

安宫牛黄丸联合神经节苷脂治疗儿童病毒性脑炎的临床研究

付 艳

新乡市中心医院 儿科, 河南 新乡 453000

摘要: **目的** 观察安宫牛黄丸联合单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液治疗儿童病毒性脑炎的临床疗效。**方法** 选取 2016 年 12 月—2017 年 12 月新乡市中心医院收治的 128 例病毒性脑炎患儿作为研究对象, 采用随机数表法将所有患儿随机分为对照组和治疗组, 每组各 64 例。对照组静脉滴注单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液, 20 mg 加入 10% 的葡萄糖溶液 100 mL 中, 1 次/d。治疗组在对照组的基础上口服或鼻饲安宫牛黄丸, 3 岁以下患儿每次 1/4 丸, 4~6 岁每次 1/2 丸, 7~13 岁每次 1 丸, 生理盐水 15~20 mL 研成匀浆, 每日 1~2 次。两组患儿均连续治疗 2 周。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组治疗前后的临床症状、体征改善情况、神经功能指标、炎症因子水平和脑脊液检查结果。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 76.57%、96.88%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组呕吐消失时间、意识清醒时间、头痛消失时间、锥体束征消失时间均显著短于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 S100 β 蛋白、神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、神经生长因子 (NGF)、髓磷脂碱性蛋白 (MBP) 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组 S100 β 、NSE、NGF、MBP 水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清白细胞介素-1 (IL-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C 反应蛋白 (CRP) 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组血清 IL-1、TNF- α 、CRP 水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组总细胞数、单核细胞数、蛋白含量均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组总细胞数、蛋白含量显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 安宫牛黄丸联合单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液可显著提高病毒性脑炎临床疗效, 改善患儿的临床症状和神经功能, 减轻炎症反应, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 安宫牛黄丸; 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液; 儿童病毒性脑炎; 神经功能; 炎症因子

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)03-0755-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.03.039

Clinical study on Angong Niu Huang Pills combined with ganglioside in treatment of viral encephalitis in children

FU Yan

Department of Pediatrics, Xinxiang Central Hospital, Xinxiang 453000, China

Abstract: Objective To observe the clinical effect of Angong Niu Huang Pills combined with Monosialotetrahexosylganglioside Sodium Injection in treatment of viral encephalitis in children. **Methods** Children (128 cases) with viral encephalitis in Xinxiang Central Hospital from December 2016 to December 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 64 cases. Children in the control group were iv administered with Monosialotetrahexosylganglioside Sodium Injection, 20 mg added into 10% glucose solution 100 mL, once daily. Children in the treatment group were *po* or nasal feeding administered with Angong Niu Huang Pills on the basis of the control group, 1/4 pill per time for children under 3 years old, 1/2 pill per time for children aged 4 — 6 years old, and 1 pill per time for children aged 7 — 13 years old. The pills were ground into homogenate with 15 — 20 mL normal saline, 1 — 2 times daily. Children in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, clinical efficacy was evaluated, and the clinical symptoms and signs recovery time, neurological function indexes, inflammatory factors level, and the cerebrospinal fluid examination results in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 76.57% and 96.88%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the time of vomiting disappearance, consciousness awakening, headache disappearance, and pyramidal

收稿日期: 2019-01-25

作者简介: 付 艳 (1980—), 女, 河南焦作人, 硕士, 研究方向为儿童重症。E-mail: 2815227762@qq.com

tract sign disappearance in the treatment group were significantly shorter than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of S100 β , NSE, NGF, and MBP in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of S100 β , NSE, NGF, and MBP in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-1, TNF- α , and CRP in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-1, TNF- α , and CRP in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the total cell number, monocyte number, and protein content in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the total cell number and protein content in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Angong Niu Huang Pills combined with Monosialotetrahexosylganglioside Sodium Injection can significantly improve the clinical efficacy of viral encephalitis, improve clinical symptoms and neurological function of children, and reduce inflammatory response, which has a certain clinical application value.

