

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.07.013

论著·临床

# 急性化脓性脑膜炎患儿脑脊液 sCD163、A2M 水平变化及其与不良预后的关系

陈远禄, 万科成, 钟广会, 周潮艾, 刘英杰, 冯小伟



基金项目: 海南省卫生健康行业科研项目(21A200170)

作者单位: 570311 海口, 海南医学院附属海南医院/海南省人民医院儿科

通信作者: 冯小伟, E-mail: Fengxwei@aliyun.com

**【摘要】** 目的 研究急性化脓性脑膜炎(PM)患儿脑脊液分泌型 CD163(sCD163)、 $\alpha 2$  巨球蛋白(A2M)的水平及两者与患儿不良预后的关系。方法 收集 2020 年 1 月—2022 年 1 月海南医学院附属海南医院/海南省人民医院儿科诊治 PM 患儿 114 例为 PM 组,根据中枢神经系统功能障碍的程度,分为重症亚组( $n=38$ )和普通亚组( $n=76$ ),依据出院 6 个月时格拉斯哥(Glasgow)预后评分,分为预后良好亚组( $n=84$ )和预后不良亚组( $n=30$ )。以同期诊治的病毒性脑膜炎(VM)患儿 60 例为 VM 组,中枢神经系统非感染性疾病患儿 60 例为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测脑脊液 sCD163、A2M 水平; Logistic 回归分析 PM 预后影响因素; 受试者工作特征曲线分析脑脊液 sCD163、A2M 对 PM 预后的评估价值。结果 脑脊液 sCD163、A2M 水平比较, PM 组 > VM 组 > 对照组 ( $F/P=1\ 522.470 / <0.001, 1\ 487.801 / <0.001$ ); 重症亚组 PM 患儿脑脊液 sCD163、A2M 水平高于普通亚组 ( $t/P=17.900 / <0.001, 14.896 / <0.001$ ); 预后不良亚组 PM 患儿休克比例及脑脊液 WBC、CRP、sCD163、A2M 均明显高于预后良好亚组 ( $\chi^2/t/P=4.878 / 0.027, 7.612 / <0.001, 16.100 / <0.001, 9.522 / <0.001, 20.939 / <0.001$ ); 休克和脑脊液 WBC、CRP、sCD163、A2M 升高是 PM 患儿预后不良的危险因素 [ $OR(95\% CI)=1.237(1.054 \sim 1.453), 1.172(1.104 \sim 1.355), 1.202(1.208 \sim 1.406), 1.210(1.057 \sim 1.386), 1.156(1.040 \sim 1.285)$ ]; 脑脊液 sCD163、A2M 二者联合诊断 PM 的曲线下面积(AUC)为 0.929, 大于脑脊液 sCD163、A2M 各自单项的 0.880、0.841 ( $Z=4.572, 5.358, P$  均  $<0.001$ )。结论 PM 患儿脑脊液中 sCD163、A2M 水平异常升高, 两者与患儿病情程度有关, 两者联合对评估 PM 患儿不良预后具有较高的预测价值。

**【关键词】** 急性化脓性脑膜炎; 脑脊液; 分泌型 CD163;  $\alpha 2$  巨球蛋白; 预后; 儿童**【中图分类号】** R725 **【文献标识码】** A

## Changes in sCD163 and A2M levels in cerebrospinal fluid of children with acute purulent meningitis and their relationship with poor prognosis

Chen Yuanlu, Wan Kecheng, Zhong Guanghui, Zhou Chaoai, Liu Yingjie, Feng Xiaowei. Department of Pediatrics, Hainan Medical College Affiliated Hainan Hospital/Hainan Provincial People's Hospital, Hainan Province, Haikou 570311, China

Funding program: Hainan Province Health Industry Research Project (21A200170)

Corresponding author: Feng Xiaowei, E-mail: Fengxwei@aliyun.com

**【Abstract】 Objective** To study the level of cerebrospinal fluid (CSF) secretory CD163 (sCD163),  $\alpha$  alpha 2 macroglobulin (A2M) in children with acute purulent meningitis (PM) and correlation with poor prognosis. **Methods** To investigate the levels of sCD163 and A2M in cerebrospinal fluid of children with acute purulent meningitis (PM) and their relationship with poor prognosis. A total of 114 children with PM who were diagnosed and treated in the Department of Pediatrics, Hainan Hospital Affiliated to Hainan Medical College/Hainan Provincial People's Hospital from January 2020 to January 2022 were enrolled as the PM group. According to the degree of central nervous system dysfunction, they were divided into severe subgroup ( $n=38$ ) and general subgroup ( $n=76$ ). According to the Glasgow outcome Scale at 6 months after discharge, the patients were divided into good prognosis subgroup ( $n=84$ ) and poor prognosis subgroup ( $n=30$ ). A total of 60 children with viral meningitis (VM) who were diagnosed and treated during the same period were enrolled as VM group, and 60 children with non-infectious diseases of the central nervous system were enrolled as control group. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to measure the levels of sCD163 and A2M in cerebrospinal fluid. Logistic regression was used to analyze the

