

# 抗 CD38 单抗达雷妥尤单抗治疗重症抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎一例

张超 沈艺 赵滨 樊茉莉 谢炳均

【关键词】 脑炎；受体，N-甲基-D-天冬氨酸；达雷妥尤单抗(非 MeSH 词)；病例报告

【Key words】 Encephalitis; Receptors, N-methyl-D-aspartate; Daratumumab (not in MeSH); Case reports

## Anti-CD38 monoclonal antibody daratumumab treatment in severe anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: one case report

ZHANG Chao, SHEN Yi, ZHAO Bin, FAN Mo-li, XIE Bing-di

Department of Neurology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: ZHANG Chao (Email: chaozhang@tmu.edu.cn)

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82171777).

Conflicts of interest: none declared

患儿 女性, 15 岁, 主因发热、谵妄伴意识障碍 3 周, 于 2022 年 3 月 2 日入院。患儿 3 周前无明显诱因突发高热, 体温最高达 40.3 °C, 表现为躁动、失眠、言语混乱、情绪激动, 外院行头部 MRI 检查(2 月 18 日)未见明显异常, 血清抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)抗体阳性(1:1000)、脑脊液抗 NMDAR 抗体阳性(1:100), 以抗 NMDAR 脑炎收入院, 住院期间出现发作性意识丧失伴全面性强直-阵挛发作、不自主运动, 逐渐进展为昏迷状态, 予静脉注射免疫球蛋白 25 mg/d 以及静脉滴注甲泼尼龙 1000 mg/d (4 天后减至 500 mg/d)、更昔洛韦 250 mg/次(2 次/d)和头孢哌酮钠舒巴坦钠 3000 mg/次(3 次/d), 症状与体征无明显改善, 为求进一步诊断与治疗转入我院。患儿自发病以来, 意识障碍, 无明显睡眠节律, 留置胃管、尿管, 小便潴留、大便失禁, 体重无明显变化。患儿围生期无产伤或窒息史, 生长发育里程碑正常, 智力和运动发育正常, 目前初中 3 年级, 学习成绩优秀; 既往史及家族史均无特殊。

诊断与治疗经过 体格检查: 体温 37.2 °C, 心率 94 次/min, 呼吸 23 次/min, 血压为 132/64 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 脉搏血氧饱和度(SpO<sub>2</sub>)91%

(95% ~ 100%), 心、肺、腹部检查无异常。神经系统检查: 昏迷状态, 压眶反应阳性; 双侧瞳孔等大、等圆, 直径约 4 mm, 对光反射灵敏, 无眼震和眼球浮动; 双侧鼻唇沟对称, 唇周、双侧眼睑及四肢可见不自主运动, 四肢肌张力正常, 肌力、共济运动、深浅感觉检查不配合, 痛觉正常, 双侧病理征未引出, 脑膜刺激征阴性。实验室检查: 血常规白细胞计数  $1.35 \times 10^9/L$  [(3.50 ~ 9.50)  $\times 10^9/L$ ], 中性粒细胞比例 0.88 (0.40 ~ 0.75), 肝肾功能、甲状腺功能、抗核抗体(ANA)、抗双链 DNA 抗体(dsDNA)、抗 Sm 抗体、抗 Ro-52 抗体、抗 Jo-1 抗体、抗 Scl-70 抗体、抗干燥综合征 A 型和 B 型抗体(SSA 和 SSB)、抗着丝点蛋白 B 抗体、抗核小体抗体(ANuA)、抗组蛋白抗体、抗核糖体 P 蛋白抗体、类风湿因子(RF)、抗溶血性链球菌素 O(ASO)、血清免疫固定电泳(IFE)、叶酸、维生素 B<sub>1</sub>、维生素 B<sub>12</sub> 均于正常值范围, 血清 I 型和 II 型单纯疱疹病毒(HSV-1 和 HSV-2)IgG 和 IgM、巨细胞病毒(CMV)IgG 和 IgM、风疹病毒(RV)IgG、带状疱疹病毒(SVS)IgM、梅毒螺旋体(TP)抗体、人类免疫缺陷病毒(HIV)抗体、副肿瘤综合征相关抗体均呈阴性, 带状疱疹病毒 IgG 阳性; 腰椎穿刺脑脊液清亮、透明, 压力 240 mm H<sub>2</sub>O (1 mm H<sub>2</sub>O =  $9.81 \times 10^{-3}$  kPa, 80 ~ 180 mm H<sub>2</sub>O), 白细胞计数  $48 \times 10^6/L$  [(0 ~ 8)  $\times 10^6/L$ ], 蛋白定量 840 mg/L (150 ~ 450 mg/L), 葡萄糖 5.96 mmol/L (2.50 ~ 4.50 mmol/L), 氯化物 149 mmol/L

