

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.09.017

综述

## 儿童抗 N-甲基-D-天门冬氨酸受体脑炎免疫治疗进展

张展 综述 方峰 审校

(华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科, 湖北 武汉 430030)

**[摘要]** 抗 N-甲基-D-天门冬氨酸受体(NMDAR)脑炎是近年被报道的一种自身免疫性脑炎。目前国内尚无针对该病的儿童及青少年患者的统一治疗方案,免疫治疗仍是主要的治疗措施,应用较为广泛的包括一线免疫治疗、二线免疫治疗及长程免疫治疗。近年来也有学者尝试应用新型免疫抑制剂或改进现有免疫治疗方案来提高对儿童及青少年患者的治疗效果,该文将尝试总结相关免疫治疗方案,并对免疫治疗研究方向做一展望。  
[中国当代儿科杂志, 2018, 20(9): 781-784]

**[关键词]** 抗 N-甲基-D-天门冬氨酸受体脑炎; 免疫治疗; 儿童

### Progress in immunotherapy for children with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis

ZHANG Zhan, FANG Feng. Department of Pediatrics, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China (Fang F, Email: ffang@tjh.tjmu.edu.cn)

**Abstract:** Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (anti-NMDAR) encephalitis is an autoimmune encephalitis that was reported in recent years. At present, there remains no unified treatment regimen for the children and adolescents with this disease around the world. Immunotherapy is still the preferred way of treatment, mainly including first-line immunotherapy, second-line immunotherapy, and long-term immunotherapy. In recent years, some researchers have tried new immunosuppressants or modified immunotherapy regimens to improve the treatment outcome of the patients. This article summarizes related immunotherapy regimens, as well as the future direction of research on immunotherapy for anti-NMDAR encephalitis.  
[Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(9): 781-784]

**Key words:** Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis; Immunotherapy; Child

自2007年Dalmau等<sup>[1]</sup>首次报道以来,抗N-甲基-D-天门冬氨酸(anti-N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体脑炎作为自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)的主要类型逐渐被认识,国内报道其发病率约占全部AE的80%<sup>[2]</sup>,国外有研究指出,65%的抗NMDA受体脑炎发生在18岁或以下的儿童中<sup>[3]</sup>。由于在成人抗NMDA受体脑炎中,近60%伴有肿瘤,肿瘤切除为治疗的重要手段,但在儿童病例,尤其是小于12岁患者中伴有肿瘤者仅有6%<sup>[4]</sup>,因而免疫治疗为目前治疗该病患儿的主要手段。在临床工作中观察到,儿童抗

NMDA受体脑炎的治疗很大程度依赖于临床医师的临床经验,虽然针对该病诊治的专家共识已出台,但对儿童免疫治疗尤其是二线免疫治疗方案优化的指导意义有限,疗程及停药标准等问题仍待形成共识。出于这样的困惑查阅了60余篇中外文献总结形成此篇综述,吸纳各方意见,希望对目前的免疫治疗方案做一总结,同时对免疫治疗方案的优化方向做一展望。本文主要围绕开始免疫治疗的时机,各类免疫治疗药物及方法介绍,免疫治疗方案的选择及免疫治疗目前存在的问题及研究方向展开讨论。

[收稿日期] 2018-04-22; [接受日期] 2018-07-06

[作者简介] 张展,女,住院医师,硕士研究生。

[通信作者] 方峰,女,主任医师,教授。

## 1 免疫治疗开始的时机

免疫治疗开始的时间与儿童抗 NMDA 受体脑炎的诊断标准、检验检查手段、临床实践中医师的诊疗决策、患者对免疫治疗的接受程度等因素均有关系。目前多数文献支持早期开始免疫治疗。根据 Titulaer 等<sup>[5]</sup>发表的一项长期随访的大型队列研究结果,早期开始免疫治疗和较轻的症状为两个独立的预后良好的预测因子。更有小样本研究中将开始免疫治疗的中位时间提前至 5 d<sup>[6]</sup>,临床症状缓解率同样达到 80%。但目前尚缺乏对儿童抗 NMDA 受体脑炎病例的系统回顾及荟萃分析,以提供早期开始免疫治疗可以改善预后的循证医学证据。

