DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20181207.003
网络出版地址:http://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20181207.1040.006.html

新辅助化疗对直肠癌患者免疫功能、血管内皮功能及 LEP 的影响

唐 军[1],韦 维[1],杨静芳[2] ✉
(右江民族医学院附属医院 1.胃肠外科,2.重症医学科,广西 百色 533000)

[摘要] **目的**:探讨新辅助化疗对直肠癌患者免疫功能、血管内皮功能及瘦素(LEP)的影响。**方法**:回顾性分析拟行腹腔镜直肠癌根治术患者 110 例的临床资料,依据手术方式分为对照组(n=55)和研究组(n=55)。对照组采用腹腔镜手术,研究组采用腹腔镜手术联合新辅助化疗治疗。于治疗前 1 d、治疗后 1 d 采血测定肿瘤标志物 CA242 和 CA19-9,免疫功能指标 C3、C4、IgA、IgG,血管内皮功能 VEGF 和 VEGFR-2 及 LEP、IGF-1 水平。**结果**:治疗前,两组血清 CA242、CA19-9、C3、C4、IgA、IgG、VEGF、VEGFR-2、LEP 及 IGF-1 水平比较,差异无统计学意义(P<0.05)。治疗后,两组血清 CA242 和 CA19-9 水平显著降低(P<0.05)。研究组 CA242 和 CA19-9 水平显著低于对照组(P<0.05)。治疗后,两组血清 IgA 和 IgG 水平显著升高(P<0.05),研究组 C3 和 C4 水平显著上升。研究组 C3、C4、IgA 和 IgG 水平均显著高于对照组(P<0.05)。治疗后,两组血清 VEGF 和 VEGFR-2 水平显著降低(P<0.05)。研究组 VEGF 和 VEGFR-2 水平显著低于对照组(P<0.05)。治疗后,两组血清 LEP 水平上升,IGF-1 水平显著降低(P<0.05)。研究组 LEP 明显高于对照组,IGF-1 水平明显低于对照组(均 P<0.05)。**结论**:腹腔镜直肠癌手术联合新辅助化疗能够明显改善直肠癌患者血管内皮功能,提高机体免疫功能,值得临床推广应用。

[关键词] 新辅助化疗;直肠癌;免疫功能;血管内皮功能
[中图分类号] R735.37 [文献标识码] B [文章编号] 1007-1237(2019)01-0045-04

Effect of neoadjuvant chemotherapy on immune function, vascular endothelial function and LEP in patients with rectal cancer

TANG Jun[1], WEI Wei[1], YANG Jing-fang[2] ✉
(1.*Department of gastrointestinal surgery*; 2.*Department of intensive medicine*, *Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for nationalities*, *Baise* 533000, *Guangxi*, *China*)

[*Foundation Project*]: *High Incidence Prevention and Treatment Research Key Laboratory Open Project of Guangxi West Areas among Guangxi University*. *Project No*: *Kfkt*2016002.

[*Author*]: *Tang Jun*, *Born in* 1975, *Male*, *Associate Chief Physician*, 15907769819.
[*Correspondence to*]: *YANG Jingfang*, *Female*, *B.M.*, *E-mail*: *tj*32652@163.*com*.

Received: 2018-11-09 *Revised*: 2018-11-20 *JHMC*, 2019;25(01):0045-0049

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

[ABSTRACT] Objective: To investigate the effect of neoadjuvant chemotherapy on immune function, vascular endothelial function and LEP in patients with rectal cancer. Methods: The clinical data of 110 patients undergoing laparoscopic rectal cancer radical resection in our hospital were retrospectively analyzed. They were divided into control group (n=55) and study group

[基金项目] 广西高校桂西地区高发病防治研究重点实验室开放课题(Kfkt2016002)
[作者简介] 唐军(1975-),男,硕士,副主任医师,电话:15907769819。
[通讯作者] 杨静芳,E-mail:tj32652@163.com。
[收稿日期] 2018-11-09 [修回日期] 2018-11-20 网络出版时间:2018-12-10 09:39:12

