

白细胞介素-23 在结核性脑膜炎早期诊断中的应用价值

谢云兵, 杨良勇, 唐丽英(湖南省衡阳市中心医院检验科 421001)

【摘要】 目的 检测早期结核性脑膜炎患者脑脊液中白细胞介素-23(IL-23)水平,探讨其在结核性脑膜炎发病机制中可能的作用及其临床意义。**方法** 应用双抗体夹心酶联免疫吸附测定法,检测 40 例早期结核性脑膜炎治疗前以及治疗后以及 37 例病毒性脑膜炎患者脑脊液中 IL-23 的水平。**结果** 与病毒性脑膜炎患者相比,结核性脑膜炎患者脑脊液中 IL-23 水平明显升高($P < 0.01$),而结核性脑膜炎患者脑脊液中 IL-23 水平在治疗 1 周后即明显下降($P < 0.01$),但仍较病毒性脑膜炎患者水平高($P < 0.05$)。**结论** IL-23 水平检测对了解结核病的活动性、判断病情及预后、监测疗效有一定的参考作用。

【关键词】 白细胞介素-23; 结核性脑膜炎; 病毒性脑膜炎; 脑脊液

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.04.008 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)04-0400-02

Application value of detecting interleukin-23 in early diagnosis of tuberculous meningitis XIE Yun-bing, YANG Li-ang-yong, TANG Li-ying (Department of Laboratory, Hengyang Central Hospital, Hengyang, Hunan 421001, China)

【Abstract】 Objective To detect the interleukin-23 (IL-23) level of cerebrospinal fluid(CSF) in the patients with tuberculous meningitis before and after therapy, and to investigate its possible role in tuberculous meningitis pathogenesis and clinical significance.**Methods** Enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) was used to detect the level of IL-23 in CSF of 40 cases of tuberculous meningitis, and 37 cases of virus meningitis. **Results** The IL-23 level of CSF in tuberculous meningitis was obviously increased compared with that in virus meningitis ($P < 0.01$). Moreover, the IL-23 level was significant decreased in CSF of tuberculous meningitis after treating with anti-tuberculosis for 1 week ($P < 0.01$), but still higher than that in virus meningitis ($P < 0.05$). **Conclusion** It is suggested that the IL-23 level is helpful to understand the level of disease activity, determine the condition and prognosis, and monitor the treatment efficacy.

【Key words】 interleukin-23; tuberculosis meningitis; encephalitis, viral; cerebrospinal fluid

近年来,结核病发病率逐渐上升,在临床判断上,影像学检查是结核病的重要诊断依据,而随着分子生物学的进展,对细胞因子在结核病的发病机制中起的重要作用的了解越来越多。白细胞介素-23(IL-23)是一种重要的调节细胞免疫的细胞因子,由巨噬细胞在清除结核分枝杆菌感染时产生,以促进机体的细胞免疫功能。本研究旨在探讨测定脑脊液中 IL-23 浓度对于诊断早期结核性脑膜炎的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 全部病例均为 2007 年 1 月至 2010 年 8 月连续到本医院的住院患者,诊断为结核性脑膜炎和病毒性脑炎的患者纳入本研究。曾在院外接受过腰椎穿刺术有创检查或者治疗操作的患者的有 77 例未列入本研究。其中结核性脑膜炎组 40 例,男 26 例,女 14 例,年龄 16~75 岁,平均(40.5±17.4)岁。病毒性脑膜炎组 37 例,男 22 例,女 15 例,腰椎穿刺术 17~74 岁,平均(38.5±19.8)岁。所有患者在收集脑积液标本时均未曾接受抗结核、抗癌、糖皮质激素或其他非激素类抗炎药物等治疗。两组性别和年龄比较差异无统计学意义。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 患者入院后行腰椎穿刺术取脑脊液 1 mL 分装于 0.5 mL 离心管内,置于-70 °C 冰箱保存后统一待检。