prognostic factors of PM. Receiver operating characteristic curve was used to analyze the value of cerebrospinal fluid sCD163 and A2M in evaluating the prognosis of PM. **Results** The levels of sCD163 and A2M in cerebrospinal fluid of PM group were higher than those of VM group and control group ( $F/P = 1522.470 / < 0.001, 1487.801 / < 0.001$ ). The children in the severe subgroup had significantly higher levels of sCD163 and A2M in cerebrospinal fluid than those in the general subgroup ( $t/P = 17.900 / < 0.001, 14.896 / < 0.001$ ). The proportion of children with shock and the levels of WBC, CRP, sCD163, and A2M in cerebrospinal fluid in the poor prognosis subgroup were significantly higher than those in the good prognosis subgroup ( $t/P = 4.878 / 0.027, 7.612 / < 0.001, 16.100 / < 0.001, 9.522 / < 0.001, 20.939 / < 0.001$ ). Shock, cerebrospinal fluid WBC, cerebrospinal fluid CRP, cerebrospinal fluid sCD163, and cerebrospinal fluid A2M were risk factors for poor prognosis in children with PM [ $OR(95\% CI) = 1.237 (1.054 - 1.453), 1.172 (1.104 - 1.355), 1.202 (1.208 - 1.406); 1.210 (1.057 - 1.386), 1.156 (1.040 - 1.285)$ ]; The area under the curve (AUC) of the combination of cerebrospinal fluid CSF sCD163 and A2M in the diagnosis of PM was 0.929, which was larger than 0.880 and 0.841 predicted by CSF sCD163 or A2M alone ( $Z = 4.572, 5.358, all P < 0.001$ ). **Conclusion** The levels of sCD163 and A2M in cerebrospinal fluid of children with PM are abnormally increased, and they are related to the severity of the disease. The combination of sCD163 and A2M has a high predictive value for the poor prognosis of children with PM.

**【Key words】** Acute purulent meningitis; Cerebrospinal fluid; Secretary CD163;  $\alpha 2$  macroglobulin; Prognosis; Children

急性化脓性脑膜炎 (purulent meningitis, PM) 是婴幼儿常见的中枢神经系统感染性疾病,致死率和致残率较高<sup>[1]</sup>。PM 患儿颅脑屏障发育不完善,可继发脑积水、继发性癫痫等并发症<sup>[2]</sup>。分泌型 CD163 (soluble CD163, sCD163) 是清道夫受体超家族成员,参与巨噬细胞对血红蛋白/触珠蛋白复合物的清除过程<sup>[3]</sup>。研究表明,细菌感染能够激活单核巨噬细胞分泌产生 sCD163,其能增加肝硬化患者细菌感染期间的死亡风险<sup>[4]</sup>。 $\alpha 2$  巨球蛋白 ( $\alpha 2$  macro-globulin, A2M) 是蛋白酶抑制剂,能抑制胰蛋白酶、凝血酶等,与急性胰腺炎、败血症等疾病关系密切<sup>[5]</sup>。研究发现,细菌性脑膜炎患儿脑脊液中 A2M 水平升高,是潜在的脑膜炎早期诊断的标志物<sup>[6]</sup>。目前 PM 患儿脑脊液中 sCD163、A2M 水平及临床意义尚不清楚。本研究通过检测 PM 患儿脑脊液中 sCD163、A2M 水平,分析两者与患儿病情程度及预后的关系,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 收集 2020 年 1 月—2022 年 1 月海南医学院附属海南医院/海南省人民医院儿科诊治 PM 患儿 114 例为 PM 组,男 66 例,女 48 例,年龄 7 ~ 61 (47.71  $\pm$  4.52) 月,病程 1 ~ 10 (4.12  $\pm$  1.24) d; 发热时间 2 ~ 13 (6.27  $\pm$  1.41) d。参考《儿童重症化脓性脑膜炎的诊断与治疗》中重症 PM 的标准<sup>[7]</sup>,分为重症亚组 38 例、普通亚组 76 例。以同期诊治的病毒性脑膜炎 (viral meningitis, VM) 患儿 60 例作为 VM 组,VM 诊断符合第 8 版《诸福棠实用儿科学》标准<sup>[8]</sup>,同时排除颅脑外伤、家族遗传病史、免疫缺陷病及先天性畸形等疾病,男 36 例,女 24 例;年龄 6 ~ 62 (47.24  $\pm$  4.69) 月。以同期诊治的中枢神经系统非感染性疾病患儿 60

