

• 临床研究 •

LGI1 抗体阳性的自身免疫性脑炎 14 例临床特点及预后分析

王晓艳,李加梅,祝艳芳,隋世华,辛 华,张 昊,李 野,董丽华[△]
(日照市人民医院神经内科,山东 日照 276800)

[摘要] **目的** 探讨抗富亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1(LGI1)脑炎的临床特点、发生机制、预后及复发的防治。**方法** 收集 2016 年 6 月至 2023 年 11 月于该院确诊的 14 例抗 LGI1 脑炎患者,回顾性分析其人口学特征、临床特点、实验室检查、治疗及转归。**结果** 14 例抗 LGI1 脑炎患者中男 10 例,女 4 例,其中 1 例同时合并抗接触蛋白相关样蛋白 2(CASPR2)抗体阳性。首发症状为记忆力减退 9 例,精神行为异常 1 例,癫痫发作 2 例,头晕 2 例。头颅磁共振成像(MRI)异常 13 例,主要表现为海马、颞叶内侧、额顶叶异常信号。接受激素治疗 14 例,其中联合免疫球蛋白治疗 8 例,联合吗替麦考酚酯免疫维持治疗 2 例,联合硫唑嘌呤治疗 1 例。对同时送检的含抗体滴度数值的 8 例血清和脑脊液抗体滴度进行统计,血清抗 LGI1 抗体滴度(平均 1 : 222.8)高于脑脊液抗体滴度(平均 1 : 23.4),差异有统计学意义($Z = -2.371, P = 0.018$)。随访 3 个月至 2 年,3 例复发(21.4%),再次免疫治疗后症状好转。症状完全缓解 7 例,部分缓解 7 例。**结论** 阵发性头晕作为抗 LGI1 脑炎少见的独特症状,应该得到临床重视。对于可疑抗 LGI1 脑炎且不能配合完善腰椎穿刺检查的患者,可首选血浆抗体滴度检测,若阴性,则应进一步行腰椎穿刺检查及脑脊液抗体滴度测定。吗替麦考酚酯可降低抗 LGI1 脑炎的复发风险。

[关键词] 自身免疫性脑炎; 抗富亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1; 癫痫发作; 阵发性头晕; 免疫治疗
DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2025.10.017 **中图法分类号:** R512.3
文章编号: 1009-5519(2025)10-2346-07 **文献标识码:** A

Analysis of clinical characteristics and prognosis of 14 cases of autoimmune
encephalitis with positive LGI1 antibody
WANG Xiaoyan, LI Jiamei, ZHU Yanfang, SUI Shihua, XIN Hua,
ZHANG Hao, LI Ye, DONG Lihua[△]

(Department of Neurology, Rizhao People's Hospital, Rizhao, Shandong 276800, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical characteristics, pathogenesis, prognosis and prevention of recurrence of anti-leucine-rich glioma inactivated protein 1 (LGI1) encephalitis. **Methods** Fourteen patients diagnosed with anti-LGI1 encephalitis in the hospital from June 2016 to November 2023 were collected, and their demographic characteristics, clinical characteristics, laboratory examination, treatment and outcome were retrospectively analyzed. **Results** Among the 14 patients with anti-LGI1 encephalitis, 10 were male and 4 were female. One of them was also positive for antibodies against contactin-associated protein-like 2 (CASPR2). The initial symptoms included memory loss in 9 cases, abnormal mental behavior in 1 case, epileptic seizures in 2 cases, and dizziness in 2 cases. Cranial magnetic resonance imaging (MRI) was abnormal in 13 patients, mainly manifested as abnormal signals in hippocampus, frontal parietal lobe and basal ganglia. All patients received hormone therapy, among which 8 cases were treated with combined immunoglobulin, 2 cases were treated with combined mycophenolate mofetil immunomaintenance therapy, and 1 case was treated with combined azathioprine. The antibody titers in the serum and cerebrospinal fluid of 8 cases with antibody titer values sent for examination simultaneously were statistically analyzed. The serum anti-LGI1 antibody titer (average 1 : 222.8) was higher than the cerebrospinal fluid antibody titer (average 1 : 23.4), and the difference was statistically significant ($Z = -2.371, P = 0.018$). The follow-up period ranged from 3 months to 2 years, three cases relapsed (21.4%), and their symptoms improved after re-immunotherapy. Seven cases had complete relief of symptoms and seven cases had partial relief of symptoms. **Conclusion** Paroxysmal dizziness, as a rare and unique symptom of anti-LGI1 encephalitis, should be given clinical attention. For patients suspected of having anti-LGI1 encephalitis and unable to cooperate with a complete lumbar puncture examination, plasma antibody

作者简介:王晓艳(1986—),硕士研究生,主治医师,主要从事认知障碍、神经免疫等方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: rzhdonglihua@163.com。

titer testing can be the first choice. If it is negative, further lumbar puncture examination and cerebrospinal fluid antibody titer measurement should be performed. Mycophenolate mofetil can reduce the recurrence risk of anti-LGI1 encephalitis.

