

[文章编号] 1671-587X(2024)04-1137-07

DOI:10.13481/j.1671-587X.202404029

## LGI-1抗体阳性自身免疫性脑炎伴睡眠结构异常和认知障碍 1例报告及文献复习

刘洋<sup>1</sup>, 刘志<sup>2</sup>, 孙可<sup>2</sup>, 金嘉慧<sup>2</sup>, 任俊<sup>2</sup>

(1. 北华大学基础医学院病理生理学教研室, 吉林 吉林 132021; 2. 吉林省吉林市中心医院神经内科, 吉林 吉林 132011)

**[摘要]** **目的:** 分析富亮氨酸胶质瘤失活蛋白1 (LGI-1) 抗体阳性自身免疫性脑炎 (AE) (LGI-1 AE) 并发睡眠障碍和认知障碍患者的临床资料, 探讨其可能的病理机制。**方法:** 患者, 男性, 68岁。因记忆力减退2个月, 抽搐1个月入院, 临床诊断LGI-1 AE, 给予人免疫球蛋白联合甲泼尼龙琥珀酸钠治疗后症状好转。在排除任何药物影响下, 分别于急性期及恢复期对患者进行神经心理学评估及包括睡眠多导图 (PSG) 检查的睡眠评估。**结果:** 急性期评估提示患者存在严重认知障碍, 简易精神状态检查量表 (MMSE) 评分22分, 蒙特利尔认知评价量表 (MoCA) 评分19分。PSG检查, 总睡眠时间明显缩短 (265 min), 睡眠全程碎片化, 睡眠效率降低, N3和快速眼动期 (REM) 睡眠完全缺失。恢复期评估, 患者认知功能改善 (MMSE评分30分, MoCA评分26分), PSG检查总睡眠时间正常, 睡眠潜伏期13.5 min, 睡眠碎片化明显改善, 睡眠效率提高 (84.3%), N3期睡眠26 min (5.1%), REM期睡眠69 min (13.6%)。**结论:** LGI-1 AE患者睡眠结构的异常与认知障碍在发病和转归方面同步, 可能是LGI-1 AE患者认知障碍的病因之一。睡眠障碍的病理起源可能为下丘脑。下丘脑分泌素和LIM同源框 (lhx6) 通路可能成为纠正睡眠结构同时治疗认知障碍的新靶点。

**[关键词]** 富亮氨酸胶质瘤失活蛋白1; 自身免疫性脑炎; 睡眠结构异常; 睡眠障碍; 认知功能; 神经心理学评估; 睡眠多导图

**[中图分类号]** R512.3; R741 **[文献标志码]** B

## Anti-LGI-1 positive autoimmune encephalitis complicated with sleep structure abnormality and cognitive impairment: A case report and literature review

LIU Yang<sup>1</sup>, LIU Zhi<sup>2</sup>, SUN Ke<sup>2</sup>, JIN Jiahui<sup>2</sup>, REN Jun<sup>2</sup>

(1. Department of Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences, Beihua University, Jilin 132021, China; 2. Department of Neurology, Central General Hospital, Jilin City, Jilin Province, Jilin 132011, China)

**ABSTRACT** **Objective:** To analyze the clinical data of the patients with leucine-rich glioma inactivated 1 (LGI-1) antibody-positive autoimmune encephalitis (AE) (LGI-1 AE) complicated with sleep structure abnormality and cognitive impairment, and to discuss the possible pathogenic mechanism. **Methods:** A 68-year-old male patient was admitted to our hospital due to memory decline for 2 months and seizures for 1 month. After diagnosed with LGI-1 AE, the patient was treated with intravenous immunoglobulin

[收稿日期] 2023-05-06

[基金项目] 吉林省教育厅科学技术项目 (JKH20210057KJ)

[作者简介] 刘洋 (1975-), 女, 吉林省吉林市人, 讲师, 医学博士, 主要从事病理生理学方面的研究。

[通信作者] 刘志, 主任医师 (E-mail: lzsky7@outlook.com)

combined with methylprednisolone sodium succinate, resulting in the improved symptoms. Excluding any pharmaceutical influences, the neuropsychological assessments, including sleep evaluations with polysomnography (PSG), were performed during both the acute phase and the recovery phase.

