

## · 论著 ·

MRI 阳性或阴性抗 NMDAR 脑炎免疫治疗  
维持方案与患者预后的关系王柯默<sup>1,2</sup> 严翠华<sup>2</sup> 姜荆<sup>2</sup> 刘学伍<sup>3</sup>

(1 苏州大学附属第一医院神经外科-颈脑血管超声,江苏 苏州 215006;

2 山东大学齐鲁医院神经内科; 3 山东第一医科大学附属山东省立医院神经内科)

**[摘要]** 目的 分析不同颅脑磁共振(MRI)表现的抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎的免疫治疗维持方案与患者预后的关系。方法 收集 2016 年 1 月—2021 年 1 月于齐鲁医院确诊的抗 NMDAR 脑炎 94 例患者的诊治和随访资料,比较本病相关 MRI 结果阳性组(M 组,35 例)和阴性组(N 组,59 例)患者发病特点,以及免疫治疗的维持方案与患者远期预后的关系。结果 经过为期 4~73 个月的随访,M 组患者中位 fCASE 为 1(0,3)分,24 例出现症状学预后不良;N 组患者中位 fCASE 为 0(0,1)分,21 例出现症状学预后不良;N 组患者的预后好于 M 组( $P<0.05$ )。M 组中,行长期(疗程 $\geq 6$  个月)免疫治疗的患者症状学预后更好( $P<0.05$ );N 组患者短期(疗程 $< 6$  个月)与长期免疫治疗效果无显著差异( $P>0.05$ )。结论 颅脑 MRI 发现相关责任病灶的自身免疫性脑炎患者预后相对较差,应采用更长期的免疫治疗维持方案。

**[关键词]** 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎;磁共振成像;免疫疗法;预后

**[中图分类号]** R742.1;R745

**[文献标志码]** A

**Association between maintenance regimens for immunotherapy and prognosis in patients with MRI-positive or MRI-negative anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis** WANG Kemo, YAN Cuihua,

JIANG Jing, LIU Xuewu (Carotid and Cerebrovascular Ultrasound, Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the association between the maintenance regimens for immunotherapy and prognosis in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis and different cranial MRI manifestations. **Methods** Diagnosis, treatment, and follow-up data were collected from 94 patients with a confirmed diagnosis of anti-NMDAR encephalitis in Qilu Hospital from January 2016 to January 2021, and the features of the disease were compared between the positive MRI group (group M with 35 patients) and the negative MRI group (group N with 59 patients), as well as the association between the maintenance regimens for immunotherapy and the long-term prognosis of patients. **Results** After follow-up for 4–73 months, group M had a median fCASE score of 1 (0,3), with 24 patients exhibiting poor symptomatic prognosis, and group N had a median fCASE score of 0 (0,1), with 21 patients exhibiting poor symptomatic prognosis, suggesting that group N had a better prognosis than group M ( $P<0.05$ ). In group M, the patients who received long-term (treatment duration  $\geq 6$  months) immunotherapy had a better symptomatic prognosis ( $P<0.05$ ), while in group N, there was no significant difference in treatment outcome between the patients receiving short-term (treatment duration  $< 6$  months) immunotherapy and those receiving long-term immunotherapy ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Autoimmune encephalitis patients with related responsible lesions found by cranial MRI have a relatively poor prognosis and should receive a longer term of maintenance regimen for immunotherapy.

**[KEY WORDS]** Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis; Magnetic resonance imaging; Immunotherapy; Prognosis

刘学伍,教授、主任医师、博士研究生导师。山东大学癫痫病学研究所所长,山东第一医科大学附属省立医院癫痫中心主任、学术带头人。曾为美国 Hartford Hospital 访问学者。

目前担任中国抗癫痫协会常务理事兼癫痫药物治疗委员会副主任委员,中国医师协会神经调控分会常委,中国卒中学会神经调控分会常委,山东省研究型医院协会神经内科学分会主任委员,山东省癫痫协会副会长兼青委会主任委员,山东省疼痛医学会常务理事兼癫痫专业委员会主任委员,山东省医师协会癫痫与发作性疾病专业委

员会名誉主任委员,山东省医学会癫痫与脑电图学组名誉组长,山东省癫痫专家联盟主席,国家自然科学基金评审专家。

长期从事癫痫病的基础与临床研究工作,主持国家自然科学基金面上项目 2 项,曾获省科技进步二等奖(第一位)2 项,获省医学科技二等奖(第一位)1 项,获省高校成果二等奖(第一位)1 项。主编专著 3 部,在国内以及国外核心期刊上



