

自身免疫性脑炎患者的临床特征、治疗和预后的回顾性研究*

杨润楠¹, 葛汾汾¹, 蒋静文², 王越¹, 张伟^{1△}

1. 四川大学华西医院心理卫生中心(成都 610041); 2. 四川大学华西医院生物医学大数据中心(成都 610041)

【摘要】 目的 了解自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)患者的临床特征和预后。方法 采用2013–2019年四川大学华西医院病历资料,对AE患者的临床特征、实验室检查、治疗及预后进行回顾性研究。患者出院时采用改良Rankin量表(mRS)评估临床预后,预后分为良好(mRS评分0~2分)和不良(mRS评分3~6分),logistic多因素回归分析患者预后不良的危险因素。结果 本研究共纳入121例患者,男女比例为1:1.1,确诊时年龄段集中在中青年。抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎患者占64.5%(78例)。有33.1%(40例)的AE患者首诊于精神科。有62.8%(76例)的患者存在前驱症状。AE患者入院时常见临床表现为认知功能障碍(104例,86.0%)、思维障碍(90例,74.4%)、行为改变(88例,72.7%)。NMDAR抗体在脑脊液中滴度高于血清中的滴度。双阳性抗体在6例患者中检出。42例患者(34.7%)的头部磁共振无异常。71例患者(58.7%)脑电图异常。111例患者(91.7%)接受了一线免疫治疗,61例患者(50.4%)出院后仍存在神经精神后遗症。logistic多因素回归分析显示意识障碍[比值比(OR)=4.230,95%可信区间(CI):1.540~11.617;P=0.005]、行为改变(OR=2.997,95% CI:1.068~8.406;P=0.037)、运动障碍(OR=7.753,95% CI:1.446~41.578;P=0.017)与AE患者预后不良相关。结论 AE患者突出表现为认知功能损害,一半患者存在遗留症状。脑脊液和血清抗体滴度变化无平行关系。免疫治疗方法选择对预后影响无差异。运动障碍、意识障碍、行为改变是影响AE预后的独立危险因素。

【关键词】 自身免疫性脑炎 临床特征 预后

Disease Characteristics, Treatment, and Prognosis of Chinese Patients with Autoimmune Encephalitis: A Retrospective Study YANG Run-nan¹, GE Fen-fen¹, JIANG Jing-wen², WANG Yue¹, ZHANG Wei^{1△}. 1. Mental Health Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Biomedical Big Data Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: weizhanghx@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the clinical features and prognosis of autoimmune encephalitis (AE). **Methods** Accessing data from the electronic medical records of patients receiving care at West China Hospital, Sichuan University, China between 2013 and 2019, we conducted a retrospective study of the disease characteristics, laboratory examinations, treatment, and prognosis of AE patients. Before they were discharged, modified Rankin Scale (mRS) was used to assess the prognosis of AE patients and their mRS scores were then used to categorize patients as having good prognosis (mRS scores of 0-2) or poor prognosis (mRS scores of 3-6). Multivariate logistic regression was used to analyze risk factors associated with poor prognosis. **Results** A total of 121 patients were included in the study. The male-to-female ratio was 1:1.1. At the time of diagnosis, patients were mainly from the age group of young to middle-aged individuals. Among the 121 patients, 64.5% (78 patients) had anti-N-methyl D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis, accounting for the largest proportion. 33.1% (40 patients) first visited the Department of Psychiatry for medical assistance. 62.8% (76 patients) showed prodromal symptoms. The common clinical manifestations of the AE patients at the time of admission included cognitive dysfunction (104 patients, 86.0%), thought disorder (90 patients, 74.4%), and altered behaviors (88 patients, 72.7%). The NMDAR antibody titers were higher in the cerebrospinal fluid (CSF) than those in the serum. Double-positive antibodies were detected in 6 patients. No abnormality was observed in the brain magnetic resonance imaging (MRI) of 42 patients (34.7%). Electroencephalography abnormalities were observed in 71 patients (58.7%). 111 patients (91.7%) received first-line immunotherapy and 61 patients (50.4%) still had neuropsychiatric deficits when they were discharged. Multivariate logistic regression revealed that consciousness disorder (odds ratio [OR]=4.230, 95% confidence interval [CI]: 1.540-11.617; P=0.005), altered behavior (OR=2.997, 95% CI: 1.068-8.406; P=0.037) and movement disorder (OR=7.753, 95% CI: 1.446-41.578; P=0.017) were risk factors for poor clinical prognosis