**Results:** During the acute phase assessment, the patient exhibited severe cognitive impairments, scoring 22 on the Mini-Mental State Examination (MMSE) and 19 on the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). The PSG results showed that the total sleep time (265 min) was shortened, the sleep fragmentation throughout could be seen, the sleep efficiency was reduced, and N3 and rapid eye movement (REM) sleep stages were complete absent. In the recovery phase, the patient's cognitive functions improved (MMSE score was 30, MoCA score was 26), the total sleep time returned to normal with PSG, the sleep onset latency was 13.5 min, the sleep fragmentation notably improved, the sleep efficiency was increased to 84.3%, the N3 sleep lasted 26 min (5.1%), and the REM sleep lasted 69 min (13.6%).

**Conclusion:** The abnormality in sleep structure and cognitive impairment in the patients with LGI-1 AE are synchronous in onset and outcome, and may be one of the etiologies of cognitive dysfunction in these patients. The pathological origin of the sleep disorder may lie in the hypothalamus. Hypothalamic secretions and the Lhx6 pathway might become new targets for correcting the sleep structure while treating the cognitive impairment.

**KEYWORDS** Leucine-rich glioma inactivated 1; Autoimmune encephalitis; Sleep structure abnormality; Sleep disorder; Cognitive function; Neuropsychological assessment; Polysomnography

自身免疫性脑炎 (autoimmune encephalitis, AE) 是神经系统罕见疾病, 富亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1 (leucine-rich glioma inactivated 1, LGI-1) 阳性 AE (LGI-1 AE) 是 AE 中的一种, 2013 年国内报道了首例经抗 LGI-1 抗体检测的确诊病例。LGI-1 AE 患者典型临床表现包括亚急性的认知障碍、癫痫发作和精神症状。随着对 AE 研究的逐渐深入, AE 并发睡眠障碍逐渐被发现, 但目前尚无流行病学调查结果, 睡眠障碍在 AE 中的发病率尚不明确。既往研究<sup>[1-4]</sup>中研究对象多为治疗后 1 至数月的 AE 患者, 睡眠可能受到免疫治疗等影响, 同时缺少同步进行完整的神经心理学评估和长期随访, 因此 AE 包括 LGI-1 AE 睡眠障碍的表现、转归以及睡眠障碍与心理状态和认知功能之间的关联尚不明确。现报道 1 例 LGI-1 AE 患者, 在排除药物等因素影响的情况下, 观察和评估了患者急性期和随访长达 15 个月后恢复期的睡眠情况, 并同步进行认知功能和心理学评估, 分析 LGI-1 AE 患者睡眠障碍的自然状态、相关因素和转归, 探讨 LGI-1 AE 患者睡眠障碍可能存在的病理机制。

## 1 临床资料

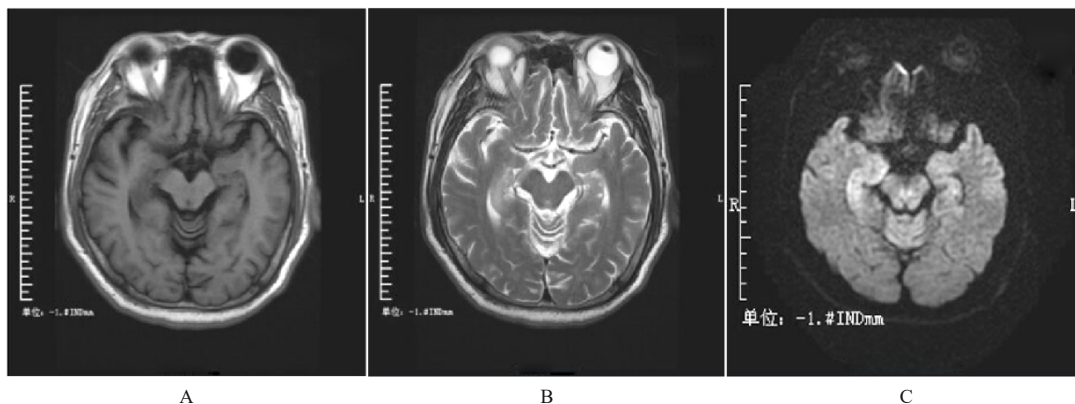
**1.1 一般资料** 患者, 男性, 68 岁, 大学文化。2 个月前无明显诱因出现记忆力减退, 脾气暴躁, 易怒, 胆小, 症状逐渐加重。1 个月前出现抽搐发作, 表现为双眼上翻, 呼之不应, 伴有舌咬伤, 约

