

神经精神性狼疮相关抗体及其诊断价值

尤含笑，李梦涛，张奉春，曾小峰，胡朝军

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院风湿免疫科 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心
风湿免疫病学教育部重点实验室，北京 100730

通信作者：胡朝军 电话：010-69159966，E-mail：huchaojun818@qq.com

【摘要】 神经精神性狼疮（neuropsychiatric systemic lupus erythematosus, NPSLE）是系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus, SLE）病变累及神经系统而产生神经和/或精神症状的一组预后差、死亡率高的严重并发症，SLE 患者血清或脑脊液中检测到的独特的自身抗体与神经精神疾病相关。在 SLE 患者中，NPSLE 的患病率从 17% 至 75% 不等。本文论述国内外最新研究成果，着重探讨抗核糖体 P 抗体、抗磷脂抗体、抗神经元抗体等相关抗体在中枢神经受累的 NPSLE 中的研究现状及其临床价值。

【关键词】 系统性红斑狼疮；神经精神性狼疮；自身抗体

【中图分类号】 R593.24 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2020)03-0264-06

DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.20200043

Autoantibodies Involved in Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus and Its Diagnostic Value

YOU Han-xiao, LI Meng-tao, ZHANG Feng-chun, ZENG Xiao-feng, HU Chao-jun

Department of Rheumatology and Clinical Immunology, National Clinical Research Center for Dermatologic and Immunologic Diseases, Key Laboratory of Rheumatology and Clinical Immunology, Ministry of Education, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: HU Chao-jun Tel: 86-10-69159966, E-mail: huchaojun818@qq.com

【Abstract】 Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE) is a group of severe complications with a poor prognosis and high mortality caused by systemic lupus erythematosus (SLE). Its lesions involve the nervous system and cause neurological and/or psychiatric symptoms. Unique autoantibodies detected in the serum or cerebrospinal fluid of patients with NPSLE are associated with the presence of neuropsychiatric disorders. The prevalence of NPSLE ranges from 17% to 75% in SLE. This article reviewed the latest progress and focused on the current state of knowledge and the potential clinical value of anti-ribosomal P antibody, antiphospholipid antibody, anti-neuronal antibody, and other related antibodies in NPSLE with central nervous involvement.

【Key words】 systemic lupus erythematosus; neuropsychiatric systemic lupus erythematosus; autoantibodies

Med J PUMCH, 2020, 11(3):264-269

系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus, SLE）是一种自身抗体介导，累及多系统、多器官的弥漫性结缔组织病，其临床表现各异，病情复杂，青

年女性多见。神经精神性狼疮（neuropsychiatric systemic lupus erythematosus, NPSLE）是 SLE 病变累及神经系统而产生神经和/或精神症状的一组预后差、

死亡率高的严重并发症^[1]。NPSLE 临床表现多样，1999 年美国风湿病学会（American College of Rheumatology, ACR）定义了 19 种 NPSLE 症状，包括 12 种中枢神经系统症状和 7 种外周神经系统症状^[2]。中枢神经系统症状包括急性意识错乱、狼疮性头痛、认知功能减退、无菌性脑膜炎、运动障碍、脑血管病变、焦虑状态、脱髓鞘综合征、脊髓病、癫痫、情绪障碍和精神病。外周神经系统症状包括格林巴利综合征、单神经病、自主神经病、颅神经病变、多发性神经病、神经丛病及重症肌无力等。NPSLE 的发生常预示 SLE 病变活动，病情较重，预后不良。目前对 NPSLE 发病机制及其随后病理生理变化的认识尚不完全，一些公认的实验室生物标志物被认为是 NPSLE 中枢神经系统受累的成因之一。本文将着重探讨中枢神经受累的 NPSLE 相关抗体研究现状及其临床价值。

