

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.09.008

神经系统疾病专题

血必净辅治抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎的效果及其对 Th1/Th2 免疫反应的影响

陈琳, 陈敏, 邢槐杰, 曾超胜



基金项目: 海南省重点研发项目(ZDYF2022SHFZ291)

作者单位: 570311 海口, 海南医科大学第二附属医院神经内科

通信作者: 陈琳, E-mail: reiy000@163.com

【摘要】 **目的** 探究血必净辅治抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)脑炎的效果及对辅助性 T 细胞 1 (Th1)/Th2 免疫反应变化的影响。**方法** 选取 2021 年 1 月—2023 年 12 月海南医科大学第二附属医院神经内科收治的抗 NMDAR 脑炎患者 120 例,通过随机数字表法分为观察组 60 例和对照组 60 例。对照组采用血浆置换治疗,观察组在对照组基础上加用血必净治疗,疗程均为 10 d。比较 2 组临床疗效、精神好转与症状改善时间、预后情况及不良反应总发生率,治疗前后 T 淋巴细胞亚群变化(CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺)、Th1[干扰素-γ(IFN-γ)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)]与 Th2[白介素-6(IL-6)、白介素-4(IL-4)]相关细胞因子水平。**结果** 2 组患者临床疗效比较差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组精神好转、症状改善时间均短于对照组($t/P = 3.935 / < 0.001, 3.720 / < 0.001$);治疗后观察组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平均高于对照组($t/P = 3.017 / 0.003, 5.062 / < 0.001, 3.211 / 0.002$);治疗后观察组 IFN-γ、TNF-α、IL-6 水平均低于对照组,IL-4 高于对照组($t/P = 4.911 / < 0.001, 4.489 / < 0.001, 3.289 / 0.001, 4.191 / < 0.001$);2 组患者预后情况、不良反应总发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 血必净辅助治疗抗 NMDAR 脑炎患者可有效改善症状,调节免疫功能,这一作用可能与 Th1/Th2 平衡改善有关,且安全性较好。

【关键词】 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎;血必净;辅助性 T 细胞;免疫功能**【中图分类号】** R742 **【文献标识码】** A

Study on the effect of Xuebijing on anti-NMDAR encephalitis and the changes of Th1/Th2 immune response Chen Lin, Chen Min, Xing Huaijie, Zeng Chaosheng. Department of Neurology, Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Hainan Province, Haikou 570311, China

Funding program: Key Research Project of Hainan Province (ZDYF2022SHFZ291)

Corresponding author: Chen Lin, E-mail: reiy000@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of Xuebijing in treating N methyl D aspartate receptor (NMDAR) encephalitis and the changes of helper T cell 1 (Th1)/Th2 immune response. **Methods** One hundred and twenty patients with anti-NMDAR encephalitis admitted to the Department of Neurology of the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University from January 2021 to December 2023 were selected and divided into observation group (60 cases) and control group (60 cases) by random number table method. The control group was treated with plasma exchange, and the observation group was treated with Xuebijing on the basis of the control group. The course of treatment was 10 days. The clinical efficacy, mental improvement and symptom improvement time, relevant cytokine levels, prognosis and overall incidence of adverse reactions, changes in T lymphocyte subsets (CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺), Th1 [interferon-γ (IFN-γ), tumor necrosis factor-α (TNF-α)] and Th2 [interleukin-6 (IL-6), interleukin-4 (IL-4)] before and after treatment were compared between the two groups. **Results** There was no significant difference in clinical efficacy between the two groups ($P > 0.05$). The time of mental improvement and symptom improvement in the observation group was shorter than that in the control group ($t/P = 3.935 / < 0.001, 3.720 / < 0.001$). After treatment, the levels of CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in the observation group were higher than those in the control group ($t/P = 3.017 / 0.003, 5.062 / < 0.001, 3.211 / 0.002$). After treatment, the levels of IFN-γ, TNF-α and IL-6 in the observation group were lower than those in the control group, and IL-4 was higher than that in the control group ($t/P = 4.911 / < 0.001, 4.489 / < 0.001, 3.289 / 0.001, 4.191 / < 0.001$). There was no statistically significant difference in prognosis and total incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Xuebijing can effec-

tively improve symptoms and regulate immune function in patients with anti-NMDAR encephalitis, which may be related to the improvement of Th1/Th2 balance, and the safety is good.

