

# Rasmussen 脑炎发病机制及治疗进展

吴红梅 季涛云 张继新

**【摘要】** Rasmussen 脑炎的发病机制尚未明确,目前病毒感染机制、抗体介导的体液免疫机制、T 淋巴细胞介导的细胞免疫机制及小胶质细胞介导的神经退行性变机制可能与疾病发生发展过程相关。疾病早期针对 T 淋巴细胞和小胶质细胞的免疫治疗可延缓部分患者疾病进展。本文对 Rasmussen 脑炎主要发病机制学说和最新治疗进展进行综述,以提高临床对疾病的认识,并为治疗提供指导。

**【关键词】** 脑炎; 癫痫; 病理学; 免疫疗法; 综述

## Research progress on pathogenesis and treatment of Rasmussen encephalitis

WU Hong-mei<sup>1</sup>, JI Tao-yun<sup>2</sup>, ZHANG Ji-xin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pathology, <sup>2</sup>Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China  
Corresponding author: ZHANG Ji-xin (Email: jixin.zhang@pkuhf.com)

**【Abstract】** The pathogenesis of Rasmussen encephalitis (RE) remains unclear. Current theories suggest that viral infection, antibody-mediated humoral immune mechanisms, T lymphocytes mediated cellular immunity, and microglia mediated neurodegeneration may all be involved in disease onset and progression. In the early stage of disease, immunotherapy targeting induced by T lymphocytes and microglia could slow down disease progression of some patients. This review summarizes the latest research on the main pathogenic hypotheses and treatment strategies for RE, aiming to enhance clinical understanding of the disease and provide guidance for therapeutic interventions.

**【Key words】** Encephalitis; Epilepsy; Pathology; Immunotherapy; Review

This study was supported by National Key Research and Development Program of China (No. 2022YFC2705205), and National High Level Hospital Clinical Research Funding (Interdepartmental Research Project of Peking University First Hospital, No. 2024IR23).

**Conflicts of interest:** none declared

Rasmussen 脑炎(RE)是一种罕见、进展缓慢且病因未明的神经系统疾病,临床特点主要为难治性癫痫发作、进展性神经功能障碍和认知功能障碍。该病多见于儿童,最早系 1958 年由加拿大神经外科医师 Rasmussen 及其同事首次报告<sup>[1]</sup>。一项来自德国的流行病学调查显示,18 岁以下儿童 Rasmussen 脑炎发病率为 2.4/1000 万<sup>[2]</sup>。Rasmussen 脑炎的病因及发病机制十分复杂,虽然目前仍无法完全明确病因,但近年在病毒感染、体液免疫、细胞免疫及小

胶质细胞激活的机制方面也取得一些新进展,亦在免疫治疗方面获得可喜进步。本文总结 Rasmussen 脑炎的发病机制研究进展,系统梳理当前的治疗策略,重点阐述免疫治疗的临床应用,以期加深对疾病的认识,为临床精准诊疗提供理论依据。

### 一、Rasmussen 脑炎临床特点

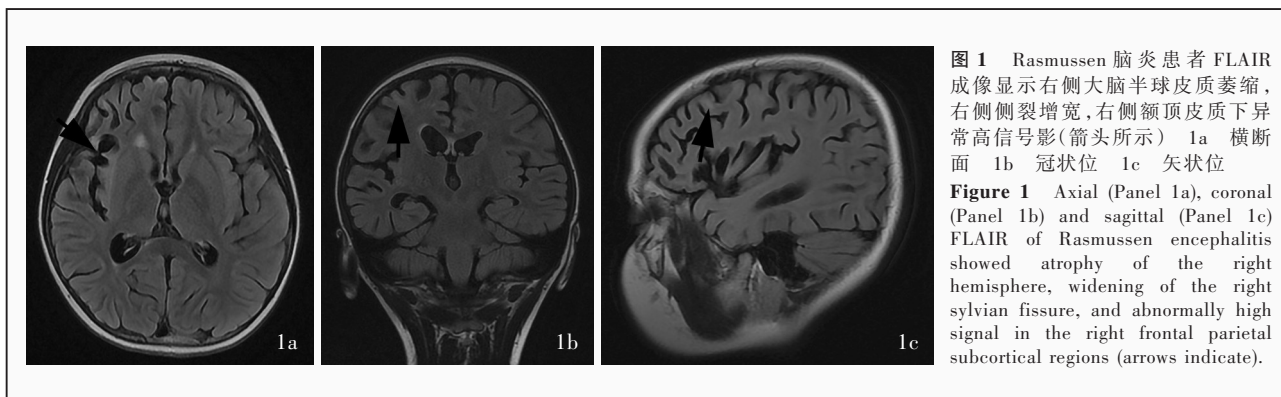
癫痫发作是 Rasmussen 脑炎主要的临床表现之一,发作频率随病程迅速增加,抗癫痫发作药物(ASM)难以控制发作,其中约 50% 患者出现部分性持续性癫痫发作<sup>[2]</sup>。患者在初次癫痫发作后的 3~6 个月开始出现运动障碍,并随病情进展逐渐加重。若病变侧为优势半球,可能出现失语和偏盲的临床表现<sup>[3]</sup>。根据临床表现可以将 Rasmussen 脑炎的病程分为 3 个阶段:前驱期,癫痫发作频率较低,可能伴轻度偏瘫,平均持续时间为 7.1 个月;急性期,癫痫发作频繁,部分患者出现部分性持续性癫痫发

