

自身免疫性小脑共济失调诊断专家共识

中华医学会神经病学分会感染性疾病与脑脊液细胞学学组 中国罕见病联盟自身免疫性脑炎专业委员会

通信作者:王佳伟,首都医科大学附属北京同仁医院神经内科,北京 100730, Email: wangjwcq@163.com; 关鸿志,中国医学科学院北京协和医院神经科,北京 100730, Email: guanhz@263.net

【摘要】 自身免疫性小脑共济失调(ACA)包括副肿瘤性小脑共济失调、抗谷氨酸脱羧酶小脑共济失调、原发性自身免疫性小脑共济失调等多种类型,是散发性小脑共济失调重要的、可治的病因。抗小脑抗体检测对 ACA 的诊断具有重要意义。ACA 的诊断需要综合考虑临床表现、脑脊液学、神经影像学、抗神经抗体与相关共病等诊断要素。为规范 ACA 的诊断,专家组基于研究证据与专家经验,制订 ACA 诊断标准共识,予以推荐。

【关键词】 小脑共济失调; 自身免疫; 副肿瘤综合征,神经系统; 抗小脑抗体; 诊断标准; 专家共识

Consensus on diagnostic criteria for autoimmune cerebellar ataxia

Chinese Society of Infectious Diseases and Cerebrospinal Fluid Cytology, Society of Autoimmune Encephalitis of China Alliance for Rare Diseases

Corresponding authors: Wang Jiawei, Department of Neurology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China, Email: wangjwcq@163.com; Guan Hongzhi, Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China, Email: guanhz@263.net

【Abstract】 Autoimmune cerebellar ataxia (ACA) includes paraneoplastic cerebellar ataxia, anti-glutamic acid decarboxylase antibody-related cerebellar ataxia and primary autoimmune cerebellar ataxia, etc, and is an important and potentially treatable cause of sporadic cerebellar ataxia. Identification of anti-cerebellar antibodies is of great significance for ACA diagnosis. The diagnosis of ACA requires comprehensive consideration of clinical manifestations, results of cerebrospinal fluids and anti-neuronal antibody examinations, neuroimaging, and related comorbidities. In order to standardize the diagnosis of ACA, the expert panel developed and recommended the consensus on the ACA diagnosis criteria based on the comprehensive review of literatures and expert opinions.

【Key words】 Cerebellar ataxia; Autoimmunity; Paraneoplastic syndromes, nervous system; Anti-cerebellar antibodies; Diagnostic criteria; Expert consensus

Conflicts of interest: None declared

自身免疫性小脑共济失调(autoimmune cerebellar ataxia, ACA), 又称自身免疫性小脑炎

(autoimmune cerebellitis), 是由自身免疫机制介导的小脑综合征。根据是否由肿瘤诱发, ACA 可分为

DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20231127-00344

收稿日期 2023-11-27 本文编辑 汪谋岳

引用本文: 中华医学会神经病学分会感染性疾病与脑脊液细胞学学组, 中国罕见病联盟自身免疫性脑炎专业委员会. 自身免疫性小脑共济失调诊断专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2024, 57(8): 830-839. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20231127-00344.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



副肿瘤性 ACA 和非副肿瘤性 ACA。副肿瘤性 ACA 又称副肿瘤性小脑变性 (paraneoplastic cerebellar degeneration, PCD)。非副肿瘤性 ACA 一般包括抗谷氨酸脱羧酶 (glutamate decarboxylase, GAD) 小脑共济失调、原发性自身免疫性小脑共济失调 (primary autoimmune cerebellar ataxia, PACA) 与谷蛋白共济失调 (gluten ataxia, GA) 等病因^[1-3]。ACA 是散发性小脑共济失调的重要病因, 约占成人小脑共济失调病因的 20%^[2, 4]。国外一项小脑共济失调队列中, ACA 占 24%, 包括 GA、PCD 与抗 GAD 小脑共济失调等^[2]。国内一项 127 例单中心 ACA 队列研究结果显示: PACA 占 37.8%, PCD 占 30.7%, 自身免疫性脑炎相关 ACA 占 12.6%, 抗 GAD 小脑共济失调占 8.7%, Miller Fisher 综合征占 7.1%, 眼阵挛-肌阵挛综合征占 3.1%^[5]。确诊的 GA 在国内极为罕见, 仅有 1 例报告^[6]。

ACA 的发病与恶性肿瘤、前驱感染、麸质过敏等诱因相关。PCD 主要由细胞免疫介导小脑损伤, 其相关自身抗体的靶抗原多位于神经元胞内, 抗体本身无明显致病性。部分抗小脑抗体的靶抗原为细胞表面的离子通道或突触蛋白, 这些抗体直接参与疾病发生, 称为致病性抗体 (pathogenic antibody)^[7], 例如抗代谢型谷氨酸受体 1 (metabotropic glutamate receptors 1, mGluR1) 抗体与抗 GAD 抗体等。由于 GAD 参与抑制性神经递质 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 的合成, 抗 GAD 抗体通过结合并干扰 GAD 的活性、影响 GABA 能神经元通路造成小脑功能障碍^[8]。抗 mGluR1 抗体可与神经元表面的 mGluR1 结合, 并造成后者数量减少^[9]。抗 Tr 抗体结合于浦肯野细胞表面的跨膜蛋白, 但其致病性仍有争议^[10-12]。近年来, ACA 相关抗体检测在国内逐渐推广, 中国学者基于国人 ACA 队列研究及临床实践, 提出了调整的 PACA 诊断标准。为了推进 ACA 的规范诊断与临床研究, 专家组对 ACA 诊断标准进行讨论, 达成共识并予以推荐。

一、ACA 的病因分类

不同病因的 ACA 在临床特征和预后等方面有所不同。ACA 多呈亚急性起病, 也有急性起病者, 个别病例隐匿起病。小脑共济失调是 ACA 的核心症状, 以步态共济失调最常见, 其次为肢体共济失调、头晕 (或眩晕)、构音障碍、眼震等^[5]。ACA 也可合并小脑以外的神经系统损害以及神经系统以外的系统性自身免疫病。ACA 的主要病因分类包括

以下 6 种。

(一) 副肿瘤性小脑共济失调

副肿瘤性小脑共济失调是副肿瘤神经综合征 (paraneoplastic neurological syndrome, PNS) 的常见类型^[13], 是肿瘤通过诱发异常自身免疫等远隔效应导致神经系统受累的疾病^[14]。其中以抗 Yo 抗体相关 PCD 最为常见^[15-16]。小脑变性相关蛋白 2 样蛋白 (cerebellar degeneration-related 2-like, CDR2L) 是抗 Yo 抗体的主要靶抗原, 患者多数合并乳腺癌或女性生殖系统肿瘤, 临床表现为单纯小脑综合征^[17]。PCD 相关抗体还包括抗 Hu、抗 Tr、抗 Ri、抗 KLHL11 和抗两性蛋白 (amphiphysin) 抗体等, 少数患者肿瘤神经抗体阴性^[18-19]。患者的共济失调多出现于发现肿瘤之前, 呈亚急性发病, 常在 3 个月内进展至重度失能。抗 Yo 抗体与抗 Tr 抗体阳性的 PNS 患者多数仅有小脑症状。抗 Hu 抗体等其他抗体相关的 PCD 患者临床表现多样, 可合并脑干脑炎、周围神经病或眼阵挛-肌阵挛综合征等^[16]。

