·论　著·

外周血 Hcy、CD28、CD152 水平对儿童中枢神经系统血管炎的诊断及预后评估中的价值*

门欣怡[1]，王　蕾[1]，季　辉[2]，王秀霞[1]，田晓瑜[1]，张祥建[2△]
河北医科大学第二医院：1. 儿科；2. 神经内科，河北石家庄 050000

摘　要：目的　探讨外周血同型半胱氨酸（Hcy）、CD28、CD152 水平对儿童中枢神经系统血管炎（CNSV）的诊断及预后评估中的应用价值，为早期诊断及预后预测提供参考。**方法**　选取 2019 年 1 月至 2022 年 1 月该院 60 例 CNSV 患儿作为观察组，观察组予以免疫治疗，治疗 6 个月。另选取同期体检健康者 60 例作为对照组。检测观察组入院时、对照组体检时外周血指标水平及观察组治疗 1 个月、3 个月及 6 个月后外周血指标水平，分析其对儿童 CNSV 的诊断价值及复发的影响因素，并分析外周血 Hcy 与 CD28、CD152 交互效应对儿童 CNSV 复发的影响。**结果**　入组后观察组外周血 Hcy、CD28、CD152 水平均高于对照组，联合诊断儿童 CNSV 的曲线下面积为 0.912，较单独指标高，差异有统计学意义（$P<0.05$）；复发患儿疾病分期为活动期比例及治疗 6 个月后外周血 Hcy、CD28、CD152 水平均高于未复发患儿，差异有统计学意义（$P<0.05$）；疾病分期、治疗 6 个月后外周血 Hcy、CD28、CD152 均为儿童 CNSV 复发的独立危险因素（$P<0.05$）；治疗 6 个月后 Hcy 与 CD28、Hcy 与 CD152 间无相乘交互效应（$P>0.05$）；治疗 6 个月后 Hcy 与 CD28、治疗 6 个月后 Hcy 与 CD152 同时暴露时复发风险分别是非暴露的 6.535、6.171 倍。**结论**　外周血 Hcy、CD28、CD152 对儿童 CNSV 有较高诊断价值，且均为复发的独立危险因素，治疗 6 个月后 Hcy 与 CD28、Hcy 与 CD152 同时暴露可增加儿童 CNSV 复发的危险性，存在相加交互效应。

关键词：中枢神经系统血管炎；　同型半胱氨酸；　CD28；　CD152；　交互效应
DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2023.22.003　　**中图法分类号：**R743
文章编号：1673-4130(2023)22-2700-06　　**文献标志码：**A

The value of peripheral blood Hcy, CD28 and CD152 levels in the diagnosis and prognostic assessment of central nervous system vasculitis in children*

MEN Xinyi[1], *WANG Lei*[1], *JI Hui*[2], *WANG Xiuxia*[1], *TIAN Xiaoyu*[1], *ZHANG Xiangjian*[2△]
1. *Department of Pediatrics*; 2. *Department of Neurology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei* 050000, *China*

Abstract: Objective　To investigate the application value of peripheral blood homocysteine (Hcy), CD28, CD152 levels in the diagnosis and prognosis of children with central nervous system vasculitis (CNSV), and to provide reference for early diagnosis and prognosis prediction. **Methods**　Sixty cases of children with CNSV in the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang from January 2019 to January 2022 were selected as the observation group, and another 60 cases of healthy physical examination patients in the same period were selected as the control group, and the observation group was given immunotherapy and treated for 6 months. The peripheral blood index levels at the time of admission of the observation group, at the time of physical examination of the control group and the peripheral blood index levels at 1 month, 3 months and 6 months of treatment of the observation group were tested to analyse their diagnostic value and the factors affecting the recurrence of CNSV in children, and to analyse the effect of the interaction of peripheral blood Hcy with CD28 and CD152 on the recurrence of CNSV in children. **Results**　The levels of peripheral blood Hcy, CD28 and CD152 were higher in the observation group than in the control group after enrolment, and the area under curve for the combined diagnosis of CNSV in children was 0.912, which was higher than the index alone, and the difference was statistically significant. ($P<0.05$); The proportion of patients with recurrence with active stage and the levels of Hcy, CD28 and CD152 in peripheral blood after 6 months of treatment were higher than those without recurrence, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Disease stage,

