

抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎 相关细胞因子的研究进展

郑雅心 综述 蒋莉 审校

(重庆医科大学附属儿童医院神经内科/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/
儿童发育疾病研究教育部重点实验室/儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[摘要] 抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)脑炎为一类中枢神经系统自身免疫炎症性疾病,目前对其免疫机制知之甚少。脑脊液中除抗NMDAR抗体检测外,缺乏与疾病相关标志物,导致部分患者延误诊治。为此,近年针对细胞因子的研究不断增加,旨在评价其是否可作为新型生物标志物对疾病进行评估并协助诊治。现有研究表明部分细胞因子与抗NMDAR脑炎疾病进程可能相关,故该文就抗NMDAR脑炎相关细胞因子研究进展进行综述。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25(3): 321-327]

[关键词] 抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎; 细胞因子; 标志物; 儿童

Recent research on cytokines associated with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis

ZHENG Ya-Xin, JIANG Li. Department of Neurology, Children's Hospital of Chongqing Medical University/National Clinical Research Center for Child Health and Disorders/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China (Jiang L, Email: lijia@hospital.cqmu.edu.cn)

Abstract: Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis is an autoimmune inflammatory disease of the central nervous system, and little is known about its immune mechanism at present. There is a lack of disease-related biomarkers in cerebrospinal fluid except anti-NMDAR antibody, which leads to delayed diagnosis and treatment in some patients. Therefore, there has been an increasing number of studies on related cytokines in recent years to assess whether they can be used as new biomarkers for evaluating disease conditions and assisting diagnosis and treatment. Current studies have shown that some cytokines may be associated with the progression of anti-NMDAR encephalitis, and this article reviews the research advances in such cytokines associated with anti-NMDAR encephalitis.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(3): 321-327]

Key words: Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis; Cytokine; Biomarker; Child

抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)脑炎是一类由机体针对神经元表面NMDAR产生自身抗体所致的大脑神经系统疾病,好发于儿童及青年女性^[1]。患者常表现出以精神行为异常、言语障碍、惊厥发作为主的多种症状,虽80%~90%的患者经及时治疗预后良好,但严重者仍可能出现中枢性低通气甚至死亡,遗留长期功能障碍^[2-3]。迄今,抗

NMDAR脑炎的诊断主要依靠临床表现及脑脊液中抗NMDAR抗体的检测,探寻更多的生物标志物来辅助诊断及评估病情,并进一步拓展免疫靶向治疗,有利于疾病诊治、改善预后。诸多研究表明,部分细胞因子可在不同程度反映抗NMDAR脑炎临床特征及疾病发展情况,且与预后相关。据此,该文对近年抗NMDAR脑炎相关细胞因子研究进行综述。

[收稿日期] 2022-11-23; [接受日期] 2023-01-05

[作者简介] 郑雅心,女,硕士研究生。

[通信作者] 蒋莉,女,教授,主任医师。Email: lijia@hospital.cqmu.edu.cn。

1 抗 NMDAR 脑炎的免疫发病机制

NMDAR 是一类位于神经元表面的离子型谷氨酸受体，在突触传递、学习记忆及行为中起重要作用^[4]。抗 NMDAR 脑炎相关免疫机制尚未完全明确，已知的疾病触发因素为肿瘤及病毒感染^[5-6]。Dalmau^[7]推测，部分肿瘤细胞异常表达的 NMDAR 或由于病毒感染所致神经元破坏释放的 NMDAR 被作为抗原呈递至免疫系统，在抗原呈递细胞及 CD4⁺T 细胞的共同作用下，B 细胞被激活分化进而产生抗体。抗 NMDAR 抗体可在鞘内合成，也可由外周合成后通过受损的血脑屏障到达中枢，导致神经元表面 NMDAR 交联、内化，使 NMDAR 密度降低^[8]，损害突触可塑性及 NMDAR 功能，引发神经精神症状。Zrzavy 等^[9]通过尸检发现抗 NMDAR 脑炎患者脑组织中的炎症浸润主要由基底节、海马等区域的记忆 B 细胞、浆细胞及部分 T 细胞组

成，此外动物模型同样证实 B 细胞反应可引发与 NMDAR 相关的临床症状^[10]。可见抗 NMDAR 脑炎相关免疫机制主要以体液免疫为主，细胞免疫则起辅助、促进体液免疫的作用。

