

· 综述 ·

神经元自身抗体及其不同检测方法在自身免疫性脑炎中的价值研究进展

刘玉莹 刘军艳 张黎明

150001 哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科

通信作者: 张黎明, Email: lmzhang1998@yeah.net

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.04.013

【摘要】 神经元自身抗体是自身免疫性脑炎诊断的关键, 免疫组织化学法/间接免疫荧光法、啮齿类动物离体海马神经元的免疫细胞化学法、免疫印迹法等是目前常用的抗体检测方法, 血清及脑脊液样本在不同亚型的自身免疫性脑炎中抗体检测的敏感性不同。神经元自身抗体滴度与肿瘤的发生相关, 但与预后的相关性仍存在争议。近年来关于常见自身免疫性脑炎亚型相关抗体的致病作用得到进一步的阐明。现简要概括经典副肿瘤综合征相关性脑炎的同时, 着重阐述新型自身免疫性脑炎, 阐明不同抗体检测方法的利弊及样本的敏感性, 分析抗体滴度与预后的相关性, 并介绍部分常见类型自身免疫性脑炎相关抗体致病作用的研究进展, 以对临床诊治以及患者的预后提供帮助。

【关键词】 自身免疫性脑炎; 神经元自身抗体; 预后; 综述

The value of neuronal autoantibodies and its detection methods in autoimmune encephalitis Liu Yuying, Liu Junyan, Zhang Liming

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: Zhang Liming, Email: lmzhang1998@yeah.net

【Abstract】 Neuronal autoantibodies are the key to the diagnosis of autoimmune encephalitis. Immunohistochemistry/indirect immunofluorescence, immunocytochemistry of dissociated rodent hippocampal neurons and immunoblotting are the commonly used antibody detection methods. The sensitivity of antibody detection in serum and cerebrospinal fluid samples varies in different subtypes of autoimmune encephalitis. Neuronal autoantibody titers correlate with tumorigenesis, but the correlation with prognosis remains controversial. The pathogenic role of antibodies associated with common autoimmune encephalitis subtypes has been further elucidated in recent years. In this paper, we briefly summarize the classical paraneoplastic syndrome-associated encephalitis, while focusing on the new autoimmune encephalitis, elucidate the advantages and disadvantages of different antibody detection methods and the sensitivity of samples, analyze the correlation between antibody titers and prognosis, and introduce the progress of research on the pathogenic role of antibodies associated with some common types of autoimmune encephalitis, in order to help clinical diagnosis and treatment as well as patient prognosis.

【Key words】 Autoimmune encephalitis; Neuronal autoantibodies; Prognosis; Review

自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)是以中枢神经系统(central nervous system, CNS)症状为特征的一种自身免疫性疾病,与产生针对神经元细胞内抗原的自身抗体及神经元表面抗原的自身抗体(neuronal surface antibodies, NSAbs)等相关,前者又称为经典的副肿瘤综合征相关性脑炎(paraneoplastic syndrome-associated encephalitis, PNSE),而后者为近年来发现的一类新型AE^[1-2]。神经元自身抗体是AE诊断的关键^[3],故了解常用检测的方法以及不同样本的敏感性差异,并对患者

的检测结果作出合理解释十分重要。神经元自身抗体的滴度与预后的相关性及抗体的致病作用仍然是目前AE的研究热点。

一、神经元自身抗体的检测方法

经典的PNSE相关抗体与NSAbs的检测方法存在一定的差异,因经典的PNSE抗原主要位于细胞内,而新型AE抗原主要位于细胞膜表面,且前者的抗体主要识别线性表位,而NSAbs主要识别表达为天然构象的靶抗原^[4]。目前对于NSAbs,其检测方法主要为免疫组织化学法/间接免疫荧光法(immunohistochemistry,

IHC/indirect immunofluorescence assay, IFA) 和啮齿类动物离体海马神经元的免疫细胞化学法(immunocytochemistry, ICC)。前者可根据其作用的底物不同分为基于组织底物的实验(tissue-based assay, TBA)和基于细胞底物的实验(cell-based assay, CBA)^[1,5]。TBA 及 ICC 法为 NSAbs 的初筛实验,而 CBA 作为确认实验。目前针对 PNSE 相关抗体的检测主要为作为初筛实验的 TBA 和作为确诊实验的 ELISA 和免疫印迹法^[4-5]。

