

脑脊液 CRP、CHE、UA 在神经外科术后颅内感染诊断价值的研究^{*}

曾海清¹, 李幽然^{2#}, 张国军^{2△} (1. 首都医科大学附属复兴医院检验科, 北京 100038; 2. 首都医科大学附属北京天坛医院实验诊断中心/北京市免疫试剂临床工程技术研究中心 100050)

【摘要】 目的 探讨胆碱酯酶(CHE)、尿酸(UA)、C 反应蛋白(CRP)在成人神经外科脑肿瘤术后鉴别诊断细菌性脑膜炎和无菌性脑膜炎中的应用价值。**方法** 选取 150 例神经外科脑肿瘤术后临床怀疑颅内感染的患者, 检测脑脊液 CHE、UA、CRP 水平, 比较脑脊液 CHE、UA、CRP 与传统脑脊液检测指标白细胞、蛋白、糖等的变化情况。按照颅内感染标准, 将患者分为感染组($n=41$)和非感染组($n=109$)。**结果** 感染组的 CHE、UA、CRP 水平较非感染组有显著升高($P<0.05$)。CHE、UA、CRP 鉴别诊断细菌性脑膜炎和无菌性脑膜炎的受试者工作特征曲线(ROC 曲线)下面积分别为 0.774、0.819、0.913; 临床诊断界值(敏感性、特异性)分别为 373.5 U/L(82.9%、69.2%)、12.85 $\mu\text{mol/L}$ (87.8%、64.5%)、0.695 mg/L(92.7%、78.5%)。脑脊液 CHE、UA、CRP 与传统指标变化趋势一致。**结论** 脑脊液 CHE、UA、CRP 的检测, 有望成为鉴别诊断颅内感染的新型标志物。

【关键词】 颅内感染; C 反应蛋白; 胆碱酯酶; 尿酸; 脑脊液

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.09.015 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)09-1192-03

A study of the laboratory parameters of C reactive protein, cholinesterase, uric acid in cerebrospinal fluid for intracranial infection* ZENG Hai-qing¹, LI You-ran^{2#}, ZHANG Guo-jun^{2△} (1. Department of Laboratory, Fuxing Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China; 2. Laboratory Diagnosis Center of Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University/Engineering Research Center of Immunological Reagents Clinical Research, Beijing 100050, China)

【Abstract】 Objective To explore the differential diagnostic value of C reactive protein, cholinesterase and uric acid for bacterial meningitis and aseptic meningitis in adult brain tumor neurosurgery. **Methods** Totally 150 patients with suspected intracranial infection after neurosurgery were enrolled, we tested the cerebrospinal fluid level of C reactive protein, cholinesterase, and uric acid, then they were compared with conventional serum parameters including white blood cell, protein, and glucose. Patients were divided into infection group($n=41$) and non-infection group($n=109$) according to intracranial infection criteria. **Results** The levels of C reactive protein, cholinesterase and uric acid in infection group were significantly higher than those of the non-infection group($P<0.05$). The area under curve of C reactive protein, cholinesterase, and uric acid for differentiate diagnosis were 0.913, 0.774 and 0.819 respectively. The cut off values(sensitivity and specificity) of C reactive protein, cholinesterase, and uric acid were 0.695 mg/L(92.7%, 78.5%), 373.5 U/L(82.9%, 69.2%), 12.85 $\mu\text{mol/L}$ (87.8%, 64.5%). The changing tendency of C reactive protein, cholinesterase, and uric acid was consistent with conventional parameters. **Conclusion** The test of cerebrospinal fluid C reactive protein, cholinesterase, and uric acid is expected to be a novel biomarker for the diagnosis of intracranial infection.

【Key words】 intracranial infection; C reactive protein; cholinesterase; uric acid; cerebrospinal fluid

颅内感染是神经外科术后常见并发症之一, 我国开颅手术术后颅内感染的平均发生率为 2.6%^[1]。颅内感染具有较高的病死率及致残率, 是导致神经外科手术效果降低、住院时间延长、病死率显著升高的主要原因^[2]。早期诊断并及时治疗对改善患者的远期预后具有重要意义。在开颅术中, 由于植入物的刺激或一些其他原因, 会出现与颅内感染相似的症状, 临床上难以区分。实验室的一些检测指标可以较好地帮助临床医师鉴别颅内感染, 指导临床治疗^[3]。脑脊液细菌培养是颅内感染诊断的“金标准”, 且能通过细菌鉴定及药敏试验结果指导临床治疗。但是脑脊液细菌培养时间较长、培养阳性率较低, 培养结果出来之前临床医师只能进行经验性治疗, 导致患者过度