1 自身抗体在神经精神性狼疮发病机制中的作用

NPSLE 的发生与多种因素相关，机制复杂，包括自身抗体、血管炎、血栓形成、出血、细胞因子损伤等。自身抗体与 NPSLE 之间的关系以及致病作用一直是研究的热点。一些血清和脑脊液中的自身抗体被认为是 SLE 相关神经系统损伤的成因之一^[3]，是诊断和预后的重要免疫学标志。研究 NPSLE 相关的自身抗体有助于了解 NPSLE 的病理生理变化，进而帮助临床决策^[4]。在 SLE 患者中枢神经系统中参与病理过程的抗体通常在血清中同时存在^[5]。血清中的抗体能够改变血管功能，通过血脑屏障并与脑组织中的抗原结合形成免疫复合物，从而损伤神经组织。在大脑中，自身反应性 T 细胞可诱导激活抗原呈递细胞星形胶质细胞和小胶质细胞，免疫复合物在血脑屏障上的沉积可进一步增加抗体的通透性^[6-7]。除血清中被动转移到神经系统的抗体外，NPSLE 患者神经鞘内也可自主产生抗体^[8]。在 SLE 患者中，已发现 200 余种抗体^[3, 9]，但哪种抗体在 NPSLE 中发挥重要作用仍不清楚，真正应用到临床实践中的生物标志物数量仍然非常有限。因其也可能是神经系统非特异性病理生理变化（如神经炎症）的结果，或是与 SLE 活动相关的异常结果，尚不清楚生物标志物是否真正参与了发病机制。但仍然可以合理地推测，一种或多种对应中枢神经系统某些抗原靶点的抗体很可能在 NPSLE 的发生中起到因果作用。

2 神经精神性狼疮相关抗体

目前已在 SLE 中发现 200 余种抗体，其中至少 33 种，包括 20 种脑特异性和 13 种全身性抗体可能与 NPSLE 相关。33 种抗体中，针对位于脑组织中抗原的自身抗体以及针对普遍存在细胞成分的自身抗体可能是潜在的生物标志物。表型特征对临床实践非常重要，但同一个特定的表型也可能来自一系列不同的生化过程。在 NPSLE 诊断和疾病进展的监测中，不同抗体有助于 NPSLE 临床亚群预测，且检测多个抗体可能比单个抗体更有效^[10]。大多数研究发现，NPSLE 患者血清或脑脊液中某一抗体的阳性率高于 SLE 患者，并提示该抗体可作为 NPSLE 诊断生物标志物。但这些抗体中有相当一部分是在观察性研究中发现的，且研究结果常常互相矛盾，在其他情况下的重复性研究可能得不到类似阳性结果。目前已有多项荟萃分析评估自身抗体作为 NPSLE 诊断生物标志物的作用，但不同荟萃分析所得的结论也存在互相矛盾^[10-12]。因此，迄今为止，仅有很少的抗体被证实为生物标志物，下文将重点阐述目前证据较多的与 NPSLE 相关的自身抗体。

2.1 抗核糖体 P 抗体

NPSLE 患者中抗核糖体 P 抗体的存在最早是由 Bonfa 等提出的，后来也在更多的 NPSLE 患者中得到了验证。富含核糖体的神经元在变性过程中产生抗核糖体 P 抗体，抗核糖体 P 抗体可能会与一些自体抗原相互作用，其可识别真核细胞核糖体 60s 亚基上的 P0、P1 和 P2 蛋白的表位。多项研究表明，抗核糖体 P 抗体能够结合神经元抗原，穿透神经元细胞，抑制蛋白质合成。动物实验证明抗核糖体 P 抗体可在血脑屏障破坏时与海马神经元表面的 P 抗原相互作用，导致神经元凋亡。在小鼠脑室或海马注射抗核糖体 P 抗体后，可分别引起小鼠抑郁样行为和记忆障碍^[13]。有临床研究证明高滴度的抗核糖体 P 抗体与抑郁症、癫痫及精神病有关^[14]。抗核糖体 P 抗体因其高特异性被推荐作为 NPSLE 的标志物^[15]。Hanly 等^[6]推荐将抗神经元抗体、抗磷脂抗体（antiphospholipid antibody, aPL）和抗核糖体 P 抗体的检测作为 NPSLE 诊断依据。一项荟萃分析表明，抗核糖体 P 抗体与 NPSLE 中的精神疾病具有特定关系^[16]。但也有研究得到了不同结果，即其在 NPSLE 中诊断价值有限^[11]。