例为对照组,均为上呼吸道感染伴头痛或高热惊厥,临床拟诊为中枢神经系统感染,经脑脊液等检查排除感染,同时排除颅脑外伤、家族遗传病史、免疫缺陷病及先天性畸形等疾病,男 35 例,女 25 例;年龄 6 ~ 58 (47.01  $\pm$  4.80) 月。3 组患儿性别、年龄比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。本研究获得医院伦理审核批准通过 (20191216009),患儿家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 PM 组病例选择标准 (1) 纳入标准: ① 患儿急性起病,具有发热、烦躁不安等临床表现,同时符合《儿童重症化脓性脑膜炎的诊断与治疗》、第 8 版《诸福棠实用儿科学》标准<sup>[7-8]</sup>; ② 均为首次发病,入院前未接受任何治疗; ③ 临床资料完整。(2) 排除标准: ① 病毒性脑膜炎、结核性脑膜炎等其他类型脑膜炎; ② 合并先天性脑积水、颅脑外伤等; ③ 合并肝、肾等脏器功能障碍。

## 1.3 检测指标与方法

1.3.1 脑脊液 sCD163、A2M 水平检测: 于患儿入院 24 h 内行腰椎穿刺术,留取脑脊液样本 2 ml,4℃ 条件下离心留取上清,采用酶联免疫吸附试验检测 sCD163、A2M 水平。人 sCD163 试剂盒购自杭州臻优生物科技有限公司 (货号 SYP-H0020); 人 A2M 试剂盒购自江西联博科生物科技有限公司 (货号 LBK-H00189)。全波长酶标仪 (购自美国 Biotek 公司,型号 Epoch) 测量各样本的吸光度值,同时计算浓度值。

1.3.2 预后评估及分组: PM 患儿住院期间均给予抗菌药物治疗,并根据脑脊液病原菌培养结果调整为敏感的抗生素。出院 6 个月时采用格拉斯哥临床结局评分 (Glasgow outcome scale, GOS) 评估患儿预后, GOS 评分 1 ~ 5 分,分值越高预后越差, 1 ~ 2 分的 PM 患儿

作为预后良好亚组( 70 例) 3 ~ 5 分患儿为预后不良亚组( 42 例) 。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件分析数据。计数资料以频数或率( % ) 表示 , 比较采用  $\chi^2$  检验; 符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示 2 组比较行  $t$  检验 3 组比较行  $F$  检验; Logistic 回归分析 PM 患儿的预后影响因素; 受试者工作特征( ROC) 曲线分析脑脊液 sCD163、A2M 对 PM 预后的预测价值。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 脑脊液 sCD163、A2M 水平比较 脑脊液 sCD163、A2M 水平 PM 组 > VM 组 > 对照组 , 差异均有统计学意义(  $P < 0.01$  ) , 见表 1。

表 1 对照组、VM 组及 PM 组患儿脑脊液 sCD163、A2M 水平比较 (  $\bar{x} \pm s$  )

Tab. 1 Comparison of sCD163 and A2M levels in cerebrospinal fluid of children in the control group , VM group , and PM group

组 别	例数	sCD163( $\mu\text{g/L}$ )	A2M( $\text{mg/L}$ )
对照组	60	9.12 $\pm$ 2.02	1.24 $\pm$ 0.26
VM 组	60	51.01 $\pm$ 8.17	5.81 $\pm$ 1.38
PM 组	114	131.98 $\pm$ 20.15	20.73 $\pm$ 3.36
$F/P$ 值		1 522.470 / $< 0.001$	1 487.801 / $< 0.001$

2.2 重症亚组和普通亚组 PM 患儿脑脊液 sCD163 , A2M 水平比较 重症亚组 PM 患儿脑脊液 sCD163、A2M 水平为( 182.86  $\pm$  25.20)  $\mu\text{g/L}$ 、( 27.25  $\pm$  3.58)

$\text{mg/L}$  , 高于普通亚组的 ( 106.54  $\pm$  19.35)  $\mu\text{g/L}$ 、( 17.47  $\pm$  3.16)  $\text{mg/L}$  , 差异有统计学意义(  $t = 17.900$ 、14.896  $P$  均  $< 0.001$  ) 。

2.3 不同预后 PM 患儿临床资料比较 预后不良亚组 PM 患儿休克比例及脑脊液 WBC、CRP、sCD163、A2M 水平高于预后良好亚组 , 差异均有统计学意义(  $P$  均  $< 0.05$  ) , 见表 2。

