发癫痫发生率低, 进展为脑炎后癫痫, 若及时添加抗癫痫药物可控制发作; 头颅影像学示皮质下受累、基底节区受累及脑电图提示存在 δ 刷的患儿更易继发癫痫。

关键词: 自身免疫性脑炎; 脑炎后癫痫; 儿童

中图分类号: R742.1; R512.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-0143(2024)06-0087-10

DOI: 10.16389/j.cnki.cn42-1737/n.2024.06.010

Related Influencing Factors Analysis of Epilepsy Secondary to Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis in Children

QI Le¹, SUN Dan^{*2}

(1. School of Medicine, Jianghan University, Wuhan 430056, Hubei, China; 2. Department of Neurology, Wuhan Children's Hospital, Wuhan 430016, Hubei, China)

收稿日期: 2023-10-09

基金项目: 湖北省科技计划立项项目(2022DCC020)

作者简介: 齐乐(1995—), 女, 硕士生, 研究方向: 儿童自身免疫性脑炎。

*通信作者: 孙丹(1973—), 女, 主任医师, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 儿童神经内科。E-mail: bloveriver@163.com

Abstract: *Objective* The current low risk of secondary epilepsy in children recovering from N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) resistant encephalitis is poorly studied and under-recognized by most clinicians. A comparative study of children with anti-NMDAR encephalitis secondary to epilepsy and non-secondary to epilepsy was conducted to improve clinicians' understanding of the clinical features and associated factors influencing anti-NMDAR encephalitis and its secondary epilepsy. *Methods* A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 50 children with confirmed anti-NMDAR encephalitis who visited the neurology department of Wuhan Children's Hospital from January 2015 to January 2022. Based on whether the children had secondary epilepsy at the final follow-up, they were divided into the post-encephalitis epilepsy group (PE group) and the post-encephalitis non-secondary epilepsy group (NO-PE group). Poisson regression analysis was used for statistics. *Results* The incidence of post-encephalitis epilepsy was 8% (4/50). The male-to-female ratio of 50 children was 0.61:1. The male-to-female ratio of children with secondary epilepsy was 1:3. The clinical manifestations of anti-NMDAR encephalitis were diverse, with epilepsy being one of the most common clinical symptoms, accounting for 86% (43/50), of which 64% (32/50) were initiated by epilepsy. Among children with secondary epilepsy, 75% (3/4) also had seizures as the first symptom and were more likely to have motor disorders left (50% (2/4)) and decreased learning ability left (75% (3/4)). In terms of treatment, most children with encephalitis received immunotherapy, and 74% (37/50) of them were treated with antiepileptic drugs in the acute phase. The head imaging showed there was a statistically significant difference ($P < 0.05$) between the PE group and the NO-PE group in subcortical involvement (75% (3/4) vs. 13% (6/46)), involvement of the basal ganglia area (50% (2/4) vs. 0% (0/46)), and electroencephalography showing the presence δ brush (50% (2/4)) vs. (8.7% (4/46)). *Conclusion* The clinical symptoms of children with anti-NMDAR encephalitis are diverse, and the incidence of secondary epilepsy is low. Antiepileptic drugs can promptly control seizures after progression to post-encephalitis epilepsy, the children with head imaging showing subcortical involvement, basal ganglia area, and electroencephalogram suggesting the presence δ brush are more likely to develop secondary epilepsy.

Key words: autoimmune encephalitis; postencephalitic epilepsy; children

抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)脑炎是由免疫因素所介导的疾病,是自身免疫性脑炎最常见的一种,病程初期多表现为亚急性精神症状,如情绪异常及社交能力减退等,后迅速出现神经功能障碍症状^[1]。因为抗NMDAR脑炎具有免疫反应性,及时给予一线免疫治疗总体预后良好,但该疾病也会出现复发或遗留后遗症,如继发癫痫、记忆力下降等,影响患儿学习和生活质量^[2]。目前,关于儿童抗NMDAR脑炎继发癫痫相关的临床特征及辅助检查结果研究较少,因此本研究通过对抗NMDAR脑炎患儿临床资料的回顾性分析,以期通过观察早期临床症状及辅助检查,探索患儿继发癫痫的发生率及影响因素,从而早期确定可能存在继发癫痫风险的患儿,为其临床管理和预后判断提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集武汉儿童医院神经内科2015年1月至2022年1月符合抗NMDAR脑炎诊断标准的50例患儿的病历资料。

