

难治性癫痫与自身免疫研究进展

王卓,陈艳艳 综述 林卫红 审校

吉林大学白求恩第一医院神经内科和神经科学中心,吉林省长春市 130021

摘要:难治性癫痫是目前癫痫治疗方面的一大难题,近年来大量研究证据表明,部分难治性癫痫患者药物治疗失败可能归因于自身免疫功能紊乱,主要涉及细胞免疫和体液免疫两方面,本文将近年来免疫细胞、细胞因子、免疫球蛋白和自身抗体等与难治性癫痫的研究进展进行总结概述,并分析免疫抑制和阻断炎症信号通路作为难治性癫痫治疗新手段的前景,为难治性癫痫的免疫机制及临床诊治研究提供一定理论基础。

关键词:难治性癫痫;自身抗体;免疫细胞;炎性介质;免疫治疗

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2018.02.017

癫痫是神经系统常见疾病之一,临床上约30%的癫痫患者因对抗癫痫药物耐药或其他原因导致癫痫发作难以控制,最终发展为难治性癫痫(refractory epilepsy, RE)。随着对癫痫发病机制研究的日益深入,大量证据表明癫痫的发生与自身免疫紊乱有关,有学者将一系列自身抗体或免疫细胞介导的癫痫称之为自身免疫性癫痫(autoimmune epilepsy, AE)^[1],而免疫抑制或阻断脑内异常炎症信号也有望成为临床RE治疗的新方向,因此,RE与自身免疫的关系是近年来研究的热点。

1 细胞免疫与癫痫

1.1 T淋巴细胞亚群

T细胞亚群按表面分化抗原可分为CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞,按功能不同分为辅助性T细胞(helper T cell, Th)、细胞毒性T细胞(cytotoxic T cell, Tc)和抑制性T细胞(suppressor T cell, Ts)。CD4⁺T细胞主要是Th,一般通过合成和分泌细胞因子发挥辅助和效应功能,CD8⁺T细胞则主要为Ts,通过细胞裂解机制来发挥作用,主要效应因子为穿孔素。生理状态下,Th与Ts之间相互协调,彼此制约并保持动态平衡。

目前国内外多数学者认为癫痫患者细胞免疫功能低下,外周血淋巴细胞亚群的变化为:CD4⁺T细胞比例及CD4⁺/CD8⁺比值降低,而CD8⁺T细胞比例升高^[2]。Lu等^[3]发现增高的CD8⁺T细胞可浸润于海马区,以CA1区最明显,通过其细胞毒性导

致神经元缺失,产生海马硬化,造成RE的发生。部分抗癫痫药物(anti-epileptic drugs, AEDs)可通过改善外周血T淋巴细胞表达水平来提高免疫功能,丙戊酸钠使CD4⁺T细胞比例增高,接受左乙拉西坦治疗的患者外周血中CD8⁺T细胞计数有下降的趋势^[4],此结论也适用于RE患者^[5]。国内1项研究^[6]对CD8⁺T细胞水平较高的20例RE患者采用了AEDs结合地塞米松的治疗方案,追踪发现应用地塞米松1月及2月后,CD8⁺细胞比例逐渐下降,CD4⁺/CD8⁺比值上升,且治疗后癫痫发作次数减少,脑电图棘慢波减少,从另一角度证实了T淋巴细胞亚群紊乱参与RE的发病,而免疫抑制可能为一种有效的治疗手段,但其是否可以作为RE患者病情严重程度的辅助检测指标仍需进一步研究。

1.2 细胞因子

脑组织内慢性炎症持续存在为RE的一个重要病因,细胞因子(cytokines, CKs)及其受体可通过复杂的机制及相互作用使癫痫反复发作,主要包括白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)等,而阻断脑内异常炎症信号通路可能为RE的治疗提供新的途径。

1.2.1 IL-1 β IL-1家族由两种促效剂(IL-1 α 和IL-1 β)和一种拮抗剂(interleukin-1 receptor antagonist, IL-1Ra)组成,它们均可与IL-1受体结合发

收稿日期:2017-09-30;修回日期:2018-02-24

作者简介:王卓(1993-),女,在读硕士研究生,主要从事癫痫方面的研究。

通信作者:林卫红(1964-),女,神经内科副主任,主任医师,教授,博士生导师。主要从事癫痫基础及临床研究工作。E-mail:linweihong321@126.com。