* **基金项目：**河北省卫生厅项目（20180294）。
作者简介：门欣怡，女，主治医师，主要从事儿科神经方面的研究。　△ **通信作者**，E-mail：qgt8iss@163.com。

peripheral blood Hcy, CD28, CD152 after 6 months of treatment were independent risk factors for CNSV recurrence in children ($P<0.05$). After 6 months of treatment, Hcy and CD28 and Hcy and CD152 had no multiplicative interaction effect ($P>0.05$). The recurrence risk of Hcy and CD28 and Hcy and CD152 at the same time after 6 months of treatment was 6.535 times and 6.171 times of non-exposure, respectively. **Conclusion** Peripheral blood Hcy, CD28 and CD152 have high diagnostic value for pediatric CNSV, and they are all independent risk factors for relapse. After 6 months of treatment, simultaneous exposure of Hcy and CD28 and Hcy and CD152 can increase the risk of pediatric CNSV recurrence, and there is a summative interaction.

Key words: central nervous system vasculitis;　homocysteine;　CD28;　CD152;　interaction

中枢神经系统血管炎(CNSV)是一种中枢神经系统炎性疾病，累及小血管、软脑膜，主要表现为头痛、失语、视力障碍、认知功能障碍等神经功能缺损症状，严重威胁患儿的健康发育[1-3]。CNSV 发病原因尚不明确，临床认为可能与病毒感染或自身免疫有关[4]。同型半胱氨酸(Hcy)与多种免疫相关性疾病、炎症反应、神经退行性病变有关，可产生氧自由基，诱导脂质过氧化、活性氧簇级联，损伤大脑血管内皮功能[5-6]。Hcy 是脑血管疾病病情及预后评估的常用指标，对脑神经、脑血管损伤特异性较高[7]。有研究表明，T 淋巴细胞的活化、增殖在机体免疫防御机制中具有重要作用，CD28 与 CD152 表达于 T 淋巴细胞表面，是机体免疫防御启动阶段所必需的协同刺激信号分子[8]。而临床尚缺乏 CD28、CD152 与 CNSV 关系的相关研究。本研究分析外周血 Hcy、CD28、CD152 水平对儿童 CNSV 的诊断及预后评估中的应用价值，旨在为该疾病早期诊断及预后预测提供准确可靠的临床指标。现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选取 2019 年 1 月至 2022 年 1 月本院 60 例 CNSV 患儿作为观察组，其中男 35 例，女 25 例，年龄 2～13 岁，平均(6.71±2.19)岁，体质量 13～31 kg，平均(22.03±4.38)kg。另选取同期体检健康者 60 例作为对照组，观察组男 37 例，女 23 例，年龄 2～12 岁，平均(6.48±2.23)岁，体质量 13～32 kg，平均(21.85±4.17)kg。两组性别、年龄、体质量比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。观察组病程 3～19 个月，平均(10.97±3.82)个月；原发性 CNSV 4 例，继发性 CNSV 56 例；首发症状：头痛 38 例，肢体无力 16 例，言语不清 6 例；疾病分期：活动期 18 例，非活动期 42 例。纳入标准：(1)经病理诊断确诊为 CNSV；(2)近期无免疫抑制剂用药史；(3)依从性较好，可配合完成本研究。排除标准：(1)伴有先天性心脏病；(2)存在重要脏器病变；(3)存在血液系统疾病；(4)伴有急性感染；(5)存在过敏反应。本研究获得本院伦理委员会研究通过，获得患儿家属签字同意。

