

· 共识 ·

中枢神经系统自身免疫性疾病相关抗体检测专家共识 2022

中华医学会神经病学分会神经免疫学组

通信作者: 施福东, 首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心, 北京 100070,

Email: fshi@tmu.edu.cn

【摘要】 中枢神经系统自身免疫性疾病是以自身免疫细胞、自身抗体及其他免疫分子直接或间接攻击神经系统(包括神经元、胶质细胞、髓鞘)为主要致病机制的自身免疫性疾病。这一类疾病的早期鉴别诊断、疾病进展监测以及疗效预后评估等很大程度上依赖于实验室辅助检查。而国内中枢神经系统自身抗体检测方法学的选择和判读依据尚缺乏适合的标准或指导性规范,迫切需要规范实验室诊断以更好地指导临床实践。为此,中华医学会神经病学分会神经免疫学组基于国内外抗体检测技术进展和临床诊断需求,并在充分征求学组专家意见的基础上形成了“中枢神经系统自身免疫性疾病相关抗体检测专家共识 2022”。本共识总结常见的中枢神经系统自身免疫性疾病(以中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病和自身免疫性脑炎为例)实验室辅助检查的原理和传统检测方法,对如何选择实验检查项目以及解读实验室检查的结果给出指导性建议。

【关键词】 中枢神经系统; 自身免疫疾病; 自身抗体; 实验室; 诊断; 共识

Expert consensus on the detection of antibodies associated with autoimmune diseases of the central nervous system 2022

Chinese Society of Neuroimmunology

Corresponding author: Fu-Dong Shi, Center of Neurological Diseases, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China, Email: fshi@tmu.edu.cn

【Abstract】 Autoimmune diseases of central nervous system are mainly caused by the direct or indirect attack of autoimmune cells and inflammatory factors on the nervous system (including neurons, glial cells and myelin sheath). The early differential diagnosis, monitoring of disease progression, and evaluation of curative effect and prognosis of these diseases are largely dependent on laboratory-assisted examination. At present, it is an urgent need to standardize laboratory diagnosis to better guide the clinical diagnosis and treatment of autoimmune disease of the central nervous system in China. To this end, Chinese Society of Neuroimmunology edits the "Expert consensus on the detection of antibodies associated with autoimmune diseases of the central nervous system 2022". This consensus summarized the principle, traditional detection methods, how to select experimental examination items combined with clinical, and how to interpret the results of laboratory examination for common central nervous system immune diseases (Take demyelinating disease of central nervous system and autoimmune encephalitis for example).

【Key words】 Central nervous system; Autoimmune diseases; Autoantibodies; Laboratories; Diagnosis; Consensus

Conflicts of interest: None declared

中枢神经系统(central nervous system, CNS)自身免疫性疾病种类繁多,包括视神经脊髓炎谱系疾

病(neuromyelitis optic spectrum disorder, NMOSD)、髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病(myelin

DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20221020-00779

收稿日期 2022-10-20 本文编辑 郑晴

引用本文: 中华医学会神经病学分会神经免疫学组. 中枢神经系统自身免疫性疾病相关抗体检测专家共识 2022[J]. 中华神经科杂志, 2023, 56(3): 257-268. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20221020-00779.

中华医学出版社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



oligodendrocyte glycoprotein-IgG associated disorders, MOGAD)、多发性硬化(multiple sclerosis, MS)、急性播散性脑脊髓炎(acute disseminated encephalomyelitis, ADEM)、自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)、CNS 血管炎等,发病机制复杂,自身免疫细胞、自身抗体及其他免疫分子直接或间接攻击神经系统引起的免疫炎症反应在其发病过程中起着重要作用。其中,自身抗体在自身免疫性脑炎和 CNS 炎性脱髓鞘疾病的诊断与鉴别诊断中起着非常重要的作用,而这两大类疾病在 CNS 自身免疫性疾病中又相对常见,因此,我们主要对 CNS 炎性脱髓鞘疾病和自身免疫性脑炎的抗体检测给出指导性建议。

一、CNS 炎性脱髓鞘疾病

CNS 中髓鞘由少突胶质细胞形成,可辅助神经电信号的高效、跳跃式传导,保护神经元正常功能。CNS 炎性脱髓鞘疾病是一类由于多种病理因素导致髓鞘损伤脱失,而神经细胞相对保持完整的疾病。常见的 CNS 炎性脱髓鞘疾病包括 MS、NMOSD、MOGAD、ADEM 等疾病,这些疾病具有相对独立的临床特征,一些具有诊断意义的体液标志物,如脑脊液寡克隆区带(OCB)、水通道蛋白 4(aquaporin 4, AQP4)抗体及髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)抗体等,在疾病的诊断与鉴别诊断中起着不可或缺的作用。

(一)常见的 CNS 炎性脱髓鞘疾病及病理改变

1. MS: MS 是一种以 CNS 炎性脱髓鞘病变为主要特点的免疫介导性疾病,病变主要累及白质。其病因尚不明确,可能与遗传、环境、病毒感染等多种因素相关。临床孤立综合征(clinically isolated syndrome, CIS)为首次类似于 MS 但尚不能诊断为 MS 的临床发作。MS 的发病机制主要由自身反应性淋巴细胞(T、B 细胞)、固有免疫细胞、神经胶质细胞和细胞因子,以及针对髓鞘抗原[髓鞘蛋白脂质蛋白、髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)、MOG、髓鞘相关糖蛋白等]的自身抗体的协同作用而介导的髓鞘脱失、继发神经轴索的损伤以及星形胶质细胞反应性增生。MS 的主要病理变化为脑白质内多时相、多灶性病变或硬化斑,髓鞘脱失、轴索相对保存及髓鞘再生,小静脉周围巨噬细胞和 T 细胞浸润。

2. 视神经脊髓炎(optical neuromyelitis, NMO): NMO 是一种免疫介导的以视神经和脊髓受累为主

现使得 NMO 成为一种独立于 MS 的疾病^[1]。2015 年国际 NMO 诊断小组确定应用 NMOSD 这一术语代替过去的 NMO。NMOSD 的病理基础与 MS 不同,以星形胶质细胞自身免疫性损伤为主,继发脱髓鞘改变。NMOSD 主要病理改变为脊髓白质与灰质的脱髓鞘及硬化斑块,局部坏死和空洞形成, AQP4 缺失,急性轴突损伤,伴血管周围炎症如中性粒细胞及嗜酸性粒细胞浸润, IgG、IgM 沉积和补体激活。

3. MOGAD: 近些年来,研究者在 CNS 炎性脱髓鞘疾病患者血清中发现了 MOG 抗体。由于 MOG 抗体阳性患者的发病机制、临床表现、疗效及预后与经典的 MS 和 AQP4 抗体阳性的 NMOSD 均不同, MOGAD 逐渐成为一种独立的疾病。其发病机制为 MOG 抗体介导的少突胶质细胞受损,继发性髓鞘脱失及轴索损伤。该病病理特点为常累及视神经及脊髓、脑桥及丘脑,小静脉周围出现 T 细胞及巨噬细胞浸润,并伴免疫复合物沉积^[2]。

4. ADEM: 是特发性 CNS 炎性脱髓鞘病的一种,儿童多见,但亦可发生于任何年龄。其发病机制为自身 T 细胞异常激活所致的针对髓鞘或其他自身抗原的一过性自身免疫反应。ADEM 主要病理改变为大脑、脑干、小脑、脊髓存在播散性的脱髓鞘改变,以皮质下白质受累明显。其特征性改变为静脉周围的局灶性脱髓鞘病灶,伴有 T 细胞(为主)和 B 淋巴细胞浸润,偶见浆细胞和粒细胞。可继发急性轴索损伤^[3]。

推荐意见:不同的 CNS 炎性脱髓鞘病的发病机制及病理表现均不同,临床医师需结合患者临床及影像学特征,尽早完善临床实验室相关检查以助于明确诊断、制定治疗策略。

(二)CNS 炎性脱髓鞘病特异性抗体

1. AQP4 抗体: 在中国有 70%~80% 的 NMOSD 患者出现 AQP4 抗体阳性^[4],西方国家则有超过 80% 的 NMOSD 患者出现 AQP4 抗体阳性^[5]。AQP4 抗体阳性的 NMOSD 患者比抗体阴性的患者复发风险高,血清 AQP4 抗体滴度与患者的疾病活动度无关,但可提示疾病在发作期的严重程度^[6]。在急性期使用免疫治疗后其滴度可能会降低,可作为治疗疗效的评价指标。如果发现患者临床症状符合 NMOSD,但 AQP4 抗体阴性,则需要注意疾病的复杂性以及检测方法的局限性等因素影响。首先需要联系实验室或其他第三方检测机构进行复测,如果结果仍为阴性,则可能有以下 3 种原因^[7]:



(1)血清中 AQP4 抗体水平过低而无法被检测到(如血浆吸附后);(2)该类患者可能具有不同的 AQP4 反应肽段序列;(3)患者可能具有其他致病性抗原靶点,而非 AQP4 抗原识别。应结合临床综合考虑进行诊断。因此,对于早期或临床及影像特征不典型的病例,应该充分完善实验室及其他相关检查,同时与可能疾病相鉴别,并进行动态随访复测抗体,查找相关支持或排除证据。

2.MOG 抗体:MOG 抗体阳性率为 7.4%,对于诊断 MOGAD 具有重要价值。抗 MOG 抗体阳性的患者约占 AQP4 抗体阴性 NMOSD 患者的 20%~40%^[8-10]。MOG 抗体多在视神经炎和(或)脊髓炎患者中存在,但在经典 MS 中很少存在^[11],在 ADEM 疾病中尤其是儿童 ADEM 患者中大约 40% 存在抗 MOG 抗体阳性。建议在解释非典型症状的低滴度(界限值 1:20)患者时要谨慎,会存在一定临床不符^[12]。高滴度的 MOG 抗体更特异性地存在于儿童 ADEM 患者的血清中。血清滴度取决于疾病活动和治疗状态,在长期随访过程中,研究者发现儿童 ADEM 患者中抗体滴度会逐渐降低甚至转为阴性,其下降趋势往往提示 ADEM 患者良好的临床预后,但在 NMOSD 或 MS 患者中,滴度多数持续在原有水平波动且出现了再次增高^[13-14]。

3.MBP 抗体:MBP 是一种封闭的自身抗原,当 MBP 暴露或释放至脑脊液中时,可引起免疫应答,并刺激机体产生抗 MBP 抗体,导致多种神经系统疾病产生^[15]。近年研究结果显示,临床复发 MS 患者和无症状钆增强病变患者的 MBP 的水平先升高,后在复发后 1 周内迅速下降,MBP 可成为其病情进展的新型生物学标志物^[16]。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。

目前检测 CNS 自身抗体的方法有基于细胞底物的实验(CBA)法、间接免疫荧光(IIF)法、荧光免

疫沉淀分析(FIPA)法和酶联免疫吸附测定(ELISA)法等。其中 CBA 法具有可以保留抗原构象及蛋白修饰等优点,能更真实地反映抗原抗体结合的特性,且其敏感度(70%以上)和特异度(97%~100%)均高于上述其他检测方法,适于临床辅助检测^[17-18]。虽有荟萃分析结论认为 ELISA 检测 AQP4 抗体诊断 NMOSD 有诊断效能和准确率,但纳入研究的质量和数量有限,ELISA 方法诊断效能尚需开展更多高质量研究予以验证。小样本研究证实,CBA 法检测 AQP4 抗体具有最好的敏感度和特异度[敏感度:CBA 法(72.4%)>IIF 法(62.1%)>ELISA 法(51.7%);特异度:CBA 法(100%)>ELISA 法(98.6%)>IIF 法(97.3%)]^[19]。表 1 总结了 CBA 法检测 AQP4、MOG、MBP 抗体的特异度、敏感度、阳性率、与病程相关性等已报道数据。除了敏感度和特异度外,ELISA 的另一个缺点是滴度范围设定不够大,大于 80 U/ml 的结果太多,失去了定量参考价值,并且结果为 3~5 U/ml 时可能存在假阳性,需要再用 CBA 法来确定^[20]。因此,基于 CBA 方法建立的抗体检测方法,特异度更高,检测出抗体致病性及与疾病进展的关系对应性更强,仍是最具参考价值和最应优先考虑的检测手段。另外,不同方法提供的不同结果也给临床大夫的滴度解读带来困难与挑战。推荐 CBA 采用倍比稀释的方法对于靶抗体滴度进行半定量检测,即分别采用 1:10、1:32、1:100、1:1 000,ELISA 分别以弱阳性(3.0~7.9 U/ml)、中度阳性(8.0~79.9 U/ml)、强阳性(80.0~160.0 U/ml)、高度强阳性(>160.0 U/ml)作为阳性结果解读。

推荐意见:对于临床高度怀疑的 CNS 炎性脱髓鞘患者,建议尽早完善外周血及脑脊液自身抗体检测。CBA 法是最具参考价值和最应优先考虑的检测手段。

二、AE

AE 是一种由免疫介导的以 CNS 症状为主要特

表 1 中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病抗体检测指标

Table 1 Antibody detection index of inflammatory demyelinating disease of central nervous system

抗体	CBA 检测方法	阳性率	临床应用	鉴别诊断
AQP4 抗体	特异度 100% ^[18] 敏感度 70%~90%	NMOSD: 80%~90% 阳性; MS: 极少见; ADEM: 较少见	NMOSD 诊断	多发性硬化及其他炎性神经系统疾病
MOG 抗体	特异度 93%~100% 敏感度 74%~92%	占 AQP4 抗体阴性 NMOSD 的 20%~40%; 健康人或其他炎性脱髓鞘疾病较少见; 儿童 ADEM: 约 40%	MOGAD 诊断	ADEM、长节段横贯性脊髓炎等
MBP 抗体	特异度 100% ^[18] 敏感度 70%~90%	MS: 40%~70%; 健康人少见	脱髓鞘病辅助诊断	其他神经系统脱髓鞘疾病

注: CBA: 基于细胞底物的实验; AQP4: 水通道蛋白 4; MOG: 髓鞘少突胶质细胞糖蛋白; MBP: 髓鞘碱性蛋白; NMOSD: 视神经脊髓炎谱系疾病; MS: 多发性硬化; ADEM: 急性播散性脑脊髓炎; MOGAD: 髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病



征的自身免疫性疾病,常伴抗自身神经细胞内抗体和神经元表面抗体产生^[21]。前者为经典副肿瘤综合征抗体,包括抗 Hu、Ma2、CV2、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)及两性蛋白抗体,常伴随小细胞肺癌、乳腺癌以及淋巴瘤等,一般预后较差,抗肿瘤治疗有效,但对免疫治疗不敏感。而后者为新型 AE,其抗体同时兼具致病性和特异性诊断标志物的性质,代表性自身免疫性抗体为抗-N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)抗体、富亮氨酸胶质瘤失活蛋白1(LGI1)抗体、 γ -氨基丁酸 B 型(GABA_B)受体抗体以及 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸(AMPA)受体抗体等,伴或不伴肿瘤性疾病的发生,病程可逆,免疫治疗有效^[22]。表 2 总结了常见的新型 AE 抗体特异度、敏感度、阳性率、与病程相关性等已报道数据^[22-26]。由于 AE 病因复杂,症状特异性不高,在诊断上存在较多的困难,并且神经元自身抗体的滴度与预后的相关性、抗体的致病作用仍不清楚。因此,临床医生需要了解常用检测的方法以及不同样本的敏感度差异,并结合患者的临床症状、实验室检测结果和其他辅助检查手段来对疾病作出综合判断。

(一)常见的 AE

1. 抗 NMDAR 脑炎: NMDAR 是由 7 个亚基(GluN1, GluN2A~D 和 GluN3A、B)组装形成的异四聚体离子型谷氨酸受体。大多数天然 NMDAR 必须含有 GluN1 亚基和 2 个 GluN2 亚基,具有独特离子通道、配体结合和信号转导特性,能够实现特定的生理功能。其中 GluN2A 和 GluN2B 在突触功能和可塑性中发挥关键作用^[27-28]。针对不同的亚基产生的抗体导致的临床症状有所不同,抗 NMDAR 脑炎主要针对 GluN1,是目前临床上最常见的 AE 脑炎,主要影响儿童和青年女性患者^[21]。针对 GluN2B 则导致 Rasmussen 脑炎^[29]。抗 NMDAR 脑炎与肿瘤相关,尤其是畸胎瘤,约占所有伴随肿瘤的 95%,主要见于年龄 12~45 岁的患者,其次是卵巢外畸胎瘤(2%)和其他肿瘤(4%)^[30]。多数患者经免疫治疗后预后较好^[31]。单纯疱疹病毒脑炎可能会诱发抗 NMDAR 脑炎,约 20% 单纯疱疹病毒脑炎的患者数周后出现抗 NMDAR 抗体阳性^[32-33]。畸胎瘤患者比无畸胎瘤患者 NMDAR 抗体滴度高。部分患者痊愈后血清和脑脊液中仍有抗体,因此血清和脑脊液滴度的测定对诊断和复发的评估有潜在的帮助。临床复发与脑脊液滴度升高的相关性优于与血清滴度的相关性。在随访中,如果不能获

