

- Antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* for COPD exacerbation in ICU: a 10-year retrospective study[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2015, 10: 379-387.
- [13] CALLEJO-TORRE F, EIROS BOUZA J M, OLAECHEA ASTIGARRAGA P, et al. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation or infection in intensive care units and their reliability for predicting MRSA on ICU admission[J]. Infez Med, 2016, 24(3): 201-209.
- [14] 杨虹, 董晶, 吴波. 近两年我院浅部真菌分布和深部酵母样真菌药敏情况分析研究[J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(6): 916-918.
- [15] 占大钱, 陈娣, 胡伟林, 等. ICU 呼吸机相关性肺炎患者痰液真菌阳性的临床研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(16): 3650-3652.
- [16] 张秀红, 李朗, 董亮, 等. 重症医学科 2 613 株下呼吸道感染病原体分布及耐药性[J]. 中国感染控制杂志, 2016, 15(12): 917-920.
- [17] 梁美春, 王瑶琴, 张小姣. 同一医院不同 ICU 病区患者痰中细菌学的分布与耐药性比较[J]. 疾病监测, 2018, 33(4): 333-338.
- (收稿日期: 2018-12-20 修回日期: 2019-03-11)

• 短篇论著 •

## 吉兰-巴雷综合征患者血清、脑脊液 MMP-9 水平与疾病分型及病程的相关性分析

谭宏伟<sup>1</sup>, 杨冰<sup>2</sup>, 高军<sup>1</sup>, 丛培英<sup>1</sup>, 宿振国<sup>1△</sup>

(滨州医学院烟台附属医院: 1. 检验科; 2. 病理科, 山东烟台 264100)

**摘要:**目的 探讨吉兰-巴雷综合征(GBS)患者血清、脑脊液基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平与疾病分型及病程的相关性。方法 选取 2017 年 1 月至 2018 年 2 月该院诊治的 33 例确诊为 GBS 的患者, 其中急性炎性脱髓鞘性多发神经病(AIDP)19 例, 急性运动轴索性神经病(AMAN)14 例; 另选取血清对照组 28 例, 脑脊液对照组 11 例。采用 ELISA 法检测血清和脑脊液中 MMP-9 的水平, 对 GBS 患者进行 1 年随访调查, 评价 MMP-9 水平与 GBS 病程的关系。结果 在脑脊液中, MMP-9 水平在 AIDP 组高于 AMAN 组和脑脊液对照组, AMAN 组又高于脑脊液对照组( $P < 0.05$ ); 在血清中, MMP-9 水平在 AIDP 组高于 AMAN 组和血清对照组( $P < 0.05$ ); AMAN 组和血清对照组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); AIDP 组和 AMAN 组脑脊液 MMP-9 水平均低于血清 MMP-9 水平( $P < 0.05$ )。在运动缺失情况下, 从初次 Hughes 评分看, AIDP 组低于 AMAN 组( $P < 0.05$ ); 在运动功能恢复程度上, 从末次 Hughes 评分看, AIDP 组低于 AMAN 组( $P < 0.05$ )。两组患者病初血清及脑脊液 MMP-9 水平与初次、末次和 Hughes 评分无相关性; AIDP 组患者 MMP-9 水平与初次、末次 Hughes 评分呈正相关关系( $P < 0.05$ ); AMAN 组患者 MMP-9 水平与初次、末次 Hughes 评分呈正相关关系( $P < 0.05$ )。结论 测定血清和脑脊液 MMP-9 水平对指导 GBS 分型具有一定的临床意义, 并且在结合病理和电生理等检查基础上, 血清和脑脊液 MMP-9 水平情况在一定程度上可以预测患者的病程。

**关键词:** 吉兰-巴雷综合征; 脑脊液; 基质金属蛋白酶-9

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2019.13.027

**中图法分类号:** R446.1, R74

**文章编号:** 1673-4130(2019)13-1637-04

**文献标识码:** B

吉兰-巴雷综合征(GBS)是以周围神经和神经根的脱髓鞘病变及小血管炎性细胞浸润为病理特点的自身免疫性周围神经病, 临床表现为急性对称性弛缓性肢体瘫痪<sup>[1]</sup>。GBS 发病率男性略高于女性, 临床上以儿童和青壮年多见<sup>[2]</sup>。根据临床、病理及电生理表现, 将 GBS 分为以下类型<sup>[3]</sup>, (1)急性炎性脱髓鞘性多发神经病(AIDP); AIDP 是 GBS 中最常见的类型, 也称经典 GBS, 主要病变为多发神经病和周围神经节段性脱髓鞘; (2)急性运动轴索性神经病(AMAN);

