

抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎精神行为异常的研究

黄晓雪^{1,2} 闫露露¹ 唐窈¹ 张爽¹ 吴军¹

¹ 郑州大学第一附属医院神经内科, 河南郑州 450052

² 河南大学淮河医院神经内科, 河南开封 475000

摘要 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎是自身免疫性脑炎(AE)的最主要类型,精神行为异常是其常见、有时甚至是首发的临床症状,会造成患者首诊于精神科,极易导致漏诊、误诊和误治。因此,正确认识和识别抗 NMDAR 脑炎的精神行为异常有助于及早明确诊断、及时给予恰当的治疗、进而改善患者的预后。本文拟对抗 NMDAR 脑炎精神行为异常的发病机制、临床特点、辅助检查、治疗及预后等进行综述,为提高临床医生对抗 NMDAR 脑炎精神行为异常的认识和识别能力而提供帮助。

关键词 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎; 精神行为异常

中图分类号 R512.3 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20240303

Neurobehavioral abnormalities in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis HUANG Xiao-xue^{1,2}, YAN Lu-lu¹, TANG Yao¹, ZHANG Shuang¹, WU Jun¹. ¹ Department of Neurology, First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Henan Zhengzhou 450052, China; ² Department of Neurology, Huaihe Hospital of Henan University, Henan Kaifeng 475000, China
Corresponding author: WU Jun, E-mail: wjun365@163.com

Abstract Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis, the most important type of autoimmune encephalitis, is prevalent and often initially characterized by mental and behavioral abnormalities. Patients may be admitted to a psychiatric department, leading to missed diagnosis, misdiagnosis, and mistreatment. Therefore, a proper understanding and identification of mental and behavioral abnormalities in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis are crucial for early diagnosis, timely treatment, and improving the prognosis of patients. This article reviews the pathogenesis, clinical manifestations, auxiliary examination, treatment options, and prognosis of mental and behavioral abnormalities to support clinicians in enhancing their awareness and recognition of mental and behavioral abnormalities in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis.

Key words Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis; Mental and behavioral abnormalities

自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)是一类由自身免疫反应参与和介导的脑炎,目前在脑炎中约占 10%~20%^[1]。而在 AE 中又以抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic receptor, NMDAR)脑炎最为常见,约占 54%~80%^[1]。研究发现,我国 45 例抗 NMDAR 脑炎患者中 71% 存在精神行为异常^[2],可表现为激越冲动、脱抑制、情绪不稳、幻觉、妄想等。本文总结了抗 NMDAR 脑炎精神行为异常的发病机制、症状特点及治疗,以帮助临床医生正确识别抗 NMDAR 脑炎患者的精神行为异常,避免误诊、误治。

一、抗 NMDAR 脑炎的发现

2005 年研究报道了 4 例首发急性精神症状,伴

意识水平下降、癫痫发作、记忆障碍的卵巢畸胎瘤患者,在切除卵巢畸胎瘤后逐渐痊愈,考虑该病与畸胎瘤相关,并伴有未知的自身抗体^[3]。2007 年 Dalmau 等^[4]用 NMDAR 的 NR1 和 NR2 亚单位转染的 HEK293 细胞分别于患者的脑脊液和血液孵育,发现了抗 NMDAR 抗体的存在,并明确其作用靶点 Glu NR1/NR2B 的异聚体,最终首次命名了抗 NMDAR 脑炎。

二、抗 NMDAR 脑炎中精神行为异常症状的人群分布特点

精神行为异常是抗 NMDAR 脑炎常见的症状之一,女性抗 NMDAR 脑炎患者更易出现精神行为异常,约为男性的 2 倍以上^[5,6],仅以精神症状为临床

表现的抗 NMDAR 脑炎,多发生于 20 岁左右的女性患者^[7]。与无精神行为异常的患者比较,伴有精神行为异常的患者更年轻^[8];与成人不同,儿童以精神行为异常为首发症状的比例低于癫痫发作^[9]。

