

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.06.003

血清和脑脊液 IL-6 与 IL-10 检测在新生儿化脓性脑膜炎中的意义^{*}郝婷婷,冯星星,赵炳勋,刘 迪,李杨方,赵晓芬[△]

云南省昆明市儿童医院新生儿科,云南昆明 650228

摘要:目的 探讨血清和脑脊液白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)在新生儿化脓性脑膜炎(NPM)中的临床意义。方法 采用病例对照研究的方法,分析 2021 年 9 月至 2022 年 11 月昆明市儿童医院新生儿科收治的有腰椎穿刺指征的 95 例患儿。根据入院 24 h 内第 1 次腰椎穿刺脑脊液检查结果将 95 例患儿分为 NPM 组和脓毒症组。分别检测所有患儿入院后第 1 天血清和脑脊液 IL-6、IL-10 水平;NPM 组治疗后第 3、10 天进行腰椎穿刺复查,收集脑脊液,除进行脑脊液常规及生化检查外,还采集血液标本,检测血清和脑脊液中 IL-6、IL-10 水平。比较脓毒症组和 NPM 组患儿第 1 天血清和脑脊液 IL-6、IL-10 的水平;比较 NPM 组患儿入院第 1、3、10 天血清和脑脊液 IL-6、IL-10 水平。结果 NPM 组 45 例和脓毒症组 50 例。脓毒症组和 NPM 组脑脊液白细胞计数及蛋白、葡萄糖水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。入院第 1 天,脓毒症组和 NPM 组患儿血清 IL-6、IL-10 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);NPM 组脑脊液 IL-6、IL-10 水平明显高于脓毒症组($P < 0.05$)。入院第 1 天,脓毒症组血清 IL-6 水平与脑脊液 IL-6 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),而血清 IL-10 水平明显高于脑脊液 IL-10 水平($P < 0.05$)。NPM 组第 1 天血清 IL-6、IL-10 水平明显高于第 10 天($P < 0.05$);第 1 天与第 3 天脑脊液 IL-6、IL-10 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);第 1 天与第 3 天脑脊液 IL-6、IL-10 水平均明显高于第 10 天($P < 0.05$)。NPM 组患儿入院第 1、3、10 天的脑脊液 IL-6 水平分别高于同期血清 IL-6 水平($P < 0.05$)。NPM 组患儿入院第 1、3 天的脑脊液 IL-10 水平分别高于同期血清 IL-10 水平($P < 0.05$),但第 10 天血清 IL-10 水平与脑脊液 IL-10 水平相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。入院第 1 天血清 IL-6、IL-10 诊断 NPM 的曲线下面积(AUC)分别为 0.544、0.552,对 NPM 的诊断效能低。入院第 1 天脑脊液 IL-6 和 IL-10 诊断 NPM 的 AUC 分别为 0.897、0.883,对 NPM 有一定的诊断价值。结论 检测脑脊液 IL-6、IL-10 水平有助于辅助诊断 NPM;动态监测脑脊液 IL-6、IL-10 水平对 NPM 治疗效果的判定有一定临床意义。

关键词:白细胞介素-6; 白细胞介素-10; 化脓性脑膜炎; 新生儿; 血清; 脑脊液**中图法分类号:**R446.11;R722.1**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2024)06-0733-06**Significance of serum and cerebrospinal fluid IL-6 and IL-10 detection
in neonatal purulent meningitis^{*}**HAO Tingting, FENG Xingxing, ZHAO Bingxun, LIU Di, LI Yangfang, ZHAO Xiaofen[△]

