

·论著·

以癫痫发作为首发症状的自身免疫性脑炎 8 例 临床分析

祝艳莎¹, 李昕昱², 李青云², 来青伟², 胡朋², 樊红彬²

作者单位

1. 徐州医科大学
江苏 徐州 221004
2. 徐州医科大学附
属医院神经内科
江苏 徐州 221002

基金项目

江苏省重点实验室
开放研究课题资助
(NO. KF-XY20150
3)

收稿日期

2018-10-12

通讯作者

樊红彬

fandoc@163.com

摘要 目的:分析以癫痫发作为首发症状的自身免疫性脑炎的临床资料。**方法:**回顾性分析以癫痫发作为首发症状的自身免疫性脑炎 8 例患者的临床表现、实验室检测结果、影像学检查、脑电图特点、治疗结果及随访记录,并结合文献讨论。**结果:**8 例患者中,抗 NMDAR 脑炎 5 例,抗 GABAR 脑炎 2 例,抗 LGI1 脑炎 1 例;男 6 例,女 2 例;发病年龄 18~66 岁,平均 50 岁;均以癫痫发作为首发症状,均有反应迟钝、记忆力下降的症状,其中出现精神行为异常 3 例,言语障碍 1 例,顽固性低钠血症 1 例;均有 ≥1 种的癫痫发作形式,脑电图异常 6 例;头颅 MRI 检查异常 4 例。**结论:**对于以癫痫发作为首发症状的自身免疫性脑炎患者,早期免疫治疗及抗癫痫治疗,对于控制症状、改善预后具有重要意义。

关键词 自身免疫性脑炎;癫痫发作;临床特征

中图分类号 R741;R741.04 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.07.004

祝艳莎, 李昕昱, 李青云, 等. 以癫痫发作为首发症状的自身免疫性脑炎 8 例临床分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(7): 336-341.

Clinical Analysis of Autoimmune Encephalitis with Seizure as First Symptom: 8 Cases Report

ZHU Yan-sha¹, LI Xin-yu², LI Qing-yun², LAI Qing-wei², HU Peng², FAN Hong-bin². 1. Department of Clinical College, Xuzhou Medical University, Jiangsu 221004, China; 2. Department of Neurology, Affiliated hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu 221002, China

Abstract Objective: To analyze the clinical data of autoimmune encephalitis with seizure as the first symptom. **Methods:** The clinical manifestations, laboratory test results, imaging examinations, electro-encephalogram (EEG) characteristics, treatment, and follow-up records of 8 autoimmune encephalitis cases with seizure as the first symptom were retrospectively reviewed and discussed in combination with literature. **Results:** Among the 8 cases, there were 5 cases with anti-NMDAR encephalitis, 2 cases with anti-GABAR encephalitis, and 1 case with anti-LGI1 encephalitis; there were 6 males and 2 females; the age of onset ranged from 18 to 66 years old, with an average age of 50 years. All the patients experienced seizure as the first symptom and demonstrated slow response and short-term memory decline. Among them, 3 cases exhibited abnormal mental behavior, 1 exhibited speech disorder, and 1 exhibited refractory hyponatremia. All displayed seizure of one or more types. There were 6 cases with abnormal EEG and 4 cases with abnormal MRI. **Conclusion:** Early immunotherapy and anti-epileptic treatment are of great significance in controlling symptoms and improving prognosis for patients with autoimmune encephalitis with epilepsy as the first symptom.

Key words autoimmune encephalitis; seizure; clinical features

自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)泛指一类自身免疫机制介导的脑炎,通常会累及局部或广泛的中枢神经系统^[1]。自 2007 年以来^[2,3],一系列与抗神经元细胞表面或突触蛋白的自身抗体相关脑炎被陆续报道,其中抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)脑炎最常见,其次为抗富含亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1(leucine-rich glioma-inactivated, LGI1)脑炎与抗 γ -氨基丁酸 B 型受体(gamma aminobutyric acid type B receptor,

