



电子、语音版

·论著·

抗谷氨酸脱羧酶65抗体脑炎临床特点分析

王群¹, 刘佳¹, 罗朝辉¹, 李静¹, 陈晓莉²

1. 中南大学湘雅医院神经内科, 湖南 长沙 410008

2. 陕西省人民医院神经内二科, 陕西 西安 710068

摘要:目的 探讨抗谷氨酸脱羧酶65(GAD65)抗体脑炎患者的临床特点。方法 回顾性总结分析2016年4月至2022年3月就诊于中南大学湘雅医院神经内科的9例抗GAD65抗体脑炎患者的临床资料。结果 9例患者发病年龄为14~76(31.2±20.5)岁;男女比例为4:5。1例有前驱感染史。首发症状:癫痫发作3例、头痛2例、头晕1例、听力下降与幻嗅1例、不自主运动1例、面部感觉异常1例。临床表现:边缘性脑炎5例、单纯癫痫发作1例、边缘性脑炎伴小脑性共济失调1例、僵人综合征伴脑干脑炎1例、癫痫发作伴僵人综合征及小脑性共济失调1例。9例患者中,合并胰岛素依赖型糖尿病2例、合并甲状腺功能亢进1例、血抗甲状腺过氧化物酶抗体阳性4例。9例均进行了头部磁共振(MRI)检查,海马或颞叶异常信号3例、小脑萎缩1例。有7例患者在急性期进行了脑电图检查,4例合并癫痫样放电,均累及颞区,其中有3例还累及双侧。9例患者均接受免疫治疗,单用一线治疗3例、一线联合二线治疗6例。6例接受了抗癫痫药治疗,其中4例需联合应用2种及2种以上的抗癫痫药。对9例患者进行了随访,失访1例;6例预后良好,其中2例症状完全缓解,4例部分缓解,遗留癫痫发作、步态不稳以及精神行为异常;2例症状无缓解。结论 抗GAD65抗体脑炎以中青年人多见;女性稍多于男性;主要临床表现包括边缘性脑炎、僵人综合征、小脑性共济失调等,可出现症状重叠;血清高滴度抗GAD65抗体是诊断关键;癫痫常难以控制;绝大部分患者对免疫治疗反应良好,尽早开始应用免疫治疗可能改善预后。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(6): 18-22]

关键词:自身免疫性脑炎;谷氨酸脱羧酶;癫痫;僵人综合征

中图分类号:R741

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2022.06.004

Clinical features of anti-glutamic acid decarboxylase 65 encephalitis

WANG Qun¹, LIU Jia¹, LUO Zhao-Hui¹, LI Jing¹, CHEN Xiao-Li²

1. Department of Neurology, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410008, China

2. Department of Neurology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi 710068, China

Corresponding author: CHEN Xiao-Li, Email: chzhxychenxiaoli@163.com

Abstract: **Objective** To investigate the clinical features of patients with anti-glutamic acid decarboxylase 65 (GAD65) encephalitis. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of nine patients with anti-GAD65 encephalitis who attended Department of Neurology, Xiangya Hospital of Central South University, from April 2016 to March 2022. **Results** The nine patients had an age of onset of 14-76 (31.2±20.5) years and a male/female ratio of 4:5, and one patient had the history of preceding infection. The analysis of initial symptoms showed seizure in three patients, headache in two patients, dizziness in one patient, hearing loss and olfactory hallucination in one patient, involuntary movement in one patient, and facial paresthesia in one patient. As for clinical manifestations, there were five patients with limbic encephalitis, one patient with seizure alone, one patient with limbic encephalitis and cerebellar ataxia, one patient with stiff-person syndrome and brainstem encephalitis, and one patient with seizure, stiff-person syndrome, and cerebellar ataxia. Among

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81471225);湖南省发改委计划项目(湘发改投资[2021]212号40)。

