

自身免疫性脑炎相关抗体实验室检测现状

李汉华 吴亚洲 翁文浩

(上海市儿童医院 上海交通大学附属儿童医院检验科, 上海 200062)

摘要: 自身免疫性脑炎 (AE) 是一类以中枢神经系统炎症为主要特征的疾病, 临床表现多样, 且与其他神经系统疾病有重叠, 鉴别诊断具有一定挑战性。目前, 越来越多的AE被列为单独的亚型, 不同亚型与特定的临床综合征和潜在的致病性自身抗体有关。在实验室检测中, 除血液、脑脊液常规检测外, 自身抗体检测也可为AE的诊断提供重要依据。AE相关自身抗体的检测方法包括间接免疫荧光法 (IFA)、酶联免疫吸附试验 (ELISA) 和线性免疫印迹法 (LIA)。AE相关自身抗体通常靶向神经元抗原, 根据抗原检测结果, 可将AE分为副肿瘤性AE和抗神经元表面抗原或突触抗原抗体介导的AE两大类。文章从AE的病理机制、AE相关自身抗体的类型、实验室检测技术的进展和自身抗体在AE诊断中的应用4个方面进行综述, 以加深临床对AE的认识, 为AE的临床诊治提供参考。

关键词: 自身抗体; 自身免疫性脑炎; 实验室检测

Status of laboratory testing for autoimmune encephalitis-related antibodies LI Hanhua, WU Yazhou, WENG Wenhao. (Department of Clinical Laboratory, Shanghai Children's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200062, China)

Abstract: Autoimmune encephalitis (AE) refers to a group of disorders characterized by inflammation of the central nervous system (CNS). Due to its diverse clinical manifestations and overlapping features with other neurological disorders, the differential diagnosis of AE presents significant challenges. At present, an increasing number of AE have been identified as distinct subtypes, and different subtypes were associated with specific clinical syndromes and potentially pathogenic antibodies. In clinical laboratory testing, in addition to routine biochemical examinations of blood and cerebrospinal fluid (CSF), the determination of specific autoantibodies in serum or CSF provides critical diagnostic insights. The main determination methods include indirect immunofluorescence assay (IFA), enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and line immunoassay (LIA). These autoantibodies typically target neuronal antigens, categorizing AE into paraneoplastic AE and AE mediated by antibodies against neuronal surface or synaptic antigens. This article comprehensively reviews 4 aspects: the pathological mechanisms of AE, the types of associated autoantibodies, advancements in laboratory determination techniques and the application of autoantibodies in the diagnosis of AE. The aim is to enhance clinical understanding of AE and provide references for its clinical diagnosis and treatment.

Keywords: Autoimmune encephalitis; Autoantibody; Clinical laboratory determination

自身免疫性脑炎 (autoimmune encephalitis, AE) 是一种由自身免疫反应引起的中枢神经系统疾病, 其病理机制复杂, 涉及多种自身抗体和免疫系统与神经系统的相互作用^[1]。AE的临床表现多样, 常见症状包括精神行为异常、癫痫发作和记忆障碍。因此, 准确的诊断对于患者的治疗至关重要。自2007年DALMAU等^[2]

发现抗N-甲基D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) 抗体阳性的AE患者后, AE的确诊患者数逐年递增。国外的流行病学调查结果显示, 1995—2015年, AE的发病率为0.8/10万, 2018年增长至13.7/10万^[3]。儿童AE是儿童非感染性脑炎中最常见的类型, 其发病率约为6/10万^[4-5]。

作者简介: 李汉华, 1988年生, 男, 硕士, 主管技师, 主要从事分子诊断检验工作。

通信作者: 翁文浩, E-mail: wengwenhao@shchildren.com.cn。

引用本文: 李汉华, 吴亚洲, 翁文浩. 自身免疫性脑炎相关抗体实验室检测现状[J]. 检验医学, 2025, 40 (3): 209-217.

抗NMDAR抗体、抗电压门控钾通道（voltage-gated potassium channel, VGKC）复合体抗体和抗 γ -氨基丁酸A型受体（gamma-aminobutyric acid type A receptor, GABAAR）抗体等自身抗体在AE的诊断中起关键作用^[6]，不仅有助于明确诊断，还可为治疗提供重要的参考。近年来，随着检测技术的快速发展，血清学检测、脑脊液检测和影像学检查在AE的诊断中被广泛应用，在早期诊断和提高诊断准确性方面发挥了重要作用，但这些方法均有一定的局限性：血清学检测敏感性高，但特异性不足^[7]；脑脊液检测可提供更多的疾病信息，但需侵入性操作，且操作复杂；影像学检查在某些情况下可能无法提供明确的诊断依据。因此，临床常需要综合运用多种检查方法，以提高AE的诊断准确性。AE的实验室诊断依赖于对自身抗体的识别和分析。本文拟探讨AE的病理机制、主要自身抗体的类型和特点及其临床应用。

1 AE的病理机制

1.1 AE的诱发因素和作用机制

自身免疫反应是指机体的免疫系统错误地将自身正常细胞和组织识别为外来物质，从而引发免疫攻击的过程。在AE中，免疫系统针对中枢神经系统的特定抗原产生抗体，导致神经元和胶质细胞的损伤。这些抗体可以针对细胞表面抗原、突触蛋白或细胞内抗原，引发不同类型的AE，如抗NMDAR脑炎是由针对NMDAR的抗体引起的，表现为严重的精神和神经症状。自身免疫反应的发生通常涉及多种免疫细胞和炎症介质，如T细胞、B细胞、巨噬细胞和细胞因子。这些免疫因子的相互作用导致了中枢神经系统的炎症和损伤，最终引发AE^[8]。

