

DOI:10.13350/j.cjpb.240810

• 论著 •

结核分枝杆菌免疫逃逸相关蛋白 Mce2D 的生物信息学分析*

代禹美, 杜文雅, 乐林芝, 马涛, 王国富, 吴利先**

(大理大学基础医学院微生物与免疫教研室, 云南大理 671000)

【摘要】 目的 应用生物信息学方法分析预测结核分枝杆菌 Rv0592 基因编码蛋白 Mce2D 的结构和功能。 **方法** 从 NCBI 网站查询 Rv0592 基因及其编码蛋白的基本信息, 通过 Uniprot 数据库获取 Mce2D 蛋白的氨基酸序列。运用 ORF Finder、Protpatam、SOPMA、SWISS-MODEL、ProtScale、Signal IP 4.1 Server、TMHMM、ProtComp、SYFPEITHI、IEDB 等生物信息学软件分别对 Mce2D 蛋白的开放阅读框架、理化性质、二级结构、三级结构、亲疏水性、信号肽、跨膜区、亚细胞定位、T 细胞表位和 B 细胞表位等生物特征进行预测。 **结果** Rv0592 基因全长 1 527 bp, 共有 8 个开放阅读框架, 编码蛋白的氨基酸数为 508 个。Mce2D 蛋白的等电点为 5.06, 总平均亲水性为 -0.109, 为亲水蛋白。蛋白的二级结构中无规卷曲占 42.52%、 α -螺旋占 41.54%, 含有多个 T 细胞表位和 B 细胞表位。该蛋白有一个信号肽、跨膜螺旋数为一、亚细胞定位于细胞膜。 **结论** 生物信息学预测 Mce2D 蛋白为含多个的 B 细胞和 T 细胞表位, 可作为结核病诊断和治疗的有效靶点。

【关键词】 结核分枝杆菌; 结核免疫逃逸; Rv0592; Mce2D 蛋白; 生物信息学分析

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2024)08-0917-06

[Journal of Pathogen Biology. 2024 Aug.; 19(8):917-922.]

Bioinformatics analysis of immune escape related protein Mce2D in *Mycobacterium tuberculosis*

DAI Yumei, DU Wenya, YUE Linzhi, MA Tao, WANG Guofu, WU Lixian (Department of Microbiology and Immunology, Dali 671000, Yunnan, China)

【Abstract】 Objective To apply bioinformatics methods to analyze and predict the structure and function of the protein Mce2D encoded by *Mycobacterium tuberculosis* Rv0592 gene. **Methods** The basic information of the Rv0592 gene and its encoded protein was queried from the NCBI website, and the amino acid sequence of the Mce2D protein was obtained through the Uniprot database. Bioinformatics software such as ORF Finder, Protpatam, SOPMA, SWISS-MODEL, ProtScale, Signal IP 4.1 Server, TMHMM, ProtComp, SYFPEITHI, and IEDB were used to analyze the open reading frame, physicochemical properties, secondary structure, tertiary structure, hydrophilicity and hydrophilicity of Mce2D protein, respectively. structure, tertiary structure, hydrophilicity, signal peptide, transmembrane region, subcellular localization, T-cell epitope and B-cell epitope, and other biological features were predicted. **Results** The Rv0592 gene was 1 527 bp in length, with 8 open reading frames and 508 amino acids in the encoded protein. The isoelectric point of the Mce2D protein was 5.06, and the total average hydrophilicity was -0.109, making it a hydrophilic protein. The secondary structure of the protein is 42.52% randomly coiled and 41.54% alpha-helical, and contains multiple T-cell epitopes and B-cell epitopes. The protein has a signal peptide, a transmembrane helix number of one, and subcellular localization to the cell membrane. **Conclusion** Bioinformatics predicts that the Mce2D protein is a multiple-containing B-cell and T-cell epitope that may serve as an effective target for tuberculosis diagnosis and therapy.

