

# 新冠肺炎的神经系统表现

程伟宁 张杰 张兆辉

【中图分类号】 R747.9 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2021)05-0595-04  
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.05.022

新型冠状病毒肺炎(Corona virus disease 2019, COVID-19),简称新冠肺炎,为新型冠状病毒(Severe acute respiratory syndrome-Corona virus-2, SARS-CoV-2)感染所致的疾病<sup>[1-2]</sup>。SARS-CoV-2 是目前已知第三种能感染人类的 RNA 冠状病毒,其余两种分别为 SARS-CoV(Severe acute respiratory syndrome-Corona virus)和 MERS-COV(Middle east respiratory syndrome-Corona virus)<sup>[3]</sup>。新冠肺炎主要以呼吸系统症状为主要临床表现,轻者可表现为发热、干咳、乏力,重者可出现呼吸困难、低氧血症,进而危及生命<sup>[4]</sup>。据世界卫生组织官方网站发布数据,截至 2021 年 2 月 7 日 SARS-CoV-2 在全球范围内至少已造成 105429382 人感染和 2302614 人死亡。

大量的研究表明 SARS-CoV-2 以侵犯呼吸系统为主。除此之外,SARS-CoV-2 的感染还可影响到包括血液、心血管、肾脏、胃肠和肝胆、内分泌、神经、眼和皮肤在内的全身多个系统<sup>[4-8]</sup>。对于一些感染 SARS-CoV-2 的患者,神经系统症状是首发症状,几天后才出现呼吸系统症状。有时候感染 SARS-CoV-2 的患者可能仅有神经系统症状<sup>[9]</sup>。对新冠肺炎的神经系统表现加深认识有助于临床医师完善对新冠肺炎的预防和治疗。本研究重点对 SARS-CoV-2 感染引起的神经系统表现及其发病机制进行综述。

## 1 神经系统疾病

### 1.1 可逆性后部脑病综合征

Franceschi 等<sup>[10]</sup>报道了 2 例合并有可逆性后部脑病综合征的新冠肺炎患者;2 例患者的 SARS-CoV-2 核酸检测均呈阳性;其中 1 例患者为 48 岁的男性,其头部 X 线计算机断层摄影(Computed tomography,CT)显示双侧后顶枕区皮质下局灶性血管源性/细胞毒性水肿,伴有少量出血,同时静脉造影表现正常;脑部磁共振成像证实了顶枕后区的血管源性水肿,并伴有亚急性出血;磁敏感加权成像(Susceptibility weighted imaging,SWI)显示广泛分布于胼胝体的点状出血。另 1 例患者为 67 岁的女性,CT 显示双侧顶枕区水肿,伴有肿块效应和皮质沟消失;脑部磁共振成像显示了多个扩散受限的区域,并伴有水肿,最广泛的区域在后顶枕叶,但也在右额叶、基底神经节和小脑半球。SWI 序列显示顶枕区有大量的重叠出血和异常强化;同时进行的头颈部磁共振血管造影

术显示椎基底动脉系统通畅;该患者无发热,呼吸和氧饱和度正常。

### 1.2 急性坏死性脑病

Neo 等<sup>[11]</sup>报道了 1 例合并有急性坏死性脑病的新冠肺炎患者;该患者的脑脊液培养 3 d 显示无细菌生长,单纯疱疹病毒 1 和 2、水痘带状疱疹病毒和西尼罗病毒的检测也为阴性,也无法检测脑脊液中是否存在 SARS-CoV-2;对比头部 CT 显示双侧丘脑内侧对称性低信号,血管造影和静脉造影表现正常;SWI 显示双侧丘脑、内侧颞叶区域的出血性病变。

### 1.3 急性中毒性脑病

Ross 等<sup>[12]</sup>描述了 10 例合并有脓毒性脑病的新冠肺炎患者;这些患者大多>50 岁,表现为精神错乱、定向障碍及癫痫发作。神经影像学表现在正常范围内,脑脊液检查也正常。

