

# 抗富亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1 抗体相关脑炎 症状性发作临床与脑电图特征

李承玉 王圣松 陈超 史伟雄 王群 邵晓秋

**【摘要】** 目的 总结抗富亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1 抗体相关脑炎(以下简称抗 LGI1 抗体相关脑炎)症状性发作患者的临床表现、脑电图及影像学特征。方法与结果 回顾分析 41 例 2019 年 3 月至 2022 年 3 月在北京首都医科大学附属北京天坛医院明确诊断为抗 LGI1 抗体相关脑炎且有症状性发作患者的临床资料。(1)临床特征:脑炎初期即出现症状性发作,表现形式为癫痫发作[34.15%(14/41)]、面-臂肌张力障碍发作[FBDS, 17.07%(7/41)]或二者兼有[48.78%(20/41)]。(2)影像学特征:绝大多数患者表现为典型的单侧或双侧颞叶内侧结构包括杏仁核和海马、海马旁回 T<sub>2</sub>WI 和 FLAIR 成像高信号[87.80%(36/41)]和(或)杏仁核肿胀[65.85%(27/41)]。(3)脑电图特征:发作间期可见脑电背景变慢[53.66%(22/41)],包括弥漫性、广泛性慢波活动背景[50%(11/22)],其痫样放电呈单侧(8/14 例)或双侧(6/14 例),亦可呈双侧多灶性,部分患者尚可出现周期性痫样放电[12.20%(5/41)]。视频脑电图记录到症状性发作[78.05%(32/41)],FBDS 约为 59.38%(19/32),其中 3 例呈面-臂肌张力障碍发作叠加(FBDS+);癫痫发作和亚临床发作分别占 46.88%(15/32)和 12.50%(4/32)。(4)药物治疗:所有患者均于抗癫痫发作药物治疗基础上接受免疫治疗,包括糖皮质激素联合静脉注射免疫球蛋白[IVIg, 78.05%(32/41)]、单纯糖皮质激素[12.20%(5/41)]或 IVIg 治疗[9.76%(4/41)];少数患者同时辅以免疫抑制剂吗替麦考酚酯[14.63%(6/41)]。(5)预后:共 37 例完成随访,平均随访(21.36 ± 11.53)个月,完全无发作率达 86.49%(32/37),停用抗癫痫发作药物比例约为 56.76%(21/37)。结论 抗 LGI1 抗体相关脑炎症状性发作以颞叶或围外侧裂发作为特点,FBDS 为其最具特征性的临床表现,所有患者均应尽早启动免疫治疗以提高预后良好率。

**【关键词】** 脑炎; 自身免疫性疾病; 癫痫; 脑电图描记术; 免疫疗法

## Clinical and electroencephalographic characteristics of symptomatic episodes in anti-leucine rich glioma inactivated 1 antibody-associated autoimmune encephalitis

LI Cheng-yu<sup>1,2</sup>, WANG Sheng-song<sup>1</sup>, CHEN Chao<sup>1,2</sup>, SHI Wei-xiong<sup>1,2</sup>, WANG Qun<sup>1,2,3</sup>, SHAO Xiao-qiu<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Epilepsy, Center of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University; <sup>2</sup>China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, Beijing 100070, China

<sup>3</sup>Beijing Institute for Brain Disorders, Beijing 100069, China

Corresponding author: SHAO Xiao-qiu (Email: shaoxiaociu2000@aliyun.com)

**【Abstract】 Objective** To summarize the clinical manifestations, EEG and imaging features of patients with symptomatic episodes of anti-leucine rich glioma inactivated 1 (LGI1) antibody-associated encephalitis (hereinafter referred to as anti-LGI1 antibody-associated encephalitis). **Methods and Results** The clinical data of 41 patients diagnosed with anti-LGI1 antibody-associated encephalitis with symptomatic episodes from March 2019 to March 2022 in Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University were retrospectively analyzed. 1) Clinical features: onset of symptomatic seizures in the early stage of encephalitis in the form of epileptic seizure [34.15% (14/41)], faciobrachial dystonic seizures [FBDS, 17.07% (7/41)] or both [48.78% (20/41)]. 2) Imaging features: the vast majority of patients present with

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2023.03.010

基金项目:国家重点研发计划“常见多发病防治研究”重点专项(项目编号:2022YFC2503800);北京市自然科学基金资助项目(项目编号:Z200024);首都卫生发展科研专项(项目编号:2020-1-2013)

作者单位:100070 首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心癫痫科(李承玉、王圣松、陈超、史伟雄、王群、邵晓秋) 国家神经系统疾病临床医学研究中心(李承玉、陈超、史伟雄、王群、邵晓秋);100069 北京脑重大疾病研究院(王群)

通讯作者:邵晓秋, Email: shaoxiaociu2000@aliyun.com

typical unilateral or bilateral medial temporal lobe structures including amygdala and hippocampus, parahippocampal gyrus T<sub>2</sub>WI and FLAIR hypersignal [87.80% (36/41)], and/or amygdala swelling [65.85% (27/41)]. 3) EEG characteristics: in the interattack period, slow EEG background was observed [53.66% (22/41)], including diffuse and widespread slow-wave activity background [50% (11/22)]. The epileptoid discharges were unilateral (n = 8) or bilateral (n = 6), or bilateral multifocal, and some patients could still have periodic epileptoid discharges [12.20% (5/41)]. VEEG recordings showed symptomatic seizures [78.05% (32/41)] and FBDS of 59.38% (19/32), of which 3 cases presented faciobrachial dystonic seizures superposition (FBDS+). Epileptic seizure and subclinical seizures were 46.88% (15/32) and 12.50% (4/32), respectively. 4) Drug therapy: all patients received immunotherapy in addition to antiepileptic seizure medicine (ASM), including glucocorticoid combined with intravenous immunoglobulin [IVIg, 78.05% (32/41)], glucocorticoid alone [12.20% (5/41)] or IVIg therapy [9.75% (4/41)]. A small number of patients were supplemented with the immunosuppressive agent meprednisone [14.63% (6/41)]. 5) Prognosis: a total of 37 patients were followed up for (21.36 ± 11.53) months. The total seizure-free rate was 86.49% (32/37), and 56.76% (21/37) of patients stopped using ASM. **Conclusions** Symptomatic episodes of encephalitis associated with anti-LGI1 antibody were characterized by temporal lobe or perilateral fissure. FBDS is the most characteristic clinical manifestation. All patients should start immunotherapy as early as possible to improve the rate of good prognosis.

**【Key words】** Encephalitis; Autoimmune diseases; Epilepsy; Electroencephalography; Immunotherapy

This study was supported by National Key Research and Development Program of China "Common Disease Prevention and Control Research" Key Project (No. 2022YFC2503800), Natural Science Foundation of Beijing (No. Z200024), and Capital Health Research and Development of Special Project (No. 2020-1-2013).

