

自身免疫性脑炎的诊断进展

卢逸舟¹, 陈 晟²

(1.上海交通大学医学院附属瑞金医院卢湾分院脑病中心, 上海 200025;

2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科, 上海 200025)



【摘要】自身免疫性脑炎主要表现为急性或亚急性记忆障碍、精神行为异常及癫痫发作。2016 年 *Lancet Neurology* 发表的自身免疫性脑炎临床诊断标准及排除标准及 2017 年中华医学会神经病学分会发布的《中国自身免疫性脑炎诊治专家共识》为我国自身免疫性脑炎规范化诊疗提供了重要参考。本文就临床常见的自身免疫性脑炎类型及近些年新发现的自身免疫性脑炎抗体相关综合征的临床特征作一总结, 为自身免疫性脑炎的诊断提供思路。

【关键词】自身免疫性脑炎; 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎; 莫旺综合征; 抗二肽基肽酶样蛋白抗体相关脑炎; 抗 IgLON5 抗体相关脑病; 抗 KLHL11 抗体脑炎

【中图分类号】R512.3; R742**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2021-02-28

Diagnosis progress of autoimmune encephalitis

Lu Yizhou¹, Chen Sheng²

(1. Encephalopathy Center, Ruijin Hospital, Luwan Branch, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine;

2. Department of Neurology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine)

【Abstract】The clinical manifestations of autoimmune encephalitis(AE) consist of acute or sub-acute memory loss, mental-behavior disorders and seizures. Clinical diagnostic criteria for AE, published by *Lancet Neurology* in 2016, and Expert Consensus on Diagnosis and Treatment of Chinese Autoimmune Encephalitis in 2017 are of great importance for the standardized diagnosis and treatment. In this article, we will review the common types of AE and the clinical features of the newly-found AE antibodies related syndromes.

【Key words】autoimmune encephalitis; anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis; Morvan's syndrome; anti-dipeptidyl-peptidase-like protein antibody related encephalitis; anti-IgLON 5 antibody related encephalopathy; anti-KLHL11 encephalitis

作者介绍: 卢逸舟, Email: angelinalyz@163.com,

研究方向: 自身免疫性脑炎、肌肉疾病。

通信作者: 陈 晟, 博士, 副教授、副主任医师, 研究生导师, 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科副主任。第八届中华医学会神经病学分会神经免疫学组成员、中国医师协会神经内科医师分会神经免疫疾病专业委员会委员、中国研究型医院学会神经科学专业委员会青年 ALS 协作组成员、上海市医学会神经内科分会青年委员、上海市医学会神经内科分会神经免疫、遗传学组委员、上海市免疫学会神经内科专业委员会副主任委员、上海中西医结合学会神经内科青年副主任委员、美国外国医学毕业生教育委员会(ECFMG)注册医师、第四届中国医师协会杰出青年神经内科医师; *Frontiers in Molecular Neuroscience* 客座主编、《中国现代神经疾病杂志》编委、*The Lancet* 系列杂志、*Brain Pathology* 审稿人; 以第一作者或通信作者在 *Lancet Neurology*、*JAMA Neurology*、*Autophagy*、*Neurology*、*Molecular Neurodegeneration*、*Eclinical Medicine*、*Brain Pathology* 等杂志发表论著、评述或短篇 30 篇; 参加编写各类专著 16 部; 作为课题负责人承担国家自然科学基金面上项目、青年项目及其他省部级项目共计 5 项; 获得上海科技进步三等奖、中华医学科技二等奖、上海医学科技二等奖、辽宁省科技进步一等奖、华夏医学科技三等奖, 2015 年入选上海市科技启明星, 2016 年获得上海市五四奖章, 2018 年入选上海市曙光人才计划, 2019 年入选上海交通大学晨星学者, 2019 年入选上海青年拔尖人才, 获得 2019 年上海市人才发展基金。Email: mztes@163.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 81671241)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210618.1228.002.html>

(2021-06-18)

