

70%~80%。这类患者有明显的代谢紊乱和靶器官损害,降压药疗效降低,控制血压的能力受影响^[9]。继发性高胰岛素血症可引起交感活性亢进和肾脏水钠潴留,Lansberg 提出,胰岛素抵抗所致交感活性亢进使机体产热增加,是一种对肥胖的负反馈调节,但这种调节以血压升高和血脂代谢障碍为代价^[10]。本研究表明,2 型糖尿病并发高血压的主要影响因素包括肥胖、高盐摄入、体育锻炼、臀围、高密度脂蛋白,这就提示我们糖尿病患者需要加强自我管理,社区医疗机构应根据患者具体情况,采取有效措施给予个体化教育,帮助患者建立良好自我管理行为,改善血糖控制现状,降低糖尿病并发症,提高患者生存质量。

参 考 文 献

- [1] Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease [J]. Hypertension, 2001, 37: 1053-1059.
- [2] 中华医学会糖尿病分会. 中国 2 型糖尿病防治指南[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2011: 2-51.
- [3] 《中国高血压基层管理指南》修订委员会. 中国高血压基层管理指南(2014 年修订版)[J]. 中华高血压杂志, 2015, 30(1): 24-30.

- [4] UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes[J]. BMJ, 1998, 317: 703-713.
- [5] 冉莎, 陈大波, 冉恒, 等. 2016 年重庆酉阳自治县 18 岁以上居民高血压、糖尿病及其危险因素分析[J]. 公共卫生与预防医学, 2017, 28(6): 134-136.
- [6] 张维忠. 肥胖、2 型糖尿病与高血压[J]. 中华内科杂志, 2002, 4(41): 284-285.
- [7] Nichols GA, Vupputuri S, Rosales AG. Change in High-Density lipoprotein cholesterol and risk of subsequent hospitalization for coronary artery disease or stroke among patients with type 2 diabetes mellitus[J]. AM J Cardiol, 2011, 108(8): 1124-1128.
- [8] 向新志, 丁贤彬, 沈卓之, 等. 重庆市 18~59 岁居民高血压患病率及影响因素分析[J]. 实用预防医学, 2016, 23(9): 1093-1097.
- [9] 丁贤彬, 沈卓之, 毛德强, 等. 重庆市成年人糖尿病患病率及其影响因素分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2016, 2(1): 1-4.
- [10] 苏蓉, 蔡乐, 崔文龙, 等. 云南少数民族糖尿病患病和管理的社会经济影响因素[J]. 中华疾病控制杂志, 2016, 20(11): 1079-1082, 1087.

(收稿日期: 2019-05-21)

(本文编辑: 卜明)

· 综述 · 讲座 ·

脑脊液检查在中枢神经系统感染研究新进展

孙雪松 王丽敏 王禹 聂磊 赵冬梅 刘洁薇

【摘要】 中枢神经系统感染是小儿常见疾病之一, 主要为病毒性脑炎和化脓性脑炎, 具有较高致死率和致残率。诊断中枢神经系统感染最重要手段是脑脊液检查, 但存在一定局限性, 本文旨在寻找更加可靠的指标对中枢神经系统感染进行早期诊断和鉴别诊断, 查阅近几年相关文献, 探讨脑脊液中基质金属蛋白酶、白细胞介素、降钙素原、C 反应蛋白、乳酸脱氢酶等指标诊断中枢神经系统感染的临床意义, 以期及时对因治疗, 提高治愈率, 降低致残率。

【关键词】 中枢神经系统感染; 基质金属蛋白酶; 白细胞介素; 降钙素原; C 反应蛋白

[中图分类号] R741 [文献标识码] A DOI: 10.3969/j.issn.1002-1256.2019.17.034

中枢神经系统(Central nervous system, CNS)感染是小儿常见的神经系统疾病之一, 以病毒和细菌感染最为常见, 有较高的病死率和致残率。尽早鉴别化脓性脑炎和病毒性脑炎, 及时对因治疗有重要临床意义。诊断中枢神经系统感染的重要手段是脑脊液检查。通过脑脊液的细胞学特点及临床表现来区别病毒性脑炎和化脓性脑炎存在一定的局限性^[1-2]。需寻找一项更加可靠的指标对中枢神经系统感染进行早期诊断和鉴别。

