❖中枢神经影像学

^{1}H-MR spectroscopy in analysis of frontal lobe metabolism changes of acute anti-N-methyl-D-aspartate receptor (anti-NMDAR) encephalitis

FENG Xuedan[1], *YU Shasha*[1], *ZHANG Yujing*[1], *GAO Yu*[1], *CHEN Jianhua*[1], *MA Hongmei*[1], *XU Jianmin*[2*]

(1. *Department of Neurology*, 2. *Department of Medical Imaging*, *Beijing Fengtai Youanmen Hospital*, *Beijing* 100069, *China*)

[**Abstract**] **Objective** To observe bilateral frontal lobe metabolism changes of acute anti-N-methyl-D-aspartate receptor (anti-NMDAR) encephalitis with ^{1}H-MR spectroscopy (^{1}H-MRS) and the relationships with cognitive impairment, and to evaluate the application value of ^{1}H-MRS in treatment of this disease. **Methods** ^{1}H-MRS of bilateral frontal lobes of 20 patients with acute anti-NMDAR encephalitis (encephalitis group) and 20 healthy adults (control group) were collected to obtain the corresponding MRS and subpeak areas of the metabolites N-acetylaspartate (NAA), choline (Cho), myoinositol (mI), glutamine+glumate (Glx) and creatine (Cr) in bilateral frontal cortex. The ratios of NAA/Cr, Cho/Cr, mI/Cr and Glx/Cr were calculated. The results of cerebrospinal fluid anti-NMDAR antibody in encephalitis group were collected. Cognitive functions were assessed using mini-mental state examination (MMSE) and montreal cognitive assessment (MoCA) scales and compared between groups. MRS results were compared between groups, and the relationships with MMSE and MoCA scores and cerebrospinal fluid anti-NMDAR antibody level in encephalitis patients were analyzed. **Results** There was no significant difference of NAA/Cr, Cho/Cr, mI/Cr and Glx/Cr of bilateral frontal lobes in encephalitis group (t=1.03, 2.29, −0.73, 0.15, all P>0.05). Compared with those in control group, the ratio of NAA/Cr decreased and Glx/Cr increased in bilateral frontal lobes in encephalitis group (all P<0.05), while there was no significant difference of Cho/Cr nor mI/Cr of bilateral frontal lobes (all P>0.05). No significant correlation of the ratios of NAA/Cr, Cho/Cr, mI/Cr, Glx/Cr, MMSE, MoCA scores nor of cerebrospinal fluid anti-NMDAR antibody levels was found in encephalitis group (all P>0.05). **Conclusion** ^{1}H-MRS was helpful to diagnosing and monitoring the development of acute anti-NMDAR encephalitis. NAA level decreased and Glx level increased in bilateral frontal cortex in acute anti-NMDAR encephalitis, but there was no significant correlation between the changes of bilateral frontal cortex metabolites and cognitive impairment.

[**Keywords**] encephalitis; magnetic resonance spectroscopy; N-methyl-D-aspartate-receptor

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2021.07.003

^{1}H-MR 波谱分析急性期抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎额叶代谢物变化

冯雪丹[1]，于莎莎[1]，张玉婧[1]，高　煜[1]，陈剑华[1]，马红梅[1]，徐建民[2*]

(1.北京丰台右安门医院神经内科，2.医学影像科，北京　100069)

[**摘　要**] **目的**　采用^{1}H-MR 波谱(^{1}H-MRS)观察急性期抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎双侧额叶代谢物变

[**第一作者**] 冯雪丹(1977—)，女，河北保定人，博士，副主任医师。研究方向：中枢神经系统感染、免疫及脑血管疾病。E-mail：xd.feng@foxmail.com