($n=55$) according to the surgical procedure. The control group was treated with laparoscopic surgery, and the study group was treated with laparoscopic surgery combined with neoadjuvant chemotherapy. The tumor markers CA242 and CA19-9, immunological function indicators C3, C4, IgA, IgG, vascular endothelial function VEGF and VEGFR-2, LEP and IGF-1 were detected at 1 day before treatment and 1 day after treatment. **Results**: Before treatment, serum CA242, CA19-9, C3, C4, IgA, IgG, VEGF, VEGFR-2, LEP and IGF-1 levels were not significantly different between the two groups ($P<0.05$). After treatment, serum CA242 and CA19-9 levels were significantly lower in the two groups ($P<0.05$). The levels of CA242 and CA19-9 in the study group were (15.23±1.53) IU/mL and (20.13±2.01) U/mL, which were significantly lower than the control group ($P<0.05$). After treatment, serum IgA and IgG levels were significantly higher in both groups, and C3 and C4 levels were significantly increased in the study group ($P<0.05$). The levels of C3, C4, IgA and IgG in the study group were significantly higher (1.31±0.13) g/L, (0.34±0.03)g/L, (1.78±0.18)g/L and (11.02±1.13) g/L, which were higher those in the control group ($P<0.05$). After treatment, serum VEGF and VEGFR-2 levels were significantly lower in the two groups ($P<0.05$). The levels of VEGF and VEGFR-2 in the study group were (118.15±11.86) ng/L and (92.44±9.26) ng/L, which were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, LEP levels were significantly increased in both groups, and IGF-1 levels were significantly lower in both groups ($P<0.05$). The LEP of the study group was (7.51±0.71) ng/mL, which were significantly higher than that of the control group, and the level of IGF-1 was (281.47±28.86) μg/L in the study group, which were significantly lower than the control group (both $P<0.05$). **Conclusion**: Laparoscopic rectal cancer surgery combined with neoadjuvant chemotherapy can significantly improve the vascular endothelial function of patients with rectal cancer and improve the immune function of the body. It is worthy of clinical application.

[KEY WORDS] Neoadjuvant Chemotherapy; Rectal cancer; Immune function; Endothelial function

直肠癌是一种常见的胃肠外科恶性肿瘤，发生部位为齿状线与直肠乙状结肠交界处[1]。直肠癌发病率逐年上升，且呈年轻化的趋势，目前直肠癌的治疗方式是手术治疗[2]。新辅助化疗是近年来临床研究的热点，现已推广应用于直肠癌患者的治疗中[3]，但是其在直肠癌患者免疫功能、血管内皮功能及瘦素（Leptin，LEP）等方面的影响研究较少，因此本研究主要探讨新辅助化疗对直肠癌患者免疫功能、血管内皮功能及 LEP 的影响，为临床提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2016 年 5 月～2017 年 5 月我院收治的 110 例拟行腹腔镜直肠癌根治术患者的临床资料，依据手术方式分为对照组和研究组各 55 例。对照组男性 29 例，女性 26 例，年龄 25～78 岁，Ⅱ期 30 例，Ⅲ期 25 例；研究组男性 28 例，女性 27 例，年龄 24～75 岁，Ⅱ期 31 例，Ⅲ期 24 例。纳入标准：(1)纳入患者经肠镜及病理学确诊为直肠癌[4]；(2)年龄 24～78 岁；(3)术前未出现肠梗阻症状；(4)术前 TNM 分期为Ⅱ、Ⅲ期。排除标准：(1)肝肾功能异常；(2)肿瘤向肺、脑、肝器官转移；(3)对本次化疗药物过敏者。两组性别、年龄及肿瘤分期等资料比较差异不具有统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。

1.2 治疗方法

对照组行腹腔镜手术治疗，静吸负荷麻醉后使用四孔法进行手术操作，超声刀游离周围的组织至直肠沟部，切除病灶及病灶 8.0 cm 处以内的肠管。研究组采用 F0LF0X4 方案进行全身静脉化疗，具体如下：奥沙利铂注射液（江苏恒瑞医药股份有限公司，国药准字 H20050962）85 mg/m^2，静滴 3 h，第 1 天；替吉奥胶囊（齐鲁制药有限公司，国药准字 H20100150）80 mg/m^2 · d，连续服用 14 d，间隔 7 d，3 w 为 1 个周期。化疗期间需严格监测患者发生的不良反应并给予相应治疗。化疗结束后行腹腔镜直肠癌手术，具体方法同对照组。

