

自身免疫性小脑炎相关抗神经抗体的筛查与临床意义

任海涛¹ 徐晓璐¹ 关鸿志¹ 范思远¹ 钱敏¹ 杨洵哲¹ 李力波¹ 马明圣²

邸卫英³ 张炜华⁴ Fechner Kai⁵ 彭斌¹ 崔丽英^{1,6}

¹ 中国医学科学院北京协和医院神经科 100730; ² 中国医学科学院北京协和医院儿科 100730; ³ 河北大学附属医院神经科, 河北保定 071000; ⁴ 北京儿童医院神经科, 北京 100045; ⁵ Institute of Experimental Immunology Affiliated to Euroimmun AG, Lübeck, Germany; ⁶ 中国医学科学院神经科学中心, 北京 100730

通信作者: 关鸿志, Email: guanhz@263.net

【摘要】 目的 在病因未明的小脑性共济失调患者中筛查自身免疫性小脑炎(autoimmune cerebellitis, AC)相关抗体并探讨其临床意义。**方法** 收集病因未明的小脑性共济失调患者(来自2016—2018年北京协和医院神经科门诊和住院患者、北京脑炎协作组成员单位提供的病例)的血清和(或)脑脊液,进行AC相关抗神经抗体检测。采用德国欧蒙公司的间接免疫荧光试剂盒、间接免疫荧光转染细胞(基于细胞底物的实验)法和猴小脑组织(基于组织底物的实验)多抗原共片生物马赛克。所检测的AC抗体谱包括抗谷氨酸脱羧酶65(glutamic acid decarboxylase 65, GAD65)、锌指蛋白4(zinc finger protein 4, ZIC4)、Tr[delta/notch样表皮生长因子相关受体(delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor, DNER)]、三磷酸肌醇受体1(inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptor 1, ITPR1)、Homer同源蛋白3(homer protein homolog 3, Homer-3)、神经软骨素(neurochondrin, NCDN)、碳酸酐酶相关蛋白Ⅷ(carbonic anhydrase-related protein Ⅷ, CARP Ⅷ)和浦肯野细胞2型(Purkinje cell antibody 2, PCA2)抗体。**结果** 全部400例患者中共8例患者通过该AC抗体谱检测到抗神经抗体(检出比例2%),其中包括抗GAD65抗体阳性2例,抗Tr(DNER)抗体阳性2例,抗PCA-2抗体阳性1例,抗Homer-3抗体阳性1例,抗NCDN抗体阳性2例。8例患者均临床主要表现为小脑性共济失调,部分患者合并边缘性脑炎,1例抗GAD65抗体阳性患者合并小细胞肺癌,8例患者接受免疫治疗,4例患者部分有效。**结论** 自身免疫性小脑共济失调是获得性小脑性共济失调的病因之一,AC抗体谱的检测有助于该病的诊断。新AC抗体谱阳性患者多数为非肿瘤性AC,部分病例免疫治疗有一定效果。

【关键词】 神经系统自身免疫疾病; 自身抗体; 脑炎; 小脑共济失调

DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.04.009

Autoantibody screening for the diagnosis of autoimmune cerebellitis

Ren Haitao¹, Xu Xiaolu¹, Guan Hongzhi¹, Fan Siyuan¹, Qian Min¹, Yang Xunzhe¹, Li Libo¹, Ma Minsheng², Di Weiying³, Zhang Weihua⁴, Fechner Kai⁵, Peng Bin¹, Cui Liying^{1,6}

¹Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; ²Department of Pediatrics, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; ³Department of Neurology, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding, Hebei 071000, China; ⁴Beijing Children's Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100045, China; ⁵Institute of Experimental Immunology Affiliated to Euroimmun AG, Lübeck, Germany; ⁶Center for Neuroscience, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Guan Hongzhi, Email: guanhz@263.net

