

DOI:10.13350/j.cjpb.240809

• 论著 •

# 病毒性脑炎患者血清 MCP-1、MIF 与脑电图特征的相关性研究

徐楠,董正斌\*

(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** 了解病毒性脑炎患者血清单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、巨噬细胞移动抑制因子(MIF)与脑电图特征的相关性。**方法** 选取2020年1月-2023年6月本院收治的病毒性脑炎患者80例为患病组,另选同期进行体检的健康志愿者80例为对照组,收集分析一般临床资料,ELISA检测血清MCP-1、MIF水平, Pearson法分析患者血清MCP-1、MIF与脑电图特征参数的相关性,多因素 Logistic 回归分析病毒性脑炎发生的影响因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清MCP-1、MIF对病毒性脑炎发生的诊断价值。**结果** 患病组与对照组的年龄、性别、体质量指数、吸烟史、饮酒史以及是否患高血压、高血脂之间差异无统计学意义( $P>0.05$ );与对照组相比,患病组的血清TNF- $\alpha$  [(10.25 $\pm$ 1.36) $\mu$ g/L vs. (3.58 $\pm$ 0.38) $\mu$ g/L], IL-6 [(101.05 $\pm$ 11.35)ng/L vs. (39.52 $\pm$ 4.32)ng/L], MCP-1 [(84.65 $\pm$ 8.58)pg/mL vs. (76.61 $\pm$ 7.95)pg/mL], MIF水平 [(5.03 $\pm$ 0.59)ng/mL vs. (4.45 $\pm$ 0.48)ng/mL]以及 $\alpha$ 波指数 [(26.51 $\pm$ 2.72) vs. (25.31 $\pm$ 2.65)],  $\beta$ 波指数 [(15.62 $\pm$ 1.84) vs. (11.20 $\pm$ 1.35)],  $\delta$ 波指数 [(15.82 $\pm$ 1.62) vs. (13.25 $\pm$ 1.51)],  $\theta$ 波指数 [(25.62 $\pm$ 2.67) vs. (22.43 $\pm$ 2.35)]均显著升高( $P<0.05$ );血清MCP-1、MIF水平与脑电波特征参数均呈正相关( $P<0.05$ );血清MCP-1、MIF、TNF- $\alpha$ 水平均为影响病毒性脑炎发生的影响因素( $P<0.05$ );血清MCP-1、MIF以及两者联合诊断的AUC分别为0.790、0.782、0.861,联合诊断显著优于MCP-1( $Z=2.758, P=0.006$ )、MIF( $Z=2.819, P=0.005$ )单独诊断。**结论** 在病毒性脑炎患者中,血清MCP-1、MIF水平升高,与脑电图特征呈正相关,且对病毒性脑炎发生具有一定辅助诊断价值。

**【关键词】** 病毒性脑炎;单核细胞趋化蛋白-1;巨噬细胞移动抑制因子;脑电图特征

**【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5234(2024)08-0913-04

[Journal of Pathogen Biology. 2024 Aug.;19(8):913-916,922.]

## Study on the correlation between serum MCP-1, MIF with EEG characteristics in patients with viral encephalitis

XU Nan, DONG Zhengbin (The forth Department of Neurology, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang, Liaoning, 110020, China)\*

