



电子、语音版

·论著·

阴性精神症状自身免疫性脑炎患者的临床分析

金艳, 王雅梅, 赵小泉, 秦冬冬, 翁超, 卢祖能
武汉大学人民医院神经内科, 湖北 武汉 430060

摘要:目的 研究阴性精神症状自身免疫性脑炎(AE)患者的临床特征,提高对疾病的认识,以优化其治疗。方法 收集2018年1月至2021年12月武汉大学人民医院神经内科收治的40例确诊为AE的患者,其中4例无精神行为异常。精神行为异常表现为胡言乱语、幻觉、容易激惹、攻击行为和性格改变等。将有精神行为异常的36例患者分为阴性精神症状组(N组,9例)和非阴性精神症状组(P组,27例)。比较2组患者的临床表现、实验室检查、影像学特征、治疗及预后等指标。结果 40例患者中抗NMDAR脑炎最多见,为32例(80%);抗LGI1脑炎4例(10%);抗GABABR脑炎2例(5%);抗CASPR2脑炎1例(2.5%);抗NMDAR脑炎合并抗MOG脑炎抗体阳性1例(2.5%)。40例AE患者的常见临床表现有精神行为异常36例(90%)、癫痫发作20例(50%)、运动功能障碍4例(10%)、认知障碍7例(17.5%)、言语障碍6例(15%)、意识障碍8例(20%)等。40例AE患者均接受了一线免疫治疗,单用激素冲击治疗23例(57.5%),激素冲击联合静脉注射免疫球蛋白(IVIg)治疗15例(37.5%),激素+IVIg+血浆置换联合治疗2例(5%)。N组较少出现前驱头痛($P<0.05$)。N组与P组在白细胞及中性粒细胞计数方面差异存在统计学意义($P<0.05$)。N组9例患者预后均为良好;P组22例患者(81.5%)预后良好,5例预后不佳。结论 自身免疫性脑炎可表现出复杂多样的精神症状,应在诊断的早期进行阴性精神症状筛查,并尽早制定个体化治疗方案,以期改善预后。 [国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(6): 1-6]

关键词:自身免疫性脑炎;精神症状;阴性精神症状

中图分类号:R742

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2022.06.001

Clinical features of autoimmune encephalitis patients with negative psychiatric symptoms

JIN Yan, WANG Ya-Mei, ZHAO Xiao-Quan, QIN Dong-Dong, WENG Chao, LU Zu-Neng

Department of Neurology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China

Corresponding author: LU Zu-Neng, Email: lzn0207@163.com; WENG Chao, Email: wengch@whu.edu.cn

Abstract: **Objective** To investigate the clinical features of autoimmune encephalitis (AE) patients with negative psychiatric symptoms, to improve the awareness of this disease, and to optimize its treatment. **Methods** A total of 40 patients who were admitted to Department of Neurology, Renmin Hospital of Wuhan University, from January 2018 to December 2021 and were diagnosed with AE were enrolled, among whom 4 patients had no mental and behavioral disorders. The manifestations of mental and behavioral disorders included babbling, hallucination, irritability, aggressive behavior, and personality change. The 36 patients with mental and behavioral disorders were further divided into negative psychiatric symptom group (N group with 9 patients) and non-negative psychiatric symptom group (P group with 27 patients). The two groups were compared in terms of the indicators such as clinical manifestation, laboratory examination, radiological features, treatment, and prognosis. **Results** Among the 40 patients, there were 32(80%) patients with anti-NMDAR encephalitis, 4(10%) with anti-LGI1 encephalitis, 2(5%) with anti-GABABR encephalitis, 1(2.5%) with anti-CASPR2 encephalitis, and 1(2.5%) with anti-NMDAR encephalitis and positive anti-MOG antibody. As for the 40 patients with AE, common clinical manifestations included mental and behavioral disorders in 36 patients (90%), seizure in 20 patients (50%), dyskinesia in 4 patients (10%), cognitive impairment in 7 patients (17.5%), speech and language impairment in 6 pa-

