DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20181119.006
网络出版地址:http://kns.cnki.net/KCMS/detail/46.1049.R.20181119.1036.014.html

小儿病毒性脑炎脑脊液 SP-D 含量与病情严重程度的相关性分析

张 闯,杨 希,焦 蓉
(湖北医药学院附属襄阳市第一人民医院,儿科 441000)

[摘要] **目的**:检测病毒性脑炎患儿脑脊液中肺表面活性物质相关蛋白 D(SP-D)的含量,评估 SP-D 含量与脑损伤、炎症反应、细胞免疫紊乱等病情指标的相关关系。**方法**:2016 年 12 月~2018 年 5 月间在本院确诊的病毒性脑炎患儿 78 例作为病毒性脑炎组,同期在本院进行脑脊液穿刺、后确诊无颅内感染的发热患儿 51 例作为对照组。留取两组患儿的脑脊液标本并检测其中 SP-D、脑损伤相关指标、炎症指标的含量及 T 淋巴细胞亚群分布水平,采用 Pearson 检验分析病毒性脑炎患儿脑脊液中 SP-D 含量与上述病情相关指标的内在联系。**结果**:病毒性脑炎组患儿脑脊液中 SP-D 的含量低于对照组患儿($P<0.05$)。病毒性脑炎组患儿脑脊液中脑损伤相关指标髓鞘碱性蛋白(MBP)、脑型肌酸激酶(CK-BB)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S100B 蛋白(S100B)的含量高于对照组患儿;脑脊液中炎症指标白介素-1β(IL-1β)、肿瘤坏死因子 α(TNF-α)、细胞粘附分子-1(ICAM-1)的含量高于对照组患儿;脑脊液中 $CD3^+$、$CD4^+$ T 淋巴细胞的分布比例及 $CD4^+/CD8^+$ 比值水平低于对照组患儿,$CD8^+$ T 淋巴细胞的分布比例高于对照组患儿($P<0.05$)。相关性分析显示,病毒性脑炎患儿脑脊液中 SP-D 含量与脑损伤指标、炎症指标、T 淋巴细胞亚群分布水平均直接相关($P<0.05$)。**结论**:病毒性脑炎患儿脑脊液中 SP-D 的含量异常降低,具体含量与机体脑损伤程度、颅内炎症反应程度、细胞免疫功能紊乱程度均直接相关,对疾病严重程度的评估具有重要意义。

[关键词] 病毒性脑炎;SP-D;脑损伤;炎症反应;T 淋巴细胞
[中图分类号] R725.1 [文献标识码] A [文章编号] 1007-1237(2019)01-0041-04

Correlation between SP-D content in cerebrospinal fluid and severity of viral encephalitis

ZHANG Chuang, YANG Xi, JIAO Rong
(*The first people's Hospital of Xiangyang City affiliated to Hubei Medical College, Xiangyang, 441000, China*)

[*Foundation Project*]: *This study was supported by Science and Research Funding Project of Health and Family Planning Commission of Xiangyang City (Grant No. XY15A04)*

[*Author*]: *ZHANG Chuang*(1980-), *Male, M.M., Attending Physician, Tel.*: 13487155950, *E-mail*: 3296576503@qq.com.

Received: 2018-10-19 *Revised*: 2018-11-03 *JHMC*, 2019;25(1):0041-0044

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[ABSTRACT] **Objective**: To detect the content of SP-D in cerebrospinal fluid (CSF) of children with viral encephalitis, evaluate the correlation between SP-D and indexes of brain injury, inflammatory reaction and cellular immune disorder. **Methods**: 78 cases of viral encephalitis children diagnosed in our hospital during December 2016 to May 2018 were selected as viral encephalitis group, 51 cases of fever without intracranial infection children were selected as Control group. The cerebrospinal

[基金项目] 襄阳市卫生与计划生育委员会科研基金资助项目(XY15A04)
[作者简介] 张闯(1980-),男,汉族,主治医师,硕士研究生,电话:13487155950,E-mail:3296576503@qq.com
[收稿日期] 2018-10-19 [修回日期] 2018-11-03 网络出版时间:2018-11-19 16:30:23

