



(扫描二维码查看原文)

· 药物与临床 ·

更昔洛韦联合单唾液酸四己糖神经节苷脂对病毒性脑炎伴精神行为异常患儿临床症状、神经营养因子及免疫功能的影响

成亚渝¹, 高航²

【摘要】 背景 研究表明,病毒性脑炎(VE)早期即可导致脑神经不可逆损伤,而仅给予抗病毒治疗常难达到较好的治疗效果,仍需探索新的治疗方案。目的 探讨更昔洛韦联合单唾液酸四己糖神经节苷脂对VE伴精神行为异常患儿临床症状、神经营养因子及免疫功能的影响。方法 选取2019年9月至2020年10月武汉大学人民医院收治的83例VE伴精神行为异常患儿作为研究对象,采用随机数字表法将其分为治疗组($n=42$)和对照组($n=41$)。对照组患儿在常规治疗基础上给予更昔洛韦注射液治疗,治疗组患儿在常规治疗基础上给予更昔洛韦注射液联合单唾液酸四己糖神经节苷脂注射液治疗,两组患儿均连续治疗14 d。比较两组患儿临床疗效、临床症状消失时间,治疗前后血清神经营养因子〔脑源性神经营养因子(BDNF)和神经营养因子3(NT-3)]水平、免疫指标(CD_3^+ T淋巴细胞百分比、 CD_4^+ T淋巴细胞百分比、 CD_8^+ T淋巴细胞百分比)及血清炎症因子〔肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素(IL)-6、IL-8]水平;并记录两组患者治疗期间不良反应发生情况。结果 治疗组患儿临床疗效优于对照组($P < 0.05$)。治疗组患儿意识障碍、精神症状、脑膜刺激征、呕吐、发热、抽搐消失时间均短于对照组($P < 0.05$)。治疗后,治疗组患儿血清BDNF、NT-3水平及 CD_3^+ T淋巴细胞百分比、 CD_4^+ T淋巴细胞百分比高于对照组, CD_8^+ T淋巴细胞百分比及血清TNF- α 、IL-6、IL-8水平低于对照组($P < 0.05$)。两组患儿治疗期间均未出现明显不良反应。结论 更昔洛韦联合单唾液酸四己糖神经节苷脂治疗VE伴精神行为异常患儿的临床疗效确切,可有效减轻患儿临床症状,提高患儿神经营养因子水平,改善患儿免疫功能,降低患儿炎症因子水平,且未增加药物相关不良反应。

【关键词】 病毒性脑炎;精神行为异常;儿童;更昔洛韦;单唾液酸四己糖神经节苷脂;临床症状;神经营养因子类;免疫功能

【中图分类号】 R 512.3 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.242

成亚渝, 高航. 更昔洛韦联合单唾液酸四己糖神经节苷脂对病毒性脑炎伴精神行为异常患儿临床症状、神经营养因子及免疫功能的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(1): 96-102. [www.syxnf.net]

CHENG Y Y, GAO H. Impact of ganciclovir combined with monosialotetrahexosylganglioside on clinical symptoms, neurotrophic factors and immune function in children with viral encephalitis and mental behavior disorder [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30(1): 96-102.

Impact of Ganciclovir Combined with Monosialotetrahexosylganglioside on Clinical Symptoms, Neurotrophic Factors and Immune Function in Children with Viral Encephalitis and Mental Behavior Disorder CHENG Yayu¹, GAO Hang²

1. Department of Pediatrics, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430000, China

2. Department of Critical Care Medicine, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430000, China

Corresponding author: GAO Hang, E-mail: gaohangv11@163.com

【Abstract】 **Background** Studies have found that viral encephalitis (VE) can lead to irreversible brain nerve damage in the early stage, but it is often difficult to achieve good therapeutic effect only by antiviral treatment, and new treatment schemes still need to be explored. **Objective** To investigate the impact of ganciclovir combined with monosialotetrahexosylganglioside on clinical symptoms, neurotrophic factors and immune function in children with VE and mental behavior disorder. **Methods** A total of 83 children with VE and abnormal mental behavior treated in the Renmin Hospital of Wuhan University from September 2019 to October 2020 were selected as research objects. They were randomly divided into treatment group ($n=42$) and control group ($n=41$) using random number table method. Children in the control group were treated with ganciclovir injection on the basis of routine treatment, and the children in the treatment group were treated with ganciclovir injection combined with monosialotetrahexosylganglioside sodium injection on the basis of routine treatment. Both groups were treated for 14 days. The clinical efficacy,

disappearance time of clinical symptoms, serum levels of neurotrophic factors [brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and neurotrophic factor 3 (NT-3)], immune indexes (percentage of CD_3^+ T lymphocytes, CD_4^+ T lymphocytes and CD_8^+ T lymphocytes) and serum levels of inflammatory factors [tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin (IL)-6 and IL-8] were compared between the two groups; and the adverse reactions of the two groups during treatment were recorded. **Results** The clinical efficacy of the treatment group was better than that of the control group ($P < 0.05$). The disappearance time of consciousness disorder, mental symptoms, meningeal irritation, vomiting, fever and convulsion in the treatment group were shorter than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of BDNF and NT-3, the percentage of CD_3^+ T lymphocytes and CD_4^+ T lymphocytes in the treatment group were higher than those in the control group ($P < 0.05$); after treatment, the percentage of CD_8^+ T lymphocytes, the serum levels of TNF- α , IL-6 and IL-8 in the control group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). There were no obvious adverse reactions in the two groups during treatment. **Conclusion** Ganciclovir combined with monosialotetrahexosylganglioside in the treatment of children with VE and mental behavior disorder has a definite clinical effect. It can effectively reduce the clinical symptoms, improve the level of neurotrophic factors and immune function, reduce the level of inflammatory factors, and does not increase drug-related adverse reactions.

