

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.09.014

论著 · 临床

病毒性脑炎患儿血清 NLRP3 炎性小体与神经功能指标和预后的关系分析

韩伟, 闫鲜鹏, 高颖, 王洁英, 卫丽, 高娜, 李婷, 王平



基金项目: 陕西省重点研发计划项目(2021SF-197)

作者单位: 710068 西安, 陕西省人民医院儿科

通信作者: 闫鲜鹏, E-mail: 349816865@qq.com

【摘要】目的 分析病毒性脑炎(VE)患儿血清核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)炎性小体与神经功能指标和预后的关系。**方法** 选取 2021 年 2 月—2023 年 3 月陕西省人民医院儿科诊治的 VE 患儿 82 例作为研究对象,依据患儿病情严重程度分为轻症组($n=31$)与重症组($n=51$)。患儿出院后随访 6 个月,采用格拉斯哥预后评分量表(GOS)对患儿预后进行评估,并分为预后良好亚组($n=49$)与预后不良亚组($n=33$)。采用 RT-PCR 检测外周血单个核细胞 NLRP3 炎性小体[NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)、半胱天冬酶-1(caspase-1)] mRNA 相对表达量,采用 ELISA 法检测神经功能指标[脑源性神经营养因子(BDNF)、中枢神经特异性蛋白(S100 β)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)];Pearson 相关性分析法分析 NLRP3 炎性小体指标与神经功能指标相关性;多因素 Logistic 回归分析 VE 患儿预后不良的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析 NLRP3、ASC、caspase-1 mRNA 对患儿预后的评估价值。**结果** 重症组 NLRP3、ASC、caspase-1 mRNA 相对表达量及血清 S100 β 、NSE 水平均高于轻症组,血清 BDNF 水平低于轻症组($t/P=7.245/<0.001$ 、 $6.985/<0.001$ 、 $11.319/<0.001$ 、 $3.906/<0.001$ 、 $8.452/<0.001$ 、 $7.900/<0.001$);NLRP3 炎性小体指标与 S100 β 、NSE 呈正相关($P<0.01$),与 BDNF 呈负相关($P<0.01$);预后不良亚组患儿脑干损伤、惊厥持续状态、呼吸衰竭、局灶性神经功能缺损、脑电图中重度异常、病情重症、合并应激性高糖比例、NLRP3、ASC、caspase-1 mRNA 相对表达量及血清 S100 β 、NSE 水平均升高,血清 BDNF 水平降低($\chi^2/t/P=21.091/<0.001$ 、 $7.251/0.007$ 、 $8.358/0.004$ 、 $6.201/0.013$ 、 $5.306/0.021$ 、 $9.044/0.003$ 、 $6.717/0.010$ 、 $7.526/<0.001$ 、 $7.682/<0.001$ 、 $4.930/<0.001$ 、 $7.598/<0.001$ 、 $9.513/<0.001$ 、 $7.562/<0.001$);存在惊厥持续状态、中重度脑电图异常、病情重症、NLRP3 mRNA 高、ASC mRNA 高、caspase-1 mRNA 高、S100 β 高、NSE 高为 VE 患儿预后不良独立危险因素[$OR(95\%CI)=2.057(1.088\sim3.888)$ 、 $2.002(1.024\sim3.913)$ 、 $2.026(1.049\sim3.914)$ 、 $2.489(1.028\sim6.025)$ 、 $2.428(1.194\sim4.936)$ 、 $2.261(1.130\sim4.526)$ 、 $3.442(1.011\sim11.717)$ 、 $2.641(1.053\sim6.621)$],BDNF 水平高为保护因素[$OR(95\%CI)=0.325(0.118\sim0.896)$];NLRP3、ASC、caspase-1 mRNA 及三者联合预测 VE 患儿预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.799、0.759、0.818、0.947,三者联合优于各自单独预测价值($Z/P=5.266/<0.001$ 、 $5.678/<0.001$ 、 $4.323/<0.001$)。**结论** VE 患儿血清 NLRP3 炎性小体指标水平明显升高,且与患儿神经功能损伤情况及预后密切相关,对 VE 患儿预后具有良好的评估价值。

