

托珠单抗治疗 1 例儿童难治性抗 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体脑炎的病例报告及文献复习

张卫琴^a, 赵华伟^b, 王珍珍^a, 高峰^a, 袁哲锋^{a*} (浙江大学医学院附属儿童医院, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, a.神经内科, b.药剂科, 杭州 310052)

摘要: 目的 探讨托珠单抗治疗 1 例儿童难治性抗 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体 (*N*-methyl-*D*-aspartate receptor, NMDAR) 脑炎的安全性及有效性, 为治疗该疾病提供参考。方法 回顾性分析浙江大学医学院附属儿童医院 1 例儿童难治性抗 NMDAR 脑炎的临床表现、诊治经过及应用托珠单抗的安全性及有效性, 并结合相关文献复习加以讨论。结果 该患儿应用了 2 次大剂量甲泼尼龙、丙种球蛋白及 6 次利妥昔单抗后临床症状无好转, 应用 6 次托珠单抗后, 改良 Rankin 量表 (mRS) 评分有改善, 无不良反应。结论 托珠单抗作为升级的二线免疫治疗药物对难治性抗 NMDAR 脑炎治疗有效, 耐受性好, 是一种具备潜力的治疗手段之一。

关键词: 托珠单抗; 儿童; 难治性; 抗 NMDAR 脑炎

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2024)06-0834-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20232480

引用本文: 张卫琴, 赵华伟, 王珍珍, 等. 托珠单抗治疗 1 例儿童难治性抗 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体脑炎的病例报告及文献复习[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(6): 834-838.

A Case Report and Literature Review of A Child with Refractory Anti-*N*-methyl-*D*-aspartate Receptor Encephalitis Treated with Tocilizumab

ZHANG Weiqin^a, ZHAO Huawei^b, WANG Zhenzhen^a, GAO Feng^a, YUAN Zhefeng^{a*} (Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, National Clinical Research Center for Child Health, a. Department of Neurology, b. Department of Pharmacy, Hangzhou 310052, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the safety and efficacy of tocilizumab in the treatment of refractory anti-*N*-methyl-*D*-aspartate receptor encephalitis in children, and to provide reference for the treatment of this disease. **METHODS** The clinical manifestations, diagnosis and treatment, safety and efficacy of tocilizumab in a case of refractory anti-NMDAR encephalitis in Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine were analyzed retrospectively, and the relevant literature was reviewed. **RESULTS** The clinical symptoms of the patient were not improved after 2 doses of methylprednisolone, immunoglobulin and 6 doses of rituximab. After 6 doses of tocilizumab, the modified Rankin scale (mRS) score was improved without adverse reactions. **CONCLUSION** Tocilizumab, as an escalation second-line immunotherapy, is effective and well tolerated in the treatment of refractory anti-NMDAR encephalitis. It is one of the potential therapeutic means.

KEYWORDS: tocilizumab; children; refractory; anti-NMDAR encephalitis

自身免疫性脑炎 (autoimmune encephalitis, AE) 是一种非感染性的由自身免疫机制介导的脑炎。抗 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体 (*N*-methyl-*D*-aspartate receptor, NMDAR) 脑炎是 AE 最常见的类型, 约占 AE 的 80%^[1]。抗 NMDAR 脑炎以精神行为异常, 抽搐, 睡眠, 语言障碍等为主要表现^[2], 治疗主要分为一线免疫治疗及二线免疫治疗, 一线免疫治疗包括激素、丙种球蛋白及血浆

置换, 二线免疫治疗包括利妥昔单抗、环磷酰胺。2021 年《儿童抗 NMDAR 脑炎治疗的国际共识推荐》^[3] 建议如果使用 2 种一线免疫治疗 2 周后患者病情仍未改善, 建议启动二线免疫治疗, 对于接受利妥昔单抗和 (或) 环磷酰胺治疗 1~3 个月后症状仍未改善的患者, 应加用托珠单抗治疗。2022 年《中国自身免疫性脑炎诊治专家共识》^[4] 指出, 一线及二线免疫治疗无效的难治性 AE 患者