AE的诱发因素多种多样，包括感染、肿瘤、遗传易感性和环境因素。感染是一个重要的诱发因素，如单纯疱疹病毒感染后，患者可能会发展为抗NMDAR脑炎，这种现象被认为是由分子模拟和旁观者激活等机制引起的^[9]。肿瘤也被认为是AE的重要诱发因素，特别是在副肿瘤性脑炎中，肿瘤细胞表达的抗原与神经元抗原相似，从而引发免疫系统的错误攻击。遗传易感性在AE的发生中也起重要作用，某些人类白细胞抗原（human leukocyte antigen, HLA）

基因型与特定类型的AE相关^[10]。这些诱发因素通过复杂的免疫机制共同作用，导致中枢神经系统的炎症和损伤。

免疫系统与神经系统之间的相互作用在AE的病理机制中起关键作用。中枢神经系统具有相对独立的免疫特权环境，但在AE患者中，这一屏障被打破，导致免疫细胞和炎症介质进入脑组织，引发自身免疫反应^[11]。有研究结果显示，抗NMDAR脑炎患者的脑脊液中存在大量T细胞和B细胞，这些细胞通过血脑屏障进入中枢神经系统，参与炎症反应^[12]。此外，细胞因子在免疫系统与神经系统的相互作用中也起重要作用，AE患者脑脊液和血清中白细胞介素（interleukin, IL）-6、肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor-alpha, TNF- α ）和 γ -干扰素（interferon-gamma, INF- γ ）等细胞因子水平升高，促进了神经炎症和神经元损伤^[13]。这些免疫因子通过复杂的信号通路和细胞间相互作用，造成神经系统的功能障碍和结构损伤，最终引发AE。

1.2 AE的分类

AE合并相关肿瘤被称为副肿瘤性AE^[14]。副肿瘤性AE的病因解释建立在副肿瘤性疾病的基础上，这些副肿瘤性疾病与抗细胞内神经瘤内抗原的抗体有关，如抗神经元核抗体1型（anti-neuronal nuclear antibody-1, ANNA-1；又称抗HU抗体），其由细胞毒性T细胞介导，通常对免疫治疗反应不佳，预后较差。

随着越来越多的神经元特异性自身抗体（neuron-specific autoantibody, NSAb）被发现和识别，抗神经元表面抗原或突触抗原抗体介导的AE也被单独划分为1个大类，这类AE不同于副肿瘤性AE等常见的边缘性脑炎，主要是通过神经元细胞表面的靶抗原引发体液免疫反应，导致相对可逆的神经元功能障碍。这类AE患者对免疫治疗反应普遍良好，预后较好^[15]。目前，用于临床诊断的NSAb可根据其对应的抗原分为3类^[16]：1）靶向突触受体的抗体，如抗NMDAR抗体、抗GABAAR抗体、抗 γ -氨基丁酸B型受体（gamma-aminobutyric acid type B receptor, GABABR）抗体和抗 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑丙酸受体（alpha-amino-

3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid receptor, AMPAR) 抗体; 2) 靶向离子通道和其他细胞表面蛋白的抗体, 如抗富亮氨酸胶质瘤失活1蛋白 (leucine-rich glioma-inactivated protein 1, LGI1) 抗体和抗接触蛋白相关样蛋白2 (contactin-associated protein 2, CASPR2) 抗体; 3) 靶向细胞内抗原的抗体, 如抗谷氨酸脱羧酶 (glutamic acid decarboxylase, GAD) 抗体和抗副肿瘤抗原MA2 (paraneoplastic antigen MA2, PNMA2) 抗体 (又称抗Ma2抗体)。

虽然NSAb检测对AE的诊断和疗效监测有显著的效果, 但临床上仍有很多符合AE的临床表现, 且免疫治疗有效的患者NSAb检测结果为阴性。2013年的1项多中心研究结果显示, 仅有43%的患儿在初步诊断为AE后检出了NSAb^[17]。GASTALDI等^[18]在对初次NSAb检测阴性的患者再次进行免疫组化检测时, 发现有29.7%的患者检出了有临床意义的NSAb阳性结果。ALAMOWITZ等^[19]在对既往NSAb阴性的副肿瘤性AE患者再次进行NSAb检测时, 检出了抗GABABR抗体。这提示对于AE的诊断不必过分依赖NSAb的检出。因此, GRAUS等^[6]于2016年提出了“NSAb阴性可能的AE”这一诊断概念, 建议对于尚未检出NSAb的AE疑似患者扩大NSAb检测谱, 并及时启动免疫治疗。基于此, DALMAU等^[20]提出了1种临床算法, 通过3项最低要求来识别可能的AE患者: 1) 记忆缺失、精神状态改变或精神症状的亚急性发作; 2) 伴随新出现的中枢神经系统缺陷、未解释的癫痫发作、脑脊液细胞增多或磁共振成像检查显示脑炎迹象; 3) 合理排除其他疾病; 在满足上述要求后, 患者应进行临床评估, 以确定AE的不同亚型; 建议临床在应用诊断标准时应更加谨慎, 特别是在进行抗体检测时, 应包括更广泛的抗原范围, 并结合多种检测方法。此外, 我们建议在专业的实验室进行抗体阴性AE患者的研究和治疗, 以便更好地识别潜在的生物标志物, 并制定治疗方案。