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2025.03.014

基金项目:国家重点研发计划项目(项目编号:2022YFC2705205);中央高水平医院临床科研业务费资助项目(北京大学第一医院交叉研究专项课题,项目编号:2024IR23)

作者单位:100034 北京大学第一医院病理科(吴红梅、张继新),儿科(季涛云)

通讯作者:张继新,Email: jixin.zhang@pkuhf.com



作, 神经功能障碍明显; 后遗症期, 与急性期相比, 大脑半球进行性萎缩, 永久性神经功能障碍及持续性癫痫发作<sup>[4]</sup>。

脑电图(EEG)和神经影像学检查为 Rasmussen 脑炎的诊断和评估提供重要依据。发病初期, 脑电图表现为病变侧半球背景慢节律和局灶性痫样放电; 随后病变对侧半球也出现独立的发作间期痫样放电。头部 MRI 初始表现为额叶、岛叶和尾状核头萎缩伴侧脑室扩大, FLAIR 成像显示皮质和皮质下白质高信号; 随着病情进展, MRI 表现为单侧大脑半球皮质萎缩(图 1)。此外, Rasmussen 脑炎的神经功能成像也具有一定临床意义, 如<sup>18</sup>F-FDG PET 显示受累半球弥漫性低代谢, 提示该区域脑组织损伤; SPECT 显示局灶性病变发作间期低灌注和发作期高灌注, 脑灌注的动态变化有助于进一步理解 Rasmussen 脑炎癫痫发作的机制以及癫痫发作对脑血流量的影响。

Rasmussen 脑炎的病理学特点为病变侧半球细胞炎症激活, 主要包括 T 淋巴细胞浸润、神经元丢失、星形胶质细胞增生、小胶质结节、T 淋巴细胞簇和血管周围“袖套”样改变(图 2)。根据皮质炎症和萎缩程度将 Rasmussen 脑炎的病理改变分为 4 个时期: I 期, 轻度局灶性炎症, 神经元丢失较轻且局限, 血管周围轻至中度淋巴细胞浸润伴轻度小胶质细胞活化、神经胶质细胞增生; II 期, 大脑皮质各层出现明显的炎症和神经胶质细胞增生, 中至重度神经元丢失, 各层均有 T 淋巴细胞显著浸润, 常见血管周围淋巴“袖套”样改变; III 期, 大脑皮质各层均出现变性和神经胶质细胞增生, 皮质显著萎缩, 重度神经元丢失, 淋巴细胞浸润减少; IV 期, 大脑皮质各层均出现囊性变和神经胶质细胞增生, 神经元完全丢失或消失, 空泡间隔处星形胶质细胞增生<sup>[5]</sup>。此外, 同一时期病变侧半球皮质不同区域可能呈现不

同时期的损害病灶, 这些病灶的分布与免疫介导的神经元丢失密切相关, 反映疾病进展的不同阶段<sup>[6]</sup>。还有研究发现, Rasmussen 脑炎手术后脑组织切片存在双重病理改变, 即大脑皮质具有 Rasmussen 脑炎病理学特点的同时, 伴皮质发育不良、结节性硬化或缺血性病变<sup>[7-9]</sup>。上述双重病理改变可能独立或协同作用, 共同导致或加重 Rasmussen 脑炎临床表现, 故对双重病理学特点的进一步研究可能为发病机制研究提供新的方向。

2005 年,《Rasmussen 脑炎欧洲共识》(以下简称欧洲共识)<sup>[10]</sup>依据临床症状、脑电图、MRI 和组织病理学表现四方面对疾病诊断提出较完善的评估标准: 分为 Part A 和 Part B 两部分, 满足 Part A 部分全部 3 个条件或 Part B 部分中 2 个条件即可明确诊断为 Rasmussen 脑炎(表 1)。Olson 等<sup>[11]</sup>的研究发现, 在以组织病理学表现为“金标准”进行诊断的前提下, 欧洲共识的诊断灵敏度为 81%; 部分(12.3%)经病理活检诊断为 Rasmussen 脑炎患者不伴部分性持续性癫痫发作、进展性神经功能障碍或 MRI 异常, 因此提出 Part B 部分第 3 个条件 + Part A 部分任意 2 个条件也可以诊断。笔者认为, Rasmussen 脑炎的诊断标准需要更多的临床病例积累和充分的论证, 尤其是疾病早期, 部分患者临床表现可能较为隐匿, 癫痫发作并非典型表现, MRI 和脑电图异常也可能不具备典型特征, 病理学检查往往难以获得, 增加临床诊断的难度, 故基于临床症状、影像学 and 免疫学标志物等综合判断, 有助于早期发现和准确诊断 Rasmussen 脑炎。Rasmussen 脑炎应与自身免疫性脑炎相鉴别: 自身免疫性脑炎可出现与 Rasmussen 脑炎临床表现一致的癫痫发作和运动障碍等症状, 而血液和脑脊液特异性自身抗体检查可以明确自身免疫性脑炎的诊断; Rasmussen 脑炎还应与伴癫痫发作的半球萎缩性疾病进行鉴别,

