

生命奥秘

总 147 期 / 2023 / 07

LIFEOMICS

生命奥秘电子杂志



**自身免疫性脑炎研究综述
和研究进展概览**

无奇不有

生命世界

解读生命

走进科学

生命奥秘电子杂志

目录 CONTENTS

专题：

自身免疫性脑炎研究综述和研究进展概览

前言	01
一、关于AE	02
二、AE流行病学	02
三、不断发展的概念：命名	03
四、临床表现	12
五、辅助测试	16
1. 脑磁共振成像（MRI）	16
2. 脑脊液检查	17
3. 脑电图（EEG）	17
六、脑氟- ¹⁸ 脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描（ ¹⁸ FDG-PET）	18
七、临床情景	19
1. 临床情景和争议	19
2. 自身免疫性精神病和首发精神病（Autoimmune psychosis and first episode psychosis, FEP）	19
3. 类似痴呆综合征的AE	22
八、治疗	23
九、关于AE抗体的检测方法——Cell Base Assay（CBA）	24

专题

自身免疫性脑炎研究综述 和研究进展概览

前言

自身免疫性脑炎（autoimmune encephalitis, AE）是一组由针对神经元细胞表面或突触抗原（如离子通道或神经递质受体）的抗体介导的疾病。过去二十年，研究人员不断发现新的临床综合征及其相关抗体。

而AE的主要临床特征是跨学科的，包括神经精神症状、认知功能障碍、癫痫发作、运动和睡眠障碍，因此人们对这一领域的兴趣激增。其中一些疾病具有明确的综合征，可在临床上识别。正确的诊断非常重要，因为AE是潜在的可治疗的疾病，尽管其症状非常严重。随着越来越多的神经元抗体被识别，人们对应该如何利用抗体测试AE和解释结果产生了怀疑。本文梳理了抗体介导脑炎综合征的临床特征、诊断和治疗的最新进展和争议。

一 关于 AE

AE是一组新近发现的疾病，其抗体被认为是定位于细胞表面和/或突触的致病性靶神经元蛋白，破坏细胞/突触的功能并引发独特的症状。在临床上，AE通常表现为突出的神经精神症状、癫痫发作、失忆、运动障碍、意识障碍和睡眠障碍的组合。除了自主功能障碍外，AE跟Behçet氏病（Behçet's disease）和系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus）不同，并不会引发全身性的临床症状。

虽然很罕见，但某些AE在临床上很容易被识别并通过抗体测试确认。然而检测并不容

易，即使抗体检测资源是可及的，也需要数周才能得到结果。而随着与检测相关的神经元抗体池不断扩大，商业试剂盒技术上的限制也给选择检测和解释检测结果带来了挑战。

对AE的识别至关重要，因为AE常常表现为迅速进展的严重衰弱症状，如果及时确诊并得到充分治疗，可获得良好的预后，许多情况下甚至能够完全康复。与肿瘤相关的一系列因素如抗体类型、神经系统综合征和人口统计学，都能影响治疗效果、复发风险和预后。未来的方向应对每种综合征制定针对性的治疗和康复计划。

二 AE 流行病学

与传染性脑炎（infectious encephalitis）相比，发病率呈上升趋势。

来自英国的数据统计，所有类型脑炎的总发病率为每年每10万人中2.73至8.66例。但仍然有大约40-50%的脑炎病例没有被确诊，尽管患者接受了广泛的检测。

在发现神经元细胞表面抗体之前，感染被认为是脑炎的主要已知原因。然而，随着抗N-甲基-D-天冬氨酸受体（NMDAR）抗体在2007年得到表征，我们了解到自身免疫病的病因并不罕见。加州脑炎项目（California Encephalitis Project）显示，在年轻人群体

（年龄< 30岁）中，抗NMDAR是最常见的脑炎类型，超过了个体病毒病因。

在荷兰，抗Igi1（富含亮氨酸，胶质瘤失活1）脑炎的年发病率为0.83 / 100万，同其它神经系统疾病，如克雅氏病（Creutzfeldt-Jakob Disease）和兰伯特-伊顿肌无力综合征（Lambert-Eaton myasthenic syndrome）基本持平。

在美国明尼苏达州奥姆斯特德县，最近一项基于人群的比较研究表明，AE的患病率和发病率与传染性脑炎相当（自身免疫性脑炎为13.7/10万，传染性脑炎为11.6/10万）。

同一项研究还表明，AE的检出率随着时间的推移而增加：发病率从1995-2005年的0.4/10万人/年增加到2006-2015年的1.2/10万人/年，因为自身抗体阳性病例的检出率增加了。

对AE的认识不断提高，促使人们对先前提出的专注于传染原因的脑炎（任何原因或特异性）标准进行了调整。诊断标准包括意识水平的改变、发热、脑脊液（cerebrospinal

fluid, CSF）白细胞增多、磁共振成像（MRI）和脑电图改变。目前已证实，无发热的AE患者可表现为记忆障碍或行为改变，但无意识水平下降，脑脊液检查和脑磁共振成像（Magnetic Resonance Imaging, MRI）正常。

AE可发生在所有年龄的个体中，如抗NMDAR脑炎等AE主要影响儿童和年轻人。

三 不断发展的概念：命名

诸如AE、边缘脑炎（limbic encephalitis, LE）和副肿瘤神经综合征（paraneoplastic neurological syndromes）等术语经常互换使用，它们的关系反映了神经免疫学知识的发展。

副肿瘤学（paraneoplastic）这个术语来自希腊语，*para*指旁边或附近，*neo*指新的，*plasis*指形成。直到20世纪50年代中期才被引入，到20世纪70年代才在英文文献中广泛使用。副肿瘤综合征的广义定义（适用于神经学和其它专业）指的是由癌症远程引起的疾病，即不是癌症侵袭受影响组织或器官的直接结果。在副肿瘤神经综合征的情况下，远程效应是由免疫介导机制引起的。

AE这一称谓始于20世纪60年代和70年代，其指与癌症相关的明显综合征。这些综合征被称为“经典”副肿瘤综合征（表1），示例包括：脑脊髓炎、边缘脑炎、快速进展的小脑综合征、视肌阵挛-肌阵挛、感觉神经病变、胃肠道伪梗阻（肠神经病变）和Lambert-Eaton肌无力综合征。这些特定症状或一系列症状的发现强烈提示潜在癌症的存在。在这些

显著的综合征中，边缘脑炎是Brierley在1960年的论文《成年后期亚急性脑炎，主要影响边缘系统》（*Subacute encephalitis of later adult life. Mainly affecting the limbic areas*）中定义的。边缘脑炎的特征是亚急性发作的情景性记忆丧失，颞叶癫痫和行为异常。与其它部位相比，所有三名被研究患者的内侧颞叶都有明显的炎症变化，这是支持免疫介导边缘脑炎发生发展的首个证据。虽然炎症是神经副肿瘤综合征的主要特征，但当时这一发现仍缺乏进一步的支持证据。

直到20世纪80年代，随着与这些疾病相关的细胞内神经元表位抗体的发现，人们对副肿瘤神经综合征产生了新的兴趣。这些抗体被称为脑神经或副肿瘤抗体，例如抗yo、抗hu、抗ri和抗ma。此命名法最初来源于纪念斯隆-凯特琳癌症中心（Memorial Sloan-Kettering Cancer Center），引用患者姓氏的前两个字母，而梅奥诊所（Mayo Clinic）采用的命名法（如anti-pca -1, anti-ANNA-1），涉及免疫组化染色模式。这种双重命名经常在临床医生中引起混淆。

最近发布了副肿瘤神经综合征的最新诊断标准，并加上最新的发现，重新评估了副肿瘤神经综合征的三个主要特征：

副肿瘤神经综合征可影响中枢神经系统的任何部分，通常具有典型的临床表现。尽管没有与副肿瘤神经系统综合征相关的病理神经表现，但其中一些明确的迹象表明癌症的存在（表1）。因此，重新命名为“高危表型”（**high-risk phenotypes**），而不是之前已知的“经典副肿瘤神经系统综合征（**classical paraneoplastic neurologic syndrome**）”。