尽管 TBA 和海马神经元 ICC 法作为初筛实验较为准确,但它们无法识别自身抗体确切的分子靶标。此外,对于 TBA,因大多数神经元细胞表面及突触蛋白是高度同源的,故由于物种差异,一些人类表位可能在啮齿动物中不存在,因此部分 NSAbs 可能会在 IHC/IFA 检测中被遗漏。而对于 ICC,该方法对技术要求较高且相对费时^[4]。

在确认实验中,由于 CBA 灵敏性高、特异性强且检测结果可靠^[3,6],故为目前新型 AE 在临床上最常使用的检测方法,其检测的抗体与在转染细胞表面以天然构象表达的靶抗原结合。CBA 可根据底物细胞的状态分为固定细胞的 CBA 与活哺乳动物细胞的 CBA。前者存在细胞固定过程中导致细胞内非致病性抗原暴露的风险,后者虽可规避该风险,但其所检测到的抗体仅识别表达为天然构象的抗原细胞外结构域^[7],且该操作较为耗时且昂贵,因此目前国内外大多数诊断实验室使用的多为提供固定抗原表达细胞的商业试剂盒^[7]。另外,国外有研究进一步比较了二者在临床应用中的区别,但仍存争议。首先有研究证实活细胞 CBA 和固定细胞 CBA 一样,都具有高度特异性,且活 CBA 有助于解决由于固定细胞 CBA 检测血清样本产生的过量背景标记而导致的的结果^[8]。然而在国外另一实验中则显示活细胞 CBA 的抗体检出率明显低于固定细胞 CBA^[9]。

目前已有学者推荐使用联合多种检测方法来提高 NSAbs 的检出率及准确率^[1,10],国外一研究对来自 623 例疑似 AE 患者的 731 份脑脊液或血清样本进行 NSAbs 检测,一组使用商业试剂盒对所有样本进行检测,另一组使用 TBA 检测,随后对 TBA 反应阳性的样本再进行实验室 CBA 检测。该实验旨在比较两种方法 NSAbs 的检出率,结果显示,标准的商业试剂盒特异性强,但对某些抗原缺乏敏感性,且易产生不确定的结果,约有 12% 的阳性病例被该检测方法遗漏,而联合使用 TBA 及 CBA,可以提高 NSAbs 的检出率^[8]。该研究结果提示临床工作者应对高度怀疑 AE 且商业试剂盒检测结果阴性的患者

使用 TBA 进行重复检测以确定诊断,使患者得以早期确诊。此外,曾有报道在精神分裂症、克雅氏病及帕金森病患者和健康个体的血清中发现抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎抗体^[9,11],然而以上报道均仅使用单一的 CBA 检测,在使用多种检测方法对血清和脑脊液同时进行检测后,上述结果并未能重现^[9]。

虽然目前对部分检测方法仍存在争议,且目前国际上尚无统一的检测标准,故目前临床工作者应熟知各种神经元自身抗体检测方法的局限性及优势,根据临床实际情况选择最佳的检测方法以提高相应抗体的检出率,及早对疑似 AE 的患者确诊,以提高患者预后。

二、血清与脑脊液样本检测神经元表面抗体的敏感性

在临床实践中可以观察到,NSAbs 可存在于患者的脑脊液和(或)血清中,且不同亚型的新型 AE 其血清及脑脊液样本中 NSAbs 检测的敏感性不尽相同。国外有学者对 250 例患有抗 NMDAR 脑炎患者的脑脊液和血清进行检测,结果显示,所有患者的脑脊液样本在经 TBA 与固定细胞 CBA 检测后均呈阳性,而大约有 13% 的患者的血清样本通过固定细胞 CBA 检测后为阴性,故该实验表明在抗 NMDAR 脑炎中脑脊液中抗体检测的敏感性更高^[9],且多数研究均支持以上结果^[3,12-13]。类似的,抗 γ -氨基丁酸 B 受体(GABABR)脑炎相关抗体^[14]和抗 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(AMPA)脑炎相关抗体^[14-17]更易在脑脊液中被检测到。而在抗富含亮氨酸的胶质瘤失活-1(LGI1)脑炎^[12,18-20]、抗 CASPR2(Contactin-associated protein-like 2)脑炎^[15,19]和抗 γ -氨基丁酸 A 受体(GABAAR)脑炎^[15]中,其抗体检测血清的敏感性较脑脊液高。