Key words: Angong Niu Huang Pills; Monosialotetrahexosylganglioside Sodium Injection; viral encephalitis in children; neurological function; inflammatory factors

病毒性脑炎是一组由多种病毒感染引起的软膜、蛛网膜弥漫性炎症综合征,患者常有发热、头痛、呕吐、脑膜刺激征表现,为临床最常见的无菌性脑膜炎^[1]。我国病毒性脑炎发病率达 7/10 万,可由 100 多种病毒引起,多见于小儿、青年人群,呈急性/亚急性发病。该病起病急,病情进展快,对患儿神经、免疫功能危害较大,诊治不及时可严重影响患儿预后^[2]。临床一经诊断提倡早期使用抗病毒药物联合使用糖皮质激素、神经生长因子等药物以降低神经系统后遗症发生率。神经节苷脂为临床常用的促神经再生药物,为脑神经再生发育必需物质,可介导形成新的神经网络,修复并促进脑神经再次发育^[3]。安宫牛黄丸为中药制剂,具有镇静、解热、止惊、抗病毒、杀菌、调节机体免疫功能等作用,还可影响兴奋性氨基酸的表达而保护脑组织继发性损害^[4]。本研究选择新乡市中心医院收治的 128 例病毒性脑炎患儿作为研究对象,观察安宫牛黄丸联合单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液治疗的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 12 月—2017 年 12 月新乡市中心医院收治的 128 例病毒性脑炎患儿作为研究对象,所有患儿入院时均符合《神经病学》中的相关诊断标准^[5]。其中男 69 例,女 59 例;年龄 1~12 岁,平均年龄 (6.46 ± 1.08) 岁。病程 1~8 d,平均病程 (3.94 ± 0.52) d。所有患儿及其家属均对本次研究知情同意,自愿签订知情同意书,并且本研究经医院伦理委员会批准同意。

纳入标准:(1)符合病毒性脑炎的临床诊断标准^[5];(2)患儿病前有相关感染病史,此次发病为急性起病,病程 14 d 以内;(3)有发热、剧烈头痛等表现,有局灶性/弥漫性神经系统症状;(4)实验室辅助检查外周血/脑脊液中病毒 IgM 抗体阳性,脑电图呈弥漫性改变,影像学检查发现颅内无异常或低密度灶。

排除标准:(1)颅内出血、脑白质病变、中毒、代谢引起的脑部疾病等颅内占位性病变;(2)既往有脑血管病史或遗留严重的神经、肢体功能障碍;(3)合并其他脏器严重疾病,或恶性肿瘤、血液、免疫系统疾病;(4)本次研究前 4 周内使用过抗病毒药物、激素类药物者。

1.2 分组和治疗方法

采用随机数表法将所有患儿随机分为对照组和治疗组,每组各 64 例。其中对照组男 34 例,女 30 例;年龄 1~11 岁,平均年龄 (6.50 ± 1.16) 岁;病程 1~7 d,平均病程 (3.92 ± 0.51) d。入院时体温 (38.23 ± 1.22) °C。治疗组男 35 例,女 29 例;年龄 2~12 岁,平均年龄 (6.40 ± 1.00) 岁;病程 2~8 d,平均病程 (3.94 ± 0.56) d。入院时体温 (38.36 ± 1.31) °C。两组患儿一般资料比较差异无统计学意义,具有临床可比性。

所有患儿均给予常规对症支持治疗,包括抗病毒、退热、镇静、维持水电解质平衡、降低颅内压、营养支持等。对照组静脉滴注单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液(齐鲁制药有限公司生产,规格 2 mL:20 mg,产品批号 20160102、20170913),20 mg 加入 10%葡萄糖溶液 100 mL 中,1 次/d。治疗组在

对照组治疗的基础上口服或鼻饲安宫牛黄丸（江西药都樟树制药有限公司生产，规格 3 g/丸，产品批号 20160318、20170810），3 岁以下患儿每次 1/4 丸，4~6 岁每次 1/2 丸，7~13 岁每次 1 丸，生理盐水 15~20 mL 研成匀浆，每日 1~2 次。两组患儿均连续治疗 2 周后观察治疗效果。

1.3 临床疗效标准^[6]

治愈：经治疗后，患儿临床症状、体征消失，体温恢复正常，脑脊液检查正常；好转：治疗后，患儿临床症状、体征接近消失或好转，脑脊液接近正常或好转。或临床症状有改善，某些体征仍存在，但体温正常，出现失语、痴呆、不同程度瘫痪等；未愈：临床症状、体征、脑脊液检查未达上述标准。