[**通信作者**] 徐建民，北京丰台右安门医院医学影像科，100069。E-mail：2837529300@qq.com

[**收稿日期**] 2020-08-30　[**修回日期**] 2021-05-19

化及其与认知障碍的关系,评估其应用价值。**方法** 采集 20 例急性期抗 NMDAR 脑炎患者(脑炎组)和 20 名健康成年人(对照组)双侧额叶^{1}H-MRS,获得相应 MRS 及各代谢物 N-乙酰天门冬氨酸(NAA)、胆碱(Cho)、肌醇(mI)、谷氨酸盐复合物(Glx)和肌酸(Cr)的峰下面积,计算 NAA/Cr、Cho/Cr、mI/Cr 及 Glx/Cr 比值。记录脑炎组脑脊液抗 NMDAR 抗体滴度检测结果,以简易精神状态检查量表(MMSE)和蒙特利尔认知评估(MoCA)量表评估 2 组认知功能,比较组间^{1}H-MRS 参数差异,并分析其与抗 NMDAR 脑炎患者 MMSE 评分、MoCA 评分及与脑脊液抗 NMDAR 抗体的相关性。**结果** 脑炎组双侧额叶 NAA/Cr、Cho/Cr、mI/Cr、Glx/Cr 差异均无统计学意义(t=1.03、2.29、−0.73、0.15,P 均>0.05)。与对照组相比,脑炎组双侧额叶 NAA/Cr 下降、Glx/Cr 升高(P 均<0.05),而双侧额叶 Cho/Cr、mI/Cr 差异均无统计学意义(P 均>0.05)。脑炎组双侧额叶 NAA/Cr、Cho/Cr、mI/Cr 及 Glx/Cr 与 MMSE 评分、MoCA 总分和脑脊液抗 NMDAR 抗体均无明显相关性(P 均>0.05)。**结论** ^{1}H-MRS 有助于诊断急性期抗 NMDAR 脑炎及监测病情;抗 NMDAR 脑炎急性期双侧额叶 NAA/Cr 降低、Glx/Cr 升高,但与认知障碍无明显相关。

[**关键词**] 脑炎;磁共振波谱;N-甲基-D-天冬氨酸受体

[**中图分类号**] R373.3;R445.2 [**文献标识码**] A [**文章编号**] 1003-3289(2021)07-0974-05

抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate-receptor, NMDAR)脑炎指由 NMDAR 的 NR1 亚基产生的特异性 IgG 抗体介导的自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)[1],临床表现为精神行为异常、语言障碍、癫痫发作和认知功能障碍等[2]。抗 NMDAR 脑炎为中枢神经系统功能损伤而非组织破坏,其中头部 MRI 可见异常者仅约占11%~83%[3-4],且 MRI 表现与病情严重程度无明显相关[5]。^{1}H-MR 波谱(MR spectroscopy, MRS)是利用 MRI 和化学位移作用进行特定原子核和化合物分析的无创性影像学技术。既往研究[3-5]报道,抗 NMDAR 脑炎好发于额叶及颞叶,额叶与学习、记忆等高级认知功能密切相关。本研究以双侧额叶为 ROI,采用^{1}H-MRS 观察急性期抗 NMDAR 脑炎双侧额叶皮层代谢物变化及其与认知障碍的关系,评估其对本病的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2017 年 4 月—2018 年 12 月 20 例于北京丰台右安门医院临床诊断的急性期抗 NMDAR 脑炎(脑炎组)患者。纳入标准:①符合《中国自身免疫性脑炎诊治专家共识》[6]抗 NMDAR 脑炎诊断标准;②发病≤1 个月,处于精神障碍期且未接受免疫治疗;③生命体征平稳;④头部 MRI 未见明确异常;⑤脑脊液抗 NMDAR 抗体检测结果为阳性。排除标准:①既往有严重脑器质性疾病、躯体疾病、颅脑损伤、精神类疾病史;②酒精和药物滥用史;③存在神经系统结构异常。招募同期 20 名年龄、性别与受教育程度匹配的健康成年志愿者为正常对照(对照组)。受试者均为右利手。本研究经院伦理学委员会批准(批准号:2019 第 2 号),检查前受试者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用 GE 1.5T signa HDxt 超导 MR 仪,采集常规 T1WI、T2WI、三维正交方位液体衰减反转恢复序列图像后行^{1}H-MRS 扫描。于轴位 T1WI 上分别于左、右侧额叶相同部位选定 ROI,避开脑脊液、脂肪、颅骨及气腔等结构,采用点解析频谱法(point resolve spectroscopy, PRESS)序列采集单体素波谱数据,设备自动进行匀场及水抑制,体素 20 mm×20 mm×20 mm,TR 1 500 ms,TE 35 ms,FOV 240 mm×240 mm,平均采集次数 8 次,扫描时间 2 min 12 s。