治疗或者治疗不足。其他实验室关于脑脊液的检查项目越来越多, 这些项目虽对于颅内感染的诊断均具有一定的参考价值, 但是特异性差, 影响因素多。本文主要研究了脑脊液胆碱酯酶(CHE)、尿酸(UA)、C 反应蛋白(CRP)对颅内感染的诊断价值, 现将具体情况报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 10 月至 2014 年 3 月来自首都医科大学附属北京天坛医院神经外科脑肿瘤术后 48~72 h 出现发热、脑膜刺激征、意识障碍等颅内感染临床症状的患者 150 例, 根据该院神经外科颅内感染诊断标准, 将患者分为感染组($n=41$)和非感染组($n=109$)。感染组, 男 17 例, 女 24

* 基金项目: 北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划项目(2013-3-052)。

作者简介: 曾海清, 女, 主管检验师, 本科, 主要从事临床生物化学检验及其方法学的研究。 # 共同第一作者。 △ 通讯作者,

E-mail: tiantanzgj@163.com。

例,年龄 21~63 岁,平均 41 岁;非感染组,男 50 例,女 59 例,年龄 20~66 岁,平均 42 岁。感染组诊断标准^[4]:(1)有头痛、发热(大于 38.5 ℃)、脑膜刺激征、意识障碍等临床症状;(2)脑脊液细菌培养或者革兰染色阳性;(3)脑脊液白细胞大于 1 000 $\mu\text{L/L}$,脑脊液多核比大于 75%,脑脊液糖/血糖小于 0.4。不满足以上任何 1 项且脑脊液白细胞小于 500 $\mu\text{L/L}$ 为非感染组。

1.2 方法 经患者同意,腰椎穿刺,留取脑脊液进行脑脊液细菌培养、常规生化检查。无菌试管收集 3~5 mL 脑脊液,以 3 000 r/min 离心 5 min,取上清液检测 CHE、CRP、UA。采用法国生物梅里埃细菌鉴定药敏分析仪进行细菌培养及药敏鉴定。脑脊液常规检测采用日本 Sysmex i4000 血细胞分析仪(蛋白定性采用 Pandy 试验法),脑脊液 CHE、CRP、UA 检测采用 HITACHI 公司 Labospect 008 全自动生化分析仪。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 13.0 软件处理数据,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 或中位数表示,方法采用两独立样本非参数分析及四格表 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者脑脊液各参数统计情况 感染组和非感染组的脑脊液检测结果中位数及分布范围的比较,见表 1。感染组脑脊液 CHE、UA、CRP 的中位数分别为 419 U/L、23.3 $\mu\text{mol/L}$ 、1.43 mg/L,非感染组的脑脊液 CHE、UA、CRP 的中位数分别为 353 U/L、7.25 $\mu\text{mol/L}$ 、0.44 mg/L。感染组和非感染组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 感染组脑脊液 CHE、UA、CRP 的诊断效能分析 脑脊液 CHE、UA、CRP 的受试者工作特征曲线(ROC 曲线)结果显示,临床诊断界值分别为 373.5 U/L、12.85 $\mu\text{mol/L}$ 、0.695 mg/L,敏感性分别为 82.9%、87.8%、92.7%,特异性分别为 69.2%、64.5%、78.5%,结果提示对于诊断术后细菌性脑膜炎具有诊断价值。另外,关于这 3 项指标的其他诊断效能结果,

包括准确度、诊断指数、阳性预测值、阴性预测值、阳性似然比、阴性似然比结果,见表 2。

表 1 2 组脑脊液检测结果的中位数及分布范围

项目	感染组	非感染组	P
男/女(n/n)	17/24	50/59	—
年龄(岁)	41(21~63)	42(20~66)	—
CHE(U/L)	419(275~907)	353(311~628)	0.015
UA($\mu\text{mol/L}$)	23.30(7.90~142.60)	7.25(0.00~194.90)	<0.05
CRP(mg/L)	1.430(0.500~7.690)	0.440(0.220~15.100)	<0.05
脑脊液白细胞(n)	2 732(657~21 645)	145(2~4 008)	<0.05
脑脊液多核比(%)	92.2(71.3~98.0)	69.4(0.0~97.2)	0.011
脑脊液蛋白(mg/L)	167.2(44.7~587.5)	69.4(0.0~97.2)	<0.05
脑脊液氯(mmol/L)	113.0(104.0~129.0)	114.0(48.7~125.3)	0.380
脑脊液糖(mmol/L)	2.4(0.6~7.4)	3.3(0.9~9.7)	0.012

