

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.06.013

论著 · 临床

血清 miR-132、PTEN 水平与病毒性脑膜炎患儿病情程度及预后的关系

张艳芝, 景晓伟, 何俊花, 王竹岩, 杨洁辉



基金项目: 山西省卫生健康委科研课题计划(2020017)

作者单位: 030000 太原, 山西省儿童医院神经内科(张艳芝、景晓伟、王竹岩、杨洁辉), 新生儿重症医学科(何俊花)

通信作者: 景晓伟, E-mail: 304080960@qq.com

【摘要】目的 探讨血清微小 RNA-132(miR-132)、磷酸酶和张力蛋白同源物(PTEN)水平与病毒性脑膜炎(VM)患儿病情程度及预后的关系。**方法** 选取 2022 年 1 月—2024 年 3 月山西省儿童医院神经内科收治 VM 患儿 203 例为 VM 组,另选取同期健康体检儿童 50 例为健康对照组。VM 患儿根据格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分分为轻度 VM 亚组 77 例、中度 VM 亚组 67 例、重度 VM 亚组 59 例,再根据 6 个月预后分为不良预后亚组 70 例和良好预后亚组 133 例。采用实时荧光定量聚合酶链反应与酶联免疫吸附法检测血清 miR-132、PTEN 水平;通过在线数据库预测 miR-132 与 PTEN 的结合位点;Pearson 相关分析 VM 患儿血清 miR-132 与 PTEN 水平的相关性,Spearman 秩相关分析二者与 GCS 评分的相关性;多因素非条件 Logistic 回归分析血清 miR-132、PTEN 水平与 VM 患儿预后的关系;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-132、PTEN 水平预测 VM 患儿预后的效能。**结果** 与健康对照组比较,VM 组血清 miR-132 水平降低,PTEN 水平升高($t/P=12.097/<0.001$ 、 $13.517/<0.001$);miR-132 与 PTEN 的 3'-非翻译端 1246-1252 处存在结合位点。VM 患儿血清 miR-132 与 PTEN 水平呈负相关($r/P=-0.656/P<0.001$);轻度 VM 亚组、中度 VM 亚组、重度 VM 亚组血清 miR-132 水平依次降低,PTEN 水平依次升高($F/P=298.691/<0.001$ 、 $358.809/<0.001$)。VM 患儿 GCS 评分与血清 miR-132 水平呈正相关($r/P=0.660/<0.001$),与 PTEN 水平呈负相关($r/P=-0.695/<0.001$);随访 6 个月,203 例 VM 患儿不良预后率为 34.48%(70/203)。Logistic 回归分析显示,癫痫发作、PTEN 高为 VM 患儿不良预后的独立危险因素[$OR(95\%CI)=3.035(1.083\sim 8.506)$ 、 $1.428(1.207\sim 1.689)$],GCS 评分高、miR-132 高为独立保护因素[$OR(95\%CI)=0.678(0.572\sim 0.802)$ 、 $0.299(0.176\sim 0.509)$];ROC 曲线显示,血清 miR-132、PTEN 水平及二者联合预测 VM 患儿不良预后的 AUC 分别为 0.836、0.822、0.914,二者联合优于各自单独预测效能($Z/P=2.202/0.028$ 、 $2.579/0.010$)。**结论** VM 患儿血清 miR-132 水平降低、PTEN 水平升高,与病情程度加重及预后不良有关,血清 miR-132、PTEN 水平联合检测对 VM 患儿预后具有较高的预测效能。

【关键词】 病毒性脑膜炎;微小 RNA-132;磷酸酶和张力蛋白同源物;病情程度;预后;儿童**【中图分类号】** R725.1 **【文献标识码】** A

Serum miR-132 and PTEN levels in relation to disease severity and prognosis in children with viral meningitis Zhang Yanzhi*, Jing Xiaowei, He Junhua, Wang Zhuyan, Yang Jiehui.* Department of Neurology, Shanxi Children's Hospital, Shanxi, Taiyuan 030000, China

Funding program: Research Project Plan of Shanxi Provincial Health Commission (2020017)

Corresponding author: Jing Xiaowei, E-mail: 304080960@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between serum microRNA-132 (miR-132), phosphatase and tensin homolog (PTEN) levels, and the disease severity and prognosis of children with viral meningitis (VM). **Methods** A total of 203 children diagnosed with VM at Shanxi Children's Hospital from January 2022 to March 2024 were enrolled in the VM group. The healthy control group consisted of 50 children undergoing health checks during the same period. VM patients were classified into mild (77 cases), moderate (67 cases), and severe (59 cases) VM subgroups according to the Glasgow Coma Scale (GCS) score. Based on 6-month prognosis, the children were further divided into poor and good prognosis subgroups. Serum miR-132 and PTEN levels were detected by real-time quantitative PCR and enzyme-linked immunosorbent assay. The TargetScan database was used to predict the binding site between miR-132 and PTEN. Pearson correlation analysis was performed to evaluate the correlation between serum miR-132 and PTEN levels, and Spearman rank correlation analysis was performed to assess their relationship with GCS scores. Multivariate Logistic regression analysis was used to investigate the

