

DOI: 10.13376/j.cblls/2022021

文章编号: 1004-0374(2022)02-0179-11

LGI1的结构、功能及其抗体脑炎的机制与治疗

黄万蒙¹, 周琳², 沈颖^{1*}

(1 浙江大学医学院生理系, 杭州 310058; 2 浙江大学邵逸夫医院精神卫生科, 杭州 750004)

摘要: 大脑的生理功能和内稳态依赖于精细调节的突触传递和稳定的神经元兴奋性。富含亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1 (leucine rich glioma inactivated 1, LGI1) 是一种神经元分泌蛋白, 与大脑发育、神经元兴奋性以及突触传递密切相关。遗传学、生物化学以及临床研究证实了 LGI1 与突触传递间的关系, 近期研究工作又解析了 LGI1 与其受体去整合素金属蛋白酶 22 (a disintegrin and metalloproteinase 22, ADAM22) 结合形成的复合体的结构, 但 LGI1 在疾病发生中的作用仍不清楚。该文综述了近年来 LGI1 及其复合体在神经系统中的作用机制, 探讨了 LGI1 作为临床诊断标志物和治疗靶点在 LGI1 抗体脑炎中的应用和前景, 这些总结将有助于 LGI1 抗体脑炎的研究和治疗。

关键词: LGI1; 自身免疫性脑炎; 癫痫; 去整合素金属蛋白酶; 钾通道

中图分类号: Q423; R512.3 **文献标志码:** A

Structure and function of LGI1 and clinical treatment of LGI1 antibody encephalitis

HUANG Wan-Meng¹, ZHOU Lin², SHEN Ying^{1*}

(1 Department of Physiology, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China;
2 Department of Mental Health, Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University, Hangzhou 750004, China)

Abstract: The physiological function and homeostasis of the brain depend on fine-tuning synaptic transmission and stable neuronal excitability. Leucine rich glioma inactivated 1 (LGI1) is a protein secreted by neurons, and is closely related to brain development, neuronal excitability, and synaptic transmission. Genetic, biochemical and clinical studies have demonstrated the relationship between LGI1 and synaptic transmission, and recent work has revealed partial structure of the binding between LGI1 and its receptor a disintegrin and metalloproteinase 22 (ADAM22). Yet, the role of LGI1 in the pathogenesis of diseases is unclear. We here review recent advance on the mechanism of LGI1 and its complex in the central nervous system, and discuss the application and prospective of LGI1 as a clinical diagnostic marker and a therapeutic target in LGI1 antibody encephalitis, which will contribute to the research and treatment of this disease.

Key words: LGI1; autoimmune encephalitis; epilepsy; a disintegrin and metalloproteinase; potassium channel

富含亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1 (leucine rich glioma inactivated 1, LGI1) 是一种神经元分泌蛋白, 在大脑发育^[1-2]、维持神经元兴奋性^[3-5]和突触传递^[6-9]等过程中具有重要作用, 与神经系统疾病密切相关。LGI1 的受体去整合素金属蛋白酶 22 (a disintegrin and metalloproteinase 22, ADAM22) 也是神经元兴奋性的重要调节因子^[6]。LGI1-ADAM22 复合体参与调控 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体

(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor, AMPA 受体) 和 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体 (*N*-methyl-*D*-aspartic acid receptor, NMDA 受体)

收稿日期: 2021-07-30; 修回日期: 2021-10-02

基金项目: 国家自然科学基金项目(81625006、31970923、31820103005)

*通信作者: E-mail: yshen@zju.edu.cn

介导的突触传递以及 Kv1 钾通道参与的神经元兴奋性^[7-8,10],但调控机制尚未阐明。本文综述了近年来 LGI1 调控神经元兴奋性和突触传递的分子机制、LGI1 抗体脑炎的发病机制及其优化治疗方案。

1 LGI1的结构和功能

LGI1 是一种相对分子质量为 60 kD 的神经元分泌蛋白,因其最初从胶质瘤细胞中分离出来而得名^[11]。大脑中的 LGI1 主要分布于海马和颞叶皮层,表达在神经元轴突和谷氨酸能突触的起始段^[5]。LGI1 包含两个功能性结构域: N 端是结构高度保守的亮氨酸富集区 (leucine-rich repeats, LRR), 5 个 LRR 重复构成的结构域可以介导蛋白质-蛋白质间的相互作用; C 端是由 7 个外显子构成的癫痫相关的重复结构域 (epilepsy-associated repeat/epitempin repeat, EAR/EPTP)(图 1)。

1.1 LGI1与脑发育和钾通道

在胚胎期大脑中, LGI1 表达于神经节隆起、室下区、延髓长圆形和端脑等区域^[12], 这些区域包含了大量待迁移的未成熟神经元。LGI1 全身性敲除小鼠在 E10.5~E18.5 时, 外胚层细胞增多^[3], 这些细胞可能是叉头框 P2 (forkhead box P2, FOXP2) 阳性和同源框 CUT 样蛋白 1 (CUT like homeobox 1, CUX1) 阳性的神经元^[13]。LGI1 的敲除可以造成小脑外颗粒层变薄以及小脑分叶缺失^[14]。这些结果表明, LGI1 会影响中枢神经系统发育早期的神经元细胞迁移, 这与 LGI1 在胶质瘤细胞的运动和侵袭中的作用一致。另外, LGI1 突变还通过减少次生神经突起的数量和长度抑制皮质神经元的生长^[15]。因此, LGI1 通过影响神经细胞迁移和神经树突发育调节脑发育。

有髓轴突的一个共同特征是存在电压门控钾通道, 如 Kv1.1/Kv1.2^[16] 和 Kv7.2/Kv7.3^[17]。Kv1.1 介导树突毒素敏感的钾电流, 分布于轴丘和郎飞氏节, 确保动作电位沿着轴突以适当的形状和频率传导^[18]。LGI1 通过以下两种机制影响 Kv1 通道。(1) 调节 Kvβ1 亚基, 延长 Kv1 的开放。LGI1 可选择性地抑制 Kv1 失活, 使 Kv1 保持快速打开-缓慢失活模式^[7]。(2) 调节突触前的 Kv1.1 表达^[19], 有研究表明,

LGI1 敲除会显著下调颞叶皮层 Kv1.1 和 Kv1.2 的表达^[20]。LGI1 全身性敲除小鼠海马切片的电生理检测表明, LGI1 缺失通过影响 Kv1.1 密度改变动作电位, 增加谷氨酸的释放, 增强神经元的内在兴奋性, 从而诱导小鼠发生癫痫^[4]。

1.2 ADAM22-LGI1-LGI1-ADAM22复合体

LGI1 与 ADAM 家族的跨膜受体 ADAM22 (位于突触后膜) 和 ADAM23 (位于突触前膜) 相互作用, 在突触前后膜间的信号传导中发挥作用^[8]。研究表明, LGI1-ADAM22 复合体是大脑兴奋性的决定因素^[6]。LGI1 与 ADAM22/23 和 Kv1 的共定位可能是通过细胞黏附分子 TAG-1 和 CASPR2 与 ADAM22/23 结合实现的^[5]。

