

外周血中性粒细胞 Wip1 在颅脑术后颅内感染
早期诊断中的价值

杨 娇 徐建立 武 峰 宋金东 金 亮 李 川

【摘要】目的 探讨外周血中性粒细胞 Mg²⁺-依赖性蛋白磷酸酶 1δ(Wip)在颅脑术后颅内感染早期诊断中的价值。**方法** 选取 2016 年 1 月至 2018 年 12 月收治的颅脑术后颅内感染 32 例作为观察组,无感染 61 例作为对照组。术前 1 d、术后 1 d 检测血清降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白介素-6(IL-6)及外周血中性粒细胞 Wip1 阳性率。**结果** 术后 1 d,观察组血清 PCT、CRP、IL-6 及 TNF-α 较术前均明显上升($P<0.01$),而且血清 PCT 和 IL-6 明显高于对照组($P<0.01$)。术后 1 d,观察组外周血中性粒细胞 Wip1 阳性率 $[(4.33\pm0.32)\%]$ 明显低于对照组 $[(13.99\pm0.77)\%;P<0.01]$ 。观察组中性粒细胞 Wip1 阳性率与血清 IL-6($r=-0.6419,P<0.01$)和血清 PCT($r=-0.6431,P<0.01$)均呈显著负相关。ROC 曲线分析结果显示,Wip1、PCT 及 IL-6 早期诊断术后颅内感染的曲线下面积分别为 0.9495(95% CI 0.9064~0.9927; $P<0.01$)、0.9385(95% CI 0.8756~0.9936; $P<0.01$)、0.8947(95% CI 0.8036~0.9858; $P<0.01$)。**结论** 外周血中性粒细胞 Wip1 阳性率降低与颅脑术后颅内感染发生有关,可能是早期诊断的指标。

【关键词】 颅脑手术;颅内感染;Mg²⁺-依赖性蛋白磷酸酶 1δ;中性粒细胞;早期诊断

【文章编号】 1009-153X(2020)03-0155-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 651.1[†]

Value of Wip1 expression in peripheral blood neutrophils to early diagnosis of intracranial infection after craniocerebral operation

YANG Jiao¹, XU Jian-li², WU Feng¹, SONG Jin-dong¹, JIN Liang¹, LI Chuan³. 1. Department of Neurosurgery, Cangzhou Municipal People's Hospital, Cangzhou 061000, China; 2. Department of Gastrointestinal Hernia Surgery, Changzhou Municipal People's Hospital, Cangzhou 061000, China; 3. Department of Emergency, Cangzhou Municipal People's Hospital, Cangzhou 061000, China

【Abstract】Objective To explore the value of Mg²⁺- dependent protein phosphatase 1δ (Wip1) expression in the peripheral blood neutrophils to the early diagnosis of intracranial infection after the craniocerebral operation. **Methods** Of 93 patients, who underwent craniocerebral operation in Department of Neurosurgery from January, 2016 to December, 2018, 32 suffered from postoperative intracranial infection and 61 not. The levels of serum procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-6 (IL-6) and peripheral blood neutrophils Wip1 were detected in all the patients. The relationship of Wip1 with the serum levels of PCT, CRP, TNF-α and IL-6 was analyzed. The value of Wip1 expression level in peripheral blood neutrophils to the diagnosis of the intracranial infection was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The serum levels of PCT and IL-6 were significantly higher in the patients with intracranial infection than those in the patients without intracranial infection ($P<0.01$), and the rate of positive expression of Wip1 was significantly lower in the patients with intracranial infection than that in the patients without intracranial infection one day after craniocerebral surgery ($P<0.01$). The positive rate of Wip1 expression in peripheral blood neutrophils in the patients with intracranial infection was significantly negatively correlated with the serum levels of PCT ($r=-0.6431,P<0.01$) and IL-6 ($r=-0.6419,P<0.01$). In the diagnosis of intracranial infection after craniocerebral surgery, the areas under ROC curves of Wip1, PCT and IL-6 curves were 0.9495, 0.9385 and 0.8947, respectively ($P<0.01$). **Conclusions** It is suggested that the decrease in the positive rate of peripheral blood neutrophils Wip1 expression is associated with the intracranial infection after the craniocerebral surgery and may be a potential marker of early diagnosis of intracranial infection after the craniocerebral surgery.

