

· 继续教育 ·

抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎患者麻醉管理的研究进展

李铁军 马飞 李秋畅 曾德苗 欧阳碧山

抗 N-甲基-D-天冬氨酸(anti-N-methyl-D-aspartate receptor, NMDA)受体脑炎是一种新的神经性自身免疫性疾病,由其产生的 NMDA 受体抗体所引起的 NMDA 受体可逆性减少导致的一系列神经系统功能紊乱^[1-2]。本病好发于伴有卵巢畸胎瘤的年轻女性,开始多表现为精神行为异常和/或记忆障碍,逐渐出现阵发性交感神经亢进、中枢性通气功能不足,并迅速进展为需要 ICU 支持的多种神经缺损,如癫痫、昏迷等^[2-3]。现已明确,对于伴有肿瘤的抗 NMDA 受体脑炎患者,手术切除肿瘤联合免疫治疗的方案往往能取得更好的临床疗效^[2,4]。但一方面该类患者的神经系统功能紊乱状态会增加麻醉诱导及维持的风险,另一方面 NMDA 受体又是许多镇静及麻醉药物作用的靶点,麻醉药物也可能对病情的转归产生不良影响^[5]。本文以近期研究结果为依据,着重了解与 NMDA 受体相关的麻醉、镇静药物的药理作用,为抗 NMDA 受体脑炎患者提供更优良的麻醉方案。

抗 NMDA 受体脑炎的病理机制

NMDA 受体是一种离子型谷氨酸受体,在中枢神经系统中有广泛分布,其对突触传递和突触的可塑性具有重要的生理调节作用,并参与认知、学习和记忆等高级神经活动。进一步研究发现,NMDA 受体的过度激活或抑制均会导致机体处于不稳定的病理状态,如 NMDA 受体过度激活与神经元急性凋亡及慢性神经退行性改变相关,NMDA 受体水平的下降与精神行为异常有关^[6],并且这种精神行为异常在使用 NMDA 受体拮抗剂时加重,而增强 NMDA 受体功能的药物却能改善这些精神症状^[7]。

既往研究发现,NMDA 受体由 NR₁、NR₂、NR₃ 三种不同亚基构成,其中 NR₁ 亚基是 NMDA 受体最重要的功能部分^[8]。更有学者认为,NMDA 受体抗体攻击的主要靶点可能就是 NR₁ 的氨基末端,从而减少突触表面 NMDA 受体的密度,造成 NMDA 受体功能下降,最终产生一系列神经系统功能紊乱^[5]。因此,目前认为抗 NMDA 受体脑炎最可能的病理机制是在一定条件下(如肿瘤、感染等),机体产生针对 NMDA 受体 NR₁ 亚基的特异性抗体,这种抗体的产生以及由其所产生的级联抗原抗体反应是抗 NMDA 受体脑炎发病的病理学基础,该自身免疫反应作用于中枢神经系统从而造成

NMDA 受体功能可逆性的降低,进而导致脑内多巴胺和谷氨酸盐调节失衡,最终产生相应的症状,如精神行为异常、运动障碍、自主神经功能紊乱等^[5,8-9]。这种特异性 IgG 抗体最先在合并卵巢畸胎瘤的抗 NMDA 受体脑炎患者的肿瘤中被发现。目前,抗 NMDAR 脑炎的确诊主要依赖于在患者的血清及脑脊液中检测到 IgG 抗体。

抗 NMDA 受体脑炎的流行病学及治疗

流行病学调查结果显示,抗 NMDA 受体脑炎患者中女性约占 80%,其中更以 12~44 岁女性多见(占 96%),进一步分析发现,女性抗 NMDA 受体脑炎患者中约有 52%伴有肿瘤,而男性患者仅为 5%^[1,10]。国内目前尚缺乏有关抗 NMDA 受体脑炎的大样本研究,综合所有的报道发现与国外研究基本相符,我国抗 NMDA 受体脑炎也好发于年轻女性,并多伴发卵巢畸胎瘤。

作为一种新认识的神经性自身免疫性疾病,抗 NMDAR 脑炎的具体发病机制目前尚未完全明确,当前主要的治疗措施是对症支持治疗、免疫抑制及肿瘤切除,其中一线免疫治疗包括大剂量激素冲击、静脉注射免疫球蛋白及血浆置换,二线免疫治疗包括利妥昔单抗和/或环磷酰胺^[7,11]。对于伴有肿瘤的抗 NMDA 受体脑炎患者,手术切除肿瘤联合免疫治疗方案往往能取得更好的临床疗效,其中约有 80%的患者的症状在术后有显著改善^[2,4]。该类患者预后相关的预测因子包括早期诊断、早期治疗、是否需要 ICU 支持以及患者血清、脑脊液中抗 NMDA 受体抗体滴度的浓度,其中临床症状轻重程度与抗体滴度呈正相关,完全去除抗体,则症状恢复。

