

自身免疫性脑炎的发病机制及临床特征研究进展

蒋琛¹, 向小爽^{1,2*}, 沙永红²

¹湘西自治州人民医院神经内科, 湖南 吉首

²吉首大学医学院, 湖南 吉首

收稿日期: 2025年7月12日; 录用日期: 2025年8月5日; 发布日期: 2025年8月14日

摘要

自身免疫性脑炎(Autoimmune Encephalitis, AE)是一类由免疫系统攻击神经细胞抗原引发的炎症性脑病, 临床表现为精神行为异常、癫痫、认知障碍及运动功能障碍等。其发病机制复杂, 涉及肿瘤(如畸胎瘤、小细胞肺癌)、感染(如单纯疱疹病毒)、遗传因素(如HLA关联)及免疫治疗副作用等。根据抗体类型, AE可分为抗NMDAR脑炎、边缘性脑炎(如抗LGI1、GABABR抗体相关)及其他罕见类型(如抗DPPX、GlyR抗体相关), 各型临床特征差异显著。诊断依赖Graus分层标准(可能AE/抗体阴性可能AE/确定AE)、脑脊液抗体检测、脑电图(如 δ 刷现象)及影像学(如边缘系统MRI异常)。治疗以免疫疗法(糖皮质激素、IVIg)、肿瘤切除及支持治疗为主, 但部分患者预后仍不理想。未来研究需深入探索发病机制、优化诊断技术(如高通量抗体筛查)并开发靶向疗法, 同时需完善鉴别诊断流程以减少误诊率, 最终改善患者的生存质量。

关键词

自身免疫性脑炎, 发病机制, 诊断标准, 鉴别诊断, 免疫治疗

Research Advances in the Pathogenesis and Clinical Features of Autoimmune Encephalitis

Chen Jiang¹, Xiaoshuang Xiang^{1,2*}, Yonghong Sha²

¹Department of Neurology, People's Hospital of Xiangxi Autonomous Prefecture, Jishou Hunan

²School of Medicine, Jishou University, Jishou Hunan

Received: Jul. 12th, 2025; accepted: Aug. 5th, 2025; published: Aug. 14th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 蒋琛, 向小爽, 沙永红. 自身免疫性脑炎的发病机制及临床特征研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(8): 1016-1025. DOI: 10.12677/acm.2025.1582328

Abstract

Autoimmune Encephalitis (AE) is a group of inflammatory brain disorders caused by the immune system targeting neuronal antigens, clinically manifesting as psychiatric symptoms, seizures, cognitive impairment, and motor dysfunction. Its pathogenesis is complex, involving factors such as tumors (e.g., teratoma, small cell lung cancer), infections (e.g., herpes simplex virus), genetic predispositions (e.g., HLA associations), and immunotherapy-related side effects. Based on antibody profiles, AE can be classified into anti-NMDAR encephalitis, limbic encephalitis (e.g., anti-LGI1, anti-GABABR antibody-associated), and other rare subtypes (e.g., anti-DPPX, anti-GlyR antibody-associated), each exhibiting distinct clinical features. Diagnosis relies on the Graus diagnostic criteria (possible AE/antibody-negative probable AE/definite AE), cerebrospinal fluid antibody testing, electroencephalography (e.g., δ brush phenomenon), and neuroimaging (e.g., MRI abnormalities in the limbic system). Treatment primarily involves immunotherapy (e.g., corticosteroids, IVIg), tumor resection, and supportive care, though outcomes remain suboptimal for some patients. Future research should focus on elucidating pathogenic mechanisms, refining diagnostic techniques (e.g., high-throughput antibody screening), and developing targeted therapies, while improving differential diagnostic protocols to reduce misdiagnosis rates, ultimately enhancing patient quality of life.

Keywords

Autoimmune Encephalitis, Pathogenesis, Diagnostic Criteria, Differential Diagnosis, Immunotherapy

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

自身免疫性脑炎(Autoimmune Encephalitis, AE)是一组疾病,其特征是脑内发生的炎症反应,这种反应是基于一种针对神经细胞的免疫反应引起的病理过程[1]。AE 起初被认为是一种伴随基础肿瘤的病症,主要损害边缘系统,并迅速引发认知及记忆功能异常和癫痫等症状。后来的研究揭示了与该病相关的自身免疫抗体,随着检测抗神经元抗体的技术进步和在临床上的广泛应用,科研人员已经识别出多种与 AE 有关的抗体[2]。尽管 AE 的确切病因尚未完全阐明,但研究者们已经提出了多种理论来解释其可能的发病机制。其中,肿瘤和感染与 AE 之间的潜在联系尤其吸引了科学界的广泛兴趣。此外,遗传因素在 AE 的易感性中所扮演的角色,以及免疫检查点抑制剂(Immune Checkpoint Inhibitors, ICIs)的使用与 AE 发生之间的关联,也正在成为研究的热点。不同类型的 AE 可能涉及不同的自身抗体,如抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)抗体、抗富亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1 (LGI1)抗体等,这些抗体的存在与特定的临床综合征密切相关[3]。AE 发病率约占全部脑炎的 10%~20% [4],国际流行病学研究显示,在 1995 年至 2015 年间,自身免疫性脑炎的发病率大约为 0.8/10 万人每年[5]。AE 可分为不同的类型,并且不同类型的 AE 临床特征不尽相同,通常 AE 可分为三类,第一种为 NMDAR 抗体相关脑炎,表现为精神异常、震颤、舞蹈动作、癫痫发作、意识不清、呼吸和自主神经功能障碍;第二种为边缘性脑炎,主要症状为精神行为异常、癫痫和记忆减退,脑脊液检查显示炎症;第三种为其他自身免疫性脑炎,可能影响中枢和周围神经系统,呈现特定临床特征。本文旨在综述当前关于 AE 的研究进