【Key words】 Anti-N methyl D aspartate receptor encephalitis; Xuebijing; Helper T cells; Immune function

抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)脑炎为自身免疫性脑炎常见类型,发病机制是由于 NMDAR 异常暴露,激发产生自身抗体,透过受损血脑屏障进入中枢,对中枢神经元产生异常免疫反应,从而出现一系列神经、语言功能障碍,表现为精神异常、认知障碍、癫痫等^[1-2]。目前对于抗 NMDAR 脑炎免疫学特点认识欠缺,治疗以免疫球蛋白、激素、血浆置换等免疫疗法为主,但以上方式不良反应较大,费用较高,且对部分患者效果不理想。研究指出^[3],中成药血必净具有调节免疫、降低机体炎症反应、减轻血管内皮损害、改善微循环等作用;同时,笔者前期研究发现血必净可减轻抗 NMDAR 脑炎模型小鼠脑组织炎症反应,逆转辅助性 T 细胞 1(Th1)/Th2 免疫反应^[4],因此,血必净在药理作用上对治疗抗 NMDAR 脑炎具有帮助。但血必净用于抗 NMDAR 脑炎患者的临床治疗暂无报道。基于此,本研究探讨血必净辅助治疗抗 NMDAR 脑炎的效果,旨在为优化抗 NMDAR 脑炎临床治疗提供帮助,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 1 月—2023 年 12 月海南医科大学第二附属医院神经内科收治的抗 NMDAR 脑炎患者 120 例,通过随机数字表法分为观察组 60 例和对照组 60 例。2 组患者的临床资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准(20201226318),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①均符合抗 NMDAR 脑炎诊断标准^[5],即存在言语、认知障碍或精神行为异常、意识水平下降、癫痫发作、运动障碍、中枢性低通气或自主神经功能障碍,满足以上症状的一项或多项,且抗 NMDAR 抗体阳性;②依从性良好。(2)排除标准:①血液、内分泌系统疾病;②病毒性、细菌性脑炎;③存在其他免疫系统疾病;④神经系统疾病史;

⑤其他类型自身免疫性脑炎;⑥近期使用过激素、抗炎、免疫类药物;⑦对本研究涉及药物过敏。

1.3 治疗方法 2 组均予常规对症治疗,包括维持电解质和酸碱平衡、保持呼吸通畅、营养支持、抗癫痫等。在此基础上,对照组采用血浆置换治疗,于股静脉建立体外循环通路,以床旁血浆分离器(德国费森尤斯, P1dry),置换液为新鲜冰冻血浆,2 d 置换 1 次,每次置换 3~5 遍,连续治疗 5 次。治疗期间采用肝素抗凝,同时密切监测患者生命体征(血压、呼吸、心率);观察组在对照组基础上予以血必净注射液(天津红日药业股份有限公司,国药准字 Z20040033)50 ml 加 0.9% 氯化钠注射液 100 ml 静脉滴注,每天 1 次,连续治疗 10 d。

1.4 观测指标与方法

1.4.1 临床症状改善时间:2 组精神好转(意识转清)、症状改善(口、面、舌不自主抽动、言语不利、抽搐等症状消失)时间。

1.4.2 血清 T 淋巴细胞亚群检测:治疗前、治疗结束后采取患者空腹肘静脉血 3 ml,离心留取血清,采用 Beckm an Coulter 公司 CYTOM ICS FC500 流式细胞仪测定 CD3⁺、CD4⁺,计算 CD4⁺/CD8⁺。

1.4.3 血清 Th1/Th2 相关细胞因子水平检测:Th1 细胞因子包括干扰素- γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α), Th2 细胞因子包括白介素-4(IL-4)、白介素-6(IL-6)。治疗前、治疗结束后采取患者空腹肘静脉血 3 ml,离心留取血清,采用酶联免疫吸附法测定 IFN- γ 、TNF- α 、IL-4、IL-6,试剂盒购自上海酶联生物公司。

1.4.4 预后评估标准:在治疗后 1 个月以 Rankin 修订量表评分(mRS)评估,分值为 0~6 分。0 分为完全无症状;1 分为无明显功能障碍;2 分为轻度残疾,可照料自己日常事务;3 分为中度残疾,但可独立行走;4 分为中重度残疾,不能独立行走;5 分为重度残疾,卧床;6 分为死亡。其中 0~3 分为预后良好,4~6 分为预后

表 1 对照组与观察组抗 NMDAR 脑炎患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between control group and observation group of anti NMDAR encephalitis patients