AMAN 以广泛的运动脑神经纤维、脊神经前根及运动纤维轴索病变为主; (3)急性运动感觉轴索性神经病(AMSAN); AMSAN 以广泛神经根和周围神经运动与感觉纤维的轴索变性为主。目前, 主要靠肌电图辅助诊断检查其分型, 但在 GBS 早期, 肌电图难以反映神经受损情况<sup>[4]</sup>。近年临床研究发现, 血-脑脊液屏障能够发挥维持神经系统内部环境稳定的作用, 随着对基质金属蛋白酶-9(MMP-9)研究的深入, 发现其在神经系统感染性疾病的发生、发展中具有重要的病理

△ 通信作者, E-mail: szg68@126.com。

生理作用<sup>[5]</sup>。本研究对 GBS 患者血清、脑脊液 MMP-9 水平与疾病分型及病程的相关性进行探讨。现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2017 年 1 月至 2018 年 2 月本院诊治的 33 例确诊为 GBS 的患者作为观察对象,其中男 19 例,女 14 例,年龄 14~65 岁,平均(31.3±2.6)岁;另选取体检健康者 28 例作为血清对照,硬膜外麻醉手术的住院患者 11 例作为脑脊液对照组。根据电生理标准,将 GBS 患者分为 AIDP 组和 AMAN 组。AIDP 组 19 例,其中男 12 例,女 7 例,年龄 15~64 岁,平均(31.0±2.3)岁。AMAN 组 14 例,其中男 7 例,女 7 例,年龄 15~63 岁,平均(36.3±1.6)岁。血清对照组 28 例,其中男 14 例,女 15 例,年龄 26~38 岁,平均(34.7±0.3)岁。脑脊液对照组 11 例,其中男 6 例,女 5 例,年龄 33~44 岁,平均(35.3±2.5)岁。

**1.2 检测方法** (1)患者血清标本采集在发病 5~14 d 内,脑脊液(在无菌操作下腰穿采取)采集在发病后 9~20 d 内,各组均取静脉血 3 mL,脑脊液 2 mL。(2)血标本采集后,常温下用 2 000 r/min 离心,10 min 后取出血清,置-20℃环境待测。脑脊液标本采集后,马上行脑脊液生化检查,剩余标本置-20℃冷藏待测。(3)采用双抗体夹心 ABC-ELISA 法(试剂盒购自美国 R&D 公司)检测血清和脑脊液中 MMP-9 水平。(4)参考 Hughes 评分法<sup>[6]</sup>将患者运动缺失程度进行评分分级:具有轻微症状为 1 分,1 级;能独力行走 5 m 以上为 2 分,2 级;需他人帮扶或借助外物行

走 5 m 为 3 分,3 级;需卧床或卧椅为 4 分,4 级;需人工辅助呼吸为 5 分,5 级;死亡为 6 分,6 级。1~3 分为轻型组,4~6 分为重型组。于患者住院当日进行评分,以后每隔 1 周进行 1 次评估,至发病第 4 周或患者出院时结束,取最低评分作为初次评分,然后对观察对象随访 1 年或至患者神经功能评分正常,神经功能未恢复正常的患者于发病后 1 年进行第 2 次评分作为末次评分,观察 2 次评分情况与 MMP-9 水平的关系。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS23.0 软件进行统计分析。定性资料以例数、率描述,采用  $\chi^2$  检验比较;定量资料以  $\bar{x}\pm s$  描述,采用单因素方差分析和 *t* 检验比较,多重比较采用 LSD-*t* 检验;检验水准  $\alpha=0.05$ 。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 脑脊液、血清 MMP-9 水平和 Hughes 评分比较**  
AIDP 组脑脊液中 MMP-9 水平高于 AMAN 组和脑脊液对照组( $t=6.635, P<0.001; t=8.268, P<0.001$ ), AMAN 组高于脑脊液对照组( $t=6.187, P<0.001$ )。AIDP 组血清中 MMP-9 水平高于 AMAN 组和血清对照组( $t=5.583, P<0.001; t=8.959, P<0.001$ ), AMAN 组和血清对照组比较差异无统计学意义( $t=1.292, P=0.209$ ); AIDP 组和 AMAN 组脑脊液 MMP-9 的水平均低于血清 MMP-9 水平( $t=8.683, P<0.001; t=11.364, P<0.001$ )。AIDP 组初次 Hughes 评分低于 AMAN 组( $t=8.544, P<0.001$ ), AIDP 组末次 Hughes 评分低于 AMAN 组( $t=8.623, P<0.001$ )。见表 1。