2.2 抗 Sm 抗体

Sm 抗原，又称小核核糖核蛋白（small nuclear ri-

bonucleoproteins, snRNPs), 是 SLE 的重要自身抗原。1966 年首次在 SLE 患者血清中检测到抗 Sm 抗体。随后几十年的研究表明, 抗 Sm 抗体是 SLE 特异性自身抗体, 仅存在于约 10%~30% 的 SLE 患者中, 其他风湿性疾病中很少存在。抗 Sm 抗体被证明与 SLE 患者的急性混乱状态、狼疮性肾炎及吞噬血细胞作用有关^[17-18]。血脑屏障损伤导致体循环中的抗 Sm 抗体进入脑脊液, 进而在弥漫性精神病/神经心理综合征(弥漫性 NPSLE) 的急性混乱状态发病机制中起重要作用。既往研究还表明抗 Sm 抗体可能具有神经毒性^[17]。NPSLE 患者脑脊液中抗 Sm 抗体水平与脑脊液中抗 NR2 抗体显著相关, 但二者共存对神经细胞的影响仍需进一步研究。

2.3 抗 SmD1 抗体

Sm 抗原是剪接体复合体的一部分, 由至少 9 种不同的多肽组成, 分子量在 9~29.5 kDa 之间, 包括 B (B1, 28 kDa)、B' (B2, 29 kDa)、N (B3, 29.5 kDa)、D1 (16 kDa)、D2 (16.5 kDa)、D3 (18 kDa)、E (12 kDa)、F (11 kDa) 和 G (9 kDa)。Sm 抗原的 9 种不同多肽分别为 U1、U2、U4、U5、U6、U7、U11 和 U12 的核心蛋白。尽管不同的 Sm 多肽对抗 Sm 抗体均有抗原性, 但主要的 Sm 靶抗原是 B 多肽和 D1 多肽^[19], 抗 SmD1 抗体在 SLE 患者中检测的灵敏度可能更高。既往研究发现, 抗 SmD1 抗体阳性与活动性 SLE 患者癫痫、肾脏受累及肺动脉高压相关^[20]。

2.4 抗磷脂抗体

SLE 继发性抗磷脂综合征的患者更容易伴有局灶性神经系统受累表现, 例如卒中、横贯性脊髓炎、舞蹈病、癫痫发作、偏头痛和认知功能障碍^[21]。aPL 是一组针对各种带负电荷磷脂的自身抗体, 包括抗心磷脂抗体 (anticardiolipin antibody, aCL)、狼疮抗凝物 (lupus anticoagulant, LAC), 抗 β 2 糖蛋白 I 抗体 (anti- β 2 glycoprotein I, a β 2GPI)、抗磷脂酰丝氨酸、抗磷脂酰胺醇抗体等。aPL 阳性率的增加与脑血管疾病及认知功能障碍相关。aPL 在 NPSLE 闭塞性血管病变中亦起关键作用^[22], 可导致动脉粥样硬化加速、血栓栓塞和脑损伤。有研究证明, NPSLE 患者血清中的 aPL (包括 aCL、LAC、a β 2GPI)、抗核糖体 P 抗体以及抗神经元抗体滴度常常升高^[10]。在 NPSLE 病理生理机制中, 抗体和神经元所携带的抗原、磷脂蛋白和核糖体之间相互作用是非常重要的环节^[23]。aPL 还与氧化应激增加有关, 继而损伤中枢神经系统细胞膜, 导致精神病^[24]。aPL 的最终作用是激活凝血途径, 包括干扰纤维蛋白溶解, 导致蛋白 C 和蛋白 S