【Key words】 Viral encephalitis; Abnormal mental behavior; Child; Ganciclovir; Monosialotetrahexosylganglioside; Clinical symptoms; Neurotrophic factors; Immune function

病毒性脑炎 (viral encephalitis, VE) 是一类常见的中枢神经系统感染性疾病, 主要由病毒感染造成脑实质、脑膜病变, 临床症状以头痛、发热和脑膜刺激征等为主, 该病好发于儿童^[1]。据相关临床资料显示, 在我国 VE 的年发病率为 0.04‰~0.05‰, 该病可对患儿各个器官、系统造成损伤, 甚至诱发多脏器功能障碍, 危害性极高^[2]。在我国, 引起 VE 的常见病毒有腮腺炎病毒、单纯疱疹病毒、肠道病毒、日本脑炎病毒等, 当机体免疫力低下、病毒侵袭性较强时, 病毒可通过血-脑脊液屏障进入中枢神经系统, 严重者可出现高级智能活动下降、意识障碍、精神行为异常等症状, 甚至威胁患者的生命安全^[3]; 部分患儿还会遗留听力损伤、脑积水、脑瘫等严重后遗症, 这不仅影响患儿的生活质量, 也给患儿家庭及社会带来了沉重的负担^[4]。目前, 临床上尚缺乏治疗 VE 的理想方法, 常规药物治疗以利巴韦林、更昔洛韦等为主, 其中更昔洛韦易通过血-脑脊液屏障, 从而直接作用于神经中枢, 故其抗病毒效果更好^[5]。神经节苷脂是一类含唾液酸的糖脂, 可通过血-脑脊液屏障促进神经元修复、分化和发育, 进而改善神经传导功能^[6]。研究表明, 神经节苷脂在神经系统中含量丰富, 其是脑部发育的重要物质^[7]。本研究旨在探讨更昔洛韦联合单唾液酸四己糖神经节苷脂对 VE 伴精神行为异常患儿临床症状、神经营养因子及免疫功能的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 9 月至 2020 年 10 月武汉大学人民医院收治的 83 例 VE 伴精神行为异常患儿作为研究对象, 均符合《神经系统感染性疾病诊断与治疗》^[8] 中的 VE 诊断标准及《情绪与行为障碍儿童的发展与教育》^[9] 中的精神行为异常诊断标准。排除标准: (1) 合并其他脏器功能障碍、血液系统疾病及免疫系统功能异常患儿; (2) 合并流行性乙型脑炎、结核性脑炎等神经系统疾病患儿; (3) 合并缺血性脑疾病患儿; (4) 先天性畸形患儿。根据随机数字表法将 83 例患儿分为治疗组 ($n=42$) 和对照组 ($n=41$)。治疗组中男 19 例, 女 23 例; 年龄 10 个月~12 岁, 平均年龄 (5.5 ± 1.5)

岁; 病程 3~6 周, 平均病程 (4.1 ± 1.1) 周。对照组中男 20 例, 女 21 例; 年龄 9 个月~12 岁, 平均年龄 (5.8 ± 1.8) 岁; 病程 3~6 周, 平均病程 (4.3 ± 1.4) 周。两组患儿性别 ($\chi^2=0.105$, $P=0.746$)、年龄 ($t=0.742$, $P=0.460$)、病程 ($t=0.708$, $P=0.481$) 比较, 差异无统计学意义。本研究经武汉大学人民医院伦理委员会审查通过 (伦理编号: WDRM2020-K224), 所有患儿家属对本研究知情同意。

1.2 治疗方法 两组患儿均接受降温、降颅压、抗病毒、解痉、营养支持等常规治疗。对照组患儿在常规治疗基础上给予更昔洛韦注射液 (山东罗欣药业集团股份有限公司生产, 国药准字 H20100030) 治疗, 即更昔洛韦注射液 5 mg/kg+5% 葡萄糖注射液 100 ml 静脉滴注, 2 次/d。治疗组患儿在常规治疗基础上给予更昔洛韦注射液联合单唾液酸四己糖神经节苷脂注射液 (海南益尔生物制药有限公司生产, 国药准字 H20080138) 治疗, 更昔洛韦注射液用法用量同对照组, 单唾液酸四己糖神经节苷脂注射液 40 mg+5% 葡萄糖注射液 250 ml 静脉滴注, 1 次/d。治疗期间密切监测两组患儿肝肾功能, 均连续治疗 14 d。

