

中枢神经系统自身免疫性疾病自身抗体检测临床意义

罗晶晶 刘冉 郝洪军 高枫

【摘要】 免疫反应产生的自身抗体在中枢神经系统自身免疫性疾病中发挥重要作用,本文拟就多发性硬化、视神经脊髓炎和自身免疫性脑炎相关抗体及其临床意义进行综述。

【关键词】 自身免疫性疾病; 中枢神经系统; 自身抗体; 综述

Clinical significance of autoantibody test in central nervous system autoimmune diseases

LUO Jing-jing, LIU Ran, HAO Hong-jun, GAO Feng

Department of Neurology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: GAO Feng (Email: gaofh2011@126.com)

【Abstract】 Autoantibodies play an important role in autoimmune diseases of the central nervous system. This article summarizes the autoantibodies involved in multiple sclerosis (MS), neuromyelitis optica (NMO) and autoimmune encephalitis, and their clinical significance.

【Key words】 Autoimmune diseases; Central nervous system; Autoantibodies; Review

与自身抗体相关的中枢神经系统疾病包括多发性硬化(MS)、视神经脊髓炎(NMO)、自身免疫性脑炎等,本文将对上述疾病所涉及的自身抗体及其临床意义进行概述。

一、多发性硬化相关抗体

多发性硬化是免疫介导的中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病,现已发现多发性硬化患者体内存在多种自身抗体,如抗髓鞘蛋白抗体,以及针对几乎所有神经细胞甚至免疫细胞的自身抗体^[1]。这些自身抗体对多发性硬化的诊断、疾病活动性判断和预后评价具有重要意义。

1. 抗髓鞘抗体 髓鞘是神经系统的重要构成部分,抗髓鞘抗体可分为抗髓鞘蛋白抗体和抗髓鞘脂质抗体,前者包括髓鞘碱性蛋白(MBP)抗体、髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)抗体、髓鞘蛋白脂蛋白(PLP)抗体和髓鞘相关糖蛋白(MAG)抗体,其中抗髓鞘脂质抗体主要为半乳糖脑苷脂(GalC)抗体。

抗髓鞘蛋白抗体缺乏特异性,但与临床孤立综合征(CIS)和多发性硬化复发期T₂WI病灶数目和T₁WI增强扫描病灶数目具有相关性^[2]。早在1980年即在多发性硬化患者脑脊液中发现髓鞘碱性蛋白抗体,为常见抗体之一。(1)髓鞘碱性蛋白抗体:髓鞘碱性蛋白是构成髓鞘的主要成分,约占髓鞘蛋白总量的30%,是髓鞘中抗原性极强的蛋白质。早期检查方法为固相放射免疫法(RIA),目前主要采用酶联免疫吸附试验(ELISA),该项检测方法具有特异性强、敏感性高的优点,并可通过操作方法消除非特异性反应。在多发性硬化之急性期、复发缓解期和进展期,其血清阳性检出率可达40%~70%^[3-4]。近年研究显示,由髓鞘碱性蛋白抗体介导的蛋白水解活性与多发性硬化患者扩展残疾状态量表(EDSS)评分相关,或可成为其病情进展的新型生物学标志物^[5]。但该抗体也可出现在其他疾病患者和健康人群中,故对其诊断多发性硬化的特异性仍有待验证。(2)髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体:该抗体是最早经动物模型证实的有导致脱髓鞘作用的抗体,其靶抗原髓鞘少突胶质细胞糖蛋白属I型跨膜蛋白,约有218个氨基酸,仅表达于中枢神经系统髓

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2014.09.005

作者单位:100034 北京大学第一医院神经内科

通讯作者:高枫(Email:gaofh2011@126.com)