【Key words】 Intracranial infection; Craniotomy; Mg²⁺-dependent protein phosphatase 1δ; Neutrophils; Early diagnosis

颅内感染是颅脑术后常见的并发症之一,具有

较高的病死率,严重影响病人的预后^[1]。目前,颅内感染的诊断金标准为脑脊液细菌培养阳性,但多数培养时间长且阳性率不高,不利于早期诊断^[2-4]。因此,寻找快捷有效的早期诊断方法,对于临床治疗术后颅内感染具有重要意义。Mg²⁺依赖性蛋白磷酸酶 1δ (protein phosphatase magnesium- dependent 1δ,

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2020.03.009
基金项目:2018 年沧州市科技计划项目(183302129,183302130);
2016 年沧州市科技计划项目(162302072)
作者单位:061000 河北,沧州市人民医院神经外科(杨 娇、武 峰、
宋金东、金 亮),胃肠肛门外科(徐建立),急诊科(李 川)

PPM1D 或 Wip1)是具有丝/苏氨酸酶活性的蛋白磷酸酶^[5]。研究报道,Wip1 可负性调节脓毒症病人中性粒细胞炎症反应^[6],提示 Wip1 可能与炎症反应负相关。本文探讨中性粒细胞 Wip1 在颅脑术后颅内感染病人早期诊断中价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2016 年 1 月至 2018 年 12 月收治的术后颅内感染 32 例作为观察组,无感染 61 例作为对照组。术前均采用预防性抗生素处理,以 Harrison 标准作为诊断标准:出现高热、呕吐、头疼及脑膜刺激征阳性;脑脊液糖定量<1.9 mmol/L,白细胞>1 180×10⁶/L,蛋白定量>2 200 mg/L;脑脊液或颅内引流管头端细菌培养阳性。

1.2 检测方法

1.2.1 血清炎症因子水平的检测 术前 1 d 和术后 1 d:采用酶联免疫吸附试验法检测血清降钙素原(procalcitonin, PCT)、白细胞介素(interleukin, IL)-6、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor alpha, TNF-α),试剂盒购自武汉默沙克生物有限公司;采用免疫透射比浊法检测血清 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平,试剂盒购于深圳迈瑞公司。

1.2.2 外周血中性粒细胞 Wip1 阳性率的检测 术前 1 d、术后 1 d 采集清晨空腹肘静脉血 5 ml,肝素钠抗凝。取 100 μl 抗凝全血加入试管中,分别加入 ECD-CD3、PE-Cy5-CD15、PE-PPM1D 抗体以及相应的同型对照各 10 μl,4 ℃避光孵育 30 min,后加入 200 μl 红细胞裂解液,室温避光孵育 10 min,2 000 转/min 离心 5 min,弃上清液,以生理盐水洗涤 2 次,500 μl 生理盐水重悬, FACSCalibur 流式细胞仪进行检测。ECD-CD3、PE-Cy5-CD15、PE-PPM1D 抗体及 ECD-IgG1、PE-IgG1、PE-Cy5-IgG1 同型抗体,购自美国 Invitrogen 公司。

1.3 统计学分析 应用 SPSS17.0 软件进行分析;定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验、秩和检验或单因素方差分析和 LSD-*t* 检验;采用 Pearson 相关系数分析相关

性;采用受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线分析诊断界值;*P*<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清炎症指标比较 术前 1 d,两组血清 PCT、CRP、IL-6 及 TNF-α 无明显差异(*P*>0.05)。观察组术后 1 d 血清 PCT、CRP、IL-6 及 TNF-α 较术前均明显上升(*P*<0.01);对照组术后 1 d 血清 PCT 和 IL-6 与术前无明显差异(*P*>0.05),而血清 CRP 和 TNF-α 明显上升(*P*<0.01)。术后 1 d,观察组血清 PCT 和 IL-6 明显高于对照组(*P*<0.01)。见表 1。