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82003720); 浙江省基础公益研究计划项目 (LYY22H310002); 浙江省新一轮卫生高层次人才培养工程 (2022 年度医坛新秀)

作者简介: 张卫琴, 女, 硕士, 主治医师 E-mail: 6511038@zju.edu.cn *通信作者: 袁哲锋, 男, 博士, 主任医师 E-mail: chyzf@zju.edu.cn

应加用托珠单抗。

托珠单抗是免疫球蛋白 IgG1 亚型的重组人源化抗人白介素 6(interleukin-6, IL-6) 受体单克隆抗体^[5], 在自身免疫性疾病中应用广泛, 国外文献报道及国内专家共识均推荐托珠单抗治疗难治性 AE。近年来, 托珠单抗在难治性 AE 中的应用逐渐增加, 但国内目前尚未见托珠单抗应用于儿童难治性抗 NMDAR 脑炎的报道, 本研究结合临床案例, 探讨托珠单抗治疗 1 例儿童难治性抗 NMDAR 脑炎的安全性及有效性, 并对国际上相关文献进行回顾性分析, 以初步探讨托珠单抗在本病儿童群体的有效性及安全性, 为本病的治疗提供参考。

1 病例资料

患儿, 女, 6 岁 10 月, 因“表达不清、对答不切题 1 d”于 2021 年 11 月 26 日至浙江大学医学院附属儿童医院就诊。

现病史: 患儿 1 d 前(2021 年 11 月 25 日)无明显诱因下出现表达不清, 对答不切题, 简单加减法无法计算, 无头晕头痛, 无恶心呕吐, 无发热, 无饮水呛咳, 无胡言乱语, 至笔者所在医院就诊, 测体温 37.7 °C, 就诊过程中出现右上肢抖动, 无意识改变, 持续约 10 min 缓解, 急诊予“阿昔洛韦”“罗氏芬”静滴后拟“脑炎”收住入院。

10 d 前(2021 年 11 月 16 日)患儿因“头晕、头痛 1 d, 呕吐半天”在当地医院住院治疗(11 月 16 日—11 月 19 日), 予阿莫西林克拉维酸钾静滴好转后出院。

既往史、个人史、家族史、生长发育史、疫苗接种史无殊。

入院查体: 体温 37.5 °C, 脉搏每分钟 108 次, 呼吸每分钟 22 次, 血压 114/75 mmHg, 神志清, 精神软, 双侧瞳孔等大等圆, 对光反射灵敏, 咽红, 双肺呼吸音粗, 未及罗音, 心律齐, 心音中, 心前区可及 II~III 级杂音, 腹平软, 肝脾肋下未及。颈软, 克氏征、布氏征阴性, 四肢肌力 V 级, 肌张力可, 双侧巴氏征阴性。

治疗经过: 患儿入院后逐渐出现不能言语、四肢不自主动作、睡眠紊乱、意识改变等表现, 腰穿脑脊液结果细胞数 $33 \times 10^6 \cdot L^{-1}$, 脑脊液抗 NMDAR 抗体 IgG++1: 10, 脑脊液细胞因子 IL-6 $513.9 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 脑脊液单纯疱疹病毒、EB 病毒、

