

神经系统副肿瘤综合征诊断标准的更新与变化

路爱军 胡怀强

摘要: 神经系统副肿瘤综合征 (paraneoplastic neurological syndromes, PNS) 是由免疫介导的肿瘤远隔效应而非直接侵犯、转移或肿瘤治疗副反应等引起的一组疾病。自 2004 年推荐的诊断标准至今, PNS 的研究取得了很大进展。2021 年专家小组通过共识修订了一套新的 PNS 诊断标准, 重新定义了相关临床表型及抗体, 提出了新的 PNS 临床评分系统。本文就 PNS 诊断标准的更新变化进行阐述, 以期加强对 PNS 新知识的了解。

关键词: 神经系统副肿瘤综合征; 诊断标准; 临床表型; 抗体

中图分类号: R747.9; R73 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-2963 (2022) 06-0501-05

神经系统副肿瘤综合征 (paraneoplastic neurological syndromes, PNS) 是一种由免疫介导的肿瘤远隔效应所引起的神经系统症状, 而不是由肿瘤直接浸润、转移所致, 也非感染、代谢因素或其他形式抗肿瘤治疗等所引起^[1]。目前基于人群 PNS 的流行病学调查很少, 而且免疫抑制剂在肿瘤治疗中的广泛应用可能会导致类似 PNS 的症状发生率增加, 使其诊断较为困难^[2-4]。2004 年国际专家小组制定了一项应用于临床和研究的 PNS 推荐诊断标准^[5]。之后随着 PNS 领域研究的不断进展, 发现了许多新的相关抗体, 2021 年专家小组通过对临床表型、抗体和肿瘤之间的一致性重新评估, 更新了相关概念并提出了新的临床评分系统, 即 PNS-Care 评分^[1]。本文就 PNS 诊断标准的更新变化展开阐述, 以期提高临床决策水平。

1 PNS 诊断标准的更新

2004 年推荐诊断标准中基于肿瘤的存在与否以及经典 PNS 和特异性抗神经元抗体的证据提出了两个级别来定义 PNS 的诊断级别: 明确的 PNS 和可能的 PNS^[5]。在 2021 年诊断标准中将其定义为一类特殊的神经系统疾病: (1) 可累及神经系统任何部位, 临床表现常较为刻板; (2) 其发生与肿瘤相关; (3) 存在免疫介导的发病机制, 其可由经常出现特定神经元抗体支持。并结合临床表型、抗体及肿瘤一致性, 通过 PNS-Care 评分将 PNS 划分为 3 个诊断级别, 即明确的、很可能的和可能的

PNS (表 1)^[1]。

表 1 PNS-Care 评分量表^[1]

项目	分值
临床水平 ¹	
高风险表型	3
中风险表型	2
流行病学定义的表型与肿瘤无关	0
抗体水平 ²	
高风险抗体 (>70% 与肿瘤相关)	3
中风险抗体 (30%~70% 与肿瘤相关)	2
低风险抗体 (<30% 与肿瘤相关) 或阴性	0
肿瘤	
发现肿瘤, 且与表型和存在的抗体一致, 或不一致但已证实抗原表达	4
未发现肿瘤 (或与表型和存在抗体不一致) 但随访 <2 年	1
未发现肿瘤, 且已随访 >2 年	0
诊断级别	
确诊的 PNS: ≥8 分	
很可能的 PNS: 6~7 分	
可能的 PNS: 4~5 分	
非 PNS: ≤3 分	

注: PNS: 神经系统副肿瘤综合征; ¹ 高风险表型既往称为经典型 PNS, 肿瘤是其重要触发因素, 表型常提示为副肿瘤性病因, 包括脑脊髓炎、边缘性脑炎、斜视性眼阵挛-肌阵挛等; 中风险表型多是伴或不伴肿瘤的神经系统疾病, 尤其是在没有找到其他解释的情况下, 若神经元特异性抗体检测阳性可考虑为中风险表型; ² 高风险抗体多数针对细胞内抗原, 是 PNS 的生物学标志物; 中风险抗体与肿瘤的关联程度低, 但目标抗原在神经元和肿瘤中都有表达; 低风险抗体, 目标抗原在相关肿瘤中低表达或不表达

