

急性化脓性脑膜炎儿童脑脊液肝素结合蛋白水平变化及其与不良预后的关系

雷娟娟¹ 冯慧玲¹ 齐延平²

[摘要] 目的:探讨急性化脓性脑膜炎(PM)患儿脑脊液肝素结合蛋白(HBP)水平,及其与患儿预后的关系。方法:选择2015-01—2016-10我科治疗的急性PM患儿33例和病毒性脑膜炎(VM)患儿45例分别纳入PM组和VM组,选择同期在我院治疗的非感染性疾病患儿30例纳入对照组。检测统计所有患儿脑脊液HBP、降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)和白细胞计数(WBC)水平。结果:PM组脑脊液HBP显著高于VM组和对照组(均 $P<0.05$),脑脊液HBP诊断PM的ROC曲线下面积(AUC)为0.986,显著大于PCT、CRP和WBC(均 $P<0.05$),脑脊液HBP诊断PM的cut-off值为 ≥ 27 ng/ml,对应敏感性和特异性分别为90.9%和97.3%。Logistic多因素回归分析结果显示脑脊液HBP是PM患儿预后不良的危险因素($P<0.05$)。结论:脑脊液HBP可用于患儿急性PM诊断及预后情况评估。

[关键词] 急性化脓性脑膜炎;肝素结合蛋白;脑脊液;预后

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2017.04.010

[中图分类号] R512.3 [文献标志码] A

The changes of heparin-binding protein of cerebrospinal fluid in children with acute purulent meningitis of its correlation with poor prognosis

LEI Juanjuan¹ FENG Huiling¹ QI Yanping²

(¹Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an 716000, China; ²Medical Group of Affiliated Hospital of Yan'an University)

Corresponding author: QI Yanping, E-mail: 512986138@qq.com

Abstract Objective: To investigate the changes of Cerebrospinal Fluid (CSF) Heparin-binding Protein (HBP) and its relationship with poor prognosis in children with acute purulent meningitis (PM). **Method:** From January 2015 to October 2016 in our department, thirty-three children with acute purulent meningitis (PM) and forty-five children with viral meningitis (VM) were selected as PM group and VM group, respectively. Thirty healthy volunteers without intracranial infection were included in the control group at the same time. The concentrations of HBP, procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP) and white blood count (WBC) were measured and analyzed in all children. **Result:** The CSF HBP in the PM group was significantly higher than that in the VM group and the control group ($P<0.05$). The AUC of cerebrospinal fluid HBP in the diagnosis of PM was 0.986, which was significantly larger than that of PCT, CRP and WBC ($P<0.05$). The cut-off value of PM in the diagnosis of cerebrospinal fluid HBP was ≥ 27 ng/ml, and the sensitivity and the specificity was 90.9% and 97.3%, respectively. Logistic multivariate regression analysis showed that HBP in CSF was a risk factor for poor prognosis in children with PM ($P<0.05$). **Conclusion:** The HBP in CSF can be used to evaluate the diagnosis and prognosis of children with acute PM.

Key words purulent meningitis; heparin-binding protein; cerebrospinal fluid; prognosis

急性化脓性脑膜炎(purulent meningitis, PM)是一种常见的危害儿童生命健康的神经系统感染性疾病,如若不及时诊治,具有较高的病死率和后遗症发生率^[1-2]。脑脊液检查是中枢神经系统疾病常用的检查手段,寻找合适的生物学指标快速鉴别各种中枢神经系统感染性疾病,评价患者病情和

预后情况具有重要意义。肝素结合蛋白(heparin-binding protein, HBP)是近年来新发现的一种感染早期指标,有研究发现急性PM患者脑脊液HBP水平显著升高,可用于多种神经系统疾病的相互鉴别^[3-4]。但关于HBP水平与患者病情严重程度和预后情况相关性的研究目前鲜有报道。本研究比较PM与病毒性脑膜炎(viral meningitis, VM)患儿脑脊液HBP水平,并分析不同HBP水平与PM患儿不良预后的关系,为临床提供参考。

¹延安大学附属医院儿科(陕西延安,716000)