【Keywords】 *Mycobacterium tuberculosis*; tuberculosis immune escape; Rv0592; Mce2D protein; bioinformatics analysis

*** 由结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, Mtb) 引起的结核病 (Tuberculosis, TB) 与疟疾和艾滋病/艾滋病一起对人类社会产生了重大的影响^[1]。该疾病仍然是世界上头号传染病杀手之一, 根据《2023 年全球结核病报告》^[2], 2022 年全球结核病发病患者 1 060 万例, 高于 2021 年的 1 030 万例; 死于结核病的患者约为 130 万例, 较 2021 年的约 140 万有了明显的回落。

* **【基金项目】** 国家自然科学基金项目 (No. 81260456); 云南省地方本科高校基础研究重点项目 (No. 202101BA070001-038); 云南省地方本科高校基础研究项目 (No. 202101A0070196)。

** **【通讯作者】** 吴利先, E-mail: w_lixian@163.com

【作者简介】 代禹美 (1998-), 女, 云南昭通人, 在读硕士, 主要从事感染与免疫方面的研究。
E-mail: 14769145023@163.com

随着科学技术的发展,结核病领域新技术、新方法也不断革故鼎新。Mtb 和宿主巨噬细胞细胞的相互作用备受关注。巨噬细胞根据活化状态可分为 M1 和 M2 型,其中前者具有促炎性,而后者具有抗炎特性,其在控制分枝杆菌感染中发挥着关键作用,Mtb 能有效地利用巨噬细胞的异质性和可塑性进行感染和传播^[3]。Mtb 在巨噬细胞中生长旺盛,并进化出许多逃避宿主免疫反应的机制,主要是通过抑制 M1 极化同时促进 M2 极化^[4-5]。哺乳动物细胞进入蛋白(Mammalian cell entry proteins, Mce)作为一种操纵子蛋白,是 Mtb 生长和宿主细胞的初始吞噬和细胞因子反应所必需的。Mce2D 蛋白是感染结核分枝杆菌的 Mce 家族蛋白之一,研究表明该蛋白能阻断巨噬细胞的 M1 极化,使该细胞的杀菌活性和抗原提呈能力降低,削弱了 Th1 细胞介导的免疫反应,导致 Mtb 的免疫逃逸^[6]。本研究采用多种蛋白质分析工具对 Mce2D 蛋白进行生物信息学分析,预测其结构与功能,为进一步了解该蛋白在 Mtb 致病机制中的作用及作为候选疫苗抗原提供理论支持,以期对结核病诊断和治疗提供新靶点。

材料与方法

1 资料获取

从 NCBI 的 Gene 数据库及 UniProt 的知识库获取 Rv0592 基因的核苷酸序列及其编码蛋白的氨基酸序列相关信息。

2 Mce2D 蛋白的生物信息学分析

通过 NCBI 的 Gene 数据库查找该基因的 FASTA 格式序列,点击进入 ORF Finder 在线分析该基因的开放阅读框架;运用 ProtParam tool 分析 Mce2D 蛋白质的氨基酸数量、氨基酸组成、分子式、等电点、半衰期、不稳定系数、消光系数和脂肪指数等理化性质;通过 ProtScale 预测该蛋白的亲疏水性;通过 SOPMA、SWISS-MODEL、NetNGlyc 和 NetPhos 3.1 Server 在线分析软件分别对 Mce2D 蛋白的二级结构、三级结构、糖基化位点和磷酸化位点进行预测分析;运用 Signal IP 4.1 Server、TMHMM 和 ProtComp 等软件分析 Mce2D 蛋白的信号肽、跨膜区和亚细胞定位情况;应用 SYFPEITHI、IEDB 软件及其辅助软件预测该蛋白的 T、B 细胞表位和 CD4⁺ T 细胞的免疫原性进行预测分析;通过 STRING 数据库分析 Mce2D 蛋白的蛋白互作网络,利用 David 在线服务对该互作网络进行 GO 分析,预测该蛋白参与的生物学过程。

结 果

1 Rv0592 基因的开放阅读框架分析

ORF Finder 在线分析显示 Rv0592 基因共有 8 个开放阅读框架且含有 8 段 ORF,其中正负链各有 4 段,最长的 ORF 为 1 527 bp,编码 508 个氨基酸(图 1)。