1.1.1 抗NMDAR脑炎诊断标准 根据2022年中国自身免疫性脑炎诊治专家共识抗NMDAR脑炎的诊断标准^[2-3]:(1)同时满足以下三项标准可诊断:①急性起病(<3个月),或至少包括以下6组症状的4组(精神行为异常或认知障碍、语言功能障碍(多语、少语、缄默症)、癫痫发作、不自主运动、僵直或姿势异常、意识水平下降、自主神经功能障碍或中枢性通气不足);②异常EEG(局部或弥漫性慢波,或不规则电活动、癫痫活动、或极端 δ 波)和脑脊液细胞数增多或寡克隆带阳性;③合理排除其他疾病。(2)当有以上3组症状,并同时伴有畸胎瘤时可进行抗NMDAR脑炎的诊断。(3)合理排除其他疾病后,在6组症状中至少满足1组,以及脑脊液中抗NMDAR抗体阳性可确诊,脑脊液特异性抗神经元抗体由武汉康圣达医学检验所采用间接免疫荧光法及蛋白免疫印迹法检测。

1.1.2 抗NMDAR脑炎纳入和排除标准 1)抗NMDAR脑炎纳入标准

①临床资料完整;②脑炎起病年龄 ≤ 18 岁;③脑脊液中抗NMDAR抗体检测结果阳性;④符合2016年Graus等^[4]提出的抗NMDAR脑炎诊断标准。

2)抗NMDAR脑炎排除标准

①不符合纳入标准的任何一项;②既往有原发性癫痫病史;③既往有神经系统疾病史引起的神经系统损害;④排除其他疾病所致癫痫;⑤临床资料不完整者。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集患儿的以下资料:①一般资料(起病年龄、性别、住院天数);②临床症状及体征(前驱症状(发热、头痛/头晕)、急性期癫痫发作(全面性、局灶性、癫痫持续状态)、运动障碍、精神异常(激惹、缄默)、行为异常、语言障碍、意识障碍、睡眠障碍、认知障碍、自主神经功能障碍)、局灶神经系统改变;③脑脊液检查(白细胞、蛋白质、葡萄糖、氯化物、抗体滴度);④影像学检查(累及皮质、累及皮质下、额叶、颞叶、顶叶、基底节区);⑤脑电图检查;⑥治疗方案;⑦根据患儿出院时的临床症状,应用改良的Rankin量表评分(Modified Rankin Scale, mRS)进行治疗效果评估,按照病情严重程度分为0~6分,其中0分表示完全缓解;1~2分表示病情较轻或预后较好; ≥ 3 分表示病情严重或预后不良。⑧随访结束时癫痫控制情况。分析抗NMDAR脑炎的临床特征。

1.2.2 分组及随访 所有抗NMDAR脑炎患儿经门诊或电话随访 > 6 个月,依据随访时是否为PE,分为PE组和NO-PE组。参照国际抗癫痫联盟(ILAE)2014年的癫痫定义^[4],结合脑炎病程及医生判断,脑炎后继发癫痫的定义为脑炎恢复期及以后出现至少1次非诱发性发作。本研究选取起病6个月后出现的无诱因的癫痫发作的患者入选为PE组^[5],通过统计学分析比较PE组和NO-PE组之间的差异。本研究最后1次随访时间截至2023年6月。

1.3 统计学方法

因抗NMDAR脑炎进展为癫痫的发生率较低,是一个近似服从泊松分布的小概率事件,应用Excel录入数据,应用SPSS 26.0软件进行泊松回归分析(Poisson回归分析)进行统计,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 流程图

符合纳入标准的患儿共50例,男19例(38%),女31例(62%),随访6个月后仍有或出现PE组患儿有4例(8%),NO-PE组有46例(92%),分组后采用泊松回归分析进行统计, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义(见图1),同时将PE组4例患儿继发癫痫后的临床特点及随访情况进行总结。

