

论著 • 临床研究

脑脊液 TNF- α 、IL-6、NSE 在小儿中枢神经系统感染中的诊断价值*

世淑兰¹, 杨艳飞², 李荣杰¹, 杨俊逸¹, 冯星星¹, 李小娟¹, 周百灵¹, 奎莉越^{1 Δ} , 杜廷义^{3 $\#$}

(昆明市儿童医院:1. 检验科;2. 神经内科;3. 儿童疾病研究所, 昆明 650028)

摘要:目的 探讨脑脊液中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)及神经元烯醇化酶(NSE)在小儿中枢神经系统感染疾病(CNSI)中的诊断价值。方法 选取 2015 年 10 月至 2017 年 1 月该院收治的 54 例 CNSI 住院患儿,将其分为病毒性脑膜炎组(病脑组 30 例)和化脓性脑膜炎组(化脑组 24 例)。另选取同期入院的经脑脊液等相关检查患儿 20 例作为对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 3 组患儿脑脊液中 TNF- α 、IL-6 及 NSE 3 种生物标记物的水平。结果 3 组患儿脑脊液中 TNF- α 、IL-6 及 NSE 水平均为:化脑组>病脑组>对照组。化脑组患儿脑脊液中的 TNF- α 、IL-6 及 NSE 水平高于病脑组及对照组,3 组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),但数据有较多的重叠,而病脑组与对照组 TNF- α 、IL-6 及 NSE 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 脑脊液中 TNF- α 、IL-6 及 NSE 水平检测对 CNSI 的诊断具有一定临床应用价值,但需进一步采用精确的检测方法进行大样本临床试验验证。

关键词:中枢神经系统感染; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-6; 神经元烯醇化酶; 脑脊液; 儿童

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.12.017 中图法分类号:R446.14;R748

文章编号:1673-4130(2018)12-1470-03 文献标识码:A

The diagnosis value of TNF- α , IL-6 and NSE in cerebrospinal fluid of children with central nervous system infection*

SHI Shulan¹, YANG Yanfei², LI Rongjie¹, YANG Junyi¹, FENG Xingxing¹,

LI Xiaojuan¹, ZHOU Bailing¹, KUI Liyue^{1 Δ} , DU Tingyi^{3 $\#$}

(1. Clinical Laboratory; 2. Neurology Department; 3. Institute of Children Diseases, Kunming Children's Hospital, Kunming, Yunnan 650028, China)

Abstract: Objective To explore the diagnostic value of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and neuron enolase (NSE) in the cerebrospinal fluid of children with central nervous system infection (CNSI). **Methods** 54 cases of CNSI hospitalized children, admitted in the hospital from October 2015 to January 2017, were enrolled in the study and divided into viral meningitis group (30 cases) and suppurative meningitis group (24 cases). Another 20 cases who underwent cerebrospinal fluid examination and other related examinations were enrolled in the study as the control group. The levels of three biomarkers TNF- α , IL-6 and NSE in cerebrospinal fluid of three groups were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** The levels of TNF- α , IL-6 and NSE in purulent meningitis group were the highest, and the levels of these three factors in viral meningitis group were higher than the control group, and the difference was statistically significant in three groups ($P<0.05$). But there were a lot of data overlaps. There was no significant difference in the levels of TNF- α , IL-6 and NSE between the brain group and the control group ($P>0.05$). **Conclusion** The detection of TNF- α , IL-6 and NSE in cerebrospinal fluid has a certain clinical value for the diagnosis of CNSI, but it needs to be further verified by a large sample clinical trial.

Key words: central nervous system infection; tumor necrosis factor- α ; interleukin-6; neuron specific enolase; cerebrospinal fluid; children

* 基金项目:昆明市卫生和计划生育委员会资助项目(2016-sw(省)-20)。

作者简介:世淑兰,女,主治医师,主要从事小儿中枢神经系统感染性疾病方面的研究。 Δ 通信作者, E-mail: kuiliyue@etty.cn。

$\#$ 共同通信作者, E-mail: timkally@163.com。

本文引用格式:世淑兰,杨艳飞,李荣杰,等. 脑脊液 TNF- α 、IL-6、NSE 在小儿中枢神经系统感染中的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(12): 1470-1472.