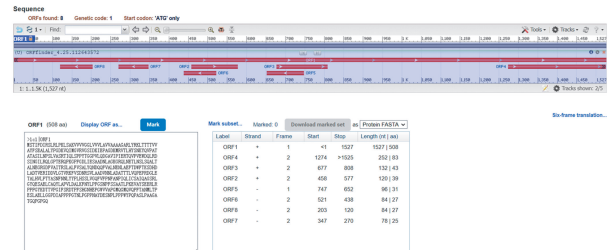


图 1 Rv0592 基因的开放阅读框分析
Fig. 1 Open reading frame analysis of Rv0592 gene

2 Mce2D 蛋白的理化性质和亲疏水性预测

Rv0592(GeneID:887770)基因全长 1 527 bp,在基因组 NC_000962.3 中的位置为 690501-692027。该基因共编码 508 个氨基酸,蛋白质编号为 NP_215105.1,分子质量为 54.54 ku,在 UniProt 中的登录号为 I6WYT7。Mce2D 蛋白的分子式为 C₂₄₅₂H₃₈₃₄N₆₅₄O₇₃₈S₈,共有 7 686 个原子组成,等电点(PI)为 5.06。氨基酸总数为 508 个,其中亮氨酸(Leu)占比最多,有 56 个,占 11.0%,其次为缬氨酸(Val),有 52 个,占 10.2%,其余氨基酸含量均低于 10.0%。该蛋白的消光系数(280 nm)为 47 455;吸光度(蛋白浓度为 1 g/L)为 0.870。负电荷的残基总数(Asp+Glu)为 48 个,正电荷的残基总数(Arg+Lys)为 36 个。ProtScale 预测 Mce2D 蛋白为亲水蛋白,氨基酸残基分布见图 2。在第 165 位氨基酸处有最低得分为-2.367,在第 29 位氨基酸处有最高得分为 3.578。

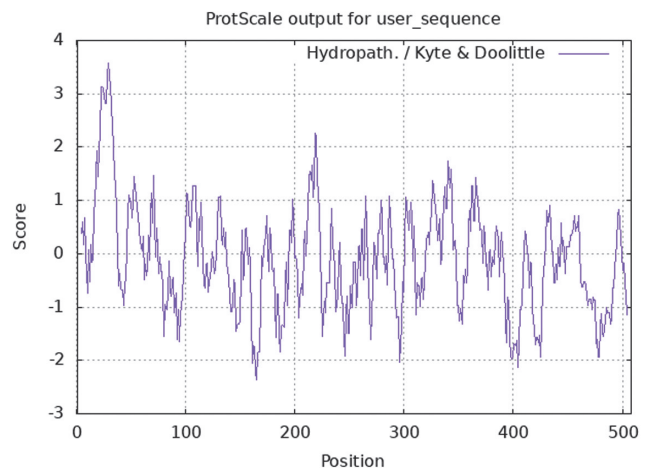


图 2 Mce2D 蛋白亲疏水性预测
Fig. 2 Predicted hydrophobicity of Mce2D protein

3 Mce2D 蛋白的二、三级结构和修饰位点预测

SOPMA 在线分析软件对 Mce2D 蛋白的二级结构进行预测,结果见图 3。该蛋白二级结构包括 α -螺旋(Hh)、 β -折叠(Ee)、 β -转角(Tt)及无规则卷曲(Cc)等结构,其比例分别为 41.54%、10.63%、5.31%、42.52%。运用 SWISS-MODEL 在线建模分析 Mce2D 蛋白的三级结构,结果见图 4。GMQE 评分为 0.81(GMQE 值在 0~1 之间,越接近 1 则建模质量越好),所得模型质量良好。经 NetNGlyc 分析显示该蛋白共有 3 个糖基化位点,分别为第 107、189、272 位氨基酸(图 5)。通过 NetPhos 3.1 Server 在线服务分析显示该蛋白共有 43 个磷酸化位点,其中丝氨酸(Serine)磷酸化位点 21 个(氨基酸位置为 2、9、16、74、119、151、176、194、196、215、247、274、311、322、348、379、395、421、452、481、494),苏氨酸(Threonine)磷酸化位点 16 个(氨基酸位置为 45、47、48、88、139、162、213、245、254、264、289、308、387、408、418、449),酪氨酸(Tyrosine)磷酸化位点 6 个(氨基酸位置为 95、352、394、405、478、489,图 6)。

