

新型边缘性脑炎的临床思考

宋兆慧 刘磊 王佳伟

【摘要】 新型边缘性脑炎近年来日益受到临床医师的关注,相关抗体主要作用于细胞表面抗原,包括 N-甲基-D-天冬氨酸受体、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体、 γ -氨基丁酸 B 型受体、富亮氨酸胶质瘤失活基因 1 及接触蛋白相关样蛋白-2 等。该病主要累及儿童和青年,临床表现多样,病情严重,可合并或不合并肿瘤,常规血清学、脑脊液和影像学检查无特异性,若血清和(或)脑脊液检测到相关抗体可明确诊断。对糖皮质激素类药物、血浆置换和免疫球蛋白等免疫疗法,以及外科手术切除肿瘤灶反应良好,但存在复发的可能。本文对新型边缘性脑炎的临床特点和治疗原则进行综述,旨在提高临床诊断准确率和改善患者预后。

【关键词】 脑炎; 边缘系统; 受体, N-甲基-D-天冬氨酸; 受体, GABA-B; 肿瘤抑制蛋白质类; 综述

Clinical study on antibody-associated limbic encephalitis

SONG Zhao-hui, LIU Lei, WANG Jia-wei

Department of Neurology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Corresponding author: WANG Jia-wei (Email: wangjw2000@yahoo.com.cn)

【Abstract】 In recent years, the antibody-associated limbic encephalitis (LE) has attracted attentions of more and more clinicians. The associated antibodies mainly act on neuronal cell surface antigens, including the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor, the α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid (AMPA) receptor, the γ -aminobutyric acid B (GABA_B) receptor, leucine-rich glioma-inactivated 1 (LGI1) and contactin-associated protein-like 2 (Caspr2) and so on. The clinical manifestation is primarily defined by the subacute onset of short-term memory loss, seizures, confusion and psychiatric symptoms suggesting the involvement of the limbic system. These severe and protracted disorders can affect children and young adults, occurring with or without tumor association. Routine detection of serum and cerebrospinal fluid (CSF) and imaging tests show no specificity, but associated antibodies can be detected in serum and (or) CSF. The patients respond well to tumor resection and immunotherapies, including corticosteroids, intravenous immunoglobulin (IVIg), plasma exchange or combination of them, but may relapse. This article aims to study the clinical features and treatment of antibody-associated limbic encephalitis and to improve the diagnosis and prognosis of these diseases.

【Key words】 Encephalitis; Limbic system; Receptors, N-methyl-D-aspartate; Receptors, GABA-B; Tumor suppressor proteins; Review

This study was supported by High-level Technical Training Project Funding of Beijing Health System (No. 2011-3-004) and Project of Beijing for Excellent Abroad Scholars.

边缘性脑炎(LE)系指可累及海马、杏仁核、岛叶及扣带回皮质等边缘结构,以急性或亚急性发病,临床表现以近记忆缺失、精神行为异常和癫痫发作为特点的中枢神经系统炎症。1968年,

Corsellis 等首次提出“边缘性脑炎”这一概念,认为它是肿瘤相关性疾病,故又称为副肿瘤边缘性脑炎(PLE)^[1]。20世纪90年代,随着抗神经元抗体,包括抗神经元细胞核(Hu)、抗副肿瘤蛋白PNMA2(Ma2/Ta)和抗塌陷反应调节蛋白5(CV2/CRMP5)抗体的被发现,副肿瘤边缘性脑炎开始被认为是一种自身免疫性疾病,且此类患者多预后不良。直到2001年,发现边缘性脑炎患者体内存在抗电压门控性钾离子通道(VGKC)抗体,大多不伴有肿瘤并且

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2013.01.004

基金项目:北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划项目(项目编号:2011-3-004);北京市出国人员择优基金资助项目

作者单位:100050 首都医科大学附属北京友谊医院神经内科

通讯作者:王佳伟(Email:wangjw2000@yahoo.com.cn)

临床过程呈可逆性,方才打破了传统的“边缘性脑炎”的概念^[2]。自 2007 年 Dalmau 等^[3]提出自身免疫性“抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎”的概念以来,陆续有学者发现其他细胞膜抗原抗体,例如 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体(AMPA)、 γ -氨基丁酸 B 型受体(GABA_BR)及其他自身抗原,如富亮氨酸胶质瘤失活基因 1(LGI1)和接触蛋白相关样蛋白-2(Caspr2)等。传统的细胞内抗原(如 Hu、Ma2/Ta 及 CV2/CRMP5)抗体相关性边缘性脑炎通常与肺癌、睾丸癌或其他系统性肿瘤相关,由于脑组织 T 细胞浸润明显,故免疫治疗效果较差。最近被逐渐认识的抗神经元表面抗原(NMDAR、AMPA、GABA_BR、LGI1 和 Caspr2 等)抗体相关性边缘性脑炎亦称为“新型边缘性脑炎”,少数患者与畸胎瘤和霍奇金淋巴瘤(HL)相关,对免疫治疗反应良好。自首都医科大学附属北京友谊医院神经内科率先报告国内首例抗 NMDAR 脑炎病例后^[4],新型边缘性脑炎逐渐被国内神经科医师关注,其他医疗单位也陆续报道了边缘性脑炎病例。在国内同行的支持下,我院对百余例临床拟诊为边缘性脑炎患者的血清和脑脊液标本进行抗神经元表面抗原抗体检测,共发现 30 例抗 NMDAR 抗体阳性和 3 例抗 GABA_BR 抗体阳性脑炎患者,可见国人相关病例不在少数,这对其深入研究具有重要意义。

