

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.33.016

## IL-6、IL-10、PLA2 在颅内感染中的水平变化及与预后的关系

杨 龙,张玉林,金福强<sup>△</sup>

(河北省沧州市中心医院西院区急诊科 061001)

**[摘要]** 目的 探讨 IL-6、IL-10、血清磷脂酶 A2(PLA2)在颅内感染中的水平变化及其与预后的关系。方法 选取 2011 年 2 月至 2013 年 12 月 100 例颅内感染患者为研究对象。100 例颅内感染患者中,30 例治愈(A 组),52 例好转(B 组),18 例病情加重或死亡为预后不良组(C 组)。检测受试者不同时间点血清 IL-6、IL-10、PLA2 水平。结果 颅内感染组感染后 1 d 血清 IL-6、IL-10、PLA2 水平明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。3 组 IL-6、IL-10 水平均在感染后 7 d 出现明显变化( $P<0.05$ ),感染后 7 d B、C 组 IL-6、IL-10 水平明显高于 A 组( $P<0.05$ ),且 C 组 IL-6、IL-10 水平高于 B 组( $P<0.05$ );A 组 IL-6、IL-10 水平在感染后 7 d 开始下降,B 组在感染后 14 d 开始明显下降,C 组则一直处于上升趋势。3 组 PLA2 水平均在感染后 3 d 出现明显变化( $P<0.05$ ),感染后 7 d 后变化幅度加大( $P<0.05$ ),感染后 7 d B、C 组明显高于 A 组( $P<0.05$ ),且 C 组高于 B 组( $P<0.05$ );A 组 PLA2 水平在感染后 7 d 开始下降,B 组、C 组 PLA2 水平在感染后 14 d 开始明显下降。结论 IL-6、IL-10、PLA2 等指标与颅内感染的发生及患者预后密切相关。

**[关键词]** 颅内感染;白细胞介素 6;白细胞介素 10;血清磷脂酶 A2;预后

**[中图分类号]** R446

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2015)33-4655-03

## The changes of serum IL-6, IL-10, PLA2 on intracranial infection and its relationship with prognosis

Yang Long, Zhang Yulin, Jin Fuqiang<sup>△</sup>

(Department of Emergency, West Campus of Cangzhou Central Hospital, Cangzhou, Hebei 061001, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the changes of serum IL-6, IL-10, PLA2 on intracranial infection and its prognosis. **Methods** Totally 100 patients with intracranial infection during February 2011 to December 2013 were selected as the research object. In 100 cases of intracranial infection patients, 30 cases were cured (group A) and 52 cases improved (group B), 18 cases of illness or death as poor prognosis group (group C). Serum IL-6, IL-10, PLA2 content of the subjects in different time point were detected. **Results** One day After infection, serum IL-6, IL-10, PLA2 levels in intracranial infection group were obviously higher than that of healthy control group ( $P<0.01$ ); 7 d after infection, IL-6, IL-10 average level among 3 groups had obvious changed ( $P<0.05$ ), 7 d after infection, IL-6, IL-10 level of group B and group C was significantly higher than group A ( $P<0.05$ ); and in group C, IL-6, IL-10 was higher than group B ( $P<0.05$ ). 7 d after infection, the IL-6 IL-10 level of group A declined, the IL-6, IL-10 levels of group B began decreasing 14 d after infection, and the IL-6, IL-10 levels of group C had been in a rising trend. 3 d after infection, the PLA2 levels among 3 groups had obvious changed ( $P<0.05$ ), 7 d after infection, the change rate increased, 7 d after infection, PLA2 level of group B and group C was significantly higher than group A ( $P<0.05$ ), and in group C, PLA2 was higher than group B ( $P<0.05$ ). 7 d after infection, the PLA2 level of group A declined, in group B and group C, PLA2 level began to decline significantly 14 d after infection. **Conclusion** IL-6, IL-10, PLA2 are closely related to the occurrence and prognosis of intracranial infection.

