

文章编号:1003-2754(2025)06-0512-05

doi:10.19845/j.cnki.zfysjbbzz.2025.0097

抗LGI1抗体自身免疫性脑炎的临床分析

李永芳^{1,2}, 常杰³, 唐毅¹, 秦琪¹

摘要: **目的** 总结抗富亮氨酸胶质瘤失活1蛋白(LGI1)抗体脑炎患者的临床表现,并随访观察其预后。**方法** 收集2019年9月—2023年12月在首都医科大学宣武医院神经内科住院的抗LGI1抗体脑炎患者,总结其临床特征,治疗,观察其预后。**结果** 共纳入80例患者,男48例,女32例。癫痫为首发症状为51例(63.8%),其中以面臂肌张力障碍为首发症状为13例(16.3%);以认知障碍为首发症状为26例(32.5%);以精神行为异常为首发症状12例(15%)。合并低钠血症28例(35%),合并桥本氏甲状腺炎22例(27.5%),合并肿瘤5例(6.25%)。80例血清LGI1抗体均阳性,脑脊液LGI1抗体阳性69例(86.3%)。37例(46.25%)出现磁共振成像异常;30例患者头部¹⁸F-FDG PET/CT异常;50例出现视频脑电图异常。77例患者接受了一线免疫治疗,1年随访19.4%患者遗留癫痫发作,59.7%遗留记忆力减退,48.6%遗留精神行为异常。**结论** 抗LGI1抗体脑炎临床表现包括癫痫、认知障碍、精神行为异常等。免疫治疗后总体预后良好,易遗留认知障碍及精神行为异常。

关键词: 自身免疫性脑炎; LGI1抗体; 癫痫; 认知障碍; 精神行为异常

中图分类号:R742;R593.2 **文献标识码:**A

Clinical features of anti-leucine rich glioma inactivated 1 antibody autoimmune encephalitis LI Yongfang, CHANG Jie, TANG Yi, et al. (Innovation Center for Neurological Disorders, Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical manifestations and prognosis of patients with anti-leucine rich glioma inactivated 1 (LGI1) antibody encephalitis. **Methods** A retrospective analysis was performed for the data of patients with anti-LGI1 antibody encephalitis who were hospitalized in Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, from September 2019 to December 2023, including clinical features, treatment, and prognosis. **Results** A total of 80 patients were enrolled, including 48 male patients and 32 female patients. Of all 80 patients, 51 (63.8%) had the initial symptom of epilepsy, 13 (16.3%) had the initial symptom of faciobrachial dystonic seizures, 26 (32.5%) had the initial symptom of cognitive impairment, and 12 (15%) had the initial symptom of mental and behavioral disorders. As for comorbidities, there were 28 patients (35%) with hyponatremia, 22 (27.5%) with Hashimoto's thyroiditis, and 5 (6.25%) with tumor. All 80 patients tested positive for serum LGI1 antibody, and 69 (86.3%) tested positive for LGI1 antibody in cerebrospinal fluid. Among the 80 patients, 37 (46.25%) had abnormalities on magnetic resonance imaging, and 30 had abnormalities on ¹⁸F-FDG PET/CT. There were 50 patients with abnormalities on video electroencephalography. A total of 77 patients received first-line immunotherapy, and after follow-up for 1 year, 19.4% of the patients had the sequela of seizure, 59.7% of the patients had deterioration of the memory, and 48.6% of the patients had mental and behavioral disorders. **Conclusion** Epilepsy, cognitive impairment, and mental and behavior disorders are the most common manifestations of anti-LGI1 antibody encephalitis. There is generally a good prognosis after immunotherapy, with the sequelae of cognitive impairment and mental and behavioral disorders.

