

炎症因子检测在新生儿颅内感染 诊断中的临床意义

李军帅 黄瑞文 廖镇宇

作者单位: 410007 湖南长沙, 湖南省儿童医院新生儿三科

通信作者: 黄瑞文, Email: huangrw@yeah.net

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2020.04.014

【摘要】 目的 探讨白细胞介素-6(IL-6)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、 γ -干扰素(IFN- γ)检测在新生儿颅内感染诊断中的临床意义。方法 选择2019年1-12月因颅内感染在本院接受治疗的62例新生儿作为研究对象,根据感染类型不同将患儿分为病毒性脑炎组(31例)和化脓性脑膜炎组(31例),另选择同期住院的30例非颅内感染患儿作为对照组。收集3组新生儿血清与脑脊液标本,采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)检测IL-6、IFN- γ ,采用电化学发光法检测NSE,比较3组患儿上述指标的差异;采用Pearson相关分析法对不同疾病类型患儿血清与脑脊液中3种指标进行相关性分析。结果 病毒性脑炎组与化脓性脑膜炎组血清和脑脊液中IL-6、NSE、IFN- γ 水平均明显高于对照组[血清IL-6(ng/L): 48.7 ± 7.2 、 63.3 ± 9.8 比 26.3 ± 5.5 ,NSE($\mu\text{g/L}$): 7.6 ± 2.0 、 12.0 ± 2.4 比 4.3 ± 1.5 ,IFN- γ (ng/L): 12.2 ± 1.9 、 14.5 ± 2.0 比 11.2 ± 2.5 ;脑脊液IL-6(ng/L): 9.8 ± 1.7 、 14.5 ± 1.4 比 2.6 ± 0.1 ,NSE($\mu\text{g/L}$): 11.0 ± 3.6 、 16.5 ± 3.2 比 5.8 ± 2.1 、IFN- γ (ng/L): 10.1 ± 3.0 、 25.6 ± 5.4 比 4.9 ± 0.8],差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),且化脓性脑膜炎组血清和脑脊液中IL-6、NSE、IFN- γ 水平均明显高于病毒性脑炎组(均 $P < 0.05$)。Pearson相关性分析显示,化脓性脑膜炎与病毒性脑炎患儿血清与脑脊液中的IL-6、NSE及IFN- γ 均呈正相关($r = 0.47$ 、 0.58 、 0.71 , $P = 0.02$ 、 0.01 、 0.01)。结论 IL-6、NSE及IFN- γ 均参与新生儿颅内感染的病变过程,通过对上述指标进行检测,有助于对新生儿颅内感染进行准确鉴别与诊断,从而采取有针对性的治疗方案,具有一定的临床意义。

【关键词】 新生儿; 颅内感染; 白细胞介素-6; 神经元特异性烯醇化酶; γ -干扰素

基金项目: 湖南省科技重大专项(2019SK1014); 湖南省卫生计生委科研项目(B20180477)

Clinical significance of inflammatory factors detection in diagnosis of neonatal intracranial infection

Li Junshuai, Huang Ruiwen, Liao Zhenyu. The Third Department of Neonatology, Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, Hunan, China

