

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.01.033

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.01.033>

## 富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白抗体相关脑炎的研究进展

李维帅 综述 郑东明 审校

(中国医科大学附属盛京医院神经内科, 沈阳 110000)

**[摘要]** 富亮氨酸胶质瘤失活1(leucine-rich glioma inactivated 1, LGi1)蛋白抗体相关脑炎是一种由LG11抗体参与致病的新类型自身免疫性脑炎, 主要表现为认知障碍、癫痫、面臂肌张力障碍发作(faciobrachial dystonic seizure, FBDS)和顽固性低钠, 其中FBDS是其特征性表现。与传统副肿瘤性自身免疫性脑炎不同, 该病因其很少伴有肿瘤, 经免疫调节治疗后可获得较好的预后。

**[关键词]** 富亮氨酸胶质瘤失活1蛋白; 面臂肌张力障碍发作; 顽固性低钠; 治疗; 预后

## Research progress in leucine-rich glioma inactivated 1 protein antibody-associated encephalitis

LI Weishuai, ZHENG Dongming

(Department of Neurology, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110000, China)

**Abstract** Leucine-rich glioma inactivated 1 (LG11) protein antibody-associated encephalitis is a new type of autoimmune encephalitis, characterized by cognitive impairment and epilepsy and faciobrachial dystonic seizures (FBDS) and intractable hyponatremia. Unlike traditional adenomatous autoimmune encephalitis, it is usually not tumour-associated, and its prognosis is better after immunomodulatory therapy.

**Keywords** leucine-rich glioma inactivated 1 protein; faciobrachial dystonic seizures; intractable hyponatremia; treatment; prognosis

富亮氨酸胶质瘤失活1(leucine-rich glioma inactivated 1, LGi1)蛋白抗体相关抗体脑炎是一种近年来新发现的神经元表面抗体综合征(neuronal surface antibody syndrome, NSAS), 其是一种由LG11抗体参与致病的自身免疫性脑炎。作为电压门控钾通道复合体(voltage gated potassium channel complex, VGKC)抗体脑炎最常见的类型, 除具有边缘叶脑炎常见的认知障碍及癫痫和精神症状外, 其还具有特征性的面臂肌张力障碍发作(faciobrachial dystonic seizure, FBDS)和顽固性

低钠<sup>[1]</sup>, 与传统的边缘叶脑炎不同, 其很少伴有肿瘤<sup>[2]</sup>, 免疫治疗效果较好<sup>[3]</sup>。笔者就LG11抗体相关脑炎的病因、临床表现、诊断、治疗及预后等方面进行总结, 旨在进一步提高对本病的认识。

自身免疫性脑炎泛指机体针对神经元抗原成分的异常免疫反应所致的中枢神经系统炎性疾病, 依据特异性抗原所在部位不同可分为3类<sup>[4]</sup>: 1)神经细胞内(细胞核或细胞质)抗原相关脑炎, 因多数伴有潜在的肿瘤, 最初认为此类病变为肿瘤相关性疾病, 其抗体本身并不致病, 而是通过T淋巴

收稿日期 (Date of reception): 2017-11-02

通信作者 (Corresponding author): 郑东明, Email: zhengdm@sj-hospital.org

细胞介导的炎症反应破坏神经细胞功能, 一般预后较差, 如抗Hu, Yo和Ma2等。2)为神经细胞内突触抗原相关性脑炎, 如GAD65和amphiphysin, 其发病机制与抗原抗体反应以及由此引起的T细胞反应相关, 主要是通过影响突触囊泡的融合和再吸收, 在突触抑制中起作用。3)最新确认的一类抗神经元表面抗原和突触蛋白相关脑炎, 如N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)、 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(AMPA)、 $\gamma$ 氨基丁酸B型受体(GABABR)、VGKC等。早在2010年Honnorat<sup>[5]</sup>最先发现边缘叶脑炎是一种抗电压门控钾通道病, 后来Irani等<sup>[1]</sup>研究证实VGKC包括LGi1和接触素相关蛋2(Caspr2)两种抗体, 与LGi1表现为强直性癫痫发作或FBDS、低钠血症和癫痫发作不同, Caspr2通常导致Morvan综合征和神经性肌强直, 与Caspr2相比, LGi1抗体相关脑炎具有更严重的认知缺陷和海马萎缩<sup>[6-7]</sup>。

