

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.19.023

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230506.1707.006\(2023-05-06\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230506.1707.006(2023-05-06))

## 胶质纤维酸性蛋白抗体致病机制的研究进展\*

杨婷婷 综述,吴鹏<sup>△</sup>审校

(重庆医科大学附属儿童医院神经内科/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/  
儿童发育疾病研究教育部重点实验室/儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

**[摘要]** 自身免疫性胶质纤维酸性蛋白星形细胞病(GFAP-A)是一种新近发现的对激素敏感的复发性脑膜脑脊髓炎,其本质是自身免疫性星形胶质细胞病,血清或脑脊液中的胶质纤维酸性蛋白(GFAP)-IgG 为特异性生物标志物。GFAP 作为星形胶质细胞骨架中间丝蛋白,其抗体在 GFAP-A 的作用目前仍存在较大的争议。目前关于 GFAP-IgG 等细胞内抗原相关抗体的基础与临床研究不断深入,该文就 GFAP-IgG 可能的致病机制综述如下。

**[关键词]** 胶质纤维酸性蛋白;星形细胞病;抗胶质纤维酸性蛋白抗体;机制;综述

**[中图分类号]** R741.02 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)19-3014-06

## Research progress on the pathogenic mechanism of glial fibrillary acidic protein antibody\*

YANG Tingting, WU Peng<sup>△</sup>

(Department of Neurology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

**[Abstract]** GFAP-A is a newly discovered hormone-sensitive and recurrent meningoencephalomyelitis. Its essence is autoimmune astrocytic disease, and GFAP-IgG in serum or cerebrospinal fluid is a specific biomarker. GFAP is an intermediate filament protein in the cytoskeleton of astrocytes, and the role of its antibody in GFAP-A is still controversial. At present, with the deepening of the basic and clinical research on intracellular antigen-related antibodies such as GFAP-IgG, this paper briefly introduced and discussed the possible pathogenic mechanism of GFAP-IgG.

**[Key words]** glial fibrillary acidic protein; astrocytosis; anti-glial fibrillary acidic protein antibody; mechanism; review

在儿童期脑炎是最常见的高致死率及致残率的疾病,按照基本病因因脑炎分为感染性脑炎、免疫性脑炎两大类,后者占全部临床拟诊脑炎患者的 20% 左右。它是一组由某些自身抗体、活性细胞或者相关因子与中枢神经系统神经元、胶质细胞(如少突胶质细胞、星形胶质细胞等)相互作用而导致的疾病。

既往对于免疫性脑炎的研究多集中于神经元,近年提出了自身免疫性星形细胞病的概念,包括以水通道蛋白 4(aquaporin-4, AQP4)抗体为典型特点的视神经脊髓炎谱性疾病(neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)和以胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)抗体为标记物的自身

免疫性胶质纤维酸性蛋白星形细胞病(GFAP astrocytopathy, GFAP-A)。目前对于 AQP4-IgG 致病机制的研究证实它是以体液免疫为主,其靶抗原 AQP4 属于抗细胞表面抗原,主要存在于构成血脑屏障的星形胶质细胞足突<sup>[1-2]</sup>。2016 年 LENNON 团队在神经免疫实验室标本中检出 GFAP-IgG,阳性率接近 Hu、Yo 抗体检出率的 1/3<sup>[3]</sup>,三者均属于抗细胞内抗原抗体。目前多认为抗细胞内抗原抗体并不直接致病,以细胞毒性 T 细胞介导为主<sup>[4]</sup>,常导致不可逆的神经元损伤和死亡。对于 GFAP 抗体在 GFAP-A 的作用,目前研究尚不明确,本文就 GFAP 抗体的研究作简要综述,以期进一步加深对 GFAP-A 发病机制的认识。

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81701221)。 作者简介:杨婷婷(1996—),住院医师,硕士,主要从事自身免疫性脑炎相关研究。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: wupeng@hospital.cqmu.edu.cn.

