

·论著·

化脓性脑膜炎和病毒性脑炎患儿脑脊液中 IL - 8 和 TNF 水平的改变及意义

苏赞彩¹, 庞国象¹, 黄宇戈¹, 陈铭珍¹, 汤斌²

(广东医学院附属医院 1. 儿科; 2. 免疫学教研室, 广东 * 湛江 524001)

[摘要] 目的 了解化脓性脑膜炎和病毒性脑炎患儿脑脊液(CSF)中白细胞介素-8(IL-8)和肿瘤坏死因子(TNF)水平的改变及临床意义。方法 采用 ELISA 法对 20 例化脓性脑膜炎(PM), 17 例病毒性脑膜脑炎(VME), 25 例病毒性脑炎(VE)患儿和 15 例对照组儿童 CSF 中 IL-8 和 TNF 水平进行了检测。并观察 CSF 中 IL-8、TNF 水平与 CSF 常规及生化检查各指标的相关性。结果 PM 组 CSF 中 IL-8 和 TNF 水平分别为(443 ± 247) ng/L 和 (640 ± 283) ng/L, 明显高于 VME 组[(184 ± 86) ng/L 和 (154 ± 95) ng/L], VE 组[(54 ± 36) ng/L 和 (30 ± 26) ng/L]和对照组[(27 ± 20) ng/L 和 (24 ± 21) ng/L]($P < 0.01$); VME 组 CSF 中 IL-8 和 TNF 水平亦高于 VE 组和对照组($P < 0.01$); VE 组 CSF 中 IL-8 较对照组有所升高($P < 0.05$), 但其 TNF 水平与对照组比较差异无显著性($P > 0.05$)。对患儿 CSF 中 IL-8 与 TNF 进行相关性分析显示: PM 组 IL-8 与 TNF 呈明显正相关($r = 0.682$, $P < 0.01$); VME 组 IL-8 与 TNF 亦呈一定正相关关系($r = 0.534$, $P < 0.05$)。对患儿 CSF 常规和生化检查各指标与 IL-8、TNF 进行相关性分析显示: PM 组患儿 CSF 中性粒细胞计数与 IL-8 水平呈明显正相关($r = 0.777$, $P < 0.01$), 而 VME 组和 VE 组患儿 CSF 中性粒细胞数与 IL-8 水平未见显著相关性; 3 组患儿 CSF 中性粒细胞数与 TNF 水平未见相关性; CSF 单核细胞数、蛋白质及糖定量与 IL-8 和 TNF 间均无相关性。结论 IL-8 参与了化脓性脑膜炎和病毒性脑炎的病理生理过程, 而 TNF 可能主要参与脑膜局部(包括化脓性和病毒性)的炎症过程, 提示 CSF 中 IL-8 和 TNF 的检测可作为化脓性脑膜炎诊断的一项参考指标。

[关键词] 脑膜炎; 脑炎; 脑脊液; 白细胞介素 - 8; 肿瘤坏死因子

[中图分类号] R512.3; R446.14 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008 - 8830(2001)04 - 0381 - 03

近年研究证实, 神经系统与免疫系统之间有密切的联系, 中枢神经系统感染时, 体内细胞因子可发生变化。为探讨不同病因中枢神经系统感染脑脊液(CSF)中白细胞介素-8(IL-8)和肿瘤坏死因子(TNF)水平的改变及临床意义, 我们对 20 例化脓性脑膜炎(purulent meningitis, PM), 17 例病毒性脑膜脑炎(viral meningoencephalitis, VME)和 25 例病毒性脑炎(viral encephalitis, VE)患儿 CSF 中 IL-8 和 TNF 水平进行了检测, 现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

研究对象均为我院儿科住院患儿。PM 组 20 例, 男 13 例, 女 7 例, 年龄 18 d ~ 13 岁, 病程 1 ~ 5 d, 经 CSF 常规、生化、细菌学检查及抗生素治疗有效而确诊, 包括葡萄球菌 6 例, 肺炎链球菌 4 例, 大