**[收稿日期]** 2024-01-29; **[修订日期]** 2024-04-08

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(26010105131843)

**[通讯作者]** 刘学伍,Email:snlxw1966@163.com

发表论著共 170 余篇,其中以第一或者通讯作者发表 SCI 论文共 62 篇,中华系列杂志上发表论著共 33 篇。

现担任《精准医学杂志》《中华神经科杂志》《癫痫与神经电生理杂志》等多种杂志的编委、通讯编委或副主编。

自身免疫性脑炎(AE)是一种异质性的神经系统炎症性疾病。当前的研究已经识别出 16 种不同的 AE 受体亚型<sup>[1-2]</sup>,其中抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎由针对神经元 NMDAR-GluN1(NR1)亚基的自身抗体引起,这些抗体通过受体内化干扰 NMDAR 在神经可塑性、突触传递、记忆和学习中的功能,导致病症的发生<sup>[3]</sup>,是最早被发现,也是目前最常见的致病性 AE 类型,平均发病率估计每 100 万人中有 2~3 例<sup>[4]</sup>。

目前,抗 NMDAR 脑炎的主要治疗方法是免疫治疗和对症治疗。大约 85% 的患者免疫治疗有效,但通常需要数月甚至 1 年以上的时间才能恢复,部分预后良好的患者仍可能遗留神经功能紊乱症状,甚至在症状稳定后仍可能出现复发的情况<sup>[5-6]</sup>。目前尚没有关于 AE 后维持治疗的国际指南,而且世界各国对患者病程期间的免疫治疗和维持治疗都有不同的管理策略<sup>[7]</sup>。

## 1 资料和方法

选取 2016 年 1 月—2021 年 1 月于山东大学齐鲁医院确诊为抗 NMDAR 脑炎患者 94 例。排除标准:①从发病到出院期间未进行颅脑 MRI 检查,或本次发病前已有其他结构性颅脑改变者;②临床表现符合其他类型 AE,并经血清或脑脊液检测确认相关抗体阳性者;③多发性脑病继发于败血症或全身性炎症反应综合征者;④同时存在 HIV 感染、脑脓肿等中枢神经系统的感染性或非感染性疾病者;⑤在脑炎发作前已确诊癫痫、脑外伤或其他神经系统疾病者;⑥失访患者。随访方式为患者定期到神经内科门诊复查,随访内容包括:①是否进行颅脑 MRI 复查及其与出院前相比的影像学变化;②首次免疫治疗的方案及出院后的药物维持时间;③出院后的临床转归情况。

颅脑 MRI 提示相关责任病灶(如 T<sub>2</sub>/Flair 示高信号灶或皮质萎缩)的患者为 MRI 阳性组(M 组),否则为 MRI 阴性组(N 组)。对两组患者在入院时和末次随访时的临床严重程度采用 AE 临床评估量表(CASE)和改良 Rankin 量表(mRS)进行评估。症状学预后分为预后良好(CASE 评分为 0 分,即无相关遗留症状)和预后不良(CASE 评分≥1

分,或出现复发或死亡)。患者在症状改善或稳定至少 2 个月后,又出现了新的症状,或原有症状出现恶化,即为复发。免疫治疗疗程分为短期治疗和长期治疗,在患者确诊后的第一阶段免疫治疗(包括一线或二线免疫治疗)维持时间<6 个月为短期治疗,持续时间≥6 个月为长期治疗。

采用 SPSS 26.0 和 GraphPadPrism 8.0 软件进行数据分析和图的制作。不符合正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 Mann-Whitney 检验或  $t$  检验;计数资料以例(率)进行表示,组间比较采用 Fisher 精确检验或卡方检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床特点和辅助检查结果

颅脑 MRI 检查结果显示,病灶可以位于单侧或双侧,呈局灶或多发分布,常见于大脑皮质及皮质下白质区域,颞叶最常见(20 例)。在所有患者中,有 36 例进行了颅脑 MRI 复查,其中初始 MRI 检查阴性患者中有 14 例复查仍为阴性;M 组中有 22 例进行了复查,初始 MRI 显示异常信号灶的 4 例患者在复查时转为阴性,另有 1 例初始显示异常信号灶及脑萎缩的患者最终遗留了萎缩病灶。

94 例患者发病至确诊间隔时间为 2~300 d,中位确诊时间为 20 d。两组患者的年龄、性别、临床症状等比较,差异无显著性( $P > 0.05$ )。见表 1。

