

自身免疫性脑炎的治疗:由传统迈向精准新时代

肖雨秀, 王宝洁, 郭守刚

摘要: 自身免疫性脑炎(AE)是一类由自身免疫机制驱动的中枢神经系统炎症性疾病。多数AE患者对激素、静脉注射免疫球蛋白等一线免疫治疗具有良好反应性,但广泛免疫抑制带来的不良反应成为治疗难题,且仍有部分重症患者及复发患者需进一步强化治疗。因此,亟需寻求新的高效、精准、安全的治疗策略。近年来,针对AE发病机制中免疫细胞或细胞因子的靶向免疫治疗及嵌合抗原受体T细胞免疫疗法逐渐成为研究焦点,表现出良好的耐受性及安全性,为AE的临床治疗提供了新的选择。

关键词: 自身免疫性脑炎; 靶向免疫治疗; 单克隆抗体; 嵌合抗原受体T细胞免疫疗法

中图分类号: R742; R593.2

文献标识码: A

Treatment of autoimmune encephalitis: Transitioning from traditional approaches to a new era of precision medicine XIAO Yuxiu, WANG Baojie, GUO Shougang. (Department of Neurology, Shandong Provincial Hospital, Shandong University, Jinan 250021, China)

Abstract: Autoimmune encephalitis (AE) is a group of inflammatory disorders within the central nervous system (CNS) triggered by autoimmune mechanisms. Most AE patients show good responses to first-line immunotherapies such as corticosteroids and intravenously injected immunoglobulin. Nevertheless, the adverse effects associated with extensive immunosuppression have become a difficult issue in treatment, and some patients with severe conditions or recurrence still require further intensive therapy. Therefore, it is urgently needed to search for novel treatment strategies with high efficiency, precision, and safety. In recent years, targeted immunotherapy and chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy that specifically target immune cells or cytokines involved in the pathogenesis of AE have gradually become research hotspots, with good tolerability and safety, which provides new options for the clinical management of AE.

Key words: Autoimmune encephalitis; Targeted immunotherapy; Monoclonal antibodies; Chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy

自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)是一种由自身反应性抗体介导的脑实质弥漫性或多发性炎性病变导致的神经功能障碍,常累及灰质和神经元,也可伴白质、脑膜、血管受累^[1],以急性或亚急性出现的精神行为异常、认知障碍、言语障碍、运动障碍、癫痫发作等为主要临床症状,每年的发病率约为1/10万^[2]。目前AE一线治疗仍是以非特异性免疫治疗为主,包括静脉注射甲基泼尼松龙(intravenous methylprednisolone pulse, IVMP)、静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIg)和(或)血浆交换(plasma exchange, PLEX)等,在疾病急性期可减少部分患者病情的进展与波动^[3-5]。然而激素治疗的并发症可进一步增加疾病治疗的负担,且广泛免疫抑制药物不能精准针对中枢神经系统免疫失调,仍有部分患者会出现一线免疫治疗无效或复发的情况。因此,寻求更有效、更精准、更安全的治疗策略将成为AE未来的治疗方向。

近年来,针对致病抗体产生的基础机制,新型靶向治疗成为研究热点,其中最经典的靶向CD20⁺B细胞的单克隆抗体——利妥昔单抗(rituximab, RTX)已被专家共识推荐作为AE的二线治疗方法。随着

神经免疫及治疗领域的进一步发展,更多不同靶点的新型靶向生物制剂陆续涌现,能够快速、显著改善AE症状,减少激素用量,且具有良好的耐受性及安全性。同时嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR T-cell)治疗也正被研究用于治疗B细胞相关的自身免疫性疾病。这些新型生物技术药物有望使AE的治疗进入精准化治疗的新时代。

1 一线免疫治疗

AE的一线免疫治疗常用药物包括:糖皮质激素、IVIg和PLEX^[3,6]。《中国自身免疫性脑炎诊治专家共识2022版》建议对于所有AE患者在排除相关禁忌后均应启动甲泼尼龙冲击治疗,随后口服激素,总疗程一般为6个月。然而长期激素治疗可带来电解质紊乱、骨质疏松等不良反应,存在激素禁忌证或对激素不耐受的患者陷入治疗困境。IVIg通过中和自身抗体和调节免疫反应发挥作用。IVIg联合糖皮质激素治疗与单独IVIg或单独激素冲击治疗相比,

收稿日期:2025-04-20;修订日期:2025-05-28

作者单位:(山东大学附属省立医院神经内科,山东 济南 250021)