**Conflicts of interest:** none declared

自身免疫性脑炎(AE)是一组由免疫机制介导的脑实质炎症性改变的临床异质性疾病。其内的靶向神经元细胞表面抗原抗体,如抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)抗体较神经元细胞内抗原抗体更易引起特定部位神经元超兴奋性和离子通道病变,具有潜在的致病性,临床上更常表现为癫痫发作<sup>[1-2]</sup>。2017年,国际抗癫痫联盟(ILAE)公布的癫痫病因学分类将免疫性病因与结构性、遗传性、感染性、代谢性病因并列,受到广泛关注<sup>[3]</sup>。抗富亮氨酸胶质瘤失活蛋白1(LGI1)抗体相关脑炎(以下简称抗LGI1抗体相关脑炎)是临床常见的自身免疫性脑炎,以癫痫发作为主要特点。本研究对一组以癫痫发作和面-臂肌张力障碍发作(FBDS)为主要表现的抗LGI1抗体相关脑炎患者的症状与体征、影像学 and 脑电图特征,以及免疫治疗与预后进行回顾分析,以辅助疾病早期诊断与治疗。

## 临床资料

### 一、观察对象

1. 诊断标准 根据2016年Lancet Neurol发表的自身免疫性脑炎诊断标准<sup>[4]</sup>和《中国自身免疫性脑炎诊治专家共识(2022年版)》<sup>[5]</sup>,符合确定的

(definite)抗LGI1抗体相关脑炎诊断标准,同时满足以下4个条目:(1)呈急性或亚急性发病,具备癫痫发作、近记忆减退、精神行为异常等边缘系统症状特征,或FBDS。(2)以下辅助检查项目中至少1项异常,①脑脊液白细胞计数增加( $>5 \times 10^6/L$ ),或脑脊液细胞学呈淋巴细胞反应,或特异性寡克隆区带阳性。②头部MRI检查,T<sub>2</sub>WI或FLAIR成像显示边缘系统异常信号,或PET/CT边缘系统和基底节区呈高代谢。(3)基于细胞底物实验(CBA)的间接免疫荧光法(IFA)测定脑脊液或血清抗LGI1抗体阳性,此为重要确诊条件。(4)合理排除感染、代谢、肿瘤或遗传性等其他病因。(5)复发定义为,首次发病临床症状改善或病情稳定至少2个月以上出现新发中枢神经系统症状,或经免疫治疗后临床症状趋于好转的情况下再次出现中枢神经系统症状恶化<sup>[6]</sup>。

2. 一般资料 纳入2019年3月至2022年3月因发作性症状在首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心癫痫科住院,并确诊为抗LGI1抗体相关脑炎、病程处于脑炎初期或活跃期患者共41例。所有患者入院后均遵照我院制定的自身免疫性脑炎诊断评估程序,完成以下各项评估。(1)病史采集。(2)实验室检查:血常规、生化、系统性自身免疫性

疾病,以及甲状腺、内分泌代谢疾病等血液及脑脊液检查。(3)影像学检查:采用 3.0T 以上场强 MRI 行包括头部冠状位在内的扫描(层厚 < 5 mm),选择性行头部或全身 PET/CT 检查。(4)脑电图监测:需接受  $\geq 24$  h 的连续视频脑电图(VEEG)描记。(5)患者及家属签署知情同意书。男性 26 例,女性 15 例,男女比例为 1.73 : 1;年龄 30 ~ 83 岁,平均(59.80  $\pm$  13.86)岁;发病至入院时间 14 天至 7 年,中位值为 2.00(0.90, 6.00)个月;发病前有前驱感染或发热史者 4 例(9.76%);合并其他自身免疫性疾病者 8 例(19.51%),包括干燥综合征(3 例)、未分类结缔组织病(2 例)、桥本甲状腺炎(1 例)、复发性阿弗他溃疡(1 例)、银屑病(1 例)。

## 二、临床特点

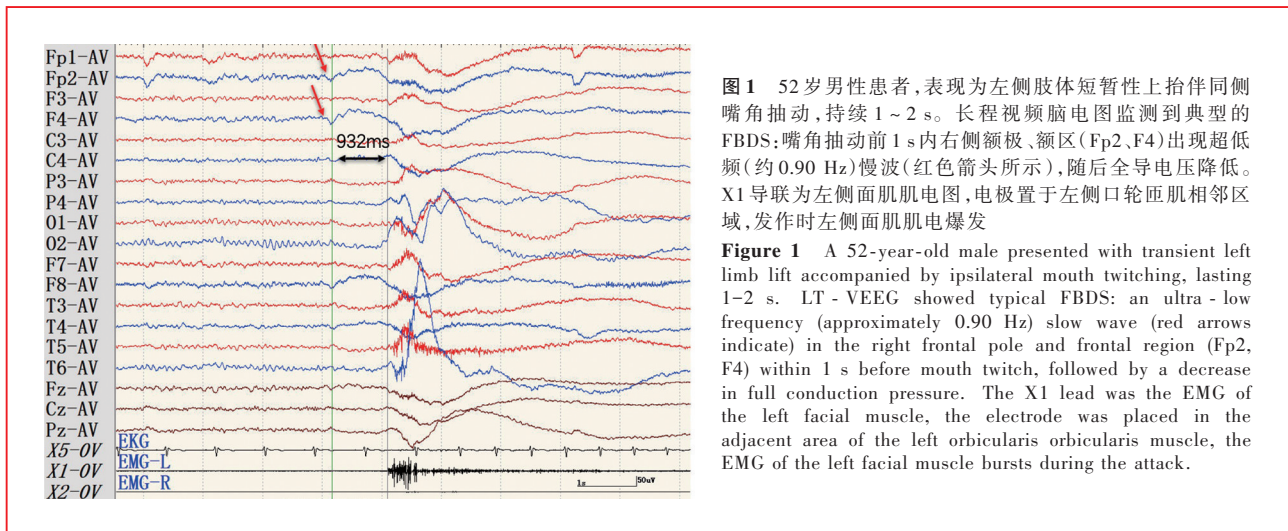
1. 临床表现 (1)症状与体征:所有患者脑炎初期即出现症状性发作,癫痫发作占 34.15%(14/41)、FBDS 占 17.07%(7/41),二者兼具占 48.78%(20/41)。可同时合并其他自身免疫性脑炎症状,包括工作记忆减退[78.05%(32/41)],性格改变或精神症状如激越、淡漠、幻觉、妄想等[43.90%(18/41)],自主神经功能障碍如睡眠障碍[19.51%(8/41)],心动过速[12.20%(5/41)],性欲增强[2.44%(1/41)],嗅觉和味觉减退[2.44%(1/41)],以及中枢性高热[2.44%(1/41)]和中枢性低通气[2.44%(1/41)]。(2)病程:呈单相病程者占 70.73%(29/41)、复发者 26.83%(11/41)。复发患者表现为癫痫发作有效控制后再次发作(8 例次)、FBDS 每日发作(3 例次)、记忆力进一步减退或认知功能障碍(3 例次)、性格改变(4 例次),单次复发可以表现为上述单一症状或多种症状组合出现。值得注意的是,本组有 1 例患者以癫痫发作、幻觉和记忆力减退发病,未经免疫治疗病程呈部分自限性,除记忆力减退,其他症状于发病后约 1 周自行缓解(待发表)。