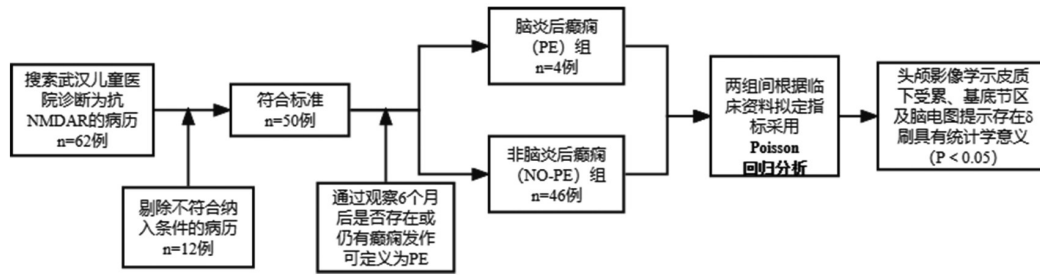


图1 流程图

Fig. 1 The flow chart

2.2 临床症状及体征

抗NMDAR脑炎患儿急性期主要临床症状为运动障碍共45例(90%),其次为癫痫发作共43例(86%),其中以癫痫发作为首发症状有32例(64%),伴有癫痫发作患儿中全面性癫痫发作13例(30.2%),局灶性癫痫发作38例(88.4%),呈癫痫持续状态8例(18.6%),PE组患儿有3例(75%)以癫痫发作为首发症状,且急性期发作均为局灶性发作4例(100%),其中1例(25%)合并有全面性发作;再次为精神异常41例(82%);两组临床症状及体征比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 PE组和NO-PE组抗NMDAR脑炎患儿的急性期临床症状及体征比较

Tab. 1 Comparison of acute clinical symptoms and signs in children with anti-NMDAR encephalitis between the PE group and the NO-PE group /n(%)

指标	PE组(n=4)	NO-PE组(n=46)	Z值	P值	OR值(95%CI)
前驱症状	2(50)	15(32.6)	0.455	0.649	1.490(0.267,8.324)
发热	2(50)	8(17.4)	1.386	0.166	4.000(0.563,28.396)
胃肠道症状	1(25)	10(21.7)	0.145	0.885	1.182(0.123,11.361)
精神异常	3(75)	38(82.6)	-0.362	0.718	0.659(0.069,6.331)
激惹	3(75)	26(56.5)	0.672	0.502	2.172(0.226,20.885)
行为异常	2(50)	17(36.9)	0.490	0.624	1.632(0.230,11.583)
运动障碍	3(75)	42(91.3)	-0.951	0.341	0.333(0.035,3.205)
语言障碍	2(50)	34(73.9)	-0.994	0.345	0.389(0.055,2.761)
睡眠障碍	3(75)	36(78.2)	-0.145	0.885	0.846(0.088,8.135)
意识障碍	3(75)	22(47.8)	0.882	0.378	2.769(0.288,26.622)
认知障碍	2(50)	16(34.8)	0.575	0.565	1.778(0.250,12.621)
记忆力减低	1(25)	7(15.2)	0.485	0.628	1.750(0.182,16.824)
急性期癫痫发作	4(100)	39(84.8)	0.446	0.964	1.949(0.199,9.121)
发作频率					
急性期发作>5次	3(75)	25(54.3)	0.743	0.458	2.357(0.245,22.660)
癫痫持续状态	2(50)	6(13.0)	1.658	0.097	5.250(0.740,37.270)
肌张力异常	1(25)	17(36.9)	-0.453	0.650	0.593(0.062,5.697)
局灶神经系统改变	1(25)	22(47.8)	-0.813	0.416	0.391(0.041,3.762)
脑膜刺激征	1(25)	2(4.3)	1.431	0.152	5.222(0.543,50.204)

2.3 脑脊液检查

患儿均进行了腰椎穿刺检查,27例(54%)患儿存在脑脊液检查结果异常,主要表现为脑脊液白细胞升高和蛋白轻度升高,其中脑脊液抗体滴度 $\geq 1:1\ 000$ 有10例(20%)。PE组和NO-PE组的脑脊液检查结果比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

表2 PE组和NO-PE组抗NMDAR脑炎患儿的脑脊液检查结果比较

Tab. 2 Comparison of cerebrospinal fluid examination results in children with anti-NMDAR encephalitis between PE group and NO-PE group /n(%)

