

• 综 述 •

抗 NMDAR 脑炎的研究进展

刘 璐(综述) 李承晏(审核)

【中图分类号】 R512.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2015)06-0372-05
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2015.06.017

抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)脑炎是2007年新明确的一种由抗 NMDAR 抗体介导的自身免疫性脑炎,好发于青年女性患者,部分可伴肿瘤^[1-3]。最新流行病学调查显示不明原因脑炎中最常见的一种就是抗 NMDAR 脑炎^[5]。其临床表现复杂,包括记忆减退、幻觉、妄想、言语障碍、癫痫发作,晚期可出现自主神经功能障碍、运动障碍、意识水平低下等。病程进展迅速,死亡率高,部分患者会遗留严重的神经功能缺损症状或精神障碍。该病的诊断主要依赖脑脊液及血清抗 NMDAR 抗体检测,早期行肿瘤切除及免疫治疗可使80%以上患者明显获益^[1-4]。目前本病的发病机制尚不明确,诊断和治疗也有待进一步规范。本研究对近年来抗 NMDAR 机制、诊断及治疗取得的新进展进行了综述。

1 NMDA 受体与抗体

NMDAR 是离子型谷氨酸受体的一种,属于突触后膜阳离子通道,具有调控中枢神经系统突触传递、调节突触可塑性、参与学习和记忆等重要功能。该受体是由 NR1、NR2(NR2A-2D)及 NR3(NR3A-B)三种不同亚基组合而成的异四聚体,其中 NR1 和 NR2 是哺乳动物构成功能性 NMDAR 的必备亚基。此前的研究发现抗 NMDAR 脑炎患者血清和脑脊液中存在针对中枢神经系统 NMDAR NR1 亚基的特异性 IgG 抗体^[4],体外动物实验表明该抗体可与受体结合介导受体发生内化(Internalization,由突触后膜表面转移到细胞内部),可逆性减少突触后膜表面受体的密度^[6],减弱受体介导的突触电流^[7],使 NMDAR 介导的突触功能受损;清除抗体可使受体的密度及突触电流强度得到恢复。由此推测抗体介导的 NMDAR 受体功能失调是患者出现各种神经精神症状的病理生理机制。目前,这一推论得到证实,Planaguma 等^[8]的动物实验研究表明用患者的抗体持续灌流小鼠的脑室,小鼠可出现进行性记忆减退、反应迟钝、类似抑郁的表现,这些精神行为的改变与结合受体的抗体数量密切相关,结合的抗体数量越多,突触表面受体密度越低,症状越重,反之,症状较轻。停止抗体灌流数天后,上述症状可随受体密

度的恢复而好转。此外,某些抗精神病类药物,如苯环己哌啶和氯胺酮等 NMDAR 拮抗剂,可产生类似于抗 NMDAR 脑炎的精神行为异常、癫痫发作及自主神经功能障碍等症状。NR1 基因敲除的小鼠出生后因通气不足而死亡,类似于抗 NMDAR 脑炎的低通气综合征。上述研究表明抗 NMDAR 脑炎与抗 NMDAR 抗体有关,这种抗体可特异性作用于中枢神经系统 NMDAR 受体,并引起一系列精神、神经症状。到目前为止,这种抗体产生的触发机制尚不明确。