1.2.2 主要仪器与试剂 IL-23 试剂盒:上海森雄科技实业有限公司;SLT,STECRA-3 全自动酶标分析仪:奥地利产;S648

型电热恒温水浴箱;上海医疗器械厂。

1.2.3 检测方法 采用双抗体夹心 ABC-ELISA 法。用抗人 IL-23 单抗包被于酶标板上,标准品和标本中的人 IL-23 与单抗结合,加入生物素化的抗人 IL-23 抗体,形成免疫复合物连接在板上,辣根过氧化物酶标记的 Streptavidin 与生物素结合,加入酶底物 OPD,出现黄色,加终止液硫酸,颜色变深,在 492 nm 处测 OD 值,人 IL-23 浓度与 OD 值呈正比,通过绘制标准曲线即可求出标本中人 IL-23 浓度。

1.3 统计学方法 应用 SPSS12.0 统计软件进行处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组间比较用 t 检验,相关性分析采用直线相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 结核性与病毒性脑膜炎脑脊液的常规、生化特征见表 1。

表 1 结核性与病毒性脑脊液的常规及生化特征比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	有核细胞总数 ($\times 10^6/L$)	葡萄糖 (mmol/L)	蛋白质 (mg/L)
结核性脑脊液	40	44.51±25.15	2.52±0.62	2 333±635.22
病毒性脑脊液	37	21.44±12.36	4.24±1.02*	151±33.28*

注:与结核性脑脊液比较,* $P < 0.01$ 。

2.2 相关性研究 脑脊液中 IL-23 浓度与脑脊液中白细胞计数、蛋白质、葡萄糖比较差异有统计学意义(分别为: $r = 0.079, P$

>0.05 ; $r=0.129$, $P>0.05$; $r=-0.225$, $P>0.05$ 。

2.3 结核性脑膜炎患者的 IL-23 水平 结核性脑膜炎患者治疗前的 IL-23 水平 $[(100.97 \pm 120.27) \text{ pg/mL}]$ 较病毒性脑膜炎患者的 IL-23 水平 $[(1.31 \pm 3.13) \text{ pg/mL}]$ 明显升高, 差异有统计学意义($P<0.05$)。经异烟肼、利福平等抗结核治疗 1 周后, 结核性脑膜炎 IL-23 水平 $[(62.97 \pm 61.05) \text{ pg/mL}]$ 下降, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。而结核性脑膜炎治疗后 IL-23 水平仍较病毒性脑膜炎为高, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨 论

结核性脑膜炎的诊断常依靠典型的临床表现, 脑脊液的常规及生化检查, 头颅 CT 辅助检查来确诊。其早期误诊率非常高, 因发热、头痛、恶心、呕吐等临床表现与病毒性脑膜炎相似, 神经系统损害可发生于脑膜、脑实质及脑神经, 无特异性, 腰椎穿刺脑脊液检查涂片及培养检查出结核杆菌是最有特异性的检查手段, 但检出阳性率仅为 10% 左右^[1]。而结核性脑膜炎仍是我国较常见的严重感染性疾病, 其致残率和病死率较高, 早期诊断, 及时治疗, 可减少后遗症, 降低病死率。因此, 本文旨在发现细胞因子 IL-23 在结核性脑膜炎早期诊断中的作用。

结核病主要的免疫保护机制是细胞免疫, 多种细胞因子如白细胞介素、干扰素(IFN)、肿瘤坏死因子(TNF)及 T 细胞亚群参与了结核性脑膜炎的发病过程, 在细胞免疫中有非常重要的作用。人体感染结核分枝杆菌后, 首先是巨噬细胞作出反应, 巨噬细胞大量分泌 IL-1、IL-6 和 TNF- α 等细胞因子使淋巴细胞和单核细胞聚集到结核分枝杆菌入侵部位, 在结核病保护性免疫反应中起关键作用^[2-3]。梁翠铭和黄敏等^[4]曾检测到白细胞介素-2 受体在结核性脑膜炎患者血清中含量增高。IL-23 是 2000 年发现的一种新的免疫调节因子, 是 IL-12 家族的新成员。IL-23 在促进 CD⁴+T 细胞(尤其是 CD45RO⁺T 细胞)的增殖和 T 细胞分泌 IFN- γ , 及抗分枝杆菌的感染中发挥了重要作用^[5,6]。IL-23 是活化的促炎 I 型巨噬细胞最早分泌的 Th1 型细胞因子, 分泌 IL-23 的 I 型巨噬细胞促进机体对结核杆菌的免疫。Belladonna 等^[7]认为, IL-23 在激活和调节针对抗原特异性 T 细胞免疫反应作用较 IL-12 更有效, IL-23 不仅有产生防御性免疫反应能力, 同时有增强自动免疫能力的作用。更另有一些受体方面的研究也不排除 IL-23 参与了抗结核的免疫过程。IL-12R β_1 受体的一些变异基因型可引起携带该基因型的患者对分枝杆菌易感性增加, 其机制可能是变异的受体结合 IL-12 和 IL-23 减少, 而导致部分 IFN- γ 免疫调节功能障碍失调所致^[8]。近期报道, 使用 IL-23p19 单抗可抑制脑组织中各种淋巴细胞浸润及促炎性细胞因子的作用^[9], 为控制颅内各组织炎症反应及病理改变提供了一种新的治疗可能。