【Abstract】 Objective To establish a test of autoantibody-panel for the diagnosis of autoimmune cerebellitis (AC) and determine the prevalence of AC in patients with cerebellar ataxia of unknown etiology. **Methods** Autoantibody screening tests with indirect immunofluorescence were performed in serum and cerebrospinal fluid (CSF) samples of 400 previously 'idiopathic' Chinese patients with cerebral ataxia (inpatients and outpatients in Peking Union Medical College Hospital or referred from hospitals of Beijing Encephalitis Group from 2016 to 2018). Immunotherapy was given to autoantibody positive patients and the effectiveness of immunotherapy was assessed. Detailed AC autoantibodies panel included anti-glutamate

decarboxylase 65 (GAD65) antibody, anti-Tr (delta notch-like epidermal growth factor-related receptor (DNER)) antibody, anti-zinc finger protein 4 (ZIC4) antibody, anti-inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptor 1 (ITPR1) antibody, anti-homer protein homolog 3 (Homer 3) antibody, anti-neurochondrin (NCDN) antibody, anti-carbonic anhydrase-related protein (CARP) antibody and anti-Purkinje cell antibody 2 (PCA2) antibody.

Results Eight out of 400 (2%) ataxia patients were positive for this AC panel tests, of whom two were positive for anti-GAD65 antibody, two for anti-Tr antibody, one for anti-PCA2 antibody, one for anti-Homer 3 antibody and two were positive for serum anti-NCDN antibody. Autoantibodies against ZIC4, ITPR1 and CARP were not detected in this cohort. Two of the eight ataxia patients also presented with limbic encephalitis, and only one anti-GAD antibody patient was screened with underlying small cell lung carcinoma (SCLC). All the eight patients received immunotherapy and four experienced partial response.

Conclusions Autoimmune cerebellitis is the cause of acquired cerebellar ataxia. Tests of autoantibodies associated with AC have diagnostic value for paraneoplastic and non-paraneoplastic cerebellar ataxia. Immunotherapy may yield partial response in patients with AC.

【Key words】 Autoimmune diseases of the nervous system; Autoantibodies; Encephalitis; Cerebellar ataxia

Conflicts of interest: None declared

DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.04.009

自身免疫性小脑炎(autoimmune cerebellitis, AC)又称自身免疫性小脑共济失调(autoimmune cerebellar ataxia, ACA)是获得性小脑性共济失调的病因之一,与AC有关的抗神经抗体检测对该病具有确诊意义。与遗传小脑性共济失调相比,AC具有相对的可治性,但由于其相对少见,临床上缺少实用的抗神经抗体检测方法,因此国内报道甚少。与经典的副肿瘤性小脑性共济失调对应抗Hu、Yo、amphiphysin等抗体相比,自身免疫性小脑共济失调涵盖的相关抗体更为多样。2015年德国海德堡大学的Jarius和Wildemann^[1-3]教授在*Journal of Neuroinflammation*杂志发表了名为“美杜莎共济失调”(Medusa-head ataxia)的综述,详细阐述了AC及其相关抗体。这组抗体多数在间接免疫荧光实验中与小脑浦肯野细胞的胞质和树突结合,因呈现形状如女巫美杜莎的“海蛇头”而得名。为筛查AC患者,我们制定了包括8种新抗体的AC抗体谱检测方案,将抗谷氨酸脱羧酶65(glutamic acid decarboxylase 65, GAD65)、锌指蛋白4(zinc finger protein 4, ZIC4)、Tr[delta/notch样表皮生长因子相关受体(delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor, DNER)]、三磷酸肌醇受体1(inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptor 1, ITPR1)、Homer同源蛋白3(homer protein homolog 3, Homer-3)、神经软骨素(neurochondrin, NCDN)、碳酸酐酶相关蛋白VIII(Carbonic anhydrase-related protein VIII, CARP VIII)和浦肯野细胞2型(purkinje cell antibody 2, PCA2)抗体等作为AC组套检测,采用间接免疫荧光转染细胞[基于细胞底物的实验(cell based

assay, CBA)]基质和猴小脑组织[基于组织底物的实验(tissue based assay, TBA)]基质多抗原生物马赛克,对病因未明的小脑性共济失调患者进行AC抗体筛查,现总结如下。