抗 NMDA 受体脑炎患者的麻醉管理

对某类疾病的麻醉管理,不仅需要了解疾病的具体发病机制,而且需要了解该病与不同麻醉药物之间的药效学关系。NMDA 受体是多种全麻药物的作用靶点,手术期间不当的麻醉用药、管理,也有可能对抗 NMDA 受体脑炎患者的转归产生不良影响。

1. 抗 NMDA 受体脑炎患者全麻药物的选择

全麻药物主要通过与其靶离子通道的相互作用来调节关键区域的突触传递和/或膜电位,通过抑制兴奋性神经元(主要是 NMDA 受体)和/或兴奋抑制性神经元(主要是 GABA_A),从而达到改变中枢神经系统的活性的目的^[8,11-12]。靶离子通道对不同麻醉药具有不同的敏感性,不同麻醉药对不同的靶离子通道也产生不同程度的相互作用。如直接抗

DOI:10.12089/jca.2019.10.025

作者单位:570311 海口市,海南省人民医院麻醉科(李铁军、李秋畅、曾德苗、欧阳碧山),医务处(马飞)

通信作者:欧阳碧山,Email: oybs6@126.com

抗 NMDA 受体的氯胺酮、美沙酮、N₂O 及氙气,均被证实可减少 NMDA 受体介导的相关中枢区域神经元激活的电流,造成与抗 NMDA 受体脑炎患者相似的记忆缺失、幻觉、妄想等精神障碍^[11]。此类药物对该类患者的影响不可预测,可能会加重其现成的神经症状。因此,目前认为,在对抗 NMDA 受体脑炎患者的麻醉管理中,应尽量避免使用直接具有 NMDA 受体拮抗作用的上述麻醉药物^[4,11]。

对于吸入麻醉药物是否能安全应用于抗 NMDA 受体脑炎患者的麻醉,目前仍存在争议。尽管有些全麻药对 GABA_A 受体的作用可能占主导地位,但离体实验证实他们依然在一定程度上抑制 NMDA 门控电流和 NMDA 介导的线粒体膜的去极化^[5]。有研究发现,七氟醚、异氟醚和氙气对 NMDA 受体的抑制程度分别为 12%、31% 和 39%^[8,11],持续吸入七氟醚 2 h 可明显抑制老年大鼠大脑额叶 NMDA 受体 2B 的 mRNA 转录水平和蛋白含量,并且这种抑制水平与吸入剂量成正相关^[13]。在 NR₂ 亚基敲除的小鼠实验中也发现,其对多种麻醉药的麻醉效果具有抵抗作用,包括氯胺酮、N₂O、戊巴比妥、咪达唑仑、地西泮和丙泊酚^[14]。

离体实验还证实,常规全麻浓度的丙泊酚可以通过抑制神经元中 NR₁ 亚基的磷酸化,阻断 NMDA 受体,但即使在超临界浓度下,丙泊酚对 NMDA 受体的抑制也仅为 10%~20%^[5]。Lapébie 等^[5]报道 1 例 NMDA 受体脑炎术后症状恶化的病例,在停用丙泊酚后,不良反应及神经症状均有所好转,因而他们将此患者术后症状的恶化归因于使用七氟醚和丙泊酚。Ding 等^[2]进一步分析后推测,Lapébie 等^[5]病例术后恶化的原因可能不能只归因于七氟醚和丙泊酚的麻醉组合,主要还是由于该病例术前、术后长期使用丙泊酚镇静,致累积使用的丙泊酚的剂量过大。国内陈雯等^[4]报道 3 例抗 NMDA 受体脑炎的麻醉管理,他们仅在麻醉诱导时使用单次剂量的丙泊酚,术后患者的症状均得到很大程度的改善。此外,作用于 GABA 受体的药物主要通过兴奋 GABA 受体,抑制中枢神经系统的活性,但在一定程度上也可抑制抗 NMDA 受体脑炎患者的自主神经活动亢进,多篇病例报道也证实七氟醚、丙泊酚、咪达唑仑等可安全用于该类患者的麻醉^[2,4,8,11,15]。因此,尽管有些药物与 NMDA 受体有轻微的间接相互作用,但仍然可以考虑短期、低剂量使用^[14]。