2.4 PM 患儿预后不良的影响因素分析 以 PM 患儿预后不良为因变量( 赋值: 是为“1”; 否为“0”) , 以休克和脑脊液 WBC、CRP、sCD163、A2M 为自变量进行多因素 Logistic 回归分析 , 结果显示: 休克及脑脊液 WBC、CRP、sCD163、A2M 升高是 PM 患儿预后不良的危险因素(  $P$  均  $< 0.01$  ) , 见表 3。

表 3 Logistic 回归分析 PM 患儿预后不良的影响因素

Tab. 3 Logistic regression analysis of factors affecting poor prognosis in children with PM

变 量	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	$P$ 值	OR 值	95% CI
休克	0.213	0.082	6.747	$< 0.001$	1.237	1.054 ~ 1.453
脑脊液 WBC 高	0.159	0.074	4.617	$< 0.001$	1.172	1.104 ~ 1.355
脑脊液 CRP 高	0.184	0.080	5.290	$< 0.001$	1.202	1.208 ~ 1.406
脑脊液 sCD163 高	0.191	0.069	7.662	$< 0.001$	1.210	1.057 ~ 1.386
脑脊液 A2M 高	0.145	0.054	7.210	$< 0.001$	1.156	1.040 ~ 1.285

2.5 脑脊液 sCD163、A2M 及二者联合预测 PM 患儿预后不良的价值分析 绘制脑脊液 sCD163、A2M 及二者联合对 PM 患儿预后不良预测的 ROC 曲线 , 并计算曲线下面积( AUC) 结果显示: 脑脊液 sCD163、A2M

表 2 预后不良亚组及预后良好亚组 PM 患儿临床资料比较

Tab. 2 Comparison of clinical data between poor prognosis subgroup and good prognosis subgroup in children with PM

项 目	预后良好亚组( $n = 70$ )	预后不良亚组( $n = 42$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
男性[ 例( % ) ]	44( 62.86)	22( 52.38)	1.190	0.275
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 月)	48.08 $\pm$ 4.19	47.51 $\pm$ 4.46	0.680	0.498
发热时间( $\bar{x} \pm s$ , d)	6.13 $\pm$ 1.34	6.51 $\pm$ 1.45	1.409	0.162
肌张力异常[ 例( % ) ]	10( 14.29)	10( 23.81)	1.623	0.203
休克[ 例( % ) ]	4( 5.71)	8( 19.05)	4.878	0.027
意识障碍[ 例( % ) ]	21( 25.00)	14( 33.33)	0.136	0.713
惊厥[ 例( % ) ]	15( 21.43)	13( 30.95)	1.270	0.260
脑电图异常[ 例( % ) ]	50( 71.43)	32( 76.19)	0.304	0.582
颅脑 CT/MR 检查异常[ 例( % ) ]	30( 42.86)	24( 57.14)	2.146	0.143
脑脊液细菌培养阳性[ 例( % ) ]	24( 34.29)	20( 47.62)	1.957	0.162
脑脊液 WBC( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^6/\text{L}$ )	261.50 $\pm$ 38.34	320.12 $\pm$ 41.27	7.612	$< 0.001$
脑脊液 CRP( $\bar{x} \pm s$ , $\mu\text{g/L}$ )	30.21 $\pm$ 7.06	55.17 $\pm$ 9.24	16.100	$< 0.001$
脑脊液葡萄糖( $\bar{x} \pm s$ , $\text{mmol/L}$ )	1.94 $\pm$ 0.41	1.80 $\pm$ 0.38	1.797	0.075
脑脊液蛋白( $\bar{x} \pm s$ , $\text{g/L}$ )	1.14 $\pm$ 0.53	1.35 $\pm$ 0.56	1.835	0.069
sCD163( $\bar{x} \pm s$ , $\mu\text{g/L}$ )	120.37 $\pm$ 18.64	157.61 $\pm$ 22.19	9.522	$< 0.001$
A2M( $\bar{x} \pm s$ , $\mu\text{g/L}$ )	16.02 $\pm$ 3.41	29.57 $\pm$ 3.15	20.939	$< 0.001$

及二者联合预测 PM 患儿预后不良的 AUC 分别为 0.880、0.841、0.929，二者联合优于各自单独预测效能 ( $Z=4.572、5.358$   $P$  均  $<0.001$ )，见表 4、图 1。

表 4 脑脊液 sCD163、A2M 及联合预测 PM 患儿预后不良的价值分析

Tab. 4 Value analysis of cerebrospinal fluid sCD163, A2M, and their combination in predicting poor prognosis in children with PM

指标	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
sCD163	155.37 $\mu\text{g/L}$	0.880	0.836 ~ 0.926	0.793	0.854	0.647
A2M	28.16 $\text{mg/L}$	0.841	0.805 ~ 0.880	0.694	0.830	0.527
二者联合		0.929	0.897 ~ 0.946	0.922	0.805	0.727