association between serum miR-132 and PTEN levels and the prognosis of VM patients. The predictive performance of serum miR-132 and PTEN levels for prognosis was analyzed using ROC curves. **Results** Compared with the healthy control group, serum miR-132 levels were lower, and PTEN levels were higher in the VM group ($t/P=12.097/<0.001, 13.517/<0.001$). There was a binding site between miR-132 and PTEN at the 3'-untranslated region (1246-1252), and the serum miR-132 level was negatively correlated with PTEN ($r/P=-0.656/<0.001$). Serum miR-132 levels decreased, and PTEN levels increased in the mild, moderate, and severe VM subgroups ($F/P=298.691/<0.001, 358.809/<0.001$). The GCS score was positively correlated with serum miR-132 levels and negatively correlated with PTEN levels ($r/P=0.660/<0.001, -0.695/<0.001$). After 6 months of follow-up, the poor prognosis rate was 34.48% (70/203) in the VM group. Seizures and high PTEN levels were independent risk factors for poor prognosis, while high GCS scores and high miR-132 levels were independent protective factors [OR(95%CI) = 3.035 (1.083-8.506), 1.428 (1.207-1.689), 0.678 (0.572-0.802), 0.299 (0.176-0.509)]. The AUC for predicting poor prognosis in VM children using serum miR-132, PTEN, and their combination were 0.836, 0.822, and 0.914, respectively. The combined prediction was superior to either alone ($Z/P=2.202/0.028, 2.579/0.010$). **Conclusion** Reduced serum miR-132 levels and increased PTEN levels in children with VM are associated with more severe disease and poorer prognosis. The combined use of serum miR-132 and PTEN levels has a high predictive value for the prognosis of VM children.

【Key words】 Viral meningitis; MicroRNA-132; Phosphatase and tensin homolog; Disease severity; Prognosis; Children

病毒性脑膜炎(viral meningitis, VM)是虫媒病毒、肠道病毒、人疱疹病毒、呼吸道病毒、人双埃可病毒等多种病毒侵入中枢神经系统累及脑部而引起的软脑膜弥漫性炎症反应,其中肠道病毒(以肠道病毒 A71 型为主)是 VM 患儿最常见的 VM 病原体^[1-2]。VM 起病急、进展快,能在短期内引起严重神经损伤并危及生命,造成了巨大的医疗和经济负担^[3]。因此及时对 VM 患儿病情程度及预后进行评估非常重要。神经炎症反应和神经元凋亡是 VM 发生发展的重要机制,而微小 RNA(microRNA, miRNA)能通过调控多种靶基因参与该过程^[4-5]。miR-132 是一种保守 miRNA, Mukherjee 等^[6]通过鉴定发现,miR-132 是日本脑炎病毒感染差异表达 miRNA 之一。磷酸酶和张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)是一种抑癌基因,在神经炎症反应和神经元凋亡等过程中发挥重要作用^[7]。Desingu 等^[8]实验报道,PTEN 在日本脑炎病毒感染小鼠中高表达,与脑炎发生密切相关。但关于血清 miR-132、PTEN 水平与 VM 患儿病情程度及预后的关系鲜见报道,基于此本研究拟分析如下,以期改善 VM 患儿预后提供更多的依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 1 月—2024 年 3 月山西省儿童医院神经内科收治 VM 患儿 203 例为 VM 组,男 134 例,女 69 例;年龄 1~14(7.11±3.56)岁;临床表现:高热 165 例,嗜睡 106 例,癫痫发作 71 例,意识障碍 100 例;格拉斯哥昏迷量表(Glasgow coma scale, GCS)评分 3~15(10.63±3.45)分;病毒类型:肠道病毒

133 例,巨细胞病毒 26 例,EB 病毒 16 例,单纯疱疹病毒 18 例,其他 10 例。根据病情程度(GCS 评分)将 VM 患儿分为轻度 VM 亚组(13~15 分,77 例)、中度 VM 亚组(9~12 分,67 例)、重度 VM 亚组(3~8 分,59 例)^[9]。同期医院健康体检儿童 50 名为健康对照组,男 31 例,女 19 例;年龄 1~14(7.24±3.43)岁。2 组性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准(2022-1204),受试儿童法定监护人知情同意并自愿签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①首次诊断为 VM,符合《临床诊疗指南—神经病学分册》^[10]标准;②年龄 1~14 岁;③有完整的临床资料;④急性起病。(2)排除标准:①细菌、真菌等其他致病微生物引起的颅内感染;②血液系统疾病;③病毒性脑膜脑炎;④恶性肿瘤;⑤合并其他非 VM 病毒感染;⑥肺、肝、肾等重要脏器功能损害、免疫系统疾病;⑦入院前已接受其他治疗;⑧其他神经系统疾病。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 资料收集:收集 VM 患儿资料,包括性别、年龄、脑炎家族史、病毒类型、临床表现、头部 MR 异常、头部 CT 异常、脑电图异常、GCS 评分、白细胞计数、血小板计数、白蛋白及脑脊液相关检查(总蛋白、白细胞计数、葡萄糖、氯、压力)等。

