

DOI: 10.13350/j.cjpb.231002

• 论著 •

# 甘草甜素抑制 HMGB1/RAGE 信号通路对 细菌性脑膜炎大鼠神经损伤的影响

任越磊, 姜艳\*

(中国医科大学附属盛京医院急诊科, 辽宁沈阳 110000)

**【摘要】** 目的 探讨甘草甜素抑制高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)/晚期糖基化终产物受体(RAGE)信号通路对细菌性脑膜炎(BM)大鼠神经损伤的影响。方法 取大鼠 50 只,随机选择 10 只作为对照组(CON 组),其余大鼠构建 BM 模型并随机分为 BM 组、甘草甜素组(48 mg/kg)、DEX 组(2.5 μg/kg HMGB1/RAGE 通路激活剂 DEX)、甘草甜素+DEX 组(48 mg/kg 甘草甜素+2.5 μg/kg DEX),每组均 10 只。各药物组大鼠每天给药 1 次,连续治疗 2 周,BM 组和 CON 组给予等量生理盐水。实验期间观察大鼠药物神经损伤情况,根据神经缺陷评分评估神经缺陷严重程度;ELISA 法检测大鼠血清炎症因子水平;HE 染色检测海马组织病理学变化,TUNEL 法检测神经元凋亡情况,Western blot 检测 HMGB1/RAGE 信号通路蛋白水平。结果 与 CON 组相比,BM 组大鼠神经元稀疏、错位,核出现皱缩现象,细胞数量减少,细胞排列紊乱,神经缺陷评分(2.03±0.16)显著下降( $P<0.05$ ),神经元凋亡率(35.35±3.63)、IL-1β、TNF-α、IL-6 及 HMGB1 和 RAGE 蛋白水平均显著增加(均  $P<0.05$ );与 BM 组相比,甘草甜素组大鼠神经元数量增加,细胞排列整齐,神经缺陷评分(4.22±0.48)显著增加( $P<0.05$ ),神经元凋亡率(6.78±1.01)、IL-1β、TNF-α、IL-6 及 HMGB1 和 RAGE 蛋白水平均显著下降(均  $P<0.05$ )。DEX 组大鼠以上指标呈现相反的趋势,即 DEX 消除了甘草甜素对 BM 大鼠神经损伤的改善效果。结论 甘草甜素可能通过下调 HMGB1/RAGE 通路对 BM 大鼠神经损伤起到改善作用。

**【关键词】** 甘草甜素;HMGB1/RAGE 信号通路;细菌性脑膜炎;神经损伤

**【中图分类号】** R512.3

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1673-5234(2023)10-1122-05

[*Journal of Pathogen Biology*. 2023 Oct;18(10):1122-1126.]

## Effect of glycyrrhizin on nerve injury in rats with bacterial meningitis by inhibiting the HMGB1/RAGE signaling pathway

REN Yuelei, JIANG Yan (Department of Emergency, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang 110000, China)\*\*\*

