

· 综 述 ·

吉兰-巴雷综合征发病机制与恢复相关 基因研究及中医药治疗进展

赵秀敏

吉兰-巴雷综合征 (Guillain-Barré syndrome, GBS) 是一种免疫相关周围神经炎性疾病,致病因素多样复杂^[1,2]。常见病因是传染性病原体引发的异常免疫反应。GBS 治疗方法非常有限,且治疗结局总体尚不理想,这是由于目前对 GBS 的发病机制仍未完全明确。以基因异常表达角度,审视 GBS 发病的易感性与恢复的相关性,有助于从免疫学、神经病理学等方面,加深理解 GBS 发病的分子和细胞机制。笔者在系统层面及局部病灶层面分析与 GBS 发病相关的关键基因,并简要回顾国际上利用中医药对抗 GBS 的已有研究成果。通常,GBS 可分急性炎症性脱髓鞘性多发神经根神经病与慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经根神经病,笔者所调查的临床数据和动物模型,均为急性炎症性脱髓鞘性多发神经根神经病亚型。

1 GEO 数据库总结

GEO 数据集 GSE31014^[1] 包含 7 个健康对照及 7 例 GBS 患者信息,以外周血淋巴细胞为分析对象;以 $P < 0.05$ 为显著水平阈值,以 2 倍为变化倍数阈值,得到 381 个差异表达基因;其中,依据变化倍数降序,变化幅度最大的前 20 上调基因如表 1 所示。另一方面, GEO 数据集 GSE72748^[2],为 1 例 GBS 患者与其健康的双胞胎姐妹(作为相同基因组阴性对照),并随病情的进展,采取 3 个时间点(6 个样本)的外周血单个核细胞,经转录组测序,发现在 GBS 恢复期,GBS 患者出现 56 个差异表达基因,其中,变化最剧烈的前 20 个基因如表 2 所示,这些基因在药物治疗过程中,对于机体对抗 GBS 发挥重要作用。

此外,比较两数据集共同的差异基因,发现 GBP1、SNCA、SELENBP1、LTF 和 HIST2H2BE 5 个相同基因。

表 1 GEO 数据集 GSE31014 上调幅度最大的前 20 个基因

基因	Lg 变化倍数	P 值
APOBEC3A	2.205 867 18	0.014 874
FOS	2.007 929 40	0.022 327
PTGS2	1.969 636 38	0.018 353
HMGB2	1.861 004 85	0.004 449
MMP9	1.828 167 72	0.000 213
BCL2A1	1.812 309 34	0.037 130
DEFA3/DEFA1	1.779 447 70	0.012 263
CLEC2B	1.736 021 86	0.045 658
LY96	1.710 558 84	0.019 598
LTF	1.579 410 95	0.004 010
TDP2	1.561 267 51	0.010 727
LILRB2	1.554 220 59	0.015 049
FPR2	1.540 750 16	0.008 691
CDC42	1.526 524 89	0.023 738
IGF2R	1.524 398 92	0.016 847
TPR	1.510 189 56	0.042 736
BAZ1A	1.505 138 36	0.037 448
NFIL3	1.502 263 69	0.009 353
SMCHD1	1.492 800 64	0.010 698
IFRD1	1.491 301 49	0.014 020

表 2 GEO 数据集 GSE72748 在恢复期
表达差异前 20 个基因

基因	Lg 变化倍数	P 值
C1orf132/MIR29C	-8.001 54	<0.0001
EGR1	-3.347 35	<0.0001
EGR2	-2.684 76	<0.0001
GBP1	-1.848 43	<0.0001
GYPA/GYPB	200.000 00	<0.0001
SELENBP1	200.000 00	<0.0001
HBB	8.019 27	<0.0001
OSBP2	3.694 80	<0.0001
DEFA1B/DEFA3	3.216 32	<0.0001
IL1R1	3.139 35	<0.0001
MFAP3L	3.056 07	<0.0001
MMP8	2.943 68	<0.0001
LCN2	2.906 16	<0.0001
IGHG3	2.872 42	<0.0001
AP001189.4	2.557 45	<0.0001
PTCRA	2.551 05	<0.0001
SPARC	2.545 51	<0.0001
PPBP	2.542 35	<0.0001
TREML1	2.536 44	<0.0001
SELP	2.487 19	<0.0001

