

• 论 著 •

## 单纯疱疹病毒型脑炎患者血清 AchE、sOX40L 水平与认知功能的相关性\*

王 莎<sup>1</sup>, 贺 龙<sup>2</sup>, 李素婷<sup>1</sup>, 王东红<sup>3</sup>, 王 静<sup>4</sup>

1. 邯郸市第一医院神经内二科, 河北邯郸 056002; 2. 邯郸市第一医院神经外三科, 河北邯郸 056002;

3. 邯郸市第一医院输血科, 河北邯郸 056002; 4. 邯郸市第一医院 CT 室, 河北邯郸 056002

**摘要:**目的 观察单纯疱疹病毒型脑炎(HSE)患者血清乙酰胆碱酯酶(AchE)、可溶性 OX40L(sOX40L)水平及认知功能变化情况,探讨血清 AchE、sOX40L 水平与认知功能关系。**方法** 选取 2017 年 3 月至 2020 年 12 月邯郸市第一医院收治的 HSE 患者 63 例作为观察组,同期体检健康者 63 例作为对照组。比较两组血清 AchE、sOX40L 水平、认知功能[简易精神状态检查量表(MMSE)评分],分析血清 AchE、sOX40L 水平与 MMSE 评分的关系,以及 HSE 患者认知功能的影响因素。**结果** 观察组血清 AchE、sOX40L 水平高于对照组,MMSE 评分低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),随着 MMSE 评分降低,血清 AchE、sOX40L 水平呈升高趋势;血清 AchE、sOX40L 水平与 MMSE 评分呈负相关( $r = -0.675, -0.598$ , 均  $P < 0.001$ );多元线性逐步回归分析显示,校正白细胞介素 6、C 反应蛋白水平后, AchE、sOX40L、癫痫发作仍是认知功能损害的影响因素( $P < 0.05$ )。**结论** HSE 患者血清 AchE、sOX40L 水平异常,其血清 AchE、sOX40L 水平与患者认知功能有关。

**关键词:**单纯疱疹病毒型脑炎; 乙酰胆碱酯酶; 可溶性 OX40L; 认知功能; 相关性

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2022.16.015

**中图法分类号:**R512.3

**文章编号:**1673-4130(2022)16-1989-05

**文献标志码:**A

### Correlation between serum AchE, sOX40L and cognitive function in patients with herpes simplex virus encephalitis\*

WANG Sha<sup>1</sup>, HE Long<sup>2</sup>, LI Suting<sup>1</sup>, WANG Donghong<sup>3</sup>, WANG Jing<sup>4</sup>

1. Department of Neurology II, Handan First Hospital, Handan, Hebei 056002, China;

2. Department of Neurosurgery III, Handan Central Hospital, Handan, Hebei 056002, China;

3. Department of Blood Transfusion, Handan Central Hospital, Handan, Hebei

056002, China; 4. CT Room, Handan First Hospital, Handan, Hebei 056002, China

**Abstract:** **Objective** To observe the serum acetylcholinesterase (AchE), soluble OX40L (sOX40L) levels and changes of cognitive function in patients with herpes simplex virus encephalitis (HSE), and to explore the relationship between serum AchE, sOX40L levels and cognitive function. **Methods** A total of 63 HSE in Handan First Hospital from March 2017 to December 2020 were selected as the observation group, and 63 healthy subjects during the same period were selected as the control group. Serum AchE, sOX40L levels and cognitive function (MMSE score) were compared between the two groups, and the relationship between serum AchE, sOX40L levels and MMSE score was analyzed, as well as the influencing factors of cognitive function in HSE patients. **Results** The serum AchE and sOX40L levels in the observation group were higher than those in the control group, while MMSE score was lower than that in the control group, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). With the MMSE score decreasing, the serum AchE and sOX40L levels showed an increasing trend. Serum AchE and sOX40L levels were negatively correlated with MMSE score ( $r = -0.675, -0.598$ , both  $P < 0.001$ ). Multiple linear stepwise regression analysis showed that AchE, sOX40L and seizures were still influencing factors of cognitive impairment after adjusting for interleukin-6 and C-reactive protein levels ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The levels of serum AchE and sOX40L in patients with HSE are abnormal, and they are closely related to the cognitive function.

