

· 临床论著 ·

中枢神经系统感染者急性期和慢性期 γ -干扰素、
白细胞介素 -10 和 S-100B 蛋白含量变化的分析

代全德 司金春 徐忠海 杨春海 张建平

【摘要】 目的 观察中枢神经系统感染(CNSI)者在急性期与慢性期脑脊液和血清中干扰素 γ (IFN- γ)、白细胞介素-10(IL-10)和S-100B蛋白含量与健康人的差异,以探讨IFN- γ 、IL-10和S-100B蛋白检测的临床价值。**方法** 回顾性分析2009年2月至2013年8月于本院住院治疗的病毒性(观察1组)和化脓性(观察2组)脑膜脑炎患者,分别为92例和68例,并选择健康体检者30例作为对照组;检测并记录观察1组和观察2组急性期(A期)、慢性期(C期)脑脊液(CSF)和血清中IFN- γ 、IL-10、S-100B蛋白的含量,并与对照组相比较。**结果** 观察1组和观察2组A期CSF和血清中IFN- γ 、IL-10和S-100B蛋白含量均显著高于C期患者及对照组;观察1组A期CSF和血清中干扰素 γ 含量高于观察2组A期,而IL-10、S-100B蛋白含量低于观察2组A期;观察1组、观察2组A期CSF S-100B蛋白含量高于血清,而CSF IFN- γ 、IL-10含量低于血清;以上各组两两比较,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。A期CSF和血清中IFN- γ /IL-10相比较,观察1组 $>$ 对照组 $>$ 观察2组,各组差异均具有统计学意义(P 均 < 0.05)。**结论** IFN- γ 、IL-10和S-100B蛋白在发生CNSI的患者CSF和血清中含量会有显著变化,对CNSI具有重要的诊断价值,且对于病毒性脑膜脑炎和化脓性脑膜脑炎的鉴别诊断具有重要意义。

【关键词】 中枢神经系统感染; 白细胞介素-10; γ -干扰素; S-100B蛋白; 脑膜脑炎

Analysis of the changes of interferon- γ , interleukin-10 and S-100B protein at acute and chronic phase of patients with central nervous system infection DAI Quande*, SI Jinchun, XU Zhonghai, YANG Chunhai, ZHANG Jianping. *The Department of Neurology of the First People's Hospital of Shangqiu City, Shangqiu 476100, China

Corresponding author: SI Jinchun, Email: sijinchun@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the change of interferon- γ (IFN- γ), interleukin-10 (IL-10) and S-100B protein in cerebrospinal fluid (CSF) and serum in acute and chronic phase of patients with central nervous system infection, and explore its clinical diagnostic value. **Methods** The clinical data of 160 cases with central nervous system infection from February 2009 to August 2013 in our hospital were analyzed, retrospectively. There were 92 cases with viral meningoencephalitis were collected as observation group 1, and 68 cases with purulent meningoencephalitis were as observation group 2, while 30 healthy people were collected as the control group. The levels of IFN- γ , IL-10 and S-100B proteins in CSF and in serum were detected and compared at acute phase (A phase) and chronic phase (C phase) of patients with central nervous system infection, respectively. **Results** In the groups of observation 1 and observation group 2, the levels of IFN- γ , IL-10 and S-100B proteins in CSF and serum at A phase were all higher than that in C phase and the control group. In the groups of observation 1, CSF and serum IFN- γ at A phase were all higher than that in observation group 2, but the level of IL-10 and S-100B in CSF and serum were all lower than that in observation group 2. At A phase, the CSF S-100B of observation 1 and observation group 2 were all higher than that in the serum. The differences above all were with significant differences (P all < 0.05). The comparison of IFN- γ /IL-10 at A phase in CSF and serum showed that observation group 1 $>$ control group $>$ observation group 2, all with significant differences ($P < 0.05$). **Conclusions** IFN- γ , IL-10 and S-100B

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.05.022

作者单位: 476100 商丘市, 河南省商丘市第一人民医院神经内二科(代全德、徐忠海、杨春海、张建平);
河南省商丘医学高等专科学校(司金春)

通讯作者: 司金春, Email: sijinchun@163.com

protein changed significantly in the CSF and serum in patients with central nervous system infection, they all have important differential diagnostic value for viral meningitis and purulent meningoencephalitis.

