

伴不同 gH 基因型人巨细胞病毒感染免疫性血小板减少症患儿临床特征研究

张小同 陈露燕

【摘要】目的 探讨免疫性血小板减少症(ITP)伴不同 gH 基因型人巨细胞病毒(HCMV)感染的临床特征。**方法** 留取 2013 年 7 月至 2019 年 2 月住院的新诊断 ITP 且 HCMV DNA 检测阳性的儿童尿液,作 gH 分型,根据 gH 分型将患儿分为 gH1 组和 gH2 组。收集临床资料和至少 3 个月的随访资料。采用 χ^2 检验、 t 检验、非参数检验分析 gH 基因型分布与 ITP 临床表现、预后的差异。**结果** 共入组 41 例新诊断 ITP 伴 HCMV 感染患儿。其中 gH1 型 26 例(63.4%),gH2 型 15 例(36.6%)。男女比例 1.9:1,两组男性比例差异无统计学意义(15/26 比 12/15, $P > 0.05$)。gH1 组月龄 3.5(0,15)个月,和 gH2 组[月龄 4.0(0,15)个月]比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。gH1 比例在先天性感染组(5/6)、围生期感染组(7/10)和生后感染组(14/25)中均高于 gH2 型,但基因型分布差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。治疗后 3 个月内 gH2 组血小板完全恢复率(25/26)较 gH1 组(10/15)低($P < 0.05$)。**结论** ITP 患儿伴 HCMV 感染的糖蛋白基因型以 gH1 型多见,ITP 伴 gH2 型 HCMV 感染发展为持续性 ITP 可能性较大。

【关键词】 巨细胞病毒感染 包膜糖蛋白 血小板减少症

Clinical characteristics of immune thrombocytopenia patients with human cytomegalovirus infection of different gH genotypes
ZHANG Xiaotong, CHEN Luyan. Section of Medical Affair, the Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310052, China

【Abstract】Objective To analyze the clinical characteristics of immune thrombocytopenia (ITP) patients with human cytomegalovirus (HCMV) infection of different gH genotypes. **Methods** Forty one newly diagnosed ITP children with HCMV infection admitted to the Children's Hospital Zhejiang University School of Medicine from July 2013 to February 2019 were recruited. HCMV-DNA gH typing was detected in urine samples, and patients were divided into gH1 group and gH2 group according to gH genotypes. The data of hospitalization and at least 3 months follow-up were collected. Chi-square test, T test and non-parametric test were used to analyze the differences of gH genotype distribution, ITP clinical manifestations and prognosis. **Results** There were 26 cases of gH1 type (63.4%) and 15 cases of gH2 type (36.6%). The overall ratio of males to females was 1.9: 1, and there was no significant difference in the gender ratio between the gH1 group and gH2 group (15/11 vs 12/3, $P > 0.05$). There was no significant difference in the age of patients between the gH1 group 3.5(0,15) months and gH2 group 4.0(0,15) months($P > 0.05$). The gH1 type were more common found in congenital infection, perinatal infection and postnatal infection, but there was no statistical difference in genotype distribution ($P > 0.05$). The rate of complete platelet recovery within 3 months after treatment was lower in gH2 (25/26) than in gH1(10/15) ($P < 0.05$). **Conclusion** The gH1 type is more common in ITP children with HCMV infection, and patients with gH2 HCMV infection are more likely to develop persistent ITP.

【Key words】 Cytomegalovirus infection Envelope glycoprotein Thrombocytopenia

免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP)是一种获得性免疫介导的疾病,其特征为由于血小

板破坏过多或产血小板减少引起的外周血血小板减少,以广泛的皮肤黏膜出血为主要临床表现。ITP 是儿童常见的出血性疾病,发病率约为(4~5)/10 万,5 岁以下儿童多见,约 7/10 万,儿童男性发病率较女性高。大部分患儿于发病后 1~6 个月内痊愈,10%~20%患儿呈慢性病程。病死率为 0.5%~1.0%,主要致死原因为颅内出血。约 2/3 ITP 患儿有前驱感染史,其中人巨细胞病毒(hu-