自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)是由自身免疫机制介导的一种炎症性脑病, 占脑炎病例的 10%~20%, 其中绝大部分 AE 是由抗体介导的中枢神经系统损伤, 临床表现为急性或亚急性起病的认知障碍、痫性发作、精神行为异常及多种多样的运动障碍。1968 年由 Corsellis JA 等^[1]提出的“边缘性脑炎(limbic encephalitis, LE)”概念, 是自身免疫性脑炎最早研究的历史记录。以往研究认为, 该病与肿瘤相关且预后不佳。近十年来, 随着神经科学、诊断技术及医学影像学的不断进步, 国内外对自身免疫性脑炎的研究进展十分迅速, 临床对自身免疫性脑炎的认识和转化研究也在逐渐进步。2016 年 *Lancet Neurology* 发表了自身免疫性脑炎临床诊断标准及排除标准^[2]。参照该标准并结合我国临床工作的实际情况, 我国神经病学领域专家于 2017 年颁布了《中国自身免疫性脑炎诊治专家共识》^[3], 为国内自身免疫性脑炎的临床诊断和治疗提供了重要依据。

对于急性或亚急性起病(<3 个月), 出现边缘系统症状、脑炎综合征、基底节和(或)间脑/下丘脑受累表现以及精神

症状患者,需考虑自身免疫性脑炎可能。进一步诊断需要结合脑脊液、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、脑电图或者发现与 AE 相关的特定类型的肿瘤等辅助检查的阳性结果及完成鉴别诊断才可作出。确诊自身免疫性脑炎需根据抗神经元表面抗原的自身抗体检测阳性结果。需要注意的是,共识推荐采用基于细胞底物(cell based assay, CBA)进行间接免疫荧光法(indirect immunofluorescence assay, IIF),尽可能对患者的脑脊液及血清标本同时进行检测。但是目前基于抗体检测结果的明确诊断仍存在困境,如检测手段的可及性,检测项目的经济成本、时间成本及阴性结果如何解释等,因此神经科医生仍需全面关注患者的临床特征、影像学表现及实验室检查等,建立自身抗体和临床表型的联系,做到有的放矢。此外,随着对该疾病认识的增加,关于双抗体、三抗体甚至多抗体“叠加现象”的报道也屡见不鲜。最多见的是抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(anti-N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)抗体与胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)抗体及水通道蛋白 4(aquaporin 4, AQP4)抗体的叠加^[4],这些均给导致临床表型责任抗体的认定带来了困难。本文就临床常见的自身免疫性脑炎类型及近些年新发现的自身免疫性脑炎抗体相关综合征的临床特征作一总结,为自身免疫性脑炎的诊断提供思路。

1 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎与其他新发现的自身免疫性脑炎

1.1 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎

NMDAR 由 NR1、NR2 和 NR3 亚单位构成,该受体是离子型谷氨酸受体的一个亚型。NMDAR 主要位于额叶和边缘叶系统,在海马中最为显著,与调节突触传递、触发突触重塑及参与学习记忆等功能相关。抗 NMDAR 脑炎是 AE 的最主要类型,约占 AE 患者的 80%,该类型也是最早被发现且研究最为透彻的一类自身免疫性脑炎。该疾病最早于 2005 年由 Vitaliani R 等^[5]报告,病例的 4 位女性患者均合并畸胎瘤,故称为畸胎瘤相关性脑炎。2008 年, Dalmau J 等^[6]提出“抗 NMDAR 脑炎”的概念,并明确患者存在抗神经元细胞膜表面 NMDAR NR1/NR2 功能域的抗体。近十年来,抗 NMDAR 脑炎已成为国内外研究的热点,目前发现,抗 NMDAR 脑炎患者血清和脑脊液中均存在针对中枢神经系统 NMDAR NR1 亚基的特异性 IgG 抗体,因此目前认为该病发病机制是由抗体介导的自身免疫性反应^[7]。除了经典的畸胎瘤导致的抗 NMDAR 脑炎外,感染也能诱发抗 NMDAR 脑炎,其中最常见的病原体是单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)。此外,水痘-带状疱疹病毒(varicella-zoster virus, VZV)、流感病毒、乙型肝炎病毒、EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)、隐球菌等也被报道与抗 NMDAR 脑炎相关^[8]。抗 NMDAR 脑炎常见于青少年及儿童,尤其好发于年轻女性。该病临床表现多

变,可出现快速进展的认知功能减退、癫痫发作及精神行为异常等。大部分患者可同时伴随多种多样的不自主动作,尤其以口面部不自主运动和肌张力障碍最为特征。自主神经功能不稳、心律失常、中枢性低通气与猝死密切相关^[8-9]。确诊需依赖脑脊液中 NMDAR 抗体的检出。此类脑炎可进展为重症脑炎,患者通常需要重症监护管理,恢复较为缓慢,早期免疫治疗与预后有相关性^[10]。