指标	PE组(n=4)	NO-PE组(n=46)	Z值	P值	OR值(95%CI)
脑脊液-葡萄糖异常 (2.2~3.9) mmol·L ⁻¹	1(25)	10(34.8)	0.145	0.885	1.182(0.123,11.361)
脑脊液-蛋白质异常 (0.12~0.6) g·L ⁻¹	1(25)	5(10.9)	0.774	0.439	2.444(0.254,23.500)
脑脊液-氯化物 (118~128) mmol·L ⁻¹ 异常	1(25)	8(17.4)	0.363	0.718	1.519(0.158,14.598)
脑脊液抗体滴度					
抗体滴度 $\geq 1:100$	3(75)	20(43.5)	1.090	0.276	3.522(0.366,33.856)
抗体滴度 $\geq 1:320$	2(50)	14(30.4)	0.754	0.451	2.125(0.299,15.086)
抗体滴度 $\geq 1:1\ 000$	2(50)	8(17.4)	1.386	0.166	4.000(0.563,28.396)

2.4 影像学及脑电图检查

共有44例(88%)患儿进行了急性期颅脑MRI检查,其中19例(43.2%)显示异常,异常信号最常见于颞叶和顶叶,均各有7例(15.9%),异常信号皮质受累有12例(27.2%),皮质下受累有9例(20.5%)。PE组影像学检查结果异常3例(75%),NO-PE组16例(40%),PE组颅脑MRI提示异常信号累及基底节区、皮质下受累与NO-PE组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。全部患儿进行了脑电图检查,急性期异常脑电图有46例(92%),痫样放电有28例(56%),局灶性慢波有27例(54%),弥漫性慢波有18例(36%), δ 刷有6例(12%)。PE组脑电图提示存在 δ 刷,与NO-PE组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表3 PE组和NO-PE组抗NMDAR脑炎患儿的急性期颅脑MRI异常位置及脑电图比较

Tab. 3 Comparison of electroencephalogram and abnormal position of acute head MRI in children with anti-NMDAR encephalitis between PE group and NO-PE group /n(%)

指标	PE组(n=4)	NO-PE组(n=46)	Z值	P值	OR值(95%CI)
影像学异常					
额叶	1(25)	5(10.9)	1.815	0.069	6.143(0.865,43.609)
颞叶	1(25)	6(13.0)	0.621	0.535	2.048(0.213,19.685)
顶叶	2(50)	5(10.9)	1.815	0.069	6.143(0.865,43.609)
海马			1.801	0.072	8.000(0.832,76.908)
基底节区	2(50)	0(0)	3.178	0.001 ^a	24.000(3.381,170.378)
皮质下	3(75)	6(13.0)	2.265	0.024 ^a	13.667(1.442,131.385)
双侧受累	3(75)	9(19.6)	1.958	0.051	9.500(0.988,91.329)
脑电图异常					
弥漫性慢波	1(25)	17(34.0)	-0.453	0.650	0.593(0.062,5.697)
局灶性慢波	2(50)	25(54.3)	-0.160	0.873	0.852(0.120,6.047)
痫样放电	3(75)	25(54.3)	0.743	0.458	2.357(0.245,22.660)
δ 刷	2(50)	4(8.7)	1.992	0.046 ^a	7.333(1.033,52.060)

注:a表示统计结果 $P < 0.05$,差异具有统计学意义。

2.5 治疗及预后情况

49例(98%)患儿接受了一线免疫治疗(丙种球蛋白、激素及血浆置换),1例(2%)因家属拒绝免疫治疗仅给予对症支持治疗,其中丙种球蛋白联合激素有42例(85.7%),接受二线免疫治疗(利妥昔单抗、环磷酰胺)的有12例(24.5%);接受抗癫痫药物治疗的有37例(74%),其中3种及以上抗癫痫药物的有3例(8.1%),出院时mRS评分 ≤ 3 分有41例(82%)。PE组和NO-PE组在治疗选择方式上的比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表4。

癫痫发作控制情况:NO-PE组中伴有急性期癫痫发作患儿在首次接受治疗后6个月内完全控制发作且2年内未出现癫痫发作。PE组详细情况见表5。

表4 PE组和NO-PE组抗NMDAR脑炎患儿的治疗方式比较

Tab. 4 Comparison of therapy method in children with anti-NMDAR encephalitis between PE group and NO-PE group /n(%)

