

儿童抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎 90 例临床特点分析

杨 华, 蒋 莉

(重庆医科大学附属儿童医院神经内科、儿童发育疾病研究教育部重点实验室、儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地、儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

【摘要】目的:研究儿童抗 N-甲基-D-天门冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis, NMDAR)脑炎的临床特点、疗效及预后, 提高对该病的认识。**方法:**回顾性分析重庆医科大学附属儿童医院 2012 年 8 月至 2018 年 1 月确诊的 90 例抗 NMDAR 脑炎患者临床资料。**结果:**90 例中男性 38 例(42.2%), 女性 52 例(57.8%), 年龄 8 个月至 13 岁。首发症状以惊厥发作(47.8%)、精神行为异常(33.3%)最常见。常见临床症状依次为运动障碍 81 例(90%), 精神行为异常 70 例(77.8%), 惊厥发作 58 例(64.4%), 睡眠障碍 51 例(56.7%), 认知功能障碍 35 例(38.9%)。所有患者脑脊液抗 NMDAR 抗体均阳性, 90% 以上出现脑电图异常, 约 50% 头颅磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)肿瘤筛查阴性。74 例(82.2%)给予丙种球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)及甲基泼尼松龙治疗, 8 例(8.9%)仅予 IVIG 治疗, 2 例(2.2%)仅予甲基泼尼松龙治疗, 2 例(2.2%)给予血浆置换治疗, 无缓解及复发的 3 例患者中分别给予利妥昔单抗、吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤治疗。随访 2~52 个月, 94.3% 预后良好, 3.2% 死亡, 23.4% 复发。**结论:**抗 NMDAR 脑炎临床症状多样, 部分临床症状可能与疾病严重程度有关, 脑脊液抗 NMDAR 抗体阳性可确诊该病, 儿童抗 NMDAR 脑炎肿瘤发生率, 早期诊断和及时免疫治疗可改善预后。

【关键词】儿童; 抗 NMDAR 脑炎; 临床特点**【中图分类号】**R72**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2019-02-25

Clinical characteristics of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children: an analysis of 90 cases

Yang Hua, Jiang Li

(Department of Neurology, Children's Hospital of Chongqing Medical University; Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders; China international Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders; Chongqing Key Laboratory of Pediatrics)

【Abstract】Objective: To investigate the clinical characteristics, treatment outcome, and prognosis of anti-N-methyl-D-aspartate receptor(NMDAR) encephalitis in children, and to improve the understanding of the disease. **Methods:** The clinical data of 90 children with anti-NMDAR encephalitis diagnosed in Children's Hospital of Chongqing Medical University from August 2012 to January 2018 were retrospectively analyzed. **Results:** Of the 90 children aged from 8 months to 13 years, 38(42.2%) were males, and 52(57.8%) were females. The first symptoms of the disease were seizure(47.8%) and psychiatric disorders(33.3%), and the most common clinical symptoms were dyskinesia in 81 cases(90%), psychiatric disorders in 70 cases(77.8%), seizure in 58 cases(64.4%), sleep disorders in 51 cases(56.7%), and cognitive dysfunction in 35 cases(38.9%). Anti-NMDAR antibodies in cerebrospinal fluid were positive in all patients, more than 90% of the patients had abnormal electroencephalogram, about 50% had abnormal brain magnetic resonance imaging, and tumor screening was negative in all patients. Seventy-four patients(82.2%) were treated with intravenous immunoglobulin (IVIG) and methylprednisolone, 8 patients(8.9%) were treated with IVIG only, 2 patients(2.2%) were treated with methylprednisolone only, 2 patients(2.2%) received plasma exchange treatment, and 3 patients with recurrence and no remission received rituximab, mycophenolate mofetil, and azathioprine. After 2 to 52 months of follow-up, 94.3% of the patients had a good prognosis, 3.2% died, and 23.4% relapsed. **Conclusion:** Anti-NMDAR encephalitis has various clinical symptoms, and some clinical symptoms may be associated with the severity of the disease. The positive finding of anti-NMDAR antibody in cerebrospinal fluid can confirm the diagnosis of the disease. The incidence of tumor in children with anti-NMDAR encephalitis is low. Early diagnosis and timely immunotherapy can improve prognosis.

