

抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎:三例报告并文献复习

周官恩 安中平

【摘要】 目的 回顾分析抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎患者临床表现,总结其发病特点。**方法与结果** 共3例经临床、实验室和影像学检查明确诊断为抗NMDAR脑炎患者,男性2例、女性1例,年龄33~34岁,平均33.30岁。临床主要表现为头痛(2例),精神异常(3例),言语障碍(3例),运动异常(1例)或幻觉(1例);MRI显示脑回肿胀、颞叶异常信号或脱髓鞘改变;脑电图呈局灶性或弥漫性慢波;脑脊液白细胞计数(3例)和蛋白定量(2例)升高。均经甲泼尼龙和免疫球蛋白治疗痊愈。**结论** 抗NMDAR脑炎是一种严重但可治性疾病,是临床上可以鉴别且可用血清学方法诊断的疾病。早期诊断和及时治疗有助于改善抗NMDAR脑炎患者预后。

【关键词】 脑炎; 受体, N-甲基-D-天冬氨酸

Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: three cases report and review of literature

ZHOU Guan-en, AN Zhong-ping

Department of Neurology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China

Corresponding author: AN Zhong-ping (Email: azpaf@126.com)

【Abstract】 Objective To study the clinical and laboratory features and diagnosis of the patient with anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis. **Methods** The data of clinical features, laboratory findings, and radiological manifestations of 3 patients with anti-NMDAR encephalitis were reviewed and analyzed. **Results** Of the 3 patients, 2 were male and one was female. The age was from 33 to 34 years (33.30 years on average). Main symptoms included headache in 2 cases, psychiatric symptoms and speech disorder in 3 cases, different levels of movement disorder in one case and hallucinations in one case. The results of MRI examination revealed gyri swelling, abnormal signal and demyelination of temporal lobe. The EEG showed focal or diffuse slow waves. All cases were confirmed to have the disease by detection of anti-NMDAR antibodies. Both the white blood cell count (3 cases) and protein quantification (2 cases) elevated. No tumor was detected in any of the patients. All patients were cured after receiving immunotherapy with methylprednisolone and human immunoglobulin. **Conclusions** Anti-NMDAR encephalitis is a severe but treatable disorder. The syndrome is highly recognizable clinically and can be confirmed with the demonstration of anti-NMDAR antibodies. Timely diagnosis and treatment may yield a favorable prognosis.

【Key words】 Encephalitis; Receptors, N-methyl-D-aspartate

抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎是一种自身免疫性脑炎^[1]。2007年, Dalmau等^[2]在表现有显著精神症状、抽搐发作、记忆障碍、意识障碍伴发热,且呈低通气患者的体内发现抗海马和前额叶神经元胞膜NMDAR抗体,由此提出“抗NMDAR脑炎”的概念。2013年5月-2014年1月天津市环湖医

院共诊断与治疗3例抗NMDAR脑炎患者,笔者拟结合文献从临床表现、辅助检查、治疗原则和预后等方面进行分

病例介绍

例1 男性,33岁。主因头晕、头痛20余天,行为异常7d,于2013年6月16日入院。患者入院前20d劳累后出现左侧头痛、头晕,未予重视;7d前出现行为异常,无法辨认物品用途,例如开车时先踩离合器而不用钥匙启动,经提醒后改用遥控器,仍

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.07.005

作者单位: 300060 天津市环湖医院神经内科

通讯作者: 安中平 (Email: azpaf@126.com)

