

GFAP抗体重叠综合征的研究进展

彭芹芹^{1,2}, 吴 鹏^{1*}

¹重庆医科大学附属儿童医院神经内科, 重庆

²重庆市万盛经济技术开发区人民医院儿科, 重庆

收稿日期: 2025年9月9日; 录用日期: 2025年10月2日; 发布日期: 2025年10月9日

摘 要

自身免疫性胶质纤维酸性蛋白星形胶质细胞病(autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy, GFAP-A)是一种新型的类固醇反应性中枢神经系统自身免疫性疾病, 抗GFAP抗体是该病特异的生物学标志物。近年来, 随着抗神经抗体谱系的不断扩展与普遍应用, GFAP-IgG阳性病例与日俱增, 据报道该病约30%~40%合并其他抗体, 临床共存疾病的病例报道日渐增多, 一些病例队列研究或临床观察性研究也证实临床存在重叠综合征现象, 现就近年来报道的GFAP抗体重叠现象或者重叠综合征的研究进行回顾, 探讨重叠综合征的机制及临床意义。

关键词

GFAP-IgG, 重叠抗体, 重叠综合征

Research Progress on GFAP Antibody Overlap Syndromes

Qinqin Peng^{1,2}, Peng Wu^{1*}

¹Department of Neurology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

²Department of Pediatrics, Wansheng Economic and Technological Development Zone People's Hospital, Chongqing

Received: September 9, 2025; accepted: October 2, 2025; published: October 9, 2025

Abstract

Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy (GFAP-A) is a novel steroid-responsive autoimmune inflammatory disorder of the central nervous system, with anti-GFAP antibodies serving as a specific biological marker for the disease. In recent years, with the expanding and widespread application of neural antibody testing, the number of GFAP-IgG positive cases has been

*通讯作者。

文章引用: 彭芹芹, 吴鹏. GFAP 抗体重叠综合征的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(10): 822-832.

DOI: 10.12677/acm.2025.15102824

increasing. It has been reported that approximately 30%~40% of these cases are associated with other antibodies, and there has been a growing number of clinical reports describing coexisting diseases. Several case series and clinical observational studies have confirmed the presence of overlap syndromes in clinical practice. This article reviews recent research on GFAP antibody overlap phenomena or overlap syndromes, and discusses the mechanisms and clinical significance of these overlap syndromes.

Keywords

GFAP-IgG, Overlapping Antibody, Overlap Syndrome

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

自身免疫性胶质纤维酸性蛋白星形胶质细胞病(autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy, GFAP-A)是一种与 GFAP 抗体相关的中枢神经系统疾病,主要累及脑膜、脑实质、脊髓或视神经。2016年由 Mayo Clinic 首次定义并指出抗 GFAP 抗体是该病特异的生物学标志物,且脑脊液阳性预测值高于其血清检测结果[1]。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,具有参与维持细胞形态稳定、维护血脑屏障的功能、调节突触功能等多种生物学作用[2],GFAP 抗体阳性患者临床表征存在异质性,30%~40%的患者常与其他抗体共存,但其发病机制及重叠抗体的诊断意义仍存在争议。

本文通过系统检索 PubMed、Web of Science 及 Embase 数据库,旨在梳理 GFAP 抗体与其他神经系统自身免疫抗体重叠出现现象的当前研究进展。检索采用以“GFAP”、“glial fibrillary acidic protein”为核心,分别与“overlap syndrome”、“coexistence”、“double positive”以及“NMDAR”、“AQP4”、“MOG”等已知抗体关键词进行组合的策略,时间范围截止至 2024 年 12 月。重点纳入了病例报告、病例系列及相关综述,以全面探讨其临床特点、发病机制与诊疗策略。

2. 胶质纤维酸性蛋白(GFAP)及其抗体

GFAP 是成熟星形胶质细胞中的主要中间丝蛋白,它对于维持细胞的形态与结构起着至关重要的作用,是细胞骨架不可或缺的一部分。值得注意的是,GFAP 属于自身抗原,在正常情况下,健康个体或疾病对照样本中,GFAP 的含量往往是非常低的,很难被检测到[1][3]。GFAP mRNA 通过选择性剪接产生了七种不同的亚型。在这些亚型中,GFAP- α 是最常见且含量最丰富的形式。它不仅是首个被识别出来的[4],而且也是目前相关领域主要关注和研究的对象。GFAP 抗体也有七种以上亚型,以 GFAP α -IgG 为主,其次是 GFAP- ϵ 和 GFAP- κ -IgG,亚型区别仅为 C 端尾部不同。Iorio 的 22 例患者的研究中,22/22 与 GFAP α 结合,14/22 同时与 GFAP α 和 GFAP δ 结合,无一例仅与 GFAP δ 亚型结合[5]。在 Mayo 等人最大的系列研究中(102 例患者),100% (102/102)的血清和/或脑脊液 81% (76/94) GFAP α -IgG 阳性,54% GFAP- κ -IgG 和 GFAP- ϵ -IgG 双阳性[6]。

GFAP 抗体的主要检测方法包括基于组织的测定法(TBA)、基于细胞的测定法(CBA)和蛋白质印迹[7]。TBA 尽管其敏感性和特异性似乎不如 CBA,但其同时检测共存抗体,对未知抗体的检测具有一定的意义。CBA 在识别亚型方面有更高的特异性,但由于 GFAP 属于细胞内抗原,其不易被抗体获取,导致 CBA

检测率降低, 而蛋白质印迹对 GFAP 具有高特异性, 可用于确诊实验结果。但由于 CBA 比蛋白印迹更经济, 便于在临床上推广, 且 CBA 特异性较强, 可识别 TBA 确定的样本, 目前仍推荐 CBA 和 TBA 作为抗体检测的常用方法[4]。GFAP 抗体血清检测不敏感, 会产生非特异性结果, 如果不遵循基于组织和细胞的检测步骤, 脑脊液偶尔会出现非特异性结果[8]。

