

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.19.009

文章编号: 1005-8982 (2018) 19-0045-05

## 化脓性脑膜炎、病毒性脑炎患儿血清降钙素原和基质金属蛋白酶 9 的变化研究 \*

孙裕平, 于洪波, 张玉英, 蒋艳, 马少春

(青岛大学附属青岛妇女儿童医院 神经内科, 山东 青岛 266034)

**摘要: 目的** 探讨血清降钙素原 (PCT)、基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 在化脓性脑膜炎、病毒性脑炎中的临床诊断价值。**方法** 选择化脓性脑膜炎患儿 20 例 (化脑组), 病毒性脑炎患儿 31 例 (病脑组) 作为研究对象, 非感染性无热惊厥患儿 20 例作为对照组。采用电化学发光法测定血清 PCT 浓度, 双抗体夹心法酶联免疫吸附实验 (ELISA) 检测血清 MMP-9 水平。**结果** 3 组血清 PCT、MMP-9 水平比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 化脑组血清 PCT 水平高于对照组、病脑组 ( $P = 0.001$  和  $0.003$ ), 病脑组 PCT 水平与对照组比较差异无统计学意义 ( $P = 0.851$ ); 化脑组血清 MMP-9 水平高于对照组和病脑组 ( $P = 0.005$  和  $0.009$ ), 病脑组较对照组亦升高 ( $P = 0.007$ )。化脑组血清 PCT 异常升高率高于病脑组, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 68.210, P = 0.000$ ), 而血清 MMP-9 异常升高率两组间比较, 差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.252, P = 0.833$ )。经直线相关分析, 化脑组血清 PCT、MMP-9 浓度与血白细胞 (WBC)、C 反应蛋白 (CRP)、脑脊液 WBC、脑脊液清蛋白呈正相关, 与脑脊液葡萄糖浓度呈负相关 ( $P < 0.05$ ), 与脑脊液氯化物水平无相关性 ( $P > 0.05$ ), PCT 和 MMP-9 血清水平呈正相关 ( $r = 0.694, P < 0.05$ ); 病脑组血清 PCT 与血 WBC、CRP 以及脑脊液 WBC、脑脊液清蛋白、葡萄糖、脑脊液氯化物水平均无相关性 ( $P > 0.05$ ), MMP-9 与脑脊液清蛋白水平呈正相关 ( $P < 0.05$ ), 与血 WBC、CRP 以及脑脊液 WBC、葡萄糖、氯化物水平均无相关性 ( $P > 0.05$ ), PCT 和 MMP-9 血清水平无相关性 ( $r = 0.044, P > 0.05$ )。**结论** 化脑组血清 PCT、MMP-9 水平均明显升高, 而病脑组仅 MMP-9 水平升高, 检测 PCT、MMP-9 血清浓度对化脓性脑膜炎、病毒性脑炎的诊断、鉴别诊断具有重要的临床意义。

**关键词:** 降钙素原; 基质金属蛋白酶 9; 化脓性脑膜炎; 病毒性脑炎; 诊断; 儿童

**中图分类号:** R742

**文献标识码:** A

## Serum levels of procalcitonin and MMP-9 in children with purulent meningitis and viral encephalitis\*

Yu-ping Sun, Hong-bo Yu, Yu-ying Zhang, Yan Jiang, Shao-chun Ma

(Department of Neurology, Qingdao Women and Children's Hospital, Qingdao University, Qingdao, Shandong 266034, China)

**Abstract: Objective** To study the diagnostic value of serum levels of procalcitonin (PCT) and matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) in children with purulent meningitis and viral encephalitis. **Methods** Twenty children with purulent meningitis were selected as purulent meningitis group, 31 patients with viral encephalitis as viral encephalitis group, and 20 non-infectious convulsion children as control group. The serum PCT levels were measured by electrochemiluminescence immunoassay, and serum MMP-9 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** The mean serum level of PCT in the purulent meningitis group was significantly higher than that in the viral encephalitis group and the control group ( $P = 0.001$  and  $0.003$ ), however, there was no