收稿日期:2022-03-21;修回日期:2022-09-06

通信作者:卢祖能,Email:lzn0207@163.com;翁超,Email:wengch@whu.edu.cn。

tients (15%), and disturbance of consciousness in 8 patients (20%). All 40 patients received first-line immunotherapy, among whom 23 (57.5%) received hormone shock therapy alone, 15 (37.5%) received hormone shock therapy combined with intravenous immunoglobulin (IVIG), and 2 (5%) received hormone shock therapy+IVIG+plasma exchange. The N group had a significantly lower proportion of patients with prodromal headache ($P<0.05$). There were significant differences in white blood cell count and neutrophil count between the N group and the P group ($P<0.05$). In the N group, all 9 patients had good prognosis; in the P group, 22 (81.5%) had good prognosis and 5 had poor prognosis. **Conclusions** AE can have various complex psychiatric symptoms. Negative psychiatric symptom screening should be performed in the early stage of diagnosis and an individualized treatment regimen should be developed as early as possible to improve prognosis.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2022, 49(6): 1–6]

Keywords: autoimmune encephalitis; psychiatric symptom; negative psychiatric symptom

自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)是一组炎症性脑疾病,以突出的神经精神症状为特征,与抗神经细胞表面蛋白、离子通道或受体的抗体有关^[1-3]。常见的临床特征包括精神行为异常、癫痫发作、记忆和认知障碍、运动障碍、自主神经功能障碍和意识水平下降等^[4]。尽管症状严重时可导致死亡,但大多数情况下,经及时诊断与治疗,病情可好转或完全康复^[5]。AE精神症状显著,主要包括阳性症状(幻觉、妄想、思维形式障碍、怪异行为、紧张症行为);阴性精神症状(意志减退、快感缺乏、情感迟钝、社交退缩、言语贫乏);激越症状(攻击暴力、自杀);认知功能缺陷;自知力缺乏^[6]。临床上多强调阳性症状和攻击行为的治疗,而阴性精神症状相关的研究鲜有报道。本文将根据AE患者的精神症状分组,就不同精神症状患者的临床特征、治疗及预后进行探讨。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集武汉大学人民医院2018年1月至2021年12月治疗的40例确诊为AE的患者作为研究对象。病例筛选流程见图1。

纳入标准:AE的诊断参照2016年《Lancet Neurology》^[3]中的诊断标准:①亚急性发病(病程快速进展少于3个月)的记忆障碍、癫痫发作或提示边缘系统累及的精神症状。②头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)示双侧大脑异常,高度局限于内侧颞叶。③以下至少1种情况:脑脊液多细胞症(白细胞计数超过5个/ mm^3);脑电图有涉及颞叶的癫痫性或慢波活动。④合理排除其他原因。

