抗体介导的神经免疫反应:自身免疫性脑炎的机制进展

于蕾, 李航, 温瑶, 任丹, 丁聪, 郑文旭

摘要: 自身免疫性脑炎(AE)是一组抗体介导的针对神经元抗原的炎症性疾病,主要症状包括精神行为异常、癫痫、认知功能障碍等。近年来,如NMDAR抗体、LG11等抗体在AE的发病机制中扮演了重要角色,成为了有效的生物标志物,极大地提高了疾病的早期识别率。随着新兴抗体的不断发现,AE的病理机制日益清晰,为精准治疗开辟了新的方向。然而,这些新型抗体的作用机制和临床应用仍面临一些挑战,需要更多的基础研究和临床数据支持。本文将深入探讨抗体在AE中的作用,分析最新发现的抗体类型及其在疾病发展中的角色,并展望抗体作为精准诊断和靶向治疗的潜力与挑战。

关键词: 自身抗体; 自身免疫性脑炎; 发病机制

中图分类号: R742; R593.2 **文献标识码:** A

Antibody-mediated neuroimmune response: Advances in the mechanism of autoimmune encephalitis YU Lei, LI Hang, WEN Yao, et al. (Department of Geriatric Medicine, Dalian Friendship Hospital, Dalian 116001, China)

Abstract: Autoimmune encephalitis (AE) is a group of antibody-mediated inflammatory disorders that target neuronal antigens, with the main symptoms of mental and behavioral disorders, epilepsy, and cognitive impairment. In recent years, specific antibodies, such as anti-NMDAR antibody and anti-LG11 antibody, have played an important role in the pathogenesis of AE and have become effective biomarkers, which have significantly improved the early detection rate of AE. As novel antibodies continue to be discovered, the pathological mechanisms of AE are constantly clarified, providing new directions for precision treatment. Nevertheless, there are still challenges in the mechanism of action and clinical application of these emerging antibodies, requiring support from more basic studies and clinical data. This article discusses the role of antibodies in AE, analyzes the types of newly discovered antibodies and their role in disease progression, and explores the potential and challenges of antibodies used as tools for precise diagnosis and targeted therapy.

Key words: Autoantibody; Autoimmune encephalitis; Pathogenesis

自身免疫脑炎(autoimmune encephalitis, AE)泛指一类由于免疫系统针对中枢神经系统神经元或胶质细胞产生炎性反应而导致的疾病,可发生于任何年龄,其特征是脑炎引起的脑病,临床以急性或亚急性发作的癫痫、认知障碍及精神症状为主要临床表现^[1]。AE自身抗体靶标的异质性为细胞和体液病理生理学以及开发新的治疗策略带来了挑战。近年来,对自身抗体相关神经系统疾病的认识迅速增加,因此发现的自身抗体的数量迅速增加,目前已报道了20多种与AE相关的自身抗体,这大大增加了我们对中枢神经系统(central nervous system, CNS)自身免疫的理解,并导致临床实践发生重大变化^[2]。

目前AE的治疗主要基于其他自身免疫性神经系统疾病的数据和专家共识,旨在去除自身抗体和抑制免疫反应。AE包含多种亚型,既包括自身抗体靶向细胞外抗原的疾病,也包括自身抗体靶向细胞内抗原的经典副肿瘤综合征等。本研究将根据自身抗体致病性的标准评估,对与AE相关的细胞外和细胞内突触抗原的自身抗体的分子和细胞效应的研究进展进行介绍。

1 具有细胞外靶标的自身抗体

细胞外抗原蛋白,如细胞表面受体和离子通道很容易被自身抗体接近,并且可以通过改变蛋白质功能或表面丰度来引起疾病^[3]。自2007年抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)自身抗体被报道^[4]以来,已经描述了许多与AE相关的不同表面自身抗体。针对离子型受体的自身抗体,例如NMDAR通常会引受体交联和内化,从而降低其表面表达。其他提出的作用机制包括阻断受体信号传导和破坏蛋白质-蛋白质相互作用,随后细胞连接丧失^[2]。自身抗体的持续发现增加了临床工作者对其在神经系统疾病中作用的理解,提高了诊断和治疗水平。

1.1 NMDAR自身抗体 NMDAR脑炎是一种自身免疫性疾病,包括癫痫发作、精神症状和记忆下

收稿日期:2025-05-20;修订日期:2025-05-27

基金项目:大连市重点学科“登峰计划”资助项目(FH2021002, FH2022001);大连市生命健康领域指导计划项目(2023JJ13SNYY)

作者单位:(大连市友谊医院老年医学中心,辽宁大连116001)

通信作者:郑文旭, E-mail:13942600445@126.com

降,是最常见的AE^[5]。年轻女性发病率高,反映了其自身免疫发病机制与卵巢畸胎瘤具有相关性。

NMDAR是配体门控阳离子通道,以电压依赖性方式将甘氨酸和谷氨酸的结合转导到跨膜阳离子通道的开放,通道激活产生的钙内流在大脑发育、学习和记忆形成中起着至关重要的作用。功能失调的NMDAR与神经系统疾病有关,包括阿尔茨海默病、抑郁症、精神分裂症和卒中引起的缺血性损伤。NMDAR自身抗体是一种四聚体复合物,由2个甘氨酸结合的GluN1亚基(又称NR1)和谷氨酸结合的GluN2(又称NR2)亚基或2个仅结合甘氨酸的GluN1和GluN3(又称NR3)亚基组成^[6]。所有NMDAR亚基都是模块化的,由一个氨基末端结构域(amino-terminal domain, ATD)、一个配体结合结构域(ligand binding domain, LBD)、一个跨膜结构域(transmembrane domain, TMD)和一个羧基末端(carboxy-terminal domain, CTD)组成。ATD通过与激动剂结合的LBD相互作用来调节离子通道活性。它们也是变构调节剂化合物的结合结构域,患者来源的抗NMDAR抗体靶向结合GluN1亚基的ATD^[7],然而,迄今为止尚未对精确的结合位点进行结构表征。

