

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.03.020

中枢神经系统感染患儿血清和脑脊液 CRP、PCT、TNF- α 及 MMP-9 水平及其临床意义*

梁丽¹ 王利¹ 李丹¹ 张磊¹ 任晓艳²

(1 南京中医药大学附属南京医院 / 南京市第二医院检验科 江苏南京 210003;

2 南京医科大学附属南京儿童医院输血科 江苏南京 210008)

摘要 目的:探讨中枢神经系统感染患儿血清和脑脊液 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平及其临床意义。**方法:**选择 2017 年 1 月~2018 年 6 月期间南京市第二医院收治的中枢神经系统感染患儿 93 例作为研究对象,其中化脓性脑膜炎 62 例记为化脓性脑膜炎组,病毒性脑炎 31 例记为病毒性脑炎组,另选取同期于我院治疗的非中枢神经系统感染患儿 40 例作为对照组,比较各组血清、脑脊液 CRP、PCT、TNF- α 、MMP-9 水平及阳性率,并计算血清和脑脊液 CRP、PCT、TNF- α 、MMP-9 诊断中枢神经系统感染的灵敏度、特异度及准确度。**结果:**化脓性脑膜炎组患儿血清、脑脊液 CRP、PCT、TNF- α 及 MMP-9 水平及阳性率高于病毒性脑炎组和对照组,病毒性脑炎组患儿血清、脑脊液 CRP、TNF- α 及 MMP-9 水平及阳性率高于对照组($P<0.05$),病毒性脑炎组与对照组血清、脑脊液 PCT 水平及阳性率比较无统计学差异($P>0.05$)。血清或脑脊液 CRP+PCT+TNF- α +MMP-9 联合检验对中枢神经系统感染具有一定的诊断价值。**结论:**中枢神经系统感染患儿血清、脑脊液 CRP、TNF- α 、PCT 及 MMP-9 水平明显升高,其中化脓性脑膜炎患儿血清、脑脊液 PCT 水平高于病毒性脑炎患儿,血清或脑脊液 CRP、PCT、TNF- α 及 MMP-9 联合检验对儿童中枢神经系统感染的鉴别诊断具有较高的价值。

关键词: 中枢神经系统感染; C 反应蛋白; 降钙素原; 肿瘤坏死因子- α ; 基质金属蛋白酶-9

中图分类号: R512.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2020)03-497-05

Serum and Cerebrospinal Fluid CRP, PCT, TNF- α and MMP-9 Levels in Children with Central Nervous System Infection and Their Clinical Significance*

LIANG Li¹, WANG Li¹, LI Dan¹, ZHANG Lei¹, REN Xiao-yan²

(1 Department of Laboratory Medicine, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine/Nanjing Second Hospital, Nanjing, Jiangsu, 210003, China; 2 Department of Blood Transfusion, Nanjing Children's Hospital, Nanjing, Jiangsu, 210008, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the levels of C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in serum and cerebrospinal fluid of children with central nervous system infection and their clinical significance. **Methods:** 93 children with central nervous system infection who were treated in Nanjing Second Hospital from January 2017 to June 2018 were selected as subjects. 62 cases of purulent meningitis were classified as purulent meningitis group. 31 cases of viral encephalitis were classified as viral encephalitis group. Another 40 cases of non central nervous system infection treated in our hospital during the same period were selected as control group. The levels and positive rates of CRP, PCT, TNF- α and MMP-9 in serum and cerebrospinal fluid were compared. The sensitivity, specificity and accuracy of CRP, PCT, TNF- α and MMP-9 in serum and cerebrospinal fluid were calculated. **Results:** The levels and positive rates of CRP, PCT, TNF- α and MMP-9 in serum, cerebrospinal fluid of children with purulent meningitis were higher than those of viral encephalitis group and control group. The levels and positive rates of CRP, TNF- α and MMP-9 in serum, cerebrospinal fluid of children with viral encephalitis group were higher than those of control group ($P<0.05$). There was no significant difference in serum, cerebrospinal fluid PCT level and positive rate ($P>0.05$). The combined detection of CRP+PCT+TNF- α +MMP-9 in serum or cerebrospinal fluid has certain diagnostic value for central nervous system infection. **Conclusion:** The levels of CRP, TNF- α , PCT and MMP-9 in serum and cerebrospinal fluid of children with central nervous system infection are elevated. The level of PCT in serum and cerebrospinal fluid of children with purulent meningitis is higher than that of children with viral encephalitis. The combined tests of CRP, PCT, TNF- α and MMP-9 in serum or cerebrospinal fluid are of great value in differential diagnosis of children with central nervous system infection.