* 国家自然科学基金面上项目(No. 81871061),四川省科技计划项目重点研发项目(No. 2020YFS0582, No. 2020YFS0231),四川省卫生健康委员会科研课题(No. 20PJ028),华西医院专职博士后研发基金(No. 2020HXBH041)资助

△ 通信作者, E-mail: weizhanghx@163.com

of AE patients. **Conclusions** Patients with AE mainly manifest cognitive damage. Half of the patients left neuropsychiatric deficits. The relationship between CSF titers and serum titers is unparalleled. The options of immunotherapy show no difference in their influence on prognosis. Cognitive dysfunction, altered behavior and movement disorder are independent risk factors for a poor prognosis at discharge.

【Key words】 Autoimmune encephalitis Clinical feature Prognosis

脑炎是一类可由感染性病原体或自身免疫过程引起的累及大脑的炎症性疾病。自2007年报道了首例抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎以来,自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)就进入了公众视野^[1]。AE至少占脑炎的20%^[2],在西方人口中发病率大约为0.8/10^[3],该病对神经和精神有显著影响^[4]。但AE患者表现出的一系列症状通常不典型,且随疾病进展的不同阶段发展变化^[5],令该病难以诊断。如果能早期诊断并及时干预治疗,AE患者有望完全康复^[6]。

从发病机制上看,AE是一种发生在中枢神经系统的细胞表面或细胞内的抗原抗体反应所产生的疾病^[7]。目前已知的与AE相关的神经元性自身抗原包括NMDAR、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(AMPA)、 γ 氨基丁酸受体(GABA, GABA分为GABA-aR与GABA-bR)、富亮氨酸胶质瘤失活1蛋白(LGI1)、接触蛋白相关蛋白-2(CASPR2)和谷氨酸脱羧酶(GAD)等^[8]。抗体的检测对AE的诊断至关重要,特别是对于临床症状不典型的患者^[9-10]。目前国内有关AE及其相关临床症状的研究存在样本量小,忽视药物治疗以及随访策略有限(仅纳入几种特定AE类型如NMDAR、LGI1、GABA-bR)的问题^[7, 11],因此,我们纳入121例AE患者资料,分析其临床症状和治疗现状,探究影响预后相关因素,以期帮助临床医师早期诊断和治疗。

1 对象和方法

1.1 对象

本研究采用四川大学华西医院电子病历资料进行回顾性分析,已获得四川大学华西医院伦理委员会批准(批准号2017185)。纳入标准(同时满足以下两条):①患者出院诊断为AE;②首发未用药的AE病例。排除标准(满足其一):①未送脑脊液检测或未见报告;②NMDAR抗体阳性仅表现为血清阳性^[9, 12];③AE复发住院;④临床资料不完整。

提取2013年1月1日-2019年12月30日的数据,包括患者临床特征、诊断以及每次住院患者的详细治疗相关信息。提取“出院诊断”为“脑炎”共1 429例,排除非“AE”(ICD-10编码G04.801)1 157例,再根据纳入排除标准,最终纳入121例。