挥相应的作用。其中,脑内以 IL-1 β 的作用为主,机体对 IL-1 β /IL-1Ra 比值的调节是控制癫痫发作的天然机制。众多临床研究指出,发作间期可于难治性颞叶癫痫(temporal lobe epilepsy, TLE)患者血清及脑脊液中检测到 IL-1 β 的升高^[7,8], IL-1Ra/IL-1 β 下降,手术切除的脑组织及动物模型中也证实星形胶质细胞及小胶质细胞中存在 IL-1 β 表达上调^[9,10],当注入 IL-1Ra 或直接敲除 IL-1 β 基因后癫痫发作频率显著降低。但癫痫发作后仅可见 IL-1Ra 升高,而 IL-1 β 保持基线水平,这种变化可能是为防止神经元兴奋性异常增高而起到的保护作用^[11]。

IL-1 β 通过多种机制参与癫痫的发病过程,它与 IL-1R 结合后可激活靶细胞内的核因子 κ B (NF- κ B) 以及丝裂原活化蛋白激酶信号通路,使炎症反应呈瀑布式级联扩大,引起海马神经元损伤和突触异常增生,形成 RE 患者慢性病理改变^[12]。此外,IL-1 β 还可增强 N-甲基-D-天门冬氨酸(N-Methyl-D-aspartic acid, NMDA)介导的 Ca^{2+} 内流^[13],抑制星形胶质细胞对谷氨酸(Glutamate, Glu)的再摄取,使胞外 Glu 水平增高^[14],抑制 γ -氨基丁酸(γ aminobutyric acid, GABA)介导的 Cl^- 内流,减少抑制性突触传递^[15],最终对神经元产生兴奋毒性作用并增加癫痫发作的易感性。值得关注的是,有个案报道^[16,17]采用 IL-1Ra 阿那白滞素治疗难治性癫痫综合征患者后,症状明显改善,提示阻断 IL-1 β /IL-1R 信号通路能成为 RE 患者的治疗新手段,但需大规模动物及临床实验来证实。

1.2.2 IL-6 IL-6 为中枢神经系统(central nervous system, CNS)中的一种具有多种生物学功能的炎症分子,也参与癫痫的发生发展。研究显示,TLE 组患者发作间期血清 IL-6 水平高于正常对照组及非 TLE 组^[8,18],且其含量高低可作为判定癫痫严重程度的标志物,痫性发作后 IL-6 水平可迅速增高并于 12 h 达峰,24 h 恢复至发作前水平^[19],以上研究均提示 IL-6 在 RE 的致病过程中有重要作用,来自手术切除 TLE 患者脑组织的研究也支持这一结论^[20]。但也有研究表明 IL-6 反应性增生其实发挥抗痫、抑制兴奋毒性及保护神经元的作用,IL-6 基因敲除的小鼠在经海仁酸诱导后,其惊厥发作次数及死亡率明显高于对照组^[21]。因此,Vliet 等^[22]提出假设,IL-6 可能在癫痫急性发作中起保护作用,但在长期反复发作中,IL-6 可促进神经组织结构变化

并最终形成 RE,具体机制仍需探讨。

1.2.3 TNF- α TNF- α 在 CNS 中有两种受体(p55 和 p75),前者主要介导细胞程序性凋亡,后者可通过激活 NF- κ B 途径发挥神经元保护作用。目前针对于动物模型的研究显示 TNF- α 对癫痫具有双重作用,取决于被激活的受体类型及 TNF- α 的浓度。Balosso 等^[23]发现 p75 $^{-/-}$ 基因敲除小鼠癫痫活动明显增强,而 p55 $^{-/-}$ 小鼠癫痫发作次数和时间减少,因而提示抗惊厥作用由激活 p75 受体来完成,此过程需要高浓度 TNF- α 来介导,而 TNF- α 浓度低时主要激活 p55,发挥促痫效应,机制可能是通过诱导 Glu 从胶质细胞中释放、影响突触的结构和功能抑制 GABA 等来共同实现的^[24]。RE 患者发作间期及发作后血清中 TNF- α 含量与对照组相比无显著差异^[8,18]。此外,TNF- α 可导致突触持久性改变,引起焦虑、抑郁和认知障碍等多种癫痫并发症^[14]。Lagarde 等^[25]尝试用抗 TNF- α 单克隆抗体对 11 例 Rasmussen 脑炎患者治疗,其中 5 例症状明显好转,3 例神经功能趋于稳定,因此阻断 TNF- α 的细胞毒性作用可能为治疗 RE 的新靶点。