不同患者血清和脑脊液中抗体谱可能存在差异, GFAP 抗体在脑脊液中的特异性和敏感性要明显高于在血清中的特异性和敏感性, GFAP 在脑脊液中检测特异度高达 94% [4] [7] [9]。经过激素治疗后, 脑脊液中的 GFAP 抗体水平明显降低甚至变为阴性[10]。来自梅奥诊所的 102 例的 GFAP-A 患者, 接受了血清和脑脊液检测的 49 例中, 有 45 例患者的脑脊液中检测到了 GFAP-IgG, 但只有 22 例患者的血清中检测到了 GFAP-IgG [6]。在 19 例接受脑脊液检测的中国患者中, 发现 14 例 GFAP α -IgG 阳性, 5 例仅 GFAP- ϵ -IgG 阳性[7]。GFAP 抗体在血清中阳性仍有一定的临床意义, 一方面, 如果发现 GFAP 血清抗体阳性, 需进一步完善脑脊液中 GFAP 检测, 提高疾病诊断率; 另一方面, 脑脊液 GFAP 阴性, 血清 GFAP 阳性时, 需结合患者的临床表现及影像学检查, 除外如肿瘤、脑外伤、自闭症、周围神经系统损伤等可能疾病。

3. GFAP 抗体与其他中枢神经系统抗体的重叠

GFAP-A 其临床症状多种多样, 包括了发热、头痛、亚急性脑病、视乳头水肿、脊髓炎、共济失调, 甚至有癫痫、肢体无力、自主神经功能障碍、周围神经病变等表现[11]。重叠综合征是一种由抗体介导的炎症性疾病引起的临床综合征[12]。患者可同时表现出多种抗体引起的临床症状, 或者仅表现出某种抗体引起的临床表型。GFAP 抗体与其他中枢神经系统抗体重叠的现象并不少见, 在梅奥诊所报道的 102 例患者中, 他们发现 41 例(40.2%)在血清或脑脊液中有 1 种或多种其他共存抗体, 其中抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体抗体 IgG (NMDAR-IgG) 为最为常见的共存抗体, 抗水通道蛋白 4 抗体 IgG (AQP4-IgG) 是第二常见的。在意大利的一项研究中, 发现 22 例患者中有 5 例患者同时存在神经自身抗体(1 例 GABAAR-IgG, 1 例 Yo-IgG; 3 例 IgG 与未分类抗原(UNCA)结合)。在一项国内研究中, 发现约 30%~40% 的 GFAP-A 患者存在 1 种或多种神经元自身抗体, 以 NMDAR-IgG 最为常见, 其次为 AQP4-IgG、抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体 IgG (MOG-IgG)。一项来自于我院的回顾性研究中, 有 12 例(27.9%)重叠其他神经系统抗体患儿, MOG 抗体为最常见抗体(5/12), 其次为抗 NMDAR 抗体(4/12)和 AQP4 抗体(3/12) [5] [6] [13] [14]。由此可见, 虽然 GFAP 抗体重叠抗体很常见, 但在国内外不同研究团队中, 重叠抗体的种类分布差异较大, 目前研究表明这种与种族相关性小, 但缺乏大规模研究验证其发生机制、病因及临床意义。现就几种常见神经系统重叠抗体进行综述, 加强对这类疾病的认识。

3.1. GFAP 抗体与 NMDAR-IgG 的重叠综合征

对于抗体阳性的诊断意义, 需要综合考虑患者的具体临床表现和抗体检测结果, 因为临床表型和抗体阳性是确诊抗体相关神经免疫病的两个关键因素。目前报道的 GFAP 抗体与 NMDAR-IgG 重叠的患者数量很少, 大多数患者症状不典型, 并且尚未研究其抗体重叠的临床意义。

既往大多数研究的结果显示, 对于患有抗 NMDAR 抗体脑炎的患者来说, GFAP 抗体的存在似乎并未带来新的临床或影像学上的症状或表现, 抗 GFAP 抗体也缺少诊断意义, 可能仅属于“旁观者”现象, 不具有致病性, 可能与一种非活动期的疾病有关。当患者抗 NMDAR 抗体、抗 GFAP 抗体同时存在, 对卵巢畸胎瘤预测效果好, 建议进行肿瘤检查。Martinez-Hernandez 等[15]对 846 例抗 NMDAR 脑炎患者进行脑脊液和血清筛查, 有 10 例同时合并 GFAP 抗体阳性, 均表现为 NMDAR 脑炎的症状, 不具有与 GFAP 星形细胞病例报告的相似的临床或放射学特征(线状放射状血管周围钆增强), 仅有 2 例还同时有脑

干和脑膜体征(抗 NMDA-R 脑炎也可出现), 其中有 3 例患者(10%)患有卵巢畸胎瘤。与孤立性 NMDAR-Ab 患者相比, 神经胶质抗体患者前驱症状更频繁, 诊断时症状持续时间更短, 脑脊液细胞数增多更明显, 但仅分析共存 GFAP 抗体的患者时, 未观察到这些差异。对 102 例 GFAP 患者的研究中[6]发现, 约 22 例(22%)患者同时存在抗 NMDAR 抗体, 其中发现 8 例卵巢畸胎瘤。另一项来自 Jia Zhang 等的病例报道一例 7 岁女童, 发热、头痛、抽搐起病, 此后出现精神行为异常, NMDAR 抗体阳性, 但当时未查 GFAP 抗体, 患儿存在视神经炎症, 后续复发时仅 GFAP IgG 阳性, 存在新的颅内病变, 脑脊液炎症改变, 免疫治疗有效, 而视神经炎在临床上抗 NMDAR 脑炎并不常见[16], 这为我们的诊断提供了新方向, 是否提示在这例患者中 GFAP 抗体具有致病性, 或是 GFAP 特异性 IgG 可能伴随着一个尚未鉴定的靶向星形胶质细胞膜的致病性自身抗体[1]。Yang 等[12]的一项研究中发现 30 名 GFAP 抗体阳性患者, 其中, 2 例 NMDAR 抗体阳性, 均有发热、头痛、精神异常、睡眠障碍, 1 例双抗体同时出现, 1 例在 NMDAR 抗体出现 1 年后发现。我院一项 12 例 GFAP-IgG 阳性患儿中[14], 有 4 例重叠抗 NMDAR 抗体(3 例同时重叠抗 NMDAR 抗体和 MOG 抗体, 1 例仅重叠 NMDAR 抗体), 主要表现为惊厥发作、精神障碍、头痛、发热、视觉障碍, 4 例 GFAP 抗体与 NMDAR-IgG 均同时出现, 且均出现复发, 表明重叠 NMDAR-IgG 复发率更高。GFAP 抗体与 NMDAR-IgG 共存的原因尚不清楚。在一些患者中, NMDAR 的质膜定向 IgG 可能引发原发性免疫炎症事件, 从而破坏星形胶质细胞功能, 并继发 GFAP 自身免疫。就目前而言, 该类双抗体阳性患者治疗方式主要以一线和二线免疫治疗以及针对卵巢畸胎瘤的切除手术, 整体来看, 这些治疗方案预后良好。此类型患者更多的特征仍需要开展更大样本量研究予以明确。

