

蛛网膜下腔出血术后并发脑膜炎患者脑脊液 CXCL13, IP-10 水平表达及临床意义

赵东肖, 宋良月 (沈阳市第四人民医院老年医学中心, 辽宁沈阳 110000)

摘要:目的 探究蛛网膜下腔出血 (subarachnoid hemorrhage, SAH) 术后脑膜炎患者脑脊液趋化因子 CXC 配体 13 (chemokine CXC ligand 13, CXCL13), γ -干扰素诱导蛋白 10 (IFN- γ inducible protein 10, IP-10) 水平及其临床意义。方法 选取 2015 年 12 月~2019 年 12 月沈阳市第四人民医院诊治的 134 例 SAH 患者进行研究, 依据患者是否并发脑膜炎分为未并发脑膜炎组 ($n=67$) 和并发脑膜炎组 ($n=67$)。比较两组一般资料; 以酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测所有受试者脑脊液 CXCL13 和 IP-10 水平; 以 Pearson 法分析 SAH 术后并发脑膜炎患者脑脊液 CXCL13 水平与 IP-10 的相关性; 采用受试者特征工作曲线 (ROC) 评价脑脊液 CXCL13 和 IP-10 水平对 SAH 术后并发脑膜炎的诊断价值; Logistic 回归分析 SAH 患者术后并发脑膜炎的影响因素。结果 并发脑膜炎组脑脊液白细胞计数 $[575.96 (72.84, 994.64) \times 10^6/L$ vs $66.23 (15.03, 142.78) \times 10^6/L]$ 、蛋白含量 ($1.98 \pm 0.59 g/L$ vs $1.32 \pm 0.42 g/L$)、乳酸含量 ($6.26 \pm 1.75 mmol/L$ vs $3.48 \pm 1.06 mmol/L$)、CXCL13 ($485.73 \pm 171.90 pg/ml$ vs $224.92 \pm 84.05 pg/ml$)、IP-10 ($587.49 \pm 182.45 ng/L$ vs $275.08 \pm 95.33 ng/L$) 水平均显著高于未并发脑膜炎组, 差异均有统计学意义 ($Z/t=32.379, 7.459, 11.122, 11.157$ 和 12.422 , 均 $P < 0.001$)。SAH 术后并发脑膜炎患者脑脊液 CXCL13 水平与 IP-10 呈正相关 ($r=0.471, P < 0.05$)。脑脊液 CXCL13 和 IP-10 水平诊断 SAH 术后并发脑膜炎的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.855 和 0.862, 对应截断值分别为 327.84 pg/ml, 451.43 ng/L, 此时对应灵敏度分别为 80.6% 和 74.6%, 特异度分别为 83.6% 和 89.6%; 两者联合诊断 SAH 术后并发脑膜炎的 AUC 为 0.914, 相应灵敏度、特异度分别为 89.6% 和 88.1%; 白细胞计数、CXCL13、IP-10 是影响 SAH 患者术后并发脑膜炎的危险因素 ($95\%CI=1.199\sim2.752, 1.166\sim2.763$ 和 $1.251\sim2.999$, 均 $P < 0.05$)。结论 CXCL13, IP-10 在 SAH 术后并发脑膜炎患者脑脊液中水平显著上升, 两者可能相互影响, 进而共同影响术后并发脑膜炎进程, 两者联合有助于筛查术后并发脑膜炎患者。

关键词:蛛网膜下腔出血; 脑膜炎; 趋化因子 CXC 配体 13; γ -干扰素诱导蛋白 10

中图分类号: R743.35; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2021) 05-101-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.06.021

Expression and Clinical Significance of CXCL13 and IP-10 Levels in Cerebrospinal Fluid of Patients with Meningitis after Subarachnoid Hemorrhage

ZHAO Dong-xiao, SONG liang-yue

(Geriatric Center, the Fourth People's Hospital of Shenyang City, Shenyang 110000, China)