1.3.2 血清 miR-132、PTEN 水平检测:采集 VM 患儿入院时和健康儿童体检时静脉血 2 ml,离心留取上层血清保存于-80℃冰箱中待检。取血清 1 ml 加入总 RNA 提取试剂(深圳华大智造科技股份有限公司,货

号:940-000880-00)提取总 RNA,miRNA cDNA 第一链合成试剂[生工生物工程(上海)股份有限公司,货号:B532451-0020]合成 cDNA。使用 ABI 9700 PCR 扩增仪和 miRNA 荧光定量试剂(南京诺唯赞生物科技股份有限公司,货号:MQ102-01)进行扩增,反应体系:2×miRNA Unimodal SYBR qPCR Master Mix 10 μl、RT Product 2 μl、上下游引物各 0.8 μl、cDNA 模板 1 μl、ddH₂O 补充至 20 μl;反应程序:95℃ 10 min 1 次,95℃ 2 s、60℃ 2 s、70℃ 10 s,共计 40 次。miR-132 上游引物 5'-CGTAACAGTCCAGCCATG-3',下游引物 5'-TG-GTGTCTGGAGTCG-3';内参 U6 上游引物 5'-CTCGCT-TCGGCAGACA-3',下游引物 5'-AACGCT-TCACGAATTTGCGT-3'。采用 2^{-ΔΔCT} 法计算血清 miR-132 相对表达量。采用酶联免疫吸附法(温州科森生物科技有限公司,货号:KM090410)检测 PTEN 表达。

1.3.3 结合位点预测:通过 TargetScan 数据库、StarBase 数据库、miRWalk 数据库等在线数据库预测 miR-132 与 PTEN 的结合位点。

1.3.4 预后随访及分组:VM 患儿入院要采取对症支持治疗措施,包括退热、镇痛、补液和营养支持等,若出现癫痫发作,依据发作类型及年龄选择合适的抗癫痫药物(如丙戊酸钠、苯巴比妥等);对于由特定病毒(如单纯疱疹病毒)引起的病例,给予靶向的抗病毒治疗(如阿昔洛韦);同时密切观察并积极防治并发症,如脑水肿、电解质紊乱等。通过格拉斯哥预后量表^[11](分为 1~5 级,分级越低表示预后越差)评估患儿入院后 6 个月随访情况,≤3 级定义为不良预后,据此将 VM 患儿分为不良预后亚组和良好预后亚组。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件统计分析数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析;计数资料以频数/构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;Pearson 相关分析 VM 患儿血清 miR-132 与 PTEN 水平的相关性,Spearman 秩相关分析二者与 GCS 评分的相关性;多因素 Logistic 回归分析血清 miR-132、PTEN 水平与 VM 患儿预后的关系;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-132、PTEN 水平对 VM 患儿预后的预测效能。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 miR-132、PTEN 水平比较 与健康对照组比较,VM 组血清 miR-132 水平降低,PTEN 水平升高(*P*<0.01),见表 1。

表 1 VM 组与健康对照组血清 miR-132、PTEN 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of serum miR-132 and PTEN levels between VM group and healthy control group

组别	例数	miR-132	PTEN(μg/L)
健康对照组	50	1.08±0.19	7.27±1.81
VM 组	203	0.74±0.13	12.45±4.07
<i>t</i> 值		12.097	13.517
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 血清 miR-132 与 PTEN 结合位点预测及相关性

在线数据库预测发现,miR-132 与 PTEN 的 3'-非翻译端 1246-1252 处存在结合位点,见图 1。Pearson 相关分析显示,VM 患儿血清 miR-132 与 PTEN 水平呈负相关(*r/P*=-0.656/<0.001)。

Position 1246-1252 of PTEN 3' UTR 5' ... UUUUAAAUGUCAUUAACUGUUA... 3'
hsa-miR-132 3' ... GCUGGUACCGACAUCUGACAAU... 5'

图 1 miR-132 与 PTEN 结合位点图

Fig.1 Binding site map of miR-132 and PTEN

2.3 不同病情程度 VM 患儿血清 miR-132、PTEN 水平比较 轻度 VM 亚组、中度 VM 亚组、重度 VM 亚组血清 miR-132 水平依次降低,PTEN 水平依次升高(*P*<0.01),见表 2。Spearman 秩相关显示,VM 患儿 GCS 评分与血清 miR-132 水平呈正相关,与 PTEN 水平呈负相关(*r/P*=0.660/<0.001、-0.695/<0.001)。

