

[文章编号] 1671-587X(2024)01-0236-07

DOI:10.13481/j.1671-587X.20240128

继发于单纯疱疹病毒性脑炎的抗NMDAR和抗GABA_BR双阳性 自身免疫性脑炎1例报告及文献复习

赵仲艳¹, 徐志育², 吴婵姬¹, 赵二义¹, 黄丹¹, 黄仕雄¹

(1. 海南省人民医院 海南医学院附属海南医院神经内科, 海南 海口 570311; 2. 海南省人民医院 海南医学院附属海南医院重症医学科, 海南 海口 570311)

[摘要] **目的:** 分析1例单纯疱疹病毒性脑炎(HSVE)继发抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)和抗 γ -氨基丁酸B型受体(GABA_BR)双阳性自身免疫性脑炎(AE)患者的临床表现及诊疗经过, 以提高临床医生对该类病的认识。**方法:** 收集1例HSVE继发抗NMDAR和抗GABA_BR双阳性AE患者的临床资料, 对其诊断和治疗经过进行总结, 并结合相关文献进行复习。**结果:** 患者, 男性, 36岁, 以头痛起病, 随后出现肢体抽搐, 并进展为意识障碍。入院后脑脊液常规生化检测异常, 脑脊液单纯疱疹病毒1型(HSV-1)IgG抗体阳性, 脑脊液和血清NMDAR抗体检测阳性, 头部磁共振成像(MRI)检查提示右侧枕叶白质异常信号, 诊断为HSVE继发抗NMDAR脑炎。数月后患者出现精神行为异常、认知障碍和睡眠障碍等症状, 血清NMDAR抗体和GABA_BR抗体均阳性, 诊断为HSVE继发抗NMDAR脑炎和抗GABA_BR脑炎。给予激素冲击和静脉注射免疫球蛋白(IVIG)治疗后, 患者病情好转出院。随访1年, 患者精神症状完全消失, 遗留轻度认知功能障碍。**结论:** HSVE抗病毒治疗有效的恢复期患者临床症状再度恶化时, 应高度怀疑继发AE的可能, 应尽快完善自身免疫性抗体检测, 以期早期诊断, 早期治疗, 以改善患者预后。

[关键词] 单纯疱疹病毒性脑炎; 抗N-甲基-D-门冬氨酸受体抗体; 抗 γ -氨基丁酸B型受体抗体; 自身免疫性脑炎

[中图分类号] R512.3 **[文献标志码]** B

Autoimmune encephalitis with double positive anti-NMDAR and anti-GABA_BR secondary to herpes simplex virus encephalitis: A case report and literature review

ZHAO Zhongyan¹, XU Zhiyu², WU Chanji¹, ZHAO Eryi¹, HUANG Dan¹, HUANG Shixiong¹

(1. Department of Neurology, People's Hospital, Hainan Province, Affiliated Hainan Hospital, Hainan Medical College, Haikou 570311, China; 2. Department of Intensive Care Unit, People's Hospital, Hainan Province, Affiliated Hainan Hospital, Hainan Medical College, Haikou 570311, China)

ABSTRACT **Objective:** To analyze the clinical presentations and diagnostic and treatment process of one patient with autoimmune encephalitis (AE) with double positive anti-N-methyl-D-aspartate receptor

[收稿日期] 2022-09-25

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81860229); 海南省科技厅院士团队创新中心项目(YSPPTZX202135); 海南省省级临床医学中心建设项目(琼卫医函[2021]276号)

[作者简介] 赵仲艳(1985-), 女, 山东省泰安市人, 副主任医师, 医学硕士, 主要从事神经免疫、认知障碍和脑血管病临床和基础方面的研究。

[通信作者] 黄仕雄, 主任医师, 硕士研究生导师(E-mail: neurology0898@163.com)

