

· 学术交流 ·

抗接触蛋白相关蛋白2抗体相关脑炎5例临床特点分析并文献复习

潘合跃 王晓华 徐建洋 王守勇 史向松 李洪亮

223001 淮安市第三人民医院 淮安市精神病医院神经内科

通信作者: 王晓华, Email: wxh.0330.@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.09.008

【摘要】目的 探讨抗接触蛋白相关蛋白2(CASPR2)抗体相关脑炎患者的临床特点、辅助检查、治疗及预后情况。**方法** 对2018年3月至2020年3月淮安市第三人民医院神经内科连续收治的5例抗CASPR2抗体相关脑炎患者临床资料进行回顾性分析并文献复习。**结果** 临床表现为边缘系统症状5例(癫痫发作3例, 精神行为异常1例, 认知障碍伴精神行为异常1例), 边缘系统症状合并莫旺综合征1例, 周围神经兴奋性增高合并自主神经功能障碍者2例; MRI示海马信号明显异常者2例; 1例发现恶性肿瘤; 失眠5例。均采用免疫治疗, 随访3~14个月, 中位随访时间9个月, 4例症状明显改善, 合并肿瘤的患者效果欠佳。**结论** 抗CASPR2抗体相关脑炎主要表现为边缘系统症状、外周神经兴奋性增高、自主神经功能障碍、失眠等, 当出现上述表现, 需考虑该疾病。通过抗体检测等早期确诊, 免疫治疗及抗癫痫等对症治疗, 大多预后较好, 合并肿瘤效果欠佳, 部分患者可复发, 并可能出现新的抗体。

【关键词】 自身免疫性脑炎; 抗接触蛋白相关蛋白-2抗体; 莫旺综合征

基金项目: 淮安市自然科学研究计划(HAB202045)

Clinical analysis and literature review of 5 cases of anti contactin associated protein-related 2 antibody associated encephalitis Pan Heyue, Wang Xiaohua, Xu Jianyang, Wang Shouyong, Shi Xiangsong, Li Hongliang

Department of Neurology, the Third People's Hospital of Huai'an, Huai'an Psychiatric Hospital, Huai'an 223001, China
Corresponding author: Wang Xiaohua, Email: wxh.0330.@163.com

【Abstract】Objective To investigate the clinical characteristics, auxiliary examination, treatment and prognosis of patients with anti contactin associated protein-related 2 (CASPR2) antibody associated encephalitis. **Methods** The clinical data of 5 consecutive patients with anti CASPR2 antibody associated encephalitis admitted to the Department of Neurology, the Third People's Hospital of Huai'an from March 2018 to March 2020 were retrospectively analyzed and the literature was reviewed. **Results** The clinical manifestations were limbic system symptoms in 5 cases (3 cases of epilepsy, 1 case of abnormal mental behavior, 1 case of cognitive impairment with abnormal mental behavior); 1 case had limbic system symptoms complicated with Morvans syndrome; 2 cases had increased peripheral nerve excitability and autonomic nerve dysfunction; 2 cases had obvious MRI abnormalities; 1 case had malignant tumor; All the 5 cases had insomnia. All patients were received the immunotherapy. The patients were followed up for 3-14 months (median follow-up time was 9 months). The symptoms of 4 cases were improved obviously, except the case with tumor. **Conclusions** The main manifestations of anti CASPR2 antibody associated encephalitis were limbic system symptoms, increased peripheral nerve excitability, autonomic nerve dysfunction and insomnia. When the above manifestations appear, it is necessary to consider the disease and make early diagnosis through antibody detection and other detection. Immunotherapy and anti epilepsy symptomatic treatment is suggested. Most of the prognosis is good, except case combined with tumor which is not good. Some patients may relapse and may develop new antibodies.