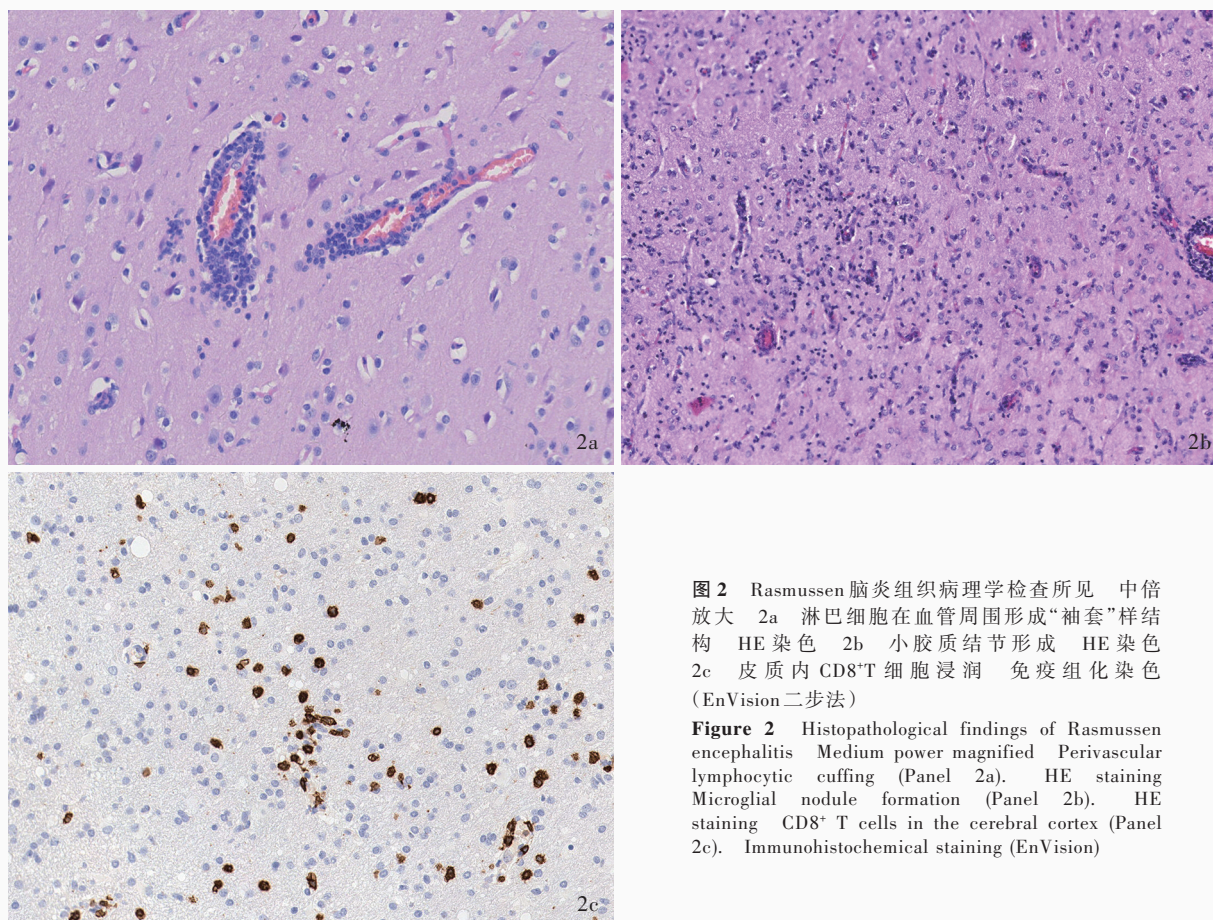


图2 Rasmussen 脑炎组织病理学检查所见 中倍放大 2a 淋巴细胞在血管周围形成“袖套”样结构 HE 染色 2b 小胶质结节形成 HE 染色 2c 皮质内 CD8<sup>+</sup>T 细胞浸润 免疫组化染色 (EnVision 二步法)