排除标准:①各种原因中途退出或重要临床资料缺失。②合并感染性疾病、代谢性与中毒性脑炎等神经系统疾病。③合并免疫缺陷和血液系统疾病。④既往有精神异常、癫痫病史。

本研究经医院医学伦理委员会批准。所有患者或家属签署知情同意书。

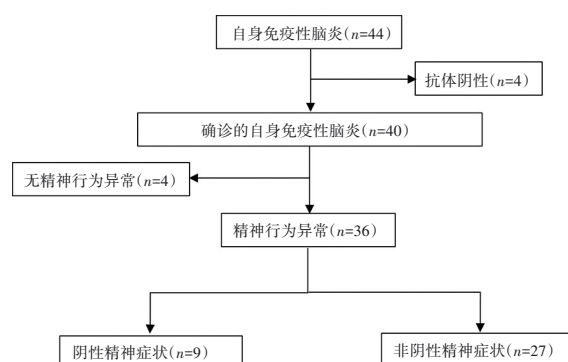


图1 本研究病例筛选流程

1.2 资料收集

收集所有患者的一般资料、临床表现、起病特征、实验室指标、影像学检查、脑电图、合并肿瘤情况、治疗情况和随访评估等资料。

1.3 分组方法

具有精神行为异常症状的人组患者根据精神症状分为阴性精神症状组(意志减退、快感缺乏、情感迟钝、社交退缩、言语贫乏;N组;9例)和非阴性精神症状组[a.幻觉、妄想、思维形式障碍、怪异行为、紧张症行为、攻击暴力;b.病程中阴性精神症状及非阴性精神症状先后出现于同一患者;P组(a和b);27例]。

1.4 预后评估

改良的Rankin评分量表(modified Rankin Scale, mRS)评估患者出院后神经功能恢复情况,mRS评分 ≤ 2 分为预后良好,mRS评分 >2 分为预后不佳。

1.5 抗体检测

采用间接免疫荧光法(indirect immunofluorescence assay, IIF)。根据抗原底物分为基于细胞底物的实验(cell based assay, CBA)与基于组织底物的实验(tissue based assay, TBA)。CBA采用表达神经元细胞抗原的转染细胞,TBA采用动物的脑组织(大鼠小脑、大脑、海马等)切片作为抗原底物。

在脑脊液或血清上进行的自身抗体筛查包括抗谷氨

酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)抗体IgG、抗富含亮氨酸胶质瘤失活蛋白1(leucine-rich glioma-inactivated protein 1, LGI1)抗体IgG、抗 γ -氨基丁酸B型受体(γ -amino butyric acid type B receptor, GABAB)抗体IgG、抗接触蛋白相关蛋白样蛋白2(contactin associated protein 2, CASPR2)抗体IgG、抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG)抗体IgG。

1.6 统计学方法

采用SPSS 25.0统计软件进行统计学分析。非正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,2组间比较采用Mann-Whitney U检验。计数资料采用例和百分比[$n(\%)$]表示,2组间比较采用Fisher确切概率法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AE患者的临床资料

共纳入研究对象40例。其中,男性20例(50%),女性20例(50%),男女比例为1:1;发病年龄11~77岁,中位数为29岁。

40例患者中抗NMDAR脑炎最多见,为32例(80%);抗LGI1脑炎4例(10%);抗GABABR脑炎2例(5%);抗CASPR2脑炎1例(2.5%);抗NMDAR脑炎合并抗MOG脑炎抗体阳性1例(2.5%)。见图2。

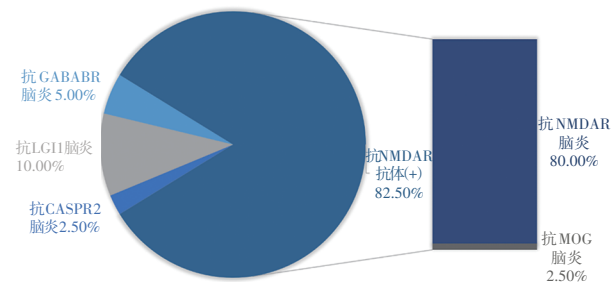


图2 纳入的AE患者抗体的分型特点

2.2 AE患者的临床表现

40例AE患者的常见临床表现有精神行为异常36例(90%)、癫痫发作20例(50%)、运动功能障碍4例(10%)、认知障碍7例(17.5%)、言语障碍6例(15%)、意识障碍8例(20%)、自主神经功能障碍7例(17.5%)、睡眠障碍14例(35%)、头痛11例(27.5%)、发热9例(22.5%)等。精神症状常表现为胡言乱语、幻觉、容易激惹、攻击行为和性格改变等。癫痫发作类型主要是全面性发作。认知障碍表现为记忆力下降,以近事记忆为主;定位、定向能力差;工作能力下降等。意识障碍中出现不同程度的意识改变。自主神经功能障碍表现形式多样,如心律失常、出汗、皮肤干燥和低血压等。睡眠障碍常出现睡眠时间的延长、减少、入睡困难和睡眠节律紊乱等。