**【Abstract】 Objective** To analyze the correlation between serum monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), macrophage migration inhibitory factor (MIF) with electroencephalogram (EEG) characteristics in patients with viral encephalitis. **Methods** Eighty patients with viral encephalitis admitted to our hospital from January 2020 to June 2023 were regarded as the disease group, and another 80 healthy volunteers who underwent physical examinations were regarded as the control group. General clinical data were collected and analyzed. ELISA was applied to detect levels of serum MCP-1 and MIF. Pearson method was applied to analyze the correlation between serum MCP-1, MIF with EEG characteristic parameters in patients. Multivariate logistic regression was applied to analyze the influencing factors of viral encephalitis. Receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to analyze the diagnostic value of serum MCP-1 and MIF for the occurrence of viral encephalitis. **Results** There was no obvious statistical difference in the age, gender, body mass index, smoking history, alcohol consumption history, and the presences of hypertension and hyperlipidemia between the disease group and the control group ( $P>0.05$ ). Compared with the control group, the levels of serum TNF- $\alpha$  [(10.25 $\pm$ 1.36)  $\mu$ g/L vs. (3.58 $\pm$ 0.38)  $\mu$ g/L], IL-6 [(101.05 $\pm$ 11.35) ng/L vs. (39.52 $\pm$ 4.32) ng/L], MCP-1 [(84.65 $\pm$ 8.58) pg/mL vs. (76.61 $\pm$ 7.95) pg/mL], MIF [(5.03 $\pm$ 0.59) ng/mL vs. (4.45 $\pm$ 0.48) ng/mL], and the  $\alpha$  wave index [(26.51 $\pm$ 2.72) vs. (25.31 $\pm$ 2.65)],  $\beta$  wave index [(15.62 $\pm$ 1.84) vs. (11.20 $\pm$ 1.35)],  $\delta$  wave index [(15.82 $\pm$ 1.62) vs. (13.25 $\pm$ 1.51)],  $\theta$  wave index [(25.62 $\pm$ 2.67) vs. (22.43 $\pm$ 2.35)] in disease group were obviously higher ( $P<0.05$ ). The levels of serum MCP-1 and MIF were positively correlated with the EEG characteristic

\* **【通讯作者】** 董正斌, E-mail: dzb581880@126.com

**【作者简介】** 徐楠(1983-),女,辽宁本溪人,本科,护师,从事神经内科癫痫、痴呆方面研究工作。E-mail: xn1269626642@163.com

parameters ( $P < 0.05$ ). The levels of serum MCP-1, MIF, and TNF- $\alpha$  were all influencing factors for the occurrence of viral encephalitis ( $P < 0.05$ ). The AUC of serum MCP-1, MIF, and their combined diagnosis was 0.790, 0.782, and 0.861, respectively. The combined diagnosis was obviously better than the individual diagnosis of MCP-1 ( $Z = 2.758, P = 0.006$ ) and MIF ( $Z = 2.819, P = 0.005$ ). **Conclusion** In patients with viral encephalitis, the levels of serum MCP-1 and MIF increase, which are positively correlated with EEG characteristics and have certain auxiliary diagnostic value for the occurrence of viral encephalitis.

**【Keywords】** viral encephalitis; monocyte chemotactic protein-1; macrophage migration inhibitory factor; electroencephalogram characteristics

脑炎是导致全球高发病率和高死亡率的重要的神经性疾病之一,导致神经系统发生改变,可影响所有年龄段的人,在儿童和老年人中经常出现,通常由病原体感染(主要是病毒感染)或自身免疫反应引起<sup>[1]</sup>。病毒性脑炎是脑实质的病理性炎症,由广泛的亲神经 RNA 和 DNA 病毒感染引发<sup>[2]</sup>。病毒性脑炎的临床表现多变,并受炎症程度、病毒传播范围和特定脑区的影响,其特征是急性发热、头痛、意识水平改变、癫痫发作和神经功能缺损,且幸存者经常遭受严重的神经和心理后遗症<sup>[3-4]</sup>。因此寻找早期诊断相关的生物标志物迫在眉睫。

单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)是一种调节神经炎症的重要趋化因子。研究表明,MCP-1的释放既受具有促炎因子控制,也受具有抗炎特性的因子控制<sup>[5]</sup>。MCP-1及其受体 C-C 趋化因子受体 2 型(CCR2)主要在小鼠和人脑的小胶质细胞中被检测到。MCP-1/CCR2 信号与几种神经炎症性疾病有关,如阿尔茨海默病,多发性硬化症和缺血性脑损伤<sup>[6]</sup>。巨噬细胞移动抑制因子(MIF)几乎在每种免疫细胞类型都有表达,并在大多数实体和血源性恶性肿瘤中过表达<sup>[7]</sup>。MIF 是一种炎症介质,由于其对中枢神经系统的多种影响,如参与神经系统发育、神经内分泌功能和调节神经炎症。MIF 是社区获得性细菌性脑膜炎患者预后的遗传标志,且高表达 MIF 等位基因与疾病严重程度和死亡相关<sup>[8]</sup>。本研究通过检测病毒性脑炎患者 MCP-1、MIF 水平,并通过分析两者与脑电图特征的相关性,进一步研究两者对病毒性脑炎的影响,以期为临床提供参考依据。