1.3 观察指标

分别于治疗前 1 d 和治疗后 1 d 采集两组患者静脉外周血 2 mL，离心取上清备用。(1)肿瘤标志物的检测：采用 ELISA 法测定糖链抗原 CA242（carbohydrate antigen242，CA242）和糖链抗原 CA19-9（carbohydrate antigen19-9，CA19-9）水平，CA242 和 CA19-9 ELISA 试剂盒购自上海瓦兰生物科技有限公司；(2)免疫功能指标的检测：采用免疫荧光定量检测仪（购自杭州创新生物检控技术有限公司）检测免疫球蛋白 A（Immunoglobulin A，IgA）、免疫球蛋白 G（Immunoglobulin G，IgG）、补体 C3（Complement C3，C3）、补体 C4（Complement C4，C4）水平。(3)血管内皮功能指标的检测：采用 ELISA 法检测两组患者人血管内皮生长因子（Vascular endothlial growth factor，VEGF）和血管内皮细胞生长因子受体 2（Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2，VEGFR-2）水平，上述 ELISA 试剂盒均由广州蕊特生物科技有限公司提供。(4)瘦素（LEP）和胰岛素一号增长因子（insulin-like growth factors -1，IGF-1）的检测：采用 ELISA 法检测两组患者 LEP 和 IGF-1 水平，上述 ELISA 试剂盒均购自上海乔羽生物科技有限公司。

1.4 统计学处理

所有数据采用 SPSS19.0 统计学软件对数据进行分析处理，结果数据各计量资料均符合正态分布，以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间各指标水平比较采用独立 t 检验，$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组肿瘤标志物的水平比较

治疗前，两组血清 CA242 和 CA19-9 水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，两组血清 CA242 和 CA19-9 水平显著降低（$P<0.05$）。研究组 CA242 和 CA19-9 水平显著低于对照组（$P<0.05$），见表 1。

表 1 两组肿瘤标志物的水平比较($n=55,\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of tumor markers levels between the two groups ($n=55,\bar{x}\pm s$)

组别	时间	CA242 (IU/mL)	CA19-9 (U/mL)
对照组	治疗前	26.72±2.68	45.19±4.61
	治疗后	19.47±1.95*	34.17±3.45*
研究组	治疗前	27.15±2.72	44.57±4.56
	治疗后	15.23±1.53*#	20.13±2.01*#

注:与治疗前比较,*$P<0.05$;与对照组比较,#$P<0.05$。

2.2 两组免疫功能指标的水平比较

治疗前,两组血清 C3、C4、IgA、IgG 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组血清 IgA 和 IgG 水平显著升高($P<0.05$),研究组 C3 和 C4 水平显著上升。研究组 C3、C4、IgA 和 IgG 水平均显著高于对照组($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组免疫功能指标的水平比较($n=55,\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of immune function levels between the two groups ($n=55,\bar{x}\pm s$)

组别	时间	C3 (g/L)	C4 (g/L)	IgA (g/L)	IgG (g/L)
对照组	治疗前	0.79±0.08	0.21±0.02	1.18±0.11	9.08±0.91
	治疗后	0.85±0.08	0.23±0.02	1.32±0.13*	9.95±0.92*
研究组	治疗前	0.83±0.08	0.21±0.02	1.21±0.12	9.05±0.92
	治疗后	1.31±0.13*#	0.34±0.03*#	1.78±0.18*#	11.02±1.13*#

注:与治疗前比较,*$P<0.05$;与对照组比较,#$P<0.05$。

2.3 两组血管内皮功能指标的水平比较

治疗前,两组血清 VEGF 和 VEGFR-2 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后,两组血清 VEGF 和 VEGFR-2 水平显著降低($P<0.05$)。研究组 VEGF 和 VEGFR-2 水平显著低于对照组($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组血管内皮功能的水平比较($n=55$,ng/L,$\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of vascular endothelial function between the two groups($n=55$,ng/L,$\bar{x}\pm s$)

组别	时间	VEGF	VEGFR-2
对照组	治疗前	241.29±24.12	228.45±22.61
	治疗后	174.87±17.53*	142.56±14.55*
研究组	治疗前	238.46±23.55	231.49±23.22
	治疗后	118.15±11.86*#	92.44±9.26*#

注:与治疗前比较,*$P<0.05$;与对照组比较,#$P<0.05$。

2.4 两组 LEP 和 IGF-1 水平比较

治疗前,两组血清 LEP 和 IGF-1 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后,两组血清 LEP 水平显著上升,IGF-1 水平显著降低($P<0.05$)。研究组 LEP 明显高于对照组,IGF-1 水平明显低于对照组(P 均<0.05),见表 4。

