

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.07.018

丙种球蛋白联合重组人干扰素 $\alpha 1b$ 对病毒性脑炎患儿免疫功能及血清神经功能指标的影响

吴文忠

(黑龙江省森工总医院 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要 目的:探讨丙种球蛋白联合重组人干扰素 $\alpha 1b$ 对病毒性脑炎患儿免疫功能及血清神经功能指标的影响,为临床诊治病毒性脑炎患儿提供合理方案。**方法:**选取 2019 年 1 月-2021 年 12 月于我院诊治的病毒性脑炎患儿 76 例,按随机数字表法分为对照组和联合组,每组各 38 例,对照组单纯给予重组人干扰素 $\alpha 1b$ 治疗,联合组给予丙种球蛋白联合重组人干扰素 $\alpha 1b$ 治疗,比较两组治疗前后免疫功能及血清神经功能指标变化情况,比较两组临床疗效及不良反应发生情况,记录两组惊厥、发热、精神症状、意识障碍、抽搐等症状消失时间。**结果:**联合组治疗总有效率为 97.37%(37/38),高于对照组的 84.21%(32/38),差异有统计学意义($P<0.05$)。联合组不良反应发生率 10.53%(4/38)与对照组 5.26%(2/38)比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗后免疫功能指标免疫球蛋白(Ig)A 水平较治疗前均降低,且联合组低于对照组($P<0.05$);两组治疗后 IgE、IgG 水平较治疗前均升高,且联合组高于对照组($P<0.05$)。两组治疗后神经功能指标 S100B 蛋白、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、髓磷脂碱性蛋白(MBP)及神经生长因子(NGF)水平较治疗前均下降,且联合组低于对照组($P<0.05$)。联合组的惊厥、发热、精神症状、意识障碍、抽搐等症状消失时间短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**采用丙种球蛋白联合重组人干扰素 $\alpha 1b$ 治疗病毒性脑炎患儿可取得显著疗效,能减轻患儿脑组织损伤,提高患儿免疫功能,改善患儿临床症状,且用药不良反应少。

关键词:病毒性脑炎;儿童;丙种球蛋白;重组人干扰素 $\alpha 1b$;免疫功能;神经功能

中图分类号:R512.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)07-1282-04

Effects of Gamma Globulin Combined with Recombinant Human Interferon $\alpha 1b$ on Immune Function and Serum Neurological Function Indexes in Children with Viral Encephalitis

WU Wen-zhong

(Heilongjiang General Hospital of Forest Industry, Harbin, Heilongjiang, 150040, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of gamma globulin combined with recombinant human interferon $\alpha 1b$ on immune function and serum neurological function indexes in children with viral encephalitis, and to provide a reasonable solution for clinical diagnosis and treatment of children with viral encephalitis. **Methods:** 76 children with viral encephalitis treated in our hospital from January 2019 to December 2021 were randomly divided into control group and combination group, with 38 cases in each group. The control group was simply given recombinant human interferon $\alpha 1b$ treatment, the combination group was given gamma globulin combined with recombinant human interferon $\alpha 1b$ treatment, compare the changes of immune function and serum neurological function indexes between the two groups before and after treatment, compare the clinical efficacy and adverse reactions of the two groups, and record the disappearance time of convulsion, fever, mental symptoms, disturbance of consciousness, convulsions and other symptoms in the two groups. **Results:** The total effective rate of the combined group was 97.37% (37/38), which was higher than 84.21% (32/38) in the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the combined group was 10.53% (4/38) compared with 5.26% (2/38) in the control group, and there was no significant difference ($P>0.05$). The level of immunoglobulin (Ig) A of immune function indexes in the two groups after treatment was lower than that before treatment, and that in the combined group was lower than that in the control group ($P<0.05$); After treatment, the levels of IgE and IgG in the two groups were higher than those before treatment, and the combination group was higher than the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of S100B protein, neuron specific enolase (NSE), myelin basic protein (MBP) and nerve growth factor (NGF) of neurological function indexes in the combined group were lower than those in the control group. The disappearance time of convulsion, fever, mental symptoms, disturbance of consciousness and convulsion in the combined group was shorter than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Gamma globulin combined with recombinant human interferon $\alpha 1b$ treatment of children with viral encephalitis can achieve significant curative effect, reduce brain tissue damage, improve immune function, improve clinical symptoms, and have less adverse drug reactions.