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2023.12.015

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(项目编号: 82171777)

作者单位: 300052 天津医科大学总医院神经内科

通讯作者: 张超, Email: chaozhang@tmu.edu.cn

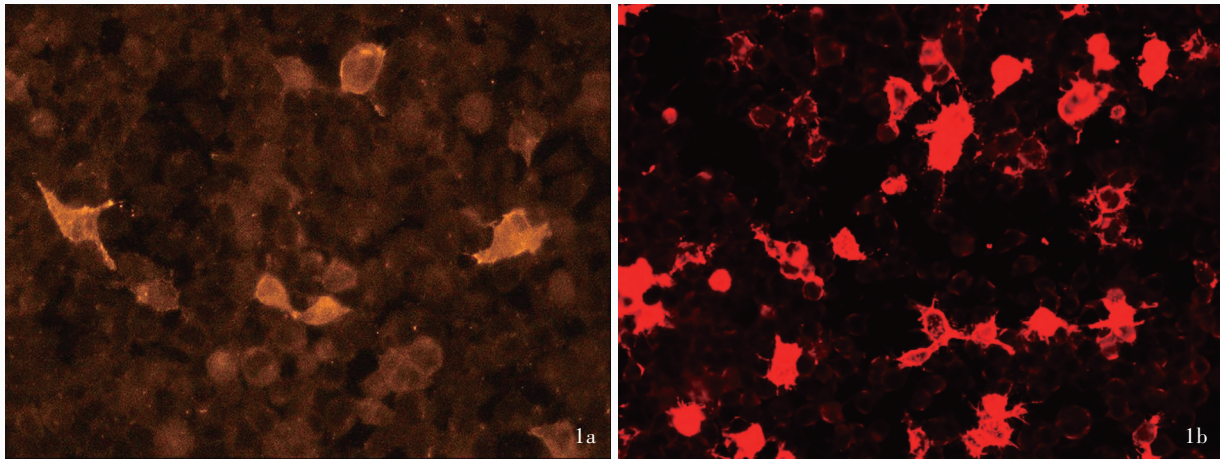


图 1 入院时 CBA 法检测抗 NMDAR 抗体转染  $\times 200$  1a 血清抗 NMDAR 抗体滴度为 1 : 1000 1b 脑脊液抗 NMDAR 抗体滴度为 1 : 100

**Figure 1** CBA of anti-NMDAR antibody detection on admission  $\times 200$  Serum anti-NMDAR antibody was positive with antibody titer 1 : 1000 (Panel 1a). Cerebrospinal fluid anti-NMDAR antibody was positive with antibody titer 1 : 100 (Panel 1b).

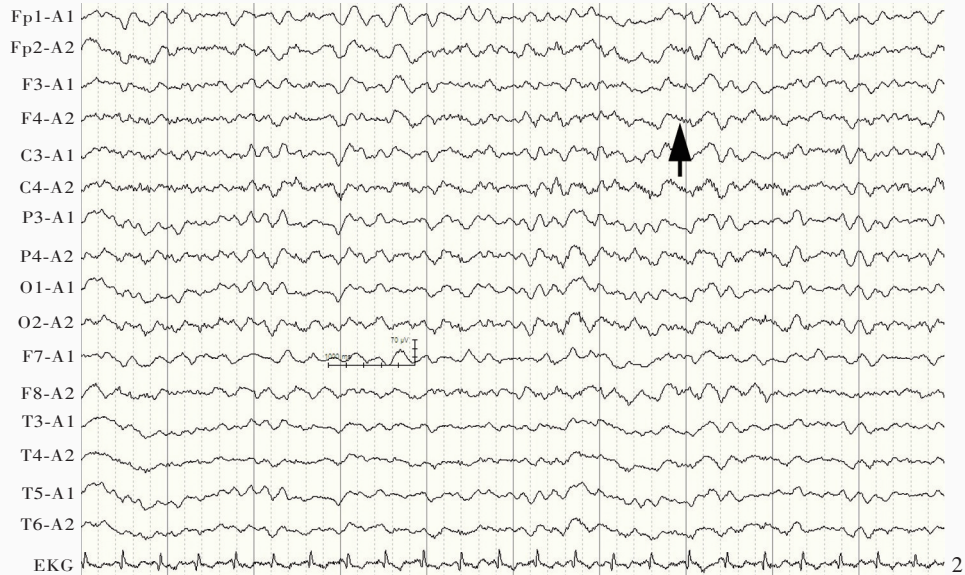


图 2 长程视频脑电图显示背景呈弥漫性慢波,可见典型  $\delta$  刷(箭头所示)