【关键词】 病毒性脑炎;NLRP3 炎性小体;神经功能指标;预后**【中图分类号】** R725.1**【文献标识码】** A

Analysis of the relationship between serum NLRP3 inflammasome and neurological function and prognosis in children with viral encephalitis Han Wei, Yan Xianpeng, Gao Ying, Wang Jieying, Wei Li, Gao Na, Li Ting, Wang Ping. Department of Pediatrics, Shaanxi Provincial People's Hospital, Shaanxi, Xi'an 710068, China

Funding program: Key Research and Development Project of Shaanxi Province (2021SF-197)

Corresponding author: Yan Xianpeng, E-mail: 349816865@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between the serum nucleotide-binding oligomeric domain-like receptor protein 3(NLRP3) inflammasomes and neurological function and prognosis in children with viral encephalitis (VE). **Methods** A total of 82 children with viral encephalitis diagnosed and treated in Shaanxi Provincial People's Hospital from February 2021 to March 2023 were selected as the study objects, and were divided into mild group ($n=31$) and severe group ($n=51$) according to the severity of the disease. The mRNA expression levels of NLRP3, apoptosis-related spot-like protein (ASC), caspase-1 (Caspase-1) in peripheral blood mononuclear cells of the 2 groups were compared and the neural function

indexes [brain-derived neurotrophic factor (BDNF), central nervous specific protein (S100 β), neuron-specific enolase (NSE)] were compared. The correlation between NLRP3 inflammasome index and neural function index was analyzed by Pearson correlation analysis. The patients were followed up for 6 months after discharge. GOS score was used to evaluate the prognosis of the children, and they were divided into good prognosis group ($n=49$) and poor prognosis group ($n=33$), the clinical/case data of the two groups were compared. Univariate and multivariate Logistic regression analysis of adverse prognostic factors in VE children; ROC curve was drawn to analyze the prognostic value of NLRP3, ASC and caspase-1 mRNA in children. **Results** The levels of NLRP3, ASC, caspase-1 mRNA, S100 β and NSE in severe group were higher than those in mild group. BDNF was lower than that of mild patients ($t/P=7.245/<0.001, 6.985/<0.001, 11.319/<0.001, 7.900/<0.001, 3.906/<0.001, 8.452/<0.001$); NLRP3 inflammatory body indexes were positively correlated with S100 β and NSE. There was a negative correlation with BDNF ($P<0.01$); There were persistent convulsions, moderate and severe EEG abnormalities, severe disease, NLRP3, ASC, caspase-1 Increased mRNA, S100 β and NSE levels were independent risk factors for poor prognosis in children with VE, while increased BDNF levels were protective factors for poor prognosis in children with VE [$OR(95\% CI)=2.057 (1.088-3.888), 2.002 (1.024-3.913), 2.026 (1.049-3.914), 2.489 (1.028-6.025), 2.428 (1.194-4.936), 2.261 (1.130-4.526), 3.442 (1.011-11.717), 2.641 (1.053-6.621), 0.325 (0.118-0.896)$]; The AUC of NLRP3, ASC, caspase-1 mRNA and their combination in predicting poor prognosis of VE children were 0.799, 0.759, 0.818, 0.947, respectively. The combined value of the three was better than that of each alone (the difference was compared by DeLong method) ($Z=5.266, 5.678, 4.323, P<0.001$). **Conclusion** The level of serum NLRP3 inflammatory body index in children with VE is significantly increased, which is closely related to the neurological injury and prognosis of children with VE, and has a good evaluation value for the prognosis of children with VE.