表 4 两组 LEP 和 IGF-1 水平比较($n=55,\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of LEP and IGF-1 levels between the two groups($n=55,\bar{x}\pm s$)

组别	时间	LEP (ng/mL)	IGF-1 (μg/L)
对照组	治疗前	3.08±0.31	377.12±37.12
	治疗后	5.77±0.58*	325.62±32.68*
研究组	治疗前	2.99±0.30	369.58±37.41
	治疗后	7.51±0.71*#	281.47±28.86*#

注:与治疗前比较,*$P<0.05$;与对照组比较,#$P<0.05$。

3 讨论

直肠癌的发生多与纤维长期摄入不足及动物脂肪、蛋白长期过量摄入等因素有关,其病死率位于肿瘤第 5 位[5]。目前,直肠癌的主要治疗方式为外科手术,对于早期直肠癌患者治愈效果较理想,而对于晚期直肠癌患者疗效甚微,化疗在这方面治疗效果更好[6]。近些年研究发现,新辅助化疗可提高手术切除率。新辅助化疗是指恶性肿瘤在手术或放疗之前接受全身化疗或局部化疗,通过缩小肿瘤体积及降低临床分期提高手术切除率,减少肿瘤转移率和复发率,改善预后等[7,8]。本研究主要探讨新辅助化疗对直肠癌患者免疫功能、血管内皮功能及 LEP 的影响,为临床提供参考依据。

CA242 是一种新型的血清肿瘤标志物,其水平与结直肠癌分期有关,但与肿瘤类型、发生部位无明显相关性。研究发现,CA242 是直肠癌复发与转移可靠的血清指标,且与肿瘤分期、预后密切相关[9]。CA19-9 是一种由唾液糖蛋白于唾液糖酯组成的低聚糖类肿瘤相关抗原,当机体发生直肠癌转移时,其含量将明显增高,另外研究还发现,其水平与Ⅲ和Ⅳ期胃肠癌的预后密切相关[10,11]。本研究发现,治疗后,两组患者血清 CA242 和 CA19-9 水平均显著降低。且研究组 CA242 和 CA19-9 水平显著低于对照组,提示了新辅助化疗可降低患者体内肿瘤标志物的水平,推测其原因可能是化疗药物可杀伤肿瘤细胞,而肿瘤标志物是反映肿瘤细胞数量及活性的指标,因此可降低体内肿瘤标志物的水平。

研究发现,癌症患者的免疫功能受到不同程度的抑制,主要表现为外周血中的 $CD4^+$ 细胞百分比、$CD4^+/CD8^+$ 比值及 NK 细胞活性降低。机体的抗肿瘤免疫是以细胞免疫为主,体液免疫会在特定情

况发挥作用[12,13]。免疫球蛋白可通过与抗原特异性结合发挥抗肿瘤作用。IgG 作为血清中最主要的免疫球蛋白,可结合巨噬细胞表面 R-受体在抗肿瘤免疫中发挥着重要作用[14]。补体 C3、C4 通常作为评价免疫功能的辅助指标,补体激活后可形成膜攻击复合物,进而破坏肿瘤细胞膜脂质层导致细胞崩解。同时,C3、C4 可协助抗体和免疫细胞起到杀伤肿瘤细胞的作用[15]。有研究表明,抗肿瘤治疗可降低患者机体 IgG 和补体的水平,提高疗效,改善预后[16]。本研究发现,治疗后,两组患者血清 IgA 和 IgG 水平显著升高,研究组 C3 和 C4 水平显著上升。研究组 C3、C4、IgA 和 IgG 水平均显著高于对照组。结果提示了新辅助化疗可在一定程度上改善直肠癌根治术患者的免疫功能,与以往研究一致[17]。