Abstract: Objective To investigate the levels of chemokine CXC ligand 13 (CXCL13) and IFN- γ inducible protein 10 (IP-10) in cerebrospinal fluid of patients with meningitis after subarachnoid hemorrhage (SAH) and their clinical significance. **Methods** A total of 134 SAH patients who were diagnosed and treated in the Fourth People's Hospital of Shenyang City, from December 2015 to December 2019 were selected for study. According to whether the patients were complicated with meningitis, they were divided into non complicated meningitis group ($n=67$) and complicated meningitis group ($n=67$). The general data of the two groups were compared. The levels of CXCL13 and IP-10 in cerebrospinal fluid were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The correlation between CXCL13 and IP-10 in cerebrospinal fluid of patients with meningitis after SAH was analyzed by Pearson method. The diagnostic values of CXCL13 and IP-10 in cerebrospinal fluid for meningitis after SAH were evaluated by ROC. In addition, Logistic regression was used to analyze the influencing factors of postoperative meningitis in SAH patients. **Results** Cerebrospinal fluid white blood cell count $[575.96 (72.84, 994.64) \times 10^6/L$ vs $66.23 (15.03, 142.78) \times 10^6/L]$, protein content ($1.98 \pm 0.59 g/L$ vs $1.32 \pm 0.42 g/L$), lactic acid content ($6.26 \pm 1.75 mmol/L$ vs $3.48 \pm 1.06 mmol/L$), CXCL13 ($485.73 \pm 171.90 pg/ml$ vs $224.92 \pm 84.05 pg/ml$), IP-10 ($587.49 \pm 182.45 ng/L$ vs $275.08 \pm 95.33 ng/L$) level in the

基金项目: 沈阳市科技计划项目 (19-112-4-047)。

作者简介: 赵东肖 (1983-), 女, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 神经内科, E-mail: zdx01230@163.com。

meningitis group was significantly higher than that of the group without meningitis, and the difference was statistically significant ($Z/t=32.379, 7.459, 11.122, 11.157$ 和 12.422 , all $P<0.001$), and there was a positive correlation between the level of CXCL13 in cerebrospinal fluid and IP-10 in patients with meningitis after SAH ($r=0.471, P<0.05$). The area under curve (AUC) of the levels of CXCL13 and IP-10 in cerebrospinal fluid in the diagnosis of meningitis after SAH was 0.855 and 0.862, respectively and the corresponding cutoff value was 327.84 pg/ml and 451.43 ng/l, respectively. At this time, the corresponding sensitivity was 80.6% and 74.6%, and the specificity was 83.6% and 89.6%, respectively. The AUC of the combination was 0.914, and the sensitivity and specificity were 89.6% and 88.1%, respectively. In addition, white blood cell count, CXCL13 and IP-10 were the risk factors of postoperative meningitis in SAH patients (95%CI=1.199~2.752, 1.166~2.763 and 1.251~2.999, all $P < 0.05$). **Conclusion** The levels of CXCL13 and IP-10 in cerebrospinal fluid of patients with meningitis after SAH are significantly increased, which may influence each other, and then affect the process of meningitis after SAH. Therefore, the combination of the two is helpful to screen patients with meningitis after SAH.

Keywords: subarachnoid hemorrhage; meningitis; chemokine CXC ligand 13; IFN- γ inducible protein 10

