

· 共识 ·

中国自身免疫性脑炎诊治专家共识 (2022 年版)

中华医学会神经病学分会神经感染性疾病与脑脊液细胞学学组

通信作者:王佳伟,首都医科大学附属北京同仁医院神经内科,北京 100730, Email: wangjwcq@163.com; 关鸿志,中国医学科学院北京协和医院神经科,北京 100730, Email: pumchghz@126.com; 赵钢,西北大学医学院,西安 710069, Email: zhaogang@nah.edu.cn

【摘要】 自 2017 年版《中国自身免疫性脑炎诊治专家共识》发布以来,国内外发表了一系列自身免疫性脑炎诊治相关的重要研究成果。因此,中华医学会神经病学分会神经感染性疾病与脑脊液细胞学学组对该共识进行更新与完善。学组于 2021 年启动修订工作,组织该领域专家反复讨论而成稿。内容包括自身免疫性脑炎的临床表现、分类、诊断和鉴别诊断、治疗及预后。

【关键词】 自身免疫性脑炎; 临床表现; 分类; 诊断; 治疗; 共识

Chinese expert consensus on the diagnosis and management of autoimmune encephalitis (2022 edition)

Chinese Society of Neuroinfectious Diseases and Cerebrospinal Fluid Cytology

Corresponding authors: Wang Jiawei, Department of Neurology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China, Email: wangjwcq@163.com; Guan Hongzhi, Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China, Email: pumchghz@126.com; Zhao Gang, Northwest University School of Medicine, Xi'an 710069, Email: zhaogang@nah.edu.cn

【Abstract】 Since the publication of the Chinese expert consensus on the diagnosis and management of autoimmune encephalitis (2017 edition), a series of important research findings have been published in this field nationwide and internationally. Therefore, the Chinese Society of Neuroinfectious Diseases and Cerebrospinal Fluid Cytology gathered experts to revise and update the consensus, which was started in 2021. After thorough deliberation, the revised consensus was approved by experts in this field. It consists of clinical manifestations, classification, diagnosis, treatment, and prognosis of autoimmune encephalitis.

【Key words】 Autoimmune encephalitis; Clinical manifestations; Classification; Diagnosis; Treatment; Consensus

Conflicts of interest: None declared

脑炎是由脑实质的弥漫性或者多发性炎性病
变导致的神经功能障碍。其病理改变以大脑灰质
与神经元受累为主,也可累及白质和血管。自身免

疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)泛指一类
由自身免疫机制介导的脑炎。AE 合并相关肿瘤
者,称为副肿瘤性 AE^[1]。自 2007 年抗 N-甲基-D-天

DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220219-00118

收稿日期 2022-02-19 本文编辑 汪谋岳

引用本文:中华医学会神经病学分会神经感染性疾病与脑脊液细胞学学组. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识(2022 年版)[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(9): 931-949. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220219-00118.



冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) 脑炎被发现以来,一系列抗神经元细胞表面或者突触蛋白 (neuronal cell-surface or synaptic protein) 的自身抗体被陆续发现^[2]。目前 AE 患病比例约占脑炎病例的 10%~20%,以抗 NMDAR 脑炎最常见,约占 AE 病例的 54%~80%^[3],其次为抗富含亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1 (leucine-rich glioma-inactivated protein 1, LGI1) 抗体相关脑炎与抗 γ -氨基丁酸 B 型受体 (γ -amino butyric acid type B receptor, GABA_BR) 抗体相关脑炎等^[4-7]。国内于 2010 年报道了首例抗 NMDAR 脑炎病例,其后陆续报道了抗 LGI1、GABA_BR、 α 氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑酸受体 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, AMPAR) 抗体相关脑炎、抗接触蛋白相关蛋白 2 (contactin associated protein 2, CASPR2) 抗体相关莫旺综合征 (Morvan syndrome) 和抗 IgLON 家族蛋白 5 (IgLON5) 抗体相

关脑病等的个案和病例组^[8-14]。这一大类新型 AE,与经典的副肿瘤性边缘性脑炎有明显不同^[15],其靶抗原位于神经元细胞表面,主要通过体液免疫机制引起相对可逆的神经元功能障碍,免疫治疗效果良好(表 1)^[16-18]。

一、临床表现与临床分类

(一) 临床表现

1. 前驱症状与前驱事件:抗 NMDAR 脑炎常见发热、头痛等前驱症状。抗 NMDAR 脑炎偶尔可以发生于单纯疱疹病毒 (HSV-1) 脑炎等中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 病毒感染之后^[19-20]。

2. 主要症状:包括精神行为异常、认知障碍、近事记忆力下降、癫痫发作、言语障碍、运动障碍、不自主运动、意识水平下降与昏迷、自主神经功能障碍等。抗 NMDAR 脑炎的症状最为多样。一些 AE 患者以单一的神经或精神症状起病,并在起病数周甚至数月之后才进展出现其他症状。不自主运动

表 1 自身免疫性脑炎相关的抗神经细胞抗体

Table 1 Neural autoantibodies associated with autoimmune encephalitis

分类	对应抗原	抗原位置	发病年龄 (岁)	好发性别	脑炎综合征	肿瘤比例	肿瘤类型
抗细胞表面抗原抗体	NMDAR	神经元胞膜	1~85	女性比例高	抗 NMDAR 脑炎	12~45 岁女性 40%	卵巢畸胎瘤
	LGI1	神经元胞膜	15~96	男性>60%	边缘性脑炎	5%~10%	胸腺瘤
	GABA _B R	神经元胞膜	20~80	男性多见	边缘性脑炎	50%	小细胞肺癌
	CASPR2	神经元胞膜	25~70	男性>70%	莫旺综合征、边缘性脑炎	<10%	胸腺瘤
	IgLON5	神经元胞膜	40~80	男女比例接近	脑病伴睡眠障碍	<10%	-
	AMPAR	神经元胞膜	35~85	女性>70%	边缘性脑炎	60%	小细胞肺癌、胸腺瘤
	DPPX	神经元胞膜	45~75	男性>60%	脑炎多伴腹泻	<10%	B 细胞淋巴瘤
	GABA _A R	神经元胞膜	1~75	男女比例接近	脑炎	25%	胸腺瘤
	mGluR5	神经元胞膜	20~30	男女比例接近	脑炎	60%	霍奇金淋巴瘤
	突触蛋白-3 α	神经元胞膜	40~50	女性多见	脑炎	-	-
	D ₂ R	神经元胞膜	0.5~17	男女比例接近	基底节脑炎	0	-
	GlyR	神经元胞膜	40~60	男女比例接近	PERM	20%	胸腺瘤
	抗细胞内突触抗原抗体	GAD	神经元胞质	10~85	女性>70%	边缘性脑炎	<10%
两性蛋白		神经元胞质	60~70	女性比例略高	边缘性脑炎	>80%	小细胞肺癌、乳腺癌
抗细胞内抗原抗体	AK5	神经元胞质	60~70	男性多见	边缘性脑炎	<10%	-
	Hu (ANNA-1)	神经元胞核	60~70	女性比例略高	边缘性脑炎	>80%	小细胞肺癌、神经母细胞瘤
	CV2/CRMP5	少突细胞胞质	40~70	男女比例接近	边缘性脑炎	>80%	小细胞肺癌、胸腺瘤
	Ma2	神经元核仁	男 30~40 女 60~70	男性>70%	边缘性脑炎、间脑炎	>80%	精原细胞瘤、非小细胞肺癌
	KLHL11	神经元胞核	40~50	100% 为男性	菱脑炎	>80%	精原细胞瘤

注:部分抗体也与其他神经综合征相关,如僵人综合征、亚急性小脑变性与感觉神经元神经病等;NMDAR: N-甲基-D-天冬氨酸受体;LGI1: 富含亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1;GABA_BR: γ -氨基丁酸 B 型受体;CASPR2: 接触蛋白相关蛋白 2;IgLON5: IgLON 家族蛋白 5;AMPAR: α 氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑酸受体;DPPX: 二肽基肽酶样蛋白;GABA_AR: γ -氨基丁酸 A 型受体;mGluR: 代谢型谷氨酸受体;D₂R: 多巴胺 2 型受体;GlyR: 甘氨酸受体;GAD: 谷氨酰转氨酶;AK5: 腺苷酸激酶 5;ANNA-1: 1 型抗神经元核抗体;CV2/CRMP5: 塌陷反应调节蛋白 5;KLHL: Kelch 样蛋白;PERM: 伴有强直与肌阵挛的进行性脑脊髓炎;-: 无数据可参考

在抗 NMDAR 脑炎中比较常见,可以非常剧烈,包括口面部的不自主运动、肢体震颤、舞蹈样动作,甚至角弓反张^[21]。抗 LGI1 抗体相关脑炎患者也可见肢体震颤和不自主运动。自主神经功能障碍包括:窦性心动过速、泌涎增多、窦性心动过缓、低血压、中枢性发热、体温过低和中枢性低通气等,在抗 NMDAR 脑炎中相对多见^[21-24]。

3. 其他症状:(1)睡眠障碍:AE 患者可有各种形式的睡眠障碍,包括失眠、快速眼球运动(rapid eye movement, REM)睡眠行为异常、日间过度睡眠、嗜睡、睡眠觉醒周期紊乱,在抗 NMDAR 脑炎、抗 LGI1 抗体相关脑炎、抗 IgLON5 抗体相关脑病中较常见。(2)CNS 局灶性损害:相对少见,抗 NMDAR 脑炎可合并 CNS 炎性脱髓鞘事件,表现为肢体瘫痪、复视,可以出现小脑性共济失调^[25-28]。(3)周围神经和神经肌肉接头受累:神经性肌强直等周围神经兴奋性增高的表现见于抗 CASPR2 抗体相关莫旺综合征。抗 GABA_BR 抗体相关边缘性脑炎可以合并肌无力综合征。抗二肽基肽酶样蛋白(dipeptidyl-peptidase-like protein, DPPX)抗体相关脑炎常伴有腹泻^[29]。

(二)临床分类

根据不同的抗神经元抗体和相应的临床综合征,AE 可分为以下 3 种主要类型^[30]:

1. 抗 NMDAR 脑炎:抗 NMDAR 脑炎是 AE 的最主要类型,其特征性临床表现符合弥漫性脑炎,与经典的边缘性脑炎有所不同。

2. 边缘性脑炎;以精神行为异常、癫痫发作(通常起源于颞叶)和近记忆力障碍为主要症状,脑电图与影像学符合边缘系统受累。抗谷氨酸脱羧酶(glutamic acid decarboxylase, GAD)抗体、抗 LGI1 抗

体、抗 GABA_BR 抗体与抗 AMPAR 抗体相关的脑炎符合边缘性脑炎的特点^[16]。

3. 其他 AE 综合征:包括莫旺综合征、抗 GABA_AR 抗体相关脑炎、伴有强直与肌阵挛的进行性脑脊髓炎(progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus, PERM)、抗 DPPX 抗体相关脑炎、抗 IgLON5 抗体相关脑病等,这些 AE 综合征或者同时累及中枢与周围神经系统,或者表现为特征性的临床综合征。

二、一般诊断流程与诊断标准

(一)AE 的诊断流程

AE 的诊断首先需要综合分析患者的临床表现、脑脊液检查、神经影像学 and 脑电图等结果,确定其患有脑炎,继而选择 AE 相关的抗体检测予以诊断。AE 诊断的一般程序见表 2^[31]。

(二)AE 诊断标准^[32]

1. 诊断条件:包括临床表现、辅助检查、确诊实验与排除其他病因 4 个方面。A. 临床表现:急性或者亚急性起病(<3 个月),具备以下 1 个或者多个神经与精神症状或者临床综合征。a. 边缘系统症状:近事记忆减退、癫痫发作、精神行为异常,3 个症状中的 1 个或者多个。b. 脑炎综合征:弥漫性或者多灶性脑损害的临床表现。c. 基底节和(或)间脑/下丘脑受累的临床表现。d. 精神障碍,且精神心理专科认为不符合非器质性疾病。B. 辅助检查:具有以下 1 个或者多个的辅助检查发现,或者合并相关肿瘤。a. 脑脊液异常:脑脊液白细胞增多(>5×10⁶/L),或者脑脊液细胞学呈淋巴细胞性炎症,或者特异性寡克隆区带阳性^[16]。b. 神经影像学或者电生理异常:磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)

表 2 自身免疫性脑炎的诊断评估程序

Table 2 Evaluation procedure for autoimmune encephalitis diagnosis

病史	性别、年龄、职业、居住地、旅居史、动物接触史 基础疾病、肿瘤病史、手术史、疫苗接种史、免疫状态 现病史:起病时间、病程时相特点、主要症状与伴随症状、系统性症状
体征	1. 神经科体征:高级神经功能,脑干、小脑、锥体外系和脑膜刺激征等局灶性体征 2. 一般内科体征 3. 临床评分:改良 Rankin 量表评分、格拉斯哥昏迷量表评分
血液检查	血常规、生化、红细胞沉降率、甲状腺功能、抗甲状腺球蛋白抗体、抗甲状腺过氧化物酶抗体、自身抗体谱、ANCA 抗体、淋巴细胞免疫分型、细胞因子等
X 线与超声	胸片和(或)胸部 CT、盆腔 CT 和(或)超声、睾丸超声
脑电图	脑电图,必要时 V-PSG
神经影像学	头颅 MRI(平扫与增强)
PET	头与全身 PET(必要时)。其中全身 PET 可协助发现自身免疫性脑炎相关特定类型肿瘤
脑脊液检查	压力、细胞计数与细胞学、生化、特异性寡克隆区带;合理的病原体检测
抗神经细胞抗体	建议脑脊液与血清同时检测