²延安大学附属医院医疗集团

通信作者:齐延平, E-mail: 512986138@qq.com

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2015-01—2016-10 我科治疗的急性 PM 和 VM 患儿纳入研究,其中 PM 组 33 例,男 14 例,女 19 例,平均年龄 4.3 岁(2 个月~14 岁);VM 组 45 例,男 16 例,女 29 例,平均年龄 4.6 岁(2 个月~14 岁)。纳入标准:①年龄 ≥ 1 个月;②PM 或 VM 均为首次发病,发病到脑脊液采集 ≤ 48 h;③PM 或 VM 诊断标准参照第 7 版《诸福棠实用儿科学》^[5]。排除标准:①明确诊断为其他类型中枢神经系统感染性疾病;②合并其他中枢神经系统疾病;③入院前抗感染治疗。另选择本院收治的 30 例需腰椎穿刺蛛网膜下腔麻醉的患儿作为对照组,纳入标准:①性别、年龄与 PM 组、VM 组匹配;②排除颅内肿瘤、免疫性疾病及感染性疾病。本研究通过本院伦理委员会审核批准,所有入组患儿均经过家属充分知情同意。

1.2 预后分级标准

一旦考虑脑膜炎,不能排除细菌性感染时便及时给予抗生素规范抗感染治疗。预后情况在出院时按照格拉斯哥预后评分(glasgow outcome scale, GOS)标准^[6]进行分级,本研究将 GOS 5 分计为预后良好,GOS 1~4 分均计为预后不良。

1.3 观察指标

采集患儿脑脊液标本 2 ml,采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay,

ELISA)法检测脑脊液 HBP 水平,兔抗人 HBP 抗体由 LifeSpan Biosciences 公司提供,同时检测脑脊液中 C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)和白细胞计数(WBC)等生化指标,上述检测工作均由我院检验科完成。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件分析处理,计量资料结果以 M(P25, P75)表示,3 组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,2 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料结果以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Spearman 法分析脑脊液 HBP 水平与年龄的相关性。绘制 ROC 曲线以评价各指标的诊断价值。不同脑脊液指标 ROC 曲线下面积(AUC)比较采用单因素 Z 检验。采用 Logistic 多因素回归分析法评估 PM 患儿预后不佳的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

PM 组中有 7 例确定了病原,包括肺炎球菌 3 例、流感嗜血杆菌 2 例、肠球菌和奈瑟氏菌各 1 例;VM 组中有 10 例确定了病原,包括单纯疱疹病毒 4 例、腮腺炎病毒 4 例、水痘带状疱疹病毒和肠道病毒各 1 例。3 组患儿性别、年龄比较差异均无统计学意义,PM 组与 VM 组患儿从发病到完成脑脊液穿刺病程长短比较差异无统计学意义,见表 1。

表 1 临床资料比较

例(%),M(P25,P75)

组别	男性	年龄/月	病程/h
PM 组($n=33$)	14(42.4)	96.0(39.0,129.0)	22.0(16.0,36.0)
VM 组($n=45$)	16(35.6)	85.0(49.0,118.5)	28.0(14.5,41.0)
对照组($n=30$)	14(46.7)	76.0(48.5,106.0)	—
$\chi^2/H/Z$	0.976	1.406	0.820
P	0.614	0.495	0.412

2.2 脑脊液 HBP 水平与性别、年龄的关系

对照组男性患儿与女性患儿脑脊液 HBP 水平比较差异无统计学意义。采用 Spearman 法分析脑脊液 HBP 水平与年龄的相关性,结果显示二者无明确相关性。

2.3 不同脑脊液相关检测指标比较

Kruskal-Wallis H 检验结果显示,3 组儿童脑脊液中 HBP、PCT、CRP 和 WBC 4 项指标差异均有统计学意义($P < 0.01$)。进一步两两比较结果显示,PM 组患儿脑脊液 HBP、PCT、CRP 水平均显著高于 VM 组和对照组($P < 0.05$),PM 组和 VM 组患儿脑脊液 WBC 比较差异无统计学意义。见表 2。

2.4 各指标诊断 PM 的 ROC 曲线

以 VM 组和对照组为对照,绘制 4 项指标诊断

PM 的 ROC 曲线(图 1),脑脊液 HBP、PCT、CRP 和 WBC 的 AUC 分别是 0.986、0.800、0.783 和 0.749。采用 Z 检验比较 HBP 与其他 3 种指标 AUC 大小,结果显示差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 3。按照约登指数最大原则,取 4 种指标各自 cut-off 值分别为 27 ng/ml、120.5 ng/L、5.5 mg/L 和 $70.5 \times 10^6/L$,对应敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值见表 4。