## 1 GFAP 概述

GFAP 作为一种主要表达于神经系统成熟星形胶质细胞骨架中的标志性中间丝蛋白,在正常生理条件下血浆中这种蛋白质的水平通常很低<sup>[5]</sup>;当出现中枢神经系统损伤,GFAP 可以从胶质细胞中溢出进入周围细胞间隙释放入外周血,引起外周血中 GFAP 水平明显升高。然而其释放到血液中的机制和途径仍不完全清楚。有证据表明,GFAP 及其分解产物可以通过蛛网膜绒毛大量流入血液、沿着淋巴结系统向颈部淋巴结流动,或在中枢神经系统屏障(即血脑屏障和血-脑脊液屏障)处持续进行双向液体交换<sup>[6]</sup>。一项系统评价发现,血清中的 GFAP 水平可反映多发性硬化(MS)等疾病造成的神经细胞受损的范围和程度,脑组织损伤越重 GFAP 释放越多,血清中 GFAP 水平越高,预后越差<sup>[7]</sup>。因此,肯定了 GFAP 作为神经功能障碍和/或疾病进展的生物标志物的作用。

GFAP 的释放为抗体的形成提供了条件。自身抗体是针对自身成分的免疫球蛋白,往往与免疫隔离部位隐蔽抗原释放、正常组织发生免疫原性改变、机体外来物质抗原模拟、抗体生成相关 B/T 淋巴细胞功能异常等相关<sup>[8]</sup>。正常人体血液可以有低滴度的自身抗体但不会致病,但如果自身抗体的滴度超过某一水平,就可能造成相应的病理改变诱发疾病。

## 2 GFAP-A 的病理改变

中枢神经系统自身免疫性疾病具有很大的临床异质性,它与许多遗传和环境风险因素有关,疾病的特征是出现由中枢神经系统细胞和免疫系统细胞形成的病理改变,T 细胞和巨噬细胞是炎症的主要介质。这些细胞侵入中枢神经系统并通过不同的细胞机制调节神经胶质细胞和神经元的活性,导致患者脱髓鞘和细胞死亡。研究发现,由于 Toll 样受体的表达星形胶质细胞可以充当免疫细胞在炎症过程中发挥作用,它可以改变血脑屏障的通透性使免疫细胞迁移到中枢神经系统,通过产生 IL-12、IL-23 和 IL-27 调节 T 细胞谱系的表达<sup>[9]</sup>。然而,星形胶质细胞是非传统的抗原递呈细胞,仅在中枢神经系统损伤时才发挥免疫功能。炎症情况下,MHC 分子及共刺激分子的表达使星形胶质细胞成为专业的抗原递呈细胞。多发性硬化患者死后脑组织的活检已在星形胶质细胞中检测到 MHC I 和 MHC II 分子的表达,体外实验亦发现 IFN- $\gamma$  可诱导星形胶质细胞 MHC I 分子过度表达<sup>[9]</sup>。

ROSTAMI 等<sup>[10]</sup>对培养的人类细胞进行了广泛的研究,证实了星形胶质细胞的抗原递呈能力,MHC I 和 MHC II 对抗原的共定位表明星形胶质细胞能够交叉递呈抗原成分。抗原物质一旦被星形胶质细胞摄取,可以充当 MHC II 通路的抗原,也充当 MHC I 通路的抗原。同时,星形胶质细胞可将与 MHC II 结合的抗原转移到大脑中的其他星形胶质细胞,从而

刺激更多的星形胶质细胞成为专业的抗原递呈细胞。外源性抗原通过 MHC II 通路激活 CD4<sup>+</sup> T 细胞,而内源性抗原(病变的自身细胞,如病毒感染细胞或癌变细胞等)通过 MHC I 通路激活细胞毒性 CD8<sup>+</sup> T 细胞。内源性抗原通过 MHC I 途径递呈,其中抗原在蛋白酶体降解途径中被片段化为 8~10 个氨基酸,在内质网中 MHC I 和抗原结合,然后抗原-MHC I 复合物被转运到细胞表面与 CD8<sup>+</sup> T 细胞相互作用。