2 抗 NMDAR 脑炎与肿瘤

抗 NMDAR 脑炎的发现与肿瘤密切相关。2005 年, Vitaliani^[1]等报道了 4 例合并卵巢畸胎瘤的年轻女性脑炎患者,都表现为急性起病的精神异常、癫痫、记忆力减退、意识障碍及中枢性低通气,同时在这些患者海马区发现了某种抗原的表达,其中 3 例患者在肿瘤切除后症状迅速恢复,当时认为这是一种新型的副肿瘤性边缘性脑炎(又称“畸胎瘤相关性脑炎”(Teratoma-Associated Encephalitis))。2 年后 Dalmau 等^[3]在这组患者及另外 8 例症状类似患者的血清和脑脊液中发现了抗 NMDAR 抗体,该抗体与海马的神经细胞表面 NMDAR 结合可产生一系列相关症状,由此提出了抗 NMDAR 脑炎的诊断。随后的研究发现,这些切除的肿瘤组织中含有成熟或不成熟的神经组织成分,这些成分可表达 NMDAR,并能与患者的脑脊液抗体发生强烈的免疫反应,推测合并肿瘤的抗 NMDAR 脑炎是因肿瘤组织 NMDAR 异位表达,刺激机体产生了攻击肿瘤组织的自身抗体,在血脑屏障通透性增加的情况下进入中枢神经系统,作用于神经元表面 NMDAR 而致病,目前这一机制已得到广泛认可。

Titulaer 等^[2]对 577 例抗 NMDAR 脑炎患者的人口统计学分析发现 38% 的患者合并有肿瘤,其中卵巢畸胎瘤最为常见,占 94%,其他还包括卵巢外畸胎瘤(4%)、肺癌、乳腺癌、睾丸癌、卵巢癌、胸腺癌、胰腺癌(总计 4%)等。合并肿瘤的患者中 97% 为女性,占女性总患者的 46%,其中 12-45 岁的占 96%。上述高比例证实抗 NMDAR 脑炎与肿瘤尤其是畸胎瘤密切相关,生育期女性患者更是合并肿瘤的高危人群。肿瘤切除可使抗 NMDAR 脑炎患者明显获益^[1-4]。因此,对抗 NMDAR 脑炎患者,应及时行详尽的肿瘤学检

查。对于不合并肿瘤的患者,有学者认为这可能与机体免疫反应造成的肿瘤清除^[9]或肿瘤过小(microscopic teratomas)^[6]不易被现有影像学检查所发现有关。Tanyi 等^[10]报道了 1 例确诊抗 NMDAR 脑炎的 53 岁女性患者,其神经及精神症状持续恶化,腹腔及盆腔 CT 未发现异常,剖腹探查术中卵巢宏观亦未见异常,病检结果显示性索间质细胞瘤,切除后症状显著改善。因此,对于高度怀疑合并肿瘤的患者,主要为生育期女性,若常规影像学检查(包括 B 超、CT、MRI、PET-CT)阴性,建议必要时可行手术探查及病检。考虑到部分患者在发病后数月甚至数年,或者复发时才出现肿瘤,当前建议 12 岁以上女性患者每半年行腹部及盆腔 MRI 进行肿瘤筛查,并持续 4 年^[11]。

值得注意的是,大量随访多年的病例显示许多患者始终未出现肿瘤,尤其是男性及儿童患者,说明抗 NMDAR 脑炎并非完全由肿瘤引起。此外,并非所有肿瘤组织中具有均有 NMDAR 的表达,目前为止,只在卵巢畸胎瘤中发现有 NMDAR 的表达,男性及儿童合并其他类型的肿瘤组织尚未发现该受体的表达。这部分患者肿瘤出现的意义有待进一步探讨。