**【Abstract】** **Objective** To investigate the effect of glycyrrhizin on nerve injury in rats with bacterial meningitis (BM) by inhibiting the high-mobility group protein B1 (HMGB1)/receptor for advanced glycation end products (RAGE) signaling pathway. **Methods** Take 50 rats, Ten rats were randomly selected as the control group (CON group), and the remaining BM rat models were constructed. Build BM models of other rats and randomly divide them into BM group, glycyrrhizin group (48 mg/kg), DEX group (2.5 μg/kg HMGB1/RAGE pathway activator DEX), glycyrrhizin+DEX group (48 mg/kg glycyrrhizin+2.5 μg/kg DEX), with 10 rats in each group. Rats in each drug group were administered once a day for 2 consecutive weeks, while BM and CON groups were given equal amounts of physiological saline. During the experiment, observe the drug induced nerve damage in rats and evaluate the severity of nerve defects based on the nerve defect score; ELISA method was applied to detect the expression of inflammatory factors; HE staining was applied to detect pathological changes in hippocampal tissue; TUNEL method was applied to detect neuronal apoptosis; Western blot was applied to detect the expression of HMGB1/RAGE signaling pathway proteins. **Results** Compared with the CON group, the neurons in rats in BM group were sparse and misaligned, with nuclear shrinkage, reduced cell count, disordered cell arrangement, and a obvious decrease in neural defect scores (2.03±0.16) ( $P<0.05$ ), the apoptosis rate of neurons (35.35±3.63), the levels of IL-1β, TNF-α, IL-6, the protein levels of HMGB1, and RAGE were obviously increased ( $P<0.05$ ); compared with the BM group, the number of neurons in rats in glycyrrhizin group increased, and the cells were arranged neatly, the neurological deficit score (4.22±0.48) obviously increased ( $P<0.05$ ), the apoptosis rate of neurons (6.78±1.01), the levels of IL-1β, TNF-α, IL-6, the protein levels of HMGB1, and RAGE were obviously reduced ( $P<0.05$ ); the DEX group showed an opposite trend in the above indicators; DEX eliminated the improvement effect of glycyrrhizin on nerve injury in rats with bacterial meningitis.

\* **【通讯作者】** 姜艳, E-mail: 748237545@qq.com

\*\* **【作者简介】** 任越磊(1989-),男,河北保定人,本科,护师,主要从事急诊学方面的研究。E-mail: renyuelei880@163.com

rhizin on nerve injury in BM rats. **Conclusion** Glycyrrhizin may improve nerve injury in BM rats by down-regulating the HMGB1/RAGE pathway.

**【Key words】** Glycyrrhizin; HMGB1/RAGE signaling pathway; bacterial meningitis; nerve injury

细菌性脑膜炎(bacterial meningitis, BM)是一个全球性的健康问题,年发病率高收入国家为0.9/10万,低收入国家为80/10万<sup>[1]</sup>。在低收入国家, BM病死率高达54%。约24%的BM幸存者会出现慢性神经后遗症,如听力损失或局灶性神经缺陷<sup>[2-3]</sup>。因此,寻找缓解BM神经损伤的药物是急需解决的难题之一。晚期糖基化终产物受体(RAGE)/高迁移率族蛋白B1(HMGB1)信号轴是神经损伤的重要通路,抑制RAGE/HMGB1信号传导可抑制神经炎症,减轻围手术期神经认知障碍<sup>[4]</sup>。RAGE介导肺炎球菌性脑膜炎引发的认知障碍,降低RAGE的表达可抑制小胶质细胞活化,改善脑膜炎幸存大鼠的认知缺陷<sup>[5]</sup>。Fang等<sup>[6]</sup>报道下调HMGB1可抑制BM大鼠星形胶质细胞活化和炎性细胞因子释放,从而对BM大鼠神经损伤起到改善作用。甘草甜素是一种天然糖基三萜类产物,被认为是HMGB1的抑制剂,研究发现甘草甜素可通过下调HMGB1抑制新生大鼠的铁死亡和神经炎症,从而减轻缺氧缺血性脑损伤<sup>[7]</sup>。Hu等<sup>[8]</sup>的研究结果显示甘草甜素可通过RAGE/HMGB1信号传导抑制颞下颌骨关节炎神经炎症。但关于甘草甜素对BM所致神经元损伤的改善作用尚不清楚。本研究旨在观察甘草甜素通过下调RAGE/HMGB1信号传导对BM大鼠神经元损伤的改善效果。