【Key words】 Autoimmune encephalitis; Anti contactin associated protein-related 2 antibody; Morvans syndrome

Fund program: Huai'an Municipal Natural Science Research Plan (HAB202045)

抗接触蛋白相关蛋白2(contactin associated protein-related 2, CASPR2)抗体相关脑炎临床罕见,临床表现为癫痫发作、精神行为异常、近事记忆力下降等边缘系统症状,部分患者出现肌颤搐、肌强直等周围神经过度兴奋表现,可伴有神经痛,如伴有脑病者出现莫旺综合征,以血清和(或)脑脊液抗CASPR-2抗体为确诊依据。本研究通过回顾性分析淮安市第三人民医院确诊的5例抗CASPR2抗体患者的临床特点、辅助检查、治疗、预后等方面资料,为临床工作提供参考,以期提高该病的识别及处理能力,改善预后。

一、对象与方法

1.研究对象:回顾性连续纳入2018年3月至2020年3月淮安市第三人民医院神经内科收治的5例抗CASPR2抗体相关脑炎患者作为研究对象,对临床资料进行回顾性分析。患者的首发年龄为17~74岁,中位年龄为39岁,其中3例为女性。疾病符合2016年*Lancet Neurology*发表的自身免疫性脑炎诊断标准^[1]。诊断标准:(1)亚急性起病(3个月内快速进展),提示边缘系统受累的症状,如癫痫发作、记忆障碍或精神症状;(2)核磁T加权成像和大脑液体衰减反转恢复序列成像表现为大脑双侧局限于内侧颞叶的异常信号,或脑氟脱氧葡萄糖-正电子体层扫描提示内侧颞叶高代谢;(3)脑脊液细胞数增多(白细胞数 >5 个/ mm^3)或脑电图显示颞叶痫性放电或慢波;(4)排除其他可能病因。如果不具备上述(1)~(3)中的任一条,但具有抗神经元胞膜、突触蛋白抗体或肿瘤神经抗体(+),并可排除其他可能的病因者仍可诊断为抗CASPR2抗体相关脑炎。

纳入标准:(1)符合上述诊断标准[至少符合标准(4)];(2)年龄16~75岁。排除甲状腺功能异常、精神活性物质、成瘾性物质及病毒性脑炎等原因所致的精神异常等。

本研究方案经淮安市第三人民医院医学伦理委员会审核批准(伦理号:2020-008)。

2.资料收集:收集并回顾性分析患者的一般资料(性别、年龄等)、临床表现(首发症状)、影像学(MRI)、神经电生理(脑电图及肌电图)、肿瘤相关检查(影像检查如胸部CT,细胞角蛋白19片段、神经元特异性烯醇化酶、癌胚抗原检测等)、血清和(或)脑脊液抗体、治疗[包括免疫治疗(如激素冲击、小剂量激素、激素冲击联合人免疫球蛋白)及对症治疗如控制癫痫发作、控制精神症状、改善失眠等、支持治疗]及预后、随访(包括随访时间及随访方式、随访结果)等方面并进行文献复习。失眠诊断及治

疗参考文献[2]。

3.抗体检测:检测抗体包括抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)抗体IgG、抗 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸1型受体(AMPA1R)抗体、抗 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸2型受体(AMPA2R)抗体、抗富亮氨酸胶质瘤失活蛋白-1(LGI-1)抗体IgG、抗CASPR 2抗体IgG和抗 γ -氨基丁酸B型受体(GABAB R)抗体IgG,采取外周血清,由南京金域医学检验中心应用细胞间接免疫荧光法进行神经元表面抗原抗体检测,3例患者(例1、4、5)同时送检脑脊液。

4.随访:患者出院半个月后开始随访,采取电话随访及门诊随访方式,部分患者(例1、2、5)门诊复诊时进行影像学复查。采用改良Rankin量表(modified Rankin Scale, mRS)评分评估患者预后,评分0~5分,0分为病情最轻,完全无症状,达到临床治愈;评分1~2分,轻度残疾及以下,病情明显好转;评分3~5分,中度残疾及以上,5分病情最重,重度残疾。治疗后mRS评分 ≤ 2 分为转归良好^[3]。复发定义为患者在症状好转或稳定2个月以上重新出现症状或症状加重,mRS评分增加 ≥ 2 分^[3]。