副肿瘤神经综合征与癌症有关。关于副肿瘤神经综合征的另一个重要概念是，与癌症的关联不是偶然发生的，单独使用泛型肿瘤关联应谨慎（如果与表型不一致，必须证明肿瘤中的抗原表达）。肿瘤和神经表型之间的因果关系至关重要，可以通过**(a)** 流行病学联系（例如，绝经后妇女快速进展的小脑综合征通常是副肿瘤，与特定肿瘤相关，如乳腺癌和卵巢癌）；**(b)** 抗体相关性，除了支持副肿瘤神经综合征的诊断外，抗体对指导潜在肿瘤类型的调查也很重要。

副肿瘤神经系统综合征具有免疫介导的发病机制，特异性神经元抗体频繁在AE中被发现支持了这一机制。更新后的推荐命名法“高危抗体”（>70%与癌症相关）取代了之前已知的术语——脑膜上抗体，还应该使用金标准技术来证明这些抗体的存在。

在科齐亚斯讲座（**Cotzias Lecture**）中，副肿瘤神经综合征领域的杰出神经学家Josep Dalmau博士报告了如何从根本上改变中枢神经系统自身免疫的概念。这些新发现是使用“从诊所到实验室”的方法得出的，他曾用同样的方法描述副肿瘤综合征和抗体，具体流程包括：选择有类似症状、近期被诊断为癌症的患者，随后进行免疫筛查，确定血清或脑脊液中存在肿瘤中也有的神经元蛋白的抗体。他研究了四名年轻女性，她们患有卵巢畸胎瘤

（当时，这种肿瘤不常与副肿瘤神经综合征相关）、显著的神经精神症状、肺换气不足、对免疫治疗起反应以及脑脊液中所有细胞内抗体通过CSF测定后呈阴性。通过优化技术，他证明样本引发了一种独特的神经泌素反应模式，表明抗体表位在细胞表面，随后确定该抗原为NMDAR。在抗NMDAR综合征之后，人们不断发现新的疾病和针对细胞表面和/或突触蛋白的抗体。

因此，尽管严格地说，AE可以指任何特定的目标中枢神经系统细胞（神经元、胶质细胞：星形胶质细胞、少突胶质细胞和小胶质细胞），由任何特定的免疫机制（体液：抗体和补体；细胞：B细胞和T细胞；先天和适应性）引起的，但术语AE已逐渐被用来描述与最后一类抗体相关的疾病。

重要的是要区分与细胞内抗原相关的“经典”副肿瘤神经综合征和与细胞表面抗原相关的神经障碍。前者几乎总是与癌症相关，对治疗几乎没有反应，是非致病性的、细胞毒性T细胞反应的标记物，后者可能发生于儿童和年轻人中，与癌症的关系是可变的（它可能发生在没有癌症的情况下），经常对免疫治疗有反应。其中许多抗体，目前已有强有力的证据（包括动物模型）证明其致病作用。

然而，概念在不断发展。最近西班牙一项针对儿童群体的前瞻性多中心观察研究显示，在脑炎综合征中，抗胶质表面蛋白MOG（**Myelin oligodendrocyte glycoprotein**，髓鞘少突胶质细胞糖蛋白）的抗体超过NMDAR抗体的频率。换句话说，在脱髓鞘谱系综合征，如ADEM（**acute disseminated encephalomyelitis**，急性播散性脑脊髓炎）之外，MOG抗体不仅与儿童自身免疫性脑炎相关，而且是这种疾病最常见的生物标志物。

另一个受到关注的跨学科领域是在癌症患者中使用免疫检查点抑制剂，副肿瘤神经综合征的发病率增加。

虽然这种形式的免疫治疗增强了对肿瘤的免疫反应，在肿瘤学方面取得了突破，但它们与几种神经系统免疫相关的不良反应有关，其中一些是副肿瘤神经综合征。

除了肿瘤，另一个显著发现是抗NMDAR脑炎可能在单纯疱疹病毒性脑炎后触发。西班牙99例单纯疱疹性脑炎患者的病例系列显

示，约25%的随访患者在感染性脑炎后2-16周发生自身免疫性脑炎。相比于4岁以上患者，4岁及以下儿童更容易出现舞蹈手足徐动症（choreoathetosis）和意识水平下降，并且单纯疱疹病毒性脑炎（herpes simplex encephalitis）与AE发病间隔较短，而且1年后预后较差。

表1 高风险亚型

高风险亚型（以前称为经典副肿瘤神经综合征）	临床特征	抗体表现	相关的肿瘤	鉴别诊断
脑脊髓炎（EM）	神经系统的临床功能障碍，可能累及周边神经系统，例如EM伴周围神经病变，EM伴感觉神经病变（sensory neuronopathy, SNN）	Hu（也被称为抗神经核抗体1, ANNA-1）或CV2/崩溃素反应蛋白5（CRMP5）抗体	非小细胞肺癌	脑膜癌病（脑膜强化、低血糖或脑脊液肿瘤细胞存在）、神经结节病（FDGPET可显示全身受累，活检显示非干酪性肉芽肿）

续下表

续上表

高风险亚型（以前称为经典副肿瘤神经综合征）	临床特征	抗体表现	相关的肿瘤	鉴别诊断
边缘脑炎	<p>诊断标准（Graus 2016）当满足以下四个*标准时，即可进行诊断：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 亚急性发作（快速进展不足3个月），工作记忆障碍、癫痫或精神症状，提示边缘系统受影响 2. T2加权液体衰减反转恢复MRI显示双侧脑异常，高度局限于内侧颞叶 3. 至少有以下一种： <ul style="list-style-type: none"> •脑脊液白细胞增多症（每立方毫米白细胞数>5个） •伴癫痫或颞叶慢波活动的脑电图 4. 合理排除其它原因 <p>*如果不满足前三个标准中的一个，只能通过检测细胞表面、突触或脑膜上蛋白的抗体来确诊边缘性脑炎。</p>	高风险抗体（>70%与癌症相关）		<p>感染（单纯疱疹病毒、人疱疹病毒-6、神经梅毒、惠普尔病）</p> <p>自身免疫性系统性疾病（系统性红斑狼疮，干燥综合征，复发性多软骨炎）</p> <p>神经胶质瘤淋巴瘤</p> <p>癫痫持续状态慢性颞叶癫痫</p>

续下表

续上表

高风险亚型（以前称为经典副肿瘤神经综合征）	临床特征	抗体表现	相关的肿瘤	鉴别诊断
		Hu	SCLC（小细胞肺癌） >> NSCLC，其它神经内分泌肿瘤和成神经细胞瘤	脑膜癌病（脑膜强化、低血糖或脑脊液肿瘤细胞存在）、神经结节病（FDGPET可显示全身受累，活检显示非干酪性肉芽肿）
		Ma2	睾丸癌（年轻男性）和非小细胞肺癌（老年人）患者（Ma1和Ma2均阳性）	
高风险抗体（30-70%与癌症相关）				
		AMPAR	SCLC和恶性胸腺瘤	
		GABABR	SCLC（副肿瘤病例多见于伴有抗kctd16抗体的老年男性和吸烟者。大多数年轻患者没有副肿瘤）	

续下表

续上表

高风险亚型（以前称为经典副肿瘤神经综合征）	临床特征	抗体表现	相关的肿瘤	鉴别诊断
低风险抗体（<30%与癌症相关）				
		Caspr2	当LE的表型为CASOR2时，几乎总是非副肿瘤，但如果表型为Morvan综合征，则有一半与肿瘤有关	
		LGI1	胸腺瘤和神经内分泌	
		GAD	SCLC，其它神经内分泌肿瘤，恶性胸腺瘤	
		AK5		
快速进展的小脑综合征	以前被称为亚急性小脑退化，进展快速、严重的双侧小脑症状，有时可能出现小脑外功能障碍，包括脑干功能障碍	抗yo（也被称为浦肯野细胞抗体-1，PCA-1）		自身免疫性小脑失调 抗GAD抗体（谷氨酸脱羧）mGLUR1，GLUK2，谷蛋白共济失调，小脑多系统萎缩克雅氏症疾病