得脑脊液滴度的定期随访,临床决策应更多地基于临床评估,而不是单纯依靠血清滴度。

2. 抗 LGI1 脑炎: 抗 LGI1 抗体脑炎是目前第二常见的 AE 脑炎。其主要症状包括记忆障碍、癫痫发作、精神和行为异常,常伴有低钠血症;面-臂肌张力障碍样发作(faciobrachial dystonic seizure)在诊断上具有特异性。LGI1 是一种分泌的神经元蛋白,其 IgG4 亚型具有主要的致病作用。一般血清检测的敏感度较脑脊液高^[34]。关于脑脊液 LGI1-IgG4 抗体滴度与疾病预后的相关性目前仍存在争议^[35-37]。

3. 抗 GABA 受体脑炎: 主要包括抗 γ -氨基丁酸 A 型(GABA_A)受体和抗 GABA_B受体脑炎。抗 GABA_A受体脑炎患者可由早期的行为或认知改变,逐渐进展为难治性癫痫发作,大脑 MRI 可见多病灶病变^[38]。在大多数患者中,脑脊液分析显示淋巴细胞增多,伴或不伴 OCB。约 27% 的患者存在潜在的肿瘤,主要是胸腺瘤^[39]。抗 GABA_B受体脑炎的特征是伴有严重癫痫发作或癫痫持续状态的认知障碍,其他表现包括共济失调和眼阵挛-肌阵挛。既往研究结果显示大约 50% 抗 GABA_B受体脑炎患者于随访过程中发现小细胞肺癌^[40]。抗 GABA 受体脑炎患者可能同时出现自身免疫性疾病,如甲状腺炎或肌无力^[41]。

4. 抗 AMPA 受体脑炎: 抗 AMPA 受体脑炎患者的最典型症状是边缘叶脑炎,包括亚急性发作的意识混乱、定向障碍和记忆丧失、精神症状和癫痫^[42]。该病最常见于中年妇女,约 70% 的患者伴发肿瘤^[43]。常见的相关肿瘤包括胸腺瘤、肺癌或乳腺癌^[44]。研究表明抗 AMPA 受体脑炎患者的临床表现与严重程度不一致^[45]。脑脊液检验与抗 NMDAR 脑炎相似,主要表现为淋巴细胞增多。

5. 自身免疫性 GFAP 星形细胞病: 该病是最近几年常被认为可治的一种 CNS 自身免疫性炎性疾病。脑脊液中的 GFAP 抗体是自身免疫性 GFAP 星形细胞病的生物标志物。患者血清中 GFAP 抗体阳性率为 1.5% 左右,脑脊液中 GFAP 抗体阳性率为 0.9% 左右^[46]。需要指出的是,GFAP 抗体阳性患者亦可同时合并其他 CNS 自身免疫性抗体,如 NMDAR 抗体、AQP4 抗体等,且有时可满足 AE 或 NMOSD 目前的诊断标准^[47]。需要结合临床确定具体的致病抗体。

6. 其他: 抗接触蛋白相关蛋白 2(CASPR2)脑炎引起典型的边缘叶脑炎症状较少见,通常与莫旺综



表 2 自身免疫性脑炎相关的抗神经细胞抗体

Table 2 Anti-nerve cell antibodies associated with autoimmune encephalitis

抗原	主要症状	脑炎综合征	磁共振成像:液体衰减反转恢复序列成像T ₂	PET	阳性率	肿瘤比例及主要类型
GFAP	脑膜-脑的症状	自身免疫性 GFAP 星形胶质细胞病	50% 垂直于脑室的脑白质血管样放射样强化		脑脊液:0.9% 血清:1.5%	卵巢畸胎瘤 ^a
NMDAR	成人:精神症状;儿童:癫痫、运动困难	抗 NMDAR 脑炎	正常或短暂非特异性改变	额叶和颞叶 FDG 摄取增高,枕叶 FDG 摄取减少	68.0%~79.7%	40% 发生畸胎瘤,其中 58% 来自 18~45 岁女性
LGI1	记忆障碍、面-臂肌张力障碍样发作	边缘性脑炎	高信号高度局限于颞叶内侧	基底节和颞部 FDG 摄取	12.8%~22.0%	5%~10%, 胸腺瘤
GABA _B 受体	记忆障碍、癫痫	边缘性脑炎伴早期明显癫痫发作	高信号局限于颞叶内侧	颞部 FDG 摄取	1.3%	50%, 小细胞肺癌
AMPA 受体	记忆障碍	边缘性脑炎	高信号局限于颞叶内侧	颞部 FDG 摄取	0.6%	65%, 胸腺瘤、小细胞肺癌
CASPR2	睡眠障碍、神经性肌强直	莫旺综合征、边缘性脑炎	颞叶内侧信号正常或高信号		5.6%	20%~50%, 胸腺瘤 ^b
DPPX	神经精神症状、腹泻、惊厥、自主神经失调	脑炎、过度惊厥	正常或非特异性改变			<10%, 淋巴瘤
IgLON5	睡眠障碍	非快速眼球运动期和快速眼球运动睡眠障碍、脑干功能障碍	正常			未见合并肿瘤报道
GlyR1	肌强直、痉挛	PERM、僵人综合征	正常或非特异性改变			<5%, 胸腺瘤、霍奇金淋巴瘤
GABA _A 受体	癫痫	脑炎、癫痫持续状态	皮质及皮质下多发高信号			25%, 胸腺瘤
mGluR5	记忆障碍	脑炎	正常或非特异性改变			少数病例霍奇金淋巴瘤
mGluR1	步态不稳	小脑共济失调	正常或小脑萎缩			少数病例霍奇金淋巴瘤
D2R	嗜睡、精神症状、动作异常、步态紊乱	基底节脑炎	基底节高信号			未见合并肿瘤报道
neurexin-3α	精神障碍、癫痫	脑炎	正常			不明确
DNER	步态不稳	小脑共济失调	正常或小脑萎缩			>90%, 霍奇金淋巴瘤
amphiphysin	强直、痉挛	僵人综合征、脑脊髓炎	正常或非特异性改变			>90%, 乳腺癌、小细胞肺癌
GluK2	定向障碍、妄想、精神运动性躁动、肌阵挛或癫痫	小脑共济失调、脑炎	小脑局灶性或弥漫性高信号改变			不明确
mGluR2	步态不稳、构音障碍	小脑共济失调	小脑局灶性或弥漫性高信号改变			常见合并肿瘤
PDE10A	口下颌运动障碍、肌张力障碍和舞蹈样动作	运动障碍	基底节高信号			常见于肾细胞癌
GAD65	癫痫、精神行为异常、认知障碍	边缘叶脑炎症状、僵人综合征	内侧颞叶高信号			不明确
AGO	感觉神经病变、精神行为异常	边缘性脑炎	内侧颞叶高信号			不明确
AK5	发作性失忆症、抑郁症、体重减轻、乏力和厌食	边缘性脑炎	颞叶高信号			不明确
CaVα2δ	记忆缺失、精神症状和癫痫	边缘性脑炎	个案报道正常			不明确
KLHL11	共济失调、耳鸣	脑炎	颞叶、小脑高信号			83%, 睾丸生殖细胞瘤

注:GFAP:胶质纤维酸性蛋白;NMDAR:N-甲基-D-天冬氨酸受体;LGI1:富亮氨酸胶质瘤失活蛋白1;GABA_B:γ-氨基丁酸 B 型;AMPA:α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸;CASPR2:接触蛋白相关蛋白2;DPPX:二肽基肽酶样蛋白6;GlyR1:glyoxylate reductase 1 homolog;GABA_A:γ-氨基丁酸 A 型;mGluR:代谢型谷氨酸受体;D2R:多巴胺 2 受体;DNER:delta/notch-like EGF repeat containing;PDE10A:磷酸二酯酶 10A;GAD65:谷氨酸脱羧酶 65;AGO:argonaute;AK5:adenylate kinase 5;KLHL11:Kelch 样蛋白 11;FDG:氟代脱氧葡萄糖;PET:正电子发射断层摄影;PERM:伴强直和肌阵挛的进行性脑脊髓炎;"与畸胎瘤的关系取决于性别和年龄,虽然年轻的成年女性经常患有卵巢畸胎瘤,但这种肿瘤在儿童或年轻的成年男性中并不常见;"CASPR2 抗体阳性患者中伴有莫旺综合征者比没有莫旺综合征者更容易患胸腺瘤



合征有关,这是一种罕见的疾病,常合并周围神经兴奋性、神经肌强直、自主神经紊乱,有时伴有脑病。一些患者还患有其他免疫介导的疾病,如伴有抗乙酰胆碱受体或肌肉特异性酪氨酸激酶抗体的重症肌无力等^[48]。