2.5 不同指标对 PM 预后的影响

将 33 例 PM 患儿出院时按照 GOS 评分分为预后良好组 23 例和预后不良组 10 例,2 组患儿一般临床特征及各项脑脊液检查指标详见表 5,2 组意识障碍、反复抽搐 ≥ 3 次、脑脊液 HBP、PCT 和 CRP 等 5 项参数比较差异有统计学意义(均 $P <$

表 2 不同脑脊液相关检测指标比较

M(P25,P75)

组别	HBP/(ng · ml ⁻¹)	PCT/(ng · L ⁻¹)	CRP/(mg · L ⁻¹)	WBC/(×10 ⁶ · L ⁻¹)
PM 组 (n=33)	153.0(47.0,382.0) ^{1) 2)}	138.0(95.5,319.0) ^{1) 2)}	8.0(5.0,9.0) ^{1) 2)}	529.0(174.0,1575.0) ²⁾
VM 组 (n=45)	4.0(3.0,13.5)	106.0(70.5,120.0) ²⁾	4.0(3.0,5.0)	400.0(165.5,689.5) ²⁾
对照组 (n=30)	5.0(1.0,7.0)	52.5(39.5,101.5)	4.0(3.0,5.0)	9(4.8,15.3)
H	66.713	33.865	22.636	62.923
P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

与 VM 组比较,¹⁾P<0.05,;与对照组比较,²⁾P<0.05。

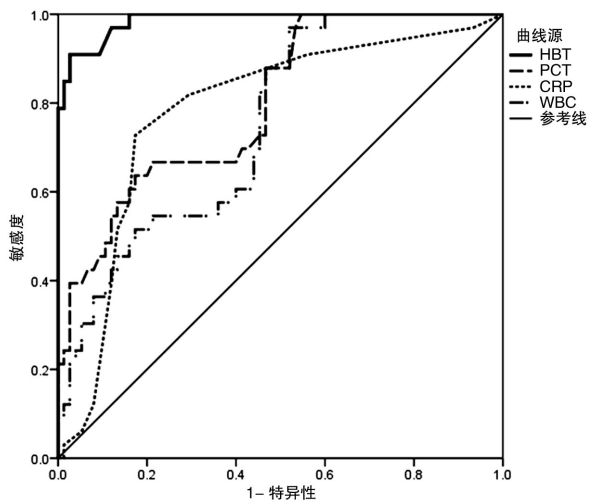


图 1 不同指标诊断化脓性脑膜炎的 ROC 曲线

0.05),其余包括年龄、性别、发热、脑膜刺激症、头颅 MR/CT 异常、并发症、细菌培养阳性、使用丙种球蛋白及脑脊液 WBC 等 8 项指标比较差异无统计学意义。进一步采用 Logistic 回归多因素分析,结果显示仅脑脊液 HBP(P<0.05)是 PM 患儿预后不良的危险因素。

表 3 不同指标诊断 PM 的 AUC 比较

指标	AUC	95%CI	Z	P
HBP	0.986	(0.971~1.000)	—	—
PCT	0.800	(0.712~0.887)	4.465	<0.01
CRP	0.783	(0.686~0.880)	4.194	<0.01
WBC	0.749	(0.655~0.843)	5.162	<0.01

表 4 不同指标诊断化脓性脑膜炎的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值

M(P25,P75)

指标	cut-off	敏感性/%	特异性/%	阳性预测值(95CI)	阴性预测值(95CI)
HBP	≥27 ng/ml	90.9	97.3	93.7(79.1,99.2)	96.0(88.9,99.2)
PCT	≥120.5 ng/L	63.6	82.7	61.8(43.6,77.9)	83.7(73.4,91.3)
CRP	≥5.5 mg/L	72.7	82.7	64.9(47.5,79.9)	87.3(77.3,94.0)
WBC	≥70.5×10 ⁶ /L	97.0	48.0	45.1(33.3,57.4)	97.3(85.9,99.9)

表 5 不同脑脊液相关检测指标比较

例(%),M(P25,P75)

