

# 前沿研究与未来展望:疫苗、基因编辑和大数据 在自身免疫性脑炎中的应用

贾 燕, 郭 俊

**摘要:** 自身免疫性脑炎(AE)泛指一类由自身免疫机制介导的脑炎。发病机制复杂,临床表现多样,诊断与治疗仍面临诸多挑战。随着疫苗、基因编辑和大数据等前沿科技的发展,AE的诊疗策略迎来转型契机。疫苗在AE中展现出双重作用,一方面可预防感染,另一方面可能通过分子模拟机制诱发自身免疫反应;而新兴纳米疫苗技术则有望实现更安全高效的免疫调节。基因编辑技术,尤其是CRISPR-Cas9系统展示出靶向调节免疫细胞功能与修复神经组织的潜力,为AE未来治疗提供了精准干预的新路径。大数据技术的应用,涵盖人工智能、自然语言处理、深度学习等方面,推动AE的早期诊断与个体化治疗方案的实现。本文系统探讨了上述技术在AE中的研究进展与临床前景,旨在为AE的精准医学发展、跨学科协作与未来治疗策略提供参考与思路。

**关键词:** 自身免疫性脑炎; 疫苗; 基因编辑; 大数据

中图分类号:R742;R593.2 文献标识码:A

**Frontier research and future prospects: The application of vaccines, gene editing, and big data in autoimmune encephalitis** JIA Yan, GUO Jun. (Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710038, China)

**Abstract:** Autoimmune encephalitis (AE) refers broadly to a group of encephalitic disorders mediated by autoimmune mechanisms. AE is characterized by complex pathogeneses and diverse clinical manifestations, and there are still numerous challenges in the diagnosis and treatment of AE. With the development of frontier technologies such as vaccines, gene editing, and big data, new opportunities have emerged for transforming the diagnosis and treatment strategies for AE. Vaccines play a dual role in AE: on the one hand, they can prevent infections; on the other hand, they may trigger autoimmune responses through molecular mimicry. Emerging nanovaccine technologies are expected to achieve safer and more effective immunomodulation. Gene editing techniques, especially the CRISPR-Cas9 system, have shown potential in targeted regulation of the function of immune cells and repair of nervous tissue, which provides new pathways for precise intervention in the treatment of AE. The application of big data technologies, including artificial intelligence, natural language processing, and deep learning, has promoted the early diagnosis of AE and the development of individualized treatment regimens. This article reviews the research advances and clinical prospects of these cutting-edge technologies in AE, in order to provide insights and references for the development of precision medicine, interdisciplinary collaboration, and future treatment strategies for AE.

**Key words:** Autoimmune encephalitis; Vaccine; Gene editing; Big data

自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)泛指一大类与抗神经元自身抗体相关的脑炎<sup>[1]</sup>,迄今已证实与AE相关的抗神经元抗体有30多种,分为抗细胞表面抗原抗体和抗细胞内抗原抗体两大类,其中以抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)抗体最常见<sup>[2]</sup>。尽管AE的临床表现多种多样,但仍有一些独特的临床表型,如抗富亮氨酸胶质瘤失活1蛋白(leucine-rich, glioma-inactivated 1, LGI1)脑炎的面-臂肌张力障碍,抗接触蛋白相关蛋白2(contactin-associated protein-like 2, CASPR2)抗体相关的莫旺综合征等。AE发病机制复杂,目前尚未完全明确<sup>[3]</sup>,随着分子生物学、免疫学、计算机科学的进展,近年来对该类疾病的理解不断深化,新的治疗策略层出不穷,疫苗、基因编辑和大数据应用,为疾病诊治提供了前所未有的机遇与挑战。本文旨在探讨这些创新技术在AE中的应用及潜力,为基础与临床研究以及多学科融

合发展提供思路。

## 1 疫苗对AE的双重作用

自身免疫性疾病的病因及触发机制尚未完全阐明,疫苗成分如灭活的病毒/细菌成分、减毒的活微生物,都可能在有遗传易感性的人群中诱发自身免疫性疾病。在涵盖150多个国家的VigiBase数据库中,有29 758 737份药物不良反应报告中发现674份与“自身免疫性脑炎”有关,其中70例确诊为抗NMDAR脑炎,涉及的疫苗种类包括人乳头瘤病毒疫苗、白喉/百日咳/破伤风/脊髓灰质炎疫苗、流感疫苗、水痘-带状疱疹疫苗、肺炎球菌疾病疫苗、乙型流感嗜血杆菌疫苗、新型冠状病毒肺炎疫苗、黄热病疫苗、狂犬病疫苗、伤寒疫苗、甲型/乙型肝炎疫苗、单纯甲型肝炎和