表 2 不同病情程度 VM 患儿血清 miR-132、PTEN 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of serum miR-132 and PTEN levels in VM patients with different degrees of illness

组别	例数	miR-132	PTEN(μg/L)
轻度 VM 亚组	77	0.85±0.09	8.59±2.29
中度 VM 亚组	67	0.73±0.07	13.29±2.14
重度 VM 亚组	59	0.61±0.07	16.52±2.84
<i>F</i> 值		298.691	358.809
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.4 不同预后 VM 患儿临床资料和血清 miR-132、PTEN 水平比较 随访 6 个月,203 例 VM 患儿不良预后率为 34.48%(70/203)。与良好预后亚组比较,不良预后亚组癫痫发作比例、意识障碍比例和 PTEN 水平升高,GCS 评分和 miR-132 水平降低(*P*<0.01),见表 3。

表 3 不同预后 VM 患儿临床资料和血清 miR-132、PTEN 水平比较

Tab.3 Comparison of clinical data and serum miR-132 and PTEN levels in VM patients with different prognoses

项 目		良好预后亚组 (n=133)	不良预后亚组 (n=70)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]	男	83(62.41)	51(72.86)	2.233	0.135
	女	50(37.59)	19(27.14)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		6.91 \pm 3.43	7.50 \pm 3.79	1.123	0.266
脑炎家族史[例(%)]		0	3(4.29)	3.216	0.076
病毒类型[例(%)]	肠道病毒	88(66.17)	45(64.29)	1.262	0.868
	巨细胞病毒	16(12.03)	10(14.29)		
	EB 病毒	9(6.77)	7(10.00)		
	单纯疱疹病毒	13(9.77)	5(7.14)		
	其他	7(5.26)	3(4.29)		
临床表现[例(%)]	高热	106(79.70)	59(84.29)	0.634	0.426
	嗜睡	63(47.37)	43(61.43)	3.634	0.057
	癫痫发作	35(26.32)	36(51.43)	12.718	<0.001
	意识障碍	56(42.11)	44(62.86)	7.902	0.005
头部 MR 异常[例(%)]		52(39.10)	37(52.86)	3.527	0.060
头部 CT 异常[例(%)]		27(20.30)	20(28.57)	1.763	0.184
脑电图异常[例(%)]		10(7.52)	7(10.00)	0.368	0.544
GCS 评分($\bar{x}\pm s$,分)		12.04 \pm 2.45	7.96 \pm 3.49	8.714	<0.001
白细胞计数($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/L$)		11.70 \pm 4.60	12.81 \pm 5.04	1.577	0.116
血小板计数($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/L$)		242.36 \pm 85.86	225.26 \pm 68.81	1.440	0.152
白蛋白($\bar{x}\pm s$,g/L)		38.21 \pm 4.18	37.97 \pm 4.91	0.347	0.729
脑脊液总蛋白($\bar{x}\pm s$,mg/L)		493.94 \pm 322.57	509.89 \pm 297.52	0.498	0.619
脑脊液白细胞计数($\bar{x}\pm s$, $\times 10^6/L$)		124.67 \pm 87.48	108.57 \pm 58.88	1.556	0.121
脑脊液葡萄糖($\bar{x}\pm s$,mmol/L)		3.31 \pm 0.89	3.29 \pm 1.19	0.152	0.879
脑脊液氯($\bar{x}\pm s$,mmol/L)		123.62 \pm 3.18	121.43 \pm 9.52	1.867	0.066
脑脊液压力($\bar{x}\pm s$,mmH ₂ O)		186.21 \pm 49.81	172.70 \pm 89.59	1.170	0.245
miR-132($\bar{x}\pm s$)		0.79 \pm 0.11	0.65 \pm 0.10	9.429	<0.001
PTEN($\bar{x}\pm s$, μ g/L)		10.85 \pm 3.37	15.48 \pm 3.52	9.164	<0.001

2.5 多因素非条件 Logistic 回归分析 VM 患儿预后的危险因素 以 VM 患儿预后不良为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以上述结果中 $P < 0.05$ 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:癫痫发作、PTEN 高为 VM 患儿不良预后的独立危险因素,GCS 评分高、miR-132 高为独立保护因素($P < 0.05$ 或 0.01),见表 4。

表 4 多因素非条件 Logistic 回归分析 VM 患儿预后的危险因素

Tab.4 Multivariate unconditional Logistic regression analysis of risk factors for prognosis in children with VM

变 量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
常量	6.360	2.463	6.669	0.010	578.326	
癫痫发作	1.110	0.526	4.460	0.035	3.035	1.083~8.506
意识障碍	0.807	0.524	2.370	0.124	2.240	0.802~6.257
GCS 评分高	-0.389	0.086	20.376	<0.001	0.678	0.572~0.802
miR-132 高	-1.207	0.271	19.753	<0.001	0.299	0.176~0.509
PTEN 高	0.356	0.086	17.247	<0.001	1.428	1.207~1.689

