

论著 • 临床研究

# 联合检测 IL-33、MMP-9、PCT 在病毒性 颅内感染中的诊断及鉴别诊断价值研究<sup>\*</sup>

黄小燕<sup>1</sup>, 戴小波<sup>2△</sup>, 许坚锋<sup>3</sup>, 秦德芳<sup>4</sup>, 张现伟<sup>5</sup>

(1. 广东省人民医院珠海医院/珠海市金湾中心医院检验科, 广东珠海 519041; 2. 珠海高新技术产业开发区人民医院/广东省第二人民医院珠海医院检验科, 广东珠海 519085; 3. 广东省中医院珠海医院检验科, 广东珠海 519015; 4. 广东省中医院珠海医院神经外科, 广东珠海 519015; 5. 广东省中医院珠海医院内五科, 广东珠海 519015)

**摘要:**目的 探讨白细胞介素-33(IL-33)联合基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、降钙素原(PCT)在病毒性颅内感染中的诊断价值。方法 收集病毒性颅内感染和细菌性颅内感染及未感染患者的血清及脑脊液, 共计 44 例, 根据诊断分为 A 组(病毒性颅内感染)、B 组(细菌性颅内感染)与 C 组(未感染), 分析各组患者血清及脑脊液 IL-33、MMP-9、PCT 水平。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析血清 PCT、MMP-9 和 IL-33 水平对病毒性颅内感染的诊断价值。结果 A 组、B 组血清和脑脊液 IL-33 水平均高于 C 组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); A 组与 B 组比较, 血清和脑脊液 IL-33 水平两组间差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。B 组的血清及脑脊液 PCT 水平均高于 C 组和 A 组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); A 组的血清 PCT 水平高于 C 组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 但脑脊液 PCT 水平两组间差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。A 组、B 组的血清和脑脊液 MMP-9 水平均高于 C 组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); A 组与 B 组比较, 血清及脑脊液 MMP-9 水平两组间差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。由 ROC 曲线分析, 结果显示当血清 PCT 的阈值为 522.981 ng/L 时, 其对病毒性颅内感染诊断的特异度为 0.850, 灵敏度为 0.909, 曲线下面积为 0.914。当血清 MMP-9 的阈值为 36.803  $\mu\text{g/L}$ , 其对病毒性颅内感染诊断的特异度为 0.600, 灵敏度为 0.909, 曲线下面积为 0.755。当血清 IL-33 的阈值为 819.603 ng/L, 其对病毒性颅内感染诊断的特异度为 1.000, 灵敏度为 0.727, 曲线下面积为 0.755。结论 外周血及脑脊液 IL-33、PCT 和 MMP-9 水平在病毒性颅内感染患者中表达异常, 联合血清 IL-33、PCT 和 MMP-9 可以帮助诊断病毒性颅内感染。

**关键词:** 白细胞介素-33; 基质金属蛋白酶-9; 降钙素原; 颅内感染

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2019.12.013

**中图法分类号:** R446.11; R446.14

**文章编号:** 1673-4130(2019)12-1463-04

**文献标识码:** A

## Combined detection of IL-33, MMP-9 and PCT in the diagnosis and differential diagnosis of viral intracranial infection<sup>\*</sup>

HUANG Xiaoyan<sup>1</sup>, DAI Xiaobo<sup>2△</sup>, XU Jianfeng<sup>3</sup>, QIN Defang<sup>4</sup>, ZHANG Xianwei<sup>5</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, Guangdong Provincial People's Hospital Zhuhai Hospital/Zhuhai Jinwan Central Hospital, Zhuhai, Guangdong 519041, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Zhuhai High-tech Industrial Development Zone People's Hospital/Guangdong Second People's Hospital Zhuhai Hospital, Zhuhai, Guangdong 519085, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Zhuhai Hospital of Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhuhai, Guangdong 519015, China; 4. Department of Neurosurgery, Zhuhai Hospital of Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhuhai, Guangdong 519015, China; 5. Department No. 5 of Internal Medicine, Zhuhai Hospital of Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhuhai, Guangdong 519015, China)

<sup>\*</sup> 基金项目: 珠海市科技计划项目(20161027E030007)。

作者简介: 黄小燕, 女, 副主任技师, 主要从事实验室管理和免疫学检测工作。 △ 通信作者, E-mail: huangxy182@163.com。

本文引用格式: 黄小燕, 戴小波, 许坚锋, 等. 联合检测 IL-33、MMP-9、PCT 在病毒性颅内感染中的诊断及鉴别诊断价值研究[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(12): 1463-1466.

