

复发性脑炎/脑膜炎管理策略

赵丽 王佳伟

【摘要】 脑炎/脑膜炎包括感染性和非感染性,随着诊断技术的提高和临床经验的总结,其诊断与治疗越来越明确。然而对于复发患者,如何控制危险因素、预防疾病进展和复发尚无定论。本文对不同类型脑炎/脑膜炎的复发因素及复发后治疗方案进行总结,以提高临床医师对复发性脑炎/脑膜炎的重视与管理,改善患者预后。

【关键词】 脑炎; 脑膜炎; 自身免疫疾病; 复发; 综述

Management strategy for recurrent encephalitis and meningitis

ZHAO Li¹, WANG Jia-wei^{1,2}

¹Department of Neurology, ²Medical Research Center, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

Corresponding author: WANG Jia-wei (Email: wangjwcq@163.com)

【Abstract】 Encephalitis/meningitis includes infectious and non-infectious. With the improvement of diagnostic technology and the summary of clinical experience, its diagnosis and treatment are becoming more and more clear. However, for relapsed patients, how to control risk factors and prevent disease progression and relapse remains inconclusive. This article summarizes the recurrence factors of different types of encephalitis/meningitis and the treatment plan after recurrence, in order to improve clinicians' attention and management of recurrent encephalitis/meningitis, and improve the prognosis of patients.

【Key words】 Encephalitis; Meningitis; Autoimmune diseases; Recurrence; Review

This study was supported by National Key Research and Development Program of China (No. 2016YFC0904502), the National Natural Science Foundation of China (No. 81771313), the National Natural Science Foundation for Young Scientists (No. 81301029), Beijing Municipal Natural Science Foundation (No. 7192040), Beijing Science and Technology Project Characteristics of the Capital Project (No. Z171100001017039), Key Projects of Capital Medical Development (No. 2014-1-1101, 2020-2-2056), and Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University Key Medical Development Plan (No. trzdyxzy201704).

Conflicts of interest: none declared

脑炎包括感染性脑炎和非感染性脑炎,其中,感染性脑炎分为累及脑实质的脑炎和仅累及脑膜

的脑膜炎,感染原因包括病毒、细菌、结核、真菌(隐球菌)、寄生虫等;非感染性脑炎以自身免疫性脑炎(AE)为主,原因包括药物、恶性肿瘤、良性肿瘤、自身免疫性疾病等。复发性脑膜炎通常为无菌性脑膜炎,梅奥诊所收集 49 例慢性特发性脑膜炎患者,对发病、诊断、治疗和尸检结果等临床数据进行评估,仅少数患者病因明确^[1]。宏基因组第二代测序技术(mNGS)、聚合酶链反应(PCR)等的发展,提高了脑膜炎确诊率。复发性脑膜炎定义为症状完全恢复后,再次出现 ≥ 2 次头痛、发热和脑膜痉挛,并伴有脑脊液细胞数增多^[2]。脑膜炎复发的病因有多种^[2],许多慢性脑膜炎亦常有复发表现^[3],二者在病程上不易区分。自 2007 年 Dalmau 等^[4]率先发现抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎后,其他自

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2022.01.006

基金项目:国家重点研发计划项目(项目编号:2016YFC0904502);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81771313);国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:81301029);北京市自然科学基金资助项目(项目编号:7192040);北京市科技计划课题“首都特色”项目(项目编号:Z171100001017039);首都卫生发展科研专项项目(项目编号:首发2014-1-1101);首都卫生发展科研专项项目(项目编号:首发2020-2-2056);首都医科大学附属北京同仁医院“重点医学发展计划”专项项目(项目编号:trzdyxzy201704)

作者单位:100730 首都医科大学附属北京同仁医院神经内科(赵丽、王佳伟),中心实验室(王佳伟)

通讯作者:王佳伟,Email: wangjwcq@163.com

身免疫性脑炎相关抗体相继被发现,自身免疫性脑炎的诊断与治疗越来越规范,如何降低其复发率成为亟待解决的临床问题。对于此类患者,应采集详细的既往发作史、体格检查、药物应用情况、脑脊液和影像学检查结果,进一步行血清学抗体和特异性脑脊液病原学检测等。由于某些感染原因的罕见性、多样性以及大量非感染原因的存在,并不推荐经验性治疗,应制定个体化治疗方案。本文拟对感染性脑炎/脑膜炎中复发性细菌性脑膜炎、复发性真菌性脑膜炎、复发性病毒性脑炎/脑膜炎以及非感染性脑炎中自身免疫性脑炎及其他一些自身免疫性疾病相关复发因素和复发后诊断与治疗进展进行综述,以期提高临床医师对此类疾病的认识,为个体化治疗提供思路。

一、感染性脑炎/脑膜炎的复发

1. 复发性细菌性脑膜炎 复发性细菌性脑膜炎系不同微生物引起的 2 次或以上脑膜炎发作,或者经适当治疗后由同一病原体引起的多次发作^[5]。常见致病微生物为肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和脑膜炎奈瑟菌^[6-7],复发率为 5%~7%^[6,8]。易感因素包括颅脑创伤、脑脊液漏和免疫缺陷[人类免疫缺陷病毒(HIV)感染、免疫球蛋白 G(IgG)亚类缺乏等],早期发现上述易感因素可预防复发^[9-10]。PCR 技术识别脑脊液或血液中细菌 DNA 是快速和高度特异性检测方法,脑脊液 mNGS 测序和宏基因组学亦可用于检测临床疑诊的细菌性脑膜炎。一项来自荷兰的研究提示,复发性细菌性脑膜炎应高度怀疑脑脊液漏,故手术修补瘘口和接种疫苗可能对控制复发率有效^[9]。治疗方面,早期根据药敏试验结果选择合适的抗生素联合地塞米松辅助治疗可以很好地改善预后。van de Beek 等^[6]建议,高危患者需接种特定疫苗[B 型流行性感嗜血杆菌结合疫苗(HIB)、23 价肺炎球菌多糖疫苗(PPV23)、ACYW135 群脑膜炎球菌多糖疫苗等],尤其是第二次复发后和存在特定危险因素的患者(如脑脊液漏)。目前尚无证据支持预防性应用抗生素可以减少颅底骨折患者的脑膜炎复发^[11]。免疫治疗主要是减轻炎症反应和预防疾病永久性损伤,地塞米松是最常用药物,但是对于难治性细菌性脑膜炎,长期应用糖皮质激素可以引起诸多并发症。新的免疫治疗方法有静脉注射免疫球蛋白(IVIg)^[12],以及一些正在研究的新兴靶点药物^[7],如达托霉素^[13]、C5 受体阻断剂^[14]等。