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.18.2019-1537

作者单位:310052 杭州,浙江大学医学院附属儿童医院医务科(张小同),实验检验中心(陈露燕)

通信作者:陈露燕, E-mail:chenluyan1986@126.com

man cytomegalovirus, HCMV) 感染率较高, 阳性率约 20%~50%^[1-2]。

HCMV 的基因为线性双股 DNA 分子, 长约 240 kb, 由长单一序列(long unique sequence, UL)和短单一序列(short unique sequence, US) 组成。包膜糖蛋白 H(glycoprotein H, gH) 是 HCMV 进入宿主细胞所需的两种糖蛋白复合物(gH/gL/gO 和 gH/gL/UL128/UL130/UL131A) 的主要组成成分。已有研究显示, HCMV gH 基因多态性与疾病分布、临床表现存在相关^[3-4]。本研究针对伴 HCMV 感染的 ITP 患儿, 研究 gH 基因多态性与其临床表现、预后的关系, 为临床诊治及科学研究提供参考。

1 对象和方法

1.1 对象 留取 2013 年 7 月至 2019 年 2 月在我院住院的新诊断 ITP 且 HCMV DNA 检测阳性的儿童尿液, 作 gH 分型, 根据 gH 分型将患儿分为 gH1 组和 gH2 组(混合感染因例数少不纳入本研究)。纳入标准:(1)符合新诊断 ITP 诊断标准;(2)符合 HCMV 活动感染标准;(3)行 HCMV-DNA gH 分型检测;(4)门诊随访至少 3 个月。新诊断 ITP 诊断标准^[5]:(1)起病<3 个月, 至少 2 次血常规检测 PLT<100×10⁹/L, 血细胞形态无异常;(2)伴或不伴皮肤出血点、瘀斑和(或)黏膜、脏器出血等临床表现;(3)一般无脾脏肿大;(4)排除引起 ITP 的其他常见病因, 如低增生性白血病、以 PLT 减少为首发血液异常的再生障碍性贫血、遗传性血小板减少症、继发于其他免疫性疾病, 以及除 HCMV 外的其他病原体感染和药物因素等。HCMV 活动性感染标准:3 周内新生儿尿 HCMV DNA 阳性^[6]; 婴儿(29d~1 岁)尿上皮细胞 HCMV DNA 拷贝对数≥4.55(拷贝数≥3.5×10⁴)或血免疫球蛋白 M(immunoglobulin M, IgM)、磷蛋白 65(phosphoprotein 65, pp65)抗原至少 1 项阳性^[7]; 儿童(>1 岁)IgM 或 pp65 抗原阳性。

1.2 Taqman 探针荧光定量 PCR 检测 gH 基因型

1.2.1 仪器和试剂 采用 ABI7500 荧光定量 PCR 仪(美国应用生物系统公司)。在 gH 基因两端的保守区设计引物, 正向引物序列:TGTTTTCACGCAGGAAGCGG, 反向引物序列:TGGATCACGCCGCTGAACC。在 gH 基因的分型位置设计两种探针, 一种探针识别 gH1 分型, 另一种探针识别 gH2 分型。gH1 型探针 5'端用 FAM 标记, 3'端用 BHQ1 标记, 序列:FAM-CATCCGAAGCGCT-GGACCTCACG-BHQ1; gH2 型探针 5'端用 HEX 标记, 3'端用 BHQ1 标记, 序列:HEX-TATCCGAACCGCTG-GACAAAGCG-BHQ1。引物、探针均由宝生物公司(日本

天津市)合成。

1.2.2 方法 采用 RTFQ PCR 法同时进行 HCMV 定量及 gH 分型。利用荧光杂交探针在一次 PCR 反应中同时检测和鉴别 HCMV gH1 和 HCMV gH2 基因型。该方法能够快速、稳定、明确区分两种 HCMV gH 基因型^[9]。

