

生命奥秘

总 148 期 / 2023/09

LIFEOMICS

免疫介导小脑
共济失调



无奇不有

生命世界

解读生命

走进科学

生命奥秘电子书

目录 CONTENTS

专题：免疫介导小脑共济失调

一、小脑共济失调综述	02
(一) 小脑共济失调的症状	02
(二) 小脑共济失调的原因	02
(三) 小脑共济失调的诊断	07
(四) 小脑共济失调的治疗	07
二、原发自身免疫性小脑共济失调的诊断标准 ——免疫介导小脑共济失调国际工作组指南	08
三、小脑共济失调可能是自身免疫性脑炎和副肿瘤 综合征的一个突出特征	15
四、自身免疫性小脑共济失调：研究发现了先前被 认为无药可救的疾病的潜在疗法	21

本刊文章主要由国外网站文章编译而成，如有版权问题，请版权所有人与本刊联系。
凡本刊所载文章，版权归作者本人和本刊所有，如需转载，请注明作者及出处“生命奥秘”。
本刊提供的任何信息都不能作为医疗凭证和依据，仅供科研参考。

专题

免疫介导小脑
共济失调

生命奥秘电子杂志

一、小脑共济失调综述

小脑共济失调既可急性发病，也会慢性发病，慢性发病有时被称为小脑炎，可见于多发性硬化症（Multiple sclerosis, MS）患者。小脑共济失调是由小脑枕叶和颞叶炎症等异常引起的共济失调形式之一。小脑位于大脑后下

部，靠近脑干，负责运动控制、肌肉运动和运动学习。此种类型的共济失调最常见的后果是平衡和协调能力的丧失，但有时也会导致其它症状，如疲劳、认知问题和视觉异常等。

(一) 小脑共济失调的症状

小脑共济失调可导致多种症状，例如：

- 步态蹒跚，行走时两腿分得很宽
- 手眼协调能力差
- 震颤
- 说话缓慢且不精确
- 缺乏感官能力
- 认知障碍
- 复视（重视）
- 眼球震颤（不自主的眼球运动）

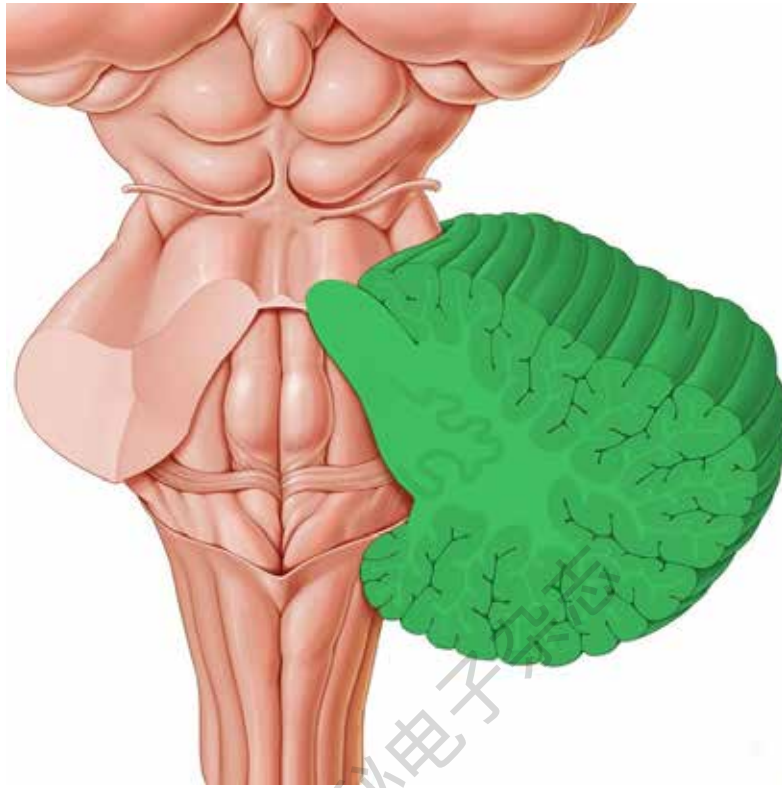
- 吞咽困难
- 肌张力低下（松弛）
- 不协调性（器官和身体部位之间缺乏协调）
- 时间感知障碍（难以估计时间流逝）
- 运动障碍（无法进行快速和交替的运动）

症状可能因人而异，具体取决于小脑异常的病因。

(二) 小脑共济失调的病因

小脑共济失调本身只是一种症状，并没有明确的原因。在某些情况下，它是一种可以治疗的潜在疾病或问题的结果，如甲状腺功能亢进（hyperthyroidism）、酗酒（alcoholism）、中风（stroke）和多发性硬

化症（MS）等。在其他情况下，它可由遗传突变因素引起。然而，许多小脑共济失调病例是特发性的，这意味着在没有明显病因的情况下就已发生了小脑变性。



小脑（背侧视图）

1. 遗传因素

小脑共济失调有时可能源于遗传因素，被称为常染色体显性小脑共济失调，这是由基因SCA1到SCA37中三联体重复序列扩增的遗传突变类型所引起。三联体重复扩增是指的DNA的重复片段（三核苷酸重复序列）不稳定，干扰了蛋白质的功能。突变为显性，因此易传

递于子代。这种形式的共济失调已在国家罕见疾病组织（National Organization for Rare Disorders, NORD）登记，也可以称为齿状核红核苍白球路易体萎缩症和遗传性进行性小脑共济失调。

2. 酒精中毒

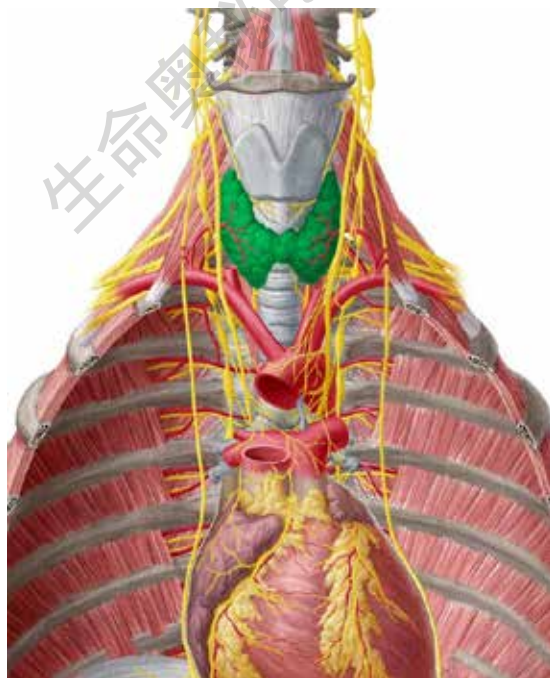
酒精中毒是小脑共济失调的一个常见原因。当长期滥用酒精时，酒精会直接损害小脑，导致丧失正常功能。酒精还会损害皮质下白质、大脑皮层的结缔性有髓纤维束和中枢神

经系统的其它部分。当控制运动功能的系统受损时，所有这些区域的损伤都会导致共济失调。

3. 甲状腺功能减退症

甲状腺功能减退症是小脑共济失调的另一个潜在原因。当颈部底端的甲状腺活动低下，产生的激素水平不足时，就会发生这种情况。甲状腺激素被称为三碘甲状腺原氨酸（Triiodothyronine, T3）和甲状腺素（Thyroxine, T4），可以控制能量的利用和代

