

· 综述 ·

慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病的研究进展

马翠莉¹ 王玉忠²¹济宁医学院临床医学院, 济宁 272029; ²济宁医学院附属医院神经内科, 济宁 272029

通信作者: 王玉忠, Email: wangyuzhong_ni@163.com

【摘要】 慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病(CIDP)是一种由细胞免疫和体液免疫共同介导的、累及周围神经系统的慢性自身免疫性疾病, 常见临床表现为肢体无力和感觉障碍, 电生理和病理检查以脱髓鞘为主要特征。CIDP的一线治疗包括糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白和血浆置换。部分患者对现有的免疫治疗效果差、预后不良。文中综述了近年来国内外在 CIDP 的发病机制、诊断和治疗方面取得的进展, 旨在为 CIDP 的临床诊治提供参考。

【关键词】 多发性神经根性神经病, 慢性感染性脱髓鞘性; 生物学标记; 诊断; 发病机制

Research advances in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy

Ma Cuili¹, Wang Yuzhong²¹Jining Medical College Clinical School of Medicine, Jining 272029, China; ²Department of Neurology, Jining Medical College Affiliated Hospital, Jining 272029, China

Corresponding author: Wang Yuzhong, Email: wangyuzhong_ni@163.com

【Abstract】 Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) is a chronic autoimmune disease affecting the peripheral nervous system mediated by cellular and humoral immunity, characterized by limb weakness and sensory impairment. The main feature of CIDP by electrophysiological and pathological examinations is the demyelination of peripheral nerves. First-line treatment for CIDP includes glucocorticoids, intravenous immunoglobulins, and plasmapheresis. Some patients respond to current treatment not well and have a poor prognosis. Progress in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of CIDP worldwide was reviewed in this article, aiming to provide references for the clinical diagnosis and treatment of CIDP.

【Key words】 Polyradiculoneuropathy, chronic inflammatory demyelinating; Biological markers; Diagnosis; Pathogenesis

Conflicts of interest: None declared

慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病(chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, CIDP)是一种临床上相对少见的、自身免疫介导的慢性周围神经病, 典型的 CIDP 表现为持续性进展超过 8 周的对称性四肢无力和感觉障碍, 少数患者可表现为急性起病的形式或症状不对称的变异型。多数患者在应用免疫治疗如静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)、血浆置换、类固醇激素等后可获得临床缓解。然而, 相当部分的患者在初期的免疫治疗后需要长期的激素或其他免疫抑制剂维持治疗, 少数患者在积极的免疫维持治疗后仍反复发作而遗留

严重的残疾或因长期应用免疫抑制剂引发并发症而预后较差。CIDP 的诊断和治疗目前仍是临床上面临的挑战, 原因在于该病缺乏特异性的诊断手段和分子标志物, 目前也没有廉价、高效且不良反应少的治疗措施。近年来国内外围绕 CIDP 的基础和临床研究均取得了一定的进展, 笔者在 PubMed 数据库中以“chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy” AND “pathogenesis” “chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy” AND “treatment” 以及 “chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy” AND “molecular markers” 检索了自建库至 2022 年 3 月发表的相关文献, 从

DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220613-00478

收稿日期 2022-06-13 本文编辑 郑晴

引用本文: 马翠莉, 王玉忠. 慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病的研究进展[J]. 中华神经科杂志, 2023, 56(2): 233-240. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220613-00478.



CIDP 的发病机制、临床诊断和治疗方面取得的进展进行综述,旨在为临床工作提供诊疗思路。

一、发病机制

CIDP 是一种由细胞免疫和体液免疫共同介导的周围神经病^[1]。当外源性或内源性的周围神经特异性抗原通过抗原提呈细胞启动人体自身免疫反应,导致髓鞘特异性的自身免疫性抗体产生和巨噬细胞向周围神经浸润,继而引起髓鞘囊泡化和巨噬细胞吞噬髓鞘,最终导致 CIDP 的发病^[2-4];然而,CIDP 中启动自身免疫反应的靶抗原目前尚不明确,其具体机制仍需进一步探讨。

近年来针对 CIDP 发病机制的一个重要进展是抗郎飞结区和结旁区蛋白抗体的发现,这些靶蛋白包括位于郎飞结区的神经束蛋白(neurofascin, NF)186/NF140、位于结旁区的 NF155、接触蛋白 1(contactin 1, CNTN1)及接触蛋白相关蛋白 1(contactin associated protein 1, CASPR1)。其中 NF186/NF140 通过与施万细胞微绒毛上的神经元细胞黏附分子(neuronal cell adhesion molecule, NrCAM)结合以维持郎飞结的稳定和 Na⁺通道的聚集,而 NF155 与 CNTN1 和 CASPR1 共同形成复合体,其作用是将结区的 Na⁺通道和近结旁区的 K⁺通道分隔开来,并将髓鞘锚定在轴突膜上^[5-7](图 1)。CIDP 患者中结区和结旁区蛋白抗体以 IgG4 亚型为主,与其他类型 IgG 抗体的区别在于 IgG4 抗体不能激活补体^[8,9]。动物实验结果表明,抗结区和结旁区蛋白抗体可以直接与周围神经中的靶蛋白结合、破坏郎飞结区和结旁区的结构稳定性,从而引发周围神经脱髓鞘^[5]。临床资料表明,抗结区和结旁区蛋白抗体阳性与抗体阴性的 CIDP 患者在临床表现、对免疫治疗的疗效上存在一定的差异,例如:50%~80% 的 CIDP 患者中可出现双上肢远端的姿势性震颤和动作性震颤,而抗 NF155 IgG 阳性和抗 CNTN1 IgG 抗体阳性 CIDP 患者可出现头部和下肢的震颤;抗 NF155 IgG 阳性的 CIDP 好发于年轻人;抗结区和结旁区蛋白抗体阳性的 CIDP 通常对激素和血浆置换敏感,而对 IVIG 疗效较差^[10-15]。