3 抗 NMDAR 脑炎与正常卵巢

Titulaer 等^[2]的研究显示抗 NMDAR 脑炎中 81% 为女性,主要为生育期女性,男女比 1:4,排除女性对畸胎瘤的高度易感性,即使在不伴肿瘤患者中女性患病率也为男性的 1.5 倍,提示性激素或有功能的卵巢可能对疾病的发生造成影响。2010 年 Tachibana 等^[12]报道了 1 例合并卵巢畸胎瘤的抗 NMDAR 脑炎的病例,在患者肿瘤组织外正常的卵母细胞中意外发现了 NR2B 亚基的表达。随后的研究也验证了这一发现^[13]。既往研究证实卵巢畸胎瘤可异位表达 NMDAR 诱发免疫反应,而畸胎瘤发生于卵母细胞的分化,由此提出假说:正常卵母细胞也可能异位表达 NMDAR,这可能与无合并肿瘤的女性患者发病有关。但上述研究始终未发现与抗 NMDAR 脑炎发病密切相关的 NR1 亚基的存在。直到最近,该研究组^[14]在对正常牛卵巢组织进行蛋白组分分析时,使用胰蛋白酶分解免疫复合物后得到了 SPFGFRFK、KNLQDR、GVEDALVSLK、QPTVAGAPK 及 NEVMSSK 五段多肽,其中 SPFGFRFK、KNLQDR 是哺乳动物 NMDAR NR1 亚基蛋白的重要组成部分,后 3 段分别是 NR2A、NR2B 及 NR2C 的组成部分。此外,免疫组化分析的结果也显示抗 NMDAR 脑炎患者抗体与正常牛卵巢组织有着极强的亲和力。该研究证实正常的牛卵巢组织可表达完整具有功能性的 NMDAR 受体并能与抗体发生反应,人与牛的 NMDAR 存在 89%~96% 的同源性,表明人卵巢组织也可表达 NMDAR。已有研究表明 NR2 与 NR1 不可能单独表达,细胞表面存在 NR2B 表明 NR1 与 NR2 组配在一起,此前研究未发现 NR1 等亚基可能与使用的特异性抗体不匹配有关。该小组的研究有助于解释无论是否合并畸胎

瘤,年轻女性患者均为抗 NMDAR 脑炎的主要患病人群,因为其抗原提呈组织本身可能就是卵巢。只是体积大、神经组分含量多的畸胎瘤组织相较于体积小的正常卵巢组织受各种因素影响异位表达 NMDAR 的几率更高。

Masqhati^[15]等报道了同卵双生的双胞胎姐妹,同时患有抗 NMDAR 脑炎,免疫治疗无效,影像学检查(包括盆腔超声、CT、MRI、PET-CT 等)均未发现肿瘤,1 例因症状恶化去世,另 1 例在症状恶化时接受了双侧输卵管卵巢切除术,术后症状逐渐恢复。2 例患者卵巢病检均示正常,该报道可佐证这一假说。近日,也有学者^[16]报道了 1 例妊娠期抗 NMDAR 脑炎患者,多种方案治疗无效,胎儿娩出行双侧输卵管卵巢切除术(术后病检正常)后,症状随即缓解。

上述新的研究表明本病的发生可能与正常卵巢有关,双侧卵巢切除可能使患者获益。综合考虑患者的年龄、生育要求及病情严重程度,可考虑行双侧卵巢切除术。

4 抗 NMDAR 脑炎与感染

70% 抗 NMDAR 脑炎患者在发病前会有前驱感染症状,如发热、头痛、恶心、呕吐、腹泻、疲劳等。60%~80% 患者病程早期脑脊液淋巴细胞增多,蛋白正常或轻度升高^[2,4]。新的研究还显示抗 NMDAR 脑炎尤其是不伴肿瘤型,集中好发于病毒性脑炎流行的 4~9 月^[17~18],上述发现均提示本病可能与感染相关。

目前报道涉及到的病原体包括单纯疱疹病毒(HSE)、肺炎支原体、流感病毒、人带状疱疹病毒、麻疹、肠病毒等,其中 HSE 近年来被认为与抗 NMDAR 脑炎关系最为密切^[19]。2012 年 Prüss 等^[20]报道了 44 例 HSE 脑炎患者,其中 30% 患者血清及脑脊液检测到了抗 NMDAR 抗体,首次提出 HSE 与抗 NMDAR 脑炎有关。此后,相继有学者报道了抗 NMDAR 抗体阳性的 HSE 脑炎患者,许多 HSE 脑炎患者在起病数周或数月后出现抗 NMDAR 抗体^[19,23]。Neurology 杂志^[21]报道了 1 例典型病例-24 岁男性 HSE 脑炎患者,早期脑脊液 HSV 病毒 DNA 阳性,抗 NMDAR 阴性,数周后病情恶化,复查脑脊液 HSE 转阴,抗 NMDAR-IgG 抗体大量出现,激素治疗后症状逐渐恢复,提示 HSV 感染可能诱发了抗 NMDAR 脑炎。这解释了许多 HSE 患者,尤其是儿童复发型脑炎患者,联合免疫抑制治疗较单纯抗病毒治疗效果显著。也解释许多 HSE 患者在病情进展或复发时出现类似于抗 NMDAR 脑炎的运动障碍如舞蹈症等^[24]。有学者^[22]认为,类似于空肠杆菌感染在吉兰巴雷综合征所起的作用一样,HSE 感染可能通过病毒分子模拟或共同抗原的机制使机体直接产生针对突触蛋白的抗体所致。