两组住院期间血清学、脑脊液常规检测及脑电图检查等结果比较无明显差异( $P > 0.05$ )。见表 2。所有患者入院后均行脑脊液和(或)血清 AE 自身抗体谱检测(抗体滴度用 0~4+ 表示),脑脊液和(或)血清样本 NMDAR-Ab 滴度至少 1+,且组间比较无差异( $P > 0.05$ )。

### 2.2 治疗和预后

所有患者随访中位时间 31(16,52)个月,其中,N 组随访中位时间为 29(4,71)个月,M 组中位时间为 31(7,73)个月,组间差异无显著性( $P > 0.05$ )。至末次随访为止,所有存活病例(89 例)末次 CASE 评分(fCASE)均为 0~8 分。其中,M 组患者的中位 fmRS 为 1(0,2)分,中位 fCASE 为 1(0,3)分,症状学预后良好的患者占 31.43%;N 组患者中位 fmRS 为 0(0,1)分,中位 fCASE 为 0(0,1)分,症状学预后良好率为 64.41%,N 组患者的预后好于 M 组( $\chi^2 = 9.574, P < 0.05$ )。

表 1 抗 NMDAR 脑炎患者的临床特点

指标	N 组(n=59)	M 组(n=35)	P	Z/χ <sup>2</sup>
性别[例(χ/%)]				
男	24(40.68)	17(48.57)		
女	35(59.32)	18(51.43)	0.456	0.557
年龄[岁, M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	17.00(11.00, 33.25)	20.00(6.00, 38.00)	0.997	-0.004
临床症状[例(χ/%)]				
癫痫发作	47(79.66)	30(85.71)	0.461	0.543
精神异常	47(79.66)	25(71.43)	0.362	0.831
运动障碍	32(54.24)	24(68.57)	0.171	1.874
语言障碍	31(52.54)	22(62.86)	0.330	0.950
意识障碍	32(54.24)	17(48.57)	0.595	0.283
记忆障碍	27(45.76)	14(40.00)	0.586	0.297
自主神经症状	14(23.73)	10(28.57)	0.603	0.271
中枢性低通气	7(11.86)	5(14.29)	0.984	<0.005
mRS 评分[分, M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	3(3, 4)	4(3, 4)	0.079	0.079
CASE 评分[分, M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	8(5, 12)	10(6, 13)	0.216	1.237

表 2 抗 NMDAR 脑炎患者的辅助检查结果[例(χ/%)]

指标	N 组(n=59)	M 组(n=35)	P	χ <sup>2</sup>	OR	95%CI
低钠血症						
有	9(15.25)	7(20.00)				
无	50(84.75)	28(80.00)	0.554	0.350	1.389	0.467~4.134
脑脊液细胞数量						
增多	35(59.32)	23(65.71)				
不增多	24(40.68)	12(34.29)	0.538	0.380	1.314	0.551~3.137
脑脊液蛋白浓度						
增高	14(23.73)	12(34.29)				
不增高	45(76.27)	23(65.71)	0.269	1.224	1.677	0.668~4.209
肿瘤筛查						
有	7(15.91)	1(6.25)				
无	37(84.09)	15(93.75)	0.330	0.296	0.352	0.040~3.116
脑电图						
异常	40(88.89)	23(88.46)				
正常	5(11.11)	3(11.54)	1.000	0	0.958	0.210~4.384

M 组患者中, 3 例死亡, 11 例复发, 24 例发生症状学预后不良。其中, 16 例患者接受了短期免疫治疗, 14 例发生症状学预后不良; 19 例患者接受了长期免疫治疗, 10 例发生症状学预后不良。M 组中, 相比于短期治疗的患者, 接受长期免疫治疗的患者其远期预后更佳 (OR = 0.159, 95% CI = 0.028 ~ 0.899, P < 0.05), 见图 1a。N 组患者中, 有 2 例死亡, 7 例复发, 21 例发生症状学预后不良。其中 29 例患者接受了短期免疫治疗, 9 例发生症状学预后不良; 30 例患者接受了长期免疫治疗, 12 例发生症状学预后不良, 长期治疗组和短期治疗组之间在预后上没有显著差异 (P > 0.05), 见图 1b。