2. 发作类型与特征 (1)癫痫发作:多以伴知觉障碍的局灶性发作为主,约占 63.41%(26/41),然后依次为局灶进展至双侧强直阵挛发作[FTBTCS, 34.15%(14/41)]、不伴知觉障碍的局灶性发作[19.51%(8/41)]和癫痫持续状态[SE, 9.76%(4/41)],有 43.90%(18/41)患者呈现多种发作形式同时出现。除 FTBTCS 外,58.54%(24/41)的局灶性发作具有频繁、短暂性特点,即每次发作持续数秒至数十秒,每日发作频次最多可达上百次,表现为竖毛、幻嗅、愣神伴自动症等发作形式,或发作性肢体

过电感、似曾相识感、头晕等。(2)FBDS:约 75.61%(31/41)患者呈现典型 FBDS,主要表现为单侧面面部或口角、同侧上肢快速抽搐或肌张力障碍样表现(持续 1 ~ 5 s),偶有异常表情或手部特殊姿势,累及下肢时可出现跌倒,其中 22.58%(7/31)具有双侧性发作特点,但同一次发作仅累及单侧面面部或肢体,且始终以一侧发作为主;16.13%(5/31)具有运动诱发性特征,类似发作性运动诱发性运动障碍(PKD),即于起身、运动启动时或某些特殊姿势下出现典型 FBDS;9.68%(3/31)可于典型 FBDS 后出现咂嘴、吞咽样动作或自言自语,总过程持续数秒,事后无法回忆。

3. 实验室指标 (1)抗神经元抗体:本组患者在确诊时均同时进行血清和脑脊液抗 LGI1 抗体检测。所有患者血清抗 LGI1 抗体均呈阳性(1 : 10 ~ 1 : 1000),70.73%(29/41)脑脊液抗 LGI1 抗体阳性(1 : 1 ~ 1 : 100)。约 34.15%(14/41)复发或对免疫治疗不敏感患者血清抗 LGI1 抗体呈阳性(1 : 10 ~ 1 : 100),其中 4/14 例复查时抗 LGI1 抗体高于基线水平,即高于首次测值。其余血清或脑脊液抗神经元表面抗原抗体[包括抗 NMDAR、 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体 1 和 2(AMPA1 和 AMPAR2)、 $\gamma$ -氨基丁酸 B 型受体(GABA<sub>B</sub>R)、谷氨酸脱羧酶 65(GAD65)、抗接触蛋白相关蛋白 2(CASPR2)抗体]和副肿瘤综合征抗体谱[包括抗 Ma2(PNMA2)、Ri、Amphiphysin、Hu、Yo、塌陷反应调节蛋白(CRMP5/CV2)抗体]检测均呈阴性。(2)血清学指标:部分患者伴低钠血症[41.46%(17/41)],甚至难治性低钠血症[26.83%(11/41)];或合并多重自身抗体水平异常或阳性[19.51%(8/41)],其中抗甲状腺球蛋白(TG)抗体[53.33 ~ 1461.70 ng/ml(正常参考值:1.59 ~ 50.03 ng/ml)]和抗甲状腺过氧化酶(TPO)抗体[16.55 ~ 905 IU/ml(正常参考值:0 ~ 9 IU/ml)]升高者分别为 3 和 4 例次,而抗核抗体(ANA)、抗 Ro52 抗体以及抗干燥综合征 A 型抗体(SSA)阳性者分别为 4、4 和 2 例次。(3)肿瘤筛查:所有患者入院后均接受各项肿瘤标志物筛查,其中 56.10%(23/41)首次入院时行全身 PET/CT 检查未发现明显异常,仅 1 例甲状腺超声发现甲状腺 4a 类结节,其余无异常所见。

4. 影像学表现 (1)头部 MRI:约 87.80%(36/41)患者表现为典型的单侧或双侧颞叶内侧结构,包括杏仁核和海马、海马旁回 T<sub>2</sub>WI 和 FLAIR 成像高信号,65.85%(27/41)杏仁核肿胀;少数患者尚可合



**图1** 52岁男性患者,表现为左侧肢体短暂性上抬伴同侧嘴角抽动,持续1~2 s。长程视频脑电图监测到典型的FBDS:嘴角抽动前1 s内右侧额极、额区(Fp2、F4)出现超低频(约0.90 Hz)慢波(红色箭头所示),随后全导电压降低。X1导联为左侧面肌肌电图,电极置于左侧口轮匝肌相邻区域,发作时左侧面肌肌电爆发

**Figure 1** A 52-year-old male presented with transient left limb lift accompanied by ipsilateral mouth twitching, lasting 1-2 s. LT-VEEG showed typical FBDS: an ultra-low frequency (approximately 0.90 Hz) slow wave (red arrows indicate) in the right frontal pole and frontal region (Fp2, F4) within 1 s before mouth twitch, followed by a decrease in full conduction pressure. The X1 lead was the EMG of the left facial muscle, the electrode was placed in the adjacent area of the left orbicularis oricularis muscle, the EMG of the left facial muscle bursts during the attack.