其中 1 例患者为 55 岁女性,既往无精神病史,入院时有 14 d 的发热、咳嗽、肌肉疼痛、呼吸困难、嗅觉减退和味觉减退;她需要最低限度的氧气治疗(室内空气中的氧饱和度为 94%),治疗 3 d 后出院;出院后第 2 d 她的丈夫报告说她出现了视觉幻觉,在房子里看到了狮子和猴子;她出现了持续的幻听、迫害妄想、卡普格拉兹错觉和复杂的系统化错觉;她对医院工作人员和她的家人表现出间歇性的攻击行为;她的脑部核磁共振、脑电图、腰椎穿刺脑脊液检查正常;尽管给予了氟哌啶醇和利培酮,她的临床症状仍持续了 3 周。

### 1.4 病毒性脑炎

1 例 24 岁的男性患者首先出现头痛、全身乏力和发热,几天后出现意识障碍及短暂性全身癫痫发作;入院后体格检查显示其颈部明显僵硬;血常规显示白细胞增高,淋巴细胞减少;肺部 CT 显示右上叶及下叶两侧有小磨玻璃影,头部 CT 显示无脑水肿证据;进一步行腰椎穿刺检查,其脑脊液清澈无色,初始压力>320 mmH<sub>2</sub>O;脑脊液细胞计数为每微升 10 个单核细胞和 2 个多形核细胞,无红细胞;血清样本中未检测到抗单纯疱疹病毒 1 型和抗水痘-带状疱疹病毒 IgM 抗体;SARS-CoV-2 的核酸检测是使用鼻咽拭子和脑脊液进行的,虽然在鼻咽拭子中没有检测到特异性的 SARS-CoV-2 RNA,但在脑脊液中检测到了它;其脑部核磁共振弥散加权成像(Diffusion weighted images,DWI)显示右侧侧脑室壁高信号变化;液体衰减反转恢复(Fluidattenuated inversion recovery,FLAIR)序列显示右侧内侧颞叶和海马高信号变化;对比增强成像显示没有明显的硬脑膜强化。这些发现表明右侧侧脑室炎和脑炎主要发生在右侧内侧叶和海马。这是 1 例与 SARS-CoV-2 感染相关病毒性脑炎患者<sup>[13]</sup>。

基金项目:国家自然科学基金项目(No. 81671051)

作者单位:430400 武汉市新洲区人民医院神经内科(程伟宁 张杰);武汉大学人民医院神经内科[张兆辉(通信作者)]

### 1.5 自身免疫性/边缘性脑炎

2例得了脑炎的患者 SARS-CoV-2 核酸检测阳性。1例患者具有自身免疫性脑炎的特征,表现为斜视性眼肌阵挛、刺激敏感性眼肌阵挛和眼球会聚功能麻痹;虽然脑部成像、脑电图和脑脊液正常,但临床表现高度提示为自身免疫性脑干脑炎。第2例脑炎患者表现为意识障碍和癫痫发作,磁共振成像异常,提示丘脑、内侧颞区和脑桥存在自身免疫性或边缘性脑炎<sup>[12]</sup>。

### 1.6 急性播散性脑脊髓炎(Acute disseminated encephalomyelitis, ADEM)

4例 SARS-CoV-2 核酸检测阳性的 ADEM 患者在影像学上有出血性改变,例如脑部核磁共振成像显示双侧脑白质病变伴出血。2例患者除了脑部影像学异常外还有脊髓炎;1例患者有脊髓炎,但脑部影像学正常。患有急性出血性白质脑炎的患者对皮质类固醇无反应,因早期脑疝需行去骨瓣减压术,手术时的脑活检支持超急性 ADEM 的小静脉周围炎症的证据。此外,其脑组织的 SARS-CoV-2 核酸检测为阴性。另有1例患者出现了导致死亡的严重坏死性脑炎<sup>[12]</sup>。

