



电子、语音版

·临床研究·

抗 γ -氨基丁酸 B 型受体抗体脑炎合并顽固性低钠血症： 小细胞肺癌的临床警示与治疗探索

张英菊, 黄河, 山国栋, 万东君

中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院神经内科, 甘肃 兰州 730050

摘要: 该文回顾性分析 1 例 68 岁女性患者的临床资料。患者以反复癫痫发作、认知功能减退为首表现, 合并顽固性低钠血症。患者血清及脑脊液抗 γ -氨基丁酸 B 型受体 (GABABR) 抗体均阳性 (效价 1:100)。胸部计算机体层成像及正电子发射计算机体层成像提示右肺上叶结节合并纵隔淋巴结肿大, 诊断为小细胞肺癌 (SCLC, T4N2M0 III b 期)。经免疫治疗 (静脉注射免疫球蛋白+甲泼尼龙冲击) 及抗癫痫治疗后, 神经症状改善, 但低钠血症有反复, 加用口服托伐普坦 (15 mg/d) 后血钠维持在 118.5~138.0 mmol/L。抗 GABABR 抗体脑炎合并 SCLC 及顽固性低钠血症的三联征极为罕见。低钠血症可作为早期副肿瘤信号, 托伐普坦在抗肿瘤效果有限时, 仍可安全有效纠正低钠。

关键词: 自身免疫性脑炎; 癫痫; 抗 γ -氨基丁酸 B 型受体抗体; 低钠血症; 小细胞肺癌

中图分类号: R741.05

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2026.03.012

Anti - γ - aminobutyric acid B receptor antibody encephalitis with refractory hyponatremia: clinical warning and therapeutic exploration in small cell lung carcinoma

ZHANG Yingju, HUANG He, SHAN Guodong, WAN Dongjun

Department of Neurology, The 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of PLA, Lanzhou, Gansu 730050, China

Corresponding author: WAN Dongjun, Email: wandongjun2006@163.com

Abstract: This article performs a retrospective analysis of the clinical data of a female patient aged 68 years. The patient had the initial manifestation of recurrent epileptic seizures and cognitive decline, with the comorbidity of refractory hyponatremia. Anti- γ -aminobutyric acid B receptor (GABABR) antibody was detected in both serum and cerebrospinal fluid, with a titer of 1:100. Chest computed tomography and positron emission tomography-computed tomography revealed a nodule in the right upper lobe of the lung, with the presence of mediastinal lymphadenopathy. Therefore, the patient was diagnosed with small cell lung carcinoma (SCLC) (T4N2M0 stage III b). Neurological symptoms were improved after immunotherapy (intravenous injection of immunoglobulin combined with methylprednisolone pulse therapy) and antiepileptic therapy. However, hyponatremia recurred after treatment; after oral administration of tolvaptan (15 mg/d), serum sodium was maintained at 118.5 to 138.0 mmol/L. The triad of anti-GABABR encephalitis comorbid with SCLC and refractory hyponatremia is extremely rare. Hyponatremia may be used as an early paraneoplastic signal, and tolvaptan remains safe and effective in correcting hyponatremia even when the

基金项目: 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院高层次培养人才工程年轻储备力量项目 (2024-G3-6)。

收稿日期: 2025-12-17; **修回日期:** 2026-06-03

作者简介: 张英菊 (1986—), 女, 主治医师, 硕士, 主要从事原发性头痛、脑血管病及神经免疫疾病的临床研究。Email: 1243732479@qq.com。

通信作者: 万东君 (1972—), 男, 主任医师, 博士, 硕士研究生导师, 主要从事原发性头痛、脑血管病、认知障碍的诊治及神经免疫疾病的临床研究。Email: wandongjun2006@163.com。

antitumor response is limited.

Keywords: autoimmune encephalitis; epilepsy; anti- γ -aminobutyric acid B receptor antibody; hyponatremia; small cell lung carcinoma

抗 γ -氨基丁酸B型受体(γ -aminobutyric acid B receptor, GABABR)抗体脑炎是自身免疫性脑炎的亚型之一^[1]。患者主要表现为癫痫发作、认知功能下降、精神行为异常,可合并意识障碍或自主神经功能紊乱^[2]。诊断主要依据血清和脑脊液抗GABABR抗体阳性^[3]。约50%的患者伴有潜在肿瘤,其中小细胞肺癌(small cell lung carcinoma, SCLC)最多见^[4]。值得注意的是,抗GABABR抗体脑炎合并SCLC及顽固性低钠血症的三联征极为罕见。2022年,万文斌等^[5]报道了1例伴顽固性低钠血症的抗GABABR抗体脑炎合并SCLC的病例。但英文文献中关于完整三联征的病例报道仍极为罕见。本例的特殊性在于:①顽固性低钠血症先于影像学肿瘤征象出现,可作为早期副肿瘤综合征的表现;②在抗肿瘤疗效有限时,托伐普坦(15 mg/d,口服)仍能维持血钠稳定,为老年不宜过度补液者提供了有效的方案;③病程中合并上腔静脉综合征,提示纵隔肿瘤局部进展与全身副肿瘤综合征(低钠血症)可同时出现,表明肿瘤负荷较重。本文通过报道该病例,旨在提高临床医师对该罕见三联征的早期识别能力,并为顽固性低钠血症的药物治疗提供参考。