2 抗 NMDAR 脑炎相关细胞因子

细胞因子是一类具有广泛生物学活性的细胞间信号蛋白，包括白细胞介素（interleukin, IL）、趋化因子家族、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor, TNF）家族等多种类型。在自身免疫反应过程中，部分细胞因子可通过介导炎症细胞增殖分化，增强自身免疫级联效应^[11]，也可以趋化免疫细胞至炎症部位，加速炎症发生^[12]。近年来研究者发现抗 NMDAR 脑炎患者体内常出现各类细胞因子表达水平异常，从而使相关细胞因子成为研究热点。相关细胞因子免疫网络具体如图 1。

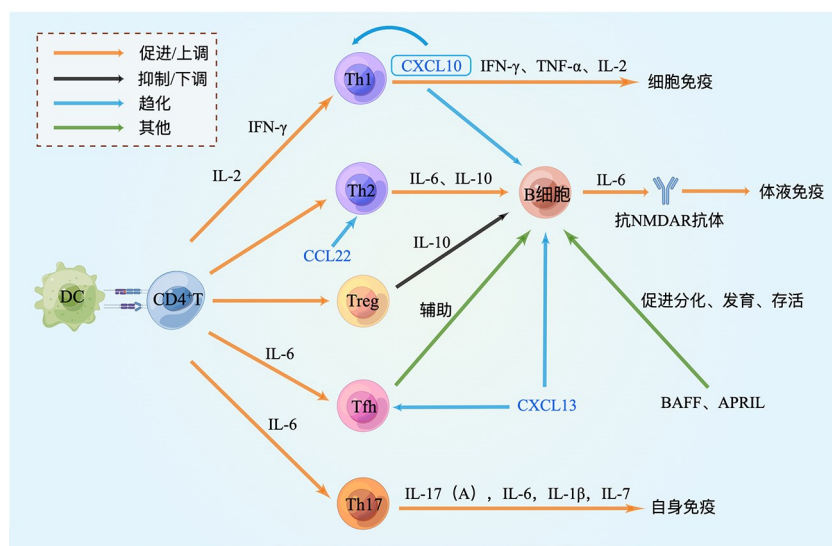


图 1 抗 NMDAR 脑炎相关细胞因子免疫网络 [NMDAR] N-甲基-D-天冬氨酸受体；[DC] 树突状细胞；[Th] 辅助性 T 细胞；[Treg] 调节性 T 细胞；[Th] 滤泡辅助性 T 细胞；[IL] 白细胞介素；[IFN] 干扰素；[TNF] 肿瘤坏死因子；[CXCL] CXC 趋化因子；[CCL22] C-C 基序趋化因子 22；[BAFF] B 细胞活化因子；[APRIL] 增殖诱导配体。本图由 Figdraw 绘制。

2.1 IL-6

IL-6 由巨噬细胞及各类淋巴细胞产生，是体内重要的促炎因子，能诱导初始 CD4⁺T 细胞分化为辅助性 T 细胞 17（helper T cell 17, Th17），调节 Th17/调节性 T 细胞（regulatory T cell, Treg）轴平衡，促进效应 T 细胞的发育，刺激浆细胞产生抗体，并促进长寿命浆细胞的存活，使抗体持续生成^[13]。核因子-κB（nuclear factor-κB, NF-κB）与炎症及免疫反应密切相关，信号转导与转录激活

因子 3（signal transducer and activator of transcription 3, STAT3）是 IL-6 作用的靶点，研究显示 STAT3 与 NF-κB 之间可能存在一定协同作用，导致 NF-κB 过度激活而产生一系列炎症因子，产生的 IL-6 通过 STAT3 信号通路发挥促炎作用，再次激活 NF-κB，使炎症持续发生^[14]。

Haramati 等^[15]研究证实血清 IL-6 水平可以作为视神经脊髓炎谱系疾病的标志物。同样，Li 等^[16]发现抗 NMDAR 脑炎患者急性期脑脊液 IL-6