## 材料与方法

### 1 材料

**1.1 实验动物** SPF级雄性SD大鼠,体重200~220g,购自中国科学院动物研究所,生产许可证号:SCXK(京)2021-0012。饲养条件:环境温度(22±2)℃,湿度(55±5)%,12/12h光/暗交替循环。

**1.2 主要试剂** 甘草甜素购自信阳市沐凡生物科技有限公司;HMGB1/RAGE通路激活剂右美托咪定(DEX)购自美国MedChemExpress LLC公司;白介素-1β(IL-1β)、白介素-6(IL-6)及肿瘤坏死因子-α(TNF-α)检测试剂盒购自迪信泰检测科技(北京)有限公司;TUNEL细胞凋亡检测试剂盒购自上海抚生实业有限公司;HMGB1、RAGE和GAPDH抗体购自英国Abcam公司。

### 2 方法

**2.1 动物建模及分组** 根据文献<sup>[9]</sup>的方法构建BM大鼠模型。将大鼠麻醉后置于脑立体定位仪上,用微注射针向额蛛网膜下腔(定位:前囟后1.0mm,中线

右旁开2.0mm,深3.0mm)注射10μL含1×10<sup>4</sup>CFU的肺炎链球菌D39菌悬液,输注速度为10μL/5min,注射后留针1min。对照组(CON组)注射等量无菌PBS。

将造模成功的大鼠随机分为BM组、甘草甜素组、DEX组和甘草甜素+DEX组,每组10只。甘草甜素组大鼠腹腔注射甘草甜素,剂量为48mg/kg体重<sup>[7]</sup>;DEX组腹腔注射DEX,剂量为2.5μg/kg体重<sup>[10]</sup>;甘草甜素+DEX组腹腔注射的甘草甜素以及DEX剂量分别为48mg/kg体重和2.5μg/kg体重。药物组每天给药1次,连续治疗2周。BM组、CON组大鼠给予等量生理盐水,分别作为模型组未治疗对照和健康对照。

**2.2 BM大鼠神经缺陷评分** 喂药结束后,按照神经系统评分标准评估BM大鼠神经缺陷严重程度:仰卧时无法直立记1分,仰卧时30s内可转身记2分,自主运动减少记3分,仰卧时5s内可转身记4分,正常活动记5分。分值越低神经功能缺损越严重<sup>[11]</sup>。

**2.3 ELISA法检测血清炎性因子水平** BM大鼠神经缺陷评分结束后麻醉,采腹主动脉血,分离血清,采用ELISA试剂盒检测血清炎性因子IL-1β、IL-6、TNF-α水平。

**2.4 海马组织病理学观察** 大鼠采血后取海马组织,其中一部分经4%多聚甲醛溶液固定、脱水、包埋后切成5μm左右的石蜡切片,用苏木精和伊红(H&E)染色,在光学显微镜下观察病理学变化。

**2.5 TUNEL法检测神经元凋亡情况** 将上述切片置于载玻片上按照TUNEL细胞凋亡试剂盒产品说明书进行处理,其中凋亡细胞核用绿色荧光染色,总神经细胞核用DAPI染色。在荧光显微镜下观察脑神经细胞凋亡情况。

**2.6 Western blot检测HMGB1/RAGE蛋白的表达**

取未经甲醛固定的海马组织用RIPA裂解缓冲液完全裂解,离心,取上清,经BCA蛋白质测定试剂盒测定蛋白含量后取10~20mg进行10%SDS-PAGE电泳,然后电转移到聚偏氟乙烯(PVDF)膜上,用5%脱脂奶粉封闭;加入一抗,4℃下孵育过夜(其中HMGB1稀释度为1:2000,RAGE稀释度1:1000,GAPDH抗体稀释度1:1000),冲洗;加入辣根过氧化物酶标记二抗(稀释度为1:500),37℃孵育2h,冲洗;加入ECL试剂显色,使用Image J软件分析蛋白灰度值。

**2.7 统计学分析** 采用SPSS 25.0进行统计学分析。

计量资料用平均值±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用SNK-q检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 结 果

