

· 标准 · 方案 · 指南 ·

儿童 N-甲基-D-天冬氨酸受体抗体脑炎 诊断与治疗临床实践指南(2024)

中华医学会儿科学分会神经学组

中华儿科杂志编辑委员会

通信作者: 彭镜, 中南大学湘雅医院儿科, 长沙 410008, Email: pengjing627@126.com;

姜玉武, 北京大学第一医院儿童医学中心, 北京 102627, Email: jiangyuwu@bjmu.edu.cn

【摘要】 N-甲基-D-天冬氨酸受体抗体脑炎(NMDARE)是儿童最常见的自身免疫性脑炎,及时诊断和规范免疫治疗可改善患儿预后、降低疾病复发风险。为规范儿童NMDARE的诊疗,中华医学会儿科学分会神经学组联合中华儿科杂志编辑委员会组织专家制订“儿童NMDARE诊断与治疗临床实践指南(2024)”,通过解答11个临床问题,规范儿童NMDARE的诊断、治疗和预后管理。

Practical guidelines on the diagnosis and treatment for children with N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis (2024)

The Subspecialty Group of Neurology Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; the Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics

Corresponding author: Peng Jing, Department of Pediatrics, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China, Email: pengjing627@126.com; Jiang Yuwu, Children's Medical Center, Peking University First Hospital, Beijing 102627, China, Email: jiangyuwu@bjmu.edu.cn

N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)抗体脑炎(NMDAR antibody encephalitis, NMDARE)是儿童最常见的自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE),以精神行为异常、意识障碍、癫痫发作、异常运动、睡眠障碍、自主神经障碍等临床症候群伴脑脊液抗NMDAR抗体阳性为主要特征。NMDARE发病率为0.17/10万,总体预后较好,但急性期仍有5%~10%患者死亡,部分患者可遗留长期认知和精神心理问题。目前,受临床医生诊疗习惯、药品可及性和地区经济水平等多种因素影响,我国不同地区的儿童NMDARE在诊断流程、免疫治疗应用时机及方案和随访管理方面仍存在较大差异,亟需规范管理^[1]。“中国自身免疫性脑炎诊治专家共识”于

2022年更新^[2],但其并未聚焦儿童。临床实践显示儿童NMDARE在诱因、临床表现和预后等方面与成人不尽相同,为此,中华医学会儿科学分会神经学组联合中华儿科杂志编辑委员会,遵照“中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)”,采用文献证据等级和专家推荐意见相结合的方法,制订“儿童N-甲基-D-天冬氨酸受体抗体脑炎诊断与治疗临床实践指南(2024)”(简称本指南),以期提高儿童NMDARE诊疗的规范性及科学性,指导我国儿童神经科、神经内科、儿科等相关医务工作者临床实践。

一、指南制订过程及方法

1. 指南制订的发起:本指南由中华医学会儿科学分会神经学组联合中华儿科杂志编辑委员会于

DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20240515-00335

收稿日期 2024-05-15 本文编辑 李伟

引用本文:中华医学会儿科学分会神经学组,中华儿科杂志编辑委员会. 儿童N-甲基-D-天冬氨酸受体抗体脑炎诊断与治疗临床实践指南(2024)[J]. 中华儿科杂志, 2024, 62(11): 1020-1029. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20240515-00335.

中华医学会儿科学分会
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



2023 年 7 月发起,中华医学会杂志社指南与标准研究中心提供方法学支持。

2. 资金来源与作用:由中南大学湘雅医院学科建设经费支持,用于承担指南制订过程中的文献检索、证据评价以及共识会议等费用。

3. 指南的注册与计划书撰写:本指南在国际实践指南注册平台 (practice guideline registration for transparency, PREPARE) 进行注册 (注册号: PREPARE-2023CN559)。计划书可通过该平台获取。

4. 指南使用者和目标人群:本指南供我国各级医疗机构的小儿神经科、神经内科、儿科等医务人员使用。指南的目标人群为 <18 岁拟诊或确诊 NMDARE 的患儿。

5. 指南制订小组:本指南制订工作组由专家组、方法学组、秘书组构成。(1)专家组由 65 名儿童神经科和神经内科专家组成,对指南全文进行审阅和定稿。其中 15 名核心专家 (包括 13 名儿童神经科专家和 2 名神经内科专家) 的主要职责:①确定指南主题、范围和优先关注的临床问题;②对临床问题进行证据评价,撰写初稿;③根据指南方法学组的反馈对推荐意见、初稿进行修改;④通过德尔非法对推荐意见进行投票并达成共识。(2)方法学组由 2 名循证医学专家和指南方法学家组成。主要职责:①确定适用于本指南的证据评价和推荐意见形成的方案;②进行方法学培训,明确证据检索和评价方法及撰写规范。(3)秘书组主要职责:①协调、组织会议;②收集分析利益冲突声明表,管理利益冲突;③专家访谈,收集整理临床问题;④在方法学组指导下对临床问题进行初步文献检索;⑤拟初推荐意见,收集、整理专家意见。

6. 利益冲突声明和管理:参与本指南制订的相关人员均需要填写利益冲突声明表并披露与本指南制订相关的利益冲突,当自身利益冲突发生变化时需要及时更新利益冲突声明表。秘书组收集并分析所有的利益冲突声明表后,对相关人员的利益冲突进行管理。原则上,与本指南存在严重利益冲突的人员不得参与指南制订的任何环节;存在不严重利益冲突的人员可以参与指南内容的讨论并提供相关专业知 识,避免参与推荐意见的投票;不存在利益冲突的人员可以参与指南的制订,就推荐意见进行投票并参与指南全文的撰写。

7. 临床问题的遴选:秘书组对中华医学会儿科学分会神经学组成员开展专家访谈,共收集整理

21 个儿童 NMDARE 临床实践相关问题;通过问卷调查及专家讨论法,最终遴选出本指南拟解决的 11 个临床问题;有关儿童 NMDARE 重叠髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病的临床问题见“儿童髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病临床实践指南 (2023)”^[3],有关 NMDARE 诊断的临床问题见“中国自身免疫性脑炎诊治专家共识”^[2],本指南不再涉及。

8. 文献检索:专家组构建问题遵循临床研究设计时使用“PI (E) CO”原则, P 为研究对象 (participants); I (E) 为干预 (interventions) 或暴露 (exposures); C 为比较 (comparisons); O 为预后 (outcomes)。根据确定的临床问题,秘书组系统检索 PubMed、EMBASE (Ovid)、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、中国生物医学数据库、中国知网数据库、中文科技期刊数据库 (维普) 和万方知识数据服务平台数据库,限定语言为中英文,检索时间为建库至 2023 年 8 月 31 日。纳入标准:系统评价、Meta 分析、网状 Meta 分析、随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT)、队列研究、病例对照研究及病例系列研究等。研究对象为 NMDARE,研究主题为 NMDARE 的临床表现、诊断、治疗及预后。排除标准:主题不符、不能获得全文、非中英文文献等。