(二) 抗 GAD 小脑共济失调

多见于 50~60 岁女性, 亚急性或隐匿起病; 可合并边缘叶脑炎、僵人综合征等其他神经系统表现, 也可以合并 1 型糖尿病、白癜风、桥本甲状腺炎等其他器官特异性自身免疫病^[8, 20-21]。隐匿起病者的头颅磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 可见小脑萎缩。仅少数患者合并小细胞肺癌、胸腺瘤等肿瘤^[8, 14]。

(三) 抗 mGluR1 小脑共济失调

mGluR1 表达于小脑浦肯野细胞树突, 以及平行纤维、攀缘纤维等小脑神经纤维, 参与小脑的运动学习。抗 mGluR1 抗体是 ACA 的致病性抗体之一, 可造成培养神经元上 mGluR1 分子数量减少, 其致病性在动物模型中亦被证实^[9, 22]。抗 mGluR1 抗体阳性患者多数为中老年, 可合并情绪性格改变、精神行为异常以及认知下降等小脑外症状, 多数为非副肿瘤性, 少数患者合并淋巴瘤等恶性肿瘤, 急性期头颅 MRI 可见小脑异常信号伴脑膜强化^[9]。腰椎穿刺脑脊液可有淋巴细胞轻度升高或者特异性寡克隆区带阳性。

(四) PACA

PACA 指病因未明, 或者自身抗体的致病性未明的自身免疫介导的小脑共济失调。国内对 PACA 病例的报告始于 2016 年^[23]。2020 年国际工作组提出: 确诊 PACA 需符合急性或亚急性起病的单纯小脑综合征^[24]。然而 PACA 患者除了小脑共



共济失调的核心症状之外,还可以合并锥体束征、周围神经/神经根病等其他表现^[5, 25-26]。在临床实践与队列研究中,中国学者对 PACA 诊断标准进行了调整^[5]。部分 PACA 患者有感冒、腹泻等前驱感染样表现,可符合所谓“感染后小脑炎”,但患者多数缺乏确诊的感染病原学证据,且亦可有相关抗小脑抗体阳性,因此“感染后小脑炎”也可采用 PACA 标准。PACA 患者可合并桥本甲状腺炎、1 型糖尿病、恶性贫血以及白癜风等自身免疫性疾病。

(五) 自身免疫性脑炎相关小脑共济失调

小脑共济失调可见于抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)脑炎、抗二肽基肽酶样蛋白(dipeptidyl-peptidase-like protein, DPPX)脑炎、抗富含亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1(leucine-rich glioma-inactivated protein 1, LGI1)脑炎、抗 γ -氨基丁酸 B 型受体(γ -amino butyric acid type B receptor, GABA_BR)脑炎等多种神经元表面蛋白抗体相关的自身免疫性脑炎^[27-29],患者呈现精神行为异常、癫痫发作等自身免疫性脑炎的典型症状,同时合并小脑共济失调,也有自身免疫性脑炎患者以小脑共济失调为首发症状的报告^[30]。抗 NMDAR 脑炎中约 5% 的患者可有小脑共济失调症状,多见于儿童,在病程后期出现^[31-33]。小脑共济失调可在患者的脑炎症状缓解后长期存在,遗留小脑萎缩,与预后不良相关^[34]。

(六) GA

GA 是麸质敏感性疾病在神经系统的常见表现,典型病例具有乳糜泻、疱疹样皮炎等麸质过敏症状。GA 是西方国家 ACA 的最常见原因^[2],多见于中年女性,隐匿起病,除小脑症状外,还可有周围神经病、肌阵挛等神经症状,或合并 1 型糖尿病、桥本甲状腺炎等自身免疫性疾病^[35]。抗麦胶抗体(anti-gliadin antibodies)与抗谷氨酰胺转移酶 6(transglutaminase 6)抗体检测对 GA 诊断有参考意义^[36],但其阳性率在不同种族人群中存在差异,HLA-DQ2 及 HLA-DQ8 阳性支持 GA 诊断^[6, 37-38]。

二、辅助检查与评估流程

(一) 脑脊液与抗体检查

脑脊液白细胞数可轻度升高或者正常,脑脊液细胞学可呈淋巴细胞性炎症。脑脊液特异性寡克隆区带可呈阳性。抗神经抗体,特别是抗小脑浦肯野细胞抗原的抗体,是 ACA 重要的诊断标志物,目前已经报告约 30 种^[10, 39-40],且不断有新抗体被发现和鉴定。抗小脑浦肯野细胞抗体的检测主要采用

基于细胞的检测法(cell based assay, CBA)与基于组织的检测法(tissue based assay, TBA),部分抗体亦可采用免疫印迹膜条法检测^[41]。建议采用商品化或者标准化的 CBA 与免疫印迹膜条法试剂盒进行检测。对于罕见抗体与新发现的抗体,严格质控的实验室自建检测方法是重要途径。对于 CBA 或免疫印迹法阳性的罕见抗体,建议通过 TBA 予以进一步确认。由于 TBA 的判读依赖于检测者的经验,且 TBA 结果可能受到非特异性结合的影响,抗体检测的结果应结合临床谨慎解读。一般而言,针对小脑浦肯野细胞胞浆、树突的选择性免疫荧光反应有较高的诊断意义(图 1)。非神经元特异性的抗核抗体阳性对 ACA 无确切的诊断意义。

抗 GAD 抗体的检测方法包括 CBA、免疫印迹法、酶联免疫吸附测定(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)、放射免疫法。ELISA 敏感度较高,可检出正常人群的低水平抗 GAD 抗体(<5 U/ml)及 1 型糖尿病患者中低水平的抗 GAD 抗体^[42]。CBA 及免疫印迹法阳性则提示抗体水平较高(CBA 阳性者对应放射免疫法与 ELISA 法抗体水平 $\geq 1\ 800$ U/ml),见于抗 GAD 相关神经系统疾病患者^[43]。抗 GAD 小脑共济失调的抗体检测主要采用 CBA^[44],脑脊液抗 GAD 抗体阳性且具有鞘内抗 GAD 抗体合成的证据对抗 GAD 小脑共济失调具有诊断意义^[43]。(脑脊液抗体滴度/血清抗体滴度):(脑脊液白蛋白浓度/血清白蛋白浓度)的比值 >1 可以作为抗体鞘内合成的依据;在脑血屏障完整的情况下,脑脊液抗体滴度 $\geq$ 血清抗体滴度也支持抗体鞘内合成^[45]。