根据 *Lancet Neurology* 所发表的自身免疫性脑炎临床诊断标准及国内专家共识推荐,抗 NMDAR 脑炎的诊断标准分为拟诊和确诊 2 个级别。拟诊为抗 NMDAR 脑炎需满足以下 3 项标准:①快速起病,病程<3 个月,6 项主要临床症状至少具备 4 项(行为异常或认知功能障碍、言语功能障碍、癫痫发作、运动障碍或僵直/姿势异常、意识水平下降、自主神经功能障碍或中枢性低通气);②至少有 1 项辅助检查结果异常(异常脑电图、脑脊液细胞数增多或出现寡克隆带);③需排除其他可能病因^[2-3]。该拟诊标准对没有条件进行自身抗体检测的患者提供了临床诊断的标准,也为早期进行试用一线免疫治疗药物提供了依据。而确诊抗 NMDAR 脑炎需包括上述临床症状的 1 项或多项,以及脑脊液 NMDAR IgG 抗体阳性(CBA 法)。如果仅血清阳性(CBA 法),则需要同时进行基于组织底物的实验(tissue based assay, TBA)法验证。

1.2 莫旺综合征

国内外相关病例数报道较少,属于临床罕见病。现有研究表明,电压门控钾离子通道(voltage-gated potassium channel, VGKC)复合物抗体与该病的发病机制紧密相关。神经元细胞表面、轴突和中枢神经末梢以及周围神经均可表达 VGKC,与静息电位的维持及细胞复极相关。抗 VGKC 抗体包括 2 类:抗接触蛋白相关蛋白 2(contactin-associated protein-like 2, CASPR2)抗体及抗富亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1(leucin-rich glioma-inactivated 1 protein, LGI1)抗体^[11-12]。Bakircioğlu-Duman E 等^[13]发现,约 17%的莫旺综合征患者可出现抗 CASPR2 抗体阳性,12%左右的患者可检测到抗 LGI1 抗体阳性,部分患者可同时检测到 2 种抗体。莫旺综合征多见于男性,发病年龄中位数为 66 岁,可伴发肿瘤,以胸腺肿瘤多见^[14]。临床表现多变,神经系统广泛受累,可同时出现外周神经和中枢神经受累的症状,包括神经性肌强直、边缘性脑炎和失眠。其中神经性肌强直、失眠为本病的特征性改变,伴或不伴植物神经功能障碍。特征性肌电图表现为快速的二联、三联或多联电位,呈自发性,此外肌颤搐和纤颤电位也较常见^[15]。血清和(或)脑脊液中可检测到抗 CASPR2 抗体。

1.3 抗二肽基肽酶样蛋白抗体脑炎

临床罕见,目前国内外对于该病例报道约 40 例,2013 年由 Boronat A 等^[16]首次报道。抗二肽基肽酶样蛋白(anti-dipeptidyl-peptidase-like protein, DPPX)是电压门控性 α 型 Kv4.2 钾通道复合体的调节亚单位,与 Kv4.2 钾通道功能调节相关, Kv4.2 与调节动作电位向神经元树突的反向传播

相关^[17]。抗 DPPX 抗体相关综合征的典型症状包括消化道症状(腹痛、腹泻)、精神行为异常、认知障碍、运动障碍(肌阵挛、震颤等),还可出现共济失调、癫痫和睡眠障碍等^[18];自主神经功能症状也可出现,包括直立性低血压、尿失禁、心动过速等^[19-20]。进展性脑脊髓炎伴强直和阵挛(progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus, PERM)是抗 DPPX 抗体脑炎罕见的临床表型。在随访过程中,发现抗 DPPX 抗体脑炎可以合并肿瘤,其中以合并 B 细胞淋巴瘤多见^[21]。影像诊断方面,¹⁸F-氟脱氧葡萄糖正电子发射断层显像(¹⁸F-fludeoxy-glucose positron emission tomography, ¹⁸F-PET)可以发现双侧颞叶、丘脑代谢降低(图 4)。但由于该疾病病例数较少,使得该疾病的临床诊断充满挑战。