### 3 讨 论

自身免疫性疾病是仅次于病毒性和急性播散性脑脊髓炎的第三大常见导致脑炎原因<sup>[8]</sup>。其中, 抗

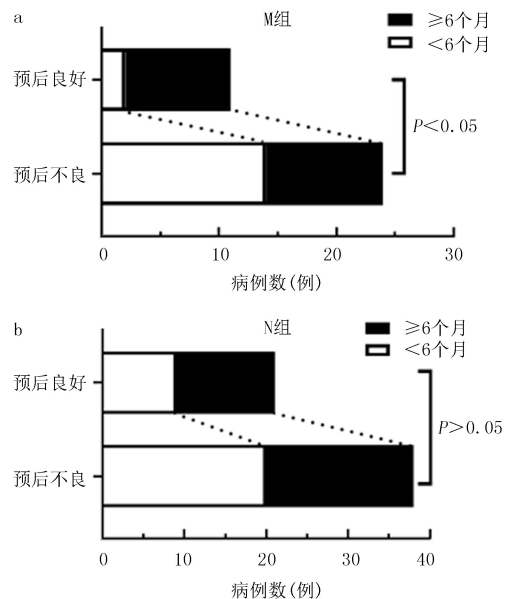


图 1 抗 NMDAR 脑炎患者免疫治疗疗程和症状学预后的关系

NMDAR 脑炎是报道最多的一种<sup>[9]</sup>,多数患者预后良好,但免疫治疗延迟或不足会导致预后不佳。重症监护病房的年轻患者当中,大约 1% 被诊断为抗 NMDAR 脑炎<sup>[10]</sup>。对于抗 NMDAR 脑炎患者尽早确诊和尽早进行免疫治疗非常重要,但同时还要注意治疗方案对预后的影响。

### 3.1 MRI 影像的改变

在临床实践中,超过一半的抗 NMDAR 患者在常规颅脑 MRI 检查中显示正常,仅少数病例会发现轻微或短暂的非特异性异常病灶<sup>[11-12]</sup>。与正常人相比,抗 NMDAR 脑炎患者的脑白质结构和功能 MRI 常出现明显的异常改变,但这些改变在常规及高分辨率 MRI 影像中难以显示,与其严重的临床症状不一致<sup>[13]</sup>。故常规 MRI 检查阴性的患者不能排除抗 NMDAR 脑炎的诊断,这是 AE 患者常被误诊的原因之一<sup>[14]</sup>。因此功能 MRI 分析或代谢分析技术(如正电子发射计算机断层显像 PET-CT),可能在该病早期诊断中更有意义<sup>[15-16]</sup>。尽管颅脑 MRI 对 AE 患者缺乏明显特异性,但其对评估脑损伤的程度及性质,并对鉴别非炎性病变及其他类型的炎性病变更会起到关键作用<sup>[17]</sup>。

### 3.2 MRI 检查结果与临床预后的关系

抗 NMDAR 脑炎患者如果颅脑 MRI 检查结果显示合并责任病灶时,提示该患者的预后相对欠佳,部分患者可能会遗留严重的功能缺陷,甚至可能继发免疫性癫痫或导致死亡,且 12%~25% 患者可能复发<sup>[10,18]</sup>。本研究发现,与 MRI 阴性患者相比,MRI 阳性患者的神经功能恢复程度(fmRS%)比较低,复发率较高,症状学预后明显更差。国内的一项研究对抗 NMDAR 脑炎患者进行了为期 1 年的随访,结果显示,MRI 检查正常的患者恢复速度明显快于 MRI 检查异常的患者<sup>[19]</sup>。有研究显示,颅脑 MRI 检查结果是患者 1 年后功能状态的独立预测因素<sup>[20]</sup>。因此抗 NMDAR 脑炎患者治疗方案的制定依据患者的颅脑 MRI 检查结果是可行的。

### 3.3 MRI 检查结果对患者免疫治疗效果的影响

抗 NMDAR 脑炎治疗的关键是采用各种免疫疗法来干预自身抗体的产生,从而减少其对受体的影响<sup>[21]</sup>。目前在国际上尚无统一的 AE 治疗指南,只能依据回顾性研究和专家共识的治疗建议。现行的治疗策略包括清除免疫激活来源(如畸胎瘤或其他肿瘤)和免疫治疗<sup>[22]</sup>。

当 AE 患者的免疫治疗延误或不足时,患者后期复发的风险增加<sup>[23-24]</sup>。因此,AE 的治疗应当规

范化并考虑个体差异。对于病程呈慢性化趋势或治疗反应不佳的脑炎类型,需要更积极地采取长期免疫治疗方案<sup>[25]</sup>。在本研究中,以末次随访时间为节点,按照颅脑 MRI 检查结果将抗 NMDAR 脑炎患者分为两组,发现 MRI 检查阴性的患者长期和短期免疫治疗的预后无显著差异,而 MRI 检查阳性的患者预后较差,且与短期治疗相比,第一阶段免疫治疗超过半年的患者预后更好,故长期免疫治疗可以显著降低 MRI 检查阳性患者的复发风险,颅脑 MRI 发现相关责任病灶的患者免疫治疗时间应更长。