一、抗 NMDAR 脑炎

自 2007 年明确抗 NMDAR 脑炎的诊断以来,它已成为临床最为常见的新型边缘性脑炎之一。美国加利福尼亚州的一个脑炎研究机构近来发现,抗 NMDAR 脑炎的发病率已超过所有已知类型的病毒性脑炎^[5]。可发生于任何年龄,以年轻女性多见,但 45 岁以上的患者则以男性好发。患者病情进展相似,需经历疾病的多个阶段,预后较好,约有 70% 的患者病程中可出现头痛,发热,恶心、呕吐,腹泻或上呼吸道感染等类似病毒性感染的前驱症状;通常 2 周内可伴发出现精神症状,表现为焦虑、失眠、易激惹、行为异常、幻觉或错觉、偏执等;有时还可出现社交退缩和刻板行为,也可有明显的言语障碍,从自主语言至模仿语言,再到完全缄默,在此阶段大多数患者可有近记忆缺失,但常因精神症状和语言问题而干扰对病程和病情的评价^[6]。之后即进入反应迟钝期,呈现类似紧张型精神分裂的症状,易激惹和紧张无动交替出现,此期可见口-面-肢体运动障碍、手足徐动症、动眼神经危象、肌张力障碍、

紧张性肌强直和角弓反张、昏迷、自主神经功能紊乱及中枢性肺通气不足等。癫痫可发生于疾病的任何阶段,但大多出现于疾病的早期。当癫痫和异常运动同时出现时,需注意鉴别,临床上容易出现癫痫控制不足或过度用药的情况^[7]。不同年龄的患者首发症状有所不同,儿童首发症状以非精神症状为主,包括癫痫、癫痫持续状态、肌张力障碍、语言减少或缄默^[7]。大多数抗 NMDAR 脑炎患者临床症状比较严重,部分患者可迅速出现意识障碍、癫痫发作,以全面性强直-阵挛发作(GTCS)常见,需入住重症监护室。

实验室检查血清和(或)脑脊液抗 NMDAR 抗体可呈阳性反应(图 1)。约 80% 的患者在疾病初期脑脊液检查异常,甚至多数患者后期仍未恢复正常,包括轻度淋巴细胞比例增加、蛋白定量正常或轻度升高,有 60% 的患者脑脊液寡克隆区带(OCB)阳性。约 50% 的抗 NMDAR 脑炎患者头部 MRI 无明显异常,其余 50% 患者 T₂WI 或 FLAIR 序列显示海马、小脑或大脑皮质、前额叶或岛叶区域、基底节、脑干,甚至脊髓(但较少见)异常高信号^[8](图 2,3)。大多数患者脑电图检查表现为非特异性慢波,亦可见杂乱的癫痫波^[9]。

抗 NMDAR 抗体作用靶点为 NMDAR NR1 亚单位氨基末端(N 末端)细胞外抗原决定簇^[6]。目前研究认为,抗 NMDAR 脑炎患者血液和脑脊液中的抗 NMDAR 抗体在某种程度上通过结合、交联、帽化和内化 NMDAR 使其可逆性减少缺失,这一作用与抗体滴度成正比,从而导致 NMDAR 介导突触功能降低,从而干扰兴奋性谷氨酸信号转导,导致谷氨酸水平升高,谷氨酸蓄积后可反馈性引起 NMDAR 过度激活,致使细胞内钙离子超载产生毒性,最终导致神经元死亡,引起学习、记忆和行为障碍^[9]。NMDAR 进行性缺失和抗体滴度降低后其功能逐渐恢复,可能是患者病情渐进性加重和康复的重要原因^[9]。对抗 NMDAR 脑炎患者进行尸检发现,脑组织 B 细胞、浆细胞和一定量 T 细胞浸润,IgG 沉积,NMDAR 水平下降,但是未获得补体沉积的证据,故支持临床症状是由于突触功能改变所致^[10]。

二、抗 AMPAR 和 GABA_BR 脑炎

抗 AMPAR 脑炎好发于女性,可有典型的边缘性脑炎表现,包括亚急性意识障碍、抑郁、易激惹、近记忆缺失和颞叶内侧功能障碍性癫痫发作等,一般不出现进行性运动障碍、中枢性通气不足和自主