指标	PE组(n=4)	NO-PE组(n=46)	Z值	P值	OR值(95%CI)
血浆置换	1(25)	3(6.5)	1.164	0.245	3.833(0.399,36.852)
利妥昔单抗	2(50)	5(10.9)	1.815	0.069	6.143(0.865,43.609)
抗癫痫药物					
单药	3(75)	25(54.3)	0.743	0.458	2.357(0.245,22.660)
≥ 3 种	1(25)	2(4.3)	1.431	0.152	5.222(0.543,50.204)
苯巴比妥	1(25)	5(10.9)	0.621	0.535	2.048(0.213,19.685)
10水合氯醛	2(50)	15(32.6)	0.663	0.507	1.941(0.273,13.781)
咪达唑仑	2(50)	5(10.9)	1.815	0.069	6.143(0.865,43.609)

3 讨论

抗NMDAR受体脑炎是仅次于急性播散性脑脊髓炎的第二种最常见的自身免疫病因所致脑炎,其临床表现符合弥漫性脑炎主要包括精神行为异常、认知障碍、意识减退、运动障碍、语言障碍、癫痫发作及自主神经功能障碍,其主要诊断依赖于在脑脊液中检测出抗NMDAR抗体^[6]。关于PE时间界定,目前也没有明确的统一标准,多将脑炎急性期后两次以上的非诱发性癫痫发作定义为PE,由于不同脑炎患者的急性期长短不同,所以根据脑炎病程、实验室检查及临床观察等综合判断脑炎恢复期来界定PE最为合适,少部分研究将抗癫痫药物的使用时间为界定标准,如将自起病后持续使用抗癫痫药物2年以上作为界定标准,但常会使人产生脑炎继发癫痫需要长时间过渡的错误理解^[7]。而国内研究多发现脑炎急性期后3个月和6个月的PE发生率最高^[8-9],因此结合本研究特点选取诊断脑炎6个月后出现癫痫发作的定义为PE。

关于PE的发生率,抗NMDAR抗体阳性继发癫痫比例较低为 $< 5\%$,因抗神经元表面抗原抗体种类不同,其发生率有所差异,研究^[10]表明神经元表面抗体阳性患者继发癫痫几率较神经元胞内抗体阳性低,但小部分神经元表面抗体阳性的亚群可出现顽固性脑炎后癫痫。目前PE最常见的机制是因感染导致神经元坏死和溶解,引发炎症因子激活免疫系统并介导自身免疫性损害^[11],同时还会破坏大脑的兴奋和抑制平衡,既往研究^[12]发现炎性中枢神经系统疾病的脑脊液中兴奋性氨基酸(如谷氨酸和天冬氨酸)的水平较高,可能是导致癫痫发作的原因,此外,还可能与海马硬化、神经胶质增生等结构性异常相关。

表5 4例PE患儿继发性癫痫后的临床特点及随访情况
Tab.5 Clinical characteristics and follow-up of 4 children with PE secondary epilepsy

编号	性别	起病年龄	急性期是否发作	进展为PE时间	发作类型	发作频率	用药情况	脑电图	末次随访时脑电图	头颅MRI	抗体滴度	PE完全控制时间	最终随访时间	最后1次随访mRS评分	其他症状
1	女	12岁7个月	是(非首发症状)	8个月	局灶性发作	共2次(1个月)	丙球蛋白、甲泼尼龙、利妥昔单抗、左乙拉西坦、苯巴比妥、地西洋	背景节律偏慢;多量多灶性棘波、多棘波、尖波、尖形慢波	正常	海马区异常信号	血抗NMDAR抗体阳性1:32	最后1次发作距今有7年余	8年	3分	情绪异常、运动障碍(右手功能下降)眠障碍记忆力、智力减退
2	女	8岁8个月	是(首发症状)	4年3个月	全面性发作	共2次(5天内)	丙球蛋白、甲泼尼龙、奥卡西平	背景慢波活动增多,右侧前头部突出;右侧额额极较多量尖波、尖形慢波;睡眠期左侧后颞区稍多量棘波、棘慢波	异常	双侧侧脑室旁白质异常信号影	脑脊液抗NMDAR抗体1:32	最后1次发作距今有2年8个月余;最长4年3个月无发作	7年	1分	精神行为异常、睡眠障碍
3	男	6岁8个月	是(首发症状)	6个月	局灶性发作、癫痫持续状态	(1)起病6个月时;约2次; (2)起病4年2个月时(减量药物时);约2次; (3)起病4年6个月(减量药物时);1次	奥卡西平	右侧前头部较多量棘慢波、尖形慢波、不规则慢波	清醒期少量多灶性尖形慢波 右侧额、中央区、顶、枕区突出,清醒期	双侧基底节异常信号灶,右侧侧脑室囊肿	不详	最后1次发作距今有3月余;最长3年7个月无发作	4年8个月	3分	运动障碍、意识障碍、学习能力差、运动障碍与多动障碍
4	女	9岁5个月	是(首发症状)	2年8个月	局灶性发作	共3次(半个月)	甲泼尼龙、左乙拉西坦、地西洋	清醒期右侧枕、顶、中央、后颞区较持续性慢波活动;清醒期睡眠期多灶性稍多量慢波、尖形慢波、尖波,右侧导联突出	正常	枕大池大	脑脊液抗NMDAR抗体1:10	最后1次发作距今有5个月余;最长2年8个月无发作	3年	1分	学习能力差

