

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2025. 03. 022

综 述

# 自身免疫性脑炎重叠综合征研究进展

刘乙璇综述 张江审校



基金项目: 河北省卫健委 2022 年度医学科学研究课题计划项目( 20220126)

作者单位: 063000 河北唐山 华北理工大学附属医院神经内科二病区

通信作者: 张江 ,E-mail: zhangjiang9733@163.com

**【摘要】** 自身免疫性脑炎是一种与抗神经元抗体相关的中枢神经系统疾病,不同抗体亚型通常对应不同的临床表型,对疾病的诊断和治疗具有很大影响。近年来,随着自身免疫性脑炎案例不断被报道以及相关研究的不断深入,抗神经元抗体叠加出现或临床表型重叠的现象引起了临床关注。文章收集国内外相关文献,就其可能的发病机制、重叠现象、临床特点及临床意义对自身免疫性脑炎重叠综合征研究进展进行综述。

**【关键词】** 自身免疫性脑炎; 重叠综合征; 重叠抗体; 治疗

**【中图分类号】** R593.2 **【文献标识码】** A

**Research progress of overlap syndrome with autoimmune encephalitis** Liu Yixuan, Zhang Jiang. Department of Neurology, North China University of Science and Technology Affiliated Hospital Hebei Tangshan 063000, China

Funding program: 2022 Medical Science Research Project Plan of Hebei Provincial Health Commission (20220126)

Corresponding author: Zhang Jiang, E-mail: zhangjiang9733@163.com

**【Abstract】** Autoimmune encephalitis is a central nervous system disease associated with anti-neuronal antibodies. Different antibody subtypes usually correspond to different clinical phenotypes, and have great influence on the diagnosis and treatment of the disease. In recent years, with the reported cases of autoimmune encephalitis and the deepening of related studies, it has been found that anti-neuronal antibodies can be superimposed or clinical phenotypes overlap in clinical practice. By collecting the research status at home and abroad, the study reviews the possible mechanism, overlapping types, clinical manifestations and clinical significance of autoimmune encephalitis overlap syndrome.

**【Key words】** Autoimmune encephalitis; Overlap syndrome; Overlapping antibodies; Treatment

自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)泛指一类由自身免疫机制介导的脑炎综合征,是快速进展的认知功能障碍、难治性癫痫和精神异常的重要原因。随着新的神经元自身抗体生物标志物的发现和临床医生认识的提高,自身免疫性脑病检出率逐渐增加。同时,研究发现同一患者体内可同时检测出多种抗体——抗体重叠现象,以及同一患者同时表现出 AE 与其他抗体相关中枢神经系统疾病的典型临床特征——临床表型重叠现象,文章就各类 AE 重叠现象的研究进展进行综述。

## 1 抗体类型及重叠抗体产生机制

依据靶抗原位置不同,AE 相关抗神经抗体可分为 2 种<sup>[1]</sup>: 抗神经元内抗原抗体和抗神经元表面抗原抗体。前者又称经典的副肿瘤综合征抗体,如抗 Hu 抗体、抗 Yo 抗体、抗谷氨酸脱羧酶(GAD)抗体等,一般通过细胞毒性 T 细胞介导神经元不可逆性损伤。而抗神经元表面抗原抗体主要是通过体液免疫机制引起相对可逆的神经元功能障碍,属于致病性抗体,常见的有抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)抗体、富含亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1(LGI1)抗体、抗  $\gamma$ -氨基丁酸 B 型受体(GABABR)抗体、抗接触蛋白相关蛋白 2(CASPR2)等。不同亚型的抗神经

元抗体通常对应不同的神经系统综合征。且依据患者是否出现与抗体存在因果关系的典型临床表型,把抗体划分为“责任抗体”和“伴随抗体”<sup>[2]</sup>。但在伴有重叠抗体现象的 AE 病例中,这些抗体在疾病中的作用可能各不相同。

重叠现象产生的具体机制尚不明确。Kammeyer 等<sup>[3]</sup>研究指出,肿瘤组织中异位抗原的表达可通过不同机制引发多重抗体的产生。首先,肿瘤组织可表达与神经元细胞结构相似的抗原,通过破坏免疫豁免权暴露于免疫系统。其次,肿瘤细胞突变暴露多个抗原,激活机体的抗原抗体免疫反应,从而产生多个自身抗体。如卵巢畸胎瘤可产生抗 NMDAR 抗体。而 Sinmaz 等<sup>[4]</sup>认为表位扩散理论同样可以解释这一现象,即持续识别、作用与自身抗原可引发慢性免疫系统的激活,具有同表位的异种抗原或同抗原的异种表位可导致机体生成不同的抗体,进而激活机体的慢性免疫系统。再次,交叉免疫反应。髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)与 NMDAR 均表达于中枢神经系统少突胶质细胞上,因此,此种重叠现象的发生可能与以少突胶质细胞作为靶点的交叉免疫反应相关<sup>[5]</sup>。最后,遗传因素。人类白细胞抗原(HLA)基因,可能会影响基因表达水平从而导致人