资料和方法

一、研究对象

本研究为封闭式筛查试验,血清和脑脊液样本来自2016—2018年北京协和医院神经科门诊、住院患者以及北京脑炎协作为成员单位提供的病因未明的小脑性共济失调病例。所有入组病例均需提供完整的临床资料,并初步排除遗传、代谢及药物相关等病因。通过北京协和医院神经科脑炎与副肿瘤综合征登记系统,建立临床资料与样本登记流程,筛查流程为自身免疫性脑炎抗体谱[包括抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)抗体、抗富亮氨酸胶质瘤失活蛋白1(leucine-rich glioma inactivated-1, LGI1)抗体、抗γ-氨基丁酸B型受体(gamma-aminobutyric acid B receptor, GABA_BR)抗体、抗接触蛋白相关蛋白2(contactin-associated protein like 2, CASPR2)、抗α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体1(α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor 1, AMPAR1)抗体、抗α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体2(α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor 2, AMPAR2)抗体、抗二肽基肽酶样蛋白(dipeptidyl-peptidase-like protein-6, DPPX)抗体)]和副肿瘤抗体谱(抗Hu、Yo、Ri、Cv2、Ma2、amphiphysin抗体)及炎性脱髓鞘

性疾病相关抗体[抗水通道蛋白 4(aquaporin-4, AQP4)抗体、抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG)抗体]均为阴性,根据患者临床表现为小脑性共济失调入组筛查。对该 AC 抗体谱阳性患者进行临床评估、免疫治疗与随访。临床评估与登记根据北京协和医院《脑炎与副肿瘤神经综合征登记项目》(项目由北京协和医院医学伦理委员会批准,项目编号 JS-891),所有患者均签署了知情同意书,同意其临床资料与标本用于临床研究。

二、AC 抗体谱检测

AC 新抗体谱方案由北京协和医院神经科实验室与德国欧蒙医学实验免疫学实验室(EUROIMMUN Lübeck Medical Laboratory)合作制定,包括 GAD65、Tr (DNER)、ZIC4、ITPR1、Homer-3、NCDN、PCA2、CARP 在内的转染细胞(CBA)基质和猴小脑组织(TBA)基质多抗原生物马赛克,采用间接免疫荧光法。检测步骤:滴加待测血清或血浆(1:10 磷酸缓冲液稀释)、脑脊液(原液)各 30 μ l 至加样板的反应区,然后将载片有生物薄片的一面朝下,与加样板相对应的凹槽紧密对合,反应即刻开始,室温温育 30 min,磷酸缓冲液冲洗,滴加 25 μ l 异硫氰酸荧光素标记的羊抗人 IgG 在室温温育 30 min,磷酸缓冲液冲洗,置于荧光显微镜下观察。

结果判读:转染细胞荧光形态与阳性对照一致,滴度的判读根据阳性细胞的比例和荧光的强弱进行判断观察,组织学(TBA)法观察猴小脑颗粒层、分子层以及浦肯野细胞的胞质、胞核、树突等形态结构的特异荧光模型。

三、治疗及评估

对抗体阳性的小脑性共济失调患者,采用激素和(或)静脉免疫球蛋白治疗,部分患者接受吗替麦考酚酯(mycophenolatemofetil, MMF)的长程免疫治疗。具体免疫治疗方案参考中华医学会神经病学分会的《中国自身免疫性脑炎诊治专家共识》^[4],以及自身免疫性脑炎 MMF 诱导期与维持期方案^[5]。治疗前、后均采用改良的 Rankin 量表(modified Rankin Scale, mRS)对患者的神经功能状态进行评估。

结 果

一、抗体检测结果

2016—2018 年共有 400 例患者的血清和脑脊液进行了 AC 抗体筛查,检出阳性病例 8 例,包括抗 GAD65 抗体阳性 2 例,血清和脑脊液均为阳性;Tr (DNER)抗体阳性 2 例,血清和脑脊液均为阳性;抗 PCA2 抗体阳性 1 例,血清和脑脊液均为阳性;抗 Homer-3 抗体阳性 1 例,为血清检测阳性,脑脊液阴性;抗 NCDN 抗体阳性 2 例,2 例均为血清检测阳性,脑脊液阴性。未检测到抗 ZIC4、ITPR1 和 CARP 抗体阳性病例。阳性血清在猴小脑(TBA 法)组织上表现出具有特征性的免疫荧光模型,TBA 法与 CBA 法实验结果见图 1。该 AC 抗体谱在病因未明小脑性共济失调患者中的检出率为 2%(8/400)。