与其他麻醉药物相比,目前没有证据表明阿片类镇痛药、依托咪酯和肌松药对 NMDA 受体有不良影响^[5,8],但有证据表明,具有镇静、辅助镇痛以及降低交感神经活性的新型 α_2 肾上腺素能受体激动药右美托咪定,为抗 NMDA 受体脑炎患者提供又一种用药选择。右美托咪定通过激活位于蓝斑核的 α_2 肾上腺素能受体,不仅与 NMDA 受体在体内无临床相关性,而且对损伤的中枢神经具有保护作用^[16]。研究发现,镇静剂量的右美托咪定可减弱 MK-801(NMDA 受体拮抗剂)诱发的精神行为异常^[17]。因此,Yamanaka 等^[17]认为,右美托咪定可安全用于抗 NMDA 受体脑炎患者的镇静,且有助于控制自主神经功能亢进和精神行为异常。

2. 抗 NMDA 受体脑炎患者麻醉方式的选择

目前,尽管合并肿瘤的抗 NMDA 受体脑炎患者的手术麻醉方式绝大多数采用全麻,但也有全麻联合外周神经阻滞或硬膜外麻醉进行手术的报道^[1]。神经阻滞可以减少或避免使用全麻药物,尽可能地降低全麻药对抗 NMDA 受体脑炎患者的转归产生不良影响^[1]。但也有研究认为,抗 NMDA 受体脑炎可能并发神经脱髓鞘病变,神经阻滞有加重神经脱髓鞘病变的风险^[18]。腹横肌平面阻滞却没有这种顾虑,因此,全麻复合腹横肌平面阻滞也许是一种优化的选择^[1]。

3. 抗 NMDA 受体脑炎患者的围术期管理

抗 NMDA 受体脑炎患者的病情特点对麻醉科医师也提出其他的管理挑战,如自主神经功能紊乱(包括高热、低血压、高血压、心律失常、大汗、分泌物增多、瞳孔散大等)、阵发性交感神经亢进、中枢性通气功能不足、昏迷等,均在一定程度上增大围麻醉期风险。

术前对疾病过程的了解可以指导麻醉计划的制定与实施^[2,4,8]。如抗 NMDA 受体脑炎患者合并与麻醉深度密切相关的 NMDA 受体神经传导受损,绝大部分患者术前存在意识障碍,致使围术期间镇静深度不易掌控;自主神经功能紊乱,术中易发生循环系统血容量剧烈波动。因此,麻醉前应准备血管活性药、 β 受体阻滞药以及抗胆碱能药物,联合采用镇静深度监测和有创动脉血压监测,使用最低有效麻醉剂量的麻醉药物,维持生命体征及内环境的平稳,避免因麻醉药物过量影响预后^[1-3]。此外,还需要时刻防治可能出现的高热、心律失常、呼吸抑制、癫痫等紧急情况的发生,尤其是心律失常和中枢性低通气,这两者对患者预后及生存率具有重大影响。术后还应警惕麻醉药物的残留可能加重该类患者术前存在的中枢性通气功能不全^[1]。

抗 NMDA 受体脑炎患者多病情危重、复杂,往往经过多家医院的转诊治疗。数据显示 75% 抗 NMDA 受体脑炎患者需进入 ICU 治疗,而合并肿瘤需要手术切除的患者进入 ICU 的比例更大^[10]。术后往往需要继续实施对症支持处理,包括通气支持、镇静和免疫治疗。术后多数抗 NMDA 受体脑炎患者可较快进入恢复期,逐渐完全或部分恢复神经功能,但仍有部分患者术后数月血清抗 NMDA 受体抗体检测结果仍呈阳性,恢复期漫长。反复的激素冲击、免疫抑制,还应警惕围术期肾上腺皮质功能危象和院内感染的发生。

小 结

抗 NMDA 受体脑炎患者多病情危重,治疗康复周期长,对该类患者的麻醉管理,除需了解疾病的发病机制外,还需明确该病与各种麻醉药的药理学关系,选择与 NMDA 受体无相互作用或仅有轻微间接作用的药物,如右美托咪定,或者联合腹横肌平面阻滞技术,对全麻药物的总的剂量进行滴定和限制,尽可能降低全麻药对抗 NMDA 受体脑炎患者的转归产生不良影响。