抗 IgLON5 抗体相关脑病的患者表现为独特的非快速眼球运动期和快速眼球运动期睡眠障碍,伴有阻塞性睡眠呼吸暂停、间歇性中枢性低通气、痴呆、步态不稳、舞蹈病、构音障碍、吞咽困难、自主神经功能障碍和核上性凝视麻痹^[49]。目前已发现的抗 IgLON5 抗体相关脑病患者均存在 HLA-DQB1*0501 和 HLA-DRB1*1001 等位基因,表明对这种疾病的遗传易感性。

抗二肽基肽酶样蛋白 6(DPPX)抗体相关脑炎的患者表现为神经精神症状、肌阵挛、震颤、惊吓反射、癫痫、僵人综合征和病因不明的前驱性腹泻。此外,可能有自主神经失调的症状,包括心律失常、体温调节障碍、出汗、尿路症状和睡眠障碍。脑脊液检验通常显示细胞增多和蛋白质水平升高^[50]。

抗谷氨酸脱羧酶(GAD)65 脑炎患者表现出的主要神经综合征包括僵人综合征、小脑性共济失调、癫痫和边缘性脑炎^[51]。与抗 GAD65 抗体相关的共济失调通常缓慢进展,并在数月或数年内发展。近 7% 的抗 GAD 抗体患者出现颞叶癫痫或癫痫持续状态,5% 可发展为边缘性脑炎^[52]。该病可与其他自身免疫性疾病如胰岛素依赖型糖尿病相关^[53]。

抗代谢型谷氨酸受体(mGluR)1 和抗 mGluR5 抗体都是 G 蛋白偶联受体,氨基酸序列同源率为 85%。这 2 种受体都参与调节突触功能。所有具有抗 mGluR1 抗体的患者均出现亚急性起病的小脑性共济失调,部分患者可能伴有偏执、味觉障碍、复视和认知障碍等症状。与抗 mGluR1 抗体相关的常见肿瘤有血液系统恶性肿瘤和前列腺腺癌^[54]。抗 mGluR5 脑炎患者常伴霍奇金淋巴瘤相关的记忆丧失和精神病。淋巴瘤治疗和免疫治疗对症状改善有效^[55]。

推荐意见:鉴于目前 AE 相关的自身抗体检测未得到普及,其检测结果至少需要几天时间,而且在发病当时无法获得,因此抗体检测无法成为早期诊断标准。而且有部分 AE 患者检查抗体阴性,因此 AE 的临床诊断标准和排除标准中并未将自身抗体的检测作为早期 AE 诊断的推荐方法,而是建议将其作为最终确诊标准之一。临床高度可疑 AE 的

患者,建议尽早检测相关抗体,有助于最终明确诊断。此外,所有 AE 患者在发病时应进行肿瘤筛查。抗体的类型和不同程度上的临床综合征,决定了潜在恶性肿瘤的风险和类型。肿瘤治疗对于神经系统的改善至关重要。如果患者存在特异性抗体阳性(如年轻成年女性患者存在抗 NMDAR 抗体、抗 CASPR2 抗体、抗 AMPA 受体抗体和抗 GABA_B 受体抗体阳性),但最初的肿瘤筛查是阴性,则建议于 3~6 个月后重复筛查,然后每 6 个月筛查 1 次,为期 4 年。

(二)AE 相关的实验室检查

AE 相关的实验室检查包括脑脊液和血液常规、生化及神经元自身抗体检查。部分特征性的脑炎还需要进一步基因检查和神经病理检查。通过脑脊液检查常规和生化检查可初步鉴别感染性脑炎和免疫性脑炎,其中 AE 患者脑脊液蛋白轻度升高,白细胞计数呈轻中度增多($5 \times 10^6/L$),尤其是淋巴细胞增多且 CD19⁺B 淋巴细胞比例高于 10%^[56]。但脑脊液 B 淋巴细胞增高也可见于 CNS 淋巴瘤和神经莱姆病。B 淋巴细胞亚群对 CNS 炎症疾病的病因诊断缺少临床实用性。而神经元自身抗体是 AE 诊断的关键,因此,下文重点阐述神经元自身抗体检测方法的优劣势、样本选择以及其滴度与疾病预后的相关性。

1. AE 抗体检测方法的选择:AE 自身抗体检测方法常用的是蛋白质印迹(Western blotting)法和 IIF 法。根据作用的底物不同又分为 CBA 和基于组织底物的实验(tissue-based assay, TBA)^[30]。TBA 因无法识别自身抗体确切的分子靶标常用于初筛实验^[57],同时也可用于发现新型未知 AE 抗体。尽管 TBA 在初筛方面具有一定优势,但由于物种之间的差异,有可能会遗漏表达在人类表位的未知蛋白。当 TBA 法阳性时,需进行下一步确认实验。在确认实验中, CBA 检测的抗体与以天然构象表达在转染细胞表面的靶抗原结合,因此检测敏感度高、特异度强且检测结果可靠,是检测细胞膜表面蛋白最常使用的检测方法^[58-59]。目前国内外大多数诊断实验室检测 AE 的商业试剂盒使用的是 CBA 检测方法。经典副肿瘤综合征相关脑炎的抗原主要定位于细胞内,可先用 TBA 法进行初筛,后用蛋白质印迹(Western blotting)或 ELISA 法进行确诊实验^[60]。新型 AE 抗原主要位于细胞膜表面,可先用 TBA 法进行初筛,后用 CBA 进行确诊实验^[61]。

推荐意见:本组 94% 的专家对 AE 抗体检测的



组合的选择建议如下:(1)对于临床高度怀疑 AE 者,如果患者经济情况允许,可以选择 14 项[抗 NMDAR、AMPA 受体 1、AMPA 受体 2、GABA_B受体、CASPR2、LGI1、GlyR1 (glyoxylate reductase 1 homolog)、多巴胺 D2 受体、neurexin-3 α 、GAD65、mGluR1、mGluR5、IgLON5、DPPX]或者更全面的组合;如果临床提示 AE 仅仅作排除诊断或具有特异性症状的患者,选择常见的阳性率比较高的抗体组合(NMDAR、AMPA 受体 1、AMPA 受体 2、GABA_B受体、CASPR2、LGI1)会在报告时间、临床决策、患者花费等方面更便捷和实用。(2)对于临床症状高度疑似 AE,但商品化抗体检测试剂盒检测出抗体阴性的患者,84%的专家建议实验室复测,并增加 TBA 方法作为补充,同时积极寻找其他病因。TBA 阴性也不能排除 AE 可能。(3)91.3%的专家认为国内在开展高质量自主知识产权的诊断试剂过程中,应注意密切结合临床需求、患者特征和经济情况等,医生和研发人员应通力合作,采用最先进手段,组织全国多中心临床验证,逐步走向自动化生产和判读。

2. 血液和脑脊液样本结果分别在疾病诊断中的参考价值:虽然脑脊液和血清均可用于检测 AE 抗体,但不同亚型的 AE 抗体对于血清和脑脊液的敏感度不同。目前认为样本敏感度不同与样本稀释倍数、抗体是否鞘内合成以及是否伴发肿瘤有关。不同患者血清和脑脊液中抗体谱可能存在差异,GFAP 在脑脊液中检测特异度最高(94%)。NMDAR 抗体检测在脑脊液中比血清更敏感,因此脑脊液抗体的阳性比血清更具有诊断参考价值(特异度 100%)^[62]。对于抗 NMDAR 抗体血清低滴度(1:10)而脑脊液阴性者需要结合临床实际情况进行确定。因为有报道在精神分裂症、克雅病、抑郁症、帕金森病和健康个体的血清中检测出抗 NMDAR 抗体,而在脑脊液中未能检测到,仅检测血清可能会漏诊和误诊^[63]。因此,明确抗体检测的类型和方法至关重要。一般来说,抗 NMDAR 脑炎^[62]、抗 GABA_B受体脑炎^[64]和抗 AMPA 受体脑炎^[65]相关抗体通常存在较高的鞘内合成,在脑脊液中检测敏感度更高。有些抗体在罕见的情况下只能在血清中检测到,如抗 LGI1 脑炎^[66]、抗 CASPR2 脑炎^[64]和抗 GABA_A受体脑炎^[64]相关抗体在血清中检测敏感度更高。对于合并肿瘤的 AE 患者,由于肿瘤刺激外周抗体的产生,在血清中更易检测到抗体^[62]。但需注意的是血清检测存在背景反应风险,

