

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.03.010

文章编号: 1005-8982(2016)03-0050-05

临床论著

胸腺肽 $\alpha 1$ 和乌司他丁对急性颅脑损伤患者的免疫调理作用*

向常清¹, 贺海波², 张家俊¹, 周敬群¹, 尚发军¹, 陈玉宏¹, 曹志刚¹, 阮佼¹, 杨维华¹, 张波¹
(1. 三峡大学仁和医院, 湖北 宜昌 443001; 2. 三峡大学 生物与制药学院, 湖北 宜昌 443001)

摘要: **目的** 探讨胸腺肽 $\alpha 1$ 和乌司他丁(UTI)对急性颅脑损伤患者的免疫调理作用。**方法** 将 50 例急性颅脑损伤患者随机分为对照组和治疗组, 对照组予以常规治疗方案; 治疗组除常规治疗方案外, 同时接受胸腺肽 $\alpha 1$ 及 UTI 免疫调理治疗。另选取 25 例健康人作为正常组, 并于治疗后 1、3、7 和 14 d 取血, 检测血清中炎症细胞因子[白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-10、TGF- β_1]和细胞免疫指标[CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、CD14⁺ 单核细胞人白细胞 DR 抗原(HLA-DR)]的水平。**结果** 在治疗 3、7 和 14 d 后, 对照组和治疗组血液中 IL-6、TNF- α 、IL-10、TGF- β_1 水平升高, CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平降低, 与正常组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗组血液中 IL-6、TNF- α 水平降低, IL-10、TGF- β_1 水平升高; CD4⁺、CD8⁺ 和 HLA-DR 水平升高, 与对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 同时 CD4⁺/CD8⁺ 水平也不同程度改善。**结论** 胸腺肽 $\alpha 1$ 和 UTI 对急性颅脑损伤患者有较好的免疫调理作用。

关键词: 胸腺肽 $\alpha 1$; 乌司他丁; 急性颅脑损伤; 免疫调理

中图分类号: R651.15

文献标识码: A

Immunomodulation of thymosin $\alpha 1$ and Ulinastatin in patients with acute brain trauma*

Chang-qing Xiang¹, Hai-bo He², Jia-jun Zhang¹, Jing-qun Zhou¹, Fa-jun Shang¹,
Yu-hong Chen¹, Zhi-gang Cao¹, Jiao Ruan¹, Wei-hua Yang¹, Bo Zhang¹
(1. Renhe Hospital, 2. Biological and Pharmaceutical College, China Three Gorges University, Yichang, Hubei 443001, China)

Abstract: **Objective** To observe the immunomodulation of thymosin $\alpha 1$ and Ulinastatin on acute brain trauma. **Methods** Fifty patients with acute brain trauma were selected and randomly divided into control group and experimental group. The control group was treated according to the conventional treatment plan, and the experimental group was given thymosin $\alpha 1$ and Ulinastatin besides the conventional treatment. Twenty-five healthy people were selected into normal group. Blood was taken 1, 3, 7 and 14 days after treatment. Serum levels of inflammatory cytokines (IL-6, TNF- α , IL-10 and TGF- β_1) and cellular immune parameters (CD8⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, CD14⁺ HLA-DR) were detected. **Results** After treatment for 1, 3, 7 and 14 days, serum IL-6, IL-10, TNF- α and TGF- β_1 significantly increased; CD4⁺, CD8⁺ and CD4⁺/CD8⁺ significantly decreased in the control and experimental groups compared with the normal group ($P < 0.05$); serum IL-6 and TNF- α significantly decreased while IL-10, TGF- β_1 , CD4⁺, CD8⁺ and HLA-DR remarkably increased in the experimental group compared with the control group ($P < 0.05$); at the same time, CD4⁺/CD8⁺ had a different degree of improvement. **Conclusions** Thymosin $\alpha 1$ and Ulinastatin have immune regulatory effect on the patients with acute brain trauma.