### 1 甘草甜素对大鼠神经缺陷评分的影响

结束喂药后,根据神经系统评分评估大鼠神经缺陷严重程度,CON组、BM组、甘草甜素组、DEX组、甘草甜素+DEX组神经缺陷评分分别为 $5.00 \pm 0.00$ 、 $2.03 \pm 0.16$ 、 $4.22 \pm 0.48$ 、 $0.65 \pm 0.09$ 、 $2.88 \pm 0.34$ 。与CON组相比,BM组大鼠神经缺陷评分显著降低( $P < 0.05$ );与BM组相比,甘草甜素组大鼠神经缺陷评分显著升高( $P < 0.05$ ),DEX组大鼠神经缺陷评分显著降低( $P < 0.05$ );与甘草甜素组相比,甘草甜素+DEX组大鼠神经缺陷评分显著降低( $P < 0.05$ )。

### 2 甘草甜素对大鼠炎症因子的影响

ELISA法检测大鼠血清炎症因子水平,结果如表1。与CON组相比,BM组大鼠IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6含量显著升高(均 $P < 0.05$ );与BM组相比,甘草甜素组大鼠IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6含量显著减少(均 $P < 0.05$ ),DEX组大鼠IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6含量显著增加(均 $P < 0.05$ );与甘草甜素组相比,甘草甜素+DEX组大鼠IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6含量显著升高(均 $P < 0.05$ )。

表1 实验大鼠血清炎症因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 1 Comparison of serum inflammatory factor levels in experimental rats ( $\bar{x} \pm s$ )

组别(n=10) Group	IL-1 $\beta$ (pg/mL)	TNF- $\alpha$ (pg/mL)	IL-6(pg/mL)
CON组	24.42±3.22	25.00±3.20	51.34±6.14
BM组	78.85±9.80 <sup>a</sup>	67.32±7.70 <sup>a</sup>	98.69±9.02 <sup>a</sup>
甘草甜素组	34.67±5.35 <sup>b</sup>	30.67±4.78 <sup>b</sup>	69.67±7.34 <sup>b</sup>
DEX组	144.32±19.12 <sup>b</sup>	94.32±9.35 <sup>b</sup>	136.67±17.37 <sup>b</sup>
甘草甜素+DEX组	64.19±7.46 <sup>c</sup>	56.12±5.65 <sup>c</sup>	85.33±9.64 <sup>c</sup>
F	120.79	113.02	55.09
P	<0.01	<0.01	<0.01

注:a与CON组比较, $P < 0.05$ ;b与BM组比较, $P < 0.05$ ;c与甘草甜素组比较, $P < 0.05$

### 3 甘草甜素对大鼠海马组织病理变化的影响

CON组大鼠海马组织结构清晰,细胞排列整齐,无异常现象;与CON组相比,BM组神经元稀疏、错位,核出现皱缩现象,细胞数量有所减少,细胞排列紊乱;甘草甜素组大鼠细胞排列较BM组整齐,海马组织结构与CON组相似,而DEX组海马组织损伤加重;甘草甜素+DEX组大鼠细胞减少且排列紊乱,神经元结构与BM组相似(图1)。

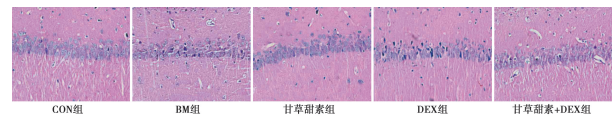


图1 实验大鼠海马组织病理变化(HE,200 $\times$ )  
Fig. 1 Pathological changes in hippocampal tissue of experimental rats (HEmm, 200 $\times$ )

### 4 甘草甜素对细胞凋亡的影响

与CON组相比,BM组神经元凋亡率显著增加( $P < 0.05$ );与BM组相比,甘草甜素组神经元凋亡率显著减少( $P < 0.05$ ),DEX组神经元凋亡率显著升高( $P < 0.05$ );与甘草甜素组相比,甘草甜素+DEX组神经元凋亡率显著升高( $P < 0.05$ )(图2,表2)。