二、临床资料

8 例患者均表现为急性或亚急性起病的小脑性共济失调,且均具有下肢共济失调、行走不稳的表现;伴有眩晕 5 例,上肢共济失调者 5 例,构音障碍者 5 例。伴有近记忆减退者、精神行为异常者 2 例,其他临床表现未见异常。发现恶性肿瘤者 1 例:例 7 抗 GAD65 抗体阳性合并小细胞肺癌(表 1)。辅助检查:脑脊液检查白细胞升高者 2 例,脑脊液细胞学 4 例提示淋巴细胞性炎症,脑脊液特异性寡克隆区带阳性者 4 例。8 例均行头颅 MRI 检查,提示小脑萎缩者 3 例,5 例未见明显异常(表 2)。8 例患者接受免疫治疗,包括糖皮质激素(7 例),静脉注射免疫球蛋白(5 例)、MMF(3 例),4 例患者部分有效(表 3)。

讨 论

我们采用了包括 8 种新抗体的 AC 相关抗体组合对病因未明的小脑性共济失调患者进行筛查,共入组 400 例患者,总的 AC 抗体谱阳性病例比例为 2%(8/400),这提示 AC 是小脑性共济失调的少见病因。目前国际上关于 AC 研究多为针对单一抗体或合并其他副肿瘤相关抗体的研究,尚无类似 AC 抗体谱筛查结果。但考虑到该 AC 抗体组合涵盖有限,而且 AC 的相关抗体还在被逐步发现和报道,因此 2% 并不能代表 AC 实际的患病比例。而且,相对小脑性共济失调的常见病因——遗传变性,AC 具有一定的病因可治性,因此在病因未明的小脑性共济失调患者中进行抗体筛查,及时诊断其中 AC 病例具有必要性。