值得注意的是,与合并卵巢畸胎瘤的经典抗 NMDAR 脑炎不同,HSE 感染后 NMDAR 抗体阳性的患者脑脊液细胞数和蛋白含量普遍较高,且 MRI 多伴明显中枢神经系统异常损害,产生的抗体不光为 IgG 型,还包括 IgM、IgA 型。推测 HSE 感染后抗 NMNDR 抗体的出现可能是由于受炎

症浸润的大脑,损伤及坏死的神经元细胞表面抗原暴露,机体免疫耐受被打破,产生相应抗体所致。如果是这样,神经元表面的其他受体蛋白也可受累。一项研究^[23]显示,34例HSE感染后脑炎患者复查脑脊液,2例出现NMDAR抗体,9例出现未知类型的神经元表面抗原抗体,1例合并存在NMDAR抗体与未知抗体。表明HSE感染后可导致CNS自身免疫反应,抗NMDAR脑炎就是其中一种。值得一提的是,这种感染导致的自身抗原暴露引起免疫反应的机制在其他CNS感染中也可能发生。

总的来说,这些新发现强烈提示抗NMDAR脑炎与感染有关,病程迁延或复发型HSE脑炎患者需行抗NMDAR抗体和/或其他突触蛋白抗体的检测,以便及时明确诊断、调整治疗方案、改善预后。

5 抗NMDAR脑炎与妊娠及母婴传播

2010年日本^[25]报道了首例妊娠期抗NMDAR脑炎的病例,截止目前共有10例相关报道^[25-32]。其中4例合并卵巢畸胎瘤,2例因药物治疗需要或伴发双侧复发型畸胎瘤在孕早期终止妊娠,其余8名患者顺利分娩。值得注意的是,半数以上患者对分娩前免疫治疗,包括安全剂量激素、丙种球蛋白和血浆置换,以及肿瘤切除术反应差甚至无反应,而在正常分娩或终止妊娠后,同样的治疗条件下可使病情迅速缓解,脑脊液和血清抗体滴度迅速下降至消失。因此,有学者认为,妊娠期抗NMDAR脑炎可能由于胚胎或胎盘激发抗原和/或抗体而致病^[29],分娩或终止妊娠可能使患者获益。

抗NMDAR抗体能否通过胎盘屏障是能否娩出健康新生儿的關鍵。2014年以前有6名抗NMDAR母体娩出新生儿的报道^[25-28],只有1例^[26]出生后接受了血清脑脊液、脐带血及羊水抗体检测且均为阴性,这6名新生儿出生后短期内(最长随访期为半年)未报道有异常,因此认为抗NMDAR抗体不能通过胎盘屏障。2014年Jagota等^[29]报道了1例抗NMDAR患者娩出的新生儿,出生后两天血清抗体滴度与母体一致1:450,2月后复查1:150,1年后转阴。该患儿出生后出现了间歇性运动障碍,2岁时出现全面性癫痫发作,3岁时丹佛发育筛查显示只有1岁发育水平,头颅MRI示右侧额上回皮层发育不良。虽然无法明确上述症状是由抗体直接所致,还是受早产、孕产期镇静药或抗癫痫药影响,但该报道首次证实了抗NMDAR抗体可通过胎盘屏障并可能对胎儿生长发育产生影响。日前,又有一新增病例^[30]证实了此点—1例抗NMDAR脑炎患者娩出的新生儿出生后血清抗体滴度1:20,并出现了呼吸抑制及频繁室上性心动过速等自主神经功能障碍。