三、抗 NMDAR 脑炎精神行为异常的发病机制

1. NMDAR 与精神行为异常:NMDAR 是存在于哺乳动物中的一种兴奋性亲离子型谷氨酸受体,在中枢神经系统中分布广泛,尤其是额叶皮层、海马和丘脑中,参与神经元之间突触及信号的传递,并且与高级神经元功能如精神行为、记忆和认知有关^[10]。NMDAR 主要由 2 个 NR1 亚基、2 个 NR2 亚基共同组成四聚体^[11,12],NR2B 基因的多态性与汉族人群对精神分裂症的易感性相关^[13]。NMDAR 功能低下可导致精神疾病,使用 NMDAR 受体拮抗剂可在啮齿类动物中诱发一系列精神分裂样行为,如过度活动等,这种效应可通过敲除小鼠的 NMDAR GluN2D 亚单位被抵消^[14]。而 NMDAR 激动剂则可减轻精神分裂样症状^[15]。后续研究还发现了 NR1 和 NR2 之外的第 3 种亚基-NR3,NR3 亚基除了具有巩固记忆和神经保护作用的功效,还与精神分裂症和躁郁症等精神及神经系统疾病相关,其中的机制可能与 NR3A 表达增加所导致的 NMDAR 介导的信号传递减少有关^[16]。

2. 抗 NMDAR 抗体与精神行为异常:NMDAR 是抗 NMDAR 抗体主要的作用靶点。抗 NMDAR 抗体可引起神经元死亡,破坏 NMDAR 功能,导致精神行为及认知异常^[4,17]。临床上可检测到的抗 NMDAR 抗体有 IgG、IgA 和 IgM 3 个类型。IgG 抗体导致 NMDAR 表达下降,对抗 NMDAR 脑炎的诊断具有较高的特异性,且抗 NR1/NR2B IgG 抗体多被应用于临床检验^[18,19]。其作用机制为:IgG 抗体与 NMDAR 的 NR1 亚基位于细胞外的 N 末端结构域相结合,嵌入到中枢神经系统神经元的突触后膜中,通过交联、内化等机制可逆性地减少神经元表面的 NMDAR 和 NMDAR 簇数量,进而诱发精神行为异常^[20~22]。研究人员通过原代神经元培养,发现 IgA 和 IgM 也可使 NR1 亚基表达密度减少并伴有神经元存活数量下降,可见 IgA 和 IgM 抗体虽不具有诊断特异性,但仍存在潜在的致病性^[18,23,24]。

NMDAR 亚基的异位表达、体内激素的变化^[25]、一些炎症介质^[26]、癌症^[27]、感染^[28] 等都能刺激抗 NMDAR 抗体的产生,抗 NMDAR 抗体可通过破坏 NMDAR 功能,导致精神行为异常。因此,避免或去除诱因刺激减少抗 NMDAR 抗体的产生、抑制免疫

反应以减轻抗 NMDAR 抗体导致的免疫损伤、保护 NMDAR 功能有可能减少抗 NMDAR 脑炎患者精神行为异常的发生和发展。

四、抗 NMDAR 脑炎患者精神行为异常的临床表现

抗 NMDAR 脑炎患者,在疾病早期阶段可能伴有头痛、头晕、发热等非特异性前驱症状,精神行为异常多出现在随后的 2 周内,在多种复杂的精神行为异常表现中激越/攻击、易激惹/情绪不稳和幻觉 3 大症状出现比例较高^[29,30]。各种精神症状在病程中出现的先后顺序不同:第 1 周内以感觉异常、情绪不稳和幻觉妄想较为多见;第 2 周则以紧张症最为常见;所有症状在第 1~3 周均可出现^[31]。

抗 NMDAR 脑炎精神症状表现常与精神分裂症类似,鉴别非常困难^[32]。以精神症状为主要表现的患者从发病至入院的中位时间明显长于神经功能障碍患者^[33]。研究发现首诊于精神科的抗 NMDAR 脑炎患者从发病至确诊需要 17~154d^[31]。

1. 激越冲动、脱抑制:常表现为突然、无目的性的特点,行为不计后果、不受控制且与周围环境显著不协调,如乱冲撞、脱衣、外走等^[31]。患者多就诊于精神科,往往需要神经科、精神科及照料者的密切协作以完成进一步的检查及治疗。

2. 情绪不稳:是抗 NMDAR 脑炎中常见的精神行为异常,多有焦虑、抑郁、狂躁、情感淡漠、自杀观念及偏执^[34]。在患病 2 年内情绪异常症状可逐渐缓解,但焦虑情绪持续时间较长。焦虑常常是儿童患者中首发的精神行为异常表现^[35]。