1.3 观察指标 (1) 比较两组患儿临床疗效。参照《小儿神经系统疾病基础与临床》^[10] 中的临床疗效判定标准, 其中临床治愈: 患儿意识障碍、精神症状、脑膜刺激征、呕吐、发热、抽搐等症状消失, 各项生命体征恢复正常; 显效: 患儿意识障碍、精神症状、脑膜刺激征、呕吐、发热、抽搐等症状基本消失, 脑电图和脑脊液检查结果基本正常; 有效: 患儿意识障碍、精神症状、脑膜刺激征、呕吐、发热、抽搐等症状明显好转; 无效: 患儿各项临床症状、体征无明显改变甚至加重。(2) 统计两组患儿临床症状 (意识障碍、精神症状、脑膜刺激征、呕吐、发热、抽搐) 消失时间。(3) 分别于治疗前后抽取两组患儿空腹肘静脉血 5 ml, 采用酶联免疫吸附试验检测血清神经营养因子 [脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 和神经营养因子 3 (neurotrophin-3, NT-3)] 水平; 采用全自动多色分析仪检测免疫指标 (CD_3^+ T 淋巴细胞百分比、 CD_4^+ T 淋巴细胞百分比、

CD₈⁺ T 淋巴细胞百分比)；采用酶联免疫吸附试验检测血清炎性因子〔肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素 (interleukin, IL)-6、IL-8〕水平。(4) 记录两组患者治疗期间不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据处理。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验; 计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 等级资料比较采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 治疗组患儿临床疗效优于对照组, 差异有统计学意义 ($Z=29.750$, $P < 0.001$), 见表 1。

2.2 临床症状消失时间 治疗组患儿意识障碍、精神症状、脑膜刺激征、呕吐、发热、抽搐消失时间短于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 两组患儿临床疗效 [n (%)]

Table 1 Clinical efficacy of the two groups

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效
对照组	41	3 (7.3)	12 (29.3)	16 (39.0)	10 (24.4)
治疗组	42	7 (16.7)	15 (35.7)	17 (40.5)	3 (7.1)

表 2 两组患儿临床症状消失时间比较 ($\bar{x} \pm s$, d)

Table 2 Comparison of disappearance time of clinical symptoms between the two groups

组别	例数	意识障碍 消失时间	精神症状 消失时间	脑膜刺激 征消失时间	呕吐消 失时间	发热消 失时间	抽搐消 失时间
对照组	41	5.13 \pm 1.22	5.58 \pm 1.46	3.11 \pm 0.84	4.13 \pm 0.86	4.30 \pm 1.55	1.72 \pm 0.43
治疗组	42	3.01 \pm 0.67	3.16 \pm 0.94	2.03 \pm 0.56	3.61 \pm 0.71	3.67 \pm 1.21	0.96 \pm 0.29
t 值		9.844	9.000	6.907	3.007	2.067	9.461
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.004	0.042	< 0.001

表 4 两组患儿治疗前后免疫指标比较 ($\bar{x} \pm s$, %)

Table 4 Comparison of immune indexes between the two groups before and after treatment

组别	例数	CD ₃ ⁺ T 淋巴细胞百分比		CD ₄ ⁺ T 淋巴细胞百分比		CD ₈ ⁺ T 淋巴细胞百分比	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	41	52.23 \pm 3.44	59.06 \pm 3.11	29.34 \pm 2.58	37.22 \pm 3.98	25.39 \pm 3.68	22.46 \pm 2.03
治疗组	42	52.05 \pm 3.67	62.79 \pm 2.97	29.15 \pm 2.46	40.05 \pm 3.67	25.16 \pm 3.17	20.07 \pm 1.89
t 值		0.230	5.589	0.343	3.369	0.305	5.553
P 值		0.818	< 0.001	0.732	0.001	0.761	< 0.001

表 5 两组患儿治疗前后炎性因子比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

Table 5 Comparison of inflammatory factors between the two groups before and after treatment

组别	例数	TNF- α		IL-6		IL-8	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	41	42.03 \pm 5.07	26.79 \pm 3.61	30.75 \pm 3.49	18.59 \pm 2.96	26.07 \pm 3.84	14.16 \pm 3.13
治疗组	42	41.68 \pm 5.21	20.66 \pm 3.03	30.18 \pm 3.16	15.70 \pm 2.03	25.79 \pm 3.66	11.67 \pm 2.67
t 值		0.310	8.387	0.780	5.198	0.340	3.902
P 值		0.757	< 0.001	0.438	< 0.001	0.735	< 0.001

注: TNF- α = 肿瘤坏死因子 α , IL= 白介素

2.3 神经营养因子 治疗前, 两组患儿血清 BDNF、NT-3 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 治疗组患儿血清 BDNF、NT-3 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组患儿治疗前后神经营养因子比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/L)

Table 3 Comparison of neurotrophic factors between the two groups before and after treatment

组别	例数	BDNF		NT-3	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	41	21.56 \pm 3.41	34.16 \pm 4.17	3.27 \pm 0.51	4.92 \pm 0.79
治疗组	42	21.17 \pm 3.63	40.05 \pm 4.89	3.32 \pm 0.49	5.76 \pm 0.81
t 值		0.504	5.898	0.456	4.782
P 值		0.616	< 0.001	0.650	< 0.001

注: BDNF= 脑源性神经营养因子, NT-3= 神经营养因子 3

2.4 免疫指标 治疗前, 两组患儿 CD₃⁺ T 淋巴细胞百分比、CD₄⁺ T 淋巴细胞百分比、CD₈⁺ T 淋巴细胞百分比比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 治疗组患儿 CD₃⁺ T 淋巴细胞百分比、CD₄⁺ T 淋巴细胞百分比高于对照组, CD₈⁺ T 淋巴细胞百分比低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 炎性因子 治疗前, 两组患儿血清 TNF- α 、IL-6 及 IL-8 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 治疗组患儿血清 TNF- α 、IL-6 及 IL-8 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