Keywords: thymosin $\alpha 1$; Ulinastatin; acute brain trauma; immunomodulation

收稿日期: 2015-10-13

* 基金项目: 湖北省宜昌市科技计划项目(No: A09301-31)

颅脑损伤是神经外科最常见的疾病之一,颅脑损伤患者的病情急且危重,变化迅速,致残率及死亡率较高^[1]。颅脑创伤后继发的二次脑损伤,是造成脑损害发生、发展的重要原因,其中炎症反应在二次脑损伤(trumatic brain injury,TBI)的病理生理过程中起重要作用。胸腺肽 $\alpha 1$ 是目前较理想的免疫刺激剂之一,乌司他丁(Ulinastin,UTI)为广谱蛋白酶抑制剂,可以促进特异性免疫功能恢复^[2]。联合胸腺肽 $\alpha 1$ 和乌司他丁进行免疫调理治疗有巨大的潜力。本实验拟观察急性颅脑损伤患者不同时间血清中炎症细胞因子和细胞免疫功能的动态变化,给予胸腺肽 $\alpha 1$ 和乌司他丁干预,探讨胸腺肽 $\alpha 1$ 和乌司他丁对急性颅脑损伤患者的免疫调理作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2010年1月-2011年12月急诊收住本院重症医学科病房的重型颅脑外伤患者50例。其中,男性30例,女性20例;年龄20~61岁,平均 (45.6 ± 2.3) 岁;外伤因素为撞击伤。全部经头颅CT或MRI扫描明确诊断,格拉斯哥昏迷评分(glasgow coma scale,GCS)为重型(GCS 3~8分)。将50例患者随机分为对照组和治疗组,每组25例。入院后12 h内,各组15例有手术指征的患者接受开颅血肿清除术或去骨瓣减压术治疗。两组病种、性别、年龄、外伤程度和损伤因素等,经方差分析和 χ^2 检验,差异无统计学意义($P>0.05$)(见表1)。50例患者为伤后24 h内住院,患者伤前健康,无肝炎、慢性炎症、自身免疫性疾病史,无神经系统疾病史,既往无脑外伤史,无心、肺、肝、肾等重要脏器疾病;所有患者未使用免疫抑制剂;所有患者伤后存活 >15 d。正常组25例,男性16例,女性9例;平均年龄 (42.22 ± 3.51) 岁,排除门诊体检有神经系统疾病且各项检查(血、尿大便常规、血沉、C反应蛋白、肝肾功能、乙肝三对、心电图、胸片、肝胆脾双肾彩超)正常的健康者,入组后第1、3、7、14天清晨采集空腹静脉血。

1.2 实验设计

采用前瞻、单盲和随机对照的研究方法,患者签署知情同意书。

1.3 治疗方法

采用分层区组随机化分为对照组和治疗组。

1.3.1 对照组 对照组25例,按常规治疗方案:脱水、

抗感染,使用脑保护药物。入院后12 h内有手术指征的患者接受开颅血肿清除术或去骨瓣减压术。

1.3.2 治疗组 治疗组25例,除常规治疗方案外,还接受免疫调理治疗:胸腺肽 $\alpha 1$ 针剂(商品名:迈普新,成都地奥制药集团有限公司生产),肌肉注射1.6 mg,2次/d,连续3 d后改为1次/d,连续4 d;乌司他丁针剂,20万u,生理盐水稀释后静脉滴注,3次/d,连续3 d后改为10万u,3次/d,连续4 d。

1.4 观察指标

入选患者在治疗1、3、7、14 d后清晨采集空腹静脉血,300 r/min离心20 min,分离的血清置入 -70°C 冰箱冷冻存待测。采用酶联免疫吸附(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)双抗体夹心法检测相关炎症指标,试剂盒购自深圳晶美生物工程有限公司。检测白介素-6(Interleukin-6,IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)、IL-10、TGF- β_1 水平的变化。检测相关免疫指标:淋巴细胞、CD8 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ 、CD14 $^{+}$ 单核细胞人白细胞DR抗原(human leukocyte antigen-DR,HLA-DR)水平的动态变化。淋巴细胞计数送临床检验室检测;CD8 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ 、CD14 $^{+}$ 单核细胞HLA-DR送实验室流式细胞术检测。T淋巴细胞亚群的正常值:CD4 $^{+}$ 细胞为34%~70%;CD8 $^{+}$ 细胞为25%~54%,Th/Ts为0.68~2.47。