谢。甲状腺激素不足会导致嗜睡、体重增加、虚弱等症状。甲状腺功能减退引起的代谢变化可导致小脑功能障碍和退化。此外，它也可以导致抗甲状腺抗体增加，也被认为会导致小脑变性。



甲状腺（腹侧视图）

4. 感染

感染有时也会引起小脑共济失调。感染会引起小脑炎症，损害其正常功能。共济失调通常是由病毒，如水痘（Chickenpox）感染导致；但也可以由细菌，如莱姆病（Lyme disease）感染引起。以上感染可导致先前健康的人突发或急性产生共济失调，在儿童

中相比于成人更常见。这种类型的小脑共济失调通常被称为急性小脑共济失调（Acute Cerebellar Ataxia, ACA），或急性感染后共济失调（Acute Post-infectious Ataxia, APCA）。

5. 头部创伤、出血及肿瘤

小脑共济失调也可能是头部创伤或脑出血的结果。毋庸置疑，头部创伤会导致小脑炎症，并且直接造成小脑损伤。这会损害小脑的正常功能，导致小脑共济失调。小脑出血同样

会引发共济失调。

癌性和非癌性肿瘤都可通过影响小脑结构、对小脑造成压迫或导致小脑炎症而造成小脑共济失调。



6. 脑瘫

脑瘫是一种影响运动的疾病，是出生前、出生期间或出生后不久大脑损伤的结果。如果损伤影响到小脑，就会导致小脑共济失调。小脑在出生前、出生期间和出生后的损伤可能由以下原因引起：

- 子宫内感染
- 因分娩过程中的伤口撕裂或胎盘功能衰竭导致的缺氧
- 分娩时或产后头部外伤
- 胎儿脑卒中所致的脑出血

7. 特发性小脑共济失调

有些小脑共济失调没有明确病因，是无遗传因素小脑退化的结果。这种类型的共济失调被称为特发性迟发型小脑共济失调（**Idiopathic Late Onset Cerebellar Ataxia, ILOCA**）。特发性迟发型小脑共济失调患者小脑的生理变化存在差异。一些表现为小脑皮层萎缩，包括小脑皮层浦肯野细胞（**Purkinje cell**）变性和下橄榄（或下橄榄核）兼性逆行细胞的丧失。下橄榄核是延髓橄榄深部的橄榄体中的最大核团，向小脑输入信号，对运动控

制很重要。

特发性小脑共济失调也可由橄榄体脑桥小脑萎缩引起，这是小脑半球的跨神经元变性，起源于橄榄核和桥脑核（位于桥脑中），并可导致小脑萎缩。虽然有时遗传因素会引起共济失调，但这种形式的共济失调往往以无明显原因的特发性形式发生。脊髓、丘脑、大脑皮层和中枢神经系统基底神经节不明原因的变化也可能导致共济失调。

(三) 小脑共济失调的诊断

诊断共济失调的一种方法是通过血液样本的遗传分析和家族病史的评估。如果家谱中存在小脑共济失调的先例，那么患者很可能患有遗传性常染色体显性共济失调。也可以使用MRI扫描进行诊断，以评估大脑，尤其是小脑

的损伤或炎症。也可以通过确定患者的病史、寻找酗酒或甲状腺功能减退等迹象，以及评估是否存在共济失调症状和其严重程度来诊断。

(四) 小脑共济失调的治疗

由潜在疾病引起的脑性共济失调，通常可以通过治疗该疾病缓解症状。例如，患有共济失调的酗酒者可以通过戒酒来逆转症状。同样，如果是甲状腺功能减退导致的共济失调，那么激素疗法治疗这种疾病便可消除共济失调症状。如果是感染所致，治疗感染亦能使共济失调恢复。同样，脑瘤、出血和头部损伤的治

疗也能使患者康复。

然而，目前尚无治疗共济失调疾病本身的方法。在由特发性、遗传性或脑瘫引起的小脑共济失调患者中，虽然某些疗法可以减轻患者症状（如：语言疗法、职业疗法和物理疗法），但目前并无明确的治疗方法。

二、原发自身免疫性小脑共济失调的诊断标准

——免疫介导小脑共济失调国际工作组指南

除了具有明确触发和/或与特定神经元抗体相关的特征明确的免疫介导性共济失调外，大量特发性共济失调被推测为由免疫所介导，但由于缺乏诊断性生物标志物而未得到确诊。原发自身免疫性小脑共济失调（Primary Autoimmune Cerebellar Ataxia, PACA）是用于描述后一类疾病的术语。小脑与共济失调研究学会（Society for Research on the Cerebellum and Ataxias, SRCA）委托了由免疫性共济失调领域专家组成的一个国际工作组，制定旨在改善PACA诊断的标准。PACA的拟议诊断标准是基于临床表现（发病方式、小脑受累表现、其它自身免疫性疾病的存在与否）、影像学表现（MRI和MR光谱显示蚓部优先受累，但不仅仅累及蚓部）和实验室检查（脑脊液细胞增多症和/或脑脊液限制性IgG寡克隆区带阳性）参数。目的是使临床医生在遇到进行性共济失调患者，且尚无其它诊断时考虑PACA，这种见解可能具有重要的治疗意义。

免疫介导的小脑共济失调（Immune-Mediated Cerebellar Ataxias, IMCA）包括已

知触发因素的共济失调，如副肿瘤性小脑变性（Paraneoplastic Cerebellar Degeneration, PCD）、谷蛋白共济失调（Gluten Ataxia, GA）、感染性小脑炎（Post-Infectious Cerebellitis, PIC），以及神经元抗体（神经元抗体已被充分证明直接参与共济失调的发病机制）。原发自身免疫性小脑共济失调（Primary Autoimmune Cerebellar Ataxia, PACA）这一术语被引入用于描述一组疑似IMCA的患者，其中尚未发现触发因素或任何致病性神经元抗体。

2017年，应小脑和共济失调研究学会（Society for Research on the Cerebellum and Ataxias, SRCA）的要求，成立了一个对IMCA的管理有兴趣和丰富临床经验的医生组成的工作组。该国际工作组的目的是利用成员的临床专业知识思考共识诊断标准，有望帮助临床医生对PACA疑似患者实现特发性散发性共济失调的潜在诊断。制定诊断指南是一个非常关键的步骤，旨在保护或恢复小脑储备的早期治疗。

1. 原发自身免疫性小脑共济失调

工作组建议术语PACA应包括符合图（PACA患者经霉酚酸酯（Mycophenolate）治疗前和治疗后一年的小脑蚓部MR光谱）所列标准的所有共济失调，并澄清如下：PACA可与神经元抗体相关。然而，如果这些神经元抗体已经被证明直接参与了共济失调的发病机制（如：抗DPPX抗体、抗mGluR1抗体、抗GABABR抗体和抗GAD抗体），或者是具有已知触发因素的共济失调的标记物（如：PCD中的抗Yo抗体或GA中的抗麦胶蛋白抗体），

则不应使用术语PACA。工作组认识到未来澄清目前符合PACA标准的患者其抗体致病性的可能性。如果发现了这种情况，共济失调将不再属于PACA的范畴，而是使用特定致病抗体的名称（例如DPPX失调）。根据这些标准并经工作组认可，共济失调被指定为PACA，尽管所有免疫介导的疾病最终将证明在发病机制和最佳治疗方面都是异质性的。然而，PACA的考虑和认可应该提醒临床医生潜在可治疗共济失调的可能性，这是此项工作的主要目标。