Key words: Viral encephalitis; Children; Gamma globulin; Recombinant human interferon $\alpha 1b$; Immunity; Neurological function

作者简介:吴文忠(1968-),主任医师,研究方向:儿科疾病诊疗,E-mail: Sgzyybgz_2008@163.com

(收稿日期:2021-12-08 接受日期:2021-12-31)

Chinese Library Classification(CLC): R512.3 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2022)07-1282-04

前言

病毒性脑炎是由多种病毒感染所致的脑实质性炎症疾病,属于较为常见的儿科疾病,症状多表现为头痛、发热、恶心呕吐及脑膜刺激征,严重者可能会遗留失语、偏瘫、视力丧失等后遗症^[1,2]。病毒性脑炎发病急、病死率高,故早期诊治对改善患儿预后具有重要意义^[3,4]。临床治疗病毒性脑炎患儿多以对症治疗、抗病毒治疗及促进病毒代谢为主,重组人干扰素 $\alpha 1b$ 具有抗病毒及免疫调节的作用,既往常用于病毒性脑炎疾病的治疗中,然而常规对症治疗和抗病毒治疗虽然可在一定程度上改善患儿的临床症状,但难以达到理想效果^[5,6]。丙种球蛋白不仅可以发挥抗炎、抗病毒作用,同时还能改善患者免疫功能^[7]。本研究据此展开,探讨丙种球蛋白联合重组人干扰素 $\alpha 1b$ 治疗病毒性脑炎患儿的临床疗效,并探讨其对患儿免疫功能及血清神经功能指标的影响,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年1月-2021年12月于我院诊治的76例病毒性脑炎患儿,纳入标准:符合《诸福棠实用儿科学》^[8]中关于病毒性脑炎的诊断标准;所选患儿均有不同程度的发热、头痛、呕吐、乏力、食欲下降等症状;病程 <5 d。排除标准:伴癫痫疾病患儿;合并凝血功能障碍及免疫功能障碍患儿;伴出血性疾病患儿;对本研究药物过敏患儿。以上患儿按随机数字表法分为两组,对照组38例,男22例,女16例,平均年龄 (7.23 ± 1.45) 岁,平均病程 (1.67 ± 0.35) d。联合组38例,男23例,女15例,平均年龄 (7.31 ± 1.47) 岁,平均病程 (1.62 ± 0.33) d。两组一般资料对比差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。我院伦理委员会已批准本研究,患儿家长或监护人均知情同意且签署知情同意书。

1.2 方法

两组患儿均给予降温、降低颅内压、维持水电解质平衡、抗病毒等基础治疗,在此基础上联合组采用丙种球蛋白联合重组人干扰素 $\alpha 1b$ 治疗,其中丙种球蛋白(山东泰邦生物制品有限

公司,国药准字S20013001,规格2.5 g/瓶)1 g/(kg·d)静脉滴注,一天1次,持续治疗2 d;重组人干扰素 $\alpha 1b$ (深圳科兴药业有限公司,国药准字S10960058,规格10 μ g/支)1 μ g/(kg·d)肌肉注射,一天1次,最大剂量不超过50 μ g,连续治疗3 d。对照组仅采用重组人干扰素 $\alpha 1b$ 治疗,用法及用量同联合组,连续治疗3 d。

1.3 观察指标

①根据患儿症状改善情况对两组疗效进行判定^[9],显效:7 d内患儿发热、头痛、乏力等症状明显改善,神经损伤恢复良好;有效:1~2周内患儿症状有所缓解;无效:2周后患儿症状无改善或加重,总有效率=显效率+有效率。②比较两组免疫功能及神经功能指标变化情况,分别于治疗前、治疗3 d后抽取患儿空腹肘静脉血4~5 mL,经离心处理后,3600 r/min离心15 min(离心半径16.5 cm)取上清液,置于 -80°C 冰箱中冷冻保存。采取免疫比浊法测定患儿免疫球蛋白(Ig)A、IgE、IgG水平。采取酶联免疫吸附法测定患儿血清S100B蛋白、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、髓磷脂碱性蛋白(MBP)及神经生长因子(NGF)水平。③记录两组肺部感染、继发性癫痫、心肌炎等不良反应发生情况。④记录两组惊厥、发热、精神症状、意识障碍、抽搐等症状消失时间。