1.2.4 其它 IL-10 是公认的 CKs 合成抑制因子,它可抑制多种促炎介质合成,同时还具有抗氧化及神经保护作用,能起到抑制癫痫发作的作用,因此通过找到 IL-10 免疫活化和抑制作用的平衡点,即可达到有效治疗 RE 的目的,是未来研究的方向。研究表明,IFN- γ 具有促痫作用,它可增强血脑屏障通透性,降低 GABA 的合成或锥体细胞对 GABA 的敏感性,促进海马 CA3 区痫样放电。RE 患者血清及脑脊液中 IFN- γ 含量升高,它也可用于 RE 发作频率及病情严重程度的评估,IL-17 也有类似作用^[8,18,26]。转化生长因子- β (transforming growth factor, TGF- β) 在 RE 患者的脑组织中表达量上调^[27],但 TGF- β 介导的信号通路过度激活促使癫痫发生的具体机制尚未明确。

综上,在复杂的神经炎症网络系统中,各种 CKs 和信号途径相互关联、共同形成一个有机整体,参与 RE 的发生发展,相信随着研究的不断深入,抑制异常炎症反应通路将为 RE 的治疗开辟新道路。

1.3 自然杀伤细胞

自然杀伤(natural killer, NK)细胞对 T 细胞和 B 细胞具有免疫调节作用,可维持机体免疫功能的稳定。癫痫患者发作间期外周血中 NK 细胞活性

低下,但发作后可检测到外周血中 NK 细胞水平增高^[28],由于近年来 NK 细胞与癫痫的研究较少,此种改变的具体原因不清楚,有待于进一步研究。

2 体液免疫与癫痫

2.1 免疫球蛋白及补体

免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) 由 B 淋巴细胞产生,可与抗原结合发挥生物学效应,临床上将 IgG、IgA 和 IgM 浓度作为初步评定体液免疫功能的指标。长期以来大多数研究证实癫痫患者体内 IgA 水平降低,且其降低非 AEDs 所致,而是癫痫本身所致^[29],但一项研究认为难治性 TLE 患者外周血 IgA 浓度升高^[30],具体临床意义并不清楚,血清 IgM 和 IgG 及其亚类如何变化一直存在争议。目前推测 Ig 可能通过直接刺激大脑皮质致痫灶,改变发作阈值来发挥作用,但需继续进行大样本基础及临床研究证实。关于 AED 对 Ig 水平的影响,目前普遍认为服用丙戊酸钠、卡马西平、拉莫三嗪和左乙拉西坦等可选择性引起不同 Ig 降低^[29, 31],但托吡酯相对特殊,它反而可导致血清 IgM 和 IgG 水平升高^[30],提示临床医生对于 RE 患者,选择托吡酯时需慎重考虑。

补体系统具有多种免疫活性,主要参与非特异性免疫过程。Season 等^[32]于 RE 小鼠模型及人脑组织中均发现 C1q 和 C3b 等补体途径代谢产物表达增多,因此推断补体系统激活与癫痫存在一定关联,但具体关系不清楚。国外学者正试图用补体抑制剂,如 C3 转化酶抑制剂等开展神经保护研究,寻求新的癫痫治疗策略。

2.2 自身抗体

癫痫患者的血清中可检测到自身抗体,原因可能为长期的癫痫发作 (特别是 RE) 使血脑屏障破坏,广泛暴露于机体免疫系统中的 CNS 组织或成分可成为异种抗原而启动免疫反应并产生自身抗体。从 AE 的角度出发,自身抗体可按分布范围分成神经元表面抗体和神经细胞内抗体两类,前者包括抗电压门控钾离子通道复合物抗体 (voltage-gated potassium channel complexes, VGKCs)、抗 NMDAR 和抗 GABAR 等,与 RE 相关性较大,免疫治疗效果较好;后者主要有抗谷氨酸脱羧酶抗体 (glutamic acid decarboxylase, GAD)、抗 Hu 和抗 Ma1/Ma2 等^[33],易合并肿瘤,免疫治疗效果较差。

