

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.03.015

病毒性脑膜炎患者脑脊液 NSE、SAA、IP-10、IL-23 水平与病情进展的关系*

黄琼,黄程荣,胡安群[△]

安徽省安庆市立医院检验科,安徽安庆 246000

摘要:目的 探讨病毒性脑膜炎患者脑脊液神经元特异性烯醇化酶(NSE)、血清淀粉样蛋白 A(SAA)、干扰素诱导蛋白-10(IP-10)和白细胞介素(IL)-23 水平与病情进展的关系。方法 选取 2022 年 1 月至 2024 年 4 月在该院确诊的 108 例病毒性脑膜炎患者作为研究对象,根据患者病情严重程度将其分为轻度组(63 例)和中重度组(45 例)。采用酶联免疫吸附试验检测脑脊液 NSE、IP-10、IL-23 水平,采用免疫散射比浊法检测脑脊液 SAA 水平。比较轻度组和中重度组病毒性脑膜炎患者脑脊液 NSE、SAA、IP-10、IL-23 水平。所有患者均随访 1 个月,根据随访结果分为预后良好组和预后不良组,比较两组脑脊液 NSE、SAA、IP-10、IL-23 水平。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析脑脊液 NSE、SAA、IP-10、IL-23 单独及联合检测对病毒性脑膜炎严重程度的诊断价值。结果 轻度组和中重度组年龄、性别、发热时间、低钾血症比例、感觉障碍比例比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。轻度组脑脊液 NSE、SAA、IP-10、IL-23 水平均低于中重度组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,脑脊液 NSE、SAA、IP-10、IL-23 单独及联合检测诊断病毒性脑膜炎严重程度的曲线下面积(AUC)分别为 0.706、0.723、0.695、0.641、0.760,联合检测的 AUC 大于各项指标单独检测的 AUC($P<0.05$)。预后良好组纳入 78 例,预后不良组纳入 30 例。预后良好组脑脊液 NSE、SAA、IP-10、IL-23 水平均低于预后不良组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 脑脊液 NSE、SAA、IP-10 和 IL-23 水平显著升高与病情严重程度及预后效果有关,提示这些生物标志物可作为病毒性脑膜炎病情进展的重要预测因子。

关键词:病毒性脑膜炎; 脑脊液; 神经元特异性烯醇化酶; 淀粉样蛋白 A; 干扰素诱导蛋白-10; 白细胞介素-23

中图法分类号:R725;R512.3

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)03-0361-04

Relationship between cerebrospinal fluid NSE, SAA, IP-10, and IL-23 levels and disease progression in patients with viral meningitis*

HUANG Qiong, HUANG Chengrong, HU Anqun[△]Department of Clinical Laboratory, Anqing Municipal Hospital,
Anqing, Anhui 246000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between cerebrospinal fluid neuron-specific enolase (NSE), serum amyloid A (SAA), interferon-inducible protein-10 (IP-10) and interleukin (IL) -23 levels and disease progression in patients with viral meningitis. **Methods** A total of 108 patients with viral meningitis diagnosed in the hospital from January 2022 to April 2024 were selected as the research objects. According to the severity of the patients, they were divided into mild group (63 cases) and moderate to severe group (45 cases). The levels of NSE, IP-10, and IL-23 in cerebrospinal fluid were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The level of SAA was detected by immune nephelometry. The levels of NSE, SAA, IP-10 and IL-23 in cerebrospinal fluid of patients with mild and moderate to severe viral meningitis were compared. The follow-up time of all patients was 1 month. According to the follow-up results, the patients were divided into good prognosis group and poor prognosis group, and the levels of NSE, SAA, IP-10 and IL-23 in cerebrospinal fluid were compared between the two groups. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic value of cerebrospinal fluid NSE, SAA, IP-10 and IL-23 alone and in combination for the severity of viral meningitis. **Results** There was no significant difference in age, gender, fever time, hypokalemia proportion, and sensory disturbance proportion between the mild group and the moderate to severe group ($P>0.05$). The levels of NSE, SAA, IP-10 and IL-23 in cerebrospinal fluid in the mild group were lower than