9. 文献筛选及数据提取:针对每个临床问题,均由 2~3 名秘书组成员按照标题、摘要和全文的顺序,进行独立文献筛选,完成筛选后秘书组进行共同核对,若文献筛选过程中存在分歧,则通过共同讨论并咨询方法学组成员解决。每个临床问题的相关信息和纳入文献的基本信息由 2~3 名核心专家组成员独立进行提取并集中核对,过程中出现任何分歧均通过共同讨论或咨询方法学组成员解决。

10. 证据评价与分级:在方法学组指导下,专家组运用系统评价偏倚风险评价工具 (a measurement tool to assess systematic reviews, AMSTAR) 2 对纳入的系统评价和 (或) Meta 分析进行偏倚风险评价;用 Cochrane 偏倚风险评价工具 (risk of bias, ROB) 2.0 评价 RCT;用纽卡斯尔-渥太华量表 (Newcastle-Ottawa scale, NOS) 评价队列研究和病例对照研究;用澳大利亚循证卫生保健中心 (Joanna Briggs Institute, JBI) 量表评价病例系列研究。采用英国牛津大学循证医学中心分级系统对推荐意见的证据质量以及推荐强度进行分级^[4],标准详见表 1。评价过程由 2 名专家独立完成并核



表1 英国牛津大学循证医学中心证据分级及推荐标准^[4]

推荐强度	证据等级	具体描述
A	1a	基于同质性良好的 RCT 系统评价或同质性良好的队列研究系统性评价
	1b	95%CI 较窄的单个 RCT 研究; 单项起点一致的队列研究, 随访率 >80%
	1c	“全或无”证据 (有治疗以前所有患者都死亡, 有治疗后有患者能存活; 或者有治疗前一些患者死亡, 有治疗后无患者死亡)
B	2a	同质性较好的队列研究的系统评价; 回顾性队列或对照组为未治疗的 RCT 的系统评价
	2b	单个队列研究 (包括低质量 RCT); 单项回顾性队列或对照组为未治疗的 RCT
	2c	结局研究
	3a	同质性较好的病例对照研究的系统评价
	3b	单个病例对照研究
C	4	病例系列研究或质量较差的队列研究、病例对照研究、无对照的临床干预研究
D	5	专家意见或评论、在病理生理基础上的意见

注: A 为基于一致的 1 级证据; B 为基于一致的 2、3 级证据或从 1 级证据外推得出; C 为证据等级为 4 级或从 2、3 级证据外推得出; D 为证据等级为 5 级及研究结果间存在不一致或研究结果不确定; RCT 为随机对照试验

结果, 若存在分歧, 则通过共同讨论或咨询方法学组成员解决。

11. 推荐意见形成: 秘书组对每个临床问题的所有证据进行整理, 清晰呈现研究类型和证据质量, 制作详细的证据总结表, 并结合中国患者及监护人价值观、偏好、经济成本和利弊平衡等其他因素, 初拟推荐意见。推荐意见调研结果根据核心专家共识度进行划分, 共识度 $\geq 70\%$ 即可认为达成共识; 若共识度 $< 70\%$ 且 $\geq 50\%$, 则认为未达成共识, 需要指南制订小组就未达成共识的推荐意见进行讨论后修改, 修改后的推荐意见需要重新进行德尔菲调研直至达成共识或删除; 若共识度 $< 50\%$, 则剔除该推荐意见。核心专家组成员于 2024 年 4 月 12 日通过 1 轮德尔菲法, 就全部推荐意见达成共识。

12. 指南撰写与发布: 专家组根据达成共识的推荐意见和国际实践指南报告规范 (reporting items for practice guidelines in healthcare, RIGHT) 撰写指南全文, 并交由外审专家评审。根据外审专家的反馈意见, 核心专家组负责对指南进行修订和完善, 确定指南终稿并投稿。

13. 指南传播与更新: 指南发布后将有计划地在全国范围内组织学术会议进行指南的传播, 并组织儿科及神经内科等相关领域医务工作者学习指南相关内容。同时, 也将定期进行文献检索和评估, 并根据证据更新情况对指南进行更新, 其过程将参考相应的更新方法和流程。

二、关键定义

1. 涉及年龄的相关定义: 儿童指年龄 28 日龄至 < 18 岁; 婴幼儿指年龄 28 日龄至 < 3 岁; 青春期指女童年龄 11~ < 18 岁、男童年龄 12~ < 18 岁; 成人指

年龄 ≥ 18 岁^[5]。

2. 一线免疫治疗反应不佳: 开始一线免疫治疗后 14 d 无明确功能改善, 儿童改良 Rankin 评分量表 (modified Rankin scale, mRS) 评分 ≥ 4 分且无下降^[6]。

3. 重症 NMDARE: 具有下列 9 项表现中的任意 1 项: (1) 入住重症监护病房; (2) 需要气道支持; (3) 出现可能危及生命的自主神经功能障碍; (4) 出现严重运动障碍的合并症, 可能导致受伤和 (或) 不能下床; (5) 其他需要持续性全天候照护和 (或) 生活不能自理的情况; (6) 有自杀想法或自残行为等危及生命的精神症状; (7) 不能交流; (8) 癫痫持续状态或反复需要急救药物终止癫痫发作; (9) 出现严重神经功能障碍 (mRS 评分 ≥ 4 分)^[6]。

4. 难治性 NMDARE: 开始重复一线和 (或) 二线免疫治疗及肿瘤切除 (如存在肿瘤) 治疗后 1~3 个月, 仍没有明确功能改善且 mRS 评分仍 ≥ 4 分^[6-8]。

5. 维持免疫治疗: 长期 (≥ 6 个月) 持续进行免疫治疗^[7]。

6. 复发: 指临床表现持续好转或稳定 1 个月, 已经好转的临床症状恶化或出现新的症状或功能性病变, 持续 1 周以上的时间 (危及生命的症状可短于 1 周), 无法用药物不良反应或并发症解释^[6]。

三、指南推荐意见及依据

临床问题 1: 哪些关键临床特征提示儿童患 NMDARE?