关于延迟的免疫治疗是否有助于患者恢复的文献资料较少,有 16 岁女性患者发病后 1 年开始接受二线免疫治疗(利妥昔单抗),在发病 3 年后明显缓解的病例报告<sup>[7]</sup>,提示即使在发病后数月,免疫治疗依然有可能对康复有益。但由于有独立于免疫治疗而自发缓解的可能性,目前尚不能肯定延迟免疫治疗的作用。

## 2 各类儿童免疫治疗药物及治疗方法讨论

目前针对抗 NMDA 脑炎的免疫治疗分为一线免疫治疗,二线免疫治疗及长程免疫治疗<sup>[8]</sup>。一线免疫治疗包括糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白、血浆置换。二线免疫治疗包括利妥昔单抗及静脉应用环磷酰胺。其中二线治疗对该病预后的影响存在争议<sup>[9]</sup>,国内大样本研究认为二线治疗疗效有待观察<sup>[10]</sup>。长程免疫治疗包括硫唑嘌呤和吗替麦考酚酯等。

### 2.1 糖皮质激素最常用于诱导缓解及维持治疗

糖皮质激素对治疗抗 NMDA 受体脑炎具有确切的疗效,并有较好的耐受性及相对低廉的价格,为目前应用最为广泛的一线治疗药物。目前儿童用药剂量尚无统一标准,成人剂量已有共识<sup>[8]</sup>。有研究证实,予儿童患者每日 30 mg/kg 静脉注射甲泼尼龙 3 d 后,口服强的松 2~4 周(每日 2 mg/kg),辅以丙种球蛋白治疗,随访 2 年取得良好疗效<sup>[6]</sup>。另一项儿童用药的随访研究使用静脉泵入甲泼尼龙,每日 30 mg/kg,连用 5 d 以诱导缓解,此后每

月以相同剂量应用 1 次甲泼尼龙以维持治疗,平均随访 8.5 个月,所有患儿均明显好转<sup>[11]</sup>,说明糖皮质激素可诱导该病患儿于急性期缓解,并于缓解期维持病情稳定。国内有学者建议首次发病者糖皮质激素应用需持续 6 个月左右<sup>[12]</sup>,但仍需后续研究以确定此种维持治疗方法的持续时间、停药标准等问题。另有于起病 3 个月后开始应用糖皮质激素,也可使 15 岁患儿神经精神症状明显缓解的病例报告<sup>[13]</sup>,提示该药可能于病程中各个时期应用均有益处。

需注意的是,大剂量激素冲击及长疗程激素维持治疗除了会带来血糖、血压、血脂代谢异常,影响儿童生长发育及骨骼健康等常见副作用外,已有研究证实长期低剂量皮质类固醇也可能导致继发于蛋白质分解代谢的组织丢失<sup>[14]</sup>。在治疗后期,糖皮质激素的脑效应表现为明显的脑萎缩和认知功能障碍已有报道<sup>[15]</sup>。

### 2.2 静脉注射免疫球蛋白疗效肯定

静脉注射免疫球蛋白(IVIg)因其减轻炎症反应、调节免疫的作用而被广泛用于治疗自身免疫相关疾病。已有单独应用 IVIg 成功治疗抗 NMDA 受体脑炎的先例<sup>[16]</sup>。目前用于治疗儿童抗 NMDA 受体脑炎的 IVIg 用法主要有两种:一种是每日 1 g/kg,连用 2 d;另一种是每日 0.4 g/kg,连用 5 d。多数文献认为,从两种球蛋白的半衰期考虑,对于重症患儿,宜采用第一种方法。多轮 IVIg 适用于重症患者和复发患者<sup>[12]</sup>。IVIg 可迅速降低血浆中抗 NMDA 受体脑炎相关抗体滴度,但由于抗体滴度下降并非病情好转的可靠指标,目前对于 IVIg 的维持用药时间、维持用药剂量及首次应用无效的患儿再次应用是否有效等问题尚不清楚。应用 IVIg 仍需注意输液反应、血液系统副作用等问题。