【Key words】 Viral encephalitis; NLRP3 inflammasome; Neural function index; Prognosis

病毒性脑炎(viral encephalitis, VE)是由 EB 病毒、柯萨奇病毒、乙型脑炎病毒等病毒所引起的一种中枢系统感染性疾病,其中儿童是多发群体,该疾病的主要临床表现包括头痛、发热、抽搐等,其病死率高,患儿预后差^[1]。由于 VE 患儿脑实质被广泛损害,引起神经细胞坏死与炎性细胞浸润,因此需对患儿采取神经系统针对性个性化治疗,然而脑脊液获取对患儿具有创伤性,影像学检查具有一定的主观性,因此寻找无创性、可重复性、准确有效的评估指标尤为重要^[2-3]。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 炎性小体与各种疾病有关,尤其在微生物、内源性感染及环境刺激中发挥着重要作用^[4-5]。基于此,现探究血清 NLRP3 炎性小体与神经功能指标和预后的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 2 月—2023 年 3 月陕西省人民医院儿科诊治的病毒性脑炎患儿 82 例作为研究对象,依据患儿入组当天临床症状、病情严重程度及《神经病学》^[6]中相关标准,分为轻症组($n=31$)与重症组($n=51$)。轻症组:男 17 例,女 14 例,年龄 2~12 (5.15 ± 1.26)岁;重症组:男 31 例,女 20 例,年龄 2~13 (5.14 ± 1.51)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(YJ17852545),患儿监护人知情同意并签署知情

同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①均符合《诸福棠实用儿科学(上册)》^[7]中病毒性脑炎诊断标准,并确诊为病毒性脑炎;②年龄 2~14 岁;③首次发病。(2) 排除标准:①存在脑手术史;②存在严重心、肝、肾、血液系统功能障碍;③合并其他神经中枢感染、脑脊髓炎、其他系统感染性疾病等;④存在自身免疫性疾病。

1.3 观测指标与方法 于患儿入组后 1 d,采集空腹外周静脉血 6 ml,分 2 管备用。

1.3.1 NLRP3 炎性小体指标检测:取 1 管静脉血,采用 RT-PCR 检测外周血单个核细胞 NLRP3、ASC、caspase-1 mRNA 相对表达量。TRIzol 法提取总 RNA 并逆转录为 cDNA,应用 RT-PCR 扩增。在 NCBI 基因库上检索 TLR4 编码区序列设计引物,以 β -actin 为内参。充分混匀混合物于 PCR 仪中扩增,反应条件为 95℃ 变性 5 min、95℃ 30 s、50℃ 退火 30 s、72℃ 30 s,循环 30 次后再 70℃ 延伸 10 min。参照公式 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 计算 NLRP3、ASC、caspase-1 mRNA 表达量。引物序列见表 1。

1.3.2 神经功能指标检测:取 1 管静脉血,离心取上层血清,采用酶联免疫吸附试验检测脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、中枢神经特异性蛋白(central nerve specific protein, S100 β)、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)

水平,试剂盒购自上海羽喙生物科技有限公司,操作严格按照说明书进行。

表 1 NLRP3、ASC、caspase-1 mRNA 引物序列

Tab.1 Primer sequences for NLRP3, ASC, and caspase-1 mRNA

基因	上游引物	下游引物
NLRP3	5'-GCTGTCTTGAATTC-CTCA-3'	5'-GGCACACGGATGAGT-CTTT-3'
ASC	5'-AACCCAAGCAAGAT-GCGGAAG-3'	5'-TTAGGGCCTGGAGGA-GCAAG-3'
caspase-1	5'-CCAGGACATTAATAAT-AAGGAACTGT-3'	5'-CCAAAAACCTTTACA-GAAGAATCTC-3'
β -actin	5'-GCGTGATTTTGACAA-GCTGAGTT-3'	5'-GTGTCAGTTTGTCAA-ATACCCCA-3'