1.2　方法

1.2.1　治疗方案　给予泼尼松(河北常山生化药业股份有限公司，批号：H13022946)口服 1 mg/(kg·d)，急性发病者可给予甲泼尼龙(南光化学制药股份有限公司，批号：HC20150042)，1 000 mg/d，3～5 d。若用药有反应，泼尼松缓慢减量；若用药无反应或反应差，与家属商议后给予环磷酰胺(广州白云山光华制药股份有限公司，批号：H44020383)或吗替麦考酚酯(昆明贝克诺顿制药有限公司，批号：H20130024)治疗。治疗 6 个月，治疗结束后统计 6 个月随访期间的复发情况，对再次出现头痛、视力障碍、认知障碍等神经功能缺损症状、体征患儿进行临床及影像学诊断确诊。

1.2.2　外周血 Hcy、CD28、CD152 检测　入组后第 2 天采集患儿 3 mL 空腹静脉血，采用流式细胞仪[厂家：艾森生物(杭州)有限公司，型号：NovoCyte D1040]检测外周血 CD28、CD152 水平，采用全自动生化分析仪(德国西门子公司，型号：ADVI-A2400)检测外周血 Hcy 水平。

1.3　观察指标　(1)比较两组外周血 Hcy、CD28、CD152 水平。(2)分析外周血 Hcy、CD28、CD152 对儿童 CNSV 的诊断价值。(3)比较复发与未复发患儿临床资料及治疗期间外周血 Hcy、CD28、CD152 水平。(4)分析儿童 CNSV 复发的影响因素。(5)分析外周血 Hcy 与 CD28、CD152 交互效应对儿童 CNSV 复发的影响。

1.4　统计学处理　采用 SPSS23.0 统计学软件进行数据分析，计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，组间比较采用 t 检验，计数资料以例数或百分率表示，组间比较采用 χ^2 检验，采用受试者工作特征(ROC)曲线分析外周血 Hcy、CD28、CD152 对儿童 CNSV 的诊断价值；采用多因素 Logistic 回归分析儿童 CNSV 复发影响因素；建立相乘和相加交互效应分析外周血 Hcy 与 CD28、CD152 交互效应对儿童 CNSV 复发的影响；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　两组外周血 Hcy、CD28、CD152 水平比较　观察组外周血 Hcy、CD28、CD152 水平均高于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2　外周血 Hcy、CD28、CD152 对儿童 CNSV 的诊断价值　以观察组为阳性，对照组为阴性，绘制 ROC 曲线分析可知，外周血 Hcy、CD28、CD152 诊断儿童 CNSV 的曲线下面积(AUC)分别为 0.782、0.786、0.708，选择外周血 Hcy、CD28、CD152 为模型参数，

建立三项指标联合诊断的 Logistic 模型，使数据集得到相应标签的概率最大，结果显示，外周血 Hcy、CD28、CD152 联合诊断的 AUC 为 0.912，进一步对各诊断方案诊断价值比较显示，外周血 Hcy、CD28、CD152 联合诊断儿童 CNSV 的 AUC 明显较单独指标高（$P<0.05$）。见图 1，表 2、3。

表 1　两组外周血 Hcy、CD28、CD152 水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	Hcy（μmol/L）	CD28（%）	CD152（%）
观察组	60	21.74±5.63	73.56±13.63	7.92±2.27
对照组	60	8.89±2.47	50.52±8.13	3.80±1.21
t		16.190	11.245	12.406
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.3　复发与未复发患儿临床资料及治疗期间外周血 Hcy、CD28、CD152 水平比较　复发与未复发患儿性别、年龄、病程、体质量、首发症状、疾病类型及治疗前、治疗 1 个月、3 个月外周血 Hcy、CD28、CD152 水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；复发患儿疾病分期为活动期比例及治疗 6 个月后外周血 Hcy、CD28、CD152 水平均高于未复发患儿，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表 4。