通信作者:郭守刚;E-mail: guoshougang1124@163.com

可使更高比例患者获得缓解(86.5% vs 55.6% vs 68.7%, $P < 0.01$),且复发率更低(5.4% vs 27.0% vs 24.3%, $P = 0.01$)^[7]。IVIg起效慢,可能导致头痛、心动过速、恶心、呕吐等不良反应,2%~6%的患者有血栓形成、无菌性脑膜炎、肾胰岛素、中性粒细胞减少等严重不良反应^[8],且治疗成本高。PLEX通过清除循环中的自身抗体和炎症因子发挥作用。Zhang等^[9]报道了PLEX在对激素及IVIg无效的难治性重症AE患者中的作用:PLEX组与非PLEX组在治疗1个月、2个月后达到临床改善的患者比例分别为37% vs 14% ($P = 0.03$)、54% vs 28% ($P = 0.01$)。该研究同时发现在接近半数(47%)PLEX操作中出现了相关并发症和不良事件,如心律失常和低血压等^[10,11]。同时由于血液制品短缺,以及需要特殊设备和技术、治疗费用较高,PLEX在临床治疗中的使用受到限制。

尽管60%~80%的患者通过上述治疗能够使病情得到缓解,但仍有部分AE患者对常规免疫治疗药物反应有限,不能耐受药物不良反应或病情反复^[5,12,13]。这些局限性凸显了对精准、高效的新型靶向药物的迫切需求。近年来,多种以免疫细胞、细胞因子等为靶点的治疗性单克隆抗体被研发,其中部分药物临床获益及安全性已经初步得到证实。此外,应用自身抗体受体T细胞(chimeric autoantibody receptor T-cell, CAAR T)疗法治疗AE正处于探索中。新型靶向药物及细胞疗法有望成为强有力的治疗工具,使AE的治疗发生革命性变化,真正实现精准化治疗。

2 针对B细胞的单克隆抗体靶向治疗

B细胞在AE的病理过程中发挥着至关重要的作用。对抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎(N-methyl-D-aspartate receptor AE, NMDAR AE)患者血液标本的B细胞自身反应功能性测定的研究发现:幼稚B细胞体外培养产生了NMDAR-IgG,且NMDAR-IgG⁺B细胞在发育过程反而逐渐升高(过渡B细胞至原始B细胞),提示外周免疫耐受检查点受损、外周自身反应性B细胞活化^[14]。与外周血B细胞相比,脑脊液B细胞存在以IGHG型为主的类别转换重组和克隆扩增,提示鞘内B细胞的增殖活化^[15]。血清NMDAR-IgG滴度较高的患者颈深部淋巴结组织培养的B细胞可产生致病抗体;同时,抗NMDAR脑炎患者卵巢畸胎瘤组织学检查发现其具有三级淋巴结构^[16],证实了抗NMDAR脑炎患者颈部淋巴结及卵巢畸胎瘤组织存在产生抗体的特异性生发中心。骨髓微环境中的长寿浆细胞(long-lived plasma cell, LLPC)以及在脑膜、脑室中浸润的B细胞也是致病抗体产生的主要来源。

鉴于B细胞在抗NMDAR脑炎发病机制中的重要作用,靶向并清除B细胞的单克隆抗体正成为一种强有力的治疗工具。单克隆抗体直接结合B细胞膜分子(CD19或CD20),通过破坏信号通路并利用补体依赖的细胞毒作用(complement dependent cytotoxicity, CDC)和抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用(antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC)实现特异性B细胞清除^[17]。目前,靶向B细胞治疗主要集中在中间分化的B细胞亚群以及终末分化的B细胞亚群(如浆细胞、记忆B细胞),这些亚群均参与了致病性抗体的产生及AE的发生发展。

2.1 针对CD20的单克隆抗体

B淋巴细胞表面分子CD20(简称CD20)是一种活化的糖基化跨膜蛋白,在前B细胞、幼稚B细胞和记忆B细胞中表达^[18]。CD20参与Ca²⁺跨膜传导的调控,并在人B细胞增殖、活化和分化中发挥关键作用^[19]。

2.1.1 利妥昔单抗 利妥昔单抗(RTX)是一种针对CD20的人鼠嵌合IgG1单克隆抗体,可特异性结合CD20⁺B细胞,主要通过CDC作用介导其被清除。作为一种大分子药物,RTX难以穿透血脑屏障。一项关于RTX治疗原发性中枢神经系统淋巴瘤的荟萃分析指出在脑脊液中可检测到的RTX浓度为血清的0.1%~4.4%^[20],这可能是由于疾病状态下血脑屏障完整性破坏。RTX可降GC活性。Damato等^[21]发现视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)患者临床复发与水通道蛋白4-免疫球蛋白M(aquaporin 4 immunoglobulin M, AQP4-IgM)产生或AQP4-IgG亚类转变有关,RTX可显著降低年复发率但不降低血清IgG水平。对35例患者进行血液及颈深淋巴结(deep cervical lymph node, dCLN)组织分析证实,dCLN内存在AQP4特异性B细胞和IgG的局部合成,AQP4-IgG产生与GC活性密切相关。RTX治疗可使dCLN中的B细胞频率降低198~430倍($P < 0.001$),同时有效消除GC活性、降低dCLN中AQP4-IgG的局部合成,从而降低疾病的复发。

