

2016 年度重庆市出版专项资金资助项目

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.24.016

脑脊液中 TNF- α 、NSE 水平对儿童病毒性脑炎影响的 Meta 分析

王 燕, 黄慧洁, 李 斌

(承德医学院附属医院小儿内科, 河北承德 067000)

[摘要] **目的** 系统评价脑脊液中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)与我国儿童病毒性脑炎(VE)的关系。**方法** 在中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台、Cochrane Library、PubMed 数据库检索已发表的关于我国 VE 患儿脑脊液中 NSE 及 TNF- α 对 VE 影响的相关文献,检索年限均从建库截止至 2016 年 11 月 1 日。筛选出 VE 患儿(VE 组)与非 VE 患儿(对照组)脑脊液中 TNF- α 和 NSE 水平的病例-对照研究,对纳入的文献进行质量评价和资料提取,采用 RevMan 5.3 进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 9 篇病例对照研究,包括 VE 组 536 例,对照组 284 例。结果显示:VE 组患儿脑脊液中 TNF- α 、NSE 水平均显著大于对照组,差异有统计学意义[SMD=1.75,95%CI:1.56~1.93, $P<0.01$;SMD=1.34,95%CI:1.17~1.51, $P<0.01$]。**结论** 脑脊液中 TNF- α 、NSE 水平与我国儿童 VE 的发生呈正相关。

[关键词] 肿瘤坏死因子- α ;磷酸丙酮酸水合酶;脑炎,病毒性;Meta 分析

[中图分类号] R512.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)24-3366-04

Meta-analysis of influence of TNF- α and NSE levels in cerebrospinal fluid on children with viral encephalitis

Wang Yan, Huang Huijie, Li Bin

(Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei 067000, China)

[Abstract] **Objective** To systematically evaluate the influence of TNF- α and NSE levels in cerebrospinal fluid on Chinese children with viral encephalitis (VE). **Methods** Literature about the influence of TNF- α and NSE levels in cerebrospinal fluid on Chinese children with VE, which were published before Nov. 1, 2016, were searched in databases including CNKI, Wanfang Data, Cochrane Library and PubMed. And the case-control study about the TNF- α and NSE levels in cerebrospinal fluid between Children with VE (VE group) and children without VE (control group) were included in this study, and the quality evaluation was implemented and the data were extracted. And then the RevMan 5.3 was used to carry out the meta-analysis. **Results** Nine case-control studies were included in this study, involving 536 cases in the VE group and 284 cases in the control group. The results showed that the level of TNF- α and NSE in cerebrospinal fluid of the VE group were all significantly higher than that of the control group, and the differences was statistically significant [SMD=1.75,95%CI:1.56~1.93, $P<0.01$;SMD=1.34,95%CI:1.17~1.51, $P<0.01$]. **Conclusion** The levels of TNF- α and NSE in cerebrospinal fluid are positively correlated with the incidence of VE in Chinese children.

[Key words] tumor necrosis factor-alpha; phosphopyruvate hydratase; encephalitis, viral; Meta-analysis

病毒性脑炎(viral encephalitis, VE)或病毒性脑膜脑炎,由各种病毒引起的一组以精神和意识障碍为突出表现的中枢神经系统感染性疾病,婴幼儿、儿童及成人均可患病。脑部器质性炎症性病变,神经细胞出现变性、坏死是病毒性脑炎的主要病理改变,临床表现为发热、头痛、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、喉痛、全身无力,较快出现颈部强直及典型的脑膜刺激征如 Kernig 征阳性,起病急、病死和致残率高,严重威胁人类尤其是儿童的健康^[1-3]。多项研究表明,脑脊液肿瘤坏死因子 α (TNF- α)参与了 VE 的病理损害过程,并且与 NSE 存在一定的相关性^[4-14]。但目前尚少见这方面的 Meta 分析报道。因此,为了进一步证实脑脊液中 TNF- α 及神经元特异性烯醇化酶(NSE)检测对儿童 VE 的重要性,本研究对有关 TNF- α 和 NSE 水平与 VE 关系的文献进行了筛选及 Meta 分析,以期为临床提供循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略

