

初始抗癫痫药物治疗失败后治疗方案的调整与预后关系的研究进展

汪雨萱 夏莉 周琴 潘松青

【中图分类号】 R742.1 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2021)01-0129-04
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.01.031

癫痫是最常见的慢性中枢神经系统疾病之一,目前全球约有 5000 万人患病,药物治疗是主要的治疗手段^[1]。不论是传统抗癫痫药物(Antiepileptic drug, AED)还是新型 AEDs,首次单药治疗方案只有不到 50%的癫痫患者获得无发作,调整治疗方案后也只能增加 18%左右的无发作率^[2-3]。初始单药治疗仍有发作时如何界定当前剂量是否足够?若没有不可耐受的不良反应,追求继续增加到最大剂量是否更为合适?后续 AED 治疗方案如何调整,替换与添加孰更优?序贯调整 AED 治疗方案后癫痫患者获得无发作的概率怎样?是临床医生在实际工作中必须面对的问题,本研究对有关研究进展进行了综述,以期帮助临床做出合理的治疗决策。

1 初始 AED 治疗失败的剂量如何界定

对于新诊断癫痫患者,初次首选单药治疗是癫痫最基本的治疗原则,当初始单药治疗仍有发作时,进一步增加剂量可以使一些看似“难治”的患者得到控制^[4]。上世纪 80 年代提出当单药治疗仍有发作时,应继续增加当前 AED 剂量,直到癫痫发作完全控制或出现无法忍受的不良反应的观点,作为癫痫治疗原则一直沿用并影响到现在。如此增加剂量追求无发作,许多患者的血清药物浓度往往超出正常范围^[5],从而出现严重不良反应,影响了患者生活质量。

进入 21 世纪后癫痫的治疗目标发生了革命性变化,从单纯追求无发作更新为尽量减少发作或者无发作,同时又不严重影响患者生理和心理健康。为了寻求这种平衡,早期界定 AED 合适剂量成为临床关注的热点。WHO 将应用于成人治疗目的的每日平均维持剂量定义为限定日剂量(Defined daily dose, DDD)^[6],具体剂量见表 1。Deckers 等^[7]报道当临床实践中平均日剂量仍无法控制,暴露于更高剂量和最大耐受剂量分别只能使大约 7.7%和 5.2%的患者获益,而且一旦超过平均剂量,新诊断患者 AED 治疗风险-获益比将持续恶化,甚至在少数情况下,一些癫痫患者可能会在较高的 AED 剂量下发作更加频繁。多项研究表明大多数获得无发作的新诊断癫痫患者使用的 AED 都在中等剂量左右(40%~69%DDD),增加剂量并没获得更大获益(表 2)。但奥卡西平是个例外,两项回顾性研究一致认为奥卡西平的处方日剂量≥75%DDD 更为有效^[8-9]。

表 1 部分 AEDs DDD(WHO)

AED 种类	50%DDD(mg)	75%DDD(mg)	DDD(mg)
卡马西平	500	750	1000
丙戊酸钠	750	1125	1500
拉莫三嗪	150	225	300
左乙拉西坦	750	1125	1500
奥卡西平	500	750	1000
托吡酯	150	225	300
加巴喷丁	900	1350	1800

表 2 新诊断癫痫达到无发作的 AED 剂量

项目	Zou 等 ^[8]	Horva th 等 ^[9]	Mohanraj 等 ^[10]	Brodie 等 ^[11]
样本量(例)	102	1282	780	579
研究方法	回顾性	回顾性	前瞻性	前瞻性
时间跨度(年)	4	20	20	3
DDD 百分数				
卡马西平	—	53	40	40
丙戊酸钠	—	55	67	—
拉莫三嗪	—	50	50	—
左乙拉西坦	—	69	—	67
奥卡西平	60~90	87	—	—
托吡酯	—	133	—	—
加巴喷丁	—	69	—	—

