

· 短篇论著 ·

血清和脑脊液 CXCl-5、S100B 蛋白检测在儿童细菌性脑膜炎中的意义

党景东

(成武县人民医院儿科, 山东菏泽 274200)

摘要:目的 通过研究外周血血清和脑脊液中 CXC 类趋化因子配体 5(CXCl-5)、S100B 蛋白在细菌性脑膜炎中的变化, 探讨 CXCl-5 和 S100B 蛋白检测在儿童细菌性脑膜炎中的诊断价值。方法 选取 2016 年 8 月至 2018 年 8 月该院收治的 102 例可疑脑膜炎患儿作为研究对象, 其中细菌性脑膜炎患儿 46 例(试验组), 病毒性脑膜炎患儿 56 例(病脑组), 选取同期健康儿童 35 例作为对照组。采集外周静脉血和脑脊液离心后取上清, 使用酶联免疫吸附试验(ELISA)法进行血清和脑脊液 CXCl-5、S100B 蛋白检测, 比较 3 组患者 CXCl-5 和 S100B 蛋白的表达变化, 绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析血清和脑脊液 CXCl-5、S100B 蛋白检测对儿童细菌性脑膜炎的诊断价值。结果 试验组血清和脑脊液 CXCl-5 水平显著高于病脑组和对照组, 试验组和病脑组血清和脑脊液 S100B 蛋白水平明显高于对照组($P < 0.05$)。血清 CXCl-5、S100B 蛋白对儿童细菌性脑膜炎诊断的曲线下面积(AUC)分别为 0.961、0.736, 敏感度分别为 82.6%、60.9%, 特异度分别为 97.1%、82.9%; 脑脊液 CXCl-5、S100B 蛋白对儿童细菌性脑膜炎诊断的 AUC 分别为 0.970、0.867, 敏感度分别为 91.3%、63.0%, 特异度分别为 98.2%、91.4%。脑脊液 CXCl-5、S100B 蛋白对细菌性脑膜炎的诊断价值高于血清($P < 0.05$)。结论 血清和脑脊液 CXCl-5、S100B 蛋白在细菌性脑膜炎患儿中表达水平升高, 有助于儿童细菌性脑膜炎的诊断, 具有较高的临床应用价值。

关键词:细菌性脑膜炎; CXC 类趋化因子配体 5; S100B 蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.02.030

文章编号:1673-4130(2020)02-0245-04

中图法分类号:R512.3

文献标识码:B

细菌性脑膜炎是一种常发于儿童, 由脑膜炎奈瑟菌、肺炎链球菌等多种细菌引起的中枢神经系统炎性疾病, 其主要病理、生理机制涉及外周血与脑脊液中大量白细胞, 尤其是中性粒细胞的聚集或浸润^[1]。CXC 类趋化因子配体 5(CXCl-5)与炎性反应中中性粒细胞的趋化作用密切相关^[2], 目前, 国内外关于其与细菌性脑膜炎之间的报道甚少。S100B 蛋白是存在于脑内的特异性酸性钙结合蛋白, 可作为脑损伤的标志物, 几乎不受抗菌药物、饮食和病原菌活性等因素的影响, 敏感度和特异度高, 可用于细菌性脑膜炎的早期诊断和病情监测^[3-4]。故本研究通过研究外周血血清和脑脊液中 CXCl-5 和 S100B 蛋白在细菌性脑膜炎中的表达变化, 探讨 CXCl-5 和 S100B 蛋白在儿童细菌性脑膜炎中的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 8 月至 2018 年 8 月本院收治的 102 例可疑脑膜炎患儿作为研究对象, 根据《诸福棠实用儿科学》^[5] 诊断标准进行严格的筛选, 其中细菌性脑膜炎患儿 46 例(试验组), 病毒性脑膜炎患儿 56 例(病脑组)。细菌性脑膜炎患儿中, 男 22 例, 女 24 例, 年龄 4~10 岁, 平均(6.35±3.22)岁。病毒性脑膜炎患儿中, 男 30 例, 女 26 例, 年龄 3~11 岁, 平均(7.04±2.97)岁。选取同期健康儿童 35 例作为对照组, 其中男 19 例, 女 16 例, 年龄 4~11 岁,