2. PACA的临床指示

大多数免疫介导性共济失调倾向于蚓部受累，但半球受累并不常见。临床相关的步态共济失调可能单独出现，也可能伴有肢体共济失调。这与大多数遗传性和退行性共济失调形成鲜明对比，后者小脑受累通常更全面，同样影响蚓部和半球，导致双臂不协调、言语受累以及步态不稳。

遗传性共济失调往往进展缓慢，通常持续多年，且发病时间不明显。大多数IMCA发作时表现为急性（数天）或亚急性（数周或数月）。免疫性共济失调的进展通常比遗传性共济失调迅速，且免疫性共济失调在未经治疗时会出现一个进展的过程。唯一可以快速进展的非免疫介导的共济失调是小脑多系统萎缩（Cerebellar variant of Multiple System Atrophy, MSA-C）。然而，一些额外的特征可区分MSA-C与PACA。在MSA-C自主神经功能障碍中（泌尿和体位症状、阳痿、生动梦、睡

眠呼吸暂停），早期语言障碍、全身性共济失调、有时锥体外系特征和特征性MR成像表现（通常在疾病过程的后期）伴脑桥萎缩、“十字面包（Hot cross bun）”征和18-FDG PET选择性低代谢都是常见特征。仔细识别这些特征有助于MSA-C与IMCA的鉴别诊断。

IMCA与共济失调家族史几乎无关。因此，有共济失调家族史的患者应为遗传性共济失调而非免疫性共济失调。然而，对于免疫性共济失调患者或其一级亲属患有另一种自身免疫性疾病的患者来说，这种情况并不罕见。事实上，以上情况应该警惕PACA的可能性。此类自身免疫性疾病的常见例子包括自身免疫性甲状腺疾病、干燥综合征（Sjogren's Syndrome）、恶性贫血（Pernicious Anaemia）、1型糖尿病（Diabetes Mellitus, DM）和白癜风（Vitiligo）。

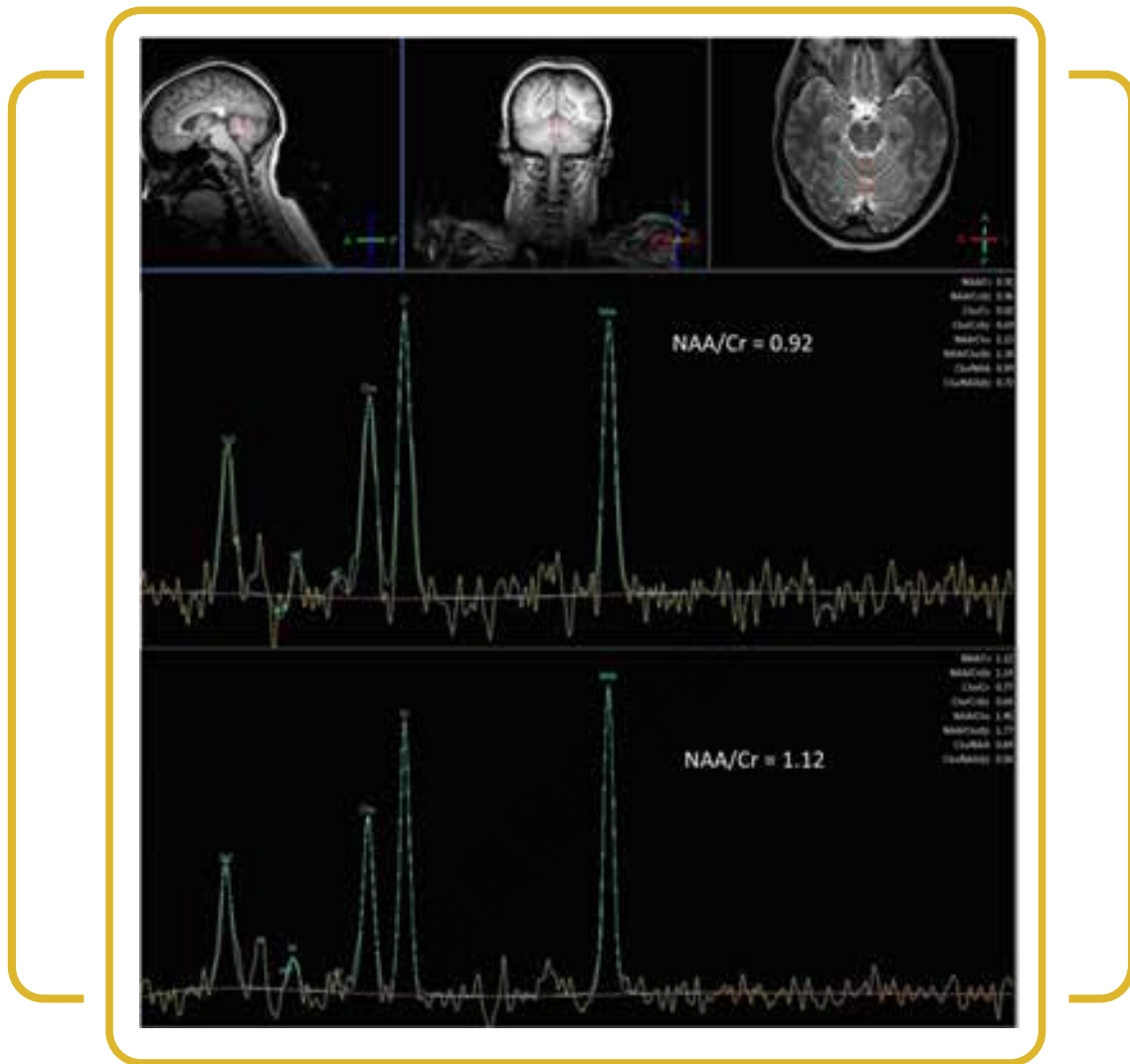


图. PACA患者经霉酚酸酯 (Mycophenolate) 治疗前和治疗后一年的小脑蚓部MR光谱。NAA/Cr面积比由预处理前的0.92提高到处理后的1.12。以上结果提示着PACA的临床改善。

3. PACA的指向性调查——发现提示可能存在自身免疫疾病的抗体有助于诊断IMCA

发现提示可能存在自身免疫疾病的抗体有助于诊断IMCA。这类抗体并不总是具有致病性，也并非一定具有抗神经元抗性，但即使在没有并发自身免疫性疾病的情况下，也可起到简单提示的作用（例如甲状腺过氧化物酶、内因子抗体和抗Ro抗体）。在由免疫介导的神经系统疾病中（包括共济失调），抗神经元自身抗体的数量不断增加（表1）。即使在区域免疫实验室，这种抗神经元自身抗体检测也往往很难实现。此外，虽然这些抗体不一定具有致病性或特异性，但仍可能为PACA提供一些间接证据。

脑脊液检查有时可为白细胞增多症（任何高于正常范围的白细胞量）和/或脑脊液限制性IgG寡克隆区带阳性的免疫发病机制研究提供一些启示。

小脑MR成像也可提供证据，进一步证明在PACA情况下，蚓部优先受累（最先表现）。此外，若能实现蚓部的MR光谱检测（测量N-乙酰天冬氨酸与肌酸，NAA/Cr比值），可以作为一种非常敏感的小脑功能障碍

