

# 抗神经丝重链抗体相关脑炎一例并文献复习

程婧 张炜炜 周勤明 孟环宇 何璐 陈晟

**【摘要】** 目的 报告国内首例抗神经丝重链抗体相关脑炎病例,并复习相关文献,总结抗神经丝重链抗体相关脑炎的临床特征。**方法与结果** 1例63岁女性抗神经丝重链抗体相关脑炎患者临床表现为认知功能障碍、反复癫痫发作、失语;头部MRI显示双侧额顶叶多发异常信号,部分脑回略肿胀,幕上脑室系统扩张,脑萎缩以双侧颞叶、海马为甚;<sup>18</sup>F-DPA714 PET/MRI显示额颞顶枕叶多脑区局灶性摄取异常增高,提示神经炎症;脑电图呈频繁痫样放电;脑脊液白细胞计数和葡萄糖升高,血清和脑脊液自身免疫性脑炎相关抗体阴性,血清TBA法显示小脑神经丝样荧光包绕浦肯野细胞,进一步检测抗神经丝蛋白抗体,血清抗神经丝重链抗体强阳性(1:1000)。临床诊断为抗神经丝重链抗体相关脑炎,予静脉注射免疫球蛋白和甲泼尼龙治疗,预后改善。**结论** 抗神经丝重链抗体相关脑炎临床罕见,临床表现多样,早期诊断与鉴别诊断困难,早期予以免疫治疗对预后至关重要。

**【关键词】** 脑炎; 自身免疫疾病; 神经微丝蛋白质类; 自身抗体; 脑脊髓液

## Anti-neurofilament heavy chain antibody-associated encephalitis: one case report and literature review

CHENG Jing<sup>1</sup>, ZHANG Wei-wei<sup>2</sup>, ZHOU Qin-ming<sup>1</sup>, MENG Huan-yu<sup>1</sup>, HE Lu<sup>1</sup>, CHEN Sheng<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

<sup>2</sup>Department of Neurology, Xinrui Hospital, Xinwu District, Wuxi 214000, Jiangsu, China

Corresponding author: HE Lu (Email: s\_hlxj@163.com)

**【Abstract】 Objective** To report and analyze the clinical features of the first documented case in China of anti-neurofilament heavy chain (NfH) antibody-associated encephalitis. **Methods and Results** A 63-year-old female presented with cognitive impairment, recurrent epileptic episodes, and aphasia. Head MRI showed multiple abnormal signals in bilateral frontal and parietal lobes, and slight swelling in some gyri, dilatation of the supratentorial ventricular system and brain atrophy, especially in bilateral temporal lobes and hippocampus. <sup>18</sup>F-DPA714 PET/MRI showed abnormal uptake in multiple brain regions in the frontal, temporal, parietal and occipital lobes, suggesting neuroinflammation in the brain. EEG showed frequent epileptiform discharges. Cerebrospinal fluid white cell count and glucose were elevated. Serum and cerebrospinal fluid antibodies related to autoimmune encephalitis were negative. Serum tissue-based indirect immunofluorescence assay showed cerebellar neurofilament-like fluorescence surrounding Purkinje cells, further detection of neurofilament protein-related antibodies, it suggested high titer of serum NfH-IgG (1:1000). The patient was diagnosed with anti-NfH antibody-associated encephalitis. After treatment with intravenous immunoglobulin and methylprednisolone, the prognosis was improved. **Conclusions** Anti-NfH antibody-associated encephalitis is a rare and clinically complex condition. The myriad of symptoms complicates early diagnosis and differential identification. Early initiation of immunomodulatory therapy may offer prognostic advantages.

**【Key words】** Encephalitis; Autoimmune diseases; Neurofilament proteins; Autoantibodies; Cerebrospinal fluid

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82101476, 82271383).

**Conflicts of interest:** none declared

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2024.05.009

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:82101476);国家自然科学基金资助项目(项目编号:82271383)

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科[程婧(现在江苏省无锡市新吴区新瑞医院神经内科,邮政编码:214000),周勤明,孟环宇,何璐,陈晟];214000 江苏省无锡市新吴区新瑞医院神经内科(张炜炜)