中枢神经系统感染(CNSI)是儿童时期的常见病之一,该疾病具有较高的病死率及致残率^[1-2],严重危害儿童的健康。目前,CNSI 主要依赖脑脊液常规生化、培养及细菌涂片等检查,但在感染初期脑脊液常规生化变化不典型,细菌涂片阳性率较低,脑脊液培养的周期较长,且存在污染菌等^[2-3]。因此,寻找有效的 CNSI 早诊断指标具有重要的临床意义。脑脊液中的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)及神经元烯醇化酶(NSE)与小儿 CNSI 及损伤密切相关,有助于小儿 CNSI 的早期诊断及鉴别诊断^[4-5]。本研究对脑脊液中 TNF- α 、IL-6 及 NSE 水平在小儿 CNSI 的变化进行初步观察及分析,为下一步临床应用价值验证及方法学研究作基础。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 10 月至 2017 年 1 月本院收治的 54 例 CNSI 的住院患儿作为研究对象。根据临床资料分析其临床表现、体征、神经系统受累征象、脑脊液改变、影像学资料、脑电图及对治疗的反应等临床特征,按照第 8 版《实用儿科学》诊断标准^[6]将其分为病毒性脑膜炎组(病脑组 30 例)和化脓性脑膜炎组(化脑组 24 例)。病脑组男 19 例,女 11 例,年龄(6.5 \pm 3.6)岁;化脑组男 16 例,女 8 例,年龄(2.05 \pm 1.55)岁。另选取同期入院的经脑脊液等相关检查患儿 20 例作为对照组,临床排除 CNSI、肿瘤、免疫性疾病、血液系统疾病。对照组男 12 例,女 8 例;年龄(2.62 \pm 1.8)岁;其中癫痫 10 例,热惊厥 8 例,面神经麻痹 2 例。3 组患儿年龄、性别等一般资料比较,差异有统计学意义($P<0.05$),具有可比性。本研究经医学伦理委员会批准,患儿及其家属对本研究知情同意,并签署之前同意书。

1.2 方法

1.2.1 样本留取与保存 所有患儿均为在本院首诊,入院 24~48 h 内于无菌条件下对 3 组患儿进行腰椎穿刺,留取脑脊液样本 1 mL,3 000 r/min 离心 10 min,留取上清置于-70℃冰箱中保存待测。

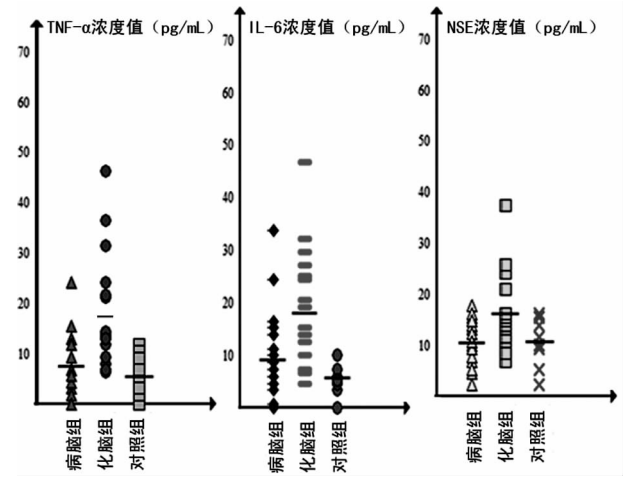
1.2.2 样本检测 应用双抗体夹心法酶联免疫吸附法(ELISA)检测脑脊液样本中 TNF- α 、IL-6 及 NSE 的水平,所有试验操作过程均严格按照试剂盒说明书要求进行。试剂盒均由艾莱萨生物有限公司提供。