2.2 两组外周血中性粒细胞 Wip1 阳性率比较 术前 1 d,观察组外周血中性粒细胞 Wip1 阳性率[(14.15±0.71)%]和对照组[(13.50±0.77)%]无统计学差异(*P*>0.05)。术后 1 d,观察组外周血中性粒细胞 Wip1 阳性率[(4.33±0.32)%]明显低于对照组[(13.99±0.77)%];*P*<0.01]。

2.3 外周血中性粒细胞 Wip1 阳性率与血清 PCT 和 IL-6 水平的相关性 中性粒细胞 Wip1 阳性率与血清 IL-6(*r*=−0.6419, *P*<0.01)和血清 PCT(*r*=−0.6431, *P*<0.01)均呈显著负相关,与 CRP(*r*=−0.2367, *P*>0.05)和 TNF-α(*r*=−0.3856, *P*>0.05)无明显相关性。

2.4 Wip1、PCT 及 IL-6 早期诊断颅内感染的效能 ROC 曲线分析结果显示, Wip1、PCT 及 IL-6 曲线下

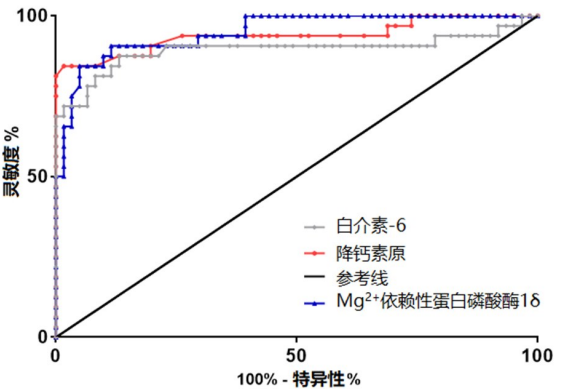


图 1 各指标早期诊断术后颅内感染效能的 ROC 曲线

表 1 两组血清炎症指标比较

血清炎症指标	观察组		对照组	
	术前 1 d	术后 1 d	术前 1 d	术后 1 d
降钙素原(ng/ml)	0.12±0.011	0.51±0.33 ^{##}	0.13±0.13	0.15±0.14
C-反应蛋白(mg/L)	11.33±7.61	16.92±8.78 [*]	12.16±6.83	17.02±8.62 [*]
白介素-6(ng/L)	4.89±2.26	17.66±8.15 ^{##}	5.33±2.72	5.12±2.61
肿瘤坏死因子-α(ng/L)	2.26±1.36	13.32±6.08 [*]	2.34±1.41	14.63±6.11 [*]

注:与术前 1 d 相应值比,* *P*<0.01;与对照组相应值比,# *P*<0.01

面积分别为 0.9495(95% CI 0.9064~0.9927; $P<0.01$)、0.9385(95% CI 0.8756~0.9936; $P<0.01$)、0.8947(95% CI 0.8036~0.9858; $P<0.01$)。见图 1。

3 讨论

目前,颅内感染的诊断金标准为脑脊液细菌培养阳性,但周期长,易出现假阳性,操作困难^[7,8]。本文结果显示,颅脑术后颅内感染病人血清 PCT 和 IL-6 显著升高。受到细菌、真菌或寄生虫感染时,病人血浆 PCT 浓度上升。已有研究显示,血清 PCT 在开颅术后早期诊断颅内感染的特异性和敏感性均较高,对于开颅术后颅内感染的早期诊断具有指导意义^[7]。IL-6 是由一些免疫细胞、上皮细胞及角质细胞分泌的细胞因子,在炎症反应尤其是急性炎症反应中分泌增加,可介导肝脏的急性期反应,刺激 CRP 和 PCT 的生产^[9,10]。这提示颅脑术后血清 PCT 和 IL-6 升高可能与颅内感染有关。