GABABR)脑炎,还有抗 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionate receptor, AMP-AR)脑炎和抗接触蛋白相关蛋白 2(contactin-associated protein-like2, CASPR2)脑炎等。癫痫发作是自身免疫性脑炎的常见症状之一,尤其以癫痫发作为首发症状的 AE,急性期发作频繁,发作类型较复杂,病情急重,容易误诊。本研究回顾性分析以癫痫发作为首发症状的 8 例 AE 患者的临床资料,结合文献讨论。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2016年8月至2018年5月徐州医科大学附属医院神经内科收治的以癫痫发作为首发症状的AE患者8例。纳入标准:①符合2016年初Graus等^[9]发表的AE最新诊断指南中不同类型AE及相关疾病的纳入标准和排除标准;②依据1981年国际抗癫痫联盟制定的癫痫发作分类。

1.2 方法

详细记录患者的性别、年龄、癫痫发作形式、癫痫发作次数、抗癫痫药物种类、是否有其他临床表现包括精神行为异常、认知障碍、近记忆力下降、自主神经功能障碍、低钠低氯血症等;所有患者均完善头颅MRI、视频脑电图、脑脊液常规、血清和脑脊液抗体、自身免疫系列、免疫系列、甲状腺功能、肿瘤相关筛查;并对其行≥3月的随访,观察癫痫控制情况:控制良好,患者无癫痫发作或发作频率较前减少50%以上;控制欠佳,发作次数无减少或较前减少50%以下,患者病情未得到改善甚至病情加重。所有患者血和脑脊液标本冰冻送检杭州欧蒙医学检验所有限公司行AE相关抗体检测。

2 结果

2.1 基本资料

8例患者中,男6例,女2例;发病年龄18~66岁,平均50岁;抗NMDAR脑炎5例,抗GABAR脑炎2例,抗LGI1脑炎1例;住院天数均≥25 d,见表1。

2.2 临床表现

8例患者均呈急性或亚急性起病,多数发病前无明显诱因,只有2例患者发病前有发热、头痛的前驱症状;8例均以癫痫发作为首发症状,并均有反应迟钝、近记忆力下降,其中5例仍有其他临床表现,包括精神行为异常3例,言语障碍1例,顽固性低钠血症1例,见表1。

2.3 癫痫发作与视频脑电图

8例患者均有≥1种的癫痫发作形式:①全面强直-阵挛性发作(generalized tonic clonic seizure, GTCS)7例,表现为四肢抽搐、牙关紧闭、口角流涎、双眼上翻,呼之不应,无尿便失禁;②强直性发作(tonic seizure, TS)1例,表现为四肢及躯干僵直,伴有意识障碍;③复杂部分性发作(complex partial seizure, CPS)3例,其中1例仅表现为意识障碍,类似失神;1例表现为意识丧失,伴双手不自在摸索动作;1例表现为头部及躯干前后摆动,伴意识障碍;④简单部分性发作(simple partial seizures, SPS)3例,其中1例表现为右侧面部及

口角不自在抽动,不伴意识障碍,1例表现为视幻觉,1例表现为嗅幻觉;⑤以竖毛发作为先兆,随后出现面-臂肌张力障碍发作(faciobrachial dystonic seizures, FBDS)1例,主要表现为单侧手臂及面部乃至下肢的频繁、短暂的肌张力障碍样不自主动作,伴意识障碍,见表1。

8例患者均行视频脑电图检查,并在入院1周内完成,其中5例抗NMDAR脑炎患者视频脑电图结果:病例1轻~中度异常,表现为右侧额极、额区、前颞区尖波、尖慢波和棘慢波;病例2中度异常,表现为左侧颞叶、枕区尖慢波;病例3正常脑电图;病例6中度异常,表现为各导联弥漫性慢波节律;病例7为正常脑电图。病例4抗LGI1脑炎患者视频脑电图结果:中度异常,表现为双侧额、中央以及中后颞区慢波、棘慢波。2例抗GABAR脑炎患者的视频脑电图结果:病例5重度异常,表现为双侧大脑半球发作性节律、尖慢复合波、棘慢复合波、右侧颞顶区显著;病例8轻度异常,表现为各导联弥漫性慢波,见表1。8例患者视频脑电图结果主要以额区、颞叶、枕区的尖慢波、棘慢波常见,见图1。