目前常用的结区和结旁区相关蛋白抗体检测方法包括基于组织底物的实验(tissue based assay, TBA)法、基于细胞底物的实验(cell based assay, CBA)法和酶联免疫吸附测定。世界范围内,郎飞结区和结旁区相关蛋白抗体在 CIDP

患者中总体的阳性率为 10%~15%。基于 CBA 法,一项日本的队列研究发现,18%(9/50)的日本 CIDP 患者抗 NF155 IgG 阳性^[16],而一项来自法国、西班牙、意大利的多中心研究发现仅 4%(9/246)的患者抗 NF155 IgG 阳性^[15]。笔者团队曾报道中国 CIDP 患者中抗 NF155 IgG 的阳性率为 21%(6/29, TBA 联合 CBA 法)^[17]。不同种类抗体阳性的患者在致病机制、临床表现、治疗及预后等方面往往存在差异^[12],阐明不同亚型的特点有助于对 CIDP 的多免疫靶点和异质性加深了解,促进个体化诊疗。

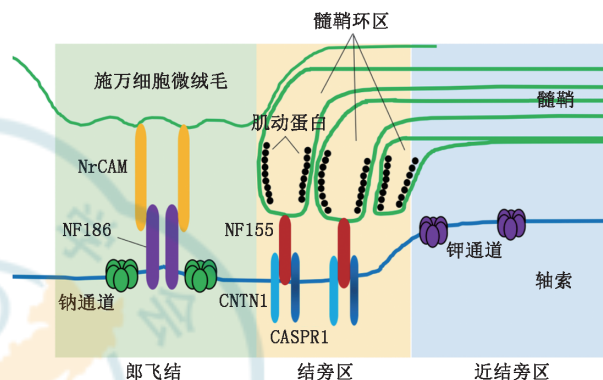


图 1 人类周围神经郎飞结、结旁区和近结旁区中的神经束蛋白(NF)186、NF155、接触蛋白 1(CNTN1)、接触蛋白相关蛋白 1(CASPR1)和神经元细胞黏附分子(NrCAM)分布模式图(本图为作者原创)

Figure 1 Distribution patterns of neurofascin (NF) 186, NF155, contactin 1 (CNTN1), contactin associated protein 1 (CASPR1) and neuronal cell adhesion molecule (NrCAM) at the nodes of Ranvier, paranodes and juxtaparanodes of human peripheral nerve (This picture is original by the authors)

二、临床表现

根据临床表现的不同,CIDP 分为经典型和变异型^[1, 18](表 1^[8, 19-20])。除常见临床表现之外,部分 CIDP 患者常伴有其他少见的症状(以抗郎飞结区/结旁区抗体阳性患者多见;表 2)。

三、病理学表现

典型的 CIDP 患者其病变神经可见节段性脱髓鞘、巨噬

表 1 慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病的临床分型及其特征^[8, 19-20]

Table 1 Clinical classification and characteristics of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy^[8, 19-20]

分类	分型	临床症状	症状分布	比例
经典型	感觉-运动型	慢性起病,运动、感觉均受累	对称分布,近端重于远端	50%以上
	急性型	急性或亚急性起病,运动、感觉均受累	对称分布,近远端无差异	约 18%
变异型	多灶型	慢性起病,运动、感觉均受累,可伴面瘫等脑神经受累症状	不对称分布,远端重于近端,上肢重于下肢	8%~15%
	局灶型	慢性起病,缓慢进展,运动、感觉均受累	累及臂丛或腰骶丛,单肢的 1 根或多根神经,近远端无差异,上下肢无差异	约 2%
	远端为著型	慢性起病,感觉症状重于运动症状	对称分布,远端重于近端	2%~17%
	运动为著型	慢性起病,运动症状为主	对称分布,近远端无差异	4%~10%
	感觉为著型	慢性起病,感觉症状为主,可有感觉性共济失调(慢性免疫性多发性感觉神经根病)	对称分布,远端重于近端,上肢重于下肢	4%~35%

表 2 抗郎飞结区和结旁区蛋白抗体阳性慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病患者的临床特征
Table 2 Clinical features of patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy seropositive for autoantibodies against the proteins at the nodes of Ranvier and paranodes

靶抗原	抗体亚型	临床表现	病理改变	治疗预后
NF155	IgG4	年轻人多见,亚急性,运动症状重于感觉,对称分布,远端重于近端,可有感觉性共济失调、震颤	典型脱髓鞘改变,可有轴索损害	血浆置换和利妥昔单抗有效,部分患者激素有效,IVIg效果差
CNTN1	IgG4	亚急性起病,感觉性共济失调	以脱髓鞘为主,可有早期轴索损害	大部分激素有效,利妥昔单抗可能有效,大部分对IVIg效果差
CASPR1	IgG4	亚急性起病,运动症状重于感觉症状,对称分布,远端重于近端,可有神经性疼痛	无典型脱髓鞘改变,存在钾离子通道弥散	激素和利妥昔单抗有效,IVIg效果差
NF186/NF140	IgG4	亚急性起病,感觉运动对称性受累,可有感觉性共济失调、脑神经受累	存在钠离子通道弥散	IVIg和激素治疗有效,利妥昔单抗可能有效