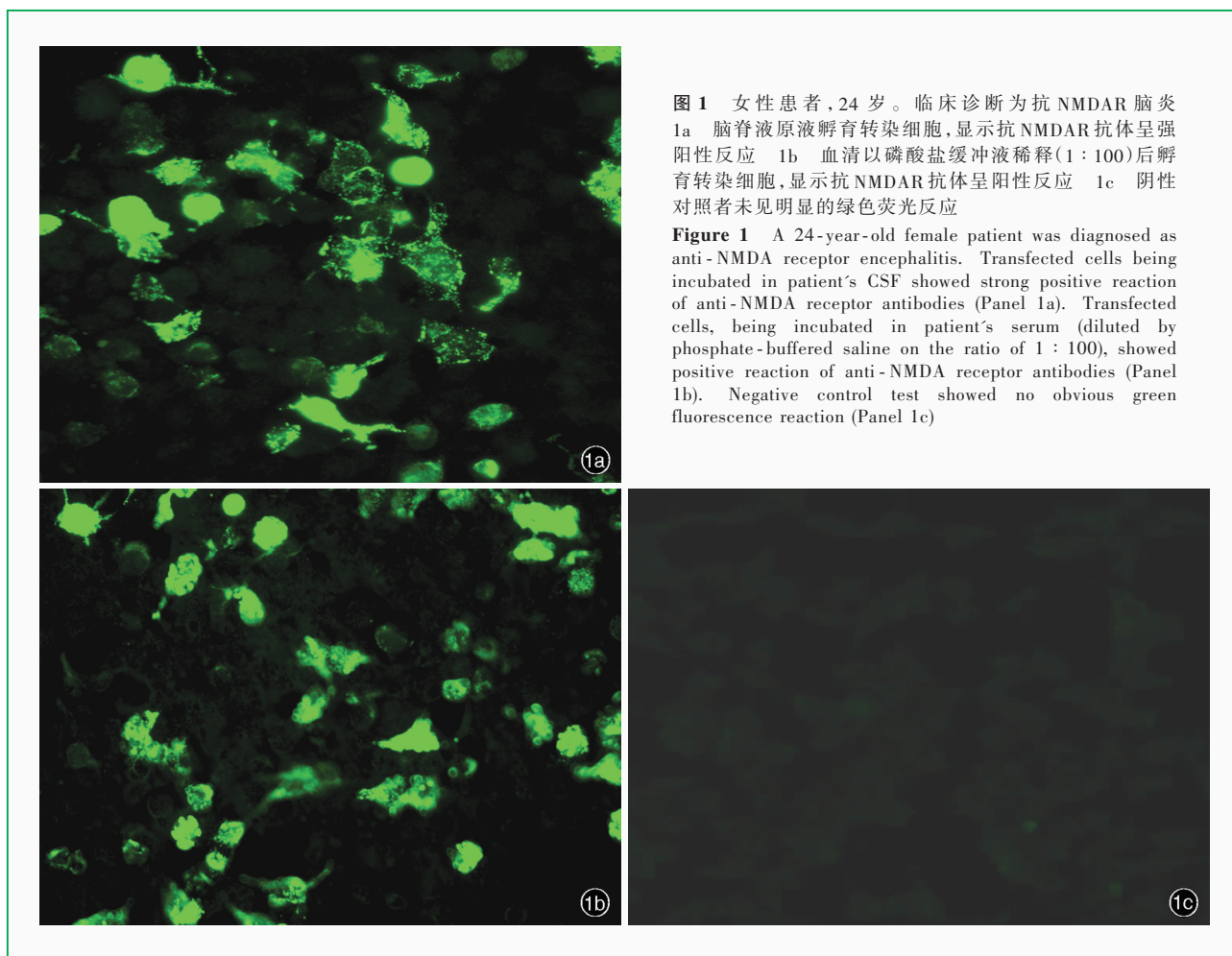


图 1 女性患者, 24 岁。临床诊断为抗 NMDAR 脑炎
1a 脑脊液原液孵育转染细胞, 显示抗 NMDAR 抗体呈强阳性反应 1b 血清以磷酸盐缓冲液稀释(1:100)后孵育转染细胞, 显示抗 NMDAR 抗体呈阳性反应 1c 阴性对照者未见明显的绿色荧光反应

Figure 1 A 24-year-old female patient was diagnosed as anti-NMDA receptor encephalitis. Transfected cells being incubated in patient's CSF showed strong positive reaction of anti-NMDA receptor antibodies (Panel 1a). Transfected cells, being incubated in patient's serum (diluted by phosphate-buffered saline on the ratio of 1:100), showed positive reaction of anti-NMDA receptor antibodies (Panel 1b). Negative control test showed no obvious green fluorescence reaction (Panel 1c)

神经功能紊乱的临床表现。常伴有颞叶内侧 MRI 影像异常, 目前尚无其他部位受累的临床和影像学证据。约 70% 的患者可合并肺癌、乳腺癌或胸腺瘤, 其余 30% 患者一般不伴有肿瘤。经研究发现, 抗 AMPAR 抗体作用于细胞外谷氨酸受体 1(GluR1) 和(或)谷氨酸受体 2(GluR2)亚单位抗原决定簇, 引起受体反应和内化, 从而导致突触 AMPAR 簇可逆性减少^[11]。

