

实验室指标联合检测在 AE 患者近期疗效预测中的应用

李红春 胡丽娜 李碧洪 刘月娥 王 芸

【摘要】目的 探讨实验室指标联合检测在自身免疫性脑炎(AE)患者近期疗效预测中的应用价值。**方法** 回顾性分析2013年1月至2021年6月达州市中心医院和中国人民解放军西部战区总医院收治101例AE患者的临床资料,根据出院时预后情况分组,其中良好组58例,不良组43例;比较两组患者一般资料、影像学检查结果、接受免疫治疗比例、发病至接受免疫治疗时间、合并症及实验室检查结果,采用logistic回归模型评价AE患者近期疗效独立影响因素,以出院后3个月mRS评分作为疗效评估金标准,描绘受试者工作特征(ROC)曲线评价实验室指标联合检测用于近期疗效预测临床效能。**结果** 两组患者住院时间、入院时mRS评分>3分比例、精神行为异常比例、脑电图 δ 波比例、脑电图 δ 刷比例、血清学及脑脊液实验室指标比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。logistic回归模型多因素分析结果显示,入院时改良Rankin量表(mRS)评分、血清降钙素原水平、阴离子间隙水平、血清AE相关自身抗体滴度及脑脊液免疫球蛋白G(IgG)指数均是AE患者近期疗效独立影响因素($P<0.05$)。ROC曲线分析结果显示,实验室联合检测用于AE患者近期疗效预测曲线下面积(AUC)为0.871,灵敏度为85.17%,特异度为89.66%。**结论** 入院时血清降钙素原、阴离子间隙、血清AE相关自身抗体滴度及脑脊液IgG指数等实验室检测指标联合检测能够准确预测AE患者近期疗效。

【关键词】 实验室;免疫性脑炎,自身;疗效

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.01.021

自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)是一类由抗体介导神经元损伤及继发结构功能障碍的中枢神经系统炎症性疾病,患者多呈急性或亚急性起病,无特异性临床、影像学及实验室改变,多需依靠自身抗体检查方可明确诊断,较易因诊治延误影响临床预后^[1-3]。此外AE患者还具有并发症多,合并肿瘤及感染风险高等特点,在导致预后不良同时进一步加重家庭负担^[4-5]。目前对于AE患者临床以免疫治疗为主,辅以症状、支持及康复干预^[6],但对于影响近期疗效潜在因素尚不明确,且缺乏足够循证医学数据。为早期识别近期疗效不佳高危人群及制定个性化治疗方案提供更多参考,本研究回顾性分析达州市中心医院和中国人民解放军西部战区总医院诊治AE患者共101例临床资料,评价患者近期疗效独立影响因素并评估相关指标联合检测用于近期疗效预测临床效能,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2013年1月至2021年6月达州市中心医院和中国人民解放军西部战区总医院收治101例AE患者的临床资料,包含抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎81例、抗 γ -氨基丁酸B型受

体脑炎13例及抗富亮氨酸胶质瘤失活1蛋白脑炎6例。以出院后3个月改良Rankin量表(modified Rankin scale, mRS)评分 ≤ 2 分^[8]为预后判定标准。根据出院时预后情况分组,其中良好组58例,不良组43例。纳入标准:①符合相关共识AE诊断标准^[7];②于我院接受治疗后出院;③临床资料完善。排除标准:①其他疾病导致脑炎;②反复多次住院;③未接受脑脊液检测;④细菌或病毒感染。本研究方案经医院伦理委员会审批,符合赫尔辛基宣言。

1.2 临床资料及评估指标 通过医院电子病历系统收集患者年龄、性别、住院时间、前驱症状、入院时病情严重程度、临床表现、脑电图/颅脑MRI检查结果、并发症、治疗情况及实验室检查指标等。采用mRS评分评估入院时病情严重程度,分值0~5分,其中0分表示完全正常,5分表示重度残疾,失去生活自理能力^[9]。血常规检测采用希森美康XN1000全自动血细胞分析仪;降钙素原检测采用罗氏601全自动电化学发光免疫分析仪;血生化检测采用贝克曼5821型全自动生化分析仪;AE相关自身抗体检测、脑脊液免疫电泳检测、脑脊液特殊蛋白检测均外送第三方检测公司完成;脑脊液生化检测采用日立7600型全自动生化分析仪;脑脊液常规检测采用希思美康XN1000型全自

作者单位: 635000 四川达州 达州市中心医院 医学检验科(李红春,王芸),神经内科(刘月娥)

610083 四川成都 中国人民解放军西部战区总医院检验科(胡丽娜)