Brodie 等^[12]对初始单药 AED 治疗失败时不同剂量分界点自身前后对比发现,剂量越高,后续治疗方案获得无发作的可能性越低。分别以 50%DDD 与 75%DDD 为剂量分界点的前后对比有显著差异($P<0.001$),即失败时剂量≥50%DDD(75%DDD)比<50%DDD(75%DDD)后续无发作率低;ROC 曲线表明,50%DDD 作为预测结局的分界点更为合适。国内一项对 236 名癫痫患者的回顾性研究发现^[13],在一定范围内增加 AED 剂量可显著提高疗效,但当超过 50%DDD,继续增量并未显著提高无发作率,因此,认为 50%DDD 或许已达到抗癫痫治疗“足够的剂量”,而对 50%DDD 的治疗反应不佳提示可能预后不良及需要早期评估其它非药物治疗方式。另外两项国内研究也得出类似结论^[14-15]。这与匈牙利一项大样本长期回顾性研究结论有所不同^[9],该研究发现,大多数单药与两药联合治疗的患者 AED 剂量≤75%DDD,因此 75%DDD 可以作为达到无发作“足够的剂量”。另外,多因素分析表明,性别、年龄、发作类型、AED 数量等与“足够的剂量”显著相关,因此必须强调个体化治疗。

作者单位:430060 武汉大学人民医院神经内科[汪雨萱 夏莉 周琴 潘松青(通信作者)]

综上所述,除奥卡西平临床平均有效剂量偏高以外,初始 AED 单药治疗有效的合适剂量多为 40%~75%DDD,进一步增加剂量效果并不明显,相反增加风险-获益比。因此,当初始单药达到 40%~75%DDD 仍然有发作时,继续加量并非一定是最佳选择,替换或者添加可能会有更大可能控制癫痫发作从而改善预后。当然在临床实践中还应考虑性别、年龄、发作类型、病因等因素,量体裁衣,进行个性化治疗。

2 初始 AED 治疗失败后如何调整后续方案

如果初始 AED 治疗失败,下一步治疗方案如何调整?上世纪 70~80 年代提出了二步单药原则,甚至三步单药原则,客观上推动了癫痫药物治疗的进步。临床实践结果表明,替换第 2 种单药仅 9% 的患者获得无发作,继续替换第 3 种单药,无发作率则更低(2%)^[2]。本世纪初 Kwan 等提出了初始 AED 治疗失败后续方案的分层原则,因不良反应失败,首选替换单药治疗;因疗效欠佳而失败则可选择替换单药或者添加治疗^[16]。然而,替换治疗和添加治疗哪个更为有效目前结论不一。

许多研究认为对于初始 AED 治疗失败的癫痫患者,替换治疗与添加治疗的疗效及安全性无明显差异^[10,16-19]。不同的是,Wang 等^[20]对 596 例局灶性癫痫患者的研究发现,替换治疗比添加治疗具有更高的无发作率(56.5% vs 39.0%, $P=0.025$)及保留率(49.3 vs 36.2%, $P=0.031$);研究人员对其中 76.7%(457 例)因疗效欠佳而失败的患者进行亚组分析发现,两种序贯疗法的疗效、保留率及不良反应发生率差异均消失。相反,一项对 502 例癫痫患者回顾性研究表明^[15],当第 1 种 AED 剂量 $\geq 50\%$ DDD 仍有发作,不同后续 3 种方案中联合治疗比替换治疗和继续加量具有更大的无癫痫发作的可能性($HR=2.423$,95% $CI=1.529\sim 3.841$, $P<0.001$)。Rhee 等^[21]也报道当中等剂量的左乙拉西坦初始单药治疗仍有发作时添加其它药物联合治疗比单纯继续加量的无发作率更高。也有学者报道,在替换治疗的过程中多达 67% 的癫痫患者在过渡期间恶化^[22],而联合治疗避免了第 1 种药物撤药期间的突破性癫痫发作^[23]。因此,临床实践中当治疗效果欠佳时部分癫痫专家的后续方案更倾向于采取联合治疗^[15,20]。

随着新型 AEDs 上市,为单药与联合治疗提供了更多选择。遗憾的是,一项长达 30 年的纵向队列研究表明新型 AEDs 并没有改变传统药物总体治疗结局,仍然有 1/3 以上未获得有效控制^[3]。但是新型 AEDs 的问世为联合治疗提供了更多的组合,而且因其具有理想的药代动力学和明确的作用机制,也为合理联合治疗提供了知其所以然的依据。近年来很多学者认为在序贯疗法中早期合理的联合治疗很可能显著改善当前治疗结果^[24],然而支持具有协同作用的 AEDs 组合的数据极为有限,需要进行更多严格的临床研究。但毫无疑问的是,应该遵循不同作用机制 AEDs 联用;具有协同或增强作用;之间无相互不良作用;无协同增强或者叠加副作用的基本原则^[25]。