Corresponding author: Huang Ruiwen, Email: huangrw@yeah.net

【Abstract】 Objective To explore the clinical significance of interleukin-6 (IL-6), neuron-specific enolase (NSE) and interferon- γ (IFN- γ) detection in the diagnosis of neonatal intracranial infection. **Methods** The 62 cases of neonatal intracranial infection admitted in Hunan Children's Hospital from January to December in 2019 were selected as research objects; according to the type of infection, they were divided into viral encephalitis group (31 cases) and purulent meningitis group (31 cases). Other 30 cases of children without intracranial infection in the same period were selected as control group. Serum and cerebrospinal fluid samples of three groups were collected. IL-6 and IFN- γ were detected by double antibody sandwich enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), and NSE was detected by electrochemiluminescence. The differences of the above indexes were compared among the three groups, and Pearson correlation analysis method was used to analyze the correlation among the three indexes in serum and cerebrospinal fluid of children with different disease types. **Results** Compared with the control group, the serum and cerebrospinal fluid levels of IL-6, NSE and IFN- γ in viral encephalitis group and purulent meningitis group were higher [in serum IL-6 (ng/L): 48.7 ± 7.2 , 63.3 ± 9.8 vs. 26.3 ± 5.5 , NSE ($\mu\text{g/L}$): 7.6 ± 2.0 , 12.0 ± 2.4 vs. 4.3 ± 1.5 , IFN- γ (ng/L): 12.2 ± 1.9 , 14.5 ± 2.0 vs. 11.2 ± 2.5 ; in cerebrospinal fluid IL-6 (ng/L): 9.8 ± 1.7 , 14.5 ± 1.4 vs. 2.6 ± 0.1 , NSE ($\mu\text{g/L}$): 11.0 ± 3.6 , 16.5 ± 3.2 vs. 5.8 ± 2.1 , IFN- γ (ng/L): 10.1 ± 3.0 , 25.6 ± 5.4 vs. 4.9 ± 0.8], with significant differences (all $P < 0.05$); and the levels of IL-6, NSE and IFN- γ in serum and cerebrospinal fluid of purulent meningitis group were higher than those in viral encephalitis group (all $P < 0.05$); Pearson correlation

analysis showed that there was a positive correlation between serum IL-6, NSE and IFN- γ in serum and cerebrospinal fluid of children with purulent meningitis and viral encephalitis ($r = 0.47, 0.58, 0.71, P = 0.02, 0.01, 0.01$). **Conclusions** IL-6, NSE and IFN- γ are all involved in the pathological process of intracranial infection in neonates. The detection of the above indexes is conducive to the accurate identification and diagnosis of intracranial infection in neonates, so as to adopt targeted treatment programs with high clinical application value.

【Key words】 Newborn; Intracranial infection; Interleukin-6; Neuron-specific enolase; Interferon- γ

Fund program: Hunan Provincial Major Scientific and Technological Project (2019SK1014); Scientific Research Project of Hunan Health and Family Planning Commission (B20180477)

新生儿颅内感染是指在新生儿中枢神经系统中发生的感染性疾病,主要包括脑膜炎和脑炎等,病原菌原发感染与外伤后继发感染是导致新生儿颅内感染的重要原因,其中由病原体原发感染引起的颅内感染较为常见^[1]。颅内感染的常见临床症状为恶心、呕吐、高热、惊厥等,但部分新生儿上述症状并不明显,仅存在情绪萎靡等表现,因而极易导致漏诊和误诊,错失最佳治疗时机,导致不同程度的后遗症,甚至造成患儿死亡^[2]。由病原菌导致的颅内感染依据病原体种类不同可分为细菌性与病毒性感染两种类型,病原菌培养是对上述情况进行辨别的主要依据,但病原菌培养的周期较长,因此常根据生化指标及脑脊液等常规项目检查结果进行判定,由于上述指标均缺乏一定的特异性,促使鉴别及治疗难度增加^[3]。临床实践显示,通过检测白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)等反映体内炎症严重程度的炎性因子,能够对患儿颅内感染情况进行判断^[4],但相关报道较少。本研究检测颅内感染新生儿 IL-6、NSE、IFN- γ 水平,旨在探讨上述指标对颅内感染诊断的临床意义,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组 选择 2019 年 1—12 月因颅内感染在本院接受治疗的 62 例新生儿作为研究对象,根据感染类型不同将患儿分为病毒性脑炎组(31 例)和化脓性脑膜炎组(31 例);另选择同期住院的 30 例非颅内感染患儿作为对照组。