展, 特别关注其发病机制及临床特征, 以期为未来的研究和临床实践提供参考。

2. 自身免疫性脑炎的发病机制

AE 的发病机制非常复杂, 尚未完全明确, 不同自身抗体引发的 AE 在发生和临床表现上存在差异, 目前已知 AE 的发病机制与多种因素相关。部分 AE 与肿瘤相关, 尤其是抗神经元细胞内抗原抗体如抗 Hu、抗 Ma2 等, 它们通常与肺癌、睾丸癌等肿瘤有关。此外, AE 也可能由感染、疫苗接种或分子模拟等机制触发。遗传易感性也在 AE 的发病中起一定作用, 如某些人类白细胞抗原(HLA)与特定 AE 亚型有较强的相关性。例如, 抗 NMDAR 抗体与神经细胞的 NMDAR 结合后, 可以显著降低突触的数量。相比之下, 抗 GABAB 受体抗体虽然抑制了受体的功能, 但它们不会改变突触的数量。LGI1 和 CASPR2 的自身抗体能够干扰突触蛋白间的相互作用[6]; 而抗 Neurexin-3 α 抗体则改变了突触的形成过程; IgLON5 的自身抗体能够引发 Tau 蛋白的异常聚集[7]。虽然 AE 主要表现为脑炎, 但也有一些病例表现为小脑综合征或慢性脑部疾病, 例如与 IgLON5 抗体相关的慢性脑病[8]。

由于神经元内部的抗原抗体无法直接接触到细胞内部的抗原, 因此它们本身不直接引发疾病。它们的病理作用主要通过激活细胞毒性 T 细胞来实现。这些细胞毒性 T 细胞, 特别是 CD8⁺ T 细胞, 在炎症环境中被激活, 并能识别由肿瘤细胞呈递的、与 MHC-I 分子结合的抗原复合物。一旦激活, 这些 T 细胞能够释放穿孔素和颗粒酶, 导致目标神经细胞凋亡, 引发神经功能受损[9]。对于攻击神经元内部突触蛋白的抗体, 例如 Amphiphysin 抗体, 它们可以促使抗原在细胞内被内化, 干扰神经末梢的正常回收过程, 从而破坏 GABA 能突触的功能。GAD 抗体则通过影响 GAD65 的功能, 干扰 GABA 的合成和释放, 引起神经突触的功能障碍, 这些机制共同导致了自身免疫性脑炎的复杂病理过程[10]。

肿瘤和某些病毒感染与 AE 的发病风险密切相关。特别是, 畸胎瘤与抗 NMDAR 脑炎的关联, 以及小细胞肺癌与抗 GABAA 受体 AE 的联系均已被发现。这些肿瘤可能通过释放与神经系统相似的抗原, 错误地激活了免疫系统, 从而引发了 AE。值得注意的是, 霍奇金淋巴瘤患者虽然出现了 DNER、mGluR1 和 mGluR5 脑炎, 但这些情况并未伴随 AE 相关抗原的产生[11]。在病毒感染方面, 约有 20% 的单纯疱疹病毒脑炎患者在感染后几周可能会发展为 AE, 其中 NMDAR 抗体起主要作用, 这可能是因为病毒感染诱发了大脑内的炎症反应, 促进了自身抗原的产生, 进而在神经系统外触发了自身免疫反应。研究发现, 病毒可能触发了患者体内异常的免疫反应过程[12], 单纯疱疹病毒(HSV)与抗 NMDAR 脑炎之间存在密切联系, HSV 脑炎患者有可能发展为抗 NMDAR 脑炎[13]。此外, EB 病毒可能与 MOG 脑炎相关。值得注意的是, 成人和儿童在病毒后 AE 的临床表现上有所不同, 儿童更常见的症状是舞蹈症和意识障碍, 而成人则通常表现为精神行为异常和认知功能改变[14]。

3. 自身免疫性脑炎分类及临床特征

AE 的临床表现呈现出广泛的多样性和变化性, 不同类型的抗体导致的 AE 表现出不同的临床特征, 导致产生 AE 的抗体种类繁多, 这也是 AE 的临床表现多样的原因。很多研究者按照 AE 致病抗体不同来将 AE 分类, 而根据 2022 年中国专家共识[4], 自身免疫性脑炎(AE)主要分为三大类: 1) 抗 NMDAR 抗体脑炎: 这种类型通常表现为全面的脑部炎症症状, 包括精神行为的改变、震颤、舞蹈症、癫痫发作、意识障碍、中枢性呼吸衰竭和自主神经功能障碍。2) 边缘性脑炎: 涉及抗 LGI1、抗 GABA_BR 受体、抗 AMPAR 和抗 GAD65 抗体, 其特征性症状有精神行为异常、癫痫和近期记忆减退等。3) 其他自身免疫性脑炎: 这类 AE 可影响中枢和周围神经系统, 表现为特殊的临床症状, 如与 CASPR2 抗体相关的莫旺综合征、抗 GABA_AR 抗体引起的脑炎、与 GlyR 抗体相关的 PERM 综合征, 以及其他如 DPPX 抗体和 IgLON5 抗体引起的脑炎等。

3.1. 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-Methyl-D-Aspartate Receptor, NMDAR)抗体脑炎