并基底节区 T<sub>2</sub>WI 高信号[4.88% (2/41)]; 36.59% (15/41)还可见双侧或单侧海马硬化。(2)PET/CT:本组有 30 例患者于住院期间行头部<sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖(<sup>18</sup>F-FDG)PET 显像检查,表现为颞叶内侧[63.33% (19/30)]和基底节区[60% (18/30)]高代谢,其中双侧基底节区高代谢者占 94.44% (17/18); 5 例复发者中 4 例为基底节区或皮质高代谢。

**5. 脑电图特点** 本组 41 例患者均进行视频脑电图监测,采用日本光电株式会社生产的 32 导联脑电图仪,按照国际 10-20 系统安置电极,对疑似存在 FBDS 但不明确或近期癫痫发作相对频繁的患者进行持续监测直至捕捉到至少 1 次惯常发作,其余患者则均行 ≥ 24 h 脑电监测。(1)发作间期:以脑电背景变慢者居多[53.66% (22/41)],亦可表现为背景呈弥漫性、广泛性的慢波活动[50% (11/22)]。尽管大多数患者发作频繁,但仅有 34.15% (14/41)出现发作间期痫样放电,8/14 例为单侧、6/14 例为双侧,亦可呈双侧多灶性;31.71% (13/41)出现颞区痫样放电,提示颞区是发作间期痫样放电最常累及的脑区;周期性痫样放电约占 12.20% (5/41),以颞区显著,提示存在急性或亚急性局灶性结构异常;睡眠周期异常占 14.63% (6/41)。(2)发作期:本组有 78.05% (32/41)患者于视频脑电图记录到发作,其中 53.13% (17/32)为 FBDS、40.63% (13/32)为癫痫发作、6.25% (2/32)二者兼有。FBDS 患者中,15/19 例脑电图无明显节律性改变,仅存在大量肌电伪迹;有 3/19 例于多次 FBDS 前可见对侧额区短暂性慢波 (< 1 Hz),伴全导电压降低(图 1);3/19 例多次记录到面-臂肌张力障碍发作叠加(FBDS+,图 2),即视频记录到典型 FBDS 后,脑电图出现一侧颞区节律性

改变,此时患者临床出现短暂性知觉障碍伴咂嘴、吞咽样动作或自言自语,为 FBDS+ 伴局灶性自动症发作。癫痫发作患者中,9/15 例呈伴知觉障碍的局灶性自动症或阵挛发作、6/15 例为知觉保留的局灶性自主神经性或感觉性发作。经脑电图确定,局灶性发作起始部位主要位于颞区(9/15)以及额顶枕区(6/15);其中 4/15 例记录到亚临床发作,其发作期脑电图节律均起始自右侧(图 3)。(3)脑电图随病程变化:本组有 70.73% (29/41)患者于免疫治疗后 43~287 d 复查长程视频脑电图,约 55.17% (16/29)脑电图背景恢复正常或改善;24.14% (7/29)仍有局灶性慢波;20.69% (6/29)仍有发作间期痫样放电,其中 1/6 例异常放电由单侧变为双侧。

### 三、治疗与预后

**1. 免疫治疗** (1)一线药物:本组患者免疫治疗以激素或静脉注射免疫球蛋白(IVIg)为首选,其中糖皮质激素联合 IVIg 治疗者占 78.05% (32/41)、单纯糖皮质激素治疗者 12.20% (5/41)、单纯 IVIg 治疗者 9.76% (4/41)。糖皮质激素给药途径与方法为静脉冲击[86.49% (32/37)]或口服[13.51% (5/37)],部分 IVIg 治疗患者疗程 ≥ 2 个月[36.11% (13/36)]。(2)辅助用药:本组有 14.63% (6/41)患者同时辅以免疫抑制剂吗替麦考酚酯治疗。(3)复发患者:26.83% (11/41)复发患者均再次接受免疫治疗,10/11 例采用糖皮质激素静脉冲击联合 IVIg、1/11 例行单纯 IVIg 治疗;维持期药物为激素口服 3~6 个月(5/11)或吗替麦考酚酯口服(5/11),1 例患者维持治疗情况不详。出院时 63.41% (26/41)患者(包括 FBDS)所有发作均减少,17.07% (7/41)达到无发作,其余患者发作无明显改善。

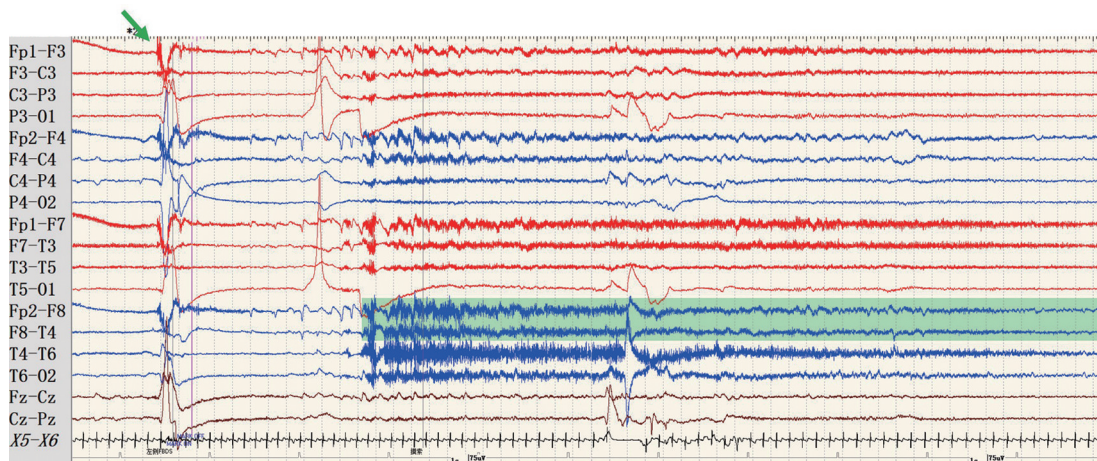


图2 长程视频脑电图监测到35岁女性患者FBDS+发作过程,患者出现左侧肢体抖动(持续1~2 s)后右手不自主摸索动作,事后不能回忆。左侧肢体抖动时可见肌电伪迹(箭头所示),之后5~6 s脑电图显示右侧额颞区慢波节律性改变(绿色矩形区域所示),并伴较多肌电伪迹

**Figure 2** LT-VEEG showed the onset of FBDS+ in a 35-year-old female, she experienced left limb shaking (lasting 1-2 s) after involuntary groping of the right hand, which could not be recalled afterwards. EMG artifacts were observed during the shaking of the left limb (arrow indicates), followed by 5-6 s EEG showed the evolution of slow wave rhythm in the right frontotemporal region (green rectangle indicates), accompanied by more EMG artifacts.

