

白细胞、PCT、白介素6、s100与重症病毒性脑炎的相关性研究

石莱力¹, 何万军², 胡爱民¹

¹吉首大学医学院, 湖南 吉首

²吉首大学第一附属医院儿科, 湖南 吉首

收稿日期: 2024年8月10日; 录用日期: 2024年9月2日; 发布日期: 2024年9月11日

摘要

病毒性脑炎作为影响世界公共卫生的主要疾病之一, 是一种严重的中枢神经系统感染。白细胞计数的升高通常与感染和炎症相关, PCT是一种在感染时血浆中浓度升高的蛋白质, IL-6在急性炎症中起着重要作用, S100蛋白则往往代表了神经损伤和炎症。在病毒性脑炎中, 上述指标均可能发生变化。现本文对上述指标与重症病毒性脑炎的相关性做简要综述, 以期对重症病毒性脑炎早期识别提供更多依据。

关键词

重症病毒性脑炎, 白细胞, PCT, 白介素6, s100

Correlation Research on White Blood Cells, PCT, Interleukin-6, s100 and Severe Viral Encephalitis

Moli Shi¹, Wanjun He², Aimin Hu¹

¹School of Medicine, Jishou University, Jishou Hunan

²Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Jishou University, Jishou Hunan

Received: Aug. 10th, 2024; accepted: Sep. 2nd, 2024; published: Sep. 11th, 2024

Abstract

Viral encephalitis, as one of the major diseases affecting global public health, is a serious central nervous system infection. The increase in white blood cell count is usually associated with infection and inflammation. PCT is a protein that increases in concentration in the plasma during infection,

文章引用: 石莱力, 何万军, 胡爱民. 白细胞、PCT、白介素6、s100与重症病毒性脑炎的相关性研究[J]. 临床医学进展, 2024, 14(9): 468-472. DOI: 10.12677/acm.2024.1492484

IL-6 plays an important role in acute inflammation, and S100 protein often represents nerve damage and inflammation. In viral encephalitis, the above indicators may undergo changes. This article provides a brief review of the correlation between the above indicators and severe viral encephalitis, in order to provide more evidence for early identification of severe viral encephalitis.

Keywords

Severe Viral Encephalitis, White Blood Cells, PCT, Interleukin-6, s100

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 炎症标志物的水平变化

1) 白细胞计数(WBC): 白细胞计数在重症病毒性脑炎的诊断和评估中具有一定的价值。病毒性脑炎患儿外周血白细胞计数与病情严重程度呈正相关, 重症组外周血白细胞计数高于轻症组[1]。

2) 白细胞介素-6 (IL-6): 在重症病毒性脑炎患儿脑脊液中, IL-6 的水平显著高于轻症组和对照组, 且与疾病的严重程度相关[2]。

3) 降钙素原(PCT): 在重症病毒性脑炎患儿, 脑脊液中的 PCT 水平也显著高于轻症组和对照组[3]。

4) S-100B 蛋白(s100): 作为神经元损伤的标志物, 在重症病毒性脑炎患儿脑脊液中的水平同样显著升高[4]。

2. 炎症标志物在病毒性脑炎中的价值

高浓度的 MMPs、较高的 TIMP 水平以及 PCT 及 TNF- α 的变化趋势都可以用于判断患者的中枢神经系统感染情况, 从而制定个性化治疗策略, 并指导患者的治疗选择, 以期达到最佳的治疗结局[5]。