收稿日期:2025-04-20;修订日期:2025-05-26

作者单位:(空军军医大学唐都医院神经内科,陕西 西安 710038)

通信作者:郭俊,E-mail:guojun\_81@163.com

单纯乙型肝炎疫苗等。接种疫苗后的中位发病时间为 4 d(范围 0~730 d),其中成年患者(中位年龄 25~36.5 岁)主要为接种新冠肺炎、黄热病、狂犬病、伤寒、甲型/乙型肝炎等疫苗后发病,而儿童患者(中位年龄 1.4~17.3 岁)主要为接种其他疫苗后发病<sup>[4]</sup>。一般而言,我们接种疫苗主要是为了预防感染性疾病,但理论上也有触发 AE 的风险。当疫苗中的抗原肽或表位与机体内某些自身抗原具有分子相似性时,在疫苗诱发保护性免疫应答的同时,会通过分子模拟机制对这些自身抗原产生交叉反应,从而导致自身免疫性疾病的发生<sup>[5]</sup>。

AE 的核心治疗策略是调节机体免疫系统恢复免疫耐受,最理想的效果是消除自身抗原特异性免疫应答的同时保留机体正常的免疫监视功能。近年来,纳米材料已成为提高亚单位疫苗或其他类型疫苗有效性的新型工具,其可将自身抗原封装或表面修饰在纳米颗粒上,递送到特定免疫细胞,从而诱导对这些抗原的特异性免疫耐受。纳米疫苗对 AE 在内的多种自身免疫性疾病治疗正处于动物实验阶段。但动物模型与人体免疫系统之间的差异以及临床情况的复杂性,使得动物实验结果与临床效果可能相差甚远,并且纳米疫苗的生产和保存成本很高<sup>[6]</sup>。未来,纳米疫苗有望实现安全性和有效性的有机统一,我们期待其可在 AE 治疗中的临床应用。

## 2 基因编辑在 AE 治疗中的潜能与挑战

基因编辑是一种通过在生物体 DNA 序列中引入特定变化来实现精准改造的技术,通常这一过程依赖于被称为“分子剪刀”的高精度酶来完成<sup>[7]</sup>。现阶段实现 DNA 双链发生断裂的主要工具包括锌指核酸酶(zinc finger nucleases, ZFNs)、转录激活因子样效应物(transcription activator-like effector, TALE)、转录激活因子样效应物核酸酶(transcription activator-like effector nucleases, TALENs)、成簇规律间隔短回文重复序列-相关蛋白 9(clustered regularly interspaced short palindromic repeats-associated protein 9, CRISPR-Cas9)等<sup>[8]</sup>。目前尚缺乏基因编辑技术在 AE 治疗中的研究,但在神经系统变性疾病如阿尔茨海默病、帕金森病、运动神经元病、亨廷顿病等有相关动物模型的基因治疗研究<sup>[9]</sup>。在神经系统自身免疫性疾病中亦有报道,如应用 CRISPR-Cas9 基因组编辑系统编辑人胚胎干细胞来源的少突胶质前体细胞(oligodendrocyte progenitor cell, OPC),使其对多发性硬化慢性病变释放的化学排斥物无反应,并将其移植到慢性病变的啮齿类动物模型中,与对照组相比,经过编辑的人 OPC 无论宿主年龄和移植后时间长短,均表现出更强的迁移能力和髓鞘再生能力,这对进展型多发性硬化患者的治疗具有转化意义<sup>[10]</sup>。在视神经脊髓炎谱系疾病中,基因编辑技术可以创建表达人源化水通道蛋白-4 的大鼠模型并应用于阐明视神经脊髓炎谱系疾病的病理机制,探究新的治疗策略<sup>[11]</sup>。此外也可以尝试通过对 T 细胞或

B 细胞等免疫细胞的基因进行修饰,通过调节它们的功能,从而抑制其对神经元的异常攻击,也可能通过敲除致病相关基因或纠正免疫失调机制来发挥治疗作用。因此,基因编辑技术在其他神经系统特发性炎性脱髓鞘疾病中的研究,将为其在 AE 领域的治疗提供新的可能。