可能会导致假阳性结果。表 3 总结了血液和脑脊液样本结果分别在不同抗体中的参考价值。

表 3 中枢神经系统自身免疫性疾病相关抗体检测结果判读说明

Table 3 Interpretation of antibody test results related to autoimmune diseases of the central nervous system

靶抗原	结果说明
AQP4	一般以血液样本判读,仅脑脊液阳性需结合临床
MOG	一般以血液样本判读,如果血液样本滴度低(1:10)建议结合临床,谨慎确诊
NMDAR、GFAP	以脑脊液阳性为准,一般脑脊液滴度高于血液样本。仅血液标本阳性需结合临床
AMPA1、AMPA2、GABA _B R、GABA _A R、LGI1、CASPR2、GAD65、mGluR1、mGluR5	一般以血液样本判读,血液标本滴度大于 32 且具有较典型的临床特征可确诊。如果血液和脑脊液同时阳性可确诊
GlyR1、D2R、IgLON5、DPPX、neurexin-3 α 、PDE10A、mGluR2、AK5、AGO、GluK2、CaV α 2 δ	十分罕见,确诊需要从以下 3 个方面综合考虑:(1)具有较典型的临床特征;(2)CBA 检测血液标本和脑脊液同时阳性,且血液样本滴度大于 1:32;(3)TBA 检测结果阳性可以作为辅助证据

注:AQP4:水通道蛋白 4;MOG:髓鞘少突胶质细胞糖蛋白;NMDAR:N-甲基-D-天冬氨酸受体;GFAP:胶质纤维酸性蛋白;AMPA: α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体;GABA_BR: γ -氨基丁酸 B 型受体;GABA_AR: γ -氨基丁酸 A 型受体;LGI1:富亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1;CASPR2:接触蛋白相关蛋白 2;GAD65:谷氨酸脱羧酶 65;mGluR:代谢型谷氨酸受体;GlyR1:glyoxylate reductase 1 homolog;D2R:多巴胺 D2 受体;DPPX:二肽基肽酶样蛋白 6;PDE10A:磷酸二酯酶 10A;AK5:adenylate kinase 5;AGO:argonaute;CBA:基于细胞底物的实验;TBA:基于组织底物的实验

推荐意见:推荐同时检测患者的脑脊液与血清标本,脑脊液与血清的起始稀释滴度建议分别为 1:1 与 1:10。NMDAR、GABA_B受体、AMPA 受体抗体一般以脑脊液样本判读,如果血液和脑脊液同时阳性,可确诊。其中 NMDAR 仅脑脊液阳性即可确诊,但仅血清弱阳性(1:10)需要慎重。CASPR2、LGI1、GlyR1、多巴胺 D2 受体、neurexin-3 α 抗体一般以血液样本判读,如果血液和脑脊液同时阳性,可确诊,临床目前认为血液样本滴度大于 1:32 且具有较典型的临床特征可确诊,低于 1:32 需结合临床。mGluR1、mGluR5、IgLON5、DPPX 抗体十分罕见,一般以血液和脑脊液同时阳性为判读标准。

3. 特殊结果的判读和滴度与预后的相关性:
(1)抗体叠加现象及责任性抗体的判读:多重抗体阳性患者比较少见,占 1.9%~10.0%^[67]。相对其他抗体,抗 GABA_B受体抗体脑炎出现多重抗体的比例较高^[32]。其次,多重抗体阳性或者抗体叠加现象



的诊断意义需要结合临床的具体情况予以分析。抗体叠加可能导致 AE 症候群的叠加,这种情况尤其见于具有疾病诊断价值的致病性的抗神经元细胞表面或突触抗体之间的叠加,例如抗 NMDAR 阳性与抗 AQP4 抗体或 MOG 抗体同时阳性的病例^[68],可以具有抗 NMDAR 脑炎与 NMOSD 两种疾病的表现,这两种疾病可在单一个体上同时或者交替出现^[69],引起某一阶段特征性临床表型的致病性抗体即是责任抗体。此外,抗体叠加似乎引起的症状更重,既往有研究显示抗 GABA_B 受体抗体合并抗 NMDAR 抗体阳性的患者具有更严重的精神症状,通常疾病早期即出现中枢性呼吸衰竭^[40]。但需要注意也有单以某一抗体介导的典型症状为唯一临床表现的现象^[67, 70]。而合并副肿瘤性抗体一般提示潜在的肿瘤,并可能提示其预后较未叠加副肿瘤性抗体患者差^[71]。例如抗 GABA_B 受体抗体脑炎患者如果合并抗 Hu 抗体或抗性别决定区 Y 框蛋白 1(SOX1)抗体阳性,则合并小细胞肺癌的可能性较大^[72]。因为某些抗神经抗体本身不具有致病性,特别是抗神经元胞内抗体,其可能是继发于已经发生的主要病理过程,因此当 AE 合并副肿瘤抗体时,前者为责任抗体。最后,多重抗体阳性可能影响治疗和预后,一般情况 AE 合并脱髓鞘抗体时急性期需要更强的免疫治疗,其预后遗留神经功能损伤更严重。针对多重抗体的情况目前国内外大多数为个案病例报道,需要更多的机制研究来为个体化治疗提供证据。(2) 自身抗体滴度与治疗及预后的关系:关于神经元自身抗体的滴度与疾病严重程度及预后相关性的研究目前结果尚存在争议,需要结合不同情况来分析。血清 AQP4 抗体阳性 NMOSD 患者在急性期大剂量糖皮质激素冲击治疗以及免疫抑制剂治疗后滴度降低,尤其是治疗前滴度不高(<32)的患者,甚至有可能转阴,而治疗前高滴度(>320)患者在免疫吸附治疗过程中抗体滴度也会逐渐降低^[73-74]。在维持性免疫治疗过程中抗体滴度会逐渐下降甚至转为阴性,但有些患者抗体滴度持续不变,这类患者复发率相比前者高^[75]。对于经典的副肿瘤综合征相关抗体,抗体滴度越低可能提示较低的肿瘤合并风险和较好的疾病预后^[76]。肿瘤患者中出现副肿瘤相关的神经症状者相较于未出现神经症状者抗体滴度更高。副肿瘤综合征相关抗体的滴度在强化免疫治疗时会降低,但随着病程延长其抗体滴度有可能仍会增加^[77]。对于新型 AE 抗体,血清及脑脊液中的抗体滴度与疾病严重程度

及预后的相关性存在一定的争议。抗体滴度可能在急性期免疫治疗后降低,随着病程的延长,抗体会消失或滴度降低到低于能够引起症状的阈值。对于难治性 NMDAR 脑炎患者急性期一线治疗疗效不明显时,早期使用二线治疗对抗体滴度的降低具有重要意义^[64, 78]。

推荐意见:多重抗体阳性或者抗体叠加现象的诊断意义需要结合临床的具体情况予以分析。本组中有 81.4% 的专家认为 AE 患者治疗恢复期需要长期监测抗体滴度,建议 3~6 个月复查。阴性检测结果并不排除免疫介导性疾病,非特异性背景信号可能导致假阳性检测结果。免疫治疗也可能干扰检测结果。因此,对于检测结果应谨慎解释,并结合临床实际情况。尽管临床症状消失,抗体可能仍然呈阳性,所以临床医生应该关注患者的治疗效果而不是抗体滴度。

三、总结和展望

目前不同中心使用的检测方法和体系仍有诸多不同,缺乏统一的评判标准。为进一步规范和统一全国临检标准,需要借助国家平台规范检测技术,建立横向质控体系,这对于辅助临床鉴别诊断、药效评估、预后评价及多中心临床试验的开展尤为重要。

未来随着技术的不断革新,神经免疫实验室检查一方面将着力于提升现有检测方法的特异度和敏感度,通过不同靶抗原亚型比较选择最优组合、利用分子生物学手段提高靶抗原表达量及稳定性、利用创新染料放大生物信号提升结果判读敏感度及人工智能辅助结果判读等。另一方面,可基于神经免疫疾病队列开展多组学驱动(omics-driven)的个体化新体液标志物筛选,通过大数据人工智能分析,建立规模化专业化的临床生物标志物开发体系,进一步扩展和完善神经免疫疾病体液标志物谱,用于疾病鉴别诊断、病程监控、疗效预后评估、药物靶点筛选等。

执笔 金薇娜(国家神经系统疾病临床医学研究中心)、郑培(首都医科大学附属北京天坛医院)

共识特邀评审专家 杨春生(天津医科大学总医院)

专家委员会成员(按姓氏汉语拼音排序) 卜碧涛(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、常婷(空军军医大学唐都医院)、陈晟(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、成江(宁夏医科大学总医院)、段瑞生(山东第一医科大学第一附属医院)、冯慧宇(中山大学附属第一医院)、冯娟(中国医科大学附属盛京医院)、付莹(福建医科大学附属第一医院)、