### 2.3 较少尝试的一线治疗:血浆置换

美国单采血液学会曾指出,缺乏支持血浆置换用于抗 NMDA 受体脑炎常规使用的数据<sup>[17]</sup>。但 DeSena 等<sup>[18]</sup>于 2015 年得到初步数据表明,在抗 NMDA 受体脑炎的早期阶段,使用类固醇后的血浆置换可能比单用皮质类固醇更有效。在该研究中,一名儿童患者因导管问题导致胸腔积液,提示该治疗方法在儿童中应用存在器械相关风险。由于血浆置换无法作用于鞘内合成的抗体,对于

血浆抗体阴性而脑脊液抗体阳性的抗 NMDA 受体脑炎疗效有待证实。另外,丙种球蛋白应用后不宜进行血浆置换。目前国内尚缺乏使用血浆置换治疗儿童抗 NMDA 受体脑炎的经验,但有血浆置换于儿科应用资料,证实血浆置换同靶向治疗药物一样也可迅速降低血浆中 NMDA 受体抗体滴度<sup>[19]</sup>。近年曾报道过在血浆置换的基础上出现一种新型血液净化疗法—免疫吸附疗法,但尚未见到该法用于治疗儿童抗 NMDA 受体脑炎的报道。

#### 2.4 利妥昔单抗:二线治疗首选

近年的研究表明在抗 NMDA 受体脑炎患者脑脊液淋巴细胞免疫分型的检查中,出现了显著的 B 细胞扩增,6%的抗体分泌细胞或记忆 B 细胞与 NMDA 受体 1 发生反应,这些对脑炎的发病是足够的,从而成为支持利妥昔单抗的有力证据<sup>[20-21]</sup>。利妥昔单抗可有效降低外周血 CD20、CD19 阳性 B 细胞,从而减少抗 NMDA 受体脑炎相关抗体的产生,即使在脑脊液中浓度降低为血药浓度的 1/700<sup>[22]</sup>,理论上不足以清除脑脊液中相关 B 细胞,但由于可能存在血脑屏障破坏的情况,近年来国内外均已证实其对抗 NMDA 受体脑炎的疗效。目前国内将利妥昔单抗用于抗 NMDA 受体脑炎的治疗属于超说明书用药,受限于患者及家属接受度及相关用药风险承受能力,相关资料较少,但仍有研究支持其疗效<sup>[23]</sup>。

国外于数年前已有利妥昔单抗应用于 20 个月大的抗 NMDA 受体脑炎患儿的报道<sup>[24]</sup>,目前已成为最常选择的二线治疗药物及用于重症、复发的抗 NMDA 受体脑炎患儿的治疗。最常用的方案为每周 375 mg/m<sup>2</sup>,持续 4 周。在最新的一项将低剂量利妥昔单抗用于成人抗 NMDA 受体脑炎的前瞻性研究中,用药剂量调整为连续 4 周,每周一次以 100 mg 剂量静脉内给药,并当外周血中总淋巴细胞的 CD19<sup>+</sup>B 细胞计数 >1% 时,给予利妥昔单抗再灌注。该研究结果表明,在对一线免疫治疗无反应的抗 NMDA 受体脑炎患者中,早期应用低剂量的利妥昔单抗可有效减少外周血 CD19<sup>+</sup>B 细胞计数并改善抗 NMDA 受体脑炎的预后,表明较低的利妥昔单抗剂量足以改善成人抗 NMDA 受体脑炎患者 mRS 评分,且其从用药至改善患者症状的中位时间(8 周)较之前的报道<sup>[5]</sup>明显缩短。该用法尚无儿童用药资料。也有研究提出,高比例的