鞘和少突胶质细胞膜最外层表面,多发性硬化患者血清和脑脊液均可检测到该抗体,阳性检出率约为 40%^[6]。经研究发现,多发性硬化患者血液中的髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体主要针对第 1~60 位肽段,而健康人群主要针对第 154~218 位肽段,可采用 ELISA 法和流式细胞术进行检测^[7]。此外,急性播散性脑脊髓炎(ADEM)、视神经炎患者体液中也检出髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体,故该抗体的临床意义尚待进一步研究。与髓鞘少突胶质细胞糖蛋白和髓鞘碱性蛋白抗体阴性的多发性硬化患者相比,两项抗体阳性的患者缓解期短、复发率高,并可作为判断临床孤立综合征进展为多发性硬化的可靠依据^[8]。近年研究显示,代表髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体鞘内合成变化的重组髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(rMOG)指数对明确诊断和判断病情进展有一定预测意义^[9]。(3)髓鞘蛋白脂蛋白和髓鞘相关糖蛋白抗体:多发性硬化患者体液中还可检出髓鞘蛋白脂蛋白和髓鞘相关糖蛋白抗体,但关于二者临床意义的研究较少有文献报道。(4)半乳糖脑苷脂:是中枢神经系统髓鞘脂质的主要成分,是 Kasai 等^[10]1986 年在多发性硬化患者脑脊液中发现的一种与中枢神经系统疾病相关的自身抗体,阳性检出率约为 23%,以复发-缓解型多发性硬化(RRMS)多见且具有极高的特异性,迄今尚未在临床孤立综合征患者和健康人群中发现该抗体。因此,半乳糖脑苷脂抗体可以作为预测临床孤立综合征进展为多发性硬化的生物学标志物^[11]。

2. 抗神经元和轴突抗体 此类抗体被认为与多发性硬化病情进展相关^[12]。目前,作用较为肯定的抗体为神经元和轴突细胞骨架蛋白神经微丝蛋白(NF)。神经微丝蛋白由轻链、中间链和重链组成,其作用为支撑轴突和调节轴突直径,故可作为轴突损伤之生物学标志物。一项对自身抗体相关中枢神经系统疾病的临床观察显示,在临床孤立综合征、复发-缓解型多发性硬化、继发进展型多发性硬化(SPMS)和中枢神经系统非炎症性或其他炎症性疾病患者中,临床孤立综合征尤其是最终进展为多发性硬化的患者,中枢神经系统神经微丝蛋白轻链抗体滴度显著升高;而继发进展型多发性硬化患者脑脊液神经微丝蛋白重链抗体滴度明显升高^[13-14]。提示神经微丝蛋白轻链和重链可能有助于判断临床孤立综合征和复发-缓解型多发性硬化之预后。此外,在多发性硬化患者脑脊液和(或)血清中还发

现针对微管蛋白^[15]、神经节苷脂^[16]、Nogo 受体^[17]、磷酸丙糖异构酶(TPI)^[17]等抗原的抗体,但目前尚不能确定神经元和轴突抗原是否为多发性硬化最初的自身抗体的靶抗原。

3. 其他自身抗体 在多发性硬化患者脑脊液和(或)血清中还发现 Nogo-A^[18]、NG2^[19]、SWAP70^[20]及热休克蛋白 60^[21]和 90^[22]抗体,其中 Nogo-A^[23]、NG2^[19]与髓鞘再生和修复相关。SWAP70 主要存在于复发-缓解型多发性硬化患者的血清中,但该抗体与多发性硬化的发病、临床表现和预后的相关性尚待进一步研究。

二、视神经脊髓炎相关抗体

在视神经脊髓炎特异性抗体发现之前,很难与多发性硬化相鉴别。2004 年,Lennox 等^[24]在视神经脊髓炎患者血清中发现一种特异性抗体,并命名为“NMO-IgG”,随后的研究证实,NMO-IgG 之特异性靶点为中枢神经系统血-脑屏障星形胶质细胞足突的水通道蛋白 4(AQP4)^[25]。AQP4 在中枢神经系统分布广泛,在脑组织集中表达于软脑膜表面、室管膜和脑室周围,此外,在下丘脑视上核、小脑、海马齿状回、中缝核、脉络膜上皮、视网膜和视神经也有表达;在脊髓中主要存在于灰质神经胶质细胞和血管上皮细胞,调节脑脊液的水转运。AQP4 的表达分布与视神经脊髓炎的病灶分布和临床表现密切相关,AQP4 抗体的发现不仅明确了视神经脊髓炎与多发性硬化的区别,而且提示视神经脊髓炎是以体液免疫为主、细胞免疫为辅的自身免疫性炎性脱髓鞘性疾病,为视神经脊髓炎的机制研究、诊断与治疗指明了探索方向。目前,临床常用的细胞免疫荧光法检测 AQP4 抗体之灵敏度和特异度高达 91%和 100%^[26],AQP4 抗体可用于视神经脊髓炎与多发性硬化的鉴别诊断,且该抗体滴度与疾病活动性具有相关性。2006 年,Wingerchuk 等^[27]将 AQP4 抗体阳性作为视神经脊髓炎的诊断标准之一。

