

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.12.043

抗 GABAB 受体脑炎的临床研究进展

王家芳¹, 牟奇琦^{2#} 综述, 曾可斌^{3△} 审校

重庆三峡医药高等专科学校附属医院:1. 神经内科;2. 重症监护室, 重庆 404000;

3. 重庆医科大学附属第一医院神经内科, 重庆 400016

关键词: 抗 γ -氨基丁酸 B 型受体脑炎; 自身免疫性脑炎; 临床特征**中图分类号:** R742.9**文献标志码:** A**文章编号:** 1672-9455(2021)12-1806-04

自身免疫性脑炎是一种以记忆障碍、行为异常和癫痫发作为临床特征的自身免疫性疾病,多累及边缘系统、脑干和小脑,与各种原因诱导产生自身抗体并针对位于细胞内或细胞膜上的抗原产生免疫反应有关,患者血清和脑脊液中通常可以检测到相应的抗神经元抗体^[1-4]。抗 γ -氨基丁酸 B 型受体脑炎(抗 GABAB 受体脑炎)约占所有自身免疫性脑炎病例的 5%^[5]。目前关于抗 GABAB 受体脑炎的报道大多为病例报道,本文对抗 GABAB 受体介导的自身免疫性脑炎的相关临床研究进展进行综述,以利于早期诊断及治疗。

1 发病机制

γ -氨基丁酸(GABA)是中枢神经系统中主要的抑制性神经递质,在调节神经元活动中起着关键作用。 γ -氨基丁酸 B 型受体(GABAB 受体)广泛分布于中枢神经系统,在大脑皮层、海马、小脑和丘脑中广泛分布。GABAB 受体属于神经元中抑制性突触蛋白,在神经递质传递和突触可塑性中发挥重要作用。代谢性 GABAB 受体是一种 G 蛋白偶联受体,由 GABAB1 和 GABAB2 两个亚基组成。它被 G 蛋白激活,介导脑内缓慢而持久的抑制性神经传递与形成氯化物通道,促进钾离子内流和钙通道抑制,导致神经元活性抑制。

GABAB 受体在神经系统的许多回路中具有重要的调节作用,与学习、记忆和认知功能有关,其功能障碍可能导致癫痫、认知障碍和行为异常。GOLOMBECK 等^[6]报道 3 例非副肿瘤性抗 GABAB 受体边缘性脑炎和 1 例与小细胞肺癌相关的副肿瘤性抗 GABAB 受体边缘性脑炎,发病机制与各种原因诱导产生自身抗体和 CD8⁺T 细胞致病作用有关。

2 临床特征

抗 GABAB 受体脑炎患者通常亚急性起病,发病年龄为 18~85 岁,以 60~70 岁多见,也有 3 岁儿童发病报道^[7],发病无性别差异。抗 GABAB 受体脑炎临床表现大多数与边缘型脑炎相似,以癫痫发作、记

忆减退、精神障碍和意识障碍为主要表现。抗 GABAB 受体脑炎患者典型临床表现通常是先有癫痫,后有自主神经紊乱等表现,有研究者按照其临床表现分为癫痫期和随后的脑炎期,首发症状以癫痫最常见^[8-12],通常表现为频繁发作。大于 45 岁患者中,10.0%患者首发症状为行为改变,5.0%患者以记忆障碍为首发症状。所有患者都会出现脑炎期^[8],表现为认知和行为障碍、癫痫发作等弥漫性脑损害表现。脑炎期往往早期表现为意识模糊和局灶性或全身性癫痫持续状态,约 1/3 患者出现自主神经紊乱发作,伴有中枢性呼吸暂停和心动过缓,可能危及生命。精神障碍在抗 GABAB 受体脑炎患者中很常见^[13],常常会持续到患者出院后。也有其他少见临床表现,以眩晕、恶心呕吐、面瘫和构音障碍为主要表现,是由抗 GABAB 受体引起的脑干脑炎^[14-15]。累及小脑的抗 GABAB 受体脑炎伴有共济失调和斜视肌阵挛,临床也诊断为抗 GABAB 受体脑炎。脑炎期之后,严重的顺行性遗忘和定向障碍仍然是患者的主要特征,与海马神经元病理改变有关,患者症状缓慢的渐进性恢复。