2. 复发性真菌性脑膜炎 复发性真菌性脑膜炎以隐球菌性脑膜炎(CM)最常见,定义为感染症状与体征恢复正常后再次出现,且经治疗脑脊液真菌培养转阴后再次培养检出隐球菌^[15]。隐球菌性脑膜炎复发的危险因素主要包括氟康唑耐药性高、抗真菌药物剂量和疗程不足、抗逆转录病毒疗法(ART)疗程不足、感染(新的获得性感染、其他部位感染播散)、基线 CD4⁺T 细胞计数减少^[16-20]。复发时脑脊液常表现为典型的淋巴细胞增多,伴蛋白定量升高和葡萄糖降低,且压力明显升高。脑脊液 mNGS 测序对新病原体的检测、阳性检出率的提高和少见感染的诊断均有重要意义。研究显示,mNGS 测序时间短,可以有效识别患者是否存在现状感染以及有效区分新型隐球菌、格特隐球菌及其他少见真菌^[21],在中枢神经系统感染性疾病中具有重要作用。对于非 HIV 感染相关性隐球菌性脑膜炎,大多数复发是由于诱导或维持治疗期间药物剂量或疗程不足、依从性差、氟康唑耐药性高等^[22];此外,还与抗逆转录病毒治疗时间有关,非指导下停药、不规律用药或依从性较差等亦可引起复发,故脑膜炎症状出现前即应强调抗逆转录病毒疗法的重要性,尽早启动个体化抗逆转录病毒疗法^[23]。《隐球菌性脑膜炎诊治专家共识》^[15]推荐,无论是非 HIV 感染相关性还是 HIV 感染相关性隐球菌性脑膜炎,一旦复发,两性霉素 B 联合氟胞嘧啶的剂量和疗程均应充足(4~10 周的诱导期治疗和 10~12 周的巩固期治疗),并即刻开始联合抗真菌药物,推荐新的三唑类药物如伊曲康唑、伏立康唑等与两性霉素 B 或氟胞嘧啶联合治疗方案;对于难治性隐球菌性脑膜炎,静脉滴注抗真菌药物无效时,可考虑鞘内或脑室内注射两性霉素 B 脱氧胆酸盐(AmB-D)。巩固期治疗可以选择高剂量氟康唑(800~1200 mg/d)、伏立康唑(200~400 mg/次、2 次/d)或泊沙康唑(200 mg/次、4 次/d 或 400 mg/次、2 次/d)^[24]。

3. 复发性病毒性脑炎/脑膜炎 病毒感染引起的神经系统损害表现为脑炎和脑膜炎症状,常见病毒为 I 型和 II 型单纯疱疹病毒(HSV-1 和 HSV-2)、水痘-带状疱疹病毒(VZV)、EB 病毒[亦称人类疱疹病毒 4 型(HHV-4)]、人类疱疹病毒 6 型(HHV-6)和寨卡病毒等,约 90% 的脑炎由 HSV-1 感染所致^[2],脑膜炎的最常见病毒为 HSV-2,其与复发性良性淋巴细胞性脑膜炎(RBLM,亦称 Mollaret 脑膜炎和复发性无菌性脑膜炎)密切相关^[25]。HSV-1 感染最常

表 1 病毒性脑炎相关复发情况

Table 1. Recurrence of viral encephalitis

文献来源	例数	性别(例)		发病年龄	复发率	复发后治疗方案
		男性	女性			
Armangue 等 ^[30] (2015 年)	14	8	6	青少年和成人组(8 例):40 岁(13~69 岁); 儿童组(6 例):1.1 岁(6~20 岁)	—	IVMP(4 例); IVMP+IVIg(1 例); 糖皮质激素+IVIg+血浆置换(2 例)
Hacohen 等 ^[31] (2014 年)	20	—	—	6 个月至 15 岁	35%	IVIg(1 例); IVMP+环磷酰胺(1 例); IVMP+吗替麦考酚酯+利妥昔单抗(1 例); IVMP+血浆置换+吗替麦考酚酯(1 例); 未治疗(3 例)
Armangue 等 ^[32] (2014 年)	34	—	—	0.2~24 岁	15%	阿昔洛韦(1 例); 阿昔洛韦+IVMP+IVIg+利妥昔单抗+ 每月静脉注射环磷酰胺(3 例); 阿昔洛韦+IVMP(1 例)
Schleede 等 ^[33] (2013 年)	38	25	13	新生儿组:12 天(2~18 天); 非新生儿组:82.5 个月(5 个月至 16 年)	24%	阿昔洛韦+IVMP
Sköldenberg 等 ^[34] (2006 年)	32	11	21	51.7 岁(17~89 岁)	12.5%	阿昔洛韦 10~21 天(1 例); 阿昔洛韦 10~21 天+IVMP 6~10 天(3 例)

—, not reported, 未报道。IVMP, intravenous methylprednisolone, 静脉注射甲泼尼龙;IVIg, intravenous immunoglobulin, 静脉注射免疫球蛋白