推荐意见 1: 既往健康儿童, 急性或亚急性 (3 个月以内) 出现精神行为异常、癫痫发作、口面



部和(或)其他部位运动障碍,伴有缄默和(或)其他语言障碍、意识障碍、失眠、发热、记忆障碍等多种症状时,应警惕 NMDARE,建议进行脑脊液和血清 NMDAR 抗体检测(证据等级 3b,推荐强度 B)。

推荐意见 2: 青春期前患儿较少发现幻觉、妄想等精神分裂症状,当急性或亚急性出现激惹不安、运动障碍、语言障碍时,也应注意排查 NMDARE,完善相关抗体检测(证据等级 4,推荐强度 C)。

一项基于个体数据的系统评价(283 例,均为儿童)显示,NMDARE 患儿常见症状是癫痫发作(63.3%)和锥体外系症状(63.3%);脑电图异常和症状波动正相关($OR=2.51, 95\%CI\ 1.20\sim5.22$),头部磁共振成像异常和妄想正相关($OR=2.95, 95\%CI\ 1.25\sim6.94$)且和攻击行为负相关($OR=0.47, 95\%CI\ 0.23\sim0.97$)^[9](证据等级 4)。一项回顾性研究(66 例,其中儿童 40 例、成人 26 例)显示,NMDARE 患儿相比成人患者,在临床表现方面,入院病情更重(mRS 平均得分 4 比 2 分, $P<0.05$),更常出现发热(47.5% 比 6.8%, $P<0.05$)和上呼吸道感染(38.4% 比 12.5%, $P<0.05$)的前驱表现,更常见意识模糊(100.0% 比 0, $P<0.05$)、缄默(90.5% 比 15.0%, $P<0.05$)、口面部运动障碍(77.5% 比 15.4%, $P<0.05$)、舞蹈手足徐动症(32.5% 比 7.6%, $P<0.05$)、局灶性癫痫发作(72.5% 比 19.0%, $P<0.05$)和吞咽困难(62.5% 比 11.5%, $P<0.05$)等症状,更少出现情绪不稳(45.0% 比 76.0%, $P<0.05$)、紧张(15.0% 比 57.6%, $P<0.05$)和头痛(65.0% 比 92.0%, $P<0.05$)等症状;在辅助检查方面,相比成人患者,患儿脑电图更少见极度 δ 刷,但更常见局灶痫性放电或慢波活动($P<0.05$),并且头颅正电子发射计算机断层显像异常比例更低(26.9% 比 36.5%, $P<0.05$);在诱因方面,相比成人患者,患儿继发于病毒性脑炎比例更高(35.0% 比 7.7%, $P<0.05$),继发于畸胎瘤比例更低(4.5% 比 27.2%, $P<0.05$)^[10](证据等级 3b)。一项系统评价(432 例,其中儿童 153 例、成人 279 例)显示,儿童与成人患者相比,首发症状更常见癫痫发作(54.4% 比 22.9%, $P<0.05$),而非精神症状(45.6% 比 70.3%, $P<0.05$),并且更少见合并肿瘤(9.1% 比 27.0%, $P<0.05$)、更少出现脑脊液淋巴细胞增高(49.0% 比 63.0%, $P<0.05$);不良预后也相对较少(改善不佳或死亡占比 4.0% 比 12.0%, $P<0.05$)^[11](证据等级 4)。

一项系统性综述(167 例,其中青春期 93 例,青

春期前 74 例)显示,青春期前和青春期患儿相比,更常出现运动障碍、语言障碍,较少出现定向障碍或意识模糊^[5](证据等级 4)。一项系统性综述(544 例,其中 252 例提供了具体精神症状,包括青春期前 49 例、青春期和成人患者 203 例)显示,NMDARE 青春期前患儿,相比青春期和成人患者,精神症状更明显(坐立不安和过多肢体活动伴焦虑),少见精神病性障碍(幻觉、妄想、思维和行为与现实相脱离等)^[12](证据等级 4)。

临床问题 2: 哪些关键临床特征提示儿童病毒性脑炎继发 NMDARE,需要进行 NMDAR 抗体检测?

推荐意见 3: NMDARE 可继发于多种病毒性脑炎,包括单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)脑炎(HSV encephalitis, HSE)、流行性乙型脑炎(简称乙脑)。当儿童确诊病毒性脑炎后数周至数月,出现新发或恶化的运动障碍或意识障碍、精神行为异常、自主神经功能障碍等神经精神症状,不能用基础疾病(HSV 或乙脑病毒感染)或其他原因(药物不良反应、后遗症等)解释时,需警惕继发 NMDARE 可能,建议进行 NMDAR 抗体检测(证据等级 3b,推荐强度 B)。

推荐意见 4: ≤ 4 岁 HSE 患儿是继发 NMDARE 的高危人群,当出现舞蹈手足徐动症、新发或恶化的意识障碍时,即使癫痫发作好转,仍需高度警惕继发 NMDARE 可能,建议进行血清和脑脊液 NMDAR 抗体检测(证据等级 3b,推荐强度 B)。

推荐说明: HSE 继发 NMDARE 的发生率为 17.6%~35.3%^[13-14],乙脑继发 NMDARE 的发生率为 4.7%~10.2%^[15-16]。相较于单纯 NMDARE,继发于病毒性脑炎的患儿预后更差。HSE 起病 3 周内脑脊液和(或)血清检测到 NMDAR 抗体对诊断有提示意义,如为阴性结果,必要时可在 HSE 起病 1~2 个月复查。

一篇包括前瞻性和回顾性的队列研究发现, ≤ 4 岁和 >4 岁患儿相比,继发 AE 中 NMDARE 占比更高(89.0% 比 61.0%, $P<0.05$),AE 发生更早(HSE 到 AE 间隔中位时间 26 比 43 d, $P<0.05$),特征表现为舞蹈手足徐动症(100.0% 比 0, $P<0.05$),常见表现为意识障碍(96.0% 比 23.0%, $P<0.01$)和癫痫发作(56.0% 比 23.0%, $P<0.01$),随访 1 年时预后更差(mRS 中位得分 4 比 2 分,仍有癫痫发作的患者比例 63.0% 比 13.0%,均 $P<0.01$)^[13]。相比其他神经元表面未知抗体 AE,NMDARE 患儿起病年龄更小(中位



年龄 2.2 比 56.0 岁, $P<0.05$), 更常出现舞蹈手足徐动症(56.0% 比 20.0%, $P<0.01$)、意识障碍(65.0% 比 33.0%, $P<0.01$)、自主神经功能障碍(35.0% 比 0, $P<0.01$)和精神行为异常(15/19 比 3/12, $P<0.01$)。此外, HSE 起病 3 周时检测到自身抗体对 AE 诊断有提示意义($OR=11.5$, 95% CI 2.70~48.80, $P<0.05$)。在 HSE 起病 2 个月内检测 NMDAR 抗体, 其灵敏度、特异度、阳性预测意义和阴性预测意义在整体队列中分别为 64.0%、95.0%、82.0% 和 88.0%, 但在 ≤ 4 岁组更高, 均为 100.0%。值得注意的是, 少数患者 HSE 后 21~180 d 检出脑脊液或血清 NMDAR 抗体, 但并未出现 AE 临床表现(证据等级 3b)。