作者单位:河北医科大学第二医院中西医结合内科(石家庄 050000)

通讯作者:赵秀敏, Tel: 0311-66002308, E-mail: zhaoxiumin65@126.com

DOI: 10.7661/j. cjim. 20200804. 017

值得注意的是,鸟苷酸结合蛋白 1 (guanylate binding protein 1, GBP1) 基因在数据集 GSE31014 中,表现为 GBS 患者上调,而在数据集 GSE72748 中,GBP1 在恢复期显著下调(是变化程度排名第四的下调基因),结合两数据集结果,GBP1 基因与 GBS 发病显著正相关,可能是多种 GBS 样症状的重要风险基因。已有研究表明,GBP1 受干扰素表达而诱导,这提示了免疫反应诱发 GBS 的潜在机制及 GBS 治疗的潜在靶点^[3,4]。

α -突触核蛋白(synuclein alpha, SNCA) 基因在数据集 GSE31014 中显著下调,而在数据集 GSE72748 中的恢复期显著上调,提示了 SNCA 的功能维持机体正常结构或保护机体避免出现 GBS 相关症状。SNCA 是突触核蛋白家族的成员,分布广泛,主要在神经系统发挥作用,但以上结果提示,外周血液系统细胞的 SNCA 表达,也可能构成外周神经系统结构和功能稳定健全的基础^[5-7]。

硒结合蛋白 1 (selenium binding protein 1, SELENBP1) 是一种硒结合蛋白,也在 GBS 发病期(数据集 GSE31014) 下调,而在恢复期(数据集 GSE72748) 上调。硒缺乏可能导致诸多神经系统疾病和肿瘤发生。外周血系统性 SELENBP1 的表达下调可能是 GBS 发病的诱因之一。

乳铁蛋白(lactotransferrin, LTF) 是转铁蛋白基因家族的成员,在两数据集 GBS 组中均显著上调。LTF 具有广泛的生物活性,包括调节铁稳态、针对微生物感染的宿主防御(抗微生物、抗病毒、抗真菌和抗寄生虫活性)、抗炎活性、抗肿瘤、细胞生长和分化调节^[8-11]。以上结果提示,LTF 的上调可能是机体自稳态的防御反应。

H2B 组蛋白家族成员 E(histone cluster 2 H2B family member E, HIST2H2BE) 是组蛋白的核心成分之一,与 LTF 相似,也在两数据集 GBS 组中同时上调。HIST2H2BE 除了作为核小体成分外,还具有广泛的抗菌活性^[12,13],基于此生物活性,HIST2H2BE 的持续表达上调与 LTF 相似,可能也是机体自稳态防御反应之一。

2 脑脊液差异基因

脑脊液检查是辅助诊断 GBS 的重要手段之一。已有文献显示,GBS 患者脑脊液中可存在以下蛋白变化。

2015 年中国研究者利用蛋白组学技术,发现 Hsp70、Haptoglobin 和 Cystatin C 是 GBS 患者的最显著的差异表达基因;而关于 Cystatin C 的差异表达

与此前报道一致,提示这两种基因具有潜在的诊断价值^[14,15]。另一方面,通过 PCR 方法检测 osteopontin 和 IL-17 mRNA 表达水平,发现这两种基因在 GBS 患者脑脊液中的表达显著提升^[16]。中国学者利用 ELISA 验证了 GBS 患者脑脊液 IL-17 表达升高,且 IL-37 水平亦升高^[17]。另外,GBS 患者脑脊液中其他已被证实的差异表达基因主要包括炎症因子,如: CCL2、CCL7、CCL27、CXCL9、CXCL10、CXCL12、IL-6、IL-9、IL-15、IL-18、CCL4、CXCL1、LIF、MIF、PDGFbb、IFN-gamma2、IL-2ra、IL-12、IL-16、TGF- β 等^[18,19];此外还包括维生素 D 结合蛋白及 ApoH 等^[20]。

3 外周血差异基因

外周血是最常用、取材最方便的生物样品,外周血相关成分的分析亦是 GBS 诊断中最常见的手段。外周血检测结果有诸多差异基因与脑脊液结论一致,尤其以 IL-17,其中大部分差异基因与免疫和炎症信号相关。