LGI1-ADAM22 复合体的晶体解析显示: 2 个 LGI1 通过 N 端 LRR 和 C 端 EPTP 结构域相互作用, EPTP 结构域再与 ADAM22 的 ECD 结构域结合; ADAM22 之间由 4 个氢键连接, 从而形成 2:2 异四聚体组合 (ADAM22-LGI1-LGI1-ADAM22)(图 2A)^[19]。2 个 ADAM22 的 ECD 区域方向相反, 复合体的最长轴约为 190 Å, 与突触间隙的大小相当。既然 LGI1-ADAM22 复合体的长度与兴奋性突触间隙大小接近, 那么它们是否参与突触前后膜的功能调节? 突触后支架蛋白 PSD95 通过第 1 和第 2 个 PDZ 结构域与 Stargazin-AMPA 受体复合体结合, 通过第 3 个 PDZ 结构域与 ADAM22 的 C 端 PDZ 结构域结合, 由此实现电压门控钾通道和 AMPA 受体的功能耦合^[19]。LGI1-ADAM22 复合体可关联到鸟苷酸激酶 (membrane-associated guanylate kinases, MAGUK) 跨突触蛋白网络, 后者包括 NMDA 受体、AMPA 受体、Kv1 和 LRRTM4, 负责调节 AMPA 受体和 NMDA 受体介导的突触传递以及 Kv1 介导的神经元兴奋性^[4,7,19], 从而保证大脑活动稳定^[20]。由于 LGI1-ADAM22 复合体与 MAGUK 有关联, 因此 LGI1-ADAM22 复合体可以影响 PSD95 的突触定位, 反过来 PSD95 也可以稳定 LGI1-ADAM22 复合体在突触的存在。LGI1 和 PSD95 之间的相互依赖性加强了 AMPA 受体的精确聚集^[21-22]。细胞外支架和细胞内支架之间的协调加强了受体的精确定位, 表现为 LGI1-ADAM22-MAGUK 构成了一个独



LGI1 有一个信号肽 (signal peptide, SP), 但会被切除。红色交叉线表示 LGI1 的糖基化位点。

图1 LGI1的结构

特的受体支架系统。在 LGI1 全敲除小鼠的海马中, LGI1 缺失降低了 AMPA 受体介导的突触传递^[8], 用重组 LGI1 蛋白孵育海马后 AMPA 受体介导的突触传递显著增强^[6]。因为 AMPA 受体和 Kv1 通常由 MAGUK 锚定, 所以 MAGUK 受损会影响 AMPA 受体和 Kv1 的功能。另外, ADAM22 的 PDZ 配体缺失可引起小鼠海马源性的致死性癫痫^[22], 也说明了 LGI1-ADAM22 复合体与 PSD95 的结合对于生理功能的维持很重要。

冷冻电镜和 SEC-MALS 分析证实, LGI1^{R470A}-ADAM22 复合体存在 2:2 异四聚体和 3:3 异六聚体: 实验得到的小角 X 射线散射 (small angle X-ray scattering, SAXS) 曲线不能完美地拟合由 2:2 复合体计算所得到的理论散射曲线, 而换成 3:3 复合体曲线可以较好地满足这个条件, 故 3 个 LGI1 分子桥接 3 个 ADAM22 分子理论上可行。3:3 复合体的结构为 LGI1 的 EPET 与 ADAM22 首尾相接, 3 个 ADAM22 的 ECD 中有 2 个 C 端方向相反, 沿最长轴的长度约为 160 Å。3:3 的 LGI1-ADAM22 复合体可能通过促进 Kv1 的有效聚集, 从而抑制癫痫^[21]。目前, 仍需进一步研究 LGI1-ADAM22 的 2:2 和 3:3

复合体的功能差异以及两者能否自由切换。

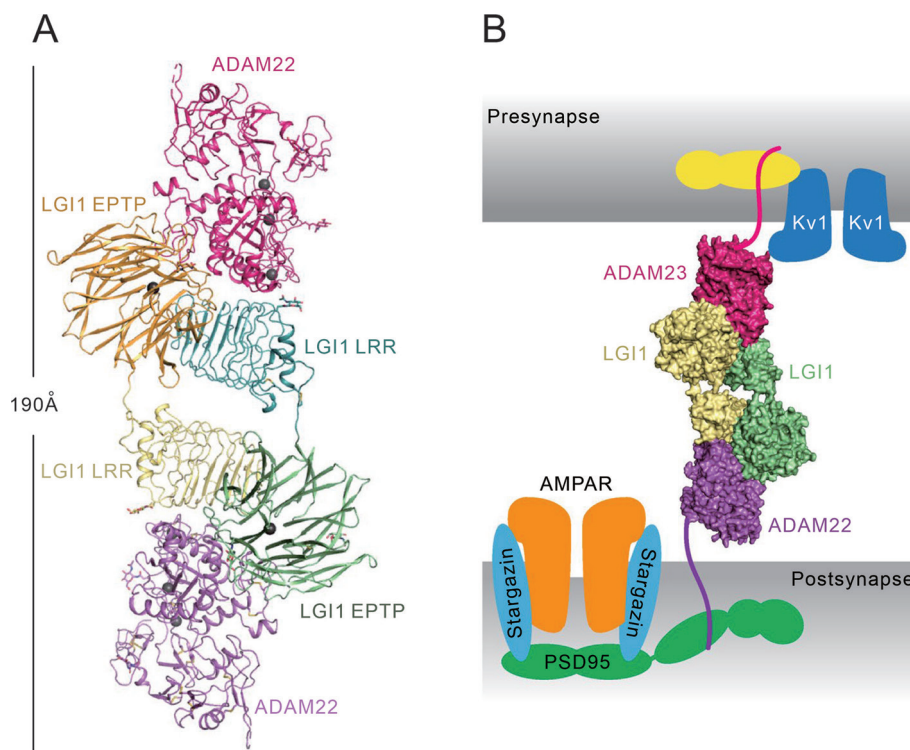
1.3 ADAM23-LGI1-LGI1-ADAM22 复合体

LGI1 可以与 ADAM22、ADAM23 形成共同复合体 (图 2B)。ADAM22 和 ADAM23 的氨基酸序列同源性很高 (约 50% 相同), EPTP 的突变 (R474Q) 会同时影响 LGI1 与 ADAM22 以及 ADAM23 的结合, 表明 LGI1 与 ADAM22 或 ADAM23 结合的方式可能相同^[21]。因此, 目前猜测 LGI1 通过 EPTP 结构域分别与突触前的 ADAM23 和突触后的 ADAM22 结合, LGI1 分子间再通过 LRR 结构域互作, 最终在突触间隙形成 ADAM23-LGI1-LGI1-ADAM22 四聚体 (图 2B)。

除了 ADAM22 和 ADAM23 家族, 其他突触蛋白也可以与 LGI1 形成复合物, 如突触后骨架蛋白 (PSD95、PSD93 和 SAP97)、突触前骨架蛋白 (CASK 和 Lin7) 和钾离子通道^[8], 这从另一方面表明 LGI1 可通过突触蛋白网络调控 AMPA 受体介导的突触传递。

2 LGI1 与脑炎

全身性敲除 LGI1 可导致海马神经元过度兴奋,



(A) LGI1-ADAM22 复合体的晶体结构。全长 LGI1 和 ADAM22 通过相互作用形成 2:2 异四聚体。(B) 跨突触连接的 ADAM22-(LGI1)₂-ADAM23 三重复合体的三维模型。修改自文献^[23]。

图2 LGI1-ADAM 复合体的高阶组装

进而引起致命癫痫^[8, 11, 20]。已有研究报道, LGI1 基因突变与带有听觉特征的常染色体显性颞叶外侧癫痫 (autosomal dominant lateral temporal epilepsy, ADLTE) 相关^[22]。临床研究表明, LGI1 抗体与自身免疫性脑炎 (autoimmune encephalitis, AE) 有密切关系^[23-24]。在小鼠模型中, 人源 LGI1 抗体引起 Kv1.1 和 AMPA 受体表达减少, 导致神经元亢奋, 提示 LGI1 抗体具有致病性^[25]。

