

小儿结核性脑膜炎外周血补体因子 H、载脂蛋白 A1 和淀粉样蛋白 A 表达水平变化及其临床意义

刘建 王淑霞 张晓童 陈鹏

【摘要】 目的 探讨小儿结核性脑膜炎(Tuberculous meningitis, TBM)外周血补体因子 H(Complement factor H, CFH)、载脂蛋白 A1(Apolipoprotein AI, ApoAI)和淀粉样蛋白 A(Serum amyloid A, SAA)表达水平变化,分析其与 TBM 病情和预后的关系。**方法** 选择 2017 年 3 月 - 2021 年 1 月本院收治的 112 例 TBM 患儿,根据英国医学研究理事会(Medical research council, MRC)分期标准分为 I 期组(37 例)、II 期组(46 例)、III 期组(29 例),根据改良 Rankin 量表(Modified Rankin Scale, mRS)评分将患儿分为预后良好组(0~2 分, 62 例),预后不良组(≥ 3 分, 50 例)。另选择 71 例健康儿童为对照组;检测血清 CFH, ApoAI, SAA 水平,分析其与 TBM 病情以及预后的关系。**结果** TBM 组血清 CFH, SAA 水平均高于对照组($P < 0.05$), ApoAI 水平低于对照组($P < 0.05$);重度组血清 CFH, SAA 水平高于中度组和轻度组($P < 0.05$), ApoAI 水平低于中度组和轻度组($P < 0.05$)。MRC 分期 III 期、高水平 CFH、高水平 SAA 是 TBM 患者预后不良的危险因素($P < 0.05$),高水平 ApoAI 是 TBM 患者预后不良的保护因素($P < 0.05$)。CFH, ApoAI, SAA 水平预测 TBM 患者预后不良的曲线下面积为 0.613、0.610、0.592,联合 CFH, ApoAI, SAA 水平曲线下面积为 0.855,高于单独 CFH, ApoAI, SAA($z = 6.275, 5.936, 6.569, P < 0.05$)。**结论** TBM 患儿血清 CFH, SAA 水平升高, ApoAI 水平降低,且与 TBM 患儿病情加重以及不良预后有关。

【关键词】 结核性脑膜炎 补体因子 H 淀粉样蛋白 A 载脂蛋白 A1

【中图分类号】 R529.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2022)05-0422-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2022.05.005

The expression levels of peripheral blood complement factor H, apolipoprotein A1 and amyloid A in children with tuberculous meningitis and their clinical significance Liu Jian*, Wang Shuxia, Zhang Xiaotong, et al.

* Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Chifeng University, Chifeng 024000

【Abstract】 Objective To investigate the expression of complement factor H (CFH), apolipoprotein A1 (Apo AI), and amyloid A (SAA) in peripheral blood of children with tuberculous meningitis (TBM), and to analyze their relationship with the prognosis of TBM. **Methods** 112 children with TBM admitted to our hospital from March 2017 to January 2021 were divided into stage I group (37 cases), Stage II group (46 cases), and Stage III group (29 cases) according to the British Medical Research Council (MRC) staging criteria. According to the modified Rankin scale (mRS) score, the children were divided into the good prognosis group (0-2 points, 62 cases), and the poor prognosis group (≥ 3 points, 50 cases). Another 71 healthy children were selected as the control group. Serum CFH, Apo AI and SAA levels were detected, and their relationship with disease severity and prognosis was analyzed. **Results** The serum CFH and SAA levels in the TBM group were higher than those in the control group ($P < 0.05$), while the serum Apo AI levels in the TBM group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The serum CFH and SAA levels in the severe group were higher than those in the moderate and mild groups ($P < 0.05$). The serum Apo AI levels were lower than those in moderate and mild groups ($P < 0.05$). MRC stage III, high level of CFH, and SAA were risk factors for poor prognosis in TBM patients ($P < 0.05$). High level of Apo AI was a protective factor for poor prognosis in TBM patients ($P < 0.05$). CFH, Apo AI, SAA predicted poor prognosis of TBM patients with under

基金项目:内蒙古自治区自然科学基金项目(2018MS113050)

