

· 综述 ·

抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎的免疫学 研究进展

于忠莹 徐向平

150000 哈尔滨医科大学附属第一医院儿科

通信作者: 徐向平, Email: xyp56@hotmail.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.09.014

【摘要】 抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎是一种由抗体介导的中枢神经系统自身免疫性炎症,因抗体具有可检测性,为进一步认识中枢神经系统自身免疫性疾病提供了新机遇。该病突出的特点是严重的多阶段复杂的精神神经病学综合征,但部分可逆。若早期诊断与治疗,多数预后良好。现主要对抗NMDAR脑炎的免疫学相关进展进行综述,以期有利于对此病发病机制的深入理解和探讨。

【关键词】 抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎; 抗体; 免疫学

Progress in immunological research of anti- N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis

Yu Zhongying, Xu Xiangping

Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China

Corresponding author: Xu Xiangping, Email: xyp56@hotmail.com

【Abstract】 Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis is an autoimmune inflammation of the central nervous system (CNS) mediated by antibodies. Detectability of antibodies provides a new opportunity for us to further understand the autoimmune diseases of CNS. The disease is characterized by serious, complex and neuropsychiatric syndromes with many stages, but partially reversible. With early diagnosis and treatment, the prognosis of patients generally is good. This article mainly reviews the immunological progress of anti-NMDAR encephalitis, which is helpful for clinicians to further understand and investigate the mechanism of this disease.

【Key words】 Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis; Antibody; Immunology

抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)脑炎是一种新发现的、目前已知的最常见的自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)^[1],占脑炎总量的6%~10%^[2]。区别于其他AE,该病的特征是脑脊液中可检测到一种针对神经元细胞表面或突触的NMDA受体NR1亚基的IgG1抗体,但14.4%~28.6%的患者血清中抗体检测阴性^[3-4]。患者的主要症状有精神症状或认知障碍、癫痫发作、语言障碍、运动障碍或自主运动、意识水平下降以及自主神经功能障碍或中枢性低通气。我国与美国关于抗NMDAR脑炎的大型队列研究中,临床表现存在差异,我国意识障碍及记忆缺陷的发生明显高于美国,另外发热在我国出现频率较高,而美国的结果中未提及发热情况^[4-5]。本病病程部分可逆,好发于年轻女性与儿童,肿瘤与感染是重要的触发因素,多数患者经免疫治疗与

肿瘤切除有效^[6],预后良好,部分严重患者遗留神经功能障碍甚至死亡。本文主要就抗NMDAR脑炎的免疫学相关进展综述如下。

一、AE的分类与致病机制

AE是一组非传染性免疫介导的脑实质炎性疾病,常累及皮质或深层灰质,有或无白质、脑膜或脊髓受累^[7]。根据靶抗原位置的不同可以分为两类,包括与靶向细胞内抗原的抗体相关的副肿瘤性脑炎和与针对神经元细胞表面或突触受体的抗体相关的脑炎。副肿瘤性脑炎由CD8⁺毒性T细胞介导,引起广泛的神经元丢失导致不可逆的神经功能损伤,且与潜在的恶性肿瘤关系更密切^[8]。副肿瘤性脑炎相关抗体虽然不致病,但是通常可以作为预测副肿瘤病因和可识别的副肿瘤综合征的生物标志物^[7]。与副肿瘤性脑炎不同,针对神经元细胞表面或突触受体的抗体相关的脑炎主要由抗体介导,而不同抗

体的致病机制目前仅部分明确,并且在不同抗体间表现出不同,如抗 NMDAR 抗体、抗 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(AMPA)抗体和抗 γ -氨基丁酸 A 受体(GABAAR)抗体具有相似的作用方式,即使相应的受体内化,降低受体密度;抗富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白(LGI1)抗体可改变 LGI1 与解整合素金属蛋白酶 22(ADAM22)的结合并降低 AMPAR 的突触后水平^[9]。此外,这些针对神经元细胞表面或突触受体的抗体具有高度特异性,对神经系统自身免疫具有合理的阳性预测价值^[7]。