[Key words] Autoimmune encephalitis; Leucine-rich glioma-inactivated protein 1; Seizure attack; Paroxysmal dizziness; Immunotherapy

抗富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白(LGI1)脑炎是临床上第二常见的自身免疫性脑炎^[1-2],发病机制尚不明确,其临床表现异质性较大,易漏诊误诊,早期识别诊断及及时给予一线免疫治疗能明显改善患者预后。既往有研究报道抗 LGI1 脑炎复发率可高达 41%^[3],及时启动二线免疫治疗可有效预防复发。本研究回顾了在本院收治的 14 例抗 LGI1 脑炎患者,分析其临床特征及发生机制,总结复发原因及诊治体会,以期加强临床医师对该病的认识。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用电子病历系统查询 2016 年 6 月至 2023 年 11 月在本院确诊的抗 LGI1 脑炎患者 14 例。根据 2022 年中华医学会神经病学分会的《中国自身免疫性脑炎诊治专家共识》^[4]诊断标准确诊。排除严重肝肾功能不全、颅内占位、肿瘤性疾病等其他可能的病因。

本研究为回顾性病例系列研究,得到了所有患者或其监护人签署的知情同意书,并获得了本院伦理审查委员会的批准(2024-伦理意见-MR-127-01)。

1.2 方法 详细记录 14 例抗 LGI1 脑炎患者的性别、年龄、临床症状、影像学、检验、脑电图及治疗预后等资料。

1.2.1 神经系统自身抗体检测 经所有患者知情同意,入院后抽取患者 5 mL 血清或脑脊液,其中自身免疫性脑炎抗体检测采用细胞免疫双荧光法(CBA);血

清副肿瘤抗体检测采用免疫印迹法(IBT)。2 种抗体检测均送至济南金域医学检验中心有限公司的免疫室进行检测。

1.2.2 治疗及预后 记录患者住院期间的治疗情况,并完成改良 Rankin 量表(mRS)评分。通过门诊或电话随访评估病情变化。

1.3 统计学处理 应用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,计数资料以率或构成比描述。脑脊液与血清自身免疫相关抗体滴度比较采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料 14 例抗 LGI1 脑炎患者中男 10 例,女 4 例;发病年龄 42~82 岁,平均(64.3±11.0)岁;发病至就诊时间 3 h 至 8 个月不等。

2.2 临床特点 所有患者均为急性或亚急性起病,有前驱感染症状者(头痛、发热等)3 例。首发症状为记忆力减退 9 例,精神行为异常 1 例,癫痫发作 2 例,头晕 2 例。14 例患者均出现认知障碍,是所有症状中最常见的。其次为癫痫发作[共 12 例,其中癫痫大发作 7 例,面臂肌张力障碍(FBDS)4 例,立毛运动性发作 1 例],精神行为异常 7 例,自主神经功能障碍 4 例,睡眠障碍 8 例(其中 1 例为快速眼动睡眠行为障碍),电解质紊乱(共 12 例,其中低钠血症 7 例,低钾血症 5 例),不自主运动 2 例。见表 1。

表 1 14 例抗 LGI1 脑炎患者临床特点

例序	年龄 (岁)/ 性别	发病至 就诊时间	临床表现		自身免疫性脑炎 抗体(血液/脑脊液)	颅脑 MRI	治疗方法	mRS 评分(分)		随访
			首发症状	其他症状				入院时	出院时	
1	82/男	1 d	发作性神志恍惚	癫痫大发作、FBDS、认知障碍、顽固性低钠血症、顽固性低钾血症	LGI1(+)/LGI1(+) 复发时 LGI1(1:100)/未查	左侧颞叶内侧异常信号	激素+丙种球蛋白+吗替麦考酚酯	3	2	遗留记忆力减退
2	75/男	5 个月	记忆力减退	发作性面部潮红、心慌、呼吸急促、立毛运动性发作、精神行为异常、睡眠障碍、肌张力障碍发作	未查/LGI1(1:10)	双侧颞叶内侧、海马、额顶叶异常信号	激素	3	2	恢复正常生活
3	66/男	2 d	记忆力减退	癫痫大发作、精神行为异常、低钠血症、低钾血症、睡眠障碍、大便干结、腹胀、反酸	LGI1(1:32)/LGI1(1:3.2) CASPR2(1:100)/CASPR2(1:3.2)	双侧海马异常信号	激素+丙种球蛋白	3	1	恢复正常生活

