卵巢畸胎瘤相关抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎1例报告

吕巧英[1,3▲] 王懿琴[2,3▲] 罗雪珍[1,3△]

([1]复旦大学附属妇产科医院妇科,[2]病理科 上海 200011;[3]上海市女性生殖内分泌相关疾病重点实验室 上海 200011)

【摘要】 21岁未婚女性因"记忆力减退20余天,发现盆腔占位10余天"就诊于复旦大学附属妇产科医院。经系统检查,确诊为畸胎瘤相关抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor,NMDAR)脑炎。患者接受双侧卵巢畸胎瘤剥除术,术后病理提示左侧卵巢未成熟畸胎瘤Ⅰ级、右侧成熟性畸胎瘤。围术期联合免疫治疗后,患者神经精神症状明显改善。卵巢畸胎瘤相关抗NMDAR脑炎的诊治需要多学科协作,其中1个月内手术切除肿瘤、尽早启动免疫治疗是改善预后的核心策略。临床实践中应警惕误诊或漏诊,避免进展为重症脑炎。

【关键词】 抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎; 卵巢畸胎瘤; 多学科协作; 免疫治疗; 预后

【中图分类号】 R711.75 【文献标志码】 A **doi**:10.3969/j.issn.1672-8467.2025.06.018

Ovarian teratoma-associated anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: one case report

LYU Qiao-ying[1,3▲], WANG Yi-qin[2,3▲], LUO Xue-zhen[1,3△]

([1]*Department of Gynecology*, [2]*Department of Pathology*, *Obstetrics and Gynecology Hospital*, *Fudan University*, *Shanghai* 200011, *China*; [3]*Shanghai Key Laboratory of Female Reproductive Endocrine Related Diseases*, *Shanghai* 200011, *China*)

【**Abstract**】 A 21-year-old unmarried female visited Obstetrics and Gynecology Hospital, Fudan University with the chief complaint, memory decline for more than 20 days and discovery of a pelvic mass for more than 10 days. Through systematic examination, she was diagnosed with teratoma-associated anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis. The patient underwent bilateral ovarian teratoma enucleation, and postoperative pathology revealed immature teratoma grade Ⅰ in the left ovary and mature teratoma in the right ovary. Perioperative combined immunotherapy significantly improved her neuropsychiatric symptoms. The diagnosis and treatment of ovarian teratoma-associated anti-NMDAR encephalitis require multidisciplinary collaboration, with accurate diagnosis, timely surgical resection within 1 month, and early initiation of immunotherapy being critical factors for improving prognosis. Clinicians should remain vigilant to avoid missed or misdiagnosed cases, as this condition can lead to severe outcomes.

【**Key words**】 anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis; ovarian teratoma; multidisciplinary collaboration; immunotherapy; prognosis

*** This work was supported by the Youth Program of National Natural Science Foundation of China (82002749).**

国家自然科学基金青年项目(82002749)

▲LYU Qiao-ying and WANG Yi-qin contributed equally to this work

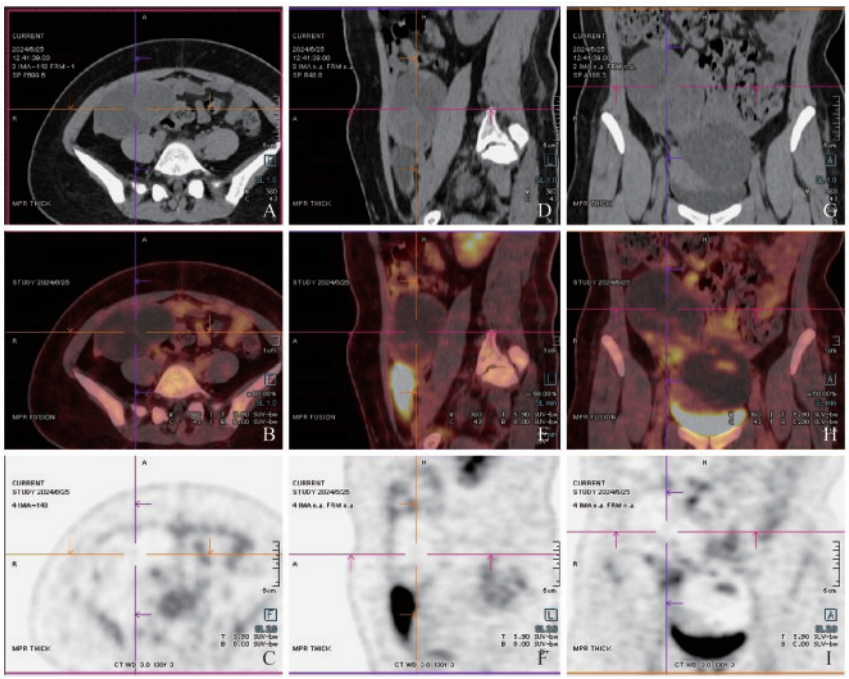
△Corresponding author E-mail:xuezhenluo2013@sina.com