关于脑脊液与血清抗体检测敏感性的差异,目前存在不同的解释。首先,有学者认为在不同的实验室中,由于检测方法不尽相同,且脑脊液样本通常未经稀释,而血清样本稀释度从 1:10~1:40 不等,从而可能会导致 NSAbs 在脑脊液及血清中检测的敏感性不同^[10,15]。其次,因肿瘤被认为是 AE 产生的原因之一,其能够刺激外周抗体的产生^[21],故对于合并肿瘤的患者,在血清中更易检测到抗体是合理的,且国外有研究也证实了这一观点^[9]。然而,最重要的是,该差异可能与抗体是否存在鞘内合成有关。鞘内合成意味着在血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)完整的情况下,产生抗原特异性 IgG 的 B 克隆细胞穿过 BBB 并在鞘内扩增且分泌特异性抗

体。已有研究证实,抗 NMDAR 脑炎、抗 AMPAR 脑炎及抗 GABABR 脑炎通常存在较高的鞘内合成,该结果也与上述论述中这些脑炎相应的抗体在脑脊液中检测的敏感性更高一致^[8]。另外,尚有学者提出,NSAbs 可能在穿过 BBB 后直接与脑实质内的靶抗原结合而“逃避”检测^[22]。

三、神经元自身抗体与预后的相关性

1. 脑脊液/血清中神经元表面抗体阳性/阴性的 AE 患者的预后差异:国外学者对 43 例患有抗 NMDAR 脑炎的患者进行预后研究^[13],其中 43 例患者脑脊液抗体检测均为阳性,而仅有 27 例患者血清抗体检测为阳性。结果显示,对患者进行为期 4、8 及 12 个月的随访后,血清抗体阳性与阴性患者的改良 Rankin 评分(mRS 评分)差异无统计学意义。但在随访第 12 个月时,血清阳性患者 mRS 评分在 0~2 分的患者比例约为 90%。然而由于该研究样本量较小,且该研究只局限于抗 NMDAR 脑炎的患者,故其他亚型 AE 患者的预后是否相同仍需要进一步研究。

2. 神经元自身抗体的滴度与疾病及预后的相关性:关于神经元自身抗体的滴度与疾病严重程度及预后相关性的研究是目前 AE 研究的热点之一,但其研究结果尚存在争议。对于 PNSE 相关抗体的滴度,有研究表明,较低的 PNSE 抗体滴度与较低的癌症诊断率以及更好的预后相关,且较高的抗体滴度还与癌症患者中神经症状的存在相关^[23]。例如,在小细胞肺癌患者中,相较于无 PNSE 临床症状的患者,出现该症状的患者存在更高的抗 Hu 抗体滴度。然而,有实验证明,在大多数具有抗细胞内抗原相关抗体的患者中,血清和脑脊液的抗体滴度不随病程的延长而降低,且尽管在强化免疫治疗时期滴度可降低,但最终仍会增加^[24]。

而对于 NSAbs,有研究证实,患有潜在肿瘤(尤其是畸胎瘤)的新型 AE 患者的血清及脑脊液 NSAbs 滴度均较未患有肿瘤者高^[9],且较高的 NSAbs 滴度能够预示患者患有潜在的癌症风险较高^[23]。然而最近的一项 Meta 分析结果表明 NSAbs 滴度与预后的相关性尚存在不确定性^[25]。首先,对于抗 NMDAR 脑炎患者,有研究显示预后较差患者的血清及脑脊液抗体滴度均较预后良好者高^[9, 26]。另一研究则表明,脑脊液抗体滴度高与患者是否转入 ICU 及使用呼吸机有关,而与患者的预后并无直接相关性^[3]。Finke 等^[27]的研究也显示,血清及脑脊液抗体的滴度与患者的记忆损伤程度无关。其次,对于抗 VGKC 脑炎及抗 LGI1 脑炎患者,有研究显示疾病初期抗 VGKC 复合体的抗体滴度与记忆缺陷的

程度呈正相关^[28];高的脑脊液 LGI1-IgG4 抗体滴度预示着患者的不良预后^[29],然而,也有研究显示抗 LGI1 抗体的滴度与患者的认知损伤程度及预后无相关性^[30-31]。