2 自身抗体的主要类型

2.1 靶向突触受体的抗体

2.1.1 抗NMDAR抗体

抗NMDAR抗体是AE常见的抗体之一。抗NMDAR抗体主要针对NMDAR中的NR1亚单

位, 可导致受体功能障碍, 进而引发一系列神经精神症状。抗NMDAR抗体可特异性地攻击海马体和额叶皮层中的NMDAR, 且主要集中在负责免疫反应的GluN1抗原区域。由抗NMDAR抗体引起的神经元功能障碍最初是可逆的, 并可能导致情景记忆和执行功能等认知功能缺陷。抗NMDAR抗体引起的AE (即抗NMDAR脑炎) 多发于年轻女性, 可能是由单纯疱疹病毒感染引发, 与卵巢肿瘤密切相关^[21]。抗NMDAR脑炎的诊断依赖于血清抗体和脑脊液抗体检测, 影像学检查和脑电图也有助于诊断^[22]。早期诊断和及时治疗对于改善抗NMDAR脑炎患者预后至关重要, 常用的治疗方法包括免疫抑制治疗 (如类固醇激素)、静脉注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 和血浆置换疗法^[23]。

2.1.2 抗AMPA受体抗体

抗AMPA受体抗体引起的AE (即抗AMPA脑炎) 较为罕见, 其机制主要为抗AMPA受体与AMPA的GluA1或GluA2亚基结合, 导致受体的内吞和数量减少, 影响神经元之间的突触传递。抗AMPA脑炎主要发生于中年女性, 与恶性肿瘤 (如胸腺瘤、肺癌、乳腺癌和卵巢畸胎瘤) 相关^[24]。

2.1.3 抗 γ -氨基丁酸受体抗体

抗 γ -氨基丁酸受体抗体包括抗GABAAR抗体和抗GABABR抗体, 这2种抗体与不同类型的AE相关。与抗GABAAR抗体相关的AE患者常表现为癫痫发作、精神行为异常和意识障碍, 而与抗GABABR抗体相关的AE患者常伴有小脑共济失调和记忆力减退^[9]。与抗 γ -氨基丁酸受体抗体相关的AE主要通过检测血清和脑脊液中的抗体来进行诊断, 影像学检查和脑电图也有一定的诊断价值。该病的治疗方案^[25]与抗NMDAR脑炎一致, 早期治疗有助于改善患者预后。

2.2 靶向离子通道和其他细胞表面蛋白的抗体

2.2.1 抗LGI1抗体

抗LGI1抗体主要针对LGI1的细胞外结构域, 其作为复杂的钾离子通道的一部分, 可导致受体内吞和神经元功能障碍。有65%~75%的抗LGI1脑炎患者存在持续性低钠血症的表现^[26]。

2.2.2 抗CASPR2抗体

抗CASPR2抗体可结合CASPR2的细胞

外部分和瞬时轴突糖蛋白-1 (transient axonal glycoprotein-1, TAG-1), 而这些蛋白对大脑中钾离子通道的正常功能至关重要。抗CASPR2抗体引起的AE多发生于年龄较大的男性, 约有1/3的患者与副肿瘤性疾病有关, 其中胸腺瘤约占60%, 小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 约占17%, 其临床症状主要取决于神经系统受影响的部分^[26]。

2.2.3 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、抗胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 抗体

抗AQP4抗体、抗MOG抗体和抗GFAP抗体与一些新型非典型脑炎有关。在临床上, 约有4%的脱髓鞘性疾病患者存在AE的临床表现, 但具有非典型症状 (如运动障碍或精神症状) 或非典型特征的抗NMDAR脑炎 (如视神经炎) 等不应该仅仅被归类为某种特定的疾病类型, 或仅被视为伴随症状, 应根据可能存在的抗体进行相应的诊断^[27]。

2.2.4 抗二肽基氨肽酶样蛋白6 (dipeptidyl-peptidase-like protein-6, DPP6) 抗体

DPP6是Kv4.2钾通道的调节蛋白, 位于大脑和小肠的肌肉神经丛中。抗DPP6抗体相关脑炎是一种罕见的AE。少数抗DPP6抗体相关脑炎患者可能患有肿瘤, 其中最常见的是淋巴瘤; 大多数抗DPP6抗体相关脑炎患者的脑脊液中细胞数量增多, 蛋白水平升高^[28]。

2.3 靶向细胞内抗原的抗体 (副肿瘤抗体)

2.3.1 抗GAD抗体

抗GAD65抗体靶向细胞内的GAD。高浓度的抗GAD抗体与各种综合征相关, 如小脑共济失调、僵硬人综合征、进行性僵硬性脑脊髓炎、边缘系统脑炎、癫痫。

2.3.2 ANNA-1和抗神经元核抗体2型 (anti-neuronal nuclear antibody-2, ANNA-2; 又称抗Ri抗体)

ANNA-1阳性的成年AE患者通常伴随发生SCLC, 儿童患者则与神经母细胞瘤相关。ANNA-1的病理机制涉及细胞毒性T淋巴细胞的作用^[29]。ANNA-2阳性的AE通常与SCLC或乳腺