收稿日期:2022-05-24;修回日期:2022-11-02

作者简介:王群(1998—),女,硕士研究生,研究方向:神经免疫。Email:qunwang@csu.edu.cn。

通信作者:陈晓莉(1984—),女,博士,主治医师,研究方向:神经免疫。Email:chzhxychenxiaoli@163.com。

the nine patients, two patients had insulin-dependent diabetes, one patient had hyperthyroidism, and four patients had positive thyroid peroxidase antibody. All nine patients underwent brain MRI, among whom three patients had abnormal signal in the hippocampus or the temporal lobe and one patient had cerebellar atrophy. Seven patients underwent electroencephalography during the acute stage, and four patients had epileptiform discharge involving the frontotemporal region, among whom three patients had the involvement of both sides. All nine patients received immunotherapy, among whom three received first-line therapy alone and 6 received both first- and second-line therapies. Six patients received antiepileptic treatment, among whom four required the combined use of two or more antiepileptic drugs. All nine patients were followed up, and one patient was lost to follow-up. Six patients had good prognosis, among whom two patients had complete remission of symptoms and 4 had partial remission with the sequelae of seizure, ataxia, and mental and behavioral disorders; two patients had no remission of symptoms. **Conclusions** Anti-GAD65 encephalitis is commonly seen in young and middle-aged people, with slightly more female patients than male patients. Main clinical manifestations include limbic encephalitis, stiff-person syndrome, and cerebellar ataxia, with the overlap of symptoms in some cases. The diagnosis of this disease depends on the detection of high-titer GAD65 antibody in serum. Epilepsy is often difficult to control, and most patients have good response to immunotherapy. Therefore, immunotherapy should be initiated as early as possible to improve prognosis.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2022, 49(6): 18–22]

Keywords: autoimmune encephalitis; glutamic acid decarboxylase; epilepsy; stiff-person syndrome

谷氨酸脱羧酶(glutamic acid decarboxylase, GAD)是合成抑制性神经递质 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)的限速酶,抗GAD65抗体与胰岛素依赖型糖尿病(insulin-dependent diabetes mellitus, IDDM)、僵人综合征(stiff-person syndrome, SPS)、小脑共济失调(cerebellar ataxia, CA)、边缘性脑炎(limbic encephalitis, LE)以及自身免疫性癫痫等多种疾病相关^[1]。本文通过回顾分析9例抗GAD65抗体脑炎患者的临床表现、辅助检查、治疗及预后等特点,旨在提高对该病认识,为其早期诊断及治疗提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

纳入2016年4月至2022年3月在中南大学湘雅医院神经内科就诊的9例抗GAD65抗体脑炎患者,并回顾性总结分析其临床资料。本研究经湘雅医院医学伦理委员会批准(批准号:201703138)。

纳入标准:①符合2017年《中国自身免疫性脑炎诊治专家共识》中自身免疫性脑炎的诊断标准^[2];②血清和(或)脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)经基于细胞测定和基于组织测定检测抗GAD 65抗体阳性。

排除标准:临床资料不全或患者不同意参与者。

1.2 研究方法

收集9例患者的一般资料、临床表现(前驱症状、首发症状、主要症状)、辅助检查(血生化、CSF资料、脑电图、影像学)、治疗及随访等。

利用改良Rankin量表(modified Rankin Scale, mRS)对患者生活能力状态进行评估,将症状改善程度分为:完全缓解、部分缓解(mRS评分改善 ≥ 1 分)和无缓解;mRS评

分 ≤ 2 分为预后良好,mRS评分 > 2 分为预后不良。

2 结果

2.1 临床特点

9例抗GAD65抗体脑炎患者,男性4例,女性5例,男女比例4:5;发病年龄14~76(31.2 ± 20.5)岁。3例合并糖尿病,其中2例为IDDM;1例合并重症肌无力(myasthenia gravis, MG)和胸腺瘤;5例合并甲状腺功能异常。

9例患者均急性起病,以症状性癫痫为首发症状3例,以头痛首发者2例,余4例分别以头晕、听力下降与幻嗅、不自主运动、面部感觉异常为首发。

临床表现包括LE 5例、单纯癫痫发作1例、LE伴CA 1例、SPS伴脑干脑炎1例、癫痫发作伴SPS和CA 1例。仅1例起病前有上呼吸道、消化道感染史。见表1。

2.2 辅助检查

2.2.1 实验室检查 9例患者急性期均进行了腰椎穿刺术,2例颅压升高($> 180 \text{ mmH}_2\text{O}$);1例脑脊液CSF白细胞数增高 $[34 \times 10^6/\text{L} (> 5 \times 10^6/\text{L})]$;9例CSF蛋白水平均正常。9例患者血清及CSF抗GAD65抗体均阳性,其中1例合并CSF抗接触蛋白相关蛋白2(contactin-associated protein 2, CASPR 2)和抗GABA_B受体抗体阳性;1例合并CSF抗甘氨酸受体(glycine receptor, G1yR)抗体阳性;1例合并CSF寡克隆带(oligoclonal bands, OCB)阳性。9例患者中,8例合并血清或CSF其他抗体阳性。见表1。