另外, Gresa-Arribas 等^[9]还指出,无论患者最终预后如何,血清及脑脊液 NSAbs 的滴度将会随着时间的延长而降低,该现象可能与新型 AE 患者的免疫反应的缓慢自发消退有关,同时该现象也为部分未接受免疫治疗的新型 AE 患者在临床症状出现数月后自行缓解和抗体自发消失提供了解释。然而有报道显示,在患者临床症状消失后,仍然能够在患者血清或脑脊液中检测到相应的抗体^[14, 31-32],国外在对 1 例抗 NMDAR 脑炎患者进行为期长达 15 年的随访后,仍能在该患者的血清及脑脊液中检测到相应的抗体,且该患者存在较高的鞘内合成^[33],该研究认为,其抗体的持续存在可能为该患者的 CNS 存在慢性轻度亚临床的自身免疫激活,而持续存在的抗体滴度低于能够引起症状的阈值。

关于 NSAbs 血清抗体滴度和脑脊液抗体滴度与预后的相关性也存在一定的争议,有研究认为,患者血清抗体滴度与预后 mRS 评分的相关性较脑脊液更高,且疾病早期血清滴度下降速度更快^[34]。相反, Gresa-Arribas 等^[9]则认为脑脊液中抗体滴度的变化与临床复发的相关性优于血清,且在疾病的早期(前 4 个月内)脑脊液抗体滴度的降低与良好的预后相关,而血清抗体滴度与患者疾病的严重程度无关^[3]。有学者认为,在 BBB 完整的情况下,免疫球蛋白、血浆置换等免疫治疗能够很快地清除血清中的抗体,因此脑脊液中抗体的滴度更能够反映疾病的进程^[7]。

总而言之,神经元自身抗体的滴度与疾病的严重程度和预后的相关性尚未得到确切的证实,脑脊液与血清样本的取样时间,AE 患者 BBB 的完整性以及患者是否存在鞘内合成是否会影响神经元自身抗体滴度与预后相关性结果的判定仍然不得而知,有待于明确设定入组条件的前瞻性研究进一步阐明。故目前临床工作者应主要依据患者的临床表现来指导患者的治疗,且对 AE 患者抗体滴度的解释也应建立在相应的临床背景上,不应一概而论。

四、常见神经元自身抗体致病作用的研究进展

与经典的 PNSE 不同,其靶向神经细胞内抗原的抗体通常是非致病性的,可被认为是细胞毒性 T 细胞介导的损伤标志物。对于新型 AE,其与细胞表面抗原结合的抗体通常是致病性的,并可以直接引起神经元功能障碍^[23, 35]。以下简要介绍目前临床上

常见的部分新型 AE 相关抗体致病机制的研究进展。

1. 抗 NMDAR 脑炎抗体致病作用的研究进展: 抗 NMDAR 脑炎是目前临床上最常见的 AE 类型^[36], 青年女性患者所占比例较高, 多数患者伴有卵巢畸胎瘤, 且主要的临床表现为精神行为异常、癫痫发作、近事记忆力下降等, 多数患者经免疫治疗后预后较好^[37]。NMDAR 是离子型谷氨酸受体的亚型之一, 由 NR1、NR2 和 NR3 亚单位构成。功能性 NMDAR 至少含有 1 个 NR1 和 1 个 NR2 亚单位, NR1 是构成离子通道的基本亚单位, 而 NR2 是调节亚单位。在抗 NMDAR 脑炎患者中主要存在的是针对 CNS 中 NMDAR 的 NR1 亚基的特异性 IgG 抗体^[21]。

在体外实验中, 有研究证实抗 NMDAR 脑炎患者体内存在的抗体可与培养的大鼠海马神经元表面的 NMDAR 结合、交联, 并可选择性地引起 NMDAR 内化, 并降低突触 NMDAR 电流。然而这些作用是可逆的, 且作用强度与抗体的滴度相关, 且该抗体并不改变其他突触蛋白的定位或表达, 并对突触数量, 树突棘, 树突复杂性及细胞的存活率等均无影响^[21]。另有研究表明抗 NMDAR 脑炎患者的抗体会抑制 NMDAR 依赖性的细胞内钙离子流入^[38], 且可减少小鼠海马切片中长时间程增强效应(long-term potentiation, LTP)的诱导^[39]。随后, 又有研究证实该类脑炎患者的抗体可同时降低兴奋性和抑制性海马神经元的表面 NMDAR, 且可导致兴奋性海马神经元的抑制性突触密度降低^[40]。最近的研究显示, NMDAR 可在神经元表面形成纳米尺寸的“物体”, 而抗 NMDAR 脑炎患者的抗体则会导致该“物体”以亚基特异性的方式聚集并内化^[41]。