见的脑炎为单纯疱疹病毒性脑炎(HSE),复发性单纯疱疹病毒性脑炎定义为经抗病毒治疗后再次出现新的脑炎症状,如发热、精神行为异常、癫痫发作、自主神经功能障碍等^[26],且根据既往文献报道首次发病至复发时间为数周至数年^[27],复发率为 5%~26%^[28-29]。病毒性脑炎的复发率和复发后治疗方案参见表 1。病毒细胞毒性并非复发的主要机制,明显的脑脊液促炎症免疫反应和脑脊液抗炎性因子 IL-10 的相对缺乏表明免疫介导的致病机制是主要复发原因。常见的复发因素包括抗病毒药物阿昔洛韦剂量或疗程不足、对 HSV 的免疫力不同、外科手术等^[35]。复发性病毒性脑炎急性期,可采用 PCR 技术再次在脑脊液中检出病毒,脑组织活检可见核内包涵体(INIs)为诊断“金标准”。部分患者复发表现为自身免疫性脑炎症状,考虑为单纯疱疹病毒性脑炎继发自身免疫性脑炎^[36],发生率高达 27%,尤以抗 NMDAR 脑炎最常见^[37]。如果考虑为 HSV 感染后免疫介导的自身免疫性脑炎,则予以经验性免疫治疗,详见下文复发性自身免疫性脑炎。复发性病毒性脑炎/脑膜炎患者的治疗关键为尽早开始抗病毒治疗,常用药物包括阿昔洛韦、更昔洛韦等;如果复发后合并自身免疫性脑炎,还应予以免疫治疗、抗癫痫等对症和支持治疗。复发性良性淋巴细胞性脑膜炎是一种急性发作,表现为良性经过的无菌性脑膜炎综合征,发作次数 ≥ 2 次,急性期以头痛、脑膜刺激征阳性等为主要临床症状,发病间期无任何临床症状,脑脊液、脑电图、MRI 均无异常,文

献报道较少。部分患者早期 HSV 特异性白细胞介素-4 和 10(IL-4 和 IL-10)表达变化可预测原发性生殖器疱疹 HSV-2 感染后复发次数^[38],但主要诊断依据仍是 1962 年 Bruyn 等^[39]的标准。前瞻性研究显示,大剂量伐昔洛韦是否有益仍待进一步评估^[40]。免疫功能低下的脑膜炎患者更易从抗病毒治疗(阿昔洛韦)中获益,可以改善预后。复发性良性淋巴细胞性脑膜炎具有自限性,发作时症状严重且易反复,但是预后良好,恢复后一般不遗留神经系统后遗症。

4. 其他原因引起的复发性脑膜炎 棘球蚴、粪类圆线虫、弓形虫等感染常导致复发性寄生虫性脑膜炎,对于有流行地区旅居史的患者,若存在免疫抑制、嗜酸性粒细胞增多症,应考虑复发性寄生虫性脑膜炎,易感因素包括器官移植、应用糖皮质激素、糖尿病、人类 T 细胞白血病病毒 I 型(HTLV-1)感染^[41]等。研究显示,KPS 评分 ≥ 50 、肺癌来源、酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)治疗、全脑放射治疗(WBRT)的脑膜癌病患者,预后较好^[42]。药物相关性无菌性脑膜炎系指应用药物 48 小时内出现头痛、发热和脑膜刺激征,停药后症状消失,再次应用药物症状复发。约 10% 的白塞综合征患者累及神经系统,定义为神经白塞综合征(NBS),复发率约为 33%^[43],脑神经功能障碍、感觉障碍和年龄与复发相关,治疗方面以免疫治疗为主,包括糖皮质激素、免疫抑制剂(如硫唑嘌呤、霉酚酸酯等)。近年来,英夫利昔单抗作为一线药物,对严重的脑实质型神

表2 不同类型自身免疫性脑炎的复发率和病死率

Table 2. Recurrence and mortality of different types of AE

文献来源	例数	脑炎类型	随访时间(月)	复发率	病死率
Xu等 ^[47] (2019年)	220	抗NMDAR脑炎	12	17.3%	2.3%
Titulaer等 ^[48] (2013年)	252	抗NMDAR脑炎	24	12.5%	95%
Zeng等 ^[49] (2021年)	82	抗NMDAR脑炎	12~55	12.2%	—
Wang等 ^[50] (2019年)	71	抗NMDAR脑炎	5.0~41.8	4%	1%
Raja等 ^[51] (2021年)	28	抗NMDAR脑炎	24	15%	—
Li等 ^[52] (2021年)	111	抗NMDAR脑炎(儿童)	—	13.8%	1.8%
Guang等 ^[53] (2021年)	381	抗NMDAR脑炎(儿童)	38.6	7%	1.6%
Hirose等 ^[54] (2021年)	56	抗NMDAR脑炎	2~66	25%	2%
Qiao等 ^[37] (2021年)	185	自身免疫性脑炎	12~36	17.84%	5.41%
Nissen等 ^[55] (2021年)	55	抗NMDAR脑炎	0.16~78.32	17%	9.1%
Wang等 ^[56] (2020年)	106	抗NMDAR脑炎	12~50	7.5%	3.8%
Zhang等 ^[57] (2020年)	26(合并肿瘤) 30(不合并肿瘤)	抗NMDAR脑炎	—	11.5% 26.7%	3.8% 6.7%
Nosadini等 ^[58] (2019年)	62	抗NMDAR脑炎(儿童)	4~137	21%	—
Spatola等 ^[59] (2020年)	30	抗mGluR1抗体相关脑炎	—	20%	6.7%
Li等 ^[60] (2018年)	8	抗LGII抗体相关脑炎	4~13	25%	—
Li等 ^[61] (2021年)	45	抗LGII抗体相关脑炎	12~60	13.3%	—
Ghimire等 ^[62] (2020年)	121 99 10	抗LGII抗体相关脑炎 抗GABA _B R抗体相关脑炎 抗CASPR2抗体相关脑炎	14	22.78%(18/79) 19.15%(9/47) 60.00%(3/5)	2.5% 23.2% 0
Yang等 ^[63] (2019年)	24	抗LGII抗体相关脑炎	—	12.5%	—
Qiao等 ^[64] (2021年)	117	抗LGII抗体相关脑炎	17~42	16.2%	0
Zhang等 ^[65] (2020年)	19	抗GABA _B R抗体相关脑炎	11.7	16%	87.50%(7/8)
Lin等 ^[66] (2019年)	28	抗GABA _B R抗体相关脑炎	2~52	21%	32.1%
Höftberger等 ^[67] (2015年)	37	抗AMPA抗体相关脑炎	1.25~66.50	16.2%	22.7%