采用 GE AW4.7 工作站对原始数据进行处理,获得相应 MRS 及各代谢物 N-乙酰天门冬氨酸(N-acetyl asparte, NAA)、胆碱(choline, Cho)、肌醇(myo-inositol, mI)、谷氨酸盐复合物(glutamine+glumate, Glx)和肌酐(creatine, Cr)的峰下面积;并以 Cr 为参照物自动计算左右侧额叶 NAA/Cr、Cho/Cr、mI/Cr 及 Glx/Cr。

由 1 名具有 5 年工作经验的神经内科主治医师于 MR 检查当日采用盲法对受试者进行神经心理测评,包括简易精神状态检查(mini-mental state examination, MMSE)量表(总分 30 分)和蒙特利尔认知评估(Montreal cognitive assessment, MoCA)量表评分(总分 30 分),如受试者教育年限<12 年,MoCA 评分加 1 分,正常值≥26 分。

记录脑炎组患者脑脊液抗 NMDAR 抗体检测结果。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 17.0 统计分析软件。对计量资料采用 *Shapiro-Wilk* 检验进行正态性分析,符合正态分布时以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验进行比较。采用 χ^2 检验比较计数资料。以 *Pearson* 相关分析观察脑炎组^{1}H-MRS 参数与 MMSE 评分、MoCA 总分之间的关系,*Spearman* 相关分析观察^{1}H-MRS 参数与抗 NMDAR 抗体滴度倒数之间的关系。P<0.05 为差异有统计学意义。

2　结果

脑炎组（n=20）男 11 例，女 9 例，年龄 19～66 岁，平均（32.5±14.2）岁；教育年限 6～16 年，平均（8.50±3.53）年；MMSE 评分 4～29 分，平均（18.23±8.62）分，MoCA 评分 17.53～7.81 分，平均（17.53±7.81）分；脑脊液抗 NMDAR 抗体滴度 2 例为 1∶10、10 例为 1∶32、5 例为 1∶100、3 例为 1∶320。对照组（n=20）男 10 名，女 10 名，年龄 21～58 岁，平均（33.6±15.0）岁；教育年限 5～17 年，平均（8.90±2.80）年；MMSE 评分 26～30 分，平均（28.08±0.82）分，MoCA 评分 27～30 分，平均（29.02±1.12）分。脑炎组 MMSE 评分（t=－0.39，P=0.01）及 MoCA 评分（t=－0.56，P<0.01）均低于对照组，年龄（t=0.26，P=0.76）、性别（χ^2=0.46，P=0.35）及受教育年限（t=－0.32，P=0.68）组间差异无统计学意义。