水平明显升高,且治疗后随病情缓解下降。另有研究证实患者急性期脑脊液 IL-6 水平与临床症状严重程度呈正相关^[17],均提示 IL-6 可能与疾病活动相关。Wang 等^[18]将 IL-6 经侧脑室输注给抗 NMDAR 脑炎模型大鼠,发现输注后大鼠 NMDAR 介导的兴奋性突触后电位波幅较前降低,并伴有学习能力的进一步受损,说明 IL-6 可对突触可塑性及记忆产生一定影响。托珠单抗为一类针对 IL-6 受体的单克隆抗体,研究发现在 78 例抗 NMDAR 脑炎患者中,联合托珠单抗治疗的患者,比仅应用常规一线加二线免疫治疗患者的半年及一年预后更好,且早期联合使用者临床改善更好^[19],说明托珠单抗针对 IL-6 进行抗 NMDAR 脑炎治疗具有一定有效性。对抗 NMDAR 脑炎患者,或许可以标准化脑脊液 IL-6 水平,作为评估病情及治疗反应的标志物,并继续探索相关靶向免疫治疗应用于临床。

2.2 IL-17

IL-17 是 CD4⁺T 辅助细胞亚群的标志性细胞因子,其家族包含 IL-17 (A~F),主要由 Th17 分泌,能够增强中性粒细胞、巨噬细胞等炎症细胞聚集并加快其发育^[20],调节淋巴细胞的生长分化,增强炎症分子等表达,与自身免疫性疾病相关。

Regen 等^[21]发现 IL-17A/F 缺乏的小鼠对实验性自身免疫性脑脊髓炎的易感性下降。临床上也有研究显示 IL-17 与抗 NMDAR 脑炎疾病活动、严重程度、复发及预后相关。研究发现 60 例抗 NMDAR 脑炎患者的急性期脑脊液 IL-17 水平较对照组明显升高,且脑脊液 IL-17 高水平患者随访时常表现出更严重的功能损害,此外有 70% 的复发患者脑脊液 IL-17 水平再次升高^[22]。Peng 等^[23]研究也证实抗 NMDAR 脑炎患者急性期症状严重程度与脑脊液 IL-17 水平呈正相关,且该水平在恢复期明显降低。IL-17 能促进基质金属蛋白酶-3 的激活,进而刺激相关酶的分泌来破坏血脑屏障^[24],可能与抗 NMDAR 脑炎的发生相关。临床上或可进行更大样本的研究,探求 IL-17 的生物标志物潜能。针对 IL-17A 的司库奇尤单抗等单克隆抗体对银屑病^[25]等自身免疫性疾病有一定疗效,或许可成为抗 NMDAR 脑炎免疫治疗的新靶点。

2.3 IL-10

IL-10 主要由 Th2 及 Treg 分泌,是体内重要的抗炎因子,可激活细胞内 Janus 激酶 1,进一步活化 STAT3,促进相关基因的激活来产生炎症阻断信号^[26],还可通过抑制抗原呈递细胞表面主要组织

相容性复合物的表达阻碍呈递过程,并可抑制 T 细胞亚群细胞因子增殖,降低 IL-6、TNF- α 等促炎细胞因子的表达,抑制免疫反应^[27]。近年来研究称,IL-10 除强大的抗炎效应外,还具有一定促炎作用,可促进 B 细胞存活、增殖及抗体产生^[28],并促进 CD8⁺T 细胞的扩增,增强抗肿瘤免疫效应^[29]等。

在中枢神经系统中,研究发现 CD4⁺T 细胞衍生的 IL-10 可促进实验性自身免疫性脑脊髓炎的发生,还能够作用于效应 T 细胞并促进其存活,增强自身免疫炎症反应^[30]。Liu 等^[17]发现抗 NMDAR 脑炎患者急性期脑脊液 IL-10 水平明显升高,且与症状严重程度呈正相关。但另一项研究在 6 个月随访中发现该水平与预后没有显著相关性^[31]。以上表明,抗 NMDAR 脑炎患者体内可能存在 IL-10 异常的分泌,但 IL-10 对疾病的作用机制尚未完全明确。或许 IL-10 可反映疾病的活动性及严重程度,但还需更多研究验证。

2.4 趋化因子 13

趋化因子 (C-X-C motif chemokine ligand, CXCL) 13 主要由树突状细胞和基质细胞产生,与其特异性受体结合后,可趋化 B 细胞至炎症反应部位,刺激滤泡辅助性 T 淋巴细胞的归巢,促进 B 细胞的活化和抗体合成^[32],在 B 细胞的诱导、分化和调节中发挥作用。还可招募 B 细胞至脑脊液中^[33],增强中枢炎症及自身免疫反应。