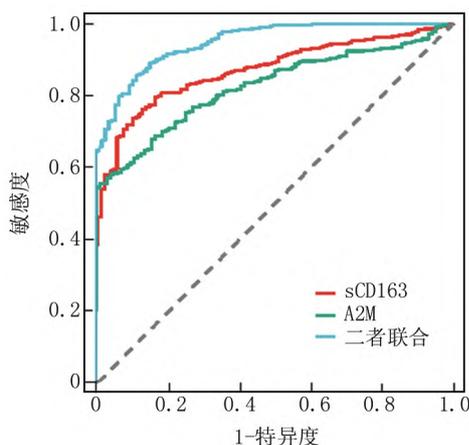


图 1 脑脊液 sCD163、A2M 对 PM 患儿预后不良预测价值的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curves of cerebrospinal fluid sCD163 and A2M for predicting poor prognosis in children with PM

### 3 讨论

PM 是婴幼儿常见的中枢神经系统感染性疾病。我国 PM 的发病率较高，婴儿时期的年发病率约为 9.21/10 万，幼儿期和学龄前期发病率为 5.26/10 万<sup>[9]</sup>。PM 患儿起病急，病情重，可发生继发性癫痫、脑积水等并发症，导致患儿不良预后。目前 PM 患儿的诊断及预后评估主要参考实验室检查指标，但部分患儿入院前已使用抗生素，脑脊液检查中的感染指标、糖、蛋白总量及细胞总数上升并不明显，血液和脑脊液细菌培养结果不准确。因此，研究 PM 的疾病机制，寻找能够评估 PM 患儿预后的脑脊液标志物，对于指导 PM 的临床诊治，改善预后意义重大。

sCD163 是血红蛋白-结合珠蛋白复合物的清道夫受体的可溶性形式，参与血红蛋白介导的氧化损伤，

参与人体的炎症反应和抗氧化的调节，与动脉粥样硬化、肿瘤等疾病关系密切<sup>[10]</sup>。研究表明，败血症等细菌感染的患者中巨噬细胞过度活化，巨噬细胞分泌产生的 sCD163 有助于反映感染的严重程度，是潜在的预后评估的生物标志物<sup>[11]</sup>。本研究中，PM 患儿脑脊液 sCD163 水平明显升高，与既往学者利用高通量的蛋白质组学对 PM 患儿脑脊液检测的结果一致<sup>[6]</sup>，但该研究纳入的 PM 患儿例数较少（仅 20 例），本研究以较大样本量进一步证实 PM 患儿脑脊液 sCD163 水平升高，表明 sCD163 参与 PM 的疾病过程。其原因与 PM 发生时单核巨噬细胞系统的过度激活有关。研究表明，肺炎链球菌等病原菌侵入脑膜后，内毒素及细菌胞壁能够激活单核巨噬细胞，上调 sCD163 的表达，引起脑脊液 sCD163 水平升高<sup>[12]</sup>。有临床研究表明，在 55 例疑似脑膜炎患者中，相比于降钙素原、CRP 等指标，sCD163 诊断细菌性感染的特异度达 0.91，是临床诊断 PM 高度特异性的生物标志物<sup>[13]</sup>。本研究中，脑脊液 sCD163 水平在重症亚组中明显升高，提示脑脊液 sCD163 有助于反映 PM 患儿病情程度。分析其机制，sCD163 作为先天固有免疫的受体，在细菌感染后能够加重局部炎症反应，加重患儿病情严重程度。研究表明，sCD163 可以直接作为细菌的巨噬细胞受体，可通过其第二清道夫功能结构域结合革兰阳性菌和革兰阴性菌，促进促炎细胞因子包括肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、白介素 1 $\beta$  及白介素 6 等的大量分泌，加重脑膜炎性反应，导致脑组织水肿、坏死及脑脊液循环障碍<sup>[14]</sup>。本研究中，脑脊液 sCD163 是 PM 患儿预后不良的危险因素，表明脑脊液 sCD163 升高能够增加 PM 患儿不良预后的风险。分析其原因，sCD163 水平升高能够促进血红蛋白摄入巨噬细胞和小胶质细胞内的内质体，分解产生血红素等大量氧化应激物质及大量炎症因子，加重细胞膜的脂质过氧化损伤，加重炎症反应继发的脑损害，导致患儿不良预后<sup>[3, 14-15]</sup>。因此，PM 患儿脑脊液 sCD163 水平升高与病情程度有关，是潜在的评估 PM 预后的生物标志物。