续下表

续上表

高风险亚型（以前称为经典副肿瘤神经综合征）	临床特征	抗体表现	相关的肿瘤	鉴别诊断
		抗-ri（ANNA-2, ANNA =抗神经核抗体）	乳腺>肺（SCLC和NSCLC），女性乳腺癌和男性肺癌	
		Tr（DNER - elta/切口样表皮生长因子相关受体）	霍奇金淋巴瘤	
		Ma2 和/或Ma	睾丸癌（年轻男性）和非小细胞肺癌（老年人），患者（Ma1和Ma2均阳性）	
		KLHL11（凯尔奇样蛋白11）	年轻男性睾丸癌	
共济失调	不自主高频混沌多向跳视+躯干、四肢、头部非节律性动作肌阵挛。其它症状可出现小脑体征和/或脑病		50%的OMS儿童为副肿瘤，并与成人成神经细胞瘤密切相关，副肿瘤病因占40%。在成人中，乳腺癌和OMS患者通常有Ri（ANNA-2抗体）	特发性OMS（较年轻，病毒感染/接种疫苗的前驱症状，较不常见的脑病），药物（锂、阿米替林、可卡因、苯妥英和地西洋、苯妥英和丙咪嗪、环孢素），新生儿-短暂性，乳糜泻，干细胞移植，艾滋病毒，多发性硬化症，丘脑出血

续下表

续上表

高风险亚型（以前称为经典副肿瘤神经综合征）	临床特征	抗体表现	相关的肿瘤	鉴别诊断
感觉神经病变	<p>如果存在以下所有标准，则应考虑诊断为经典感觉神经病变：亚急性发作，在发展12周之前</p> <p>Rankin评分至少为3分；</p> <p>发病时出现麻木和疼痛；</p> <p>发病时症状明显不对称；累及手臂，受累部位本体感觉丧失；电生理学研究显示，至少有一条神经出现感觉神经动作电位缺失</p>	Hu	SCLC >> NSCLC, 其它神经内分泌肿瘤和成神经细胞瘤	特发性（最常见的病因，无痛，起病于下肢），干燥综合征，顺铂/奥沙利铂治疗（通常在治疗后1个月，在化疗停止后感觉可能进一步丧失）
		CV2/CRMP5	SCLC和胸腺瘤	
		amphiphysin抗体	SCLC和乳腺癌	
胃肠道伪梗阻	<p>反复发作的腹痛、腹胀、便秘，无机械梗阻的证据。由于肌肠丛功能障碍，可能伴有其它自主神经功能障碍、感觉神经病变或脑脊髓炎的症状</p>	Hu	SCLC >> NSCLC, 其它神经内分泌肿瘤和成神经细胞瘤	恰加斯病、糖尿病、帕金森病、硬皮病和机械性阻塞

续下表

续上表

高风险亚型（以前称为经典副肿瘤神经综合征）	临床特征	抗体表现	相关的肿瘤	鉴别诊断
Lambert-Eaton 肌无力综合征（Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome, LEMS）	进行性下肢近端无力，进展到上肢、远端肌肉，最后眼部和球部肌肉，大多数患者出现自主神经功能障碍（口干、勃起功能障碍、便秘）。缺乏肌肉反射，在重复运动或最大程度自主收缩（促进）后改善。肌电图显示高频神经刺激后反应增加。	针对P/Q型电压门控钙通道（voltage-gated calcium channels, VGCC）的抗体在近90%的患者中存在，不是诊断的必要条件。	出现在副肿瘤和非副肿瘤LEMS。预测肿瘤相关性的DELTA-P评分：发病时或发病后3个月内出现以下每一项则计1分：发病年龄≥50岁；诊断时吸烟、体重减轻≥5%；累及延髓；勃起功能障碍；Karnofsky性能状态低于70分；Delta P≥4分表示有90%以上的概率存在SCLC。	LEMS Myasthenia gravis）
		SOX-1	SCLC或与SCLC相关的副肿瘤综合征强烈相关	

续下表

四 临床表现

一般考虑

如前所述，AE是一组疾病，其中一些比较容易在临床基础上得到确认，如抗NMDAR脑炎和边缘脑炎（表1和表2）。但更多的AE患者并没有表现出明确的综合征。大多数情况下，症状在几天或几周内迅速进展，而一些抗IGII(富含亮氨酸，胶质瘤失活1)抗体、抗CASPR -2抗体和抗DPPX的患者可能有更

危险的病程。在某些情况下，患者可表现为某些类型疾病的前驱症状，例如抗DPPX脑炎的腹泻和体重减轻，或LGI-1脑炎的面臂肌张力障碍型癫痫（*faciobrachial dystonic seizure, FDB*）。然而，这些特征不是病征，其他患者可能不存在这些特征。

表2 不同神经元表面抗体AE的人口学资料、主要临床特征

抗体	中位年纪/性别比例 (男: 女)	主要临床特征	肿瘤关联
NMDAR	21岁 (2个月到85岁) 1: 4	儿童的临床特征通常伴有神经系统症状: 癫痫和运动障碍; 成人: 行为改变。	畸胎瘤发生在近50%的年轻女性患者 (年龄在12-45岁之间) 中; 在儿童和男性患者中较为罕见 (6%) (Titulaer 2013, Graus 2021); 老年患者的肿瘤相关概率为23%，但通常肿瘤是晚期癌症。

续下表

续上表

抗体	中位年纪/性别比例 (男: 女)	主要临床特征	肿瘤关联
LG11	64岁 (31-84岁) 2: 1	边缘脑炎。 轻度局灶性癫痫 (66%, 自主神经或认知障碍) 和面臂肌张力障碍型癫痫 (47%) 大多发生在认知缺陷、低钠血症 (60%) 发作之前。 26%的患者MRI正常, 60%的患者单侧海马T2/ FLAIR超信号, 14%的患者双侧异常; 75%的患者脑脊液细胞计数和蛋白不明显。	恶性胸腺瘤及神经内分泌 (<10%)。
CASPR2	66岁 (25-77岁) 9: 1	莫凡综合征和边缘脑炎。 77%的患者有以下3种或3种以上的症状: 脑病 (认知缺陷/癫痫发作)、小脑功能障碍、周围神经系统过度兴奋、自主神经异常、失眠、神经性疼痛或体重减轻。 可能会有更长的临床病程。 到疾病最低点的中位时间为4个月, 30%的患者在1年内。 45%的患者内侧颞叶T2/ FLAIR信号升高	不同症状的肿瘤相关性不同。 在Morvan综合征中, 在50%的患者中发现胸腺瘤。 其它综合征与肿瘤的相关性较低。
AMPAR	56岁 (23-81岁) 1:2.3	边缘脑炎、边缘脑炎伴多灶性或弥漫性脑病, 个别病例具有突出的精神病学特征。 67%的患者内侧颞叶T2/FLAIR信号升高。	SCLC和恶性胸腺瘤。 当其它肿瘤抗体同时出现时, 肿瘤的存在率更高。

续下表

续上表

抗体	中位年纪/性别比例 (男:女)	主要临床特征	肿瘤关联
GABAbR	61岁 (16-77岁) 1.5:1	边缘脑炎、突出的癫痫发作。 45%的患者内侧颞叶T2/FLAIR信号升高	SCLC。 肿瘤相关性在老年男性、吸烟者和同时出现抗KCTD16抗体的人群中较高。
GABAaR	40岁 (2个月-88岁) 1:1	癫痫、精神错乱、行为改变。 脑炎伴频繁癫痫持续状态皮质及皮质下多灶性异常。	胸腺瘤，副肿瘤起源在成人 (60%) 比儿童 (10%) 中更常见。
mGLUR1	55岁 (43-64岁) 1:3	亚急性小脑综合征	30%发生血液癌症。
mGLUR5	29岁 (26-75岁) 1.5:1	脑炎的主要临床特征是精神病学 (奥菲利亚综合征)、认知、运动障碍、睡眠障碍和癫痫，MRI异常通常涉及边缘外区域。	霍奇金淋巴瘤约占50%。
DPPXDPPX	52岁 (13-76岁) 2.3:1	前驱症状为腹泻和体重减轻。脑炎伴高神经丛、肌阵挛和震颤	B细胞肿瘤 (<10%)。
Neuexin 3-alfa	44岁 (23-57岁) 2:4	脑炎，患者可能有病史或实验室检查结果提示系统性自身免疫，如抗核抗体 (ANA) 增加，雷诺综合征	无相关肿瘤。