3. 幻觉及妄想:是抗 NMDAR 脑炎患者被误诊为精神分裂症的最主要原因,视幻觉与听幻觉最为常见,并伴有被害妄想^[35]。其中幻视比幻听更多见,幻视的内容色彩鲜明、多变;幻听可表现为单调的声音,言语性评论、议论性幻听较少见;妄想的片段无逻辑、不系统、不固定^[31,36]。

4. 言语异常:通常表现为不言语、言语减少或增多、模仿性言语、胡言乱语、构音障碍^[34],有些症状不易被察觉,可能延误患者就诊及治疗时间。

5. 紧张症:是抗 NMDAR 脑炎与其他器质性精神行为异常进行区别的特征性表现,以木僵与兴奋交替出现、扮鬼脸、缄默、违拗以及刻板运动为主,常伴随不自主运动^[37]。紧张性僵直与谵妄并存可能是抗 NMDAR 脑炎的一种显著神经行为表型^[37]。

抗 NMDAR 脑炎精神症状表现多种多样,与原发精神疾病比较,抗 NMDAR 脑炎患者往往出现

更严重的行为异常及认知障碍^[8]、严重的躁动、言语异常、紧张症等不典型的临床表现,并可伴有自主神经功能紊乱及癫痫等神经系统受累的相关症状,及时行血清及脑脊液抗体检测有助于鉴别诊断。

五、辅助检查

(一)血液学检查

研究发现首诊于精神科的抗 NMDAR 脑炎患者,血常规白细胞数明显高于非脑炎患者^[38]。抗 NMDAR 脑炎的患者血液白蛋白水平低于精神分裂症患者^[39]。血清抗 NMDAR 抗体虽特异性不如脑脊液,但对 NMDAR 脑炎的诊断仍具有重要的提示意义^[40]。

(二)脑脊液检查

在抗 NMDAR 脑炎伴精神行为异常的青少年患者中,约 33% 的患者脑脊液白细胞计数升高,白细胞中位水平为 26.5 个/mL;21% 的患者脑脊液蛋白水平升高,蛋白中位水平为 23.5 mg/dL^[5],一项研究发现孤立性精神行为异常的抗 NMDAR 脑炎患者脑脊液淋巴细胞增多,往往出现在疾病始发或复发阶段^[7]。与血清比较,脑脊液中抗 NMDAR 抗体对于抗 NMDAR 脑炎的诊断具有更高的特异性与灵敏度;脑脊液抗体的滴度变化与病情严重程度和复发的相关性更好,伴卵巢畸胎瘤的抗 NMDAR 脑炎患者与不伴肿瘤的患者比较,临床症状更重,抗体滴度更高;预后良好的患者脑脊液中抗体滴度下降幅度更大、速度更快^[20,41]。研究发现,抗体滴度较高的患者更常以精神行为异常为首发症状^[42]。与仅出现血清 NMDAR 抗体阳性的患者比较,脑脊液抗体阳性的女性患者更多,且症状发作更迅速,更可能出现精神病样症状^[43]。

(三)影像学

1. 腹部 CT 和彩超:在抗 NMDAR 脑炎青年女性患者中畸胎瘤的发生率较高^[44]。曾有研究报道,3 例首诊于精神科的抗 NMDAR 脑炎患者均发现有卵巢畸胎瘤^[45]。一项纳入 12 例抗 NMDAR 脑炎伴卵巢畸胎瘤的患者研究发现,所有患者均出现不同程度的精神行为异常^[46]。因此,抗 NMDAR 脑炎女性患者,尤其是伴精神行为异常的患者应积极完善腹部 CT 及彩超。

2. 脑磁共振成像(MRI):抗 NMDAR 脑炎的 MRI 表现具有很强的异质性,特异性差,对于预后评估的价值有限。45% 的患者脑 MRI 的 T2 FLAIR 序列出现颞叶、额叶、顶叶的单侧或双侧非特异性改变,还有部分病例表现为颞叶轻度萎缩,胼胝体的异