上述新增病例驳倒了以往抗NMDAR抗体无法通过血脑屏障的观点,提示临床工作者需对抗NMDAR患者所娩新生儿常规进行抗NMDAR抗体的筛查工作,同时,如何使用干预手段协助患者诞下健康新生儿也成为亟待解决的问题之一。

6 抗NMDAR脑炎与其他自身免疫性疾病

2010年Prüss等^[33]报道了首例不伴肿瘤的抗NMDAR脑炎患者血清中抗甲状腺抗体阳性。随后,在伴肿瘤的抗NMDAR脑炎患者中也发现了该抗体。此外,合并抗核抗体、抗O、抗SSA、SSB等抗体的报道也陆续出现。有研究显示,抗甲状腺抗体阳性在普通人群的出现率为10%~15%,在边缘性脑炎中高达33.3%,在抗NMDAR脑炎中比例更高^[34]。新的一项研究^[35]显示19%的儿童抗NMDAR脑炎患者有自身免疫性疾病或免疫介导疾病的家族史。提示抗NMDAR脑炎可能与其他自身免疫性疾病相关,存在这些抗体者可能比健康人更易患抗NMDAR脑炎。抗NMDAR脑炎合并上述抗体的机制尚不完全清楚,可能与共同的免疫病理机制,遗传或环境因素导致的自身免疫易感性等因素相关。日前,Jesslyn等^[36]报道了1例妊娠期NMDAR脑炎合并Graves病的患者,这是首例抗NMDAR脑炎与自身免疫性疾病共病的报道。由于抗NMDAR脑炎被人们认识的时间较短,抗NMDAR脑炎同时行其他自身免疫抗体检查的报道不多,抗NMDAR脑炎患者今后是否更易合并其他自身免疫性疾病有待进一步前瞻性大样本研究来证实。

总之,近年来的研究显示抗NMDAR脑炎与其他自身免疫性疾病可能相关,有必要对确诊抗NMDAR脑炎患者进行相关抗体的筛查并长期随访。希望今后的研究能进一步阐释两者之间的关系。

7 其 他

国外有学者^[37]报道了1例硬脑膜外伤引起小脑和扣带回非特异性炎症反应导致抗NMDAR脑炎的病例,说明硬脑膜外伤可能引起NMDAR脑炎。此外,有研究显示NMDAR不仅在CNS表达,在CNS外,如肾脏、甲状旁腺、成骨细胞、破骨细胞、胰腺β细胞、心肌、肺、红细胞、淋巴细胞、外周有髓鞘及无髓鞘的轴突中也发现了NMDAR或NMDAR亚基的存在。通常情况下,这些自身抗原不足以诱发自身免疫反应,但当上述组织发生感染或破坏,机体免疫耐受被打破时,也有可能引发自身免疫反应^[38]。

8 诊断和治疗

抗NMDAR脑炎患者常表现为急性精神症状、癫痫、语言障碍、异常运动、意识障碍、自主神经功能紊乱、中枢性低通气等^[1-4]。一旦患者出现上述症状,尤其是年轻女性,出现快速进展性精神异常、舞蹈样动作、不自主的口面部异常活动时,需高度怀疑本病。该病确诊依赖抗NMDAR抗体检测,研究发现脑脊液和血清抗体的阳性率分别为100%和85%,脑脊液抗体阳性更具有确诊意义。MRI、脑脊液、脑电图等常规检查缺乏特异性,半数患者MRI可见大脑皮层、小