推荐意见:对病因不明的急性或亚急性小脑综合征患者,建议完善抗神经抗体检测,一般需要同时检测血清及脑脊液标本。抗 GAD 小脑共济失调以脑脊液阳性为准;对于其他抗体,血清和(或)脑脊液抗神经抗体阳性均有诊断意义。

(二) 神经影像学

病程早期患者头颅 MRI 检查多数正常,仅少数患者在急性期有小脑半球、蚓部斑片状异常信号,可伴轻度强化(图 2A、B);正电子发射计算机断层摄影(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)可显示小脑高代谢;随着疾病的进展,可出现小脑萎缩、代谢减低(图 2C~F)^[46],亦有 ACA 后遗症期小脑明显萎缩伴脑桥“十字面包征”的报告^[25, 47]。全身 PET-CT 有助于发现潜在的系统性肿瘤。



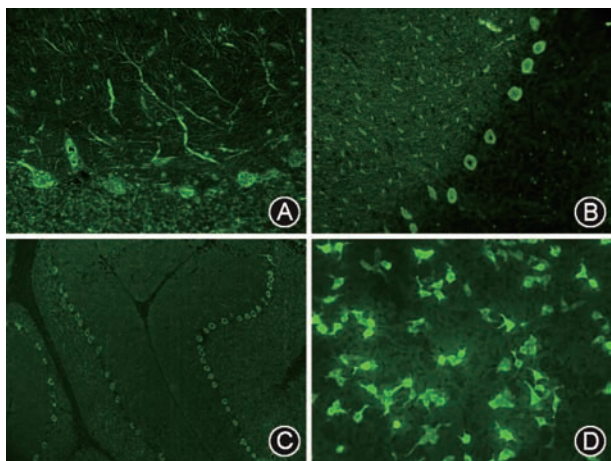


图1 间接免疫荧光实验检测抗小脑抗体:基于组织的检测法(TBA)和基于细胞的检测法(CBA)。A:抗 Homer-3 抗体在猴小脑的 TBA 荧光形式;B:抗肌醇 1,4,5-三磷酸受体 1 型(ITPR1)抗体在大鼠小脑的 TBA 荧光形式;C:抗 Rab6 抗体在大鼠小脑的 TBA 荧光形式;D:CBA 法显示抗谷氨酸脱羧酶抗体阳性 间接免疫荧光法显色 ×200(图1由中国医学科学院北京协和医院神经内科提供)

Figure 1 Indirect immunofluorescence testing for anti-cerebellar antibodies using tissue based assay (TBA) and cell based assay (CBA)

推荐意见:具有急性或者亚急性小脑综合征患者,建议及时行头颅磁共振检测。病初头颅 MRI 小脑无明显萎缩,对 ACA 的诊断具有一定提示意义。

(三)系统性检查

抗甲状腺抗体、甲状腺功能、干燥综合征相关检查有助于发现并存的其他自身免疫性疾病;对 GA 患者可完善消化吸收功能及内镜检查,小肠绒毛萎缩、隐窝增生、上皮内淋巴细胞或浆细胞浸润支持乳糜泻诊断^[48];在合并典型 PNS 表现或肿瘤高风险的抗神经抗体阳性患者中,应完善肿瘤筛查。

推荐意见:对病因不明的急性或亚急性小脑综合征患者,建议完善抗甲状腺抗体、抗 SSA/SSB 等系统性自身抗体检查。在没有系统性症状指向 GA 时,不建议筛查抗麦胶蛋白抗体。

(四)基因检测

遗传性疾病是小脑共济失调的重要病因,对难以确诊的小脑共济失调病例,有必要进行遗传性小脑共济失调的基因检查,特别是对于有共济失调家族史或者起病时小脑萎缩明显的患者。由于遗传性共济失调疾病种类繁多,遗传方式多样,推荐根据患者临床特点、家族史及人群流行病学数据确定基因检测的流程。基因检测的主要方法包括全外显子组测序和动态突变检测等^[49-50]。

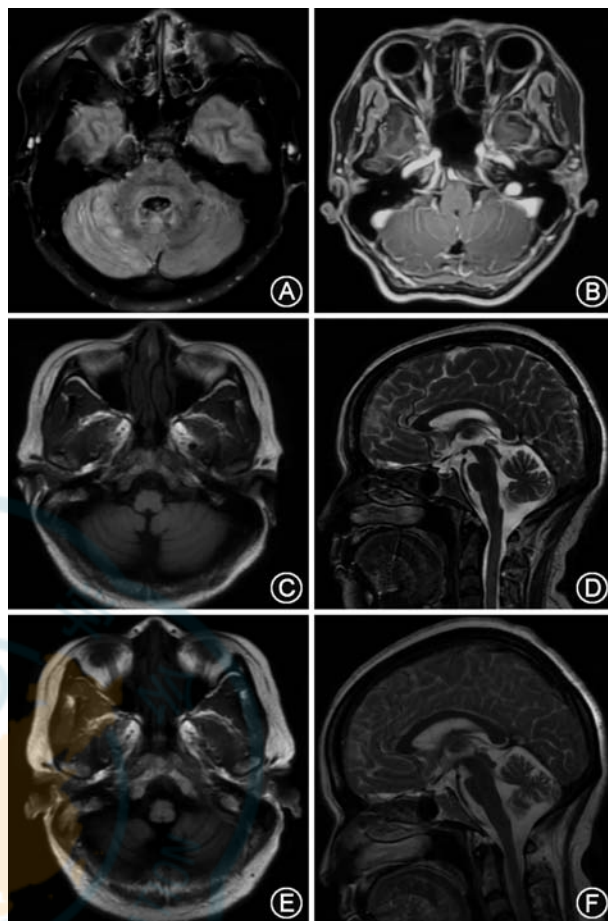


图2 自身免疫性小脑共济失调患者的头颅磁共振成像(MRI)。患者1:左侧小脑半球片状异常信号(A)。患者2:双侧小脑皮质轻微强化(B)。患者3:病程16个月时,头颅MRI示小脑及脑干大致正常(C、D);病程32个月时,头颅MRI示小脑脑干萎缩(E、F)(图2由中国医学科学院北京协和医院神经内科提供)

Figure 2 Brain magnetic resonance imaging of autoimmune cerebellar ataxia patients

推荐意见:对于存在共济失调家族史、起病时小脑萎缩明显、脑脊液无炎性反应的患者,如不能明确病因,建议完善遗传性共济失调基因检查。

(五)检查评估项目

ACA 的诊断需要综合患者的临床表现、脑脊液检查、神经影像学 and 遗传学等结果,进行合理的鉴别诊断,才能确诊。ACA 检查评估项目见表1。

三、诊断与鉴别诊断

(一)PCD 的诊断标准

PCD 的诊断主要根据患者临床表现、相关抗体以及肿瘤学检查结果。确诊的 PCD 必须同时具备小脑综合征、抗神经抗体阳性与恶性肿瘤 3 个要素。专家组参考 2021 年 PNS 诊断标准^[14],将 PCD 的诊断水平分为 3 个级别:确诊的、很可能的与可能的,并修订 PCD 诊断标准、予以推荐(表2)。



