

- [25] MYTYCH D T, PARK J K, KIM J, et al. Assessment of romiplostim immunogenicity in adult patients in clinical trials and in a global postmarketing registry [J]. *Br J Haematol*, 2020, 190(6): 923-932.
- [26] KUTER D J, TARANTINO M D, LAWRENCE T. Clinical overview and practical considerations for optimizing romiplostim therapy in patients with immune thrombocytopenia [J]. *Blood Rev*, 2021; 100811. doi: 10.1016/j.blre.2021.100811.
- [27] TARANTINO M D, BUSSEL J B, BLANCHETTE V S, et al. Romiplostim in children with immune thrombocytopenia; a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Lancet*, 2016, 388(10039): 45-54.
- [28] CINES D B, WASSER J, RODEGHIERO F, et al. Safety and efficacy of romiplostim in splenectomized and nonsplenectomized patients with primary immune thrombocytopenia [J]. *Haematologica*, 2017, 102(8): 1342-1351.
- [29] TARANTINO M D, DESPOTOVIC J, ROY J, et al. Romiplostim treatment for children with immune thrombocytopenia; results of an integrated database of five clinical trials [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67(11): e28630.
- [30] TARANTINO M D, BUSSEL J B, BLANCHETTE V S, et al. Long-term treatment with romiplostim and treatment-free platelet responses in children with chronic immune thrombocytopenia [J]. *Haematologica*, 2019, 104(11): 2283-2291.
- [31] SOFF G A, MIAO Y, BENDHEIM G, et al. Romiplostim treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(31): 2892-2898.
- [32] 徐瑞华, 石远凯, 冯继锋, 等. 中国肿瘤化疗相关性血小板减少症专家诊疗共识(2019 版) [J/OL]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2020, 12(1): 51-58.
- [33] MAHÉVAS M, FAIN O, EBBO M, et al. The temporary use of thrombopoietin-receptor agonists may induce a prolonged remission in adult chronic immune thrombocytopenia [J]. *Br J Haematol*, 2014, 165(6): 865-869.
- [34] 杨雅景, 孙春艳, 王雅丹. 免疫性血小板减少症患者血小板生成素受体激动剂的停药研究进展[J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(3): 210-215.
- [35] CHENG G, SALEH M N, MARCHER C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2011, 377(9763): 393-402.
- [36] ZHANG J, LIANG Y, AI Y, et al. Eltrombopag versus romiplostim in treatment of children with persistent or chronic immune thrombocytopenia; a systematic review incorporating an indirect-comparison Meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 576.
- [37] 李豪. 艾曲波帕与罗米司亭治疗儿童慢性 ITP 疗效的 Meta 分析[D]. 西南医科大学, 2019.
- [38] GONZÁLEZ K J, ZULUAGA S O, DAROS C V, et al. Sequential treatment with thrombopoietin-receptor agonists (TPO-RAs) in immune thrombocytopenia (ITP): experience in our center [J]. *Ann Hematol*, 2017, 96(3): 507-508.
- [39] GRUHN B, EHRSNERGER A, WILLY C, et al. Successful use of eltrombopag in a young child with chronic immune thrombocytopenia [J]. *Cureus*, 2021, 13(1): e12723.
- [40] LIM H J, LIM Y T, HAH J O, et al. Delayed treatment-free response after romiplostim discontinuation in pediatric chronic immune thrombocytopenia [J]. *Yeungnam Univ J Med*, 2021, 38(2): 165-168.
- [41] MCGRATH L J, KILPATRICK K, OVERMAN R A, et al. Treatment patterns among adults with primary immune thrombocytopenia diagnosed in hematology clinics in the United States [J]. *Clin Epidemiol*, 2020(12): 435-445. doi: 10.2147/CLEP.S229266.
- [42] 徐雨婷, 胡群. 《2019 年美国血液学会免疫性血小板减少症指南》儿童部分解读[J]. *中国实用儿科杂志*, 2021, 36(2): 81-85.
- [43] YU Y, WANG M, HOU Y, et al. High-dose dexamethasone plus recombinant human thrombopoietin vs high-dose dexamethasone alone as frontline treatment for newly diagnosed adult primary immune thrombocytopenia; a prospective, multicenter, randomized trial [J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(12): 1542-1552.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2021-04-26 修回日期:2021-07-25)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.11.017