## 1 病因

目前有关LGi1抗体如何致病主要有如下假说: LGi1是由LGi1基因编码的一种突触分泌蛋白, 主要表达于海马和颞叶皮层, 通过分泌进入突触间隙, 其结合突触前ADAM23(去整合素和含金属蛋白酶结构域的蛋白23)和突触后ADAM22(去整合素和含金属蛋白酶结构域的蛋白22)形成一个跨越突触的复合体, LGi1的抗体可以防止LGi1与其调节的受体结合, 进而影响LGi1-ADAM蛋白复合物形成, 由此破坏由Kv1.1和Kv1.2介导的电流活动和/或损害AMPA功能<sup>[8-9]</sup>。Lalic等<sup>[10]</sup>将患有LGi1抗体相关脑炎患者的血清应用于海马切片的实验中, 发现该血清具有Kv1.1和Kv1.2通道拮抗剂的属性, 从而证实了上述假说; 另一些研究<sup>[11]</sup>发现LGi1可与Nogo受体1相互作用, 增强髓鞘抑制底物上的神经元生长, 进而参与海马齿状回树突棘和丘脑轴突的修剪, 促进前后突触谷氨酸能传递功能成熟<sup>[12-13]</sup>。LGi1抗体可破坏LGi1和Nogo受体1的相互作用影响突触谷氨酸能传递功能成熟。

## 2 流行病学表现

早期因对本病认知有限, 多被误诊为精神疾病, 近年来随着对该病的重视及检测方法的普及, 诊断病例正逐年增多。Shin等<sup>[14]</sup>报道LGi1抗体相关脑炎占自身免疫性脑炎的11.2%; 早年Irani等<sup>[15]</sup>研究发现本病起病中位年龄60~64岁,

60%~70%为男性, 多数为单向病程, 少有复发。近年来荷兰和丹麦的研究<sup>[16-17]</sup>表明: 本病发病年龄61~64岁, 男性患者占56%~66%, 年发病率0.63~0.83/100万。国内由于临床医生对本病相对认识不足且受限于实验室检测水平, 导致诊断率较低。金丽日等<sup>[18]</sup>2013年首次报道该病, 目前尚无大样本和长期随访预后的结果。

## 3 临床表现

### 3.1 癫痫发作

Van等<sup>[16]</sup>研究结果表明在诊断为LGi1抗体相关脑炎患者中, 有53%以癫痫发作为首发症状, 在疾病发展过程中约90%患者出现一种或以上的痫性发作。Irani等<sup>[1]</sup>的研究发现LGi1抗体相关脑炎患者可表现为全身强直-阵挛发作、复杂部分性发作、猝倒发作、伴有立毛肌收缩的单纯部分发作等多种发作形式, 其中表现为累及同侧面面部及肢体的肌张力障碍样发作即面-臂肌张力障碍发作是最具特征性的临床表现类型, 其发作时间短暂, 一般为1~2 s, 发作较为频繁, 一天内可为百余次(中位数为50次/d), 典型患者为单侧面面部及上肢受累, 但也有部分患者可双侧受累, 发作过程中多不伴有意识障碍, 与FBDS相比单纯局灶性癫痫发作的发作次数明显减少, 但持续时间较长, 强直-阵挛发作多与认知下降同时或在其后出现<sup>[16]</sup>。Shin等<sup>[14]</sup>总结发现71.4%患者出现FBDS, 且往往早于其他临床表现<sup>[15]</sup>, 如果给予FBDS积极治疗可以预防认知功能障碍的出现<sup>[19]</sup>。鉴于FBDS在病程中出现早且发生率高, 因此目前常作为疾病早期诊断依据。另外有研究<sup>[20]</sup>还发现一些反复胸部不适感的部分性发作、非惊厥性癫痫持续状态等少见的癫痫发作形式。目前关于FBDS是肌张力障碍还是痫性发作尚存在争议, 一些研究<sup>[18,21]</sup>发现FBDS出现时患者脑电图可发现癫痫波, 因此认为其本质是一种癫痫。Fukata等<sup>[9]</sup>的研究表明当LGi1缺乏时可选择性降低海马区域AMPA受体介导的突触传递, 从而导致癫痫的发生; 相关动物实验<sup>[22]</sup>也表明LGi1-null小鼠显示出多种类型的癫痫发作; 而Irani等<sup>[1,19]</sup>研究发现LGi1抗体相关脑炎患者出现典型的FBDS时, 相应的头皮脑电图异常比例仅占21%~30%, 且脑电图不具有特征性, 可表现为双侧额颞叶慢波或轻度弥漫性慢波, 也有部分患者EEG完全正常<sup>[23]</sup>。另有研究<sup>[24]</sup>发现单纯以FBDS起病的LGi1抗体相关脑炎患者其责任病灶在基底节, 同期脑电图未见异常, 因此部分学者<sup>[24]</sup>认为