【Key words】 Central nervous system infections; Interleukin-10; Interferon- γ ; S-100B protein; Meningoencephalitis

中枢神经系统感染(central nervous system infection, CNSI)是由于病原微生物侵入脑部后引起的炎症性反应,具有病情发展快、病死率高、预后差等特点,常见的疾病包括病毒性脑膜脑炎和化脓性脑膜脑炎等^[1]。CNSI的诊断金标准是在患者脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)和血清中检测出病原菌,但是病原学检测时间长、检测过程操作影响因素多,早期确诊CNSI较困难。有相关报道显示, γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)和S-100B蛋白对于早期诊断和治疗CNSI具有重要参考价值,可以明显降低患者的病死率、改善患者的预后^[2]。为此,本研究开展了一系列相关的试验,现报道如下。

资料与方法

一、一般资料

收集2009年2月至2013年8月本科室收住院的CNSI患者160例,其中病毒性脑膜脑炎患者(观察1组)92例,男性53例,女性39例;年龄19~57岁,平均年龄(32.8 ± 4.5)岁。患化脓性脑膜脑炎患者(观察2组)68例,男性40例,女性28例;年龄17~55岁,平均年龄(34.2 ± 4.1)岁。并选取体检合格的健康对象30例作为对照组,其中男性19例,女性11例,年龄18~55岁,平均年龄(33.2 ± 4.4)岁。观察1组、观察2组和对照组两两比较在年龄、性别等差异均无统计学意义(P

> 0.05),具有可比性。

二、纳入标准

病毒性脑炎诊断标准^[3]:①起病急骤或亚急性起病;②症状:颅内高压症状以及脑局部病变症状;③体征:脑膜刺激征(+),可伴有精神异常、癫痫发作;④实验室检查:CSF淋巴细胞绝对值升高,蛋白质含量无显著变化, Glu^- 和 Cl^- 未见明显异常;血清中特异性抗原抗体阳性;⑤影像学检查:颅内病灶或未见异常。

化脓性脑膜脑炎诊断标准^[4]:①起病急骤;②症状:发热,头痛、恶心、呕吐等颅内压增高症状;③体征:脑膜刺激征阳性;④实验室检查:CSF乳白色或浑浊改变,中性粒细胞绝对值上升,蛋白质含量升高($1 \sim 5 \text{ g/L}$), Glu^- 和 Cl^- 降低;⑤CSF涂片或培养查见或未见病原菌。对照组:CSF、血清学检查各项指标无异常。

三、排除标准

患有肿瘤、免疫系统疾病、血液系统疾病以及神经系统其他疾病对象^[5]。

四、方法

中枢神经感染者分别在入院24 h内(A期)和治疗后2~3周(C期)采集CSF和血液。观察1组、观察2组以及对照组CSF和血液采集均应在相同的时间段、相同的地点、相同的温度。采用腰椎穿刺法抽取CSF 1 ml,血液采集选取肘静脉抽取2 ml。送实验室测定标本IFN- γ 、IL-10和S-100B含量。统计和分析IFN- γ 、IL-10、S-100B

表1 各组患者IFN- γ 、IL-10和S-100B蛋白含量的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IFN- γ (pg/ml)		IL-10 (pg/ml)		S-100B 蛋白 (ng/L)	
		CSF	血清	CSF	血清	CSF	血清
观察1组							
A期	92	9.34 ± 1.31^{abcd}	29.13 ± 3.98^{abc}	23.06 ± 1.91^{abcd}	52.23 ± 8.25^{abc}	656.32 ± 106.36^{abcd}	412.72 ± 81.41^{abc}
C期	92	5.97 ± 0.91	14.21 ± 1.58	12.14 ± 1.72	43.65 ± 9.38	353.26 ± 67.98	193.17 ± 26.44
观察2组							
A期	68	6.12 ± 0.82^{ad}	15.11 ± 3.05^{ab}	41.08 ± 5.73^{abd}	92.13 ± 12.27^{ab}	851.65 ± 141.28^{abd}	573.64 ± 98.82^{ab}
C期	68	4.51 ± 0.67	13.93 ± 2.08	21.37 ± 2.56	46.18 ± 4.33	465.99 ± 89.87	323.54 ± 46.72
对照组	30	3.44 ± 0.82	10.95 ± 2.23	9.62 ± 1.51	40.15 ± 5.11	63.46 ± 13.39	50.81 ± 11.42