· 综述 ·

脑脊液生物标志物辅助诊断新生儿化脓性脑膜炎研究进展

刘佳 综述, 李禄全 审校 (重庆医科大学附属儿童医院, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[中图分类号] R722.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)11-0060-05

Progress of Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Auxiliary Diagnosis of Neonatal Purulent Meningitis

Liu Jia, Li Luquan (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China*)

作者简介: 刘佳(1996.12-), 女(土家族), 硕士, 主要从事新生儿疾病研究, E-mail: 944132889@qq.com。

新生儿化脓性脑膜炎 (neonatal purulent meningitis, NPM) 是指在新生儿时期常见的中枢神经系统急性细菌感染性疾病, 由于新生儿体液、细胞免疫及吞噬细胞功能发育不成熟, 新生儿患脑膜炎的风险比其他年龄段儿童更高; 早产儿因其接受母体来源的免疫球蛋白远远低于足月儿, 也成为 NPM 的高发人群。NPM 总体发病率在发达国家为 0.2‰~0.3‰, 在发展中国家高达 0.8‰~6.1‰^[1]; 病死率在发达国家为 10%~15%, 在发展中国家仍达 40%~60%, 是引起新生儿致死致残的主要原因之一^[2]。近年来, 其病死率虽有明显下降, 但存活新生儿中仍有 50% 遗留神经系统后遗症^[3]。早期诊断和及时有效应用抗菌药物治疗是降低 NPM 病死率、改善预后的关键措施^[4]。NPM 诊断的金标准是脑脊液 (cerebrospinal fluid, CSF) 微生物培养阳性, 然而阳性率通常很低^[5]。目前仍依靠经典的 CSF 参数辅助诊断 NPM (白细胞计数、葡萄糖和蛋白, 以及革兰染色), 然而, 这些参数不仅随着患儿胎龄、日龄的增长而变化, 还受穿刺时损伤、抗菌药预处理、脑室内出血以及标本的送检时间等因素的影响^[6-7]。近年来各种 CSF 生物标志物成为人们的研究对象, 以期早期、快速、准确地诊断 NPM, 本文对这些生物标志物在 NPM 诊断中的研究进展作一综述。

1 CSF 细胞因子

细菌性脑膜炎与炎症级联的激活和促炎、抗炎细胞因子的产生有关^[8]。在最初的微生物刺激后, 促炎细胞因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6 和 IL-8 等放大炎症反应, 促进趋化和中性粒细胞聚集, 这种抗炎反应通过抗炎和免疫调节细胞因子的产生, 升高的促炎细胞因子可作为敏感标志物辅助诊断细菌性脑膜炎^[9-10]。有研究发现 63.3% 的 NPM 患儿的 TNF- α 、73.3% 患儿的 IL-1 β 以及 96.6% 患儿的 IL-6 水平在 CSF 均明显高于血清, 然而 TNF- α 和 IL-1 β 水平只会短暂升高, 如果腰椎穿刺术在 NPM 的后期进行, 则限制了早期诊断的价值^[11]。IL-6 是天然免疫的细胞因子, 主要作用低刺激分化为抗体产生细胞的 B 淋巴细胞的生长, 是 T 细胞在脑膜病原体的作用下分泌的, 并能快速进入 CSF, 可作为急性脑膜炎的标志物^[12]。有研究通过测定 CSF 中的各类细胞因子, 得出 IL-6 诊断 PM 的受试者操作特性曲线下面积 (ROC AUC) 较高, 为 0.91, 并且当 IL-6 水平为 790 pg/mL, 敏感性为 81.8%, 特异性为 99.3%^[13]。