脑脊液和血清中 TNF- α , IL-6, BlyS, APRIL 水平的联合检测有助于临床病毒性脑炎的诊断和预后评价[6]。

3. 治疗干预措施中的反应

硫酸镁注射液能有效降低重症病毒性脑炎患儿脑脊液中 IL-6、NSE 及 S100B 蛋白水平, 从而改善临床治疗效果[7]。

免疫球蛋白通过增强机体的免疫力, 缓解临床症状, 抑制炎症反应, 促进受损神经修复和功能恢复, 为病毒性脑炎的治疗提供帮助[8]。

4. 白细胞、PCT、白介素 6 和 s100 在病毒性脑炎中的作用机制

1) 白细胞: 白细胞是身体对抗感染的主要免疫细胞。在病毒性脑炎中, 由于病毒感染导致的炎症反应, 白细胞数量可能会增加, 以应对感染和炎症[9]。

2) 降钙素原: PCT 是一种由细菌或病毒感染引起的血浆蛋白, 其水平的升高通常指示着感染的存在。杨洋[10]等收集了 70 例病毒性脑膜炎患者作为研究组, 研究组患者的血清、脑脊液 PCT 分别为(5.61 ± 0.96) ng/ml、(0.67 ± 0.12) ng/ml [10], 均高于对照组($P < 0.001$), 这表明在病毒性脑炎中, 尽管 PCT 主要由细菌引起, 但其水平也可能因病毒感染而升高。另一项研究也表明, 病毒性脑炎患儿血清和脑脊液中 PCT 水平与病情严重程度有关, 且重度患儿的 PCT 水平高于轻度患儿[5]。

3) 白介素 6: IL-6 是一种炎症介质, 参与调节免疫反应和炎症过程。在病毒性脑炎中, IL-6 的水平升高可能反映了大脑及其周围组织的炎症状态。IL-6 不仅参与神经元损伤的病理过程, 还可能通过影响血管通透性和促进神经胶质细胞活化来加剧脑部损伤[11]。

4) S100 蛋白: S100 蛋白是一类钙结合蛋白, 主要存在于中枢神经系统中, 在神经元和胶质细胞的损伤及死亡中起着重要作用[12]。在病毒性脑炎中, S100 蛋白的水平升高可能与神经元和胶质细胞的损伤有关, 这种损伤可能导致神经功能障碍和认知下降[10]。

5. IL-6 和 s100 的监测

1) 静注免疫球蛋白治疗: 根据证据[13], 静注免疫球蛋白能显著提高重症病毒性脑炎患儿的临床疗效, 降低血清中炎症细胞因子如 IL-6 的水平, 并缩短住院时间。这表明通过使用免疫球蛋白, 可以有效降低炎症反应, 从而可能改善患者的临床症状和预后。

2) 监测和管理炎症标志物: 证据[14]显示, IL-6 在病毒性脑炎患儿中的水平较高, 参与了病理过程。因此, 通过监测 IL-6 等炎症标志物的水平, 并采取相应的治疗措施(如使用抗炎药物), 可以帮助控制炎症, 减轻病情。

3) 改善神经功能: 根据证据[15], 免疫球蛋白治疗不仅能提高临床治疗有效率, 还能加速改善患儿的临床症状, 同时有助于避免脑神经受损。这说明在治疗过程中, 应重视神经功能的评估和保护, 以改善患者的预后。

4) 综合治疗方法: 结合证据[16], 颅脑损伤患者血清 IL-6 和 S-100B 水平的变化与病情和预后密切相关, 病情减轻, 血清 IL-6 和 S-100B 水平会降低; 预后好的患者, IL-6 和 S-100B 水平低。在治疗重症病毒性脑炎时, 除了针对炎症的治疗外, 还应考虑整体的治疗方案, 包括对症支持治疗, 肠内营养或肠外营养等营养支持治疗, 以全面改善患者的临床症状和预后。

6. 炎症标志物水平与疾病严重程度之间的关系

1) 外周血中的炎症标志物: 一项关于 EV71 脑炎患儿的研究发现, 患者外周血白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(Neu)以及血清肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平与疾病的严重性呈正相关关系[1], 我们也许能通过这些外周血指标对病毒性脑炎严重程度进行初步的判断。此外, 病毒性脑炎患者的中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)和淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)的高低与病毒性脑炎患者的临床表现有直接联系, 高的 NLR 可能预示病情严重, 而高的 LMR 可能指示预后较好[17]。