注: ^a 与同组C期相比, $P < 0.05$; ^b 与对照组相比, $P < 0.05$; ^c 与观察2组A期相比, $P < 0.05$; ^d 与A期同组中血清组相比, $P < 0.05$

表2 A期患者CSF和血清中IFN- γ /IL-10的比较

组别	例数	IFN- γ /IL-10 ($\bar{x} \pm s$)	
		CSF	血清
观察1组A期	80	0.422 ± 0.071^{ef}	0.621 ± 0.131^{ef}
观察2组A期	80	0.159 ± 0.025^e	0.175 ± 0.025^e
对照组	80	0.383 ± 0.058	0.279 ± 0.034

注: ^a 与对照组比较 $P < 0.05$; ^b 与观察2组比较 $P < 0.05$

含量差异以及 A 期 IFN- γ 与 IL-10 比值关系。

五、统计学处理

使用 SPSS 16.1 软件统计分析, 数据采用 $\bar{x} \pm s$ 形式表示, 组内不同时期比较采用配对 t 检验, 两组间比较采用 LSD- t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验; 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、各组患者 IFN- γ 、IL-10 和 S-100B 蛋白含量情况

观察 1 组和观察 2 组 A 期 CSF 和血清中 IFN- γ 、IL-10 和 S-100B 蛋白含量显著高于 C 期及对照组; 观察 1 组 A 期 CSF 和血清中 IFN- γ 含量高于观察 2 组 A 期, 而 IL-10 和 S-100B 蛋白含量低于观察 2 组 A 期; 观察 1 组、观察 2 组 A 期 S-100B 蛋白含量 CSF 高于血清, 而 IFN- γ 和 IL-10 含量 CSF 低于血清; 以上各组两两比较差异具有统计学意义 (P 均 < 0.05), 详见表 1。

二、A 期患者 IFN- γ /IL-10 的比较

A 期 CSF 和血清中 IFN- γ /IL-10 相比较, 观察 1 组 $>$ 对照组 $>$ 观察 2 组, 组间差异均具有统计学意义 (P 均 < 0.05), 见表 2。

讨 论

中枢神经系统感染是神经系统的常见疾病^[6], 其发病机制主要是在病原微生物侵入神经系统后, 释放大量的有毒物质, 从而直接对神经系统细胞造成损害, 引发相应的神经损害症状^[7]; 同时, 释放的有毒有害物质以及病原微生物本身会引起机体免疫细胞的免疫应答, 产生炎症性反应, 使脑组织发生水肿, 易引起颅内高压症状。

IFN- γ 是由辅助性 T1 细胞活化后产生的细胞因子, 具有诱导细胞表达高水平人类主要组织相容复合体分子的作用^[8], 对于巨噬细胞、中性粒细胞、自然杀伤细胞等都具有较强的活化作用^[9]。IFN- γ 还可促进一氧化氮合成, 从而协同杀伤胞内病原微生物、抑制病毒复制和蛋白的合成, 同时还可抑制病毒的组装与释放。IFN- γ 还具有增强吞噬细胞呈递抗原和杀伤病原体的功能, 对免疫能力的调节也具有重要的意义, 主要体现在 IFN- γ 在增强免疫应答的同时, 又具有抗炎、抑制 B 细胞 IgE 分泌和减少免疫复合物沉积的作用, 从而防止 I 型和 III 型超敏反应的发生。自然杀伤细胞在活化后也可产生

IFN- γ 。本研究发现 CNSI 组 A 期患者 CSF 和血清中的 IFN- γ 显著的高于 C 期, 同时也显著高于对照组, 而且观察 1 组患者含量更高。

IL-10 是由辅助性 T2 细胞、B 细胞以及单核细胞等产生的细胞因子, 是抗炎性细胞因子之一^[10]。IL-10 的功能主要有以下几点^[11-13]: ①活化 B 细胞, 促进浆细胞抗体的分泌; 促进肥大细胞增殖分泌组胺; 促进 T 细胞成熟; ②对巨噬细胞致炎因子的产生其抑制作用; ③对单核细胞依赖性辅助性 T 细胞的增生及其淋巴因子其抑制作用; ④抑制树突状细胞的抗原提呈能力。有研究还报道 IL-10 对脑部的缺血具有保护意义。本研究发现, CNSI 组 A 期患者 CSF 和血清中的 IL-10 显著高于本组 C 期和对照组, 且化脓性脑膜脑炎患者含量更高。