1.3.3 预后评估:患儿出院后随访 6 个月,通过门诊复查的方式进行随访,每 2 周 1 次,随访终点为 2023 年 9 月 30 日或患儿死亡。采用格拉斯哥预后评分量表(GOS)^[8]对患儿预后进行评估,分值为 1~5 分,分数越高表明预后越好。依据患儿 GOS 评分将患儿分为预后良好亚组 49 例(4~5 分)与预后不良亚组 33 例(1~3 分)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。计数资料以频数/构成比(%)表示,组间比较用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较用独立样本 t 检验;Pearson 相关性分析法分析 NLRP3 炎性小体指标与神经功能指标相关性;多因素 Logistic 回归分析 VE 患儿预后不良的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析 NLRP3、ASC、caspase-1 mRNA 对患儿预后的评估价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 轻症组与重症组 NLRP3 炎性小体、神经功能指标比较 重症组 VE 患儿 NLRP3、ASC、caspase-1 mRNA 相对表达量及血清 S100 β 、NSE 水平均高于轻症组,血清 BDNF 水平低于轻症组($P < 0.01$),见表 2。

2.2 NLRP3 炎性小体指标与神经功能指标的相关性

分析 VE 患儿 NLRP3、ASC、caspase-1 mRNA 相对表达量分别与血清 S100 β 、NSE 水平呈正相关,与血清 BDNF 水平呈负相关($P < 0.01$),见表 3。

表 3 VE 患儿 NLRP3 炎性小体指标与神经功能指标的相关性分析

Tab.3 Correlation analysis between NLRP3 inflammasome markers and neurological function markers in VE patients

指 标	BDNF		S100 β		NSE	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
NLRP3 mRNA	-0.625	0.001	0.479	0.002	0.590	0.001
ASC mRNA	-0.612	0.002	0.491	0.002	0.616	<0.001
caspase-1 mRNA	-0.588	0.004	0.513	0.001	0.623	<0.001

2.3 不同预后 VE 患儿临床/病理资料比较 预后不良亚组患儿脑干损伤、惊厥持续状态、呼吸衰竭、局灶性神经功能缺损、脑电图中重度异常、病情重症、合并应激性高糖比例、NLRP3、ASC、caspase-1 mRNA 相对表达量及血清 S100 β 、NSE 水平均升高,血清 BDNF 水平降低($P < 0.05$),见表 4。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 VE 患儿预后不良的影响因素 以 VE 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:存在惊厥持续状态、中重度脑电图异常、病情重症、NLRP3 mRNA 高、ASC mRNA 高、caspase-1 mRNA 高、S100 β 高、NSE 高为 VE 患儿预后不良独立危险因素,而 BDNF 水平高为保护因素($P < 0.05$),见表 5。

2.5 NLRP3 炎性小体指标对 VE 患儿预后不良的预测效能 绘制 NLRP3 炎性小体指标评估 VE 患儿预后不良价值 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:NLRP3、ASC、caspase-1 mRNA 及三者联合预测 VE 患儿预后不良的 AUC 分别为 0.799、0.759、0.818、0.947,三者联合优于各自单独预测价值($Z/P = 5.266 / < 0.001$ 、 $5.678 / < 0.001$ 、 $4.323 / < 0.001$),见表 6、图 1。

表 2 轻症组与重症组 VE 患儿 NLRP3 炎性小体、神经功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of NLRP3 inflammasome and neurological function indicators between mild and severe VE patients

组 别	例数	NLRP3 mRNA	ASC mRNA	caspase-1 mRNA	BDNF($\mu\text{g/L}$)	S100 β ($\mu\text{g/L}$)	NSE($\mu\text{g/L}$)
轻症组	31	1.66 $\pm$ 0.34	1.32 $\pm$ 0.35	1.45 $\pm$ 0.26	25.78 $\pm$ 3.69	0.39 $\pm$ 0.16	7.17 $\pm$ 1.26
重症组	51	2.54 $\pm$ 0.62	1.94 $\pm$ 0.41	2.24 $\pm$ 0.33	20.32 $\pm$ 2.53	0.55 $\pm$ 0.19	12.28 $\pm$ 3.21
t 值		7.245	6.985	11.319	7.900	3.906	8.452
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 预后良好亚组与预后不良亚组 VE 患儿临床/病理资料比较