3.2. GFAP 抗体与 AQP4-IgG 的重叠综合征

3.2.1. 临床表现

GFAP-IgG 与 AQP4-IgG 都涉及靶向星形胶质细胞的特异性 IgG, 引起的疾病属于星形细胞疾病谱, 都累及大脑、脊髓和视神经。与 GFAP 抗体不同, AQP4-IgG 在血清敏感性高于脑脊液, 首选血清标本。国内外学者发现在与 GFAP 抗体共存的神经抗体中 AQP4-IgG 并不少见。13.3%的 GFAP-IgG 阳性患者血清或脑脊液中 AQP4-IgG 阳性[12], 与 Flanagan 等[6]报道的 10%一致, 我院一项 43 例的 GFAP 抗体阳性的患儿中, 有 3 例 AQP4-IgG 阳性[14]。AQP4-IgG 阳性的视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSD)常见表现为视神经炎与脊髓炎, 常伴脑部病灶[17], 与 GFAP-A 具有一定的临床相似性, 均可累及视神经及脊髓, 但 GFAP-A 视脊髓表现与视神经炎或脊髓炎不同。与 AQP4-IgG 脊髓炎引起的麻痹不同, GFAP-A 患者表现的是感觉和轻度运动功能障碍等脊髓病症状。大多数 GFAP-A 患者视力模糊与视盘水肿相关, 但多数患者无颅高压, 可能是源于小静脉炎症导致的视神经乳头炎。患者视力正常, 视野检查仅显示视野检查可见轻度盲点扩大或弓形暗点, 视网膜血管造影正常[3][6][18]。但国内也有引起双眼重度视神经炎的报道[19]。而 AQP4-IgG 阳性患者因视神经炎引起疼痛性视力丧失。

GFAP-IgG 和 AQP4-IgG 双阳性的临床特征尚未见系统报道。目前国内外研究表明当双抗体重叠时主要表现为临床表型重叠现象, 也可以仅是 GFAP-A 或 NMOSD 的临床特点, 抗体出现时间不一定, 可以同时, 也可以相继出现。Flanagan [6]等人描述了 10 例 GFAP/AQP4-IgG 双阳性病例, 其中 1 例为视神经脊髓炎, 2 例为脑脊髓炎, 7 例为脑炎, 但未提及具体临床特征。Lin 等报道了一例 GFAP-IgG 和水通道蛋白-4-IgG 阳性重叠, 表现为视力模糊、打嗝、发热、头痛和共济失调, 脑脊液发现白细胞计数和蛋白质水平非常高, 有特征性的放射状增强模式, 脊髓 MRI 正常[20]。与这种情况不同, 另一项来自中国的病例报告 AQP4 和 GFAP 双阳性患者表现为反复呕吐、腹痛、头晕、行走不稳、构音障碍, 表现为脊髓炎, 没有特征性的放射状增强模式[21]。另一项基于中国研究脊髓炎伴 GFAP/AQP4-IgG 双阳性组与两单阳组互相对比, 8 例双阳性病例(100%)均表现有排尿困难和感觉平面障碍, MRI 检查均可见明显的脊

髓病灶, 7 例有超过三个脊椎节段的长病灶, 6 例脑脊液检查有细胞数或者蛋白水平升高。研究认为 GFAP/AQP4-IgG 双阳性脊髓炎表现为 GFAP-A 特点, 在发热症状、蛋白水平上有别于 AQP4 单阳性伴脊髓炎的 NMOSD。但最近的一项中国两个中心的回顾性研究中, 3 例双抗体阳性患者均表现为 NMOSD 的典型症状, 1 例患者头痛与 GFAP-IgG 有关[19]。值得注意的是 GFAP-IgG 和 AQP4-IgG 双阳性患者很多有打嗝、呕吐等延髓最后区综合征(APS)表现, 我们知道 APS 是 NMOSD 的核心特征性症状, 但也有报道 GFAP-A 伴 APS, 两者之间的关系尚不清楚, 似乎与胃轻瘫、颈髓病变和病毒样症状有关[22]。

3.2.2. 机制

GFAP-IgG 单阳性与 AQP4-IgG 单阳组在性别比例、临床表现、MRI 放射性血管样强化、脑脊液指标等存在明显差异[23], 这与 Yang 等[12]的研究结果是一致的, 表明这两种情况可能涉及不同的免疫机制。对于其双抗体重叠的机制尚不清楚, 部分学者认为 AQP4 是一种细胞外蛋白, 而 GFAP 是一种细胞内蛋白, 它们都是星形胶质细胞的抗原。与 GFAP 相比, AQP4 由于其独特的位置更容易受到抗体攻击, 如果 AQP4 遭受严重攻击, 抗 AQP4 抗体触发免疫反应并破坏星形胶质细胞的结构, 使 GFAP 抗原暴露, 机体产生 GFAP-IgG [10]。故 GFAP-IgG 可能作为一种继发性现象发生。目前相关研究的样本量小, 仍需要大数据的资料进一步验证。

3.2.3. 治疗

关于 GFAP/AQP4-IgG 双抗体阳性病例, 对类固醇和免疫抑制剂治疗反应良好[20], 但另有研究表明急性期对免疫治疗反应不佳, 具体机制不清楚[23][24]。鉴于 AQP4-IgG 具有致病性, NMOSD 复发率高、致残率高, 患者需要长期激素维持治疗和/或免疫抑制治疗, 推荐按照 NMOSD 治疗方案[25]。