1.3 治疗 ITP 治疗方案参考 2013 年《儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗建议》^[12]:(1)PLT<20×10⁹/L, 伴活动性出血或有治疗要求予抗 ITP 治疗;(2)PLT(20~100)×10⁹/L, 无活动性出血, 1~3d 监测血常规;(3)PLT 恢复至 100×10⁹/L 后每 1~2 周监测血常规, 至少随访 3 个月。抗病毒治疗指征和方案参考 2012 年中华医学会《儿童巨细胞病毒性疾病诊断和防治的建议》^[8]。

1.4 预后评估^[5] 完全恢复:3 个月内 PLT 恢复至 100×10⁹/L(相隔 7d 以上测定 2 次)。持续性 ITP: PLT<100×10⁹/L 持续超过 3 个月。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 14.0 统计软件。正态分布计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验; 非正态分布计量资料用中位数及范围表示, 组间比较用非参数检验。计数资料用百分比(%)表示, 组间比较用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。*P*<0.05 为差异有统计学差异。

2 结果

2.1 一般资料 研究期间共新诊断 136 例 ITP 患儿, 66 例 HCMV DNA 阳性, 阳性率 48.5%, 因 19 例失访, 故 41 例新诊断 ITP 纳入本研究。其中 gH1 组 26 例(63.4%), gH2 组 15 例(36.6%); 男 27 例, 女 14 例, 男女比例 1.9:1, 两组男性比例无统计学差异(15/26 比 12/15, $\chi^2=2.105$, *P*=0.147); 月龄中位数 4.0(0, 15)个月, gH1 组月龄 3.5(0, 15)个月, 和 gH2 组[月龄 4.0(0, 15)个月]比较差异无统计学意义(*Z*=-0.736, *P*=0.462), 其中<1 岁婴儿 37 例, 占 90.2%。

2.2 不同发病时间 ITP 患儿的 HCMV gH 基因型分布情况 将 41 例新诊断 ITP 患儿按不同 HCMV 发病时间将患儿分为 3 组, <3 周为先天性感染组, <3 月龄为围生期感染组, ≥3 月龄为生后感染组。3 组患儿的 gH 基因型分布情况见表 1。

表 1 不同发病时间 ITP 患儿的 HCMV gH 基因型分布情况(例)

组别	<i>n</i>	gH1 型(<i>n</i> =26)	gH2 型(<i>n</i> =15)	χ^2 值	<i>P</i> 值
先天性感染组	6	5	1	1.212	0.273
围生期感染组	10	7	3	0.247	0.619
生后感染组	25	14	11	1.518	0.218

由表 1 可见, HCMV gH 基因型在不同感染年龄组中分布均无统计学差异(均 $P > 0.05$), 均以 gH1 型多见。

先天性 HCMV 感染 6 例, 占新诊断 ITP 患儿的 14.6%, 其中 5 例先天性 HCMV 感染患儿(4 例 gH1 型和 1 例 gH2 型)伴神经系统影像学异常, 表现为脑室扩张、室管膜下出血、室管膜下囊肿、脑白质信号异常、皮层发育不良等。

2.3 41 例不同 HCMV gH 基因型 ITP 患儿临床表现、治疗及预后比较 见表 2。

表 2 41 例不同 HCMV gH 基因型 ITP 患儿临床表现、治疗及预后比较(例)

临床特征	n	gH1 组 (n=26)	gH2 组 (n=15)	χ^2/Z 值	P 值
临床表现					
皮肤出血	34	20	14	0.836	0.361
发热	9	7	2	1.025	0.311
咳嗽	8	4	4	0.771	0.380
腹泻	3	2	1	0.015	0.903
黄疸	5	3	2	0.029	0.866
肝肿大	6	4	2	0.032	0.858
治疗					
激素	9	6	3	0.053	0.819
静脉丙种球蛋白	28	16	12	1.497	0.221
输血小板	5	3	2	0.029	0.866
抗病毒	15	11	4	1.003	0.317
预后					
3 个月内 PLT 完全恢复	35	25	10	6.621	0.018
PLT 完全恢复时间(d)		3(1, 11)	4(2, 20)	-0.248	0.804