收稿日期: 2017-12-01

\* 基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目 (No: 2015WSB25016)

significant difference between the viral encephalitis group and the control group ( $P = 0.851$ ). The mean serum level of MMP-9 in the purulent meningitis group was significantly higher than that in the viral encephalitis group and the control group ( $P = 0.005$  and  $0.009$ ), and the MMP-9 level in the viral encephalitis group was significantly higher than that in the control group ( $P = 0.007$ ). The rate of abnormal increase of serum PCT in the purulent meningitis group was significantly higher than that in the viral encephalitis group ( $\chi^2 = 68.210$ ,  $P = 0.000$ ), but there was no significant difference in the rate of abnormal increase of serum MMP-9 between the two groups ( $\chi^2 = 0.252$ ,  $P = 0.833$ ). In the purulent meningitis group, serum PCT and MMP-9 levels were positively correlated with white blood cell (WBC) count and C-reactive protein (CRP) in blood, WBC count and protein levels in cerebrospinal fluid (CSF) ( $P < 0.05$ ), and negatively correlated with the CSF glucose ( $P < 0.05$ ), but not correlated with chloride in CSF; and serum PCT level was positively correlated with serum MMP-9 level ( $r = 0.694$ ,  $P < 0.05$ ). In the viral encephalitis group, serum PCT level had no correlation with serum WBC, serum CRP, CSF WBC count, protein, glucose or chloride level ( $P > 0.05$ ); serum MMP-9 level had a positive correlation with CSF protein level ( $P < 0.05$ ), but no correlation with serum WBC, serum CRP, CSF WBC count, glucose or chloride level ( $P > 0.05$ ); serum PCT level was not correlated with serum MMP-9 level either ( $r = 0.044$ ,  $P > 0.05$ ). **Conclusions** Both serum PCT and MMP-9 levels significantly increase in purulent meningitis children, while only serum MMP-9 level increases significantly in viral encephalitis patients. Detection of serum PCT and MMP-9 levels is valuable in the diagnosis and differential diagnosis of purulent meningitis and viral encephalitis.

**Keywords:** procalcitonin; matrix metalloproteinase 9; purulent meningitis; viral encephalitis; diagnosis; child

中枢神经系统感染的诊断常依靠典型临床表现、脑脊液常规、生化检查以及影像学改变来确诊,但对于不典型起病或经过不正规治疗病例,其临床表现、实验室检查往往不典型,早期诊断比较困难,尤其部分治疗后化脓性脑膜炎(以下简称化脑)依据脑脊液检查亦难以与病毒性脑炎(以下简称病脑)区分。因此寻找特异性强的实验室指标指导临床,从而做到早期诊断、及时治疗,对降低病死率、减少并发症,以及改善预后具有重要意义。血降钙素原(Procalcitonin, PCT)作为鉴别细菌和病毒感染的敏感指标已得到公认,且对化脑、病脑的鉴别诊断意义多有报道<sup>[1-3]</sup>。中枢神经系统感染患儿血清和脑脊液中基质蛋白金属酶 9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)参与血脑屏障损伤的病理生理过程,对中枢感染性疾病具有早期诊断的临床意义,且能够反映中枢神经系统感染脑损伤的严重程度<sup>[4-5]</sup>。但对于 PCT、MMP-9 联合检测是否能够更有助于中枢神经系统感染的早期诊断或排除,国内外尚未见报道。本研究通过对中枢神经系统感染患儿血清 PCT 和 MMP-9 水平检测,探讨两者在化脑、病脑诊断及鉴别诊断中的价值,为临床早期诊断、及时治疗提供实验室依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2014 年 10 月-2015 年 12 月青岛大学附属青岛市妇女儿童医院神经内科病房收治的中枢神经

系统感染患儿 51 例。其中化脑患儿 20 例,病脑患儿 31 例,均符合《诸福棠实用儿科学》第 8 版诊断标准<sup>[6]</sup>。所有患者均除外中枢神经系统外感染、肿瘤、免疫性疾病等疾病。所有患者均于入院当日行脑脊液常规及生化检查,并涂片革兰染色检测病原菌及脑脊液、血标本细菌培养,行血常规、血清及脑脊液病毒 DNA 和抗体检查。化脑组 20 例患儿,男性 8 例,女性 12 例;年龄 40 d ~ 11 岁,平均 2.8 岁;明确病原菌 17 例,包括肺炎链球菌 6 例,晚发型 B 族链球菌 4 例,大肠杆菌 3 例,流感嗜血杆菌 2 例,金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌各 1 例。病脑组 31 例患儿,男性 19 例,女性 12 例;年龄 5 个月 ~ 13 岁,平均 3.2 岁;血清或脑脊液 DNA 检测明确病原 6 例,余 25 例血清病毒抗体阳性,病原学包括柯萨奇病毒 12 例,流感病毒、单纯疱疹病毒各 4 例,埃可病毒 3 例,腺病毒、副流感病毒、EB 病毒、巨细胞病毒各 2 例。两组年龄、性别、体重等比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组血白细胞(white blood cell, WBC)、C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)以及脑脊液检查结果比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。本研究获受试者家属知情同意,并通过本院医学伦理委员会批准。