1.4 统计学处理

选用统计学软件SPSS20.0进行数据记录分析,采用 $(\bar{x}\pm s)$ 描述定量资料分布情况,对于组间差异有统计学意义的数值,采用两样本t检验比较各组组长内治疗前后差异,采用LSD-t检验进行组间两两比较;采用频数和构成比描述分类资料分布情况,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 联合组和对组临床疗效的比较

联合组显效22例,有效15例,治疗总有效率为97.37%(37/38),对照组显效19例,有效13例,治疗总有效率为84.21%(32/38),联合组治疗总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 联合组和对组临床疗效的比较[n(%)]

Table 1 Comparison of clinical efficacy between combination group and control group [n (%)]

Groups	n	Remarkable effect	Effective	Invalid	Total effective rate
Control group	38	19(50.00)	13(34.21)	6(15.79)	32(84.21)
Combination group	38	22(57.89)	15(39.47)	1(2.63)	37(97.37)
χ^2					3.934
P					0.047

2.2 联合组和对组免疫功能指标 IgA、IgE、IgG 水平比较

两组治疗前免疫功能指标 IgA、IgE、IgG 水平对比差异无统计学意义($P>0.05$);两组治疗后 IgA 水平较治疗前均降低,且联合组低于对照组($P<0.05$);两组治疗后 IgE、IgG 水平较治疗前均升高,且联合组高于对照组($P<0.05$),见表2。

2.3 联合组和对组神经功能指标 S100B 蛋白、NSE、MBP 及

NGF 水平比较

两组治疗前神经功能指标 S100B 蛋白、NSE、MBP 及 NGF 水平对比差异均无统计学意义($P>0.05$);两组治疗后神经功能指标 S100B 蛋白、NSE、MBP 及 NGF 水平较治疗前均下降,且联合组低于对照组($P<0.05$),见表3。

表 2 联合组和对照组免疫功能指标 IgA、IgE、IgG 水平比较($\bar{x}\pm s$, g/L)

Table 2 Comparison of IgA, IgE and IgG levels of immune function indexes between combination group and control group($\bar{x}\pm s$, g/L)

Groups	n	IgA		IgE		IgG	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group	38	0.53±0.24	0.47±0.15*	1.49±0.14	1.58±0.19*	8.16±1.84	11.34±2.56*
Combination group	38	0.51±0.22	0.38±0.08*	1.50±0.16	1.67±0.35*	8.19±1.89	17.34±3.15*
t		0.379	2.243	0.290	3.315	0.070	9.112
P		0.706	0.028	0.773	0.031	0.994	0.000

Note: Compared with before treatment in the same group, * $P<0.05$

表 3 联合组和对照组神经功能指标 S100B 蛋白、NSE、MBP 及 NGF 水平比较($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)

Table 3 Comparison of S100B protein, NSE, MBP and NGF levels of neurological function indexes between combination group and control group($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)

Groups	n	S100B protein		NSE		MBP		NGF	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group	38	53.24±4.81	24.61±3.15*	1.49±0.62	1.26±0.45*	1.51±0.56	0.78±0.26*	0.86±0.34	0.34±0.21*
Combination group	38	52.94±4.57	16.28±1.95*	1.45±0.58	1.01±0.23*	1.49±0.53	0.32±0.15*	0.84±0.31	0.19±0.08*
t		0.279	13.861	0.290	3.049	0.160	9.447	0.268	4.115
P		0.781	0.000	0.772	0.003	0.873	0.000	0.789	0.000

Note: Compared with before treatment in the same group, * $P<0.05$.