网络首发时间:2025-10-31 15:40:14 网络首发地址:https://link.cnki.net/urlid/31.1885.R.20251030.1527.008

卵巢畸胎瘤相关抗N-甲基-D-天冬氨酸受体（N-methyl-D-aspartate receptor，NMDAR）脑炎是一种罕见的自身免疫性脑炎，临床表现复杂多样，极易出现误诊或漏诊。流行病学数据显示，抗NMDAR脑炎多见于18～45岁女性，其中约14.3%～47.8%患者合并卵巢畸胎瘤[1-2]。由于疾病进展可导致认知功能障碍、运动系统损伤等不可逆神经后遗症，不仅严重损害患者生活自理能力及社会功能，同时给家庭带来沉重的医疗负担与精神压力。本文通过对1例典型病例的完整诊治过程进行深度剖析，并结合国内外研究进展，系统总结卵巢畸胎瘤相关抗NMDAR脑炎的临床特征及诊治要点，旨在为临床早期识别与规范管理提供实践依据。

病例资料 患者女性，21岁，汉族，未婚，因“记忆力减退20余天，发现盆腔占位10余天”于2024年6月就诊于复旦大学附属妇产科医院。患者平素月经规律，月经周期30天，经期5～7天，经量中等，偶有痛经。起病无明显诱因，临床表现为波动性反应迟钝、记忆力下降伴烦躁，体温峰值37.5 ℃。外院检查显示：头颅MRI未见异常；脑电图提示α节律（9-10 c/s）调节欠佳，双侧弥漫性低中幅θ波、少量中高幅δ波，未见局灶性改变或典型痫样放电；诱发电位脑电地形图显示两半球θ频段（4～7.5 Hz）及δ频段（3.0～3.5 Hz）功率异常增强。予头孢曲松、更昔洛韦抗感染治疗后症状短暂缓解，期间体温最高升至38.7 ℃（经物理降温控制）。进一步腰椎穿刺脑脊液检测示：抗NMDAR抗体IgG阳性（1∶10+）、抗AMPAR2抗体IgG阳性（1∶1+）。

病因学筛查与影像学特征 妇科超声显示盆腔巨大囊实性占位（考虑右侧附件区来源，囊腺瘤可能）；盆腔增强MRI显示盆腔一直径约13 cm的囊实性病灶，考虑附件恶性占位（畸胎瘤可能性大）；血清学肿瘤标志物（甲胎蛋白、癌胚抗原、CA199、CA125等）均在正常范围内。PET/CT进一步证实盆腔存在2枚囊实性占位，右侧病灶直径约10 cm；左侧病灶直径约14 cm，边界清晰，内见多发分隔及实性密度影，左侧病灶氟脱氧葡萄糖（fluoro deoxy glucose，FDG）代谢显著增高（SUV_{max}=9.2），考虑卵巢畸胎瘤（图1），全身其他部位未见肿瘤浸润征象。