20 例无热惊厥患儿为对照组。其中男性 11 例,女性 9 例;年龄 2 个月 ~ 8 岁,平均 3.5 岁;行脑脊液检查,结合脑电图、影像学检查排除神经系统感染及其他系统炎症。年龄、性别与化脑组和病脑组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

表 1 化脑组和病脑组血 WBC、CRP、脑脊液比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	血		脑脊液			
	WBC/ ( $\times 10^9/L$ )	CRP/ (mg/L)	WBC/ ( $\times 10^9/L$ )	清蛋白/ (g/L)	葡萄糖/ (mmol/L)	氯化物/ (mmol/L)
化脑组 ( $n=20$ )	18.61 $\pm$ 6.20	151.26 $\pm$ 13.84	2.79 $\pm$ 0.48	1.51 $\pm$ 1.07	1.35 $\pm$ 0.67	104.56
病脑组 ( $n=31$ )	5.25 $\pm$ 2.32	5.38 $\pm$ 0.29	0.44 $\pm$ 0.11	0.45 $\pm$ 0.09	3.56 $\pm$ 0.28	122.71
<i>t</i> 值	7.531	27.782	16.315	5.638	4.102	2.594
<i>P</i> 值	0.002	0.000	0.000	0.003	0.009	0.039

## 1.2 方法

所有受试者均于入院后 24 h 内, 取静脉空腹血 4 ml, 离心分离上清液, 置入  $-20^\circ\text{C}$  冰箱冷冻保存待测。采用双抗体夹心法酶联免疫吸附实验 (ELISA) 检测 MMP-9 水平 (试剂盒购自美国 R&D 公司), PCT 检测采用电化学发光法 (试剂盒由瑞士 ROCHE 公司提供), 严格按照说明书进行检测。以对照组血清 PCT、MMP-9 浓度为正常值界限, 超过上限为异常升高。

## 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组间比较采用方差分析, 组间两两比较应用 SNK-*q* 检验, 计数资料用百分率 (%) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验, 相关性分析采用直线相关分析法,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组血清 PCT、MMP-9 水平比较

3 组血清 PCT、MMP-9 水平比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。化脑组血清 PCT 水平高于对照组和病脑组 ( $q=6.325$  和  $5.224$ ,  $P=0.001$  和  $0.003$ ), 而病脑组 PCT 水平较对照组差异无统计学意义 ( $q=0.927$ ,  $P=0.851$ ); 化脑组血清 MMP-9 水平高于对照组、病脑组 ( $q=4.996$  和  $4.278$ ,  $P=0.005$  和  $0.009$ ), 病脑组高于对照组 ( $q=4.533$ ,  $P=0.007$ )。见表 2。

### 2.2 各组血清 PCT、MMP-9 异常升高率比较

以对照组血清 PCT、MMP-9 浓度为正常值界限, 超过上限为异常升高。化脑组血清 PCT 异常升高率为 100%, MMP-9 异常升高率为 80%, 两者比较差异有统计学意义 ( $\chi^2=5.757$ ,  $P=0.021$ ), 病脑组 MMP-9 异常升高率高于 PCT, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=52.386$ ,  $P=0.001$ ); 两组间比较, 化脑组血清 PCT 异常升高率高于病脑组 ( $\chi^2=68.210$ ,  $P=0.000$ ), 血清 MMP-9 异常升高率差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.252$ ,  $P=0.833$ )。

见表 3。

### 2.3 PCT、MMP-9 与血 WBC、CRP, 以及脑脊液指标的相关性分析

经直线相关分析, 化脑组血清 PCT、MMP-9 浓度与血 WBC、CRP、脑脊液 WBC、脑脊液清蛋白均呈正相关 ( $P < 0.05$ ), 与脑脊液葡萄糖水平呈负相关 ( $P < 0.05$ ), 与脑脊液氯化物水平无相关性 ( $P > 0.05$ ), 血清 PCT 和 MMP-9 水平呈正相关 ( $r=0.694$ ,  $P < 0.05$ ); 病脑组血清 PCT 水平与血 WBC、CRP、脑脊液 WBC、脑脊液清蛋白、葡萄糖及氯化物水平均无相关性 ( $P > 0.05$ ), 血清 MMP-9 与脑脊液清蛋白呈正相关 ( $r=0.381$ ,  $P < 0.05$ ), 与血 WBC、CRP, 脑脊液 WBC、葡萄糖及氯化物水平均无相关性 ( $P > 0.05$ ), 血清 PCT 与 MMP-9 水平无相关性 ( $P > 0.05$ )。见表 4。