Srinivasan L 等^[14]检测 189 例细菌性脑膜炎患儿 CSF 中各类细胞因子的水平, 包括 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、IL-23、IL-18 和晚期糖基化终产物的可溶性受体 (soluble receptor for advanced glycation end products, sRAGE), 结果发现 IL-23、IL-18 和 sRAGE 水平在细菌性脑膜炎的 CSF 中较其他细胞因子明显升高, 可用于辅助诊断细菌性脑膜炎, 尤其是 CSF 培养阴性的病例, 以及辅助抗菌

药物停用的决策。IL-23 是一种促炎细胞因子, 在炎症早期起着显著作用^[15]。IL-23 是细胞因子和趋化因子产生的介质, 也是中性粒细胞向感染部位聚集的介质^[16-17]。未感染的患儿 IL-23 水平较低, 而培养证实的脑膜炎患儿 CSF 中 IL-23 水平明显升高, 表明在感染和炎症的刺激下, IL-23 的产生增加, 其在单个标志物中, IL-23 的细菌性脑膜炎诊断准确率最高, ROC-AUC 为 0.970^[14]。IL-18 能够诱导干扰素 γ 产生, 也能刺激 TNF- α 、IL-1 β 、IL-8 的产生以及 Th2 细胞的反应, 从而增强和延续炎症反应^[18]。与未感染者比较, 细菌性脑膜炎患儿 IL-18 水平也显著升高, 但作为个体标志的 ROC 分析结果低于 IL-23 (AUC=0.779)^[14]。晚期糖基化终产物受体作为模式识别受体, 与损害相关的分子模式结合, 上调晚期糖基化终产物受体的表达, sRAGE 是对炎症反应的晚期糖基化终产物受体蛋白水解产物, 起诱饵受体作用, 并与循环阻尼结合, 从而限制炎症的传播, 它的水平已被证明与炎症的严重程度相关^[19], 在前者的研究中, 其在细菌性脑膜炎患儿的 CSF 中也显著增加, AUC 为 0.856^[14]。IL-23、IL-18 及 sRAGE 三者的诊断准确率高与其他细胞因子和 CSF 参数 (蛋白、葡萄糖及白细胞), IL-23、IL-18 及 sRAGE 组成标志组合, 其诊断价值进一步增高, 当三者联合时 AUC 为 1^[14]。

2 CSF C-反应蛋白 (CSF-CRP)

CRP 是属于五肽家族的多肽分子, 分子质量为 120 kD, 由 5 个相同的亚基组成, 每个亚基含有 206 个氨基酸, CRP 主要是肝脏对某些促炎因子的反应而合成, 它在天然免疫、补体激活和免疫球蛋白受体结合等方面发挥重要作用^[20]。近年来发现 CSF-CRP 测定是一种可靠、灵敏、简便的快速诊断脑膜炎方法, CSF-CRP 筛查比血液 CRP 特异性更高^[21]。另一项研究也证明, CSF-CRP 在感染性与无菌性脑膜炎的新生儿中存在差异, 并且当 CSF-CRP 的截断值为 0.17 mg/L 时, 对感染性脑膜炎和无菌性脑膜炎有 95% 的敏感性和 86% 的特异性^[22]。其结果证实了感染性脑膜炎患儿的 CSF-CRP 水平高于无菌性脑膜炎患儿, 表明 CSF-CRP 水平可作为区分感染性和无菌性脑膜炎的诊断标记物^[22]。

3 CSF 降钙素原 (CSF-PCT)

PCT 是一种由 116 个氨基酸组成的蛋白质, 是由甲状腺 C 细胞分泌降钙素激素的肽前体^[23]。当发生侵袭性细菌感染时, 血清中 PCT 的水平明显升高, 其作为一种潜在的感染标志物得到了广泛的应用, 以评估感染的存在、清除和根除、预测死亡率和指导抗菌药物的管理^[24]。在一项前瞻性研究中, 细菌性脑膜炎患儿 CSF-PCT 水平显著高于对照组^[25]。另有研究发现, CSF-PCT 水平与 PM 的严重程度及预后相关^[26]。NPM 患儿 CSF-PCT 中位数高于非脑膜炎患儿^[27]。确诊脑膜炎的新生儿与非脑膜炎新生儿之间的 CSF-PCT 水平比较差异有统计学意义 (0.31 ng/mL vs. 0.11 ng/mL, $P<0.05$), 取 CSF-PCT 为