RTX目前作为对一线免疫治疗无效的难治性、中重度AE的专家共识推荐治疗选择,被广泛用于AE的二线治疗^[3,22-25]。关于RTX治疗AE的最佳应用时机仍存在争议。部分研究建议对于一线治疗后2周内无临床改善的患者即进行二线治疗,对于抗NMDAR脑炎复发的患者,也可以添加二线治疗^[25,26]。国外RTX诱导期给药剂量为375 mg/m²、连续给药4次/周,或1 000 mg、连续给药2次/2周^[25]。当治疗后B细胞计数持续接近或超过1%时,即使患

者当前症状相对稳定,也应高度警惕疾病复发的可能性,可考虑追加 RTX 以降低复发风险^[27]。早期联合低剂量 RTX 可明显改善抗 NMDAR AE、抗富亮氨酸胶质瘤失活蛋白 1(leucine-rich glioma-inactivated protein 1, LGI-1) AE 患者的症状和预后,同时帮助患者更早的实现神经功能独立,降低疾病复发^[28]。在重症 AE 患者中,2/3 可在用药后半年内实现改良 Rankin 评分(Modified Rankin Score, mRS) ≤ 2 分;80% 患者可在 1 年内实现 mRS ≤ 2 分^[29]。RTX 治疗初始剂量后,B 细胞短期内可迅速完全耗竭,在初始 RTX 治疗后 6~9 个月观察到 CD19⁺B 淋巴细胞重建。2020 年进行的一项荟萃分析指出 RTX 治疗 AE 的不良反应与 RTX 治疗其他自身免疫性疾病的结果相当,无明显严重药物不良反应^[22]。

2.1.2 奥法妥木单抗 奥法妥木单抗(ofatumumab, OFA)为全人源化 IgG1 类单抗,与 RTX 相比靶向 CD20 的一个不同表位,使得 OFA 的 ADCC 活性是 RTX 的 2 倍,CDC 活性是 RTX 的 10 倍,并具有更低的免疫原性、更强的靶点结合力和更慢的解离速率^[30-32]。OFA 通过皮下注射给药^[33],患者可自行注射^[34,35]。上述特点使得 OFA 具备更低的起效剂量和更好的用药灵活性^[36]。此外,皮下给药的方式使 OFA 首先到达淋巴结,而不直接通过血液直接进入脾脏^[37],因此脾脏边缘区 B 细胞相对保存,从而保存了机体的抗感染功能,更好地维持免疫应答。

OFA 已被用做多发性硬化(multiple sclerosis, MS)的高效疾病修饰治疗药物;其在 NMOSD 中也被证实可作为更安全高效的免疫抑制剂用于治疗难治性 NMOSD 患者^[38-40]。系列个案汇报证实使用 OFA 可使难治性及复发型抗 NMDAR 及抗 LGI-1 AE 取得临床获益^[41]。在 AE 中关于 OFA 用药方案无统一标准。在 She 等^[42]发表的一项应用 OFA 联合糖皮质激素治疗 AE 研究中,患者每周皮下注射 1 次 OFA (20 mg) 连续 2 周,第 6 周行第 3 次注射,第 12 周行第 4 次注射,18 例 AE 患者在 6 个月时精神症状、认知功能障碍和癫痫发作频率均获得显著改善。最新的一项前瞻性多中心研究显示,当中位累积剂量达到 60 mg,即可观察到末次随访时 OFA 组患者达到良好预后比例显著高于对照组($OR=3.06, P=0.04$),OFA 组启动治疗后 mRS 评分改善中位时间为 14 d。同时该研究指出,在一线治疗反应欠佳的患者中,与未接受 OFA 治疗的患者相比,OFA 组的患者在 3 个月($P=0.029$)和 6 个月($P=0.006$)时的 mRS 评分较低;OFA 组患者在最后一次随访时达到良好结局的比例显著高于对照组(87.9% vs 64.7%, $OR=3.95; P=0.026$)。这表明在一线治疗反应欠佳的患者中 OFA 治疗相较于对照组仍可较快实现临床改善,并使更多患者实现良好

的临床预后^[43]。

这些研究为 OFA 在抗 NMDAR AE 治疗中的临床应用提供了重要循证医学证据,特别是其快速起效特征可能对优化治疗时机具有指导意义。OFA 治疗组常见不良反应为注射相关反应及感染,均为轻中度,感染风险低于 RTX (OFA 10.3% vs RTX 15.7%),安全性良好^[44]。作为更高效的 CD20 单抗,未来 OFA 或成为治疗 AE,特别是一线治疗反应欠佳 AE 患者的新型靶向治疗药物。

