

· 前沿进展 ·

自身免疫性脑炎诊断和治疗的研究进展

王文浩, 钱伟东

【摘要】 自身免疫性脑炎指与神经元蛋白特异性自身抗体相关的一组疾病, 发病率较低, 临床表现复杂多样, 包括行为和精神症状、自主神经功能紊乱、运动障碍及癫痫发作等, 其中精神症状通常是自身免疫性脑炎患者的首发症状或主要症状, 易导致误诊或诊断延迟。自身免疫性脑炎患者预后取决于疾病发现、识别及管理速度, 早期积极治疗可有效促进患者功能恢复、降低复发风险。本文主要综述了自身免疫性脑炎的临床特征、类型、诊断与治疗研究进展, 旨在为提高该病临床诊断和治疗水平提供参考。

【关键词】 脑炎; 自身免疫疾病; 自身抗体; 诊断; 治疗; 综述

【中图分类号】 R 512.31 R 593.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.10.003

王文浩, 钱伟东. 自身免疫性脑炎诊断和治疗的研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(10): 10-14. [www.syxnf.net]

WANG W H, QIAN W D. Progress on diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26(10): 10-14.

Progress on Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis WANG Wen-hao, QIAN Wei-dong
Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233000, China
Corresponding author: QIAN Wei-dong, E-mail: 757720064@qq.com

【Abstract】 Autoimmune encephalitis refers to diseases associated with neuronal protein specific autoantibody, with relatively low morbidity and various clinical manifestations, such as behavioral and psychological symptoms, autonomic nervous dysfunction, dyskinesia and epileptic seizure, thereinto behavioral and psychological symptoms might be the initial symptoms or cardinal symptoms, which may lead to misdiagnosis or delayed diagnosis. Prognosis of autoimmune encephalitis depends on speed of disease discovery, identification and management, early active treatment can effectively promote the functional recovery and reduce the risk of relapse. This paper reviewed the clinical features, types, progress on diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis, to provide a reference for improving the clinical diagnosis and treatment level.

【Key words】 Encephalitis; Autoimmune diseases; Autoantibodies; Diagnosis; Therapy; Review

边缘性脑炎 (limbic encephalitis, LE) 于 1960 年被提出, 其特征是亚急性发作的记忆混淆和丧失, 常伴有癫痫发作, 但多数 LE 患者没有特定病因及确切的中枢神经系统感染证据^[1], 如单纯疱疹病毒引起的包括脑边缘区域在内的中枢神经系统炎症等, 而自身抗体的存在及免疫治疗反应性证实免疫反应参与了 LE 的发病。近年来随着在 LE 患者中不断发现新抗体及最常见的抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (NMDAR) 抗体脑炎的发现^[2], 自身免疫应答逐渐被认为是导致 LE 的主要原因, 而由于这些自身抗体不仅影响脑边缘结构, 还影响其他脑区, 因此被定义为自身免疫性脑炎 (autoimmune encephalitis, AE)。本文主要综述了 AE 的临床特征、类型、诊断及治疗研究进展, 旨在为提高该病临床诊断和治疗水平提供参考。

1 AE 的临床特征

研究表明, AE 主要与自身神经元抗原抗体及自身免疫应

答异常有关^[3], 根据抗原位置可将抗体分为针对神经元表面抗原抗体 (CSAab)、针对突触抗原抗体 (SyAab) 及针对神经元内抗原抗体 (INAab)^[4]。AE 患者临床表现主要与自身神经元抗原抗体类型有关, 常见临床表现包括行为和精神症状、自主神经功能紊乱 (包括出血、高血压、心动过速和通气不足)、运动障碍和不同类型癫痫发作^[5] (包括难治性癫痫和癫痫持续状态)、共济失调、肌张力障碍、肌阵挛及口面运动障碍等, 部分患者由于累及肌间神经丛而出现胃肠道表现 (如腹泻、胃轻瘫和便秘), 部分患者表现为睡眠障碍 (如激动症、睡眠过度、睡眠异常) 及行为异常等, 可能与特定的潜在抗体及肿瘤有关。