**Key words:** herpes simplex virus encephalitis; acetylcholinesterase; soluble OX40L; cognitive function; correlation

\* 基金项目:河北省 2020 年度医学科学研究课题(20200439)。

作者简介:王莎,女,副主任医师,主要从事中枢神经系统感染性疾病研究。

单纯疱疹病毒型脑炎(HSE)是单纯疱疹病毒(HSV)感染所诱发的一种中枢神经系统感染性疾病,此疾病进展快、病情危重、病死率高,且多数存活患者存在不同程度认知功能障碍<sup>[1]</sup>。头颅CT、MRI技术是临床诊断HSE的主要影像学技术,可通过观察中枢神经系统解剖结构变化评估中枢神经系统损伤情况,但缺点是影像学表现相对滞后,而如何早期评估病情转归,指导临床积极完善治疗方案,强化针对性治疗是亟待解决的问题之一<sup>[2]</sup>。乙酰胆碱作为脑重要神经递质,是记忆学习的生化基础,有研究证实,乙酰胆碱酯酶(AchE)可分解突触间的乙酰胆碱继而影响个体学习记忆活动,而有认知障碍的患者血清AchE水平升高<sup>[3-4]</sup>。可溶性OX40L(sOX40L)是共刺激因子家族主要成员之一,有研究已证实,其在病毒性心肌炎、原发性胆汁性胆管炎等疾病中水平异常,且异常程度与病情关系密切,但与其HSV病情转归的关系鲜见报道<sup>[5-6]</sup>。基于上述理论基础,本研究

探讨HSE患者血清AchE、sOX40L水平及认知功能变化,旨在为临床完善相关预警机制提供参考,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2017年3月至2020年12月就诊于邯郸市第一医院(下称本院)的63例HSE患者作为观察组,另选取同期在本院体检的63例健康者作为对照组。观察组纳入标准:(1)经脑脊液PCR反应确诊为HSE,且病程<7d;(2)入组前未经相关治疗。对照组纳入标准:经体检身体健康,无可能影响本研究结果的疾病。排除标准:(1)伴其他神经系统感染及自身免疫性疾病患者;(2)其他传染性疾病患者;(3)脑卒中等其他影响认知功能的疾病患者;(4)在治疗过程中病死者。本研究经本院伦理委员会审批通过,受试者对本研究知情,并签署知情同意书。两组性别、年龄、体质量指数等比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

表1 两组一般资料比较

| 组别         | n  | 性别[n(%)]  |           | 年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁) | 体质量指数( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> ) | 最高学历[n(%)] |           |           |
|------------|----|-----------|-----------|--------------------------|----------------------------------------------|------------|-----------|-----------|
|            |    | 男         | 女         |                          |                                              | 小学及以下      | 初中及高中     | 大专及以上学历   |
| 观察组        | 63 | 33(52.38) | 30(47.62) | 42.16±6.44               | 21.65±1.10                                   | 17(26.98)  | 31(49.21) | 15(23.81) |
| 对照组        | 63 | 31(49.21) | 32(50.79) | 43.09±5.87               | 21.49±1.09                                   | 16(25.40)  | 30(47.62) | 17(26.98) |
| $\chi^2/t$ |    | 0.127     |           | 0.847                    | 0.820                                        | 0.343      |           |           |
| P          |    | 0.722     |           | 0.399                    | 0.414                                        | 0.732      |           |           |

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 观察组患者均予以阿昔洛韦(石药集团欧意药业有限公司,国药准字H20046529)抗病毒,酌情使用甘露醇(河北天致药业有限公司,国药准字H13021587)降颅压,鼠神经生长因子(未名生物医药有限公司,国药准字S20060052)提供营养,苯巴比妥(云南白药集团大理药业有限责任公司,国药准字H53021324)抗癫痫等对症治疗。

