

• 临床研究研究 •

可溶性髓系细胞触发受体-1 在细菌性脑膜炎诊断中的意义*

郭光辉, 蒋巧雅, 束振华

(广东省深圳市龙岗中心医院检验科 518116)

摘要:目的 探讨脑脊液中可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)在细菌性脑膜炎中的诊断意义。方法 应用定量酶联免疫吸附法(ELISA)检测脑脊液 sTREM-1 水平,应用免疫发光法和免疫浊度法分别检测血液中降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)水平。应用受试者工作特征 ROC 曲线研究 sTREM-1 的诊断效能。结果 细菌性脑膜炎组脑脊液 sTREM-1 水平较病毒性脑膜炎组和对照组显著升高($P<0.05$),病毒性脑膜炎组和对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。根据 ROC 曲线,取 sTREM-1 >25 ng/L 为临界值,其曲线下面积为 0.930,诊断细菌性脑膜炎的灵敏度为 90.0%、特异度为 93.5%、准确率为 93.8%,诊断效能好。结论 测定脑脊液 sTREM-1 水平对于细菌性脑膜炎的诊断有一定价值。

关键词:脑膜炎,细菌性; 脑膜炎,病毒性; 诊断; 可溶性髓系细胞触发受体-1

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.09.013

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)09-0951-02

Value of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in the diagnosis of bacterial meningitis*

Guo Guanghui, Jiang Qiaoya, Shu Zhenhua

(Department of Clinical Laboratory, Longgang Central Hospital, Shenzhen, Guangdong 518116, China)

Abstract: **Objective** To investigate the value of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1(sTREM-1) in the diagnosis of bacterial meningitis. **Methods** The levels of sTREM-1 in cerebrospinal fluid(CSF) were determined by quantitative ELISA assay. The serum levels of PCT and CRP were measured by using immunoluminometric assay and immunonephelometry method respectively. The diagnostic value of sTREM-1 was assessed by receiver operating characteristic(ROC) curve analysis. **Results** The levels of CSF sTREM-1 was significantly higher in bacterial meningitis group than in viral meningitis group and control group. There was no obvious difference in CSF sTREM-1 between viral meningitis group and control group. According to ROC curve, when the cut-off value of CSF sTREM-1 was set as 25 ng/L, the sensitivity and specificity of it in the diagnosis of bacterial meningitis were 90.0% and 93.5%, accuracy was 93.8%. **Conclusion** Detection of CSF sTREM-1 would have certain diagnostic value of bacterial meningitis.

Key words: meningitis, bacterial; meningitis, viral; diagnosis; soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1

髓系细胞触发受体(triggering receptor expressed on myeloid cells, TREM)是新近发现的一个受体家族,人类 TREM 至少包括 TREM-1 和 TREM-2 两个激活受体以及一个抑制性受体 TLT-1, TREM-1 是 Bouchon 等^[1]在 2000 年首次确认的一个与炎症相关的 TREM 成员。TREM-1 是专一表达于中性粒细胞、CD14⁺ 单核/巨噬细胞表面的跨膜糖蛋白,属于免疫球蛋白超家族,其相对分子质量为 26×10^3 ,糖基化后约为 30×10^3 。Bleharski 等^[2]研究发现单核细胞上活化的 TREM-1 在早期通过参与免疫反应来帮助宿主抵抗微生物的侵犯。最近研究表明, TREM-1 放大了 Toll-like 触发受体抵抗微生物的侵入性反应,在抗细菌和真菌感染的反应中,加强了促炎症因子的分泌。阻断 TREM-1 可能会减少炎症反应,并增加由细菌感染引起全身炎症反应综合征患者的存活率。因此, TREM-1 在调节中性粒细胞和单核细胞的激活过程及炎症反应中处于较重要的地位^[3-4]。可溶性 TREM-1(sTREM-1)是 TREM-1 的 mRNA 剪接突变体编码的一种缺乏跨膜结构域的分泌亚型^[5],感染过程中 sTREM-1 可以释放入体液且与感染严重程度密切相关,在人体体液如脑脊液、支气管肺泡灌洗液(BALF)、血液等中能被定量测定。本实验研究了细菌性脑膜炎患者脑脊液中新型炎症标志物 sTREM-1 水平的变化及