1.2 研究指标

收集一般资料:患者年龄、性别及发病率趋势的数据,包括每年确诊为AE的病例数和从初步诊断(非AE)到修正诊断为AE的时间。

主要指标为患者的临床特征、治疗过程及预后情况。临床特征包括起病类型、格拉斯哥昏迷评分(GCS)、行为改变、认知功能障碍、知觉障碍、思维障碍、癫痫发作、运动障碍、睡眠障碍、情绪不稳、自主神经功能障碍以及前驱症状。其中,入院时的意识水平采用GCS评分法评估,小于15分为存在意识障碍。自主神经功能障碍定义为持续房性心动过速或心动过缓、直立性低血压[站立后3 min收缩压下降 ≥ 20 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)或舒张压下降 ≥ 10 mmHg]、多汗、血压持续不稳定、室性心动过速或心脏停搏^[13]。前驱症状定义为患者出现以下症状:流鼻涕、喉咙痛、腹泻和发热^[13]。治疗过程包括治疗模式、是否转入ICU、是否进行机械通气、临床预后、神经精神后遗症。其中,治疗模式可分为一线治疗[高剂量类固醇、血浆置换(PE)和/或IV免疫球蛋白(IVIG)]和二线治疗[利妥昔单抗(RTX)和/或环磷酰胺(CP)]^[14-15]。出院时采用改良Rankin量表(mRS)评估临床预后。预后分为良好(mRS评分0~2分)和不良(mRS评分3~6分)^[9],评估出院时的神经精神缺陷情况^[15],主要包括疲劳、情绪不稳定、记忆缺陷和注意力难以集中。

次要指标为辅助检查结果(脑电图、头部MRI、胸腹部CT)以及抗体滴度。将头部MRI报告出现任何脑实质异常信号、脑膜异常及老年性改变(包括脱髓鞘、缺血灶、脑萎缩)均定义为头部MRI结果异常。将脑电图报告为异常(包括轻度异常)定义为脑电图结果异常。据胸腹部CT结果判断患者是否有肿瘤。所有患者的脑脊液标本抗体检测均外送至同一实验室完成(北京协和医院),神经细胞表面抗体(NMDAR、CASPR2、AMPA等)主要采用基于细胞底物实验法(cell-based assay, CBA)检测,胞内抗原抗体(Yo、Hu、CV2等)采用免疫印迹法检测。血清抗体滴度定义为弱阳性(1:10)、阳性(1:32~1:100)和强阳性(1:320)。脑脊液抗体滴度定义为弱阳性(1:1)、阳性(1:3.2~1:10)和强阳性($\geq 1:32$)^[16]。

1.3 统计学方法

计量资料如符合正态分布采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较

采用 t 检验;非正态分布则采用中位数(P_{25} , P_{75})表示,比较采用非参数秩和检验。计数资料用频数或率表示,比较采用卡方检验或Fisher确切概率法。通过logistic回归进行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AE患者发病趋势

在121例AE患者中,女性(63例,52.1%)略多于男性(58例,47.9%)。确诊时的年龄为56(21,73)岁,最小15岁,最大85岁。

AE的年确诊病例数呈上升趋势。在121例患者中,2013年确诊0例,从2014年至2018年确诊例数各为2(1.7%)、2(1.7%)、9(7.4%)、16(13.2%)、36(29.8%)例,2019年则达到56例(46.3%)。

曾有40例(33.1%)患者在入院时误诊为非AE疾病(如精神分裂症、重性抑郁症)。经过筛选流程,2013年确诊为AE的样本量为0。初步诊断(非AE疾病)到确诊(修正诊断为AE)花费的时间于2014年最多,2015年明显减少,2016年、2017年逐步抬升以后,基本在一个水平小幅波动。见图1。

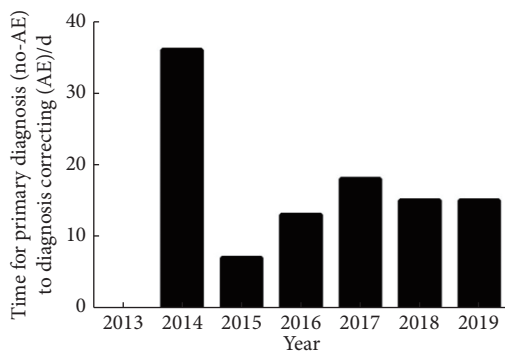


图1 初步诊断(非AE)到修正诊断(AE)的时间

Fig 1 Time lapse between primary diagnosis (of disease other than AE) to the corrected diagnosis (AE)