表 2 各组血清 PCT、MMP-9 水平比较 ( $\mu\text{g/L}$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	PCT	MMP-9
化脑组 ( $n=20$ )	20.7 $\pm$ 5.41	612.19 $\pm$ 136.94
病脑组 ( $n=31$ )	0.39 $\pm$ 0.07	387.60 $\pm$ 99.63
对照组 ( $n=20$ )	0.35 $\pm$ 0.06	123.09 $\pm$ 46.23
<i>F</i> 值	40.617	56.373
<i>P</i> 值	0.002	0.005

表 3 各组血清 PCT 和 MMP-9 的异常升高率比较 例 (%)

组别	PCT	MMP-9	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
化脑组 ( $n=20$ )	20 (100.00)	16 (80.00)	5.757	0.021
病脑组 ( $n=31$ )	2 (6.45)	25 (80.64)	52.386	0.001
$\chi^2$ 值	68.210	0.252		
<i>P</i> 值	0.000	0.833		

表 4 PCT、MMP-9 与血 WBC、CRP、脑脊液指标相关系数

组别	血 WBC	CRP	脑脊液 WBC	脑脊液清蛋白	脑脊液葡萄糖	脑脊液氯化物
化脑组 (n=20)						
血清 PCT	0.723 <sup>1)</sup>	0.678 <sup>1)</sup>	0.587 <sup>1)</sup>	0.595 <sup>1)</sup>	-0.521 <sup>2)</sup>	-0.157
血清 MMP-9	0.631 <sup>1)</sup>	0.556 <sup>1)</sup>	0.489 <sup>1)</sup>	0.524 <sup>1)</sup>	-0.498 <sup>2)</sup>	-0.201
病脑组 (n=31)						
血清 PCT	0.083	0.078	0.102	0.134	0.005	0.007
血清 MMP-9	0.031	0.045	0.056	0.381 <sup>1)</sup>	0.012	0.015

注: 1)  $P < 0.05$ , 呈正相关; 2)  $P < 0.05$ , 呈负相关; 余  $P > 0.05$ , 无相关性

### 3 讨论

小儿化脓性脑膜炎仍然有较高的发病率、病死率及致残率, 及时诊断尽早治疗是预后的关键。化脑根据临床症状和体征, 以及典型脑脊液检查结果, 很容易确诊, 但病程初期或经抗生素治疗后, 脑脊液不典型, 而病原学检出率不高的情况下可能误诊, 给患儿带来不利影响<sup>[7]</sup>。因而寻找敏感性和特异性均较强的实验室指标辅助化脑和病脑的诊断是十分必要的。

PCT 是无激素活性的降钙素前肽物质, 由 116 个氨基酸组成, 分子量为 13 kD 的糖蛋白。健康人群的血清 PCT 水平含量极低, 一般在 0.05 ng/ml 以下, 而在细菌感染状态下, PCT 在感染后 2 h 即可测出, 12 ~ 24 h 达到高峰, 不受激素、抗生素的影响, 在细菌性感染和病毒感染鉴别诊断、预后判断、疗效观察等方面有很高的临床价值<sup>[8-9]</sup>。本研究结果显示, 化脑患儿血清 PCT 水平高于病脑患儿, 病脑患儿血清 PCT 水平与对照组比较无差异, 提示血清 PCT 检测可初步鉴别中枢神经系统感染为细菌性还是病毒性感染。

MMPs 是一组锌钙依赖性催化激活的蛋白酶, 是分解血脑屏障外基质蛋白 (ECM) 的蛋白酶类中最重要的一类。中枢神经系统感染后, 细菌、病毒等病原体及其产物可诱发宿主炎症反应, 引起各类细胞因子、炎症介质释放, 从而诱导 MMP-9 基因表达增加, 迅速活化。MMP-9 一旦活化就攻击血脑屏障, 降解 ECM 的 IV 型胶原、纤维连接蛋白、弹性蛋白等结构蛋白, 导致血脑屏障完整性受到破坏, 水、电解质以及大量蛋白质外流, 造成脑组织水肿和血管源性脑损害<sup>[10-11]</sup>。本研究发现, 化脑组、病脑组血清 MMP-9 含量均升高, 与文献报道相符<sup>[12]</sup>。化脑组血清 MMP-9 水平高于病脑组, 提示细菌感染时 MMP-9 的产生更为显著, 因而血脑屏障受到破坏更加明显, 脑损伤也更加严重。