## 对象与方法

### 1 研究对象

选取 2020 年 1 月-2023 年 6 月本院收治的病毒性脑炎患者 80 例为患病组,纳入标准:①符合相关诊断标准<sup>[9]</sup>;②经影像学及脑电图检查确诊,脑脊液及血清抗体滴度升高;③首次发病确诊。排除标准:①合并其他原因导致的脑部疾病;②合并肿瘤疾病;③心、肝、肾功能障碍;④免疫系统疾病;⑤严重感染;⑥服从性低、中途放弃。另选同期进行体检的健康志愿者 80 例为

对照组,该研究经医学伦理委员会批准,所有研究对象及家属均知情同意。

### 2 仪器与试剂

酶标仪:上海然哲仪器设备有限公司;酶标板:上海希言科学仪器有限公司;肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白介素-6(IL-6)ELISA 检测试剂盒:武汉福来德生物科技有限公司;MCP-1、MIF ELISA 检测试剂盒:上海邦景实业有限公司。

### 3 方法

**3.1 一般资料收集** 收集所有研究对象年龄、性别、体质量指数、是否患高血压、高血脂以及吸烟史、饮酒史,采用 ELISA 检测试剂盒检测血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 表达水平。

**3.2 ELISA 检测 MCP-1、MIF 水平** 于患者入组次日清晨,进行空腹采血 5 mL,体检志愿者于体检当天进行采血,采血 5 mL,离心后,收集上清液,立即送检,采用 MCP-1、MIF ELISA 检测试剂盒检测血清 MCP-1、MIF 水平。

**3.3 脑电波特征检测** 采用长程视频脑电图仪测量脑电图信号,计算  $\alpha$ (频域:8.0~12.8 Hz)、 $\beta$ (频域:13.0~30.0 Hz)、 $\delta$ (频域:0.5~3.8 Hz)、 $\theta$ (频域:4.0~7.8 Hz)4 个波段的脑电相对功率<sup>[10]</sup>。

### 4 统计分析

采用 SPSS 25.00 进行数据统计分析,计数资料以例(%)表示,采用  $\chi^2$  检验,计量资料进行正态分布检验,以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用  $t$  检验, Pearson 法分析患者血清 MCP-1、MIF 与脑电图特征的相关性,多因素 Logistic 回归分析病毒性脑炎发生的影响因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 MCP-1、MIF 对病毒性脑炎发生的诊断价值。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 结果

### 1 一般资料分析

与对照组相比,患病组血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平显著升高( $P < 0.05$ ),但患病组与对照组的年龄、性别、体质量指数、吸烟史、饮酒史以及是否患高血压、高血脂之间无显著统计学差异( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 一般资料分析( $\bar{x}\pm s$ )  
Table 1 General Data Analysis ( $\bar{x}\pm s$ )