需要注意的是, 诊断级别为“可能的”或“很可能的”PNS 会随着随访时间 (大于或小于 2 年) 的推移而发生改变。但如果超过 2 年仍未发现肿瘤或与表型、抗体不一致的肿瘤, 则应降低诊断级别。例如 Lambert-Eaton 肌无力综合征 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome, LEMS) 伴电压门控钙通道 (VGCC) 抗体阳性, 但在诊断时没有肿瘤的

doi: 10.3969/j.issn.1006-2963.2022.06.010

作者单位: 250031 解放军第九六〇医院神经内科 (路爱军为潍坊医学院临床医学硕士研究生)

通信作者: 胡怀强, Email: huhuaiqiang@126.com

患者的评分为 6 分(“很可能的”)。如果在 18 个月后发现小细胞肺癌(SCLC),诊断将升级为“确诊的”(9 分),但如果超过 2 年未发现肿瘤或不一致的肿瘤,则诊断将降级为“可能的”(5 分)。

2 PNS 的临床表型

2004 年将 PNS 分为经典综合征和非经典综合征,其中经典 PNS 综合征包括脑脊髓炎(encephalomyelitis, EM)、边缘性脑炎(limbic encephalitis, LE)、亚急性小脑变性、斜视性眼阵挛-肌阵挛(opsoclonus-myoclonus syndrome, OMS)、感觉神经元病(sensory neuropathy, SNN)、慢性胃肠道假性梗阻(chronic gastrointestinal pseudo-obstruction)、LEMS 及皮炎。2021 年国际专家小组则建议用高风险表型一词替代经典综合征,并引入中风险表型的概念。尤为重要的更新是对于几种可能与肿瘤有关的神经系统疾病,如炎症性肌病(皮炎、多发性肌炎和坏死性肌病)、重症肌无力(myasthenia gravis, MG)、单克隆丙种球蛋白病伴多发性神经病和副肿瘤性视网膜病、视神经炎和耳蜗-前庭病等未纳入到新的修订标准中,而这些曾

在 2004 年推荐标准中为非经典症状。

2.1 高风险表型 专家小组把部分特定的临床表现定义为高风险表型,替代经典典型 PNS,常提示副肿瘤性病因。肿瘤是这些表型的重要触发因素,因此,它们可帮助寻找潜在肿瘤,搜索肿瘤的范围取决于患者的人口统计学特征和神经元抗体类型(表 2~4)。高风险表型包括:(1)脑脊髓炎;(2)LE;(3)快速进展性小脑综合征(rapidly progressive cerebellar syndrome)既往称为“亚急性小脑变性”;(4)OMS;(5)感觉神经元病;(6)胃肠道假性梗阻;(7)LEMS。其中,LE 和快速进展性小脑综合征内容变化较大。

2.1.1 LE:LE 的诊断标准于 2016 年更新^[6],该表型自 2004 年以来,在抗体发现方面取得了较大的进展。作为主要与肿瘤相关表型的历史概念在过去 16 年中发生了巨大变化^[7]。由于 LE 一些少见的类型几乎总与肿瘤相关,故仍被视为高风险表型。目前副肿瘤性和非副肿瘤性 LE 患者的神经系统表现可能无法区分,一些相关抗体如抗 GABA_BR 抗体和抗 AMPAR 抗体在超过 50% 的病例中可表现为副肿瘤性 LE。此外,抗 Hu

表 2 高风险抗体在 PNS 中的分布情况(>70% 与肿瘤相关)