FBDS是源于脑深部功能紊乱所致的肌张力障碍, 但反对者<sup>[25]</sup>认为基底节作为神经传导网络的组成部分, 其参与癫痫脑内传播而不是癫痫发作的起始点, 因此大部分皮层脑电图未见明显异常, 所以如果将FBDS所表现出的肌张力障碍发作事件称为基底节癫痫发作更为合理<sup>[26]</sup>。总之有关于FBDS的归属问题仍需进一步研究和论证

### 3.2 认知功能障碍

本病患者认知功能障碍主要表现为定向力障碍、记忆力下降以及性格改变<sup>[27]</sup>。国外研究<sup>[16-17]</sup>表明42%的LGI1抗体相关脑炎患者以认知障碍为首发症状起病, 病程中几乎都会出现记忆力或行为异常。记忆力障碍主要表现为短时记忆障碍, 患者对住院发生的事件不能回忆, 同时也有少数逆行性遗忘的病例报道, 表现为对节日不能记忆; 行为异常包括淡漠及去抑制状态(进食过量, 社交行为异常)、自闭表现、强制性行为(清洗, 囤积物品)、情绪异常、幻觉、易怒、妄想, 同时有超过一半患者出现空间定向力障碍。现阶段研究认为记忆受损是因为LGI1-ADAM22-AMPA相互作用导致学习和记忆的细胞学基础长时程抑制(long-term depression, LTD)和长时程增强(long-term potentiation, LTP)。另外Collingridge等<sup>[28]</sup>研究发现LTD与空间记忆形成密切相关, 可见作为LGI1抗体相关脑炎的常见症状, 认知障碍可表现为多种形式且可贯穿于疾病的始终。

### 3.3 其他症状

除以上典型临床表现, LGI1抗体相关脑炎患者还可表现为睡眠障碍包括嗜睡、失眠及睡眠觉醒周期紊乱和快动眼睡眠异常等<sup>[19,29-30]</sup>。自主神经功能障碍包括多汗症和心动过缓及括约肌功能障碍等<sup>[31]</sup>; 其他表现有共济失调、性功能障碍、舞蹈病以及伴随LGI1抗体相关脑炎的重症肌无力<sup>[16]</sup>。

## 4 辅助检查

### 4.1 实验室检查

#### 4.1.1 低钠血症

60%~80%的LGI1抗体相关脑炎患者有顽固性低钠血症<sup>[1]</sup>, 且比例远高于其他神经元表面抗体相关脑炎<sup>[8]</sup>。Celicanin等<sup>[17]</sup>在回顾分析丹麦国内LGI1抗体相关脑炎表现时发现56%患者病程中出现低钠血症, 且大多数低钠为顽固性的。目前认为LGI1

抗体可以作用于下丘脑的室旁核导致抗利尿激素分泌减少进而出现顽固性低钠<sup>[32]</sup>, 鉴于LGI1抗体相关脑炎患者较高的低钠血症发生率, 当临床上遇到难于纠正的低钠患者时, 应注意识别其他临床表现以免误诊。

