

马 CA1 区神经细胞凋亡的影响[J]. 新生儿科杂志, 2002, 17(6): 255-257.

[25] 陈韬, 夏培元, 陈剑鸿, 等. 神经节苷脂在脊髓损伤后的抗神经细胞凋亡作用研究[J]. 中国药房, 2004, 14(12): 717-719.

[26] 王建刚, 田首元, 凡浙录. 丙泊酚通过激活 PI3K-Akt 信号转导通路抑制缺氧/复氧损伤致小鼠心肌细胞凋亡[J]. 中国药物与临床, 2013, 13(4): 449-451.

(编辑:刘雄志)
(收稿日期:2015-04-22)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.01.002

· 论 著 ·

脑脊液和血清中胰岛素样生长因子 2、肿瘤坏死因子、白细胞计数对化脓性脑膜炎的诊疗意义

朱娟, 闫晶晶, 乔继兵, 徐连宝 (南京鼓楼医院集团宿迁市人民医院, 江苏宿迁 223800)

[摘要] **目的:**探讨脑脊液和血清中胰岛素样生长因子 2(IGF-2)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞计数(WBC)对化脓性脑膜炎(PM)的诊疗意义。**方法:**收集 2010 年 2 月至 2014 年 5 月在我院住院治疗的 37 例 PM 患儿,入院当天纳入急性期 PM 组,治疗后处于恢复期则作为恢复期 PM 组,选择同期无神经系统等感染性疾病的住院患儿 28 例作为对照组。检测脑脊液和血清中 IGF-2、TNF- α 、WBC 的含量并比较。**结果:**PM 组血清 IGF-2 水平较对照组低, TNF- α 和 WBC 较对照组高(P 均 <0.05); PM 组脑脊液 IGF-2、TNF- α 、WBC 和蛋白均较对照组高($P<0.05$)。恢复期 PM 组血清 IGF-2 水平较急性期 PM 组增高($P<0.05$), TNF- α 和 WBC 较急性期 PM 组显著降低($P<0.05$), 脑脊液 IGF-2、TNF- α 水平较急性期 PM 组显著降低($P<0.05$), WBC 和蛋白与急性期 PM 组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**TNF- α 、WBC 和蛋白可能参与了 PM 的损伤, IGF-2 参与 PM 的保护, 脑脊液和血清中 TNF- α 、IGF-2、WBC 和蛋白的联合检测在 PM 诊断、治疗和预后评估具有重要的临床意义。

[关键词] 胰岛素样生长因子 2; 肿瘤坏死因子; 白细胞计数; 化脓性脑膜炎

[中图分类号] R725.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)01-0004-04

The Clinic Significance of IGF-2, TNF- α and WBC in Cerebrospinal Fluid and Serum in Purulent Meningitis Children

Zhu Juan, Yan Jingjing, Qiao Jibing, Xu Lianbao (Suqian People's Hospital of Nanjing Gulou Hospital Group, Jiangsu Suqian 223800, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinic significance of insulin-like growth factor 2 (IGF-2), tumor necrosis factor α (TNF- α) and white blood cell (WBC) in cerebrospinal fluid (CSF) and serum in purulent meningitis (PM) children. **Methods:** From February 2010 to May 2014, 37 cases of PM children in our hospital were enrolled into our study. Thirty-seven cases of PM children were selected as acute PM group before treatment, they were selected as recovery PM group after treatment. Twenty-eight cases of children who did not have central nervous system diseases were selected as the control group. The levels of IGF-2, TNF- α and WBC in cerebrospinal fluid and serum were detected and compared. **Results:** Compared with the control group, the level of IGF-2 was decreased, the levels of TNF- α and WBC were increased significantly in serum of PM groups ($P<0.05$). The levels of IGF-2, TNF- α , WBC and protein were increased in CSF of PM groups ($P<0.05$). Compared with the acute PM group, the level of IGF-2 was increased, the levels of TNF- α and WBC were decreased in serum, the levels IGF-2 and TNF- α were decreased in CSF, but WBC and protein did not change in recovery PM group ($P>0.05$). **Conclusion:** TNF- α , WBC and protein may be involved in the development of PM. IGF-2 can protect PM. The detections of TNF- α , IGF-2, WBC and protein levels in cerebrospinal fluid, have important value in the diagnosis, treatment and prognosis of PM.