肠杆菌 3 例, 亚特兰大摩拉氏菌 1 例, 6 例 CSF 培养阴性但血培养阳性(金黄色葡萄球菌 3 例, 表皮葡萄球菌 1 例, 肺炎链球菌 2 例)。VE 组 25 例, 男 14 例, 女 11 例, 年龄 5 月 ~ 14 岁, 病程 1 ~ 8 d, 经 CSF 常规和生化检查、IgM 抗体检测、脑电图及头颅 CT 或核磁共振检查作出诊断。VME 组 17 例, 男 11 例, 女 6 例, 年龄 9 月 ~ 14 岁, 亦经 CSF 常规和生化检查、IgM 抗体检测、脑电图及头颅 CT 或核磁共振检查, 结合临床有典型脑膜受累表现而作出诊断。对照组 15 例, 男 10 例, 女 5 例, 年龄 3 月 ~ 13 岁, 为临床有腰穿指征, 后排除中枢神经系统感染的患儿, 其中急性胃肠炎 5 例, 上呼吸道感染 5 例, 高热惊厥 3 例, 低钙惊厥 2 例, CSF 常规、生化、细菌学检查、IgM 抗体检测及脑电图、头颅 CT 或核磁共振检查均未见异常。

1.2 方法

所有观察对象均于入院 24 h 内采集 CSF 标

本,立即送 CSF 常规、生化、细菌学检查及 IgM 抗体检测,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-8 及 TNF 的测定采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(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

实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,相关性研究采用直线相关分析。

2 结果

2.1 CSF 中 IL-8 和 TNF 水平的改变

PM 组 CSF 中 IL-8 和 TNF 水平明显高于 VME 组、VE 组 and 对照组(*P* < 0.01); VME 组患儿 CSF 中 IL-8 和 TNF 水平亦较 VE 组 and 对照组明显升高(*P* < 0.01); VE 组 CSF 中 IL-8 水平较对照组有所升高(*P* < 0.05),但其 TNF 水平与对照组比较无显著性差异。见表 1。

表 1 不同组患儿 CSF 中 IL-8 和 TNF 水平($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	例数	IL-8	TNF
对照组	15	27 ±20	24 ±21
VE 组	25	54 ±36 ^a	30 ±26
VM E 组	17	184 ±86 ^{b,c}	154 ±95 ^{b,c}
PM 组	20	443 ±247 ^{b,c,d}	640 ±283 ^{b,c,d}

注: a * "与对照组比较 *P* < 0.05; b * "与对照组比较 *P* < 0.01; c * "与 VE 组比较 *P* < 0.01; d * "与 VME 组比较 *P* < 0.01

2.2 CSF 中 IL-8 与 TNF 水平相关性分析

CSF 中 IL-8 与 TNF 进行相关性分析,PM 组 IL-8 与 TNF 呈显著正相关(*r* = 0.682, *P* < 0.01)。VME 组 CSF 中 IL-8 与 TNF 亦呈一定正相关关系(*r* = 0.534, *P* < 0.05)。

2.3 CSF 中 IL-8 和 TNF 水平与 CSF 白细胞计数、蛋白质及糖定量相关性分析

3 组患儿 CSF 中 IL-8 和 TNF 分别与 CSF 白细胞数、蛋白质及糖定量进行相关性分析,结果显示: PM 组患儿 CSF 中 IL-8 水平与 CSF 中性粒细胞数呈明显正相关(*r* = 0.777, *P* < 0.01),而与单核细胞数及蛋白质和糖定量间未见相关性; VME 组及 VE 组患儿 IL-8 与 CSF 中性粒细胞或单核细胞、蛋白质及糖定量之间均无显著相关性。3 组患儿 CSF 中 TNF 水平与 CSF 中性粒细胞、单核细胞及蛋白