续表 1 14 例抗 LGI1 脑炎患者临床特点

例序	年龄 (岁)/ 性别	发病至 就诊时间	临床表现		自身免疫性脑炎 抗体(血液/脑脊液)	颅脑 MRI	治疗方法	mRS 评分(分)		随访
			首发症状	其他症状				入院时	出院时	
4	42/男	5 d	记忆力减退	无	LGI1(1 : 100)/LGI1 (1 : 3.2)	右侧颞叶内 侧异常信号	激素	2	1	恢复正常生活
5	63/男	3 个月	头晕	癫痫大发作、认知 功能障碍、睡眠增 多	LGI1(1 : 1 000)/ 未 查	双侧半球实 质少许缺血 灶	激素	1	0	恢复正常生活
6	76/男	10 d	记忆力减退	精神行为异常、癫 痫大发作、摸索样 动作(反复卷烟、摸 索口袋)、低钠血症、 低钾血症	未查/LGI1(+)	双侧海马区 信号略高	激素+丙种 球蛋白	2	1	遗留记忆力 稍差
7	62/女	1 个月	记忆力减退	癫痫发作、FBDS、心 前区不适	LGI1(1 : 100)/LGI1 (1 : 1)	左侧海马异 常信号	激素+丙种 球蛋白	2	1	遗留记忆力 稍差
8	67/男	3 h	记忆力减退	癫痫发作(大发作)、 低钠血症、睡眠障 碍(睡眠中摸索、无 意识肢体活动)	LGI1(1 : 100)/LGI1 (1 : 30)	右侧海马异 常信号	激素+丙种 球蛋白+吗 替麦考酚酯	2	1	遗留记忆力 稍差
9	56/女	8 个月	记忆力减退	癫痫发作(大发作), FBDS,口唇、右手不 自主运动	LGI1(1 : 320)/LGI1 (1 : 10)	双侧海马、额 顶叶异常信 号	激素+丙种 球蛋白	2	1	遗留记忆力 稍差
10	52/男	1 个月	头晕、记 忆力减退	低钠血症	LGI1(1 : 30)/LGI1 (1 : 10)	双侧海马异 常信号	激素+丙种 球蛋白	2	1	遗留记忆力 稍差
11	73/女	1 个月	肢体抽动	癫痫发作、记忆力 减退、精神行为异 常、低钠血症、头晕、 黑蒙(体位变化时 明显)、右侧肢体电 击样痛麻木、睡眠 障碍(睡眠时间延 长、黑白颠倒)	未查/LGI1(1 : 30)	双侧额顶叶 异常信号	激素	4	3	恢复正常生 活
12	51/男	6 个月	头晕、记 忆力减退	癫痫大发作、RBD、 低钠血症、睡眠障 碍(睡眠中摸索、肢 体不自主抖动)	LGI1(1 : 1 000)/ LGI1(1 : 100)	正常	激素	2	1	恢复正常生 活
13	67/女	7 d	头晕	癫痫发作、精神行 为异常、低钠血症、 低钾血症、视物模 糊、心前区不适、失 眠	LGI1(1 : 100)/LGI1 (1 : 1)	左侧海马区 异常信号伴 强化	激素+丙种 球蛋白	2	1	恢复正常生 活
14	68/男	1 个月	FBDS	精神行为异常、癫 痫、发热、嗜睡、便 秘、认知障碍、低钾 血症	阴性/LGI1(1 : 100)	双侧脑实质 少许缺血灶	激素+硫唑 嘌呤	3	2	遗留性格轻 微改变(易 怒)

注:LGI1 表示抗富亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1;mRS 表示改良 Rankin 量表;MRI 表示磁共振成像;RBD 表示快速眼动睡眠行为障碍;FBDS 表示面臂肌张力障碍;CASPR2 为抗接触蛋白相关样蛋白 2。

2.3 抗体检测结果 14 例抗 LGI1 脑炎患者均行血清或脑脊液抗体检测。9 例血清及脑脊液抗体均阳性[其中 1 例抗接触蛋白相关样蛋白 2(CASPR2)抗体阳性],3 例单纯脑脊液抗体阳性,1 例单纯血液抗体阳性,1 例血清抗体阴性、脑脊液抗体阳性。对同时送

检的含抗体滴度数值的 8 例血清和脑脊液抗体滴度进行统计,血清抗 LGI1 抗体滴度(平均 1 : 222.8)高于脑脊液抗体滴度(平均 1 : 23.4),差异有统计学意义($Z=-2.371,P=0.018$)。

2.4 脑脊液检测结果 13 例患者行脑脊液检查,脑

脊液压力升高 2 例,最高达 210 mmH₂O (1 mmH₂O=0.009 8 kPa)。白细胞数升高 5 例,蛋白升高 5 例。IgG 升高 4 例,IgA 升高 9 例,IgM 升高 2 例。