A2M 是  $\alpha$  巨球蛋白超家族成员，表达于肝脏、大脑和心脏等组织中，具有同源四聚体糖蛋白结构，通过结合并抑制蛋白酶、血管内皮生长因子等，参与类风湿性关节炎、炎性肠病及脓毒症等疾病的调控过程<sup>[16]</sup>。本研究中，PM 患儿脑脊液中 A2M 水平升高，这与既往学者观察结果一致<sup>[6]</sup>，但该研究仅纳入 8 例 PM 患儿，样本量较小，本研究在较大样本量的基础上进一步证实 PM 患儿脑脊液中 A2M 水平升高，提示 A2M 可能参与 PM 的疾病过程。研究表明，PM 中病原菌感染促

进白介素 6、肿瘤坏死因子  $\alpha$  等的大量释放 继而激活 Jacus 相关激酶通路 ,信号传导和转录激活因子 3 表达升高能够结合 A2M 的启动子区域 ,促进 A2M 的转录 ,导致脑脊液中 A2M 水平升高<sup>[17]</sup>。本研究中 ,重症亚组 PM 患儿脑脊液 A2M 水平较高 ,表明脑脊液 A2M 水平有助于反映病情严重程度。有研究表明 ,A2M 能够趋化外周血中的中性粒细胞 ,促进中性粒细胞与血管内皮细胞的黏附 ,加重脑膜的炎性反应 ,同时增强巨噬细胞中活性氧的产生和组织蛋白酶的释放 ,加重化脓性脑膜炎的血管炎性病变和脑组织的水肿坏死 ,加重 PM 患儿病情严重程度<sup>[18-19]</sup>。本研究中 ,脑脊液 A2M 高是 PM 患儿预后不良的危险因素。笔者分析 ,虽然 A2M 本身具有抑制蛋白酶的生物学活性 ,但其生物学功能的发挥仍有赖于其天然构象的转变<sup>[20]</sup>。研究表明 ,PM 炎性反应过程中 ,脑脊液中次氯酸盐含量显著减少 ,引起 A2M 单体之间形成以二硫键为基础的同源二聚体结构 ,导致 A2M 不能以非共价结合的形式捕获中性粒细胞蛋白酶和白介素 1 $\beta$  等促炎细胞因子 ,大量蛋白酶降解细胞外基质结构 ,加重颅内感染的严重程度 ,造成中枢神经系统的损伤及神经系统后遗症的发生 ,导致患儿不良预后<sup>[17 21]</sup>。有学者利用富集 A2M 单体的多层微囊泡对脓毒症小鼠进行干预 ,发现其能够增强巨噬细胞的细菌吞噬作用 ,显著提高小鼠的生存率 ,是潜在的治疗靶点<sup>[22]</sup>。本研究中 ,脑脊液 sCD163、A2M 联合对 PM 患儿预后不良诊断的曲线下面积为 0.929 ,敏感度和特异度分别为 0.922、0.805 ,表明脑脊液 sCD163、A2M 联合对 PM 患儿的不良预后具有较高的预测价值 ,为高危 PM 患儿的早期临床诊治提供了一定的依据。

综上所述 ,PM 患儿脑脊液中 sCD163、A2M 水平异常升高 ,两者与患儿病情程度有关 ,是影响 PM 患儿不良预后的独立危险因素 ,两者联合对评估 PM 患儿不良预后具有较高的预测价值。本研究也存在一定的局限性 ,其一是脑脊液中 sCD163、A2M 在不同细菌感染、不同 PM 患儿遗传背景中的表达差异还未得到进一步观察和分析。其二是本研究中脑脊液中 sCD163、A2M 在 PM 患儿疾病过程中的趋势变化尚不清楚 ,有待将来进一步研究 ,为 PM 的临床早期诊断及治疗提供理论依据。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

陈远禄: 设计研究方案 实施研究过程 论文撰写; 万科成: 分析试验数据 论文审核; 钟广会: 实施研究过程 资料搜集整理; 周潮艾: 数据整理 ,进行统计学分析; 刘英杰: 实施研究过