中枢神经系统(CNS)感染通常与血脑屏障(Blood-Brain-Barrier, BBB)破坏相关。血脑屏障主要由微血管内皮细胞

形成, 周围有基膜、周细胞和星形胶质细胞。紧密连接蛋白(Tight junction protein, TJP)和脑微血管内皮细胞的粘附连接蛋白(Adhesion junction protein, AJP)之间的复杂相互作用是维持 BBB 完整性的原因。中枢神经系统炎症细胞的血管周围的迁移和积累主要由两个事件介导: 产生吸引白细胞的趋化因子和血脑屏障的分解^[3]。在控制血脑屏障通透性的关键因素中, 基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinase, MMPs)属于一个主要参与细胞外基质转换和重塑的大蛋白酶家族。基质金属蛋白酶(MMPs)引起的基底膜基质损失和基底膜破坏是导致血脑屏障通透性增加的主要原因之一。基质金属蛋白酶都位于基膜, 如明胶蛋白、纤连蛋白、层粘连蛋白和胶原蛋白^[4]。MMPs 可降解脑部血管基底膜及细胞外基质, 增加血脑屏障通透性, 促进白细胞的侵袭。幼稚小鼠的颅内 MMP 注射支持 MMPs 增加血脑屏障通透性, 相反, 抑制 MMPs 降低

作者单位: 154002 黑龙江佳木斯, 佳木斯大学(孙雪松), 佳木斯大学附属第一医院(王丽敏、王禹、聂磊、赵冬梅、刘洁薇)

通信作者: 王丽敏, Email: wanglimin6518@163.com

血脑屏障破坏,限制实质白细胞进入和改善临床症状。MMP-9 是一种锌内肽酶,MMP-9 由白细胞和胶质细胞产生,具有胶原酶活性,受促炎细胞因子和趋化因子调节。MMP 基因表达受 Th17 相关细胞因子如肿瘤坏死因子(TNF)-N,白细胞介素(IL)-1 细,IL-6 和 IL-17 的调节。在中枢神经系统感染性疾病中,MMP-9 参与多种病理生理活动,可协同降解多种细胞外基质(ECM)成分,促进炎症性浸润的发生,破坏血脑屏障。血脑脊液屏障通透性增加与 MMP-9 激活引起的紧密连接蛋白的破坏有关。在细菌感染中,脂多糖可以降低紧密连接蛋白的表达,导致大鼠脑微血管内皮细胞通透性增加^[5]。MMP-9 通过 IκB-α/NF-κB /MMP-9 信号通路介导了血管紧张素转化酶抑制剂在脑内的紧密连接蛋白-5 降解和血脑屏障功能障碍。化脓性脑膜炎组患儿 MMP-9 水平升高较病毒性脑炎组更明显^[6]。矫淑芹的研究同样发现化脓性脑炎组较病毒性脑炎组 MMP-9 水平升高^[7]。周亚玲同样发现化脓性脑炎组与病毒性脑炎和对照组相比较,NSE 水平、MMP-9 明显升高^[8]。