蛛网膜下腔出血 (subarachnoid hemorrhage, SAH) 术后脑膜炎是非常危急的术后并发症, 其发生率虽低, 但却显著增加患者病残率及死亡率^[1]。目前, 学者认为脑膜炎发病与机体感染、免疫调节、炎症反应等因素相关^[2-3]。趋化因子 CXC 配体 13 (chemokine CXC ligand 13, CXCL13) 属于 CXC 趋化因子家族, 其可活化淋巴细胞、招募免疫细胞、激活炎症反应^[4]。有关研究显示, CXCL13 在多发硬化症患者中水平异常, 其可能在疾病发展进程中发挥重要作用, CXCL13 有助于评估患者病情^[5]。另有报道显示, γ -干扰素诱导蛋白 10 (interferon- γ inducible protein 10, IP-10) 是由脂多糖/ γ -干扰素诱导产生的趋化因子, 其在病毒性脑膜炎中显著升高, IP-10 可能在疾病发展过程中起一定作用^[6]。但 CXCL13 和 IP-10 在 SAH 术后并发脑膜炎患者脑脊液中的水平及其对并发脑膜炎的诊断价值尚未发现有关报道。基于此, 本研究通过检测 SAH 术后并发脑膜炎患者脑脊液 CXCL13 和 IP-10 水平, 分析其临床意义, 以期对临床早期诊治术后并发脑膜炎提供参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 本研究为回顾性研究, 选取 2015 年 12 月~2019 年 12 月沈阳市第四人民医院收治的 SAH 患者 134 例为研究对象。SAH 诊断标准: 参考 2012 年美国心脏协会/美国中风协会制定的《动脉瘤性蛛网膜下腔出血的诊疗指南》^[7] 有关 SAH 相关判定标准进行诊断。纳入标准: ①患者均符合 SAH 有关诊断标准; ②患者均进行开颅手术; ③患者均无腰椎穿刺禁忌症者; ④患者或其直系亲属签署知情同意书。排除标准: ①既往存在颅内代谢疾病史、颅脑外伤史者; ②既往或术后患有癫痫病史者; ③术后出现循环功能障碍、呼吸障碍、脑血管痉挛症状者; ④并发其他部位感染者; ⑤无法判定是否为细菌性脑膜炎者。

根据脑膜炎诊断标准^[8] 将患者分为未并发脑膜

炎组 (67 例) 和并发脑膜炎组 (67 例)。未并发脑膜炎组中男性 41 例, 女性 26 例, 年龄 34~73 岁, 平均年龄 51.90 ± 12.72 岁; 并发冠心病者 4 例, 并发高血压者 22 例, 并发糖尿病者 4 例。并发脑膜炎组中男性 36 例, 女性 31 例, 年龄 33~75 岁, 平均年龄 52.64 ± 12.95 岁; 并发冠心病者 6 例, 并发高血压者 24 例, 并发糖尿病者 7 例, 且经细菌培养鉴定为细菌性脑膜炎患者。未并发脑膜炎组与并发脑膜炎组男女比例、年龄、并发基础病比例比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。

所有研究对象或其直系亲属或家属知情同意, 且本研究符合《赫尔辛基宣言》, 获得了沈阳市第四人民医院伦理委员会批准。

1.2 试剂与仪器 人 CXCL13 酶联免疫吸附剂测定 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 试剂盒 (货号: YM-SZ0288) 购于上海远慕生物科技有限公司; 人 IP-10 ELISA 试剂盒 (货号: XLPCC) 购于上海鑫乐生物科技有限公司。多功能酶标仪 (型号: EnVision) 购于珀金埃尔默企业管理 (上海) 有限公司。

1.3 方法

1.3.1 样本采集: 两组受试者在开颅手术后行腰椎穿刺/腰大池置管外引流术, 收集 2~3ml 脑脊液, 3 500r/min 离心 10min, 取上清液, 于 -20℃ 冰箱中保存, 待检。

1.3.2 ELISA 法检测脑脊液 CXCL13, IP-10 水平: 按照人 CXCL13, IP-10 ELISA 试剂盒说明书配制一系列浓度标准品, 以酶标仪检测不同浓度标准品在 450nm 处的吸光度, 绘制 CXCL13, IP-10 的标准品回归曲线。取适量冻存脑脊液样本, 解冻, 测定样本在 450nm 处的吸光度值, 依据标准回归曲线计算脑脊液 CXCL13 和 IP-10 浓度。

1.4 统计学分析 利用 SPSS 25.0 软件分析数据。符合正态分布的计量数据以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较行独立样本 t 检验; 非正态分布

的计量数据以中位数(四分位数间距)表示,行Mann-Whitney U 检验;计数资料以频数 n 表示,组间比较行 χ^2 检验;以Pearson相关性分析法分析SAH术后并发脑膜炎患者脑脊液CXCL13水平与IP-10的关系;以ROC曲线评价脑脊液CXCL13和IP-10联合预测SAH术后并发脑膜炎的价值;Logistic回归分析影响SAH患者术后并发脑膜炎的

