

• 论 著 •

细菌性脑膜炎患儿血清中 miR-17-5p 和 miR-141-3p 水平及临床意义*

谭自明¹, 张 美¹, 李 彤², 王 君¹, 罗 琼^{1△}

1. 新疆医科大学第一附属医院儿童神经内科, 新疆乌鲁木齐 830000;

2. 新疆医科大学儿科学院, 新疆乌鲁木齐 830000

摘 要:目的 探究细菌性脑膜炎(BM)患儿血清中微小 RNA(miR)-17-5p、miR-141-3p 水平及临床意义。方法 选取新疆医科大学第一附属医院 2019 年 5 月至 2022 年 5 月收治的 111 例 BM 患儿作为研究组,另选取同期 111 例健康体检儿童作为对照组。采用实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)检测血清 miR-17-5p、miR-141-3p 的水平;采用 Pearson 相关性分析 BM 患儿血清 miR-17-5p、miR-141-3p 水平与炎症因子的相关性,采用多因素 Logistic 回归分析 BM 发生的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-17-5p、miR-141-3p 水平对 BM 的诊断价值。**结果** 研究组血清 miR-17-5p、miR-141-3p 水平比对照组显著降低($P<0.05$),研究组血清中 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、干扰素- γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6 水平比对照组显著升高($P<0.05$);Pearson 相关性分析显示,miR-17-5p、miR-141-3p 与 CRP、PCT、IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 呈负相关($P<0.05$);多因素 Logistic 分析结果显示,CRP、PCT、IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 是影响 BM 发生的危险因素($P<0.05$),miR-17-5p、miR-141-3p 是影响 BM 发生的保护因素($P<0.05$);根据 ROC 曲线分析得知,血清 miR-17-5p 水平诊断 BM 的曲线下面积(AUC)为 0.756,血清 miR-141-3p 水平诊断 BM 的 AUC 为 0.720,二者联合诊断 BM 的 AUC 为 0.819,二者联合的 AUC 较单项检测更大($Z_{\text{联合 vs. miR-17-5p}}=2.278$ 、 $Z_{\text{联合 vs. miR-141-3p}}=2.425$, $P<0.05$)。**结论** BM 患儿血清中 miR-17-5p、miR-141-3p 水平降低,二者与炎症因子水平有关,且二者联合检测对 BM 诊断价值较高。

关键词:细菌性脑膜炎; 微小 RNA-17-5p; 微小 RNA-141-3p; 诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.09.006

中图法分类号:R742.9

文章编号:1673-4130(2025)09-1051-05

文献标志码:A

Levels and clinical significance of miR-17-5p and miR-141-3p in the serum of children with bacterial meningitis*

TAN Ziming¹, ZHANG Mei¹, LI Tong², WANG Jun¹, LUO Qiong^{1△}

1. Department of Pediatric Neurology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000, China; 2. College of Pediatrics, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000, China

Abstract: Objective To investigate the levels and clinical significance of microRNA(miR)-17-5p and miR-141-3p in the serum of children with bacterial meningitis (BM). **Methods** A total of 111 children with BM admitted to the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from May 2019 to May 2022 were included as the study group, and another 111 healthy children who underwent physical examinations were included as the control group. Real-time fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR) was used to measure the expression levels of serum miR-17-5p and miR-141-3p. Pearson correlation was used to analyze the correlation between serum miR-17-5p, miR-141-3p levels and inflammatory factors in children with BM. Multivariate Logistic regression was applied to analyze the influencing factors of BM occurrence. Receiver operating characteristic(ROC) curve was applied to analyze the diagnostic value of miR-17-5p and miR-141-3p levels for BM. **Results** The serum levels of miR-17-5p and miR-141-3p in the study group were obviously lower than those in the control group ($P<0.05$), while the serum levels of C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), interferon- γ (IFN- γ), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin(IL)-1 β , and IL-6 in the study group were higher than those in the control group ($P<0.05$). According to Pearson correlation analysis, miR-17-5p and miR-141-3p were negatively correlated with CRP, PCT, IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , and IL-6 ($P<0.05$). According to