**1.2.2 检测方法** 观察组指标检测均在疾病缓解期进行。生化指标检测:采用非抗凝真空管采集肘静脉血4mL,3500r/min离心15min(离心半径为8cm),采集上层血清,采用酶联免疫吸附试验检测sOX40L水平,试剂盒由上海仁捷生物科技有限公司提供;采用比色法检测AchE水平,试剂盒由武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司提供。酶联免疫吸附试验操作步骤:取血清标本,用蒸馏水将原装洗涤液30mL稀释至1200mL备用,各取标准品、血清25μL于样品孔,每孔加抵抗素试剂25μL,混匀30s,室温孵育30min;甩尽板内液体,每孔加350μL洗涤液洗板,去水滴,反复洗3次;每孔加50μL辣根过氧化物酶(HRP),混匀30s,室温孵育30min;甩尽板内液体,每孔加350μL洗涤液洗板,去水滴,复洗3次;每

孔加显色液50μL,混匀10s,室温孵育15min;每孔加终止液50μL,混匀30s,30min内在450nm处读取吸光度值,参照标准曲线读取样品水平。比色法操作步骤:取待测样品20μL至样品孔,加缓冲液(GENMED试剂A),混匀,室温静置1min,加20μL诱导液(GENMED试剂B),混匀,即刻放进540nm分光光度计获得吸光度值,读取样品水平。

**1.2.3 认知功能评价<sup>[7]</sup>** 采用简易精神状态检查量表(MMSE)评估认知功能,包括注意力及计算力、语言能力、回忆力、记忆力、定向力5个方面,总分范围0~30分,得分为整数,以MMSE评分10~20分为认知功能不良组,21~30分为认知功能稍差组。质量控制:生化指标检测由资深检验技师严格参照试剂盒说明书步骤规范操作,认知功能评价由经培训合格的专业问卷调查人员进行,由患者本人自行完成问卷填写,有不懂可进行解释,但不给予任何引导性指导,调查中采用统一术语,数据统一处理,双人录入。

**1.3 观察指标** (1)对比两组血清AchE、sOX40L水平、MMSE评分。(2)对比观察组不同MMSE评分患者血清AchE、sOX40L水平。(3)分析血清AchE、sOX40L水平与MMSE评分的关系。(4)分析认知功能损害的影响因素。

**1.4 统计学处理** 采用统计学软件 SPSS25.0 处理数据,计数资料以例数或率描述,采用  $\chi^2$  检验,计量资料采取 Bartlett 方差齐性检验及 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验,均确认方差齐且近似服从正态分布,以  $\bar{x} \pm s$  描述,两组间比较采用独立样本  $t$  检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两组间比较采用 LSD- $t$  检验;相关性分析采用 Pearson 相关系数法,多因素分析采用多元线性逐步回归法。采用双侧检验,检验水准  $\alpha=0.05$ ,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 两组血清 AchE、sOX40L 水平及 MMSE 评分比较** 观察组血清 AchE、sOX40L 水平均高于对照组,MMSE 评分低于对照组( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 两组血清 AchE、sOX40L 水平及 MMSE 评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别       | <i>n</i> | AchE<br>(ng/mL) | sOX40L<br>(ng/L) | MMSE 评分<br>(分) |
|----------|----------|-----------------|------------------|----------------|
| 观察组      | 63       | 396.59±45.13    | 546.29±39.25     | 24.38±2.70     |
| 对照组      | 63       | 239.65±38.49    | 439.65±28.73     | 28.66±0.61     |
| <i>t</i> |          | 21.001          | 17.401           | -12.273        |
| <i>P</i> |          | <0.001          | <0.001           | <0.001         |

**2.2 观察组不同 MMSE 评分患者血清 AchE、sOX40L 水平比较** 观察组患者经 MMSE 评分,其中 10~20 分 18 例,21~26 分 26 例,27~30 分 19 例。不同 MMSE 评分患者血清 AchE、sOX40L 水平比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );随 MMSE 评分降低,血清 AchE、sOX40L 水平呈升高趋势。见表 3。