2 AE 的类型

2.1 抗 NMDAR 抗体脑炎 抗 NMDAR 抗体脑炎是于 2007 年首个被发现的 AE 亚型, 也是目前发病率最高、最常见的 AE 亚型, 其特征在于脑脊液 (CSF) 中存在免疫球蛋白 G (IgG) 针对 NMDAR 的 GluN1 亚基^[6], 因此目前研究高度怀疑抗 NMDAR 抗体的直接致病作用是导致抗 NMDAR 抗体脑炎的主

233000 安徽省蚌埠市, 蚌埠医学院第一附属医院神经内科
通信作者: 钱伟东, E-mail: 757720064@qq.com

要原因。抗 NMDAR 抗体脑炎以年轻女性 (占 50%) 高发, 其中约 40% 的患者有卵巢畸胎瘤, 35% 的患者发病时存在颅脑磁共振成像检查结果异常且晚期可达 50%, 主要表现为大脑灰白质非特异性高信号^[7]。约 70% 的抗 NMDAR 抗体脑炎患者多在神经精神症状出现前 1~2 周表现为流感样症状如发热、头痛、恶心、腹泻、呼吸困难等, 早期常见行为症状包括抱怨、精神错乱、妄想、幻觉、偏执、记忆障碍及语言障碍等^[3], 最常见的运动障碍是口面运动障碍、舞蹈动作障碍和肌张力障碍^[8]。由于多数带状疱疹后 AE 患者被认为是抗 NMDAR 抗体脑炎, 因此单纯疱疹病毒 1 型脑炎可能是抗 NMDAR 抗体脑炎的诱因。

2.2 抗 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑酸受体 (AMPA) 抗体脑炎 抗 AMPAR 抗体脑炎不如抗 NMDAR 抗体脑炎常见, 其发病机制可能与相关抗体作用于 GluR1、GluR2 亚基而引起突出后膜 AMPAR 减少有关^[9]。抗 AMPAR 抗体脑炎患者主要表现为癫痫发作、记忆障碍及精神症状, 部分患者可能会出现运动障碍和睡眠障碍, >65% 的患者可发现癌灶, 其中小细胞肺癌最常见, 其次为胸腺瘤、乳腺癌、卵巢畸胎瘤等^[10]。抗 AMPAR 抗体脑炎患者颅脑磁共振成像特征为颞叶内侧 T2 液体衰减反转恢复 (FLAIR) 高信号, 部分患者会出现皮质及皮质下 T2 FLAIR 高信号^[11]。

2.3 抗富亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1 (LGI1) 抗体脑炎和抗接触蛋白相关样蛋白 2 (CASPR2) 抗体脑炎 抗电压门控钾离子通道 (VGKC) 抗体被证实是抗 LGI1 抗原和抗 CASPR2 抗原形成的蛋白质复合体, 且两种抗原产生的抗体均有特定临床症状, 因此抗 VGKC 抗体脑炎改称抗 LGI1 抗体脑炎和抗 CASPR2 抗体脑炎。LGI1 抗体是一种分泌型蛋白, 与突触前金属蛋白酶结构域 (ADAM) 23 蛋白和突触后 ADAM22 配体结合后可形成涉及钾离子通道和 AMPAR 的跨突触复合物^[12], 因此抗 LGI1 抗体脑炎患者常表现为低钠血症和癫痫发作, 其中约 1/2 的患者会发展为以同侧面部或腿部短暂收缩 (<3 s) 为主要特征的面部肌张力障碍性癫痫发作, 约 2/3 的患者颅脑磁共振成像检查可发现颞叶内侧高信号, 而副肿瘤患者抗 LGI1 抗体脑炎虽不常见, 但应该注意进行肺癌筛查^[13]。由于抗 CASPR2 抗体脑炎主要与周围神经过度兴奋 (表现为肌强直和肌肉抽搐) 及脑炎有关, 因此约 1/3 患者会出现 Morvan's 综合征, 主要表现为以上肢远端运动障碍为特征的外周和中枢神经过度兴奋、自主神经功能紊乱、疼痛及脑炎等^[14], 以男性高发, 约 1/3 的患者有副肿瘤表现, 多为胸腺瘤、肺癌等^[15]。