Department of Neonatology, Kunming Municipal Children's Hospital, Kunming, Yunnan 650228, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical significance of serum and cerebrospinal fluid IL-6 and IL-10 in neonatal purulent meningitis (NPM). **Methods** The case-control study method was conducted to analyze 95 children patients with lumbar puncture indications admitted and treated in the neonatology department of this hospital from September 2021 to November 2022. According to the results of cerebrospinal fluid examination at the first lumbar puncture within 24 h of admission, 95 children patients were divided into the NPM group and sepsis group. The levels of IL-6 and IL-10 in serum and cerebrospinal fluid of all children patients were detected on 1 d after admission; the NPM group underwent the repeated detection by lumbar puncture on 3, 10 d after treatment. The cerebrospinal fluid was collected. In addition to the routine and biochemical examinations of cerebrospinal fluid, the blood samples were also collected to detect the IL-6 and IL-10 levels in serum and cerebrospinal fluid. The levels of IL-6 and IL-10 in the serum and cerebrospinal fluid on 1 d were compared between the sepsis group and NPM group; the levels of serum and cerebrospinal fluid IL-6 and IL-10 of children

^{*} 基金项目:云南省昆明市卫生科技人才项目[2021-SW(省)-22]。作者简介:郝婷婷,女,医师,主要从事新生儿神经系统疾病方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:ffzhao07@126.com。网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20240130.1616.006\(2024-01-31\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20240130.1616.006(2024-01-31))

patients with NPM were compared among on 1, 3, and 10 d after admission. **Results** There were 45 cases in the NPM group and 50 cases in the sepsis group. There were statistically significant differences in cerebrospinal fluid white blood cells, protein and glucose levels between the sepsis group and NPM group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in serum IL-6 and IL-10 levels on 1 d after admission between the sepsis group and NPM group ($P > 0.05$); the levels of cerebrospinal fluid IL-6 and IL-10 in the NPM group were significantly higher than those in the sepsis group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference between serum IL-6 level and cerebrospinal fluid IL-6 level on 1 d after admission in the sepsis group, while serum IL-10 level was significantly higher than that of cerebrospinal fluid IL-10 level ($P < 0.05$). The serum IL-6 and IL-10 levels on 1 d after admission in the NPM group were significantly higher than those on 10 d ($P < 0.05$); there was no statistically significant difference in the IL-6 and IL-10 levels between on 1 d and 3 d in the cerebrospinal fluid ($P > 0.05$); the levels of serum IL-6 and IL-10 on 1, 3 d after admission were significantly higher than those on 10 d ($P < 0.05$). The cerebrospinal fluid IL-6 levels on 1, 3, 10 d after admission in the NPM group were higher than those on the same periods ($P > 0.05$). The levels of cerebrospinal fluid IL-10 on 1, 3 d after admission were higher than those of serum IL-10 during the same period ($P < 0.05$). However, there was no statistically significant difference between serum IL-10 level and cerebrospinal fluid IL-10 level on 10 d after admission ($P > 0.05$). The area under the curve (AUC) of serum IL-6 and IL-10 on 1 d after admission for diagnosing NPM were 0.544 and 0.552, respectively, indicating a low efficiency for diagnosing NPM. AUC of cerebrospinal fluid IL-6 and IL-10 on 1 d after admission for diagnosing NPM were 0.897 and 0.883, respectively, which had a certain diagnostic value for NPM. **Conclusion** Detecting the levels of cerebral fluid IL-6 and IL-10 is conducive to the assisted diagnosis of NPM; dynamic monitoring of cerebrospinal fluid IL-6 and IL-10 levels has a certain clinical significance in judging the therapeutic effect of NPM.

Key words: interleukin-6; interleukin-10; purulent meningitis; newborns; serum; cerebrospinal fluid

新生儿化脓性脑膜炎(NPM)是指出生后 4 周内的新生儿由于细菌感染引起的以脑膜炎症为主的中枢神经系统感染性疾病,可能遗留继发癫痫、听力及视力受损、认知缺陷、运动障碍等后遗症^[1]。近些年来,随着基层医疗技术的发展和广谱抗菌药物的使用,NPM 的病死率降低,但由于 NPM 感染早期部分脑脊液生化检测存在不典型、细菌涂片阴性率高、脑脊液培养时间长等因素,易出现误诊、漏诊等问题。白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)检测在一定程度上避免了脑脊液培养的时间滞后性及低灵敏度等问题^[2]。本研究通过对本院新生儿科收治的有腰椎穿刺指征的患儿共 95 例进行病例对照研究,比较入院第 1 天 NPM 组、脓毒症组患儿血清和脑脊液 IL-6、IL-10 水平,以及比较不同入院时间 NPM 组血清和脑脊液 IL-6、IL-10 水平,分析 IL-6 及 IL-10 检测在 NPM 诊断中的临床意义,为 NPM 的辅助诊断及治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 9 月至 2022 年 11 月本院新生儿科收治的有腰椎穿刺指征的 95 例患儿为研究对象。纳入标准(满足以下条件之一即可纳入研究):(1)有发热、惊厥等临床表现;(2)血培养阳性;