2.4 联合组和对照组不良反应发生情况比较

(2/38)比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

联合组不良反应发生率 10.53%(4/38) 与对照组 5.26%

表 4 联合组和对照组不良反应发生率比较[n(%)]

Table 4 Comparison of the incidence of adverse reactions between the combination group and the control group[n(%)]

Groups	n	Lung infection	Secondary epilepsy	Myocarditis	Total adverse reactions
Control group	38	1(2.63)	1(2.63)	0(0.00)	2(5.26)
Combination group	38	2(5.26)	1(2.63)	1(2.63)	4(10.53)
χ^2					0.724
P					0.395

2.5 联合组和对照组临床症状消失时间比较

失时间短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表 5。

联合组惊厥、发热、精神症状、意识障碍、抽搐等症状的消

表 5 联合组和对照组临床症状消失时间比较(d)

Table 5 Comparison of the disappearance time of clinical symptoms between the combination group and the control group(d)

Groups	n	Convulsion	Fever	Mental symptoms	Disturbance of consciousness	Convulsion
Control group	38	3.22 ±0.97	4.22±0.89	5.39±0.84	4.63±0.75	3.66±0.82
Combination group	38	2.15±0.76	2.98±0.83	4.07±0.76	3.12±0.56	2.27±0.79
t		6.824	9.528	6.965	5.387	6.042
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

3 讨论

病毒性脑炎的发病机制主要是由病毒入侵机体后释放毒

素至脑脊液,从而影响脑组织及细胞^[10-12];同时该病的发生也会引起颅内免疫反应平衡失调,与抗病毒组织对抗,若未及时控制病毒,机体释放的炎性细胞经血脑屏障传送至中枢神经系

统,也会对脑组织造成损伤^[13-15]。临床常规药物治疗该病的疗效欠佳,因此寻找有效的治疗方案以获得理想的疗效具有重要意义。重组人干扰素 $\alpha 1b$ 是临床用于治疗病毒性疾病的常用药物,其所含的干扰素可与细胞表面受体结合,致使细胞产生调节免疫功能和抗病毒的低分子糖蛋白,从而发挥抑制病毒和调节免疫功能的作用^[16,17]。免疫球蛋白包括人体内所需的IgA、IgE、IgG等各种蛋白,可增强机体的抵抗力,减少病毒对机体的入侵^[18]。有研究表明^[19,20],免疫球蛋白能改善病毒性脑炎患儿脑组织损伤,其发挥的抗病毒和免疫调节作用与用药剂量呈正相关。

本研究结果显示,联合组治疗总有效率97.37%,高于对照组的84.21%,且联合组惊厥、发热、精神症状、意识障碍、抽搐等症状的消失时间短于对照组,表明重组人干扰素 $\alpha 1b$ 联合丙种球蛋白治疗的患者其症状改善更为显著,疗效进一步提高。可能是由于丙种球蛋白是由人体血浆中分离出来的,含有人体所需的各种蛋白,通过和病毒抗原结合能有效抑制病毒复制^[21,22]。重组人干扰素 $\alpha 1b$ 能刺激免疫细胞,促进干扰素产生,增强机体免疫防御功能,两种药物具有相互协同作用^[23,24]。本次研究结果还发现,对照组治疗后IgA水平较治疗前降低,IgE、IgG水平较治疗前升高,说明重组人干扰素 $\alpha 1b$ 具有调节免疫细胞功能的作用。治疗后联合组IgA水平低于对照组,IgE、IgG水平高于对照组,这提示采取重组人干扰素 $\alpha 1b$ 联合免疫球蛋白治疗方案在改善患儿免疫功能方面效果更为显著。分析其原因,丙种球蛋白含有健康人群血清中所具有的各种抗体,因而达到预防感染的作用,同时丙种球蛋白可竞争性结合单核巨噬细胞表面特定受体,降低免疫细胞的攻击性;其次,丙种球蛋白可抑制致病性细胞因子,阻止膜溶解复合物的形成,使机体组织及细胞免遭破坏,与重组人干扰素 $\alpha 1b$ 联用共同发挥抗病毒及调节免疫的作用。S-100B蛋白主要由胶质细胞释放,是神经系统细胞内信号传导和能量代谢的重要调节蛋白^[25,26]。NSE主要存在于脑神经细胞和神经内分泌细胞的胞浆内,其在正常人脑组织中浓度最高,体液中的含量甚微,当中枢神经受损NSE可通过血脑屏障释放至血液中^[27,28]。MBP是主要由少突胶质细胞合成的蛋白质,可参与神经传导与绝缘,可以反映脑损伤严重程度^[29,30]。NGF具有神经营养作用,神经功能受损时NGF反馈性分泌增加,发挥脑保护作用^[31,32]。本次研究发现两组治疗后S100B蛋白、NSE、MBP及NGF水平较治疗前均下降,且联合组低于对照组,组间存在明显差异,说明采用重组人干扰素 $\alpha 1b$ 联合免疫球蛋白治疗方案能有效改善患儿神经功能。其原因可能是重组人干扰素 $\alpha 1b$ 能有效抑制病毒,降低神经功能的损伤^[33];同时丙种球蛋白含有抗细胞因子抗体,可降低吞噬细胞吞噬能力,降低炎症因子的释放,进而减轻炎症性细胞因子对脑组织的损伤^[34]。另外,本研究中两组治疗期间总不良反应发生率对比无显著差异,说明两种药物均安全有效。