体发生自身免疫性疾病。如抗 LGII 抗体 AE 和抗 NMDAR 抗体 AE 均与 HLA-II 等位基因相关<sup>[6]</sup>。除此之外,各种形式的脑损伤(如感染、脑卒中、创伤性脑损伤等)后,暴露的抗原同样可引发自身免疫反应,介导多种自身抗体的形成。如有文献报道 1 例 AE 患者在感染人类疱疹病毒 7 (HHV-7) 后,检测到了 NMDAR 和 AMPAR 抗体<sup>[7]</sup>。

## 2 不同类型重叠抗体的 AE

**2.1 抗神经元表面抗原抗体重叠** AE 患者中多种抗神经元抗体共存的比例约为 10%,其中 NMDAR 和 GABABR 抗体最为常见(均为 44.6%),而 LGII 和 CASPR2 抗体多共存出现。且重叠 LGII 和 CASPR2 抗体的患者,其临床症状也表现为显著的重叠,包括频繁的局灶性癫痫发作、记忆力减退、自主神经功能障碍、神经肌肉强直和神经病理性疼痛等<sup>[8]</sup>。但也有一些与重叠抗体不一致的临床特征。文献报道 1 例抗 LGII 合并抗 Ma2 抗体病例,仅表现为认知功能减退,而无抗 Ma2 抗体 AE 嗜睡这一指示性症状<sup>[9]</sup>。另 1 例合并 IgLON5 和 GABABR 抗体阳性的患者主要表现为典型的 IgLON5 相关症状,包括严重的睡眠障碍、步态不稳、构音障碍和反复出现的视觉和听觉幻觉,但没有边缘脑炎 GABABR 相关症状的明显特征<sup>[10]</sup>。同样的情况还见于抗神经胶质纤维酸性蛋白抗体(GFAP),Martinez-Hernandez 等<sup>[11]</sup>研究发现合并 GFAP 抗体阳性的抗 NMDAR 脑炎患者,除了抗 NMDAR 抗体的典型症状外,似乎没有 1 例患者存在与 GFAP 抗体具有“因果关系”的临床特征或影像学表现,此时,GFAP 抗体作为“伴随抗体”存在。综上所述,重叠抗体的存在可导致临床症状叠加或变异,抗体对应的临床表型更轻微或更明显,或整体更倾向于其中一种亚型。而重叠抗体种类、个数不同,组合多样,且不同抗体在疾病中角色各异。临床中需具体案例具体分析。

**2.2 抗神经元表面抗原抗体与副肿瘤综合征抗体重叠** 经典的副肿瘤综合征相关抗体通常不具有致病性,而是起到预测特定恶性肿瘤的作用。如 90% 带有抗 Hu 抗体的患者患有小细胞肺癌<sup>[12]</sup>。此外,值得注意的是,重叠抗体的存在可能增加了潜在恶性肿瘤的可能性,尤其是叠加抗神经元细胞内抗体。Qiao 等<sup>[13]</sup>研究发现,多抗体队列中有 22.73% 的患者伴有肿瘤,而单一抗体阳性的患者中肿瘤发生率仅为 9.09%。同时,约 24% 的重叠神经元细胞表面抗原抗体的患者伴有肿瘤,而重叠神经元表面抗原抗体和神经元细胞内抗原抗体的患者伴发肿瘤的概率约为前者的 2 倍<sup>[8]</sup>。

## 3 AE 重叠神经免疫疾病

**3.1 AE 与炎性脱髓鞘病重叠** 少数 AE 可合并中枢神经系统炎性脱髓鞘病变,如抗 NMDAR 抗体 AE 重叠抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体(MOG)阳性(MNOS)或重叠抗水通道蛋白 4 抗体(AQP4)阳性(ANOS)。Fan 等<sup>[14]</sup>分析合并抗 NMDAR 脑炎的视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSD)的病例,发现抗 MOG-NMOSD 患者中 11.9% 为 MNOS,抗 AQP4-NMOSD 患者中仅 0.6% 为 ANOS,而 100% 的 MNOS 患者和 94% 的 ANOS 患者有幕上病变。Zhang 等<sup>[15]</sup>系统评价 79 例抗 NMDAR 抗体 AE 与脱髓鞘疾病重叠综合征患者,发现 46 例为 MNOS,18 例为