组别	年龄/月	男性	发热	意识障碍	脑膜刺激症	反复抽搐 ≥3 次	头颅 MR/CT 异常	并发症
预后良好组 (n=23)	107(63,129)	10(43.5)	19(82.6)	3(13.0)	11(47.8)	1(4.3)	14(60.9)	5(21.7)
预后不良组 (n=10)	57.5(9.0,105.5)	3(30.0)	10(100.0)	5(50.0)	5(50.0)	5(50.0)	7(70.0)	5(50.0)
χ ² /Z	1.803	0.530	—	5.183	0.013	—	0.251	2.636
P	0.071	0.466	0.289 [△]	0.023	0.909	0.005 [△]	0.616	0.104

组别	细菌培养 阳性	使用丙种 球蛋白	HBP / (ng · ml ⁻¹)	PCT / (ng · L ⁻¹)	CRP / (mg · L ⁻¹)	WBC / (×10 ⁶ · L ⁻¹)
预后良好组 (n=23)	4 (17.4)	15 (65.2)	74.0 (34.0,268.0)	118.0 (94.0,178.0)	6.0 (5.0,9.0)	208.0 (146.0,1452.0)
预后不良组 (n=10)	3 (30.0)	8 (80.0)	410.5 (259.5,611.0)	369.5 (242.3,455.8)	9.0 (7.3,11.5)	734.0 (422.8,2600.3)
χ ² /Z	—	0.721	3.428	3.449	1.972	1.959
P	0.646 [△]	0.396	0.001	0.001	0.049	0.050

注:△Fisher 确切概率法。

3 讨论

现阶段,急性 PM 仍是儿童神经系统的急危重

症之一,如若诊治不及时,可能直接影响患儿预后,甚至导致患儿死亡^[1]。目前 PM 诊断主要依靠患

儿临床症状结合病原学检查,及血液、脑脊液的生化检查,但由于各种类型脑膜炎临床症状相似,而病原学检查所需时间较长,阳性率较低,血液和脑脊液生化检查是 PM 诊断及鉴别诊断的重要手段,其中脑脊液更接近致病菌的生存环境,一般认为脑脊液各种生化指标在 PM 诊断、病情和预后评估中具有更重要临床意义^[7-9]。传统诊断 PM 的脑脊液生化指标除本研究重点观察的 PCT、CRP、WBC 等以外,还包括蛋白质、葡萄糖及氯化物等^[7]。与既往研究相似,这些指标在区分脑膜炎与非脑膜炎时较为有效,但在不同脑膜炎的鉴别诊断中相对检验效能不足,如本研究 PM 组和 VM 组脑脊液 WBC 差异无统计学意义。

HBP 是一种中性粒细胞来源的颗粒蛋白,1984 年首次由 Shafer 等分离、鉴定,因具有良好的肝素结合能力而得名^[3-4,10]。一般情况下,HBP 储存在中性粒细胞中,当受到刺激原刺激后大量释放。目前发现诱导 HBP 释放的信号通路包括 p38-MAPK 和 PI3K 2 条^[11]。近年来研究发现 HBP 强的肝素结合能力在于其自身带有较强的正电荷,也正因为如此,有研究发现 HBP 还具有较强的杀菌活性和趋化能力,可有效的激活巨噬细胞和单核细胞,多层次参与感染性疾病的病理变化^[12]。

近年来,HBP 作为一种新发现的感染早期诊断指标,不断有研究发现 HBP 在多种感染性疾病的诊断、病情严重程度和预后情况评估中具有重要意义^[4,10-11]。2011 年 Linder 等^[3]发现 PM 患者脑脊液 HBP 水平显著高于健康对照组和其他脑膜炎组患者,当以 ≥ 20 ng/ml 为诊断标准时,HBP 诊断 PM 的敏感性为 100.0%,特异性 99.2%,显著优于 WBC 和单核细胞计数。本研究结果与之基本一致,比较 PM、VM 和对照组患儿脑脊液 HBP、PCT、CRP 和 WBC 4 项指标水平,结果显示 PM 组患儿脑脊液 HBP 显著高于 VM 组和对照组,绘制 4 项指标诊断 PM 的 ROC 曲线,HBP 的 AUC 面积显著大于其他 3 种指标,4 项指标在各自 cut-off 下诊断敏感性、特异性、阳性预测值及阴性预测值也均提示 HBP 高于其他 3 项指标。这些结果均表明脑脊液 HBP 相对于其他指标诊断 PM 的价值更高。

