

自身免疫性脑炎并发血脑屏障损伤的发生情况 及其危险因素分析

齐琳, 张三军, 魏丽红

(焦作市人民医院 神经内科一区, 河南 焦作 454000)

摘要: **目的** 分析影响自身免疫性脑炎患者并发血脑屏障损伤情况及导致其并发血脑屏障损伤的危险因素。**方法** 回顾性分析 2018 年 5 月至 2023 年 5 月在焦作市人民医院确诊的 90 例自身免疫性脑炎患者, 根据患者是否并发血脑屏障损伤将其分为并发血脑屏障损伤组 ($n=41$) 和非并发血脑屏障损伤组 ($n=49$)。收集两组患者的临床资料, 对其相关资料进行单因素分析和 Logistic 多因素回归分析影响自身免疫性脑炎患者并发血脑屏障损伤的危险因素。**结果** 并发血脑屏障损伤组患者精神异常、反应迟钝发生率、脑电图 δ 刷异常和头颅磁共振异常较非并发血脑屏障损伤组高 ($P<0.05$)。并发血脑屏障损伤组患者脑脊液中蛋白水平增高、白细胞 (WBC) 计数增高、免疫球蛋白 G (IgG) 增高、24 h 鞘内 IgG 合成率增高高于非并发血脑屏障损伤组 ($P<0.05$)。Logistic 回归性分析表明, 自身免疫性脑炎患者有精神异常、脑电图 δ 刷异常、蛋白水平增高 >450 mg/L 和 IgG 增高 >4 mg/L 是并发血脑屏障损伤的独立危险因素 ($P<0.05$)。**结论** 自身免疫性脑炎患者是否并发血脑屏障损伤和是否有精神迟钝症状、脑电图 δ 刷异常、蛋白水平增高 >450 mg/L 和 IgG 增高 >4 mg/L 有关, 可以根据自身免疫性脑炎患者具体病情在治疗过程中优化治疗方案。

关键词: 自身免疫性脑炎; 血脑屏障; 危险因素

中图分类号: R742.9

Incidence and risk factors of autoimmune encephalitis complicated with blood-brain barrier injury

QI Lin, ZHANG Sanjun, WEI Lihong

(Neurology Department Zone 1, Jiaozuo People's Hospital, Jiaozuo, Henan 454000, China)

Abstract: **[Objective]** To analyze blood-brain barrier injury and its risk factors in patients with autoimmune encephalitis. **[Methods]** A total of 90 patients with autoimmune encephalitis confirmed in the hospital were retrospectively analyzed between May 2018 and May 2023. According to presence or absence of blood-brain barrier injury, they were divided into injury group ($n=41$) and non-injury group ($n=49$). The clinical data in the two groups were collected. The risk factors of blood-brain barrier injury were analyzed by univariate analysis and logistic multivariate regression analysis. **[Results]** The incidence of mental abnormality, reaction retardation, EEG δ brush abnormality and skull magnetic resonance abnormality in injury group was higher than that in non-injury group ($P<0.05$). There were significant differences in the increase of protein level in cerebrospinal fluid, white blood cell (WBC) count, immunoglobulin G (IgG) and 24-hour intramural IgG synthesis rate between the two groups ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that mental retardation, EEG δ brush abnormality, protein increase >450 mg/L and IgG increase >4 mg/L were independent risk factors of blood-brain barrier injury ($P<0.05$). **[Conclusion]** The occurrence of blood-brain barrier injury is related to mental retardation, EEG δ brush abnormality, protein increase >450 mg/L and IgG increase >4 mg/L in patients with autoimmune encephalitis. The therapeutic regimens can be optimized according to the specific conditions of patients with autoimmune encephalitis.