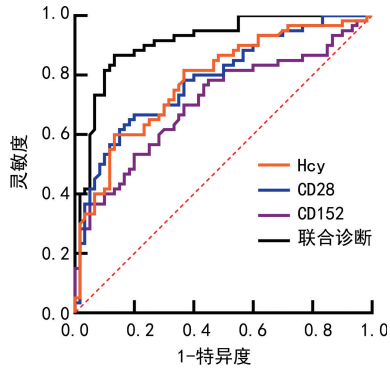


图 1　外周血 Hcy、CD28、CD152 诊断儿童 CNSV 的 ROC 曲线

表 2　外周血 Hcy、CD28、CD152 对儿童 CNSV 的诊断价值

指标	AUC	95%*CI*	最佳截断值	灵敏度（%）	特异度（%）	*P*
Hcy	0.782	0.698～0.852	21.08 μmol/L	60.00	86.67	<0.001
CD28	0.786	0.701～0.855	72.09%	66.67	80.00	<0.001
CD152	0.708	0.618～0.788	6.32%	78.33	55.00	<0.001
联合诊断	0.912	0.846～0.956	—	86.67	89.61	<0.001

注：—表示无数据。

表 3　外周血 Hcy、CD28、CD152 联合诊断与单一诊断价值比较

诊断方案	面积之差	标准误差	*Z* 统计	95%*CI*	*P*
联合诊断 *vs*. Hcy	0.130	0.044	2.926	0.043～0.217	0.003
联合诊断 *vs*. CD28	0.126	0.048	2.626	0.032～0.221	0.009
联合诊断 *vs*. CD152	0.204	0.057	3.583	0.092～0.315	<0.001

表 4　复发与未复发患儿临床资料及治疗期间外周血 Hcy、CD28、CD152 水平比较[n（%）或 $\bar{x}\pm s$]

项目	复发（n=14）	未复发（n=46）	t/χ^2	*P*
性别			0.053	0.818
男	9(64.29)	28(60.87)		
女	5(35.71)	18(39.13)		
年龄（岁）	6.52±2.01	6.47±1.95	0.083	0.934
病程（个月）	11.24±3.69	10.89±3.12	0.352	0.726
体质量（kg）	21.43±3.85	21.98±4.02	0.453	0.653
首发症状			0.177	0.981
头痛	9(64.29)	29(63.04)		
肢体无力	4(28.57)	12(26.09)		
言语不清	1(7.14)	5(10.87)		
疾病类型			0.281	0.596
原发性	1(7.14)	3(6.52)		
继发性	13(92.86)	43(93.48)		
疾病分期			4.831	0.028
活动期	8(57.14)	10(21.74)		
非活动期	6(42.86)	36(78.26)		

续表 4　复发与未复发患儿临床资料及治疗期间外周血 Hcy、CD28、CD152 水平比较[n（%）或 $\bar{x}\pm s$]

项目	复发（n=14）	未复发（n=46）	t/χ^2	*P*
周血指标				
Hcy（μmol/L）				
治疗前	22.06±5.41	21.64±5.09	0.267	0.791
治疗 1 个月	19.32±5.24	18.78±5.15	0.342	0.734
治疗 3 个月	17.25±5.58	15.31±5.02	1.234	0.222
治疗 6 个月	15.47±3.06	9.12±2.08	8.907	<0.001
CD28（%）				
治疗前	74.48±13.25	73.28±14.99	0.269	0.789
治疗 1 个月	70.13±10.16	68.25±9.88	0.619	0.538
治疗 3 个月	66.82±8.27	64.37±8.14	0.983	0.330
治疗 6 个月	65.47±8.78	60.12±7.03	2.350	0.022
CD152（%）				
治疗前	8.01±2.14	7.89±2.30	0.174	0.863
治疗 1 个月	6.12±1.89	5.87±1.54	0.504	0.616
治疗 3 个月	5.27±1.19	5.06±1.02	0.619	0.519
治疗 6 个月	5.03±1.20	4.12±0.98	2.885	0.006

2.4　儿童 CNSV 复发影响因素的 Logistic 回归分析　以儿童 CNSV 复发与否为因变量(未复发=0,复发=1),单因素分析筛选出的 4 个 $P<0.05$ 的变量作为自变量(赋值见表 5),进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,疾病分期、治疗 6 个月外周血 Hcy、CD28、CD152 均为儿童 CNSV 复发的独立危险因素($P<0.05$)。见表 6。