阴性精神症状较非阴性精神症状患者出现前驱头痛

少见($P=0.039$)。其他临床表现2组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 按照精神症状分组患者的临床表现比较 $n(\%)$

项目	N组(n=9)	P组(n=27)	P值
性别			0.451
男	3(33.3)	14(51.9)	
女	6(66.7)	13(48.2)	
入院病情			0.685
轻(mrs≤3分)	7(77.8)	17(63)	
重(mrs>3分)	2(22.2)	10(37)	
癫痫	5(55.6)	12(44.4)	0.706
运动功能障碍	2(22.2)	2(7.4)	0.225
认知障碍	3(33.3)	2(7.4)	0.088
言语障碍	3(33.3)	3(11.1)	0.151
意识水平下降	3(33.3)	5(18.5)	0.384
自主神经功能障碍	1(11.1)	6(22.2)	0.652
头痛	0(0)	10(37)	0.039

2.3 AE患者的辅助检查

入院血清学检查中,血常规纳入了白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)、钠、白蛋白、肌酐、肌酸激酶等进行分析。

甲状腺功能检测结果显示,抗甲状腺球蛋白抗体(antithyroglobulin antibodies, TG-Ab)和或抗甲状腺过氧化物酶抗体(anti-thyroid peroxidase antibody, TPO-Ab)升高2例(5%)。

风湿相关抗体检测中,抗核抗体(ANA)和或抗SS-A抗体升高4例(10%)。

单纯疱疹病毒阳性4例(10%)。

脑脊液(cerebro-spinal fluid, CSF)检测结果显示,白细胞数升高11例(27.5%);蛋白升高5例(12.5%);糖升高4例(10%),最高值为7.05 mmol/L;氯升高2例(5%),降低1例(2.5%)。

头颅MRI检查结果显示,24例(60%)异常,异常表现有单、双侧额、顶、颞叶、海马、岛叶等部位长T2、T2FLAIR高信号。

脑电图检查结果显示,30例(75%)异常,主要表现为弥漫性慢波发放,其次为节律性 δ 波,1例患者可见异常 δ 刷。

肿瘤筛查包括肿瘤标记物、胸部CT、腹盆腔CT、妇科超声、腹部B超、甲状腺超声、乳腺超声、泌尿系超声中的一项或多项检查。共确诊肿瘤5例(10%)。其中良性肿瘤1例为子宫肌瘤,余4例经病理检查诊断畸胎瘤。

N组与P组在白细胞计数及中性粒细胞计数方面比较差异存在统计学意义($P<0.05$)。在其他辅助检查比较差异均没有统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 按照精神症状分组患者的辅助检查结果比较

项目	N组(n=9)	P组(n=27)	Z值	P值
白细胞计数/(10 ⁹ /L)	6.670(5.705, 7.470)	8.73(6.53, 11.46)	2.503	0.012
中性粒细胞计数/(10 ⁹ /L)	4.280(3.145, 5.935)	7(4.980, 8.830)	2.539	0.011
淋巴细胞/(10 ⁹ /L)	1.290(0.980, 2.095)	1.42(1.02, 1.82)	0.146	0.884
中性粒细胞数/淋巴细胞数比值	3.720(1.280, 5.305)	5.3(2.78, 6.69)	1.955	0.051
血小板数/淋巴细胞数比值	145.74(108.807, 207.560)	178.788(115.432, 213.889)	0.566	0.571
淋巴细胞数/单核细胞数比值	2.618(1.853, 4.026)	2.41(1.882, 3.25)	0.457	0.648
钠/(mmol/L)	138(132.5, 142.3)	139.1(135.7, 144)	1.316	0.188
尿素/肌酐/(mmol/L)	0.066(0.054, 0.115)	0.055(0.046, 0.08)	1.354	0.176
脑电图异常	8(88.89)	19(70.37)		0.396