NMDAR 抗体脑炎是 AE 中最常见的类型, NMDAR 是一种复合型的离子通道受体, 由多个亚单位构成, 主要分布在大脑的海马区, 也存在于额叶和边缘系统。这种受体在神经信号传递、突触可塑性以及学习记忆中扮演着关键角色[15]。NMDAR 的异常激活可能引起癫痫和痴呆等症状, 而其功能低下则可能导致幻觉和妄想等精神症状。研究表明, 抗 NMDAR 脑炎患者的体内存在一种 IgG, 这种 IgG 能够暂时抑制谷氨酸能突触的功能, 进而引起癫痫发作、精神行为异常和认知障碍等临床表现[16]。在疾病的早期阶段, 患者可能会经历一些非特异性症状, 如头痛、发热、腹泻和疲劳, 这些症状难以与病毒感染区分, 导致诊断上的挑战。AE 的特征性表现包括早期的精神症状、癫痫发作, 以及随后可能出现的严重脑功能损害, 这些精神症状可能包括焦虑、行为变化、幻觉、思维混乱和失眠等, 有时导致患者首先寻求精神科的帮助。随着疾病的进展, 患者可能发展出反应迟钝、语言能力下降、情感淡漠, 以及肌张力增高和运动障碍等, 此外, 一些患者可能会出现自主神经功能障碍, 表现为血压下降、心律失常和体温波动, 严重者可能需要呼吸支持[17]。Ariño 等研究者[18]在对 18 位抗 NMDAR 抗体脑炎患者进行的睡眠功能研究中发现, 患者的睡眠模式从失眠转变为嗜睡, 与睡眠周期的正常活跃到恢复阶段的变化不同步, 即便停用抗精神病药、抗癫痫药物或苯二氮卓类药物后, 患者依然持续出现过度睡眠的状况。抗 NMDAR 抗体脑炎的主要症状包括精神行为改变、癫痫、认知功能下降、意识不清和中枢性呼吸问题, 但睡眠问题往往被忽视, 可能因为其他神经精神症状而不明显。实际上, 由于 AE 能够影响大脑中所有与睡眠相关的网络, 患者可能会出现各种睡眠障碍, 并且这些障碍通常会持续到病情的急性期之后, 对患者的日常生活质量造成影响[19]。

3.2. 边缘性脑炎

说到抗 GABA_BR 受体, 我们首先得了解抗 γ -氨基丁酸(γ -Aminobutyric Acid Receptor, GABA), 它是一种在中枢神经系统中发挥作用的抑制性神经递质, 它与睡眠调节、防止惊厥和记忆过程密切相关, 并对大脑免受炎症和物理损伤提供一定程度的保护, 当 GABA 与神经元表面的受体结合时, 它能通过影响离子通道的活动来抑制神经突触, 有助于控制神经网络中细胞的过度兴奋, 防止神经元同步放电, 并允许新的刺激打断这种同步活动[20]。GABA 受体分为 GABA_AR 和 GABA_BR, 当自身抗体结合到 GABA_BR 后, 它们通过影响氯离子流动和 G 蛋白信号传导来调节神经元的兴奋性。GABA_BR 型脑炎的典型症状包括快速发病、认知功能快速下降、难以控制的癫痫以及共济失调等。大约一半的患者会伴有小细胞肺癌或神经内分泌肿瘤, 疾病的管理与治疗原发肿瘤紧密相关。抗 GABA_BR 抗体脑炎主要影响老年男性, 其临床表现主要包括癫痫、记忆减退和精神行为的改变。此外, 患者可能还会出现眼肌痉挛、小脑失调和脑干炎症等症状, 在伴有肿瘤的患者中, 小细胞肺癌是最常见的类型, 对于没有肿瘤的患者, 免疫治疗通常效果较好, 而对肿瘤的综合治疗可以在一定程度上提高患者的生存率[21]。

抗 AMPAR 抗体脑炎在 2009 年被报道[22], AMPAR 通过响应谷氨酸信号参与调节神经元的兴奋性, 属于兴奋性神经传递途径的一部分[23]。抗 AMPAR 抗体能够导致突触后膜 AMPAR 数量减少, 进而引起神经元功能降低, 表现为相应的临床症状。这种脑炎主要影响中年女性, 其临床表现通常包括意识障碍、记忆减退和癫痫发作。与该脑炎相关的肿瘤通常在神经系统症状出现后被诊断, 常见的有肺癌和乳腺癌, 抗 AMPAR 脑炎在临床上较为罕见, 其临床表现缺乏特异性, 且常与乳腺癌、小细胞肺癌和胸腺瘤等肿瘤相关[24]。

3.3. 其他自身免疫性脑炎

我国于 2019 年第一次报道 GABA_AR 抗体脑炎[25], 抗 GABA_AR 抗体脑炎的主要症状是频繁且难以

用常规手段控制的癫痫发作。儿童患者往往更易经历癫痫发作,而老年患者尤其是那些伴有肿瘤的,癫痫发作的可能性相对较低。大约 40%的此类脑炎患者会伴随肿瘤,胸腺瘤是最常见的,但也可能出现霍奇金淋巴瘤和多发性骨髓瘤等。在这类脑炎中,大脑的幕上区域,包括边缘叶、额叶和颞叶,通常是受影响的区域,扣带回也常常被累及。脑损伤的模式可能呈现融合性或斑点性,其中融合型患者的预后通常更差,在治疗过程中,脑损伤的严重程度可能会随免疫治疗的进行而减轻,而在复发时加重[26]。