失平衡, 激活内皮细胞、补体和活化血小板等^[21]。

2.5 抗神经元抗体

抗神经元抗体与 SLE 的精神症状密切相关, 包括认知障碍和精神病^[25]。抗神经元抗体与认知功能障碍之间的关系可能是一种因果关系, 在认知功能障碍的脑损伤发病机制中, 此类抗体起着一定作用^[26]。抗神经元抗体和抗核糖体 P 抗体可能与神经元膜表面结合, 直接导致细胞毒性神经元损伤并影响神经元功能^[27]。与 aPL 相比, 抗神经元抗体更容易产生弥漫性脑异常^[27]。抗神经元抗体的检测还可能有助于区分 NPSLE 与糖皮质激素引起的精神病。有研究显示, 抗神经元抗体的血清阳性率与临床测试及脑电图 (electroencephalogram, EEG) 评估的认知功能障碍之间存在显著正相关, 且抗神经元抗体对 NPSLE 的预测 (即在临床症状出现前) 效率高于 EEG。

2.6 抗 NR2 抗体

N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA) 受体是离子型谷氨酸受体的一种亚型, 在许多神经系统的生理功能和病理机制中起到至关重要的作用, 如突触可塑性、突触发生、疼痛和兴奋性神经毒性等。研究表明, NMDA 受体主要是由 2 个 NR1 和 2 个 NR2 亚单位装配而成的异四聚体。其中, NR1 亚单位有 8 种转录剪接变体, 是形成功能性 NMDA 受体通道的必需组成部分, 而 NR2 亚单位则起调节亚单位的作用, 包括 NR2a、NR2b、NR2c、NR2d 4 种相关基因。神经系统严重弥漫性损害 (急性意识障碍) 的 NPSLE 患者脑脊液中的抗 NR2 抗体水平异常升高, 并伴有明显的血脑屏障受损^[28]。在 25%~50% 的 SLE 患者血清和脑脊液中可检测到抗双链 DNA/NR2 抗体, 其血清水平与 NPSLE 症状之间存在相关性^[28]。SLE 患者中, 抗双链 DNA 抗体的存在与肾脏受累以及疾病活动度有关, 但其与神经系统受累的关系尚不明确。抗双链 DNA /NR2 抗体的被动转移可导致神经元凋亡。Diamond 等^[29]的研究表明, 抗双链 DNA 抗体可识别 NMDA 受体 NR2a 和 NR2b 区域的特殊序列, 即 DWEYS。DWEYS 免疫活化破坏血脑屏障, 引起海马神经元损伤和记忆丧失^[30]。动物研究表明, NMDA 受体特异性抗体在低浓度时可改变神经突触传递, 在高浓度时可诱导神经元死亡, 这可能解释了为何某些患者的认知功能障碍是短暂的, 而其他患者则是永久性损害^[31]。但抗 NR2 抗体与 NPSLE 之间的关系仍存在争议。有研究发现, 抗 NR2 抗体滴度升高与抑郁及短期记忆学习障碍有关^[32], 也有研究推翻了这种结论^[33-34]。Hanly 等^[22]发现, 检测

抗神经元抗体并未提高 NPSLE 的诊断特异度。

2.7 抗神经节苷脂抗体

神经节苷脂主要分布于神经系统，是细胞外表面的功能性结构，抗神经节苷脂抗体（antiganglioside antibodies, AGA）的异常产生可诱发一系列神经系统免疫性损害。在人体中，神经节苷脂可引起一种与 T 细胞无关的 IgM 反应^[35]。Stojanovich 等^[14]证明抗神经节苷脂抗体可通过与神经节苷脂结合导致神经肌肉阻滞。特异性神经病变（格林-巴利综合征）与抗神经节苷脂抗体之间的相关性已被证实。AGA-IgM 可导致血脑屏障以浓度依赖性和独立于补体的方式渗漏，与神经节苷脂结合形成神经肌肉锁，并可导致多发性硬化等多种神经病。既往研究发现 NPSLE 患者中，AGA-IgG 与偏头痛、痴呆及周围神经病变有关，抗 AGA-IgM 抗体与抑郁症相关^[35]。