【Key words】children; anti-NMDAR encephalitis; clinical characteristics

作者介绍: 杨 华, Email: 397158301@qq.com,

研究方向: 小儿自身免疫性脑炎。

通信作者: 蒋 莉, Email: dr_jiangli@126.com。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190709.0941.004.html>

(2019-07-11)

抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)脑炎是由抗 NMDAR 抗体介导的自身免疫性脑炎。从 2007 年 Dalmau 等^[1]在对 13 名患卵巢畸胎瘤的女性患者研究中发现抗 NMDAR 脑炎以后,该病逐渐被认识。抗 NMDAR 脑炎的主要临床表现为精神行为异常、惊厥发作、运动障碍、自主神经功能紊乱、认知功能障碍等,脑脊液抗 NMDAR 抗体阳性可以确立诊断。本研究总结 2012 年 8 月至 2018 年 1 月重庆医科大学附属儿童医院神经内科确诊的 90 例抗 NMDAR 脑炎患儿临床资料,以期提高临床医生对该病的诊治水平。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2012 年 8 月至 2018 年 1 月重庆医科大学附属儿童医院神经内科收治的 90 例抗 NMDAR 脑炎患儿,其中男 38 例(42.2%),女 52 例(57.8%),年龄 8 个月~13 岁。就诊时病程 1~75 d,中位数 11 d,住院时间 6~66 d,中位数 21 d。

1.2 方法

1.2.1 研究方法 对 90 例患儿的临床资料进行回顾性分析,包括首发症状、临床表现、辅助检查、治疗方法及效果等。

1.2.2 诊断标准 本研究所纳入抗 NMDAR 脑炎的诊断标准^[2]为:出现精神行为异常、惊厥发作、语言障碍、运动障碍、意识障碍等抗 NMDAR 脑炎临床特征;脑脊液抗 NMDAR 抗体阳性;除外其他疾病(如单纯疱疹病毒性脑炎、桥本脑病、其他自身免疫性脑炎、精神性疾病等)。

1.2.3 随访及复发 通过再入院、门诊及电话途径进行随访,获取到 70 例患儿的随访资料。

1.3 统计学处理

本研究使用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料采用频数或百分率表示,组间比较采用卡方检验或 Fisher 精确检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 临床表现

2.1.1 前驱症状 90 例患者中,32 例(35.5%)有前驱症状,主要表现为发热、头昏、头痛、呕吐、腹痛等。11 例(12.2%)发病前有病毒性脑炎病史,其中 6 例确诊为乙型病毒性脑炎。

2.1.2 首发症状 惊厥发作 43 例(47.8%),精神行为异常 30 例(33.3%),运动障碍 16 例(17.8%),认知功能障碍 5 例(5.6%),语言障碍 4 例(4.4%),睡眠障碍 4 例(4.4%),意识障碍 2 例(2.2%)。在各年龄组中,惊厥发作都是最常见首发症状,意识

障碍主要见于 1 岁以内婴儿。

2.1.3 临床症状 在疾病发展过程中,出现运动障碍 81 例(90%),包括舞蹈及手足徐动、颜面及口角不自主运动、姿势异常、共济失调等;精神行为异常 70 例(77.8%),以烦躁、胡言乱语、攻击行为等兴奋症状多见,淡漠、抑郁、交流障碍等抑制症状较少见;惊厥发作 58 例(64.4%),其中 43 例以惊厥发作起病;睡眠障碍 51 例(56.7%);认知功能障碍 35 例(38.9%),包括感知、记忆、思维障碍等;自主神经功能紊乱 28 例(31.1%),包括低热、头痛、晕厥、心悸、多汗、呕吐、腹部不适、大小便失禁等,其中 3 例(3.3%)出现中枢性低通气,2 例转入重症监护室后死亡;意识障碍 27 例(30%),其中嗜睡 7 例,昏睡 6 例,浅昏迷 10 例,深昏迷 4 例;26 例(28.9%)出现语言障碍,包括语言减少、缄默、构音障碍、语速减慢等。