平均(7.56±3.63)岁。经比较分析, 3 组研究对象在性别、年龄等基础资料方面, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。本次研究获本院伦理委员会批准。

试验组纳入标准:(1)有发热、头痛、脑膜刺激征等中枢神经系统感染(CNSI)症状和体征;(2)脑脊液检查有白细胞计数和蛋白水平升高、葡萄糖水平降低, 外周血或脑脊液病原学涂片或细菌培养结果阳性。病脑组纳入标准:(1)有发热、头痛、抽搐等 CNSI 症状和体征;(2)脑脊液检查结果发现白细胞计数和葡萄糖水平基本在正常范围内, 外周血和脑脊液检查无病原学阳性证据;(3)经抗病毒治疗后病情好转。对照组纳入标准:怀疑为颅内感染, 有腰椎穿刺指征, 血清学和脑脊液各指标检测结果无异常, 头颅 CT、MRI 和脑电图等显示无异常, 最终排除 CNSI。排除标准:(1)其他神经系统疾病, 如惊厥持续状态、代谢性脑病和手足口病脑炎等;(2)胶质瘤、中枢神经系统白血病、神经母细胞瘤等肿瘤;(3)上呼吸道感染、颅脑外伤、窒息、骨折或进行其他手术等可导致继发性脑损伤, 从而可能影响 CXCl-5 和 S100B 蛋白检测结果。

1.2 研究方法 采集患者入院 48 h 内外周血和脑脊液进行 CXCl-5 和 S100B 蛋白检测。方法如下:经肘部静脉采集外周静脉血 3 mL 置于真空采血管中, 3 000 r/min 离心 10 min 后, 收集上清置于-80 ℃冰

箱备用。进行腰椎穿刺采集脑脊液4 mL置于无菌管中送检验科实验室,其中2 mL用于脑脊液常规、生化和病原学检查;剩余2 mL置于离心机,3 000 r/min离心5 min后,收集上清液置于-80 ℃冰箱备用。在进行检测前将标本从冰箱取出进行冻融,CXCl-5和S100B蛋白检测均使用酶联免疫吸附试验(ELISA)法进行,CXCl-5检测试剂盒购自美国R&D公司,S100B蛋白检测试剂盒购自上海西唐生物科技有限公司,严格按照试剂盒说明书进行操作,实验在不同时间点重复3遍。

1.3 统计学处理 采用SPSS17.0进行统计学分析。所有数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布资料比较使用Students' *t*检验;不符合正态分布资料比较使用

参数Mann-Whitney *U*检验。绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线),分析血清和脑脊液CXCl-5、S100B蛋白对儿童细菌性脑膜炎的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3组患者血清和脑脊液 CXCl-5、S100B 蛋白水平比较 试验组血清、脑脊液 CXCl-5 水平显著高于病脑组和对照组($P < 0.05$),试验组、病脑组血清和脑脊液 S100B 蛋白水平明显高于对照组($P < 0.05$)。病脑组血清、脑脊液 CXCl-5 水平较对照组无明显改变,试验组血清、脑脊液 S100B 蛋白水平与病脑组相比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 3组患者血清和脑脊液 CXCl-5、S100B 蛋白水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血清		脑脊液	
		CXCl-5(pg/mL)	S100B蛋白(μg/mL)	CXCl-5(pg/mL)	S100B蛋白(μg/mL)
试验组	46	277.55±232.15 ^{ab}	0.31±0.14 ^a	499.87±298.35 ^{ab}	0.82±0.19 ^a
病脑组	56	34.68±11.98	0.29±0.15 ^a	66.52±24.46	0.80±0.21 ^a
对照组	35	34.26±10.72	0.20±0.10	64.69±18.54	0.55±0.14