[Key words] insulin-like growth factor 2; tumor necrosis factor α ; white blood cell; purulent meningitis

中枢神经系统感染性疾病是由多种病原微生物所致的神经内科临床常见病,发病率高达 6.1%,并具有较高的致残率及病死率,其中最为常见是化脓性脑膜炎(purulent meningitis, PM)^[1-3]。早期诊断、及早开始适当

有效的综合治疗可有效改善预后,但对该病的严重程度与预后的判断尚无明确指标。以往较多地研究外来病原对宿主的影响,近年来随着分子生物学的发展,细胞因子在中枢神经系统感染性疾病的发病和疾病进展中

作者简介:朱娟(1976.01~),女,硕士,副主任医师,主要从事新生儿疾病研究, E-mail: zhu9juan@126.com。

通讯作者:徐连宝(1975.09~),男,博士,副主任医师,主要从事脑血管疾病研究。

的作用已逐渐得到重视。胰岛素样生长因子 2 (insulin-like growth factor 2, IGF-2) 广泛存在于中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 并在神经系统发育及病理、生理过程中发挥重要作用^[4]。脑组织存在炎症时, 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞 (white blood cell, WBC) 水平显著增高^[5,6]。本研究通过联合测定 PM 患儿血清和脑脊液中的 IGF-2、TNF- α 和 WBC 水平, 探讨三者 in PM 诊断治疗中的临床意义。

1 资料和方法

1.1 一般资料

收集 2010 年 2 月至 2014 年 5 月在我院住院治疗的 37 例 PM 患儿, 年龄 (4.9 \pm 0.7) 岁; 男 20 例, 女 17 例; 出生史均正常; 患病前智力与生长发育正常; 体质量正常。PM 患儿均符合《诸福棠实用儿科学》第 7 版中“化脓性脑膜炎”的诊断标准, 临床表现为发热、头痛、呕吐、精神改变和脑膜刺激征; 脑脊液蛋白 >100 mg/L; 脑脊液细胞数 >5.0 \times 10⁸/L。所有患儿发病时间 5 h ~ 5 d, 其中 32 例发病 5 d 内就诊, 作为急性期 PM 组。所有患儿均给予头孢三嗪 100 mg/(kg·d), 治疗时间 1 ~ 2 周, PM 的症状及体征完全消失, 无明显神经系统后遗症, 脑脊液 2 次检查均正常, 末梢血白细胞及分类均正常, 作为恢复期 PM 组。选择同期因多发性抽动症或手足搐搦症行择期手术需腰椎麻醉的患儿 28 例作为对照组, 年龄 (5.2 \pm 1.0) 岁; 男 19 例, 女 9 例; 均无神经系统等感染性疾病。PM 组与对照组患儿性别、年龄比较差异无统计学意义 (P <0.05), 具有可比性。

1.2 急性期 PM 纳入标准

脑脊液和血细胞细菌培养均为阳性; 血细胞脑脊液

细胞数 >100 个, 血细胞分类中性粒细胞比例明显增高; 血糖水平降低。

1.3 PM 组排除标准

中毒性脑病但脑脊液正常; 伴全身性细菌感染; 伴免疫缺陷病; 内分泌系统疾病、先天性心脏病。

1.4 观察指标

所有受试者于入院后 24 h 内做腰椎穿刺, 均在无菌、密封条件下采集脑脊液 2 mL, 同时采集空腹全血, 分离得血清。分析脑脊液中的 IGF-2、TNF- α 、WBC 和蛋白以及血清中的 IGF-2、TNF- α 和 WBC。采用免疫放射分析法检测 IGF-2, ELISA 法检测 TNF- α , 全自动生化仪检测 WBC 和白蛋白。