本文还发现,颅脑术后颅内感染病人外周血中性粒细胞 Wip1 阳性率显著降低。研究显示 Wip1 参与多种细胞功能的调控,包括细胞增殖、细胞凋亡和自噬等^[11-13]。最近,有研究报道,Wip1 基因敲除小鼠在炎症性肠病模型中表现出皮肤和肠道的促炎表型,炎症促进细胞因子 TNF- α 、IL-6 及 IL-12 水平升高^[14]。这提示 Wip1 可能与炎症反应呈负相关。Wip1 磷酸酶的编码基因 Ppm1d 在中性粒细胞、巨噬细胞 B 和 T 淋巴细胞中皆有表达^[11,12]。本文颅内感染病人外周血中性粒细胞 Wip1 阳性率明显降低,而且 Wip1 为术后 1 d 检测结果,而颅内感染往往术后 4 d 左右开始出现,提示外周血中性粒细胞 Wip1 水平下降对颅内感染有预示作用。进一步分析发现,Wip1 与血清 PCT 和 IL-6 呈中等负相关,提示 Wip1 阳性率下降与血清 PCT 和 IL-6 上升有关,前者可能参与介导炎症反应。本文还分析各指标对于颅脑术后颅内感染的诊断价值,ROC 曲线发现 Wip1、PCT 及 IL-6 的曲线下面积分别为 0.9495、0.9385、0.8947,且均具有统计学意义。这提示 Wip1、PCT 及 IL-6 对颅脑术后颅内感染均具有一定的诊断价值。

总之,外周血中性粒细胞 Wip1 阳性率降低与颅脑术后颅内感染发生有关,可能是早期诊断的指标。

【参考文献】

[1] 乔潜林,白新学,刘海玉,等.脑脊液和血清中 PCT 与 NSE

及 CRP 检测在颅内感染诊断中的价值分析[J]. 中华医院感染学杂志,2017,27(11):2469-2472.

[2] 石树君. 脑脊液 PCT 及 CRP 在颅内感染鉴别诊断中的临床意义[J]. 临床医药文献电子杂志,2017,4(45):8848.

[3] Taylor CL. Neurosurgical practice liability: relative risk by procedure type [J]. Neurosurgery, 2014, 75(6): 609-613.

[4] 刘淑苹. 血清 CRP 与 PCT 水平在颅内感染诊断及生存状况判断中的价值研究[J]. 现代医用影像学,2017,26(1): 195-196.

[5] Jeong HJ, Woo CG, Lee B, *et al.* Protein phosphatase magnesium-dependent 1 δ (PPM1D) expression as a prognostic marker in adult supratentorial diffuse astrocytic and oligodendroglial tumors [J]. J Pathol Transl Med, 2018, 52(2): 71-78.

[6] Sun B, Hu X, Liu G, *et al.* Phosphatase Wip1 negatively regulates neutrophil migration and inflammation [J]. J Immunol, 2014, 192(3): 1184-1195.

[7] 张洪微,窦榕榕,渠雪红,等. 血清降钙素原在开颅术后颅内感染早期诊断中的价值[J]. 中国临床神经外科杂志, 2016,21(12):756-758+761.

[8] 范亦明,刘佰运,陶晓刚,等. 开颅术后严重颅内感染病人脑脊液培养菌分布及对疗效的影响[J]. 中华创伤杂志, 2014,30(12):1165-1171.

[9] 刘长志,司徒亚,陈新胜. 呼吸机相关性肺炎并发假丝酵母菌感染病人 PCT、IL-6 和 CRP 水平分析[J]. 中华医院感染学杂志,2017,27(14):3150-3153.

[10] 张明霞,赵瑞卿,李庆霞,等. 胎膜早破对新生儿宫内细菌感染的影响及与脐血 IL-6、PCT、CRP、TNF- α 相关性研究[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(21):4968-4970.

[11] T Du J, Shen X, Zhao Y, *et al.* Wip1-deficient neutrophils significantly promote intestinal ischemia/reperfusion injury in mice [J]. Curr Mol Med, 2015, 15(1): 100-108.

[12] Armata HL, Chamberland S, Watts L, *et al.* Deficiency of the tumor promoter gene wip1 induces insulin resistance[J]. Mol Endocrinol, 2015, 29(1): 28-39.

[13] Salminen A, Kaarniranta K. Control of p53 and NF- κ B signaling by WIP1 and MIF: role in cellular senescence and organismal aging [J]. Cell Signal, 2011, 23(5): 747-752.

[14] Sun B, Hu X, Liu G, *et al.* Phosphatase Wip1 negatively regulates neutrophil migration and inflammation [J]. J Immunol, 2014, 192(3): 1184-1195.

(2019-05-27 收稿,2019-09-16 修回)