2.4 AE患者的治疗及预后

40例患者均接受了一线免疫治疗,单用激素冲击治疗23例(57.5%),激素冲击联合静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIg)治疗15例(37.5%),激素+IVIg+血浆置换联合治疗2例(5%)。3例(7.5%)手术切除肿瘤。入院诊治过程中患者病情危重而入住ICU者11例(27.5%)。合并有肺部感染、消化道出血、多器官功能衰竭中一种或多种并发症者13例(32.5%)。

入院时起病较轻者(mRS≤3分)37例(92.5%),其中5例(12.5%)mRS评分为1,23例(57.5%)mRS评分为2,9例mRS评分为3。出院后3~48个月的随访中,预后良好(mRS≤2分)者34例(85%),其中28例(70%)患者mRS评分为0,预后不佳(mRS>2分)者6例(15%)。见图3。

N组9例患者预后均为良好;P组22例患者(81.48%)预后良好,5例预后不佳。

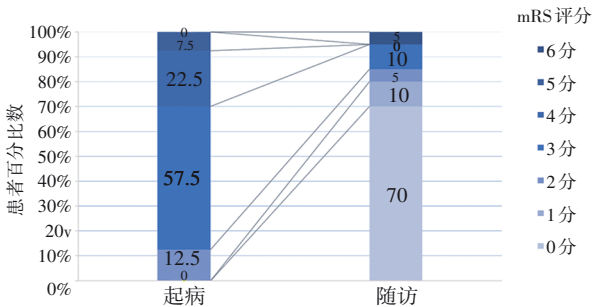


图3 AE患者起病及随访时的mRS评分占比情况

3 讨论

本研究重点分析了经我院诊治的AE患者的临床、影像学、脑电图和实验室检测等结果。最常见的AE依然是抗NMDAR脑炎,与其他研究一致,抗NMDAR脑炎是迄今为止全球最常见的免疫介导脑炎^[1,4]。一些报告发现,在神经元表面抗体组中,抗LGI1被认为是AE的第二大常见原因^[4]。本研究的40例AE患者中精神行为异常是最常见的症状,为36例(90%),这与既往研究结果一致^[7]。肿瘤是AE的潜在触发因素之一,一些与此相关的肿瘤含有神经组织或肿瘤细胞表达自身抗体靶向的神经

元蛋白,这些蛋白的异位表达可能在启动自身免疫反应中起作用^[2]。不同研究中肿瘤的患病率不同,据报道,38%的患者患有肿瘤,45%的亚洲患者更有可能患有畸胎瘤^[8]。然而,在本研究中,仅12.5%(5/40)的患者有肿瘤。亚洲有研究也报道过低肿瘤患病率^[9-10]。各研究之间的差异可能是由样本量以及选择偏差所致。同时也应对其余病例进行年度肿瘤筛查。除了肿瘤,单纯疱疹病毒感染是另一个可能的触发因素^[5,11]。以往的研究发现年龄因素与单纯疱疹病毒感染无明显相关^[5]。值得注意的是,除肿瘤和感染因素外,5%的抗NMDAR脑炎患者有重叠脱髓鞘^[4,12]。在本研究中发现了1例重叠综合征,为抗NMDAR和MOG抗体阳性。脱髓鞘相关疾病,包括AQP-4抗体和MOG抗体相关和多发性硬化,可能是抗NMDAR脑炎的潜在原因^[13-14]。ANA抗体也与自身免疫性疾病有关^[4],一些患者的抗核抗体、SSA、TPOAB和TGAB水平升高,抗体与疾病活动之间的关系仍需进一步研究。既往研究发现,23%~50%的患者合并颅脑MRI异常病灶^[15],一般表现为分散性、非特异性的T2/水抑制成像(Flair)高信号改变(额叶、顶叶和颞叶区的小白质病变,一些患者的丘脑、小脑和脑干受累,较少发生基底节区异常)^[16];随着病情的进展,可能会出现海马甚至全脑的萎缩^[4]。即使常规临床MRI未发现异常,抗NMDAR脑炎可能与功能连接性的特征性改变和白质完整性的广泛变化有关。此外,抗NMDAR脑炎的特异性预后评分量表NEOS也将颅脑MRI异常作为预后不良的关键因子之一^[17]。在我们的研究中,60%的患者有异常信号,主要出现在颞叶、额叶、海马和岛叶,相比于以往的研究阳性率较高。脑电图异常是诊断抗NMDAR脑炎的标准之一^[3],脑电图的变化与脑损伤的严重程度密切相关。抗NMDAR脑炎最常见的脑电图表现是弥漫性慢波^[18],有可能是NMDAR特异性结合抗NMDAR抗体发挥了作用机制,导致细胞去极化缩短,并引起弥漫性慢波^[19]。同时,另一个重要原因是皮质下病变导致皮质内传入冲动的丧失^[20]。在本研究中只有1例抗NMDAR脑炎患者有极端的δ刷。δ刷作为抗NMDAR脑炎的特征性表现,该波形