作者单位:024000 内蒙古赤峰学院附属医院儿科(刘建);赤峰市宁城县中心医院儿科(王淑霞);赤峰市宁城县中心医院-感染性疾病科(张晓童);满洲里市人民医院儿科(陈鹏)

the curve area of 0.613, 0.610, and 0.592, respectively. The area under the curve of combined CFH, Apo AI, and SAA is 0.855, higher than that of CFH, Apo AI, SAA alone ($z = 6.275, 5.936, 6.569, P < 0.05$). **Conclusion** The serum CFH and SAA levels are increased, while the Apo AI levels are decreased in children with TBM, which was related to the aggravation of the disease and poor prognosis.

【Key words】 Tuberculous meningitis Complement factor H Amyloid A Apolipoprotein A1

全球每年近 50 万儿童患肺结核,其中 20%~30% 发生肺外结核病,结核性脑膜炎(Tuberculous meningitis, TBM)是结核病最严重的肺外表现,可引起脑积水、颅内压增高甚至脑疝^[1], TBM 病死率和致残率高,大约一半患者死亡或遗留严重的神经功能障碍^[2]。补体因子 H(Complement factor H, CFH)是一种血清糖蛋白,调节补体替代途径活性,与其剪接变体因子 H 样蛋白 1 一起抑制补体 C3 激活,与感染性疾病、炎症和自身免疫疾病等发病有关^[3]。载脂蛋白 A1(Apolipoprotein AI, ApoAI)是一种载脂蛋白,参与脂质转运和代谢,在体内会自发脂质化形成高密度脂蛋白, ApoAI 还具有先天免疫活性,现有研究显示结核病患者血脂水平较正常群体明显降低^[4]。淀粉样蛋白 A(Serum amyloid A, SAA)是一种急性时相反应蛋白,在感染、外伤、炎症事件后水平迅速增加 1000 倍,是敏感性感染性指标^[5]。CFH, ApoAI, SAA 水平变化在 TBM 的报道中十分少见,其临床意义尚不明确。鉴于此,本研究拟探讨 CFH, ApoAI, SAA 水平变化与 TBM 病情和预后的关系,以期为临床病情评估和预后预测提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究已经获得本院伦理委员会批准(LL201811064),选择 2017 年 3 月-2021 年 1 月本院收治的 112 例 TBM 患儿(TBM 组),纳入标准:①符合《内科学》脑膜炎诊断标准^[6];②脑脊液常规培养分离出结核分枝杆菌^[7];③患儿家属知情同意,签署同意书。排除标准:①细菌和病毒感染导致的脑膜炎;②脑梗死、脑出血、癫痫、阿尔兹海默病、帕金森病、脑膜癌等其它神经系统疾病;③随访失联。根据英国医学研究理事会(Medical research council, MRC)分期标准分为 I 期组(无局灶神经系统损伤体征)37 例, II 期组(脑膜刺激征、轻度感觉和运动功能异常)46 例, III 期组(惊厥或抽搐、昏睡或昏迷)29 例^[8]。另选择同期于本院儿科门诊体检的 71 例健康儿童为对照组,均排除肺结核、TBM、神经系统疾病等。

1.2 实验室检查

TBM 患儿入组 24 h 内(对照组体检当日仅采集静脉血标本)采集静脉血,脑脊液进行常规、生化等实验室检查。英诺华 HB-7021 全自动血细胞分析仪(济南千司生物技术有限公司)检测外周血白细胞计数,脑脊液有核细胞数,有核细胞/单核细胞比值。DxC 800 全自动生化仪系统(美国贝克曼库尔特公司)检测血清白蛋白、血钠、血钾水平。Multiskan FC 酶标仪及其配套试剂盒(美国赛默飞公司)运用酶链免疫吸附试验检测血清 CFH, ApoAI, SAA 水平。血标本处理:抗凝试管标本混匀后直接上机检测,脑脊液收集于专用标本瓶待检,干燥试管(3 mL)血标本待血液凝固后取上清液离心(半径 15.0 cm, 转速 3000 r/min, 时间 10 min)冷冻保存备检。