* 基金项目:安徽省高等学校科学研究项目(2022AH052548)。

作者简介:黄琼,女,主管技师,主要从事病毒学检验方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: Haq0828@hotmail.com。网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20250117.1354.010.html\(2025-01-17\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20250117.1354.010.html(2025-01-17))

those in the moderate to severe group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of NSE, SAA, IP-10 and IL-23 in cerebrospinal fluid alone and in combination to diagnose the severity of viral meningitis were 0.706, 0.723, 0.695, 0.641 and 0.760 respectively. The AUC of combined detection was greater than that of each index alone ($P < 0.05$). There were 78 patients in the good prognosis group and 30 patients in the poor prognosis group. The levels of NSE, SAA, IP-10 and IL-23 in cerebrospinal fluid in the good prognosis group were lower than those in the poor prognosis group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Significantly increased levels of NSE, SAA, IP-10 and IL-23 in cerebrospinal fluid are associated with disease severity and prognosis, suggesting that these biomarkers can be used as important predictors of disease progression in viral meningitis.

Key words: viral meningitis; cerebrospinal fluid; neuron specific enolase; amyloid A; interferon inducible protein-10; interleukin-23

病毒性脑膜炎是由病毒感染引起的中枢神经系统疾病,临床上表现为发热、头痛、呕吐和脑膜刺激征等症状,预后相对较好,但部分患者可发展为严重疾病,甚至危及生命^[1-2]。近年来,有研究表明,生物标志物在疾病诊断和预后评估中具有重要临床意义^[3]。病毒性脑膜炎患者脑脊液中的神经元特异性烯醇化酶(NSE)在机体神经元受到一定程度损伤后,会直接释放于脑脊液中,淀粉样蛋白 A(SAA)、干扰素诱导蛋白-10(IP-10)和白细胞介素(IL)-23 均会参与机体炎症反应,可能将巨噬细胞和自然杀伤细胞吸引至炎症部位,通过提高炎症因子水平促进机体炎症机制的发生^[4-5]。基于此,本研究旨在分析病毒性脑膜炎患者病情进展与脑脊液中 NSE、SAA、IP-10 和 IL-23 水平变化的关系,以期为临床诊断和预后提供新的评估手段,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 1 月至 2024 年 4 月在本院确诊的 108 例病毒性脑膜炎患者作为研究对象,根据患者病情严重程度^[4],分为轻度组(63 例)和中重度组(45 例)。纳入标准:(1)经脑脊液检查及聚合酶链反应(PCR)检测确诊为病毒性脑膜炎,并排除细菌性、真菌性及其他类型脑膜炎;(2)入院后 24 h 内进行腰椎穿刺,采集脑脊液标本;(3)均为首次发病,尚未接受相关治疗。中重度组纳入标准:(1)出现持续惊厥或抽搐频繁;(2)出现昏迷或烦躁等意识障碍;(3)经头颅 CT 检查发现脑实质或脑干出现异常的密集病灶。排除标准:(1)近 3 个月发生过严重脑部创伤或严重感染;(2)合并肝肾功能或心、肺功能异常;(3)近 3 个月接受过相关抗病毒治疗。所有研究对象及其亲属均知情

同意本研究并签署知情同意书。本研究通过本院医学伦理委员会审核批准(伦审 2022 研第 010 号)。

1.2 方法

1.2.1 基线资料收集 通过门诊系统收集患者的年龄、性别、发热时间及低钾血症和感觉障碍发生情况。

1.2.2 脑脊液采集 分别在接受抗病毒治疗前、后,采集患者的脑脊液。患者取侧卧位,通过无菌腰椎穿刺法采集脑脊液标本,将脑脊液标本离心,去除细胞和杂质,保存上清液待测。采用酶联免疫吸附试验检测脑脊液 NSE、IP-10、IL-23 水平,采用免疫散射比浊法检测脑脊液 SAA 水平。比较轻度组和中重度组患者脑脊液 NSE、SAA、IP-10、IL-23 水平。

1.3 随访 所有患者接受抗病毒治疗后,均采用门诊复诊的方式随访 1 个月。根据患者预后情况^[6]将其分为预后良好组和预后不良组。对比预后良好组和预后不良组患者脑脊液 NSE、SAA、IP-10、IL-23 水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理与统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析脑脊液 NSE、SAA、IP-10、IL-23 单独及联合检测对病毒性脑膜炎严重程度的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 轻度组和中重度组基线资料比较 轻度组和中重度组年龄、性别、发热时间、低钾血症比例、感觉障碍比例比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 轻度组和中重度组的基线资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	n	年龄	性别		发热时间(d)		低钾血症		感觉障碍	
			男	女	≥14	<14	有	无	有	无
轻度组	63	6.57±1.69	38(60.32)	25(39.68)	29(46.03)	34(53.97)	18(28.57)	45(71.43)	27(42.86)	36(57.14)
中重度组	45	6.68±1.45	21(46.67)	24(53.33)	27(60.00)	18(40.00)	21(46.67)	24(53.33)	23(51.11)	22(48.89)
t/χ^2		-0.353	1.974		2.051		3.726		0.719	
P		0.725	0.160		0.152		0.054		0.396	