(3)实验室检查非特异性感染指标 ≥ 2 项阳性;(4)在接受抗菌药物治疗时病情加重的新生儿。排除标准:(1)腰椎穿刺部位皮肤感染;(2)凝血功能异常;(3)颅内占位性病变和(或)颅内压增高;(4)患遗传代谢病。本研究经本院医学伦理委员会审批通过(2021-03-042-K01)。入院时告知患儿家长研究内容及相关风险,并征得监护人同意,所有患儿监护人均签署知情同意书。研究过程均在临床诊疗允许的情况下进行。

1.2 方法

1.2.1 NPM 的诊断标准 (1)具备感染中毒和(或)颅内压增高表现;(2)脑脊液白细胞数 ≥ 20 个/ mm^3 ,和(或)蛋白 >1.7 g,葡萄糖 <2.2 mmol/L 或小于当时血糖的 40%;(3)脑脊液培养检出病原菌,排除可能污染的病原菌。临床上符合第(2)项即可诊断,第(3)项为诊断金标准^[3]。

1.2.2 研究对象分组 所有患儿入院后 24 h 内完成第 1 次腰椎穿刺检查,收集脑脊液 2 mL,行脑脊液常规、生化及培养检查,将脑脊液常规及生化正常的患儿作为脓毒症组,将脑脊液常规及生化异常诊断为 NPM 的患儿作为 NPM 组。所有患儿入院后 24 h 内均采集血液标本 2 mL,离心,使用 IL-6、IL-10 检测试剂盒(成都睿科美医疗科技有限公司),通过流式荧光

法分别检测血清及脑脊液 IL-6、IL-10 水平。NPM 组患儿于治疗后第 3 天、第 10 天分别进行第 2 次、第 3 次腰椎穿刺,均采集脑脊液 2 mL,除进行脑脊液常规、生化、培养检查外,还检测脑脊液 IL-6、IL-10 水平,同时采集血液标本 2 mL,离心,检测血清 IL-6 及 IL-10 水平。

1.2.3 资料收集 收集所有患儿的一般临床资料,包括姓名、性别、日龄、胎龄、分娩方式、出生体质量等。

1.2.4 观察指标 比较脓毒症组和 NPM 组患儿入院第 1 天血清 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白细胞计数(WBC)及脑脊液 WBC、蛋白及葡萄糖水平;比较入院第 1 天脓毒症组和 NPM 组血清和脑脊液 IL-6 和 IL-10 水平;比较 NPM 组入院第 1、3、10 天血清和脑脊液 IL-6、IL-10 水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 软件进行数据分析。呈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;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Wilcoxon 秩和

检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,多组间两两比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数、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)曲线评价入院第 1 天血清和脑脊液 IL-6、IL-10 水平对 NPM 的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组一般资料比较 根据第 1 次腰椎穿刺脑脊液检查结果分组,脓毒症组 50 例、NPM 组 45 例。两组患儿性别、日龄、胎龄、出生体质量、分娩方式比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患儿入院第 1 天血清 WBC 及 CRP、PCT 水平比较 脓毒症组和 NPM 组患儿入院第 1 天血清 WBC 及 CRP、PCT 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患儿入院第 1 天脑脊液 WBC 及蛋白、葡萄糖水平比较 脓毒症组和 NPM 组患儿入院第 1 天脑脊液 WBC 及蛋白、葡萄糖水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 两组一般资料比较