2.2 主要指标

2.2.1 AE患者的临床特征 最多见的脑炎亚型依次为抗NMDAR脑炎(78例,64.5%)、抗LGI1脑炎(10例,8.3%)与抗GABAR脑炎(10例,8.3%)、抗CASPR2脑炎(5例,4.1%)、抗Hu脑炎(3例,2.5%)、抗AMPA脑炎与抗GFAP脑炎(各2例,均为1.7%)。数量仅为1例的脑炎抗体为GAD、OB、CV2、Yo、DPPX抗体。此外,发现6例双抗体阳性病例,分别为NMDAR抗体与GABAR抗体,NMDAR抗体与PNMAR抗体,NMDAR抗体与AMPA抗体,NMDAR抗体与DPPX抗体,抗Hu与GABAR抗体,抗GFAP与Yo抗体,各为1例,占0.8%。

89.3%的患者为急性与亚急性起病,有76例(62.8%)患者出现发热、流鼻涕等前驱症状。入院评估存在意识障碍(GCS评分 < 15)的患者有89例,占73.6%。入院时最常见的临床表现为认知功能障碍(104例,86.0%),在LGI1抗体阳性的患者中尤为突出(10例,100%)。其次为精神行为异常,如思维障碍(90例,74.4%)与行为改变(88例,72.7%)。有55.4%的患者病程中至少出现一次癫痫发作。此外,几乎所有亚型AE的患者均存在睡眠障碍,抗GABAR脑炎患者睡眠障碍发生率为80.0%。而自主神经功能失调(22例,18.2%)、运动障碍(14例,11.6%)在所有患者中均少见。

2.2.2 AE患者的治疗及预后 大多数患者(91.7%)接受了一线治疗。在78例抗NMDAR脑炎患者中,有77例(98.7%)接受了激素和/或IVIG治疗,2例(2.6%)接受环磷酰胺治疗,未记录到接受血浆置换治疗的患者。在病情发展过程中,7例(5.8%)转入ICU,14例(11.6%)使用了机械通气。此外,我们发现61例患者(50.4%)出院时存在残留症状(如情绪不稳、记忆障碍和注意力不集中)。

53例(44.6%)患者出院时预后良好($mRS \leq 2$)。在抗NMDAR脑炎患者中,45例(57.7%)结局不佳($mRS \geq 3$),唯一死亡病例($mRS = 6$)是1例抗AMPA脑炎患者,年龄为85岁,死因为肺部感染。

2.3 次要指标

2.3.1 AE辅助检查 头部MRI检查结果异常及脑电图异常的病例均占58.7%(71例)。10例(8.3%)患者病历中记录发现肿瘤,有2例(1.7%)患者的胸部CT提示肺癌,分别为含有抗Yo抗体及双阳性抗体(Hu+GABAR)。腹部CT扫描异常的患者有8例(10.3%),均为含NMDAR抗体的患者,其中7例为畸胎瘤,1例为淋巴瘤。

2.3.2 AE抗体检测 78例抗NMDAR脑炎患者的脑脊液抗体滴度高于在血清中的抗体滴度。在10例抗GABAR脑炎患者中,脑脊液抗体阳性($n = 10$)较血清抗体阳性常见($n = 7$)。抗体CASPR2($n = 5$)、Yo($n = 1$)、DPPX($n = 1$)仅在血清中检测到,相反,抗体CV2($n = 1$)、OB($n = 1$)仅存在于脑脊液中。此外,在6例含有双抗体的患者中,有4例存在NMDAR抗体,且均为在脑脊液中检测到,血清中尚未能发现。值得注意的是,NMDAR+PNMAR抗体($n = 1$),NMDAR+DPPX抗体($n = 1$),抗Hu+GABAR抗体($n = 1$),抗GFAP+Yo抗体($n = 1$),这4种类型的双抗体可同时分布于脑脊液和血清中。

2.4 不良预后的影响因素分析

对预后不同的两组进行单因素分析,发现两组患者在意识障碍($P = 0.000$)、行为改变($P = 0.023$)、运动障碍

($P = 0.018$)、进入 ICU ($P = 0.016$) 及使用机械通气 ($P = 0.003$) 方面差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。由

表 2 可见, 将以上因素纳入 logistic 回归分析 (无意识障碍 = 0, 有意识障碍 = 1; 无行为改变 = 0, 有行为改变 = 1; 无

表 1 两组结局的单因素分析

Table 1 Results from the univariate analysis of the patient outcome in the two groups