### 1.7 吉兰-巴雷综合征

Gianpaolo 等<sup>[14]</sup>报道了5例在新冠肺炎发作后伴发吉兰-巴雷综合征的患者;其中4例患者在神经系统症状发作时鼻咽拭子的 SARS-CoV-2 呈阳性,余下1例患者鼻咽拭子呈阴性,支气管肺泡灌洗呈阴性,但随后病毒的血清学检测呈阳性;4例患者首先出现下肢无力和感觉异常;1例患者首先出现面瘫,随后出现共济失调和感觉异常;4例患者经过36 h-4 d逐渐发展成全身性、弛缓性四肢瘫;在脑脊液分析中2例患者的蛋白质水平正常,所有患者每微升脑脊液的白细胞计数均低于5个;3例患者的抗神经节苷脂抗体缺失;在所有患者中脑脊液的实时聚合酶链反应检测显示 SARS-CoV-2 呈阴性;电生理学研究的结果显示复合肌肉动作电位振幅低;在肌电图上3例患者一开始就出现纤颤电位;对于另1例患者,纤颤电位最初没有出现,但在第12 d出现了纤颤电位;这些发现与3例患者的轴突变性和2例患者的脱髓鞘过程一致;磁共振成像显示在给予钆的情况下2例患者的尾神经根发生了增强,1例患者的面神经发生增强,2例患者的神经系统无信号变化;所有患者均接受静脉注射免疫球蛋白治疗,2例接受了免疫球蛋白治疗的第2个疗程,1例开始血浆置换;治疗4周后2例患者留在重症监护室接受机械通气,2例患者因弛缓性截瘫接受物理治疗,1例患者已出院,能够独立行走。

### 1.8 脑卒中

Thomas 等<sup>[15]</sup>报道了5例年龄<50岁的大血管闭塞患者;所有5例患者均被诊断为严重 SARS-CoV-2 感染;其中1例为33岁的女性,她首先出现持续1周的咳嗽、头痛和寒战,然后出现了进行性构音障碍,在随后28 h左臂和左腿都逐渐麻木无力;当她被送到医院时美国国立卫生研究院卒中量表(National institute of health stroke scale, NIHSS)的得分为19分,CT和CT血管造影显示右侧大脑中动脉部分闭塞,右颈动脉在颈部分叉处有部分闭塞性血栓;通过超声心动图和头颈部磁共振成像进行的脑卒中检查没有揭示血

栓的来源。此外,CT显示双侧肺尖的斑片状毛玻璃影,SARS-CoV-2 检测呈阳性;开始行抗血小板聚集治疗,随后改用抗凝治疗;住院第10 d的CT血管造影显示血栓完全消退,患者被送往康复机构。

从2020年3月23日-2020年4月7日共收治5例年龄<50岁的大血管闭塞所致缺血性脑卒中的新发患者;所有5例患者 SARS-CoV-2 检测均呈阳性;相比之下,在过去的12个月中平均每6周治疗2例年龄<50岁的大血管闭塞患者。

## 2 可能的机制

### 2.1 病毒直接感染

脑脊液及大脑 SARS-CoV-2 核酸检测阳性提示了病毒直接侵犯神经系统的可能性<sup>[13,16-17]</sup>。事实上,SARS-CoV-2 对包括肺、肾、脑、肠等多种器官都具有器官向性,可能原因之一是 SARS-CoV-2 入侵所需要的血管紧张素转化酶2(Angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)受体在全身广泛组织中均有表达<sup>[18]</sup>。相比之下,脑组织中比脑脊液中更容易检测到 SARS-CoV-2,然而并不是所有情况下脑组织及脑脊液中都能检测到 SARS-CoV-2,这说明只在部分病例中神经组织可能受到“SARS-CoV-2”的直接感染<sup>[12-14,16-17,19]</sup>。尽管脑组织中有时能检测到 SARS-CoV-2,但载量相对较低,1个可能的原因是 ACE2 受体在脑细胞中表达不多<sup>[16,18]</sup>。这也意味着在多数情况下病毒直接感染神经元所造成的破坏可能比较有限。