总之,对于初始 AED 疗效欠佳而失败的患者,明确支持替换单药或者添加治疗更为有效的证据均极为有限,而矛盾

的结果可能与人群特点及实验设计等因素有关,更可靠的大样本随机对照研究进一步评估两种治疗策略的临床有效性是迫切需要的。考虑到个体化原则,对特殊人群比如老年人、妊娠期妇女更倾向单药治疗;有明确的器质性病因者、癫痫发作频繁或者严重、初始 AED 部分有效的患者更青睐联合治疗^[25-27]。

3 初始 AED 治疗失败对预后的影响

一项评估初始 AED 治疗失败后患者总体预后的 SANDA 研究显示^[28],约 30% 的患者使用第 2 种治疗方案后立即获得至少 1 年无发作,且 5 年后的总缓解率高达 70%。这表明初始 AED 治疗失败后,调整药物治疗方案后仍有较大的比例获得癫痫缓解。

然而,很多研究表明初始 AED 治疗失败预示不良预后。至少在初始 AED 治疗失败后的前 4 年患者经历不良健康后果(严重副作用、生活质量下降)的风险显著增加^[29]。对苏格兰一代人的总体研究显示,初始单药治疗未能获得至少 1 年无发作的患者,后续每种 AED 治疗方案失败的风险增加 1.73 倍($OR=1.73$,95% $CI=1.56\sim 1.91$)^[30];其次,有学者研究发现初始 AED 治疗失败,发展成为耐药性癫痫的风险相对高出 7 倍有余(29% vs 4%, $P<0.00001$)^[31]。对颞叶癫痫患者的研究显示,该风险则高达 18 倍($OR=18.3$,95% $CI=6.6\sim 50.7$, $P<0.001$)^[32]。

值得注意的是,初始 AED 失败的原因与预后显著相关。发表在新英格兰杂志的一项前瞻性研究表明,初始 AED 治疗因无效而失败的患者对后续治疗方案反应率显著低于因副作用或特殊反应而失败的患者(11% vs 41% vs 55%, $P<0.001$)^[33],上述 SANDA 研究也得出类似结论^[28]。在颞叶癫痫患者中初始 AED 因疗效不佳而失败,第 2 种 AED 治疗方案失败的风险甚至增加 9.05 倍($OR=9.05$,95% $CI=3.5\sim 23.2$, $P<0.001$)^[32]。

总而言之,初始 AED 治疗失败后合理的调整药物治疗方案可以进一步增加无发作率,但同时也预示着发展为不良结局的风险增加,尤其因疗效不佳而失败的患者获得无发作的可能性更低。提高初始 AED 治疗的成功率不仅需要临床医生综合考虑患者情况,也需要更多的药物研究及开发以整体提高药物疗效。

4 序贯 AED 方案的治疗反应

一项对 1098 名新诊断癫痫患者的大样本长期研究发现^[2],第 1~5 种 AED 治疗方案获得至少 1 年无发作率分别为 49.5%、36.7%、24.4%、16.2%、12.5%,即随着 AED 治疗方案序贯增加,无发作率逐渐降低,其中第 1~3 种方案的差异显著(P 均 <0.001)。对我国华东地区新诊断的癫痫患者的研究^[34]也得出类似结论。

Kwan 等^[16]对初始 AED 因疗效欠佳而失败的患者采取了两种不同的后续方案,结果发现立即添加治疗的患者,比连续 2 次单药治疗失败后再添加治疗的患者获得无癫痫发作的概率更高(26% vs 0),该研究认为持续性的癫痫发作可