**Figure 2** LT-VEEG showed diffuse slow waves and extreme delta brush (arrow indicates).

(120 ~ 132 mmol/L),寡克隆区带、副肿瘤综合征相关抗体均呈阴性;血清和脑脊液自身免疫性脑炎相关抗体测定,血清抗 NMDAR 抗体阳性(1 : 1000,图 1a),脑脊液抗 NMDAR 抗体阳性(1 : 100,图 1b)。抗 NMDAR 脑炎 1 年功能状态评分(NEOS)4 分,改良 Rankin 量表(mRS)评分 5 分。头部 MRI 未见明显异常。长程视频脑电图(LT-VEEG)显示背景为弥漫性不规则慢波伴大量快波,偶见散发中波幅尖波样电活动,各期睡眠波形分化不明显,可见明显  $\delta$  刷(图 2)。妇科超声检查显示左侧附件区囊实性混合回声,大小约 44 mm  $\times$  34 mm  $\times$  33 mm,其内可见中

高回声团块,考虑卵巢畸胎瘤。分别采集患儿血液标本 5 ml 和脑脊液标本 5 ml,采用第二代测序技术(NGS)未检出致病菌。根据《中国自身免疫性脑炎诊治专家共识》<sup>[1]</sup>诊断标准,明确诊断为抗 NMDAR 脑炎。患儿存在中枢性低通气,入院当日即予以气管插管呼吸机辅助通气,以及甲泼尼龙 240 mg/d 静脉滴注,连续 5 天后减至 120 mg/d,连续 7 天后减至 80 mg/d,再连续 20 天后减至 60 mg/d 口服,此后每周减量 4 mg 直至 7.50 mg/d 维持治疗;因存在肺部感染,同时予喷昔洛韦 250 mg/次(2 次/d)和头孢哌酮钠舒巴坦钠 3000 mg/次(3 次/d)静脉滴注抗感染,入

院第 2 天(3 月 3 日)加用替加环素 50 mg/次(2 次/d),并连续静脉泵入丙泊酚 200 mg 和米达唑仑 40 mg,间断经胃管输注水合氯醛口服液 30 ml 及间断肌肉注射苯巴比妥 200 mg。患儿症状无明显改善,入院第 9 天(3 月 10 日)予利妥昔单抗 100 mg/d 静脉滴注清除 CD20<sup>+</sup>B 细胞,治疗 4 天后,外周血流式细胞术显示 CD20<sup>+</sup>B 细胞占外周血单个核细胞比例为零,但病情并无改善,仍处于昏迷、反复癫痫发作和中枢性低通气状态,继续利妥昔单抗治疗 6 天后,复查外周血流式细胞术 CD20<sup>+</sup>B 细胞占单个核细胞比例仍为零、CD20<sup>-</sup>浆细胞计数 6 个/ $\mu$ l。入院第 23 天(3 月 24 日)行左侧腹腔镜下卵巢畸胎瘤剥除术,术后病理提示成熟性囊性卵巢畸胎瘤,患儿仍呈昏迷状态。入院第 36 天(4 月 6 日)改利妥昔单抗为静脉滴注抗 CD38 单抗达雷妥尤单抗 8 mg/kg、1 次/2 周,共治疗 2 次,再次复查外周血流式细胞术(4 月 12 日)CD4<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>T 细胞和 CD3<sup>-</sup>CD14<sup>-</sup>CD16<sup>-</sup>CD20<sup>-</sup>CD27<sup>high</sup>CD38<sup>high</sup> 浆细胞计数均降为零。入院第 64 天(5 月 4 日)复查血清抗 NMDAR 抗体为 1:100(图 3a),遂调整达雷妥尤单抗剂量为 4 mg/kg、1 次/月;入院第 74 天(5 月 14 日)患儿神志转清、四肢不自主运动减少,癫痫发作终止;入院第 90 天(5 月 30 日)再次复查血清抗 NMDAR 抗体降至 1:30(图 3b),外周血 CD20<sup>+</sup>B 细胞、CD27<sup>high</sup>CD38<sup>high</sup> 浆细胞占单个核细胞比例均为零,血清 IgG 5.80 g/L(7.51~1.56 g/L),于次日(5 月 31 日)出院。患儿共住院 90 天,出院时仍卧床,气管切开状态,神志转清,仍有情绪激动、记忆力减退等症状,四肢不自主运动减少,癫痫发作终止,mRS 评分为 5 分。出院后继续服用甲泼尼龙 60 mg/d、丙戊酸钠 600 mg/次(3 次/d)以及左乙拉西坦 1250 mg/次(2 次/d),同时予以包括物理治疗、作业治疗、针灸等在内的康复治疗。出院后 4 个月(9 月 25 日)住院复查,患儿神志清楚,可简单对答;mRS 评分降至 3 分,简易智能状态检查量表(MMSE)评分 17 分;脑电图  $\delta$  刷消失,但遗留反应力降低、认知功能障碍;头部 MRI 显示脑萎缩,双侧侧脑室扩大,颞角增大,侧脑室前后角圆钝,脑沟增宽,脑回变平缩小(图 4)。此后每月定期住院予以达雷妥尤单抗 4 mg/kg、1 次/月静脉滴注。