3.3. GFAP 抗体与 MOG-IgG 的重叠综合征

3.3.1. 临床表现

抗 MOG 相关疾病(MOGAD)具有异质性, 但通常表现为中枢神经系统脱髓鞘综合征, ADEM 样病变似乎主要发生在 MOGAD 中; 震颤症状、脑脊液免疫学水平升高、双侧神经节对称病变和弥漫性脑膜增强更常见于 GFAP-A [26], 这些症状发生可以帮助进一步区别双抗体阳性的临床重叠综合征中的抗体影响。GFAP-IgG 和髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)-IgG 的共存很少见, 国内外仅有少数病例报道, 其临床表现为脑膜脑炎、脑干脑炎和视神经炎[12][27][28]。国内一项研究中 1 例 MOG-IgG 与 GFAP-IgG 共存患者, 血清双抗体均阳性, 脑脊液 GFAP 阴性, 以发热、视力下降为主要表现, 头部 MRI 显示额颞顶叶皮质下白质、胼胝体压部、脑桥后部、小脑半球多发斑片状 T2-FLAIR 成像高信号, 脊柱 MRI 可见不连续的长节段脊髓病变[29]。Danmei Pan 等[30]也报道了一例表现为病毒性脑膜炎, 脑脊液双抗体阳性, 血清阴性, 头颅 MRI 阴性, 脊髓 MRI 显示三个节段脊髓软脑膜增强。我院最近一项关于 GFAP 重叠综合征的研究中, MOG 抗体为最常见抗体(5/12), 其中 3 例同时与抗 NMDAR 抗体 3 中抗体共存, 另外 2 例 GFAP/MOG 抗体共存, 2 例中均为双抗体血清阳性, 脑脊液阴性, 一例表现为视神经炎、周围神经病变, 头颅 MRI 显示视神经眶内段, 走行稍迂曲, 脊髓未受累; 另一例表现为脑炎、共济失调, 头颅 MRI 提示双侧大脑半球、双侧基底节区、丘脑、胼胝体、脑干、双侧小脑异常[14]。就目前国内外研究而言, GFAP 抗体阳性与 MOG 抗体阳性共存的病例, 其临床症状有重叠表现, 不同病例临床表型不同, 很多病例初期容易误诊为颅内感染, 部分症状轻微, 有一定自限性, 可自行部分缓解, 这是否与抗体滴度、抗体分布位置及起病年龄、性别是否相关尚待扩大样本量、开展病例对照研究进一步探索。

3.3.2. 机制

GFAP 是星形胶质细胞中的主要中间丝蛋白, 参与多种星形胶质细胞功能, MOG 在髓鞘的外层中表

达, 提示了 GFAP-A 和 MOG-IgG 相关疾病具有不同的免疫机制。GFAP-A 的病因及发病机制目前尚不清楚, 大部分观点认为活化的细胞毒性 T 细胞可能触发 GFAP 自身免疫, GFAP 反应性 CD8T 细胞可以避免耐受机制, 驱动炎症性中枢神经系统自身免疫[8]。Flanagan 等[6]认为巨噬细胞、小胶质细胞、趋化因子和细胞因子等免疫系统的炎症成分, 也有助于 GFAP-A 的可能发病机制。一项来自日本的研究[31]认为细胞因子在 GFAP 发病机制中起重要作用, 发现四种细胞因子(肿瘤坏死因子 TNF [TNF α]、白细胞介素[IL]-27、IL-6 和趋化因子(CCL20)和三种生物标志物(GFAP、S100 钙结合蛋白 B 和神经丝轻链)在 GFAP-A 急性期的脑脊液样本中水平升高。而 MOG-IgG 产生的机制与之相反, 其被认为是 CD4 T 细胞主导的炎症反应伴粒细胞浸润[32] [33], 循环 MOG 特异性 B 细胞也参与 MOG 特异性 T 细胞的活化和脱髓鞘[34]。然而, 重叠综合征的具体机制尚未完全阐明, 相关报道也比较少。一方面, 两种不同病理机制中的共同途径可能在重叠综合征中发挥重要作用, 脑脊液细胞因子升高, 尤其是 IL-6, 有助于 GFAP/MOG-IgG 双抗体共存患者的发病机制[31] [34]。另一方面, GFAP-A 引起血脑屏障通透性增高, 从而使 MOG-IgG 进入中枢神经系统(CNS), 导致 MOG-IgG 相关疾病[35], 与 Suqiong Ji 等[28]报道的一例双抗体阳性病例临床表现及影像学特点一致。还有一些学者推测免疫抑制药物逐渐减量期间的免疫重建可能会激活新自身抗体的产生[36]。我们知道 GFAP-A 与 MOGAD 对激素治疗有效, 但在减量过程中容易出现复发, 尤其是减量过快, 另外出现重叠抗体患儿复发率更高, 我院一例患儿最初脑脊液抗 GFAP/NMDAR 抗体双阳性, 但血清 MOG 阴性, 激素治疗有效, 但在减量过程中出现复发, 此时完善脑脊液及血清 GFAP 抗体及 NMDAR 抗体阴性, 但血清 MOG 抗体阳性[14], 这似乎与推测一致。迄今为止, MOG-IgG 抗体与 GFAP 抗体共存的潜在机制仍不清楚, 目前报道的样本量都很少, 缺乏大数据支持, 还需进一步研究以确定这两种抗体共存的免疫炎症介质是否触发了自身抗体共存, 共存抗体患者是否存在持续的免疫异常。

3.3.3. 治疗

治疗上, 在既往报道中, GFAP/MOG-IgG 双抗体阳性患者都对类固醇治疗敏感, 对早期类固醇治疗和长期免疫抑制剂治疗表现出良好的反应[28], 也有报道无需免疫治疗症状即可改善[37]。部分病例在类固醇减量后容易复发, 建议缓慢减量, 密切监测, 但缺乏具体的监测方案, Ding 等[27]认为应监测抗体滴度, 认为其与复发及预后有关。抗体重叠相关研究较少, 且具有一定局限性, 合并抗体重叠综合征患者是否增加免疫调节治疗的依赖性尚未可知, 关于治疗方案选择、治疗时机选择、剂量及持续时间、标准化的减量方案等仍是临床医师目前面临的挑战。