(NMDAR) and anti- γ -aminobutyric acid B receptor (GABA_BR) secondary to herpes simplex virus encephalitis(HSVE), and to improve the clinicians' awareness of this disease. **Methods:** The clinical data of one AE patient with double positive anti-NMDAR and anti-GABA_BR secondary to HSVE were collected, the diagnostic and therapeutic processes were summarized, and the relevant literatures were reviewed. **Results:** The patient, a 36-year-old male, developed a headache followed by limb convulsions, and progressed to disturbed consciousness. After admission, the routine biochemistry of the cerebrospinal fluid (CSF) was abnormal, and the herpes simplex virus-1 (HSV-1) IgG antibody showed positive in the CSF; both CSF and serum tests for NMDAR antibodies were positive; the head magnetic resonance imaging (MRI) results showed abnormal signals in the right occipital white matter, leading to the diagnosis of HSVE secondary to anti-NMDAR encephalitis. Several months later, the patient experienced psychiatric behavior abnormalities, cognitive dysfunction, and sleep disorders, and both the serum NMDAR and GABA_BR antibodies showed positive results, prompting the diagnosis of HSVE secondary anti-NMDAR encephalitis and anti-GABA_BR encephalitis. After treatment with steroid pulse therapy and intravenous immunoglobulin (IVIG), the patient's condition was improved and the patient was discharged. At one-year follow-up, the patient's psychiatric symptoms had completely resolved, leaving mild cognitive impairment. **Conclusion:** If the clinical symptoms of the patients recovering from antiviral treatment for HSVE is worsened, secondary AE should be highly suspected; it is important to complete autoimmunity antibody testing as soon as possible for the early diagnosis and treatment to improve the prognosis of the patient.

KEYWORDS Herpes simplex virus encephalitis; Anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody; Anti- γ -aminobutyric acid B receptor antibody; Autoimmune encephalitis

病毒性脑炎 (viral encephalitis, VE) 是中枢神经系统常见的感染性疾病, 以单纯疱疹病毒性脑炎 (herpes simplex virus encephalitis, HSVE) 最为常见, 约占 90%^[1]。因有特异性治疗方法, HSVE 多为单相病程, 预后良好^[2]。但部分患者经过充分的治疗, 在最初的临床症状改善后仍会出现新的神经系统症状或原有症状恶化, 此时需考虑是否继发自身免疫性脑炎 (autoimmune encephalitis, AE)。AE 是一类由自身免疫机制介导的新型脑炎, 于 2007 年首次报道^[3]。目前关于 AE 的病因尚不明确, 多考虑为肿瘤或感染所引发的异常免疫反应所致。VE 可能是继发 AE 的重要原因之一^[4], 称之为病毒性脑炎后自身免疫性脑炎 (post-viral-encephalitis autoimmune encephalitis, PVEAE)。目前临床上 VE 继发 AE 的病例报道多为单抗体阳性, 多重抗体阳性的病例仅见于少数个案报道^[5-7]。本研究报告 1 例成人 HSVE 后并发抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (anti-N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) 和抗 γ -氨基丁酸 B 型受体 (anti- γ -aminobutyric acid B receptor, GABA_BR) 抗体双重阳性的 AE 患者, 现对其诊疗经过进行分析, 并复习相关文献, 以提升临床医生对该病的认识。