**Figure 2** Histopathological findings of Rasmussen encephalitis Medium power magnified Perivascular lymphocytic cuffing (Panel 2a). HE staining Microglial nodule formation (Panel 2b). HE staining CD8<sup>+</sup> T cells in the cerebral cortex (Panel 2c). Immunohistochemical staining (EnVision)

Rasmussen 脑炎 MRI 显示大脑皮质进行性萎缩的特点可资鉴别。

## 二、Rasmussen 脑炎发病机制

1. 病毒感染机制 病毒感染机制是最早的 Rasmussen 脑炎发病机制学说。由于 Rasmussen 脑炎的病理过程与脑炎感染后慢性炎症病理过程相似,而只在一侧大脑半球发病的特征也可解释为缓慢进展的病毒感染,故提出病毒感染致免疫反应是 Rasmussen 脑炎发病机制的假说。Rasmussen 脑炎患者脑组织检测到病毒抗原为病毒感染机制提供了理论证据。早期研究证实,术后脑组织可检测到巨细胞病毒 DNA 序列,应用抗巨细胞病毒药物更昔洛韦可以减少部分患者癫痫发作<sup>[12]</sup>。近年有研究在 Rasmussen 脑炎患者脑组织标本中检测到 EB 病毒抗原、人巨细胞病毒抗原、人乳头瘤病毒抗原和人疱疹病毒抗原;且人疱疹病毒抗原的表达与病变侧半球的萎缩程度呈正相关( $r = 0.597, P < 0.001$ ),与干扰素- $\beta$  (IFN- $\beta$ ) 水平呈负相关( $r = -0.735, P =$

$0.001$ )<sup>[13-14]</sup>。这一最新发现为 Rasmussen 脑炎的病毒感染机制提供证据,并提示人疱疹病毒可能通过调控免疫微环境影响疾病进展;亦首次揭示 IFN- $\beta$  对病变侧半球萎缩的潜在保护作用,为靶向病毒感染和免疫失衡的治疗提供了新的思路。动物研究发现,新生小鼠被淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒 (LCMV) 潜伏感染后,若成年后再次感染该病毒则引起与 Rasmussen 脑炎病理改变相似的 CD8<sup>+</sup>T 细胞改变,表明潜伏性病毒感染可能是导致 Rasmussen 脑炎的病因之一<sup>[15]</sup>。然而,病毒感染尚不能充分阐明其发病机制,且目前尚未发现 Rasmussen 脑炎患者脑组织存在病毒复制,病毒抗原表达的原因有待进一步研究。

2. 抗体介导的体液免疫机制 抗体介导的体液免疫机制最早由 Rogers 等<sup>[16]</sup>于 1994 年提出,研究发现 Rasmussen 脑炎患者存在抗谷氨酸受体 3 (GluR3) 抗体。GluR3 蛋白免疫的模型兔在产生重组谷氨酸受体后可以表现出与 Rasmussen 脑炎相似的病理改

表 1 2005 年 Rasmussen 脑炎欧洲共识标准<sup>[9]</sup>Table 1. 2005 European consensus statement for Rasmussen encephalitis<sup>[9]</sup>

| 评估项目   | 评估标准                                                                         |
|--------|------------------------------------------------------------------------------|
| Part A |                                                                              |
| 临床特点   | 局灶性癫痫(伴或不伴持续性部分性癫痫),单侧皮质功能缺损                                                 |
| EEG    | 单侧半球背景变慢,伴或不伴痫样放电,出现单侧起始的痫样放电                                                |
| MRI    | 单侧半球局灶性皮质萎缩,至少具备灰质或白质T <sub>2</sub> WI或FLAIR成像高信号,和(或)同侧尾状核头高信号或萎缩           |
| Part B |                                                                              |
| 临床特点   | 持续性部分性癫痫或进展性单侧皮质功能缺损                                                         |
| MRI    | 进展性单侧局灶性皮质萎缩                                                                 |
| 组织病理学  | 小胶质细胞、活化T淋巴细胞浸润或反应性星形胶质细胞增生;若有大量的巨噬细胞、B淋巴细胞、浆细胞或病毒包涵体形成,则为排除 Rasmussen 脑炎的依据 |