抗 GABA_BR 脑炎发病率无性别差异, 患者亦可表现为典型的边缘性脑炎症状, 早期以癫痫发作为主要表现, 也可出现记忆力和行为异常。约有 66% 的患者头部 MRI 检查 FLAIR 序列显示颞叶异常高信号。约 60% 的患者可合并小细胞肺癌。抗 GABA_BR 抗体可抑制代谢型 GABA_BR 功能, 但是否同样可以引起受体内化尚不十分明确, 该型抗体的血清滴度较低, 故需同时检测脑脊液和血清中的抗体^[12]。国外学者曾对 10 例合并小细胞肺癌且未检测出传统肿瘤神经元抗体的边缘性脑炎患者进行

临床观察, 结果显示, 7 例患者血清和(或)脑脊液抗 GABA_BR 抗体(其他 3 例可见抗 AMPAR 抗体)呈阳性反应^[13]。因此既往被诊断为抗体阴性的边缘性脑炎患者, 需警惕此类疾病的可能。

抗 AMPAR 脑炎或抗 GABA_BR 脑炎患者血清中亦可同时检测到细胞内抗原抗体, 如甲状腺过氧化物酶(TPO)、谷氨酸脱羧酶 65(GAD65)、SOX 家族的转录因子-1(SOX1)或抗核抗体(ANA)等, 甚至还有其它细胞表面抗原抗体, 如抗 N 型电压门控性钙离子通道(VGCC)抗体^[11-12]。这些抗体的出现即证实此类疾病可能是一般自身免疫性疾病的证据之一。Boronat 等^[14]发现, 抗 GAD65 抗体阳性且合并肿瘤的边缘性脑炎患者血清和(或)脑脊液可同时存在抗 GABA_BR 抗体, 但发生率较低。

三、抗 LGI1 和 Caspr2 相关性脑炎

近年研究发现, 之前报道的抗 VGKC 抗体靶抗原实际上是跨突触复合物蛋白组分或细胞黏附分子, 包括 LGI1 和 Caspr2^[15]。

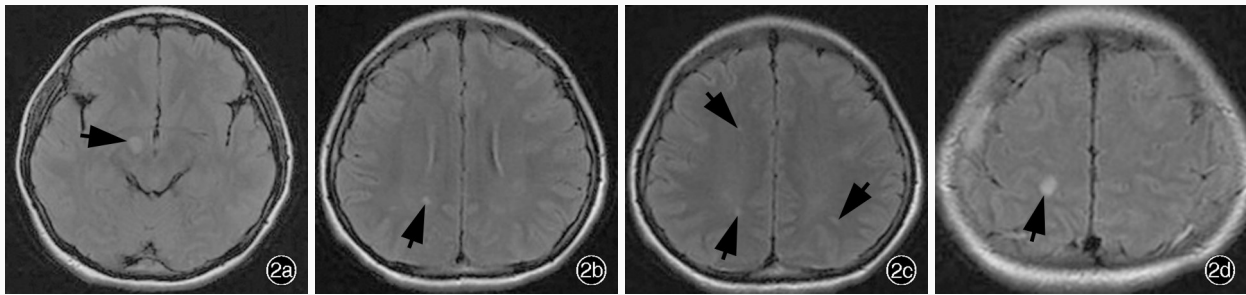


图2 女性患者,24岁。临床诊断为抗NMDAR脑炎。头部MRI检查所见 2a 横断面FLAIR序列显示,右侧基底节、丘脑异常高信号(箭头所示) 2b,2c 横断面FLAIR序列扫描显示,右侧放射冠和半卵圆中心多个斑点状异常高信号(箭头所示) 2d 横断面FLAIR序列显示,右侧顶叶斑点状异常高信号(箭头所示)

Figure 2 The 24-year-old female patient was diagnosed as anti-NMDA receptor encephalitis. Cranial MRI findings. Axial FLAIR showed hyperintense in right basal ganglia and thalamus (arrow indicates, Panel 2a). Axial FLAIR showed mottled hyperintense in right corona radiata and centrum semiovale (arrows indicate; Panel 2b, 2c). Axial FLAIR showed mottled hyperintense in right parietal lobe (arrow indicates, Panel 2d)



图3 女性患者,18岁。临床诊断为抗NMDAR脑炎。头部MRI检查所见 3a 横断面FLAIR序列显示,左侧颞叶、岛叶、胼胝体、扣带回异常高信号(箭头所示) 3b,3c 横断面FLAIR序列显示,左侧颞叶、海马异常高信号(箭头所示)

Figure 3 A 18-year-old female patient was diagnosed as anti-NMDA receptor encephalitis. Cranial MRI findings. Axial FLAIR showed signal of hyperintensity in left temporal lobe, insular lobe, corpus callosum and cingulate gyrus (arrows indicate, Panel 3a). Axial FLAIR showed hyperintense in left temporal lobe and left hippocampus (arrows indicate; Panel 3b, 3c)

