

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.10.013

结核性脑膜炎患者血清 sVCAM-1、sRAGE 水平
与病情严重程度及预后的关系*王 雪¹, 李 丹¹, 田金华²1. 湖北省宜昌市第三人民医院肺病科, 湖北宜昌 443000; 2. 湖北省宜昌市长阳县
人民医院感染科, 湖北宜昌 443599

摘 要:目的 探讨血清可溶性血管细胞黏附分子 1(sVCAM-1)和可溶性晚期糖基化终末产物受体(sRAGE)的表达与结核性脑膜炎(TBM)患者病情严重程度及预后的关系。方法 选取 2020 年 9 月至 2023 年 5 月湖北省宜昌市第三人民医院收治的 157 例 TBM 患者为研究组,另外选取同期体检的 151 例健康者为对照组。根据入院时 TBM 分期将患者分为 I 期组、II 期组和 III 期组,根据 TBM 患者出院时改良 Rankin 量表(mRS)分为预后良好组和预后不良组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 sVCAM-1 和 sRAGE 水平;采用多因素 Logistic 回归分析 TBM 患者预后的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 sVCAM-1 和 sRAGE 对 TBM 患者预后的预测价值。结果 与对照组比较,研究组血清 sVCAM-1 和 sRAGE 水平均明显升高,差异均有统计学意义($t=23.819, 25.965, P<0.05$)。I、II、III 期组分别为 34、76、47 例。III 期组血清 sVCAM-1 和 sRAGE 水平高于 II 期组、I 期组,且 II 期组高于 I 期组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。预后良好组、预后不良组分别为 108、49 例。与预后良好组比较,预后不良组血清 sVCAM-1 和 sRAGE 水平升高,以及 TBM 分期为 III 期、有意识障碍和有外周神经功能障碍的患者比例明显升高,差异有统计学意义($t/\chi^2=-6.123, -8.879, 12.316, 8.584, 9.390, P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 sVCAM-1、sRAGE 水平升高及 TBM 分期为 III 期、有意识障碍、有外周神经功能障碍均是 TBM 患者预后不良的独立危险因素($OR=1.458, 1.523, 2.673, 2.157, 3.714, P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 sVCAM-1 水平预测 TBM 患者预后不良的曲线下面积(AUC)为 0.831(95%CI:0.763~0.886)、灵敏度为 69.39%,血清 sRAGE 水平预测 TBM 患者预后不良的 AUC 为 0.844(95%CI:0.778~0.897)、灵敏度为 71.43%,血清 sVCAM-1 和 sRAGE 水平联合检测预测 TBM 患者预后不良的 AUC(0.914)明显大于两项单独预测的 AUC($Z=2.789, P=0.005; Z=2.782, P=0.005$)。结论 sVCAM-1 和 sRAGE 水平在 TBM 患者血清中升高,且与患者病情严重程度和预后有关,血清 sVCAM-1 和 sRAGE 水平联合检测对 TBM 患者预后不良具有较高的预测价值。

关键词:结核性脑膜炎; 可溶性血管细胞黏附分子 1; 可溶性晚期糖基化终末产物受体; 严重程度; 预后

中图法分类号:R446.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)10-1406-05

Relationship between the expression of serum sVCAM-1, sRAGE in patients with
tuberculous meningitis and severity, prognosis of disease*WANG Xue¹, LI Dan¹, TIAN Jinhua²1. Department of Pulmonary Diseases, the Third People's Hospital of Yichang,
Yichang, Hubei 443000, China; 2. Department of Infectious Diseases, Changyang
County People's Hospital, Yichang, Hubei 443599, China

Abstract: Objective To investigate the association of serum soluble vascular cell adhesion molecule-1(sVCAM-1) and soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) with the severity and prognosis of tuberculous meningitis (TBM). **Methods** A total of 157 patients with TBM admitted to the Third People's Hospital of Yichang from September 2020 to May 2023 were selected as the study group, and 151 healthy people who underwent physical examination during the same period were selected as the control group. According to the TBM stage at admission, the patients were divided into stage I group, stage II group and stage III group. According to the modified Rankin scale (mRS) at discharge, the patients were divided into good prognosis group and poor prognosis group. Serum sVCAM-1 and sRAGE levels were detected by enzyme-