近年来,基于信使核糖核酸(mRNA)的治疗策略在自身免疫性疾病中取得了一定进展。与重组蛋白和质粒 DNA 等功能性生物分子相比,mRNA 不会整合到基因组中导致插入突变,具有更高的安全性和治疗优势<sup>[12]</sup>,一些基于 mRNA 的治疗策略如在缺乏共刺激信号情况下应用自身抗原进行治疗性疫苗接种、借助工程化抗原受体清除自身反应性淋巴细胞、扩增调节性 T 细胞,借助抗炎细胞因子减轻炎症等均在临床前研究中显示出可靠结果<sup>[13]</sup>。虽然目前尚未开展基于 mRNA 治疗 AE 的相关研究,但这种策略未来有可能作为 AE 精准治疗的一种有效手段。尽管基因编辑展现出了较好的治疗潜能,但临床推广仍面临着伦理及安全问题。确保编辑过程的精准性与可控性、防止潜在的意外效应,是推动其临床转化过程中必须解决的核心问题。

## 3 大数据赋能 AE 精准诊疗与长期管理

大数据技术通过采集、存储、处理并分析来自临床资料、影像学、电生理和基因组等方面海量数据,通过大语言模型与知识图谱、数字孪生等融合,从而实现疾病的早期诊断与精准治疗。由于 AE 与感染性脑炎(infectious encephalitis, IE)的核心症状有重叠,而且大约 50% 的 AE 患者抗神经元抗体检测阴性,因此 AE 和可能的 AE 早期诊断存在挑战。而自然语言处理(natural language processing, NLP)是语言学、计算机科学和人工智能的一个子领域。有国内研究团队通过采集脑炎患者的典型临床症状、脑脊液、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)以及脑电图等辅助检查结果,对比了 4 种模型:词袋模型(bag of words, BoW)的朴素贝叶斯分类器(Naïve Bayesian classifier, NBC)、词频-逆文档频率(term frequency-inverse document frequency, TF-IDF)的 NBC、BoW 的支持向量机(support vector machine, SVM)、TF-IDF 的支持向量机对比发现,BoW+NBC 模型表现最好,对早期 AE 诊断准确率为 84.5% (95%CI 为 74.0%~92.0%),敏感度为 86.7% (95%CI 为 69.3%~96.2%),特异度为 82.9% (95%CI 为 67.9%~92.8%)<sup>[14]</sup>,与传统 Graus 诊断标准<sup>[15]</sup>相比更为高效。该团队目前自然语言处理研究主要为 Transformer 模型(如 BERT)所主导,未来计划纳入更大样本 AE 临床资料,采用更先进的基于 BERT 的 Transformer 模型(例如 RoBERTa、ELECTRA),或者针对特定领域优化的专用模型(例如 MacBERT、BioBERT)作为预训练模型<sup>[14]</sup>,以期进一步提升 AE 及可能的 AE 早期诊断效率,减少误诊漏诊,从而早诊早治改善患者预后。目前应用人工智能的深度学

习模型,如卷积神经网络模型在AE影像学研究中广泛应用。用从多序列MRI中提取的影像特征,尤其是海马区出现的特异性损伤,可作为AE诊断参考的重要区域,能够准确识别AE。融合模型在识别AE、单纯疱疹病毒性脑炎和健康对照方面的诊断分类准确性和敏感性平均优于经过培训的放射科医生,这可显著提高放射科医生检测脑炎时的诊断效率。但是仍需要更多大样本的多中心研究<sup>[16]</sup>。

国际同行目前利用深度学习和神经网络构建的AutoimmuneEncephNet平台可通过大量包含临床特征、影像资料及实验室检查结果的患者数据进行训练,增强其在疾病早期识别与诊断方面的准确性。EncephalitisRiskAI模型是一种预测工具,用于评估个体患AE的易感性。利用既往患者数据库进行风险评估,采用先进的数据挖掘技术,以发现与AE相关的独特免疫特征。NeuroradiologyAI是一种聚焦于神经影像数据分析的AI工具,应用深度学习算法可识别由AE引发的神经结构微小变化。OptiX是一个人工智能平台,旨在为AE患者制定个体化治疗策略,该系统综合评估患者的个体特征、治疗反应及潜在副作用,提供优化的治疗建议<sup>[17]</sup>。免疫基因组学技术整合了免疫学和基因组学数据,旨在更好地理解AE的遗传基础,利用机器学习发现了该疾病的遗传指标<sup>[18]</sup>。TelemedicineDX利用远程医疗和人工智能,以促进AE的早期检测和远程会诊。EMRData-Fusion是一种将患者的健康数据和可穿戴设备信息与电子病历相结合的技术,利用数据挖掘和人工智能分析收集到的数据,从发病之初便优化诊断和治疗策略。EthicalAlcare则探讨了利用人工智能诊断和治疗AE的伦理道德原则<sup>[19]</sup>。AI-Enhanced EncephaloCare模型优化了AE的诊断和治疗,它将数据挖掘、人工智能和数学建模相结合,提高了精准诊断效率,并可为每个患者制定个体化护理方案,为AE的诊疗护理树立了新标杆<sup>[17]</sup>。