## 讨 论

自身免疫性脑炎(AE)是一类自身免疫反应导

致的非感染性脑炎,以抗 NMDAR 脑炎最为常见。抗 NMDAR 脑炎好发于儿童和青年,女性发病率高于男性,以血液和(或)脑脊液检出抗 NMDAR 抗体为主要诊断标准,部分患者可合并卵巢畸胎瘤等肿瘤。抗 NMDAR 脑炎临床表现多样,主要表现为急性或亚急性进展性精神行为异常、记忆力减退、癫痫发作、不自主运动和中枢性低通气等<sup>[2-3]</sup>。多数患者经一线(激素、静脉注射免疫球蛋白、血浆置换)和二线免疫治疗(利妥昔单抗、环磷酰胺)后神经功能恢复良好<sup>[4]</sup>,但仍有约 10% 的患者预后欠佳。目前已有利妥昔单抗、托珠单抗、奥法托木单抗等治疗视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSDs)、多发性硬化(MS)和重症肌无力(MG)等疾病的研究<sup>[5-7]</sup>。国外有个案报道采用硼替佐米等抗 CD38 单抗治疗重症难治性自身免疫性脑炎,效果较好,且不良反应较少<sup>[8-9]</sup>,提示抗 CD38 单抗有可能成为抗 NMDAR 脑炎的治疗方向。

本文患儿起病急骤,进展迅速,短期即出现严重的神经功能障碍,入院后检出卵巢畸胎瘤并及时手术全切除。既往认为,早期行畸胎瘤剥除术可显著改善患儿神经精神症状<sup>[10-12]</sup>,但本文患儿的临床症状并未改善,考虑为淋巴结内生发中心反应所致。近年研究显示,NMDAR IgG 还可来源于畸胎瘤组织和颈深淋巴结内反应活跃的生发中心<sup>[13-14]</sup>,这些生发中心可表达 NMDAR 特异性抗原(如 NR1 亚单位),在滤泡辅助性 T 细胞(Tfh)和树突状细胞(DC)辅助下,B 淋巴细胞发生高频突变,向抗原特异性 B 淋巴细胞和抗体分泌细胞分化,产生致病性 NMDAR IgG。淋巴结内生发中心反应可部分解释本文患儿畸胎瘤剥除术后病情并未好转,提示同时清除骨髓或外周免疫器官(脾脏、淋巴结、扁桃体等)内 B 淋巴细胞和抗体分泌细胞可能具有必要性。本文患儿发病早期即开始免疫治疗,入院后头部 MRI 和脑脊液白细胞计数均异常,经一线和二线免疫治疗 1 月余后症状仍无改善,NEOS 评分为 4 分,同时脑电图可见典型  $\delta$  刷,提示预后(发病 1 年后功能状态)较差,需多种方案联合治疗<sup>[15-16]</sup>,且抗 NMDAR 脑炎有复发风险,早期强化免疫治疗至关重要。虽然目前免疫治疗方案较多,但缺乏统一标准,尚无研究证实何种药物可以作为首选治疗药物。既往对行一线治疗的抗 NMDAR 脑炎患者临床症状改善的评估时限为治疗后 2 周,对利妥昔单抗治疗效果的评估时限为治疗后 6 周<sup>[17-18]</sup>。然而,对