质和糖定量之间均未见显著相关性。

3 讨论

IL-8 是一种中性粒细胞、T 淋巴细胞以及嗜碱性粒细胞的趋化因子,在炎症刺激因子 IL-1, TNF 及细菌和病毒的刺激下可由多种细胞合成表达,单核细胞、巨噬细胞、T 淋巴细胞、中性粒细胞、血管内皮细胞、星形细胞等均可产生 IL-8,在中枢神经系统内,IL-8 主要由血管内皮细胞、巨噬细胞、星形胶质细胞和小胶质细胞产生^[1]。IL-8 的生物学功能是诱导中性粒细胞和淋巴细胞浸润,增加血管通透性。体外实验证实,IL-8 可促进中性粒细胞脱颗粒,增加中性粒细胞吞噬功能,促进细胞内钙离子的升高,启动超氧阴离子的释放^[1]。因此,IL-8 在炎症和免疫过程中具有重要的调节意义。有关中枢神经系统感染时 CSF IL-8 水平的变化,国外已有报道,但结果不甚一致, Seki 等^[3]对 7 例细菌性脑膜炎, 11 例病毒性脑膜炎和 11 例对照组 CSF 中 IL-8 进行检测,观察到前者明显高于后者,且后两者均未测出 IL-8。Lopez - Cortes 等^[4]则观察到病毒性脑膜炎 CSF 中也测出 IL-8,但水平明显低于化脓性脑膜炎。本研究 PM 和 VME 患儿 CSF 中 IL-8 水平均明显增高,尤以 PM 组增高明显,与 Lopez - Cortes 等的结果相似。本研究还发现,VE 患儿 CSF 中 IL-8 亦有所升高,提示在脑膜炎和脑炎的病理生理过程中均有 IL-8 的参与。PM 组患儿 CSF 中 IL-8 与 CSF 中性粒细胞数明显正相关,而与 CSF 单核细胞数无相关性,说明 IL-8 是化脓性脑膜炎时中性粒细胞由外周血进入蛛网膜下腔的主要趋化因子。VME 患儿 CSF 中 IL-8 与 CSF 中性粒细胞数无相关性,可能与 VME 时白细胞以单核细胞为主有关。

TNF 是巨噬细胞分泌的具有多种生物学活性的细胞因子,在机体免疫调节,机体生理功能及抗感染等方面发挥重要作用,但若持续释放或产生过多则会引起机体发热、休克、恶病质等,并参与一些疾病的病理过程。本研究结果表明,PM 和 VME 组患儿 CSF 中 TNF 水平均明显增高,并以 PM 组增高明显,与国内报道的结果基本一致^[5,6],进一步证明 TNF 在脑膜炎的发生和发展中具有重要作用。VE 组患儿 CSF 中 TNF 水平并无增高,提示 TNF 可能主要参与脑膜局部的炎症反应过程。本研究还发现,PM 组和 VME 组患儿 CSF 中 IL-8 与 TNF 呈直线正相关,说明在 PM 和 VME 的病理生理过程中,二者相互诱生,相互促进,并与其它细胞因子如 IL

- 1, IL - 6 等协同构成炎症细胞因子网络。

有资料表明, TNF 在化脓性脑膜炎中起先导作用, 感染后 CSF 中最先出现 TNF, 其次是 IL - 1, IL - 6 和 IL-8^[2]。在脑膜炎早期, 感染菌最早累及星形细胞和小胶质细胞^[7], 这些细胞在 TNF 和 IL - 1 等诱导下释放 IL - 6 和 IL-8 等细胞因子, 这些细胞因子一方面作用于中枢引起发热及有利于抗感染的一些生理反应, 一方面参与患儿的脑损伤并破坏血脑屏障引起脑膜甚至整个脑部的炎症。同时, 由于 CSF 中 IL-8 的趋化作用, 使外周血中性粒细胞受到吸引而通过受损的血脑屏障进入蛛网膜下腔^[8]。总之, 由于 PM 患儿 CSF 中 IL-8 和 TNF 水平明显高于 VME 和 VE 患儿, 且 PM 时 CSF 中 IL-8 与 CSF 中性粒细胞数明显正相关, 因此本研究提示, CSF 中 IL-8 和 TNF 的检测可作为化脓性脑膜炎诊断的一项参考指标。