总之,颅脑 MRI 检查结果对于抗 NMDAR 脑炎患者的免疫治疗方案具有重要的指导作用。对于 MRI 检查阳性的患者,免疫治疗的维持时间建议要延长,而 MRI 检查阴性的患者短期治疗(少于半年)也能取得良好效果。

基于本研究的现状,仍需在以下几个方面进行探索:①颅脑功能 MRI 分析在 AE 诊断和预后中的价值尚需进一步研究;②其他预后相关因素对 AE 患者治疗方案和预后的影响。

**伦理批准和知情同意:**本研究中的所有实验已获得山东大学齐鲁医院科学伦理委员会的批准(文件编号 KYLL-202008-044)。实验过程严格遵循《赫尔辛基宣言》的规定。所有参与者或其家属均已签署知情同意书。

**作者声明:**刘学伍、王柯默参与了研究设计;王柯默、严翠华和姜荆参与了论文的撰写和修改。所有作者均已阅读并同意发表该论文,并声明不存在利益冲突。

## [参考文献]

- [1] PRÜSS H. Autoantibodies in neurological disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2021,21(12):798-813.
- [2] DALMAU J, GEIS C, GRAUS F. Autoantibodies to synaptic receptors and neuronal cell surface proteins in autoimmune diseases of the central nervous system[J]. *Physiol Rev*, 2017,97(2):839-887.
- [3] HUANG Q, XIE Y, HU Z, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A review of pathogenic mechanisms, treatment, prognosis[J]. *Brain Res*, 2020, 1727 146549.
- [4] GUASP M, DALMAU J. Encephalitis associated with antibodies against the NMDA receptor [J]. *Med Clin (Barc)*, 2018,151(2):71-79.
- [5] GONG X, CHEN C, LIU X, et al. Long-term functional outcomes and relapse of anti-NMDA receptor encephalitis: A cohort study in western China[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021,8(2):e958.
- [6] RIVET S, DURCAN L, DUBEAU F. Persistent central hypoventilation following probable remission from anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis[J]. *Can J Neurol Sci*,

2024,51(2):328-329.

- [7] GANESH A, BARTOLINI L, WESLEY S F. Worldwide survey of neurologists on approach to autoimmune encephalitis [J]. *Neurol Clin Pract*, 2020,10(2):140-148.
- [8] GRANEROD J, AMBROSE H E, DAVIES N W, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: A multicentre, population-based prospective study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2010,10(12):835-844.
- [9] JIANG X Y, ZHANG L, JIANG X, et al. Allergy in patients with anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis [J]. *Epilepsy Behav*, 2018,79:188-192.
- [10] NGUYEN L, WANG C. Anti-NMDA receptor autoimmune encephalitis: Diagnosis and management strategies [J]. *Int J Gen Med*, 2023,16:7-21.
- [11] NISSEN M S, ØRVIK M S, NILSSON A C, et al. NMDA-receptor encephalitis in Denmark from 2009 to 2019: A national cohort study [J]. *J Neurol*, 2022,269(3):1618-1630.
- [12] 刘涵静, 罗天友. 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎的磁共振成像研究进展 [J]. *磁共振成像*, 2022,13(9):139-143.
- [13] FINKE C, KOPP U A, SCHEEL M, et al. Functional and structural brain changes in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis [J]. *Ann Neurol*, 2013,74(2):284-296.
- [14] FLANAGAN E P, GESCHWIND M D, LOPEZ-CHIRIBOGA A S, et al. Autoimmune encephalitis misdiagnosis in adults [J]. *JAMA Neurol*, 2023,80(1):30-39.
- [15] SOLNES L B, JONES K M, ROWE S P, et al. Diagnostic value of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT versus MRI in the setting of antibody-specific autoimmune encephalitis [J]. *J Nucl Med*, 2017,58(8):1307-1313.
- [16] GALOVIC M, AL-DIWANI A, VIVEKANANDA U, et al. *In vivo* N-methyl-d-aspartate receptor (NMDAR) density as assessed using positron emission tomography during recovery from NMDAR-antibody encephalitis [J]. *JAMA Neurol*, 2023,80(2):211-213.
- [17] VOGRIG A, JOUBERT B, DUCRAY F, et al. Glioblastoma as differential diagnosis of autoimmune encephalitis [J]. *J Neurol*, 2018,265(3):669-677.
- [18] NOSADINI M, GRANATA T, MATRICARDI S, et al. Relapse risk factors in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2019,61(9):1101-1107.
- [19] WANG R, LAI X H, LIU X, et al. Brain magnetic resonance-imaging findings of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: A cohort follow-up study in Chinese patients [J]. *J Neurol*, 2018,265(2):362-369.
- [20] BALU R, MCCracken L, LANCASTER E, et al. A score that predicts 1-year functional status in patients with anti-NMDA receptor encephalitis [J]. *Neurology*, 2019,92(3):e244-e252.
- [21] TANGUTURI Y C, CUNDIFF A W, FUCHS C. Anti-N-methyl d-aspartate receptor encephalitis and electroconvulsive therapy: Literature review and future directions [J]. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 2019,28(1):79-89.
- [22] STEINKE S, KIRMAN T, LOI E A, et al. NMDA-receptor-Fc-fusion constructs neutralize anti-NMDA receptor antibodies [J]. *Brain*, 2023,146(5):1812-1820.
- [23] KADOYA M, ONOUE H, KADOYA A, et al. Refractory status epilepticus caused by anti-NMDA receptor encephalitis that markedly improved following combination therapy with rituximab and cyclophosphamide [J]. *Intern Med*, 2015,54(2):209-213.
- [24] ZHONG R, CHEN Q, ZHANG X, et al. Clinical characteristics and prognostic analysis of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with status epilepticus in children [J]. *Seizure*, 2022,99:79-86.
- [25] 关鸿志, 崔丽英. 自身免疫性脑炎诊疗的规范化与个体化 [J]. *中华神经科杂志*, 2020,53(1):5-7. (本文编辑 耿波)