4. GFAP 抗体与其他自身免疫性抗体的重叠

近年来, 越来越多的人发现 GFAP-A 患者同时存在系统性自身免疫性疾病(ADs)的现象, 特异性自身抗体和自身反应性 T 细胞似乎是 GFAP-A 和其他 ADS 的共同特征, 免疫环境失调可能作为 GFAP-A 的原发致病事件发生, 同时也可以作为继发性反应发生, 其背后的发病机制仍需要进一步的探讨研究。此外, 有报道自身免疫性疾病治疗药物[38]及免疫检查点抑制类药物也可以激发 GFAP-IgG 的表达。国外 1 例 IIIc 期转移性黑色素瘤患者接受了纳武利尤单抗治疗后, 出现脑膜脑炎临床表现, 经 IFA/CBA 法检测脑脊液抗体 GFAP 抗体阳性, 他接受免疫治疗后完全康复[39]。在妙佑医疗国际的大型回顾性系列研究中, 21%共存自身免疫性疾病, 包括甲状腺功能减退症、1 型糖尿病、类风湿性关节炎、重症肌无力等[6]。一项中国队列研究中, 76.4%患者血清中存在非神经抗体(包括抗核抗体、抗内皮细胞抗体、抗心磷脂抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体、抗双链 DNA 抗体等)[40]。一项最近的回顾性研究中, 20.8%患者合并其他自身抗体或自身免疫性疾病(包括抗甲状腺过氧化物酶抗体(tPOab)、抗甲状腺球蛋白抗体(tGab)、干燥综合征、Miller-Fisher 综合征)[19]。在我们的队列研究中, 50%存在甲状腺功能异常(包括甲状腺抗体异常、

抗甲状腺球蛋白抗体(TGAB)阳性、抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAB)阳性); 34.4%出现自身抗体全套异常(包括抗核抗体、抗 SS-A 抗体、抗 Ro-52 抗体、抗线粒体抗体 M2 型、抗 Jo-1 抗体等, 但并未出现确切的自身免疫性相关疾病[15]。国内另一项研究也发现多数患儿合并系统性自身抗体及甲状腺自身抗体阳性伴甲状腺功能一过性异常[41]。由此可见, 在 GFAP 抗体阳性患者中, 系统性自身免疫抗体并不少见, 但不一定都会出现抗体相关自身免疫性疾病, 尤其常见于共存甲状腺自身抗体, 这可能与交叉免疫有关。由于表达 GFAP 的类星形胶质细胞在多系统的广泛分布, 甲状腺和中枢神经系统存在相同的抗原表位[42], GFAP 抗体和一些其他自身免疫性抗体可能识别相同的抗原表位, 导致交叉反应。对于表现不符合典型症状的儿童 GFAP-A 病例, 建议进行其他自身免疫性疾病相关的抗体检查。

5. 致病性相关分析

近年来, 随着自身抗体重叠现象的逐渐增多, 打开了神经系统疾病研究的又一领域, 由于致病性抗体与伴随抗体或多个致病性抗体可同时存在, 并且可以在疾病的不同时期及阶段同时或不同时表现, 这使疾病的诊断及治疗变得极其复杂而充满挑战。致病性抗体在自身免疫性疾病的发病机制中扮演着关键角色, 直接影响疾病的发生、发展、转归和治疗效果。抗体致病性判定标准为: (1) 通过免疫组化, 观察到免疫球蛋白与靶抗原结合。(2) 移除抗体或产生抗体的细胞(如免疫治疗)可以改善症状。(3) 临床表现可以在体外实验中得到重现[38] [39]。

然而, GFAP-IgG 作为抗细胞内抗原抗体, 其致病性一直存有争议, 目前尚无关于 GFAP 抗体致病性的明确研究结论。目前致病性抗神经抗体主要针对的是细胞表面抗原的抗体, 如抗 AQP4、NMDAR 抗体, 他们直接作用细胞表面的抗原导致细胞病变, 然而作为细胞内抗原抗体的副肿瘤抗体, 如抗 Hu、Yo、Ma2 抗体等, 被认为其与疾病并无直接因果关系, 与疾病严重程度、疗效及转归无明确相关[43], 在使用活神经元培养物的研究中, 抗体无法到达细胞内抗原[44], 因此没有致病作用仅作为疾病诊断的标志物。同属于细胞内抗原的 GFAP, 作为细胞内的结构蛋白, 在细胞完整的情况下, 是很难与 GFAP 抗体作用的, 无法满足致病抗体的对循环抗体具有可及性这一特点, 另一方面 GFAP 抗体滴度并不能反映疾病的严重程度, 也缺乏相关临床数据证实其是否与预后有关。GFAP-A 的动物模型及病理组织活检显示血管周围区域观察到炎性细胞特征性 CD8⁺ T 细胞为主, CD4⁺ T 细胞、巨噬细胞和一些多核巨细胞浸润, 证实了 GFAP 抗体作为 T 细胞介导的自身免疫反应的标志性抗体[5] [43] [45]。部分学者认为体液免疫在 GFAP-A 发病过程中也发挥了同样重要的作用。有报道脑组织活检免疫组化显示 CD20⁺ B 细胞围绕在脑血管周围, 伴有 CD68⁺巨噬细胞浸润[46], 另外来自国内广州研究所对 4 例患者的病理检查显示血管周围 B 细胞和 T 细胞明显, 间质及血管周围可见大量抗体分泌细胞[40]。动物研究中, 肉芽肿性脑脊膜脑脊髓炎(GME)被认为相当于人类的自身免疫性 GFAP 星形细胞病, 其特征是 CD3⁺ T 细胞和 CD20 B 细胞在血管周围积聚, 并有浆细胞和单核细胞浸润[7] [47], 进一步证明体液免疫及细胞免疫均参与 GFAP-A 的发病过程。另一方面, 部分学者提出细胞内抗原抗体具有致病性, 有研究发现细胞内抗原成分可能会短暂地出现在细胞膜上, 这可能会直接触发抗体结合或通过 MHC-I 呈递给 CD8⁺ T 细胞, 引起相应的病理损伤。同时抗体附着在神经元膜上, 可能通过 Fc 相互结合, 再被内化, 进而与其胞内靶抗原结合导致神经元损伤或死亡, 损伤的神经元上调 MHC-I, 允许 CD8⁺ T 细胞进行识别, 也有助于细胞死亡[48]-[50]。同样作为细胞内抗原的 GAD65, 有研究认为, 在 GABA 能神经元胞吐过程中, GAD65 可暴露于细胞表面, 与抗 GAD65 抗体发生致病性相互作用[51]。然而尚需进一步体外及体内研究来验证这些研究结果是否适用于 GFAP-IgG。

综上所述, 自身免疫性胶质纤维酸性蛋白星形胶质细胞病(GFAP-A)是一种对类固醇治疗反应良好的中枢神经系统炎性疾病, 以脑脊液中出现 GFAP-IgG 为重要特征。其临床表现多样, 包括脑膜脑炎、脊