0.20 ng/mL 为截断值时,诊断的 NPM 敏感性为 95.2%,特异性为 96.0%^[27]。其他研究也发现当 CSF-PCT 为 0.33 ng/mL 时,其敏感性为 92.0%,特异性为 78.0%,阳性预测值为 85.2%,阴性预测值为 93.0%,ROC AUC 为 92.6%^[28]。

4 β -2 微球蛋白 (B2M)

B2M 是一种低分子量蛋白 (11.8 kD),是构成 I 类主要组织相容性复合物的轻链,存在于所有有核细胞表面^[29]。它在生物液体中的存在反映了细胞膜更新和细胞更替的速度,而且这种肽的高水平反映细胞周转率增加^[30-31],B2M 可作为辅助诊断中枢神经系统感染性疾病的生物标志物^[32-33]。有研究表明在中枢神经系统感染的新生儿中其水平增加^[32],在极早产儿(胎龄<32 周)中枢神经系统感染中发现,B2M 辅助诊断 PM 时,敏感性为 88.89%,特异性为 100%,AUC 为 0.994,诊断的最佳临界点为 3.92 mg/L,并且其水平不受创伤性腰椎穿刺的影响^[33]。

5 基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2) 和基质金属蛋白酶组织抑制剂-1 (matrix metalloproteinase inhibitor-1, TIMP-1)

基质金属蛋白酶 (MMPs) 是一组锌依赖酶,通过降解细胞外基质和非基质生物活性物质,参与和改变多种不同的生理和病理过程,包括炎症和免疫反应^[34]。基质金属蛋白酶组织抑制剂 (TIMPs) 是前者的特异性内源性抑制剂,可抑制其活性,两者共同作用,在细胞外基质和基底膜的降解过程中起重要作用^[35]。MMPs 与中枢神经系统感染性疾病存在密切关系,当发生细菌性脑膜炎时,MMPs 诱导血管基底膜 IV 型胶原蛋白降解,使血脑屏障受损,血液中的 T 细胞可透过受损血脑屏障到达中枢神经系统,参与炎症反应^[36]。MMP-2 和 TIMP-1 参与了细菌性脑膜炎的发病。有研究发现 NPM 患儿 CSF 中的 MMP-2 和 TIMP-1 水平均高于非 NPM 组,且 NPM 组 CSF 中 MMP-2 和 TIMP-1 水平与血清 PCT 水平呈正相关,MMP-2 和 TIMP-1 可作为辅助诊断 NPM 的标志物^[37]。上诉各种标志物在 NPM 的诊断价值见表 1。

表 1 各种标志物在 NPM 的诊断价值

标志物	作者	样本量/例	患儿年龄	截断值	灵敏度/%	特异度/%	AUC
IL-6	Srinivasan L 等 ^[13]	684	1~55 d	790.00 pg/mL	81.80	99.3	0.910
IL-23	Srinivasan L 等 ^[14]	189	0~6 个月	-	-	-	0.922
IL-18	Srinivasan L 等 ^[14]	189	0~6 个月	-	-	-	0.779
sRAGE	Srinivasan L 等 ^[14]	189	0~6 个月	-	-	-	0.856
CSF-CRP	Javadinia S 等 ^[22]	49	2~48 d	0.17 mg/L	95.00	86.0	0.912
CSF-PCT	Rajal T 等 ^[27]	75	0~28 d	0.20 ng/mL	95.20	96.0	0.995
CSF-PCT	Reshi Z 等 ^[28]	168	0~28 d	0.33 ng/mL	92.00	78.0	0.926
B2M	Batista M A 等 ^[33]	59	0~28 d	3.92 mg/L	88.89	100.0	0.994
MMP-2	Cui W 等 ^[37]	195	0~28 d	-	-	-	-
TIMP-1	Cui W 等 ^[37]	195	0~28 d	-	-	-	-