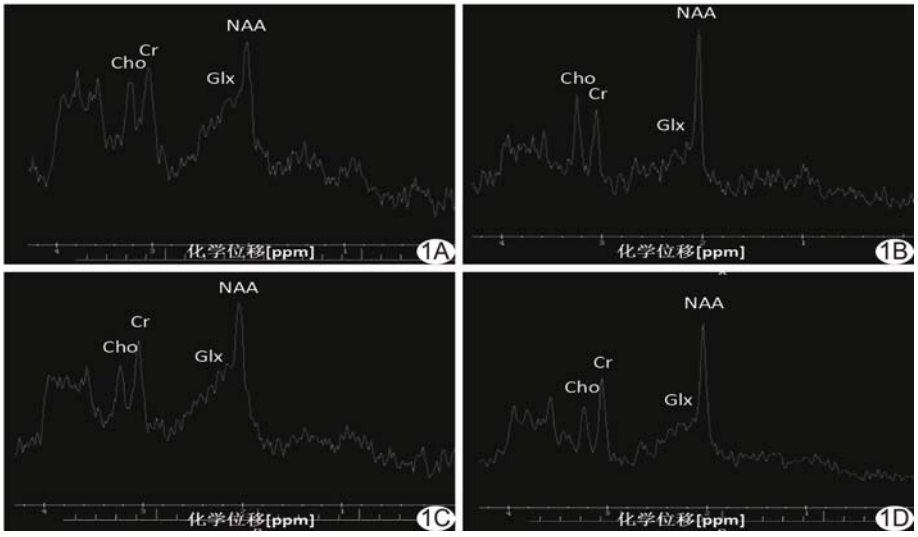


图 1　脑炎组及对照组 MRS　A. 脑炎组右侧额叶 NAA/Cr 为 1.32，Glx/Cr 为 0.89；B. 对照组右侧额叶 NAA/Cr 为 1.69，Glx/Cr 为 0.58；C. 脑炎组左侧额叶 NAA/Cr 为 1.07，Glx/Cr 为 0.75；D. 对照组左侧额叶 NAA/Cr 为 1.58，Glx/Cr 为 0.63

2.1　组间^{1}H-MRS 参数比较　脑炎组双侧额叶 NAA/Cr、Cho/Cr、mI/Cr、Glx/Cr 差异均无统计学意义（t=1.03、2.29、－0.73、0.15，P 均>0.05）。与对照组相比，脑炎组双侧额叶 NAA/Cr 下降、Glx/Cr 升高（P 均<0.05），而左、右侧额叶 Cho/Cr、mI/Cr 差异均无统计学意义（P 均>0.05），见图 1 及表 1。

2.2　抗 NMDAR 脑炎^{1}H-MRS 参数与 MMSE 评分、MoCA 评分及脑脊液抗体滴度倒数的相关性　脑炎组左、右侧额叶 MRS 参数差异均无统计学意义，故取其均值进行分析，结果显示额叶 NAA/Cr、Cho/Cr、mI/Cr 及 Glx/Cr 与 MMSE 评分、MoCA 总分脑脊液抗 NMDAR 抗体滴度倒数间均无明显相关性（P 均>0.05），见表 2。

3　讨论

^{1}H-MRS 为非侵袭性脑功能成像技术，可检测脑代谢物含量以反映神经元及细胞膜的功能状态，现已广泛用于研究癫痫[7]、痴呆[8]及神经系统肿瘤等疾病。抗 NMDAR 脑炎是一种弥漫性脑炎，自身产生的抗 NMDAR 抗体与突触部位 NMDAR 结合，影响突触神经递质传递，导致患者神经功能失常而出现认知功能障碍。

NAA 是反映神经元和轴突完整性的标志。大脑 Cr 在不同代谢条件下均较稳定，常作为其他代谢物的内参照。YAMAMOTO 等[9]发现抗 NMDAR 脑炎发病初期 NAA 峰降低，随后转为正常。KATAOKA 等[10]发现抗 NMDAR 脑炎早期头部 MRI 和脑电图改变不明显时，基底节和丘脑 NAA 水平已出现降低，疾病后期 NAA 水平恢复正常。也有研究[11-12]表明抗 NMDAR 脑炎病灶处 NAA 峰、NAA/Cr 降低。本研究中，相比对照组，脑炎组双侧额叶 NAA/Cr 减低，与上述报道大致一致，提示急性期抗 NMDAR 脑炎额叶

表 1　脑炎组与对照组双侧额叶^{1}H-MRS 参数比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	NAA/Cr		Cho/Cr		mI/Cr		Glx/Cr	
	右侧额叶	左侧额叶	右侧额叶	左侧额叶	右侧额叶	左侧额叶	右侧额叶	左侧额叶
脑炎组（n=20）	1.16±0.20	1.18±0.27	1.10±0.12	0.97±0.12	0.89±0.20	0.87±0.10	0.75±0.12	0.72±0.16
对照组（n=20）	1.36±0.20	1.32±0.17	1.00±0.12	0.90±0.15	0.70±0.10	0.85±0.18	0.50±0.17	0.56±0.13
t 值	－2.39	－2.21	0.78	0.69	0.16	0.28	2.28	2.35
P 值	0.04	0.03	0.15	0.38	0.08	0.13	0.02	0.02