NMDAR NR1亚基的自身抗体是AE的最常见原因之一^[8],来自抗NMDAR脑炎患者的自身抗体主要属于IgG1亚类,因此具有交联、补体激活和炎症浸润募集的潜力。NMDAR自身抗体已被证明在体外和体内啮齿动物海马神经元以及小鼠和大鼠模型中引起抗原的可逆内化,NMDAR自身抗体在内化并发生溶酶体降解之前针对NR1亚基和交联受体的细胞外表位。这导致海马神经元兴奋性降低并抑制NMDAR依赖性长时程增强(long-term potentiation, LTP)。LTP是记忆的一个重要方面,体内研究发现NMDAR自身抗体会损害记忆,这是抗NMDAR脑炎患者的特征性临床表现。而它们对海马神经元的影响相反,皮质神经元上的NMDAR自身抗体似乎抑制了从抑制性神经元到兴奋性神经元的信号传导,导致皮质过度兴奋^[9]。据推测,这是NMDAR自身抗体诱导的精神症状背后的一种可能机制,因为抑制性皮质中间神经元中的NMDAR功能减退与精神分裂症有关。

NMDAR脑炎作为研究最多的AE亚型之一,它也是探索新治疗策略最多的类型。研究表明,自身抗体介导的NMDAR内化被Ephrin-B2 receptors (EPHB2R)激活阻断,这可能是由于NMDAR和EPHB2R之间的相互作用增加^[10],被认为可以稳定突触中的NMDAR,因此是一个可能的治疗靶点。研究还发现,NMDAR的药理学变构调节可以防止自身抗体诱导的NMDAR表面表达降低和功能性自身抗

体介导的作用。最近研究发现,在体外大鼠模型中,硫酸孕烯醇酮(一种增加NMDAR向细胞膜运输的类固醇)治疗可以部分抑制患者NMDAR自身抗体引起的癫痫发作^[11],对NMDAR脑炎机制的研究有望挖掘出其治疗靶点。

1.2 LGI1自身抗体 2001年,在边缘系统脑炎患者中发现了针对电压门控钾通道(voltage-gated potassium channels, VGKC)的自身抗体,实际靶标不是Shaker家族的钾通道亚基(Kv1.1、Kv1.2或Kv1.6),而是最常见的相关蛋白接触蛋白相关蛋白样蛋白2(contactin-associated protein-like 2, CASPR2)和富含亮氨酸的神经胶质瘤活化1蛋白自身抗体(leucine rich glioma inactivated 1 antibody, LGI1)。LGI1抗体脑炎的患者通常隐匿起病,在老年男性患者中多发,表现为边缘系统脑炎,包括明显的健忘症和癫痫发作^[12],具有诊断意义的是面臂肌张力障碍性癫痫发作(faciobrachial dystonic seizures, FBDS)。发作期的特点以内侧颞叶受累为主,包括心动过缓、热变化或竖毛等自主神经特征,对于这些症状免疫疗法敏感于抗癫痫药物(anti-seizure medications, ASMs)^[13]。LGI1抗体患者的另一个显著特征是约25%的患者对某些第一代ASMs表现出不良反应,特别是卡马西平和苯妥英钠,包括危及生命的Stevens-Johnson谱系反应。这一临床观察结果提示该组患者可能存在人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)关联^[14]。

在发病机制的研究中表明,LGI1通过Kv1.1调节神经元兴奋性来调节神经网络,VGKC的钾通道对于Kv1和Kv1.2亚基复合物定位到突触末端至关重要,在突触后末端,LGI1通过作用于AMPA的表达来调节突触传递,这些机制是通过LGI1与突触前解整合素、含金属蛋白酶结构域的蛋白23(ADAM23)和突触后ADAM22结合介导的。LGI1是一种对 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸酯受体(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate receptors, AMPAR)和VGKC功能很重要的支架蛋白,AMPA介导快速兴奋性谷氨酸能神经传递和突触可塑性,这对正常的大脑功能至关重要。同样,VGKC在神经递质释放、调节神经元兴奋性和诱导动作电位起着关键作用^[15]。

大多数抗LGI1脑炎患者携带IgG4亚类的自身抗体,但也可能存在IgG1自身抗体。IgG4自身抗体是效应机制的更微妙的介质,但仍能够阻断受体功能和蛋白质-蛋白质相互作用。LGI1自身抗体干扰LGI1与ADAM22/ADAM23的结合,从而将LGI1从其作用部位移除^[16]。研究显示,这种作用是由靶向LGI1表观温度素重复结构域的自身抗体介导的,但

大多数 LGI1 脑炎患者同时具有针对表观温度素重复序列和 LGI1 富含亮氨酸重复结构域的自身抗体^[17]。

1.3 CASPR2 自身抗体 CASPR2 是神经素家族的一种细胞黏附分子 (cell adhesion molecule, CAM), 在中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 和周围神经系统 (peripheral nervous system, PNS) 轴突上表达针对 CASPR2 表面表位的自身抗体与一种获得性周围神经过度兴奋 [获得性神经性肌强直 (neuro-myotonia, NMT) 或 Isaacs 综合征] 和 AE 有关。一些具有抗 CASPR2 自身抗体的患者同时在 CNS 和 PNS (Morvan 综合征) 受损, 与 LGI1 抗体的患者相比, 其特征是 NMT、脑炎、自主神经功能障碍、失眠和 (或) 神经性疼痛^[18]。具有 CASPR2 抗体介导的 AE 的患者更常出现影响周围神经系统的症状, 在 Morvan 综合征中, CASPR2 和 LGI1 抗体通常共存于个体患者。最近的研究强调, 35% 的 CASPR2 抗体患者可见运动障碍, 而 LGI1 抗体患者为 4%^[19]。