2.2.1 GAD 抗体 既往研究认为 GAD 与僵人综合征、小脑性共济失调和边缘性脑炎等疾病相关,

近年来其与癫痫的关系逐渐被认识,尤其是难治性 TLE。Peltola 等^[34]检测了 100 例 RE 患者血清中 GAD 抗体,其中 8 例阳性 (2 例浓度最高者为 TLE)。一项仅针对难治性 TLE 患者的研究^[35]显示,42 例患者中有 5 例 GAD 抗体阳性,且均为特发性。Ayten 的研究^[36]也支持此结论。同时,GAD 抗体阳性与某些难治性癫痫持续状态 (refractory status epilepticus, RSE) 相关^[37],有学者建议将 GAD 作为 RSE 的常规筛查项目。针对 GAD 抗体阳性的 RE 患者的治疗效果,研究结论不完全统计,大多数认为其对免疫治疗反应差,且手术效果欠佳,难以获得长期无发作^[33, 38]。但也有报道显示,经过 AEDs 联合激素或丙球治疗后,这些 RE 患者可随访 4 年左右无发作^[39]。

2.2.2 抗 VGKCs 抗体 VGKCs 广泛存在于 CNS,主要包括 LGI1 (leucine-rich glioma-inactivated protein 1)、CASPR2 (contactin-associated protein 2) 和其它未分类的,该类自身抗体可破坏钾通道,使神经元丧失正常生理功能,甚至凋亡和坏死,部分出现海马萎缩。VGKCs 抗体可于无脑炎相关症状的单纯 RE 血清中检测到,Vanli 等^[40]发现 VGKCs 抗体在伴海马硬化的难治性 TLE 患者中的检出率为 13.5% (15/111),其中,CASPR2 占 10% (11/111)。而 Iorio 等^[41]在 42 例 RE 患者中发现 3 例 LGI1 抗体阳性。从另一角度看,10.2% (2/19) CASPR2 抗体相关脑炎患者仅表现为单纯癫痫发作^[42],但此类患者早期经免疫抑制治疗均预后良好,发作频率明显减轻。

2.2.3 其它抗体 Glu 受体广泛分布于神经元表面,包含离子型 (AMPA 和 NMDA) 和代谢型 (mGluRs),分别与离子通道和 G 蛋白通道相偶联介导痫性发作,以前者作用更突出。单纯 RE 患者的血清中很少能检测到 NMDA 及 AMPA 抗体^[40, 43],提示此类抗体阳性患者多易同时合并精神异常及认知下降,更易于以脑炎的形式被临床医生所发现,免疫反应性好。少数 RE 患者血清或脑脊液中还可检测到抗甘氨酸、抗 GABA、抗 Hu 和抗 Ma1/Ma2 等抗体^[40, 43],除此之外,癫痫病人血清中可出现抗核抗体、抗磷脂抗体和抗线粒体抗体等多种非抗脑抗体的高表达,猜测可能与合并其他自身免疫性疾病相关,具体因果关系值得深入研究^[44]。

3 总结与展望

RE 的发病机制及治疗一直是临床癫痫领域研

究的热点和难点,近年来国内外众多研究者对 RE 与免疫紊乱的关系进行了深入而广泛的探索,得出 RE 患者存在体液及细胞免疫异常,却尚未完全明确相应的作用机制、因果关系及将部分指标其作为病情监测的敏感性和特异度,并且缺乏免疫调节或抑制策略对 RE 治疗的循证医学依据,未来仍需开展进一步的临床及基础研究。