由表 2 可见, 两组患儿临床表现差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。两组治疗措施差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。gH2 组 3 个月内 PLT 完全恢复率较 gH1 组低($P=0.018$); 两组 PLT 完全恢复时间比较, 差异无统计学意义($P=0.804$)。

2.4 41 例不同 HCMV gH 基因型 ITP 患儿实验室指标比较 见表 3。

由表 3 可见, 本研究全部病例均行 HCMV IgM 测定, 阳性率 31.7%。4 例行 pp65 测定, 阳性比例 2/4。34 例行血小板抗体检查均阳性, 其中 8 例血小板抗体 $\geq 80\%$ 。21 例有骨髓涂片报告, 包括 gH1 型 13 例, gH2 型 8 例, 其中 13 例有巨核细胞增生, 13 例产板功能异常。gH2 型高血小板抗体比例稍高于 gH1 型, 但差异无统计学意义($P=0.228$), gH2 型骨髓检查巨核细胞增生比例稍高于 gH1 型, 但差异无统计学意义($P=0.400$), 两组各项实验室检查及骨髓检查均无明显统计学差异。

表 3 41 例不同 HCMV gH 基因型 ITP 患儿实验室指标比较(例)

指标	gH1 组(n=26)	gH2 组(n=15)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
病毒载量(log copies/ml)	5.5 ± 1.06	5.5 ± 0.97	-0.016	0.988
IgM 阳性	8/26	5/15	0.029	0.865
pp65 阳性	1/4	1/1	-	0.400*
PLT($\times 10^9/L$)	19.5(4.81)	18(4.94)	-1.246	0.213
高血小板抗体 [△]	3/20	5/14	-	0.228*
肝功能损害 [▲]	15/26	7/15	0.465	0.495
骨髓巨核细胞增生	7/13	6/8	-	0.400*
产板功能差	9/13	4/8	-	0.646*

注: *Fisher 确切概率法; [△]高血小板抗体定义: 血小板抗体 $\geq 80\%$;

[▲]肝功能损害定义: 血清谷丙转氨酶 $> 40 U/L$

3 讨论

ITP 是一种儿童常见的血液系统疾病, 以血小板减少、皮肤黏膜出血为主要表现。原发性 ITP 定义为单纯的免疫系相关血小板减少, 没有任何明显发病原因或潜在因素。继发性 ITP 指除原发性免疫性血小板减少症外所有其他免疫性血小板减少症。儿童 ITP 的临床出血症状与血小板减少的程度不一致, 部分患者仅有血小板减少, 没有出血症状, 故 2009 年 ITP 国际工作组将“特发性血小板减少性紫癜”更名为“免疫性血小板减少症”。ITP 按病程长短分三型: (1) 新诊断 ITP(newly diagnosed ITP): 病程 < 3 个月; (2) 持续性 ITP(persistent ITP): 病程 3~12 个月; (3) 慢性 ITP(chronic ITP): 病程 > 12 个月。本研究以新诊断 ITP 患儿为研究对象。ITP 迄今发病机制尚不十分明确, 可能与病毒感染、预防接种、免疫系统疾病、免疫缺陷、结核等相关。目前所知与 ITP 相关的病原体有十余种, 如 HCMV、EB 病毒、疱疹病毒、麻疹病毒、水痘病毒、肝炎病毒、人免疫缺陷病毒、幽门螺杆菌等, 其中 HCMV 感染率较高。