意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2009 年 4 月至 2010 年 10 月本院住院患者,并将其分为 2 组:细菌性脑膜炎组 21 例,其中男 12 例,女 9 例,年龄 5 个月至 52 岁,平均 (20.7 ± 3.2) 岁;病毒性脑膜炎组 22 例,其中男 12 例,女 10 例,年龄 4 个月至 53 岁,平均 (21.2 ± 3.5) 岁。细菌性脑膜炎组根据临床症状、脑脊液常规、生化、细胞学检查、细菌培养阳性结果或脑脊液菌体抗原结果确诊为细菌性脑膜炎;病毒性脑膜炎组根据临床症状、脑脊液常规、生化指标检测、细胞学检查、细菌培养阴性结果、脑脊液中病毒抗体检测结果,确诊为病毒性脑炎。对照组 24 例,其中男 13 例,女 11 例,年龄 4 个月至 55 岁,平均 (20.5 ± 3.0) 岁,均因排除细菌性脑膜炎和病毒性脑膜炎而进行常规脑脊液检测和血清学检查,并最后确诊为健康者。3 组病例的年龄及性别比较差异无统计学意义。

1.2 方法

1.2.1 标本收集 3 组均于入院 24 h 内行脑脊液常规、生化指标检测、细胞学检查、病毒抗体检测、细菌菌体抗原检测或细菌培养,并抽取静脉血 3 mL,立即分离血清,将血清与脑脊液于 -70°C 条件下保存备用。

* 基金项目:深圳市科技计划项目(201003391)。

1.2.2 实验方法 脑脊液中 sTREM-1 测定采用定量 ELISA 法,试剂由美国 Rapidbio 公司提供。血清降钙素原(PCT)采用双抗夹心免疫发光法,试剂由德国 BRAHMS Diagnostica 公司提供。C 反应蛋白(CRP)应用免疫比浊法测定,试剂盒由西门子医学诊断产品(上海)有限公司提供。

1.3 统计学处理 数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示,计量数据满足正态分布。两组间比较使用两独立样本 *t* 检验;多组间差异比较采用 ANOVA 单因素方差分析。以 1-特异度为横坐标,敏感度为纵坐标,作受试者工作特征(ROC)曲线,选择诊断分界点,由此得出灵敏度和特异度。ROC 曲线下面积比较使用 χ^2 检验,两两比较使用 Sidak 检验。所有数据均采用 SPSS 14.0 统计软件进行分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组脑脊液中 sTREM-1 和血清中 PCT、CRP 的浓度 细菌性脑膜炎组脑脊液中 sTREM-1 和血清中 PCT、CRP 的浓度明显高于病毒性脑膜炎组与对照组($P<0.05$),病毒性脑膜炎组与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 3 组脑脊液中 sTREM-1 和血清中 PCT、CRP 的浓度($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	sTREM-1 (ng/L)	PCT (μg/L)	CRP (mg/L)
细菌性脑膜炎组	21	200.15±90.82*	20.15±8.53*	68.62±28.24*
病毒性脑膜炎组	22	15.55±6.32	0.55±0.26	8.15±4.04
对照组	24	16.27±7.06	0.48±0.24	7.98±3.85

*: $P<0.05$,与对照组和病毒性脑膜炎组比较。

2.2 诊断效能 对 3 个生物标志物进行 ROC 曲线分析(图 1),sTREM-1 曲线下面积为 0.930,95%CI:0.840~1.020,诊断效能好,PCT 曲线下面积为 0.936,95%CI:0.860~1.011,诊断效能好。进一步比较 sTREM-1、CRP、PCT 3 条 ROC 曲线的曲线下面积,sTREM-1 与 PCT 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示 sTREM-1 和 PCT 有相似诊断效能;sTREM-1、PCT 分别与 CRP 比较差异有统计学意义($P<0.05$),提示 sTREM-1 和 PCT 诊断效能较 CRP 好。