测试，也是一种实用的监测工具，尤其是在考虑免疫抑制的情况下（图. PACA诊断标准）。

一些新兴的证据表明，免疫介导的共济失调更可能与“大脑过度兴奋性”有关（例如DPPX共济失调，即由难治性乳糜泻引起的肌阵挛性共济失调），表现为皮质肌阵挛（使用背部平均法）、巨大的体感诱发电位、异常眨眼反射和夸张的惊吓反应。

使用疑似PACA患者的血清或脑脊液进行免疫组化，通常会显示出与小脑组织的反应性，而使用遗传性共济失调患者的血清则不会出现这种情况。

可供活检的组织，也可能有助于提醒医生患者PACA的可能性。例如，对并发周围神经病变的周围神经或存在血管性皮疹的皮肤进行活检。

鉴于本文所提出的PACA是一种新的疾病，而且很可能具有异质性，因此很难根据现有的文献进行任何PM的病理发现。此外，大多数文献提到了特征明确的免疫介导的共济失调，例如PCD和GA。

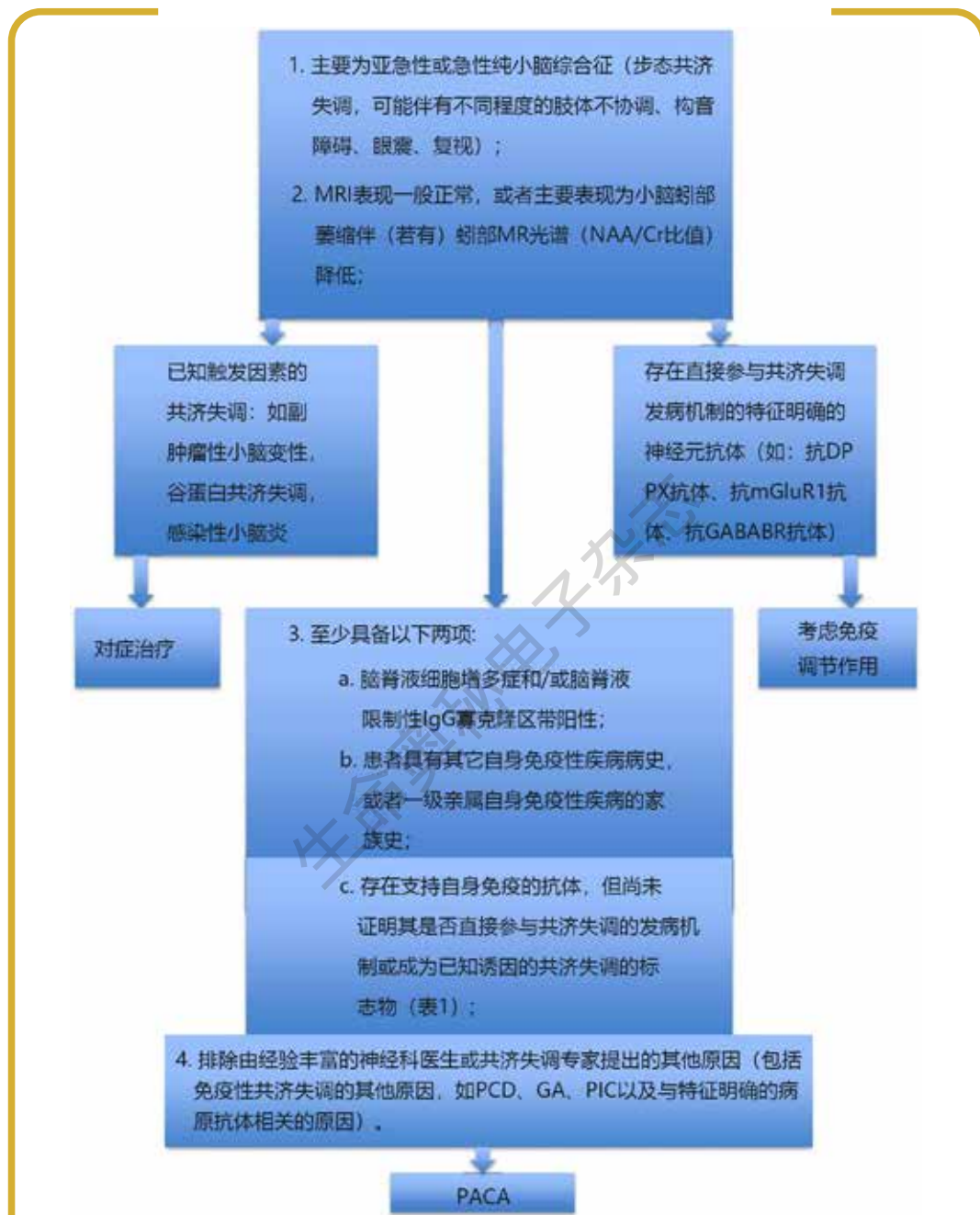
表1 在原发自身免疫性小脑共济失调中观察到的一些自身抗体示例

1. 与非神经自身免疫性疾病相关、可能疑似患有PACA的自身抗体示例	
甲状腺过氧化物酶, 甲状腺球蛋白	PACA, 自身免疫性甲状腺疾病
抗SS _A (Ro), SS _B (La)	PACA, 干燥综合征
2. 仅在少数共济失调患者中报道了自身抗体的例子, 因此在共济失调背景下的意义不甚明显, 但这些抗体的存在可能疑似患有PACA	
自身抗体	临床特征
抗Sj/ITPR-1抗体	不同的临床病程
抗Ca/ARHGAP26抗体	不同的临床病程, 与肿瘤的关系已报道
抗MAG抗体	慢性步态共济失调和神经病变, 共济失调是病因的中心。
抗Septin-5抗体	慢性小脑综合征, 免疫治疗后无改善
抗神经软骨蛋白抗体	慢性小脑/脑干综合征
抗Nb/AP3B2抗体	亚急性小脑共济失调
抗Homer-3抗体	亚急性小脑共济失调

ITPR1: 肌醇1,4,5-三磷酸受体1型, inositol 1,4,5-triphosphate receptor type 1; ARHGAP26: Rho gtp酶激活蛋白26, Rho GTPase-activating protein 26; MAG: 髓磷脂相关糖蛋白, myelin-associated glycoprotein。

PACA诊断标准

诊断PACA需要满足以下条件:



已知触发因素的共济失调: 如副肿瘤性小脑变性、谷蛋白共济失调、感染性小脑炎→对症治疗
存在直接参与共济失调发病机制的特征明确的神经元抗体 (如: 抗DPPX抗体、抗mGluR1抗体、抗GABABR抗体) →考虑免疫调节作用

4. 讨论

PACA诊断标准是由免疫性共济失调领域专家组成的国际工作组首次尝试书写的共识诊断标准。这项工作由小脑和共济失调研究学会委托进行。在共济失调的遗传特征方面取得的重大进展突出表明，在大量的特发性晚发性共济失调患者中，没有共济失调的家族史（散发性），共济失调几乎不可能是由于任何已知的遗传缺陷或神经变性所致。对于此类患者，应考虑潜在的自身免疫发病机制。