* 基金项目:江苏省卫生计生委医学科科研项目(H20160181)

作者简介:梁丽(1989-),女,本科,初级技师,研究方向:临床检验,E-mail: 18168110575@163.com

(收稿日期:2019-04-23 接受日期:2019-05-18)

Key words: Central nervous system infection; C-reactive protein; Procalcitonin; Tumor necrosis factor- α ; Matrix metalloproteinase-9

Chinese Library Classification(CLC): R512.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)03-497-05

前言

中枢神经系统感染是儿童常见的感染性疾病,其病原体包括细菌、病毒、立克次体和真菌等,其中又以细菌和病毒为主要病原体^[1,2]。临床上中枢神经系统感染中的两种类型化脓性脑膜炎和病毒性脑炎具有相似的临床症状,两者均具有头痛、恶心和意识障碍等,但两者治疗方案和预后完全不同,因此临床上早期对中枢神经系统感染进行诊断具有重要的意义^[3,4]。长期以来脑脊液病原学检测是中枢神经系统感染的金标准,但该方法耗时较长,加之近年来抗生素滥用使得病原学检出率降低,易出现误诊和漏诊的情况^[5]。目前研究认为,炎症因子在中枢神经系统感染的发生和发展中起到重要作用^[6,7]。其中,C反应蛋白(C-reactive protein,CRP)可以反映机体炎症情况;降钙素原(Procalcitonin,PCT)是临床上鉴别细菌感染和病毒感染的敏感指标^[8,9];肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α ,TNF- α)是重要的炎症因子;基质金属蛋白酶-9(Matrix metalloproteinase-9,MMP-9)是一种锌钙依赖性蛋白酶,可以分解血脑屏障外基质,参与了中枢神经系统的病理生理过程^[10,11]。CRP、PCT、TNF- α 、MMP-9可能对中枢神经系统感染的鉴别诊断具有重要价值^[12]。本研究旨在探讨中枢神经系统感染患儿血清和脑脊液CRP、PCT、TNF- α 及MMP-9水平及其临床意义,现作如下报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2017年1月~2018年6月期间南京市第二医院收治的中枢神经系统感染患儿93例作为研究对象,其中化脓性脑膜炎62例记为化脓性脑膜炎组,病毒性脑炎31例记为病毒性脑炎组。纳入标准:(1)所有患儿均符合《诸福棠实用儿科学》中中枢神经系统感染的诊断标准,并经脑脊液病原学检测确诊^[13];(2)年龄6个月~12岁;(3)患儿首次患病,入院前未经治疗;(4)患儿家属对研究知情同意,并签署知情同意书。排除标准:(1)近3个月内有其他感染性疾病及手术创伤史患儿;(2)合并其他部位感染、血液系统疾病、自身免疫性疾病患儿;(3)结核分支杆菌、立克次体、真菌和霉菌感染患儿;(4)先天性心脏病患儿。化脓性脑膜炎组男28例,女34例;平均年龄(4.17 \pm 1.28)岁;平均病程(5.27 \pm 2.56)d。病毒性脑炎组男14例,女17例;平均年龄(4.28 \pm 1.12)岁;平均病程(5.11 \pm 2.43)d。另选取同期于我院治疗的非中枢神经系统感染患儿40例作为对照组,其中男17例,女性23例;平均年龄(4.12 \pm 1.09)岁;低钙惊厥11例,脑发育不全8例,脑性瘫痪12例,原发性癫痫9例。各组患儿性别、年龄比较无统计学差异($P>0.05$),化脓性脑膜炎组和病毒性脑炎组病程比较无统计学差异($P>0.05$)。本研究经我院伦理委员会批准。