与预后不佳和长期住院有关^[17]。有研究表明,病情严重的抗NMDAR脑炎病例中,脑电图异常比MRI更有助于诊断疾病^[4]。具有正常脑电图背景、多态增量节律和弥散性 β 活性的患者具有良好的长期预后^[17]。本研究中,脑电图异常与不良预后无明显相关性。研究证明一线治疗中联合2种免疫治疗比仅使用1种免疫疗法具有更高的疗效^[18]。然而,由于患者个体情况、经济负担、对不良反应的担忧等问题,只有少数患者接受了他克莫司或硫唑嘌呤等二线免疫治疗。本研究中,18名(45%)患者入住重症监护室,从症状出现到确诊的平均时间为11(9, 18)d,住院时间中位数为22(12, 31)d。通过强化一线治疗和长期免疫治疗的结合,在3~48个月(平均25个月)的随访中,34名患者(85%)预后良好,这与以往报道相比^[10,21],我们观察到了更令人满意的临床结果。

精神症状是AE常见症状之一,其中约一半的抗NMDAR脑炎患者精神症状先于神经症状出现^[7]。精神症状的表现形式不一,比如情绪改变、激越冲动、幻觉、妄想和紧张等^[22]。在1项分析了515名抗NMDAR脑炎患者的研究中,77%的患者最初出现精神症状。最常见的症状是躁动(59%),主要是儿童。躁动是最常见的表现特征(66%),其次是精神症状(54%,主要是精神行为、幻觉和妄想,性质上大多是迫害妄想)。42%的成人患者和35%的儿童患者也可出现紧张症^[23]。本研究依据精神症状表现分为阴性精神症状与非阴性精神症状2组发现,阴性精神症状组较少出现前驱头痛,且2组在白细胞及中性粒细胞计数方面存在差异。已知NMDAR是兴奋性谷氨酸受体,广泛存在于额叶皮质和海马的神经元中,参与记忆、认知、精神行为等高级功能^[24]。NMDAR是由NR1和NR2亚基组成的四聚体,分别结合甘氨酸和谷氨酸并传递兴奋性的通路^[25]。精神分裂样症状的产生与NMDAR功能低下相关,NMDAR的拮抗剂可诱发精神症状,而激动剂可改善减轻精神症状,因此有研究推测抗NMDAR脑炎的精神症状发病机制是NMDAR抗体靶向作用于受体的NR1亚基,通过交联内化等机制导致神经元表面受体可逆性地减少,从而导致精神行为异常^[23]。相比于精神分裂症患者,抗NMDAR脑炎患者的认知症状较阳性特征更显著,也表现出较高的阴性精神症状评分^[26]。突出的阴性精神症状、认知障碍以及相对较轻的幻觉和妄想正是NMDAR拮抗剂氯胺酮诱导的精神病模型的特征,将患者抗体注射到小鼠体内会导致渐进性记忆障碍、快感丧失和抑郁样行为,这些行为变化与检测到与脑结合的NMDA抗体浓度逐渐增加以及突触和突触外NMDAR簇的密度同时降低有关。在停止注射抗体后,随着NMDAR水平的恢复,临床症状逐渐改善(持续数天)^[27]。AE前驱头痛的发病机制尚不清楚。已知抗体不可能介导疼痛通路激活,因为NR1-IgG抗体通过受体的交联和内化来功