1.3 随访和一般资料收集

所有 TBM 患儿出院后电话随访 6 个月,于末次随访采用改良 Rankin 量表(Modified Rankin Scale, mRS)^[9]评估神经遗留症状:0 分为无;1 分为有遗留症状,但无功能障碍;2 分为轻度残疾;3 分为中度残疾;4 分为中重度残疾;5 分为重度残疾;6 分为死亡。根据 mRS 评分将患儿分为预后良好组(0~2 分)62 例,预后不良组(≥ 3 分)50 例。收集患儿年龄、性别、肺结核、结核患者接触史、脑膜刺激征、MRC 分级、脑积水比例以及实验室指标水平。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 25.00;采用 Shapiro-Wilk 检验对计量资料符合正态分布以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析(事后比较采用 Student-Newman-Keuls 检验)或独立样本 t 检验;计数资料以例数、频数(n)或百分比($\%$)表示,采用 χ^2 检验;多因素 Logistic 回归分析影响 TBM 患儿预后的因素;受试者工作特征曲线(Receiver operator characteristics curve, ROC)预测 TBM 患儿预后的价值。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TBM 组、对照组血清 CFH, ApoAI, SAA 水平比较

TBM 组血清 CFH, SAA 水平均高于对照组

($P<0.05$),ApoAI 水平低于对照组($P<0.05$)(表 1)。

表 1 TBM 组、对照组血清 CFH,Apo AI,
SAA 水平 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CFH(mg/L)	Apo AI(g/L)	SAA(mg/L)
TBM 组	112	195.23±26.72*	1.02±0.16*	153.26±32.09*
对照组	71	170.23±19.35	1.52±0.27	5.12±2.03

注:与对照组比较,* $P<0.05$

2.2 不同严重程度 TBM 患儿血清 CFH,Apo AI,SAA 水平比较

Ⅲ期组血清 CFH,SAA 水平高于Ⅱ期组和Ⅰ期组($P<0.05$),ApoAI 水平低于Ⅱ期组和Ⅰ期组($P<0.05$);Ⅱ期组血清 CFH,SAA 水平高于Ⅰ期组($P<0.05$),ApoAI 水平低于Ⅰ期组($P<0.05$)(表 2)。

表 2 不同严重程度 TBM 患者血清 CFH,Apo AI,
SAA 水平 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CFH(mg/L)	Apo AI(g/L)	SAA(mg/L)
Ⅰ期组	37	180.23±8.16	1.12±0.03	132.35±8.12
Ⅱ期组	46	193.35±20.41*	1.01±0.11*	157.32±16.38*
Ⅲ期组	29	218.75±2.01*△	0.90±0.03*△	174.96±10.02*△

注:与Ⅰ期组比较,* $P<0.05$,与Ⅱ期组比较,△ $P<0.05$

2.3 影响 TBM 患儿预后的单因素分析

预后不良组脑积水比例、脑膜刺激征比例、脑脊液有核细胞数、脑脊液有核细胞/单核细胞比值、血清 CFH,SAA 水平高于预后良好组($P<0.05$),血清 ApoAI 水平低于预后良好组($P<0.05$);2 组 MRC 分级差异显著($P<0.05$),其它比较无统计学差异($P>0.05$)(表 3)。

2.4 影响 TBM 患儿预后的多因素分析

建立 Logistic 回归方程,以 TBM 患儿神经功能预后为因变量(赋值:0=否,1=是)(表 4),以表 3 中具有统计学差异项目为自变量,ENTER 法筛选变量,最终 MRC 分期Ⅲ期、高水平 CFH,SAA 是 TBM 患者预后不良的危险因素($P<0.05$),高水平 ApoAI 是 TBM 患者预后不良的保护因素($P<0.05$)(表 5)。

2.5 CFH,Apo AI,SAA 水平预测 TBM 患者预后的价值分析

CFH,Apo AI,SAA 水平预测 TBM 患者预后不良的截断值为196.32 mg/L、1.03 g/L、159.35 mg/L,曲线下面积为0.613、0.610、0.592,联合 CFH,Apo AI,SAA 水平(结合 Logistic 回归分析计算联合预测值)预测 TBM 患者预后的曲线下面积为0.855,高于单独 CFH,Apo AI,SAA 水平($z=6.275$ 、 5.936 、 6.569 , $P=0.000$ 、 0.000 、 0.000)(图 1 和表 6)。