#### 4.1.2 脑脊液检测

常规脑脊液检测结果多正常, 也可有细胞数或蛋白轻度升高等非特异性表现<sup>[33]</sup>。有研究<sup>[34]</sup>发现NMDA抗体脑炎患者其抗体主要为IgG1, 脑脊液抗体滴度高于同期外周血清, 与血清相比脑脊液抗体滴度更能密切反映临床进程, 但该研究也指出不管预后如何, 抗体滴度均会随着时间的延长而降低; 与NMDA抗体脑炎不同, LGI1抗体相关脑炎患者抗体主要为IgG4<sup>[35]</sup>, 其脑脊液抗体检测阳性率低于外周血清<sup>[16,36]</sup>, 即使为阳性其滴度也仅为血清的1%~10%<sup>[37]</sup>。随着病情好转血清和脑脊液LGI1抗体的滴度也呈下降趋势, 如病情有反复, 抗体滴度也可再次升高<sup>[38]</sup>。另外, Ariño等<sup>[36]</sup>发现初始的抗体滴度与疾病预后无相关性, 抗体转阴的患者预后较好, 对于复发患者临床症状发作前后抗体均可阳性, 对于恢复较好的患者有小部分抗体仍阳性。由此可见血清或脑脊液LGI1抗体检测均可作为疾病确诊的依据。由于常规脑脊液检查并无特异性改变, 且与脑脊液相比外周血清抗体滴度更高, 对于不能配合完善腰穿检查患者, 应尽早完善外周血清LGI1抗体检测明确诊断; 但鉴于抗体滴度部分情况下并不与病情发展完全符合, 因此评估临床症状对调整治疗方案非常重要。

### 4.2 头部影像学结果

作为自身免疫性脑炎的诊断标准中另一重要组成部分, 头MRI和功能显像检查具有重要的作用<sup>[39]</sup>。以往国内研究<sup>[40]</sup>发现LGI1抗体相关脑炎患者头MRI可以发现双侧海马、杏仁核及基底节等处非特异性异常信号影; 国外研究<sup>[16-17]</sup>表明约70%的患者头部出现海马或颞叶T2高信号, 部分患者病灶可延伸至杏仁核, 岛叶或纹状体, 并且发现海马体积随着发病时间延长出现先肿胀后缩小的变化, 病6个月后复查头MRI可见初始海马异常的患者有近50%出现海马近中叶硬化, 同时也有部分患者头MRI始终未见异常。Flanagan等<sup>[41]</sup>研究临床表现为FBDS的LGI1抗体相关脑炎患者时发现: 42%的患者头MRI出现与FBDS相对应的基底节异常病灶, 而如果临床上未表现出FBDS则没有上述影像改变。总结头MRI演变过程可以看出, 尽管LGI1抗体已转阴, 但由于后续可能出现



了海马的萎缩和硬化,因此部分患者会遗留有永久的认知功能障碍。近年来头功能显像技术已在临床中广泛应用,研究人员<sup>[26]</sup>发现LGI1抗体相关脑炎患者的FDG-PET检查的阳性率可达90%,主要表现为小脑、基底节、海马、枕叶和中央前回区域的葡萄糖高代谢,而前额叶少量的低代谢改变,故现阶段普遍认为相关部位葡萄糖代谢异常早于组织结构学的改变,早期行PET检查能够提高诊断效率<sup>[42]</sup>。

## 5 鉴别诊断

### 5.1 克雅病

克雅病(Creutzfeldt Jakob disease, CJD)是最常见的朊病毒疾病,其病变主要涉及皮层、基底核和脊髓。临床上主要表现为进行性痴呆、肌阵挛抽搐以及锥体束和锥体外系的损伤。近年来文献<sup>[43]</sup>提及一些临床表现为亚急性起病的认知障碍,伴肌阵挛及脑脊液未见炎症表现的患者,常常被误诊为CJD。但与LGI1抗体相关脑炎相区别的是,CJD患者检测出的抗体为NMDA或VGKC(Caspr2阳性,非LGI1阳性),且浓度较低。除抗体结果不一致外,CJD患者的头部MRI所表现的花边样皮层异常信号也与LGI1抗体相关脑炎不一致<sup>[44]</sup>。但Kim等<sup>[45]</sup>曾报道以FDBS起病的LGI1抗体阳性的脑炎患者,后续病理证实为CJD的病例报告。