变<sup>[16]</sup>。研究显示,对 Rasmussen 脑炎患者进行反复血浆置换以降低抗 GluR3 抗体滴度后,癫痫发作频率减少,神经功能障碍明显改善<sup>[17]</sup>。亦有研究发现,Rasmussen 脑炎患者脑组织神经元丢失与抗体介导的免疫应答或离子通道受体的激活有关<sup>[2]</sup>,故抗体介导的体液免疫机制研究在 Rasmussen 脑炎发病机制研究中占主导地位。针对血浆置换治疗 Rasmussen 脑炎的研究发现,5 例患者中仅 1 例短期(9 周)受益于血浆置换清除 GluR3 抗体,其余患者临床症状未见明显改善<sup>[18]</sup>,提示抗 GluR3 抗体并非 Rasmussen 脑炎的特异性抗体。此外,其他类型癫痫患者如自身免疫性脑炎伴癫痫患者,也可检测到抗 GluR3 抗体<sup>[19]</sup>,亦可作为佐证。另有研究发现,Rasmussen 脑炎患者血清存在神经突触前膜胞内蛋白 18(Munc18)等其他类型抗神经元抗体<sup>[20]</sup>。近年研究认为,自身抗体可能是介导 Rasmussen 脑炎病理改变进展的主要因素之一,而非诱发该病的核心因素,大脑皮质的神经元损伤后,神经元内抗原暴露增加,可能触发体液免疫反应并生成自身抗体,因此这些抗体的产生可能仅是神经元损伤后的次要反应<sup>[1]</sup>。抗体介导的体液免疫机制学说虽能部分解释 Rasmussen 脑炎症状,但仍无法完全阐明其发病过程。

3. T 淋巴细胞介导的细胞免疫机制 近年关于 Rasmussen 脑炎发病机制的研究多集中于细胞毒性 T 淋巴细胞方面。细胞毒性 CD8<sup>+</sup>T 细胞为 Rasmussen 脑炎病变脑组织中主要的浸润性 T 淋巴细胞,炎症区域内约 10% 的 CD8<sup>+</sup>T 细胞呈颗粒酶 B 阳性。颗粒酶 B 趋向于淋巴细胞核周体,其介导的

细胞毒性 T 淋巴细胞攻击神经元并使其凋亡,在此过程中也可引起星形胶质细胞变性并诱发癫痫发作,为神经元损伤提供了有力证据<sup>[21]</sup>。对 Rasmussen 脑炎患者外周血和脑组织标本的 T 淋巴细胞进行光谱分析发现,CD8<sup>+</sup>T 细胞被抗原驱动的主要组织相容性复合物 I (MHC I) 激活,介导其对神经元和星形胶质细胞的攻击,该机制在 Rasmussen 脑炎发病过程中占主导地位<sup>[22]</sup>。亦有研究发现,外周血 CD8<sup>+</sup>T 细胞数目与 Rasmussen 脑炎脑组织炎症浸润程度有关,提示限制 CD8<sup>+</sup>T 细胞进入脑组织有助于改善癫痫发作<sup>[23]</sup>。Kebir 等<sup>[24]</sup>通过将 Rasmussen 脑炎患者外周血单核细胞过继转移至免疫功能缺陷小鼠,使小鼠出现与 Rasmussen 脑炎相似的癫痫发作、血管周围“袖套”样改变和人源 T 淋巴细胞浸润现象,明确 T 淋巴细胞在 Rasmussen 脑炎发病过程中的核心地位。上述研究表明,细胞毒性 CD8<sup>+</sup>T 细胞在 Rasmussen 脑炎发病中发挥关键作用。除 CD8<sup>+</sup>T 细胞外,Rasmussen 脑炎患者脑组织中也存在 CD4<sup>+</sup>T 细胞及  $\gamma\delta$ T 细胞浸润,这些细胞均可分泌干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )<sup>[25]</sup>。关于 CD4<sup>+</sup>T 细胞在 Rasmussen 脑炎发病中的具体作用仍有待研究揭示。此外,Rasmussen 脑炎患者脑组织细胞毒性 T 淋巴细胞分泌的炎症因子也引起越来越多的关注。与皮质发育不良的脑组织标本相比,Rasmussen 脑炎患者脑组织标本 IFN- $\gamma$  及其他趋化因子 mRNA 表达水平增加,包括 CC 趋化因子配体 5 (CCL5)、CCL22、CCL23、CXC 趋化因子配体 9 (CXCL9)、CXCL10,其中 CXCL10 在 Rasmussen 脑炎患者脑组织中表达于神经元和星形胶质细胞,其主要功能是与细胞毒性 T 淋巴细胞表达的 CXC 趋化因子受体 3 (CXCR3) 结合,后者与其配体 CXCL10 之间相互作用对病变侧半球 T 淋巴细胞募集具有重要作用<sup>[26]</sup>。上述研究也表明,炎症因子在 Rasmussen 脑炎的发病中起到一定的调节作用。

4. 小胶质细胞介导的神经退行性变机制 小胶质细胞作为脑组织常驻的固有免疫细胞,其激活状态是 Rasmussen 脑炎最具特征的病理学特征之一。不同脑区小胶质细胞激活水平不同,其功能与 T 淋巴细胞浸润程度有关,在疾病早期病理阶段的大脑皮质损伤中尤为明显。相较于病变较轻区域,病变严重区域小胶质细胞反应性显著增加,表明小胶质细胞激活程度可能与疾病进展相关<sup>[27]</sup>。小胶质细胞介导的神经元退行性变在其他类型癫痫中已有