注:ANCA:抗中性粒细胞胞质抗体;CT:电子计算机体层扫描;V-PSG:视频多导睡眠图;MRI:磁共振成像;PET:正电子发射体层摄影



边缘系统 T₂ 或者液体衰减反转恢复序列 (fluid attenuated inversion recovery, FLAIR) 异常信号, 单侧或者双侧, 或者其他区域的 T₂ 或者 FLAIR 异常信号 (除外非特异性白质改变和卒中); 或者正电子发射体层摄影 (positron emission tomography, PET) 边缘系统高代谢改变, 或者多发的皮质和 (或) 基底节的高代谢。图 1 展示了 AE 患者的典型神经影像表现。脑电图异常, 表现为局灶性癫痫或者癫痫样放电 (位于颞叶或者颞叶以外), 或者弥漫或者多灶分布的慢波节律。而成年抗 NMDAR 脑炎患者出现异常 δ 刷状波 (extreme delta brush) 常对应住院时间延长及不良预后 (图 2)。c. 与 AE 相关的特定类型的肿瘤, 例如: 边缘性脑炎合并小细胞肺癌, 抗 NMDAR 脑炎合并卵巢畸胎瘤。C. 确诊实验: 抗神经细胞抗体阳性。其中, 抗神经元表面抗原抗体和部分抗神经突触胞内抗原抗体 (如 GAD 抗体) 检测主要采用间接免疫荧光法 (indirect immunofluorescence assay, IIF)。根据抗原底物分为基于细胞底物的实验 (cell based assay, CBA) 与基于组织底物的实验 (tissue based assay, TBA) 2 种。CBA 采用表达神经元细胞表面抗原的转染细胞, TBA 采用动物的脑组织切片为抗原底物。CBA 具有较高的特异度和敏感度。应尽量对患者的配对的脑脊液与血清标本进行检测, 脑脊液与血清的起始稀释滴度分别为 1:1 与 1:10。抗神经细胞胞内抗原抗体 (多数为副肿瘤抗体) 和部分抗神经突触胞内抗原抗体 [如两性蛋白 (amphiphysin) 抗体] 检测主要采用免疫印迹方法。但其带来的假阳性或假阴性问题不容忽视。因此必要时需结合临床并通过 TBA 或 CBA 予以验证 (图 3)。D. 合理排

除其他病因 (参考共识的鉴别诊断部分)。

2. 诊断标准: 包括可能的 AE 与确诊的 AE: (1) 可能的 AE: 符合 A、B 与 D 3 个诊断条件。(2) 确诊的 AE: 符合 A、B、C 与 D 4 个诊断条件。

(三) 自身免疫性边缘性脑炎的诊断标准

满足全部以下 4 项条件可确诊自身免疫性边缘性脑炎^[16]: A. 亚急性 (3 个月内迅速进展) 起病的工作记忆缺陷 (短期记忆丧失)、癫痫发作、精神症状, 提示边缘系统受累。B. MRI 的 FLAIR 序列示双侧颞叶内侧异常信号影。C. 至少符合以下 1 项: a. 脑脊液白细胞增多 (白细胞计数 $>5 \times 10^6/L$); b. 脑电图提示源自颞叶的痫样放电或慢波活动。D. 合理排除其他病因。

满足全部 4 项条件可确诊自身免疫性边缘性脑炎; 若前 3 项条件中的某 1 条未能符合, 则需抗神经元抗体阳性才能确诊。

三、各型 AE 的临床特点

(一) 抗 NMDAR 脑炎

1. 临床特点: (1) 儿童、青年多见, 女性多于男性。(2) 急性起病, 一般在 2 周至数周内达高峰。(3) 可有发热和头痛等前驱症状。(4) 主要表现为精神行为异常、癫痫发作、近事记忆力下降、言语障碍/缄默、运动障碍/不自主运动、意识水平下降/昏迷、自主神经功能障碍等, 自主神经功能障碍包括窦性心动过速、心动过缓、涎液增多、中枢性低通气、低血压和中枢性发热等。(5) 其他 CNS 局灶性损害的症状, 例如复视、共济失调等。

2. 辅助检查: (1) 脑脊液检查: 腰椎穿刺压力正常或者升高。脑脊液白细胞数轻度升高或者正常, 少数超过 $100 \times 10^6/L$, 脑脊液细胞学多呈淋巴细胞

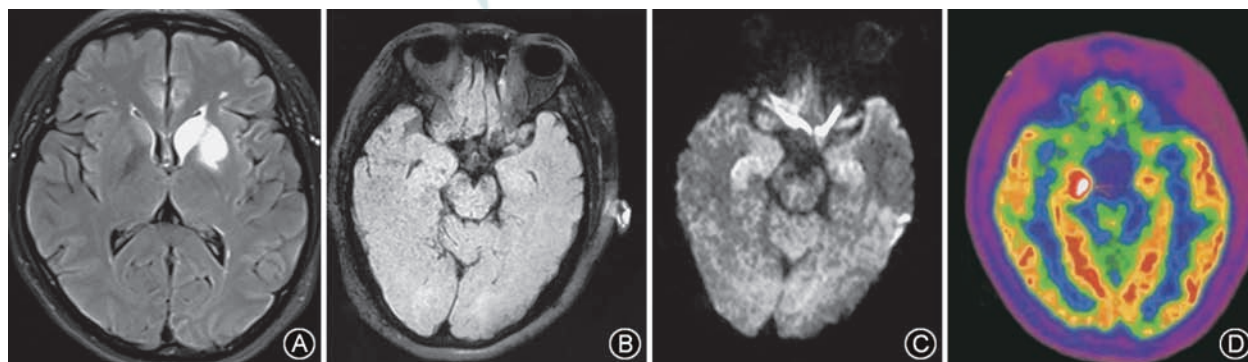


图 1 自身免疫性脑炎的神经影像表现示例。A: 抗富亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1 抗体相关脑炎急性期液体衰减反转恢复序列 (FLAIR) 可见左侧基底节 (尾状核头及壳核) 高信号; B: 抗 γ -氨基丁酸 B 型受体 (GABA_BR) 抗体相关脑炎急性期 FLAIR 示双侧颞叶内侧轻度高信号, 右侧略肿胀; C: 该抗 GABA_BR 抗体相关脑炎患者同期弥散加权成像序列示双侧颞叶内侧均轻度弥散受限, 右侧为著; D: 该抗 GABA_BR 抗体相关脑炎患者行 PET/CT 示右侧颞叶内侧高代谢 (首都医科大学附属北京同仁医院神经内科刘磊供图)

Figure 1 Neuroimaging features of autoimmune encephalitis



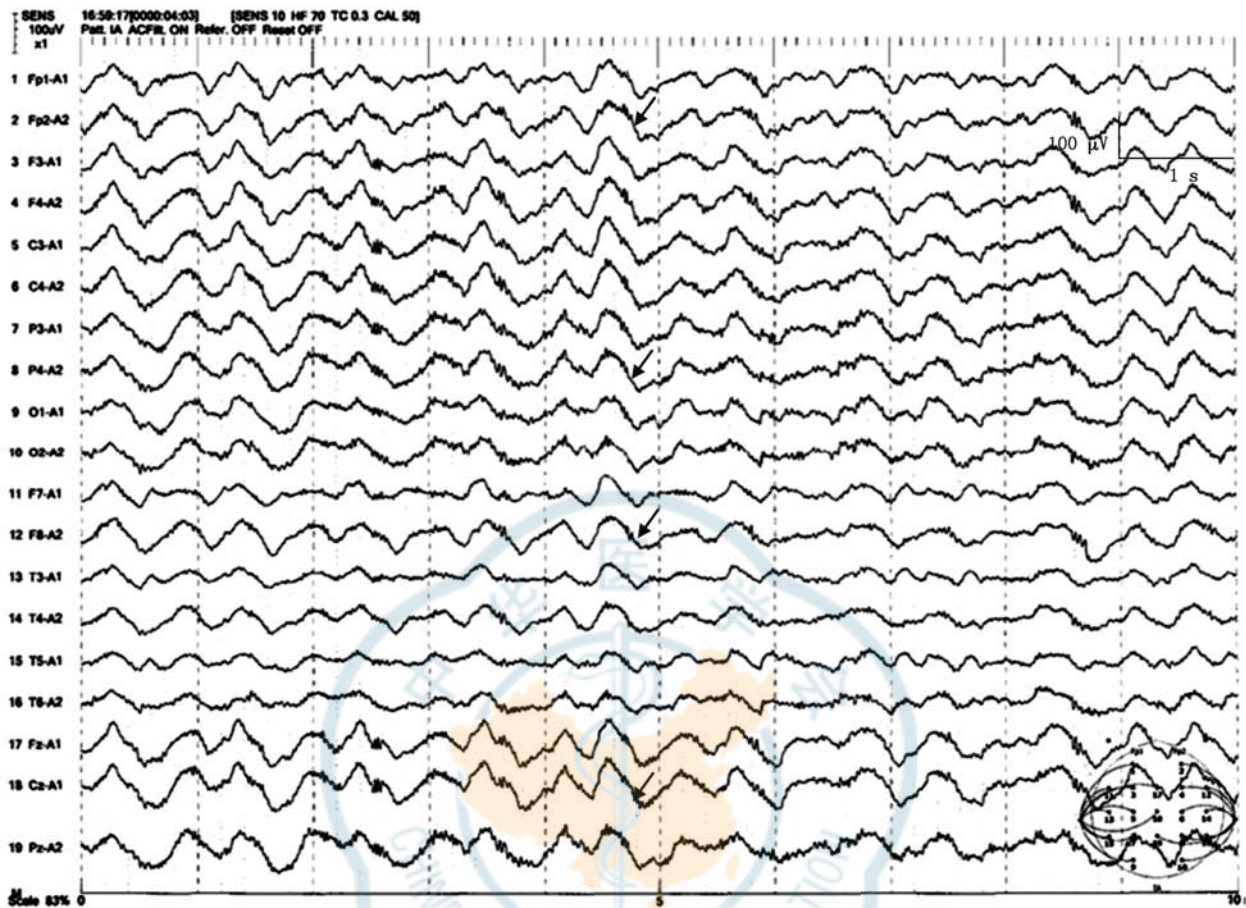


图2 脑电图异常δ刷状波。即弥漫性高波幅δ慢活动基础上,叠加节律性β活动(箭头),在成人抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎常对应住院时间延长及不良预后(首都医科大学附属北京友谊医院神经内科许春伶供图)

Figure 2 Extreme delta brush on electroencephalogram

性炎症,可见浆细胞,脑脊液蛋白轻度升高,特异性寡克隆区带可呈阳性,抗NMDAR抗体阳性^[21, 33]。(2)头颅MRI可无明显异常,或者仅有散在的皮质、皮质下点片状FLAIR高信号;部分病例可见边缘系统FLAIR和T₂高信号,病灶分布可超出边缘系统的范围,少数病例兼有CNS炎症脱髓鞘病的影像学特点^[24-25]。(3)头颅PET可见双侧枕叶代谢明显减低,伴额叶与基底节代谢升高^[34]。(4)脑电图:呈弥漫或者多灶的慢波,偶尔可见癫痫波,异常δ刷是该病较特异性的脑电图改变,多见于成人重症患者。(5)肿瘤学:卵巢畸胎瘤在青年女性患者中较常见,中国女性抗NMDAR脑炎患者卵巢畸胎瘤的发生率为14.3%~47.8%,在重症患者中比例较高^[7, 22, 24, 35],卵巢超声和盆腔CT/MRI有助于发现卵巢畸胎瘤,卵巢微小畸胎瘤的影像学检查可以为阴性。男性患者合并肿瘤者罕见^[36]。(6)神经病理学检查:脑实质内小胶质细胞增生、血管周围间隙及沿脑表面少量B淋巴细胞及浆细胞浸润,T淋巴细胞罕见。

3. 诊断标准:根据Graus与Dalmau标准(2016年)^[16],确诊的抗NMDAR脑炎需要符合以下A、B与C 3个条件:A. 6项主要症状中的1项或者多项:(1)精神行为异常或者认知障碍;(2)言语障碍;(3)癫痫发作;(4)运动障碍/不自主运动;(5)意识水平下降;(6)自主神经功能障碍或者中枢性低通气。B. 抗NMDAR抗体阳性:建议以脑脊液CBA法抗体阳性为准。若仅有血清标本可供检测,除了CBA结果阳性,还需要采用TBA与培养神经元进行IIF予以最终确认,且低滴度的血清阳性(1:10)不具有确诊意义。C. 合理排除其他病因。

(二)抗LGI1抗体相关脑炎

1. 临床特点:(1)多见于中老年人,男性多于女性。(2)多数呈急性或者亚急性起病。(3)主要症状包括:癫痫发作、近事记忆力下降、精神行为异常。(4)癫痫发作:以各种形式的颞叶癫痫常见,先兆以竖毛发作(“起鸡皮疙瘩”感)多见;面-臂肌张力障碍发作(faciobrachial dystonic seizure, FBDS)是该病