表 3 影响 TBM 患者预后的单因素分析

组别	预后不良组 ($n=50$ 例)	预后良好组 ($n=62$ 例)	$t/z/\chi^2$	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	3.12±0.46	3.15±0.47	0.339	0.735
性别[例(%)]				
男	35(70.00)	36(58.06)	1.699	0.192
女	15(30.00)	26(41.94)		
肺结核[例(%)]	14(28.00)	42(37.84)	1.778	0.182
结核患者接触史[例(%)]	11(22.00)	35(31.53)	2.167	0.141
脑膜刺激征[例(%)]	21(42.00)	20(18.02)	13.046	0.000
脑积水[例(%)]	16(32.00)	18(16.22)	7.107	0.008
MRC 分级[例(%)]				
Ⅰ期组	12(24.00)	25(40.32)		
Ⅱ期组	21(42.00)	25(40.32)	2.121	0.034
Ⅲ期组	17(34.00)	12(19.35)		
血白细胞计数($\bar{x}\pm s$, $\times 10^{12}/L$)	8.05±1.57	7.89±1.50	0.550	0.583
血白蛋白($\bar{x}\pm s$,g/L)	38.72±4.13	37.96±4.03	0.981	0.329
血钠($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	133.52±6.05	135.14±6.42	1.362	0.176
血钾($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	3.76±0.35	3.69±0.31	1.121	0.265
脑脊液有核细胞数($\bar{x}\pm s$, 个/ μL)	130.35±12.05	125.41±9.49	2.428	0.017
脑脊液有核细胞/单核细胞 比值($\bar{x}\pm s$)	0.62±0.18	0.54±0.14	2.646	0.009
CFH($\bar{x}\pm s$,mg/L)	213.61±6.49	180.33±9.05	21.855	0.000
ApoAI($\bar{x}\pm s$,g/L)	0.92±0.04	1.10±0.07	16.170	0.000
SAA($\bar{x}\pm s$,mg/L)	180.02±3.06	131.56±9.72	33.899	0.000

表 4 赋值

因素	赋值
脑积水	0=否,1=是
脑膜刺激征	0=否,1=是
MRC 分级	0=Ⅰ-Ⅱ期,1=Ⅲ期
脑脊液有核细胞数	原值
脑脊液有核细胞/单核细胞比值	原值
CFH	原值
ApoAI	原值
SAA	原值

表 5 影响 TBM 患儿预后的 Logistic 回归方程

因素	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
脑积水	0.072	0.059	1.489	1.075(0.957~1.206)	0.520
脑膜刺激征	1.023	0.982	1.085	2.782(0.406~19.062)	0.725
MRC 分级	0.795	0.224	12.596	2.214(1.428~3.435)	0.000
脑脊液有核细胞数	0.272	0.187	2.116	1.313(0.910~1.894)	0.412
脑脊液有核细胞/ 单核细胞比值	0.195	0.176	1.228	1.215(0.861~1.716)	0.672
CFH	0.502	0.159	9.968	1.652(1.210~2.256)	0.000
ApoAI	-0.475	0.155	9.391	0.622(0.459~0.843)	0.000
SAA	0.436	0.143	9.296	1.547(1.168~2.047)	0.000