表 1 脑脊液、血清 MMP-9 水平和 Hughes 评分比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别     | <i>n</i> | 脑脊 MMP-9 水平(μg/mL) | 血清 MMP-9 水平(μg/mL) | 初次 Huges 评分(分) | 末次 Huges 评分(分) |
|--------|----------|--------------------|--------------------|----------------|----------------|
| GBS 组  |          |                    |                    |                |                |
| AIDP 组 | 19       | 114.40±41.39       | 270.95±66.80       | 2.09±0.79      | 0.82±0.32      |
| AMAN 组 | 14       | 37.62±14.20        | 156.62±43.38       | 4.07±0.41      | 2.23±0.61      |
| 脑脊液对照组 | 11       | 10.04±4.16         | —                  | —              | —              |
| 血清对照组  | 28       | —                  | 135.50±36.57       | —              | —              |

注:—表示此项无数据

**2.2 GBS 患者病初血清及脑脊液 MMP-9 水平与初次、末次和 Hughes 评分的相关性** GBS 患者病初血清 MMP-9 水平与初次 Hughes 评分无相关性( $r=0.142, P=0.410$ );病初脑脊液 MMP-9 水平与初次 Hughes 评分无相关性( $r=-0.113, P=0.241$ )。GBS 患者病初血清 MMP-9 水平与末次 Hughes 评分无相关性( $r=0.218, P=0.081$ );病初脑脊液 MMP-9 水平与末次 Hughes 评分无相关性( $r=0.135, P=0.116$ )。

**2.3 AIDP 组患者血清及脑脊液 MMP-9 水平与初次、末次 Hughes 评分相关性** 在 AIDP 组中,血清 MMP-9 水平与患者初次 Hughes 评分呈正相关关系( $r=0.814, P=0.002$ );脑脊液 MMP-9 水平与患者初次 Hughes 评分呈正相关关系( $r=0.684, P=0.018$ )。血清 MMP-9 水平和与患者末次 Hughes 评分呈正相关关系( $r=0.462, P=0.015$ ),脑脊液 MMP-9 水平与患者末次 Hughes 评分呈正相关关系( $r=0.538, P=0.015$ )。这表明 AIDP 患者血清和脑

脊液 MMP-9 水平与病程中运动功能缺失程度、运动功能恢复情况呈正相关关系。

**2.4 AMAN 组患者血清及脑脊液 MMP-9 水平与初次、末次 Hughes 评分相关性** 在 AMAN 组中,血清 MMP-9 水平与患者初次 Hughes 评分呈正相关关系( $r=0.764, P=0.001$ );脑脊液 MMP-9 水平与患者初次 Hughes 评分呈正相关关系( $r=0.852, P=0.001$ )。血清 MMP-9 水平与患者末次 Hughes 评分呈正相关关系( $r=0.706, P=0.002$ );脑脊液 MMP-9 水平与患者末次 Hughes 评分呈正相关关系( $r=0.792, P=0.001$ )。这表明 AMAN 患者血清和脑脊液 MMP-9 水平与病程中运动功能缺失程度、运动功能恢复情况呈正相关关系。

### 3 讨论

正常情况下,完整的血脑屏障能够阻止有害物质由血液进入到脑组织中,对脑组织起保护作用,保持脑组织内环境稳定<sup>[7]</sup>。基底膜是构成血脑屏障的重要结构,主要由纤维黏连蛋白、IV 型胶原蛋白等细胞外基质蛋白构成<sup>[8]</sup>。本研究显示,MMP-9 在 GBS 患者的血清和脑脊液出现高水平表达,而 MMP-9 作用于这些细胞基质蛋白,使其降解,导致血-脑屏障遭到破坏,脑组织外液体和蛋白等有害成分侵入脑组织,进而导致血管的通透性增加,细胞间隙的水分增多,最终对血管源性脑形成损害,造成继发性脑水肿<sup>[9]</sup>。

MMP-9 是基质金属蛋白酶家族中的一种,在机体发生病症时,参与炎症反应等发展过程<sup>[10]</sup>。病毒、细菌等病原体可诱发炎症反应,使炎症细胞浸润并引发炎症因子产生,从而诱导 MMP 的高表达,而 MMP 参与了机体血脑屏障的损伤过程,并发挥了重要作用<sup>[11]</sup>。近年研究表明<sup>[12-13]</sup>,MMP-9 很有可能参与了结核性脑膜炎、细菌性脑膜炎以及隐球菌性脑膜炎等众多神经系统感染疾病的病理发展过程。