综上所述,重组人干扰素 $\alpha 1b$ 和丙种球蛋白均可发挥抗病毒、调节细胞免疫功能等作用,两种药物联合使用疗效显著,能减轻患儿脑组织损伤,提高患儿免疫功能,改善患儿临床症状,且用药不良反应少。

参考文献(References)

[1] Costa BKD, Sato DK. Viral encephalitis: a practical review on diagnostic approach and treatment[J]. J Pediatr (Rio J), 2020, 96(1):

12-19

- [2] Niu L, Yang G, Liu CX, et al. Observation of the efficacy of naloxone combined with acyclovir in the treatment of children viral encephalitis and its impacts on IL-1 and IL-6 [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(20): 10736-10744
- [3] Leonova GN, Belikov SI. Effect of Glycosaminoglycans on Pathogenic Properties Far-Eastern Tick-Borne Encephalitis Virus [J]. Bull Exp Biol Med, 2019, 167(4): 482-485
- [4] Ai J, Xie Z, Liu G, et al. Etiology and prognosis of acute viral encephalitis and meningitis in Chinese children: a multicentre prospective study[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 494
- [5] 高荣荣,张进红,张艳格,等. 重组人干扰素 $\alpha 1b$ 治疗儿童病毒性脑炎安全性及有效性研究 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2018, 26(6): 347-350
- [6] 张会敏,卢艳,张艳格,等. 重组人干扰素 $\alpha 1b$ 注射液对儿童病毒性脑炎细胞免疫功能的影响 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2017, 25(10): 598-601
- [7] 张瑞玉,蓝志龙,刘艳丽,等. 丙种球蛋白联合阿昔洛韦治疗病毒性脑炎患者的疗效观察 [J]. 四川生理科学杂志, 2021, 43(7): 1134-1137
- [8] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2002: 759-763
- [9] 冯日昇,郭燕军. 重组人干扰素 $\alpha 1b$ 治疗小儿病毒性脑炎的疗效观察及对患儿血清中S100B蛋白含量的影响[J]. 北方药学, 2018, 15(10): 26-27
- [10] Gao QL, Ma YX, Yuan DW, et al. MicroRNA-125b in peripheral blood: a potential biomarker for severity and prognosis of children with viral encephalitis[J]. Neurol Sci, 2017, 38(8): 1437-1444
- [11] Mori D, Khanam W, Sheikh RA, et al. Increased serum vascular endothelial growth factor is associated with acute viral encephalitis in Bangladeshi children[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 16181
- [12] 王雨薇,郭爱松,蔡俊燕,等. 病毒性脑炎发病机制的研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2019, 22(17): 1966-1972
- [13] 冯绵绵,姜燕. 病毒性脑炎的诊治研究进展[J]. 中华诊断学电子杂志, 2019, 7(1): 66-70
- [14] Ma J, Jiang L. Viral encephalitis followed by anti-NMDAR encephalitis with concomitant MOG antibody-positive central nervous system demyelination in a child [J]. Neurol Sci, 2020, 41(8): 2303-2305
- [15] 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): 43-49
- [16] Yang L, Zhang G, Huang L, et al. The effect of recombinant human interferon $\alpha 1b$ treatment of infants hospitalized with lower respiratory tract infection on subsequent wheezing [J]. J Pediatr (Rio J), 2021, 97(6): 617-622
- [17] Huang X, Zhang X, Wang F, et al. Clinical Efficacy of Therapy with Recombinant Human Interferon $\alpha 1b$ in Hand, Foot, and Mouth Disease with Enterovirus 71 Infection [J]. PLoS One, 2016, 11(2): e0148907
- [18] Li JH, Li TT, Wu XS, et al. Effect of gamma globulin combined with creatine phosphate on viral myocarditis[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(4): 3682-3688