2.6 不良反应发生情况 两组患儿治疗期间均未出现明显不良反应。

3 讨论

VE 是临床常见的中枢神经系统感染性疾病, 好发于儿

童,其原因主要为儿童免疫功能尚未发育完全,病毒可通过血-脑脊液屏障^[11]。VE患儿伴发的精神行为异常是病毒入侵中枢神经系统后的常见精神障碍表现,由于疾病早期临床症状不明显,故常被患儿家长或医生所忽视,但随着病情进一步发展,患儿会逐渐出现意识障碍、精神性运动障碍等症状^[12-13],若不及时、积极治疗,则可能并发精神异常,进而严重威胁患儿的生命安全^[14]。更昔洛韦是一类新的核苷类广谱抗DNA病毒药物,可通过阻断病毒DNA链的延伸而发挥抗病毒作用,其具体作用机制为抑制细胞内被磷酸化的脱氧尿苷三磷酸盐与DNA内的聚合酶结合,促使其与DNA内的病毒结合,从而抑制DNA病毒生长、繁殖^[15-17]。更昔洛韦是目前临床治疗VE的主要药物之一,其易通过血-脑脊液屏障,起效快,临床疗效确切,且不易造成机体耐药^[18]。神经节苷脂是营养因子增强剂,其广泛存在于哺乳动物细胞膜中,尤其是中枢神经系统,其作用机制是保护膜结构和功能、调节营养因子、促进神经元再生、调节神经递质功能等^[19]。研究表明,神经节苷脂可促进神经元生长、抗神经元损伤^[20]。本研究结果显示,研究组患儿临床疗效优于对照组,意识障碍、精神症状、脑膜刺激征、呕吐、发热、抽搐消失时间短于对照组;且两组患儿治疗期间均未出现明显不良反应,提示更昔洛韦联合单唾液酸四己糖神经节苷脂治疗VE伴精神行为异常患儿的临床疗效确切,可有效减轻患儿临床症状,且未增加药物相关不良反应。

BDNF和NT-3为信号传导通路配体,其与受体酪氨酸蛋白激酶(tyrosine protein kinase, Trk)亲和力较高,与TrkA、TrkB、TrkC结合具有明显选择性^[21]。BDNF与TrkB结合可激活细胞内丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶信号传导通路,这不仅可以促进神经元的发育、分化和再生,还对神经元的存活、形态学改变具有重要意义^[22-23]。既往研究表明,BDNF可有效保护神经元免受损伤^[24]。BDNF和NT-3为神经营养因子,二者均有助于损伤的髓鞘再生和神经元功能修复。本研究结果显示,治疗后治疗组患儿血清BDNF、NT-3水平高于对照组,提示更昔洛韦联合单唾液酸四己糖神经节苷脂可有效提高VE伴精神行为异常患儿的神经营养因子水平,加速神经元修复,进而改善患儿神经功能。

研究表明,免疫因素在VE的发生、发展过程中发挥着重要作用^[25],病毒侵袭可导致免疫应答紊乱,丧失对自身和非自身抗原提呈的识别功能,产生自身细胞免疫或抗体,进而发展为自身免疫系统疾病^[26-27]。免疫力对清除病毒具有重要作用,由T淋巴细胞介导的细胞免疫和B淋巴细胞介导的体液免疫可共同协助机体抵抗病原体侵袭^[28]。一方面,T淋巴细胞作为免疫效应细胞主要介导细胞免疫;另一方面,T淋巴细胞可作为免疫调节细胞,促使或抑制其他免疫细胞分化和免疫应答^[29-30]。T淋巴细胞可根据细胞表面分化抗原种类分为CD₄⁺T淋巴细胞和CD₈⁺T淋巴细胞两个亚群,CD₃⁺T淋巴细胞为总T淋巴细胞,CD₄⁺T淋巴细胞为辅助性T细胞(helper T cells, Th),其分泌的细胞因子又可进一步分化为介导迟发型超敏反应的T淋巴细胞和细胞毒性T淋巴细胞,进而介导细胞免疫、炎症反应。此外,由Th2分泌的IL-6等

细胞因子也可辅助B淋巴细胞增殖和抗体产生^[31-33]。CD₈⁺T淋巴细胞是细胞毒性T淋巴细胞或抑制性T淋巴细胞,可杀伤或抑制靶细胞,且具有特异性^[34]。Th1型的CD₄⁺T淋巴细胞和CD₈⁺细胞毒性T淋巴细胞可相互影响,共同介导机体免疫调节。当CD₄⁺/CD₈⁺T淋巴细胞比值降低时,认为机体免疫功能调节异常^[35]。本研究结果显示,治疗后治疗组患儿CD₃⁺T淋巴细胞百分比、CD₄⁺T淋巴细胞百分比高于对照组,CD₈⁺T淋巴细胞百分比低于对照组,提示更昔洛韦联合单唾液酸四己糖神经节苷脂可有效改善VE伴精神行为异常患儿免疫功能。