由于颅内活检取材困难,现对 GFAP-A 的病理分析多以动物为主。在小鼠模型中已经证明,GFAP 特异性的 CD8<sup>+</sup> T 细胞可以自发地渗透到中枢神经系统的灰质和白质,导致复发-缓解性脑脊髓炎,表明 GFAP 星形细胞病变是由 GFAP 多肽特异性细胞毒性 CD8<sup>+</sup> T 细胞介导的<sup>[11]</sup>。广州研究所对 8 例 GFAP-A 患者的病理活检分析发现:GFAP-A 患者颅内炎症部位,特别是血管周围均显示 CD8<sup>+</sup> T 细胞浸润为主,且 CD8<sup>+</sup> T 细胞多见于营养不良神经元和星形胶质细胞附近<sup>[12]</sup>。同时意大利队列里也发现患者脑膜以 CD8<sup>+</sup> T 细胞、CD138<sup>+</sup> 浆细胞浸润为主<sup>[13]</sup>。这些病理研究结果发现 GFAP-A 均以 CD8<sup>+</sup> T 细胞明显增多为主要病理改变,而如前述 CD8<sup>+</sup> T 细胞通过 MHC I 途径激活,这验证了早期梅奥研究团队对这一疾病的猜测:由于某些环境因素调促使表面 MHC I 分子中的胶质纤维酸性蛋白衍生多肽上调,呈递在星形胶质细胞表面,成为 GFAP-A 细胞毒性 T 细胞攻击的合理靶点<sup>[3]</sup>。另一组国内队列对比了 GFAP4 阳性的患者和 GFAP-IgG 阴性患者的脑活组织,发现 GFAP 抗体阳性患者血管周围 B 细胞(CD20)和 T(CD3<sup>+</sup>)细胞明显,在间质和血管周围可见丰富的 CD138<sup>+</sup> 浆细胞,免疫组织化学分析显示星形胶质细胞和神经元丢失,浆细胞在颅内的聚集也进一步支持颅内是 GFAP 抗体的产生部位<sup>[14]</sup>。

## 3 GFAP-IgG 产生原因分析

### 3.1 肿瘤

14%~34% 的 GFAP-A 患者患有肿瘤,且 66% 的患者在相关神经症状出现后 2 年内发现肿瘤,其中卵巢畸胎瘤多见<sup>[3,13]</sup>。因此有研究推测,GFAP-A 自身免疫可能是一种由表达神经元或神经胶质细胞成分的肿瘤激活的副肿瘤性免疫反应<sup>[15-16]</sup>。随着相继出现的病例报道<sup>[17-18]</sup>表明了颞叶星形细胞瘤、胶质瘤、腹膜后副神经节瘤等神经系统肿瘤与 GFAP-IgG 抗体出现存在一定关系,进一步佐证了在肿瘤中表达的 GFAP 可能是一种触发副肿瘤性神经自身免疫的免疫抗原。

针对膜抗原(如膜受体、通道或分泌分子)的抗体在疾病发病机制中起直接致病作用,这一点在针对 NMDAR 的抗体中得到了最清楚的证明。而抗 Hu、Yo、Ma2 抗体等副肿瘤抗体属于胞内抗原抗体,其靶抗原位于细胞质或细胞核内不易被抗体接触。因此

目前普遍认为它们不会直接促进发病机制,而是通过针对细胞内的自身靶标形成免疫复合物、免疫激活和其他过程间接造成损害,尤其是 CD8<sup>+</sup> T 细胞介导的免疫反应。针对患者的病理研究发现, Hu 抗体阳性的副肿瘤综合征患者,其脑和周围神经组织中有较多 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞浸润,并与表达 MHC I 类分子的神经元紧密接触<sup>[19]</sup>;而在 Yo 抗体阳性的患者小脑中也有大量 CD8<sup>+</sup> T 细胞浸润,但无明显的 IgG 沉积或 B 细胞聚集<sup>[20]</sup>。可见, T 细胞介导的免疫反应是针对细胞内抗原的抗体的重要损伤机制。与副肿瘤抗体相同, GFAP 抗体亦属于胞内抗原抗体,因此有学者推测 GFAP 抗体是一种直接或间接参与 GFAP-A 发病机制的副肿瘤抗神经细胞抗体<sup>[21]</sup>。那么,对于表现为 GFAP-IgG 阳性的脑膜脑脊髓炎,起源于表达 GFAP 的肿瘤,包括肠胶质细胞、非髓鞘施万细胞、软骨细胞、成纤维细胞、肌上皮细胞和淋巴细胞相关肿瘤或许是筛查的重点。