fluid samples of two groups were taken and SP-D, brain injury-related indicators, inflammatory indicators and T lymphocyte subsets were detected. Pearson test was used to analyze the relationship between SP-D content in CSF and above indicators. **Results**: Content of SP-D in CSF of Viral encephalitis group was lower than that of control group($P<0.05$). Contents of MBP, CK-BB, NSE and S100B in CSF of Viral encephalitis group were higher than those of Control group; contents of IL-1β, TNF-α and ICAM-1 in CSF of Viral encephalitis group were higher than those of Control group; distribution proportion of $CD3^+$, $CD4^+$ T lymphocytes and $CD4^+/CD8^+$ ratio in CSF were lower than those of Control group, and levels of $CD8^+$ were higher than that of Control group($P<0.05$). Correlation analysis showed that, SP-D content in CSF of viral encephalitis children was directly related to brain injury indexes, inflammatory indexes and T lymphocyte subsets distribution levels($P<0.05$). **Conclusion**: Content of SP-D in CSF of viral encephalitis children decreases abnormally, the specific content is directly related to the degree of brain injury, intracranial inflammation and cellular immune dysfunction. It is important to evaluate the severity of the disease.

[KEY WORDS] Viral encephalitis; SP-D; Brain damage; Inflammatory reaction; T lymphocyte

病毒性脑炎是由各种病毒感染引起的软脑膜弥漫性炎症综合征，病原菌多为肠道病毒，其次是疱疹病毒、流行性腮腺炎病毒等[1,2]。由于自身免疫系统功能尚未完全发育成熟，儿童是病毒性脑炎的高发人群，临床主要表现为急性发作的剧烈头痛、发热、呕吐等，可伴各类病理反射阳性，严重者甚至出现严重神经系统损害。根据患儿病情严重程度进行积极治疗是病毒性脑炎患儿治疗的基本原则，故寻找准确便捷的病情评估指标是当下临床研究的重点。肺表面活性物质相关蛋白 D(SP-D)是肺表面活性物质的重要组成部分[3]，生理状态下也高表达于室管膜细胞层顶部、海马周围大血管的内皮细胞中，且有学者研究在病毒性脑炎患儿中发现 SP-D 的异常表达，推测其参与疾病的发生发展[4]。目前关于 SP-D 与小儿病毒性脑炎病情内在联系的研究目前开展不多，文中以此为切入点探讨病毒性脑炎患儿脑脊液中 SP-D 的含量以及 SP-D 与患儿病情的相关关系，以期为日后该病病情评估、治疗方案制定等提供新手段。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2016 年 12 月～2018 年 5 月间在本院确诊的病毒性脑炎患儿 78 例作为病毒性脑炎组，取同期在本院进行脑脊液穿刺、后确诊无颅内感染的发热患儿 51 例作为对照组，家属均了解研究过程且签署知情同意书。病毒性脑炎组患儿中男性 40 例、女性 38 例，年龄 1～12 周岁，平均(5.28±1.95)周岁，发热病程 2～8 d，平均(4.82±1.07)d；对照组患儿中男性 26 例、女性 25 例，年龄 1～11 周岁，平均(5.31±1.84)周岁，发热病程 3～8 d，平均(4.49±1.12)d。两组患儿的性别、年龄、发热病程分布具有可比性($P>0.05$)。经本院伦理委员会审核、本次研究计划获得批准。

1.2 入组及排除标准

入组标准：(1)脑脊液病原学检查确定疾病的临床诊断；(2)病毒性脑炎患儿首次发病、且入院前未经相关治疗；(3)患儿年龄 1～15 周岁。排除标准：(1)合并先天性神经功能异常；(2)既往颅脑外伤手术史；(3)严重营养不良；(4)合并肺炎等全身感染性疾病。

1.3 病例脱落标准

(1)入院后短时间内死亡病例；(2)拒绝配合相关检查、临床数据收集不完整；(3)检查过程中并发其他急症。

1.4 脑脊液 SP-D 含量检测

两组患儿均于入院后 48 h 内进行脑脊液穿刺，期间严格遵守无菌操作原则，获取脑脊液标本 0.5～1.0 mL 并冻存于－80℃冰箱内备用。采用双抗体夹心酶联免疫吸附法测定其中肺表面活性物质相关蛋白 D(SP-D)的含量。

1.5 脑脊液病情相关指标检测

以相同方式留取脑脊液标本，采用放射免疫法检测其中脑损伤相关指标的含量，包括髓鞘碱性蛋白(MBP)、脑型肌酸激酶(CK-BB)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S100B 蛋白(S100B)；采用酶联免疫吸附法检测其中炎症指标的含量，包括白介素-1β(IL-1β)、肿瘤坏死因子 α(TNF-α)、细胞粘附分子-1(ICAM-1)；采用 Beckman CytoFLEX 流式细胞仪测定其中 T 淋巴细胞亚群的分布情况，包括 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$ T 淋巴细胞，同时计算 $CD4^+/CD8^+$ 比值。