Tab.4 Comparison of clinical/pathological data between the good prognosis subgroup and the poor prognosis subgroup of VE patients					
项 目		预后良好亚组 (n=49)	预后不良亚组 (n=33)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]	男	28(57.14)	20(60.61)	0.097	0.755
	女	21(42.86)	13(39.39)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		5.06 $\pm$ 1.12	5.25 $\pm$ 1.27	0.717	0.478
病程($\bar{x}\pm s$,月)		5.26 $\pm$ 0.92	5.31 $\pm$ 0.94	0.239	0.812
脑损伤部位[例(%)]	脑干	16(32.65)	26(78.79)	21.091	<0.001
	脑叶	31(63.27)	4(12.12)		
	其他	2(4.08)	3(9.09)		
发热[例(%)]		35(71.43)	27(81.82)	1.154	0.283
意识障碍[例(%)]		16(32.65)	10(30.30)	0.050	0.823
惊厥持续状态[例(%)]		15(30.61)	20(60.61)	7.251	0.007
呼吸衰竭[例(%)]		4(8.16)	11(33.33)	8.358	0.004
精神行为异常[例(%)]		10(20.41)	8(24.24)	0.169	0.681
局灶性神经功能缺损[例(%)]		22(44.90)	24(72.73)	6.201	0.013
脑电图异常程度[例(%)]	轻度异常	36(73.47)	16(48.48)	5.306	0.021
	中重度异常	13(26.53)	17(51.52)		
病情严重程度[例(%)]	轻症	25(51.02)	6(18.18)	9.044	0.003
	重症	24(48.98)	27(81.82)		
合并低钠血症[例(%)]		8(16.33)	2(6.06)	1.941	0.164
合并低钾血症[例(%)]		14(28.57)	6(18.18)	1.154	0.283
合并应激性高糖[例(%)]		5(10.20)	11(33.33)	6.717	0.010
住院时间($\bar{x}\pm s$,d)		15.46 $\pm$ 2.26	16.12 $\pm$ 2.33	1.281	0.204
NLRP3 mRNA($\bar{x}\pm s$)		1.97 $\pm$ 0.34	2.56 $\pm$ 0.63	7.526	<0.001
ASC mRNA($\bar{x}\pm s$)		1.43 $\pm$ 0.35	2.11 $\pm$ 0.45	7.682	<0.001
caspase-1 mRNA($\bar{x}\pm s$)		1.79 $\pm$ 0.33	2.17 $\pm$ 0.36	4.930	<0.001
BDNF($\bar{x}\pm s$, μ g/L)		24.52 $\pm$ 3.45	19.21 $\pm$ 2.54	7.562	<0.001
S100 β ($\bar{x}\pm s$, μ g/L)		0.36 $\pm$ 0.17	0.68 $\pm$ 0.21	7.598	<0.001
NSE($\bar{x}\pm s$, μ g/L)		8.39 $\pm$ 1.54	13.26 $\pm$ 3.06	9.513	<0.001

表 5 影响 VE 患儿预后不良多因素 Logistic 回归分析

Tab.5 Multivariate Logistic regression analysis of factors affecting poor prognosis in VE patients						
因 素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
脑干损伤	0.346	0.194	3.181	0.075	1.413	0.966~2.067
惊厥持续状态	0.721	0.325	4.922	0.027	2.057	1.088~3.888
呼吸衰竭	0.413	0.252	2.686	0.101	1.511	0.922~2.477
局灶性神经功能缺损	0.503	0.262	3.686	0.055	1.654	0.924~2.960
脑电图中重度异常	0.694	0.342	4.118	0.042	2.002	1.024~3.913
病情重症	0.706	0.336	4.415	0.036	2.026	1.049~3.914
合并应激性高糖	0.580	0.297	3.814	0.051	1.786	0.998~3.197
NLRP3 mRNA 高	0.912	0.451	4.089	0.043	2.489	1.028~6.025
ASC mRNA 高	0.887	0.362	6.004	0.014	2.428	1.194~4.936
caspase-1 mRNA 高	0.816	0.354	5.313	0.021	2.261	1.130~4.526
BDNF 高	-1.123	0.517	4.718	0.030	0.325	0.118~0.896
S100 β 高	1.236	0.625	3.911	0.048	3.442	1.011~11.717
NSE 高	0.971	0.469	4.286	0.038	2.641	1.053~6.621