肠道病毒等均阴性, 头颅 MRI 提示左侧海马可疑异常信号, 脑电图提示清醒期多量持续性弥漫性 δ 活动, 诊断“抗 NMDAR 脑炎”, 予甲泼尼龙 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 冲击治疗 5 d(2021 年 11 月 27 日—12 月 1 日), 丙种球蛋白 $1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗 2 d(2021 年 11 月 28 日—11 月 29 日), 患儿临床症状改善不明显, 再次予甲泼尼龙 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 冲击治疗 5 d(2021 年 12 月 6 日—12 月 10 日), 2 次大剂量甲强龙冲击治疗及丙种球蛋白治疗后, 患儿临床症状仍没有改善, 于 2021 年 12 月 9 日开始启动二线免疫治疗, 加用利妥昔单抗 $375 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{次}^{-1}$, 每周 1 次, 共 4 次(2021 年 12 月 9 日、2021 年 12 月 16 日、2021 年 12 月 23 日、2022 年 1 月 5 日), 期间辅以醋酸泼尼松片、德巴金、奥氮平口服, 并长期在康复医院行高压氧及康复治疗, 在康复医院住院期间再次应用利妥昔单抗治疗 2 次(2022 年 9 月 14 日、2022 年 9 月 21 日), 但经过上述治疗后, 患儿仍不能对答、不能言语、吞咽困难、异常行为、四肢不自主抖动、不能行走, 家长于 2022 年 10 月停高压氧及康复治疗, 停醋酸泼尼松片, 继续口服德巴金、奥氮平对症治疗。经查阅相关文献, 充分对患儿家属进行知情告知并由患儿母亲签署知情同意后, 于 2022 年 12 月 13 日开始加用升级的二线免疫治疗托珠单抗, 共 6 次(2022 年 12 月 13 日, 2023 年 1 月 17 日、2 月 21 日、3 月 23 日、4 月 25 日、5 月 23 日)。

临床药学监护: ①给药方案, 用药前需询问是否存在药物过敏史, 尤其是生物制剂过敏史; 询问是否存在感染; 进行潜伏结核检查以排除结核感染。体质量 $< 30 \text{ kg}$ 的患儿, 每次 $12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 静脉滴注, 每月 1 次。②不良反应监测, 输液反应, 包括高血压和皮疹等, 若出现少量皮疹, 可给予抗组胺药; 感染, 若发生严重感染, 需中断治疗; 肝肾功能损伤, 在治疗前和治疗过程中均需监测肝肾功能, 若出现肝功能损伤, 可适当使用护肝药物; 白细胞计数; 血小板计数等。

托珠单抗治疗的疗效、安全性: 托珠单抗治疗前患儿不能对答, 不能言语, 眼神呆滞, 与亲人完全无交流; 吞咽困难, 不能饮水及进食, 完全鼻饲喂养; 异常行为, 睡眠昼夜颠倒, 情绪暴躁尖叫, 四肢不自主抖动, 不能行走, 生活完全不能自理, 需要床边密切关注。4 次托珠单抗治疗

后，患儿与亲人开始有眼神交流，情绪较前稳定，无乱喊乱叫，可经口饮水，但仍需要鼻饲喂养牛奶和米粉，可在帮助下扶走。6次托珠单抗治疗后，患儿可听懂简单指令但不能言语，可自行饮水和进食，情绪稳定无暴躁尖叫，可自己玩玩具，在简单帮助下可扶走、如厕、穿衣。治疗效果以儿童版本的改良 Rankin 量表 (mRS) 评分进行评估，0分：无症状；1分：尽管有症状，但不影响儿童日常活动、玩耍及学习习惯的非致残性症状；2分：轻度症状，导致儿童日常活动和玩耍、学习习惯受到一定限制，但不影响与年龄相符的基本功能；3分：中度症状，严重干扰日常活动和玩耍、学习习惯，或不能独立地实现与年龄相符的基本功能；4分：中重度的症状，明显不能独立地实现与年龄相符的基本功能，但患者不需要持续的关注；5分：严重残疾，完全依赖，需要持续的关注；6分：死亡。患儿经6次托珠单抗治疗后 mRS 评分有改善，未见不良反应。结果见表1。

表1 托珠单抗6次治疗的随访资料
Tab.1 Follow-up data of 6 treatments with tocilizumab

项目	第1次	第2次	第3次	第4次	第5次	第6次
托珠单抗治疗前mRS评分	4	4	4	4	3	3
托珠单抗治疗后mRS评分	4	4	4	3	3	3
是否复发	否	否	否	否	否	否
托珠单抗的不良反	无	无	无	无	无	无