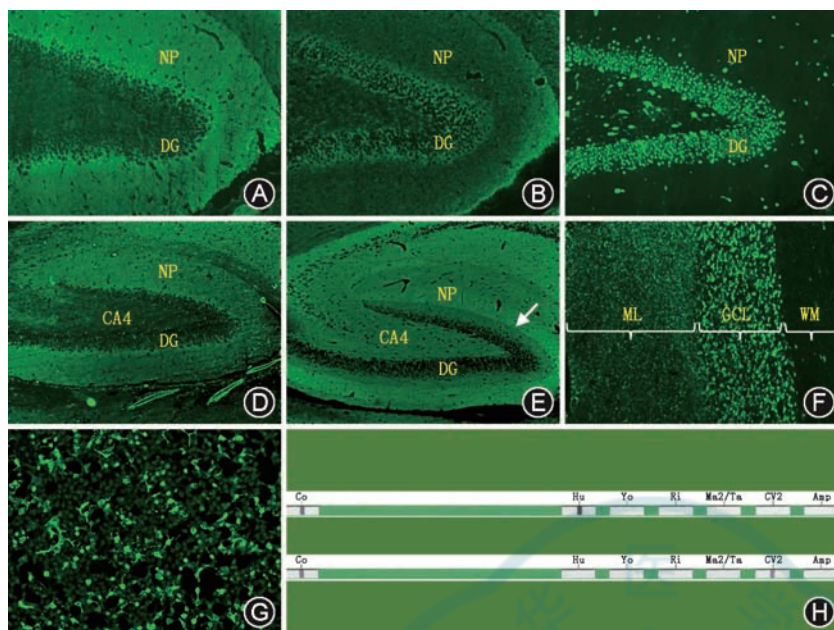


图3 自身免疫性脑炎相关抗体检测示例。A:基于组织底物的实验(TBA)显示抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)抗体强阳性,大鼠海马齿状回(DG)颗粒细胞胞核无荧光,外周神经毡(NP)均质强荧光 间接免疫荧光法显色 $\times 400$;B:TBA显示抗谷氨酸脱羧酶(GAD)抗体强阳性,大鼠海马DG颗粒细胞胞核无荧光,临近胞核之间存在突触样荧光,外周NP弱荧光 间接免疫荧光法显色 $\times 400$;C:TBA显示抗Hu抗体强阳性,大鼠海马DG颗粒细胞胞核强荧光,临近胞核之间无突触样荧光,外周NP无荧光 间接免疫荧光法显色 $\times 400$;D:TBA显示抗NMDAR抗体强阳性,大鼠海马DG颗粒细胞胞核无荧光,外周NP均质强荧光,海马(CA)4区无荧光 间接免疫荧光法显色 $\times 200$;E:TBA显示抗富亮氨酸胶质瘤失活蛋白1抗体强阳性,大鼠海马DG颗粒细胞胞核无荧光,外周NP内弱外强荧光(白色箭头示交界处),CA4区弱荧光 间接免疫荧光法显色 $\times 200$;F:TBA显示抗GAD65抗体强阳性,大鼠小脑皮质分子层(ML)细沙状荧光,皮质颗粒细胞层(GCL)豹纹状荧光,二者之间单层浦肯野细胞无荧光(未标记),皮质下白质(WM)无荧光 间接免疫荧光法显色 $\times 200$;G:基于细胞底物的实验显示抗NMDAR抗体强阳性 间接免疫荧光法显色 $\times 200$;H:免疫印迹膜条法分别显示抗Hu抗体强阳性(上),抗CV2抗体强阳性(下)(首都医科大学附属北京同仁医院神经内科刘磊供图)

Figure 3 Diagnostic testings for neural autoantibodies associated with autoimmune encephalitis

特征性发作症状,部分患者可出现FBDS,表现为单侧手臂及面部乃至下肢的频繁、短暂的肌张力障碍样不自主动作,其发作时间短暂,一般仅数秒,发作频繁者可达每日数十次;可伴有双侧肌张力障碍样发作、感觉异常先兆、愣神、意识改变等。(5)部分患者合并语言障碍、睡眠障碍、小脑性共济失调和抗利尿激素分泌不当综合征(顽固性低钠血症)等^[37-38]。

2. 辅助检查:(1)脑脊液检查:多数腰椎穿刺压力正常,脑脊液白细胞数正常或者轻度升高,特异性寡克隆区带可呈阳性。(2)头颅MRI:多数可见单侧或者双侧颞叶内侧(杏仁体与海马)异常信号,部分可见杏仁体肥大,以FLAIR相敏感,部分患者可见基底节区异常信号^[39-40]。(3)PET可见内侧颞叶与

基底节区呈高代谢。(4)脑电图:FBDS发作期脑电图异常比例仅为21%~30%,FBDS发作间期可表现为轻度弥漫性慢波或双侧额颞叶慢波,也可完全正常^[41]。

(三)抗GABA_BR抗体相关脑炎

1. 临床特点:(1)主要见于中老年,男性多于女性。(2)急性起病,多在数天至数周内达高峰。(3)主要症状包括癫痫发作、精神行为异常、近事记忆力下降。(4)严重且难治的癫痫发作是该病主要的特点,以全面强直阵挛性发作为主,抗癫痫药物通常无效,可迅速进展为癫痫持续状态。(5)少数患者可以合并语言障碍、睡眠障碍和小脑性共济失调。

2. 辅助检查:(1)脑脊液检查:多数腰椎穿刺压力正常,少数压力升高。脑脊液白细胞数轻度升高或者正常,脑脊液细胞学呈淋巴细胞性炎症,脑脊液蛋白轻度升高,脑脊液寡克隆区带可呈阳性。(2)多数患者头颅MRI可见双侧或者单侧的颞叶内侧(海马、杏仁体)病灶。(3)脑电图:可见颞叶起源的癫痫放电,以及弥漫或者散在分布的慢波。(4)肿瘤学检查:约1/3患者合并小细胞肺癌,这部分患者可有抗Hu抗体阳性,胸部CT与PET可提示肺部恶性肿瘤^[8, 42]。

(四)抗CASPR2抗体相关脑炎

该病罕见。临床及辅助检查特点为:(1)中位发病年龄在60岁左右。(2)临床表现为癫痫发作、精神行为异常、近事记忆力下降。部分表现为肌颤搐、肌强直等周围神经过度兴奋,可伴有神经痛。(3)莫旺综合征:由抗CASPR2抗体介导的周围神经过度兴奋伴脑病,表现为肌颤搐、肌强直、精神行为异常、失眠、多汗、心律失常等自主神经功能障碍和消瘦等,可以发生猝死。(4)神经电生理检查:在放松状态下,可见自发的持续快速的二联、三联或者多联的运动单位放电活动,肌颤搐电位和纤颤电位较常见。F波检测可见后放电现象,重复神经电刺激可有后放电现象。患者脑电图可见弥漫分布的慢波。(5)少数患者合并肿瘤,以胸腺瘤

多见^[10, 43-44]。

(五) 抗 IgLON5 抗体相关脑病

该病罕见。临床及辅助检查特点为:(1)中位发病年龄在 60 岁左右。(2)以睡眠障碍和运动障碍为主要表现,出现行走不稳、共济失调、构音障碍、吞咽障碍、中枢性低通气、舞蹈样动作、口面部不自主运动等。(3)神经影像学及常规脑脊液检查无特殊发现。(4)视频多导睡眠监测(video-polysomnography, V-PSG)可见阻塞性睡眠呼吸暂停、喘鸣、REM 期睡眠行为障碍,也可见非快速眼球运动(non-rapid eye movement)睡眠和 REM 睡眠期均出现的异常运动、睡眠结构异常。(5)基因检测:人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)-DRB1*1001 和(或)HLA-DQB1*0501 异常。(6)神经病理学检查:晚期出现神经元丢失与 tau 蛋白沉积,伴胶质细胞增生,无炎细胞浸润。以海马、脑干被盖、下丘脑受累明显。(7)治疗与预后:多数对免疫治疗效果不佳,少数病例有效,可以发生猝死^[45-46]。

(六) 抗 AMPAR 抗体相关脑炎

该病罕见。临床及辅助检查特点为:(1)青春期至高龄老人均可发病,以中老年为主,女性多见^[47-49]。(2)主要表现为边缘性脑炎,也可表现为单纯性遗忘甚至暴发性重症脑炎^[49]。(3)3/4 患者神经影像异常,但无特异性。2/3 患者脑电图异常。(4)所有患者脑脊液抗 AMPAR 抗体阳性,2/3 血清抗体阳性,多数患者脑脊液蛋白升高^[48]。(5)半数以上患者合并肺癌或胸腺瘤^[50]。(6)预后较差,与是否合并肿瘤无明显相关性^[51]。

(七) 抗 DPPX 抗体相关脑炎

该病罕见。临床及辅助检查特点为:(1)青春期至老年均可发病,以中老年为主,男女比例接近 2:1。(2)半数以上患者出现明显体重减轻及腹泻前驱症状;主要临床表现为精神症状(幻觉、过度惊骇、抑郁)、认知功能下降、神经兴奋性增高(癫痫发作、震颤、肌阵挛、肌强直)、自主神经兴奋性增高(腹泻、睡眠障碍)以及小脑脑干受累症状。(3)不足 10% 患者合并淋巴瘤,有合并系统性红斑狼疮病例报道。(4)多数患者神经影像正常,仅少数有白质病变。部分病例¹⁸F-FDG PET 提示双侧颞叶、丘脑低代谢^[52]。(5)约 1/4 患者脑脊液白细胞增高。(6)本病对及时且足量足疗程免疫治疗反应较好。(7)血清和(或)脑脊液抗 DPPX 抗体阳性^[53-55]。

(八) 抗 GABA_AR 抗体相关脑炎

该病罕见。临床及辅助检查特点为:(1)婴幼儿至高龄老人均可发病,中位发病年龄 40 岁。(2)主要表现为癫痫发作、认知障碍、行为异常、意识障碍及不自主运动。其中尤以癫痫症状最为突出,近半数患者出现癫痫持续状态,癫痫发作形式以及部位亦不固定。(3)40% 患者合并肿瘤,其中以胸腺瘤最为常见。(4)本病也可继发于单纯疱疹病毒性脑炎后。(5)神经影像多数患者表现为皮质及皮质下多发病灶,在 T₂-FLAIR 上呈高信号,以额颞叶受累多见,也可见于顶枕叶及基底节。病灶部位和数量可随着病程而多变,免疫治疗后病变减轻或消失^[56-58]。

(九) 抗 mGluR5 抗体相关脑炎

该病罕见。临床及辅助检查特点为:(1)各年龄段均可发病,中位发病年龄 35 岁。(2)多为亚急性起病,前驱症状包括头痛、低热、体重减轻、消化道以及呼吸道症状,主要以边缘系统受累表现为主,包括精神与认知障碍、癫痫发作,可出现运动障碍、睡眠障碍以及脑神经受累表现等。(3)半数以上合并肿瘤,特别是霍奇金淋巴瘤,也有合并小细胞肺癌病例报道。(4)脑脊液白细胞增高,多数患者脑脊液特异性寡克隆区带阳性。(5)部分患者头颅 MRI 影像有阳性发现,除边缘系统外,额顶枕叶、丘脑、脑桥以及小脑均可受累。(6)部分患者脑电图检查可有异常表现,多为局限性或弥漫性慢波,可有癫痫样放电^[59-61]。

(十) 抗突触蛋白-3α 抗体相关脑炎

该病罕见。临床及辅助检查特点为:(1)中青年发病,中位发病年龄 44 岁。(2)急性起病,前驱症状包括发热、头痛、恶心、腹泻,逐渐进展出现认知功能下降、精神行为异常、癫痫发作、自主神经功能障碍(心率及呼吸频率加快),严重者有中枢性低通气。伴有口周不自主运动、肌阵挛发作、肌张力障碍。整体类似抗 NMDAR 脑炎临床表现。(3)目前未见合并肿瘤报道。(4)神经影像学检查部分患者有颞叶内侧、海马以及岛叶受累。脑脊液白细胞轻度升高^[62-63]。

(十一) 抗 GAD 抗体相关边缘性脑炎/癫痫

女性患者多于男性,中位发病年龄为 40 岁左右,主要表现为癫痫发作、近事记忆障碍和精神行为异常,部分患者以颞叶癫痫为唯一表现。抗 GAD 抗体相关癫痫是一种以颞叶癫痫为主的急性或慢性癫痫综合征,可伴有轻度的认知功能受损,