组别	例数	男[例(%)]	年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	病程($\bar{x} \pm s$,d)	合并肿瘤[例(%)]
对照组	60	40(66.67)	36.53 \pm 6.49	22.85 \pm 1.52	9.76 \pm 1.58	24(40.00)
观察组	60	36(60.00)	37.61 \pm 6.19	22.74 \pm 1.49	9.51 \pm 1.42	28(46.67)
χ^2/t 值		0.574	0.933	0.400	0.912	0.543
P 值		0.449	0.353	0.690	0.364	0.461

不良。

1.4.5 不良反应总发生率:治疗结束后,统计 2 组治疗期间不良反应发生情况,包括皮肤瘙痒、皮肤潮红、血压异常、呼吸困难,比较不良反应发生率。不良反应总发生率 = (皮肤瘙痒例数 + 皮肤潮红例数 + 血压异常例数 + 呼吸困难例数) / 总例数 × 100%。

1.5 临床疗效判断标准^[6] 治疗结束后评估疗效。(1) 显效:癫痫、精神异常、认知功能障碍等表现消失;(2) 有效:癫痫、精神异常、认知功能障碍等表现明显改善;(3) 无效:与上述标准不符。总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 × 100%。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床疗效比较 观察组临床总有效率为 86.67%,高于对照组的 73.33%,但差异无统计学意义($\chi^2 = 3.333, P = 0.068$),见表 2。

表 2 对照组与观察组抗 NMDAR 脑炎患者临床疗效比较 [例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between control group and observation group in patients with anti NMDAR encephalitis

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	60	23(38.33)	21(35.00)	16(26.67)	73.33
观察组	60	28(46.67)	24(40.00)	8(13.33)	86.67

2.2 2 组患者精神好转、症状改善时间比较 观察组精神好转、症状改善(口、面、舌不自主抽动、言语不利、抽搐等症状消失)时间均短于对照组($P < 0.01$),见表 3。

表 3 对照组与观察组抗 NMDAR 脑炎患者精神好转、症状改善时间比较 ($\bar{x} \pm s, d$)

Tab. 3 Comparison of mental improvement and symptom improvement time between the control group and the observation group of anti NMDAR encephalitis patients

组别	例数	精神好转时间	症状改善时间
对照组	60	8.69 ± 2.53	12.09 ± 3.08
观察组	60	6.97 ± 2.25	10.12 ± 2.71
<i>t</i> 值		3.935	3.720
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.3 2 组患者 T 淋巴细胞亚群比较 治疗前 2 组 T 淋巴细胞亚群水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 10 d 后 2 组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平均较治疗前升高,且观察组高于对照组($P < 0.01$),见表 4。

表 4 对照组与观察组抗 NMDAR 脑炎患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of T lymphocyte subsets between control group and observation group in patients with anti NMDAR encephalitis

组别	时间	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组 (<i>n</i> = 60)	治疗前	53.19 ± 4.81	36.37 ± 3.51	1.24 ± 0.42
	治疗后	60.12 ± 4.35	39.18 ± 3.93	1.55 ± 0.27
观察组 (<i>n</i> = 60)	治疗前	52.63 ± 4.42	35.89 ± 3.18	1.19 ± 0.38
	治疗后	62.47 ± 4.18	42.58 ± 3.41	1.73 ± 0.34
<i>t/P</i> 对照组内值		8.277/ <0.001	4.131/ <0.001	4.809/ <0.001
<i>t/P</i> 观察组内值		12.529/ <0.001	11.114/ <0.001	8.203/ <0.001
<i>t/P</i> 治疗后组间值		3.017/ 0.003	5.062/ <0.001	3.211/ 0.002

2.4 2 组患者血清 Th1/Th2 相关细胞因子水平比较 治疗前 2 组血清 TNF- α 、IFN- γ 、IL-6、IL-4 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 10 d 后 2 组血清 TNF- α 、IFN- γ 、IL-6 水平均低于治疗前,IL-4 水平高于治疗前,且观察组降低/升高幅度大于对照组($P < 0.01$),见表 5。

2.5 2 组预后情况比较 治疗 1 个月后,观察组预后良好率为 66.67% (44/60),对照组预后良好率为 53.33% (32/60),2 组比较差异无统计学意义($\chi^2 = 2.222, P = 0.136$)。

2.6 2 组不良反应总发生率比较 观察组不良反应总发生率为 26.67%,对照组不良反应总发生率为 16.67%,2 组比较差异无统计学意义($\chi^2 = 1.768, P = 0.184$),见表 6。