本组抗体阳性 AC 病例以非副肿瘤性为主,仅有 1 例抗 GAD65 抗体阳性患者合并小细胞肺癌。

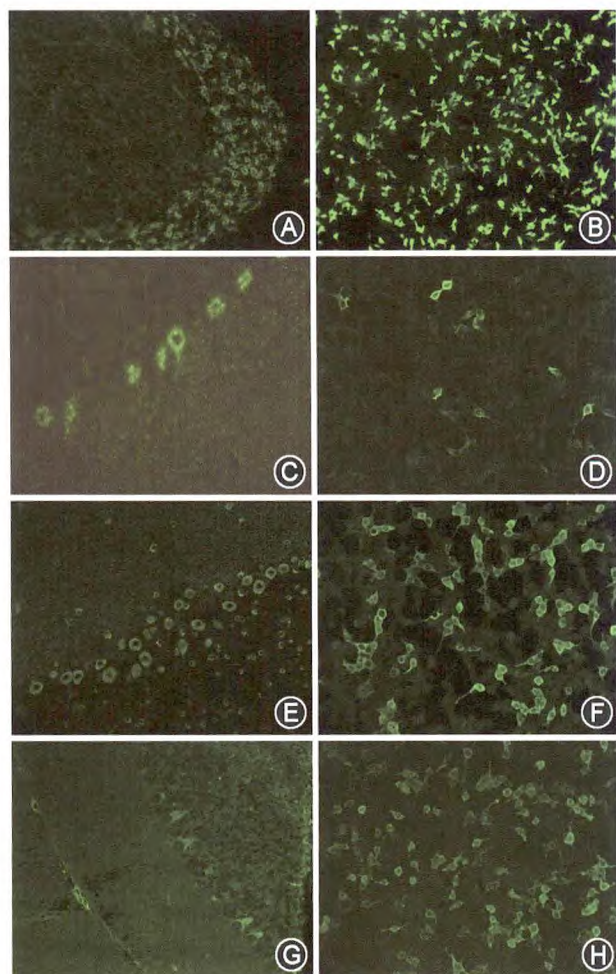


图1 采用间接免疫荧光法的自身免疫性小脑炎抗体谱检测。A: 抗谷氨酸脱羧酶 65(GAD65)抗体阳性,猴小脑小脑颗粒层和分子层产生细颗粒样的胞质荧光模式,细胞核阴性;采用基于组织底物的实验(TBA)法 $\times 200$;B: 抗 GAD65 抗体阳性;采用基于细胞底物的实验(CBA)法 $\times 200$;C: 抗 Tr[delta/notch 样表皮生长因子相关受体(DNER)]抗体阳性,猴小脑浦肯野细胞的胞质呈粗颗粒样的荧光,分子层表达为细颗粒、细沙状的荧光,并延展到树突结构;采用 TBA 法 $\times 200$;D: 抗 Tr(DNER)抗体阳性,采用 CBA 法 $\times 200$;E: 抗浦肯野细胞 2 型抗体阳性,猴小脑浦肯野细胞胞质的颗粒状荧光,采用 TBA 法 $\times 200$;F: 抗 Homer 同源蛋白 3 抗体阳性,采用 CBA 法 $\times 200$;G: 抗神经软骨素(NCDN)抗体阳性,猴小脑颗粒细胞层和分子层浦肯野细胞胞质呈细颗粒状的荧光;采用 TBA 法 $\times 200$;H: 抗 NCDN 抗体阳性;采用 CBA 法 $\times 200$

Figure 1 Result of indirect immunofluorescence for autoantibodies related to autoimmune cerebellitis

本研究入组的病例排除了抗 Hu、Yo、Ri 和 Amphiphysin、Ma2、Cv2 抗体阳性的患者,抗 Hu、Yo 与 Ri 抗体属于经典的副肿瘤神经综合征相关抗体,特别是抗 Yo 抗体^[6-8]与抗 Hu 抗体^[9-11]与副肿瘤性小脑性共济失调相关。而我们采用的 AC 抗体组合主要为新近发现或者处于临床转化阶段的非副肿瘤性抗神经抗体。在我们以往的研究中,也发现少部分抗 Yo^[12]或者 Amphiphysin^[13]阳性患者经全

面的肿瘤排查和长期随访未见肿瘤,可以最终临床诊断为非副肿瘤性 AC。

本组筛查的 8 种 AC 相关抗体中,5 种抗体发现了阳性病例,3 种抗体未发现阳性病例,提示某些抗体的发生率极低;因此相对于单一 AC 抗体检测,AC 抗体组合检测或者谱系检测更适用于临床筛查。本研究中阳性病例包括抗 GAD65 抗体、抗 Tr(DNER)抗体、抗 PCA-2 抗体、抗 Homer-3 抗体与抗 NCDN 抗体,抗体阳性病例在临床表型上与以往的研究报道基本一致。抗 GAD65 抗体与自身免疫性边缘性脑炎、僵人综合征及 AC 相关,因此在 AC 以外的神经免疫综合征中也可以检出,多数患者无恶性肿瘤^[14-17],抗 Tr 抗体主要针对存在于神经元胞质以及浦肯野细胞胞质及树突中的 DNER 蛋白,以 AC 为主要表现,部分患者合并淋巴瘤^[18-20]。抗 Homer-3 抗体阳性病例主要表现为小脑性共济失调,可以有脑炎的其他症状,少数患者合并肺癌^[21-22]。NCDN 是表达于神经元的胞质、胞体及树突中的相对分子质量为 75 000 的蛋白,与 G-蛋白偶联受体存在相互作用,抗 NCDN 抗体阳性病例主要表现为亚急性或慢性进展的小脑性共济失调等^[23]。抗 PCA2 抗体的具体靶抗原尚未明确,因此该抗体确认主要依靠 TBA 特异性荧光形式。