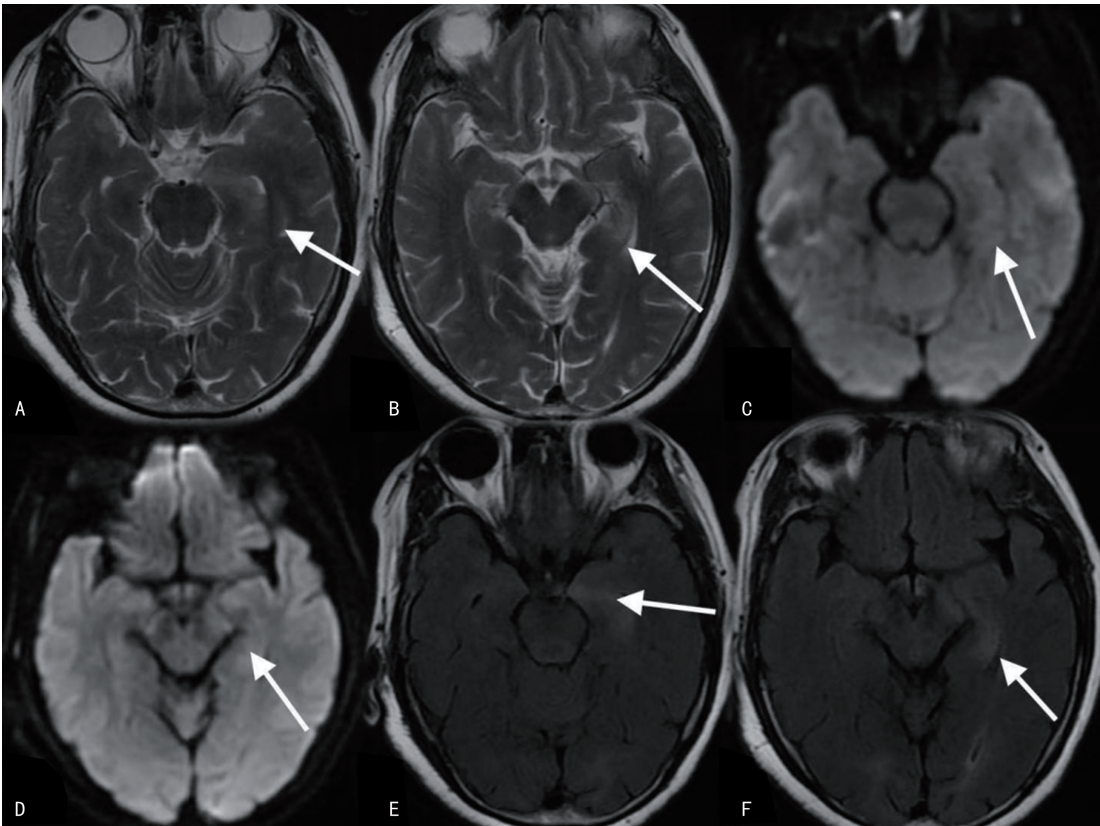
2.5 血液学检测结果 14 例患者均行血常规检查示白细胞增高 5 例,5 例行甲状腺相关抗体检查正常;13 例行血清肿瘤标志物检查[其中神经元烯醇化酶(NSE)升高 7 例,细胞角蛋白 19 片段升高 4 例,总前列腺抗原升高 1 例,癌胚抗原(CEA)升高 4 例,铁蛋白升高 3 例,糖类抗原 7-24(CA7-24)升高 2 例]。3 例行抗核抗体谱均阴性。5 例行副肿瘤综合征抗体检测(其中 3 例血及脑脊液均阴性,1 例单纯血液抗体阴性,1 例单纯脑脊液抗体阴性)。2 例血清单纯疱疹病毒 I 型 IgG 抗体检测阳性。

2.6 影像学表现 所有患者均行头颅磁共振成像(MRI)平扫检查,1 例头颅 MRI 平扫正常,2 例头颅 MRI 平扫少许缺血灶,11 例头颅 MRI 平扫受累部位为单侧或双侧海马、颞叶内侧、额顶叶 T2WI 及 T2

FLAIR 高信号,DWI 等信号(图 1)。胸部 CT 示肺结节 5 例。腹部彩色多普勒超声示肝右叶低密度灶 1 例。甲状腺彩色多普勒超声示双侧囊实性结节 1 例。妇科彩色多普勒超声示卵巢囊肿、腹膜后脓肿 1 例。

2.7 脑电图表现 12 例患者行脑电图检查,脑电图存在不同程度的异常,表现为额叶、颞叶、顶叶、枕叶多量出现的慢波、尖波、尖慢波、棘波、快波(单侧或双侧),中度异常 6 例,重度异常 6 例。

2.8 治疗及预后 14 例抗 LGI1 脑炎患者均接受一线免疫治疗,其中 14 例患者均接受激素治疗,8 例患者联合应用免疫球蛋白治疗,2 例患者接受吗替麦考酚酯长程免疫维持治疗,1 例患者接受硫唑嘌呤长程免疫维持治疗。入重症监护室行气管插管呼吸机支持 1 例。14 例患者出院时 mRS 评分较入院时降低 1~2 分。随访时间 3 个月至 2 年,3 例复发,再次免疫治疗后症状好转。症状完全缓解 7 例,症状部分缓解 7 例。



注:左侧海马 T2WI(A+B)呈高信号,DWI(C+D)呈等信号,FLAIR(E+F)呈高信号(白色箭头)。

图 1 抗 LGI1 脑炎患者(病例 13)头颅磁共振成像表现

3 讨 论

抗 LGI1 脑炎多发生于中老年患者,男性多于女性,急性或亚急性起病,本研究抗 LGI1 脑炎患者平均年龄 64.3 岁,与文献[5]报道略有不符,考虑与 1 例 82 岁高龄患者有关。抗 LGI1 脑炎主要表现为认知障碍、癫痫发作、精神行为异常,常伴 FBDS、低钠血症等[6]。本研究中 14 例抗 LGI1 脑炎患者均出现认知