通讯作者:何璐,Email:s\_hlxj@163.com

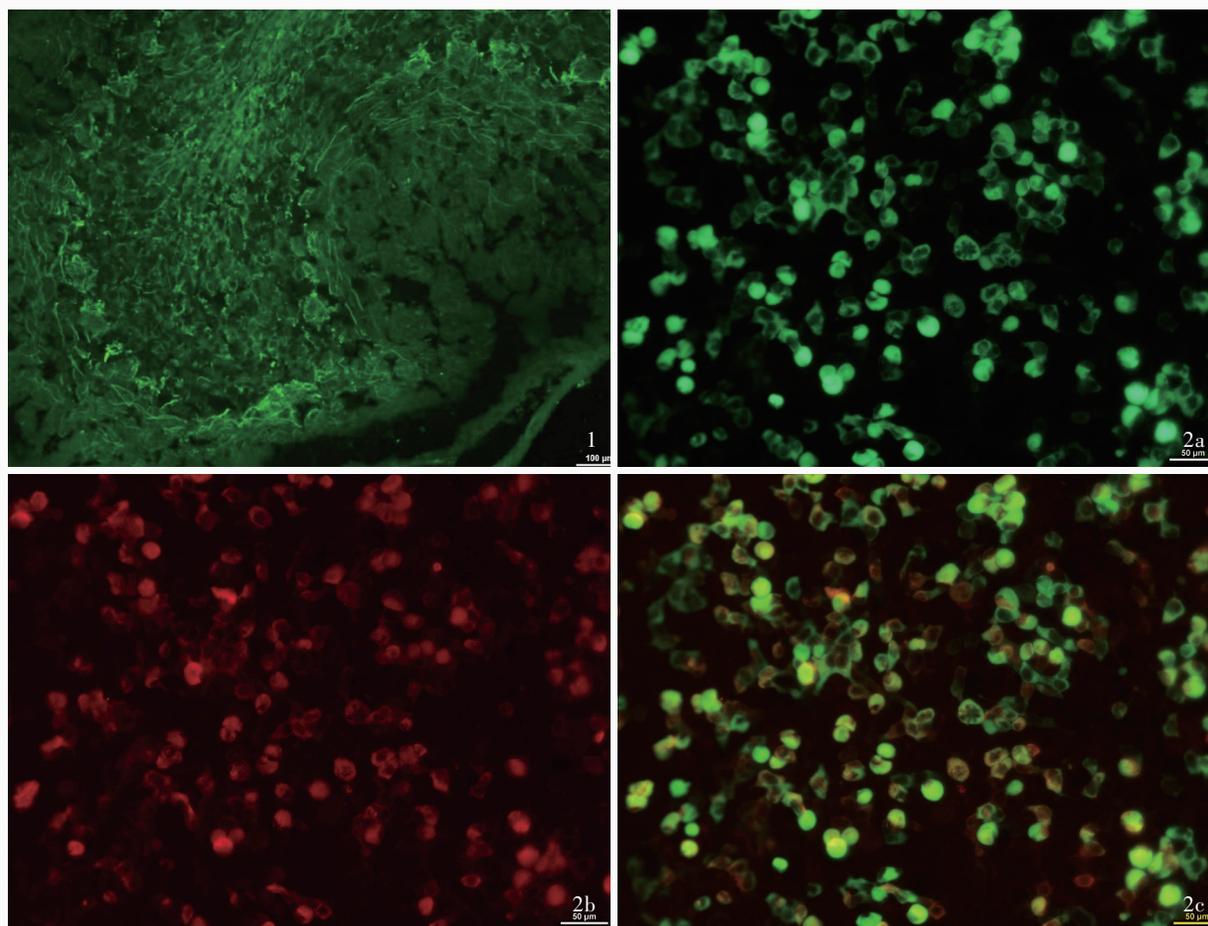
自身免疫性脑炎(AE)是一组异质性中枢神经系统自身免疫性疾病,是自身免疫机制介导的机体内部形成攻击神经细胞膜、胞内蛋白或突触抗原等自身抗体而诱发的脑病<sup>[1]</sup>,以产生不同的抗神经元表面突触蛋白相关抗体为特征<sup>[2-4]</sup>。近年来大量新抗体的发现拓宽其临床疾病谱,如精原细胞瘤相关副肿瘤性脑炎[抗 Kelch 样蛋白 11(KLHL11)抗体]<sup>[5]</sup>和罕见的抗二肽基肽酶样蛋白(DPPX)抗体相关脑炎等<sup>[6]</sup>。抗神经丝蛋白(NF)抗体相关脑炎由 Basal 等<sup>[7]</sup>于 2018 年首次报告,是临床罕见的以脑脊液或血清抗神经丝蛋白抗体(NF-IgG)阳性为特征的自身免疫性脑炎。NF 是存在于神经元轴突的细胞骨架蛋白,弥漫性表达于中枢和周围神经系统<sup>[1,8]</sup>,共包括 5 种亚型即神经丝轻链(NfL,  $68 \times 10^3$ )、神经丝中链(NfM,  $150 \times 10^3$ )、神经丝重链(NfH,  $200 \times 10^3$ )、 $\alpha$ -中连蛋白( $\alpha$ IN,  $55.40 \times 10^3$ )和外周蛋白( $53.70 \times 10^3$ )<sup>[9-10]</sup>。神经轴突损伤或含神经细胞成分的肿瘤快速生长时血清或脑脊液可检出 NF 水平升高,且不同疾病 NF 亚型各异<sup>[1]</sup>。NfH-IgG 是针对表达上调的 NfH 产生的抗体。目前已报道的抗神经丝重链抗体相关脑炎多见于肿瘤患者,尤以淋巴瘤、神经内分泌肿瘤最常见,临床表现多样,可出现以认知功能障碍、癫痫发作等为主要症状的皮质受累,也可表现为脑干脑炎或以小脑性共济失调为主要症状的小脑受累<sup>[1]</sup>。抗神经丝重链抗体相关脑炎的诊断主要依据脑脊液或血清 NF-IgG 检测,缺乏特异性影像学或电生理检测手段<sup>[7]</sup>;治疗方面以免疫治疗为主,但是由于病例数较少、临床结局异质性较大、延迟免疫治疗疗效欠佳,其治疗及预后影响因素尚待进一步研究。抗神经丝重链抗体相关脑炎罕见,国内尚未见诸报道,本文回顾 1 例抗神经丝重链抗体相关脑炎患者的诊断与治疗经过,结合国外文献报道的 7 例病例临床资料,总结疾病的发病机制、临床表现、实验室和影像学特点、治疗及预后,以期提高临床医师对疾病的认识。