1.1.1 纳入标准 ① 研究对象均符合颅内感染的诊断标准;② 年龄为 1~28 d;③ 临床资料完整,且监护人均对本研究知情同意。

1.1.2 排除标准 ① 存在严重免疫系统及传染性疾病者;② 合并凝血功能障碍者;③ 明确为结核分枝杆菌感染和颅外感染者;④ 心、肝、肾等重要器官严重功能障碍者;⑤ 入组前曾接受糖皮质激素与

抗菌药物治疗者。

1.1.3 伦理学 本研究符合医学伦理学标准,对患儿进行的检测和治疗均获得过监护人知情同意。

1.2 检测方法

1.2.1 仪器与试剂 AU 5800 全自动生化分析仪由美国贝克曼库尔特公司生产, E170 全自动电化学发光分析仪由瑞士罗氏制药有限公司生产;检测所需试剂盒均为该仪器厂家提供的原装配套产品。

1.2.2 IL-6、NSE、IFN- γ 检测 采集所有患儿空腹静脉血 2 mL,并在无菌条件下经腰椎穿刺抽取 1.5 mL 脑脊液,将血样以 3 000 r/min(离心半径 13 cm)离心 15 min 分离血清,将脑脊液与血清样本置于 -20 °C 保存待测。采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测 IL-6、IFN- γ ,采用电化学发光法检测 NSE,所有操作严格按照相关操作步骤进行。

1.3 观察指标 比较 3 组新生儿血清与脑脊液中 IL-6、NSE、IFN- γ 水平;并对血清与脑脊液中上述指标进行相关性分析。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 19.0 统计软件分析数据,符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,多组间比较采用 F 检验;计数资料以例表示,采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Pearson 相关性分析方法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 3 组新生儿性别、年龄、发病时间等比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组新生儿一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (d, $\bar{x} \pm s$)	发病时间(例)		
		男性	女性		<24 h	24~48 h	>48 h
病毒性脑炎组	31	19	12	11.3 \pm 3.2	9	19	3
化脓性 脑膜炎组	31	20	11	11.5 \pm 3.0	10	17	4
对照组	30	18	12	11.2 \pm 3.3			

注:空白代表无此项

2.2 3 组新生儿血清中 IL-6、NSE、IFN- γ 的水平比较 病毒性脑炎组和化脓性脑膜炎组血清 IL-6、NSE、IFN- γ 水平均明显高于对照组,且化脓性脑膜炎组血清 IL-6、NSE、IFN- γ 水平均明显高于病毒性脑炎组(均 $P < 0.05$)。见表 2。

表 2 3 组新生儿血清 IL-6、NSE、IFN- γ 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	IL-6 (ng/L)	NSE ($\mu\text{g/L}$)	IFN- γ (ng/L)
病毒性脑炎组	31	48.7 \pm 7.2 ^a	7.6 \pm 2.0 ^a	12.2 \pm 1.9 ^a
化脓性脑膜炎组	31	63.3 \pm 9.8 ^{ab}	12.0 \pm 2.4 ^{ab}	14.5 \pm 2.0 ^{ab}
对照组	30	26.3 \pm 5.5	4.3 \pm 1.5	11.2 \pm 2.5
F 值		13.401	10.698	11.517
P 值		0.019	0.048	0.039

注:IL-6 为白细胞介素-6,NSE 为神经元特异性烯醇化酶,IFN- γ 为 γ -干扰素;与对照组比较,^a $P < 0.05$;与病毒性脑炎组比较,^b $P < 0.05$

2.3 3 组新生儿脑脊液中 IL-6、NSE、IFN- γ 的水平比较 病毒性脑炎组和化脓性脑膜炎组脑脊液 IL-6、NSE、IFN- γ 水平均明显高于对照组,且化脓性脑膜炎组脑脊液 IL-6、NSE、IFN- γ 水平均明显高于病毒性脑炎组(均 $P < 0.05$)。见表 3。