管阳太(上海交通大学医学院附属仁济医院)、郝峻巍(首都医科大学宣武医院)、侯世芳(北京医院)、黄德晖(解放军总医院第一医学中心)、金涛(吉林大学白求恩第一医院)、金薇娜(国家神经系统疾病临床医学研究中心)、李春阳(内蒙古医科大学附属医院)、李晓玲(兰州大学第二医院)、刘洪波(郑州大学第一附属医院)、刘建国(解放军总医院第六医学中心)、刘明媛(上海市中医药大学附属岳阳中西医结合医院)、龙友明(广州医科大学附属第二医院)、马洪山(大同市第三人民医院)、戚晓昆(解放军总医院第六医学中心)、邱伟(中山大学附属第三医院)、全超(复旦大学附属华山医院)、施福东(首都医科大学附属北京天坛医院)、檀国军(河北医科大学第二医院)、唐玉兰(广西医科大学第一附属医院)、汪鸿浩(广州市第一人民医院)、王化冰(首都医科大学附属北京天坛医院)、王佳伟(首都医科大学附属北京同仁医院)、王胜军(山东大学齐鲁医院)、徐雁(中国医学科学院北京协和医院)、徐竹(贵州医科大学附属医院)、杨春生(天津医科大学总医院)、杨春晓(哈尔滨医科大学附属第二医院)、杨欢(中南大学湘雅医院)、张存金(南京大学医学院附属鼓楼医院)、张美妮(山西医科大学第一医院)、张勤(四川大学华西医院)、张旭(温州医科大学附属第一医院)、赵奕楠(中国医科大学附属第一医院)、周官恩(天津市环湖医院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Chang KH, Ro LS, Lyu RK, et al. Biomarkers for neuromyelitis optica[J]. Clin Chim Acta, 2015, 440: 64-71. DOI: 10.1016/j.cca.2014.11.004.
- [2] Wynford-Thomas R, Jacob A, Tomassini V. Neurological update: MOG antibody disease[J]. J Neurol, 2019, 266(5): 1280-1286. DOI: 10.1007/s00415-018-9122-2.
- [3] Pohl D, Alper G, Van Haren K, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: updates on an inflammatory CNS syndrome[J]. Neurology, 2016, 87(9 Suppl 2): S38-S45. DOI: 10.1212/WNL.00000000000002825.
- [4] 中国免疫学会神经免疫学分会, 中华医学会神经病学分会神经免疫学组, 中国医师协会神经内科分会神经免疫专业委员会. 中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南(2021 版)[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2021, 28(6): 423-436. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2016.03.001. Neuroimmunology Branch of Chinese Society of Immunology, Chinese Society of Immunology, Neuroimmunology Committee, Neurology Branch, Chinese Medical Doctor Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of neuromyelitis spectrum diseases (2021 edition) [J]. Chin J Neuroimmunol Neurol, 2021, 28(6): 423-436. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2016.03.001.
- [5] Jarius S, Paul F, Weinshenker BG, et al. Neuromyelitis optica[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 85. DOI: 10.1038/s41572-020-0214-9.
- [6] Liu J, Tan G, Li B, et al. Serum aquaporin 4-immunoglobulin g titer and neuromyelitis optica spectrum disorder activity and severity: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Neurol, 2021, 12: 746959. DOI: 10.3389/fneur.2021.746959.
- [7] de Souza Moraes A, Brum DG, Ierich JCM, et al. A highly specific and sensitive nanoimmunosensor for the diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 16136. DOI: 10.1038/s41598-019-52506-w.
- [8] Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders[J]. Neurology, 2014, 82(6): 474-481. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000101.
- [9] Carnero Contentti E, Lopez PA, Pettinichci JP, et al. What percentage of AQP4-ab-negative NMOSD patients are MOG-ab positive? A study from the Argentinean multiple sclerosis registry (RelevarEM) [J]. Mult Scler Relat Disord, 2021, 49: 102742. DOI: 10.1016/j.msard.2021.102742.
- [10] Narayan R, Simpson A, Fritsche K, et al. MOG antibody disease: a review of MOG antibody seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. Mult Scler Relat Disord, 2018, 25: 66-72. DOI: 10.1016/j.msard.2018.07.025.
- [11] Mayer MC, Meinl E. Glycoproteins as targets of autoantibodies in CNS inflammation: MOG and more[J]. Ther Adv Neurol Disord, 2012, 5(3): 147-159. DOI: 10.1177/1756285611433772.
- [12] Sechi E, Buciu M, Pittock SJ, et al. Positive predictive value of myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibody testing[J]. JAMA Neurol, 2021, 78(6): 741-746. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.0912.
- [13] Di Pauli F, Mader S, Rostasy K, et al. Temporal dynamics of anti-MOG antibodies in CNS demyelinating diseases[J]. Clin Immunol, 2011, 138(3): 247-254. DOI: 10.1016/j.clim.2010.11.013.
- [14] Pröbstel AK, Dornmair K, Bittner R, et al. Antibodies to MOG are transient in childhood acute disseminated encephalomyelitis[J]. Neurology, 2011, 77(6): 580-588. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318228c0b1.
- [15] Derkus B, Emregul E, Yucsan C, et al. Myelin basic protein immunosensor for multiple sclerosis detection based upon label-free electrochemical impedance spectroscopy[J]. Biosens Bioelectron, 2013, 46: 53-60. DOI: 10.1016/j.bios.2013.01.060.
- [16] Burman J, Zetterberg H, Fransson M, et al. Assessing tissue damage in multiple sclerosis: a biomarker approach [J]. Acta Neurol Scand, 2014, 130(2): 81-89. DOI: 10.1111/ane.12239.
- [17] Waters PJ, McKeon A, Leite MI, et al. Serologic diagnosis of NMO: a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays[J]. Neurology, 2012, 78: 665-671; discussion 669. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318248dec1.
- [18] Molina RD, Conzatti LP, da Silva APB, et al. Detection of autoantibodies in central nervous system inflammatory disorders: clinical application of cell-based assays[J]. Mult Scler Relat Disord, 2020, 38: 101858. DOI: 10.1016/j.msard.2019.101858.
- [19] 叶静, 廖张元, 孙慧, 等. 视神经脊髓炎特异性抗体三种检测方法比较[J]. 中华内科杂志, 2011, 50(10): 848-850. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2011.10.013. Ye J, Liao ZY, Sun H, et al. Comparison of three