手术、创伤及感染均在一定程度上抑制患者的免疫功能,提高了术后肿瘤转移及复发的可能性。VEGF 是一种促血管内皮细胞增殖因子,可促进血管内皮细胞的增殖,增加血管透性及抑制细胞凋亡,在血管发育过程中发挥重要的作用。临床研究发现,VEGF 可作为肿瘤细胞增殖、浸润及转移的指标[18]。VEGFR-2 是 VEGF 的受体之一,可调节血管内皮的通透性,促进细胞增殖、分化及新生血管形成,并具有抑制内皮细胞凋亡的作用。研究表明,VEGFR-2 与 VEGF 结合后可促使血管内皮细胞发生一系列变化,并通过级联反应促进新生血管形成,调节细胞的生长[19]。有学者发现,VEGF 可通过持续刺激 VEGFR-2 介导内皮细胞 DNA 的合成,促进细胞转移及增殖,增加血管通透性。杨仁智等也报道,直肠癌对周围组织浸润时首先形成新生血管,VEGF 及其受体水平持续升高,会导致直肠癌的发生[20]。本研究发现,治疗后,两组患者血清 VEGF 和 VEGFR-2 水平显著降低,且研究组 VEGF 和 VEGFR-2 水平均显著低于对照组,提示了新辅助化疗可改善患者血管内皮功能,推测其原因是化疗药物可有效控制肿瘤,进而抑制肿瘤血管,降低 VEGF 和 VEGFR-2 水平。

LEP 与直肠癌的发生有关,其含量随肿瘤进展而降低。流行病学报道表明,肥胖是直肠癌发生的危险因素之一,且男性 BMI 与直结肠癌发生呈明显正相关[21]。IGF 是生长激素发挥生理作用所必需的活性蛋白多肽物质,分布于多种细胞和组织中。IGF 可调控细胞的生长周期,同时也是肿瘤细胞从 DNA 静止期转向合成期发展所需的因子。IGF 主要分为 IGF-1 和 IGF-2,IGF-1 是 70 个氨基酸组成的并具有内分泌的单链多肽,其结构与胰岛素具有高度的同源性。IGF-1 可调节肿瘤细胞的增殖、分化及凋亡,并且在直肠癌等多种肿瘤的发生发展中起到重要的作用。本研究发现,经治疗后,两组血清 LEP 水平显著上升,IGF-1 水平显著降低,且研究组 LEP 水平明显高于对照组,IGF-1 水平明显低于对照组,结果说明了新辅助化疗可显著改善患者 LEP、IGF 水平,与以往结果一致[13]。

综上所述,新辅助化疗可明显降低直肠癌患者的肿瘤标志物的水平,明显改善直肠癌患者血管内皮功能,提高机体免疫功能,值得临床推广应用。

参考文献

1 Morielli AR, Usmani N, Boulé NG, et al. Exercise motivation in rectal cancer patients during and after neoadjuvant chemoradiotherapy [J]. Support Care Cancer, 2016, 24(7):2919-2926.

2 Kong JC, Guerra GR, Warrier SK, et al. Outcome and salvage surgery following "watch and wait" for rectal cancer after neoadjuvant therapy: A systematic review [J]. Dis Colon Rectum, 2017, 60(3):335-345.

3 Blazic IM, Lilic GB, Gajic MM. Quantitative assessment of rectal cancer response to neoadjuvant combined chemotherapy and radiation therapy: comparison of three methods of positioning region of interest for ADC measurements at diffusion-weighted MR imaging [J]. Radiology, 2017, 282(2):615.

4 王霄英, 容蓉, 刘荫华. 美国放射学会直肠癌分期诊断规范解读[J]. 中华胃肠外科杂志, 2011, 14(11):839-841.

5 Allaix ME, Giraudo G, Ferrarese A, et al. 10-Year oncologic outcomes after laparoscopic or open total mesorectal excision for rectal cancer [J]. World J Surg, 2016, 40(12):3052-3062.

6 高炜,徐艳霞,徐嫩.加味八珍汤联合 FOLFOX6 方案治疗晚期结直肠癌临床观察[J].实用老年医学,2016,30(3):258-259.

7 Stornes T, Wibe A, Nesbakken A, et al. National early rectal cancer treatment revisited [J]. Dis Colon Rectum, 2016, 59(7):623-629.

8 Hasegawa S, Goto S, Matsumoto T, et al. A multicenter phase 2 study on the feasibility and efficacy of neoadjuvant chemotherapy without radiotherapy for locally advanced rectal cancer [J]. Anna Surg Oncol, 2017, 24(5 Suppl 10):1-9.

9 Zuo ZG, Zhang XF, Wang H, et al. Prognostic value of lymph node ratio in locally advanced rectal cancer patients after preoperative chemoradiotherapy followed by total mesorectal excision [J]. Med, 2016, 95(9):e2988.

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.