1.5 统计学方法

应用 SPSS15.0 统计软件, 计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料用均数 \pm 标准差表示, 多组比较采用方差分析, 两两比较采用 t 检验, P <0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患儿脑脊液和血清中 IGF-2、TNF- α 和 WBC 水平比较

结果见表 1。PM 组血清 IGF-2 水平较对照组下降, TNF- α 和 WBC 较对照组增高 (P 均 <0.05); PM 组脑脊液 IGF-2、TNF- α 、WBC 和蛋白均较对照组增高 (P <0.05)。恢复期 PM 组血清 IGF-2 水平较急性期 PM 组显著增高 (P <0.05), TNF- α 和 WBC 较急性期 PM 组显著降低 (P <0.05); 脑脊液 IGF-2、TNF- α 较急性期 PM 组显著降低 (P <0.05), WBC 和蛋白与急性期 PM 组比较差异无统计学意义 (P >0.05)。

表 1 三组患儿脑脊液和血清中 IGF-2、TNF- α 和 WBC 水平比较

组别	例数	血清			脑脊液			
		IGF-2 (mg/L)	TNF- α (pg/L)	WBC (\times 10 ⁶ /L)	IGF-2 (mg/L)	TNF- α (pg/L)	WBC (\times 10 ⁶ /L)	蛋白 (pg/g)
对照组	28	79.5 \pm 15.1	21.6 \pm 5.7	2.6 \pm 0.8	24.1 \pm 5.1	10.1 \pm 2.1	1.6 \pm 0.3	0.5 \pm 0.1
急性期 PM 组	37	23.4 \pm 8.7*	156.9 \pm 24.5*	163.4 \pm 57.8*	50.4 \pm 12.1*	367.5 \pm 165.4*	138.5 \pm 52.1*	2.6 \pm 1.3*
恢复期 PM 组	37	72.6 \pm 8.6**	77.6 \pm 25.2**	138.6 \pm 45.7**	28.6 \pm 5.7**	165.9 \pm 46.0**	120.9 \pm 36.7*	2.2 \pm 0.7*
<i>F</i>		278.5	331.2	116.2	94.3	97.5	114.8	48.0
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注: * 与正常对照组比较, P <0.05; # 与急性期 PM 组比较, P <0.05

2.2 治疗与预后

出院时脑脊液 WBC 均 <20 \times 10⁶/L。出院 6 个月后电话通知患儿家长携患儿返院随访, 对患儿进行检查及评估, 共成功随访到 29 例患儿。随访均未发现其他神经系统后遗症疾病。

3 讨论

3.1 及早诊断 PM 的临床意义

PM 是指由于化脓性致病菌侵入颅内引起的脑膜炎症性改变。婴幼儿的中枢神经系统发育不成熟, 血脑屏

障功能不完善, 免疫功能低下, 因此, PM 多见于婴幼儿。PM 发病凶猛, 临床表现为急性发热、惊厥、意识障碍、颅内压增高和脑膜刺激征。近年来, 随着广谱抗生素的应用, PM 病死率已由 90% 降至 10%, 但仍是小儿严重感染性疾病之一, 而且超过 50% 存活者伴有不同程度的神经系统后遗症。炎症反应和细胞因子可作用于神经系统, 对脑膜和脑室等脑实质产生损害。婴幼儿脑白质中的少突胶质细胞处于快速分化时期, 抗氧化能力较差, 易受到内毒素或细胞因子产生的大量自由基的攻击而损伤, 进而导致神经系统发育落后, 出现脑积水、失语、

智能低下、耳聋、癫痫、精神障碍和肢体瘫痪等后遗症,部分患儿还可发展为脑瘫。出现神经系统后遗症与未能及早诊断并进行积极治疗有关,可见改善患儿预后、及早确诊并予以有效的综合治疗具有重要的现实意义。PM 患儿脑脊液的变化是诊断疾病的重要依据,但脑脊液的白细胞计数或蛋白水平等常规检测不典型,不仅给临床诊断带来困难,也延误了治疗时机^[7-9]。