* 基金项目:湖北省卫生健康委员会科研项目(WJ2019F080)。

作者简介:王雪,女,主治医师,主要从事肺结核及耐药结核的临床诊治研究。

linked immunosorbent assay (ELISA). Multivariate Logistic regression model was used to analyze the influencing factors of prognosis in patients with TBM. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of serum sVCAM-1 and sRAGE for the prognosis of TBM patients. **Results** Compared with the control group, the levels of sVCAM-1 and sRAGE in the study group increased significantly ($t=23.819, 25.965, P<0.05$). There were 34, 76 and 47 patients in stage I, II and III groups respectively. The levels of serum sVCAM-1 and sRAGE in stage III group were higher than those in stage II group and stage I group, and those in stage II group were higher than those in stage I group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). There were 108 cases in the good prognosis group and 49 cases in the poor prognosis group. Compared with the good prognosis group, the levels of serum sVCAM-1 and sRAGE in the poor prognosis group increased, the proportions of TBM stage III, disturbance of consciousness and peripheral nerve dysfunction were significantly higher ($t/\chi^2=-6.123, -8.879, 12.316, 8.584, 9.390, P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that increased serum sVCAM-1 and sRAGE levels, TBM stage III, disturbance of consciousness and peripheral nerve dysfunction were independent risk factors for the prognosis of patients with TBM ($OR=1.458, 1.523, 2.673, 2.157, 3.714, P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of serum sVCAM-1 level in predicting the prognosis of TBM patients was 0.831 (95%CI: 0.763—0.886), the sensitivity was 69.39%, and the AUC of serum sRAGE level in predicting the prognosis of TBM patients was 0.844 (95%CI: 0.778—0.897), with a sensitivity of 71.43%. The AUC of combined detection of serum sVCAM-1 and sRAGE levels in predicting the prognosis of TBM patients (0.914) was significantly higher than that of single prediction ($Z=2.789, P=0.005; Z=2.782, P=0.005$). **Conclusion** The levels of serum sVCAM-1 and sRAGE increase in TBM patients, and relate to the severity and prognosis of TBM patients. The combined detection of serum sVCAM-1 and sRAGE levels has a high predictive value for the prognosis of TBM patients.

Key words: tuberculous meningitis; soluble vascular cell adhesion molecule-1; soluble receptor for advanced glycation end products; severity; prognosis

结核性脑膜炎(TBM)是由结核分枝杆菌引起的一种较严重的炎症性疾病,发病率占肺外结核的10%左右,占神经系统结核的70%左右^[1]。TBM一般起病隐匿,早期脑脊液生成增加,颅内压升高,表现出发热、呕吐乏力、脑膜刺激征等,晚期颅内压明显升高,可表现为癫痫、视力减退、昏迷、面神经麻痹等症状^[2-3]。寻找与TBM病情及预后相关的基因对提高TBM的治疗效果和改善预后具有积极意义^[4]。已有研究表明,可溶性血管细胞黏附分子1(sVCAM-1)及可溶性晚期糖基化终末产物受体(sRAGE)均与脑炎、脑膜炎的发生有关,且sVCAM-1和sRAGE均介导着机体炎症反应及其导致的组织损伤^[5-7],但血清sVCAM-1和sRAGE水平联合检测对TBM预后的预测价值尚不清楚。因此,本研究通过检测TBM患者血清sVCAM-1和sRAGE水平,分析二者与TBM患者病情严重程度及预后的关系,以期对TBM的临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年9月至2023年5月湖北省宜昌市第三人民医院收治的157例TBM患者为研究组,其中男92例、女65例,平均年龄(51.92 ± 9.15)岁。纳入标准:(1)符合TBM诊断标准^[8];(2)初次确诊;(3)年龄>18岁。排除标准:(1)其他类型脑膜炎;(2)入院前进行过抗结核治疗;(3)临床资料

不全;(4)中途转院治疗;(5)有神经系统疾病史;(6)肝脏、肾脏等器官功能异常;(7)合并肿瘤等重大疾病。另外选取同期于湖北省宜昌市第三人民医院体检的151例健康者为对照组,其中男79例,女72例;年龄>18岁,平均(53.46 ± 9.84)岁;各器官功能正常,无神经系统疾病。两组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有研究对象均自愿参与本研究,并签署知情同意书,本研究经湖北省宜昌市第三人民医院医学伦理委员会审核批准(2019091563)。