1.4 抗 IgLON5 抗体相关脑病

抗 IgLON 家族蛋白 5(immunoglobulin LON 5, IgLON5)抗体相关脑病由 Dalmau 团队于 2014 年首先报道,是一种罕见的中枢神经系统自身免疫性疾病^[22]。IgLON5 主要表达于神经系统,是细胞黏附分子免疫球蛋白家族成员之一,其功能尚不明确。目前已知,抗 IgLON5 抗体相关脑病的病理改变为 tau 蛋白沉积,丘脑、下丘脑、中脑、脑桥被盖部为其常见病变部位^[22],国外学者基于上述病理学改变于 2016 年提出了“抗 IgLON5 抗体相关的 tau 蛋白病的神经病理诊断标准”^[23]。根据 Gaig C 等^[24]的回顾性研究,抗 IgLON5 抗体脑病患者起病较为缓慢,病程呈慢性进行性发展,发病年龄中位数在 60 岁左右,病程 2 个月至 12 年不等。抗 IgLON5 脑病最为特征性的临床表现为睡眠障碍、运动障碍和中枢性低通气等;有猝死报道。大多数患者的同步视频多导睡眠图可出现睡眠呼吸暂停表现,也可有喘鸣、快速眼球运动期睡眠行为障碍、

睡眠结构异常等。神经病理学检查可见神经元丢失与 tau 蛋白沉积,主要累及脑干被盖和下丘脑,并呈现非炎性的变性过程^[23]。此病与人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)紧密关联,患者可携带 HLA-DRB1*1001 和(或)HLA-DQB1*0501 等位基因。此病研究是目前热点,尤其围绕此病与 tau 蛋白的因果关系,免疫治疗是否有效以及感染是否能诱发 IgLON5 抗体产生等方面。

1.5 抗 KLHL11 抗体脑炎

2019 年, Mandel-Brehm C 等^[25]报告了 1 例患有精原细胞瘤的 37 岁男性病例,其临床表现为眩晕、共济失调和复视,联合既往有类似症状及病史的 12 位患者的免疫荧光结果,发现了一组全新的自身免疫性脑炎抗体:精原细胞瘤相关副肿瘤性脑炎中的抗 Kelch 样蛋白 11(Kelch-like protein 11, KLHL11)抗体。根据现有临床病例资料总结,抗 KLHL11 脑炎患者可出现脑干脑炎、共济失调、抗 Ma2 抗体阴性。KLHL11 属于 E3 泛素连接酶复合体,抗 Kelch 样蛋白 11 抗体脑炎与抗 Yo 抗体所介导的神经损伤具有类似表现,但对免疫治疗有效。

经典的及近年新发现的自身免疫性脑炎相关抗体特征总结见表 1。

1.6 抗体检测

根据国内外相关指南推荐,自身免疫性脑炎的诊断需依赖血清和脑脊液特异性抗体的检出,主要采用间接免疫荧光法。根据抗原底物不同,可分为基于细胞底物的实验(cell based assay, CBA)与 TBA。CBA 法可保持抗原的天然结构,该方法的敏感度和特异度均受到认可,但该方法仅能进行单一靶抗原检测。TBA 方法适用于所有针对神经元细胞膜及胞内抗原

表 1 近年新发现的自身免疫性脑炎相关抗体特征总结

抗体	临床特征	相关肿瘤
神经元细胞表面突触蛋白受体抗体	NMDAR 抗体	急性脑病,口面部不自主动作、肌张力障碍、自主神经功能障碍、中枢性低通气
	AMPA 受体抗体	近事记忆下降、精神异常和癫痫发作
	GABA _A R 抗体	急性脑病、难治性癫痫
	GABA _B R 抗体	难治性癫痫、边缘性脑炎、精神障碍、共济失调和眼阵挛-肌阵挛综合征
神经元细胞表面离子通道蛋白受体抗体	LGI 1 抗体	边缘叶脑炎、面-臂肌张力障碍发作、低钠血症
	CASPR 2 抗体	边缘性脑炎、癫痫、周围神经过度兴奋症状、Morvan 综合征
	DPPX 抗体	癫痫、进行性脑脊髓炎伴强直和肌阵挛(PERMS)、自主神经障碍、腹泻
其他抗体	IgLON 5 抗体	睡眠障碍、运动障碍、帕金森症候群、肌阵挛、中枢性低通气、猝死;与 tau 蛋白有关联
	KLHL 11 抗体	共济失调、眩晕、脑干脑炎
	MOG 抗体	视神经炎、脊髓炎、丘脑病变、单侧皮质脑炎