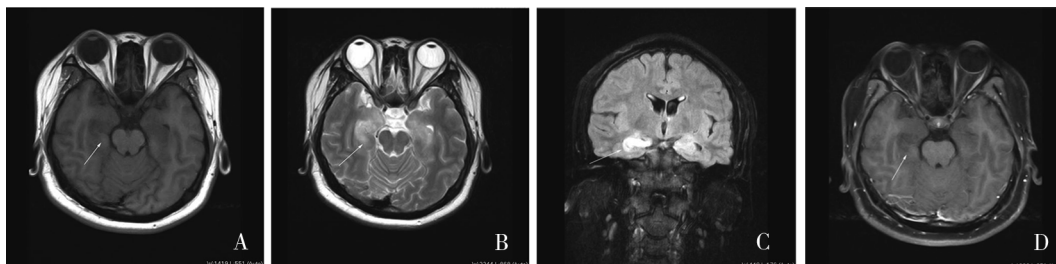
9例患者中,6例患者完成血清肿瘤及副肿瘤抗体检测,血清副肿瘤抗体均阴性。例1血清神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)水平升高(43.33 ng/mL);例9合并胸腺瘤。见表1。

2.2.2 脑电图及头部磁共振检查 9例患者中,7例患者

急性期进行了脑电图检查,其中6例异常(2例慢波增多;4例可见癫痫波)。

9例患者均进行了头部磁共振(magnetic resonance

imaging, MRI)检查,其中有5例异常(病灶多累及海马、颞叶、额叶、小脑半球等部位),余4例未见明显异常。见图1。



A:T1WI 双侧海马区低信号; B:T2WI像高信号; C:FLAIR像高信号; D:增强未见明显强化

图1 抗GAD65抗体脑炎患者典型MRI影像

2.3 治疗及随访结果

9例患者均接受免疫治疗,1例单用大剂量糖皮质激素(intravenous methylprednisolone, IVMP)冲击治疗;1例单用丙种球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG);1例单用血浆置换(plasma exchange, PE);1例IVMP联合PE;5例IVMP联合IVIG。6例伴发病性发作的患者接受了抗癫痫治疗,其中4例需联合应用2种及2种以上的抗癫痫药。

9例患者中,6例预后良好(其中2例症状完全缓解;4例症状部分缓解);2例症状无缓解;1例失访。例5在8个月后癫痫复发;例6的精神行为异常较前好转;例7步态不稳好转,癫痫发作频率减少(每月1次);例8步态不稳较前好转。

3 讨论

抗GAD65抗体脑炎是一类由抗GAD65抗体介导的罕见的自身免疫性脑炎,主要临床表现包括SPS、CA、LE、自身免疫性癫痫、肌阵挛和眼球震颤等^[3]。SPS患病率约为1/1 250 000,LE患病率约为1.9/100 000^[4-5]。目前,抗GAD65抗体具体致病机制未明,血清和CSF中抗GAD65抗体通过识别GAD65抗原,引起CSF中GABA合成减少,同时鞘内抗GAD65特异性IgG合成增加,提示抗GAD65抗体可能具有一定的致病性^[3]。

本研究9例患者中,5例为女性,癫痫发作为主患者平均年龄为24.5岁,SPS及CA为主患者平均年龄为48.0岁,与既往癫痫多见于25~45岁女性,SPS及CA多见于50~60岁女性的研究结果相符^[6-7]。6例患者有癫痫发作,均为全面强直阵挛性发作,考虑与GABA能传递减少,导致海马神经元突触后抑制电位增加及边缘叶皮质过度兴奋相关^[7]。1例患者CA合并LE,可能是由于抑制小脑浦肯野细胞GABA能神经元释放,使其过度兴奋相关^[8-9]。1例患者SPS合并脑干脑炎,SPS可能与脊髓中抑制性GABA能神经元放电减少,导致运动神经元过度兴奋,引起主动肌与拮抗肌同时收缩有关^[10-11]。