1 临床资料

患者,女性,68岁。2021年6月7日患者进食时突发站立转圈,随后出现意识丧失、四肢抽搐,伴双眼上翻、口吐白沫,7~8 min后抽搐自行停止。此后她多次出现类似症状。于外院进行视频脑电图检查,提示睡眠期双侧额颞区散在少量非同步中-高波幅非典型棘波、尖慢波;头颅计算机体层成像(computed tomography, CT)未见明显异常;被诊断为“癫痫”。给予左乙拉西坦口服,规律服药后仍频繁发作。患者有高血压病史21年,血压控制可,否认吸烟、饮酒史。为明确病因,患者于2021年8月13日入住中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院神经内科。

1.1 入院体格检查

神志清楚,智能反应差,记忆力减退(不能完成93-7测试),其余神经系统检查未见明显异常。

1.2 辅助检查

2021年8月14日,肌酸激酶为1 026 IU/L(升高)。D-二聚体为1.03 mg/L(升高)。红细胞沉降率为24 mm/h

(升高)。胃泌素释放肽前体(pro-gastrin-releasing peptide, ProGRP)为210.12 pg/mL(升高)。血常规、肝功能、肾功能、电解质、同型半胱氨酸等未见异常。

2021年8月24日,进行腰椎穿刺术,脑脊液压力为130 mmH₂O,无色透明,白细胞数为 $10 \times 10^6/L$,葡萄糖为4.65 mmol/L,氯离子为112 mmol/L,蛋白质为346 mg/L。自身免疫性脑炎相关抗体检测(金域检验,基于细胞转染的间接免疫荧光法)显示,血清及脑脊液抗GABABR抗体IgG效价均为1:100(+)。2021年8月24日头颅CT及磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)未见明显异常。24 h动态脑电图显示异常。

2022年1月13日,胸部CT显示右肺上叶结节影合并纵隔多发肿大淋巴结。

2022年6月17日,正电子发射计算机断层成像(positron emission tomography-computed tomography, PET/CT)显示右肺门旁及纵隔肿块FDG代谢异常增高,考虑为纵隔型肺癌T4N2M0 IIIb期、心包膜受侵。

1.3 诊疗经过

患者因癫痫发作入院,规律服用左乙拉西坦,联合丙戊酸钠治疗1周后无发作,但2021年8月20日再次发作,加用奥卡西平。

2021年8月23日,因癫痫频繁发作,转入重症监护室。血常规提示肺部感染,电解质示低钠血症。

2021年8月25日,患者出现II型呼吸衰竭,进行气管插管。

2021年8月27日,开始给予静脉注射免疫球蛋白(30 g/d,连续5 d)和甲泼尼龙(1 000 mg/d,连续3 d后逐步减量)。

2021年9月1日,拔除气管插管,患者意识清楚,生命体征平稳,转入普通病区。血清钠离子波动,给予托伐普坦(15 mg/d,口服),血钠维持在118.5~138 mmol/L。经治疗后再无癫痫发作。

2021年9月11日,出院。

2022年1月13日,住院复查,出现四肢水肿、端坐呼吸,血钠为123.9 mmol/L,再次给予托伐普坦(15 mg/d,口服),血钠维持在120~137 mmol/L。高敏促甲状腺素为11.08 mU/L,故考虑为心功能不全、甲状腺功能减退及副肿瘤综合征。经利尿剂、限钠限水及甲状腺激素替代治

疗后,患者症状好转。

2022年1月21日,支气管镜检查提示双肺支气管炎,因纵隔肿瘤压迫致气道狭窄,活检钳无法到达病灶,取活检失败。

2022年6月10日,因头颈部肿胀入住肿瘤科。

2022年6月17日,经PET/CT诊断为SCLC(T4N2M0 IIIb期)合并上腔静脉综合征。

2022年6月21日起,接受9次三维放疗(PTV 1 350 cGy/9次),头颈部水肿好转。

2022年6月30日,开始同步化疗(依托泊苷100 mg/m²,静脉滴注,第1~5天;洛铂50 mg/m²,静脉滴注,第1天)。

2022年7月6日,纵隔病变较前明显缩小。

2022年7月12日,复查血常规提示IV度骨髓抑制,给予重组人血小板生成素、白细胞介素-11及粒细胞刺激因子后好转。此后定期在肿瘤科随诊。

综合患者病史、临床表现及辅助检查结果,最终明确诊断为:①抗GABABR抗体脑炎;②顽固性低钠血症;③SCLC(T4N2M0 IIIb期)。

2 讨论

抗GABABR抗体脑炎在所有自身免疫性脑炎中占比4%~5%^[6]。GABABR为G蛋白耦联受体,属于抑制性突触蛋白。当受体被自身抗体攻击时,神经元抑制性调控机制被破坏,导致神经元过度兴奋,引发难治性癫痫、精神行为异常和认知功能受损^[7]。约50%的患者并发恶性肿瘤,其中SCLC常见^[8]。本例患者的血清和脑脊液抗体均为阳性,结合临床表现、胸部CT及PET/CT,确诊为抗GABABR抗体脑炎合并SCLC。本例诊疗过程提示,对于老年新发癫痫合并顽固性低钠血症患者,应高度警惕副肿瘤综合征的可能,尽早进行肿瘤筛查。