注: NMDAR, N-甲基-D-天冬氨酸受体; AMPAR, α-氨基-3-羧基-5-甲基-4-异噻唑酸受体; GABA_AR, γ-氨基丁酸 A 型受体; GABA_BR, γ-氨基丁酸 B 型受体; LGI 1: 富亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1; CASPR2: 接触蛋白相关蛋白 2; DPPX: 二肽基肽酶样蛋白; IgLON5: IgLON 家族蛋白 5; MOG: 髓鞘少突胶质细胞糖蛋白

的自身抗体的检测,其特异性不够,需进一步结合 CBA 法结果确认抗原种类。国外常规检测策略为先用 TBA 筛查是否有抗神经元抗体表达,再用 CBA 法鉴定具体抗体。若 TBA、CBA 均阳性,则认为相关抗体阳性。抗体在不同样本类型的敏感性有差异,建议血清与脑脊液配对送检。其中 NMDAR 抗体在脑脊液中阳性率更高,而 LGI1、CASPR2、IgLON5 等抗体在血清阳性率高。当临床高度怀疑 AE 而抗体检测结果阴性时,可考虑连续送检,因在疾病的发生发展过程中,由于抗体浓度较低及抗原逐步暴露等原因,抗体检测可能存在窗口期,需多次随访检测。

2 自身免疫性脑炎影像诊断进展

尽管目前自身免疫性脑炎的确诊仍然依赖血清和脑脊液特异性抗体的检出,但神经影像学检查对疾病的诊断也具有十分重要的临床意义。传统的头颅 MRI 可以显示颞叶内侧,尤其是边缘系统的异常信号(图 1);此外,间脑、基底节区和皮质也可以在某些自身免疫性脑炎中受累(图 2、图 3)。但是,传统头颅 MRI 阴性并不能排除自身免疫性脑炎的诊断。50%左右的抗 NMDAR 脑炎的患者,传统头颅 MRI 并无异常发现。PET 对于揭示不同类型自身免疫性脑炎的大脑代谢模式有一定的帮助。比如,抗 NMDAR 脑炎 ^{18}F -脱氧葡萄糖(^{18}F -fluorine-deoxyglucose, ^{18}F -FDG)PET 可以表现为额叶和颞叶高代谢而顶叶和枕叶低代谢(图 4);又如,抗 DPPX 脑炎 ^{18}F -FDG PET 则提示双侧颞叶和丘脑代谢降低(图 5);抗 LGI1 脑炎则有基底节代谢增高的表现(图 6)。抗 NMDAR 脑炎患者结构性 MRI 和静息态 fMRI 则可以发现多种脑网络连接变化,如颞叶内侧脑默认网络(default mode network, DMN)分离,海马、额颞叶联络受损等。此外,通过弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)可以发现抗 NMDAR 脑炎患者的白质纤维也受到损伤。这些影像学的进展无疑为评估自身免疫性脑炎的脑结构、脑功能、脑代谢变化模式提供了直观的帮助,也为自身免疫性脑炎的鉴别提供了依据。

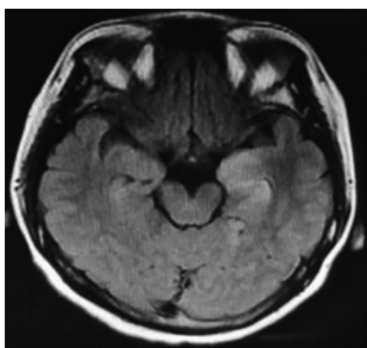
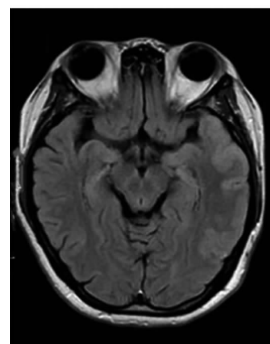
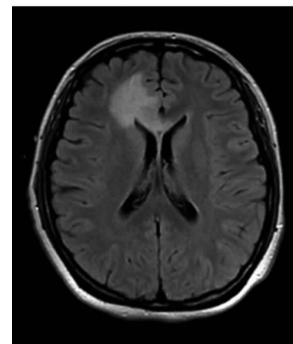