表 5　Logistic 回归分析变量赋值量表

变量	赋值
疾病分期	非活动期=0,活动期=1
外周血指标	
治疗 6 个月 Hcy	连续变量,按照实际值
治疗 6 个月 CD28	连续变量,按照实际值
治疗 6 个月 CD152	连续变量,按照实际值

2.5　外周血 Hcy 与 CD28、CD152 交互效应对儿童 CNSV 复发的影响

2.5.1　外周血 Hcy 与 CD28、CD152 对儿童 CNSV 复发的相乘交互效应　以儿童 CNSV 复发为因变量,将治疗 6 个月外周血 Hcy、CD28、CD152 及 Hcy 与 CD28 乘积、Hcy 与 CD152 乘积作为自变量纳入 Logistic 回归方程,构建模型 1、模型 2。校正混杂因素后发现,治疗 6 个月外周血 Hcy 与 CD28、CD152 均对儿童 CNSV 复发有影响($P<0.05$);治疗 6 个月 Hcy 与 CD28、Hcy 与 CD152 间并无相乘交互效应,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 7。

2.5.2　外周血 Hcy 与 CD28、CD152 对儿童 CNSV 复发的相加交互效应　以治疗 6 个月外周血 Hcy≥平均值、CD28≥平均值、CD152≥平均值为暴露,反之为非暴露。治疗 6 个月 Hcy 与 CD28 同时暴露时复发风险是非暴露的 6.535 倍,治疗 6 个月 Hcy 与 CD152 同时暴露时复发风险是非暴露的 6.171 倍。见表 8。

表 6　儿童 CNSV 复发影响因素的 Logistic 回归分析

变量	β	SE	$Wald\ \chi^2$	OR	95%CI	P
疾病分期	1.795	0.474	14.344	6.021	1.274～28.451	<0.001
外周血指标						
治疗 6 个月 Hcy	1.976	0.491	16.204	7.217	1.306～29.885	<0.001
治疗 6 个月 CD28	2.182	0.402	29.465	8.865	2.228～35.274	<0.001
治疗 6 个月 CD152	2.225	0.409	29.602	9.256	2.214～38.697	<0.001

表 7　相乘交互效应

自变量	模型 1		模型 2	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
治疗 6 个月 Hcy	7.217(1.306～29.885)	<0.001	2.740(1.429～5.255)	<0.001
治疗 6 个月 CD28	8.865(2.228～35.274)	<0.001	2.210(1.147～4.257)	<0.001
治疗 6 个月 CD152	9.256(2.214～38.697)	<0.001	2.298(1.079～8.894)	<0.001
Hcy 与 CD28 乘积	2.040(0.794～5.241)	>0.050	1.073(0.564～2.041)	>0.050
Hcy 与 CD152 乘积	2.003(0.804～4.988)	>0.050	1.044(0.576～1.894)	>0.050

注:模型 1 未调整其他变量;模型 2 调整疾病分期。

表 8　相加交互效应

交互项	复发(n=14)	未复发(n=46)	模型 1		模型 2	
			OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
高 Hcy/高 CD28(n)						
−/−	1	20	1.000		1.000	
−/+	2	15	8.865(2.228～35.274)	<0.001	2.210(1.147～4.257)	<0.001
+/−	4	7	7.217(1.306～29.885)	<0.001	2.740(1.429～5.255)	<0.001
+/+	7	4	20.549(8.376～50.415)	<0.001	6.535(2.529～16.887)	<0.001
高 Hcy/高 CD152(n)						
−/−	2	19	1.000		1.000	
−/+	2	14	9.256(2.214～38.697)	<0.001	2.298(1.079～8.894)	<0.001
+/−	4	10	7.217(1.306～29.885)	<0.001	2.740(1.429～5.255)	<0.001
+/+	6	3	22.079(8.147～59.836)	<0.001	6.171(3.125～12.185)	<0.001