报道,其释放的白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )和炎症小体激活可以诱发癫痫发作,并造成神经元损伤<sup>[28]</sup>。Ramaswamy 等<sup>[29]</sup>发现,Rasmussen 脑炎患者脑组织炎症小体相关基因呈高表达,且小胶质细胞释放的 IL-1 $\beta$  水平升高,可促进小胶质细胞介导的神经炎症反应,加剧神经元损伤。除 IL-1 $\beta$  外,Rasmussen 脑炎患者脑脊液肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )在发病各阶段均明显升高。应用抗 TNF- $\alpha$  抗体可减少癫痫发作频率并改善认知功能<sup>[30]</sup>。此外,小胶质细胞还参与 Rasmussen 脑炎皮质高兴奋性的电生理学机制。激活的小胶质细胞表达膜通道蛋白 Pannexin,通过增强细胞间耦联,导致神经元兴奋性增高并诱发癫痫发作<sup>[31]</sup>。研究表明,小胶质细胞表达的炎症小体和 Toll 样受体(TLR)上调,可以为 T 淋巴细胞的浸润提供免疫微环境<sup>[32]</sup>。以上研究为小胶质细胞介导的神经退行性变在 Rasmussen 脑炎发病机制中的作用提供了直接证据,但小胶质细胞的激活机制尚待进一步探索。

### 三、Rasmussen 脑炎治疗

由于 Rasmussen 脑炎的病因尚不完全明确,目前主要的治疗策略是控制癫痫发作,阻止神经功能进一步恶化。治疗方法主要包括抗癫痫发作药物治疗、手术治疗和免疫治疗。抗癫痫发作药物对癫痫发作的控制效果有限,且多种药物联合应用亦未显著改善控制效果。外科手术干预是控制 Rasmussen 脑炎致难治性癫痫最有效的治疗方法,早期外科手术可提高患者生活质量,虽然大脑半球手术后不可避免地出现手部精细活动障碍,但术后可独立行走且认知功能改善<sup>[33]</sup>。近年陆续出现浸润性免疫细胞和分泌性细胞因子治疗 Rasmussen 脑炎的报道,免疫抑制和免疫调节治疗正在探索中<sup>[2]</sup>。免疫球蛋白可以抑制多种共刺激途径,对 T 淋巴细胞诱导的神经元损伤具有免疫调节作用,疾病早期应用免疫球蛋白可以减少癫痫发作频率并延缓疾病进展<sup>[19]</sup>。硫唑嘌呤作为可以抑制 T 淋巴细胞及 B 淋巴细胞增殖的免疫抑制剂,可以延缓 Rasmussen 脑炎进展并控制癫痫发作,但对认知功能无明显改善作用<sup>[34]</sup>。此外,IL-1 受体阻断剂 Anakinra 通过抑制 IL-1 与其受体结合,控制 Rasmussen 脑炎患者持续性癫痫发作<sup>[35]</sup>。目前,关于 Rasmussen 脑炎的免疫治疗研究越来越多,大多数研究以治疗的有效性作为研究重点,而对免疫治疗失败的病例却鲜有报道,故治疗效果尚待多中心、大样本研究的验证,从

病因角度寻找新的治疗方案。

综上所述,Rasmussen 脑炎发病机制研究集中于浸润性 CD8<sup>+</sup>T 细胞和小胶质细胞在发病过程中的作用机制,以期确定核心发病机制,但仅能解释部分临床症状和病理学表现。大脑半球手术可以有效控制癫痫发作,免疫治疗尚待进一步探索,以期在治疗中取得更为显著的临床疗效。随着对 Rasmussen 脑炎发病机制的进一步深入,将有更多针对病因的免疫治疗方案可供选择。