### 3.2 重叠抗体

GFAP-A 通常与其他与星形胶质细胞、神经元和少突胶质细胞结合的自身抗体共存,如 N-甲基-D-天冬氨酸受体抗体(NMDAR-IgG)、水通道蛋白 4 抗体(AQP4-IgG)、髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体(MOG-IgG)等<sup>[22]</sup>。国外有研究发现大约 40% 的 GFAP-A 患者有一种或多种共存抗体,其中 NMDAR-IgG 是最常见的共存抗体,AQP4-IgG 是第二常见的<sup>[17]</sup>。国内研究发现 33.3% 的患者存在共存抗体,这表明共存抗体在中国 GFAP 星形细胞病变患者中也非常常见<sup>[14]</sup>。另有个案研究发现首诊为 AQP4-IgG 阳性 NMOSD 患者,在二次发作中出现了 GFAP-IgG,并且表现出典型 GFAP-A 临床特征<sup>[23]</sup>。

AQP4 与 GFAP 均表达于星形胶质细胞,前者表达于星形胶质细胞膜上,而 GFAP 属于胞内蛋白。在 AQP4 阳性的 NMOSD 患者,血清 GFAP 的浓度与 NMOSD 的疾病活动、发作严重程度密切正相关,并且可以用于监测 NMOSD 的治疗效<sup>[24]</sup>。NMOSD 期间 AQP4-IgG 损伤星形胶质细胞造成的 GFAP 的暴露是否为 GFAP-IgG 产生的直接因素尚不明确,但细胞内蛋白的暴露为可能的抗体产生提供了最基本的条件-抗原表位。

对于 NMDAR 的研究集中于神经元,目前已有研究证实所有 7 个 NMDAR 亚基(NR1、NR2A、NR2B、NR2C、NR2D、NR3A 和 NR3B)亦均在星形胶质细胞中表达<sup>[25]</sup>。AQP4-IgG 与 AQP4 的结合主要通过诱发补体依赖性细胞毒性作用与抗体依赖细胞介导的细胞毒性作用,从而破坏星形胶质细胞本身。然而在神经元的研究发现,NMDAR-IgG 主要作用于 GluN1 亚单位引起 NMDAR 交联和内化,使得神经元突触表面 NMDAR 水平明显降低,单分子显微镜技术证明了 NMDAR-EphB2 相互作用的破坏导致了突触

NMDAR 定位的丧失,移除抗体后 NMDAR 水平可恢复正常<sup>[26]</sup>。可见 NMDAR-IgG 主要是破坏靶细胞的功能,但对靶细胞本身并未引起明显的永久性破坏,其在星形胶质细胞是否存在与神经元同样的损伤机制尚不完全明确<sup>[27]</sup>, NMDAR-IgG 是否可引起 GFAP 水平的升高也需进一步研究证实。部分学者把眼光投向细胞因子,在 GFAP-A 及 MOG-IgG 相关疾病中均有白细胞介素 6 等相关脑脊液细胞因子升高,这可能参与了他们的发病机制,而两种不同的病理机制中可能存在一共同途径,引发这些抗体的共同存在<sup>[28]</sup>。

### 3.3 感染

感染激活的免疫反应可能是 GFAP 星形细胞病变的潜在病理生理机制。梅奥诊所的一项研究显示,近 40% 的 GFAP 星形细胞病变患者有前驱感染症状,其中病毒是最为常见的病原。多项病例报道了 GFAP 抗体的产生与人副流感病毒、单纯疱疹病毒有潜在关系<sup>[29-31]</sup>。