障碍,是最为常见的症状,主要表现为急性或亚急性近记忆力、计算力、定向力减退及反应迟钝,这与 GHIMIRE 等[5]研究报道相符。本研究中 9 例以记忆力减退为首发症状,其中 7 例头颅 MRI 海马受累,1 例为颞叶内侧受累,1 例正常,经过免疫治疗后均反应良好,有 5 例遗留记忆力稍差,均为海马受累的患者,与既往研究报道相符[7]。本研究中 12 例

(85.7%)抗 LGI1 脑炎患者出现癫痫发作,发作类型主要为癫痫大发作、部分运动性发作及 FBDS。FBDS 是抗 LGI1 脑炎患者的特征性表现,本研究中有 4 例患者出现 FBDS,其中 1 例以 FBDS 为首发症状,表现为面部、上下肢不自主抖动,持续数秒钟至数分钟不等,每天可发作数次,开始给予氯硝西泮、丙戊酸钠抗癫痫治疗,患者仍反复发作,并逐渐出现认知障碍、精神行为异常、癫痫大发作,给予免疫治疗后症状好转。FBDS 是癫痫还是锥体外系反应仍存在争议,目前多数观点倾向于癫痫发作^[8],文献报道多与基底节相关^[8-9],而本研究中 4 例 FBDS 患者均无基底节受累,这与既往文献报道不一致,LIANG 等^[10]研究发现额叶和颞叶代谢减退与 FBDS 相关,这需要更多的研究探索。本研究 1 例抗 LGI1 脑炎患者有发作性立毛发作伴面部潮红、呼吸急促、出汗,每次持续数秒钟。立毛发作是局灶性癫痫的罕见症状,常伴自主神经功能障碍,具体发病机制尚不明确,早期研究表明,刺激岛叶、海马、杏仁核、下丘脑、中脑或内侧前额叶皮层会导致立毛发作^[11],最近有研究发现,自身免疫性脑炎患者立毛发作时的右颞下回存在代谢亢进的变化^[12]。本例患者在立毛发作时,除伴面部潮红、出汗等自主神经功能障碍的表现外,还有强哭、摸索症状,且本例患者头颅 MRI 显示额顶叶有异常信号,推测本例患者立毛发作与额叶病变有关。

本研究中 7 例(50.0%)存在低钠血症,其中 1 例为顽固性低钠血症,与 YANG 等^[13]研究报道相符。低钠血症也是抗 LGI1 脑炎的特征性表现之一,其机制可能与 LGI1 在下丘脑和肾脏中的表达有关^[14],抗体与 LGI1 结合产生的炎症反应和破坏抗利尿激素分泌的正常调节功能引起抗利尿激素分泌不当导致低钠血症^[15-16],也有研究表明,LGI1 不在人肾脏中表达^[15],这有待更多的研究探索。本研究中有 5 例(35.7%)患者同时合并低钾血症,这与既往文献报道相符^[17],其中 1 例为顽固性低钾血症,测 24 h 尿钾增高,肾功能正常,高血压五项等检查未见异常,无恶心、呕吐等消化道反应,反复补钾效果不佳,诊断明确给予免疫治疗后低钾血症得以纠正。中枢神经系统受损后引起的脑性耗盐综合征也可导致低钾低钠发生,也有文献报道抗 LGI1 脑炎亦可引起低镁血症、低磷血症^[15],电解质紊乱的更多发病机制有待进一步研究。低钠血症是抗 LGI1 脑炎常见及特异性表现,而其他电解质紊乱报道相对较少,本研究中有 5 例低钾血症患者,可能是钾摄入不足的原因,但更多可能与免疫异常有关。出现低钠、低钾等电解质紊乱时替代治疗的同时应联合免疫治疗。

睡眠障碍也是抗 LGI1 脑炎常见的临床表现,本研究发现 8 例(57.1%)抗 LGI1 脑炎患者出现睡眠障碍,主要表现为快速眼动睡眠行为障碍、睡眠中周期性肢体运动、入睡困难、睡眠时间延长、睡眠昼夜颠倒等,这与既往文献^[18]报道相符。研究表明 LGI1 基因广泛表达于包括腹内侧核在内的下丘脑^[19]。腹内

侧核含有甘氨酸/ γ -氨基丁酸神经元,接收来自被盖下核中谷氨酸能神经元的直接突触传入。有动物实验表明,沉默该回路可能会导致快速眼动睡眠行为障碍^[20]。LGI1 抗体与下丘脑神经元结合可能会导致下丘脑紊乱,从而可能导致快速眼动睡眠行为障碍和失眠。

既往研究表明,抗 LGI1 脑炎患者头颅 MRI 可发现颞叶内侧、海马及基底节区异常信号^[9],本研究发现 11 例患者颅脑 MRI 有特异性表现,10 例为单侧或双侧颞叶内侧、海马 T2、T2 FLAIR 高信号改变,其中 2 例合并额顶叶异常信号,剩余 1 例仅表现为额顶叶异常信号,其中病例 2 出现强哭、摸索样动作可能是额叶受累的表现,其颅脑 MRI 有额顶叶异常信号,因此推测本研究中额顶叶的异常信号可能为脑炎相关病灶。一项荟萃分析表明抗 LGI1 脑炎常出现脑电图异常,最常起源于颞区,以癫痫样放电为最常见的表现,其次是局灶性减慢^[21]。本研究中 14 例 LGI1 患者 12 例行脑电图检查,脑电图为中、重度异常,主要表现为快波、慢波及癫痫样放电。