参 考 文 献

- [1] Antonio G, Maria IR, Armando DV, et al. Autoimmune epilepsy[J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15: 221-225.
- [2] Silverberg J, Ginsburg D, Orman R, et al. Lymphocyte infiltration of neocortex and hippocampus after a single brief seizure in mice[J]. *Brain Behav Immun*, 2010, 24(2): 263-272.
- [3] Lu JQ, Trevor A, Matt W, et al. Immune Cell Infiltrates in Hippocampal Sclerosis: Correlation With Neuronal Loss[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2017, 76(3): 206-215.
- [4] Nowak M, Bauer S, Haag A, et al. Interracial alterations of cytokines and leukocytes in patients with active epilepsy[J]. *Brain Behav. Immun*, 2011, 25: 423-428.
- [5] 张璐璐. 左乙拉西坦对难治性癫痫患者外周血淋巴细胞表达的影响分析[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2016, 8(3): 97-100.
- [6] 赵辰生. 癫痫患者的细胞免疫功能[D]. *山西医科大学*, 2003, 1-33.
- [7] Irem FU, Tarik D, Bedile IT, et al. IL-1 β , IL-6 and IL1Ra levels in temporal lobe epilepsy[J]. *Seizure*, 2015, 26: 22-25.
- [8] Gao F, Gao Y, Zhang SJ, et al. Alteration of plasma cytokines in patients with active epilepsy[J]. *Acta Neurol Scand*, 2017, 135(6): 663-339.
- [9] Wendy K, Rita G, Emma Z, et al. Seizure progression and inflammatory mediators promote pericytosis and pericyte-microglia clustering at the cerebrovasculature[J]. *Neurobiol Dis*, 2018, 113: 70-81.
- [10] Strauss KI, Elisevich KV. Brain region and epilepsy-associated differences in inflammatory mediator levels in medically refractory mesial temporal lobe epilepsy[J]. *J Neuroinflamm*, 2016, 13(1): 270-288.
- [11] Lehtimäki KA, Keränen T, Palmio J, et al. Increased plasma levels of cytokines after seizures in localization-related epilepsy[J]. *Acta Neurol Scand*, 2007, 116(4): 226-230.
- [12] Xiao ZH, Peng J, Wu LW, et al. The effect of IL-1 β on synaptophysin expression and electrophysiology of hippocampal neurons through the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in a rat model of mesial temporal lobe epilepsy[J]. *Neurol Res*, 2017, 39(7): 640-648.
- [13] Di MR, Mastroberardino PG, Hu X, et al. Thiol oxidation and altered NR2B/NMDA receptor functions in vitro and in vivo pilocarpine models: implications for epileptogenesis[J]. *Neurobiol Dis*, 2013, 49: 87-98.
- [14] Devinsky O, Vezzani A, Najjar S, et al. Glia and epilepsy: excitability and inflammation[J]. *Trends Neurosci*, 2013, 36(3): 174-184.
- [15] Roseti C, van Vliet EA, Cifelli P, et al. GABAA currents are decreased by IL-1 beta in epileptogenic tissue of patients with temporal lobe epilepsy: implications for ictogenesis[J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 82: 311-320.
- [16] Allen D, DeSena, Thuy D, Grant SS. Systemic autoinflammation with intractable epilepsy managed with interleukin-1 blockade[J]. *J Neuroinflamm*, 2018, 15: 38-42.
- [17] Kenney-Jung DL, Vezzani A, Kaaboud RI, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome treated with anakinra[J]. *Ann Neurol*, 2016, 80(6): 939-945.
- [18] Wang Y, Wang DS, Guo DW. Interictal cytokine levels were correlated to seizure severity of epileptic patients: a retrospective study on 1218 epileptic patients[J]. *J Trans Med*, 2015, 13: 378-387.
- [19] Bauer S, Cepok S, Todorova RA, et al. Etiology and site of temporal lobe epilepsy influence postictal cytokine release[J]. *Epilepsy Res*, 2009, 86(1): 82-88.
- [20] 尹清, 树海峰, 刘宏亮, 等. 难治性颞叶癫痫脑组织 IL-6、sIL-6R、sgp130 的表达及意义[J]. *中华神经医学杂志*, 2012, 11(6): 605-608.
- [21] De Sarro G, Russo E, Ferreri G, et al. Seizure susceptibility to various convulsant stimuli of knockout interleukin-6 mice[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2004, 77: 761-766.
- [22] van Vliet EA, Forte G, Holtman L, et al. Inhibition of mammalian target of rapamycin reduces epileptogenesis and blood-brain barrier leakage but not microglia activation[J]. *Epilepsia*, 2012, 53(7): 1254-1263.
- [23] Balosso S, Ravizza T, Perego C, et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibits seizures in mice via p75 receptors[J]. *Ann Neurol*, 2005, 57: 804-812.
- [24] Korff CM, Dale RC. The immune system in pediatric seizures and epilepsies[J]. *Pediatrics*, 2017, 140(3): e20163534.
- [25] Lagarde S, Villeneuve N, Trebuchon E, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy (adalimumab) in Rasmussen's encephalitis: An open pilot study[J]. *Epilepsia*, 2016, 57(6): 956-966.
- [26] Evelien E, de Vries, van den BM, et al. Braun. Inflammatory mediators in human epilepsy: A systematic review and meta-analysis[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 26: 177-190.