不用钥匙启动。外院头部 CT 检查未见明显异常。5 d 前上述症状加重,无法连贯诵读,但能理解文字内容,不能说出人或物名称,遂至我院神经内科就诊。头部 MRI 检查未见明显异常,腰椎穿刺脑脊液检查压力 119 mm H₂O (1 mm H₂O = 9.81 × 10⁻³ kPa, 80 ~ 200 mm H₂O), 外观呈现无色、透明,细胞总数 150 × 10⁶/L [(0 ~ 10) × 10⁶/L]、白细胞计数为 108 × 10⁶/L [(0 ~ 8) × 10⁶/L], 蛋白定量为 0.66 g/L (0.15 ~ 0.45 g/L)、葡萄糖 3.19 mmol/L (2.50 ~ 4.50 mmol/L)、氯化物 123.70 mmol/L (120 ~ 132 mmol/L); 双离心细胞涂片可见大量淋巴细胞、较多单核细胞,极少量中性粒细胞和嗜酸性粒细胞,临床考虑病毒性脑炎。予阿昔洛韦 500 mg 静脉滴注 (1 次/8 h), 抗病毒治疗无效且行为异常进行性加重,遂收入院。患者自发病以来体温、大小便正常,进食、饮水无呛咳。体格检查:意识不清,欣快多语,词不达意,躁动,计算力、记忆力、定向力下降;其他神经科专科检查无异常。患者既往体格健康,无遗传病和传染病病史,近期无疫苗接种史。入院后患者情绪异常、躁动、吵闹、注意力不集中、不识家人、偶有幻觉,手持眼镜盒做滑动手机屏幕动作。入院第 3 天 MRI 增强扫描显示,左侧额颞枕叶脑回肿胀,相邻脑沟呈现异常信号 (图 1a)。脑电图显示顶枕区不规则慢波,以左侧显著。予小剂量甲泼尼龙 40 mg (1 次/d) 和阿昔洛韦 500 mg (1 次/8 h) 静脉滴注,病情略好转,呼之能应答。腰椎穿刺脑脊液压力 106 mm H₂O, 外观呈无色、透明,细胞总数 470 × 10⁶/L、白细胞计数 72 × 10⁶/L, 蛋白定量 0.68 g/L、葡萄糖 3.85 mmol/L、氯化物 125 mmol/L; 双离心细胞涂片可见大量淋巴细胞,偶见单核细胞、红细胞。入院第 5 天脑脊液抗 NMDAR 抗体呈阳性,抗 Hu、Ri、Yo 抗体呈阴性,临床考虑抗 NMDAR 脑炎。静脉注射免疫球蛋白 20 g (1 次/d)、大剂量甲泼尼龙 1 g (1 次/d) 冲击治疗,5 d 后症状与体征逐渐好转,可简单对答,偶有躁动、不自主咬牙和呃嘴、自发微笑,但不自主动作增加,偶出现右上肢舞动、扭转、肌张力增高。住院期间胸部 CT、腹部 B 超,以及睾丸、肾上腺、泌尿系统、淋巴结和甲状腺 B 超检查均无异常。经上述治疗,病情逐渐好转,清醒时间延长,可与他人正常交流。入院第 16 天再次行腰椎穿刺脑脊液压力 80 mm H₂O, 外观无色、透明,细胞总数 60 × 10⁶/L、白细胞计数 59 × 10⁶/L, 蛋白定量 0.69 g/L、葡萄糖 3.81 mmol/L、氯化物 120 mmol/L; MRI 增强扫描显示,左侧额颞枕

叶脑回肿胀程度明显减轻,原病变区域无明显强化 (图 1b)。治疗 1 个月后,患者可自行进食、饮水,与他人正常交流、阅读,简单计算,对周围事物表示关心,并能自行下床活动,病情好转,出院。