—, not reported, 未报道。NMDAR, N-methyl-D-aspartate receptor, N-甲基-D-天冬氨酸受体; mGluR1, metabotropic glutamate receptor 1, 代谢型谷氨酸受体1; LGII, leucine-rich glioma-inactivated 1, 富亮氨酸胶质瘤失活基因1; GABA_BR, γ -aminobutyric acid B receptor, γ -氨基丁酸B型受体; CASPR2, contactin-associated protein 2, 接触蛋白相关蛋白-2; AMPAR, α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙氨酸受体

经白塞综合征效果较好,亦可用于预防复发和稳定复发患者的残疾进展^[44]。特发性肥厚性硬脑膜炎(IHP)是一种自身免疫性疾病,常合并IgG4、抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)等异常,IgG Fc段与吞噬细胞上Fc受体结合发挥治疗作用,而IgG4与Fc段受体的亲和力较弱,故静脉注射免疫球蛋白效果欠佳。近年研究显示,霉酚酸酯、利妥昔单抗等可以显著改善症状,减少复发^[45]。

二、非感染性脑炎——自身免疫性脑炎的复发

自身免疫性脑炎系指机体免疫系统攻击神经细胞表面抗原或突触蛋白的自身免疫性疾病,占全部脑炎的10%~20%,常见抗体包括抗NMDAR、富亮氨酸胶质瘤失活基因1(LGII)、 γ -氨基丁酸B型受体(GABA_BR)、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙氨酸受体(AMPA)、接触蛋白相关蛋白-2(CASPR2)抗

体等,免疫治疗预后较好^[46-47],但仍有复发风险,首次发病至复发时间为4个月至10年^[37]。不同类型的自身免疫性脑炎的复发率和病死率参见表2。2011年,有学者将抗NMDAR脑炎复发定义为,经免疫治疗缓解或好转后,再次出现其他原因无法解释的神经或精神症状^[68];2013年,将其修改为更严格的定义,即症状缓解或稳定至少2个月后出现其他原因无法解释的新发症状或症状加重^[48]。

自身免疫性脑炎复发相关危险因素主要为,发病时年龄<2岁或 ≥ 65 岁^[69]、首次发作未采用或延迟采用免疫治疗、免疫抑制剂减量过快、再次感染病毒(如HSV)、合并抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(MOG)抗体阳性、合并肿瘤等^[53-54,57-58]。研究显示,合并肿瘤的抗NMDAR脑炎患者较不合并肿瘤的患者有更高的复发率,切除肿瘤的患者预后较好^[54]。

对于抗 GABA_BR 抗体相关脑炎患者,早期筛查肿瘤(如小细胞肺癌)和积极抗肿瘤治疗有助于改善预后^[70]。Meta 分析显示,脑电图显示极端 δ 波、发病前 30 天内未予免疫治疗亦影响复发率^[69]。复发患者改良 Rankin 量表(mRS)评分较首次发作降低^[49]。复发后的检查以腰椎穿刺脑脊液检查、血清/脑脊液自身免疫性脑炎相关抗体测定、肿瘤标志物筛查、脑电图复查和神经影像学评估为主,部分患者脑脊液抗体[抗 NMDAR 和胶质纤维酸性蛋白(GFAP)抗体]敏感性更高,复发时血清抗体滴度与临床症状严重程度无明显关联性,故一旦怀疑复发,应尽可能完善脑脊液抗体测定^[71]。然而,抗 LGI1 抗体相关脑炎患者血清抗体阳性率高于脑脊液抗体^[72],可能是由于目前大多数关于抗 LGI1 抗体的检测更易检测到氨基端(N-末端)富含亮氨酸重复序列(LRR)结构域,而某些患者仅存在羧基端(C-末端)表位重复序列(EPTP)结构域,从而出现假阴性结果^[73]。

首次发作时头部 MRI 异常患者较正常患者的复发率增加^[51]。目前对于抗 NMDAR 脑炎患者,可采用抗 NMDAR 脑炎 1 年功能状态(NEOS)评分预测症状出现 1 年时疾病严重程度和神经功能,有助于预测诊断后的临床过程以及识别可从新疗法中获益的患者^[46]。如此不仅对抗 NMDAR 脑炎,对于其他自身免疫性脑炎而言,亦有助于制定新的治疗策略,评估预后。

自身免疫性脑炎的治疗包括对因治疗和对症治疗。(1)对因治疗:自身免疫性脑炎具有一次或多次复发的可能,复发后早期开始免疫治疗极其关键,免疫治疗包括一线治疗[静脉注射或口服糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白和(或)血浆置换疗法]和二线治疗[环磷酰胺和(或)利妥昔单抗]。对因治疗方案为:①糖皮质激素冲击治疗(如甲泼尼龙 1000 mg/d 连续静脉滴注 3~5 天)后序贯减量(500 mg/d 连续静脉滴注 3 天后改为口服剂量缓慢减量)。②如果存在激素禁忌证、高出血风险或躁动,静脉注射免疫球蛋白[0.40 g/(kg·d),连续 5 天]。③如果存在激素禁忌证、高血栓形成风险或严重低钠血症,可考虑血浆置换疗法。④如果症状仍无明显改善,可考虑二线免疫治疗。晚近研究推荐试验性予以托珠单抗或硼替佐米^[74],但目前仅有极少证据支持其应用于临床。研究显示,首次发作时接受 3 种或以上免疫治疗(血浆置换疗法和二线免疫治疗)的患者复发风险显著降低^[59]。Dalmau 等^[75]建

议,长程免疫治疗通常采取硫唑嘌呤或霉酚酸酯至少服用 1 年。(2)对症治疗:自身免疫性脑炎复发后的症状通常少于首次发作,如复发时前驱症状(发热、头痛、上呼吸道感染和腹泻等)发作频率减少、意识水平下降得更明显、癫痫发作和自主运动减少^[54],如果出现前驱症状应警惕复发的可能。主要的对症治疗方案为^[74],①精神症状/激越/躁动,推荐予以苯二氮草类药物、抗精神病药物、情绪稳定剂等,对于有自主神经功能障碍的患者应慎用或避免应用延长 QT 间期的抗精神病药物(如齐拉西酮和氟哌啶醇)。②癫痫发作,卡马西平等钠离子通道阻断剂是抗 LGI1 抗体相关脑炎的首选,对于难治性癫痫持续状态应予以咪达唑仑、戊巴比妥或丙泊酚治疗,对于疑似自身免疫性脑炎的癫痫患者,应先行免疫治疗,避免对癫痫发作风险较高的患者应用降低癫痫发作阈值的药物(如氯氮平、奥氮平)。③运动障碍,推荐应用苯二氮草类药物、抗胆碱能药物(自主神经功能障碍和精神病患者慎用)、肌松剂、多巴胺受体激动剂(精神病患者慎用)或左旋多巴等。④自主神经功能障碍,推荐应用 β 受体阻断剂、α-2 受体阻断剂和(或)乙酰胆碱酯酶抑制剂(AChEI)以增加交感神经驱动,以及米多君、氟氢可的松用于症状性直立性低血压等。