2.1 LGI1抗体与AE

AE 是一种罕见但多样的神经系统疾病, 由免疫系统产生的自身抗体与神经元表面抗原结合引起。目前, AE 的发病率与感染性脑炎相当, 且有超越的趋势^[26]。AE 的致病抗体包括 NMDA 受体抗体、LGI1 抗体和接触素相关蛋白 2 (contactin-associated protein 2, CASPR2) 抗体、AMPA 受体抗体、 γ -氨基丁酸受体 (γ -aminobutyric acid receptor, GABA 受体) 抗体、髓鞘少突胶质细胞糖蛋白 (myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG)、抗二肽基肽酶样蛋白 (anti-dipeptidyl-peptidase-like protein, DPPX)、抗 IgLON 家族蛋白 5 (immunoglobulin-like cell adhesion molecule 5, IgLON5)、抗 Kelch 样蛋白 11 (Kelch-like protein 11, KLHL11) 抗体等^[27-30]。

根据发病年龄, AE 可分为儿童型和成人型。成人 AE 中最常见的抗体是 NMDA 受体抗体 (多见于年轻女性患者), 其次是 LGI1 抗体 (多见于中老年男性患者)^[31-32]。随着对该疾病的认识不断加深, 临床上诊断出许多 AE 患者体内含有两种、三种甚至更多种自身抗体。最常见的抗体“叠加现象”是抗 NMDA 受体抗体与胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 抗体及水通道蛋白 4 (aquaporin 4, AQP4) 抗体的叠加^[33]。但是, 目前仅有 1 例患者同时出现抗 NMDA 受体和 LGI1 的两种抗体^[34]。

AE 中最常见的病原体是引起病毒性脑炎的单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus, HSV)。半数以上的小鼠鼻内接种 HSV 会引起抗 NMDA 受体脑炎^[35-37]。与抗 NMDA 受体脑炎不同的是, 抗 LGI1 脑炎和抗 CASPR2 脑炎没有明显的感染前驱症状或病原体^[38]。除了外界因素以外, 患者自身是否存在易感因素? 多项研究表明, 近 90% 的抗 LGI1 脑炎患者携带二类等位基因 DRB1*07:01, 但未发现该基因影响携带者的免疫系统^[39-41]。生信分析发现, 部分 LGI1 的衍生多肽与 DRB1*07:01 有较强的亲和力, 但这种结合是否具有特异性有待进一步研究。

LGI1 抗体脑炎常发生在 30~80 岁 (主要是六七十岁的男性), 临床表现为边缘性脑炎 (limbic encephalitis, LE)、低钠血症、选择性记忆障碍、认知障碍和面臂肌张力障碍性癫痫 (faciobrachial dystonic seizure, FBDS), 部分 LGI1 抗体脑炎患者出现 Morvan 综合征^[42]。有些患者的周围神经系统功能异常 (如周围神经过度兴奋), 约三分之二的 LGI1 抗体脑炎患者的磁共振扫描 (magnetic resonance imaging, MRI) 显示颞叶中部病变^[43-44]。FBDS 是 LGI1 抗体脑炎的一种特征性症状, 往往自发产生, 有时可由情绪压力、剧烈运动或噪音诱发, 临床表现为 1~2 s 的张力性收缩, 发作频繁 (每天 10~100 次)^[43], 面部和同侧肢体无意识运动, 可以左右交替影响任何一侧肢体, 但通常单侧发作。FBDS 通常发生在认知障碍之前 (间隔约为 36 d)^[45-47], 因此被认为是认知衰退的前兆; 也有观点认为 FBDS 是一种运动障碍, 而非癫痫性疾病^[48]。单纯 LGI1 抗体脑炎的肿瘤并发率很低, 约 1% 的患者会并发肿瘤 (通常是胸腺瘤), 而 LGI1/CASPR2 抗体双阳性则将并发率提升至 22%^[49]。此外, 有些 LGI1 抗体脑炎会引起海马萎缩和微结构受损^[50-51], 一定程度上可能是由于补体依赖的细胞毒性作用进而造成神经元减少^[52-53]。

一位伴有鳞状细胞肺癌的 LGI1 抗体脑炎患者在接受免疫治疗后, 癫痫的症状只得到轻度改善^[54]; 但切除癌组织之后, 患者的 FBDS 和认知障碍得到明显改善。对该患者的癌组织进行免疫染色也发现了 LGI1 高表达。有研究发现, LGI1 在口腔鳞状细胞癌早期病变患者的正常邻近黏膜中的表达显著上调^[55], 那么是否存在一种可能性: 肿瘤细胞或周围正常细胞内 LGI1 抗原表达引发交叉反应性自身免疫, 进而引发 AE?

2.2 LGI1抗体参与AE的机制

一些 ADLTE 患者的 LGI1 突变基因会影响发育过程中突触前/突触后的成熟和功能, 包括谷氨酸能环路的成熟。然而, 抗 LGI1 脑炎患者的环路功能在患病之前正常。

患者血清中的 LGI1 自身抗体抑制 LGI1 和 ADAM22/23 之间的相互作用, 可逆地减少海马神经元突触 AMPA 受体的数量^[9]。在小鼠脑室中注射患者来源的 IgG 组分导致突触 Kv1.1 和 AMPA 受体表达降低, 造成 LTP 被抑制和可逆记忆缺陷^[56]。近年研究表明, LGI1 单克隆抗体提高了海马 CA3 神经元的细胞兴奋性和谷氨酸突触传递速度, 这可

能是 LGI1 抗体的致病原因^[57-58]。

LGI1 抗体脑炎患者的自身抗体可以特异性地识别 LGI1 的 LRR 和 EPTP 结构域, 从而阻断 LGI1-ADAM22/ADAM23 复合体的组装或影响复合体的降解^[9, 56]。在体外培养的海马神经元中, LGI1 抗体降低了突触前 Kv1.1 通道数量和突触后 AMPA 受体的水平, 导致突触前递质释放增加, 谷氨酸能突触传递增强, 最终改变突触的兴奋性和可塑性^[9, 56]。LGI1 抗体可造成 LTP 受损以及可逆性记忆障碍, 从另一个角度验证了 LGI1 抗体本身足以增加神经元兴奋性^[9, 56]。这些研究一定程度上解释了 LGI1 抗体脑炎患者出现的选择性记忆缺失和癫痫症状。

突触自身抗体介导的致病性机制包括抗体依赖的细胞毒性、补体介导的组织损伤或复杂神经突触回路的功能障碍、抗原靶点内化或蛋白质-蛋白质相互作用中断^[59]。体外重组的单克隆 LGI1 抗体依据结合位点所在的区域分为 LRR 型和 EPTP 型: LRR 型抗体会引起 LGI1-ADAM22 和 LGI1-ADAM23 复合体的内化, 阻止 LGI1-LGI1 的相互作用; EPTP 型抗体会抑制 LGI1-ADAM23 和 LGI1-ADAM22 的相互作用, 阻碍高阶复合体的形成^[57-58]。海马内注射两种 LGI1 单克隆抗体都会引起小鼠的记忆受损, 同时 CA3-CA1 突触的 LTP 受到抑制^[58]。这些研究表明, LGI1 自身抗体抑制 LGI1 与 ADAM22/23 间的相互作用, 从而扰乱 LGI1-ADAM22/23 的跨突触复合体组装或者功能。

LGI1-ADAM22 在 MAGUK 组织的跨突触蛋白网络 (包括 AMPA 受体、NMDA 受体和 Kv1) 中发挥重要作用, 可以调控突触传递和神经元兴奋性, 阻断其作用将导致各种疾病, 如先天性癫痫、脑病、智力残疾和获得性抗体相关脑炎。