2) 脑脊液中的炎症标志物: 一项研究发现, 肺表面活性物质相关蛋白 D (SP-D)在脑脊液中有重要作用, 当机体受到病毒感染时, 免疫系统会攻击并触发炎症反应, SP-D 的降低表明免疫细胞正在积极参与防御[18]。另一项研究表明, 标志物如降钙素原(PCT)、血管内皮生长因子(VEGF)、神经营养因子 S-100B、细胞特异性烯醇化酶(NSE)、以及基质金属蛋白酶(MMP)和降钙素基因相关肽(CGRP)等, 在病毒感染后均显示出更高的表达水平[19]。

3) 血清和脑脊液中的炎症因子: 病毒性脑膜炎会引起患者体内免疫系统的异常反应。在这种情况下, 患者的血清和脑脊液中的炎症因子水平会出现明显的上升, 这些因子包括白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 等, 它们不仅反映了炎症的强度, 也是诊断和监测疾病进展的重要指标[9]。此外, 在对病毒性脑炎患儿进行深入研究时, 一些学者发现了几个关键的生物标志物, 这些标志物在患儿的血清和脑脊液中呈现出动态的变化。一项研究表明, S100B 蛋白的水平会随着病情的加重而下降, 这可能是由于它在免疫反应中发挥了一定的作用; 神经元烯醇化酶(NSE)的活性增加则表明了神经元损伤加剧; 可溶性血管内皮细胞粘附分(sVCAM-1)水平的升高暗示着血管内壁的炎症状态, 往往会导致神经毒性和进一步

的脑损伤；神经肽 Y (NPY)的增加反映了大脑内神经细胞的营养需求，其数值的增加可能会增加大脑的代谢压力[20]。

4) 其他炎症标志物：在儿童病毒性脑炎的临床实践中，脑脊液和血清中的 NSE、CK-BB、LDH 等指标的动态变化被特别强调，它们对于疾病的实时监测和预后的准确评估起着至关重要的作用[21]。除此之外，髓鞘碱性蛋白(MBP)、S-100 蛋白在病毒性脑炎患儿中的变化与病情进展及预后具有密切的关系[21]。

7. 有效的治疗措施

1) 免疫球蛋白与注射用更昔洛韦的联合疗法：在临床中，静脉注射人免疫球蛋白与注射用更昔洛韦的联合疗法已经得到了广泛的临床验证。这种治疗方案显示出了明确的临床疗效，尤其是在治疗病毒性脑膜炎方面。患者通过接受这一组合药物的治疗后，能够明显地观察到 T 细胞亚群数量的增加以及炎症相关因子水平的下降；同时，这种治疗方法还展现了较高的安全性，减少了因不良反应带来的风险，使其成为病毒性脑膜炎治疗中一个值得推荐的选择[22]。随着更多的临床研究和实践，这种联合治疗策略有望为更多的患者带来希望和益处。

2) 大剂量静脉注射用免疫球蛋白(IVIG)：在治疗小儿重症病毒性脑炎(SVE)中，大剂量免疫球蛋白能够迅速缓解临床症状，缩短疾病持续时间，并且副作用较轻，对患儿整体健康状况没有影响[23]。

3) 人血免疫球蛋白结合阿昔洛韦：此方法对治疗病毒性脑炎有积极的疗效，且安全性好，能缩短康复时间并降低并发症风险和死亡率[24]。

4) 头部亚低温技术与静注人免疫球蛋白(pH4)的联合治疗策略：在治疗小儿重症病毒性脑炎(SVE)中，此方法提高了治疗效果，并在保护受损神经元细胞和促进神经功能恢复方面取得了显著疗效[25]。