### 病例资料

患者 女性,63 岁,因记忆力减退 4 个月,反复癫痫发作 1 月余,于 2023 年 7 月 10 日入院。患者入院前 4 个月(3 月 3 日)因记忆力减退至外院就诊,头部 MRI 显示双侧海马萎缩;腰椎穿刺脑脊液检查显示白细胞计数  $26 \times 10^6/L$ [( $0 \sim 8$ )  $\times 10^6/L$ ],蛋白定量  $710 \text{ mg/L}$ ( $150 \sim 450 \text{ mg/L}$ ),IgG 指数为  $0.80(\leq 0.70)$ ,

$\beta$ -淀粉样蛋白  $1 \sim 42(\text{A}\beta_{1-42}) 307.15 \text{ pg/ml}$ ( $562 \sim 1018 \text{ pg/ml}$ ),总 tau 蛋白(t-tau)  $517.08 \text{ pg/ml}$ ( $116 \sim 370 \text{ pg/ml}$ ),自身抗体谱及副肿瘤综合征抗体谱阴性;简易智能状态检查量表(MMSE)评分 5 分,蒙特利尔认知评价量表(MoCA)评分 3 分,临床考虑痴呆快速进展,自身免疫性脑炎可能性大,结合双侧海马萎缩,考虑合并阿尔茨海默病,予以卡巴拉汀、利培酮(具体剂量不详)治疗后记忆力稍改善。1 月余前(5 月 31 日晚)无明显诱因突发意识丧失,伴右侧肢体抽搐、双眼向右凝视,再次至外院就诊,头部 MRI 显示双侧大脑半球皮质下、双侧侧脑室旁多发 FLAIR 高信号,提示脑积水可能、脑萎缩,临床考虑“癫痫”,服用奥卡西平(具体剂量不详)后癫痫发作好转,但遗留失语。1 日前(7 月 9 日)再次出现四肢抽搐、意识丧失,持续约 30 分钟,急诊至我院,以“癫痫持续状态”收入院。患者自发病以来,精神萎靡、睡眠一般、饮食纳差、大小便正常、体重无明显变化。既往有高血压病史,规律服用硝苯地平,血压控制可;糖尿病病史,规律服用格列吡嗪,血糖控制可;否认吸烟、饮酒史,否认有毒、有害物质接触史;其母患阿尔茨海默病,约 70 岁发病。