注:模型 1 未调整其他变量;模型 2 调整疾病分期。

3 讨 论

儿童 CNSV 常常为急性或隐匿起病，多累及动脉及小动脉，主要以中枢神经系统血管非肉芽肿性、淋巴细胞性炎症为特征，且易复发[9]。CNSV 通常可表现为头痛、脑神经功能障碍、癫痫发作、认知功能降低等神经功能缺陷；相比于成年人，儿童 CNSV 更多表现为发热、癫痫、头痛及嗜睡[10]。以发病机制分类，儿童 CNSV 主要包括免疫介导性、感染性，T 淋巴细胞在机体免疫防御、炎症反应机制中扮演重要角色，因此对 CNSV 患儿免疫细胞活化、增殖的研究意义重大[11-12]。

本研究显示 CNSV 患儿外周血 CD28、CD152 水平异常升高，且治疗 6 个月复发患儿 T 淋巴细胞协同刺激分子 CD152、CD28 水平均高于未复发患儿。经分析，CNSV 复发过程中机体在抗原作用下为维持内环境稳定，激活了细胞免疫，将 T 淋巴细胞活化、增殖为效应细胞，而效应细胞需双信号作用协同刺激，因而 CD152、CD28 作为 T 淋巴细胞协同刺激信号分子出现顺应性升高[13]。提示 CD152、CD28 参与患儿的 CNSV 复发，监测二者水平能在一定程度上评估 CNSV 患儿机体免疫功能及复发风险。ZHANG 等[14]学者研究中血管及大血管血管炎中致病性 T 细胞代谢，结果表明 CD28 刺激提供了中、大血管血管炎中致病效应中所需的代谢信号，阻断 CD28 信号传导对疾病有一定靶向治疗作用。CD152 能诱导 Th1 反应，对早期 T 细胞活化及 CD28 介导的 Th2 反应发挥抑制作用，进而稳定免疫耐受性，维持机体内环境稳态[15-17]。本研究结果表明疾病处于活动期、治疗 6 个月外周血 CD28、CD152 异常表达是 CNSV 患儿复发的独立危险因素；其主要原因可能在于 CD152 是表达于 T 杀伤细胞表面的跨膜糖蛋白，可结合抗原提呈细胞表面的协同刺激分子，传递 T 细胞活化信号，可发挥负调节作用。CD28 作为 T 细胞辅助分子，可控制免疫性疾病的 T 细胞发育[18]。CD152、CD28 对协同刺激信号具有正负调节功能，可促进细胞因子产生及 T 淋巴细胞生长分化[19]。因而，CNSV 患儿 CD152、CD28 等协同刺激分子表达异常，可能是介导免疫抑制的关键，影响儿童 CNSV 复发。

Hcy 是蛋氨酸代谢产物，是一种新型炎症参数[20]。近年多项报道表明，Hcy 与多种神经系统疾病有关。贾燕华等[21]研究中指出 Hcy 与血管源性轻度认知功能障碍有关，可发挥早期预测作用；王玉明[22]报道显示，高 Hcy 水平可能促发中枢神经系统特发性炎性脱髓鞘疾病。本研究结果表明，观察组外周血 Hcy 水平均高于对照组，治疗 6 个月复发患儿外周血 Hcy 水平高于未复发患儿，是诊断 CNSV 发病及复发的重要影响因素。其机制可能为 Hcy 大量表达发生氧化，产生自由基及 Hcy 硫化物，对神经组织产生细胞毒性作用；同时可激活代谢型谷氨酸受体，传递谷氨酸能递质，损伤血管内皮细胞，诱导神经细胞氧化应激与凋亡[23-24]。本研究尝试分析儿童 CNSV 外周血 Hcy、CD28、CD152 水平状况，联合检测结果显示，三项指标联合诊断儿童 CNSV 的 AUC 为 0.912，具有较高诊断价值，且均为治疗后复发的独立危险因素。交互效应可分析与疾病发生机制有关的因素间客观存在的交互效应关系，由于临床关于 CD28、CD152 与 CNSV 的关系尚未明确，本研究进一步分析外周血 Hcy、CD28、CD152 交互效应对儿童 CNSV 复发的影响，发现 Hcy 与 CD28、Hcy 与 CD152 间无相乘交互效应，而 Hcy 与 CD28、Hcy 与 CD152 存在相加交互效应，即 Hcy 与 CD28 同时升高，或 Hcy 与 CD152 同时升高患儿的复发风险高于二者单独作用之和，同时暴露时 CNSV 复发风险分别是非暴露的 6.535 倍、6.171 倍，可见外周血 Hcy、CD28、CD152 有望成为儿童 CNSV 早期诊断及复发预测的可靠临床指标。

