

自身免疫性脑炎的诊疗进展

李亚桐 王佳伟

首都医科大学附属北京同仁医院神经内科,北京 100730



专家简介:王佳伟,主任医师,教授,博士生导师,现任首都医科大学附属北京同仁医院神经内科主任,为中华医学会神经科分会常委,神经感染和脑脊液细胞学组组长,中国医师学会神经内科分会常委,神经感染性疾病学组组长,北京医学会神经病学分会副主任委员、神经感染学组组长、神经免疫学组副组长。主要从事自身免疫性脑炎、视神经脊髓炎谱系疾病、多发性硬化、重症肌无力等方面的研究。主持国家科技部重点项目、国家自然科学基金项目、北京自然科学基金、首发重点攻关项目以及首都特色等项目基金。曾在《Nature medicine》、《Neurology-Neuroimmunology & Neuroinflammation》等杂志发表论著文章。

摘要 自身免疫性脑炎(AE)是一类由抗体介导或抗体相关的中枢神经系统自身免疫性疾病,可表现为精神行为异常、癫痫发作、认知障碍等,尽管急性期的症状可能较重,但对免疫治疗反应良好,早期积极的治疗有助于改善预后。本文就 AE 的诊断及治疗做一阐述。

关键词 自身免疫性脑炎; 诊断; 治疗

中图分类号 R742 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20250606

Advances in diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis LI Ya-tong, WANG Jia-wei. Department of Neurology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China
Corresponding author: WANG Jia-wei, E-mail: wangjwcq@163.com

Abstract Autoimmune encephalitis (AE) is a group of antibody-mediated or antibody-associated autoimmune disorders of the central nervous system, characterized by psychiatric symptoms, seizures, cognitive impairment, and other neurological manifestations. Although acute-phase symptoms can be severe, AE typically responds well to immunotherapy, and early aggressive treatment is crucial for improving prognosis. This article reviews the current understanding of the diagnosis and management of AE.

Key words Autoimmune encephalitis; Diagnosis; Therapy

自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)是一类由抗神经抗体介导的或抗体相关的中枢神经系统自身免疫性疾病,以抗 N-甲基 D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)脑炎最常见,约占 AE 的 80%,其次为抗富含亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1(leucine-rich glioma-inactivated 1, LGI1)抗体相关脑炎、抗 γ -氨基丁酸 B 型受体(γ -aminobutyric acid type B receptor, GABABR)抗体相关脑炎等。AE 的病因主要与感染、肿瘤、遗传易感性等有关,以急性或亚急性出现的精神行为异常、认知障碍、癫痫发作、不自主运动等为主要临床表现,以精神行为异常为首发表现的患者早期与原发性精神障碍鉴别困

难^[1]。依据典型的临床表现及抗体检测结果,AE 的诊断并不困难,但对于抗体阴性 AE 的诊断仍缺乏统一标准。由于抗神经抗体所针对的靶抗原位于细胞表面,主要通过体液免疫引起可逆的神经元功能障碍,免疫治疗效果良好。AE 的治疗以免疫治疗为主,早期采取积极的免疫治疗有助于改善预后。目前尚缺乏有关 AE 治疗的大规模随机对照试验,经验多来源于回顾性研究。本文重点就 AE 的诊断和治疗进行介绍。

一、AE 的诊断

AE 的诊断标准最早由 Graus 等^[2]于 2016 年提出,不仅规范了 AE 和抗 NMDAR 脑炎的诊断,还纳

基金项目:国家自然科学基金(82271384)
通信作者:王佳伟, E-mail: wangjwcq@163.com, 北京市东城区东郊民巷 1 号 100730

入了 Bickerstaff 脑干脑炎、急性播散性脑脊髓炎 (acute disseminated encephalomyelitis, ADEM) 和桥本脑病。依据患者的临床表现、脑脊液检查、脑电图、影像学检查及抗体检测结果,逐步诊断,分为可能 (possible) 的 AE、很可能 (probable) 的抗 NMDAR 脑炎及确诊的抗 NMDAR 脑炎。其中可能的 AE 和很可能抗 NMDAR 脑炎在诊断时不依赖抗体检测结果,有助于早期临床诊断及经验性治疗,确诊的 AE 则需抗体检测结果进一步证实。