二、抗 NMDAR 脑炎的机制

1. NMDAR: NMDAR 是一种中枢神经系统神经元的细胞表面抗原,其是由 2 个必需的 GluN1 亚基以及 2 个来自 GluN2(GluN2A-2D)或 GluN3(GluN3A-3B)亚基的可变亚基所构成的离子型谷氨酸受体,其中 NR1 为功能亚基,与机体的精神、记忆以及学习等密切相关^[10]。抗 NMDAR 脑炎是由抗兴奋性 NMDA 受体的 IgG1 抗体所引起。脑脊液中的相应抗体结合神经元表面或突触的 NMDA 受体 NR1 亚基,使突触后 NMDAR 减少,细胞外液谷氨酸积聚,进而改变边缘系统、基底节或脑干的突触功能,导致一系列的临床综合征。

2. 抗 NMDAR 抗体的产生:据推测,在一定的免疫学诱因作用下抗原 NMDAR 释放,以可溶形式直接或经抗原呈递细胞(APC)转移到局部淋巴结,淋巴结中的幼稚 B 细胞暴露于处理过的抗原后与 CD4⁺T 细胞结合,被激活并受到刺激,进一步分化和克隆扩增,最终使幼稚 B 细胞和记忆 B 细胞分化为浆细胞,分泌抗体;抗体及记忆 B 细胞通过脉络丛或血-脑脊液屏障到达中枢神经系统(CNS),而后这些活化的 B 细胞(记忆 B 细胞)受到进一步刺激,在抗原驱动下成熟和克隆扩增,最终分化为浆细胞,产生抗 NMDAR 抗体^[11],其中部分已得到证明,部分重症患者血-脑脊液屏障被破坏。应用重组抗体技术鉴定了患者 CNS 中存在产生与疾病相关的抗 NMDAR 抗体的克隆扩增浆细胞,而患者脑脊液标本中的抗体滴度往往明显高于血清标本,说明抗体的鞘内高水平合成。研究发现,患者的体外循环 B 细胞和卵巢畸胎瘤不断产生 NR1-IgG^[12],但目前全身性抗 NMDAR 抗体对疾病的贡献尚不清楚。另外,有研究发现,患者体内除了由生发中心进行选择的高亲和力抗体外,还有低水平的未突变的抗 NMDAR 抗体^[13],这些抗体来源于活化的幼稚 B 细胞,可能为先天免疫反应的一部分^[14]。

3. 抗 NMDAR 抗体具有致病性:抗 NMDAR 脑炎患者的抗体与鼠海马神经元细胞共培养可致后者 NMDAR 抗原决定簇的表达水平呈抗体浓度依赖性下降,且可逆转^[15];患者脑脊液培养鼠海马组织^[16]、高抗体滴度患者的脑脊液直接注入成年鼠海马中^[17],也可使鼠 NMDAR 表达降低;另外,对患者的海马石蜡包埋切片进行免疫染色也得到了相同的结果^[16]。NMDAR 的非竞争性拮抗剂(克他命,苯环利定等)可导致类似于抗 NMDAR 脑炎的症状,如运动障碍、精神分裂症状等,这些症状又可被 NMDAR 激动剂所缓解,即抗 NMDAR 脑炎患者的临床症状是由于抗 NMDAR 抗体作用于 NMDAR 所致。Dalmau 等^[15]利用导入了 NR1d4 的 HEK293 细胞(表达可以和 NR2B 组合成受体复合物但是缺少部分氨基酸残基的 NR1 亚单位)不能和抗体起反应,确定了 NR1 是 NMDAR 的抗原决定部位。Ju 和 Cui^[10]的研究获取了 8 例抗 NMDAR 脑炎患者的脑脊液抗体库数据,发现仅人脑脊液液衍生的单克隆 NR1 抗体与 NMDAR 结合足以引起神经元的 NMDAR 下调,不依赖于其他抗神经元抗体、补体激活或其他不确定分子的存在,为抗体的致病性提供了最终的证据。另外,患者体液(血清和脑脊液)中的抗体滴度与临床症状的严重程度呈一定的正相关性^[15]。