综上所述,无论是感染性脑炎/脑膜炎还是非感染性脑炎,其复发病因复杂,早期通过临床表现、神经系统症状与体征、实验室和神经影像学检查、病原学和自身免疫相关抗体测定等可明确病因,再及时予以病原学针对性治疗(抗病毒、抗真菌、抗结核分枝杆菌治疗)、免疫治疗(一线和二线治疗)以控制复发相关危险因素等,对预防复发极其重要,尤其是首次发作后应积极对症控制相关危险因素,对于改善预后和提高生活质量具有十分重要价值。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Smith JE, Aksamit AJ Jr. Outcome of chronic idiopathic meningitis[J]. Mayo Clin Proc, 1994, 69:548-556.
- [2] Rosenberg J, Galen BT. Recurrent meningitis[J]. Curr Pain Headache Rep, 2017, 21:33.
- [3] Aksamit AJ. Chronic meningitis[J]. N Engl J Med, 2021, 385: 930-936.
- [4] Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, Baehring JM, Shimazaki H, Koide R, King D, Mason W, Sansing LH, Dichter MA, Rosenfeld MR, Lynch DR. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma[J]. Ann Neurol, 2007, 61:25-36.

- [5] Tebruegge M, Curtis N. Epidemiology, etiology, pathogenesis, and diagnosis of recurrent bacterial meningitis [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2008, 21:519-537.
- [6] van de Beek D, Brouwer MC, Koedel U, Wall EC. Community-acquired bacterial meningitis[J]. *Lancet*, 2021, 398:1171-1183.
- [7] Wall EC, Chan JM, Gil E, Heyderman RS. Acute bacterial meningitis[J]. *Curr Opin Neurol*, 2021, 34:386-395.
- [8] Ter Horst L, Brouwer MC, van der Ende A, van de Beek D. Recurrent community - acquired bacterial meningitis in adults [J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73:e2545-2551.
- [9] Ter Horst L, Brouwer MC, van der Ende A, van de Beek D. Community - acquired bacterial meningitis in adults with cerebrospinal fluid leakage[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 70:2256-2261.
- [10] Brouwer MC, de Gans J, Heckenberg SG, Zwinderman AH, van der Poll T, van de Beek D. Host genetic susceptibility to pneumococcal and meningococcal disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2009, 9:31-44.
- [11] Ratilal BO, Costa J, Pappamikail L, Sampaio C. Antibiotic prophylaxis for preventing meningitis in patients with basilar skull fractures [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, (4): CD004884.
- [12] Norris PAA, Kaur G, Lazarus AH. New insights into IVIg mechanisms and alternatives in autoimmune and inflammatory diseases[J]. *Curr Opin Hematol*, 2020, 27:392-398.
- [13] Grandgirard D, Schürch C, Cottagnoud P, Leib SL. Prevention of brain injury by the nonbacteriolytic antibiotic daptomycin in experimental pneumococcal meningitis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51:2173-2178.
- [14] Kasanmoentalib ES, Valls Seron M, Morgan BP, Brouwer MC, van de Beek D. Adjuvant treatment with dexamethasone plus anti - C5 antibodies improves outcome of experimental pneumococcal meningitis: a randomized controlled trial [J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12:149.
- [15] Liu ZY, Wang GQ, Zhu LP, Lü XJ, Zhang QQ, Yu YS, Zhou ZH, Liu YB, Cai WP, Li RY, Zhang WH, Zhang FJ, Wu H, Xu YC, Lu HZ, Li TS. Expert consensus on the diagnosis and treatment of cryptococcal meningitis [J]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2018, 57:317-323.[刘正印, 王贵强, 朱利平, 吕晓菊, 章强, 俞云松, 周志慧, 刘焱斌, 蔡卫平, 李若瑜, 张文宏, 张福杰, 吴昊, 徐英春, 卢洪洲, 李太生. 隐球菌性脑膜炎诊治专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57:317-323.]
- [16] Jarvis JN, Meintjes G, Williams Z, Rebe K, Harrison TS. Symptomatic relapse of HIV-associated cryptococcal meningitis in South Africa: the role of inadequate secondary prophylaxis [J]. *S Afr Med J*, 2010, 100:378-382.
- [17] Musubire AK, Boulware DR, Meya DB, Rhein J. Diagnosis and management of cryptococcal relapse [J]. *J AIDS Clin Res*, 2013, Suppl 3:3-003.
- [18] Liao CH, Chi CY, Wang YJ, Tseng SW, Chou CH, Ho CM, Lin PC, Ho MW, Wang JH. Different presentations and outcomes between HIV - infected and HIV - uninfected patients with cryptococcal meningitis [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2012, 45:296-304.
- [19] Jarvis JN, Dromer F, Harrison TS, Lortholary O. Managing cryptococcosis in the immunocompromised host [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2008, 21:596-603.
- [20] Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, Rolfes MA, Huppler Hullsiek K, Musubire A, Taseera K, Nabeta HW, Schutz C, Williams DA, Rajasingham R, Rhein J, Thienemann F, Lo MW, Nielsen K, Bergemann TL, Kambugu A, Manabe YC, Janoff EN, Bohjanen PR, Meintjes G; COAT Trial Team. Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370:2487-2498.
- [21] Ge Y, Fan SY, Chen JH, Shen A, Dou HT, Xiao M, Xu YC, Gong YP, Ren HT, Wu HL, Guan HZ. Analysis of metagenomic next-generation sequencing of cerebrospinal fluid from patients with cryptococcal meningitis [J]. *Xie He Yi Xue Za Zhi*, 2019, 10:605-611.[葛瑛, 范思远, 陈健华, 申奥, 窦洪涛, 肖盟, 徐英春, 官燕萍, 任海涛, 吴红龙, 关鸿志. 隐球菌脑膜炎患者脑脊液宏基因组二代测序结果分析[J]. *协和医学杂志*, 2019, 10:605-611.]
- [22] Henao-Martínez AF, Chastain DB, Franco-Paredes C. Treatment of cryptococcosis in non-HIV immunocompromised patients [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2018, 31:278-285.
- [23] Li Y, Lu Y, Nie J, Liu M, Yuan J, Li Y, Li H, Chen Y. Potential predictors and survival analysis of the relapse of HIV-associated cryptococcal meningitis: a retrospective study [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8:626266.
- [24] Srichatrapimuk S, Sungkanuparph S. Integrated therapy for HIV and cryptococcosis [J]. *AIDS Res Ther*, 2016, 13:42.
- [25] Shalabi M, Whitley RJ. Recurrent benign lymphocytic meningitis [J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 43:1194-1197.
- [26] Rathi N, Rathi A. Relapse of herpes simplex encephalitis presenting as choreoathetosis [J]. *Indian J Pediatr*, 2010, 77:901-902.
- [27] Spiegel R, Miron D, Yodko H, Lumelsky D, Habib A, Horovitz Y. Late relapse of herpes simplex virus encephalitis in a child due to reactivation of latent virus: clinicopathological report and review [J]. *J Child Neurol*, 2008, 23:344-348.
- [28] Alswed A, Alsuhibani M, Casanova JL, Al-Hajjar S. Approach to recurrent herpes simplex encephalitis in children [J]. *Int J Pediatr Adolesc Med*, 2018, 5:35-38.
- [29] Barthez - Carpentier MA, Rozenberg F, Dussaix E, Lebon P, Goudeau A, Billard C, Tardieu M. Relapse of herpes simplex encephalitis [J]. *J Child Neurol*, 1995, 10:363-368.
- [30] Armangue T, Moris G, Cantarín - Extremera V, Conde CE, Rostasy K, Erro ME, Portilla - Cuenca JC, Turón - Viñas E, Málaga I, Muñoz - Cabello B, Torres - Torres C, Llufríu S, González - Gutiérrez - Solana L, González G, Casado - Naranjo I, Rosenfeld M, Graus F, Dalmau J; Spanish Prospective Multicentric Study of Autoimmunity in Herpes Simplex Encephalitis. Autoimmune post - herpes simplex encephalitis of adults and teenagers [J]. *Neurology*, 2015, 85:1736-1743.
- [31] Hacoheh Y, Deiva K, Pettingill P, Waters P, Siddiqui A, Chretien P, Menson E, Lin JP, Tardieu M, Vincent A, Lim MJ. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in post-herpes simplex virus encephalitis neurological relapse [J]. *Mov Disord*, 2014, 29:90-96.
- [32] Armangue T, Leypoldt F, Málaga I, Raspall-Chaure M, Martí I, Nichter C, Pugh J, Vicente-Rasoamalala M, Lafuente-Hidalgo M, Macaya A, Ke M, Titulaer MJ, Höftberger R, Sheriff H, Glaser C, Dalmau J. Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity [J]. *Ann Neurol*, 2014, 75:317-323.
- [33] Schleele L, Bueter W, Baumgartner-Sigl S, Opladen T, Weigt-Usinger K, Stephan S, Smitka M, Leiz S, Kaiser O, Kraus V, van Baalen A, Skopnik H, Hartmann H, Rostasy K, Lücke T, Schara U, Häusler M. Pediatric herpes simplex virus encephalitis: a retrospective multicenter experience [J]. *J Child Neurol*, 2013, 28:321-331.
- [34] Sköldenberg B, Aurelius E, Hjalmarsson A, Sabri F, Forsgren M, Andersson B, Linde A, Strannegård O, Studahl M, Hagberg L, Rosengren L. Incidence and pathogenesis of clinical relapse after herpes simplex encephalitis in adults [J]. *J Neurol*, 2006, 253:163-170.