#### 4 前景与展望

对于AE的早期高效诊断与精准靶向治疗,实现疫苗、基因编辑和大数据等前沿技术的临床应用,使得神经科学、免疫学、分子生物学、遗传学和计算科学等学科融合、跨领域通力协作势在必行。未来,若能在临幊上实现疫苗、基因编辑和大数据技术的协同应用,将使AE的治疗从单一的药物治疗转变为多手段综合干预,将对该疾病长期管理中的高危人群筛查、早期及时诊断、个体化治疗策略、精准防控复发、提高生活质量等带来突破性进展。

**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:**贾燕负责文献收集、拟定写作思路、论文撰写;郭俊负责论文框架设计、指导撰写论文、修改论文并最后定稿。

#### 〔参考文献〕

- [1] Dalmau J, Graus F. Antibody-mediated encephalitis[J]. N Engl J Med, 2018, 378(9): 840-851.
- [2] Yu Y, Wu Y, Cao X, et al. The clinical features and prognosis of anti-NMDAR encephalitis depends on blood brain barrier integrity [J]. Mult Scler Relat Disord, 2021, 47: 102604.
- [3] 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.
- [4] Martin S, Azzouz B, Morel A, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis and vaccination: A disproportionality analysis[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 940780.
- [5] Bakhtadze S, Lim M, Craiu D, et al. Vaccination in acute immune-mediated/inflammatory disorders of the central nervous system [J]. Eur J Paediatr Neurol, 2021, 34: 118-122.
- [6] Tang Y, Li L. The application of nanovaccines in autoimmune diseases[J]. Int J Nanomedicine, 2024, 19: 367-388.
- [7] Maeder ML, Gersbach CA. Genome-editing technologies for gene and cell therapy[J]. Mol Ther, 2016, 24(3): 430-446.
- [8] Gaj T, Gersbach CA, Barbas CF 3rd. ZFN, TALEN, and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering[J]. Trends Biotechnol, 2013, 31(7): 397-405.
- [9] Singh M, Singh SP, Yadav D, et al. Targeted delivery for neurodegenerative disorders using gene therapy vectors: Gene next therapeutic goals[J]. Curr Gene Ther, 2021, 21(1): 23-42.
- [10] Wagstaff LJ, Bestard-Cuche N, Kaczmarek M, et al. CRISPR-edited human ES-derived oligodendrocyte progenitor cells improve remyelination in rodents[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 8570.
- [11] Namatame C, Abe Y, Miyasaka Y, et al. Humanized-aquaporin-4-expressing rat created by gene-editing technology and its use to clarify the pathology of neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(15): 8169.
- [12] Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, et al. mRNA vaccines—A new era in vaccinology[J]. Nat Rev Drug Discov, 2018, 17(4): 261-279.
- [13] Deyhimfar R, Izady M, Shoghi M, et al. The clinical impact of mRNA therapeutics in the treatment of cancers, infections, genetic disorders, and autoimmune diseases [J]. Heliyon, 2024, 10(5): e26971.
- [14] Zhao Y, Ren B, Yu W, et al. Construction of an assisted model based on natural language processing for automatic early diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. Neurol Ther, 2022, 11(3): 1117-1134.
- [15] Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis [J]. Lancet Neurol, 2016, 15(4): 391-404.
- [16] Xiang Y, Zeng C, Liu B, et al. Deep learning-enabled identification of autoimmune encephalitis on 3D multi-sequence MRI[J]. J Magn Reson Imaging, 2022, 55(4): 1082-1092.
- [17] Natrayan L, Ali HM, Kaliappan S, et al. Data mining and AI for early diagnosis and treatment optimization in autoimmune encephalitis [C]. 2023 IEEE International Conference on ICT in Business Industry & Government (ICTBIG). December 8-9, 2023, Indore, India. IEEE, 2023: 1-6.
- [18] Yap R, Del Rosario E, et al. An FPGA library based design of variable CNN weight compression using resizable K-means clustering[J]. Int J Emerg Technol Eng, 2022, 12(12): 84-93.
- [19] Tiwari V, Tiwari B. A data driven multi-layer framework of pervasive information computing system for eHealthcare [J]. Int J E Health Med Commun, 2019, 10(4): 66-85.

引证本文:贾 燕,郭 俊. 前沿研究与未来展望:疫苗、基因编辑和大数据在自身免疫性脑炎中的应用[J]. 中风与神经疾病杂志,2025, 42(6):498-500.