本研究9例患者血清及CSF中GAD65抗体均阳性,其中8例患者血清抗体滴度大于或等于CSF抗体滴度。例1患者出院1年后复查血清GAD65抗体滴度下降,但仍有反复难治性癫痫发作,症状无缓解;例9患者出院8个月后复查血清及CSF抗体滴度不变,症状无缓解;例7患者出院4年后复查血清及CSF抗体滴度仍为阳性,步态不稳好转,癫痫发作频率减少,提示抗GAD65抗体可能具有一定的致病性,血清高滴度抗GAD抗体是诊断抗GAD脑炎的关键。此外,本研究中2例患者合并IDDM、3例患者A-TG抗体阳性、4例A-TPO抗体阳性,与既往研究报道的GAD65抗体与IDDM和自身免疫性甲状腺疾病相关的报道一致^[10-12]。

本研究中,例1患者血清NSE升高,但未发现明确肿瘤证据。例9患者SPS合并MG、胸腺瘤患者,行手术治疗及放疗,与既往SPS患者可伴发胸腺瘤、霍奇金淋巴瘤、小细胞肺癌和乳腺癌等的报道相符^[13]。CA和LE患者与癌症的相关度更高,癌症的风险随着年龄的增长以及神经元细胞表面抗体的共存而增加^[14]。因此,抗GAD65患者,尤其以SPS、CA和LE为临床表现者更应定期进行肿瘤筛查。

本研究9例患者中,1例SPS伴脑干脑炎的患者头部MRI未见明显异常,与既往研究结果相符^[5]。1例癫痫发作伴SPS、CA的患者,就诊时头部MRI提示左侧小脑半球异常信号灶,6个月后复查头部MRI提示小脑萎缩。4例LE患者存在头部影像学改变,多累及双侧,其中3例存在颞叶或海马异常信号灶。既往研究表明,以CA为主的患者约43%~57%可出现小脑萎缩,以小脑蚓部为主^[5, 15];LE及自身免疫性癫痫患者中,头部MRI早期常见双侧颞中线T2/FLAIR高信号,增强未见明显强化^[16],随疾病进展,可能出现海马萎缩^[17]。

本研究9例患者中,7例患者急性期进行了EEG检查,2例患者仅表现为慢波增多;4例患者合并癫痫波,均累及颞颥区,有3例累及双侧。GAD65抗体相关癫痫患

者EEG常为非特异性,约2/3有颞叶癫痫样放电,或仅出现非特异性慢波增多,疾病早期EEG可无明显异常^[17]。

抗GAD65抗体相关SPS患者中,首选治疗为对症治疗,如苯二氮卓类、抗痉挛药物(巴氯芬)等,症状无改善时建议使用IVIG进行免疫治疗,不常规推荐IVMP(可能导致严重的高血糖)^[3]。IVIG疗效不佳时,使用PE或利妥昔单抗可能对部分患者有效^[18-19]。CA及LE患者常单独或联合使用IVMP、IVIG及PE,疗效不佳时加用利妥昔单抗(rituximab, RTX)或环磷酰胺,随后序贯口服激素、硫唑嘌呤或吗替麦考酚酯等药物维持,但大多数患者经免疫治疗后仍有反复癫痫发作以及认知障碍^[16, 20]。本研究中,1例累及双侧海马的患者采用一线联合二线免疫治疗以及联用4种抗癫痫药后,仍有反复癫痫发作。其余患者癫痫发作频率较前减少,可能与病程长短及免疫治疗开始时间相关^[21]。

在1组LE患者中,仅18%的抗GAD65抗体阳性患者接受免疫治疗后无癫痫发作^[22],表明抗GAD65抗体相关癫痫难以控制。本研究中,有2例患者分别在2年及5年随访时,SPS相关症状仍无缓解,这与既往25%的SPS患者在随访5年时仍有较严重的神经系统症状的报道一致^[23]。既往研究表明,20例GAD65抗体相关CA患者中,只有7例(35%)临床症状得到改善^[20]。本研究中2例CA患者步态不稳有部分改善,表明CA患者可能对短期免疫治疗更敏感^[15, 24]。目前,抗GAD65抗体脑炎患者在治疗方面仍有很大挑战,早期及时给予免疫治疗意义重大。

综上所述,抗GAD65抗体脑炎常见于中青年女性患者,多为急性起病,临床表现以边缘性脑炎为主,顽固性癫痫为突出症状,血清高滴度抗GAD65抗体是诊断关键,可伴有胸腺瘤,尽早开始应用免疫治疗可能改善预后。