除侵犯神经元、导致神经元坏死外,病毒还会促进各种细胞因子释放,引发炎症反应,促使血管内皮细胞通透性增加并形成水肿,同时炎症反应和水肿也会加重神经系统损伤^[36]。TNF- α 是炎症反应的始动因子,其加重VE患儿炎症反应和神经功能损伤的病理机制主要如下:(1)介导炎症级联反应;(2)上调诱导型一氧化氮合酶表达;(3)促进激活的白细胞迁移至缺血区,释放自由基并导致继发性损伤;(4)破坏血-脑脊液屏障的完整性,增加其通透性;(5)诱导细胞凋亡;(6)诱发脑水肿^[37-39]。此外,TNF- α 还能促进急性期应激反应的发生,进而加重VE患儿病情。IL-6在机体炎症反应、免疫反应和防御过程中均具有重要作用。研究表明,IL-6与中枢神经系统疾病密切相关^[40]。VE患儿脑组织出现中性粒细胞浸润,而中性粒细胞又可释放各类细胞因子,如IL-6、TNF- α 等,其中IL-6可直接损伤血管内膜、破坏血管通透性、增加血细胞黏附性、促进凝血、引起炎症递质增多,从而导致细胞死亡^[41-42]。本研究结果显示,治疗后治疗组患儿血清TNF- α 、IL-6、IL-8水平低于对照组,提示更昔洛韦联合单唾液酸四己糖神经节苷脂可有效降低VE伴精神行为异常患儿炎症因子水平。

综上所述,更昔洛韦联合单唾液酸四己糖神经节苷脂治疗VE伴精神行为异常患儿的临床疗效确切,可有效减轻患儿临床症状,提高患儿神经营养因子水平,改善患儿免疫功能,降低患儿炎症因子水平,且未增加药物相关不良反应。但本研究为单中心研究,观察时间较短,更昔洛韦联合单唾液酸四己糖神经节苷脂治疗VE伴精神行为异常患儿的远期临床疗效仍有待进一步研究探讨。

作者贡献:成亚渝进行文章的构思与设计,数据收集、整理、分析,负责撰写、修订论文;成亚渝、高航进行研究的实施与可行性分析,结果分析与解释;高航负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 胡文静,杨理明,廖红梅,等.小儿重症病毒性脑炎临床特点、预后及其相关因素分析[J].中国感染控制杂志,2018,17(3):241-246.DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.03.012.
- HU W J, YANG L M, LIAO H M, et al. Clinical features, prognosis, and related factors of severe viral encephalitis in children [J]. Chinese Journal of Infection Control, 2018, 17(3): 241-246. DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.03.012.
- [2] 李慧,刘威,赵建民.2015—2016年病毒性脑炎流行病学分析[J].