临床已开展的检测 HCMV 活动性感染指标以血清 IgM、pp65 阳性为主, 但是 HCMV 感染约 2 周后 IgM 抗体才能达到能检测到的水平, 此时病原体有可能已被机体免疫反应抑制而处于潜伏感染状态。婴幼儿免疫系统发育尚不完善, 不能产生足够的特异性 IgM 抗体, 灵敏度低, 易造成假阴性结果^[7]。祝兴元等^[10]研究显示, 血 pp65 检测的特异度达 100%, 但灵敏度只有 59.2%。郑晓群等^[7]研究指出, HCMV 感染婴儿与新生儿、幼儿相比, 尿液上皮细胞 DNA 检测灵敏度更高。当婴儿尿液上皮细胞 DNA 拷贝对数值为 4.55(即拷贝数 3.5×10^4) 时, 尿液上皮细胞中 HCMV DNA 载量对活动性感染诊断的灵敏度和特异度分别为 71.4% 和 75.2%。因此, 本研究中婴儿 HCMV 活动性感染诊断取尿上皮细胞 DNA

载量对数 ≥ 4.55 或血 IgM、pp65 至少一项阳性。

HCMV 包膜糖蛋白基因存在多态性,目前国内外研究较多的如 gB、gO、gN 等糖蛋白基因和儿童 HCMV 感染临床特点的相关^[11-13]。gH 基因多态性与临床疾病的关系研究相对较少,Paradowska 等^[4]研究发现,先天性感染 HCMV gH1 基因型增加了感觉神经性耳聋风险;研究显示,婴儿肺炎、肝炎综合征、无黄疸型肝炎等疾病中以 gH1 型感染为主,而 ITP 患儿以 gH2 型感染为主^[3]。故本研究针对 ITP 患儿伴 HCMV 感染的 gH 基因分型做进一步讨论。

本研究 ITP 伴 HCMV 感染患儿中年龄 <1 岁婴儿占 90.2%,男性所占比例是女性的 1.9 倍。gH1 和 gH2 两种基因型以 gH1 型多见,占 63.4%,HCMV 感染发病年龄、性别分布无差异。可见,儿童 HCMV 感染相关 ITP 病例以小婴儿、男性为主。

HCMV 感染按发病时间可分为先天性(<3 周)、围生期(3周~3个月)、生后感染(≥ 3 个月)。先天性 HCMV 感染是导致新生儿畸形的主要病因之一,临床表现为血小板减少、宫内发育延迟、婴儿肝炎综合征、小头畸形、中枢神经系统异常影像学表现(包括脑室增大、颅内钙化、脑室周围异常回声、皮层或小脑发育畸形),视网膜炎、感音性神经性耳聋等。本研究各组 gH 基因型分布无统计学差异。

近年来,在研究 HCMV 进入宿主细胞的机制中发现,HCMV 在感染成纤维细胞(FB)和上皮细胞(EC)时是通过不同的进入途径发生的,这取决于不同的糖蛋白复合物抗原表位。HCMV 进入 FB 时,需要 gB 和 gH/gL/gO 组成的糖蛋白复合物相互作用。HCMV 进入 EC 过程中,除了依赖于 gB、gH/gL/gO,还需要由 gH、gL、UL128、UL130 和 UL131A 组成的包膜五聚体复合物(PC)^[14],不同的包膜糖蛋白复合物分布差异,一定程度上决定了 HCMV 细胞嗜性不同,感染不同的组织细胞,导致临床表现及预后上的差异。gH 是组成包膜糖蛋白复合物 gH/gL/gO 三聚体、PC 的主要构成成分,其基因型的多态性是否可能导致包膜糖蛋白复合物分布不同,影响细胞嗜性尚不明确。本组研究中,ITP 患儿出现的皮肤出血、发热、科室、腹泻、黄疸、肝肿大等临床症状的差异无统计学意义,gH 基因型差异能否导致 HCMV 对不同组织细胞嗜性不同尚需扩大样本继续研究。

HCMV 感染相关 ITP 的致病机制尚不明确,目前公认的是血小板自身抗体的产生,破坏血小板、损害骨髓巨核细胞或减少血小板的产生。也有些研究指出 HCMV 直接感染巨核细胞导致细胞病变、血小板生成减少^[15]。