一篇病例对照研究(17 例患儿, 其中 6 例 HSE 继发 NMDARE、11 例单纯 NMDARE)显示, HSE 继发 NMDARE 相比单纯 NMDARE 患儿, 起病年龄更小(平均年龄 3.0 比 12.9 岁, $P<0.05$), 首发症状常见癫痫发作(83.0% 比 55.0%, $P<0.05$)而无精神行为异常(0 比 91.0%, $P<0.05$)或运动障碍(0 比 9.0%, $P<0.05$); 疾病高峰期时, HSE 继发 NMDARE 患儿癫痫发作比例增加, 并且出现精神行为异常和运动障碍, 和单纯 NMDARE 患儿相比, 癫痫发作更常见(100.0% 比 73.0%, $P<0.05$), 而精神行为异常(50.0% 比 100.0%, $P<0.05$)、运动障碍(50.0% 比 73.0%, $P<0.05$)均更少见; 随访发现, HSE 继发 NMDARE 和单纯 NMDARE 患儿中均有 50.0% 存在持续性精神行为异常, 但前者更常合并运动障碍(50.0% 比 18.0%, $P<0.05$)和癫痫发作(33.3% 比 18.0%, $P<0.05$)^[14]。HSE 继发 NMDARE 相比单纯 NMDARE 恢复均更差(HSE 继发 NMDARE 疾病高峰期 mRS 评分中位得分比末次随访为 4 比 2 分, 单纯 NMDARE 为 4 比 1 分, 均 $P<0.05$)(证据等级 3b)。

一项病例对照研究(162 例患儿, 其中 20 例乙脑继发 NMDARE、142 例单纯 NMDARE)显示, 乙脑继发 NMDARE 时间为 29(25, 32)d(范围 16~51 d), 初始症状常见为精神行为异常(25.0%)和运动障碍(25.0%), NMDARE 病程中最常见症状为运动障碍(85.0%); ≤ 4 岁的患儿和 >4 岁患儿相比, 前者舞蹈手足徐动症(6/6 比 3/14, $P<0.05$)和癫痫发作(4/6 比 1/14, $P<0.05$)更常见, 后者精神行为异常(3/6 比 11/14, $P<0.05$)和自主神经功能障碍(0/6 比 6/14, $P<0.05$)更常见^[16]。与单纯 NMDARE 相比, 乙脑继发 NMDARE 患儿更常出现意识障碍(50.0% 比 18.3%, $P<0.05$)和自主神经功能障碍(30.0% 比 9.9%, $P<0.05$), 但精神行为异常(70.0% 比 90.8%,

$P<0.05$)和癫痫发作(25.0% 比 68.3%, $P<0.05$)均相对少见。相比单纯 NMDARE, 乙脑继发 NMDARE 患儿的治疗效果和预后均更差(免疫治疗后 4 周评估有改善的患儿比例 35.0% 比 73.0%, 1 年随访时 mRS 中位得分 1 比 0 分, 均 $P<0.05$)(证据等级 3b)。

临床问题 3: 哪些关键临床特征提示 NMDARE 患儿合并肿瘤风险增加, 需要进行肿瘤排查?

推荐意见 5: 儿童 NMDARE 中, 如为女性, 或青春期, 或病程中出现无前驱感染的发热, 或神经精神症状以精神行为异常、意识障碍为主要表现, 或出现心律失常、中枢性低通气甚至需要重症监护或呼吸机辅助通气以及脑脊液和血清 NMDAR 抗体滴度均显著升高时, 需要警惕合并肿瘤(多见于畸胎瘤), 建议进行肿瘤排查(证据等级 2b, 推荐强度 B)。

推荐说明: NMDARE 患儿中 2.8%~17.7% 合并肿瘤, 80.0% 以上为卵巢畸胎瘤^[9]。

一项系统评价(1 526 例, 其中儿童 707 例、成人 819 例)显示, NMDARE 合并肿瘤发生率成人高于儿童(36.2% 比 13.3%, $P<0.05$), 女性高于男性(31.6% 比 8.4%, $P<0.05$)^[17](证据等级 2b)。一项系统评价[283 例患儿, 年龄(10.8 $\pm$ 5.7)岁]进行以肿瘤存在为标准变量的多变量 Logistic 回归分析, 发现青春期($OR=1.25$, 95% CI 1.11~1.40, $P<0.05$)和精神行为异常($OR=3.33$, 95% CI 1.39~7.94, $P<0.05$)与合并肿瘤均呈正相关, 睡眠障碍($OR=0.33$, 95% CI 0.11~0.94, $P<0.05$)和口面部运动障碍($OR=0.37$, 95% CI 0.15~0.94, $P<0.05$)与合并肿瘤均呈负相关(均 $P<0.05$)^[9](证据等级 4)。

一项回顾性研究(108 例, 其中儿童 32 例、成人 76 例)显示, 相比单纯 NMDARE, 合并卵巢畸胎瘤时更常出现发热($OR=3.06$, 95% CI 1.18~7.99, $P<0.05$)、意识障碍($OR=2.52$, 95% CI 1.04~6.10, $P<0.05$)、心律失常($OR=2.96$, 95% CI 1.02~8.64, $P<0.05$)、中枢性低通气($OR=8.49$, 95% CI 3.16~22.80, $P<0.05$), 并且需要呼吸机辅助呼吸($OR=8.49$, 95% CI 3.16~22.80, $P<0.05$)和重症监护($OR=5.17$, 95% CI 2.07~22.80, $P<0.05$)的比例均更高^[18](证据等级 3b)。一项队列研究(250 例, 未区分儿童和成人)显示, 相比单纯 NMDARE, 合并畸胎瘤时患者脑脊液和血清 NMDAR 抗体滴度均显著增高(脑脊液 1:395 比 1:110, 血清 1:552 比 1:164, 均 $P<0.05$), 血清 NMDAR 抗体阳性率更高(93.8% 比 80.4%, $P<0.05$)^[19](证据等级 2b)。



临床问题 4: 诊断 NMDARE 是否要同时送检脑脊液和血清 NMDAR 抗体?

推荐意见 6: 诊断 NMDARE 建议同时送检脑脊液和血清 NMDAR 抗体, 条件受限时, 优先送检脑脊液 NMDAR 抗体(证据等级 2b, 推荐强度 B)。

推荐说明: 相比血清标本, 脑脊液中 NMDAR 抗体灵敏度更高, 抗体滴度变化和复发相关性更好。部分患者临床治愈后仍在数年内可测得脑脊液和(或)血清 NMDAR 抗体阳性, 不能以此作为强化免疫治疗的依据。目前有不同技术可用于诊断神经元细胞表面抗体, 其中基于细胞底物的实验法极大程度上还原了抗原结构, 特异性和敏感性均受到认可, 用于确诊实验^[19]。

一项未区分儿童和成人的队列研究显示, 脑脊液中 NMDAR 抗体灵敏度高于血清(100.0% 比 85.6%, $P<0.05$), 但两种标本 NMDAR 抗体特异度均为 100.0%; 脑脊液滴度变化与复发的相关性好于血清滴度变化(14/19 比 7/16, $P<0.05$)^[19](证据等级 2b)。

临床问题 5: 一线免疫治疗的治疗方案和时机?