8. 不同阶段炎症标志物的监测策略

1) 初发阶段：在疾病的初发阶段，由于炎症反应的迅速启动和加剧，炎症标志物如 γ -干扰素(IFN- γ)、白细胞介素-10 (IL-10)和 S-100B 蛋白的水平会显著升高[26]。这些标志物的增加反映了中枢神经系统感染的急性期特征，因此在初发阶段，对这些炎症标志物的监测可以帮助早期诊断和评估病情的严重程度。

2) 复发阶段：虽然炎症标志物的水平可能仍然较高，但它们的变化可能不如初发阶段那样显著。此外，随着病情的进展和治疗的进行，炎症标志物的水平可能会逐渐稳定或下降。因此，在复发阶段，炎症标志物的监测更多地用于评估治疗效果和监测病情的再次活动情况。

3) 具体监测策略：在初发阶段，重点监测 γ -干扰素、白细胞介素-10 和 S-100B 蛋白等炎症标志物的水平，以评估炎症的活跃程度和疾病的严重程度[26]。在复发阶段，除了继续监测上述炎症标志物外，还应关注其他可能反映疾病活动或治疗反应的生物标志物，如血清 D-二聚体[27]和 MMP-9、VCAM-1 [28]，以更全面地评估患者的病情和治疗效果。

根据患者的具体情况和临床表现，可能还需要结合脑电图(EEG)、脑脊液(CSF)检查、头颅 MRI 等影像学 and 神经电生理学检查结果，综合评估炎症标志物的临床意义[29]。

参考文献

- [1] 邱卫强, 郭丽. 肠道病毒 71 型脑炎患儿外周血中性粒细胞计数、白细胞计数及血清 CK-MB 水平与病情严重程度的关系[J]. 实验与检验医学, 2020, 38(1): 99-101.
- [2] 刘奇峰. 病毒性脑炎患儿脑脊液中 IL-6 和 TNF- α 水平测定及诊断价值[J]. 中国实用神经疾病杂志. 2015, 18(22): 101-102.
- [3] 王红霞, 王晓怀, 梁炯芳. 脑脊液降钙素原白细胞介素-6 及肿瘤坏死因子- α 水平检测对儿童病毒性脑炎的诊断价值[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(9): 2059-2062.