表 3 观察组不同 MMSE 评分患者血清 AchE、sOX40L 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

| MMSE 评分  | <i>n</i> | AchE(ng/mL)                | sOX40L(ng/L)               |
|----------|----------|----------------------------|----------------------------|
| 10~20 分  | 18       | 468.93±15.65 <sup>ab</sup> | 569.35±26.58 <sup>ab</sup> |
| 21~26 分  | 26       | 398.56±23.56 <sup>a</sup>  | 553.68±23.47 <sup>a</sup>  |
| 27~30 分  | 19       | 325.36±38.71               | 488.75±14.36               |
| <i>F</i> |          | 127.095                    | 71.353                     |
| <i>P</i> |          | <0.001                     | <0.001                     |

注:与 27~30 分对比,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 21~26 分对比,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

**2.3 分析血清 AchE、sOX40L 水平与 MMSE 评分的关系** Pearson 相关分析显示,血清 AchE、sOX40L

水平与 MMSE 评分呈负相关( $r=-0.675$ 、 $-0.598$ ,均  $P<0.001$ ),见图 1、2。

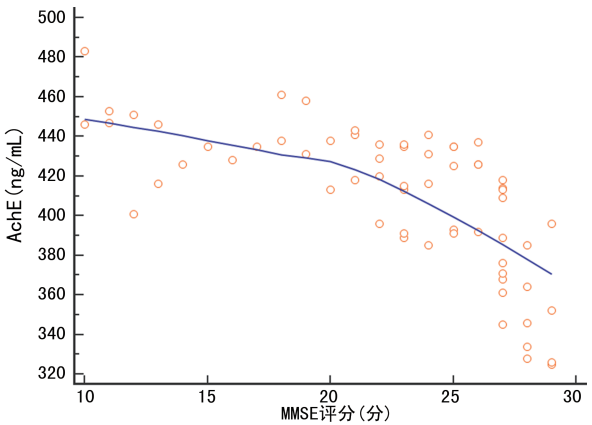


图 1 血清 AchE 水平与 MMSE 评分关系

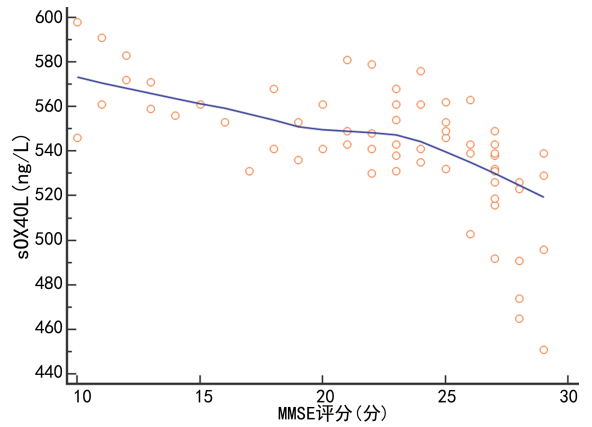


图 2 血清 sOX40L 水平与 MMSE 评分关系

**2.4 认知功能损害的单因素分析** 认知功能稍差组及认知功能不良组患者性别、年龄、最高学历、发病至入院时间对比,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );认知功能稍差组及认知功能不良组患者间确诊时血清白细胞介素 6、C 反应蛋白、AchE、sOX40L 水平及癫痫发作情况对比,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 4。

**2.5 认知功能损害的多因素分析** 将表 4 有意义项目作为自变量,将 MMSE 评分作为因变量纳入多元线性逐步回归分析(赋值:MMSE 评分、白细胞介素 6、C 反应蛋白、AchE、sOX40L 为具体值,“癫痫未发作”=0,“癫痫发作”=1),结果显示,校正白细胞介素 6、C 反应蛋白水平后,AchE、sOX40L 水平及癫痫发作仍是认知功能损害的影响因素( $P<0.05$ )。见表 5。

表 4 认知功能损害的单因素分析

| 因素                | 认知功能不良组( <i>n</i> =18) | 认知功能稍差组( <i>n</i> =45) | $\chi^2/t$ | <i>P</i> |
|-------------------|------------------------|------------------------|------------|----------|
| 性别[ <i>n</i> (%)] |                        |                        | 0.102      | 0.750    |
| 男                 | 10(55.56)              | 23(51.11)              |            |          |
| 女                 | 8(44.44)               | 22(48.89)              |            |          |

