流感相关性心肌损害的研究进展

郭玉红[1,3,5]　刘子豪[2]　徐光勋[1]　刘卫红[1,3,4]　赵京霞[1,3,4]　刘清泉[1,3,4,5]

（1 首都医科大学附属北京中医医院，北京，100010；2 北京中医药大学，北京，100029；3 中医感染性疾病基础研究北京市重点实验室，北京，100010；4 北京市中医研究所，北京，100010；5 北京中医医院顺义医院，北京，101300）

摘要　近年来流感频发，已经成为影响居民健康的重大公共卫生问题。文章广泛收集国内外流感相关心肌损害的文献资料，从概念、流行病学特征、诊断、鉴别诊断、发病机制、治疗、预后、预防等几个方面进行了概述。

关键词　流感；心肌损害；综述

Progress in the Study of Influenza Associated Myocardial Damage

Guo Yuhong[1,3,5], Liu Zihao[2], Xu Guangxun[1], Liu Weihong[1,3,4], Zhao Jingxia[1,3,4], Liu Qingquan[1,3,4,5]

(1 *Beijing Chinese Medicine Hospital affiliated to Capital Medical University*, *Beijing* 100010, *China*; 2 *Beijing University of Chinese Medicine*, *Beijng* 100029, *China*; 3 *Beijing Key Laboratory of Basic Research on Infectious Diseases of TCM*, *Beijing* 100010, *China*; 4 *Beijing Institute of Traditional Chinese Medicine*, *Beijing* 100010, *China*; 5 *Shunyi Hospital of Beijing Hospital of TCM*, *Beijing* 101300, *China*)

Abstract　In recent years, frequent influenza has become a major public health issue affecting the health of residents. In this paper, we reviewed the literature data of influenza related myocardial injury at home and abroad, and summarized the concept, epidemiology, diagnosis, differential diagnosis, pathogenesis, treatment, prognosis and prevention.

Key Words　Influenza; Myocardial damage; Summary

中图分类号：R511.7　　**文献标识码**：A　　**doi**：10.3969/j.issn.1673－7202.2015.10.007

近年来，病毒性新发突发传染病频发，已经成为影响居民健康的重大公共卫生问题。病毒所致心肌损害不在少数，在西医属于病毒性心肌炎范畴，在中医属于“风温”“心悸”“怔忡”“胸痹”“虚劳”等证范畴。以下从流行病学、临床表现、影响预后因素、病原体、发病机制、中医认识等方面进行总结。

1　流行病学

我国于 2009 年 10 月出现甲型 H1N1 流感首例重症死亡病例，随着冬季的到来，我国感染甲型 H1N1 流感及其死亡人数不断增加。在此期间，北京大学基础医学院病理学系进行了 3 例甲型 H1N1 流感病毒重症死亡病例尸体解剖，发现 3 例均有心肌间质水肿，部分心肌肌浆凝聚，推测可能存在病毒引起的浆液性病毒性心肌炎[1]。

2　临床特点

广东张常然等对 2009 年 6 月医院收住的甲型 H1N1 流感感染患者的临床特点分析，甲型 H1N1 流感感染患者的临床表现与普通的季节性流感相似，无特殊的临床表现[2]；广州胡玉凤等对 2009 年 5—7 月份收治的新型甲型 H1N1 流感、季节性流感及普通上呼吸道感染病例的入院实验室检测资料进行回顾性分析，结果新型甲型 H1N1 流感表现为血钾降低、白细胞、中胜粒细胞、CD＋T 细胞计数降低，其他实验室检测指标包括血钠、血钙、血磷、LDH 活性、CK 活性等在 3 组间差异无统计学意义[3]；北京李秀惠等对 2009 年 10—11 月收治的 17 例甲型 H1N1 流感重症患者的流行病学、临床特征和治疗转归进行回顾性分析并总结，结果显示临床症状高热有 16 例，占 94.11%，心肌酶谱异常者 7 例（41.2%），心电图异常者 9 例（52.9%），提示甲型 H1N1 流感危重症和重症的主要并发症是肺炎，但病变累及肝脏和心肌功能；湖北李胜军总结分析了 2009 年 9 月收治的 23 例甲型 H1N1 流感病例，结果显示入院时心肌酶谱检测 CK 升高 7 例，CKMB 升高 3 例，LDH 升高 3 例，AST 升高 2 例，但肌钙蛋白均阴性，心电图检查 2 例有窦性心律失常，心肌酶谱和心电图的改变可能与该病毒感染有关，提示甲型 H1N1 流感对心脏损害存在潜在的危险性[4]；南京王清波等对