| 指标<br>Index                | 例数<br>Cases | 患病组<br>Disease group<br>(n=80) | 对照组<br>Control group<br>(n=80) | $t/\chi^2$ | P     |
|----------------------------|-------------|--------------------------------|--------------------------------|------------|-------|
| 年龄(岁)                      |             | 63.25±6.52                     | 63.58±6.71                     | 0.315      | 0.753 |
| 体质量指数(kg/m <sup>2</sup> )  |             | 23.58±2.46                     | 23.10±2.39                     | 1.252      | 0.213 |
| 性别                         | 男           | 42(51.85)                      | 39(48.15)                      | 0.225      | 0.635 |
|                            | 女           | 38(48.10)                      | 41(51.90)                      |            |       |
| 高血压                        | 是           | 48(55.81)                      | 38(44.19)                      | 2.514      | 0.113 |
|                            | 否           | 32(43.24)                      | 42(56.76)                      |            |       |
| 高血脂                        | 是           | 45(56.96)                      | 34(43.04)                      | 3.025      | 0.082 |
|                            | 否           | 35(43.21)                      | 46(56.79)                      |            |       |
| 吸烟史                        | 是           | 46(54.76)                      | 38(45.24)                      | 1.604      | 0.205 |
|                            | 否           | 34(44.74)                      | 42(55.26)                      |            |       |
| 饮酒史                        | 是           | 51(55.43)                      | 41(44.57)                      | 2.558      | 0.110 |
|                            | 否           | 29(42.65)                      | 39(57.35)                      |            |       |
| TNF- $\alpha$ ( $\mu$ g/L) |             | 10.25±1.36                     | 3.58±0.38                      | 42.248     | 0.000 |
| IL-6(ng/L)                 |             | 101.05±11.35                   | 39.52±4.32                     | 45.317     | 0.000 |

2 患病组与对照组血清 MCP-1、MIF 水平比较

患病组 MCP-1、MIF 水平分别为(84.65±8.58) pg/mL、(5.03±0.59) ng/mL,对照组分别为(76.61±7.95) pg/mL、(4.45±0.48) ng/mL,与对照组相比,患病组的血清 MCP-1、MIF 水平均显著升高( $t=6.148$ 、 $6.821$ ,均  $P<0.05$ )。

3 患病组与对照组脑电图特征参数的比较

患病组的  $\alpha$  波指数、 $\beta$  波指数、 $\delta$  波指数、 $\theta$  波指数分别为(26.51±2.72)、(15.62±1.84)、(15.82±1.62)、(25.62±2.67),对照组分别为(25.31±2.65)、(11.20±1.35)、(13.25±1.51)、(22.43±2.35),与对照组相比,患病组的  $\alpha$  波指数、 $\beta$  波指数、 $\delta$  波指数、 $\theta$  波指数均显著升高( $t=2.826$ 、 $17.323$ 、 $10.380$ 、 $8.022$ ,均  $P<0.05$ )。

4 血清 MCP-1、MIF 与脑电波特征参数的相关性

采用 Pearson 法分析血清 MCP-1、MIF 与脑电波特征参数的相关性,结果显示,MCP-1、MIF 与脑电波特征参数均呈正相关( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 血清 MCP-1、MIF 与脑电波特征参数的相关性  
Table 2 Correlation between serum MCP-1, MIF and EEG characteristic parameters

| 指标<br>Index | MCP-1 |         | MIF   |         |
|-------------|-------|---------|-------|---------|
|             | $r$   | $P$     | $r$   | $P$     |
| $\alpha$ 波  | 0.403 | $<0.05$ | 0.406 | $<0.05$ |
| $\beta$ 波   | 0.412 | $<0.05$ | 0.421 | $<0.05$ |
| $\delta$ 波  | 0.422 | $<0.05$ | 0.435 | $<0.05$ |
| $\theta$ 波  | 0.420 | $<0.05$ | 0.438 | $<0.05$ |

5 多因素 Logistic 回归分析病毒性脑炎发生的影响因素

以患者是否发生病毒性脑炎为因变量(否=0,是=1),以患者血清 MCP-1、MIF、TNF- $\alpha$ (均为实测值)

为自变量,多因素 Logistic 回归分析结果显示,MCP-1、MIF、TNF- $\alpha$  均为病毒性脑炎发生的影响因素( $P<0.05$ )。见表 3。