组别	<i>n</i>	日龄 ($\bar{x} \pm s, d$)	胎龄 ($\bar{x} \pm s, 周$)	出生体质量 ($\bar{x} \pm s, g$)	性别(<i>n</i>)		分娩方式(<i>n</i>)	
					男	女	顺产	剖宫产
脓毒症组	50	18.4 ± 8.2	38.3 ± 2.7	2 950 ± 540	24	26	37	13
NPM 组	45	18.2 ± 7.8	38.3 ± 2.8	3 120 ± 660	28	17	30	15
<i>t</i> 或 χ^2		0.161	0.148	−1.383	1.934		0.613	
<i>P</i>		0.872	0.883	0.170	0.164		0.434	

表 2 两组患儿入院第 1 天血清 WBC 及 CRP、PCT 水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	WBC($\times 10^9/L$)	PCT(ng/mL)	CRP(mg/L)
脓毒症组	50	10.02(6.47, 12.72)	0.01(0.01, 0.07)	0.83(0.50, 2.44)
NPM 组	45	10.88(8.36, 15.37)	0.01(0.01, 1.20)	1.22(0.50, 20.13)
<i>Z</i>		−1.655	−1.246	−1.981
<i>P</i>		0.098	0.213	0.050

表 3 两组患儿入院第 1 天脑脊液 WBC 及蛋白、葡萄糖水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	WBC($\times 10^6/L$)	蛋白(g/L)	葡萄糖(mmol/L)
脓毒症组	50	7.00(3.00, 15.75)	0.46(0.31, 0.64)	2.77(2.30, 3.11)
NPM 组	45	200.00(81.00, 570.00)	0.65(0.51, 1.14)	2.12(1.09, 2.60)
<i>Z</i>		−7.931	−3.970	3.854
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 两组患儿入院第 1 天血清和脑脊液 IL-6、IL-10 水平比较 入院第 1 天,脓毒症组和 NPM 组患儿血清 IL-6、IL-10 水平比较,差异均无统计学意义($P >$

0.05);NPM 组脑脊液 IL-6、IL-10 水平明显高于脓毒症组($P < 0.05$)。脓毒症组血清 IL-6 水平与脑脊液 IL-6 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),而血

清 IL-10 水平明显高于脑脊液 IL-10 水平 ($P < 0.05$)。NPM 组脑脊液 IL-6、IL-10 水平均明显高于血清 IL-6、IL-10 水平 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 NPM 组入院第 1、3、10 天血清和脑脊液 IL-6、IL-10 水平比较 NPM 组入院第 1 天血清 IL-6、IL-10 水平明显高于第 10 天 ($P < 0.05$)；入院第 1 天与第 3 天脑脊液 IL-6、IL-10 水平比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；第 1 天与第 3 天脑脊液 IL-6、IL-10 水平均明显高于第 10 天 ($P < 0.05$)。NPM 组患儿入院第 1、3、10 天的脑脊液 IL-6 水平分别高于同期血清 IL-6 水平 ($P < 0.05$)。入院第 1、3 天的脑脊液 IL-10 水平分别高于同期血清 IL-10 水平 ($P < 0.05$)。但第 10 天血清 IL-10 水平与脑脊液 IL-10 水平相比，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

2.6 绘制 ROC 曲线评价入院第 1 天血清和脑脊液 IL-6、IL-10 水平对 NPM 的诊断价值 以脓毒症组为对照，绘制 ROC 曲线分析入院第 1 天血清和脑脊液

IL-6、IL-10 水平对 NPM 的诊断价值。结果显示：血清 IL-6、IL-10 诊断 NPM 的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.544、0.552，对 NPM 的诊断效能低，见图 1 和表 6；脑脊液 IL-6、IL-10 诊断 NPM 的 AUC 分别为 0.897、0.883，对 NPM 有一定的诊断价值，见表 7 和图 2。