持续 10 min 后自行缓解, 后因再次抽搐发作而就诊于吉林省吉林市中心医院。发病以来, 患者进食量明显增加, 伴有多汗、易怒和波动性遗忘, 并出现日间瞌睡及淡漠。既往冠心病病史 6 年。

**1.2 诊疗过程** 入院查体: 体温 36.3℃, 血压 136/80 mmHg, 神清语利, 颅神经和运动感觉系统均未查及阳性体征。神经心理学评估: 简易精神状态检查量表 (Mini-mental State Examination, MMSE) 评分 22 分 (正常值  $\geq 27$  分), 蒙特利尔认知评价量表 (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) 评分 19 分 (正常值  $> 26$  分), 表现为视空间、注意力、语言、抽象和延迟记忆障碍; 汉密尔顿焦虑量表 (Hamilton Anxiety Scale, HAMA) 评分 9 分 (正常值  $< 7$  分), 在失眠选项患者选择了无症状, 17 项汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton Depression Scale, HAMD) 评分 6 分 (正常值  $< 7$  分)。常规生化实验室检查及脑脊液常规、生化和细胞学检查均正常, 肿瘤标志物筛查阴性。血液和脑脊液的边缘叶脑炎相关抗体检查结果: 血清抗 LGI-1 抗体阳性 (1:32), 脑脊液抗 LGI-1 抗体阳性 (1:10), 血清和脑脊液抗 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-Methyl-D-aspartic acid, NMDA) 抗体、抗接触蛋白相关蛋白 2 (contactin-associated protein 2, CASPR2) 抗体、抗谷氨酸受体 1 (anti-glutamate receptor 1, AMPA1) 抗体、抗谷氨酸受体 2

(anti-glutamate receptor 2, AMPA2) 抗体和抗  $\gamma$ -氨基丁酸 B 型受体 ( $\gamma$ -aminobutyric acid B type receptor, GABABR) 抗体均阴性。副肿瘤综合征抗体检测结果: 血清和脑脊液中抗 Hu 抗体、抗 Yo 抗体、抗 Ri 抗体、抗 Ma2 抗体、抗坍塌调节蛋白 5 (collapsin response mediator protein 5, CRMP5) 抗体、抗神经元突触前膜蛋白 (Amphiphysin) 抗体、抗神经元核抗体 3 (anti-neuronal nuclear antibody 3, ANNA-3) 抗体、抗 Tr 抗体、抗浦肯野细胞抗体 2 型 (Purkinje cell antibody type 2, PCA-2) 和抗谷氨酸脱羧酶 (glutamic acid decarboxylase, GAD) 抗体均阴性。甲状腺彩超提示: 双侧甲状腺结节, TI-RADS3 类。胸部和全腹 CT 未见异常。脑电图: 清醒安静闭目时, 双侧枕叶以低波幅 11~12 Hz、20~30  $\mu$ V 的  $\alpha$  节律为主, 夹杂少量中波幅 4~7 Hz、30~50  $\mu$ V 的  $\theta$  活动和大量低波幅  $\beta$  波。头部 MRI: 双侧海马和颞叶内侧血流液体衰减反转恢复 (fluid attenuated inversion recovery, FLAIR) 序列高信号, 弥散加权成像 (diffusion weighted imaging, DWI) 高信号 (图 1)。睡眠评估: 患者否认发病前存在睡眠问题, 对目前睡眠状态满意, 除日间思睡外, 未发现日间猝倒、睡眠不安、打鼾和呼吸停顿, 无梦境演绎行为; Epworth 嗜睡量表 (正常值  $\leq 7$  分) 评分 13 分, 失眠严重指数 (insomnia severity index, ISI) 评分 5 分 (正常值  $\leq 7$  分), 主要是早醒和维持困难。在无免疫治疗及任何睡眠相关或精神类药物影响的情况下, 患者接受睡眠多导图 (polysomnography, PSG) 检查, 结果由 2 名