3 讨论

抗 NMDAR 脑炎是机体免疫系统对神经元产生异常免疫反应造成的中枢神经系统炎症性疾病,病理学以炎性细胞浸润脑实质,并于血管周围形成袖套样结构为特征,目前我国抗 NMDAR 脑炎发生率逐渐升高,对患者日常生活产生了严重影响^[7-8]。因此对抗 NMDAR 脑炎患者需积极实施综合治疗以减轻临床症状,改善预后。

目前对于抗 NMDAR 脑炎尚缺乏美国食品药品监督管理局(FDA)认证的标准治疗方案,临床主要以免疫调节治疗为主,辅助筛查是否合并肿瘤,并予以切除^[9]。当前学者普遍认为及时实施免疫调节治疗能

表 5 对照组与观察组抗 NMDAR 脑炎患者治疗前后血清 Th1、Th2 相关细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab. 5 Comparison of serum Th1 and Th2 related cytokine levels between control group and observation group in patients with anti NMDAR encephalitis

组别	时间	IFN- γ	TNF- α	IL-6	IL-4
对照组 (n=60)	治疗前	20.25 \pm 4.72	17.18 \pm 3.69	23.21 \pm 3.79	19.97 \pm 3.37
	治疗后	16.05 \pm 3.28	13.19 \pm 2.08	15.76 \pm 3.54	23.97 \pm 3.59
观察组 (n=60)	治疗前	19.46 \pm 4.38	16.95 \pm 3.55	22.86 \pm 3.92	20.45 \pm 3.68
	治疗后	13.18 \pm 3.12	11.41 \pm 2.26	13.61 \pm 3.62	26.85 \pm 3.93
t/P 对照组内值		5.660/ <0.001	7.296/ <0.001	11.127/ <0.001	6.293/ <0.001
t/P 观察组内值		9.046/ <0.001	10.197/ <0.001	13.428/ <0.001	9.208/ <0.001
t/P 治疗后组间值		4.911/ <0.001	4.489/ <0.001	3.289/ 0.001	4.191/ <0.001

表 6 对照组与观察组不良反应总发生率比较 [例(%)]

Tab. 6 Comparison of total incidence of adverse reactions between the control group and the observation group

组别	例数	皮肤瘙痒	皮肤潮红	血压异常	呼吸困难	总发生率(%)
对照组	60	2(3.33)	2(3.33)	3(5.00)	3(5.00)	16.67
观察组	60	7(11.67)	4(6.67)	1(1.67)	4(6.67)	26.67

促使抗 NMDAR 脑炎患者病情改善,降低致残率^[10]。血浆置换作为抗 NMDAR 脑炎一线治疗方法,也属于免疫治疗的一种,可降低外周血抗体浓度,并根据血—脑屏障抗体浓度梯度作用使脑脊液中抗体成分下降,从而使机体抗体浓度降低^[11]。且研究指出,血浆置换能降低抗 NMDAR 脑炎患者脑脊液中抗体滴度的 66%^[12]。但临床应用显示,对于鞘内的自身抗体血浆置换难以有效发挥作用,导致患者治疗效果欠佳,预后较差^[13]。因此,临床亟需寻找一种新的治疗方式,弥补免疫治疗的不足。血必净由赤芍、当归、红花、丹参、川芎 5 味中药提取物组成,临床用于脓毒症、急性重症胰腺炎、重症肺炎等多种危重疾病^[14]。目前,血必净用于抗 NMDAR 脑炎患者的临床治疗暂无报道。前期笔者通过建立抗 NMDAR 脑炎小鼠模型并采用血必净进行治疗发现,脑组织炎性细胞浸润明显减少,病情得到有效控制,同时能调节脑组织中辅助性 T 细胞水平^[4],因此认为血必净可能是治疗抗 NMDAR 脑炎的潜在药物。本研究在血浆置换的基础上对抗 NMDAR 脑炎患者辅以血必净治疗发现,其能促使症状改善,控制病情进展。这可能是由于血必净注射液能改善微循环,降低急性炎症反应时毛细血管通透性,从而减少炎症渗出,降低病理性损害,有助于病变部位的修复,从而有助于促使患者病情改善^[15]。在疗效及预后方面,采用血必净治疗后疗效并未提升,且预后情况也并未改善,这可能与本研究病例较少有关,后续可扩大样本量做进一步研究。研究指出^[16-17],抗 NMDAR 脑炎主要的神经病理学改变为脑实质内 T 细胞浸润,且患者多存在细胞免疫功能紊乱,免疫调节网络为失衡状态,表现为 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平降低。本研究