- [35] Alonso-Vanegas MA, Quintero-López E, Martínez-Albarrán AA, Moreira - Holguín JC. Recurrent herpes simplex virus encephalitis after neurologic surgery [J]. *World Neurosurg*, 2016, 89:731.
- [36] Chi BW, Wang JW. Progression in autoimmune encephalitis after herpes simplex virus infection[J]. *Shou Du Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2021, 42:341-346.[迟博闻, 王佳伟. 单纯疱疹病毒感染后自身免疫性脑炎的研究进展[J]. 首都医科大学学报, 2021, 42:341-346.]
- [37] Qiao S, Wu HK, Liu LL, Zhang RR, Wang ML, Han T, Zhang SC, Liu XW. Characteristics and prognosis of autoimmune encephalitis in the east of China: a multi-center study[J]. *Front Neurol*, 2021, 12:642078.
- [38] Franzen-Röhl E, Schepis D, Atterfelt F, Franck K, Wikström A, Liljeqvist JÅ, Bergström T, Aurelius E, Kärre K, Berg L, Gaines H. Herpes simplex virus specific T cell response in a cohort with primary genital infection correlates inversely with frequency of subsequent recurrences [J]. *Sex Transm Infect*, 2017, 93:169-174.
- [39] Bruyn GW, Straathof LJ, Raymakers GM. Mollaret's meningitis: differential diagnosis and diagnostic pitfalls [J]. *Neurology*, 1962, 12:745-753.
- [40] Aurelius E, Franzen-Röhl E, Glimåker M, Akre O, Grillner L, Jorup-Rönström C, Studahl M; HSV-2 Meningitis Study Group. Long - term valacyclovir suppressive treatment after herpes simplex virus type 2 meningitis: a double-blind, randomized controlled trial[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54:1304-1313.
- [41] Zammarchi L, Montagnani F, Tordini G, Gotuzzo E, Bisoffi Z, Bartoloni A, De Luca A. Persistent strongyloidiasis complicated by recurrent meningitis in an HTLV seropositive Peruvian migrant resettled in Italy [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2015, 92: 1257-1260.
- [42] Zhang ML, Ma WF, Gao XY, Shi YY, Liu HQ, Jiang YS, Qin LZ, Yuan LP, Li W, Zhang JW. Clinical features and prognosis of patients with leptomeningeal metastases [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2021, 101:1154-1159.[张弥兰, 马伟锋, 高鑫雅, 时英英, 刘慧勤, 蒋明珠, 秦灵芝, 袁丽晶, 李玮, 张杰文. 脑膜癌病患者临床特征及预后分析[J]. 中华医学杂志, 2021, 101: 1154-1159.]
- [43] Sahin Eroglu D, Torgutalp M, Yucesan C, Sezer S, Yayla ME, Boyvat A, Ates A. Prognostic factors for relapse and poor outcome in neuro-Behçet's syndrome: results from a clinical long-term follow-up of a single centre [J]. *J Neurol*, 2021.[Epub ahead of print]
- [44] Zeydan B, Uygungözü U, Saip S, Demirci ON, Seyahi E, Ugurlu S, Hamuryudan V, Siva A, Kantarci OH. Infliximab is a plausible alternative for neurologic complications of Behçet disease[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2016, 3:e258.
- [45] Bi Z, Shang K, Cao J, Su Z, Bu B, Xu S, Liu C. Hypertrophic pachymeningitis in Chinese patients: presentation, radiological findings, and clinical course[J]. *Biomed Res Int*, 2020:2926419.
- [46] Peng Y, Dai F, Liu L, Chen W, Yan H, Liu A, Zhang X, Wang X, He J, Li Y, Li C, Chen L, Zhao Y, Li L, Ma Q, Wang J. Validation of the NEOS score in Chinese patients with anti-NMDAR encephalitis [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 7:e860.
- [47] Xu X, Lu Q, Huang Y, Fan S, Zhou L, Yuan J, Yang X, Ren H, Sun D, Dai Y, Zhu H, Jiang Y, Zhu Y, Peng B, Cui L, Guan H. Anti-NMDAR encephalitis: a single-center, longitudinal study in China[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019, 7:e633.
- [48] Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, Honig LS, Benseler SM, Kawachi I, Martínez - Hernandez E, Aguilar E, Gresa-Arribas N, Ryan - Florance N, Torrents A, Saiz A, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Graus F, Dalmau J. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12:157-165.
- [49] Zeng W, Cao L, Zheng J, Yu L. Clinical characteristics and long-term prognosis of relapsing anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a retrospective, multicenter, self-controlled study[J]. *Neurol Sci*, 2021, 42:199-207.
- [50] Wang GL, Yin F, Wang Y, Zhang WX, He F, Yang LF, Wu LW, Peng J. Clinical analysis of 71 cases of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children [J]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2019, 57:125-130.
- [51] Raja P, Shamick B, Nitish LK, Holla VV, Pal PK, Mahadevan A, Thomas PT, Maya B, Saini J, Shantala H, Netravathi M. Clinical characteristics, treatment and long-term prognosis in patients with anti-NMDAR encephalitis [J]. *Neurol Sci*, 2021, 42:4683-4696.
- [52] Li X, Hou C, Wu WL, Liang H, Zheng K, Zhang Y, Zeng Y, Chen L, Zhu H, Tian Y, Gao Y, Peng B, Yang S, Wang X, Ning S, Liao Y, Lin H, Chen WX. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in southern China: analysis of 111 cases[J]. *J Neuroimmunol*, 2021, 352:577479.
- [53] Guang S, Ma J, Ren X, Zhou S, Yang J, Zhang J, Cao X, Zhong L, Ding X, Wang X, Ren C, Zhang W, Zhang L, Zhang M, Sun J, Kessi M, Yin F, Peng J, Jiang Y. Immunotherapies for anti-N-methyl - D - aspartate receptor encephalitis: multicenter retrospective pediatric cohort study in China [J]. *Front Pediatr*, 2021, 9:691599.
- [54] Hirose S, Hara M, Kamei S, Dalmau J, Nakajima H. Characteristics of clinical relapses and patient-oriented long-term outcomes of patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis [J]. *J Neurol*, 2021.[Epub ahead of print]
- [55] Nissen MS, Ørvik MS, Nilsson AC, Ryding M, Lydolph M, Blaabjerg M. NMDA-receptor encephalitis in Denmark from 2009 to 2019: a national cohort study [J]. *J Neurol*, 2021.[Epub ahead of print]
- [56] Wang Y, Miao A, Shi Y, Ge J, Wang L, Yu C, Xu H, Yu Y, Huang S, Li Y, Wang X. Influencing electroclinical features and prognostic factors in patients with anti-NMDAR encephalitis: a cohort follow-up study in Chinese patients [J]. *Sci Rep*, 2020, 10:10753.
- [57] Zhang L, Lu Y, Xu L, Liu L, Wu X, Zhang Y, Zhu G, Hong Z. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with accompanying ovarian teratoma in female patients from East China: clinical features, treatment, and prognostic outcomes [J]. *Seizure*, 2020, 75:55-62.
- [58] Nosadini M, Granata T, Matricardi S, Freri E, Ragona F, Papetti L, Suppiej A, Valeriani M, Sartori S; Italian Working Group on Paediatric Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis. Relapse risk factors in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2019, 61:1101-1107.
- [59] Spatola M, Petit Pedrol M, Maudes E, Simabukuro M, Muñiz-Castrillo S, Pinto AL, Wandinger KP, Spiegler J, Schramm P, Dutra LA, Iorio R, Kornblum C, Bien CG, Höftberger R, Leypoldt F, Titulaer MJ, Sillevs Smitt P, Honnorat J, Rosenfeld MR, Graus F, Dalmau J. Clinical features, prognostic factors, and antibody effects in anti-mGluR1 encephalitis [J]. *Neurology*, 2020, 95:e3012-3025.
- [60] Li W, Wu S, Meng Q, Zhang X, Guo Y, Cong L, Cong S, Zheng D. Clinical characteristics and short-term prognosis of LGI1 antibody encephalitis: a retrospective case study [J]. *BMC Neurol*, 2018, 18:96.