根据最近的一项前瞻性研究，在1500名进行性共济失调患者中，IMCA占26%。在同一队列中，特发性散发性共济失调占有共济失调患者的20%。在这20%中，有望使用拟议的标准来识别和诊断PACA。

有学者认为，在这20%的特发性散发性共济失调患者中，仍有相当数量的患者具有导致共济失调的遗传缺陷，但尚未被发现。尽管基因检测技术发展迅速（包括新一代测序技术），但遗传因素仍较难观察到，例如谢菲尔德共济失调中心（Sheffield Ataxia Centre）对114名患有特发性成人共济失调的患者进行筛选，使用包含175个与共济失调有关的基因的小组，仅有6%的患者观察到了遗传原因（个

人观察）。

目前，具有明确病理特征造成退行性共济失调的原因仅包括MSA-C，这是一种临床上非常独特的疾病。目前还没有证据表明一种常见的神经退行性病理机制可能表征或解释20%的特发性散发性共济失调。而在这组患者中，很可能有相当数量的患者患有PACA，正确诊断PACA患者具有潜在的治疗意义。

一项回顾性研究显示，在118例疑似IMCA患者中，有55例患有非副肿瘤性共济失调。这55例患者中的大多数患有与特征良好的神经元抗体相关的共济失调（并非PACA）。所有118例患者均接受了某种形式的免疫治疗，54例患者（46%）报告了神经系统的改善。回顾分析显示，在非副肿瘤性共济失调的患者中，病情明显改善的情况更为常见。

专家们首次提出了达成共识的诊断标准，尝试有助于PACA的诊断。目标是推动PACA的诊断以便进行适当的免疫治疗，收集大量病例并进行临床试验。这些标准有助于阐明PACA的流行病学和发病机制。与其他标准相同，这些标准将在未来得到改进，以完善和改进疾病诊断。

三、小脑共济失调可能是自身免疫性脑炎和副肿瘤综合征的一个突出特征

免疫介导的小脑共济失调包括一大类由各种机制引起的神经元功能障碍或细胞死亡的疾病。免疫介导的小脑共济失调包括：1) 已知诱导因素的共济失调（如麸质共济失调或感染后小脑炎）；2) 具有明确特征的抗神经元抗体的共济失调；以及3) 原发性自身免疫性小脑共济失调，这一概念包括疑似免疫介导的共济失调，但尚无诊断性生物标志物。

小脑共济失调可能是自身免疫性脑炎

（Autoimmune encephalitis, AIE）以及与突触抗原或神经元内抗原抗体（肿瘤神经抗体）相关的神经系统综合征的突出特征。表现可能是单纯的共济失调或伴随其它症状（如脑炎、癫痫发作和肌阵挛）。临床病程可能为急性、亚急性或进行性。

另外，Fabio Fieni Toso回顾了与神经元抗原相关的自身免疫性共济失调，涵盖了临床表现、诊断和治疗等方面。

1. 表现为小脑共济失调的AIE

AIE由参与神经传递的细胞表面抗原（antiCSA）抗体引起，并通过阻断离子通道、破坏与邻近分子的相互作用、改变受体膜定位或引起受体内化而造成神经元功能障碍。浦肯野细胞中多种形式的谷氨酸和 γ -氨基丁酸受体（ γ -aminobutyric acid receptors, GABAR）对小脑功能至关重要，而且在定时控制和 Ca^{2+} 信号系统中， Na^+ 和 K^+ 通道的特征也是精确放电的基础。这些关键组分中任何一个出现由免疫介导的功能障碍都会导致共济失调的发生。

共济失调可能是AIE的一个突出临床特征，因为小脑和海马体是自身免疫系统攻击的首选脑区。大多数共济失调和AIE患者还伴有

其它症状（例如情景记忆障碍、运动异常、癫痫发作和自主神经功能障碍）。临床病程通常为急性或亚急性步态共济失调，尽管如此，有时也可能出现肢体共济失调和慢性病程。

小脑共济失调可能发生于抗N-甲基-D-天冬氨酸受体（Anti-N-methyl-d-aspartate receptor, antiNMDAR）脑炎、抗连接蛋白相关蛋白样2（Anticontactin-associated protein-like 2, antiCASPR-2）相关疾病、抗谷氨酸脱羧酶（Antiglutamic acid decarboxylase, antiGAD）相关神经系统综合征、抗GABA_AR脑炎和抗GABA_BR脑炎。表2描述了AIE中的小脑表型概率以及可能发现纯小脑表型的位置。

表2 神经元细胞表面抗原自身抗体引起脑炎的小脑和非小脑表型

抗体	小脑表型概率	小脑外表型	纯小脑表型
抗NMDAR	5%	口面部运动障碍、精神症状、姿势异常、癫痫发作、语言障碍	是
抗CASPR2	36%	外周神经兴奋、震颤、神经性疼痛、自主神经功能紊乱和记忆障碍	罕见，可能会出现发作性共济失调
抗mGluR1	100%	味觉障碍、肌阵挛、周围神经病变、认知和精神症状	
抗mGluR2	100%	无	是，可能会出现发作性共济失调
抗DPPX	77%	过度惊吓反应症、肌阵挛、震颤、癫痫发作、腹泻、体重减轻和PERM	否
抗IgLON5	40%	睡眠障碍、延髓综合征、步态不稳、认知能力下降、面部痉挛	否
抗GABA _A R	<5%	难治性癫痫发作、癫痫持续状态、OPM、SPS	否
抗GABA _B R	5%	边缘性脑炎、癫痫、OPM	否
抗甘氨酸受体	47%	癫痫、运动障碍、髓鞘脱失、视觉障碍、认知功能障碍	是

缩略语：CASPR2，连接蛋白相关蛋白2；DPPX，二肽基肽酶样蛋白-6；GABAR， γ -氨基丁酸受体；IgLON5，免疫球蛋白LON家族5；mGluR，代谢型谷氨酸受体；NMDAR，N-甲基-D-天冬氨酸受体；OPM，眼球震颤；PERM，进行性脑脊髓炎伴强直和肌阵挛；SPS，僵人综合征。

代谢型谷氨酸受体1（Metabotropic glutamate receptor 1, mGluR1）是一种G蛋白偶联受体，参与平行纤维-浦肯野细胞突触的长期抑制，这对运动学习至关重要。抗mGluR1相关性脑炎很罕见，其表现包括独立性亚急性共济失调或伴有不同表现的共济失调（例如味觉障碍、肌阵挛、周围神经病变以及

认知和精神疾病）。脑部MRI结果可能正常或显示轻度蚓部萎缩，甚至出现T2液体衰减反转恢复序列（FLAIR）小脑高信号。抗mGluR1相关疾病可能是副肿瘤，主要与淋巴组织增生性恶性肿瘤有关。临床病程严重，后遗症多发。