### 5.2 莫忘综合征

莫忘综合征(Morvan syndrom, MoS)是一种罕见的VGKC抗体相关的复杂疾病,其于1890年最先被描述,临床上主要表现为神经元性肌强直、多发性自主神经障碍、失眠和脑病<sup>[46]</sup>。Irani等<sup>[47]</sup>回顾分析29例确诊为MoS的患者时发现:以男性为主,临床上很少出现健忘、意识障碍和定向障碍和癫痫发作,而幻觉和激越、自主神经异常、外周神经病变(如疼痛、腱反射减弱)、失眠和伴发肿瘤(胸腺瘤、伴或不伴有重症肌无力)更加突出,另外还可表现体重下降和皮肤异常,辅助检查方面,90%患者头MRI无异常表现,脑脊液异常主要为轻度淋巴细胞和蛋白升高以及与之不匹配的寡克隆带,脑电图异常率约70%,约80%患者VGKC复合物抗体阳性,其中主要抗体类型为LGI1和CASPR2,且后者抗体滴度明显高于前者,这与LGI1抗体相关脑炎有明显区别,CASPR2抗体阳性

患者如伴发胸腺瘤病死率为50%。

### 5.3 桥本脑病

桥本脑病是一种自身免疫性甲状腺炎相关的激素反应性脑病<sup>[48]</sup>。该病于1966年由Brain等<sup>[49]</sup>首次报道,女性好发,临床上可以表现为记忆力减退、精神行为异常、癫痫发作等类边缘叶脑炎。脑脊液化验可有蛋白升高,白细胞通常为正常,其特异性化验为血清抗甲状腺抗体[抗甲状腺过氧化物酶抗体和/或抗甲状腺球蛋白抗体]水平升高,脑电图和头MRI无特异性改变,治疗上对糖皮质激素反应良好<sup>[50]</sup>,桥本脑病目前尚无明确的诊断标准,2007年Moeellin等<sup>[51]</sup>提出桥本脑病至少应具备以下3个条件:1)表现为认知功能受损或神经精神症状的脑病;2)抗甲状腺抗体升高;3)实验室及影像学检查可除外感染性、中毒性、代谢性、肿瘤性及副肿瘤性或其他自身免疫性等病因所致。近年来国内外均有LGI1抗体相关脑炎患者合并甲状腺抗体升高或叠加桥本脑病报道<sup>[52-54]</sup>,这也进一步说明LGI1抗体脑炎为自身免疫性疾病。

## 6 治疗和预后

目前国内外对于LGI1抗体相关脑炎治疗尚无统一的标准,现阶段普遍认为激素冲击、静脉注射免疫球蛋白(immunoglobulin, IVIG)及血浆置换等免疫治疗可作为一线方案,且在疾病早期激素联合丙种球蛋白或血浆置换较单用激素效果更佳明显<sup>[14,16]</sup>。另有部分患者可应用环磷酰胺或利妥昔单抗<sup>[55]</sup>,研究发现患者入院后予口服或静脉注射激素作为基础治疗,部分联合丙种球蛋白或血浆置换,2周后约80%患者出现癫痫发作减少(FBDS基本消失)和认知功能改善,后期约40%患者需长期口服免疫调节药物(如波尼松、硫唑嘌呤或麦考酚酸酯等)。长期随访(2年)研究<sup>[16,36]</sup>表明:67%~71%患者预后良好,最常见的遗留症状为轻度或中度的认知障碍和空间障碍,其复发率为27%~35%,且大部分复发在前6个月内,近30%患者仍口服抗癫痫药物病死率约6%~19%。可见对于确诊患者给予积极免疫调节治疗短期内效果明显,尤其对于癫痫发作的控制较单独应用AEDs更加有效,但仍有部分患者需接受长程免疫治疗。尽管总体预后良好,但大部分患者无法恢复至病情前工作状态,特别是对于一线治疗效果不佳或有复发患