2.2 轻度组和中重度组的脑脊液 NSE、SAA、IP-10、IL-23 水平比较 轻度组 NSE、SAA、IP-10、IL-23 水平均低于中重度组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 轻度组和中重度组的脑脊液 NSE、SAA、IP-10、IL-23 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	NSE ($\mu\text{g/L}$)	SAA (mg/L)	IP-10 (pg/mL)	IL-23 (pg/mL)
轻度组	63	12.25 \pm 2.87	9.42 \pm 2.34	147.65 \pm 18.23	26.54 \pm 6.35
中重度组	45	14.32 \pm 3.11	15.63 \pm 3.88	182.47 \pm 21.71	50.17 \pm 8.29
<i>t</i>		-3.569	-10.349	-9.033	-14.771
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 脑脊液 NSE、SAA、IP-10、IL-23 单独及联合检

表 3 脑脊液 NSE、SAA、IP-10、IL-23 单独及联合检测对病毒性脑膜炎严重程度的诊断价值

指标	AUC	AUC 的 95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	最佳截断值	<i>P</i>
NSE	0.706	0.604~0.818	77.78	62.22	40.00	13.52 $\mu\text{g/L}$	<0.001
SAA	0.723	0.623~0.823	79.37	64.44	43.81	12.85 mg/L	<0.001
IP-10	0.695	0.590~0.799	68.25	62.22	30.47	168.43 pg/mL	<0.001
IL-23	0.641	0.533~0.750	63.49	59.52	23.01	46.58 pg/mL	<0.001
联合检测	0.760	0.663~0.857	93.65	57.14	50.79	0.500	<0.001

表 4 预后良好组和预后不良组的脑脊液 NSE、SAA、IP-10、IL-23 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	NSE($\mu\text{g/L}$)	SAA(mg/L)	IP-10(pg/mL)	IL-23(pg/mL)
预后良好组	78	9.54 \pm 1.89	6.46 \pm 1.43	89.18 \pm 11.07	18.43 \pm 4.26
预后不良组	30	13.21 \pm 2.65	9.57 \pm 1.87	126.25 \pm 15.13	21.08 \pm 5.19
<i>t</i>		-8.039	-9.263	-14.012	-2.721
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	0.008

3 讨 论

3.1 病毒性脑膜炎研究背景 病毒性脑膜炎是一种由病毒感染引起的脑膜炎,机体在初次感染后,通过血脑屏障进入脑脊液,而病毒具有神经侵袭性,可直接感染脑膜和脑实质,对中枢神经造成不可逆的影响,临床表现以发热、头痛、颈部僵硬、恶心、呕吐、对光敏感和意识混乱等症状为主^[7-8]。近年来,有学者指出,脑脊液相关生物标志物水平可作为判断病毒性脑膜炎患者病情严重程度和预后评估的重要手段^[9-11],有助于临床医生及时识别高危患者,制订个性化的治疗策略,改善患者的预后。

3.2 脑脊液 NSE、SAA、IP-10、IL-23 水平诊断不同严重程度的病毒性脑膜炎 既往研究表明,NSE、SAA、IP-10 和 IL-23 等炎症介质在脑膜炎的发病机制中发挥着重要作用^[12-13]。NSE 水平升高反映了神经系统的损伤程度,可用于评估脑脊液中神经元损伤的程度,从而辅助诊断和预后评估。SAA 是急性期蛋白,其水平可反映全身炎症反应的程度;IP-10 是一种趋化因子,能够引导免疫细胞向炎症部位迁移,加剧

测对病毒性脑膜炎严重程度的诊断价值 以轻度组为阴性样本,以中重度组为阳性样本进行 ROC 曲线分析,结果显示,脑脊液 NSE、SAA、IP-10、IL-23 单独及联合检测诊断病毒性脑膜炎严重程度的曲线下面积(AUC)分别为 0.706、0.723、0.695、0.641、0.760,联合检测的 AUC 大于各项指标单独检测的 AUC ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 预后良好组和预后不良组的脑脊液 NSE、SAA、IP-10、IL-23 水平比较 随访结果显示,预后良好组纳入 78 例,预后不良组纳入 30 例。预后良好组的 NSE、SAA、IP-10、IL-23 水平均低于预后不良组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