综上所述，外周血 Hcy、CD28、CD152 联合诊断儿童 CNSV 的价值较高，且均为儿童 CNSV 复发的独立危险因素，治疗 6 个月 Hcy 与 CD28、Hcy 与 CD152 之间无相乘交互效应，但存在相加交互效应，同时暴露可增加儿童 CNSV 复发风险。

参考文献

[1] CABREIRA V, DIAS L, FERNANDES B, et al. Tocilizumab for severe refractory primary central nervous system vasculitis: a center experience[J]. Acta Neurol Scand, 2022, 145(4): 479-483.

[2] TAKESHITA Y. Primary central nervous system vasculitis[J]. Brain Nerve, 2021, 73(5): 511-515.

[3] NISHIDA H, KUMADA S, KOMORI T, et al. IVIG in childhood primary angiitis of the central nervous system: a case report[J]. Brain Dev, 2020, 42(9): 675-679.

[4] 杨丽芬，尹飞. 分子时代下儿童中枢神经系统免疫性疾病的精准诊治[J]. 中国医师杂志，2022，24(10)：1441-1444.

[5] HERMANN A, SITDIKOVA G. Homocysteine: biochemistry, molecular biology and role in disease[J]. Biomolecules, 2021, 11(5): 737.

[6] 孙萌，王鑫，周冉，等. 抗癫痫药物联合维生素 B_(12)、叶酸治疗儿童癫痫的疗效及对血清同型半胱氨酸、血氨水平的影响[J]. 儿科药学杂志，2022，28(4)：32-37.

[7] WYSE A T S, BOBERMIN L D, DOS SANTOS T M, et al. Homocysteine and gliotoxicity[J]. Neurotox Res, 2021, 39(3): 966-974.

[8] CARVAJAL ALEGRIA G, CORNEC D, SARAUX A, et al. Abatacept promotes regulatory B cell functions, enhancing their ability to reduce the th1 response in rheumatoid arthritis patients through the production of IL-10 and TGF-β[J]. J Immunol, 2021, 207(2): 470-482.

[9] CHIU M, DATTA A. Childhood small vessel primary angiitis of the central nervous system: a treatable cause of