通过分析治疗前后 T 淋巴细胞亚群变化发现,2 组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平均有所升高,但观察组升高更明显。由此说明血必净能调节免疫紊乱状况,改善患者免疫功能,这可能也是观察组促使病情改善的原因之一。此外,2 组不良反应发生率无显著差异,可见用药安全性较好。

既往研究证实^[18-19],免疫性疾病的发展是由促炎性细胞因子及抑炎性细胞因子介导的,与 Th1/Th2 型细胞间平衡改变有关,其中 Th1 介导细胞免疫,Th2 介导体液免疫,正常状态下 Th1、Th2 型细胞分泌的细胞因子维持动态平衡,而任意因子处于劣势状态,这一平衡便发生偏移,从而导致自身免疫性疾病的发生。有研究指出^[20],抗 NMDAR 脑炎患者 Th1/Th2 失衡,表现为 Th1 处于优势,Th2 处于劣势。Th1 细胞能分泌 INF- γ 、TNF- α 等细胞因子,在疾病初期可募集 Th17,促使其分泌 IL-17,参与组织炎症反应和免疫反应;而 Th2 可分泌 IL-6、IL-4 等,其中 IL-6 能促使抗体分泌,促使 T 细胞活化、增殖,导致抗体的产生,IL-4 则具有免疫调节作用,可保持免疫自稳、维持免疫耐受^[21]。本研究显示,治疗后观察组 TNF- α 、IFN- γ 、IL-6 水平较对照组低,IL-4 较对照组高,由此推测血必净能通过调节 Th1/Th2 平衡,促使症状改善,调节免疫功能。但具体相关机制仍需后续深入研究。

综上所述,血必净治疗抗 NMDAR 脑炎患者可有效改善症状,调节免疫功能,这一作用可能与 Th1/Th2 平衡改善有关,且安全性较好。值得注意的是,抗 NMDAR 脑炎尚缺乏统一、标准治疗方案,加之患者病情往往较重,治疗时间较长,积极治疗后一般需要漫长康复锻炼,以改善预后效果。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

陈琳、陈敏:设计研究方案,实施研究过程,分析试验数据,论文撰写;邢槐杰:实施研究过程,资料搜集整理,进行统计学分析;曾超胜:课题设计,论文审核

参考文献

[1] Wu H, Yu H, Joseph J, et al. Neuroimaging and CSF findings in patients with autoimmune encephalitis: A report of eight cases in a single academic center [J]. *Neurol Int*, 2022, 14 (1): 176-185. DOI: 10.3390/neurolint14010014.

[2] Abboud H, Probasco JC, Irani S, et al. Autoimmune encephalitis: Proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2021, 92 (7): 757-768. DOI: 10.1136/jnnp-2020-325300.

[3] 李钰昕, 孙璐, 刘迪, 等. 血必净注射液联合血液净化治疗全身炎症反应综合征的 Meta 分析 [J]. *中国急救医学*, 2022, 42 (3): 221-226. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2022.03.007.

[4] 陈琳, 闫丽敏, 邢槐杰, 等. 血必净对抗 N-甲基-D-天门冬氨酸受体脑炎小鼠海马神经元的保护作用及机制 [J]. *解剖学报*, 2024, 55 (3): 268-275. DOI: 10.16098/j.issn.0529-1356.2024.03.003.

[5] 中华医学会神经病学分会. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识 [J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50 (2): 91-98. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2017.02.004.

[6] 方雅秀, 郑东, 谭燕, 等. 免疫球蛋白联合甲泼尼龙疗法对自身免疫性脑炎患者 T 淋巴细胞亚群、免疫球蛋白、IL-6 和 CXCL13 水平影响 [J]. *广州医药*, 2021, 52 (2): 84-88. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8535.2021.02.020.

[7] Uy CE, Binks S, Irani SR. Autoimmune encephalitis: Clinical spectrum and management [J]. *Pract Neurol*, 2021, 21 (5): 412-423. DOI: 10.1136/practneurol-2020-002567.

[8] Ellul MA, Wood G, Tooren HVD, et al. Update on the diagnosis and management of autoimmune encephalitis [J]. *Clin Med (Lond)*, 2020, 20 (4): 389-392. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0241.