表 1 自身免疫性小脑共济失调的检查评估项目

Table 1 Examination and evaluation for autoimmune cerebellar ataxia

病史	基本情况:性别、年龄、职业、旅居史 既往史:肿瘤病史、疫苗接种史、自身免疫性疾病病史、(麸质)过敏史、动物接触史 家族史:共济失调家族史、自身免疫性疾病家族史 现病史:起病时间、病程时相特点、主要症状与伴随症状、神经系统外症状
体征	神经系统体征:高级神经功能,小脑、锥体系、锥体外系和周围神经受累的局灶性体征 一般内科体征:皮肤白癜风、甲状腺肿大、淋巴结肿大等 临床评分:SARA, ICARS, 改良 Rankin 量表评分
血液检查	血常规、血生化、红细胞沉降率、甲状腺功能、抗甲状腺球蛋白抗体、抗甲状腺过氧化物酶抗体、ANA 谱(含抗 SSA、抗 SSB)、抗麦胶蛋白抗体(必要时)、淋巴细胞亚群等
X 线与超声	胸部 CT、腹部及盆腔 CT 和(或)超声等
神经影像学	头颅 MRI(平扫与增强)
PET-CT	必要时行头与全身 PET-CT,用于副肿瘤小脑共济失调的诊断或者排除
脑脊液检查	压力、白细胞计数与细胞学、生化、寡克隆区带,合理的病原体检测
抗神经抗体	建议脑脊液与血清同时检测

注:SARA:共济失调等级评价量表;ICARS:国际合作共济失调量表;ANA:抗核抗体;CT:电子计算机体层扫描;MRI:磁共振成像;PET-CT:正电子发射计算机体层摄影

PCD 相关抗体/恶性肿瘤包括:抗 Yo 抗体/乳腺癌或卵巢癌、抗 Tr 抗体/霍奇金淋巴瘤、抗 KLHL11 抗体/精原细胞瘤及畸胎瘤等生殖细胞肿瘤、抗 SOX1 抗体/小细胞肺癌、抗 PCA2 抗体/肺癌或乳腺癌、抗 Ri 抗体/乳腺癌或肺癌等。对于肿瘤高风险抗体(合并肿瘤比例>70%)阳性的患者,若初次就诊时肿瘤筛查阴性,随诊中仍应继续定期行肿瘤筛查。

鉴于 2021 年 PNS 诊断标准的“确诊标准”的敏感度相较于 2004 年 PNS 诊断标准较低^[51],而其“很可能的诊断标准”(评分 6~7 分)可以达到 2004 年 PNS 的确诊标准,因此,在临床工作中,仍应积极诊治“很可能的 PCD”患者,特别是在抗神经抗体检测可及性不足或者抗体阴性的情况下。

(二)抗 GAD 小脑共济失调的诊断标准

专家组参考 Graus 等^[43]关于抗 GAD 抗体相关神经免疫病的诊断建议,制订了抗 GAD 小脑共济失调诊断标准,并予以推荐(表 3)。

(三)PACA 的诊断标准

根据前期中国 PACA 队列研究提出的 PACA 诊断标准^[5, 52],共识专家组对 2020 年国际工作组

表 2 副肿瘤性小脑变性的诊断标准

Table 2 Diagnostic criteria of paraneoplastic cerebellar degeneration

项目	得分(分)
1. 临床表现	
亚急性或者急性小脑综合征	3
2. 抗神经抗体	
肿瘤高风险(>70%) 抗 Yo/Tr/Hu/CV2/SOX1/PCA2/amphiphysin/Ri/KLHL11 抗体	3
肿瘤中风险(30%~70%) 抗 P/Q VGCC 抗体	2
肿瘤低风险(<30%) 抗 mGluR1/CASPR2/GAD 抗体	0
3. 恶性肿瘤	
发现恶性肿瘤,且病理类型与临床表现及抗神经抗体对应	4
未发现恶性肿瘤(或肿瘤类型、临床表现、抗神经抗体不一致),但随访<2 年	1
未发现恶性肿瘤且随访≥2 年	0
4. 诊断级别	以上 3 项总分
确诊 PCD	≥8
很可能的 PCD	6~7
可能的 PCD	4~5

注:抗 SOX1 抗体常与抗 VGCC 抗体、抗 Hu 抗体同时出现;SOX1:Y 染色体性别决定区相关高迁移率组蛋白-1;PCA2:浦肯野细胞抗体 2 型;KLHL11:Kelch 样蛋白 11;VGCC:电压门控钙通道;mGluR1:代谢型谷氨酸受体 1;CASPR2:接触蛋白相关蛋白 2;GAD:谷氨酸脱羧酶;PCD:副肿瘤性小脑变性

表 3 抗谷氨酸脱羧酶(GAD)小脑共济失调诊断标准

Table 3 Diagnostic criteria of anti-glutamate decarboxylase (GAD)-related cerebellar ataxia

确诊的抗 GAD 小脑共济失调(符合以下 3 项)
1. 亚急性、急性起病的小脑综合征,或者慢性小脑综合征
2. 脑脊液抗 GAD 抗体阳性,且存在抗 GAD 抗体鞘内合成的证据 ^a
3. 合理地排除其他病因导致的小脑共济失调

注:^a当患者存在较高滴度(1:32 及 1:32 以上)血清抗 GAD 抗体,但相关检查结果不支持抗 GAD 抗体鞘内合成,应诊断“很可能的抗 GAD 小脑共济失调”^[43]

PACA 标准进行了调整修订,并予以推荐(表 4)。确诊 PACA 需要同时符合诊断标准中的 4 项条件。

PACA 诊断相关抗体包括系统性自身免疫病相关抗体和小脑神经元相关抗体(表 5)^[24, 53-57]。后者的靶蛋白多数参与胞吞/胞吐过程(如抗 Ca/ARHGAP26、抗 Septin-5、抗 TRIM9/67),或者参与 mGluR1 介导的胞内信号通路(如抗 Sj/ITPR-1、抗 Homer-3、抗 PKCγ)^[25, 39, 58-59]。这些抗体种类繁多,但抗体阳性病例罕见,抗体是否具有致病性尚待研究确认^[24]。在 PACA 诊断标准中,抗体阳性作



表 4 原发性自身免疫性小脑共济失调的诊断标准**Table 4** Diagnostic criteria of primary autoimmune cerebellar ataxia