- 中国病原生物学杂志, 2018, 13 (1): 72-75.DOI: 10.13350/j.cjpb.180115.
- LI H, LIU W, ZHAO J M.Epidemiological characteristics of viral encephalitis from 2015—2016 [J]. Journal of Pathogen Biology, 2018, 13 (1): 72-75.DOI: 10.13350/j.cjpb.180115.
- [3] 付子焱, 任海涛, 薛岚平, 等. 成人病毒性脑炎后自身免疫性脑炎的临床特点 [J]. 中华医学杂志, 2020, 7 (25): 1933-1936.DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200115-00095.
- FU Z Y, REN H T, XUE L P, et al.Clinical features of adult patients with post-viral-encephalitis autoimmune encephalitis [J]. National Medical Journal of China, 2020, 7 (25): 1933-1936. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200115-00095.
- [4] 范新风, 李艳玲, 孙晓宝, 等. 小儿重症病毒性脑炎的预后因素分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30 (9): 94-98. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.09.018.
- FAN X F, LI Y L, SUN X B, et al.Factors influencing prognosis of children with severe viral encephalitis [J]. China Journal of Modern Medicine, 2020, 30 (9): 94-98.DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.09.018.
- [5] 谢怀珍, 陈兰举. 小儿病毒性脑炎的诊断与治疗 [J]. 中华全科医学, 2018, 16 (1): 5-6.
- [6] 李超, 潜丽俊, 应灵晶. 神经节苷脂联合干扰素治疗小儿病毒性脑炎的疗效观察 [J]. 中国妇幼保健, 2019, 34 (12): 2749-2752.DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2019.12.28.
- LI C, QIAN L J, YING L J.Observation on the curative effect of ganglioside combined with interferon in treatment of pediatric viral encephalitis [J]. Maternal & Child Health Care of China, 2019, 34 (12): 2749-2752.DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2019.12.28.
- [7] 王晓芸, 孙朝荣, 杨怡, 等. 神经节苷脂治疗新生儿缺氧缺血性脑病的疗效和对炎症因子的影响 [J]. 药物评价研究, 2018, 41 (11): 2030-2034.DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.11.018.
- WANG X Y, SUN Z R, YANG Y, et al.Effect of ganglioside in the treatment of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and its influence on inflammatory factors [J]. Drug Evaluation Research, 2018, 41 (11): 2030-2034.DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.11.018.
- [8] 安得仲. 神经系统感染性疾病诊断与治疗 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 77-83.
- [9] 李闻戈. 情绪与行为障碍儿童的发展与教育 [M]. 北京: 北京大学出版社, 2012: 93-99.
- [10] 吴希如. 小儿神经系统疾病基础与临床 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009.
- [11] 关鸿志, 李玮, 郭守刚, 等. 重视新发病毒性脑炎的识别与诊断 [J]. 中华医学杂志, 2020, 7 (25): 1921-1924.
- [12] 张萍淑, 陶莉, 刘妍, 等. 病毒性脑炎与边缘性脑炎脑脊液病理学特征的对比分析 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28 (1): 75-79.DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.01.011.
- ZHANG P S, TAO L, LIU Y, et al.Pathological features of cerebrospinal fluid between viral encephalitis and marginal encephalitis: a contrastive analysis [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28 (1): 75-79.DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.01.011.
- [13] 白春峰, 管敏仓, 吕静, 等. 病毒性脑炎患者神经功能指标和 sICAM-1 分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29 (19): 2943-2947.DOI: 10.11816/cn.ni.2019-183210.
- BAI C F, GUAN M C, LYU J, et al.Neurological function indexes and sICAM-1 of patients with viral encephalitis [J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2019, 29 (19): 2943-2947.DOI: 10.11816/cn.ni.2019-183210.
- [14] 樊森, 张霞, 郑帆, 等. 儿童自身免疫性脑炎的诊疗进展 [J]. 临床神经病学杂志, 2018, 31 (4): 307-309.DOI: 10.3969/j.issn.1004-1648.2018.04.022.
- [15] 申辛欣, 白雪丁, 黎赛, 等. 病毒性脑炎患者脑脊液和血清配对标本疱疹病毒和肠道病毒的检出率比较分析 [J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2019, 33 (2): 121-124.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2019.02.002.
- [16] 王金范. 脾氨肽联合更昔洛韦治疗对小儿巨细胞病毒感染的 T 淋巴细胞亚群及 CMV-DNA 载量影响 [J]. 现代免疫学, 2018, 38 (2): 124-128.
- [17] 刘阳, 朱彩花, 张靖, 等. 蒲地蓝口服液联合更昔洛韦对痰热炽盛型传染性单核细胞增多症患儿心肌损伤及免疫功能的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37 (6): 1514-1517.DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2019.06.060.
- LIU Y, ZHU C H, ZHANG J, et al.Effect of combination of pudilan oral liquid and ganciclovir on myocardial injury and immune function in children with infectious mononucleosis with phlegm heat syndrome [J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2019, 37 (6): 1514-1517.DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2019.06.060.
- [18] 李雯洁. 安宫牛黄丸联合更昔洛韦治疗重症病毒性脑炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35 (7): 1337-1340. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.07.010.
- LI W J.Clinical study on Angong Niu Huang Pills combined with ganciclovir in treatment of severe viral encephalitis [J]. Drugs & Clinic, 2020, 35 (7): 1337-1340.DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.07.010.
- [19] 刘岳鑫, 刘庆, 邓瑞, 等. 神经节苷脂 GM1 对脑外伤后认知功能障碍疗效的 meta 分析 [J]. 海南医学, 2018, 29 (9): 1311-1315.DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2018.09.043.
- LIU Y X, LIU Q, DENG R, et al.Curative effect of monosialoganglioside GM1 on postoperative cognitive dysfunction in the patients with craniocerebral trauma: a meta-analysis [J]. Hainan Medical Journal, 2018, 29 (9): 1311-1315.DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2018.09.043.
- [20] 陈孔博, 邵元. 更昔洛韦联合神经节苷脂治疗病毒性脑炎疗效及对患者血清和脑脊液指标的影响 [J]. 陕西医学杂志, 2019, 48 (4): 505-507, 517.DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2019.04.028.
- CHEN K B, SHAO Y.Efficacy of ganciclovir combined with ganglioside in the treatment of viral encephalitis and its influence on serum and cerebrospinal fluid index [J]. Shaanxi Medical Journal, 2019, 48 (4): 505-507, 517.DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2019.04.028.