脑、额叶、岛叶、基底节等非特异性区域 T₂ 或 T₂ Flair 相高信号。四分之三的患者脑脊液检查可见淋巴细胞增多、蛋白含量正常或轻度升高、寡克隆带阳性等非特异性炎症表现。90% 以上患者可出现脑电图异常改变,多表现为非特异性无节律性慢波,少数伴痫性放电,约 30% 的患者可出现类似于早产儿的 δ 波表现,称为“极端 δ 刷(extreme delta brush)”,该表现对本病具有相对特异性,多提示预后不良^[2]。

抗 NMDAR 脑炎需与多种疾病相鉴别:(1)原发性精神病:77% 抗 NMDAR 脑炎患者因发病初期突出的精神症状首诊于精神科,常被误诊为原发性精神病,脑脊液炎性改变、头颅 MRI 异常、抗 NMDAR 抗体阳性可予以鉴别;(2)病毒性脑炎:抗 NMDAR 脑炎与病毒性脑炎临床表现及脑脊液、MRI、脑电图等改变相似,常难以鉴别,需要临床医生提高对抗 NMDAR 脑炎的认识,及早对可疑患者行抗体检测予以鉴别;(3)桥本脑病:桥本脑病是伴抗甲状腺特异性抗体升高性脑病,女性多见,急性、亚急性起病,进展迅速,可出现癫痫、精神行为异常、反复卒中样发作、意识障碍等。MRI 可见颞叶异常信号,脑电图以弥漫性慢波为主,伴三相波、周期性尖波,甲状腺自身抗体阳性而抗 NMDAR 抗体阴性可予以鉴别。此外,抗 NMDAR 脑炎还需与其他自身免疫性脑炎(抗 AMPAR 脑炎、抗 GABABR 脑炎、抗 Hu 脑炎等)、代谢性脑病、CJD 等进行鉴别。

抗 NMDAR 脑炎一旦确诊,需立即行免疫治疗,并积极寻找潜在肿瘤,尤其是卵巢畸胎瘤。合并肿瘤的,肿瘤切除可加快症状恢复并减少复发^[39]。一线免疫抑制治疗包括静脉使用激素(甲强龙 1 g/d, 5 d)、丙种球蛋白(0.4 g/(kg·d), 5 d)和血浆置换。一线治疗 10 d 后症状无改善,需启动二线治疗^[4],二线药物包括利妥昔单抗、环磷酰胺等免疫抑制剂,成人推荐两者联用,利妥昔单抗起始剂量为 375 mg/m²,每周 1 次,持续 4 周,环磷酰胺起始剂量为 750 mg/m²,每月 1 次,儿童推荐单用利妥昔单抗,直到临床症状有所改善,血清及脑脊液抗体滴度降低^[11]。有学者推荐鞘内注射甲氨蝶呤抑制中枢神经系统淋巴细胞功能,减少抗体生成^[40]。Titulaer 等的研究显示接受肿瘤切除和一线免疫治疗 1 月后 53% 的患者症状改善,症状无改善的 211 例患者中 125 例接受了二线免疫治疗,其总体预后优于未接受二线治疗的患者。

对于尚未发现肿瘤的患者,为避免复发,推荐在症状缓解后使用硫唑嘌呤或麦考酚酯进行至少 1 年免疫抑制治疗^[11]。年轻女性患者需定期筛查畸胎瘤,当前推荐 12 岁以上的女性患者每半年行腹部及盆腔 MRI 进行肿瘤筛查,并持续 4 年。对于其他患者及其他类型肿瘤,不建议经常排查。

9 总结与展望

通过对不断涌现的病例的总结及在体、离体动物实验的分析,使我们对抗 NMDAR 脑炎有了更深入的认识。目前

认为,抗 NMDAR 脑炎的发生主要和肿瘤尤其是卵巢畸胎瘤相关。此外,还可能与正常卵巢、感染、遗传、妊娠、母婴转移、外伤等相关。这些新的发现为我们更加深入认识本病,提高诊断意识,提供解决问题的新途径贡献颇多。但部分研究样本量小,说服力不够,希望将来能有更多大规模、多中心研究,以期提供更多的证据。目前抗 NMDAR 脑炎治疗主要包括激素、丙种球蛋白、血浆置换等一线治疗及利妥昔单抗、环磷酰胺等二线治疗。药物的选择主要依据临床医生的临床经验,希望将来能有大样本的随机对照研究来明确各种一线及二线药物单独及联合应用的指征和方案,比较各种治疗的优缺点,为我们制定最佳的治疗方案提供科学依据。