首先,由于系统免疫水平的增高,GBS 患者外周血干扰素水平在显著增加,成为 GBS 研究领域的共识之一^[21]。上文亦曾提及,数据集交集中最典型的变化基因 GBP1,即受干扰素表达而诱导。

除此以外,与脑脊液结果类似,IL-17 的表达上调在多项研究中被证实^[22]。2017 年一项研究表明,通过 PCR 和 ELISA 检测,IL-17 与细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1) 在 GBS 患者外周血中显著上升^[23];IL-17 的血浆水平升高在另一项中国学者的研究中亦得以重现,并且该项研究还证实,GBS 患者血浆 IL-22 亦同时升高,该两种分子在 GBS 的治疗过程中逐步下降^[24];其他研究提示,IL-17 的上升,主要原因可能是 Th17 细胞的活化,这是 GBS 症状表现的关键机制之一^[16]。此外,在微小 RNA 机制方面,已有研究发现,miR155 在 GBS 外周血单核细胞中表达下调,而 miR155 的下调可促进 Th1 型细胞因子的产生^[25]。

在外周血中,炎症信号的重要家族——Toll 样受体家族也参与了 GBS 的发病,曾有研究表明,Toll 样受体 2、4、6 和 9 在 GBS 患者外周血单核细胞中表达显著上调,且其表达与 GBS 的严重程度正相关^[22,26]。

此外,几项研究均发现,重要的免疫相关成员 TNF- α 在一部分 GBS 患者血清中表达增加^[27,28];但也有深入研究表明,表达增加的患者存在 TNF- α 基因多态性,308 G> A,857 C> T 和 863 C> A 患者具有更高 TNF- α 水平^[29]。

IL-1 β 是研究较为广泛的炎症因子之一,它在

GBS 外周血的高表达也有明确报道^[27]。

基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 族成员众多, 功能广泛, 部分成员 (如 MMP9) 在组织病变相关的炎症反应中存在活化现象。几项研究分别发现, 血清 MMP9 在 GBS 进展期水平增高, 而在恢复期水平下降^[27,30,31]。该结论与前文 GEO 数据集 GSE31014 相符, 该数据集主要集中于疾病进展阶段, 其中 MMP9 表达水平居于第五位。以上结果提示, MMP9 的高表达可能与 GBS 脱髓鞘病变存在因果关系。

4 病理组织差异基因

病理组织是更直接反应 GBS 病变的样本, 尤其可用于观察病理部位的免疫相关细胞的基因异常表达。但由于临床取材限制, 已知的研究多利用动物模型进行机制研究。例如, Xia RH 等^[32]在 2010 年, 就曾利用实验性自身免疫性神经炎 (sm-EAN) 模型, 获取坐骨神经样本, 发现化因子 CCL2 与其受体 CCR2, CXCL10 与其受体 CXCR3, 以及 CCL5 与其受体 CCR1 与 CCR5 表达显著增加; 在具体微观定位上, CCL2 在施旺细胞表达, CCR2 在 F4/80⁺ 巨噬细胞和 CD3⁺ T 细胞上表达, CXCL10 在神经内膜细胞和神经内膜间质表达, CXCR3 在 CD3⁺ T 淋巴细胞上表达, 以上分子构成了 GBS 局部病灶的复杂调控网。4 年后, 该课题组又通过转基因小鼠发现趋化因子 CCL2 及其受体 CCR2 信号可介导致病性血源性单核细胞运输到外周神经中, 随后发生脱髓鞘^[33]; 2016 年, 他们进一步通过模型动物坐骨神经样本检测, 发现 CD11b 在 GBS 的急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病变亚型中呈现高表达, 是白细胞活化的关键因素^[34]。类似地, Luongo L 等^[35]利用大鼠实验性自身免疫性神经炎发现, 脊髓 CX3CL1 及其受体 CX3CR1 可能在 GBS 发病中发挥致病作用; Dong C 等^[34]通过大鼠背根神经节实验提出, 小 GTP 酶 RhoA 及 RhoA 相关激酶 (Rho-associated kinase, ROCK) 可影响 GBS 病理状态下的轴突恢复。总之, 在 GBS 病理组织局部发挥作用的关键基因, 目前尚有待进一步拓展研究和临床证实。