1 临床资料

患者, 男性, 36 岁。2018 年 8 月 3 日因头痛 20 d, 肢体抽搐 4 d, 意识障碍 1 d 首次入院。患者于 20 d 前 (2018 年 7 月 13 日) 淋雨后出现头痛, 位于后枕部, 呈搏动样, 无畏寒发热及恶心呕吐, 自行服用“布洛芬”治疗, 头痛减轻但频发, 未予重视。15 d 前 (2018 年 7 月 18 日) 出现发热, 体温最高达 38 °C, 头痛加重, 食欲下降, 精神状态稍差, 于当地医院就诊, 完善腰椎穿刺术显示: 脑脊液压力 250 mmH₂O, 白细胞计数 $92 \times 10^6 \text{ L}^{-1}$, 蛋白 568.00 mg·L⁻¹, 糖和氯化物正常, 脑脊液抗酸杆菌涂片阴性, 脑脊液墨汁染色阴性, 诊断为 VE, 给予阿昔洛韦抗病毒和甘露醇脱水等治疗, 患者头痛减轻, 精神状态改善。2018 年 7 月 27 日患者出现幻觉、谵妄, 头痛加重, 复查腰椎穿刺术, 脑脊液压力 290 mmH₂O, 白细胞计数 $168 \times 10^6 \text{ L}^{-1}$, 蛋白 685.00 mg·L⁻¹, 糖和氯化物正常, 加用喹硫平 and 氟哌利多等治疗后患者症状无明显好转。2018 年 7 月 31 日起患者反复出现双上肢伸直或屈曲抽搐、双眼球向前凝视或无目的运动、牙关紧闭和呼之不应, 上述症状每次发作持续数十秒至十余分钟不等, 每日发作 10 余次。脑电图显示: 以前头部为主的多量广泛性高-极高波幅慢波, 额及颞

区见少量散在和低波幅 β 波(图1)。加用奥卡西平和左乙拉西坦抗癫痫治疗,患者四肢抽搐发作仍频发,病程中反复出现发热,体温波动在 $37.5^{\circ}\text{C}\sim 38.5^{\circ}\text{C}$,意识水平下降,逐渐加重至昏睡,遂于2018年8月3日转入本院。转入时查体:昏睡,查体欠合作。双侧瞳孔等大等圆,直径3 mm,对光反射灵敏,眼球活动不配合检查,脑膜刺激征阴性,四肢肌张力正常,四肢肌力5级,四肢腱反射正常,双侧病理征阴性。入院后查血常规示:白细胞 $28.10\times 10^9\text{L}^{-1}$,中性粒细胞百分率91.5%,淋巴细胞百分率4.0%。腰椎穿刺术显示:脑脊液压力150 mmH₂O,白细胞计数 $17\times 10^6\text{L}^{-1}$,糖、氯化物和蛋白水平均正常。脑脊液单纯疱疹病毒1型(herpes simplex virus type-1, HSV-1)抗体IgG阳性,二代测序阴性。AE抗体检测结果回报:脑脊液NMDAR抗体阳性(滴度1:320),血清NMDAR抗体阳性(滴度1:100)。胸部、腹部和盆腔CT平扫显示:双肺渗出性病变,伴左肺下叶局部实变和肺不张,双侧胸膜稍增厚,双侧胸腔少量积液,心包膜增厚;肝内多发高密度灶,考虑钙化灶,胆囊增大;左肾见小结石和钙化灶,膀胱壁增厚;结肠见较多液体潴留,伴较多积气,肠管未见扩张。头部磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)显示:右侧枕叶白质可见少许斑点状异常信号,呈长T1和长T2信号,液体衰减反转恢复(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)呈高信号(图2)。结合患者症状和辅助检查结果,住院时诊断为HSVE继发抗NMDAR脑炎,给予阿昔洛韦抗病毒,同时给予静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)($0.4\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 5 d)和甲泼尼龙($1000\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$, 5 d)冲击治疗,之后逐渐减量并进行对症支持治疗,治疗67 d后患者神清,无肢体抽搐,无精神症状,可与人正常交流,出院。

2019年4月3日患者因精神行为异常3周再次入院。患者2019年3月自行停用激素,约1个月后(病程9个月)出现精神行为异常、认知障碍、缄默和睡眠障碍。查体:神清,淡漠迟钝,易激惹,定向力下降,记忆力下降。双侧瞳孔直径约为3 mm,对光反射灵敏,脑膜刺激征阴性,四肢肌张力正常,四肢肌力5级,双侧病理征阴性。患者因精神症状明显拒绝腰椎穿刺术检查。检测血清AE抗体,结果回报:抗NMDAR阳性(滴度