说明部分常规免疫疗法无效的 ITP 可能存在不同的致病机制共同作用。目前对 HCMV 感染伴 ITP 患儿是否行抗病毒治疗尚有争议,区别在于以免疫介导效应为主,还是细胞病变效应为主,在治疗方案的选择上可能具有重要的治疗意义。从理论上讲,免疫介导效应对类固醇、免疫球蛋白治疗有反应,细胞病变效应对更昔洛韦治疗有反应。然而,在临床工作中很难区分这些效应。本研究中 gH2 型感染患儿 3 个月内血小板恢复率较 gH1 型低。另外,gH2 型呈现高血小板抗体水平的病例较 gH1 型较高,但均无统计学差异。ITP 患儿伴 gH2 型 HCMV 感染易出现持续的血小板降低,可能与产生高滴度的血小板抗体有关。gH1 型巨核细胞产板功能异常比例较 gH2 型高,虽统计学无差异,可能提示 ITP 患儿伴 gH1 型 HCMV 感染倾向于影响骨髓巨核细胞功能,破坏产板功能。由于本研究样本量小,随访期短,gH 分型对 HCMV 感染相关 ITP 临床表现相关性和预后的确切价值有待日后进行扩大样本量、延长随访期的研究进一步证实。

综上所述,ITP 患儿伴 HCMV 感染的糖蛋白基因型以 gH1 型多见。ITP 伴 gH2 型 HCMV 感染发展为持续性 ITP 可能性较大。

4 参考文献

- [1] 李杪,李玢. 婴儿原发性免疫性血小板减少症(ITP)的发病原因分析[J]. 中国医药指南, 2018,16(6):31-32.DOI:10.15912/j.cnki.gocm.2018.06.025.
- [2] Sheng YZ, Tang LF, Zou CC, et al. Cytomegalovirus-associated idiopathic thrombocytopenic purpura in Chinese children [J]. Scand J Infect Dis, 2008,40(11-12):922-927.DOI:10.1080/00365540802238471.
- [3] 郭珊,于锰,李革,等. 婴幼儿人巨细胞病毒临床分离株包膜糖蛋白 H 基因型别研究[J]. 中华儿科杂志, 2013,51(4):260-264. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.04.005.
- [4] Paradowska E, Jablonska A, Studzinska M, et al. Cytomegalovirus glycoprotein H genotype distribution and the relationship with hearing loss in children[J]. J Med Virol, 2014,86(8):1421-1427. DOI:10.1002/jmv.23906.
- [5] 中华医学会儿科学分会血液学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗建议[J]. 中华儿科杂志, 2013,51(5):382-384.DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.05.013.
- [6] Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy [J]. Lancet Infect Dis, 2017,17(6):e177-e188.DOI:10.1016/S1473-3099(17)30143-3.
- [7] 郑晓群,张信良,陈益平,等. 尿液上皮细胞中巨细胞病毒载量预测婴儿巨细胞病毒激活感染的价值[J]. 中华检验医学杂志, 2009,32(4):

- 403-406.DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2009.04.009.
- [8] 中华医学会儿科学分会感染学组, 全国儿科临床病毒感染协作组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童巨细胞病毒性疾病诊断和防治的建议[J]. 中华儿科杂志, 2012,50(4):290-292.DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2012.04.013.
- [9] Li W, Tao R, Zhang X, et al. Rapid and sensitive identification of glycoprotein H genotypes in clinical human cytomegalovirus samples[J]. Jpn J Infect Dis, 2015,68(2):135-137.DOI:10.7883/yoken.JJID.2014.017.
- [10] 祝兴元, 何谢玲, 覃亚斌, 等. 荧光定量 PCR 与 pp65 抗原检测在诊断儿童巨细胞病毒活动性感染的比较[J]. 中国实验诊断学, 2012,16(02):285-287.DOI:10.3969/j.issn.1007-4287.2012.02.031.
- [11] 易思思, 叶志纯, 孙开胜, 等. 人巨细胞病毒糖蛋白 B 基因分型与婴幼儿感染致病的相关性研究[J]. 实用预防医学, 2013,20(11):1301-1303.DOI:10.3969/j.issn.1006-3110.2013.11.007
- [12] Paradowska E, Jablonska A, Studzinska M, et al. Distribution of cytomegalovirus gN variants and associated clinical sequelae in infants[J]. J Clin Virol, 2013,58(1):271-275. DOI:10.1016/j.jcv.2013.05.024.
- [13] Chen JY, Zheng TL, Zhou T, et al. Human cytomegalovirus prevalence and distribution of glycoprotein B, O genotypes among hospitalized children with respiratory infections in West China, 2009-2014[J]. Trop Med Int Health, 2016,21(11):1428-1434.DOI:10.1111/tmi.12770.
- [14] Zhou M, Lanchy JM, Ryckman BJ. Human Cytomegalovirus gH/gL/gO Promotes the Fusion Step of Entry into All Cell Types, whereas gH/gL/UL128-131 Broadens Virus Tropism through a Distinct Mechanism[J]. J Virol, 2015,89(17):8999-9009. DOI:10.1128/JVI.01325-15.
- [15] 姚军霞, 崔国惠, 夏凌辉, 等. 人巨细胞病毒感染巨核祖细胞及反义寡核苷酸抗病毒感染作用的研究[J]. 中华血液学杂志, 2004,25(12):720-723. DOI:10.3760/j.issn.0253-2727.2004.12.005.
- (收稿日期:2019-05-21)
(本文编辑:沈昱平)