推荐意见 7: 当就诊时无明确治疗禁忌, 确诊患儿应尽快开展一线免疫治疗, 疑似诊断患儿初步排除感染性脑炎后也应尽快开展一线免疫治疗(证据等级 2a, 推荐强度 B)。一线免疫治疗可使用皮质类固醇(首选静脉注射甲泼尼龙)、静脉注射人免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)或皮质类固醇联合 IVIG, 重症 NMDARE 患儿可使用血浆置换治疗(证据等级 3b, 推荐强度 B)。

推荐说明: NMDARE 起病 15 d 内开展免疫治疗 and 良好预后相关, 30 d 内仍未开展免疫治疗和不良预后相关, 故在就诊时无明确治疗禁忌证的前提下, 确诊及疑似患儿需尽快给予一线免疫治疗。目前常用一线免疫治疗药物依次为甲泼尼龙(无药时可使用地塞米松、泼尼松等其他皮质类固醇替代) 20~30 mg/(kg·d)(最大剂量 1 g/d), 静脉滴注, 3~5 d; IVIG 总量 2 g/kg, 静脉滴注, 分 2~5 d 用完; 单重或双重血浆置换, 5~7 次, 7~10 d 完成^[20]。目前临床实践中儿童 NMDARE 一线免疫治疗方案最常使用静脉注射甲泼尼龙(同时或序贯)联合 IVIG, 相比成人更少使用血浆置换治疗(仅在部分重症患儿中使用)。

一项回顾性研究(80 例患儿)显示, 症状完全恢复组和不完全恢复组相比, 开始一线免疫治疗更

早(发病后至开始免疫治疗的中位时间 15 比 21 d, $P<0.05$)^[21](证据等级 3b)。

一项队列研究(19 例患儿)显示, IVIG(无论是否联用甲泼尼龙治疗)与单独使用甲泼尼龙治疗相比, NMDARE 患儿在 6 个月和 12 个月随访时 mRS 评分均下降(均 $P<0.05$)^[22](证据等级 2b)。

一项前瞻性研究(40 例, 其中儿童 7 例、成人 33 例)纳入甲泼尼龙和(或)IVIG 治疗至少 10 d 后仍无临床改善的 NMDARE 患者, 根据是否进行血浆置换分 2 组, 研究发现在发病的第 1 个月和第 2 个月, 血浆置换组与非血浆置换组相比, 病情好转(mRS 评分下降)的患者比例均更高(第 1 个月 31.6% 比 4.8%, 第 2 个月 63.2% 比 19.0%, 均 $P<0.05$)^[23](证据等级 3b)。

临床问题 6: 二线免疫治疗的药物选择和时机?

推荐意见 8: 二线免疫治疗首选药物推荐利妥昔单抗(证据等级 2a, 推荐强度 B), 也可选择环磷酰胺; 对一线免疫治疗反应不佳者, 应尽快开展二线免疫治疗(证据等级 2a, 推荐强度 B)。

推荐说明: NMDARE 二线免疫治疗药物包括利妥昔单抗和环磷酰胺, 前者在 NMDARE 患儿中更为常用。利妥昔单抗治疗剂量和疗程为每剂 750 mg/m²(最大剂量 1 000 mg), 静脉滴注, 并于 2 周后重复 1 剂, 共 2 次; 或每剂 375 mg/m², 静脉滴注, 每周 1 次, 共 4 周。环磷酰胺治疗剂量和疗程为起始剂量 500~1 000 mg/m²(最大剂量 1 500 mg), 静脉滴注, 每个月 1 次, 持续最长 6 个月^[2]。

一项回顾性研究(577 例, 其中儿童 212 例、成人 365 例)显示, 初始免疫治疗及肿瘤切除后 4 周仍治疗反应不佳时, 积极开展二线免疫治疗和远期良好结局相关($OR=2.69$, 95%CI 1.24~5.80, $P<0.05$)^[7](证据等级 2b)。一项基于个体病例数据的 Meta 分析纳入开展二线免疫疗法的患者 486 例(其中儿童 229 例、成人 257 例), 研究发现起病超过 60 d 开展二线免疫治疗相比更早开展, NMDARE 患者随访 1 年时的不良预后发生率更高(66.7% 比 21.7%, $P<0.05$); 二线免疫治疗中利妥昔单抗和起病 2 年内非复发病程相关($OR=0.17$, 95%CI 0.05~0.42, $P<0.05$)^[17](证据等级 2a)。

临床问题 7: 升级二线免疫治疗药物的选择和时机?

推荐意见 9: 考虑难治性 NMDARE 时, 建议升级二线免疫治疗, 药物推荐托珠单抗(证据等级



2b, 推荐强度 B)。

推荐说明: NMDARE 升级二线免疫治疗包括托珠单抗等^[24]。根据我国目前的临床实践, 推荐托珠单抗治疗方案为体重 <30 kg 每剂 12 mg/kg, 体重 ≥30 kg 每剂 8 mg/kg, 最大剂量 800 mg, 静脉滴注, 每个月 1 次。研究显示开展免疫治疗的 1 个月内使用托珠单抗, 患者可获得更好的临床改善^[24]。在部分中心的临床实践中发现二线免疫治疗 1 个月 mRS 评分仍 ≥3 分时, 使用托珠单抗治疗的获益可能大于风险, 但有待高质量的临床研究进一步证实。

一项前瞻性队列研究纳入 78 例患者, 年龄 (27.4±13.4) 岁, 具体年龄分布不详, 用一种新的 AE 临床评定量表评分对使用不同治疗方案的患者病情进行评估, 基础治疗方案包括皮质类固醇+IVIG+利妥昔单抗, 相比基础治疗方案组, 托珠单抗+基础治疗方案组 AE 临床评定量表评分更低 ($F=-1.009$, 95%CI 1.60~0.42, $P<0.05$), 提示使用托珠单抗患者临床预后更好。该研究中添加托珠单抗治疗的时间是从免疫治疗开始后 36 (14, 64) d, 平均使用 4 次^[24] (证据等级 2b)。

临床问题 8: 维持免疫治疗的时机和药物选择?