2.2 辅助检查

2.2.1 脑脊液检查 90 例均行脑脊液检查,其中 23 例(25.6%)脑脊液白细胞数升高,波动为(17~76)×10⁶个/L,以单核细胞升高为主;11 例(12.2%)脑脊液蛋白升高,波动为(0.46~2.27) g/L;糖及氯化物均正常。

2.2.2 抗 NMDAR 抗体测定 均行外周血及脑脊液抗 NMDAR 抗体检测,90 例患者脑脊液抗体均呈阳性,57 例(63.3%)外周血抗 NMDAR 抗体阳性。

2.2.3 头颅磁共振检查 83 例行头颅磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)检查,37 例(44.6%)结果异常,主要表现为长 T1 长 T2 信号,FLAIR 相高信号,以大脑实质损害为主,包括颞叶、额叶、岛叶、枕叶、海马、胼胝体、侧脑室、丘脑、基底节等部位。

2.2.4 脑电图检查 89 例行视频脑电图或常规脑电图检查,84 例(94.4%)有弥漫性或局灶性慢波,包括 34 例(38.2%)有癫痫样放电,其中 1 例发现异常“δ 刷”。

2.2.5 肿瘤筛查 43 例(47.8%)行血清肿瘤标志物检查,包括甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)、铁蛋白(ferritin, FER)、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE),其中 3 例 FER 阳性,2 例 NSE 阳性。67 例(74.4%)行胸腹部 CT 平扫/平扫+增强检查,均未发现肿瘤病变。

2.3 治疗及随访

1 例入院后症状缓解未予免疫治疗,4 例放弃治疗,74 例(82.2%)给予丙种球蛋白(IVIG)及甲基泼尼松龙一线免疫治疗,IVIG 总剂量为 2 g/kg,分 2~5 d 输注,激素治疗均采用甲强龙冲击,剂量为 20 mg/(kg·d),连续使用 2~7 d 后,改为强的松 1.5~2.0 mg/(kg·d)口服,之后缓慢减量,总疗程 6 个月。8 例(8.9%)仅予 IVIG 治疗,其中 2 例使用 IVIG 后症状好转,未予其他免疫治疗,6 例病情重,家属拒绝继续治疗;2 例(2.2%)病情轻,仅予甲强龙治疗,随访 2~6 个月,症状好转;2 例(2.2%)予血浆置换治疗,其中 1 例予 IVIG 和甲强龙后症状无缓解,予血浆置换治疗后好转,1 例入院时病情重,

予血浆置换治疗过程中,因中枢性低通气死亡;IVIG 及甲强龙治疗后无缓解及复发的 3 例患儿分别给予利妥昔单抗、吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤治疗,1 例于病程 17 d 开始一线免疫治疗,因治疗效果欠佳于病程 40 d 使用 1 次利妥昔单抗 375 mg/(m²·次),出院时改良 Rankin 量表(modified Rankin scale,mRS)评分 5 级;1 例于病程 34 d 使用一线免疫治疗,出院时 mRS 评分 4 级,4 个月后因复发第二次入院,加用吗替麦考酚酯口服,第二次出院时 mRS 评分 0 级;1 例于病程 20 d 使用一线免疫治疗,出院时 mRS 评分 0 级,2 个月后因复发第二次入院,加用硫唑嘌呤口服(对利妥昔单抗过敏),第二次出院时 mRS 评分 2 级。

2.4 临床特点及疗效分析

根据住院时间长短,将本组患者分为住院时间<4 周(60 例)和住院时间≥4 周(21 例)组,其中 9 例拒绝行免疫治疗或外院已使用免疫治疗的患者未纳入分组,对 2 组患者临床症状进行对比,发现认知功能障碍、意识障碍在 2 组间差异有统计学意义(表 1)。为进一步了解血清抗 NMDAR 抗体阳性是否对临床有影响,根据患者脑脊液和血清抗 NMDAR 抗体是否阳性,又将 90 例患者分为 2 组,即血及脑脊液抗 NMDAR 抗体均为阳性(57 例)组,脑脊液抗 NMDAR 抗体阳性、血抗 NMDAR 抗体阴性(33 例)组,发现运动障碍、精神行为异常在 2 组间差异有统计学意义(表 2)。