表 3 3 组新生儿脑脊液 IL-6、NSE、IFN- γ 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	IL-6 (ng/L)	NSE ($\mu\text{g/L}$)	IFN- γ (ng/L)
病毒性脑炎组	31	9.8 \pm 1.7 ^a	11.0 \pm 3.6 ^a	10.1 \pm 3.0 ^a
化脓性脑膜炎组	31	14.5 \pm 1.4 ^{ab}	16.5 \pm 3.2 ^{ab}	25.6 \pm 5.4 ^{ab}
对照组	30	2.6 \pm 0.1	5.8 \pm 2.1	4.9 \pm 0.8
F 值		11.249	10.610	12.005
P 值		0.038	0.047	0.027

注:IL-6 为白细胞介素-6,NSE 为神经元特异性烯醇化酶,IFN- γ 为 γ -干扰素;与对照组比较,^a $P < 0.05$;与病毒性脑炎组比较,^b $P < 0.05$

2.4 颅内感染患儿血清与脑脊液中 IL-6、NSE、IFN- γ 水平的相关性 Pearson 相关性分析显示,化脓性脑膜炎与病毒性脑炎患儿血清与脑脊液中的 IL-6、NSE、IFN- γ 均呈正相关($r = 0.47、0.58、0.71, P = 0.02、0.01、0.01$)。

3 讨论

颅内感染是新生儿中枢神经系统较常见的疾病之一,其中病毒性脑炎与化脓性脑膜炎发病率较高^[5]。细菌是导致化脓性脑膜炎的主要病原体,而病毒则是病毒性脑炎的主要病原体,上述两种颅内感染的早期症状较为相似,若需进行准确判断则应借助病原学检测,但病原学检测所需时间较长,且极易出现假阴性情况,不利于病情的早期诊断^[6]。有研究表明,颅内感染患儿的中枢神经系统在受到感染病灶刺激后会释放较多的细胞因子,从而导致

体内出现免疫反应,血清炎症因子水平显著升高。目前,临床上多采用脑脊液检测来诊断颅内感染,但实践显示,存在不同类型颅内感染的患者脑脊液炎症因子水平也均不相同^[7]。加之抗菌药物不规范使用的影响,使因细菌和病毒感染导致的颅内感染患者的脑脊液常规指标无明显变化,从而增加了鉴别及诊断的困难。

目前,临床上对疑似颅内感染患者在进行腰椎穿刺采集脑脊液进行常规指标检测的同时,一直在积极寻找新的诊断标志物。IL-6、NSE、IFN- γ 在病毒性脑炎与化脓性脑膜炎患者中均存在表达不同的情况,因此,可将上述指标作为对颅内感染患者进行鉴别与诊断的有效辅助指标^[8]。

IL-6 是功能广泛的一种多效性细胞因子,能够对多种细胞的生长与分化进行有效调节,并具有急性期反应、免疫应答以及造血等功能,在抗感染免疫反应中具有重要作用。IL-6 可作为脓毒症的早期诊断指标,当机体受到外部刺激时炎症细胞分泌 IL-6,一方面调动机体的防御机制,可降低肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等引起的炎症反应,另一方面能促进巨噬细胞产生转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β),抑制损伤后的免疫功能^[9]。此外,IL-6 在多种疾病中均存在明显改变,其表达失调可能导致多种疾病,在机体发病时 IL-6 水平显著升高是其主要临床表现^[10]。相关研究表明,与 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和降钙素原(procalcitonin, PCT)比较,血清 IL-6 水平升高较早,可作为对脓毒症患者进行早期预警的重要指标^[11]。与此同时,IL-6 还属于炎症介质的一种,广泛存在于中枢神经系统,其炎症反应与该指标水平存在一定相关性。在中枢神经系统以及周围循环中的免疫细胞中均能够有效分泌 IL-6,一定量的 IL-6 是维持正常神经系统功能的重要基础,但若 IL-6 水平过高则易导致神经细胞损伤^[12]。范国锋等^[13]研究显示,检测存在颅内感染新生儿的 IL-6 水平不仅能对脑损伤程度进行有效评估,同时还可作为判断预后的重要指标。本研究显示,与健康新生儿比较,病毒性脑炎与化脓性脑膜炎患儿的 IL-6 水平均较高,与上述研究结果相符。