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2021D01C313)。

作者简介:谭自明,男,主治医师,主要从事儿童癫痫、抽动障碍、神经感染性疾病等方面的研究。△ 通信作者, E-mail: f92bos@163.com。

multivariate Logistic analysis, CRP, PCT, IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , and IL-6 were risk factors affecting the occurrence of BM ($P < 0.05$), while miR-17-5p and miR-141-3p were protective factors affecting the occurrence of BM ($P < 0.05$). According to the ROC curve, the area under the curve (AUC) of serum level of miR-17-5p for diagnosing BM was 0.756, and the AUC of serum level of miR-141-3p for diagnosing BM was 0.720. The AUC of the combination of the two for diagnosing BM was 0.819, which was larger than that of single detection ($Z_{\text{combination vs. miR-17-5p}} = 2.278, Z_{\text{combination vs. miR-141-3p}} = 2.425, P < 0.05$). **Conclusion** The expression levels of miR-17-5p and miR-141-3p in the serum of children with BM are reduced. The two are related to the levels of inflammatory factors, and their combined detection has a high diagnostic value for BM.

Key words: bacterial meningitis; microRNA-17-5p; microRNA-141-3p; diagnosis

细菌性脑膜炎(BM)是一种危及生命的中枢神经系统(CNS)感染疾病,具有很高的残疾率和病死率,常见于婴幼儿,血脑屏障(BBB)通透性的变化是BM的主要发病机制,BBB发育不全导致婴幼儿CNS易受外界病原体感染^[1]。据统计,多数BM发生在5岁以下儿童中,并且BM幸存者极可能出现神经系统后遗症,例如脑积水、听力损失、失明、智力低下和学习障碍^[2-3]。肺炎链球菌(SP)是BM的主要病原体之一,SP感染加剧了对脑缺血的炎症反应,从而加重了脑损伤^[4]。抗菌药物已被广泛用于治疗BM,但效果不太令人满意^[5]。有研究表明,多种炎症细胞因子,包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 和IL-6在SP脑膜炎患者的脑脊液(CSF)中上调^[2]。因此,探索BM患儿血清中与炎症因子相关的指标有重要意义。微小RNA(miR)-17-5p是一种新型内皮细胞调节剂,可控制血管再内皮化和新内膜病变的形成^[6]。缺血性脑卒中患者血液中miR-17-5p水平降低,miR-17-5p抑制减弱了circ-Memo1敲低对缺氧/复氧(H/R)处理后人脑微血管内皮细胞(HBMVEC)损伤的保护作用^[7]。研究证实, β -淀粉样蛋白(A β)沉积通过破坏由内皮细胞(EC)形成的紧密连接(TJs)蛋白来诱导高BBB通透性,miR-17-5p在A β (1-42)表达的EC中水平降低,增加miR-17-5p水平可降低BBB通透性^[8]。据报道,miR-141-3p是具有抑制炎症反应作用的miRNA^[9]。例如,miR-141-3p可以通过靶向高迁移率蛋白1(HMGB1)来抑制肺炎链球菌诱导的星形胶质细胞和BM大鼠模型的炎症反应^[2]。miR-141-3p通过靶向CC趋化因子配体16(CCL16)在婴幼儿肺炎的病理过程中扮演着关键角色,miR-141-3p能够抑制细胞凋亡,从而保护细胞免受脂多糖(LPS)诱导的炎症反应和细胞损伤^[10]。但目前关于BM患儿血清中miR-17-5p、miR-141-3p的水平及临床意义研究相对缺乏,因此,本研究探讨miR-17-5p、miR-141-3p在BM患儿血清中的水平并分析其对BM的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院2019年5月至2022年5月收治的111例BM患儿作为研究组,其中男55例、女56例,平均年龄(4.57 $\pm$ 1.12)岁,另选取同期111