抗体	神经系统表型	肿瘤 出现率(%)	常见肿瘤	性别、年龄相关及其他特征
Hu	SNN, EM, LE	85	在 SCLC 中阳性率远高于 NSCLC,也见于其他神经内分泌肿瘤和神经母细胞瘤	LE 在 <18 岁患者中通常为非副肿瘤性
CV2/CRMP5	EM, SNN	>80	SCLC 和胸腺瘤	相对于合并 SCLC 的患者,合并胸腺瘤的患者更年轻,更常出现 MG,而较少出现神经系统疾病
SOX1	LEMS 伴或不伴快速进展性小脑综合征	>90	SCLC	与 SCLC 的相关性强于与特定神经系统表现的相关性
PCA2	感觉运动神经病、快速进展性小脑综合征和 EM	80	SCLC, NSCLC 和乳腺癌	—
Amphiphysin	多发性神经根神经病、SNN, EM, SPS	80	SCLC 和乳腺癌	通常与相关抗体共存;孤立性抗 amphiphysin 抗体阳性女性患者,多伴乳腺癌和 SPS
Ri	脑干/小脑综合征、OMS	>70	在乳腺癌中的阳性率高于肺癌(包括 SCLC 和 NSCLC)	多见于女性乳腺癌、男性肺癌患者
Yo	快速进展性小脑综合征	>90	卵巢癌和乳腺癌	患者几乎均为女性,如为男性,应证实肿瘤抗原表达
Ma2	LE、间脑炎和脑干脑炎	>75	睾丸癌和 NSCLC	伴睾丸肿瘤的年轻男性常为 Ma2 抗体阳性;伴 NSCLC 的老年患者常为 Ma1/2 抗体双阳性
Tr/DNER	快速进展性小脑综合征	90	霍奇金淋巴瘤	—
KLHL11	脑干/小脑综合征	80	睾丸癌	年轻男性

注:PNS:神经系统副肿瘤综合征;CRMP5:坍塌反应调节蛋白 5;DNER:Delta/Notch 样表皮生长因子相关受体;KLHL11:Kelch 样蛋白 11;SNN:感觉神经元病;EM:脑脊髓炎;LE:边缘性脑炎;SCLC:小细胞肺癌;NSCLC:非小细胞肺癌;MG:重症肌无力;LEMS:Lambert-Eaton 肌无力综合征;SPS:僵人综合征;OMS:斜视性眼阵挛-肌阵挛综合征;—:无相关内容

抗体和抗 Ma2 抗体几乎总见于成人患者,并与潜在的肿瘤有关,而在儿童患者中检测到抗 Hu 抗体非常罕见,且常不伴肿瘤。

2.1.2 快速进展性小脑综合征:既往称亚急性小脑变性,2021 年诊断标准中将其定义为快速进展性小脑综合征,以快速进展的小脑症状为特征,疾病早期无实质性小脑萎缩。步态共济失调可能是主要的或惟一的初始表现,但在病程后期出现躯干和肢体受累才能将其称为快速进展性小脑综合征。曾有学者报道过超急性起病,缓慢进展或隐匿性临床过程貌似神经退行性疾病的病例^[8]。一般情况下,患者常在不到 3 个月的时间内迅速发展为严重的双侧小脑综合征,日常活动受限。专家小组提出目前无法鉴别伴或不伴肿瘤病例的临床表现,因此在提及临床综合征时应避免使用“副肿瘤性小脑变性”。

2.2 中等风险表型 专家小组建议,当发病后迅速进展(<3 个月),或脑脊液检测结果、脑/脊髓 MRI 提示炎症发现时,则考虑为可能的中风险表型,并列出了部分最具提示性的表型。如果符合“可能的”自身免疫性脑炎诊断标准并检测到高或中风险抗体,则可将其视为中风险表型(确诊的 LE 除外)。这尤其适用于不局限于边缘系统的多灶性或弥漫性受累的病例,如抗 GABA_AR 脑炎在成人患者中与恶性胸腺瘤相关^[9]。

2.2.1 抗 NMDAR 脑炎:抗 NMDAR 脑炎是一种具有明确诊断标准但不常见肿瘤关联的疾病^[6]。儿童和成年男性患者很少合并肿瘤,但 18~35 岁

的女性常合并卵巢畸胎瘤,发病率在 35%~50% 之间。该病患者中未成熟的卵巢畸胎瘤虽不常见,但出现率比一般人群高,其他恶性肿瘤几乎只见于老年患者。

2.2.2 脑干脑炎:通常见于抗 Ma2 抗体阳性的睾丸肿瘤或非小细胞肺癌(NSCLC)^[10]。Ma2 抗体阳性的脑干脑炎可伴有间脑受累,表现为白天过度嗜睡/发作性睡病、食欲亢进、体温过高和内分泌异常。球部功能障碍和中枢性低通气是 Hu 抗体的特征,而 OMS 和下颌肌张力障碍常见于 Ri 抗体^[11]。感音神经性耳聋常见于 KLHL11 抗体阳性合并睾丸癌或畸胎瘤的脑干脑炎。