1.6 统计学处理

所有数据采用 SPSS21.0 统计学软件进行分析处理，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。SP-D、脑损伤相关指标、炎症指标、T 淋巴细胞亚群分布均属于计量资料，符合正态分布且方差齐性相同，以均数±标准差表示，两组间比较采用 t 检验。两类数据的相关性分析采用 Pearson 检验。

2 结果

2.1 SP-D 含量

病毒性脑炎组患儿脑脊液中 SP-D 的含量为(14.11±2.09)ng/mL，对照组患儿脑脊液中 SP-D 的含量为(20.87±4.21)ng/mL。病毒性脑炎组患儿脑脊液中 SP-D 的含量低于对照组患儿，差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 脑损伤相关指标

病毒性脑炎组患儿脑脊液中脑损伤相关指标 MBP、CK-BB、NSE、S100B 的含量均高于对照组患儿，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表 1。

表 1 两组患儿脑脊液中脑损伤相关指标含量的比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 1 Brain injury related indicators content comparison in cerebrospinal fluid of children in both groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	MBP（μg/L）	CK-BB（U/L）	NSE（μg/L）	S100B（μg/L）
病毒性脑炎组	78	0.77±0.09	18.34±2.95	15.11±1.98	0.91±0.13
对照组	51	0.26±0.05	6.07±0.84	8.06±0.97	0.22±0.04
t		36.885	28.912	23.619	36.740
P		0.000	0.000	0.000	0.000

2.3 炎症指标

病毒性脑炎组患儿脑脊液中炎症指标 IL-1β、TNF-α、ICAM-1 的含量均高于对照组患儿，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表 2。

表 2 两组患儿脑脊液中炎症指标含量的比较（pg/mL，$\bar{x}\pm s$）

Table 2 Inflammatory biomarkers content comparison in cerebrospinal fluid of children in both groups（pg/mL，$\bar{x}\pm s$）

组别	n	IL-1β	TNF-α	ICAM-1
病毒性脑炎组	78	20.19±4.09	37.84±5.19	43.29±6.08
对照组	51	6.05±0.83	10.93±2.07	15.07±2.31
t		24.333	35.204	31.651
P		0.000	0.000	0.000

2.4 T 淋巴细胞亚群分布

病毒性脑炎组患儿脑脊液中 $CD3^+$、$CD4^+$ T 淋巴细胞的分布比例及 $CD4^+/CD8^+$ 比值水平均低于对照组患儿，$CD8^+$ T 淋巴细胞的分布比例高于对照组患儿，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表 3。

表 3 两组患儿脑脊液中 T 淋巴细胞亚群分布情况比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 3 T lymphocyte subpopulation distribution comparison in cerebrospinal fluid of children in both groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	$CD3^+$（%）	$CD4^+$（%）	$CD8^+$（%）	$CD4^+/CD8^+$
病毒性脑炎组	78	52.84±6.29	38.59±5.61	37.19±5.48	1.09±0.15
对照组	51	63.19±8.54	51.28±6.94	33.26±4.51	1.46±0.28
t		7.917	11.425	4.262	9.739
P		0.000	0.000	0.000	0.000

2.5 相关性分析

相关性检验发现，病毒性脑炎患儿脑脊液中 SP-D 含量与脑损伤相关指标 MBP、CK-BB、NSE、S100B 的含量呈负相关；与炎症指标 IL-1β、TNF-α、ICAM-1 的含量呈负相关；与 $CD3^+$、$CD4^+$ T 淋巴细胞的分布比例及 $CD4^+/CD8^+$ 比值水平呈正相关，与 $CD8^+$ T 淋巴细胞的分布比例呈负相关（$P<0.05$）。见表 4。

表 4 病毒性脑炎患儿脑脊液中 SP-D 含量与病情相关指标含量的相关性

Table 4 Correlation between SP-D content and the content of disease related indicators in cerebrospinal fluid of children with viral encephalitis

指标	相关系数 r	P
MBP	−0.411	0.009
CK-BB	−0.504	0.000
NSE	−0.398	0.010
S100B	−0.402	0.009
IL-1β	−0.463	0.003
TNF-α	−0.521	0.000
ICAM-1	−0.375	0.013
$CD3^+$	0.452	0.004
$CD4^+$	0.499	0.002
$CD8^+$	−0.361	0.014
$CD4^+/CD8^+$	0.397	0.010