5 国际上利用中医药治疗 GBS 的成果

由于 GBS 的治疗和恢复基因机制复杂, 而中医药可依据症状辨证治疗, 是对抗 GBS 的潜在有效策略。但已有的文献报道多见于国内期刊, 目前, 在更权威国际期刊报道中药对抗 GBS 的案例尚充分。已有的代表性成果如下: 2016 年, 英国学者发现, 利用中药雷公藤 (主要有效成分为雷公藤多苷) 对 GBS 患者治疗, 恢复速度比皮质类固醇更快^[36-38]; 同年, 中国学者利用中药益髓通经方在大鼠 GBS 模型上研究其治疗效

果, 发现中药治疗可显著改善运动神经传导速度, 并抑制病理性脱髓鞘变化^[39]。研究表明, 中药冬凌草中提取的二萜类化合物 Oridonin 可改善 GBS 的症状严重程度、缩短病程^[41]。此外, 本课题组也通过一组扶正清热经验方也发现, 在常规西医治疗基础上, 辅助中药治疗, 可更快速地恢复 GBS 患者日常生活自理能力、肢体功能及神经传导功能。最后, 值得一提的是, 除中药外, 在中医学理论指导下, 利用针灸治疗 GBS 的案例, 早在 1999 年就曾见诸报道^[41]。总之, 中医药治疗 GBS 有其独特的优势, 但研究数量尚不充足, 有待更多国内学者补充其空白。

6 小结

综上, GBS 的致病机制复杂, 在发病和恢复期具有一系列的基因表达变化, 以各类炎症相关信号为主, 并包含诸多新颖而独特的基因, 如 GBP1、SNCA、SELENBP1 等, 可能通过脑脊液、外周血及组织样本的检测来发现并辅助诊断。这些差异表达基因部分构成 GBS 进展的机制, 部分构成机制自稳态的防御反应, 可针对这些基因研发治疗靶点, 开拓 GBS 治疗的新策略。中医药是治疗 GBS 的有效、安全而独特的辅助策略, 但已有的研究尚不充足, 有待更多研究补充空白。例如, 针对已知对 GBS 发挥治疗功效的中医药, 如雷公藤、冬凌草以及复方益髓通经方、针灸等疗法, 研究其对 GBP1、SNCA、SELENBP1、IL-17、IL-1 β 和 CXCR3 等基因的表达, 探索改善 GBS 的潜在机制, 是值得尝试的方向。未来的研究有待更多有效的 GBS 动物模型的发展, 并聚焦于更多具有炎症信号抑制功能、神经系统营养功能的中药对 GBS 改善的研究。相信随着中西医结合疗法的推进, 甚至中药联合针灸等替代疗法的配合, GBS 患者的预后将极大改善。

参 考 文 献

- [1] Chang KH, Chuang TJ, Lyu RK, et al. Identification of gene networks and pathways associated with Guillain-Barré syndrome [J]. PLoS One, 2012, 7(1): e29506.
- [2] Doncel-Pérez E, Mateos-Hernández L, Pareja E, et al. Expression of early growth response gene-2 and regulated cytokines correlates with recovery from Guillain-Barré syndrome [J]. J Immunol, 2016, 196(3): 1102-1107.
- [3] 朱紫祥, 曹阳春, 曹伟军, 等. 干扰素诱导蛋白鸟苷酸结合蛋白 1 研究进展 [J]. 病毒学报, 2014, 30(4): 456-462.
- [4] Strehlow I, Lohmann-Matthes ML, Decker T, et al. The interferon-inducible GBP1 gene: structure and