CASPR2 可调节 Kv1.1 和 Kv1.2 VGKC 在有髓轴突近旁区域的定位, 对正常的电功能很重要。与 LGI1 自身抗体类似, CASPR2 自身抗体主要属于 IgG4 亚类, 少数属于 IgG1 亚类。CASPR2 自身抗体会干扰抗原相互作用, 并破坏 CASPR2 与支架蛋白 contactin-2 之间的相互作用^[20], CASPR2-contactin-2 连接紊乱导致 Kv1.2 表面表达增加, 导致神经元兴奋性增加, 造成这种情况的直接原因备受争议。虽然有研究报道了干扰 CASPR2 簇的形成或 CASPR2 细胞表面表达增加, 但其他研究报道了 CASPR2 表达没有变化或突触 CASPR2 因内化而减少^[20, 21], 这种不一致是由于不同亚类的 CASPR2 自身抗体、特异性自身抗体机制的异质性还是研究设计的差异尚不清楚, 但值得进一步研究。一项研究观察到 AMPAR 簇的内化导致 AMPAR 介导的电流和 LTP 降低^[22]。2022 年一项研究, 暴露于 CASPR2 患者自身抗体的小鼠表现出由 CASPR2 内化引起的记忆障碍的发现支持了这一点^[23]。在体内小鼠模型中, CASPR2 自身抗体改变了星形胶质细胞和小胶质细胞的形态, 并增加了补体 C3 的表达, 这与神经胶质细胞活化一致。

1.4 AMPAR 自身抗体 AE 可由针对 AMPAR 的抗体诱导, AMPAR 是神经元表面抗原。这种疾病是一种罕见的 AE, 最早由 Wei 等^[24]描述。AMPA 在整个中枢神经系统中表达, 特别是在海马体和其他边缘系统, 抗 AMPAR 抗体针对该受体的 GluA1 或 GluA2 亚基的在细胞外表位。抗 AMPAR 脑炎最常见于中年女性, 大多数患者为急性或亚急性发作。与抗 NMDAR AE 一样, 疑似抗 AMPAR AE 在实验室

检查中通常显示脑脊液炎症改变。因此, 可以预测在抗 NMDAR 和抗 AMPAR 脑炎患者中, 在大多数情况下, 脑脊液检测提示炎症变化, 对于诊断这种自身免疫性疾病很重要, 抗 AMPAR 抗体引起的脑炎是一种神经系统疾病, 常伴有肿瘤, 因此可能覆盖副肿瘤综合征的全部谱。既往研究证明, 大多数抗 AMPAR 脑炎患者都有恶性并发症, 如胸腺瘤、小细胞肺癌、乳腺癌和卵巢癌, McCombe 等^[25]证实, 胸腺瘤是伴有 AE 的最常见肿瘤。

AMPA 广泛分布在 CNS 中, 是 iGluR 家族的成员, 与谷氨酸结合后, AMPAR 打开, 导致钠和钾内流, 介导快速去极化, 从而介导兴奋性谷氨酸能神经传递, 它们富含树突棘上的突触后膜, 并且具有高度动态性。突触处 AMPAR 数量的变化、亚基组成、磷酸化状态和几种辅助蛋白都可以改变突触传递的功效^[26]。AMPA 可由 4 个不同的亚基组成: GluA1~4, 在 GluA1 和 GluA2 自身抗体的病理作用与 NMDAR 自身抗体相似, 通过内化和溶酶体降解, 含有 AMPAR 的 GluA1 和 GluA2 簇减少^[27]。对原代大鼠神经元和体内小鼠模型的研究表明, 兴奋性 AMPAR 簇的缺失会降低 AMPAR 介导的电流, 损害 LTP 并诱导记忆障碍。针对 GluA1 和 GluA2 的自身抗体的 IgG 亚型尚未确定, 但有研究指出它属于 IgG1 亚型, 可能是因为它能够内化抗原。

在拉斯穆森脑炎患者中发现了 GluA3 自身抗体, 在符合额颞叶痴呆标准的患者中, 近 1/4 的患者也发现了 GluA3 自身抗体^[28]。额颞叶痴呆患者的 GluA3 自身抗体可降低大鼠海马神经元中含有突触 GluA3 的 AMPAR 和树突棘密度。同一研究小组观察到, 暴露于患者 GluA3 自身抗体的人诱导多能干细胞来源的神经元中的 tau 水平增加。由于 tau 沉积物常见于额颞叶痴呆和其他 tau 蛋白病, 因此 GluA3 自身抗体可能是神经免疫学和神经变性之间的有趣联系。

1.5 γ -氨基丁酸 A 型受体自身抗体 抗 γ -氨基丁酸 A 型受体 (anti- γ -aminobutyric acid A type A receptor, GABAAR) 脑炎患者表现为急性脑病, 伴有显著癫痫发作和癫痫持续状态, 这可能是需要重症监护的难治性癫痫持续状态的潜在原因。患者常表现为记忆障碍、定向障碍和精神障碍^[29]。最近的研究强调, 与其他神经元表面抗体 (neuronal surface antibody, NSAb) 相关脑炎相比, 约 80% 的病例 MRI 成像异常^[30], 根据既往经验, MRI 成像具有高度特异性。大多数患者主要在颞叶或额叶出现广泛分布的皮质-皮质下 T₂FLAIR 高信号, 弥散受限, 并且是动态的改变, 对免疫治疗和复发有反应。这些影像学检查结果可作为指导早期自身抗体检测和正确临