表2 实验大鼠神经元凋亡率比较  
Table 2 Comparison of neuronal apoptosis rates in experimental rats

组别(n=5) Group	凋亡率( $\bar{x} \pm s, \%$ ) Apoptosis rate
CON组	4.67±0.43
BM组	35.35±3.63 <sup>a</sup>
甘草甜素组	6.78±1.01 <sup>b</sup>
DEX组	57.46±5.74 <sup>b</sup>
甘草甜素+DEX组	31.56±3.80 <sup>c</sup>
F	233.81
P	<0.01

注:a与CON组比较, $P < 0.05$ ;b与BM组比较, $P < 0.05$ ;c与甘草甜素组比较, $P < 0.05$ 。

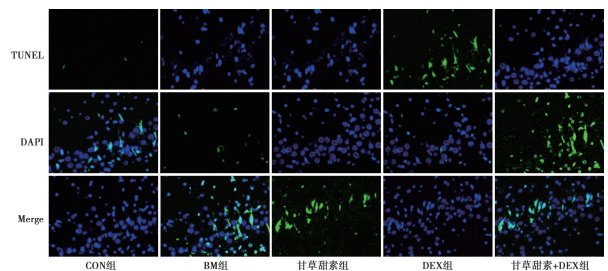


图2 TUNEL染色检测大鼠神经元凋亡(200 $\times$ )  
Fig. 2 TUNEL staining for detecting neuronal apoptosis in rats(200 $\times$ )

### 5 甘草甜素对大鼠海马组织HMGB1/RAGE表达水平的影响

Western blot检测海马组织HMGB1/RAGE信号通路蛋白表达水平,结果如表3和图3。与CON组相比,BM组大鼠海马组织HMGB1、RAGE水平显著升高(均 $P < 0.05$ );与BM组相比,甘草甜素组大鼠海马组织HMGB1、RAGE水平显著降低(均 $P < 0.05$ ),DEX组大鼠海马组织HMGB1、RAGE水平显著升高(均 $P < 0.05$ );与甘草甜素组相比,甘草甜素+DEX组大鼠海马组织HMGB1、RAGE水平显著升高(均 $P < 0.05$ )。

表3 实验大鼠海马组织中 HMGB1/RAGE 信号通路蛋白水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of HMGB1/RAGE signaling pathway protein levels in the hippocampus of experimental rats ( $\bar{x} \pm s$ )

组别 (n=5) Group	HMGB1/GAPDH	RAGE/GAPDH
CON 组	0.65±0.07	0.31±0.03
BM 组	1.57±0.18 <sup>a</sup>	0.82±0.12 <sup>a</sup>
甘草甜素组	0.77±0.09 <sup>b</sup>	0.42±0.05 <sup>b</sup>
DEX 组	2.30±0.23 <sup>b</sup>	1.43±0.15 <sup>b</sup>
甘草甜素+DEX 组	1.44±0.17 <sup>c</sup>	0.76±0.08 <sup>c</sup>
F	105.26	123.64
P	<0.01	<0.01

注:a与CON组比较,P<0.05;b与BM组比较,P<0.05;c与甘草甜素组比较,P<0.05。

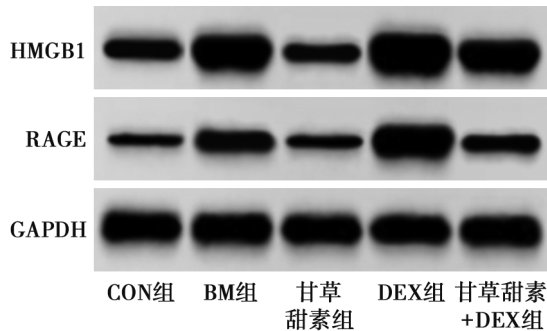


图3 Western blot 检测海马组织 HMGB1/RAGE 信号通路蛋白  
Fig. 3 Western blot detection of HMGB1/RAGE signaling pathway proteins in hippocampal tissue