2.2.3 Morvan 综合征:恶性胸腺瘤是其最常见的肿瘤,常伴重症肌无力。Morvan 综合征多伴 CASPR2 抗体阳性,有时可同时与 LGI1 和轴突生长诱导因子(Netrin)1 受体抗体共存^[12]。值得注意的是,LE 和神经性肌强直同时发生不应该被认为是 Morvan 综合征。

2.2.4 孤立性脊髓病:孤立性脊髓病作为副肿瘤表现可能有不同的临床演变,主要与乳腺癌和肺癌有关,伴 CV2/CRMP5 抗体和/或 amphiphysin 抗体阳性。但有些患者可能无神经元抗体,在这种情况下,当 MRI 表现为孤立脊髓病变又无其他诊断选择时,应考虑副肿瘤来源的可能性。

2.2.5 僵人综合征(stiff-person syndrome,SPS):副肿瘤性 SPS 主要与 amphiphysin 抗体阳性的乳腺癌有关,非副肿瘤 SPS 主要与抗 GAD65 抗体相关。与非副肿瘤 SPS 相比,amphiphysin 相关的副肿瘤

表 3 中风险抗体在 PNS 中分布情况(30%~70%与肿瘤相关)

抗体	神经系统表型	肿瘤出现率(%)	常见肿瘤	性别、年龄相关及其他特征
AMPA	边缘性脑炎	>50	SCLC 和恶性胸腺瘤	当合并其他肿瘤神经抗体时,副肿瘤性来源可能性更大
GABA _B R	边缘性脑炎	>50	SCLC	副肿瘤病例在老年男性、吸烟者中更常见,伴相关的抗 KCTD16 抗体;多数年轻患者为副肿瘤性
mGluR5	脑炎	约 50	霍奇金淋巴瘤	—
P/Q 型 VGCC	LEMS、快速进展性小脑综合征	分别为 50%、约 90	SCLC	合并 N 型 VGCC 抗体者可能在副肿瘤性 LEMS 中较常见
NMDAR	抗 NMDAR 脑炎	38	卵巢或卵巢外畸胎瘤	肿瘤多为卵巢畸胎瘤,主要见于 12~45 岁的女性(50%)。老年患者合并肿瘤可能性较低(<25%)。儿童副肿瘤性病例罕见(<10%)
CASPR2	Morvan 综合征	50	恶性胸腺瘤	仅在 Morvan 综合征情况下,才应被视为中风险抗体

注:PNS:神经系统副肿瘤综合征;AMPA:α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体;GABA_BR:γ-氨基丁酸 B 受体;mGluR5:代谢型谷氨酸受体 5;VGCC:电压门控钙通道;NMDAR:N-甲基-D-天冬氨酸受体;CASPR2:接触蛋白相关蛋白 2;LEMS:Lambert-Eaton 肌无力综合征;SCLC:小细胞肺癌;KCTD16:含钾通道四聚化结构域 16;—:无相关内容

表 4 低风险抗体在 PNS 中的分布情况(<30%与肿瘤相关)

抗体	神经系统表型	肿瘤出现率(%)	常见肿瘤	性别、年龄相关及其他特征
mGluR1	小脑性共济失调	30	大多数为血液系统肿瘤	—
GABA _A R	脑炎	<30	恶性胸腺瘤	儿童副肿瘤性来源的发生率(10%)低于成人(60%)
CASPR2	LE, 获得性神经性肌强直 (Isaac 综合征) 和 Morvan 综合征	<30	恶性胸腺瘤	Morvan 综合征多与恶性胸腺瘤相关(50%), 而 LE 几乎总是非副肿瘤性
GFAP	脑膜脑炎	约 20	卵巢畸胎瘤和腺癌	可为抗 NMDAR 脑炎伴卵巢畸胎瘤的免疫伴随物
GAD65	LE、SPS 和小脑性共济失调	<15	SCLC, 其他神经内分泌肿瘤和恶性胸腺瘤	副肿瘤性患者年龄较大, 且多为男性, 伴相关神经元抗体和非典型临床表现
LGI1	LE	<10	恶性胸腺瘤和神经内分泌肿瘤	副肿瘤性病例主要见于 Morvan 综合征伴血清 LGI1 和 CASPR2 抗体阳性患者
DPPX	脑炎伴中枢神经系统过度兴奋和 PERM	<10	B 细胞肿瘤	—
GlyR	LE 和 PERM	<10	恶性胸腺瘤和霍奇金淋巴瘤	—
AQP4	视神经脊髓炎谱系疾病	<5	腺癌	年龄较大和男性的患者, 发病时会有严重恶心/呕吐的症状
MOG	MOG 抗体相关疾病	5 例报道	大多数为卵巢畸胎瘤	—