Key words: Autoimmune encephalitis; Leucine rich glioma inactivated 1 antibody; Epilepsy; Cognitive impairment; Mental and behavioral disorders

富亮氨酸胶质瘤失活1蛋白(leucine rich glioma inactivated protein 1, LGI1)主要在海马与颞叶皮质表达^[1,2],因此LGI1抗体升高可引起免疫反应导致颞叶及海马病变,出现认知障碍或快速进展性痴呆、精神行为异常、癫痫及意识障碍,本研究拟探讨抗LGI1抗体脑炎出现颞叶及海马症状的情况。面臂肌张力障碍(faciobrachial dystonic seizures, FBDS)被认为是抗LGI1抗体脑炎的特征性表现,目前认为是

收稿日期:2024-07-11;修订日期:2025-02-30

基金项目:国家自然科学基金(82201568);中国科协青年托举人才(2021ZD0201801);北京市科技新星(Z211100002121051);河南省科技攻关项目(252102310281);郑州市医疗卫生领域科技创新指导计划项目(2024YLZDJH154)

作者单位:(1.首都医科大学宣武医院神经内科,神经疾病高创中心,北京100053;2.郑州市第一人民医院神经内科,河南郑州450000;3.首都医科大学宣武医院国家神经疾病医学中心,北京100053)

通信作者:唐毅, E-mail: tangyi@xwhosp.org; 秦琪, E-mail: qinqi-bao@126.com

癫痫发作的一种特殊类型,主要表现为单侧短暂性臂部和面部肌张力障碍样发作,也可累及下肢^[3,4],抗LGI1抗体脑炎的FBDS发病情况尚无定论,因此本研究拟探讨抗LGI1抗体脑炎的癫痫发作情况及具体发作类型,并进一步观察FBDS发病情况。抗LGI1抗体脑炎常出现认知障碍,但认知障碍的损害特点研究较少,因此本研究拟讨论抗LGI1抗体脑炎引起认知障碍的特点,并进一步探讨免疫治疗后抗LGI1抗体脑炎的预后及症状遗留情况。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集2019年9月—2023年12月在首都医科大学宣武医院住院的抗LGI1抗体脑炎患者的详细资料,包括临床表现、辅助检查、治疗及预后。辅助检查包含:脑脊液检查,头部磁共振成像(MRI)检查,氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描(Brain ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, ¹⁸F-FDG PET/CT)检查,脑电图检查,部分患者行简易智力状态量表(Mini-mental State Examination, MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)检查。急性起病形式被定义为发病不到3个月,而慢性起病形式则被认定为病程超过3个月。临床复发则被定义为在持续至少2个月的初始改善或稳定后出现的新症状或症状恶化。

1.2 研究方法

本研究采用基于细胞底物的实验(cell based assay, CBA)对血清和(或)脑脊液进行抗LGI1抗体检测,采用德国EUROIMMUN AG公司的检测方法。测试结果以阴性或阳性(包括滴度)来记录。同时检测其他常见的自身免疫性脑炎相关抗体,如抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)抗体、抗接触蛋白相关蛋白2(contactin-associated protein like 2, CASPR2)抗体等,以及副肿瘤抗体和脱髓鞘抗体。根据2022年《中国自身免疫性脑炎诊治专家共识》的诊断标准确诊^[5]。

1.3 治疗及预后

一线免疫治疗包括使用糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白(IVIg)或血浆置换。IVIg的用法是根据患者体重,0.4 g/(kg·d),共5 d。二线免疫治疗使用利妥昔单抗或静脉环磷酰胺。患者的病情通过改良Rankin评分(MRS)来评估,如果MRS评分≤2分,则表明患者预后良好。

1.4 统计学分析

采用SPSS 27.0软件进行数据的统计分析。组

间比较对计量资料采用两独立样本 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验;组间相关性采用Pearson相关性分析。 $P<0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床表现

80例患者平均发病年龄(56.4±12.9)岁。男48例(60%),女32例(40%),男女之间发病年龄差异无统计学意义($P=0.085$)。50例急性病程,30例慢性病程,最长病程2年8个月,中位就诊时间2个月。所有患者血清LGI1抗体均阳性,69例脑脊液LGI1抗体阳性。

部分患者起病为1种临床表现,部分患者为同时出现2种以上症状,其中以癫痫为首发症状为51例(63.8%),癫痫症状中以面臂肌张力障碍为首发症状为13例(16.3%),以认知障碍为首发症状为26例(32.5%),以精神行为异常为首发症状12例(15%),以其他症状起病6例(7.5%),其中3例以头晕起病,2例以头痛及恶心呕吐起病,1例以肢体不自主抖动起病。