1. 抗LGII抗体 LGII是一种分泌蛋白质,与两种癫痫相关蛋白(突触前ADAM23和突触后ADAM22)相互作用,组成跨突触蛋白复合物,包括突触前Kv1.1/Kv1.2钾离子通道和突触后AMPA支架蛋白^[16]。经研究显示,LGII基因突变可引起伴听觉特征的常染色体显性遗传部分性癫痫(ADPEAF),亦称常染色体显性遗传颞叶外侧癫痫(ADLTE)和以幻听或幻视为先兆的部分性癫痫。对常染色体显性遗传颞叶外侧癫痫转基因小鼠观察,发现其树突修剪抑制和树突棘密度下降,并引起明显的兴奋性突触传递增强^[17]。LGII基因敲除小鼠脑组织抑制性神经元AMPA功能下降,突触兴奋性增加,以及谷氨酸释放增加^[13]。LGII、ADAM22、ADAM23或Kv1基因敲除小鼠模型可见严重癫痫发作和早期死亡^[18]。由此可见这些蛋白质

在基因和功能上的相关性。血清和(或)脑脊液抗LGII抗体阳性患者除了有典型的边缘性脑炎临床表现外,有些患者在病程中还可表现为快速进展的可治愈性痴呆、低钠血症(可能与下丘脑和肾脏共同表达LGII基因有关)、短暂性肌阵挛性癫痫^[18]。少数患者还可伴有肺癌、胸腺瘤,约10%的患者血清和(或)脑脊液可同时检测到抗核抗体、甲状腺过氧化物酶、GAD65抗体^[19]。利用动态脑电图对一些出现“抽搐”或“阵挛样动作”的血清和(或)脑脊液抗LGII抗体呈阳性反应的患者进行监测,可明确其实际为强直性发作^[20]。由于癫痫可先于边缘性脑炎的其他临床症状出现,因此加深对其认识和进行及时的免疫治疗是至关重要的,近年有文献报道外科手术也可改善该病所导致的难治性癫痫^[21]。

2. 抗Caspr2抗体 Caspr2是轴突蛋白质超家族

成员之一,介导细胞间相互作用,对使 VGKC 聚集于髓鞘轴突近结旁段有重要作用^[22],在海马和小脑高表达。*CNTNAP2* 基因可编码 Caspr2,其突变性和多态性与精神分裂症、精神错乱、难治性局灶性癫痫、自闭症、智力障碍和脑皮质发育不良有关^[23]。血清和(或)脑脊液抗 Caspr2 抗体阳性患者可表现为脑炎、周围神经过度兴奋或 Marfan 综合征(MS)^[23]。并可于 20% 的抗 Caspr2 抗体阳性患者的血清和(或)脑脊液中同时检测到抗肌肉特异性酪氨酸激酶(MuSK)、乙酰胆碱受体(AChR)和 GAD65 相关抗体^[19],该病对免疫治疗效果良好。

四、其他少见细胞表面抗原抗体相关性脑炎

近年来,国外学者先后在一些个案中发现一些少见的细胞表面抗原抗体,如代谢型谷氨酸受体(mGluR)、甘氨酸受体(GlyR)和一些尚未明确的特殊抗原。曾在 3 例小脑共济失调患者脑脊液中检测到抗 mGluR1 抗体,之后经实验鼠鞘内注射该抗体可模拟小脑共济失调的临床表现,故推测抗 mGluR1 抗体可能为其致病因素^[24-25]。mGluR1 和 mGluR5 同属 mGluR-1 家族成员,其氨基酸序列存在高度同源性,但二者在中枢神经系统的分布有所不同,mGluR1 主要表达于小脑,而 mGluR5 主要表达于海马。因此,血清和(或)脑脊液抗 mGluR5 抗体阳性患者主要表现为边缘性脑炎的临床症状与体征,而且常伴有霍奇金淋巴瘤^[26]。在抗甘氨酸受体抗体阳性伴强直和肌阵挛的进展性脑脊髓炎(PERM)、抗 GAD65 抗体阳性和(或)阴性的僵人综合征,以及过度惊吓症患者的脑脊液中能够检测到抗 GlyR 亚单位 $\alpha 1$ 抗体^[27]。临床表现为行为睡眠改变、癫痫发作、牙关紧闭症和神经性瘙痒,一般不伴有肿瘤,少数患者可见肺癌或胸腺肿瘤,血浆置换疗法和糖皮质激素类药物可改善其临床症状^[28]。有文献报道,斜视性眼肌阵挛-肌阵挛综合征患儿脑脊液抗体可以与神经母细胞瘤细胞系表面抗原和小脑神经颗粒细胞反应,但是这些抗原类型尚不十分明确^[29-30]。

五、新型边缘性脑炎相关性肿瘤

抗 NMDAR 脑炎患者合并的卵巢畸胎瘤通常较小,且无临床症状,肿瘤标志物[血清糖蛋白抗原 125(CA125)、人绒毛膜促性腺激素(hCG)、甲胎蛋白(AFP)]一般也呈阴性反应。一项对 400 例抗 NMDAR 脑炎患者进行的调查研究显示,肿瘤与患者年龄、性别和种族相关^[7]。18 岁以上女性患者发