癌相关。

2.3.3 抗浦肯野细胞 (Purkinje cell antibody, PCA-1) 抗体

抗PCA-1抗体又称抗Yo抗体, 可在由赘生物引起的小脑变性患者中检测到。有90%的乳腺癌和卵巢癌患者会检出抗PCA-1抗体阳性, 这类患者常表现出小脑共济失调和其他小脑退化症状, 临床表现包括类似舞蹈病的运动障碍, 这类疾病需与朊病克雅兹菲氏病进行鉴别^[28]。

2.3.4 抗PNMA2抗体

抗PNMA2抗体引发的AE常发生于年轻的睾丸癌患者和有SCLC或乳腺癌的老年患者中, 因此男性患者如出现伴随肿瘤的脑炎症状, 应进行睾丸肿瘤筛查。抗PNMA2抗体与年轻男性的睾丸精原细胞瘤密切相关; 而中老年男性患者则与非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 相关, 并可叠加抗Ma1抗体^[30]。

3 实验室检测技术在AE诊断中的进展

根据《中国自身免疫性脑炎诊治专家共识 (2022年版)》^[31]中的诊断流程, 首先应对患者的临床表现、脑脊液检测结果、神经影像学检查结果、脑电图等进行评估, 确定其出现脑炎症状, 再选择与AE相关的抗体进行确认诊断。AE的诊断标准包括临床表现、实验室检查、确诊实验和排除其他病因4个方面。诊断标准中涉及的实验室检查主要包括血液检测、脑脊液检测和抗神经细胞抗体检测。

3.1 血液检测

血液检测在AE的诊断中具有重要作用。检测项目主要包括血常规、生化项目、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、自身抗体谱、抗中性粒细胞胞质抗体 (antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)、淋巴细胞免疫分型、细胞因子, 用于评估患者整体的感染情况和免疫状态^[31]。

抗体检测是血清学检测的核心。通过检测患者血清中的自身抗体, 可识别特定类型的AE, 检测方法包括间接免疫荧光法 (indirect immunofluorescence assay, IFA)、酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 和线性免疫印迹法 (line immunoassay, LIA) ^[32]。

IFA是一种广泛用于自身免疫性疾病诊断的技术，利用荧光标记的二抗或其他探针标记抗原-抗体复合物，在显微镜下观察荧光信号。根据抗原底物，IFA可分为基于细胞底物的试验（cell-based assay, CBA）和基于组织底物的试验（tissue-based assay, TBA）。CBA是以稳定表达靶抗原的细胞为基础底物的抗体检测方法；TBA是以鼠或猴脑组织为基质底物的抗体检测方法，特异性低于CBA，但具有检测范围广泛的特点。CBA和TBA相结合可显著提高检测效率。需要注意的是，由于不同抗原或疾病可能导致相似的荧光染色结果，IFA单独使用时不能作为确诊试验。

ELISA可对自身抗体进行特异性检测，具有高灵敏度、相对快速的特点。该方法的原理是将纯化的目标抗原包被在酶标反应板上，加入待测血清进行孵育，加入酶标记抗人免疫球蛋白抗体，检测出与抗原结合的抗体，使用适当的酶底物进行显色。ELISA单次最多可检测96份样本，但只能检测单一抗体。

LIA的原理是将抗原固定在硝酸纤维素膜上，加入特异性抗体和酶标记的二抗，再添加显色底物，酶催化后使条带显色，可在同一膜条上检测多种不同的自身抗体。LIA的关键是印有多种蛋白的带状膜，其通过线喷印方式制备，印制的蛋白数量相当有限，若印制的蛋白数量过多，可能会导致交叉反应，显著降低检测的分辨率；此外，每种蛋白均需逐一印制，成本相对较高；但LIA的检测较为简便，且具有一定的性价比，因此在临床上被广泛应用。

由于不同方法均有其特定的优势和局限性，故2020年发布的《自身免疫病诊断中抗体检测方法的推荐意见》^[33]对于中枢神经系统自身免疫病相关自身抗体的检测方法进行了推荐，见表1。

3.2 脑脊液检测

脑脊液检测在AE中的作用越来越被重视。作为中枢神经系统的重要组成部分，脑脊液不仅在生理上发挥保护和营养作用，还含有在病理状态下反映多种疾病的生物标志物。在正常生理状态下，脑脊液的成分相对恒定，包括水、离子、糖和少量蛋白。然而，在AE等病理

表1 中枢神经系统自身免疫病相关自身抗体检测方法推荐^[33]

项目	推荐方法	筛查方法	确认方法
ANNA-1（抗Hu抗体）	LIA	IFA	LIA
ANNA-2（抗Ri抗体）	LIA	IFA	LIA
抗PCA-1抗体（抗Yo抗体）	LIA	IFA	LIA
抗PNMA2抗体（抗Ma2抗体）	LIA	IFA	LIA
抗CV2/CRMP5 ^① 抗体	LIA	IFA	LIA
抗amphiphysin ^② 抗体	LIA	IFA	LIA
抗GAD抗体	ELISA/ LIA	IFA	ELISA/ LIA
抗神经元表面抗原抗体	IFA		
抗NMDAR抗体	IFA		

注：①CRMP5为塌陷反应调节蛋白5（collapsin response mediator protein 5）；②amphiphysin为两性蛋白；空白表示无此项。