2017 年中华医学会神经病学分会发布了《中国自身免疫性脑炎诊治专家共识》^[3],并于 2022 年对其进行了更新与完善^[4]。该专家共识主要规范了抗神经元表面或突触蛋白抗体相关的 AE。共识指出,应首先依据临床表现、脑脊液检查、影像学检查等判断患者是否患有脑炎,再行抗体检测进一步明确,如有相应抗体阳性则可诊断为确诊的 AE,如仅临床符合诊断则为可能的 AE^[4]。

目前抗体阴性 AE 的诊断仍存在一定困难,一般依据典型的临床表现、合理除外其他疾病、免疫治疗有效等特点进行诊断。抗体阴性的原因可能与疾

病所处时期、药物干预影响及抗体检测方法等有关。疾病早期及免疫治疗后抗体检测可能呈阴性,细胞免疫荧光法 (cell-based assay, CBA) 仅可对已知的靶抗原进行检测,抗体谱较为局限,当高度怀疑抗体介导的 AE 且 CBA 法检测呈阴性时,应完善组织免疫荧光法 (tissue-based assay, TBA) 来进一步明确。

二、AE 的治疗

AE 的治疗包括免疫治疗、抗肿瘤治疗、抗癫痫治疗、对症支持治疗、康复治疗等,以免疫治疗为主,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,见表 1。对抗 NMDAR 脑炎患者而言,如发现畸胎瘤应尽快切除,未发现畸胎瘤的患者应定期进行肿瘤筛查。如合并恶性肿瘤,应尽早行手术、放化疗等综合性抗肿瘤治疗。AE 患者癫痫发作时可选择广谱抗癫痫药物,如丙戊酸钠、左乙拉西坦等,部分重症抗 NMDAR 脑炎患者可能出现难治性癫痫或癫痫持续状态,恢复期一般无需长期维持抗癫痫治疗。当合并精神症状时可选用奥氮平、氟哌啶醇、喹硫平等对症治疗。以下围绕免疫治疗展开详述。

表 1 AE 免疫治疗方案

治疗方案	具体方案
一线免疫治疗	
糖皮质激素	甲泼尼龙 1 000 mg/d 静脉滴注 3 d,然后改为 500 mg/d × 3 d,而后减量为甲泼尼龙 1 mg/(kg · d) 口服
IVIg	2g/kg,分 3 ~ 5 d 静脉滴注
PE	可与激素联合使用,若同时使用 IVIg,应先予 PE,再予以 IVIg 治疗
二线免疫治疗	
RTX	常规剂量方案:按 375 mg/m ² (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)
CTX	按 750 mg/m ² (体表面积),溶于 100 mL 生理盐水,静脉滴注,每 4 周 1 次
长程 (维持) 免疫治疗	
硫唑嘌呤	100 mg/d,至少 1 年
吗替麦考酚酯	1 000 ~ 2 000mg/d,分 2 ~ 3 次口服,至少 1 年
升级免疫治疗	
托珠单抗	8 mg/kg 静脉滴注,每 4 周 1 次
添加免疫治疗	
鞘内注射甲氨蝶呤	采用甲氨蝶呤 10 mg (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	单次剂量 1.3 mg/m ² (体表面积) 皮下注射,每周 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 ~ 21 天)
低剂量 IL-2	国内尚无使用报道

注:IVIg 为静脉注射免疫球蛋白;PE 为血浆置换;RTX 为利妥昔单抗;CTX 为环磷酰胺;IL-2 为白细胞介素

(一) 一线免疫治疗

一线免疫治疗包括糖皮质激素、血浆置换和静脉注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIg), 所有首次发病的 AE 患者均应尽早接受一线免疫治疗。

1. 糖皮质激素: 是 AE 急性期治疗的首选药物, 一般采用冲击疗法, 甲泼尼龙 1 000 mg/d, 连续静脉滴注 3 d, 后改为 500 mg/d, 静脉滴注 3 d。而后改为口服醋酸泼尼松 1 mg/(kg · d), 持续 2 周, 之后每 2 周减 5 mg, 减量过程中密切评估症状, 总疗程 6 个月左右。