三、自身免疫性脑炎相关抗体

自身免疫性脑炎主要包括边缘性脑炎(LE)、Morvan 综合征、桥本脑病和抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎,广义来讲,还包括免疫相关性疾病之脑炎表现。该组疾病的诱发因素或与特异性抗体相关或为副肿瘤综合征表现之一,因此,自身免疫性脑炎相关抗体的检测对诊断与治疗具有重要临床意义。

1. 抗电压门控性钾离子通道抗体 电压门控性

钾离子通道(VGKC)由4个跨膜 α 亚单位和4个胞内 β 亚单位组成,其中 α 亚单位决定通道类型,人类至少包括Kv1.1~1.6共6种亚型,广泛分布于中枢神经系统,调节神经元兴奋性。抗VGKC抗体与多种疾病相关,如获得性神经性肌强直(aNMT)、边缘性脑炎、Morvan综合征和部分成年发病的癫痫。有研究显示,抗VGKC抗体主要针对VGKC复合体上的3种蛋白,即富亮氨酸胶质瘤失活基因1(LGI1)、接触蛋白相关蛋白2(Caspr2)和接触蛋白2,其中针对接触蛋白2的抗体主要与抗LGI1和Caspr2抗体共存,临床意义相对较小^[28-29]。LGI1参与Kv1复合体的构成,分布于海马齿状回、苔藓纤维、海马CA3区和颞叶外侧皮质,抗LGI1抗体与边缘性脑炎相关,约8%的患者可合并胸腺瘤、小细胞肺癌^[30]。Caspr2是分布于中枢和周围神经系统郎飞结区域Kv1.1/Kv1.2通道的骨架蛋白,对维持神经冲动的跳跃式传导起重要作用,因此,抗Caspr2抗体主要与获得性神经性肌强直和Morvan综合征相关。

2. 抗N-甲基-D-天冬氨酸受体抗体 该抗体在2007年首次发现于脑炎伴卵巢畸胎瘤青年女性患者的血清和脑脊液中^[31],随后在无潜在肿瘤的脑炎患者中亦证实了该抗体的存在^[32-34]。NMDAR为广泛分布于中枢神经系统的离子型谷氨酸受体(GluR),发挥兴奋性突触传递、突触易化等作用,是由7种不同亚基构成的异四聚体,为NR1、NR2A~D和NR3A~B,其谷氨酸结合位点位于NR2亚基、甘氨酸结合位点位于NR1和NR3亚基,大部分受体由2个NR1和NR2亚基组成^[35]。自身免疫性脑炎相关抗体的靶抗原为NR1亚基氨基末端(N末端)细胞外抗原决定簇,抗体主要为IgG1和IgG3两种亚型,可引起NMDAR可逆性缺失,导致NMDAR介导的突触功能下降,从而干扰兴奋性谷氨酸之信号转导,使突触间隙谷氨酸水平显著升高并蓄积,继而反馈性引起NMDAR过度激活,使细胞内钙离子超载而产生毒性作用,最终导致神经元死亡,诱发学习、记忆或行为障碍。目前主要通过大鼠海马组织、表面标记海马神经元的培养细胞或NR1/NR2转染的人胚肾细胞293(HEK293)检测该抗体表达水平,其中转染细胞的检测方法具有极高的敏感性。抗NMDAR脑炎作为一种新型自身免疫性脑炎近年来备受关注,抗NMDAR抗体阳性为诊断此类脑炎的必要条件,临床以前驱高热、精神症状、癫痫、运动障碍和自主神经功能紊乱为主要表现,约有38%的