[9] Qiao S, Wu HK, Liu LL, et al. Characteristics and prognosis of autoimmune encephalitis in the east of China: A multi-center study [J]. *Front Neurol*, 2021, 12 (1): 642078. DOI: 10.3389/fneur.2021.642078.

[10] 周世芮. 免疫球蛋白静滴联合注射用甲泼尼龙琥珀酸钠冲击治疗自身免疫性脑炎的临床效果 [J]. *河南医学研究*, 2020, 29 (1): 132-134. DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2020.01.067.

[11] Ciano-Petersen NL, Muniz-Castrillo S, Vogrig A, et al. Immunomodulation in the acute phase of autoimmune encephalitis [J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2022, 178 (1-2): 34-47. DOI: 10.1016/j.neurol.2021.12.001.

[12] 姚涛, 群森, 程昭昭, 等. 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎的临床特征及一线免疫治疗的短期预后分析 [J]. *医学研究生学报*, 2022, 35 (7): 730-734. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2022.07.010.

[13] 秦近近, 苗旺, 滕军放. 免疫吸附在自身免疫性脑炎的应用进展 [J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55 (7): 764-769. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20211105-00781.

[14] 高翔, 刘梅梅, 姚琪琪, 等. 大承气汤联合奥曲肽治疗急性重症胰腺炎的临床研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41 (2): 238-242. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2023.02.053.

[15] 林传钦, 翟秀丽, 张良福, 等. 血必净注射液治疗脓毒症急性肾损伤疗效及对炎症因子、循环、呼吸功能的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40 (7): 55-58. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2022.07.014.

[16] 刘磊, 谢竹霄, 王佳伟. 自身免疫性脑炎的分类及诊治 [J]. *中国临床医生杂志*, 2021, 49 (6): 634-639. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2021.06.002.

[17] 张凯, 王彩贞, 刘康, 等. 儿童抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎的临床特征及其复发相关因素分析 [J]. *中国全科医学*, 2022, 25 (21): 2629-2634. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0047.

[18] 李红岩, 侯振江, 刘建凤, 等. Th17/Treg 细胞及其细胞因子在神经系统自身免疫性疾病中的研究进展 [J]. *医学综述*, 2021, 27 (5): 889-895, 900. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2021.05.010.

[19] 曹小彩, 余增渊, 王盈红, 等. sB7-H3 调控 Th1 细胞介导免疫应答对肺炎支原体肺炎患儿病情进展的影响 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32 (21): 3321-3325. DOI: 10.11816/cn.ni.2022-220657.

[20] Zhang X, Shi S, Shen J, et al. Functional immunoregulation by heme oxygenase 1 in juvenile autoimmune diseases [J]. *Curr Gene Ther*, 2019, 19 (2): 110-116. DOI: 10.2174/1566523219666190710092935.

[21] 中华医学会神经病学分会神经感染性疾病与脑脊液细胞学组. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识 (2022 年版) [J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55 (9): 931-949. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220219-00118.

(收稿日期: 2024-04-01)

(上接 1064 页)

[19] 李雪宁, 马爱军. 序列相似家族 19 成员 5 在神经系统疾病中的研究进展 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2021, 48 (4): 402-405. DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.04.017.

[20] Chhetri G. Emerging roles of IL-34 in neurodegenerative and neurological infectious disease [J]. *Int J Neurosci*, 2023, 133 (6): 660-671. DOI: 10.1080/00207454.2021.1963962.

[21] 王月, 庄丽维. IL-34 与临床疾病关系的研究进展 [J]. *中国现代医学杂志*, 2019, 29 (10): 43-47. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.10.008.

[22] Berglund R, Cheng Y, Picket E, et al. The aging mouse CNS is protected by an autophagy-dependent microglia population promoted by IL-

34 [J]. *Nat Commun*, 2024, 15 (1): 383. DOI: 10.1038/s41467-023-44556-6.

[23] Jin S, Sonobe Y, Kawanokuchi J, et al. Interleukin-34 restores blood-brain barrier integrity by upregulating tight junction proteins in endothelial cells [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (12): e115981. DOI: 10.1371/journal.pone.0115981.

[24] Luo J, Elwood F, Britschgi M, et al. Colony-stimulating factor 1 receptor (CSF1R) signaling in injured neurons facilitates protection and survival [J]. *J Exp Med*, 2013, 210 (1): 157-172. DOI: 10.1084/jem.20120412.

(收稿日期: 2024-04-10)