### 2.2 免疫功能失调

SARS-CoV-2 感染后出现的自身免疫性/边缘性脑炎及吉兰-巴雷综合征等疾病提示了免疫系统功能的失调<sup>[12,14]</sup>。在T淋巴细胞减少的情况下天然免疫过度激活,导致免疫反应失调和细胞因子释放综合征,这是严重 COVID-19 病例的特征。T淋巴细胞的减少及促炎细胞(中性粒细胞、巨噬细胞等)的激活与 SARS-CoV-2 对免疫细胞的直接感染有一定的关系<sup>[17,20-21]</sup>。此外,淋巴细胞的减少还与凋亡介导的淋巴细胞耗竭以及乳酸对淋巴细胞增殖的抑制作用有关<sup>[22-25]</sup>。血清炎症标志物如C反应蛋白、铁蛋白、红细胞沉降率、D-二聚体、纤维蛋白原和乳酸脱氢酶水平的升高与 COVID-19 患者随后的病情加重及死亡有关<sup>[6,7,26-28]</sup>。此外,血清中细胞因子白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)水平较高也与预后较差有关,部分患者对 IL-6 阻断有反应<sup>[6-7,26,28-29]</sup>。

### 2.3 内皮细胞损伤和血栓炎症

SARS-CoV-2 感染后的大脑血管源性水肿及出血病灶提示了大脑内皮细胞受损及血脑屏障的破坏,而脑血栓的形成则反映了血栓炎症<sup>[10,15]</sup>。内皮细胞的损伤可由病毒直接感染引起,也可由免疫炎症介导。内皮细胞的损伤可引发过量凝血酶产生,抑制纤维蛋白溶解,并激活补体途径,引发血栓炎症,最终导致微血栓沉积和微血管功能障碍<sup>[30-34]</sup>。SARS-CoV-2 感染后内皮细胞中 ACE2 表达的增加可能会延续内皮炎的恶性循环,从而促进血栓炎症<sup>[20]</sup>。此外,急性肺损伤后缺氧介导的高粘血症和缺氧诱导因子1信号通路的上调也可能导致血栓前状态<sup>[35]</sup>。最后,冠状病毒介导的

直接效应也可能导致促凝和抗凝途径的失衡<sup>[36]</sup>。

## 2.4 严重全身性疾病

SARS-CoV-2 感染后出现脓毒性脑病是严重全身性疾病的反映<sup>[12]</sup>。严重全身性疾病时产生的过度炎症反应、败血症及严重缺氧都有可能促进这一过程的发生。

## 3 结束语

SARS-CoV-2 具有广泛的器官向性,除了肺部以外它还可影响心、脑、肾、眼等多种器官。对于一些感染 SARS-CoV-2 的患者,神经系统症状是首发症状,几天后才出现呼吸系统症状。有时候感染 SARS-CoV-2 的患者可能仅有神经系统症状。与 SARS-CoV-2 相关的神经系统疾病包括可逆性后部脑病综合征、急性坏死性脑病、急性中毒性脑病、病毒性脑炎、自身免疫性/边缘性脑炎、急性播散性脑脊髓炎、吉兰-巴雷综合征、脑卒中等多种疾病。这些疾病或由病毒直接感染引起,或由免疫功能失调所致,或是血管内皮损伤及血栓形成的结果,或是严重全身性疾病的反映,而在实际过程中更有可能是上述几种机制的共同作用。

本研究系统地对 SARS-CoV-2 感染所导致的神经系统疾病类型和可能的机制进行了综述,以期加深人们对新冠肺炎的认识,完善对新冠肺炎的预防和治疗,并为新冠肺炎的进一步研究提供思路。