2. 血浆置换/免疫吸附: 对于血清抗体阳性的重症 AE 患者, 可考虑使用血浆置换。血浆置换联合糖皮质激素治疗的疗效优于单独使用糖皮质激素治疗^[5]。由于血浆置换对血浆的需求量较大, 在临床应用常受到一定限制, 免疫吸附可作为一种替代方式。研究结果显示, 对于抗神经元表面蛋白抗体阳性的 AE 患者, 在免疫抑制治疗的基础上联合免疫吸附治疗, 可促进康复^[6]。

3. IVIg: 高剂量的 IVIg (1 ~ 3 g/kg) 可通过中和自身抗体、抑制免疫细胞激活、抑制补体活化等多种机制发现抗炎及免疫调节作用, 常与大剂量糖皮质激素联合使用, 根据患者体重按总量 2 g/kg, 分 3 ~ 5 d 静脉滴注。需要注意的是, 抗 LGI1 脑炎和抗 Caspr2 脑炎由 IgG4 介导, 由于 IgG4 不能有效激活补体途径, 且其 Fc 段与免疫细胞的 Fc 受体结合后不能激活免疫细胞的杀伤能力, 故对 IVIg 治疗反应欠佳^[7]。

(二) 二线免疫治疗

包括利妥昔单抗 (rituximab, RTX) 等抗 CD20 单克隆抗体和静脉注射环磷酰胺 (Cyclophosphamide, CTX), 主要用于一线治疗效果不佳的重症患者。在改善长期预后方面, 二线免疫治疗优于重复使用一线免疫治疗。

1. RTX: 是第一代人鼠嵌合型单克隆抗体, RTX 最初被批准用于成人 B 细胞淋巴瘤的治疗, 近年来也被广泛用于神经系统自身免疫性疾病的治疗。RTX 可通过抗体依赖性细胞毒性、补体激活及诱导凋亡等机制, 清除初始 B 细胞和记忆 B 细胞。同时也可以清除产生抗体的浆细胞, 但不能作用于中枢神经系统内的长寿浆细胞^[8~10]。多项观察性研究显示, 一线免疫治疗效果欠佳的 AE 患者在应用 RTX 治疗后症状改善^[11~14]。Meta 分析的结果同样显示, 72.2% ~ 80% 的 AE 患者接受 RTX 治疗后预

后良好^[15,16]。来自德国的一项真实世界研究显示, 早期 RTX 治疗对于抗 NMDAR 脑炎、抗 LGI1 脑炎及抗 Caspr2 脑炎患者安全有效, 而抗 GAD65 脑炎患者无显著改善, 提示不同抗体类型的 AE 患者对 RTX 治疗反应存在差异^[17]。通常给药方案包括: 1 000 mg 静脉滴注, 共 2 次, 间隔 2 周。或按体表面积 375 mg/m² 计算, 每周 1 次, 连用 4 周。小剂量 RTX, 即 100 mg 静脉滴注, 每周 1 次, 连用 4 周也可能有效^[14]。在应用 RTX 后 2 周内 B 细胞几乎完全耗竭, 通常维持 6 ~ 12 个月。对于难治性及复发性 AE, 往往需多次追加作为维持治疗。常见的不良反应为输液反应, 多发生于首次输注期间。轻中度感染也较常见, 严重的机会性感染罕见^[13]。

2. CTX: 由于骨髓抑制、出血性膀胱炎等不良反应较严重, 仅作为一线免疫治疗效果不佳且无条件应用 RTX 时的选择。按体表面积 750 mg/m² 计算用药剂量, 静脉滴注, 每 4 周 1 次, 病情缓解后停用。

(三) 长程 (维持) 免疫治疗

口服硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯及重复静脉输注 RTX 是最常用的长程免疫治疗方案, 主要用于预防复发, 至少维持 1 年。