super-refractory status epilepticus[J]. J Child Neurol, 2020, 35(1): 31-36.
[10] BEELEN J, BENSELER S M, DROPOL A, et al. Strategies for treatment of childhood primary angiitis of the central nervous system[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2019, 6(4): 567.
[11] ABDELRAZEK M A, HILLIS J M, GUO Y, et al. Unilateral relapsing primary angiitis of the cns: an entity suggesting differences in the immune response between the cerebral hemispheres[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2021, 8(2): 936.
[12] 侯晓钰, 杨娉婷. 系统性血管炎神经系统受累[J]. 中国实用内科杂志, 2020, 40(4): 279-281.
[13] ARRA A, PECH M, FU H, et al. Immune-checkpoint blockade of CTLA-4 (CD152) in antigen-specific human T-cell responses differs profoundly between neonates, children, and adults[J]. Oncoimmunology, 2021, 10(1): 1938475.
[14] ZHANG H, WATANABE R, BERRY G J, et al. CD28 signaling controls metabolic fitness of pathogenic t cells in medium and large vessel vasculitis[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(14): 1811-1823.
[15] LIU H, LEI W, ZHANG C, et al. CD19-specific CAR T cells that express a PD-1/CD28 chimeric switch-receptor are effective in patients with PD-L1-positive B-cell lymphoma[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(2): 473-484.
[16] BEYERSDORF N, KERKAU T. CD28-Kostimulation und Checkpointblockade in T-Zellen CD28 costimulation and checkpoint inhibition in T cells[J]. Internist (Berl), 2020, 61(7): 652-659.
[17] CAO S, ZHENG L. Impacts of CD152 polymorphisms on cervical cancer susceptibility[J]. Pathol Res Pract, 2020, 216(8): 152918.
[18] DURAISWAMY J, TURRINI R, MINASYAN A, et al. Myeloid antigen-presenting cell niches sustain antitumor T cells and license PD-1 blockade via CD28 costimulation [J]. Cancer Cell, 2021, 39(12): 1623-1642.
[19] MAES M, NANI J V, NOTO C, et al. Impairments in peripheral blood T effector and T regulatory lymphocytes in bipolar disorder are associated with staging of illness and anti-cytomegalovirus IgG levels[J]. Mol Neurobiol, 2021, 58(1): 229-242.
[20] LUZZI S, CHERUBINI V, FALSETTI L, et al. Homocysteine, cognitive functions, and degenerative dementias: state of the art[J]. Biomedicines, 2022, 10(11): 2741.
[21] 贾燕华, 于红梅. 超敏 C-反应蛋白、同型半胱氨酸、神经电生理变化与血管源性轻度认知功能障碍相关性研究[J]. 临床军医杂志, 2021, 49(7): 797-798.
[22] 王玉明. 中枢神经系统特发性炎性脱髓鞘疾病患者血清尿酸、同型半胱氨酸水平及其临床意义[J]. 广西医学, 2020, 42(3): 302-304.
[23] TAWFIK A, ELSHERBINY N M, ZAIDI Y, et al. Homocysteine and age-related central nervous system diseases: role of inflammation[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(12): 6259.
[24] SMITH A D, REFSUM H. Homocysteine-from disease biomarker to disease prevention[J]. J Intern Med, 2021, 290(4): 826-854.

(收稿日期: 2023-01-12　修回日期: 2023-05-10)

(上接第 2699 页)

[22] VERGALLO A, MÉGRET L, LISTA S, et al. Plasma amyloid β 40/42 ratio predicts cerebral amyloidosis in cognitively normal individuals at risk for Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2019, 15(6): 764-775.
[23] 喻长法, 叶丽君, 黎敏, 等. Aβ_(1-42)、tau 和 MDA 在阿尔茨海默病患者中的表达及其临床意义[J]. 现代实用医学, 2021, 33(04): 451-453.
[24] PALMQVIST S, INSEL P S, ZETTERBERG H, et al. Accurate risk estimation of β-amyloid positivity to identify prodromal Alzheimer's disease: cross-validation study of practical algorithms[J]. Alzheimers Dement, 2019, 15(2): 194-204.
[25] LI D, MIELKE M M. An update on blood-based markers of Alzheimer's disease using the simoa platform[J]. Neurol The, 2019, 8(2): 73-82.
[26] PALMQVIST S, INSEL P S, STOMRUD E, et al. Cerebrospinal fluid and plasma biomarker trajectories with increasing amyloid deposition in Alzheimer's disease[J]. EMBO Mol Med, 2019, 11(12): e11170.
[27] JACK C R, KNOPMAN D S, JAGUST W J, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers [J]. Lancet Neurol, 2013, 12(2): 207-216.
[28] HENRIKSEN K, O'BRYANT S E, HAMPEL H, et al. The future of blood-based biomarkers for Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2014, 10(1): 115-131.
[29] ANDREA M, OLIVER W, THOMAS S A, et al. Circulating immune complexes of abeta and IgM in plasma of patients with Alzheimer's disease[J]. J Neural Transm (Vienna), 2009, 116(7): 913-920.

(收稿日期: 2023-04-25　修回日期: 2023-07-26)