状态下，脑脊液的成分会发生显著改变。AE患者的脑脊液中常会出现特定的免疫反应，这可能与疾病的发病机制密切相关。炎症反应可导致脑脊液中白细胞数量增加，蛋白水平升高，甚至出现特定的抗体。这些变化不仅反映了中枢神经系统的病理状态，还能为AE的早期诊断提供重要依据。有研究结果显示，脑脊液中某些特定的生物标志物（如抗NMDAR抗体）有助于临床识别不同类型的AE^[34-35]。

脑脊液检测包括细胞计数和分类、生化检测、特异性寡克隆区带检测，还可进行单纯疱疹病毒等的检测。AE患者脑脊液异常结果包括但不限于白细胞异常增多（一般 $>5 \times 10^6 \cdot L^{-1}$ ）、细胞学分类呈淋巴细胞性炎症、特异性寡克隆区阳性^[20]。此外，脑脊液中的自身抗体检测对于AE的诊断也具有重要价值，特别是在血清抗体检测为阴性的情况下，脑脊液抗体检测可以提供重要的诊断信息，如抗NMDAR抗体、抗 γ -氨基丁酸受体抗体，均具有较高的诊断价值^[36]。然而，脑脊液检测也存在一定的局限性，如采集过程复杂，部分患者可能出现假阴性结果。因此，为提高诊断准确性，临床通常同时进行脑脊液检测、血清学检测和影像学检查^[37]。

荧光激活细胞分选（fluorescence-activated cell sorting, FACS）是一种基于流式细胞术的检测技术，可对细胞进行高通量分析和分选。

FACS的原理是利用特定的荧光标记抗体结合到目标细胞表面的特定抗原上,通过激光诱发荧光,检测不同细胞的荧光强度和散射光特征,从而对细胞进行定量和定性分析。脑脊液中的细胞主要为淋巴细胞、单核细胞、神经胶质细胞等,其数量和类型的变化可以反映中枢神经系统的病理状态。采用FACS技术检测脑脊液样本使中枢神经系统疾病的细胞成分精确分析成为可能,尤其在炎症、感染和肿瘤等病理状态下,有助于揭示细胞的变化及其临床意义^[38]。此外,脑脊液细胞成分的分析还可为疾病的预后提供重要信息,某些细胞亚群的比例变化可能与患者的临床表现和治疗反应相关^[39]。因此,FACS技术在临床神经病学中的应用潜力巨大。

AE是一类以神经系统为主要受累部位的自身免疫性疾病,早期诊断对于改善患者预后至关重要。采用FACS技术分析AE患者脑脊液细胞成分,可识别出特征性的免疫细胞变化,如特定亚群的淋巴细胞或单核细胞数量增多,这些变化可能与AE的发病机制密切相关。同时,FACS技术能够提供细胞功能状态的信息,如细胞的活性和分泌的细胞因子,这也为AE的早期诊断提供了新的生物标志物^[40]。结合患者的临床表现和FACS检测结果可提高AE的诊断准确性,有助于临床及时采取干预措施,改善患者预后。

3.3 其他生物标志物在AE中的应用

虽然通过临床症状和影像学检查可以辅助诊断大多数患者,但这些常规检查方法仍难以准确评估疾病的活动性和对药物的反应。生物标志物具有客观性和易获取性,是疾病监测的重要工具,可指示健康或病理状态下的生物过程,或作为药物治疗的反应指标^[41]。目前,已有研究使用神经元损伤标志物(如神经丝轻链、GFAP)作为监测AE疾病活动性和治疗反应的指标;使用体液标志物(如κ游离轻链和抗AQP4抗体)作为AE诊断和预后评估的指标。另外,细胞因子(如IL-6、IL-17A)可反映AE患者炎症状态和疾病活动性,而细胞亚群(如记忆B细胞和Eomes⁺辅助性T细胞)可用于监测疾病进展^[42]。需要注意的是,虽然对AE生物标志物的研究已经取得了显著进展,但其在临床应用中仍面临许多挑

战,如特异性和敏感性不足、缺乏一致性。联合检测不同类型的生物标志物或可提高AE的诊断准确性。

3.4 HLA基因在AE中的应用

HLA基因在自身免疫性疾病的发病机制中起重要作用。HLA基因的多态性与多种自身免疫性疾病的易感性密切相关,如HLA-DRB1基因的特定等位基因与类风湿关节炎和系统性红斑狼疮等的发病风险增加有关。HLA基因通过影响免疫系统对自身抗原的识别在自身免疫性疾病的发生中起关键作用。另外,不同HLA基因型可能导致不同个体对于免疫反应的差异,进而影响疾病的严重程度和临床表现^[43]。因此,HLA基因的多态性不仅影响自身免疫性疾病的发病风险,也为疾病的个体化治疗提供了潜在的生物标志物。

目前,AE患者HLA遗传易感性的研究逐渐增多。SHAHI等^[44]的研究结果显示,AE患者HLA-DRB1*16等位基因的阳性率显著高于健康对照者($P<0.05$),提示该基因可能在AE的发病机制中起重要作用。此外,HLA基因型还可能影响AE患者的临床表现和预后,携带某些HLA基因型的AE患者在接受免疫治疗后反应较好,而另一些则可能预后较差^[45]。HLA基因检测还有助于临床识别高风险人群,为早期干预提供依据^[46]。以上研究结果为AE的遗传易感性提供了新的视角,有助于理解AE的发病机制和个体差异。随着基因组学技术的发展,HLA基因检测的灵敏度和准确性不断提高,未来或可作为自身免疫性疾病诊断的常规方法。