3 实验室检查

血和脑脊液抗体检查仍是诊断的主要依据之一。可在抗 GABAB 受体脑炎患者的血清、脑脊液或两者中检测到抗 GABAB 受体。抗体滴度的变化与临床病程密切相关^[16],临床表现与滴度有关,高滴度表现为脑炎,而低滴度表现为癫痫发作、僵受体人综合征和眼阵挛肌阵挛^[17]。虽然不同的个体可能有不同的疾病阈值,但当存在多种竞争性抗体时,滴度可能有助于确定症状学表现。MUNDIYANAPURATH 等^[15]报道抗 GABAB 受体滴度下降能反映治疗稳步改善。但是,抗体滴度与疾病严重程度无关^[10]。

抗 GABAB 受体的滴度与肿瘤有关,通常为 1:10 至 1:240。不伴肿瘤患者抗体水平较低,有时仅存在于血清^[1-3,18-19],伴有肿瘤患者抗体滴度高,可达非肿瘤患者的 50 倍^[19]。抗 GABAB 受体可能与其他

共同第一作者。△ 通信作者,E-mail:413904087@qq.com。

本文引用格式:王家芳,牟奇琦,曾可斌.抗 GABAB 受体脑炎的临床研究进展[J].检验医学与临床,2021,18(12):1806-1809.

多种自身抗体共存。XIA 等^[20]报道 1 例在血清和脑脊液中抗 GABAB 受体和抗折叠反应介质蛋白 5 (CV2) 抗体共存的患者。CHUNG 等^[11]报道 1 例自身免疫性脑炎患者,血清和脑脊液中的抗 IgLON5 抗体阳性,伴有血清中的抗 GABAB 受体抗体阳性,但患者临床主要症状由脑脊液中检测为阳性的抗体决定。OVENS 等^[21]报道 1 例 65 岁的高加索男子表现为多次癫痫发作,脑脊液中有抗 GABAB 受体。

4 影像学表现

脑磁共振成像(MRI)检测有助于抗 GABAB 受体脑炎的诊断。在抗 GABAB 受体脑炎早期通常 MRI 正常,即使出现边缘系统症状后,仍有 27%~44% 患者脑 MRI 无异常表现^[1,3,22-25],因此,阴性的 MRI 结果也不能排除这种疾病的可能性^[1]。

典型 MRI 表现与其他形式的边缘脑炎相似^[1,3],约 2/3 患者的 MRI 在 T2 加权和液体衰减反转恢复加权序列上显示一个或两个内侧颞叶体积增大和高信号^[1]。

18F 氟代脱氧葡萄糖正电子发射断层显像(FDG-PET)可以检测病变的代谢状态和功能,代谢变化与疾病活动性相关^[26]。FDG-PET 检测到脑炎急性期的代谢变化,并与脑脊液中自身抗体类型之间存在显著的相关性,FDG-PET 也可用于筛查边缘线脑炎患者的肿瘤^[27-28]。

5 电生理学

脑电图通常在单侧或双侧前颞区显示出慢波和癫痫样的活动^[1]。回顾性描述分析了通过对各病期脑电特征的分析发现^[12],慢波活动的分布范围在恢复期缩小,慢波活动的分布范围反映了抗 GABAB 受体脑炎的严重程度,提示早期脑电图背景活动可能与疾病复发有关。因此,当发现神经元表面抗体相关脑炎患者的脑电图电活动与头部 MRI 表现不匹配时,应密切随访。

6 肿瘤学

抗 GABAB 受体脑炎患者中,约 50% 患者有小细胞肺癌,还有神经内分泌瘤、胸腺瘤、胃腺癌、黑色素瘤^[1,9-10,13,29-31]。另有学者报道^[10]1 例 64 岁男性恶性黑色素瘤患者,在干扰素- α 辅助治疗期间发生小脑性共济失调,脑组织间接免疫荧光显示小脑分子层和颗粒层的 IgG1 血清抗体效价高(1:20 000),细胞检测证实这些抗体是针对 GABAB 受体。有研究报道,与健康胃组织相比,胃腺癌胃黏膜组织中 GABA 水平明显更高^[29]。1 例老年抗 GABAB 受体脑炎合并胃腺癌的患者经化疗和免疫治疗后,血清 GABAB 受体抗体滴度明显下降^[13]。