3 讨 论

结核病是全球高负担疾病,TBM 是导致儿童结核病患者死亡的主要原因,尽管接受足够疗程的抗

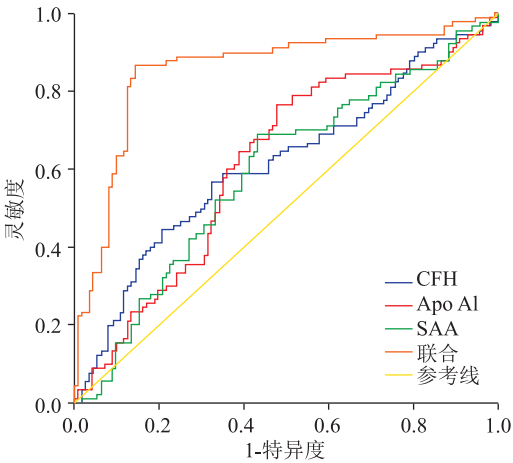


图 1 CFH, Apo AI, SAA 水平预测 TBM 患者预后的 ROC

表 6 CFH, Apo AI, SAA 水平预测 TBM 患者预后的效能

因素	曲线下面积(95%CI)	P	灵敏度	特异度	约登指数
CFH	0.613(0.542~0.680)	0.006	58.89	60.36	0.1925
ApoAI	0.610(0.539~0.678)	0.005	61.11	62.16	0.2327
SAA	0.592(0.512~0.671)	0.026	63.33	56.76	0.7226
联合	0.855(0.798~0.900)	0.000	86.67	85.59	0.4761

结核治疗,预后依然较差^[10]。结核分枝杆菌入侵中枢神经系统引起宿主炎症反应,导致白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 多种致炎细胞因子分泌和活性氧生成,增加血脑屏障通透性,导致大脑底部形成大量渗出液,引起脑积水和颅内压升高,导致缺血、脑积水和颅内压升高,导致广泛的脑损伤和神经功能障碍^[11]。目前 TBM 早期诊断困难,缺乏典型临床特征和神经影像学征象,治疗手段有限,仍以抗结核治疗为主,但是由于血脑屏障渗透性差,脑脊液中药物水平偏低,治疗效果不理想^[12],虽然辅助皮质类固醇治疗降低了短期病死率,但不能抑制脑组织损伤进程,仍可遗留神经功能障碍^[13],因此迫切需求探讨与 TBM 密切相关的生物标志物。

补体系统是先天免疫反应的重要组成部分,通过经典途径、替代途径和凝集素途径激活,将 C3 转化为 C3b,形成 C3 转化酶,C3 转化酶可启动免疫级联反应^[14]。CFH 是补体系统替代途径的主要调节剂,主要由肝脏合成,也可由单核细胞、成纤维细胞、内皮细胞、血小板和视网膜色素上皮细胞分泌,全身和局部分泌的 CFH 可有助于在免疫监视背景下调节补体激活^[15]。CFH 异常表达与炎症反应、脂质代谢失调、与年龄相关性黄斑变性、C3 肾小球肾炎、致密物沉积病、动脉粥样硬化和阿尔茨海默病等有关^[16]。但是 CFH 在小儿 TBM 的报道中十分少见,本研究发现 TBM 患儿血清 CFH 水平明显升

高,且随着病情加重而升高,高水平 CFH 是 TBM 患儿预后不良的危险因素,说明 CFH 与 TBM 发病、进展以及预后有关,可作为 CFH 的潜在标志物。分析可能的机制为 CFH 由 20 个结构域组成,称为短共有重复序列 (Short common repeat sequence,SCR)或补体控制蛋白 (Complement control proteins,CCP)模块,CFH 的 SCR 1-4 通过两种机制调节替代途径 C3 转化酶:1)CFH 通过阻止 FB 与 C3b 和 C3 结合来加速 C3 转化酶的衰变并阻止其组装;2)CFH 通过 C3b 蛋白酶因子 I 将 C3b 转化为 iC3b。CFH 通过与宿主细胞上 C3b 结合阻止替代途径 C3 转化酶的形成,促进 C3 转化酶解离和 C3b 失活^[15];CFH 水平过高,则引起抑制补体旁路激活,导致补体 C3 耗竭,抑制机体免疫功能,导致 TBM 进展和神经功能预后不良的发生。