2.2 针对 CD19 的单克隆抗体

CD19 在 B 细胞发育过程中的不同阶段均有表达,包括前 B 细胞、初始 B 细胞、未成熟 B 细胞、成熟 B 细胞和记忆 B 细胞。此外,CD19 在次级淋巴器官、外周血浆细胞及骨髓浆细胞也存在广泛的表达,使 CD19 成为 B 细胞清除治疗的有吸引力的靶点。

2.2.1 伊奈利珠单抗 伊奈利珠单抗(inebilizumab)是一种人源化 IgG1 抗 CD19 单克隆抗体,具有低免疫原性与高亲和力,与 CD19 结合后介导的 ADCC、CDC 作用几乎可以清除包括前体浆细胞在内的所有 B 细胞^[45,46]。

基于关键性 II、III 期临床试验的积极结果,伊奈利珠单抗已被 FDA 批准用于治疗抗 AQP4 抗体阳性的 NMOSD 成年患者^[47]。在一项随机、双盲、安慰剂对照临床试验中,实验组 MS 患者被给予伊奈利珠单抗静脉注射 30~600 mg,或皮下注射 60~300 mg,所有测试剂量均能彻底耗竭循环 B 细胞,且安全性良好^[48]。伊奈利珠单抗在 AE 中的治疗有效性及安全性有待探索,II b 期、双盲、随机对照试验(NCT04372615)正在招募中。在中度至重度抗 NMDAR AE 中,ExTINGUISH 试验(NCT04372615)计划随机分配 116 名参与者,分别接受伊奈利珠单抗或安慰剂治疗。上述随机对照试验研究有望使伊奈利珠单抗成为治疗 AE,尤其是中重度难治性 AE 的新武器。

3 针对白细胞介素-6 的单克隆抗体

白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)是一种促炎细胞因子,可参与破坏血脑屏障,并与转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)共同诱导辅助性 T 细胞 17(T helper 17 cell, Th17)细胞分化,同时抑制 TGF- β 诱导的调节性 T 细胞分化^[49,50]。在抗 NMDAR AE 患者的脑脊液和抗 LGI1 AE、抗 GAD AE 患者的血清中 IL-6 水平均有升高,同样提示 IL-6 在 AE 发病中具有重要作用^[51-55]。

3.1 托珠单抗

托珠单抗(tocilizumab, TCZ)是一种人源化抗 IL-6 受体(IL-6R)的单克隆抗体,通过与 IL-6R 的 α 链结合来阻断信号传递,抑制 B 细胞增殖、分化,减少

CD4⁺T细胞向Th细胞的分化,减轻炎症级联反应^[56]。

Lee等^[57]纳入91例对一线免疫治疗及RTX反应欠佳的AE患者,并将其分为TCZ组、RTX组及观察组,TCZ组给药方案为4~8 mg/kg,每月1次。接受TCZ治疗的患者在治疗后2个月及最后一次随访时mRS评分改善更显著,未报告相关严重不良反应。来自同一个单中心的队列研究观察到,抗NMDAR AE患者发病1个月内联合应用激素、免疫球蛋白、RTX和TCZ组成的免疫治疗方案比使用单纯一线治疗方案在改善预后方面更有效^[23]。首个使用TCZ治疗小儿抗LGI-1 AE的病例也报告了良好的临床改善^[58]。但需要注意的是TCZ增加感染的风险。

3.2 萨特利珠单抗

萨特利珠单抗(satralizumab)是新一代皮下注射的人源化单抗,为皮下注射剂型,采用了再循环抗体技术,显著延长了药物的半衰期^[59,60]。

两项国际Ⅲ期临床试验SAkuraStar和Sakurasky试验已证实了萨特利珠单抗可以预防NMOSD患者的复发^[61,62]。在AE患者中,一项前瞻性、Ⅲ期、随机、双盲、多中心研究CIELO(NCT05503264)将评估萨特利珠单抗与安慰剂相比在抗NMDAR或LGI-1 AE患者中的有效性及安全性。参与者均接受急性期一线治疗,实验组患者在第0、2、4周以及之后每4周接受萨特利珠单抗。CIELO提供的证据可能作为AE中萨特利珠单抗使用的循证治疗建议^[63]。

4 针对浆细胞的单克隆抗体

CD38是一种具有外酶功能的糖蛋白,在浆母细胞、短寿命和长寿命的浆细胞上表达,长寿浆细胞是终末分化的B细胞,在自身免疫性疾病中可持续产生致病抗体,这使其成为消耗产生抗体的浆细胞的有利靶点。