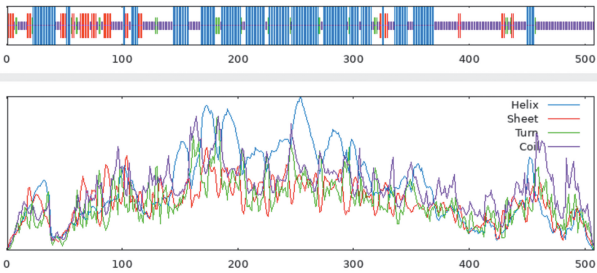


图 3 Mce2D 蛋白二级结构预测
Fig. 3 Prediction of secondary structure of Mce2D protein

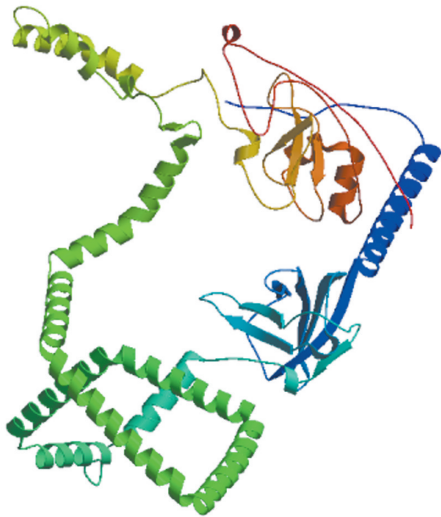


图 4 Mce2D 蛋白的三级结构预测
Fig. 4 Prediction of the tertiary structure of Mce2D protein

4 Mce2D 蛋白的信号肽、跨膜区和亚细胞定位分析

经 Signal IP 4.1 Server 在线分析显示该蛋白有一个信号肽(D 值为 0.45),剪切位点位于第 35-36 号

氨基酸之间,结果见图 7。应用 TMHMM 预测该蛋白跨膜螺旋数为 1,跨膜螺旋位于第 20-40 号氨基酸之间(图 8)。ProtComp 分析显示 Mce2D 蛋白的亚细胞定位在细胞膜的评分为 3.79 分,预测该蛋白为胞膜蛋白。

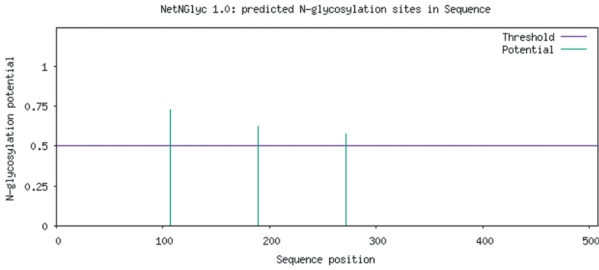


图 5 Mce2D 蛋白糖基化位点分析
Fig. 5 Analysis of glycosylation sites in Mce2D protein

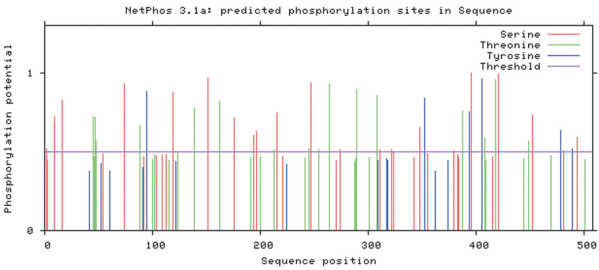


图 6 Mce2D 蛋白磷酸化位点预测
Fig. 6 Prediction of phosphorylation site of Mce2D protein

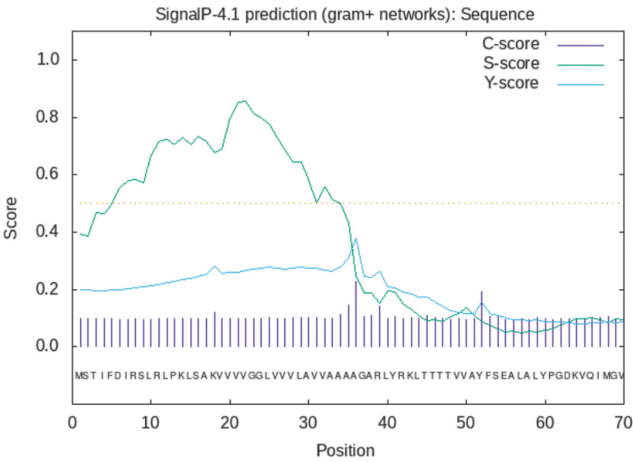


图 7 Mce2D 蛋白的信号肽预测
Fig. 7 Prediction of singal peptide of Mce2D protein

5 Mce2D 蛋白的 T、B 细胞表位和免疫原性预测

IEDB 预测 Mce2D 蛋白有 22 个 B 细胞表位,其中,5-16、38-45、56-62、121-150、160-172、226-236、292-298、315-322、333-505 等氨基酸序列为优势抗原表位。运用 TEDB 辅助工具对 Mce2D 蛋白序列中线性表位、 β -转角、抗原表面可及性、柔韧性、抗原性和亲水性进行预测分析,黄色区域越高,表明该肽段序列特性越强,越容易与抗体结合(图 9)。