ApoAI 与脂质结合形成脂蛋白,具有运输脂质,识别脂蛋白受体、脂蛋白代谢酶调节等作用,ApoAI 可驱动胆固醇从肝外组织逆向运输至肝脏,抑制动脉粥样硬化,还可阻止 T 淋巴细胞与巨噬细胞相互作用,抑制炎症因子产生和炎症“瀑布”效应,因此 ApoAI 可反映机体血脂水平和炎症状态^[17]。现有研究显示血清 ApoAI 水平下降可作为病毒感染的前驱症状^[18],血清 ApoAI 水平下降程度与疟疾感染程度加重有关^[19]。本研究发现 TBM 患儿血清 ApoAI 水平明显降低,且 ApoAI 水平与 TBM 病情加重以及预后不良有关,提示 ApoAI 可能在 TBM 中发挥保护作用,ApoAI 缺失可能加重 TBM 病情进展。现有报道显示 ApoAI 具有抗炎特性,Apo AI 可调节磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路,抑制炎症部位单核细胞募集,降低巨噬细胞趋化性^[20],抑制炎症反应。病原菌感染可诱导 CpG 岛 DNA 高甲基化,导致 ApoA1 基因表观遗传沉默,抑制 ApoAI 启动子活性以及表达,进而促使病情进展^[21]。由此可见,结核杆菌感染可能抑制 ApoAI 表达,ApoAI 缺失导致其抗炎活性下降,继而导致 TBM 发生和病情进展。

SAA 是主要的急性期蛋白之一,感染时其血清水平可短时间内增加 1000 倍,通过与巨噬细胞表面 Toll 样受体 2 和 Toll 样受体 4 结合刺激白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- α 等炎症细胞因子产生;SAA 还可促进甲酸基肽受体 2 或 Toll 样受体 2 趋化效应诱导 CC 和 CXC 趋化因子的产生,建立了 1 个复杂的细胞因子-SAA-趋化因子网

络,在炎症反应调节中发挥重要作用^[22]。在感染时血清 SAA 水平明显升高,随着感染源清除后其水平逐渐降低^[23],SAA 被用作多种感染性疾病诊断、治疗以及预后评估指标^[24]。本研究发现 SAA 与 TBM 病情和预后也存在密切关系,SAA 水平升高是 TBM 预后不良的危险因素。现有研究结果证明 SAA 可通过 Toll 样受体 2 激活核因子 kappa B,促使辅助性 T 淋巴细胞介导肉芽肿性炎症反应^[25];SAA 还可与结核杆菌结合,促使病原体-宿主蛋白的相互作用,促使结核杆菌存活以及在体内繁殖^[26]。由此可推测结核杆菌感染诱导 SAA 高度表达,SAA 过表达通过介导机体炎症反应,促使疾病发生,并通过促使结核杆菌存活和增殖,加剧病情进展。

ROC 显示 CFH, ApoAI, SAA 水平预测 TBM 患儿预后均具有一定价值,联合三项指标后预测效能提高,说明联合 CFH, ApoAI, SAA 水平可用于评估 TBM 患儿预后,为临床治疗提供参考。回归分析 MRC 分期Ⅲ期与 TBM 患者预后不良有关,提示临床对于Ⅲ期患者应提高警惕,优化治疗方案,以避免神经功能预后不良的发生。