表 1 81 例抗 NMDAR 脑炎患儿临床表现与免疫治疗后住院时间

临床表现	病例数	住院时间 <4 周 (n, %)	住院时间 ≥4 周 (n, %)	χ ² 值	P 值
单一症状					
运动障碍	72	52 (86.7)	20 (95.2)	1.160	0.282
精神行为异常	62	46 (76.7)	16 (76.1)	0.002	0.965
惊厥发作	52	38 (63.3)	14 (66.7)	0.075	0.784
睡眠障碍	48	36 (60.0)	12 (57.1)	0.053	0.819
认知功能障碍	31	16 (26.7)	15 (71.4)	13.193	0.000
自主神经紊乱	27	23 (38.3)	4 (19.0)	2.604	0.107
语言障碍	25	20 (33.3)	5 (23.8)	0.661	0.416
意识障碍	23	13 (21.7)	10 (47.6)	5.153	0.023
多种症状					
2 种	5	2 (3.3)	3 (14.3)	6.106	0.107
3 种	15	10 (16.7)	5 (23.8)		
4 种	22	15 (25.0)	7 (33.3)		
≥5 种	39	33 (55.0)	6 (28.6)		

注:住院时间 <4 周组和住院时间 ≥4 周组患者 mRS 评分 0~3 级、4~6 级均无统计学差异,故将患儿分为住院时间 <4 周(60 例)和住院时间 ≥4 周(21 例)组;9 例拒绝行免疫治疗或外院已使用免疫治疗的患儿未纳入分组

表 2 90 例抗 NMDAR 脑炎患儿临床表现与抗 NMDAR 抗体的相关性

临床表现	病例数	血及脑脊液抗体双阳性 (n, %)	CSF 抗体阳性 (n, %)	χ ² 值	P 值
临床症状					
运动障碍	81	56 (98.2)	25 (75.8)	11.744	0.001
精神行为异常	70	49 (86.0)	21 (63.6)	6.029	0.014
惊厥发作	58	34 (59.6)	24 (72.7)	1.560	0.212
睡眠障碍	51	33 (57.9)	18 (54.5)	0.095	0.757
认知功能障碍	35	21 (36.8)	14 (42.4)	0.274	0.601
自主神经紊乱	28	17 (29.8)	11 (33.3)	0.120	0.729
意识障碍	27	15 (26.3)	12 (36.4)	1.005	0.316
语言障碍	26	21 (36.8)	11 (33.3)	0.112	0.738
多种症状					
2 种	5	3 (5.3)	2 (6.1)	2.485	0.478
3 种	17	10 (17.5)	7 (21.2)		
4 种	24	16 (28.1)	8 (24.2)		
≥5 种	44	34 (59.6)	10 (30.3)		

3 讨论

抗 NMDAR 脑炎是由抗 NMDAR 抗体介导的自身免疫相关性脑炎,在所有脑炎中发病率为 4%,仅次于急性播散性脑脊髓膜炎(acute disseminated encephalomyelitis, ADEM)^[3]。NMDAR 为离子通道型谷氨酸受体,其作用包括触发突触重塑、调节突触传递、参与学习记忆等,抗 NMDAR 抗体进入脑内,与细胞膜表面的 NMDAR 受体结合,使细胞膜上 NMDAR 数量可逆性减少、缺失,阻碍谷氨酸信号传递通道,引发谷氨酸在体内蓄积和 NMDAR 过度激活而致病^[4-6]。由于该病临床表现复杂多变,且影像学表现不典型,故易误诊,影响早期诊疗及预后。