1.2 方法

1.2.1 血清sVCAM-1和sRAGE水平检测 采集所有研究对象空腹静脉血4 mL,离心后采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清sVCAM-1和sRAGE水平,操作步骤严格按照sVCAM-1 ELISA检测试剂盒(货号:A098210;上海抚生实业有限公司)和sRAGE ELISA检测试剂盒(货号:RF5541;上海瑞番生物科技有限公司)进行。

1.2.2 病情严重程度判断 根据患者入院时TBM分期^[8],将157例患者分为I期组(无特异性体征,神经系统功能正常)、II期组(脑膜刺激征阳性,神经系统功能轻度受损)和III期组(出现昏迷、惊厥等神经系统功能严重受损表现)。

1.2.3 预后判断 根据患者出院时改良Rankin量

表(mRS)^[9]得分情况,将 157 例患者分为预后良好组(0~2 分)和预后不良组(3~6 分)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据处理及统计分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用方差分析,进一步两两组间比较采用 SNK- q 检验;采用多因素 Logistic 回归分析 TBM 患者预后的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 sVCAM-1 和 sRAGE 对 TBM 患者预后的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究组、对照组血清 sVCAM-1 和 sRAGE 水平比较 与对照组比较,研究组血清 sVCAM-1 和 sRAGE 水平均明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 研究组、对照组血清 sVCAM-1 和 sRAGE 水平比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	sVCAM-1(ng/mL)	sRAGE(ng/L)
研究组	157	2 217.35±382.56	175.41±24.62
对照组	151	1 358.81±227.60	114.28±15.49
<i>t</i>		23.819	25.965
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 不同病情严重程度 TBM 患者血清 sVCAM-1 和 sRAGE 水平比较 I、II、III 期组分别为 34、76、47 例。III 期组血清 sVCAM-1 和 sRAGE 水平高于 II 期组及 I 期组,且 II 期组明显高于 I 期组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 4 预后良好组和预后不良组临床资料比较($\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$)										
组别	<i>n</i>	年龄(岁)	病程(d)	性别		结核接触史 (有)	TBM 分期		有意识障碍	有外周神经功能障碍
				男	女		I~II 期	III 期		
预后良好组	108	51.24±8.95	18.59±4.23	60(55.56)	48(44.44)	35(32.41)	85(78.70)	23(21.30)	35(32.41)	30(27.78)
预后不良组	49	53.41±9.62	20.04±4.68	32(65.31)	17(34.69)	21(42.86)	25(51.02)	24(48.98)	28(57.14)	26(53.06)
<i>t/χ²</i>		—1.375	—1.925	1.321		1.604	12.316		8.584	9.390
<i>P</i>		0.171	0.056	0.250		0.205	<0.001		0.003	0.002

2.5 TBM 预后影响因素的多因素 Logistic 回归分析 以表 3 及表 4 中差异有统计学意义的因素为自变量[血清 sVCAM-1(连续变量原值输入)、血清 sRAGE(连续变量原值输入)、TBM 分期(I~II 期=0、III 期=1)、意识障碍(无=0、有=1)和外周神经功能障碍(无=0、有=1)],以 TBM 预后为因变量(预后良好=0,预后不良=1),进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,血清 sVCAM-1、sRAGE 水平升高及 TBM 分期为 III 期、有意识障碍、有外周神经功能障碍均是 TBM 患者预后不良的独立危险因素 $P < 0.05$ 。见表 5。