3.2 IGF-2、TNF- α 对 PM 诊断治疗的临床意义

发生 PM 时,中枢神经系统出现细菌感染,细菌的细胞壁脂多糖(LPS)可刺激单核细胞、巨噬细胞释放大量的 TNF- α 。TNF- α 是血清中一种可溶性细胞刺激素,它具有双重作用,既可增强机体对病原体的防御能力,又参与脑损伤过程并破坏血脑屏障,这种双重作用与浓度密切相关。当 TNF- α 处于较低水平时,如本研究中恢复期患儿的血清 TNF- α (21.6 \pm 5.7) pg/L 或脑脊液 TNF- α (10.1 \pm 2.1) pg/L, TNF- α 具有维护机体对病原体的防御能力;当 TNF- α 水平迅速升高时,可破坏血-脑屏障,使脑脊液的 TNF- α 水平升高。PM 还可导致广泛的血管痉挛,血管痉挛可引发血管梗阻,造成脑内相对缺血缺氧,脑细胞在缺血缺氧状态下坏死,脑内神经元、小胶质细胞和血管内皮细胞可反馈性地合成分泌 TNF- α ,进一步使脑脊液中 TNF- α 水平升高。本研究结果显示,PM 急性期血清 TNF- α 水平可从(21.6 \pm 5.7) pg/L 上升至(156.9 \pm 24.5) pg/L,脑脊液 TNF- α 水平可从(10.1 \pm 2.1) pg/L 上升至(367.5 \pm 165.4) pg/L。康涛^[6]、羊鑫^[10]报道,与无并发症和无后遗症的 PM 患儿相比,伴神经性耳聋、精神运动发育滞后或肢体运动障碍等并发症或后遗症的患儿脑脊液的 TNF- α 水平明显升高,证明高水平的 TNF- α 可促进 PM 的发展,可用于评估 PM 的严重程度及预后。因 TNF- α 可刺激 WBC 脱颗粒,释放有毒性的氧代谢产物,造成细胞毒性脑水肿,脓液可妨碍蛛网膜颗粒再吸收,留存在基底池内的脓液还可阻塞脑脊液的流通,导致脑脊液进入脑实质形成间质性脑水肿,增加颅内压,降低脑灌注压;持续升高的 TNF- α 也维持血-脑屏障持续开放,致病菌可通过开放的血-脑屏障进入蛛网膜下腔,刺激更多 TNF- α 产生,导致 PM 病程的进一步恶化。动物实验表明,采用抗 TNF- α 抗体可减少 TNF- α 的生物合成,阻止血-脑屏障开放,阻止血循环中的致病菌进入脑内^[11-15]。

IGF-2 是一种作用于多种组织和器官的多效性细胞营养因子,体内大部分组织都能产生 IGF-2,并通过分泌、自分泌和旁分泌发挥作用,使 IGF-2 大量存在于循环中。脑组织的 IGF-2 作为脑内层细胞、轴突、树突生长中的必需因子,具有修复损伤脑组织的作用。在正常生理状况下,血浆中 IGF-2 水平远高于脑脊液的水平,当血-脑屏障被 TNF- α 破坏时,在浓度差的驱动下,血浆中 IGF-2 可经受损的血-脑屏障迅速进入脑脊液,除此之外,脑脊液中逐渐升高的 TNF- α 可诱导神经细胞合成和

分泌 IGF-2,促使 IGF-2 水平升高^[4,16,17]。PM 急性期患儿的神经细胞损伤程度较重,脑脊液 IGF-2 水平较高。本研究结果显示,PM 组较对照组血清 IGF-2 水平下降、脑脊液 IGF-2 水平升高。PM 组恢复期血清 IGF-2 水平较急性期显著升高($P<0.05$),脑脊液 IGF-2 水平较急性期显著降低($P<0.05$),可见高水平的 IGF-2 在 PM 急性期也能发挥较强的保护修复作用,对促进大脑功能恢复、减轻 PM 后遗症方面具有重要意义。动物实验也证实,从受损的神经元周围或从大脑中动脉注入 IGF-2 有助于神经元的存活,抑制脑神经细胞凋亡,减轻脑损伤,促进受损部位组织再生^[18]。那么,是否可以得到这样的假设:通过提高 PM 早期患儿血或脑脊液的 IGF-2 水平可改善预后,但这仅限于理论探讨和动物验证,因伦理学原因,进行临床验证的难度很大。