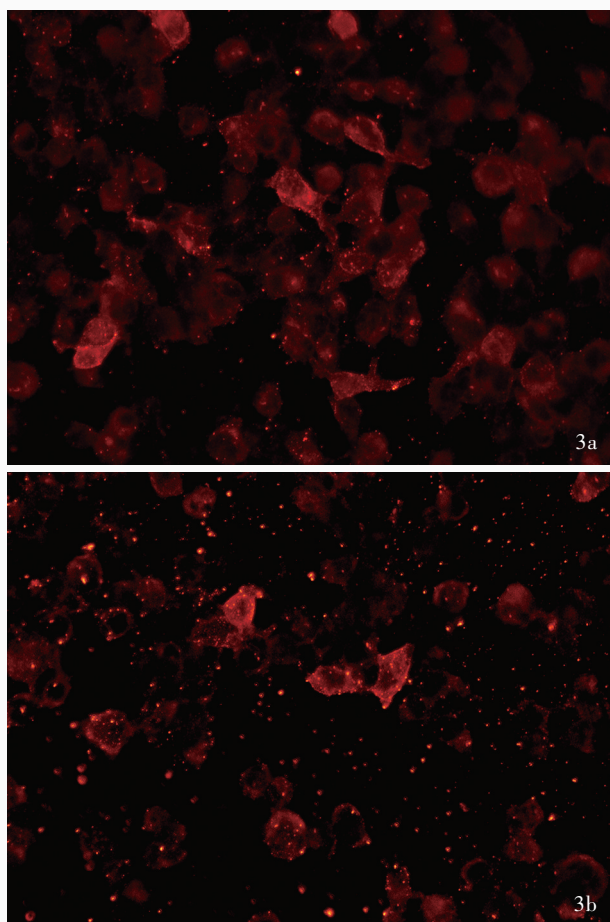


图3 抗CD38单抗达雷妥尤单抗治疗后CBA法检测抗NMDAR抗体转染×200 3a 入院第64天血清抗NMDAR抗体滴度为1:100 3b 入院第90天血清抗NMDAR抗体滴度为1:30

**Figure 3** CBA of anti-NMDAR antibody detection after daratumumab treatment × 200 Serum anti-NMDAR antibody was positive on day 64 of admission with antibody titer 1:100 (Panel 3a). Serum anti-NMDAR antibody was positive on day 90 of admission with antibody titer 1:30 (Panel 3b).

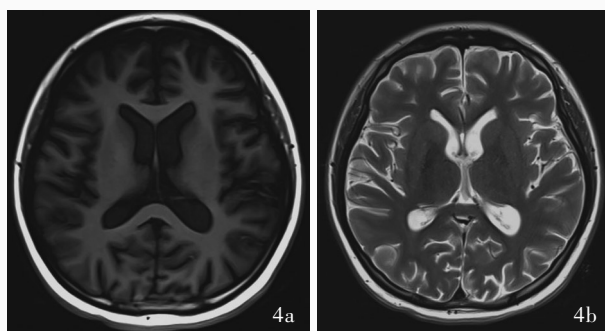


图4 出院后4个月复查头部MRI显示脑萎缩,双侧侧脑室扩大,侧脑室前后角圆钝,脑沟增宽,脑回变平缩小 4a 横断面T<sub>1</sub>WI 4b 横断面T<sub>2</sub>WI

**Figure 4** Head MRI findings at 4 months after discharge showed brain atrophy, dilatation of bilateral lateral ventricles, round and blunt anteroposterior corners of lateral ventricles, widening of brain sulci, flattening and shrinking of brain gyri. Axial T<sub>1</sub>WI (Panel 4a). Axial T<sub>2</sub>WI (Panel 4b).

于急性期或病情危重患者,延迟启动二线免疫治疗并不现实,可增加病残风险,甚至危及生命。综合考虑患儿病情,我们并未等待治疗后2和6周进行评估,而是在肺部感染控制稳定、利妥昔单抗治疗结束后24天即予以达雷妥尤单抗治疗,这种早期高效联合治疗可能较逐步升级治疗更能使患儿早期获益。

目前,对于部分经一线和二线免疫治疗后疗效欠佳的抗NMDAR脑炎患者,其病理生理学机制尚不十分明确。有研究认为,骨髓和外周血循环抗体分泌细胞(ASC)尤其是长寿命浆细胞(LLPC)可能发挥关键作用。存在于骨髓和中枢神经系统的长寿命浆细胞高表达CD38,弱表达或不表达CD20,可持续产生自身抗体<sup>[19]</sup>。蛋白酶抑制剂硼替佐米可清除浆细胞,从而作为升级疗法治疗难治性抗NMDAR脑炎,明显改善患者病情并降低自身抗体滴度<sup>[20]</sup>,为靶向浆细胞治疗提供一定理论基础。应注意的是,此类应用硼替佐米的抗NMDAR脑炎患者外周血B淋巴细胞和浆细胞呈阴性,但NMDAR