例健康体检儿童作为对照组,其中男58例、女53例,平均年龄(4.35 $\pm$ 1.04)岁。两组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)具有可比性。纳入标准:(1)研究组患儿需通过脑脊液检查、血液培养等确诊为BM^[11];(2)无其他中枢神经系统疾病,如脑肿瘤、脑外伤等。排除标准:(1)早产并低出生体质量儿;(2)出生时有先天神经系统发育畸形;(3)有慢性基础性疾病,如血液系统疾病、免疫缺陷病等;(4)已接受抗菌药物治疗。所有儿童家长需知情同意参与研究,并签署相关同意书。医院伦理委员会批准本研究。

1.2 方法

1.2.1 仪器与试剂 Trizol试剂(上海善然生物科技有限公司,货号:15596018);M-MLV反转录试剂盒(北京索莱宝科技有限公司,货号:RP1105); γ -干扰素(IFN- γ)、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(上海恒斐生物科技有限公司,其货号分别为:E-EL-R0009C、E-EL-M0049c、E-EL-R0012C、E-EL-R0015C);台式离心机(德国Hettich公司,型号:Rotofix 32A);微量紫外可见分光光度计(武汉核成科技发展有限公司,型号:ND-100C);实时荧光定量PCR(qRT-PCR)仪器(上海易汇生物科技有限公司,型号:MA-6000);全自动生化分析仪(上海帝博思生物科技有限公司,型号:PUZS-300)。

1.2.2 qRT-PCR法检测血清miR-17-5p、miR-141-3p水平 采集所有患儿入院当日静脉血5 mL,将血液收集到干净的试管中,在3 000 r/min条件下离心15 min,将血清储存于-80 $^{\circ}$ C待测。(1)血清样本解冻后,按加入TRIzol试剂充分混匀,然后加入氯仿沉淀,离心后获得上清液并加入异丙醇沉淀RNA,洗涤后获得总RNA,使用分光光度计检测总RNA的浓度和纯度,取吸光度(A_{260}/A_{280})值在1.8~2.0之间,质量浓度 > 25 ng/ μ L的样本进行逆转录反应。(2)采用反转录试剂盒将RNA逆转录生成互补DNA(cDNA),cDNA样本保存在-80 $^{\circ}$ C冰箱待用。反转录体系:5 $\times$ RTase Reaction Buffer Mix II 2 μ L,Evo M-MLV RTase Enzyme Mix 0.5 μ L,Oligo dT(18T) Primer 0.5 μ L,Random 6 mers Primer 0.5 μ L,总RNA样品400 ng,以RNase free水补加至10 μ L。(3)以cDNA为模板,采用SYBR Green PCR Kit试

剂盒(Takara)在 PCR 扩增仪(美国 BIO-RAD 公司)上进行 qRT-PCR 扩增反应,通过仪器自带软件 QuantStudio qRT-PCR Software 收集荧光信号并进行溶解曲线分析,检测计算基因循环阈值(Ct),以 U6 为内参, $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 miR-17-5p、miR-141-3p 表达水平相对表达量。qRT-PCR 反应体系:PCR Master Mix 4

μL ,上游引物 0.5 μL ,下游引物 0.5 μL ,cDNA 模板 2 μL ,加双蒸水至 20 μL ;扩增条件:97.5 $^{\circ}\text{C}$ 8 min;97.5 $^{\circ}\text{C}$ 30 s,60 $^{\circ}\text{C}$ 20 s,72.5 $^{\circ}\text{C}$ 10 s,共 40 个循环。实验所用引物由威斯腾生物公司合成,引物序列见表 1。