利益冲突 无

### 参 考 文 献

- [1] Lagarde S, Boucraut J, Bartolomei F. Medical treatment of Rasmussen's encephalitis: a systematic review[J]. Rev Neurol (Paris), 2022, 178:675-691.
- [2] Tang C, Yang W, Luan G. Progress in pathogenesis and therapy of Rasmussen's encephalitis[J]. Acta Neurol Scand, 2022, 146: 761-766.
- [3] Sundar SJ, Lu E, Schmidt ES, Kondylis ED, Vegh D, Poturalski MJ, Bulacio JC, Jehi L, Gupta A, Wyllie E, Bingaman WE. Seizure outcomes and reoperation in surgical Rasmussen encephalitis patients[J]. Neurosurgery, 2022, 91:93-102.
- [4] Stredny CM, Steriade C, Papadopoulou MT, Pujar S, Kaliakatsos M, Tomko S, Wickström R, Cortina C, Zhang B, Bien CG. Current practices in the diagnosis and treatment of Rasmussen syndrome: results of an international survey[J]. Seizure, 2024, 122:153-164.
- [5] Pardo CA, Vining EP, Guo L, Skolasky RL, Carson BS, Freeman JM. The pathology of Rasmussen syndrome: stages of cortical involvement and neuropathological studies in 45 hemispherectomies[J]. Epilepsia, 2004, 45:516-526.
- [6] Doherty A, Knudson K, Fuller C, Leach JL, Wang AC, Marupudi N, Han RH, Tomko S, Ojemann J, Smyth MD, Mangano F, Skoch J. MRI and pathology comparisons in Rasmussen's encephalitis: a multi-institutional examination of hemispherotomy outcomes relative to imaging and histological severity[J]. Childs Nerv Syst, 2024, 40:1799-1806.
- [7] Galev G, Prayson RA. Focal cortical dysplasia is a frequent coexistent pathology in patients with Rasmussen's encephalitis[J]. Ann Diagn Pathol, 2024, 68:152224.
- [8] Gilani A, Kleinschmidt-DeMasters BK. How frequent is double pathology in Rasmussen encephalitis [J]? Clin Neuropathol, 2020, 39:55-63.
- [9] Fauser S, Elger CE, Woermann F, Bien CG. Rasmussen encephalitis: predisposing factors and their potential role in unilaterality[J]. Epilepsia, 2022, 63:108-119.
- [10] Bien CG, Granata T, Antozzi C, Cross JH, Dulac O, Kurthen M, Lassmann H, Mantegazza R, Villemure JG, Spreafico R, Elger CE. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement[J]. Brain, 2005, 128(Pt 3):454-471.
- [11] Olson HE, Lechpammer M, Prabhu SP, Ciarlini PD, Poduri A, Gooty VD, Anjum MW, Gorman MP, Loddenkemper T. Clinical application and evaluation of the Bien diagnostic criteria for Rasmussen encephalitis[J]. Epilepsia, 2013, 54:1753-1760.
- [12] McLachlan RS, Levin S, Blume WT. Treatment of Rasmussen's syndrome with ganciclovir[J]. Neurology, 1996, 47:925-928.
- [13] Liu D, Wang X, Wang Y, Wang P, Fan D, Chen S, Guan Y, Li