1 亚急性或急性起病,以小脑综合征为主要表现 ^a
2 起病初期(3个月之内)的头颅MRI显示小脑与脑干无明显萎缩
3 满足3.1或者3.2:
3.1 血清和(或)脑脊液CBA法检测抗小脑抗体阳性(表5)
3.2 至少有以下两项
患者本人或其一级亲属有自身免疫性疾病病史
脑脊液白细胞 $>5 \times 10^6/L$,或者脑脊液特异性寡克隆区带阳性
TBA呈现抗小脑浦肯野细胞抗体的特征性荧光形式 ^b
存在系统性自身免疫病相关抗体 ^c (表5)
4 排除其他病因

注:^a亦可伴有非致残性的神经系统其他异常,例如锥体束征、周围神经病等;^b血清和(或)脑脊液,参考图1;^c此条未限定抗体的检测方法。MRI:磁共振成像;CBA:基于细胞的检测法;TBA:基于组织的检测法

表 5 原发性自身免疫性小脑共济失调相关自身抗体**Table 5** Autoantibodies associated with primary autoimmune cerebellar ataxia

相关抗体类型	相关抗体	临床表现
抗神经抗体	抗神经软骨蛋白抗体	慢性小脑/脑干综合征
	抗AP3B2抗体	亚急性小脑共济失调
	抗Homer-3抗体	亚急性小脑共济失调
	抗Rab6抗体	亚急性小脑共济失调
	抗CRMP2抗体	急性/亚急性小脑性共济失调、脑脊髓炎
	抗Sj/ITPR-1抗体	小脑共济失调等
	抗Ca/ARHGAP26抗体	小脑共济失调等
	抗Septin-5抗体	慢性小脑综合征
	抗EEF1D抗体	亚急性或慢性小脑共济失调、周围神经病
系统性自身免疫病相关抗体	抗甲状腺过氧化物酶抗体、抗甲状腺球蛋白抗体	
	抗SSA(Ro)抗体、抗SSB(La)抗体	

注:CRMP2:塌陷反应调节蛋白2;ITPR-1:肌醇1,4,5-三磷酸受体1型;ARHGAP26:RhoGTP酶激活蛋白26;EEF1D:真核翻译延长因子18

为可选的诊断条件之一,不是必需条件。

对于抗mGluR1小脑共济失调、自身免疫性脑炎相关小脑共济失调以及GA,由于在我国人群中相对罕见、或缺乏公认的诊断标准,因此结合专家经验并参考文献报道,提出诊断要点如下。

(四)抗mGluR1小脑共济失调的诊断要点

1. 急性或者亚急性小脑共济失调,可合并脑病表现。
2. 脑脊液可有淋巴细胞轻度升高或者特异性寡克隆区带阳性。
3. 血清和(或)脑脊液抗mGluR1抗体阳性。

4. 除外其他病因。

(五)自身免疫性脑炎相关小脑共济失调的诊断要点

1. 小脑共济失调与脑炎症状相继或同时出现。
2. 脑炎综合征与辅助检查结果符合自身免疫性脑炎的诊断标准(《中国自身免疫性脑炎诊治专家共识(2022年版)》^[27])。

3. 除外其他病因。

(六)GA的诊断要点

1. 隐匿起病的小脑共济失调,可合并感觉运动性周围神经病、肌阵挛等。
2. 可伴有乳糜泻、疱疹样皮炎等其他谷蛋白超敏表现,肠黏膜活组织检查可有小肠绒毛萎缩、隐窝增生、炎细胞浸润等改变。

3. 血清抗麦胶蛋白抗体阳性。

4. 除外其他病因。

ACA的诊断需要根据患者临床表现、血液及脑脊液检查、神经影像学与抗神经抗体检查等结果综合分析,同时进行合理的鉴别诊断,以除外感染性小脑炎、前庭神经炎、酒精及药物性、遗传性、退行性及肿瘤等其他病因。主要的鉴别诊断见表6。

四、ACA的神经功能评估

ACA患者的神经功能评估可采用的量表包括:共济失调等级评价量表(Scale for the Assessment and Rating of Ataxia, SARA)^[60]、国际协作共济失调评估量表(International Cooperative Ataxia Rating Scale, ICARS)^[61]与改良Rankin量表(modified Rankin Scale, mRS)。SARA可以全面反映小脑共济失调累及的范围和程度,是目前最常用的ACA功能评估方法。ICARS评分项目较多,较SARA更为精细,包括了眼球运动评估,但评估用时偏长。mRS简便易行,反映患者整体的神经功能状态,但mRS不是小脑共济失调的专用量表,不能体现眼球运动、构音与上肢功能等情况。

推荐意见:对ACA患者,建议在首诊、随访以及免疫治疗前、后进行mRS评分和SARA评估。

总之,ACA以急性或者亚急性起病的小脑共济失调为主要表现,抗神经抗体检测对ACA的诊断具有重要意义。ACA包括多种病因,确诊需要综合临床表现、脑脊液学、神经影像学、抗神经抗体与相关共病等要素。本共识推荐了ACA诊断标准,旨在为医师的诊断决策提供参考依据,促进及时、规范的诊断,提高诊疗水平。

顾问 崔丽英(中国医学科学院北京协和医院)、蒲传强(解



表 6 自身免疫性小脑共济失调的鉴别诊断

Table 6 Differential diagnosis of autoimmune cerebellar ataxia

项目	病因	诊断线索	确诊依据
感染	克-雅病, John Cunningham 病毒、李斯特菌、布鲁菌等感染	病史和特征性影像学	病原体培养、病原体二代测序、血清学、RT-QuIC
遗传性疾病	SCA、甲基丙二酸血症、脑白质营养不良、DRPLA、EA、线粒体病等	多数隐匿起病、慢性进展,可有家族史,脑脊液无炎性改变	基因检测:动态突变检测、全外显子组测序等
神经退行性疾病	MSA、PSP 等	中老年隐匿起病,伴自主神经功能障碍、帕金森综合征,头颅 MRI“十字征”或中脑萎缩等,脑脊液无炎性改变	临床诊断标准,病理诊断标准
前庭神经炎	病毒感染或再激活、炎性反应、循环障碍	急性起病的眩晕,不伴其他小脑及脑干症状	结合临床特点、体格检查、前庭功能检查综合判断
血管性疾病	椎基底动脉系统脑梗死、小脑出血	血管病危险因素、急性起病、伴脑干症状等	影像学:头颅 MRI、CT、脑血管检查
药物毒物	酒精、苯妥英钠、阿糖胞苷、甲硝唑等	接触史及其与小脑症状出现的时间相关性、头颅 MRI 特征性表现	血药浓度测定、停药后症状减轻
代谢与其他病因	Wernicke 脑病、中枢神经系统表面铁沉积症、正常颅压脑积水等	病史和特征性影像学	根据脑脊液检查、影像学、治疗反应等综合判断

注:RT-QuIC:实时震动诱导转化;SCA:脊髓小脑共济失调;DRPLA:齿状核红核苍白球路易体萎缩症;EA:发作性共济失调;MSA:多系统萎缩;PSP:进行性核上性麻痹;MRI:磁共振成像;CT:电子计算机断层扫描