(四) 升级免疫治疗

升级免疫治疗主要为托珠单抗, 对难治性重症 AE 患者, 当使用二线免疫治疗后病情仍无明显好转时, 可加用托珠单抗。

1. 托珠单抗 (Tocilizumab): 是一种人源化的白介素 (IL)-6 受体单克隆抗体, 与 IL-6 受体结合, 阻断 IL-6 介导的炎症级联反应, 在视神经脊髓炎谱系疾病的治疗中显示出一定疗效。近年来也逐步应用于 AE 的治疗。Lee 等^[18] 的一项回顾性分析纳入了 91 例对一线免疫治疗及后续 RTX 治疗反应不佳的 AE 患者, 根据后续治疗方案分为托珠单抗治疗组、继续 RTX 治疗组和观察组, 结果显示托珠单抗治疗组在治疗后的 2 个月及末次随访时, 预后良好 [改良 Rankin 量表 (modified Rankin scale, mRS) ≤ 2 分] 的比例显著高于其他 2 组。该团队随后发现, 在发病 1 个月内接受了“畸胎瘤切除 + 激素 + IVIg + RTX + 托珠单抗”治疗的抗 NMDAR 脑炎患者, 随访至 1 年时其 mRS 评分和 AE 临床评估量表评分 (clinical assessment scale in autoimmune encephalitis, CASE) 改善程度显著优于 1 个月内接受其他免疫治疗方案或延迟畸胎瘤切除超过 1 个月的患者^[19]。以上均提示托珠单抗可作为一线免疫治疗及 RTX 难治性 AE 的有效治疗选择。

(五) 添加免疫治疗

包括甲氨蝶呤鞘内注射、硼替佐米和低剂量 IL-2, 对难治性重症 AE 患者, 在接受二线免疫治疗后仍无明显好转时, 经过严格筛选后可考虑添加免疫治疗。

1. 鞘内注射甲氨蝶呤: 目前临床上应用较少, 需警惕化学性蛛网膜炎、脊髓神经根病、白质脑病等不良反应。

2. 硼替佐米 (Bortezomib): 是一种蛋白酶抑制剂, 可阻断促炎细胞因子, 并诱导活化的免疫细胞凋亡, 减少浆细胞数量和抗体的产生, 最初被批准用于多发性骨髓瘤和套细胞淋巴瘤的治疗。近年来也有将硼替佐米用于难治性抗 NMDAR 脑炎的病例报道, 一项系统回顾研究分析了 29 例接受硼替佐米治疗的抗 NMDAR 脑炎患者, 结果显示其中 16 例 (55.2%) 患者使用硼替佐米后获得良好预后, 11 例 (37.9%) 患者出现不良反应, 主要为血液系统异常 (如贫血、血小板减少、粒细胞缺乏伴发热)、胃肠道不适和感染^[20]。关于硼替佐米用于 AE 治疗的研究目前仍以病例报告和小样本回顾性分析为主, 值得关注的是, 一项评估硼替佐米用于治疗严重 AE 的有效性及安全性的临床试验 (NCT03993262) 正在进行中^[21], 该研究结果有望在不久的将来为硼替佐米的临床应用提供有利的证据推荐。

3. 低剂量 IL-2: IL-2 可同时影响效应 T 细胞和调节 T 细胞的增殖与分化, 但对调节性 T 细胞的影响更为显著, 低剂量 IL-2 选择性促进调节性 T 细胞的增殖分化而几乎不影响效应性 T 细胞^[22], 理论上有助于恢复 AE 患者的免疫平衡。一项纳入 10 例难治性 AE 患者的回顾性分析显示, 接受低剂量 IL-2 治疗后的 AE 患者, 有 6 例患者末次随访时的 mRS 评分较治疗前显著改善^[23], 提示低剂量 IL-2 治疗 AE 可能是有效的。

(六) 其他免疫治疗

1. 奥瑞珠单抗 (Ocrelizumab): 一种人源化的 CD20 单克隆抗体, 与嵌合型单克隆抗体比较, 对 B 细胞的杀伤能力更强, 且能减少抗药抗体的产生。一项评估奥瑞珠单抗治疗 AE 疗效的随机、双盲、安慰剂对照研究因受试者招募困难而终止, 2 例接受奥瑞珠单抗治疗的 AE 患者症状均得到改善, 安慰剂组中有 1 例患者在病情恶化情况下后继续接受奥瑞珠单抗治疗, 症状改善^[24], 提示奥瑞珠单抗治疗 AE 可能有效。