因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组脑脊液CXCL13, IP-10水平及实验室指标比较 见表1。与未并发脑膜炎组相比,并发脑膜炎组患者脑脊液CXCL13, IP-10水平及白细胞计数、蛋白含量、乳酸含量均升高,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。

表1 两组脑脊液CXCL13, IP-10及实验室指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标	未并发脑膜炎组($n=67$)	并发脑膜炎组($n=67$)	t/Z	P
CXCL13 (pg/ml)	224.92 \pm 84.05	485.73 \pm 171.90	11.157	<0.001
IP-10 (ng/L)	275.08 \pm 95.33	587.49 \pm 182.45	12.422	<0.001
白细胞计数($\times 10^6/L$)	66.23 (15.03, 142.78)	575.96 (72.84, 994.64)	32.379	<0.001
蛋白含量(g/L)	1.32 \pm 0.42	1.98 \pm 0.59	7.459	<0.001
乳酸含量(mmol/L)	3.48 \pm 1.06	6.26 \pm 1.75	11.122	<0.001

2.2 SAH术后并发脑膜炎患者脑脊液CXCL13水平与IP-10的相关性 见图1。Pearson法分析显示,SAH术后并发脑膜炎患者脑脊液CXCL13水平与IP-10呈正相关($r=0.471, P<0.05$)。

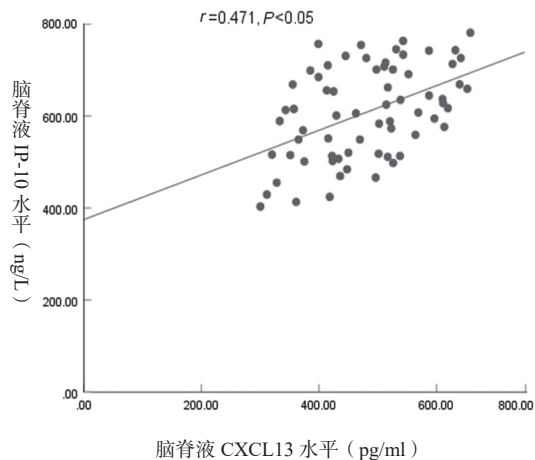


图1 术后并发脑膜炎患者脑脊液CXCL13水平与IP-10的关系

2.3 脑脊液CXCL13和IP-10水平对SAH术后并发脑膜炎的诊断价值 见图2。ROC曲线显示,脑脊液CXCL13对SAH术后并发脑膜炎诊断的曲线下面积(area under curve, AUC)为0.855(95%CI:0.788~0.922),截断值为327.84 pg/ml,约登指数为0.642,其灵敏度、特异度分别为80.6%, 83.6%;脑脊液IP-10对SAH术后并发脑膜炎的AUC为0.862(95%CI:0.797~0.928),截断值为451.43 ng/L,约登指数为0.642,其灵敏度、特异度分别为74.6%和89.6%;两者联合诊断SAH术后并发脑膜炎的AUC为0.914(95%CI:0.862~0.966),

约登指数为0.777,其灵敏度、特异度分别为89.6%, 88.1%。

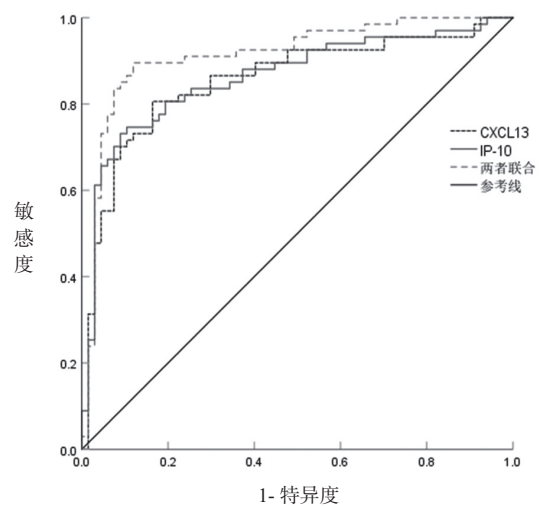


图2 脑脊液CXCL13, IP-10水平诊断SAH术后并发脑膜炎的ROC曲线

2.4 影响SAH患者术后并发脑膜炎的Logistic回归分析 见表2。以SAH患者是否并发脑膜炎为因变量,以白细胞计数、蛋白含量、乳酸含量、CXCL13和IP-10水平为自变量,行Logistic回归分析,结果显示,白细胞计数、CXCL13, IP-10是影响SAH患者术后并发脑膜炎的危险因素($P<0.05$)。