2.3 LGI1抗体脑炎的诊断

LGI1 抗体检测: 在血清或脑脊液中检测 LGI1 抗体是 LGI1 抗体边缘性脑炎的诊断标准之一, 以抗体阳性为确诊的必要条件。比较而言, 血清结果更为敏感, 血清中 LGI1-IgG 阳性的患者中 63% 的脑脊液呈阳性^[49]。目前, 大多数 LGI1-IgG 抗体的检测方法是使用细胞表面的 LGI1 抗原 (如 HEK293 细胞分别转染质粒表达相应抗原)。这种方法易于检测 LRR 型抗体, 但对 EPTP 型抗体不敏感。由于部分患者的脑脊液只有 EPTP 型抗体^[57], 因此只检测脑脊液可能存在假阴性。尽管血清或脑脊液的抗体阳性都可以确诊抗 LGI1 脑炎, 但所有患者血清都含有两种抗体, 外加脑脊液抗体滴度通常只有血

浆的 1%~10%^[60], 因而血清是更理想的检测对象^[58]。检测自身 LGI1 抗体也可选用基于活细胞的 HLA 指标: 在活细胞表面选择性表达单个蛋白并检测自身抗体。以活细胞为基础的检测方法已经鉴定了高达 15% 的免疫治疗应答性疾病患者的样本^[61]。但是, 活细胞必须在很短的时间内制备并使用, 这对检测场所有较高的要求, 不利于大规模使用, 而将活细胞固定后使用可以解决此问题^[62]。假阳性结果可能导致不必要的、有害的免疫抑制治疗, 假阴性结果可能延迟或错过 AE 的治疗和潜在肿瘤的诊断, 因而与具有神经病学专业知识技术的实验室合作至关重要。

血清检测: 标准血检 (白细胞计数、血氨、肾功能、肝功能、C 反应蛋白或血沉、电解质); 血气分析 (BG) 和毒理学筛选 (如镇静剂) 以排除毒性代谢或感染原因^[44, 63]; 筛查免疫抑制 (HIV 血清学) 以及可能的 LE 模拟物 (即 HHV6 脑炎)^[64-65]。

脑脊液内容物检测: 部分患者脑脊液呈现白细胞增多或者淋巴细胞性炎症, 绝大部分患者无明显变化^[66]。

脑电图检测: 作为支持抗 LGI1 脑炎诊断的重要途径, 可以监测全面性强直阵挛发作、复杂部分性发作、单纯部分性发作、癫痫持续状态或亚临床发作等形式^[67]。部分患者间歇期可见异常脑电图, 间歇期放电常见于颞区和中央-颞-枕区、中央前区、中线区/额颞区^[68]。大多数 FBDS 发作时未记录到异常脑电, 这可能是因为 FBDS 是一种深部起源的癫痫发作, 抑或是因为头皮脑电图常不能记录到简单的部分性的癫痫发作^[69]。

MRI: 70% 的抗 LGI1 脑炎的 MRI 结果异常, 内侧颞叶或基底节信号增高具有较高的诊断价值^[47, 66, 70]。在抗 LGI1 脑炎表现为边缘性脑炎阶段, 大多数患者的内侧颞叶可出现单侧或双侧 T2-FLAIR 像高信号改变, 并可伴有基底节区的异常信号改变。分析治疗后的 FBDS 患者的皮层和海马容积后发现, 急性期无明显内侧颞叶信号改变的 FBDS 患者仍可出现海马和全脑的萎缩表现, 这表明即使常规影像学无明显异常改变, FBDS 仍可导致显著的脑萎缩^[71]。

CT: 利用纵膈/胸部 CT 排除胸腺瘤和肺癌或其他肿瘤。

PET: 尽管 MRI 显示的内侧颞叶异常信号可以作为自身免疫性脑炎的诊断依据之一, 但仍有 37.5%~89% 的早期患者 MRI 信号无异常^[72]。氟脱

氧葡萄糖 (flurodeoxyglucose, FDG)- 正电子发射断层扫描 (PET) 可以更敏感地发现 FBDS 患者早期出现的基底节高代谢和颞叶内侧代谢异常^[48, 72], 局部高代谢可能反映了脑炎性病变引起的神经元活动增加。此外, FDG-PET 的纵向队列研究也表明 PET 代谢改变反映了临床病程的变化^[73]。

目前, 文献总结的抗 LGI1 脑炎诊断标准如下^[65, 74]:

(1) 急性或亚急性起病, 进行性加重; (2) 临床表现符合边缘性脑炎 (记忆力减退、癫痫发作或提示边缘系统受累的精神行为异常) 或出现 FBDS; (3) 脑脊液细胞数正常或脑脊液细胞学表现为轻度淋巴细胞反应; (4) 颅脑 MRI 出现双侧或单侧颞叶内侧异常信号或无明显异常 (MRI 可用 FDG-PET 替代); (5) 脑电图呈现异常表现; (6) 血清和 (或) 脑脊液检测显示 LGI1 抗体阳性。

2.4 LGI1 抗体脑炎的治疗

2.4.1 免疫治疗

目前, 对于某种抗体介导的脑炎 (包括 LGI1 抗体脑炎) 没有特异性治疗方案。临床上, 典型的一线治疗方案是糖皮质激素冲击治疗后减量维持、静脉注射免疫球蛋白和血浆交换^[75]: 甲基强的松治疗 3~5 d (30 mg~1 g·kg⁻¹·d⁻¹), 若 1~2 周内无效, 可以考虑血浆置换 3~5 次或开始二线药物, 如环磷酰胺或利妥昔单抗^[76]。目前尚无证据表明环磷酰胺和利妥昔单抗两者谁更有效^[77]。部分抗 LGI1 脑炎患者只接受抗癫痫治疗也能缓解临床症状^[78], 但可能会有难治性癫痫发作, 而 90% 的患者对于口服 / 静脉注射糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白或两者结合的免疫治疗反应良好^[79]。联合治疗需结合抗癫痫药物和抗精神病药物, 可缓解发病症状并改善预后。由于缺乏免疫治疗方案的循证依据, 一线、二线和联合用药的绝对顺序尚未确定。尽管二线治疗的效果不及一线, 但无法排除患者病情加重后才使用二线治疗对治疗结果带来的影响。早期使用免疫疗法在预防癫痫发作和扭转认知障碍方面非常有效, 短期和长期疗效都有所增加, 同时可以降低后遗症和复发的可能性。除抗体滴度外, 临床上还需要根据患者具体状况制定治疗方案, 因为抗体滴度可能与 AE 进展不直接相关^[58]。

很多情况下, FBDS 是边缘性脑炎的前驱症状, 癫痫药物对其无明显作用, 但是静脉或口服糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白或两者结合的免疫治疗能显著降低发作频率^[46, 80]。因此, 临床上见到面臂肌张力障碍性癫痫发作, 并与 LGI1 抗体关联时,

应该立即考虑免疫治疗, 此举可缓解发病症状并改善预后。

一些医生早期使用维持治疗以减少类固醇负荷并防止复发, 另一些医生只在复发后使用维持治疗以防进一步复发^[81]。维持治疗可选择硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯或甲氨蝶呤^[82], 也可每月静脉注射免疫球蛋白或利妥昔单抗再给药^[83]。目前无明确的维持治疗持续时间指南, 一般持续 1~2 年。