生单侧或双侧卵巢畸胎瘤的比例可达 55%,仅有 15% 年龄小于 14 岁的女性患者存在畸胎瘤;约有 5% 的男性患者伴睾丸生殖细胞瘤或其他肿瘤^[7]。对 201 例抗 NMDAR 脑炎患者的观察发现,非洲裔美国人比白种人更易合并卵巢畸胎瘤^[7]。其他新型边缘性脑炎患者肿瘤发生率已在前面分别介绍过,国内目前尚缺乏相关大规模流行病学调查资料。

如抗 NMDAR 脑炎所示,其所伴发的肿瘤类型可能与体内的表面抗原抗体,以及患者性别、年龄和种族有关。¹⁸F-脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)PET 可帮助发现许多隐匿性恶性肿瘤,但对卵巢畸胎瘤的作用十分有限。对于卵巢畸胎瘤,建议选择盆腔和腹腔 CT、MRI 或 B 超检查。我们在临床工作中发现不少患者,尤其是年轻患者通常在完善所有检查后仍不能发现肿瘤。国外文献曾报道,经腹腔镜或卵巢切除术后可发现隐匿性肿瘤^[31]。Dalmau 教授在美国神经病学年会上提出,如果肿瘤标志物筛查呈阴性者,不建议施行外科手术治疗;但对伴发卵巢囊肿或畸形的患者,则应行囊肿或卵巢切除术。无论患者神经功能是否已恢复正常,仍建议年龄超过 18 岁的抗 NMDAR、AMPA 和 GABA_BR 脑炎患者定期(至少 2 年)进行肿瘤检测^[7],因为在这些疾病中肿瘤伴发率较高,临床医师需提高警惕,国外曾有抗 NMDAR 脑炎痊愈后数月或数年后发现卵巢畸胎瘤的报道^[32]。

六、治疗

对边缘性脑炎目前尚无统一的治疗方案,但国外学者建议一旦于血清或脑脊液中检测到相关抗体,应在寻找潜在肿瘤的同时及时进行免疫治疗。推荐的一线免疫疗法为糖皮质激素类药物、静脉注射人血丙种球蛋白(IVIg)、血浆置换或联合免疫疗法,60%~80% 的抗 AMPA、GABA_BR 或 LGI1 抗体阳性患者对这些治疗有反应^[33]。血清和(或)脑脊液抗 Caspr2 抗体阳性患者对免疫治疗反应可能较差,这些患者尚需进行更强的免疫治疗^[23]。抗 NMDAR 脑炎患者,对免疫治疗的反应取决于是否合并肿瘤,合并肿瘤的患者对一线治疗(肿瘤切除和糖皮质激素类药物、人血丙种球蛋白或血浆置换疗法)的反应明显优于不合并肿瘤者;未合并肿瘤的患者需采取二线免疫疗法,利妥昔单抗、环磷酰胺或二者联合应用^[7]。治疗持续时间取决于患者对治疗的反应和临床医师的判断,对于一些存在复发趋势的脑炎,例如未合并肿瘤的抗 NMDAR 脑炎、抗

Caspr2 相关性脑炎或抗 AMPAR 脑炎患者, 则应考虑采用硫唑嘌呤或麦考酚酯进行长期免疫抑制治疗。

七、预后与复发

及时有效的免疫治疗、外科手术切除肿瘤是新型边缘性脑炎患者神经功能恢复的关键措施。抗 NMDAR 脑炎患者病死率低于 10%, 主要死亡原因为呼吸循环衰竭和颅内感染, 一般发生于重症监护时期^[7]。抗 NMDAR 脑炎患者住院时间一般较长, 平均为 3 个月, 随后尚需数月的身体或认知功能康复^[6-8]。而抗 LGI1、AMPA 或 GABA_BR 脑炎患者住院时间通常较短, 对药物治疗反应也较好, 但长期预后不一定最佳^[11-12, 18]。

抗 NMDAR 脑炎患者两年内复发率约为 13%, 且有 59% 的患者症状轻于初次发病。复发主要发生于不合并肿瘤、免疫冲击疗法减量期或之前接受不规范免疫治疗的患者^[6]。血清和(或)脑脊液抗 AMPAR^[11]和 Caspr2^[23]抗体呈阳性反应的患者也易复发, 而血清和(或)脑脊液抗 LGI1 抗体阳性患者复发率约为 18%^[18]。