1.3 统计学处理 采用 GraphPad Prism 5.02 作图软件制图,数据处理采用 SPSS17.0 统计软件包,正态性检验采用 Shapiro-Wilk 检验。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距, IQR)表示,两组中有一组以上是非正态分布的计量资料比较采用 Mann-Whitney U 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 正态性检验 病脑组患儿脑脊液中的 IL-6 及化脑组患儿脑脊液中的 TNF- α 、NSE 水平呈偏态分布;病脑组患儿脑脊液中 TNF- α 及化脑组患儿脑脊液中的 IL-6 水平接近偏态分布;病脑组患儿脑脊液中 NSE 及对照组的 TNF- α 、IL-6 及 NSE 呈正态分布。

2.2 3 组患儿脑脊液中的 TNF- α 、IL-6 及 NSE 测定结果比较 3 组患儿脑脊液中 TNF- α 、IL-6 及 NSE 3 种生物标记物水平由高到低均为化脑组、病脑组、对照组。化脑组患儿脑脊液中的 TNF- α 、IL-6 及 NSE 水平均高于病脑组及对照组,3 组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),但 3 组患儿脑脊液的 3 个检测指标之间有较多的重叠。病脑组患儿脑脊液中 TNF- α 、IL-6 及 NSE 水平与对照组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1、图 1。



注:图中“—”表示均数所在位置
图 1 3 组患儿脑脊液中 TNF- α 、IL-6 及 NSE 水平比较

表 1 3 组患儿脑脊液中 TNF- α 、IL-6 及 NSE 水平的比较(pg/mL)

指标	病脑组(n=30)	化脑组(n=24)	对照组(n=20)	t/Z(P)		
				a	b	c
TNF- α	7.42 \pm 5.78	13.34(11.16,22.26)	5.54 \pm 4.08	-3.79(<0.001)	1.008(0.32)	-3.86(<0.001)
IL-6	7.29(3.67,11.24)	18.02 \pm 11.10	5.63 \pm 2.45	-2.89(0.004)	-1.33(0.18)	3.78(0.001)
NSE	10.64 \pm 4.07	13.93(12.76,17.45)	10.61 \pm 4.02	-2.90(0.004)	-0.112(0.91)	-2.23(0.026)

注:a 为病脑组与化脑组比较,b 为病脑组与对照组比较,c 为化脑组与对照组比较

3 讨 论

随着抗菌药物的广泛应用,化脑患儿临床症状及脑脊液改变越来越不典型,易造成误诊及漏诊。近年来,许多学者对脑脊液中的 TNF- α 、IL-6 及 NSE 在 CNSI 中的临床意义进行研究^[4-5,7]。

脑脊液中 TNF- α 、IL-6 及 NSE 在小儿 CNSI 的发生、发展及脑损伤中起着重要作用^[4,8]。目前,3 种生物标记物对 CNSI 的鉴别诊断价值说法不一。有研究表明,化脑与病脑患者脑脊液中的 TNF- α 和 IL-6 水平无显著差异^[5]。病脑患者脑脊液中的 NSE 水平明显高于化脑患者^[7];国内外文献报道,化脑患者脑脊液中 TNF- α 、IL-6 及 NSE 水平明显高于病脑患者, TNF- α 及 IL-6 对鉴别诊断化脑与病脑具有较高的敏感度及特异度^[9-12]。本研究结果显示,化脑组患儿脑脊液 TNF- α 、IL-6 及 NSE 水平均高于病脑组及对照组,3 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),而病脑组与对照组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