3 讨论

SAH进行开颅手术治疗后,可能会引起术后感染,进而继发脑膜炎。术后脑膜炎是患者术后出现意识障碍、发生癫痫的重要原因,严重时可导致患者死亡,对患者生命安全构成极度威胁^[9]。此外,临床多利用体征、临床症状、脑脊液相关实验室指

标判定脑膜炎,但颅脑手术后,患者体征、临床症状发生非特异性改变,刺激、出血等因素可影响脑脊液蛋白含量、白细胞水平^[10],导致术后脑膜炎难以诊断,因此,寻找可早期评估SAH术后发生脑膜炎的指标,及时监控,是临床诊治开颅术后脑膜炎的关键环节。

表2 Logistic回归分析SAH患者术后并发

脑膜炎的影响因素

项目	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
白细胞计数	0.597	0.212	7.920	0.005	1.816	1.199~2.752
蛋白含量	0.117	0.105	1.240	0.266	1.124	0.915~1.381
乳酸含量	0.085	0.101	0.713	0.399	1.089	0.893~1.327
CXCL13	0.585	0.220	7.071	0.008	1.795	1.166~2.763
IP-10	0.661	0.223	8.790	0.003	1.937	1.251~2.999

CXCL13在大脑中主要分布于星形胶质细胞及神经元的细胞质、细胞膜,其可通过与其特异性体C-X-C趋化因子受体5(C-X-C chemokine receptor type 5,CXCR5)结合进而调控海马神经干细胞增殖、分化及凋亡^[11];CXCL13作为重要免疫炎症反应因子,参与多发性硬化症、原发性中枢神经系统淋巴瘤、癫痫、脑脊髓膜炎、脑膜炎等中枢神经系统疾病^[12-13]。动物学研究显示,CXCL13可能通过影响海马神经发生,进而参与并影响相关性脑病^[14]。国外报道显示,CXCL13在神经莱姆病儿童脑脊液中水平异常,其可能在疾病发展中具有重要作用,CXCL13具有辅助诊断神经莱姆病的潜在价值^[15]。此外,LI等^[16]研究发现CXCL13在顽固性颞叶癫痫患者中表达上调,CXCL13/CXCR5信号通路可能通过参与炎症反应,从而促进癫痫发作。以上研究表明,CXCL13水平异常可能与中枢神经疾病有关,其可反映脑脊液炎症状态。本研究中并发脑膜炎组患者脑脊液CXCL13水平明显高于未并发脑膜炎组,提示CXCL13可能在SAH术后并发脑膜炎过程中起重要作用,推测可能原因,高水平CXCL13可能与CXCR5相结合,通过激活炎症反应,促进SAH术后发生脑膜炎。此外,本文中脑脊液CXCL13诊断SAH术后并发脑膜炎的AUC为0.855,当CXCL13水平>327.84 pg/ml时,SAH术后并发脑膜炎的几率增加,提示脑脊液CXCL13对SAH术后并发脑膜炎有一定诊断价值,测定脑脊液CXCL13水平有助于判定SAH患者术后是否并发脑膜炎。

IP-10是趋化因子CXC亚家族成员之一,其可趋化单核细胞等多种炎症细胞,募集炎症细胞浸润,促进多种细胞因子分泌,与炎症反应性疾病密切相

关^[17-18]。动物学研究显示,IP-10在癫痫中呈异常水平,其可能参与并影响癫痫发病过程^[19]。研究发现,IP-10在脑膜炎等中枢神经系统感染患者中水平升高,其水平变化可能与神经毒性氨基酸代谢产物相关,IP-10在脑膜炎炎症反应中具有潜在作用^[20]。以上研究证实,异常水平的IP-10可能与中枢神经系统炎症性疾病关系密切。本研究中并发脑膜炎组患者脑脊液IP-10水平明显高于未并发脑膜炎组,提示IP-10可能参与SAH术后脑膜炎发展过程,究其原因,高水平IP-10可能通过募集炎症细胞浸润,增加炎症介质释放,促进脑部炎症反应,进而促进SAH术后并发脑膜炎。本研究显示,脑脊液IP-10诊断SAH术后并发脑膜炎的AUC为0.862,当IP-10水平>451.43 ng/L时,SAH患者术后并发脑膜炎风险较大,IP-10有望成为临床诊断SAH患者术后并发脑膜炎的辅助指标。