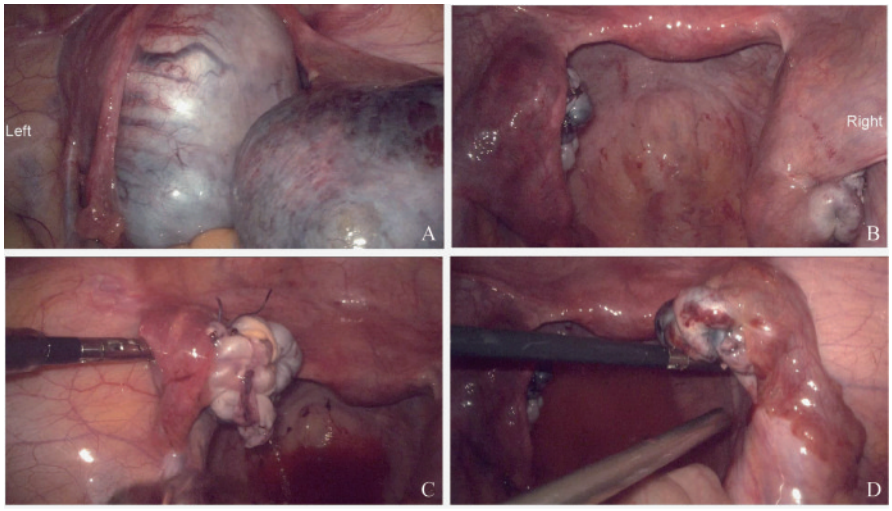


A-C：Transverse plane images of the pelvic mass. D-F：Sagittal plane images of the pelvic mass. G-I：Coronal plane images of the pelvic mass. A/D/G represented CT cross-sectional images; B/E/H demonstrated PET/CT multi-planar reconstruction (MPR) fusion images, which integrated anatomical structural information from CT with metabolic functional information from PET; C/F/I depicted PET cross-sectional images, primarily reflecting the metabolic activity of tissues and organs.

图1 盆腔双侧卵巢畸胎瘤PET/CT图像

Fig 1 PET/CT images of bilateral ovarian teratomas in the pelvic cavity

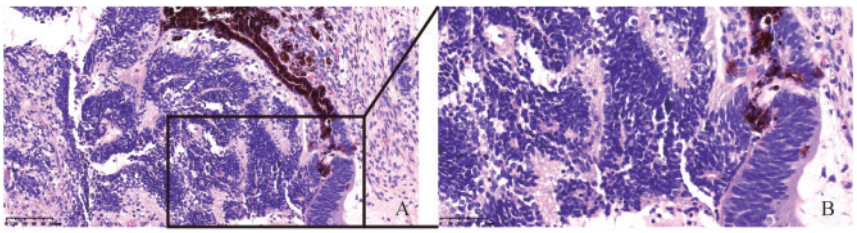
多学科诊疗决策与干预过程 结合脑脊液特异性抗体阳性和盆腔巨大占位,多学科会诊明确诊断为畸胎瘤相关抗NMDAR脑炎。首先予以静脉注射丙种球蛋白(30 g/d×5 d)冲击治疗,期间体温波动于37.2 ℃~37.4 ℃,仍偶发言语混乱、情绪低落等神经精神症状。多学科评估建议待脑炎症状稳定后行原发病灶切除。术前卵巢储备功能正常(抗苗勒氏管激素,anti-müllerian hormone,AMH,1.97 ng/mL),与患者及家属充分沟通后,行腹腔镜探查术+双侧卵巢畸胎瘤剥除术。术中见双侧卵巢多房性增大(左侧直径约14 cm,右侧直径约10 cm),表面呈红黑相间改变;留取腹腔冲洗液送细胞学检查,完整剥除肿瘤后予生理盐水彻底冲洗盆腹腔(图2)。术中冰冻病理提示:右卵巢囊性成熟性畸胎瘤,左卵巢畸胎瘤伴较多成熟神经胶质(无恶性证据)。术后石蜡病理确诊:左侧卵巢未成熟畸胎瘤Ⅰ级(表面无肿瘤累及),右侧卵巢囊性成熟性畸胎瘤(图3);腹腔冲洗液细胞学检查未见恶性细胞。术后诊断为左卵巢未成熟畸胎瘤G1 Ⅰc期(FIGO 2014)/T1cNXM0(AJCC 8th)不全手术分期。根据NCCN卵巢恶性肿瘤指南,Ⅰ期G1未成熟畸胎瘤首选临床观察,无需辅助化疗,按未成熟畸胎瘤规范进行随访。



A: Within the pelvic cavity, bilateral ovarian cystic-solid masses were observed to have enlarged to a diameter exceeding 10 cm. B-D: After the bilateral ovarian cysts were removed, the anatomy of the ovaries was restored to a diameter of approximately 3 cm.

图2 双侧卵巢畸胎瘤剥除术前和术后腹腔镜下观

Fig 2 Laparoscopic views before and after bilateral ovarian teratoma enucleation



Immature teratoma of the left ovary with grade Ⅰ. It contains a relatively large number of mature glial regions, and a small quantity of immature neural tissue forms rosette-like structures. The brown portions were composed of retinal pigment epithelium. A: 40×; B: 200×.