自身抗体并未转阴,骨髓内抗原特异性抗体分泌细胞的清除仍依赖骨髓穿刺病理学检查。

达雷妥尤单抗是一种人源化抗CD38单抗,目前已广泛应用于难治性多发性骨髓瘤的治疗<sup>[21]</sup>。国外文献报道,达雷妥尤单抗可用于治疗难治性系统性红斑狼疮(SLE)、抗NMDAR脑炎、抗接触蛋白相关蛋白-2(CASPR2)抗体相关脑炎、全身型重症肌无力等自身免疫性疾病<sup>[8-9,22-23]</sup>。达雷妥尤单抗靶向表达CD38的T淋巴细胞、B淋巴细胞、树突状细胞和单核细胞等免疫细胞,且在短时间内清除浆细胞,迅速降低血清IgG和自身抗体水平。此外,达雷妥尤单抗还可清除自身反应性高表达CD38的T淋巴细胞,有助于减少自身反应性淋巴细胞向脑组织浸润,达到免疫平衡状态<sup>[8-9]</sup>。本文患儿予以利妥昔单抗清除CD20<sup>+</sup>B细胞后,先以8 mg/kg的达雷妥尤单抗诱导治疗以清除浆细胞,再每月静脉滴注达雷妥尤单抗(4 mg/kg)维持治疗,并严密监测外周血浆细胞动态变化,亦可达到外周血浆细胞计数为零的效果。达雷妥尤单抗临床常见不良反应主要包括

输注相关反应、疲乏、粒细胞减少等,少数患者可因抗体分泌细胞被清除,一定程度上影响机体被动免疫抗体的生成,增加感染风险<sup>[24]</sup>。本文患儿血清带状疱疹病毒 IgG 阳性,但无临床症状,故可排除带状疱疹病毒感染急性期,在达雷妥尤单抗治疗早期同时予以抗病毒治疗以预防带状疱疹病毒感染。国外有抗 NMDAR 脑炎患者血清 IgG 显著下降而需辅以静脉注射免疫球蛋白治疗的个案报道<sup>[23]</sup>。本文患儿达雷妥尤单抗治疗期间,虽出现血清 IgG 轻度下降,但未发生严重肺部感染等感染事件,故未予以静脉注射免疫球蛋白。除免疫细胞外,CD38 还表达于中枢神经系统神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞,且是神经系统烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD<sup>+</sup>)最主要的降解酶,后者在维持细胞能量代谢和钙稳态方面具有重要作用,其代谢变化与多种神经系统疾病如多发性硬化、阿尔茨海默病等相关<sup>[25]</sup>。炎症状态下,神经元内 NAD<sup>+</sup>水平显著降低,予以 CD38 抑制剂 78c 或敲除 CD38 基因可上调脑组织 NAD<sup>+</sup>表达,有助于改善神经炎症、促进髓鞘再生<sup>[26-27]</sup>,推测这可能是患儿 mRS 评分降低、神经功能改善的原因,但达雷妥尤单抗是否对抗 NMDAR 脑炎具有神经保护作用,尚待进一步研究。

综上所述,本文报道 1 例重症抗 NMDAR 脑炎患儿,达雷妥尤单抗治疗后症状明显改善,提示临床医师对于一线和二线免疫治疗效果欠佳的抗 NMDAR 脑炎患者,应早期启动达雷妥尤单抗治疗,但尚待大规模随机对照试验进一步明确达雷妥尤单抗治疗抗 NMDAR 脑炎的最佳剂量和疗程,以保证其有效性和安全性。