注: NF: 神经束蛋白; CNTN1: 接触蛋白 1; CASPR1: 接触蛋白相关蛋白 1; IVIG: 静脉注射免疫球蛋白

细胞浸润以及施万细胞增生形成洋葱球结构等病理现象。日本学者在同一份活组织检查标本中观察到了巨噬细胞吞噬髓鞘的不同阶段,包括:巨噬细胞穿过有髓神经纤维周围的基底膜并包绕有髓纤维,然后巨噬细胞伪足剥离髓鞘板层,同时髓鞘发生囊泡化,巨噬细胞完成髓鞘吞噬后再次穿过基底膜逃逸^[1, 21-22]。在个别 CIDP 患者的神经活组织检查结果中,巨噬细胞总是选择性作用于某些特定位置如郎飞结区、结旁区以启动脱髓鞘过程,出现髓鞘末端环与轴索分离等独特的病理表现,其原因可能为这些位点的特定分子与巨噬细胞表面的受体能特异性结合^[22-25]。图 2 概括了自身免疫性抗体和巨噬细胞共同介导的 CIDP 中脱髓鞘的过程。

四、电生理表现

神经电生理检查是诊断 CIDP 的主要手段。然而, Liberatore 等^[26]在 535 例确诊的 CIDP 患者中发现,约 12.5% 的患者电生理检查结果不符合欧洲神经病学学会/周围神经协会诊断标准,但根据脑脊液结果、复发病程及对免疫治疗有效等支持诊断依据依然可以做出诊断^[26-27]。Chaudhary 等^[28]发现在导致 CIDP 误诊、漏诊的因素中,电生理检查判断失误是其主要原因。因此,在神经电生理未见异常或不满足 CIDP 诊断标准的可疑患者中仔细评估患者病史和临床表现,排除其他可能导致神经病变的病因,积极寻找可能的 CIDP 支持性诊断证据,能够极大地减少误诊,从而使患者得到及时、有效的治疗。

五、影像学表现

利用超声和磁共振对 CIDP 患者病变的神经进行定性和定量的观察是近年来 CIDP 相关研究的重要进展。对 CIDP 患者不同神经的特定位置进行超声和磁共振检查可发现神经横截面积增大的现象,影像学改变有时可以在 CIDP 发病早期先于电生理提供支持诊断证据^[29-30]。有研究者利用磁共振检查最先发现 CIDP 患者脊神经根和四肢周围神经存在弥漫性肥大^[31-33];亦有研究者在高分辨超声下也发现 CIDP 患者臂丛神经出现弥漫性肥厚和低回声^[34-37]。在定性的基础上,Shah 等^[38]利用磁共振量化了腰骶神经根的横截面积,发现 CIDP 患者以 L5 和 S1 神经根肥大最为明显;我国华山医院 Wu 等^[39]发现 L5 和 S1 神经根横截面积较

大和信号强度较高与下肢胫神经和腓肠神经脱髓鞘有关,即可以通过腰骶神经根的形态学变化反映下肢运动和感觉神经的传导功能的异常。Su 等^[40]在 CIDP 患者中发现迷走神经对称性肥大,这或可解释 CIDP 患者出现自主神经功能障碍的原因。Herraets 等^[41]对 100 例临床怀疑慢性炎症性周围神经病患者进行超声和电生理检查,选取 C5~7 神经根及正中神经测量其横截面积,发现超声相较于电生理检查对 CIDP 的诊断敏感度高但特异性较低。因此,影像学检查更适合周围神经病患者中可疑 CIDP 的筛查工作。当影像学检查发现神经增粗时,必须在临床和电生理检查基础上同时排除其他疾病,如多灶性运动神经病、遗传性运动感觉神经病等,才可诊断 CIDP^[42]。

六、治疗

目前临床上针对 CIDP 患者的治疗分为一线和二线治疗:前者包括皮质类固醇、IVIg 和血浆置换,其中皮质类固醇和传统的血浆置换在 CIDP 治疗中的应用并无实质性的研究进展,文中主要关注 IVIg 和血浆置换的替代治疗——免疫吸附^[43]。CIDP 的二线治疗包括免疫抑制剂/调节剂、单克隆抗体及造血干细胞治疗。临床资料表明,有 20% 的 CIDP 患者为难治性,即对包括皮质类固醇、IVIg、血浆置换及免疫抑制剂/调节剂在内的 2 种及 2 种以上的治疗效果不明显甚至无效^[44]。

1. 免疫吸附:免疫吸附是近些年兴起的一种 CIDP 新型治疗方式,目前认为其可以作为血浆置换的替代性治疗,其优势在于能够通过吸附器选择性地清除免疫球蛋白,而其他血浆蛋白如凝血因子得到了最大限度的保留,并且免疫吸附不需要白蛋白作为置换液回输入体内,从而减少了出血和过敏反应等并发症的发生概率^[45],但因价格昂贵而临床应用并不广泛。有研究者认为免疫吸附对抗郎飞结区/结旁区抗体阳性的 CIDP 患者治疗效果最好^[46-47],但 Davies 等^[46]发现抗体是否阳性与治疗效果不存在必然联系。值得注意的是,无论传统的血浆置换还是新兴的免疫吸附,CIDP 患者体内的自身免疫性抗体仍会持续产生导致其治疗效果均无法长期维持,因此需进行周期性的治疗。