本研究发现,化脑组患儿脑脊液中 TNF- α 、IL-6、NSE 水平与病脑组及对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),但图 1 显示 3 个指标的检测结果有较多重叠。有文献报道 TNF- α 、IL-6、NSE 检测结果符合偏态分布的特征^[13-15],也有文献报道其检测结果符合正态分布特征^[5,9,11]。本研究中,病脑组患儿脑脊液中的 IL-6 及化脑组患儿脑脊液中的 TNF- α 、NSE 水平呈偏态分布;病脑组患儿脑脊液中 TNF- α 及化脑组患儿脑脊液中的 IL-6 水平接近偏态分布;病脑组患儿脑脊液中 NSE 水平呈正态分布,这可能与本研究病例数较少有关,也可能是本研究所用的检测方法(ELISA 法)干扰因素较多,存在一定的局限性,有待进一步采用更准确的检测方法进行大样本的临床研究验证检测结果的真实性、可靠性等。

综上所述,化脑组患儿脑脊液中 TNF- α 、IL-6 及 NSE 水平与病脑组及对照组患儿虽统计学意义上有差异,但数据有较多的重叠,且病脑组患儿脑脊液中的 IL-6 及化脑组患儿脑脊液中的 TNF- α 、NSE 水平呈偏态分布。脑脊液中 TNF- α 、IL-6 及 NSE 对 CNSI 的临床应用价值及水平分布情况需用精确的检测方法进行大样本临床试验验证。

参考文献

[1] MURASE K, NODA K, OTAKI Y, et al. A case of bacteremia which followed a urinary tract infection by oligella

urethralis[J]. Kansenshogaku Zasshi, 2015, 89(2): 274-278.

[2] 戚晓昆. 中枢神经系统感染性疾病的诊疗经验[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2014, 21(2): 77-80.

[3] 黄海林, 王海平, 张倩, 等. 昆明地区儿童脑脊液细菌培养阳性结果分析[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(4): 151-153.

[4] ROTONDI M, CHIOVATO L, ROMAGNANI S, et al. Role of chemokines in endocrine autoimmune diseases [J]. Endocr Rev, 2007, 28(5): 492-520.

[5] 金玉, 薛君莉, 余唯琪, 等. 脑脊液细胞因子检测在小儿中枢神经系统感染鉴别诊断中的意义[J]. 中华儿科杂志, 2002, 40(4): 199-201.

[6] 诸福棠. 实用儿科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 854-1003.

[7] 彭夏培, 李晶, 张媚, 等. 中枢神经系统感染者脑脊液中细胞因子的变化与临床意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 2(15): 3420-3421.

[8] 刘秀平, 许栋明, 王文, 等. 炎症反应影响脑缺血再灌注损伤的研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2009, 15(11): 1041-1043.

[9] PRASAD R, KAPOOR R, SRIVASTAVA R, et al. Cerebrospinal fluid TNF- α , IL-6, and IL-8 in children with bacterial meningitis[J]. Pediatr Neurol, 2014, 50(1): 60-65.

[10] 邓敏峰, 龙曼, 柯以铨. 脑脊液肿瘤坏死因子 α 检测对细菌性脑膜炎与病毒性脑膜炎鉴别诊断价值的 Meta 分析[J]. 中国全科医学, 2013, 16(23): 2718-2723.

[11] 陈琼, 黄志. 神经元特异性烯醇化酶检测在小儿中枢神经系统感染中的应用价值[J]. 临床检验杂志, 2002, 20(3): 172-173.

[12] YE Q, SHAO W X, SHANG S Q, et al. Clinical value of assessing cytokine levels for the differential diagnosis of bacterial meningitis in a pediatric population[J]. Medicine, 2016, 95(13): e3222.

[13] 潘雪峰, 郑定容, 刘志伟. 急性中枢神经系统感染患儿 IL-6 和 TNF- α 的变化及临床意义[J]. 中国医药导报, 2009, 6(9): 30-31.

[14] 康涛. 449 例中枢神经系统感染性疾病患者临床特点及脑脊液细胞因子的变化[D]. 西安: 第四军医大学, 2013.

[15] HSIEH C C, LU J H, CHEN S J, et al. Cerebrospinal fluid levels of interleukin-6 and interleukin-12 in children with meningitis[J]. Childs Nerv Syst, 2009, 25(4): 461-465.