在体内研究中, 有学者发现抗 NMDAR 脑炎患者体内存在的抗体可导致大鼠海马中 NMDAR 的密度显著降低, 且该现象与抗 NMDAR 脑炎患者尸检海马中观察到的结果相当^[36]。向大鼠立体定向注射来自抗 NMDAR 脑炎患者的脑脊液或纯化的 IgG 可产生不同的结果, 于 CA1 区和运动前皮层的输注增加了细胞外谷氨酸的水平, 从而增加了神经元的兴奋性^[42], 此外, 向海马内单次输注患者脑脊液可降低 CA1、CA3 和齿状回的 LTP^[43-45]。而大鼠在行为学上则表现为受损的 Morris 水迷宫记忆表现^[43]、缺乏新物体识别^[45]等。另外, 向小鼠侧脑室连续输注 14 d 抗 NMDAR 脑炎患者的脑脊液, 再现了在患者中观察到的一些神经精神病学特征, 例如记忆缺陷、快感缺失和抑郁样行为^[46]。

2. 抗 LGI1 脑炎抗体的致病作用研究进展: 抗 LGI1 脑炎, 是仅次于抗 NMDAR 脑炎的第二大常见

的新型 AE^[47], 其多见于中老年人, 且男性患者比例较高。患者常表现为边缘性脑炎, 癫痫和认知障碍为最主要的临床表现, 低钠血症及面-臂肌张力障碍发作(faciobrachial dystonic seizure, FBDS)为该型脑炎的特征表现^[48]。LGI1 是一种分泌的神经元蛋白, 其与突触前膜的去整合素金属蛋白酶(ADAM) 23 及突触后膜的 ADAM22 形成跨突触复合物, 前者与电压门控钾通道 Kv1.1 相互作用而后者与 AMPA 受体相互作用^[49]。其具有致病性的抗 LGI1 抗体主要为 IgG4 亚型^[31, 36], 但在伴有认知障碍的患者中 IgG1 亚型也较为常见^[36]。

先前的体外实验研究表明, 抗 LGI1 抗体通过靶向 LGI1 的 EPTP 重复结构域, 特异性地抑制 LGI1 和 ADAM22/23 之间的相互作用, 并可逆性地减少大鼠海马神经突触中的 AMPA 受体簇^[50]。最新的研究发现, LGI1 抗体可以在不直接干扰 LGI1-ADAM 相互作用的情况下直接诱发兴奋性增高^[51]。

除上述体外实验, 在体内实验中表明, 将来源于抗 LGI1 脑炎患者的 IgG 被动输注给小鼠后, 小鼠表现出严重的记忆缺陷, 在停止输注抗体后症状逐渐改善^[49]; 此外, 来自患者的 IgG 与 LGI1 蛋白中 LRR1 和 EPTP1 结构域所包含的表位区域发生反应, 并导致 Kv1.1 和 AMPA 受体的总和突触水平下降, 并增加了突触前兴奋性及谷氨酸能突触传递, 且 AMPA 受体水平的下降则会导致突触的 LTP 受损, 而后者被认为与学习和记忆有关^[17]。

3. 其他新型 AE 相关抗体的致病作用研究进展: 抗 AMPAR 脑炎常表现为典型的边缘性脑炎, 其临床表现主要包括记忆下降、行为异常、癫痫发作, 大部分患者合并肿瘤。AMPA 是离子型谷氨酸受体的亚型之一, 其可介导大脑中大部分快速兴奋性突触的传递, 对突触可塑性、记忆和学习功能非常重要^[16]。抗 AMPAR 抗体主要靶向 AMPAR 的 GluA1 和(或)GluA2 亚基, 可引起突触 AMPAR 簇的减少, 并可导致 AMPAR 介导的小型兴奋性突触后电流(mEPSCs)的频率和峰值幅度降低^[36]。