2. IVIg:作为一线治疗措施,IVIg 治疗 CIDP 的疗效早已被充分证实。临床上按照 2.0 g/kg 的剂量,分 2~5 d 静脉

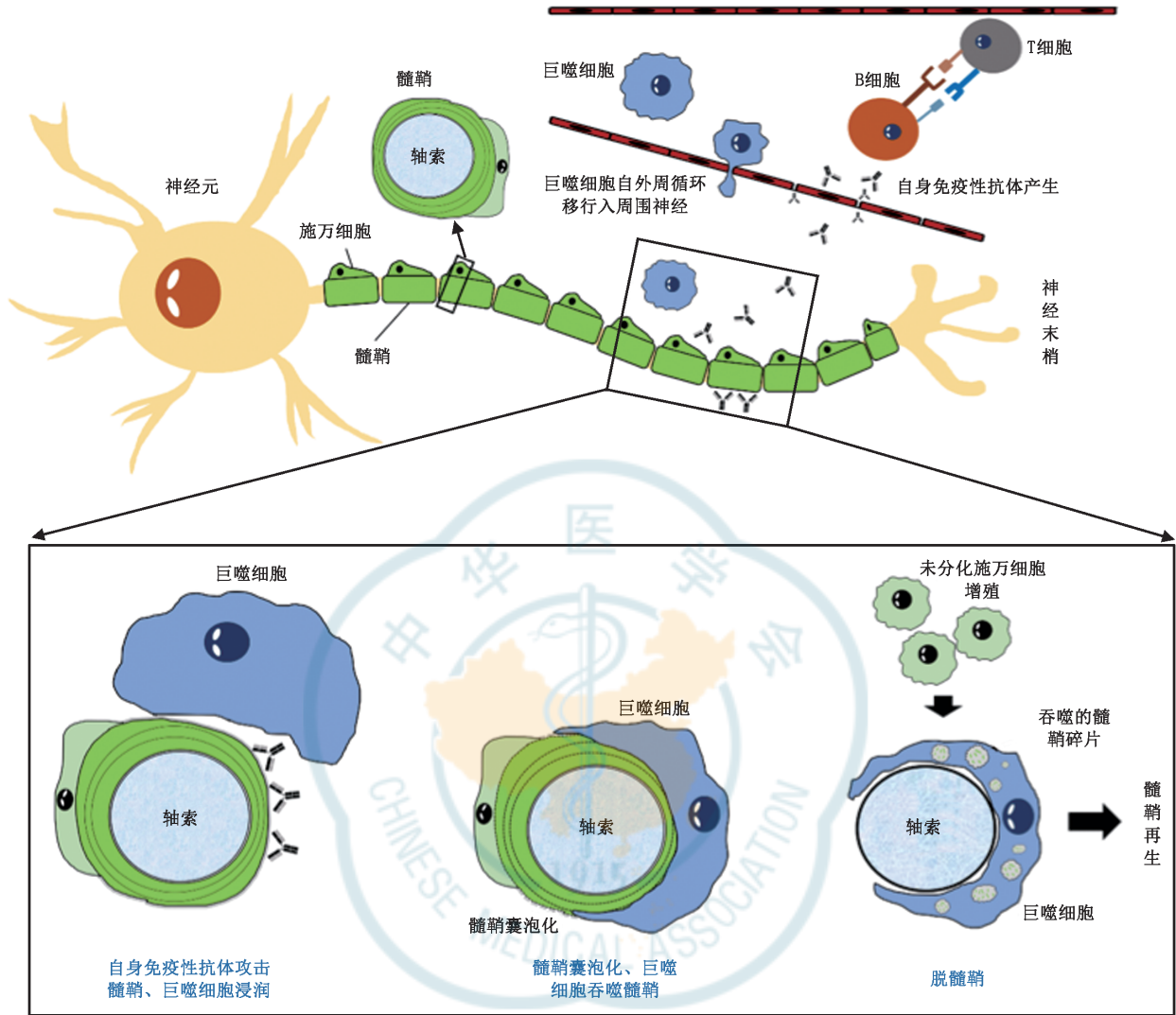


图2 慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病患者周围神经脱髓鞘的模式图。如图所示,外源性或内源性因素通过抗原提呈细胞启动自身免疫性反应,导致周围神经髓鞘靶向性的自身免疫性抗体产生和巨噬细胞浸润,继而引起髓鞘囊泡化和巨噬细胞吞噬髓鞘,最终导致周围神经脱髓鞘(本图为作者原创)

Figure 2 Model diagram of peripheral nerve demyelination in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. As shown in this figure, exogenous or endogenous factors initiate an autoimmune response through antigen-presenting cells, resulting in the production of autoimmune antibodies targeting the myelin sheath and macrophage infiltration into the peripheral nerve, which causes myelin vesiculation and macrophage phagocytosis, eventually leading to demyelination of peripheral nerve (This picture is original by the authors)

给药;完成第一疗程后,大多数患者需要定期的IVIG维持治疗。欧洲神经病学学会/周围神经协会推荐IVIG维持剂量为每3周1 g/kg^[48],但目前最佳的维持剂量和治疗间隔并无统一标准。在临床实践中,可根据患者实际情况决定使用剂量及治疗间隔,否则可能出现治疗不足或过度的情况。2018年,美国食品和药物管理局批准临床应用皮下注射免疫球蛋白(subcutaneous immunoglobulin, SCIG)用于CIDP的治疗,这为CIDP患者在维持治疗阶段提供了更多选择^[49]。2017年,van Schaik等^[50]首次探讨了SCIG作为CIDP患者的长期维持治疗的可能性,共有172例CIDP患者经过12周的IVIG依赖性试验阶段、13周的IVIG再稳定阶段以及24周的SCIG阶段;SCIG阶段分别以每周0.4 g/kg和0.2 g/kg

给药剂量分为高、低剂量组。在IVIG稳定期结束时和24周SCIG阶段结束后研究者对所有纳入病例进行评估,发现2种剂量的SCIG疗法均能有效维持疾病稳定防止复发,但目前没有相关证据表明SCIG可以单独起效,故其仅能作为IVIG后的维持治疗^[50]。2020年Allen等^[51]对SCIG和IVIG在不良反应、给药频率和剂量、患者个人偏好、给药浓度剂量和部位、经济成本方面进行了大型系统的比较分析,发现二者并无实质差别,应根据患者个体情况做出合适的选择。

