

DOI:10.13350/j.cjpb.240716

• 临床研究 •

# 病毒性脑炎患者血清 HMGB1 表达水平与疾病严重程度及预后的关系

董正斌, 徐楠\*, 周新涛

(中国医科大学附属盛京医院第四神经内科, 辽宁沈阳 110020)

**【摘要】** **目的** 探究病毒性脑炎(VE)患者血清高迁移率蛋白 B1(HMGB1)表达水平与疾病严重程度及预后的关系。**方法** 选取 83 例在本院 2020 年 9 月~2023 年 9 月收治的 VE 患者作为疾病组,根据病情严重程度,分为轻症组( $n=57$ )、重症组( $n=26$ );依据格拉斯哥预后评分量表(GOS)评分评估预后,分为预后良好组( $n=52$ )、预后不良组( $n=31$ );另选取同期健康体检者 83 例作为对照组。ELISA 法检测血清 HMGB1、神经元特异性烯醇化(NSE)表达水平,并进行组间比较;多因素 Logistic 回归分析 VE 患者预后的影响因素;ROC 曲线分析血清 HMGB1、NSE 对预后的评估价值。**结果** 疾病组血清 HMGB1、NSE 表达水平明显高于对照组( $P<0.05$ ),VE 患者血清 HMGB1 与 NSE 水平呈正相关性( $r=0.502, P=0.000$ );重症组血清 HMGB1、NSE 表达水平均显著高于轻症组( $P<0.05$ );预后不良组白细胞计数、血清 HMGB1、NSE 水平均显著高于预后良好组( $P<0.05$ );白细胞计数、血清 HMGB1、NSE 为影响 VE 患者预后的相关因素( $P<0.05$ );血清 HMGB1、NSE 及二者联合评估 VE 患者预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.768、0.818、0.892,优于血清 HMGB1、NSE 各自单独检测( $Z_{二者联合-HMGB1}=2.989, Z_{二者联合-NSE}=2.179, P=0.003, 0.029$ ),其敏感度和特异度分别为 70.97%、98.08%。**结论** VE 患者血清 HMGB1 水平明显升高,与病情严重程度及预后密切相关,对 VE 患者预后有较高的评估价值。

**【关键词】** 高迁移率蛋白 B1;病毒性脑炎;疾病严重程度;预后

**【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5234(2024)07-0824-04

[*Journal of Pathogen Biology*. 2024 Jul.;19(7):824-827,832.]

## Relationship between serum HMGB1 expression level with disease severity and prognosis in patients with viral encephalitis

DONG Zhengbin, XU Nan, ZHOU Xintao (No. 4 Department of Neurology, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang, Liaoning 110020, China)\*

**【Abstract】** **Objective** To explore the relationship between the expression level of serum high mobility group protein B1 (HMGB1) with the severity and prognosis of viral encephalitis (VE) patients. **Methods** From September 2020 to September 2023, 83 VE patients admitted to our hospital were regarded as the disease group. According to the severity of disease, they were separated into mild group ( $n=57$ ) and severe group ( $n=26$ ). According to the Glasgow Outcome Scale (GOS), the prognosis was evaluated and they were separated into a good prognosis group ( $n=52$ ) and a poor prognosis group ( $n=31$ ). Meantime, 83 healthy individuals who underwent physical examinations were included as the control group. ELISA method was applied to detect the expression levels of serum HMGB1 and neuron specific enolization (NSE), and intergroup comparison was performed. Multivariate logistic regression was applied to analyze the factors influencing the prognosis of VE patients. ROC curve was applied to analyze the prognostic evaluation value of serum HMGB1 and NSE. **Results** The expression levels of serum HMGB1 and NSE in the disease group were obviously higher than those in the control group ( $P<0.05$ ), and there was a positive correlation between serum HMGB1 and NSE levels in VE patients ( $r=0.502, P=0.000$ ). The expression levels of serum HMGB1 and NSE in the severe group were obviously higher than those in the mild group ( $P<0.05$ ). The white blood cell count, serum HMGB1, and NSE levels in the poor prognosis group were obviously higher than those in the good prognosis group ( $P<0.05$ ). White blood cell count, serum HMGB1, and NSE were related factors affecting the prognosis of VE patients ( $P<0.05$ ). The area under the curve (AUC) of serum HMGB1, NSE, and their combined evaluation for the prognosis of VE patients was 0.768, 0.818, and 0.892, respectively, the combined evaluation was superior to the individual detection of serum HMGB1 and NSE ( $Z_{combination-HMGB1}=2.989, Z_{combination-NSE}=2.179, P=0.003, 0.029$ ), and its sensitivity and specificity were