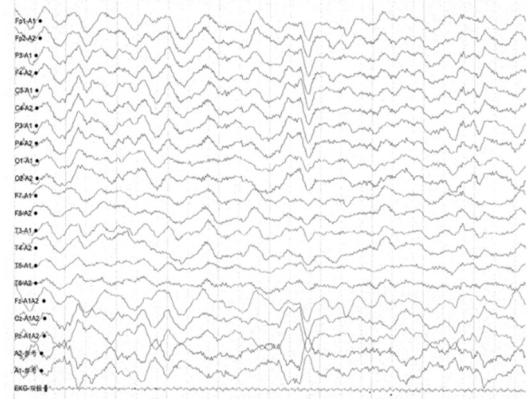


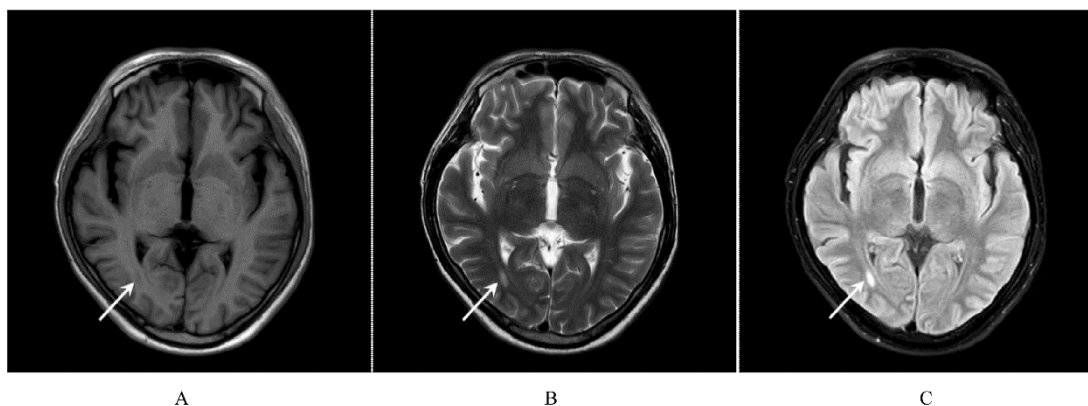
图1 首次入院时HSVE继发抗NMDAR和抗GABA_BR双阳性AE患者脑电图

Fig. 1 Electroencephalography of AE patient with double positive anti-NMDAR and anti-GABA_BR secondary to HSVE when first admission

1:1000),抗GABA_BR阳性(滴度1:100),其余抗体均为阴性。复查头部MRI检查未见异常。脑电图示:两侧基本对称的低-中波幅 α 波,散在少-中量低-中波幅 δ 波(图3)。复查胸部及腹部CT均未发现异常。第2次入院诊断为HSVE继发抗NMDAR和抗GABA_BR双阳性AE,再次给予IVIG和甲泼尼龙冲击治疗后改泼尼松口服并逐渐减量,患者精神症状明显改善,记忆力下降较前恢复,出院后续门诊随访。随访1年,患者精神症状完全消失,仅遗留有轻度认知障碍,随访过程中未发现肿瘤。

2 讨论

VE是指病毒感染引起的中枢神经系统局灶性或弥漫性损害,其年发病率约为 $3.5/10\text{万}\sim 7.4/10\text{万}$,死亡率和致残率较高,部分患者起病急且进展快,甚至在短时间内死亡^[8]。目前已知有100余种病毒可导致VE,其中以单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)最常见。HSVE以发热、头痛、癫痫、意识障碍和局灶性神经系统体征等临床表现较为常见^[9]。多数HSVE患者预后良好,但仍有部分患者缓解期内出现新的症状或原有症状再度恶化,其在成年人中复发率为 $7.1\%\sim 12.5\%$ ^[10]。复发的性质可分为2种类型,一种类型与低初始剂量阿昔洛韦治疗有关,表现为对第二疗程阿昔洛韦治疗反应良好或脑脊液HSV-聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)阳性,表明病毒未完全失活或出现新的病毒复制^[9];另外一



A: T1-weighted image; B: T2-weighted image; C: T2 fluid attenuated inversion recovery image. White arrows indicated lesion.