表 2 不同病情严重程度 TBM 患者血清 sVCAM-1 和 sRAGE 水平比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	sVCAM-1(ng/mL)	sRAGE(ng/L)
I 期组	34	1 915.83±364.57	153.36±19.15
II 期组	76	2 197.64±372.09 ^a	174.07±23.85 ^a
III 期组	47	2 467.35±412.49 ^{ab}	193.54±29.81 ^{ab}
<i>F</i>		20.643	25.857
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与 I 期组比较,^a $P < 0.05$;与 II 期组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.3 预后良好组、预后不良组血清 sVCAM-1 和 sRAGE 水平比较 预后良好组、预后不良组分别为 108、49 例。与预后良好组比较,预后不良组血清 sVCAM-1 和 sRAGE 水平均明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 预后良好组和预后不良组临床资料比较 两组在年龄、病程、性别、结核接触史方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与预后良好组比较,预后不良组 TBM 分期为 III 期、有意识障碍和有外周神经功能障碍的患者比例明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 预后良好组、预后不良组血清 sVCAM-1 和 sRAGE 水平比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	sVCAM-1(ng/mL)	sRAGE(ng/L)
预后良好组	108	2 091.16±364.21	163.75±21.37
预后不良组	49	2 495.49±423.02	201.11±30.15
<i>t</i>		-6.123	-8.879
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.6 血清 sVCAM-1 和 sRAGE 水平对 TBM 患者预后不良的预测价值 以 TBM 预后良好患者为对照,绘制入院时血清 sVCAM-1 和 sRAGE 水平预测 TBM 患者预后不良的 ROC 曲线。结果显示:血清 sVCAM-1 水平预测 TBM 患者预后不良的 AUC 为 0.831,灵敏度为 69.39%;血清 sRAGE 水平预测 TBM 患者预后不良的 AUC 为 0.844,灵敏度为 71.43%;血清 sVCAM-1 和 sRAGE 水平联合检测预测 TBM 患者预后不良的 AUC 为 0.914,灵敏度为 81.63%,联合检测的 AUC 明显大于 2 项单独检测的 AUC($Z = 2.789, P = 0.005; Z = 2.782, P = 0.005$)。

见表 6、图 1。

表 5 TBM 预后不良影响因素的多因素 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
sVCAM-1	0.377	0.116	10.566	0.001	1.458	1.161~1.830
sRAGE	0.421	0.109	14.895	<0.001	1.523	1.230~1.886
TBM 分期	0.983	0.331	8.823	0.003	2.673	1.397~5.114
意识障碍	0.769	0.356	4.663	0.031	2.157	1.074~4.334
外周神经功能障碍	1.312	0.519	6.391	0.011	3.714	1.343~10.271

表 6 血清 sVCAM-1 和 sRAGE 水平对 TBM 患者预后不良的预测价值

项目	AUC	截断值	AUC 的 95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	Youden 指数
血清 sVCAM-1	0.831	2 232.32 ng/mL	0.763~0.886	69.39	84.26	0.537
血清 sRAGE	0.844	180.05 ng/L	0.778~0.897	71.43	85.19	0.566
联合检测	0.914	—	0.858~0.953	81.63	83.33	0.650

注：—为无数据。

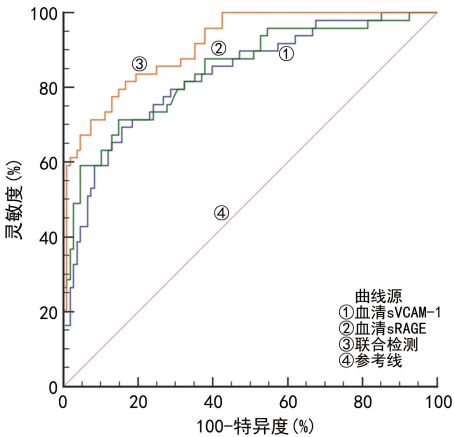


图 1 血清 sVCAM-1 和 sRAGE 水平预测 TBM 患者预后的 ROC 曲线

3 讨 论

TBM 易发生于儿童、老年人等免疫力低下人群，近年来，随着结核分枝杆菌的基因突变，其传染性及耐药性也逐渐增强，导致 TBM 发病率和致死率升高^[10-11]。因此，探讨血清 sVCAM-1 和 sRAGE 水平与 TBM 病情严重程度和预后的关系具有重要意义。

sVCAM-1 为促炎性细胞因子，表达于内皮细胞、淋巴细胞等，当机体受到病原体入侵时大量释放，促进炎症反应及组织损伤^[12-13]。杜伟鹏等^[14]报道，重症手足口病并发脑炎患儿脑脊液血管细胞黏附分子 1 (VCAM-1)水平高于未并发脑炎患儿，且 VCAM-1 对脑炎具有一定诊断价值。本研究结果显示，与健康者比较，TBM 患者血清 sVCAM-1 水平明显升高，提示血清 sVCAM-1 水平或许能反映 TBM 的发生。张岩等^[15]的研究表明，病毒性脑炎患儿脑脊液中 sVCAM-1 水平与其病情严重程度有关，且对神经系统后遗症的发生具有一定预测价值，分析其原因为炎症因子的大量释放促进 sVCAM-1 水平升高，进而促进神经损伤。本研究发现，TBM 患者血清 sVCAM-1 水平随着 TBM 分期的升高而升高，提示血清 sVCAM-1