## 讨论

BM 是一种严重的中枢神经系统传染病,主要由肺炎链球菌、脑膜炎奈瑟菌、流感嗜血杆菌、B 族链球菌和单核细胞增生李斯特菌引起<sup>[12]</sup>,为儿童常见的致命性疾病之一<sup>[13]</sup>,而明确 BM 的发病机制并及时给予干预,是目前面临的重大挑战。本研究通过注射肺炎链球菌 D39 菌悬液构建 BM 模型,观察神经损伤情况,结果显示 BM 组大鼠神经元稀疏、错位,核出现皱缩现象,细胞数量有所减少,细胞排列紊乱,神经缺陷评分均显著下降,提示 BM 模型构建成功。甘草甜素是一种抗炎药物,可通过减轻神经炎症对创伤性脑损伤大鼠起到治疗作用<sup>[14]</sup>。Li 等<sup>[15]</sup>报道甘草甜素对锂毛果芸香碱诱导的癫痫持续状态大鼠表现出神经保护作用。本研究观察到甘草甜素治疗组 BM 大鼠神经细胞核皱缩现象减少,细胞排列整齐且数量增多,显著提高了神经缺陷评分,表明甘草甜素可能对 BM 大鼠神经损伤起到一定的改善作用。

大量研究证实,炎症反应可促进 BM 患者并发症或后遗症的发生<sup>[16]</sup>,其中 TNF- $\alpha$  和 IL-6 是促进 BM 患者神经炎症发生的主要促炎因子<sup>[17]</sup>。在脑内,TNF- $\alpha$ 、IL-6 可由活化的星胶质细胞、小胶质细胞等多种细胞合成和分泌,BM 能促进星胶质细胞和小胶质

细胞分泌 TNF- $\alpha$  和 IL-6,这些炎症因子会促进星胶质细胞和小胶质细胞的活化,加剧神经炎症<sup>[6]</sup>。本研究中 BM 大鼠 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平显著升高,而甘草甜素可显著降低 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平,表明甘草甜素可能通过抑制炎症因子释放对 BM 大鼠神经元损伤起到一定的修复作用。神经元凋亡在 BM 的病理生理过程中起关键作用,抑制神经元凋亡可对 BM 大鼠起到治疗作用<sup>[18]</sup>。本研究中 BM 大鼠神经元凋亡率显著升高,而甘草甜素可显著降低神经元凋亡率,表明甘草甜素可能通过抑制神经元凋亡减轻 BM 大鼠神经损伤。

关于 BM 大鼠 HMGB1/RAGE 通路的研究表明,下调 HMGB1<sup>[7]</sup>或 RAGE<sup>[5]</sup>水平可通过抑制 BM 大鼠星形胶质细胞的活化抑制炎症细胞因子的释放,进而改善 BM 大鼠神经损伤。甘草甜素是 HMGB1/RAGE 通路的抑制剂,甘草甜素可通过下调 HMGB1/RAGE 通路防止促炎巨噬细胞/小胶质细胞极化,并在脊髓损伤后提供神经保护<sup>[19]</sup>。本研究结果显示 BM 组大鼠 HMGB1、RAGE 水平显著升高,表明 HMGB1/RAGE 信号通路参与 BM 大鼠神经损伤的发生。而甘草甜素治疗后 HMGB1、RAGE 水平显著降低,表明甘草甜素可能通过抑制 HMGB1/RAGE 信号通路减轻神经损伤。利用 HMGB1/RAGE 信号通路激活剂 DEX 进行干预,结果显示 DEX 组与甘草甜素组作用效果相反,DEX 消除了甘草甜素对 BM 大鼠神经损伤的改善作用。