1.2 化脓性脑膜炎和病毒性脑炎的诊断标准^[5]

1.2.1 化脓性脑膜炎 (1)患儿具有典型的临床表现,包括发热、头痛、呕吐、神经系统病理反射阳性及脑膜刺激症状;(2)脑

脊液细胞数增高,以中心粒细胞为主,蛋白含量增加和/或糖含量降低;(3)细菌培养检查呈阳性。

1.2.2 病毒性脑炎 (1)患儿有前期病毒感染史;(2)具有典型的临床表现,包括发热、头痛、呕吐、神经系统病理反射阳性及脑膜刺激症状;(3)脑脊液细胞数增高,氯化物、蛋白、糖正常;(4)病毒检查呈阳性。局部以上1、2、3或1、2、4即可确诊。

1.3 研究方法

所有患儿于入院后次日采集空腹外周静脉血5mL,并于入院后24h内在无菌条件下取脑脊液5mL,静置10min后应用德国UNIVERSAL-330离心机将血液以3500 r/min的速率离心5min,离心半径为12cm,分离血清。应用美国Beckman Coulter IMMAGE730蛋白分析仪检测各组血清、脑脊液CRP、PCT水平;应用酶联免疫吸附法检测各组血清、脑脊液TNF- α 、MMP-9水平,试剂盒购自深圳晶美生物工程有限公司,具体操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.4 观察指标

比较各组血清、脑脊液CRP、PCT、TNF- α 、MMP-9水平及阳性率,并计算血清和脑脊液CRP、PCT、TNF- α 、MMP-9诊断中枢神经系统感染的灵敏度、特异度及准确度。灵敏度=真阳/(真阳+假阴);特异度=真阴/(真阴+假阳);准确度=(真阳+真阴)/(真阳+假阳+真阴+假阴)。

1.5 统计学方法

采用SPSS20.0软件进行统计学分析。计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组比较应用单因素方差分析+两两比较LSD-t检验,两组间比较实施t检验。 $P<0.05$ 表明数据差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清CRP、PCT、TNF- α 及MMP-9水平比较

化脓性脑膜炎组患儿血清CRP、PCT、TNF- α 及MMP-9水平高于病毒性脑炎组和对照组,病毒性脑膜炎组患儿血清CRP、TNF- α 及MMP-9水平高于对照组($P<0.05$),病毒性脑炎组与对照组患儿血清PCT水平比较无统计学差异($P>0.05$),详见表1。

2.2 各组脑脊液CRP、PCT、TNF- α 及MMP-9水平比较

化脓性脑膜炎组患儿脑脊液CRP、PCT、TNF- α 及MMP-9水平高于病毒性脑炎组和对照组,病毒性脑膜炎组患儿脑脊液CRP、TNF- α 及MMP-9水平高于对照组($P<0.05$),病毒性脑炎组与对照组患儿脑脊液PCT水平比较无统计学差异($P>0.05$),详见表2。

2.3 各组血清CRP、PCT、TNF- α 及MMP-9阳性率比较

化脓性脑膜炎组患儿血清CRP、PCT、TNF- α 及MMP-9阳性率高于病毒性脑炎组和对照组($P<0.05$),病毒性脑炎组患儿血清CRP、TNF- α 及MMP-9阳性率高于对照组($P<0.05$),病毒性脑炎组与对照组患儿血清PCT阳性率比较无统计学差异($P>0.05$),见表3。

表 1 各组血清 CRP、PCT、TNF-α 及 MMP-9 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum CRP, PCT, TNF-α and MMP-9 levels in each group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	CRP(mg/L)	PCT(ng/mL)	TNF-α(pg/mL)	MMP-9(μg/L)
Control group	40	7.27± 0.35	0.32± 0.05	6.72± 0.88	124.80± 38.61
Viral encephalitis group	31	12.44± 1.43 ^a	0.37± 0.08	15.87± 2.57 ^a	364.99± 93.53 ^a
Purulent meningitis group	62	38.46± 7.71 ^{ab}	19.21± 5.14 ^{ab}	23.36± 4.57 ^{ab}	608.64± 104.85 ^{ab}
F	-	495.809	475.094	292.214	377.772
P	-	0.000	0.000	0.000	0.000

Note: Compared with before treatment, ^aP<0.05; Compared with viral encephalitis group, ^bP<0.05.