2 讨论

AE是一种非感染性的自身免疫机制介导的脑炎，抗 NMDAR 脑炎是 AE 最常见的类型，多影响儿童及青年女性，主要表现为严重精神症状、行为异常、惊厥发作、运动障碍及自主神经功能紊乱，总体预后较好^[6]。临床主要治疗手段为免疫治疗，其中一线免疫治疗包括激素、丙种球蛋白及血浆置换等，大多数 NMDAR 脑炎患者经过一线免疫治疗后临床症状好转，少数患者根据对一线免疫治疗的反应以及是否复发等因素综合考虑是否启动二线免疫治疗，包括利妥昔单抗、环磷酰胺，极少数患者对于二线免疫治疗仍效果不佳可考虑升级二线免疫治疗，如托珠单抗^[7]。利妥昔单抗是一种人鼠嵌合性单克隆抗体，能特异性地与跨膜抗原 CD20 结合，介导 B 淋巴细胞溶解，阻止前 B 细胞成熟为抗体分泌细胞。托珠单抗是一种白介素-6受体 (interleukin-6 receptor, IL-

6R) 拮抗剂，通过竞争性结合 IL-6R，阻断 IL-6 与 IL-6R 结合，减轻 IL-6 所致的炎性反应。IL-6R 是目前唯一在中国应用的 IL-6 相关拮抗剂药物，被广泛应用于全身型幼年特发性关节炎、巨细胞动脉炎、类风湿关节炎和多发性大动脉炎等的治疗中^[8]，近年来也被用于中枢神经系统自身免疫性疾病，如难治性 AE、视神经脊髓炎谱系疾病等^[9]。

分别以“autoimmune encephalitis”“anti-NMDAR encephalitis”“anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis”“tocilizumab”“自身免疫性脑炎”“抗 NMDAR 脑炎”“抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎”“托珠单抗”为关键词在万方数据服务平台、中国知网、PubMed 数据库对建库至 2023 年 6 月发表的相关文献进行检索，共检索到 0 篇中文文献，3 篇英文文献。本研究结合本例病例探讨托珠单抗在难治性抗 NMDAR 脑炎中的应用。

2.1 IL-6 在抗 NMDAR 脑炎中的致病机制

IL-6 是一种多效细胞因子，主要由单核细胞、淋巴细胞、巨噬细胞、成纤维细胞、内皮细胞及某些肿瘤细胞合成。与许多其他细胞因子一样，IL-6 不仅是一个参与免疫反应的因素，而且在包括神经系统在内的主要生理系统中起着关键作用。IL-6 在抗 NMDAR 脑炎中的作用机制尚不明确，但最近的研究结果表明^[10]，IL-6 主要通过以下几个方面在炎性介导的神经损伤中发挥重要作用：①诱导 B 细胞分化和增殖；②促进辅助性 T 细胞 17 (T helper cell 17, Th17) 分化及抑制调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 分化；③刺激 CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞分化。Zou 等^[11]、Byun 等^[12] 研究发现抗 NMDAR 脑炎患者脑脊液中的 IL-6、IL-10 和 TNF 水平明显升高。动物实验发现^[13]，在抗 NMDAR 脑炎大鼠模型脑内注射 IL-6，可以降低大鼠海马神经元中 NMDAR 介导的兴奋性突触后电流，从而使大鼠的记忆障碍及学习功能损害加重。

IL-6 可以促进 Th17 分化及抑制 Treg 分化，使 T 细胞发挥促炎作用。Th17 细胞是一种可以分泌 IL-17、IL-22 等促炎因子的 T 细胞亚群，在自身免疫性疾病中起到重要作用^[14]。研究发现^[15]，信号传导及转录激活蛋白 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 是 IL-17 细胞