SCLC细胞可异位合成并持续分泌精氨酸加压素(arginine vasopressin, AVP),激活肾集合管V2受体,上调水通道蛋白2(aquaporin 2, AQP2)表达,促进自由水重吸收,诱发抗利尿激素不当分泌综合征(syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, SIADH),导致稀释性顽固性低钠血症^[4,8]。托伐普坦作为选择性V2受体拮抗剂,可通过阻断AVP-AQP2通路促进排水而不排钠^[9]。传统治疗以严格限水(<800 mL/d)为主,但老年患者依从性差,且该方法可能诱发血容量不足及肾功能损伤。3%高渗盐水适用于急性严重低钠血症(血钠<120 mmol/L伴神经系统症状),但快速纠正有渗透性脱髓鞘的风险。因此,托伐普坦尤其适用于慢性SIADH伴正

常血容量的患者。Arecco等^[9]报道了1例SIADH所致顽固性低钠血症患者,通过调整托伐普坦给药频次(每日2次)实现了血钠稳定,提示优化给药方案对改善老年且不宜过度补液的低钠血症患者具有重要价值。本例患者在抗肿瘤疗效有限时,托伐普坦仍能维持血钠稳定。

研究表明,抗GABABR抗体脑炎合并肿瘤患者中低钠血症发生率高达80%,且与预后不良相关^[10]。低钠血症不仅是SCLC的副肿瘤表现,还可加重脑水肿、诱发癫痫,形成恶性循环。本例患者入院时ProGRP为210.12 pg/mL,经托伐普坦干预后血钠维持正常,神经症状未再复发,提示及时纠正低钠血症对改善神经功能至关重要。对于60岁以上新发癫痫合并顽固性低钠血症的患者,建议一线筛查ProGRP、神经元特异性烯醇化酶及胸部低剂量CT;若纵隔淋巴结肿大或ProGRP升高,应尽早进行PET/CT检查,并启动多学科会诊,整合神经内科、肿瘤科、呼吸科及影像科资源,以缩短肿瘤确诊时间窗^[4,8]。免疫治疗(静脉注射免疫球蛋白+糖皮质激素)联合抗肿瘤治疗是改善预后的关键,早期识别和干预可显著降低病死率^[10]。本例患者虽经积极综合治疗,但肿瘤负荷较重、分期较晚,提示对于此类罕见三联征,早期诊断和干预仍是改善预后的核心。

参 考 文 献

- [1] LI P K, YANG T T, GU Y X, et al. Autoimmune encephalitis with coexisting antibodies to GABABR, GAD65, SOX1 and Ma2[J]. BMC Neurol, 2024, 24(1): 441.
- [2] QIAO S, ZHANG Y X, ZHANG B J, et al. Clinical, imaging, and follow-up observations of patients with anti-GABAB receptor encephalitis[J]. Int J Neurosci, 2017, 127(5): 379-385.
- [3] WANG Y P, REN X Y, SHEN Y, et al. Case report: pediatric anti-gamma aminobutyric acid-B receptor encephalitis with benign prognosis[J]. Front Pediatr, 2023, 11: 1104001.
- [4] JIANG C G, ZHU M, WEI D, et al. SCLC and anti-GABABR encephalitis: a retrospective analysis of 60 cases in China[J]. Thorac Cancer, 2022, 13(6): 804-810.
- [5] 万文斌,潘元美,管阳太. 伴顽固性低钠血症的抗 γ -氨基丁酸B受体抗体相关脑炎合并小细胞肺癌:1例报告及文献复习[J]. 神经病学与神经康复学杂志, 2022, 18(1): 39-44.
- [6] ZHU F, SHAN W, LÜ R J, et al. Clinical characteristics of anti-GABA-B receptor encephalitis[J]. Front Neurol, 2020, 11: 403.
- [7] ZHAO X H, YANG X, LIU X W, et al. Clinical features and outcomes of Chinese patients with anti- γ -aminobutyric acid B receptor encephalitis[J]. Exp Ther Med, 2020, 20(1): 617-622.
- [8] LI J M, JIANG J N, LÜ J Y, et al. Anti- γ -aminobutyric acid type

- β receptor antibody - associated encephalitis after 2 cycles of durvalumab therapy in a patient with small cell lung cancer: a case report[J]. Onco Targets Ther, 2021, 14: 5227-5236.
- [9] ARECCO A, DEMONTIS D, DELLA SALA L, et al. Case report: twice -daily tolvaptan dosing regimen in a challenging case of hyponatremia due to SIAD[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2024, 14: 1309657.
- [10] GAO C Y, CHEN Z Y, HUANG H J, et al. Assessment of disease severity and patient prognosis in anti - GABABR encephalitis with and without comorbid tumors[J]. Front Neurol, 2023, 14: 1201324.

责任编辑:龚学民