抗 DPPX 抗体脑炎是一种通常缓慢起病且慢性发展的罕见疾病,与 B 细胞淋巴瘤有较高的关联性。患者早期可能经历腹泻和体重减轻,随后发展为中枢神经系统过度兴奋、自主神经功能障碍、精神心理问题和认知功能损害等非特异性症状。确诊主要依赖于脑脊液或血清中抗 DPPX 抗体的检测,但因影像学缺乏特异性,诊断过程充满挑战,易与其他疾病混淆。DPPX-6 作为一种跨膜糖蛋白,对钾离子通道稳定性和树突信号整合起着关键作用,抗 DPPX-6 阳性患者常表现为自主神经功能障碍和中枢神经系统过度兴奋,如癫痫发作、肌肉僵硬、痉挛和焦虑不安,且由于 DPPX-6 在消化道中的表达,患者也可能伴有腹泻和体重减轻等症状[27]。

抗 GlyR 抗体主要作用于受体的 $\alpha 1$ 亚基,导致运动神经元过度兴奋,引起肌强直和肌阵挛等临床症状[28]。这种抗体攻击的是位于抑制性突触后膜上的 GlyR,这是一种介导氯离子运输的受体,通过微管结合蛋白定位于抑制性突触表面,在脊髓和脑中参与抑制性神经递质的调控[29]。此外, GlyR 也在海马的中间神经元和锥体神经元的 GABA 能突触中有分布。抗 GlyR 抗体脑炎多见于 40~50 岁年龄段,临床表型多样,以僵人综合征(SPSD)较为常见,大约 10%的 PSD 患者可检测到该抗体,其检出率仅次于抗 GAD 抗体。除了 PSD,患者还可能表现为癫痫、共济失调、帕金森综合征和视神经炎等。GlyR 介导的 CNS 抑制性神经传递,当其功能障碍时,可导致神经元的过度兴奋。因此,抗 GlyR 抗体脑炎的临床表现复杂多变,涉及多个神经系统功能。

4. 自身免疫性脑炎的辅助检查

AE 的辅助检查通常包括脑脊液检查、神经影像学检查和脑电图(EEG)。脑脊液检查是评估 AE 的关键,它涉及细胞计数和分化、蛋白质、葡萄糖、IgG 指数和合成率等,其中脑脊液白细胞数可能轻度升高或正常,淋巴细胞性炎症可能存在,且寡克隆区带可能呈阳性。神经影像学检查,包括磁共振成像(MRI)和正电子发射断层扫描(PET),可能显示边缘系统 T2 或 FLAIR 序列的异常信号,以及边缘系统的高代谢改变。脑电图(EEG)可能显示局灶性癫痫或癫痫样放电,或者弥漫或多灶分布的慢波节律。这些检查结果的综合分析有助于诊断 AE,并与其他疾病进行鉴别诊断。

4.1. 脑脊液检查

检测脑脊液或血清中的抗神经元抗体是确诊自身免疫性脑炎的关键实验,因此将 AE 患者脑脊液及血清同时送检,可提高抗体阳性率。抗体检测的阳性率在血清和脑脊液样本中有所差异, NMDAR 抗体的阳性率最高,达到 79.7%,血清中的阳性率高于脑脊液。而 CASPR2、LGI1 和 GABABR 抗体的阳性率较低,分别为 1.3%、5.6%和 12.8%,这些抗体在脑脊液中的阳性率相对较高[30] [31]。大多数自身免疫性脑炎(AE)患者的脑脊液常规检查结果并无明显特异性,通常表现为白细胞计数正常或轻微至中度升高,且以淋巴细胞为主。大约一半的边缘性脑炎患者脑脊液中的蛋白质水平会升高,并且寡克隆带(OBs)检测呈阳性[32]。解读抗体检测结果需要谨慎,因为有些抗体即使呈阳性,患者也可能没有神经系统症状。例如, Hu 抗体在 20%的小细胞肺癌患者中可能检测为阳性,但这些患者可能没有表现出任何异常,尽管如此,由于 Hu 抗体与小细胞肺癌有较强的相关性,建议这些患者定期进行肿瘤筛查[33]。

4.2. 脑电图

尽管多数 AE 患者的脑电图(EEG)缺乏特异性, EEG 检查对于癫痫的诊断、分类以及确定病灶位置至关重要, 此外, EEG 对于区分局灶性或弥漫性病变, 以及功能性或结构性异常也提供了重要的辅助信息。AE 患者的脑电图可能显示正常, 或者表现为局部或全面的慢波活动, 有时伴有或不伴有癫痫样放电。在癫痫患者中, 如果 EEG 显示持续的慢波、前额区的间歇性节律性放电(FIRDA)以及 δ 波刷现象, 这可能暗示自身免疫性脑炎的存在[34]。脑电图在抗 NMDAR 脑炎的诊断中具有重要的参考价值。虽然大部分患者的 EEG 可能表现正常, 但异常的 EEG 结果通常显示为多灶性或弥漫性慢波, 癫痫波的出现在这类患者中较少见。特别是, δ 刷(delta brush)现象是抗 NMDAR 脑炎的一个较为特异性的 EEG 表现, 它由在弥漫性 δ 波背景上叠加的节律性 β 波组成, 与病情的严重程度相关[32]。值得注意的是, 尽管 δ 刷是抗 NMDAR 脑炎的特征性 EEG 改变, 但其出现率并不高。因此, 在解读 EEG 结果时, 需要综合考虑患者的临床表现和其他辅助检查结果, 以避免误诊。