能性的抑制NMDAR。NMDAR抗体的临床效果被认为类似于NMDAR拮抗剂,如氯胺酮或苯环利定。抗体的止痛作用而不是诱导疼痛的作用^[28]。有研究证明,与NMDAR抗体合成相关的鞘内免疫激活可能导致前驱期的非感染性无菌性脑膜炎,导致头痛和发热^[29]。非阴性精神症状的患者更容易出现头痛症状,说明阴性精神症状组患者可能存在较高的抗体滴度可以抑制头痛。其中精神症状、自身免疫及谷氨酸功能中的复杂联系的研究需进一步研究。关于AE精神症状的治疗,单独抗精神病药物改善效果不明显,联合免疫治疗疗效显著^[4],对于合并卵巢畸胎瘤的患者,手术切除肿瘤后精神症状可得到缓解^[30]。阴性精神症状一直是临床治疗的盲点,没有较好的手段来解决它。因此了解AE精神症状特点,早期识别有助于选择正确的治疗方案。目前对于自身免疫性脑炎的精神症状研究甚少,本研究回顾性分析患者精神症状的临床表现及辅助检查差异,可能存在样本量不足及选择偏差,精神症状的各种表现与疾病关系尚有待研究。

4 总结

自身免疫性脑炎是一组炎症性脑疾病,疾病早期精神症状较为突出,60%~70%的患者首先在精神科就诊,从而延误早期治疗时间。与此同时,阴性精神症状表现更为隐匿,不同精神症状的AE患者在实验室检查及前驱症状方面均存在差异。因此,阴性精神症状AE患者在临床上应得到重视并个体化治疗。本研究为单中心,样本量较少,尚需扩大样本量进一步更深入研究。

参 考 文 献

- [1] ANTOINE JC. Autoimmune encephalitis: paving the way for early diagnosis[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(4): 349-350.
- [2] ALEXOPOULOS H, DALAKAS MC. The immunobiology of autoimmune encephalitides[J]. *J Autoimmun*, 2019, 104: 102339.
- [3] GRAUS F, TITULAER MJ, BALU R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(4): 391-404.
- [4] DALMAU J, GRAUS F. Antibody-mediated encephalitis[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(9): 840-851.
- [5] ARMANGUE T, SPATOLA M, VLAGEA 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.
- [6] ENDRES D, LEYPOLDT F, BECHTER K, et al. Autoimmune encephalitis as a differential diagnosis of schizophreniform psychosis: clinical symptomatology, pathophysiology, diagnostic approach, and therapeutic considerations[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2020, 270(7): 803-818.
- [7] HANSEN N, TIMÄUS C. Autoimmune encephalitis with psychiatric features in adults: historical evolution and prospective chal-