**Abstract: Objective** To discuss the diagnostic value of interleukin-33 (IL-33), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and procalcitonin (PCT) in viral intracranial infection. **Methods** The serum and cerebrospinal fluid of the patients with viral intracranial infection and bacterial intracranial infection and uninfected patients were collected ( $n=44$  cases), which were divided into group A (viral intracranial infection) and group B (bacterial intracranial infection) and group C (non-infection). Levels of IL-33, MMP-9 and PCT in the serum and cerebrospinal fluid were analyzed. Receiver operation characteristics (ROC) curve analysis was applied to measure the diagnostic value of serum IL-33, MMP-9 and PCT for viral intracranial infection. **Results** The levels of IL-33 in serum and cerebrospinal fluid of group A and group B were significantly higher than those of group C, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ), and there was no significant difference between IL-33 level in serum and cerebrospinal fluid of group A and group B ( $P>0.05$ ). The serum and cerebrospinal fluid level of PCT in group B was significantly higher than that of group C and group A, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The level of PCT in serum of group A was significantly higher than that of group C, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ), but there was no statistical difference in PCT level between group A and group C ( $P>0.05$ ). The levels of MMP-9 in serum and cerebrospinal fluid of group A and group B were higher than those of group C, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ), while there was no statistical difference between group A and group B ( $P>0.05$ ). According to ROC analysis, when the cut-off value of serum PCT in diagnosis of viral intracranial infection was 522.981 ng/L, the specificity was 0.850, the sensitivity was 0.909 and the area under curve was 0.914. When the cut-off value of serum MMP-9 was 36.803  $\mu\text{g/L}$ , the specificity was 0.600, the sensitivity was 0.909 and the area under curve was 0.755. When the cut-off value of serum IL-33 was 819.603 ng/L, the specificity was 1.000, the sensitivity was 0.727 and the area under curve was 0.755. **Conclusion** Patients with viral intracranial infection had abnormal expression level of IL-33, PCT and MMP-9 in serum and CSF. Combination of IL-33, PCT and MMP-9 could be applied to diagnose viral intracranial infection.

**Key words:** Interleukin-33; matrix metalloproteinase-9; procalcitonin; intracranial infection

中枢神经系统病毒感染是一种严重的感染性疾病,临床诊断主要依靠病史、临床表现、辅助检查及排除法;一般通过急性或亚急性起病、病毒感染的全身症状和脑膜刺激症状、脑脊液淋巴细胞轻度增高而糖、氯化物含量正常等指标进行诊断,但确诊需脑脊液病原学检查<sup>[1]</sup>。现有的病原学诊断技术有很多不足:病毒培养虽是“金标准”,但培养时间长,且需要特殊设备,在一般医院无法开展;血清学反应个体差异大;聚合链酶式反应(PCR)诊断意义较大,但需要有条件的实验室才能进行检测,且同样存在假阳性和假阴性的问题。因此现有诊断技术不能很好地满足临床早期诊断需求。为了寻求新的实验室指标来给颅内病毒性感染提供早期诊断依据,课题组通过检测脑脊液及血清中白细胞介素-33(IL-33)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、降钙素原(PCT)等指标的水平,评估相关指标在病毒颅内感染中的诊断价值,现将相关内容报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2015 年 10 月至 2017 年 8 月广东省中医院珠海医院、珠海市高新技术产业开发区人民医院/广东省第二人民医院珠海医院诊断为病毒性颅内感染(A组)、细菌性颅内感染(B组)及非感染性

患者(C组),共 44 例。A 组患者 11 例,平均年龄( $43.4\pm 15.3$ )岁,其中男 2 例,女 9 例。B 组患者 13 例,平均年龄( $45.8\pm 15.2$ )岁,男 8 例,女 5 例。C 组患者 20 例,平均年龄( $48.5\pm 14.3$ )岁,其中男 11 例,女 9 例。A、B、C 3 组患者资料差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