基金项目：北京市科委绿色通道项目（编号：Z141100006014056）；所属实验室：中医感染性疾病基础研究北京市重点实验室（编号：BZ0320）

作者简介：郭玉红，女，39 岁，硕士，副主任医师，北京中医医院急诊科副主任，北京中医医院顺义医院急诊科及 ICU 主任，国家中医重点专科急诊协作组秘书，中国民族医药学会急诊医学分会秘书长，北京中西医结合学会急救医学专业委员会秘书长，北京中西医结合学会灾害救援委员会委员，北京中西医结合学会信息化专业委员会委员，研究方向：中西医结合诊治急诊危重病

通信作者：刘清泉（1956—），男，主任医师，教授，E-mail：liuqingquan2003@126.com

2009 年 6—8 月收治的 56 例甲型 H1N1 流感临床资料分析，结果显示患者主要表现为流感样症状，$CD8^+$T 细胞减少 15 例（26.8%），$CD4^+$T 细胞减少 18 例（32.1%），18 例（32.1%）出现心电图异常，甲型 H1N1 流感病毒对肝肾功能影响不大，但可造成心肌损害，出现心电图的改变，临床上需加以注意并及时处理，大部分患者可恢复正常[5]；河南蔡尚元等对 36 例甲型 H1N1 流感患者的免疫学变化研究发现，人感染新型甲型 H1N1 流感病毒后，细胞免疫功能减弱，炎症细胞因子表达增强，$CD4^+$和 $CD8^+$T 淋巴细胞均下降，而且 $CD8^+$下降更明显，在进行甲型 H1N1 流感治疗时，要加强细胞免疫[6]；甲型 H1N1 流感诊疗方案（2009 年第三版）中提及，重型与危重型病例，肌酸激酶（CK）磷酸肌酸激酶同工酶（CK-MB）等心肌酶水平迅速增高[7]。

3 影响预后的因素

国外相关报道：Bratincsak A 等报道 H1N1 流感病毒感染的患儿中，11 例检查了血清肌钙蛋白 I 和肌酸磷酸激酶，8 例进行了超声心动图，2 例心肌酶升高，3 例超声心动图显示左心室收缩功能显著急性下降，有严重心肌炎的组织学证据 1 例，提示新型 H1N1 流感比以前遇到的流感病毒株更可能与严重心肌炎相关[8]；ToKK, Hung IF 等报道，甲型 H1N1 流感重症病例年龄较大，常伴有肥胖、基础疾病等，同时可能并发细菌感染（30.4%）、心肌炎（21.7%）或病毒血症（13.0%）[9]；Rothberg MB, Haessle SD 报道，甲型 H1N1 感染大多并发症发生在以往健康的人，但原有肥胖、心肺疾病者更危险，尤其是原有呼吸系统疾病者，肺部并发症是常见的，神经肌肉和心脏的并发症是不寻常的，但可能会出现[10]；Giamarellos-Bourtioulis EJ, Raftogiannis M 报道，甲型 H1N1 病毒感染患者的适应性免疫反应特点是减少 $CD4^+$T 细胞和 B 淋巴细胞和增加 T（调节性 T 细胞）监管淋巴细胞，意味着 H1N1 病毒感染后感染流感肺炎球菌的易感性[11]；在甲型 H1N1 流感病例中，并发细菌性肺炎是导致死亡的一个主要原因。

有研究发现与普通季节性流感感染患者比较，甲型 H1N1 流感感染患者存在更严重的心肌损伤，并发急性病毒性心肌炎可能是导致死亡的另一个原因，在治疗甲型 H1N1 流感时，在抗病毒同时应加强心肌营养保护治疗，能降低死亡率[12]。