诱导中的重要转录因子，酪氨酸激酶可以使其下游因子 STAT3 磷酸化，磷酸化的 STAT3 复合物可以诱导 Th17 细胞活化并进一步促进炎症的发生。Platt 等^[16]研究发现，Th17 细胞可以增加血脑屏障的通透性，引发中枢神经系统炎症反应并促进鞘内抗体的产生。

综上，IL-6 可能通过破坏血脑屏障结构和功能的完整性、刺激抗体的产生、促进 Th17 细胞的分化激活及抑制 Treg 细胞的分化增殖，在抗 NMDAR 脑炎的病理和生理学中发挥重要作用。本例患儿脑脊液中 IL-6 明显升高，高达 $513.9 \text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ (参考值 $1.7\sim 16.6 \text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)，这与 Zou 等^[11] 和 Byun 等^[12] 的研究结果一致，成为进一步托珠单抗治疗的重要依据和参考。

2.2 托珠单抗治疗抗 NMDAR 脑炎的作用机制

托珠单抗是针对 IL-6 受体的人源化单克隆抗体，是 IL-6 受体拮抗剂，广泛应用于类风湿性关节炎、全身性幼年特发性关节炎等疾病的治疗中^[8]，近年来被用于中枢神经系统难治性自身免疫性疾病^[9]，该药已经被列为升级的免疫治疗方案，在中枢神经系统免疫性疾病尤其是难治性自身免疫性疾病中的地位日益提升。IL-6R 以可溶性和跨膜性受体 2 种形式存在，IL-6 与 2 种受体结合，并与 gp130 结合磷酸化，以 1 个六聚体形式 (2 个 IL-6，2 个 IL-6R 和 2 个 gp130)，激活下游的 Janus 激酶/信号转导和转录激活因子 (JAK/STAT)、丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节蛋白激酶 (MAPK/ERK) 和磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/AKT) 信号通路，发挥正常生理功能^[17]。托珠单抗通过竞争性结合 IL-6R，阻断 IL-6 与 IL-6R 结合，减轻 IL-6 所致的炎症反应^[18]，托珠单抗正常情况下不能透过血脑屏障，但爆发性炎症反应可导致血脑屏障破坏，因此托珠单抗可进入脑内发挥作用^[19]。

2.3 托珠单抗治疗抗 NMDAR 脑炎的有效性及安全性

回顾分析 3 篇英文文献，有 2 篇个案报道，1 篇队列研究，Sveinsson 等^[20] 报道了 1 例 26 岁的难治性抗 NMDAR 脑炎的女性患者，该患者经过大剂量甲泼尼龙冲击、血浆置换、利妥昔单抗、双侧卵巢切除术后，病情仍未改善，给予环磷酰胺、托珠单抗、硼替佐米治疗后，病情缓解。Zhang 等^[21] 报道了 1 例 32 岁女性甲状腺功能亢进

患者，脑脊液抗体检测显示抗 NMDAR 抗体及抗胶质细胞纤维酸性蛋白抗体阳性，经过大剂量甲泼尼龙冲击、静脉注射免疫球蛋白、利妥昔单抗等治疗后 mRS 评分无改善，加用托珠单抗治疗后 mRS 评分改善 3 分，无明显不良反应。本例患儿经过一线和二线免疫治疗后效果不佳，在起病 1 年后应用托珠单抗，在第 4 剂应用后患儿 mRS 评分有改善，意识及认知好转，在应用第 6 剂后可扶走，认知及语言功能轻度落后，显示了托珠单抗对本例患儿具有治疗作用。但本例患儿的病情改善尚未达到显著的效果，这也提示笔者可能还需要进一步探索新的给药靶点，开发新的治疗药物，从而为患者提供更好的治疗选择。