3 讨 论

VE 多发于儿童,是一种由各种病毒引起的神经系统感染性疾病,脑膜与脑实质等炎性病变是该疾病的主要特征,严重者可能引起癫痫、偏瘫等神经系统后遗症,严重影响着患儿的生命健康^[9]。而目前,对 VE 的诊断还未有统一的标准,现今临床上多应用影像学

检查与脑脊液病原菌检测辅助诊断,对于儿童等特殊人群来说,检测手段获取困难、时间长,容易错失最佳的治疗时间,影响患儿预后转归^[10]。因此,寻找合适的生物标志物应用于 VE 患儿病情的早期识别及预后预测,在提高临床疗效、改善预后上具有重要作用。

NLRP3 炎性小体是一种位于细胞内的蛋白复合

表 6 NLRP3 炎性小体指标评估 VE 患儿不良预后的效能比较

Tab. 6 Comparison of the efficacy of NLRP3 inflammasome markers in evaluating poor prognosis in VE patients

指 标	cut-off 值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
NLRP3 mRNA	2.28	0.799	0.696~0.903	0.697	0.857	0.554
ASC mRNA	1.90	0.759	0.697~0.893	0.636	0.837	0.473
caspase-1 mRNA	1.99	0.818	0.717~0.920	0.818	0.816	0.634
三者联合		0.947	0.902~0.993	0.909	0.989	0.898

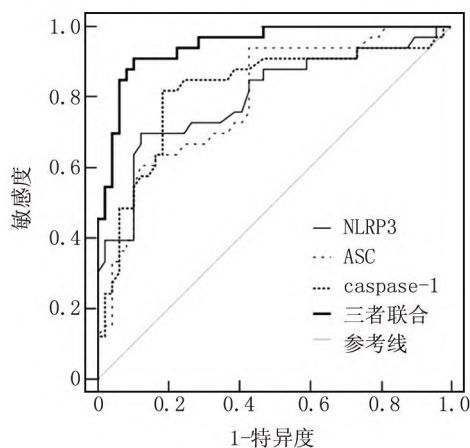


图 1 NLRP3 炎性小体指标评估 VE 患儿预后的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of NLRP3 inflammasome index for evaluating the prognosis of VE patients

体,由 NLRP3、ASC、caspase-1 等多种蛋白质组成,是机体固有免疫的重要组成部分,NLRP3 通过模式识别受体识别出病原微生物等相应的内源危险型号,激活 ASC、caspase-1 等,促进白介素 (interleukin, IL)-1 β 、IL-18 等炎性因子的合成与释放^[11]。同时 NLRP3 是机体免疫和应激系统关键的防御组成,在炎症反应以及自身免疫疾病的发生与进展过程中占据着重要地位^[12-13]。正常状态下,NLRP3 通常表现为非活性状态,在机体受到侵袭或者发出危险信号时会被激活,NLRP3、ASC、caspase-1 则会相互作用,推进 caspase-1 的迅速成熟与活化,促使大量炎性因子分泌,进而导致炎症反应的发生。研究表明,病毒性脑炎病原微生物可刺激小胶质细胞中的 NLRP3 炎性小体活化,同时与中枢神经系统感染存在密切关系^[14]。基于此,本研究对 VE 患儿 NLRP3 炎性小体进行检测发现,重症患儿外周血 NLRP3、ASC、caspase-1 mRNA 表达水平均显著升高,提示 NLRP3 炎性小体指标水平与 VE 病情存在密切关系。