4. 抗 NMDAR 抗体诱导 NMDAR 内向化:抗 NMDAR 脑炎患者的抗体与 NMDAR 交叉连接,并非直接阻断抗体,而是改变其表面动力学,诱导突触和突触后的受体可逆性内向化,降低突触后神经元 NMDA 受体簇的密度,特异性地减少突触 NMDAR 介导的电流^[16],使突触功能发生改变,且长时程增强(LTP)减少、突触长期可塑性受损^[18]。将鼠海马神经元持续暴露于患者的脑脊液抗体中,即可观察到 NMDAR 的内化过程。这与受体活性无关,但可能与 NMDAR 和其他突触蛋白之间的相互作用被破坏有关。EphB2 受体是酪氨酸激酶家族的成员,通过与 NMDAR 相互作用以及该受体在突触后膜中的稳定和聚集调节 LTP。抗体破坏这种相互作用,使 NMDAR 转移到突触外位点,继而内在化;而 EphB2 受体的活化可以拮抗抗体的这种作用,在动物模型中防止行为和记忆缺陷的发生^[18-20]。内化后,与抗体结合的 NMDAR 通过再循环的内体和溶酶体进行运输。有关内在化分子机制的研究发现,支架蛋白突触后密度蛋白 95(PSD-95)可以稳定细胞膜中的 NMDAR^[21],但具体的分子机制仍有待进一步研究。

5. 抗NMDAR脑炎的免疫疗法及其作用机制: 最近, 国际自身免疫性脑炎联盟关于AE的诊治与长期管理提出了具体的建议, 其中急性免疫疗法主要包括一线免疫疗法(静脉注射大剂量皮质类固醇、静脉注射丙种球蛋白、血浆置换, 单独或联合使用)及二线常规免疫疗法(利妥昔单抗或环磷酰胺)^[7]。临床研究已经表明一线及二线常规免疫疗法对于大多数抗NMDAR脑炎患者有效。联盟中40%的专家表示, 若患者临床表现提示抗NMDAR脑炎, 则会单独使用丙种球蛋白或丙种球蛋白与糖皮质激素和其他免疫疗法联用进行急性治疗^[7]。因抗NMDAR脑炎由抗体介导, 免疫疗法药物对其作用机制可能为丙种球蛋白主要通过中和抗体及间接加速IgG的分解而发挥作用; 皮质类固醇对免疫系统作用众多, 损害免疫细胞到中枢神经系统的行程; 血浆置换可以直接去除自身抗体及改变体内淋巴细胞的数量与分布; 利妥昔单抗靶向耗竭CO20⁺B细胞; 而环磷酰胺通过抑制细胞增殖的作用抑制淋巴细胞增殖^[23]。多种免疫疗法的药物有效说明抗NMDAR抗体的产生与作用机制复杂, 所涉及的免疫反应复杂, 尚未完全明确, 需进一步研究。

三、抗NMDAR脑炎动物模型

被动免疫模型的制备是通过将患者抗体(来自脑脊液或血清)或单克隆抗体(来自患者的B细胞或浆细胞)长期地注入小鼠脑室内, 检测到突触性NMDAR减少、突触电流降低, 小鼠出现进行性记忆缺陷、快感缺乏和抑郁样行为、癫痫发作, 而停止输注抗体后, NMDAR水平与症状的严重程度同样可逆^[14]。大鼠模型中还发现, 运动前皮质的神经元兴奋性和细胞外谷氨酸水平增加, 海马CA1区和齿状回中的由NMDA介导的兴奋性突触后电位(EPSPs)和LTP显著减少^[23-24]。然而, 这些模型并未观察到运动障碍、长期认知缺陷或海马损伤^[25]。

主动免疫模型的制备将脂质体(NMDA受体蛋白脂质体)内嵌完整纯化的NMDARGluN1/GluN2B四聚体注入小鼠体内(皮下), 诱发暴发性脑炎, 小鼠表现为多动、癫痫发作、刻板运动(紧密盘旋)和驼背样姿势或嗜睡, 产生抗GluN1和GluN2非构象表位抗体(与人类抗体识别的表位不同), 该抗体可导致NMDAR功能减低。脑的病理表现为广泛的炎性浸润, 伴小胶质细胞浸润激活、偶发的神经元丢失^[14]。该模型可用于评估疾病进程的严重程度、特定免疫成分的作用以及新疗法的潜力^[25], 但目前确切的抗体介入小鼠大脑的机制和小鼠症状是否可逆尚不清

