

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.01.020

醒脑静联合利巴韦林治疗病毒性脑炎患儿的疗效

马金花

河南省驻马店市第四人民医院儿科,河南驻马店 463000

摘要:目的 探讨醒脑静联合利巴韦林治疗病毒性脑炎(VE)患儿的疗效。方法 采用随机数字表法将该院 2020 年 12 月至 2023 年 2 月收治的 124 例 VE 患儿分为参照组、研究组,每组 62 例。参照组在常规治疗的基础上给予利巴韦林治疗,研究组在参照组的基础上给予醒脑静治疗。比较两组临床疗效、症状消失时间、治疗前后神经因子水平[神经生长因子(NGF)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、脑源性神经营养因子(BDNF)、髓鞘碱性蛋白(MBP)]、血浆细胞参数[辅助性 T 细胞 17(Th17)/调节性 T 淋巴细胞(Treg)、Treg 比例、Th17 比例、微小 RNA-125b(miR-125b)]、炎症因子水平[转化生长因子- β (TGF- β)、白细胞介素(IL)-17、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6]和不良反应总发生率。结果 研究组临床总有效率(91.94%)高于参照组(77.42%),差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后研究组临床症状消失时间均短于参照组($P < 0.05$);治疗后研究组 NGF、MBP、NSE 水平低于参照组,BDNF 水平高于参照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗后研究组 Th17 比例、miR-125b 水平和 Th17/Treg 低于参照组,Treg 比例高于参照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗后研究组 TNF- α 、IL-6、IL-17 水平低于参照组,TGF- β 水平高于参照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组不良反应总发生率相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 醒脑静联合利巴韦林治疗 VE 的效果显著,能改善患儿神经功能及临床症状,减轻炎症反应,提高免疫功能,用药较安全可靠。

关键词:神经生长因子; 神经元特异性烯醇化酶; 醒脑静; 利巴韦林; T 细胞; 病毒性脑炎

中图法分类号:R373.3+1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)01-0087-05

Effect of Xingnaojing combined with ribavirin in treating children patients with viral encephalitis

MA Jinhua

Department of Pediatrics, Zhumadian Municipal Fourth People's Hospital,
Zhumadian, Henan 463000, China

Abstract: **Objective** To study the effect of Xingnaojing combined with ribavirin in treating the children patients with viral encephalitis (VE). **Methods** A total of 124 children patients with VE admitted and treated in this hospital from December 2020 to February 2023 were divided into the reference group and study group according to the random number table method, 62 cases in each group. The reference group was treated with ribavirin on the basis of conventional therapy, and the study group was treated with Xingnaojing on the basis of the reference group. The clinical efficacy, symptom disappearance time, neurological factor levels before and after treatment [nerve growth factor (NGF), neuron-specific enolase (NSE), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), myelin basic protein (MBP)], plasma cell parameters [helper T cell 17 (Th17)/regulatory T cell (Treg), the proportion of Treg, the proportion of Th17, microRNA-125b (miR-125b)] and inflammatory factor levels [transforming growth factor- β (TGF- β), interleukin (IL)-17, tumour necrosis factor- α (TNF- α), IL-6] and the total incidence rate of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total clinical efficiency of the study group was higher than that of the reference group (91.94% vs. 77.42%, $P < 0.05$), and the difference was statistically significant; the disappearance time of clinical symptoms after treatment in the study group was shorter than that of the reference group ($P < 0.05$); the levels of NGF, MBP and NSE after treatment in the study group were lower than those in the reference group, while BDNF level was higher than that in the reference group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$); the proportion of Th17, miR-125b level and Th17/Treg after treatment in the study group were lower than those in the reference group, while the proportion of Treg was higher than that in the reference group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The TNF- α , IL-6 and IL-17 levels after treatment were lower than those in the reference group, while the TGF- β level was higher than that in the reference group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$); the total incidence rate of adverse reactions had no statistical difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Xingnaojing combined with ribavirin has significant

effect in treating VE, could improve the neurological function and clinical symptoms, reduce the inflammatory response, increase the immune function, and the medication safe and reliable.