表 3 多因素 Logistic 回归分析病毒性脑炎发生的影响因素  
Table 3 Multivariate logistic regression analysis of influencing factors on the occurrence of viral encephalitis

| 指标<br>Index   | $\beta$ | SE    | wald  | P     | OR    | 95%CI       |
|---------------|---------|-------|-------|-------|-------|-------------|
| MCP-1         | 0.449   | 0.206 | 4.754 | 0.029 | 1.567 | 1.046—2.346 |
| MIF           | 0.394   | 0.158 | 6.221 | 0.013 | 1.483 | 1.088—2.021 |
| TNF- $\alpha$ | 0.460   | 0.176 | 6.830 | 0.009 | 1.584 | 1.122—2.237 |

6 血清 MCP-1、MIF 对病毒性脑炎发生的诊断价值

以患者是否发生病毒性脑炎为因变量(否=0,是=1),以患者血清 MCP-1、MIF(均为实测值)为自变量,绘制 ROC 曲线,结果显示,MCP-1、MIF 以及两者联合诊断的 AUC 分别为 0.790、0.782、0.861,联合诊断显著优于 MCP-1( $Z=2.758$ , $P=0.006$ )、MIF( $Z=2.819$ , $P=0.005$ )单独诊断。见表 4,图 1。

表 4 血清 MCP-1、MIF 对病毒性脑炎发生的诊断价值  
Table 4 Diagnostic value of serum MCP-1 and MIF in the occurrence of viral encephalitis

| 指标<br>Index | AUC   | 灵敏度<br>Sensitivity<br>(%) | 特异度<br>Specificity<br>(%) | 截断值<br>Truncation<br>value | 约登指数<br>Yoden<br>index | 95%CI       |
|-------------|-------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|------------------------|-------------|
| MCP-1       | 0.790 | 65.00                     | 86.25                     | 82.98 pg/mL                | 0.513                  | 0.719—0.850 |
| MIF         | 0.782 | 60.00                     | 86.25                     | 4.91 ng/mL                 | 0.463                  | 0.710—0.843 |
| 联合          | 0.861 | 75.00                     | 85.00                     | —                          | 0.600                  | 0.798—0.911 |

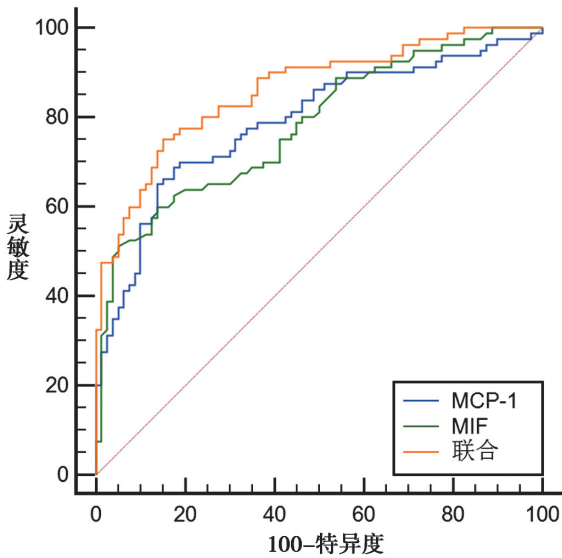


图 1 血清 MCP-1、MIF 诊断病毒性脑炎发生的 ROC 曲线  
Fig. 1 ROC curve of serum MCP-1 and MIF in diagnosing the occurrence of viral encephalitis