随着病情进展,部分患者出现新的临床症状,其中存在癫痫症状为62例(77.5%),表现为全面强直阵挛发作42例(52.5%),FBDS首发患者为21例(26.3%),复杂部分性发作13例(16.3%),自主神经性发作8例(10%),主要表现为竖毛肌发作、面部潮红、心率快、似曾相识感、气流上升感等,肌阵挛2例(2.5%)。存在认知障碍症状为62例(77.5%),主要表现为近记忆力减退。精神行为异常症状有37例(46.3%),主要表现为烦躁、易怒、易冲动及言语增多等,意识障碍5例(6.25%)。患者同时出现上述4种症状中3种以上症状(认知障碍、癫痫、精神行为异常、意识障碍)29例(36.3%)。

合并低钠血症28例(36.3%),合并桥本氏甲状腺炎22例(27.5%),合并其他自身免疫疾病8例(结缔组织病4例、甲状腺功能减退2例、银屑病1例、高催乳素血症1例),合并肿瘤5例(甲状腺癌2例、腮腺肿瘤1例、直肠占位1例、肺癌1例)。

病情达峰44例(55%)mRS≥2分,有5例(6.25%)患者转至重症监护室治疗(见表1)。

2.2 辅助检查

2.2.1 认知障碍量表评估情况 29例(36.3%)完善MMSE及MoCA量表评分,所有患者均出现记忆力减退,后有患者出现多认知域损害,其中出现定向力障碍19例、计算力下降14例、命名障碍6例、视空间功能减退8例、执行功能减退11例、面孔识别障碍2例(见表2)。

表1 80例抗LGI1脑炎患者人口学和临床特点[n(%)]

项目	数值(%)
性别	
男	48(60%)
女	32(40%)
合并症	
肿瘤	5(6.25%)
桥本氏甲状腺炎	22(27.5%)
其他自身免疫疾病	8(10%)
低钠血症	28(36.3%)
首发症状	
精神行为异常	12(15%)
认知障碍	26(32.5%)
癫痫	51(63.8%)
全面强直痉挛发作	42(52.5%)
部分性发作	13(16.3%)
FBDS	21(26.3%)
其他发作类型	10(12.5%)
临床症状	
精神行为异常	37(46.3%)
认知障碍	62(77.5%)
癫痫	62(77.5%)
意识障碍	5(6.25%)

表2 抗LGI1抗体脑炎的认知障碍表现

项目	数值
MMSE ($\bar{x}\pm s$)	23.03±5.27
MoCA ($\bar{x}\pm s$)	18.69±6.57
记忆力减退[n(%)]	62(100%)
定向力障碍[n(%)]	19(65.5%)
计算力下降[n(%)]	14(48.3%)
命名障碍[n(%)]	6(20.7%)
视空间功能减退[n(%)]	8(27.9%)
执行功能减退[n(%)]	11(38%)
面孔识别障碍[n(%)]	2(6.9%)

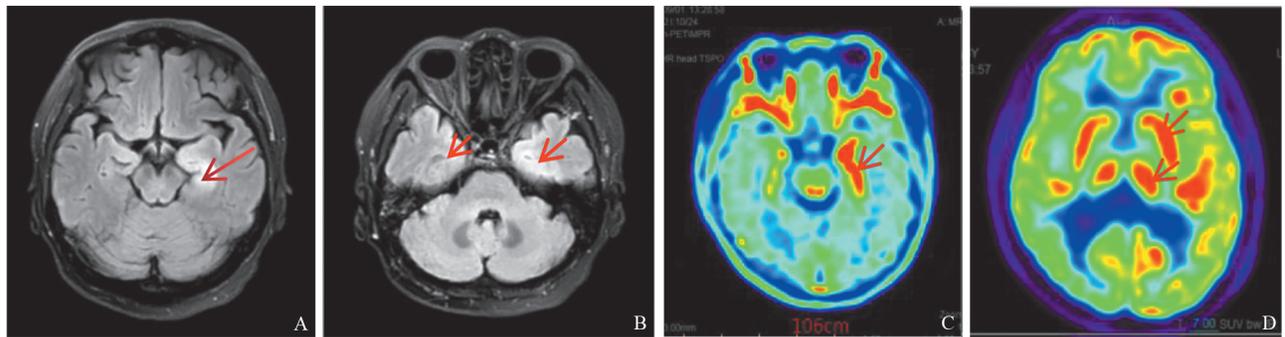
2.2.2 影像学检查 抗LGI1抗体脑炎影像表现主要为T₂ FLAIR高信号,主要累及海马及内侧颞叶,37例出现头部MRI平扫T₂ FLAIR信号异常。累及海马28例(单侧14例、双侧14例),累及内侧颞叶23例(单侧14例、双侧9例),累及海马旁回4例,累及额叶3例(双侧2例、单侧1例),累及岛叶3例,累及基底节区、枕叶、豆状核、双杏仁核、扣带回各1例(影像学表现见图1)。