病毒可以通过直接感染、颗粒释放、靶细胞死亡、免疫介质(IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ )等途径活化星形胶质细胞,活化后的星形胶质细胞表达 MHC I 类分子发挥抗原递呈细胞功能并分泌 CXCL10,而 CD8<sup>+</sup> T 细胞表面有 CXCL10 的受体 CXCR3,从而趋化 CD8<sup>+</sup> T 细胞造成星形胶质细胞的损伤。同时,活化后星形胶质细胞可以通过增加特殊蛋白质的表达来应对中枢神经系统病毒感染,其中最显著的是 GFAP,这进一步增加了病毒感染的情况下组织破坏和细胞凋亡后释放抗原性 GFAP 的可能。我国学者在儿童结核性脑膜炎中发现患儿血清及脑脊液 GFAP 水平明显增高,经治疗后血清 GFAP 水平快速降至正常,脑脊液 GFAP 水平也随之缓慢下降<sup>[32]</sup>。另有报道布鲁氏菌感染后患者出现 GFAP-IgG 抗体阳性<sup>[33]</sup>,发现受感染星形胶质细胞和小胶质细胞可诱导 IL-6、IL-1b 和 TNF- $\alpha$  等炎症因子的分泌,导致星形胶质细胞凋亡、血脑屏障的完整性破坏,增加了细胞质内容物被免疫系统错误识别的机会<sup>[34-35]</sup>。

### 3.4 自身免疫性疾病

美国和意大利 GFAP-A 队列中有 21%~27% 患者有一种或多种共存的自身免疫性疾病,包括 1 型糖尿病、类风湿性关节炎、重症肌无力、溃疡性结肠炎、甲状腺功能减退症、银屑病关节炎等<sup>[13,17]</sup>。最近在类风湿关节炎患者的滑液中发现了 GFAP 自身抗体<sup>[36]</sup>,这可能支持了 GFAP 自身免疫在类风湿脑膜炎中可能起作用的假设。表达 GFAP 的类星形胶质细胞(如间充质星状细胞)在多系统的广泛分布为中枢神经系统以外抗原性 GFAP 的提供了可能的解剖基础<sup>[37]</sup>;而作为器官特异性或系统性自身免疫性疾病起病的诱发因素或其所诱发的机体内部免疫功能紊乱(如免疫耐受导致自身反应性 T、B 淋巴细胞无法

清除)亦可能通过血脑屏障或血脑脊液屏障累及中枢神经系统的星形胶质细胞。据报道在系统性红斑狼疮患者的 CSF 中 GFAP 水平明显上调,神经精神性狼疮患者的血及脑脊液可以检测到 GFAP-IgG,脑脊液中抗体水平升高尤为明显且随激素治疗后明显降低<sup>[38]</sup>。

此外,自身免疫性疾病治疗药物也会继发 GFAP-IgG 的表达。国外报道 1 例 63 岁的类风湿性关节炎患者接受依那西普治疗后出现激素反应性亚急性脑病和足下垂,经 TBA/CBA 法检测脑脊液抗体证实存在 GFAP 抗体,该患者接受激素和环磷酰胺治疗后症状消退<sup>[39]</sup>。2016 年 FDA 批准的复发缓解型多发性硬化治疗药物 Daclizumab 也被发现在患者脑脊液引起 GFAP-IgG 表达<sup>[40]</sup>。然而,自身免疫性疾病及免疫检查点抑制类药物触发 GFAP-IgG 的产生机制尚不清楚,需要进一步的临床与基础研究。

#### 4 GFAP-IgG 致病性的讨论

目前对于 GFAP-IgG 在疾病中的作用尚存在明显的争议,它作为标记性抗体还是致病性抗体并不明确。作为星形胶质细胞骨架中间丝蛋白的 GFAP 属于细胞内抗原成分,通常认为无法被自身抗体结合。任何病理因素导致星形胶质细胞的损伤都可能导致 GFAP 的释放,后经体液免疫诱导 GFAP-IgG 的产生,检出抗体可能仅仅是细胞免疫反应激活体液免疫后的副产物,能够提示发生细胞免疫的紊乱,是自身免疫反应导致的星形胶质细胞破坏的标志物,但抗体自身可能并不是介导致病作用的主要因素。目前的动物模型及患者标本的病理分析也多发现病变组织多以 CD8<sup>+</sup> T 细胞浸润为主,这也进一步证实了该推测,但病变组织处 CD8<sup>+</sup> T 细胞针对的为何种抗原目前尚需进一步明确。同时,研究者将其他细胞内抗原相关抗体注射到小鼠体内并没有人类疾病中所见的神经学发现或广泛的神经元破坏,而且抗体的沉积往往不在脑损伤最严重的地方,这进一步强化了人们对于细胞免疫在细胞内抗原相关疾病的发病机制中起着主导作用的认识,但其实使用 T 淋巴细胞诱导神经系统疾病的研究也没有成功<sup>[41-42]</sup>。