常弥散信号^[7]。伴有精神行为异常的抗 NMDAR 脑炎患者,其头颅 MRI 多出现大脑皮质、小脑、基底节、胼胝体及脑室周围白质等异常改变^[46]。

3. PET:¹⁸氟-脱氧葡萄糖正电子发射性电子计算机断层扫描显像(¹⁸F-FDG-PET)在抗 NMDAR 脑炎中的表现及其与抗 NMDAR 抗体和临床症状之间的联系正逐渐被认识^[47],在发病的急性和亚急性期,抗 NMDAR 抗体滴度高,PET 图像显示双侧枕叶严重低代谢,部分额叶和基底节相对高代谢;在症状部分改善的早期恢复阶段,抗体滴度低,PET 图像显示广泛的皮质低代谢;处于无明显精神行为异常和神经症状恢复期的患者,抗体转阴,PET 图像基本正常^[48]。有明显精神行为异常的抗 NMDAR 脑炎患者,¹⁸F-FDG-PET 图像显示联合皮层明显高代谢,初级皮层低代谢,这种异常代谢在恢复期明显改善^[49]。近年发现,有精神行为异常的抗 NMDAR 脑炎患者,除卵巢畸胎瘤外,还可伴肾透明性细胞癌^[27]、甲状腺癌^[50]、子宫内膜样腺癌^[51],¹⁸F-FDG-PET 有助于发现隐匿性恶性肿瘤。综上所述,¹⁸F-FDG-PET 不仅可以动态反映病情的变化、有利于肿瘤的筛查,还可能和精神行为异常存在关联,但其具体的内在联系需要进一步深入研究明确。

(四)脑电图检查

脑电图因其便捷、快速和无创性在抗 NMDAR 脑炎的诊断中发挥着一定作用,特别是对重症、昏迷的患者。除了明显的癫痫波外,在以精神行为异常为主的抗 NMDAR 脑炎中,31% 的患者最常见的脑电图改变是背景节奏的减慢,即使是最初脑电图未见明显异常的患者,当症状进展或反复时,脑电图也会出现改变^[5]。在伴精神行为异常的抗 NMDAR 脑炎中除了非特异性弥漫性慢波,还可见极度 δ 刷^[52]。由于极度 δ 刷多出现在昏迷或病情严重的患者中而被认为是预后不良的标志^[53,54]。

总之,血清和脑脊液抗体检测对抗 NMDAR 脑炎的诊断极为重要,影像学及脑电图检查等可提供有意义的信息。现有研究提示上述辅助检查结果与抗 NMDAR 脑炎的精神行为异常可能存在相关性,但多为观察性、描述性研究,且样本量小,尚需通过深入系统的研究加以明确。

六、治疗及预后

(一)治疗

1. 免疫治疗:在抗 NMDAR 脑炎精神行为异常的治疗中仅服用抗精神病类药物对症状的改善效果非常有限。抗精神病药联合免疫调节治疗在控制躁

动和攻击行为方面具有独特疗效^[55]。Zandi 等^[56]首次发现以精神病样症状为首表现的抗 NMDAR 脑炎,在不使用任何抗精神病药物的情况下,接受血浆置换联合激素治疗后症状好转,且随访 7 个月未出现复发。可见对抗 NMDAR 脑炎的精神行为异常而言,免疫治疗尤为关键。抗 NMDAR 脑炎的免疫治疗主要包括:一线免疫治疗、二线免疫治疗、长程免疫治疗、升级免疫治疗和添加免疫治疗等。一线免疫治疗主要为糖皮质激素、免疫球蛋白、血浆置换等方法单独或联合使用,二线免疫治疗包括利妥昔单抗等抗 CD20 单抗与静脉注射环磷酰胺^[1]。若一线疗效效果不佳、病情加重时,应及时启动二线免疫治疗^[57]。近年来,一些新型生物制剂和疗法开始用于 AE 的治疗,小样本研究显示,FcRn 抑制剂^[58]、白细胞介素-2^[59]、硼替佐米^[60]及免疫吸附^[61]等方法在抗 NMDAR 脑炎的治疗中显示出较好的疗效,其应用前景值得期待。

2. 手术治疗: Giné Servén 等^[45]诊治的 3 例以精神症状就诊的抗 NMDAR 脑炎患者,年龄 17 ~ 35 岁,均患有卵巢畸胎瘤,前期表现出对一系列抗精神病药物的不耐受,甚至因病情确诊延误导致症状加重。确诊后切除肿瘤,并给予免疫抑制剂后症状逐渐缓解。越来越多研究显示,伴精神行为异常的抗 NMDAR 脑炎与肿瘤相关性较高,肿瘤切除后精神症状缓解明显^[27, 49, 62, 63]。