诊断与治疗经过 入院后体格检查:患者体温  $38 \text{ }^\circ\text{C}$ ,心率 121 次/min,呼吸 33 次/min,血压为  $112/41 \text{ mm Hg}$ ( $1 \text{ mm Hg} = 0.133 \text{ kPa}$ );昏迷,双侧瞳孔等大、等圆,直径约 4 mm,直接和间接对光反射迟钝;四肢肌张力正常,肌力检查不配合,共济运动和感觉系统检查不配合,四肢腱反射正常,双下肢 Babinski 征和 Chaddock 征阳性,脑膜刺激征阴性。实验室检查:血清肿瘤标志物筛查、抗核抗体(ANA)谱于正常水平;腰椎穿刺脑脊液外观清亮、透明,压力  $85 \text{ mm H}_2\text{O}$ ( $1 \text{ mm H}_2\text{O} = 9.81 \times 10^{-3} \text{ kPa}$ ,  $80 \sim 180 \text{ mm H}_2\text{O}$ ),白细胞计数  $12 \times 10^6/L$ ,葡萄糖  $4.81 \text{ mmol/L}$ ( $2.50 \sim 4.40 \text{ mmol/L}$ ),蛋白定量和氯化物于正常值范围,细菌、真菌、病毒培养呈阴性;血清和脑脊液自身抗体谱 28 项、副肿瘤综合征抗体谱 25 项均呈阴性;脑脊液 TBA 法阴性,血清 TBA 法阳性,可见小脑神经丝样荧光包绕浦肯野细胞并伸向小脑皮质分子层和小脑白质(图 1);完善 NF-IgG 检测,CBA 法血清 NfH-IgG 强阳性( $1:1000$ ,图 2);脑脊液基因检测未见异常。影像学检查:头部 MRI 显示,双侧额顶叶多发异常信号影, $T_2$ WI 呈高信号,DWI 和表观扩散系数(ADC)呈高信号,部分脑回略肿胀,幕上脑室系统扩张,还可见脑萎缩,以双侧颞



**图1** TBA法检测血清潜在抗体,小脑神经丝样荧光包绕浦肯野细胞并伸向小脑皮质分子层和小脑白质  $\times 100$  **图2** CBA法检测血清 NfH-IgG  $\times 200$  2a 免疫荧光显示呈绿色荧光的 NfH 蛋白表达于 293T 细胞 2b 间接免疫荧光显示,患者血清稀释 1000 倍后与特异性表达 NfH 蛋白的细胞孵育,存在阳性红色荧光信号,提示血清存在高滴度的 NfH-IgG 2c 荧光共定位(图 2a 与图 2b 的重叠),提示血清存在高滴度的 NfH-IgG

**Figure 1** TBA for the detection of serum NfH-IgG showed NF-like positive fluorescent signals around Purkinje cells extend to the molecular layer and enter the white matter in the cerebellum.  $\times 100$  **Figure 2** CBA for the detection of serum NfH-IgG  $\times 200$  Immunofluorescence showed cell-specific expression of NfH with green fluorescence in 293T cells (Panel 2a). Patient serum (diluted 1000 times) incubated with cells specifically expressing NfH protein showed a positive red fluorescence signal, indicating the presence of high titers of NfH-IgG in the serum (Panel 2b). The overlap of Figure 2a and Figure 2b, indicating high levels of NfH-IgG in the serum (Panel 2c).

叶、海马为甚(图3); $^{18}\text{F}$ -DPA714 PET/MRI显示,额颞顶枕叶多脑区局灶性摄取异常增高(图4),提示神经炎症。临床诊断为抗神经丝重链抗体相关脑炎,于7月11日静脉注射免疫球蛋白(IVIg)15 g/d连续5天,以及静脉滴注甲泼尼龙 240 mg/d冲击治疗并序贯减量(5天后减至 120 mg/d,连续5天后减至 80 mg/d,再5天后改为口服醋酸泼尼松 60 mg/d,每周减量 5 mg,减至 50 mg后改为每2周减 5 mg,减至 20 mg后每4周减 5 mg,目前为 5 mg/d),同时调整抗癫痫发作方案为吡仑帕奈 2 mg/晚联合左乙拉西坦 1 g/次(2次/d),仍间断癫痫发作,脑电图示频繁痫样放电。于8月5日再次静脉注射免疫球蛋白 15 g/d、

连续5天,神志转清,语言逐渐增多,可自主活动,未再出现癫痫发作。患者共住院48天,出院时神志清楚,精神可,可简单对答,双侧瞳孔直径约 3 mm,直接和间接对光反射灵敏,可见四肢自主活动;复查MRI显示双侧额顶枕叶DWI、ADC高信号病灶消失;MoCA评分17分。出院后1个月电话随访,癫痫发作1次,认知功能和语言功能较出院时无明显变化;出院后3个月电话随访,未再癫痫发作,认知功能和语言功能较出院时无明显变化。