床环境中进行免疫治疗的线索。

GABAAR是配体门控离子型氯离子通道,在整个CNS中普遍表达。GABAAR是CNS中快速抑制性神经传递的主要介质,由于定位广泛,其在认知、行为和意识等许多神经功能中起着关键作用^[31]。大多数GABAAR组装为异五聚体,由2个 α 亚基、2个 β 亚基和1个 γ 亚基组成。GABAAR自身抗体通常属于IgG1亚类,已发现靶向受体的几个不同部分,包括 $\alpha 1$ 、 $\beta 3$ 和 $\gamma 2$ 亚基^[32]。据报道,GABAAR自身抗体可降低突触GABAAR的表达,从而减少体外突触后抑制性电流,但自身抗体介导其对抗原作用的分子机制尚不清楚,2021年发表了GABAAR自身抗体的首次体内研究,报道了小鼠在暴露于单克隆IgG1患者自身抗体时癫痫发作^[33]。对来自单个患者的GABAAR IgG1自身抗体的进一步结构分析揭示了受体抑制和病理的两种不同机制:直接拮抗GABA结合或阻断GABAAR的变构调节。这些发现表明,IgG1抗体致病性可由靶受体交联和内化以外的其他机制介导,并且来自一个个体的自身抗体可以与不同的亚基结合以干扰受体功能。

1.6 二肽基肽酶样蛋白-6自身抗体 抗二肽基肽酶样蛋白-6(dipeptidyl-peptidase-like protein-6, DPPX)脑炎的患者通常是老年人,来自血清和脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)的DPPX抗体靶向电压门控钾通道Kv4.2的细胞外亚基,这种靶向性导致了一个特征性的临床三联征,包括胃肠道症状(主要是腹泻)、认知功能障碍和CNS过度兴奋的表现^[34],其中过度兴奋是一个更具体的特征。DPPX是电压依赖性Kv4.2钾通道的细胞表面辅助亚基,与Kv1家族(包括LGI1和CASPR2)相比具有不同的特性。Kv4.2钾通道属于Shal型(Kv4)蛋白家族,负责CNS和PNS中的瞬时抑制电流。这些电流调节体树突信号整合、调节动作电位向神经元树突的反向传播以及突触可塑性,DPPX与通道的成孔亚基结合,促进细胞内运输到质膜,从而增加Kv4通道的表面表达^[35]。对于DPPX Kv4.2,细胞表面水平蛋白质的恢复过程(7 d)比观察到的抗体内化NMDAR所需的时间(<4 d)长,这表明导致靶蛋白细胞表面重新插入的潜在机制可能不同,例如DPPX的转录与NMDAR的再循环^[34]。

1.7 IgLON5自身抗体 具有IgLON5抗体脑炎患者是一种在神经系统变性疾病和免疫介导的疾病之间具有突出且有趣的重叠的NSAb相关疾病^[36],临床表现可能类似于其他神经系统变性疾病,例如非典型帕金森病、亨廷顿病或运动神经元病。具有IgLON5抗体的患者的临床表型有利于神经变性,通过神经病理学上明显的tau沉积证实,其他方

面也证实自身抗体靶向神经元蛋白的胞外结构域,表明与神经变性存在直接因果关系。进行性核上性麻痹是一种重要的类似疾病,尽管考虑到睡眠障碍的性质,存在合理的一致性^[37],与NMDAR-AbE运动障碍类似,IgLON5抗体的运动障碍涵盖多种临床表现,包括步态不稳、舞蹈症、运动迟缓、肌张力障碍、震颤、肌阵挛、过度兴奋和痉挛/肌束震颤等。

IgLON家族是一组由5个细胞黏附分子(IgLON1~5)组成的家族,每个分子具有3个免疫球蛋白样结构域,介导多种细胞相互作用,特别是在血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)处^[38]。对IgLON家族分子进化的研究表明,IgLON家族具有多种可能影响细胞迁移和增殖以及BBB通透性的基序,从而在调节神经生长和复杂性方面发挥作用。IgLON5在神经系统中的表达最丰富,但在其他器官中发现浓度较低。IgLON5自身抗体主要属于IgG4亚类,但许多患者在血清中同时显示IgG4和少量IgG1。抗IgLON5自身抗体可引起大鼠海马神经元营养不良的神经突和轴突肿胀,表明自身抗体具有直接的神经变性作用,最近使用暴露于抗IgLON5自身抗体的人类诱导多能干细胞衍生神经元扩展了证实了以上的发现^[39]。最近,在一项对被动转移患者自身抗体的小鼠(转移7~10 d)进行的体内研究中,证实了IgLON5自身抗体降低的刺突速率和突触数量的影响,被动转移结束后7 d,未检测到细胞死亡增加,然而30 d后,小鼠表现出神经元细胞死亡增加,这表明,IgLON5自身抗体结合的作用是不可逆的,也许去除患者自身抗体作为治疗策略是不够的^[40]。

1.8 甘氨酸受体自身抗体 甘氨酸受体(glycine receptor, GlyR)抗体首次在1例伴有肌强直及阵挛的进行性脑脊髓炎(progress iveencephalomyelitis with rigidity and myoclonus, PERM)患者中发现,GlyR自身免疫脑炎的患者临床表型以强直和僵硬为主,患者表现为PERM或SPSD等综合征。GlyRs是配体门控的氯离子通道,其受体GlyR是由2个GlyR α 亚基和3个GlyR β 亚基组成的异五聚体受体,介导脑干和脊髓的快速抑制性神经传递,它们主要参与运动控制和疼痛感知,针对GlyR $\alpha 1$ 的GlyR自身抗体于2008年首次报道,此后又有更多GlyR自身抗体患者被报道。GlyR自身抗体主要属于IgG1和IgG3亚类,可激活表达GlyR $\alpha 1$ 的活HEK细胞表面的补体^[41]。据报道,GlyR自身抗体会导致GlyR在转染GlyR的HEK293T细胞上内化和溶酶体降解,这种机制类似于NMDAR和AMPA自身抗体所见,在斑马鱼幼虫中也证明了GlyR表达降低^[42]。