总有效率 = (治愈 + 好转) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 临床症状、体征恢复时间 观察两组患者发热、呕吐、意识、头痛等主要临床症状、体征恢复正常时间。

1.4.2 神经功能因子水平 取患者静脉血 3 mL，离心分离血清，采用 ELISA 法和免疫透射比浊法检测神经功能指标，包括血清 S100 β 蛋白、神经元特异性烯醇化酶（NSE）、神经生长因子（NGF）、髓磷脂碱性蛋白（MBP）水平。

1.4.3 炎症因子水平 采用 ELISA 法检测治疗前后血清炎症因子改善情况，包括白细胞介素-1（IL-1）、肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）、C 反应蛋白（CRP）。试剂盒均购自美国 Beckman Coulter 公司，严格按照试剂盒操作说明操作。

1.4.4 脑脊液检查结果 分别于治疗前后由经验丰富的医师选腰 2 至骶 1 椎间隙穿刺，进针 4~6 cm，取脑脊液。采用罗氏 cobas C800 型全自动生化分析仪检测脑脊液总细胞数、单核细胞数和蛋白含量，配套试剂均购自罗氏公司。

1.5 不良反应观察

观察治疗过程中两组患儿不良反应发生情况。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计学软件对实验数据进行统计分析，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 t 检验。计数资料以率表示，采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组治愈 13 例，好转 36 例，总有效率为 76.57%；治疗组治愈 23 例，好转 39 例，总有效率为 96.88%，两组总有效率比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 1。

2.2 两组临床症状、体征恢复时间比较

治疗后，治疗组呕吐消失时间、意识清醒时间、头痛消失时间、锥体束征消失时间均显著短于对照组，两组比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。两组退热时间差异无统计学意义，见表 2。

2.3 两组神经功能指标比较

治疗后，两组 S100 β 、NSE、NGF、MBP 水平均显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；治疗后治疗组 S100 β 、NSE、NGF、MBP 水平显著低于对照组，两组比较差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	未愈/例	总有效率/%
对照	64	13	36	15	76.57
治疗	64	23	39	2	96.88*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床症状、体征恢复时间比较（ $\bar{x} \pm s$ ， $n = 64$ ）

Table 2 Comparison on clinical symptoms and signs recovery time between two groups（ $\bar{x} \pm s$ ， $n = 64$ ）

组别	退热时间/d	呕吐消失时间/d	意识清醒时间/d	头痛消失时间/d	锥体束征消失时间/d
对照	3.65 $\pm$ 0.93	5.78 $\pm$ 1.08	6.33 $\pm$ 1.27	6.08 $\pm$ 1.24	7.12 $\pm$ 1.03
治疗	3.52 $\pm$ 0.84	2.85 $\pm$ 0.72*	4.12 $\pm$ 0.98*	4.21 $\pm$ 1.03*	3.22 $\pm$ 0.45*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组神经功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 64$)Table 3 Comparison on neurological function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 64$)

组别	观察时间	S100 β 蛋白/(ng·L ⁻¹)	NSE/(ng·L ⁻¹)	NGF/(μg·L ⁻¹)	MBP/(μg·L ⁻¹)
对照	治疗前	1.65 ± 0.26	19.35 ± 2.17	0.92 ± 0.11	1.46 ± 0.26
	治疗后	1.24 ± 0.18*	15.74 ± 1.56*	0.34 ± 0.07*	0.84 ± 0.12*
治疗	治疗前	1.68 ± 0.25	19.37 ± 2.15	0.94 ± 0.12	1.48 ± 0.25
	治疗后	0.81 ± 0.13* [▲]	12.18 ± 1.34* [▲]	0.12 ± 0.03* [▲]	0.37 ± 0.08* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组炎症因子水平比较

治疗后, 两组 IL-1、TNF- α 、CRP 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组炎症因子水平显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表4。

2.5 两组脑脊液检查结果比较

治疗后, 两组总细胞数、单核细胞数、蛋白含量均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学

意义 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组总细胞数、蛋白含量均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表5。

2.6 两组不良反应比较

治疗过程中, 两组发生了皮疹、呕吐、发热、头痛、发绀等不良反应, 其中对照组不良反应发生率为 10.93%, 治疗组为 4.68%, 两组不良反应发生率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表6。