Key words: nerve growth factor; neuron-specific enolase; Xingnaojing; ribavirin; T cells; viral encephalitis

病毒性脑炎(VE)是由多种病毒感染引起的脑实质炎症。病毒感染后可引起脑组织代谢异常及缺血缺氧,诱发氧化应激反应及炎症反应,损伤脑神经^[1]。因儿童免疫系统及血脑屏障发育不成熟致其患病率较高,轻症 VE 患儿表现为呕吐、发热、头痛等症状,大多可自愈,重症患儿可出现频繁惊厥、意识障碍、颅内压升高,引发脑疝及呼吸循环衰竭甚至死亡^[2]。目前临床针对 VE 无特效治疗,主要采用药物对症治疗。利巴韦林能抑制 RNA、DNA 病毒复制,为临床常用广谱抗病毒药^[3]。近年有研究表明,醒脑静能改善患儿神经功能,可用于治疗 VE,且有显著效果^[4]。鉴于此,本院选取的 124 例 VE 患儿旨在分析醒脑静联合利巴韦林的疗效及对神经功能的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将本院 2020 年 12 月至 2023 年 2 月收治的 124 例 VE 患儿作为研究对象。纳入标准:均符合《儿科学》^[5]中 VE 的相关诊断标准,经磁共振(MRI)、脑电图、脑脊液检查确诊;年龄为 1~14 岁;具有脑膜刺激征、惊厥、意识障碍、头痛、呕吐、发热等表现;入院前未接受相关药物治疗。排除标准:对醒脑静及利巴韦林过敏者;合并化脓、结核性脑膜炎等其他感染性疾病者;合并脑外伤、先天性脑病或继发性癫痫等其他神经系统疾病者;心、肝、肾等重要脏器严重障碍者;合并血液疾病、免疫缺陷或肿瘤者;认知及精神障碍者。依照随机数字表法将患儿分为参照组、研究组,每组 62 例。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(审批号:201904027),所有患儿家属均知情本研究并签署同意书。参照组女 32 例,男 30 例;年龄 1~12 岁,平均(6.93±1.36)岁;体温 37~42℃,平均(38.98±0.31)℃;病程 1~8 d,平均(4.25±0.87)d;感染情况:单纯疱疹病毒 19 例,巨细胞病毒 13 例,肠道病毒 26 例,EB 病毒 4 例。研究组女 33 例,男 29 例;年龄 2~12 岁,平均(6.87±1.31)岁;体温 37~42℃,平均(39.02±0.29)℃;病程 1~9 d,平均(4.41±0.84)d;感染情况:单纯疱疹病毒 16 例,巨细胞病毒 14 例,肠道病毒 27 例,EB 病毒 5 例。两组年龄、感染情况、性别、病程、体温比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组依病情均予以营养支持、维持水电解质平衡、补充维生素、营养脑神经、降低颅内压、镇静、退热、抗感染、抗惊厥等常规治疗。参照组:在常规治疗基础上给予利巴韦林注射液(国药准字 H20030906,宜昌人福药业)治疗,按体质量给药,利

巴韦林 10~15 mg/(kg·d)+5%葡萄糖注射液 100 mL,2 次/天,静脉滴注 20 min 以上。研究组:在参照组的基础上使用醒脑静注射液(国药准字 Z41020665,河南天地药业)治疗,利巴韦林使用方法同参照组,0.9%NaCl 注射液 100 mL+醒脑静 0.4 mL/kg 静脉滴注,1 次/天。两组均治疗 14 d。

1.2.2 样本采集 于治疗前后采集两组患者清晨空腹肘静脉血 6 mL,置于有肝素钠抗凝剂的试管中,取 4 mL 以离心半径 8 cm、3 500 r/min 离心 10 min。将血浆移至新管中用于神经因子、炎症相关指标检测,取 2 mL 用于流式细胞术检测,置于-80℃冰箱中待测。

1.2.3 神经因子水平检测 采用酶联免疫吸附试验检测两组神经生长因子(NGF)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、脑源性神经营养因子(BDNF)、髓鞘碱性蛋白(MBP)水平。

1.2.4 血浆细胞参数检测 采用实时定量聚合酶链反应检测两组血浆微小 RNA-125b(miR-125b)。采用流式细胞仪(北京赛泰克, Cytek)检测两组辅助性 T 细胞 17(Th17)、调节性 T 细胞(Treg)比例,计算 Th17/Treg。

1.2.5 炎症因子水平检测 采用酶联免疫吸附试验检测两组转化生长因子-β(TGF-β)、白细胞介素(IL)-17、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、IL-6。