抗 CASPR2 脑炎相较于以上类型 AE 较为少见, 其临床表现较为广泛, 可见癫痫发作、认知障碍, 还可伴有肌强直等周围神经过度兴奋的症状, 部分患者表现为莫旺综合征。CASPR2 是一种于中枢和外周神经系统中均存在的膜蛋白, 为神经素家族的细胞黏附分子之一, 其负责突触的形成、调节和神经元网络的建立^[18]。抗 CASPR2 抗体的致病作用较为复杂, 在一项研究中, 该抗体抑制了 CASPR2 与接触素-2(contactin-2)的相互作用, 但没有导致 CASPR2

的内化^[52]。然而在其他实验中,该抗体则诱导了 CASPR2 的内化^[53-54]。

五、小结与展望

神经元自身抗体的检测对于 AE 患者的确诊具有重要价值,且越来越多的临床实验室能够提供该抗体的检测技术,临床工作者需要熟知各项检测方法的利弊,以及不同亚型 AE 血清及脑脊液样本抗体检测的敏感性,并结合患者的临床表现,对抗体的检测结果作出合理的解释。对于抗体滴度与预后的相关性仍需要大样本量的前瞻性研究来进一步探讨,深入阐明神经元自身抗体的致病作用能够为未来新型免疫治疗提供靶点。

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 构思与设计、撰写为刘玉莹,修改为刘军艳,张黎明审核

参 考 文 献

- [1] Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(4): 391-404. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9.
- [2] 孙梦娇,马莉花,杜转环,等.自身免疫性脑炎研究新进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2019, 36(3): 274-279. DOI: 10.19845/j.cnki.zfysjbbz.2019.03.021.
- [3] Gu Y, Zhong M, He L, et al. Epidemiology of Antibody-Positive Autoimmune Encephalitis in Southwest China: A Multicenter Study[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2611. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02611.
- [4] van Coevorden-Hameete MH, Titulaer MJ, Schreurs MW, et al. Detection and Characterization of Autoantibodies to Neuronal Cell-Surface Antigens in the Central Nervous System[J]. *Front Mol Neurosci*, 2016, 9: 37. DOI: 10.3389/fnmol.2016.00037.
- [5] 杨佳锦,刘青林,唐玲丽.自身免疫性脑炎的实验室检查[J]. *中华检验医学杂志*, 2017, 40(12): 928-932. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2017.12.006.
Yang JJ, Liu QL, Tang LL. Laboratory tests for autoimmune encephalitis[J]. *Chin J Lab Med*, 2017, 40(12): 928-932.
- [6] Bien CG, Bien CI, Dogan Onugoren M, et al. Routine diagnostics for neural antibodies, clinical correlates, treatment and functional outcome[J]. *J Neurol*, 2020, 267(7): 2101-2114. DOI: 10.1007/s00415-020-09814-3.
- [7] Irani SR, Gelfand JM, Al-Diwani A, et al. Cell-surface central nervous system autoantibodies: clinical relevance and emerging paradigms[J]. *Ann Neurol*, 2014, 76(2): 168-184. DOI: 10.1002/ana.24200.
- [8] McCracken L, Zhang J, Greene M, et al. Improving the antibody-based evaluation of autoimmune encephalitis[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2017, 4(6): e404. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000404.
- [9] 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. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70282-5.
- [10] Sinmaz N, Amatory M, Merheb V, et al. Autoantibodies in movement and psychiatric disorders: updated concepts in detection methods, pathogenicity, and CNS entry[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2015, 1351: 22-38. DOI: 10.1111/nyas.12764.
- [11] Deakin J, Lennox BR, Zandi MS. Antibodies to the N-methyl-D-aspartate receptor and other synaptic proteins in psychosis[J]. *Biol Psychiatry*, 2014, 75(4): 284-291. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.07.018.