二、结果

5例患者的临床资料见表1。

1.临床表现:5例患者均无明确诱因或前驱症状,边缘系统症状5例,主要表现为癫痫发作(3例)、精神行为异常(1例)及认知障碍伴精神障碍(1例);周围神经兴奋性增高(神经性肌强直、束颤、肌颤搐)合并自主神经功能障碍(心率/血压波动明显、多汗)者2例;边缘系统症状合并莫旺综合征1例,合并低钠血症1例;5例患者均有失眠。

2.腰椎穿刺及抗体检查:5例患者血清抗CASPR2抗体均阳性。3例患者血检同时行腰椎穿刺,脑脊液抗CASPR2抗体均阴性,1例脑脊液蛋白稍增高,1例白细胞数稍高,其余脑脊液常规、生化、细胞学检测均未见明显异常,3例脑脊液墨汁染色均阴性。检查中发现有多种抗体共存或复发时出现不同抗体(表1)。

3. MRI:2例表现为海马信号明显异常(图1、2),表现为T1加权成像呈等或低信号、T2加权成像呈高信号、液体衰减反转恢复序列成像呈高信号,例5 MRI随病情及病程不断变化:病程1周正常,病程1个月及4个月异常,1年后复查正常;1例(例2)右侧侧脑室颞角稍大。

4.脑电图与肌电图:5例24 h视频脑电图显示,2例为慢波,3例癫痫样放电(1例为额叶,另2例为

表1 5例抗CASPR2抗体相关脑炎患者的临床资料

例序	年龄(岁)/ 性别	抗体(脑脊液/ 血清)	临床表现	MRI	脑电图	免疫 治疗	mRS评分(分, 治疗前/后)	随访时 间(月)
1	17/女	-/++, NMDAR (++)	精神症状(首发)、痫性发作、反应迟钝、失眠	(-)	右额 尖波	激素	3/0	11
2	39/女	未做/++	精神行为异常(首发)、胸腺恶性肿瘤、低钠血症	右侧脑室 颞角大	慢波	激素+丙球	4/3	10
3	32/男	未做/+	痫性发作(首发)、反应迟钝、肌颤搐、多汗	(-)	双颞尖 慢波	小剂量激素	3/1	3
4	74/男	-/++, LGI 1(+)	精神症状/反应迟钝(首发)、肌颤搐、肌强直、 多汗等及周围神经过度兴奋、心率及血压波 动明显、失眠	左侧海马 异常	慢波	激素+丙球	3/1	8
5	34/女	GABAB R(+)/ GABAB R(+)	痫性发作(首发)、精神行为异常、失眠	双侧海马 异常	双颞 尖波	激素+丙球	4/2	14

注: CASPR2 接触蛋白相关蛋白2, NMDAR N-甲基-D-天冬氨酸受体, LGI 1 富亮氨酸胶质瘤失活蛋白-1, GABAB R γ -氨基丁酸B型受体, mRS 改良 Rankin 量表; -表示阴性, +表示弱阳性, ++表示强阳性; 未特殊标明名称的(++)抗体, 均指抗CASPR2抗体; 丙球为丙种球蛋白; 激素为甲泼尼龙500~1000 mg/d, 连续3~5 d; 小剂量激素为强的松60 mg/d; 丙种球蛋白用法: 人免疫球蛋白0.4 g·kg⁻¹·d⁻¹ 静脉滴注, 连用5 d; 例5 1年后复查血清抗CASPR2抗体(+), 精神障碍加重