1.3 疗效评估标准 显效:脑膜刺激征、惊厥、意识障碍、头痛、呕吐、发热等临床症状显著改善, MRI、脑电图、脑脊液检查显示恢复正常;有效:临床体征、症状有所好转, MRI、脑电图、脑脊液检查未达正常标准;无效:未达上述标准。总有效率=1-无效率。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行统计处理和分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 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。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 研究组临床总有效率为 91.94%,高于参照组的 77.42%($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效
研究组	62	27(43.55)	30(48.39)	5(8.06)	57(91.94)
参照组	62	20(32.26)	28(45.16)	14(22.58)	48(77.42)
χ^2					5.035
<i>P</i>					0.025

2.2 两组临床症状消失时间比较 治疗后研究组呕吐、头痛、发热、意识障碍、抽搐、脑膜刺激征、惊厥消失时间均短于参照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组神经因子水平比较 与参照组比较,治疗后研究组 NGF、MBP、NSE 水平降低,BDNF 水平升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 两组血浆细胞参数比较 与参照组相比,治疗

后研究组 Th17 比例、miR-125b 水平和 Th17/Treg 明显降低,Treg 比例明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.5 两组血浆炎症因子水平比较 与参照组相比,治疗后研究组 TNF- α 、IL-6、IL-17 水平明显降低,TGF- β 水平明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

表 2 两组临床症状消失时间比较($\bar{x}\pm s, d$)

组别	<i>n</i>	头痛	发热	呕吐	抽搐	意识障碍	惊厥	脑膜刺激征
研究组	62	4.60±0.51	3.05±0.45	3.25±0.50	2.95±0.25	4.10±0.75	2.25±0.55	2.65±0.60
参照组	62	6.45±0.60	4.10±0.50	5.80±0.45	4.05±0.35	6.00±0.65	4.65±0.70	3.85±0.75
<i>t</i>		18.499	12.290	29.860	20.138	15.074	21.228	9.838
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 治疗前后两组神经因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	NGF(ng/L)		MBP(μ g/L)		NSE(μ g/L)		BDNF(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	62	0.99±0.13	0.10±0.03 ^a	3.59±0.62	1.69±0.39 ^a	15.92±2.22	7.99±1.59 ^a	17.25±2.98	25.01±3.33 ^a
参照组	62	0.95±0.11	0.25±0.07 ^a	3.64±0.64	2.50±0.51 ^a	16.09±2.19	13.45±1.67 ^a	17.45±3.32	21.99±3.01 ^a
<i>t</i>		1.850	13.730	0.442	9.934	0.429	18.645	0.353	5.298
<i>P</i>		0.067	<0.001	0.660	<0.001	0.669	<0.001	0.725	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表 4 治疗前后两组血浆细胞参数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Th17 比例(%)		Treg 比例(%)		miR-125b		Th17/Treg	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	62	3.31±0.72	1.90±0.42 ^a	1.10±0.20	1.67±0.23 ^a	2.90±0.79	1.07±0.38 ^a	3.01±0.90	1.14±0.30 ^a
参照组	62	3.27±0.77	2.59±0.39 ^a	1.11±0.19	1.32±0.20 ^a	2.88±0.82	1.66±0.41 ^a	2.95±0.88	1.96±0.28 ^a
<i>t</i>		-0.299	9.480	0.285	-9.042	-0.138	0.310	-0.375	15.734
<i>P</i>		0.766	<0.001	0.776	<0.001	0.890	<0.001	0.708	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表 5 治疗前后两组血浆炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	TNF- α (μ g/L)		TGF- β (ng/L)		IL-6(ng/L)		IL-17(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	62	68.51±7.02	32.21±4.64 ^a	755.23±140.56	895.20±145.14 ^a	30.32±4.87	23.70±4.12 ^a	23.78±4.12	20.22±3.30 ^a
参照组	62	68.47±6.98	50.80±5.01 ^a	754.99±141.03	824.23±148.54 ^a	29.97±4.62	25.89±3.99 ^a	23.70±4.20	22.59±3.28 ^a
<i>t</i>		-0.031	21.436	-0.010	-2.691	-0.041	3.001	-0.107	4.011
<i>P</i>		0.975	<0.001	0.992	<0.001	0.682	<0.001	0.915	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.6 两组不良反应总发生率比较 研究组出现皮疹 1 例(1.62%),恶心呕吐 2 例(3.23%);参照组出现恶心呕吐 2 例(3.23%)。两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