\* **【通讯作者】** 徐楠, E-mail: 1269626642@qq.com

**【作者简介】** 董正斌(1979-),女,本科,辽宁辽阳人,从事脑梗疾病相关研究。E-mail: dzb581880@126.com

70.97% and 98.08%, respectively. **Conclusion** The serum HMGB1 level in VE patients is obviously elevated, it is closely related to the severity and prognosis of disease, and has high evaluation value for the prognosis of VE patients.

**【Keywords】** high mobility group protein B1; viral encephalitis; severity of disease; prognosis

病毒性脑炎(VE)是脑实质的病理性炎症,由多种嗜神经 RNA 和 DNA 病毒感染引发,也是一种罕见的综合征疾病,且具有严重的临床预后,对 VE 患者的生活质量水平及生命健康有极大威胁<sup>[1]</sup>。VE 的特征是急性发热、头痛、意识异常、癫痫发作和神经功能缺损等,且幸存者通常患有严重的神经系统和神经心理后遗症,其发生率较高,而治疗选择有限,预防性疫苗仅可用于少数嗜神经病原体,导致 VE 患者的预后较差<sup>[2-3]</sup>。因此,寻找特异性血清学指标监测 VE 患者病情严重程度,并评估患者预后,对提高患者生存率有一定参考意义。高迁移率核蛋白 B1(HMGB1)是一种非组蛋白核蛋白,根据其亚细胞位置具有多种功能,且过量的胞外 HMGB1 可能导致组织损伤和器官功能障碍,导致许多感染性疾病的发生<sup>[4]</sup>。据报道, HMGB1 水平在脓毒症的早期阶段有促炎作用,使其表达水平增加,可损害宿主根除微生物感染的能力<sup>[5]</sup>。神经元特异性烯醇化(NSE)是糖酵解酶烯醇化酶的细胞特异性同工酶,也是神经元和周围神经内分泌细胞的高度特异性标志物,能够反映神经元损伤的病情程度<sup>[6]</sup>。目前血清 HMGB1 表达水平在 VE 患者中的研究较少,因此,本研究通过测定血清 HMGB1、NSE 表达水平变化,进一步分析血清 HMGB1 与 VE 患者疾病严重程度及预后的相关性。

## 对象与方法

### 1 研究对象

选取 83 例在本院 2020 年 9 月~2023 年 9 月收治的 VE 患者作为疾病组,另选取同期与疾病组一般资料相匹配的健康体检者 83 例作为对照组。统计年龄、性别、红细胞、白细胞、血小板计数、空腹血糖、白蛋白、红细胞分布宽度标准差(RDW-SD)球蛋白等临床资料。纳入标准:①所有患者均符合 VE 的诊断标准<sup>[7]</sup>;②经 MRI、CT 等影像学检查确诊为脑部病变;③患者为第一次发病,年龄为 18~78 岁;④所有入组者均详知研究内容,并自愿签署同意书。排除标准:①伴有其他病因引发的脑膜炎;②近几个月有关 VE 相关疾病的治疗;③所有入选者病历资料和随访资料缺失者;④伴有其他恶性肿瘤、心肝肾及精神疾病患者;⑤妊娠期、哺乳期患者及不主动积极配合研究人员者。

本研究已通过医院伦理委员会审批。

### 2 方法

#### 2.1 血清 HMGB1、NSE 表达水平检测 采集入组

对象空腹静脉血 5 mL,以 4 °C 3 500 r/min 离心 18 min 后,留取血清置于-80 °C 环境下储存。分别采用人 HMGB1 ELISA 试剂盒(货号:TD711210)、人 NSE ELISA 试剂盒(货号:BKE8709)进行测定,所有相关操作严格按照说明书进行,首先将 ELISA 试剂盒放于室温 30 min,按照说明书,配制并稀释好标准品浓度及稀释 20 倍后的洗涤液,再设置好标准品孔和样本孔加样,随后在室温下孵育 2 h,之后丢弃孔内液体加入洗涤液,重复洗板 5 次,然后加酶室温下避光孵育 20 min,结束后进行反复洗涤,再加入 100 μL 显色液室温避光孵育 15 min 后,加入 100 μL 停止液混匀,检测 30 min 内的吸光度值,并绘制标准曲线计算样品浓度。