临床上高度怀疑 AE 时, 给患者做完抗体检测、肿瘤检测并排除感染后应立即对其使用一线药物治疗。FDG-PET 可以更早地发现大脑变化, 在 FBDS 阶段的诊断中起重要作用。FBDS 阶段的治疗可以延缓甚至防止疾病进展成认知障碍^[46, 79-80], 故早期免疫治疗至关重要。另外, 在一线治疗无效或病情恶化的情况下患者需立即进行二线治疗, 以防止认知缺陷的发生和加重, 从而保证更好的预后, 而抗癫痫药物作为附加手段比较合适^[67]。轻度记忆障碍、空间定向障碍、冷漠和睡眠障碍是 LGI1 抗体脑炎的常见后遗症^[84]。

2.4.2 抗癫痫药物 (antiepileptic drug, AED) 治疗

与 AED 治疗相比, 免疫治疗能更有效地控制癫痫发作^[67], 但在免疫治疗起效前需要合并使用 AED 治疗抗 LGI1 脑炎^[85]。左乙拉西坦是治疗抗 LGI1 脑炎最常用的 AED, 但可能加重患者症状并引起严重的精神病症状^[67]。卡马西平对抗 LGI1 脑炎患者的局灶性癫痫发作治疗效果良好, 而 FBDA 对所有 AED 几乎无明显反应^[79]。与抗 GABA 受体脑炎和抗 NMDA 受体脑炎相比, 抗 LGI1 脑炎使用 AED 的副作用更常见, 约 33%~50% 的患者在使用卡马西平后出现皮疹^[67]。

总而言之, LGI1 抗体脑炎虽然发病率不高并可通过早期临床诊断和治疗实现认知恢复, 但是 LGI1 抗体脑炎的预后非常有限, 有记忆损伤以及空间定向障碍^[42, 50]。LGI1 抗体脑炎的复发率为 16.2%, 首次发病和首次复发之间的时间中位数为 5 个月^[86]。因此, 停止长程免疫治疗后需进行及时随访, 以防止病情的新进展或复发。

2.4.3 LGI1 相关治疗展望

治疗性多肽的使用越来越广泛, 因为它们具有高选择性和有效性以及低细胞毒性。与抗体疗法相比, 治疗性多肽在穿透血脑屏障和治疗脑癌方面有更好的疗效^[87]。已经证实 LGI1 可抑制胶质母细胞瘤和神经母细胞瘤, 此外 LGI1 还可影响 HeLa 细胞的增殖和生存^[88-89]。有研究发现 LGI1 小肽模拟

表1 LGII的错义突变及其影响

结构域	突变名称	突变位点	对结构的影响	正常分泌	与其他分子的结合	文献
N-cap	C42R	c.124T>C	破坏C48处二硫键	否	未测	[91-94]
N-cap	C42G	c.124T>G	破坏C48处二硫键	否	未测	[91, 93-95]
N-cap	P43R	c.128C>G	错误折叠	否	未测	[15]
N-cap	C46R	c.136T>C	破坏C55处二硫键	否	未测	[91, 93-94, 96-97]
N-cap	C46F	c.137G>T	破坏二硫键	否	未测	[98]
LRR1	I82T	c.245T>C	错误折叠	否	未测	[99]
LRR2	A110D	c.329C>A	三个相邻的Asp有静电斥力	否	未测	[91-94]
LRR3	I122K	c.365T>A	插入带电的Lys	否	未测	[91, 93-94, 100-101]
LRR3	I122T	c.365T>C	疏水核内插入极性残基	否	未测	[93-94, 102]
LRR3	E123K	c.367G>A	改变LRR静电表面	否	未测	[91, 93-94, 100, 103]
LRR4	R136W	c.406C>T	Arg136与Asp109形成盐桥, 色氨酸突出	否	未测	[91, 93-94, 100, 102, 104]
LRR4	S145R	c.435C>G	改变LRR静电表面	否	未测	[91, 93-94, 105]
LRR4	L154P	c.461T>C	两个相邻脯氨酸影响结构	否	未测	[91, 93-94, 106]
C-cap	C179R	c.535T>C	破坏C241二硫键	否	未测	[93-94, 102]
C-cap	C200R	c.598T>C	破坏C177二硫键	否	未测	[91, 93-94, 104, 107]
C-cap	L214P	c.641T>C	错误折叠	否	未测	[108]
EPTP1	F226C	c.673G>T	错误折叠	否	未测	[99, 109]
EPTP1	L232P	c.695T>C	D7-A11闭环失败	否	未测	[91, 93-94, 110-111]
EPTP2	C286R	c.856T>C	破坏二硫键	否	未测	[112]
EPTP2	I298T	c.893T>C	疏水核内插入极性残基	否	未测	[91-94, 111]
EPTP3	F318C	c.953T>G	改变β-D2循环表面	否	未测	[91, 93-94, 111, 113]
EPTP4	L373S	c.1118T>C	错误折叠	否	未测	[112]
EPTP4	T380A	c.1138T>C	D3-A4闭环失败	部分	影响与ADAM22结合	[93, 101, 114-115]
EPTP4	E383A	c.1148A>C	破坏β-螺旋桨结构内部的Ca ²⁺ 配位	否	与Ca ²⁺ 结合障碍	[25, 91, 93-94, 111]
EPTP4	R407C	c.1219C>T	无错误折叠	能	与ADAM22亲和力减小	[21, 93-94, 101, 116]
EPTP5	V432E	c.1295T>A	产生连续3个带负电荷的氨基酸	否	未测	[91, 93-94, 107, 111]
EPTP6	S473L	c.1418C>T	无错误折叠	能	影响与ADAM22结合	[5, 10, 91, 93-95, 101, 109, 111]
EPTP6	R474Q	c.1421G>A	无错误折叠	能	影响LGII互作, 无法与ADAM22形成高阶复合体	[5, 21, 93-94, 101, 117]
EPTP6	G493R	c.1477G>A	错误折叠	否	未测	[93-94, 118]

物可以成功穿过血脑屏障,抑制肿瘤细胞增殖^[90]。这些研究为 LGI1 小肽模拟物治疗脑肿瘤转移提供了证据,但需进一步研究体内药物代谢及其靶向副作用。

3 结语

LGI1 结构和功能的完整对于维持神经系统稳态不可或缺,其失活/缺失会导致神经系统疾病的发生。LGI1-ADAM22-MAGUK 在突触可塑性中的作用尚不完全清楚,LGI1 相关突变以及自身抗体都有可能引起记忆障碍以及癫痫等症状。因此,LGI 敲除小鼠与 LGI1 重组蛋白相结合的研究方法应用前景广阔。其次,LGI1 的生物合成以及降解途径未完全明确,部分突变会引起 LGI1 结构/分泌的异常,故推测体内有 LGI1 特异性伴侣蛋白,识别这些蛋白有助于开发新型抗癫痫药物。

目前已有对于 LGI1 突变以及相关抗体的研究,但这些研究有以下局限性:(1)样本量小,患者以及动物疾病模型数量不足;(2)研究手段缺乏统一标准,如针对同一疾病不同的 LGI1 突变实验对象不同(包括脑片、小鼠和培养神经元细胞);(3)测量手段和数据分析的统计方法也有不同。