推荐意见 10: 不建议常规开展维持免疫治疗, NMDARE 复发患儿可使用 IVIG 进行维持免疫治疗 (证据等级 2a, 推荐强度 B); 也可考虑使用吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤 (证据等级 4, 推荐强度 C)。

推荐说明: 长期免疫维持治疗在临床实践中并不非常应用, 我国儿童 NMDARE 多中心队列研究 (386 例) 显示仅 4.7% 患儿接受此治疗^[25]。相关治疗药物和方案包括 IVIG 总量 1~2 g/kg 静脉滴注, 分 1~5 d 完成, 每个月重复 1 次; 吗替麦考酚酯每剂 600 mg/m² (最大剂量不超过 1 g/次) 口服, 2 次/d; 硫唑嘌呤每剂 1~3 mg/(kg·d) (最大剂量 150 mg/d) 口服, 分 2~3 次给药; 甲氨蝶呤每剂 10 mg/m² 口服, 每周 1 次, 或每剂 10 mg 鞘内注射, 每周 1 次。

一项基于个体病例数据的 Meta 分析 (1 526 例, 其中儿童 707 例、成人 819 例) 中, 410 例患者被纳入预测复发模型 (复发 182 例), 结果显示 IVIG 治疗 ≥6 个月和起病 2 年内无复发相关 ($OR=0.16$, 95%CI 0.07~0.33, $P<0.05$), 但维持长期 (≥6 个月) 皮质类固醇、吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤并未发现与更好预后及减少复发有关 (均 $P>0.05$)^[17] (证据等

级 2a)。

一项系统评价纳入了 87 例接受长期维持免疫治疗的 NMDARE 患儿, 治疗方案包括吗替麦考酚酯 [45 例 (52.0%)]、硫唑嘌呤 [24 例 (27.6%)]、甲氨蝶呤 [13 例 (15.0%)] 和上述方案组合 [5 例 (6.0%)]。结果显示相比治疗前, 接受长期维持免疫治疗后, 末次随访时病情好转且复发减少 (mRS 中位得分 1 比 5 分, 中位年复发率 0 比 0.4 次/年, 均 $P<0.05$)^[26] (证据等级 4)。

临床问题 9: 儿童病毒性脑炎继发 NMDARE 是否需要调整免疫治疗方案?

推荐意见 11: 不建议调整病毒性脑炎 (HSE 或者乙脑) 继发 NMDARE 患儿的免疫治疗方案 (证据等级 4, 推荐强度 C)。

推荐说明: 目前尚无证据表明免疫治疗会增加儿童 HSE、乙脑复发风险。

一项回顾性研究纳入 15 例 HSE 继发 NMDARE 患儿发现免疫治疗后无 HSE 复发 (证据等级 4)^[27]。

一项病例对照研究纳入了 20 例乙脑继发 NMDARE 患儿, 均接受了皮质类固醇和 IVIG 治疗, 1 例接受利妥昔单抗, 所有患儿均无乙脑复发^[16] (证据等级 4)。

临床问题 10: 哪些危险因素提示儿童 NMDARE 预后不佳?

推荐意见 12: 如果儿童 NMDARE 继发于病毒性脑炎、起病年龄 <2 岁、起病初期病情严重 (mRS 评分较高或症状复杂或需要入住重症监护病房)、初始免疫治疗延误, 提示预后不佳, 可能遗留不同程度残障或长期神经精神功能障碍, 需加强日常活动能力训练、心理或行为治疗等干预措施 (证据等级 2b, 推荐强度 B)。

推荐说明: NMDARE 患儿预后评价主要指标为 mRS 评分, 由于患儿可长期存在神经精神功能障碍, 近年来神经精神评估越来越受到重视。

一项纳入 111 例儿童 NMDARE 的回顾性队列研究显示, 与不良预后 (终点 mRS 评分为 4~6 分) 相关的独立危险因素包括住院时间长 ($OR=1.15$, 95%CI 1.07~1.23, $P<0.05$)、病初 mRS 评分 >3 分 ($OR=13.52$, 95%CI 1.64~111.70, $P<0.05$)、既往存在其他基础疾病 ($OR=7.08$, 95%CI 1.28~39.21, $P<0.05$)、血管周围病变 ($OR=11.02$, 95%CI 1.22~99.99, $P<0.05$)^[28] (证据等级 2b)。另一项纳入 273 例 NMDARE 患儿的回顾性队列研究显示, 与不良预后 (终点 mRS 评分 3~5 分) 相关的独立危险因



素包括起病年龄小($OR=0.84$, $95\%CI$ 0.72~0.99, $P<0.05$)、病毒性脑炎诱发($OR=9.88$, $95\%CI$ 1.88~51.94, $P<0.05$)以及入住重症监护病房($OR=5.92$, $95\%CI$ 1.28~27.41, $P<0.05$)^[29](证据等级 2b)。

一项纳入 81 例 NMDARE 患儿的队列研究显示,末次随访时(起病超过 2 年),45.7%(37/81)存在认知障碍,69.6%(48/69)存在学习困难,80.2%(65/81)需要康复训练,54.8%(34/62)需要心理或精神治疗,该研究发现诊断 NMDARE 时临床症状复杂多样的患儿更容易存在精神缺陷($P<0.05$),异常脑电图包括弥漫性慢波、阵发性放电和长期学习困难相关($P<0.05$),需接受二线免疫治疗的患儿更容易出现长期学习困难($P<0.05$)^[30](证据等级 2b)。

临床问题 11:哪些危险因素与儿童 NMDARE 复发相关?

推荐意见 13:儿童 NMDARE 患者如果为青春早期起病、女性、治疗延迟、合并中枢神经系统脱髓鞘疾病、髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(myelin-oligodendrocyte glycoprotein, MOG)抗体阳性、脑脊液 NMDAR 抗体持续数年阳性或随访发现血清 NMDAR 抗体滴度上升,需警惕复发风险,加强临床随访(证据等级 2a,推荐强度 B)。

推荐说明: NMDARE 患儿复发率为 7.0%~36.4%,多数发生于起病 2 年内^[17, 25, 29-30]。Meta 分析显示^[17],青春早期起病是复发增加的危险因素($OR=2.18$, $95\%CI$ 1.18~4.15, $P<0.05$),使用利妥昔单抗作为二线免疫治疗($OR=0.17$, $95\%CI$ 0.05~0.42, $P<0.05$)和第一次事件起使用 IVIG 治疗 ≥ 6 个月($OR=0.16$, $95\%CI$ 0.07~0.33, $P<0.05$)均与无复发性病程相关(证据等级 2a)。一项纳入 386 例儿童 NMDARE 的多中心回顾性研究中复发 27 例,结果显示女性($OR=2.732$, $95\%CI$ 1.01~7.40, $P<0.05$)和未接受二线或重复一线免疫治疗($OR=5.221$, $95\%CI$ 1.10~25.50, $P<0.05$)均是复发的独立危险因素^[25](证据等级 3b)。一项纳入 273 例儿童 NMDAR 的回顾性病例对照研究中复发 24 例,研究显示合并中枢神经系统脱髓鞘疾病是复发的独立危险因素($OR=5.88$, $95\%CI$ 1.66~20.84, $P<0.05$)^[29](证据等级 3b)。一项系统性综述显示,合并 MOG 抗体阳性的 NMDAR 患者更容易复发($OR=5.63$, $95\%CI$ 1.75~18.09, $P<0.05$)^[31](证据等级 3b)。一项前瞻性单中心队列研究显示,治疗延迟与复发相关($P<0.05$)^[32](证据等级 2b)。一项回顾性研究显示,起病 12 个月后脑脊液 NMDAR 抗体持续阳性者相比