4 自身抗体在AE诊断中的应用

4.1 自身抗体检测的敏感性和特异性

AE的诊断高度依赖于自身抗体的检测,其敏感性和特异性在临床实践中至关重要。抗NMDAR抗体是最常见的AE相关抗体,血清和脑脊液抗NMDAR抗体检测诊断AE的敏感性和特异性均较高^[47],且检测脑脊液抗NMDAR抗体的诊断敏感性高于血清,这提示脑脊液检测在AE诊断中更为重要^[48]。此外,抗VGKC复合体抗体(包括抗LGI1抗体和抗CASPR2抗体)和抗γ-氨基丁酸受体抗体也显示出较高的敏感性和特异性,尤其是在具有特定的临床表现和影像

学特征下的情况^[49]。然而，自身抗体检测的敏感性和特异性可能受到检测方法的影响^[50]。因此，选择合适的检测方法和样本类型对于提高诊断准确性至关重要。

脑脊液中自身抗体的存在通常意味着疾病的活跃性，可为临床提供重要的病理生理信息。在存在血脑屏障的情况下，脑脊液相对于血液更能反映中枢神经系统内的免疫反应，使临床可以更准确地了解疾病的状态^[51]。然而，脑脊液采集的侵入性操作和较高的技术要求，限制了其在临床上的应用。

血液自身抗体检测因操作简便、采集方便而广泛应用于临床，其在紧急情况下更具优势。另外，血液自身抗体检测结果更易快速获取，便于临床决策。然而，血液自身抗体检测也存在一定的局限性。首先，血液中的自身抗体水平受到多种因素的影响，如感染、炎症状态，导致结果出现假阳性或假阴性^[52]；其次，某些抗体，如抗NMDAR抗体，在血液样本中的阳性率远低于脑脊液样本，这使得单靠血液检测可能无法准确诊断某些神经系统疾病^[53]。因此，虽然血液自身抗体检测具有便利性，但其特异性和敏感性往往不如脑脊液抗体检测。

将脑脊液自身抗体检测和血液自身抗体检测结合可以充分发挥二者的优势，提高疾病诊断的准确性和可靠性。通过对比脑脊液和血液中的自身抗体水平，可以更全面地评估患者的免疫状态。在诊断AE时，脑脊液中的特异性自身抗体阳性结合血液自身抗体的检测结果，可以为临床提供更为明确的诊断依据^[54]。此外，二者结合使用还有助于临床识别潜在的感染性病因，特别是在脑脊液中未能检测到特异性抗体的情况下，血液检测可揭示其他相关的免疫反应^[55]。这种综合的检测策略不仅可以提高诊断的准确性，还能为临床治疗提供更为精准的指导，改善患者的预后。

4.2 诊断标准和指南的更新

随着对AE认识的不断深入，相关诊断标准和指南也在不断更新。2016年，GRAUS等^[16]提出了AE的诊断标准，强调了临床表现、影像学检查和脑脊液检测的重要性。近年来，相关研究进一步完善了诊断标准，特别是对于抗体阴性患

者的诊断。DALMAU等^[20]的研究结果显示，对于抗体检测阴性AE，需严格遵循临床表现和排除其他病因的标准，并建议使用更广泛的抗体检测方法。此外，儿童AE的诊断标准也进行了修订，以适应其独特的临床表现和免疫反应^[56]。这些更新的诊断标准和指南为临床提供了更为全面和准确的诊断依据，有助于AE的早期诊断和精准治疗。

5 总结

AE是一类以中枢神经系统炎症为主要特征的疾病，临床表现多样，且与其他神经系统疾病有重叠，因此AE的鉴别诊断具有一定挑战性。目前，越来越多的AE被列为单独的亚型，每种亚型均与特定的临床综合征和潜在的致病性抗体有关，这进一步增加了AE诊断的复杂性。检测血清或脑脊液中特定的自身抗体可为AE的诊断提供重要依据。这些自身抗体通常靶向神经元抗原，如NMDAR、VGKC复合物、GAD，且与不同的临床综合征有关。需要注意的是，目前已出现越来越多的自身抗体阴性AE，这可能与目前使用的筛查抗体谱和检测方法有关，因此，新的自身抗体和检测方法的改进应是今后研究的重点。另外，临床在应用诊断标准时应更加谨慎，特别是在进行自身抗体检测时建议设定更广泛的抗体范围，并结合多种检测方法。在临床实践中需综合考虑多种因素，包括患者的病史、临床症状、神经影像学检查结果，以及包括自身抗体在内的实验室检测结果，以便对AE和其他具有相似症状的神经系统疾病进行鉴别，准确诊断AE，及时启动治疗方案。后续研究应更多地关注新型自身抗体的识别、AE相关生物标志物在疾病进展和治疗反应中的监测作用等，以便为AE的精准诊疗提供参考。

参考文献

- [1] HAYDEN Z, BÓNÉ B, ORSI G, et al. Clinical characteristics and outcome of neuronal surface antibody-mediated autoimmune encephalitis patients in a national cohort[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 611597.
- [2] DALMAU J, TÜZÜN E, WU H Y, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma[J]. *Ann Neurol*, 2007, 61 (1): 25-36.