ANOS。由此可见,MOG 抗体较 AQP4 抗体更易与 NMDAR 抗体发生重叠。抗 NMDAR 脑病与炎性脱髓鞘病可同时存在或相继发生。2021 年,Ren 等<sup>[16]</sup>发现 1 例复发性 CNS 脱髓鞘后抗 NMDAR 脑炎联合抗 MOG CNS 脱髓鞘的病例。Caparó-Zamalloa 等<sup>[17]</sup>报道 1 例抗 NMDAR 脑炎和抗 MOG 相关疾病同时发病的病例。随后 Berek 等<sup>[18]</sup>也报道 1 例抗 NMDAR 抗体 AE 患者,在发病后 44 个月复发时检测到 MOG IgG。MNOS 和 ANOS 均存在脑炎相关症状,精神行为或认知功能障碍最为常见。但与经典的 NMDAR 脑炎相比,这些症状较轻,意识障碍发生比例较低。而非典型症状常见肢体无力、感觉障碍和视力损害。此外,MNOS 重叠综合征患者复发率较高,50.0% 的患者复发伴有脑炎表现,53.8% 的患者复发伴有脱髓鞘表现<sup>[19]</sup>。因此,若随访过程中患者再次出现症状,应当同时考虑完善 MOG IgG 及抗 NMDAR 抗体检测,避免对治疗决策产生影响。

**3.2 AE 与小脑性共济失调重叠** AE 可以合并小脑性共济失调,而小脑性共济失调又可作为 AE 的临床表现。小脑性共济失调除了作为抗 NMDAR 脑炎的一种非典型表现,更是抗 mGluR1 脑炎的特征性临床症状<sup>[20]</sup>。研究发现 220 例抗 NMDAR 抗体 AE 患者中有 11 例(5%)合并小脑性共济失调<sup>[21]</sup>。亦有研究表明,12.5% 的自身免疫性小脑性共济失调患者可重叠抗神经元表面抗原抗体 AE<sup>[22]</sup>。而尽管已知抗 NMDAR IgG 抗体可与小脑神经元结合,但尚不清楚为何只有约 5% 的患者出现小脑症状。仅 6% 的患者存在小脑 MR 异常<sup>[23]</sup>。小脑性共济失调的症状通常早于 AE 发病。Xu 等<sup>[24]</sup>报道 1 例孤立性脑干—小脑症状的抗 NMDAR 脑炎病例,其颅脑 MR 未见明显异常。Wang 等<sup>[25]</sup>报道 1 例主诉眩晕和步态不稳 2 周的抗 NMDAR 抗体 AE 患者,MR 提示小脑异常信号,出现在患者精神行为异常和认知障碍症状之前,诊断重叠综合征(抗 NMDAR AE 与小脑性共济失调)。免疫治疗后,患者症状显著改善,MR 异常信号基本消退。提示小脑受累可能是病程早期的重要标志。此外,对于既往存在畸胎瘤病史的患者,当出现小脑共济失调等症状时,抗 NMDAR 脑炎应被纳入小脑共济失调的鉴别诊断中<sup>[26]</sup>。类似的小脑共济失调也在其他类型的自身免疫性脑炎中被观察到,如 27.0% 的抗 GAD 抗体阳性的 AE 患者出现小脑共济失调<sup>[27]</sup>。另有文献报道 24 例(14.7%)抗 CASPR2 抗体脑炎合并小脑性共济失调<sup>[28]</sup>。

**3.3 AE 与周围神经病重叠** AE 合并周围神经病的病例少有报道。张添依<sup>[29]</sup>报道 1 例首发症状为双下肢麻木不适的患者,电生理检查为双下肢感觉传导速度减慢、波幅减低,F 波潜伏期延长,初步诊断为周围神经病。同时,患者脑脊液及血清均同时出现抗 GAD65、抗 Hu、抗 SOX1 3 种抗体阳性,确诊 AE 合并周围神经病重叠综合征。Yan 等<sup>[30]</sup>也报道了 1 例以伴有严重头痛的进行性双侧肢体无力、颅神经麻痹为主要临床表现的吉兰—巴雷综合征患者,电生理结果提示急性炎性脱髓鞘性多发神经病,脑脊液呈现典型的“蛋白—细胞分离”现象,且 mGluR5 抗体在血清和脑脊液中均呈阳性,最终经免疫治疗后抗体滴度明显下降。2023 年,Schafer 等<sup>[31]</sup>发现 1 例重症肌无力患者,在随后的病程进展中脑脊液检出抗 AMPAR 抗体及抗 NMDAR 抗