643000 四川自贡 自贡市中医院老年康复中心(李碧洪)

动血液体液分析仪。血清及脑脊液 AE 相关自身抗体滴度 $\leq 1:32$ 判定为低水平;脑脊液 IgG 指数 = (脑脊液 IgG $\times$ 血清清蛋白)/(脑脊液清蛋白 $\times$ 血清 IgG);阴离子间隙计算公式为(血钠离子 + 血钾离子) - (血氯离子 + 血碳酸氢根离子)^[10]。

1.3 统计学方法 选择 SPSS 19.0 软件分析数据;采用 Kolmogorov - Smirnov 检验连续型计量资料正态性分布,符合正态分布计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用独立样本 t 检验,;不符合正态分布以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,比较采用 Mann - Whitney U 检验;多因素分析采用 logistic 回归模型,单因素回归分析中有统计学意义变量纳入多因素回归分析,以出院后 3 个月 mRS 评分作为疗效评估金标准,描绘受试者工作特征(receiver op-

erating characteristic, ROC) 曲线评价预测效能; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床特征资料比较 两组患者住院时间、入院时 mRS 评分 >3 分比例、精神行为异常比例、脑电图 δ 波比例、脑电图 δ 刷比例、降钙素原、肌酸激酶、阴离子间隙、血清 AE 相关自身抗体滴度 $>1:32$ 比例、脑脊液寡克隆带比例、脑脊液 IgG 指数比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);年龄、性别构成、合并前驱症状、临床症状、颅脑 MRI 检查等指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者临床特征资料比较

项目	良好组($n=58$)	不良组($n=43$)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
年龄(岁)	32.69 $\pm$ 9.88	31.14 $\pm$ 9.27	1.194	0.234
男性(例)	26	20	0.028	0.867
住院时间(d)	29.94 $\pm$ 6.18	34.98 $\pm$ 8.20	3.380	0.001
合并前驱症状(例)	18	16	0.422	0.516
入院时 mRS 评分 >3 分(例)	30	37	13.026	<0.001
临床症状类型(例)				
发热	15	13	0.235	0.628
头痛	16	8	1.100	0.294
癫痫	36	29	0.311	0.577
精神行为异常	43	41	7.936	0.005
意识水平下降	11	14	2.449	0.118
记忆力下降	19	13	0.073	0.787
言语障碍	8	9	0.899	0.343
睡眠障碍	11	3	2.972	0.085
反应迟钝	19	7	3.508	0.061
颅脑 MRI 异常(例)	36	21	1.758	0.185
脑电图异常(例)	36	33	2.457	0.117
脑电图 δ 波(例)	8	16	7.474	0.007
脑电图 δ 刷(例)	0	5	4.839	0.027
合并肿瘤(例)	6	9	2.188	0.139
接受免疫治疗(例)	52	41	0.456	0.500
发病至接受免疫治疗时间(d)	16.04 $\pm$ 3.57	15.80 $\pm$ 3.51	0.337	0.736
合并症类型(例)				
肺炎	12	12	0.710	0.399
症状性癫痫	25	25	2.233	0.135
肝功能异常	15	21	3.302	0.069
甲状腺功能异常	19	28	3.468	0.063
实验室检查指标				
白细胞计数($\times 10^9/L$)	9.54 $\pm$ 1.68	9.98 $\pm$ 1.20	1.426	0.147
中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	7.77 $\pm$ 1.84	8.09 $\pm$ 1.33	0.968	0.336
淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)	1.59 $\pm$ 0.48	1.44 $\pm$ 0.32	1.776	0.079
单核细胞计数($\times 10^9/L$)	0.57 $\pm$ 0.06	0.60 $\pm$ 0.12	1.648	0.103
C 反应蛋白(mg/L)	9.15 $\pm$ 1.32	9.52 $\pm$ 1.89	1.159	0.249