6 CSF 代谢组学分析

代谢组学分析是研究生物液体和组织的代谢组成^[38-39],是近年来发现诊断和预测疾病严重程度及预后的新的生物标志物^[40]。有研究者测定了 CSF 中的代谢产物用于 NPM 的诊断,在测定的 422 个代谢产物中,210 种在有和没有 NPM 的 CSF 之间存在显著的差异性,其中 196 种在 CSF 中增多,14 种减少。在这些代谢产物中,脯氨酸、N-乙酰赖氨酸、牛磺酸、胞苷、2-羟基戊二酸、鸟氨酸、胸腺嘧啶、谷氨酸和 α -酮戊二酸 9 种代谢产物组合能很好地区分 NPM 患儿与非 NPM 患儿 (AUC = 0.970),仅由前 6 种代谢产物组合也能同样区分 NPM 患儿与非 NPM 患儿 (AUC = 0.970)。以上代谢产物均与谷氨酸代谢相关,提示谷氨酸代谢失调在新生儿 NPM 诊断和病理生理中起关键作用。这些代谢产物在早产儿与足月儿之间无差异,革兰阳性菌与革兰阴性菌引起的脑膜炎之间的代谢产物也无明显差异。

无乳链球菌 (streptococcus agalactiae, GBS) 引起的脑膜炎代谢产物与其他生物引起的 CSF 代谢产物有显著差异,前者含有较高水平的 α -羟基己酸和 2-羟基-3-甲

基戊酸以及相对较低水平的蔗糖。几种代谢途径在 NPM 中有明显的过度表达,在过度表达的途径中,丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢的影响最大^[40]。

NPM 早期诊断困难。寻找早期在 CSF 中升高,并且特异性及敏感性均较高的生物标志物具有重要意义,各类细胞因子、CSF-CRP、CSF-PCT、B2M、MMP-2 及 TIMP-1、CSF 综合代谢产物分析等生物标志物对早期诊断 NPM、判断严重程度及指导治疗方案选择有一定的指导意义,但目前大部分仅为小样本量、单中心研究,同时其诊断界值确定也存在一定困难。但早期 CSF 生物标志物的探寻将是今后努力的方向。

参考文献:

- [1] BUNDY L M, NOOR A. Neonatal Meningitis [M]. StatPearls, 2021.
- [2] HAFFNER D N, MACHIE M, HONE E, et al. Predictors of neurodevelopmental impairment after neonatal bacterial meningitis [J]. J Child Neurol, 2021, 36(11): 968-973.
- [3] LIU G, HE S, ZHU X, et al. Early onset neonatal bacterial meningitis in term infants: the clinical features, perinatal conditions, and in-hospital outcomes: a single center retrospective analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(42): 22748.