注: PNS: 神经系统副肿瘤综合征; mGluR1: 代谢型谷氨酸受体 1; GABA_AR: γ-氨基丁酸 A 受体; CASPR2: 接触蛋白相关蛋白 2; GFAP: 胶质纤维酸性蛋白; GAD: 谷氨酸脱羧酶; LGI1: 富亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1; DPPX: 二肽基肽酶样蛋白 6; GlyR: 甘氨酸受体; AQP4: 水通道蛋白 4; MOG: 髓鞘少突胶质细胞糖蛋白; LE: 边缘性脑炎; SPS: 僵人综合征; PERM: 伴强直和肌阵挛的进行性脑脊髓炎; SCLC: 小细胞肺癌; NMDAR: N-甲基-D-天冬氨酸受体; —: 无相关内容

SPS 患者年龄较大, 且常累及颈部和上肢。

2.2.6 副肿瘤性多发性神经根神经病: 该病最常见的抗体是抗 CV2/CRMP5 抗体、amphiphysin 抗体和 PCA2/MAP1B 抗体, 通常出现在 SCLC 或乳腺癌中。在肿瘤患者中, 出现符合吉兰-巴雷综合征或慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病诊断标准的神经病变不应被认为是副肿瘤性, 除非证实存在高风险抗体。

3 PNS 相关抗体及其与肿瘤的关联

临床研究表明, PNS 相关抗体倾向于与某些特定类型的肿瘤相关, 且存在年龄和性别依赖性, 因此 PNS 相关抗体对寻找潜在肿瘤十分重要。2004 年推荐标准提出 PNS 相关抗体分为: 特征性抗体和部分特征性抗体, 其中特征性抗体有抗 Hu、Yo、CV2、Ri、Ma2、Anti-amphiphysin 抗体, 部分特征性抗体有抗 Tr、ANNA3、Anti-Zic4、PCA2、Anti-mGluR1 抗体。近 16 年来, 多种新的针对神经元细胞内蛋白的抗体在 PNS 中被鉴定和描述, 而且发现针对神经元表面抗原的致病性抗体可伴或不伴肿瘤, 因此 2021 年专家小组对肿瘤抗神经

元抗体进行了新的定义。根据与肿瘤关联率, 将其分为三组: 高风险抗体(>70%与肿瘤相关), 多见于高风险表型, 主要针对细胞内抗原, 目前被认为不具有直接致病性, 而仅是 PNS 的生物标志物。中风险抗体(30%~70%与肿瘤相关), 与肿瘤的关联程度较低, 但目标抗原在神经元和肿瘤中都有表达, 常见于高风险表型和中风险表型。低风险抗体(<30%与肿瘤相关), 抗原在相关肿瘤中低表达或不表达。并提出除 OMS 外, 明确的 PNS 诊断需要存在高或中危险抗体, 但作为例外情况, 神经母细胞瘤或 SCLC 相关的 OMS 可无特异性相关抗体(表 2~4)。

4 PNS 相关抗体的检测

神经元抗体已成为 PNS 非常重要的生物标志物, 证实神经元抗体的存在对诊断 PNS 具有特别意义, 目前金标准检测方法包括啮齿动物脑组织免疫组织化学/免疫荧光(IHC/IF), 以及使用重组蛋白免疫印迹(针对大多数靶向细胞内抗原的抗体)或基于细胞底物的实验(CBA 法, 针对细