TBA 在神经系统自身免疫性疾病的实验室诊断中应用较广。组织法以往主要作为一种初筛方法,用于对疑似患者的筛查,但其特异性依赖于检测者的经验。对于 AC 相关抗体的检测,TBA 的读片与结果判读具有一定挑战性。“美杜莎共济失调”的组织荧光形式的抗体有 10 余种,各种荧光形式之间有时很难完全区分,有时需要结合其他组织的荧光形式进行判断,例如借助鼠肾、鼠肠道组织。另外组织中存在各种非神经特异性的抗原成分,可能与血清和脑脊液中同时存在样本中的其他自身抗体结合,影响免疫荧光的结果判读。例如健康人也可以存在抗核抗体,或者患者合并的其他自身免疫性疾病而伴有抗其他组织的自身抗体,这些抗体都可能影响免疫荧光形式,干扰结果的判读。在我们采用了 TBA 与 CBA 联合检测,这样有助于两种方法的相互比对确认,也可检测因 CBA 的抗体组合有限而导致的漏诊。

作为一个初步的筛查研究,本研究存在诸多局限性。例如作为筛查的入组标准,病因未明的小脑性共济失调病例在入组时虽然初步排除了遗传、代谢及药物相关等病因,但某些阴性病例在后期的随

表 1 自身免疫性小脑炎抗体阳性患者的临床表现

Table 1 Clinical characteristic of autoimmune cerebellitis antibody-positive patients

例序	性别/年龄(岁)	抗体	肿瘤	病程(月)	眩晕	小脑性共济失调	上肢共济失调	下肢共济失调	构音障碍
1	女/43	Tr	-	1.5	+	+	+	+	-
2	女/40	Tr	-	2.5	-	+	-	+	+
3	男/10	PCA2	-	108.0	-	+	+	+	-
4	男/67	NCDN	-	4.0	+	+	-	+	+
5	男/5	NCDN	-	12.0	-	+	+	+	+
6	女/51	Homer-3	-	6.0	+	+	+	+	+
7	女/49	GAD65	小细胞肺癌	18.0	+	+	-	+	+
8	女/75	GAD65	-	18.0	+	+	+	+	-

注:+:阳性;-:阴性;PCA2:浦肯野细胞 2 型;NCDN:神经软骨素;Homer-3:Homer 同源蛋白 3;GAD65:谷氨酸脱羧酶 65

表 2 自身免疫性小脑炎抗体阳性患者的脑脊液与头颅 MRI 检查结果

Table 2 Cerebrospinal fluid tests and brain magnetic resonance imaging findings of autoimmune cerebellitis antibody-positive patients

例序	细胞数(10 ⁶ /L)	白细胞数(10 ⁶ /L)	蛋白(g/L)	葡萄糖(mmol/L)	脑脊液细胞学	特异性寡克隆区带	头颅 MRI
1	170	170	0.60	3.40	淋巴细胞性炎症	未获得	-
2	82	2	0.26	3.20	淋巴细胞性炎症	-	-
3	0	0	0.18	4.01	淋巴细胞性炎症	+	小脑萎缩
4	113	11	0.48	3.80	淋巴细胞性炎症	-	-
5	2	2	0.25	3.20	未获得	未获得	小脑萎缩
6	0	0	未获得	未获得	未获得	+	小脑萎缩
7	2	2	0.31	3.40	未获得	+	-
8	0	0	0.65	7.90	未获得	+	-

注:+:阳性;-:阴性;

诊中可能确诊为遗传性小脑共济失调和多系统萎缩等,但这并不影响 AC 相关抗体作为筛查实验的

表 3 自身免疫性小脑炎抗体阳性患者的免疫治疗方案与治疗前、后的 mRS 评分

Table 3 Immunotherapy and modified Ranking Scale scores before and after the treatment of autoimmune cerebellitis antibody-positive patients

例序	治疗前 mRS 评分(分)	激素	静脉注射免疫球蛋白	长程免疫治疗	治疗后 mRS 评分(分)
1	4	+	+	MMF	1
2	3	+	-	未做	未获得
3	4	+	+	MMF	3
4	3	-	+	未做	2
5	3	+	+	未做	2
6	4	+	-	MMF	4
7	4	+	+	未做	4
8	3	+	-	未做	4