双侧颞叶)。肌电图检查1例(例4), 未见异常, 出院1个月复查肌电图见自发电位, 其余患者拒绝肌电图检查。

5. 肿瘤相关检查: 明确发现肿瘤1例(例2), 9年前发现胸腺占位病变并手术, 1年前证实为胸腺恶性肿瘤, 再次手术并化学治疗; 例5胸部CT示左下肺微小结节影, 为排除早期恶性病变, 查细胞角蛋白19片段、神经元特异性烯醇化酶、癌胚抗原均无异常; 余患者无肿瘤发现。

6. 治疗及预后: 均给予免疫治疗(1例使用小剂量激素, 1例单用激素冲击, 3例采取激素冲击+人免疫球蛋白), 并给予对症治疗及其他支持治疗。临床随访时间为3~14个月, 中位随访时间9个月, 4例mRS评分为0~2分, 达到临床治愈及明显好转标准, 1例(例2)合并肿瘤患者mRS评分3分, 效果欠佳。

例1患者6个月后复查血清, 两种抗体均转阴, 11个月后随诊临床治愈; 例2病情好转不明显; 例3随诊3个月症状明显好转; 例4患者激素序贯治疗并给予丙戊酸钠抗惊厥治疗后周围神经兴奋性明显减轻; 例5疾病早期为抗GABA B抗体弱阳性, 痫性发作, 激素序贯治疗3个月余, 自停激素, 精神症状波动加重, 复查血清抗CASPR2抗体(++), 余阴性, 随访14个月, 未见癫痫复发, 目前继续激素序贯治疗及控制癫痫治疗。

讨论 近年来随着抗体检测技术、医学影像学的发展, 越来越多的自身免疫性脑炎被人们发现。现已知抗CASPR2抗体在中枢及周围神经系统广泛分布, 位于海马、杏仁核、丘脑等边缘系统, 以及黑

质、内囊、小脑、脊髓背根神经节等多个部位^[4], 易出现边缘系统症状和(或)莫旺综合征等, 与此抗体相关的7大临床症状包括癫痫发作、周围神经兴奋增高、多汗、烧灼痛、小脑综合征、体重减轻、失眠, 且大多数症状有叠加^[5-6]。大多数患者至少出现上述症状中的3种或以上, 呈现亚急性或慢性病程, 认知障碍和癫痫发作是较早也是较常见的临床表现^[7]。本研究中, 3例患者出现癫痫发作, 其中2例以癫痫为首发症状, 与上述结论一致。该3例抗CASPR2抗体相关脑炎患者诊治经验提示, 在诊治癫痫的过程中, 寻找癫痫病因时, 应考虑自身免疫性脑炎的可能, 并及时对症治疗。本组研究中例3、例4除边缘系统症状外, 存在肌束颤搐、多汗、周身肌肉酸痛等周围神经过度兴奋表现, 例4还有肌强直等表现, 入院后血压、心率波动非常大, 考虑合并莫旺(Morvans)综合征。Morvans综合征由法国医师 Augustin Marie Morvan 的名字命名, 其诊断标准包括: (1) 中枢神经系统皮质功能受累: 癫痫、认知功能受损、睡眠障碍、躁动、幻视; (2) 周围神经高兴奋性: 束颤、神经性肌强直、肌颤搐; (3) 自主神经功能障碍: 心率或血压波动明显、二便异常、汗液分泌显著增多、皮肤温度异常。上述3方面皆符合方能诊断^[8]。根据上述诊断标准, 例4符合莫旺综合征的诊断。周围神经过度兴奋导致神经性肌强直的发生, 其确切的机制尚不完全清楚, 可能是电压门控钾通道复合物数量减少或电压门控钠通道延长开放时间, 而研究表明, 苯妥英钠、卡马西平可减少自发性神经放电^[9]。入院时例4肌电图未见明显异常, 推测可能是病情偏轻及(或)病程较短所致, 出院1个月后肌