续下表

续上表

抗体	中位年纪/性别比例 (男: 女)	主要临床特征	肿瘤关联
GluK2	28岁 (14-75岁) 1.6:1	临床放射学上明显累及小脑的脑炎, 合并梗阻性脑积水的病例。	发表病例少, 肿瘤2例 (霍奇金淋巴瘤、卵巢畸胎瘤) 在本文中, 另外5例患者同时有其GluK2抗体和其它抗体, 其中4例患者有肿瘤 (3例胸腺瘤, 1例小细胞肺癌)
GlyR	50岁 (1-75岁) 1:1	伴有强直和肌阵挛的进行性脑病, 边缘脑炎。	(<10%) 恶性胸腺瘤和霍奇金淋巴瘤
MOG	37岁 (1-74岁) 1:1	除ADEM谱外, 儿童AE最重要的生物标志物可能与GABA _A R α抗多巴胺2受体相似。 在成人中, 除了已知的表现 (ADEM, 视神经炎、横切性脊髓炎、脱髓鞘脑或脑干综合征), 患者可能与抗NMDAR脑炎重叠, 或表现为良性、单侧、脑皮质脑炎伴癫痫	低风险, 仅报告5例, 多为畸胎瘤。
LgLON5	62岁 (42-91岁) 1.25:1	与以下一种或多种症状相关的显著睡眠障碍相关, 这些障碍包括功能障碍、步态困难、眼肌运动异常、舞蹈症或认知功能退化。	

续下表

五 辅助测试

1. 脑磁共振成像 (MRI)

作为补充检查，磁共振成像 (MRI) 通常是正常的或显示非特异性炎症改变。然而，MRI结果能特异性诊断两种AE: GABA_AR (氨基丁酸A型受体) 脑炎和边缘脑炎 (图1)。GABA_AR (γ-氨基丁酸A型受体) 脑炎液体衰减反转恢复 (FLAIR) 序列显示多灶性皮层及皮层下信号异常，扩散加权成像 (Diffusion weighted imaging, DWI) 上无弥散受限或钆增强，主要分布在额叶和颞叶，小脑和基底神经节较少见。GABA_AR (γ-氨基丁酸A型受体) 脑炎可影响儿童，了解这种图像模式很重要，因为它可能与MOG抗体相关的急性播散性脑脊髓炎 (ADEM) 或非ADEM类似。在边缘脑

炎中，磁共振成像 (MRI) 显示颞叶内侧T2和FLAIR序列信号增加，通常为单侧，但这些图像甚至可能是正常的。

除了在某些临床场景中成像结果非常具体和相对频繁的少数情况外，MRI对于帮助排除中风、克雅氏病 (Creutzfeldt-Jakob disease, CJD) 和感染原因等替代诊断也很重要。在敏感加权成像 (susceptibility-weighted imaging, SWI) 或T2*加权梯度回波 (gradient echo, GRE) 上发现影响近叶及以上区域 (非近叶、眼窝额叶皮层) 的病变伴实质出血时，应立即怀疑单纯疱疹病毒脑炎 (herpes simplex virus, HSV)。

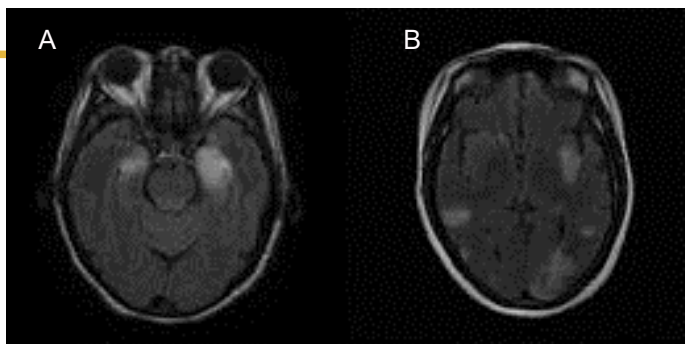


图1 轴向液体衰减反转恢复 (Fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR) (A,B)。A. 与抗AMPA抗体相关的边缘脑炎患者两侧内侧颞叶信号升高; B. GABA_AR脑炎患者双脑皮层和皮层下FLAIR信号改变，扩散序列不受限制。

2. 脑脊液检查

大多数患者脑脊液检查异常，多表现为轻度淋巴细胞性白血球增多（ <100 个/立方毫米细胞），出现寡克隆带（oligoclonal bands, OCB）或IgG指数和/或IgG合成率升高。然

而，脑脊液也可以是正常的，即使白血球没有增多，也不能排除诊断。例如，抗IGII脑炎经常表现为正常的脑脊液（CSF）：高达75%的患者的细胞和蛋白质计数可能不显著。

3. 脑电图（EEG）

脑电图（electroencephalogram, EEG）广泛用于评估疑似自身免疫性脑炎患者，患者脑电图通常显示非特异性异常。在抗NMDAR脑炎中，90%以上的病例脑电图异常，尽管结果通常是非特异性的，包括：弥漫性减慢（91%的患者）、局灶性减慢（34%的患者）、弥漫性过度 β 活动（52-71%的患者，可能与药物有关）和广泛性节律性 δ 活动（Generalized Rhythmic Delta Activity, GRDA, 51%的患者）。一种更具体的非癫痫性模式是极端 δ 刷（extreme delta-brush, EDB）。特征是1-3赫兹的节律性 δ 活动，在每个 δ 波上叠加20-30赫兹的节律性 β 频率活动，类似于早产儿的脑电图模式，称为 δ 刷。根据这项研究，在13%-58%的病例中可以看到极端 δ 刷，并不是一个敏感地发现。

法国一项抗NMDAR脑炎研究的数据显示，非癫痫性脑电图模式在疾病病程中遵循时间顺序：首先是过度 β 活动（excessive beta activity, EBA, 中位出现时间为10天），其次是极端 δ 刷（中位出现时间为16.5天），最后是广泛性节律 δ 活动（中位出现时间为21.5

天）。该研究还强调了在抗NMDAR脑炎中区分癫痫发作与运动障碍的重要性。广泛性节律性 δ 活动是一种非癫痫性模式，与异常运动密切相关，此发现可能被误解为癫痫相关或癫痫持续状态，因此可能导致积极和不必要的抗癫痫治疗。其它自身免疫性脑炎，如抗GABAaR（ γ -氨基丁酸A型受体），偏侧性周期性放电（lateralized periodic discharges, LPD, 以前称为周期性偏侧性癫痫样放电- periodic lateralized epileptiform discharges, PLEDS）也可在HSV脑炎或其它急性破坏性病变中发现。

脑电图敏感性虽然高，但脑电图正常也不能排除自身免疫性脑炎。例如，在抗NMDAR脑炎患者中，脑电图在4%的患者中正常，而在LGI1脑炎中，脑电图通常显示与FDBS无脑电相关。

脑电图的某些表现可能有预后价值。抗NMDAR脑炎的极端 δ 刷与更长时间的疾病和脑电图监测天数增加相关。在初始脑电图记录中存在正常的后部节律与预后Rankin量表指标的改善相关。

六 脑氟-¹⁸脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描 (¹⁸FDG-PET) 辅助测试

大多数患者脑脊液检查异常，多表现为轻度尽管¹⁸FDG-PET在AE的诊断和治疗中有潜在的应用价值，但缺乏特异性和有限的可用性限制了其在AE诊断中的应用。

在抗NMDAR脑炎中，通过氟-¹⁸脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描 (¹⁸fluorodeoxyglucose positron emission tomography, ¹⁸FDG-PET) 可以出现枕叶代谢降低的模式，与疾病严重程度相关。双侧颞部高代谢也有利于边缘脑炎的诊断。

然而，不加区分地使用¹⁸FDG-PET经常导致混淆。在临床实践中¹⁸FDG-PET报告显示为“提示AE”的情况并不少见。迄今为止，

尚无数据证实¹⁸FDG-PET的阳性和阴性预测值可用于诊断AE，也无法区分AE与神经退行性和感染性病因。在解释¹⁸FDG-PET结果时，一些注意事项值得重视：所有脑炎，包括传染性和非传染性，往往与癫痫和炎症有关。此外，抗体和药物（如麻醉药、抗癫痫发作和免疫抑制剂）的作用也可能改变¹⁸FDG-PET成像的代谢结果，这些会限制该方法在确定疾病病因学方面的特异性。人们可以将其与¹⁸FDG-PET在胶质瘤中的作用相提并论。尽管有大量关于¹⁸FDG-PET在胶质瘤中的文献，但它还没被纳入最被广泛接受的评估治疗反应的标准工具箱。