**[Key words]** intracranial infection; interleukin 6; interleukin 10; serum phospholipase A2; prognosis

颅内感染对机体创伤大,可引起机体强烈的应激及炎症反应,如诊疗不及时,可并发致死性并发症,严重危及机体生命安全<sup>[1]</sup>。白细胞介素(IL)-6、IL-10、血清磷脂酶 A2(PLA2)等指标是炎症反应中重要的炎性因子或酶类<sup>[2]</sup>,研究显示,IL-6、IL-10、PLA2 等指标在感染性疾病中可出现异常表达<sup>[3-5]</sup>。本研究通过检测颅内感染患者血清 IL-6、IL-10、PLA2 等指标,旨在探讨上述指标在颅内感染中的变化及其与预后的关系。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2011 年 2 月至 2013 年 12 月被本院收治的 100 例颅内感染患者为回顾研究对象(感染组),年龄 22~89 岁,中位年龄 39 岁。感染组中,30 例治愈(A 组),52 例好转(B 组),18 例病情加重或死亡为预后不良组(C 组)。A 组:

男 18 例,女 12 例,平均年龄(38±3)岁,平均住院时间(25±2) d,结核性脑膜炎 16 例,化脓性脑膜炎 14 例;B 组:男 30 例,女 22 例,平均年龄(40±4)岁,平均住院时间(24±1) d,结核性脑膜炎 27 例,化脓性脑膜炎 25 例;C 组:男 10 例,女 8 例,平均年龄(39±3)岁,平均住院时间(25±4) d,结核性脑膜炎 11 例,化脓性脑膜炎 7 例。3 组在年龄、性别构成、疾病类型方面差异无统计学意义( $P>0.05$ )。另选择 60 例在本院健康体检的健康者为对照组,男 36 例,女 24 例,平均年龄(41±5)岁。本研究均获受试者或监护人知情并签署知情同意书。

## 1.2 纳入排除标准

**1.2.1 纳入标准**<sup>[1]</sup> 年龄在 22~89 岁;住院时间均大于 21 d;符合颅内感染的国际诊断标准<sup>[1]</sup>,经脑电图、颅脑 CT 确诊、

实验室检查及病原微生物检测确诊;无严重肝、肾功能异常;受试者或监护人知情同意。

**1.2.2 排除标准**<sup>[1]</sup> 神经系统其他疾病者;有精神疾病者;免疫性疾病者;近期接受抗菌药物治疗者;恶性肿瘤者;有乙醇、药物滥用史;未完成随访者。

### 1.3 方法

**1.3.1 标本采集** 于清晨空腹状态下抽取健康者或颅内感染患者感染后 1、3、7、14、21 d 等时间点外周静脉血 3 mL, 3 500 r/min 离心 10 min, 上清液 -80 °C 保存待测。

**1.3.2 指标检测** 采用 ELISA 检测受试者血清 IL-6、IL-10 水平, 试剂盒购自上海华大基因科技公司;采用酶-底物反应方法检测受试者血清 PLA2 活性, 试剂盒购自上海华大基因科技公司。上述指标的检测严格按照试剂盒中说明书操作。

**1.4 统计学处理** 使用 SPSS19.0 软件进行处理, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 行 *t* 检验或单因素方差分析, 组间两两比较采用 Newman-Keuls 法,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 颅内感染患者感染后 1 d 和对照组血清 IL-6、IL-10、PLA2 水平** 感染组感染后 1 d 血清 IL-6、IL-10、PLA2 水平明显高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 见表 1。

表 1 颅内感染患者感染后 1 d 和对照组血清 IL-6、IL-10、PLA2 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	IL-6(pg/mL)	IL-10(pg/mL)	PLA2(ng/mL)
感染组	100	270.63±10.92	24.78±3.02	221.58±16.19
对照组	60	32.59±3.87	12.67±2.98	26.72±3.21
<i>t</i>		19.006 8	10.017 6	32.289 1
<i>P</i>		0.000 0	0.000 0	0.000 0