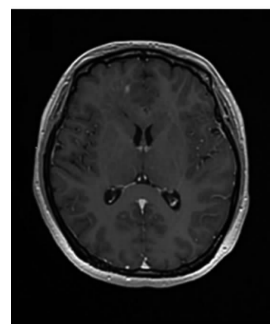
图 1 抗 GABA_B 受体抗体脑炎患者头颅 MRI 可见左侧颞叶异常信号 (病例来自瑞金医院)



A. 左侧单侧皮质脑炎



B. 右侧额部肿瘤样脱髓鞘病变并累及胼胝体



C. 强化呈梳齿样

图 2 抗 MOG 抗体脑炎 MRI 改变 (病例来自瑞金医院)

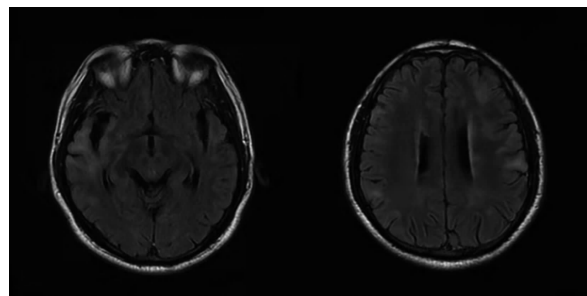
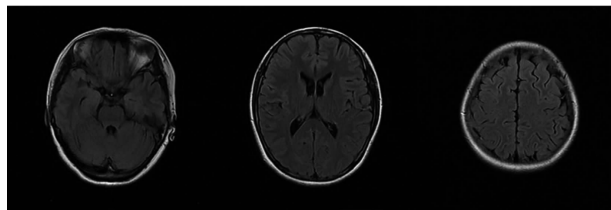
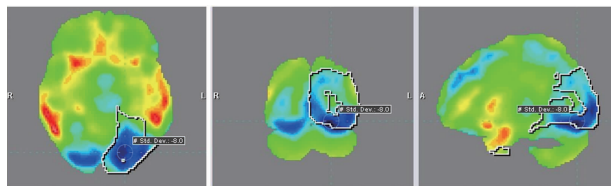


图 3 抗 CASPR2 抗体脑炎患者头颅 MRI 示大脑皮层广泛异常信号 (病例来自瑞金医院)

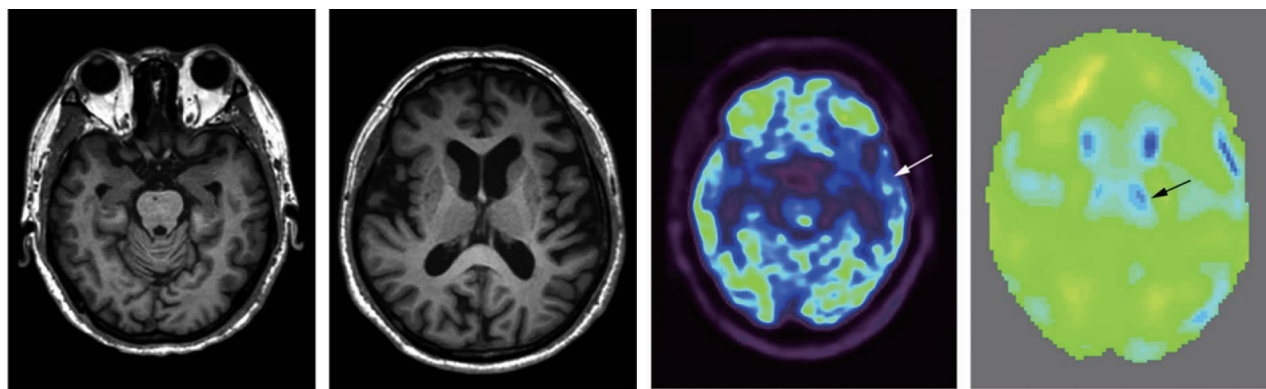


A. 抗 NMDAR 抗体脑炎患者传统头颅 MRI 可为正常



B. ^{18}F -FDG PET/MRI 示双侧枕叶代谢明显降低

图 4 抗 NMDAR 抗体脑炎影像学改变 (病例来自瑞金医院)