抗 GAD 抗体相关癫痫可能属于抗 GAD 抗体相关边缘性脑炎的不全表型,某些慢性病程者可能属于后遗症,抗癫痫药物治疗效果不佳。部分抗 GAD 抗体相关边缘性脑炎患者出现自主神经功能异常、意识障碍、低钠血症。患者可合并僵人综合征、自身免疫性小脑共济失调以及自身免疫性糖尿病等抗 GAD 抗体相关疾病^[64],少数患者合并胸腺瘤。辅助检查:头颅 MRI 显示单侧或者双颞叶内侧异常信号,主要为 T₂、FLAIR 序列高信号,增强 MRI 一般无明显强化,部分患者头颅 MRI 无明显异常,PET/CT 可见海马区高代谢;2/3 的患者脑电图显示颞区局灶性痫样放电;脑脊液白细胞数可正常或呈轻度淋巴细胞炎症,部分患者特异性寡克隆区带阳性。患者血清和脑脊液抗 GAD 抗体阳性,脑脊液抗 GAD 抗体高滴度的阳性具有确诊意义^[65-69]。

(十二)抗两性蛋白抗体相关脑炎

临床特点:老年患者居多,女性略多于男性。主要表现为癫痫发作、近事记忆障碍和精神行为异常等边缘系统受累症状。也可出现僵人综合征、小脑性共济失调、脊髓病以及多发性神经根神经病。主要合并小细胞肺癌和乳腺癌。血清抗两性蛋白抗体阳性具有确诊意义^[70-74]。

(十三)抗 AK5 抗体相关脑炎

该病罕见。临床及辅助检查特点为:(1)主要累及中老年患者,男性居多。(2)主要表现为快速进展性情景遗忘、抑郁、焦虑、行为异常以及精神症状。近半数患者出现体重下降及厌食。不足 1/5 患者病程晚期合并癫痫。部分患者合并头痛及味觉障碍。(3)目前没有本病合并肿瘤报道,携带 HLA-DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01 被认为是本病的危险因素。(4)绝大部分患者出现颞叶 T₂、FLAIR 高信号,上述病灶会进展为脑萎缩。早期病灶可能会出现强化。(5)多数患者脑脊液白细胞计数增高并伴有特异性寡克隆区带阳性。(6)脑电图通常无癫痫样放电。(7)神经病理学检查提示血管周围及脑实质内大量 CD₈ 阳性 T 细胞浸润,而 B 细胞除在血管周围聚集外,在脑实质内仅散在零星分布。同时脑实质中广泛存在激活小胶质细胞。(8)仅约 1/5 的患者对一线及二线免疫治疗有反应^[75-78]。

(十四)其他抗神经细胞内抗原抗体相关脑炎

除抗 AK5 抗体外,仍有相当数量神经细胞特异性抗体针对胞内抗原,但不是直接的致病性抗体。这些抗体通常在合并肿瘤的情况下在患者血清中

被检出,可以作为抗原特异性 T 细胞介导的细胞毒性免疫反应标志物,也被称为肿瘤神经抗体(onconeural antibodies)。表达此类抗细胞内抗体患者对免疫治疗反应差,预后更与肿瘤本身治疗情况密切相关。包括抗 Hu、Ri、CV2、Ma2 抗体等。

1. 抗 Hu 抗体相关脑炎:又称 1 型抗神经元核抗体(anti-neuronal nuclear antibody type-1)脑炎。临床主要表现为边缘性脑炎,也可合并或单独表现为感觉性神经元神经病、假性肠梗阻等。抗 Hu 抗体阳性成人患者中约 80% 合并肺癌,特别是小细胞肺癌^[79],并可与抗 GABA_BR 抗体等叠加。在儿童中则与神经母细胞瘤相关。目前也有抗 Hu 抗体阳性但临床无神经系统症状的病例报道。绝大多数抗 Hu 抗体阳性患者神经系统症状对治疗反应差^[80-81]。

2. 抗 CV2 抗体相关脑炎:又称塌陷反应调节蛋白 5(collapsin response-mediator protein-5)脑炎,靶抗原位于少突胶质细胞胞质内。临床表现为脑炎,以边缘性脑炎为主,也可出现舞蹈病、不自主运动、脑神经受累、小脑性共济失调、脊髓病、周围神经病以及假性肠梗阻等。超过 80% 合并肿瘤,主要是小细胞肺癌和胸腺瘤,并可与抗 LGI1 抗体或抗 CASPR2 抗体等叠加。早期启动免疫治疗及抗肿瘤治疗可能带来较为理想的预后^[82-85]。

3. 抗 Ma2 抗体相关脑炎:临床主要表现为边缘性脑炎或间脑炎(可继发发作性睡病),也可伴脑干受累,也有类似运动神经元病的病例报告。影像学上以颞叶内侧、间脑或脑干 T₂、FLAIR 高信号为特点。抗 Ma2 抗体在年轻患者中与男性睾丸精原细胞瘤密切相关,在中老年患者中则与非小细胞肺癌相关并可叠加抗 Ma1 抗体。除睾丸肿瘤治疗彻底的青年男性患者(<45 岁)外,抗 Ma2 抗体相关脑炎通常对治疗反应不佳^[86-87]。

4. 抗 Kelch 样蛋白 11(Kelch-like protein 11)抗体相关脑炎:该病罕见。报道病例均为男性。临床主要表现为菱脑炎,对应脑干和(或)小脑受累症状体征,也有少数表现为边缘性脑炎。有相当比例病例存在听力下降或耳鸣等前驱症状。与睾丸、纵隔或后腹膜等部位精原细胞瘤密切相关^[88-90]。

(十五)免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)相关脑炎

ICI 是一类抗肿瘤的免疫治疗生物制剂。ICI 通过阻断 T 淋巴细胞和肿瘤细胞中表达的免疫检查点分子(包括程序性细胞死亡蛋白 1 及其配体、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4)来增强抗肿瘤免



疫。ICI 可能继发免疫相关不良事件 (immune-related adverse events), 包括脑炎^[91-94]。ICI 的使用也可增加副肿瘤性 AE 的发生^[91]。约 1/3 的 ICI 相关脑炎患者存在抗神经抗体或者抗肿瘤神经抗体, 建议完善相关抗体检测^[94]。此外, 诊断 ICI 相关脑炎需充分排除脑膜癌病、CNS 感染和代谢性脑病等。

四、AE 的鉴别诊断

(一) 感染性疾病

如病毒性脑炎, 神经梅毒, 细菌、真菌和寄生虫所致的 CNS 感染, 克雅病 (Creutzfeldt-Jakob disease) 等; 以及免疫抑制剂或者抗肿瘤药物相关的机会性感染性疾病。病毒性脑炎急性期脑脊液抗 NMDAR 抗体阴性^[95]。对抗神经元抗体阴性的边缘性脑炎, 可试用阿昔洛韦抗病毒治疗。少数单纯疱疹病毒性脑炎患者在恢复期重新出现脑炎症状, 此时脑脊液病毒核酸转阴而抗 NMDAR 抗体呈阳性, 属于感染后 AE, 病毒感染可能是 AE 的诱因之一^[19, 96-97]。

(二) 代谢性与中毒性脑病

如韦尼克脑病 (Wernicke's encephalopathy)、肝性脑病和肺性脑病, 青霉素类或者喹诺酮类等抗生素、化疗药物或者免疫抑制剂等引起的中毒性脑病、放射性脑病等。

(三) “桥本脑病”

如果其同时存在抗神经元表面蛋白抗体, 则可视为确诊的 AE; 如果其抗神经元抗体阴性, 则可视为可能的 AE^[16]; 具体参考《共识》的 AE 诊断标准。

(四) CNS 肿瘤

尤其是弥漫性或者多灶性的脑肿瘤, 例如大脑胶质瘤病、原发 CNS 淋巴瘤、多发转移癌等。

(五) 遗传性疾病

如线粒体脑病、甲基丙二酸血症、肾上腺脑白质营养不良等。

(六) 神经系统变性病

如路易体痴呆、额颞叶痴呆、多系统萎缩和遗传性小脑变性等。

五、治疗

AE 的治疗包括免疫治疗、对癫痫发作和精神症状等的症状治疗、支持治疗和康复治疗。对合并肿瘤者进行切除肿瘤等抗肿瘤治疗。

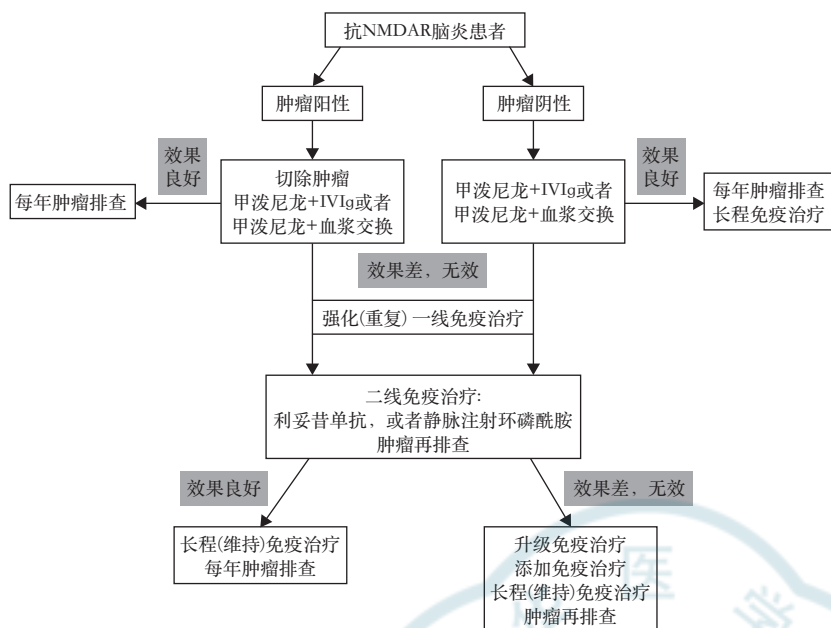
(一) 免疫治疗

分为一线免疫治疗、二线免疫治疗、长程(维持)免疫治疗、升级免疫治疗和添加免疫治疗等。

一线免疫治疗包括糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIg) 和血浆置换, 已在 AE 患者中广泛应用^[98-104]。所有首次发病的 AE 患者均应接受一线免疫治疗^[98-100]。对于可能的 AE (参考本共识诊断标准), 可酌情试用一线免疫治疗。静脉注射糖皮质激素 (如静脉注射甲泼尼龙) 应作为首选的一线免疫治疗^[104]。一般情况下, 应联合使用糖皮质激素与 IVIg; 对于重症 AE 患者, 可联合使用糖皮质激素冲击治疗与 IVIg^[99]。对于重症或难治性 AE 患者, 可考虑以多轮 (两轮或以上) IVIg 为基础的强化 (重复) 一线免疫治疗^[28]。二线免疫治疗包括利妥昔单抗等抗 CD₂₀ 单抗与静脉注射环磷酰胺, 主要用于一线免疫治疗效果不佳的重症患者^[98-99, 105-109]。若使用两种或以上一线免疫治疗, 2 周后病情无明显好转, 应及时启动静脉注射利妥昔单抗治疗。若利妥昔单抗无法获得, 或者存在禁忌证, 可考虑使用静脉注射环磷酰胺等药物。在改善长期预后方面, 二线免疫治疗优于强化 (重复) 一线免疫治疗^[98, 107]。长程 (维持) 免疫治疗方案包括吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤和重复利妥昔单抗等^[99, 110-112]。对于强化一线免疫治疗 (例如多轮 IVIg) 后, 或者二线免疫治疗后, 病情无明显好转, 可考虑加用长程 (维持) 免疫治疗。一般情况下, 长程 (维持) 免疫治疗的疗程不少于 12 个月。升级免疫治疗主要为静脉注射托珠单抗, 仅对难治性重症 AE 患者, 若使用二线免疫治疗 1~2 个月后病情无明显好转, 可考虑升级至静脉注射托珠单抗治疗^[113-116]。添加免疫治疗包括甲氨蝶呤鞘内注射^[117-118]、硼替佐米^[119-121] 和低剂量白细胞介素 2 (interleukin-2, IL-2)^[122]。仅对难治性重症 AE 患者, 若使用二线免疫治疗 1~2 个月后病情无明显好转, 经过严格筛选后, 可考虑添加免疫治疗 (图 4)。

所有 AE 复发患者均应接受一线免疫治疗, 并应考虑及时 (在一线免疫治疗后 2 周内) 启动二线免疫治疗和 (或) 长程 (维持) 免疫治疗。根据病情严重程度、免疫治疗反应、复发次数及治疗相关不良反应等个体情况, 复发患者的长程 (维持) 免疫治疗疗程应达到 12~24 个月。

副肿瘤性 AE 的治疗与抗神经元细胞表面或者突触蛋白抗体相关 AE 的治疗类似^[123-124]。对于 T 细胞介导的副肿瘤性 AE (如抗 Hu 抗体相关脑炎), 早期快速出现神经元不可逆损伤^[125], 因此可能对免疫治疗反应欠佳。考虑到细胞毒性 T 细胞在副肿



IVIg: 静脉注射免疫球蛋白

图4 抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎的免疫治疗流程

Figure 4 Immunotherapy flow chart for anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis

瘤性 AE 发病中的重要作用, 一般选择作用于所有淋巴细胞的药物(如环磷酰胺、吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤等), 也可选择主要作用于 T 细胞的药物(如他克莫司、环孢素 A 等)^[123-124]。