## 讨 论

本文病例为中老年女性,临床主要表现为亚急

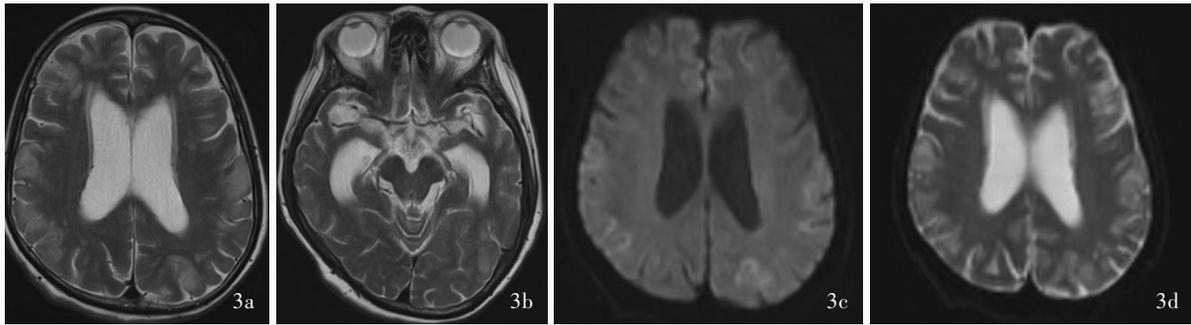


图3 头部MRI检查所见 3a 横断面T<sub>2</sub>WI显示,双侧额顶叶多发异常高信号影,部分脑回肿胀,幕上脑室系统扩张 3b 横断面T<sub>2</sub>WI显示脑萎缩,以双侧颞叶、海马为著 3c 横断面DWI显示,双侧额顶叶病变呈略高信号 3d 横断面ADC显示,双侧额顶叶病变呈略高信号

**Figure 3** Head MRI findings Axial T<sub>2</sub>WI showed hyperintensity in frontal and parietal lobes, cerebral sulci swelling and systematic dilation of the supratentorial area (Panel 3a). Axial T<sub>2</sub>WI showed cerebral atrophy, especially the bilateral temporal lobes and hippocampus (Panel 3b). Axial DWI showed slight hyperintensity in bilateral frontal and parietal lobes (Panel 3c). Axial ADC showed slight hyperintensity in bilateral frontal and parietal lobes (Panel 3d).

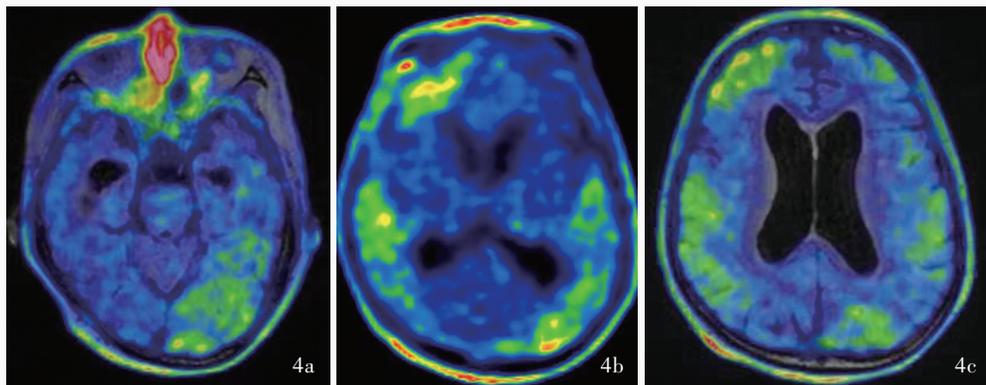


图4 <sup>18</sup>F-DPA714 PET/MRI所见 4a 左侧颞枕叶病变区<sup>18</sup>F-DPA714摄取异常增高(黄绿色区域所示) 4b 右侧额叶、双侧颞顶叶病变区<sup>18</sup>F-DPA714摄取异常增高(黄绿色区域所示) 4c 双侧额顶叶病变区<sup>18</sup>F-DPA714摄取异常增高(黄绿色区域所示)

**Figure 4** <sup>18</sup>F-DPA714 PET/MRI findings Abnormal increase of focal uptake in the left occipital and temporal lobes (yellow and green areas indicate, Panel 4a). Abnormal increase of focal uptake in the right frontal lobe and bilateral temporal and parietal lobes (yellow and green areas indicate, Panel 4b). Abnormal increase of focal uptake in bilateral frontal and parietal lobes (yellow and green areas indicate, Panel 4c).

性进展的认知功能障碍和反复癫痫发作;头部MRI显示双侧额顶叶多发异常信号影,部分脑回略肿胀,幕上脑室系统扩张,脑萎缩以双侧颞叶、海马为甚;<sup>18</sup>F-DPA714 PET/MRI显示额颞顶枕叶多脑区局灶性摄取异常增高,提示神经炎症;脑电图呈频繁痫样放电;脑脊液白细胞计数和葡萄糖水平升高;血清TBA法阳性,NfH-IgG强阳性(1:1000),临床诊断为抗神经丝重链抗体相关脑炎,经免疫治疗后症状显著缓解。