程 论文撰写; 冯小伟: 论文审核修改

参考文献

- [1] Voytenkov VB ,Vilnits AA ,Skripchenko NV ,et al. Quantitative electroencephalography indicators in children with acute purulent meningitis [J]. *Neurosci Behav Physiol* ,2022 ,52( 2) : 315-318. DOI: 10.1007/s11055-022-01239-x.
- [2] 王伟 ,王安萍 ,李怀玉. 脑脊液 miR-22 和 miR-146a 对新生儿化脓性脑膜炎的诊断价值分析 [J]. *中国妇幼保健* ,2022 ,37( 9) : 1614-1618. DOI: 10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2022.09.018.
- [3] 崔荣敏 ,龚琪 ,王哲 ,等. 术前血清 sCD163、sTWEAK 水平与 Stanford A 型主动脉夹层动脉瘤患者预后的关系 [J]. *疑难病杂志* ,2022 ,21( 9) : 896-900 ,906. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.09.002.
- [4] Taher MY ,El-Hadidi A ,El-Shendidi A ,et al. Soluble CD163 for prediction of high-risk esophageal varices and variceal hemorrhage in patients with liver cirrhosis [J]. *GE Port J Gastroenterol* ,2021 ,29( 2) : 82-95. DOI: 10.1159/000516913.
- [5] Caixeta DC ,Pennisi P ,Moura DV ,et al. Association of salivary alpha-2-macroglobulin with glycemia and glycated hemoglobin in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis study [J]. *Sao Paulo Med J* ,2022 ,140( 6) : 818-828. DOI: 10.1590/1516-3180.
- [6] Luo T ,Yang S ,Chen Y ,et al. Quantitative proteomic analysis of cerebrospinal fluid reveals CD163 ,A2M and full-length APP as potential diagnostic biomarkers of paediatric bacterial meningitis [J]. *Proteome Sci* ,2022 ,20( 1) : 8-14. DOI: 10.1186/s12953-022-00191-5.
- [7] 宋晓洁 ,蒋莉. 儿童重症化脓性脑膜炎的诊断与治疗 [J]. *中国小儿急救医学* ,2018 ,25( 12) : 888-892. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2018.12.002.
- [8] 胡亚美 ,江载芳. 诸福棠实用儿科学 [M]. 8 版 ,北京: 人民卫生出版社 ,2002.
- [9] 彭忠 ,李春辉 ,陈焕春 ,等. 细菌性脑膜炎概述 [J]. *中国感染控制杂志* ,2022 ,21( 1) : 97-103. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20227920.
- [10] 和瑞莲 ,张国际 ,和文杰. 非小细胞肺癌放疗患者发生放射性肺炎的危险因素分析及血清 sCD163 对 RP 的诊断价值 [J]. *实用癌症杂志* ,2022 ,37( 1) : 32-35. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2022.01.008.
- [11] Zheng F. Pathogenic characteristics of pulmonary infection in hospitalized patients with chronic heart failure and diagnostic value of sTREM-1 ,sCD163 ,and sTWEAK [J]. *Pak J Med Sci* ,2022 ,38( 3Part-4) : 536-541. DOI: 10.12669/pjms.38.3.4758.
- [12] Baxter EW ,Graham AE ,Re NA ,et al. Standardized protocols for differentiation of THP-1 cells to macrophages with distinct M( IFN $\gamma$  + LPS) ,M( IL-4) and M( IL-10) phenotypes [J]. *J Immunol Methods* ,2020 ,478( 9) : 1127-1141. DOI: 10.1016/j.jim.2019.112721.
- [13] Azzini AM ,Dorizzi RM ,Sette P ,et al. A 2020 review on the role of procalcitonin in different clinical settings: An update conducted with the tools of the Evidence Based Laboratory Medicine [J]. *Ann Transl Med* ,2020 ,8( 9) : 610-619. DOI: 10.21037/atm-20-1855.

- [14] Xu K ,Zhou Y ,Mu Y ,et al. CD163 and pAPN double-knockout pigs are resistant to PRRSV and TGEV and exhibit decreased susceptibility to PDCoV while maintaining normal production performance [J]. *Elife* 2020 ,9( 2) : 5713-5726. DOI: 10. 7554/eLife. 57132.
- [15] 楚振飞 , 蹇然 , 刘平 , 等. 血清可溶性 CD163 水平与急性化脓性胆囊炎病情严重程度的关系研究 [J]. *疑难病杂志* ,2020 ,19( 7) : 695-699. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2020. 07. 012.
- [16] Sun C ,Cao C ,Zhao T ,et al. A2M inhibits inflammatory mediators of chondrocytes by blocking IL-1beta/NF-kappaB pathway [J]. *J Orthop Res* 2023 ,41( 1) : 241-248. DOI: 10. 1002/jor. 25348.
- [17] Lagrange J ,Lecompte T ,Knopp T ,et al. Alpha-2-macroglobulin in hemostasis and thrombosis: An underestimated old double-edged sword [J]. *J Thromb Haemost* ,2022 ,20( 4) : 806-815. DOI: 10. 1111/jth. 15647.
- [18] Vlasakova K ,Bourque J ,Bailey WJ ,et al. universal accessible biomarkers of drug-induced tissue injury and systemic inflammation in rat: Performance assessment of TIMP-1 ,A2M ,AGP ,NGAL and albumin [J]. *Toxicol Sci* 2022 ,187( 2) : 219-233. DOI: 10. 1093/toxsci/kfac030.
- [19] 国福云 , 仵倩红 , 潘建萍 , 等. IL-23、ADA、LTB4 在结核性脑膜炎患者脑脊液中的表达及临床意义 [J]. *临床误诊误治* ,2020 ,33( 1) : 31-34. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-3429. 2020. 01. 008.
- [20] Xiao X ,Cai W ,Ding Z ,et al. A2M serves as promising biomarker for chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* , 2023 , 18 ( 8) : 683-692. DOI: 10. 2147/COPD. S407491.
- [21] Sunderic M ,Vasovic T ,Milcic M ,et al. Antipsychotic clozapine binding to alpha-2-macroglobulin protects interacting partners against oxidation and preserves the anti-proteinase activity of the protein [J]. *Int J Biol Macromol* ,2021 ,183( 6) : 502-512. DOI: 10. 1016/j. ijbiomac.
- [22] Lashin H ,Nadkarni S ,Oggero S ,et al. Microvesicle subsets in sepsis due to community acquired pneumonia compared to faecal peritonitis [J]. *Shock* , 2018 , 49 ( 4) : 393-401. DOI: 10. 1097/SHK. 0000000000000989.