**2.2 病情严重程度评估** VE 患者根据入院当天的临床症状、病情程度及《神经病学》<sup>[7]</sup>中相关标准,将纳入疾病组的 83 例 VE 患者分为轻症组(n=57)、重症组(n=26)。其中重症组表现有昏迷、定向力异常等症状,轻症组临床表现为非特异性,有发热、头晕、腹痛等症状。

**2.3 预后评估** 对 VE 患者出院后进行定期随访 6 个月,运用格拉斯哥预后评分量表(GOS)评分记录患者预后情况<sup>[8]</sup>,1~3 级分别为:死亡、植物人状态、严重残疾及日常生活不能自理;4~5 级分别为:轻度残疾及日常生活能够自理、无残疾及日常生活恢复。根据上述标准将 83 例疾病组中 GOS 分级为 1~3 级的患者评定为预后不良组(n=31);GOS 分级为 4~5 级的患者评定为预后良好组(n=52)。

### 3 统计学方法

用 SPSS 21.0 软件分析数据。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,均呈高斯分布,两组间比较采用 *t* 检验;计数资料“例”以[n(%)]表示,组间比较使用  $\chi^2$  检验;Pearson 法分析 VE 患者血清 HMGB1 与 NSE 水平的相关性;多因素 Logistic 回归分析 VE 患者预后的影响因素;运用 MedCalc 软件绘制 ROC 曲线,分析血清 HMGB1、NSE 表达水平对 VE 患者预后的评估价值, $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 结果

### 1 两组血清 HMGB1、NSE 表达水平比较

83 例疾病组血清 HMGB1、NSE 表达水平分别为(20.37 ± 4.29)ng/mL、(22.57 ± 5.81)μg/L,83 例对照组分别为(16.15 ± 2.32)ng/mL、(15.46 ± 3.27)

μg/L, 疾病组均高于对照组 ( $t=7.883, 9.716$ , 均  $P<0.05$ )。

经 Pearson 法分析显示, VE 患者血清 HMGB1 与 NSE 水平呈正相关性 ( $r=0.502, P=0.000$ )。

## 2 两组 VE 患者血清 HMGB1、NSE 表达水平比较

26 例重症组血清 HMGB1、NSE 表达水平分别为  $(23.76 \pm 4.11)$  ng/mL、 $(26.84 \pm 5.21)$  μg/L, 57 例轻症组分别为  $(18.82 \pm 3.45)$  ng/mL、 $(20.62 \pm 3.53)$  μg/L, 重症组均显著高于轻症组 ( $t=5.693, 6.376$ , 均  $P<0.05$ )。

## 3 不同预后的 VE 患者临床资料及血清 HMGB1、NSE 表达水平比较

不同预后患者性别、红细胞、血小板计数、空腹血糖、白蛋白、球蛋白等临床资料比较, 差异无统计学意义 (均  $P>0.05$ ), 预后不良组白细胞计数、血清 HMGB1、NSE 水平均显著高于预后良好组 (均  $P<0.05$ ), 见表 1。

表 1 不同预后的 VE 患者临床资料和血清 HMGB1、NSE 水平  $[(\bar{x} \pm s)/n(\%)]$

Table 1 Clinical data and serum levels of HMGB1 and NSE in VE patients with different prognoses

临床资料 Clinical data	预后不良组 Poor prognosis group	预后良好组 Good prognosis group	$\chi^2/t$	$P$
性别				
男	17(54.84)	28(53.85)		
女	14(45.16)	24(46.15)	0.008	0.930
年龄(岁)	46.53±5.13	47.18±5.21	0.553	0.582
红细胞计数( $\times 10^{12}/L$ )	4.42±0.61	4.51±0.48	0.746	0.458
白细胞计数( $\times 10^9/L$ )	13.11±2.54	9.43±1.27	8.789	0.000
血小板计数( $\times 10^9/L$ )	213.05±58.24	219.12±62.75	0.438	0.663
空腹血糖(mmol/L)	6.84±1.26	6.79±0.96	0.204	0.839
血钾(mmol/L)	3.88±0.59	4.03±0.45	1.305	0.195
血钠(mmol/L)	134.78±14.15	138.07±15.23	0.977	0.331
RDW-SD(fL)	43.26±5.37	42.28±5.16	0.824	0.412
白蛋白(U/L)	42.75±5.78	43.82±5.19	0.871	0.387
球蛋白(U/L)	28.43±2.93	29.15±3.17	1.029	0.306
HMGB1(ng/mL)	24.58±4.32	17.86±3.41	7.850	0.000
NSE(μg/L)	27.46±6.15	19.65±3.56	7.340	0.000