1.9 代谢型谷氨酸受体1自身抗体 抗代谢型谷氨酸受体1(metabotropic glutamate receptor 1,

mGluR1)脑炎的临床表型以小脑共济失调的亚急性发作为主,mGluR1是一种G蛋白偶联的细胞表面受体,属于mGluR的I组家族。这些受体分布在CNS的各个区域,特别是在小脑的浦肯野细胞中表达突出,它们参与浦肯野细胞平行纤维突触的长时程抑制(long-term depression, LTD),对小脑协调和运动学习很重要^[43]。有研究小组报道,暴露于抗mGluR1脑炎患者的小鼠小脑切片培养物对mGluR1激动剂的反应降低,以膜电位变化衡量,在培养的小鼠浦肯野细胞中,患者自身抗体降低了LTD。另一个研究小组报道,暴露于主要为IgG1亚类的mGluR1自身抗体的大鼠海马神经元在培养的神经元中表现出mGluR1簇的数量减少^[44],目前需要进一步的研究来验证此自身抗体介导的潜在致病机制。

1.10 代谢型谷氨酸受体5自身抗体 抗代谢型谷氨酸受体5(metabotropic glutamate receptor 5, mGluR5)脑炎可见于儿童和成人,主要表现为亚急性记忆丧失和(或)精神病mGluR5与mGluR1一起构成mGluR的I组家族,两者对突触可塑性(包括LTP和LTD)特别重要,代谢性谷氨酸受体(mGluRs)是G蛋白偶联谷氨酸受体,介导中枢和外周神经系统的兴奋性神经传递。mGluR有8种类型(mGluR1~mGluR8)分3组,它们具有相似的作用机制和突触定位^[45]。mGluR1和mGluR5属于组1,主要定位于突触后,均通过Ca²⁺/IP3(1,4,5-三磷酸肌醇)信号传导通路调节包括长时程抑制LTD在内的突触功能。mGluR5抗体属于IgG1亚类,可能通过交联和内化受体导致特异性突触及突触外mGluR5簇密度显著降低,最终导致记忆力下降等临床表现。在与这些机制有关的大脑区域高度表达,包括杏仁核的海马体和外侧核。mGluR5受体也在小脑中表达,但表达程度较低。mGluR5对突触可塑性和学习的影响可能受NMDAR的调节^[46]。

此外,mGluR5也可能在情境恐惧条件反射中发挥作用。研究表明,在情境恐惧条件反射期间,mGluR5在海马体中的表达增加,而在缺乏mGluR5的小鼠中表达受损,并且mGluR5拮抗剂会破坏恐惧反应的获得。谷氨酸对mGluR5的激活主要增强突触后兴奋,但它也可以作用于突触前,从而增强神经递质的释放。2011年报道了首例具有mGluR5自身抗体的患者,然而,直到2018年发现患者mGluR5自身抗体(主要是IgG1亚类)减少了大鼠海马神经元上mGluR5簇的数量^[47],但具体的作用机制仍不明确。

1.11 抗神经素3 α 自身抗体 患有抗神经素3 α (neurexin-3 α)脑炎的患者主要是女性,会出现意识模糊、癫痫发作和意识下降^[48],neurexin-3 α 自身抗

体的靶抗原是参与突触形成和功能的细胞黏附分子,但neurexin-3 α 在突触中的确切作用仍然未知。 α -neurexin已被证明对突触Ca²⁺通道的定位和功能很重要。这些发现表明,neurexin-3 α 是Ca²⁺触发的突触前神经递质在突触处释放所必需的,因此对突触传递很重要。2016年,临床研究中发现在5例患者中有4例研究了IgG同种型,并且只有IgG1或IgG1具有少量IgG4成分^[49]。

1.12 CaV α 2 δ 自身抗体 2021年,通过筛查AE患者的血清和脑脊液样本,在2例患者中发现了靶向突触前电压门控钙通道(VGCC或CaV)辅助亚基(VGCC或CaV)、 α -2/8亚基(CaV α 2 δ)的IgG2亚类自身抗体^[50]。2例患者表现为亚急性认知能力下降、行为改变、癫痫发作和意识下降。其中1例是青春期的女孩,推测患有病毒性脑膜炎。另2例是年长的男性,伴有神经内分泌肿瘤。VGCC是响应膜去极化而钙进入神经元的主要介质,并将神经元兴奋性和神经元神经递质释放耦合在一起。这些钙通道的分子多样性很大,由形成孔的CaV α 1和辅助CaV α 2 δ 和CaV β 亚基组成。在功能上,CaV α 2 δ 增加了突触前末梢VGCC的表达,并增强了Ca²⁺通道与胞吐作用和随后神经递质释放的紧密耦合。

1.13 其他自身抗体 针对海藻氨酸受体亚基2(GluK2)自身抗体、多巴胺D2受体(D2R)、代谢型谷氨酸受体2(mGluR2)、癫痫发作相关6同源样2(SEZ6L2)和谷氨酸受体 δ 2(GluR δ 2)的自身抗体与罕见的AE病例亦有一定关联,不能排除这些自身抗体具有直接的致病作用,但具体机制仍需进一步研究证实^[51]。

2 具有细胞内突触靶标的自身抗体

以下部分描述了参与突触传递的细胞内靶标的自身抗体,虽然抗原在细胞内,但据推测,在含神经递质的囊泡胞吐作用期间,抗原会暂时暴露于细胞外空间。另一种理论指出,在囊泡成分的内吞作用过程中,自身抗体可能内化为突触,然后含自身抗体的囊泡与含抗原的囊泡融合可能提供了这些自身抗体如何与其抗原直接接触的潜在机制。

2.1 谷氨酸脱羧酶65自身抗体 谷氨酸脱羧酶(glutamic acid decarboxylase, GAD)是GABA合成的限速酶,可催化L-谷氨酸的 α -脱羧转化为GABA^[52],存在两种GAD亚型:GAD65和GAD67。较大的亚型GAD67位于细胞质中,而较小的亚型GAD65主要位于GABA能神经元的神经末梢,锚定在突触小泡膜上,也参与GABA的包装和释放。抗GAD65抗体干扰了GAD65与含GABA突触小泡的结合,抑制了GABA包装进囊泡以及囊泡穿梭到突触间隙释放部位的过程,导致囊泡内GABA含量以