(上接第 485 页)

- [14] 赵桐茂. Rh 基因型匹配输血研究进展 [J]. *精准医学杂志*, 2019,34(4):283-286,301.
- [15] XU P, LI Y, YU H. Prevalence, specificity and risk of red blood cell alloantibodies among hospitalised Hubei Han Chinese patients [J]. *Trasfusione Del Sangue*, 2014,12(1):56-60.
- [16] 章容, 康凯, 谢江, 等. 患者意外抗体的分布情况及其输血疗效分析 [J]. *中国输血杂志*, 2023,36(12):1132-1135.
- [17] 何燕京, 王秋实, 白英哲. 534 例 Rh 血型系统同种抗体回顾性分析 [J]. *中国输血杂志*, 2017,30(3):285-288.
- [18] 王钰箐, 蔡晓红, 龚沁颂, 等. 46346 名患者不规则抗体筛查结果及分析 [J]. *中国输血杂志*, 2015,28(8):1004-1006.
- [19] LIU Y, LV Y, XU D D, et al. The necessity of clinical Rh phenotypic serological detection and homotypic infusion in patients with repeated blood transfusion [J]. *Med Sci Monit*, 2020,26:e921058.
- [20] 于洋, 王旖, 孙晓琳, 等. 1994—2013 年中国患者人群红细胞同种抗体阳性率及特异性分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2015,23(6):1734-1741.
- [21] 姚润, 凌哈, 李碧娟. Rh 血型系统与我国 Rh 抗原分布 [J]. *临床血液学杂志*, 2017,30(12):985-988.
- [22] 江晓明, 杜平, 陈焯. Rh 血型抗原 CcEe 在临床输血中的意义 [J]. *临床输血与检验*, 2018,20(6):648-650.
- [23] 赵桐茂, 张工梁, 朱永明, 等. 免疫球蛋白同种异型 Gm 因子在四十个中国人群中的分布 [J]. *人类学学报*, 1987,6(1):1-9.
- [24] 赵桐茂, 张工梁, 朱永明, 等. 中国人免疫球蛋白同种异型的研究: 中华民族起源的一个假说 [J]. *遗传学报*, 1991,18(2):97-108.
- [25] CHU J Y, HUANG W, KUANG S Q, et al. Genetic relationship of populations in China [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998,95(20):11763-11768.
- [26] XU S H, YIN X Y, LI S L, et al. Genomic dissection of population substructure of Han Chinese and its implication in association studies [J]. *Am J Hum Genet*, 2009,85(6):762-774. (本文编辑 耿波)