表 1 qRT-PCR 引物序列

基因	正向引物 5'-3'	反向引物 5'-3'
miR-17-5p	GCGGCTATGCGACTGGTAGAA	GTGCAGGGTCCGAGGTATTC
miR-141-3p	GCTGCGAAGTGGAACCATC	CCTCCTTCTGCACACATTTGAA
U6	GTGCGTGTCGTGGAGTCG	AACGCTTCACGAATTTGCGT

1.2.3 血清炎症因子水平检测 全自动生化分析仪检测血清中 C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)的水平,ELISA 测定血清中 IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的水平。严格按照人 IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 ELISA 试剂盒说明书进行梯度标准品配制,利用酶标仪对不同浓度标准品吸光值进行测定,建立吸光度与浓度工作曲线。于-20 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中取适量血清样本,解冻,测定各样本吸光度,根据工作曲线计算各样本血清 IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计学软件进行数据分析。所有计量数据执行 Shapiro-Wilk 正态性检验,以确认遵循正态分布,符合正态分布的数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示;对于年龄、血清中 miR-17-5p、miR-141-3p 水平和炎症因子水平在两组间比较分析,采用 t 检验;计数资料采用例数表示,采用 χ^2 检验;利用 Pearson 相关性分析 BM 患儿血清中 miR-17-5p、miR-141-3p 水平与炎症因子之间的关系;多因素 Logistic 回归分析 BM 发生的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-17-5p、miR-141-3p 对 BM 的诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 miR-17-5p、miR-141-3p 水平的比较 研究组血清 miR-17-5p、miR-141-3p 水平比对照组显著降低($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组血清 miR-17-5p、miR-141-3p 水平的比较($\bar{x}\pm s$)

指标	对照组 ($n=111$)	研究组 ($n=111$)	t	P
miR-17-5p	1.03 $\pm$ 0.21	0.53 $\pm$ 0.09	23.057	<0.001
miR-141-3p	1.05 $\pm$ 0.19	0.56 $\pm$ 0.11	23.514	<0.001

2.2 两组血清炎症因子水平的比较 研究组血清中 CRP、PCT、IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平比对照组显著升高($P<0.05$)。见表 3。

2.3 研究组血清 miR-17-5p、miR-141-3p 水平与炎症因子的相关性 miR-17-5p、miR-141-3p 与 CRP、

PCT、IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 呈负相关($P<0.05$)。见表 4。

表 3 两组血清炎症因子水平的比较($\bar{x}\pm s$)

指标	对照组 ($n=111$)	研究组 ($n=111$)	t	P
CRP(mg/L)	1.59 $\pm$ 0.31	10.24 $\pm$ 1.84	48.841	<0.001
PCT(ng/mL)	0.07 $\pm$ 0.01	0.56 $\pm$ 0.11	46.739	<0.001
IFN- γ ($\mu\text{g/L}$)	37.45 $\pm$ 6.54	118.56 $\pm$ 13.17	58.115	<0.001
TNF- α (ng/L)	15.47 $\pm$ 2.84	55.69 $\pm$ 8.26	48.513	<0.001
IL-1 β (ng/L)	24.18 $\pm$ 4.25	61.38 $\pm$ 9.64	37.201	<0.001
IL-6(ng/L)	4.51 $\pm$ 0.91	16.84 $\pm$ 3.23	38.711	<0.001

表 4 研究组血清 miR-17-5p、miR-141-3p 水平与炎症因子的相关系数

指标	miR-17-5p		miR-141-3p	
	r	P	r	P
CRP	-0.593	<0.001	-0.633	<0.001
PCT	-0.634	<0.001	-0.506	<0.001
IFN- γ	-0.546	<0.001	-0.614	<0.001
TNF- α	-0.473	<0.001	-0.682	<0.001
IL-1 β	-0.628	<0.001	-0.708	<0.001
IL-6	-0.461	<0.001	-0.492	<0.001