3. 对症治疗:临床治疗时根据抗 NMDAR 脑炎患者的具体情况,在排除禁忌证的前提下,应该将免疫治疗与抗精神症状、抗癫痫等药物有机结合起来。对有严重躁动的患者,应合理应用镇静性典型或非典型的抗精神病类药物^[29]。传统的精神科治疗也可用于抗 NMDAR 抗体血清阳性、脑脊液阴性且无认知缺陷、紧张症、言语障碍的纯精神症状发作的抗 NMDAR 脑炎患者^[64]。有研究报道,以精神症状为突出表现的抗 NMDAR 脑炎患者,行电休克治疗后,能较好地控制症状^[72]。值得注意的是,应合理使用抗精神病药物治疗,避免出现严重锥体外系反应、降低癫痫发作阈值甚至恶性综合征等情况发生。还有研究发现在抗 NMDAR 脑炎中,谷氨酸疗法可使谷氨酸的神经传递正常化并改善情绪障碍和执行功能^[66]。

(二)预后

抗 NMDAR 脑炎的恢复可能需要 18 个月以上,良好的预后与早诊断、早治疗、未入住 ICU 有关^[57]。约 85% 患者在出院时存在显著的认知和行为异常,

症状包括执行功能障碍、冲动、行为抑制解除和睡眠模式异常,仍要监督和康复^[67, 68]。虽然部分患者遗留有精神行为异常,但后续不需要使用抗精神病药物^[69]。一项以 571 例抗 NMDAR 脑炎患者为研究对象,平均随访 2 年的多中心研究发现,23 例单纯以精神症状发作的抗 NMDAR 脑炎患者中,以精神病症状首发的 5 例患者中有 4 例在 24 个月内完全康复;单纯精神症状复发的 18 例患者中有 15 例完全恢复或明显好转,基本到复发前功能水平;1 例部分改善而未达到复发前水平,2 例得到改善达到更好的功能状态,其原因可能与其中 1 例去除了先前未被发现的畸胎瘤,另外 1 例因脑炎的复发再次使用了免疫疗法有关^[7]。

七、存在的问题和展望

抗 NMDAR 脑炎患者多数有显著的精神症状,特别是仅有精神症状的患者极易被误诊。若患者在服用抗精神病药物后出现运动障碍或意识水平改变等恶性综合征表现,将掩盖抗 NMDAR 脑炎的临床症状,更易漏诊、误诊。了解和掌握抗 NMDAR 脑炎多种临床症状和表现,特别是及时准确地识别抗 NMDAR 脑炎的精神行为异常,将有助于在临床上及时确诊并选择恰当的治疗方案。目前抗 NMDAR 脑炎精神行为异常相关的报道多数来源于个案和小样本研究,未来需开展多中心大样本的临床数据采集和深入的系统性机制研究。

参考文献

- 1 中华医学会神经病学分会. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识 [J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(9): 931-949.
- 2 刘磊, 宋兆慧, 郭晶, 等. 国人 45 例抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎病例分析 [J]. 中华神经科杂志, 2014, 47(7): 474-481.
- 3 Vitaliani R, Mason W, Ances B, et al. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma [J]. Ann Neurol, 2005, 58(4): 594-604.
- 4 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.
- 5 Gable M, Glaser C. Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis Appearing as a New-Onset Psychosis; Disease Course in Children and Adolescents Within the California Encephalitis Project [J]. Pediatr Neurol, 2017, 72: 25-30.
- 6 Gurrera R. Frequency and temporal sequence of clinical features in adults with anti-NMDA receptor encephalitis presenting with psychiatric symptoms [J]. Psychol Med, 2019, 49(16): 2709-2716.
- 7 Kayser MS, Titulaer MJ, Gresa-Arribas N, et al. Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in Anti-N-Methyl-d-Aspartate receptor encephalitis [J]. JAMA Neurology, 2013, 70(9): 1133.