- [61] Li TR, Zhang YD, Wang Q, Shao XQ, Lyu DY, Lv RJ. Clinical characteristics and long-term prognosis of anti-LGI1 encephalitis: a single-center cohort study in Beijing, China[J]. *Front Neurol*, 2021, 12:674368.
- [62] Ghimire P, Khanal UP, Gajurel BP, Karn R, Rajbhandari R, Paudel S, Gautam N, Ojha R. Anti-LGI1, anti-GABABR, and anti-CASPR2 encephalitis in Asia: a systematic review[J]. *Brain Behav*, 2020, 10:e01793.
- [63] Yang X, Li AN, Zhao XH, Liu XW, Wang SJ. Clinical features of patients with anti-leucine-rich glioma inactivated-1 protein associated encephalitis: a Chinese case series[J]. *Int J Neurosci*, 2019, 129:754-761.
- [64] Qiao S, Wu HK, Liu LL, Wang ML, Zhang RR, Han T, Liu XW. Clinical features and long-term outcomes of anti-leucine-rich glioma-inactivated 1 encephalitis: a multi-center study[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2021, 17:203-212.
- [65] Zhang X, Lang Y, Sun L, Zhang W, Lin W, Cui L. Clinical characteristics and prognostic analysis of anti-gamma-aminobutyric acid-B (GABA-B) receptor encephalitis in Northeast China[J]. *BMC Neurol*, 2020, 20:1.
- [66] Lin J, Li C, Li A, Liu X, Wang R, Chen C, Zhou D, Hong Z. Encephalitis with antibodies against the GABAB receptor: high mortality and risk factors[J]. *Front Neurol*, 2019, 10:1030.
- [67] Höftberger R, van Sonderen A, Leypoldt F, Houghton D, Geschwind M, Gelfand J, Paredes M, Sabater L, Saiz A, Titulaer MJ, Graus F, Dalmau J. Encephalitis and AMPA receptor antibodies: novel findings in a case series of 22 patients[J]. *Neurology*, 2015, 84:2403-2412.
- [68] Gabilondo I, Saiz A, Galán L, González V, Jadraque R, Sabater L, Sans A, Sempere A, Vela A, Villalobos F, Viñals M, Villoslada P, Graus F. Analysis of relapses in anti-NMDAR encephalitis[J]. *Neurology*, 2011, 77:996-999.
- [69] Nosadini M, Eyre M, Molteni E, Thomas T, Irani SR, Dalmau J, Dale RC, Lim M, Anlar B, Armangue T, Benseler S, Cellucci T, Deiva K, Gallentine W, Gombolay G, Gorman MP, Hacoheh Y, Jiang Y, Lim BC, Muscal E, Ndong A, Neuteboom R, Rostósy K, Sakuma H, Sartori S, Sharma S, Tenenbaum SN, Van Mater HA, Wells E, Wickstrom R, Yeshokumar AK; International NMDAR Antibody Encephalitis Consensus Group. Use and safety of immunotherapeutic management of N-Methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis: a meta-analysis[J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78:1333-1344.
- [70] Maureille A, Fenouil T, Joubert B, Picard G, Rogemond V, Pinto AL, Thomas L, Ducray F, Quadrio I, Psimaras D, Berzéro G, Antoine JC, Desestret V, Honnorat J. Isolated seizures are a common early feature of paraneoplastic anti-GABAB receptor encephalitis[J]. *J Neurol*, 2019, 266:195-206.
- [71] Gresa - Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, Aguilar E, McCracken L, Leypoldt F, Gleichman AJ, Balice - Gordon R, Rosenfeld MR, Lynch D, Graus F, Dalmau J. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13:167-177.
- [72] Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, Graus F, Bataller L, Balice-Gordon R, Cowell JK, Dalmau J. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9:776-785.
- [73] Ramberger M, Berretta A, Tan JMM, Sun B, Michael S, Yeo T, Theorell J, Bashford-Rogers R, Paneva S, O'Dowd V, Dedi N, Topia S, Griffin R, Ramirez-Franco J, El Far O, Baulac S, Leite MI, Sen A, Jeans A, McMillan D, Marshall D, Anthony D, Lightwood D, Waters P, Irani SR. Distinctive binding properties of human monoclonal LGI1 autoantibodies determine pathogenic mechanisms[J]. *Brain*, 2020, 143:1731-1745.
- [74] Abboud H, Probasco J, Irani SR, Ances B, Benavides DR, Bradshaw M, Christo PP, Dale RC, Fernandez - Fournier M, Flanagan EP, Gadoth A, George P, Grebenciucova E, Jammoul A, Lee ST, Li Y, Matiello M, Morse AM, Rae-Grant A, Rojas G, Rossman I, Schmitt S, Venkatesan A, Vernino S, Pittock SJ, Titulaer M; Autoimmune Encephalitis Alliance Clinicians Network. Autoimmune encephalitis: proposed recommendations for symptomatic and long-term management[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2021, 92:897-907.
- [75] Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice - Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10:63-74.