及囊泡释放率均下降最终影响 GABA 能神经传递^[53]。GAD 自身抗体主要属于 IgG1 亚类,可与多种神经系统疾病有关,包括僵人综合征谱系障碍(stiff person syndrome spectrum disorders, SPSD)、小脑性共济失调、癫痫和更罕见的边缘系统脑炎^[54]。

在神经系统综合征患者中,GAD67 自身抗体几乎总是伴有 GAD65 自身抗体,并且被认为不会自行诱发神经系统症状,因此它们被认为不具有临床重要性。尽管 GAD65 自身抗体因其参与神经系统疾病而被广泛研究,但目前尚不清楚获得细胞内抗原的潜在途径。

2.2 胶质纤维酸性蛋白 2016 年在一组免疫治疗应答综合征中发现了胶质纤维酸性蛋白(gliofibrillary acidic protein, GFAP)抗体,通常以脑膜脑脊髓炎为典型首要表现^[55]。在一项病例系列研究中($n=102$),大多数患者存在病毒前驱症状,94% 的患者患有脑膜炎、脑炎或脊髓炎,约 30% 的患者同时存在水通道蛋白 4(aquaporin 4, AQP4)或 NMDAR 抗体,约 30% 的患者存在潜在的肿瘤^[56]。CSF 中的 GFAP 抗体检测是确诊疾病的关键,由于 GFAP 是一种细胞内蛋白,因此这些抗体可能是潜在过程的生物标志物,而不是直接致病性。

作为诊断辅助手段,在这种情况下,MRI 成像几乎总是异常,特征性脑对比增强确定了通过脑室周围白质的线性放射状血管周围模式,尽管也可能存在软脑膜增强。在脊髓中,常有纵向广泛性脊髓炎伴中枢强化。此外,在大约 2/3 的病例中观察到对比增强。大多数 CSF 成分异常,在约 50% 的病例中出现淋巴细胞增多(平均细胞计数 $80/\mu\text{l}$)、蛋白质升高和寡克隆带。脑电图可能异常,伴有全身性减慢^[52]。

患者对治疗的反应各不相同,但 73% 的脑膜脑脊髓炎患者对一线免疫治疗有反应,而难治性或复发性病例需要二线药物,可能提示需进一步确认是否合并肿瘤。一个关键问题是 GFAP 抗体与其他反应性抗体的频繁共存是否表明 GFAP 抗体是作为表位传播的一部分产生的附生现象,还是表明致病性 GFAP 可定向导致 T 细胞免疫。

2.3 kelch 样蛋白 11 2019 年,在一些睾丸精原细胞瘤脑炎患者中描述了 kelch 样蛋白 11(the human protein kelch-like protein 11, KLHL11)抗体, KLHL11 是参与蛋白质泛素化的 E3 泛素-蛋白连接酶复合物的成员,这些患者缺乏预期的 Ma2 抗体^[57], 13 例患者中有 9 例(69%)先于精原细胞瘤诊断出现神经系统综合征。一项更大规模的回顾性系列研究显示,该抗体仅在男性中出现,表现为菱脑炎:83% 与睾丸生殖细胞肿瘤证据(包括放射学自发消退)相

关,并且提示 *HLA-DQB1*02:01* 和 *HLA-DRB1*03:01* 等位基因过度表达^[58]。对免疫疗法和(或)癌症治疗的 58% 反应表明针对这种细胞内抗原的自身抗体可能显示治疗反应。相比之下,一项不同的队列研究报告了相等的性别分布,但与肿瘤(72%)的相关性相似,肿瘤主要是睾丸的良性畸胎瘤,但也有精原细胞瘤或混合生殖细胞瘤。临床上,41% 的患者患有共济失调或脑干为主综合征,并且该亚组因肿瘤关联而富集(85%)^[59]。

总之,这种新型抗体应在出现脑干症状或共济失调的患者(尤其是男性)中进行测试,如果呈阳性,应引起对肿瘤的高度怀疑以及免疫疗法的试验,需要进一步的研究来充分了解 KLHL11 脑炎的免疫生物学机制。

3 其他抗体阴性的 AE

对 AE 认识的提高导致了两个意想不到的后果:高频率的误诊和抗体阴性疾病诊断标准的不当使用。误诊通常有 3 个原因:第一,不遵守报告的临床要求,将疾病视为可能的 AE;第二,对头部 MRI 和脑脊液中的炎症变化评估不足;第三,没有或有限地使用脑组织检测,同时使用仅包括狭窄范围抗原的基于细胞的检测。对于可能的 AE 和可能的抗体阴性 AE 的诊断,临床医生应该遵守已公布的成人和儿童标准,特别是排除替代疾病。

此外,对于可能的抗体阴性 AE 的诊断,脑脊液和血清中没有神经抗体应该得到充分证实。神经抗体检测应该使用组织检测和基于细胞的检测,包括广泛的抗原。在专业中心进行活神经元研究有助于解决综合征-抗体关联方面的一致。对可能的抗体阴性 AE 的准确诊断将识别具有相似综合征和生物标志物的患者,这将为未来评估治疗反应和结果提供同质人群^[60,61]。