- [3] DUBEY D, PITTOCK S J, KELLY C R, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis[J]. *Ann Neurol*, 2018, 83 (1) : 166-177.
- [4] ERICKSON T A, MUSCAL E, MUNOZ F M, et al. Infectious and autoimmune causes of encephalitis in children[J]. *Pediatrics*, 2020, 145 (6) : e20192543.
- [5] BOESEN M S, BORN A P, LYDOLPH M C, et al. Pediatric autoimmune encephalitis in Denmark during 2011-17: a nationwide multicenter population-based cohort study[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2019, 23 (4) : 639-652.
- [6] NAGIREDDY R B R, KUMAR A, SINGH V K, et al. Clinicoradiological comparative study of Aquaporin-4-IgG seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) and MOG antibody associated disease (MOGAD) : a prospective observational study and review of literature[J]. *J Neuroimmunol*, 2021, 361 : 577742.
- [7] SWAYNE A, WARREN N, PRAIN K, et al. An Australian state-based cohort study of autoimmune encephalitis cases detailing clinical presentation, investigation results, and response to therapy[J]. *Front Neurol*, 2021, 12 : 607773.
- [8] YASUMOTO R, KAWANO M, TSUJINO T, et al. Seminal plasma cytokines in nonbacterial prostatitis: changes following sparflloxacin treatment[J]. *Hinyokika Kyo*, 1995, 41 (10) : 771-774.
- [9] HÉBERT J, MUCCILLI A, WENBERG R A, et al. Autoimmune encephalitis and autoantibodies: a review of clinical implications[J]. *J Appl Lab Med*, 2022, 7 (1) : 81-98.
- [10] ABDEL AZIZ K, STIP E, ARNONE D. More than just anti-NMDAR: the many facets of autoimmune encephalitis[J]. *BJPsych Bull*, 2021, 46 (4) : 1-5.
- [11] RÖSSLING R, PRÜSS H. SOP: antibody-associated autoimmune encephalitis[J]. *Neurol Res Pract*, 2020, 2 : 1.
- [12] NILSSON A C, NISSEN M S, RYDING M, et al. Autoimmune encephalitis[J]. *Ugeskr Laeger*, 2021, 183 (25) : V01210018.
- [13] YE F, FAN C, PENG M, et al. Anti-IgLON5 disease in a pediatric patient with Langerhans cell histiocytosis[J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 521 : 212-214.
- [14] GRAUS F, DELATTRE J Y, ANTOINE J C, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75 (8) : 1135-1140.
- [15] PROBST C, SASCHENBRECKER S, STOECKER W, et al. Anti-neuronal autoantibodies: current diagnostic challenges[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2014, 3 (3) : 303-320.
- [16] GRAUS F, TITULAER M J, BALU R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15 (4) : 391-404.
- [17] HACOEN Y, WRIGHT S, WATERS P, et al. Paediatric autoimmune encephalopathies: clinical features, laboratory investigations and outcomes in patients with or without antibodies to known central nervous system autoantigens[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84 (7) : 748-755.
- [18] GASTALDI M, MARIOTTO S, GIANNOCCARO M P, et al. Subgroup comparison according to clinical phenotype and serostatus in autoimmune encephalitis: a multicenter retrospective study[J]. *Eur J Neurol*, 2020, 27 (4) : 633-643.
- [19] ALAMOWITCH S, GRAUS F, UCHUYA M, et al. Limbic encephalitis and small cell lung cancer. Clinical and immunological features[J]. *Brain*, 1997, 120 (Pt 6) : 923-928.
- [20] DALMAU J, GRAUS F. Diagnostic criteria for autoimmune encephalitis: utility and pitfalls for antibody-negative disease[J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22 (6) : 529-540.
- [21] HARA M, MARTINEZ-HERNANDEZ E, ARIÑO H, et al. Clinical and pathogenic significance of IgG, IgA, and IgM antibodies against the NMDA receptor[J]. *Neurology*, 2018, 90 (16) : e1386-e1394.
- [22] UY C E, BINKS S, IRANI S R. Autoimmune encephalitis: clinical spectrum and management[J]. *Pract Neurol*, 2021, 21 (5) : 412-423.
- [23] MATTAR A, HONNORAT J, JOUBERT B. Autoimmune encephalitis: an update[J]. *Rev Prat*, 2022, 72 (1) : 85-90.
- [24] LAI M, HUGHES E G, PENG X, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location[J]. *Ann Neurol*, 2009, 65 (4) : 424-434.
- [25] UY C E, MAYXAY M, HARRISON R, et al. Detection and significance of neuronal autoantibodies in patients with meningoencephalitis in Vientiane, Lao PDR[J]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2022, 116 (10) : 959-965.
- [26] VAN COEVORDEN-HAMEETE M H, DE GRAAFF E, TITULAER M J, et al. Molecular and cellular mechanisms underlying anti-neuronal antibody mediated disorders of the central nervous system[J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13 (3) : 299-312.
- [27] ABBOUD H, PROBASCIO J, IRANI S R, et al. Autoimmune encephalitis: proposed recommendations for symptomatic and long-term management[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2021, 92 (8) : 897-907.
- [28] KAO Y C, LIN M I, WENG W C, et al. Neuropsychiatric disorders due to limbic encephalitis: immunologic aspect[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22 (1) : 389.
- [29] LIM J A, LEE S T, MOON J, et al. Development of the clinical assessment scale in autoimmune encephalitis[J]. *Ann Neurol*, 2019, 85 (3) : 352-358.
- [30] DALMAU J, GRAUS F, VILLAREJO A, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis[J]. *Brain*, 2004, 127 (8) : 1831-1844.
- [31] 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.
- [32] TOSHIDA K, TOSHIMA T, ITOH S, et al. Caution to poor adherence with immunosuppressant medication that causes coma-onset autoimmune encephalitis: a case report