NSE 是近年来用于判断中枢神经系统感染情况的重要检测指标。NSE 在神经内分泌细胞的细胞质中特异性存在,与神经细胞及神经内分泌细胞的分化和成熟紧密相关,当神经元遭受损伤或出现坏死

时, NSE 会随着细胞崩解而释放进入脑部血液或脑脊液中。NSE 属于非种属性的特异性蛋白, 其电泳速度较快且酸性较强, 理化性质稳定, 受外界影响较小, 通过采集血样或脑脊液均可进行检测^[14]。但由于该指标亦存在于血小板和红细胞中, 因此采血时要防止出现溶血。在正常情况下, 血清与脑脊液中的 NSE 水平均较低, 但若存在颅内感染则该指标显著升高。在化脓性脑膜炎患者中, 脑膜血管炎、脑脊液循环障碍以及炎性渗出等均能导致脑实质坏死, NSE 伴随着崩解的神经细胞进入到机体血液与脑脊液中, 从而导致该指标升高^[15]。而病毒性脑炎患者的病理变化与机体免疫状态、受侵犯部位及病毒种类等均存在明显相关性, 与细菌感染情况比较, 其感染程度较轻, 而脑脊液与血清中的 NSE 虽然也有升高, 但与化脓性脑膜炎比较显著降低。本研究显示, 与对照组比较, 病毒性脑炎组与化脓性脑膜炎组的血清与脑脊液 NSE 水平均较高。表明与非颅内感染新生儿比较, 病毒性脑炎与化脓性脑膜炎患儿血清与脑脊液中的 NSE 均明显升高, 且随着患儿病情加重, 其血清与脑脊液中的 NSE 水平也呈递增趋势。

IFN- γ 属于单体糖蛋白的一种, 主要由活化辅助的自然杀伤细胞(NK 细胞)与 T 细胞产生, 且对粒细胞与单核巨噬细胞的活化、增殖及分化均具有较好的诱导功能, 通过在感染部位进行有效聚集能够杀伤并吞噬结核分枝杆菌。IFN- γ 的免疫调节功能较强, 尤其对于结核性脑膜炎患者的调节功能更加显著^[16]。本研究结果显示, 与对照组比较, 病毒性脑炎组与化脓性脑膜炎组的血清与脑脊液中 IFN- γ 水平均较高, 表明在病毒性脑炎与化脓性脑膜炎患儿中 IFN- γ 存在高表达。因此, 可通过检测血清与脑脊液中的 IFN- γ 水平对颅内感染患儿的病情严重程度进行准确判断。此外, Pearson 相关性分析显示, 化脓性脑膜炎与病毒性脑膜炎患儿血清与脑脊液中的 IL-6、NSE 及 IFN- γ 均呈正相关。因此, 对存在颅内感染的新生儿进行血清 IL-6、NSE 及 IFN- γ 检测, 有助于对患儿颅内感染情况进行准确判断, 临床应用价值较高。但本研究在对颅内感染患儿进行评估的过程中, 由于时间及样本量的限制仅针对病毒性脑炎与化脓性脑膜炎患儿, 而未纳入结核性脑膜炎患儿。因此, 本研究结果存在局限性。在后期临床工作中可通过扩大样本量进一步深入研究, 促使研究结果更加可靠, 以便为颅内感染新生儿提供更准确的参考依据。