能是药物反应性逐渐下降的原因。

Schiller 等^[35]对已经获得至少 1 年无发作的患者长期结局研究表明,癫痫缓解后 5 年内,40.2%的患者经历过复发,25.3%的患者发展成为耐药性癫痫,其中既往失败的 AED 数量是癫痫复发及发展成为耐药性癫痫的唯一独立预测危险因素。该作者在另一项对慢性癫痫患者的药物反应情况研究显示,对新给予 AED 的治疗反应高度依赖于既往 AEDs 治疗史,既往每 1.5 种 AEDs 治疗失败,获得无癫痫发作率降低 50%;每 2 种 AEDs 治疗失败,获得癫痫发作减少 50%的概率降低 50%,意味着每 1.5~2 种 AEDs 治疗失败,获得无癫痫发作或者癫痫发作减少 50%的概率成倍数降低^[36]。有研究认为,癫痫患者的药物反应高度依赖于过去的治疗史,也同样支持使用两种及以上的 AED 仍无法获得癫痫缓解的患者可以诊断为耐药性癫痫^[37]。

综上所述,既往失败的药物治疗方案或失败的 AED 数量与癫痫的缓解和复发显著相关,随着治疗癫痫的持续发作和药物治疗方案的调整,药物治疗反应逐渐下降且发展为耐药的风险增加。因此,早期控制癫痫发作及识别耐药性癫痫是临床医生需要解决的难题。

5 总结与展望

不论是传统还是新型 AEDs,初始单药治疗获得无癫痫发作的比例占到整体药物治疗无发作率的 50%。初始 AED 单药治疗疗效不佳在一定程度上反应了癫痫耐药的可能,而且首次 AED 治疗失败时所用 AED 剂量越高,后续药物方案获得无癫痫发作的概率越低。不少研究认为 50%DDD 可以作为“合适的剂量”以判断预后并早期决定调整方案,但也不乏继续加量获得控制者,所以不能一概而论,应该个性化治疗。对于初始 AED 治疗因疗效不佳而失败的患者,并无明确的证据支持替换单药治疗比联合治疗更有效,特别是有部分疗效且可耐受的情况下,早期合理的添加治疗或许是更明智的选择,尤其是安全性更高的新型 AEDs 陆续问世,能从作用机理层面考虑联合用药,相信能够改变目前第 2 种单药方案获得无发作只有首次方案 1/3 的困局,期待更合理的具有协同作用的联合治疗方案的高级别研究早日实现。随着 AED 治疗方案增多,癫痫患者对药物的反应性逐渐下降,发展为耐药的概率逐渐增高。对于第 2 种 AED 治疗方案仍控制不佳的患者,应早期评估其它非药物治疗方式。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Epilepsy[EB/OL]. 2020, <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>.
- [2] Brodie M, Barry SJ, Bamagous G, et al. Patients of treatment response in newly diagnosed epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2011, 52(6, SD): 10.
- [3] Chen Z, Brodie MJ, Liew D, et al. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-Year longitudinal cohort study[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(3): 279-286.
- [4] Cobos JE. High-dose phenytoin in the treatment of refractory epilepsy[J]. *Epilepsia*, 1987, 28(2): 111-114.
- [5] Yukawa E. Optimisation of antiepileptic drug therapy. The importance of serum drug concentration monitoring[J]. *Clin Pharmacokinet*, 1996, 31(2): 120-130.
- [6] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. About the ATC/DDD system[EB/OL]. 2020, https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
- [7] Deckers CP, Genton P, Sills GJ, et al. Current limitations of antiepileptic drug therapy: a conference review[J]. *Epilepsy Res*, 2003, 53(1/2): 1-17.
- [8] Zou XM, Chen JN, An DM, et al. Efficacy of low to moderate doses of oxcarbazepine in adult patients with newly diagnosed partial epilepsy[J]. *Seizure*, 2015, 29: 81-85.
- [9] Horváth L, Fekete K, Márton S, et al. Correlation between prescribed daily dose, seizure freedom and defined daily dose in antiepileptic drug treatment[J]. *Int J Clin Pharm*, 2017, 39(2): 459-467.
- [10] Mohanraj R, Brodie MJ. Pharmacological outcomes in newly diagnosed epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2005, 6(3): 382-387.
- [11] Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, et al. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy[J]. *Neurology*, 2007, 68(6): 402-408.
- [12] Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA. Effect of dosage failed of first antiepileptic drug on subsequent outcome[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(1): 194-198.
- [13] 张杰,高晋健,张德明,等. 不同层次水平限定日剂量单药治疗新发癫痫的疗效分析[J]. *临床神经病学杂志*, 2018, 31(3): 161-164.
- [14] Hao X, Chen Z, Yan B, et al. Impact of drug manipulation on seizure freedom in adults with uncontrolled epilepsy: a prospective controlled study in rural China[J]. *CNS Drugs*, 2017, 31(3): 237-243.
- [15] Chi X, Li R, Hao XT, et al. Response to treatment schedules after the first antiepileptic drug failed[J]. *Epilepsia*, 2018, 59(11): 2118-2124.
- [16] Kwan P, Brodie MJ. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? [J]. *Seizure*, 2000, 9(7): 464-468.
- [17] Beghi E, Gatti G, Tonini C, et al. Adjunctive therapy versus alternative monotherapy in patients with partial epilepsy failing on a single drug: a multicentre, randomised, pragmatic controlled trial[J]. *Epilepsy Res*, 2003, 57(1): 1-13.
- [18] Millul A, Iudice A, Adami M, et al. Alternative monotherapy or add-on therapy in patients with epilepsy whose seizures do not respond to the first monotherapy: An Italian multicenter prospective observational study[J]. *Epilepsy & Behavior*, 2013, 28(3): 494-500.
- [19] Semah F, Thomas P, Coulbaut S, et al. Early add-on treatment vs alternative monotherapy in patients with partial epilepsy[J]. *Epileptic Disord*, 2014, 16(2): 165-174.
- [20] Wang X, He RQ, Zeng QY, et al. Substitution has better efficacy than add-on therapy for patients with focal epilepsy after their first antiepileptic drug treatments fail[J]. *Seizure*, 2019, 64: 23-28.
- [21] Rhee SJ, Shin JW, Lee SH, et al. Population pharmacokinetics and dose-response relationship of levetiracetam in adult patients with epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 2017, 132: 8-14.
- [22] Beydoun A, Kutluay E. Conversion to monotherapy: clinical trials in patients with refractory partial seizures[J]. *Neurology*, 2003, 60(11 Suppl 4): S13-S25.