1. 糖皮质激素: 一般采用糖皮质激素冲击治疗, 方法为: 甲泼尼龙 1 000 mg/d, 连续静脉滴注 3 d, 然后改为 500 mg/d, 静脉滴注 3 d。而后可减量为甲泼尼龙 40~80 mg/d, 静脉滴注 2 周; 或者改为口服醋酸泼尼松 1 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 2 周(或者口服甲泼尼龙, 按 5 mg 醋酸泼尼松=4 mg 甲泼尼龙); 之后每 2 周减 5 mg。对于轻症患者, 可以不采用冲击治疗而直接采用口服激素。口服激素总疗程一般为 6 个月。在减停激素的过程中需要评估脑炎的活动性, 注意病情波动与复发。

2. IVIg: 根据患者体重按总量 2 g/kg, 分 3~5 d 静脉滴注。对于重症患者, 建议与激素联合使用, 可每 2~4 周重复应用 IVIg。重复或者多轮 IVIg 适用于重症 AE 患者和复发性 AE 患者。

3. 血浆置换: 对于血清抗体阳性的重症 AE 患者, 可考虑使用血浆置换。其中, 免疫吸附是一种特殊的治疗性血浆置换技术, 能够通过吸附柱较为特异地吸附并清除血液中的致病性抗体^[126-128]。血浆置换可与激素联合使用^[103, 129]。若同时使用 IVIg, 应先予血浆置换, 再予以 IVIg 治疗。血浆置

换可能难以作用于鞘内合成的自身抗体。

4. 利妥昔单抗: 有常规剂量方案和减低剂量方案可供选择。常规方案: 按 375 mg/m²(体表面积)静脉滴注, 每周 1 次, 共给药 3~4 次。减量方案: 总量 600 mg(第 1 天 100 mg 静脉滴注, 第 2 天 500 mg 静脉滴注), 或者总量 400 mg(每次 100 mg, 每周 1 次, 连用 4 次)^[105-106]。如果一线治疗无显著效果, 可以考虑在其后 2 周左右使用利妥昔单抗。使用利妥昔单抗期间, 可酌情监测外周血 CD19⁺ 淋巴细胞。

5. 静脉注射环磷酰胺: 按 750 mg/m²(体表面积), 溶于 100 ml 生理盐水, 静脉滴注, 时间超过 1 h, 每 4 周 1 次。连续应用 6 次或病情缓解后停用。

6. 吗替麦考酚酯: 常规口服剂量 1 000~2 000 mg/d, 分 2~3 次口服, 至少 1 年。诱导期剂量可用至 2 500~3 000 mg/d; 动态检测周围血淋巴细胞亚群与 IgG 水平有助于剂量的个体化^[110]。主要用于复发的患者; 也可作为难治性 AE 的添加免疫治疗。该药致畸风险较高, 孕妇慎用。

7. 硫唑嘌呤: 口服剂量为 100 mg/d, 至少 1 年。用于预防复发。

8. 托珠单抗: 主要用于难治性重症 AE 患者。根据患者体重按 8 mg/kg 静脉滴注, 每 4 周 1 次。对于感染等不良反应风险高的患者, 可酌情使用减量方案(2~6 mg/kg)。

9. 鞘内注射甲氨蝶呤: 采用甲氨蝶呤 10 mg(说明书用法含鞘内注射的产品, 用生理盐水稀释成 10 ml)与地塞米松磷酸钠注射液 10 mg(2 ml), 每周 1 次, 连续 3~4 周。治疗周期中需要严密监测患者的神经系统症状、体征, 注意急性化学性蛛网膜炎、脊髓神经根病、白质脑病等不良反应。

10. 硼替佐米: 每个疗程共 21 d, 单次剂量按 1.3 mg/m²(体表面积)皮下注射, 每周注射 2 次, 连续注射 2 周(即在第 1、4、8、11 天注射), 后停药 10 d(即从第 12 天至第 21 天)。每次与地塞米松 20 mg 联用。一般使用 1~6 个疗程。

11. 低剂量 IL-2: 国内尚无使用报道。疗程共 9 周。第 1 周: 150 万 IU/d 皮下注射, 连用 5 d; 第

3 周:300 万 IU/d 皮下注射,连用 5 d;第 6 周、第 9 周用法与第 3 周相同。

在国内,利妥昔单抗、托珠单抗等生物制剂用于 AE 属于超说明书用药,需要尊重患方的自主决定权,履行充分的知情同意与药事程序,注意其增加感染风险等不良反应。

(二) 肿瘤的治疗

抗 NMDAR 脑炎患者一经发现卵巢畸胎瘤应尽快予以切除^[98, 113]。对于未发现肿瘤且年龄 ≥ 12 岁的女性抗 NMDAR 脑炎患者,建议病后 4 年内每 6~12 个月进行 1 次盆腔超声检查^[21]。AE 患者如果合并恶性肿瘤,应由相关专科进行手术、化疗与放疗等综合抗肿瘤治疗;在抗肿瘤治疗期间一般需要维持对 AE 的免疫治疗,以一线免疫治疗为主。

(三) 癫痫症状的控制

AE 的癫痫发作一般对于抗癫痫药物反应较差。可选用广谱抗癫痫药物,例如苯二氮草类、丙戊酸钠、左乙拉西坦、拉莫三嗪和托吡酯等。卡马西平、拉考沙胺等钠离子通道阻断剂可能对抗 LGI1 抗体相关脑炎患者更有效^[130]。终止癫痫持续状态的一线抗癫痫药物包括地西洋静脉推注或者咪达唑仑肌内注射;二线药物包括静脉注射丙戊酸钠;三线药物包括丙泊酚与咪达唑仑。丙泊酚可用于终止抗 NMDAR 脑炎患者难治性癫痫持续状态。恢复期 AE 患者一般不需要长期维持抗癫痫药物治疗。需要注意的情况包括:奥卡西平可能诱发或者加重低钠血症;抗 LGI1 抗体相关脑炎患者的特异质不良反应发生率较高,如果使用卡马西平、奥卡西平、拉莫三嗪等药物,需要特别注意不良反应。

(四) 精神症状的控制

可以选用药物包括奥氮平、氯硝西泮、丙戊酸钠、氟哌啶醇和喹硫平等。需要注意药物对意识水平的影响和锥体外系不良反应等^[131];免疫治疗起效后应及时减停抗精神病药物。

自身免疫性脑炎治疗推荐意见及常用免疫治疗方案参见表 3^[132-135], 4^[99, 136]。

六、预后

AE 总体预后良好。可使用 NEOS(anti-NMDAR encephalitis one-year functional status) 评分评估抗 NMDAR 脑炎患者预后(表 5)^[137-138]。80% 左右的抗 NMDAR 脑炎患者功能恢复良好[改良 Rankin 量表(mRS)评分 0~2 分],患者早期接受免疫治疗和非

重症患者的预后较好。重症抗 NMDAR 脑炎患者的平均重症监护病房治疗周期为 1~2 个月,病死率在 2.3%~9.5%,少数患者的完全康复需要 2 年以上^[22-23, 28, 35]。抗 LGI1 抗体相关脑炎患者的病死率为 6%^[139]。抗 GABA_BR 抗体相关脑炎合并小细胞肺癌者预后较差。

复发:AE 患者在症状好转或者稳定 2 个月以上而重新出现症状,或者症状加重(mRS 评分增加 1 分及以上)则视为复发^[25-26, 140]。抗 NMDAR 脑炎患者复发率为 12.0%~31.4%,可以单次复发或者多次复发,复发的间隔平均为 5 个月,通常复发时的病情较首次发病时轻;肿瘤阴性患者和未应用二线免疫治疗的患者复发率较高。

执笔 刘磊(首都医科大学附属北京同仁医院神经内科)、范思远(中国医学科学院北京协和医院神经内科)

顾问 崔丽英(中国医学科学院北京协和医院神经科)、蒲传强(解放军总医院第一医学中心神经内科)、王拥军(首都医科大学附属北京天坛医院神经内科)、胡学强(中山大学附属第三医院神经内科)

参与讨论专家名单(按姓氏汉语拼音排序) 卜暉(河北医科大学第二医院神经内科)、蔡晓杰(北京医院神经内科)、陈向军(复旦大学附属华山医院神经内科)、崔丽英(中国医学科学院北京协和医院神经内科)、崔俐(吉林大学第一医院神经内科)、杜芳(空军军医大学西京医院神经内科)、范思远(中国医学科学院北京协和医院神经内科)、范学文(宁夏医科大学总医院神经内科)、方方(首都医科大学附属北京儿童医院神经内科)、冯国栋(复旦大学附属中山医院神经内科)、高枫(北京大学第一医院神经内科)、关鸿志(中国医学科学院北京协和医院神经内科)、郭守刚(山东省立医院神经内科)、郭燕军(首都医科大学附属北京同仁医院神经内科)、郝洪军(北京大学第一医院神经内科)、何俊瑛(河北医科大学第二医院神经内科)、洪楨(四川大学华西医院神经内科)、黄天文(福建医科大学附属协和医院神经内科)、黄文(陆军军医大学第二附属医院神经内科)、李国忠(哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科)、李海峰(首都医科大学宣武医院神经内科)、李红燕(新疆维吾尔自治区人民医院神经内科)、李玲[山东大学齐鲁医院(青岛)神经内科]、李锐(陕西省人民医院神经内科)、李玮(河南省人民医院神经内科)、梁辉(浙江大学医学院附属第一医院神经内科)、林艾羽(福建医科大学附属第一医院神经内科)、刘磊(首都医科大学附属北京同仁医院神经内科)、刘明(北京医院神经内科)、刘卫彬(中山大学附属第一医院神经内科)、陆正齐(中山大学附属第三医院神经内科)、彭福华(中山大学附属第三医院神经内科)、戚晓昆(解放军总医院第六医学中心神经内科)、任海涛(中国医学科学院北京协和医院神经内科)、任晓曦(首都医科大学附属北京儿童医院神经内科)、宋红松(北京大学第三医院神经内科)、唐洲平(华中科

表 3 自身免疫性脑炎(AE)的治疗推荐意见

Table 3 Recommendations on the treatment of autoimmune encephalitis (AE)

共识内容	同意率 (%)
第一部分:AE首次发病的一线免疫治疗	
一线免疫治疗包括糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白(IVIg)与血浆置换(C级证据)	100
所有首次发病的AE患者均应接受一线免疫治疗(C级证据)	100
对于怀疑AE的患者,若能够合理地排除其他诊断(如感染性脑炎),即使抗体检测结果未出,也应及时启动一线免疫治疗	95
对于可能的AE,可酌情试用一线免疫治疗	93
静脉注射糖皮质激素(如静脉注射甲泼尼龙)应作为首选的一线免疫治疗	98
静脉注射糖皮质激素治疗后的减量期,可使用口服糖皮质激素,糖皮质激素的疗程一般为6个月	98
一般情况下,应联合使用糖皮质激素与IVIg;对于重症AE患者,可联合使用糖皮质激素冲击治疗与IVIg(C级证据)	93
对于重症或难治性AE患者,可考虑以多轮(两轮或以上)IVIg为基础的强化(重复)一线免疫治疗	93
对于血清抗体阳性的重症AE患者,可考虑使用血浆置换(C级证据)	100
第二部分:AE首次发病的二线免疫治疗	
二线免疫治疗包括利妥昔单抗与静脉注射环磷酰胺(C级证据)	100
若使用两种或以上一线免疫治疗,2周后病情无明显好转,应及时启动利妥昔单抗治疗(C级证据)	95
若利妥昔单抗无法获得,或者存在禁忌证,可考虑使用静脉注射环磷酰胺	95
在改善长期预后方面,二线免疫治疗优于强化(重复)一线免疫治疗(C级证据)*	92
对于使用一种二线免疫治疗(例如利妥昔单抗)1~2个月后,病情无明显好转的重症患者,可考虑第二种二线免疫治疗(例如静脉注射环磷酰胺)	86
第三部分:AE首次发病的长程(维持)免疫治疗	
长程(维持)免疫治疗包括吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤与重复利妥昔单抗(D级证据)	100
一般情况下,长程(维持)免疫治疗的疗程不少于12个月	98
对于强化一线免疫治疗(例如多轮IVIg)后,或者二线免疫治疗后,病情无明显好转,可考虑加用长程(维持)免疫治疗	98
第四部分:AE首次发病的升级免疫治疗	
升级免疫治疗主要为静脉注射托珠单抗。仅对难治性重症AE患者,若使用二线免疫治疗1~2个月后病情无明显好转,可考虑升级至托珠单抗治疗(C级证据)	91
第五部分:AE首次发病的添加免疫治疗	
AE患者的添加免疫治疗包括甲氨蝶呤鞘内注射、硼替佐米和低剂量白细胞介素2	81
仅对难治性重症AE患者,若使用二线免疫治疗1~2个月后病情无明显好转,经过严格筛选后,可考虑添加免疫治疗(D级证据)	93
第六部分:AE复发的免疫治疗	
所有AE复发患者均应接受一线免疫治疗	100
对于AE复发患者,应考虑及时(在一线免疫治疗后2周内)启动二线免疫治疗和(或)长程(维持)免疫治疗	98
复发患者的长程(维持)免疫治疗疗程应达到12~24个月	98
第七部分:AE患者的肿瘤治疗	
抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎患者一经发现卵巢畸胎瘤应尽快予以切除(C级证据)	100
AE患者若合并恶性肿瘤,应由相关专科进行手术、化学治疗与放射治疗等综合抗肿瘤治疗;在抗肿瘤治疗期间一般需要继续AE的免疫治疗	95