体的存在,未发现潜在的肿瘤,免疫治疗后症状显著缓解。亦有少数病例可叠加自身免疫性周围神经病相关抗体存在。1 例最初表现为记忆障碍和双侧上睑下垂的合并 LGI1 型脑炎和胸腺瘤相关 AChR MG 的患者,抗 LGI1 抗体、titin 抗体和 AChR 抗体均呈阳性<sup>[32]</sup>。

3.4 AE 重叠系统性自身免疫性疾病 近年来,AE 合并系统性自身免疫性疾病(ADs)的患者数量有所增加,此类重叠综合征中 AE 常见抗体为抗 LGI1 抗体,ADs 则包括桥本甲状腺炎(最常见)、系统性红斑狼疮和过敏性紫癜等<sup>[33]</sup>。通常情况下,一种自身免疫性疾病的发生可能会增加另一种自身免疫性疾病发生的可能性。如桥本甲状腺炎是最常见的诊断自身免疫性共病,发生率为 5.42%,但普通人群中仅为 1%<sup>[34]</sup>。Li 等<sup>[35]</sup>报道 1 例合并干燥综合征的抗 NMDAR 抗体脑炎患者,其临床表现为进行性认知功能障碍,给予免疫治疗后,患者症状明显缓解。Tadros 等<sup>[36]</sup>报道 3 例患有自身免疫性水疱疾病的患者,病程进展中均继发出现 AE(仅 1 例合并 LGI1 抗体),其中 2 例患者经免疫治疗后,均出现好转。而有研究表明,重叠 ATAbs 阳性的抗 NMDAR 抗体 AE 患者似乎对免疫治疗反应并不太敏感。1 例合并 Graves 甲状腺功能亢进的重叠抗 GFAP 抗体阳性的抗 NMDAR 脑炎患者,普通免疫治疗后症状缓解尚不明显,后给予托珠单抗后病情才得到控制<sup>[37]</sup>。

3.5 继发于中枢神经系统感染后的 AE 病毒感染被认为是 AE 的重要诱因。单纯疱疹病毒脑炎(HSE)经常引起继发性 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎(NMDARE)。Armangue 等<sup>[38]</sup>研究发现约 27% 的 HSE 患者继发出现 AE 症状。但 HSE 后继发抗 NMDAR 抗体 AE 有时会被误认为是感染性脑炎的复发,导致诊断延迟,并推迟治疗。因此区分这些疾病至关重要。此类患者中多数为“双峰脑炎”病程,即在 HSE 后 2~3 个月内出现 AE 的症状,第一峰为病毒性脑炎期,以发热、精神障碍、癫痫为主要症状,第二峰是以精神障碍(最突出)、记忆力减退、运动障碍及自主神经功能障碍为主的 AE 期。少部分患者的抗 NMDAR 脑炎期与 HSE 期发作时间部分重叠,呈现“假单峰”病程<sup>[39]</sup>。而在向 NMDARE 过渡的过程中,与 HSE 期相比,患者表现出运动障碍(舞蹈症、手足徐动症、投掷症和肌张力障碍)的频率高于癫痫发作。NMDARE 的临床表现因年龄而异;运动障碍在儿童中更为常见,而精神症状在成人中占主导地位<sup>[40]</sup>。

#### 4 重叠综合征的治疗及预后

多种抗神经元抗体 AE 患者,无论临床表现如何,其疾病都比单一抗体的 AE 患者更复杂、更多样化<sup>[13]</sup>。依据 2022 年《中国自身免疫性脑炎诊治专家共识》所示,AE 的治疗主要包含对症支持治疗、免疫治疗及抗肿瘤治疗几个方面。

4.1 对症支持治疗 AE 病程中约有 69.9% 的患者出现癫痫发作<sup>[41]</sup>。抗癫痫药物(ASM)治疗是首选治疗手段。早期免疫治疗联合 ASM 能更快更有效地控制症状,显著改善患者预后<sup>[42]</sup>。ASM 广谱抗癫痫药物包含苯二氮草类、丙戊酸钠、拉莫三嗪和托吡酯等。而 LGI1 抗体相关脑炎或重症 AE 可首选钠通道阻滞剂(如卡马西平、奥卡西平、拉考沙胺、苯妥英钠)<sup>[43]</sup>。效果欠佳时,可联合机制不同的药物或直接使用 2 种抗癫痫发