本研究中 AIDP 组和 AMAN 组的患者,前者以脱髓鞘损伤为主,后者以轴索损伤为主<sup>[14]</sup>。相关研究发现<sup>[15]</sup>,GBS 患者的血清 MMP-9 水平与神经电生理异常有关。本研究发现,AMAN 组在运动缺失程度 Hughes 评分上高于 AIDP 组,其血清 MMP-9 水平却低于 AIDP 组( $P<0.05$ )。这可能与 AMAN 患者以轴索受损为主有关。本研究结果显示,在 AIDP 组和 AMAN 组脑脊液 MMP-9 水平均高于血清 MMP-9 水平( $P<0.05$ ),AIDP 以神经根损伤更明显,脑脊液中 MMP-9 水平情况能反映出神经根损伤情况。从评判分型上看,血清和脑脊液 MMP-9 水平的测定对于 GBS 的分型有相关性,都可以作为 GBS 分型的方法。

本研究结果显示,AIDP 组、AMAN 组血清及脑脊液 MMP-9 水平高于对照组。未对患者进行分组

时,血清和脑脊液 MMP-9 水平与患者初次、末次 Hughes 评分无相关性,而在 AIDP 组和 AMAN 组中,患者血清、脑脊液 MMP-9 与初次、末次 Hughes 评分呈正相关关系,表示患者血清和脑脊液 MMP-9 水平越高,病初运动功能缺失程度越大,运动功能恢复情况越差,预示病程越长。因此,测定血清和脑脊液 MMP-9 水平对指导分型具有一定的临床意义,而用血清和脑脊液 MMP-9 水平的高低预测 GBS 病程则不太准确,但可以在结合病理及电生理等检查的基础上确定 GBS 的分型后,通过检测血清和脑脊液 MMP-9 水平在一定程度上可以预测患者的病程。

### 参考文献

- [1] 郭媛媛,李雯,白雅,等. 吉兰-巴雷综合征的研究进展[J]. 现代生物医学进展,2016,16(12):2396-2400.
- [2] 王一楠,李君,于滋润,等. 吉兰-巴雷综合征的发病机制及研究进展[J]. 中国实验诊断学,2016,20(6):1036-1038.
- [3] 曹娜,申东方,潘玉君. 吉兰-巴雷综合征发病机制及诊疗的相关进展[J]. 医学综述,2016,22(10):1963-1966.
- [4] 韩彤立,杨欣英. 吉兰-巴雷综合征谱系疾病的诊断[J]. 中华实用儿科临床杂志,2016,31(12):884-886.
- [5] 谢春格,王丽敏,何雪桃,等. 重症吉兰-巴雷综合征的预测因素分析[J]. 中国神经精神疾病杂志,2016,42(8):484-487.
- [6] 刘颖,周霞. 不同类型吉兰-巴雷综合征预后及疗效比较[J]. 安徽医学,2017,38(6):747-749.
- [7] 傅珏,周月平,余莎莎,等. 吉兰-巴雷综合征患者血\_脑脊液屏障损伤与 24 小时鞘内免疫球蛋白 G 合成率的关系及其临床意义[J]. 中国全科医学,2016,19(14):1638-1641.
- [8] 邵春青,李兆伦,刘志伟,等. 血脑屏障完整性及鞘内 IgG 合成率在中枢神经系统疾病诊断中的应用[J]. 检验医学与临床,2017,14(2):164-166.
- [9] WANG G Y, WANG N, LIAO H N. Effects of muscone on the expression of P-gp, MMP-9 on Blood-Brain barrier model in vitro[J]. Cell Mol Neurobiol, 2015, 35(8):1105-1115.
- [10] EPANCHINTSEV A, SHYAMSUNDER P, VERMA R S, et al. IL-6, IL-8, MMP-2, MMP-9 are overexpressed in Fanconi anemia cells through a NF- $\kappa$ B/TNF- $\alpha$  dependent mechanism[J]. Mol Carcinog, 2015, 54(12):1686-1699.
- [11] SONG J, WU C, KORPOS E, et al. Focal MMP-2 and MMP-9 activity at the blood-brain barrier promotes chemokine-induced leukocyte migration[J]. Cell Rep, 2015, 10(7):1040-1054.
- [12] 魏俊,黄磊. 急性中枢神经系统感染患儿血清及脑脊液 MMP-9、IGF-II、IL-1 $\beta$  水平联合检测的临床意义[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版),2016,8(5):49-52.
- [13] 谭燕. 中枢神经系统感染患者脑脊液和血清中 MMP-2、