利益冲突 无

#### 参 考 文 献

- [1] Guan HZ, Wang JW. Expert consensus on diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis in China[J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2017, 50:91-98.[关鸿志, 王佳伟. 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: 91-98.]
- [2] Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, Honig LS, Benseler SM, Kawachi I, Martinez-Hernandez E, Aguilar E, Gresa-Arribas N, Ryan-Flourance 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.
- [3] Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, Cortese I, Dale RC, Gelfand JM, Geschwind M, Glaser CA, Honnorat J, Höftberger R, Iizuka T, Irani SR, Lancaster E, Leypoldt F, Prüss H, Rae-Grant A, Reindl M, Rosenfeld MR, Rostósy K, Saiz A, Venkatesan A, Vincent A, Wandinger KP, Waters P, Dalmau J. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis[J]. Lancet Neurol, 2016, 15:391-404.
- [4] Abboud H, Probasco JC, Irani S, 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 MJ; Autoimmune Encephalitis Alliance Clinicians Network. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2021, 92:757-768.
- [5] Piehl F, Eriksson-Dufva A, Budzianowska A, Feresiadou A, Hansson W, Hietala MA, Hakansson I, Johansson R, Jons D, Kmezcic I, Lindberg C, Lindh J, Lundin F, Nygren I, Punga AR, Press R, Samuelsson K, Sundstrom P, Wickberg O, Brauner S, Frisell T. Efficacy and safety of rituximab for new-onset generalized myasthenia gravis: the RINOMAX randomized clinical trial[J]. JAMA Neurol, 2022, 79:1105-1112.
- [6] Waters MJ, Field D, Ravindran J. Refractory myasthenia gravis successfully treated with ofatumumab[J]. Muscle Nerve, 2019, 60:E45-E47.
- [7] Zhang C, Zhang M, Qiu W, Ma H, Zhang X, Zhu Z, Yang CS, Jia D, Zhang TX, Yuan M, Feng Y, Yang L, Lu W, Yu C, Bennett JL, Shi FD; TANGO Study Investigators. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial[J]. Lancet Neurol, 2020, 19:391-401.
- [8] Scheibe F, Ostendorf L, Reincke SM, Prüss H, Brünneck ACV, Köhnelein M, Alexander T, Meisel C, Meisel A. Daratumumab treatment for therapy-refractory anti-CASPR2 encephalitis[J]. J Neurol, 2020, 267:317-323.
- [9] Ratuszny D, Skripuletz T, Wegner F, Groß M, Falk C, Jacobs R, Ruschulte H, Stangel M, Sühs KW. Case report: daratumumab in a patient with severe refractory anti-NMDA receptor encephalitis[J]. Front Neurol, 2020, 11:602102.
- [10] Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, Dessain SK, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Lynch DR. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies[J]. Lancet Neurol, 2008, 7:1091-1098.
- [11] Sabin TD, Jednacz JA, Staats PN. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 26-2008: a 26-year-old woman with headache and behavioral changes[J]. N Engl J Med, 2008, 359:842-853.
- [12] Seki M, Suzuki S, Iizuka T, Shimizu T, Nihei Y, Suzuki N, Dalmau J. Neurological response to early removal of ovarian teratoma in anti-NMDAR encephalitis[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008, 79:324-326.
- [13] Makuch M, Wilson R, Al-Diwani A, Varley J, Kienzler AK, Taylor J, Berretta A, Fowler D, Lennox B, Leite MI, Waters P, Irani SR. N-methyl-D-aspartate receptor antibody production from germinal center reactions: therapeutic implications[J]. Ann Neurol, 2018, 83:553-561.
- [14] Al-Diwani A, Theorell J, Damato V, Bull J, Mcglashan N, Green E, Kienzler AK, Harrison R, Hassanali T, Campo L, Browne M, Easton A, Majd HS, Tenaka K, Iorio R, Dale RC, Harrison P, Geddes J, Quested D, Sharp D, Lee ST, Nauen DW, Makuch M, Lennox B, Fowler D, Sheerin F, Waters P, Leite MI, Handel AE, Irani SR. Cervical lymph nodes and ovarian teratomas as germinal centres in NMDA receptor-antibody encephalitis[J]. Brain, 2022, 145:2742-2754.
- [15] Lee WJ, Lee ST, Shin YW, Lee HS, Shin HR, Kim DY, Kim S,