Keywords: autoimmune encephalitis; blood-brain barrier; risk factor

自身免疫性脑炎是由于自身免疫机制介导的脑炎^[1]，所有年龄段人群均有可能发生，无特征人群^[2]。临床病理表现为患者精神行为异常、癫痫发作、近事记忆障碍等多灶或弥漫性脑损害，免疫治疗总体效果良好^[3]。但临床自身免疫性脑炎患者往往病情多变，具有较大的个体差异性和极高致残率^[4]。自身免疫性脑炎患者体内存在肿瘤和病毒，机体出现免疫反应，会导致血脑屏障被破坏^[5]。血脑屏障是指脑毛细血管壁与神经胶质细胞形成的血浆与脑细胞之间的屏障和由脉络丛形成的血浆和脑脊液之间的屏障，这些屏障能够阻止某些物质（多半是有害的）由血液进入脑组织，从而保持脑组织内环境的基本稳定，对维持中枢神经系统正常生理状态具有重要的生物学意义，若发生损伤会对患者造成不可逆的伤害^[6-7]。提前评估自身免疫性脑炎患者并发血脑屏障损伤危险因素具有重要意义，故本研究主要探讨影响自身免疫性脑炎患者并发血脑屏障损伤情况，分析导致此病患者并发血脑屏障损伤的危险因素，研究内容报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2018 年 5 月至 2023 年 5 月在焦作市人民医院确诊的 90 例自身免疫性脑炎患者，根据患者是否并发血脑屏障损伤将其分为并发血脑屏障损伤组（ $n=41$ ）和非并发血脑屏障损伤组（ $n=49$ ），并发血脑屏障损伤组男 21 例，女 20 例，年龄 19~68 岁，平均（ 46.21 ± 12.05 ）岁，其中脑脊液中 N-甲基-D-天冬氨酸受体（N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR）抗体阳性有 33 例， γ -氨基丁酸 B 型受体（ γ -aminobutyric acid type B receptor, GABABR）抗体阳性有 6 例，富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白（leucine-rich glioma inactivated 1, LGI1）抗体阳性有 2 例。非并发血脑屏障损伤组男 24 例，女 25 例，年龄 18~68 岁，平均（ 45.7 ± 12.51 ）岁，其中脑脊液中 NMDAR 抗体阳性有 35 例，GABABR 抗体阳性有 10 例，LGI1 抗体阳性有 4 例。两组一般资料比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），具有可比性。本研究符合《赫尔辛基宣言》相关伦理准则，已免去/已豁免知情同意及伦理审批。

纳入标准：①符合自身免疫性脑炎诊断标准^[8]，且满足以下 4 个标准即工作记忆缺陷、癫痫发作或精神症状的亚急性发作（快速进展不到 3 个月），提示边缘系统受累；双侧脑部异常 T_2 加权液体衰减反转恢复 MRI 高度受限于内侧颞叶；脑脊液细胞增多症〔白细胞计数（white blood cell, WBC）超过每毫米 5 个细胞〕或者脑电图伴累及颞叶的癫痫或慢波活动；合理排除其他原因。②患者年龄 >18 岁。③患者脑脊液/血清中自身免疫性脑炎抗体检测呈阳性。④患者临床资料完整。

排除标准：①患者合并有其他自身免疫性疾病或存在先天性免疫缺陷；②患者有神经障碍或癫痫病史；③患者合并有重要脏器损伤。

1.2 观察指标

收集并统计两组自身免疫性脑炎患者基线资料、临床症状、脑脊液检查、脑电图、头颅影像学资料、并发症、血清和脑脊液中 6 种常见自身抗体检测结果（采用欧蒙间接免疫荧光试剂盒，No: FA 112d-1005-1）。脑脊液检查：通过腰椎穿刺抽取中池部位的脑脊液使用脑脊液生化分析仪进行检查。采用多功能血细胞分类计数仪检测患者中性粒细胞、淋巴细胞和单核细胞水平。采用半自动凝血仪检测纤维蛋白原（fibrinogen, FIB），试剂盒来自赫澎（上海）生物科技有限公司，所有操作均按照说明书严格进行。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析数据。计量资料以均数 $\pm$ 标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，比较采用 t 检验，计数资料以百分率（%）表示，比较采用 χ^2 检验，采用 Logistic 回归性分析影响自身免疫性脑炎患者并发血脑屏障损伤的危险因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

两组患者年龄、性别、头痛、癫痫、发热和意识水平下降、合并症、脑电图 δ 波异常、患者前驱症状和入院病情严重程度比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。并发血脑屏障损伤组患者精神异常、反应迟钝发生率、脑电图 δ 刷异常和头颅磁共振异常较非并发血脑屏障损伤组高，差异均有统计学意义（ $P<0.05$ ）。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 [n(%)]