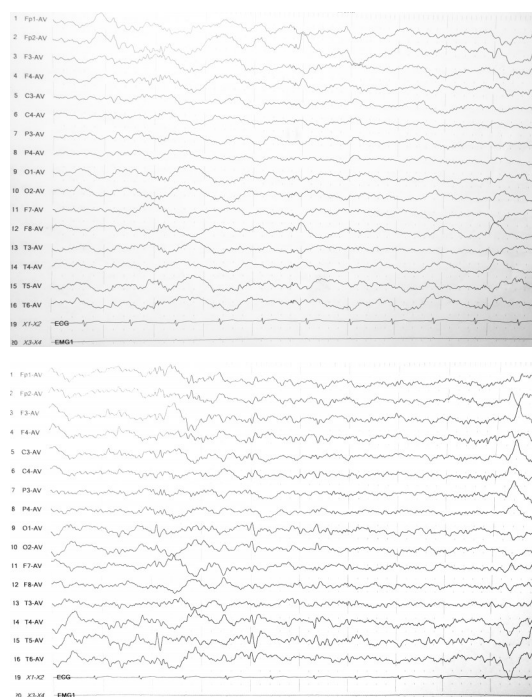
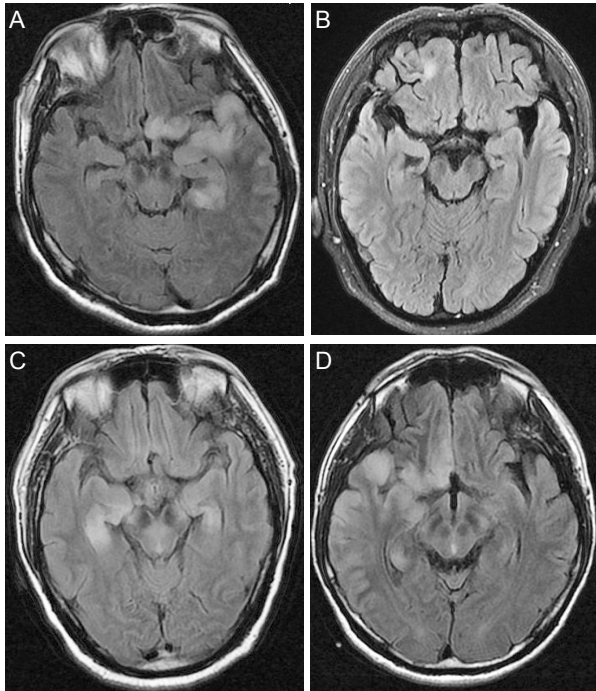


图1 AE患者脑电图

2.4 头颅MRI检查

8例患者均接受至少1次头颅MRI检查,其中仅4例提示与AE相关的MRI阳性表现:病例1表现为右侧额颞叶、海马多发斑片状、斑点状长T₁长T₂高FLAIR信号;病例2表现为左侧额叶、岛叶、颞叶及海马区多发斑片状、片状长T₁长T₂高FLAIR信号,增强可见病灶明显强化;病例3表现为右侧额叶斑点状长T₁长T₂

高FLAIR信号,增强未示异常强化影;病例8表现为双侧海马片状长T₁长T₂高FLAIR信号,增强未示异常强化影。病灶分布区域多为额叶、颞叶、海马、岛叶等边缘系统,见图2。



注:A:病例1的T₂FLAIR像显示右侧额颞叶呈高信号;B:病例2的T₂FLAIR像显示左侧额颞叶及海马;C:病例3的T₂FLAIR像显示右侧额叶呈高信号;D:病例8的T₂FLAIR像显示双侧海马呈高信号

图2 AE患者头颅MRI

2.5 血清和脑脊液检测

8例患者均在入院第2天行脑脊液常规检测,脑脊液压力升高2例,白细胞增多($>5 \times 10^6/L$)7例,均以单核细胞为主,蛋白定量浓度升高3例。所有患者行血清及脑脊液抗体检测,其中血清及脑脊液检测抗NMDAR抗体阳性5例,血清及脑脊液检测抗GABAR抗体阳性2例;血清及脑脊液检测抗LGI1抗体1例,见表2。