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与病脑组比较,^b $P < 0.05$ 。

表2 血清和脑脊液 CXCl-5、S100B 蛋白水平对儿童细菌性脑膜炎的诊断价值

指标	标本类型	AUC	P	灵敏度(%)	特异度(%)
CXCl-5	血清	0.961	<0.01	82.6	97.1
	脑脊液	0.970	<0.01	91.3	98.2
S100B蛋白	血清	0.736	<0.01	60.9	82.9
	脑脊液	0.867	<0.01	63.0	91.4

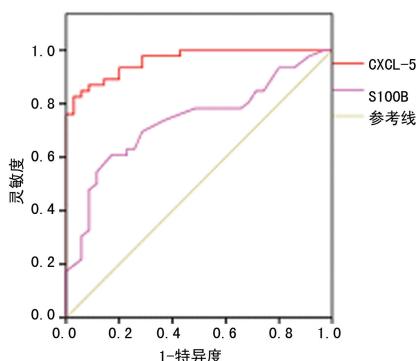


图1 血清 CXCl-5、S100B 蛋白对儿童细菌性脑膜炎的诊断价值 ROC 曲线

2.2 血清和脑脊液 CXCl-5、S100B 蛋白水平对儿童细菌性脑膜炎的诊断价值 ROC曲线分析显示,血清 CXCl-5、S100B 蛋白对儿童细菌性脑膜炎诊断的曲线下面积(AUC)分别为0.961、0.736,灵敏度分别为82.6%、60.9%,特异度分别为97.1%、82.9%;脑脊液 CXCl-5、S100B 蛋白对儿童细菌性脑膜炎诊断的AUC分别为0.970、0.867,灵敏度分别为91.3%、

63.0%,特异度分别为98.2%、91.4%。脑脊液 CXCl-5、S100B 蛋白对细菌性脑膜炎的诊断价值高于血清($P < 0.05$),见表2,图1、2。

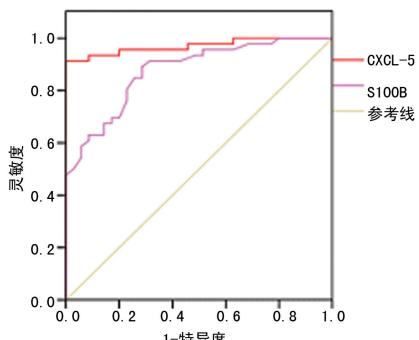


图2 脑脊液 CXCl-5、S100B 蛋白对儿童细菌性脑膜炎的诊断价值 ROC 曲线

3 讨 论

流行病学统计分析发现,细菌性脑膜炎具有较高的死亡率和致残率,全球有一半以上的细菌性脑膜炎幸存患者有认知障碍、运动障碍和听力丧失等永久性神经后遗症^[6]。目前,对细菌性脑膜炎的诊断主要依靠典型临床表现、实验室检查、头颅CT、MRI等。实验室检查中常用的血清学指标有白细胞计数、红细胞沉降率、降钙素原、C-反应蛋白和乳酸等,但其易受应激反应及其他炎性反应的影响,特异度较低。脑脊液常规、生化和病原学检查是目前进行细菌性和病毒性等脑膜炎类型鉴别诊断的主要依据,脑脊液病原学检测虽是细菌性脑膜炎诊断的金标准,但标本易受污

染, 阳性率低, 不利于早期诊断, 且脑脊液常规和生化结果的变化常不典型。目前, 细菌性脑膜炎的诊断仍然缺乏简单、快速、灵敏度高和特异度强的诊断指标, 寻找新的血清和脑脊液检测指标有助于细菌性脑膜炎的早期诊断和预后评估。