7 治疗及预后

关于自身免疫性脑炎有效治疗的报道很少^[30],主

要治疗是切除患者的肿瘤和一线免疫治疗。目前,一线免疫疗法包括甲基强的松龙冲击疗法、静脉注射免疫球蛋白、血浆替代疗法及上述疗法的组合^[31]。二线免疫治疗包括环磷酰胺和或利妥昔单抗^[32]。MAU-REILLE 等^[8]建议早期识别肿瘤和可能更积极的针对肿瘤治疗是改善预后的重要措施,及时免疫治疗和最佳的化疗可能导致抗 GABAB 受体合并肿瘤的自身免疫性脑炎的治疗得到改善。抗 GABAB 受体脑炎引起的癫痫发作往往对抗癫痫药物耐药,而对免疫治疗的反应良好^[33-36]。如果早期接受免疫治疗,比没有接受免疫治疗的患者有更好的结果^[34-35]。联合免疫疗法在降低复发率、提高恢复程度方面可能优于单一疗法^[32]。非副肿瘤性抗 GABAB 受体脑炎似乎对免疫调节治疗反应更好,预后更好。但也有治疗预后不佳报道^[37],19 例抗 GABAB 受体脑炎患者的回顾性研究,发现癫痫持续状态或呼吸衰竭的患者预后不佳,边缘系统受累与预后不良相关。与其他类型的自身免疫性脑炎相比,抗 GABAB 受体脑炎的病死率明显高于以前报道的抗 NMDAR 脑炎和抗 LGI1 脑炎^[1-3,10,18-19]。患者的不良预后可能是由于患者的副肿瘤起源所致,因为抗 GABAB 受体脑炎患者发生肿瘤的风险更高^[38]。

参考文献

- [1] LANCASTER E, LAI M, PENG X, et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen[J]. Lancet Neurol, 2010, 9(1): 67-76.
- [2] BORONAT A, SABATER L, SAIZ A, et al. GABA(B) receptor antibodies in limbic encephalitis and anti-GAD-associated neurologic disorders[J]. Neurology, 2011, 76(9): 795-800.
- [3] 赵盼, 陈亚楠, 杨世俊, 等. 抗 γ -氨基丁酸 B 受体脑炎 11 例临床分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(12): 1228-1230.
- [4] JAMMOUL A, LI Y, RAE-GRANT A. Autoantibody-mediated encephalitis: not just paraneoplastic, not just limbic, and not untreatable[J]. Cleve Clin J Med, 2016, 83(1): 43-53.
- [5] LANCASTER E, MARTINEZ-HERNANDEZ E, DALMAU J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins[J]. Neurology, 2011, 77(2): 179-189.
- [6] GOLOMBECK K S, BÖNTE K, MÖNIG C, et al. Evidence of a pathogenic role for CD8(+) T cells in anti-GABAB receptor limbic encephalitis[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2016, 3(3): 232.
- [7] JARIUS S, STEINMEYER F, KNOBEL A A, et al. GABA(B) receptor antibodies in paraneoplastic cerebellar ataxia[J]. J Neuroimmunol, 2013, 256(1/2): 94-96.