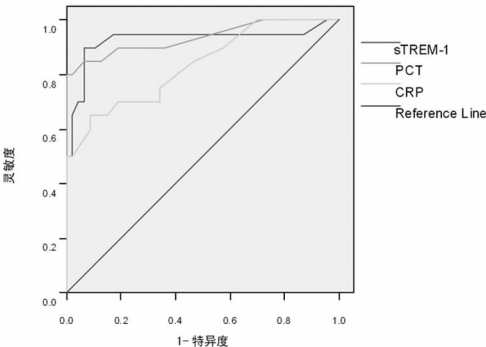


图 1 sTREM-1、PCT 和 CRP 的 ROC 曲线

2.3 细菌性脑膜炎脑脊液 sTREM-1 诊断临界值 当选择脑脊液 sTREM-1 浓度 25 ng/L 作为临界点时,诊断细菌性脑膜炎有较高的灵敏度(90.0%)和特异性(93.5%),见表 2。当选择 PCT 的 1 μg/L 为临界值时,也有较高的灵敏度(85.0%)和特异性(87.2%);当选择 CRP 浓度 10 mg/L 为临界值时,其灵敏度(70.0%)和特异性(66.0%)较 sTREM-1 和 PCT 差,

见表 3。

表 2 sTREM-1 不同诊断临界值对应的灵敏度和 1-特异度(%)

临界值(ng/L)	灵敏度	1-特异度
15	95	62
20	95	29
25	90	6
30	85	6
40	75	4
50	70	2

表 3 脑脊液 sTREM-1 和血清 PCT、CRP 诊断细菌性脑膜炎的灵敏度和特异性比较(%)

项目	灵敏度	特异性
sTREM-1>10 ng/L	90.0	93.5
PCT>1 μg/L	85.0	87.2
CRP>10 mg/L	70.0	66.0

3 讨 论

细菌性脑膜炎是一种严重威胁人类生命的中枢神经系统感染性疾病,多种细菌可引起本病,其中主要包括脑膜炎双球菌、流感嗜血杆菌、肺炎球菌、大肠杆菌、葡萄球菌、厌氧菌等。本病致死率和致残率高,若能早期发现,采取相应措施应用地塞米松和抗生素,将大大降低病死率、改善预后,因此早期诊断细菌性脑膜炎非常重要。细菌性脑膜炎和病毒性脑膜炎的临床表现极相似,脑脊液常规和生化检查也不能完全区别两者^[6-7];细菌培养是诊断的金标准,但至少需要 24~48 h,延误了早期诊断和适时的治疗。因此,寻找新的快速细菌感染的标志物迫在眉睫。

TREM-1 只表达于细胞上,不利于临床检测,而 sTREM-1 是 TREM-1 的一种分泌亚型^[5],感染早期即可释放入体液中,通过 ELISA 等方法很容易检测。Gibot 等^[8]通过获取使用呼吸机辅助呼吸患者的 BALF 液体标本,用简单的免疫印迹技术,证明在肺炎患者中,TREM-1 被释放到支气管肺泡液中,可作为肺炎早期诊断标志物,敏感性为 98%。有多项研究检测胸腔积液中 sTREM-1 浓度发现,细菌性胸腔积液中 sTREM-1 水平明显高于非细菌性积液,因此测定 sTREM-1 浓度可有助于区分积液的性质^[9-10]。国内尚未见 sTREM-1 应用于细菌性脑膜炎诊断的研究报道。本研究采用简便、快速的定量 ELISA 法测定脑脊液中 sTREM-1,发现细菌性脑膜炎组脑脊液 sTREM-1 浓度明显高于病毒性脑膜炎组与对照组,表明 sTREM-1 可用于脑膜炎的鉴别诊断,Determann 等^[11]也有类似的报道。