A、B. 头颅 MRI 大致正常

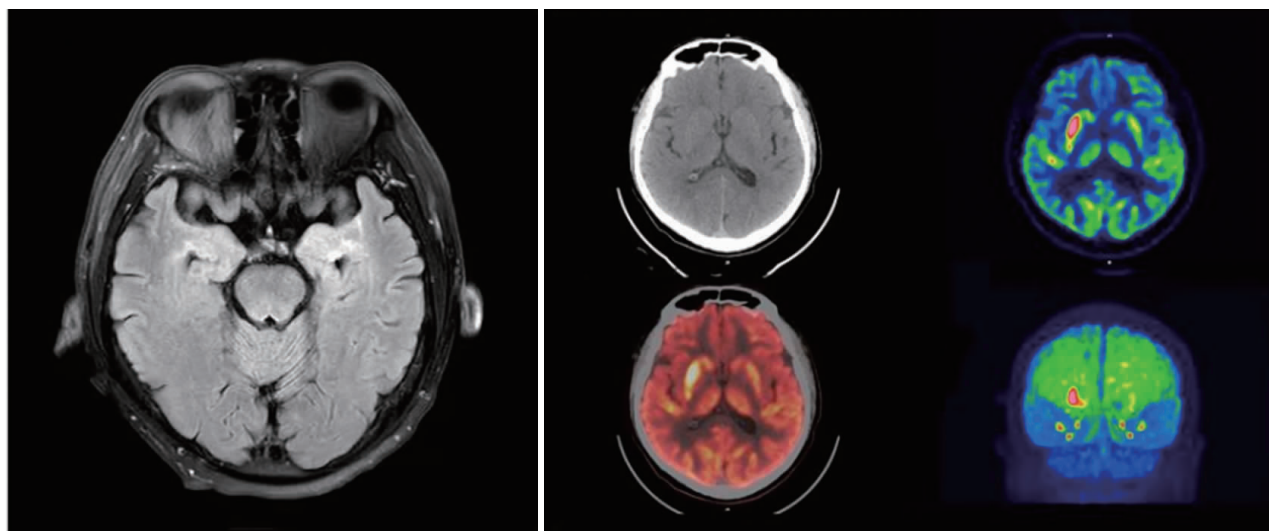
C. ^{18}F -FDG PET/MRI 可见

左侧颞叶代谢降低

D. ^{18}F -FDG PET/MRI 可见

丘脑代谢降低

图 5 抗 DPPX 抗体脑炎影像学改变 (病例来自瑞金医院)



A. 抗 LGI1 抗体脑炎患者头颅 MRI T2

Flair 示双侧海马、颞叶高信号

B. ^{18}F -FDG PET-CT 示右侧基底节区代谢较对侧增高

(该患者有频繁发作的左侧面-臂肌张力障碍)

图 6 抗 LGI1 抗体脑炎影像学改变 (病例来自瑞金医院)

3 自身免疫性脑炎未来研究的思考

随着近年来对自身免疫性脑炎的认识提高及影像学、蛋白组学等诊断技术的不断发展,更多的自身免疫性脑炎相关抗体被报道,未来需进一步完善病因学、发病机制的研究,完善抗体筛查技术,寻找更多特异性的神经影像学及神经电生理改变以早期诊断。在研究方面,自身免疫性脑炎动物模型的建立是连接基础转化和临床的桥梁,是未来精准靶向治疗的基础。2020 年, Wagnon I 等^[26]采用 NMDAR 主动免疫方法成功制备小鼠模型,模拟出焦虑、抑郁、视空间记忆障碍等抗 NMDAR 脑炎的临床表征。此方法的出现,打破了传统人源抗

体直接灌注的被动免疫方法,更充分地模拟了抗体生成,攻击中枢的病理生理过程。不同抗体致病的机制研究也“如火如荼”,尤其涉及抗体介导脑损伤的分子学机制。例如 Landa J 等^[27]对最新发现的抗 IgLON5 抗体相关脑病的研究发现该抗体能够导致海马神经元细胞骨架结构发生变化,从而提出该抗体介导神经元损伤的机制是免疫与变性“交融”的过程,揭示了神经免疫与其他亚专科间存在密切的关联。唯有免疫与其他亚专科、学科不断地“对话和交流”,方能取得研究的突破。临床诊断方面,未来将更聚焦责任抗体与临床表型的探索以及新型抗体的发现与检测。此外,抗体亚型的精准分类也是未来临床诊断的重心,因不同的抗体亚型对不同的免疫治疗显示不同的效果,也是未来神经免疫实现精准治疗必不可少的环节。