为进一步总结抗神经丝重链抗体相关脑炎的临床特征,笔者以“neurofilament heavy chain antibody encephalitis”或“neuronal intermediate filament antibody encephalitis”或“neurofilament antibody encephalitis”等英文词汇作为检索词,计算

机检索2004年1月1日至2023年1月1日美国国立医学图书馆生物医学文献数据库(PubMed)关于抗神经丝重链抗体相关脑炎的临床研究和病例报告,获得2篇英文文献<sup>[1,8]</sup>计42例患者,剔除临床资料不完整病例,最终纳入7例患者,加之本文1例患者,共计抗神经丝重链抗体相关脑炎患者8例。其中,男性6例,女性2例;年龄40~81岁,平均为(61.88±15.62)岁;发病至症状达峰时间0~6个月,中位时间3个月;其中4/8例合并肿瘤,分别为非霍奇金淋巴瘤1例、霍奇金淋巴瘤1例、前列腺癌1例、胰腺癌1例;2/8例有前驱感染史;神经系统症状包括小脑或脑干损害症状(4/8例)、精神症状(2/8例)、认知功能障碍(1/8例)、癫痫发作(2/8例)、肌阵挛(1/8例),均无周围神经系统损害症状;腰椎穿刺脑脊液异常

表 1 8例抗神经丝重链抗体相关脑炎患者的临床特征

Table 1. Clinical characteristics in 8 cases with anti-NfH antibody-associated encephalitis

病例	文献来源	性别	年龄(岁)	临床表型	症状与体征	合并肿瘤或前驱感染史	NfH-IgG	脑脊液		MRI表现	脑电图	免疫治疗	转归
								白细胞计数( $\times 10^6/L$ )	蛋白定量(mg/L)				
1	McKeon等 <sup>[1]</sup> (2021)	男性	76	脑病	快速进展的记忆力减退,共济失调步态	前列腺癌	脑脊液(+)	正常	正常	正常	正常	—	—
2	McKeon等 <sup>[1]</sup> (2021)	男性	40	脑病	头痛,脑膜刺激征,视物模糊,癫痫发作	非霍奇金淋巴瘤	脑脊液(+)	8	640	T <sub>2</sub> -FLAIR额顶枕叶异常信号,脑白质变性	痫样放电	—	—
3	McKeon等 <sup>[1]</sup> (2021)	男性	41	脑病	精神症状,抑郁	肠病毒感染	脑脊液(+)	14	680	正常	正常	未治疗	死亡
4	McKeon等 <sup>[1]</sup> (2021)	女性	66	脑病	精神症状,睁眼时站立不稳,步态失用,昏迷	HIV感染,CD4>200个/mm <sup>3</sup>	脑脊液(+)	正常	正常	正常	正常	—	—
5	McKeon等 <sup>[1]</sup> (2021)	男性	81	共济失调	小脑性共济失调	霍奇金淋巴瘤	脑脊液(+)	正常	正常	软脑膜强化	正常	—	—
6	McKeon等 <sup>[1]</sup> (2021)	男性	74	脑病,共济失调	眩晕,复视,构音障碍,小脑性共济失调	无	脑脊液(+)	31	930	T <sub>2</sub> -FLAIR双侧小脑高信号	正常	—	—
7	Rettenmaier等 <sup>[8]</sup> (2022)	男性	54	脑病	失语,肌阵挛,反应淡漠	胰腺癌肝转移	脑脊液(+)	6	1020	正常	非特异性弥漫波	未治疗	死亡
8	本文病例	女性	63	脑病	认知功能障碍,癫痫发作,失语	无	血清(+)	12	正常	T <sub>2</sub> WI双侧额顶枕叶多发高信号,双侧颞叶、海马萎缩	频繁痫样放电	IVIg+	改善

—, not reported, 未描述; +, positive, 阳性。NfH, neurofilament heavy chain, 神经丝重链; HIV, human immunodeficiency virus, 人类免疫缺陷病毒; IVIg, intravenous immunoglobulin, 静脉注射免疫球蛋白

占5/8, 5例白细胞计数增多、4例蛋白定量升高, IgG指数均正常; 既往报道的7例患者脑脊液NfH-IgG呈阴性, 而本文患者脑脊液未检测到显著的NfH-IgG阳性信号, 但血清NfH-IgG强阳性, 未合并其他脑炎相关抗体; 头部MRI检查异常占4/8, 2例T<sub>2</sub>-FLAIR高信号、1例T<sub>2</sub>WI显示双侧额颞顶枕叶多发高信号、1例呈软脑膜强化; 神经电生理检测异常占3/8, 脑电图可见痫样放电(2例); 3例随访1~36个月, 中位时间为9个月, 1例经免疫治疗后好转、2例未予免疫治疗均死亡, 其余5例治疗或预后信息不完整(表1)。