- [4] TEIXEIRA D C, DINIZ L M O, GUIMARÃES N S, et al. Risk factors associated with the outcomes of pediatric bacterial meningitis: a systematic review [J]. J Pediatr, 2020, 96(2): 159-167.
- [5] FLEISCHER E, NEUMAN M I, WANG M E, et al. Cerebrospinal fluid profiles of infants ≤ 60 days of age with bacterial meningitis [J]. Hosp Pediatr, 2019, 9(12): 979-982.
- [6] MALLEY M, BRUCE M, DEVLIN H, et al. It is time to standardise the length of postnatal antibiotic administration nationally [J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2019, 104(2): 225-226.
- [7] LYONS T W, CRUZ A T, FREEDMAN S B, et al. Correction of cerebrospinal fluid protein in infants with traumatic lumbar punctures [J]. Pediatr Infect Dis J, 2017, 36(10): 1006-1008.
- [8] KUL G, SENCAN I, KUL H, et al. The role of cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of post-neurosurgical meningitis [J]. Turk Neurosurg, 2020, 30(4): 513-519.
- [9] LEPENNETIER G, HRACSKO Z, UNGER M, et al. Cytokine and immune cell profiling in the cerebrospinal fluid of patients with neuro-inflammatory diseases [J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 219.
- [10] JAFARI M, MOHAMMADZADEH J P, CHOOPANIZADEH M, et al. Investigating the role of T helper related cytokines in cerebrospinal fluid for the differential diagnosis of bacterial meningitis in pre-treated paediatric patients [J]. Biomarkers, 2020, 25(2): 171-178.
- [11] LIU Q, GAO Y, ZHANG B, et al. Cytokine profiles in cerebrospinal fluid of patients with meningitis at a tertiary general hospital in China [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2020, 53(2): 216-224.
- [12] NI C, GAO S, ZHENG Y, et al. Annexin A1 attenuates neutrophil migration and IL-6 expression through Fpr2 in a mouse model of *Streptococcus suis*-induced meningitis [J]. Infect Immunol, 2021, 89(3): 680-682.
- [13] SRINIVASAN L, KILPATRICK L, SHAH S S, et al. Cerebrospinal fluid cytokines in the diagnosis of bacterial meningitis in infants [J]. Pediatr Res, 2016, 80(4): 566-572.
- [14] SRINIVASAN L, KILPATRICK L, SHAH S S, et al. Elevations of novel cytokines in bacterial meningitis in infants [J]. PLoS One, 2018, 13(2): 181449.
- [15] PASTOR-FERNÁNDEZ G, MARIBLANCA I R, NAVARRO M N. Decoding IL-23 signaling cascade for new therapeutic opportunities [J]. Cells, 2020, 9(9): 2044.
- [16] FATKHULLINA A R, PESHKOVA I O, DZUTSEV A, et al. An interleukin-23-interleukin-22 axis regulates intestinal microbial homeostasis to protect from diet-induced atherosclerosis [J]. Immunity, 2018, 49(5): 943-957.
- [17] LEE K M, ZHANG Z, ACHUTHAN A, et al. IL-23 in arthritic and inflammatory pain development in mice [J]. Arthritis Res Ther, 2020, 22(1): 123.
- [18] YASUDA K, NAKANISHI K, TSUTSUI H. Interleukin-18 in health and disease [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(3): 649.
- [19] PATREGNANI J T, FUJIOGI M, CAMARGO C A, et al. Serum soluble receptor for advanced glycation end-products (sRAGE) in infants with bronchiolitis: associations with acute severity and recurrent wheeze [J]. Clin Infect Dis, 2020, 10: 1700.
- [20] PATHAK A, AGRAWAL A. Evolution of C-reactive protein [J]. Front Immunol, 2019, 10: 943. doi: 10.3389/fimmu.2019.00943.