- [8] MAUREILLE A, FENOUIL T, JOUBERT B, et al. Isolated seizures are a common early feature of paraneoplastic anti-GABA(B) receptor encephalitis[J]. *J Neurol*, 2019, 266(1):195-206.
- [9] 徐秦岚, 崔韬, 史伟雄, 等. 以癫痫发作起病的抗 GABAB 受体脑炎六例[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2018, 26(7):405-410.
- [10] ZENG W, CAO L, ZHENG J, et al. Clinical characteristics and long-term follow-up of seven cases of anti-GABABR encephalitis in patients of Han Chinese descent[J]. *Neurol Sci*, 2020, 41(2):373-378.
- [11] CHUNG H Y, WICKEL J, VOSS A, et al. Autoimmune encephalitis with anti-IgLON5 and anti-GABAB-receptor antibodies: a case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(20):15706.
- [12] ZHANG J, ZHANG Z, FAN C Q, et al. Clinical characteristics of anti-gamma-aminobutyric acid B receptor encephalitis[J]. *Chin J Neurol*, 2016, 49(6):439-444.
- [13] GUAN H Z, REN H T, YANG X Z, et al. Limbic encephalitis associated with anti- γ -aminobutyric acid B receptor antibodies: a case series from China[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(22):3023-3028.
- [14] ALEXOPOULOS H, DAGKLIS I E, AKRIVOU S, et al. Autoimmune encephalitis with GABAB antibodies, thymoma, and GABAB receptor thymic expression[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2014, 1(4):39.
- [15] MUNDIYANAPURATH S, JARIUS S, PROBST C, et al. GABA-B-receptor antibodies in paraneoplastic brain-stem encephalitis[J]. *J Neuroimmunol*, 2013, 259(1/2):88-91.
- [16] GRESA-ARRIBAS N, TITULAER M J, 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.
- [17] JOUBERT B, HONNORAT J. Autoimmune channelopathies in paraneoplastic neurological syndromes[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1848(10):2665-2676.
- [18] JEFFERY O J, LENNON V A, PITTOCK S J, et al. GABAB receptor autoantibody frequency in service serologic evaluation[J]. *Neurology*, 2013, 81(10):882-887.
- [19] DOGAN O M, DEURETZBACHER D, HAENSCH C A, et al. Limbic encephalitis due to GABAB and AMPA receptor antibodies: a case series[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(9):965-972.
- [20] XIA J, YIN X, ZHU M, et al. Autoimmune encephalitis positive for both anti- γ -aminobutyric acid B receptor and anticollapsin response-mediator protein 5 antibodies: a case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(3):9574.
- [21] OVENS C A, JAYAMANNE A, DUGGINS A. Gamma-aminobutyric acid-B limbic encephalitis and asystolic cardiac arrest: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2017, 11(1):361.
- [22] HAINSWORTH J B, SHISHIDO A, THEELER B J, et al. Treatment responsive GABAB-receptor limbic encephalitis presenting as new-onset super-refractory status epilepticus (NORSE) in a deployed U. S. soldier[J]. *Epileptic Disord*, 2014, 16(1):486-493.
- [23] HUI A T, LAM Y O, CHAN C K, et al. A case of refractory seizure with cognitive impairment due to anti-GABA encephalitis[J]. *Hong Kong Med J*, 2016, 22(5):509-511.
- [24] KITAZAKI Y, IKAWA M, YAMAGUCHI T, et al. Autoimmune encephalitis associated with anti-gamma-aminobutyric acid B receptor antibodies mimicking syncope[J]. *Intern Med*, 2020, 59(6):843-847.
- [25] CHEN X, LIU F, LI J M, et al. Encephalitis with antibodies against the GABAB receptor: seizures as the most common presentation at admission[J]. *Neurol Res*, 2017, 39(11):973-980.
- [26] LEYPOLDT F, BUCHERT R, KLEITER I, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: distinct pattern of disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83(7):681-686.
- [27] SU M G, XU D K, TIAN R. (18)F-FDG PET/CT and MRI findings in a patient with anti-GABA(B) receptor encephalitis[J]. *Clin Nuc Med*, 2015, 40(6):515-517.
- [28] MORBELLI S, ARBIZU J, BOOIJ J. Erratum to: The need of standardization and of large clinical studies in an emerging indication of ^{18}F FDG PET; the autoimmune encephalitis[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(3):559-560.
- [29] JIA X T, PAN Y, DI Z L, et al. Anti-GABA(B) receptor encephalitis in a patient with gastric adenocarcinoma[J]. *Neurol Sci*, 2018, 39(11):1981-1984.
- [30] SHIN Y W, LEE S T, PARK K I, et al. Treatment strategies for autoimmune encephalitis[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2018, 11(1):1756-1762.
- [31] HÖFTBERGER R, TITULAER M J, SABATER L, et al. Encephalitis and GABAB receptor antibodies: novel findings in a new case series of 20 patients[J]. *Neurology*, 2013, 81(17):1500-1506.
- [32] 高月娜, 杨晓雯, 高玉兴. 自身免疫性脑炎的治疗策略[J]. *山东医药*, 2021, 61(2):99-102.
- [33] MARIENKE A B, SONDEREN A V, COEVORDEN-HAMEETE M V, et al. Evaluation of seizure treatment in anti-LGI1, anti-NMDAR, and anti-GABA B R Encephalitis[J]. *Neurology*, 2019, 92(19):2185-2196.
- [34] NOSADINI M, MOHAMMAD S S, RAMANATHAN S, et al. Immune therapy in autoimmune encephalitis: a systematic review[J]. *Expert Rev Neurother*, 2015, 15(12):1391-1419.
- [35] SI Z, WANG A H, LIU J Z, et al. Typical clinical and imaging manifestations of encephalitis with anti- γ -aminobu-

tyric acid B receptor antibodies: clinical experience and a literature review[J]. Neurol Sci, 2019, 40(4): 769-777.

[36] DUBEY D, SAMUDRA N, GUPTA P, et al. Retrospective case series of the clinical features, management and outcomes of patients with autoimmune epilepsy[J]. Seizure, 2015, 29(1): 143-147.

[37] ZHANG X, LANG Y E, SUN L, et al. Clinical characteristics and prognostic analysis of anti-gamma-aminobutyric acid-B (GABA-B) receptor encephalitis in Northeast China[J]. BMC Neurol, 2020, 20(1): 1.

[38] LIN J F, CHEN L, LI A Q, et al. Encephalitis with antibodies against the GABA BReceptor: high mortality and risk factors[J]. Front Neurol, 2019, 10(1): 1030.