- anti-aquaporin 4 antibody detection methods in neuromyelitis optica[J]. *Chin J Int Med*, 2011, 50(10): 848-850. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2011.10.013.
- [20] Williams JP, Abbatemarco JR, Galli JJ, et al. Aquaporin-4 autoantibody detection by ELISA: a retrospective characterization of a commonly used assay[J]. *Mult Scler Int*, 2021, 2021: 8692328. DOI: 10.1155/2021/8692328.
- [21] Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(4): 391-404. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9.
- [22] 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.
- [23] 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(2): 839-887. DOI: 10.1152/physrev.00010.2016.
- [24] Landa J, Guasp M, Míguez-Cabello F, et al. Encephalitis with autoantibodies against the glutamate kainate receptors GluK2[J]. *Ann Neurol*, 2021, 90(1): 101-117. DOI: 10.1002/ana.26098.
- [25] Do LD, Moritz CP, Muñiz-Castrillo S, et al. Argonaute autoantibodies as biomarkers in autoimmune neurologic diseases[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021, 8(5): e1032. DOI: 10.1212/NXI.0000000000001032.
- [26] Do LD, Chanson E, Desestret V, et al. Characteristics in limbic encephalitis with anti-adenylate kinase 5 autoantibodies[J]. *Neurology*, 2017, 88(6): 514-524. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003586.
- [27] Radulovic J, Ren LY, Gao C. N-Methyl D-aspartate receptor subunit signaling in fear extinction[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2019, 236(1): 239-250. DOI: 10.1007/s00213-018-5022-5.
- [28] Rebola N, Srikumar BN, Mülle C. Activity-dependent synaptic plasticity of NMDA receptors[J]. *J Physiol*, 2010, 588(Pt 1): 93-99. DOI: 10.1113/jphysiol.2009.179382.
- [29] Fukuyama T, Takahashi Y, Kubota Y, et al. Semi-quantitative analyses of antibodies to N-methyl-D-aspartate type glutamate receptor subunits (GluN2B & GluN1) in the clinical course of Rasmussen syndrome[J]. *Epilepsy Res*, 2015, 113: 34-43. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2015.03.004.
- [30] Dutra LA, Abrantes F, Toso FF, et al. Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2018, 76(1): 41-49. DOI: 10.1590/0004-282X20170176.
- [31] Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(11): 1045-1057. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30244-3.
- [32] Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(1): 63-74. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70253-2.
- [33] 付子堃, 任海涛, 薛岚平, 等. 成人病毒性脑炎后自身免疫性脑炎的临床特点[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(25): 1933-1936. DOI: 10.3760/cma.j.issn.112137-20200115-00095. Fu ZY, Ren HT, Xue LP, et al. Clinical features of adult patients with post-viral-encephalitis autoimmune encephalitis[J]. *Natl Med J China*, 2020, 100(25): 1933-1936. DOI: 10.3760/cma.j.issn.112137-20200115-00095.
- [34] Gadoth A, Pittock SJ, Dubey D, et al. Expanded phenotypes and outcomes among 256 LGI1/CASPR2-IgG-positive patients[J]. *Ann Neurol*, 2017, 82(1): 79-92. DOI: 10.1002/ana.24979.
- [35] Gadoth A, Zekeridou A, Klein CJ, et al. Elevated LGI1-IgG CSF index predicts worse neurological outcome[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2018, 5(5): 646-650. DOI: 10.1002/acn3.561.
- [36] Finke C, Prüss H, Heine J, et al. Evaluation of cognitive deficits and structural hippocampal damage in encephalitis with leucine-rich, glioma-inactivated 1 antibodies[J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(1): 50-59. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.4226.
- [37] Ariño H, Armangué T, Petit-Pedrol M, et al. Anti-LGI1-associated cognitive impairment: presentation and long-term outcome[J]. *Neurology*, 2016, 87: 759-765. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003009.
- [38] Petit-Pedrol M, Armangué T, Peng X, et al. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABAA receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(3): 276-286. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70299-0.
- [39] Spatola M, Petit-Pedrol M, Simabukuro MM, et al. Investigations in GABA_A receptor antibody-associated encephalitis[J]. *Neurology*, 2017, 88(11): 1012-1020. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003713.
- [40] Höftberger R, Titulaer MJ, Sabater L, et al. Encephalitis and GABAB receptor antibodies: novel findings in a new case series of 20 patients[J]. *Neurology*, 2013, 81(17): 1500-1506. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a9585f.
- [41] Ohkawa T, Satake S, Yokoi N, et al. Identification and characterization of GABA(A) receptor autoantibodies in autoimmune encephalitis[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(24): 8151-8163. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4415-13.2014.
- [42] Lai M, Hughes EG, Peng X, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location[J]. *Ann Neurol*, 2009, 65(4): 424-434. DOI: 10.1002/ana.21589.
- [43] Graus F, Boronat A, Xifró X, et al. The expanding clinical profile of anti-AMPA receptor encephalitis[J]. *Neurology*, 2010, 74(10): 857-859. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181d3e404.
- [44] Bataller L, Galiano R, García-Escrig M, et al. Reversible paraneoplastic limbic encephalitis associated with antibodies to the AMPA receptor[J]. *Neurology*, 2010, 74(3): 265-267. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181cb3e52.
- [45] Joubert B, Kerschen P, Zekeridou A, et al. Clinical spectrum of encephalitis associated with antibodies against the α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor: case series and review of the literature[J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72(10): 1163-1169. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.1715.



- [46] Flanagan EP, Hinson SR, Lennon VA, et al. Glial fibrillary acidic protein immunoglobulin G as biomarker of autoimmune astrocytopathy: analysis of 102 patients[J]. *Ann Neurol*, 2017, 81(2): 298-309. DOI: 10.1002/ana.24881.
- [47] Kimura A, Takekoshi A, Yoshikura N, et al. Clinical characteristics of autoimmune GFAP astrocytopathy[J]. *J Neuroimmunol*, 2019, 332: 91-98. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2019.04.004.
- [48] Lancaster E, Huijbers MG, Bar V, et al. Investigations of caspr2, an autoantigen of encephalitis and neuromyotonia [J]. *Ann Neurol*, 2011, 69: 303-311. DOI: 10.1002/ana.22297.
- [49] Sabater L, Gaig C, Gelpi E, et al. A novel non-rapid-eye movement and rapid-eye-movement parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies to IgLON5: a case series, characterisation of the antigen, and post-mortem study[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(6): 575-586. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70051-1.
- [50] Piepgras J, Hölftje M, Michel K, et al. Anti-DPPX encephalitis: pathogenic effects of antibodies on gut and brain neurons[J]. *Neurology*, 2015, 85(10): 890-897. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001907.
- [51] Alexopoulos H, Akrivou S, Dalakas MC. Glycine receptor antibodies in stiff-person syndrome and other GAD-positive CNS disorders[J]. *Neurology*, 2013, 81(22): 1962-1964. DOI: 10.1212/01.wnl.0000436617.40779.65.
- [52] Khawaja AM, Vines BL, Miller DW, et al. Refractory status epilepticus and glutamic acid decarboxylase antibodies in adults: presentation, treatment and outcomes[J]. *Epileptic Disord*, 2016, 18(1): 34-43. DOI: 10.1684/epd.2016.0797.
- [53] 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.
- [54] Lopez-Chiriboga AS, Komorowski L, Kümpfel T, et al. Metabotropic glutamate receptor type 1 autoimmunity: Clinical features and treatment outcomes[J]. *Neurology*, 2016, 86(11): 1009-1013. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002476.
- [55] Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Titulaer MJ, et al. Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome[J]. *Neurology*, 2011, 77(18): 1698-1701. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182364a44.
- [56] Dale RC, Pillai S, Brilot F. Cerebrospinal fluid CD19(+) B-cell expansion in N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2013, 55(2): 191-193. DOI: 10.1111/dmcn.12036.
- [57] Liu T, Chen B, Yang H, et al. Screening for autoantibodies in inflammatory neurological syndrome using fluorescence pattern in a tissue-based assay: cerebrospinal fluid findings from 793 patients[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2019, 28: 177-183. DOI: 10.1016/j.msard.2018.12.036.
- [58] Gu Y, Zhong M, He L, et al. Epidemiology of antibody-positive autoimmune encephalitis in Southwest China: a multicenter study[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2611. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02611.
- [59] van Coevorden-Hameete MH, Titulaer MJ, Schreurs MW, et al. Detection and characterization of autoantibodies to neuronal cell-surface antigens in the central nervous system[J]. *Front Mol Neurosci*, 2016, 9: 37. DOI: 10.3389/fnmol.2016.00037.
- [60] Ricken G, Schwaiger C, De Simoni D, et al. Detection methods for autoantibodies in suspected autoimmune encephalitis[J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 841. DOI: 10.3389/fneur.2018.00841.
- [61] 杨佳锦, 刘青林, 唐玲丽. 自身免疫性脑炎的实验室检查[J]. *中华检验医学杂志*, 2017, 40 (12): 928-932. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2017.12.006.
- Yang JJ, Liu QL, Tang LL. Laboratory tests for autoimmune encephalitis[J]. *Chin J Lab Med*, 2017, 40(12): 928-932. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2017.12.006.
- [62] Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(2): 167-177. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70282-5.
- [63] Dahm L, Ott C, Steiner J, et al. Seroprevalence of autoantibodies against brain antigens in health and disease[J]. *Ann Neurol*, 2014, 76(1): 82-94. DOI: 10.1002/ana.24189.
- [64] Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2015, 1338(1): 94-114. DOI: 10.1111/nyas.12553.
- [65] Höftberger R, van Sonderen A, Leypoldt F, et al. Encephalitis and AMPA receptor antibodies: novel findings in a case series of 22 patients[J]. *Neurology*, 2015, 84(24): 2403-2412. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001682.
- [66] Ghimire P, Khanal UP, Gajurel BP, et al. Anti-LGI1, anti-GABABR, and Anti-CASPR2 encephalitis in Asia: A systematic review[J]. *Brain Behav*, 2020, 10: e01793. DOI: 10.1002/brb3.1793.
- [67] 李欢欢, 程仙送, 封兰兰, 等. 多重抗神经元抗体阳性自身免疫性脑炎临床特点分析[J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54(2): 92-98. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20201108-00854.
- Li HH, Cheng XS, Feng LL, et al. Clinical analysis of autoimmune encephalitis with co-existence of multiple anti-neuronal antibodies[J]. *Chin J Neurol*, 2021, 54(2): 92-98. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20201108-00854.
- [68] Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(2): 157-165. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70310-1.
- [69] Titulaer MJ, Höftberger R, Iizuka T, et al. Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. *Ann Neurol*, 2014, 75(3): 411-428. DOI: 10.1002/ana.24117.
- [70] Chung HY, Wickel J, Voss A, et al. Autoimmune encephalitis with anti-IgLON5 and anti-GABAB-receptor antibodies: a case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(20): e15706. DOI: 10.1097/MD.00000000000015706.
- [71] 关鸿志, 崔丽英. 抗体相关的中枢神经系统自身免疫性疾病: 探讨与挑战[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(2): 81-84. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.02.001.
- Guan HZ, Cui LY. Antibody-related central nervous system autoimmune diseases: exploration and challenge[J]. *Chin J Neurol*, 2019, 52(2): 81-84. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.02.001.