据报道,成人^[34]及儿童^[35]神经系统莱姆病患者的脑脊液 CXCL13 具有一定特异性及诊断价值。高浓度的脑脊液 CXCL13 也被证实与多发性硬化疾病活动及复发相关^[36]。在抗 NMDAR 脑炎中,Li 等^[37]通过高通量蛋白质组学研究证实急性期患者脑脊液 CXCL13 水平与症状严重程度呈正相关。另有前瞻性研究发现在 167 例抗 NMDAR 脑炎患者中,70% 的患者急性期脑脊液 CXCL13 水平显著升高,且其高水平常提示后续疗效欠佳,随访的复发患者中 50% 伴随脑脊液 CXCL13 再次升高,同时通过脑活检发现部分患者脑组织中 CXCL13 的表达,提示 CXCL13 与鞘内抗体合成相关^[38]。针对儿童抗 NMDAR 脑炎患者,Kothur 等^[39]研究发现急性期其脑脊液 CXCL13 水平明显升高,与症状严重程度呈正相关。Liu 等^[40]也证实对流行性乙型脑炎后继发抗 NMDAR 脑炎的儿童患者,脑脊液 CXCL13 水平在脑炎症状出现后明显升高。Pilz 等^[41]通过实验得出血清中的 CXCL13 即使在血脑屏障严重损害情况下,也不会从血液进入脑脊液

的结论，提示了 CXCL13 作为中枢神经系统炎症标志物的可能性。可见，CXCL13 可能通过趋化记忆 B 细胞、浆细胞等至中枢神经系统，促进鞘内自身抗体的合成及分泌，与抗 NMDAR 脑炎发生发展相关。

2.5 CXCL10

CXCL10 是由单核巨噬细胞等多种细胞分泌的一类趋化因子，其配体主要由效应 T 细胞产生，并在效应 T 细胞、B 细胞等表面表达。研究表明 CXCL10 与其配体结合后激活下游信号通路，招募效应细胞至炎症部位，并促进干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、TNF 等促炎因子产生，进一步刺激 CXCL10 分泌形成正反馈，导致炎症持续发生^[42]。

已有研究证实儿童多发性硬化患者脑脊液 CXCL10 水平在疾病早期显著升高^[43]。同样，研究发现在 11 例抗 NMDAR 脑炎儿童患者中，7 例患儿急性期脑脊液 CXCL10 水平明显升高，脑脊液高 CXCL10 水平也常提示更严重的急性期症状及远期残疾，且在复发的 3 例患儿中，2 例患儿脑脊液 CXCL10 水平再次升高^[39]。吕遐等^[44]也发现患者急性期脑脊液 CXCL10 水平与症状严重程度呈正相关，但急性期与恢复期该水平差异无统计学意义。CXCL10 可一定程度反映抗 NMDAR 脑炎疾病严重程度、预后及复发等情况，该机制可能通过介导 Th1 相关细胞免疫，辅助体液免疫、促进相关细胞因子的产生来增强炎症反应实现。

2.6 B 细胞活化因子/增殖诱导配体

B 细胞活化因子 (B cell activating factor, BAFF) 与增殖诱导配体 (a proliferation inducing ligand, APRIL) 同属 TNF 超家族成员，主要由树突状细胞、单核细胞等分泌。BAFF 和 APRIL 均具有跨膜激活剂及钙调亲环素配体相互作用分子、B 细胞成熟抗原两个共同受体，此外 BAFF 还具有第三个 BAFF 受体。BAFF 及 APRIL 通过与上述受体结合，在 B 细胞分化成熟及抗体产生的不同阶段起作用。BAFF 受体主要促进未成熟 B 细胞的成熟及分化^[45]，而跨膜激活剂及钙调亲环素配体相互作用分子则主要表达于记忆 B 细胞并可调控 B 细胞增殖^[46]，B 细胞成熟抗原可作用于浆细胞、促进长寿浆细胞的存活，持续产生抗体^[47]。