达雷妥尤单抗(daratumumab, DARA)是一种靶向CD38的IgG1单抗,主要针对浆细胞中的CD38表面蛋白,通过多种机制实现浆细胞的快速删除,同时也靶向非B细胞,如单核细胞和NK细胞,并可抑制T细胞活化,与硼替佐米等其他浆细胞消耗剂相比具有更大益处。近年来不断有应用DARA治疗重症难治性AE的个案被报道,主要包括抗接触蛋白相关蛋白2脑炎(contactin-associated protein like 2 AE, CASPR2 AE)和抗NMDAR AE;所有患者中均存在不同程度的临床改善以及抗体滴度和总IgG水平的降低。然而,DARA可能会引起严重的药物不良反应,如感染性休克(3例CASPR2 AE患者死亡,其中2例死于感染性休克)。因此需谨慎评估获益与可能存在的严重感染风险,严格把握该药物适应证及禁忌证^[64-66]。

5 AE的CAR T治疗

表达合成受体的工程T细胞被称为CAR T细胞。CAR T细胞是通过基因工程制造的T细胞,它与靶细胞表面的特异性抗原直接结合,增殖并通过释放穿孔素、颗粒酶B等直接杀死靶细胞。CAR T细胞还可以通过产生抑制性细胞因子(转化生长因子、IL-10和IL-35)来抑制效应B细胞和T细胞的增殖和分化。CAAR T的作用机制与CAR T相似,但其特异性抗原识别域被自身的特异性抗原取代,因此具有更低的细胞毒性。

CAR T细胞最初被批准用于治疗急性淋巴母细胞白血病和弥漫性大B细胞淋巴瘤。在其他自身免疫性疾病,如寻常性天疱疮、系统性红斑狼疮、重症肌无力中,CAR T细胞疗法被证明是可行、高效的治疗方法且耐受良好^[67-69]。Reinke等^[70]设计了3种NMDAR特异性CAAR(NMDAR-specific chimeric autoantibody receptor, NMDAR-CAAR),分别包含NMDAR不同亚基的细胞外结构域,并检测了从抗NMDAR脑炎患者的脑脊液B细胞中产生的14种单克隆抗体与这些抗原构建物的结合,发现N1ATDN2 BATD-CAAR识别抗体能力最强,并以此开发了NMDAR特异性CAAR T细胞(NMDAR CAAR T-cell)。NMDAR CAAR T细胞激活、杀伤功能良好,杀伤效果几乎不受可溶性抗体影响,且该T细胞在再刺激实验中表现出了稳定的增殖能力。在被动转移小鼠模型中,NMDAR CAAR T细胞可诱导抗NMDAR B细胞系的耗竭,同时短期内没有观察到明显的脱靶毒性。该实验结果为CAAR T细胞在AE中的I/II期试验提供了基础^[71]。

CD19⁺CAR T细胞在外周注射后能够进入中枢神经系统,并成功靶向原发性中枢神经系统淋巴瘤^[72],局部注射CAR T细胞到患者中枢神经系统也被证明具有良好安全性^[73]。这证明CAR T细胞疗法可在RTX等其他药物不易到达的中枢神经系统发挥B细胞耗竭作用。在给药频率方面,不同于单克隆抗体需要多次给药,CAR T细胞在输注后可以在体内增殖和扩张。尽管CAR T细胞治疗可有效抑制免疫反应,但临床上也已观察到显著的治疗相关毒性作用,包括细胞因子释放综合征和免疫效应细胞相关神经毒性综合征^[74]。目前CAR T细胞治疗的高成本也限制了其临床应用。

6 AE靶向治疗目前存在的问题与未来展望

尽管部分研究证实了B细胞靶向治疗以及细胞疗法在AE患者中具有有效的有效性与安全性,许多问题仍然存在。首先,由于AE是一种罕见的疾病,各类研究中纳入患者的数量受限,大多数单抗治疗

研究基于小样本病例报告或回顾性分析,CAAR T治疗仍处于临床前阶段。由于缺少大型随机对照试验研究,目前还没有被批准的针对AE的免疫修饰疗法,上述单抗疗法多处于超适应证应用状态,其临床应用缺乏规范化指南支持^[25,75]。此外,AE的疾病异质性也为试验设计带来了显著挑战,不同抗体亚型的AE在疾病表现、治疗反应和预后上均存在差异。未来需要更高质量、更低偏倚风险的证据,特别是由前瞻性、多中心、随机对照试验产生的证据,以指导AE的治疗选择。目前还没有长期的安全性数据可以充分评估长期免疫细胞的消耗对中枢神经系统自身免疫性疾病患者的整体影响,需要长期经验来进一步确立靶向药物治疗的长期安全性。未来多中心合作建立AE患者登记平台,联合大数据算法、机器学习模型等将有助于实现AE的规范化靶向治疗。

在靶向B细胞药物治疗自身免疫性疾病的临床应用中,单克隆抗体消耗B细胞的治疗效果有限,因为大部分抗体不能进入淋巴器官和炎症组织中,从而无法实现上述区室中自身反应性B细胞耗竭^[76,77]。同样,在AE患者中通过单克隆抗体消耗B细胞可能会受到中枢神经系统、周围淋巴器官中的B细胞的不可获得性的限制^[68]。这种B细胞区室效应为抗CD20、CD19等单克隆抗体难以治疗的重症脑炎病例提供了部分解释,此外低抗原表达的靶细胞也将无法被单克隆抗体识别^[78]。新型血脑屏障穿透技术联合单抗治疗或可实现更好的中枢致病B细胞清除^[79,80]。