讨 论

脑炎是指由感染或自身免疫引起的脑实质炎症并导致神经功能障碍。病毒感染是脑炎的常见原因,在

病毒性脑炎期间,由感染直接引起或由炎症反应间接引起的非再生性神经元组织损伤可导致长期神经残疾<sup>[11]</sup>。在感染多种神经性病毒后,病毒性脑炎可引起脑膜和脑实质的急性颅内炎症损伤。最常见的病毒性脑炎病原体是疱疹病毒 1 和 2、非脊髓灰质炎肠道病毒、虫媒病毒以及其他相关病原体包括季节性流感、巨细胞病毒、爱泼斯坦-巴尔病毒和人类疱疹病毒<sup>[12-13]</sup>。病毒性脑炎可分为原发性和继发性两种,原发性脑炎需要病原体直接感染大脑,影响该组织的一个或多个区域,典型潜伏期约为 6 d,在此期间前驱症状可能表现为轻度发烧、喉咙痛、咳嗽、恶心、呕吐、肌痛和疲劳<sup>[14]</sup>。当病原体从最初的感染部位(如肺部、肾脏)扩散到中枢神经系统时,就会发生继发性脑炎<sup>[1]</sup>。在病毒性脑炎的病例中,病毒感染和免疫反应介导的基因表达变化共同导致中枢神经系统生理发生多重变化,最终影响短期和长期行为。持续的免疫反应(甚至在病原体清除后)会在幸存者中引起长期的精神病学、神经认知和变性问题,如记忆障碍、认知障碍、运动障碍以及情绪和性格的改变<sup>[15]</sup>。最近,由于抗病毒药物使用的增加和现代重症监护设备的使用,病毒性脑炎的死亡率已降至 5%~20%。在发展中国家,大约 50%~60%的病毒性脑炎存活患者的长期预后不良,给患者家庭和社会带来巨大的压力和沉重的经济负担。因此,确定病毒性脑炎患者预后因素的研究可以及时干预,以改善患者预后和生活质量<sup>[16]</sup>。脑电图和影像学检查缺乏特异性,诊断主要依赖于脑脊液或血清抗体的阳性结果,但病毒性脑炎病原体的检出率较低,因此寻找准确高效的血清生物标志物也十分重要。

MCP-1 是一种趋化因子,属于细胞因子的 CC 亚家族,可在多种细胞中表达,包括内皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞、T 细胞和肿瘤细胞等。MCP-1 是调节单核细胞/巨噬细胞生物活性的关键趋化因子,其可以趋化和招募各种炎症细胞到受损部位,刺激 IL-1、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的释放<sup>[17]</sup>。MCP-1 与其受体结合后是一种强效的趋化诱导剂,诱导淋巴细胞和自然杀伤细胞的归巢、迁移、活化、分化和发育,促进单核细胞和巨噬细胞的浸润,促进炎症发生,刺激血管生成以及产生纤维化效应<sup>[6]</sup>。MCP-1 还是渗入中枢神经系统的重要调节因子,脑脊液和血浆中 MCP-1 水平的升高与老年人认知能力下降相关的功能和大脑结构变化有关<sup>[18]</sup>。MCP-1/CCR2 信号轴与许多炎症和神经退行性疾病有关,如动脉粥样硬化、多发性硬化、哮喘、神经性疼痛、糖尿病肾病和癌症。最近,也有报道称 MCP-1 和 CCR2 与老年人的记忆力下降密切相关。MCP-1 水平升高还与阿尔茨海默病的发病机制有关<sup>[19]</sup>。有研究表明,MCP-1 在带状疱疹患者血清中表达增

加<sup>[20]</sup>。本研究结果显示,病毒性脑炎患者的血清 MCP-1 水平升高,为病毒性脑炎发生的影响因素,与脑电波特征的相关参数呈正相关,且 MCP-1 诊断病毒性脑炎发生的 AUC 为 0.790。表明 MCP-1 在病毒性脑炎患者中表达水平增加,可能与患者生理病理过程密切相关,对患者发生病毒性脑炎具有一定辅助诊断价值。推测在患者发生病毒性脑炎后,刺激多细胞分泌产生 MCP-1,MCP-1 与其受体结合进一步诱导免疫细胞分化,促进炎症恶化,影响患者中枢神经系统损伤,导致脑电波紊乱。