本组病例中, 结核性脑膜炎患者脑脊液中 IL-23 水平较病

毒性脑膜炎为高, 差异有统计学意义($P<0.01$)。结核性脑膜炎治疗后 IL-23 仍较病毒性脑膜炎高, 进一步证实了 IL-23 在结核性脑膜炎的免疫反应中起作用, 表明检测 IL-23 在鉴别结核性脑膜炎与病毒性脑膜炎是非常必要的。目前耐药结核杆菌越来越多见, 在本试验中, 早期结核性脑膜炎患者在应用异烟肼、利福平等抗结核治疗 1 周后, 脑脊液中 IL-23 水平明显下降, 提示应用抗结核药物杀灭结核分枝杆菌后, 局部结核分枝杆菌数量减少, 对巨噬细胞和树突状细胞刺激减少, 导致 IL-23 分泌减少。因此, IL-23 水平可能对抗结核杆菌药物敏感性有一定的提示意义。检测 IL-23 水平可能与结核性脑膜炎的发生、发展以及预后都有一定的意义。本研究结果提示脑脊液 IL-23 与白细胞、葡萄糖、蛋白质无明显相关性($P>0.05$), 可能与标本量少有关。IL-23 可促进巨噬细胞吞噬、杀灭结核杆菌, 提示其可能为治疗结核性脑膜炎提供一个新的方向。

参考文献

- [1] 薛承岩, 刘怀深, 杜新生, 等. 实验室诊断结核性脑膜炎 6 种方法的比较研究[J]. 临床检验杂志, 2004, 22(3): 196-197.
- [2] Lo CH, Lee SC, Wu PY, et al. Antitumor and antimetastatic activity of IL-23[J]. J Immunol, 2003, 171(2): 600-607.
- [3] 母发光, 欧阳颖, 陈昌辉. 颅内感染患儿血清及脑脊液肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6 水平变化的意义[J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22(1): 47-48
- [4] 梁翠铭, 黄敏. 可溶性白细胞介素-2 受体测定在结核性脑膜炎中的应用[J]. 检验医学与临床, 2008, 5(12): 746.
- [5] 叶任高, 陆再英. 内科学[M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 2.
- [6] 徐国荣, 程娜, 张伦理. 结核性脑膜炎 IL-23 的测定及意义[J]. 广东医学, 2010, 31(20): 2681-2682
- [7] Glass JI, Lefkowitz EJ, Glass J S, et al. The complete sequence of the mucosal pathogen *Ureaplasma urealyticum* [J]. Nature, 2000, 407(6805): 757-762.
- [8] Akahoshi M, Nakashima H, Miyake K, et al. Influence of Interleukin-12 receptor beta1 polymorphisms on tuberculosis[J]. Hum Genet, 2003, 112(3): 237-243.
- [9] Chen Y, Langrish CI, McKenzie B, et al. Anti-IL-23 therapy inhibits multiple inflammatory pathways and ameliorates autoimmune encephalo-myelitis [J]. J Clin Invest, 2006, 116(5): 1317-1326.

(收稿日期: 2011-07-22)

误 差

误差指测量值与真值之差, 也指样本指标与总体指标之差。包括系统误差、随机测量误差和抽样误差。系统误差指数据收集和测量过程中由于仪器不准确、标准不规范等原因, 造成观察(检测)结果呈倾向性的偏大或偏小, 是可避免或可通过研究设计解决的。随机测量误差指由于一些非人为的偶然因素使观察(检测)结果或大或小, 是不可避免的。抽样误差指由于抽样原因造成样本指标与总体指标的差异, 是不可避免但可减少的。