热点·频道

www.LifeOmics.com

七 临床情景

1. 临床情景和争议

在过去几年中，由于有机会诊断和治疗以前未知或被错误描述的疾病，发现与细胞表面抗体或突触相关的新疾病已成为神经科医生的兴趣所在。鉴于这些疾病的潜在可治疗性，在缺乏有力数据支持的情况下，高怀疑指数有助于降低抗体检测阈值，让更多疑似患者接受抗体诊断；或在没有强证据情况下，将患者标记为可能的“自身免疫性”神经疾病患者。这两种方式都能有助于提高自身免疫病患者的诊出率。

神经免疫学也无法逃避研究重现性的问题，这是当前科学界的热门话题。《自然》

(*Nature*) 杂志的一项调查显示，超过70%的研究人员无法复制其他科学家的发现，约60%的研究人员不能复制自己的发现。在影响自身免疫性脑炎领域再现性的问题中，我们可以找到关于神经元自身抗体的出版物，但大多出版物存在重要的方法学缺陷。

不幸的是，由于大量的错误信息，目前出现的情形是，医生们更依赖补充测试，而非临床评估；同时，会在缺乏特定生物标志物、独特的综合征或神经病理学发现的情况下标记自身免疫性疾病患者。在本节中，我们将讨论自身免疫性脑炎的一些注意事项和陷阱。

2. 自身免疫性精神病和首发精神病 (Autoimmune psychosis and first episode psychosis, FEP)

在心理健康研究中诊断抗NMDAR脑炎具有挑战性，原因如下：几乎80%的抗NMDAR患者最初表现出突出的精神症状，包括类似于原发性精神病的症状；患者的抗体具有致病性，导致NMDAR功能低下，NMDAR是精神分裂症病理生理学中的关键因子。因此，有一些问题迫切需要得到解答：我们什么情况下应该怀疑首发精神病 (first episode psychosis, FEP) 患者可能是发生了自身免疫性脑炎？我们是否应该对每一位首发精神病患者进行神经元抗体检测？精神分裂症是一种原发性精神疾病，还是有潜在的自身免疫基础？

在回答这个问题之前必须注意，抗

NMDAR很少出现孤立的精神病表现（约4%，大多数患者在疾病复发期间检出抗NMDAR抗体）。该疾病通常表现出明显的综合征，提示自身免疫基础的存在（表3）。此外，在抗NMDAR中，脑脊液中存在的GluN1亚基具有特异性的抗体属于免疫球蛋白G (IgG) 类，可通过保留表位天然构象的技术检测，即：基于细胞的分析（大多数临床实验室使用）、脑切片的免疫组织化学（有商业化检测试剂，有时用作验证性测试）和分离的啮齿动物活体海马神经元培养物的免疫细胞化学检测（仅用于研究实验室）。

表3 抗NMDAR脑炎的诊断标准（改编自Dalmau等人，2019）

可能确诊的情形
<p>6种主要症状中至少有4种症状快速发作（<3个月）：</p> <p>第1组：精神病症状：异常（精神病）行为或认知功能障碍；</p> <p>第2组：语言：言语功能障碍（压力言语、言语减少或缄默症）；</p> <p>第3组：癫痫；</p> <p>第4组：运动障碍：运动障碍、僵硬或姿势异常；</p> <p>第5组：意识水平降低；</p> <p>第6组：自主性功能障碍或中枢性通气不足。</p>
<p>以及至少一项实验室研究。</p> <p>异常脑电图（局灶性或弥漫性缓慢或无组织活动、癫痫活动或极端δ刷）。</p> <p>脑脊液粒细胞增多症或有寡克隆带。</p>
<p>或上述3组症状和系统性畸胎瘤的鉴定。</p>
<p>排除可能导致雷帕松免疫性神经症状的单纯疱疹病毒脑炎或乙型脑炎的近期病史。</p>
<p>能够确诊的情形。</p>
<p>6种主要症状组中的一种或多种和IgG GluN1抗体（抗体测试应包括CSF）；如果只有血清应包括可用的验证性试验（例如，活神经元或组织免疫组织化学，以及基于细胞的试验）。</p>
<p>排除可能导致复发免疫性神经症状的单纯疱疹病毒脑炎或乙型脑炎的近期病史。</p>

有相当多的出版物认为，与抗NMDAR相关的抗体也发生在原发性精神病人中。模仿自身免疫性脑炎的术语“自身免疫性精神病”是指精神分裂症或怀疑患有精神分裂症的首发精神病患者，其起源于自身免疫，建议使用免疫治疗。不幸的是，这些出版物中的许多都有重要的方法缺陷。精神分裂症和其他精神疾病患者血清中NMDAR抗体和其它神经元抗体的患病率很低（约1%）。如果检查脑脊液，则明显为阴性。如上所述，大多数关于这些患者中神经元抗体流行率的研究都是在血清中进行的，使用的技术具有次优的特异性，没有得到验证。此外，在一些论文中，针对NMDAR的Ig类是IgA和IgM，它们与临床症状无关，这错

误地提高了临床相关抗体的发现率。到目前为止，没有任何研究能够证明精神分裂症或精神病首发患者血清中有明确的自身免疫性精神病或NMDAR检测的诊断相关性或治疗意义。

由于担心误诊（并因此延误治疗）出现精神病症状的患者，此时，经常需要一名执业神经科医生进行评估。重要的是要记住，大多数（>85%）抗NMDARE患者表现出行为改变、激动、幻觉、妄想或紧张症，其中大多数（>90%）会发展为神经症状。此外，95%的患者脑电图异常，55%的患者核磁共振成像异常，80%的患者脑脊液改变，这些都使诊断过程更容易。

一些作者认为，这将有助于诊断具有孤立或主要精神症状的患者的自身免疫性精神病，他们利用自身免疫性脑炎中的典型神经和副临床发现，提出所谓自身免疫性心理疾病的诊断标准。这些标准很大程度上取决于神经系统症状的存在，当患者表现出明显的自身免疫性脑炎特征时，这些标准比较有用，但是这种情况下这类标准并不必要。相反地，这些标准在纯粹的精神病表现的罕见情况下并不适用，而恰好这种情况下非常需要这类标准。为了说明这一点，最近一项针对103名首发精神病患者的研究发现，34名（32%）和39名（37%）患者分别符合自身免疫性精神病的两组警告信号，21名（20%）患者符合可能的自身免疫性精神病标准，而这些患者都没有自身免疫性的精神病。值得注意的是，同样的标准漏诊了三分之二的抗NMDAR脑炎患者，他们才是自身免疫性精神病患者。这些发现使人们质疑仅仅根据自身免疫性精神病标准，是否足以识别因AE而首次发作的患者。

同时一项研究试图论证风险患者腰椎穿刺的必要性，这一过程在精神病患者中可能很困难。通过这种方法，只有27%的首发精神病患者需要进行腰椎穿刺。那么，应该如何评估近期（<6个月）首次发作精神病且无神经特征或其它发现的患者？作者详细阐述了一种算法：

- 所有伴有神经症状的首发精神病患

者，以及脑电图和脑MRI等临床检查异常或病因不明的患者，应进行腰椎穿刺；

- 无神经系统改变、血清抗体检测、脑电图和脑MRI的患者应接受医嘱。如果任何测试异常，则需要进行脑脊液检测，包括细胞计数、寡克隆带和NMDAR抗体测试；

- 如果血清中NMDAR抗体呈阴性，但存在与NMDAR相关的任何特征，如异常脑电图和/或脑MRI结果、抗药性或抗精神病药不良反应，以及随后出现的神经症状和存在的共病情况，如前驱病毒样疾病、肿瘤，那么脑脊液检测也是有必要的。因为约15%的患者血清中缺乏抗NMDAR。而脑脊液中缺乏抗体排除了抗体介导的首发精神病；

- 在具有孤立精神病特征的首发精神病患者中，除抗NMDAR外，在脑脊液中检测到其它抗体的情况极为罕见。如果在血清中发现其它抗体，或者如果CSF（脑脊液）抗NMDAR呈阴性，则应考虑检测其它抗体。