研究证实炎性细胞因子诱导血脑屏障破坏^[9]。白细胞介素-6 是参与中枢神经系统炎症反应的最重要的细胞因子之一。它是在中枢神经系统内产生的,通过内皮细胞、星形胶质细胞和神经胶质细胞作为引发或持续感染的应答。IL-6 主要具有促炎特性,它诱导急性期蛋白质的合成并导致血脑屏障损伤。大多数研究认为在细菌性中枢神经系统感染的过程中 IL-6 的致炎特性占主导地位,细菌性脑膜炎的儿童中进行的研究提示脑脊液 IL-6 浓度增加,该细胞因子可被用于鉴别诊断细菌性和病毒性脑膜炎。IL-8 是属于 CXC 趋化因子家族的 10-kDa 促炎趋化因子。它表现出类似于营养的活性,并具有维持正常的神经元群体、促进神经元存活和再生的功能。IL-8 被称为嗜中性粒细胞激活肽,由单核细胞衍生的巨噬细胞、小胶质细胞和星形胶质细胞产生。IL-8 也是重要的受体介导的血管生成和单核细胞粘附的刺激因子。在细菌性脑膜炎 IL-8 有助于血液白细胞外渗入蛛网膜下腔。IL-8 促进嗜中性粒细胞-内皮细胞粘附,并通过形成趋化梯度将嗜中性粒细胞募集至炎症灶。IL-8 促进神经元损伤后的神经元生长和修复,并显示营养和再生效应,特别是在中枢神经系统中。物质 P 是 11 个氨基酸的肽,属于含有超过 40 种速激肽的大型速激肽家族,包括神经激肽 A、神经激肽 B、神经肽 Y(NPY),以及最近鉴定的血管紧张素,在中枢和外周神经系统中具有神经传递作用和免疫调节作用。创伤后 SP 水平的增加与 BBB 通透性增加和脑水肿的形成有关^[10]。杜开先研究发现化脓性脑膜炎中脑脊液检测到 SP、IL-6 和 IL-17 较病毒性脑炎均明显升高^[11]。化脓性脑膜炎患者脑脊液 IL-6、IL-8 水平较病毒性脑炎明显升高^[12]。化脓性脑膜炎组 IL-8 急性期明显高于病毒性脑炎组^[13]。干扰素是由免疫细胞如巨噬细胞、单核细胞产生,用于维持 T 淋巴细胞的生理功能,抑制病毒复制和蛋白的合成,也可由 CNS 中的神经胶质细胞产生,以调节脑功能。IFN-脑已经显示促进星形胶质细胞生产多种细胞因子,有助于破坏血脑屏障。病毒性脑膜炎组 CSF 中 IFN-炎含量高于化脓性脑膜炎组,且其含量的差异可作为病毒性和化脓性脑膜炎的鉴别诊断^[14]。王焕荣研究发现病毒性脑膜炎组 IFN-膜较化脓性脑膜炎组含量明

显升高^[15]。

降钙素原(Procalcitonin,PCT)是一种无激素活性的糖蛋白,由 16 个氨基酸组成,总分子量为 13 000,是一种降钙素前肽。PCT 的含量在正常血液中非常低,在正常脑脊液中检测不到。在细菌感染后,细菌分泌的内毒素可刺激炎症细胞释放大量的降钙素原,导致血液和脑脊液中降钙素原水平显著升高,脑脊液白细胞数量与脑脊液 PCT 水平呈正相关。有研究表明,血清 PCT 可用于化脓性脑膜炎和病毒性脑膜炎的鉴别。已有研究发现化脓性脑膜炎患者的血脑屏障破坏严重于病毒性脑膜炎患者。细菌内毒素是一种诱导 PCT 的重要因素。与细菌相关的分子如脂多糖(LPS)和各种促炎细胞因子(IL-1β、IL-6、TNF-α、IL-2)显著刺激外周血单核细胞 PCT 表达。病毒不能产生内毒素,所以不能或只能稍微增加 PCT 水平。在脑膜炎的致病过程中,血脑屏障被炎症反应破坏,而血液中的 PCT 则是能够进入脑脊液,表明脑脊液 PCT 可能来源于血清。最近的一项研究显示,降钙素原是由三叉神经胶质细胞产生的炎症反应介质,使得中枢神经系统局部产生 PCT 的可能性更大^[16]。孙裕平的研究表明化脓性脑膜炎组患儿脑脊液 PCT 水平显著高于病毒性脑炎组^[17]。Alons 的研究同样发现细菌性脑膜炎患者脑脊液中降钙素原水平明显高于病毒性脑膜炎患者或脑膜炎患者^[18]。有研究指出,脑脊液中 C 反应蛋白(CRP)的高特异性为 94%,用于鉴别细菌性脑膜炎与病毒和正常形式的脑膜炎,脑脊液中 CRP 水平升高是细菌性脑膜炎的更好的指标。朱长龙研究发现化脓性脑膜炎观察组的脑脊液中 C 反应蛋白检测结果均明显高于病毒性脑膜炎观察组^[19]。