( 收稿日期: 2024 -03 -22)

( 上接 827 页)

- [14] Fu X ,Liu J ,Xie J ,et al. Identification of potential therapeutic and diagnostic characteristics of Alzheimer disease by targeting the miR-132-3p/FOXO3a-PPM1F axis in APP/PS1 mice [J]. *Brain Res* , 2022 ,1790( 1) : 1-13. DOI: 10. 1016/j. brainres. 2022. 147983.
- [15] Boccardi V ,Poli G ,Cecchetti R ,et al. miRNAs and Alzheimer's disease: Exploring the role of inflammation and vitamin E in an old-age population [J]. *Nutrients* , 2023 , 15 ( 3) : 634-646. DOI: 10. 3390/nu15030634.
- [16] 李文玲 , 陈伯华 , 徐新 , 等. LncRNA ZBTB20-AS1 靶向 miR-132-3p/MAPT 轴影响阿尔茨海默病的发生发展 [J]. *中国老年学杂志* 2020 ,40( 19) : 4189-4195. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-9202. 2020. 19. 050.
- [17] Zhang L ,Wei W ,Ai X ,et al. Extracellular vesicles from hypoxia-preconditioned microglia promote angiogenesis and repress apoptosis in stroke mice via the TGF-beta/Smad2/3 pathway [J]. *Cell Death Dis* , 2021 ,12( 11) : 1068-1088. DOI: 10. 1038/s41419-021-04363-7.
- [18] Gradari S ,Herrera A ,Tezanos P ,et al. The role of Smad2 in adult neuroplasticity as seen through hippocampal-dependent spatial learning/memory and neurogenesis [J]. *J Neurosci* 2021 ,41( 32) : 6836-6849. DOI: 10. 1523/JNEUROSCI. 2619-20. 2021.
- [19] Fan Q ,He W ,Gayen M ,et al. Activated CX3CL1/Smad2 signals prevent neuronal loss and Alzheimer's tau pathology-mediated cognitive dysfunction [J]. *J Neurosci* 2020 ,40( 5) : 1133-1144. DOI: 10. 1523/JNEUROSCI. 1333-19. 2019.
- [20] Fan Q ,Gayen M ,Singh N ,et al. The intracellular domain of CX3CL1 regulates adult neurogenesis and Alzheimer's amyloid pathology [J]. *J Exp Med* , 2019 , 216 ( 8) : 1891-1903. DOI: 10. 1084/jem. 20182238.
- [21] 张宇亮 , 李仁杰 , 董成林 , 等. 三磷酸腺苷结合盒转运蛋白 7 在阿尔茨海默病患者血清中表达及其与疾病预后的关系 [J]. *实用医院临床杂志* ,2021 ,18( 1) : 34-37. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-6170. 2021. 01. 010.
- [22] 孟凤珠 , 张燕丽 , 姜珊 , 等. 簇集蛋白、转甲状腺素蛋白在阿尔茨海默病患者中的表达水平及临床意义 [J]. *疑难病杂志* 2022 ,21( 1) : 31-35. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 01. 006.
- [23] 叶亚丽 , 郑莹莹 , 师强 , 等. 高原低氧环境与平原地区常住居民 HIF-1、VEGF 水平及与阿尔茨海默病易感性的相关性和交互作用 [J]. *临床误诊误治* ,2023 ,36( 5) : 107-112. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-3429. 2023. 05. 023.

( 收稿日期: 2023 -09 -27)