S-100B 蛋白主要分布在中枢及额外周神经组织的神经胶质细胞和雪旺细胞中, 有研究报道其主要是通过钙结合而发挥作用^[14]。S-100B 蛋白主要具有以下生理功能^[15]: ①营养神经, 促进神经损伤后修复; ②调节 RNA 合成, 从而影响细胞能量代谢; ③调节胞外钙离子浓度。S-100B 蛋白在正常情况下极少透过血-脑屏障, 当脑组织出现损伤, 血-脑屏障破坏时才释放到 CSF 中。在本组实验中, CNSI 组 A 期患者 CSF 和血清中的 S-100B 蛋白含量显著高于本组 C 期患者和对照组, 且化脓性脑膜脑炎患者含量更高。

在发生 CNSI 时, 患者 CSF 和血清中 IFN- γ 、IL-10 和 S-100B 蛋白将出现升高, 且其含量的差异可作为病毒性和化脓性脑膜脑炎的鉴别诊断, 在本研究中 A 期 CSF 和血清中 IFN- γ /IL-10 相比观察 1 组 $>$ 对照组 $>$ 观察 2 组。综上, IFN- γ 、IL-10 和 S-100B 蛋白在 CNSI 患者 CSF 和血清中含量均有明显的变化, 对 CNSI 具有重要的诊断价值, 且对于病毒性脑膜脑炎和化脓性脑膜脑炎的鉴别诊断具有重要意义。

参 考 文 献

- 1 杨进孙, 王文节, 葛宗成, 等. 中枢神经系统感染患者两个 10 年的临床特征对比分析[J]. 中华传染病杂志, 2013, 31(11): 663-666.
- 2 Molero-Luis M, Fernández-Ureña S, Jordán I, et al. Cerebrospinal fluid neopterin analysis in neuropsychiatric patients: establishment of a new cut off-value for the identification of inflammatory-immune mediated processes[J]. PLoS One, 2013, 8(12): e83237.
- 3 韩俊梅, 张燕霞. 重型流行性乙型脑炎临床分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2012, 6(1): 54-55.
- 4 张敏, 李敬成, 武雷, 等. 脑脊液细胞学检查和病毒抗体检测对病毒性脑膜脑炎的诊断价值[J]. 中国临床神经科学, 2011, 19(4): 382-386, 392.
- 5 张星虎. 中枢神经系统感染的病原学诊断[J]. 中国神经免疫学

- 和神经病学杂志,2011,18(6):390-391.
- 6 张莉,冯玉涵,刘欣,等.布鲁菌病并发中枢神经系统感染的护理与预防[J/CD].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2012,6(5):435-437.
- 7 游文霞,陆正齐,胡学强,等. IL-17在中枢神经系统感染发病机制及鉴别诊断中的作用[J].中华神经医学杂志,2011,10(6):633-636.
- 8 赵娜,陈宗波,钱娜,等.肠道病毒中枢神经系统感染患儿免疫功能紊乱与神经元损害的相关性[J].齐鲁医学杂志,2011,26(1):43-45.
- 9 余新建,李东明,马梅生,等.重组干扰素上调草鱼干扰素系统基因的表达[J].水生生物学报,2013,37(6):1184-1188.
- 10 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.
- 11 周健,陶磊. IL-10在肿瘤中的作用[J].国际肿瘤学杂志,2013,40(3):181-184.
- 12 朱平,杜小萍,鞠吉雨,等. IL-10与疾病关系的研究进展[J].国际免疫学杂志,2012,35(1):14-17, 28.
- 13 蔡晓莉,廖宝林,胡凤玉,等.流行性乙型脑炎患者血清中IL-6, IL-10及sTNFR I 的表达[J].广东医学,2011,32(18):2403-2404.
- 14 Kepa L, Oczko-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.
- 15 何俊琪,张楠,邹月丽,等. S-100B蛋白及血管内皮生长因子测定在病毒性脑炎诊断中的意义[J].中国医师进修杂志,2012,35(7):14-16.
- (收稿日期: 2013-12-30)
(本文编辑: 孙荣华)

代全德,司金春,徐忠海,等. 中枢神经系统感染者急性期和慢性期 γ -干扰素、白细胞介素-10和S-100B蛋白含量变化的分析[J/CD].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2014,8(5): 679-682.