楚^[14]。另外, 利用单独的GluN1肽进行主动免疫不足以模仿临床症状, 但可以导致血-脑脊液屏障的破坏^[25]。

抗体的胎盘转移模型的制备是将患者血清纯化IgG抗体注入怀孕小鼠的末端静脉。在胎鼠的大脑中, 患者的IgG与NMDAR结合, 导致NMDAR簇减少和皮质板变薄, 树突状树突形成增加, 成熟的(蘑菇形)棘密度降低, 小胶质细胞活化。这些小鼠出现先天反射和睁眼的延迟, 之后表现出类似抑郁的行为、筑巢不足、运动协调不良以及社交空间记忆和海马可塑性受损, 但是在成年后所有这些改变逐渐得到改善。该模型可用于评估全身性炎症对于胎儿的影响^[26]。利用人源单克隆抗体制备的模型中可观察到原始反射受损和长期的神经病理改变, 但没有病变可逆的证据^[27]。另外, 单纯疱疹病毒-1型(HSV-1)感染后抗NMDAR脑炎的小鼠模型已经制备。鼻内接种HSV-1后, 4/6的小鼠出现了血清抗NMDAR抗体, 且出现抗体的小鼠海马NMDAR降低, 这暗示了抗体介导的损伤, 但研究者没有直接证明抗体与海马结合。该模型可能为进一步研究HSV感染后继发性抗NMDAR脑炎的发病机制提供有用的平台^[28]。

四、诱发因素

1. 肿瘤触发自身免疫: 抗NMDAR脑炎的首次发现与命名均与肿瘤密切相关。目前, 国外报道多认为, 高达50%的抗NMDAR脑炎患者伴发肿瘤, 其中大部分为卵巢畸胎瘤, 但是中国患者伴发肿瘤的概率较低^[29]。多数患者切除卵巢肿瘤后, 抗NMDAR的抗体滴度降低, 且与临床改善相关。肿瘤是目前已知的抗NMDAR脑炎的重要诱发因素之一, 普遍认为机体针对肿瘤表达的神经元抗原发生特异性免疫应答, 产生针对NMDAR的抗体, 使免疫耐受遭到破坏, 抗体进入CNS导致脑炎。抗NMDAR脑炎患者所伴发的肿瘤几乎都含有神经胶质组织成分, 多项研究已经证实该组织中存在NMDAR的表达^[29], 且还存在弥漫性IgG和IgA沉积物及个别的IgG+或IgA+浆细胞^[12, 31]。Chefdeville等^[30]的研究发现, 抗NMDAR脑炎相关卵巢畸胎瘤中存在与神经组织成分紧密接触的大量免疫细胞的浸润, 且符合第三类淋巴器官的特征, 认为在慢性炎症存在的条件下, 因局部抗原呈递而产生, 能使适应性免疫应答永久化, 并成为抗体的局部生产源。Nolan等^[32]的研究发现, 抗NMDAR脑炎相关畸胎瘤具有神经胶质组织和含有生发中心的淋巴样聚集体的共定位的

典型特征,且 Makuch 等^[12]发现相关畸胎瘤中浸润的淋巴细胞具有针对 NMDAR NR1 和 NR2 亚基产生抗体的潜在能力。肿瘤内 IgA 的检测与脑脊液中抗 NMDAR IgA 的存在具有一致性,以上发现支持肿瘤触发抗 NMDAR 的免疫反应的观点。最近的研究发现,相关畸胎瘤中存在与 NMDAR 亚基及抗体共表达的浮蛙状异常增生神经元,研究者推测这是触发抗 NMDAR 脑炎自身抗原的潜在来源,另外还提出某些炎症细胞因子可能参与副肿瘤性抗 NMDAR 脑炎的发病^[33]。值得注意的是,相关畸胎瘤的组织学特征本身不足以增强这种异位神经组织的免疫原性,需进一步研究以鉴定导致自身免疫性疾病的免疫耐受性破坏的分子触发因素。最近, Zhao 等^[34]进行了蛋白组学研究,发现 HLA-A 和 HLA-DRB1 可能参与介导卵巢畸胎瘤相关的抗 NMDAR 脑炎,这为今后在蛋白质水平方面探索机制提供了线索。