Lee 等^[22] 分析了由畸胎瘤切除 (teratoma removal)、类固醇 (steroid)、静脉注射免疫球蛋白 (IVIG)、利妥昔单抗 (rituximab)、托珠单抗 (tocilizumab) 组成的联合免疫治疗方案 (teratoma removal+steroid+IVIG+rituximab+tocilizumab, TSIRT) 的疗效。该队列研究包括了抗 NMDAR 脑炎治疗的 78 例患者，方案被分为 SI (steroid+IVIG)、SIR (steroid+IVIG+rituximab) 或 SIRT (steroid+IVIG+rituximab+tocilizumab) 伴/不伴畸胎瘤切除 (T)。在线性混合模型分析中，使用 SIRT 方案在降低病例评分方面比 SIR 或 SI 方案更有效，早期应用 TSIRT 联合免疫治疗抗 NMDAR 脑炎的疗效更好。基于以上病例报道及队列研究，难治性抗 NMDAR 脑炎患者以一线或二线免疫治疗无效加用托珠单抗总体效果较好。

托珠单抗的整体安全性较高，不良反应较少，主要不良反应包括：感染、头痛、高血压、肝酶升高、中性粒细胞减少及血小板减少等，严重不良反应包括严重感染、过敏反应等^[23]。Leaf 等^[24] 报道了重症新型冠状病毒感染的患者经托珠单抗治疗后继发感染的概率明显升高。Zhang 等^[25] 研究显示托珠单抗治疗复发性视神经脊髓炎谱系疾病中最常见的不良反应是丙氨酸转氨酶升高 (18/57, 31%)、上呼吸道感染 (17/57, 29%)、白细胞减少 (4/57, 7%)，大多数不良反应都是轻微的。本例患儿 6 次应用托珠单抗过程中监测生命体征，监测血常规、肝肾功能，均未出现过敏反应，无肝肾功能损害及骨髓抑制，表明托珠单抗在儿童患者中的应用中具有较好的耐受性及安全性。

3 结论

目前托珠单抗治疗难治性抗 NMDAR 脑炎经验有限,属于超说明书用药,用药前应与患儿家属充分沟通,签署知情同意书。根据文献报道及临床经验,对于一线免疫治疗及二线免疫治疗无效的情况下,尤其是脑脊液 IL-6 升高者,可考虑应用托珠单抗。未来需要大样本数据及进一步的前瞻性研究进行评估。