参 考 文 献

- 1 Vitaliani R, Mason W, Ances B, et al. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Annals of neurology*, 2005, 58(4): 594-604.
- 2 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. *The Lancet Neurology*, 2013, 12(2): 157-165.
- 3 Dalmau J, Tz n E, Wu H, et al. Paraneoplastic anti N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Annals of neurology*, 2007, 61(1): 25-36.
- 4 Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *The Lancet Neurology*, 2011, 10(1): 63-74.
- 5 Gable M S, Sheriff H, Dalmau J, et al. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project. *Clinical Infectious Diseases*, 2012, 54(7): 899-904.
- 6 Irani S R, Bera K, Waters P, et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain*, 2010, 133(6): 1655-1667.
- 7 Hughes E G, Peng X, Gleichman A J, et al. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *The Journal of Neuroscience*, 2010, 30(17): 5866-5875.
- 8 Planaguma J, Leypoldt F, Mannara F, et al. Human N-methyl-D-aspartate receptor antibodies alter memory and behaviour in mice. *Brain*, 2015, 138(1): 94-109.
- 9 Dulcey I, Céspedes M U, Ballesteros J L, et al. Necrotic mature ovarian teratoma associated with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Pathology-Research and Practice*, 2012, 208(8): 497-500.
- 10 Tanyi J L, Marsh E B, Dalmau J, et al. Reversible paraneoplastic encephalitis in three patients with ovarian neoplasms. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 2012, 91(5): 630-634.
- 11 Mann A P, Grebenciucova E, Lukas R V. Anti-N-methyl-D-aspartate-receptor encephalitis: diagnosis, optimal management, and challenges. *Therapeutics and clinical risk management*, 2014, 10: 517-525.
- 12 Tachibana N, Shirakawa T, Ishii K, et al. Expression of vari-