完善¹⁸F-FDG PET/CT 30例,均异常,主要表现边缘系统葡萄糖高代谢,其中海马出现葡萄糖高代谢15例、海马出现葡萄糖低代谢2例、基底节(尾状核、壳核)葡萄糖高代谢7例、岛叶高代谢1例、尾状核及壳核低代谢1例(见图1)。

2.2.3 视频脑电图 53例患者完善视频脑电图,50例出现异常。所有异常脑电图均出现背景活动的异常,出现弥漫性慢波者30例(60%);出现局灶性慢波者12例(24%);出现癫痫样(尖波、棘波、尖慢波)放电者16例(32%);β活动增多者4例(8%)(见图2)。

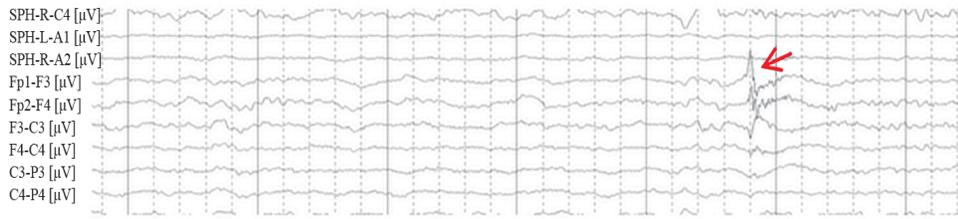
2.2.4 脑脊液表现 脑脊液LGI1抗体阳性68例(85%),抗体持续阳性17例(21.25%)。脑脊液压力升高(>180 mmHg)13例(16.25%),细胞数升高5例(6.25%),脑脊液蛋白升高8例(10%),脑脊液IgM蛋白升高7例(8.75%),脑脊液IgG升高8例(10%),寡克隆区带阳性6例(7.5%),提示抗LGI1脑炎大部分脑脊液正常,少数患者可出现脑脊液压力、蛋白及细胞数升高及寡克隆区带阳性。

2.2.5 治疗及预后 77例(93.8%)患者确诊后予以一线免疫治疗,77例均接受糖皮质激素治疗,有32例患者同时接受丙种球蛋白治疗,2例接受血浆置换。20例患者接受二线免疫治疗,其中3例接受利妥昔单抗二线免疫治疗,16例患者接受吗替麦考酚酯长程免疫治疗,1例接受硫唑嘌呤免疫抑制治疗,1例接受他克莫司免疫治疗。



注:A,提示左侧海马T₂ FLAIR异常信号;B,提示T₂ FLAIR双颞叶内侧异常信号;C,提示¹⁸F-FDG PET/CT左海马葡萄糖代谢增高;D,¹⁸F-FDG PET/CT提示双基底节区代谢增高。

图1 LGI1脑炎的头MRI及¹⁸F-FDG PET/CT



注：双侧蝶骨导联不典型尖波，左侧稍著。

图2 抗LG11脑炎的脑电图

80例患者经治疗后出院时MRS评分 ≤ 2 分患者65例(81.3%);3月随访MRS评分 ≤ 2 分患者63例(78.8%);1年随访MRS评分 ≤ 2 分患者73例(91.3%),6例(7.5%)患者复发,2例(2.5%)患者死亡。患者日常生活能力及症状均改善,但部分患者存在后遗症,均较发病时减轻。遗留癫痫症状患者12例,占有癫痫患者19.4%;遗留认知障碍患者37例,占有认知障碍患者59.7%,主要遗留表现为记忆力减退;遗留精神行为异常48.6%,主要表现为烦躁、易怒、易激惹。研究说明抗LG11脑炎总体预后良好,死亡率低,易遗留认知障碍及精神行为异常。