VE 是儿科常见疾病,病毒可通过虫媒、呼吸道及

胃肠道感染机体,经血液循环入侵神经系统引起脑实质性炎症反应^[6]。患儿因脑炎损伤脑组织,可引起局限性神经系统体征,如不及时治疗,大多数患儿会遗留神经系统后遗症,严重影响预后及生活质量^[7]。因此,临床需采取快捷、有效的治疗方案达到治愈目的。

抗病毒药已广泛应用于 VE 的临床治疗中,该类

药物可抑制特异性病毒在机体无限扩散,有效控制病情。利巴韦林可通过对三磷酸、单磷酸的激活作用,减弱病毒 DNA 聚合酶活性,以阻断其 DNA 复制,防止病毒持续侵犯组织细胞致病情恶化^[8]。但该药易产生耐药性,需配合其他药物治疗。醒脑静具有镇静、抗病毒、抗感染、抗惊厥、清热解毒等功效,能拮抗阿片样受体,阻滞脑脊液中发热介质释放,同时抑制细胞因子产生炎症因子,还能清除氧自由基,增强脑神经细胞耐氧力,达到减轻脑水肿、降低颅内压、保护脑神经的作用^[9]。本研究中,治疗后研究组临床总有效率(91.94%)高于参照组(77.42%),临床症状消失时间短于参照组($P < 0.05$),提示醒脑静联合利巴韦林治疗 VE 效果显著,能有效改善患儿临床症状。

机体受病毒感染后可引起脑神经元、神经脱髓鞘损害,破坏血脑屏障。NGF 能营养神经,在神经系统受损时其水平反馈性升高,以保护脑神经,其可作为反映脑神经状态的指标^[10]。张保霞等^[10]研究发现,在重症 VE 患儿体内 NGF 水平异常升高,经治疗后明显降低,提示患儿存在神经系统严重受损,机体反馈性产生大量 NGF 以减少脑损伤。NSE 是存在于神经元细胞中的特异性蛋白质,可从受损的脑神经元中释放进入脑脊液及血液循环中,引起血液中 NSE 水平升高,因此,其水平异常变化可反映脑损害程度。MBP 是神经系统髓鞘重要的特异性蛋白,主要作用是稳定髓鞘功能及结构,既往研究中,其在脑病变患者血液循环水平异常升高,可作为评估病情的生化指标^[11]。BDNF 是在脑组织合成的蛋白,参与中神经系统发育,能促进受损神经元分化、再生,维持周围及中枢神经系统正常生理功能^[12]。本研究中,治疗后研究组 NGF、MBP、NSE 水平低于参照组($P < 0.05$),BDNF 水平高与参照组($P < 0.05$),表明醒脑静联合利巴韦林治疗后能改善患儿神经功能损伤。

miR-125b 可引起孤儿受体 γ t(ROR γ t)、转录因子 Foxp3 表达,导致 Th17/Treg 失衡,引起肿瘤、感染性及自身免疫性疾病发生^[13-14]。微小 RNA 是单链 RNA,可与信使 RNA 结合阻断其翻译,调节蛋白质表达及细胞发育。miR-125b 参与 T 细胞分化及炎症进展,能反映机体免疫功能状况。T 细胞是人体重要免疫细胞,分为细胞毒性 T 细胞、Treg 及辅助性 T 细胞。Th17 在功能上与 Treg 相互抑制,两者动态平衡是稳定机体免疫的关键。Th17 可分泌 IL-6、IL-17 等细胞因子,能激活并增殖中性粒细胞,促进细胞组织炎症反应发生。Treg 主要分泌 TGF- β ,TGF- β 可抑制 T 细胞增殖分化,同时反馈性调节 Treg 的数量及功能。TNF- α 通过调控 ROR γ t 基因表达,促进 Th17 分化,介导机体炎症损伤^[15]。本研究中,治疗后研究组 Th17/Treg、Th17、miR-125b、TNF- α 、IL-6、IL-17 水平低于参照组,TGF- β 、Treg 水平高于参照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),表明醒脑静配合利巴韦林治疗能减轻炎症反应,提高机体免疫功能。原因在

于:利巴韦林作为广谱抗病毒药物可阻断病毒 DNA 持续复制,阻断炎症反应,避免病毒持续性侵犯组织与神经,减少神经、组织炎症损伤;醒脑静能拮抗阿片样受体,阻止脑脊液中发热介质释放,同时抑制细胞因子产生炎症因子,还能清除氧自由基,增强脑神经细胞耐氧力,进一步减轻脑组织炎症损伤。两药联用通过不同作用机制抑制脑组织炎症反应,从而改善上述指标水平,阻止病情发展。另外有研究发现,两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),通过密切监测患儿体征,不良反应症状较轻,未经处理可自行缓解,表明两药联合治疗具有一定安全性。