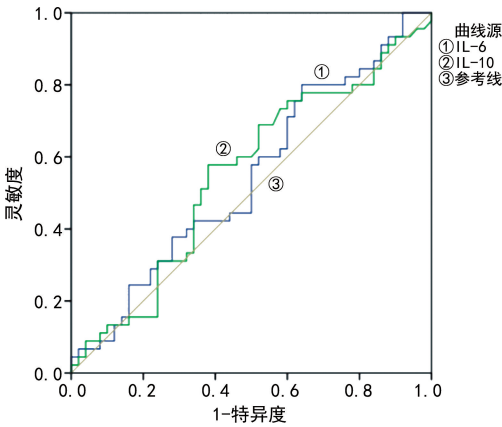


图 1 入院第 1 天血清 IL-6、IL-10 诊断 NPM 的 ROC 曲线

表 4 两组患儿入院第 1 天血清和脑脊液 IL-6、IL-10 水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$, pg/mL]

组别	n	血清		脑脊液	
		IL-6	IL-10	IL-6	IL-10
脓毒症组	50	20.77(6.51,55.60)	7.50(5.24,20.00) ^①	9.57(4.60,34.72)	2.59(1.98,3.45)
NPM 组	45	20.45(9.35,87.54) ^①	12.43(6.05,21.99) ^①	577.47(115.46,3 712.42)	16.58(6.95,60.46)
Z		0.738	-0.876	-6.656	-6.430
P		0.461	0.381	<0.001	<0.001

注：与组内脑脊液同一指标相比，^① $P < 0.05$ 。

表 5 NPM 组入院第 1、3、10 天血清和脑脊液 IL-6、IL-10 水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$, pg/mL]

时间	n	血清		脑脊液	
		IL-6	IL-10	IL-6	IL-10
第 1 天	45	20.45(9.35,87.54) ^①	12.43(6.05,21.99) ^①	577.47(115.46,3 712.42)	16.58(6.95,60.46)
第 3 天	45	17.45(8.36,74.99) ^①	8.17(4.26,14.47) ^①	222.74(38.27,727.80)	19.96(5.91,47.86)
第 10 天	45	9.80(5.43,29.32) ^{①②}	5.59(3.42,9.58) ^②	18.98(9.26,163.06) ^{②③}	5.25(3.38,11.51) ^{②③}
H		7.827	9.065	31.658	20.718
P		0.020	0.011	<0.001	<0.001

注：与脑脊液同期同一指标相比，^① $P < 0.05$ ；与相同标本第 1 天相比，^② $P < 0.05$ ；与相同标本第 3 天相比，^③ $P < 0.05$ 。

表 6 入院第 1 天血清 IL-6、IL-10 诊断 NPM 的效能分析

指标	最佳临界值	灵敏度	特异度	约登指数	P	AUC	AUC 的 95%CI
IL-6	8.576 pg/mL	0.800	0.360	0.160	0.461	0.544	0.427~0.661
IL-10	9.369 pg/mL	0.578	0.620	0.198	0.381	0.552	0.435~0.670

表 7 入院第 1 天脑脊液 IL-6、IL-10 诊断 NPM 的效能分析

指标	最佳临界值	灵敏度	特异度	约登指数	P	AUC	AUC 的 95%CI
IL-6	41.002 pg/mL	0.889	0.840	0.729	<0.001	0.897	0.828~0.966
IL-10	5.182 pg/mL	0.867	0.880	0.747	<0.001	0.883	0.806~0.961

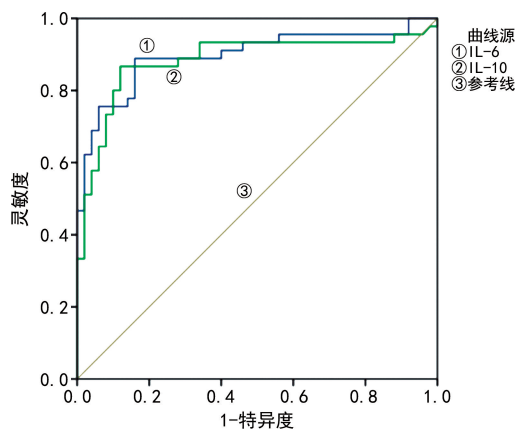


图 2 入院第 1 天脑脊液 IL-6、IL-10 诊断 NPM 的 ROC 曲线

3 讨 论

NPM 是新生儿期细菌感染引起的中枢神经系统疾病,具有临床表现不典型、易漏诊误诊、治疗周期长、病死率及致残率高等特点,且出院后随访难度大,其并发症及后遗症一直是新生儿疾病康复中的主要问题,故如何早期诊断 NPM,及时干预及治疗,直接影响患儿的生存质量和预后^[4]。