3 讨论

SP-D 属于肺泡Ⅱ型上皮细胞核 Clara 细胞合成分泌的 SP 亚型，在呼吸系统相关疾病中已获得广泛研究，认为其可参与 A 型流感病毒、呼吸道合胞病毒等病原菌清除[5-7]。目前在中枢神经系统中也发现 SP-D 的存在，如多发性硬化、视神经脊髓炎中均发现脑脊液中 SP-D 的含量异常降低[8]。病毒性脑炎是小儿最多见的炎症性脑病，病程一般呈自限性但也有部分患儿由于病原菌毒力较强或者患儿自身免疫功能较弱等因素、病情较重且引发永久性神经功能室损伤，故早期明确病情严重程度并选择合适的治疗方案显得尤为重要。文中病毒性脑炎组患儿脑脊液中 SP-D 的含量较单纯发热的患儿低，这与国内王文娟等[9]的研究结果吻合，说明 SP-D 低表达参与病毒性脑炎的病情进展过程。关于 SP-D 含量与病毒性脑炎具体病情的内在联系，下文进一步从脑损伤、炎症反应、细胞免疫功能两方面展开阐述。

病毒性脑炎患儿由于病毒直接作用以及后续炎症性反应，可导致脑实质广泛性损伤，具体表现为脑组织水肿、血管周围性炎性细胞浸润、神经细胞坏死变性等，最终导致不可逆性神经损伤[10,11]。脑脊液中神经损伤相关指标含量的检测是评估患儿脑损伤严重程度的最常见手段，目前研究较多的包括 MBP、CK-BB、NSE、S100B。MBP 是中枢神经髓鞘膜的主要组成成分，具有高度神经特异性，其在脑脊液中含量增高是脑损伤存在的直接证据[12]；CK-BB 是主要存在于脑细胞中的肌酸激酶同工酶，当脑组织细胞膜破坏时 CK-BB 被释放进入脑脊液中，是反映脑神经元损伤程度的良好指标[13]；NSE、S100B 是最常见的神经系统组成物质，NSE 决定神经元糖酵解速率、S100B 是神经胶质特异性标记物，在神经胶质细胞损伤或者脑实质神经元损伤时其进入脊髓

中[14]。文中病毒性脑炎患儿脑脊液中上述神经损伤指标的含量均较单纯发热患儿异常增高，证实其存在神经损伤。相关性分析则进一步明确，病毒性脑炎患儿脑脊液中 SP-D 含量与 MBP、CK-BB、NSE、S100B 的含量呈负相关，说明 SP-D 含量可客观反映病毒性脑炎患儿的脑损伤严重程度。

病毒性脑炎的本质是一种软脑膜的炎症性疾病，由病毒进入神经组织后激发机体产生相应免疫应激并诱导大量炎症因子释放所致，动物实验证实大量炎症因子存在于病毒性脑炎大鼠中，且随炎症反应程度加重、继发癫痫的概率增加[15]。IL-1β 在病毒感染神经组织后主要由星形胶质细胞经自分泌、旁分泌等形式分泌，可促进其他炎症介质合成并诱发级联反应[16]；TNF-α 由单核巨噬细胞合成，可增强脑组织中一氧化氮的毒性并加剧对血脑屏障的破坏作用，同时进一步通过激活凋亡通路、诱发神经元钙超载等途径诱导细胞凋亡；ICAM-1 在病毒感染脑实质后大量表达并在抗原递呈、炎性渗出等方面均发挥积极作用，促使白细胞大量牢固黏附并进入脑实质，研究[17]指出炎性脑病患者脑脊液 ICAM-1 含量与患者临床症状严重程度一致。文中病毒性脑炎患儿脑脊液中 IL-1β、TNF-α、ICAM-1 等炎症指标的含量均较单纯发热患儿高，这与病毒性脑炎的炎症本质吻合。相关性分析发现，病毒性脑炎患儿脑脊液中 SP-D 的含量与上述炎症指标的含量呈负相关，说明 SP-D 含量可间接反映患儿的脑部炎症反应程度，这一结果的出现推测与 SP-D 的炎症调节作用相关：SP-D 可促进吞噬细胞表达具有吞噬功能的受体，阻止内毒素入血并抑制系统性炎症反应出现，病毒性脑炎患儿 SP-D 被大量消耗故上述炎症调节作用减弱、疾病后期大量炎症介质释放。