例 2 男性,33 岁。因头痛 15 d,于 2014 年 1 月 10 日收入我院神经外科。患者入院前 15 d 无明显诱因出现持续性头部胀痛,以双侧额颞部显著,无恶心、呕吐和肢体抽搐。头部 MRI 显示左侧颞叶病变 (图 2),可疑胶质瘤。入院第 2 天出现躁动并攻击性行为,谵妄,予以氯丙嗪 25 mg、异丙嗪 25 mg 肌肉注射。MRI 增强扫描显示颅内多发异常信号,考虑炎症性病变,遂于入院第 5 天转入神经内科。入院后腰椎穿刺脑脊液压力 120 mm H₂O, 外观无色、透明,细胞总数 104 × 10⁶/L、白细胞计数 80 × 10⁶/L, 蛋白定量 0.50 g/L, 葡萄糖和氯化物均正常,脑脊液 IgG 为 49.40 mg/L、比例为 0.24。血清免疫功能检测补体 C3 0.88 g/L (0.90 ~ 1.80 g/L)、白蛋白 37.80 g/L (40 ~ 55 g/L), 余各项未见异常;血清相关病毒及抗体均于正常值范围。予阿昔洛韦 500 mg (1 次/8 h)、甲泼尼龙 1g (1 次/d) 静脉滴注。清醒期脑电图显示各导联呈普遍低波幅不规则慢波。因烦躁、谵妄,考虑器质性精神障碍,予以奥氮平 10 mg (睡前顿服)、丙戊酸钠缓释片 0.50 g (2 次/d) 口服、阿普唑仑 0.40 mg (睡前顿服) 镇静、抗惊厥治疗。入院第 8 天脑脊液和血清抗 NMDAR 抗体阳性,抗 Hu、Ri、Yo 抗体阴性;消化系统肿瘤标志物糖链抗原 242 (CA242) 23.90 U/ml (0 ~ 20 U/ml); 肝脏肿瘤标志物铁蛋白 521.20 ng/ml (30 ~ 400 ng/ml)。盆腔、腹部和泌尿系统 B 超未见明显异常。入院第 15 天躁动减轻、不自主伸舌动作减少。MRI 增强扫描显示,右侧颞顶叶皮质和脑沟、左侧丘脑和颞叶异常信号,病变区域无明显强化,病变范围较入院时未扩大,考虑脑膜脑炎,右侧半卵圆中心异常信号考虑发育性血管畸形。入院第 17 天再次行腰椎穿刺脑脊液检查,细胞总数 10 × 10⁶/L、白细胞计数 2 × 10⁶/L, 各项生化指标正常。治疗 28 d 后精神症状明显好转,神志清楚、语言流利、四肢活动恢复,病情好转,出院。

例 3 女性,34 岁。主因间断发热 1 个月,伴恶心、言语混乱 4 d,于 2013 年 5 月 6 日入院。患者入院前 1 个月无明显诱因出现发热 (最高 37.8 °C),波动于 37.1 ~ 37.2 °C,无头晕、头痛、盗汗、呕吐、抽搐、意识障碍、精神症状、皮下结节、言语障碍、肢体活动不利等症状与体征。以“上呼吸道感染”自行服