2.8 抗 γ -氨基丁酸受体抗体

γ -氨基丁酸（ γ -aminobutyric acid, GABA）作为一种抑制性神经递质起到分子信号的作用，具有多种生理功能。GABA 受体可根据其不同的药理特征分成 GABA-A、GABA-B、GABA-C 3 种类型。GABA-B 受体在大脑和脊髓中广泛表达，在海马、丘脑和小脑中表达最多^[36]，其信号传导与焦虑相关行为、认知过程、信息辨别以及感觉运动控制有关。有研究在 NPSLE 患者血清和脑脊液中发现了高水平的 GABA (B1 和 B2) 受体自身抗体^[9]，提示抗 GABA-B 受体抗体可能与 SLE 疾病活动以及 NPSLE 之间存在正相关关系。

2.9 抗胶质纤维酸性蛋白抗体

胶质纤维酸性蛋白（glial fibrillary acidic protein, GFAP）是一种分子量为 50 kDa 的星形胶质细胞胞浆内丝状蛋白，通过与细胞核和质膜的相互作用稳定细胞骨架和维持星形胶质细胞形态。其已被证明是正常和病理条件下星形细胞起源细胞的最特异标志物。在阿尔茨海默病和多发性硬化患者的肥大胶质细胞及血管周围炎症中，可观察到 GFAP 上调^[37]。Trysberg 等^[38]发现 SLE 患者脑脊液中 GFAP 水平升高，提示 GFAP 可能是诊断和监测 NPSLE 的工具。关于抗 GFAP 抗体与 NPSLE 之间关系的研究报道结论并不一致。有研究报道过 SLE 头痛和嗅觉障碍患者的脑脊液中抗 GFAP 抗体阳性。但 Alessandri 等^[39]发现 SLE 患者血清中抗 GFAP 阳性的 NPSLE 患病率仅为 15.7%，与神经或精神疾病的发病率无显著相关性。两项研究的差异可能来自于脑脊液和血清中抗体水平的差异，GFAP 抗体与 NPSLE 之间的关系仍有待进一步研究。

2.10 抗微管相关蛋白-2 抗体

微管相关蛋白 2 (microtubule associated protein 2, MAP-2) 是一组丰富的细胞骨架成分，主要在神经元中表达，是神经元的重要组成蛋白之一。MAP-2 可调节微管（微丝）的成核和稳定、轴突和树突内的细胞器运输，并参与信号转导调节蛋白如蛋白激酶的锚定。MAP-2 的上述功能在神经元突起的生长、突触可塑性及神经元细胞死亡中起重要作用。抗 MAP-2 抗体可在 SLE 患者，特别是有神经精神症状的患者血清中检测到^[40]。Williams 等^[40]发现 76.5% 的 NPSLE 患者抗 MAP-2 抗体阳性。Yamada 等^[41]发现 33.3% 的 NPSLE 患者脑脊液中可检测到抗 MAP-2 抗体，故其存在对 NPSLE 具有高度特异性，且脑脊液中抗 MAP-2 抗体阳性的 NPSLE 患者急性混乱状态发生率较高。