3. 免疫抑制剂/免疫调节剂:目前在临床研究和临床实践中应用的免疫抑制剂/调节剂主要包括硫唑嘌呤、环磷酰胺、环孢素、甲氨蝶呤、吗替麦考酚酯、干扰素、他克莫司、西罗莫司、芬戈莫德、硼替佐米、氨基吡啶、氟达拉滨、阿巴西

普等^[44, 52-54]。这些免疫抑制剂/调节剂一般用于 CIDP 患者激素治疗后的维持治疗,然而目前针对上述免疫抑制剂疗效的研究普遍存在样本量小的缺点,其对于 CIDP 的疗效尚缺乏大样本量验证。

4. 单克隆抗体及其他:单克隆抗体是指由单一 B 细胞克隆产生的抗单一抗原表位的抗体,具有高度特异性,目前临床上已经用于治疗 CIDP 的单克隆抗体包括利妥昔单抗(rituximab, RTX)、奥瑞珠单抗(ocrelizumab, ORC)、奥法妥木单抗(ofatumumab)、阿妥珠单抗(obinutuzumab)、纳他珠单抗(natalizumab)等,其中以针对 CD20 靶向性清除 B 细胞的 RTX 在 CIDP 中的治疗应用最为广泛。RTX 是一种人鼠嵌合性抗 CD20 单抗,其与 B 细胞表面的 CD20 结合后激活免疫系统特异性杀伤 CD20 阳性 B 细胞,从而减少致病性抗体产生。2011 年, Benedetti 等^[55]报道了 13 例 CIDP 患者中 9 例经 RTX 治疗后症状有所改善,其疗效可维持 2~12 个月。2020 年, Muley 等^[56]报道了 11 例难治性 CIDP 患者经 RTX 治疗后残疾评分和肢体功能均显著改善。与传统的血浆置换和 IVIG 相比, RTX 治疗减少了输液频率且费用大大降低^[56],但个别患者在 RTX 治疗后出现抗 RTX 抗体而导致其治疗效果欠佳^[57]。国内外研究发现,抗郎飞结区/结旁区蛋白抗体阳性的 CIDP 患者往往 IVIG 治疗效果差,该类 CIDP 患者使用 RTX 后体内抗体滴度明显降低,症状显著改善且预后良好^[58-59]。奥瑞珠单抗是一种较 RTX 人源化更高的抗 CD20 抗体,目前仅有个案报道证实其在 CIDP 中的治疗价值,其确切的疗效尚需大样本量的研究证明^[60]。2015 年 Vallat 等^[61]报道 3 例难治型 CIDP 患者使用纳他珠单抗后,症状有所改善或趋于稳定。阿仑单抗是一种人源性抗 CD52 单抗,2010 年一项临床结果研究显示,7 例 CIDP 患者中有 4 例使用阿仑单抗后症状改善,2 例达到完全缓解^[62]。巴托利单抗是一种全人源单克隆抗体,通过阻断新生儿 Fc 受体与 IgG 相互作用,减少致病性 IgG 抗体的再循环而加速其清除。2021 年巴托利单抗被国家药品监督管理局批准进入 CIDP 的 II 期临床试验,其疗效尚需验证。由此可见,多数单抗类药物在 CIDP 中的治疗应用仍处于个案报道、小样本量研究或临床试验阶段,其疗效尚不确切,尚缺乏大样本量的循证学证据,针对一线治疗无效的 CIDP 患者可以尝试应用。

5. 造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT): HSCT 目前主要用于治疗难治性 CIDP,首先通过大剂量放疗消除自身致病性免疫细胞,而后回输自体造血干细胞,重建对自身免疫耐受的新免疫系统,以达到治疗 CIDP 患者的目的。据统计在 2002—2018 年间,全球约有 70 例难治性 CIDP 患者接受 HSCT 治疗,其临床症状、电生理检查结果以及神经功能评分均有改善,且总体的复发频率均有不同程度的下降;HSCT 治疗后出现的并发症如药物的不良反应、移植后免疫功能低下引起的病毒和细菌感染等,大多可通过相应的治疗得到改善。因此, HSCT 治疗难治性 CIDP 总体上是安全、可行的,但其疗效和

风险尚需大样本量研究证实^[63]。通常选择患者的外周血干细胞进行 HSCT,移植后的患者须在 HSCT 后再生障碍期,即移植后至少 100 d 内接受适当的措施以预防感染。

七、总结与展望

近年来,国内外的学者在 CIDP 的发病机制、诊断及治疗等方面均取得了一定的进展。自身免疫性抗体和巨噬细胞共同介导了 CIDP 患者周围神经中脱髓鞘的过程。抗郎飞结区和结旁区蛋白抗体阳性的患者表现出与抗体阴性患者显著不同的临床特征和免疫治疗反应,使得 CIDP 的临床分型及诊治更加复杂多样。值得一提的是,欧洲最新指南提出将抗郎飞结区和结旁区蛋白抗体阳性的 CIDP 排除出 CIDP 谱系^[64],该意见尚未得到全球范围内的响应和认可。笔者认为该修订尚需商榷,例如: Miller-Fisher 综合征患者表现出不同于经典的吉兰-巴雷综合征临床表现和特异性的抗 GQ1b 抗体,而其仍然属于吉兰-巴雷综合征谱系疾病。在治疗上,现有的免疫治疗大多花费高且相当部分的患者治疗效果欠佳,新兴的免疫抑制剂和单克隆抗体对小部分 CIDP 患者效果良好,但仍需大样本研究证明。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 马翠莉:文献检索、论文撰写;王玉忠:论文选题、论文撰写指导、批评性审阅