应用利妥昔单抗并未取得更好的疗效<sup>[9]</sup>。

关于利妥昔单抗用于儿童的不良反应,根据一项支持利妥昔单抗用于儿童抗 NMDA 受体脑炎的随访研究(平均随访 1.65 年)结果<sup>[25]</sup>,在平均发病 0.5 年后开始应用利妥昔单抗,主要血液及免疫学效应为低丙种球蛋白血症,且在小于 5 岁年龄组中发生率增加,偶有粒细胞减少。输液相关不良反应主要为过敏反应,使用糖皮质激素、抗组胺药物等常规抗过敏治疗后无并发症,且使用抗组胺药物并不能有效预防这种过敏反应。其他风险包括并发抗生素不能预防的严重感染,以及发生率极低的进行性多病灶脑白质病<sup>[26]</sup>等。

#### 2.5 其他免疫治疗药物

由于环磷酰胺存在骨髓抑制、出血性膀胱炎、生殖毒性等不良反应,耐受性较利妥昔单抗差,其在儿童抗 NMDA 受体脑炎患者中的应用较少。国内外均将其作为二线治疗药物,与一线药物或利妥昔单抗联合应用,用于对于一线治疗药物反应差的重症抗 NMDA 受体脑炎患儿或复发病例<sup>[27-28]</sup>。儿童常用剂量为首剂大剂量 0.5~1 g/m<sup>2</sup> 冲击治疗,后改为每月 1 次小剂量 0.4~0.5 g/m<sup>2</sup> 维持治疗<sup>[29]</sup>。如出现前述不良反应,可应用促性腺激素释放激素激动剂来对抗这种生物毒性<sup>[30]</sup>。

阿仑单抗为针对抗 CD52<sup>+</sup> 记忆 B 细胞和 T 细胞的单克隆抗体,国外有将其应用于重症抗 NMDA 受体脑炎的报道<sup>[31]</sup>,提示抗 NMDA 受体脑炎可能同时有体液免疫和细胞免疫的参与,治疗应兼顾体液免疫和细胞免疫反应。目前国内尚无相关用药资料。

此外有学者认为二线治疗后效果良好者可以口服硫唑嘌呤长期序贯治疗,而仍未见效者可换用甲氨蝶呤治疗<sup>[27]</sup>。

甲氨蝶呤常用剂量为 7.5~12.5 mg/m<sup>2</sup>,每周 1 次,最大单次用量不超过 15 mg,可连用数月甚至数年。也有学者研究提出将甲氨蝶呤作为儿童抗 NMDA 受体脑炎的二线免疫治疗的优良替代选择,以缓解症状和减少复发<sup>[32]</sup>。近年更有研究将甲氨蝶呤鞘内注射用于治疗儿童抗 NMDA 受体脑炎<sup>[33]</sup>,为甲氨蝶呤的应用方法提供了新的选择,使得甲氨蝶呤这一“老”药有了“新”用可能。

其他免疫治疗药物诸如吗替麦考酚酯、乙酰唑胺等均缺乏儿童用药资料,待后续研究明确。

### 3 免疫治疗方案的选择

目前还没有明确的临床试验来证实哪种免疫治疗药物或组合方案为儿童抗 NMDA 受体脑炎的最佳治疗,因此在治疗方案的持续时间或组合方面没有明确的共识。最近的研究发现,抗体阳性组和抗体阴性组在临床表现上没有显著差异,而且对免疫治疗的反应也没有差异<sup>[34]</sup>。

有学者针对不同免疫治疗方案的效果做了回顾性研究<sup>[35]</sup>,统计分析显示,目前的主流免疫治疗药物单用效果无显著差异,至少两种药物的治疗组合比单一药物的治疗形式有更高的有效率。某种治疗方案下,患者未好转,换用其他疗法比继续使用原疗法预后更好。目前临床上最常使用的方案为使用糖皮质激素后,将IVIg用于抗 NMDA 受体脑炎患儿。

