

·论著·

# 急性中枢神经系统感染患儿脑脊液中 IL - 6 和 TNF 水平的测定及临床意义

庞国象 汤斌 王优 彭涛 卓安华

[摘要] 目的 探讨急性中枢神经系统感染患儿脑脊液(CSF)中白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子(TNF)水平的变化及临床意义。方法 采用ELISA法对50例初诊为中枢神经系统感染患儿,其中化脓性脑膜炎(PM)18例,病毒性脑膜炎(VE)32例,进行了CSF中IL-6和TNF水平测定,并与12例对照组测定值进行比较。结果 PM组患儿CSF中IL-6和TNF水平(分别为 $746 \pm 499$  pg/ml和 $565 \pm 371$  pg/ml)明显高于VE组(分别为 $165 \pm 176$  pg/ml和 $75 \pm 73$  pg/ml)和对照组(分别 $10 \pm 17$  pg/ml和 $21 \pm 26$  pg/ml)(均 $P < 0.001$ ),VE组CSF中IL-6和TNF水平亦明显高于对照组(分别 $P < 0.01$ 和 $P < 0.05$ )。患儿CSF中IL-6和TNF水平与脑脊液白细胞计数之间相关性分析,未见显著性意义。结论 IL-6和TNF参与了急性中枢神经系统感染的病理生理过程,CSF中IL-6和TNF的测定可能对化脓性脑膜炎和病毒性脑膜炎的鉴别具有一定的意义。

[关键词] 脑膜炎;脑脊液;白细胞介素-6;肿瘤坏死因子

[中图分类号] R51 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2000)01-0015-03

## Determination of Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor in Cerebrospinal Fluid in Children with Acute Infection of the Central Nervous System

PANG Guo-Xiang, TAN Bin, WAN You, et al.

Department of Pediatrics, Affiliated Hospital, Guangdong Medical College, Zhanjiang 524001

**Abstract:** **Objective** To study the changes of interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor (TNF) levels in cerebrospinal fluid (CSF) in children with acute infection of the central nervous system. **Methods** IL-6 and TNF in CSF were determined using ELISA in 50 children who were admitted with acute infection of the central nervous system, including 18 cases with purulent meningitis (PM) and 32 cases with viral meningitis or encephalitis (VE), and twelve children served as controls. **Results** The levels of IL-6 and TNF in the PM group ( $746 \pm 499$  pg/ml and  $565 \pm 371$  pg/ml, respectively) were significantly higher than that of the VE group ( $165 \pm 176$  pg/ml and  $75 \pm 73$  pg/ml, respectively) and the controls ( $10 \pm 17$  pg/ml and  $21 \pm 26$  pg/ml, respectively) ( $P < 0.001$ ). The levels of IL-6 and TNF in the VE group were also higher than those of the controls ( $P < 0.01$  and  $P < 0.05$ , respectively). No significant relationship was found between elevations of CSF IL-6 and TNF levels and CSF leukocyte counts. **Conclusions** The determination of CSF IL-6 and TNF levels may be valuable in distinguishing purulent meningitis from viral meningitis and encephalitis. We speculate that IL-6 and TNF may contribute to the pathophysiological mechanisms of acute infection of the central nervous system.

**Key words:** Cerebrospinal fluid; Meningitis; IL-6; TNF

中枢神经系统感染一直是危害儿童健康的常见感染性疾病,具有较高的病死率和后遗症发生率。近年来,细胞因子在中枢神经系统感染性疾病的发

病和病变进展中的作用倍受重视,有关中枢神经系统感染患儿脑脊液(CSF)中白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子(TNF)的变化国内报道尚少。本

[作者简介] 庞国象,男,1965年出生,硕士,主治医师。

[作者单位] 524001 湛江,广东医学院附属医院儿科(庞国象,王优,彭涛,卓安华);免疫学教研室(汤斌)

研究检测了 50 例初诊为中枢神经系统感染患儿 CSF 中 IL - 6 和 TNF 的水平,旨在探讨 IL - 6 和 TNF 在急性中枢神经系统感染中的变化及意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象

急性中枢神经系统感染患儿共 50 例,年龄 2 月~13 岁,男 29 例,女 21 例。其中化脓性脑膜炎(PM)患儿 18 例,经 CSF 常规、生化、细菌学检查及抗生素治疗有效而确诊;病毒性脑膜脑炎(VE)患儿 32 例,根据 CSF 常规、生化检查及临床表现作出临床诊断。对照组 12 例,男 9 例,女 3 例,为临床上有腰穿指征,后排除神经系统疾病的患儿,其中维生素 D 缺乏性手足搐搦症 6 例,急性胃肠炎 2 例,高热惊厥 4 例,CSF 常规、生化检查无异常。

1.2 方法

所有观察对象在入院 24 h 内采集 CSF 标本,立即进行 CSF 常规、生化及细菌学检查,并留取 1 ml CSF 室温下以 2 000 r/min 离心 10 min,取上清液置 - 20℃ 冰箱保存待测。IL - 6 和 TNF 的测定采用双抗体夹心酶免疫吸附法(ELISA),试剂盒由第四军医大学免疫学教研室提供,操作程序严格按说明书进行。