然而，这项研究有几个局限性，最主要的是规模不大，因此需要进行更大量的研究和荟萃分析，以确定抗NMDARE的流行率，并优化CSF采样患者的选择。根据我们在抗体检测有限或结果可能需要数周才能得到的临床情况下管理此类病例的经验，与精神科医生一起定期评估患者神经特征的出现，进行密切和彻底的观察对于避免误诊AE非常有用。

3. 类似痴呆综合征的AE

自身免疫性脑炎的症状可能类似于神经退行性痴呆综合征，因为患者可能并不总是出现脑炎生物标志物（例如：异常脑成像或提示炎症的脑脊液检测结果）。

大多数与AE相关的认知功能下降的患者符合自身免疫性脑膜炎的诊断标准，因此还需要亚急性认知退化、精神状态或精神特征改变等症状参考判断。其它独特的神经表现，如癫痫发作、新的局灶性神经症状以及中枢神经系统炎症的生物标志物，如脑脊液粒细胞增多症或脑MRI变化，也可能有助于提高对自身免疫原因的确认。

然而，在某些情况下，脑炎症状可能非常不明显，更加类似于神经退行性痴呆综合征，导致误诊或延误治疗，这样的结果更糟糕。

为了解决类似痴呆综合征的AE问题，荷兰对患有抗LGI1、抗NMDAR、抗GABA_BR和抗CASPR2脑炎的中老年患者（>45岁）进行了一项全国性观察队列研究，获得了一些有趣的发现和教训。

首先，AE经常类似于痴呆，特别是类似于快速进展性痴呆的表现。大多数45岁以上的抗体介导脑炎患者（75%）的主要症状是认知功能下降，其中一半患者的治疗医生怀疑其患有神经退行性痴呆综合征。值得注意的是，根据抗体相关综合征，认知域以不同的方式受到影响。在LGI-1和GABA_BR脑炎中，视觉空间和执行功能受到更显著的影响，而抗NMDAR患者表现出更频繁的语言功能损害和行为改变。

其次，当患者出现痴呆症状时，癫痫发作是判断可能的自身免疫性脑炎的重要危险信

号。癫痫发作可能很轻微，并且可能在病程后期出现。痴呆症患者的早期和明显癫痫发作会迅速敲响非退行性疾病的警钟，尽管10-22%的阿尔茨海默病患者可能在疾病过程中发生癫痫。即使排除了症状出现前四周内癫痫发作突出的患者（也就是说，更容易考虑自身免疫性脑炎的情况），研究表明，三分之二的患者后来出现癫痫发作，四分之一的患者因为癫痫发作很轻微而经常被忽视。癫痫发作在抗LGI1脑炎中更为常见，几乎是特异性症状，包括面部肌张力障碍性癫痫（**faciobrachial dystonic seizures, FBDS**）和非运动性局灶性轻微癫痫。面部肌张力障碍性癫痫是抗LGI1脑炎的一个非常特殊的发现，一些作者将其定义为这类脑炎的病理学特征，具体表现为频繁（患者一天发作超过100次并不罕见）、同侧面部、手臂和腿部姿势的短暂事件。AE患者的癫痫发作通常对抗癫痫药物没有反应，发作时的脑电图显示与癫痫发作无关，却对免疫疗法有反应。

最近，在许多情况下，辅助测试的结果显示是正常的。超过50%的患者发现了正常的常规脑脊液和脑部MRI，25%的患者没有发现脑脊液粒细胞增多症和MRI炎症变化。脑电图也经常正常或仅显示一些脑病，类似于神经退行性痴呆患者。有趣的是，这项研究表明，痴呆症生物标志物在AE患者中可能“假”阳性。在用生物标志物检测的近一半自身免疫性脑炎患者中（其中A β 42也被检测），结果符合神经退行性痴呆的特征。少数自身免疫性脑炎患者14-3-3阳性。RT-QuIC（一种更特异的朊病毒疾病标志物）分析的样本均为阴性。

八 治疗

治疗自身免疫性脑炎患者有三大支柱：

1) 免疫疗法；2) 去除免疫触发物，即肿瘤（如适用）；3) 对症治疗和康复。

关于免疫疗法，建议主要来自回顾系列和专家意见。涉及免疫治疗的升级，从一线治疗（皮质类固醇、静脉注射 γ 球蛋白或血浆交换）、二线治疗（利妥昔单抗和/或环磷酰胺）开始。通过静脉注射丙种球蛋白和血浆交换去除循环血液中的抗体而起作用，而利妥昔单抗会消除B细胞，减少其作为抗原呈递细胞的作用，因此减少抗体的产生，并阻止随后的浆细胞发育。反过来，皮质类固醇和环磷酰胺在减少炎症浸润和促炎细胞因子的产生方面发挥作用。

一个重要的概念是，自身免疫性脑炎的免疫靶点位于血脑屏障之外，这部分解释了血浆交换和静脉注射免疫球蛋白对其的治疗与全身抗体介导的疾病（如肌无力或免疫性血小板减少性紫癜）相比效果有限。

决定免疫治疗策略的其它因素，如皮质类固醇反应、恢复速度、残余缺陷程度和复发风险，因与疾病相关的抗体而异，需要进一步的数据来定制。例如：与抗NMDAR脑炎患者相比，抗LGII脑炎患者对皮质类固醇的反应似乎更好，恢复更快，尽管患者更可能有显著的认知缺陷后遗症。而抗NMDAR脑炎患者对一线治疗的反应较差，ICU、住院以及恢复的时间更长，但大多数患者都取得了良好的预后。

抗NMDAR脑炎比抗体相关脑炎发生率更高，研究也更多。抗NMDAR脑炎的治疗方法基于对472名患者的研究，该研究表明一线治疗4周后无改善非常常见，发生在大约50%的患者中。在无应答者中，与未接受二线治疗的患者相比，接受二线治疗患者24个月后的预后更好。由于抗NMDAR脑炎更常见于育龄女性，一般临床更喜欢利妥昔单抗而不是环磷酰

胺，以避免环磷酰胺引起的性腺毒性风险。

一般情况下，每隔两周观察一次患者，如果反应轻微或无反应，则将治疗升级为二线治疗。由于接受利妥昔单抗治疗的患者复发的几率较低，一些作者认为该药物可用于初始治疗，尽管没有研究支持该药物的使用。

大约有10%的抗NMDAR脑炎患者对第一和第二线治疗都无响应。对于这些患者，一些作者建议使用硼替佐米（一种具有抗浆细胞活性的蛋白酶体）、tocilizumab（一种白介素-6受体激动剂）和鞘内或口服甲氨蝶呤进行治疗。然而，支持这种方法的研究具有严重的局限性：患者人数少、使用其它免疫疗法以及过早认定二线治疗失败，因此这些研究应谨慎解读。

一项正在进行的试验ExTINGUISH（Inebilizumab治疗NMDAR脑炎的临床试验）将随机选择116名中重度NMDAR脑膜炎患者，除了一线治疗外，还让其接受Inebilizumab或安慰剂治疗。Inebilizumab是一种针对B细胞表面抗原CD19的单克隆抗体，用于治疗视神经脊髓炎谱系障碍。与其它靶向B细胞耗竭的疗法（例如利妥昔单抗）相比，伊奈比利单抗耗竭CD20+和CD20-浆细胞与成浆细胞，可能在难治性抗NMDAR脑炎中发挥作用。

总之，这种新型AE的发现极大地改变了许多神经系统综合症的诊断方法和治疗方法。

不幸的是，尽管临床取得了进展，但许多研究仍有严重的局限性，因此迫切需要严格的临床和免疫学标准来诊断自身免疫性脑炎，以尽量减少误诊。此外，需要更好地理解与脑炎相关的每种抗体，以定制免疫疗法。开发新的治疗策略来改善结果并加快恢复率也是重中之重。

九 关于 AE 抗体的检测方法—— Cell Base Assay (CBA)

目前自身抗体在神经系统疾病中的作用已越来越受到重视，部分抗体已经被列为疾病诊断的重要条件，一些抗体（如NMDAR 抗体）及其滴度的变化还对疾病的发展和预后具有重要的预测价值。

AE抗体类型大致有三类：细胞内相关抗原抗体（如抗NMDAR抗体等）；细胞表面相关抗原抗体（包括突触蛋白受体抗体、离子通

道蛋白受体抗体）（如抗CASPR2抗体等）；其他抗体类型（如抗AQP4抗体等）。

根据国内外神经内科的共识和推荐，CBA具有较高的特异度和敏感度，是检测膜蛋白胞外区肽段抗体，避免使用WB、ELISA等检测方法造成的假阴性和假阳性的最优选方法。

“ CBA检测原理及步骤 ”