- [21] SHOKROLLAHI M R, SHABANZADEH K, NOORBAKHSH S, et al. Diagnostic value of CRP, procalcitonin, and ferritin levels in cerebrospinal fluid of children with meningitis [J]. Cent Nerv Syst Agents Med Chem, 2018, 18(1): 58-62.
- [22] JAVADINIA S, TABASI M, NAGHDALIPOUR M, et al. C-reactive protein of cerebrospinal fluid, as a sensitive approach for diagnosis of neonatal meningitis [J]. Afr Health Sci, 2019, 19(3): 2372-2377.
- [23] MAHENDIRAN K, BATRA P, FARIDI M M A, et al. Procalcitonin as predictor of bacterial infection in meconium aspiration syndrome [J]. Am J Perinatol, 2018, 35(8): 769-773.
- [24] HAMADE B, HUANG D T. Procalcitonin: where are we now? [J]. Crit Care Clin, 2020, 36(1): 23-40.
- [25] ALONS I M, VERHEUL R J, KUIPERS I, et al. Procalcitonin in cerebrospinal fluid in meningitis: a prospective diagnostic study [J]. Brain Behav, 2016, 6(11): 545.
- [26] SANAEI D A, ALIZADEH S, KARIMI A, et al. Diagnostic value of lactate, procalcitonin, ferritin, serum-C-reactive protein, and other biomarkers in bacterial and viral meningitis: a cross-sectional study [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(35): 7637.
- [27] RAJIAL T, BATRA P, HARIT D, et al. Utility of cerebrospinal fluid and serum procalcitonin for the diagnosis of neonatal meningitis [J]. Am J Perinatol, 2020. doi: 10.1055/s-0040-1716406.
- [28] RESHI Z, NAZIR M, WANI W, et al. Cerebrospinal fluid procalcitonin as a biomarker of bacterial meningitis in neonates [J]. J Perinatol, 2017, 37(8): 927-931.
- [29] TZVI-BEHR S, IVGI H, FRISHBERG Y, et al. First-week urine beta-2 microglobulin levels in term healthy neonates [J]. Pediatr Nephrol, 2021, 36(6): 1511-1514.
- [30] LIU M Q, WANG J, HUANG C N, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of beta-2-microglobulin in patients with Guillain-Barré syndrome and their correlations with clinical features [J]. Neurol Sci, 2021. doi: 10.1007/s10072-021-05108-2.
- [31] HOLCH A, BAUER R, OLARI L R, et al. Respiratory β -2-microglobulin exerts pH dependent antimicrobial activity [J]. Virulence, 2020, 11(1): 1402-1414.
- [32] SONG B, HUA Q, SUN H, et al. Relevant analyses of pathogenic bacteria and inflammatory factors in neonatal purulent meningitis [J]. Exp Ther Med, 2018, 16(2): 1153-1158.
- [33] BATISTA M A, HADLEY S, IRIONDO S M, et al. Role of beta-2-microglobulin as a biomarker in very preterm and extremely preterm infants with CNS inflammation [J]. PLoS One, 2019, 14(5): 216498.
- [34] LI Y J, WILKINSON K A, WILKINSON R J, et al. Elevated matrix metalloproteinase concentrations offer novel insight into their role in pediatric tuberculous meningitis [J]. J Pediatric Infect Dis Soc, 2020, 9(1): 82-86.
- [35] 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.
- [36] SAVONIUS O, ROINE I, ALASSIRI S, et al. The potential role of matrix metalloproteinases 8 and 9 and myeloperoxidase in predicting outcomes of bacterial meningitis of childhood [J]. Mediators Inflamm, 2019, 2019: 7436932.
- [37] CUI W, LUO X, ZHANG Y. Effects of purulent meningitis on the changes of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and matrix metalloproteinase inhibitor-1 (TIMP-1) in cerebrospinal fluid of neonates [J]. Pak J Pharm Sci, 2019, 32(5): 2437-2441.