图2 首次入院时HSVE继发抗NMDAR和抗GABA_BR双阳性AE患者头部MRI影像

Fig. 2 MRI images of AE patient with double positive anti-NMDAR and anti-GABA_BR secondary to HSVE at first admission

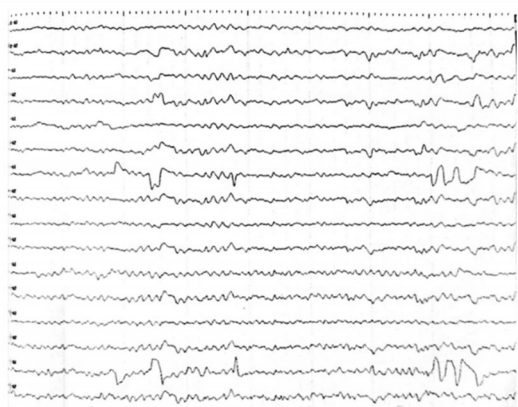


图3 二次入院时HSVE继发抗NMDAR和抗GABA_BR双阳性AE患者脑电图

Fig. 3 Electroencephalography of AE patient with double positive anti-NMDAR and anti-GABA_BR secondary to HSVE when second admission

种类型则是患者症状复发或恶化时脑脊液中HSV-PCR阴性, 头颅MRI未见新的病灶, 抗病毒治疗无效而免疫治疗有效^[11-12]。目前普遍认为, HSVE后的复发病状是因病毒感染触发免疫反应进而继发AE所致, 可影响约20%的HSVE患者, 也被称为PVEAE^[5, 13-14], 其中以NMDAR抗体的产生较多见, 此外也会出现GABA_BR、AMPA和多巴胺D2受体(dopamine D2 receptor, D2R)抗体阳性等^[13, 15-16]。

AE是一种由免疫介导的疾病, 临床通常表现为认知功能下降、癫痫发作、精神症状和运动障碍等^[17]。依据神经细胞抗原位置不同, AE相关抗体分为抗细胞表面抗原抗体和抗细胞内抗原抗体。抗

NMDAR脑炎是AE最常见类型, 约占AE患者的80%, 其临床表现多样, 常见精神行为异常、癫痫发作、认知障碍、运动障碍、言语障碍、意识障碍和自主神经功能障碍等^[18]。抗GABA_BR脑炎则较为少见, 约占AE患者的5%^[19], 主要临床表现为癫痫发作、认知障碍、精神症状和意识障碍等^[20]。该例患者为青年男性, 急性起病, 受凉后出现头痛, 发热和恶心呕吐等症状, 脑脊液检查显示白细胞计数升高, 蛋白稍高, 糖和氯化物水平正常, 脑脊液HSV-IgG抗体阳性, 因此诊断为HSVE, 起始抗病毒治疗有效, 在病程2周出现头痛加重、精神行为异常和癫痫发作, 继续给予抗病毒治疗效果差, 癫痫频发, 意识水平逐渐下降, 脑脊液和血清实验室检查抗NMDAR阳性, 给予IVIG及激素冲击治疗后好转出院。出院5个月后再次出现精神行为异常, 血清实验室检查NMDAR和GABA_BR抗体均阳性, 给予IVIG及激素冲击治疗后症状恢复。结合患者临床症状、体征和相关检查考虑该病例第1阶段早期为HSVE, 第1阶段后期则是HSVE继发抗NMDAR脑炎, 第2阶段则考虑为HSVE继发抗NMDAR和抗GABA_BR双阳性AE。

近年来HSVE与AE的关系一直受到关注。2012年PRÜSS等^[21]证实: 在30%的HSVE患者病程中可出现抗NMDAR由阴转阳的变化。2014年伍斌等^[22]报道儿童HSVE后继发抗NMDAR脑炎的国内首例病例。2018年ARMANGUE等^[5]研究显示: HSVE后继发AE的发病率为27%, 其中64%为抗NMDAR脑炎。HSVE继发AE多表现出“发病-缓解-再发”的双