2.6 血清 miR-132、PTEN 水平预测 VM 患儿不良预后

的效能 绘制血清 miR-132、PTEN 水平预测 VM 患儿不良预后的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 miR-132、PTEN 水平及二者联合预测 VM 患儿不良预后的 AUC 分别为 0.836、0.822、0.914,二者联合优于各自单独预测效能($Z/P = 2.202/0.028$ 、 $2.579/0.010$),见表 5、图 2。

表 5 血清 miR-132、PTEN 水平对 VM 患儿不良预后的预测效能

Tab.5 Predictive efficacy of serum miR-132 and PTEN levels for poor prognosis in VM patients

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
miR-132	0.77	0.836	0.778~0.884	0.914	0.587	0.501
PTEN	12.15 μ g/L	0.822	0.762~0.872	0.829	0.662	0.491
二者联合		0.914	0.866~0.948	0.771	0.910	0.681

3 讨 论

VM 是病毒感染引起的一种脑膜炎性反应,儿童群体由于免疫系统尚未完全成熟和血脑屏障功能脆弱,针对病毒感染的适应性免疫反应较弱,脑膜容易受

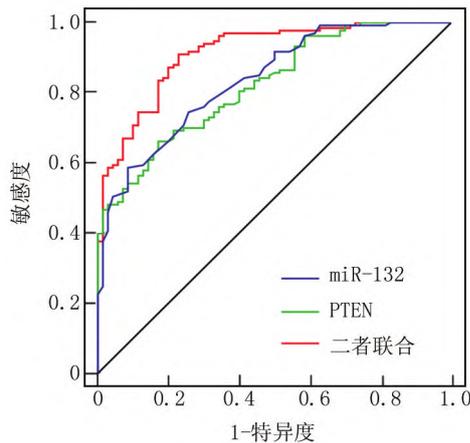


图 2 血清 miR-132、PTEN 水平预测 VM 患儿不良预后的 ROC 曲线

Fig.2 ROC curves of serum miR-132 and PTEN levels predicting poor prognosis in VM patients

到病毒侵袭而引发 VM^[12]。尽管 VM 相对病毒性脑炎 (viral encephalitis, VE) 的总体预后更好,但患儿无法准确表达病情、就诊延迟、免疫功能低下等因素影响,预后仍不理想^[13]。因此,及时评估 VM 患儿病情及预后对指导临床治疗和促进预后改善至关重要,但目前较多研究均报道与 VE 患儿病情及预后的相关指标^[14-15],缺乏对 VM 患儿的研究,还需进一步分析。

VM 的发生发展与神经炎症反应和神经元凋亡密切相关,神经系统病毒感染后能激活胶质细胞,释放大量的炎症因子引发神经炎症反应,破坏血脑屏障导致 VM 发生,随着神经炎症反应加重,可诱导神经元凋亡,进一步加剧神经功能损害,从而促进 VM 的发展^[4]。miRNA 为表观遗传调控因子,通过结合靶 mRNA 的 3'-非翻译区,在转录后水平调控基因表达,参与 VM 病理过程^[16]。miR-132 是定位于人染色体 17p13.3 处的一种神经系统疾病相关 miRNA,研究显示,其上调能通过激活 Wnt/ β -连环蛋白、PTEN/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路,改善动物模型的神经炎症反应,抑制神经元凋亡并促进修复^[17-18];反之,miR-132 表达下调能上调高迁移率族蛋白 B1 表达,从而加剧神经炎症反应和神经细胞凋亡^[19],说明 miR-132 具有抑制神经炎症反应和细胞凋亡的作用。Mukherjee 等^[6]研究发现,miR-132 在日本脑炎病毒感染中降低。Aggarwal 等^[20]研究指出,结核性脑膜炎患者脑脊液中 miR-132 表达下调,并与血脑屏障破坏和神经炎症反应相关。故推测血清 miR-132 水平可能对 VM 患儿具有一定的临床价值。本研究发现,VM 患儿血清 miR-132 水平降低,并随着病情加重而降低,血清

miR-132 水平升高为 VM 患儿不良预后的独立保护因素。说明血清 miR-132 水平升高与 VM 患儿病情减轻和不良预后风险降低有关。目前尚不清楚 miR-132 参与 VM 的作用机制,结合既往研究推测可能为,miR-132 可能靶向调节多种基因和信号通路,如高迁移率族蛋白 B1、Wnt/ β -连环蛋白、PTEN/Akt 等,通过抑制炎症因子过度释放,减轻神经炎症反应和血脑屏障损伤,并通过神经细胞凋亡促进神经元损伤后修复,从而改善 VM 患儿病情程度和预后,提示 miR-132 可能是 VM 诊疗的新潜在靶点^[17-19]。但关于 miR-132 的具体作用机制还有待进一步研究。