1.5 统计学方法

采用SPSS 21.0统计软件进行数据分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较方差齐时用单因素方差分析,方差不齐时用秩和检验;计数资料用 χ^2 检验及四格表精确概率检验法, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 炎症因子的变化

与正常组比较,颅脑损伤组(对照组、治疗组)患者伤后1、3、7和14 d血清IL-6、TNF- α 水平升高,差异有统计学意义($P<0.05$),伤后第3天达高峰,第7天开始下降,但仍高于正常组。与正常组比较,颅脑损伤组(对照组、治疗组)患者血清IL-10、TGF- β_1 水平在伤后1 d开始降低,之后逐渐升高,均高于正常组($P<0.05$)。与对照组比较,治疗组患者伤后3和7 d血清IL-6、TNF- α 降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组IL-10、TGF- β_1 水平逐渐上升,

IL-10 水平 7 d 达高峰, TGF- β_1 水平 14 d 达高峰。与对照组比较, 治疗组患者伤后 3、7 和 14 d 血清 IL-10、TGF- β_1 升高, 差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组、治疗组、正常组的血清 IL-6、TNF- α 、IL-10 和 TGF- β_1 水平比较, 经重复测量设计的方差分析, 差异有统计学意义($P<0.05$); 对照组与治疗组的 IL-6、IL-10 水平比较, 经重复测量设计的方差分析, 差异有统计学意义($P<0.05$); 对照组与治疗组的 TNF- α 和 TGF- β_1 水平比较, 经重复测量设计的方差分析, 差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.2 细胞免疫功能的变化

与正常组比较, 颅脑损伤组(对照组、治疗组)患者伤后 1、3、7 和 14 d 血清中 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺

水平下降, 差异有统计学意义($P<0.05$); 1、3 和 14 d CD4⁺ 单核细胞 HLA-DR 水平下降, 差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗组 CD4⁺ 在伤后 3、7 和 14 d 较对照组升高($P<0.05$); 治疗组 CD8⁺ 在伤后 14 d 较对照组升高($P<0.05$); CD4⁺/CD8⁺ 也不同程度改善。治疗组 CD14⁺ 单核细胞 HLA-DR 在伤后 7 和 14 d 较对照组升高($P<0.01$)。

对照组、治疗组、正常组的血清 CD4⁺、CD8⁺ 和 HLA-DR 水平比较, 经重复测量设计的方差分析, 差异有统计学意义($P<0.05$); 对照组与治疗组的 CD4⁺ 水平、CD4⁺/CD8⁺ 比值比较, 经重复测量设计的方差分析, 差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 1 3 组基线资料比较 ($n=25$)

组别	性别 / 例		年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	撞击伤 / 例	手术 / 例	疾病 / 例	
	男	女				硬膜外血肿	硬膜下血肿
正常组	16	9	42.22 $\pm$ 3.51	0	0	0	0
对照组	15	10	42.48 $\pm$ 5.98	25	15	8	7
治疗组	15	10	46.56 $\pm$ 5.05	25	15	8	7

组别	疾病 / 例			外伤 GCS 评分 / 例		
	脑挫裂伤	脑内血肿	弥漫性轴索伤	3、4 分	5、6 分	7、8 分
正常组	0	0	0	0	0	0
对照组	7	2	1	8	9	8
治疗组	7	2	1	8	9	8