### 4 免疫治疗展望

免疫治疗于当前无疑为治疗儿童抗 NMDA 受体脑炎的首选和主要治疗手段。但在实际应用中仍存在一些问题。

开始免疫治疗依赖于尽早明确诊断,但对于某些以感染相关因素为主要致病原因的脑炎患儿,如果病原学未能检测出来,即使自身免疫性脑炎相关抗体为阴性,也容易误诊为免疫性脑炎,会导致免疫抑制剂的过度使用并延误抗感染、抗病毒等治疗。因而专家共识指出<sup>[36]</sup>,诊断“抗体阴性的自身免疫性脑炎”需要非常慎重。

再者,目前的各种免疫治疗药物及组合方案均缺少大样本长期随访研究,以明确维持治疗的最佳持续时间。因相关抗体滴度下降并非病情缓解的可靠标志,临床医生决定维持治疗期患儿是否停药,多依赖于患儿临床表现结合医师个人经验,如 mRS 评分等辅助方法,缺乏检验、检查等临床证据及具体评估方法,造成对抗 NMDA 受体脑炎的诊断及免疫治疗难以大范围推广。已相对成熟的免疫治疗方法,也仍需维持治疗期间优化方案。

临床可观察到抗 NMDA 受体脑炎患儿于临床治愈数年后复发,对复发患儿的治疗也有待进一步研究。复发的定义为症状好转或者稳定 2 个

月以上而重新出现症状,或者症状加重(改良的 Rankin 评分增加 1 分及以上)<sup>[37]</sup>。复发性抗 NMDA 受体脑炎的发生与抗 NMDA 受体脑炎的未彻底治疗有关,包括首次发病未应用足量足疗程免疫治疗,以及未发现肿瘤、未切除肿瘤的患者,在儿童患者中,因免疫治疗不足或不恰当而导致复发占比较大。此外,有研究指出某些复发性抗 NMDA 受体脑炎可能与感染相关<sup>[38]</sup>,此类复发患儿亦缺乏免疫治疗研究资料。

#### [参 考 文 献]

- [1] Dalmau J, Tüzün 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.
- [2] Guan HZ, Ren HT, Cui LY. Autoimmune encephalitis: an expanding frontier of neuroimmunology[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129(9): 1122-1127.
- [3] Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, et al. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(7): 899-904.
- [4] McKeon A. The importance of early and sustained treatment of a common autoimmune encephalitis[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(2): 123-125.
- [5] 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.
- [6] Byrne S, McCoy B, Lynch B, et al. Does early treatment improve outcomes in N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis?[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2014, 56(8): 794-796.
- [7] Leypoldt F, Gelderblom M, Schöttle D, et al. Recovery from severe frontotemporal dysfunction at 3 years after N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor antibody encephalitis[J]. *J Clin Neurosci*, 2013, 20(4): 611-613.
- [8] 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.
- [9] Zekeridou A, Karantoni E, Viacoz A, et al. Treatment and outcome of children and adolescents with N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. *J Neurol*, 2015, 262(8): 1859-1866.
- [10] 张炜华, 王晓慧, 方方, 等. 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎 102 例临床特征及随访[J]. *中国循证儿科杂志*, 2016, 11(3): 182-186.
- [11] Nagappa M, Bindu PS, Mahadevan A, et al. Clinical features, therapeutic response, and follow-up in pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: experience from a tertiary care university hospital in India[J]. *Neuropediatrics*, 2016, 47(1): 24-32.
- [12] 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.