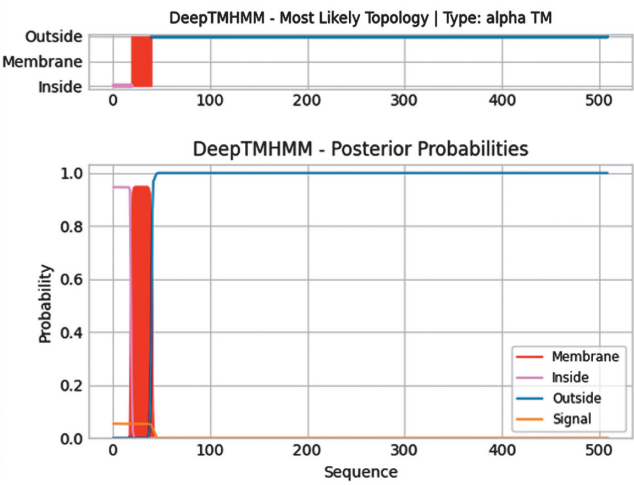


图 8 Mce2D 蛋白的跨膜区预测
Fig. 8 Prediction of transmembrane region of Mce2D protein



A 线性表位预测结果 B β -转角预测结果 C 表面可及性预测结果 D 柔性预测结果 E 抗原性预测结果 F 亲水性预测结果

图 9 Mce2D 蛋白的 B 细胞表位预测

A Bepipred liner epitope prediction 2.0 results B Beta-turn prediction results C Sur-face accessibility results D Flexibility prediction results E Antigenicity results F Hydrophobicity prediction results

Fig. 9 Prediction of B cell epitopes of Mce2D protein

SYFPEITHI 在线预测分析显示,该蛋白具有多个可能的 CTL 抗原表位,其中 MHC 类型为 HLA-A * 02:01 限制性 CTL 表位评分 > 25(25-31)分以上的有 16 个(表 1)。运用 IEDB 分析辅助性 T 细胞抗原表位,结果见表 2。其中 HLA-DRB1 * 0101 > 25 分的有 30 个,HLA-DRB1 * 0301 > 25 分的有 6 个,HLA-DRB1 * 0401 > 25 分的有 19 个,HLA-DRB1 * 0701 > 25 分的有 10 个,HLA-DRB1 * 1101 > 25 分的有 5 个,HLA-DRB1 * 1501 > 25 分的有 6 个。CD4⁺ T 细胞的免疫原性,最大综合得分阈值默认为 50,共返回 11 个可识别性较高的结果,结果见表 3。其中,综合评

分最高的多肽序列为 QGMQVQPFTANMLTP,得分为 48.97 分,而免疫原性评分最高的多肽序列为 VVVLAVVAAAAGARL,得分为 96.70 分。

表 1 SYFPEITHI 软件预测 Mce2D 蛋白的 CTL 抗原表位
Table 1 CTL antigenic epitopes of Mce2D protein predicted by SYFPEITHI software

等级 Rank	起始位点 Starting site	序列 Sequence	评分 Score
1	362	YLAPVLDAL	31
2	187	QLNETLNSL	30
2	215	SLALFVAAL	30
3	14	KLSAKVVVV	28
3	275	VLAADVNNL	28
4	24	GLVVVLAVV	27
4	151	SINGLRQL	27
4	194	SLSQALTAL	27
4	282	NLADATTTL	27
5	448	LTPESLAEL	26
6	11	RLPKLSAKV	25
6	20	VVVGGLVVV	25
6	147	QLRDSINGI	25
6	180	NLAGKGRQL	25
6	257	RIDDLVGTV	25
6	298	GLETALHVL	25