表 5 关于 PNS 相关抗体检测的一些建议

1. 同时检测血清和脑脊液样本以确定抗体,这对于针对神经元表面抗原的抗体尤其重要
2. 不加区分和没有重点的检测增加了假阳性和假阴性结果的可能
3. IgM 型抗体、IgA 型抗体具有和 IgG 型抗体一样的诊断意义,不可忽略
4. 对血清中阳性但脑脊液中阴性的抗神经元表面抗体,特别是如果患者为高风险或中风险表型,则需要重新进行评估
5. 如果使用商业化试剂盒仅检测了血清样本,出现抗体滴度低和/或结果与临床表型不一致的情况,则要经脑免疫组织化学法进一步检测证实
6. 抗体检测应寻求专业的机构,并严格评估与患者神经系统表型和/或肿瘤不一致抗体的阳性结果(如癫痫发作的男性患者伴 Yo 抗体阳性)
7. 高度怀疑 PNS 但神经抗体阴性患者的血清和脑脊液应重新检测(理想情况下,所有样本均应在经验丰富的研究环境中进行检测)

胞表面或突触蛋白抗体)进行验证性研究^[8]。其中脑免疫组化不适用于 P/Q 型 VGCC 抗体和甘氨酸受体抗体 2 种抗体的检测,组织免疫组化对于 SOX1 抗体的检测价值尚不明确。2021 年更新的诊断标准中形成了有关抗体检测的建议(表 5)。

5 肿瘤的筛查

在临床研究中如何寻找潜在的肿瘤,2004 年推荐标准中并未提及,2021 年标准中提出当怀疑为 PNS 时,应及时按上述表型或抗体类型启动肿瘤筛查。患者可以同时合并 1 种及/或以上的肿瘤,因此,如果发现的肿瘤对于所怀疑表型或抗体类型属于非典型者,则应考虑筛查是否存在其他肿瘤。当初次肿瘤筛查为阴性时,对于高风险表型伴高风险抗体或中风险抗体的患者,应每 4~6 个月进行复查并持续 2 年,最终根据筛查结果并结合危险因素、临床演变等进行诊断级别的调整;对于不符合上述情况的患者以及伴较低风险抗体的患者,在初始诊断评估时进行全面的肿瘤筛查即可;对难治性或复发性神经系统疾病(如抗 NMDAR 脑炎)患者可考虑进行肿瘤再次筛查。

综上,PNS 领域的研究在不断进步,不断发展,PNS 诊断标准也在不断完善。2021 年版 PNS 诊断标准的更新,在很大程度上提高了对 PNS 的临床认知程度及决策水平。当然,当前关于 PNS 相关抗体与肿瘤之间关系的研究,仍然是一项具有挑战性的任务,尚需进一步探索。

参考文献:

- [1] Graus F, Vogrig A, Muñoz-Castrillo S, et al. Updated diagnostic criteria for paraneoplastic neurologic syndromes [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021, 8(4):e1014.
- [2] Vogrig A, Gigli GL, Segatti S, et al. Epidemiology of paraneoplastic neurological syndromes: a population-based

study[J]. *J Neurol*, 2020, 267(1):26-35.

- [3] Hébert J, Riche B, Vogrig A, et al. Epidemiology of paraneoplastic neurologic syndromes and autoimmune encephalitis in France [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 7(6):e883.
- [4] Vogrig A, Fouret M, Joubert B, et al. Increased frequency of anti-Ma2 encephalitis associated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019, 6(6):e604.
- [5] Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75(8):1135-1140.
- [6] Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(4):391-404.
- [7] Graus F, Escudero D, Oleaga L, et al. Syndrome and outcome of antibody-negative limbic encephalitis[J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25(8):1011-1016.
- [8] Simard C, Vogrig A, Joubert B, et al. Clinical spectrum and diagnostic pitfalls of neurologic syndromes with Ri antibodies [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 7(3):e699.
- [9] Spatola M, Petit-Pedrol M, Simabukuro MM, et al. Investigations in GABA_A receptor antibody-associated encephalitis[J]. *Neurology*, 2017, 88(11):1012-1020.
- [10] Dalmau J, Graus F, Villarejo A, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis [J]. *Brain*, 2004, 127(pt 8):1831-1844.
- [11] Pittock SJ, Parisi JE, McKeon A, et al. Paraneoplastic jaw dystonia and laryngospasm with antineuronal nuclear autoantibody type 2 (anti-Ri)[J]. *Arch Neurol*, 2010, 67(9):1109-1115.
- [12] Muniz-Castrillo S, Joubert B, Elsensohn MH, et al. Anti-CASPR2 clinical phenotypes correlate with HLA and immunological features[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(10):1076-1084.

(收稿日期:2021-11-9)

(本文编辑:邹晨双)