续表 4 认知功能损害的单因素分析

| 因素                              | 认知功能不良组( <i>n</i> =18) | 认知功能稍差组( <i>n</i> =45) | $\chi^2/t$ | <i>P</i> |
|---------------------------------|------------------------|------------------------|------------|----------|
| 年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)          | 43.59±5.38             | 41.59±6.01             | 1.228      | 0.224    |
| 最高学历[ <i>n</i> (%)]             |                        |                        | 0.046      | 0.963    |
| 小学及以下                           | 4(22.22)               | 9(20.00)               |            |          |
| 初中及高中                           | 9(50.00)               | 24(53.33)              |            |          |
| 大专及以上                           | 5(27.78)               | 12(26.67)              |            |          |
| 发病至入院时间( $\bar{x}\pm s$ ,d)     | 4.63±0.89              | 4.27±0.72              | 1.674      | 0.099    |
| 白细胞介素 6( $\bar{x}\pm s$ ,pg/mL) | 116.98±31.56           | 98.65±28.74            | 2.224      | 0.030    |
| C 反应蛋白( $\bar{x}\pm s$ ,mg/L)   | 19.35±4.71             | 16.59±3.88             | 2.397      | 0.020    |
| AchE( $\bar{x}\pm s$ ,ng/mL)    | 418.29±35.29           | 387.91±38.44           | 2.898      | 0.005    |
| sOX40L( $\bar{x}\pm s$ ,ng/L)   | 596.35±23.36           | 526.27±21.72           | 11.325     | <0.001   |
| 癫痫发作[ <i>n</i> (%)]             | 6(33.33)               | 2(4.44)                | 7.249      | 0.007    |

表 5 认知功能损害的多因素分析

| 因素      | 偏回归系数  | 标准误   | 标准化回归系数 | <i>t</i> | 95%CI          | <i>P</i> |
|---------|--------|-------|---------|----------|----------------|----------|
| 常量      | 12.541 | —     | —       | —        | —              | —        |
| 白细胞介素 6 | -1.308 | 1.429 | -0.019  | -0.915   | -7.689~1.341   | 0.081    |
| C 反应蛋白  | -0.914 | 1.091 | -0.020  | -0.838   | -9.413~2.584   | 0.172    |
| AchE    | -3.536 | 0.802 | -0.008  | -4.783   | -8.641~-1.319  | <0.001   |
| sOX40L  | -4.019 | 0.561 | -0.013  | -6.291   | -7.056~-1.807  | <0.001   |
| 癫痫发作    | -3.126 | 0.892 | -0.013  | -3.956   | -11.251~-2.661 | 0.009    |

注:—表示无数据。

3 讨 论

HSE 是中枢神经系统常见感染性疾病,占全部脑炎的 5%~20%,病毒性脑炎的 20%~68%<sup>[8]</sup>。尽管随着阿昔洛韦等抗病毒药物的广泛应用,HSE 患者病死率得到显著控制,但中枢神经组织受病毒侵袭及病理生理效应影响出现不同程度损伤可致患者认知功能损害。本研究结果发现,HSE 患者中出现认知功能损害占比接近 71%,与相关研究近似<sup>[9]</sup>。因此,临床急需加强 HSE 患者预后相关影响因素研究,积极完善治疗方案,确保患者能最大化获益。

sOX40L 是机体免疫应答系统协同刺激分子家族主要成员之一,其主要参与 T 细胞活化、增殖、迁移等过程。有研究证实,sOX40L 在炎性浸润部位 T 细胞中表达明显升高,而在非炎性部位几乎无表达<sup>[10]</sup>。本研究对 HSE 患者外周血检测发现,HSE 患者 sOX40L 水平较健康人明显升高(*P*<0.05)。分析原因可能是,sOX40L 在启动 T 细胞免疫效应后发挥正性调控作用,以维持并延续免疫应答,在 HSV 持续复制情况下,随 T 细胞大量生成及凋亡可释放 sOX40L 入血<sup>[11]</sup>。这提示血清 sOX40L 水平升高可能与 HSE 发生、发展有关。但也有研究对 30 例病毒性脑炎患儿血清 sOX40L 水平检测,并未见其水平明显升高<sup>[12]</sup>。本研究结论与此不符,可能与病例选取范围及样本量不同有关。本研究结果还发现,随 MMSE 评