VE 患儿因受到多种病毒的侵袭,导致神经系统发生炎症反应,脑组织及神经功能受损,因此神经功能

的改善是病情治疗的关键。其中神经功能相关指标反映中枢与外周神经元的生长发育与分化成熟情况,因此,本研究对 NLRP3 炎性小体与神经功能指标关系进行分析,结果显示,NLRP3 炎性小体指标与 S100 β 、NSE 呈正相关,与 BDNF 呈负相关。S100 β 蛋白是一种具有广泛生物活性的酸性蛋白,正常情况下,S100 β 蛋白不能通过血脑屏障,血液内水平较低,病理情况下血清 S100 β 蛋白水平升高^[15];NSE 是存在于神经与神经内分泌组织中的一种烯醇化酶,在神经元受损时,可释放到脑脊液,且可通过受损害血脑屏障进入循环系统,血清中 NSE 水平升高^[16-18];BDNF 存在于中枢神经系统中,是一种促生长的神经营养蛋白,对脑神经具有保护作用,血液中 BDNF 水平降低表明神经功能下降^[19-21]。由此可见,NLRP3 炎性小体指标水平的升高,提示 VE 患儿神经功能损害程度加重。

通过多因素 Logistic 分析,存在惊厥持续状态、中重度脑电图异常、重症病情、NLRP3 炎性小体的表达与神经功能指标水平均对 VE 患儿预后具有影响。可见,NLRP3 炎性小体与相关神经功能指标均为 VE 患儿预后的影响因素,NLRP3 炎性小体指标、S100 β 、NSE 水平的升高及 BDNF 水平降低提示患儿预后不良风险更高。惊厥持续状态可进一步使海马区神经元死亡,引起选择性脑损伤,其主要表现为脑电图异常、局灶性神经功能缺损等,因此存在惊厥持续状态、中重度脑电图异常也增加了患儿预后不良风险^[22-23]。针对上述危险因素,可通过改善呼吸、检测患儿水电解质平衡、降颅压等对症支持治疗,结合常规抗病毒药物与营养治疗,进一步改善患儿预后。同时绘制 ROC 曲线,分析 NLRP3 炎性小体指标对 VE 患儿预后评估情况,结果显示,NLRP3、ASC、caspase-1 mRNA 及三者联合检测均对 VE 患儿预后具有良好的预测价值。因此,还可通过检测患儿外周血 NLRP3 炎性小体指标水平变化筛查预后不良的高风险人群,为临床治疗提供指导意见。

4 结 论

综上所述,VE 患儿血清 NLRP3 炎性小体指标水平明显升高,与患儿神经功能损伤情况及预后密切相关,对 VE 患儿预后具有良好的评估价值。但本研究仍存在一定局限性,如单中心纳入研究对象、样本量小等,基于此,后续还需进行多中心纳入更多样本研究,同时进一步深入探讨。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

韩伟、闫鲜鹏:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写,论

文审核;高颖、王洁英;提出研究思路,分析试验数据;卫丽、高娜;实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;李婷、王平;进行统计学分析