- ous glutamate receptors including N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) in an ovarian teratoma removed from a young woman with anti-NMDAR encephalitis. *Internal Medicine*, 2010, 49 (19): 2167-2173.
- 13 Tachibana N, Kinoshita M, Saito Y, et al. Identification of the N-Methyl-D-aspartate receptor (NMDAR)-related epitope, NR2B, in the normal human ovary; implication for the pathogenesis of anti-NMDAR encephalitis. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 2013, 230(1): 13-16.
 - 14 Tachibana N, Kinoshita M, Kametani F, et al. Expression of N-Methyl-D-Aspartate Receptor Subunits in the Bovine Ovum; Ova as a Potential Source of Autoantigens Causing Anti-NMDAR Encephalitis. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 2015, 235(3): 223-231.
 - 15 Masghati S, Nosrati M, Dorigo O. Anti-N-Methyl-Aspartate Receptor Encephalitis in Identical Twin Sisters; Role for Oophorectomy. *Obstetrics & Gynecology*, 2014, 123(2): 433-435.
 - 16 Lamale-Smith L M, Moore G S, Guntupalli S R, et al. Maternal-Fetal Transfer of Anti N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antibodies. *Obstetrics & Gynecology*, 2015, 125(5): 1056-1058.
 - 17 Adang L A, Lynch D R, Panzer J A. Pediatric anti-NMDA receptor encephalitis is seasonal. *Annals of clinical and translational neurology*, 2014, 1(11): 921-925.
 - 18 刘 磊, 宋兆慧, 郭 晶, 等. 国人 45 例抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎病例分析. *中华神经科杂志*, 2014, 47(7): 474-524.
 - 19 Venkatesan A, Benavides D R. Autoimmune Encephalitis and Its Relation to Infection. *Current neurology and neuroscience reports*, 2015, 15(3): 1-11.
 - 20 Prüss H, Finke C, Hölte M, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis. *Annals of neurology*, 2012, 72(6): 902-911.
 - 21 Leypoldt F, Titulaer M J, Aguilar E, et al. Herpes simplex virus 1 encephalitis can trigger anti-NMDA receptor encephalitis; Case report. *Neurology*, 2013, 81(18): 1637-1639.
 - 22 Panzer J A, Gleichman A J, Lynch D R. Glutamatergic autoencephalitides; an emerging field. *Journal of Neural Transmission*, 2014, 121(8): 957-968.
 - 23 Armangue T, Leypoldt F, M laga I, et al. Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity. *Annals of neurology*, 2014, 75(2): 317-323.
 - 24 Hacohen Y, Deiva K, Pettingill P, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in post herpes simplex virus encephalitis neurological relapse. *Movement Disorders*, 2014, 29(1): 90-96.
 - 25 Ito Y, Abe T, Tomioka R, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis during pregnancy. *Rinsho Shinkeigaku*, 2010, 50(2): 103-107.
 - 26 Kumar M A, Jain A, Dechant V E, et al. Anti N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis during pregnancy. *Archives of neurology*, 2010, 67(7): 884-887.
 - 27 Magley J, Towner D, Tach V, et al. Pregnancy outcome in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Obstetrics & Gynecology*, 2012, 120: 480-483.
 - 28 McCarthy A, Dineen J, McKenna P, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis with associated catatonia during pregnancy. *Journal of neurology*, 2012, 259(12): 2632-2635.
 - 29 Jagota P, Vincent A, Bhidayasiri R. Transplacental transfer of NMDA receptor antibodies in an infant with cortical dysplasia. *Neurology*, 2014, 82(18): 1662-1663.
 - 30 Lamale-Smith L M, Moore G S, Guntupalli S R, et al. Maternal-Fetal Transfer of Anti N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antibodies. *Obstetrics & Gynecology*, 2015, 125(5): 1056-1058.
 - 31 Chan L W, Nilsson C, Schepel J, et al. A rare case of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis during pregnancy. *The New Zealand medical journal*, 2014, 128(1411): 89-91.
 - 32 Shahani L. Steroid unresponsive anti-NMDA receptor encephalitis during pregnancy successfully treated with plasmapheresis. *BMJ case reports*, 2015; bcr2014208823.
 - 33 Prüss H, Dalmau J, Harms L, et al. Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin. *Neurology*, 2010, 75(19): 1735-1739.
 - 34 Tuzun E, Erdag E, Durmus H, et al. Autoantibodies to neuronal surface antigens in thyroid antibody-positive and-negative limbic encephalitis. *Neurology India*, 2011, 59(1): 47.
 - 35 Sartori S, Nosadini M, Cesaroni E, et al. Paediatric anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis; The first Italian multicenter case series. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2015.
 - 36 Lu J, Samson S, Kass J, et al. Acute psychosis in a pregnant patient with Graves' hyperthyroidism and anti-NMDA receptor encephalitis. *BMJ case reports*, 2015, 2015; bcr2014208052.
 - 37 Suzuki H, Kitada M, Ueno S, et al. Anti-NMDAR encephalitis preceded by dura mater lesions. *Neurol Sci* 2013, 34(6): 1021-1022.
 - 38 Peery H E, Day G S, Dunn S, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis. The disorder, the diagnosis and the immunobiology. *Autoimmunity reviews*, 2012, 11(12): 863-872.
 - 39 Lazar-Molnar E, Tebo A E. Autoimmune NMDA receptor encephalitis. *Clinica chimica acta*, 2015, 438: 90-97.
 - 40 Liba Z, Sebranova V, Komarek V, et al. Prevalence and treatment of anti-NMDA receptor encephalitis. *The Lancet Neurology*, 2013, 12(5): 424-425.

(2015-07-06 收稿)