在中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台(万方)、Cochrane Library、PubMed 数据库上检索已发表的关于 VE 患儿脑脊液中 NSE 及 TNF- α 变化的相关文献,检索年限均从建库截止至 2016 年 11 月 1 日。其中中文检索词包括“病毒性脑炎、肿瘤坏死因子- α 、神经元特异性烯醇化酶”或“病毒性脑膜炎、肿瘤坏死因子- α 、神经元特异性烯醇化酶”等;英文检索词为“viral encephalitis, TNF- α , NSE”等。对其进行文献质量评价和资料提取,采用 RevMan 5.3 进行 Meta 分析。

1.2 纳入标准 均为病例对照研究;VE 组纳入的对象均符合《实用儿科学》(诸福棠第 7 版)^[15]中关于 VE 的诊断标准;对照组纳入的对象均为非颅内感染患儿,或同期非中枢神经系统疾病患儿,或 CSF 检测正常的儿童等;纳入对象年龄均在 16 周岁以下;VE 组与对照组在年龄等方面均具有可比性。

1.3 排除标准 VE 的综述、基础研究、个案报告等;纳入对象大于 16 岁;临床资料交代不清及研究内容差异较大的研究。

1.4 统计学处理 采用 RevMan 5.3 对数据进行分析。由于纳入的研究中表示 TNF- α 和 NSE 水平的单位不一致,因此计

表 1 纳入文献的基本情况

纳入文献	病例数		检测标本	患儿类型	
	VE 组	对照组		VE 组	对照组
吴鸣等 ^[6] 2007	38	20	脑脊液	VE 患儿	非颅内感染患儿
吴鸣等 ^[7] 2008	52	30	脑脊液	VE 患儿	非颅内感染患儿
张佩华等 ^[8] 2009	95	30	脑脊液	VE 患儿	同期非中枢神经系统疾病患儿
朱国民等 ^[9] 2010	76	32	脑脊液	VE 患儿	同期非中枢神经系统疾病患儿
喻长法等 ^[10] 2011	62	27	脑脊液	VE 患儿	同期非中枢神经系统疾病患儿
丁勇等 ^[11] 2012	79	64	脑脊液	VE 患儿	CSF 检测正常的儿童
沈栋林等 ^[12] 2014	30	16	脑脊液	VE 患儿	同期非感染患儿且排除神经源性疾病
李经猷等 ^[13] 2016	21	19	脑脊液	VE 患儿	同期上呼吸道感染合并热性惊厥患儿
胡莹莹等 ^[14] 2016	83	46	脑脊液	VE 患儿	同期非中枢神经系统疾病患儿

量资料采用标准化均数差(Std mean difference, SMD)表示,以消除研究间单位不同的影响;区间估计采用 95% 置信区间(95% CI),以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。异质性分析:当 $I^2 < 50\%$ 时,即 $P > 0.1$ 认为各研究间无异质性,反之,当 $I^2 > 50\%$ 时,即 $P < 0.1$ 认为各研究间存在统计学异质性;然后根据异质性的 大小,采用随机效应模型或固定效应模型对数据进行合并分析。发表偏倚则采用漏斗图进行分析。

2 结 果

2.1 纳入文献的基本情况 在 CNKI、万方、PubMed 数据库上共检索到 13 篇已发表的关于 TNF- α 和 NSE 水平与 VE 的关系的文献。进一步阅读后,最终纳入 9 篇^[6-14];研究对象共计 820 例,其中 VE 组 536 例,对照组 284 例。9 篇文献均为病例对照研究,见表 1。应用 Cochran 协作组 risk of bias 对纳入文献的质量进行评估(图 1、2)。

2.2 分析指标

2.2.1 脑脊液中 TNF- α 与 VE 的关系 8 篇文献^[6-12,14]报道了 TNF- α 与 VE 的相关情况,各研究间存在统计学异质性($I^2 = 96\%$, $P < 0.1$),采用固定效应模型进行合并分析,VE 组脑脊液中 TNF- α 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($SMD = 1.75, 95\% CI: 1.56 \sim 1.93, P < 0.01$),见图 3、4。

2.2.2 脑脊液中 NSE 与 VE 的关系 有 9 篇文献^[6-14]对脑脊液中 NSE 与 VE 的关系进行了统计,各研究间存在较大的统计学异质性($I^2 = 94\%$, $P < 0.10$)。采用固定效应模型进行合并分析,VE 组脑脊液中 NSE 高于对照组,差异有统计学意义