## 4 VE 患者预后的影响因素

以 VE 患者预后为因变量(预后良好=0, 预后不良=1), 以上述表 3 中有显著差异 ( $P<0.05$ ) 的因素(血清 HMGB1、NSE、白细胞计数)为自变量(均为连续变量), 行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 白细胞计数、血清 HMGB1、NSE 为 VE 患者预后的影响因素 ( $P<0.05$ ), 见表 2。

## 5 血清 HMGB1、NSE 水平对 VE 患者预后评估价值

血清 HMGB1、NSE 及二者联合评估 VE 患者预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.768、0.818、0.892, 优于血清 HMGB1、NSE 各自单独检测 ( $Z_{\text{二者联合-HMGB1}}=2.989, Z_{\text{二者联合-NSE}}=2.179, P=0.003, P=0.029$ ),

其敏感度和特异度分别为 70.97%、98.08%, 见表 3 和图 1。

表 2 Logistic 回归分析 VE 患者预后影响因素

Table 2 Logistic regression analysis of prognostic factors in VE patients

自变量 Independent variable	$\beta$	SE	Wald	$P$	OR	95%CI
HMGB1	0.757	0.275	7.579	0.006	2.132	1.244~3.655
NSE	0.696	0.301	5.341	0.021	2.005	1.111~3.617
白细胞	0.760	0.335	5.145	0.023	2.138	1.109~4.123

表 3 血清 HMGB1、NSE 水平对 VE 患者预后的评估价值

Table 3 Evaluation value of serum HMGB1 and NSE levels on the prognosis of VE patients

变量 Variable	AUC	截断值 Truncation value	95%CI	敏感度 Sensitivity (%)	特异度 Specificity (%)	Youden 指数 Youden index
HMGB1	0.768	21.18ng/mL	0.662~0.854	74.19	69.23	0.434
NSE	0.818	23.76 μg/L	0.843~0.962	70.97	86.54	0.575
二者联合	0.892	-	0.805~0.950	70.97	98.08	0.690

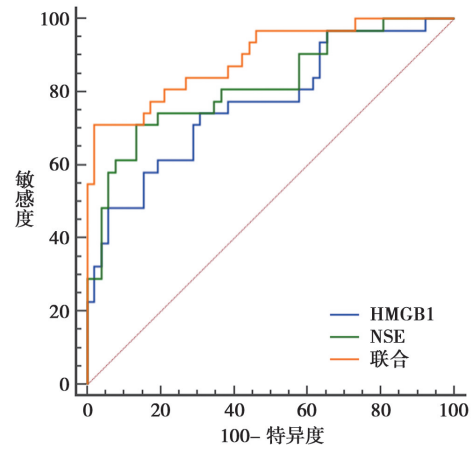


图 1 血清 HMGB1、NSE 水平评估 VE 患者预后的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum HMGB1 and NSE levels in evaluating the prognosis of VE patients

## 讨论

病毒性脑炎(VE)是一种死亡率高的毁灭性疾病, 幸存者经常患有严重的神经系统并发症, 具有高死亡率和致残率的特点, 给临床治疗带来严峻挑战, 使其患者预后不良发生率较高<sup>[9-10]</sup>。临床上 VE 病原体主要是嗜神经性 RNA 病毒, 而感染多种嗜神经病毒后, VE 可引起脑膜和脑实质的急性颅内炎症损伤、慢性炎症性或非炎症性病变, 当中枢神经系统感染后, 炎症可发生在不同的区域, 或同时出现在多个区域, 从而导致 VE 或其他脑膜炎的发生<sup>[11]</sup>。目前临床上仍有部分患者进行治疗后会有严重的神经后遗症, 甚至死亡。因此, 尽早评估预测 VE 患者的预后结局并采取针对性治疗方案是改善 VE 患者预后的关键, 需要尽快探寻与疾病严重程度及预后有紧密联系的临床特异性指标。