者, 预后不良比例更高<sup>[36]</sup>。

## 7 结语

随着对疾病认识的深入和检测手段的不断提高, LGi1抗体相关脑炎的诊断率亦会不断提高。短期内病情恢复情况可以根据临床表现、血清和/或脑脊液中抗体的滴度以及影像学表现进行综合评估, 但限于病例数少和随访时间短, 目前国内尚缺乏统一、标准的治疗方案, 决策者多参照国外的研究结果以及自身经验选择免疫调节药物及治疗时间, 因此还需进一步的研究工作, 总结出更加规范的治疗流程指导临床工作。

## 参考文献

- Irani SR, 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.
- Irani SR, Gelfand JM, AL-Diwani A, et al. Cell-surface central nervous system autoantibodies :clinical relevance and emerging paradigms[J]. *Ann Neurol*, 2014, 76(2): 168-184.
- Asztely F, Kumlien E. The diagnosis and treatment of limbic encephalitis[J]. *Acta Neurol Scand*, 2012, 126(6): 365-375.
- Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens--pathogenesis, associated disorders and antibody testing[J]. *Nat Rev Neurol*, 2012, 8(7): 380-390.
- Honnorat J. Is autoimmune limbic encephalitis a channelopathy?[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(8): 753-755.
- Malter MP, Frisch C, Schoene-Bake JC, et al. Outcome of limbic encephalitis with VGKC-complex antibodies: relation to antigenic specificity[J]. *J Neurol*, 2014, 261(9): 1695-1705.
- Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins[J]. *Neurology*, 2011, 77(2): 179-189.
- Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(8): 776-785.
- Fukata Y, Lovero KL, Iwanaga T, et al. Disruption of LGI1-linked synaptic complex causes abnormal synaptic transmission and epilepsy[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(8): 3799-3804.
- Lalic T, Pettingill P, Vincent A, et al. Human limbic encephalitis serum enhances hippocampal mossy fiber-CA3 pyramidal cell synaptic transmission[J]. *Epilepsia*, 2011, 52(1): 121-131.
- Thomas R, Favell K, Morante-Redolat J, et al. LGI1 is a Nogo receptor 1 ligand that antagonizes myelin-based growth inhibition[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(19): 6607-6612.
- Zhou YD, Lee S, Jin Z, et al. Arrested maturation of excitatory synapses in autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy[J]. *Nat Med*, 2009, 15(10): 1208-1214.
- Zhou YD, Zhang D, Ozkaynak E, et al. Epilepsy gene LGI1 regulates postnatal developmental remodeling of retinogeniculate synapses[J]. *J Neurosci*, 2012, 32(3): 903-910.
- Shin YW, Lee ST, Shin JW, et al. VGKC-complex/LGI1-antibody encephalitis: clinical manifestations and response to immunotherapy[J]. *J Neuroimmunol*, 2013, 265(1/2): 75-81.
- Irani SR, Michell AW, Bethan L, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede LGI1 antibody limbic encephalitis[J]. *Ann Neurol*, 2011, 69(5): 892-900.
- van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, et al. Anti-LGI1 encephalitis: Clinical syndrome and long-term follow-up[J]. *Neurology*, 2016, 87(14): 1449-1456.
- Celicanin M, Blaabjerg M, Maersk-Moller C, et al. Autoimmune encephalitis associated with voltage-gated potassium channels-complex and leucine-rich glioma-inactivated 1 antibodies a national cohort study[J]. *Eur J Neurol*, 2017, 24(8): 999-1005.
- 金丽日, 柳青, 任海涛, 等. 富亮氨酸胶质瘤失活1蛋白抗体阳性边缘系统脑炎1例临床特点[J]. *中华神经科杂志*, 2013, 46(7): 461-464.
- JIN Liri, LIU Qing, REN Haitao, et al. The clinical characteristics of leucine-rich, glioma inactivated 1 protein antibody-associated encephalitis in 1 case[J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2013, 46(7): 461-464.
- Irani SR, Stagg CJ, Schott JM, et al. Faciobrachial dystonic seizures: the influence of immunotherapy on seizure control and prevention of cognitive impairment in a broadening phenotype[J]. *Brain*, 2013, 136(Pt 10): 3151-3162.
- Lee JJ, Lee ST, Jung KH, et al. Anti-LGI1 Limbic Encephalitis Presented with Atypical Manifestations[J]. *Exp Neurobiol*, 2013, 22(4): 337-340.
- Andrade DM, Tai P, Dalmau J, et al. Tonic seizures: a diagnostic clue of anti-LGI1 encephalitis?[J]. *Neurology*, 2011, 76(15): 1355-1357.
- Chabrol E, Navarro V, Provenzano G, et al. Electroclinical characterization of epileptic seizures in leucine-rich, glioma-inactivated 1-deficient mice[J]. *Brain*, 2010, 133(9): 2749-2762.
- Naasan G, Irani SR, Bettcher BM, et al. Episodic bradycardia as