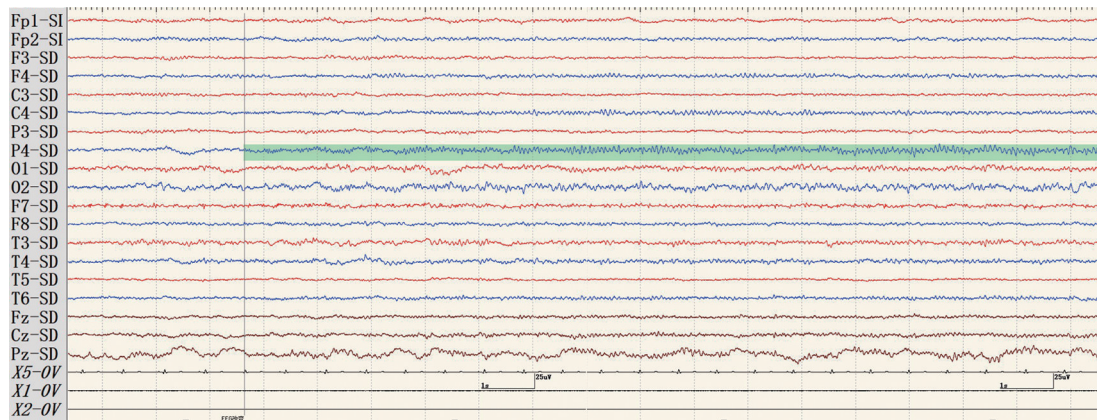


图3 57岁男性患者,思睡期脑电图监测到一次亚临床发作,同期视频及事后问诊均证实脑电图异常时无临床症状学改变。思睡期脑电图可见右侧顶区(P4)低波幅棘波,波幅渐高、频率渐慢,逐渐演变成慢波节律,约持续35 s(绿色矩形区域所示)

**Figure 3** A subclinical attack was detected by EEG during sleep period in a 57-year-old male, and no clinical symptom changes were found when EEG was abnormal during the same period of video and post-examination. The low-amplitude spinal rhythm in the right parietal region (P4) was observed in EEG during sleep period. The amplitude gradually increased and the frequency gradually decreased, which gradually evolved into a slow-wave rhythm, lasting for about 35 s (green rectangle indicates).

2. 抗癫痫发作药物 本组约有92.68%(38/41)患者于免疫治疗前接受过1~7种(平均2种)抗癫痫发作药物(ASM)治疗,其中10.53%(4/38)于免疫治疗前发作频率即减少>50%(左乙拉西坦或拉科酰胺各1例、2种抗癫痫发作药物联合治疗2例),89.47%(34/38)患者出院时仍至少服用1种抗癫痫发作药物。本组有53.66%(22/41)FBDS患者服用抗癫痫发作药物,仅1例免疫治疗前经拉科酰胺治疗发作频率明显减少,其余均未获得明显疗效。

3. 预后 本组共37例完成随访,随访率为90.24%(37/41),4例拒绝随访;随访时间2.13~40.73个月,平均(21.36±11.53)个月。(1)无发作:本组患者实现完全无发作(包括6例复发患者)比例达86.49%(32/37),其中21例(65.63%)停药、8例(25%)单一药物维持治疗、3例(9.38%)2种药物维持治疗。(2)病情迁延至慢性病程:4例(9.76%)血清和脑脊液抗LGI1抗体呈阴性患者中,2例于停用激素后仍有发作(胃气上升感、似曾相识感、愣神),考

虑进展为慢性癫痫;2例于激素或免疫抑制剂维持治疗期因自行停药复发。(3)记忆力改善:本组有75.61%(31/41)患者(随访时死亡1例)脑炎发病初期表现有记忆力减退,治疗后40.63%(13/32)症状明显改善,其中6/13例记忆力恢复至发病前;11例复发患者中4例记忆力好转。(4)预后不良:1例患者出院后因肺部感染进行机械通气,最终多器官功能衰竭死亡;另有1例随访过程中确诊为甲状腺癌。

## 讨 论

2010年,Irani等<sup>[7]</sup>首次将一组以边缘系统受累为主要表现的非肿瘤性自身免疫性脑炎的靶抗原鉴定为LGI1蛋白,后续研究逐渐将抗LGI1抗体相关脑炎的临床特征描绘清晰:呈亚急性病程,好发于中老年(>50岁),男性多于女性;临床表现为边缘性脑炎三联征,即癫痫发作、近记忆减退和精神行为异常;常合并难治性低钠血症<sup>[8]</sup>。癫痫发作是抗LGI1抗体相关脑炎最常见的临床表现,亦为患者就诊的主要原因之一。本研究以癫痫发作和FBDS为主要临床表现的抗LGI1抗体相关脑炎患者为主要观察对象,其发病年龄、性别比例和主要临床表现与文献报道相一致<sup>[8-10]</sup>。

本研究纳入患者的癫痫发作具有早期发作频繁、对免疫治疗敏感的特点,约86.49%(32/37)患者免疫治疗后实现无发作,大多数患者(56.76%,21/37)停用抗癫痫发作药物后未复发。癫痫发作特征从一定程度上可反映抗LGI1抗体相关脑炎的自然病程,即脑炎初期癫痫发作负荷最高,此时由于免疫反应活跃,发作较为频繁,每天发作数次至数十次,且可出现持续时间较为短暂的局灶性发作。但是这种病程特点并非抗LGI1抗体相关脑炎所独有,也可见于其他自身免疫性脑炎,如抗GABA<sub>B</sub>R抗体脑炎和抗GAD65抗体相关脑炎等<sup>[11-14]</sup>。根据我们的临床经验,若不及时予以免疫治疗,此类患者癫痫发作频繁且短暂的阶段可以持续1年甚至数年之久<sup>[12]</sup>。本组患者病程最长者为7年,就诊时仍每天有十余次颞叶癫痫发作,而经免疫治疗1年后发作得到完全控制。亦有极少数病例未经免疫治疗,病情自行好转,甚至达到无发作状态<sup>[11,15]</sup>,本组也纳入1例,但此类患者远期预后目前尚无报道,也未对除癫痫发作外的其他临床表现进行描述,因此即使个别患者在疾病某一阶段呈现一定的自限性,但在其他证据均充分支持抗LGI1抗体阳性自身免疫性脑

炎的情况下,仍建议尽早启动免疫治疗。除上述典型的单相病程外,抗LGI1抗体相关脑炎还可以出现一次或以上复发,国外文献报道的复发比例为11.86%~40.8%<sup>[15-20]</sup>,而两项来自中国的研究显示复发比例分别为13.6%和28.6%,后者与本研究复发率相近<sup>[6,21]</sup>。有研究认为,免疫治疗时间延迟、初始免疫治疗不充分和发病时出现睡眠障碍可能与抗LGI1抗体相关脑炎复发相关<sup>[6,15,21]</sup>,而初始治疗后采用长期激素维持治疗可降低复发风险<sup>[20]</sup>。抗LGI1抗体水平与复发风险是否相关尚存争议<sup>[6,21]</sup>,由于本研究纳入的病例较少,未分析与复发相关的危险因素,但本研究所有复发患者均伴血清抗LGI1抗体升高,提示抗体水平与临床病程存在关联。未来可以通过前瞻性研究进行连续监测,以明确其变化是否与病程平行。