Baert 等^[48]证实 APRIL 可介导多发性硬化小鼠模型中的星形胶质细胞产生 IL-10，从而抑制 T 细胞增殖及炎症因子分泌。此外，研究称 BAFF 与其受体结合，可在 B 细胞系中诱导核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 炎症小体的激活，增强炎症反

应^[49]。Deng 等^[50]研究表示，急性期抗 NMDAR 脑炎患者脑脊液中的 BAFF 和 APRIL 水平较对照组显著升高，且两者之间呈正相关，经过平均 (26 ± 18) 个月随访后发现，急性期脑脊液 BAFF 及 APRIL 水平较高的患者预后较差，但恢复期与急性期相比，二者水平差异无统计学意义。BAFF 及 APRIL 可能主要通过促进体液免疫发挥作用，与抗 NMDAR 脑炎疾病活动、预后相关。贝利尤单抗作为针对 BAFF 的单克隆抗体，对系统性红斑狼疮的疗效已有报道^[51]，但目前还罕有研究证实其在抗 NMDAR 脑炎中的作用，或许可以成为后续研究的一个方向。

2.7 其他细胞因子

除上述细胞因子外，尚有研究表明脑脊液中 IL-7、IL-1 β 、TNF- α 、IFN- γ 、IL-2、C-C 基序趋化因子 22 等细胞因子均与抗 NMDAR 脑炎具有一定临床相关性，具体见表 1。

表 1 抗 NMDAR 脑炎脑脊液细胞因子水平与临床关系

细胞轴	细胞因子	发现	参考文献
Th17	IL-6	急性期升高	[16, 22-23, 31, 39]
		临床严重程度	[17, 23]
	IL-17(A)	急性期升高	[17, 22-23]
		临床严重程度	[23]
		治疗反应有限、复发、不良预后	[22]
	IL-7	急性期升高	[17]
	IL-1 β	急性期升高	[22-23]
Treg	IL-10	急性期升高	[16-17, 31, 39]
		临床严重程度	[17]
Th1	CXCL10	急性期升高	[17, 39, 44]
		临床严重程度	[17, 39, 44]
		复发、不良预后	[39]
	TNF- α	急性期升高	[16-17, 31, 39]
	IFN- γ	急性期升高	[17]
	IL-2	急性期升高	[17]
Th2	CCL22	急性期升高、临床严重程度	[17]
B 细胞	CXCL13	急性期升高	[17, 22, 37-40, 44]
		症状严重程度	[37, 39]
		治疗反应有限	[38]
		复发、不良预后	[38-39]
	BAFF/APRIL	急性期升高、不良预后	[50]

注：[Th] 辅助性 T 细胞；[Treg] 调节性 T 细胞；[Th] 滤泡辅助性 T 细胞；[IL] 白细胞介素；[IFN] 干扰素；[TNF] 肿瘤坏死因子；[CXCL] CXC 趋化因子；[CCL22] C-C 基序趋化因子 22；[BAFF] B 细胞活化因子；[APRIL] 增殖诱导配体。

3 总结及展望

综上,抗NMDAR脑炎是一类由多种细胞因子参与的自身免疫反应,虽然已发现部分细胞因子可以在不同程度反映疾病的活动度及预后等情况,但已有相关细胞因子尚缺乏特异性,且针对同一细胞因子的不同研究结论仍存在一定的争议,细胞因子在抗NMDAR脑炎中的具体作用机制及其相互作用尚未完全明确。此外,针对儿童抗NMDAR脑炎相关细胞因子研究仍较欠缺。后续需要进行更完善的研究来判断这些细胞因子在抗NMDAR脑炎中的作用,并从整体水平出发研究细胞因子之间的联系,以期更好地阐述抗NMDAR脑炎的免疫机制,协助临床诊治。大型随机对照试验及队列研究也有利于对相关靶向药物进行疗效及风险性评估,为新型免疫治疗的应用提供依据。