- 8 Gibson LL, Pollak TA, Blackman G, et al. The psychiatric phenotype of Anti-NMDA receptor encephalitis [J]. *J Neuropsych Clin Neurosci*, 2019, 31(1):70-79.
- 9 Zhang L, Wu MQ, Hao ZL, et al. Clinical characteristics treatments and outcomes of patients with anti- N -methyl- d -aspartate receptor encephalitis: A systematic review of reported cases [J]. *Epilepsy Behav*, 2017, 68:57-65.
- 10 Yamamoto H, Hagino Y, Kasai S, et al. Specific roles of NMDA receptor subunits in mental disorders [J]. *Curr Mol Med*, 2015, 15(3):193-205.
- 11 Lee J, Kim C, Yeom HD, et al. Subunit-specific effects of poricoic acid A on NMDA receptors [J]. *Pharmacol Rep*, 2020, 72(2):472-480.
- 12 Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, et al. Glutamate receptor Ion channels; structure regulation and function [J]. *Pharmacol Rev*, 2010, 62(3):405-496.
- 13 Yao YG, Yang Y, Li W, et al. Association study of N-Methyl-D-Aspartate receptor subunit 2B (GRIN2B) polymorphisms and schizophrenia symptoms in the han Chinese population [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5):e0125925.
- 14 Vinnakota C, Schroeder A, Du X, et al. Understanding the role of the NMDA receptor subunit, GluN2D, in mediating NMDA receptor antagonist - induced behavioral disruptions in male and female mice [J]. *J Neurosci Res*, 2023, 102(1):e25257.
- 15 Zhang XQ, Xu L, Zhu XY, et al. D-serine reconstitutes synaptic and intrinsic inhibitory control of pyramidal neurons in a neurodevelopmental mouse model for schizophrenia [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):8255.
- 16 Nakanishi N, Tu S, Shin Y, et al. Neuroprotection by the NR3A Subunit of the NMDA Receptor [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(16):5260-5265.
- 17 Diamond B, Kowal C, Huerta PT, et al. Immunity and Acquired Alterations in Cognition and Emotion: Lessons from SLE [J]. *Adv Immunol*, 2006, 89:289-320.
- 18 Hara M, Martinez-Hernandez E, Ariño H, et al. Clinical and pathogenic significance of IgG, IgA, and IgM antibodies against the NMDA receptor [J]. *Neurology*, 2018, 90(16):e1386-e1394.
- 19 Hinotsu K, Miyaji C, Yada Y, et al. The validity of atypical psychosis diagnostic criteria to detect anti-NMDA receptor encephalitis with psychiatric symptoms [J]. *Schizophr Res*, 2022, 248:292-299.
- 20 Dalmau J, Gleichman A, Hughes E, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies [J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(12):1091-1098.
- 21 Ferri SL, Pallathra AA, Kim H, et al. Sociability development in mice with cell - specific deletion of the NMDA receptor NR1 subunit gene [J]. *Genes Brain Behav*, 2019, 19(1):e12624.
- 22 Levite M. Glutamate receptor antibodies in neurological diseases; anti-AMPA-GluR3 antibodies, anti-NMDA-NR1 antibodies, anti-NMDA-NR2A/B antibodies, anti-mGluR1 antibodies or anti-mGluR5 antibodies are present in subpopulations of patients with either: epilepsy, encephalitis, cerebellar ataxia, systemic lupus erythematosus (SLE) and neuropsychiatric SLE, Sjogren's syndrome, schizophrenia, mania or stroke. These autoimmune anti-glutamate receptor antibodies can bind neurons in few brain regions, activate glutamate receptors, decrease glutamate receptor's expression, impair glutamate-induced signaling and function, activate blood brain barrier endothelial cells, kill neurons, damage the brain, induce behavioral/psychiatric/cognitive abnormalities and ataxia in animal models, and can be removed or silenced in some patients by immunotherapy. [J]. *J Neural Transm*, 2014, 121(8):1029-1075.