- lenge[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2021, 128(1): 1-14.
- [8] GIORDANO A, FAZIO R, GELIBTER S, et al. Diagnosing autoimmune encephalitis in a real-world single-centre setting[J]. *J Neurol*, 2020, 267(2): 449-460.
- [9] ZHOU YB, MENG ZR, YING BW. Commentary: epidemiology of antibody-positive autoimmune encephalitis in southwest China: a multicenter study[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1976.
- [10] 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.
- [11] SELL J, HASELMANN H, HALLERMANN S, et al. Autoimmune encephalitis: novel therapeutic targets at the preclinical level[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2021, 25(1): 37-47.
- [12] ARMANGUE T, OLIVÉ-CIRERA G, MARTÍNEZ-HERNÁNDEZ E, et al. Associations of paediatric demyelinating and encephalitic syndromes with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a multicentre observational study[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(3): 234-246.
- [13] 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.
- [14] HOU C, WU WL, TIAN Y, et al. Clinical analysis of anti-NMDAR encephalitis combined with MOG antibody in children[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 42: 102018.
- [15] HEINE J, PRÜSS H, BARTSCH T, et al. Imaging of autoimmune encephalitis – relevance for clinical practice and hippocampal function[J]. *Neuroscience*, 2015, 309: 68-83.
- [16] XU QH, ZHU Y, WANG Q, et al. Clinical features, treatments, and outcomes of patients with anti-N-methyl-D-aspartate encephalitis - a single-center, retrospective analysis in China[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2021, 26(9): 496-503.
- [17] BROADLEY J, SENEVIRATNE U, BEECH P, et al. Prognosticating autoimmune encephalitis: a systematic review[J]. *J Autoimmun*, 2019, 96: 24-34.
- [18] ELLUL MA, WOOD G, TOOREN HVD, et al. Update on the diagnosis and management of autoimmune encephalitis[J]. *Clin Med (Lond)*, 2020, 20(4): 389-392.
- [19] ELKHIDER H, SHARMA R, KAPOOR N, et al. Autoimmune encephalitis and seizures, cerebrospinal fluid, imaging, and EEG findings: a case series[J]. *Neurol Sci*, 2022, 43(4): 2669-2680.
- [20] TONG LL, YANG XF, ZHANG SQ, et al. Clinical and EEG characteristics analysis of autoimmune encephalitis in children with positive and negative anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies[J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(5): 2575-2585.
- [21] SARAYA AW, WORACHOTSUEPTRAKUN K, VUTIPONGSATORN K, et al. Differences and diversity of autoimmune encephalitis in 77 cases from a single tertiary care center[J]. *BMC Neurol*, 2019, 19(1): 273.
- [22] AZORIN JM, BELZEAUX R, ADIDA M. Negative symptoms in schizophrenia: where we have been and where we are heading[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2014, 20(9): 801-808.
- [23] SUBEH GK, LAJBER M, PATEL T, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a detailed review of the different psychiatric presentations and red flags to look for in suspected cases[J]. *Cureus*, 2021, 13(5): e15188.
- [24] MEZQUIDA G, SAVULICH G, GARCIA-RIZO C, et al. Inverse association between negative symptoms and body mass index in chronic schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2018, 192: 69-74.
- [25] DING H, JIAN ZH, STARY CM, et al. Molecular pathogenesis of anti-NMDAR encephalitis[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 643409.
- [26] RESTREPO-MARTINEZ M, RAMIREZ-BERMEDEZ J, BAYLISS L, et al. Characterisation and outcome of neuropsychiatric symptoms in patients with anti-NMDAR encephalitis[J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2020, 32(2): 92-98.
- [27] WANG JX, ZHANG B, ZHANG MX, et al. Comparisons between psychiatric symptoms of patients with anti-NMDAR encephalitis and new-onset psychiatric patients[J]. *Neuropsychobiology*, 2017, 75(2): 72-80.
- [28] MA CC, WANG CZ, ZHANG QM, et al. Emerging role of prodromal headache in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. *J Pain Res*, 2019, 12: 519-526.
- [29] SCHANKIN CJ, KÄSTELE F, LAGERDES, et al. New-onset headache in patients with autoimmune encephalitis is associated with anti-NMDA-receptor antibodies[J]. *Headache*, 2016, 56(6): 995-1003.
- [30] MACHER S, ZIMPRICH F, DE SIMONI D, et al. Management of autoimmune encephalitis: an observational monocentric study of 38 patients[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2708.

责任编辑:龚学民