图3 卵巢未成熟畸胎瘤的病理形态(HE染色)

Fig 3 Pathological morphology of ovarian immature teratoma (HE staining)

术后管理与预后转归 患者术后恢复良好,记忆力较前显著改善,时间和空间定向力恢复正常。术后复查NMDAR抗体滴度维持1∶10+,行血浆置换5次后,T/B细胞亚群监测提示免疫抑制效果不佳,调整治疗方案为奥法妥木单抗(q3w)。治疗3次后复查脑电图及头颅MRI均恢复正常。术后月经规律来潮,3个月后恢复正常学习和生活。

讨论

疾病流行病学与临床特征 卵巢畸胎瘤是青年女性抗NMDAR脑炎最常见的伴发肿瘤，因其临床症状缺乏特异性，常在病因筛查中意外发现。抗NMDAR脑炎的诊断高度依赖于脑脊液检测，敏感度可达100%[1]，但抗体滴度与病情严重程度关联性较弱[3]。若未及时诊治，可能导致认知功能障碍、运动系统损害等不可逆神经后遗症，甚至危及生命。文献报道，畸胎瘤相关抗NMDAR脑炎的死亡率约为6.9%，主要与治疗延误和脑炎并发症相关[4]。本例患者以神经精神行为异常就诊，最终确诊为抗NMDAR脑炎并发现双侧卵巢畸胎瘤，体现了疾病的隐匿性和危害性。

发病机制与免疫病理基础 抗NMDAR脑炎作为卵巢畸胎瘤的罕见并发症，发生率为0.86%～8.3%[5-8]。畸胎瘤作为多胚层分化肿瘤，常包含神经组织成分，其神经胶质区域可见B细胞、T细胞等淋巴细胞聚集。这些异型神经元表达的抗原触发免疫应答，产生抗NMDAR抗体[9]，该抗体通过血脑屏障与中枢神经系统NMDAR结合，导致神经元功能障碍和突触可塑性改变，进而引起神经精神症状。卵巢畸胎瘤相关抗NMDAR脑炎的发病基础正是这种抗体介导的神经元损伤[10]。本例患者脑脊液中同时检测到抗NMDAR与抗AMPAR2抗体，提示多重自身免疫反应可能协同加剧神经元损伤，增加了治疗复杂性。

多学科诊疗模式的临床价值 卵巢畸胎瘤相关抗NMDAR脑炎的诊治需神经内科、妇科、影像科、病理科、麻醉科、康复科等多学科协作。其核心价值体现在：(1)精准诊断。结合临床表现、脑脊液检测(抗NMDAR抗体阳性)、神经影像学和神经电生理学检查，明确诊断并排查卵巢畸胎瘤。(2)治疗决策优化。根据2022年版中国专家共识，抗NMDAR脑炎患者一旦发现卵巢畸胎瘤应尽快手术切除[11-12]，严重的全身性和神经系统并发症不应被视为手术禁忌证。手术方案需综合考虑年龄、生育需求、卵巢单发或双发、病情严重程度等。研究表明，卵巢切除患者预后优于单纯畸胎瘤切除[13]，但牺牲了生育功能。对于年轻有生育需求的轻型脑炎患者，可选择卵巢畸胎瘤剥除术；对于病情危重者，须综合评估手术方案和免疫治疗时机。(3)术后全程管理。通过免疫治疗、症状控制、支持治疗及康复干预的多学科协作，优化治疗流程以改善预后。

本例中，医疗团队通过多学科会诊制定个体化方案：术前予丙种球蛋白冲击治疗，术中行双侧卵巢畸胎瘤剥除术，术后序贯血浆置换及奥法妥木单抗治疗，多学科协作的诊治模式显著改善患者神经功能与生活质量。