- Lim JA, Moon J, Park KI, Kim HS, Chu K, Lee SK. Teratoma removal, steroid, IVIG, rituximab and tocilizumab (T-SIRT) in anti-NMDAR encephalitis[J]. *Neurotherapeutics*, 2021, 18:474-487.
- [16] 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, Hacohen Y, Jiang Y, Lim BC, Muscal E, Ndong A, Neuteboom R, Rostásy K, Sakuma H, Sartori S, Sharma S, Tenembaum SN, Mater HAV, 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.
- [17] Nosadini M, Thomas T, Eyre M, Anlar B, Armangue T, Benseler SM, Cellucci T, Deiva K, Gallentine W, Gombolay G, Gorman MP, Hacohen Y, Jiang Y, Lim BC, Muscal E, Ndong A, Neuteboom R, Rostásy K, Sakuma H, Sharma S, Tenembaum SN, Mater HAV, Wells E, Wickstrom R, Yeshokumar AK, Irani SR, Dalmau J, Lim M, Dale RC. International consensus recommendations for the treatment of pediatric NMDAR antibody encephalitis [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021, 8:e1052.
- [18] Lee WJ, Lee ST, Byun JI, Sunwoo JS, Kim TJ, Lim JA, Moon J, Lee HS, Shin YW, Lee KJ, Kim S, Jung KH, Jung KY, Chu K, Lee SK. Rituximab treatment for autoimmune limbic encephalitis in an institutional cohort [J]. *Neurology*, 2016, 86: 1683-1691.
- [19] Damato V, Balint B, Kienzler AK, Irani SR. The clinical features, underlying immunology, and treatment of autoantibody-mediated movement disorders [J]. *Mov Disord*, 2018, 33:1376-1389.
- [20] Scheibe F, Prüss H, Mengel AM, Kohler S, Nümann A, Köhnlein M, Ruprecht K, Alexander T, Hiepe F, Meisel A. Bortezomib for treatment of therapy - refractory anti - NMDA receptor encephalitis [J]. *Neurology*, 2017, 88:366-370.
- [21] Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, Minnema MC, Lassen U, Krejcik J, Palumbo A, van de Donk NW, Ahmadi T, Khan I, Uhlar CM, Wang J, Sasser AK, Losic N, Lisby S, Basse L, Brun N, Richardson PG. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373:1207-1219.
- [22] Ostendorf L, Burns M, Durek P, Heinz GA, Heinrich F, Garantziotis P, Enghard P, Richter U, Biesen R, Schneider U, Knebel F, Burmester G, Radbruch A, Mei HE, Mashreghi MF, Hiepe F, Alexander T. Targeting CD38 with daratumumab in refractory systemic lupus erythematosus [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383:1149-1155.
- [23] Scheibe F, Ostendorf L, Prüss H, Radbruch H, Aschman T, Hoffmann S, Blau IW, Meisel C, Alexander T, Meisel A. Daratumumab for treatment - refractory antibody - mediated diseases in neurology [J]. *Eur J Neurol*, 2022, 29:1847-1854.
- [24] Drgona L, Gudiol C, Lanini S, Salzberger B, Ippolito G, Mikulska M; ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH). Consensus document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (agents targeting lymphoid or myeloid cells surface antigens [ II ]: CD22, CD30, CD33, CD38, CD40, SLAMF-7 and CCR4) [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2018, 24 Suppl 2:S83-S94.
- [25] Roboon J, Hattori T, Ishii H, Takarada-Iemata M, Nguyen DT, Heer CD, O'meally D, Brenner C, Yamamoto Y, Okamoto H, Higashida H, Hori O. Inhibition of CD38 and supplementation of nicotinamide riboside ameliorate lipopolysaccharide - induced microglial and astrocytic neuroinflammation by increasing NAD [J]. *J Neurochem*, 2021, 158:311-327.
- [26] Meyer T, Shimon D, Youssef S, Yankovitz G, Tessler A, Chernobylsky T, Gaoni - Yogev A, Perelroizen R, Budick - Harmelin N, Steinman L, Mayo L. NAD<sup>+</sup> metabolism drives astrocyte proinflammatory reprogramming in central nervous system autoimmunity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119: e2211310119.
- [27] Langley MR, Choi CI, Peclat TR, Guo Y, Simon WL, Yoon H, Kleppe L, Lucchinetti CF, Chini CCS, Chini EN, Scarisbrick IA. Critical role of astrocyte NAD<sup>+</sup> glycohydrolase in myelin injury and regeneration [J]. *J Neurosci*, 2021, 41:8644-8667.

(收稿日期:2023-11-12)

(本文编辑:栢钰)

## 第五届功能性神经系统疾病国际会议通知

第五届功能性神经系统疾病国际会议(5<sup>th</sup> International Conference on Functional Neurological Disorder)拟定于2024年6月8-11日在意大利维罗纳市(Verona)召开,这是国际功能性神经系统疾病规模最大、规格最高的盛会,汇集神经病学、生理学、精神病学和心理学等多领域专家共同参与。本次会议由国际功能性神经系统疾病学会(FNDS)主办,该学会一直致力于提高临床医师对功能性神经系统疾病的认识及诊断与治疗能力。功能性神经系统疾病是一种具有明确症状的自主运动或感觉障碍疾病,通常被认为是一种与器质性神经系统疾病相对立的疾病,并认为患者大脑及其他结构相对正常。近年随着研究的不断深入,其概念和认识发生了重大改变,新的病因模型和治疗方案不断涌现,功能性神经系统疾病的研究取得了长足进步。首届功能性神经系统疾病国际会议于2004年举办,随后分别于2009、2017和2022年各举办一届,多领域专家就其学科发展、病因学、病理生理学、临床诊断与治疗、预后进行了富有启发性的讨论和学术交流。本次会议将以“从机制到治疗”为主题,聚焦功能性神经系统疾病的病理生理学机制、诊断及治疗;突出“全流程管理”概念,涉及从发病机制到疾病诊断与治疗的全方位信息;涵盖功能性运动障碍、功能性瘫痪、功能性感觉障碍、功能性癫痫等常见功能性神经系统疾病谱系疾病,并增加头晕、语言障碍和认知功能障碍等易被忽视的症状表型;同时阐述经颅磁刺激、作业疗法、物理治疗、认知行为疗法、暗示治疗等治疗方案。更多详细信息请登录会议官方网址:<https://www.fndsociety.org/biennial-meeting/2024>。