解放军总医院第一医学中心)

执笔 刘曼歌(中国医学科学院北京协和医院)、任海涛(中国医学科学院北京协和医院)、关鸿志(中国医学科学院北京协和医院)

参与讨论专家名单(按姓名汉语拼音顺序) 卜晖(河北医科大学第二医院神经内科)、崔俐(吉林大学第一医院神经内科)、杜芳(空军军医大学西京医院神经内科)、范学文(宁夏医科大学总医院神经内科)、陈向军(复旦大学附属华山医院神经内科)、陈晟(上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科)、顾卫红(中日友好医院神经内科)、冯国栋(复旦大学附属中山医院神经内科)、高枫(北京大学第一医院神经内科)、关鸿志(中国医学科学院北京协和医院神经内科)、郭守刚(山东省立医院神经内科)、郭燕军(首都医科大学附属北京同仁医院神经内科)、何俊瑛(河北医科大学第二医院神经内科)、潘速跃(南方医科大学南方医院神经内科)、汪鸿浩(广州市第一人民医院神经内科)、江泓(中南大学湘雅三医院神经内科)、冯娟(中国医科大学盛京医院神经内科)、洪楨(四川大学华西医院神经内科)、黄天文(福建医科大学附属协和医院神经内科)、黄文(重庆大学附属中心医院神经内科)、李海峰(首都医科大学宣武医院神经内科)、李国忠(黑龙江省医院神经内科)、李红燕(新疆维吾尔自治区人民医院神经内科)、李玲[山东大学齐鲁医院(青岛)神经内科]、李锐(陕西省人民医院神经内科)、李玮(河南省人民医院神经内科)、梁辉(浙江大学医学院附属第一医院神经内科)、林艾羽(福建医科大学附属第一医院神经内科)、刘磊(首都医科大学附属北京同仁医院神经内科)、刘明(北京医院神经内科)、刘卫彬(中山大学附属第一医院神经内科)、刘斌(内蒙古自治区人民医院神经内科)、彭福华(中山大学附属第三医院神经内科)、宋红松(北京大学第三医院神经内科)、任晓曦(首都医科大学附属北京儿童医院

神经内科)、唐洲平(华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科)、王丙聚(延安大学咸阳医院神经内科)、王佳伟(首都医科大学附属北京同仁医院神经内科)、王晶(中国科学院心理研究所)、胡亚芳(南方医科大学南方医院神经内科)、王洁(山西医科大学第一医院神经内科)、王满侠(兰州大学第二医院神经内科)、王振海(宁夏医科大学总医院神经内科)、吴伟(南昌大学第二附属医院神经内科)、武力勇(首都医科大学宣武医院神经内科)、范思远(中国医学科学院北京协和医院神经内科)、薛岚平(山西医学科学院山西白求恩医院神经内科)、岳伟(天津环湖医院神经内科)、徐平(遵义医科大学附属医院)、杨丽(天津医科大学总医院神经内科)、俞英欣(解放军总医院第六医学中心神经内科)、张海南(中南大学湘雅二医院神经内科)、张红鸭(深圳大学总医院神经内科)、张家堂(解放军总医院第一医学中心神经内科)、张炜华(首都医科大学附属北京儿童医院神经内科)、张建昭(首都儿科研究所附属儿童医院神经内科)、张齐龙(江西省人民医院神经内科)、张伟赫(中日友好医院神经内科)、张祥(复旦大学附属华山医院神经内科)、张馨(南京大学医学院附属鼓楼医院神经内科)、张星虎(首都医科大学附属北京天坛医院神经内科)、赵钢(西北大学医学院)、赵伟丽(赤峰学院附属医院神经内科)、朱海青(南京脑科医院病理科)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Mitoma H, Hadjivassiliou M, Honnorat J. Guidelines for treatment of immune-mediated cerebellar ataxias[J]. Cerebellum Ataxias, 2015, 2: 14. DOI: 10.1186/s40673-015-0034-y.
- [2] Hadjivassiliou M, Martindale J, Shanmugarajah P, et al. Causes of progressive cerebellar ataxia: prospective