表 2 3 组的 TNF- α 、IL-6、TGF- β_1 及 IL-10 水平比较 ($n=25$, $\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	TNF- α				IL-6			
	1 d	3 d	7 d	14 d	1 d	3 d	7 d	14 d
正常组	1.25 $\pm$ 0.20	1.20 $\pm$ 0.17	1.24 $\pm$ 0.09	1.22 $\pm$ 0.07	186.13 $\pm$ 13.95	185.06 $\pm$ 16.90	186.01 $\pm$ 13.88	187.39 $\pm$ 26.12
对照组	1.58 $\pm$ 0.25	2.25 $\pm$ 0.16	1.95 $\pm$ 0.08	1.82 $\pm$ 0.04	205.57 $\pm$ 11.62	286.11 $\pm$ 30.52	257.44 $\pm$ 15.57	228.38 $\pm$ 8.70
治疗组	1.64 $\pm$ 0.30	2.05 $\pm$ 0.10	1.80 $\pm$ 0.07	1.72 $\pm$ 0.04	209.04 $\pm$ 10.61	256.32 $\pm$ 15.79	227.35 $\pm$ 10.01	219.69 $\pm$ 6.27
P 值(对照组 vs 正常组)	0.049	0.000	0.000	0.000	0.044	0.000	0.000	0.000
P 值(治疗组 vs 正常组)	0.044	0.000	0.000	0.000	0.019	0.000	0.006	0.000
P 值(治疗组 vs 对照组)	0.747	0.043	0.021	0.004	0.634	0.019	0.007	0.048

组别	TGF- β_1				IL-10			
	1 d	3 d	7 d	14 d	1 d	3 d	7 d	14 d
正常组	40.93 $\pm$ 7.21	40.18 $\pm$ 5.15	39.61 $\pm$ 5.71	40.22 $\pm$ 4.42	51.58 $\pm$ 5.70	51.06 $\pm$ 4.91	51.77 $\pm$ 4.86	51.26 $\pm$ 1.50
对照组	35.32 $\pm$ 5.07	47.02 $\pm$ 3.62	54.03 $\pm$ 4.99	62.17 $\pm$ 3.62	44.13 $\pm$ 6.32	60.60 $\pm$ 6.37	68.19 $\pm$ 5.97	53.77 $\pm$ 1.09
治疗组	34.98 $\pm$ 4.32	54.42 $\pm$ 5.10	62.68 $\pm$ 6.60	68.79 $\pm$ 3.82	46.19 $\pm$ 3.34	73.08 $\pm$ 7.68	79.60 $\pm$ 4.26	61.23 $\pm$ 1.88
P 值(对照组 vs 正常组)	0.193	0.041	0.003	0.000	0.065	0.029	0.001	0.017
P 值(治疗组 vs 正常组)	0.152	0.002	0.000	0.000	0.106	0.001	0.000	0.000
P 值(治疗组 vs 对照组)	0.911	0.029	0.047	0.023	0.483	0.023	0.008	0.001

表3 3组的T淋巴细胞亚群比较 ($n=25, \bar{x} \pm s$)

组别	CD4 ⁺ %				CD8 ⁺ %			
	1 d	3 d	7 d	14 d	1 d	3 d	7 d	14 d
正常组	43.19 ± 9.59	43.50 ± 4.56	42.85 ± 4.17	42.73 ± 4.26	32.90 ± 5.37	32.90 ± 5.37	32.99 ± 5.07	32.98 ± 3.40
对照组	25.39 ± 8.65	28.88 ± 5.24	30.31 ± 5.56	22.95 ± 5.60	19.89 ± 6.95	17.89 ± 3.59	20.90 ± 4.28	19.90 ± 3.93
治疗组	29.15 ± 8.05	36.71 ± 4.32	37.61 ± 3.07	30.30 ± 4.32	25.28 ± 3.63	24.88 ± 3.76	22.79 ± 5.33	28.19 ± 2.75
P值(对照组 vs 正常组)	0.015	0.002	0.004	0.000	0.207	0.001	0.004	0.000
P值(治疗组 vs 正常组)	0.036	0.042	0.043	0.002	0.030	0.026	0.015	0.039
P值(治疗组 vs 对照组)	0.497	0.033	0.033	0.048	0.163	0.017	0.553	0.004

组别	CD4 ⁺ /CD8 ⁺				HLA-DR/%			
	1 d	3 d	7 d	14 d	1 d	3 d	7 d	14 d
正常组	1.305 ± 0.115	1.34 ± 0.11	1.31 ± 0.10	1.30 ± 0.06	36.15 ± 9.27	36.04 ± 9.08	36.67 ± 5.43	36.90 ± 2.99
对照组	1.277 ± 0.063	1.63 ± 0.17	1.46 ± 0.13	1.15 ± 0.09	19.89 ± 8.72	18.95 ± 8.86	20.80 ± 6.90	19.80 ± 4.71
治疗组	1.136 ± 0.163	1.48 ± 0.05	1.71 ± 0.31	1.07 ± 0.06	18.96 ± 6.05	20.80 ± 9.36	34.41 ± 1.63	33.33 ± 1.24
P值(对照组 vs 正常组)	0.644	0.015	0.043	0.018	0.021	0.017	0.004	0.000
P值(治疗组 vs 正常组)	0.095	0.030	0.026	0.000	0.015	0.031	0.399	0.039
P值(治疗组 vs 对照组)	0.109	0.102	0.144	0.156	0.739	0.756	0.003	0.000