2. 病毒触发自身免疫: HSV 脑炎是最常见的感染性脑炎之一,经抗病毒治疗后仍有多达 12% 的成年人和 14%~35% 的儿童会“复发”^[35]。这些“复发”病例的发病机制目前尚不清楚,但是患者脑脊液中检测不到病毒且经免疫治疗后症状改善,均支持病毒感染后诱发自身免疫的过程;并且“复发”患者的脑脊液及血清中存在抗 NMDAR 的抗体及针对其他罕见和未知的抗神经元细胞表面和突触的抗体,在儿童中尤为多见。Armangue 等^[36]的前瞻性队列研究中,27%(14/51) 的 HSV 脑炎后患者于 7~61 d 内出现了可能的症状性 AE,其中 9 例检测到抗 NMDAR 抗体,1 例同时存在 GABAA 抗体,5 例检测到针对未知抗原的神经元自身抗体;而回顾性队列中,77%(34/48) 的 HSV 脑炎后疑似 AE 的患者中存在抗 NMDAR 抗体,10 例存在针对未知抗原的抗体。一项观察性研究发现,既往无 HSV 脑炎病史的抗 NMDAR 脑炎患者相对于健康及其他神经炎性疾病者血清中抗 HSV-1 IgG 阳性率更高^[37],说明即使没有临床中明显的病毒性脑炎,HSV-1 感染后抗 NMDAR 脑炎的风险也会增加。最近,Perlejewski 等^[38]对 200 例脑炎患者进行脑脊液抗体检测,发现 8 例存在针对神经元细胞表面抗原的自身抗体,其中 7 例为抗 NMDAR 抗体,1 例为抗 GABA-B 受体抗体,而这 8 例患者中的 3 例脑脊液样本中检测到 HSV、Torque Teno 病毒(TTV) 和肠病毒属的存在,同样支持病毒参与该疾病的发病机制。据推测,HSV 触发 AE 的分子机制可能为分子模拟即 HSV 表达的表位在结构方面类似于 NMDAR 的一部分、病毒介导的脑组

织损伤导致 NMDAR 暴露于免疫系统,或宿主对疱疹病毒感染具有特异性的自身炎症反应。此外, Armangue 等^[36]的研究中,部分 HSV 脑炎后患者具有针对 NMDAR 及其他未知神经元表面抗原的抗体但是并未发展为 AE,说明 HSV 感染后由抗体介导的 AE 除了需要神经元表面或突触的靶标可能还需要其他因素的帮助,比如可能存在遗传危险因素以及一定程度的免疫缺陷^[39],这有待于进一步研究。

3. 遗传易感性: Mueller 等^[40]在全基因组 SNP 芯片阵列方面对 HLA 等位基因进行基因分型,发现德国成人抗 NMDAR 脑炎患者与 HLA-1 等位基因 B*07:02 的临界关联。Shu 等^[41]基于 PCR 序列的分型方法将 HLA 基因座进行分型,证明中国汉族人群 HLA-II 等位基因 DRB1*16:02 与抗 NMDAR 脑炎的疾病易感性相关,并且该关联不依赖于肿瘤的存在,但是此类患者对治疗的反应较差。Kim 等^[42]的韩国队列研究发现,抗 LGI1 脑炎与 HLA-DRB1*07 基因有关联,但并未发现与抗 NMDAR 脑炎相关的特定 HLA 类型。针对抗 NMDAR 脑炎遗传易感性的研究,目前数量较少,且关联性不够强,需在不同种族中进行更广泛的研究,以确定可能与其相关的其他 HLA 及非 HLA 基因座。