患者伴卵巢畸胎瘤,治疗重点为尽早启动免疫调节治疗和切除肿瘤^[36]。

3. 抗 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体抗体 该抗体于2009年首次在边缘性脑炎患者血清和脑脊液中检出^[37-38],目前共计报道15例患者。 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体(AMPA)亦为离子型GluR,与突触易化关系密切,是由4种亚基组成的异四聚体,包括GluR1~4,其中存在于海马的GluR多为GluR1和GluR2组合,自身免疫性脑炎相关抗体的靶抗原即为GluR1和(或)GluR2亚基,以GluR2亚基多见。抗AMPA抗体脑炎好发于女性,呈典型边缘性脑炎之表现,约70%的患者可伴肺、乳腺和胸腺肿瘤;此外,亦在Rasmussen脑炎患者的血液发现了针对GluR3亚基的抗体^[39],但其特异性尚待进一步验证。

4. 抗谷氨酸脱羧酶抗体 该抗体首先在僵人综合征(SPS)患者的血清和脑脊液中发现^[40],此后在不伴神经系统疾病的1型糖尿病患者血液中也检出了该抗体。谷氨酸脱羧酶(GAD)为抑制性神经递质 γ -氨基丁酸(GABA)合成的主要限速酶,有2种同工酶,分别为GAD65和GAD67,其相对分子量分别为 65×10^3 和 67×10^3 ,并在中枢神经系统共存,而胰岛细胞仅有GAD65。抗GAD抗体阳性患者可表现为僵人综合征、伴强直和阵挛发作的脑脊髓炎、边缘性脑炎、共济失调和癫痫等。抗GAD抗体阳性的边缘性脑炎患者以颞叶癫痫为主,T₂WI表现为颞叶高信号,该抗体滴度远高于1型糖尿病患者。免疫治疗(如糖皮质激素、血浆置换疗法或环磷酰胺)可使体内抗GAD抗体滴度下降,改善临床症状,亦有少数文献报道,抗GAD抗体阳性患者可合并肺癌、肾癌、胰腺癌和胸腺瘤^[41-42]。

5. 抗 γ -氨基丁酸B型受体抗体 2010年,该抗体在15例以癫痫发作为突出表现的边缘性脑炎患者的血液中发现^[43],随后又报道了10例具有相同临床表现的边缘性脑炎病例^[44]。GABA为中枢神经系统重要的抑制性神经递质,其受体包括离子型和代谢型两种类型,前者为 γ -氨基丁酸A型受体(GABA_AR)和C型受体(GABA_CR),后者为 γ -氨基丁酸B型受体(GABA_BR)。GABA_BR由GABA_{B1}R和GABA_{B2}R两个亚单位组成,属G蛋白耦联受体家族,参与调节钙离子和钾离子通道,既可抑制突触前膜神经递质的释放,亦可引起突触后膜超极化^[45]。GABA_BR广泛存在于中枢和周围神经系统,尤以大

脑皮质、丘脑、小脑和海马多见。抗 GABA_BR 抗体主要针对 GABA_BR 亚单位,其抗体类型为 IgG1,也可检出 IgG2 和 IgG3。抗 GABA_BR 抗体阳性的边缘性脑炎患者以癫痫发作为突出表现,伴记忆损害和行为异常,约 60% 的患者可合并小细胞肺癌,部分患者 FLAIR 成像显示颞叶高信号,大多数患者对免疫治疗和抗肿瘤治疗有效^[46]。

6. 其他抗体 抗 Hu、Ri、CV2、Ma2 抗体等经典的副肿瘤综合征抗体均与边缘性脑炎相关。抗甘氨酸受体(GlyR)和代谢型谷氨酸受体(mGluR)抗体阳性患者也可表现为脑炎症状与体征,其中抗 GlyR 抗体主要与伴强直和阵挛发作的进展性脑脊髓炎和僵人综合征的发病机制相关^[47-48],抗 mGluR5 抗体阳性患者可出现边缘性脑炎的表现,而且常伴霍奇金淋巴瘤(HL)^[49]。