利益冲突声明:所有作者均声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(11): 1045-1057. PMID: 31326280. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30244-3.
- [2] Li X, Hou C, Wu WL, et al. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in southern China: analysis of 111 cases[J]. *J Neuroimmunol*, 2021, 352: 577479. PMID: 33486307. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2021.577479.
- [3] Xu X, Lu Q, Huang Y, et al. Anti-NMDAR encephalitis: a single-center, longitudinal study in China[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 7(1): e633. PMID: 31619447. PMCID: PMC6857906. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000633.
- [4] Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, et al. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function[J]. *Pharmacol Rev*, 2010, 62(3): 405-496. PMID: 20716669. PMCID: PMC2964903. DOI: 10.1124/pr.109.002451.
- [5] Bost C, Chanson E, Picard G, et al. Malignant tumors in autoimmune encephalitis with anti-NMDA receptor antibodies[J]. *J Neurol*, 2018, 265(10): 2190-2200. PMID: 30003358. DOI: 10.1007/s00415-018-8970-0.
- [6] Armangué T, Spatola M, Vlasea A, et al. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(9): 760-772. PMID: 30049614. PMCID: PMC6128696. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30244-8.
- [7] Dalmau J. NMDA receptor encephalitis and other antibody-mediated disorders of the synapse: the 2016 Cotzias lecture[J]. *Neurology*, 2016, 87(23): 2471-2482. PMID: 27920282. PMCID: PMC5177671. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003414.
- [8] Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, et al. Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(17): 5866-5875. PMID: 20427647. PMCID: PMC2868315. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0167-10.2010.
- [9] Zrzavy T, Endmayr V, Bauer J, et al. Neuropathological variability within a spectrum of NMDAR-encephalitis[J]. *Ann Neurol*, 2021, 90(5): 725-737. PMID: 34562035. DOI: 10.1002/ana.26223.
- [10] Wagnon I, Hélie P, Bardou I, et al. Autoimmune encephalitis mediated by B-cell response against N-methyl-D-aspartate receptor[J]. *Brain*, 2020, 143(10): 2957-2972. PMID: 32893288. DOI: 10.1093/brain/awaa250.
- [11] Chetaille Nézonet AL, Poubelle PE, Pelletier M. The evaluation of cytokines to help establish diagnosis and guide treatment of autoinflammatory and autoimmune diseases[J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 108(2): 647-657. PMID: 32040246. DOI: 10.1002/JLB.5MR0120-218RRR.
- [12] Pan Z, Zhu T, Liu Y, et al. Role of the CXCL13/CXCR5 axis in autoimmune diseases[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 850998. PMID: 35309354. PMCID: PMC8931035. DOI: 10.3389/fimmu.2022.850998.
- [13] Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2014, 6(10): a016295. PMID: 25190079. PMCID: PMC4176007. DOI: 10.1101/cshperspect.a016295.
- [14] Alawdi SH, El-Denshary ES, Safar MM, et al. Neuroprotective effect of nanodiamond in Alzheimer's disease rat model: a pivotal role for modulating NF- κ B and STAT3 signaling[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(3): 1906-1918. PMID: 26897372. DOI: 10.1007/s12035-016-9762-0.
- [15] Haramati A, Rechtman A, Zveik O, et al. IL-6 as a marker for NMOSD disease activity[J]. *J Neuroimmunol*, 2022, 370: 577925. PMID: 35810527. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2022.577925.
- [16] Li Q, Chen J, Yin M, et al. High level of soluble CD146 in cerebrospinal fluid might be a biomarker of severity of anti-N-methyl-D-Aspartate receptor encephalitis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 680424. PMID: 34220828. PMCID: PMC8245058. DOI: 10.3389/fimmu.2021.680424.
- [17] Liu J, Liu L, Kang W, et al. Cytokines/chemokines: potential biomarkers for non-paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 582296. PMID: 33408682. PMCID: PMC7779630. DOI: 10.3389/fneur.2020.582296.
- [18] Wang X, Ma C, Liu CY, et al. Neuronal NMDAR currents of the hippocampus and learning performance in autoimmune anti-NMDAR encephalitis and involvement of TNF- α and IL-6[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 684. PMID: 31297084. PMCID: PMC6607466. DOI: 10.3389/fneur.2019.00684.
- [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. PMID: 32880854. PMCID: PMC8116457. DOI: 10.1007/s13311-020-00921-7.
- [20] Veldhoen M. Interleukin 17 is a chief orchestrator of immunity[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(6): 612-621. PMID: 28518156. DOI: 10.1038/ni.3742.
- [21] Regen T, Isaac S, Amorim A, et al. IL-17 controls central nervous system autoimmunity through the intestinal microbiome[J]. *Sci Immunol*, 2021, 6(56): eaaz6563. PMID: 33547052. DOI: 10.1126/sciimmunol.aaz6563.
- [22] Zeng C, Chen L, Chen B, et al. Th17 cells were recruited and accumulated in the cerebrospinal fluid and correlated with the poor prognosis of anti-NMDAR encephalitis[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2018, 50(12): 1266-1273. PMID: 30418472. DOI: 10.1093/abbs/gmy137.