- [12] 马建南,蒋莉.自身免疫性脑炎相关病因与致病机制[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, 34(24): 1841-1845. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2019.24.001.
Ma JN, Jiang L. Etiology and pathogenesis associated with autoimmune encephalitis[J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2019, 34(24): 1841-1845.
- [13] Wang R, Guan HZ, Ren HT, et al. CSF findings in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor-encephalitis[J]. *Seizure*, 2015, 29: 137-142. DOI: 10.1016/j.seizure.2015.04.005.
- [14] Leypoldt F, Amangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2015, 1338(1): 94-114. DOI: 10.1111/nyas.12553.
- [15] Newman MP, Blum S, Wong RC, et al. Autoimmune encephalitis[J]. *Intern Med J*, 2016, 46(2): 148-157. DOI: 10.1111/imj.12974.
- [16] Höftberger R, van Sonderen A, Leypoldt F, et al. Encephalitis and AMPA receptor antibodies: Novel findings in a case series of 22 patients[J]. *Neurology*, 2015, 84(24): 2403-2412. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001682.
- [17] van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, et al. Anti-LGI1 encephalitis: Clinical syndrome and long-term follow-up[J]. *Neurology*, 2016, 87(14): 1449-1456. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003173.
- [18] Ghimire P, Khanal UP, Gajurel BP, et al. Anti-LGI1, anti-GABABR, and Anti-CASPR2 encephalitis in Asia: A systematic review[J]. *Brain Behav*, 2020, 10(10): e01793. DOI: 10.1002/brb3.1793.
- [19] Gadot A, Pittock SJ, Dubey D, et al. Expanded phenotypes and outcomes among 256 LGI1/CASPR2-IgG-positive patients[J]. *Ann Neurol*, 2017, 82(1): 79-92. DOI: 10.1002/ana.24979.
- [20] Li W, Wu S, Meng Q, et al. Clinical characteristics and short-term prognosis of LGI1 antibody encephalitis: a retrospective case study[J]. *BMC Neurol*, 2018, 18(1): 96. DOI: 10.1186/s12883-018-1099-z.
- [21] 倪优,陈晟.抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎发病机制及临床研究进展[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2019, 39(9): 1095-1099. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.09.025.
Ni Y, Chen S. Advances of pathogenesis and clinical research in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. *Journal of Shanghai Jiao Tong University (Medical Science)*, 2019, 39(9): 1095-1099.
- [22] Castillo-Gomez E, Kästner A, Steiner J, et al. The brain as immunoprecipitator of serum autoantibodies against N-Methyl-D-aspartate receptor subunit NR1 [J]. *Ann Neurol*, 2016, 79(1): 144-151. DOI: 10.1002/ana.24545.
- [23] Seluk L, Taliansky A, Yonath H, et al. A large screen for paraneoplastic neurological autoantibodies; diagnosis and predictive values[J]. *Clin Immunol*, 2019, 199: 29-36. DOI: 10.1016/j.clim.2018.12.007.
- [24] 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. DOI: 10.1007/s00406-020-01113-2.