(上接第 1974 页)

- portal theory revisited[J]. Obesity Reviews, 2012, 13(S2):30-39. DOI:10.1111/j.1467-789X.2012.01035.x.
- [16] 高芳, 杜海燕, 段彪, 等. 多囊卵巢综合征代谢异常的相关机制的论述[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017,17(95):50-52, 55. DOI:10.19613/j.cnki.1671-3141.2017.95.024.
- [17] Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: Part 1-Full Report[J]. Clin Lipidol, 2015, 9(2):129-169. DOI:10.1016/j.jacl.2015.02.003.
- [18] Kullmann S, Heni M, Veit R, et al. Selective insulin resistance in homeostatic and cognitive control brain areas in overweight and obese adults[J]. Diabetes Care, 2015, 38(6):1044. DOI:10.2337/dc14-2319.
- [19] Morrison MC, Kleemann R. Role of Macrophage Migration Inhibitory Factor in Obesity, Insulin Resistance, Type 2 Diabetes, and Associated Hepatic Co-Morbidities: A Comprehensive Review of Human and Rodent Studies[J]. Front Immunol, 2015, 6:308. DOI:10.3389/fimmu.2015.00308.
- (收稿日期:2019-03-29)
(本文编辑:陈丹)

(上接第 1977 页)

- Surg Neurol, 2009,72(6):592-595. DOI:10.1016/j.surneu.2009.06.016.
- [11] Orbo M, Waterloo K, Egge A, et al. Predictors for cognitive impairment one year after surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. J Neurol, 2008,255(11):1770-1776. DOI:10.1007/s00415-008-0047-z.
- [12] Wostrack M, Friedrich B, Hammer K, et al. Hippocampal damage and affective disorders after treatment of cerebral aneurysms[J]. J Neurol, 2014,261(11):2128-2135. DOI:10.1007/s00415-014-7464-y.
- [13] Preiss M, Netuka D, Koblihova J, et al. Quality of life 1 year after aneurysmal subarachnoid hemorrhage in good outcome patients treated by clipping or coiling[J]. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg, 2012,73(4):217-223. DOI:10.1055/s-0032-1304215.
- [14] Bonares MJ, Egeto P, de Oliveira Manoel AL, et al. Unruptured intracranial aneurysm treatment effects on cognitive function: a meta-analysis[J]. J Neurosurg, 2016,124(3):784-790. DOI:10.3171/2014.12.JNS141625.
- [15] Tuffiash E, Tamargo RJ, Hillis AE. Craniotomy for treatment of unruptured aneurysms is not associated with long-term cognitive dysfunction[J]. Stroke, 2003,34(9):2195-2199. DOI:10.1161/01.STR.0000087787.38080.
- (收稿日期:2019-03-25)
(本文编辑:陈丹)