LGI1 的突变/缺失可以促进 AE/ADLTE 的发生,这为临床干预提供了新思路。然而,LGI1 在神经疾病中的应用还需解决以下几个问题:(1) LGI1 的突变差异是否对疾病发生和发展存在不同的作用机制,同一机制下多个突变(表 1)在致病程度(分泌缺陷程度、寿命长短、癫痫发作频率与强度)上有什么差异;(2)现今发现的患者突变都是杂合状态,那么纯合突变与杂合突变在致病程度上是否有差异;(3)靶向 LGI1 的药物是否足够用于临床治疗。以上问题均有待于进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] Thomas R, Favell K, Morante-Redolat J, et al. LGI1 is a Nogo receptor 1 ligand that antagonizes myelin-based growth inhibition. *J Neurosci*, 2010, 30: 6607-12
- [2] Zhou YD, Zhang D, Ozkaynak E, et al. Epilepsy gene LGI1 regulates postnatal developmental remodeling of retinogeniculate synapses. *J Neurosci*, 2012, 32: 903-10
- [3] Yu YE, Wen L, Silva J, et al. *Lgi1* null mutant mice exhibit myoclonic seizures and CA1 neuronal hyperexcitability. *Hum Mol Genet*, 2010, 19: 1702-11
- [4] Seagar M, Russier M, Caillard O, et al. LGI1 tunes intrinsic excitability by regulating the density of axonal Kv1 channels. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114: 7719-24
- [5] Hivert B, Marien L, Agbam KN, et al. ADAM22 and ADAM23 modulate the targeting of the Kv1 channel-associated protein LGI1 to the axon initial segment. *J Cell Sci*, 2019, 132: jcs219774
- [6] Fukata Y, Adesnik H, Iwanaga T, et al. Epilepsy-related ligand/receptor complex LGI1 and ADAM22 regulate synaptic transmission. *Science*, 2006, 313: 1792-5
- [7] Schulte U, Thumfart JO, Klocker N, et al. The epilepsy-linked Lgi1 protein assembles into presynaptic Kv1 channels and inhibits inactivation by Kvβ1. *Neuron*, 2006, 49: 697-706
- [8] Fukata Y, Lovero KL, Iwanaga T, et al. Disruption of LGI1-linked synaptic complex causes abnormal synaptic transmission and epilepsy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107: 3799-804
- [9] Ohkawa T, Fukata Y, Yamasaki M, et al. Autoantibodies to epilepsy-related LGI1 in limbic encephalitis neutralize LGI1-ADAM22 interaction and reduce synaptic AMPA receptors. *J Neurosci*, 2013, 33: 18161-74
- [10] Lovero KL, Fukata Y, Granger AJ, et al. The LGI1-ADAM22 protein complex directs synapse maturation through regulation of PSD-95 function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112: E4129-37
- [11] Chernova OB, Somerville RP, Cowell JK. A novel gene, *LGII*, from 10q24 is rearranged and downregulated in malignant brain tumors. *Oncogene*, 1998, 17: 2873-81
- [12] Silva J, Wang G, Cowell JK. The temporal and spatial expression pattern of the LGI1 epilepsy predisposition gene during mouse embryonic cranial development. *BMC Neurosci*, 2011, 12: 43
- [13] Silva J, Sharma S, Cowell JK. Homozygous deletion of the LGI1 gene in mice leads to developmental abnormalities resulting in cortical dysplasia. *Brain Pathol*, 2015, 25: 587-97
- [14] Xie YJ, Zhou L, Jiang N, et al. Essential roles of leucine-rich glioma inactivated 1 in the development of embryonic and postnatal cerebellum. *Sci Rep*, 2015, 5: 7827
- [15] Liu F, Du C, Tian X, et al. A novel LGI1 missense mutation causes dysfunction in cortical neuronal migration and seizures. *Brain Research*, 2019, 1721: 146332
- [16] Rhodes KJ, Strassle BW, Monaghan MM, et al. Association and colocalization of the Kvβ1 and Kvβ2 β-subunits with Kv1 α-subunits in mammalian brain K⁺ channel complexes. *J Neurosci*, 1997, 17: 8246-58
- [17] Trimmer JS. Subcellular localization of K⁺ channels in mammalian brain neurons: remarkable precision in the midst of extraordinary complexity. *Neuron*, 2015, 85: 238-56
- [18] Normand EA, Rasband MN. Subcellular patterning: axonal domains with specialized structure and function. *Dev Cell*, 2015, 32: 459-68
- [19] Luga E, Kaushik R, Leite M, et al. LGI1 downregulation increases neuronal circuit excitability. *Epilepsia*, 2020, 61: 2836-46
- [20] Zhou L, Zhou L, Su LD, et al. Celecoxib ameliorates seizure susceptibility in autosomal dominant lateral temporal epilepsy. *J Neurosci*, 2018, 38: 3346-57

- [21] Yamagata A, Miyazaki Y, Yokoi N, et al. Structural basis of epilepsy-related ligand-receptor complex LGI1-ADAM22. *Nat Commun*, 2018, 9: 1546
- [22] Fukata Y, Chen X, Chiken S, et al. LGI1-ADAM22-MAGUK configures transsynaptic nanoalignment for synaptic transmission and epilepsy prevention. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118: e2022580118
- [23] Yamagata A, Fukai S. Insights into the mechanisms of epilepsy from structural biology of LGI1-ADAM22. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77: 267-74
- [24] Zekeridou A, Pittock SJ. Synaptic autoimmunity: new insights into LGI1 antibody-mediated neuronal dysfunction. *Brain*, 2020, 143: 1622-5
- [25] Kalachikov S, Evgrafov O, Ross B, et al. Mutations in *LGII* cause autosomal-dominant partial epilepsy with auditory features. *Nat Genet*, 2002, 30: 335-41
- [26] Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol*, 2018, 83: 166-77
- [27] Armangue T, Olive-Cirera G, Martinez-Hernandez E, et al. Associations of paediatric demyelinating and encephalitic syndromes with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a multicentre observational study. *Lancet Neurol*, 2020, 19: 234-46
- [28] Zhou Q, Zhu X, Meng H, et al. Anti-dipeptidyl-peptidase-like protein 6 encephalitis, a rare cause of reversible rapid progressive dementia and insomnia. *J Neuroimmunol*, 2020, 339: 577114
- [29] Sabater L, Gaig C, Gelpi E, et al. 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. *Lancet Neurol*, 2014, 13: 575-86
- [30] Mandel-Brehm C, Dubey D, Kryzer TJ, et al. Kelch-like protein 11 antibodies in seminoma-associated paraneoplastic encephalitis. *N Engl J Med*, 2019, 381: 47-54
- [31] Dalmau J, Graus F. Antibody-mediated encephalitis. *N Engl J Med*, 2018, 378: 840-51
- [32] Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to synaptic receptors and neuronal cell surface proteins in autoimmune diseases of the central nervous system. *Physiol Rev*, 2017, 97: 839-87
- [33] Aoe S, Kokudo Y, Takata T, et al. Repeated anti-*N*-methyl-*D*-aspartate receptor encephalitis coexisting with anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated diseases: a case report. *Mult Scler Relat Disord*, 2019, 35: 182-4
- [34] Ji T, Huang Z, Lian Y, et al. A rare case of anti-LGI1 limbic encephalitis with concomitant positive NMDAR antibodies. *BMC Neurol*, 2020, 20: 336
- [35] Alexopoulos H, Dalakas MC. The immunobiology of autoimmune encephalitides. *J Autoimmun*, 2019, 104: 102339
- [36] Joubert B, Dalmau J. The role of infections in autoimmune encephalitides. *Rev Neurol (Paris)*, 2019, 175: 420-6
- [37] 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. *Lancet Neurol*, 2018, 17: 760-72
- [38] van Sonderen A, Petit-Pedrol M, Dalmau J, et al. The value of LGI1, Caspr2 and voltage-gated potassium channel antibodies in encephalitis. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13: 290-301
- [39] Kim TJ, Lee ST, Moon J, et al. Anti-LGI1 encephalitis is associated with unique HLA subtypes. *Ann Neurol*, 2017, 81: 183-92
- [40] van Sonderen A, Roelen DL, Stoop JA, et al. Anti-LGI1 encephalitis is strongly associated with HLA-DR7 and HLA-DRB4. *Ann Neurol*, 2017, 81: 193-8
- [41] Binks S, Varley J, Lee W, et al. Distinct HLA associations of LGI1 and CASPR2-antibody diseases. *Brain*, 2018, 141: 2263-71
- [42] van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, et al. Anti-LGI1 encephalitis clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology*, 2016, 87: 1449-56
- [43] Binks SNM, Klein CJ, Waters P, et al. LGI1, CASPR2 and related antibodies: a molecular evolution of the phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89: 526-34
- [44] Frontera JA. Metabolic encephalopathies in the critical care unit. *Continuum (Minneapolis)*, 2012, 18: 611-39
- [45] Andrade DM, Tai P, Dalmau J, et al. Tonic seizures: a diagnostic clue of anti-LGI1 encephalitis? *Neurology*, 2011, 76: 1355-7
- [46] Irani SR, Michell AW, Lang B, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede LGI1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol*, 2011, 69: 892-900
- [47] Irani SR, Schott JM, Vincent A, et al. Tonic seizures: a diagnostic clue of anti-LGI1 encephalitis? *Neurology*, 2011, 77: 2140-1; author reply 2141-3
- [48] Liu X, Shan W, Zhao XB, et al. The clinical value of ¹⁸F-FDG-PET in autoimmune encephalitis associated with LGI1 antibody. *Front Neurol*, 2020, 11: 418
- [49] Gadoth A, Pittock SJ, Dubey D, et al. Expanded phenotypes and outcomes among 256 LGI1/CASPR2-IgG-positive patients. *Ann Neurol*, 2017, 82: 79-92
- [50] Finke C, Pruss H, Heine J, et al. Evaluation of cognitive deficits and structural hippocampal damage in encephalitis with leucine-rich, glioma-inactivated 1 antibodies. *JAMA Neurol*, 2017, 74: 50-9
- [51] Szots M, Blaabjerg M, Orsi G, et al. Global brain atrophy and metabolic dysfunction in LGI1 encephalitis: a prospective multimodal MRI study. *J Neurol Sci*, 2017, 376: 159-65
- [52] Bien CG, Vincent A, Barnett MH, et al. Immunopathology of autoantibody-associated encephalitides: clues for pathogenesis. *Brain*, 2012, 135: 1622-38
- [53] Bauer J, Bien CG. Neuropathology of autoimmune encephalitides. *Handb Clin Neurol*, 2016, 133: 107-20
- [54] Virupakshaiah A, Dalakas MC, Desai N, et al. LGI1 encephalitis with squamous lung-cell carcinoma: resolution after tumor resection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021, 8: e905
- [55] Fialka F, Gruber RM, Hitt R, et al. CPA6, FMO2, LGI1,