参 考 文 献

- [1] Wang DX. Limbic encephalitis. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2011, 11:489-490. [王得新. 关于边缘性脑炎. 中国现代神经疾病杂志, 2011, 11:489-490.]
- [2] Yuasa T, Fujita K. Limbic encephalitis: history, symptoms, and the latest classification. Brain Nerve, 2010, 62:817-826.
- [3] Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, Baehring JM, Shimazaki H, Koide R, King D, Mason W, Sansing LH, Dichter MA, Rosenfeld MR, Lynch DR. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. Ann Neurol, 2007, 61:25-36.
- [4] Xu CL, Liu L, Zhao WQ, Li JM, Wang RJ, Wang SH, Wang DX, Liu MY, Qiao SS, Wang JW. 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. BMC Neurol, 2011, 11:149.
- [5] Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Tilley DH, Glaser CA. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project. Clin Infect Dis, 2012, 54:899-904.
- [6] Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, Dessain SK, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Lynch DR. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. Lancet Neurol, 2008, 7:1091-1098.
- [7] Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. Lancet Neurol, 2011, 10:63-74.
- [8] Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, Campen CJ, Moss H, Peter N, Gleichman AJ, Glaser CA, Lynch DR, Rosenfeld MR, Dalmau J. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. Ann Neurol, 2009, 66:11-18.
- [9] Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, Lai M, Zhou L, Tsou R, Parsons TD, Lynch DR, Dalmau J, Balice-Gordon RJ. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. J Neurosci, 2010, 30:5866-5875.
- [10] Martinez-Hernandez E, Horvath J, Shiloh-Malawsky Y, Sangha N, Martinez-Lage M, Dalmau J. Analysis of complement and plasma cells in the brain of patients with anti-NMDAR encephalitis. Neurology, 2011, 77:589-593.
- [11] Lai M, Hughes EG, Peng X, Zhou L, Gleichman AJ, Shu H, Matà S, Kremens D, Vitaliani R, Geschwind MD, Bataller L, Kalb RG, Davis R, Graus F, Lynch DR, Balice-Gordon R, Dalmau J. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. Ann Neurol, 2009, 65:424-434.
- [12] Lancaster E, Lai M, Peng X, Hughes E, Constantinescu R, Raizer J, Friedman D, Skeen MB, Grisold W, Kimura A, Ohta K, Iizuka T, Guzman M, Graus F, Moss SJ, Balice-Gordon R, Dalmau J. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. Lancet Neurol, 2010, 9:67-76.
- [13] Yu YE, Wen L, Silva J, Li Z, Head K, Sossey-Alaoui K, Pao A, Mei L, Cowell JK. Lgi1 null mutant mice exhibit myoclonic seizures and CA1 neuronal hyperexcitability. Hum Mol Genet, 2010, 19:1702-1711.
- [14] Boronat A, Sabater L, Saiz A, Dalmau J, Graus F. GABA(B) receptor antibodies in limbic encephalitis and anti-GAD-associated neurologic disorders. Neurology, 2011, 76:795-800.
- [15] 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. Brain, 2010, 133:2734-2748.
- [16] Fukata Y, Lovero KL, Iwanaga T, Watanabe A, Yokoi N, Tabuchi K, Shigemoto R, Nicoll RA, Fukata M. Disruption of LGI1-linked synaptic complex causes abnormal synaptic transmission and epilepsy. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107:3799-3804.
- [17] Zhou YD, Lee S, Jin Z, Wright M, Smith SE, Anderson MP. Arrested maturation of excitatory synapses in autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy. Nat Med, 2009, 15:1208-1214.
- [18] 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. Lancet Neurol, 2010, 9:776-785.
- [19] Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. Neurology, 2011, 77:179-189.
- [20] Andrade DM, Tai P, Dalmau J, Wennberg R. Tonic seizures: a diagnostic clue of anti-LGI1 encephalitis? Neurology, 2011, 76:1355-1357.
- [21] Almeida V, Pimentel J, Campos A, Bentes C, Maruta C, Morgado C, Martins IP. Surgical control of limbic encephalitis associated with LGI1 antibodies. Epileptic Disord, 2012, 14:345-348.
- [22] Poliak S, Salomon D, Elhanany H, Sabanay H, Kiernan B, Pevny L, Stewart CL, Xu X, Chiu SY, Shrager P, Furlay AJ, Peles E. Juxtaparanodal clustering of Shaker-like K⁺ channels in myelinated axons depends on Caspr2 and TAG-1. J Cell Biol, 2003, 162:1149-1160.
- [23] Lancaster E, Huijbers MG, Bar V, Boronat A, Wong A, Martinez-Hernandez E, Wilson C, Jacobs D, Lai M, Walker RW, Graus F, Bataller L, Illa I, Markx S, Strauss KA, Peles E,