综上所述,醒脑静联合利巴韦林治疗 VE 疗效确切,能减轻神经功能损伤及临床症状,减轻炎症反应,改善患儿免疫功能,用药方案较安全可靠。本研究也存在一定局限性,如样本量少、研究范围受限,加之分组偏倚,可能导致结果数据偏差,今后应联合多中心、多样本进一步研究证实。

参考文献

- [1] 王汝琼,林道炯,吴守业,等.病毒性脑炎患儿脑脊液中细胞因子及 T 淋巴细胞的含量检测及临床意义[J].中华医院感染学杂志,2022,32(1):135-139.
- [2] 陈满秋,杨春风,郭洵,等.高压氧对小儿重症病毒性脑炎的临床疗效及预后的影响[J].中华航海医学与高气压医学杂志,2021,28(5):602-606.
- [3] 王佳,张龙,张晶,等.小儿化毒胶囊联合利巴韦林治疗儿童 EV71 感染手足口病的临床效果[J].中华医院感染学杂志,2021,31(10):1486-1491.
- [4] 周尧生,何龙枝,林南生,等.醒脑静联合大剂量丙种球蛋白治疗重症病毒性脑炎的临床效果观察[J].临床医学工程,2022,29(12):1673-1674.
- [5] 王卫平,孙锟,常立文.儿科学[M].9 版.北京:人民卫生出版社,2018:406.
- [6] 周东胜,徐英,杨志英,等.儿童细菌性与病毒性脑膜炎脑脊液 BH4、S1P、NPT 表达差异及意义[J].中华医院感染学杂志,2021,31(15):2372-2376.
- [7] 张世玲,宋春兰,成怡冰,等.儿童细菌性脑膜炎与病毒性脑炎临床及实验室检查特点[J].中华医院感染学杂志,2021,31(6):924-928.
- [8] 张艳,王全胜,吴银良.分散固相萃取-液相色谱-串联质谱法同时测定鸡蛋中 7 种抗病毒类药物和利巴韦林代谢物残留量[J].食品安全质量检测学报,2022,13(6):1872-1879.
- [9] 叶向阳,李晓亮,李琰光,等.医用臭氧自体血回输联合醒脑静治疗烧伤脓毒性脑病的临床效果[J].中华烧伤杂志,2021,37(6):568-574.
- [10] 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.
- [11] 李月,郑燎源.脑胶质瘤患者手术前后血清 S100B、髓鞘碱性蛋白、神经元特异性烯醇化酶水平变(下转第 94 页)

本研究结果发现,与对照组比较,联合组治疗 4 周后血清 NSE 水平显著下调,MHPG、HVA 水平明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。其中 NSE 特异性表达于神经元、神经内分泌细胞,可反映抑郁症患者病情严重程度及认知功能^[13]。MHPG 为去甲肾上腺素代谢产物,去甲肾上腺素分泌减少可加重抑郁症状^[14]。HVA 为多巴胺最终代谢产物,其水平可反映多巴胺能神经元代谢情况,而多巴胺由脑垂体、下丘脑分泌,可直接影响情绪^[15]。由此可见,采用艾司西酞普兰联合米氮平治疗老年抑郁症患者可有效缓解病情。分析其原因在于,艾司西酞普兰与米氮平联合可有效调控神经递质水平,拮抗 5-HT1D 受体、5-HT2A 受体、多巴胺 D2 受体,促进海马体、神经元修复及发育,从而改善神经功能,促进患者执行力及认知力恢复,进而减轻病情。此外,两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示在艾司西酞普兰基础上辅以米氮平不会明显增加老年抑郁症患者不良反应发生风险,有一定安全性。

综上所述,采用艾司西酞普兰联合米氮平治疗老年抑郁症患者可显著提高疗效,促进抑郁症状、认知功能、睡眠障碍改善,且有一定安全性。但本研究结果存在一定局限性,证据尚不足,临床治疗老年抑郁症患者仍要以单一用药为原则,对于难治性或单一用药效果不佳者可采取联合用药治疗。

参考文献

[1] SHOREY S, NG E D, WONG C H J. Global prevalence of depression and elevated depressive symptoms among adolescents: a systematic review and meta-analysis[J]. Br J Clin Psychol, 2022, 61(2): 287-305.