与 TNF- α 和 IGF-2 相比,PM 患儿 WBC 计数和蛋白水平在脑脊液中增加的病理意义相对简单,TNF- α 水平升高破坏血-脑屏障,大量 WBC 和血浆蛋白与 IGF-2 相似,也经受损的血-脑屏障进入脑脊液,导致脑脊液的 WBC 计数和蛋白水平增加,另外鞘内合成和脊髓压迫降低了脑脊液回流,进一步增加了脑脊液蛋白水平,因为脑脊液 WBC 和蛋白增加,中枢神经系统发生一系列炎症反应,表现为脑水肿和颅内压升高。因此,脑脊液 WBC 计数和蛋白水平增加与 PM 的严重程度相关,对评估 PM 的发展和预后具有重要意义^[19,20]。

综上所述,TNF- α 、WBC 和蛋白可能参与了 PM 损伤的病理过程,IGF-2 参与 PM 的保护过程,脑脊液和血清尤其是脑脊液中 TNF- α 、IGF-2、WBC 和蛋白的联合检测,在 PM 诊断、治疗和预后评估方面具有重要的临床意义。

参考文献:

- [1] 李小玉. 足月儿、早产儿新生儿化脓性脑膜炎的临床分析[D]. 重庆:重庆医科大学, 2013.
- [2] 黎焯旺. 72 例新生儿化脓性脑膜炎的临床分析[J]. 中国医学工程, 2015, 14(3): 68-69.
- [3] 胡超平, 周水珍, 张林妹, 等. 小儿化脓性脑膜炎 66 例诊疗分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2012, 27(3): 206-208.
- [4] 张彦. 正常儿童和化脓性脑膜炎患儿脑脊液中胰岛素样生长因子变化水平比较[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2010, 24(3): 152-153.
- [5] Maxeiner H G, Marion Schneider E, Kurfiss S T, et al. Cerebrospinal fluid and serum cytokine profiling to detect immune control of infectious and inflammatory neurological and psychiatric diseases [J]. Cytokine, 2014, 69(1): 62-67.
- [6] 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.
- [7] 朱敏丽, 朱将虎, 李海静, 等. 新生儿 B 族链球菌脑膜炎 13 例临床分析和随访[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(2): 133-136.
- [8] Amara B, Boujraf S, Benzagmout M, et al. Spontaneous pneumorrhachis and transverse myelitis complicating purulent meningitis [J]. J Glob Infect Dis, 2013, 5(4): 179-182.
- [9] Kepa L, Ocako-Grzesik B. Evaluation of cerebrospinal fluid

- S100B protein concentration in patients with purulent, bacterial meningitis-own observations [J]. *Przegl Epidemiol*, 2013, 67 (3): 415-419, 525-528.
- [10] 羊鑫. 儿童化脓性脑膜炎临床分析及发病机制初步探讨 [D]. 湖南. 中南大学, 2013.
- [11] 钱小霞. 脑脊液和血清 TNF- α 、IL-6 及 IL-2 检测对 HIE 的临床价值[J]. *免疫学杂志*, 2014, 30(1): 57-60.
- [12] 吕丽霞, 张玲, 韩媛, 等. 脑外伤患者脑脊液 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 、IL-10 水平变化及临床意义[J]. *山东医药*, 2013, 56(13): 8-10.
- [13] 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(29): 2718-2723.
- [14] 周林甫, 康涛, 孙东, 等. 隐球菌性脑膜炎及病毒性脑炎患者脑脊液 IL-6、IL-10 和 TNF- α 含量检测及其临床意义[J]. *神经损伤与功能重建*, 2011, 6(2): 114-117.
- [15] Lv S, Zhao J, Zhang J, et al. Tumor necrosis factor alpha level in cerebrospinal fluid for bacterial and aseptic meningitis: a diagnostic meta-analysis [J]. *Eur J Neurol*, 2014, 21 (8): 1115-1123.
- [16] 王芳芳. HBHA 及 IGF-2 在结核性脑膜炎患者发病机制中的探讨[D]. 河北: 河北医科大学, 2011.
- [17] 李小玉, 邓春. 脑脊液中 CRP、IGF-2、PCR 及酶相关检测技术对化脓性脑膜炎的诊疗意义[J]. *儿科药理学杂志*, 2014, 20(1): 51-56.
- [18] 张惠娜. 化脓性脑膜炎患儿脑脊液中蛋白含量与疾病危重度及预后的关系[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2014, 17 (21): 65-66.
- [19] 毛国庆, 刘宝凤, 李海峰. 儿童病毒性脑膜炎脑脊液胰岛素样生长因子-2 水平的变化及临床意义[J]. 2010, 17(3): 251-253.
- [20] 潘怡然, 林忠东. 脑脊液中蛋白含量与儿童化脓性脑膜炎危重度及预后的关系[J]. *温州医学院学报*, 2011, 11 (41): 483-485.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2015-03-26 修回日期:2015-05-18)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.01.003