2022年卵巢畸胎瘤相关抗NMDAR脑炎的临床诊治中国专家共识发布，明确指出抗NMDAR脑炎的诊断需要综合临床表现、脑脊液检测、神经影像学和神经电生理学改变，以神经系统的典型症状伴抗NMDAR抗体阳性为确诊依据。研究证实，早期切除畸胎瘤与良好预后显著相关，肿瘤切除延迟超过1个月是不良预后的独立危险因素[13]。文献报道174例畸胎瘤相关抗NMDAR脑炎患者中，81.6%完全康复，11.5%部分康复，6.9%死于治疗延误或并发症[4]。与无瘤患者相比，卵巢畸胎瘤相关抗NMDAR脑炎患者的神经精神症状更严重，但肿瘤切除后长期预后更佳，早期诊断、规范治疗及未进入重症监护病房是预后良好的关键[1-2]。

本例患者特殊之处在于脑脊液中同时存在抗NMDAR和抗AMPAR2抗体，抗AMPAR抗体相关脑炎常伴随预后欠佳、病情极易反复的特点[15]。治疗团队选择奥法妥木单抗靶向清除B细胞，通过抑制抗体产生减轻神经元损伤，为患者争取康复机会。该病例提示，对于合并多种自身抗体的复杂病例，需结合免疫机制制定个体化生物制剂治疗策略。

抗NMDAR脑炎是严重的自身免疫性疾病，合并卵巢畸胎瘤时病情更为复杂。早期诊断、及时手术切除肿瘤及规范免疫治疗是改善预后的核心，多学科会诊可显著提升治疗效果。临床实践中，对于青年女性出现不明原因神经精神行为异常，需高度警惕卵巢畸胎瘤可能，尽早启动妇科肿瘤筛查，从病因层面阻断疾病进展。

作者贡献声明 吕巧英 论文撰写和修订。王懿琴 病理诊断和图片采集，论文修订。罗雪珍 研究构思，论文指导和修订。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

[1] 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[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(2): 157-165.

[2] DAI Y, ZHANG J, REN H, *et al*. Surgical outcomes in patients with anti-N-methyl D-aspartate receptor encephalitis with ovarian teratoma [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2019, 221(5): 481-485.

[3] NGUYEN L, WANG C. Anti-NMDA receptor autoimmune encephalitis: diagnosis and management strategies[J]. *Int J Gen Med*, 2023, 16: 7-21.

[4] ACIEN P, ACIEN M, RUIZ-MACIA E, *et al*. Ovarian teratoma-associated anti-NMDAR encephalitis: a systematic review of reported cases[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2014, 9: 157.

[5] LIN J, WANG M, WANG J, *et al*. Ovarian Teratoma-Related Paraneoplastic Neurological Syndromes[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 892539.

[6] YAGUCHI H, TSUJI T, YABE I, *et al*. Incidence of anti-NMDAR encephalitis in patients undergoing resection of ovarian teratoma in a single institution[J]. *J Neurol Sci*, 2020, 409: 116608.

[7] PEKAR-ZLOTIN M, RABINOVICH I, GOLDRAT I, *et al*. Ovarian dermoid cysts associated with paraneoplastic syndrome N-methyl-D-aspartic acid receptor antibodies encephalitis[J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2021, 28(6): 1190-1193.

[8] 马雪莲,徐国营,李晶华,等.16例卵巢畸胎瘤相关抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎临床分析[J].中国临床医生杂志,2024,52(1):90-96.

[9] JIANG H, YE H, WANG Y, *et al*. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma in south china-clinical features, treatment, immunopathology, and surgical outcomes of 21 cases[J]. *Dis Markers*, 2021, 2021: 9990382.

[10] WU CY, WU JD, CHEN CC. The association of ovarian teratoma and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: an updated integrative review[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(20): 10911.

[11] 中国医师协会妇产科医师分会.卵巢畸胎瘤相关抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎的临床诊治中国专家共识(2022年版)[J].中国实用妇科与产科杂志,2022,38(9):900-906.

[12] 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.

[13] 蒋慧云,李小毛,叶辉霞,等.卵巢肿瘤合并抗NMDAR脑炎——附110例病例分析[J].中国医师杂志,2019,21(2):172-175.

[14] LEE WJ, LEE ST, SHIN YW, *et al*. Teratoma removal, steroid, IVIG, rituximab and tocilizumab (T-SIRT) in anti-NMDAR encephalitis[J]. *Neurotherapeutics*, 2021, 18(1): 474-487.

[15] ZHANG Z, FAN S, REN H, *et al*. Clinical characteristics and prognosis of anti-alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor encephalitis [J]. *BMC Neurol*, 2021, 21(1): 490.

(收稿日期:2024-12-10; 编辑:王蔚)