(收稿日期:2022-01-12)

(本文编辑:彭一帆)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(五)

脑源性神经营养因子

brain-derived neurotrophic factor(BDNF)

脑卒中诱发的免疫抑制

stroke-induced immune depression(SIID)

内皮细胞 endothelial cell(EC)

内嗅皮质 entorhinal cortex(EC)

逆转录-聚合酶链反应

reverse transcriptase-polymerase chain reaction(RT-PCR)

年复发率 annualized relapse rate(ARR)

CC趋化因子配体2 chemokine (C-C motif) ligand 2(CCL2)

CC趋化因子配体20

chemokine (C-C motif) ligand 20(CCL20)

全基因组测序 whole genome sequencing(WGS)

全脑放射治疗 whole brain radiation therapy(WBRT)

全身型重症肌无力 generalized myasthenia gravis(GMG)

人类免疫缺陷病毒 human immunodeficiency virus(HIV)

人类疱疹病毒4型 human herpes virus 4(HHV-4)

人类T细胞白血病病毒 I 型

human T-cell leukemia virus I (HTLV-1)

溶血磷脂酰胆碱 lysophosphatidylcholine(LPC)

神经白塞综合征 neuro-Behçet's syndrome(NBS)

神经肌肉接头 neuromuscular junction(NMJ)

神经生长因子 nerve growth factor(NGF)