髓炎、视乳头水肿和自主神经功能障碍等。值得注意的是，有相当比例的患者会与其他神经系统自身抗体共存，形成抗体重叠综合征，其中以与 NMDAR、AQP4 和 MOG 抗体的重叠最为常见。这些不同的重叠类型在流行病学、临床表型、影像学特征、治疗反应及预后方面均存在差异，构成了独特的临床综合征(表 1)。

Table 1. Differential diagnosis of GFAP-IgG and its overlap syndromes [6] [7] [11] [12] [14]-[16] [20]-[23] [26] [36] [40]
表 1. GFAP-IgG 与不同重叠综合征的鉴别[6] [7] [11] [12] [14]-[16] [20]-[23] [26] [36] [40]

特征	GFAP alone (单纯型)	GFAP + NMDAR	GFAP + AQP4	GFAP + MOG
流行病学	成人多见，儿童也可发病；CSF 阳性率高(>90%)，血清阳性率低(约 20%)	重叠率约 22%；多见于女性；部分伴卵巢畸胎瘤	重叠率约 10%~13.3%；女性多见	重叠率较低，多见于儿童；血清双阳多见
核心临床表型	发热、头痛、脑病、脊髓病、视盘水肿、自主神经功能障碍	NMDAR 脑炎表现(精神行为异常、癫痫、运动障碍)±GFAP 症状	NMOSD 样表现(视神经炎、脊髓炎、延髓最后区综合征)±GFAP 症状	脑膜脑炎、ADEM 样表现、视神经炎、共济失调
影像学特征	脑室周围线状放射状强化；脊髓长节段病变	多无典型 GFAP 影像特征；可有脑炎样改变	长节段脊髓炎；视神经强化；部分无典型 GFAP 影像	白质病变、视神经炎、脑膜强化；部分脊髓病变
治疗反应	对激素反应良好；减量易复发	对免疫治疗反应好；复发率可能更高	对激素/免疫抑制剂反应不一；部分难治	对激素敏感；减量易复发；部分自限
预后	多数预后良好；部分遗留认知或运动障碍	预后较好；伴肿瘤者切除后好转	部分预后差；高复发率、高致残率	多数预后良好；儿童复发率较高

注：GFAP：胶质纤维酸性蛋白，NMDAR：抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体，AQP4：水通道蛋白 4，MOG：髓鞘少突胶质细胞糖蛋白，GFAP alone：单纯型 GFAP 抗体阳性，GFAP + NMDAR：GFAP 抗体与 NMDAR-IgG 的重叠综合征，GFAP + AQP4：GFAP 抗体与 AQP4-IgG 的重叠综合征，GFAP + MOG：GFAP 抗体与 MOG-IgG 的重叠综合征，NMOSD：视神经脊髓炎谱系疾病，ADEM：急性播散性脑脊髓炎。

目前对 GFAP-IgG 的认识还比较局限，仍有一些问题悬而未决，如是否为致病抗体仍存在争议，抗体滴度是否与疾病程度有关，缺乏统一的 GFAP-A 诊治标准等，临床医生应当对其有所重视，应该将 GFAP-IgG 检测纳入临床表现为急性或亚急性起病的脑膜、脑、脊髓或视神经炎的特定中枢神经系统炎症疾病患者的常规检测指标，同时送检脑脊液和血清；对于 GFAP-IgG 阳性患者，需进行全面的肿瘤筛查，并进行至少 2 年长期随访；合并重叠抗体患者应立即启动免疫治疗，并将糖皮质激素作为一线诱导方案，但需避免过快减量导致复发。为进一步深化对 GFAP 抗体及其相关疾病的理解，未来可聚焦于以下几个维度：1) 需要开展前瞻性多中心队列研究以明确不同重叠抗体的发生率和出现顺序；2) 利用患者来源的单克隆抗体和动物模型，探究 GFAP 抗体是否在特定条件下(如血脑屏障破坏)具备致病能力；3) 开展大型、多中心的患者队列研究，将抗体的精细特征，如表位、亚型、滴度等与详细的临床表现、影像学特征、治疗反应和预后系统性关联分析，以实现疾病的精准分型。

参考文献

[1] Fang, B., McKeon, A., Hinson, S.R., Kryzer, T.J., Pittock, S.J., Aksamit, A.J., *et al.* (2016) Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy: A Novel Menin-Goencephalomyelitis. *JAMA Neurology*, 73, 1297-1307. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.2549>

[2] Walker, C.D., Risher, W.C. and Risher, M.L. (2020) Regulation of Synaptic Development by Astrocyte Signaling Factors and Their Emerging Roles in Substance Abuse. *Cells*, 9, Article No. 297. <https://doi.org/10.3390/cells9020297>

[3] Kunchok, A., Zekeridou, A. and McKeon, A. (2019) Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy.