- [25] Broadley J, Seneviratne U, Beech P, et al. Prognosticating autoimmune encephalitis: A systematic review[J]. *J Autoimmun*, 2019, 96: 24-34. DOI: 10.1016/j.jaut.2018.10.014.
- [26] Zandi MS, Paterson RW, Ellul MA, et al. Clinical relevance of serum antibodies to extracellular N-methyl-D-aspartate receptor epitopes[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(7): 708-713. DOI: 10.1136/jnnp-2014-308736.
- [27] Finke C, Kopp UA, Pajkert A, et al. Structural Hippocampal Damage Following Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis[J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 79(9): 727-734. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.02.024.
- [28] Butler CR, Miller TD, Kaur MS, et al. Persistent anterograde amnesia following limbic encephalitis associated with antibodies to the voltage-gated potassium channel complex[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85(4): 387-391. DOI: 10.1136/jnnp-2013-306724.
- [29] Gadoth A, Zekeridou A, Klein CJ, et al. Elevated LGI1-IgG CSF index predicts worse neurological outcome[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2018, 5(5): 646-650. DOI: 10.1002/actn.3.561.
- [30] Finke C, Prüss H, Heine J, et al. Evaluation of Cognitive Deficits and Structural Hippocampal Damage in Encephalitis With Leucine-Rich, Glioma-Inactivated 1 Antibodies[J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(1): 50-59. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.4226.
- [31] Ariño H, Armangué T, Petit-Pedrol M, et al. Anti-LGI1-associated cognitive impairment: Presentation and long-term outcome[J]. *Neurology*, 2016, 87(8): 759-765. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003009.
- [32] Szots M, Marton A, Kover F, et al. Natural course of LGI1 encephalitis: 3-5 years of follow-up without immunotherapy[J]. *J Neurol Sci*, 2014, 343(1-2): 198-202. DOI: 10.1016/j.jns.2014.05.048.
- [33] Hansen HC, Klingbeil C, Dalmau J, et al. Persistent intrathecal antibody synthesis 15 years after recovering from anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. *JAMA Neurol*, 2013, 70(1): 117-119. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.585.
- [34] Irani SR, Bera K, Waters P, et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes[J]. *Brain*, 2010, 133(Pt 6): 1655-1667. DOI: 10.1093/brain/awq113.
- [35] Budhram A, Dubey D, Sechi E, et al. Neural Antibody Testing in Patients with Suspected Autoimmune Encephalitis[J]. *Clin Chem*, 2020. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa254.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] Rubio-Agustí I, Dalmau J, Sevilla T, et al. Isolated hemidystonia associated with NMDA receptor antibodies[J]. *Mov Disord*, 2011, 26(2): 351-352. DOI: 10.1002/mds.23315.
- [39] Li Y, Tanaka K, Wang L, et al. Induction of Memory Deficit in Mice with Chronic Exposure to Cerebrospinal Fluid from Patients with Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2015, 237(4): 329-338. DOI: 10.1620/tjem.237.329.
- [40] Moscato EH, Peng X, Jain A, et al. Acute mechanisms underlying antibody effects in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. *Ann Neurol*, 2014, 76(1): 108-119. DOI: 10.1002/ana.24195.
- [41] 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.
- [42] Manto M, Dalmau J, Didelot A, et al. In vivo effects of antibodies from patients with anti-NMDA receptor encephalitis: further evidence of synaptic glutamatergic dysfunction[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2010, 5: 31. DOI: 10.1186/1750-1172-5-31.
- [43] 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.
- [44] Blome R, Bach W, Guli X, et al. Differentially Altered NMDAR Dependent and Independent Long-Term Potentiation in the CA3 Subfield in a Model of Anti-NMDAR Encephalitis[J]. *Front Synaptic Neurosci*, 2018, 10: 26. DOI: 10.3389/fnsyn.2018.00026.
- [45] 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.
- [46] Planagumà J, Leyboldt 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.
- [47] Fukata M, Yokoi N, Fukata Y. Neurobiology of autoimmune encephalitis[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2018, 48: 1-8. DOI: 10.1016/j.conb.2017.07.012.
- [48] van Sonderen A, Petit-Pedrol M, Dalmau J, et al. The value of LGI1, Caspr2 and voltage-gated potassium channel antibodies in encephalitis[J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(5): 290-301. DOI: 10.1038/nrneurol.2017.43.
- [49] Petit-Pedrol M, Sell J, Planagumà J, et al. LGI1 antibodies alter Kv1.1 and AMPA receptors changing synaptic excitability, plasticity and memory[J]. *Brain*, 2018, 141(11): 3144-3159. DOI: 10.1093/brain/awz253.
- [50] Ohkawa T, Fukata Y, Yamasaki M, et al. Autoantibodies to epilepsy-related LGI1 in limbic encephalitis neutralize LGI1-ADAM22 interaction and reduce synaptic AMPA receptors[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(46): 18161-18174. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3506-13.2013.
- [51] Kornau HC, Kreye J, Stumpf A, et al. Human Cerebrospinal Fluid Monoclonal LGI1 Autoantibodies Increase Neuronal Excitability[J]. *Ann Neurol*, 2020, 87(3): 405-418. DOI: 10.1002/ana.25666.
- [52] Patterson KR, Dalmau J, Lancaster E. Mechanisms of Caspr2 antibodies in autoimmune encephalitis and neuromyotonia[J]. *Ann Neurol*, 2018, 83: 40-51. DOI: 10.1002/ana.25120.
- [53] Giannoccaro MP, Menassa DA, Jacobson L, et al. Behaviour and neuropathology in mice injected with human contactin-associated protein 2 antibodies[J]. *Brain*, 2019, 142: 2000-2012. DOI: 10.1093/brain/awz119.
- [54] Fernandes D, Santos SD, Coutinho E, et al. Disrupted AMPA receptor function upon genetic- or antibody- mediated loss of autism-associated CASPR2 [J]. *Cereb Cortex*, 2019, 29(12): 4919-4931. DOI: 10.1093/cercor/bhz032.

(收稿日期: 2020-12-18)

(本文编辑: 赵金鑫)