Variable	Prognosis		P
	Good (n=53)	Poor (n=68)	
Sex/case (%)			0.378
Male	23 (43.4)	35 (51.5)	
Female	30 (56.6)	33 (48.5)	
Age/yr., median (P ₂₅ , P ₇₅)	31 (21, 45)	32 (23, 46)	0.571
Disease duration/case (%)			0.648
Acute or subacute phase (<3 months)	47 (88.7)	62 (91.2)	
Chronic phase (≥3 months)	6 (11.3)	6 (8.8)	
Clinical characteristics/case (%)			
Consciousness disorder	30 (55.6)	59 (86.8)	0.000
Altered behavior	33 (62.3)	55 (80.9)	0.023
Cognitive dysfunction	42 (79.2)	61 (89.7)	0.109
Disturbance of perception	21 (39.6)	30 (44.1)	0.619
Thought disorder	37 (69.8)	55 (80.9)	0.157
Seizure	26 (49.1)	41 (60.3)	0.217
Movement disorder/case (%)	2 (3.8)	12 (17.6)	0.018
Sleep disturbance	36 (67.9)	43 (63.2)	0.591
Emotional ability	20 (37.7)	35 (51.5)	0.132
Autonomic dysfunction	12 (22.6)	8 (11.8)	0.110
Prodrome symptoms	27 (50.9)	37 (54.4)	0.705
Antibody titers/case (%)			
CSF			0.063
Negative	9 (17.0)	3 (4.4)	
Weakly positive	3 (5.7)	4 (5.9)	
Positive	14 (26.4)	17 (25.0)	
Strongly positive	27 (50.9)	44 (64.7)	
Serum			0.728
Negative	23 (43.4)	30 (44.1)	
Weakly positive	10 (18.9)	8 (11.8)	
Positive	17 (32.1)	25 (36.8)	
Strongly positive	3 (5.7)	5 (7.4)	
Auxiliary examination/case (%)			
MRI abnormal	31 (58.5)	40 (58.8)	0.934
EEG abnormal	29 (54.7)	42 (61.8)	0.180
Tumor detection	2 (3.8)	8 (11.8)	0.113
Immunotherapy/case (%)			0.093
No	5 (9.4)	1 (1.5)	
High-dose steroids or IV immunoglobulin	46 (86.8)	60 (88.2)	
High-dose steroids and IV immunoglobulin	2 (3.8)	4 (5.9)	
Combined with second-line treatment	0 (0)	3 (4.4)	
Transfer to ICU/case (%)	0 (0)	7 (10.3)	0.016
Mechanical ventilation/case (%)	1 (1.9)	13 (19.1)	0.003

CSF: Cerebrospinal fluid; EEG: Electroencephalography; IV: Intravenous; ICU: Intensive care unit.

表 2 预后影响因素回归分析

Table 2 Logistics analysis of risk factors associated with poor clinical prognosis

Variable	β	SE	Wald	P	OR (95% CI)
Consciousness disorder (yes)	1.442	0.515	7.828	0.005	4.230 (1.540-11.617)
Altered behavior (yes)	1.098	0.526	4.350	0.037	2.997 (1.068-8.406)
Dyskinesia (yes)	2.048	0.857	5.712	0.017	7.753 (1.446-41.578)
Transfer to ICU (yes)	20.286	13738.720	0.000002	0.999	-
Mechanical ventilation (yes)	2.154	1.215	3.142	0.076	8.623 (0.796-93.385)

β : Partial regression coefficient; SE: Standard error; OR: Odds ratio; CI: Confidence interval; ICU: Intensive care unit.