(下转第 1291 页)

- 免疫功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(16): 3148-3152
- [14] Hsieh CH, Chou YT, Kuo MH, et al. A targetable HB-EGF-CITED4 axis controls oncogenesis in lung cancer[J]. *Oncogene*, 2017, 36(21): 2946-2956
- [15] 程海林, 田德安, 刘梅, 等. 解整合素金属蛋白水解酶 12 和肝素结合表皮生长因子在肝癌组织中的表达[J]. *临床内科杂志*, 2007, 24(8): 561-564
- [16] Bai N, Hou D, Mao C, et al. MiR-376c-3p targets heparin-binding EGF-like growth factor (HBEGF) to inhibit proliferation and invasion in medullary thyroid carcinoma cells [J]. *Arch Med Sci*, 2020, 16(4): 878-887
- [17] Zhou ZN, Sharma VP, Beaty BT, et al. Autocrine HBEGF expression promotes breast cancer intravasation, metastasis and macrophage-independent invasion in vivo[J]. *Oncogene*, 2014, 33(29): 3784-3793
- [18] 胡涛, 卢仁泉, 郭林. TK1 检测在 HCC 辅助诊断及预后评估中的临床价值[J]. *检验医学*, 2021, 36(09): 914-919
- [19] 徐谦益, 王晶莹, 黄爱华. TCT 和 HPV 联合血清 TK1 IGF- II 及 TSGF 诊断宫颈癌的价值分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(16): 3824-3827
- [20] Zhu X, Shi C, Peng Y, et al. Thymidine kinase 1 silencing retards proliferative activity of pancreatic cancer cell via E2F1-TK1-P21 axis [J]. *Cell Prolif*, 2018, 51(3): 124-132
- [21] Bitter EE, Townsend MH, Erickson R, et al. Thymidine kinase 1 through the ages: a comprehensive review [J]. *Cell Biosci*, 2020, 10(1): 138-145
- [22] Malvi P, Janostiak R, Nagarajan A, et al. Loss of thymidine kinase 1 inhibits lung cancer growth and metastatic attributes by reducing GDF15 expression[J]. *PLoS Genet*, 2019, 15(10): 1008-1019
- [23] Del Re M, Bertolini I, Crucitta S, et al. Overexpression of TK1 and CDK9 in plasma-derived exosomes is associated with clinical resistance to CDK4/6 inhibitors in metastatic breast cancer patients [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 178(1): 57-62
- [24] Guo Y, Ayers JL, Carter K, et al. Senescence-associated tissue microenvironment promotes colon cancer formation through the secretory factor GDF15[J]. *Aging Cell*, 2019, 18(6): 13013-13020
- [25] Liu JY, Dong XX, Lu JN, et al. Utility of GDF-15 as a diagnostic biomarker in gastric cancer: an investigation combining GEO, TCGA and meta-analysis[J]. *FEBS Open Bio*, 2018, 9(1): 35-42
- [26] Oka M, Kobayashi N, Matsumura K, et al. New Role for Growth/Differentiation Factor 15 in the Survival of Transplanted Brown Adipose Tissues in Cooperation with Interleukin-6 [J]. *Cells*, 2020, 9(6): 134-145
- [27] Vocka M, Langer D, Fryba V, et al. Growth/differentiation factor 15 (GDF-15) as new potential serum marker in patients with metastatic colorectal cancer[J]. *Cancer Biomark*, 2018, 21(4): 869-874
- [28] 徐雁飞, 聂敦利, 曾敏. 卵巢癌患者血清 HB-EGF 水平及与临床病理参数和预后的关系[J]. *中国妇幼保健*, 2020, 35(10): 1911-1914
- [29] 张维维, 张正伟, 何朗. 342 例卵巢癌手术患者预后影响因素分析 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2019, 26(17): 1288-1295
- [30] Levchenko V, Zheleznova NN, Pavlov TS, et al. EGF and its related growth factors mediate sodium transport in mpkCCDC14 cells via ErbB2 (neu/HER-2) receptor[J]. *J Cell Physiol*, 2010, 223(1): 252-259