2. 奥法妥木单抗 (Ofatumumab): 是一种全人源

化的 CD20 单克隆抗体, 在现有的各类抗 CD20 单克隆抗体中免疫源性最低, 为皮下注射剂型, 给药更便捷, 已被批准用于多发性硬化的治疗。2023 年首次报道了 3 例接受奥法妥木单抗治疗的 AE 患者, 均观察到临床症状改善且自身抗体滴度下降^[25]。通常给药方案为: 在第 0、7、14 天时分别皮下给药 20 mg, 从第 4 周开始每月 1 次皮下注射 20 mg。一项前瞻性、多中心、观察性队列研究纳入 58 例接受奥法妥木单抗治疗的抗 NMDAR 脑炎患者和 58 例未接受奥法妥木单抗治疗的抗 NMDAR 脑炎患者, 在末次随访时, 治疗组中达到良好功能结局 (mRS 评分 ≤ 2 分) 的患者比例显著高于对照组, 2 组间发生不良事件的患者比例相当, 提示奥法妥木单抗可显著改善患者临床功能结局, 并且安全性良好。

3. 伊奈丽珠单抗 (Inebilizumab): 是一种人源化的 CD19 单克隆抗体, 与 CD20 单克隆抗体比较, 对 B 细胞的抑制更为广泛。已被批准用于视神经脊髓炎谱系疾病的治疗, 理论上对于抗体介导的 AE 同样有效。目前一项评估伊奈丽珠单抗在抗 NMDAR 脑炎中有效性及安全性的双盲、随机对照试验 (NCT04372615) 正在进行中。

4. 萨特利珠单抗 (Satalizumab): 是一种人源化 IL-6 受体单克隆抗体, 作用机制与托珠单抗相同, 但萨特利珠单抗能够在 pH 值依赖条件下从 IL-6 受体解离, 与该药物结合的 IL-6 受体在溶酶体中被解离, 药物可重新释放至血浆中与其他 IL-6 受体结合, 使萨特利珠单抗的作用持续时间达到托珠单抗的 4 倍^[26]。目前已被批准用于视神经脊髓炎谱系疾病的治疗。目前尚无萨特利珠单抗在 AE 中应用的临床数据, 一项旨在评估萨特利珠单抗用于治疗抗 NMDAR 脑炎和抗 LGII 脑炎的有效性及安全性的临床试验 (NCT05503264) 正在进行中。

5. 达雷木单抗 (Daratumumab): 是一种靶向 CD38 的单克隆抗体, 可耗竭浆细胞, 最初被批准用于难治性多发性骨髓瘤的治疗。近年来也试验性将达雷木单抗用于难治性 AE 的治疗。目前已有难治性抗 NMDAR 脑炎、抗 Caspr2 脑炎患者接受达雷木单抗治疗的病例报道, 虽然观察到临床症状的改善和抗体滴度的下降, 但同时也出现了包括致死性败血症在内的严重并发症^[27~29]。鉴于目前研究样本量有限, 其有效性及安全性尚需更大规模的临床研究进一步验证。因此将达雷木单抗用于 AE 时必须充分重视其潜在的药物副作用风险。

6. 嵌合抗原受体 T 细胞 (chimeric antigen

receptor T-cell, CAR-T) 疗法:嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)是一种融合蛋白,包含抗原识别结构域和细胞激活结构域,通过对患者的 T 细胞进行基因改造可使其表达特异性识别靶抗原的嵌合抗原受体。靶向 CD19 的 CAR-T 细胞疗法已被批准用于复发性和难治性 B 细胞恶性肿瘤,在 B 细胞驱动的自身免疫病患者中开展的临床试验也已显示出一定疗效^[30~34]。与靶向 B 细胞的单克隆抗体药物比较,CAR-T 细胞可主动迁移至淋巴组织和中枢神经系统内,对组织驻留 B 细胞有清除作用,且可作用于不表达或低表达 CD19 的祖 B 细胞和终末分化的长寿浆细胞,因此对 B 细胞的清除更为广泛。目前已有成功应用抗 CD19 CAR-T 细胞治疗难治性僵人综合征的报道,患者在接受自体 CD19 CAR-T 细胞输注后下肢僵硬及步态显著改善,且耐受性良好^[35]。