本研究还分析了 PM 患儿预后不良的危险因素,单因素分析结果显示预后良好组和预后不良组在意识障碍、反复抽搐、脑脊液 HBP、PCT 和 CRP 等 5 项指标上差异均有统计学意义,进一步 Logistic 多因素回归分析结果显示仅脑脊液 HBP 是预后不良的危险因素。目前关于 HBP 与 PM 患者预后相关性的研究尚鲜有报道,但既往有研究结果表明反复抽搐、意识障碍均可能是 PM 患者预后不佳的危险因素^[13]。笔者认为该结果一方面体现脑脊

液可用于患儿预后情况的评估,另一方面,由于本研究纳入样本量小,关于 PM 患儿预后不良危险因素需要进一步大样本研究验证。

本研究除 HBP 以外,还重点观察了脑脊液 PCT、CRP 和 WBC 3 项参数,结果显示 PM 组脑脊液 PCT、CRP 均高于 VM 组和对照组,PM 组和 VM 组患儿脑脊液 WBC 差异无统计学意义,PM 预后良好组和预后不良组患儿脑脊液 PCT 和 CRP 差异有统计学意义,但 Logistic 多因素回归分析结果显示二者均不是预后不良的危险因素。脑脊液 WBC 是最经典的中枢神经系统感染的检查指标之一,对诊断脑膜炎具有重要的提示意义,但研究显示其诊断 PM 的准确性低下,与患者预后也无明显相关性^[14],与本研究结果一致。PCT 也是近年来广受关注的指标,目前在临床中广泛应用,但研究显示 PCT 多在患者发生全身性感染时才被大量释放,局部感染时只会轻微升高^[15],提示可能与患者病情严重程度相关。CRP 是一种早期应急反应蛋白,因此,不仅在感染性疾病中升高,在非细菌性感染、多种心脑血管疾病、心搏骤停等情况下也会明显升高,诊断脑膜炎和各类脑膜炎鉴别的效能较差^[6]。

综上所述,脑脊液 HBP 可用于急性 PM 诊断及预后情况评估。但由于本研究样本量相对较少,纳入脑膜炎仅 PM 和 VM 2 类,需要进一步研究充实完善。

参考文献

- [1] 王秀锋,孙瑞雪,付琳,等.化脓性脑膜炎患儿感染后遗症预后危险因素研究[J].中华医院感染学杂志,2016,26(20):4743-4745.
- [2] van de Beek D,Brouwer M C,Thwaites G E,et al. Advances in treatment of bacterial meningitis [J]. Lancet,2012,380(9854):1693-1702.
- [3] Linder A,Åkesson P,Brink M,et al. Heparin-binding protein:a diagnostic marker of acute bacterial meningitis [J]. Crit Care Med,2011,39(4):812-817.
- [4] Linder A,Åkesson P,Inghammar M,et al. Elevated plasma levels of heparin-binding protein in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock [J]. Crit Care,2012,16(3):R90-R90.
- [5] 樊寻梅,周永涛.化脓性脑膜炎[M]//胡亚美,江载芳.诸福棠实用儿科学(上册).7版,北京:人民卫生出版社,2002:912-926.
- [6] Peltola H,Pelkonen T,Roine I,et al. Predicting outcome of childhood bacterial meningitis with a single measurement of c-reactive protein [J]. Pediatr Infect Dis J,2016,35(6):617-621.
- [7] 李振光,刘刚.化脓性脑膜炎患儿血液及脑脊液中 CD₆₄、PCT 水平变化 [J]. 山东医药,2014,54(7):76-77.