本研究主要分析血清和脑脊液 IL-6、IL-10 水平检测在 NPM 中的临床意义。正常情况下体内的促炎性细胞因子、抗炎细胞因子水平基本处于动态平衡的状态,由于新生儿抵抗力差、血脑屏障发育不够成熟,病原体易穿透血脑屏障,且新生儿脑脊液中免疫球蛋白水平低下,使吞噬细胞不能充分发挥其生物学活性,导致病原菌迅速繁殖,从而易引起中枢神经系统感染。病原体侵入机体后,激活免疫系统,T 细胞分泌大量的细胞因子和趋化因子,免疫系统进一步出现失调,同时释放大量毒素,活化后的单核细胞和巨噬细胞释放细胞因子及一系列的生物活性介质,进而激活更多的免疫细胞,导致细胞因子的数量迅速增多,并通过与靶细胞表面的细胞因子受体结合发挥一系列的生物学效应^[5],导致正常的靶器官或组织、细胞损伤。NPM 的细胞因子风暴开始于病原菌的入侵,病原菌突破血脑屏障后在中枢神经系统内增殖,使机体处于应激状态,体内的促炎与抗炎细胞因子水平从而开始失衡,最后出现一系列的病理生理过程和临床表现。IL-6 作为经典细胞因子风暴中的促炎性细胞因子之一,主要由活化的 T 细胞、B 细胞、单核巨噬细胞产生,在炎症发生的 2~3 h 即出现明显升高,6 h 左右血液中的细胞因子 IL-6 水平明显下降^[6],诊断化脓性脑膜炎的灵敏度为 100%,特异度为 95%,是早期诊断的炎症标志物之一。血清 IL-6 作为细菌感染的重要指标之一,与感染程度呈正相关^[7-8]。本研究中入院第 1 天血清 IL-6 水平在脓毒症组和 NPM 组中无明显差异,ROC 曲线分析也说明了入院第 1 天血清 IL-6 水平在区分 NPM 和脓毒症时特异度不高,

这与文献^[9]的研究结果类似。同时,本研究显示入院第 1 天 NPM 组脑脊液 IL-6 水平明显高于脓毒症组,说明 NPM 患儿的血脑屏障通透性增高,导致脑脊液 IL-6 水平明显升高,ROC 曲线的 AUC 体现了脑脊液 IL-6 对 NPM 的诊断价值。有研究发现 NPM 患儿的脑脊液 IL-6 水平明显高于非 NPM 患儿^[10],与 KREBS 等^[11]、李军帅等^[12]对 NPM 患儿脑脊液 IL-6 的研究结果相同,即脑脊液中促炎性细胞因子水平的增加甚至可能发生在炎症改变之前。对于腰椎穿刺前即使用抗菌药物及不典型 NPM 的患儿,检测脑脊液 IL-6 对辅助诊断 NPM 具有重要价值,完善脑脊液 IL-6 检测有助于减少漏诊、误诊率。

IL-10 是典型的抗炎细胞因子之一,可显著抑制促炎趋化因子的释放和免疫反应进行性加重,从而限制抗原提呈细胞功能,也可直接抑制 T 细胞活化、增殖,减少细胞因子的产生,限制炎症进行性发展^[13]。本研究中血清 IL-10 水平在脓毒症组和 NPM 组中比较,差异无统计学意义($P>0.05$),说明非中枢神经系统感染时,机体受病原体刺激后在产生促炎性细胞因子的同时也会产生抗炎细胞因子。本研究中入院第 1 天脓毒症组患儿血清 IL-10 水平高于脑脊液 IL-10 水平,而同期 NPM 组脑脊液 IL-10 水平高于血清 IL-10 水平。SRINIVASAN 等^[14]研究也说明在非中枢神经系统感染时,血清 IL-10 不会穿透血脑屏障进入脑脊液。本研究通过 ROC 曲线分析,结果显示入院第 1 天脑脊液 IL-10 诊断 NPM 有高灵敏度和特异度,说明脑脊液 IL-10 水平对诊断 NPM 有一定价值。