表 2　急性期抗 NMDAR 脑炎额叶^{1}H-MRS 参数与 MMSE、MoCA 评分及抗体相关性分析结果

参数	MMSE 评分		MoCA 评分		抗 NMDAR 抗体滴度倒数	
	r 值	*P* 值	*r* 值	*P* 值	*r* 值	*P* 值
NAA/Cr	0.25	1.14	0.29	0.09	0.37	0.11
Cho/Cr	0.06	0.09	0.10	0.06	0.43	0.08
mI/Cr	0.24	0.34	0.05	0.32	0.18	0.06
Glx/Cr	−0.92	0.83	−0.13	0.57	−0.19	0.44

神经元代谢障碍，或伴部分神经元变性坏死、数量减少，而 NAA 水平减低可能是导致抗 NMDAR 脑炎患者认知功能障碍的生化基础，故^{1}H-MRS 可用于检测抗 NMDAR 脑炎急性期神经元功能改变。

Cho 代表脑内胆碱总量，反映细胞膜功能状态。本研究脑炎组双侧额叶 Cho/Cr 与对照组差异无统计学意义，与既往报道[11-12]相似，考虑与抗 NMDAR 脑炎额叶细胞膜功能轻度异常，存在轻度炎症反应、髓鞘细胞破坏或增殖有关。

谷氨酸（glutamate，Glu）是脑内主要兴奋性氨基酸，影响神经元存活、突触形成及可塑性等，与大脑学习、记忆等认知功能关系密切。谷氨酰胺（glutamine，Gln）是谷氨酸的储存形式，低场强^{1}H-MRS 很难分离二者，故常以 Glx 反映 Glu 和 Gln 的浓度。ENDRES 等[13]报道 1 例抗 NMDAR 脑炎 MRS 左大脑半球前额叶皮质 Glx、Glx/Cr 较对侧明显减低，PET 显示左大脑半球葡萄糖代谢减低，推测二者存在相关性。本研究发现抗 NMDAR 脑炎组双额叶 Glx/Cr 升高，与其发病机制相符，即肿瘤或感染等刺激产生抗 NMDAR 抗体，与大脑中的 NMDAR 交叉反应并诱导其内化，可逆性降低受体表面密度、减少突触位点，增加 Glu 释放，致神经元受损而发生认知障碍、行为异常等[13]。本研究结果与 ENDRES 等[13]不一致，考虑与研究对象不同有关：后者观察对象为恢复期患者，而本组为急性期患者，推测抗 NMDAR 脑炎初期皮层过度兴奋，与高 Glu 状态有关，而后低 Glu 状态导致皮质过度抑制，提示通过^{1}H-MRS 检测 Glu 浓度可监测抗 NMDAR 脑炎病情。

mI 增高可作为神经胶质细胞增生的标志物。目前少见关于抗 NMDAR 脑炎 mI 代谢变化的报道。尸检报告[14]显示 1 例难治性抗 NMDAR 脑炎存在大脑 T 细胞炎症和明显小胶质细胞受累。本研究中抗 NMDAR 脑炎左、右侧额叶 mI/Cr 与对照组差异均无统计学意义，考虑与纳入病例为早期非重症患者有关。

既往研究[8]认为^{1}H-MRS 检出的脑神经递质改变与认知功能密切相关。本研究发现抗 NMDAR 脑炎急性期额叶皮层各代谢物比值与 MMSE、MoCA 评分均无明显相关，提示抗 NMDAR 脑炎认知功能障碍机制复杂，单一神经递质代谢物改变并不能完全反映认知功能变化，尚不能以 NAA 和/或 Glx 作为临床评价患者认知障碍的指标。抗 NMDAR 脑炎患者脑脊液抗 NMDAR 抗体滴度不能反映病情严重程度，与抗体的亲和力有关[15]；本组脑代谢物含量亦与抗体滴度无明显相关性。

综上所述，^{1}H-MRS 有助于诊断急性期抗 NMDAR 脑炎及监测病情。抗 NMDAR 脑炎急性期双侧额叶 NAA/Cr 降低、Glx/Cr 升高，但与认知障碍无明显相关性。本研究存在的局限性：①样本量小，且仅为单中心、横断面研究；②未观察不同脑区、不同病程阶段脑代谢物含量变化，有待扩大样本量进一步完善。

［参考文献］

[1] RYAN N. Anti-N-methyl-d-aspartate receptor-mediated encephalitis: Recent advances in diagnosis and treatment in children[J]. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care, 2016, 46(2): 58-61.