## 参 考 文 献

- [1] Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus; implications for virus origins and receptor binding[J]. *Lancet*, 2020, 395(1224): 565-574.
- [2] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020, 395(1223): 497-506.
- [3] Zhu N, Zhang DY, Wang WL, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(8): 727-733.
- [4] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(18): 1708-1720.
- [5] Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in wuhan, China[J]. *JAMA Cardiol*, 2020, 5(7): 802-810.
- [6] Fei Z, Yu T, Du RH, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study[J]. *Lancet*, 2020, 395(1229): 1054-1062.
- [7] Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in wuhan, China[J]. *JAMA Intern Med*, 2020, 180(7): 934-943.
- [8] Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. *Nature*, 2020, 579(7798): 270-273.
- [9] Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in wuhan, China[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(6): 683-690.
- [10] Franceschi AM, Ahmed O, Giliberto L, et al. Hemorrhagic posterior reversible encephalopathy syndrome as a manifestation of COVID-19 infection[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2020, 41(7): 1173-1176.
- [11] Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, et al. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features[J]. *Radiology*, 2020, 296(2): E119-E120.
- [12] Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings[J]. *Brain*, 2020, 143(10): 3104-3120.
- [13] Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2[J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 94(5): 55-58.
- [14] Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(26): 2574-2576.
- [15] Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-Vessel stroke as a presenting feature of covid-19 in the young[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20): e60.
- [16] Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(6): 590-592.
- [17] Gu J, Gong E, Zhang B, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS[J]. *J Exp Med*, 2005, 202(3): 415-424.
- [18] Li MY, Lin L, Yue Z, et al. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues[J]. *Infect Dis Poverty*, 2020, 9(1): 45.
- [19] Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(23): 2268-2270.
- [20] Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in covid-19[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(2): 120-128.
- [21] Xu H, Zhong L, Deng JX, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa[J]. *Int J Oral Sci*, 2020, 12(1): 8.
- [22] Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and Consequences of cytokine storm and immunopathology[J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39(5): 529-539.
- [23] Hotchkiss RS, Opal SM. Activating immunity to fight a foe - A new path[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(13): 1270-1272.
- [24] Chu H, Zhou J, Wong BH, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus efficiently infects human primary T lymphocytes and activates the extrinsic and intrinsic apoptosis pathways[J]. *J Infect Dis*, 2016, 213(6): 904-914.
- [25] Fischer K, Hoffmann P, Voelkl S, et al. Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells[J]. *Blood*, 2007, 109(9): 3812-3819.
- [26] Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(5): 846-848.
- [27] Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 People with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study[J]. *BMJ*, 2020, 369(5): m1966.
- [28] Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiolo-

gy, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study[J]. medRxiv, 2020, 395(10239); 2020. 04. 15. 20067157.

- [29] Price CC, Altice FL, Shyr Y, et al. Tocilizumab treatment for cytokine release syndrome in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: survival and clinical outcomes[J]. Chest, 2020, 158(4): 1397-1408.
- [30] Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19[J]. Lancet, 2020, 395(1234): 1417-1418.
- [31] Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity[J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13(1): 34-45.
- [32] Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis[J]. Thromb Res, 2017, 149: 38-44.

- [33] Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms[J]. Blood, 2019, 133(9): 906-918.
- [34] Bikdeli B, Madhavan MV, Gupta A, et al. Pharmacological agents targeting thromboinflammation in COVID-19: review and implications for future research[J]. Thromb Haemost, 2020, 120(7): 1004-1024.
- [35] Gupta N, Zhao YY, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia[J]. Thromb Res, 2019, 181(9): 77-83.
- [36] Deshpande C. Thromboembolic findings in COVID-19 autopsies: pulmonary thrombosis or embolism? [J]. Ann Intern Med, 2020, 173(5): 394-395.

(2021-02-15 收稿)

(上接第 590 页)