与自身免疫性脑炎较高的癫痫持续状态发生率(个别文献报道可高达53%<sup>[12]</sup>)相比,抗LGI1抗体相关脑炎患者较少出现癫痫持续状态,本研究也仅有9.76%(4/41)的患者出现癫痫持续状态,与其他研究结果相近<sup>[6,22]</sup>。癫痫持续状态与抗LGI1抗体相关脑炎预后是否相关目前尚无一致性结论<sup>[6,15]</sup>。竖毛发作为一种局灶性自主神经性发作,一般涉及岛叶,在其他病因导致的癫痫发作中并不常见,但是可以存在于约10%的抗LGI1抗体相关脑炎患者中<sup>[6,22]</sup>。竖毛发作具有一定的抗体特异性,多见于抗LGI1抗体相关脑炎和抗GAD65抗体相关脑炎,而在抗NMDAR脑炎等其他类型自身免疫性脑炎中较为少见,推测与不同抗体脑炎的主要受累部位不同有关<sup>[6,22]</sup>。与抗NMDAR脑炎癫痫发作主要表现为运动性症状不同,抗LGI1抗体相关脑炎患者更多表现为具有自主神经特征的局灶性非运动性发作,常见上腹部先兆,如胃气上升感<sup>[6]</sup>,这与抗LGI1抗体相关脑炎影像学显示的部位相一致,即颞叶内侧如杏仁核、海马、岛叶等受累。认知性、感觉性、情绪性先兆如似曾相识感、恐惧感、幻嗅、肢体过电感等也可见于抗LGI1抗体相关脑炎,提示颞叶-围外侧裂区包括岛叶、岛盖等结构均参与癫痫发作。部分患者可以有多种先兆,多灶性也是自身免疫性脑炎癫痫发作的特点<sup>[11]</sup>。上述癫痫发作的症状学特征,结合频繁、短暂性等发作特点,以及工作记忆力减退、精神异常等神经精神系统症状的出现,可作为临床抗LGI1抗体相关脑炎的诊断线索。

FBDS是抗LGI1抗体相关脑炎高度特征性的临

床表现,典型的 FBDS 为同侧面部和手臂频繁(每天数十次)、短暂(持续数秒)的肌张力改变性发作,有时可累及下肢,双侧交替出现<sup>[18]</sup>。此外还可有一些其他特征,如少数患者易被运动所诱发,表现为发作性运动诱发性运动障碍样症状,本组即有 5 例发作性运动诱发性运动障碍病例,也可见于 Navarro 等<sup>[23]</sup>的报告。少数患者可在典型 FBDS 后出现自动症,有时伴知觉障碍,同期脑电图可见颞区节律性改变,称为 FBDS+<sup>[24]</sup>,在本组患者中亦监测到这种特殊类型。对于 FBDS 的性质目前存在争议,支持其为癫痫发作的依据主要是发作症状一般极其刻板;此外 FBDS+ 的存在也提示其与癫痫发作具有相关性。脑电图等电生理学研究成果进一步为 FBDS 属于癫痫的定性提供了依据:部分患者在 FBDS 前约 0.5 秒或发作同时出现脑电图全导电压降低,或在出现运动症状的对侧前头部导联出现短暂性超低频率慢波( $< 0.5 \text{ Hz}$ )<sup>[23-24]</sup>;逆向平均叠加技术证实 FBDS 的抽动症状可能为皮质肌阵挛和强直性痉挛二者的叠加<sup>[24-25]</sup>;一项基于影像学的脑网络研究对抗 LGI1 抗体相关脑炎伴或不伴 FBDS 患者的症状学与 PET 代谢相关性进行对比分析,发现 FBDS 患者小脑和 Rolandic 区代谢明显降低,其中小脑代谢降低为 FBDS 的强预测因子<sup>[26]</sup>。总体而言,目前倾向于认为,FBDS 的发生是包括额叶、颞叶皮质与基底节甚至小脑等部位在内的广泛皮质、皮质下结构网络受损的结果。该假说可从目前抗 LGI1 抗体相关脑炎的神经电生理学和神经影像学结果中获得证据支持。

本研究约半数(53.66%, 22/41)抗 LGI1 抗体相关脑炎患者在脑炎活跃期出现脑电背景节律的持续性变慢,部分(11 例)患者呈现弥漫性、广泛性  $\delta$  或  $\theta$  频率的慢波活动,与其他研究所述自身免疫性脑炎的脑电图特征相一致<sup>[27]</sup>。既往研究发现,亚临床发作频繁对抗 LGI1 抗体相关脑炎的诊断具有一定提示作用,但后续研究并不支持这一观点<sup>[28-29]</sup>。本研究有 9.76%(4/41)患者观察到亚临床发作,这可能与癫痫发作频率较高有关,延长脑电图监测时间同时配合视频监测可以提高亚临床发作的检出率并评估发作情况。本组有 14 例患者出现发作间期痫样放电,多数位于颞区,且双侧痫样放电并不少见。抗 LGI1 抗体相关脑炎的这一特点可与病因为海马硬化的颞叶癫痫相鉴别,后者的颞区发作间期痫样放电多为一侧,且不随免疫治疗而减少;此外,

单次发作持续时间较抗 LGI1 抗体相关脑炎更长,频率也相对较少,即高发作频率,较少的发作间期痫样放电有助于病因鉴别<sup>[22]</sup>。部分患者在脑炎活跃阶段或复发后脑电图出现周期性痫样放电,多提示患者存在严重的神经功能紊乱或脑结构损伤,并不具有病因特异性。除极度  $\delta$  刷可能为抗 NMDAR 脑炎相对特异的脑电图表现外,目前尚未发现其他发作间期或发作期的脑电模式可用于区分不同抗体相关自身免疫性脑炎<sup>[30]</sup>。

大多数抗 LGI1 抗体相关脑炎癫痫发作预后良好,仅有少部分患者发展为慢性癫痫。但 LGI1 抗体相关脑炎常遗留慢性认知功能障碍,以近记忆减退最为突出。研究显示,在疾病早期对孤立性 FBDS 进行免疫治疗可显著降低认知功能障碍的发生风险,提示早期识别 FBDS 的重要性<sup>[31]</sup>。糖皮质激素静脉冲击、IVIg 是抗 LGI1 抗体相关脑炎的一线免疫治疗方案。有研究总结 390 例抗 LGI1 抗体相关脑炎不同免疫治疗的结果,接受激素 + IVIg 联合治疗的患者中 96.67%(58/60)症状缓解或完全缓解,仅 8.33%(5/60)复发;相比之下,仅接受激素治疗者中 93.02%(40/43)获得缓解,但复发率为 20.93%(9/43);而仅接受 IVIg 治疗者症状缓解率和复发率分别为 87.50%(14/16)和 6.25%(1/16)<sup>[17]</sup>。二线免疫治疗主要为免疫抑制剂,包括利妥昔单抗、硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯、环磷酰胺、他克莫司和环孢霉素等,在不同人种、病程的抗 LGI1 抗体相关脑炎患者中均有使用,但治疗效果尚无明确数据。本研究仅有 6 例患者服用吗替麦考酚酯,因例数较少且均与其他免疫药物联合应用,尚不能对其疗效得出确切结论。