- [23] Schmidt D. Drug treatment of epilepsy: options and limitations[J]. *Epilepsy Behav.* 2009, 15(1): 56-65.
- [24] Bi LE, Park KM, Kim SE, et al. Clinical opinion: Earlier employment of polytherapy in sequential pharmacotherapy of epilepsy[J]. *Epilepsy Res.* 2019, 156: 106165.
- [25] Abou-Khalil B. Selecting rational drug combinations in epilepsy[J]. *CNS Drugs.* 2017, 31(10): 835-844.
- [26] Brodie M, Covanis T, Gil-Nagel A, et al. Antiepileptic drug therapy: does mechanism of action matter? [J]. *Epilepsy Behav.* 2011, 21(4): 490; author reply 491.
- [27] Verrotti A, Tambucci R, Di Francesco L, et al. The role of polytherapy in the management of epilepsy: suggestions for rational antiepileptic drug selection[J]. *Expert Rev Neurother.* 2020, 20(2): 167-173.
- [28] Bonnett LJ, Tudur Smith C, Donegan S, et al. Treatment outcome after failure of a first antiepileptic drug[J]. *Neurology.* 2014, 83(6): 552-560.
- [29] Perucca P, Hesdorffer DC, Gilliam FG. Response to first antiepileptic drug trial predicts health outcome in epilepsy[J]. *Epilepsia.* 2011, 52(12): 2209-2215.
- [30] Brodie MJ. Outcomes in newly diagnosed epilepsy in adolescents and adults: Insights across a Generation in Scotland[J]. *Seizure.* 2017, 44: 206-210.
- [31] Camfield PR, Camfield CS, Gordon K, et al. If a first antiepileptic drug fails to control a child's epilepsy, what are the chances of success with the next drug? [J]. *J Pediatr.* 1997, 131(6): 821-824.
- [32] Bjørke AB, Nome CG, Falk RS, et al. Evaluation of long-term antiepileptic drug use in patients with temporal lobe epilepsy: Assessment of risk factors for drug resistance and polypharmacy[J]. *Seizure.* 2018, 61: 63-70.
- [33] Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy [J]. *N Engl J Med.* 2000, 342(5): 314-319.
- [34] Zhang Y, Yu N, Su L, et al. A prospective cohort study of prognosis for newly diagnosed epilepsy in East China[J]. *BMC Neurol.* 2013, 13(1): 116.
- [35] Schiller Y. Seizure relapse and development of drug resistance following long-term seizure remission[J]. *Arch Neurol.* 2009, 66(10): 1233-1239.
- [36] Schiller Y, Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history[J]. *Neurology.* 2008, 70(1): 54-65.
- [37] Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies[J]. *Epilepsia.* 2010, 51(6): 1069-1077.