表4 两组炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 64$)Table 4 Comparison on inflammatory factor level between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 64$)

组别	观察时间	IL-1/(μg·L ⁻¹)	TNF- α /(μg·L ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)
对照	治疗前	70.48 ± 7.75	40.62 ± 4.81	38.61 ± 4.54
	治疗后	45.25 ± 5.14*	21.43 ± 2.82*	19.02 ± 2.16*
治疗	治疗前	70.52 ± 7.83	40.65 ± 4.87	38.64 ± 4.57
	治疗后	38.57 ± 4.62* [▲]	16.52 ± 2.61* [▲]	12.24 ± 2.38* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment表5 两组脑脊液检查结果比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 64$)Table 5 Comparison on cerebrospinal fluid examination results between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 64$)

组别	观察时间	总细胞数/($\times 10^6 \cdot L^{-1}$)	单核细胞数/mm ³	蛋白/(g·L ⁻¹)
对照	治疗前	48.75 ± 5.86	29.56 ± 3.81	0.94 ± 0.19
	治疗后	6.68 ± 0.82*	0*	0.48 ± 0.16*
治疗	治疗前	48.86 ± 5.94	30.28 ± 3.82	0.95 ± 0.18
	治疗后	3.87 ± 0.65* [▲]	0*	0.28 ± 0.08* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表6 两组不良反应发生情况比较

Table 6 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	皮疹/例	呕吐/例	发热/例	头痛/例	发绀/例	发生率/%
对照	64	2	1	1	1	2	10.93
治疗	64	1	1	0	0	1	4.68*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

病毒性脑炎为常见的中枢神经系统感染性疾病,常见病毒包括肠道病毒、单纯疱疹病毒、柯萨奇病毒等^[7],这些病毒侵入脑组织后,可选择性侵犯额叶、颞叶、顶叶等灰质区域,同时可通过病毒感染后的自身免疫反应,引起急性脱髓鞘性脑病^[8]。其典型的病理改变包括脑实质破坏,炎性细胞浸润,脑组织水肿,神经细胞变性、坏死、胶质细胞增生等^[9-10]。治疗不及时部分重症患儿可出现永久性神经功能障碍甚至死亡。目前临床治疗原则为减轻脑损伤,减少并发症、后遗症的发生率为主,常用的治疗方式包括抗病毒感染、保护脑神经等对症治疗。

脑神经营养保护剂在病毒性脑炎的治疗中尚未广泛应用。实验结果显示,神经保护剂可减轻脑组织细胞损伤,改善脑代谢,减轻急性期病毒损害,促进恢复期脑组织功能^[11-12]。García 等^[13]研究显示,脑神经营养保护剂可改善由己二酮、丙烯酰胺诱导的大鼠中毒性周围神经病引起的肢体运动功能障碍,缩短神经-肌肉动作电位潜伏期,提高神经-肌肉动作电位幅度,提示脑神经营养保护剂可有效恢复受损脑卒中运动神经元功能。神经节苷脂为常用的神经营养保护剂,广泛分布于哺乳动物细胞膜上,在神经系统中含量尤为丰富,可保护细胞膜,促进神经细胞分化、发育,参与神经元的生长、分化、再生。神经节苷脂可抑制新生大鼠 HI 脑损伤后 NO 生存和海马 CA1 区的细胞凋亡,从而发挥脑保护作用^[14]。安宫牛黄丸主要组分为牛黄、犀角、郁金、黄芩、黄连、雄黄、山梔、冰片、麝香等,具有醒脑开窍、保护脑细胞、促醒的功效^[15]。在病毒性脑炎单用神经节苷脂难以改善脑水肿、颅内压升高,辅以安宫牛黄丸可与神经节苷脂互补,改善脑细胞、脑微循环,利于神经症状、体征的恢复。