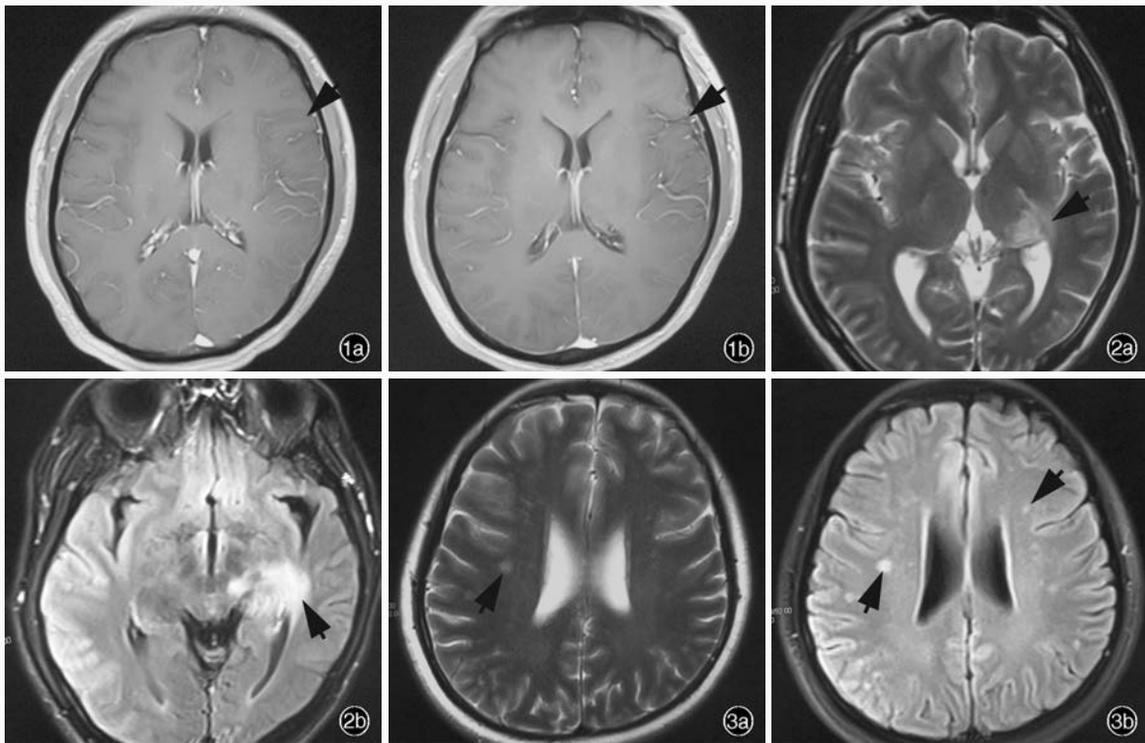


图1 例1患者头部MRI检查所见 1a 横断面增强T₁WI(2013年6月19日)显示左侧额颞枕叶脑回肿胀(箭头所示) 1b 横断面增强T₁WI(2013年7月2日)可见左侧额颞枕叶脑回肿胀程度减轻(箭头所示) 图2 例2患者头部MRI检查所见 2a 横断面T₂WI显示,左侧颞叶高信号(箭头所示) 2b 横断面FLAIR成像显示,左侧颞叶片状高信号(箭头所示) 图3 例3患者头部MRI检查显示双侧半卵圆中心多发斑片状高信号,考虑脱髓鞘改变(箭头所示) 3a 横断面T₂WI 3b 横断面FLAIR成像

Figure 1 Brain MRI findings of Case 1. Axial enhanced T₁WI showed gyri swelling in left frontal, temporal and occipital lobes on June 19, 2013 (arrow indicates, Panel 1a). Axial enhanced T₁WI showed less gyri swelling in left frontal, temporal and occipital lobes on July 2, 2013 (arrow indicates, Panel 1b). Figure 2 Brain MRI findings of Case 2. Axial T₂WI showed hyperintensity in left temporal lobe (arrow indicates, Panel 2a). Axial FLAIR showed patchy hyperintensity in left temporal lobe (arrow indicates, Panel 2b). Figure 3 Brain MRI findings of Case 3 showed multifocal demyelinating changes in bilateral centrum semiovale (arrows indicate). Axial T₂WI (Panel 3a). Axial FLAIR (Panel 3b).

用抗生素(具体方案不详),症状无明显缓解。入院前4 d出现全头部胀痛,伴言语混乱、词不达意,不伴肢体抽搐。外院头部CT检查未见明显异常,予以抗感染和对症治疗(具体方案不详),无改善;入院前1 d出现胡言乱语、伸舌动作,伴尿失禁,无四肢抽搐、意识不清、舌尖咬破等症状,发作数分钟后可自行缓解,遂至我院急诊。头部MRI显示,双侧半卵圆中心多发脱髓鞘改变,双侧颞沟内线样异常信号(图3)。腰椎穿刺脑脊液压力130 mm H₂O,细胞总数56 × 10⁶/L、白细胞计数54 × 10⁶/L,蛋白定量0.32 g/L、葡萄糖3.48 mmol/L、氯化物124 mmol/L,以“头痛原因待查”入院。入院后体格检查:神志清楚,定向力差,神情淡漠,言语对答不切题。入院第3天腰椎穿刺脑脊液压力175 mm H₂O,外观无色、透明,细胞总数46 × 10⁶/L、白细胞计数40 × 10⁶/L,蛋白定量、葡萄糖和氯化物均于正常水平。入院第9天

脑电图未见异常脑电活动;MRI显示,双侧侧脑室旁和半卵圆中心稍长T₂信号,增强后双侧枕叶局限性脑沟内少许异常强化灶。腹部B超、胸部X线检查未见异常,妇科B超显示左侧附件囊肿。脑脊液和血清抗NMDAR抗体阳性,抗Hu、Ri、Yo抗体阴性。入院第14天腰椎穿刺脑脊液压力75 mm H₂O,细胞总数20 × 10⁶/L、白细胞计数8 × 10⁶/L,各项生化指标正常。脑脊液和血清抗NMDAR抗体阳性。静脉滴注免疫球蛋白25 g(1次/d)和甲泼尼龙1 g(1次/d),治疗5 d后,症状好转出院。