- and literature review[J]. *Transplant Proc*, 2023, 55 (8) : 1968-1971.
- [33] 中国免疫学会临床免疫分会专家组. 自身免疫病诊断中抗体检测方法的推荐意见[J]. *中华检验医学杂志*, 2020, (9) : 878-888.
- [34] ZHANG S, MAO C, LI X, et al. Advances in potential cerebrospinal fluid biomarkers for autoimmune encephalitis: a review[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 746653.
- [35] ZHANG Y, LIAN B, YANG S, et al. Metabotropic glutamate receptor 5-related autoimmune encephalitis with reversible splenic lesion syndrome following SARS-CoV-2 vaccination[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102 (7) : e32971.
- [36] LIANG C, CHU E, KUOY E, et al. Autoimmune-mediated encephalitis and mimics: a neuroimaging review[J]. *J Neuroimaging*, 2023, 33 (1) : 19-34.
- [37] REN H, FAN S, ZHAO Y, et al. The changing spectrum of antibody-mediated encephalitis in China[J]. *J Neuroimmunol*, 2021, 361: 577753.
- [38] DONG X, ZHENG D, NAO J. Circulating exosome microRNAs as diagnostic biomarkers of dementia[J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 580199.
- [39] HUANG J C, SCHLEISMAN M, CHOI D, et al. Preliminary report on interleukin-22, GM-CSF, and IL-17F in the pathogenesis of acute anterior uveitis[J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2021, 29 (3) : 558-565.
- [40] THOMPSON E N, CARLINO M J, SCANLON V M, et al. Assay optimization for the objective quantification of human multilineage colony-forming units[J]. *Exp Hematol*, 2023, 124: 36-44.
- [41] ROCCA M A, CACCIAGUERRA L, FILIPPI M. Moving beyond anti-aquaporin-4 antibodies: emerging biomarkers in the spectrum of neuromyelitis optica[J]. *Expert Rev Neurother*, 2020, 20 (6) : 601-618.
- [42] ZHANG F, GAO X, LIU J, et al. Biomarkers in autoimmune diseases of the central nervous system[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1111719.
- [43] MA Y, SU H, YUKSEL M, et al. Human leukocyte antigen profile predicts severity of autoimmune liver disease in children of European ancestry[J]. *Hepatology*, 2021, 74 (4) : 2032-2046.
- [44] SHAHI S K, ALI S, JAIME C M, et al. HLA class II polymorphisms modulate gut microbiota and experimental autoimmune encephalomyelitis phenotype[J]. *Immunohorizons*, 2021, 5 (8) : 627-646.
- [45] VOGRIG A, MUNIZ-CASTRILLO S, DESESTRET V, et al. Pathophysiology of paraneoplastic and autoimmune encephalitis: genes, infections, and checkpoint inhibitors[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2020, 13: 1756286420932797.
- [46] BARRIOS-MENENDEZ J C, CARIAS-ALVARADO C C, CAYAX L I, et al. HLA-DRB1 and HLA-DQB1 genes in patients diagnosed with systemic lupus erythematosus in Guatemala[J]. *Hum Immunol*, 2024, 85 (3) : 110803.
- [47] COSTA D, SARDOEIRA A, CARNEIRO P, et al. Autoimmune encephalitis: suspicion in clinical practice and mimics[J]. *J Neuroimmunol*, 2022, 365: 577824.
- [48] DINOTO A, ZARA P, MARIOTTO S, et al. Autoimmune encephalitis misdiagnosis and mimics[J]. *J Neuroimmunol*, 2023, 378: 578071.
- [49] BORDONNE M, CHAWKI M B, DOYEN M, et al. Brain (18) F-FDG PET for the diagnosis of autoimmune encephalitis: a systematic review and a meta-analysis[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48 (12) : 3847-3858.
- [50] RAO S, NETRAVATHI M, MAHADEVAN A. Role of the pathologist in the diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2022, 65 (Supplement) : S198-S206.
- [51] HE J, LIAN Y. Clinical study of autonomic dysfunction in patients with autoimmune encephalitis[J]. *Immunobiology*, 2023, 228 (5) : 152711.
- [52] BAUER A, RUDZKI D, BEREK K, et al. Increased peripheral inflammatory responses in myelin oligodendrocyte glycoprotein associated disease and aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1037812.
- [53] SHIMIZU F, TAKESHITA Y, HAMAMOTO Y, et al. GRP 78 antibodies are associated with clinical phenotype in neuromyelitis optica[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2019, 6 (10) : 2079-2087.
- [54] SOOKSAWASDI NA AYUDHYA S, SIPS G J, BOGERS S, et al. Detection of intrathecal antibodies to diagnose enterovirus infections of the central nervous system[J]. *J Clin Virol*, 2022, 152: 105190.
- [55] COWAN R P, GROSS N B, SWEENEY M D, et al. Evidence that blood-CSF barrier transport, but not inflammatory biomarkers, change in migraine, while CSF sVCAM1 associates with migraine frequency and CSF fibrinogen[J]. *Headache*, 2021, 61 (3) : 536-545.
- [56] CELLUCCI T, VAN MATER H, GRAUS F, et al. Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 7 (2) : 663.

(收稿日期: 2024-05-16; 修回日期: 2024-09-25)

(本文编辑: 龚晓霖)