PTEN 是一种重要的双特异性磷酸酶,不仅参与肿瘤过程,还能通过蛋白磷酸酶活性作用调节多种蛋白和信号通路,从而参与神经系统疾病过程^[7]。如 PTEN 在创伤性脑损伤大鼠中高表达,能通过抑制磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/Akt 信号通路,增强炎症因子和凋亡分子表达,从而促进神经炎症反应和增强神经损伤^[21];PTEN 能正向调节白介素-1 β 和核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 的转录,促进帕金森病细胞模型的神经炎症反应和神经元凋亡^[22];反之下调 PTEN 能激活 PI3K/Akt 信号通路,抑制脑缺血再灌注大鼠海马神经元凋亡^[23]。这说明 PTEN 具有促进神经炎症反应和细胞凋亡的作用。Desingu 等^[8]实验报道,PTEN 高表达与小鼠脑炎发生有关,而下调 PTEN 能负向调节 Akt 和增加叉头框蛋白 O 活性,通过抑制自噬来防止小鼠脑炎发病。故推测血清 PTEN 水平可能对 VM 患儿具有一定的临床价值。本研究发现,VM 患儿血清 PTEN 水平升高,并随着病情加重而升高,血清 PTEN 水平升高为 VM 患儿不良预后的独立危险因素。说明血清 PTEN 水平升高与 VM 患儿病情加重和不良预后风险增加有关。其机制可能为,PTEN 能通过去磷酸化磷脂酰肌醇-3, 4, 5-三磷酸,抑制 PI3K/Akt 信号通路,PI3K/Akt 生存信号活性降低可增强炎症因子和凋亡分子表达,从而加重神经元损伤,促进 VM 的病情进展^[24];同时 PTEN 能通过促进 NF- κ B 的磷酸化,激活 NF- κ B 信号通路,诱导炎症因子的过度释放,加剧神经炎症反应,导致 VM 患儿病情加重和不良预后风险增加^[25-27]。

本研究通过在线数据库预测和相关性分析发现,miR-132 与 PTEN 存在结合位点,VM 患儿血清 miR-132 与 PTEN 水平呈负相关,提示 miR-132 可能靶向 PTEN 影响 VM 患儿病情及预后。赵孟等^[28]实验指出,miR-132 能靶向下调 PTEN 表达,促进 Akt 和叉头框蛋白 O3 磷酸化,从而抑制细菌性脑膜炎大鼠神

经元凋亡。但关于 miR-132 是否靶向 PTEN 还需进一步实验证实。本研究还发现,癫痫发作和 GCS 评分与 VM 患儿预后有关。考虑原因,癫痫发作和 GCS 评分降低均反映 VM 患儿存在更严重的神经损伤,因此不良预后风险更高。本研究 ROC 曲线显示,血清 miR-132、PTEN 水平联合预测 VM 患儿不良预后的 AUC 大于两者单独预测。这说明血清 miR-132、PTEN 水平有助于预测 VM 患儿预后,而联合检测具备更强的预测效能。

4 结 论

综上所述,血清 miR-132 水平降低、PTEN 水平升高与 VM 患儿病情程度加重及预后不良有关,二者联合预测 VM 患儿预后的价值较高。但本研究样本量较小,未能深入研究 miR-132、PTEN 参与 VM 的具体机制,且未对其他可能影响预后的因素进行深入分析。未来可通过多中心研究纳入更多样本及临床变量来验证本研究结果,并通过基础实验探索 miR-132、PTEN 参与 VM 的机制,为改善 VM 患儿预后提供全面的依据。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张艳芝、景晓伟、何俊花:设计研究方案,数据获取,统计分析,实施研究过程,论文撰写,论文终审;王竹岩、杨洁辉:参与论文撰写、修改

参考文献

- [1] 中国初级卫生保健基金会病原检测专业委员会,中国医疗保健国际交流促进会分子诊断学分会,中国研究型医院学会神经科学专委会脑炎协作组.病毒性脑(膜)炎病原体诊断技术应用专家共识[J].中华医学杂志,2023,103(9):648-657. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20221014-02154.
- [2] Wang LP, Yuan Y, Liu YL, et al. Etiological and epidemiological features of acute meningitis or encephalitis in China: A nationwide active surveillance study[J]. Lancet Reg Health West Pac, 2022, 20:100361. DOI:10.1016/j.lanwpc.2021.100361.
- [3] Li Q, Wang R, Xu H, et al. Epidemiology and disease burden of hospitalized children with viral central nervous system infections in China, 2016 to 2020[J]. Pediatr Neurol, 2023, 138:38-44. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2022.09.003.
- [4] Gundamraj V, Hasbun R. Viral meningitis and encephalitis: An update[J]. Curr Opin Infect Dis, 2023, 36(3):177-185. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000922.
- [5] Imran M, Abida, Kamal M, et al. Non-coding RNAs in meningitis: Key regulators of immune response and inflammation[J]. Pathol Res Pract, 2024, 263:155626. DOI:10.1016/j.prp.2024.155626.
- [6] Mukherjee S, Akbar I, Bhagat R, et al. Identification and classification of Hubs in microRNA target gene networks in human neural stem/progenitor cells following Japanese encephalitis virus infection[J]. mSphere, 2019, 4(5):e00588-19. DOI: 10.1128/mSphere.