[2] HERMETTER C, FAZEKAS F, HOCHMEISTER S. Systematic review: Syndromes, early diagnosis, and treatment in autoimmune encephalitis[J]. Front Neurol, 2018, 9: 706.

[3] BACCHI S, FRANKE K, WEWEGAMA D, et al. Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in anti-NMDA receptor encephalitis: A systematic review[J]. J Clin Neurosci, 2018, 52: 54-59.

[4] ZHANG X, WANG C, ZHU W, et al. Factors affecting the response to first-line treatments in patients with anti-N-Methyl-D-Aspartate receptor encephalitis[J]. J Clin Neurol, 2019, 15(3): 369-375.

[5] WANG R, LAI X H, LIU X, et al. Brain magnetic resonance-imaging findings of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A cohort follow-up study in Chinese patients[J]. J Neurol, 2018, 265(2): 362-369.

[6] 中华医学会神经病学分会. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(2): 91-98.

[7] 樊子健，张永波，鞠文萍，等. MRS 在非海马硬化颞叶癫痫患者中的应用[J]. 中国医学影像技术, 2017, 33(9): 1326-1330.

[8] 黄明明，蒲伟，李旭红，等.^{1}H-MRS 检测帕金森病伴轻度认知障碍患者后扣带回代谢物[J]. 中国医学影像技术, 2018, 34(3): 326-330.

[9] YAMAMOTO S, KOIDE Y, FUJIWARA M, et al. Subacute encephalitis associated with anti-glutamate receptor antibodies: Serial studies of MRI, ^{1}H-MRS and SPECT [J]. Rinsho Shinkeigaku, 2008,48(3):196-201.

[10] KATAOKA H, DALMAU J, TAOKA T, et al. Reduced N-acetylaspartate in the basal ganglia of a patient with anti-NMDA receptor encephalitis[J]. Mov Disord, 2009,24(5):784-786.

[11] SPLENDIANI A, FELLI V, DI SIBIO A, et al. Magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy in a young male patient with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis and uncommon cerebellar involvement: A case report with review of the literature[J]. Neuroradiol J, 2016,29(1):30

[12] MICHAEL B, JENNY L. An overview of autoimmune and paraneoplastic encephalitides[J]. Seminars in Neurology, 2018,38(3):330-343.

[13] ENDRES D, PERLOV E , STICH O, et al. Hypoglutamatergic state is associated with reduced cerebral glucose metabolism in anti-NMDA receptor encephalitis: A case report [J]. BMC Psychiatry, 2015,15(1):186.

[14] NAUEN D W. Extra-central nervous system target for assessment and treatment in refractory anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis [J]. J Crit Care, 2017, 37:234-236.

[15] LY L T, KREYE J, JUREK B, et al. Affinities of human NMDA receptor autoantibodies: Implications for disease mechanisms and clinical diagnostics [J]. J Neurol, 2018, 265(11):2625-2632.

使用阿拉伯数字和汉字数字的一般原则

根据 GB/T 15835《出版物上数字用法的规定》

(1)在统计图表、数学运算、公式推导中所有数字包括正负整数、小数、分数、百分数和比例等,都必须使用阿拉伯数字。

(2)在汉字中已经定型的词、词组、成语、缩略语等都必须使用汉语数字,例如:一次方程、三维超声、二尖瓣、法洛四联症、星期一、五六天、八九个月、四十七八岁等。

(3)除了上述情况以外,凡是使用阿拉伯数字而且又很得体的地方,都应该使用阿拉伯数字。遇到特殊情况时,可以灵活掌握,但应该注意使全篇同一。

(4)如果数字的量级小于 1 时,小数点前面的零(0)不能省去,如 0.32 不能写成.32。