2.4 抗谷氨酸脱氢酶 (GAD) 抗体脑炎 GAD 是一种抑制性神经递质 γ 氨基丁酸 (GABA) 催化酶, 抗 GAD 抗体主要与自身免疫性疾病如胰岛素依赖性相关糖尿病有关。抗 GAD 抗体脑炎患者主要表现为神经系统综合征, 包括僵人综合征、小脑性共济失调、癫痫及 LE 等^[16], 其中僵人综合征以躯体中轴部位为主的肌肉波动性、进行性僵硬伴阵发性痛性痉挛为主要特征, 常伴有明显的惊吓反应。此外, 约 7% 的抗 GAD 抗体脑炎患者会出现颞叶癫痫或癫痫持续状态, 其中约 5% 的患者发展为 LE^[17], 但很少发现肿瘤。

2.5 抗甘氨酸受体 (GlyR) 抗体脑炎 抗 GlyR 抗体通过作

用于 $\alpha 1$ 亚基, 损害抑制性通路而导致脑和脊髓病变, 患者典型临床表现是伴有肌强直和肌阵挛的进展性脑脊髓炎, 也可表现为脑干脑炎、脱髓鞘性视神经病等, 通常不伴有肿瘤。抗 GlyR 抗体首先在具有肌强直和肌阵挛的进展性脑脊髓炎患者中发现, 后在僵人综合征、小脑性共济失调、抗 GAD 抗体脑炎及包括视神经炎和多发性硬化症在内的脱髓鞘疾病中发现, 但抗 GlyR 抗体的临床意义尚不完全清楚^[18]。

2.6 抗 γ 氨基丁酸 A 受体 (GABA-AR) 抗体脑炎 抗 GABA-AR 抗体脑炎是一种以行为和认知功能减退为前驱症状、后演变为顽固性癫痫发作的快速进展性脑病, 颅脑磁共振成像检查结果显示多发病灶。多数抗 GABA-AR 抗体脑炎患者 CSF 淋巴细胞增多, 约 27% 的抗 GABA-AR 抗体脑炎患者存在肿瘤, 主要是胸腺瘤^[19]。

2.7 抗 γ 氨基丁酸 B 受体 (GABA-BR) 抗体脑炎 抗 GABA-BR 抗体脑炎患者主要表现为难治性癫痫或癫痫持续状态, 常伴有认知功能减退、共济失调及眼阵挛-肌阵挛等。有研究表明, 约 50% 的抗 GABA-BR 抗体脑炎患者存在小细胞肺癌, 且多数患者经免疫治疗和抗肿瘤治疗有效, 但患者长期预后受潜在恶性肿瘤影响较大^[20]。

3 AE 的诊断

目前, 临床主要通过自身抗体检测、免疫治疗反应性并结合颅脑影像学检查、脑电图表现诊断 AE, 但由于单抗体检测机构较少且检测结果需要几周时间, 因此早期 AE 不易被发现, 这在很大程度上限制了治疗方案的选择。现阶段, 国内外普遍采用 2016 年国际专家联合制定的 AE 诊断路径指南^[21], 该指南将 AE 分为确诊、拟诊和可能 3 级。

多数 AE 患者早期颅脑磁共振成像检查常是正常的, 部分患者可能会发现皮质 T2 及 T2 加权 FLAIR 超高信号等非特异性异常信号。研究表明, 不同类型 AE 患者颅脑磁共振成像异常率存在差异, 70%~80% 的抗 LGI1 抗体脑炎、抗 GABA-BR 抗体脑炎患者可发现海马 T2 和 T2 加权 FLAIR 超高信号^[22], 而抗腺苷酸激酶抗体脑炎患者海马 T2 和 T2 加权 FLAIR 超高信号检出率为 100%^[23], 但只有在少数抗 NMDAR 抗体脑炎患者中发现海马 T2 和 T2 加权 FLAIR 超高信号。多数 AE 患者存在脑电图异常, 但缺乏特异性, 被称为 δ 刷的特定脑电图仅在抗 NMDAR 抗体脑炎患者中被发现^[24]。CSF 分析对 AE 的诊断至关重要, 60%~80% 的 AE 患者 CSF 会出现轻至中度淋巴细胞增多症、血清 IgG 水平升高及寡克隆带, 但受 AE 类型影响较大, >70% 的抗 LGI1 抗体脑炎患者 CSF 正常, 而约 90% 的抗 NMDAR 抗体脑炎患者存在 CSF 炎性表现^[25], 因此 CSF 不存在炎性表现时并不能完全排除 AE。