(收稿日期: 2020-10-12 修回日期: 2021-05-30)

• 综 述 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2021. 12. 044

甲胎蛋白检测肝细胞肝癌的临床应用价值

吴鸿淞 综述, 韦朋余, 李登辉, 杨振宇, 杜锡林[△] 审校
空军军医大学第二附属医院/唐都医院普通外科, 陕西西安 710038

关键词: 甲胎蛋白; 肝细胞肝癌; 生存预后

中图法分类号: R735. 7 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2021)12-1809-04

肝细胞肝癌(HCC)是临床上很常见的消化系统恶性肿瘤,发病率逐年上升且呈现出年轻化趋势。乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)的慢性感染是 HCC 的最重要危险因素^[1]。通常 HCC 患者的预后较差,其 5 年生存率低于 5%,使其成为预后最差的癌症之一,但是通过早期复发检测、早期诊断及最佳治疗可显著改善患者预后^[2]。早期检测 HCC 的血清标志物可能会有助于改善患者的生存率^[3]。本文就甲胎蛋白(AFP)与 HCC 关系及其临床预后等进行综述。

1 AFP 与 HCC 发病机制的关系

人类 AFP 属于血清清蛋白家族,其基因聚集在 4 号染色体的长臂上,其基因受启动子、两个增强子和两个沉默子调控。胎儿卵黄囊和肝脏在胚胎发育过程中大量合成了 AFP^[3]。出生后 AFP 水平在 12~18 个月内逐渐降低至 10 ng/mL 以下。根据它们对扁豆凝集素(LCA)的结合能力,AFP 可以分为 3 种不同的糖型,即 AFP-L1、AFP-L2 和 AFP-L3。AFP-L1 是非 LCA 结合的部分,构成慢性肝炎和肝硬化患者血清中 AFP 的主要糖型。AFP-L3 来源于癌变肝细胞,与 LCA 牢固结合岩藻糖残基,是 HCC 的更特异性标志物^[4]。因此,甲胎蛋白异质体比率(AFP-L3%)在临床早期诊断 HCC 发挥着重要作用。

AFP 在胚胎时期由于增强子激活大量表达,具有免疫抑制作用从而保护胎儿免受母体攻击,但当肝细胞发生癌变时^[5],也就是说肝细胞重新在一定条件下去极化,向原始化细胞转化过程,却又恢复了产生这种蛋白质的功能,而且肝细胞越原始化,AFP 水平就越高,在晚期 HCC 中 AFP 是血清中的特异性临床

指标。

2 AFP 与 HCC 的关系

根据文献[6-7]调查结果显示,HCC 主要与 HBV 的慢性感染有关,我国是肝炎大国,早期预防发现诊断 HCC 成为重中之重,检测 AFP 是定性诊断 HCC 的重要手段。

HCC 诊断标准中提出血清 AFP>400 μg/L 持续 1 个月或 AFP>200 μg/L 持续 2 个月,并能排除其他原因引起的 AFP 升高,包括妊娠、生殖系胚胎源性肿瘤、活动性肝病及继发性肝癌等^[8]。但是 HCC 患者中 AFP 阳性率仅为 60%~70%,漏诊的可能性较高,从而错过早期发现、诊断、治疗的时机^[9]。通常将 AFP 为 20 μg/L 用作诊断 HCC 病理阈值。AFP>400 μg/L 通常被认为是诊断 HCC 的可靠阈值^[10]。

田州等^[11]报道 AFP 检测联合 B 超检查对 HCC 高危人群进行筛查时,可以将 AFP>20 μg/L 作为阳性指标,其诊断预测灵敏度为 67.2%,特异度为 29.2%,阳性预测准确率为 85.2%,阴性预测准确率为 12.8%,结合进一步的鉴别诊断、密切随访和跟踪检查,减少筛查漏诊。

AFP 诊断阈值设定为 400 μg/L 时,其诊断预测灵敏度太低而无法为临床使用。但是由于我国大部分 HCC 患者是与 HBV 感染所致的肝炎、肝硬化有关,AFP 对于 HCC 仍有较高的诊断价值且为一项简单易行的检查手段,结合我国肝癌主要病因,对于有乙型肝炎病史、乙型肝炎表面抗原阳性、肝硬化等高危人群,建议使用 AFP 测定作为常规体检手段,AFP>20 μg/L 同时结合 B 型超声、CT 等检查,实现

[△] 通信作者, E-mail: dxlin0705@163. com。

本文引用格式: 吴鸿淞, 韦朋余, 李登辉, 等. 甲胎蛋白检测肝细胞肝癌的临床应用价值[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(12): 1809-1811.