运动障碍 = 0, 有运动障碍 = 1; 未进入ICU = 0, 进入ICU = 1; 未使用机械通气 = 0, 使用机械通气 = 1), 分析预后情况(Y , 良好 = 0, 不良 = 1), 结果显示, 意识障碍($P = 0.005$)、行为改变($P = 0.037$)、运动障碍($P = 0.017$)与AE患者预后不良相关。

3 讨论

本研究结果表明, 近年来AE确诊数量在不断增加, 其中约1/3的患者首诊于精神科。抗NMDAR脑炎是最常见的AE类型。AE患者突出表现为认知功能损伤, 出院时有一半患者留有神经精神后遗症。意识障碍、行为改变以及运动障碍是AE患者预后不良的危险因素。

既往国外研究指出^[17], AE患者多数为女性, 但在本研究中AE患者的性别比例基本平衡, 且这与几项在中国的研究结果一致^[18-19], 可能受种族差异和样本量的影响。本研究中发现AE常影响中年人, 这与GRAUS等^[10]报道的常见于青年女性不一致, 可能受数据偏倚的影响, 因为大多数儿童和青少年可能会选择去专科医院就诊。

本研究中有67.9%抗NMDAR抗体脑炎患者出现了前驱症状, 与既往报道的70%相近^[20], 前驱感染通过分子模拟放大了抗NMDAR特异性淋巴细胞的作用^[21]。此外, 我们在含抗体Hu、CASPR2、LGI1的患者也观察到了流涕、发热、腹泻等, 目前研究认为可能与遗传易感性相关^[22-23]。研究中含NMDAR抗体的双阳性患者也出现了前驱症状, 推测可能是受基因和环境的交互影响。在本研究中, 认知损伤(86.0%)是AE的突出临床表现, 超过一半的患者出现了癫痫发作。我们观察到癫痫发作在抗LGI1脑炎和抗GABAR脑炎中最常见, 但后者起病较急, 二者均为自身免疫性突触性脑炎, LGI1与癫痫相关蛋白ADAM22和ADAM23作用^[24], 抗GABAR可以改变突触功能^[25]。但抗GABAR脑炎患者为早期、频繁癫痫发作或癫痫持续状态^[25], 而LGI1患者在早期常出现的是面臂肌张力障碍^[26-27], 推测不同的发作类型可能影响了送诊时间。此外, 本研

究发现AE患者常伴有睡眠障碍, 与既往研究中73%的患者存在不同类型的睡眠障碍一致^[28], 可进一步阐释不同睡眠问题与AE亚型的关系。

脑脊液滴度和血清滴度的变化并不平行。磁共振及脑电图诊断AE尚无特异性^[29]。在本研究中仅有8.3%的患者合并肿瘤, 与国外的高发生率不同^[30-31], 可能是胸腹CT筛查能力有限或潜在肿瘤尚未发现, 可考虑行18-氟脱氧葡萄糖(FDG)PET/CT检查并长期随访。

目前尚无对于AE免疫疗法最优的随机对照临床试验。在本次研究中有91.7%的患者接受了一线免疫治疗, 与577例样本的多中心观察研究一致^[14]。药物的使用顺序及方案选择目前仍无统一标准, 有研究指出单用免疫球蛋白优于单用激素, 是基于激素的较多副作用考虑^[32], 但我们尚未发现不同治疗方案对预后的显著差异。又有研究称未经一线治疗直接开始用二线药物会取得较好疗效^[14], 但我们未能发现直接采用二线治疗的病例, 目前免疫疗法的管理仍需要更多证据支持。

本研究发现AE整体预后欠佳, 超过一半的患者出院时留有后遗症。多因素分析示意识障碍($P = 0.005$)、行为改变($P = 0.037$)及运动障碍($P = 0.017$)是影响预后的独立危险因素。入院时有意识状态改变的患者可能合并癫痫发作、炎症、颅内压升高等, 对康复造成阻碍^[33-34]。在本研究中, 行为异常在抗NMDAR脑炎的患者多见(78.2%), 如吼叫、冲动易激惹等, 既往研究提示超过半数的患者长期存在精神缺陷^[15], 8例抗GABAR脑炎患者随访2年后只有1例完全康复^[35], 推测行为改变成为遗留症状持续无缓解可能是影响预后的原因。既往在针对临床症状出现顺序的研究中发现, 运动障碍出现较晚^[36], 可能会导致治疗时间延迟。此外, 不同预后组的年龄、性别无显著差异, 与多数研究一致^[37]。