本研究中SAH术后并发脑膜炎患者脑脊液CXCL13水平与IP-10呈正相关,提示CXCL13可能与IP-10相互影响,进而共同影响SAH术后并发脑膜炎进程,但具体影响机制需进一步研究证实。进一步研究显示,CXCL13和IP-10联合诊断SAH术后并发脑膜炎的AUC为0.914,相应灵敏度为89.6%,特异度为88.1%,提示两者联合可一定程度提高对SAH术后并发脑膜炎诊断的灵敏度,增加对SAH术后并发脑膜炎的诊断效能,可更好地筛查术后并发脑膜炎患者。此外,本文中白细胞计数、CXCL13和IP-10是影响SAH患者术后并发脑膜炎的危险因素,提示白细胞计数、CXCL13和IP-10水平升高均会增加SAH术后并发脑膜炎的风险,及时监控脑脊液白细胞计数、CXCL13和IP-10水平有助于判定SAH患者术后并发脑膜炎的风险。

综上,SAH术后并发脑膜炎患者脑脊液CXCL13和IP-10水平均显著升高,两者可能均在术后发生脑膜炎过程中起作用,两者联合可提高对术后并发脑膜炎的诊断价值,有一定临床参考价值。但本研究未探究CXCL13和IP-10在术后并发脑膜炎的作用机制,后期将进行深入研究。

参考文献:

- [1] HUGHES G, GREEN C A, STREET D, et al. Case report: subarachnoid hemorrhage and eosinophilic meningitis due to disseminated fascioliasis[J]. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 2020, 102(3): 574-577.
- [2] 张钦林, 罗霄鹏, 包正军, 等. 联合检测CRP,IL-6,Procalcitonin水平在成人脑膜炎诊断中的应用价值[J]. 卒中与神经疾病, 2019, 26(5):573-578.. ZHANG Qinlin, LUO Xiaopeng, BAO Zhengjun, et al. The value of combined examination of CRP,IL-