2.6 其他相关辅助检查

所有患者均完善自身免疫系列、免疫系列、甲状腺功能检验未示异常;均行肿瘤相关筛查,暂无肿瘤发现。

2.7 治疗结果及随访情况

①免疫治疗:均采用一线免疫治疗方案,其中激素冲击治疗2例,丙种球蛋白联合激素冲击治疗6例;②癫痫症状的控制:3例采用单药治疗,其中丙戊酸钠治疗1例,左乙拉西坦治疗1例,卡马西平治疗1例;5例采用联合用药治疗,其中奥卡西平联合左乙拉西坦治

疗1例,丙戊酸钠联合拉莫三嗪治疗1例,丙戊酸钠联合左乙拉西坦治疗3例;③精神症状的控制:3例出现精神行为异常,均予奥氮平治疗;④均予个体化及对症支持等治疗,见表1。经过系统治疗后,7例症状有不同程度的改善,1例死亡。对病情好转的7例患者行 ≥ 3 月的随访:癫痫控制良好5例,癫痫控制欠佳2例;4例患者复查头颅MRI提示病灶较前缩小;3例患者复查脑电图,病例3常规脑电图正常,病例4常规脑电图轻度异常,病例8视频脑电图轻度异常。

3 讨论

脑炎是脑实质的弥漫性或多发性炎性病变导致的神经功能障碍。AE与经典的副肿瘤性边缘脑炎有明显不同^[4],其靶抗原位于神经元细胞表面,主要通过体液免疫引起相对可逆的神经元功能障碍。一般急性或亚急性起病(<3 月),主要表现为近事记忆减退、癫痫发作、精神行为异常、言语障碍、运动障碍、自主神经功能障碍、意识水平下降等^[5]。根据不同的神经元抗体和相应的临床综合征,AE可分为3种主要类型^[2,6]:①抗NMDAR脑炎:是AE的主要类型。②边缘性脑炎:以精神行为异常、癫痫发作、近记忆力障碍为主要症状,脑电图与神经影像学符合边缘系统受累,脑脊液检查提示炎性改变。抗LGI1抗体、抗GABAR抗体、抗AMPA抗体相关的脑炎符合边缘性脑炎。③其他:包括莫旺综合征、伴有强直与肌阵挛的进行性脑脊髓炎、抗多巴胺2型受体抗体相关基底脑炎等,这些综合征或同时累及中枢神经系统与周围神经系统,或表现为特征性的临床综合征。本研究8例AE患者中,抗NMDAR脑炎5例,抗GABAR脑炎2例,抗LGI1脑炎1例,均较经典,但以癫痫发作为首发症状的AE报道较为少见,本研究旨在提供理论依据,减少临床误诊。

抗NMDAR脑炎出现癫痫发作为首发症状,可能是NMDA脑炎的最初表现症状的一部分,其他表现包括精神行为异常、近记忆力下降、言语障碍、意识障碍、自主神经功能障碍等。既往研究显示^[7],NMDA受体过度活化导致兴奋毒性是解释NMDAR脑炎中癫痫发生的一个可能的机制。Titulaer等^[8]研究显示,成年男性癫痫发作的发生率(27%)高于成年女性(11%),女性患者最初表现为异常行为和精神症状,男性多为局灶性发作(5/8),而女性则为全身性发作。Dalmau等^[9]发现100例NMDA脑炎患者中,76例在症状的前3周出现癫痫发作,其中GTCS 46例,局灶性继发性全身性发作10例。抗NMDAR脑炎的脑电图特点:弥漫或者多

表1 8例以癫痫发作为首发症状的AE患者的临床资料

| 病例 | 年龄 | 性别 | 前驱症状 | 首发症状 | 癫痫发作形式 | 认知功能障碍 | 精神行为异常 |
|-----|----|----|-------|------|---------------|--------|--------|
| 病例1 | 18 | 男 | 发热、头痛 | 癫痫发作 | GTCS、CPS | 有 | 有 |
| 病例2 | 49 | 男 | 无 | 癫痫发作 | GTCS、SPS | 有 | 无 |
| 病例3 | 48 | 男 | 无 | 癫痫发作 | SPS | 有 | 无 |
| 病例4 | 60 | 男 | 无 | 癫痫发作 | GTCS、FBDS、SPS | 有 | 无 |
| 病例5 | 49 | 男 | 无 | 癫痫发作 | GTCS | 有 | 无 |
| 病例6 | 50 | 女 | 无 | 癫痫发作 | GTCS、CPS、TS | 有 | 有 |
| 病例7 | 66 | 女 | 发热、头痛 | 癫痫发作 | GTCS、CPS | 有 | 无 |
| 病例8 | 62 | 男 | 无 | 癫痫发作 | GTCS | 有 | 有 |