随着抗体检测技术的发展和相关诊疗指南的普及, 临床医师对AE疾病谱的认识在不断深入, 研究中从初期的病例少、确诊所需时间长, 到近年来入院后对可能的

AE 病例检测阳性后即开展免疫治疗, 结果为入院到确诊 AE 的时间逐渐缩短并趋于稳定水平, 反映了不断优化的诊治流程。

本研究也存在一些局限性。首先, 本次研究为单中心回顾性研究, 受限于电子病历资料, 存在选择偏倚和信息偏倚。其次, 本次纳入的患者多数为抗 NMDAR 脑炎的患者, 其他亚型的脑炎数量少, 可能对统计分析造成影响。同时, 样本量不足影响结论的外推性, 需谨慎解释, 期待囊括各亚型的大样本研究。最后, 我们只评估了出院时的预后, 未能获取患者长时间随访情况。可开展多中心、前瞻性研究进行完善。此外, 目前针对双阳性抗体的研究较少, 未来可进一步讨论。

* * *

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] DALMAU J, TÜZÜN E, WU H Y, *et al.* Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*, 2007, 61(1): 25-36.
- [2] GRANEROD J, COUSENS S, DAVIES N W, *et al.* New estimates of incidence of encephalitis in England. *Emerg Infect Dis*, 2013, 19(9): 1455-1462.
- [3] DUBEY D, PITTOCK S J, KELLY C R, *et al.* Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol*, 2018, 83(1): 166-177.
- [4] DALMAU J, GRAUS F. Antibody-mediated encephalitis. *N Engl J Med*, 2018, 378(9): 840-851.
- [5] DALMAU J, GLEICHMAN A J, HUGHES E G, *et al.* Anti-NMDA-receptor encephalitis: Case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*, 2008, 7(12): 1091-1098.
- [6] VOLLMER T L, MCCARTHY M. Autoimmune encephalitis: A more treatable tragedy if diagnosed early. *Neurology*, 2016, 86(18): 1655-1656.
- [7] SHIN Y W, LEE S T, SHIN J W, *et al.* VGKC-complex/LGI1-antibody encephalitis: clinical manifestations and response to immunotherapy. *J Neuroimmunol*, 2013, 265(1/2): 75-81.
- [8] GRAUS F, SAIZ A, DALMAU J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol*, 2010, 257(4): 509-517.
- [9] GRESA-ARRIBAS N, TITULAER M J, TORRENTS A, *et al.* Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: A retrospective study. *Lancet Neurol*, 2014, 13(2): 167-177.
- [10] GRAUS F, TITULAER M J, BALU R, *et al.* A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*, 2016, 15(4): 391-404.
- [11] ZHU F, SHAN W, LV R, *et al.* Clinical characteristics of anti-GABA-B receptor encephalitis. *Front Neurol*, 2020, 11: 403[2021-02-19]. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00403>.
- [12] 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. *中华神经科杂志*, 2017, 50(2): 91-98.
- [13] DUBEY D, SINGH J, BRITTON J W, *et al.* Predictive models in the diagnosis and treatment of autoimmune epilepsy. *Epilepsia*, 2017, 58(7): 1181-1189.
- [14] TITULAER M J, 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. *Lancet Neurol*, 2013, 12(2): 157-165.
- [15] YESHOKUMAR A K, GORDON-LIPKIN E, ARENIVAS A, *et al.* Neurobehavioral outcomes in autoimmune encephalitis. *J Neuroimmunol*, 2017, 312: 8-14[2021-02-19]. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.08.010>.
- [16] GU Y, ZHONG M, HE L, *et al.* Epidemiology of antibody-positive autoimmune encephalitis in Southwest China: A multicenter study. *Front Immunol*, 2019, 10: 2611[2021-02-19]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02611>.
- [17] DALMAU J, ARMANGUÉ T, PLANAGUMÀ J, *et al.* An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol*, 2019, 18(11): 1045-1057.
- [18] SHAN W, YANG H, WANG Q. Neuronal surface antibody-mediated autoimmune encephalitis (limbic encephalitis) in China: A multiple-center, retrospective study. *Front Immunol*, 2021, 12: 621599[2021-02-19]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.621599>.
- [19] DENG S, QIU K, LIU H, *et al.* Clinical characteristics and short-term prognosis of autoimmune encephalitis: A single-center cohort study in Changsha, China. *Front Neurol*, 2019, 10: 539[2021-02-19]. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00539>.
- [20] DALMAU J, LANCASTER E, MARTINEZ-HERNANDEZ E, *et al.* Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*, 2011, 10(1): 63-74.
- [21] PEERY H E, DAY G S, DUNN S, *et al.* Anti-NMDA receptor encephalitis The disorder, the diagnosis and the immunobiology. *Autoimmun Rev*, 2012, 11(12): 863-872.
- [22] BINKS S, VARLEY J, LEE W, *et al.* Distinct HLA associations of LGI1 and CASPR2-antibody diseases. *Brain*, 2018, 141(8): 2263-2271.
- [23] DE GRAAF M T, DE BEUKELAAR J W, HAASNOOT G W, *et al.* HLA-DQ2+ individuals are susceptible to Hu-Ab associated paraneoplastic neurological syndromes. *J Neuroimmunol*, 2010, 226(1/2): 147-149.
- [24] LAI M, HUIJBERS M G M, LANCASTER E, *et al.* Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: A case series. *Lancet Neurol*, 2010, 9(8): 776-785.
- [25] HÖFTBERGER R, TITULAER M J, SABATER L, *et al.* Encephalitis and GABAB receptor antibodies: novel findings in a new case series of 20 patients. *Neurology*, 2013, 81(17): 1500-1506.
- [26] 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. *Brain*, 2010, 133(9):