既往有文献报道阵发性头晕可作为抗 LGI1 脑炎的独特症状^[22],其可能是简单的部分性癫痫发作或先兆症状,若未合并脑病的其他表现时,该症状容易被忽视。本研究中 4 例患者首发症状均有头晕发作,其中 3 例患者描述为阵发性头晕,表现为阵发性昏沉感或发作性紧张感,其中病例 10 因阵发性头晕就诊于外院完善头颅 MRI 及腰椎穿刺检查后诊断为病毒性脑炎,给予阿昔洛韦抗病毒治疗,头晕改善不佳,后出现认知障碍就诊于本院,确诊为抗 LGI1 脑炎并给予免疫治疗后症状改善。病例 12 在出现认知障碍、癫痫发作前半年出现头晕(昏沉感),给予倍他司汀止晕药物治疗效果不佳,确诊为抗 LGI1 脑炎给予抗癫痫、免疫治疗后头晕逐渐缓解。引起头晕的病因很多,但作为抗 LGI1 脑炎的首发症状的报道很少,本研究中观察到头晕作为其少见的首发症状,也提示临床医师在以后的临床工作中应高度重视每一个神经系统的症状及体征。

据报道,不同类型的自身免疫性脑炎可伴发不同部位的肿瘤,抗 LGI1 脑炎合并肿瘤的发生率较低,仅 5%~10%的患者合并胸腺瘤,抗 CASPR2 脑炎以胸腺瘤多见^[23-24]。本研究完善肿瘤相关检查,尚未筛查出肿瘤患者,可能与本研究病例数少、随访时间短有关,今后将继续进行随访,动态观察有无肿瘤可能。

既往研究表明,病毒性脑炎可作为触发自身免疫性脑炎的潜在诱因。最常见的可诱发自身免疫性脑炎的病毒为单纯疱疹病毒,还可见于新型冠状病毒、EB 病毒等感染^[25-26]。抗 LGI1 脑炎与肿瘤、感染相关性较低,既往文献报道其发病具有遗传易感性,与 HLA-DRB4、HLA-DR7 具有较强的关联^[27]。本组病例 3 与病例 9 血清单纯疱疹病毒-I 型 IgG 抗体阳性,推测患者既往可能感染过该病毒,但无病毒感染的直接证据,推测可能病毒感染触发了体内的免疫反应,

是否病毒感染继发了抗 LGI1 抗体生成,有待进一步研究。

文献报道,抗 LGI1 脑炎患者抗体主要为 IgG4,其血清抗体检测较脑脊液抗体检测更敏感^[28]。也有文献报道,脑脊液中 LGI1 抗体的检测灵敏度高于血清^[29]。本研究发现 LGI1 抗体血清中的抗体滴度明显高于脑脊液,差异有统计学意义($P < 0.05$)。对于可疑抗 LGI1 脑炎且不能配合完善腰椎穿刺检查的患者,可首选血浆抗体滴度检测,若阴性,则应进一步行腰椎穿刺检查及脑脊液抗体滴度测定。对于临床上可疑自身免疫性脑炎,但脑脊液或血液自身免疫性抗体结果为阴性时,因为一些新的、未知的或罕见的抗体还未被传统的免疫组化或荧光染色识别,可采用基于组织底物的实验(TBA)方法与基于细胞底物的实验(CBA)方法进行抗体检测,若 CBA 法检测样本提示某种罕见抗体阳性,进一步确诊需同时满足 TBA 法阳性且免疫荧光形式符合抗神经细胞表面抗体形式;若对已知抗神经元抗体的全面筛查,CBA 均阴性而 TBA 阳性,则考虑可能存在某种未知的抗体^[30-31]。

目前抗 LGI1 脑炎的一线免疫治疗主要包括糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白和血浆交换;二线免疫药物主要包括利妥昔单抗等抗 CD20 单抗与环磷酰胺,主要用于一线免疫治疗效果不佳的重症患者。既往有文献报道,抗 LGI1 脑炎的急性期治疗激素比免疫球蛋白更有效,可预防边缘性脑炎、认知缺陷、减少癫痫发作的风险^[32]。本研究 14 例患者急性期全部使用激素治疗,部分患者联合丙种球蛋白治疗,病情均有不同程度的改善,癫痫发作明显得到控制,仅遗留轻微记忆力减退或轻微性格改变,与既往文献报道一致。早期开启免疫治疗可以良好地控制癫痫发作,免疫治疗的延迟可能造成癫痫控制不佳^[32]。本研究中抗 LGI1 脑炎患者出现癫痫发作,对单纯抗癫痫药物治疗不佳,诊断明确后启动免疫治疗,癫痫发作明显得到控制。认知功能障碍的改善多需数月甚至 1 年,且多不能完全恢复正常,最常见的遗留症状为轻微记忆障碍。