五、生物反应标志物

抗 NMDAR 脑炎的诊断标准中,唯一实验室指标是患者 CSF 中针对受体 GluN1 亚基的 IgG 抗体阳性。但是随访中却发现抗体滴度与临床过程不完全相关,临床恢复的患者仍可能检测到抗体(滴度较低)。Dalmau 等^[14]认为,临床评估而非抗体水平应该是指导治疗的主要决策工具,因此亟待开发新的生物标志物,以指导早期诊断、临床治疗决策和预后。

目前的文献中已经报道了一些潜在的生物标志物,如可能与诊断相关的脑脊液颗粒蛋白前体(Progranulin, PGRN)、脑脊液中 IL-21 和 IP10/CXC 基序趋化因子 10(CXCL-10)、血清 miRNAlet-7b,可能与疾病严重程度相关的脑脊液神经丝轻链(neurofilament light chain, NfL)、血清 C4、外周嗜中性粒细胞与淋巴细胞比率(Neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR),可能与预后相关的均为脑脊液中的 YKL-40、可溶性 Fas 配体(sFasL, CD95L 或 TNFSF6)、脱细胞线粒体 DNA(cell-free mt-DNA)、神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE) 和 S100 钙结合蛋白 B(S100B)、IL-17; 脑脊液中 NLRP3(NLR family pyrin domain containing 3) 炎性小体可能与疾病严重程度和预后有关,脑脊液 CXC 基序趋化因子

13(CXCL13)可能与治疗决策和预后相关,脑脊液和血清中CD138可能代表了疾病的活动性。但是由于案例较少、缺少纵向评估等原因,这些潜在的生物指标仍需多中心进一步研究与验证。

另外,最近一项关于无明显诱因抗NMDAR脑炎患者的脑脊液B细胞库的研究发现,11/12的患者存在重链通用克隆IGHV1-18*04、IGHD1-26*01/IGHD2-2*03/IGHD2-8*01、IGHJ3*02_(CDR3)ARVSKYGFETFDI。这些患者共同享有4种克隆型,其中3种包含上述重链通用克隆,这些发现可能对抗NMDAR脑炎的诊断具有潜在的临床意义^[13],提示对于患者免疫谱数据的研究将非常有益于揭秘此疾病的发生、发展及有效地指导临床治疗。

综上所述,本文着重论述了抗NMDAR脑炎的抗体作用、动物模型的最新进展、免疫学触发因素、生物反应标志物。尽管目前对于抗NMDAR脑炎有一定的了解,但仍有许多问题亟待解决,如机体免疫耐受破坏的分子机制如何;无明显诱因者抗体如何产生;遗传因素究竟如何^[43];除了抗NMDAR抗体外,是否有其他生物学指标可帮助早期诊断非典型临床症状者;NMDAR内化的具体分子机制如何;是否有方法特异性地驱除或拮抗NMDAR抗体治疗而非抑制免疫治疗^[2]等。对这些问题的探索,将有助于进一步解析抗NMDAR脑炎的免疫学机制,利于早期发现与诊断,研发新的治疗方法。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文章的构思、撰写与修改为于忠莹,参与拟题、审校与修改为徐向平