项目	并发血脑屏障损伤组(n=41)	非并发血脑屏障损伤组(n=49)	χ^2	P
年龄				
≥45 岁	15(36.59)	20(40.82)	0.168	0.682
<45 岁	26(63.41)	29(59.18)		
性别				
男	21(51.22)	24(48.98)	0.045	0.832
女	20(48.78)	25(51.02)		
主要临床表现				
头痛	13(31.71)	8(16.33)	2.952	0.086
癫痫	20(48.78)	31(63.27)	1.907	0.167
发热	14(34.15)	11(22.45)	1.522	0.217
精神异常	38(92.68)	31(63.27)	10.799	0.001
意识水平下降	9(21.95)	13(26.53)	0.253	0.615
反应迟钝	19(46.34)	8(16.33)	9.576	0.002
合并症				
肺部感染	14(34.15)	10(20.41)	2.154	0.142
肝功能异常	12(29.27)	15(30.61)	0.019	0.890
甲状腺功能异常	16(39.02)	19(38.78)	0.001	0.981
脑电图异常				
δ 波	11(26.83)	15(30.61)	0.156	0.693
δ 刷	7(17.07)	0(0.00)	9.071	0.003
头颅磁共振异常	25(60.98)	18(36.73)	5.257	0.022
前驱症状	14(34.15)	16(32.65)	0.022	0.881
入院病情严重	21(51.22)	23(46.94)	0.164	0.686

2.2 两组患者实验室指标比较

两组患者脑脊液常规中压力、血糖水平、淋巴细胞计数增高情况、脑脊液蛋白电泳中免疫球蛋白 G（immunoglobulin G, IgG）指数增高，外周血细胞计数和 FIB 水平比较，差异无统计学意义

（ $P>0.05$ ）。并发血脑屏障损伤组患者蛋白水平增高、WBC 计数增高、IgG 增高、24 h 鞘内 IgG 合成率增高高于非并发血脑屏障损伤组，差异均有统计学意义（ $P<0.05$ ）。见表 2。

表 2 两组患者实验室指标比较

项目	并发血脑屏障损伤组(n=41)	非并发血脑屏障损伤组(n=49)	t/χ^2	P
脑脊液常规[n(%)]				
压力增高(>180 mmH ₂ O)	13(31.71)	15(30.61)	0.012	0.911
血糖水平增高(>4.5 mmol/L)	6(14.63)	7(14.29)	0.002	0.963
蛋白水平增高(>450 mg/L)	28(68.29)	6(12.24)	29.831	<0.001
氯化物水平增高(>130 mmol/L)	3(7.32)	12(24.49)	4.740	0.029
WBC 计数增高(>5×10 ⁶ /L)	32(78.05)	26(53.06)	6.083	0.014
淋巴细胞计数增高(>70%)	25(60.98)	27(55.10)	0.316	0.574
脑脊液蛋白电泳[n(%)]				
IgG 增高(>4 mg/L)	31(75.61)	17(34.69)	15.015	<0.001
24 h 鞘内 IgG 合成率增高(>3.3 mg/24 h)	32(78.05)	18(36.73)	15.431	<0.001
IgG 指数增高(>0.85)	18(43.90)	27(55.10)	1.120	0.290
外周血细胞计数($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)				
中性粒细胞	5.29±1.20	5.34±1.51	0.171	0.864
淋巴细胞	1.46±0.25	1.52±0.21	1.238	0.219
单核细胞	0.58±0.11	0.59±0.12	0.409	0.684
FIB($\bar{x} \pm s, g/L$)	2.88±0.24	3.00±0.26	1.930	0.057

注：1 mmH₂O=9.807 Pa。

2.3 影响自身免疫性脑炎患者并发血脑屏障损伤的 Logistic 回归性分析

Logistic 回归性分析：并发血脑屏障损伤=1，未并发血脑屏障损伤=0，患者无精神异常症状=0，有精神异常症状=1；无反应迟钝=0，有反应迟钝=1；脑电图 δ 刷无异常=0，脑电图 δ 刷异常=1；蛋白水平增高≤450 mg/L=0，蛋白水平增高>450 mg/L=1；WBC 计数增高≤5×10⁶/L=0，WBC 计数增高>5×10⁶/L=1；