水平可能与 TBM 患者病情严重程度密切相关。本研究还发现，预后良好组血清 sVCAM-1 水平低于预后不良组，且多因素 Logistic 回归分析结果显示血清 sVCAM-1 水平升高是 TBM 患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$)，提示血清 sVCAM-1 水平与 TBM 患者预后关系密切，sVCAM-1 可能通过介导炎症反应和神经损伤等过程影响 TBM 病情和预后。本研究进一步绘制 ROC 曲线分析血清 sVCAM-1 水平对 TBM 预后的预测价值，结果提示 TBM 患者血清 sVCAM-1 水平高于 2 232.32 ng/mL 时，预后不良的概率较高。

人类晚期糖基化终末产物受体(RAGE)基因位于染色体 6p21.3，通过参与炎症反应、免疫过程、氧化应激等影响多种疾病的病理过程，sRAGE 为其可溶性形式，可在血清、脑脊液、卵泡液等组织液中检出^[16-17]。李怀玉等^[18]研究表明，脑脊液中 sRAGE 水平能够反映早产儿细菌性脑膜炎的发生，可能与 RAGE 介导神经炎症、血脑屏障等重要过程有关。任越磊等^[19]报道，甘草甜素通过抑制 RAGE 相关信号通路，抑制巨噬细胞/小胶质细胞极化，进而改善细菌性脑膜炎大鼠神经损伤。本研究中，TBM 患者血清 sRAGE 水平均明显高于健康者，提示血清 sRAGE 水平升高可能与 TBM 的发生有关，此外，TBM Ⅲ期患者血清 sRAGE 水平高于Ⅰ~Ⅱ期患者，提示血清 sRAGE 水平或许能够在一定程度上反映 TBM 患者严重程度。通过比较不同预后患者血清 sRAGE 水平发现，预后不良组血清 sRAGE 水平明显高于预后良好组，且多因素 Logistic 回归分析结果显示，血清 sRAGE 水平升高为 TBM 患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$)，提示血清 sRAGE 水平与 TBM 患者预后关系密切，血清 sRAGE 水平越高越不利于预后。有研究报道，TBM 患儿脑脊液和血清中 sRAGE 和 sVCAM-1 对 TBM 并发脑卒中具有较高诊断价值^[20]。结合前人研究结果推测，sRAGE 和 sVCAM-

1 均介导着 TBM 患者神经炎症和脑组织损伤等过程。本研究的 ROC 曲线分析结果表明血清 sRAGE 对 TBM 患者预后不良具有较高的预测价值,且血清 sRAGE 和 sVCAM-1 联合检测对 TBM 患者预后不良的预测价值更高。以往研究表明,TBM 预后与患者年龄、病情严重程度、治疗是否及时、用药合理性等多种因素有关^[21]。本研究结果表明,除血清 sVCAM-1 和 sRAGE 水平升高外,入院时 TBM Ⅲ期、有意识障碍、有外周神经功能障碍也是 TBM 患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$),临床上可根据 TBM 患者血清 sVCAM-1 和 sRAGE 水平、分期、临床表现对患者预后作出预测,降低不良预后发生率。

综上所述,血清 sVCAM-1 和 sRAGE 水平在 TBM 患者中升高,且与患者严重程度和预后有关,血清 sVCAM-1 和 sRAGE 水平联合检测对 TBM 患者预后不良具有较高的预测价值。但本研究样本量小,血清 sVCAM-1 和 sRAGE 水平对 TBM 患者预后不良的预测价值有待进一步验证,且本研究尚未检测血清 sVCAM-1 和 sRAGE 水平随 TBM 患者病情进展或好转的动态变化情况,有待后续探讨。

参考文献

[1] BADILLO S P J, NAVARRO J C, QURESHI A I, et al. Transcranial doppler ultrasonography in tuberculous meningitis: a systematic review [J]. J Neuroimaging, 2023, 33(4): 501-510.