(2020-07-09 收稿)

(上接第 128 页)

- [11] Kadoya M, Kaida K, Koike H, et al. IgG4 anti-neurofascin155 antibodies in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Clinical significance and diagnostic utility of a conventional assay[J]. *J Neuroimmunol.* 2016, 301: 16-22.
- [12] Painous C, López-Pérez M, Illa I, et al. Head and voice tremor improving with immunotherapy in an anti-NF155 positive CIDP patient[J]. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018, 5(4): 499-501.
- [13] Briani C, Salvalaggio A, Ruiz M, et al. Tongue tremor in neurofascin-155 IgG4 seropositive chronic inflammatory polyradiculoneuropathy[J]. *J Neuroimmunol.* 2019, 330: 178-180.
- [14] Garg N, Park SB, Yiannikas C, et al. Neurofascin-155 IGG4 neuropathy: pathophysiological insights, spectrum of clinical severity and response to treatment[J]. *Muscle Nerve.* 2018, 57(5): 848-851.
- [15] Vallat JM, Yuki N, Sekiguchi K, et al. Paranodal lesions in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with anti-Neurofascin 155 antibodies[J]. *Neuromuscul Disord.* 2017, 27(3): 290-293.
- [16] Hu B, Wang CJ, Chang Q, et al. NF155-overexpression promotes remyelination and functional restoration in a hypoxic-ischemic mixed neonatal rat forebrain cell culture system[J]. *Neurosci Lett.* 2020, 718: 134743.
- [17] 欧莉, 胡斌, 王成举, 等. 神经束蛋白、抗神经束蛋白抗体与脱髓鞘疾病关系的研究进展[J]. *山东医药.* 2019, 59(36): 101-103.
- [18] 孙翀, 林洁, 乔凯, 等. 抗神经束蛋白 155-IgG4 抗体阳性的慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病临床特点分析[J]. *中国临床神经科学.* 2019, 27(4): 411-418.
- [19] Burnor E, Yang L, Zhou H, et al. Neurofascin antibodies in autoimmune, genetic, and idiopathic neuropathies[J]. *Neurology.* 2018, 90(1): e31-e38.
- [20] 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.
- [21] Uncini A, Vallat JM. Autoimmune nodo-paranodopathies of peripheral nerve: the concept is gaining ground [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018, 89(6): 627-635.
- [22] Vallat JM, Mathis S, Magy L, et al. Subacute nodopathy with conduction blocks and anti-neurofascin 140/186 antibodies: an ultrastructural study[J]. *Brain.* 2018, 141(7): e56.
- [23] Doppler K, Appeltshauser 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.
- [24] Pascual-Goni E, Martín-Aguilar L, Querol L. Autoantibodies in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy [J]. *Curr Opin Neurol.* 2019, 32(5): 651-657.
- [25] Querol L, Siles AM, Alba-Rovira R, et al. Antibodies against peripheral nerve antigens in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy[J]. *Sci Rep.* 2017, 7(1): 14411.
- [26] 漆学良, 郝洪军, 张巍, 等. GM1-IgM 抗体阳性慢性炎性脱髓鞘性多神经病临床、电生理与病理特点[J]. *中风与神经疾病杂志.* 2017, 34(3): 213-216.
- [27] Pascual-Goni E, Martín-Aguilar L, Lleixà C, et al. Clinical and laboratory features of anti-MAG neuropathy without monoclonal gammopathy[J]. *Sci Rep.* 2019, 9(1): 6155.
- [28] Moritz CP, Tholance Y, Rosier C, et al. Completing the immunological fingerprint by refractory proteins: autoantibody screening via an improved immunoblotting technique[J]. *Proteomics Clin Appl.* 2019, 13(4): e1800157.
- [29] Jia K, Zhang X, Zhang LJ, et al. Anti-neurofascin-155 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *J Neurol Sci.* 2019, 398: 16-18.

(2020-05-07 收稿)