Academy of Sleep Medicine, AASM) 睡眠及其相关事件判读手册 (2.3 版) 对睡眠和睡眠相关事件评分标准进行判读。PSG 主要参数包括睡眠时间、睡眠效率、睡眠分期及比例、周期性肢体运动指数、快速动眼期 (rapid-eye-movement, REM) 肌张力迟缓障碍 (根据下颌和下肢肌电图定义)、外周血氧饱和度、睡眠呼吸紊乱指数 (apnea-hypopnea index, AHI) 及有无阻塞性呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA)、中枢性呼吸暂停 (central sleep apnea, CSA) 和低通气, 并结合同步视频观察及问诊判断有无睡前肢体不适和睡眠中的行为异常, 包括喊叫、异常肢体运动、梦境演绎行为或离床活动等。PSG 结果显示: 总睡眠时间明显缩短, 仅为 265 min, 睡眠潜伏期 39 min, 全程睡眠呈碎片化, 睡眠效率降低 (61.8%), 总睡眠时间、非快速眼动期 [(non-REM, NREM), 包括 N1, N2 和 N3 期] 及 REM 期时长明显缩短, 睡眠期时间 (sleep period time, SPT) 百分率明显降低, 尤其 N3 期睡眠和 REM 期睡眠完全缺失。其他结果: AHI 4.5 次, 全程 4 次 OSA 和 16 次低通气, 最低血氧 83%, 平均 95%, 见表 1 和图 2。未发现周期性肢动 (periodic limb movement during sleep, PLM) 和 REM 期肌张力松弛障碍, 未出现睡前肢体不适和睡眠中的行为异常 (包括喊叫、异常肢体运动、梦境演绎行为和离床活动等)。临床诊断: LGI-1 AE, 睡眠障碍。予以人免疫球蛋白 400  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 静脉点滴, 连续 5 d; 续接甲泼尼龙琥珀酸钠每日 1 000 mg, 静脉点滴 3 d, 每日 500 mg 静点 3 d; 口服醋酸泼尼松 1  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,



A: T1 non-enhanced brain MRI showed low signal intensity in bilateral hippocampus, amygdala, mesial temporal lobe; B: FLAIR sequences showed high signal changes, especially in right insula; C: DWI sequences showed high signal changes, especially in right insula.

图 1 LGI-1 AE 患者治疗前头部 MRI 检查结果

Fig. 1 Examination results of head MRI of LGI-1 AE patient before treatment

每2周减5 mg, 总治疗时间6个月。治疗后患者记忆力明显改善, 抽搐、多眠、淡漠、间断大汗和过度进食等症状均消失。病程中未应用抗癫痫药物。

**1.3 随访** 出院后进行15个月随访, 患者一般状态良好, 症状无复发, 日常生活及社会活动正常。患者自诉睡眠状态满意, 自觉夜间睡眠较前增多, 否认与睡眠相关的不适及症状。神经心理学评估: MMSE评分30分, MoCA评分26分, 提示轻度延迟记忆障碍。HAMA评分7分, 在失眠选项患者选择了无症状, HAMD评分4分。睡眠评估:

Epworth嗜睡量表评分12分, 提示有日间瞌睡, ISI评分0分。PSG检查结果(表1和图2): 总睡眠时间404.5 min, 睡眠潜伏期13.5 min, 全程睡眠碎片化明显改善, 睡眠效率84.3%, N3期睡眠26 min (5.1%), REM期睡眠69 min (13.6%)。其他结果: AHI 10.5次, 全程4次OSA, 6次CSA, 82次低通气, 最低血氧饱和度87%, 平均96%。未发现PLM和REM期肌张力松弛障碍, 未出现睡前肢体不适和睡眠中的行为异常。

表1 LGI-1 AE患者PSG睡眠分期  
Tab. 1 Sleep stages in PSG of LGI-1 AE patient

Disease duration	Proceeding period		Recovery period		Normal control*	
	Time (t/min)	Percentage of SPT( $\eta$ /%)	Time (t/min)	Percentage of SPT( $\eta$ /%)	Time (t/min)	Percentage of SPT( $\eta$ /%)
SPT	429.0	—	479.5	—	462.0	—
Sleep onset latency	39.0	—	13.5	—	16.2	—
Total sleep time	265.0	—	404.5	—	378.3	—
NREM sleep	265.0	61.8	335.5	69.9	—	69.4
N1 sleep	21.5	5.0	29.0	6.0	—	10.3
N2 sleep	243.5	56.8	280.5	58.5	—	44.2
N3 sleep	0	0	26.0	5.4	—	14.9
REM sleep	0	0	69.0	14.4	—	10.3
Sleep efficiency	—	6.18	—	84.3	—	79.7

\*Normal control data from the report of Mitterling. “—”: No data.

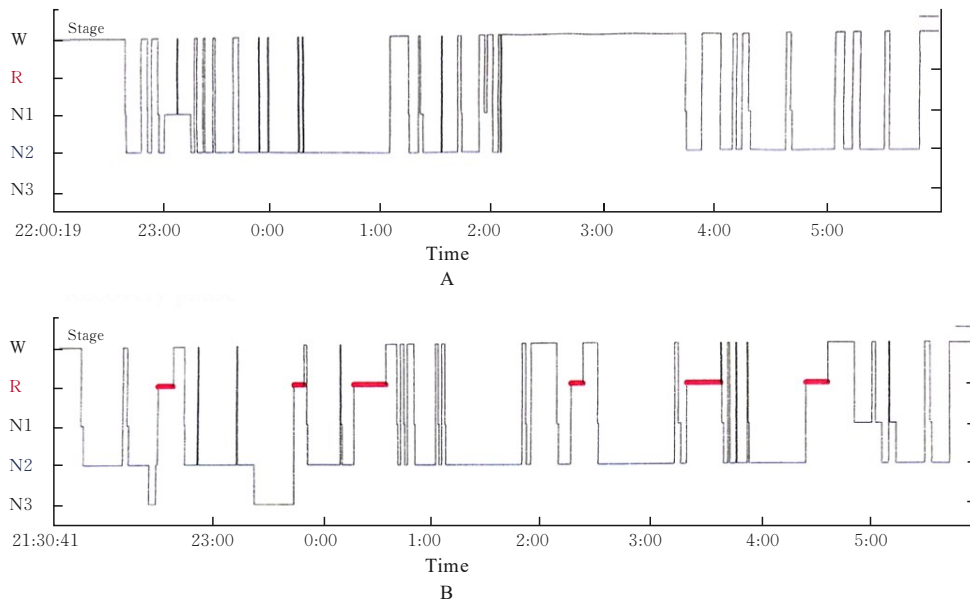
## 2 讨论

BLATTNER等<sup>[1]</sup>对包含了不同抗体类型的26例AE患者进行睡眠障碍的观察发现: 73%AE患者存在新发的不同类型的睡眠障碍。另一项来自梅奥诊所睡眠中心的研究<sup>[5]</sup>调查了10例抗电压门控钾通道(voltage-gated potassium channel, VGKC)免疫复合物抗体(主要包括LGI-1和Caspr2抗体)阳性AE患者的睡眠状况, 结果显示: 93%患者在神经症状出现3个月内出现睡眠障碍的相关症状。上述研究结果与本研究观察结果均提示: 睡眠障碍在包括LGI-1 AE在内的AE中较为常见。