[2] BHASIN H, GOYAL M, SHARMA S. Advances in the diagnosis and management of tubercular meningitis in children[J]. Indian J Pediatr, 2020, 87(1): 26-33.

[3] FATEMA K, RAHMAN M M, AKHTER S, et al. Clinicoradiologic profile and outcome of children with tubercular meningitis in a tertiary care hospital in Bangladesh [J]. J Child Neurol, 2020, 35(3): 195-201.

[4] SAGHAZADEH A, REZAEI N. Central inflammatory cytokines in tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis[J]. J Interferon Cytokine Res, 2022, 42(3): 95-107.

[5] 秦海荣, 秦艳, 王晓林, 等. 手足口病合并脑炎患儿外周血 T 淋巴细胞亚群、血清 VCAM-1 及 CRP 的表达水平及其检测价值分析[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(2): 336-339.

[6] JASIAK-ZATONSKA M, PIETRZAK A, WYCISZKIEWICZ A, et al. Different blood-brain-barrier disruption profiles in multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorders, and neuropsychiatric systemic lupus erythematosus[J]. Neurol Neurochir Pol, 2022, 56(3): 246-255.

[7] GIRIDHARAN V V, GENEROSO J S, 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.

[8] 中华医学会结核病学分会结核性脑膜炎专业委员会. 2019 中国中枢神经系统结核病诊疗指南[J]. 中华传染病杂志, 2020, 38(7): 400-408.

[9] QUINN T J, DAWSON J, WALTERS M R, et al. Reliability of the modified Rankin Scale: a systematic review [J]. Stroke, 2009, 40(10): 3393-3395.

[10] NAVARRO-FLORES A, FERNANDEZ-CHINGUEL J E, PACHECO-BARRIOS N, et al. Global morbidity and mortality of central nervous system tuberculosis: a systematic review and meta-analysis[J]. J Neurol, 2022, 269(7): 3482-3494.

[11] KRUTHIKA P. Role of IL 6 as a biomarker in the diagnosis of tuberculous meningitis: a systematic review[J]. Int J Mycobacteriol, 2022, 11(3): 229-235.

[12] GAO C S, JIA W Y, XU W D, et al. Downregulation of CD151 restricts VCAM-1 mediated leukocyte infiltration to reduce neurobiological injuries after experimental stroke[J]. J Neuroinflammation, 2021, 18(1): 118.

[13] GONZÁLEZ-ALVARADO M N, APRATO J, BAUMEISTER M, et al. Oligodendrocytes regulate the adhesion molecule ICAM-1 in neuroinflammation[J]. Glia, 2022, 70(3): 522-535.

[14] 杜伟鹏, 汪海霞, 卢芳. AQP-4、VCAM-1、NPY 在重症手足口病患儿脑脊液中的表达及对并发脑炎的诊断价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(3): 352-355.

[15] 张岩, 宋玉玲, 吴维维, 等. 脑脊液 SP-D、sVCAM-1、Cys C 在小儿病毒性脑炎中的水平变化及对神经系统后遗症的预测价值[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(23): 2937-2942.

[16] YUAN P, CHEN W, WANG X, et al. RAGE: a potential target for Epimedium's anti-neuroinflammation role in vascular dementia-insights from network pharmacology and molecular simulation[J]. J Biomol Struct Dyn, 2023, 21(1): 1-20.

[17] SHEN L L, ZHANG T A, YANG Y, et al. FPS-ZM1 alleviates neuroinflammation in focal cerebral ischemia rats via blocking ligand/RAGE/DIAPH1 pathway [J]. ACS Chem Neurosci, 2021, 12(1): 63-78.

[18] 李怀玉, 王安萍, 杨萍. IL-18, IL-23 和 sRAGE 在早产儿脑膜炎诊断中的应用[J]. 中国实验诊断学, 2022, 26(9): 1319-1323.

[19] 任越磊, 姜艳. 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[J]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(10): 1122-1126.

[20] MANYELO C M, CHEGOU N N, SEDDON J A, et al. Serum and cerebrospinal fluid host proteins indicate stroke in children with tuberculous meningitis[J]. PLoS One, 2021, 16(4): e0250944.

[21] JADAUN P, PATIL R, RAMTEKE S, et al. A study to assess the clinico-radiological presentation and outcome predictors in cases of tubercular meningitis[J]. Indian J Tuberc, 2021, 68(3): 384-388.