NSE 为特异性存在于神经元、神经内分泌细胞胞质中的蛋白质,病毒感染后,可引起脑组织血管内皮细胞变性、神经元损伤,引起脑组织缺血缺氧,血脑屏障被破坏,使 NSE 释放入血及脑脊液中,从而使血清 NSE 水平显著升高^[16]。临床研究显示,在病毒性脑炎患儿血、脑脊液中,NSE 水平显著高于正常患儿,证实血清 NSE 水平可有效反映脑损害程度^[17]。MBP 为中枢神经系统髓鞘的主要蛋白,定位于髓鞘浆膜面,可维持髓鞘结构、功能的稳定,具有神经组织特异性。在神经系统受损、血脑屏障功能被破坏时,血清 MBP 水平显著升高^[18]。国内外

研究显示,血清 MBP 水平可作为判断中枢神经系统损伤程度的指标^[19-20]。S100 β 为脑组织中神经胶质细胞特异蛋白,病毒感染后,S100 β 可透过血脑屏障进入外周血,引起血清 S100 β 水平升高^[21]。NGF 是具有神经元营养、促突起生长双重生生物学功能的神经细胞生长调节因子,在中枢、周围神经元的发育、分化、生长、再生、功能特性的表达均具有重要的调控作用^[22]。本研究中,治疗后两组患者血清 S100 β 、NSE、NGF、MBP 水平均显著下降,治疗组改善幅度优于对照组,提示治疗组治疗方案可有效改善病毒性脑炎患儿神经功能,这与 Athar^[23]文献报道结论一致。分析可能的机制为:安宫牛黄丸联合神经节苷脂治疗可有效抑制患儿体内病毒复制,促进吞噬细胞对破坏的轴突、髓鞘残片的清除,促进施旺细胞增殖、新神经芽生长而现在降低血清 NSE、MBP、S100 β 、NGF 水平。

临床报道显示,中枢神经系统在病毒刺激下,可产生多种细胞因子,引发免疫反应,促进血清中炎症因子 TNF- α 、IL-1、CRP 等的表达^[24]。CRP 为急性时相反应蛋白,在炎症早期即可显著升高,随着治疗的深入,其水平逐渐恢复正常^[25]。TNF- α 主要有多种炎症刺激物作用于巨噬细胞、单核细胞产生的多肽细胞因子,可通过诱导一系列的炎症介质的释放,参与炎症反应;在病毒性脑炎中起先导作用,可诱导 IL-1 等炎症介质的表达,增强中性粒细胞、单核细胞的黏附作用,促进内皮细胞黏附分子生成,增加血管通透性,最终导致脑水肿^[26]。IL-1 广泛存在于中枢神经系统中,可参与机体对病毒的免疫应答及炎症反应^[27]。治疗后,两组 TNF- α 、IL-1、CRP 水平均显著下降,并且治疗组的水平低于对照组,提示治疗组方案对炎症改善效果更佳,这与 Christensen 等^[28]文献报道结论一致。

综上所述,安宫牛黄丸联合单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液可显著提高病毒性脑炎临床疗效,改善患者的临床症状和神经功能,减轻炎症反应,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 胡文静,杨理明,廖红梅,等. 小儿重症病毒性脑炎临床特点、预后及其相关因素分析 [J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(3): 241-246.
- [2] Zambito Marsala S, Pistacchi M, Gioulis M, et al. Neurological complications of tick borne encephalitis: the experience of 89 patients studied and literature review [J].