- [72] Guan HZ, Ren HT, Yang XZ, et al. Limbic encephalitis associated with anti- γ -aminobutyric acid B receptor antibodies: a case series from China[J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(22): 3023-3028. DOI: 10.4103/0366-6999.168989.
- [73] Chen B, Qin C, Chen M, et al. Dynamic changes in AQP4-IgG level and immunological markers during protein-a immunoadsorption therapy for NMOSD: a case report and literature review[J]. Front Immunol, 2021, 12: 650782. DOI: 10.3389/fimmu.2021.650782.
- [74] Naganuma T, Furusawa Y, Hanaoka A, et al. A case of anti-aquaporin-4 antibody-positive optic neuritis treated by selective immunoadsorption[J]. Transfusion, 2021, 60(1): 102969. DOI: 10.1016/j.transci.2020.102969.
- [75] Hyun JW, Woodhall MR, Kim SH, et al. Longitudinal analysis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in CNS inflammatory diseases[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2017, 88(10): 811-817. DOI: 10.1136/jnnp-2017-315998.
- [76] Seluk L, Taliansky A, Yonath H, et al. A large screen for paraneoplastic neurological autoantibodies; diagnosis and predictive values[J]. Clin Immunol, 2019, 199: 29-36. DOI: 10.1016/j.clim.2018.12.007.
- [77] Endres D, Leypoldt F, Bechter K, et al. Autoimmune encephalitis as a differential diagnosis of schizophreniform psychosis: clinical symptomatology, pathophysiology, diagnostic approach, and therapeutic considerations[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2020, 270(7): 803-818. DOI: 10.1007/s00406-020-01113-2.
- [78] Hara M, Nakajima H. Anti-NMDAR encephalitis with poor recovery on steroid pulse and IVIg: practical approach to intensive immunotherapy[J]. Brain Nerve, 2022, 74(5): 433-442. DOI: 10.11477/mf.1416202061.

· 启事 ·

本刊对文稿中缩略语的书写要求

在本刊发表的学术论文中,文题原则上不能使用缩略语,文中尽量少使用缩略语。已被公知公认的缩略语在摘要和正文中可以不加注释直接使用(表1);不常用的和尚未被公知公认的缩略语以及原词过长、在文中多次出现者,若为中文缩略语可于文中第1次出现时写明全称,在圆括号内写出缩略语,如:流行性脑脊髓膜炎(流

脑);若为外文缩略语可于文中第1次出现时写出中文全称,在圆括号内写出外文全称及其缩略语,如:重症肌无力(myasthenia gravis, MG)。若该缩略语已经公知,也可不注出其英文全称。不超过4个汉字的名词不宜使用缩略语以免影响论文的可读性。西文缩略语不得拆开转行。

表1 中华神经科杂志常用缩略语

缩略语	中文全称	缩略语	中文全称	缩略语	中文全称
ALT	丙氨酸氨基转移酶	GABA	γ -氨基丁酸	NE	去甲肾上腺素
ApoE	载脂蛋白E	GC	糖皮质激素	NGF	神经生长因子
AST	天冬氨酸氨基转移酶	HBV	乙型肝炎病毒	NIHSS	美国国立卫生研究院卒中量表
ATP	三磷酸腺苷	HE	苏木素-伊红	PBS	磷酸盐缓冲液
CMV	巨细胞病毒	HIV	人类免疫缺陷病毒	PET	正电子发射断层摄影
CNS	中枢神经系统	HLA	人类白细胞抗原	RT-PCR	逆转录-聚合酶链反应
CRP	C反应蛋白	ICU	重症监护病房	SNP	单核苷酸多态性
CT	电子计算机断层扫描	IL	白细胞介素	SOD	超氧化物歧化酶
CTA	电子计算机断层扫描血管造影	LDH	乳酸脱氢酶	SPECT	单光子发射计算机断层摄影
DSA	数字减影血管造影	MMSE	简易精神状态检查量表	TCD	经颅多普勒超声
DTI	弥散张量成像	MoCA	蒙特利尔认知评估量表	TIA	短暂性脑缺血发作
DWI	弥散加权成像	MRI	磁共振成像	TNF	肿瘤坏死因子
ELISA	酶联免疫吸附测定	MRA	磁共振血管造影	TOAST	急性卒中治疗试验
FLAIR	液体衰减反转恢复序列	MRV	磁共振静脉成像	WHO	世界卫生组织

中华神经科杂志编辑部



京津神经免疫中心创新转化实验室简介

京津神经免疫中心创新转化实验室，由著名临床神经免疫学家施福东教授领衔，由金域医学与天津天海新域生物科技有限公司（以下简称“天海新域”）共同组建。2020年10月，金域医学与天海新域签署战略合作协议，于2020年12月1日天海新域落户天津空港保税区，800余平米新场地于2022年3月正式启用，集研发、转产、实验室检测于一体。

联合实验室拥有免疫印迹法、细胞免疫荧光法（CBA）、酶联免疫法（ELISA）、微流控ELISA法、数字式单分子免疫阵列分析仪等检测技术平台；拥有西门子全自动蛋白仪、西比亚电泳仪、自动免疫分析仪以及数字式单分子免疫阵列分析仪等高端检测设备，对神经免疫检测结果进行解读并提供疾病诊断和治疗监测一站式终极诊疗服务。

天海新域中枢神经系统脱髓鞘 自身抗体检测方案 AQP4/MBP/MOG/GFAP

1 检测项目

项目名称	检测方法	样本要求	报告时间
中枢神经系统脱髓鞘抗体4项 (AQP4/MBP/MOG/GFAP)	CBA法	血清 脑脊液1.0ml	周一至周六 检测，到实验室 后1-3工作 日发单
中枢神经系统脱髓鞘抗体3项 (AQP4/MBP/MOG)			
单项			

2 适用范围

适用于中枢神经系统脱髓鞘疾病的：

- ☐ 诊断与鉴别诊断
- ☐ 指导用药
- ☐ 指导临床试验
- ☐ 揭示病理机制

3 项目优势

规范	便捷	准确
采用CBA法检测	基于96孔板检测， 项目可自由组合	灵敏度和特异度高



广州金域医学检验集团股份有限公司 4001-111-120 www.kingmed.com.cn

广州（总部）| 北京 | 天津 | 上海 | 重庆 | 香港 | 澳门 | 深圳 | 呼和浩特 | 乌鲁木齐 | 银川 | 南宁 | 拉萨 | 杭州 | 合肥 | 福州 | 南昌 | 济南 | 青岛 | 郑州 | 武汉 | 长沙 | 海口 | 博鳌 | 长春 | 石家庄 | 太原 | 沈阳 | 哈尔滨 | 西宁 | 南京 | 昆明 | 西安 | 成都 | 贵阳 | 毕节 | 兰州

天海新域重症肌无力 自身抗体检测方案

AChR/MuSK/LRP4/Titin/RyR/Argin/Sox1

1 检测项目

项目名称	检测方法	样本要求	报告时间
乙酰胆碱受体(AChR)抗体单项	CBA法	血清0.5ml	周一至周五 周六检测， 到实验室 后1-3工 作日发单
肌肉特异性酪氨酸激酶(MuSK)抗体单项			
低密度脂蛋白受体相关蛋白4(LRP4)抗体单项			
连接素(Titin)抗体单项		血清1.0ml	
兰尼碱受体(RyR)抗体单项			
重症肌无力抗体五项 (AChR/MuSK/LRP4/Titin/RyR)			
重症肌无力抗体七项 (AChR/MuSK/ LRP4/Titin/RyR/ Agrin/Sox1)			

2 适用范围

适用于重症肌无力的：

- ☐ 鉴别
- ☐ 诊断
- ☐ 分型
- ☐ 病情监测
- ☐ 预后评估

3 项目优势

可检测出聚集性AChR抗体	单项和多项任意组合
方法学和质控标准统一	检测周期短

天津天海新域生物科技有限公司

☎ 电话：022-24899602 ✉ 邮箱：nt@newterrain.cn

📍 地址：天津自贸试验区(空港经济区)中环西路86号汇盈产业园10号楼

🌐 网址：http://www.newterrain.cn/