作药物。恢复期 AE 患者可考虑逐渐停用 ASMs。针对癫痫持续状态(SE)、难治性 SE、超级难治性 SE 的抗癫痫药物治疗,建议依据 2018 年《成人全面性惊厥性癫痫持续状态治疗中国专家共识》进行诊治。此外,由于海马硬化而发展为药物难治性癫痫,如 LGI1、GAD65 相关的颞叶癫痫,手术可作为治疗手段之一<sup>[44]</sup>。

重症 AE 患者出现运动障碍的比例高达 33%~69%<sup>[45]</sup>。儿童抗 NMDAR 抗体脑炎患者可首选苯二氮草类(咪达唑仑、劳拉西泮)。出现非难治性运动障碍时,依据运动症状减少或增多,可选用左旋多巴、溴隐亭或抗胆碱能药物、β受体阻滞剂、多巴胺受体阻滞剂、多巴胺耗竭剂等。出现难治性运动障碍时,可选择静脉右美托咪定、苯二氮草类、丙泊酚等。但目前尚无共识或循证指南,故具体案例具体分析。

对于合并有精神症状的患者,可以选用奥氮平、氯硝西泮、丙戊酸钠等。使用时需注意药物的不良反应<sup>[46]</sup>。同时,免疫治疗起效后应及时减停。

4.2 免疫治疗 免疫治疗分为一线免疫治疗、二线免疫治疗、长程(维持)免疫治疗、升级免疫治疗和添加免疫治疗等。目前,一线免疫疗法[糖皮质激素(GC)、静脉注射免疫球蛋白(IVIG)、血浆置换]被广泛使用,联合使用一线治疗方案(GC 与 IVIg; GC、IVIg 与血浆置换)在 AE 中与良好功能结局显著相关<sup>[47]</sup>。一般情况下,AE 患者可常规给予 GC 与 IVIG 联合治疗,重症 AE 则联合采用 GC 冲击治疗与 IVIG 或血浆置换。治疗 7 d 后无明显改善的重症 AE 患者,可尝试第三种一线治疗。若 10 d 后仍无临床或影像学改善,可考虑二线免疫治疗,抗体介导的 AE(如抗 NMDAR 抗体脑炎)使用利妥昔单抗;细胞免疫介导的 AE(如副肿瘤神经综合征)选择环磷酰胺。对于病情仍无明显好转者,可考虑给予疗程不少于 12 个月的长程(维持)免疫治疗(吗替麦考酚酯和硫唑嘌呤等)。而难治性重症 AE 二线治疗 1~2 个月后仍无明显缓解者,可继续升级免疫治疗(静脉注射托珠单抗)或添加免疫治疗(甲氨蝶呤鞘内注射、硼替佐米和低剂量白介素 2)。此外,免疫治疗起始时间很大程度上决定了患者的预后情况。因此,及时、准确的鉴别诊断在临床诊治过程中尤为重要。

大多数 AE 患者通常对一线治疗反应良好,少数遗留轻微神经功能缺损;但对于各类重叠综合征患者,其治疗方案是非特异性的。对于合并脱髓鞘疾病的 AE 重叠综合征,如 ANOS,常需更长程的免疫治疗,以避免复发和致残<sup>[19]</sup>。因此,尽管抗 NMDAR 抗体 AE 和脱髓鞘疾病急性期免疫治疗方案一致,但后续长程免疫治疗方案和预后并不相同。Jia 等<sup>[23]</sup>研究发现,尽管部分重叠小脑共济失调的抗 CASPR2 抗体 AE 患者 MR 出现不可逆性小脑萎缩,但这些患者仍可获益于免疫治疗。重叠其他 ADs 疾病对抗 NMDAR 抗体 AE 患者的预后影响并不显著<sup>[35]</sup>。对于 NMDARE 来说,尽管免疫治疗方案与经典抗 NMDAR 脑炎类似,但其预后较差,特别是幼儿患者<sup>[48]</sup>。由于合并周围神经病重叠综合征仅有个案报道,其总体预后目前尚难确定。