抗神经丝蛋白抗体相关脑炎临床表现多样, 最典型症状为亚急性发病和快速进展的中枢神经系统症状, 以脑病以及脑干、小脑或脊髓受累为主; 亦可累及周围神经和自主神经, 表现为感觉异常、自主神经功能障碍如腹胀、直立性低血压、男性勃起障碍等<sup>[7]</sup>; 同时可合并肿瘤。副肿瘤神经综合征是1个或多个肿瘤引起的神经系统免疫应答<sup>[11]</sup>, 肺癌(小细胞肺癌和非小细胞肺癌)、神经内分泌肿瘤、乳腺癌(乳腺腺癌和乳腺肉瘤)、神经母细胞瘤均可表达NF<sup>[12]</sup>, 其中神经内分泌肿瘤相关副肿瘤综合征患者NFL-IgG呈高滴度、NfH-IgG则较少表达<sup>[7]</sup>;

此外, NfH-IgG还在淋巴瘤相关副肿瘤综合征的发生发展中扮演重要角色<sup>[11]</sup>。抗神经丝蛋白抗体相关脑炎亦可能合并感染, 急性埃立克体病或慢性人类免疫缺陷病毒(HIV)感染是常见的感染性诱因。本研究总结的8例抗神经丝重链抗体相关脑炎患者中1例即存在肠病毒感染。

脑脊液NF-IgG阳性对抗神经丝重链抗体相关脑炎最具诊断价值。通常先通过TBA法检测是否存在小脑NF-IgG特征性染色模式, 再通过CBA法明确NF-IgG类型(包括NfH-IgG、NFL-IgG或 $\alpha$ IN-IgG的任意组合), 最终做出诊断<sup>[1]</sup>。根据小脑NF-IgG染色特征识别出两种染色模式: 抗 $\alpha$ IN-IgG和NFL-IgG阳性分布于整个小脑, 尤其是分子层; 抗NfH-IgG阳性主要局限于颗粒层和浦肯野细胞层, 较少分布于分子层<sup>[1,7]</sup>。本文患者NF-IgG染色模式主要局限于小脑浦肯野细胞和分子层, 与NfH-IgG经典染色模式一致。

治疗方面, 有文献报道, 抗神经丝蛋白抗体相关脑炎患者经一线和(或)二线免疫治疗后5/19例完全缓解, 8/19例部分神经功能改善, 5/19例恶化、死亡, 1/19例因继发肿瘤和其他神经系统疾病进展死亡<sup>[13-14]</sup>。早期免疫治疗对预后至关重要, 若不及

时治疗则临床结局较差,本文患者免疫治疗有效。对于难治性或一线和二线免疫治疗效果欠佳的患者,探索新的治疗方法是未来研究焦点。托珠单抗[针对白细胞介素-6(IL-6)]和硼替佐米可能有一定改善作用,与利妥昔单抗或未进行后续治疗的患者相比,接受托珠单抗和硼替佐米治疗的患者可长期获益<sup>[15]</sup>。

本例患者的临床症状与体征、辅助检查等与既往文献既有相符之处,也存在疑问之处:(1)患者的认知功能障碍不能排除多种因素混杂的结果。临床主要表现为亚急性进展的认知功能障碍伴反复癫痫发作,免疫治疗有效,考虑为自身免疫性脑炎,但海马萎缩明显,脑脊液 $A\beta_{1-42}$ 降低、t-tau升高且具有阿尔茨海默病家族史,是否同时合并阿尔茨海默病尚待进一步随访。(2)患者是否合并肿瘤尚不明确。目前的检查(肿瘤标志物筛查以及胸部、腹部和盆腔CT等)提示肿瘤依据不足,受限于经济条件未进一步行PET/CT显像,尚待后续密切随访。

综上所述,抗神经丝重链抗体相关脑炎临床罕见,严重影响患者日常生活活动能力,甚至可致死。目前对该病的认识不足,缺乏系统而完善的临床研究资料。本文报道国内首例抗神经丝重链抗体相关脑炎病例,通过复习文献,对提高抗神经丝重链抗体相关脑炎临床特征的认识具有积极作用,未来亟待研究更有效的早期诊断手段、预后影响因素和治疗方法。