相病程,即在HSVE缓解过程中,距HSVE症状首发2~16周后出现AE症状^[5]。第1阶段以发热、癫痫发作和精神行为异常为主要症状的病毒性脑炎期,经抗病毒治疗后症状缓解。第2阶段为AE期,以精神行为异常为突出表现,还包括认知障碍和自主神经功能障碍等。该例患者临床症状变化与此吻合,从诊断为HSVE至抗NMDAR脑炎约2周时间,与文献^[5]报道一致。但第2阶段在第1阶段5个月后发病,间隔时间长,且为抗NMDAR脑炎与抗GABA_BR脑炎共存。

HSVE后继发AE最常见的抗体是NMDAR,可能是因为与其他抗体比较NMDAR表达更为丰富。研究^[5, 23]显示:在HSVE继发AE阶段也可并发多种神经元表面或突触蛋白抗体阳性,属于多重抗体阳性AE,可导致其临床表现的叠加或者变异。此种情况抗体的产生不是分子模拟所致,而是由于受损脑组织释放抗原后的自我免疫^[24],但此类病例较为少见,多为个案报道。HSVE后出现抗NMDAR抗体和抗GABA_BR抗体双阳性的病例则更为罕见,目前国内外仅有4例病例报道,年龄从15个月到55岁不等^[5, 23-25]。该例患者第2阶段血清抗NMDAR抗体和抗GABA_BR抗体均阳性。与经典的HSVE继发AE的间隔时间不同,此2种抗体同时阳性出现的时间间隔在各文献报道差异较大,ALEXOPOULOS等^[23]报道的病例在病程21d出现,朱红敏等^[25]报道的病例则在病程28个月后出现,而该例患者则在病程5个月后出现,考虑目前该类型病例数较少,无法进行相关统计仍需继续随访研究。此外该例患者第2阶段以精神行为异常为主要表现,无癫痫发作,与经典抗GABA_BR脑炎症状不同,考虑为多重抗体阳性后导致AE症状的变异所致。

约90%HSVE患者可出现头部MRI异常表现,以累及颞叶内侧和扣带回常见^[26-27]。抗NMDAR脑炎患者头部MRI可无明显异常,或者仅有散在皮质和皮质下点片状FLAIR高信号,部分可见边缘系统FLAIR和T2高信号^[28]。抗GABA_BR脑炎患者头部MRI可见双侧或单侧颞叶内侧(海马和杏仁体)病灶^[29],但并非所有抗GABA_BR脑炎患者均有影像学改变,文献^[30]报道1/3患者影像学无异常。与发病初期比较,VE继发AE患者头部MRI通常无明显特异性变化,新发病灶少见^[31]。该例患者发病第1阶段头部MRI检查提示在右侧枕

叶白质下可见异常信号,非常见病变部位,在第2阶段复查头部MRI未见新发病灶,且原有病灶已完全吸收。抗NMDAR脑炎患者中,畸胎瘤是常见诱因,女性患者并发卵巢畸胎瘤的百分率为29.4%,而男性患者并发肿瘤者极罕见^[31-32]。抗GABA_BR脑炎患者并发肿瘤较为常见,其中最常见的是非小细胞肺癌,其他肿瘤包括胸腺类癌、胸腺瘤、乳腺癌和黑色素瘤等^[32-33]。该例患者治疗及随访期间均未发现肿瘤。

与治疗AE的方法相似,HSVE后继发AE的一线疗法为单独或联合使用激素、免疫球蛋白、免疫吸附和血浆置换;若经过一线治疗后病情仍未得到改善,则需启动二线治疗,如利妥昔单抗和环磷酰胺等^[13, 30, 34]。该例患者在2次病程中均采用IVIG联合大剂量激素冲击治疗,尤其是第2疗程,虽然抗体滴度水平高,但启动一线治疗后临床症状明显缓解,恢复良好。