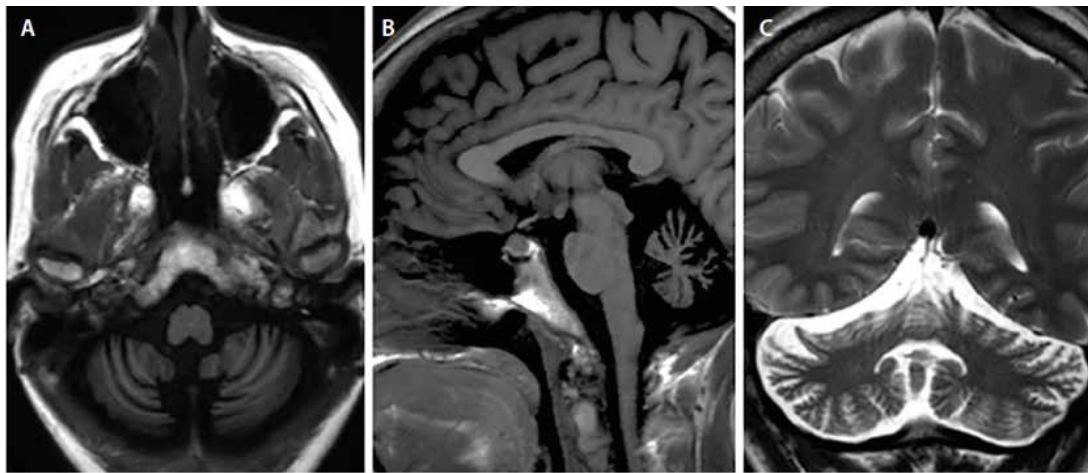


图. 抗代谢型谷氨酸受体（抗mGluR1）相关性脑炎中的小脑萎缩。该患者表现为紧张症和头部震颤。初始脑部MRI正常（未显示）。两年后，出现不对称性小脑萎缩，右侧更为明显（A-C）。

抗代谢型谷氨酸受体2

（Antimetabotropic glutamate receptor 2, mGluR2）相关脑炎最近被认为与癌症相关。抗mGluR2抗体与海马体和小脑颗粒细胞层结合，浦肯野神经层以下细胞的轴突和树突具有很强的免疫反应性，并延伸到分子层。1例共济失调发作病例，几年后出现永久性共济失调，尚无其他临床表现。

抗免疫球蛋白LON家族5（Anti-immunoglobulin-LON 5, IgLON5）相关疾病被描述为一种隐性发病的进行性疾病，表现出4种临床综合征：1）明显的睡眠障碍（36.4%）；2）延髓综合征（27.3%）；3）进行性核上性麻痹（Progressive

supranuclear palsy, PSP）表现为步态不稳和核上性凝视麻痹；4）认知能力下降（13.1%）。与共济失调相关的步态不稳见于小型病例系列研究。

抗二肽基肽酶样蛋白-6（Dipeptidyl-peptidase-like protein-6, DPPX）相关性脑炎的表现，以中枢神经系统（Central nervous system, CNS）过度兴奋（如过度惊吓、肌阵挛、震颤或癫痫发作）和胃肠道症状（如腹泻、体重减轻）为特征，在某些病例中包括小脑共济失调。

小脑共济失调是抗GlyR相关疾病表现的一部分，在17例病例中，47%的患者检查出明显的小脑共济失调和帕金森病体征。

2. 副肿瘤性共济失调

副肿瘤性小脑变性（Paraneoplastic cerebellar degeneration, PCD）约见于24%的副肿瘤性神经系统综合征，对女性的影响大于男性。通常为急性或亚急性发作，伴有眩晕、头晕、呕吐和恶心，随后迅速发展（数周至数月）为步态共济失调、躯干和肢体共济失调、构音障碍和眼球震颤；并且可能存在其他体征和症状，包括吞咽困难、反射亢进、听力丧失、锥体外系体征、周围神经病变和认知障碍。通常，严重的残疾发生在病程的早期，一般在PCD达到高峰的12周内，然后趋于稳定。

高达60%的PCD患者可检测到抗神经元抗体。这些抗体大多靶向神经元内抗原（肿瘤神经元抗体），最常见的是抗Yo/PCA-1抗体（38%）、抗Hu/ANNA-1抗体（32%）、抗Tr/δ-缺口样表皮生长因子相关受体（Delta-notch-like-epidermal-growth-factor-related-receptor, DNER, 16%）抗体和抗Ri/ANNA-2抗体（12%）。其它肿瘤神经元抗体包括抗Ma/副肿瘤抗原Ma 1（Paraneoplastic Ma antigen family like 1, PNMA-1）抗体、抗Ma2/副肿瘤抗原Ma 2（PNMA-2）抗体、抗浦肯野细胞抗体2型（Purkinje cell antibody type 2, PCA-2）抗体和抗胶原反应介质蛋白-5（Collapsin response mediator protein-5, CRMP-5）抗体。

在与抗Yo抗体相关的小脑共济失调中，大多数患者表现为全小脑综合征；也可能存在其它体征（例如：轻度长束体征、周围神经病变、吞咽困难、复视、眩晕和认知障碍）。抗Yo抗体通常与恶性妇科肿瘤和肺癌有关。在少数患有抗Yo抗体阳性疾病的男性中，PCD与腺癌有关（即前列腺、食道、胃或肠）。

抗Hu抗体副肿瘤综合征的临床表现主要是以感觉为主的神经元病变，由于缺乏本体感觉信息，导致进行性感觉丧失和严重的感觉共

济失调。一种具有脑脊髓炎、边缘性脑炎和周围感觉神经病变的临床综合征与小细胞肺癌（Small cell lung cancer, SCLC）和Hu抗体有关。在高滴度下，抗Hu抗体提示了大约87%的SCLC和其它肿瘤风险。

与抗Tr/DNER相关的小脑共济失调包括亚急性和重度小脑共济失调、脑病和感觉神经病变。患者以男性为主，性别比为3:1。抗Tr/DNER抗体几乎只出现于霍奇金病（Hodgkin）患者（89%）中。脑部MRI在发病时正常，但小脑萎缩常见于晚期。脑脊液（Cerebrospinal fluid, CSF）分析显示60%的患者存在脑脊液细胞增多现象。

共济失调常见于存在抗CV2抗体的患者。眼部综合征也尤为常见，包括视网膜病变、葡萄膜炎和视神经炎。大多数患者为男性，最常伴发的肿瘤是SCLC。少数病例中也报道了患有恶性胸腺瘤和子宫肉瘤。

大多数具有抗Ri抗体的患者表现出多神经系统受累，在小脑和脑中最为常见。典型的病症是小脑综合征，表现为亚急性步态共济失调，进入第二阶段会出现脑干受累的体征和症状。随后累及锥体系统和基底神经节。抗Ri抗体相关疾病主要发生于女性，最常与乳腺癌相关。视阵挛或其它眼球运动障碍可见于抗Ri抗体和卵巢癌、乳腺癌或SCLC患者。有些患者还可能出现喉部痉挛

抗Ma2-相关神经系统综合征通常表现为边缘脑炎和脑干/小脑综合征，与睾丸癌或肺癌相关。非典型表现包括嗜睡-猝倒症、体重增加、性功能障碍和运动神经元综合征，这也是抗Ma2相关综合征难以诊断的原因。

靶向电压门控钙通道（Voltage-gated calcium channels, VGCC）的抗体与PCD有关。与肿瘤神经抗体不同，抗VGCC抗体与细胞外决定簇结合，改变VGCC表达。虽然

抗VGCC（P/Q型）抗体通常与兰伯特-伊顿肌无力综合征（Lambert-Eaton myasthenic syndrome, LEMS）相关，但并非所有PCD和抗VGCC抗体患者都有LEMS的临床证据。小脑变性和肌无力症状在抗VGCC抗体相关疾病伴SCLC患者中更为普遍。抗VGCC抗体已在21%至41%的肺癌相关副肿瘤性小脑变性患者中检测到。然而，在11%的小脑变性患者中，没有恶性肿瘤的情况下也可存在抗VGCC抗