续表 1

项目	良好组(<i>n</i> = 58)	不良组(<i>n</i> = 43)	<i>t</i> / χ^2 / <i>Z</i> 值	<i>P</i> 值
降钙素原(ng/mL)	0.02 ± 0.01	0.05 ± 0.01	14.908	<0.001
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	24.99 ± 3.09	26.22 ± 5.49	1.429	0.156
天冬氨酸氨基转移酶(U/L)	21.95 ± 4.57	23.40 ± 6.30	1.341	0.183
乳酸脱氢酶(U/L)	198.55 ± 34.72	208.48 ± 46.07	1.236	0.219
肌酸激酶(U/L)	94.76 ± 25.10	250.94 ± 76.85	12.815	<0.001
肌酸激酶同工酶(U/L)	15.74 ± 2.71	16.40 ± 2.58	1.235	0.220
载脂蛋白 A1/B	1.44 ± 0.58	1.38 ± 0.41	0.579	0.564
血钙(mmol/L)	2.27 ± 0.09	2.30 ± 0.12	1.436	0.154
血钠(mmol/L)	135.37 ± 12.74	140.32 ± 13.70	1.870	0.064
阴离子间隙(mmol/L)	11.61 ± 2.15	14.08 ± 2.90	4.706	<0.001
血清 AE 相关自身抗体滴度 > 1:32(例)	15	23	8.030	0.005
脑脊液寡克隆带(例)	12	17	4.284	0.038
脑脊液 IgG 指数	0.5(0.5,0.7)	0.9(0.7,2.1)	5.689	<0.001

2.2 AE 患者近期疗效影响因素 logistic 回归模型多因素分析 将单因素分析有统计学意义指标作为自变量,将近期疗效作为因变量纳入 logistic 回归模型,其中近期疗效良好 = 0,不良 = 1;入院时 mRS 评分,≤3 分 = 0, >3 分 = 1;精神行为异常,否 = 0,是 = 1;脑电图 δ 波,否 = 0,是 = 1;脑电图 δ 刷,否 = 0,是 = 1;血清 AE 相关自身抗体滴度,≤1:32 = 0, >1:32 = 1;脑脊液寡克隆带,否 = 0,是 = 1;住院时间、降钙素原、肌酸激酶、阴离子间隙及脑脊液 IgG 指数均以连续变量计入。多因素分析结果显示,入院时 mRS 评分、血清降钙素

原水平、阴离子间隙水平、血清 AE 相关自身抗体滴度及脑脊液 IgG 指数均是 AE 患者近期疗效独立影响因素(*P* < 0.05);见表 2。

2.3 实验室指标联合检测用于近期疗效预测临床效能分析 以患者的近期疗效作为因变量(良好 = 0,不良 = 1),利用多因素分析结果中具有统计学意义的自变量以及各项指标的联合检测进行 ROC 曲线分析。ROC 曲线分析结果显示,实验室指标联合检测用于 AE 患者近期疗效预测 AUC = 0.871,灵敏度和特异度分别为 85.17%、89.66%。见表 3、图 1。

表 2 AE 患者近期疗效影响因素 Logistic 回归模型多因素分析

指标	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	OR 值	95% CI	<i>P</i> 值
常数项	14.635					<0.001
住院时间	0.035	0.028	1.563	1.035	0.980 ~ 1.094	0.211
入院时 mRS 评分 > 3 分	0.612	0.151	10.834	2.031	1.031 ~ 3.752	<0.001
精神行为异常	2.358	1.779	1.757	10.569	0.323 ~ 345.447	0.185
脑电图 δ 波	1.982	1.654	1.436	7.257	0.283 ~ 185.645	0.230
脑电图 δ 刷	1.776	1.521	1.363	5.906	0.299 ~ 116.414	0.242
血清降钙素原水平	0.382	0.133	6.192	1.492	1.072 ~ 2.182	0.030
肌酸激酶	0.058	0.025	5.331	1.059	1.008 ~ 1.113	0.020
阴离子间隙水平	0.531	0.192	10.801	1.751	1.112 ~ 2.383	<0.001
血清 AE 相关自身抗体滴度 > 1:32	0.403	0.104	6.872	1.511	1.251 ~ 2.030	0.012
脑脊液寡克隆带	1.989	1.235	2.594	7.308	0.649 ~ 82.236	0.107
脑脊液 IgG 指数	0.631	0.241	5.910	1.983	1.111 ~ 2.401	0.023

表 3 AE 患者近期疗效预测临床效能分析

指标	最佳截断值	AUC	灵敏度(%)	特异度(%)
入院时 mRS 评分	—	0.641	56.35	74.04
血清降钙素原水平	0.06 ng/mL	0.672	66.68	68.15
阴离子间隙水平	15.32 mmol/L	0.732	58.45	70.25
血清 AE 相关自身抗体滴度	—	0.631	72.35	64.56
脑脊液 IgG 指数	0.91	0.701	70.05	55.08
以上指标联合	—	0.871	85.17	89.66