综上所述,HSVE继发AE的病例多为单抗体阳性,出现多重抗体阳性的病例较为少见,在HSVE抗病毒治疗有效的恢复期内患者再发精神行为异常、认知功能障碍和癫痫发作等症状时,应高度怀疑继发AE的可能,此时应尽早完善自身免疫性抗体检测,做到早期诊断和及时治疗,以改善患者预后。本研究不足之处在于后期随访过程中未动态监测患者自身免疫性抗体滴度变化,无法了解患者病情变化与抗体滴度之间的相关性。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

赵仲艳参与临床资料收集、病例分析和论文撰写,徐志育、吴婵姬、赵二义和黄丹参与临床资料整理、实验室检查结果收集和分析,黄仕雄参与指导论文撰写和论文审核。

[参考文献]

- [1] 李想,何志义.病毒性脑炎继发自身免疫性脑炎的研究进展[J].中国临床神经科学,2020,28(5):584-589,594.
- [2] BRADSHAW M J, VENKATESAN A. Herpes simplex virus-1 encephalitis in adults: pathophysiology, diagnosis, and management [J]. Neurotherapeutics, 2016, 13(3): 493-508.
- [3] DALMAU J, TÜZÜN E, WU H Y, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma [J]. Ann

- Neurol, 2007, 61(1): 25-36.
- [4] ARMANGUE T, LEYPOLDT F, MÁLAGA I, et al. Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity[J]. *Ann Neurol*, 2014, 75(2): 317-323.
- [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] 李务荣, 高俊华, 姜美娟, 等. 抗神经元细胞表面抗原抗体相关自身免疫性脑炎7例临床分析[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2018, 25(1): 32-36.
- [7] 毛丹丹, 胡文广, 刘平, 等. 儿童单纯疱疹病毒脑炎合并抗NMDAR和抗Hu抗体双重阳性自身免疫性脑炎的临床特点(附1例报告)[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2022, 29(3): 211-215.
- [8] 冯绵烨, 娄燕. 病毒性脑炎的诊治研究进展[J]. *中华诊断学电子杂志*, 2019, 7(1): 66-70.
- [9] SCHLEEDE L, BUETER W, BAUMGARTNER-SIGL S, et al. Pediatric herpes simplex virus encephalitis: a retrospective multicenter experience[J]. *J Child Neurol*, 2013, 28(3): 321-331.
- [10] SKÖLDENBERG B, AURELIUS E, HJALMARSSON A, et al. Incidence and pathogenesis of clinical relapse after herpes simplex encephalitis in adults[J]. *J Neurol*, 2006, 253(2): 163-170.
- [11] HÖFTBERGER R, ARMANGUE T, LEYPOLDT F, et al. Clinical neuropathology practice guide 4-2013: post-herpes simplex encephalitis: N-methyl-d-aspartate receptor antibodies are part of the problem [J]. *Clin Neuropathol*, 2013, 32(4): 251-254.
- [12] TITULAER M J, LEYPOLDT F, DALMAU J. Antibodies to N-methyl-D-aspartate and other synaptic receptors in choreoathetosis and relapsing symptoms post-herpes virus encephalitis [J]. *Mov Disord*, 2014, 29(1): 3-6.
- [13] PRÜSS H. Postviral autoimmune encephalitis: manifestations in children and adults [J]. *Curr Opin Neurol*, 2017, 30(3): 327-333.
- [14] NOSADINI M, MOHAMMAD S S, CORAZZA F, et al. Herpes simplex virus-induced anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: a systematic literature review with analysis of 43 cases [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2017, 59(8): 796-805.
- [15] MOHAMMAD S S, SINCLAIR K, PILLAI S, et al. Herpes simplex encephalitis relapse with chorea is associated with autoantibodies to N-Methyl-D-aspartate receptor or dopamine-2 receptor [J]. *Mov Disord*, 2014, 29(1): 117-122.