本研究最终有8%患儿进展为脑炎后癫痫,与既往研究结果相比稍有差异。临床上抗NMDAR脑炎的癫痫发作的形式主要包括局灶性发作、全面性发作、局灶继发全面性发作及癫痫持续状态,并且50%~80%患者以癫痫发作作为首发症状,无论是急性期还是恢复期发作类型均以局灶性发作为主,本研究统计发现抗NMDAR脑炎急性期43例(86%)存在癫痫发作,其中以癫痫发作为首发症状有32例(64%),38例(88.4%)为局灶性癫痫发作,13例(30.2%)为全面性癫痫发作,8例(18.6%)为癫痫持续状态,最终仅4名患儿进展为PE,其急性期均以癫痫发作为首发症状,其中局灶性发作有4例(100%),仅1例(25%)合并有全面性发作,而继发癫痫后的发作类型有3例(75%)为局灶性发作,另1例(25%)为全面性发作,符合目前研究PE的发作特点^[11]。脑电图方面研究发现急性期以局灶性和弥漫性慢波较多见,而继发癫痫后脑电图以局灶性慢波和癫痫样放电更多见,但均不具有特异性^[13-14]。本研究发现,存在异常脑电图有46例(92%),其中急性期最多见痫样放电,其次为局灶性慢波,再次为弥漫性慢波,恢复期痫样放电更多见于PE组,NO-PE组复查脑电图大部分为正常脑电图。有研究^[15]发现一种称为“极端三角刷”的模式,结合了三角波和叠加的快速活动,对于预后及最终进展为PE相对具有特异性。本组中脑电图有6例(12%)出现 δ 刷,且在PE组中占比更大且结果具有统计学意义。影像学方面研究发现异常也可增加PE风险,如T2/T2-FLAIR示海马和杏仁核区异常信号易进展为PE^[16],而局灶性皮质异常更易出现难治性脑炎后癫痫^[17]。如Chen等^[14]发现MRI脑部异常伴顶叶炎性病变是自身免疫性脑炎后癫痫的独立危险因素。本研究同样发现影像学提示异常急性期后累及基底节区和皮质下患儿相对更易进展为PE。

相关研究^[9,18-19]表明,急性期出现癫痫发作、发作频次多及出现癫痫持续状态的患儿最终更易进展为PE,而本研究中进展为PE的患儿均在脑炎急性期出现癫痫发作且作为首发症状出现,但与非继发脑炎后癫痫的患儿相比并没有统计学意义,分析原因可能由于本研究中PE组人数较少导致统计结果出现偏差,但由于抗NMDAR脑炎患儿进展为癫痫的发生率非常低,暂无法避免。本研究PE组患儿临床症状以癫痫发作为主,其次是精神行为异常、意识障碍、语言障碍及睡眠障碍,这与非继发癫痫组患儿临床特征相比并无太大差异。此外,PE组患儿癫痫发作形式均为局灶性发作为主,另25%患儿合并有全面性发作,这与刘晓娟等^[19]关于25例脑炎后癫痫的研究显示约76%的癫痫发作为全面性发作不相一致,分析原因可能与纳入类型不同有关,该文献报道纳入类型还包含有其他类型的脑炎患者。但国外de Bruijn等^[20]关于43例抗NMDAR脑炎后癫痫的研究显示,约74%脑炎后癫痫患者表现为局灶性发作,则本研究与之相符。