| 病例 | 其他表现 | 头颅MRI | 脑电图 | 肿瘤相关筛查 | 免疫治疗 | 抗癫痫治疗 | 抗精神病治疗 | 转归 |
|-----|--------|-------------------|--------|--------|----------|------------|--------|----|
| 病例1 | 无 | 右侧额颞叶、海马异常信号 | 轻~中度异常 | 阴性 | 丙种球蛋白、激素 | 丙戊酸钠、左乙拉西坦 | 奥氮平 | 好转 |
| 病例2 | 无 | 左侧额叶、岛叶、颞叶及海马异常信号 | 中度异常 | 阴性 | 激素 | 左乙拉西坦 | 无 | 好转 |
| 病例3 | 无 | 右侧额叶异常信号 | 无明显异常 | 阴性 | 丙种球蛋白、激素 | 卡马西平 | 无 | 好转 |
| 病例4 | 低钠低氯血症 | 未见明显异常 | 中度异常 | 阴性 | 丙种球蛋白、激素 | 丙戊酸钠、左乙拉西坦 | 无 | 好转 |
| 病例5 | 无 | 未见明显异常 | 中度异常 | 阴性 | 丙种球蛋白、激素 | 奥卡西平、左乙拉西坦 | 无 | 死亡 |
| 病例6 | 无 | 未见明显异常 | 中度异常 | 阴性 | 激素 | 丙戊酸钠、拉莫三嗪 | 奥氮平 | 好转 |
| 病例7 | 无 | 未见明显异常 | 无明显异常 | 阴性 | 丙种球蛋白、激素 | 丙戊酸钠、左乙拉西坦 | 无 | 好转 |
| 病例8 | 无 | 双侧海马异常信号 | 轻度异常 | 阴性 | 丙种球蛋白、激素 | 丙戊酸钠 | 奥氮平 | 好转 |

表2 8例以癫痫发作为首发症状的AE患者的脑脊液检测结果

| 病例 | 压力/mmH ₂ O | 白细胞数/(10 ⁶ /L) | 蛋白/(g/L) | 葡萄糖 | 氯化物 | 病毒学 | 抗NMDAR抗体滴度 | 抗GABAR抗体滴度 | 抗LGI1抗体滴度 |
|-----|-----------------------|---------------------------|----------|-----|-----|-----|------------|------------|-----------|
| 病例1 | 190 | 7 | 0.39 | 正常 | 正常 | - | + | - | - |
| 病例2 | 150 | 33 | 0.15 | 正常 | 正常 | - | + | - | - |
| 病例3 | 120 | 7 | 0.50 | 正常 | 正常 | - | + | - | - |
| 病例4 | 120 | 7 | 0.18 | 正常 | 正常 | - | - | - | + |
| 病例5 | 200 | 71 | 0.80 | 正常 | 正常 | - | - | + | - |
| 病例6 | 180 | 15 | 0.43 | 正常 | 正常 | - | + | - | - |
| 病例7 | 160 | 2 | 0.40 | 正常 | 正常 | - | + | - | - |
| 病例8 | 150 | 6 | 0.52 | 正常 | 正常 | - | - | + | - |

灶分布的慢波节律常见, 偶见癫痫样放电, 重症患者可出现特异性的异常δ波^[10, 11]。本研究的5例抗NMDAR脑炎均以癫痫发作为首发症状, 男女之比为4:1, 癫痫发作形式多样, 与文献基本相符。由于样本例数较少, 视频脑电图结果多以慢波节律为主, 未见特征性脑电图波。抗NMDAR脑炎的头颅MRI可无明显异常, 或仅有散在的皮质、皮质下点片状T₂ FLAIR异常信号, 部分患者可见边缘系统病灶, 少数病例有局部