分降低,血清 sOX40L 水平呈升高趋势,这主要因为 HSE 发生、发展除与 HSV 对机体直接侵袭行为有关外,炎性细胞因子所诱发的炎性反应亦在其中发挥重要作用。RODRÍGUEZ 等<sup>[13]</sup>研究显示,机体受病毒侵袭后免疫功能异常可激活变态反应;同时病毒感染后,免疫系统对中枢神经系统的免疫性损害程度甚至超过病毒对机体的直接侵犯,而 sOX40L 过表达可致免疫防御过度,加重 HSE 患者认知功能损害。

胆碱能系统分布整个中枢神经系统,参与神经传递及氧化应激、免疫反应调节等多个生理过程。目前临床已证实,抗胆碱能药物可通过减轻氧化应激及延缓细胞凋亡而降低脑梗死后痴呆的发生风险<sup>[14]</sup>。AchE 是胆碱能系统重要调节物质,其主要功能是终止神经递质作用于突触后膜,参与生物体内神经信号传递过程。一项基础实验证实,学习记忆障碍小鼠血清中 AchE 水平明显升高,随治疗进行,血清 AchE 水平降低<sup>[15]</sup>。本研究结果显示,观察组血清 AchE 水平高于对照组(*P*<0.05),且血清 AchE 水平越高的患者,认知功能损害越严重。分析此机制可能是 AchE 可作为一种特异性神经分泌蛋白,调节神经元增殖及突起长出,而 HSE 发病后随 HSV 复制及机体免疫异常激活,中枢神经细胞损伤加剧,AchE 代偿性生成以促进损伤组织修复,但其主要功能是降解乙酰胆碱,终止神经递质传导过程,当其过度生成时可直接造成

胆碱能神经末梢所释放的乙酰胆碱被破坏,血清 AchE 水平越高,可能提示神经功能损伤越严重,同时可加剧神经传导障碍,影响认知功能<sup>[16]</sup>。因此,血清 AchE 水平或可为临床早期 HSE 患者预后提供参考。但还有研究指出,中枢神经系统病毒感染病情转归是多因素参与的结果,炎症反应、并发其他神经系统疾病等均与 HSE 患者预后发生认知功能障碍有关<sup>[17]</sup>。本研究采用多元线性逐步回归校正白细胞介素 6、C 反应蛋白水平后发现, AchE、sOX40L、癫痫发作与 MMSE 评分有关( $P < 0.05$ ),说明 AchE、sOX40L、癫痫发作是 HSE 患者发生认知功能损害的主要因素。但不难看出癫痫发作仍无法直观性评价患者认知情况,且患者认知功能受众多因素影响,而血清 AchE、sOX40L 水平变化涉及免疫损害、神经传导等过程,或可满足对认知功能评估的需求,为临床完善相关诊疗机制提供参考。本研究不足之处在于,样本量较小, HSE 患者血清 AchE、sOX40L 所测结果为病情稳定期数据,而 HSE 确诊时数据是否可作为此类患者预后预测的指标,仍需后期继续探讨。