化脑组血清 PCT 异常升高率为 100%, MMP-9 异常升高率为 80%, 两者比较有统计学意义, 病脑组 MMP-9 异常升高率高于 PCT; 而两组间比较, 血清 PCT 异常升高率化脑组高于病脑组, 血清 MMP-9 异常升高率化脑组、病脑组比较差异无统计学意义。本结果提示在细菌性中枢感染时 PCT 较 MMP-9 具有更高的敏感性。

血 WBC、CRP, 脑脊液 WBC、清蛋白、葡萄糖、氯化物是诊断化脑或病脑的重要指标。直线相关分析显示, 化脑患儿血清 PCT、MMP-9 浓度与血 WBC、CRP 呈正相关, 与脑脊液 WBC、清蛋白呈正相关, 与脑脊液葡萄糖浓度呈负相关, 与脑脊液氯化物无相关性, PCT 和 MMP-9 血清水平呈正相关; 病脑组血清 PCT 水平与血 WBC、CRP, 脑脊液 WBC、清蛋白、葡萄糖及氯化物水平均无相关性, 血清 MMP-9 与脑脊液清蛋白呈正相关, 与血 WBC、CRP, 脑脊液 WBC、葡萄糖及氯化物水平均无相关性, 血清 PCT 含量基本正常, 与 MMP-9 无相关性。以上结果表明, 血清 PCT、MMP-9 水平可作为化脑的炎症标志物, PCT 值越高, MMP-9 值也越高, 而病脑患儿仅 MMP-9 异常升高, 与 PCT 无相关性, 故而二者联合检测, 对化脑、病脑的诊断及鉴别诊断具有一定的指导价值。

综上所述, 化脓性脑膜炎患儿血清 PCT、MMP-9 水平升高, 且二者呈正相关, 但 PCT 较 MMP-9 有更高的异常升高率; 病毒性脑炎患儿 MMP-9 浓度升高, 但 PCT 无变化。联合检测 PCT、MMP-9 对化脓性脑膜炎抑或病毒性脑炎的诊断和鉴别具有重要的临床意义。下一步研究将观察血清 PCT、MMP-9 水平的动态变化, 以了解其在监测病情严重程度的价值。

#### 参 考 文 献:

[1] HENRY B M, ROY J, RAMAKRISHNAN P K, et al. Procalcitonin

- as a serum biomarker for differentiation of bacterial meningitis from viral meningitis in children[J]. *Clinical Pediatrics*, 2016, 55(8): 749-764.
- [2] 林应荣, 江金彪, 罗玲玲, 等. 降钙素原在儿童不同病原体感染脑膜炎鉴别中的临床应用研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(2): 492-494.
- [3] MOKLINE A, GARSALLAH L, RAHMANI I, et al. Procalcitonin: a diagnostic and prognostic biomarker of sepsis in burned patients[J]. *Ann Burns Fire Disasters*, 2015, 30, 28(2): 116-120.
- [4] CHIU P S, LAI S C. Matrix metalloproteinase-9 leads to blood-brain barrier leakage in mice with eosinophilic meningoencephalitis caused by *angiostrongylus cantonensis*[J]. *Acta Trop*, 2014, 140: 141-150.
- [5] PALUS M, ZAMPACHOVÁ E, ELSTEROVÁ J, et al. metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in patients with tick-borne encephalitis[J]. *J Infect*, 2014, 68(2): 165-169.
- [6] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学 [M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 854-990.
- [7] 焦淑芹. 化脓性脑膜炎、病毒性脑炎血清及脑脊液中 IL-1 $\beta$  和 MMP-9 水平的差异及其临床意义 [J]. *海南医学院学报*, 2016, 22(2): 179-181.
- [8] MILCENT K, FAESCH S, GRAS-LE GUEN C, et al. Use of procalcitonin assays to predict serious bacterial infection in young febrile infants[J]. *JAMA Pediatr*, 2016, 170(1): 62-69.
- [9] LUBELL Y, BLACKSELL S D, DUNACHIE S, et al. Performance of C-reactive protein and procalcitonin to distinguish viral from bacterial and malarial causes of fever in Southeast Asia[J]. *BMC Infect Dis*, 2015, 15(1): 511.
- [10] EGASHIRA Y, ZHAO H, HUA Y, et al. White matter injury after subarachnoid hemorrhage: role of blood-brain barrier disruption and matrix metallo proteinase-9[J]. *Stroke*, 2015, 46(10): 2909-2915.
- [11] WANG G Y, WANG N, LIAO H N. Effects of muscone on the expression of p-gp, mmp-9 on blood-brain barrier model in vitro[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2015, 35(8): 1105-1115.
- [12] 周亚玲. NSE 和 MMP-9 检测在脑膜炎中的诊断价值 [J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(24): 3619-3621.

(张蕾 编辑)