讨 论

抗NMDAR脑炎是一种与抗NMDAR抗体相关的自身免疫性疾病^[3],其发病机制迄今尚未完全阐明^[4]。NMDAR是由不同亚基构成的异四聚体,组成亚基分别为NR1、NR2、NR3,哺乳类动物神经组

织内功能性 NMDAR 至少包含 1 个 NR1 和 1 个 NR2 亚基;该受体主要调节突触传递、触发突触重塑和参与学习记忆等,与抗体相结合的 NMDAR 优先表达于成人前脑,如前额叶皮质、海马、杏仁体和下丘脑^[5]。既往研究显示,由于肿瘤抗原与中枢神经系统表达的抗原具有相似性,故攻击肿瘤抗原的抗体可以导致中枢神经系统炎症反应而致病^[6]。Hughes 等^[6]在雌性小鼠海马组织中注射抗 NMDAR 脑炎患者抗 NMDAR 抗体后,小鼠海马组织 NMDAR 密度显著降低,与尸检结果基本一致。证实抗 NMDAR 抗体导致可选择性和可逆性 NMDAR 密度降低,引起 NMDAR 介导的突触功能缺失,进而引起学习、记忆及其他行为能力缺陷。据文献报道,抗 NMDAR 脑炎可合并卵巢畸胎瘤^[7],少数病例表现为纵隔畸胎瘤,男性可合并其他类型畸胎瘤,也有部分患者罹患小细胞肺癌、乳腺癌、神经母细胞瘤等^[8-9]。推测 NMDAR 异位表达破坏了机体的免疫耐受机制,引起抗 NMDAR 脑炎,而大多数患者的前驱期类病毒感染和遗传易感性可能在启动异常免疫反应中发挥了促进作用。但也有部分患者未罹患肿瘤^[10],可能与随访时间较短有关。本组 3 例患者均未同时罹患肿瘤,尚需定期随访。

抗 NMDAR 脑炎以年轻女性多见,发病率约为 81%,常见于任何年龄段,目前已报道的病例中发病年龄最小为 8 个月、最大 85 岁,平均 21 岁,年龄小于 12 岁或大于 45 岁者以男性为主^[3]。临床表现具有特异性,包括前驱症状如发热、头痛、咳嗽、乏力等类病毒感染症状;发病初期即出现明显的精神异常、焦虑、易激惹、怪异行为、妄想或偏执、幻视或幻听等,或短时记忆丧失^[11]。病程可以分为前驱期、精神症状期、无反应期、运动过多期和恢复期,各阶段之间无明显界限^[12]。(1)前驱期:约 70% 的患者以持续 5~14 天的类流感症状为主要表现。(2)精神症状期:情绪或行为异常、不自主运动伴癫痫发作,易被误诊为精神分裂症,短时记忆减退亦十分常见^[13]。通常青少年以抽搐发作发病,成人以精神症状发病,主要表现为幻觉、错觉、妄想等。(3)无反应期:对指令无反应,缄默或运动障碍,如抵制睁眼、对疼痛刺激无反应、言语减少、模仿语言(伴模仿动作如回声现象、模仿检查者动作)、对视觉威胁无躲避。(4)运动过多期:自主神经功能紊乱、锥体外系症状和刻板的不自主运动,以及难治性怪异性口-舌-面异常运动、强制性下颌张开闭合(可致口

唇、舌或牙齿自伤)、肌张力不全、舞蹈样运动、间歇性眼偏斜或协同障碍。大多数患者可出现中枢性通气不足,常需机械辅助通气。(5)恢复期:抗 NMDAR 脑炎的恢复为逐级化过程,与症状发生的顺序相反。随着自主神经功能的稳定,患者逐渐从昏迷中清醒,呼吸和肌张力改善,社会行为和执行能力一般到最后方得以改善。本组 3 例中 2 例表现为头痛、1 例表现为发热等前驱症状,3 例伴明显的精神异常,3 例伴语言障碍,1 例伴不自主运动和不自主咬牙、呃嘴,1 例伴幻觉,与文献报道一致^[3]。