利益冲突 无

### 参 考 文 献

- [1] McKeon A, Shelly S, Zivelonghi C, Basal E, Dubey D, Flanagan E, Madhavan AA, Mariotto S, Toledano M, Tracy JA, Zekeridou A, Pittock SJ. Neuronal intermediate filament IgGs in CSF: autoimmune axonopathy biomarkers [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2021, 8:425-439.
- [2] Haselmann H, Mannara F, Werner C, Planagumà J, Miguez-Cabello F, Schmidl L, Grünwald B, Petit-Pedrol M, Kirmse K, Classen J, Demir F, Klöcker N, Soto D, Doose S, Dalmau J, Hallermann S, Geis C. Human autoantibodies against the AMPA receptor subunit GluA2 induce receptor reorganization and memory dysfunction[J]. *Neuron*, 2018, 100:91-105.e9.
- [3] Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to synaptic receptors and neuronal cell surface proteins in autoimmune diseases of the central nervous system [J]. *Physiol Rev*, 2017, 97:839-887.
- [4] Chen S, Zhang YZH, Shen DD, Zhou QM. The pathogenicity of culprit antibody in autoimmune encephalitis [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2022, 22:1-7. [陈晟, 张仪纵横, 沈丁珂, 周勤明. 论自身免疫性脑炎责任抗体的致病性[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2022, 22:1-7.]
- [5] Mandel-Brehm C, Dubey D, Kryzer TJ, O'Donovan BD, Tran B, Vazquez SE, Sample HA, Zorn KC, Khan LM, Bledsoe IO, McKeon A, Pleasure SJ, Lennon VA, DeRisi JL, Wilson MR, Pittock SJ. Kelch-like protein 11 antibodies in seminoma-associated paraneoplastic encephalitis [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381:47-54.
- [6] Boronat A, Gelfand JM, Gresa-Arribas N, Jeong HY, Walsh M, Roberts K, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Graus F, Rudy B, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to dipeptidyl-peptidase-like protein-6, a subunit of Kv4.2 potassium channels [J]. *Ann Neurol*, 2013, 73:120-128.
- [7] Basal E, Zalewski N, Kryzer TJ, Hinson SR, Guo Y, Dubey D, Benarroch EE, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Lennon VA, McKeon A. Paraneoplastic neuronal intermediate filament autoimmunity [J]. *Neurology*, 2018, 91:e1677-e1689.
- [8] Rettenmaier L, Abdel-Wahed L, McKeon A, Groth CL. Paraneoplastic neuronal intermediate filament presenting as encephalopathy and myoclonus: a case report and literature review [J]. *J Neurol*, 2022, 269:6145-6147.
- [9] Khalil M, Teunissen CE, Otto M, Piehl F, Sormani MP, Gatteringer T, Barro C, Kappos L, Comabella M, Fazekas F, Petzold A, Blennow K, Zetterberg H, Kuhle J. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders [J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14:577-589.
- [10] Trojanowski JQ, Walkenstein N, Lee VM. Expression of neurofilament subunits in neurons of the central and peripheral nervous system: an immunohistochemical study with monoclonal antibodies [J]. *J Neurosci*, 1986, 6:650-660.
- [11] McKeon A, Pittock SJ. Paraneoplastic encephalomyelopathies: pathology and mechanisms [J]. *Acta Neuropathol*, 2011, 122:381-400.
- [12] Zmira O, Halpern AI, Drori T. Anti-neurofilament antibodies and neurodegeneration: markers and generators [J]. *J Neuroimmunol*, 2020, 344:577248.
- [13] Nolan C, DeAngelis LM. The confused oncologic patient: a rational clinical approach [J]. *Curr Opin Neurol*, 2016, 29:789-796.
- [14] Herrmann H, Aebi U. Intermediate filaments: structure and assembly [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2016, 8:a018242.
- [15] Chen S, Zhou QM, Ni Y, Liu J. Yesterday, today and tomorrow of autoimmune encephalitis [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2020, 20:4-8. [陈晟, 周勤明, 倪优, 刘军. 自身免疫性脑炎的昨天、今天与明天 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2020, 20:4-8.]

(收稿日期:2024-04-13)

(本文编辑:彭一帆)

**下期内容预告** 本刊2024年第6期报道专题为神经重症医学,重点内容包括:深入基层医院,普及神经重症管理理念;成人大剂量舒巴坦治疗神经外科重症患者鲍曼不动杆菌感染专家共识;骨窗封闭对中型和重型颅脑创伤小鼠模型影响研究;闭合性颅脑创伤患者脑组织移位程度CT参数与颅内压升高相关分析;颅脑创伤后脑疝患者去骨瓣减压术后脑积水危险因素分析及贝叶斯网络模型构建;腰大池-腹腔分流术治疗脑积水预后影响因素分析;行肠内营养支持重症脑出血患者误吸危险因素及预测效能分析;高血压脑出血新型简易徒手锥颅血肿引流术疗效分析;慢性硬膜下血肿神经内镜手术研究;脑脊液宏基因组学第二代测序在颅内感染诊断与治疗中的应用;重度颅内感染集束化治疗效果分析