- Scherer SS, Dalmau J. Investigations of Caspr2, an autoantigen of encephalitis and neuromyotonia. *Ann Neurol*, 2011, 69:303-311.
- [24] Sillevs Smitt P, Kinoshita A, De Leeuw B, Moll W, Coesmans M, Jaarsma D, Henzen-Logmans S, Vecht C, De Zeeuw C, Sekiyama N, Nakanishi S, Shigemoto R. Paraneoplastic cerebellar ataxia due to autoantibodies against a glutamate receptor. *N Engl J Med*, 2000, 342:21-27.
- [25] Marignier R, Chenevier F, Rogemond V, Sillevs Smitt P, Renoux C, Cavillon G, Androdias G, Vukusic S, Graus F, Honnorat J, Confavreux C. Metabotropic glutamate receptor type I autoantibody - associated cerebellitis: a primary autoimmune disease? *Arch Neurol*, 2010, 67:627-630.
- [26] Lancaster E, Martinez - Hernandez E, Titulaer MJ, Boulos M, Weaver S, Antoine JC, Liebers E, Kornblum C, Bien CG, Honnorat J, Wong S, Xu J, Contractor A, Balice -Gordon R, Dalmau J. Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. *Neurology*, 2011, 77:1698-1701.
- [27] Mas N, Saiz A, Leite MI, Waters P, Baron M, Castaño D, Sabater L, Vincent A, Graus F. Antiglycine-receptor encephalomyelitis with rigidity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82:1399-1401.
- [28] Piotrowicz A, Thümen A, Leite MI, Vincent A, Moser A. A case of glycine - receptor antibody - associated encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM): clinical course, treatment and CSF findings. *J Neurol*, 2011, 258:2268-2270.
- [29] Blaes F, Fühlhuber V, Korfei M, Tschernatsch M, Behnisch W, Rostasy K, Hero B, Kaps M, Preissner KT. Surface - binding autoantibodies to cerebellar neurons in opsoclonus syndrome. *Ann Neurol*, 2005, 58:313-317.
- [30] Korfei M, Fühlhuber V, Schmidt-Wöll T, Kaps M, Preissner KT, Blaes F. Functional characterisation of autoantibodies from patients with pediatric opsoclonus-myoclonus-syndrome. *J Neuroimmunol*, 2005, 170:150-157.
- [31] Parratt KL, Allan M, Lewis SJ, Dalmau J, Halmagyi GM, Spies JM. Acute psychiatric illness in a young woman: an unusual form of encephalitis. *Med J Aust*, 2009, 191:284-286.
- [32] Iizuka T, Sakai F, Ide T, Monzen T, Yoshii S, Iigaya M, Suzuki K, Lynch DR, Suzuki N, Hata T, Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology*, 2008, 70:504-511.
- [33] 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. *Ann Neurol*, 2011, 69:892-900.

(收稿日期:2012-11-08)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(一)

- γ-氨基丁酸 γ-aminobutyric acid(GABA)
- C-Jun 氨基末端激酶 C-Jun N-terminal kinase(JNK)
- α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸
α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid
(AMPA)
- 白细胞功能相关抗原-1
leukocyte function associated antigen-1(LFA-1)
- 白细胞共同抗原 leukocyte common antigen(LCA)
- 半乳糖甘露聚糖 galactomannan(GM)
- 伴听觉特征的常染色体显性遗传部分性癫痫
autosomal dominant partial epilepsy with auditory features
(ADPEAF)
- 边缘区 B 细胞淋巴瘤
marginal zone B cell lymphoma(MZBCL)
- 边缘性脑炎 limbic encephalitis(LE)
- Creutzfeldt-Jakob 病 Creutzfeldt-Jakob disease(CJD)
- JC 病毒小脑颗粒细胞神经元神经病
JC virus granular cell neuronopathy(JCVGCN)
- 病理性异常羊瘙痒病朊蛋白
scrapie isoform of prion protein(PrP^{Sc})
- 波形蛋白 vimentin(Vim)
- 常染色体显性遗传颞叶外侧癫痫
autosomal dominant lateral temporal epilepsy(ADLTE)
- 超敏 C-反应蛋白 high-sensitivity C-reaction protein(hsCRP)
- 重组人红细胞生成素
recombinant human erythropoietin(rhEPO)
- 重组人生长激素
recombinant human growth hormone(rhGH)
- 传染性海绵状脑病
transmissible spongiform encephalopathy(TSE)
- 磁共振波谱 magnetic resonance spectrum(MRS)
- 大脑胶质瘤病 gliomatosis cerebri(GC)
- 单纯疱疹病毒性脑炎 herpes simplex encephalitis(HSE)
- 单核细胞趋化蛋白-1
monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1)
- 电压门控性钾离子通道
voltage-gated potassium channel(VGKC)
- 短发夹 RNA short hairpin RNA(shRNA)
- 多发性硬化 multiple sclerosis(MS)
- 额颞叶痴呆 frontotemporal dementia(FTD)
- 二氨基联苯胺 diaminobenzidine(DAB)
- 二甲基亚砷 dimethyl sulfoxide(DMSO)
- 4',6-二脒基-2-苯基吲哚
4',6-diamidino-2-phenylindole(DAPI)
- C-反应蛋白 C-reaction protein(CRP)
- 非霍奇金淋巴瘤 non-Hodgkin's lymphoma(NHL)
- 非特殊型外周 T 细胞淋巴瘤
periferal T cell lymphoma, unspecified(U-PTL)
- 风疹病毒 rubella virus(RV)
- 副肿瘤边缘性脑炎 paraneoplastic limbic encephalitis(PLE)
- 副肿瘤性斜视性眼肌阵挛-肌阵挛综合征
paraneoplastic opsoclonus-myoclonia syndrom(POMS)
- 副肿瘤综合征 paraneoplastic syndrome(PNS)