CXCl-5 是 CXC 趋化因子家族中的一员, 又称趋化因子生长调节基因或上皮来源的中性粒细胞活化肽 78(ENA-78), 可由肺泡巨噬细胞、上皮细胞、单核细胞等多种细胞产生, 能够促进中性粒细胞的趋化和聚集。关于 CXCl-5 的研究主要在乳腺癌、肝癌、非小细胞癌等肿瘤方面, 其可作为评价肿瘤患者生存率和复发预后的独立指标^[7-8]。有少数研究表明其与肺炎、结肠炎和胃溃疡等炎性反应疾病相关, 具体机制尚不明确^[9-10]。目前, 国内外关于 CXCl-5 在脑膜炎表达中的研究甚少, 国外 ZWIJNENBURG 等^[11]采用小样本研究了脑脊液 CXCl-5 在细菌性脑膜炎、无菌性脑膜炎和健康人群中的表达变化, 结果发现脑脊液 CXCl-5 在细菌性脑膜炎患者中表达水平升高。本文研究了细菌性脑膜炎、病毒性脑膜炎和健康儿童血清和脑脊液 CXCl-5 水平的变化, 结果发现细菌性脑膜炎患儿血清和脑脊液 CXCl-5 水平显著高于病毒性脑膜炎患儿和健康儿童($P < 0.05$), 这与国内董忠生^[12]的研究结果相一致, 涉及的机制可能与 CXCl-5 促进中性粒细胞向脑脊液的趋化, 从而参与脑膜炎的炎性反应过程有关。

S100B 蛋白是由星形胶质细胞合成的脑内特异性蛋白, 极易通过血脑屏障, 可灵敏地反映脑损伤程度。目前有不少研究表明, S100B 蛋白水平在细菌性脑膜炎患者血清和脑脊液中显著上升, 其诊断灵敏度和特异度均较高。本研究结果显示, 细菌性脑膜炎和病毒性脑膜炎患儿血清和脑脊液 S100B 蛋白水平明显高于健康儿童($P < 0.05$), 而细菌性脑膜炎患儿血清和脑脊液 S100B 蛋白水平与病毒性脑膜炎患儿相比, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。这一结果与黄莹等^[13]的研究结果相一致, 但与张莉^[14]的研究结果不同。张莉的研究表明血清和脑脊液 S100B 蛋白水平在细菌性脑膜炎患儿中的表达明显高于病毒性脑膜炎患儿。本研究结果与张莉的研究结果不一致的原因可能在于, 导致细菌性脑膜炎的病原菌不同, 从而导致 S100B 蛋白的表达有所不同。本研究尚未统计导致儿童细菌性脑膜炎的病原菌种类, 此为研究不足之处, 笔者将在接下来的研究中进行回顾性统计分析, 并与张莉的研究结果相比较, 找出导致研究结果不同的原因所在。

本研究首次报道了血清和脑脊液 CXCl-5 水平对细菌性脑膜炎的诊断价值。绘制 ROC 曲线得出, 血清 CXCl-5、S100B 蛋白对儿童细菌性脑膜炎诊断的 AUC 分别为 0.961、0.736, 灵敏度分别为 82.6%、60.9%, 特异度分别为 97.1%、82.9%; 脑脊液 CXCl-

5、S100B 蛋白对儿童细菌性脑膜炎诊断的 AUC 分别为 0.970、0.867, 灵敏度分别为 91.3%、63.0%, 特异度分别为 98.2%、91.4%。表明脑脊液 CXCl-5 和 S100B 蛋白对细菌性脑膜炎的诊断价值高于血清($P < 0.05$), 且脑脊液和血清 CXCl-5 对细菌性脑膜炎的诊断价值高于 S100B 蛋白。脑脊液和血清 CXCl-5、S100B 蛋白对细菌性脑膜炎的诊断价值均较高, 当患儿无法进行腰椎穿刺时, 可以通过检测血清 CXCl-5、S100B 蛋白水平来辅助诊断细菌性脑膜炎。