**1.2 材料与方法** 收集 2015 年 10 月至 2017 年 8 月在广东省中医院珠海医院、珠海市高新技术产业开发区人民医院/广东省第二人民医院珠海医院各组病例在无菌条件下采集脑脊液 2.0 mL,同时抽取静脉血 4 mL,离心分离上清液,  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  保存待测。IL-33、MMP-9、PCT 均用酶联免疫吸附(ELISA)方法检测,检测试剂盒由 Bio-swamp 公司提供。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS17.0 软件包进行统计学分析,计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用方差分析;计数资料采用频数(率)的形式表示,组间采用  $\chi^2$  检验进行比较。运用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评估 IL-33、PCT 和 MMP-9 对病毒性颅内感染的诊断价值。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 血清 PCT、MMP-9、IL-33 水平比较** A 组和 B 组患者的血清 PCT、MMP-9 和 IL-33 水平均高于 C

组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。A 组患者的血清 PCT 和 MMP-9 水平低于 B 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。但 A、B 两组的 IL-33 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。详见表 1。

表 1 3 组患者血清 PCT、MMP-9 和 IL-33 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )				
组别	<i>n</i>	PCT(ng/L)	MMP-9( $\mu$ g/L)	IL-33(ng/L)
A 组	11	571.61 $\pm$ 104.95	48.63 $\pm$ 11.51	1 023.91 $\pm$ 378.31
B 组	13	2 317.89 $\pm$ 1 878.82	116.86 $\pm$ 12.13	2 594.07 $\pm$ 624.97
C 组	20	424.53 $\pm$ 117.34	33.78 $\pm$ 18.64	670.63 $\pm$ 103.30

**2.2 脑脊液 PCT、MMP-9、IL-33 水平比较** B 组脑脊液 PCT 水平高于 A 组和 C 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),但 A 组和 C 组的脑脊液 PCT 水平差异无统计学意义( $P>0.05$ )。A、B 两组脑脊液 MMP-9 和 IL-33 水平高于 C 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),但 A、B 两组间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 2。

表 2 三组患者脑脊液 PCT、MMP-9 和 IL-33 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )				
组别	PCT(ng/L)	MMP-9( $\mu$ g/L)	IL-33(ng/L)	
A 组	519.61 $\pm$ 189.81	54.88 $\pm$ 7.28	900.22 $\pm$ 125.94	
B 组	1 354.02 $\pm$ 527.45	56.80 $\pm$ 20.72	1 153.76 $\pm$ 587.56	
C 组	509.45 $\pm$ 169.04	41.03 $\pm$ 20.63	663.66 $\pm$ 162.59	

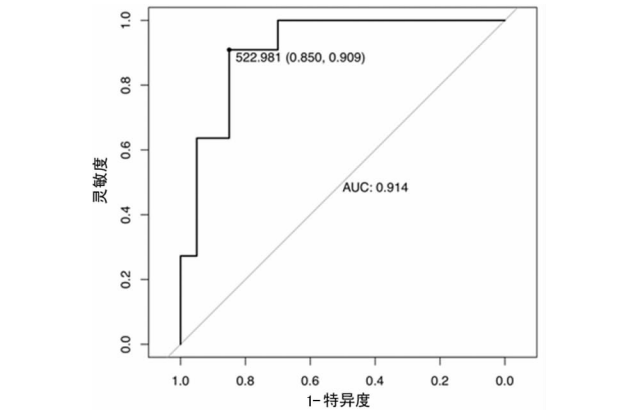


图 1 PCT 诊断病毒性颅内感染的 ROC 曲线

**2.3 PCT、MMP-9、IL-33 水平对病毒性颅内感染的诊断价值** 由 ROC 曲线分析,结果显示当血清 PCT 的阈值为 522.981 ng/L 时,其对病毒性颅内感染诊断的特异度为 0.850,灵敏度为 0.909,曲线下面积为 0.914。当血清 MMP-9 的阈值为 36.803  $\mu$ g/L,其对病毒性颅内感染诊断的特异度为 0.600,灵敏度为 0.909,曲线下面积为 0.755。当血清 IL-33 的阈值为 819.603 ng/L,其对病毒性颅内感染诊断的特异度为 1.000,灵敏度为 0.727,曲线下面积为 0.755。见图 1~3。