- neurocardiac prodrome to voltage-gated potassium channel complex/leucine-rich, glioma inactivated 1 antibody encephalitis[J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(10): 1300-1304.
24. Ramdhani RA, Frucht SJ. Isolated chorea associated with LGI1 antibody[J]. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*, 2014, 4: tre-04-213-4821-1.
25. Varley JA, Irani SR. Treating seizures and preventing amnesia in LGI1-antibody encephalitis: A new MRI signature?[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2015, 2(6): e182.
26. Wegner F, Wilke F, Raab P, et al. Anti-leucine rich glioma inactivated 1 protein and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis show distinct patterns of brain glucose metabolism in 18F-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography[J]. *BMC Neurol*, 2014, 14: 136-147.
27. Ohkawa T, Fukata Y, Yamasaki M, et al. Autoantibodies to epilepsy-related LGI1 in limbic encephalitis neutralize LGI1-ADAM22 interaction and reduce synaptic AMPA receptors[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(46): 18161-18174.
28. Collingridge GL, Peineau S, Howland JG, et al. Long-term depression in the CNS[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11(7): 459-473.
29. 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.
30. Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2015, 1338: 94-114.
31. Nilsson AC, Blaabjerg M. More evidence of a neurocardiac prodrome in anti-LGI1 encephalitis[J]. *J Neurol Sci*, 2015, 357(1/2): 310-311.
32. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(20): 2064-2072.
33. Szots M, Annamaria M, Ferenc K, et al. Natural course of LGI1 encephalitis: 3-5years of follow-up without immunotherapy[J]. *J Neurol Sci*, 2014, 343(1/2): 198-202.
34. 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.
35. Huijbers MG, Querol LA, Niks EH, et al. The expanding field of IgG4-mediated neurological autoimmune disorders[J]. *Eur J Neurol*, 2015, 22(8): 1151-1161.
36. 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.
37. Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al. Potassium channel antibody associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis[J]. *Brain*, 2004, 127(Pt 3): 701-712.
38. Agazzi P, Bien CG, Staedler C, et al. Over 10-year follow-up of limbic encephalitis associated with anti-LGI1 antibodies[J]. *J Neurol*, 2015, 262(2): 469-470.
39. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(4): 391-404.
40. Zou Wei, Li Dan, Jia Qing, et al. The clinical characteristics of the 1 protein antibody associated with the activity of the leucine rich glioma[J]. *Journal of emergency and critical care*, 2015, 21(3): 177-180.
41. Flanagan EP, Kotsenas AL, Britton JW, et al. Basal ganglia T1 hyperintensity in LGI1-autoantibody faciobrachial dystonic seizures[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2015, 2(6): e161.
42. Kamaleshwaran KK, Iyer RS, Antony J, et al. 18F-FDG PET/CT findings in voltage-gated potassium channel limbic encephalitis[J]. *Clin Nucl Med*, 2013, 38(5): 392-394.
43. Rossi M, Mead S, Collinge J, et al. Neuronal antibodies in patients with suspected or confirmed sporadic Creutzfeldt-Jakob disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(6): 692-694.
44. Frago DC, Gonçalves Filho AL, Pacheco FT, et al. Imaging of Creutzfeldt-Jakob disease: imaging patterns and their differential diagnosis[J]. *Radiographics*, 2017, 37(1): 234-257.
45. Kim B, Yoo P, Sutherland T, et al. LGI1 antibody encephalopathy overlapping with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2016, 3(4): e248.
46. Walusinski O, Honnorat J. Augustin Morvan (1819-1897), a little known rural physician and neurologist[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2013, 169(1): 2-8.
47. 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.
48. de Holanda NC, de Lima DD, Cavalcanti TB, et al. Hashimoto's encephalopathy: systematic review of the literature and an additional case[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2011, 23(4): 384-390.
49. Brain L, Jellinek EH, Ball K. Hashimoto's disease and encephalopathy[J]. *Lancet*, 1966, 2(7462): 512-514.
50. Ferracci F, Camevale A. The neurological disorder associated with thyroid autoimmunity[J]. *J Neurol*, 2006, 253(8): 975-984.
51. Mocellin R, Walterfang M, Velakoulis D, et al. Hashimoto's encephalopathy: epidemiology, pathogenesis and management[J]. *CNS Drugs*, 2007, 21(10): 799-811.
52. 胡洪涛, 郭笑磊, 李墨, 等. 抗LGI1抗体阳性边缘系统脑炎叠加 Hashimoto 脑炎临床特点分析并文献复习[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2015, 32(8): 736-739.
- HU Hongtao, GUO Xiaolei, LI Mo, et al. Clinical analysis of anti-leucine-rich glioma inactivated-1 Protein positive limbic encephalitis