- 00588-19.
- [7] Li Y, Ma R, Hao X. Therapeutic role of PTEN in tissue regeneration for management of neurological disorders; Stem cell behaviors to an in-depth review[J]. Cell Death Dis, 2024, 15(4):268. DOI: 10.1038/s41419-024-06657-y.
- [8] Desingu PA, Mishra S, Dindi L, et al. PARP1 inhibition protects mice against Japanese encephalitis virus infection[J]. Cell Rep, 2023, 42(9):113103. DOI:10.1016/j.celrep.2023.113103.
- [9] 徐玉真,戴锦,卢孝鹏,等.脑脊液/血清 PCT 比值与小儿病毒性脑炎病情、预后转归的关系[J].联勤军事医学,2023,37(6):491-495. DOI:10.13730/j.issn.2097-2148.2023.06.008.
- [10] 中华医学会.临床诊疗指南—神经病学分册[M].北京:人民卫生出版社,2006:21-23.
- [11] 朱莉,姜远安,肖冠华,等.miR-125b 在病毒性脑炎患儿中的表达水平及其与 Th17/Treg 平衡及预后的关系[J].疑难病杂志,2021,20(2):129-133. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.02.005.
- [12] 陈英虎.儿童中枢神经系统感染的抗感染治疗策略[J].中华儿科杂志,2022,60(2):166-168. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20211203-01018.
- [13] 赵虹,马永涛,张涛,等.血清富亮氨酸 $\alpha 2$ 糖蛋白 1、新蝶呤与病毒抗体检测对病毒性脑膜炎患儿病情评估及预后预测的价值[J].新乡医学院学报,2024,41(9):884-889,894. DOI: 10.7683/xyxyxb.2024.09.015.
- [14] 赵艳,苏彩云,朱敏,等.体液免疫指标、炎性反应标志物联合预测病毒性脑炎患儿预后价值分析[J].中国医师进修杂志,2024,47(4):352-356. DOI:10.3760/cma.j.cn115455-20230510-00497.
- [15] 宋婕,王祎琳,褚佳琪.病毒性脑炎患儿脑脊液和血清中 SIL-2R、eNOS、CD93 水平与疾病进展及预后的关系[J].中国当代儿科杂志,2024,26(10):1072-1077. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2405043.
- [16] Zhu P, Chen S, Zhang W, et al. Essential role of non-coding RNAs in enterovirus infection: From basic mechanisms to clinical prospects[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(6):2904. DOI: 10.3390/ijms22062904.
- [17] 赵金慧,滕文,刘婵媛,等.基于 Wnt/ β -catenin 通路探究上调 miR-132 对认知功能障碍模型大鼠的干预效果[J].中国老年学杂志,2023,43(8):1917-1920. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2023.08.033.
- [18] 程宝仓,齐林,曾利敏.miR-132-3p 靶向调控 PTEN/Akt 信号通路对缺氧/复氧诱导海马神经元 HT22 细胞损伤的影响[J].中国实验诊断学,2024,28(6):693-701. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2024.06.014.
- [19] 韩玉琴,苏凤龙,关海飞,等.miR-132 对新生小鼠认知功能障碍的预防作用及其机制[J].山东医药,2022,62(27):6-10. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2022.27.002.
- [20] Aggarwal A, Singla N, Konar M, et al. Role of MicroRNAs as post transcription regulators of matrix metalloproteinases and their association in tuberculous meningitis[J]. Tuberculosis (Edinb), 2024, 146:102501. DOI:10.1016/j.tube.2024.102501.

(下转 716 页)