- Neurol Sci*, 2014, 35(1): 15-21.
- [3] Palmano K, Rowan A, Guillermo R, *et al.* The role of gangliosides in neurodevelopment [J]. *Nutrients*, 2015, 7(5): 3891-3913.
- [4] 邓玲玲, 田 莉, 王洪才. 安宫牛黄丸及其演化方剂的临床研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(12): 215-219.
- [5] 贾建平. 神经病学 [M]. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 233-234.
- [6] 孙 明, 王蔚文. 临床疾病诊断及疗效判定标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 34-35.
- [7] 于盼辉, 王 洁, 李静洁, 等. 2015年~2016年石家庄地区儿童病毒性脑炎病原学研究 [J]. 病毒学报, 2017, 33(2): 180-185.
- [8] Dubey D, Pittock S J, Kelly C R, *et al.* Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis [J]. *Ann Neurol*, 2018, 83(1): 166-177.
- [9] 黄 亮, 俞 丹, 罗 蓉, 等. 儿童病毒性脑炎急性期临床病理特征对继发癫痫的影响 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2017, 48(2): 257-262.
- [10] Irani, David N, Prow, *et al.* *Acute Viral Encephalitis: Role of the Immune System in Viral Clearance from the CNS and in the Generation of Pathology* [M]. New York: Cambridge University Press, 2010: 125-136.
- [11] 李红星, 苑国富, 金耀东, 等. 神经干细胞移植联用神经节苷脂对脑损伤大鼠神经学功能恢复的影响 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(40): 7505-7510.
- [12] 王 珂, 杨会娟, 马 俊, 等. 神经节苷脂-1 与康复训练对缺血缺氧性脑损伤大鼠神经功能的影响 [J]. 中国康复理论与实践, 2014, 20(1): 34-36.
- [13] García J D, Córdoba M, Cuba A, *et al.* Gangliosides minimize motor disabilities and histopathological changes in cortical lesioned and transplanted rats [J]. *Arch Med Res*, 1996, 27(4): 465-471.
- [14] 张红爱, 王 玲, 冷 钦, 等. 缺氧缺血新生鼠海马磷酸化环磷酸腺苷反应元件结合蛋白的变化及神经节苷酯对其影响 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2004, 19(4): 283-284.
- [15] 董世芬, 楼黎明, 张硕峰, 等. 安宫牛黄丸(含天然麝香或人工麝香)对实验性脑缺血的保护作用 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2013, 15(1): 85-90.
- [16] 李玉静. 神经元特异性烯醇化酶对病毒性脑炎患者脑损伤的评估价值 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2012.
- [17] 陈 锋, 张芙蓉, 孙继民, 等. 亚低温对重症病毒性脑炎患儿血清及脑脊液NSE、S100 β 蛋白表达的影响 [J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2017, 46(3): 291-294.
- [18] Libich D S, Ahmed M A, Zhong L, *et al.* Fuzzy complexes of myelin basic protein: NMR spectroscopic investigations of a polymorphic organizational linker of the central nervous system [J]. *Biochem Cell Biol*, 2010, 88(2): 143-155.
- [19] 朱凤莲, 石太新, 白海涛, 等. 病毒性脑炎患儿脑脊液髓鞘碱性蛋白的测定及临床意义 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2001, 16(3): 165-166.
- [20] Skoldenberg B, Aurelius E, Hjalmarsson A, *et al.* Incidence and pathogenesis of clinical relapse after herpes simplex encephalitis in adults [J]. *J Neurol*, 2006, 253(2): 163-170.
- [21] Li Y C, Xi C H, An Y F, *et al.* Perioperative inflammatory response and protein S-100 β concentrations—relationship with post-operative cognitive dysfunction in elderly patients [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2012, 56(5): 595-600.
- [22] Labroo P, Goodwin I, Davis B, *et al.* Abstract 132: Effect of NGF delivering conduit on peripheral nerve regeneration [J]. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2017, 5(4 Suppl): 97-98.
- [23] Athar P, Hasbun R, Nolan M S, *et al.* Long-term neuromuscular outcomes of west nile virus infection: A clinical and electromyographic evaluation of patients with a history of infection [J]. *Muscle Nerve*, 2018, 57(1): 77-82.
- [24] 高世超, 曹敬荣, 王培昌. 中枢神经系统病毒性感染的实验室诊断研究进展 [J]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2017, 11(3): 218-221.
- [25] Ironson G, Lucette A, Hylton E, *et al.* The relationship between religious and psychospiritual measures and an inflammation marker (CRP) in older adults experiencing life event stress [J]. *J Relig Health*, 2018, 57(4): 1554-1566.
- [26] Guttman A, Pillinger M H, Krasnokutsky S. Autoimmune tracheal cartilage inflammation responsive to anti-TNF- α therapy [J]. *Bull Hosp Jt Dis*, 2018, 76(2): 139-142.
- [27] 潘可达, 方 慧, 郑 默, 等. 大剂量丙种球蛋白对病毒性脑炎患者脑脊液中血清神经功能指标及相关炎症因子表达水平的影响 [J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(9): 1929-1932.
- [28] Christensen J E, Simonsen S, Fenger C, *et al.* Fulminant lymphocytic choriomeningitis virus-induced inflammation of the CNS involves a cytokine-chemokine- cytokine-chemokine cascade [J]. *J Immunol*, 2009, 182(2): 1079-1087.