4.3 抗肿瘤治疗 对于 AE 重叠综合征患者,尤其是合并副肿

瘤综合征抗体,应及时全面地筛查相关肿瘤。对于明确存在肿瘤的,除维持对 AE 的免疫治疗外,需及时依据专科指南进行手术和放化疗等抗肿瘤治疗。

## 5 小结与展望

抗体重叠与临床表型重叠之间并不一定存在“因果关系”。因此,临床中各类 AE 重叠综合征的诊治,需具体病例具体分析,参照相关神经免疫性疾病的诊疗指南与共识,尽早鉴别诊断,及时开展规范化个体化治疗。此外,由于 AE 重叠综合征相关病例较少,所以其发病机制、临床表现等临床意义仍需进一步深入探索。

## 参考文献

- [1] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220219-00118.
- [2] 陈向军. 基于“责任抗体”概念的自身免疫性脑炎诊断与治疗进展[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2022, 22(1): 23-30. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2022.01.004.
- [3] Kammeyer R, Piquet AL. Multiple co-existing antibodies in autoimmune encephalitis: A case and review of the literature [J]. J Neuroimmunol, 2019, 337(1): 577084. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2019.577084.
- [4] Sinmaz N, Nguyen T, Tea F, et al. Mapping autoantigen epitope: Molecular insights into autoantibody-associated disorders of the nervous system [J]. J Neuroinflammation, 2016, 13(1): 219. DOI: 10.1186/s12974-016-0678-4.
- [5] Du BQ, Lai QL, Li EC, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody and N-methyl-d-aspartate receptor antibody overlapping syndrome: insights from the recent case reports [J]. Clin Exp Immunol, 2024, 215(1): 27-36. DOI: 10.1093/cei/uxad109.
- [6] Shu Y, Qiu W, Zheng J, et al. HLA class II allele DRB1\* 16:02 is associated with anti-NMDAR encephalitis [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2019, 90(6): 652-658. DOI: 10.1136/jnnp-2018-319714.
- [7] Yang J, Wu P, Liu X, et al. Autoimmune encephalitis with multiple auto-antibodies with concomitant human herpesvirus-7 and ovarian teratoma: A case report [J]. Front Med (Lausanne), 2022, 8(1): 759559. DOI: 10.3389/fmed.2021.759559.
- [8] Zhou Y, Chen H, Zhu M, et al. Clinical characteristics of autoimmune encephalitis with co-existence of multiple anti-neuronal antibodies [J]. BMC Neurol, 2024, 24(1): 1. DOI: 10.1186/s12883-023-03514-x.
- [9] 李欢欢, 程仙送, 封兰兰, 等. 多重抗神经元抗体阳性自身免疫性脑炎临床特点分析 [J]. 中华神经科杂志, 2021, 54(2): 92-98. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20201108-00854.
- [10] Chung HY, Wickel J, Voss A, et al. Autoimmune encephalitis with anti-IgLON5 and anti-GABAB-receptor antibodies: A case report [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(20): e15706. DOI: 10.1097/MD.0000000000015706.
- [11] Martinez-Hernandez E, Guasp M, García-Serra A, et al. Clinical significance of anti-NMDAR concurrent with glial or neuronal surface antibodies [J]. Neurology, 2020, 94(22): e2302-e2310. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009239.
- [12] Devine MF, Kothapalli N, Elkhoory M, et al. Paraneoplastic neurological syndromes: clinical presentations and management [J]. Ther Adv Neurol Disord, 2021, 14(1): 1756286420985323. DOI: 10.1177/1756286420985323.
- [13] Qiao S, Zhang SC, Wang ZH, et al. Coexistence of multiple anti-neuronal antibodies in autoimmune encephalitis in China: A multi-center study [J]. Front Immunol, 2022, 13(1): 858766. DOI: 10.3389/fimmu.2022.858766.
- [14] Fan S, Xu Y, Ren H, et al. Comparison of myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)-antibody disease and AQP4-IgG positive neuro-myelitis optica spectrum disorder (NMOSD) when they co-exist with anti-NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor encephalitis [J]. Mult Scler Relat Disord, 2018, 20(1): 144-152. DOI: 10.1016/j.msard.2018.01.007.
- [15] Zhang S, Yang Y, Liu W, et al. Clinical characteristics of anti-N-Methyl-d-Aspartate receptor encephalitis overlapping with demyelinating diseases: A review [J]. Front Immunol, 2022, 13(1): 857443. DOI: 10.3389/fimmu.2022.857443.
- [16] Ren BY, Guo Y, Han J, et al. Case report: anti-NMDAR encephalitis with anti-mog CNS demyelination after recurrent CNS demyelination [J]. Front Neurol, 2021, 12: 639265. DOI: 10.3389/fneur.2021.639265.
- [17] Caparó-Zamalloa C, Alvarez-Toledo K, Yamunaque-Chunga C, et al. Autoimmune neurology: Co-occurrence of anti-NMDAR encephalitis and anti-MOG associated disease, report of a case [J]. J Neuroimmunol, 2021, 358: 577663. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2021.577663.
- [18] Berek K, Grams A, Uprimny C, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis and MOG-associated demyelination—a case report with long-term follow-up and a systematic review [J]. BMC Neurol, 2022, 22(1): 434. DOI: 10.1186/s12883-022-02974-x.
- [19] Ding J, Li X, Tian Z. Clinical features of coexisting anti-NMDAR and MOG antibody-associated encephalitis: A systematic review and meta-analysis [J]. Front Neurol, 2021, 12(1): 711376. DOI: 10.3389/fneur.2021.711376.
- [20] Spatola M, Petit Pedrol M, Maudes E, et al. Clinical features, prognostic factors, and antibody effects in anti-mGluR1 encephalitis [J]. Neurology, 2020, 95(22): e3012-e3025. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010854.
- [21] Xu X, Lu Q, Huang Y, et al. Anti-NMDAR encephalitis: A single-center, longitudinal study in China [J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2019, 7(1): e633. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000633.
- [22] Liu M, Ren H, Zhu Y, et al. Autoimmune cerebellar ataxia: etiology and clinical characteristics of a case series from China [J]. Cerebellum, 2023, 22(3): 379-385. DOI: 10.1007/s12311-022-01412-5.
- [23] Jia Y, Li M, Li D, et al. Immune-Mediated cerebellar ataxia associated with neuronal surface antibodies [J]. Front Immunol, 2022, 13(1): 813926. DOI: 10.3389/fimmu.2022.813926.
- [24] Xu Y, Tao Q, Dong Y, et al. Case report: Isolated brainstem-cere-