体。任何患有小脑共济失调和抗VGCC抗体的患者都应该持续进行恶性肿瘤筛查和LEMS电生理学评估，即使没有LEMS的临床表现。

抗SOX1抗体是与LEMS、边缘脑炎、多发性神经病和PCD相关的抗胶质细胞核抗体。这些症状具有强烈的副肿瘤性，通常与SCLC，乳腺癌或甲状腺癌，霍奇金淋巴瘤和非SCLC相关。

3. 诊断

疑似免疫介导的小脑共济失调患者应评估乳糜泻（Celiac disease）、系统性红斑狼疮（Systemic lupus erythematosus, SLE）、抗磷脂综合征（Antiphospholipid syndrome, APS）、组织细胞增多症（Histiocytosis）、结节病（Sarcoidosis）、血管炎（vasculitis）和感染。研究人员通常会要求进行抗核抗体（Antinuclear antibody, ANA）和其他自身抗体、甲状腺功能和甲状腺抗体、抗磷脂抗体、蛋白质免疫固定、HIV和肝炎血清学检查。

脑部MRI对于排除肿瘤和其它病因很重要。初始影像学检查结果可能正常，但晚期可能出现萎缩，通常在蚓部更明显。在考虑免疫抑制时，蚓部MRI光谱（检测N-乙酰天冬氨酸[N-acetyl aspartate, NAA]与肌酸[Creatine, Cr]的比值）可能是一种非常敏感的小脑功能障碍检查方法，也是一种有效的监测工具。

需要强制进行CSF分析，常规筛查脑脊液细胞增多症、寡克隆条带、IgG指数、性病研究实验室检测（Venereal disease research laboratory, VDRL）、EB病毒（Epstein-Barr virus, EBV）和水痘带状疱疹病毒（Varicella zoster virus, VZV）的PCR。

应同时检测血清和脑脊液中的抗神经元抗体。对于抗CSA抗体，使用了两种不同的技术：在啮齿动物脑组织上进行间接免疫组化的组织检测（Tissue-based assay, TBA）或间接免疫荧光后进行细胞检测（Cell-based assay, CBA）。对于肿瘤神经抗体，通常先进行TBA试验，然后再进行免疫印迹试验。大多数商业试剂盒提供副肿瘤检测和自身免疫检测，一些特异性抗体需单独订购（例如抗mGluR1抗体）。预后和抗神经元抗体息息相关，因为CSA抗体表明可能对治疗反应良好，也可能提示存在潜在的肿瘤，具体取决于结果。然而，在近40%的PCD病例中，抗体检测结果呈阴性。

对于所有疑似免疫介导的小脑共济失调病例，均应进行全身CT肿瘤检查。如果CT结果为阴性，则需进行氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描（Fluorodeoxyglucose positron emission tomography, FDG-PET），可使癌症检出率提高20%。乳腺X光检查和MRI用于乳腺癌筛查。对于盆腔区域和睾丸，超声是首选检查，其次是盆腔CT。需要注意的是，在FDG-PET扫描中无法诊断卵巢畸胎瘤。

4. 治疗

先前的研究表明，自身免疫性神经系统疾病的治疗延迟与不良结果之间存在关联。一旦做出明确诊断，必要时应立即开始免疫治疗和肿瘤切除手术。

大多数抗CSA抗体相关的小脑共济失调对免疫治疗有响应，但在某些情况下可能需要数周或数月的强效免疫抑制。一线治疗包括静脉注射（Intravenous, IV）1 g甲泼尼龙（Methylprednisolone）3—5天，静脉注射免疫球蛋白（IVIG, 0.4 g/kg/天，持续5天）或血浆置换。对于难治性癫痫发作和严重自主神经功能障碍的患者，尽管没有令人信服的证据证明这些方法的优势，但更倾向于血浆置换疗法。如果10—14天后仍然存在严重损害，会给予利妥昔单抗（Rituximab，通常为375 mg/m²，每周一次，持续4周）或环磷酰胺（Cyclophosphamide, 750 mg/m²，每月静

脉注射一次，直至症状改善），或两者兼而用之。对于病情严重的患者，应在2—3周内或更早开始二线治疗。

副肿瘤性神经系统综合征的治疗始于针对潜在恶性肿瘤的治疗。根据癌症类型，应首先考虑手术、放疗或化疗，以防止转移并去除触发免疫介导过程的抗原。

副肿瘤性小脑变性的治疗效果不理想，对免疫治疗的反应往往令人失望，免疫抑制对肿瘤神经抗体的疗效没有得到更高水平证据的支持。通常使用类固醇、血浆置换、IVIG或免疫吸附。血浆置换术尚未显示出疗效，尤其是在与抗CSA抗体无关的综合征中；尽管如此，有时也会使用。在难治性病例中，使用环磷酰胺和其他免疫抑制剂（如硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、环孢菌素A、他克莫司或霉酚酸酯）作为类固醇备用药物。

5. 讨论

小脑共济失调可能是AIE的一种临床表现，也与突触抗体和副肿瘤抗体有关。临床检查至关重要，因为其它神经系统表现（如：癫痫发作、肌阵挛、口面部运动障碍、眼球运动异常和外周受累）可为诊断提供线索。疑似免疫

介导的小脑共济失调患者应筛查抗神经元抗体，包括自身免疫性抗体和副肿瘤性抗体。检查可能有助于确定治疗和预后效果，发现潜在的恶性肿瘤。

四、自身免疫性小脑共济失调：研究发现了先前被认为无药可救的疾病的潜在疗法

根据梅奥诊所（Mayo Clinic）发表在《美国医学会神经病学杂志》（*JAMA Neurology*）上的研究，虽然自身免疫性小脑共济失调（autoimmune cerebellar ataxia，肌肉控制协调能力丧失）可能导致严重残疾，使一些患者不得不坐轮椅，但有一些因素可能有助于更好地预测免疫治疗效果。

成人自身免疫性小脑共济失调通常发病迅速，进展凶猛，可分为副肿瘤性疾病（由体内癌症引发）或非副肿瘤性疾病（与癌症无关的中枢神经系统自身免疫性疾病）。神经障碍的影响包括言语、眼球运动和身体平衡，可导致走路不稳及吞咽困难。目前，鲜有关于自身免疫性小脑共济失调患者的治疗效果的报道。然而，至少有17种自身抗体被认为与其相关。

梅奥诊所罗切斯特校区（Mayo Clinic's Rochester campus）的神经学家、该研究的负责人Andrew McKeon表示，纵观历史，小脑共济失调是一种无药可救的疾病。虽然通常病情很严重，但是治疗效果可做到令人满意，尤其是非副肿瘤性疾病患者。

研究小组回顾了梅奥诊所的医疗记录，并调查118名患有自身免疫性小脑共济失调成年人的治疗效果。这些患者具有如下特点：

- ◇ 至少一种神经自身抗体血清反应呈阳性
- ◇ 曾经至少接受过一种免疫治疗或癌症治疗
- ◇ 在1989年至2013年有神经科医生出具的治疗报告

这些成年人中近四分之三的患者是女性，从出现症状到最后一次随访的中位时间为25个月。63名患有副肿瘤性共济失调，55名患有非副肿瘤性共济失调。根据研究结果，医生报告显示，总体而言51名患者从癌症治疗中获益的同时，在接受免疫治疗后神经系统功能也得到改善。分析表明，可更好地预测免疫治疗反应和神经系统结果的因素包括：非副肿瘤性疾病、检测到至少一种或多种PMP抗体、检测到GAD 65（谷氨酸脱羧酶65-kDa异构体）抗体。

据McKeon博士补充，自身免疫因素十分重要，因为它表明患者的疾病是可治疗的，但也提示着可能患有潜在的癌症。无论对免疫疗法的反应如何，在治疗过后，56名患者可使用轮椅，26名患者使用助步器，7名患者能使用拐杖行走。研究报告称，在其余29名患者中，25名不需要步态辅助，但步态异常，另外4名患者则步态正常。

原文检索:

Rachel Baxter. (2022) Cerebellar ataxia. *Kenhub*.