LDH 广泛分布于人体各种组织中。在细菌性脑膜炎病例中进行的 LDH 同工酶研究表明,同工酶模式主要反映白细胞的存在或不存在,以及细胞存在的主要类型。脑脊液中 LDH 含量的增加表明中枢神经系统受伤的概率很高。研究发现化脓性脑膜炎 CSF 中 LDH 水平、TNF-α 水平明显高于病毒性脑膜炎^[20]。全玲的研究发现化脓性脑膜炎脑脊液 LDH 明显增高,显著高于病毒性脑膜炎组^[21]。Zhang 研究发现化脓性脑膜炎组患者 LDH 水平明显高于病毒性脑膜炎组^[22]。一氧化氮(NO)是由一氧化氮合酶(NOS)的三种同种型将 L-精氨酸合成的气态分子。在大脑中,NO 作为神经递质并且是在脑血管、神经元和神经胶质细胞之间进行信号传导的组分。NO 是破坏细胞内细菌和原生动物的关键细胞毒性武器,但也是组织损伤的主要介质。金松华发现 NPT 在病毒性脑炎时增高更显著,BH4 和 NO 在化脓性脑膜炎时变化更明显,检测脑脊液中 BH4、NPT 和 NO 对小儿颅内感染的诊断和鉴别诊断是有意义的^[23]。

综上所述,中枢神经系统感染残疾率高、病死率高,对患者的生命安全构成严重威胁,早期诊断是提高治疗效果的关键。目前基质金属蛋白酶、白细胞介素、降钙素原、C 反应蛋白、乳酸脱氢酶等指标对中枢神经系统感染诊断及鉴别诊断有一定临床指导意义。

参 考 文 献

- [1] 赵钢.中枢神经系统感染临床诊断的现状和研究思路[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2011,18(6):381-382.
- [2] 王佳伟,宋兆慧.中枢神经系统感染性疾病脑脊液检查的临床应用[J].中国现代神经疾病杂志,2013,13(2):87-91.