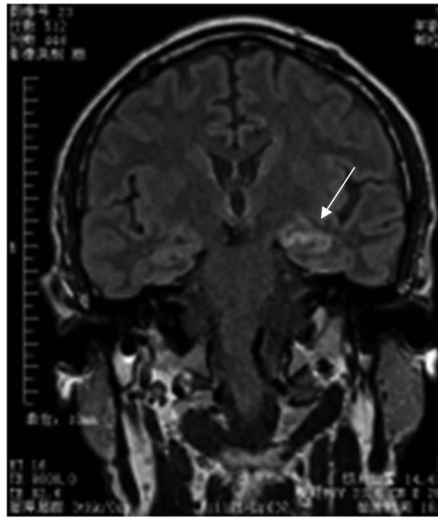


图1 例4抗接触蛋白相关蛋白2抗体相关脑炎患者头部MRI T2液体衰减反转恢复序列冠状面,示左侧海马异常信号

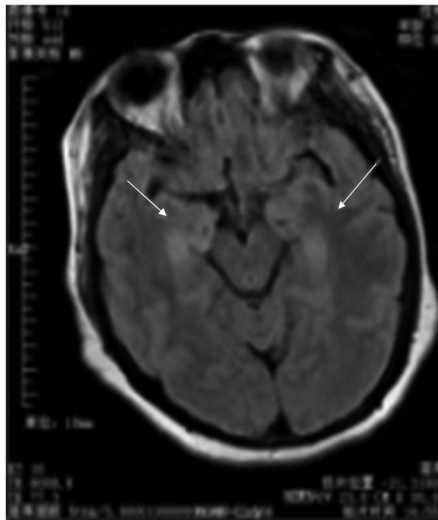


图2 例5(病程4个月)头部MRI T2液体衰减反转恢复序列轴面,示双侧海马异常信号

电图复查见自发电位,支持诊断。

本研究中发现,脑脊液和血清抗体结果明显不同,5例患者血清抗CASPR2抗体均阳性,3例同时送检的脑脊液抗CASPR2抗体均阴性。大多数研究表明,血清测定抗CASPR2抗体较脑脊液更敏感^[3],约2/3的患者抗体产生于外周,因此脑脊液阴性不能除外诊断,本组研究与上述结论一致。故临床中强调两者同时送检以减少该病的漏诊。随着抗体谱系的扩展和确诊患者的增多,双重抗神经元抗体阳性的现象也越来越受到关注^[10],本研究中也得到证实,3例脑脊液患者发现抗NMDAR抗体、抗GABABR抗体、抗LGI-1抗体各1例,有的多种抗体共存(例1、例4),有的复发后出现新的抗体(例5),提示自身免

疫性脑炎病情的复杂性。例4抗CASPR2抗体和抗LGI1抗体双阳性,引起的脑炎合称电压门控钾通道复合物相关抗体脑炎,临床表现为边缘系统症状,多以癫痫为首发,而抗CASPR2抗体自主神经功能损害更加明显^[11]。例4以自主神经功能损害较突出,符合上述特点。多种抗体的共存及复发等提示自身免疫性脑炎临床症状及病情的复杂性,需要以后更多的研究及总结。