氯化物水平增高≤130 mmol/L=0；氯化物水平增高>130 mmol/L=1；IgG 增高≤4mg/L=0，IgG 增高>4mg/L=1；24 h 鞘内 IgG 合成率增高≤3.3 mg/24 h=0，24 h 鞘内 IgG 合成率增高>3.3 mg/24 h=1。结果显示，自身免疫性脑炎患者有精神异常、脑电图 δ 刷异常、蛋白水平增高>450 mg/L 和 IgG 增高>4 mg/L 是并发血脑屏障损伤的独立危险因素 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 影响自身免疫性脑炎患者并发血脑屏障损伤的 Logistic 回归性分析

指标	β	S.E.	Wald χ^2	OR	95%CI	P
精神异常	0.654	0.328	3.976	1.923	1.011~3.658	0.047
反应迟钝	0.684	0.484	1.997	1.982	0.767~5.117	0.158
脑电图 δ 刷异常	1.205	0.233	26.746	3.337	2.113~5.268	<0.001
头颅磁共振异常	0.581	0.487	1.423	1.788	0.688~4.644	0.234
蛋白水平增高(>450 mg/L)	0.941	0.421	4.996	2.563	1.123~5.848	0.026
氯化物水平增高(>130 mmol/L)	0.581	0.302	3.701	1.788	0.989~3.231	0.055
WBC 计数增高(>5×10 ⁶ /L)	1.154	0.594	3.774	3.171	0.990~10.158	0.053
IgG 增高(>4 mg/L)	0.811	0.215	14.229	2.250	1.476~3.429	<0.001
24 h 鞘内 IgG 合成率增高(>3.3 mg/24 h)	1.125	0.612	3.379	3.080	0.928~10.222	0.067

3 讨论

自身免疫性脑炎是临床上较为常见的一种脑炎，此病是由自身免疫机制介导中枢神经系统发生抗原免疫反应所致。在脑炎患者中约 10%~20% 为自身免疫性脑炎患者，患者会表现为抗体特异性的临床病程^[9]。自身免疫性脑炎患者若可以迅速反应进行免疫治疗，会有较好效果。然而，现有的自身免疫性脑炎标准过于依赖抗体检测和对免疫治疗的反应，这可能会延迟诊断，患者治疗效果相应变差，并发症发生率提升且极易复发。血脑屏障损伤就是自身免疫性脑炎患者的常见并发症之一，血脑屏障在控制对大脑代谢活动和神经元功能至关重要的生物物质的流入和外排方面发挥着关键作用^[10]。因此，血脑屏障功能和结构完整性对于维持大脑微环境的稳态至关重要^[11]。临床研究主要致力于探索评估体外或体内血脑屏障完整性的标志物，但迄今为止并未有任何进展^[12]，故进行不同标志物组合是充分评估血脑屏障损伤的可靠方法，故本研究主要以焦作市人民医院纳入的 90 例自身免疫性脑炎患者作为研究对象，统计患者并发血脑屏障损伤情况，分析导致自身免疫性脑炎患者并发血脑屏障损伤的危险因素，为临床优化自身免疫性脑炎患者治疗方案提供参考，研究结果报道如下。

本研究结果显示，自身免疫性脑炎患者有精神异常、脑电图 δ 刷异常、蛋白水平增高>450 mg/L 和 IgG 增高>4 mg/L 是并发血脑屏障损伤的独立危险因素。由自身抗体过度产生、炎性细胞因子释放和免疫复合物沉积引发的慢性炎症在自身免疫性脑炎的疾病发展过程中起重要作用，免疫调节异常和持续性炎症是自身免疫性脑炎发病过程中的重要病理表现^[13]，本研究结果显示，患者蛋白水平和 IgG 水平变化差异在并发血脑屏障损伤组和未并发血脑屏障损伤组中具有显著差异。且有研究显示，血脑屏障的损伤将导致鞘内 IgG 合成增加及更强的免疫反应，说明自身免疫性脑炎患者的颅脑损伤更加严重需要引起重视^[14]。以往研究大多通过自身免疫性脑炎患者的临床特征作为主要观测指标，本研究在纳入患者临床特征的同时还对其实验室指标进行系统的分析和评估，从中筛选出有统计学意义的指标，为自身免疫性脑炎患者治疗方案的制定提供了客观参考，可以根据研究结果对现有治疗方案进行合理调整，尽早采取针对性措施来改善患者的预后情况。自身免疫性脑炎作为一种有致命风险的病症，及时治疗对于控制此病患者病情的发展、降低其脑脊液中相关抗体的滴度具有重要的临床意义。在自身免疫性脑炎患者病情处于急性期时对其进行治疗，能够加快其康复的速度，使其获得良好的预后。