- [16] LINNOILA J J, BINNICKER M J, MAJED M, et al. CSF herpes virus and autoantibody profiles in the evaluation of encephalitis [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2016, 3(4): e245.
- [17] AL-ANSARI A, ROBERTSON N P. Autoimmune encephalitis: clinical presentation, investigation and treatment [J]. *J Neurol*, 2021, 268(10): 3935-3937.
- [18] 李学斌, 杨灿, 李秋波, 等. 抗N-甲基-D-天门冬氨酸受体脑炎病理机制的研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2023, 40(4): 382-384.
- [19] 吴燕, 苏志强, 丁婉秋. 抗γ氨基丁酸B受体脑炎研究进展[J]. *中国临床神经科学*, 2022, 30(2): 231-235.
- [20] ESPOSITO S, PRINCIPI N, CALABRESI P, et al. An evolving redefinition of autoimmune encephalitis [J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(2): 155-163.
- [21] PRÜSS H, FINKE C, HÖLTJE M, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis [J]. *Ann Neurol*, 2012, 72(6): 902-911.
- [22] 伍斌, 张炜华, 吕俊兰, 等. 继发于单纯疱疹病毒性脑炎的抗-N-甲基-D-天门冬氨酸受体脑炎4例病例报告[J]. *中国循证儿科杂志*, 2014, 9(3): 223-226.
- [23] ALEXOPOULOS H, AKRIVOU S, MASTROYANNI S, et al. Postherpes simplex encephalitis: a case series of viral-triggered autoimmunity, synaptic autoantibodies and response to therapy [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2018, 11: 1756286418768778.
- [24] 高煜, 王向波, 闫鹤立, 等. 呈典型双峰脑炎表型的单纯疱疹病毒脑炎继发自身免疫性脑炎[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2021, 47(8): 449-454.
- [25] 朱红敏, 孙丹, 胡家胜, 等. 继发于单纯疱疹病毒性脑炎的儿童抗NMDAR脑炎合并抗GABABR脑炎一例报道[J]. *中华神经医学杂志*, 2020, 19(1): 73-75.
- [26] 赵宛玉, 杜敢琴, 张在行. 单纯疱疹病毒性脑炎继发抗NMDAR脑炎1例报道并文献复习[J]. *卒中与神经疾病*, 2019, 26(1): 116-117.
- [27] 曹阳, 肖能, 胡石腾, 等. 磁共振3D-ASL定量评估儿童病毒性脑炎脑灌注特征[J]. *中国医学物理学杂志*, 2022, 39(4): 475-478.
- [28] 中华医学会神经病学分会神经感染性疾病与脑脊液细胞学学组. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识(2022年版)[J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55(9): 931-949.
- [29] HÖFTBERGER R, TITULAER M J, SABATER L, et al. Encephalitis and GABAB receptor antibodies: novel findings in a new case series of 20 patients [J]. *Neurology*, 2013, 81(17): 1500-1506.

- [30] SAHAR N, NURRE A M, SIMON R Q. Infectious trigger for autoimmune encephalitis: a case report and literature review[J]. *Case Rep Infect Dis*, 2019, 2019: 5731969.
- [31] XU X L, LU Q, HUANG Y, et al. Anti-NMDAR encephalitis: a single-center, longitudinal study in China[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 7(1): e633.
- [32] MCKAY J H, DIMBERG E L, LOPEZ CHIRIBOGA A S. A systematic review of Gamma-aminobutyric Acid Receptor Type B autoimmunity[J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2019, 53(1): 1-7.
- [33] KIM S H, KIM W. GABA-B receptor encephalitis triggered by enterovirus encephalitis in a patient with small cell lung cancer: a case report[J]. *Neurologist*, 2020, 25(4): 106-108.
- [34] 迟博闻, 王佳伟. 单纯疱疹病毒感染后自身免疫性脑炎的研究进展[J]. *首都医科大学学报*, 2021, 42(3): 341-346.