参 考 文 献

- [1] Mathey EK, Park SB, Hughes RA, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015, 86(9): 973-985. DOI: 10.1136/jnnp-2014-309697.
- [2] Vallat JM, Mathis S, Vegezzi E, et al. Antibody- and macrophage-mediated segmental demyelination in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical, electrophysiological, immunological and pathological correlates[J]. Eur J Neurol, 2020, 27(4): 692-701. DOI: 10.1111/ene.14133.
- [3] Wolbert J, Cheng MI, Meyer zu Horste G, et al. Deciphering immune mechanisms in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies[J]. JCI Insight, 2020, 5(3): e132411. DOI: 10.1172/jci.insight.132411.
- [4] Schroder JM, Krucke W. Ultrastructure of experimental allergic neuritis in the rabbit[J]. Acta Neuropathol, 1970, 14(4): 261-283. DOI: 10.1007/BF00685783.
- [5] Manso C, Querol L, Lleixa C, et al. Anti-neurofascin-155 IgG4 antibodies prevent paranodal complex formation *in vivo*[J]. J Clin Invest, 2019, 129(6): 2222-2236. DOI: 10.1172/JCI124694.
- [6] Devaux JJ, Odaka M, Yuki N. Nodal proteins are target antigens in Guillain-Barre syndrome [J]. J Peripher Nerv Syst, 2012, 17(1): 62-71. DOI: 10.1111/j. 1529-8027. 2012.00372.x.
- [7] Querol L, Devaux J, Rojas-Garcia R, et al. Autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies: diagnostic and therapeutic implications[J]. Nat Rev Neurol, 2017, 13(9): 533-547. DOI: 10.1038/nrneurol.2017.84.

- [8] Lehmann HC, Burke D, Kuwabara S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019, 90(9): 981-987. DOI: 10.1136/jnnp-2019-320314.
- [9] Labasque M, Hivert B, Nogales-Gadea G, et al. Specific contactin N-glycans are implicated in neurofascin binding and autoimmune targeting in peripheral neuropathies[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(11): 7907-7918. DOI: 10.1074/jbc.M113.528489.
- [10] Saifee TA, Schwingenschuh P, Reilly MM, et al. Tremor in inflammatory neuropathies[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84(11): 1282-1287. DOI: 10.1136/jnnp-2012-303013.
- [11] Doppler K, Appeltshausen L, Villmann C, et al. Auto-antibodies to contactin-associated protein 1 (Caspr) in two patients with painful inflammatory neuropathy[J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 10): 2617-2630. DOI: 10.1093/brain/aww189.
- [12] Cortese A, Lombardi R, Briani C, et al. Antibodies to neurofascin, contactin-1, and contactin-associated protein 1 in CIDP: clinical relevance of IgG isotype[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 7(1): e639. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000639.
- [13] Tang L, Huang Q, Qin Z, et al. Distinguish CIDP with autoantibody from that without autoantibody: pathogenesis, histopathology, and clinical features[J]. *J Neurol*, 2021, 268(8): 2757-2768. DOI: 10.1007/s00415-020-09823-2.
- [14] Miura Y, Devaux JJ, Fukami Y, et al. Contactin 1 IgG4 associates to chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with sensory ataxia[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 6): 1484-1491. DOI: 10.1093/brain/awv054.
- [15] Delmont E, Manso C, Querol L, et al. Autoantibodies to nodal isoforms of neurofascin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy[J]. *Brain*, 2017, 140(7): 1851-1858. DOI: 10.1093/brain/awx124.
- [16] Ogata H, Yamasaki R, Hiwatashi A, et al. Characterization of IgG4 anti-neurofascin 155 antibody-positive polyneuropathy[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2015, 2(10): 960-971. DOI: 10.1002/acn3.248.
- [17] Zhang X, Zheng P, Devaux JJ, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with anti-NF155 IgG4 in China[J]. *J Neuroimmunol*, 2019, 337: 577074. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2019.577074.
- [18] Ikeda S, Koike H, Nishi R, et al. Clinicopathological characteristics of subtypes of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019, 90(9): 988-996. DOI: 10.1136/jnnp-2019-320741.
- [19] Kuwabara S, Iose S, Mori M, et al. Different electrophysiological profiles and treatment response in 'typical' and 'atypical' chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(10): 1054-1059. DOI: 10.1136/jnnp-2014-308452.
- [20] Doneddu PE, Cocito D, Manganelli F, et al. Atypical CIDP: diagnostic criteria, progression and treatment response. Data from the Italian CIDP Database[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019, 90(2): 125-132. DOI: 10.1136/jnnp-2018-318714.
- [21] Koike H, Kadoya M, Kaida KI, et al. Paranodal dissection in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with anti-neurofascin-155 and anti-contactin-1 antibodies [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88(6): 465-473. DOI: 10.1136/jnnp-2016-314895.
- [22] Koike H, Nishi R, Ikeda S, et al. Ultrastructural mechanisms of macrophage-induced demyelination in CIDP[J]. *Neurology*, 2018, 91(23): 1051-1060. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006625.
- [23] Park HT, Kim YH, Lee KE, et al. Behind the pathology of macrophage-associated demyelination in inflammatory neuropathies: demyelinating Schwann cells[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(13): 2497-2506. DOI: 10.1007/s00018-019-03431-8.
- [24] Vallat JM, Magy L, Corcia P, et al. Ultrastructural lesions of nodo-paranodopathies in peripheral neuropathies[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2020, 79(3): 247-255. DOI: 10.1093/jnen/nlz134.
- [25] Koike H, Katsuno M. Pathophysiology of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: insights into classification and therapeutic strategy[J]. *Neurol Ther*, 2020, 9(2): 213-227. DOI: 10.1007/s40120-020-00190-8.
- [26] Liberatore G, Manganelli F, Doneddu PE, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: can a diagnosis be made in patients not fulfilling electrodiagnostic criteria? [J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28(2): 620-629. DOI: 10.1111/ene.14545.
- [27] Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society—first revision[J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17(3): 356-363. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02930.x.
- [28] Chaudhary UJ, Rajabally YA. Underdiagnosis and diagnostic delay in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy[J]. *J Neurol*, 2021, 268(4): 1366-1373. DOI: 10.1007/s00415-020-10287-7.
- [29] van Rosmalen MHJ, Goedee HS, van der Gijp A, et al. Quantitative assessment of brachial plexus MRI for the diagnosis of chronic inflammatory neuropathies[J]. *J Neurol*, 2021, 268(3): 978-988. DOI: 10.1007/s00415-020-10232-8.
- [30] Goedee HS, van der Pol WL, van Asseldonk JH, et al. Diagnostic value of sonography in treatment-naive chronic inflammatory neuropathies[J]. *Neurology*, 2017, 88(2): 143-151. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003483.
- [31] Mizuno K, Nagamatsu M, Hattori N, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with diffuse and massive peripheral nerve hypertrophy: distinctive clinical and magnetic resonance imaging features [J]. *Muscle Nerve*, 1998, 21(6): 805-808. DOI: 10.1002/(sici)1097-4598(199806)21:6<805::aid-mus16>3.0.co;2-r.
- [32] Midroni G, Dyck PJ. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: unusual clinical features and therapeutic responses[J]. *Neurology*, 1996, 46(5): 1206-1212. DOI: 10.1212/wnl.46.5.1206.
- [33] Naganuma M, Doi S, Shima K, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy associated with multifocal nerve hypertrophy—report of a case with MRI study[J]. *Rinsho Shinkeigaku*, 1991, 31(11): 1186-1191.
- [34] Graif M, Seton A, Nerubai J, et al. Sciatic nerve:



- sonographic evaluation and anatomic-pathologic considerations[J]. *Radiology*, 1991, 181(2): 405-408. DOI: 10.1148/radiology.181.2.1924780.
- [35] Knappertz VA, Tegeler CH, Hardin SJ, et al. Vagus nerve imaging with ultrasound: anatomic and *in vivo* validation [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1998, 118(1): 82-85. DOI: 10.1016/S0194-5998(98)70379-1.
- [36] Sheppard DG, Iyer RB, Fenstermacher MJ. Brachial plexus: demonstration at US[J]. *Radiology*, 1998, 208(2): 402-406. DOI: 10.1148/radiology.208.2.9680567.
- [37] Taniguchi N, Itoh K, Wang Y, et al. Sonographic detection of diffuse peripheral nerve hypertrophy in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy[J]. *J Clin Ultrasound*, 2000, 28(9): 488-491. DOI: 10.1002/1097-0096(200011/12)28:9<488::aid-jcu7>3.0.co;2-7.
- [38] Shah S, Morrow JM, Sinclair CDJ, et al. MRI quantifies lumbosacral nerve root and sciatic nerve hypertrophy in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy[J]. *Eur J Radiol*, 2020, 130: 109164. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.109164.
- [39] Wu F, Wang W, Zhao Y, et al. MR neurography of lumbosacral nerve roots: diagnostic value in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and correlation with electrophysiological parameters[J]. *Eur J Radiol*, 2020, 124: 108816. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.108816.
- [40] Su X, Kong X, Lu Z, et al. Use of magnetic resonance neurography for evaluating the distribution and patterns of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy [J]. *Korean J Radiol*, 2020, 21(4): 483-493. DOI: 10.3348/kjr.2019.0739.
- [41] Herraets JIJ, Goedee HS, Telleman JA, et al. Nerve ultrasound for diagnosing chronic inflammatory neuropathy: a multicenter validation study[J]. *Neurology*, 2020, 95(12): e1745-e1753. DOI: 10.1212/WNL.00000000000010369.
- [42] Stino AM, Naddaf E, Dyck PJ, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy-diagnostic pitfalls and treatment approach[J]. *Muscle Nerve*, 2021, 63(2): 157-169. DOI: 10.1002/mus.27046.
- [43] 刘明生, 崔丽英. 欧洲神经病学学会/周围神经协会 2021 慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病指南的变化[J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55(3): 181-186. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20211024-00729.
- Liu MS, Cui LY. The changes in European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy[J]. *Chin J Neurol*, 2022, 55(3): 181-186. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20211024-00729.
- [44] Radziwill AJ, Schweikert K, Kuntzer T, et al. Mycophenolate mofetil for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: an open-label study[J]. *Eur Neurol*, 2006, 56(1): 37-38. DOI: 10.1159/000095139.
- [45] Lieker I, Slowinski T, Harms L, et al. A prospective study comparing tryptophan immunoadsorption with therapeutic plasma exchange for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy[J]. *J Clin Apher*, 2017, 32(6): 486-493. DOI: 10.1002/jca.21546.
- [46] Davies AJ, Fehmi J, Senel M, et al. Immunoadsorption and plasma exchange in seropositive and seronegative immune-mediated neuropathies[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(7): 2025. DOI: 10.3390/jcm9072025.
- [47] Dorst J, Ludolph AC, Senel M, et al. Short-term and long-term effects of immunoadsorption in refractory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a prospective study in 17 patients[J]. *J Neurol*, 2018, 265(12): 2906-2915. DOI: 10.1007/s00415-018-9082-6.
- [48] Oaklander AL, Lunn MP, Hughes RA, et al. Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): an overview of systematic reviews[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 1: CD010369. DOI: 10.1002/14651858.CD010369.pub2.
- [49] Sala TP, Crave JC, Duracinsky M, et al. Efficacy and patient satisfaction in the use of subcutaneous immunoglobulin immunotherapy for the treatment of auto-immune neuromuscular diseases[J]. *Autoimmun Rev*, 2018, 17(9): 873-881. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.03.010.
- [50] van Schaik IN, Bril V, van Geloven N, et al. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(1): 35-46. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30378-2.
- [51] Allen JA, Gelinis DF, Freimer M, et al. Immunoglobulin administration for the treatment of CIDP: IVIG or SCIG? [J]. *J Neurol Sci*, 2020, 408: 116497. DOI: 10.1016/j.jns.2019.116497.
- [52] Mahdi-Rogers M, van Doorn PA, Hughes RA. Immunomodulatory treatment other than corticosteroids, immunoglobulin and plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, (6): CD003280. DOI: 10.1002/14651858.CD003280.pub4.
- [53] Hughes R, Dalakas MC, Merkies I, et al. Oral fingolimod for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (FORCIDP Trial): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(8): 689-698. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30202-3.
- [54] Pitarokoli K, Yoon MS, Kroger I, et al. Severe refractory CIDP: a case series of 10 patients treated with bortezomib [J]. *J Neurol*, 2017, 264(9): 2010-2020. DOI: 10.1007/s00415-017-8599-4.
- [55] Benedetti L, Briani C, Franciotta D, et al. Rituximab in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a report of 13 cases and review of the literature[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82(3): 306-308. DOI: 10.1136/jnnp.2009.188912.
- [56] Muley SA, Jacobsen B, Parry G, et al. Rituximab in refractory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy[J]. *Muscle Nerve*, 2020, 61(5): 575-579. DOI: 10.1002/mus.26804.
- [57] Salles G, Barrett M, Foa R, et al. Rituximab in B-cell hematologic malignancies: a review of 20 years of clinical experience[J]. *Adv Ther*, 2017, 34(10): 2232-2273. DOI: 10.1007/s12325-017-0612-x.
- [58] Querol L, Rojas-Garcia R, Diaz-Manera J, et al. Rituximab in treatment-resistant CIDP with antibodies against paranodal proteins[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2015, 2(5): e149. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000149.
- [59] Jiao L, Xiang Y, Li S, et al. Efficacy of low dose rituximab in