细胞免疫在中枢系统炎症损伤中扮演重要角色，根据在具体免疫应答中的作用不同，T 淋巴细胞具体可分为辅助性 T 细胞（$CD3^+CD4^+$）及细胞毒性 T 细胞（$CD3^+CD8^+$），其中 $CD3^+CD4^+$ 细胞可激活巨噬细胞并促进自然杀伤细胞（NK）、B 淋巴细胞分泌；$CD3^+CD8^+$ 细胞具有靶细胞杀伤抑制功能，其过度表达可减弱机体细胞免疫功能[18-20]。文中病毒性脑炎患儿 T 淋巴细胞亚群分布中处于 $CD3^+CD8^+$ 细胞优势状态，说明细胞免疫功能紊乱参与疾病的发生发展。相关性分析发现，病毒性脑炎患儿脑脊液中 SP-D 含量与 $CD3^+$、$CD4^+$ T 淋巴细胞分布比例及 $CD4^+/CD8^+$ 比值呈正相关，与 $CD8^+$ T 淋巴细胞分布比例呈负相关，说明 SP-D 含量可客观反映病毒性脑炎患儿的细胞免疫功能紊乱程度，这与 SP-D 的免疫调节作用相关：病毒性脑炎患儿病毒感染早期，外周及中枢免疫反应被激活、SP-D 表达增加并参与固有免疫反应、介导病原菌的清除过程，随病毒持续感染 SP-D 因大量消耗而含量下降、其介导的免疫应答过程也随之减弱。

综上所述，可得出结论：病毒性脑炎患儿脑脊液中 SP-D 含量异常降低，具体 SP-D 含量与患儿脑损伤严重程度、脑组织炎症反应程度、机体细胞免疫紊乱程度均直接相关，可作为客观反映病情严重程度的有效指标之一，对后续疾病病情评估、治疗方案选择等均有重要意义。

参考文献

1 Sun SZ, Wang L, Wu YE, et al. Aciclovir CSF concentration in children with viral encephalitis: Is it adequate? [J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(9): 2582-2583.

2 Tuttolomondo A, Colomba C, Di Bona D, et al. HLA and killer cell immunoglobulin-like receptor (KIRs) genotyping in patients with acute viral encephalitis [J]. Oncotarget, 2018, 9(25): 17523-17532.

3 Chiba H, Otsuka M, Takahashi H. Significance of molecular biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis: A mini review [J]. Respir Investig, 2018, 56(5): 384-391.

4 陈乐，汪艳，张群威，等. 病毒性脑炎患儿血清和脑脊液中肺表面活性物质相关蛋白的变化[J]. 安徽医药，2016，20(4)：740-741.

5 Dutta K, Nag K, Booth V, et al. Paradoxical bactericidal effects of hydrophobic lung surfactant proteins and their peptide mimics using liposome molecular trojan [J]. J Oleo Sci, 2018, 67(8): 1043-1057.

6 Otaki Y, Watanabe T, Takahashi H, et al. Circulating surfactant protein-D is sssociated with clinical outcomes in peripheral artery disease patients following endovascular therapy [J]. Circ J, 2018, 82(7): 1926-1934.

7 Sottile PD, Albers D, Moss MM. Neuromuscular blockade is associated with the attenuation of biomarkers of epithelial and endothelial injury in patients with moderate-to-severe acute respiratory distress syndrome [J]. Crit Care, 2018, 22(1): 63.

8 Dashputre AA, Kamal KM, Pawar G. Cost-effectiveness of peginterferon beta-1a and alemtuzumab in relapsing-remitting multiple sclerosis [J]. J Manag Care Spec Pharm, 2017, 23(6): 666-676.