炎症反应;IL-23 参与调节炎症反应和免疫细胞的活化,其水平升高提示了炎症状态的加剧。本研究结果显示,轻度组患者的脑脊液 NSE、SAA、IP-10、IL-23 水平均低于中重度组,提示脑脊液 NSE、SAA、IP-10、IL-23 水平可作为诊断病毒性脑膜炎严重程度的临床指标。病毒性脑膜炎是由病毒感染引起的脑脊液和脑膜的炎症,神经元损伤会导致 NSE 释放增加,而炎症反应则会导致 SAA、IP-10 和 IL-23 等介质的释放增加,使其在脑脊液中水平呈上升状态。相对于轻度病毒性脑膜炎,重度病毒性脑膜炎的神经元损伤较严重,使 NSE、SAA、IP-10、IL-23 水平升高,反映出更严重的神经元损伤和炎症反应。罗宁等^[14]研究表明,病毒性脑膜炎患儿脑脊液 SAA 水平与疾病严重程度呈正相关,联合其他脑脊液生物学指标检测具有良好的预后诊断价值。本研究结果与其相符,进一步表明脑脊液 NSE、SAA、IP-10、IL-23 水平与病毒性脑膜炎严重程度有关。

3.3 不同脑脊液 NSE、SAA、IP-10、IL-23 水平对病毒性脑膜炎严重程度的诊断价值 本研究 ROC 曲线

分析结果显示, NSE、SAA、IP-10、IL-23 单独及联合检测诊断病毒性脑膜炎严重程度的 AUC 分别为 0.706、0.723、0.695、0.641、0.760, 灵敏度分别为 77.78%、79.37%、68.25%、63.49%、93.65%, 特异度分别为 62.22%、64.44%、62.22%、59.52%、57.14%, 提示联合检测脑脊液 NSE、SAA、IP-10、IL-23 水平对病毒性脑膜炎严重程度具有良好预测作用。NSE 是一种存在于神经元和神经内分泌细胞中的酶, 在神经元损伤时释放入脑脊液和血液; SAA 水平在感染和炎症反应时显著升高; IP-10 可激活机体内的炎症细胞; IL-23 主要由树突状细胞和巨噬细胞产生, 作为参与炎症反应的细胞因子, 在促进炎症反应和免疫调节中发挥关键作用。本研究结果与刘辉等^[15]研究结果一致, 进一步表明脑脊液 NSE、SAA、IP-10 和 IL-23 水平可反映炎症反应、免疫调节及神经损伤程度, 对病毒性脑膜炎的病情进展和预后产生重要影响。

3.4 不同脑脊液 NSE、SAA、IP-10、IL-23 水平诊断病毒性脑膜炎的预后情况 NSE 作为神经元损伤的特异性标志物, 其水平升高反映了脑组织损伤的严重程度^[16]; SAA、IP-10 参与炎症反应和免疫调节, 其水平升高可提示机体内的严重炎症反应和急性期反应状态^[17]; IL-23 参与 Th17 细胞的分化和免疫反应, 是重要的促炎性细胞因子^[18]。本研究结果显示, 治疗后预后良好组的 NSE、SAA、IP-10、IL-23 水平均低于预后不良组, 提示其水平的升高与病毒性脑膜炎的预后效果具有一定关系。当机体发生病毒性脑膜炎时, 病毒直接或间接地对中枢神经系统造成损伤, 导致神经元破坏和 NSE 释放入脑脊液, 系统性炎症反应可能通过血脑屏障的破坏导致 NSE、SAA、IP-10、IL-23 进入脑脊液, 反映系统性炎症和中枢神经系统炎症的联动。因此, 脑脊液 NSE、SAA、IP-10、IL-23 水平与病毒性脑膜炎患者预后情况具有一定关系。

综上所述, 脑脊液 NSE、SAA、IP-10 和 IL-23 水平升高与病情严重程度及预后效果相关, 提示脑脊液 NSE、SAA、IP-10、IL-23 可作为病毒性脑膜炎病情进展的重要预测因子。

参考文献

[1] ABDELRAHIM N A, MOHAMMED N, EVANDER M, et al. Viral meningitis in Sudanese children: differentiation, etiology and review of literature[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2022, 101(46): e31588.