CBA 法利用基因工程与细胞工程技术，构建含相应靶标基因的质粒载体再转染细胞。

让靶标基因在细胞中表达，然后再将细胞固定在固相表面（细胞板各孔中），用于后续抗体检测。

检测时，往细胞孔中加入待测样本（如进行不同程度稀释后的血清或者脑髓液），再加

入红色荧光标记的二抗进行孵育。

若样本中相应抗体则能与抗原特异性结合、从而被荧光标记的二抗捕获，形成带有红色荧光的抗体抗原—二抗复合物，通过在荧光显微镜下观察是否有完整、膜状轮廓清晰的红色荧光来判断结果。

REVIEW

Open Access

MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing

S. Jarius^{1*}, F. Paul^{2,3}, C. Aktas⁴, N. Asgari⁵, R. C. Dale⁶, J. de Seze⁷, D. Franciotta⁸, K. Fujihara⁹, A. Jacob¹⁰, H. J. Kim¹¹, I. Kleiter¹², T. Kümpfel¹³, M. Levy¹⁴, J. Palace¹⁵, K. Ruprecht¹⁶, A. Saiz¹⁷, C. Trebst¹⁸, B. G. Weishenker¹⁹ and B. Wildemann^{1*}

Abstract

Over the past few years, new-generation cell-based assays have demonstrated a robust association of autoantibodies to full-length human myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG-IgG) with (mostly recurrent) optic neuritis, myelitis and brainstem encephalitis, as well as with acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like presentations. Most experts now consider MOG-IgG-associated encephalomyelitis (MOG-EM) a disease entity in its own right, immunopathogenetically distinct from both classic multiple sclerosis (MS) and aquaporin-4 (AQP4)-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). Owing to a substantial overlap in clinicoradiological presentation, MOG-EM was often unwittingly misdiagnosed as MS in the past. Accordingly, increasing numbers of patients with suspected or established MS are currently being tested for MOG-IgG. However, screening of large unselected cohorts for rare biomarkers can



在过去的几年里，采用新一代CBA已经证明，全长人髓鞘少突胶质细胞糖蛋白（MOG-IgG）的自身抗体与视神经炎（容易复发）、脊髓炎和脑干脑炎以及急性播散性脑脊髓炎（ADEM）样表现有着密切的联系。
J Neuroinflammation. 2018 May 3;15(1):134. doi: 10.1186/s12974-018-1144-2.

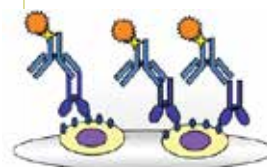
中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断 与治疗指南(2021版)

中国免疫学会神经免疫分会

摘要: 视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)是一种主要累及青壮年人群、高复发、高致残性中枢神经系统炎性脱髓鞘病,其发病机制主要与水通道蛋白4(aquaporin-4, AQP4)抗体相关,需要早诊断及长期预防复发治疗。随着我国《中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南》(2016版)的颁布,NMOSD的正确诊疗率显著提高。2020年发布了基于住院登记信息的流行病学数据;同时国际上完成了多项针对AQP4-IgG阳性NMOSD的RCT研究,均取得了显著疗效;一些新型作用靶点的单克隆抗体药物在中国食品药品监督管理局递交了申请,已经或即将获批上市;NMOSD治疗迎来了高效、高循证医学时代。基于对流行病学及新药物循证数据的更新以及MOG-IgG相关疾病(MOG-IgG associated disorders)的分类,完善疾病管理,中国免疫学会神经免疫分会组织国内专家对NMOSD指南进行了改版更新。

关键词: 视神经脊髓炎谱系疾病; 诊断; 治疗; 指南; 中国

中图分类号: R744.5 **文献标识码:** C **文章编号:** 1006-2963 (2021) 06-0423-14



3.1 AQP4-IgG 是具有高度特异性的诊断标志物,特异度高达90%,敏感度约70%^[45,49-52]。推荐使用基于细胞转染的免疫荧光技术(cell based transfection immunofluorescence assay, CBA)或流式细胞技术进行血清检测^[42,49-52]。酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)较为敏感,但特异度有所降低,不推荐作为确立诊断的检测方法,但纵向监测抗体滴度对疾病进展和治疗的评估有一定价值^[33-35]。

《中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南(2021版)》指出,对于具有高度特异性的诊断标志物AQP4 IgG,推荐使用CBA或流式细胞技术进行血清检测。酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)较为敏感,

在纵向监测抗体滴度对疾病进展和治疗的评估有一定价值,但特异度有所降低,不推荐作为确立诊断的检测方法。《中国神经免疫学和神经病学杂志》CAS 北大核心 2021年第6期423-436,共14页 Chinese Journal of Neuroimmunology and Neurology

VIEWS & REVIEWS

International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders

OPEN

Dean M. Wingerchuk, MD, FRCP(C)
Brenda Banwell, MEd, FRCP(C)
Jeffrey L. Bennett, MD, PhD
Philippe Cabre, MD
William Carroll, MD
Tamara Chikina, MD
Jerôme de Seze, MD
Kazuo Fujihara, MD
Benjamin Greenberg, MD
Ann Jacob, MD
Sven Jarius, MD
Marco Lana-Princo, MD

ABSTRACT
Neuromyelitis optica (NMO) is an inflammatory CNS syndrome distinct from multiple sclerosis (MS) that is associated with serum aquaporin-4 immunoglobulin G antibodies (AQP4-IgG). Prior NMO diagnostic criteria required optic nerve and spinal cord involvement but more restricted or more extensive CNS involvement may occur. The International Panel for NMO Diagnosis (IPND) was convened to develop revised diagnostic criteria using systematic literature reviews and electronic surveys to facilitate consensus. The new nomenclature defines the unifying term NMO spectrum disorders (NMOSD), which is stratified further by serologic testing (NMOSD with or without AQP4-IgG). The core clinical characteristics required for patients with NMOSD with AQP4-IgG include clinical syndromes or MRI findings relating to the optic nerves, brainstem, or cerebral hemispheres, with additional neuroimaging findings, are required for c-IgG or when serologic testing is unavailable. The IPND also achieved consensus on pediatric NMOSD diagnosis and on the relationship between NMOSD and opticospinal MS. *Neurology*® 2015;85:177-189.

Table 1. NMOSD diagnostic criteria for adult patients

Diagnostic criteria for NMOSD with AQP4-IgG

1. At least 1 core clinical characteristic
2. Positive test for AQP4-IgG using best available detection method [cell-based assay strongly recommended]
3. Exclusion of alternative diagnoses*

《国际公认的视神经脊髓炎诊断标准》(International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders)指出,检测AQP4 IgG是否阳性的最佳方法是CBA法。

Neurology. 2015 Jul 14;85(2):177-89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729. Epub 2015 Jun 19.

原文检索:

Mateus Mistieri Simabukuro, Guilherme Diogo da Silva, Luiz Henrique Martins Castro, Leandro Tavares Lucato. (2022) A critical review and update on autoimmune encephalitis: understanding the alphabet soup. *Inflammatory and Demyelinating Diseases*,. DOI: 10.1590/0004-282X-ANP-2022-S122.

J Neuroinflammation. 2018 May 3;15(1):134. doi: 10.1186/s12974-018-1144-2.

《中国神经免疫学和神经病学杂志》 CAS 北大核心 2021年第6期423-436,共14页 *Chinese Journal of Neuroimmunology and Neurology*

Neurology. 2015 Jul 14;85(2):177-89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729. Epub 2015 Jun 19.