表 2 各组脑脊液 CRP、PCT、TNF-α 及 MMP-9 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of CRP, PCT, TNF-α and MMP-9 levels in cerebrospinal fluid of each group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	CRP(mg/L)	PCT(ng/mL)	TNF-α(pg/ml)	MMP-9(μg/L)
Control group	40	0.12± 0.05	0.10± 0.02	3.28± 0.61	58.50± 8.13
Viral encephalitis group	31	2.12± 0.49 ^a	0.11± 0.02	7.08± 0.76 ^a	98.56± 10.90 ^a
Purulent meningitis group	62	3.84± 0.83 ^{ab}	12.34± 1.12 ^{ab}	16.34± 1.65 ^{ab}	122.43± 44.84 ^{ab}
F	-	449.276	4,221.348	1,488.012	50.168
P	-	0.000	0.000	0.000	0.000

Note:Compared with before treatment, ^aP<0.05; Compared with viral encephalitis group, ^bP<0.05.

表 3 各组血清 CRP、PCT、TNF-α 及 MMP-9 阳性率比较[n(%)]

Table 3 Comparison of serum CRP, PCT, TNF-α and MMP-9 positive rates in each group[n(%)]

Groups	n	CRP		PCT		TNF-α		MMP-9	
		Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative
Control group	40	4(10.00)	36(90.00)	0(0.00)	40(100.00)	2(5.00)	38(95.00)	1(2.50)	39(97.50)
Viral encephalitis group	31	15(48.39) ^a	16(51.61)	2(6.45)	29(93.55)	10(32.26) ^a	21(67.74)	8(25.81) ^a	23(74.19)
Purulent meningitis group	62	51(82.26) ^{ab}	11(17.74)	60(96.77) ^{ab}	2(3.23)	44(70.97) ^{ab}	18(29.03)	54(87.10) ^{ab}	8(12.90)
χ^2	-	51.212		117.704		45.013		77.333	
P	-	0.000		0.000		0.000		0.000	

Note: Compared with before treatment, ^aP<0.05; Compared with viral encephalitis group, ^bP<0.05.

2.4 各组脑脊液 CRP、PCT、TNF-α 及 MMP-9 阳性率比较

化脓性脑膜炎组患儿脑脊液 CRP、PCT、TNF-α 及 MMP-9 阳性率高于病毒性脑炎组和对照组(P<0.05),病毒性脑炎组患

儿脑脊液 CRP、TNF-α 及 MMP-9 阳性率高于对照组(P<0.05),病毒性脑炎组与对照组患儿脑脊液 PCT 阳性率比较无统计学差异(P>0.05),见表 4。

表 4 各组脑脊液 CRP、PCT、TNF-α 及 MMP-9 阳性率比较 [n(%)]

Table 4 Comparison of positive rates of CRP, PCT, TNF-α and MMP-9 in cerebrospinal fluid of each group[n(%)]

Groups	n	CRP		PCT		TNF-α		MMP-9	
		Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative
Control group	40	5(12.50)	35(87.50)	0(0.00)	40(100.00)	3(7.50)	37(92.50)	2(5.00)	38(95.00)
Viral encephalitis group	31	12(38.71) ^a	19(61.29)	2(6.45)	29(93.55)	8(25.81) ^a	23(74.19)	6(19.35) ^a	25(80.65)
Purulent meningitis group	62	52(83.87) ^{ab}	10(16.13)	60(96.77) ^{ab}	2(3.23)	46(74.19) ^{ab}	16(25.81)	57(91.94) ^{ab}	5(8.06)
χ^2	-	52.418		117.704		48.959		87.635	
P	-	0.000		0.000		0.000		0.000	

Note: Compared with before treatment, ^aP<0.05;Compared with viral encephalitis group, ^bP<0.05.