- 23 Prüss H, Hölte M, Maier N, et al. IgA NMDA receptor antibodies are markers of synaptic immunity in slow cognitive impairment [J]. *Neurology*, 2012, 78(22):1743-1753.
- 24 Choe CU, Karamatskos E, Schatting B, et al. A clinical and neurobiological case of IgM NMDA receptor antibody associated encephalitis mimicking bipolar disorder [J]. *Psychiatry Res*, 2013, 208(2):194-196.
- 25 Reddy MSS, Thippeswamy H, Ganjekar S, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis presenting as postpartum psychosis-a clinical description and review [J]. *Arch Women's Ment Health*, 2018, 21(4):465-469.
- 26 Ma Y, Wang J, Guo S, et al. Cytokine/chemokine levels in the CSF and serum of anti-NMDAR encephalitis: A systematic review and meta-analysis [J]. *Front Immunol*, 2023, 13:1064007.
- 27 Yang J, Li B, Li X, et al. Anti-N-Methyl-D-Aspartate receptor encephalitis associated with clear cell renal carcinoma: a case report [J]. *Front Oncol*, 2020, 10:350.
- 28 Linnoila J, Pulli B, Armangué T, et al. Mouse model of anti-NMDA receptor post-herpes simplex encephalitis [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019, 6(2):e529.
- 29 Kuppuswamy PS, Takala CR, Sola CL. Management of psychiatric symptoms in anti-NMDAR encephalitis: a case series, literature review and future directions [J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2014, 36(4):388-391.
- 30 薄琳, 王乾贝, 姜忆南, 等. 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎病人精神行为症状临床分析 [J]. *护理研究*, 2019, 33(24):4359-4362.
- 31 何笑笑, 薄琳, 关鸿志, 等. 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎精神症状特点 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2019, 45(1):37-41.
- 32 关念红. 首发精神障碍的抗 NMDAR 脑炎与精神分裂症的鉴别 [J]. *中国医师杂志*, 2019, 21(2):164-166.
- 33 Foff EP, Taplinger D, Suski J, et al. EEG findings may serve as a potential biomarker for anti-NMDA receptor encephalitis [J]. *Clin EEG Neurosci*, 2016, 48(1):48-53.
- 34 Dhossche D, Fink M, Shorter E, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis versus pediatric catatonia [J]. *Am J Psychiatry*, 2011, 168(7):749-750.
- 35 Sarkis RA, Coffey MJ, Cooper JJ, et al. Anti-N-Methyl-D-Aspartate receptor encephalitis: a review of psychiatric phenotypes and management considerations: a report of the American neuropsychiatric association committee on research [J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2019, 31(2):137-142.
- 36 Warren N, Siskind D, O'Gorman C. Refining the psychiatric syndrome of anti - N - methyl - d - aspartate receptor encephalitis [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2018, 138(5):401-408.
- 37 Espinola-Nadurille M, Restrepo-Martínez M, Bayliss L, et al. Neuropsychiatric phenotypes of anti-NMDAR encephalitis: a prospective study [J]. *Psychol Med*, 2023, 53(9):4266-4274.