4.3. 影像学检查

在自身免疫性脑炎(AE)的诊断中, 磁共振成像(MRI)是一种常规的影像学检查手段。尽管 MRI 检查对于确定 AE 的具体病因和抗体类型不是决定性的, 但它在排除其他可能导致神经功能障碍的疾病方面发挥着重要作用, 如缺血性或出血性卒中、脑肿瘤和缺氧损伤等[4]。此外, AE 患者的 MRI 表现多样, 但边缘系统受累是其典型特点, 这有助于临床医生快速作出适当的检查。对于细胞内抗原相关的 AE, 头颅 MRI 常表现为颞叶内侧异常, 而细胞表面抗原相关 AE 头颅 MRI 常为正常或颞叶内侧以外的区域异常。不同类型的 AE 急性期 FDG-PET 表现不同, 但晚期所有 AE 患者均可出现不同程度的脑萎缩, 其中以海马萎缩多见[35]。抗 NMDAR 脑炎是自身免疫性脑炎(AE)中最常见的一种, 其在脑部的病变范围广泛, 且缺乏明显的特异性。研究表明, 大约 23%~50%的抗 NMDAR 脑炎患者的影像学检查会出现异常, 这些异常多发生在额叶、内侧颞叶和顶叶, 同时丘脑、基底节和脑干等区域也容易受到影响[36]。对于抗 LGI1 脑炎, 不同研究中影像学异常的比例有所差异, 大约 18%~84%的患者头颅 MRI 显示异常, 在病程早期, 基底节区可能首先受到影响, 随着病情进展, 颞叶也可能逐渐被累及, 表现为明显的单侧或双侧受累, 这些影像学特征有助于医生对 AE 进行诊断和评估[37][38]。因此, 影像学检查, 如头颅 MRI, 在 AE 早期确诊中具有十分重要的作用。

5. 治疗与预后

AE 的治疗需采取多模式策略, 包括免疫治疗、肿瘤管理(如相关)、支持治疗及预后评估。一线免疫治疗以快速抑制炎症为目标, 推荐糖皮质激素(如甲泼尼龙 1 g/日静滴 3~5 天)联合静脉免疫球蛋白(IVIG, 2 g/kg 分 5 天输注)或血浆置换(PLEX, 隔日 1 次, 共 5~7 次), 早期干预(≤ 30 天)可显著改善预后[39][40]。若一线治疗 10~14 天无效, 需升级至二线免疫治疗, 如利妥昔单抗(抗 CD20 单抗, 375 mg/m²/周 $\times$ 4 周)或环磷酰胺(750 mg/m²/月, 3~6 个月), 难治性病例可选用托珠单抗(抗 IL-6R)或硼替佐米(蛋白酶体抑制剂) [41]。对于肿瘤相关 AE (如抗 NMDAR 脑炎合并卵巢畸胎瘤), 原发肿瘤切除是治疗核心, 术后 5 年生存率可达 76.9% (非手术者 35.8%), 且需联合免疫治疗以降低复发风险[42]。支持治疗包括抗癫痫药物(如左乙拉西坦)、精神症状管理(如喹硫平)及重症监护(机械通气、自主神经功能监测), 长期康复与维持治疗(1~2 年)可减少复发[43]。预后受多重因素影响: 意识障碍(GCS < 9 , OR = 12.45)、自主神经功能障碍、治疗延迟(> 30 天)提示不良结局, 而早期免疫治疗、低中性粒细胞 - 淋巴细胞比值(NLR)及 CD19⁺ B 细胞计数高则关联良好预后[44]。

6. 诊断标准与鉴别诊断

对于 AE 的诊断标准,我们主要综述了 2016 年 Graus 等人提出的 AE 诊断标准, Graus 诊断标准突破了传统依赖抗体检测的局限性,建立了三级分层诊断体系(可能 AE/抗体阴性可能 AE/确定 AE),使临床医生能够早期干预[45]。该体系的核心逻辑如下。

6.1. 可能 AE (Possible AE)

诊断需同时满足以下 3 项条件: 1) 急性起病(<3 个月): 表现为记忆缺陷、精神行为异常或意识障碍。2) 至少 1 项支持性客观证据: 新发中枢神经系统(CNS)局灶性症状(如运动障碍、言语障碍); 不明原因癫痫(尤其是难治性癫痫); 脑脊液(CSF)白细胞 $> 5/\text{mm}^3$ (提示炎症); MRI 显示脑炎相关异常信号(如边缘叶 T2/FLAIR 高信号)。3) 合理排除其他病因: 如感染(病毒、细菌)、代谢性疾病(如肝性脑病)、中毒(如药物过量)等。临床案例: 一名 25 岁女性出现急性幻视、躁狂发作, CSF 检查显示淋巴细胞轻度增多($8/\text{mm}^3$), MRI 未见异常, 病毒 PCR 检测阴性。即使抗体检测尚未完成, 仍可诊断为“可能 AE”并立即启动免疫治疗(如激素 + IVIG), 避免延误治疗时机[46]。

6.2. 抗体阴性但可能 AE (Seronegative Probable AE)