- [13] Turkdoğan D, Oregul AC, Zaimoğlu S, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate (Anti-NMDA) receptor encephalitis: rapid and sustained clinical improvement with steroid therapy starting in the late phase[J]. *J Child Neurol*, 2014, 29(5): 684-687.
- [14] Zivadinov R. Steroids and brain atrophy in multiple sclerosis[J]. *J Neurol Sci*, 2005, 233(1-2): 73-81.
- [15] Appenzeller S, Bonilha L, Rio PA, et al. Longitudinal analysis of gray and white matter loss in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Neuroimage*, 2007, 34(2): 694-701.
- [16] Hung TY, Foo NH, Lai MC. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. *Pediatr Neonatol*, 2011, 52(6): 361-364.
- [17] Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue[J]. *J Clin Apher*, 2013, 28(3): 145-284.
- [18] 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.
- [19] 张桂菊, 刘小荣, 孟繁英, 等. 血浆置换在儿科的应用: 附93例病例分析[J]. *中国小儿急救医学*, 2015, 22(7): 458-461.
- [20] Kreye J, Wenke NK, Chayka M, et al. Human cerebrospinal fluid monoclonal N-methyl-D-aspartate receptor autoantibodies are sufficient for encephalitis pathogenesis[J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 10): 2641-2652.
- [21] Dale RC, Pillai S, Brilot F. Cerebrospinal fluid CD19(+) B-cell expansion in N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2013, 55(2): 191-193.
- [22] Harjunpää A, Wiklund T, Collan J, et al. Complement activation in circulation and central nervous system after rituximab (anti-CD20) treatment of B-cell lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2001, 42(4): 731-738.
- [23] 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*, 2016, 49(1): 30-34.
- [24] Wong-Kisiel LC, Ji T, Renaud DL, et al. Response to immunotherapy in a 20-month-old boy with anti-NMDA receptor encephalitis[J]. *Neurology*, 2010, 74(19): 1550-1551.
- [25] 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.
- [26] Kavcic M, Fisher BT, Seif AE, et al. Leveraging administrative data to monitor rituximab use in 2875 patients at 42 freestanding children's hospitals across the United States[J]. *J Pediatr*, 2013, 162(6): 1252-1258, 1258.e1.
- [27] 赵力立, 罗蓉. 儿童抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎3例报告[J]. *中国实用儿科杂志*, 2016, 31(4): 315-317.
- [28] Gabilondo I, Saiz A, Galán L, et al. Analysis of relapses in anti-NMDAR encephalitis[J]. *Neurology*, 2011, 77(10): 996-999.
- [29] 钟建民. 儿童抗N-甲基-D-天门冬氨酸受体脑炎的治疗[J]. *中国当代儿科杂志*, 2014, 16(6): 584-588.
- [30] Clowse ME, Behera MA, Anders CK, et al. Ovarian preservation by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis[J]. *J Womens Health (Larchmt)*, 2009, 18(3): 311-319.
- [31] Byrne S, Jordan I, Redmond J. Prevalence and treatment of anti-NMDA receptor encephalitis[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(5): 424.
- [32] Bravo-Oro A, Abud-Mendoza C, Quezada-Corona A, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis: experience with six pediatric patients. Potential efficacy of methotrexate[J]. *Rev Neurol*, 2013, 57(9): 405-410.
- [33] 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.
- [34] Hacoheh Y, Wright S, Waters P, et al. Paediatric autoimmune encephalopathies: clinical features, laboratory investigations and outcomes in patients with or without antibodies to known central nervous system autoantigens[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84(7): 748-755.
- [35] Wang H. Efficacies of treatments for anti-NMDA receptor encephalitis[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2016, 21: 651-663.
- [36] 关鸿志, 崔丽英. 自身免疫性脑炎诊疗的规范化势在必行[J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50(2): 81-82.
- [37] 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.
- [38] Schein F, Gagneux-Brunon A, Antoine JC, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis after Herpes simplex virus-associated encephalitis: an emerging disease with diagnosis and therapeutic challenges[J]. *Infection*, 2017, 45(4): 545-549.

( 本文编辑: 万静 )