综上所述,托珠单抗作为升级的二线免疫治疗药物对难治性抗 NMDAR 脑炎治疗有效,安全性值得肯定,是一种具备潜力的治疗手段之一。

REFERENCES

- [1] 闫涛. 抗 NMDAR 脑炎的药物疗法进展[J]. *天津药学*, 2022, 34(6): 69-74.
- [2] DALMAU J, TÜZÜN E, WU H Y, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma[J]. *Ann Neurol*, 2007, 61(1): 25-36.
- [3] NOSADINI M, THOMAS T, EYRE M, et al. International consensus recommendations for the treatment of pediatric NMDAR antibody encephalitis[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021, 8(5): e1052.
- [4] Chinese Society of Neuroinfectious Diseases and Cerebrospinal Fluid Cytology, WANG J W, GUAN H Z, et al. Chinese expert consensus on the diagnosis and management of autoimmune encephalitis(2022 edition)[J]. *Chin J Neurol(中华神经科杂志)*, 2022, 55(9): 931-949.
- [5] LIU H X, XIE T, ZHU Y, et al. Safety of tocilizumab in children with rheumatic immune disease[J/OL]. *Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志)*, [2024-03-20]. <https://link.cnki.net/urlid/31.1746.r.20240320.1020.002>.
- [6] CEANGA M, CHUNG H Y, GEIS C. Anti-NMDA receptor encephalitis: Epidemiological differences and common challenges[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(11): 716.
- [7] HUANG Z X, ZHONG J M, CHEN Y. Efficacy and safety observation of rituximab in children with anti NMDAR encephalitis[J]. *Jiangxi Med J(江西医药)*, 2020, 55(6): 639-640,686.
- [8] SHEPPARD M, LASKOU F, STAPLETON P P, et al. Tocilizumab (actemra)[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2017, 13(9): 1972-1988.
- [9] ERTA M, QUINTANA A, HIDALGO J. Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system[J]. *Int J Biol Sci*, 2012, 8(9): 1254-1266.
- [10] KOTHUR K, BANDODKAR S, WIENHOLT L, et al. Etiology is the key determinant of neuroinflammation in epilepsy: Elevation of cerebrospinal fluid cytokines and chemokines in febrile infection-related epilepsy syndrome and febrile status epilepticus[J]. *Epilepsia*, 2019, 60(8): 1678-1688.
- [11] ZOU C, PEI S S, YAN W, et al. Cerebrospinal fluid osteopontin and inflammation-associated cytokines in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. *Front Neurol*, 2020(11): 519692.
- [12] BYUN J I, LEE S T, MOON J, et al. Distinct intrathecal interleukin-17/interleukin-6 activation in anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis[J]. *J Neuroimmunol*, 2016(297): 141-147.
- [13] YANG S Y. Correlation of lymphocyte subsets and inflammatory factors with autoimmune encephalitis[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2022.
- [14] YASUDA K, TAKEUCHI Y, HIROTA K. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases[J]. *Semin Immunopathol*, 2019, 41(3): 283-297.
- [15] OGURA H, MURAKAMI M, OKUYAMA Y, et al. Interleukin-17 promotes autoimmunity by triggering a positive-feedback loop via interleukin-6 induction[J]. *Immunity*, 2008, 29(4): 628-636.
- [16] PLATT M P, BOLDING K A, WAYNE C R, et al. Th17 lymphocytes drive vascular and neuronal deficits in a mouse model of postinfectious autoimmune encephalitis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(12): 6708-6716.
- [17] WALDNER M J, NEURATH M F. Master regulator of intestinal disease: IL-6 in chronic inflammation and cancer development[J]. *Semin Immunol*, 2014, 26(1): 75-79.
- [18] DALE R C. Interleukin-6 blockade as rescue therapy in autoimmune encephalitis[J]. *Neurotherapeutics*, 2016, 13(4): 821-823.
- [19] CANTARÍN-EXTREMERA V, JIMÉNEZ-LEGIDO M, DUAT-RODRÍGUEZ A, et al. Tocilizumab in pediatric refractory status epilepticus and acute epilepsy: Experience in two patients[J]. *J Neuroimmunol*, 2020(340): 577142.
- [20] SVEINSSON O, GRANQVIST M, FORSLIN Y, et al. Successful combined targeting of B- and plasma cells in treatment refractory anti-NMDAR encephalitis[J]. *J Neuroimmunol*, 2017(312): 15-18.
- [21] ZHANG Y X, CAI M T, LI E C, et al. Efficacy of tocilizumab in anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis with Graves' hyperthyroidism and positive anti-glial fibrillary acidic protein antibodies[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28(11): 1898-1900.
- [22] LEE W J, LEE S T, MOON J, et al. Tocilizumab in autoimmune encephalitis refractory to rituximab: An institutional cohort study[J]. *Neurotherapeutics*, 2016, 13(4): 824-832.
- [23] WEN X N, LIU W S, MENG S X. Literature analysis of adverse reactions induced by tocilizumab[J]. *Drugs Clin(现代药物与临床)*, 2020, 35(8): 1688-1693.
- [24] LEAF D E, GORDON A C, LAWLER P R. Adverse effects of tocilizumab versus baricitinib in severe COVID-19[J]. *Crit Care Med*, 2023, 51(9): e184-e185.
- [25] ZHANG C, ZHANG M N, QIU W, et al. 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(5): 391-401.

收稿日期: 2023-08-28
(本文责编: 陈怡心)