本组研究中,1例(例2)伴有胸腺恶性肿瘤,虽经积极手术、化学治疗,并给予人免疫球蛋白和皮质醇冲击联合疗法,但随访10个月,患者认知功能改善不明显,精神症状反复波动,mRS评分无明显好转,效果较其他为差。Irani等^[11]研究19例CASPR2抗体阳性患者,发现6例合并肿瘤,其中5例胸腺瘤,另1例为子宫内膜癌,合并肿瘤的患者预后不良。本研究观察结论与Irani等研究结果一致,但因研究例数较少,需更大样本量的研究。总之,一定要重视肿瘤的筛查。脑电图一般无特异性,部分可监测到癫痫波^[12]。本组研究中两例为慢波(例2,4),3例(例1,3,5)24h视频脑电图见癫痫样放电,其中1例为额叶,另2例为双侧颞叶。从本组研究观察,以癫痫发作首发的患者,更容易出现痫性放电,1年后复查视频脑电图仍见痫性放电(例5)。考虑与海马受损及疾病复发有关,提示此类患者需较长时间抗癫痫治疗及脑电图等复查。头部MRI可无明显异常,或者仅有散在的皮质、皮质下点片状液体衰减反转恢复序列和T2高信号;部分患者可见边缘系统病灶,少数病例兼有中枢神经系统炎性脱髓鞘病的影像学特点^[13]。本组研究中,1例为右侧脑室颞角稍大(例2),2例(例4,例5)MRI表现为海马信号异常,表现为T1加权成像呈等或低信号、T2加权成像呈高信号、液体衰减反转恢复序列成像呈高信号,且例5前后4次复查MRI,在病程不同阶段,结果不同。提示在临床工作中,应根据病情及病程,需注意头部MRI的复查。

治疗上,抗CASPR2抗体相关脑炎尚无统一的方案,具体可参照2017年《中国自身免疫性脑炎诊治专家共识》^[3]。包括免疫治疗、对癫痫发作和精神症状的治疗、支持治疗、康复治疗,合并肿瘤者进行切除肿瘤等抗肿瘤,以大剂量皮质类固醇、免疫球蛋白和(或)血浆置换作为一线治疗^[3]。本组3例患者采用激素冲击及激素加丙种球蛋白的免疫治疗,效果均较好。但伴肿瘤者(例2)例外。对于病情较轻的患者(例3),小剂量皮质类固醇激素也取得较好的效果,但因为是个例,且随访时间较短,需要

观察更多病例及更长时间有无复发等。需注意,因IgG4是抗CASPR2抗体的主要亚型,IgG4与Fc γ 受体亲和力较低,而免疫球蛋白主要通过竞争性阻断Fc γ 受体、阻止补体激活发挥治疗作用,免疫球蛋白在治疗抗CASPR2抗体脑炎时并非所有患者均会有明显疗效^[14]。环磷酰胺和利妥昔单抗是难治性病例的选择^[15]。神经性肌强直的对症治疗,包括苯妥英钠、卡马西平、拉莫三嗪、丙戊酸钠和乙酰唑胺。患者通常对这些抗惊厥药物反应较好,其机制在于这些药物可降低电压门控钠通道功能,从而减少功能性电压门控钾通道复合物丧失所带来的过度兴奋^[16],例4采取丙戊酸钠取得较好效果,符合上述结论。

抗CASPR2抗体相关脑炎临床罕见,临床表现复杂,除边缘系统症状,还伴有周围神经兴奋性增高及自主神经功能障碍、小脑综合征^[17]、直立性肌阵挛^[18]、舞蹈病^[19]等多种症状,临床中应注意该病识别及处理,多数病例早期免疫治疗有效,伴有肿瘤者治疗效果偏差。因此需特别注意排查肿瘤,如胸腺瘤等。复发时的临床症状大多与首次发作时类似,部分患者会出现其他核心症状^[6],应注意识别。当然,因该病病情本身的复杂性,且本研究患者数量偏少,观察随访时间偏短等,还需要更大样本的临床病例及更长时间的随访,以得出更准确的结论以指导临床。