($SMD = 1.34, 95\% CI: 1.17 \sim 1.51, P < 0.01$)。见图 5、6。

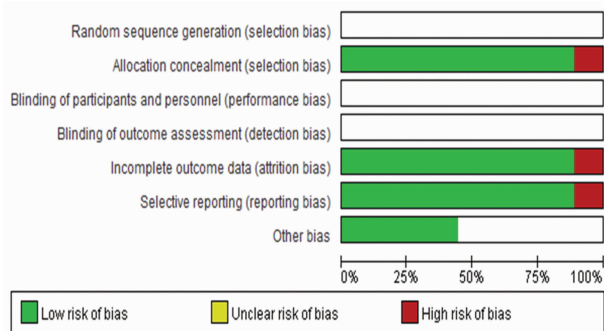


图 1 纳入文献的偏倚风险

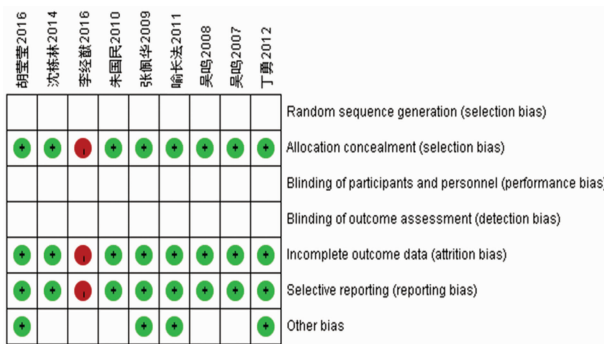


图 2 纳入文献的偏倚风险总结

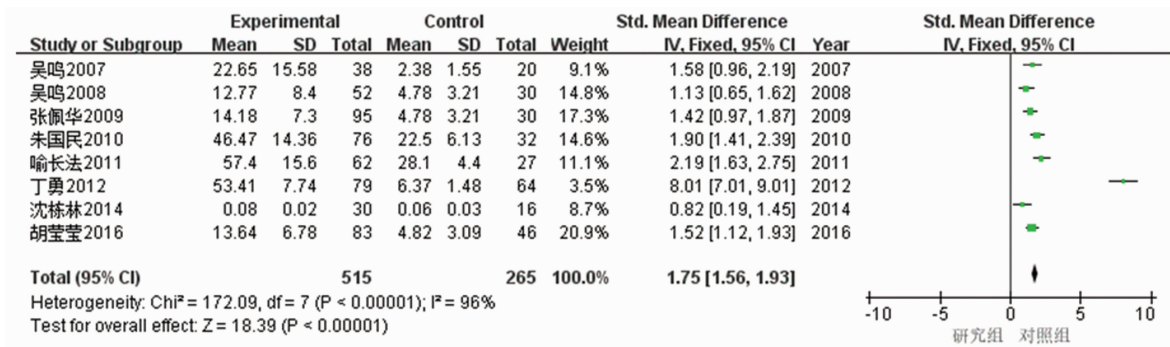


图 3 VE 组与对照组脑脊液中 TNF- α 水平的比较-森林图

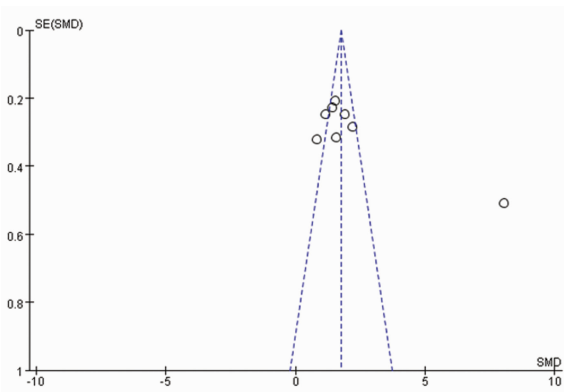
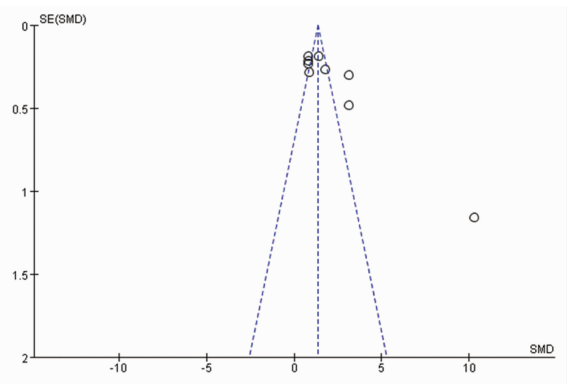
图 4 VE 组与对照组脑脊液中 TNF- α 水平的比较-漏斗图