该例患者急性期评估结果显示: 睡眠问卷评估提示存在明显的睡眠障碍, 尤其是PSG检查提示存在严重睡眠时间缩短和睡眠结构缺失, 但患者主诉无睡眠障碍, 患者主观上对睡眠的良好判断与客

观睡眠评估发现的严重睡眠障碍之间存在明显矛盾, 使患者的睡眠障碍易被忽略和漏诊。在本研究中, 对患者进行的同步神经心理学测评显示: 该例患者存在以记忆力减退为代表的认知障碍, 而心理评估HAMA和HAMD评分提示患者无明显的焦虑或抑郁, 提示该例患者在急性期对严重睡眠障碍的主观判断错误或忽视, 可能与较重的认知功能障碍有关, 而与心理学原因无关, 该发现在既往研究中尚未见报道。因此, 对AE患者除常规的睡眠相关问诊外, 进行规范的睡眠问卷评估和PSG检查是及时发现和避免漏诊严重睡眠障碍的有效手段。

本研究中, 该例患者急性期睡眠障碍主要表现为以严重N3和REM期缺失及睡眠碎片化为代表的睡眠结构异常。一项研究<sup>[1]</sup>对19例包括抗Ma、Hu、NMDA和LGI-1等多种抗体相关边缘叶脑炎患者进行了PSG检查, 结果显示: 患者总睡眠时间、N3期和REM期睡眠明显缩短, 1例NMDA阳



A: Proceeding phase; B: Recovery phase. W: Wake stage; N1: Stage I sleep; N2: Stage II sleep; N3: Stage III sleep; R: Rapid eye movement sleep.

图2 LGI-1 AE 患者 PSG 睡眠分期结构图

Fig. 2 Structure charts of sleep stages in PSG of LGI-1 AE patient

性和 1 例 LGI-1 阳性 AE 存在整夜 N3 和 REM 期睡眠的缺失。尽管上述研究中睡眠评估在平均发病 8 个月 (1~67 个月) 后进行, 且未将急性期和恢复期患者进行区分, 但仍与本研究结果基本一致。通过进一步的长期随访发现: 该例患者睡眠结构的异常与认知障碍在病程和转轨上均存在同步性, 即使在恢复期仍有 N3 期睡眠缩短与轻度记忆障碍并存, 提示睡眠结构异常与认知障碍之间存在紧密联系。N3 期睡眠对于记忆力的形成和注意力具有重要作用, 动物及人类研究<sup>[6-7]</sup>证实: N3 期睡眠受损会导致记忆力减退和注意力下降。同样, 也有研究<sup>[8-9]</sup>显示: REM 期睡眠对记忆的形成和巩固具有至关重要的作用, 剥夺 REM 期睡眠会影响记忆的形成和情感的表达。此外, 对阿尔茨海默病患者的研究<sup>[10]</sup>显示: 睡眠碎片化是其记忆障碍起病和进展的重要原因之一。本研究及既往研究<sup>[1, 11-12]</sup>结果均提示: 上述独特的睡眠结构异常可能是导致急性期 AE 患者记忆障碍和注意力损害的重要病因之一。对于急性期及恢复期 AE 患者, 纠正特殊的睡眠结构异常可能成为未来治疗以记忆力减退为代表的认知障碍的新的治疗策略。