脱髓鞘的特点^[2, 12]。本组患者中3例头颅MRI提示主要受累部位为内侧颞叶、岛叶、额顶叶, 2例头颅MRI正常。对于头颅MRI表现为正常者, 可能由于影响大脑高级皮质功能或离子通道异常导致的神经网络异常放电, 而未出现实质性脑组织损伤, 故在影像学中无法显示。

抗GABAR脑炎以GTCS为主, 严重且难治的癫痫发作是该类型的主要临床特点, 抗癫痫药物通常无效,

可迅速进展为癫痫持续状态而危及生命,免疫治疗后症状可改善^[13,14]。本研究中的1例抗GABAR脑炎患者以癫痫发作为唯一症状,主要表现为GTCS,发作频繁,抗癫痫疗效不佳,由于待脑脊液及血清中所检测到的特异性抗体结果报告后予以免疫治疗,延误治疗时机,导致该患者的病情急剧加重,发展为癫痫持续状态,最终死亡。另一例抗GABAR脑炎患者早期诊断、早期免疫治疗,同时予以抗癫痫治疗,预后良好。该类型脑炎的脑电图可见颞叶起源的癫痫放电,及弥漫或散在分布的慢波。2例患者的视频脑电图均以慢波为主。多数患者的头颅MRI可见双侧或单侧颞叶内侧病灶,并非所有抗GABAR脑炎患者均有影像学改变,本研究中的2例患者中1例头颅MRI正常,1例表现双侧海马异常信号,有文献报道1/3的患者影像可无异常^[15]。

抗LGII脑炎以各种形式的颞叶癫痫常见,先兆以竖毛发作多见,FBDS是该类型脑炎的特征性发作症状,但也仅在一半患者中发生,主要表现为单侧手臂及面部乃至下肢的频繁、短暂的肌张力障碍样不自主动作,可伴双侧肌张力障碍样发作、感觉异常先兆、愣神、意识改变等^[2,16,17]。超过70%的抗LGII边缘性脑炎患者中出现局灶性癫痫,随后进展为全身性癫痫发作,也有部分患者直接出现全身性强直-阵挛性震颤^[18]。有一部分患者可合并顽固性低钠血症、睡眠障碍、小脑性共济失调等^[19,20]。该类型脑炎的脑电图在FBDS发作期出现异常比例仅占21%~30%,间期可表现为轻度弥漫性或双侧额颞叶慢波,也可完全正常。头颅MRI多数可见单侧或双侧颞叶内侧异常信号。本组的抗LGII脑炎患者具有典型的FBDS,每次持续数秒,发作频繁时每日可达10次左右,脑电图以双侧额颞叶慢波为主,头颅MRI无明显异常。该患者合并有顽固性低钠血症,但该现象在其他免疫相关性边缘性脑炎中非常罕见,其病理生理机制尚不清楚,目前的研究样本较少,尚需积累更多的临床资料。

2017年《中国自身免疫性脑炎诊治专家共识》指出,AE的治疗包括免疫治疗、对癫痫发作和精神症状的控制、支持治疗、康复治疗等^[2]。2016年初Graus等^[5]发表的AE最新诊断指南中指出,早期免疫治疗对于控制症状、改善预后具有重要意义。对于控制癫痫发作,一般抗癫痫药物反应较差,但目前尚无研究表明AE的癫痫发作无需使用抗癫痫药物^[21-23]。可选用广谱的抗癫痫药物,可单药治疗或联合应用;癫痫持续状态的一线药物包括地西洋静注或咪达唑仑肌肉注射,二线药物包括静滴丙戊酸钠;恢复期AE患者一般不需长期抗

癫痫治疗。其中抗LGII脑炎患者的特性不良反应率较高,使用卡马西平或奥卡西平可能诱发或加重低钠血症,需特别注意不良反应。本研究中的患者以丙戊酸、左乙拉西坦抗癫痫治疗为主,仅1例抗NMDAR脑炎予以卡马西平,治疗过程中尚未出现不良反应。目前,抗癫痫药物控制癫痫发作的机制尚不清楚,可能是通过间接抑制免疫球蛋白的产生从而控制癫痫发作^[24]。