4 发病机制

病毒性心肌炎分为急性、亚急性和慢性阶段。急性阶段，病毒感染直接损伤心肌细胞，固有免疫细胞（如巨噬细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞等）浸润心脏，限制病毒传播。亚急性阶段，由 T 淋巴细胞组成的炎性反应细胞浸润心脏。$CD8^+$T 细胞识别病毒感染的心肌细胞，进一步溶解心肌细胞，产生抗病毒的抗体，并且其数量在此时段达到高峰。慢性阶段，病毒感染和免疫反应消失，自身免疫和（或）不明机制的低水平炎症持续很多年，与急性、慢性阶段心肌细胞损伤导致心肌重构相结合，导致扩张型心肌病的发生。

4.1 病毒直接介导心肌细胞损害的机制 熊丁丁[13]等人的研究发现病毒损害心肌的机制主要与其在心肌细胞内增殖有关，即病毒利用心肌细胞提供的前体成分、能量和必要的酶与细胞器等原料合成病毒所需要的核酸和蛋白质，并在细胞内装配成病毒并释放到胞外。在病毒增殖过程中可通过下列几种途径损害心肌：1）病毒在吸附及穿入心肌细胞的过程中，使细胞膜脂质层不稳定，导致膜电导性及膜渗透性增加，从而改变膜的正常功能。2）干扰细胞的代谢及收缩功能。Novotny 等人发现 CVB 感染心肌细胞可以感染跨膜信号传递者的 G 蛋白腺苷酸环化酶信号系统从而干扰细胞代谢。3）导致心肌细胞破裂。一些溶细胞型病毒如 CVB 在心肌细胞内装配完成后，可采取裂解细胞的方式一次大量释放，不但可使其感染的心肌细胞完全破坏，且释放的病毒尚可感染并损害其他细胞。

4.2 免疫反应 病毒入侵时，免疫系统发挥其免疫功能，防御病毒的攻击。因此导致一系列免疫反应的发生。

4.2.1 固有免疫 固有免疫系统是集体抗病毒的第一道防线，对控制病毒感染至关重要。宿主细胞通过模式识别受体感知到入侵的微生物，识别病原体。固有免疫识别入侵的病毒，产生干扰素、细胞因子，调节细胞活化和分化，发挥直接抗病毒效果。模式识别受体主要包括 Toll 样受体，维甲酸诱导基因 I 样受体等。

4.2.2 体液免疫 研究发现，结缔组织生长因子（CTGF）促进成纤维细胞分裂和胶原沉着介导细胞黏附和趋化作用，诱导细胞凋亡，促进血管形成。血管内皮细胞生长因子（VEGF）促发损伤心肌的修复工程。单核细胞趋化蛋白-1（MCP-1）能趋化激活单核巨噬细胞。淋巴细胞向心肌组织的浸润，趋化激活嗜碱性粒细胞时期释放组胺参与免疫应答。肿瘤坏死因子配体相关分子 IA（TL-IA）、肿瘤坏死因子配体相关分子、内脂素及中性粒细胞激活肽-78、骨

膜蛋白、巨噬细胞炎性蛋白-2、钠氢交换蛋白-1 等均不同程度的参与细胞免疫。病毒攻击时,以上各种物质的消耗证实了心肌已经受到病毒的损害。

4.2.3　细胞免疫　病毒感染后,急性期首先触发细胞免疫反应,增强宿主对病毒免疫性和防御功能。T 细胞介导的细胞免疫是本病的重要因素之一。这种细胞免疫形式主要是 $CD4^+$ T 细胞释放的细胞因子引起的炎性反应及 $CD8^+$ T 细胞介导的细胞毒性反应。研究证实感染小鼠的心肌组织存在不同类型的免疫细胞浸润,其中以大量巨噬细胞、中性粒细胞和淋巴细胞为主,伴有少量 B 细胞\树突状细胞和自然杀伤细胞等。NK 细胞、中性粒细胞、巨噬细胞是浸润心肌最早的细胞,有免疫浸润的作用。T 淋巴细胞能够清除病毒,介导心脏炎症。B 细胞产生自身抗体,抗体介导免疫可以清除病毒,并导致自身免疫和慢性心脏衰竭。T 细胞通过激活为细胞毒性淋巴细胞,释放穿孔素/颗粒酶介导杀伤靶细胞及 Fas/FasL 诱导细胞凋亡。