**2.2 3 组不同时间点血清 IL-6 水平变化** 3 组 IL-6 水平均在感染后 7 d 出现明显变化 ( $P < 0.05$ ), 感染后 7 d B 组、C 组 IL-6 水平明显高于 A 组 ( $P < 0.05$ ), 且 C 组 IL-6 水平高于 B 组 ( $P < 0.05$ ); A 组 IL-6 水平在感染后 7 d 开始下降, B 组在感染后 14 d 开始明显下降, C 组则一直处于上升趋势, 见表 2。

表 2 3 组不同时间血清 IL-6 水平变化的比较 (pg/mL,  $\bar{x} \pm s$ )

时间点	A 组( <i>n</i> =30)	B 组( <i>n</i> =52)	C 组( <i>n</i> =18)
感染后 1 d	268.21±28.72	270.69±29.61	289.71±29.89
感染后 3 d	288.49±35.28	291.02±35.63	293.08±35.81
感染后 7 d	275.53±30.71	282.81±30.96	295.82±36.02
感染后 14 d	129.61±12.61	295.53±36.08	343.61±39.65
感染后 21 d	67.29±5.87	215.29±22.61	489.62±40.21
<i>F</i>	5.678 2	6.298 1	6.898 6
<i>P</i>	0.002 6	0.001 9	0.001 2

**2.3 3 组不同时间点血清 IL-10 水平变化** 3 组 IL-10 水平均在感染后 7 d 出现明显变化 ( $P < 0.05$ ), 感染后 7 d B 组、C 组 IL-10 水平明显高于 A 组 ( $P < 0.05$ ), 且 C 组 IL-10 水平高于 B 组 ( $P < 0.05$ ); A 组 IL-10 水平在感染后 7 d 开始下降, B 组

在感染后 14 d 开始明显下降, C 组则一直处于上升趋势, 见表 3。

表 3 3 组不同时间血清 IL-10 水平变化的比较 (pg/mL,  $\bar{x} \pm s$ )

时间点	A 组( <i>n</i> =30)	B 组( <i>n</i> =52)	C 组( <i>n</i> =18)
感染后 1 d	23.29±3.61	24.21±3.72	27.92±4.02
感染后 3 d	24.42±3.91	28.61±4.21	29.89±4.58
感染后 7 d	38.29±3.61	46.52±4.29	55.71±4.89
感染后 14 d	26.52±3.51	72.29±6.56	135.81±10.29
感染后 21 d	21.52±3.68	55.61±5.98	160.27±11.78
<i>F</i>	4.796 2	5.798 6	6.097 2
<i>P</i>	0.003 7	0.002 1	0.001 5

**2.4 3 组不同时间点血清 PLA2 水平变化** 3 组 PLA2 水平均在感染后 3 d 出现明显变化 ( $P < 0.05$ ); 感染后 7 d 变化幅度加大 ( $P < 0.05$ ); 感染后 7 d B 组、C 组明显高于 A 组 ( $P < 0.05$ ), 且 C 组 PLA2 水平高于 B 组 ( $P < 0.05$ ); A 组 PLA2 水平在感染后 7 d 开始下降, B 组、C 组 PLA2 水平在感染后 14 d 开始明显下降, 见表 4。

表 4 3 组不同时间血清 PLA2 水平变化的比较 (ng/mL,  $\bar{x} \pm s$ )

时间点	A 组( <i>n</i> =30)	B 组( <i>n</i> =52)	C 组( <i>n</i> =18)
感染后 1 d	217.49±20.72	220.42±20.91	225.62±22.71
感染后 3 d	222.51±20.89	269.28±21.52	368.08±26.57
感染后 7 d	156.28±10.21	360.29±20.72	467.58±22.76
感染后 14 d	118.29±11.28	545.29±29.72	632.58±32.76
感染后 21 d	89.68±8.27	469.82±18.29	553.11±29.65
<i>F</i>	4.976 1	6.526 2	6.976 1
<i>P</i>	0.003 1	0.001 7	0.000 9