1.3 统计学处理

两组间比较采用 *t* 检验,个体检出率比较采用  $\chi^2$  检验。

2 结果

2.1 CSF 中 IL - 6 和 TNF 水平的改变

PM 组患儿 CSF 中 IL - 6 和 TNF 水平明显高于 VE 组及对照组,差异具有非常显著意义(均  $P < 0.001$ );VE 组患儿 CSF 中 IL - 6 和 TNF 水平亦较对照组明显升高(分别  $P < 0.01$  和  $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 不同组 CSF 中 IL - 6 和 TNF 水平(  $\bar{x} \pm s$  )

Table 1 The levels of interleukin6 and TNF in cerebrospinal fluid in different groups

| 组别   | n  | IL - 6 (pg/ml)           | TNF (pg/ml)            |
|------|----|--------------------------|------------------------|
| 对照组  | 12 | 10 ±17                   | 21 ±26                 |
| PM 组 | 18 | 746 ±499 <sup>1)</sup>   | 565 ±371 <sup>1)</sup> |
| VE 组 | 32 | 165 ±176 <sup>2)4)</sup> | 75 ±73 <sup>3)4)</sup> |

注:与对照组比较 1)  $P < 0.001$ ; 2)  $P < 0.01$ ; 3)  $P < 0.05$ ; 4) 与 PM 组比较,  $P < 0.001$

2.2 CSF 中 IL - 6 和 TNF 不同水平的病例分布

IL - 6  $\leq 150$  pg/ml 者 PM 组仅 2 例(11.1%),而 VE 组 22 例(68.8%),差异非常显著( $P < 0.01$ );  $> 550$  pg/ml 者 PM 组 11 例(61.1%),而 VE 组仅 1 例(3.1%)( $P < 0.01$ );介于 150~550 pg/ml 者二组间重叠较多,差异无显著性。TNF  $\leq 100$  pg/ml 者 PM 组仅 4 例(22.2%),而 VE 组 27 例(84.4%)( $P < 0.01$ );  $> 100$  pg/ml 者 PM 组 14 例(77.8%),而 VE 组仅 5 例(15.6%)( $P < 0.01$ )。见表 2。

表 2 CSF 中 IL - 6 和 TNF 不同水平的病例分布

Table 2 Cases in different levels of interleukin6 and TNF in cerebrospinal fluid

| 组别       | n  | IL - 6 (pg/ml) |          |          | TNF (pg/ml) |          |
|----------|----|----------------|----------|----------|-------------|----------|
|          |    | $\leq 150$     | 150~550  | $> 550$  | $\leq 100$  | $> 100$  |
| PM 组     | 18 | 2              | 5        | 11       | 4           | 14       |
| VE 组     | 32 | 22             | 7        | 1        | 27          | 5        |
| <i>P</i> |    | $< 0.01$       | $> 0.05$ | $< 0.01$ | $< 0.01$    | $< 0.01$ |

2.3 CSF 中 IL - 6 和 TNF 水平与 CSF 白细胞计数相关性分析

对 PM 组患儿和 VE 组中 CSF 白细胞计数增高的患儿进行分析显示,IL - 6 和 TNF 与患儿 CSF 中白细胞计数未见明显相关性。

3 讨论

IL - 6 和 TNF 均为具有广泛生物学效应的细胞因子,具有外周和中枢神经系统的双重来源。机体内多种有核细胞如单核细胞、淋巴细胞、血管内皮细胞等都可产生 IL - 6 和 TNF,在中枢神经系统内,产生 IL - 6 和 TNF 的细胞主要是星形细胞和小胶质细胞<sup>[1]</sup>。由免疫活性细胞产生的 IL - 6 和 TNF 具有双向免疫调节作用;适当浓度的 IL - 6 具有调控 B 细胞增殖、分化及抗体形成等作用,同时还是维持中枢神经系统正常生理功能不可缺少的介质<sup>[2]</sup>,同样,低浓度的 TNF 能增强宿主对病原体的防御能力,协调正常组织改建及调节细胞分化和成熟。而当 IL - 6 和 TNF 产生量过大时,主要表现为负向免疫调节。IL - 6 和 TNF 与 IL - 1,IL - 8 等多种细胞因子协同构成炎症细胞因子网络,参与创伤和多种炎症性疾病的病理过程<sup>[3]</sup>。