随着对AE认识的深入,抗体检测技术的提高,AE的诊断越来越及时、准确,诊断水平进一步提高,但对于以癫痫发作为首发症状的疾病,若无法用已知病因解释的癫痫发作,并且癫痫发作形式多样,应警惕AE的可能性^[25],及时筛查自身抗体,行脑脊液、脑电图、头颅MRI等相关检查^[26,27],帮助早期诊断,以便早期免疫治疗、抗癫痫治疗,才能有效地控制癫痫发作,对改善预后具有重要意义。

参考文献

- [1] 陈向军, 邓波. 自身免疫性脑炎的诊断标准及指导意义[J]. 中国临床神经病学, 2016, 24: 336-440.
- [2] 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]. 中华神经科学杂志, 2017, 50: 91-98.
- [3] Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma[J]. Ann Neurol, 2007, 61: 25-36.
- [4] Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens-pathogenesis, associated disorders and antibody testing[J]. Nat Rev Neurol, 2012, 8: 380-390.
- [5] Granus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis [J]. Lancet Neurol, 2016, 15: 391-404.
- [6] Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies[J]. Ann N Y Acad Sci, 2015, 1338: 94-114.
- [7] Wright S, Hashemi K, Stasiak L, et al. Epileptogenic effects of NMDAR antibodies in a passive transfer mouse model [J]. Brain, 2015, 138: 3159-3167.
- [8] Titulaer MJ, Dalmau J. Seizures as first symptom of anti-NMDA receptor encephalitis are more common in men [J]. Neurology, 2014, 82: 550-551.
- [9] 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: 1091-1098.
- [10] Veciana M, Becerra J L, Fossas P, et al. EEG extreme delta brush: An ictal pattern in patients with anti-NMDA receptor encephalitis [J]. Epilepsy Behav, 2015, 49: 280-285.
- [11] Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, et al. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis [J]. Neurology, 2012, 79: 1094-1100.
- [12] Barry H, Byrne S, Barrett E, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: review of clinical presentation, diagnosis and treatment[J]. BJPsych Bull, 2015, 39: 19-23.
- [13] Dogan Onugoren M, Deuretzbacher D, et al. Limbic encephalitis due to GABAB and AMPA receptor antibodies: a case series [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015, 86: 965-972.
- [14] Qiao S, Zhang YX, Zhang BJ, et al. Clinical, imaging, and follow-up observations of patients with anti-GABAs receptor encephalitis [J]. Int J Neurosci, 2017, 127: 379-385.
- [15] Su M, Xu D, Tian R. (18)F-FDG PET/CT and MRI findings in a patient with anti-GABA(B) receptor encephalitis [J]. Clin Nucl Med, 2015,

40: 515-517.

[16] Murate Y, Watanabe O, Taniguchi G, et al. A case of autoimmune epilepsy associated with anti-leucine-rich glioma inactivated subunit 1 antibodies manifesting electrical shock-like sensations and transparent sadness [J]. *Epilepsy Behav*, 2015, 4: 92-93.

[17] 周琳, 沈颖. 亮氨酸富集蛋白 LGI1 在癫痫发生中的作用及机制[J]. *中国细胞生物学学报*, 2018, 40: 633-639.

[18] Li Z, Cui T, Shi W, et al. Clinical analysis of leucine-rich glioma inactivated-1 protein antibody associated with limbic encephalitis onset with seizures [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95: e4244.

[19] Van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, et al. Anti-LGI1 encephalitis: Clinical syndrome and long-term follow-up[J]. *Neurology*, 2016, 87: 1449-1456.

[20] Bakpa OD, Reuber M, Irani SR. Antibody-associated epilepsies: clinical features, evidence for immunotherapies and future research questions [J]. *Seizure*, 2016, 41: 26-41.

[21] Toledano M, Pittock SJ. Autoimmune Epilepsy[J]. *Semin Neurol*, 2015, 35: 245-258.

[22] Byun JI, Lee ST, Jung KH, et al. Effect of Immunotherapy on Seizure Outcome in Patients with Autoimmune Encephalitis: A Prospective Observational Registry Study [J]. *PLoS One*, 2016, 11: e146455.