- Current Opinion in Neurology*, **32**, 452-458. <https://doi.org/10.1097/wco.0000000000000676>
- [4] Huang, J., Huang, W., Zhou, R., Lin, W., Chen, T. and Long, Y. (2023) Detection and Significance of Glial Fibrillary Acidic Protein Antibody in Autoimmune Astrocytopathy and Related Diseases. *Annals of Translational Medicine*, **11**, Article No. 288. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.07.12>
 - [5] Iorio, R., Damato, V., Evoli, A., Gessi, M., Gaudino, S., Di Lazzaro, V., *et al.* (2017) Clinical and Immunological Characteristics of the Spectrum of GFAP Autoimmunity: A Case Series of 22 Patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **89**, 138-146. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316583>
 - [6] Flanagan, E.P., Hinson, S.R., Lennon, V.A., Fang, B., Aksamit, A.J., Morris, P.P., *et al.* (2017) Glial Fibrillary Acidic Protein Immunoglobulin G Biomarker of Autoimmune Astrocytopathy: Analysis of 102 Patients. *Annals of Neurology*, **81**, 298-309. <https://doi.org/10.1002/ana.24881>
 - [7] Shan, F., Long, Y. and Qiu, W. (2018) Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy: A Review of the Literature. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article No. 2802. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02802>
 - [8] McKeon, A., Dubey, D., Flanagan, E.P., Pittock, S.J. and Zekeridou, A. (2021) Reader Response: Clinical Significance of Anti-NMDAR Concurrent with Glial or Neuronal Surface Antibodies. *Neurology*, **96**, 186-188. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000011362>
 - [9] 中华医学会神经病学分会神经免疫学组, 施福东, 金薇娜, 郑培. 中枢神经系统自身免疫性疾病相关抗体检测专家共识 2022 [J]. *中华神经科杂志*, 2023, 56(3): 257-268.
 - [10] Yang, X., Huang, Q., Yang, H., Liu, S., Chen, B., Liu, T., *et al.* (2019) Astrocytic Damage in Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy during Initial Attack. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, **29**, 94-99. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.01.036>
 - [11] 杨婷婷. 儿童 GFAP-IgG 阳性患者临床特征及复发分析[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2023.
 - [12] Yang, X., Xu, H., Ding, M., Huang, Q., Chen, B., Yang, H., *et al.* (2018) Overlapping Autoimmune Syndromes in Patients with Glial Fibrillary Acidic Protein Antibodies. *Frontiers in Neurology*, **9**, Article No. 251. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00251>
 - [13] 戚晓昆, 刁东卫. 自身免疫性胶质纤维酸性蛋白星形胶质细胞病[J]. *中华神经科杂志*, 2023, 56(1): 82-87.
 - [14] Yang, T.T. (2023) The Analysis of Clinical Characteristics of Overlapping Syndrome in 12 Children with GFAP-IgG Positive. *Advances in Clinical Medicine*, **13**, 6731-6737. <https://doi.org/10.12677/acm.2023.134941>
 - [15] Martinez-Hernandez, E., Guasp, M., García-Serra, A., Maudes, E., Ariño, H., Sepulveda, M., *et al.* (2020) Clinical Significance of Anti-NMDAR Concurrent with Glial or Neuronal Surface Antibodies. *Neurology*, **94**, e2302-10. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000009239>
 - [16] Zhang, J., Gan, J. and Wang, J. (2022) A Case of GFAP-IgG Positivity Followed by Anti-NMDAR Encephalitis. *BMC Pediatrics*, **22**, Article No. 600. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03650-2>
 - [17] Wingerchuk, D.M., Banwell, B., Bennett, J.L., Cabre, P., Carroll, W., Chitnis, T., *et al.* (2015) International Consensus Diagnostic Criteria for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neurology*, **85**, 177-189. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000001729>
 - [18] Chen, J.J., Aksamit, A.J., McKeon, A., Pittock, S.J., Weinshenker, B.G., Leavitt, J.A., *et al.* (2018) Optic Disc Edema in Glial Fibrillary Acidic Protein Autoantibody-Positive Meningoencephalitis. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, **38**, 276-281. <https://doi.org/10.1097/wno.0000000000000593>
 - [19] Liu, Q., Yang, X., Zhang Bao, J., Ma, B., Niu, X., Wang, X., *et al.* (2023) Clinical Characteristics of Patient with GFAP-IgG: A Review of 31 Patients from Two Tertiary Referral Centers in China. *International Journal of Neuroscience*, **134**, 1383-1394. <https://doi.org/10.1080/00207454.2023.2277664>
 - [20] Lin, H., Huang, Y., Zeng, H., Wang, M., Guan, S., Chen, G., *et al.* (2020) Overlapping Clinical Syndromes in Patients with Glial Fibrillary Acidic Protein IgG. *Neuroimmunomodulation*, **27**, 69-74. <https://doi.org/10.1159/000505730>
 - [21] Yang, J., Liu, Y., Zhang, J., Tang, L. and Zhao, Z. (2023) An Elderly Female Case of AQP4 and GFAP Double-Positive NMOSD Coexisting with Ovarian Teratoma. *Archives of Medical Science*, **19**, 1593-1596. <https://doi.org/10.5114/aoms/169135>
 - [22] Iwami, K., Nomura, T., Seo, S., Nojima, S., Tsuzaka, K., Kimura, A., *et al.* (2022) Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy Presenting with Area Postrema Syndrome-Like Symptoms without Medulla Oblongata Lesions. *Neuroimmunomodulation*, **29**, 433-438. <https://doi.org/10.1159/000524344>
 - [23] Xiao, J., Chen, X., Shang, K., Tang, Y., Chen, M., Deng, G., *et al.* (2021) Clinical, Neuroradiological, Diagnostic and Prognostic Profile of Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy: A Pooled Analysis of 324 Cases from Published Data and a Single-Center Retrospective Study. *Journal of Neuroimmunology*, **360**, Article ID: 577718. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577718>
 - [24] Zhang, W., Xie, Y., Wang, Y., Liu, F., Wang, L., Lian, Y., *et al.* (2023) Clinical Characteristics and Prognostic Factors