注:+:使用;-:未使用;MMF:吗替麦考酚酯;mRS:改良的 Rankin 量表

临床指征。另外,本组病例总体的免疫治疗与随诊周期较短,尚无法就其长期预后、预后相关因素与免疫治疗方案等提供数据与建议,这些都需要通过进一步的随诊评估获得;同时,关于自身免疫性小脑炎的免疫治疗,尚无统一的共识与建议。

总之,AC 是获得性小脑性共济失调的病因之一。AC 相关抗体多为罕见的抗神经抗体,由于尚不明确这些抗体是否存在鞘内合成,目前建议采用血清和脑脊液配对检测,TBA 与 CBA 联合的 AC 抗体谱系检测方法具有可行性。新 AC 抗体谱系阳性病例多数为非副肿瘤性 AC,部分患者免疫治疗有一定效果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 任海涛:试验操作、病例入组、论文撰写;关鸿志:研究设计、诊治评估、论文撰写,徐晓璐、范思远:数据整理、统计学分析;钱敏、杨洵哲、李力波、马明圣、邸卫英、张炜华:病例入组、诊治评估;Fechner Kai、彭斌、崔丽英:研究设计、论文修改
志谢 万琛宜、李欣、周高雅参与病例资料整理与登记

参 考 文 献

- [1] Jarius S, Wildemann B. 'Medusa-head ataxia': the expanding spectrum of Purkinje cell antibodies in autoimmune cerebellar ataxia. Part 1: Anti-mGluR1, anti-Homer-3, anti-Sj/TPPR1 and anti-CARP VIII[J]. J Neuroinflammation, 2015, 12: 166. DOI: 10.1186/s12974-015-0356-y.
- [2] Jarius S, Wildemann B. 'Medusa head ataxia': the expanding spectrum of Purkinje cell antibodies in autoimmune cerebellar ataxia. Part 2: Anti-PKC-gamma, anti-GluR-delta2, anti-Ca/ARHGAP26 and anti-VGCC[J]. J Neuroinflammation, 2015, 12: 167. DOI: 10.1186/s12974-015-0357-x.
- [3] Jarius S, Wildemann B. 'Medusa head ataxia': the expanding spectrum of Purkinje cell antibodies in autoimmune cerebellar ataxia. Part 3: Anti-Yo/CDR2, anti-Nb/AP3B2, PCA-2, anti-Tr/DNER, other antibodies, diagnostic pitfalls, summary and outlook[J]. J Neuroinflammation, 2015, 12: 168. DOI: 10.1186/s12974-015-0358-9.
- [4] 中华医学会神经病学分会. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(2): 91-98. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2017.02.004.
Chinese Society of Neurology. Chinese expert consensus on the diagnosis and management of autoimmune encephalitis[J]. Chin J Neurol, 2017, 50(2): 91-98. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2017.02.004.
- [5] 关鸿志, 徐晓璐, 朱以诚, 等. 吗替麦考酚酯治疗抗富亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1 脑炎的临床与免疫参数观察[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(4): 281-287. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.04.008.
Guan HZ, Xu XL, Zhu YC, et al. Clinical and immunological analysis of mycophenolate mofetil treatment in anti-leucine-rich glioma-inactivated 1 encephalitis[J]. Chin J Neurol, 2018, 51(4): 281-287. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.04.008.
- [6] Greenlee JE, Brashear HR. Antibodies to cerebellar Purkinje cells in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration and ovarian carcinoma[J]. Ann Neurol, 1983, 14(6): 609-613. DOI: 10.1002/ana.410140603.
- [7] Peterson K, Rosenblum MK, Kotanides H, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration. I. A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients[J]. Neurology, 1992, 42(10): 1931-1937.
- [8] Rojas I, Graus F, Keime-Guibert F, et al. Long-term clinical outcome of paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibodies[J]. Neurology, 2000, 55(5): 713-715. DOI: 10.1212/WNL.55.5.713.
- [9] Tsukamoto T, Mochizuki R, Mochizuki H, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration and limbic encephalitis in a patient with adenocarcinoma of the colon[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1993, 56(6): 713-716. DOI: 10.1136/jnnp.56.6.713.
- [10] Toepfer M, Schroeder M, Unger JW, et al. Neuromyotonia, myocloni, sensory neuropathy and cerebellar symptoms in a patient with antibodies to neuronal nucleoproteins (anti-Hu-antibodies)[J]. Clin Neurol Neurosurg, 1999, 101(3): 207-209. DOI: 10.1016/S0303-8467(99)00037-2.