表1 9例抗GAD65抗体脑炎患者临床资料

序号	性别	发病年龄/岁	临床表现		伴随疾病	血清/CSFGAD65抗体		其他抗体		头部MRI	EEG	免疫治疗	抗癫痫治疗	随访时间/个月	入院/随访mRS/分
			首发症状	主要表现		入院	复查(随访时间)	血清	CSF						
1	女	16	痫性发作	LE	女性生殖道畸形综合征、嗜酸细胞性胃肠炎	1:320/1:32	1:100/1:32(1年)	-	-	双侧海马	慢波增多	IVMP+IVIG、RTX、MMF	OXC、TPM、LTG、PER	48	3/3
2	男	43	头晕	LE	桥本甲状腺炎可能性大	1:32/1:1	/	A-TPO 271.08	-	双侧额顶颞叶	慢波稍多	IVMP	OXC	失访	2/失访
3	男	16	听力下降、幻嗅	LE	-	1:30/1:100	1:100/1:30(1个月)	抗Ro-52、SSA、A-TG 23.59、A-TPO 33.16	-	右侧额叶、颞叶及脑膜	右侧额叶、颞叶	IVMP+IVIG	LEV、OXC	36	5/0
4	男	33	头痛	LE	IDDM	1:100+/1:10+	/	抗Ro52	-	-	-	PE	VPA	3	2/0
5	女	14	痫性发作	单纯癫痫发作	亚临床甲减	1:1000/1:100	/	A-TG 127.6	抗CASPR2 1:1、抗GABA _B R 1:1	-	右侧蝶骨电极、额极、颞区,左侧颞区	IVMP+IVIG、MMF	OXC、LEV	9	2/1
6	男	15	头痛	LE	-	1:10/1:10	/	抗Ro-52、A-TG 34.45、A-TPO 37.28	-	左尾状核及豆状核、双侧脑室旁	/	IVMP+IVIG、MMF	-	9	3/1
7	女	25	痫性发作	癫痫、SPS、CA	IDDM、甲亢	阳性/阳性	1:100/1:100(4年)	抗核抗体 1:80、A-TPO 19.49	-	左侧小脑半球	双侧额极、颞区	IVMP+IVIG、MMF	VPM、PER、LTG	60	4/2
8	女	76	不自主运动(手抖)	LE、CA	P-PDS、T2DM	1:100/1:3.2	/	抗核抗体 1:80	-	-	双侧各区	IVIG	-	1	4/2
9	女	43	面部感觉异常	SPS、脑干脑炎	MG、胸腺瘤	1:30/1:30	1:30/1:30(9个月)	AChR-Ab 15.08、抗GlyR 1:10、抗dsDNA、抗核抗体 1:80	抗GlyR 1:10、OCB阳性	-	/	IVMP、PE、AZA、TAC	-	24	4/4

注:GAD65=谷氨酸脱羧酶65;A-TPO=抗甲状腺过氧化物酶(0~5.61 IU/mL);A-TG=抗甲状腺球蛋白(0~4.11 IU/mL);CASPR2=抗接触蛋白相关蛋白2;GABA_BR=γ-氨基丁酸B型受体;AChR=乙酰胆碱受体;GlyR=甘氨酸受体;CSF=脑脊液;OCB=寡克隆带;IDDM=胰岛素依赖型糖尿病;T2DM=2型糖尿病;P-PDS=帕金森综合征(可能);MG=重症肌无力;LE=边缘性脑炎;SPS=僵人综合征;CA=小脑性共济失调;IVMP=激素冲击;IVIG=丙种球蛋白;PE=血浆置换;MMF=吗替麦考酚酯;AZA=硫唑嘌呤;TAC=他克莫司;OXC=奥卡西平;TPM=托吡酯;LTG=拉莫三嗪;PER=吡仑帕奈;VPA=丙戊酸钠;VPM=丙戊酸镁;LEV=左乙拉西坦;-=无异常;/=患者未行此检查或资料缺失