- CASC9 aggravates sepsis-induced acute lung injury by regulating miR-195-5p/PDK4 axis[J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(6):559-568. DOI: 10.1007/s00011-020-01316-2.
- [15] Chen T, Xie Q, Tan B, et al. Inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase 4 protects cardiomyocytes from lipopolysaccharide-induced mitochondrial damage by reducing lactate accumulation[J]. *Inflammation*, 2024, 47(4):1356-1370. DOI: 10.1007/s10753-024-01981-z.
- [16] Yang MX, Wu ZZ, Liao XY, et al. Remifentanyl reduces multiple organ and energy metabolism disturbances in a rat sepsis model[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2022, 73(1):6402-6411. DOI: 10.26402/jpp.2022.1.08.
- [17] 程广杰, 苑平, 吴芬. miR-152、CHIT1、SAA 在 2 型糖尿病微血管并发症患者中的表达及临床意义[J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(19):2664-2666, 2671. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.19.019.
- [18] Adzic-Vukicevic T, Stosic M, Surac Z, et al. Impact of serum chitinase activity on tuberculosis treatment response: Single center study from Serbia[J]. *BMC Pulm Med*, 2024, 24(1):385-396. DOI: 10.1186/s12890-024-03196-2.
- [19] Choi YJ, Han H, Lee JH, et al. Particulate matter(10)-induced airway inflammation and fibrosis can be regulated by chitinase-1 suppression[J]. *Respir Res*, 2023, 24(1):85-93. DOI: 10.1186/s12931-023-02392-8.
- [20] 曾雅丽, 黄鹏, 刁诗光, 等. 降钙素原 C 反应蛋白及血小板计数在鉴别早产儿晚发型败血症病原菌中的参考意义[J]. *中国临床新医学*, 2019, 12(7):768-772. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2019.07.17.
- [21] Yu X, Yu W, Wu L, et al. Chitrosidase attenuates brain inflammation via HDAC3/NF-kappaB pathway in D-galactose and aluminum-induced rat model with cognitive impairments[J]. *Neurosci Res*, 2021, 172(9):73-79. DOI: 10.1016/j.neures.2021.05.014.
- [22] 刘延霞, 麦菁芸, 林则彬, 等. 新生儿脓毒血症血清 miR-141、miR-181a 水平及对病情严重程度的影响[J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(5):499-504. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.05.011.
- [23] 陈果, 李存桂, 石延岭. 血清降钙素原与新生儿败血症炎症因子及心功能损伤相关性研究[J]. *临床军医杂志*, 2019, 47(1):101-102. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2019.01.38.
- [24] Tanwar N, Hasija Y. Explicate molecular landscape of combined pulmonary fibrosis and emphysema through explainable artificial intelligence: A comprehensive analysis of ILD and COPD interactions using RNA from whole lung homogenates[J]. *Med Biol Eng Comput*, 2024, 62(8):2557-2570. DOI: 10.1007/s11517-024-03099-8.
- [25] 姚彦莉. 早产儿脐血 AAG、IL-6、TNF- α 水平对早发型败血症的预测价值[J]. *河北医药*, 2023, 45(8):1170-1173. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2023.08.010.
- [26] 吴小妮. 胎膜早破新生儿脐血维生素 D、降钙素原、C 反应蛋白水平及新生儿早发型败血症的关系分析[J]. *中国当代医药*, 2022, 29(12):22-25. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2022.12.006.
- (收稿日期:2025-01-17)

(上接 710 页)

- [21] Zhang J, Gu Y, Sun W, et al. Tetrahydrocurcumin protects against GSK3 β /PTEN/PI3K/Akt-mediated neuroinflammatory responses and microglial polarization following traumatic brain injury[J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(9):7026-7036. DOI: 10.1007/s12035-024-04034-6.
- [22] Johnson AM, Jose S, Palakkott AR, et al. Pharmacological inhibition of PTEN rescues dopaminergic neurons by attenuating apoptotic and neuroinflammatory signaling events[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2023, 18(3):462-475. DOI: 10.1007/s11481-023-10077-8.
- [23] 王晨, 夏征, 王光安, 等. 番茄红素对脑缺血再灌注大鼠海马神经元 PTEN-PI3K/Akt 信号通路的影响[J]. *郑州大学学报:医学版*, 2023, 58(3):415-418. DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.2023.03.053.
- [24] Rastogi M, Singh SK. Modulation of type-I interferon response by hsa-miR-374b-5p during Japanese encephalitis virus infection in human microglial cells[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9:291. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00291.
- [25] Pandey N, Rastogi M, Singh SK. Chandipura virus dysregulates the expression of hsa-miR-21-5p to activate NF- κ B in human microglial cells[J]. *J Biomed Sci*, 2021, 28(1):52. DOI: 10.1186/s12929-021-00748-0.
- [26] 郑惠心, 孙嵩, 陈玉雯, 等. 病毒性脑炎患儿血清 RANTES、Eotaxin 表达水平及其临床意义[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(5):461-465. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.05.004.
- [27] 贺巧峰, 苏乐, 吴婷婷. 血清 PCT、CRP 及 NSE 检测在小儿急性脑膜炎诊疗过程中的应用价值[J]. *河北医药*, 2020, 42(22):3428-3430, 3434. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2020.22.016.
- [28] 赵孟, 姜艳. MiR-132 调节 PTEN/Akt/Foxo3 信号通路对细菌性脑膜炎大鼠神经元凋亡的影响[J]. *中国病原生物学杂志*, 2023, 18(12):1411-1415, 1423. DOI: 10.13350/j.cjpb.231209.
- (收稿日期:2025-01-19)