- comes of endoscopic gallbladder stenting in high-risk surgical patients with calculous cholecystitis (with videos)[J]. *Gastrointest Endosc*, 2016, 83(5):905—913.
- [2] 张宗明,魏文平,刘卓,等.老年急性结石性胆囊炎腹腔镜手术时机的探讨[J].*中华普外科手术学杂志(电子版)*,2016,24(5):406—409.
- [3] 谭海东,徐力,孙永亮,等.80岁以上高龄胆囊结石胆囊炎患者诊治分析[J].*中华普通外科杂志*,2015,30(3):204—206.
- [4] 宁海文,徐建国,司丕成.硫酸镁对急性结石性胆囊炎患者C-反应蛋白、血清胆红素、白细胞、中性粒细胞及胃肠功能的影响[J].*中国生化药物杂志*,2015,22(5):88—90.
- [5] 陈伟,姚南.中青年急性非结石性胆囊炎48例保守治疗效果分析[J].*中华实用诊断与治疗杂志*,2014,28(2):171—172.
- [6] Ansaloni L, Pisano M, Coccolini F, et al. 2016 WSES guidelines on acute calculous cholecystitis[J]. *World J Emerg Surg*, 2016, 11(1):90—92.
- [7] Pisano M, Ceresoli M, Allegri A. Single center retrospective analysis of early vs. delayed treatment in acute calculous cholecystitis; application of a clinical pathway and an economic analysis[J]. *Ulus Trauma Acil Cerrahi Derg*, 2015, 32(5):67—69.
- [8] Orr K B. Acute calculous cholecystitis[J]. *ANZ J Surg*, 2016, 86(9):733—734.
- [9] 卜宏强,严国度,法镇中.老年急性结石性胆囊炎手术治疗的临床分析[J].*中国现代药物应用*,2013,32(21):20—21.
- [10] Choi J Y, Kim J E, Choi I Y, et al. Churg-Strauss syndrome that presented with mediastinal lymphadenopathy and calculous cholecystitis[J]. *The Korean J Intern Med*, 2016, 31(1):179—183.
- [11] Aparici C M, Win A Z. Acute calculous cholecystitis missed on computed tomography and ultrasound but diagnosed with fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography[J]. *J Clin Imaging Sci*, 2016, 6(1):31—33.
- [12] 陈亚军.老年急性结石性胆囊炎手术治疗疗效观察[J].*中国中西医结合外科杂志*,2015,24(3):308—309.
- [13] 刘智慧.早期应用硫酸镁对急性结石性胆囊炎患者的干预效果[J].*中外医疗*,2016,25(3):152—153.
- [14] 李伟雄.硫酸镁治疗急性结石性胆囊炎63例临床观察[J].*中国民族民间医药*,2016,32(1):97—99.
- [15] 陈平平.老年急性结石性胆囊炎手术治疗临床分析[J].*中国现代医生*,2012,50(34):132—133.

(收稿日期:2017-01-17)

(上接第280页)

- [8] Brouwer M C, Thwaites G E, Tunkel A R, et al. Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis [J]. *Lancet*, 2012, 380(9854):1684—1692.
- [9] Bhimraj A. Acute community-acquired bacterial meningitis in adults; an evidence-based review[J]. *Cleve Clin J Med*, 2012, 79(6):393—400.
- [10] Chew M S, Linder A, Santen S, et al. Increased plasma levels of heparin-binding protein in patients with shock; a prospective, cohort study [J]. *Inflamm Res*, 2012, 61(4):375—379.
- [10] Kaukonen K M, Linko R, Herwald H, et al. Heparin-binding protein (HBP) in critically ill patients with influenza A (H1N1) infection[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2013, 19(12):1122—1128.
- [11] Linder A, Arnold R, Boyd J H, et al. Heparin-binding protein measurement improves the prediction of severe infection with organ dysfunction in the emergency department[J]. *Crit Care Med*, 2015, 43(11):2378—2386.
- [12] Lin M C, Chi H, Chiu N C, et al. Factors for poor prognosis of neonatal bacterial meningitis in a medical center in Northern Taiwan [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2012, 45(6):442—447.
- [13] Khalili H, Yadollahikhales G, Isaee M. Diagnostic accuracy of peripheral white blood cell count, fever and acute leukocytosis for bacterial meningitis in patients with severe traumatic brain injury [J]. *Bull Emerg Trauma*, 2015, 3(2):53—58.
- [14] Morales Casado M I, Moreno Alonso F, Juárez Belaunde A L, et al. Ability of procalcitonin to predict bacterial meningitis in the emergency department [J]. *Neurologia*, 2014, 31(1):9—17.

(收稿日期:2017-02-20)