- bellar symptoms in a patient with anti-NMDA receptor encephalitis [J]. *Front Immunol*, 2024, 15 ( 1 ): 1388667. DOI: 10. 3389/ fimmu. 2024. 1388667.
- [25] Wang B, Wang C, Ren H, et al. Cerebellar ataxia as the initial symptom with lesions involving the cerebellum in patient with anti-NMDAR encephalitis: A rare case report and literature review [J]. *J Neuroimmunol*, 2020, 346: 577293. DOI: 10. 1016/j. jneuroim. 2020. 577293.
- [26] Poorthuis MHF, van Rooij JLM, Koch AH, V et al. Cerebellar ataxia as a presenting symptom in a patient with anti-NMDA receptor encephalitis [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019, 6( 4 ): e579. DOI: 10. 1212/NXI. 0000000000000579.
- [27] Madlener M, Strippel C, Thaler FS, et al. German Network for research on autoimmune encephalitis ( GENERATE ). Glutamic acid decarboxylase antibody-associated neurological syndromes: Clinical and antibody characteristics and therapy response [J]. *J Neurol Sci*, 2023, 445 ( 1 ): 120540. DOI: 10. 1016/j. jns. 2022. 120540.
- [28] Boyko M, Au KLK, Casault C, et al. systematic review of the clinical spectrum of CASPR2 antibody syndrome [J]. *J Neurol*, 2020, 267 ( 4 ): 1137-1146. DOI: 10. 1007/s00415-019-09686-2.
- [29] 张添依. 自身免疫性脑炎抗体相关重叠综合征的研究进展 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2021, 38( 12 ): 1138-1140. DOI: 10. 19845/ j. cnki. zfyjbjzz. 2021. 0308.
- [30] Yan W, Zhao C, Zhang H, et al. Case report: Guillain-Barré Syndrome characterized by severe headache associated with metabotropic glutamate receptor 5 antibody [J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13( 1 ): 808131. DOI: 10. 3389/fimmu. 2022. 808131.
- [31] Schafer J, Christensen PB, Jensen K. AMPA and NMDA receptor antibody autoimmune encephalitis preceded by ocular myasthenia gravis: A case report [J]. *BMC Neurology*, 2023, 23( 1 ): 102. DOI: 10. 1186/s12883-023-03129-2.
- [32] Satake A, Nagasaka T, Kurita T, et al. Thymoma-associated anti-LGI1 encephalitis and myasthenia gravis: A unique combination with autoantibodies [J]. *eNeurological Sci*, 2022, 27: 100395. DOI: 10. 1016/j. ensci. 2022. 100395.
- [33] Zhao J, Wang C, Xu X, et al. Coexistence of autoimmune encephalitis and other systemic autoimmune diseases [J]. *Frontiers in Neurology*, 2019, 10( 1 ): 1142. DOI: 10. 3389/fneur. 2019. 01142.
- [34] Matera E, Gabellone A, Petruzzelli MG, et al. Anti-N-Methyl-D-Aspartate receptor encephalitis with serum anti-thyroid antibodies: A case report and literature review [J]. *The American Journal of Case Reports*, 2021, 22( 1 ): e931104. DOI: 10. 12659/AJCR. 931104.
- [35] Li X, Kong R, Liao Q, et al. Case Report: Anti-N-Methyl-D-Aspartate receptor encephalitis in an elderly patient with primary Sjögren's syndrome [J]. *Frontiers in Neurology*, 2021, 12( 1 ): 656024. DOI: 10. 3389/fneur. 2021. 656024.