图 5 VE 组与对照组脑脊液中 NSE 水平比较-漏斗图

Study or Subgroup	研究组			对照组			Weight	Std. Mean Difference		Year	Std. Mean Difference	
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		IV, Fixed, 95% CI	IV, Fixed, 95% CI			
吴鸣2007	16.05	10.89	38	8.23	3.26	20	8.8%	0.85	[0.29, 1.42]	2007		
吴鸣2008	10.33	4.1	52	7.56	2.13	30	12.9%	0.78	[0.31, 1.25]	2008		
张佩华2009	10.72	4.3	95	7.56	2.13	30	15.7%	0.81	[0.38, 1.23]	2009		
朱国民2010	26.32	7.36	76	6.45	2.11	32	8.0%	3.13	[2.54, 3.73]	2010		
喻长法2011	13.6	4.5	62	6.3	2.6	27	10.1%	1.80	[1.27, 2.32]	2011		
丁勇2012	16.74	7.33	79	8.34	3.33	64	20.6%	1.42	[1.05, 1.79]	2012		
沈栋林2014	67.52	6.68	30	6.39	3.78	16	0.5%	10.26	[7.99, 12.54]	2014		
李经猷2016	22.15	5.68	21	8.89	1.12	19	3.1%	3.10	[2.15, 4.05]	2016		
胡莹莹2016	10.16	4.18	83	7.29	2.27	46	20.2%	0.79	[0.41, 1.16]	2016		
Total (95% CI)			536			284	100.0%	1.34	[1.17, 1.51]			

Heterogeneity: Chi² = 133.48, df = 8 (P < 0.00001); I² = 94%
Test for overall effect: Z = 15.65 (P < 0.00001)

图 6 VE 组与对照组脑脊液中 NSE 水平比较-森林图

3 讨 论

病毒性脑炎是儿童常见的中枢神经系统感染性疾病,全世界报道的病毒性脑炎呈现新的流行趋势^[16],国内外报道有 100 多种病毒可引起脑炎病变。儿童病毒性脑炎的发病率高于成人,约为每年 16/10 万人,已成为小儿中枢神经系统感染的常见病、多发病。病毒性脑炎主要是病毒对脑实质细胞的损害,包括白质、灰质及周围血管的病理改变,病理损害主要累及脑组织表面、脊髓表面以及脑底、脑裂、基底池等部位,软脑膜、蛛网膜、脑室均广泛受损^[16],临床上对其诊断主要依靠临床表现、脑脊液检查和病毒学分析等^[17]。其中, TNF- α 是一种具有多种生物活性的多肽调节因子,不但可以激活免疫系统,产生抗病毒作用,还可介导炎症反应,加重脑组织损害。因此适量的 TNF- α 对机体具有一定的保护作用,而过量则会造成一定的损害。临床上常将 TNF- α 作为反映 VE 炎症反应和病理损害程度的重要指标之一^[6]。而 NSE 主要存在于神经元中,当脑部神经元发生损害时, NSE 会从胞浆中脱离出来,进入到脑脊液和血液中,而使脑脊液中的 NSE 水平升高。因此临床上常将 NSE 水平作为反映 VE 时神经元损害的严重程度的重要指标。胡莹莹等^[14]通过对 83 例 VE 患儿与 46 例同期非中枢神经系统疾病患儿进行对照研究得出: VE 患儿脑脊液中的 TNF- α 和 NSE 水平明显高于同期非中枢神经系统疾病患儿,且 VE 病情越严重,患儿脑脊液中的 TNF- α 水平越高。因此,其认为,对脑脊液中的 TNF- α 和 NSE 进行检测有助于评估 VE 患儿病情的严重程度及预后。丁勇等^[11]也得出了相似的结论,其认为脑脊液中 TNF- α 可作为脑损伤轻重程度的判断标准,而 NSE 水平也可作为脑损伤的依据之一。