2.5 血清或脑脊液 CRP、PCT、TNF- α 及 MMP-9 对中枢神经系统感染的诊断效能

血清或脑脊液 CRP+PCT+TNF- α +MMP-9 联合检验诊断

中枢神经系统感染的灵敏度分别为 73.4%、70.6%，特异度分别为 88.2%、91.0%，准确度分别为 79.7%、77.4%，见表 5。

表 5 血清、脑脊液 CRP、PCT、TNF- α 及 MMP-9 对中枢神经系统感染的诊断效能

Table 5 Diagnostic efficacy of serum, cerebrospinal fluid CRP, PCT, TNF- α and MMP-9 in central nervous system infection

Groups	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Accuracy(%)
Serum CRP	70.9	87.5	75.9
Serum PCT	66.6	70.0	76.6
Serum TNF- α	58.0	72.5	68.4
Serum MMP-9	66.6	75.0	69.1
Serum CRP+PCT+TNF- α +MMP-9	73.4	88.2	79.7
Cerebrospinal fluid CRP	68.8	73.0	51.8
Cerebrospinal fluid PCT	66.6	74.2	76.6
Cerebrospinal fluid TNF- α	58.0	72.5	42.8
Cerebrospinal fluid MMP-9	67.7	75.0	48.8
Cerebrospinal fluid CRP+PCT+TNF- α +MMP-9	70.6	91.0	77.4

3 讨论

小儿中枢神经系统发育不成熟,免疫功能较为低下,血脑屏障功能不完善,中枢神经系统感染发病率较高^[14,15]。有研究显示,儿童中枢神经系统感染的发病率约为 2.6~10.2/10 万人,病死率约为 4.6%~5.8%,且易留下神经系统后遗症^[16]。我国儿童中枢神经系统感染以化脓性脑膜炎和病毒性脑炎为主^[17],临床上化脓性脑膜炎和病毒性脑炎均有头痛、恶心和意识障碍等症状,需进行鉴别诊断。但由于中枢神经系统感染发病机制和病理生理过程复杂,仅通过脑脊液生化特点和细胞学诊断不能准确鉴别化脓性脑膜炎和病毒性脑炎。同时由于脑脊液检查操作困难,难以取得儿童配合,因此寻找一种新的诊断方法具有重要的意义^[18]。

CRP 在正常生理情况下机体血液含量较低,当发生损伤、应激反应和炎症反应时,肝脏可以快速合成大量的 CRP,导致血液中 CRP 水平升高^[19,20]。PCT 是一种降钙素前肽物质,当发生细菌感染后,机体可以迅速合成 PCT,其在细菌感染 2 h 内即可检测到^[21,22]。一般认为 PCT 的合成主要受细菌内毒素、白细胞介素和 TNF- α 影响,因此临床上将 PCT 作为鉴别细菌感和病毒感染的敏感指标^[23,24]。MMP-9 具有分解血脑屏障外基质的功能。Mailankody S 等研究表明,当患儿发生中枢神经系统感染后,病原体可以诱导宿主细胞产生大量的细胞因子,同时诱导 MMP-9 基因表达,并攻击血脑屏障,造成脑组织水肿和神经元损伤^[25]。

本研究结果显示中枢神经系统感染患儿存在血清、脑脊液 CRP、TNF- α 及 MMP-9 水平升高,而化脓性脑膜炎患儿血清、脑脊液 PCT 水平升高更为明显,大部分病毒性脑炎患儿并未出现血清、脑脊液 PCT 水平升高。其原因主要与化脓性脑膜炎和病毒性脑炎的病因和发病机制有关。无论是化脓性脑膜炎还是病毒性脑炎,机体均在病原体和机体损伤下诱发了炎症反