抗NMDAR脑炎具有免疫反应性,因此及时免疫治疗,可以有效改善病情,预后良好。本研究组急性期均无延迟免疫治疗(起病1个月之后),这也是减少进展为PE最重要因素之一,因此本研究最终随访发现约80%患儿达到完全康复,提示预后良好^[18]。关于PE治疗,目前还没有标准化的治疗建议,但相关文献研究发现治疗尽早开始。关于伴有癫痫发作患儿抗癫痫药物的使用时机无明确规定,若短期内频繁发作即可使用抗发作药物,并且短期和长期使用之间并没有统计学差异^[18],本研究中43名伴有癫痫发作患儿中有37名(86%)使用抗癫痫药物,均在急性期内添加使用,但是使用3种及以上抗癫痫药物则与PE相关^[16],而在本研究中使用抗癫痫药物的数量并不影响PE的发生,究其原因可能与本研究PE组的疾病严重程度和发作频率等因素相关。最终本研究组伴有癫痫发作患儿均在短期内发作得到控制,总体预后良好,全部患儿至少经过2年的随访发现,大部分患儿可回归正常生活,部分患儿可遗留记忆力下降、学习能力减退及认知障碍,其中伴有情绪异常如脾气暴躁则更多见于女孩,这与最近一篇关于儿童抗NMDAR脑炎的长期疗效随访结果大致相符^[1],文献中表明虽大部分患儿预后良好,但约45%的患儿在长期随访时仍然具有显著的认知障碍,主要包括注意力、语言、记忆、执行功能、实践或心理运动能

力受损,而且大多数儿童需要进行康复训练。

儿童自身免疫性脑炎患儿恢复期继发癫痫的相关危险因素,对于评估患儿预后的生活质量具有非常重要的意义。既往研究^[9,18,21-23]发现,急性期癫痫发作、癫痫持续状态、严重意识障碍、神经影像学提示海马萎缩、随访期间脑电图提示痫样放电、ICU入院、机械通气以及延迟免疫治疗是PE明确的危险因素,但由于受PE时间界定及其他因素影响,不同研究者关于危险因素的研究结果也不尽相同,且多为单因素分析,关于抗NMDAR脑炎继发癫痫的多因素分析并不多,本研究也同样为单因素分析。既往关于影像学结果异常是否为继发癫痫的影响因素的研究中,不同研究者的观点不一,有研究^[9,24]认为影像学异常可增加复发几率进而进展为PE,而有研究^[21]认为影像学表现并不具有特征性。但本研究通过抗NMDAR脑炎患儿随访至少6个月以上,单因素分析发现头颅核磁提示累及皮质下及基底节区与PE发生相关,考虑导致得出不同结论的原因可能与疾病严重程度及地区等复杂因素相关。

综上所述,儿童抗NMDAR脑炎临床症状表现多样,多以癫痫发作、运动障碍及精神行为异常为首发症状,入院后完善相关辅助检查至关重要。抗NMDAR脑炎患儿继发癫痫发生率低,且进一步研究发现颅脑MRI提示累及皮质下、基底节区及脑电图提示存在 δ 刷可增加继发癫痫的几率。但抗NMDAR脑炎患儿总体预后良好,即使继发癫痫,经过及时免疫治疗及抗癫痫药物治疗也可控制发作。

参考文献(References)