免疫靶向治疗、CAR T疗法使AE患者治疗正在从广谱免疫抑制向精准干预转变,有望快速、显著、持续改善临床症状,为最大限度减少糖皮质激素的使用提供了可能,同时有望解决因医源性负担导致患者依从性差的问题。未来将进一步建立多中心、前瞻性临床队列,利用多组学技术解析AE的异质性,建立基于生物标志物的分层治疗体系,实现个体化精准治疗。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:肖雨秀负责论文设计、文献收集、撰写论文;王宝洁负责论文设计、论文修改;郭守刚负责拟定写作思路、指导撰写论文并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Hiesgen J, Schutte C. Autoimmune encephalitis: part I (epidemiology, pathophysiology and clinical spectrum) [J]. S Afr Med J, 2023, 113(3): 116-121.
- [2] Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis [J]. Ann Neurol, 2018, 83(1): 166-177.
- [3] 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.
- [4] Irani SR, Bera K, Waters P, et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes [J]. Brain, 2010, 133(6): 1655-1667.
- [5] van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, et al. Anti-LGI1 encephalitis: Clinical syndrome and long-term follow-up [J]. Neurology, 2016, 87(14): 1449-1456.
- [6] 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.
- [7] 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(4): 1117-1127.
- [8] Burakgazi AZ. Immunoglobulin treatment in neuromuscular medicine [J]. J Clin Neuromuscul Dis, 2019, 20(4): 182-193.
- [9] 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.
- [10] Szczeklik W, Wawrzycka K, Włodarczyk A, et al. Complications in patients treated with plasmapheresis in the intensive care unit [J]. Anaesthesiol Intensive Ther, 2013, 45(1): 7-13.
- [11] Bauer PR, Ostermann M, Russell L, et al. Plasma exchange in the intensive care unit: A narrative review [J]. Intensive Care Med, 2022, 48(10): 1382-1396.
- [12] Guo K, Liu X, Lin J, et al. Clinical characteristics, long-term functional outcomes and relapse of anti-LGI1/Caspr2 encephalitis: a prospective cohort study in Western China [J]. Ther Adv Neurol Disord, 2022, 15: 17562864211073203.
- [13] Feng J, Yang M, Cui D, et al. Recurrence of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A cohort study in Central China [J]. Front Neurol, 2022, 13: 832634.
- [14] Li AQ, Li XJ, Liu X, et al. Antibody-secreting cells as a source of NR1-IgGs in N-methyl-D-aspartate receptor-antibody encephalitis [J]. Brain Behav Immun, 2024, 120: 181-186.
- [15] Li S, Hu X, Wang M, et al. Single-cell RNA sequencing reveals diverse B cell phenotypes in patients with anti-NMDAR encephalitis [J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2024, 78(3): 197-208.
- [16] Al-Diwani A, Theorell J, Damato V, et al. Cervical lymph nodes and ovarian teratomas as germinal centres in NMDA receptor-antibody encephalitis [J]. Brain, 2022, 145(8): 2742-2754.
- [17] Zhang Z, Xu Q, Huang L. B cell depletion therapies in autoimmune diseases: Monoclonal antibodies or chimeric antigen receptor-based therapy? [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1126421.
- [18] Dalakas MC. Invited article: Inhibition of B cell functions [J]. Neurology, 2008, 70(23): 2252-2260.
- [19] Kuijpers TW, Bende RJ, Baars PA, et al. CD20 deficiency in humans results in impaired T cell-independent antibody responses