自身抗体是 AE 的唯一生物标志物, 且只有检出特异性自身抗体才能明确 AE 的诊断及分型, 但目前特异性自身抗体检测条件不成熟。自身抗体主要属 IgG 类, 部分自身抗体属免疫球蛋白 A (IgA) 或免疫球蛋白 M (IgM) 类。虽然自身抗体可能存在于 AE 患者血清和 CSF 中, 但由于血清中抗 NMDAR 抗体是非特异性的, 约 3% 的健康者血清中检出此抗体, 因此仅检测血清中自身抗体并不能明确 AE 类型, 尤其是抗 NMDAR 抗体脑炎^[26]。有研究表明, 约 14% 的抗 NMDAR

抗体脑炎患者自身抗体为阴性^[27]，因此 MITTAL 等^[28]建议临床根据患者发病原因、临床表现及专科检查等进行综合评估，高度怀疑者无论其自身抗体是否阳性均应早期进行免疫治疗。近年来随着影像学检查技术及自身抗体检测水平不断提高，AE 的诊断水平有所提高，但由于 AE 相对罕见、临床表现多样、临床医生缺乏了解等，因此 AE 的诊断仍面临着巨大挑战。

4 AE 的治疗

AE 的治疗包括广泛的免疫抑制剂治疗及针对特异性自身抗体的靶向治疗，其中免疫抑制剂主要为皮质类固醇，但由于皮质类固醇并非针对特异性自身抗体，因此治疗效果有限且全身不良反应发生风险较高。针对特异性自身抗体的靶向治疗包括针对自身抗体及其他免疫递质的免疫球蛋白 (IVIg) 治疗和血浆置换 (PLEX)、针对 B 细胞和短寿浆细胞的利妥昔单抗治疗、针对自身免疫反应和炎症相关特定细胞因子的托珠单抗治疗和低剂量白介素 2 治疗，而靶向抗淋巴细胞增殖剂如环磷酰胺、硫唑嘌呤、霉酚酸酯等主要用于难治性 AE 患者或维持治疗。由于 AE 临床表现多样，病情严重程度、合并症及免疫治疗反应性常存在差异等，推荐采用个体化治疗。一项系统性回顾性研究表明，早期治疗、免疫治疗以及一线免疫治疗失败后开始二线免疫治疗是保证 AE 患者获得良好治疗效果和减少复发的 3 个共同因素^[29]，而由于良性肿瘤如卵巢畸胎瘤等与抗 NMDAR 抗体脑炎有关，因此肿瘤切除术可能在 AE 治疗方面具有重要作用^[7, 30]。

AE 的一线治疗方案主要包括皮质类固醇、两种免疫球蛋白、PLEX 及免疫吸附，其中皮质类固醇主要与胞内糖皮质激素受体结合而抑制编码细胞因子、趋化因子、黏附分子、炎症酶、蛋白质受体等多种炎症基因的转录^[31]。研究表明，糖皮质激素对绝大多数的细胞因子有影响，可导致 T 淋巴细胞消耗并抑制 TH1 分化，引发巨噬细胞功能障碍、嗜酸粒细胞凋亡等^[32]，是 AE 一线治疗方案中最常用的药物。临床常采用甲泼尼龙 1 g 静脉注射 3~5 d，后主要根据患者临床症状和恢复速度等逐渐递减，但其可诱发或加重与 AE 有关的精神症状，如抑郁、失眠、兴奋和精神疾病等^[33]，因此须充分考虑糖皮质激素的临床获益和不良反应发生风险。

IVIg 可以迅速提高患者体内 IgG 含量并增强患者免疫调节能力，且不良反应发生率较低，是一种相对安全的 AE 治疗药物，但常用于高剂量皮质类固醇之后或与 PLEX、利妥昔单抗及其他免疫抑制剂联用。丙种免疫球蛋白治疗 AE 的常规剂量为 400 mg/kg，疗程为 5 d^[34]，重复或多轮治疗适用于重症或复发性 AE 患者。

PLEX 可有效去除血浆中自身抗体和其他病理物质，一项针对抗 NMDAR 抗体脑炎患者的小型回顾性研究表明，与单纯应用糖皮质激素者相比，应用糖皮质激素治疗后即接受 PLEX 者临床症状改善效果及预后较好^[35]，因此推荐早期使用 PLEX 及与皮质类固醇联合使用。免疫吸附是 PLEX 的精制形式之一，能够选择性去除血浆中自身抗体，是一种有效的 AE 治疗方法^[36-37]。