- co-existing with Hashimoto encephalitis[J]. Journal of Apoplexy and Nervous Diseases, 2015, 32(8): 736-739.
53. 石珂, 商秀丽. 富亮氨酸胶质瘤失活1蛋白抗体阳性边缘叶脑炎临床分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2017, 34(6): 523-527.  
SHI Ke, SHANG Xiuli. The clinical analysis of LGI1-antibody-related limbic encephalitis[J]. Journal of Apoplexy and Nervous Diseases, 2017, 34(6): 523-527.
54. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins[J]. Neurology, 2011, 77(2): 179-189.
55. Gastaldi M, Thoui A, Vincent A. Antibody-mediated autoimmune encephalopathies and immunotherapies[J]. Neurotherapeutics, 2016, 13(1): 147-162.

**本文引用:** 李维帅, 郑东明. 富亮氨酸胶质瘤失活1蛋白抗体相关脑炎的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(1): 198-204. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.01.033

**Cite this article as:** LI Weishuai, ZHENG Dongming. Research progress in leucine-rich glioma inactivated 1 protein antibody-associated encephalitis[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(1): 198-204. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.01.033

## 欢迎订阅 2018 年《中南大学学报 (医学版)》

《中南大学学报 (医学版)》原名《湖南医科大学学报》，创刊于 1958 年，为教育部主管、中南大学主办的医药卫生类综合性学术期刊。该刊已被美国医学文献分析和联机检索系统 (Medline, Pubmed) 及其《医学索引》(IM)、荷兰《医学文摘》(EM)、美国《化学文摘》(CA)、WHO 西太平洋地区医学索引 (WPRIM)、中国科学引文数据库 (核心库) (CSCD) 等国内外多家重要数据库和权威文摘期刊收录；是中国科技论文统计源期刊、中文核心期刊及中国期刊方阵“双效”期刊；为中国高校百佳科技期刊、中国精品科技期刊、RCCSE 中国权威学术期刊 (A+) 和湖南省十佳科技期刊。

本刊为月刊，国际标准开本 (A4 幅面)，每月月末出版。内芯采用进口亚光铜版纸印刷，图片彩色印刷。定价 30 元 / 册，全年 360 元。国内外公开发售。国内统一刊号：CN43-1427/R，国际标准刊号：ISSN 1672-7347；国内邮发代号：42-10，国外邮发代号：BM422；欢迎新老用户向当地邮局 (所) 订阅，漏订或需增订者也可直接与本刊编辑部联系订阅。

### 欢迎投稿

地址：湖南省长沙市湘雅路 110 号湘雅医学院 75 号信箱  
电话：0731-84805495, 0731-84805496  
Email: xyxb2005@vip.163.com; xyxb2005@126.com  
Http://www.csumed.org; www.csumed.com; www.csumed.net

### 欢迎订阅

邮编：410078