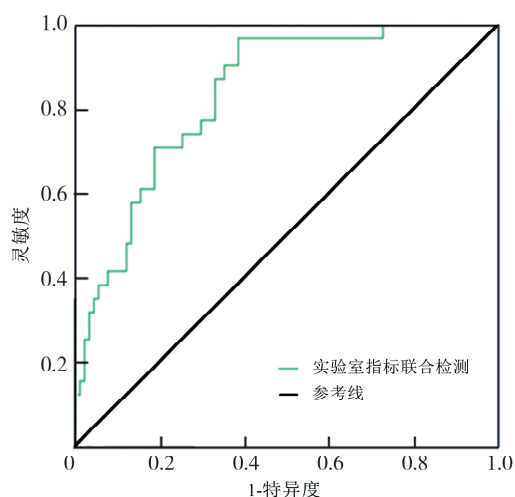


图1 实验室指标联合检测用于近期疗效预测 ROC 曲线分析

3 讨论

近年来随着疾病认知水平提高及检测技术发展,临床确诊 AE 病例数呈逐年增多趋势,但对于其具体发病机制仍需要进一步探索^[11]。AE 患者病情进展往往较快,缺乏典型临床表现,目前多通过血清或脑脊液抗体阳性检测方可最终诊断^[12]。既往研究^[13]提示,年龄、意识状态、颅脑 MRI 及自身抗体滴度均与 AE 患者临床预后有关,但亦有反对观点;故现有针对 AE 患者近期疗效影响因素循证医学证据仍有待积累。

3.1 入院时 mRS 评分对 AE 患者近期疗效的影响

本研究结果显示,入院时 mRS 评分 >3 分是 AE 患者近期疗效独立影响因素。有报道^[14]显示入院时病情严重的 AE 患者往往预后不良,但亦有研究^[15]认为,入院时病情严重程度与 AE 患者临床预后无关。笔者分析认为,不同研究间结论不同可能与入种及随访时间差异有关,本次研究选择患者出院时作为评估节点,显示入院时病情严重与 AE 患者近期疗效不佳独立相关。

3.2 血清 AE 相关自身抗体滴度对 AE 患者近期疗效的影响 本研究单因素和多因素分析结果显示,血清 AE 相关自身抗体滴度是 AE 患者近期疗效独立影响因素。已有研究^[16]显示,血清及脑脊液高自身抗体滴度可能提示 AE 患者预后不良;同时 AE 患者治疗后自身抗体滴度显著下降往往疗效更佳。另有研究^[17]证实,血清自身抗体滴度相较于脑脊液抗体滴度预测疗效价值更高,而本次研究结果亦获得相同结果,进一步提示血清 AE 自身抗体滴度除可辅助诊断外还可指导预后评估。

3.3 血清降钙素原水平和脑脊液 IgG 指数对 AE 患

者近期疗效的影响 AE 患者病情发生发展过程中往往伴随着免疫功能异常及机体异常炎症反应;机体组织出现免疫损伤后多种炎症相关细胞及促炎因子于局部聚集^[18]。本研究中预后不良 AE 患者体内炎症相关细胞、C 反应蛋白及降钙素原等指标水平均明显升高,而进一步多因素分析结果提示,降钙素原水平会独立影响 AE 患者近期疗效。脑脊液蛋白水平是免疫功能评估重要生化指标,而脑脊液 IgG 则是其中关键成分,高脑脊液 IgG 指数往往提示更强免疫反应;而血脑屏障损伤往往刺激鞘内 IgG 合成水平升高,进而诱发强烈免疫反应^[19-20],上述证据均说明预后不良患者往往导致严重颅脑损伤,应早期给予预防干预。同时本研究排除存在细菌感染患者,故可避免这一因素对于结果的影响。

3.4 阴离子间隙水平对 AE 患者近期疗效的影响

电解质紊乱与多种免疫性疾病发生进展及预后不良有关,但多项回顾性研究^[21-22]提示,包括血清钠、钾及钙在内多种电解质成分水平与 AE 患者预后并无关联。但本研究结果显示,阴离子间隙与 AE 患者近期疗效独立相关。阴离子间隙是反映人体电解质平衡状态的关键指标,是内环境稳态维持中的重要一环^[23]。笔者认为,本次研究与既往报道结果不同可能与以下因素有关:①血液学检查时间点差异;②纳入病例数及入种差异。基于上述 logistic 回归模型多因素分析结果,本次研究进一步描绘 ROC 曲线进行分析,结果显示,实验室指标联合检测用于 AE 患者近期疗效预测 AUC 为 0.87,提示相关独立影响因素用于 AE 患者近期疗效预测可获得较高临床效能。与以往研究将临床特征作为主要评估指标不同,本次研究提示纳入多种实验室检测指标进行综合评估,可为患者临床预后评估提供更为客观有效预测工具,最终达到早期识别高危人群及改善整体预后的目的。