为了评价 sTREM-1 在细菌性脑膜炎诊断中的效能,应用 ROC 曲线研究其诊断价值,并与传统的炎症生物标志物 CRP、PCT 比较,发现 sTREM-1 的曲线下面积为 0.930,具备较好的诊断效能,较 PCT 曲线下面积的 0.936 稍低,但两者之间差异没有统计学意义($P>0.05$)。当选择脑脊液 sTREM-1 浓度 25 ng/L 作为临界点时,诊断细菌性脑膜炎有较高的灵敏度(90.0%)和特异性(93.5%)。

综上所述,sTREM-1 作为一种新型细菌性感染的标志物,与 PCT 一样在细菌性脑膜炎和病毒性脑膜炎的早期鉴别中有重要临床意义,可广泛应用于临床。由于本研(下转第 954 页)

理,是发生在微柱凝胶介质中的抗人球蛋白试验,与传统的试管法、凝聚胺法相比,具有特异性强、操作简便快速、易标准化等优点,可以非常灵敏地检测出相关的血型抗原或抗体^[2]。本研究共检测汉族人 11 035 例,其中 Rh(D)抗原阴性 23 例,阴性检出率为 0.21%;Rh(E)抗原阴性 5 275 例,阴性检出率为 47.8%;Rh(C)抗原阴性 839 例,阴性检出率为 7.6%。筛查中发现 Rh(D)抗原阴性检出率仅为 0.21%,表明 Rh(D)抗原阴性在中国汉族人群属稀有血型,与文献报道基本一致^[3]。Rh 血型系统抗体除罕见有天然免疫抗体外,绝大多数由输血或妊娠等免疫性刺激因素所产生。虽然多数实验室在输血前对受血者 Rh 血型系统中的 Rh(D)进行了筛查,保证 Rh(D)阴性受血者可以接受 Rh(D)阴性红细胞,使其输血安全得到保障,但尚未将 Rh(E)、Rh(C)纳入到血型常规检测项目,而中国汉族人群中 Rh(E)阴性频率远高于 Rh(D)的阴性频率,Rh(E)抗原又具有 Rh 血型系统中除 Rh(D)外最强抗原性,一次随机输血后产生抗 E 抗体的概率为抗 D 抗体的 2.47 倍^[4]。由于多数实验室没有常规开展输血前 Rh(E)的筛查,部分 Rh(E)阴性受血者将会接受 Rh(E)阳性红细胞,导致 Rh(E)阴性受血者因输血接受 Rh(E)抗原刺激而产生抗 E 抗体,该抗体属 IgG 类抗体,当再次输入 Rh(E)阳性红细胞时,抗体可包裹在红细胞表面使其变为致敏红细胞,由网状内皮系统吞噬和清除,发生迟发型输血不良反应^[5];Rh(C)阴性频率虽低于 Rh(E),但亦明显高于 Rh(D)的阴性频率,Rh(C)阴性受血者因输血接受 Rh(C)抗原刺激后也会产生抗 C 抗体,易造成受血者迟发型溶血性输血不良反应,可见由抗 E 或抗 c 引起的输血不良反应较抗 D 更加多见^[6]。

由于近年来增加了孕妇产前 Rh(D)的常规筛查,做到了早期发现、早期预防,使得由抗 D 抗体引起的新生儿溶血性疾病越来越少见;Rh(E)、Rh(C)目前尚未作为血型的常规项目在临床实验室开展,Rh(E)、Rh(C)阴性频率远高于 Rh(D)阴性频率,且免疫原性又比较强,Rh(E)、Rh(C)阴性母体很容易因为妊娠产生抗 E、抗 C 抗体,引起 Rh 新生儿溶血性疾病^[7]。

(上接第 952 页)

究标本量较少,因此下一步将扩大标本量,进一步研究 sTREM-1 在细菌性脑膜炎诊断、严重程度及预后判断中的作用。

参考文献

[1] Bouchon A,Dietrich J,Colonna M. Cutting edge:inflammatory responses can be triggered by TREM-1,a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes[J]. J Immunol,2000,164(10):4991-4995.

[2] Bleharski JR,KiesslerV,Buonsanti C,et al. A role for triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in host defense during the early induced and adaptive phases of the immune response[J]. J Immunol,2003,170:3812-3818.