表 2 SYFPEITHI 软件预测 Mce2D 蛋白的 Th 细胞表位信息
Table 2 Th-cell epitopes information of Mce2D protein predicted by SYFPEITHI software

MHC-Ⅱ 类分子亚型 MHC-Ⅱ molecular subtypes	SYFPEITHI 表位数(得分) Number of SYFPEITHI table positions (score)
HLA-DRB1 * 0101	30(25-37)
HLA-DRB1 * 0301	6(25-34)
HLA-DRB1 * 0401	19(25-28)
HLA-DRB1 * 0701	10(25-32)
HLA-DRB1 * 1101	5(25-31)
HLA-DRB1 * 1501	6(25-28)

表 3 Mce2D 蛋白的 CD4⁺ T 细胞的免疫原性预测
Table 3 Prediction of immunogenicity in CD4⁺ T cells of Mce2D protein

等级 Rank	起始位点 Starting site	序列 Sequence	免疫原性得分 Immunogenicity score	综合得分 Combined score
1	436	QGMQVQPFTANMLTP	89.42	48.97
2	26	VVVLAVVAAAAGARL	96.69	48.88
3	51	AYFSEALALYPGDKV	96.28	48.71
4	371	KFNYPFGSNPFSSA	92.33	47.13
5	311	SNFNLLYYPLHSSLV	87.22	46.29
6	211	AITRSLALFVSALYQ	82.42	45.57
7	106	LNPSLVASRTIQLSP	96.47	43.33
8	36	AGARLYRKLTTTTVV	78.18	43.27
9	206	RGDFVAITRSLALFV	93.26	41.92
10	1	MSTIFDIRSLRLPKL	88.99	37.94
11	66	RVTLHYSNKYQVPAT	64.75	37.90

6 Mce2D 蛋白互作网络及生物学过程预测

通过 STRING 数据库分析 Mce2D 蛋白互作网(图 10)共有 10 个蛋白与其存在相互作用,包括

mce2A、mce2B、mce2C、mce2F、yrbE4A、yrbE4B、yrbE2A、yrbE2B、lprL、mkl。这些蛋白与磷脂的转运、磷脂转运蛋白活性和 ABC 样转运蛋白密切相关,对脂质稳态至关重要。

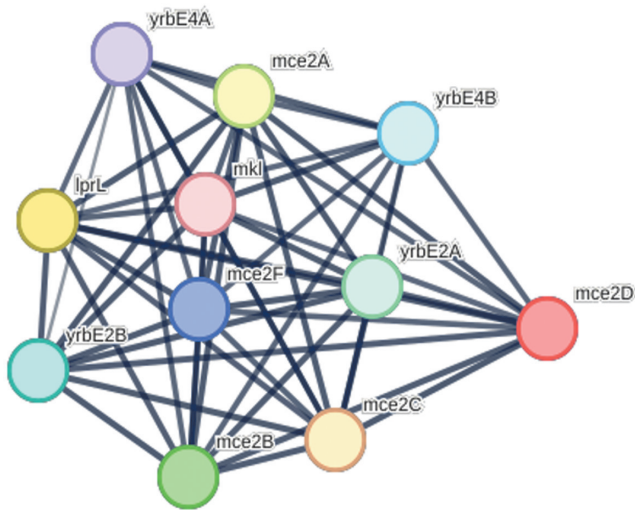


图 10 Mce2D 蛋白的蛋白互作网络
Fig. 10 Protein interaction network of Mce2D protein

讨 论

随着耐多药结核病和广泛耐药结核病的出现,探索宿主与病原体的相互作用对于开发控制 Mtb 的治疗模式和策略至关重要。而巨噬细胞极化越来越被认为是多种类型的感染性和炎症性疾病中一个有影响的发病因素^[7-8],通常认为 Mtb 是兼性胞内寄生菌,主要感染巨噬细胞并建立细胞内寄生^[9-10],巨噬细胞在控制分枝杆菌感染中发挥重要作用,并且病原体在免疫逃避和巨噬细胞的免疫抑制的情况下茁壮成长,了解结核分枝杆菌和宿主巨噬细胞的共同进化将有助于治疗和控制结核病。为了防止耐药菌株的出现,靶向细菌毒力途径及其宿主反应有望成为抗结核药研发方向^[11],巨噬细胞极化对于 Mtb 先天免疫至关重要,并且 Mtb 效应子参与该过程。例如,结核分枝杆菌毒力相关抗原 ESAT-6 在早期 Mtb 感染中诱导 M1 表型,导致随后向 M2 表型转变^[12],以逃避抗菌的细胞免疫反应,而 Mtb 如何干扰巨噬细胞极化还尚未得到全面的理解。