为了进一步证实脑脊液中 TNF- α 及 NSE 检测对儿童 VE

的重要性,本研究筛选并整理了 2016 年 11 月 1 日之前发表的关于脑脊液 TNF- α 和 NSE 水平与 VE 的关系的文献共 9 篇,纳入的研究对象共计 820 例,其中 VE 组 536 例,对照组 284 例。8 篇文献^[6-12,14]报道了 TNF- α 与 VE 的相关情况,9 篇文献^[6-14]报道了脑脊液中 NSE 与 VE 的关系。通过对纳入文献中的脑脊液 TNF- α 和 NSE 水平绘制森林图得出: VE 组患儿脑脊液中 TNF- α 、NSE 水平均显著大于对照组,差异有统计学意义。另外,又分别对脑脊液中 TNF- α 、NSE 水平绘制倒漏斗图,由图可知倒漏斗图基本对称且数据多集中在顶部,表明发表偏倚不明显。但是,本研究中各研究间存在较大的异质性,究其原因可能与以下原因有关:(1)各研究间表示 TNF- α 、NSE 水平的单位不同,如有的用“ $\mu\text{g/L}$ ”或“ ng/L ”表示,有的用“ ng/mL ”表示;(2) TNF- α 、NSE 检测仪器的不同;(3)纳入研究中患儿年龄跨度较大(16 周岁以内),有的研究中患儿年龄不大于 5 周岁,而有的不大于 15 周岁;(4)对照组的研究对象资料描述不统一,如有的对照组对象为脑脊液检测正常的儿童^[11],有的为同期上呼吸道感染合并热性惊厥的患儿^[13],有的为同期非中枢神经系统疾病组患儿^[8-10,14]等;(5) VE 组纳入对象病情严重程度不一致等。以上这些均可能导致较大的异质性。另外,鉴于本研究中纳入的文献数量较少,且所有纳入文献均未对导致 VE 的病毒种类及其亚型进行描述,也未提及抗体检测,因此对导致患儿 VE 的病因(肠道病毒感染、腮腺炎病毒感染、淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒感染等)尚不明确。因此,对于脑脊液中 TNF- α 、NSE 水平与我国儿童 VE 的发生呈正相关结论的可靠性略低,有待进一步验证。

参考文献

[1] 刘莉,王乾,朱松梅,等.手足口病合并病毒性脑炎患儿血

- 清中白细胞介素-6 及 12 的检测价值研究[J]. 山西医药杂志, 2012, 41(6): 562-563.
- [2] 谢艺红, 杨进业, 谭毅, 等. 病毒性脑炎临床特征分析及临床诊断质量评价[J]. 疾病监测, 2012, 27(4): 256-262.
- [3] Schroeter ML, Mueller K, Arelin K, et al. Serum neuron-specific enolase is related to cerebellar connectivity-A resting-state fM-RI pilot study[J]. J Neurotrauma, 2014, 21(5): 896-899.
- [4] 陈福生, 阮少川, 廖纪华. 病毒性脑炎患者血清 NSE, TNF α 及 IL-6 水平的变化及其临床意义[J]. 广东医学, 2005, 26(4): 531-532.
- [5] 陈红燕, 张秋业, 舒志荣, 等. 病毒性脑炎患儿脑脊液可溶性肿瘤坏死因子受体 1 的变化及临床意义[J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22(12): 901-902, 907.
- [6] 吴鸣, 金松华, 沈定, 等. 儿童病毒性脑炎脑脊液肿瘤坏死因子和神经元特异性烯醇化酶的变化[J]. 实用中西医结合临床, 2007, 7(1): 4-5.
- [7] 吴鸣, 张佩华, 金松华, 等. 病毒性脑炎患儿脑脊液 IL-2、TNF- α 、NSE 变化的临床研究[J]. 浙江实用医学, 2008, 13(1): 7-8.
- [8] 张佩华, 吴鸣, 章爱莲. 病毒性脑炎患儿脑脊液中 IL-2、TNF- α 和 NSE 的变化及临床意义[J]. 全科医学临床与教育, 2009, 7(6): 587-588, 591.
- [9] 朱国民, 陈枫. 病毒性脑炎患儿脑脊液 NSE 与 TNF- α 的动态变化及临床意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(23): 3695-3696.
- [10] 喻长法, 解晶, 楼丽霞. 病毒性脑炎患儿脑脊液 IL-6、NSE 及 TNF- α 的联合检测与临床意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(9): 1762-1763, 1751.
- [11] 丁勇, 何宏蕴. 病毒性脑膜脑炎患儿脑脊液细胞学和细胞因子检测的意义[J]. 实用儿科临床杂志, 2012, 27(22): 1772-1773.
- [12] 沈栋林, 戴园园, 陈娇, 等. 病毒性脑炎患儿脑脊液基质金属蛋白酶-9、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 变化的意义[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(22): 1721-1723.
- [13] 李经猷, 张杜燕, 李洁敏. 病毒性脑炎患儿血清神经元特异性烯醇化酶检测的临床意义[J]. 中国实用医药, 2016, 11(2): 34-35.
- [14] 胡莹莹, 班存芳, 王丽, 等. 脑脊液肿瘤坏死因子- α 和神经元特异性烯醇化酶检测对病毒性脑炎患儿病情及预后的评估作用[J]. 中国实用医刊, 2016, 43(17): 113-115.
- [15] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 759-763.
- [16] 蒋宏, 万朝敏. 病毒性脑炎的研究进展[J]. 国外医学(儿科学分册), 2003, 30(2): 86-88.
- [17] 卢展宏, 石显婷. 医用三氧治疗急性病毒性脑炎的临床观察[J]. 现代医院, 2010, 10(5): 71-72.