MIF 是一种高度保守的多效性细胞因子,不仅促进巨噬细胞和 T 细胞的活化,而且 MIF 是一种促炎细胞因子,由血细胞源和非血细胞源产生<sup>[21]</sup>,在促进炎症反应中发挥重要作用,包括对免疫细胞的化学吸引作用、促炎细胞因子和应激分子的产生、拮抗糖皮质激素的免疫抑制作用。MIF 有助于许多免疫和自身炎症疾病的发病,包括脓毒症、心血管疾病、风湿性关节炎、神经炎症等<sup>[22]</sup>。在白细胞招募引发神经炎症的情况下,MIF 是一种重要的趋化因子,与神经胶质细胞活化和慢性炎症以及血脑屏障损伤相关。在西尼罗病毒感染患者血清中发现 MIF 浓度升高可能会引发神经炎症和血脑屏障损伤<sup>[23]</sup>。在远端大脑中动脉闭塞后,由外周手术诱导的 MIF 负载髓系细胞会附着在脑 EC 上,并加剧血脑屏障的破坏<sup>[24]</sup>。本研究结果显示,病毒性脑炎患者的血清 MIF 水平升高,为病毒性脑炎发生的影响因素,与脑电波特征相关参数呈正相关,MIF 诊断病毒性脑炎发生的 AUC 为 0.783。表明 MIF 在病毒性脑炎患者中表达水平增加,可能与患者生理病理过程密切相关,对患者发生病毒性脑炎具有一定辅助诊断价值,推测 MIF 作为促炎因子,表达增加刺激炎症因子分泌,炎症反应进一步加剧,且 MIF 表达水平增加可能会引发神经炎症和血脑屏障损伤,导致脑电波紊乱,病情恶化。此外,MCP-1、MIF 单独诊断病毒性脑炎发生的 AUC 及灵敏度低于联合诊断,表明联合诊断价值显著优于 MCP-1、MIF 单独诊断,具有更高的辅助诊断价值。

综上,在病毒性脑炎患者中,血清 MCP-1、MIF 水平升高,与脑电图特征呈正相关,且对病毒性脑炎发生具有一定辅助诊断价值。但有关两者在病毒性脑炎中的具体调控机制尚不清晰,需进一步深入研究。

#### 【参考文献】

- [1] Gern OL, Mulenge F, Pavlou A, et al. Toll-like receptors in viral encephalitis[J]. Viruses, 2021, 13(10):2065-2097.
- [2] Xu XQ, Xu T, Ji W, et al. Herpes simplex virus 1-induced ferroptosis contributes to viral encephalitis[J]. mBio, 2023, 14(1):e0237022.

(下转 922 页)