抗体转阴者复发概率高(23.0%比 7.0%, $P<0.05$)^[33](证据等级 3b)。一项回顾性研究表明,相比未复发组复发组中更容易出现血清 NMDAR 抗体滴度上升(8/12 比 2/19, $P<0.05$)^[34](证据等级 3b)。

四、局限性及展望

本指南纳入部分证据难以区分儿童及成人患者,主要由于儿童作为特殊群体,临床研究的设计和执行面临更多困难与挑战;目前针对 NMDARE 患儿的免疫治疗时机及方案缺乏高质量研究证据,使得建立基于证据的最佳治疗建议变得复杂,期待未来开展更多儿童 NMDARE 的前瞻性、多中心的临床研究,在免疫治疗的时机、方案等方面为临床实践提供更多高质量的证据参考。指南专家组将根据国内外儿童 NMDARE 相关领域最新研究进展,在 3 年后对本指南进行更新修订。

(何芳 尹飞 彭镜 姜玉武 周水珍
方方 孙丹 执笔)

指南专家组(以单位和姓氏拼音为序):安徽医科大学第一附属医院(吴德);北京大学第一医院(季涛云^{*}、姜玉武^{*});北京大学人民医院(郭静竹、秦炯);重庆医科大学附属儿童医院(洪思琦、蒋莉^{*});复旦大学附属儿科医院(王艺、郁莉斐、周水珍^{*});福建医科大学附属协和医院(胡君);海南省人民医院(阙利双);河北省沧州市人民医院(王荣);河南省人民医院(高丽);华中科技大学同济医学院附属同济医院(刘艳);华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院(刘智胜、孙丹^{*});广东省人民医院(翟琼香);广西医科大学第一附属医院(韩蕴丽);广州市妇女儿童医疗中心(李小晶、杨思达);吉林大学白求恩第一医院(梁建民^{*});江西省儿童医院(吴华平);解放军总医院(杨光、邹丽萍);兰州大学第二医院(陈永前);南京医科大学附属儿童医院(郑轲);内蒙古医科大学附属医院(杨光路);宁夏回族自治区人民医院(卞广波);青海省妇女儿童医院(王守磊);山东大学齐鲁医院(李保敏、孙若鹏);山西省儿童医院(韩虹);上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心(王纪文);上海交通大学医学院附属新华医院(李玲);深圳市儿童医院(廖建湘);首都儿科研究所附属儿童医院(杨健、张建昭^{*});首都医科大学附属北京儿童医院(方方^{*}、任晓曦^{*});首都医科大学附属北京儿童医院黑龙江医院(王春雨);四川大学华西第二医院(甘靖、罗蓉);苏州大学附属儿童医院(张利亚);天津市儿童医院(张玉琴);西安交通大学第二附属医院(黄绍平、周戡平);西藏自治区人民医院(赵蓉);新疆维吾尔自治区儿童医院(孙岩);新乡医学院第三附属医院(韩金芬、王家勤);云南省第一人民医院(汤春辉);浙江大学医学院附属儿童医院(高峰);郑州大学第一附属医院(嵇志红);中国医科大学附属盛京医院(王华^{*}、张俊梅);中南大学湘雅医院(陈锓^{*}、邓小鹿、何芳^{*}、李静^{*}、毛蕾蕾、彭镜^{*}、羊鑫、尹飞^{*});遵义医科大学附属医院(田茂强);^{*}为核心专家

指南方法学组:兰州大学健康数据科学研究院 兰州大学循证医学中心 世界卫生组织指南实施与知识转化合作中心(陈耀龙、王旭)

指南秘书组:中南大学湘雅医院(韩洋、曹小双、潘邹、熊娟、陈施梦、张展维、贺海兰、王晓乐);北京大学第一医院(张捷)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突