随着抗 LGI1 脑炎患者确诊病例数的增多及随访时间的延长,复发患者也逐渐增多。先前症状完全消退或稳定 3 个月后症状复发或明显恶化则视为复发^[3]。关于抗 LGI1 脑炎复发率有文献报道可达 41%^[3],复发间隔时间数月至数年不等。有文献报道认知障碍、急性期睡眠障碍是抗 LGI1 脑炎复发的危险因素^[33-34],而女性、发病年龄 <30 岁、急性期行为障碍是抗 CASPR2 脑炎复发的危险因素^[33]。本研究符合复发标准的有 3 例(分别为病例 1、病例 3、病例 8),复发率为 21.4%,与既往文献报道不符,这可能与纳入病例数较少有关。此 3 例患者均在第 1 次发作后长期口服激素维持,复发病状表现为癫痫发作,较首次发作临床症状相对较轻,且症状单一,给予再次免疫治疗好转。病例 1 发病时高龄,初诊误诊为病毒性脑炎,延误 4 个月后诊断为抗 LGI1 脑炎,此时才启动

免疫治疗,且病程中出现癫痫持续状态、呼吸衰竭,应用呼吸机辅助通气,病情稳定 7 个月后又复发;病例 3 合并有 CASPR2 抗体阳性,病情稳定 4 个月后又复发;病例 8 延误 1 个月余后诊断为抗 LGI1 脑炎启动免疫治疗,病情稳定后 2 年后复发。综上,推测抗 LGI1 脑炎复发原因可能是免疫治疗延迟、病情严重程度及是否再次感染、合并 CASPR2 抗体阳性有关。其中 2 例复发后口服吗替麦考酚维持至今,未再有复发,与既往文献^[33]报道一致。吗替麦考酚酯可降低抗 LGI1 脑炎复发风险,本研究中 3 例复发患者预后良好。综上,对于遗留难治型或复发的患者可考虑应用吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤等长程免疫治疗药物维持,疗程不少于 12 个月^[4]。若二线治疗效果仍差,可应用托珠单抗治疗。

本研究存在一定局限性,首先,主要是病例数较少,今后有待搜集更多多样本量的研究加以验证;其次,在病历资料收集过程中,存在部分病历资料不完整的情况,如对于一些症状缺乏清楚的描述,同时存在认知障碍行为的病例,部分患者并未进行简易精神状态量表与蒙特利尔认知评估量表等认知功能的评分;再次,在病例疗效的评估上,缺乏体现客观评价的依据与量表;由于本研究二线免疫及维持治疗的经验少,故对患者复发率、远期预后等方面总结不足。

参考文献

- [1] BROADLEY J, SENEVIRATNE U, BEECH P, et al. Prognosticating autoimmune encephalitis: a systematic review[J]. J Autoimm, 2019, 96: 24-34.
- [2] SHAN W, YANG H J, WANG Q. Neuronal surface antibody-mediated autoimmune encephalitis (limbic encephalitis) in China: a multiple-center, retrospective study[J]. Front Immunol, 2021, 12: 621599.
- [3] SMITH K M, DUBEY D, LIEBO G B, et al. Clinical course and features of seizures associated with LGI1-Antibody encephalitis[J]. Neurology, 2021, 97(11): e1141-e1149.
- [4] 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.
- [5] GHIMIRE P, KHANAL U P, GAJUREL B P, et al. Anti-LGI1, anti-GABABR, and anti-CASPR2 encephalitides in Asia: a systematic review[J]. Brain and Behavior, 2020, 10(10): e01793.
- [6] LI Y, SONG F, LIU W, et al. Clinical features of nine cases of leucine-rich glioma inactivated 1 protein antibody-associated encephalitis [J]. Acta Neurologica Belgica, 2020, 121(4): 889-897.
- [7] HANG H L, ZHANG J H, CHEN D W, et al. Clinical characteristics of cognitive impairment and 1-year outcome in patients with anti-LGI1 antibody encephalitis[J]. Front Neurol, 2020, 11: 852.
- [8] IRANI S R, MICHELL A W, LANG B, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede LGI1 antibody limbic enceph-