2.11 抗内皮细胞抗体

抗内皮细胞抗体（anti-endothelial cell antibody, AECA）是一组与不同的内皮细胞抗原反应的异质性抗体，分子量在 10~200 kDa 之间，已在多种自身免疫性疾病中被检测到，并与 SLE 肾炎及血管炎有关^[37]。IgG-AECA 可引起血管内皮损伤，与 SLE 血管损害具有密切关系。AECA 导致内皮细胞损伤的机制可能与该抗体对内皮细胞直接的细胞毒作用、激活并促使内皮细胞凋亡、上调黏附分子及部分细胞因子表达相关。NPSLE 中 AECA 的相关数据很少。Song 等^[42]在 41 例 SLE 患者的队列中发现了 AECA 与疾病活动的关联性，并发现 AECA 与 NPSLE 相关。Meroni 等^[43]发现，14 例 SLE 患者中 5 例中枢神经系统受累的患者 AECA 阳性。此外，有研究报道血清 AECA 阳性与 SLE 患者抑郁等精神异常之间的关系^[44]。

3 小结

血清和脑脊液中不同类型的抗体有可能成为诊断 NPSLE 和监测疾病进展的重要生物标志物（表 1），抗核糖体 P 抗体、aPL、抗神经元抗体等不同类型的抗体可能表明了 NPSLE 独特的病理过程，定期监测这些抗体有助于识别 NPSLE 高风险的 SLE 患者。但因 NPSLE 患者群体的异质性，低患病率导致的小样本是描述 NPSLE 新的潜在生物标志物研究的共同特征之一，这些抗体在 NPSLE 中的病理诊断意义仍需更多的前瞻性研究以评估其预测价值。且除目前证据较多的抗体外，其他一些抗体，如抗甘油醛-3-磷酸脱氢酶抗体、抗神经微丝蛋白抗体等多种抗体可能亦参与了 NPSLE 的发病机制^[35]。为了提高 NPSLE 的

表 1 NPSLE 自身抗体靶点及其相关临床表现

抗体	定位	靶点	神经系统表现	参考文献
抗非特异性细胞成分抗体				
抗核糖体 P 抗体	血清/脑脊液	全身	精神病、抑郁症	[14, 16]
抗 Sm 抗体	血清/脑脊液	全身	癫痫、精神病	[17]
抗 SmD1 抗体	血清/脑脊液	全身	癫痫	[20]
抗磷脂抗体	血清/脑脊液	全身	癫痫、舞蹈病、痴呆、精神病、抑郁症、认知功能障碍、偏头痛	[21]
抗神经元成分抗体				
抗神经元抗体	血清	神经系统	认知功能障碍	[26-27]
抗 NR2 抗体	血清/脑脊液	神经系统	认知功能障碍、抑郁症	[28, 33-34]
抗神经节苷脂抗体	血清/脑脊液	神经系统	偏头痛、认知功能障碍、抑郁症、周围神经病变	[35]
抗 γ -氨基丁酸受体抗体	血清/脑脊液	神经系统	急性混乱状态	[9]
抗胶质纤维酸性蛋白抗体	血清	神经系统	器质性脑病表现	[39]
抗微管相关蛋白-2 抗体	血清	神经系统	精神病、癫痫、神经病、脑炎	[40]
抗内皮细胞抗体	血清/脑脊液	全身	精神病、抑郁症	[42]