综上所述,与中枢神经系统疾病相关的自身抗体纷繁复杂,其中部分抗体具有明确的致病性,如 AQP4 抗体、抗 NMDAR 抗体等是诊断疾病的重要依据;而有些抗体则参与疾病的发生与发展,如 MBP 和 MOG 抗体等,为疾病的诊断提供支持依据,辅助分型和预后判断。因此,中枢神经系统自身抗体检测对疾病的机制研究、诊断与治疗及预后判断具有重要临床意义,值得深入研究。

参 考 文 献

- [1] Fraussen J, Claes N, de Bock L, Somers V. Targets of the humoral autoimmune response in multiple sclerosis. *Autoimmun Rev*, 2014. [Epub ahead of print]
- [2] Vogt MH, Teunissen CE, Jacobaeus E, Heijnen DA, Breij EC, Olsson T, Brundin L, Killestein J, Dijkstra CD. Cerebrospinal fluid anti-myelin antibodies are related to magnetic resonance measures of disease activity in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80:1110-1115.
- [3] Warren KG, Catz I. An extensive search for autoantibodies to myelin basic protein in cerebrospinal fluid of non-multiple sclerosis patients: implications for the pathogenesis of multiple sclerosis. *Eur Neurol*, 1999, 42:95-104.
- [4] Warren KG, Catz I. Diagnostic value of cerebrospinal fluid anti-myelin basic protein in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 1986, 20:20-25.
- [5] Ponomarenko NA, Durova OM, Vorobiev II, Belogurov AA, Telegin GB, Suchkov SV, Misikov VK, Morse HC 3rd, Gabibov AG. Catalytic activity of autoantibodies toward myelin basic protein correlates with the scores on the multiple sclerosis expanded disability status scale. *Immunol Lett*, 2006, 103:45-50.
- [6] Brilot F, Dale RC, Selter RC, Grummel V, Kalluri SR, Aslam M, Busch V, Zhou D, Cepok S, Hemmer B. Antibodies to native myelin oligodendrocyte glycoprotein in children with inflammatory demyelinating central nervous system disease. *Ann Neurol*, 2009, 66:833-842.
- [7] Tejada-Simon MV, Hong J, Rivera VM, Zhang JZ. Skewed autoantibody reactivity to the extracellular domain of myelin oligodendrocyte glycoprotein in multiple sclerosis. *Immunology*, 2002, 107:403-410.
- [8] Berger T, Rubner P, Schautzer F, Egg R, Ulmer H, Mayringer I, Dilitz E, Deisenhammer F, Reindl M. Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event. *N Engl J Med*, 2003, 349:139-145.
- [9] Klawiter EC, Piccio L, Lyons JA, Mikesell R, O'Connor KC, Cross AH. Elevated intrathecal myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 2010, 67:1102-1108.
- [10] Kasai N, Pachner AR, Yu RK. Anti-glycolipid antibodies and their immune complexes in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 1986, 75:33-42.
- [11] Menge T, Lalive PH, von Büdingen HC, Cree B, Hauser SL, Genain CP. Antibody responses against galactocerebroside are potential stage-specific biomarkers in multiple sclerosis. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 116:453-459.
- [12] Lily O, Palace J, Vincent A. Serum autoantibodies to cell surface determinants in multiple sclerosis: a flow cytometric study. *Brain*, 2004, 127(Pt 2):269-279.
- [13] Silber E, Semra YK, Gregson NA, Sharief MK. Patients with progressive multiple sclerosis have elevated antibodies to neurofilament subunit. *Neurology*, 2002, 58:1372-1381.
- [14] Fialová L, Bartos A, Svarcová J, Zimova D, Kotoucova J, Malbohan I. Serum and cerebrospinal fluid light neurofilaments and antibodies against them in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*, 2013, 262(1/2):113-120.
- [15] Svarcová J, Fialová L, Bartos A, Steinbachová M, Malbohan I. Cerebrospinal fluid antibodies to tubulin are elevated in the patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 2008, 15:1173-1179.
- [16] Marconi S, Acler M, Lovato L, De Toni L, Tedeschi E, Anghileri E, Romito S, Cordioli C, Bonetti B. Anti-GD2-like IgM autoreactivity in multiple sclerosis patients. *Mult Scler*, 2006, 12:302-308.
- [17] Onoue H, Satoh JI, Ogawa M, Tabunoki H, Yamamura T. Detection of anti-Nogo receptor autoantibody in the serum of multiple sclerosis and controls. *Acta Neurol Scand*, 2007, 115: 153-160.
- [18] Reindl M, Khantane S, Ehling R, Schanda K, Lutterotti A, Brinkhoff C, Oertle T, Schwab ME, Deisenhammer F, Berger T, Bandtlow CE. Serum and cerebrospinal fluid antibodies to Nogo-A in patients with multiple sclerosis and acute neurological disorders. *J Neuroimmunol*, 2003, 145(1/2):139-147.
- [19] Trotter J. NG2-positive cells in CNS function and the pathological role of antibodies against NG2 in demyelinating diseases. *J Neurol Sci*, 2005, 233(1/2):37-42.
- [20] Erdag E, Tüzün E, Ugurel E, Cavuş F, Sehitoglu E, Giriş M, Vural B, Eraksoy M, Akman-Demir G. Switch-associated protein 70 antibodies in multiple sclerosis: relationship between increased serum levels and clinical relapse. *Inflamm Res*, 2012, 61:927-930.
- [21] Quintana FJ, Farez MF, Viglietta V, Iglesias AH, Merbl Y, Izquierdo G, Lucas M, Basso AS, Khoury SJ, Lucchinetti CF, Cohen IR, Weiner HL. Antigen microarrays identify unique serum autoantibody signatures in clinical and pathologic subtypes of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105:18889-18894.
- [22] Cid C, Alvarez-Cermeño JC, Camafeita E, Salinas M, Alcázar A. Antibodies reactive to heat shock protein 90 induce oligodendrocyte precursor cell death in culture: implications for demyelination in multiple sclerosis. *FASEB J*, 2004, 18:409-