利益冲突 文中所有作者共同认可文章无利益冲突

作者贡献声明 试验设计为潘合跃、王晓华,研究实施、资料收集为史向松、李洪亮,论文撰写为潘合跃、王晓华,论文修订为王晓华、王守勇,徐建洋审校

参 考 文 献

- [1] Graus F, Titulaer MJ, 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.
- [2] American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders (3rd ed.) [M]. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
- [3] 中华医学会神经病学分会. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识[J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50(2): 91-98. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2017.02.004.
- [4] Dawes JM, Weir GA, Middleton SJ, et al. Immune or genetic-mediated disruption of CASPR2 causes pain hypersensitivity due to enhanced primary afferent excitability[J]. *Neuron*, 2018, 97(4): 806-822.e10. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.01.033.
- [5] Irani SR, Alexander S, Waters P, et al. Antibodies to Kv 1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia [J]. *Brain*, 2010, 133(9): 2734-2748. DOI: 10.1093/brain/awq213.
- [6] 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.
- [7] 郭亚培, 李雪元, 刘恒方, 等. 抗接触蛋白相关蛋白-2抗体相关脑炎七例临床分析[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(7): 513-515. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.07.007. Guo YP, Li XY, Liu HF, et al. Clinical analysis of 7 cases of anti-contact protein-2 antibody associated encephalitis[J]. *Natl Med J China*, 2020, 100(7): 513-515.
- [8] Gadot A, Pittock SJ, Dubey D, et al. Expanded phenotypes and outcomes among 256 LGI 1/CASPR2-IgG-positive patients[J]. *Ann Neurol*, 2017, 82(1): 79-92. DOI: 10.1002/ana.24979.
- [9] Isaacs H. A Syndrome of continuous muscle-fibre activity[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1961, 24(4): 319-325. DOI: 10.1007/BF01184200.
- [10] 任海涛, 杨洵哲, 关鸿志, 等. 多重抗神经抗体阳性的自身免疫性脑炎临床分析[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(1): 21-25. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2016.01.005. Ren HT, Yang XZ, Guan HZ, et al. Clinical analysis of autoimmune encephalitis with positive multiple anti neuronal antibodies[J]. *Chin J Neurol*, 2016, 49(1): 21-25.
- [11] Irani SR, Alexander S, Waters P, et al. 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[J]. *Brain*, 2010, 133(9): 2734-2748. DOI: 10.1093/brain/awq213.
- [12] Sunwoo J, Lee S, Byun J, et al. Clinical manifestations of patients with CASPR2 antibodies[J]. *J Neuroimmunol*, 2015, 281: 17-22. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2015.03.005.
- [13] Titulaer MJ, Höftberger R, Iizuka T, et al. Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. *Ann Neurol*, 2014, 75(3): 411-428. DOI: 10.1002/ana.24117.
- [14] 吴军, 张爽. 全面认识抗接触蛋白相关蛋白2抗体脑炎[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(25): 1925-1928. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200110-00070. Wu J, Zhang S. Comprehensive understanding of anti-contact protein-2 antibody encephalitis[J]. *Natl Med J China*, 2020, 100(25): 1925-1928.
- [15] Nosadini M, Mohammad SS, Ramanathan S, et al. Immune therapy in autoimmune encephalitis: systematic review[J]. *Expert Rev Neurother*, 2015, 15(12): 1391-1419. DOI: 10.1586/14737175.2015.1115720.
- [16] Newsom-Davis J. Autoimmune neuromyotonia (Isaacs' syndrome): an antibody-mediated potassium channelopathy[J]. *Ann NY Acad Sci*, 1997, 835: 111-119. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1997.tb48622.x.
- [17] Becker EBE, Zuliani L, Pettingill R, et al. Contactin-associated protein-2 antibodies in non-paraneoplastic cerebellar ataxia[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 2012, 83(4): 437-440. DOI: 10.1136/jnnp-2011-301506.
- [18] Gövert F, Witt K, Erro R, et al. Orthostatic myoclonus associated with Caspr2 antibodies[J]. *Neurology*, 2016, 86(14): 1353-1355. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002547.
- [19] Vynogradova I, Savitski V, Heckmann JG. Hemichorea associated with CASPR2 antibody[J]. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*, 2014, 4: 239. DOI: 10.7916/D8VM49C5.eCollection 2014.

(收稿日期: 2020-08-05)

(本文编辑: 赵金鑫)