参 考 文 献

- [1] Cao XS, Kessi M, Ji TY, et al. A survey on pediatric anti-N-methyl-D-aspartate-receptor encephalitis treatment strategies in China[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 134(12): 1498-1499. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001308.
- [2] 中华医学会神经病学分会神经感染性疾病与脑脊液细胞学学组. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识(2022年版)[J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55(9): 931-949. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220219-00118.
- [3] 中华医学会儿科学分会神经学组, 复旦大学附属儿科医院复旦大学 GRADE 中心. 儿童髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病临床实践指南(2023)[J]. *中华儿科杂志*, 2023, 61(11): 964-977. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20230817-00111.
- [4] Center for Evidence Based Medicine. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: levels of evidence (March 2009) [EB/OL]. (2009-03) [2021-06-14]. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>.
- [5] Gurrera RJ. Recognizing psychiatric presentations of anti-NMDA receptor encephalitis in children and adolescents: a synthesis of published reports[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2019, 73(5): 262-268. DOI: 10.1111/pcn.12821.
- [6] 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. DOI: 10.1212/NXI.0000000000001052.
- [7] 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. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70310-1.
- [8] Bandeira GG, Barreto Lima P, Araújo D, et al. Controversies in immunotherapy for anti-NMDA receptor encephalitis: a scoping review with a proposal of operational definitions[J]. *Neurol Sci*, 2023, 44(12): 4307-4312. DOI: 10.1007/s10072-023-07018-x.
- [9] Giri YR, Parrill A, Damodar S, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents: a systematic review and quantitative analysis of reported cases[J]. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2021, 30(4): 236-248.
- [10] Herrera-Mora P, Munive-Baez L, Ruiz García M, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: an observational and comparative study in Mexican children and adults[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2021, 210: 106986. DOI: 10.1016/j.clineuro.2021.106986.
- [11] Zhang L, Wu MQ, Hao ZL, et al. Clinical characteristics, treatments, and outcomes of patients with anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: a systematic review of reported cases[J]. *Epilepsy Behav*, 2017, 68: 57-65. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.12.019.
- [12] Sarkis RA, Coffey MJ, Cooper JJ, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a review of psychiatric phenotypes and management considerations: a report of the American Neuropsychiatric Association Committee on Research[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2019, 31(2): 137-142. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.18010005.
- [13] Armangue T, Spatola M, Vlasea A, et al. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(9): 760-772. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30244-8.
- [14] Marcus L, Ness JM. Pediatric N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor encephalitis, with and without herpes encephalitis[J]. *J Child Neurol*, 2021, 36(9): 743-751. DOI: 10.1177/08830738211002679.
- [15] Ma J, Han W, Jiang L. Japanese encephalitis-induced anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: a hospital-based prospective study[J]. *Brain Dev*, 2020, 42(2): 179-184. DOI: 10.1016/j.braindev.2019.09.003.
- [16] Luo H, Ding X, Li Y, et al. Clinical characteristics of children with anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis after Japanese encephalitis[J]. *Pediatr Neurol*, 2022, 130: 46-52. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2022.02.004.
- [17] Nosadini M, Eyre M, Molteni E, et al. Use and safety of immunotherapeutic management of N-methyl-d-aspartate receptor antibody encephalitis: a meta-analysis[J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78(11): 1333-1344. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.3188.
- [18] Dai Y, Zhang J, Ren H, et al. Surgical outcomes in patients with anti-N-methyl D-aspartate receptor encephalitis with ovarian teratoma[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2019, 221(5): 485.e1-485.e10. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.05.026.
- [19] 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. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70282-5.
- [20] Stingl C, Cardinale K, Van Mater H. An update on the treatment of pediatric autoimmune encephalitis[J]. *Curr Treatm Opt Rheumatol*, 2018, 4(1): 14-28. DOI: 10.1007/s40674-018-0089-z.
- [21] Byrne S, Walsh C, Hacohen Y, et al. Earlier treatment of NMDAR antibody encephalitis in children results in a better outcome[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2015, 2(4): e130. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000130.
- [22] Sakpichaisakul K, Patibat L, Wechapinan T, et al. Heterogenous treatment for anti-NMDAR encephalitis in children leads to different outcomes 6-12 months after diagnosis[J]. *J Neuroimmunol*, 2018, 324: 119-125. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2018.09.007.
- [23] Zhang Y, Liu G, Jiang M, et al. Efficacy of therapeutic plasma exchange in patients with severe refractory anti-NMDA receptor encephalitis[J]. *Neurotherapeutics*, 2019, 16(3): 828-837. DOI: 10.1007/s13311-019-00725-4.
- [24] Lee WJ, Lee ST, Shin YW, et al. Teratoma removal, steroid, IVIG, rituximab and tocilizumab (T-SIRT) in anti-NMDAR encephalitis[J]. *Neurotherapeutics*, 2021, 18(1): 474-487. DOI: 10.1007/s13311-020-00921-7.
- [25] Guang S, Ma J, Ren X, et al. Immunotherapies for anti-N-M-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: multicenter retrospective pediatric cohort study in China [J]. *Front Pediatr*, 2021, 9: 691599. DOI: 10.3389/fped.2021.691599.
- [26] Nosadini M, Mohammad SS, Toldo I, et al. Mycophenolate



- mofetil, azathioprine and methotrexate usage in paediatric anti-NMDAR encephalitis: a systematic literature review[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2019, 23(1): 7-18. DOI: 10.1016/j.ejpn.2018.09.008.
- [27] Quade A, Rostasy K, Wickström R, et al. Autoimmune encephalitis with autoantibodies to NMDAR1 following herpes encephalitis in children and adolescents[J]. Neuropediatrics, 2023, 54(1): 14-19. DOI: 10.1055/s-0042-1757706.
- [28] Li X, Hou C, Wu WL, et al. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in southern China: analysis of 111 cases[J]. J Neuroimmunol, 2021, 352: 577479. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2021.577479.
- [29] Zhang W, Ren C, Wang X, et al. Age-dependent characteristics and prognostic factors of pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in a Chinese single-center study[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2021, 34:67-73. DOI: 10.1016/j.ejpn.2021.07.004.
- [30] Flet-Berliac L, Tchitchek N, Lépine A, et al. Long-term outcome of paediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. Dev Med Child Neurol, 2023, 65(5):691-700. DOI: 10.1111/dmcn.15429.
- [31] Ding J, Li X, Tian Z. Clinical features of coexisting anti-NMDAR and MOG antibody-associated encephalitis: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Neurol, 2021, 12:711376. DOI: 10.3389/fneur.2021.711376.
- [32] Xu X, Lu Q, Huang Y, et al. Anti-NMDAR encephalitis: a single-center, longitudinal study in China[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2020, 7(1): e633. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000633.
- [33] Ciano-Petersen NL, Robert M, Muñoz-Castrillo S, et al. Prognostic value of persistent CSF antibodies at 12 months in anti-NMDAR encephalitis[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2023, 10(4): e200108. DOI: 10.1212/NXI.000000000000200108.
- [34] 匡祖颖, 刘宝珠, 杨海璇, 等. 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎临床分析及血清抗体动态观察[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2020, 27(4): 270-275. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2020.04.005.

• 作者须知 •

关于按照中华儿科杂志双盲审稿要求处理稿件的通知

为了在审稿过程中更好地体现公平、公正的原则,中华儿科杂志(以下简称我刊)实行双盲审稿制度多年,但我刊远程稿件管理系统中,仍屡屡收到未按照双盲审稿要求处理的稿件。为提高投稿效率,请作者在网上投稿前及投稿后对稿件进行如下处理。

1. 上传的双盲稿件正文及论著类文章的中、英文摘要中,只写文题和论文内容,不要出现作者信息(即作者的姓名、单位、联系地址、邮政编码、联系电话、电邮地址等)。若文内描述时需要体现作者单位,请以“××医院”“××科室”代替。

2. 作者信息(即作者的姓名、单位、联系地址、邮政编码、联系电话、电邮地址)等内容,请作者登录我刊投稿系统(通过中华医学会网站 <http://www.cma.org.cn> 查找“在线服务”,点击“期刊在线投稿”;通过中华医学会杂志社学术期刊出版服务平台 <https://medpress.yiigle.com> 或通过中华儿

科杂志网站 <http://www.cmaped.org.cn> 点击“在线投稿”)注册时进行详细填写。

3. 网上投稿成功后,请将(1)1份纸质稿件(同网上投稿稿件完全一致,首页上方写出系统生成的稿号),(2)1份作者信息页(含文章题目、作者的姓名、单位、联系地址、邮政编码、联系电话、电邮地址等),(3)论文介绍信(请在投稿系统下载、打印、填写、盖章),(4)论文授权书(请在投稿系统下载、打印、填写、签名)一并快递到:北京市西城区东河沿街69号正弘大厦317室,中华儿科杂志编辑部。

4. 我刊不收取审稿费。稿件处理进展以我刊远程稿件管理系统显示为准。

我刊远程稿件处理系统接收到将作者信息与正文写在一起的稿件,会做退稿处理。请作者务必做好投稿前准备,以免耽误投稿时间。