2.4 多因素 Logistic 回归分析影响 BM 发生的因素 以 BM 是否发生为因变量(是=1,否=0),以表 3、4 分析有显著性差异的指标(CRP、PCT、IFN- γ 、miR-17-5p、miR-141-3p)作为自变量,自变量均为连续变量,纳入多因素 Logistic 回归分析,根据多因素 Logistic 分析结果显示,CRP、PCT、IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 是影响 BM 发生的危险因素($P<0.05$),miR-17-5p、miR-141-3p 是影响 BM 发生的保护因素($P<0.05$)。见表 5。

2.5 血清 miR-17-5p、miR-141-3p 水平对 BM 诊断价值分析 以 BM 是否发生为检验状态(是=1,否=

0),以 miR-17-5p、miR-141-3p 为检验变量,并采用多因素 Logistic 回归模型将两指标预测概率转化得到联合预测概率,同时将预测概率也作为检验变量绘制

ROC 曲线,结果显示,二者联合诊断 BM 的曲线下面积(AUC)优于两者单独预测($Z_{\text{联合 vs. miR-17-5p}}=2.278$ 、 $Z_{\text{联合 vs. miR-141-3p}}=2.425$, $P<0.05$)。见表 6。

表 5 BM 发生的影响因素分析

变量	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
miR-17-5p	-0.863	0.314	7.549	0.422	0.228~0.781	0.006
miR-141-3p	-0.944	0.252	14.038	0.389	0.237~0.637	<0.001
CRP	1.049	0.361	8.439	2.854	1.407~5.791	0.004
PCT	0.750	0.284	6.983	2.118	1.214~3.695	0.008
IFN- γ	1.152	0.392	8.643	3.166	1.468~6.826	0.003
TNF- α	0.838	0.227	13.632	2.312	1.482~3.608	<0.001
IL-1 β	1.321	0.424	9.714	3.749	1.633~8.607	0.002
IL-6	1.439	0.461	9.748	4.218	1.709~10.412	0.002

表 6 血清 miR-17-5p、miR-141-3p 水平对 BM 诊断价值分析

项目	AUC	95%CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)	截断值
miR-17-5p	0.756	0.693~0.818	80.72	61.21	0.58
miR-141-3p	0.720	0.652~0.788	73.62	63.76	0.62
联合检测	0.819	0.765~0.874	93.45	51.82	—

注:—表示无数据。

3 讨 论

大多数 BM 是由 BBB 的细菌渗透引起的^[1]。血管内皮是 BBB 的结构和功能基础,在维持 BBB 的完整性和 CNS 稳态方面发挥着重要作用^[8]。当 CNS 检测到细菌感染时,机体会启动免疫系统引发强烈的炎症反应,但可能并不总是有效的,细菌继续在中枢神经系统内繁殖,持续的炎症反应引起进一步的组织损伤,甚至可能会导致死亡或不可逆的神经损伤^[12]。因此,寻找与炎症因子相关的血清生物标志物,对于 BM 研究十分重要。

中枢神经系统很容易受到炎症反应引起的水肿的影响,从而使脑内压升高,导致组织缺血^[13]。促炎细胞因子在中枢神经系统感染的发病机制中起着重要作用^[14]。有研究表明,TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 在 BM 患者脑脊液中上调,他们对诊断该疾病具有良好的灵敏度和特异度^[15]。血液中的 PCT 和 CRP 水平是有助于确诊 BM 的标志物之一,如果呈阴性,则可有效排除 BM,如果呈阴性,则可有效排除 BM^[16]。本研究结果显示,研究组血清中 CRP、PCT、IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平较对照组显著升高,这一结果与上述研究结果一致,提示 BM 的发生与炎症反应密切相关,BM 患儿体内存在强烈的炎症反应。多因素 Logistic 回归分析显示,CRP、PCT、IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 是 BM 的危险因素。