4.3　细胞凋亡　细胞凋亡是一类有别于坏死的细胞死亡形式。病毒损伤的心肌细胞病理改变与细胞凋亡有关,急性期主要为含有病毒复制的心肌细胞引起损伤和凋亡,后期主要是心肌细胞凋亡。心肌细胞凋亡在病毒性心肌炎的发病中起重要作用,凋亡信号通路被激活。细胞程序性死亡发生可能是由于激活死亡受体介导的凋亡途径(外在途径)或线粒体介导凋亡途径(内在途经)。

4.3.1　死亡受体信号途径　死亡受体是细胞表面受体,属于肿瘤坏死因子受体蛋白家族,典型的死亡受体有凋亡相关因子。肿瘤坏死因子受体 1、肿瘤坏死因子诱导凋亡受体 1 和肿瘤坏死因子诱导凋亡受体 2。这些受体被激活后绑定它们的同源性配体即 FasL、肿瘤坏死因子、肿瘤坏死因子诱导凋亡配体。死亡受体胞质含有一段结构称死亡域。它能与同型衔接蛋白的死亡域结合。FAS 相关死亡结构域是 Fas 的衔接蛋白,与胱天蛋白酶前体一起激活受体,形成死亡诱导信号复合物,激活胱天蛋白酶,进而激活下游胱天蛋白酶系统,导致细胞凋亡。

4.3.2　线粒体信号途径　线粒体介导的凋亡途径是细胞凋亡分子细胞色素 C、第 2 个线粒体衍生的胱天蛋白酶激活剂。凋亡诱导因子从线粒体里释放,产生级联反应诱发细胞凋亡。

各种凋亡诱导因素可导致线粒体膜上通透性转换孔不可逆开放,细胞色素 C 通过线粒体膜上通透性转换孔释放到细胞质中,释放到细胞质中的细胞色素 C 与胞质中的凋亡蛋白酶激活因子 1 和胱天蛋白酶 9 的酶原相结合形成凋亡酶体,生成有活性的胱天蛋白酶 0 而触发凋亡蛋白酶的级联反应,激活下游的胱天蛋白酶和 3 胱天蛋白酶 7,引起细胞凋亡。在线粒体介导的细胞凋亡调控中。B 淋巴细胞瘤/白血病 2 基因家族蛋白发挥着重要的作用,其中 Bax 可以促进线粒体促凋亡因子的释放,从而加速细胞凋亡。有实验证明,在体外病毒感染心肌细胞后有胱天蛋白酶 3 的激活,体外用胱天蛋白酶抑制剂可以有效抑制细胞死亡,敲除胱天蛋白酶 3 基因可显著提高小鼠的生存率。

5　中医对病毒性心肌损伤的认识

5.1　病毒性心肌炎的病因病机　病毒性心肌炎属中医学中“风温”“心悸”“怔忡”“胸痹”“虚劳”等证范畴,各医家对病毒性心肌炎的病因病机见解不同,可概括为以下三个方面:

1)感受外邪:本病初起多表现为发热、头痛、咳嗽、咽部肿痛等症,石占利[14]认为,初期病邪多在肺卫,上述症状乃温热毒邪由表或口鼻而入,首先犯肺,心因血脉而与肺相通,肺之温热疫毒可乘之而入心,即所谓“温邪上受,首先犯肺,逆传心包”。刘弼臣[15]提出心肺相传,病初温热闭肺,心神受扰,风热扰心。2)正虚邪气恋,本虚标实:王世钦[16]认为,其病机多因热毒恋结,消灼气阴,致气阴两虚,阴虚血灼,血脉瘀阻,气血运行失调所致。王小玲[17]认为,伏邪是导致病毒性心肌炎发病的重要原因,引用刘吉人《伏邪新书》为依据:“初感治不得法,正气内伤,邪气内陷,暂时假愈,后仍作者,亦谓之曰伏邪。”明确指出了失治误治、正气损伤导致邪毒留恋,伏邪内舍于心,而发本病。红明等[18]认为,病毒性心肌炎多由外邪侵入心之络脉,痰饮阻络,津液代谢失常,痰饮内生,阻于络脉所致,痰阻心络为其基本病机,即终致“痰、瘀”二者病理变化。3)正虚气陷:郑锐锋等认为,此乃饮食劳倦伤及脾胃,正气虚致荣卫之气不能上输心肺,卫外功能失常,外邪乘机而入,“心火下陷于脾土之中,郁而不伸”所致。遵“火郁发之”之旨,以益气舒脾、升阳散火为法。曹洪欣[19]认为,大气下陷是病的性心肌炎的常见病因病机。大气下陷,清阳不升心肺失所养,可见心悸怔忡、神昏健忘、喘促等症;气陷三焦气化失职,痰浊内生,气机阻滞,不能升举固摄。病机变化有虚-陷-竭即由轻至重的递进过程,轻重差异很大,重者可出现心阳爆脱。