## 3 讨论

颅内感染可导致全身炎症反应性疾病, 此时大量炎症因子可释放入血, 引起机体严重炎症反应, 严重危及机体生命<sup>[6]</sup>。现有研究显示, 颅内感染后, IL-6、IL-10 等炎症因子可高表达, 且不同预后者相关炎症因子表达情况存在明显差异<sup>[7-10]</sup>。有关 IL-6、IL-10、PLA2 在颅内感染中的表达及其与患者预后关系的研究国内较少, 因此本研究在此方面做一探讨。

IL-6 是重要的炎症因子, 具有多种功能, 在抑制炎症反应及引发炎症发生方面均可起作用; IL-6 主要由表皮细胞和单核巨噬细胞表达, 在严重损伤及组织修复过程中亦起重要作用<sup>[11-14]</sup>。IL-6 在感染急性期高表达与预后关系密切, 可判断患者预后不良<sup>[15]</sup>。Pileri 等<sup>[6]</sup>研究发现, 患感染性疾病患者体内 IL-6 表达水平明显高于健康者, IL-6 水平的波动幅度与患者预后明显相关。本研究显示, 颅内感染患者血清 IL-6 水平高于健康者, 颅内感染患者中预后不良者血清 IL-6 水平及波动幅度明显大于预后较好患者, 而治愈患者血清 IL-6 水平及波动幅度小于好转组及预后不良组。提示可以根据 IL-6 表达水平预测颅内感染患者预后。本研究中颅内感染患者早期 IL-

6 出现升高可能与机体免疫功能受到抑制、炎症反应被激活、炎症程度加重有关,预后较好者后期病情得到控制,机体炎症反应受到抑制,免疫调节功能逐渐恢复,因此 IL-6 水平开始下调<sup>[6,16]</sup>。

IL-10 可由单核巨噬细胞等多种细胞产生,机体感染时其血清水平可明显升高,在抗炎同时亦可对机体免疫功能产生抑制作用,进而增加机体感染加重的风险<sup>[16]</sup>。Pileri 等<sup>[6]</sup>研究发现,患感染性疾病患者体内 IL-10 水平可明显升高,且预后不良组血清 IL-10 水平明显高于预后较好组。本研究显示,IL-10 在颅内感染患者中高表达,提示在遭受颅内感染后,机体应激反应及抗炎机制已起效。本研究中,预后不良者 IL-10 水平明显高于颅内感染中预后较好患者,而颅内感染预后不良患者血清 IL-10 水平处于较高水平,水平及波动幅度明显高于预后较好组,且治愈组患者血清 IL-10 水平及波动幅度低于好转组,这与文献报道基本一致。提示 IL-10 可抑制炎症反应,亦与颅内感染患者预后关系密切,机体 IL-10 高表达可预测其预后不良。本研究中颅内感染患者早期 IL-10 出现升高可能与机体免疫功能受到抑制、炎症反应加重有关,预后较好者后期病情得到控制,机体炎症反应受到抑制,免疫调节功能开始增强,因此 IL-10 水平开始下调<sup>[6]</sup>。

PLA2 是炎症反应的重要限速酶,在应激与炎症反应中起着举足轻重的作用。Zhang 等<sup>[4]</sup>研究发现,PLA2 在感染性疾病患者中可大量释放入血,引起其水平升高,且 PLA2 与患者预后有关,当其浓度增加时,机体出现预后不良的风险明显增加。本研究中,与健康人群相比,颅内感染患者 PLA2 处于较高水平,而预后不良组患者 PLA2 水平又明显高于预后良好组。推测 PLA2 可通过合成花生酸进而导致机体感染加重;而高水平 PLA2 可诱发机体出现中枢神经系统严重并发症,进而导致机体预后不良,即 PLA2 一定程度上可作为预测颅内感染预后的参考指标<sup>[4]</sup>。