本研究中 NPM 组患儿入院第 3、10 天的脑脊液 IL-6 水平明显高于同期血清 IL-6 水平,说明脑脊液 IL-6 水平较血清 IL-6 水平高;且第 3 天脑脊液 IL-10 水平高于同期血清 IL-10 水平,说明中枢神经系统感染时,血脑屏障通透性增高,炎症程度可能更重。急性炎症反应初期,IL-6 水平升高,IL-10 水平也升高,是为了抑制炎症进一步发展,故脑脊液 IL-10 水平明显升高,随着治疗好转,其水平也逐渐下降。NPM 患儿脑脊液中 IL-6、IL-10 水平明显高于血清,说明脑脊液 IL-6、IL-10 水平在判断疾病治疗效果中相对于血清水平更有意义。JAFARI 等^[15]也发现脑脊液 IL-6、IL-10 水平较其他炎症指标明显升高,有助于区分细菌及非细菌性脑膜炎,有利于及时调整治疗方案。而本研究入院第 10 天的血清 IL-10 水平和脑脊液 IL-10 水平相比,无明显差异,考虑可能与治疗后病情好转,机体炎症反应减弱,血清和脑脊液 IL-6、IL-10 水平逐渐减低有关。因此在病程中动态监测患儿脑脊液 IL-6、IL-10 水平变化,可评估疾病严重程度,判断短期疗效,对临床有一定的参考价值。

有研究显示脑脊液细胞因子水平与病情严重程

度、血脑屏障损害程度呈正相关^[16]。NPM 组血清和脑脊液 IL-6 及血清 IL-10 水平在入院第 1、3、10 天逐渐下降。有学者发现中枢神经系统的免疫细胞大量分泌细胞因子时,过高的 IL-6、IL-10 水平可导致神经细胞损伤^[17]。王茂壮等^[18]的研究结果也提到了 NPM 患儿血清和脑脊液 IL-6 水平较高,重症患儿更甚,积极治疗后,血清和脑脊液 IL-6 水平均呈降低趋势。这与本研究结果相符。入院第 10 天血清和脑脊液 IL-6、IL-10 水平更具有临床代表意义,可作为检验治疗效果、判断短期预后及治疗周期的复查指标。根据以上结果进一步推测:NPM 患儿在治疗过程中,脑脊液 IL-6、IL-10 水平的变化可指导临床疗效的判定。在 NPM 患儿的治疗方案中,TING 等^[19]在对革兰阴性脑膜炎患儿治疗过程的探索中发现,60% 以上的患儿是在治疗 7 d 后复查脑脊液更有意义,目前虽然暂无明确指南及文献要求固定的腰椎穿刺复查时间,但本研究发现相对于入院第 3 天而言,入院第 10 天复查脑脊液细胞因子更有价值,从而本研究更倡导入院第 10 天去复查脑脊液 IL-6、IL-10,在人文关怀中尽可能减轻患儿痛苦及减少有创操作风险,进一步提高 NPM 的诊断率和改善对早期预后的评估。

综上所述,本研究显示 NPM 患儿脑脊液中 IL-6、IL-10 水平在该病的发病机制中发挥一定作用;在不同时间检测血清和脑脊液 IL-6、IL-10 水平有助于辅助诊断 NPM,且脑脊液 IL-6、IL-10 水平相比血清更有意义。在 NPM 治疗过程中动态监测患儿血清和脑脊液 IL-6、IL-10 水平对疗效判定有一定的临床意义。

参考文献

[1] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕.实用新生儿学[M].5 版.北京:人民卫生出版社,2019:521.