5.2　病毒性心肌炎的辨证论治

5.2.1 从温病卫气营血、三焦辨证论治 温病学早就有“心憺憺大动”“邪陷心包证”等症状描述，故病毒性心肌炎可以依据中医温病理论，由于风温之邪经口鼻而入，袭表侵肺，正气未衰时，邪可从表而解；如感邪重则引起肺气大伤，内传可耗伤营血。治疗可遵循温病卫气营血和三焦辨证论治，可传承《黄帝内经》之“不治已病治未病，不治已乱治未乱”思想。防止疾病传变，缩短病程，发挥中医药优势。陈茂刚[20]认为，病毒性心肌炎归为中医学“温病”范畴更为合理，在临床治疗上也具有明确的指导意义，早期疏散达邪，故治疗要重视清热解毒之法，“解表必须清里”，以截断病邪传变之路。中期清热解毒、益气养阴、活血散瘀等法。后期邪气已去，正气未复，治疗上也相应施以益气养阴与益气温阳等法。此外尚有特殊传变者当特殊论治，如因素体禀赋不足或邪毒炽盛，温热毒邪直犯心经，致心阳暴脱，而见胸闷胸痛、气喘气急、汗出肢冷、脉微欲绝。治疗当急投益气回阳救逆之方。王重[21]强调温病学“透法”，给邪气以出路，使温病邪气外透而解，其治疗理念在病毒性心肌炎相关辨证论治中具有重要意义。

5.2.2 从《伤寒论》六经辨证论治 病毒性心肌炎由外感所致，仲景《伤寒论》是中医学治疗外感疾病指南，可用于各种外感疾病，发挥中医辨证论治的特色。罗陆一[22]应用《伤寒论》之六经辨证治疗病毒性心肌炎，疗效显著，改变了按西医方法命名使用单一方剂辨病治疗的模式，发扬中医的传统特色。从六经辨证立论，探索病毒性心肌炎发病的规律和机理，明确病毒性心肌炎是符合六经传变及其变生他证的规律。王书浩[23]运用伤寒论中炙甘草汤治疗病毒性心肌炎疗效明显。

5.2.3 从大气学说论治 病毒性心肌炎患者多表现正气不足，临床多见气短（吸气无力或不足以息）、乏力、呼或胸前下坠感、或胸中憋闷、或心悸怔忡、脉象沉、迟、微、弱，关前尤甚，或寸脉不及，或叁伍不调等大气不足而无力升举为主的证候。大气下陷证无论在急性期、恢复期、还是后遗症期都是最常见的证型。早在《灵枢·五色篇》有“大气入于脏腑者，不病而猝死”之说。明清著名医家喻嘉言在《医门法律》中云：“大气一衰，则出入废，升降息，神机化灭，气力孤危”。张锡纯详细阐述了大气学说，他总结了大气的概念及功能，病机和临床证治，提出大气下陷理论，创立升陷汤为治疗大气下陷证的基础方剂。曹洪欣[19]提出益气升陷是治疗病的性心肌炎大气下陷的基本法则，补益和升提是治疗的关键。

6 小结

流感相关性心肌损害的发生、发展是病毒与机体之间互相作用的复杂过程，相关机制的研究尚未完全。目前研究尚未得出能产生明确临床疗效的免疫治疗和特定的抗病毒治疗方法。深入研究病原体、免疫反应、细胞凋亡在流感心肌损害发病机制中的作用以及彼此间的关系，对探索流感心肌损害发病机制及寻求临床治疗的作用靶点有重大意义，如若发现将为临床治疗提供新的思路，进一步改善该疾病相关患者的预后情况。

参考文献

[1]何耀鑫，高子芬，陆敏，等. 人感染甲型 H1N1 流感病毒重症死亡病例的病理学观察[J]. 北京大学学报，2010，42(2)：137-139.