3 讨论

抗LG11抗体脑炎自2010年发现以来,国内外有不少文献报道,既往研究认为其最常见于中老年男性^[6,7],而本研究中位年龄58岁,符合既往文献报道,但本研究男女比例1.5:1,男女之间发病年龄无明显统计学差异,女性患者较既往研究多,与既往研究不符,考虑可能与样本量不足有关。

本研究发现癫痫是抗LG11抗体脑炎最常见的临床表现,主要包括全面强直阵挛性癫痫发作、部分性癫痫发作及FBDS。既往研究认为FBDS是抗LG11抗体脑炎的特征性临床表现,占比50%,为非常短暂的单侧手臂收缩,常累及同侧面部或腿部,通常在发病时是单侧的,但通常在病程后期变成双侧的,从一侧到另一侧交替,每天最多发生100次,也可能在睡眠期间出现,并且可能由情绪或位置变化触发^[3,8]。大多数FBDS发作时未记录到异常脑电,可能FBDS是一种深部起源的发作类型,头皮脑电图常不能记录到深部的部分性的癫痫发作^[8]。FBDS发生的解剖学起源尚不清楚,研究认为涉及运动皮质和基底神经节^[9]。既往一项研究发现30%的FBDS患者出现基底节病变,而无FBDS的患者仅为

7%^[10]。本研究显示,FBDS首发的患者占16.3%,且随病情进展出现FBDS的患者占26.3%,较既往文献报道的比例偏低,考虑可能是部分临床医师对FBDS的认识不足,导致部分患者诊断为部分性癫痫发作的可能,本研究尚未发现基底节与FBDS的相关性,仍需进一步的大样本的研究进一步证实。

本研究发现抗LG11抗体脑炎可出现多认知域损害,主要为记忆力减退,其次为定向力障碍、执行功能损害、视空间功能损害。记忆力减退考虑主要是累及海马、颞叶及其联系纤维,而其他认知域损害考虑可能与抗LG11抗体脑炎引起海马代谢增高的同时可导致广泛大脑皮质区域出现明显的代谢减低有关^[11]。

精神行为异常也是抗LG11抗体脑炎主要临床表现,主要表现为容易兴奋、言语增加、情绪不稳定,考虑此病累及边缘系统,而边缘系统与情感、精神等密切相关,因此部分抗LG11抗体脑炎以精神行为异常起病经常被误诊为精神疾病,这会延迟免疫治疗并导致症状恶化,因此临床医师需引起注意,新发的精神行为异常需进一步排除边缘叶脑炎的因素。

低钠血症也是抗LG11抗体脑炎的主要并发症。既往研究认为抗LG11抗体脑炎导致低钠血症的潜在原因可能是ADH分泌不足,考虑可能与LG11在下丘脑和肾脏的表达有关^[12]。本研究合并低钠血症29例(36.3%),因此如果出现认知障碍、癫痫,且合并低钠血症,需考虑到抗LG11脑炎的诊断。本研究也同时发现抗LG11脑炎常合并自身免疫性疾病,尤其是桥本氏甲状腺炎。

本研究发现抗LG11抗体脑炎的影像学主要累及边缘系统,也可累及基底节及脑叶。既往一项Meta分析发现与MRI相比,¹⁸F-FDG PET/CT在抗LG11脑炎患者中对病灶有更高的识别能力^[13]。

LGI1 蛋白常表达于基底神经节、海马、颞叶、杏仁核等处, LGI1 抗体增加可降低神经元细胞膜上钾(Kv1.1)通道的表达, 从而引起神经元过度兴奋和代谢亢进, 因此抗 LGI1 抗体脑炎在¹⁸F-FDG PET/CT 上显示海马、颞叶及基底节高代谢, 颞叶和基底神经节异常引起皮质和皮质下神经传导功能障碍, 出现明显的进而导致广泛大脑皮质区域代谢减低^[11]。本研究中完善全身或脑部¹⁸F-FDG PET/CT 异常 30 例, 主要表现边缘系统及基底节高代谢, 海马高代谢占 50%, 比例最高, 基底节高代谢占比 23.3%。但除高代谢外, 也有 4 例出现低代谢, 考虑原因与病程转为慢性有关。

既往一项大型 Meta 分析研究显示, 脑电图结果中, 35.07% 有痫样放电^[14]。而本研究中 20% 有痫样放电, 痫性放电比例偏低, 考虑可能与样本量少有关, 可增加样本量进一步研究。