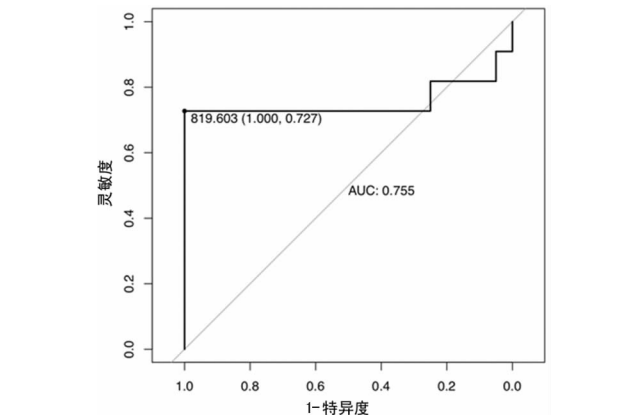


图 2 MMP-9 诊断病毒性颅内感染的 ROC 曲线

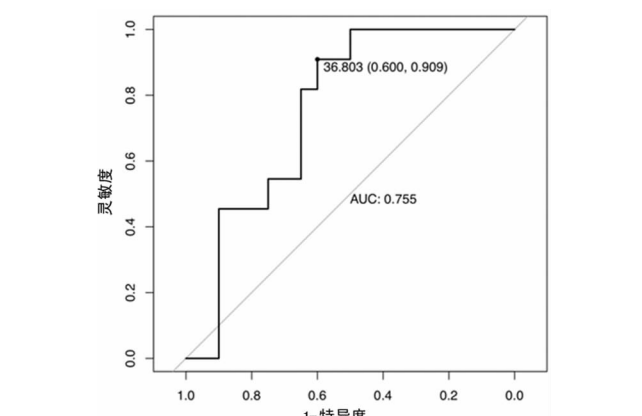


图 3 IL-33 诊断病毒性颅内感染的 ROC 曲线

3 讨 论

中枢神经系统病毒感染具有较高的致残率及病死率,早期诊断对改善患者的远期预后具有重要的意义。病毒侵入人体后,引起宿主细胞凋亡、坏死,导致脑组织的直接损伤;另一方面,病毒性感染免疫病理的发生以细胞免疫为主,主要是由 Th1 细胞、细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL 细胞)介导的一种免疫炎性损伤,活化的 CTL 效应细胞可以杀伤被病毒感染的神经组织细胞,而白细胞介素等细胞因子的释放可以引起一系列的病理变化<sup>[2]</sup>。损伤相关细胞因子(DAMPs)途径是近些年发现的一种免疫基础途径<sup>[3]</sup>。IL-33 是近年来新发现的白细胞介素家族成员,由组织细胞分泌,是 DAMPs 相关细胞因子途径的主要组成成分,能快速诱导 CTL 细胞进行全力攻击,是 CTL 细胞生物学活性连级放大的主要内源性活性因子,可促进 CD8<sup>+</sup>T 细胞和自然杀伤细胞(NK 细胞)的脱颗粒作用以及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )的分泌,从而介导免疫系统对病毒的清除作用,而释放的 IFN- $\gamma$  可诱导 IL-33 的表达<sup>[4-5]</sup>。

本研究显示,A 组血清 IL-33 水平高于 C 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),但与 B 组血清 IL-33 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );脑脊液检测结

果与血清检测检测相似。上述结果说明在感染后,组织释放大量的 IL-33,并通过损伤相关细胞因子途径,与模式识别受体 (PRRs) 相互作用,调节获得性免疫的分化方向,诱导免疫细胞的数量及活性连级放大<sup>[6]</sup>。

MMPs 是一组能降解细胞外基质 (ECM) 成分的重要的蛋白分解酶, MMP-9 是 MMPs 家族中相对分子质量最大的明胶酶,能降解 ECM 的主要成分, MMPs 主要由免疫活性细胞如中性粒细胞及血管内皮细胞、小胶质细胞、神经细胞等细胞分泌<sup>[7]</sup>。近年来研究表明, MMPs 参与了颅内感染血脑屏障的损害过程,其中 MMP-9 可能在血脑屏障的破坏过程中发挥重要作用,与颅内感染扩散、血管源性脑水肿和继发性脑组织损伤关系密切<sup>[8-9]</sup>。本研究结果也表明无论是 A 组还是 B 组的血清和脑脊液 MMP-9 水平,都高于 C 组,表明在中枢神经系统感染时,血脑屏障受到破坏。A 组血清 MMP-9 水平低于 B 组,但两组脑脊液中 MMP-9 水平差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),与部分文献报道不同<sup>[10-11]</sup>,分析可能与细菌病例间血脑屏障损伤程度不一,数据离散程度较大有关。