(上接第 1285 页)

- [19] 韦宇浩. 不同剂量静脉注射用免疫球蛋白治疗小儿重症病毒性脑炎的疗效对比[J]. *现代医学与健康研究(电子版)*, 2019, 3(5): 43-44
- [20] 董静静, 彭晓音, 高志杰, 等. 大剂量静脉注射用免疫球蛋白治疗小儿重症病毒性脑炎的临床疗效观察[J]. *中华妇幼临床医学杂志(电子版)*, 2015, 11(1): 46-49
- [21] 吕秀丽, 王翔, 刘伟. 大剂量静脉注射人免疫球蛋白联合洛纳酮治疗儿童重症病毒性脑炎疗效研究[J]. *中国合理用药探索*, 2021, 18(7): 45-48
- [22] 冉晓松. 更昔洛韦联合免疫球蛋白对病毒性脑炎患者氧化应激指标及神经损伤指标的影响[J]. *中国药物经济学*, 2020, 15(7): 81-83
- [23] 李晓娟, 李晓丽, 陈珊珊. 重组人干扰素 α -2b 联合常规抗病毒治疗病毒性脑炎患儿的疗效评价 [J]. *国际医药卫生导报*, 2020, 26(7): 913-916
- [24] 张伟东, 寇丽, 王幸丽, 等. 丙种球蛋白联合重组人干扰素 α 1b 治疗病毒性脑炎的疗效[J]. *安徽医学*, 2019, 40(9): 1041-1044
- [25] 胡伟伟, 刘志广, 李伟, 等. 病毒性脑炎患儿脑脊液和血清中 IFN- α 和 S100B 蛋白的表达及临床意义 [J]. *儿科药学杂志*, 2017, 23(9): 1-4
- [26] Czupryna P, Grygorczuk S, Pancewicz S, et al. Evaluation of NSE and S100B in patients with tick-borne encephalitis [J]. *Brain Behav*, 2018, 8(12): e01160
- [27] 薛军. 联合检测心肌酶谱、免疫球蛋白、NSE 在病毒性脑炎病情评估中的意义[J]. *心脑血管病防治*, 2019, 19(4): 371-373
- [28] 刘保茹, 周江朝. 血清及脑脊液 S-100 β 、NSE、MBP 联合 sICAM-1 评估病毒性脑炎儿童神经功能的价值[J]. *山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报*, 2021, 42(6): 439-441
- [29] 谢秋桂, 周旭. 脑电图联合血清 NSE、MBP 对病毒性脑炎的诊断及病情评估价值[J]. *标记免疫分析与临床*, 2018, 25(9): 1297-1300
- [30] 闫国贝, 田军. 病毒性脑炎患儿血清 MBP、MMP-9 的表达及意义 [J]. *临床医学*, 2021, 41(7): 57-58
- [31] 张保霞, 张晓, 徐瑞. 短程甲基强的松龙冲击联合高压氧对重症病毒性脑炎患儿血清 S100B 蛋白、NGF 水平及预后的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(21): 2638-2643
- [32] 倪智妍. 神经节苷脂在病毒性脑炎患者中的疗效及对神经功能指标的影响观察[J]. *中国现代药物应用*, 2018, 12(8): 98-99
- [33] 闵晓兰, 蔡强, 卢玉容. 重组人干扰素 α -1b 联合大剂量丙种球蛋白治疗重症手足口病合并病毒性脑炎的疗效 [J]. *安徽医学*, 2019, 40(4): 392-395
- [34] 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