- [36] Tadros AR, Atteh G, Vargas DL, et al. Autoimmune encephalitis associated with autoimmune blistering diseases: A case series and retrospective review [J]. *JAAD Case Reports*, 2023, 37( 1 ): 92-97. DOI: 10. 1016/j. jcdr. 2023. 04. 030.
- [37] Zhang YX, Cai MT, Li EC, et al. Efficacy of tocilizumab in anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis with Graves' hyperthyroidism and positive anti-gial fibrillary acidic protein antibodies [J]. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2022, 28( 11 ): 1898-1900. DOI: 10. 1111/cns. 13949.
- [38] Armangue T, Spatola M, Vlagea A, et al. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: A prospective observational study and retrospective analysis [J]. *The Lancet Neurology*, 2018, 17( 9 ): 760-772. DOI: 10. 1016/s1474-4422( 18) 30244-8.
- [39] 付子垚,任海涛,薛岚平,等. 成人病毒性脑炎后自身免疫性脑炎的临床特点 [J]. *中华医学杂志*, 2020, 100( 25 ): 1933-1936. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112137-20200115-00095.
- [40] Esposito S, Autore G, Argentiero A, et al. Autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: A still undefined condition [J]. *Autoimmun Rev*, 2022, 21( 12 ): 103187. DOI: 10. 1016/j. autrev. 2022. 103187.
- [41] Yeshokumar AK, Coughlin A, Fastman J, et al. Seizures in autoimmune encephalitis: A systematic review and quantitative synthesis [J]. *Epilepsia*, 2021, 62( 2 ): 397-407. DOI: 10. 1111/ epi. 16807.
- [42] 张芸,王悠,陈阳美. 继发于自身免疫性脑炎的急性症状性癫痫发作和自身免疫相关性癫痫的特点分析 [J]. *中华神经医学杂志*, 2023, 22( 3 ): 306-310. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115354-20221014-00713.
- [43] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会神经重症协作组. 重症自身免疫性脑炎监测与治疗中国专家共识( 2024 版) [J]. *中华神经科杂志*, 2024, 57( 10 ): 1075-1089. DOI: 10. 3760/cma. j. cn113694-20240208-00088.
- [44] 冯京汇,孙婷,张艳梅,等. 富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白抗体脑炎的临床特点 [J]. *中国临床实用医学*, 2022, 13( 3 ): 45-47. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115570-20220129-00228.
- [45] 陈可心,张海南,周伊雯,等. 成人危重症自身免疫性脑炎患者临床特点和预后分析 [J]. *中国医师杂志*, 2024, 26( 7 ): 974-979. DOI: 10. 3760/cma. j. cn431274-20240605-00903.
- [46] 胡倩,王建秀. 自身免疫性脑炎临床症状特点的研究进展 [J]. *疑难病杂志*, 2020, 19( 8 ): 856-859. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2020. 08. 024.
- [47] Nosadini M, Eyre M, Molteni E, et al. Use and safety of immunotherapeutic management of N-Methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis: A meta-analysis [J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78( 11 ): 1333-1344. DOI: 10. 1001/jamaneurol. 2021. 3188.
- [48] Dumez P, Villagr n-García M, Bani-Sadr A, et al. Specific clinical and radiological characteristics of anti-NMDA receptor autoimmune encephalitis following herpes encephalitis [J]. *Journal of Neurology*, 2024. DOI: 10. 1007/s00415-024-12615-7.

( 收稿日期: 2024 - 09 - 22)