利妥昔单抗和环磷酰胺是最常用的 AE 二线免疫治疗药

物，可有效改善一线免疫治疗效果不理想的 AE 患者预后并降低复发率，且不良反应可控^[29, 38]，但是否启动二线免疫治疗取决于患者病情严重程度、一线免疫治疗反应性、复发情况及其他临床状况等，因此启动二线免疫治疗的最佳时机尚不统一。此外，AE 的治疗还包括对症治疗，如针对意识障碍、精神症状、癫痫持续状态、通气不足、呼吸道感染的对症处理及后期康复管理等。

5 小结

AE 以急性或亚急性起病，其预后及临床转归与早期积极治疗密切相关，但由于 AE 患者自身抗体可能是阴性，因此不应仅依赖于自身抗体检测诊断 AE，需结合患者临床表现、专科检查及颅脑影像学检查等进行综合评估。目前还没有关于 AE 治疗效果的随机对照试验，且 AE 患者使用免疫抑制剂的适应证尚不完全明确，但 AE 患者可从早期积极治疗中获益，因此推荐早期积极治疗并首选糖皮质激素治疗，但应避免皮质类固醇的滥用以减少潜在的认知功能损伤及不良反应发生风险。目前，AE 的免疫抑制剂选择多是凭医生临床经验，尚缺乏统一、标准的 AE 治疗方案，需进一步深入研究。