PCT 是降钙素的前体,由甲状腺的滤泡旁 C 细胞以及肺和小肠的神经内分泌细胞分泌。已被证实在全身体炎反应,特别是细菌感染导致的炎性反应时显著升高。细菌内毒素是诱导 PCT 产生的主要刺激因子之一,通过病原相关分子模式 (PAMPs),释放出促炎因子,引起炎性反应及 PCT 水平的显著升高。同时机体在其他病原体感染、手术、创伤、肿瘤等状况下,由于细胞损伤坏死造成 PAMPs 物质的释放也能引起 PCT 水平的升高<sup>[12-14]</sup>。本研究表明, A 组和 B 组的血清 PCT 水平高于 C 组, B 组又高于 C 组,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。脑脊液 PCT 水平 B 组高于 A 组与 C 组,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), A 组与 B 组比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),与部分文献报道相符<sup>[15]</sup>。

A 组血清及脑脊液 IL-33 水平显著高于 C 组,说明 IL-33 参与了颅内病毒性感染的相关病理生理过程,对于病毒性颅内感染的诊断有一定辅助意义,但与细菌性颅内感染鉴别缺乏特异度。在结合外周血及脑脊液 PCT 情况下,在鉴别细菌及病毒性感染方面具有一定价值。MMP-9 对判断感染有一定意义,但在判断感染类型中价值有限。另外,由于本次研究的临床样本数量有限,同时未能反映各细胞因子在病程转归中的变化,因此本次研究临床数据有一定局限性。

#### 4 结 论

病毒性颅内感染的患者血清和脑脊液 IL-33、PCT 和 MMP-9 水平均有明显异常变化,且与细菌性

颅内感染患者有所不同。联合运用血清 IL-33、PCT 和 MMP-9 水平可作为新颖的生化检测指标,帮助诊断和鉴别诊断病毒性颅内感染。

#### 参考文献

- [1] 吴江,贾建平. 神经病学:第 3 版[M]. 北京:人民卫生出版社,2016:225-227.
- [2] ZHOU J H, WANG Y N, CHANG Q Y, et al. Type III interferons in viral infection and antiviral immunity[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 51(1):173-185.
- [3] 栾正刚,马晓春. 损伤相关分子模式与炎症反应[J]. 中国危重病急救医学, 2009, 21(9):566-568.
- [4] BONILLA W V, FRÖHLICH A, SENN K, et al. The alarmin interleukin-33 drives protective antiviral CD8 T cell responses[J]. Science, 2012, 335(6071):984-986.
- [5] KIM A R, PARK J, KIM J H, et al. Herpes zoster DNA vaccines with IL-7 and IL-33 molecular adjuvants elicit protective T cell immunity[J]. Immune Netw, 2018, 18(5):e38.
- [6] 李明才,苏晓金,苏少波. 白介素 33 与炎症[J]. 生命的化学, 2008, 28(2):137-139.
- [7] KHABBAZI S, HASSANSHAHI M, HASSANSHAHI A, et al. Opioids and matrix metalloproteinases: the influence of morphine on MMP-9 production and cancer progression[J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2019, 392(2):123-133.
- [8] 高颖. 金属基质蛋白酶-9 与血脑屏障损伤[C]. 第四次全国中西医结合神经系统疾病学术讨论会论文集, 北京:中国中西医结合学会, 2002:178-179.
- [9] 高颖,蔡定芳. 基质金属蛋白酶-9 与炎症反应研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2003, 19(8):1133-1136.
- [10] 梁成,王纪佐,李新. 颅内感染患者血清和脑脊液中 MMP-9 及 NSE 含量观察[J]. 山东医药, 2009, 49(25):53-54.
- [11] 李小鹏,张伦理,黄呈辉. 金属基质蛋白酶-9 在中枢神经系统感染患者脑脊液中的表达水平及意义[J]. 中华传染病杂志, 2012, 30(3):141-145.
- [12] 吴熙,于学忠. 降钙素原[J]. 中国医学科学院学报, 2008, 30(2):231-235.
- [13] 乔潜林,白新学,刘海玉,等. 脑脊液和血清中 PCT 与 NSE 及 CRP 检测在颅内感染诊断中的价值分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(11):2469-2472.
- [14] 韩志光,王永恒,陈兴河,等. 纤维蛋白原、PCT、IFN- $\gamma$  和 IL-10 在颅内感染的应用价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(10):1163-1166.
- [15] 孙裕平,马少春,乔凌燕,等. 降钙素原和基质金属蛋白酶-9 在小儿颅内感染中的改变及其价值探讨[J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(12):1305-1308.