参 考 文 献

- [1] Dalmau J. A probable case of anti-NMDAR encephalitis from 1830 [J/OL]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 7(6): e901. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000901.
- [2] Tozzoli R. Receptor autoimmunity: diagnostic and therapeutic implications[J]. *Auto Immun Highlights*, 2020, 11(1): 1. DOI: 10.1186/s13317-019-0125-5.
- [3] Guasp M, Módena Y, Armangue T, et al. Clinical features of seronegative, but CSF antibody-positive, anti-NMDA receptor encephalitis[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 7(2): e659. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000659.
- [4] Xu X, Lu Q, Huang Y, et al. Anti-NMDAR encephalitis: a single-center, longitudinal study in China[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019, 7(1): e633. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000633.
- [5] 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. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70310-1.
- [6] Bost C, Chanson E, Picard G, et al. Malignant tumors in autoimmune encephalitis with anti-NMDA receptor antibodies[J]. *J Neurol*, 2018, 265(10): 2190-2200. DOI: 10.1007/s00415-018-8970-0.
- [7] Abboud H, Probasco JC, Irani S, et al. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2021. DOI: 10.1136/jnnp-2020-325300.
- [8] Huang Q, Xie X, Hu Z, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a review of pathogenic mechanisms, treatment, prognosis[J]. *Brain Res*, 2020, 1727: 146549. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.146549.
- [9] Alexopoulos H, Dalakas MC. The immunobiology of autoimmune encephalitis[J]. *J Autoimmun*, 2019, 104: 102339. DOI: 10.1016/j.jaut.2019.102339.
- [10] Ju P, Cui D. The involvement of N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) subunit NR1 in the pathophysiology of schizophrenia[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2016, 48(3): 209-219. DOI: 10.1093/abbs/gmv135.
- [11] Dalmau J. NMDA receptor encephalitis and other antibody-mediated disorders of the synapse: the 2016 Cotzias Lecture[J]. *Neurology*, 2016, 87(23): 2471-2482. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003414.
- [12] Makuch M, Wilson R, Al-Diwani A, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibody production from germinal center reactions: therapeutic implications[J]. *Ann Neurol*, 2018, 83(3): 553-561. DOI: 10.1002/ana.25173.
- [13] Feng J, Fan S, Sun Y, et al. Study of B cell repertoire in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1539. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01539.
- [14] Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(11): 1045-1057. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30244-3.
- [15] Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(12): 1091-1098. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70224-2.
- [16] Planagumà J, Leypoldt F, Mannara F, et al. Human N-methyl D-aspartate receptor antibodies alter memory and behaviour in mice[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 1): 94-109. DOI: 10.1093/brain/awu310.
- [17] Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, et al. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(17): 5866-5875. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0167-10.2010.
- [18] Planaguma J, Haselmann H, Mannara F, et al. Ephrin-B2 prevents N-methyl-D-aspartate receptor antibody effects on memory and neuroplasticity[J]. *Ann Neurol*, 2016, 80(3): 388-400. DOI: 10.1002/ana.24721.
- [19] Mikasova L, De Rossi P, Bouchet D, et al. Disrupted surface cross-talk between NMDA and Ephrin-B2 receptors in anti-NMDA encephalitis[J]. *Brain*, 2012, 135(Pt 5): 1606-1621. DOI: 10.1093/brain/awo92.
- [20] Ladépêche L, Planagumà J, Thakur S, et al. NMDA receptor autoantibodies in autoimmune encephalitis cause a subunit-specific nanoscale redistribution of NMDA receptors[J]. *Cell Rep*, 2018, 23(13): 3759-3768. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.05.096.