[2] 桂珍, 张淑平, 陈小洁, 等. 脑脊液肝素结合蛋白在儿童细菌性脑膜炎和病毒性脑膜炎鉴别诊断中的应用价值[J]. *浙江医学*, 2021, 43(23): 2547-2550.

[3] OBREJA M, MIFTODE E G, STOLERIU I, et al. Heparin-binding protein (HBP), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and S100 calcium-binding protein B (S100B) can confirm bacterial meningitis and inform adequate antibiotic treatment [J]. *ANTIBIOTICS (Basel)*,

2022, 11(6): 824.

[4] ABASSI M, BANGDIWALA A S, NUWAGIRA E, et al. Cerebrospinal fluid lactate as a prognostic marker of disease severity and mortality in cryptococcal meningitis[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(9): e3077-e3082.

[5] FAN G H, LI S, TIAN F Y, et al. RNA-sequencing-based detection of human viral pathogens in cerebrospinal fluid and serum samples from children with meningitis and encephalitis[J]. *Microb Genom*, 2023, 9(8): mgen001079.

[6] ABBUEHL L S, BRANCA M, UNGUREANU A, et al. Magnetic resonance imaging in acute meningoencephalitis of viral and unknown origin: frequent findings and prognostic potential[J]. *Front Neurol*, 2024, 15: 1359437.

[7] KALMI G, JAVERI F, VANJAK A, et al. Drug-induced meningitis: a review of the literature and comparison with an historical cohort of viral meningitis cases[J]. *Therapie*, 2020, 75(6): 605-615.

[8] VICKERY S B, ROACH J K, PARSONS C, et al. Possible levetiracetam-induced aseptic meningitis versus viral meningitis: case report and literature review [J]. *Nurse Pract*, 2022, 47(7): 32-37.

[9] 宋晓鼎, 林哲. GM-CSF 和 IL-21 及 IL-23 在急性病毒性脑膜炎患儿脑脊液中的表达及临床意义[J]. *热带医学杂志*, 2022, 22(12): 1675-1679.

[10] 薄蔚. 脑脊液 ADA、IL-23 和 LTB4 水平在结核性脑膜炎中的表达及意义[J]. *检验医学与临床*, 2023, 20(4): 548-550.

[11] 于丽侠, 李明晖, 曹森英, 等. 脑脊液 IFN- γ 、IL-27 水平对急性脑膜炎的诊断价值[J]. *浙江医学*, 2023, 45(7): 723-726.

[12] 刘成志, 谢强梅, 方敬献. 脑脊液 NSE、HBP、HMGB-1 对细菌性脑膜炎的诊断价值及其与病情相关性的探讨[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2023, 42(1): 104-109.

[13] 陈伟, 董自然, 王琴琴. 利奈唑胺联合头孢噻肟钠治疗新生儿化脓性脑膜炎的临床效果及对患儿神经损伤因子、IL-12、SAA 水平的影响[J]. *医学临床研究*, 2022, 39(7): 1072-1074.

[14] 罗宁, 杨凡, 徐建, 等. 病毒性脑膜炎患儿脑脊液 β 2-微球蛋白、乳酸脱氢酶、淀粉样蛋白 A、铁蛋白水平变化及临床意义[J]. *临床军医杂志*, 2023, 51(9): 967-970.

[15] 刘辉, 杜文杰, 符会涛, 等. 脑脊液降钙素、超敏 C 反应蛋白、神经元特异性烯醇化酶水平在脑膜炎预后预测及感染类型鉴别中的作用[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2022, 49(1): 46-50.

[16] 李秋琼, 薛静, 王敏, 等. NSE、SIL-2R、TNF- α 检测对小儿病毒性脑膜炎与细菌性脑膜炎的诊断价值[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2023, 17(3): 303-307.

[17] 温世斌, 夏家敏, 郭百海, 等. 脑脊液 IP-10、IFN- α 、Eotaxin 水平对病毒性脑膜炎诊断价值的研究[J]. *中国病原生物学杂志*, 2020, 15(9): 1093-1097.

[18] 国福云, 佘倩红, 潘建萍, 等. IL-23、ADA、LTB4 在结核性脑膜炎患者脑脊液中的表达及临床意义[J]. *临床误诊误治*, 2020, 33(1): 31-34.