综上所述,抗 LGI1 抗体相关脑炎症状性发作以颞叶或围外侧裂发作为特点,尤以竖毛发作最具代表性。FBDS 为抗 LGI1 抗体相关脑炎最具特征性的临床表现。尽管脑电图作为单一诊断工具可能对抗 LGI1 抗体相关脑炎的诊断价值有限,但结合典型发作特征,以及背景的持续性慢化、阵发性  $\delta$  活动、周期性痫样放电等脑电图特征,应考虑抗 LGI1 抗体相关脑炎可能,尽早启动免疫治疗有利于患者获得良好预后。

利益冲突 无

## 参 考 文 献

- [1] Wright S, Hashemi K, Stasiak L, Bartram J, Lang B, Vincent A, Upton AL. Epileptogenic effects of NMDAR antibodies in a

- passive transfer mouse model[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 11):3159-3167.
- [2] Ohkawa T, Fukata Y, Yamasaki M, Miyazaki T, Yokoi N, Takashima H, Watanabe M, Watanabe O, Fukata M. Autoantibodies to epilepsy-related LGI1 in limbic encephalitis neutralize LGI1 - ADAM22 interaction and reduce synaptic AMPA receptors[J]. *J Neurosci*, 2013, 33:18161-18174.
- [3] Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology [J]. *Epilepsia*, 2017, 58:512-521.
- [4] Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, Cortese I, Dale RC, Gelfand JM, Geschwind M, Glaser CA, Honnorat J, Höftberger R, Iizuka T, Irani SR, Lancaster E, Leypoldt F, Prüss H, Rae-Grant A, Reindl M, Rosenfeld MR, Rostásy K, Saiz A, Venkatesan A, Vincent A, Wandinger KP, Waters P, Dalmau J. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15:391-404.
- [5] Neuroinfectious Diseases and Cerebrospinal Fluid Cytology Group, Neurology Branch, Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on the diagnosis and management of autoimmune encephalitis (2022 edition) [J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2022, 55:931-949.[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, 55:931-949.]
- [6] Guo K, Liu X, Lin J, Gong X, Li A, Liu Y, Zhou D, Hong Z. 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.
- [7] Irani SR, Alexander S, Waters P, Kleopa KA, Pettingill P, Zuliani L, Peles E, Buckley C, Lang B, Vincent A. 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, 133:2734-2748.
- [8] Rodriguez A, Klein CJ, Sechi E, Alden E, Basso MR, Pudumjee S, Pittock SJ, McKeon A, Britton JW, Lopez - Chiriboga AS, Zekeridou A, Zaleski NL, Boeve BF, Day GS, Gadoth A, Burkholder D, Toledano M, Dubey D, Flanagan EP. LGI1 antibody encephalitis: acute treatment comparisons and outcome [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2022, 93:309-315.
- [9] Celicanin M, Blaabjerg M, Maersk - Moller C, Beniczky S, Marner L, Thomsen C, Bach FW, Kondziella D, Andersen H, Somnier F, Illes Z, Pinborg LH. 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, 24:999-1005.
- [10] van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, Jiskoot LC, Sanchez E, de Bruijn MA, van Coevorden - Hameete MH, Wirtz PW, Schreurs MW, Sillevs Smitt PA, Titulaer MJ. Anti - LGI1 encephalitis: clinical syndrome and long - term follow - up [J]. *Neurology*, 2016, 87:1449-1456.
- [11] Steriade C, Moosa ANV, Hantus S, Prayson RA, Alexopoulos A, Rae-Grant A. Electroclinical features of seizures associated with autoimmune encephalitis[J]. *Seizure*, 2018, 60:198-204.
- [12] Chengyu L, Weixiong S, Chao C, Songyan L, Lin S, Zhong Z, Hua P, Fan J, Na C, Tao C, Jianwei W, Haitao R, Hongzhi G, Xiaoqiu S. Clinical features and immunotherapy outcomes of anti-glutamic acid decarboxylase 65 antibody-associated neurological disorders [J]. *J Neuroimmunol*, 2020, 345:577289.
- [13] Lv RJ, Ren HT, Guan HZ, Cui T, Shao XQ. Seizure semiology: an important clinical clue to the diagnosis of autoimmune epilepsy[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2018, 5:208-215.
- [14] Uy CE, Binks S, Irani SR. Autoimmune encephalitis: clinical spectrum and management[J]. *Pract Neurol*, 2021, 21:412-423.
- [15] Muñoz-Castrillo S, Haesebaert J, Thomas L, Vogrig A, Pinto AL, Picard G, Blanc C, Do LD, Joubert B, Berzero G, Psimaras D, Alentorn A, Rogemond V, Dubois V, Ambati A, Tamouza R, Mignot E, Honnorat J. Clinical and prognostic value of immunogenetic characteristics in anti - LGI1 encephalitis [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021, 8:e974.
- [16] Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, Graus F, Bataller L, Balice-Gordon R, Cowell JK, Dalmau J. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9:776-785.
- [17] Teng Y, Li T, Yang Z, Su M, Ni J, Wei M, Shi J, Tian J. Clinical features and therapeutic effects of anti - leucine - rich glioma inactivated 1 encephalitis: a systematic review[J]. *Front Neurol*, 2022, 12:791014.
- [18] Irani SR, Michell AW, Lang B, Pettingill P, Waters P, Johnson MR, Schott JM, Armstrong RJ, S Zagami A, Bleasel A, Somerville ER, Smith SM, Vincent A. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis [J]. *Ann Neurol*, 2011, 69:892-900.
- [19] Flanagan EP, Kotsenas AL, Britton JW, McKeon A, Watson RE, Klein CJ, Boeve BF, Lowe V, Ahlskog JE, Shin C, Boes CJ, Crum BA, Laughlin RS, Pittock SJ. Basal ganglia T1 hyperintensity in LGI1 - autoantibody faciobrachial dystonic seizures[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2015, 2:e161.
- [20] Smith KM, Dubey D, Liebo GB, Flanagan EP, Britton JW. Clinical course and features of seizures associated with LGI1 - antibody encephalitis[J]. *Neurology*, 2021, 97:e1141-1149.
- [21] Zhong R, Chen Q, Zhang X, Zhang H, Lin W. Relapses of anti-NMDAR, anti - GABABR and anti - LGI1 encephalitis: a retrospective cohort study[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:918396.
- [22] Kaaden T, Madlener M, Angstwurm K, Bien CG, Bogarin Y, Doppler K, Finke A, Gerner ST, Reimann G, Häusler M, Handreka R, Hellwig K, Kaufmann M, Kellinghaus C, Koertvelyessy P, Kraft A, Lewerenz J, Menge T, Paliantonis A, von Podewils F, Prüss H, Rauer S, Ringelstein M, Rostásy K, Schirotzek I, Schwabe J, Sokolowski P, Suesse M, Sühs KW, Surges R, Tauber SC, Thaler F, Bergh FT, Urbanek C, Wandinger KP, Wildemann B, Mues S, Zettl U, Leypoldt F, Melzer N, Geis C, Malter M, Kunze A, the Generate Study Group. Seizure semiology in antibody - associated autoimmune encephalitis [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2022, 9: e200034.
- [23] Navarro V, Kas A, Apartis E, Chami L, Rogemond V, Levy P, Psimaras D, Habert MO, Baulac M, Delattre JY, Honnorat J; Collaborators. Motor cortex and hippocampus are the two main cortical targets in LGI1 - antibody encephalitis[J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 4):1079-1093.
- [24] Chen C, Wang X, Zhang C, Cui T, Shi WX, Guan HZ, Ren HT, Shao XQ. Seizure semiology in leucine-rich glioma-inactivated protein 1 antibody-associated limbic encephalitis [J]. *Epilepsy Behav*, 2017, 77:90-95.
- [25] Morano A, Fanella M, Giallonardo AT, Di Bonaventura C. Faciobrachial dystonic seizures: the borderland between epilepsy and movement disorders [J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2020, 7:228-229.
- [26] Mo J, Dong W, Cui T, Chen C, Shi W, Hu W, Zhang C, Wang X, Zhang K, Shao X. Whole-brain metabolic pattern analysis in