适用于抗体检测阴性(占 AE 的 40%~50%)但仍高度怀疑 AE 的患者, 需满足: 1) 典型临床表现: 如边缘性脑炎(记忆力下降、精神症状)、抗 NMDAR 脑炎(精神行为异常 + 运动障碍 + 自主神经不稳)等, 且排除已知 AE 综合征的抗体阴性情况。2) 至少 2 项客观证据支持: MRI 炎性病灶(如双侧海马 T2 高信号); CSF 特异性免疫异常(寡克隆带阳性或 IgG 指数升高); 脑活检证实炎症浸润(如淋巴细胞浸润, 排除肿瘤/感染)。临床案例: 一名 65 岁男性亚急性进展性认知功能衰退, CSF 检测显示寡克隆带阳性, MRI 见双侧海马 T2 高信号, 但所有已知 AE 抗体(抗 NMDAR、LGI1 等)均为阴性。仍可归类为“抗体阴性可能 AE”并接受免疫治疗, 避免因抗体阴性漏诊[47]。

6.3. 确定 AE (Definite AE)

需满足特定抗体阳性(细胞表面/突触蛋白抗体)或典型综合征 + 肿瘤关联(如边缘叶脑炎伴肺癌)。

6.4. 鉴别诊断

近 5 年研究显示, 高达 46% 的初诊 AE 为其他疾病, 并主要分为感染性脑炎、精神疾病、肿瘤性疾病、神经退行性疾病和代谢/中毒性脑病五大类[48]。其中感染性脑炎误诊率较高, 如单纯疱疹病毒性脑炎, 其鉴别要点为颞叶出血坏死灶、CSF PCR 阳性, 而差异点为 AE 罕见出血灶; 神经梅毒, 鉴别要点为 RPR/TPPA 阳性、阿罗瞳孔, 差异点为 AE 无血清学阳性标志; 结核性脑膜炎, 鉴别要点为颅底强化、CSF 糖 $< 2.2 \text{ mmol/L}$, 差异点为 AE 正常。

7. 小结与展望

自身免疫性脑炎(AE)是一类由针对神经细胞的免疫反应引起的脑内炎症性疾病, 其发病机制涉及肿瘤、感染、遗传易感性及免疫治疗等多因素相互作用。近年来, 随着 Graus 诊断标准的应用和抗体检测技术的进步, AE 的早期诊断率显著提高。临床分型(如抗 NMDAR 脑炎、边缘性脑炎等)的细化及个体化治疗策略(如免疫治疗、肿瘤切除)的优化, 为改善患者预后提供了重要支持。然而, 目前仍存在以下挑战: 1) 约 40%~50% 的临床疑似病例抗体检测阴性, 需依赖多模态评估(如脑脊液免疫标志物、影像特征)以降低漏诊风险; 2) 部分难治性 AE 对现有免疫治疗反应不佳, 亟需开发新型靶向药物(如针对特定细胞因子的生物制剂); 3) 长期随访数据缺乏, 需建立预后预测模型(如基于 NLR、 CD19^+ B 细胞计数的风险评估体系)。