综上所述, IL-6、NSE、IFN- γ 均参与新生儿颅内感染的病变过程, 对上述指标进行检测有助于对新生儿颅内感染病情进行准确鉴别与诊断, 从而采取有针对性的治疗方案, 临床应用价值较高。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 张媛, 杨宏, 徐潜, 等. 新生儿化脓性脑膜炎脑脊液酸碱平衡与电解质变化的研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2018, 26 (5): 572-574, 578. DOI: 10.11852/zgetbjzz2018-26-05-30.
- 陆杰, 关鸿志, 王多浩, 等. 脑脊液病原菌二代测序在 α 疱疹病毒颅内感染诊断中的应用[J]. 中华神经医学杂志, 2019, 18 (4): 387-391. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2019.04.011.
- 李时光, 刘新生, 王昆, 等. 血清及脑脊液 S100 蛋白和降钙素原诊断颅内感染的价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33 (1): 56-58. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2019.01.018.
- 杨洁, 陈晴, 王磊, 等. 万古霉素与利奈唑胺治疗神经外科术后颅内感染的疗效、安全性及经济性对比分析[J]. 中国药房, 2018, 29 (10): 1368-1371. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.10.18.
- Martin A, Tse G, Connolly D, et al. A pictorial review of intracranial haemorrhage revisited [J]. Curr Med Imaging Rev, 2019, 15 (9): 853-865. DOI: 10.2174/1573405614666180528080436.
- 殷捷, 莫拉丁·阿布力孜, 郑玺. 颅脑外伤术后颅内感染患者血清 PCT 内皮素 eNOS 及 NF κ B 水平的变化及其临床意义[J]. 河北医学, 2019, 25 (3): 603-606. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2019.03.019.
- 赵辉, 白玉彦, 温桂莲, 等. 血清心肌酶与脑脊液 LDH 及 TNF- α 对神经内科颅内感染患者的诊断分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28 (10): 1496-1499. DOI: 10.11816/cn.ni.2018-171716.
- 陈玥, 李婷, 刘磊, 等. 国内神经外科儿童颅内感染现状分析[J]. 中国药物应用与监测, 2019, 16 (4): 239-242. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8157.2019.04.013.
- 任然, 张灵玲. 白细胞介素-6 和降钙素原在细菌性血流感染疾病诊断中的应用价值[J]. 实用检验医师杂志, 2019, 11 (3): 165-168. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2019.03.012.
- Jenster M, Bonifacio SL, Ruel T, et al. Maternal or neonatal infection: association with neonatal encephalopathy outcomes [J]. Pediatr Res, 2018, 83 (3): 747. DOI: 10.1038/pr.2017.246.
- 莫丽亚. 常用感染标志物联合脑脊液常规检测在鉴别儿童颅内感染病原中的价值[J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42 (9): 737-740. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2019.09.004.
- Galvin CL, Normandin PA, Horn KS, et al. Intracranial infection mimics acute stroke in an adolescent male [J]. J Emerg Nurs, 2019, 45 (4): 457-461. DOI: 10.1016/j.jen.2019.05.002.
- 范国锋, 秦虎, 王增亮, 等. 血清 PCT、IL-6、CRP 在颅脑损伤术后颅内感染的早期诊治中的价值[J]. 中国临床神经外科杂志, 2019, 24 (4): 207-210.
- 李晓杰, 王庆亮, 周文营, 等. 新型隐球菌颅内感染的临床特征及治疗转归[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28 (17): 2564-2566. DOI: 10.11816/cn.ni.2018-180670.
- Elfeki B, Chang LS, Kang BK, et al. Dural reconstruction using laparoscopic gastro-omental free flap in refractory cranial infections [J]. Ann Plast Surg, 2020, 84 (1): 62-67. DOI: 10.1097/SAP.0000000000001970.
- McCutcheon KC, Wise L, Lewis K, et al. The utility of cranial ultrasound as a screening tool for neonatal ECMO [J]. J Perinat Med, 2020, 48 (2): 173-178. DOI: 10.1515/jpm-2019-0234.

(收稿日期: 2020-09-14)

(本文编辑: 邵文)