研究者还开发了嵌合自身抗体受体 T 细胞(chimeric autoantibody receptor T-cell, CAAR-T)技术,将致病性自身抗原作为嵌合受体的胞外域,能够更精准地清除致病性 B 细胞。目前研究者已开发出 NMDAR 特异性嵌合自身抗体受体(NMDAR-CAAR)T 细胞,在被动转移小鼠模型中的研究显示,NMDAR-CAAR T 细胞能持久清除抗 NMDAR B 细胞且持续降低自身抗体水平^[36],为抗 NMDAR 脑炎及其他抗体介导 AE 的 CAAR T 细胞临床试验奠定了基础。

近年来 AE 领域的研究已经从认知临床表型、探究发病机制逐步过渡到发现更多未知抗体及尝试应用新型免疫治疗药物,使得 AE 的诊断及治疗更为精准。相信在不久的将来会有更多的临床试验数据公布,为 AE 的治疗提供更有力的证据。

参 考 文 献

1 黄晓雪,闫露露,唐窈,等.抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎精神行为异常的研究[J].内科急危重症杂志,2024,30(3):206-211.
2 Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. Lancet Neurol, 2016, 15(4):391-404.
3 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.
4 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.
5 Zhang Y, Liu G, Jiang M, et al. Efficacy of therapeutic plasma exchange in patients with severe refractory anti-NMDA receptor encephalitis[J]. Neurotherapeutics, 2019, 16(3):828-837.
6 Dogan Onugoren M, Golombeck KS, Bien C, et al. Immunoabsorption therapy in autoimmune encephalitis[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2016, 3(2):e207.
7 Konecny I, Tzartos J, Mane-Damas M, et al. IgG4 autoantibodies in organ-specific autoimmune pathologies:reviewing class switching antibody-

producing cells and specific immunotherapies[J]. Front Immunol, 2022, 13:834342.
8 Abulayha A, Bredan A, El Enshasy H, et al. Rituximab: modes of action, remaining dispute and future perspective[J]. Future Oncol, 2014, 10(15):2481-2492.
9 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.
10 Martinez-Hernandez E, Horvath J, Shiloh-Malawsky Y, et al. Analysis of complement and plasma cells in the brain of patients with anti-NMDAR encephalitis[J]. Neurology, 2011, 77(6):589-593.
11 Dale RC, Brilot F, Duffy LV, et al. Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease[J]. Neurology, 2014, 83(2):142-150.
12 Irani SR, Gelfand JM, Bettcher BM, et al. Effect of rituximab in patients with leucine-rich, glioma-inactivated 1 antibody-associated encephalopathy[J]. JAMA Neurol, 2014, 71(7):896-900.
13 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.
14 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.
15 Nepal G, Shing YK, Yadav JK, et al. Efficacy and safety of rituximab in autoimmune encephalitis: A meta-analysis[J]. Acta Neurol Scand, 2020, 142(5):449-459.
16 Zhang LM, Xing XL, Zhang BR, et al. Efficacy of rituximab as second-line therapy for autoimmune encephalitis: A systematic review and meta-analysis[J]. Heliyon, 2025, 11(2):e41747.
17 Thaler FS, Zimmermann L, Kammermeier S, et al. Rituximab treatment and long-term outcome of patients with autoimmune encephalitis: real-world evidence from the GENERATE registry[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2021, 8(6):e1088.
18 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.
19 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.
20 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.
21 Wickel J, Chung HY, Platzer S, et al. Generate-Boost: study protocol for a prospective multicenter randomized controlled double-blinded phase II trial to evaluate efficacy and safety of bortezomib in patients with severe autoimmune encephalitis[J]. Trials, 2020, 21(1):625.
22 Abbas AK, Trotta E, R Simeonov D, et al. Revisiting IL-2: Biology and therapeutic prospects[J]. Sci Immunol, 2018, 3(25):eaat1482.
23 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.
24 Blackburn KM, Denney DA, Hopkins SC, et al. Low recruitment in a double-blind placebo-controlled trial of ocrelizumab for autoimmune encephalitis: a case series and review of lessons learned[J]. Neurol Ther, 2022, 11(2):893-903.
25 Zhou Q, Yin D, Ma J, et al. The therapeutic effect of ofatumumab in autoimmune encephalitis: A case series[J]. J Neuroimmunol, 2023, 377:578062.
26 Heo YA. Satralizumab: First Approval[J]. Drugs, 2020, 80(14):1477-1482.
27 Ratuszny D, Skripuletz T, Wegner F, et al. Case report: daratumumab in a patient with severe refractory anti-NMDA receptor encephalitis[J]. Front Neurol, 2020, 11:602102.
28 Scheibe F, Ostendorf L, Reincke SM, et al. Daratumumab treatment for therapy-refractory anti-CASPR2 encephalitis[J]. J Neurol, 2020, 267(2):317-323.
29 Scheibe F, Ostendorf L, Prüss H, et al. Daratumumab for treatment-refractory antibody-mediated diseases in neurology[J]. Eur J Neurol, 2022, 29(6):1847-1854.