- 2734-2748.
- [27] 赵静韩, 杨静. 抗富亮氨酸胶质瘤失活1蛋白抗体脑炎7例临床特点分析. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(10): 571-574.
- [28] BLATTNER M S, DE BRUIN G S, BUCELLI R C, *et al.* Sleep disturbances are common in patients with autoimmune encephalitis. *J Neurol*, 2019, 266(4): 1007-1015.
- [29] VENKATESAN A, MICHAEL B D, PROBASCIO J C, *et al.* Acute encephalitis in immunocompetent adults. *Lancet*, 2019, 393(10172): 702-716.
- [30] HAYDEN Z, BONE B, ORSI G, *et al.* Clinical characteristics and outcome of neuronal surface antibody-mediated autoimmune encephalitis patients in a national cohort. *Front Neurol*, 2021, 12: 611597[2021-02-19]. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.611597>.
- [31] HERMETTER C, FAZEKAS F, HOCHMEISTER S. Systematic review: Syndromes, early diagnosis, and treatment in autoimmune encephalitis. *Front Neurol*, 2018, 9: 706[2021-02-19]. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00706>.
- [32] 高月娜, 杨晓雯, 高玉兴. 自身免疫性脑炎的治疗策略. 山东医药, 2021, 61(2): 99-102.
- [33] CHI X, WANG W, HUANG C, *et al.* Risk factors for mortality in patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Acta Neurol Scand*, 2017, 136(4): 298-304.
- [34] HARUTYUNYAN G, HAUER L, DÜNSER M W, *et al.* Risk factors for intensive care unit admission in patients with autoimmune encephalitis. *Front Immunol*, 2017, 8: 835[2021-02-19]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00835>.
- [35] 张静, 李杰, 庞炳昕, 等. 抗γ氨基丁酸B型受体脑炎八例临床分析. 中华医学杂志, 2019, 99(25): 1985-1988.
- [36] GURRERA R J. Frequency and temporal sequence of clinical features in adults with anti-NMDA receptor encephalitis presenting with psychiatric symptoms. *Psychol Med*, 2019, 49(16): 2709-2716.
- [37] BROADLEY J, SENEVIRATNE U, BEECH P, *et al.* Prognosticating autoimmune encephalitis: A systematic review. *J Autoimmun*, 2019, 96: 24-34[2021-02-19]. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.10.014>.

(2021-03-03收稿, 2021-07-21修回)

编辑 吕熙