- SIAT1 and TNC are differentially expressed in early- and late-stage oral squamous cell carcinoma--a pilot study. *Oral Oncol*, 2008, 44: 941-8
- [56] Petit-Pedrol M, Sell J, Planaguma J, et al. LGI1 antibodies alter Kv1.1 and AMPA receptors changing synaptic excitability, plasticity and memory. *Brain*, 2018, 141: 3144-59
- [57] Kornau HC, Kreye J, Stumpf A, et al. Human cerebrospinal fluid monoclonal LGI1 autoantibodies increase neuronal excitability. *Ann Neurol*, 2020, 87: 405-18
- [58] Ramberger M, Berretta A, Tan JMM, et al. Distinctive binding properties of human monoclonal LGI1 autoantibodies determine pathogenic mechanisms. *Brain*, 2020, 143: 1731-45
- [59] Zekeridou A, Lennon VA. Neurologic autoimmunity in the era of checkpoint inhibitor cancer immunotherapy. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94: 1865-78
- [60] Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain*, 2004, 127: 701-12
- [61] 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. *Brain*, 2010, 133: 2734-48
- [62] McCracken L, Zhang J, Greene M, et al. Improving the antibody-based evaluation of autoimmune encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2017, 4: e404
- [63] Solomon T, Michael BD, Smith PE, et al. Management of suspected viral encephalitis in adults--Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. *J Infect*, 2012, 64: 347-73
- [64] Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis*, 2013, 57: 1114-28
- [65] Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*, 2016, 15: 391-404
- [66] Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol*, 2010, 9: 776-85
- [67] de Bruijn M, van Sonderen A, van Coevorden-Hameete MH, et al. Evaluation of seizure treatment in anti-LGI1, anti-NMDAR, and anti-GABABR encephalitis. *Neurology*, 2019, 92: e2185-e96
- [68] Aurangzeb S, Symmonds M, Knight RK, et al. LGI1-antibody encephalitis is characterised by frequent, multifocal clinical and subclinical seizures. *Seizure*, 2017, 50: 14-7
- [69] Flanagan EP, Kotsenas AL, Britton JW, et al. Basal ganglia T1 hyperintensity in LGI1-autoantibody faciobrachial dystonic seizures. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2015, 2: e161
- [70] Li W, Wu S, Meng Q, et al. Clinical characteristics and short-term prognosis of LGI1 antibody encephalitis: a retrospective case study. *BMC Neurol*, 2018, 18: 96
- [71] Irani SR, Stagg CJ, Schott JM, et al. Faciobrachial dystonic seizures: the influence of immunotherapy on seizure control and prevention of cognitive impairment in a broadening phenotype. *Brain*, 2013, 136: 3151-62
- [72] Baumgartner A, Rauer S, Mader I, et al. Cerebral FDG-PET and MRI findings in autoimmune limbic encephalitis: correlation with autoantibody types. *J Neurol*, 2013, 260: 2744-53
- [73] Grativvol RS, Cavalcante WCP, Castro LHM, et al. Updates in the diagnosis and treatment of paraneoplastic neurologic syndromes. *Curr Oncol Rep*, 2018, 20: 92
- [74] 关鸿志, 崔丽英. 自身免疫性脑炎诊疗的规范化与个体化. *中华神经科杂志*, 2020, 53: 5-7
- [75] Zuliani L, Graus F, Giometto B, et al. Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83: 638-45
- [76] Ramanathan S, Mohammad SS, Brilot F, et al. Autoimmune encephalitis: recent updates and emerging challenges. *J Clin Neurosci*, 2014, 21: 722-30
- [77] Martinez-Hernandez E, Horvath J, Shiloh-Malawsky Y, et al. Analysis of complement and plasma cells in the brain of patients with anti-NMDAR encephalitis. *Neurology*, 2011, 77: 589-93
- [78] Li Y, Song F, Liu W, et al. Clinical features of nine cases of leucine-rich glioma inactivated 1 protein antibody-associated encephalitis. *Acta Neurol Belg*, 2020: 889-97
- [79] Thompson J, Bi M, Murchison AG, et al. The importance of early immunotherapy in patients with faciobrachial dystonic seizures. *Brain*, 2018, 141: 348-56
- [80] Shin YW, Lee ST, Shin JW, et al. VGKC-complex/LGI1-antibody encephalitis: clinical manifestations and response to immunotherapy. *J Neuroimmunol*, 2013, 265: 75-81
- [81] Nosadini M, Mohammad SS, Ramanathan S, et al. Immune therapy in autoimmune encephalitis: a systematic review. *Expert Rev Neurother*, 2015, 15: 1391-419
- [82] McKeon A, Martinez-Hernandez E, Lancaster E, et al. Glycine receptor autoimmune spectrum with stiff-man syndrome phenotype. *JAMA Neurol*, 2013, 70: 44-50
- [83] Dale RC, Gorman MP, Lim M. Autoimmune encephalitis in children: clinical phenomenology, therapeutics, and emerging challenges. *Curr Opin Neurol*, 2017, 30: 334-44
- [84] Malter MP, Frisch C, Schoene-Bake JC, et al. Outcome of limbic encephalitis with VGKC-complex antibodies: relation to antigenic specificity. *J Neurol*, 2014, 261: 1695-705
- [85] Byun JI, Lee ST, Jung KH, et al. Effect of immunotherapy on seizure outcome in patients with autoimmune encephalitis: a prospective observational registry study. *PLoS One*, 2016, 11: e0146455
- [86] Qiao S, Wu HK, Liu LL, et al. Clinical features and long-term outcomes of anti-leucine-rich glioma-inactivated 1 encephalitis: a multi-center study. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2021, 17: 203-12
- [87] Marqus S, Pirogova E, Piva TJ. Evaluation of the use of