（下转第 49 页）

10 申妮,张永利,王志尚,等.新辅助化疗对直肠癌患者肿瘤标志物与疾病复发转移指标的影响[J].实用癌症杂志,2018,33(1):96-98.
11 宋哲,贾楠,陈宝胜,等.联用 IGF-1、CEA、CA19-9 指标进行直肠癌患者临床病理分期预判的效果分析[J].检验医学与临床,2018,15(8):1162-1164.
12 Zhong W, Yu Z, Zhan J, et al. Association of serum levels of CEA, CA199, CA125, CYFRA21-1 and CA72-4 and disease characteristics in colorectal cancer. [J]. Pathol Oncol Res, 2015, 21(1):83-95.
13 谢文杰, 李延红, 谢长访,等. 低位直肠癌应用腹腔镜手术联合新辅助化疗对血清 CEA、VEGF、CA724、CA242、LEP 水平及免疫功能的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(16):2221-2224.
14 Sheng Z, Liu Y, Qin C, et al. IgG is involved in the migration and invasion of clear cell renal cell carcinoma [J]. J Clin Pathology, 2016, 69(6):497-504..
15 吴泽龙.胸腺五肽辅助化疗对肺癌患者免疫功能和生活质量的影响及意义[J].实用癌症杂志,2016,31(12):2017-2019.
16 Shurooq, Kadhim R, Ishraq, et al. Detection of helicobacter pylori, IgG and IgA, serum biomarkers CA19-9, and CEA in patients with gastrointestinal diseases [J]. Surg,2014, 19(2):237-50.
17 张海洋. 新辅助放化疗对腹腔镜直肠癌根治术患者的免疫功能的影响[D].新乡医学院, 2014.
18 Xiong J, Li J, Yang Q, et al. Gossypol has anti-cancer effects by dual-targeting MDM2 and VEGF in human breast cancer [J]. Breast Cancer Res, 2017, 19(1):27.
19 连文, 陈转鹏, 杨平,等. 直肠癌新辅助化疗前后血清 VEGF 与 VEGFR-2 的变化及临床意义[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(3):235-237.
20 杨仁智,蔡枚龄.血清 VEGF 与 VEGFR-2 检测在直肠癌新辅助化疗后疗效评估中的价值分析[J].中国中西医结合消化杂志,2016,24(7):534-537,540.
21 Levi Z, Kark JD, Katz LH, et al. Adolescent body mass index and risk of colon and rectal cancer in a cohort of 1.79 million Israeli men and women: A population-based study [J]. Cancer, 2017, 123(20): 4022-4030.

(上接第 44 页)

9 王文娟,王学禹. 病毒性脑炎患儿血清和脑脊液中肺表面活性物质相关蛋白 D 的变化[J]. 临床儿科杂志,2015,33(6):535-538.
10 Wang MG, Sun HM, Liu XM, et al. Clinical analysis of 59 children with hand foot and mouth diseases due to enterovirus EV71 and concomitant viral encephalitis [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(4 Suppl): 43-49.
11 Michlmayr D, McKimmie CS, Pingen M, et al. Defining the chemokine basis for leukocyte recruitment during viral encephalitis [J]. J Virol, 2014, 88(17): 9553-9567.
12 罗亚辉,廖志雄,向荣梅,等. 丙种球蛋白联合亚低温对病毒性脑炎患儿血清 sVCAM-1、MBP、PCT 及神经功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(7):959-962.
13 许晓琳,孙玉敏,李琛,等. 热毒宁联合丙种球蛋白治疗对重症病毒性脑炎患儿神经元特异性烯醇化酶和脑型肌酸激酶含量的影响[J]. 安徽医药,2018,22(5):951-953.
14 冷红春 . S-100 蛋白、NSE 及 MBP 在病毒性脑炎患儿中的检测意义[J]. 中国妇幼保健,2017,32(3):501-504.
15 Ramakrishna C, Cantin EM. IFNγ inhibits G-CSF induced neutrophil expansion and invasion of the CNS to prevent viral encephalitis [J]. PLoS Pathog, 2018, 14(1): e1006822.
16 刘丹丹,孙美珍,赵俊萍. 血清及脑脊液中白介素-1β、白介素-6 及肿瘤坏死因子-α 水平与病毒性脑炎急性期伴癫痫发作的关系[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2017,11(16):2120-2124.
17 Krylova NV, Smolina TP, Leonova GN. Molecular mechanisms of interaction between human immune cells and far eastern tick-borne encephalitis virus strains [J]. Viral Immunol, 2015, 28(5): 272-281.
18 Machado-Santos J, Saji E, Tröscher AR, et al. The compartmentalized inflammatory response in the multiple sclerosis brain is composed of tissue-resident CD8+ T lymphocytes and B cells [J]. Brain, 2018, 141(7): 2066-2082.
19 Mangus LM, Beck SE, Queen SE, et al. Lymphocyte-dominant encephalitis and meningitis in simian immunodeficiency virus-infected macaques receiving antiretroviral therapy [J]. Am J Pathol, 2018, 188(1): 125-134.
20 Shwetank, Abdelsamed HA, Frost EL, et al. Maintenance of PD-1 on brain-resident memory CD8 T cells is antigen independent [J]. Immunol Cell Biol, 2017, 95(10): 953-959.