- mapping to human chromosome 1 [J]. *Gene*, 1994, 144(2): 295–299.
- [5] Han W, Liu Y, Mi Y, et al. Alpha-synuclein (SNCA) polymorphisms and susceptibility to Parkinson's disease: a meta-analysis [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2015, 168B(2): 123–134.
- [6] Mata IF, Shi M, Agarwal P, et al. SNCA variant associated with Parkinson disease and plasma alpha-synuclein level [J]. *Arch Neurol*, 2010, 67(11): 1350–1356.
- [7] Fuchs J, Tichopad A, Golub Y, et al. Genetic variability in the SNCA gene influences alpha-synuclein levels in the blood and brain [J]. *FASEB J*, 2008, 22(5): 1327–1334.
- [8] Zupin L, Polesello V, Coelho AV, et al. Lactotransferrin gene functional polymorphisms do not influence susceptibility to human immunodeficiency virus-1 mother-to-child transmission in different ethnic groups [J]. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2015, 110(2): 222–229.
- [9] Fine DH, Toruner GA, Vellyagounder K, et al. A lactotransferrin single nucleotide polymorphism demonstrates biological activity that can reduce susceptibility to caries [J]. *Infect Immun*, 2013, 81(5): 1596–1605.
- [10] Zhou Y, Zeng Z, Zhang W, et al. Lactotransferrin: a candidate tumor suppressor-Deficient expression in human nasopharyngeal carcinoma and inhibition of NPC cell proliferation by modulating the mitogen-activated protein kinase pathway [J]. *Int J Cancer*, 2008, 123(9): 2065–2072.
- [11] Shaheduzzaman S, Vishwanath A, Furusato B, et al. Silencing of Lactotransferrin expression by methylation in prostate cancer progression [J]. *Cancer Biol Ther*, 2007, 6(7): 1088–1095.
- [12] Guo Y, Liang Z, Hou X, et al. Diverse gene expression patterns in response to anticancer drugs between human and mouse cell lines revealed by a comparative transcriptomic analysis [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4): 4469–4474.
- [13] Krawetz SA, Sellos D, Dixon GH. Analysis of the core histone gene cluster of the annelid *Platynereis dumerilii* [J]. *DNA Seq*, 1993, 4(1): 29–35.
- [14] Li P, Wang S, Zhang R, et al. Identification of CSF biomarkers by proteomics in Guillain-Barré syndrome [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(6): 5177–5182.
- [15] Yang Y, Liu S, Qin Z, et al. Alteration of cystatin C levels in cerebrospinal fluid of patients with Guillain-Barré Syndrome by a proteomic approach [J]. *Mol Biol Rep*, 2009, 36(4): 677–682.
- [16] Han RK, Cheng YF, Zhou SS, et al. Increased circulating Th17 cell populations and elevated CSF osteopontin and IL-17 concentrations in patients with Guillain-Barré syndrome [J]. *J Clin Immunol*, 2014, 34(1): 94–103.
- [17] Li C, Zhao P, Sun X, et al. Elevated levels of cerebrospinal fluid and plasma interleukin-37 in patients with Guillain-Barré syndrome [J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 639712.
- [18] Sainaghi PP, Collimadaglia L, Alciato F, et al. The expression pattern of inflammatory mediators in cerebrospinal fluid differentiates Guillain-Barré syndrome from chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy [J]. *Cytokine*, 2010, 51(2): 138–143.
- [19] Ossege LM, Sindern E, Voss B, et al. Expression of TNFalpha and TGFbeta1 in Guillain-Barré syndrome: correlation of a low TNFalpha/TGFbeta1-mRNA ratio with good recovery and signs for immunoregulation within the cerebrospinal fluid compartment [J]. *Eur J Neurol*, 2000, 7(1): 17–25.
- [20] D'Aguzzo S, Franciotta D, Lupisella S, et al. Protein profiling of Guillain-Barré syndrome cerebrospinal fluid by two-dimensional electrophoresis and mass spectrometry [J]. *Neurosci Lett*, 2010, 485(1): 49–54.
- [21] Liang SL, Wang WZ, Huang S, et al. Th17 helper cell and T-cell immunoglobulin and mucin domain 3 involvement in Guillain-Barré syndrome [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2012, 34(6): 1039–1046.
- [22] Gries M, Davies L, Liu Y, et al. Response of Toll-like receptors in experimental Guillain-Barré syndrome: a kinetic analysis [J]. *Neurosci Lett*, 2012, 518(2): 154–160.
- [23] Kharwar NK, Prasad KN, Singh K, et al. Polymorphisms of IL-17 and ICAM-1 and their expression in Guillain-Barré syndrome [J]. *Int J Neurosci*, 2017, 127(8): 680–687.
- [24] Li S, Jin T, Zhang HL, et al. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are elevated in the Guillain-Barré syndrome and downregulated by IVIg treatments [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 740947.
- [25] Wang YZ, Feng XG, Shi QG, et al. Silencing of miR155 promotes the production of inflammatory mediators in Guillain-Barré syndrome in vitro [J].