[2]张常然，张武军，廖忠敬，等. 甲型 HINI 流感感染的临床特点分析[J]. 中华医院感染学杂志，2009，19(23)：3188-3189.

[3]胡凤玉，陈万山，张复春，等. 新型甲型 HINI 流感的实验室检测特征及分析[J]. 热带医学杂志，2009，9(10)：1102-1104.

[4]李胜军. 甲型 HINI 流感 23 例临床分析[J]. 中华现代临床医学杂志，2010，8(1)：53-54.

[5]王清波，赵伟，叶伟. 南京地区甲型 HINI 流感 56 例临床分析[J]. 东南大学学报：医学版，2009，28(6)：464-466.

[6]蔡尚元，付敏，张长青，等. 甲型 HINI 流感免疫学研究[J]. 医药论坛杂志，2009，30(24)：63-64.

[7]中华人民共和国卫生部. 甲型 HINI 流感诊疗方案(2009 年第三版)[J]. 中华危重症医学杂志：电子版，2009，2(9)：30-35.

[8]Bratinesak A, EI-Said HG, Bradley JS, etal. Fulminant myoearditis associated with Pandemic HlNI influenza A virus in children[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(9): 928-929.

[9]To KK, Hung IF, Li IW, et al. Delayed clearance of viral load and marked cytokine activation in severe cases of pandemic H1N1 2009 influenza virus infection. . [J]. Clin Infect Dis, 2010, 50(6): 850-859.

[10]Rothberg MB, Haessler SD. Complieations of seasonal and pandemic influenza[J]. CritCareMed, 2009, 38(4): 91-97.

[11]Giamarellos-Bourboulis EJ, Raftogiannis M. Effeet of the novel influenza A(H1N1) virusinthehumanimmunesystem[J]. PolosOne, 2009, 4(12): 393.

[12]李悦南. 急性病毒性心肌炎病因及应用二磷酸果糖治疗的疗效观察[J]. 中国民族民间医药，2011(5)：29.

[13]熊丁丁. 病毒介导的心肌损害在心肌炎发病机制中的作用研究进展[J]. 心血管病学进展，1999，20(3)：156-158.

[14]石占利，余昱. 程志清教授治疗病毒性心肌炎经验摭拾[J]. 中医药学刊，2004，22(6)：979-981.

[15]田淑芳. 刘弼臣治疗小儿病毒性心肌炎的经验[J]. 河北中医，1994，16(6)：13-14.

（下接第 1496 页）

2009,40(2):200-205.

[9]加地正英,万献尧. 流感性脑病的发病机制[J]. 日本医学介绍,2003,24(6):268-269.

[10]Tada H,Takanashi J,Barkovich AJ,et al. Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion[J]. Neurology,2004,63(10):1854-1858.

[11]Bulakbasi NU,Kocaoglu T,Tayfun MC. Transient splenial lesion of the corpus callosum in clinically mild influenza-associated encephalitis/encephalopathy[J]. AJNR Am J Neuroradiol,2007,27(9):1983-1986.

[12]Yamamuro SM,Togawa M,Ishikawa M,et al. Neuroradiological findings in the acute stage of influenza encephalopathy[J]. Nippon Rinsho,2006,64(10):1887-1895.

[13]Takanashi J,Tsuji M,Amemiya K,er al. Mild influenza encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion[J]. J Neuro Sci,2007,256(12):86-89.

[14]Kimura S,Othuki N,Nezu A,et al. Clinical and radiological variability of influenza-related encephalopathy or encephalitis[J]. Acta Paediateica Japonica,1998,40:264-270.

[15]Okumura A,Mizuguchi M,Kidokoro H,et al. Outcome of acute necrotizing encephalopathy in relation to treatment with corticosteroids and gammaglobulin[J]. Brain Dev,2009,31(3):221-227.