- therapeutic peptides for cancer treatment. *J Biomed Sci*, 2017, 24: 21
- [88] Kunapuli P, Kasyapa CS, Hawthorn L, et al. LGI1, a putative tumor metastasis suppressor gene, controls in vitro invasiveness and expression of matrix metalloproteinases in glioma cells through the ERK1/2 pathway. *J Biol Chem*, 2004, 279: 23151-7
- [89] Gabellini N, Masola V. Expression of LGI1 impairs proliferation and survival of HeLa cells. *Int J Cell Biol*, 2009, 2009: 417197
- [90] Charmsaz S, Doherty B, Cocchiglia S, et al. ADAM22/LGI1 complex as a new actionable target for breast cancer brain metastasis. *BMC Med*, 2020, 18: 349
- [91] Nobile C, Michelucci R, Andrezza S, et al. LGI1 mutations in autosomal dominant and sporadic lateral temporal epilepsy. *Hum Mutat*, 2009, 30: 530-6
- [92] Ottman R, Winawer MR, Kalachikov S, et al. LGI1 mutations in autosomal dominant partial epilepsy with auditory features. *Neurology*, 2004, 62: 1120-6
- [93] Yokoi N, Fukata Y, Kase D, et al. Chemical corrector treatment ameliorates increased seizure susceptibility in a mouse model of familial epilepsy. *Nat Med*, 2015, 21: 19-26
- [94] Ho YY, Ionita-Laza I, Ottman R. Domain-dependent clustering and genotype-phenotype analysis of LGI1 mutations in ADPEAF. *Neurology*, 2012, 78: 563-8
- [95] Berkovic SF, Izzillo P, McMahon JM, et al. LGI1 mutations in temporal lobe epilepsies. *Neurology*, 2004, 62: 1115-9
- [96] Pizzuti A, Flex E, Di Bonaventura C, et al. Epilepsy with auditory features: a LGI1 gene mutation suggests a loss-of-function mechanism. *Ann Neurol*, 2003, 53: 396-9
- [97] Gu W, Wevers A, Schroder H, et al. The LGI1 gene involved in lateral temporal lobe epilepsy belongs to a new subfamily of leucine-rich repeat proteins. *FEBS Lett*, 2002, 519: 71-6
- [98] Lee MK, Kim SW, Lee JH, et al. A newly discovered LGI1 mutation in Korean family with autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy. *Seizure*, 2014, 23: 69-73
- [99] Sadleir LG, Agher D, Chabrol E, et al. Seizure semiology in autosomal dominant epilepsy with auditory features, due to novel LGI1 mutations. *Epilepsy Res*, 2013, 107: 311-7
- [100] Striano P, de Falco A, Diani E, et al. A novel loss-of-function LGI1 mutation linked to autosomal dominant lateral temporal epilepsy. *Arch Neurol*, 2008, 65: 939-42
- [101] Dazzo E, Leonardi E, Belluzzi E, et al. Secretion-positive LGI1 mutations linked to lateral temporal epilepsy impair binding to ADAM22 and ADAM23 receptors. *PLoS Genet*, 2016, 12: e1006376
- [102] Di Bonaventura C, Operto FF, Busolin G, et al. Low penetrance and effect on protein secretion of LGI1 mutations causing autosomal dominant lateral temporal epilepsy. *Epilepsia*, 2011, 52: 1258-64
- [103] Di Bonaventura C, Carni M, Diani E, et al. Drug resistant ADLTE and recurrent partial status epilepticus with dysphasic features in a family with a novel LGI1 mutation: electroclinical, genetic, and EEG/fMRI findings. *Epilepsia*, 2009, 50: 2481-6
- [104] Michelucci R, Mecarelli O, Bovo G, et al. A *de novo* LGI1 mutation causing idiopathic partial epilepsy with telephone-induced seizures. *Neurology*, 2007, 68: 2150-1
- [105] Hedera P, Abou-Khalil B, Crunk AE, et al. Autosomal dominant lateral temporal epilepsy: two families with novel mutations in the LGI1 gene. *Epilepsia*, 2004, 45: 218-22
- [106] Pisano T, Marini C, Brovedani P, et al. Abnormal phonologic processing in familial lateral temporal lobe epilepsy due to a new LGI1 mutation. *Epilepsia*, 2005, 46: 118-23
- [107] Michelucci R, Poza JJ, Sofia V, et al. Autosomal dominant lateral temporal epilepsy: clinical spectrum, new epitope mutations, and genetic heterogeneity in seven European families. *Epilepsia*, 2003, 44: 1289-97
- [108] Klein KM, Pendziwiat M, Cohen R, et al. Autosomal dominant epilepsy with auditory features: a new LGI1 family including a phenocopy with cortical dysplasia. *J Neurol*, 2016, 263: 11-6
- [109] Fumoto N, Matsumoto R, Kawamata J, et al. Novel LGI1 mutation in a Japanese autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy family. *Neurol Clin Neurosci*, 2017, 5: 44-5
- [110] Chabrol E, Popescu C, Gourfinkel-An I, et al. Two novel epilepsy-linked mutations leading to a loss of function of LGI1. *Arch Neurol*, 2007, 64: 217-22
- [111] Limviphuvadh V, Chua LL, Rahim RA, et al. Similarity of molecular phenotype between known epilepsy gene LGI1 and disease candidate gene LGI2. *BMC Biochem*, 2010, 11: 39
- [112] Dazzo E, Santulli L, Posar A, et al. Autosomal dominant lateral temporal epilepsy (ADLTE): novel structural and single-nucleotide LGI1 mutations in families with predominant visual auras. *Epilepsy Res*, 2015, 110: 132-8
- [113] Fertig E, Lincoln A, Martinuzzi A, et al. Novel LGI1 mutation in a family with autosomal dominant partial epilepsy with auditory features. *Neurology*, 2003, 60: 1687-90
- [114] Leonardi E, Andrezza S, Vanin S, et al. A computational model of the LGI1 protein suggests a common binding site for ADAM proteins. *PLoS One*, 2011, 6: e18142
- [115] Michelucci R, Pasini E, Malacrida S, et al. Low penetrance of autosomal dominant lateral temporal epilepsy in Italian families without LGI1 mutations. *Epilepsia*, 2013, 54: 1288-97
- [116] Striano P, Busolin G, Santulli L, et al. Familial temporal lobe epilepsy with psychic auras associated with a novel LGI1 mutation. *Neurology*, 2011, 76: 1173-6
- [117] Kawamata J, Ikeda A, Fujita Y, et al. Mutations in LGI1 gene in Japanese families with autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy: the first report from Asian families. *Epilepsia*, 2010, 51: 690-3
- [118] Heiman GA, Kamberakis K, Gill R, et al. Evaluation of depression risk in LGI1 mutation carriers. *Epilepsia*, 2010, 51: 1685-90