- Inflammation, 2013, 36(2): 337–345.
- [26] Wang YZ, Liang QH, Ramkalawan H, et al. Expression of Toll-like receptors 2, 4 and 9 in patients with Guillain-Barré syndrome [J]. Neuroimmunomodulation, 2012, 19(1): 60–68.
- [27] Nyati KK, Prasad KN, Verma A, et al. Correlation of matrix metalloproteinases-2 and-9 with proinflammatory cytokines in Guillain-Barré syndrome [J]. J Neurosci Res, 2010, 88(16): 3540–3546.
- [28] Zhang J, Dong H, Li B, et al. Association of tumor necrosis factor polymorphisms with Guillain-Barré syndrome [J]. Eur Neurol, 2007, 58(1): 21–25.
- [29] Prasad KN, Nyati KK, Verma A, et al. Tumor necrosis factor- α polymorphisms and expression in Guillain-Barré syndrome [J]. Hum Immunol, 2010, 71(9): 905–910.
- [30] Creange A, Sharshar T, Planchenault T, et al. Matrix metalloproteinase-9 is increased and correlates with severity in Guillain-Barré syndrome [J]. Neurology, 1999, 53(8): 1683–1691.
- [31] Kieseier BC, Clements JM, Pischel HB, et al. Matrix metalloproteinases MMP-9 and MMP-7 are expressed in experimental autoimmune neuritis and the Guillain-Barré syndrome [J]. Ann Neurol, 1998, 43(4): 427–434.
- [32] Xia RH, Yosef N, Ubogu EE. Selective expression and cellular localization of pro-inflammatory chemokine ligand/receptor pairs in the sciatic nerves of a severe murine experimental autoimmune neuritis model of Guillain-Barré syndrome [J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2010, 36(5): 388–398.
- [33] Yuan F, Yosef N, Reddy CL, et al. CCR2 gene deletion and pharmacologic blockade ameliorate a severe murine experimental autoimmune neuritis model of Guillain-Barré syndrome [J]. PLoS One, 2014, 9(3): e90463.
- [34] Dong C, Palladino SP, Helton ES, et al. The pathogenic relevance of α 5 β 1-integrin in Guillain-Barré syndrome [J]. Acta Neuropathol, 2016, 132(5): 739–752.
- [35] Luongo L, Sajic M, Grist J, et al. Spinal changes associated with mechanical hypersensitivity in a model of Guillain-Barré syndrome [J]. Neurosci Lett, 2008, 437(2): 98–102.
- [36] Pritchard J, Hughes RA, Hadden RD, et al. Pharmacological treatment other than corticosteroids, intravenous immunoglobulin and plasma exchange for Guillain-Barré syndrome [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 11: CD008630.
- [37] Hughes RA, Pritchard J, Hadden RD. Pharmacological treatment other than corticosteroids, intravenous immunoglobulin and plasma exchange for Guillain-Barré syndrome [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 2: CD008630.
- [38] Hughes RA, Pritchard J, Hadden RD. Pharmacological treatment other than corticosteroids, intravenous immunoglobulin and plasma exchange for Guillain-Barré syndrome [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011, 3: CD008630.
- [39] Zhang E, Li M, Zhao J, et al. Traditional Chinese medicine Yisui Tongjing relieved neural severity in experimental autoimmune neuritis rat model [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2016, 12: 2481–2487.
- [40] Xu L, Li L, Zhang CY, et al. Natural Diterpenoid Oridonin Ameliorates Experimental Autoimmune Neuritis by Promoting Anti-inflammatory Macrophages Through Blocking Notch Pathway [J]. Front Neurosci, 2019, 13: 272. doi: 10.3389/fnins.2019.00272.
- [41] Elgert G, and Olmstead L. The treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with acupuncture: a clinical case study [J]. Am J Acupunct, 1999, 27(1–2): 15–21.
- (收稿: 2019–09–10 在线: 2020–09–09)
责任编辑: 赵芳芳