抗 NMDAR 脑炎属于边缘性脑炎(LE),主要累及海马、杏仁体、岛叶和扣带回等边缘系统,但越来越多的证据表明,抗 NMDAR 脑炎不仅累及边缘系统,甚至是小脑、脑干、大脑等结构亦会不同程度受累^[14]。抗 NMDAR 脑炎早期影像学无任何异常表现,随着病情的进展,T₂WI 和扩散加权成像(DWI)可见颞叶内侧异常信号^[15],小脑、皮质、基底节、脑干也呈异常高信号,表现为脱髓鞘改变,通常为短暂性病灶或脑膜轻度强化。Maqbool 等^[9]报告 1 例 MRI 表现正常的 15 岁男性抗 NMDAR 脑炎患儿,其¹⁸F-FDG PET 显示,右侧大脑皮质呈显著高代谢。大多数患者可伴发卵巢畸胎瘤。脑电图检查显示额颞区慢波或 δ 波,但无特异性;目前认为,大多数抗 NMDAR 脑炎患者均表现有异常 δ 波,甚至为其特征性脑电活动,且与病程相关^[16]。本组例 2 患者即表现为 T₂WI 和 FLAIR 成像颞叶内侧异常信号,左侧丘脑亦受累;例 1 和例 3 表现为脑回肿胀,相邻脑沟异常信号,例 2 呈脱髓鞘改变,但 3 例患者病变区域均无明显强化征象。例 2 曾疑诊为胶质瘤,因此应注意与胶质瘤相鉴别,必要时需行脑脊液及相关抗体检测,以免误诊。

抗 NMDAR 脑炎患者的脑脊液常规和生化指项呈非特异性炎症性改变,以淋巴细胞增多为主,部分蛋白定量升高,但葡萄糖和氯化物正常,偶可见寡克隆区带阳性。虽然脑脊液常规、生化或细胞学检查无明显特异性,但有助于排除其他中枢神经系统感染。血清和脑脊液抗 NMDAR 抗体检测为重要的诊断学依据,是该病的特异性检查项目。血清学一般无特异性发现,极少数患者可出现肌酸激酶(CK)水平升高,肿瘤标志物无明显异常,偶可见糖类抗原 125(CA125)和甲胎蛋白(AFP)水平升高。本组 3 例患者脑脊液压力均于正常值范围,白细胞计数(2~108)×10⁶/L、葡萄糖和氯化物正常,可资与

化脓性脑膜炎相鉴别。例2血清学检测呈现肿瘤标志物表达水平升高,应定期随访,3例患者脑脊液和血清抗NMDAR抗体均呈阳性,故支持抗NMDAR脑炎的诊断。

目前,抗NMDAR脑炎尚无统一诊断标准,一般认为50岁以下,尤其是儿童、青少年或女性出现不明原因的精神症状伴癫痫发作、记忆障碍、意识障碍、行为异常如口面部和四肢异常运动、自主神经功能紊乱、通气障碍, MRI表现为大脑皮质、小脑或颞叶内侧短暂性异常高信号时,需考虑抗NMDAR脑炎;同时排除其他病毒性、自身免疫性、代谢性、中毒性和其他类型副肿瘤性脑炎,且血清和脑脊液抗NMDAR抗体阳性,即可明确诊断^[14]。抗NMDAR脑炎的临床经过极具特征性,但在发病早期仍需注意与单纯疱疹病毒性脑炎(HSE)、桥本脑病(HE)等免疫性疾病相鉴别。

抗NMDAR脑炎的治疗主要是肿瘤切除联合免疫治疗,发现肿瘤并尽早切除是治疗之关键^[17]。目前激素、静脉注射免疫球蛋白和血浆置换疗法为一线推荐治疗方案^[14]。部分患者经一线治疗后血清和脑脊液中仍存在高滴度的抗NMDAR抗体,可再予激素、静脉注射免疫球蛋白或血浆置换疗法。二线治疗药物包括环磷酰胺、利妥昔单抗或二者联合应用等^[18]。未伴肿瘤或诊断延误的患者需采取二线治疗。抗NMDAR脑炎相对其他类型副肿瘤性脑炎预后良好,约75%的患者可痊愈或仅遗留轻度功能障碍,本组3例患者均预后良好,生活能够自理。