- 38 Tang C, Tan K, Lim G, et al. N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) Receptor and Voltage-Gated Potassium Channel (VGKC) antibody-associated encephalitis presenting as first episode acute psychosis [J]. *Front Psychiatry*, 2019, 10:913.
- 39 Huang K, Tang Y, Chen Z, et al. Comparison of hematological parameters between first-episode schizophrenia and anti-NMDAR encephalitis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10:895178.
- 40 Singer J, Sachdev P, Mohan A. Understanding the tests that we order: screening for anti-NMDA receptor encephalitis in first episode psychosis [J]. *Australas Psychiatry*, 2020, 28(2):199-201.
- 41 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.
- 42 Wang W, Zhang L, Chi X, et al. Psychiatric symptoms of patients with Anti-NMDA receptor encephalitis [J]. *Front Neurol*, 2019, 10:1330.
- 43 Blackman G, Lim MF, Pollak T, et al. The clinical relevance of serum versus CSF NMDAR autoantibodies associated exclusively with psychiatric features: a systematic review and meta-analysis of individual patient data [J]. *J Neurol*, 2022, 269(10):5302-5311.
- 44 Zhang H, Xiong W, Liu X, et al. Long-Term prognosis of patients with Anti-N-Methyl-D-Aspartate receptor encephalitis who underwent teratoma removal: an observational study [J]. *Front Neurol*, 2022, 13:874867.
- 45 Giné Servén E, Boix Quintana E, Guanyabens Buscà N, et al. Considerations of psychotic symptomatology in anti - NMDA encephalitis: Similarity to cycloid psychosis [J]. *Clin Case Rep*, 2019, 7(12):2456-2461.
- 46 杜雪, 杨帆, 边策. 卵巢畸胎瘤致自身免疫性脑炎 12 例临床分析 [J]. *实用妇产科杂志*, 2018, 34(4):302-305.
- 47 Bacchi S, Franke K, Wewegama D, et al. Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in anti-NMDA receptor encephalitis: A systematic review [J]. *J Clin Neurosci*, 2018, 52:54-59.
- 48 Yuan J, Guan H, Zhou X, et al. Changing brain metabolism patterns in patients with ANMDARE [J]. *Clin Nucl Med*, 2016, 41(5):366-370.
- 49 Endres D, Rauer S, Kern W, et al. Psychiatric presentation of Anti-NMDA receptor encephalitis [J]. *Front Neurol*, 2019, 10:1086.
- 50 Mahadeen A, Mullaguri N, George P, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate encephalitis concomitantly with Tall-cell variant papillary thyroid carcinoma [J]. *Cureus*, 2019, 11(8):e5415.
- 51 Kobayashi M, Nishioka K, Takanashi M, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis due to large-cell neuroendocrine carcinoma of the uterus [J]. *J Neurol Sci*, 2017, 383:72-74.
- 52 Nóbrega PR, Lima PRO, de Oliveira Junior¹ PH, et al. Persistent psychosis associated with extreme delta brush in anti-NMDA receptor encephalitis: a case report [J]. *BMC Psychiatry*, 2023, 23(1):256.
- 53 Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, et al. Extreme delta brush [J]. *Neurology*, 2012, 79(11):1094-1100.
- 54 Schneider R, Brüne M, Breuer TG, et al. Early multidisciplinary intensive-care therapy can improve outcome of severe anti-NMDA-receptor encephalitis presenting with extreme delta brush [J]. *Transl Neurosci*, 2019, 10(1):241-243.
- 55 Warren N, O'Gorman C, McKeon G, et al. Psychiatric management of anti-NMDAR encephalitis: a cohort analysis [J]. *Psychol Med*, 2019, 51(3):435-440.
- 56 Zandi MS, Irani SR, Lang B, et al. Disease-relevant autoantibodies in first episode schizophrenia [J]. *J Neurol*, 2010, 258(4):686-688.
- 57 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.
- 58 García-Serra A, Radosevic M, Ríos J, et al. Blocking placental class G immunoglobulin transfer prevents NMDA receptor antibody effects in Newborn Mice [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021, 8(6):e1061.
- 59 Lim JA, Lee ST, Moon J, et al. New feasible treatment for refractory autoimmune encephalitis: Low-dose interleukin-2 [J]. *J Neuroimmunol*, 2016, 299:107-111.
- 60 Wang T, Wang B, Zeng Z, et al. Efficacy and safety of bortezomib in rituximab-resistant anti-N-methyl-d-aspartate receptor (anti-NMDAR) encephalitis as well as the clinical characteristics: An observational study [J]. *J Neuroimmunol*, 2021, 354:577527.
- 61 Yang Y, Zhang B, Li M, et al. Successful treatment with immunoadsorption therapy in four patients with severe and refractory anti - N - methyl - D - aspartate receptor encephalitis [J]. *J Clin Apher*, 2021, 36(6):886-892.
- 62 Xu X, Lu Q, Huang Y, et al. Anti-NMDAR encephalitis [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 7(1):e633.
- 63 Ramlackhansingh AF, King AC, Maharaj S, et al. Clinical approach to the diagnosis and successful management of anti-NMDA receptor encephalitis when antibody testing is not possible [J]. *BMJ Case Rep*, 2019, 12(10):e229593.
- 64 Warren N, Swayne A, Siskind D, et al. Serum and CSF Anti-NMDAR Antibody Testing in Psychiatry [J]. *J Neuropsych Clin Neurosci*, 2020, 32(2):154-160.
- 65 Wadi L, Mandge V. Electroconvulsive therapy for catatonia in anti-NMDA receptor encephalitis: A case series [J]. *J Neuroimmunol*, 2024, 386:578271.
- 66 Tzang RF, Chang CH, Chang YC, et al. Autism Associated With Anti-NMDAR Encephalitis: Glutamate-Related Therapy [J]. *Front Psychiatry*, 2019, 10:440.
- 67 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.
- 68 Kayser M, Kohler C, Dalmau J. Psychiatric manifestations of paraneoplastic disorders [J]. *Am J Psychiatry*, 2010, 167(9):1039-1050.
- 69 徐文灯, 贺菲菲, 叶静. 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎 51 例的预后分析 [J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50(2):99-102.