Marios Hadjivassiliou. (2020) Diagnostic Criteria for Primary Autoimmune Cerebellar Ataxia—Guidelines from an International Task Force on Immune-Mediated Cerebellar Ataxias. *Cerebellum*, 19: 607-609.

Fabio Fieni Toso (2020) Immune-Mediated Cerebellar Ataxias, *Practical Neurobiology*.

Duska Anastasijevic. (2015) Autoimmune cerebellar ataxia: Study finds treatment promises for a disease previously considered hopeless. *Mayo Clinic*.

张洁、Kiri/编译



热点 · 频道

www.LifeOmics.com

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

ORF表达克隆

即购即用 快捷方便

活动时间：2023年9月1日~11月30日

- 多** —— 140,000+个ORF克隆；涵盖20,000+个人类基因；200+种哺乳动物、慢病毒等表达载体；50+种蛋白融合标签
- 快** —— 可直接用于蛋白表达，无需亚克隆步骤
- 好** —— 保证序列，经过全长测序
- 省** —— 价格更优惠



扫码进入产品详情

199元起

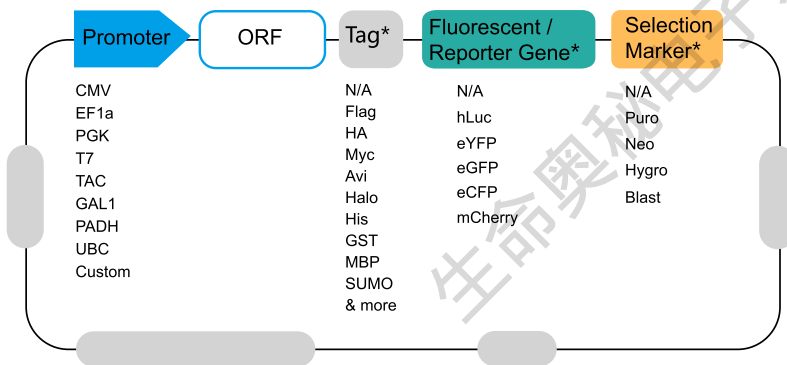


图. ORF 表达克隆载体选择

◆ 极速发货

订购官网带 **Next-day** 标签的克隆**今天订货，明天发货**

第一天

第二天

客户
官网选基因菌种
单克隆准备单克隆
菌液寄送

“ 全球最大的基因克隆和载体种类供应商，NCBI 推荐的基因克隆供应商
从 2002 年起，已为全球超过 20000 客户提供高质量克隆
已发表超过 10000 篇 SCI 高分文献 ”

客户发表文章举例：

耶鲁大学陈列平教授团队利用我司提供的5,600 多个编码跨膜蛋白基因和1,000多个编码分泌蛋白的基因，数次在肿瘤免疫和治疗领域发表重要研究成果。

- The CD8 α -PILR α interaction maintains CD8+ T cell quiescence. 2022. *Science*.
- Blockade of the CD93 pathway normalizes tumor vasculature to facilitate drug delivery and immunotherapy. 2021. *Science Translational Medicine*.
- Siglec-15 as an immune suppressor and potential target for normalization cancer immunotherapy. 2019. *Nature medicine*.
- Fibrinogen-like Protein 1 Is a Major Immune Inhibitory Ligand of LAG-3. 2018. *Cell*.

shRNA克隆

✓ 基因表达下调 ✓ 信号通路研究 ✓ 靶点及功能验证

600元起



活动时间：2023年9月1日~11月30日

- 现货shRNA——凡购买现货shRNA套装（包括3条shRNA干扰序列）可享2折，折后

¥ 600

- 构建shRNA——凡购买非现货shRNA套装（包括3条shRNA干扰序列）可享半价，折后

¥ 1500

种属	启动子	筛选标记	报告基因	载体类型
人、小鼠、大鼠	H1、U6、CMV、EF1α	Puromycin or Hygromycin	eGFP or mCherry	viral or non-viral
免费送对照克隆				

网页显示举例：

订购	货号	对照	启动子	筛选基因	报告基因	载体	病毒载体类型	价格
<input type="checkbox"/>	HSH054811-CH1	CSHCTR001-CH1	H1	Puromycin	eGFP	psi-H1	N/A	¥3000 ¥1500
<input type="checkbox"/>	HSH054811-CLJ6	CSHCTR001-CLJ6	U6	Puromycin	eGFP	psi-U6	N/A	¥3000 ¥600
<input type="checkbox"/>	HSH054811-LVRH1GP	CSHCTR001-LVRH1GP	H1	Puromycin	eGFP	psi-LVRH1GP	HIV	¥3000 ¥1500
<input type="checkbox"/>	HSH054811-LVRH1GH	CSHCTR001-LVRH1GH	H1	Hygromycin	eGFP	psi-LVRH1GH	HIV	¥3000 ¥1500
<input type="checkbox"/>	HSH054811-LVRU6GP	CSHCTR001-LVRU6GP	U6	Puromycin	eGFP	psi-LVRU6GP	HIV	¥3000 ¥600
<input type="checkbox"/>	HSH054811-LVRU6GH	CSHCTR001-LVRU6GH	U6	Hygromycin	eGFP	psi-LVRU6GH	HIV	¥3000 ¥1500

产品特点

- 3保1
- 70%+抑制效率
- 50+信号通路
- 靶向任意细胞

客户发表文章举例：

- Nanoparticle-mediated TRPV1 channel blockade amplifies cancer thermo-immunotherapy via heat shock factor 1 modulation. 2023. *Nature Communications*. OMICSLINK™ TRPV1 shRNA expression clone.
- GPX8 regulates clear cell renal cell carcinoma tumorigenesis through promoting lipogenesis by NNMT. 2023. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. OMICSLINK™ NNMT shRNA expression clones.
- Post-translational control of beige fat biogenesis by PRDM16 stabilization. 2022. *Nature*. OMICSLINK™ lentiviral shRNA clones targeting Cul2, Klhdc2, Lrrc14

A group of people are performing a human pyramid against a cloudy sky. The pyramid consists of four people standing on the ground, two people standing on their shoulders, and one person standing on the shoulders of the two people in the middle. The people are wearing dark jackets and light-colored pants. The sky is filled with soft, white clouds, and a bright sun is visible in the upper left corner, creating a lens flare effect. The overall scene is one of teamwork and achievement.

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