4 总结与展望结语

AE 最常见亚型的致病性已经确定,相关研究已经取得了长足的进步,目前已经成功证明自身抗体的直接致病性,并显示出 AE 亚型之间疾病机制多样性的特征。近年来,许多研究也揭示了多种新型自身抗体在 AE 中的重要作用。尽管这些自身抗体的作用机制各异,但大多数显示出与通过基因敲除或药物拮抗剂改变同一蛋白功能相似的效应。这些发现为我们理解 AE 的分子机制提供了新视角,也为未来的免疫治疗奠定了理论基础。未来研究人员应进一步深入探讨这些自身抗体的作用,进一步研究解决更复杂的机制问题,并将 AE 的分子、细胞和临床表型联系起来,以期 AE 的治疗提供新的思路。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 于蕾负责论文设计、撰写论文;李航、温瑶负责文献收集;任丹、丁聪负责论文修改;郑文旭负责拟定写作思路、指导撰写论文并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Dalmau J, Graus F. Antibody-mediated encephalitis [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(9): 840-851.
- [2] Prüss H. Autoantibodies in neurological disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(12): 798-813.
- [3] Burbelo PD, Iadarola MJ, Keller JM, et al. Autoantibodies targeting intracellular and extracellular proteins in autoimmunity [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 548469.
- [4] Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma [J]. *Ann Neurol*, 2007, 61(1): 25-36.
- [5] Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(4): 391-404.
- [6] Michalski K, Furukawa H. Structure and function of GluN1-3A NMDA receptor excitatory glycine receptor channel [J]. *Sci Adv*, 2024, 10(15): ead15952.
- [7] Michalski K, Abdulla T, Kleeman S, et al. Structural and functional mechanisms of anti-NMDAR autoimmune encephalitis [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2024, 31(12): 1975-1986.
- [8] Young D. The NMDA receptor antibody paradox: a possible approach to developing immunotherapies targeting the NMDA receptor [J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 635.
- [9] Andrzejak E, Rabinovitch E, Kreye J, et al. Patient-derived anti-NMDAR antibody disinhibits cortical neuronal networks through dysfunction of inhibitory neuron output [J]. *J Neurosci*, 2022, 42(15): 3253-3270.
- [10] Planagumà J, Haselmann H, Mannara F, et al. Ephrin-B2 prevents N-methyl-D-aspartate receptor antibody effects on memory and neuroplasticity [J]. *Ann Neurol*, 2016, 80(3): 388-400.
- [11] Wright SK, Rosch RE, Wilson MA, et al. Multimodal electrophysiological analyses reveal that reduced synaptic excitatory neurotransmission underlies seizures in a model of NMDAR antibody-mediated encephalitis [J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 1106.
- [12] Aurangzeb S, Symmonds M, Knight RK, et al. LGII-antibody encephalitis is characterised by frequent, multifocal clinical and subclinical seizures [J]. *Seizure*, 2017, 50: 14-17.
- [13] Varley JA, Strippel C, Handel A, et al. Autoimmune encephalitis: recent clinical and biological advances [J]. *J Neurol*, 2023, 270(8): 4118-4131.
- [14] Thompson J, Bi M, Murchison AG, et al. The importance of early immunotherapy in patients with faciobrachial dystonic seizures [J]. *Brain*, 2018, 141(2): 348-356.
- [15] Fels E, Muñoz-Castrillo S, Vogrig A, et al. Role of LGII protein in synaptic transmission: From physiology to pathology [J]. *Neurobiol Dis*, 2021, 160: 105537.
- [16] Kornau HC, Kreye J, Stumpf A, et al. Human cerebrospinal fluid monoclonal LGII autoantibodies increase neuronal excitability [J]. *Ann Neurol*, 2020, 87(3): 405-418.
- [17] Ramberger M, Berretta A, Tan JMM, et al. Distinctive binding properties of human monoclonal LGII autoantibodies determine pathogenic mechanisms [J]. *Brain*, 2020, 143(6): 1731-1745.
- [18] van Sonderen A, Ariño H, Petit-Pedrol M, et al. The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease [J]. *Neurology*, 2016, 87(5): 521-528.
- [19] Gövert F, Abrante L, Becktepe J, et al. Distinct movement disorders in contactin-associated-protein-like-2 antibody-associated autoimmune encephalitis [J]. *Brain*, 2023, 146(2): 657-667.
- [20] Patterson KR, Dalmau J, Lancaster E. Mechanisms of Caspr2 antibodies in autoimmune encephalitis and neuromyotonia [J]. *Ann Neurol*, 2018, 83(1): 40-51.
- [21] Joubert B, Petit-Pedrol M, Planagumà J, et al. Human CASPR2 antibodies reversibly alter memory and the CASPR2 protein complex [J]. *Ann Neurol*, 2022, 91(6): 801-813.
- [22] Fernandes D, Santos SD, Coutinho E, et al. Disrupted AMPA receptor function upon genetic- or antibody-mediated loss of autism-associated CASPR2 [J]. *Cereb Cortex*, 2019, 29(12): 4919-4931.
- [23] Giannoccaro MP, Menassa DA, Jacobson L, et al. Behaviour and neuropathology in mice injected with human contactin-associated protein 2 antibodies [J]. *Brain*, 2019, 142(7): 2000-2012.
- [24] Wei YC, Tseng JR, Wu CL, et al. Different FDG-PET metabolic patterns of anti-AMPA and anti-NMDAR encephalitis: Case report and literature review [J]. *Brain Behav*, 2020, 10(3): e01540.
- [25] McCombe JA, Zivelonghi C, Vorasoot N, et al. AMPAR autoimmunity: Neurological and oncological accompaniments and co-existing neural autoantibodies [J]. *J Neuroimmunol*, 2023, 375: 578012.
- [26] Corti E, Duarte CB. The role of post-translational modifications in synaptic AMPA receptor activity [J]. *Biochem Soc Trans*, 2023, 51(1): 315-330.
- [27] Haselmann H, Mannara F, Werner C, et al. Human autoantibodies against the AMPA receptor subunit GluA2 induce receptor reorganization and memory dysfunction [J]. *Neuron*, 2018, 100(1): 91-105. e9.
- [28] Scheggia D, Stanic J, Italia M, et al. GluA3 autoantibodies induce alterations in dendritic spine and behavior in mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 97: 89-101.
- [29] Petit-Pedrol M, Armangue 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.
- [30] Deng B, Cai M, Qiu Y, et al. MRI characteristics of autoimmune encephalitis with autoantibodies to GABAA receptor: a case series [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2022, 9(3): e1158.
- [31] Khayenko V, Maric HM. Targeting GABAAR-associated proteins: New modulators, labels and concepts [J]. *Front Mol Neurosci*,