综上所述,血清 AchE、sOX40L 水平升高是 HSE 患者认知功能损害的相关因素,可能为临床完善相关预警机制提供参考。

## 参考文献

- [1] BIBERT S,PIRET J,QUINODOZ M,et al. Herpes simplex encephalitis in adult patients with MASP-2 deficiency[J]. PLoS Pathog,2019,15(12):e1008168.
- [2] 王团结,肖爱菊,吴湘涛,等. 头颅 MRI、CT 在诊断小儿病毒性脑炎中的应用价值[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志,2020,18(5):72-74.
- [3] 周彬彬,张慧敏,朱文烽,等. 多奈哌齐未能改善 APP/PS1-AD 转基因小鼠学习记忆功能的机制研究[J]. 浙江医学,2020,42(10):1018-1021.
- [4] 谭雪,高莉,任佳,等. 类叶升麻苷对东莨菪碱致小鼠学习记忆障碍的改善作用[J]. 中国新药杂志,2018,27(23):2812-2818.
- [5] 王维钊,朱沁玲,向晓星,等. 自身免疫性肝炎、原发性胆汁性胆管炎及其重叠综合征患者外周血 OX40/OX40L 的表达及意义[J]. 临床肝胆病杂志,2020,36(12):2740-2745.
- [6] MASUDA H,MORI M,UMEHARA K,et al. Soluble CD40 ligand disrupts the blood-brain barrier and exacerbates inflammation in experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. J Neuroimmunol,2018,316(1):117-120.
- [7] 郭丽冰,吴伟博,吴嘉颖,等. 自身免疫性脑炎患者认知及精神障碍现状调查及预后分析[J]. 国际精神病学杂志,2019,46(4):680-682.
- [8] 魏亚梅,蔡亚男,刘世友,等. 2018—2019 年河北省病毒性脑炎流行特征分析[J]. 国际病毒学杂志,2020,27(5):390-393.
- [9] 肖湘芝,常履华. 单纯疱疹病毒性脑炎和患者的认知功能障碍[J]. 临床医学,2013,33(12):105-107.
- [10] 张陆陆,刘翠平,方琪,等. 共刺激分子 OX40 在急性脑梗死患者外周血调节性 T 细胞上的表达及其临床意义[J]. 中华神经医学杂志,2021,20(1):23-28.
- [11] 李莹莹,米执中,孙明,等. OX40L 通过增殖滤泡辅助性 T 细胞促进 H7N9 全病毒灭活疫苗诱导的抗体反应[J]. 中华微生物学和免疫学杂志,2021,41(1):62-68.
- [12] 贾天明,刘苗苗,杜开先,等. 共刺激分子 OX40/OX40L 和 IL-17 在病毒性脑炎中的表达[J]. 国际儿科学杂志,2017,44(5):358-359.
- [13] RODRÍGUEZ P M,SÁNCHEZ-APARICIO M T,MA RTÍNEZ-SALAS E,et al. Innate immune sensor LGP2 is cleaved by the leader protease of foot-and-mouth disease virus[J]. PLoS Pathog,2018,14(6):e1007135.
- [14] 黎凯锋,张亮,廖彬,等. 卒中后痴呆患者血清胆碱酯酶水平的表达及其临床意义[J]. 中风与神经疾病杂志,2020,37(7):589-593.
- [15] 于蕾,贺晓丽. SZY 改善氧化应激致认知障碍的作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2019,33(10):874-875.
- [16] 赵建新,金馨,黄俊杰,等. AChE 在小鼠皮肤切创愈合过程中的时序性表达及分布[J]. 法医学杂志,2019,35(2):143-148.
- [17] 曲慧. 小儿急性中枢神经系统病毒感染临床特征及影响预后的相关因素分析[J]. 陕西医学杂志,2017,46(1):17-19.

(收稿日期:2021-09-29 修回日期:2022-05-21)

(上接第 1988 页)

- [28] YANG Y,GAO P,SONG Y,et al. The prognostic nutritional index is a predictive indicator of prognosis and postoperative complications in gastric cancer: a meta-analysis[J]. Europ J Surg Oncol,2016,42(8):1176-1182.
- [29] CUI J F,CHEN S Z,BO Q Y,et al. Preoperative prognostic nutritional index and nomogram predicting recurrence-free survival in patients with primary non-muscle-invasive bladder cancer without carcinoma in situ[J]. OncoTargets Ther,2017,10(10):5541-5550.
- [30] HARAGA J,NAKAMURA K,OMICHI C,et al. Pre-

treatment prognostic nutritional index is a significant predictor of prognosis in patients with cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy[J]. Mol Clin Oncol,2016,5(5):567-574.

- [31] ZHOU X W,DONG H,YANG Y,et al. Significance of the prognostic nutritional index in patients with glioblastoma: a retrospective study[J]. Clin Neurol Neurosurg,2016,151:86-91.

(收稿日期:2022-01-03 修回日期:2022-05-27)