- [1] NOSADINI M, EYRE M, MOLTENI E, et al. Use and Safety of Immunotherapeutic management of N-Methyl-d-Aspartate receptor antibody encephalitis: A meta-analysis [J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78(11): 1333-1344.
- [2] 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.
- [3] SMETS I, TITULAER M J. Antibody therapies in autoimmune encephalitis [J]. *Neurotherapeutics*, 2022, 19(3): 823-831.
- [4] GRAUS F, TITULAER M J, BALU R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis [J]. *The Lancet Neurology*, 2016, 15(4): 391-404.
- [5] FISHER R S, ACEVEDO C, ARZIMANOGLU A, et al. ILAE official report: A practical clinical definition of epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2014, 55(4): 475-482.
- [6] DALMAU J, LANCASTER E, MARTINEZ-HERNANDEZ E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis [J]. *The Lancet Neurology*, 2011, 10(1): 63-74.
- [7] KASHIWAGI Y, KAWASHIMA H, SUZUKI S, et al. Marked elevation of excitatory amino acids in cerebrospinal fluid obtained from patients with rotavirus-associated encephalopathy [J]. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2015, 29(4): 328-333.
- [8] CARREÑO M, BIEN C G, ASADI-POOYA A A, et al. Epilepsy surgery in drug resistant temporal lobe epilepsy associated with neuronal antibodies [J]. *Epilepsy Research*, 2017, 129: 101-105.
- [9] LIU X, GUO K, LIN J, et al. Long-term seizure outcomes in patients with autoimmune encephalitis: A prospective observational registry study update [J]. *Epilepsia*, 2022, 63(7): 1812-1821.
- [10] VAN VLIET E A, ARONICA E, VEZZANI A, et al. Review: Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarker candidates in epilepsy: emerging evidence from preclinical and clinical studies [J]. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 2018, 44(1): 91-111.
- [11] WOO H, SHIM Y, CHAE J H, et al. Seizure evolution and outcome in pediatric autoimmune encephalitis

- [J]. *Pediatric Neurology*, 2023, 139: 35–42.
- [12] ZHOU Y, MENG Z, YING B. Commentary: epidemiology of antibody-positive autoimmune encephalitis in southwest China: A multicenter study [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1976.
- [13] YANG Q, WEI B. Risk factors of epilepsy secondary to viral encephalitis: A meta-analysis [J]. *Journal of neuroimmunology*, 2023, 378: 578089.
- [14] CHEN S S, ZHANG Y F, DI Q, et al. Predictors and prognoses of epilepsy after anti-neuronal antibody-positive autoimmune encephalitis [J]. *Seizure*, 2021, 92: 189–194.
- [15] SCHMITT S E, PARGEON K, FRECHETTE E S, et al. Extreme delta brush: A unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis [J]. *Neurology*, 2012, 79(11): 1094–1100.
- [16] PILLAI S C, MOHAMMAD S S, HACOEN Y, et al. Postencephalitic epilepsy and drug-resistant epilepsy after infectious and antibody-associated encephalitis in childhood: Clinical and etiologic risk factors [J]. *Epilepsia*, 2016, 57(1): e7–e11.
- [17] LEE W T, YU T W, CHANG W C, et al. Risk factors for postencephalitic epilepsy in children: A hospital-based study in Taiwan [J]. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2007, 11(5): 302–309.
- [18] CHEN B, LOPEZ CHIRIBOGA A S, SIRVEN J I, et al. Autoimmune encephalitis-related seizures and epilepsy: diagnostic and therapeutic approaches [J]. *Mayo Clinic Proceedings*, 2021, 96(8): 2029–2039.
- [19] 刘晓娟, 张仙俊, 韩雁冰. 脑炎急性期癫痫发作进展为脑炎后癫痫的影响因素分析 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2021, 38(7): 623–628.
- [20] DE BRUIJN M, VAN SONDEREN A, VAN COEVORDEN-HAMEETE M H, et al. Evaluation of seizure treatment in anti-LGI1, anti-NMDAR, and anti-GABA(B)R encephalitis [J]. *Neurology*, 2019, 92(19): e2185–e2196.
- [21] SHEN C H, FANG G L, YANG F, et al. Seizures and risk of epilepsy in anti-NMDAR, anti-LGI1, and anti-GABA_B R encephalitis [J]. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 2020, 7(8): 1392–1399.
- [22] GADIAN J, EYRE M, KONSTANTOULAKI E, et al. Neurological and cognitive outcomes after antibody-negative autoimmune encephalitis in children [J]. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 2022, 64(5): 649–653.
- [23] KANMAZ S, YILMAZ S, TOPRAK D E, et al. Assessment of prognostic factors and validity of scoring models in childhood autoimmune encephalitis [J]. *Turkish Archives of Pediatrics*, 2023, 58(2): 142–153.
- [24] WU Q, XIE Q, LIU L, et al. Factors influencing prognosis and relapse in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis [J]. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 2023, 74: 104697.

(责任编辑:范建凤)