临床研究发现,以 NMDAR-IgG 为代表的细胞表面抗原抗体相关的疾病通常与非致死性神经元功能障碍相关,并且通常是可以治疗的;相比之下,与细胞内神经蛋白抗体相关的疾病以非可逆性细胞死亡为特征,往往对治疗反应不佳。对于 GFAP-A 的临床随访发现,患者对激素治疗反应效果良好,这进一步提示仅以 CD8<sup>+</sup> T 细胞损伤解释该病的起病机制并不具有全面性。

同为细胞内抗原的 Hu 蛋白,目前一致认为其可激活 T 细胞,患者自身的 T 细胞在疾病过程中发挥着重要作用,抗体仅是疾病的一种结果而非原因。但有部分研究也得出了不同的结论,发现体液因素可能

在其发病过程中起着同样重要的作用。较早的研究表明 Hu-IgG 直接导致了疾病的发生,并在尸检时发现患者脑组织中有抗体沉积;大鼠脑片培养时可见海马及小脑神经元快速摄取 Hu-IgG 导致神经元的死亡,部分 Yo-IgG 相关副肿瘤性小脑变性患者的大脑中并没有淋巴细胞浸润,GFAP-A 患者活体组织标本染色可见 CD20<sup>+</sup> B 细胞浸润并散在 CD138<sup>+</sup> 浆细胞和 CD68<sup>+</sup> 巨噬细胞,这证实体液免疫中在细胞内抗原抗体致病性方面起到了重要作用<sup>[43]</sup>。

目前部分学者提出了针对神经元细胞内抗原抗体直接致病机制的假设:抗体可能通过 Fc 段附着在神经元膜上并被内化,内化的抗体与其胞内靶抗原结合导致神经元损伤或死亡,受伤的神经元会上调 MHC I,从而允许 CD8<sup>+</sup> T 细胞进行识别进而导致细胞死亡<sup>[44]</sup>,这也可以部分解释体液免疫介导的损伤存在 T 细胞浸润的病理现象。同时有研究发现细胞内抗原成分可能短暂而现于细胞膜,从而与抗体直接结合或由 MHC I 呈递给 CD8<sup>+</sup> T 细胞直接引起相应的病理损伤。星形胶质细胞也被证实损伤同时表达 MHC I 的现象,其是否存在上述类似的体液免疫损伤机制尚需进一步体外及体内研究证实<sup>[43]</sup>。

综上所述,星形胶质细胞分布的广泛性为患者临床症状的多样性提供了解剖学基础,但 GFAP-A 起病机制方面的基础与临床研究难以得出相互完全支持的证据,甚至出现理论上相互矛盾的研究结果。这提示了 GFAP-IgG 致病机制的复杂性,它可能作为引发神经病理的原发致病事件发生,也可能作为继发性反应发生。一些细胞内抗原抗体在疾病发病机制中的作用已得到广泛研究,这些研究发现是否可以扩展到 GFAP-IgG 尚不明确,尝试通过抗体被动转移、抗原重组或 T 细胞被动转移等研究方法建立与人类疾病自然病程平行的动物模型或许可以解释 GFAP-IgG 的致病机制。

#### 参考文献

- [1] SALMAN M M, KITCHEN P, HALSEY A, et al. Emerging roles for dynamic aquaporin-4 subcellular relocalization in CNS water homeostasis[J]. *Brain*, 2022, 145(1): 64-75.
- [2] JARIUS S, PAUL F, WEINSHENKER B G, et al. Neuromyelitis optica[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 85.
- [3] FANG B, MCKEON A, HINSON S R, et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: a novel meningoencephalomyelitis[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(11): 1297-1307.
- [4] GRAUS F, VOGIG A, MUÑIZ-CASTRILLO S, et al. Updated diagnostic criteria for paraneoplas-