对于 AE 患者睡眠障碍的发病机制目前尚不明确。本研究中在急性期和恢复期对该例患者进行心理学评估, 均未发现明显的焦虑或抑郁, 因此其睡

眠障碍并非源于心理学因素。既往研究中, AE 睡眠障碍报道较多的有日间嗜睡、总睡眠时间缩短、NREM 和 REM 期睡眠时间缩短或缺失及 REM 睡眠行为障碍 (REM sleep behavior disorder, RBD)<sup>[1-3, 5]</sup>。RBD 为发生于 REM 期的睡眠疾病, 多见于  $\alpha$  核蛋白相关的神经变性疾病如帕金森病、Lewy 痴呆和多系统萎缩<sup>[13]</sup>。但无论既往研究还是本研究均未发现 AE 患者存在  $\alpha$  核蛋白相关的神经变性疾病, 既往研究也支持 AE 患者中与 REM 期相关的睡眠障碍可能源于 AE 的责任病灶本身<sup>[14-15]</sup>。一般认为 RBD 是由调节 REM 期睡眠的脑干结构损伤引起, 但目前关于 AE 的研究缺乏脑干损伤的临床或影像学证据, 因此更多学者认为边缘系统投射到脑干的神经通路功能紊乱可能是导致 AE 患者 RBD 和其他 REM 期相关睡眠障碍的病因<sup>[16-17]</sup>。研究<sup>[18]</sup>显示: LGI-1 AE 患者早期表现多种下丘脑症状, 提示下丘脑是边缘叶脑炎发病早期的重要部位之一。同时, 其他研究<sup>[19-20]</sup>也显示: 下丘脑外侧核存在促觉醒神经元, 包括释放下丘脑分泌素和  $\gamma$ -氨基丁酸 ( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA) 的神经细胞, 具有促进 NREM 期向 REM 期转化进而起到促觉醒及调节睡眠结构的作用。研究<sup>[21]</sup>显示: 在小鼠未定带腹侧中发现特殊 GABA 神经核团, 其被睡眠压力所激活并表达 LIM 同源

框6 (LIM homeobox 6, *lhx6*), 二者直接抑制下丘脑外侧核下丘脑分泌素神经元和GABA神经元的激活, 并阻断来自多个睡眠-觉醒调节神经元的输入; 在小鼠间脑中条件性删除 *lhx6* 可导致NREM和REM期睡眠明显减少; 另外, 选择性激活或抑制未定带腹侧区 *lhx6* 神经元, 可以双向调节成年小鼠的睡眠时间 (部分作用通过下丘脑分泌素的作用机制)。上述研究阐明了下丘脑尤其是外侧核及未定带腹侧区在促进觉醒和调节睡眠结构中的作用机制, 故本研究中LGI-1 AE患者出现睡眠障碍可能由于未定带腹侧中的特殊GABA神经核团至下丘脑外侧核间的 *lhx6* 神经通路受损, 一方面导致失去对下丘脑分泌素通路和GABA神经通路的抑制, 从而使患者觉醒水平下降出现嗜睡, 并阻断了NREM期向REM期睡眠的转化, 导致REM期睡眠的减少甚至缺失; 另一方面 *lhx6* 神经通路激活或表达受损, 导致夜间NREM及REM期睡眠的明显减少和缺失。

综上所述, LGI-1 AE患者常伴有睡眠障碍, 尤其是睡眠结构异常和碎片化, 可能是导致认知障碍的原因之一。下丘脑损伤可能是睡眠障碍的病理起源。今后应进行更多的基础和临床研究, 深入探讨下丘脑神经通路 (如下丘脑分泌素和 *lhx6* 神经通路) 在AE睡眠障碍中的作用机制, 为治疗LGI-1 AE等AE患者的睡眠障碍及相关认知障碍提供新的治疗靶点。