[2] 张彥, 张丽. 社会参与在认知功能与老年抑郁关系中的调节作用[J]. 现代预防医学, 2021, 48(5): 876-879.

[3] 刘珊珊, 朱雪泉, 雷丰, 等. 门诊抑郁症患者抗抑郁药治疗现状及相关因素的多中心研究[J]. 临床精神医学杂志, 2022, 32(2): 85-89.

[4] 余翔, 黄忠飞, 朱早晨. 舒肝解郁胶囊联合艾司西酞普兰、阿戈美拉汀治疗中老年抑郁伴失眠患者的临床疗效观察[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(8): 800-803.

[5] 王岐鸣, 叶磊, 黄刚, 等. 米氮平对脑卒中后抑郁患者的效

果及其神经递质及下丘脑外侧区分泌素含量的影响[J]. 国际精神病学杂志, 2022, 49(6): 1045-1047.

[6] 中国中西医结合学会神经科专业委员会. 抑郁症中西医结合诊疗专家共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(2): 141-148.

[7] 彭婉蓉, 储珺, 郑凯莉, 等. 应激感受与老年抑郁: 主观经济地位的调节与心理弹性的中介[J]. 中国临床心理学杂志, 2021, 29(5): 1069-1073.

[8] 宓为峰, 周书喆, 杜岚婷, 等. 团体认知行为治疗和/或艾司西酞普兰片治疗伴有惊恐发作的轻、中度抑郁障碍患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(23): 3211-3214.

[9] 黄同旭, 黄春梅, 韩攸村, 等. 米氮平联合氟西汀治疗抑郁症的临床疗效及对患者 TNF- α 、IL-1 β 、IL-10 水平的影响[J]. 精神医学杂志, 2021, 34(1): 43-46.

[10] 张蕾, 齐学洁, 邹琳. 米氮平联合艾司西酞普兰治疗产后抑郁症的效果及对患者睡眠质量和心理状态的影响[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(20): 4634-4637.

[11] ECONOMOS G, LOVELL N, JOHNSTON A, et al. What is the evidence for mirtazapine in treating cancer-related symptomatology? a systematic review[J]. Support Care Cancer, 2020, 28(4): 1597-1606.

[12] 林虹, 谢友许, 李启荣, 等. 抑郁症患者血清 miR-135a、miR-221 表达水平与认知功能、事件相关电位 P300 和炎症细胞因子的相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(1): 173-176.

[13] 马敬, 岳凌峰, 仲照希, 等. 巴戟天寡糖胶囊联合阿戈美拉汀应用于老年抑郁症的治疗效果及对血清 NSE 和 MBP 水平的影响[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(2): 108-111.

[14] PECH J, FORMAN J, KESSING L V, et al. Poor evidence for putative abnormalities in cerebrospinal fluid neurotransmitters in patients with depression versus healthy non-psychiatric individuals: a systematic review and meta-analyses of 23 studies[J]. J Affect Disord, 2018, 240(1): 6-16.

[15] KNORR U, FORMAN J, PECH J, et al. Low level of evidence for reduced homovanillic acid (HVA) in the cerebrospinal fluid of patients with depression compared to healthy non-psychiatric control individuals[J]. J Affect Disord, 2019, 257(1): 585-588.

(收稿日期: 2023-04-19 修回日期: 2023-10-29)

(上接第 90 页)

化及其临床意义[J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17(6): 119-123.

[12] 陈妙, 周荣, 黄祖秀, 等. 脑源性神经营养因子和胰岛素样生长因子-1 水平与脑小血管病所致认知功能障碍的关系[J]. 中国卫生检验杂志, 2022, 32(21): 2623-2626.

[13] FAN Z D, CAO Q, HUANG N, et al. MicroRNA-125b regulates Th17/Treg cell differentiation and is associated with juvenile idiopathic arthritis[J]. World J Pediatr,

2020, 16(1): 99-110.

[14] 朱莉, 姜远安, 肖冠华, 等. miR-125b 在病毒性脑炎患儿中的表达水平及其与 Th17/Treg 平衡及预后的关系[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(2): 129-133.

[15] 易志钢, 张李刚, 张春天, 等. 狼疮性肾炎并肺部感染循环 miR-155 与 Th1/Th2、Th17/Treg 细胞因子水平及预后的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(7): 991-995.

(收稿日期: 2023-03-15 修回日期: 2023-10-12)