- 411.
- [23] Wiessner C, Bareyre FM, Allegrini PR, Mir AK, Frentzel S, Zurini M, Schnell L, Oertle T, Schwab ME. Anti - Nogo - A antibody infusion 24 hours after experimental stroke improved behavioral outcome and corticospinal plasticity in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2003, 23:154-165.
- [24] Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, Nakashima I, Weinshenker BG. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*, 2004, 364:2106-2112.
- [25] Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Nakamura M, Watanabe S, Ishii N, Itoyama Y. Establishment of a new sensitive assay for anti-human aquaporin-4 antibody in neuromyelitis optica. *Tohoku J Exp Med*, 2006, 210:307-313.
- [26] Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic - spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med*, 2005, 202:473-477.
- [27] Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*, 2006, 66:1485-1489.
- [28] Irani SR, Alexander S, Waters P, Kleopa KA, Pettingill P, Zuliani L, Peles E, Buckley C, Lang B, Vincent A. 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. *Brain*, 2010, 133:2734-2748.
- [29] Lancaster E, Huijbers MG, Bar V, Boronat A, Wong A, Martinez-Hernandez E, Wilson C, Jacobs D, Lai M, Walker RW, Graus F, Bataller L, Illa I, Marx S, Strauss KA, Peles E, Scherer SS, Dalmau J. Investigations of caspr2, an autoantigen of encephalitis and neuromyotonia. *Ann Neurol*, 2011, 69:303-311.
- [30] van Coevorden - Hameete MH, de Graaff E, Titulaer MJ, Hoogenraad CC, Sillevius Smitt PA. Molecular and cellular mechanisms underlying anti - neuronal antibody mediated disorders of the central nervous system. *Autoimmun Rev*, 2014, 13:299-312.
- [31] Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, Baehring JM, Shimazaki H, Koide R, King D, Mason W, Sansing LH, Dichter MA, Rosenfeld MR, Lynch DR. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*, 2007, 61:25-36.
- [32] Irani SR, Vincent A. NMDA receptor antibody encephalitis. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2011, 11:298-304.
- [33] Peery HE, Day GS, Dunn S, Fritzier MJ, Prüss H, De Souza C, Doja A, Mossman K, Resch L, Xia C, Sakic B, Belbeck L, Foster WG. Anti-NMDA receptor encephalitis: the disorder, the diagnosis and the immunobiology. *Autoimmun Rev*, 2012, 11: 863-872.
- [34] Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, Honig LS, Benseler SM, Kawachi I, Martinez - Hernandez E, Aguilar E, Gresa-Arribas N, Ryan-Flourance N, Torrents A, Saiz A, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Graus F, Dalmau J. Treatment and prognostic factors for long - term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*, 2013, 12:157-165.
- [35] Monaghan DT, Irvine MW, Costa BM, Fang G, Jane DE. Pharmacological modulation of NMDA receptor activity and the advent of negative and positive allosteric modulators. *Neurochem Int*, 2012, 61:581-592.