综上所述,甘草甜素可能通过抑制 HMGB1/RAGE 信号通路减轻 BM 大鼠的神经损伤,但关于甘草甜素的最佳作用剂量有待进一步探究。

## 【参考文献】

- [1] Hasbun R. Progress and challenges in bacterial meningitis: a review[J]. JAMA,2022,328(21):2147-2154.
- [2] Dunbar M, Shah H, Shinde S, et al. Stroke in pediatric bacterial meningitis: population-based epidemiology[J]. Pediatr Neurol, 2018,89(1):11-18.
- [3] Zhang D, Xu S, Wang Y, et al. The Potentials of melatonin in the prevention and treatment of bacterial meningitis disease[J]. Molecules,2021,26(5):1419-1436.
- [4] Wang J, Xin Y, Chu T, et al. Dexmedetomidine attenuates perioperative neurocognitive disorders by suppressing hippocampal neuroinflammation and HMGB1/RAGE/NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother,2022,150(1):113006-113018.
- [5] Giridharan VV, Generoso JS, Collodel A, et al. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) mediates cognitive impairment triggered by pneumococcal meningitis[J]. Neurotherapeutics,2021,18(1):640-653.
- [6] Fang X, Wang H, Zhuo Z, et al. miR-141-3p inhibits the activation of astrocytes and the release of inflammatory cytokines in