3 讨论

颅脑损伤是神经外科最常见的疾病之一。资料显示,我国颅脑损伤连续10年居全球之首^[1],颅脑损伤患者的病情急且危重,变化迅速,致残率及死亡率较高^[3]。颅脑创伤后继发的二次脑损伤,是造成脑损害发生、发展的重要原因,二次脑损伤中的炎症反应是创伤性脑损伤的一个重要组成环节,损伤后细胞因子炎症反应可引起脑细胞水肿、脑循环功能障碍、血脑屏障破坏、神经细胞死亡及神经元的再生,并加重脑水肿、脑组织缺氧,进一步损害中枢神经系统,因此炎症细胞因子在脑损伤后介入免疫细胞反应的过程中起重要作用^[4]。Hyatt等^[5]研究发现,机体内的TNF- α 主要来源于活化的巨噬细胞,由于在脑干、皮质、丘脑、基底节、小脑等检测出大量TNF- α 受体,提示存在TNF- α 作用的结构基础。正常脑组织里可以检测出少量TNF- α 表达,颅脑损伤后TNF- α 可大量表达^[6]。Belliere等^[7]发现,大鼠脑创伤后3~7d内,脑组织中TNF- α 浓度明显增高,脑创伤后24h内达峰值。有研究发现,重型颅脑损伤患者在伤后5个时间(1、2、3、7和14d)的血清炎症细胞因子IL-6、IL-8、IL-10水平较轻、中型组明显升高,3组患者的IL-6、IL-8、IL-10水平分别于2、3和7d达峰值,与脑损害程度呈正相关^[8]。脑外伤患者脑脊液中TGF- β_1 水平在损伤后第1天达峰值,后逐渐

降低^[9]。TGF- β_1 的抗炎作用通过下调炎症介质来完成,还能促进血管生成,修复损伤血脑屏障^[10]。本研究中,急性颅脑损伤后,患者血清中促炎症细胞因子IL-6、TNF- α 增加,与文献报道一致^[11],但抗炎细胞因子IL-10、TGF- β_1 的动态改变与文献报道稍不同,为一过性减少后进行性上升。抗炎细胞因子增加可能是反应性,并可能通过下调促炎症细胞因子而起作用。

众所周知,脑创伤后继发炎症反应是导致神经细胞损害及死亡的原因^[12],因此调控继发性炎症反应是治疗颅脑损伤的一个重要方向。急性颅脑损伤后免疫功能明显受抑制,也是预后不良因素。既往应用免疫刺激剂进行治疗,如白介素、 γ -干扰素等炎症介质,由于免疫刺激剂本身就是炎症介质,治疗结果并不理想。胸腺肽 $\alpha 1$ 是正常体内物质,能调节免疫反应,是一个较好的免疫刺激剂。乌司他丁具有抑制炎症介质释放、清除自由基、稳定细胞膜及细胞亚膜、稳定溶酶体膜、抑制溶酶体释放等药理作用,可选用乌司他丁作为抗炎药物。本研究显示,颅脑损伤后免疫受抑制,首次观察到联合应用胸腺肽 $\alpha 1$ 及乌司他丁对急性颅脑损伤患者有免疫调理作用。胸腺肽可有效降低重度颅脑损伤患者伤后早期血清IL-6、TNF- α 水平,并改善患者预后^[13]。乌司他丁可拮抗TNF- α 、IL-6变化所引起的不利作用,同时可以升高血清IL-10水平^[14]。联合应用胸腺肽 $\alpha 1$ 和