既往报道, 约 25% 的患者认知功能完全恢复, 癫痫发作, 尤其是 FBDS, 通常在治疗后发作频率明显下降, 而认知改善缓慢, 部分患者可能出现永久性记忆障碍, 主要是近期记忆障碍^[15,16]。本研究发现抗 LGI1 抗体脑炎无论出院、短期及远期预后良好率均大于 80%, 提示免疫治疗可改善患者的预后。本研究发现遗留癫痫症状患者 19.4%; 遗留认知障碍 59.7%; 遗留精神行为异常 48.6%, 说明经过免疫治疗, 癫痫发作得到有效的控制, 而认知障碍及精神行为异常, 往往不能完全恢复病前的状态, 患者常遗留记忆力减退及烦躁、易怒等精神异常, 在临床工作中需与患者及家属沟通可能存在后遗症。

伦理学声明: 本研究方案经首都医科大学宣武医院伦理委员会批准{临研审[2022]201号}, 患者均签署知情同意书。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 李永芳负责数据收集、论文设计及撰写论文; 常杰负责统计学分析、绘制图表; 秦琪负责论文修改、拟定写作思路、指导撰写论文; 唐毅负责最后定稿。

[参考文献]

- [1] Griffith SP, Malpas CB, Alptis R, et al. The neuropsychological spectrum of anti-LGI1 antibody mediated autoimmune encephalitis[J]. *J Neuroimmunol*, 2020, 345: 577271.
- [2] 范思远, 任海涛, 林楠, 等. 抗 LGI1 脑炎: 一项国人单中心队列研究[J]. *罕见病研究*, 2022, 1(2): 122-129.
- [3] Qiao TT, Chen LL, Jiang L, et al. Case report: Paroxysmal hyperhidrosis as an initial symptom in a patient with anti-LGI1 encephalitis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 986853.
- [4] 高盼盼, 马灿灿, 朱琳, 等. 抗 LGI1 抗体相关脑炎患者的临床、脑电图及影像学特点[J]. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2022, 31(6): 333-340.
- [5] 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(9): 931-949.
- [6] 黄万蒙, 周琳, 沈颖. LGI1 的结构、功能及其抗体脑炎的机制与治疗[J]. *生命科学*, 2022, 34(2): 179-189.
- [7] 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.
- [8] 冯洁, 李静文, 解媛媛, 等. 抗富亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1 抗体和抗接触蛋白相关蛋白 2 抗体脑炎 28 例临床特征[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2023, 48(3): 386-396.
- [9] Fels E, Muñoz-Castrillo S, Vogrig A, et al. Role of LGI1 protein in synaptic transmission: From physiology to pathology[J]. *Neurobiol Dis*, 2021, 160: 105537.
- [10] Shao X, Fan S, Luo H, et al. Brain magnetic resonance imaging characteristics of anti-leucine-rich glioma-inactivated 1 encephalitis and their clinical relevance: A single-center study in China[J]. *Front Neurol*, 2021, 11: 618109.
- [11] Rissanen E, Carter K, Cicero S, et al. Cortical and subcortical dysmetabolism are dynamic markers of clinical disability and course in anti-LGI1 encephalitis[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2022, 9(2): e1136.
- [12] Gadoth A, Nisnoym M, Alcalay Y, et al. Electrolyte imbalance in anti-LGI1 encephalitis: It is not all in your head[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2023, 10(6): e200155.
- [13] 杨欣睿. 抗 LGI1 脑炎患者的脑¹⁸F-FDG-PET 成像特征的系统评价[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2022.
- [14] Nóbrega PR, Pitombeira MS, Mendes LS, et al. Clinical features and inflammatory markers in autoimmune encephalitis associated with antibodies against neuronal surface in Brazilian patients[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 472.
- [15] 赵丽涛, 王志伟, 戚晓昆, 等. LGI1 抗体阳性自身免疫性脑炎的临床特点[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2023, 40(10): 908-915.
- [16] Hang HL, Zhang JH, Chen DW, et al. Clinical characteristics of cognitive impairment and 1-year outcome in patients with anti-LGI1 antibody encephalitis[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 852.

引证本文: 李永芳, 常杰, 唐毅, 等. 抗 LGI1 抗体自身免疫性脑炎的临床分析[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2025, 42(6): 512-516.