参 考 文 献

- [1] SOLIMENA M, FOLLI F, DENIS-DONINI S, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in a patient with stiff-man syndrome, epilepsy, and type I diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 1988, 318(16): 1012-1020.
- [2] 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.
- [3] DALAKAS MC. Stiff-person syndrome and GAD antibody-spectrum disorders: GABAergic neuronal excitability, immunopathogenesis and update on antibody therapies[J]. *Neurotherapeutics*, 2022, 19(3): 832-847.
- [4] DUBEY D, PITTOCK SJ, KELLY CR, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis[J]. *Ann Neurol*, 2018, 83(1): 166-177.
- [5] DADE M, BERZERO G, IZQUIERDO C, et al. Neurological syndromes associated with anti-GAD antibodies[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10): 3701.
- [6] MALTER MP, HELMSTAEDTER C, URBACH H, et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis[J]. *Ann Neurol*, 2010, 67(4): 470-478.
- [7] GRESA-ARRIBAS N, ARIÑO H, MARTÍNEZ-HERNÁNDEZ E, et al. Antibodies to inhibitory synaptic proteins in neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase autoimmunity[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0121364.
- [8] MANTO M, MITOMA H, HAMPE CS. Anti-GAD antibodies and the cerebellum: where do we stand?[J]. *Cerebellum*, 2019, 18(2): 153-156.
- [9] MARTINS AI, CARVALHO JN, AMORIM AM, et al. Disabling central paroxysmal positioning upbeat nystagmus and vertigo associated with the presence of anti-glutamic acid decarboxylase antibodies[J]. *J Neuroophthalmol*, 2018, 38(1): 32-35.
- [10] MCKEON A, TRACY JA. GAD65 neurological autoimmunity[J]. *Muscle Nerve*, 2017, 56(1): 15-27.
- [11] KOERNER C, WIELAND B, RICHTER W, et al. Stiff-person syndromes: motor cortex hyperexcitability correlates with anti-GAD autoimmunity[J]. *Neurology*, 2004, 62(8): 1357-1362.
- [12] BUDHRAM A, SECHI E, FLANAGAN EP, et al. Clinical spectrum of high-titre GAD65 antibodies[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2021, 92(6): 645-654.
- [13] ZHANG HW, WEI WS. Stiff-person syndrome with paraneoplastic neurological syndrome: a case report and literature review[J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(2): 1131-1135.
- [14] ARIÑO H, HÖFTBERGER R, GRESA-ARRIBAS N, et al. Paraneoplastic neurological syndromes and glutamic acid decarboxylase antibodies[J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72(8): 874-881.
- [15] NANRI K, OKUMA M, SATO S, et al. Prevalence of autoantibodies and the efficacy of immunotherapy for autoimmune cerebellar ataxia[J]. *Intern Med*, 2016, 55(5): 449-454.
- [16] JOUBERT B, BELBEZIER A, HAESBAERT J, et al. Long-term outcomes in temporal lobe epilepsy with glutamate decarboxylase antibodies[J]. *J Neurol*, 2020, 267(7): 2083-2089.
- [17] DAIF A, LUKAS RV, ISSA NP, et al. Antiglutamic acid decarboxylase 65 (GAD65) antibody-associated epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2018, 80: 331-336.
- [18] DALAKAS MC, RAKOCEVIC G, DAMBROSIA JM, et al. A double-blind, placebo-controlled study of rituximab in patients with stiff person syndrome[J]. *Ann Neurol*, 2017, 82(2): 271-277.
- [19] CZEMPIK PF, GAWRYLUK J, WIÓREK A, et al. Efficacy and safety of therapeutic plasma exchange in stiff person syndrome[J]. *Open Med (Wars)*, 2021, 16(1): 526-531.
- [20] ARIÑO H, GRESA-ARRIBAS N, BLANCO Y, et al. Cerebellar ataxia and glutamic acid decarboxylase antibodies: immunologic profile and long-term effect of immunotherapy[J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(8): 1009-1016.
- [21] 张梦瑶,贾宇,王慧芳,等. 抗谷氨酸脱羧酶-65抗体相关神经免疫病9例临床特点分析[J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54(9): 908-913.
- [22] HANSEN N, WIDMAN G, WITT JA, et al. Seizure control and cognitive improvement via immunotherapy in late onset epilepsy patients with paraneoplastic versus GAD65 autoantibody-associated limbic encephalitis[J]. *Epilepsy Behav*, 2016, 65: 18-24.
- [23] MCKEON A, ROBINSON MT, MCEVOY KM, et al. Stiff-man syndrome and variants: clinical course, treatments, and outcomes[J]. *Arch Neurol*, 2012, 69(2): 230-238.
- [24] 杨桦,赵敏,任雪飞,等. 抗谷氨酸脱羧酶65抗体相关性小脑性共济失调1例报道[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2020, 47(1): 85-86.

责任编辑:龚学民