[16]曾洪武,黄文献,干芸根,等. 儿童危重症甲型 H1N1 流感中枢神经系统并发症的影像学表现[J]. 放射学实践,2010,25(9):947-950.

[17]何颜霞. 2009 甲型 H1N1 流感相关性神经系统并发症[J]. 中国实用儿科杂志,2010,25(10):88-91.

[18]曹娟,李成荣,文飞球,等. 2009 年甲型 H1N1 流感病毒相关性急性坏死性脑病 3 例脑组织病理观察[J]. 中国实用儿科杂志,2012,27(8):595-598.

[19]姚敏,汪晓莺,董志珍,等. 甲型流感病毒感染对鼠脑组织线粒体脂代谢功能的影响[J]. 南通大学学报:医学版,2012,32(1):18-21.

[20]孙桂莲,姜红堃,李萍,等. 流感病毒相关脑病患者血清中 MMPs 和 TIMP-1 水平[J]. 中国医科大学学报,2005,4(1):60-62.

[21]王革非. 流感病毒诱导神经胶质细胞的病理变化及天然免疫反应[D]. 汕头:汕头大学医学院,2008.

[22]贾李群,文俊,王嵩. 流感病毒相关性脑病 36 例诊治体会[J]. 陕西医学杂志,2012,41(1):113-114.

[23]Morishima T. Treatment of influenza-associated encephalopathy[J]. Nippon Rinsho,2003,61(11):2006-2012.

[24]Kawashima H,Togashi T,Yamanaka G,et al. Efficacy of plasrna exchange and methylprednisolone pulse therapy on influenza-associated encephalopathy[J]. J Infect,2005,51(2):E53-56.

[25]Munakata M,Kato R,Yokoyama H,et al. Combined therapy with hypothermia and anticytokine agents in influenza A encephalopathy[J]. Brain Dev,2000,22(6):373-377.

[26]Manara R,Franzoi M,Cogo P,et al. Acute necrotizing encephalopathy combined therapy and favorable outcome in a new case[J]. Childs Nerv Syst,2006,22(10):1231-1236.

[27]Studalhl M. Influenza virus and CNS manifestations[J]. J Clin Virol,2003,28(3):225-232.

[28]Morshima T,Togashi T,Yokota S,et al. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan[J]. Clin Infect Dis,2002,35(5):512-517.

[29]Ono S,Kudo M,Aoki K,et al. Effect of mass immunization against influenza encephalopathy on mortality rates in children[J]. Pediatr Int,2003,45(6):680-687.

[30]曾玫,王晓红. 流感相关性脑病[J]. 中国小儿急救医学,2007,14(4):362-363.

[31]Shinjoh M,Yoshikawa T,Li Y,et al. Prophylaxis and treatment of influenza encephalitis in an experimental mouse model[J]. J Med Virol,2002,67(3):406-417.

(2015-10-08 收稿 责任编辑:洪志强)

(上接第 1492 页)

[16]王世钦. 病毒性心肌炎辨治探讨[J]. 山东中医药杂志,2005,24(12):710-711.

[17]王小玲,张军平. 病毒性心肌炎从伏邪论治探析[J]. 中医杂志,2011,52(10):826-827.

[18]红明,贾江俊,贺慧芳,等. 涤痰化瘀汤治疗病毒性心肌炎 120 例[J]. 河北中医,2010,32(5):681.

[19]曹洪欣,朱海燕. 大气下陷证与病毒性心肌炎相关性机理的理论探讨[J]. 山西中医杂志,2002,23(2):141-143.

[20]陈茂刚. 试论病毒性心肌炎属于"温病"范畴[J]. 时珍国医国药,2002,13(5):295-296.

[21]王重,张明雪. 温病学"透法"在病毒性心肌炎治疗中运用探析[J]. 实用中医内科杂志,2011,25(8):14-15.

[22]罗陆一.《伤寒论》六经辨证论治病毒性心肌炎的探讨[J]. 中华中医药学刊,2011,29(1):26-30.

[23]王书浩. 炙甘草汤治疗原发病毒感染恢复期并发病毒性心肌炎 25 例[J]. 江西中医药,2013,44(7):30-31.

(2015-10-08 收稿 责任编辑:洪志强)