响抗 GABAR 脑炎预后的因素有待进一步研究。就治疗而言,药物的选择、治疗疗程及治疗时机也有待进一步确认,因此仍有待大样本的实验来进行阐明。

## 参 考 文 献

- [1] Kelley BP, Patel SC, Marin HL, et al. Autoimmune encephalitis: pathophysiology and imaging review of an overlooked diagnosis[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2017, 38(6): 1070-1078.
- [2] 王平,杨理明,廖红梅,等. 自身免疫性脑炎患儿癫痫发作特点及抗癫痫药物治疗分析[J]. 中南药学, 2019, 17(12): 2177-2180.
- [3] Mckeon A, Pittock SJ. Paraneoplastic encephalomyelopathies: pathology and mechanisms[J]. Acta Neuropathol, 2011, 122(4): 381-400.
- [4] Quek A, O'toole O. Autoimmune epilepsy: the evolving science of neural autoimmunity and its impact on epilepsy management[J]. Semin Neurol, 2018, 38(3): 290-302.
- [5] Benarroch EE. GABA(B) receptors Structure, functions, and clinical implications[J]. Neurology, 2012, 78(8): 578-584.
- [6] Vigot R, Barbieri S, Bräuner-Osborne H, et al. Differential compartmentalization and distinct functions of GABAB receptor variants[J]. Neuron, 2006, 50(4): 589-601.
- [7] Brown JT, Davies CH, Randall AD. Synaptic activation of GABA(B) receptors regulates neuronal network activity and entrainment[J]. Eur J Neurosci, 2007, 25(10): 2982-2990.
- [8] Maureille A, Fenouil T, Joubert B, et al. Isolated seizures are a common early feature of paraneoplastic anti-GABA(B) receptor encephalitis[J]. J Neurol, 2019, 266(1): 195-206.
- [9] Vienne J, Bettler B, Franken P, et al. Differential effects of GABAB receptor subtypes,  $\gamma$ -hydroxybutyric Acid, and Baclofen on EEG activity and sleep regulation[J]. J Neurosci, 2010, 30(42): 14194-14204.
- [10] Gambardella A, Manna I, Labate A, et al. GABA(B) receptor 1 polymorphism (G1465A) is associated with temporal lobe epilepsy[J]. Neurology, 2003, 60(4): 560-563.
- [11] Schuler V, Lüscher C, Blanchet C, et al. Epilepsy, hyperalgesia, impaired memory, and loss of pre- and postsynaptic

GABA(B) responses in mice lacking GABA(B1)[J]. Neuron, 2001, 31(1): 47-58.

- [12] Lancaster E, Lai M, Peng X, et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen[J]. Lancet Neurol, 2010, 9(1): 67-76.
- [13] Lachance-Touchette P, Martin C, Poulin C, et al. Screening of GABRB3 in French-Canadian families with idiopathic generalized epilepsy[J]. Epilepsia, 2010, 51(9): 1894-1897.
- [14] Sun Y, Wu Z, Kong S, et al. Regulation of epileptiform activity by two distinct subtypes of extrasynaptic GABAA receptors [J]. Mol Brain, 2013, 6(1): 21.
- [15] Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng XY, et al. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABA(A) receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies[J]. Lancet Neurol, 2014, 13(3): 276-286.
- [16] Spatola M, Petit-Pedrol M, Simabukuro MM, et al. Investigations in GABA(A) receptor antibody-associated encephalitis [J]. Neurology, 2017, 88(11): 1012-1020.
- [17] Quek AL, Britton JW, Mckeon A, et al. Autoimmune epilepsy: clinical characteristics and response to immunotherapy[J]. Archives of neurology(Chicago), 2012, 69(5): 582-593.
- [18] Ong MS, Kohane IS, Cai T, et al. Population-level evidence for an autoimmune etiology of epilepsy[J]. JAMA Neurol, 2014, 71(5): 569-574.
- [19] Greco A, Rizzo M, De Virgilio A, et al. Autoimmune epilepsy [J]. Autoimmun Rev, 2016, 15(3): 221-225.
- [20] Si Z, Wang AH, Liu JZ, et al. Typical clinical and imaging manifestations of encephalitis with anti- $\gamma$ -aminobutyric acid B receptor antibodies: clinical experience and a literature review [J]. Neurol Sci, 2019, 40(4): 769-777.
- [21] Da Rocha AJ, Nunes RH, Maia AC, et al. Recognizing Autoimmune-Mediated encephalitis in the differential diagnosis of limbic disorders[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2015, 36(12): 2196-2205.
- [22] 黄梁江,朱纪玲,严雅维,等. 自身免疫性脑炎的临床特点与预后分析[J]. 内科急危重症杂志, 2020, 26(1): 29-33.

(2021-02-23 收稿)