[3] Zanzinger K,Schellack C,Nausch N,et al. Regulation of triggering receptor expressed on myeloid cells 1 expression on mouse inflammatory monocytes[J]. Immunology,2009,128(2):185-195.

[4] Murakami Y,Kohsaka H. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as an inflammation amplifier[J]. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi,2009,32(4):242-248.

[5] Mahdy AM,Lowes DA,Galley HF,et al. Production of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells by lipopolysaccha-

Rh 新生儿溶血性疾病是因 Rh 抗原阴性的母亲被 Rh 抗原阳性胎儿的红细胞致敏,产生相应的免疫性抗体 IgG,在第二胎时即可导致 Rh 抗原阳性胎儿患 Rh 新生儿溶血性疾病,母婴 Rh 血型不合的孕妇怀孕次数越多,产生抗体的效价就越高,胎儿患病的机会亦增加,Rh 新生儿溶血性疾病的症状可能愈加严重。有文献报道,785 份孕妇样本中筛查出 7 例特异性免疫性抗体,Rh 血型系统抗体占 6 例,并以抗 E 最多^[8]。因此,董伟群等^[9]在其研究最后指出,除 D 抗原外,其他抗原也可出现类似反应。输血前及孕妇产前 Rh 阴性血型筛查及抗体的检测,对提高输血安全、降低新生儿溶血性疾病的发生具有重要的临床意义。

参考文献

[1] 周华友,兰炯采. 人类 Rh 血型系统研究进展[J]. 中国输血杂志,2004,17(3):211-214.

[2] 孟庆宝. 微柱凝胶技术与输血相关试验中的评价及应用研究[J]. 国际检验医学杂志,2009,30(9):848-849,851.

[3] 项为勤,张小燕. 受血者常规筛查 Rh 血型情况调查[J]. 中国输血杂志,2000,12(2):72.

[4] 王立萍,闫东河,李延孝. IgG 抗 E 致新生儿溶血病 1 例[J]. 中国误诊学杂志,2004,4(5):798-799.

[5] 高峰. 临床输血与检验[M]. 北京:人民卫生出版社,2007:192-196.

[6] 郭洪晨,白艳玲,刘霞. 抗-E 及抗-c 引起配血不合 1 例[J]. 临床血液学杂志,2009,22(2):109-110.

[7] 李耀军,王莉. 1 785 例孕妇血型抗体效价检测结果分析[J]. 国际检验医学杂志,2010,31(4):325-326.

[8] 张晨光,何志安,赵庆伟,等. Rh 血型系统不规则抗体与新生儿溶血病的相关性[J]. 现代预防医学,2007,34(11):2036-2038.

[9] 董伟群,何洁,詹淑芬. Rh 阴性血型筛查及其抗体检测的临床意义[J]. 昆明医学院学报,2008,29(6):105-107.

(收稿日期:2010-12-29)

ride-stimulated human neutrophils involves de novo protein synthesis[J]. Clin Vaccine Immunol,2006,13(4):492-495.

[6] 李桂苓,张师梅. 脑脊液生化及外周血白细胞检测在中枢神经系统感染中的意义[J]. 国际检验医学杂志,2006,27(10):947-948.

[7] 郑庭亮,张金池,林文杰. 脑脊液乳酸脱氢酶、 β_2 -微球蛋白检测对小儿化脓性脑炎与病毒性脑炎的鉴别诊断[J]. 国际检验医学杂志,2006,27(4):307-308.

[8] Gibot S,Cravoisy A,Levy B,et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia[J]. N Engl J Med,2004,350(5):451-458.

[9] Liu CL,Hsieh WY,Wu CL,et al. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in pleural effusions:a marker of inflammatory disease[J]. Respir Med,2007,101(5):903-909.

[10] Determann RM,Achouiti AA,El Solh AA,et al. Infectious pleural effusions can be identified by sTREM-1 levels[J]. Respir Med,2010,104(2):310-315.

[11] Determann RM,Weisfelt M,de Gans J,et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1:a biomarker for bacterial meningitis[J]. Intensive Care Med,2006,32(8):1243-1247.

(收稿日期:2011-02-22)