- 6, Procalcitonin levels in the diagnosis of adult meningitis [J]. *Stroke and Nervous Diseases*, 2019, 26(5):573-578.
- [3] BOSKABADI H, HEIDARI E, ZAKERIHAMIDI M. Etiology, clinical findings and laboratory parameters in neonates with acute bacterial meningitis[J]. *Iranian Journal of Microbiology*, 2020, 12(2): 89-97.
- [4] 王聪慧, 张伟, 刘建博, 等. 血清趋化因子 CXCL13 水平与支气管哮喘的相关性研究 [J]. *安徽医学*, 2019, 40(7):725-728.
- WANG Conghui, ZHANG Wei, LIU Jianbo, et al. Correlation of serum chemokine CXCL13 levels with bronchial asthma [J]. *Anhui Medical Journal*, 2019, 40(7):725-728.
- [5] 周薇, 唐凌雯, 熊毅. 多发性硬化症患者外周血及脑脊液中 Tfh, CXCL13 水平变化及其临床意义 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2018, 17(18):1977-1980.
- ZHOU Wei, TANG Lingwen, XIONG Yi. Changes of Tfh, CXCL13 levels in peripheral blood and cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis and their clinical significance [J]. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2018, 17(18):1977-1980.
- [6] RAUCH J, ZAMMARCI L, CORTI G, et al. Serum cytokine and chemokine changes during Toscana virus meningitis[J]. *Medical Microbiology and Immunology*, 2019, 208(6): 727-730.
- [7] 范存刚, 孙澎, 张庆俊. 2012 年 AHA/ASA《动脉瘤性蛛网膜下腔出血的诊疗指南》解读 [J]. *中华神经医学杂志*, 2013, 12(6):541-544.
- FAN Cungang, SUN Peng, ZHANG Qingjun. *Diagnosis and treatment guidelines of aneurysmal subarachnoid hemorrhage issued by American Heart Association and American stroke association in 2012: a brief interpretation* [J]. *Chinese Journal of Neuromedicine*, 2013, 12(6):541-544.
- [8] HORAN T C, ANDRUS M, DUDECK M A. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting[J]. *American Journal of Infection Control*, 2008, 36(5): 309-332.
- [9] HOOGMOED J, VAN DE BEEK D, COERT B A, et al. Clinical and laboratory characteristics for the diagnosis of bacterial ventriculitis after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurocritical Care*, 2017, 26(3): 362-370.
- [10] LA RUSSA R, MAIESE A, DI FAZIO N, et al. Post-traumatic meningitis is a diagnostic challenging time: a systematic review focusing on clinical and pathological features[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(11): 4148.
- [11] MARKOWICZ M, SCHÖTTA A M, KUNDI M, et al. CXCL13 concentrations in cerebrospinal fluid of patients with Lyme neuroborreliosis and other neurological disorders determined by Luminex and ELISA[J]. *Ticks and Tick-borne Diseases*, 2018, 9(5): 1137-1142.
- [12] PILZ G, WIPFLER P, OTTO F, et al. Cerebrospinal fluid CXCL13 indicates disease course in neuroinfection: an observational study[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 13.
- [13] LEPENNETIER G, HRACSKO Z, UNGER M, et al. Cytokine and immune cell profiling in the cerebrospinal fluid of patients with neuro-inflammatory diseases[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 219.
- [14] 景灵, 鲍红光, 曾令清, 等. CXCL13 在鼠脑脓毒症相关性脑病中的作用 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2018, 38(11):1388-1392.
- JING Ling, BAO Hongguang, ZENG Lingqing, et al. Role of C-X-C motif chemokine 13 in sepsis-associated encephalopathy in mice [J]. *Chinese Journal of Anesthesiology*, 2018, 38(11):1388-1392.
- [15] BARSTAD B, TVEITNES D, NORAAS S, et al. Cerebrospinal fluid B-lymphocyte chemoattractant CXCL13 in the diagnosis of acute lyme neuroborreliosis in children[J]. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2017, 36(12): e286-e292.
- [16] LI Ruohan, MA Liming, HUANG Hao, et al. Altered expression of CXCL13 and CXCR5 in intractable temporal lobe epilepsy patients and pilocarpine-induced epileptic rats[J]. *Neurochemical Research*, 2017, 42(2): 526-540.
- [17] NIWA A, OSUKA K, NAKURA T, et al. Interleukin-6, MCP-1, IP-10, and MIG are sequentially expressed in cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 217.
- [18] 钟峰, 方咏梅, 张晶晶, 等. 儿童呼吸道感染患者血清 IP-10, MCP-1 水平检测的临床意义 [J]. *现代检验医学杂志*, 2020, 35(1):53-56.
- ZHONG Feng, FANG Yongmei, ZHANG Jingjing, et al. Clinical significance of detect serum IP-10 and MCP-1 levels in children with respiratory infection [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2020, 35(1):53-56.
- [19] 刘倩, 黄银兰, 薛小卫, 等. 液相芯片技术检测癫痫大鼠海马组织 RANTES, MCP-1, IP-10 的表达研究 [J]. *辽宁中医杂志*, 2018, 45(5):1062-1065.
- LIU Qian, HUANG Yinlan, XUE Xiaowei, et al. Study on expressions of RANTES, MCP-1 and IP-10 in hippocampus of epileptic rats by liquid chromatography [J]. *Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2018, 45(5):1062-1065.
- [20] QUIST-PAULSEN E, AUKRUST P, KRAN A B, et al. High neopterin and IP-10 levels in cerebrospinal fluid are associated with neurotoxic tryptophan metabolites in acute central nervous system infections[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 327.

收稿日期: 2021-01-09

修回日期: 2021-06-0