参 考 文 献

- [1] Corsellis JA, Goldberg GJ, Norton AR. "Limbic encephalitis" and its association with carcinoma[J]. *Brain*, 1968, 91(3): 481–496.
- [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] 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*, 2017, 50(2): 91–98.
- [4] Aoe S, Kokudo Y, Takata T, et al. Repeated anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis coexisting with anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated diseases: a case report[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2019, 35: 182–184.
- [5] 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.
- [6] Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(12): 1091–1098.
- [7] Planagumà J, Leypoldt 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.
- [8] Armangue T, Spatola M, Vlaga 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.
- [9] Stich O, Rauer S. Paraneoplastic neurological syndromes and autoimmune encephalitis[J]. *Nervenarzt*, 2014, 85(4): 485–498.
- [10] 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.
- [11] Löscher WN, Wanschitz J, Reiners K, et al. Morvan's syndrome: clinical, laboratory, and in vitro electrophysiological studies[J]. *Muscle Nerve*, 2004, 30(2): 157–163.
- [12] Suleiman J, Brenner T, Gill D, et al. VGKC antibodies in pediatric encephalitis presenting with status epilepticus[J]. *Neurology*, 2011, 76(14): 1252–1255.
- [13] Bakircioğlu-Duman E, Acar Z, Benbir G, et al. Insomnia and dysautonomia with contactin-associated protein 2 and leucine-rich glioma inactivated protein 1 antibodies: a "forme fruste" of Morvan syndrome? [J]. *Case Rep Neurol*, 2019, 11(1): 80–86.
- [14] Van Sonderen A, Rodríguez HA, Petit-Pedrol M, et al. The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease[J]. *Neurology*, 2016, 87(5): 521–528.
- [15] Irani SR, Pettingill P, Kleopa KA, et al. Morvan syndrome: clinical and serological observations in 29 cases[J]. *Ann Neurol*, 2012, 72(2): 241–255.
- [16] Boronat A, Gelfand JM, Gresa-Arribas N, et al. Encephalitis and antibodies to dipeptidyl-peptidase-like protein-6, a subunit of Kv4.2 potassium channels[J]. *Ann Neurol*, 2013, 73(1): 120–128.
- [17] Sun W, Maffie JK, Lin L, et al. DPP6 establishes the A-type K⁺ current gradient critical for the regulation of dendritic excitability in CA1 hippocampal neurons[J]. *Neuron*, 2011, 71(6): 1102–1115.
- [18] Zhou Q, Zhu X, Meng H, et al. Anti-dipeptidyl-peptidase-like protein 6 encephalitis, a rare cause of reversible rapid progressive dementia and insomnia[J]. *J Neuroimmunol*, 2020, 339: 577114.
- [19] Tobin WO, Lennon VA, Komorowski L, et al. DPPX potassium channel antibody: frequency, clinical accompaniments, and outcomes in 20 patients[J]. *Neurology*, 2014, 83(20): 1797–1803.
- [20] Hara M, Ario H, Petit-Pedrol M, et al. DPPX antibody-associated encephalitis: main syndrome and antibody effects[J]. *Neurology*, 2017, 88(14): 1340–1348.
- [21] 周勤明, 蔡勇, 倪优, 等. 抗二肽基肽酶样蛋白-6 抗体脑炎[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2020, 20(10): 862–867.
- [22] Sabater L, Gaig C, Gelpi E, et al. A novel non-rapid-eye movement and rapid-eye-movement parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies to IgLON5: a case series, characterisation of the antigen, and post-mortem study[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(6): 575–586.
- [23] Gelpi E, Höftberger R, Graus F, et al. Neuropathological criteria of anti-IgLON5-related tauopathy[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 132(4): 531–543.
- [24] Gaig C, Graus F, Compta Y, et al. Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease[J]. *Neurology*, 2017, 88(18): 1736–1743.
- [25] Mandel-Brehm C, Dubey D, Kryzer TJ, et al. Kelch-like protein 11 antibodies in seminoma-associated paraneoplastic encephalitis[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(1): 47–54.
- [26] Wagnon I, Hélie P, Bardou I, et al. Autoimmune encephalitis mediated by B cell response against N-methyl D-aspartate receptor[J]. *Brain*, 2020, 143(10): 2957–2972.
- [27] Landa J, Gaig C, Plagumà J, et al. Effects of IgLON5 antibodies on neuronal cytoskeleton: a link between autoimmunity and neurodegeneration[J]. *Ann Neurol*, 2020, 88(5): 1023–1027.

(责任编辑: 冉明会)