应,因此血清、脑脊液 CRP、TNF- α 水平升高;同时在细菌和病毒的作用下,血脑屏障外基质被分解,MMP-9 水平升高^[26,27]。但在化脓性脑膜炎发病过程中,病原体主要通过血液循环侵犯脑膜和脑实质,而病毒性脑炎主要是病毒经神经侵犯脑组织,因此化脓性脑膜炎患儿血清、脑脊液 CRP、PCT、TNF- α 及 MMP-9 水平高于病毒性脑炎患儿^[28]。PCT 的合成主要受细菌内毒素的影响,病毒性脑炎患儿机体并不产生内毒素,故其血清、脑脊液 PCT 水平低于化脓性脑膜炎患儿^[29]。此外,血清或脑脊液 CRP+PCT+TNF- α +MMP-9 联合检验诊断中枢神经系统感染具有一定的临床价值,通过联合检验可以为临床早期诊断、制定治疗方案、评价预后等提供依据。有报道显示,脑脊液生化检查和细胞学检查对于中枢神经系统感染疾病诊断的准确度在 52.4%~63.8%^[30],而通过血清或脑脊液 CRP+PCT+TNF- α +MMP-9 联合检验诊断准确度均超过 70%,诊断效能明显提高。但同时本研究也存在样本量较小的局限性,有待于今后扩大样本量进行进一步研究确认。

综上所述,化脓性脑膜炎患儿血清 CRP、PCT、TNF- α 及 MMP-9 水平显著高于病毒性脑炎和非中枢神经系统感染患儿,血清或脑脊液 CRP、PCT、TNF- α 及 MMP-9 联合检验对儿童中枢神经系统感染的鉴别诊断具有较高的价值。

参考文献(References)

- [1] Kemigisha E, Nanjebe D, Boum Y 2nd, et al. Antimicrobial treatment practices among Ugandan children with suspicion of central nervous system infection[J]. PLoS One, 2018, 13(10): e0205316
- [2] Hauer L, Pikija S, Schulte EC, et al. Cerebrovascular manifestations of herpes simplex virus infection of the central nervous system: a systematic review[J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 19
- [3] Haider G, Shamim MS, Khan MF, et al. Pre-operative Voriconazole in patients undergoing surgery for Central Nervous System fungal infections: Special Report[J]. J Pak Med Assoc, 2019, 69(1): 103-107