- [3] Wilson EH, Weninger W, Hunter CA. Trafficking of immune cells in the central nervous system [J]. Clin Invest, 2010, 120(5): 1368-1379.
- [4] Piccardi B, Palumbo V, Nesi M, et al. Unbalanced metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases ratios predict hemorrhagic transformation of lesion in ischemic stroke patients treated with thrombolysis: results from the MAGIC study [J]. Front Neurol, 2015, 6: 121.
- [5] 邓小鹿, 何芳, 彭镜, 等. 脂多糖对大鼠脑微血管内皮细胞通透性的影响及机制研究 [J]. 中国当代儿科杂志, 2011, 13(11): 908-911.
- [6] 魏俊, 黄磊. 急性中枢神经系统感染患儿血清及脑脊液 MMP-9、IGF-II、IL-19 水平联合检测的临床意义 [J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2016, 8(5): 49-52.
- [7] 矫淑芹. 化脓性脑膜炎、病毒性脑炎血清及脑脊液中 IL-1 膜和 MMP-9 水平的差异及其临床意义 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22(2): 178-181.
- [8] 周亚玲. NSE 和 MMP-9 检测在脑膜炎中的诊断价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(24): 3619-3621.
- [9] Takeshita Y, Ransohoff RM. Inflammatory cell trafficking across the blood-brain barrier: Chemokine regulation and in vitro models [J]. Immunol Rev, 2012, 248: 228-239.
- [10] Donkin JJ, Vink R. Mechanisms of cerebral edema in traumatic brain injury: therapeutic developments [J]. Curr Opin Neurol, 2010, 23(3): 293-299.
- [11] 杜开先, 范冬霞, 贾天明. P 物质 IL-17 与 IL-6 在颅内感染中的表达 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20(5): 36-38.
- [12] 冯辉斌, 周青山. 促炎性细胞因子及降钙素原在颅内感染性质鉴别中的应用价值 [J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(13): 17-19.
- [13] 曲瑛琦. 脑脊液中乳酸及白介素-8 检测在化脓性脑膜炎中的变化及临床意义 [J]. 中国医学创新, 2015, 12(17): 144-146.
- [14] 代全德, 司金春, 徐忠海. 中枢神经系统感染急性期和慢性期 γ 干扰素、白细胞介素-10 和 S-100B 蛋白含量变化的分析 [D]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2014, 8(5): 679-682.
- [15] 王焕荣. 脑脊液 CRP、NSE 及 IFN-6 在中枢神经系统感染中的诊断意义 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 3(35): 1256-1258.
- [16] Raddant AC, Russo AF. Reactive oxygen species induce procalcitonin expression in trigeminal ganglia glia [J]. Headache, 2014, 54, 472-484.
- [17] 孙裕平, 马少春, 乔凌燕. 降钙素原和基质金属蛋白酶-9 在小儿颅内感染中的改变及其价值探讨 [J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(12): 1305-1308.
- [18] Alons IM, Verheul RJ, Kuipers I, et al. Procalcitonin in cerebrospinal fluid in meningitis: a prospective diagnostic study [J]. Brain Behav, 2016, 6(11): e00545.
- [19] 朱长龙, 韦红, 叶莹莹. C 反应蛋白检测对小儿中枢神经系统感染的临床意义 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(21): 116-117.
- [20] 陆蒂青, 范崇桂. 血清心肌酶与 CSF 中 LDH、TNF- α 酶检测对成人颅内感染急性期的临床意义 [J]. 重庆医学, 2017, 46(9): 1217-1219.
- [21] 全玲. 脑脊液乳酸脱氢酶、 β 脊液微球蛋白检测对小儿化脓性脑炎与病毒性脑炎的鉴别诊断 [J]. 临床心身疾病杂志, 2015, 12(21): 322.
- [22] Dongfeng Zhang. Values of magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of central nervous system associated infectious diseases [J]. Pak J Med Sci, 2017, 33(5): 1065-1069.
- [23] 金松华, 刘霞, 李桂军, 等. 小儿病毒性脑炎和化脓性脑膜炎脑脊液四氢生物蝶呤、新蝶呤、一氧化氮水平的变化及临床意义 [J]. 浙江医学, 2016, 38(12): 946-964.

(收稿日期: 2019-04-02)

(本文编辑: 李林)

· 高教研究 ·

基于超星学习通的药理学智慧教学的应用

黄茸茸 陆松侠 杨思民

【摘要】 智慧教学作为当下课程教学信息化改革的新模式, 深受高等教育界的关注, 而超星学习通 APP 软件及其泛雅教学平台是智慧教学的常用工具之一。本研究以省级移动教学大赛参赛项目“解热镇痛药-阿司匹林”的教学实践为例, 对基于超星学习通的药理学智慧教学应用做一分享, 旨在为药理学的教学改革提供新的思路与方法。

【关键词】 药理学; 智慧教学; 超星学习通; 泛雅教学平台; 阿司匹林

[中图分类号] G642.0 [文献标识码] A DOI: 10.3969/j.issn.1002-1256.2019.17.035

药理学是研究药物与机体之间相互作用及作用规律的一门学科, 是药学专业学生的核心课程之一, 对培养学生从事新

药研发和临床合理用药具有重要的指导意义。然而, 药理学课程具有理论性强、原理抽象、章节数多且与医学等多学科交叉的特点, 这些均给药理学的教与学带来极大的挑战, 如何在有限的教学时间里使学生积极参与并完成更多的教学内容, 同时锻炼学生自主学习的能力, 让学生拓展药理学学科视野并提高其指导临床合理用药的实践能力已是亟待解决的教研热点问题。智慧教学被认为是教育信息化发展的必然产物,

基金项目: 安徽省质量工程智慧课堂试点项目(2017zhkt241); 安徽新华学院校级精品课程项目(2018jpkcx04)

作者单位: 230088 安徽合肥, 安徽新华学院药学院

通信作者: 黄茸茸, Email: 719082304@qq.com