- evaluation of 1500 patients[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88(4): 301-309. DOI: 10.1136/jnnp-2016-314863.
- [3] 刘曼歌, 关鸿志, 任海涛, 等. 抗体相关自身免疫性小脑性共济失调的诊疗进展[J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54(8): 857-861. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20201029-00824. Liu MG, Guan HZ, Ren HT, et al. Progress in diagnosis and treatment of antibody-related autoimmune cerebellar ataxia[J]. *Chin J Neurol*, 2021, 54(8): 857-861. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20201029-00824.
- [4] Hadjivassiliou M, Boscolo S, Tongiorgi E, et al. Cerebellar ataxia as a possible organ-specific autoimmune disease[J]. *Mov Disord*, 2008, 23(10): 1370-1377. DOI: 10.1002/mds.22129.
- [5] Liu M, Ren H, Zhu Y, et al. Autoimmune cerebellar ataxia: etiology and clinical characteristics of a case series from China[J]. *Cerebellum*, 2023, 22(3): 379-385. DOI: 10.1007/s12311-022-01412-5.
- [6] 张伟赫, 汪伟, 罗杰, 等. 谷蛋白共济失调一例临床、影像及小肠病理学特点分析[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(2): 110-115. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.02.006. Zhang WH, Wang W, Luo J, et al. The clinical, imaging, intestinal pathological characteristics of gluten ataxia: a case report[J]. *Chin J Neurol*, 2019, 52(2): 110-115. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.02.006.
- [7] Mitoma H, Manto M. Advances in the pathogenesis of auto-antibody-induced cerebellar synaptopathies[J]. *Cerebellum*, 2023, 22(1): 129-147. DOI: 10.1007/s12311-021-01359-z.
- [8] 柏琳, 任海涛, 关鸿志. 抗谷氨酸脱羧酶抗体相关神经免疫病的临床表型与研究进展[J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54(9): 963-967. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20210120-00057. Bai L, Ren HT, Guan HZ. Progress in clinical phenotype and pathogenesis of neuroimmunological diseases associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibody[J]. *Chin J Neurol*, 2021, 54(9): 963-967. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20210120-00057.
- [9] Spatola M, Petit Pedrol M, Maudes E, et al. Clinical features, prognostic factors, and antibody effects in anti-mGluR1 encephalitis[J]. *Neurology*, 2020, 95(22): e3012-e3025. DOI: 10.1212/WNL.00000000000010854.
- [10] 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.
- [11] Han F, Ren H, Tang M, et al. Clinical reasoning: a 47-year-old man with rapidly progressive ataxia and vitiligo[J]. *Neurology*, 2020, 94(15): e1664-e1669. DOI: 10.1212/WNL.00000000000009242.
- [12] Cai Y, Liu J, Ren H, et al. Anti-Tr/DNER antibody-associated cerebellar ataxia: three rare cases report and literature review[J]. *Neurol Sci*, 2023, 44(1): 397-403. DOI: 10.1007/s10072-022-06389-x.
- [13] 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. Guan HZ, Ren HT, 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.
- [14] Graus F, Vogrig A, Muñiz-Castrillo S, et al. Updated diagnostic criteria for paraneoplastic neurologic syndromes[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021, 8(4): e1014. DOI: 10.1212/NXI.0000000000001014.
- [15] Damato V, Papi C, Spagni G, et al. Clinical features and outcome of patients with autoimmune cerebellar ataxia evaluated with the Scale for the Assessment and Rating of Ataxia[J]. *Eur J Neurol*, 2022, 29(2): 564-572. DOI: 10.1111/ene.15161.
- [16] Shams'ili S, Grefkens J, de Leeuw B, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients[J]. *Brain*, 2003, 126(Pt 6): 1409-1418. DOI: 10.1093/brain/awg133.
- [17] Herdlevær I, Haugen M, Mazengia K, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration: the importance of including CDR2L as a diagnostic marker[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021, 8(2): e963. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000963.
- [18] Ducray F, Demarquay G, Graus F, et al. Seronegative paraneoplastic cerebellar degeneration: the PNS Euronetwork experience[J]. *Eur J Neurol*, 2014, 21(5): 731-735. DOI: 10.1111/ene.12368.
- [19] Dubey D, Wilson MR, Clarkson B, et al. Expanded clinical phenotype, oncological associations, and immunopathologic insights of paraneoplastic Kelch-like protein-11 encephalitis[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(11): 1420-1429. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2231.
- [20] Bai L, Ren H, Liang M, et al. Neurological disorders associated with glutamic acid decarboxylase 65 antibodies: clinical spectrum and prognosis of a cohort from China[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 990553. DOI: 10.3389/fneur.2022.990553.
- [21] 柏琳, 蔡耘, 任海涛, 等. 抗谷氨酸脱羧酶抗体相关小脑共济失调临床特征与预后分析[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(25): 1935-1937. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211227-02898. Bai L, Cai Y, Ren HT, et al. Clinical characteristics and prognosis of patients with anti-glutamic acid decarboxylase antibody-related cerebellar ataxia[J]. *Natl Med J China*, 2022, 102(25): 1935-1937. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211227-02898.
- [22] Khojah O, Makkawi S, Alghamdi S. Anti-mGluR1 encephalitis: case illustration and systematic review[J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1142160. DOI: 10.3389/fneur.2023.1142160.
- [23] 张奇山, 黄仁彬, 廖远高, 等. 原发性自身免疫性小脑共济失调一例[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(1): 67-68. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2016.01.013. Zhang QS, Huang RB, Liao YG, et al. Primary autoimmune cerebellar ataxia: a case report[J]. *Chin J Neurol*, 2016, 49(1): 67-68. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2016.01.013.
- [24] Hadjivassiliou M, Graus F, Honnorat J, et al. Diagnostic criteria for primary autoimmune cerebellar ataxia-guidelines from an International Task Force on Immune-Mediated Cerebellar Ataxias[J]. *Cerebellum*,



- 2020, 19(4): 605-610. DOI: 10.1007/s12311-020-01132-8.
- [25] Liu M, Ren H, Fan S, et al. Neurological autoimmunity associated with Homer-3 antibody: a case series from China[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021, 8(6): e1077. DOI: 10.1212/NXI.0000000000001077.
- [26] Mange L, Haitao R, Lixin Z, et al. Cerebellar ataxia and myeloradiculopathy associated with AP3B2 antibody: a case report and literature review[J]. *J Neurol*, 2021, 268(11): 4163-4169. DOI: 10.1007/s00415-021-10496-8.
- [27] 中华医学会神经病学分会神经感染性疾病与脑脊液细胞学学组. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识(2022 年版)[J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55(9): 931-949. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220219-00118. Chinese Society of Neuroinfectious Diseases and Cerebrospinal Fluid Cytology. Chinese expert consensus on the diagnosis and management of autoimmune encephalitis (2022 edition) [J]. *Chin J Neurol*, 2022, 55(9): 931-949. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220219-00118.
- [28] Weihua Z, Haitao R, Jie D, et al. Autoimmune cerebellar ataxia associated with anti-leucine-rich glioma-inactivated protein 1 antibodies: two pediatric cases[J]. *J Neuroimmunol*, 2022, 370: 577918. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2022.577918.
- [29] 任海涛, 张在强, 周东, 等. 抗二肽基肽酶样蛋白 6 抗体相关脑炎二例临床和实验室研究[J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54(5): 479-482. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20200913-00704. Ren HT, Zhang ZQ, Zhou D, et al. Clinical and laboratory findings of patients with anti-dipeptidyl-peptidase-like protein 6 encephalitis: two cases report[J]. *Chin J Neurol*, 2021, 54(5): 479-482. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20200913-00704.
- [30] Wang B, Wang C, Ren H, et al. Cerebellar ataxia as the initial symptom with lesions involving the cerebellum in patient with anti-NMDAR encephalitis: a rare case report and literature review[J]. *J Neuroimmunol*, 2020, 346: 577293. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2020.577293.
- [31] Xu X, Lu Q, Huang Y, et al. Anti-NMDAR encephalitis: a single-center, longitudinal study in China[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019, 7(1): e633. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000633.
- [32] 刘斌, 关鸿志, 任海涛, 等. 伴小脑共济失调的抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎病例临床分析[J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54(6): 574-578. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20200913-00703. Liu B, Guan HZ, Ren HT, et al. Clinical analysis of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis patients with cerebellar ataxia[J]. *Chin J Neurol*, 2021, 54(6): 574-578. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20200913-00703.
- [33] Poorthuis MHF, van Rooij JLM, Koch AH, et al. Cerebellar ataxia as a presenting symptom in a patient with anti-NMDA receptor encephalitis[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019, 6(4): e579. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000579.
- [34] Iizuka T, Kaneko J, Tominaga N, et al. Association of progressive cerebellar atrophy with long-term outcome in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(6): 706-713. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.0232.
- [35] Hadjivassiliou M, Rao DG, Grinewald RA, et al. Neurological dysfunction in coeliac disease and non-coeliac gluten sensitivity[J]. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(4): 561-567. DOI: 10.1038/ajg.2015.434.
- [36] Guan WJ, Liu XJ, Tang BS, et al. Gluten ataxia of sporadic and hereditary cerebellar ataxia in patients from mainland China[J]. *Neurol India*, 2013, 61(3): 226-230. DOI: 10.4103/0028-3886.115056.
- [37] Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Sanders DS, et al. Transglutaminase 6 antibodies in the diagnosis of gluten ataxia[J]. *Neurology*, 2013, 80(19): 1740-1745. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182919070.
- [38] Hadjivassiliou M, Croall ID, Zis P, et al. Neurologic deficits in patients with newly diagnosed celiac disease are frequent and linked with autoimmunity to transglutaminase 6[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(13): 2678-2686.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.03.014.
- [39] 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/ITPR1 and anti-CARP VIII[J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12: 166. DOI: 10.1186/s12974-015-0356-y.
- [40] 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.
- [41] 任海涛, 徐晓璐, 关鸿志, 等. 自身免疫性小脑炎相关神经抗体的筛查与临床意义[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(4): 304-309. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.04.009. Ren HT, Xu XL, Guan HZ, et al. Autoantibody screening for the diagnosis of autoimmune cerebellitis[J]. *Chin J Neurol*, 2019, 52(4): 304-309. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.04.009.
- [42] Daif A, Lukas RV, Issa NP, et al. Antiglutamic acid decarboxylase 65 (GAD65) antibody-associated epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2018, 80: 331-336. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.01.021.
- [43] Graus F, Saiz A, Dalmau J. GAD antibodies in neurological disorders-insights and challenges[J]. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16(7): 353-365. DOI: 10.1038/s41582-020-0359-x.
- [44] McKeon A, Tracy JA. GAD65 neurological autoimmunity[J]. *Muscle Nerve*, 2017, 56(1): 15-27. DOI: 10.1002/mus.25565.
- [45] 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.
- [46] Wang J, Wang W, Zhao Y, et al. Cerebellar hypermetabolism in a case of paraneoplastic cerebellar syndrome with the primary lymphoepithelial carcinoma in tonsil[J]. *Clin Nucl Med*, 2019, 44(10): 812-814. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002657.
- [47] Liu M, Ren H, Lin N, et al. The "hot cross bun sign" in patients with autoimmune cerebellar ataxia: a case report and literature review[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 979203. DOI: 10.3389/fneur.2022.979203.
- [48] 李融融, 严婧文, 柳思华, 等. 乳糜泻诊断技术进展[J]. *协和医学杂志*, 2020, 11(2): 174-180. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.20180395. Li RR, Yan JW, Liu SH, et al. Progress in diagnostic techniques for celiac disease[J]. *Med J Union Med Coll*