- [4] Peng, Q., Tao, S., Yu, N., Zhou, X., Peng, Y. and Fu, N. (2016) Elevated Levels of Cerebrospinal Fluid S100B Are Associated with Brain Injury and Unfavorable Outcomes in Children with Central Nervous System Infections. *International Journal of Neuroscience*, 127, 1-9. <https://doi.org/10.3109/00207454.2015.1135334>
- [5] 吴彪, 艾戎, 杨志晓, 等. 病毒性脑炎患儿血清和脑脊液中 MMPs 与 TIMP 和 PCT 及 TNF- α 指标检测价值研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(9): 2118-2121.
- [6] 刘焕, 刘君, 张真. TNF- α , IL-6, BlyS, APRIL 水平在病毒性脑炎诊断及预后评估中的应用价值[J]. 卒中与神经疾病, 2021, 28(3): 321-325.
- [7] 姜一心, 王莉, 索军芳. 硫酸镁注射液对重症病毒性脑炎患儿脑脊液 IL-6、NSE、S100B 蛋白水平的影响及疗效[J]. 中国医学工程, 2020, 28(7): 67-69.
- [8] 彭官清, 茹彩旺. 大剂量静注人免疫球蛋白联合纳洛酮治疗小儿重症病毒性脑炎疗效及对患儿神经功能、免疫功能的影响[J]. 中国基层医药, 2019, 26(19): 2381-2385.
- [9] 黄志庚. 病毒性脑膜炎患者脑脊液及血清中炎症因子水平的变化规律研究[J]. 实用预防医学, 2014, 21(5): 630-631.
- [10] 杨洋, 拱忠影, 姚阳, 等. 病毒性脑膜炎患者 PCT 与 VEGF 和 S100 β 蛋白及 MMP 水平及 MMP-2 基因多态性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(3): 363-367.
- [11] 楼跃民, 郑青松. 病毒性脑炎患儿脑脊液白细胞介素-6 及肿瘤坏死因子- α 的检测及临床意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(9): 1225-1226.
- [12] Li, Z., Du, B., Li, J., Zhang, J., Zheng, X., Jia, H., et al. (2017) Cerebrospinal Fluid Metabolomic Profiling in Tuberculous and Viral Meningitis: Screening Potential Markers for Differential Diagnosis. *Clinica Chimica Acta*, 466, 38-45. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.01.002>
- [13] 李洁冰. 探讨静注免疫球蛋白治疗重症病毒性脑炎的疗效[J]. 黑龙江医药, 2018, 31(4): 793-795.
- [14] 齐旭升, 李云, 邵玲, 王大斌. 病毒性脑炎患儿 IL-6、IL-8 及 TNF- α 水平的测定及其临床意义[J]. 华中医学杂志, 2002, 26(2): 71-72.
- [15] 肖炜. 免疫球蛋白改善重症病毒性脑炎患儿临床症状和神经功能的探讨[J]. 医学理论与实践, 2020, 33(4): 619-620.
- [16] 刘维田, 张国栋, 郑建辉, 等. 血清 IL-6 和 S-100B 水平变化对颅脑损伤患者病情及预后的评估[J]. 宁夏医科大学学报, 2016, 38(3): 295-297.
- [17] 厉俊, 彭瑶, 罗香姣, 等. 三种指标与病毒性脑炎患者病情严重程度及预后的相关性研究[J]. 中国医刊, 2022, 57(8): 874-876.
- [18] 张闯, 杨希, 焦蓉. 小儿病毒性脑炎脑脊液 SP-D 含量与病情严重程度相关性分析[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(1): 41-44.
- [19] 石春林, 刘前芳, 刘琳, 等. 脑脊液 PCT、VEGF、S-100B、NSE、MMP 及 CGRP 水平在病毒性脑膜炎患儿中的临床研究[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(13): 2525-2527, 2584.
- [20] 张永英. 病毒性脑炎患儿 S100B 蛋白、NSE、sVCAM-1 和神经肽 Y 水平变化的临床意义[J]. 中国医药导报, 2012, 9(32): 32-33.
- [21] 许晓琳, 李琛, 孙玉敏, 等. 病毒性脑炎患儿脑脊液和血清中 NSE、CK-BB、LDH 的变化及相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(2): 151-154.
- [22] 冉莉. 静脉注射人免疫球蛋白联合注射用更昔洛韦治疗病毒性脑膜炎的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(30): 15-16.
- [23] 董静静, 彭晓音, 高志杰, 等. 大剂量静脉注射用免疫球蛋白治疗小儿重症病毒性脑膜炎的临床疗效观察[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2015, 11(1): 48-51.
- [24] 周春丽. 人血免疫球蛋白治疗病毒性脑膜炎的临床疗效观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2016, 37(15): 1956-1957.
- [25] 刘莎莎, 周星. 头部亚低温联合静注人免疫球蛋白(pH4)治疗重症病毒性脑炎患儿的效果[J]. 临床医学研究与实践, 2023, 8(11): 65-68.
- [26] 代全德, 司金春, 徐忠海, 等. 中枢神经系统感染者急性期和慢性期 γ -干扰素、白细胞介素-10 和 S-100B 蛋白含量变化的分析[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2014(5): 679-682.
- [27] 覃秋丽. 血清 D-二聚体监测在急性病毒性脑炎患儿病情及疗效判断中的意义[J]. 当代医学, 2014, 20(34): 29-30.
- [28] 刘云, 秦秀燕, 孙俊启, 等. 脑脊液中 MMP-9、VCAM-1 检测在病毒性脑炎的价值[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2010, 36(8): 490-491.
- [29] 许慧. 脑电图、脑脊液和头颅 MRI 在儿童病毒性脑炎早期阶段检测分析[J]. 中国现代医生, 2017, 55(16): 13-15.