- MMP-9、MCP-1 表达的研究[J]. 中国微生态学杂志, 2015, 27(4):424-428.
- [14] 安迪,刘媛媛,高娟,等. 吉兰-巴雷综合征亚型[J]. 脑与神经疾病杂志, 2016, 24(1):65-67.
- [15] 林玉君. 格林巴利综合征早期神经电生理特征分析[J]. 中国卫生标准管理, 2017, 8(13):51-53.
- (收稿日期:2018-12-13 修回日期:2019-03-06)
- 短篇论著 •

## 热毒宁注射液联合阿奇霉素对 G-CSF、对粒细胞集落刺激因子及炎症因子水平的影响

张余转,游海星,郑雪莹

(海口市第三人民医院儿科,海南海口 571100)

**摘要:目的** 分析热毒宁注射液联合阿奇霉素对支原体肺炎患儿的疗效及对血清粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、炎症因子水平的影响。**方法** 回顾性选取 2016 年 8 月至 2017 年 12 月该院收治的支原体肺炎患儿 116 例,根据治疗方法不同分为对照组和观察组。对照组患儿采用阿奇霉素序贯疗法治疗,观察组患儿采用阿奇霉素序贯疗法+热毒宁注射液治疗,分析两组患儿治疗后的临床效果。**结果** 观察组患儿退热、止咳、胸片恢复、啰音消失时间及住院时间均短于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗前,2 组患儿炎症因子、巨噬细胞衍生趋化因子(MDC)、G-CSF、N 末端-前体脑钠肽(NT-proBNP)、D-二聚体(D-D)水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,观察组患儿白细胞介素 10(IL-10)、白细胞介素 12(IL-12)水平高于对照组,C-反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、MDC、G-CSF、NT-proBNP、D-D 水平低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组患儿不良反应发生率为 12.07%,对照组为 5.17%,两组患儿不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 热毒宁注射液联合阿奇霉素治疗针对支原体肺炎可缩短患者临床症状消失时间,减轻炎症反应,降低 G-CSF、NT-proBNP 水平,且不增加不良反应发生率。

**关键词:**热毒宁; 阿奇霉素; 支原体肺炎; 血清粒细胞集落刺激因子; 不良反应

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2019.13.028 **中图法分类号:**R563.1

**文章编号:**1673-4130(2019)13-1640-04 **文献标识码:**B

支原体肺炎是临床常见的呼吸系统疾病,其基本病理改变为间质性肺炎、毛细支气管炎。由于儿童呼吸系统、免疫系统发育尚未完善,对致病微生物的抵抗力较差,是支原体肺炎的高危人群<sup>[1]</sup>。阿奇霉素是临床常用的大环内酯类抗菌药物,对肺炎支原体具有良好的杀灭和抑制作用,是儿童支原体肺炎的首选治疗药物。但在实际工作中发现部分患儿使用阿奇霉素治疗时可出现耐药现象、临床治疗效果不佳,导致病情反复、恶化,甚至影响患儿的生长发育<sup>[2]</sup>。

热毒宁注射液是从中药材栀子、金银花、青蒿等提取精制而成的中药注射剂,具有清热解毒、清肺泻热的功效,在支原体肺炎的治疗中应用较多,其临床疗效已得到临床验证<sup>[3]</sup>。但关于热毒宁注射液对支原体肺炎患儿机体免疫功能、炎症因子水平影响的相关研究报道较少。本研究分析了热毒宁注射液联合阿奇霉素对支原体肺炎患儿的疗效及对血清粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、炎症因子水平的影响,现将结果报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性选取 2016 年 8 月至 2017 年 12 月本院收治的支原体肺炎患儿 116 例,根据治疗方法不同分为对照组和观察组。对照组 58 例,男 33 例,女 25 例;年龄 4~9 岁,平均(6.32±2.18)岁;病程 2~8 d,平均(3.65±0.82)d。观察组 58 例,男 30 例,女 28 例;年龄 4~9 岁,平均(6.30±2.24)岁;病程 2~8 d,平均(3.59±0.89)d。纳入标准:(1)符合《褚福棠实用儿科学》<sup>[4]</sup>中相关诊断标准;(2)肺炎支原体-IgM 抗体检测滴度 $\geq 1:160$ ;(3)2 个月内未发生急性感染性疾病史者。排除标准:(1)严重肝肾功能不全者;(2)其他病原体引起的肺炎;(3)伴有哮喘、变异性鼻炎等上下呼吸道慢性疾病;(4)除用药过敏。2 组支原体肺炎患儿一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 对照组患儿采用阿奇霉素序贯疗法治疗,静脉滴注阿奇霉素(国药集团国瑞药业有限