- [21] OGLODEK E A, JUST M J, SZROMEK A R, et al. Melatonin and neurotrophins NT-3, BDNF, NGF in patients with varying levels of depression severity [J]. *Pharmacol Rep*, 2016, 68 (5): 945-951. DOI: 10.1016/j.pharep.2016.04.003.
- [22] KALAYCI F, OZDEMIR A, SARIBAS S, et al. The relationship of Chlamydomydia pneumoniae with schizophrenia: The role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and neurotrophin-3 (NT-3) in this relationship [J]. *Rev Argent Microbiol*, 2017, 49 (1): 39-49. DOI: 10.1016/j.ram.2016.09.009.
- [23] 姬文晨, 蒋婉婷, 马兴, 等. 稳定过表达 BDNF 和 NT-3 基因的脂肪干细胞系的建立及其意义 [J]. *西安交通大学学报 (医学版)*, 2019, 40 (3): 393-398. DOI: 10.7652/jdyxb201903010.
- JI W C, JIANG W T, MA X, et al. Construction of adipose-derived stem cells line that can stably express brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 genes and its significance [J]. *Journal of Xi'an Jiaotong University (Medical Sciences)*, 2019, 40 (3): 393-398. DOI: 10.7652/jdyxb201903010.
- [24] 杨晶晶, 陈巧灵, 许俊亭, 等. 青少年期精神分裂症血清蛋白因子水平变化的研究 [J]. *国际精神病学杂志*, 2019, 46 (2): 225-227, 230. DOI: 10.13479/j.cnki.jip.2019.02.010.
- YANG J J, CHEN Q L, XU J T, et al. Study on the level of serum protein factor concentration in adolescent schizophrenia [J]. *Journal of International Psychiatry*, 2019, 46 (2): 225-227, 230. DOI: 10.13479/j.cnki.jip.2019.02.010.
- [25] 李永春, 李小芹, 张迎辉. 肠道病毒性脑炎儿童外周血 NK 细胞、T 淋巴细胞亚群及相关细胞因子水平的变化 [J]. *中国临床医学*, 2019, 26 (4): 590-593. DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20181319.
- LI Y C, LI X Q, ZHANG Y H. Changes of NK cells and T lymphocyte subsets and related cytokines in peripheral blood of children with enteroviral encephalitis [J]. *Chinese Journal of Clinical Medicine*, 2019, 26 (4): 590-593. DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20181319.
- [26] 屠友权, 方春艳, 吕勤. 病毒性脑炎患儿淋巴细胞亚群及脑脊液炎症因子的检测分析 [J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35 (17): 2126-2129. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2019.17.016.
- TU Y Q, FANG C Y, LYU Q. Study on peripheral blood lymphocyte subset and cerebrospinal fluid level of inflammatory factors in children with viral encephalitis [J]. *Chinese Journal of Immunology*, 2019, 35 (17): 2126-2129. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2019.17.016.
- [27] 聂栋良, 陈建娥, 方月颖, 等. 阿昔洛韦片联合静注人免疫球蛋白治疗病毒性脑炎患者的临床研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36 (10): 1220-1223. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2020.10.014.
- [28] 陈芳, 孙素真, 杜雅坤, 等. 自身免疫性脑炎患儿及肺炎支原体脑炎患儿外周血淋巴细胞免疫、体液免疫表达水平及意义 [J]. *中国医师进修杂志*, 2020, 43 (10): 922-926. DOI: 10.3760/cma.j.cn115455-20200429-00553.
- CHEN F, SUN S Z, DU Y K, et al. The expression and significance of peripheral lymphocyte immunity and humoral immunity in children with autoimmune encephalitis and children with mycoplasma encephalitis [J]. *Chinese Journal of Postgraduates of Medicine*, 2020, 43 (10): 922-926. DOI: 10.3760/cma.j.cn115455-20200429-00553.
- [29] 刘秀红, 霍晓赛, 贾克然, 等. 外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值在儿童细菌性脑膜炎和病毒性脑炎鉴别诊断中的应用 [J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23 (10): 1746-1748. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2019.10.020.
- [30] 张萍淑, 陶莉, 刘妍, 等. 病毒性脑炎与边缘性脑炎脑脊液病理学特征的对比分析 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2020, 28 (1): 75-79. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.01.011.
- ZHANG P S, TAO L, LIU Y, et al. Pathological features of cerebrospinal fluid between viral encephalitis and marginal encephalitis: a contrastive analysis [J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2020, 28 (1): 75-79. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.01.011.
- [31] 陈少华, 黄静颖, 谭家雄, 等. CD₃⁺、CD₄⁺ 和 CD₈⁺ T 细胞 V β 亚家族中 PD-1 免疫表型检测方法的建立 [J]. *中国病理生理杂志*, 2018, 34 (12): 2300-2304.
- CHEN S H, HUANG J Y, TAN J X, et al. Establishment of method for PD-1 immunophenotype detection in TCR V β repertoire of CD₃⁺, CD₄⁺ and CD₈⁺ T-cell subsets [J]. *Chinese Journal of Pathophysiology*, 2018, 34 (12): 2300-2304.
- [32] 李金海, 张娜, 林彬, 等. 山东省 557 例 HIV/AIDS 抗病毒治疗后 CD₄⁺/CD₈⁺ 比值变化及相关因素分析 [J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2020, 34 (5): 472-477. DOI: 10.3760/cma.j.cn112866-20200519-00168.
- LI J H, ZHANG N, LIN B, et al. Variation of CD₄⁺/CD₈⁺ ratio and related influencing factors of HIV/AIDS after receiving antiretroviral treatment in Shandong province [J]. *Chinese Journal of Experimental and Clinical Virology*, 2020, 34 (5): 472-477. DOI: 10.3760/cma.j.cn112866-20200519-00168.
- [33] 畅毅平, 张玉强, 张永利, 等. CD₃⁺、CD₄⁺、CD₈⁺ T 细胞和 CD₁₉⁺ B 细胞在急性呼吸窘迫综合征发病中的作用 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2018, 27 (7): 769-773. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.07.012.
- CHANG Y P, ZHANG Y Q, ZHANG Y L, et al. Effect of CD₃⁺, CD₄⁺, CD₈⁺ T lymphocytes and CD₁₉⁺ B lymphocytes on the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome [J]. *Chinese Journal of Emergency Medicine*, 2018, 27 (7): 769-773. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.07.012.
- [34] 安海转, 贾晓霞, 樊凯, 等. CD₈⁺ 调节性 T 细胞在疾病中的作用 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2018, 22 (3): 214-216. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2018.03.017.
- [35] 杨涛, 周明菊, 李华杰, 等. cART 治疗完全应答 HIV-1 感染者血浆外泌体对 CD₈⁺ T 细胞的免疫调节作用及与 CD₄/CD₈ 比值的相关性 [J]. *传染病信息*, 2019, 32 (2): 113-118. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2019.02.004.
- YANG T, ZHOU M J, LI H J, et al. Plasma exosomes immune-regulation role on CD₈⁺ T cells and its relationship with CD₄/CD₈ ratio in HIV-infected cART-treated complete responder [J]. *Infectious Disease Information*, 2019, 32 (2): 113-118. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2019.02.004.