参 考 文 献

- [1] Wada N, Tashima K, Motoyasu A, et al. Anesthesia for patient

- with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a case report with a brief review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(50): e13651.
- [2] Ding L, Tan H, Li Z, et al. Case report: anaesthetic management of radical gastrectomy for gastric cancer associated with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *BMC Anesthesiol*, 2017, 17(1): 90.
- [3] Kumari K, Sahni N, Kumari V, et al. Anti-N-Methyl-D-Aspartate-Receptor Encephalitis in Young Females. *Turk J Anaesthesiol Reanim*, 2017, 45(6): 377-379.
- [4] 陈雯,桑诺尔,罗爱伦,等. 抗 NMDA 受体脑炎患者卵巢囊肿剔除术的麻醉处理. *中华麻醉学杂志*, 2014, 34(9): 1069-1072.
- [5] Laëpbe FX, Kennel C, Magy L, et al. Potential side effect of propofol and sevoflurane for anesthesia of anti-NMDA-R encephalitis. *BMC Anesthesiol*, 2014, 14: 5.
- [6] Qin K, Wu W, Huang Y, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) antibody encephalitis presents in atypical types and coexists with neuromyelitis optica spectrum disorder or neurosyphilis. *BMC Neurol*, 2017, 17(1): 1.
- [7] Kawano H, Hamaguchi E, Kawahito S, et al. Anaesthesia for a patient with paraneoplastic limbic encephalitis with ovarian teratoma: relationship to anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies. *Anaesthesia*, 2011, 66(6): 515-518.
- [8] Liu H, Jian M, Liang F, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with an ovarian teratoma: two cases report and anesthesia considerations. *BMC Anesthesiol*, 2015, 15: 150.
- [9] 沙飞,陈静,丁乐,等. 儿童抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎临床和脑电图特征及文献回顾. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2017, 26(2): 65-69.
- [10] Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*, 2013, 12(2): 157-165.
- [11] Senbruna B, Lerman J. Anesthesia management for a boy with anti-N-methyl-D-aspartate receptor Encephalitis. *A A Case Rep*, 2015, 5(10): 182-184.
- [12] 李铁军,梁敏,马飞,等. 全身麻醉药对发育期大脑的毒性作用研究进展. *海南医学*, 2014, 25(6): 857-858.
- [13] 杨晓楠,李鹏涛,赵梦,等. 七氟醚对老年大鼠认知功能及大脑额叶 GABAR1 和 NMDAR2B 表达的影响. *临床麻醉学杂志*, 2018, 34(5): 468-472.
- [14] Prybylowski PG, Dunkman WJ, Liu R, et al. Case report: Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis and its anesthetic implications. *Anesth Analg*, 2011, 113(5): 1188-1191.
- [15] Moscato EH, Peng X, Jain A, et al. Acute mechanisms underlying antibody effects in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol*, 2014, 76(1): 108-119.
- [16] Degos V, Charpentier TL, Chhor V, et al. Neuroprotective effects of dexmedetomidine against glutamate agonist-induced neuronal cell death are related to increased astrocyte brain-derived neurotrophic factor expression. *Anesthesiology*, 2013, 118(5): 1123-1132.
- [17] Yamanaka D, Kawano T, Tateiwa H, et al. Successful management of dexmedetomidine for postoperative intensive care sedation in a patient with anti-NMDA receptor encephalitis: a case report and animal experiment. *Springerplus*, 2016, 5(1): 1380.
- [18] 马联胜,王慧芬. 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎 14 例临床特点分析. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2017, 24(1): 66-67.

(收稿日期:2018-08-13)

· 病例报道 ·

舒更葡糖钠用于肥胖患者腹腔镜下胃袖状切除术一例

武宙阳 明钰 张丹青 张翌

患者,男,45岁,170 cm,142 kg,BMI 49.13 kg/m²,以“体重进行性增加10年余,加重1年”为主诉入院。既往有夜间阵发性呼吸暂停,未行睡眠呼吸监测,未进行BiPAP呼吸治疗。高血压病史10年,规律服药控制,BP 140~170/90

~110 mmHg。查体:体态肥胖,头颈部活动度差,颈围45 cm,甲颈间距5 cm,张口度约2横指,Mallampati气道分级4级,双肺呼吸音稍粗,腹壁厚,双下肢无明显水肿。检查:冠状动脉CT血管造影示冠状动脉轻度粥样硬化表现。胸部X线片示双肺纹理紊乱,双下肺野片状高密度影,纵隔影明显增宽,心脏投影增大,左肋膈角观察不清。肺功能中FEV₁占预计值70%;FEV₁/FVC 65%,提示轻度阻塞性肺通气功能障碍,最大通气量下降。空腹血糖5.65 mmol/L。D-二聚体1.97。术前诊断:高血压病;Ⅱ型糖尿病;代谢综合征;呼吸睡眠暂停综合征;重度肥胖。拟于全身麻醉下行腹腔镜下

DOI:10.12089/jca.2019.10.026

基金项目:湖北省教育厅科学研究计划项目(B2016081);中国医师协会麻醉学医师分会青年麻醉医师科研基金(21700007)

作者单位:430022 武汉市,华中科技大学同济医学院附属协和医院麻醉科(武宙阳、张翌),超声影像科(张丹青);武汉轻工大学医学技术与护理学院(明钰)

通信作者:张翌,Email:lyzzaaaa@126.com