- 30 Mackensen A, Müller F, Mougiakakos D, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus[J]. *Nature medicine*, 2022, 28(10): 2124-2132.
 - 31 Bergmann C, Müller F, Distler JHW, et al. Treatment of a patient with severe systemic sclerosis (SSc) using CD19-targeted CAR T cells[J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82(8): 1117-1120.
 - 32 Fischbach F, Richter J, Pfeffer LK, et al. CD19-targeted chimeric antigen receptor T cell therapy in two patients with multiple sclerosis[J]. *Med*, 2024, 5(6): 550-558. e2.
 - 33 Müller F, Boeltz S, Knitz J, et al. CD19-targeted CAR T cells in refractory antisynthetase syndrome[J]. *Lancet (London, England)*, 2023, 401(10379): 815-818.
 - 34 Haghighi A, Hegelmaier T, Wolleschak D, et al. Anti-CD19 CAR T cells for refractory myasthenia gravis[J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(12): 1104-1105.
 - 35 Faissner S, Motte J, Sgodzai M, et al. Successful use of anti-CD19 CAR T cells in severe treatment-refractory stiff-person syndrome[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121(26): e2403227121.
 - 36 Reincke SM, von Wardenburg N, Homeyer MA, et al. Chimeric autoantibody receptor T cells deplete NMDA receptor-specific B cells[J]. *Cell*, 2023, 186(23): 5084-5097. e18. (2025-04-25 收稿)
-
- (上接第 515 页)
- 31 Bentivenga GM, Baiardi S, Mastrangelo A, et al. Diagnostic and prognostic value of cerebrospinal fluid SNAP-25 and neurogranin in Creutzfeldt-Jakob disease in a clinical setting cohort of rapidly progressive dementias[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2023, 15(1): 150.
 - 32 Diaz-Lucena D, Kruse N, Thüne K, et al. TREM2 expression in the brain and biological fluids in prion diseases[J]. *Acta Neuropathol*, 2021, 141(6): 841-859.
 - 33 Orrí CD, Groveman BR, Foutz A, et al. Ring trial of 2nd generation RT-QuIC diagnostic tests for sporadic CJD[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2020, 7(11): 2262-2271.
 - 34 Shimamura MI, Satoh K. Challenges and revisions in diagnostic criteria: advancing early detection of prion diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(5): 2037.
 - 35 Otto M, Cepek L, Ratzka P, et al. Efficacy of flupirtine on cognitive function in patients with CJD: A double-blind study[J]. *Neurology*, 2004, 62(5): 714-718.
 - 36 Collinge J, Gorham M, Hudson F, et al. Safety and efficacy of quinacrine in human prion disease (PRION-1 study): a patient-preference trial[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(4): 334-344.
 - 37 Haik S, Marcon G, Mallet A, et al. Doxycycline in Creutzfeldt-Jakob disease: a phase 2 randomised double-blind placebo-controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(2): 150-158.
 - 38 Terada T, Tsuboi Y, Obi T, et al. Less protease-resistant PrP in a patient with sporadic CJD treated with intraventricular pentosan polysulphate[J]. *Acta Neurol Scand*, 2010, 121(2): 127-130.
 - 39 Tsuboi Y, Doh-Ura K, Yamada T. Continuous intraventricular infusion of pentosan polysulfate: clinical trial against prion diseases[J]. *Neuropathology*, 2009, 29(5): 632-636.
 - 40 Teruya K, Doh-Ura K. Insights from therapeutic studies for PrP prion disease[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2017, 7(3): a024430.
 - 41 Ishibashi D, Yamanaka H, Yamaguchi N, et al. Immunization with recombinant bovine but not mouse prion protein delays the onset of disease in mice inoculated with a mouse-adapted prion[J]. *Vaccine*, 2007, 25(6): 985-992.
 - 42 Ma Y, Ma J. Immunotherapy against Prion Disease[J]. *Pathogens*, 2020, 9(3): 216.