综上所述,入院时血清降钙素原、阴离子间隙、血清 AE 相关自身抗体滴度及脑脊液 IgG 指数等实验室检测指标均与患者出院时预后独立相关。上述实验室指标联合检测可准确预测 AE 患者近期疗效。

参考文献

- [1] NISSEN M S, RYDING M, MEYER M, et al. Autoimmune encephalitis: current knowledge on subtypes, disease mechanisms and treatment [J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2020, 19(8): 584-598.
- [2] 曾俊祥,潘秀军,沈立松. 自身免疫性疾病实验室诊断现状及

- 趋势[J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(9): 717-722.
- [3] HUANG Q, XIE Y, HU Z, et al. Anti - N - methyl - D - aspartate receptor encephalitis: A review of pathogenic mechanisms, treatment, prognosis [J]. Brain Res, 2020, 15(1): 146549.
 - [4] BYRNE S, WALSH C, HACOEN Y, et al. Earlier treatment of NMDAR antibody encephalitis in children results in a better outcome [J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2015, 2(4): e130.
 - [5] HARUTYUNYAN G, HAUER L, DÜNSER M W, et al. Risk factors for intensive care unit admission in patients with autoimmune encephalitis [J]. Front Immunol, 2017, 8(10): 835-842.
 - [6] ARMANGUE T, SPATOLA M, VLAGEA A, et al. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis [J]. Lancet Neurol, 2018, 17(9): 760-772.
 - [7] 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.
 - [8] DUBEY D, PITTOCK S J, KELLY C R, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis [J]. Ann Neurol, 2018, 83(1): 166-177.
 - [9] KANEKO A, KANEKO J, TOMINAGA N, et al. Pitfalls in clinical diagnosis of anti - NMDA receptor encephalitis [J]. J Neurol, 2018, 265(3): 586-596.
 - [10] ZHANG Y, DENG C, ZHU L, et al. Predisposing factors and prognosis of status epilepticus in patients with autoimmune encephalitis [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(13): e19601.
 - [11] 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.
 - [12] SUN Y, REN G, REN J, et al. LA Validated Nomogram That Predicts Prognosis of Autoimmune Encephalitis: A Multicenter Study in China [J]. Front Neurol, 2021, 12(4): 612569.
 - [13] LIU B, LIU J, SUN H, et al. Autoimmune encephalitis after Japanese encephalitis in children: A prospective study [J]. J Neurol Sci, 2021, 424(5): 117394.
 - [14] TITULAER M J, 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 [J]. Lancet Neurol, 2013, 12(2): 157-165.
 - [15] AL - ANSARI A, ROBERTSON N P. Autoimmune encephalitis: frequency and prognosis [J]. J Neurol, 2019, 266(5): 1287-1289.
 - [16] QIAO S, WU H K, LIU L L, et al. Characteristics and prognosis of autoimmune encephalitis in the east of China: a multi - center study [J]. Front Neurol, 2021, 12(5): 642078.
 - [17] ABBODD H, PROBASCIO J C, IRANI S, et al. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2021, 92(7): 757-768.
 - [18] STEINER J, PRÜSS H, KÖHLER S, et al. Autoimmune encephalitis with psychosis: Warning signs, step - by - step diagnostics and treatment [J]. World J Biol Psychiatry, 2020, 21(4): 241-254.
 - [19] BROADLEY J, SENEVIRATNE U, BEECH P, et al. Prognosticating autoimmune encephalitis: A systematic review [J]. J Autoimmun, 2019, 96(10): 24-34.
 - [20] DENG S, QIU K, LIU H, et al. Clinical characteristics and short - term prognosis of autoimmune encephalitis: a single - center cohort study in Changsha, China [J]. Front Neurol, 2019, 10(5): 539-546.
 - [21] QIU X, ZHANG H, LI D, et al. Analysis of clinical characteristics and poor prognostic predictors in patients with an initial diagnosis of autoimmune encephalitis [J]. Front Immunol, 2019, 10(6): 1286-1291.
 - [22] YU Y, WU Y, CAO X, et al. The clinical features and prognosis of anti - NMDAR encephalitis depends on blood brain barrier integrity [J]. Mult Scler Relat Disord, 2021, 47(8): 102604.
 - [23] EAGLES M E, TSO M K, MACDONALD R L. Significance of fluctuations in serum sodium levels following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an exploratory analysis [J]. J Neurosurg, 2018, 131(2): 420-425.

(2022-03-15 收稿)

(本文编校:崔月婷,张迪)