- alitis[J]. *Ann Neurol*, 2011, 69(5):892-900.
- [9] SHAO X, FAN S, LUO H, et al. Brain magnetic resonance imaging characteristics of anti-leucine-rich glioma-inactivated 1 encephalitis and their clinical relevance: a single-center study in China[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 618109.
- [10] LIANG M L, NIU N, JIA C H, et al. Diagnostic superiority of ^{18}F -FDG PET over MRI in detecting anti-LGI1 autoimmune encephalitis: a comparative study with insights into faciobrachial dystonic seizures mechanisms and recurrence identification[J]. *Clin Nucl Med*, 2023, 48(11): e516-e522.
- [11] FISH D R, GLOOR P, QUESNEY F L, et al. Clinical responses to electrical brain stimulation of the temporal and frontal lobes in patients with epilepsy. Pathophysiological implications[J]. *Brain*, 1993, 116 (Pt2):397-414.
- [12] SUN Y Q, ZHAO X B, AI L, et al. Metabolic phenotyping of pilomotor seizures in autoimmune encephalitis [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(9):2522-2529.
- [13] YANG X, LI A N, ZHAO X H, et al. Clinical features of patients with anti-leucine-rich glioma inactivated-1 protein associated encephalitis: a Chinese case series[J]. *Int J Neurosci*, 2019, 129(8):754-761.
- [14] HEAD K, GONG S, JOSEPH S, et al. Defining the expression pattern of the LGI1 gene in BAC transgenic mice[J]. *Mamm Genome*, 2007, 18(5):328-337.
- [15] GADOTH A, NISNBOYM M, ALCALAY Y, et al. Electrolyte Imbalance in anti-LGI1 encephalitis: it is not all in your head [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2023, 10(6):e200155.
- [16] WHILES E, JOSHI H, PRACHI P, et al. Leucine-rich glioma-inactivated protein 1 (LGI-1) mediated limbic encephalitis associated with syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion: a case report [J]. *Oxf Med Case Reports*, 2020, 2020(1):omz136.
- [17] ZHAO J J, YANG Y H. Leucine-rich glioma-inactivated protein 1 antibody-associated encephalitis: report of two cases[J]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 2019, 41(5):714-718.
- [18] LIN N, HAO H L, GUAN H Z, et al. Sleep disorders in leucine-rich glioma-inactivated protein 1 and contactin protein-like 2 antibody-associated diseases[J]. *Front Neurol*, 2020, 11:696.
- [19] HERRANZ-PÉREZ V, OLUCHA-BORDONAU F E, MORANTE-REDOLAT J M, et al. Regional distribution of the leucine-rich glioma inactivated(LGI) gene family transcripts in the adult mouse brain[J]. *Brain Research*, 2010, 1307:177-194.
- [20] UCHIDA S, SOYA S, SAITO Y C, et al. A discrete glycinergic neuronal population in the ventromedial medulla that induces muscle atonia during REM sleep and cataplexy in mice [J]. *J Neurosci*, 2020, 41(7):1582-1596.
- [21] ROBERTO K T, ESPIRITU A I, FERNANDEZ M L, et al. Electroencephalographic findings in antileucine-rich glioma-inactivated 1 (LGI1) autoimmune encephalitis: a systematic review[J]. *Epilepsy Behav*, 2020, 112:107462.
- [22] IRANI S R, ALEXANDER S, WATERS P, et al. Antibodies to Kv1 Potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia[J]. *Brain*, 2010, 133(9):2734-2748.
- [23] GÖVERT F, ABRANTE L, BECKTEPE J, et al. Distinct movement disorders in contactin-associated-protein-like-2 antibody-associated autoimmune encephalitis [J]. *Brain*, 2023, 146(2):657-667.
- [24] LEYPOLDT F, ARMANGUE T, DALMAU J. Autoimmune encephalopathies [J]. *Ann N Y Acad Scie*, 2015, 1338(1):94-114.
- [25] SARIGECILI E, ARSLAN I, UCAR H K, et al. Pediatric anti-NMDA receptor encephalitis associated with COVID-19[J]. *Childs Nerv Syst*, 2021, 37(12):3919-3922.
- [26] XU C L, LIU L, ZHAO W Q, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with serum anti-thyroid antibodies and IgM antibodies against Epstein-Barr virus viral capsid antigen: a case report and one year follow-up[J]. *BMC Neurol*, 2011, 11:149.
- [27] VAN SONDEREN A, ROELEN D L, STOOP J A, et al. Anti-LGI1 encephalitis is strongly associated with HLA-DR7 and HLA-DRB4[J]. *Ann Neurol*, 2017, 81(2):193-198.
- [28] MUÑIZ-CASTRILLO S, HAESEBAERT J, THOMAS L, et al. Clinical and prognostic value of immunogenetic characteristics in anti-LGI1 encephalitis[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021, 8(3):e974.
- [29] 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.
- [30] 罗珊珊, 任洁钊, 李志梅. TBA 阳性自身免疫性脑炎一例 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2023, 31(11):699-703.
- [31] 任海涛, 张在强, 周东, 等. 抗二肽基肽酶样蛋白 6 抗体相关脑炎二例临床和实验室研究 [J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54(5):479-482.
- [32] RODRIGUEZ A, KLEIN C J, SECHI E, et al. LGI1 antibody encephalitis: acute treatment comparisons and outcome[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2022, 93(3):309-315.
- [33] LIU M, XU X, FAN S, et al. Mycophenolate mofetil reduces the risk of relapse in anti-leucine-rich glioma-inactivated protein 1 encephalitis: a prospective observational cohort study[J]. *Neurol Sci*, 2023, 45(1):253-260.
- [34] GUO K, LIU X, LIN J F, et al. Clinical characteristics, long-term functional outcomes and relapse of anti-LGI1/Caspr2 encephalitis: a prospective cohort study in Western China [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2022, 15:17562864211073203.