- [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(1): 214-222.
- [20] Zhang Y, Liu Z, Gao C, et al. Role of rituximab in treatment of patients with primary central nervous system lymphoma (PCNSL): A systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2023, 23(10): 733-741.
- [21] Damato V, Theorell J, Al-Diwani A, et al. Rituximab abrogates aquaporin-4-specific germinal center activity in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(24): e2121804119.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] Marinas JE, Matveychuk D, Dursun SM, et al. Neuroimmunological antibody-mediated encephalitis and implications for diagnosis and therapy in neuropsychiatry [J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2020, 32(4): 177-185.
- [27] Halliday A, Duncan A, Cheung M, et al. Second-line immunotherapy and functional outcomes in autoimmune encephalitis: A systematic review and individual patient data meta-analysis [J]. *Epilepsia*, 2022, 63(9): 2214-2224.
- [28] Du Y, Zhao C, Liu J, et al. Simplified regimen of combined low-dose rituximab for autoimmune encephalitis with neuronal surface antibodies [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 259.
- [29] Wang B, Wang C, Feng J, et al. Clinical features, treatment, and prognostic factors in neuronal surface antibody-mediated severe autoimmune encephalitis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 890656.
- [30] Klein C, Lammens A, Schäfer W, et al. Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties [J]. *mAbs*, 2013, 5(1): 22-33.
- [31] Du J, Yang H, Guo Y, et al. Structure of the Fab fragment of therapeutic antibody Ofatumumab provides insights into the recognition mechanism with CD20 [J]. *Mol Immunol*, 2009, 46(11-12): 2419-2423.
- [32] Teeling JL, Mackus WJM, Wiegman LJMM, et al. The biological activity of human CD20 monoclonal antibodies is linked to unique epitopes on CD20 [J]. *J Immunol*, 2006, 177(1): 362-371.
- [33] Zhang B. Ofatumumab [J]. *mAbs*, 2009, 1(4): 326-331.
- [34] Payandeh Z, Bahrami AA, Hoseinpoor R, et al. The applications of anti-CD20 antibodies to treat various B cells disorders [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 2415-2426.
- [35] Freeman L, Longbrake EE, Coyle PK, et al. High-efficacy therapies for treatment—Naïve individuals with relapsing – remitting multiple sclerosis [J]. *CNS Drugs*, 2022, 36(12): 1285-1299.
- [36] Fox E, Lovett-Racke AE, Gormley M, et al. A phase 2 multicenter study of ublituximab, a novel glycoengineered anti-CD20 monoclonal antibody, in patients with relapsing forms of multiple sclerosis [J]. *Mult Scler*, 2021, 27(3): 420-429.
- [37] Kähäri L, Fair-Mäkelä R, Auvinen K, et al. Transcytosis route mediates rapid delivery of intact antibodies to draining lymph nodes [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(8): 3086-3102.
- [38] Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(6): 546-557.
- [39] Gärtner J, Hauser SL, Bar-Or A, et al. Efficacy and safety of ofatumumab in recently diagnosed, treatment-naïve patients with multiple sclerosis: Results from ASCLEPIOS I and II [J]. *Mult Scler*, 2022, 28(10): 1562-1575.
- [40] Zhang W, Jiao Y, Jiao J, et al. Successful treatment of rituximab-unresponsive elderly-onset neuromyelitis optica spectrum disorder and hypogammaglobulinemia with ofatumumab plus intravenous immunoglobulin therapy in a patient with mutant FCGR3A genotype: a case report [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1047992.
- [41] 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.
- [42] She X, Cheng N, Liu X, et al. Efficacy of ofatumumab combined with corticosteroids in the treatment of autoimmune encephalitis: a 6-month cohort study [J]. *Neurol Sci*, 2025, 46(3): 1313-1322.
- [43] Guo K, Peng F, Liu J, et al. Efficacy and safety of ofatumumab treatment for anti-NMDA receptor autoimmune encephalitis (OFF-AE): a prospective, multicenter cohort study [J]. *Ann Neurol*, 2025.
- [44] Meuth SG, Wolff S, Mück A, et al. Different treatment outcomes of multiple sclerosis patients receiving ocrelizumab or ofatumumab [J]. *Ann Neurol*, 2025, 97(3): 583-595.
- [45] Chen D, Blazek M, Ireland S, et al. Single dose of glycoengineered anti-CD19 antibody (MEDI551) disrupts experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting pathogenic adaptive immune responses in the bone marrow and spinal cord while preserving peripheral regulatory mechanisms [J]. *J Immunol*, 2014, 193(10): 4823-4832.
- [46] Chen D, Gallagher S, Monson NL, et al. Inebilizumab, a B cell-depleting anti-CD19 antibody for the treatment of autoimmune neurological diseases: insights from preclinical studies [J]. *J Clin Med*, 2016, 5(12): 107.
- [47] Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial [J]. *Lancet*, 2019, 394(10206): 1352-1363.
- [48] Agius MA, Kłodowska-Duda G, Maciejewski M, et al. Safety and tolerability of inebilizumab (MEDI-551), an anti-CD19 monoclonal antibody, in patients with relapsing forms of multiple sclerosis: Results from a phase 1 randomised, placebo-controlled, escalating intravenous and subcutaneous dose study [J]. *Mult Scler*, 2019,