- tic neurologic syndromes[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021, 8(4): e1014.
- [5] MISSLER U, WIESMANN M, WITTMANN G, et al. Measurement of glial fibrillary acidic protein in human blood; analytical method and preliminary clinical results [J]. *Clin Chem*, 1999, 45(1): 138-141.
- [6] ABDELHAK A, FOSCHI M, ABU-RUMEILEH S, et al. Blood GFAP as an emerging biomarker in brain and spinal cord disorders [J]. *Nat Rev Neurol*, 2022, 18(3): 158-172.
- [7] REDDY D S, ABEYGUNARATNE H N. Experimental and clinical biomarkers for progressive evaluation of neuropathology and therapeutic interventions for acute and chronic neurological disorders [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 11734.
- [8] PRÜSS H. Autoantibodies in neurological disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(12): 798-813.
- [9] GUERRERO-GARCÍA J J. The role of astrocytes in multiple sclerosis pathogenesis [J]. *Neurologia (Engl Ed)*, 2020, 35(6): 400-408.
- [10] ROSTAMI J, FOTAKI G, SIROIS J, et al. Astrocytes have the capacity to act as antigen-presenting cells in the Parkinson's disease brain [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 119.
- [11] SASAKI K, BEAN A, SHAHS F, et al. Relapsing-remitting central nervous system autoimmunity mediated by GFAP-specific CD8 T cells [J]. *J Immunol*, 2014, 192(7): 3029-3042.
- [12] YUAN Z, LI H, HUANG L, et al. CD8<sup>+</sup> T-cell predominance in autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy [J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28(6): 2121-2125.
- [13] IORIO R, DAMATO V, EVOLI A, et al. Clinical and immunological characteristics of the spectrum of GFAP autoimmunity: a case series of 22 patients [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89(2): 138-146.
- [14] 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.
- [15] ZEKERIDOU A, MCKEON A, FLANAGAN E P. A path to understanding autoimmune GFAP astrocytopathy [J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25(3): 421-422.
- [16] DAY G S, LAIQ S, TANG-WAI D F, et al. Abnormal neurons in teratomas in NMDAR encephalitis [J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(6): 717-724.
- [17] FLANAGAN E P, HINSON S R, LENNON V A, 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.
- [18] FANG H, HU W, JIANG Z, et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy in children: a retrospective analysis of 35 cases [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 761354.
- [19] ROBERTS W K, DELUCA I J, THOMAS A, et al. Patients with lung cancer and paraneoplastic Hu syndrome harbor HuD-specific type 2 CD8<sup>+</sup> T cells [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(7): 2042-2051.
- [20] MITOMA H, MANTO M, HAMPE C S. Immune-mediated cerebellar ataxias: practical guidelines and therapeutic challenges [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2019, 17(1): 33-58.
- [21] HUANG Q, YANG H, LIU T, et al. Patients with suspected benign tumors and glial fibrillary acidic protein autoantibody: an analysis of five cases [J]. *Int J Neurosci*, 2019, 129(12): 1183-1188.
- [22] SHAN F, LONG Y, QIU W. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: a review of the literature [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2802.
- [23] LIN H, HUANG Y, ZENG H, et al. Overlapping clinical syndromes in patients with glial fibrillary acidic protein IgG [J]. *Neuroimmunomodulation*, 2020, 27(1): 69-74.
- [24] AKATAS O, SMITH M A, REES W A, et al. Serum glial fibrillary acidic protein: a neuromyelitis optica spectrum disorder biomarker [J]. *Ann Neurol*, 2021, 89(5): 895-910.
- [25] LEE M C, TING K K, ADAMS S, et al. Characterisation of the expression of NMDA receptors in human astrocytes [J]. *PLoS One*, 2010, 5(11): e14123.
- [26] RAMANATHAN S, AL-DIWANI A, WATERS P, et al. The autoantibody-mediated encephalitides: from clinical observations to molecular pathogenesis [J]. *J Neurol*, 2021, 268(5): 1689-1707.
- [27] ISMAIL F S, FAUSTMANN P M. Astrocytes