- treatment-resistant CIDP with antibodies against NF-155[J]. *J Neuroimmunol*, 2020, 345: 577280. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2020.577280.
- [60] Casertano S, Signoriello E, Rossi F, et al. Ocrelizumab in a case of refractory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with anti-rituximab antibodies[J]. *Eur J Neurol*, 2020, 27(12): 2673-2675. DOI: 10.1111/ene.14498.
- [61] Vallat JM, Mathis S, Ghorab K, et al. Natalizumab as a disease-modifying therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy—a report of three cases[J]. *Eur Neurol*, 2015, 73(5-6): 294-302. DOI: 10.1159/000381767.
- [62] Marsh EA, Hirst CL, Llewelyn JG, et al. Alemtuzumab in the treatment of IVIG-dependent chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy[J]. *J Neurol*, 2010, 257(6): 913-919. DOI: 10.1007/s00415-009-5437-3.
- [63] Burt RK, Balabanov R, Tavee J, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy[J]. *J Neurol*, 2020, 267(11): 3378-3391. DOI: 10.1007/s00415-020-10010-6.
- [64] Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint Task Force—second revision[J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28(11): 3556-3583. DOI: 10.1111/ene.14959.

· 启事 ·

本刊对文稿中参考文献书写格式的要求

本刊参考文献执行 GB/T 7714—2015《信息与文献 参考文献著录规则》。采用顺序编码制著录,依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字标出,并将序号置于方括号中,排列于文后。内部刊物、未发表资料(不包括已被接受的待发表资料)、个人通信等请勿作为文献引用,确需引用时,可在正文相应处注明。日文汉字请按日文规定书写,勿与我国汉字及简化字混淆。同一文献作者不超过 3 人全部著录;超过 3 人只著录前 3 人,后依文种加表示“等”的文字。作者姓名一律姓氏在前、名字在后,外国人的名字采用首字母缩写形式,缩写名后不加缩写点;不同作者姓名之间用“,”隔开,不用“和”“and”等连词。题名后请标注文献类型标志。文献类型和电子文献载体标志代码参照 GB/T 7714—2015 附录 B《文献类型与文献载体标识代码》。中文期刊用全称;外文期刊名称用缩写,以美国国立医学图书馆编辑出版的医学索引(Index Medicus)中的格式为准;Index Medicus 未收录者,依次选用文献自身对刊名的缩写、期刊全称。文献 DOI 号著录在该条文献最后。

具体举例如下:

[1] 杨璐萌,程忻,凌倚峰,等.华山医院急性脑梗死患者阿替普酶静脉溶栓治疗依从性分析[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(10): 845-849. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.10.005.

Yang LM, Cheng X, Ling YF, et al. Intravenous thrombolysis treatment compliance with alteplase in patients with acute ischemic stroke in Huashan Hospital[J]. *Chin J Neurol*, 2015, 48(10): 845-849. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.10.005.

专著中析出文献时需列出文献主要责任者,在文献题名和专著主要责任者之间加用“//”,并列出版本项(第 1 版不著录)。

电子文献在题名后必须标注文献类型标志、引用日期以及获取和访问路径。

以电子版优先发表的文献,著录格式为:主要责任者.题名[文献类型标识].刊名,年,卷(更新或修改日期)[引用日期].获取和访问路径.数字对象唯一标志符.[网络预发表(published online ahead of print)].

具体举例如下:

[2] Li Y, Chen SH, Guniganti R, et al. Onyx embolization for dural arteriovenous fistulas: a multi-institutional study[J]. *J Neurointerv Surg*, 2021(2021-02-25)[2021-05-10]. <https://jn.is.bmj.com/content/early/2021/02/25/neurintsurg-2020-017109.long>. DOI: 10.1136/neurintsurg-2020-017109. [published online ahead of print].

中华神经科杂志编辑部