· 论著 ·

我院 2013 年儿童抗链球菌溶血素 O 检测结果分析

郭山春, 徐传伟, 刘云 (山东省滨州市人民医院, 山东滨州 256610)

[摘要] 目的:了解不同年龄段、不同性别及不同季节儿童抗链球菌溶血素 O(ASO)检测的阳性率,以便有效防治链球菌感染相关疾病。方法:选取我院儿科 2013 年就诊检测 ASO 的患儿 4 052 例,采用颗粒增强免疫透射比浊法检测 ASO,从年龄、性别、季节三个方面对检测结果进行统计分析。结果:我院 2013 年儿童 ASO 检测阳性率为 17.18% (696/4 052),男童和女童的 ASO 检测阳性率分别为 19.76% (472/2 389) 和 13.47% (224/1 663) ($P < 0.01$); 0~3 岁、4~6 岁、7~9 岁、10~12 岁、13~15 岁儿童 ASO 检测阳性率分别为 0.47%、7.94%、33.80%、42.02%、30.67% ($P < 0.01$); 第一、二、三、四季度儿童 ASO 检测阳性率分别为 19.37%、16.69%、14.14%、18.84% ($P < 0.01$)。结论:ASO 检测阳性多见于学龄期(>6 岁)儿童,在婴幼儿(0~3 岁)少见;男童 ASO 检测阳性率高于女童;链球菌感染好发于冬季和春季。

[关键词] 抗链球菌溶血素 O; 儿童

[中图分类号] R725.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)01-0007-03

Detection of Children Anti-Streptolysin "O" of Our Hospital in 2013

Guo Shanchun, Xu Chuanwei, Liu Yun (Binzhou People's Hospital of Shandong Province, Shandong Binzhou 256610, China)

[Abstract] Objective: To explore the ASO positive rates in different ages, genders and quarters in children, take the effective prevention of infectious disease interrelated with streptococcus. **Methods:** There were 4,052 children with ASO detected from pediatrics department of our hospital in 2013. Then a statistical analysis about the test results of ASO in different ages, genders and quarters was made by particles enhance transmission immunoturbidimetry assay. **Results:** Among the 4,052 children with ASO detected, the positive rate was 17.18%. The positive rate of ASO in male and female were 19.76% and 13.47%, respectively, and there was a significant difference between different genders of children ($P < 0.01$). The positive rate of ASO in children of 0~3 age, 4~6 age, 7~9 age, 10~12 age and 13~15 age were accounting for 0.47%, 7.94%, 33.80%, 42.02% and 30.67%, respectively, there were significant differences among different age stages of children ($P < 0.01$). The positive rate of ASO in the first quarter, the second quarter, the third quarter and the fourth quarter were accounting for 19.37%, 16.69%, 14.14%, 18.84%, respectively, there were significant differences among different quarters ($P < 0.01$). **Conclusion:** Streptococcal infection is common in the school-age children,