综上所述, 血清和脑脊液 CXCl-5、S100B 蛋白在细菌性脑膜炎患儿中表达水平升高, 有助于儿童细菌性脑膜炎的诊断, 具有较高的临床应用价值。

参考文献

- OORDT-SPEETS A M, BOLIJN R, VAN HOORN R C, et al. Global etiology of bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2018, 13(6): e0198772.
- ROCA H, JONES J D, PURICA M C, et al. Apoptosis-induced CXCL5 accelerates inflammation and growth of prostate tumor metastases in bone[J]. J Clin Invest, 2018, 128(1): 248-266.
- THELIN E P, NELSON D W, BELLANDER B M. A review of the clinical utility of serum S100B protein levels in the assessment of traumatic brain injury[J]. Acta Neurochir (Wien), 2017, 159(2): 209-225.
- 王玉梅. 化脓性脑膜炎患儿脑脊液 S100B 蛋白的检测及临床意义[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18(1): 56-57.
- 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 991-996.
- DORAN K S, FULDE M, GRATZ N, et al. Host-pathogen interactions in bacterial meningitis[J]. Acta Neuropathol, 2016, 131(2): 185-209.
- 吕健东, 苏峰. 血清 SDF-1 联合 CXCL5 及 CEA 联合检测用于乳腺癌诊断的敏感度与特异度分析[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(1): 10-13.
- 张捷. CXCL5/CXCR2 生物轴与肿瘤关系的研究进展[J]. 临床与实验病理学杂志, 2013, 29(12): 1344-1347.
- MANCUSO R I, MIYAJI ELIANE-N, SILVA C C, et al. Impaired expression of CXCL5 and matrix metalloproteinases in the lungs of mice with high susceptibility to Streptococcus pneumoniae infection[J]. Immun Inflamm Dis, 2018, 6(1): 128-142.
- YU C H, ZHANG S E, WANG Y Z, et al. Platelet-derived CCL5 regulates CXC chemokine formation and neutrophil recruitment in acute experimental colitis[J]. J Cell Physiol, 2016, 231(2): 370-376.
- ZWIJNENBURG P J, DE BIE HENRICA-M, ROORD J J, et al. Chemotactic activity of CXCL5 in cerebrospinal fluid of children with bacterial meningitis[J]. J Neuroim munol, 2003, 145(1/2): 148-153.

- [12] 董忠生. 小儿急性细菌性脑膜炎患者趋化因子 CXCL-5 和 IL-8 的表达[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2006, 9(5): 47-48.
- [13] 黄莹, 叶毅桦, 华莉, 等. 中枢神经系统感染患儿脑脊液及血清 S100B 蛋白变化的意义[J]. 实用儿科临床杂志,
- 短篇论著 •

- 2009, 24(5): 377.
- [14] 张莉. 细菌性脑膜炎病原学及 S100B 蛋白在其早期诊断中价值的研究[D]. 上海: 复旦大学, 2013.

(收稿日期: 2019-05-24 修回日期: 2019-09-30)

急性脑出血严重程度与脑脊液生化指标的相关性研究

李海燕, 黄杰[△], 陆玥, 张普

(南方医科大学附属佛山医院检验科, 广东佛山 528000)