- [36] Zuliani L, Graus F, Giometto B, Bien C, Vincent A. Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83:638-645.
- [37] Bataller L, Galiano R, García-Escrig M, Martínez B, Sevilla T, Blasco R, Vilchez JJ, Dalmau J. Reversible paraneoplastic limbic encephalitis associated with antibodies to the AMPA receptor. *Neurology*, 2010, 74:265-267.
- [38] Lai M, Hughes EG, Peng X, Zhou L, Gleichman AJ, Shu H, Matù S, Kremens D, Vitaliani R, Geschwind MD, Bataller L, Kalb RG, Davis R, Graus F, Lynch DR, Balice - Gordon R, Dalmau J. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol*, 2009, 65:424-434.
- [39] Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC, Whisenand T, Cauley K, Crain B, Hughes TE, Heinemann SF, McNamara JO. Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science*, 1994, 265:648-651.
- [40] Solimena M, Folli F, Denis-Donini S, Comi GC, Pozza G, De Camilli P, Vicari AM. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in a patient with stiff-man syndrome, epilepsy, and type I diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1988, 318:1012-1020.
- [41] Saiz A, Blanco Y, Sabater L, González F, Bataller L, Casamitjana R, Ramió - Torrentà L, Graus F. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain*, 2008, 131(Pt 10):2553-2563.
- [42] McHugh JC, Murray B, Renganathan R, Connolly S, Lynch T. GAD antibody positive paraneoplastic stiff person syndrome in a patient with renal cell carcinoma. *Mov Disord*, 2007, 22:1343-1346.
- [43] Lancaster E, Lai M, Peng X, Hughes E, Constantinescu R, Raizer J, Friedman D, Skeen MB, Grisold W, Kimura A, Ohta K, Iizuka T, Guzman M, Graus F, Moss SJ, Balice - Gordon R, Dalmau J. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol*, 2010, 9:67-76.
- [44] Boronat A, Sabater L, Saiz A, Dalmau J, Graus F. GABA(B) receptor antibodies in limbic encephalitis and anti - GAD - associated neurologic disorders. *Neurology*, 2011, 76:795-800.
- [45] Benarroch EE. GABAB receptors: structure, functions, and clinical implications. *Neurology*, 2012, 78:578-584.
- [46] Vincent A, Bien CG, Irani SR, Waters P. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol*, 2011, 10:759-772.
- [47] De Blauwe SN, Santens P, Vanopdenbosch LJ. Anti - glycine receptor antibody mediated progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus associated with breast cancer. *Case Rep Neurol Med*, 2013:ID589154.
- [48] McKeon A, Martinez-Hernandez E, Lancaster E, Matsumoto JY, Harvey RJ, McEvoy KM, Pittock SJ, Lennon VA, Dalmau J. Glycine receptor autoimmune spectrum with stiff-man syndrome phenotype. *JAMA Neurol*, 2013, 70:44-50.
- [49] Mat A, Adler H, Merwick A, Chadwick G, Gullo G, Dalmau JO, Tubridy N. Ophelia syndrome with metabotropic glutamate receptor 5 antibodies in CSF. *Neurology*, 2013, 80:1349-1350.

(收稿日期:2014-09-01)