 - 43 Mead S, Khalili-Shirazi A, Potter C, et al. Prion protein monoclonal antibody (PRN100) therapy for Creutzfeldt-Jakob disease: evaluation of a first-in-human treatment programme[J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(4): 342-354.
 - 44 Liu Y, Sorce S, Nuvolone M, et al. Lymphocyte activation gene 3 (Lag3) expression is increased in prion infections but does not modify disease progression[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14600.
 - 45 Minikel EV, Zhao HT, Le J, et al. Prion protein lowering is a disease-modifying therapy across prion disease stages, strains and endpoints[J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(19): 10615-10631.
 - 46 White MD, Mallucci GR. RNAi for the treatment of prion disease: a window for intervention in neurodegeneration? [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2009, 8(5): 342-352.
 - 47 White MD, Farmer M, Mirabile I, et al. Single treatment with RNAi against prion protein rescues early neuronal dysfunction and prolongs survival in mice with prion disease[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(29): 10238-10243.
 - 48 Meier P, Genoud N, Prinz M, et al. Soluble dimeric prion protein binds PrP(Sc) in vivo and antagonizes prion disease[J]. *Cell*, 2003, 113(1): 49-60.
 - 49 An M, Davis JR, Levy JM, et al. In vivo base editing extends lifespan of a humanized mouse model of prion disease[J]. *Nat Med*, 2025, 31(4): 1319-1328.
 - 50 Neumann EN, Bertozzi TM, Wu E, et al. Brainwide silencing of prion protein by AAV-mediated delivery of an engineered compact epigenetic editor[J]. *Science*, 2024, 384(6703): ado7082.
 - 51 Sakamoto KM, Kim KB, Kumagai A, et al. Protacs: chimeric molecules that target proteins to the Skp1-Cullin-F box complex for ubiquitination and degradation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(15): 8554-8559.
 - 52 Banik SM, Pedram K, Wisnovsky S, et al. Lysosome-targeting chimeras for degradation of extracellular proteins[J]. *Nature*, 2020, 584(7820): 291-297.
 - 53 Takahashi D, Moriyama J, Nakamura T, et al. AUTACs: cargo-specific degraders using selective autophagy[J]. *Mol Cell*, 2019, 76(5): 797-810. e10.
 - 54 Bourdenx M, Martín-Segura A, Scrivo A, et al. Chaperone-mediated autophagy prevents collapse of the neuronal metastable proteome[J]. *Cell*, 2021, 184(10): 2696-2714. e25.
 - 55 Thackray AM, Lam B, McNulty EE, et al. Clearance of variant Creutzfeldt-Jakob disease prions in vivo by the Hsp70 disaggregase system[J]. *Brain*, 2022, 145(9): 3236-3249.
 - 56 Fernandez-Funez P, Casas-Tinto S, Zhang Y, et al. In vivo generation of neurotoxic prion protein: role for hsp70 in accumulation of misfolded isoforms[J]. *PLoS Genet*, 2009, 5(6): e1000507.
 - 57 Altmepfen HC, Prox J, Krasemann S, et al. The sheddase ADAM10 is a potent modulator of prion disease[J]. *Elife*, 2015, 4: e04260.
 - 58 Relañó-Ginés A, Lehmann S, Bencsik A, et al. Stem cell therapy extends incubation and survival time in prion-infected mice in a time window-dependant manner[J]. *J Infect Dis*, 2011, 204(7): 1038-1045.
 - 59 Liu F, Lü W, Liu L. New implications for prion diseases therapy and prophylaxis[J]. *Front Mol Neurosci*, 2024, 17: 1324702.
 - 60 Ali T, Hannaoui S, Nemani S, et al. Oral administration of repurposed drug targeting Cyp46A1 increases survival times of prion infected mice[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2021, 9(1): 58.
 - 61 Vilette D, Laulagnier K, Huor A, et al. Efficient inhibition of infectious prions multiplication and release by targeting the exosomal pathway[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72(22): 4409-4427. (2025-07-23 收稿)