近年的研究表明,细菌脂多糖(LPS)内毒素、病

毒 RNA、感染产生的中介物质均能刺激感染细胞及免疫细胞产生 IL - 6 和 TNF。本研究结果显示, PM 和 VE 患儿 CSF 中 IL - 6 和 TNF 水平均明显增高,与文献报道一致<sup>[4,5]</sup>,表明 IL - 6 和 TNF 参与了 PM 和 VE 的病理生理过程。IL - 6 和 TNF 的增高一方面可能作用于中枢引起发热及有利于抗感染的一些生理反应,一方面参与患者的脑损伤并破坏血脑屏障引起整个脑部的炎症。本文结果 PM 组 CSF 中 IL - 6 和 TNF 明显高于 VE 组,提示化脓性脑膜炎时,脑膜局部对抗原刺激细胞免疫反应更为强烈。

有关 CSF 中 IL - 6 和 TNF 的来源问题,Waage 等<sup>[6]</sup>在实验中给家兔蛛网膜下腔注射 LPS 后 30 min CSF 中可检出 TNF,随后相继检出 IL - 1,IL - 6,最后出现白细胞浸润。他们还观察到细菌性脑膜炎患者 CSF 中 TNF,IL - 1,IL - 6 水平显著高于同期血清水平。因家属对同时采集血样和脑脊液标本难于接受,本研究未能测定患儿同期血清 IL - 6 和 TNF 水平,但发现 CSF 中 IL - 6 和 TNF 水平与 CSF 中白细胞计数无相关性,这与 Waage 等的结论一致,提示 CSF 中 IL - 6 和 TNF 主要是中枢神经系统局部细胞如星形细胞、小胶质细胞在细菌及其产物刺激下产生,而不是由血循环中炎症细胞浸润以后产生。

本检测结果,PM 患儿 CSF 中 IL - 6 的检出率为 100%,与 Dulkerian 等<sup>[5]</sup>报道的结果一致,但我们的 IL - 6 测定值普遍低于其测定值,我们认为,这可能与本组研究对象入院前多数已应用过激素而导致免疫抑制有关。Dulkerian 等尚报道,PM 患儿 CSF 中 TNF 的阳性检出率为 60%(12/20),而 VE 组和正常对照组检出率为 0%,提示 TNF 诊断 PM 的特异性高达 100%。我们的结果未能支持这一论

点,而与国内李光乾等<sup>[7]</sup>的结论基本一致。

虽然 PM 组和 VE 组间 CSF 中 IL - 6 和 TNF 水平存在部分重叠,但从 CSF 中 IL - 6 水平的病例分布看,PM 组大于 550 pg/ml 者 11 例(61.1%),明显高于 VE 组 1 例(3.1%),而小于 150 pg/ml 者 PM 组仅 2 例(11.1%),明显低于 VE 组 22 例(68.8%)。从 CSF 中 TNF 水平病例分布看,大于 100 pg/ml 者 PM 组 14 例(77.8%),明显高于 VE 组 5 例(15.6%)。由此提示,CSF 中 IL - 6 和 TNF 的检测对 PM 和 VE 的鉴别诊断具有一定的参考意义。

#### [参 考 文 献]

- [1] Woodroof NM. Cytokine production in the central nervous system. *Neurology*, 1995, 45 (supple 6): S6 ~ S10.
- [2] Kishimoto T. The biology of interleukin - 6. *Blood*, 1989, 74: 1 ~ 10.
- [3] Old LJ. Tumor necrosis factor: polypeptide mediator network. *Nature*, 1987, 326: 330 ~ 331.
- [4] Chavanet P, Bonnotte B, Guiguet M, et al. High concentration of intrathecal interleukin - 6 in human bacterial and nonbacterial meningitis. *J Infect Dis*, 1992, 166: 428 ~ 431.
- [5] Dulkerian SJ, Kilpatrick L, Costarino AT, et al. Cytokine elevations in infants with bacterial and aseptic meningitis. *J Pediatr*, 1995, 126: 872 ~ 876.
- [6] Waage A, Halstensen A, Shalaby R, et al. Local production of tumor necrosis factor -  $\alpha$ , interleukin - 1 and interleukin - 6 in meningococcal meningitis: relation to the inflammatory response. *J Exp Med*, 1989, 170: 1859 ~ 1867.
- [7] 李光乾,李孟荣,胡鸿文,等. 检测脑膜炎患儿脑脊液肿瘤坏死因子的临床价值. *中华儿科杂志*, 1998, 36: 490 ~ 491.

(收稿日期:1999 - 11 - 01 修回日期:2000 - 01 - 03)

(本文编辑:黄志强)

## 庆祝郭迪教授九十诞辰暨学术报告会通知

由中华医学会儿科学会、上海第二医科大学附属新华医院、上海第二医科大学附属上海儿童医学中心、上海市儿科医学研究所等单位联合举办的庆祝郭迪教授九十诞辰暨学术报告会将于 2000 年 6 月 16 ~ 17 日在上海举行。届时将邀请 10 名国内外知名专家作关于儿科医学最新进展的学术报告,并进行庆祝活动。欢迎全国各地儿科同道参加。联系人:上海儿童医学中心医务部敖黎明主任,地址:上海市东方路 1678 号,邮编:200127,电话:(021)58732020 - 6023,传真:(021)58393915,电子邮件:scmcmud@online.sh.cn