- patients with anti-leucine-rich glioma-inactivated 1 (LG11) encephalitis[J]. Eur J Neurol, 2022, 29:2376-2385.
- [27] Wesselingh R, Broadley J, Buzzard K, Tarlinton D, Seneviratne U, Kyndt C, Stankovich J, Sanfilippo P, Nesbitt C, D'Souza W, Macdonell R, Butzkueven H, O'Brien TJ, Monif M. Electroclinical biomarkers of autoimmune encephalitis [J]. Epilepsy Behav, 2022, 128:108571.
- [28] Steriade C, Mirsattari SM, Murray BJ, Wennberg R. Subclinical temporal EEG seizure pattern in LG11-antibody-mediated encephalitis[J]. Epilepsia, 2016, 57:e155-160.
- [29] Liu X, Han Y, Yang L, Wang B, Shao S, Feng Y, Pang Z, Du Y, Lin Y. The exploration of the spectrum of motor manifestations of anti-LG11 encephalitis beyond FBDS [J]. Seizure, 2020, 76:22-27.
- [30] Baysal-Kirac L, Tuzun E, Altindag E, Ekizoglu E, Kinay D, Bilgic B, Tekturk P, Baykan B. Are there any specific EEG findings in autoimmune epilepsies [J]? Clin EEG Neurosci, 2016, 47:224-234.
- [31] Gibson LL, McKeever A, Coutinho E, Finke C, Pollak TA. Cognitive impact of neuronal antibodies: encephalitis and beyond[J]. Transl Psychiatry, 2020, 10:304.
- (收稿日期:2023-01-31)  
(本文编辑:袁云)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 《中国现代神经疾病杂志》编辑部关于稿件参考文献的要求

《中国现代神经疾病杂志》编辑部对来稿的参考文献一律按照 GB/T 7714-2005《文后参考文献著录规则》采用顺序编码制著录,依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字加方括号标出。尽量避免引用摘要作为参考文献。内部刊物、未发表资料、个人通信等请勿作为文献引用。每条参考文献著录项目应齐全,不得用“同上”或“ibid”表示。参考文献中的主要责任者(专著作者、论文集主编、学位申报人、专利申请人、报告撰写人、期刊文章作者、析出文章作者)均全部列出。外文期刊名称用缩写,以 *Index Medicus* 中的格式为准,中文期刊用全名。每条参考文献均须著录起止页码。中英文双语形式著录时,文献序号后先列出完整的中文文献英译文,再列出中文文献。作者姓名的英译文采用汉语拼音形式表示,姓大写,名用缩写形式,取每个字的首字母,大写。期刊名称以汉语拼音注录。

(1) 期刊著录格式:主要责任者. 题名[文献类型标志/文献载体标志]. 刊名, 年, 卷:起页-止页.

举例:[1]Gao S. Ten-year advance of transcranial Doppler ultrasonography[J]. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2010, 10:127-136.[高山. 经颅多普勒超声十年进展[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2010, 10:127-136.]

(2) 著作或编著著录格式:主要责任者. 题名:其他题名信息[文献类型标志/文献载体标志]. 其他责任者(例如翻译者). 版本项(第1版不著录). 出版地:出版者, 出版年:引文起页-止页.

举例:[2]Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO classification of tumours of the central nervous system[M]. 4th ed. Li Q, Xu QZ, Trans. Beijing: Editorial Office of Chinese Journal of Diagnostic Pathology, 2011: 249-252.[Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. 中枢神经系统肿瘤 WHO 分类[M]. 4 版. 李青, 徐庆中, 译. 北京: 诊断病理学杂志社, 2011: 249-252.]

(3) 析出文献著录格式:析出文献主要责任者. 析出文献题名[文献类型标志/文献载体标志]//专著主要责任者. 专著题名:其他题名信息. 版本项(第1版不著录). 出版地:出版者, 出版年:析出文献起页-止页.

举例:[3]吕传真. 肌肉疾病[M]//史玉泉. 实用神经病学. 3 版. 上海:上海科学技术出版社, 1994: 564-576.

(4) 电子文献著录格式:必须于题名后著录[文献类型标志/文献载体标志],一般同时于起页-止页后著录[引用日期]以及获取和访问路径.

举例:[4]陈彪. 帕金森[M/CD]//贾建平, 张新卿. 神经系统疾病诊治进展[J/OL]. 北京:中华医学电子音像出版社, 2005.

[5] Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role[J/OL]. Am J Nurs, 2002, 102(6):23[2002-08-12]. <http://www.nursingword.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>.

[6] Foley KM, Gelband H. Improving palliative care for cancer[M/OL]. Washington: National Academy Press, 2001 [2002-07-09]. <http://www.nap.edu/books/0309074029/html>.

(5) 会议文献著录格式:主要责任者. 题名:其他题名信息[文献类型标志/文献载体标志], 会议地点, 年份. 出版地:出版者, 出版年:引文起页-止页.

举例:[7]中国科技期刊编辑学会医学分会, 中华医学会杂志社. 第一届全国医药卫生期刊管理和学术研讨会资料汇编[C], 北戴河, 2002. 北京:中国科技期刊编辑学会医学分会, 2002.