[2] 中华医学会儿科学分会神经学组.儿童社区获得性细菌性脑膜炎诊断与治疗专家共识[J].中华儿科杂志,2019,57(8):584-591.

[3] 刘梦迪,徐发林,段稳丽,等.新生儿细菌性脑膜炎预后不良的危险因素分析[J].中国当代儿科杂志,2019,21(11):1064-1068.

[4] VAN E C,VAN DE BEEK D,BROUWER M C. Update on community-acquired bacterial meningitis:guidance and challenges[J]. Clin Microbiol Infect, 2017, 23(9): 601-606.

[5] CAIN M D,SALIMI H,DIAMOND M S,et al. Mechanisms of pathogen invasion into the central nervous system[J]. Neuron,2019,103(5):771-783.

[6] ZHU G J,ZHU J,SONG L,et al. Combined use of biomarkers for distinguishing between bacterial and viral eti-

ologies in pediatric lower respiratory tract infections[J]. Infect Dis (Lond),2015,47(5):289-293.

[7] 肖东霞,张子才,蔡丽珍. CRP、PCT 联合 IL-6 动态检测在早期诊断新生儿感染中的应用分析[J]. 现代诊断与治疗,2022,33(8):1222-1225.

[8] 时芳芳,郑笑笑,史志鹏,等. 探讨脑脊液中 TNF- α 、IL-6、NSE 在小儿中枢神经系统感染疾病中的诊断价值[J]. 数理医药学杂志,2021,34(5):665-667.

[9] 张克昌,谢瑞玉,李维春. 炎症指标及细胞因子检测在新生儿败血症早期诊断中的应用价值[J]. 临床输血与检验,2019,21(4):435-438.

[10] 崔珊,奚敏,李杨方,等. 新生儿化脓性脑膜炎患儿脑脊液 IL-6、IL-10 的临床价值[J]. 中华养生保健,2020,38(10):5-6.

[11] KREBS V L,OKAY T S,OKAY Y,et al. Tumor necrosis factor-alpha,interleukin-1beta and interleukin-6 in the cerebrospinal fluid of newborn with meningitis[J]. Arq Neuropsiquiatr,2005,63(1):7-13.

[12] 李军帅,黄瑞文,廖镇宇. 炎症因子检测在新生儿颅内感染诊断中的临床意义[J]. 实用检验医师杂志,2020,12(4):236-239.

[13] 韩志光,王永恒,陈兴河,等. 纤维蛋白原、PCT、IFN- γ 和 IL-10 在颅内感染的应用价值[J]. 标记免疫分析与临床,2017,24(10):1163-1166.

[14] SRINIVASAN L,KILPATRICK L,SHAH S S,et al. Cerebrospinal fluid cytokines in the diagnosis of bacterial meningitis in infants[J]. Pediatr Res,2016,80(4):566-572.

[15] JAFARI M,MOHAMMADZADEH JAHANI P,CHOOPANIZADEH M,et al. Investigating the role of T helper related cytokines in cerebrospinal fluid for the differential diagnosis of bacterial meningitis in pre-treated paediatric patients[J]. Biomarkers,2020,25(2):171-178.

[16] 李静,杨赞章,张娜,等. 化脓性脑膜炎患儿血清、脑脊液促炎因子水平变化及其与病情、血脑屏障破坏程度的关系[J]. 山东医药,2020,60(14):71-73.

[17] GALVIN C L,NORMANDIN P A,HORN K S,et al. Intracranial infection mimics acute stroke in an adolescent male[J]. J Emerg Nurs,2019,45(4):457-461.

[18] 王茂壮,张昱,张芳,等. 新生儿 GBS 感染所致化脓性脑膜炎血清和脑脊液中 IGF-1、IGF-2、炎症因子表达水平及临床意义[J]. 海南医学,2021,32(13):1701-1704.

[19] TING J Y,ROBERTS A,KHAN S,et al. Predictive value of repeated cerebrospinal fluid parameters in the outcomes of bacterial meningitis in infants <90 days of age[J]. PLoS One,2020,15(8):e0238056.