HMGB1 属于 HMG 家族成员之一,是高度进化保守的核蛋白,成为所有 HMG 家族成员中含量最高的蛋白质,也是细胞核中含量位居第二高的蛋白质, HMGB1 在哺乳动物细胞和组织中广泛表达, HMGB1 能够主动分泌并被动释放到细胞外,在那里它们作为损伤相关分子模式发挥作用,介导炎症和免疫反应,并在炎症性疾病中发挥重要作用<sup>[12-13]</sup>。Xing 等<sup>[14]</sup> 研究学者发现, HMGB1 在日本脑炎病毒中明显上调,可通过下调 HMGB1 使其 MAPK 通路的减弱对日本脑炎病毒感染起负向调节作用,表明 HMGB1 在日本脑炎病毒感染中发挥关键性作用,为开发一种对抗日本脑炎病毒感染的新药提供较大潜力,推测 HMGB1 可能与 VE 疾病的发生有一定联系。Guo 等<sup>[15]</sup> 研究发现, miR-505 可以通过下调其靶基因 HMGB1 的表达来抑制自噬活化,并最终抑制博尔纳病毒 1 的复制,而博尔纳病毒 1 是一种高度嗜神经性 RNA 病毒,已被证明可引起致命的脑炎,提示 HMGB1 高表达在博尔纳病毒 1 感染的疾病中可能发挥关键性作用,能够为未来博尔纳病毒 1 感染的预防和治疗提供新的思路与方向,然而 VE 疾病的主要病原菌也是嗜神经性 RNA 病毒,由此推测 HMGB1 可能参与 VE 的发生、发展过程,其水平异常高表达可能对 VE 患者的预后产生一定影响。Zou 等<sup>[16]</sup> 研究报道,该研究采用脑微血管内皮细胞在体外检测 HMGB1 释放、白细胞、粘附和血脑屏障完整性,从中发现日本脑炎病毒导致 BMEC 释放 HMGB1,同时增加粘附分子,重组 HMGB1 增强白细胞-内皮粘附,促进日本脑炎病毒感染的单核细胞跨内皮细胞迁移,表明日本脑炎病毒成功地利用受感染的单核细胞扩散到大脑中,并在大脑内部扩张,并导致 HMGB1 促进的日本脑炎病毒加速发展。HMGB1 促进的单核细胞迁移可能代表了 JEV 神经侵袭的机制,为临床提供潜在的治疗靶点,由此说明 HMGB1 与 VE 的病情进展及预后可能有密切相关。本研究发现,疾病组血清 HMGB1 表达水平显著高于对照组,且重症组血清 HMGB1 水平明显高于轻症组,提示血清 HMGB1 水平越高可能 VE 疾病程度越严重,并影响疾病的发展方向。预后不良组血清 HMGB1 水平明显高于预后良好组,血清 HMGB1 为 VE 患者预后的影响因素,表明血清 HMGB1 水平与 VE 的预后有着紧密联系,对 VE 患者的预后发展有一定参考作用。血清 HMGB1 评估 VE 患者预后的 AUC 为 0.768,血清 HMGB1 水平高于 21.18 ng/mL, VE 患者发生预后不良的几率较大,提示检测血清 HMGB1 表达水平可能有利于预测 VE 患者预后结局。研究表明<sup>[17]</sup>, VE 患者血清 HMGB1 表达水平高于健康对照组,重度组血清 HMGB1 水平高于中度

组、轻度组,提示 VE 患者 HMGB1 表达水平随着病情的发展而逐渐升高。血清 HMGB1 水平评估 VE 患者重度神经损伤的 AUC 为 0.948,提示血清 HMGB1 水平可作为评估患者神经损伤的敏感指标,这与本研究结果类似。