注:本共识制定采用改良德尔菲(Delphi)法。每个条目采用5分制:“强烈推荐”“推荐”“不明确”“不推荐”“强烈不推荐”,其中“强烈推荐”和“推荐”均视为同意。共经历2轮投票:在第一轮投票中,若80%或以上专家同意,则该条目达成共识;若50%以下同意,则该条目未达成共识,不再进入第二轮投票;若50%~79%同意,则该条目经修改后进入第二轮投票。共42位专家参与第一轮讨论与投票。在第二轮投票中,若80%或以上同意,则该条目达成共识;若80%以下同意,则该条目未达成共识。共39位专家参与第二轮讨论与投票。*该条目经修改后在第二轮投票中达成共识

技大学同济医学院附属同济医院神经内科)、王丙聚(延安大学咸阳医院神经内科)、王佳伟(首都医科大学附属北京同仁医院神经内科)、王洁(山西医科大学第一医院神经内科)、王满侠(兰州大学第二医院神经内科)、王振海(宁夏医科大学总医院神经内科)、吴伟(南昌大学第二附属医院神经内科)、武力勇(首都医科大学宣武医院神经内科)、徐平

(遵义医科大学附属医院神经内科)、许春伶(首都医科大学附属北京友谊医院神经内科)、杨丽(天津医科大学总医院神经内科)、俞英欣(解放军总医院第六医学中心神经内科)、张海南(中南大学湘雅二医院神经内科)、张红鸭(深圳大学总医院神经内科)、张家堂(解放军总医院第一医学中心神经内科)、张齐龙(江西省人民医院神经内科)、张炜华



表4 自身免疫性脑炎的常用免疫治疗方案

Table 4 Common immunotherapy agents in autoimmune encephalitis

药物/治疗	作用机制	用途	剂量
糖皮质激素	非特异性细胞因子抑制剂	一线免疫治疗	糖皮质激素冲击疗法:甲泼尼龙 1 000 mg/d,静脉滴注 3 d;然后改为 500 mg/d,静脉滴注 3 d。而后可减量至甲泼尼龙 40~80 mg/d,静脉滴注 2 周;或者改为口服醋酸泼尼松 1 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,2 周;之后每 2 周减 5 mg
免疫球蛋白	多克隆 IgG,具有免疫调节与抗炎作用	一线免疫治疗	每一疗程:总量 2 g/kg,分 3~5 d 静脉滴注 强化一线免疫治疗:可每 2~4 周重复应用
血浆置换	主要为清除血液中致病性抗体	一线免疫治疗	每一疗程:在 7~10 d 内进行 5~7 次 1~2 个血浆当量置换
利妥昔单抗	抗 CD20 单抗,主要为清除 B 淋巴细胞	二线免疫治疗	常规方案:375 mg/m ² (最多 1 g),每周 1 次,连用 4 次。减量方案:总量 600 mg(第 1 天 100 mg,第 2 天 500 mg)或者总量 400 mg(每次 100 mg,每周 1 次,连用 4 次)
环磷酰胺	烷化剂,细胞毒性免疫抑制作用	二线免疫治疗	750 mg/m ² (最多 1 500 mg),每 4 周 1 次,连用 6 次或以上,或者用至病情缓解
吗替麦考酚酯	次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶抑制剂,抑制 B、T 淋巴细胞与浆细胞	长期(维持)免疫治疗	常规剂量 1 000~2 000 mg/d,分 2~3 次口服;诱导期剂量可用至 2 500~3 000 mg/d
硫唑嘌呤	6-巯基嘌呤类似物,具有抑制核酸合成和免疫调节作用	长期(维持)免疫治疗	100 mg/d,一般分 2 次口服
托珠单抗	IL-6 受体单抗,阻断 IL-6 信号转导,具有抗炎作用	升级免疫治疗	常规方案:8 mg·kg ⁻¹ ·次 ⁻¹ (最多 800 mg/次),每 4 周 1 次,连用 6 次或以上 减量方案:2~6 mg·kg ⁻¹ ·次 ⁻¹ ,每 4 周 1 次
鞘内注射甲氨蝶呤	二氢叶酸还原酶抑制剂,抑制细胞增殖和抗炎作用	添加免疫治疗	鞘内注射采用甲氨蝶呤 10 mg(符合说明书用法,用生理盐水稀释成 10 ml)与地塞米松磷酸钠注射液 10 mg(2 ml),每周 1 次,连用 3~4 周
硼替佐米	蛋白酶体抑制剂,主要作用于浆细胞	添加免疫治疗	每个疗程共 21 d,单次剂量按 1.3 mg/m ² 皮下注射,每周 2 次,连续 2 周(即在第 1、4、8、11 天注射),后停药 10 d(即从第 12 天至第 21 天)。每次与地塞米松 20 mg 联用。一般使用 1~6 个疗程
低剂量 IL-2	可能具有免疫调节作用,主要作用于调节性 T 细胞	添加免疫治疗	治疗过程共 9 周。第 1 周:150 万 IU/d 皮下注射,连用 5 d;第 3 周:300 万 IU/d 皮下注射,连用 5 d;第 6 周、第 9 周用法与第 3 周相同

注:IL:白细胞介素

表5 NEOS 评分

Table 5 Anti-NMDAR encephalitis one-year functional status (NEOS) score

患者特征	评分(分)
需要重症监护室收治	1
治疗 4 周后临床表现无改善	1
症状出现 4 周内未启动治疗	1
磁共振异常表现	1
脑脊液白细胞数>20×10 ⁶ /L	1

注:NEOS 评分越高,患者 1 年后预后不佳(改良 Rankin 量表评分≥3 分)的概率越高。例如:NEOS 评分 0~1 分,1 年后预后不佳的概率为 2%~3%;NEOS 评分 4~5 分,1 年后预后不佳的概率为 57%~69%^[137-138]

(首都医科大学附属北京儿童医院神经内科)、张祥(复旦大学附属华山医院神经内科)、张馨(南京鼓楼医院神经内科)、张星虎(首都医科大学附属北京天坛医院神经内科)、赵钢(西北大学医学院)、赵伟丽(赤峰学院附属医院神经内科)、朱海青(南京脑科医院病理科)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

志谢 张景晓(首都医科大学附属北京同仁医院神经内科)对相关文献的检索与整理

参 考 文 献

- [1] Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004, 75(8): 1135-1140. DOI: 10.1136/jnnp.2003.034447.
- [2] Dalmau J, Tuzun E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma[J]. Ann Neurol, 2007, 61(1): 25-36. DOI: 10.1002/ana.21050.
- [3] Ren H, Fan S, Zhao Y, et al. The changing spectrum of antibody-mediated encephalitis in China[J]. J Neuroimmunol, 2021, 361: 577753. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2021.577753.
- [4] Davies G, Irani SR, Coltart C, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies: a potentially treatable cause of encephalitis in the intensive care unit[J]. Crit Care Med, 2010, 38(2): 679-682. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181cb0968.
- [5] Guan HZ, Ren HT, Cui LY. Autoimmune encephalitis: an expanding frontier of neuroimmunology[J]. Chin Med J, 2016, 129(9): 1122-1127. DOI: 10.4103/0366-6999.180514.
- [6] Suh-Lailam BB, Haven TR, Copple SS, et al. Anti-NMDA-receptor antibody encephalitis: performance evaluation and laboratory experience with the anti-NMDA-receptor



- IgG assay[J]. *Clin Chim Acta*, 2013, 421: 1-6. DOI: 10.1016/j.cca.2013.02.010.
- [7] 任海涛, 崔丽英, 关鸿志, 等. 不明病因脑炎中抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎的筛查诊断[J]. *中华神经科杂志*, 2014, 47(7): 119-122. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2014.02.011.
Ren HT, Cui LY, Guan HZ, et al. Screening and diagnosis of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in encephalitis of unknown origin[J]. *Chin J Neurol*, 2014, 47(7): 119-122. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2014.02.011.
- [8] Guan HZ, Ren HT, Yang XZ, et al. Limbic encephalitis associated with anti-gamma-aminobutyric acid B receptor antibodies: a case series from China[J]. *Chin Med J*, 2015, 128(22): 3023-3028. DOI: 10.4103/0366-6999.168989.
- [9] Li X, Mao YT, Wu JJ, et al. Anti-AMPA receptor encephalitis associated with thymomatous myasthenia gravis[J]. *J Neuroimmunol*, 2015, 281: 35-37. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2015.02.011.
- [10] Li Y, Ren H, Ren M, et al. Morvan syndrome plus thyroid dysfunction: a case with chronic mercury exposure[J]. *Neurol India*, 2014, 62(2): 218-219. DOI: 10.4103/0028-3886.132439.
- [11] 金丽日, 柳青, 任海涛, 等. 富亮氨酸胶质瘤失活 1 蛋白抗体阳性边缘系统脑炎一例临床特点[J]. *中华神经科杂志*, 2013, 46(7): 461-464. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2013.07.007.
Jin LR, Liu Q, Ren HT, et al. Clinical characteristics of one patient with leucine-rich glioma inactivated-1 antibody positive limbic encephalitis[J]. *Chin J Neurol*, 2013, 46(7): 461-464. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2013.07.007.
- [12] 许春伶, 赵伟泰, 李继梅, 等. 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎一例[J]. *中华神经科杂志*, 2010, 43(11): 781-783. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2010.11.011.
Xu CL, Zhao WQ, Li JM, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: an adolescent with ovarian teratoma[J]. *Chin J Neurol*, 2010, 43(11): 781-783. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2010.11.011.
- [13] 李翔, 陈向军. 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎患者临床特点分析[J]. *中华神经科杂志*, 2012, 45(5): 307-311. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2012.05.005.
Li X, Chen XJ. Clinical analysis in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. *Chin J Neurol*, 2012, 45(5): 307-311. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2012.05.005.
- [14] 任海涛, 关鸿志, 范思远, 等. 抗 IgLON5 抗体相关脑病三例分析[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(8): 592-597. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.20.
Ren HT, Guan HZ, Fan SY, et al. Encephalopathy associated with anti-IgLON5 antibody: report of three cases[J]. *Chin J Neurol*, 2018, 51(8): 592-597. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.20.
- [15] Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens-pathogenesis, associated disorders and antibody testing[J]. *Nat Rev Neurol*, 2012, 8(7): 380-390. DOI: 10.1038/nrneurol.2012.99.
- [16] Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(4): 391-404. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9.
- [17] Probst C, Saschenbrecker S, Stoeker W, et al. Anti-neuronal autoantibodies: current diagnostic challenges[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2014, 3(3): 303-320. DOI: 10.1016/j.msard.2013.12.001.
- [18] Gresa-Arribas N, Planaguma J, Petit-Pedrol M, et al. Human neurexin-3 alpha antibodies associate with encephalitis and alter synapse development[J]. *Neurology*, 2016, 86(24): 2235-2242. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002775.
- [19] Armangue T, Leypoldt F, Malaga I, et al. Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity[J]. *Ann Neurol*, 2014, 75(2): 317-323. DOI: 10.1002/ana.24083.
- [20] Prüss H, Finke C, Höltje M, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis[J]. *Ann Neurol*, 2012, 72(6): 902-911. DOI: 10.1002/ana.23689.
- [21] Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(1): 63-74. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70253-2.
- [22] Huang X, Fan C, Wu J, et al. Clinical analysis on anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis cases: Chinese experience[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(10): 18927-18935.
- [23] Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(2): 157-165. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70310-1.
- [24] 刘磊, 宋兆慧, 郭晶, 等. 国人 45 例抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎病例分析[J]. *中华神经科杂志*, 2014, 47(7): 474-481. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2014.07.009.
Liu L, Song ZH, Guo J, et al. Clinical analysis of 45 Chinese patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. *Chin J Neurol*, 2014, 47(7): 474-481. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2014.07.009.
- [25] Titulaer MJ, Hoftberger R, Iizuka T, et al. Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. *Ann Neurol*, 2014, 75(3): 411-428. DOI: 10.1002/ana.24117.
- [26] 关鸿志, 孔维泽, 彭斌, 等. 复发性抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎临床分析[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(13): 996-1001. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.13.009.
Guan HZ, Kong WZ, Peng B, et al. Clinical analysis of relapsing anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. *Natl Med J China*, 2015, 95(13): 996-1001. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.13.009.
- [27] 刘斌, 关鸿志, 任海涛, 等. 伴小脑共济失调的抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎病例临床分析[J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54(6): 574-578. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20200913-00703.
Liu B, Guan HZ, Ren HT, et al. Clinical analysis of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis patients with cerebellar ataxia[J]. *Chin J Neurol*, 2021, 54(6): 574-578. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20200913-00703.
- [28] Xu X, Lu Q, Huang Y, et al. Anti-NMDAR encephalitis: a single-center, longitudinal study in China[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019, 7(1): e633. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000633.
- [29] 任海涛, 张在强, 周东, 等. 抗二肽基肽酶蛋白 6 抗体相关脑炎二例临床和实验室研究[J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54(5): 479-482. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20200913-