- [11] 任海涛, 赵燕环, 关鸿志, 等. 抗 Hu 抗体检测在神经系统副肿瘤综合征诊断中的临床意义[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2011, 18(5): 332-335. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2011.05.008.
Ren HT, Zhao YH, Guan HZ, et al. Clinical significance of anti-Hu antibody assay in diagnosis of paraneoplastic syndrome of nervous system[J]. Chin J Neuroimmunol Neurol, 2011, 18(5): 332-335. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2011.05.008.
- [12] 关鸿志, 任海涛, 彭斌, 等. 抗 Yo 抗体阳性的副肿瘤性小脑变性分析[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(2): 89-93. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.02.003.
Ren HT, Guan HZ, Peng B, et al. Anti-Yo antibody-associated paraneoplastic cerebellar degeneration: a report of 6 patients[J]. Chin J Neurol, 2015, 48(2): 89-93. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.02.003.
- [13] 乔雷, 关鸿志, 任海涛, 等. 抗 amphiphysin 抗体相关副肿瘤神经综合征临床研究[J]. 中华神经科杂志, 2016, 49(10): 769-774. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2016.10.006.
Qiao L, Guan HZ, Ren HT, et al. Paraneoplastic neurological syndromes associated with anti-amphiphysin antibodies[J]. Chin J Neurol, 2016, 49(10): 769-774. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2016.10.006.
- [14] Saiz A, Arpa J, Sagasta A, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in three patients with cerebellar ataxia, late-onset insulin-dependent diabetes mellitus, and polyendocrine autoimmunity[J]. Neurology, 1997, 49(4): 1026-1030.
- [15] Saiz A, Blanco Y, Sabater L, et al. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association[J]. Brain, 2008, 131(Pt 10): 2553-2563. DOI: 10.1093/brain/awn183.
- [16] Matà S, Muscas GC, Naldi I, et al. Non-paraneoplastic limbic encephalitis associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies[J]. J Neuroimmunol, 2008, 199(1-2): 155-159. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2008.05.015.
- [17] Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H, et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis[J]. Ann Neurol, 2010, 67(4): 470-478. DOI: 10.1002/ana.21917.
- [18] de Graaff E, Maat P, Hulsenboom E, et al. Identification of delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor as the Tr antigen in paraneoplastic cerebellar degeneration[J]. Ann Neurol, 2012, 71(6): 815-824. DOI: 10.1002/ana.23550.
- [19] Bernal F, Shams'ili S, Rojas I, et al. Anti-Tr antibodies as markers of paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease[J]. Neurology, 2003, 60(2): 230-234. DOI: 10.1212/01.WNL.0000041495.87539.98.
- [20] Graus F, Dalmau J, Valdeoriola F, et al. Immunological characterization of a neuronal antibody (anti-Tr) associated with paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease[J]. J Neuroimmunol, 1997, 74(1-2): 55-61. DOI: 10.1016/S0165-5728(96)00205-6.
- [21] Zuliani L, Sabater L, Saiz A, et al. Homer 3 autoimmunity in subacute idiopathic cerebellar ataxia[J]. Neurology, 2007, 68(3): 239-240. DOI: 10.1212/01.wnl.0000251308.79366.f9.
- [22] Höftberger R, Sabater L, Ortega A, et al. Patient with homer-3 antibodies and cerebellitis[J]. JAMA Neurol, 2013, 70(4): 506-509. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.1955.
- [23] Miske R, Gross CC, Scharf M, et al. Neurochondrin is a neuronal target antigen in autoimmune cerebellar degeneration[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2017, 4(1): e307. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000307.

(收稿日期: 2018-10-29)

(本文编辑: 郑晴)