- bacterial meningitis through down-regulating HMGB1[J]. Brain Res, 2021, 1770(1): 147611-147623.
- [7] Zhu K, Zhu X, Liu S, et al. Glycyrrhizin attenuates hypoxic-ischemic brain damage by inhibiting ferroptosis and neuroinflammation in neonatal rats via the HMGB1/GPX4 pathway[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022(1): 8438528-8438539.
- [8] Hu Z, Xiao M, Cai H, et al. Glycyrrhizin regulates rat TMJOA progression by inhibiting the HMGB1-RAGE/TLR4-NF- $\kappa$ B/AKT pathway[J]. J Cell Mol Med, 2022, 26(3): 925-936.
- [9] 万鸽, 曹杏, 李孟, 等. 柚皮素降低细菌性脑膜炎引起的神经炎症和神经元损伤[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2022, 31(1): 16-21.
- [10] Sun H, Hu H, Xu X, et al. Protective effect of dexmedetomidine in cecal ligation perforation-induced acute lung injury through HMGB1/RAGE pathway regulation and pyroptosis activation [J]. Bioengineered, 2021, 12(2): 10608-10623.
- [11] 景方坤, 李鹤一. miR-124 激动剂对细菌性脑膜炎大鼠小胶质细胞活化及 MAPK 通路的影响[J]. 武警后勤学院学报(医学版), 2021, 30(4): 12-16, 21.
- [12] Tsang RSW. A narrative review of the molecular epidemiology and laboratory surveillance of vaccine preventable bacterial meningitis agents: *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus agalactiae* [J]. Microorganisms, 2021, 9(2): 449-463.
- [13] Zheng K, He FB, Liu H, et al. Genetic variations of toll-like receptors: Impact on susceptibility, severity and prognosis of bacterial meningitis [J]. Infect Genet Evol, 2021, 93(1): 104984-104996.
- [14] Zhu Y, Ni H, Chen Q, et al. Inhibition of BRD4 expression attenuates the inflammatory response and apoptosis by downregulating the HMGB1/NF- $\kappa$ B signaling pathway following traumatic brain injury in rats [J]. Neurosci Lett, 2023, 812(1): 137385-137398.
- [15] Li YJ, Wang L, Zhang B, et al. Glycyrrhizin, an HMGB1 inhibitor, exhibits neuroprotective effects in rats after lithium-pilocarpine-induced status epilepticus [J]. J Pharm Pharmacol, 2019, 71(3): 390-399.
- [16] Caragheorghopol R, Rucureanu C, Lazar V, et al. Cerebrospinal fluid cytokines and chemokines exhibit distinct profiles in bacterial meningitis and viral meningitis [J]. Exp Ther Med, 2023, 25(5): 204-217.
- [17] Mukai AO, Krebs VL, Bertoli CJ, et al. TNF-alpha and IL-6 in the diagnosis of bacterial and aseptic meningitis in children [J]. Pediatr Neurol, 2006, 34(1): 25-29.
- [18] Zhang Y, Jiang Y, Lu D. Diosmetin suppresses neuronal apoptosis and inflammation by modulating the phosphoinositide 3-Kinase (PI3K)/AKT/Nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) signaling pathway in a rat model of pneumococcal meningitis [J]. Med Sci Monit, 2019, 25(1): 2238-2245.
- [19] Fan H, Tang HB, Chen Z, et al. Inhibiting HMGB1-RAGE axis prevents pro-inflammatory macrophages/microglia polarization and affords neuroprotection after spinal cord injury [J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1): 295-312.
- 【收稿日期】 2023-05-28 【修回日期】 2023-08-13
- 
- (上接 1121 页)
- [10] Lagesen K, Hallin P, R dland EA, et al. RNAmmer: consistent and rapid annotation of ribosomal RNA genes [J]. Nucleic Acids Res, 2007, 35(9): 3100-3108.
- [11] Lowe TM, Eddy SR. tRNAscan-SE: a program for improved detection of transfer RNA genes in genomic sequence [J]. Nucleic Acids Res, 1997, 25(5): 955-964.
- [12] Gardner PP, Daub J, Tate JG, et al. Rfam: updates to the RNA families database [J]. Nucleic Acids Res, 2009, 37: D136-D140.
- [13] Kaas RS, Leekitcharoenphon P, Aarestrup FM, et al. Solving the problem of comparing whole bacterial genomes across different sequencing platforms [J]. PLoS One, 2014, 9(8): e104984.
- [14] Zhou Y, Li X, Yan H. Genotypic characteristics and correlation of epidemiology of *Staphylococcus aureus* in healthy pigs, diseased pigs, and environment [J]. Antibiotics, 2020, 9(12): 839.
- [15] Gerard DW. Antibiotic resistance in the environment: a link to the clinic? [J]. Curr Opin Microbiol, 2010, 13(5): 589-594.
- [16] Pennone V, Prieto M, Alvarez-Ord ez A, et al. Antimicrobial resistance genes analysis of publicly available *Staphylococcus aureus* genomes [J]. Antibiotics, 2022, 11(11): 1632.
- [17] Wang J, Ben W, Yang M, et al. Dissemination of veterinary antibiotics and corresponding resistance genes from a concentrated swine feedlot along the waste treatment paths [J]. Environ Int, 2016, 92: 317-323.
- [18] 沈聪, 张俊华, 刘吉利, 等. 宁夏养鸡场粪污和周边土壤中抗生素及抗生素抗性基因分布特征 [J]. 环境科学, 2022, 43(8): 4166-4178.
- [19] Michal B, Benedykt W, Grzegorz D. Exfoliative toxins of *Staphylococcus aureus* [J]. Toxins, 2010, 2(5): 1148-1165.
- [20] Yamasaki O, Yamaguchi T, Sugai M, et al. Clinical manifestations of staphylococcal scalded-skin syndrome depend on serotypes of exfoliative toxins [J]. J Clin Microbiol, 2005, 43(4): 1890-1893.
- [21] Howden BP, Giulieri SG, Wong FT, et al. *Staphylococcus aureus* host interactions and adaptation [J]. Nat Rev Microbiol, 2023, 21(6): 380-395.
- [22] Maneesha KS, Raja B, Lalitha B. An update on recent developments in the prevention and treatment of *Staphylococcus aureus* biofilms [J]. Int J Med Microbiol, 2018, 309(1): 1-12.
- 【收稿日期】 2023-05-30 【修回日期】 2023-08-11