00704.
Ren HT, Zhang ZQ, Zhou D, et al. Clinical and laboratory findings of patients with anti-dipeptidyl-peptidase-like protein 6 encephalitis: two cases report[J]. Chin J Neurol, 2021, 54(5): 479-482. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20200913-00704.
- [30] Leyboldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies[J]. Ann N Y Acad Sci, 2015, 1338: 94-114. DOI: 10.1111/nyas.12553.
- [31] 崔丽英, 关鸿志. 重视脑炎的病因诊断[J]. 中华神经科杂志, 2014, 47(7): 446-448. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2014.07.002.
Cui LY, Guan HZ. Pay attention to the etiological diagnosis of encephalitis[J]. Chin J Neurol, 2014, 47(7): 446-448. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2014.07.002.
- [32] 中华医学会神经病学分会. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识 [J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(2): 91-98. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2017.02.004.
Chinese Society of Neurology. Consensus of Chinese experts on diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis[J]. 2017, 50(2): 91-98. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2017.02.004.
- [33] Wang R, Guan HZ, Ren HT, et al. CSF findings in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor-encephalitis[J]. Seizure, 2015, 29: 137-142. DOI: 10.1016/j.seizure.2015.04.005.
- [34] Yuan J, Guan H, Zhou X, et al. Changing brain metabolism patterns in patients with ANMDARE: serial 18F-FDG PET/CT findings[J]. Clin Nucl Med, 2016, 41(5): 366-370. DOI: 10.1097/RLU.0000000000001164.
- [35] 袁晶, 彭斌, 关鸿志, 等. 重症抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎 35 例免疫治疗分析 [J]. 中华医学杂志, 2016, 96(13): 1035-1039. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.13.011.
Yuan J, Peng B, Guan HZ, et al. Immunotherapy strategy for 35 cases of severe anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. Natl Med J China, 2016, 96(13): 1035-1039. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.13.011.
- [36] Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies[J]. Lancet Neurol, 2008, 7(12): 1091-1098. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70224-2.
- [37] Hoftberger R. Neuroimmunology: an expanding frontier in autoimmunity[J]. Front Immunol, 2015, 6: 206. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00206.
- [38] Li Z, Cui T, Shi W, et al. Clinical analysis of leucine-rich glioma inactivated-1 protein antibody associated with limbic encephalitis onset with seizures[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(28): e4244. DOI: 10.1097/MD.0000000000004244.
- [39] Flanagan EP, Kotsenas AL, Britton JW, et al. Basal ganglia T1 hyperintensity in LGI1-autoantibody faciobrachial dystonic seizures[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2015, 2(6): e161. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000161.
- [40] Lv RJ, Sun ZR, Cui T, et al. Temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement: a subtype of temporal lobe epilepsy[J]. BMC Neurol, 2014, 14: 194. DOI: 10.1186/s12883-014-0194-z.
- [41] Irani SR, Michell AW, Lang B, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis[J]. Ann Neurol, 2011, 69(5): 892-900. DOI: 10.1002/ana.22307.
- [42] Lancaster E, Lai M, Peng X, et al. Antibodies to the GABA (B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen[J]. Lancet Neurol, 2010, 9(1): 67-76. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70324-2.
- [43] Lancaster E, Huijbers MG, Bar V, et al. Investigations of caspr2, an autoantigen of encephalitis and neuromyotonia [J]. Ann Neurol, 2011, 69(2): 303-311. DOI: 10.1002/ana.22297.
- [44] Van Sonderen A, Arino H, Petit-Pedrol M, et al. The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease[J]. Neurology, 2016, 87(5): 521-528. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002917.
- [45] Sabater L, Gaig C, Gelpi E, et al. A novel non-rapid-eye movement and rapid-eye-movement parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies to IgLON5: a case series, characterisation of the antigen, and post-mortem study[J]. Lancet Neurol, 2014, 13(6): 575-586. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70051-1.
- [46] 朱丽平, 刘磊, 崔世磊, 等. 抗 IgLON5 脑病一例 [J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(10): 763-765. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2017.10.010.
Zhu LP, Liu L, Cui SL, et al. A case of anti-IgLON5 encephalopathy[J]. Chin J Neurol, 2017, 50(10): 763-765. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2017.10.010.
- [47] Lai M, Hughes EG, Peng X, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location[J]. Ann Neurol, 2009, 65(4): 424-434. DOI: 10.1002/ana.21589.
- [48] Höftberger R, Van Sonderen A, Leyboldt F, et al. Encephalitis and AMPA receptor antibodies: novel findings in a case series of 22 patients[J]. Neurology, 2015, 84(24): 2403-2412. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001682.
- [49] Joubert B, Kerschen P, Zekeridou A, et al. Clinical spectrum of encephalitis associated with antibodies against the α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor: case series and review of the literature[J]. JAMA Neurol, 2015, 72(10): 1163-1169. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.1715.
- [50] Laurido-Soto O, Brier MR, Simon LE, et al. Patient characteristics and outcome associations in AMPA receptor encephalitis[J]. J Neurol, 2019, 266(2): 450-460. DOI: 10.1007/s00415-018-9153-8.
- [51] Zhang Z, Fan S, Ren H, et al. Clinical characteristics and prognosis of anti-alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor encephalitis[J]. BMC Neurol, 2021, 21(1): 490. DOI: 10.1186/s12883-021-02520-1.
- [52] Zhou Q, Zhu X, Meng H, et al. Anti-dipeptidyl-peptidase-like protein 6 encephalitis, a rare cause of reversible rapid progressive dementia and insomnia[J]. J Neuroimmunol, 2020, 339: 577114. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2019.577114.
- [53] Hara M, Ariño H, Petit-Pedrol M, et al. DPPX antibody-associated encephalitis: main syndrome and antibody effects[J]. Neurology, 2017, 88(14): 1340-1348. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003796.
- [54] Boronat A, Gelfand JM, Gresa-Arribas N, et al. Encephalitis and antibodies to dipeptidyl-peptidase-like protein-6, a subunit of Kv4.2 potassium channels[J]. Ann Neurol, 2013, 73(1): 120-128. DOI: 10.1002/ana.23756.

- [55] Piegras J, Høltje M, Michel K, et al. Anti-DPPX encephalitis: pathogenic effects of antibodies on gut and brain neurons[J]. *Neurology*, 2015, 85(10): 890-897. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001907.
- [56] Spatola M, Petit-Pedrol M, Simabukuro MM, et al. Investigations in GABA(A) receptor antibody-associated encephalitis[J]. *Neurology*, 2017, 88(11): 1012-1020. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003713.
- [57] Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng X, et al. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABAA receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(3): 276-286. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70299-0.
- [58] Ohkawa T, Satake S, Yokoi N, et al. Identification and characterization of GABA(A) receptor autoantibodies in autoimmune encephalitis[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(24): 8151-8163. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4415-13.2014.
- [59] Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Titulaer MJ, et al. Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome[J]. *Neurology*, 2011, 77(18): 1698-1701. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182364a44.
- [60] Spatola M, Sabater L, Planaguma J, et al. Encephalitis with mGluR5 antibodies: symptoms and antibody effects[J]. *Neurology*, 2018, 90(22): e1964-e1972. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005614.
- [61] Mat A, Adler H, Merwick A, et al. Ophelia syndrome with metabotropic glutamate receptor 5 antibodies in CSF[J]. *Neurology*, 2013, 80(14): 1349-1350. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31828ab325.
- [62] Gresa-Arribas N, Planagumà J, Petit-Pedrol M, et al. Human neurexin-3 α antibodies associate with encephalitis and alter synapse development[J]. *Neurology*, 2016, 86: 2235-2242. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002775.
- [63] Waters PJ, Irani SR. Neurexin-3 α : a new antibody target in autoimmune encephalitis[J]. *Neurology*, 2016, 86: 2222-2223. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002781.
- [64] 朱丽平, 刘磊, 彭静婷, 等. GAD65 抗体相关性小脑性共济失调一例报道及文献复习[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2020, 27(1): 46-50. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2020.01.010.
Zhu LP, Liu L, Peng JT, et al. A case report of GAD65 antibody related cerebellar ataxia and literature review [J]. *Chin J Neuroimmunol Neurol*, 2020, 27(1): 46-50. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2020.01.010.
- [65] Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H, et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis[J]. *Ann Neurol*, 2010, 67(4): 470-478. DOI: 10.1002/ana.21917.
- [66] Saiz A, Blanco Y, Sabater L, et al. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association[J]. *Brain*, 2008, 131(Pt 10): 2553-2563. DOI: 10.1093/brain/awn183.
- [67] Arino H, Hoftberger R, Gresa-Arribas N, et al. Paraneoplastic neurological syndromes and glutamic acid decarboxylase antibodies[J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72(8): 874-881. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.0749.
- [68] Joubert B, Belbezier A, Haesebaert J, et al. Long-term outcomes in temporal lobe epilepsy with glutamate decarboxylase antibodies[J]. *J Neurol*, 2020, 267(7): 2083-2089. DOI: 10.1007/s00415-020-09807-2.
- [69] Daif A, Lukas RV, Issa NP, et al. Antiglutamic acid decarboxylase 65 (GAD65) antibody-associated epilepsy [J]. *Epilepsy Behav*, 2018, 80: 331-336. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.01.021.
- [70] Pittock SJ, Lucchinetti CF, Parisi JE, et al. Amphiphysin autoimmunity: paraneoplastic accompaniments[J]. *Ann Neurol*, 2005, 58(1): 96-107. DOI: 10.1002/ana.20529.
- [71] Moon J, Lee ST, Shin JW, et al. Non-stiff anti-amphiphysin syndrome: clinical manifestations and outcome after immunotherapy[J]. *J Neuroimmunol*, 2014, 274(1-2): 209-214. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2014.07.011.
- [72] Murinson BB, Guarnaccia JB. Stiff-person syndrome with amphiphysin antibodies: distinctive features of a rare disease[J]. *Neurology*, 2008, 71(24): 1955-1958. DOI: 10.1212/01.wnl.0000327342.58936.e0.
- [73] De Camilli P, Thomas A, Cofield R, et al. The synaptic vesicle-associated protein amphiphysin is the 128-kD autoantigen of Stiff-Man syndrome with breast cancer[J]. *J Exp Med*, 1993, 178(6): 2219-2223. DOI: 10.1084/jem.178.6.2219.
- [74] Dropcho EJ. Anti-amphiphysin antibodies with small-cell lung carcinoma and paraneoplastic encephalomyelitis[J]. *Ann Neurol*, 1996, 39(5): 659-667. DOI: 10.1002/ana.410390516.
- [75] Muñoz-Castrillo S, Hedou JJ, Ambati A, et al. Distinctive clinical presentation and pathogenic specificities of anti-AK5 encephalitis[J]. *Brain*, 2021, 144(9): 2709-2721. DOI: 10.1093/brain/awab153.
- [76] Tüzün E, Rossi JE, Karner SF, et al. Adenylate kinase 5 autoimmunity in treatment refractory limbic encephalitis [J]. *J Neuroimmunol*, 2007, 186(1-2): 177-180. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2007.03.015.
- [77] Ng AS, Kramer J, Centurion A, et al. Clinico-pathological correlation in adenylate kinase 5 autoimmune limbic encephalitis[J]. *J Neuroimmunol*, 2015, 287: 31-35. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2015.08.009.
- [78] Do LD, Chanson E, Desestret V, et al. Characteristics in limbic encephalitis with anti-adenylate kinase 5 autoantibodies[J]. *Neurology*, 2017, 88(6): 514-524. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003586.
- [79] 任海涛, 赵燕环, 关鸿志, 等. 抗 Hu 抗体检测在神经系统副肿瘤综合征诊断中的临床意义[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2011, 18(5): 332-335. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2011.05.008.
Ren HT, Zhao YH, Guan HZ, et al. Clinical significance of anti-Hu antibody assay in the diagnosis of paraneoplastic neurological syndrome[J]. *Chin J Neuroimmunol Neurol*, 2011, 18(5): 332-335. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2011.05.008.
- [80] Sillevs Smitt P, Grefkens J, De Leeuw B, et al. Survival and outcome in 73 anti-Hu positive patients with paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy [J]. *J Neurol*, 2002, 249(6): 745-753. DOI: 10.1007/s00415-002-0706-4.
- [81] Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients[J]. *Brain*, 2001, 124(Pt 6): 1138-1148. DOI: 10.1093/brain/124.6.1138.
- [82] Antoine JC, Honnorat J, Vocanson C, et al. Posterior uveitis, paraneoplastic encephalomyelitis and