[23] Pandit AK, Ihtisham K, Garg A, et al. Autoimmune encephalitis: A potentially reversible cause of status epilepticus, epilepsy, and cognitive decline [J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2013, 16: 577-584.

[24] Dubey D, Konikkara J, Modur PN, et al. Effectiveness of multimodality treatment for autoimmune limbic epilepsy[J]. *Epileptic Disord* 2014, 16: 494-499.

[25] Dubey D, Alqallaf A, Hays R, et al. Neurological autoantibody prevalence in epilepsy of unknown etiology [J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74: 397-402.

[26] Singh TD, Fugate JE, Hocker SE, et al. Postencephalitic epilepsy: clinical characteristics and predictors[J]. *Epilepsia*, 2015, 56: 133-138.

[27] Quek AM, Britton JW, McKeon A, et al. Autoimmune epilepsy. Clinical characteristics and response to immunotherapy[J]. *Arch Neurol*, 2012, 69: 582-593.

(本文编辑:王晶)

(上接第335页)

球蛋白,甚至免疫抑制剂^[17]。本研究中病程较长,症状较重者的病例1和病例4激素治疗后联用其他治疗。

总之,肌肉活检病理未见异常,不能排除IIM,因为肌肉取材受时间和部位的限制;血清抗SRP抗体阳性不一定是免疫介导性坏死性肌病,有可能是其它类型的IIM;服用他汀的坏死性肌病不一定是抗HMGCR抗体阳性的他汀相关性坏死性肌病;血清抗HMGCR抗体阳性的坏死性肌病更不一定服用过他汀,还有很多其他病因。因此,最终诊断要根据危险因素、临床、肌肉活检病理学检查并结合实验室检查特别是肌炎自身抗体检查进行综合分析来具体分型。

参考文献

[1] Hilton-Jones D. Observations on the classification of the inflammatory myopathies[J]. *Presse Med*, 2011, 40: e199-208.

[2] Vincze M, Danko K. Idiopathic inflammatory myopathies[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2012, 26: 25-45.

[3] 袁云. 特发性炎性肌病进展[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2016, 16: 647-650.

[4] 张巍. 特发性炎性肌病诊断发展历程[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2016, 16: 651-655.

[5] Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, et al. 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands[J]. *Neuromuscul Disord*, 2004, 14: 337-345.

[6] Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372: 1734-1747.

[7] 曾艳平, 柳胤, 解燕春, 等. 抗SRP抗体阳性和抗PM/Sci抗体阳性多发性肌炎1例并文献复习[J]. *神经损伤与功能重建*, 2018, 13: 322-324.

[8] Targoff IN. Update on myositis-specific and myositis-associated autoantibodies [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2000, 12: 475-481.

[9] Benveniste O, Stenzel W, Allenbach Y. Advances in serological diagnostics of inflammatory myopathies[J]. *Curr Opin Neurol*, 2016, 29: 662-673.

[10] 李珊珊, 王国春. 免疫介导坏死性肌病研究进展[J]. *中华风湿病学杂志*, 2016, 20: 783-786.

[11] Kassardjian CD, Lennon VA, Alfugham NB, et al. Clinical features and treatment outcomes of necrotizing autoimmune myopathy[J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72: 996-1003.

[12] Reeves WH, Nigam SK, Blobel G. Human autoantibodies reactive with the signal-recognition particle[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1986, 83: 9507-9511.

[13] Dimitri D, Andre C, Roucoules J, et al. Myopathy associated with anti-signal recognition peptide antibodies: clinical heterogeneity contrasts with stereotyped histopathology[J]. *Muscle Nerve*, 2007, 35: 389-395.

[14] Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, et al. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62: 2757-2766.

[15] Mammen AL, Chung T, christopher-stine L, et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy[J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63: 713-721.

[16] 焦宇琼, 林洁, 蔡爽, 等. 他汀类药物相关抗HMGCR抗体介导坏死性肌病的研究进展[J]. *中国临床神经科学*, 2017, 25: 191-197.

[17] 梁惠玉, 卢家红. 免疫抑制剂在特发性炎性肌病治疗中的应用[J]. *上海医药*, 2016, 37: 21-24.

(本文编辑:王晶)