- T, An J, Luan G. Detection of EBV and HHV6 in the brain tissue of patients with Rasmussen's encephalitis [J]. *Virol Sin*, 2018, 33:402-409.
- [14] Yang W, Tang CY, Fan DY, Wang YS, Wang PG, An J, Luan GM. Mice with type I interferon signaling deficiency are prone to epilepsy upon HSV-1 infection [J]. *Virol Sin*, 2024, 39:251-263.
- [15] Di Liberto G, Pantelyushin S, Kreutzfeldt M, Page N, Musardo S, Coras R, Steinbach K, Vincenti I, Klimek B, Lingner T, Salinas G, Lin-Marq N, Staszewski O, Costa Jordão MJ, Wagner I, Egervari K, Mack M, Bellone C, Blümcke I, Prinz M, Pinschewer DD, Merkler D. Neurons under T cell attack coordinate phagocyte - mediated synaptic stripping [J]. *Cell*, 2018, 175:458-471.
- [16] Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC, Whisenand T, Cauley K, Crain B, Hughes TE, Heinemann SF, McNamara JO. Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis [J]. *Science*, 1994, 265:648-651.
- [17] Ipe TS, Meyer EK, Sanford KW, Joshi SK, Wong ECC, Raval JS. Use of therapeutic plasma exchange for pediatric neurological diseases [J]. *J Clin Apher*, 2021, 36:161-176.
- [18] Jaafar F, Obeid M, Beydoun A. Role of early intravenous immunoglobulins in halting clinical and radiographic disease progression in Rasmussen encephalitis [J]. *Pediatr Neurol*, 2023, 145:30-35.
- [19] Lai Q, Wang N, Wang B, Chen Y. The correlation of GluR3B antibody with T lymphocyte subsets and inflammatory factors and their role in the progression of epilepsy [J]. *J Transl Med*, 2024, 22:877.
- [20] Bauer T, von Wrede RD, Pujar S, Rácz A, Hoppe C, Baumgartner T, Varadkar S, Held NR, Reiter JT, Enders S, David B, Prillwitz CC, Brugues M, Keil VCW, Jeub M, Borger V, Sander JW, Kunz WS, Radbruch A, Weber B, Helmstaedter C, Vatter H, Baldeweg T, Becker AJ, Cross JH, Surges R, Rüber T. Rasmussen's encephalitis: structural, functional, and clinical correlates of contralesional epileptiform activity [J]. *J Neurol*, 2024, 271:6680-6691.
- [21] Nava BC, Costa UT, Hamad APA, Garcia CAB, Sakamoto AC, Aragon DC, Machado HR, Santos MV. Long - term seizure outcome and mobility after surgical treatment for Rasmussen encephalitis in children: a single - center experience [J]. *Epileptic Disord*, 2023, 25:749-757.
- [22] Leitner DF, Lin Z, Sawaged Z, Kanshin E, Friedman D, Devore S, Ueberheide B, Chang JW, Mathern GW, Anink JJ, Aronica E, Wisniewski T, Devinsky O. Brain molecular mechanisms in Rasmussen encephalitis [J]. *Epilepsia*, 2023, 64:218-230.
- [23] Schneider-Hohendorf T, Mohan H, Bien CG, Breuer J, Becker A, Görlich D, Kuhlmann T, Widman G, Herich S, Elpers C, Melzer N, Dornmair K, Kurlmann G, Wiendl H, Schwab N. CD8<sup>+</sup> T-cell pathogenicity in Rasmussen encephalitis elucidated by large - scale T - cell receptor sequencing [J]. *Nat Commun*, 2016, 7:11153.
- [24] Kebir H, Carmant L, Fontaine F, Béland K, Bosoi CM, Sanon NT, Alvarez JJ, Desgent S, Pittet CL, Hébert D, Langlois MJ, Rébillard RM, Nguyen DK, Cieuta - Walti C, Holmes GL, Goodkin HP, Mytinger JR, Connolly MB, Prat A, Haddad E. Humanized mouse model of Rasmussen's encephalitis supports the immune-mediated hypothesis [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128:2000-2009.
- [25] Westfall JJ, Schwind WN, Sran S, Navarro JB, Leonard J, Pindrik JA, Pierson CR, Boué DR, Koboldt DC, Ostendorf AP, Wilson RK, Mardis ER, Miller KE, Bedrosian TA. Molecular and spatial heterogeneity of microglia in Rasmussen encephalitis [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2022, 10:168.
- [26] Soltani Khaboushan A, Pahlevan - Fallahy MT, Shobeiri P, Teixeira AL, Rezaei N. Cytokines and chemokines profile in encephalitis patients: a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2022, 17:e0273920.
- [27] Wang YS, Liu D, Wang X, Luo QL, Ding L, Fan DY, Cai QL, Tang CY, Yang W, Guan YG, Li TF, Wang PG, Luan GM, An J. Rasmussen's encephalitis is characterized by relatively lower production of IFN- $\beta$  and activated cytotoxic T cell upon herpes viruses infection [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19:70.
- [28] Zhang K, Yang Z, Yang Z, Du L, Zhou Y, Fu S, Wang X, Liu D, He X. Targeting microglial GLP1R in epilepsy: a novel approach to modulate neuroinflammation and neuronal apoptosis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 981:176903.
- [29] Ramaswamy V, Walsh JG, Sinclair DB, Johnson E, Tang-Wai R, Wheatley BM, Branton W, Maingat F, Snyder T, Gross DW, Power C. Inflammasome induction in Rasmussen's encephalitis: cortical and associated white matter pathogenesis [J]. *J Neuroinflammation*, 2013, 10:152.
- [30] Michev A, Orsini A, Santi V, Bassanese F, Veraldi D, Brambilla I, Marsegli GL, Savasta S, Foidelli T. An overview of the role of tumor necrosis factor- $\alpha$  in epileptogenesis and its therapeutic implications [J]. *Acta Biomed*, 2022, 92(S4):e2021418.
- [31] Cepeda C, Chang JW, Owens GC, Huynh MN, Chen JY, Tran C, Vinters HV, Levine MS, Mathern GW. In Rasmussen encephalitis, hemichannels associated with microglial activation are linked to cortical pyramidal neuron coupling: a possible mechanism for cellular hyperexcitability [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2015, 21:152-163.
- [32] Tröschner AR, Wimmer I, Quemada-Garrido L, Köck U, Gessl D, Verberk SGS, Martin B, Lassmann H, Bien CG, Bauer J. Microglial nodules provide the environment for pathogenic T cells in human encephalitis [J]. *Acta Neuropathol*, 2019, 137:619-635.
- [33] Liu D, Guan Y, Zhou J, Zhai F, Chen L, Li T, Wang M, Luan G. The influencing factors and changes of cognitive function within 40 Rasmussen encephalitis patients that received a hemispherectomy [J]. *Neurol Res*, 2022, 44:700-707.
- [34] Pellegrin S, Baldeweg T, Pujar S, D'Arco F, Cantalupo G, Varadkar S, Cross JH. Immunomodulation with azathioprine therapy in Rasmussen syndrome: a multimodal evaluation [J]. *Neurology*, 2021, 96:e267-e279.
- [35] Arcan A, Kızılkılıç EK, Gündüz A, Unkun R, Vezzani A, Özkara Ç. Rasmussen's syndrome treated with anakinra [J]. *J Neurol*, 2024, 271:723-726.

(收稿日期:2025-02-07)

(本文编辑:袁云)