张洁/编译

生命奥秘电子杂志

4S-CBA™ 自身抗体检测

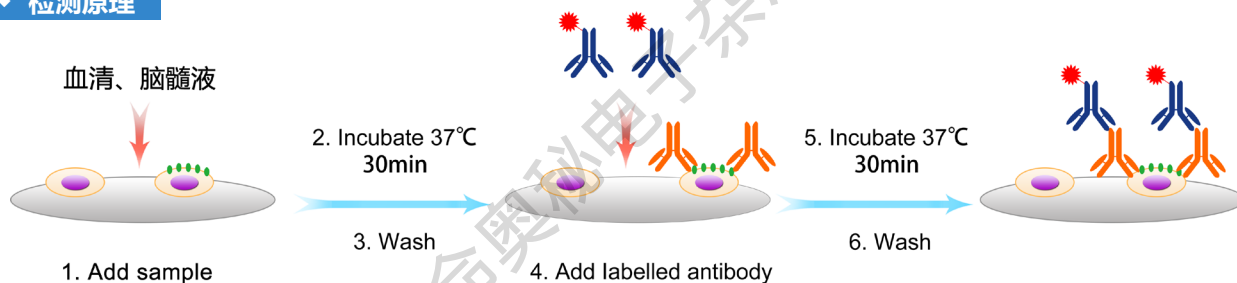
(RUO、LDT)

✓ Specificity ✓ Sensitivity ✓ Simplicity ✓ Saving



根据神经内科学会专家的共识和推荐：基于细胞的免疫荧光法（CBA）自身抗体检测方法可极大的避免使用WB、ELISA 等检测方法造成的假阴性和假阳性结果。

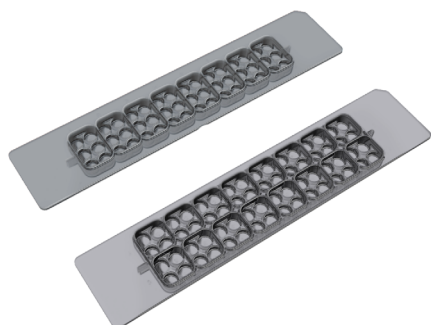
◆ 检测原理



- ▶ 使用细胞工程化方法构建了一对含有和不含有表达待测靶标抗原（膜蛋白）的细胞株，按需排列在细胞板上，每孔含有一对细胞株。
- ▶ 待检样本（通常是血清或者脑髓液）进行不同浓度稀释后，与细胞进行孵育；样本中相应抗体与抗原特异结合，形成抗原-抗体复合物，再与红色荧光标记的二抗反应，充分洗脱后，荧光显微镜拍照，分析评判。

◆ 检测装置

自主知识产权（授权专利）检测装置

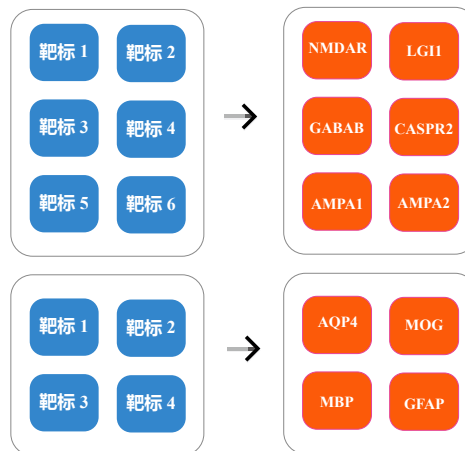


中科卷号：UB206014X

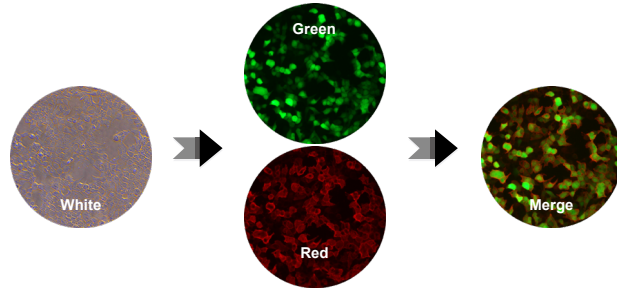
申请号：202021967232.1

发明名称：样品检测装置

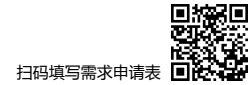
检测同一样本中多种不同靶标的自身抗体举例



◆ 检测结果判别



4S-CBA™ 自身抗体检测项目列表



扫码填写需求申请表

项目名称	靶标抗体
中枢神经系统脱髓鞘抗体 2 项	AQP4、MOG
中枢神经系统脱髓鞘抗体 3 项	扫码可看全部检测靶标抗体
中枢神经系统脱髓鞘抗体 4 项	
项目名称	靶标抗体
自身免疫性脑炎相关抗体 6 项	NMDAR、AMPA1、AMPA2、LGI1、CASPR2、GABABR
自身免疫性脑炎相关抗体 8 项	扫码可看全部检测靶标抗体
自身免疫性脑炎相关抗体 9 项	
自身免疫性脑炎相关抗体 12 项	
自身免疫性脑炎相关抗体 14 项	
自身免疫性脑炎相关抗体 15 项	
自身免疫性脑炎相关抗体 17 项	
自身免疫性脑炎相关抗体 23 项	
自身免疫性脑炎相关抗体 25 项	
自身免疫性脑炎相关抗体 28 项	
自身免疫性睡眠障碍抗体谱	
自身免疫性自主神经病	
儿童常见脑炎 8 项	
激越性失眠相关脑炎筛查	
淋巴瘤相关小脑共济失调 / 脑炎 2 项	
自身免疫性癫痫	
自身免疫性认知障碍	
自身免疫性怕金森综合征 18 项	
项目名称	靶标抗体
NMDAR 抗体检测	NMDAR

项目名称	靶标抗体
自免性小脑共济失调 10 项	GAD65、Yo、CASPR2、Homer3、ATP1A3、ARHGAP26、CARP VII、NCDN、PCA-2、GluRδ2
自免性小脑共济失调 14 项	扫码可看全部检测靶标抗体
自免性小脑共济失调 15 项	
自免性小脑共济失调 22 项	
自免性小脑共济失调 26 项	
自免性小脑共济失调 27 项	
自免性小脑共济失调 35 项	
项目名称	靶标抗体
副肿瘤综合征 11 项	Hu、Yo、Ri、CV2、Ma2、Amphiphysin、Tr(DNER)、GAD65、Ma1、Zic4、SOX1
副肿瘤综合征 13 项	扫码可看全部检测靶标抗体
副肿瘤综合征 14 项	
副肿瘤综合征 15 项	
副肿瘤综合征 19 项	
副肿瘤综合征 22 项	
副肿瘤综合征 25 项	
副肿瘤综合征 27 项	
项目名称	靶标抗体
僵人综合征 4 项	GABABR、GAD65、DPPX、GlyR1
僵人综合征 5 项	扫码可看全部检测靶标抗体
项目名称	靶标抗体
重症肌无力 2 项	AchR、MuSK
重症肌无力 4 项	扫码可看全部检测靶标抗体
重症肌无力 6 项	
重症肌无力 10 项	
项目名称	靶标抗体
膜性肾炎 2 项	PLA2R、THSD7A
膜性肾炎 3 项	扫码可看全部检测靶标抗体
膜性肾炎 7 项	

* 样本类型：脑脊液或血清；检测方法：CBA (Cell-Based Assay)
备注：以上所有检测项目均可进行单项检测

特约编辑招聘启事

为了及时收集生命科学最新资讯、提高《生命奥秘》办刊质量，现面向从事生命科学或对这学科有浓厚兴趣的科研人员、学生诚聘特约编辑（兼职）。

岗位职责：

独立完成《生命奥秘》专题的策划：对基因组学、蛋白组学、生物信息学和细胞生物学等学科的发展以及生物医学领域相关技术（例如基因诊断技术、干细胞和克隆技术、生物芯片技术等）的应用进行翻译及深入评述。

选题要求内容新颖、评述精辟、注重时效和深入浅出。尤其欢迎以自身系统研究为基础的高水平译述与评论，结合所从事的科研工作提出自己的见解、今后设想或前瞻性展望。

要求：

- 1.具备基因组学、蛋白组学、生物信息学、细胞生物学等生命科学学科背景；
- 2.具备良好的生命科学前沿触觉；
- 3.具备较高的外文文献翻译、编译水平；
- 4.具备较强的选题策划、资料搜集、组织能力，以及专业稿件撰写能力；
- 5.具有高级职称；或者拥有（正在攻读）该领域的最高学位。

有意者请将个人简历发送至 editor@lifeomics.com



生命奥秘电子杂志

合办专题专刊
网站广告合作
邮件群发推广

请致电 (020) 32051255

生命奥秘电子杂志

www.LifeOmics.com

www.LifeOmics.com