- [21] Amedonu E, Brenker C, Barman S, et al. An assay to determine mechanisms of rapid autoantibody-induced neurotransmitter receptor endocytosis and vesicular trafficking in autoimmune encephalitis[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 178. DOI: 10.3389/fneur.2019.00178.
- [22] Hansen N, Timäus C. Immunotherapy in autoantibody-associated psychiatric syndromes in adults[J]. *Front Psychiatry*, 2021, 2: 611346. DOI: 10.3389/fpsyt.2021.611346.
- [23] Würdemann T, Kersten M, Tokay T, et al. Stereotactic injection of cerebrospinal fluid from anti-NMDA receptor encephalitis into rat dentate gyrus impairs NMDA receptor function[J]. *Brain Res*, 2016, 1633: 10-18. DOI: 10.1016/j.brainres.2015.12.027.
- [24] Kersten M, Rabbe T, Blome R, et al. Novel object recognition in rats with NMDAR dysfunction in CA1 after stereotactic injection of anti-NMDAR encephalitis cerebrospinal fluid[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 586. DOI: 10.3389/fneur.2019.00586.
- [25] da Silva APB, Silva RBM, Goi LDS, et al. Experimental models of neuroimmunological disorders: a review[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 389. DOI: 10.3389/fneur.2020.00389.
- [26] García-Serra A, Radosevic M, Pupak A, et al. Placental transfer of NMDAR antibodies causes reversible alterations in mice[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 8(1): e915. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000915.
- [27] Jurek B, Chayka M, Kreye J, et al. Human gestational N-methyl-D-aspartate receptor autoantibodies impair neonatal murine brain function[J]. *Ann Neurol*, 2019, 86(5): 656-670. DOI: 10.1002/ana.25552.
- [28] Giannoccaro MP, Wright SK, Vincent A. In vivo mechanisms of antibody-mediated neurological disorders: animal models and potential implications[J]. *Front Neurol*, 2020, 10: 1394. DOI: 10.3389/fneur.2019.01394.
- [29] Guan H. Keeping pace with the world: improving the clinical practice of anti-NMDAR encephalitis in China[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(15): 976-976. DOI: 10.21037/atm-2020-76.
- [30] Chefdeville A, Treilleux I, Mayeur ME, et al. Immunopathological characterization of ovarian teratomas associated with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2019, 7(1): 38. DOI: 10.1186/s40478-019-0693-7.
- [31] Unal B, Güleç F, Sedele M. Oligodendroglioma arising in mature cystic teratoma [J]. *Case Rep Oncol Med*, 2014, 2014: 745462. DOI: 10.1155/2014/745462.
- [32] Nolan A, Buza N, Margeta M, et al. Ovarian teratomas in women with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: topography and composition of immune cell and neuroglial populations is compatible with an autoimmune mechanism of disease[J]. *Am J Surg Pathol*, 2019, 43(7): 949-964. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001249.
- [33] Jiang XY, Lei S, Zhang L, et al. Co-expression of NMDA-receptor subunits NR1, NR2A, and NR2B in dysplastic neurons of teratomas in patients with paraneoplastic NMDA-receptor-encephalitis: a retrospective clinico-pathology study of 159 patients[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2020, 8(1): 130. DOI: 10.1186/s40478-020-00999-2.
- [34] Zhao X, Li J, Zhu Q, et al. HLA-A and HLA-DRB1 may play a unique role in ovarian teratoma-associated anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2020, 18(1): 107. DOI: 10.1186/s12958-020-00661-5.
- [35] Bale JF. Virus and immune-mediated encephalitides: epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention[J]. *Pediatr Neurol*, 2015, 53(1): 3-12. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.03.013.
- [36] Armangue T, Spatola M, Vlaga 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. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30244-8.
- [37] Salovin A, Glanzman J, Roslin K, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis and nonencephalitic HSV-1 infection[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2018, 5(4): e458. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000458.
- [38] Perlejewski K, Pawełczyk A, Bukowska-Ośko I, et al. Search for viral infections in cerebrospinal fluid from patients with autoimmune encephalitis[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2020, 7(11): ofaa468. DOI: 10.1093/ofid/ofaa468.
- [39] Armangue T, Baucells BJ, Vlaga A, et al. Toll-like receptor 3 deficiency in autoimmune encephalitis post-herpes simplex encephalitis[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019, 6(6): e611. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000611.
- [40] Mueller SH, Färber A, Prüss H, et al. Genetic predisposition in anti-LGI1 and anti-NMDA receptor encephalitis[J]. *Ann Neurol*, 2018, 83(4): 863-869. DOI: 10.1002/ana.25216.
- [41] Shu Y, Qiu W, Zheng J, et al. HLA class II allele DRB1*16:02 is associated with anti-NMDAR encephalitis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019, 90(6): 652-658. DOI: 10.1136/jnnp-2018-319714.
- [42] Kim TJ, Lee ST, Moon J, et al. Anti-LGI1 encephalitis is associated with unique HLA subtypes[J]. *Ann Neurol*, 2017, 81(2): 183-192. DOI: 10.1002/ana.24860.
- [43] Joubert B, Dalmau J. The role of infections in autoimmune encephalitides[J]. *Revue Neurol (Paris)*, 2019, 175(7/8): 420-426. DOI: 10.1016/j.neurol.2019.07.004.

(收稿日期: 2021-02-28)

(本文编辑: 赵金鑫)