- [8] Cao J, Jiang LB, Miller LH. Decoding infection and transmission: Deciphering the mystery of infectious diseases from data-based research[J]. *Decod Infect Transm*, 2023, 1:100001.
- [9] Kurane T, Matsunaga T, Ida T, et al. GRIM-19 is a target of mycobacterial  $Zn^{2+}$  metalloprotease 1 and indispensable for NLRP3 inflammasome activation [J]. *Faseb J*, 2022, 36(1): e22096.
- [10] 罗鹏征, 马锐, 王佩, 等. 结核分枝杆菌 Rv1511 基因编码蛋白的生物信息学分析与制备[J]. *中国病原生物学杂志*, 2023, 18(5): 536-541, 546.
- [11] huszar S, Chibale K, Singh V. The quest for the holy grail: new antitubercular chemical entities, targets and strategies [J]. *Drug Discov Today*, 2020, 25(4): 772-780.
- [12] Refai A, Gritli S, Barbouche MR, et al. *Mycobacterium tuberculosis* virulent factor ESAT-6 drives macrophage differentiation toward the pro-inflammatory M1 phenotype and subsequently switches it to the anti-inflammatory M2 phenotype [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2018, 8:327.
- [13] Singh P, Katoch VM, Mohanty KK, et al. Analysis of expression profile of mce operon genes (mce1, mce2, mce3 operon) in different *Mycobacterium tuberculosis* isolates at different growth phases [J]. *Indian J Med Res*, 2016, 143(4): 487-494.
- [14] Fenn K, Wong CT, Darbari VC. *Mycobacterium tuberculosis* uses mce proteins to interfere with host cell signaling [J]. *Front Mol Biosci*, 2019, 6:149.
- [15] Klepp LI, Sabio YGJ, Fabianabigi. Mycobacterial MCE proteins as transporters that control lipid homeostasis of the cell wall [J]. *Tuberculosis (Edinb)*, 2022, 132:102162.
- 【收稿日期】 2024-02-02 【修回日期】 2024-04-25
- 
- (上接 916 页)
- [3] Yang Q, Wei B. Risk factors of epilepsy secondary to viral encephalitis: A Meta-analysis [J]. *J Neuroimmunol*, 2023, 378: 578089.
- [4] Bohmwald K, Andrade CA, Galvez NMS, et al. The causes and long-term consequences of viral encephalitis [J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15:755875.
- [5] Liu Y, Xu K, Xiang Y, et al. Role of MCP-1 as an inflammatory biomarker in nephropathy [J]. *Front Immunol*, 2024, 14: 1303076.
- [6] Zhang K, Luo J. Role of MCP-1 and CCR2 in alcohol neurotoxicity [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 139:360-366.
- [7] Noe JT, Mitchell RA. MIF-dependent control of tumor immunity [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:609948.
- [8] Kloek AT, Seron MV, Schmand B, et al. Individual responsiveness of macrophage migration inhibitory factor predicts long-term cognitive impairment after bacterial meningitis [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2021, 9(1): 4-13.
- [9] 贾建平, 陈生弟. 神经病学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013, 237
- [10] 张彩蝶, 刘素静, 张振华. 奥卡西平对病毒性脑炎继发癫痫患儿脑电图特征及炎性因子水平的影响[J]. *四川生理科学杂志*, 2021, 43(3): 423-425.
- [11] Cardani-Boulton A, Boylan BT, Stetsenko V, et al. B cells going viral in the CNS: Dynamics, complexities, and functions of B cells responding to viral encephalitis [J]. *Immunol Rev*, 2022, 311(1): 75-89.
- [12] Costa BKD, Sato DK. Viral encephalitis: a practical review on diagnostic approach and treatment [J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2020, 96 (Suppl 1): 12-19.
- [13] Kiyani M, Liu B, Charalambous LT, et al. The longitudinal health economic impact of viral encephalitis in the United States [J]. *J Med Microbiol*, 2020, 69(2): 270-279.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Feng G, Zhou L, Li F, et al. Predictors of outcome in clinically diagnosed viral encephalitis patients: A 5-year prospective study [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:2832418.
- [17] He S, Yao L, Li J. Role of MCP-1/CCR2 axis in renal fibrosis: Mechanisms and therapeutic targeting [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(42): e35613.
- [18] Sanchez-Sanchez JL, Giudici KV, Guyonnet S, et al. Plasma MCP-1 and changes on cognitive function in community-dwelling older adults [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2022, 14(1): 5-17.
- [19] Gu H, Xu Y, Du N, et al. Pb Induces MCP-1 in the Choroid Plexus [J]. *Biology (Basel)*, 2022, 11(2): 308-318.
- [20] Pokorna FP, Palus M, Salat J, et al. Changes in cytokine and chemokine profiles in mouse serum and brain, and in human neural cells, upon tick-borne encephalitis virus infection [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 205-218.
- [21] Vazquez A, Gonzalez MI, Reyes JL. Targeting macrophage migration inhibitory factor (MIF): a promising therapy for inflammatory ocular diseases [J]. *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 2023, 13(1): 37-41.
- [22] Kong YZ, Chen Q, Lan HY. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) as a stress molecule in renal inflammation [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9): 4908-4922.
- [23] Constant O, Barthelemy J, Nagy A, et al. West Nile virus neuroinfection in humans: peripheral biomarkers of neuroinflammation and neuronal damage [J]. *Viruses*, 2022, 14 (4): 756-776.
- [24] Li Y, Zou C, Chen C, et al. Myeloid-derived MIF drives RIPK1-mediated cerebromicrovascular endothelial cell death to exacerbate ischemic brain injury [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120(5): e2219091120.
- 【收稿日期】 2024-03-28 【修回日期】 2024-06-14