参考文献

- [1] Sanvito, F., Pichiecchio, A., Paoletti, M., Rebella, G., Resaz, M., Benedetti, L., *et al.* (2024) Autoimmune Encephalitis: What the Radiologist Needs to Know. *Neuroradiology*, **66**, 653-675. <https://doi.org/10.1007/s00234-024-03318-x>
- [2] Dalmau, J. and Graus, F. (2023) Diagnostic Criteria for Autoimmune Encephalitis: Utility and Pitfalls for Antibody-Negative Disease. *The Lancet Neurology*, **22**, 529-540. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(23\)00083-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(23)00083-2)
- [3] Nissen, M.S., Ryding, M., Meyer, M. and Blaabjerg, M. (2020) Autoimmune Encephalitis: Current Knowledge on Subtypes, Disease Mechanisms and Treatment. *CNS & Neurological Disorders—Drug Targets*, **19**, 584-598. <https://doi.org/10.2174/1871527319666200708133103>
- [4] 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.
- [5] Dubey, D., Pittock, S.J., Kelly, C.R., McKeon, A., Lopez-Chiriboga, A.S., Lennon, V.A., *et al.* (2018) Autoimmune Encephalitis Epidemiology and a Comparison to Infectious Encephalitis. *Annals of Neurology*, **83**, 166-177. <https://doi.org/10.1002/ana.25131>
- [6] Michael, S., Waters, P. and Irani, S.R. (2020) Stop Testing for Autoantibodies to the VGKC-Complex: Only Request LGI1 and Caspr2. *Practical Neurology*, **20**, 377-384. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2019-002494>
- [7] Dalmau, J., Geis, C. and Graus, F. (2017) Autoantibodies to Synaptic Receptors and Neuronal Cell Surface Proteins in Autoimmune Diseases of the Central Nervous System. *Physiological Reviews*, **97**, 839-887. <https://doi.org/10.1152/physrev.00010.2016>
- [8] Sabater, L., Gaig, C., Gelpi, E., Bataller, L., Lewerenz, J., Torres-Vega, E., *et al.* (2014) A Novel Non-Rapid-Eye Movement and Rapid-Eye-Movement Parasomnia with Sleep Breathing Disorder Associated with Antibodies to IgLON5: A Case Series, Characterisation of the Antigen, and Post-Mortem Study. *The Lancet Neurology*, **13**, 575-586. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(14\)70051-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(14)70051-1)
- [9] Iorio, R., Spagni, G. and Masi, G. (2019) Paraneoplastic Neurological Syndromes. *Seminars in Diagnostic Pathology*, **36**, 279-292. <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2019.06.005>
- [10] Devine, M.F., Kothapalli, N., Elkhooly, M. and Dubey, D. (2021) Paraneoplastic Neurological Syndromes: Clinical Presentations and Management. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, **14**, 1-19. <https://doi.org/10.1177/1756286420985323>
- [11] Lai, Q., Wang, N., Wang, B. and Chen, Y. (2024) The Correlation of GluR3B Antibody with T Lymphocyte Subsets and Inflammatory Factors and Their Role in the Progression of Epilepsy. *Journal of Translational Medicine*, **22**, Article No. 877. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05699-2>
- [12] Erickson, T.A., Muscal, E., Munoz, F.M., Lotze, T., Hasbun, R., Brown, E., *et al.* (2020) Infectious and Autoimmune Causes of Encephalitis in Children. *Pediatrics*, **145**, e20192543. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-2543>
- [13] Armangue, T., Spatola, M., Vlaga, A., Mattozzi, S., Cárceles-Cordon, M., Martinez-Heras, E., *et al.* (2018) Frequency, Symptoms, Risk Factors, and Outcomes of Autoimmune Encephalitis after Herpes Simplex Encephalitis: A Prospective Observational Study and Retrospective Analysis. *The Lancet Neurology*, **17**, 760-772. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30244-8](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30244-8)
- [14] Prüss, H. (2017) Postviral Autoimmune Encephalitis: Manifestations in Children and Adults. *Current Opinion in Neurology*, **30**, 327-333. <https://doi.org/10.1097/wco.0000000000000445>
- [15] Susin, E. and Destexhe, A. (2023) A Network Model of the Modulation of γ Oscillations by NMDA Receptors in Cerebral Cortex. *eNeuro*, **10**, ENEURO.0157-23.2023. <https://doi.org/10.1523/eneuro.0157-23.2023>
- [16] Xue, H., Hu, J., Chen, Y., Huang, W., Liu, H., Xu, H., *et al.* (2024) Anti-NMDAR Encephalitis with Delayed Ovarian Teratoma in a Young Woman: A Case Report with 5 Years of Follow-Up. *BMC Neurology*, **24**, Article No. 377. <https://doi.org/10.1186/s12883-024-03891-x>
- [17] Muñoz-Castrillo, S. and Honnorat, J. (2024) Genetic Predisposition to Autoimmune Encephalitis and Paraneoplastic Neurological Syndromes. *Current Opinion in Neurology*, **37**, 329-337. <https://doi.org/10.1097/wco.0000000000001263>
- [18] Ariño, H., Muñoz-Lopetegi, A., Martinez-Hernandez, E., Armangue, T., Rosa-Justicia, M., Escudero, D., *et al.* (2020) Sleep Disorders in Anti-NMDAR Encephalitis. *Neurology*, **95**, e671-e684. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000009987>
- [19] Muñoz-Lopetegi, A., Graus, F., Dalmau, J. and Santamaria, J. (2020) Sleep Disorders in Autoimmune Encephalitis. *The Lancet Neurology*, **19**, 1010-1022. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(20\)30341-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(20)30341-0)
- [20] Alexopoulos, H. and Dalakas, M.C. (2019) The Immunobiology of Autoimmune Encephalitides. *Journal of Autoimmunity*, **104**, Article ID: 102339. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102339>
- [21] Tezer, F.I., Firat, A., Tuzun, E., Unal, I., Soylemezoglu, F., Bilginer, B., *et al.* (2017) Immunopathology in Drug Resistant Mesial Temporal Lobe Epilepsy with Different Types of Hippocampal Sclerosis. *International Journal of Neuroscience*,