3.1 临床特点

抗 NMDAR 脑炎临床表现复杂, Dalmau 等^[7]将其分为前驱症状期、精神症状期、反应迟钝期、运动障碍期和逐渐恢复期 5 个期,各期无绝对界限。

前驱症状期:70%的患者可出现头痛、发热、乏力、呕吐、腹痛等前驱感染表现。本组患儿中仅 35.5%出现前驱感染症状,以发热、头昏、头痛等上呼吸道感染症状较多见,可能与患儿年龄小不能主观描述其症状、家属观察症状不仔细及儿童抗 NMDAR 脑炎本身特点相关。本组患者中,有病毒性脑炎病史的患儿平均住院时间长,首发症状以精神行为异常最常见,临床症状以运动障碍最突出,意识水平障碍最少见,脑电图及影像学易出现异常改变。

精神症状期:通常发生在前驱症状期后的 5~14 d,表现为烦躁、激惹、幻视、幻听等。Wang 等^[8]认为认知功能障碍是影响疾病预后的独立危险因素, Gastaldi 等^[9]认为病程中出现认知功能障碍者后期恢复时间更长。本组患儿中 77.8%出现精神行为异常,33.3%以该症状作为首发症状,兴奋性症状较抑制性症状更为多见。38.9%出现感知、记忆、思维等认知功能障碍。本组患儿中,出现认知功能障碍的患儿病情更重,予免疫治疗后住院时间更长。

反应迟钝期:表现为对外界刺激反应降低、意识障碍等。本组患儿中 30%出现不同程度的意识障碍,其中以意识障碍起病者占 2.2%,病程中出现意识障碍者病情更重且住院时间更长。

运动障碍期:90 例患儿中 90%出现运动障碍,以不自主运动为主,64.4%出现惊厥发作,运动障碍、

惊厥发作在该病中多见。28.9%出现缄默、吐词不清、语速慢、刻板或重复语言等语言障碍。

逐渐恢复期:此期持续时间通常较长, Armangue 等^[10]研究发现大部分患者预后良好,80%的患者可治愈或遗留轻微后遗症,约 7%的患者死亡。本组患儿根据出院后随访的 mRS 评分,94.3%预后良好。

此外,部分患儿还可出现自主神经功能紊乱表现,包括低热、头痛、晕厥、心悸、多汗、呕吐、腹部不适、大小便失禁等。自主神经功能紊乱是抗 NMDAR 脑炎较为特异的临床表现,在儿童发生率远低于成人,本组患儿中 31.1%出现自主神经功能紊乱,其中 3 例出现中枢性低通气予机械辅助通气,2 例因中枢性低通气死亡。

3.2 辅助检查

3.2.1 抗 NMDAR 抗体 本组所有患儿脑脊液抗 NMDAR 均为阳性,63.3%的患儿血清抗 NMDAR 抗体为阳性。研究认为在感染或交感神经兴奋引起血压升高的情况下,血脑屏障通透性增高使抗 NMDAR 抗体入脑,另外抗 NMDAR 抗体也可直接由中枢神经系统内产生,部分患者的蛛网膜下腔可产生抗 NMDAR 抗体,且脑脊液抗体检测的敏感性和特异性优于血清,故脑脊液阳性率较血清高^[11-12]。对本组患儿中脑脊液抗 NMDAR 抗体阳性者与血清抗 NMDAR 抗体阳性患者的研究发现,血清抗 NMDAR 抗体双阳性出现精神行为异常和运动障碍概率更大。

3.2.2 头颅磁共振检查 多无特异性,约 50%的患者可出现头颅 MRI 异常,主要表现为长 T1 长 T2 信号及 FLAIR 相高信号^[1]。本研究中 86 例行头颅 MRI 检查,44.6%结果异常,与报道基本一致。

3.2.3 脑电图检查 Schmitt 等^[13]对 23 名抗 NMDAR 脑炎患者脑电图分析,约 90%的患者脑电图异常,以广泛或额颞叶 $\theta\delta$ 慢波为主,部分可出现癫痫波,约 30%出现异常“ δ 刷”。本组患儿 94.4%脑电图异常,46.1%出现以额颞枕叶为主的 $\delta\theta$ 活动增多,38.2%出现癫痫波发放,与报道相符,仅 1 例发现异常“ δ 刷”,异常“ δ 刷”在儿童患者中较少见,且可能是重症的标志^[14]。