#### 利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

#### 作者贡献声明:

刘洋参与临床数据综合分析和论文撰写, 刘志参与患者临床诊断、数据分析和论文撰写, 孙可和金嘉慧参与患者临床诊断和治疗, 任俊参与睡眠数据整理和分析。

#### [参考文献]

- [1] BLATTNER M S, DE BRUIN G S, BUCELLI R C, et al. Sleep disturbances are common in patients with autoimmune encephalitis[J]. *J Neurol*, 2019, 266(4): 1007-1015.
- [2] DALMAU J, ARMANGUÉ T, PLANAGUMÀ J, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(11): 1045-1057.
- [3] BRUNET DE COURSSOU J B, TESTARD P, SALLANSONNET-FROMENT M, et al. Narcolepsy secondary to anti-Ma2 encephalitis: two case reports[J]. *J Clin Sleep Med*, 2023, 19(4): 837-841.
- [4] MITTERLING T, HÖGL B, SCHÖNWALD S V, et al. Sleep and respiration in 100 healthy Caucasian sleepers: a polysomnographic study according to American academy of sleep medicine standards [J]. *Sleep*, 2015, 38(6): 867-875.
- [5] CORNELIUS J R, PITTOCK S J, MCKEON A, et al. Sleep manifestations of voltage-gated potassium channel complex autoimmunity[J]. *Arch Neurol*, 2011, 68(6): 733-738.
- [6] CAIRNEY S A, ASHTON J E, ROSHCHUPKINA A A, et al. A dual role for sleep spindles in sleep-dependent memory consolidation?[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(36): 12328-12330.
- [7] NAGENDRA R P, SATHYAPRABHA T N, KUTTY B M. Enhanced dehydroepiandrosterone levels are positively correlated with N3 sleep stage in long-term mindfulness meditation practitioners [J]. *Sleep Sci*, 2022, 15(2): 179-187.
- [8] BOYCE R, GLASGOW S D, WILLIAMS S, et al. Causal evidence for the role of REM sleep theta rhythm in contextual memory consolidation[J]. *Science*, 2016, 352(6287): 812-816.
- [9] GIRARDEAU G, LOPES-DOS-SANTOS V. Brain neural patterns and the memory function of sleep [J]. *Science*, 2021, 374(6567): 560-564.
- [10] MUSIEK E S, XIONG D D, HOLTZMAN D M. Sleep, circadian rhythms, and the pathogenesis of Alzheimer disease[J]. *Exp Mol Med*, 2015, 47(3): e148.
- [11] HÉBERT J, DAY G S, STERIADE C, et al. Long-term cognitive outcomes in patients with autoimmune encephalitis[J]. *Can J Neurol Sci*, 2018, 45(5): 540-544.
- [12] HUANG Q Y, XIE Y, HU Z P, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a review of pathogenic mechanisms, treatment, prognosis [J]. *Brain Res*, 2020, 1727: 146549.
- [13] OLSON E J, BOEVE B F, SILBER M H. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases [J]. *Brain*, 2000, 123(Pt 2): 331-339.
- [14] BARONE D A, KRIEGER A C. Sleep disturbances in voltage-gated potassium channel antibody syndrome [J]. *Sleep Med*, 2016, 21: 171-173.
- [15] MUÑOZ-LOPETEGI A, GRAUS F, DALMAU J, et al. Sleep disorders in autoimmune encephalitis [J].

- Lancet Neurol, 2020, 19(12): 1010-1022.
- [16] SCHENCK C H, MAHOWALD M W. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP[J]. Sleep, 2002, 25(2): 120-138.
- [17] RYE D. Modulation of normal and pathologic motoneuron activity during sleep [A]. In: CHOKROVERTY S, HENING W A, WALTERS A S. Sleep and movement disorders [M]. Philadelphia: Butter-Worth Heinemann, 2003:94-119.
- [18] LIU Y, LIU Z, LIU W G, et al. Anti-leucine-rich glioma-inactivated 1-positive limbic encephalitis presenting hypothalamic symptoms [J]. Neurol Sci, 2020, 41(6): 1595-1597.
- [19] CHEMELLI R M, WILLIE J T, SINTON C M, et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation[J]. Cell, 1999, 98(4): 437-451.
- [20] SAPER C B, FULLER P M, PEDERSEN N P, et al. Sleep state switching[J]. Neuron, 2010, 68(6): 1023-1042.
- [21] LIU K, KIM J, KIM D W, et al. Lhx6-positive GABA-releasing neurons of the zona incerta promote sleep[J]. Nature, 2017, 548(7669): 582-587.