- [23] Peng Y, Liu B, Pei S, et al. Higher CSF levels of NLRP3 inflammasome is associated with poor prognosis of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 905. PMID: 31214158. PMCID: PMC6554706. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00905.
- [24] Balasa R, Bianca C, Septimiu V, et al. The matrix metalloproteinases panel in multiple sclerosis patients treated with natalizumab: a possible answer to natalizumab non-responders[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2018, 17(6): 464-472. PMID: 29968546. DOI: 10.2174/1871527317666180703102536.
- [25] Reich K, Warren RB, Lebwohl M, et al. Bimekizumab versus secukinumab in Plaque Psoriasis[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(2): 142-152. PMID: 33891380. DOI: 10.1056/NEJMoa2102383.
- [26] Murray PJ. Understanding and exploiting the endogenous interleukin-10/STAT3-mediated anti-inflammatory response[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2006, 6(4): 379-386. PMID: 16713356. DOI: 10.1016/j.coph.2006.01.010.
- [27] Mege JL, Meghari S, Honstetter A, et al. The two faces of interleukin 10 in human infectious diseases[J]. *Lancet Infect Dis*, 2006, 6(9): 557-569. PMID: 16931407. DOI: 10.1016/S1473-3099(06)70577-1.
- [28] Xin G, Zander R, Schauder DM, et al. Single-cell RNA sequencing unveils an IL-10-producing helper subset that sustains humoral immunity during persistent infection[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 5037. PMID: 30487586. PMCID: PMC6261948. DOI: 10.1038/s41467-018-07492-4.
- [29] Qiao J, Liu Z, Dong C, et al. Targeting tumors with IL-10 prevents dendritic cell-mediated CD8⁺ T cell apoptosis[J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(6): 901-915.e4. PMID: 31185213. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.05.005.
- [30] Yorgev N, Bedke T, Kobayashi Y, et al. CD4⁺ T-cell-derived IL-10 promotes CNS inflammation in mice by sustaining effector T cell survival[J]. *Cell Rep*, 2022, 38(13): 110565. PMID: 35354043. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.110565.
- [31] Peng Y, Zheng D, Zhang X, et al. Cell-Free mitochondrial DNA in the CSF: a potential prognostic biomarker of anti-NMDAR encephalitis[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 103. PMID: 30792710. PMCID: PMC6375341. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00103.
- [32] Sáez de Guinoa J, Barrio L, Mellado M, et al. CXCL13/CXCR5 signaling enhances BCR-triggered B-cell activation by shaping cell dynamics[J]. *Blood*, 2011, 118(6): 1560-1569. PMID: 21659539. DOI: 10.1182/blood-2011-01-332106.
- [33] Harrer C, Otto F, Pilz G, et al. The CXCL13/CXCR5-chemokine axis in neuroinflammation: evidence of CXCR5+CD4 T cell recruitment to CSF[J]. *Fluids Barriers CNS*, 2021, 18(1): 40. PMID: 34446066. PMCID: PMC8390062. DOI: 10.1186/s12987-021-00272-1.
- [34] Eckman EA, Clausen DM, Herdt AR, et al. Specificity and diagnostic utility of cerebrospinal fluid CXCL13 in Lyme neuroborreliosis[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 72(10): 1719-1726. PMID: 32221538. DOI: 10.1093/cid/ciaa335.
- [35] Barstad B, Henningsson AJ, Tveitnes D, et al. Cerebrospinal fluid cytokines and chemokines in children with Lyme neuroborreliosis; pattern and diagnostic utility[J]. *Cytokine*, 2020, 130: 155023. PMID: 32199247. DOI: 10.1016/j.cyto.2020.155023.
- [36] Lucchini M, De Arcangelis V, Piro G, et al. CSF CXCL13 and chitinase 3-like-1 levels predict disease course in relapsing multiple sclerosis[J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(1): 36-50. PMID: 36215027. PMCID: PMC9758105. DOI: 10.1007/s12035-022-03060-6.
- [37] Li Y, Yang K, Zhang F, et al. Identification of cerebrospinal fluid biomarker candidates for anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: high-throughput proteomic investigation[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 971659. PMID: 36389787. PMCID: PMC9643472. DOI: 10.3389/fimmu.2022.971659.
- [38] Leypoldt F, Höftberger R, Titulaer MJ, et al. Investigations on CXCL13 in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a potential biomarker of treatment response[J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72(2): 180-186. PMID: 25436993. PMCID: PMC4836910. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.2956.
- [39] Kothur K, Wienholt L, Mohammad SS, et al. Utility of CSF cytokine/chemokines as markers of active intrathecal inflammation: comparison of demyelinating, anti-NMDAR and enteroviral encephalitis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(8): e0161656. PMID: 27575749. PMCID: PMC5004915. DOI: 10.1371/journal.pone.0161656.
- [40] Liu B, Liu J, Sun H, et al. Autoimmune encephalitis after Japanese encephalitis in children: a prospective study[J]. *J Neurol Sci*, 2021, 424: 117394. PMID: 33773410. DOI: 10.1016/j.jns.2021.117394.
- [41] Pilz G, Sakic I, Wipfler P, et al. Chemokine CXCL13 in serum, CSF and blood—CSF barrier function: evidence of compartment restriction[J]. *Fluids Barriers CNS*, 2020, 17(1): 7. PMID: 32089130. PMCID: PMC7038591. DOI: 10.1186/s12987-020-0170-5.
- [42] Dai S, Liu F, Qin Z, et al. Kupffer cells promote T-cell hepatitis by producing CXCL10 and limiting liver sinusoidal endothelial