- 25(2): 235-245.
- [49] Kimura A, Kishimoto T. IL-6: regulator of treg/Th17 balance[J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40(7): 1830-1835.
- [50] Takeshita Y, Fujikawa S, Serizawa K, et al. New BBB model reveals that IL-6 blockade suppressed the BBB disorder, preventing onset of NMOSD[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021, 8(6): e1076.
- [51] Basnyat P, Peltola M, Raitanen J, et al. Elevated IL-6 plasma levels are associated with GAD antibodies-associated autoimmune epilepsy[J]. *Front Cell Neurosci*, 2023, 17: 1129907.
- [52] Wesselingh R, Griffith S, Broadley J, et al. Peripheral monocytes and soluble biomarkers in autoimmune encephalitis[J]. *J Autoimmun*, 2023, 135: 103000.
- [53] Khan AW, Farooq M, Hwang MJ, et al. Autoimmune neuroinflammatory diseases: Role of interleukins[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9): 7960.
- [54] Ma Y, Wang J, Guo S, et al. Cytokine/chemokine levels in the CSF and serum of anti-NMDAR encephalitis: A systematic review and meta-analysis[J]. *Front Immunol*, 2023, 13: 1064007.
- [55] Byun JI, Lee ST, Moon J, et al. Distinct intrathecal interleukin-17/interleukin-6 activation in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. *J Neuroimmunol*, 2016, 297: 141-147.
- [56] Kang S, Tanaka T, Kishimoto T. Therapeutic uses of anti-interleukin-6 receptor antibody[J]. *Int Immunol*, 2015, 27(1): 21-29.
- [57] 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.
- [58] Jang S, Kim SY, Kim WJ, et al. A case of pediatric anti-leucine-rich glioma inactivated 1 encephalitis with faciobrachial dystonic seizure[J]. *Brain Dev*, 2023, 45(6): 348-353.
- [59] Levy M, Fujihara K, Palace J. New therapies for neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(1): 60-67.
- [60] Heo YA. Satralizumab: First approval[J]. *Drugs*, 2020, 80(14): 1477-1482.
- [61] Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, et al. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(22): 2114-2124.
- [62] Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: A randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(5): 402-412.
- [63] Lee ST, Abboud H, Irani SR, et al. Innovation and optimization in autoimmune encephalitis trials: The design and rationale for the Phase 3, randomized study of satralizumab in patients with NMDAR-IgG-antibody-positive or LGI1-IgG-antibody-positive autoimmune encephalitis (CIELO)[J]. *Front Neurol*, 2024, 15: 1437913.
- [64] 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.
- [65] Scheibe F, Ostendorf L, Reincke SM, et al. Daratumumab treatment for therapy-refractory anti-CASPR2 encephalitis[J]. *J Neurol*, 2020, 267(2): 317-323.
- [66] 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.
- [67] Ellebrecht CT, Bhoj VG, Nace A, et al. Reengineering chimeric antigen receptor T cells for targeted therapy of autoimmune disease[J]. *Science*, 2016, 353(6295): 179-184.
- [68] Mackensen A, Müller F, Mougiakakos D, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus[J]. *Nat Med*, 2022, 28(10): 2124-2132.
- [69] Oh S, Mao X, Manfredo-Vieira S, et al. Precision targeting of autoantigen-specific B cells in muscle-specific tyrosine kinase myasthenia gravis with chimeric autoantibody receptor T cells[J]. *Nat Biotechnol*, 2023, 41(9): 1229-1238.
- [70] 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.
- [71] Ismail FS, Gallus M, Meuth SG, et al. Current and future roles of chimeric antigen receptor T-cell therapy in neurology: A review[J]. *JAMA Neurol*, 2025, 82(1): 93-103.
- [72] Frigault MJ, Dietrich J, Gallagher K, et al. Safety and efficacy of tisagenlecleucel in primary CNS lymphoma: a phase 1/2 clinical trial[J]. *Blood*, 2022, 139(15): 2306-2315.
- [73] Labanieh L, Mackall CL. CAR immune cells: Design principles, resistance and the next generation[J]. *Nature*, 2023, 614(7949): 635-648.
- [74] Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management[J]. *Blood*, 2016, 127(26): 3321-3330.
- [75] Hermetter C, Fazekas F, Hochmeister S. Systematic review: Syndromes, early diagnosis, and treatment in autoimmune encephalitis[J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 706.
- [76] Sharkey P, Thomas R. Immune tolerance therapies for autoimmune diseases: Shifting the goalpost to cure[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2022, 65: 102242.
- [77] Nikolopoulos D, Fotis L, Gioti O, et al. Tailored treatment strategies and future directions in systemic lupus erythematosus[J]. *Rheumatol Int*, 2022, 42(8): 1307-1319.
- [78] Fillatreau S, Sweenie CH, McGeachy MJ, et al. B cells regulate autoimmunity by provision of IL-10[J]. *Nat Immunol*, 2002, 3(10): 944-950.
- [79] 赵悦, 李磊. 奥法妥木单抗在复发型多发性硬化患者中有效性和安全性的研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2025, 42(1): 34-37.
- [80] Wu D, Qin M, Xu D, et al. A bioinspired platform for effective delivery of protein therapeutics to the central nervous system[J]. *Adv Mater*, 2019, 31(18): e1807557.

引证本文:肖雨秀,王宝洁,郭守刚. 自身免疫性脑炎的治疗:由传统迈向精准新时代[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2025, 42(6): 491-497.