- [38] RINSCHEN M M, IVANISEVIC J, GIERA M, et al. Identification of bioactive metabolites using activity metabolomics [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2019, 20(6): 353-367.
- [39] ARMITAGE E G, CIBOROWSKI M. Applications of metabolomics in cancer studies [J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 965: 209-234.

- [40] GORDON S M, SRINIVASAN L, TAYLOR D M, et al. Derivation of a metabolic signature associated with bacterial meningitis in infants [J]. Pediatr Res, 2020, 88(2): 184-191.
- (编辑:杨丹)

(收稿日期:2021-07-26 修回日期:2021-11-12)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.11.018

· 综述 ·

左心室心肌致密化不全致病分子遗传机制研究进展

邱庆竹, 谢利剑 (上海交通大学医学院附属儿童医院, 上海市儿童医院, 上海 200062)

[中图分类号] R725.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)11-0064-03

Progress of Pathogenic Molecular Genetic Mechanisms of Left Ventricular Myocardial Noncompaction

Qiu Qingzhu, Xie Lijian (Children's Hospital of Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Children's Hospital of Shanghai, Shanghai 200062, China)

左心室心肌致密化不全(left ventricular noncompaction, LVNC)在儿童心肌病中发病率为 0.1%~0.3%^[1], 仅次于扩张型心肌病(DCM)及肥厚型心肌病(HCM)^[2], 大多数 LVNC 患者出现临床症状时处于婴儿、青少年阶段, 但年龄并非其独立预测因素^[3]。有研究^[4]显示, LVNC 是一种罕见的原发性遗传性心肌病, 其特征是左心室心肌壁有致密的心外膜层和非致密及过度突出小梁的心内膜层, 由胎儿发育期间心肌壁的正常致密化过程停止所致^[1]。LVNC 可单独发生, 称为孤立的心室肌致密化不全, 或合并其他先天性心脏病, 如 Ebstein 畸形、房室间隔缺损等。临床表现差异性较大, 从无症状到恶性心律失常、陈旧性附壁血栓、心力衰竭等, 甚至发生心源性猝死^[5]。目前, 临床诊断 LVNC 主要依靠超声心动图、心脏核磁共振等影像学表现。国内外学者对 LVNC 发病机制尚无统一标准, 遗传学在 LVNC 发生中发挥着重要作用, 17%~50% 的 LVNC 患者有心肌病家族史^[6], 有研究发现存在致病基因突变患者的病死率较高^[7], 已有 100 余个突变基因与 LVNC 发病机制有关^[4]。本研究基于目前已报道病例, 就 LVNC 致病分子遗传机制及其研究进展作一综述。

1 LVNC 相关基因突变

1.1 与肌节基因相关突变

肌节基因相关突变是 LVNC 最常见分子致病机制, 占 LVNC 患者的 20%~30%^[8]。肌节基因在 LVNC 中作为遗

传触发器, 调节许多参与心脏发育基因的表达, 导致心肌细胞增殖和/或分化过程不平衡, 从而引起心肌病。

一项来自荷兰的多中心回顾性研究发现, 在 104 例 LVNC 遗传患者中, 82% 涉及肌节基因, 其中 *MYH7*、*MYBPC3* 和 *TTN* 突变较常见^[6]。但肌节基因突变率在不同种族具有较大异质性。Tian T 等^[9]研究表明, 肌节基因突变不是中国 LVNC 患者的常见病因, 患者临床表型及预后与该突变无明显相关性。Probst S 等^[10]研究发现, LVNC 基因型与表型具有相关性。在所有 LVNC 患者中, 肌节基因突变患者 HCM 和 DCM 两种亚型较常见, 同时存在左心室收缩功能障碍的风险较高, 但发生主要不良心脏事件(MACE)风险较低, 其中 *MYBPC3* 突变的患者较 *MYH7* 或 *ACTC1* 突变发生 MACE 的风险更高。*TTN* 突变在成人中的比例高于儿童, *ACTC1* 基因突变的患者同时伴有左心室扩张的概率较小。可能是由于不同肌节基因突变导致蛋白质稳定性、肌动蛋白结合和肌节构象的不同, 从而使疾病严重程度有所差异。

1.2 与离子通道相关基因突变

与离子通道及转运相关基因突变常见于心律失常, 同样, 诸多研究发现离子通道及转运相关基因突变也可引起 LVNC 表型。Hirono K 等^[11]在一项关于日本 LVNC 队列研究中发现与离子通道相关基因突变在 LVNC 基因突变中的比例约为 22.4%。Shan L 等^[12]发现 *SCN5A*

基金项目: 上海市科委项目, 编号 18411965800; 上海交通大学转化医学交叉研究项目, 编号 ZH2018ZDA26; 2019 转化医学协同创新中心合作研究项目, 编号 TM201922; 上海市科学技术委员会项目, 编号 19411963600。

作者简介: 邱庆竹(1996.03-), 女, 硕士, 主要从事儿童心血管疾病预防研究, E-mail: 478503410@qq.com。

通信作者: 谢利剑(1976.08-), 男, 博士, 主任医师, 主要从事儿童心血管疾病预防研究, E-mail: naijileix@aliyun.com。