据报道,miR-17-5p 通过与血管内皮生长因子 A (VEGF-A)的 3'-非翻译区(3'UTR)结合并抑制人脐静脉内皮细胞(HUVEC)中 VEGF-A 表达,在 EC 中起着至关重要的作用^[17]。在脑膜炎性大肠埃希感染中的研究发现,HBMVEC 中 lncRSPH9-4 能够通过充当 miR-17-5p 的竞争性海绵来调节基质金属蛋白酶 3(MMP3)的表达,从而加剧了 HBMVEC 中 TJs 的破坏^[18]。在腹主动脉瘤(AAA)的研究中发现,脂肪间充质干细胞(ADSC)衍生的外泌体(ADSC-exos)中 miR-17-5p 的过表达增强了 ADSC-exos 在 AAA 扩增过程中对炎症的治疗功能,而其抑制则逆转了这一过程^[19]。以上研究表明了 miR-17-5p 在炎症性疾病中发挥重要作用。本研究结果显示,与健康体检儿童比较,BM 患儿血清中的 miR-17-5p 水平显著降低,这提示二者在 BM 的发生过程发挥一定作用。类似的,在大肠埃希菌感染的脑膜炎中,HBMVEC 中 miR-17-5p 呈现下调趋势^[18]。Pearson 相关性分析发现,miR-17-5p 与炎症因子水平呈现负相关,这提示二者可能通过抑制炎症在 BM 的发病机制中起保护作用。多因素 Logistic 回归分析显示,miR-17-5p 是保护因素,这可能提供了新的指标去判断 BM 的发生。ROC 曲线分析显示,miR-17-5p 对 BM 具有一定的诊断价值。

miR-141-3p 可通过抑制促炎细胞因子 TNF- α 释放,从而减轻缺血性脑卒中介导的神经损伤^[20]。在 LPS 诱导的急性呼吸窘迫综合征(ARDS)大鼠模型中,miR-141-3p 的增加有助于降低 LPS 导致的炎症、氧化应激和纤维化,miR-141-3p 通过 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路在 ARDS 中发挥减轻炎症和氧化应激诱导的肺纤维化的作用^[21]。本研究结果显示,与健康体检儿童比较,BM 患儿血清中的 miR-141-3p 水平显著降低,这提示二者在 BM 的发生过程发挥一定作用。类似的,miR-141-3p 水平在 ICH 患者血清中表

现下降^[9,22]。根据 Pearson 相关性分析发现, miR-141-3p 表达与炎症因子水平呈现负相关, 这提示 miR-141-3p 可能通过抑制炎症在 BM 的发病机制中起保护作用。多因素 Logistic 回归分析显示, miR-141-3p 是 BM 的保护因素, 这可能提供了新的指标去判断 BM 的发生。ROC 曲线分析显示, miR-141-3p 对 BM 具有一定的诊断价值。进一步将 miR-17-5p、miR-141-3p 联合分析, 结果显示二者联合诊断价值高于二者单独诊断价值, 当临床中患儿血清 miR-17-5p、miR-141-3p 水平分别低于 0.58 和 0.62 时, 患儿发生 BM 的概率更高, 临床需密切关注患儿身体状况, 及时进行治疗。

综上所述, 本研究的结果表明 BM 患儿血清中 miR-17-5p、miR-141-3p 水平降低, 二者与炎症因子水平有关, 且二者联合检测对 BM 诊断价值较高。本研究为进一步的研究和临床应用提供了初步的科学依据。但需要注意, 本研究样本量相对较小, 可能导致研究结果有一定的偏差, 另外本研究未能探索 miR-17-5p、miR-141-3p 在 BM 发病中具体作用, 未来的研究需要扩大样本量进行进一步分析。