乌司他丁治疗脓毒症,可提高外周静脉血 HLA-DR 水平,降低 IL-6、IL-10、TNF- α 水平^[15]。

综上所述,急性颅脑损伤后,患者血清中促炎症细胞因子增加,抗炎症细胞因子一过性减少后上升,细胞免疫功能受抑制,胸腺肽 $\alpha 1$ 及乌司他丁对急性颅脑损伤患者有免疫调理作用,其机制可能为下调促炎症细胞因子水平,增加抗炎症细胞因子水平,提高细胞免疫功能,其他机制有待更进一步研究。联合应用胸腺肽 $\alpha 1$ 及乌司他丁可能成为一种治疗急性颅脑损伤的新方法。

参 考 文 献:

- [1] Shigemori M, Abe T, Aruga T, et al. Guidelines for the management of severe head injury, 2nd edition guidelines from the guidelines committee on the management of severe head injury, the japan society of neurotraumatology[J]. *Neurol Med Chir*, 2012, 52(1): 1-30.
- [2] Mao J, Zhang L, Song AL, et al. Effect of ulinastatin donor-pre-treatment on liver graft during cold preservation in rats[J]. *Chin Med J*, 2011, 124(4): 574-580.
- [3] Egozi D, Hussein K, Filson S, et al. Bloodstream infection as a predictor for mortality in severe burn patients: an 11-year study[J]. *Epidemiol Infect*, 2014, 142(10): 2172-2179.
- [4] Roberts DJ, Jenne CN, Leger C, et al. Association between the cerebral inflammatory and matrix metalloproteinase responses after severe traumatic brain injury in humans[J]. *J Neurotrauma*, 2013, 30(20): 1727-1736.
- [5] Hyatt LD, Wasserman GA, Rah YJ, et al. Myeloid ZFP36L1 does not regulate inflammation or host defense in mouse models of acute bacterial infection[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): DOI: 10.1371/journal.pone.0109072.
- [6] Fantini M, Benvenuto M, Masuelli L, et al. In vitro and in vivo antitumoral effects of combinations of polyphenols, or polyphenols and anticancer drugs: perspectives on cancer treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(5): 9236-9282.
- [7] Belliere J, Martinez de Lizarrondo S, Choudhury RP, et al. Unmasking silent endothelial activation in the cardiovascular system using molecular magnetic resonance imaging[J]. *Theranostics*, 2015, 5(11): 1187-1202.
- [8] 梁敏, 汤树洪, 甘渭河. 急性颅脑损伤后血清 IL-6、IL-8I、L-10 含量变化及意义[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2013, 16(23): 62-64.
- [9] Taibi-Djennah Z, Matin-Eauclaire MF, Laraba-Djebari F. Systemic responses following brain injuries and inflammatory process activation induced by a neurotoxin of androctonus scorpion venom[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2015, 22(6): 347-357.
- [10] Liu JH, Feng D, Zhang YF, et al. Chloral hydrate preconditioning protects against ischemic stroke via upregulating annexin A1[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2015, 21(9): 718-726.
- [11] Oh DJ, Kim HR, Lee MK, et al. Profile of human β -defensins 1, 2 and proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-6) in patients with chronic kidney disease[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2013, 37(6): 602-610.
- [12] Varani S, Gelsomino F, Bartoletti M, et al. Meningitis caused by toscana virus is associated with strong antiviral response in the CNS and altered frequency of blood antigen-presenting cells[J]. *Viruses*, 2015, 7(11): 5831-5843.
- [13] 秦丹霞, 王杰华, 张含. 乌司他丁对局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠 TNF- α 表达的影响[J]. *北方药学*, 2013, 10(1): 50-51.
- [14] Li Y, Zhao L, Fu H, et al. Ulinastatin suppresses lipopolysaccharide induced neuro-inflammation through the downregulation of nuclear factor- κ B in SD rat hippocampal astrocyte [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 458(4): 763-770.
- [15] 戴丽星, 何静. 乌司他丁联合胸腺肽 $\alpha 1$ 对脓毒症患者免疫调理的临床疗效分析[J]. *临床急诊杂志*, 2014, 15(7): 420-422.

(童颖丹 编辑)