- 2019, 12: 162.
- [32] Spatola M, Petit-Pedrol M, Simabukuro MM, et al. Investigations in GABAA receptor antibody-associated encephalitis [J]. *Neurology*, 2017, 88(11): 1012-1020.
- [33] Kreye J, Wright SK, van Casteren A, et al. Encephalitis patient-derived monoclonal GABAA receptor antibodies cause epileptic seizures [J]. *J Exp Med*, 2021, 218(11): e20210012.
- [34] Li EC, Zhang TY, Cai MT, et al. Clinical and paraclinical characterizations, management, and prognosis in DPPX antibody-associated encephalitis: A systematic review [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2025, 12(2): e200350.
- [35] Hara M, Ariño H, Petit-Pedrol M, et al. DPPX antibody-associated encephalitis: Main syndrome and antibody effects [J]. *Neurology*, 2017, 88(14): 1340-1348.
- [36] Grüter T, Möllers FE, Tietz A, et al. Clinical, serological and genetic predictors of response to immunotherapy in anti-IgLON5 disease [J]. *Brain*, 2023, 146(2): 600-611.
- [37] Gaig C, Compta Y, Heidebreder A, et al. Frequency and characterization of movement disorders in anti-IgLON5 disease [J]. *Neurology*, 2021, 97(14): e1367-e1381.
- [38] Andersen J, Jeffrey B, Varikatt W, et al. IgLON5-IgG: Innocent bystander or perpetrator? [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(14): 7956.
- [39] Ryding M, Gamre M, Nissen MS, et al. Neurodegeneration induced by anti-IgLON5 antibodies studied in induced pluripotent stem cell-derived human neurons [J]. *Cells*, 2021, 10(4): 837.
- [40] Ni Y, Feng Y, Shen D, et al. Anti-IgLON5 antibodies cause progressive behavioral and neuropathological changes in mice [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 140.
- [41] Carvajal-González A, Isabel Leite M, Waters P, et al. Glycine receptor antibodies in PERM and related syndromes: characteristics, clinical features and outcomes [J]. *Brain*, 2014, 137(Pt 8): 2178-2192.
- [42] Rauschenberger V, von Wardenburg N, Schaefer N, et al. Glycine receptor autoantibodies impair receptor function and induce motor dysfunction [J]. *Ann Neurol*, 2020, 88(3): 544-561.
- [43] Khojah O, Makkawi S, Alghamdi S. Anti-mGluR1 encephalitis: Case illustration and systematic review [J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1142160.
- [44] 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.
- [45] Faas GC, Adwanikar H, Gereau RW 4th, et al. Modulation of presynaptic calcium transients by metabotropic glutamate receptor activation: A differential role in acute depression of synaptic transmission and long-term depression [J]. *J Neurosci*, 2002, 22(16): 6885-6890.
- [46] Wang J, He Y, Chen X, et al. Metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) is associated with neurodegeneration and amyloid deposition in Alzheimer's disease: A [¹⁸F] PSS232 PET/MRI study [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2024, 16(1): 9.
- [47] Spatola M, Sabater L, Planagumà J, et al. Encephalitis with mGluR5 antibodies: Symptoms and antibody effects [J]. *Neurology*, 2018, 90(22): e1964-e1972.
- [48] Nissen MS, Ryding M, Meyer M, et al. Autoimmune encephalitis: Current knowledge on subtypes, disease mechanisms and treatment [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2020, 19(8): 584-598.
- [49] Gresa-Arribas N, Planagumà J, Petit-Pedrol M, et al. Human neurexin-3α antibodies associate with encephalitis and alter synapse development [J]. *Neurology*, 2016, 86(24): 2235-2242.
- [50] Lee ST, Lee BJ, Bae JY, et al. CaV α2δ autoimmune encephalitis: A novel antibody and its characteristics [J]. *Ann Neurol*, 2021, 89(4): 740-752.
- [51] Ryding M, Mikkelsen AW, Nissen MS, et al. Pathophysiological effects of autoantibodies in autoimmune encephalitis [J]. *Cells*, 2023, 13(1): 15.
- [52] Long Y, Liang J, Xu H, et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy in Chinese patients: A retrospective study [J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25(3): 477-483.
- [53] Manto M, Honnorat J, Hampe CS, et al. Disease-specific monoclonal antibodies targeting glutamate decarboxylase impair GABAergic neurotransmission and affect motor learning and behavioral functions [J]. *Front Behav Neurosci*, 2015, 9: 78.
- [54] Biljecki M, Eisenhut K, Beltrán E, et al. Antibodies against glutamic acid decarboxylase 65 are locally produced in the CSF and arise during affinity maturation [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2023, 10(3): e200090.
- [55] Fang B, McKeon A, Hinson SR, et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: A novel meningoencephalomyelitis [J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(11): 1297-1307.
- [56] 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.
- [57] Mandel-Brehm C, Dubey D, Kryzer TJ, et al. Kelch-like protein 11 antibodies in seminoma-associated paraneoplastic encephalitis [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(1): 47-54.
- [58] 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.
- [59] Maudes E, Landa J, Muñoz-Lopetegui A, et al. Clinical significance of kelch-like protein 11 antibodies [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 7(3): e666.
- [60] 孙文琳, 谢银银, 彭婷婷, 等. 自身免疫性脑炎急性症状性癫痫性发作和自身免疫相关性癫痫的诊治进展 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2024, 41(6): 515-520.
- [61] Dalmau J, Graus F. Diagnostic criteria for autoimmune encephalitis: Utility and pitfalls for antibody-negative disease [J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(6): 529-540.

引证本文: 于蕾, 李航, 温瑶, 等. 抗体介导的神经免疫反应: 自身免疫性脑炎的机制进展 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2025, 42(6): 501-508.