NSE 可在血液和脑脊液被检测到,在评估神经元损伤、脑损伤和炎症方面是一种有价值的生物标志物,且与不同的临床疾病、缺血、缺氧、代谢性疾病、炎症性和神经退行性疾病密切相关,神经炎症中的 NSE 紊乱也是由小胶质细胞和星形胶质细胞介导的。因此,血清中的 NSE 水平被认为是一种可靠的生物标志物,在不同疾病条件下具有诊断神经元损伤、神经炎症或预测预后的潜力<sup>[18]</sup>。沈淑媛等<sup>[19]</sup> 研究报道, VE 患儿重症组血清 NSE 水平高于轻症组、对照组,提示血清 NSE 水平与 VE 患儿病情严重程度密切相关。预后不良组血清 NSE 水平高于预后良好组,且是 VE 患儿预后不良的危险因素,表明血清 NSE 水平变化影响患儿的预后发展情况,这与本研究结果相似。本研究发现,疾病组血清 NSE 水平高于对照组,重症组血清 NSE 水平高于轻症组,且 VE 患者血清 HMGB1 水平与 NSE 水平呈显著正相关性,提示血清 HMGB1、NSE 高水平可能影响 VE 患者的疾病严重程度。预后不良组血清 NSE 水平较高,是 VE 患者预后的影响因素,对患者预后具有一定的评估价值,当血清 NSE 水平大于 23.76  $\mu\text{g/L}$  时,临床医师应立即调整治疗方案,防止病情进一步恶化或发展为预后不良。本研究进一步分析显示,血清 HMGB1、NSE 表达水平联合评估 VE 患者预后的 AUC 为 0.892,其特异度为 98.08%,优于二者单独评估,由此表明血清 HMGB1、NSE 联合可更有效地评估 VE 患者预后情况,能够为 VE 患者的临床治疗提供新靶点,有助于改善 VE 患者预后。

综上所述, VE 患者血清 HMGB1 水平明显升高,与病情严重程度及预后密切相关,对 VE 患者预后有一定的评估价值。然而,因本研究纳入样本量较小,对研究结果可能有偏倚,且血清 HMGB1 对 VE 致病机制的研究不够深入,后续加大样本量进一步深入研究。

#### 【参考文献】

- [1] Gern OL, Mulenge F, Pavlou A, et al. Toll-like receptors in viral encephalitis[J]. *Viruses*, 2021, 13(10):2065.
- [2] Venkatesan A, Michael BD, Probasco JC, et al. Acute encephalitis in immunocompetent adults[J]. *Lancet*, 2019, 393(10172):702-716.
- [3] Khushafa T, Jing L, Zhaojun Z, et al. Insights into the biomarkers of viral encephalitis from clinical patients[J]. *Pathog Dis*, 2021, 79(1):ftaa073.