3.3 治疗情况

抗 NMDAR 脑炎的治疗以免疫治疗为主。一线免疫治疗包括免疫球蛋白、糖皮质激素及血浆置换,伴有肿瘤者应先予肿瘤切除后再行一线免疫治疗,二线免疫治疗包括利妥昔单抗、硫唑嘌呤、吗替

麦考酚酯等。本文对 81 例使用一线免疫治疗后患儿住院时间分析发现,早期使用免疫治疗可以减少住院时间、促进疾病恢复,与 Titulaer 等^[15]研究结果一致。

90 例患儿中 3 例使用二线免疫治疗。1 例开始二线免疫治疗时间晚,疗效差,2 例患儿复发后随即使用二线免疫治疗,疗效好,认为一线免疫治疗效果欠佳者尽早开始二线免疫治疗可改善预后。与 Dalmau 等^[7]观点一致,认为 80% 的患者经一线治疗后病情好转,一线治疗 10 d 后症状无缓解者,建议尽早开展二线免疫治疗,其中 65% 的患者病情有好转。

3.4 随访及复发

研究报道 80% 的患者可治愈或遗留轻微后遗症,约 7% 的患者死亡,20%~25% 复发^[7,16]。本研究对出院后患儿随访发现,66/70 (94.29%) 预后良好 (mRS 评分 0~3 级),3.2% 死亡,23.4% 复发。预后良好组比例高于报道数值,死亡率低于报道数值,可能因为儿童抗 NMDAR 脑炎的特点与成人不同,儿童抗 NMDAR 脑炎预后较成人好,死亡率低于成人。复发率与报道基本一致。

抗 NMDAR 脑炎临床表现不典型,对临床上出现发热、头昏、头痛、腹痛等前驱症状,伴有不自主运动、精神行为异常、认知功能紊乱症状者,需警惕抗 NMDAR 脑炎可能,应尽早完善脑脊液及血清抗 NMDAR 抗体检查确诊,早期诊断和及时使用免疫治疗可缩短住院时间,效果较好,一线免疫治疗效果欠佳者尽早开始二线免疫治疗可改善疾病预后。

参 考 文 献

- [1] Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma[J]. *Ann Neurol*, 2007, 61(1): 25-36.
- [2] Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(4): 391-404.
- [3] Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10(12): 835-844.
- [4] Gleichman AJ, Spruce LA, Dalmau J, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis antibody binding is dependent on amino acid identity of a small region within the GluN1 amino terminal domain[J]. *J Neurosci*, 2012, 32(32): 11082-11094.
- [5] 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.
- [6] Moscato EH, Peng X, Jain A, et al. Emilia H. Acute mechanisms underlying antibody effects in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. *Ann Neurol*, 2014, 76(1): 108-119.
- [7] Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(1): 63-74.
- [8] Wang W, Li JM, Hu FY, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: clinical characteristics, predictors of outcome and the knowledge gap in southwest China[J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23(3): 621-629.
- [9] Gastaldi M, Thouin A, Vincent A. Antibody-mediated autoimmune encephalopathies and immunotherapies[J]. *Neurotherapeutics*, 2016, 13(1): 147-162.
- [10] Armangue T, Titulaer MJ, Malaga I, et al. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis—clinical analysis and novel findings in a series of 20 patients[J]. *J Pediatr*, 2013, 162(4): 850-856.
- [11] Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(2): 167-177.
- [12] Prüss H, Dalmau J, Harms L, et al. Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin[J]. *Neurology*, 2010, 75(19): 1735-1739.
- [13] Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, et al. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis[J]. *Neurology*, 2012, 79(11): 1094-1100.
- [14] Veciana M, Becerra JL, Fossas P, et al. EEG extreme delta brush: an ictal pattern in patients with anti-NMDA receptor encephalitis[J]. *Epilepsy Behav*, 2015, 49: 280-285.
- [15] 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.
- [16] Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2015, 1338: 94-114.

(责任编辑:张辉洁)