综上,TBM 患儿血清 CFH, SAA 水平升高, ApoAI 水平降低;CFH, SAA 水平增高, ApoAI 水平降低与 TBM 病情加重以及预后不良有关。检测血清 CFH, ApoAI, SAA 水平可为预后评估提供可靠信息。本研究局限之处在于尚未动态观测三项指标水平变化,其与 TBM 治疗反应是否存在关联尚待进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] Daniel BD, Grace GA, Natrajan M. Tuberculous meningitis in children; Clinical management & outcome[J]. Indian J Med Res, 2019, 150(2): 117-130.
- [2] Mezcrow A, Thakur K, Vinnard C. Tuberculous meningitis in children and adults; new insights for an ancient foe[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2017, 17(11): 85.
- [3] 郑笑,谢大星,郭广凤,等. 补体因子 H、补体因子 H 相关蛋白在 IgA 肾病诊断中的应用价值[J]. 山东医药, 2018, 58(46): 16-19.
- [4] 刘国平. 结核病与血脂水平的相关性研究[J]. 黑龙江医学, 2009, 33(11): 852-853.
- [5] Li H, Xiang X, Ren HW, et al. Serum amyloid a is a biomarker of severe coronavirus disease and poor prognosis[J]. J Infect, 2020, 80(6): 646-655.
- [6] 叶任高,陆再英. 内科学[M]. 第 6 版. 北京:人民卫生出版社, 2004: 156-160.
- [7] 赵永波,刘功禄. 结核性脑膜炎诊断与治疗[J]. 临床内科杂志, 2009, 26(12): 804-807.
- [8] Thwaites GE, Van Toorn R, Schoeman J. Tuberculous meningitis; more questions, still too few answers[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(10): 999-1010.
- [9] Bamford JM, Sandercock PA, Warlow CP, et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients[J]. Stroke, 1989, 20(6): 828.
- [10] Wang MG, Luo L, Zhang Y, et al. Treatment outcomes of tuberculous meningitis in adults; a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Pulm Med, 2019, 19(1): 200.
- [11] Rohlwin UK, Figaji A, Wilkinson KA, et al. Tuberculous meningitis in children is characterized by compartmentalized immune responses and neural excitotoxicity[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 3767.
- [12] Wilkinson RJ, Rohlwin U, Misra UK, et al. Tuberculous meningitis[J]. Nat Rev Neurol, 2017, 13(10): 581-598.
- [13] 梁建琴,陈志. 糖皮质激素在结核病治疗中的合理应用专家共识[J]. 中国防痨杂志, 2022, 44(1): 28-37.
- [14] 王强. 2 型糖尿病患者血清补体因子 H 与胰岛素抵抗相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(5): 460-463.
- [15] 王晓蓉,杨致蓉,王卫平,等. 补体因子 H 基因 Y402H 位点多态性与精神分裂症及其临床特征的相关性分析[J]. 临床精神医学杂志, 2017, 27(3): 145-148.
- [16] Parente R, Clark SJ, Inforzato A, et al. Complement factor H in host defense and immune evasion[J]. Cell Mol Life Sci, 2017, 74(9): 1605-1624.
- [17] Wu J, Wang Y, Li H, et al. Serum apolipoprotein B-to-apolipoprotein A1 ratio is independently associated with disease severity in patients with acute pancreatitis[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 7764.
- [18] Poynard T, Deckmyn O, Rudler M, et al. Performance of serum apolipoprotein-A1 as a sentinel of Covid-19[J]. PLoS One, 2020, 15(11): e0242306.
- [19] Orimadegun AE, Orimadegun BE. Serum Apolipoprotein-A1 and cholesterol levels in nigerian children with plasmodium falciparum infection[J]. Med Princ Pract, 2015, 24(4): 318-324.
- [20] Georgila K, Vyrila D, Drakos E. Apolipoprotein A-I (ApoA-I), Immunity, Inflammation and Cancer[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(8): 1097.
- [21] Peng B, Qiu X, Dong Z, et al. Proteomic profiling of biomarkers by MALDI-TOF mass spectrometry for the diagnosis of tracheobronchial stenosis after tracheobronchial tuberculosis[J]. Exp Ther Med, 2021, 21(1): 63.
- [22] 杨丹丹. 血清淀粉样蛋白 A 在系统性红斑狼疮中的表达及临床意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(3): 428-431.
- [23] Yoshimura S, Koziy RV, Dickinson R, et al. Use of serum amyloid A in serum and synovial fluid to detect eradication of infection in experimental septic arthritis in horses[J]. Can J Vet Res, 2020, 84(3): 198-204.
- [24] Cheng L, Jz Y, Bai WH, et al. Prognostic value of serum amyloid A in patients with COVID-19[J]. Infection, 2020, 48(5): 715-722.
- [25] Chen ES, Song Z, Willett MH, et al. Serum amyloid A regulates granulomatous inflammation in sarcoidosis through Toll-like receptor-2[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 181(4): 360-373.
- [26] Kawka M, Brzostek A, Dzitko K, et al. Mycobacterium tuberculosis Binds Human Serum Amyloid A, and the Interaction Modulates the Colonization of Human Macrophages and the Transcriptional Response of the Pathogen[J]. Cells, 2021, 10(5): 1264.