- [4] Ambrose N, Rodriguez M, Waters KA, et al. Cell death in the human infant central nervous system and in sudden infant death syndrome (SIDS)[J]. *Apoptosis*, 2019, 24(1-2): 46-61
- [5] Sanaci Dashti A, Alizadeh S, Karimi A, et al. Diagnostic value of lactate, procalcitonin, ferritin, serum-C-reactive protein, and other biomarkers in bacterial and viral meningitis: A cross-sectional study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(35): e7637
- [6] 彭其斌, 赵建农, 王鹏程, 等. 脑脊液 SIL-2R、NSE 与血清炎症因子水平在中枢神经系统感染中的意义 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(13): 2939-2942
- [7] Verma AK, Waghmare TS, Jachak GR, et al. Nitrosporeusine analogue ameliorates Chandipura virus induced inflammatory response in CNS via NF κ B inactivation in microglia [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2018, 12(7): e0006648
- [8] Wang J, Wu X, Tian Y, et al. Dynamic changes and diagnostic and prognostic significance of serum PCT, hs-CRP and s-100 protein in central nervous system infection [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(6): 5156-5160
- [9] Zhang XF, Zhang XQ, Wu CC, et al. Application value of procalcitonin in patients with central nervous system infection [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(17): 3944-3949
- [10] Nagy A, Mátrai P, Hegyi P, et al. The effects of TNF-alpha inhibitor therapy on the incidence of infection in JIA children: a meta-analysis [J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2019, 17(1): 4
- [11] Glaser K, Silwedel C, Fehrholz M, et al. Ureaplasma isolates stimulate pro-inflammatory CC chemokines and matrix metalloproteinase-9 in neonatal and adult monocytes[J]. *PLoS One*, 2018, 13(3): e0194514
- [12] 韩晓燕. 中枢神经系统感染血清及脑脊液降钙素原检测的临床意义[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2017, 20(11): 70-72
- [13] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 912-926
- [14] Singhi P. Central Nervous System Infections in Children: An Ongoing Challenge[J]. *Indian J Pediatr*, 2019, 86(1): 49-51
- [15] McCanney GA, McGrath MA, Otto TD, et al. Low sulfated heparins target multiple proteins for central nervous system repair [J]. *Glia*, 2019, 67(4): 668-687
- [16] 姚爱梅. 联合检测血清多项指标对小儿中枢神经系统感染的诊断价值[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2017, 20(9): 112-114
- [17] 孙裕平, 于洪波, 张玉英, 等. 化脓性脑膜炎、病毒性脑炎患儿血清降钙素原和基质金属蛋白酶 9 的变化研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(19): 45-49
- [18] Ong CW, Pabisiak PJ, Brilha S, et al. Complex regulation of neutrophil-derived MMP-9 secretion in central nervous system tuberculosis[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 31
- [19] 杨辉, 罗倩, 陈君灏, 等. 血清 PCT、CRP 及内毒素在细菌性血流感染所致脓毒症患者中的早期诊断价值 [J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(2): 338-341
- [20] Li D, Shen Y, Qin J, et al. Diagnostic performance of C-reactive protein for parapneumonic pleural effusion: a meta-analysis [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(1): 1
- [21] Bassetti M, Russo A, Righi E, et al. Role of procalcitonin in bacteremic patients and its potential use in predicting infection etiology [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2019, 17(2): 99-105
- [22] 莫丽亚, 邓永超, 黄彩芝, 等. 降钙素原和 C 反应蛋白在鉴别新生儿血流感染菌种中的价值 [J]. *实用预防医学*, 2017, 24(9): 1135-1137
- [23] Schreurs RRCE, Baumdick ME, Sagebiel AF, et al. Human Fetal TNF- α -Cytokine-Producing CD4⁺ Effector Memory T Cells Promote Intestinal Development and Mediate Inflammation Early in Life [J]. *Immunity*, 2019, 50(2): 462-476
- [24] 易继涛, 王从平, 贾敏, 等. IFN- γ 、TNF- α 、降钙素原和 C-反应蛋白水平在细菌性脑膜炎早期诊断中的意义[J]. *神经损伤与功能重建*, 2018, 13(3): 122-124
- [25] Mailankody S, Dangeti GV, Soundravally R, et al. Cerebrospinal fluid matrix metalloproteinase 9 levels, blood-brain barrier permeability, and treatment outcome in tuberculous meningitis[J]. *PLoS One*, 2017, 12(7): e0181262
- [26] 王艳萍, 徐晓华, 华颖, 等. 中枢神经系统感染患儿血清、脑脊液 MMP-9 和 IL-1 β 水平变化及意义 [J]. *山东医药*, 2014, 54(39): 23-26
- [27] Xu D, Lian D, Wu J, et al. Brain-derived neurotrophic factor reduces inflammation and hippocampal apoptosis in experimental Streptococcus pneumoniae meningitis [J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 156
- [28] Trippella G, Galli L, De Martino M, et al. Procalcitonin performance in detecting serious and invasive bacterial infections in children with fever without apparent source: a systematic review and meta-analysis [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2017, 15(11): 1041-1057
- [29] 王瑞华, 唐碧波, 李如伟, 等. 血清降钙素原联合 C 反应蛋白、白细胞检测对脑膜炎患儿的诊断价值 [J]. *重庆医学*, 2017, 46(34): 4846-4848
- [30] 张庆, 何红彦, 马爱蕊, 等. 中枢神经系统感染性疾病的脑脊液细胞学分析[J]. *河北医科大学学报*, 2016, 37(6): 644-646, 651