- [36] 肖艳, 龚小丹, 刘敏, 等. 病毒性脑炎患儿脑电图、神经功能、免疫功能及相关因子水平检测与意义 [J]. 海南医学院学报, 2019, 25 (16): 1224-1226, 1231. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20190508.001.
- XIAO Y, GONG X D, LIU M, et al. Detection and significance of electroencephalogram, neurological function, immune function and related factor levels in children with viral encephalitis [J]. Journal of Hainan Medical University, 2019, 25 (16): 1224-1226, 1231. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20190508.001.
- [37] 龙迎曦, 唐铁珣, 黄晓玲, 等. 背根神经节巨噬细胞迁移抑制因子参与调控神经病理性疼痛的机制研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28 (33): 7-12. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.33.002.
- LONG Y X, TANG Y X, HUANG X L, et al. Role of migration inhibitory factor in rat model of dorsal root ganglion mediated neuropathic pain [J]. China Journal of Modern Medicine, 2018, 28 (33): 7-12. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.33.002.
- [38] 陈聪, 毋凡, 覃茂鑫, 等. 严重创伤后免疫炎症反应机制及相关临床干预研究进展 [J]. 中华创伤杂志, 2019, 22 (10): 953-960. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-8050.2019.10.015.
- [39] 蔡丹纯, 王海臻, 廖丹丹, 等. 阿司匹林对 TNF- α 诱导人早孕滋养细胞增殖和侵袭的影响及机制 [J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34 (8): 1491-1496. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2018.08.022.
- CAI D C, WANG H Z, LIAO D D, et al. Aspirin promotes trophoblast proliferation and invasion to prevent pre-eclampsia [J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2018, 34 (8): 1491-1496. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2018.08.022.
- [40] 于航, 朝鲁门其其格. CXCL13、BAFF、APRIL 和 IL-6 在小儿免疫性脑炎和病毒性脑炎中的诊断作用 [J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26 (1): 48-51. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2019.01.012.
- [41] 张楠, 张中馥, 徐丽娟, 等. 病毒性脑炎患儿脑脊液变化及血清学相关指标的临意义 [J]. 河北医药, 2018, 40 (24): 3745-3747, 3752. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2018.24.015.
- ZHANG N, ZHANG Z F, XU L J, et al. Clinical significance of detection of the changes of cerebrospinal fluid and serological indexes in children with viral encephalitis [J]. Hebei Medical Journal, 2018, 40 (24): 3745-3747, 3752. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2018.24.015.
- [42] 宋超, 蔡华忠, 周峰, 等. 血清 HMGB-1、Mb、CK、IL-6 水平预测急性腹部多发伤病情严重程度的意义 [J]. 中国现代普通外科进展, 2020, 23 (1): 27-30. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2020.01.007.
- SONG C, CAI H Z, ZHOU F, et al. Predictive value of serum HMGB-1, Mb, CK, IL-6 indicators in patients with acute abdominal multiple trauma on severity and prognosis [J]. Chinese Journal of Current Advances in General Surgery, 2020, 23 (1): 27-30. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2020.01.007.

(收稿日期: 2021-06-15; 修回日期: 2021-09-24)

(本文编辑: 谢武英)

· 作者 · 读者 · 编者 ·

《实用心脑血管肺血管病杂志》“呼吸系统疾病”征稿启事

本刊接收指南、共识、述评、专家建议/视点、争鸣文章、专题研究系列、原创文章、综述文章、系统综述/ Meta 分析等多种形式的投稿, 包括但不限于以下任何一个或多个主题:

征稿方向:

1. 慢性呼吸系统疾病 (包括: 慢性阻塞性肺疾病、哮喘、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、肺癌、肺动脉高压等) 及高危人群的风险筛查、评估、干预、管理等;
2. 肺癌靶向治疗和免疫治疗的有效性和安全性的报告;
3. COVID-19 的治疗, 包括特异性药物、疫苗接种、支持治疗和血浆治疗;
4. 呼吸支持新技术在重症医学中的探索;
5. 肺部感染性疾病的病因学诊断, 以获得更精确的治疗;
6. 应用人工智能 (AI) 管理肺部疾病的相关研究。

撰写要求: (1) 指南/共识/专家建议: 由学会/协会等学术机构组织、领域内权威的知名专家组织撰写; (2) 专家述评: 领域内知名专家执笔撰写; (3) 原创研究: 设计严谨、结果科学、讨论丰富、文献权威; (4) 综述: 最新资料及数据, 充分反映当前研究最新进展及作者观点。

(本刊已开通绿色通道, 尤其欢迎相关省部级及以上级别基金文章投稿, 绿色通道详细说明请点击以下网址查看: <http://syxnf.yywkt.com/CommonBlock/GetSiteDescribeDetail/2548?channelID=2548>)

投稿方式: 我刊官网 www.syxnf.net

联系方式: 0310-2067168/18833006545

(本刊编辑部)