- and their potential role in anti-NMDA receptor encephalitis[J]. *Med Hypotheses*, 2020, 139: 109612.
- [28] JI S, LIU C, BI Z, et al. Overlapping syndrome mimicking infectious meningoencephalitis in a patient with MOG and GFAP IgG [J]. *BMC Neurol*, 2021, 21(1): 348.
- [29] ISSA N, MARTIN C, DULAU C, et al. Severe anti-GFAP meningo-encephalomyelitis following viral infection[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 45: 102448.
- [30] LI J, XU Y, REN H, et al. Autoimmune GFAP astrocytopathy after viral encephalitis: a case report[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2018, 21: 84-87.
- [31] HANDOKO M, HONG W, ESPINELI E, et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy following herpes simplex virus encephalitis in a pediatric patient [J]. *Pediatr Neurol*, 2019, 98: 85-86.
- [32] 石家云, 王曼知, 周海依, 等. 神经损伤标志物在儿童结核性脑膜炎中的动态变化特征及意义 [J]. *中国防痨杂志*, 2022, 44(12): 1338-1344.
- [33] HE Q, LIU J, ZHU Z, et al. Case report: Revealing a special and rare autoimmune GFAP astrocytopathy in the spinal cord succeeding Neurobrucellosis infection [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 950522.
- [34] GARCÍA S C, DELPINO M V, POTT G C, et al. *Brucella abortus* induces the secretion of proinflammatory mediators from glial cells leading to astrocyte apoptosis[J]. *Am J Pathol*, 2010, 176(3): 1323-1338.
- [35] RODRÍGUEZ A M, DELPIPINO M V, MIRAGLIA M C, et al. Immune mediators of pathology in neurobrucellosis: from blood to central nervous system [J]. *Neuroscience*, 2019, 410: 264-273.
- [36] BISWASISWAS S, SHARMA S, SAROHA A, et al. Identification of novel autoantigen in the synovial fluid of rheumatoid arthritis patients using an immunoproteomics approach[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56246.
- [37] RAHMAN N, KURAMOCHI M, IZAWA T, et al. Characterization of immature myofibroblasts of stellate cell or mesenchymal cell origin in d-galactosamine-induced liver injury in rats[J]. *Vet Pathol*, 2021, 58(1): 80-90.
- [38] WANG X, FENG D, KE Y, et al. Brain-reactive antibodies are potential biomarkers for evaluating therapeutic efficacy in NPSLE patients[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2022, 18: 1329-1340.
- [39] SMITH K M, AMIN S, JONES L K, et al. Glial fibrillary acidic protein (GFAP) autoimmunity in the setting of seropositive rheumatoid arthritis treated with etanercept [J]. *Neurologist*, 2019, 24(5): 152-154.
- [40] LUESSI F, ENGEL S, SPREER A, et al. GFAP $\alpha$  IgG-associated encephalitis upon daclizumab treatment of MS[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2018, 5(5): e481.
- [41] DIDELOT A, HONNORAT J. Paraneoplastic disorders of the central and peripheral nervous systems [J]. *Handb Clin Neurol*, 2014, 121: 1159-1179.
- [42] GREENLEE J E, CARLSON N G, ABBATE-MARCO J R, et al. Editorial: autoimmunity and the brain: paraneoplastic neurological injury and beyond [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 900130.
- [43] GREENLEE J E, CARLSON S A, HILL K E, et al. Neuronal uptake of anti-Hu antibody, but not anti-Ri antibody, leads to cell death in brain slice cultures [J]. *J Neuroinflammation*, 2014, 11: 160.
- [44] GREENLEE J E, CARLSON N G, ABBATE-MARCO J R, et al. Paraneoplastic and other autoimmune encephalitides: antineuronal antibodies, T Lymphocytes, and questions of pathogenesis [J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 744653.

(收稿日期: 2023-02-16 修回日期: 2023-06-17)

(编辑: 石 芸)