NPSLE：神经精神性狼疮

诊断水平，为患者提供更好的靶向治疗，未来仍需开展更多高质量的临床研究，探索和验证更具疾病特异性的自身抗体。

参 考 文 献

- [1] Rhiannon JJ. Systemic Lupus Erythematosus Involving the Nervous System: Presentation, Pathogenesis, and Management [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2008, 34: 356-360.
- [2] The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes [J]. Arthritis Rheum, 1999, 42: 599-608.
- [3] Magro-Checa C, Steup-Beekman GM, Huijzinga TW, et al. Laboratory and Neuroimaging Biomarkers in Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Where Do We Stand, Where To Go? [J]. Front Med (Lausanne), 2018, 5: 340.
- [4] Hanly JG, Kozora E, Beyea SD, et al. Nervous System Disease in Systemic Lupus Erythematosus: Current Status and Future Directions [J]. Arthritis Rheumatol, 2019, 71: 33-42.
- [5] Postal M, Costallat LT, Appenzeller S. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology and management [J]. CNS Drugs, 2011, 25: 721-736.
- [6] Hanly JG. Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE [J]. Nat Rev Rheumatol, 2014, 10: 338-347.
- [7] Bertsias GK, Boumpas DT. Pathogenesis, diagnosis and management of neuropsychiatric SLE manifestations [J]. Nat Rev Rheumatol, 2010, 6: 358-367.
- [8] Weiner SM, Klein R, Berg PA. A longitudinal study of autoantibodies against central nervous system tissue and gangliosides in connective tissue diseases [J]. Rheumatol Int, 2000, 19: 83-88.
- [9] Tsuchiya H, Haga S, Takahashi Y, et al. Identification of

novel autoantibodies to GABA (B) receptors in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus [J]. Rheumatology (Oxford), 2014, 53: 1219-1228.

- [10] Ho RC, Thiagu C, Ong H, et al. A meta-analysis of serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus [J]. Autoimmunity Reviews, 2016, 15: 124-138.
- [11] Karassa FB, Afeltra A, Ambrozic A, et al. Accuracy of anti-ribosomal P protein antibody testing for the diagnosis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: an international meta-analysis [J]. Arthritis Rheum, 2006, 54: 312-324.
- [12] Tay SH, Fairhurst AM, Mak A. Clinical utility of circulating anti-N-methyl-d-aspartate receptor subunits NR2A/B antibody for the diagnosis of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome: An updated meta-analysis [J]. Autoimmun Rev, 2017, 16: 114-122.
- [13] Bravo-Zehnder M, Toledo EM, Segovia-Miranda F, et al. Anti-ribosomal P protein autoantibodies from patients with neuropsychiatric lupus impair memory in mice [J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67: 204-214.
- [14] Stojanovich L, Zandman-Goddard G, Pavlovich S, et al. Psychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus [J]. Autoimmun Rev, 2007, 6: 421-426.
- [15] Kiss E, Shoenfeld Y. Are anti-ribosomal P protein antibodies relevant in systemic lupus erythematosus? [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2007, 32: 37-46.
- [16] Sciascia S, Bertolaccini ML, Roccatello D, et al. Autoantibodies involved in neuropsychiatric manifestations associated with systemic lupus erythematosus: a systematic review [J]. J Neurol, 2014, 261: 1706-1714.
- [17] Hirohata S, Sakuma Y, Yanagida T, et al. Association of cerebrospinal fluid anti-Sm antibodies with acute confusional state in systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Res Ther, 2014, 16: 450.