结核分枝杆菌有 4 个分散但同源的 Mce 操纵子 (Mce 1-4),这些操纵子基因编码侵袭性或粘附性细胞表面蛋白,并可能在 Mtb 的感染和存活的早期事件中对宿主细胞的侵袭中发挥作用^[13]。本研究选择 Mce 家族蛋白中的 Mce2D 蛋白作为研究对象,用生物信息学的方法预测 Mce2D 蛋白其二级结构中无规则卷曲 (Cc) 占比 42.52%,含有多个 T、B 细胞抗原优势表位。CD⁴⁺ T 细胞是抗结核的主要适应性免疫细胞且

与 MHC-II 类分子提呈的抗原肽结合,本研究针对结核病的特性筛选出了常见的 MHC-II 类分子亚型表位数得分>25 分的分别有 30、6、19、10、5、6 个,该蛋白综合评分最高的多肽序列为 QGMQVQPFTA NMLTP,得分为 48.97 分,免疫原性评分最高的多肽序列为 VVVLAVVAAAAGARL,得分为 96.70 分,表明该蛋白具有丰富的 B 细胞和辅助性 T 细胞抗原表位,可作为诊断和治疗结核的有效靶点。

Mce 基因存在于致病性分枝杆菌的基因组中,包括结核分枝杆菌,且存在于腐生和机会性分枝杆菌物种中。Mtb 基因组含有 4 个操纵子 (Mce1-4),每个操纵子含有两个 yrbE 基因 (yrbEA 和 yrbEB) 和 6 个 Mce 基因 (mceA、mceB、mceC、mceD、mceE 和 mceF)^[14]。其中 Mce4 操纵子编码 ABC 样转运蛋白,对脂质稳态至关重要,而 Mce 2 基因的表达可能影响细胞壁脂质组分中硫脂的积累,通过调节硫脂积累参与调节宿主免疫应答^[15]。目前的研究主要集中在 Mce1、Mce3 和 Mce4 操纵子,对 Mce2 家族的研究鲜有报道。本研究通过蛋白-蛋白互作网络分析显示,Mce2D 蛋白与多种磷脂转运蛋白相关,表明蛋白在 Mtb 的毒力和脂质转运以及它们的转运功能在致病性分枝杆菌与宿主相互作用中扮演重要作用。

综上所述,生物信息学分析显示 Mce2D 蛋白含多个的 T、B 细胞表位,具有良好的免疫原性,与多个磷脂转运蛋白相互作用,参与 Mtb 的毒力作用。可为结核病的靶向治疗提供新方向,以加快实现终止结核病的目标。

【参考文献】

- [1] Bourzac K. Infectious disease: Beating the big three [J]. Nature, 2014, 507(7490): S4-7.
- [2] World Health Organization. Global tuberculosis Report 2023 [R]. Geneva: World Health Organization, 2023.
- [3] Rodrigues TS, Conti BJ, Fraga-Silva TFC, et al. Interplay between alveolar epithelial and dendritic cells and *Mycobacterium tuberculosis* [J]. J Leukoc Biol, 2020, 108(4): 1139-1156.
- [4] Kumar R, Singh P, Kolloli A, et al. Immunometabolism of phagocytes during *Mycobacterium tuberculosis* infection [J]. Front Mol Biosci, 2019, 6: 105.
- [5] Kewcharoenwong C, Prabowo SA, Bancroft GJ, et al. Glibenclamide reduces primary human monocyte functions against tuberculosis infection by enhancing M2 polarization [J]. Front Immunol, 2018, 9: 2109.
- [6] Weng S, Ma H, Lin T, et al. *Mycobacterium tuberculosis* Mce2D protein blocks M1 polarization in macrophages by inhibiting the ERK signaling pathway [J]. Microb Pathog, 2023, 184: 106367.
- [7] Pu W, Zhao C, Wazir J, et al. Comparative transcriptomic analysis of THP-1-derived macrophages infected with *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, H37Ra and BCG [J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(22): 10504-10520.

- [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