若延迟治疗,则会使自身免疫性脑炎患者的病情发展,加重其神经功能受损的程度,从而导致其预后不良。

但是由于本研究为回顾性研究,且纳入病例数相对较少,可以在进一步的研究中扩大样本量,同时可通过设计前瞻性方案,进一步评估本研究中自身免疫性脑炎患者并发血脑屏障损伤的危险因素在临床实践中对自身免疫性脑炎患者预后的预测价值。

综上所述,自身免疫性脑炎患者是否并发血脑屏障损伤和是否有精神异常、脑电图 δ 刷异常、蛋白水平增高 $>450\text{ mg/L}$ 和 IgG 增高 $>4\text{ mg/L}$ 有关,可以根据自身免疫性脑炎患者具体病情在治疗过程中优化治疗方案。

参 考 文 献

- [1] 唐姗姗,罗曦.自身免疫性脑炎患者血清免疫球蛋白水平与疾病转归的关系[J].中国实验诊断学,2023,27(9):1030-1033.
- [2] 马红玲,徐晶,郝芳,等.自身免疫性脑炎临床特点及治疗分析[J].中国实用神经疾病杂志,2023,26(5):566-571.
- [3] 宋雅君,龚哲,杜娟,等.抗NMDAR脑炎的脑脊液A β 和tau蛋白生物标志物与疾病严重程度及预后的关系[J].中国实用神经疾病杂志,2023,26(9):1077-1084.
- [4] 古帅鑫,陈立杰.抗接触蛋白相关蛋白-2抗体相关自身免疫性脑炎5例临床分析[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2021,28(4):297-301.
- [5] 陈彦,张须龙,许江南,等.现代免疫学在感染性疾病、过敏性

疾病、肿瘤和神经系统疾病中的研究进展[J].首都医科大学学报,2023,44(2):179-185.

- [6] 郝梦蝶,郑伊桐,张利杰,等.血脑屏障与帕金森病的研究进展[J].卒中与神经疾病,2023,30(3):325-328.
- [7] KADRY H, NOORANI B, CUCULLO L. A blood-brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity[J]. Fluids Barriers CNS, 2020, 17(1): 69.
- [8] 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.
- [9] 李青,于露,陈浩,等.自身免疫性脑炎的临床特征分析[J].徐州医科大学学报,2020,40(2):103-107.
- [10] 孟桃,蒋萍,牟凌梅,等.基于真实世界研究的丙戊酸钠、左乙拉西坦在缺血性卒中后早期癫痫发作的疗效及疗程评价研究[J].四川医学,2023,44(4):388-395.
- [11] 复旦大学脑科学研究院.复旦大学脑科学研究院高艳琴课题组发现ASK1-K716R通过保护血脑屏障完整性以减少创伤性脑损伤后神经炎症和白质损伤[J].首都食品与医药,2023,30(24):7.
- [12] 董笑博,安阳,杨彩瑜,等.MCC950抑制NLRP3炎性小体活性改善阿尔茨海默病模型小鼠血脑屏障功能研究[J].辽宁中医药大学学报,2023,25(9):57-62.
- [13] QIU XW, ZHANG HQ, LI DX, et al. Analysis of clinical characteristics and poor prognostic predictors in patients with an initial diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. Front Immunol, 2019, 10: 1286.
- [14] YU YC, WU Y, CAO XL, et al. The clinical features and prognosis of anti-NMDAR encephalitis depends on blood brain barrier integrity[J]. Mult Scler Relat Disord, 2021, 47: 102604.

(方丽蓉 编辑)