参考文献

- [1] Chhatbar C, Prinz M. The roles of microglia in viral encephalitis: From sensome to therapeutic targeting[J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(2): 250-258. DOI: 10.1038/s41423-020-00620-5.
- [2] Wagner JN, Leibetseder A, Troescher A, et al. Efficacy and safety of intravenous immunoglobulins for the treatment of viral encephalitis: A systematic literature review[J]. J Neurol, 2022, 269(2): 712-724. DOI: 10.1007/s00415-021-10494-w.
- [3] 许诺,秦建品,钱丹,等.病毒性脑炎患儿血清高迁移率蛋白-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. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.02.015.
- [4] 李龙,高光洁.κ-阿片受体激动剂对体外循环大鼠肺细胞焦亡和NLRP3炎症小体的影响[J].中国体外循环杂志, 2024, 22(4): 308-312. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2024.04.12.
- [5] Huang H, He X, Shi L, et al. Tanreqing injection inhibits dengue virus encephalitis by suppressing the activation of NLRP3 inflammasome[J]. Chin Med, 2024, 19(1): 24. DOI: 10.1186/s13020-024-00893-2.
- [6] 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.
- [7] 胡亚美,江载芳,申昆玲,等.诸福棠实用儿科学(上册)[M].北京:人民卫生出版社, 2015:76-77.
- [8] Lax Pericall MT, Taylor E. Family function and its relationship to injury severity and psychiatric outcome in children with acquired brain injury: A systematized review[J]. Dev Med Child Neurol, 2014, 56(1): 19-30. DOI: 10.1111/dmcn.12237.
- [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] 顾海红,王培养,顾承萍,等.病毒性脑炎患儿血清 microRNA-125b 与病情严重程度及预后的关系[J].中国现代医学杂志, 2022, 32(8): 15-19. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.08.004.
- [11] 王志云,韩树峰,魏金政,等.NLRP3炎症小体与类风湿关节炎患者疾病活动度和骨代谢指标的关系及其诊断价值分析[J].现代生物医学进展, 2024, 24(14): 2672-2676. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.14.013.
- [12] Li Z, Guo J, Bi L. Role of the NLRP3 inflammasome in autoimmune diseases[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 130: 110542. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110542.
- [13] Zhu JN, Nie LY, Lu XY, et al. Meta-analysis: Compared with anti-CCP and rheumatoid factor, could anti-MCV be the next biomarker in the rheumatoid arthritis classification criteria[J]. Clin Chem Lab Med, 2019, 57(11): 1668-1679. DOI: 10.1515/cclm-2019-0167.
- [14] 王宸,邓慧玲,张玉凤,等.NLRP3炎症小体在感染性疾病中的研究进展[J].热带医学杂志, 2021, 21(1): 120-123. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3619.2021.01.030.
- [15] 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.
- [16] 白春峰,管敏仓,吕静,等.病毒性脑炎患者神经功能指标和sICAM-1分析[J].中华医院感染学杂志, 2019, 29(19): 2943-2947. DOI: 10.11816/cn.ni.2019-183210.
- [17] 徐佳佳,左绍敏,董泽钦,等.病毒性脑炎患者预后不良影响因素分析及其风险预测列线图模型构建[J].实用心脑血管病杂志, 2024, 32(5): 49-54. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.103.
- [18] 高慧,刘泉华,黄茜茜.苏合香丸治疗病毒性脑炎的临床效果[J].中国当代医药, 2024, 31(16): 46-49. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2024.16.012.
- [19] 马楠,郑妍妍,王燕,等.更昔洛韦联合丙种球蛋白对单纯疱疹病毒性脑炎患儿炎症因子与神经相关蛋白表达的影响[J].延安大学学报:医学科学版, 2021, 19(2): 30-34. DOI: 10.19893/j.cnki.ydyxb.2020-0336.
- [20] 成亚渝,高航.更昔洛韦联合单唾液酸四己糖神经节苷脂对病毒性脑炎伴精神行为异常患儿临床症状、神经营养因子及免疫功能的影响[J].实用心脑血管病杂志, 2022, 30(1): 96-102. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.242.
- [21] 洪丽,张春秀,石红蕾.CRP、TNF-α和NO在病毒性脑炎患儿脑脊液中的表达及临床意义[J].河北医药, 2019, 41(9): 1404-1406, 1409. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2019.09.032.
- [22] 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.
- [23] 丁军,谢蕾,毛月燕,等.基于机器学习算法的小儿重症病毒性脑炎预后预测模型构建[J].中华医院感染学杂志, 2023, 33(12): 1885-1889. DOI: 10.11816/cn.ni.2023-222070.

(收稿日期:2025-02-06)