- 128, 421-428. <https://doi.org/10.1080/00207454.2017.1389928>
- [22] Lai, M., Hughes, E.G., Peng, X., Zhou, L., Gleichman, A.J., Shu, H., *et al.* (2009) AMPA Receptor Antibodies in Limbic Encephalitis Alter Synaptic Receptor Location. *Annals of Neurology*, **65**, 424-434. <https://doi.org/10.1002/ana.21589>
- [23] Iizuka, T. (2019) Recent Progress in Autoimmune Encephalitis and Its Related Disorders. *Rinsho Shinkeigaku*, **59**, 491-501. <https://doi.org/10.5692/clinicalneuro.001314>
- [24] Matthews, E., Schmitt, B., Passeri, M., Mizenko, C., Orjuela, K. and Piquet, A. (2022) AMPA Receptor Encephalitis in a Patient with Metastatic Breast Cancer Receiving Palbociclib: A Case Report. *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*, **9**, e200012. <https://doi.org/10.1212/nxi.000000000000200012>
- [25] 邓波, 章彤彤, 陈向军, 等. 抗 γ -氨基丁酸 A 型受体脑炎: 以癫痫为突出表现的新型自身免疫性脑炎[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(2): 85-91.
- [26] Deng, B., Cai, M., Qiu, Y., *et al.* (2022) MRI Characteristics of Autoimmune Encephalitis with Autoantibodies to GABAA Receptor: A Case Series. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, **9**, e200040.
- [27] Wang, B., Wang, C., Feng, J., Hao, M. and Guo, S. (2022) Clinical Features, Treatment, and Prognostic Factors in Neuronal Surface Antibody-Mediated Severe Autoimmune Encephalitis. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 890656. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.890656>
- [28] Crisp, S.J., Balint, B. and Vincent, A. (2017) Redefining Progressive Encephalomyelitis with Rigidity and Myoclonus after the Discovery of Antibodies to Glycine Receptors. *Current Opinion in Neurology*, **30**, 310-316. <https://doi.org/10.1097/wco.0000000000000450>
- [29] Yu, J., Zhu, H., Lape, R., Greiner, T., Du, J., Lü, W., *et al.* (2021) Mechanism of Gating and Partial Agonist Action in the Glycine Receptor. *Cell*, **184**, 957-968.e21. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.026>
- [30] Guan, H.Z., Ren, H.T. and Cui, L.Y. (2016) Autoimmune Encephalitis: An Expanding Frontier of Neuroimmunology. *Chinese Medical Journal*, **129**, 1122-1127. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.180514>
- [31] Gu, Y., Zhong, M., He, L., Li, W., Huang, Y., Liu, J., *et al.* (2019) Epidemiology of Antibody-Positive Autoimmune Encephalitis in Southwest China: A Multicenter Study. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article 2611. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02611>
- [32] Lascano, A.M., Vargas, M.I. and Lalive, P.H. (2019) Diagnostic Tools for Immune Causes of Encephalitis. *Clinical Microbiology and Infection*, **25**, 431-436. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.12.012>
- [33] Gilligan, M., McGuigan, C. and McKeon, A. (2023) Paraneoplastic Neurologic Disorders. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, **23**, 67-82. <https://doi.org/10.1007/s11910-023-01250-w>
- [34] Moise, A., Karakis, I., Herlopian, A., Dhakar, M., Hirsch, L.J., Cotsonis, G., *et al.* (2019) Continuous EEG Findings in Autoimmune Encephalitis. *Journal of Clinical Neurophysiology*, **38**, 124-129. <https://doi.org/10.1097/wnp.0000000000000654>
- [35] 徐秦岚, 孟雪, 刘献增. 自身免疫性脑炎影像学特征的研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2020, 14(12): 1009-1012.
- [36] Liao, S., Li, C., Bi, X., Guo, H., Qian, Y., Liu, X., *et al.* (2021) Anti-Neuron Antibody Syndrome: Clinical Features, Cytokines/Chemokines and Predictors. *Journal of Neuroinflammation*, **18**, Article No. 282. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02259-z>
- [37] Li, Y., Song, F., Liu, W. and Wang, Y. (2020) Clinical Features of Nine Cases of Leucine-Rich Glioma Inactivated 1 Protein Antibody-Associated Encephalitis. *Acta Neurologica Belgica*, **121**, 889-897. <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01336-z>
- [38] Qiao, S., Wu, H.K., Liu, L.L., Wang, M., Zhang, R., Han, T., *et al.* (2021) Clinical Features and Long-Term Outcomes of Anti-Leucine-Rich Glioma-Inactivated 1 Encephalitis: A Multi-Center Study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **17**, 203-212. <https://doi.org/10.2147/ndt.s292343>
- [39] 谢竹霄, 王佳伟, 刘磊. 自身免疫性脑炎治疗策略的现状与展望[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2021, 28(3): 187-193.
- [40] Abboud, H., Probasco, J.C., Irani, S., Ances, B., Benavides, D.R., Bradshaw, M., *et al.* (2021) Autoimmune Encephalitis: Proposed Best Practice Recommendations for Diagnosis and Acute Management. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **92**, 757-768. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-325300>
- [41] Liu, F., Zhang, B., Huang, T., Wang, B., Wang, C., Hao, M., *et al.* (2022) Influential Factors, Treatment and Prognosis of Autoimmune Encephalitis Patients with Poor Response to Short-Term First-Line Treatment. *Frontiers in Neurology*, **13**, Article 861988. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.861988>
- [42] Chernyshkova, I., Estefan, B., Hoque, M.R. and Lee, A. (2020) Neurologic Presentation of Probable Seronegative Paraneoplastic Encephalitis in a Woman with an Ovarian Teratoma. *Cureus*, **12**, e8485. <https://doi.org/10.7759/cureus.8485>

-
- [43] Schubert, J., Brämer, D., Huttner, H.B., Gerner, S.T., Fuhrer, H., Melzer, N., *et al.* (2019) Management and Prognostic Markers in Patients with Autoimmune Encephalitis Requiring ICU Treatment. *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*, **6**, e514. <https://doi.org/10.1212/nxi.0000000000000514>
- [44] Han, B., Dai, Y., Peng, J., Yuan, T., Yin, Q. and Yang, L. (2024) Study on Clinical Features and Factors Related to Long-Term Outcomes of Antibody-Negative Autoimmune Encephalitis. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, **11**, 1325-1337. <https://doi.org/10.1002/acn3.52049>
- [45] Graus, F., Titulaer, M.J., Balu, R., Benseler, S., Bien, C.G., Cellucci, T., *et al.* (2016) A Clinical Approach to Diagnosis of Autoimmune Encephalitis. *The Lancet Neurology*, **15**, 391-404. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(15\)00401-9](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(15)00401-9)
- [46] Li, L., Sun, L., Du, R., Zheng, Y., Dai, F., Ma, Q., *et al.* (2017) Application of the 2016 Diagnostic Approach for Autoimmune Encephalitis from Lancet Neurology to Chinese Patients. *BMC Neurology*, **17**, Article No. 195. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0974-3>
- [47] Van Steenhoven, R.W., de Vries, J.M., Bruijstens, A.L., *et al.* (2025) Mimics of Autoimmune Encephalitis: Validation of the 2016 Clinical Autoimmune Encephalitis Criteria. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, **12**, e200342.
- [48] Alshutaihi, M.S., Mazketly, M., Tabbakh, M., Akkash, N., Bahro, T. and Alsaman, M.Z.B. (2024) Mimickers of Autoimmune Encephalitis: A Literature Review. *Journal of International Medical Research*, **52**, 1-22. <https://doi.org/10.1177/03000605241248050>