本研究中 IL-6、IL-10 水平均在颅内感染中晚期开始明显变化,而 PLA2 水平在颅内感染早期即开始改变,因此 IL-6、IL-10 等预警时间较晚,对颅内感染患者的预后而言,其早期的预测价值较小,而 PLA2 则可以在早期对颅内感染机体预后进行判断。

综上所述,IL-6、IL-10、PLA2 等指标与颅内感染的发生及患者预后密切相关,因此宜对颅内感染患者相关指标进行动态监测,以及时判断患者病情及预后,尽早采取相应干预措施。

## 参考文献

[1] Jin G, Duggan M, Imam A, et al. Pharmacologic resuscitation for hemorrhagic shock combined with traumatic brain injury[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 73(6):1461-1470.

[2] Magni G, La Rosa I, Melillo G, et al. Intracranial hemorrhage requiring surgery in neurosurgical patients given ketorolac: a case-control study within a cohort (2001 - 2010) [J]. *Anesth Analg*, 2013, 116(2):443-447.

[3] 崔向丽,林松,隋大立,等. 神经外科术后颅内感染的诊疗进展[J]. *中华神经外科杂志*, 2014, 30(3):312-314.

[4] Zhang KJ, Zhang DL, Jiao XL, et al. Effect of phospholipase A2 silencing on acute experimental pancreatitis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17(24):3279-3284.

[5] 邓敏峰,柯以铨. 细菌性颅内感染的实验室诊断的新进展[J]. *中华神经医学杂志*, 2013, 12(4):430-432.

[6] Pileri D, Accardo Palombo A, D'Amelio L, et al. Concentrations of cytokines IL-6 and IL-10 in plasma of burn patients; their relationship to sepsis and outcome[J]. *Ann Burns Fire Disasters*, 2008, 21(4):182-185.

[7] 肖虹,程茗,黄警锐,等. 35 例重型颅脑损伤患者合并颅内感染的临床分析[J]. *重庆医学*, 2013, 42(21):2458-2460.

[8] Mirzayan MJ, Gharabaghi A, Samii M, et al. Response of C-reactive protein after craniotomy for microsurgery of intracranial tumors[J]. *Neurosurgery*, 2007, 60(4):621-625.

[9] Marquez-Romero JM, Santana-López JM, Espinoza-López DA, et al. Conservative treatment of a ruptured inflammatory infectious aneurysm caused by neurocysticercosis [J]. *Clin Neurol Neur*, 2012, 114(6):810-811.

[10] 周振军,孙新林,文平,等. 探讨降钙素原在颅脑手术后颅内感染的诊断价值[J]. *中华神经医学杂志*, 2013, 12(6):621-624.

[11] Bhatia R, Harris K, Hartley J, et al. Serial PCR genetic load determination in the surgical management of pneumococcal intracranial sepsis[J]. *Childs Nerv Syst*, 2012, 28(4):515-520.

[12] 狄美琪,孔亮,邢福英,等. 闪光视觉诱发电位无创检测颅内压在颅内感染中的应用[J]. *重庆医学*, 2012, 41(5):495-496,506.

[13] Young GB. Encephalopathy of infection and systemic inflammation[J]. *J Clin Neurophysiol*, 2013, 30(5):454-461.

[14] 毛明利,刘玉全,孙起军,等. 持续腰大池引流治疗高血压脑出血术后重症颅内感染[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2014, 13(1):77-78.

[15] Rosing K, Fobker M, Kannenberg F, et al. Everolimus therapy is associated with reduced lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-Pla2) activity and oxidative stress in heart transplant recipients[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 230(1):164-170.

[16] Howe CL, Lafrance-Corey RG, Sundsbak RS, et al. Inflammatory monocytes damage the hippocampus during acute picornavirus infection of the brain[J]. *J Neuroinflammation*, 2012, 9:50.