- [18] Ishizaki J, Saito K, Nawata M, et al. Low complements and high titre of anti-Sm antibody as predictors of histopathologically proven silent lupus nephritis without abnormal urinalysis in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, 54: 405-412.
- [19] Ou Y, Sun D, Sharp GC, et al. Screening of SLE sera using purified recombinant Sm-D1 protein from a baculovirus expression system [J]. *Clin Immunol Immunopathol*, 1997, 83: 310-317.
- [20] Hu C, Li M, Liu J, et al. Anti-SmD1 antibodies are associated with renal disorder, seizures, and pulmonary arterial hypertension in Chinese patients with active SLE [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 7617.
- [21] Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368: 1033-1044.
- [22] Chi CM, Lau CS, Wong R. Neuropsychiatric manifestations and their clinical associations in southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus [J]. *J Rheumatol*, 2001, 28: 766-771.
- [23] Hanly JG, Harrison MJ. Management of neuropsychiatric lupus [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2005, 19: 799-821.
- [24] Ezeoke A, Mellor A, Buckley P, et al. A systematic, quantitative review of blood autoantibodies in schizophrenia [J]. *Schizophrenia Research*, 2013, 150: 245-251.
- [25] Tin SK, Xu Q, Thumboo J, et al. Novel brain reactive autoantibodies: prevalence in systemic lupus erythematosus and association with psychoses and seizures [J]. *J Neuroimmunol*, 2005, 169: 153-160.
- [26] Mostafa GA, Nazif HK, El-Shahawi HH, et al. Antineuronal antibodies and electroneurophysiological studies in pediatric patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2010, 20: 192-199.
- [27] Greenwood DLV, Gitlits VM, Alderuccio F, et al. Autoantibodies in Neuropsychiatric Lupus [J]. *Autoimmunity*, 2002, 35: 79-86.
- [28] Hirohata S, Arinuma Y, Yanagida T, et al. Blood-brain barrier damages and intrathecal synthesis of anti-N-methyl-D-aspartate receptor NR2 antibodies in diffuse psychiatric/neuro-psychological syndromes in systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16: R77.
- [29] Diamond B, Volpe BT. A model for lupus brain disease [J]. *Immunol Rev*, 2012, 248: 56-67.
- [30] Diamond B, Bloom O, Al AY, et al. Moving towards a cure: blocking pathogenic antibodies in systemic lupus erythematosus [J]. *J Intern Med*, 2011, 269: 36-44.
- [31] Faust TW, Chang EH, Kowal C, et al. Neurotoxic lupus autoantibodies alter brain function through two distinct mechanisms [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107: 18569-18574.
- [32] Omdal R, Brokstad K, Waterloo K, et al. Neuropsychiatric disturbances in SLE are associated with antibodies against NMDA receptors [J]. *Eur J Neurol*, 2005, 12: 392-398.
- [33] Hanly JG, Robichaud J, Fisk JD. Anti-NR2 glutamate receptor antibodies and cognitive function in systemic lupus erythematosus [J]. *J Rheumatol*, 2006, 33: 1553-1558.
- [34] Harrison MJ, Ravdin LD, Lockshin MD. Relationship between serum NR2a antibodies and cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54: 2515-2522.
- [35] Zandman-Goddard G, Chapman J, Shoenfeld Y. Autoantibodies Involved in Neuropsychiatric SLE and Antiphospholipid Syndrome [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2007, 36: 297-315.
- [36] Terunuma M. Diversity of structure and function of GABAB receptors: a complexity of GABAB-mediated signaling [J]. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 2018, 94: 390-411.
- [37] Valesini G, Alessandri C, Celestino D, et al. Anti-endothelial antibodies and neuropsychiatric systemic lupus erythematosus [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1069: 118-128.
- [38] Trysberg E, Nylen K, Rosengren LE, et al. Neuronal and astrocytic damage in systemic lupus erythematosus patients with central nervous system involvement [J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48: 2881-2887.
- [39] Alessandri C, Conti F, Valesini G. Role of anti-glial fibrillary acidic protein antibodies in the pathogenesis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus should be clarified: comment on the article by Trysberg et al [J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50: 1698-1699, 1699.
- [40] Williams RJ, Sugiura K, Tan EM. Antibodies to microtubule-associated protein 2 in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50: 1239-1247.
- [41] Yamada Y, Nozawa K, Nakano S, et al. Antibodies to microtubule-associated protein-2 in the cerebrospinal fluid are a useful diagnostic biomarker for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus [J]. *Mod Rheumatol*, 2016, 26: 562-568.
- [42] Song J, Park YB, Lee WK, et al. Clinical associations of anti-endothelial cell antibodies in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Rheumatol Int*, 2000, 20: 1-7.
- [43] Meroni PL, Tincani A, Sepp N, et al. Endothelium and the brain in CNS lupus [J]. *Lupus*, 2003, 12: 919-928.
- [44] Conti F, Alessandri C, Bompane D, et al. Autoantibody profile in systemic lupus erythematosus with psychiatric manifestations: a role for anti-endothelial-cell antibodies [J]. *Arthritis Res Ther*, 2004, 6: R366-R372.

(收稿日期：2020-02-23)