- Hosp, 2020, 11(2): 174-180. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.20180395.
- [49] Wallace SE, Bird TD. Molecular genetic testing for hereditary ataxia: what every neurologist should know[J]. Neurol Clin Pract, 2018, 8(1): 27-32. DOI: 10.1212/cpj.0000000000000421.
- [50] de Silva R, Greenfield J, Cook A, et al. Guidelines on the diagnosis and management of the progressive ataxias[J]. Orphanet J Rare Dis, 2019, 14(1): 51. DOI: 10.1186/s13023-019-1013-9.
- [51] Cai MT, Qiao S, Lai QL, et al. Evaluation of the updated diagnostic criteria for paraneoplastic neurologic syndromes in China[J]. Front Immunol, 2022, 13: 790400. DOI: 10.3389/fimmu.2022.790400.
- [52] Liu M, Ren H, Wang L, et al. Prognostic and relapsing factors of primary autoimmune cerebellar ataxia: a prospective cohort study[J]. J Neurol, 2024, 271(3): 1072-1079. DOI: 10.1007/s00415-023-12128-9.
- [53] Guo L, Ren H, Fan S, et al. Autoantibody against the Rab6A/Rab6B in primary autoimmune cerebellar ataxia associated with Sjogren's syndrome: a case report[J]. J Neuroimmunol, 2021, 359: 577667. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2021.577667.
- [54] 刘磊, 刘建国, 张景晓, 等. 抗代谢型谷氨酸受体 1 抗体相关性脑炎一例[J]. 中华神经科杂志, 2021, 54(9): 920-927. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20210208-00104.
- [55] Liu L, Liu JG, Zhang JX, et al. Anti-metabotropic glutamate receptor 1 antibodies associated encephalitis: a case report[J]. Chin J Neurol, 2021, 54(9): 920-927. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20210208-00104.
- Weihua Z, Haitao R, Fang F, et al. Neurochondrin antibody serum positivity in three cases of autoimmune cerebellar ataxia[J]. Cerebellum, 2019, 18(6): 1137-1142. DOI: 10.1007/s12311-019-01048-y.
- [56] Xu K, Wang D, He Y, et al. Identification of anti-collapsin response mediator protein 2 antibodies in patients with encephalitis or encephalomyelitis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 854445. DOI: 10.3389/fimmu.2022.854445.
- [57] Guo L, Ren H, Fan S, et al. Autoantibodies against eukaryotic translation elongation factor 1 delta in two patients with autoimmune cerebellar ataxia[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1289175. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1289175.
- [58] Xu X, Ren H, Li L, et al. Anti-Homer-3 antibody associated cerebellar ataxia: a rare case report and literature review [J]. J Neuroimmunol, 2019, 330: 155-158. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2019.01.002.
- [59] Ren H, Zhao D, Xu X, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with anti-protein kinase Cgamma antibodies in a Chinese patient[J]. J Neuroimmunol, 2020, 350: 577408. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2020.577408.
- [60] Schmitz-Hübsch T, du Montcel ST, Baliko L, et al. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale[J]. Neurology, 2006, 66(11): 1717-1720. DOI: 10.1212/01.wnl.0000219042.60538.92.
- [61] Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M, et al. International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology[J]. J Neurol Sci, 1997, 145(2): 205-211. DOI: 10.1016/s0022-510x(96)00231-6.

· 启事 ·

中华医学会杂志社对一稿两投和一稿两用问题处理的声明

为维护中华医学会系列杂志的声誉和广大读者的利益,现将中华医学会系列杂志对一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下:(1)本声明中所涉及的文稿均指原始研究的报告或尽管 2 篇文稿在文字的表述和讨论的叙述上可能存在某些不同之处,但这些文稿的主要数据和图表是相同的。所指文稿不包括重要会议的纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿及在一种刊物发表过摘要或初步报道而将全文投向另一种期刊的文稿。上述各类文稿如作者要重复投稿,应向有关期刊编辑部做出说明。(2)如 1 篇文稿已以全文方式在某刊物发表,除非文种不同,否则不可再将该文投寄给他刊。(3)请作者所在单位在来稿介绍信中注明该文稿有无一稿两投问

题。(4)凡来稿在接到编辑部回执后满 3 个月未接到退稿通知,则表明稿件仍在处理中,作者欲投他刊,应事先与该刊编辑部联系并申述理由。(5)编辑部认为文稿有一稿两投嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核实后再通知作者,同时立即进行退稿处理,在作出处理决定前请作者就此问题作出解释。期刊编辑部与作者双方意见发生分歧时,应由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。(6)一稿两用一经证实,将择期在杂志中刊出其作者单位和姓名及撤销该论文的通告;对该作者作为第一作者所撰写的一切文稿,2 年内将拒绝在中华医学会系列杂志发表;就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

中华医学会杂志社