[参 考 文 献]

[1] Van Meir E, Ceska M, Effenberger F, et al. Interleukin - 8 is

producer in neoplastic and infectious diseases of the human central nervous system [J]. Cancer Res, 1992, 52(15): 4297 - 4305.

[2] 王健. 白介素与中枢神经系统感染 [J]. 国外医学流行病学传染病学分册, 1997, 24(1): 11 - 15.

[3] Seki T, Joh K, Oh Ishi T. Augmented production of interleukin-8 in cerebrospinal fluid in bacterial meningitis [J]. Immunology, 1993, 80(2): 333 - 335.

[4] Lopez-Cortes LF, Cruz Ruiz M, Gomez-Mateos J, et al. Interleukin-8 in cerebrospinal fluid from patients with meningitis of different etiologies: its possible role as neutrophil chemotactic factor [J]. J Infect Dis, 1995, 172(2): 581 - 584.

[5] 庞国象, 汤斌, 王优, 等. 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 [J]. 中国当代儿科杂志, 2000, 2(1): 15 - 17.

[6] 李光乾, 李孟荣, 胡洪文, 等. 检测脑膜炎患儿脑脊液肿瘤坏死因子的临床价值 [J]. 中华儿科杂志, 1998, 36(8): 490 - 491.

[7] Benveniste EN. Inflammatory cytokines within the central nervous system: Sources, function, and mechanism of action [J]. Am J Physiol, 1992, 263(1 part1): C1 - C16.

[8] Sprenger H. Chemokines in the cerebrospinal fluid of patients with meningitis [J]. Clin Immunol Immunopathol, 1996, 80(2): 155 - 161.

(本文编辑:曹励之 英文译文见本期 474 页)

消息 ·

2001 年全国儿科新进展新技术学术会议征文通知

由中国当代儿科杂志社和中华医学会陕西分会联合举办、西安交通大学第二医院承办的“全国儿科新进展新技术学术会议”定于 2001 年 10 月 9 日至 13 日在西安市召开, 本次大会的主题是儿科感染性疾病及新生儿疾病的诊断与治疗新进展, 届时邀请国内外知名专家进行讲座。会后举办国家级继续教育项目“新生儿医学新进展与高危新生儿早期干预”学习班, 并授予国家级继续教育学分 14 分。现征集会议论文。

1. 内容: 儿科感染性疾病、新生儿疾病的基础与临床研究及抗生素的临床应用; 其他儿科疾病的临床诊断与治疗体会、经验交流等。
2. 要求: 文章内容要具有科学性和实用性, 字迹工整、语句通顺、书写规范, 为未公开发表过的学术论文, 600 字摘要 1 份(包括目的、方法、结果、结论), 全文 1 份, 请加盖单位公章或附单位的介绍信。请注明作者姓名、单位、邮编、电话、传真。优秀论文将在中国当代儿科杂志优先发表。
3. 来稿请在信封上注明“会议征文”, 恕不退稿。截止日期 2001 年 9 月 15 日。
4. 联系及投稿地址: 湖南省长沙市湘雅路 141 号中国当代儿科杂志编辑部, 邮编 410008, 电话/ 传真: 0731 - 4327402, E - mail: xyped@public.cs.hn.cn; 西安及西北地区投稿请寄往: 西安市西五路 157 号西安交通大学第二医院儿科, 邮编 710004, 联系人: 李占魁, 电话: 029 - 7276936 转 29683 或 029 - 7791589。

中国当代儿科杂志社
中华医学会陕西分会
西安交通大学第二医院