- cell permeability[J]. *Theranostics*, 2020, 10(16): 7163-7177. PMID: 32641985. PMCID: PMC7330839. DOI: 10.7150/thno.44960.
- [43] Nohejlova H, Kayserova J, Capek V, et al. Paediatric onset of multiple sclerosis: analysis of chemokine and cytokine levels in the context of the early clinical course[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 46: 102467. PMID: 32889374. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102467.
- [44] 吕遐, 徐晓璐, 任海涛, 等. 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎患者细胞因子检测及其临床意义[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2021, 28(3): 214-218, 223. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2021.03.009.
- [45] Shaul ME, Zlotnik A, Tidhar E, et al. Tumor-associated neutrophils drive B-cell recruitment and their differentiation to plasma cells[J]. *Cancer Immunol Res*, 2021, 9(7): 811-824. PMID: 33906865. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-20-0839.
- [46] Smulski CR, Zhang L, Burek M, et al. Ligand-independent oligomerization of TACI is controlled by the transmembrane domain and regulates proliferation of activated B cells[J]. *Cell Rep*, 2022, 38(13): 110583. PMID: 35354034. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.110583.
- [47] Vincent FB, Saulep-Easton D, Figgett WA, et al. The BAFF/APRIL system: emerging functions beyond B cell biology and autoimmunity[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2013, 24(3): 203-215. PMID: 23684423. PMCID: PMC7108297. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2013.04.003.
- [48] Baert L, Benkhoucha M, Popa N, et al. A proliferation-inducing ligand-mediated anti-inflammatory response of astrocytes in multiple sclerosis[J]. *Ann Neurol*, 2019, 85(3): 406-420. PMID: 30635946. DOI: 10.1002/ana.25415.
- [49] Lim KH, Chen LC, Hsu K, et al. BAFF-driven NLRP3 inflammasome activation in B cells[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(9): 820. PMID: 33004801. PMCID: PMC7529748. DOI: 10.1038/s41419-020-03035-2.
- [50] Deng B, Liu XN, Li X, et al. Raised cerebrospinal fluid BAFF and APRIL levels in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: correlation with clinical outcome[J]. *J Neuroimmunol*, 2017, 305: 84-91. PMID: 28284352. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2017.01.012.
- [51] Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(12): 1117-1128. PMID: 32937045. DOI: 10.1056/NEJMoa2001180.

(本文编辑: 王颖)