- auto-antibodies reacting with developmental protein of brain and retina[J]. *J Neurol Sci*, 1993, 117(1-2): 215-223. DOI: 10.1016/0022-510x(93)90176-y.
- [83] Honnorat J, Cartalat-Carel S, Ricard D, et al. Onco-neural antibodies and tumour type determine survival and neurological symptoms in paraneoplastic neurological syndromes with Hu or CV2/CRMP5 antibodies[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80(4): 412-416. DOI: 10.1136/jnnp.2007.138016.
- [84] Rogemond V, Honnorat J. Anti-CV2 autoantibodies and paraneoplastic neurological syndromes[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2000, 19(1): 51-59. DOI: 10.1385/CRIAL:19:1:51.
- [85] Kinirons P, Fulton A, Keogh M, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis (PLE) and chorea associated with CRMP-5 neuronal antibody[J]. *Neurology*, 2003, 61(11): 1623-1624. DOI: 10.1212/01.wnl.0000095958.33713.57.
- [86] Dalmau J, Graus F, Villarejo A, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis[J]. *Brain*, 2004, 127(Pt 8): 1831-1844. DOI: 10.1093/brain/awh203.
- [87] Voltz R, Gultekin SH, Rosenfeld MR, et al. A serologic marker of paraneoplastic limbic and brain-stem encephalitis in patients with testicular cancer[J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(23): 1788-1795. DOI: 10.1056/NEJM199906103402303.
- [88] Mandel-Brehm C, Dubey D, Kryzer TJ, et al. Kelch-like protein 11 antibodies in seminoma-associated paraneoplastic encephalitis[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(1): 47-54. DOI: 10.1056/NEJMoa1816721.
- [89] Dubey D, Wilson MR, Clarkson B, et al. Expanded clinical phenotype, oncological associations, and immunopathologic insights of paraneoplastic Kelch-like protein-11 encephalitis[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(11): 1420-1429. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2231.
- [90] Maudes E, Landa J, Munoz-Lopetegui A, et al. Clinical significance of Kelch-like protein 11 antibodies[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 7(3): e666. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000666.
- [91] Vogrig A, Fouret M, Joubert B, et al. Increased frequency of anti-Ma2 encephalitis associated with immune checkpoint inhibitors[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019, 6(6): e604. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000604.
- [92] Kang K, Zheng K, Zhang Y. Paraneoplastic encephalitis and enteric neuropathy associated with anti-Hu antibody in a patient following immune-checkpoint inhibitor therapy [J]. *J Immunother*, 2020, 43(5): 165-168. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000314.
- [93] Haugh AM, Probasco JC, Johnson DB. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2020, 19(4): 479-488. DOI: 10.1080/14740338.2020.1738382.
- [94] Fan S, Ren H, Zhao L, et al. Neurological immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: a review of the literature[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2020, 16(6): 291-298. DOI: 10.1111/ajco.13375.
- [95] Berger B, Pytlík M, Hottenrott T, et al. Absent anti-N-methyl-D-aspartate receptor NR1a antibodies in herpes simplex virus encephalitis and varicella zoster virus infections[J]. *Int J Neurosci*, 2017, 127: 109-117. DOI: 10.3109/00207454.2016.1147447.
- [96] 伍斌, 张炜华, 吕俊兰, 等. 继发于单纯疱疹病毒性脑炎的抗-N-甲基-D-天门冬氨酸受体脑炎 4 例病例报告[J]. *中国循证儿科杂志*, 2014, 9(3): 223-226. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2014.03.016.
- Wu Y, Zhang WH, Lyu JL, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis secondary to herpes simplex encephalitis: a report of 4 cases[J]. *Chin J Evid-Based Pediatr*, 2014, 9(3): 223-226. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2014.03.016.
- [97] Xu CL, Liu L, Zhao WQ, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with serum anti-thyroid antibodies and IgM antibodies against Epstein-Barr virus viral capsid antigen: a case report and one year follow-up[J]. *BMC Neurol*, 2011, 11: 149. DOI: 10.1186/1471-2377-11-149.
- [98] Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(2): 157-165. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70310-1.
- [99] Nosadini M, Eyre M, Molteni E, et al. Use and safety of immunotherapeutic management of N-methyl-d-aspartate receptor antibody encephalitis: a meta-analysis[J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78(11): 1333-1344. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.3188.
- [100] Dubey D, Britton J, Mckeon A, et al. Randomized placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin in autoimmune LGI1/CASPR2 epilepsy[J]. *Ann Neurol*, 2020, 87(2): 313-323. DOI: 10.1002/ana.25655.
- [101] Gong X, Luo R, Liu J, et al. Efficacy and tolerability of intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone treatment in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. *Eur J Neurol*, 2022, 29: 1117-1127. DOI: 10.1111/ene.15214.
- [102] Zhang Y, Huang HJ, Chen WB, et al. Clinical efficacy of plasma exchange in patients with autoimmune encephalitis[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2021, 8(4): 763-773. DOI: 10.1002/acn3.51313.
- [103] Suppiej A, Nosadini M, Zuliani L, et al. Plasma exchange in pediatric anti-NMDAR encephalitis: a systematic review [J]. *Brain Dev*, 2016, 38(7): 613-622. DOI: 10.1016/j.braindev.2016.01.009.
- [104] Rodriguez A, Klein CJ, Sechi E, et al. LGI1 antibody encephalitis: acute treatment comparisons and outcome [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2022, 93: 309-315. DOI: 10.1136/jnnp-2021-327302.
- [105] Deng B, Yu H, Liu X, et al. Reduced dosage rituximab in the treatment of anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: an observation study in Chinese patients[J]. *J Neuroimmunol*, 2019, 330: 81-86. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2019.02.008.
- [106] Wang BJ, Wang CJ, Zeng ZL, et al. Lower dosages of rituximab used successfully in the treatment of anti-NMDA receptor encephalitis without tumour[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 377: 127-132. DOI: 10.1016/j.jns.2017.04.007.
- [107] Lee WJ, Lee ST, Byun JI, et al. Rituximab treatment for autoimmune limbic encephalitis in an institutional cohort [J]. *Neurology*, 2016, 86(18): 1683-1691. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002635.
- [108] 卢强, 关鸿志, 任海涛, 等. 应用利妥昔单抗治疗抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎三例临床观察[J]. *中华神经科杂志*

- 志, 2016, 49(1): 30-34. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2016.01.007.
- Lu Q, Guan HZ, Ren HT, et al. Clinical observation of rituximab in three patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. *Chin J Neurol*, 2016, 49(1): 30-34. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2016.01.007.
- [109] Nosadini M, Mohammad SS, Ramanathan S, et al. Immune therapy in autoimmune encephalitis: a systematic review [J]. *Expert Rev Neurother*, 2015, 15(12): 1391-1419. DOI: 10.1586/14737175.2015.1115720.
- [110] 关鸿志, 徐晓璐, 朱以诚, 等. 吗替麦考酚酯治疗抗富亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1 脑炎的临床与免疫参数观察[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(4): 281-287. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.04.008.
- Guan HZ, Xu XL, Zhu YC, et al. Clinical and immunological analysis of mycophenolate mofetil treatment in anti-leucine-rich glioma-inactivated 1 encephalitis[J]. *Chin J Neurol*, 2018, 51(4): 281-287. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.04.008.
- [111] Hao XS, Wang JT, Chen C, et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil in the treatment of pediatric anti-NMDAR encephalitis: a retrospective analysis of 6 cases[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 584446. DOI: 10.3389/fneur.2020.584446.
- [112] Nosadini M, Gadian J, Lim M, et al. Mycophenolate mofetil in paediatric autoimmune or immune-mediated diseases of the central nervous system: clinical experience and recommendations[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2019, 61(4): 458-468. DOI: 10.1111/dmcn.14020.
- [113] Lee WJ, Lee ST, Shin YW, et al. Teratoma removal, steroid, IVIG, rituximab and tocilizumab (T-SIRT) in anti-NMDAR encephalitis[J]. *Neurotherapeutics*, 2021, 18(1): 474-487. DOI: 10.1007/s13311-020-00921-7.
- [114] Randell RL, Adams AV, Van Mater H. Tocilizumab in refractory autoimmune encephalitis: a series of pediatric cases[J]. *Pediatr Neurol*, 2018, 86: 66-68. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.07.016.
- [115] Lee WJ, Lee ST, Moon J, et al. Tocilizumab in autoimmune encephalitis refractory to rituximab: an institutional cohort study[J]. *Neurotherapeutics*, 2016, 13(4): 824-832. DOI: 10.1007/s13311-016-0442-6.
- [116] Sveinsson O, Granqvist M, Forslin Y, et al. Successful combined targeting of B- and plasma cells in treatment refractory anti-NMDAR encephalitis[J]. *J Neuroimmunol*, 2017, 312: 15-18. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2017.08.011.
- [117] Yang XZ, Zhu HD, Ren HT, et al. Utility and safety of intrathecal methotrexate treatment in severe anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a pilot study[J]. *Chin Med J*, 2018, 131(2): 156-160. DOI: 10.4103/0366-6999.222327.
- [118] Tatencloux S, Chretien P, Rogemond V, et al. Intrathecal treatment of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2015, 57(1): 95-99. DOI: 10.1111/dmcn.12545.
- [119] Wang T, Wang B, Zeng Z, et al. Efficacy and safety of bortezomib in rituximab-resistant anti-N-methyl-d-aspartate receptor (anti-NMDAR) encephalitis as well as the clinical characteristics: an observational study[J]. *J Neuroimmunol*, 2021, 354: 577527. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2021.577527.
- [120] Scheibe F, Prüss H, Mengel AM, et al. Bortezomib for treatment of therapy-refractory anti-NMDA receptor encephalitis[J]. *Neurology*, 2017, 88(4): 366-370. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003536.
- [121] Dinoto A, Cheli M, Bratina A, et al. Bortezomib in anti-N-methyl-d-aspartate-receptor (NMDA-R) encephalitis: a systematic review[J]. *J Neuroimmunol*, 2021, 356: 577586. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2021.577586.
- [122] Lim JA, Lee ST, Moon J, et al. New feasible treatment for refractory autoimmune encephalitis: low-dose interleukin-2[J]. *J Neuroimmunol*, 2016, 299: 107-111. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2016.09.001.
- [123] Devine MF, Kothapalli N, Elkhooly M, et al. Paraneoplastic neurological syndromes: clinical presentations and management[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2021, 14: 1756286420985323. DOI: 10.1177/1756286420985323.
- [124] Rosenfeld MR, Dalmau J. Diagnosis and management of paraneoplastic neurologic disorders[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2013, 14(4): 528-538.
- [125] Tanaka K, Tanaka M, Inuzuka T, et al. Cytotoxic T lymphocyte-mediated cell death in paraneoplastic sensory neuronopathy with anti-Hu antibody[J]. *J Neurol Sci*, 1999, 163(2): 159-162. DOI: 10.1016/s0022-510x(99)00029-5.
- [126] Reeves HM, Winters JL. The mechanisms of action of plasma exchange[J]. *Br J Haematol*, 2014, 164(3): 342-351. DOI: 10.1111/bjh.12629.
- [127] Heine J, Ly LT, Lieker I, et al. Immunoabsorption or plasma exchange in the treatment of autoimmune encephalitis: a pilot study[J]. *J Neurol*, 2016, 263(12): 2395-2402. DOI: 10.1007/s00415-016-8277-y.
- [128] Dogan Onugoren M, Golombek KS, Bien C, et al. Immunoabsorption therapy in autoimmune encephalitis[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2016, 3(2): e207. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000207.
- [129] Desena AD, Noland DK, Matevosyan K, et al. Intravenous methylprednisolone versus therapeutic plasma exchange for treatment of anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis: a retrospective review[J]. *J Clin Apher*, 2015, 30(4): 212-216. DOI: 10.1002/jca.21363.
- [130] de Bruijn M, Van Sonderen A, Van Coevorden-Hameete MH, et al. Evaluation of seizure treatment in anti-LGI1, anti-NMDAR, and anti-GABA(B)R encephalitis[J]. *Neurology*, 2019, 92(19): e2185-e2196. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007475.
- [131] Kayser MS, Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis in psychiatry[J]. *Curr Psychiatry Rev*, 2011, 7(3): 189-193. DOI: 10.2174/157340011797183184.
- [132] Nosadini M, Thomas T, Eyre M, et al. International consensus recommendations for the treatment of pediatric NMDAR antibody encephalitis[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021, 8(5): e1052. DOI: 10.1212/NXI.0000000000001052.
- [133] Abboud H, Probasco JC, Irani S, et al. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2021, 92(7): 757-768. DOI: 10.1136/jnnp-2020-325300.
- [134] Abboud H, Probasco J, Irani SR, et al. Autoimmune encephalitis: proposed recommendations for symptomatic and long-term management[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2021, 92(8): 897-907. DOI: 10.1136/jnnp-2020-



- 325302.
- [135] Zuliani L, Nosadini M, Gastaldi M, et al. Management of antibody-mediated autoimmune encephalitis in adults and children: literature review and consensus-based practical recommendations[J]. *Neurol Sci*, 2019, 40(10): 2017-2030. DOI: 10.1007/s10072-019-03930-3.
- [136] Wiseman AC. Immunosuppressive medications[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11(2): 332-343. DOI: 10.2215/CJN.08570814.
- [137] Peng Y, Dai F, Liu L, et al. Validation of the NEOS score in Chinese patients with anti-NMDAR encephalitis[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 7(5): e860. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000860.
- [138] Balu R, Mccracken L, Lancaster E, et al. A score that predicts 1-year functional status in patients with anti-NMDA receptor encephalitis[J]. *Neurology*, 2019, 92(3): e244-e252. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006783.
- [139] Arino H, Armangue T, Petit-Pedrol M, et al. Anti-LGI1-associated cognitive impairment: presentation and long-term outcome[J]. *Neurology*, 2016, 87: 759-765. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003009.
- [140] Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, et al. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(2): 167-177. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70282-5.

· 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