由于目前临床对抗NMDAR脑炎的认识水平尚浅,易发生漏诊或误诊,鉴于有效的早期治疗可以明显改善患者预后,值得临床医师重视,早期诊断、及时治疗以改善预后。

参 考 文 献

- [1] Chen XJ, Li X. Anti - N - methyl - D - aspartate receptor encephalitis: a new autoimmune encephalitis. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13:12-15. [陈向军, 李翔. 抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎:一种新型自身免疫性脑炎. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13:12-15.]
- [2] Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, Baehring JM, Shimazaki H, Koide R, King D, Mason W, Sansing LH, Dichter MA, Rosenfeld MR, Lynch DR. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*, 2007, 61:25-36.
- [3] Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice - Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti - NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*, 2011, 10:63-74.
- [4] Iizuka T, Sakai F, Mochizuki H. Update on anti - NMDA receptor encephalitis. *Brain Nerve*, 2010, 62:331-338.
- [5] Gunduz-Bruce H. The acute effects of NMDA antagonism: from the rodent to the human brain. *Brain Res Rev*, 2009, 60:279-286.
- [6] Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, Lai M, Zhou L, Tsou R, Parsons TD, Lynch DR, Dalmau J, Balice-Gordon RJ. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci*, 2010, 30:5866-5875.
- [7] Sommeling C, Santens P. Anti - N - methyl - D - aspartate (anti - NMDA) receptor antibody encephalitis in a male adolescent with a large mediastinal teratoma. *J Child Neurol*, 2014, 29:688-690.
- [8] Liu MY, Xie YC, Li JM. Anti - N - methyl - D - aspartate receptor encephalitis. *Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi*, 2010, 17:449-451. [刘美云, 谢琰臣, 李继梅. 抗NMDA受体脑炎. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2010, 17:449-451.]
- [9] Maqbool M, Oleske DA, Huq AH, Salman BA, Khodabakhsh K, Chugani HT. Novel FDG-PET findings in anti-NMDA receptor encephalitis: a case based report. *J Child Neurol*, 2011, 26:1325-1328.
- [10] González - Soltero ME, Gámez - Leyva G, Gavilán - Iglesias T, Portilla - Cuenca JC, Casado - Naranjo I. A novel case of anti-NMDA receptor encephalitis with no associated tumour. *Rev Neurol*, 2011, 52:250.
- [11] Li X, Chen XJ. Clinical analysis in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2012, 45:307-311. [李翔, 陈向军. 抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎患者临床特点分析. *中华神经科杂志*, 2012, 45:307-311.]
- [12] Iizuka T, Sakai F, Ide T, Monzen T, Yoshii S, Iigaya M, Suzuki K, Lynch DR, Suzuki N, Hata T, Dalmau J. Anti - NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology*, 2008, 70:504-511.
- [13] Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, Dessain SK, Rosenfeld MR, Balice - Gordon R, Lynch DR. Anti - NMDA - receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*, 2008, 7:1091-1098.
- [14] Florance - Ryan N, Dalmau J. Update on anti - N - methyl - D - aspartate receptor encephalitis in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr*, 2010, 22:739-744.
- [15] Nazif TM, Vázquez J, Honig LS, Dizon JM. Anti - N - methyl - D - aspartate receptor encephalitis: an emerging cause of centrally mediated sinus node dysfunction. *Europace*, 2012, 14:1188-1194.
- [16] Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*, 2012, 79:1094-1100.
- [17] Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, Honig LS, Benseler SM, Kawachi I, Martinez - Hernandez E, Aguilar E, Gresa - Arribas N, Ryan - Florence N, Torrents A, Saiz A, Rosenfeld MR, Balice - Gordon R, Graus F, Dalmau J. Treatment and prognostic factors for long - term outcome in patients with anti - NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*, 2013, 12:157-165.
- [18] Ikeguchi R, Shibuya K, Akiyama S, Hino S, Kubo H, Takeda T, Shibata N, Yamamoto K. Rituximab used successfully in the treatment of anti - NMDA receptor encephalitis. *Intern Med*, 2012, 51:1585-1589.

(收稿日期:2014-05-29)