- [27] Heinemann U, Kaufer D, Friedman A. Blood-brain barrier dysfunction, TGF signaling and astrocyte dysfunction in epilepsy[J]. *Glia*, 2012, 60(8): 1251-1257.
- [28] Bauer S, Köller M, Cepok S, et al. NK and CD4 + T cell changes in blood after seizures in temporal lobe epilepsy[J]. *Exp Neurol*, 2008, 211(2): 370-377.
- [29] Svalheim S, Mushtaq U, Mochol M, et al. Reduced immunoglobulin levels in epilepsy patients treated with levetiracetam, lamotrigine, or carbamazepine[J]. *Acta Neurol Scand Suppl*, 2013, 196: 11-15.
- [30] Suvi L, Mahdi F, Elham K, et al. High concentration of immunoglobulin A is associated with temporal lobe epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 2013, 103: 54-61.
- [31] 孙盟盟,牛鹤丽,杨魏,等. 左乙拉西坦对癫痫患者免疫球蛋白的影响[J]. *广东医学*, 2014, 35(21): 3414-3415.
- [32] Season KW, Thomas W, Nicholas M, et al. Enhanced classical complement pathway activation and altered phagocytosis signaling molecules in human epilepsy[J]. *Exp Neurol*, 2017, 295: 184-193.
- [33] Dubey D, Farzal Z, Hays R, et al. Evaluation of positive and negative predictors of seizure outcomes among patients with immune-mediated epilepsy: a meta-analysis[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2016, 9(5): 369-377.
- [34] Peltola J, Kulmala P, Isojärvi J, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with therapy-resistant epilepsy[J]. *Neurology*, 2000, 55(1): 46-50.
- [35] Falip M, Carreno M, Miro J, et al. Prevalence and immunological spectrum of temporal lobe epilepsy with glutamic acid decarboxylase antibodies[J]. *Eur J Neurol*, 2012, 19: 827-833.
- [36] Ceyhan Dirican A, Elibirlık S, Köksal A, et al. Evaluation of Glutamic Acid Decarboxylase Antibody Levels in Patients with Juvenile Myoclonic Epilepsy and Mesial Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis[J]. *Noro Psikiyatı Ars*, 2016, 53(3): 253-256.
- [37] Ayaz MK, Brannon LV, David WM, et al. Refractory status epilepticus and glutamic acid decarboxylase antibodies in adults: presentation, treatment and outcomes[J]. *Epileptic Disord*, 2016, 18(1): 34-43.
- [38] Mar C, Christian GB, Ali AAP, et al. Epilepsy surgery in drug resistant temporal lobe epilepsy associated with neuronal antibodies[J]. *Epilepsy Res*, 2017, 129: 101-105.
- [39] Gokcen GC, Cigdem O, Canan U, et al. Anti-Neuronal Autoantibodies in Both Drug Responsive and Resistant Focal Seizures with Unknown Cause[J]. *Epilepsy Res*, 2017, 135: 131-136.
- [40] Vanli YE, Erdag E, Tuzun E, et al. Neuronal autoantibodies in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 2016, 87: 684-692.
- [41] Iorio R, Assenza G, Tombini G, et al. The detection of neural autoantibodies in patients with antiepileptic drug-resistant epilepsy predicts response to immunotherapy[J]. *Eur J Neurol*, 2015, 22: 70-78.
- [42] 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: 2734-2748.
- [43] Toledano M, Britton JW, McKeon A, et al. Utility of all immunotherapy trial in evaluating patients with presumed autoimmune epilepsy[J]. *Neurology*, 2014, 82(18): 1578.
- [44] Philip HI, Juliana CT, Abhishek T, et al. Intracellular and circulating neuronal antinuclear antibodies in human epilepsy[J]. *Neurobiol Dis*, 2013, 59: 206-219.