(收稿日期: 2017-02-03 修回日期: 2017-03-15)

(上接第 3355 页)

可能会引起下丘脑-垂体-肾上腺轴持续负反馈抑制, 影响脓毒性休克患者的预后。

综上所述, 与静脉滴注相比, 持续静脉微量泵入氢化可的松琥珀酸钠可以稳定脓毒性休克患者的血糖波动幅度, 但是血流动力学指标和预后无明显改善。

参考文献

- [1] 戴喜明, 高青豹, 胡清甫. 醒脑静注射液联合床旁高流量持续血液净化治疗脓毒性休克 48 例临床分析[J]. 重庆医学, 2016, 45(14): 1978-1980.
- [2] 梁欢, 王军, 苗常青, 等. 氢化可的松琥珀酸钠治疗脓毒性休克的临床疗效观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21(2): 88-90.
- [3] 李晨, 徐军, 袁莹, 等. 氢化可的松琥珀酸钠对感染性休克时血清肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-10 的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(7): 513-515.
- [4] Park HY, Suh GY, Song JU, et al. Early initiation of low-dose corticosteroid therapy in the management of septic shock: a retrospective observational study [J]. Critical Care, 2012, 16(1): R3.
- [5] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 [J]. Intensive Care Med, 2013, 39(2): 165-228.
- [6] 赖军华, 刘欢, 王承辉, 等. 激素联合胰岛素应用在脓毒症休克治疗中作用[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2013, 27(8): 806-808.
- [7] 韩松勇, 马茂森, 张艳雪. 注射用氢化可的松琥珀酸钠的临床应用[J]. 天津医药, 2013, 41(8): 841-842.
- [8] Wang C, Sun J, Zheng J, et al. Low-dose hydrocortisone therapy attenuates septic shock in adult patients but does not reduce 28-day mortality: a meta-analysis of randomized controlled trial [J]. Anesth Analg, 2014, 118(2): 346-357.
- [9] 王爱民, 熊晓琴, 叶洪江, 等. 危重症患者早期动态血糖时间窗对患者疾病转归的影响[J]. 中华糖尿病杂志, 2015, 7(1): 41-44.
- [10] Weber-Carstens S, Deja M, Bercker S, et al. Impact of bolus application of low-dose hydrocortisone on glycemic control in septic shock patients [J]. Intensive Care Med, 2007, 33(4): 730-733.
- [11] 董雄军, 徐忠诚. 氢化可的松琥珀酸钠对感染性休克时血清感染标志物水平的影响研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(29): 3246-3248.
- [12] Annane D. Corticosteroids for severe sepsis: an evidence-based guide for physicians [J]. Ann Intensive Care, 2011, 1(1): 7.
- [13] 顾益萍, 唐和锋. 小剂量糖皮质激素在脓毒症休克患者治疗中的应用[J]. 中国基层医药, 2014, 21(7): 1050-1051.

(收稿日期: 2017-01-14 修回日期: 2017-03-24)