参考文献

- [1] BRIERLEY J B, CORSELLIS J A N, HIERONS R, et al. Subacute encephalitis of later adult life. Mainly affecting the limbic areas [J]. *Brain*, 1960, 83 (3): 357-370. DOI: 10.1093/brain/83.3.357.
- [2] GABLE M S, SHERIFF H, DALMAU J, et al. 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 [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54 (7): 899-904. DOI: 10.1093/cid/cir1038.
- [3] LANCASTER E, DALMAU J. Neuronal autoantigens-pathogenesis, associated disorders and antibody testing [J]. *Nat Rev Neurol*, 2012, 8 (7): 380-390. DOI: 10.1038/nrneurol.2012.99.
- [4] VAN COEVORDEN-HAMEETE M H, DE GRAAFF E, TITULAER M J, et al. Molecular and cellular mechanisms underlying anti-neuronal antibody mediated disorders of the central nervous system [J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13 (3): 299-312. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.10.016.
- [5] DAVIS R, DALMAU J. Autoimmunity, seizures, and status epilepticus [J]. *Epilepsia*, 2013, 54 (Suppl 6): 46-49. DOI: 10.1111/epi.12276.
- [6] IRANI S R, PETTINGILL P, KLEOPA K A, et al. Morvan syndrome: clinical and serological observations in 29 cases [J]. *Ann Neurol*, 2012, 72 (2): 241-255. DOI: 10.1002/ana.23577.
- [7] 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 [J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12 (2): 157-165. DOI: 10.1016/S1474-4422 (12) 70310-1.
- [8] 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.DOI: 10.1016/S1474-4422 (10) 70253-2.
- [9] GLEICHMAN A J, PANZER J A, BAUMANN B H, et al. Antigenic and mechanistic characterization of anti-AMPA receptor encephalitis [J] . *Ann Clin Transl Neurol*, 2014, 1 (3) : 180-189. DOI: 10.1002/acn3.43.
- [10] LAI M, HUGHES E G, PENG X, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location [J] . *Ann Neurol*, 2009, 65 (4) : 424-434. DOI: 10.1002/ana.21589.
- [11] HÖFTBERGER R, VAN SONDEREN A, LEYPOLDT F, et al. Encephalitis and AMPA receptor antibodies: Novel findings in a case series of 22 patients [J] . *Neurology*, 2015, 84 (24) : 2403-2412. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001682.
- [12] LAI M, HUIJBERS M G, 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. DOI: 10.1016/S1474-4422 (10) 70137-X.
- [13] VAN SONDEREN A, SCHREURS M W, WIRTZ P W, et al. From VGKC to LGI1 and Caspr2 encephalitis: The evolution of a disease entity over time [J] . *Autoimmun Rev*, 2016, 15 (10) : 970-974. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.07.018.
- [14] IRANI S R, PETTINGILL P, KLEOPA K A, et al. Morvan syndrome: clinical and serological observations in 29 cases [J] . *Ann Neurol*, 2012, 72 (2) : 241-255. DOI: 10.1002/ana.23577.
- [15] VAN SONDEREN A, THIJS R D, COENDERS E C, et al. Anti-LGI1 encephalitis: Clinical syndrome and long-term follow-up [J] . *Neurology*, 2016, 87 (14) : 1449-1456. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003173.
- [16] VALE T C, PEDROSO J L, ALQUÉRES R A, et al. Spontaneous downbeat nystagmus as a clue for the diagnosis of ataxia associated with anti-GAD antibodies [J] . *J Neurol Sci*, 2015, 359 (1/2) : 21-23. DOI: 10.1016/j.jns.2015.10.024.
- [17] KHAWAJA A M, VINES B L, MILLER D W, et al. Refractory status epilepticus and glutamic acid decarboxylase antibodies in adults: presentation, treatment and outcomes [J] . *Epileptic Disord*, 2016, 18 (1) : 34-43. DOI: 10.1684/epd.2016.0797.
- [18] MARTINEZ-HERNANDEZ E, SEPULVEDA M, ROSTÁSY K, et al. Antibodies to aquaporin 4, myelin-oligodendrocyte glycoprotein, and the glycine receptor $\alpha 1$ subunit in patients with isolated optic neuritis [J] . *JAMA Neurol*, 2015, 72 (2) : 187-193. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.3602.
- [19] SPATOLA M, PETIT-PEDROL M, SIMABUKURO M M, et al. Investigations in GABAA receptor antibody-associated encephalitis [J] . *Neurology*, 2017, 88 (11) : 1012-1020. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003713.
- [20] HÖFTBERGER R, TITULAER M J, SABATER L, et al. Encephalitis and GABAB receptor antibodies: novel findings in a new case series of 20 patients [J] . *Neurology*, 2013, 81 (17) : 1500-1506. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a9585f.
- [21] GRAUS F, TITULAER M J, BALU R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis [J] . *Lancet Neurol*, 2016, 15 (4) : 391-404. DOI: 10.1016/S1474-4422 (15) 00401-9.
- [22] 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. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003009.
- [23] VAN SONDEREN A, ARIÑO H, PETIT-PEDROL M, et al. The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease [J] . *Neurology*, 2016, 87 (5) : 521-528. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002917.
- [24] SCHMITT S E, PARGEON K, FRECHETTE E S, et al. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis [J] . *Neurology*, 2012, 79 (11) : 1094-1100. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182698cd8.
- [25] JARIUS S, HOFFMANN L, CLOVER L, et al. CSF findings in patients with voltage gated potassium channel antibody associated limbic encephalitis [J] . *J Neurol Sci*, 2008, 268 (1/2) : 74-77. DOI: 10.1016/j.jns.2007.11.004.
- [26] FINKE C, PRÜSS H, HEINE J, et al. Evaluation of Cognitive Deficits and Structural Hippocampal Damage in Encephalitis With Leucine-Rich, Glioma-Inactivated 1 Antibodies [J] . *JAMA Neurol*, 2017, 74 (1) : 50-59. DOI: 10.1001/jamaneurol.
- [27] 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 [J] . *Lancet Neurol*, 2014, 13 (2) : 167-177. DOI: 10.1016/S1474-4422 (13) 70282-5.
- [28] MITTAL M K, RABINSTEIN A A, HOCKER S E, et al. Autoimmune Encephalitis in the ICU: Analysis of Phenotypes, Serologic Findings, and Outcomes [J] . *Neurocrit Care*, 2016, 24 (2) : 240-250. DOI: 10.1007/s12028-015-0196-8.
- [29] NOSADINI M, MOHAMMAD S S, RAMANATHAN S, et al. Immune therapy in autoimmune encephalitis: a systematic review [J] . *Expert Rev Neurother*, 2015, 15 (12) : 1391-1419. DOI: 10.1586/14737175.2015.1115720.
- [30] IRANI S R, BERA K, WATERS P, et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes [J] . *Brain*, 2010, 133 (Pt 6) : 1655-1667. DOI: 10.1093/brain/awq113.
- [31] BARNES P J. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005 [J] . *Br J Pharmacol*, 2006, 148 (3) : 245-254. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706736.
- [32] WISEMAN A C. Immunosuppressive Medications [J] . *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11 (2) : 332-343. DOI: 10.2215/CJN.08570814.
- [33] SHIN Y W, LEE S T, PARK K I, et al. Treatment strategies for autoimmune encephalitis [J] . *Ther Adv Neurol Disord*, 2017,