- for Short-Term Outcomes of Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy: A Retrospective Analysis of 33 Patients. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1136955. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1136955>
- [25] 姚海燕, 李惠璐, 江丽红, 等. 抗体双阳性伴脊髓炎的自身免疫性星形细胞病临床特点[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2022, 43(4): 607-612.
- [26] Xiao, J., Zhang, S., Chen, X., Tang, Y., Chen, M., Shang, K., *et al.* (2022) Comparison of Clinical and Radiological Characteristics in Autoimmune GFAP Astrocytopathy, MOGAD and AQP4-IgG+ NMOSD Mimicking Intracranial Infection as the Initial Manifestation. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, **66**, Article ID: 104057. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.104057>
- [27] Ding, J., Ren, K., Wu, J., Li, H., Sun, T., Yan, Y., *et al.* (2020) Overlapping Syndrome of MOG-IgG-Associated Disease and Autoimmune GFAP Astrocytopathy. *Journal of Neurology*, **267**, 2589-2593. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09869-2>
- [28] Ji, S., Liu, C., Bi, Z., Gao, H., Sun, J. and Bu, B. (2021) Overlapping Syndrome Mimicking Infectious Meningoencephalitis in a Patient with MOG and GFAP IgG. *BMC Neurology*, **21**, Article No. 348. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02381-8>
- [29] 秦晶晶, 王梦涵, 周晨光, 等. 抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白免疫球蛋白 G 抗体相关疾病合并抗体重叠综合征临床特点分析[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2022, 22(6): 519-526.
- [30] Pan, D., Gu, J., Zeng, C. and Chen, L. (2023) A Mild Phenotype of Overlapping Syndrome with Myelin-Oligodendrocyte Glycoprotein and Glial Fibrillary Acidic Protein Immunoglobulin G: Mimicking Viral Meningitis in a Patient. *The Neurologist*, **30**, 52-54. <https://doi.org/10.1097/nrl.0000000000000547>
- [31] Kimura, A., Takemura, M., Yamamoto, Y., Hayashi, Y., Saito, K. and Shimohata, T. (2019) Cytokines and Biological Markers in Autoimmune GFAP Astrocytopathy: The Potential Role for Pathogenesis and Therapeutic Implications. *Journal of Neuroimmunology*, **334**, Article ID: 576999. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2019.576999>
- [32] Mader, S., Kümpfel, T. and Meinl, E. (2022) Pathomechanisms in Demyelination and Astrocytopathy: Autoantibodies to AQP4, MOG, GFAP, GRP78 and Beyond. *Current Opinion in Neurology*, **35**, 427-435. <https://doi.org/10.1097/wco.0000000000001052>
- [33] Berer, K., Mues, M., Koutrolas, M., Rasbi, Z.A., Boziki, M., Johner, C., *et al.* (2011) Commensal Microbiota and Myelin Autoantigen Cooperate to Trigger Autoimmune Demyelination. *Nature*, **479**, 538-541. <https://doi.org/10.1038/nature10554>
- [34] Winklmeier, S., Schlüter, M., Spadaro, M., Thaler, F.S., Vural, A., Gerhards, R., *et al.* (2019) Identification of Circulating MOG-Specific B Cells in Patients with MOG Antibodies. *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*, **6**, Article No. 625. <https://doi.org/10.1212/nxi.0000000000000625>
- [35] Jasiak-Zatonska, M., Kalinowska-Lyszczarz, A., Michalak, S. and Kozubski, W. (2016) The Immunology of Neuromyelitis Optica—Current Knowledge, Clinical Implications, Controversies and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, **17**, Article No. 273. <https://doi.org/10.3390/ijms17030273>
- [36] Ren, Y., Chen, X., He, Q., Wang, R. and Lu, W. (2019) Co-Occurrence of Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis and Anti-Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Inflammatory Demyelinating Diseases: A Clinical Phenomenon to Be Taken Seriously. *Frontiers in Neurology*, **10**, Article No. 1271. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01271>
- [37] Martin, A.J., Strathdee, J. and Wolfe, N. (2022) Coexistent Anti-GFAP and Anti-MOG Antibodies Presenting with Isolated Meningitis and Papillitis: More Support for Overlapping Pathophysiology. *BMJ Neurology Open*, **4**, e000236. <https://doi.org/10.1136/bmjno-2021-000236>
- [38] 陈晟, 张仪纵横, 沈丁玎, 等. 论自身免疫性脑炎责任抗体的致病性[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2022, 22(1): 1-7.
- [39] 陈向军, 李海峰, 邱伟, 等. 神经免疫疾病与责任抗体[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2021, 28(4): 283-287.
- [40] Long, Y., Liang, J., Xu, H., Huang, Q., Yang, J., Gao, C., *et al.* (2018) Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy in Chinese Patients: A Retrospective Study. *European Journal of Neurology*, **25**, 477-483. <https://doi.org/10.1111/ene.13531>
- [41] 侯池, 陈文雄, 廖寅婷, 等. 儿童自身免疫性胶质纤维酸性蛋白星形胶质细胞病临床分析[J]. 临床儿科杂志, 2023, 41(9): 656-660+667.
- [42] Montagna, G., Imperiali, M., Agazzi, P., D'Aurizio, F., Tozzoli, R., Feldt-Rasmussen, U., *et al.* (2016) Hashimoto's Encephalopathy: A Rare Proteiform Disorder. *Autoimmunity Reviews*, **15**, 466-476. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.01.014>
- [43] Katakami, T., Fujiwara, S., Akiyama, T., Shimizu, Y., Hara, S. and Kawamoto, M. (2021) Biopsy-Proven Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) Astrocytopathy with Characteristic Image Findings: A Case Report. *Rinsho Shinkeigaku*, **61**, 756-761. <https://doi.org/10.5692/clinicalneuroi.cn-001645>
- [44] Tanaka, M., Tanaka, K., Idezuka, J. and Tsuji, S. (1998) Failure to Detect Cytotoxic T Cell Activity against Recombinant

- Yo Protein Using Autologous Dendritic Cells as the Target in a Patient with Paraneoplastic Cerebellar Degeneration and Anti-Yo Antibody. *Experimental Neurology*, **150**, 337-338. <https://doi.org/10.1006/exnr.1997.6760>
- [45] Sasaki, K., Bean, A., Shah, S., Schutten, E., Huseby, P.G., Peters, B., *et al.* (2014) Relapsing-Remitting Central Nervous System Autoimmunity Mediated by GFAP-Specific CD8 T Cells. *The Journal of Immunology*, **192**, 3029-3042. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1302911>
- [46] Lin, J., Lu, L. and Li, J. (2022) Typical Linear Radial Periventricular Enhancement in a Patient with Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) Astrocytopathy. *Neurological Sciences*, **43**, 2895-2897. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-05937-9>
- [47] Yang, X., Liang, J., Huang, Q., Xu, H., Gao, C., Long, Y., *et al.* (2017) Treatment of Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy: Follow-Up in 7 Cases. *Neuroimmunomodulation*, **24**, 113-119. <https://doi.org/10.1159/000479948>
- [48] Greenlee, J.E., Clawson, S.A., Hill, K.E., Wood, B., Clardy, S.L., Tsunoda, I., *et al.* (2014) Neuronal Uptake of Anti-Hu Antibody, but Not Anti-Ri Antibody, Leads to Cell Death in Brain Slice Cultures. *Journal of Neuroinflammation*, **11**, Article No. 160. <https://doi.org/10.1186/s12974-014-0160-0>
- [49] Greenlee, J.E., Carlson, N.G., Abbateamarco, J.R., Herdlevær, I., Clardy, S.L. and Vedeler, C.A. (2022) Paraneoplastic and Other Autoimmune Encephalitides: Antineuronal Antibodies, T Lymphocytes, and Questions of Pathogenesis. *Frontiers in Neurology*, **12**, Article ID: 744653. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.744653>
- [50] 杨婷婷. 胶质纤维酸性蛋白抗体致病机制的研究进展[J]. 重庆医学, 2023, 52(19): 3014-3019.
- [51] Gold, M., Pul, R., Bach, J., Stangel, M. and Dodel, R. (2012) Pathogenic and Physiological Autoantibodies in the Central Nervous System. *Immunological Reviews*, **248**, 68-86. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.2012.01128.x>