摘要: 目的 探讨脑脊液生化指标水平与急性脑出血严重程度的相关性。方法 收集南方医科大学附属佛山医院 2017 年 7 月至 2018 年 3 月收治的脑出血患者共 139 例作为脑出血组, 同期住院的非脑出血的 52 例急性脑血管病患者为对照组。分别检测脑出血组和对照组脑脊液中钾离子 (K^+)、氯离子 (Cl^-)、乳酸 (LAC)、乳酸脱氢酶 (LDH)、铁蛋白 (Fer)、 β 2 微球蛋白 (β 2-MG)、微量清蛋白 (mALB) 水平。再根据脑出血患者神经功能受损严重程度 ICH 评分量表, 将脑出血组分为轻型组 ($n=48$) 及重型组 ($n=39$), 并分析不同严重程度组各生化指标的水平差异。结果 单因素方差分析结果显示, 脑出血组脑脊液中 K^+ 水平为 (2.21 ± 0.52) mmol/L, LAC、LDH、Fer 水平的中位数 (四分位数) [$M(P_{25}, P_{75})$] 分别为 $3.76(2.98, 4.22)$ mmol/L、 $133.2(41.5, 251.6)$ U/L、 $42.1(22.7, 128.1)$ mg/L; 对照组脑脊液中 K^+ 水平为 (2.52 ± 0.24) mmol/L, LAC、LDH、Fer 水平的 [$M(P_{25}, P_{75})$] 分别为 $3.08(2.85, 3.59)$ mmol/L、 $78.5(20.5, 105.4)$ U/L、 $52.5(24.8, 135.6)$ mg/L; 两组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。再将对照组、轻型组、重型组的脑脊液生化指标 K^+ 、LAC、LDH、Fer 进行方差分析及两两比较, 结果显示, 脑脊液中 LAC、Fer 水平各组间的差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 但重型组 K^+ 水平均明显低于轻型组、对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 重型组 LDH 水平均明显高于轻型组、对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 脑脊液中 K^+ 、LDH 水平对急性脑出血严重程度的评估具有重要价值, 随着 K^+ 水平降低、LDH 水平升高, 脑出血病情越严重。

关键词: 脑出血; 脑脊液; 钾离子; 乳酸脱氢酶

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.02.031

文章编号: 1673-4130(2020)02-0248-03

中图法分类号: R743.3

文献标识码: B

脑出血是常见急性脑血管疾病之一, 具有发病率高、致病率高及病死率高等特点。ADEOYE 等^[1]的研究结果表明, 在成人范围内, 脑出血患者占脑卒中患者的 10%~15%, 在亚洲这个比例更高, 对人们的身体健康存在着巨大的威胁。急性脑出血的病程发生发展迅速。目前国内外这方面的研究主要集中在影像学检查及血清学检验, 但是常规的影像学检查往往无法量化评估病程的发展及变化情况, 血清学检查也存在局限性, 受到机体较多干扰因素的制约, 无法反映真实病程情况^[2]。由于急性脑出血时, 血脑屏障发生损害, 毛细血管内皮细胞间的紧密连接作用开放, 血脑屏障的阻碍作用降低, 使外周血中一些本不应进入中枢的物质通过受损的血脑屏障进入中枢, 中枢神经递质也通过受损的血脑屏障进入外周血, 致使脑脊液中的成分发生变化^[3]。所以通过检测脑脊液生化指标探讨急性脑出血严重程度更加真实、有效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究收集南方医科大学附属佛山医院 2017 年 7 月至 2018 年 3 月脑出血患者 87 例作为脑出血组, 患者平均年龄 (60.23 ± 8.56) 岁。对照组为同期在本院住院检查的 52 例非脑出血的急性脑血管病患者, 并排除中枢神经系统感染者, 患者平均年龄 (58.49 ± 9.61) 岁。脑出血组患者入院后经影像学检查(如 CT 或 MR 检查)及其他实验室检查确诊为脑出血。对 2 组性别、年龄进行统计分析, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 纳入、排除标准及分组 纳入标准: 所有脑出血患者均符合考我国第 4 届脑血管病学术会议制订的关于脑出血的相关诊断标准。排除标准: (1)排除凝血功能异常对研究会造成干扰者; (2)排除不接受研究的脑出血患者; (3)排除心、肝、肾功能异常患者。对所有愿意配合调查研究的对照组人员进行咨询访

[△] 通信作者, E-mail: 1023933478@qq.com。

本文引用格式: 李海燕, 黄杰, 陆玥, 等. 急性脑出血严重程度与脑脊液生化指标的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(2): 248-250.