参考文献

- [1] HASBUN R. Progress and challenges in bacterial meningitis; a review[J]. JAMA, 2023, 329(6):515-526.
- [2] 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, 17(2):611-620.
- [3] ZAINEL A, MITCHELL H, SADARANGANI M. Bacterial meningitis in children; neurological complications, associated risk factors, and prevention[J]. Microorganisms, 2021, 9(3):535-545.
- [4] SUDO R Y U, CÂMARA M C C, KIELING S V, et al. Shorter versus longer duration of antibiotic treatment in children with bacterial meningitis; a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Pediatr, 2024, 183(1):61-71.
- [5] ASSEGU FENTA D, LEMMA K, TADELE H, et al. Antimicrobial sensitivity profile and bacterial isolates among suspected pyogenic meningitis patients attending at hawassa university hospital; cross-sectional study[J]. BMC Microbiol, 2020, 20(1):153-163.
- [6] LIU X, CHEN J, LIU G, et al. MicroRNA-17-5p, a novel endothelial cell modulator, controls vascular re-endothelialization and neointimal lesion formation[J]. Vascular, 2021, 27(5):1708-1717.
- [7] REN X, JING Y X, ZHOU Z W, et al. Knockdown of circRNA-Memo1 reduces hypoxia/reoxygenation injury in human brain endothelial cells through miRNA-17-5p/SOS1 axis[J]. Mol Neurobiol, 2022, 5(9):2085-2097.
- [8] NING H, ZHANG L, ZHU B, et al. TARBP2-stabilized SNHG7 regulates blood-brain barrier permeability by act-

ing as a competing endogenous RNA to miR-17-5p/NFATC3 in A β -microenvironment[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(5):457-466.

- [9] 臧雪凤, 史明语, 王礼玲. 高血压性脑出血患者血清 miR-141-3p、miR-29a-3p 水平变化及临床意义[J]. 山东医药, 2022, 62(4):16-21.
- [10] YU Y, WANG R, ZHANG H, et al. Circ_0044411 silencing protects infantile pneumonia from lipopolysaccharide-induced cell injury by sponging miR-141-3p to inhibit CCL16 expression[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 11(4):425-435.
- [11] 吴江, 贾建平. 神经病学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018:225-241.
- [12] WALL E C, CHAN J M, GIL E, et al. Acute bacterial meningitis[J]. Curr Opin Neurol, 2021, 34(3):386-395.
- [13] GIL E, WALL E, NOURSADEGHI M, et al. Streptococcus pneumoniae meningitis and the CNS barriers[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 12(1):1106596.
- [14] KALCHEV Y, ARGIROVA P, BOEV I, et al. Cytokine profile in patients with acute bacterial meningitis[J]. Cytokine, 2023, 170(1):156315.
- [15] CARAGHEORGHEOPOL R, TUCUREANU C, LAZĂR 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.
- [16] AHMED M A, ASKAR G A, FARGHALY H S, et al. Accuracy of cerebrospinal fluid C-reactive protein and multiplex polymerase chain reaction and serum procalcitonin in diagnosis of bacterial and viral meningitis in children[J]. Acta Neurol Taiwan, 2022, 31(2):61-71.
- [17] YANG Y, KIMURA-OHBA S, THOMPSON J F, et al. Vascular tight junction disruption and angiogenesis in spontaneously hypertensive rat with neuroinflammatory white matter injury[J]. Neurobiol Dis, 2018, 114(9):95-110.
- [18] XU B, YANG R, FU J, et al. LncRSPH9-4 facilitates meningitic Escherichia coli-caused blood-brain barrier disruption via miR-17-5p/MMP3 axis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(12):6343-6350.
- [19] HU J, JIANG Y, WU X, et al. Exosomal miR-17-5p from adipose-derived mesenchymal stem cells inhibits abdominal aortic aneurysm by suppressing TXNIP-NLRP3 inflammasome[J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1):349-356.
- [20] DHURI K, VYAS RN, BLUMENFELD L, et al. Nanoparticle delivered anti-miR-141-3p for stroke therapy[J]. Cells, 2021, 10(5):1011-1020.
- [22] 李晓波, 夏鹰, 裴柳, 等. 微小 RNA-141-3p 在脑出血患者血清中的表达及其作用机制[J]. 解剖学报, 2021, 52(4):506-511.