【参考文献】

- [1] Patel MA, Nyirjesy P. Role of *Mycoplasma*, and *Ureaplasma*, species in female lower genital tract infections[J]. Current Infect Dis Rep, 2021, 12(6): 417.
- [2] Horner P, Blee K, O'Mahony C, et al. 2019 UK National Guideline on the management of non-gonococcal urethritis[J]. Int J STD AIDS, 2020, 27(2): 85-96.
- [3] Charity EB, Regina AN, Blanche OC, et al. Sequence analysis reveals asymptomatic infection with *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* possibly leads to infertility in females: A cross-sectional study[J]. Int J Reprod Biomed, 2021, 19(11): 951-958.
- [4] Yasuhiro M, Sachie S, So S, et al. Vaginal *Ureaplasma urealyticum* or *Mycoplasma hominis* and preterm delivery in women with threatened preterm labor [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2022, 35(5): 878-883.
- [5] Waites KB, Xiao L, Paralanov V, et al. Molecular methods for the detection of *Mycoplasma* and *Ureaplasma* infections in humans a paper from the 2021 William Beaumont Hospital Symposium on Molecular Pathology[J]. J Mol Diagn, 2022, 14(5): 437-450.
- [6] 尤金彪, 廖颖婷, 董金敏, 等. 2013年-2021年杭州地区泌尿生殖道支原体感染状况及耐药变迁分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2022, 32(23): 2858-2861, 2869.
- [7] 谢平霖, 方炳雄, 庄蓓丽, 等. 2017-2021年普宁地区泌尿生殖道支原体感染现状及药敏敏感性分析[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(6): 743-746, 752.
- [8] Peter C, Alec M, Bigoni J, et al. Update on *Mycoplasma genitalium* among women[J]. Rev Med Suisse, 2018, 14(624): 1893-1897.
- [9] Decarvalho NS, Palu G, Witkin SS. *Mycoplasma genitalium*, a stealth female reproductive tract[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2020, 39(2): 229-234.
- [10] Lis R, Rowhani-Rahbar A, Manhart LE. *Mycoplasma genitalium* infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis[J]. Clin Infect Dis, 2022, 61(3): 418-426.
- [11] 杨英杰. 连云港地区泌尿生殖道支原体感染及药敏情况分析[D]. 蚌埠医学院, 2018.
- [12] Jensen AJ, Kleveland CR, Moghaddam A, et al. *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* among students in northern Norway[J]. J Europ Aca Dermatol Venereol, 2023, 27(1): 91-96.
- [13] 殷怡华, 张贤华. 泌尿生殖道标本解脲脲原体和人型支原体检测及抗菌药物敏感性试验结果分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2021, 21(2): 201-204.
- [14] 曾芍, 张先平. 260例女性生殖道解脲支原体、沙眼衣原体耐药情况分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(6): 721-724, 733.
- [15] 杨书才, 唐景云, 周杰, 等. 6493例泌尿生殖道感染患者解脲支原体和人型支原体感染情况及药敏试验分析[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(13): 1888-1891.
- [16] 朱小飞, 彭红新, 李岷. 喹诺酮抗性决定区域位点突变诱导解脲脲原体耐喹诺酮类药物的系统评价[J]. 临床检验杂志, 2015, 33(1): 46-48.
- 【收稿日期】 2024-02-01 【修回日期】 2024-04-15
- 
- (上接 827 页)
- [4] Chen R, Kang R, Tang D. The mechanism of HMGB1 secretion and release[J]. Exp Mol Med, 2022, 54(2): 91-102.
- [5] Deng C, Zhao L, Yang Z, et al. Targeting HMGB1 for the treatment of sepsis and sepsis-induced organ injury [J]. Acta Pharmacol Sin, 2022, 43(3): 520-528.
- [6] Arnason S, Molewijk K, Henningson AJ, et al. Brain damage markers neuron-specific enolase (NSE) and S100B in serum in children with Lyme neuroborreliosis-detection and evaluation as prognostic biomarkers for clinical outcome [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2022, 41(7): 1051-1057.
- [7] 王维治, 万琪, 刘恩重, 等. 神经病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 609-610.
- [8] 范新风, 李艳玲, 孙晓宝, 等. 小儿重症病毒性脑炎的预后因素分析[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(9): 94-98.
- [9] Chhatbar C, Prinz M. The roles of microglia in viral encephalitis: from sense to therapeutic targeting[J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(2): 250-258.
- [10] 韩冰, 赵丽静, 回立远, 等. 改良亚冬眠疗法联合更昔洛韦治疗对病毒性脑炎患儿意识恢复及生化指标的影响[J]. 中国病原生物学杂志, 2022, 17(5): 586-590.
- [11] Yang D, Li XJ, Tu DZ, et al. Advances in viral encephalitis: Viral transmission, host immunity, and experimental animal models [J]. Zool Res, 2023, 44(3): 525-542.
- [12] Chen R, Huang Y, Quan J, et al. HMGB1 as a potential biomarker and therapeutic target for severe COVID-19 [J]. Heliyon, 2020, 6(12): e05672.
- [13] Wang B, Huang X, Pan X, et al. Minocycline prevents the depressive-like behavior through inhibiting the release of HMGB1 from microglia and neurons[J]. Brain Behav Immun, 2020, 88(1): 132-143.
- [14] Xing J, Liang J, Liu S, et al. Japanese encephalitis virus restricts HMGB1 expression to maintain MAPK pathway activation for viral replication[J]. Vet Microbiol, 2021, 262: 109237.
- [15] Guo Y, Xu X, Tang T, et al. miR-505 inhibits replication of Borna disease virus 1 via inhibition of HMGB1-mediated autophagy[J]. J Gen Virol, 2022, 103(1): 1-10.
- [16] Zou SS, Zou QC, Xiong WJ, et al. Brain microvascular endothelial cell-derived HMGB1 facilitates monocyte adhesion and transmigration to promote JEV neuroinvasion[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11(1): 701820.
- [17] 许诣, 秦建品, 钱丹, 等. 病毒性脑炎患儿血清高迁移率族蛋白-1与神经损伤和炎症反应的相关性研究[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(2): 89-93.
- [18] Bagheri M, Ghaneialvar H, Oshnokhah M, et al. GFAP and neuron specific enolase (NSE) in the serum of suicide attempters [J]. Med J Islam Repub Iran, 2022, 36(1): 103.
- [19] 沈淑媛, 周进芳, 秦运霞, 等. 视频脑电图联合 PEWS 评分、NSE、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值对病毒性脑炎患儿病情评估及预后预测的临床价值[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(18): 3449-3454.
- 【收稿日期】 2024-03-12 【修回日期】 2024-05-24