· 前沿进展 ·

阿尔茨海默病患者认知功能与自主神经功能关系的研究进展

高瑞¹, 易晓淑¹, 晏宁²

【摘要】 阿尔茨海默病(AD)是一种起病隐匿并呈进行性发展的神经系统退行性疾病,好发于老年人,主要表现为记忆力下降、认知功能减退、人格改变等。近年来随着我国人口老龄化进程加剧,老年AD发病率呈现指数级增长,给患者家庭及社会带来沉重负担,已成为重要的公共卫生问题之一。目前,临床上仍缺乏治疗AD的有效方法,药物只能帮助部分AD患者延缓认知障碍,尚不能阻止病情进展。近年研究表明,AD患者认知功能损伤可能与自主神经功能紊乱有关,而迷走神经刺激可能改善AD患者认知功能。本研究通过检索国内外相关文献综述了AD患者认知功能与自主神经功能的关系,旨在为改善AD患者认知功能提供新的思路。

【关键词】 阿尔茨海默病; 认知功能; 自主神经功能; 综述

【中图分类号】 R 745.7 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.10.004

高瑞, 易晓淑, 晏宁. 阿尔茨海默病患者认知功能与自主神经功能关系的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26 (10): 14-17. [www.syxnf.net]

GAO R, YI X S, YAN N. Progress on relationship between cognitive function and autonomic nervous function in patients with Alzheimer's disease [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26 (10): 14-17.

Progress on Relationship between Cognitive Function and Autonomic Nervous Function in Patients with Alzheimer's Disease GAO Rui¹, YI Xiao-shu¹, YAN Ning²

1. Cardiovascular Center, University Town Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 401331, China

2. Neurological Center, University Town Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 401331, China

Corresponding author: YI Xiao-shu, E-mail: 402046685@qq.com

【Abstract】 Alzheimer's disease, as one of progressive nervous system degenerative diseases with insidious onset, usually occurs in the aged and performs as memory deterioration, cognitive decrease, personality disorder and so on. As population aging process intensifies in recent years, morbidity of Alzheimer's disease occurs exponential increasing trend in the aged in China, which brings heavy family and social burdens and becomes one of important public health problems for now. At present, clinical effective method of Alzheimer's disease is still short of, though medicines may delay the cognitive disorder in some patients, but can not prevent the progression of disease. Recent studies showed that, cognitive impairment might be related autonomic nervous dysfunction in patients with Alzheimer's disease, and vagus stimulation may improve the cognitive function to

1.401331 重庆市, 重庆医科大学附属大学城医院心血管中心 2.401331 重庆市, 重庆医科大学附属大学城医院神经中心

通信作者: 易晓淑, E-mail: 402046685@qq.com

11: 1756285617722347.DOI: 10.1177/1756285617722347.

[34] LANCASTE E. The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis [J]. J Clin Neurol, 2016, 12 (1): 1-13. DOI: 10.3988/jcn.2016.12.1.1.

[35] SUPPIEJ A, NOSADINI M, ZULIANI L, et al. Plasma exchange in pediatric anti-NMDAR encephalitis: A systematic review [J]. Brain Dev, 2016, 38 (7): 613-622. DOI: 10.1016/j.braindev.2016.01.009.

[36] KÖHLER W, EHRLICH S, DOHMEN C, et al. Tryptophan immunoadsorption for the treatment of autoimmune encephalitis [J]. Eur J Neurol, 2015, 22 (1): 203-206. DOI: 10.1111/ene.12389.

[37] DOGAN ONUGOREN M, GOLOMBECK K S, BIEN C, et al. Immunoadsorption therapy in autoimmune encephalitides [J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2016, 3 (2): e207. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000207.

[38] LEE W J, LEE S T, BYUN J I, et al. Rituximab treatment for autoimmune limbic encephalitis in an institutional cohort [J]. Neurology, 2016, 86 (18): 1683-1691. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002635.

(收稿日期: 2018-07-26; 修回日期: 2018-10-19)

(本文编辑: 刘新蒙)