注:—表示无数据。

表 2 脑脊液 CHE、UA、CRP 的诊断效能分析

指标	CHE	UA	CRP
曲线下面积	0.774	0.819	0.913
准确度(%)	52.00	52.00	71.00
诊断指数	1.52	1.52	1.71
阳性预测值(%)	60.30	47.40	49.30
阴性预测值(%)	96.60	93.20	91.40
阳性似然比	2.69	2.47	4.31
阴性似然比	0.37	0.40	0.09

2.3 脑脊液 CHE、UA、CRP 与传统指标的关系 脑脊液 CHE、UA、CRP 和脑脊液多核比、白细胞、蛋白和糖等传统指标的关系见表 3。根据脑脊液 CHE、UA、CRP 的诊断临界值水平对传统指标进行划分,脑脊液 CHE、UA、CRP 的变化趋势与传统指标大体相符。

表 3 脑脊液 CHE、UA、CRP 和脑脊液多核比、白细胞、蛋白和糖等传统指标的关系

指标	蛋白(mg/dL)	糖(mmol/L)	白细胞(/ μL)	多核比(%)
CHE $\geq$ 373.5 U/L	145.0(24.8~587.5)	3.0(0.8~9.7)	939(2~21 645)	88.3(2.0~98.0)
CHE<373.5 U/L	78.9(19.9~279.9)	3.3(0.6~9.0)	145(0~10 501)	79.0(0.0~97.2)
UA $\geq$ 12.85 $\mu\text{mol/L}$	140.7(33.1~587.5)	2.9(0.6~9.7)	922(2~21 645)	88.3(0.0~98.0)
UA<12.85 $\mu\text{mol/L}$	79.2(19.9~279.7)	3.3(1.0~9.0)	134(2~5 933)	78.9(2.9~96.0)
CRP $\geq$ 0.695 mg/L	149.0(33.1~587.5)	3.0(0.6~9.7)	1 689(2~21 645)	89.9(19.4~98.0)
CRP<0.695 mg/L	78.5(19.9~305.8)	3.2(0.9~9.0)	133(2~8 767)	65.6(0.0~97.2)

3 讨 论

颅内感染是神经外科常见的术后并发症之一,具有较高的病死率和后遗症发生率。目前,颅内感染的诊断依据有临床症状、实验室脑脊液和血液的检测、颅脑影像学检测等。由于血液检测受机体其他病变及抗菌药物应用的影响大,而且无法直接反映颅内情况。一般常使用脑脊液实验室指标来诊断术后细菌性脑膜炎,脑脊液常规检查是鉴别及诊断中枢神经系统感染的常规手段,其各指标缺乏准确性,易受检查者主观影响;脑脊液生化包括蛋白、糖、氯化物等检查指标,目前很多的患者生化表现并不特异,因此不应过分依靠该项检查;脑脊液病原学检测虽然是中枢神经系统感染诊断的“金标准”,但是细菌培养法耗时长、易受污染,并且敏感性也不高。本研究感染组仅有 3 例患者培养阳性,可能与样本量过少,抗菌药物的预防性应用或标本运输不当等因素有关。体外扩增技术即聚合酶链

反应作为新兴手段有着简便、迅速、敏感性高等优点,但由于其结果不稳定,假阳性率较高,目前仍不作为常规检测方法。总之,目前用于诊断中枢神经系统感染方法较多,但仍缺少符合快速、准确、重复率高等要求的临床检测手段。为此,很多学者仍在积极寻找有效的检验指标。有研究报道 CHE 为肝脏合成,在人体许多组织中均有发现。正常情况下其在脑脊液中的水平较低。脑脊液中 CHE 活性的测定可反映中枢神经系统的感染情况。因其和脑脊液中总蛋白相关性良好且平行增高,变化的显著性远远大于脑脊液中总蛋白,所以更方便作为临床上辅助判断病毒性脑膜炎、脑炎的感染程度及疗效观察^[5]。正常情况下,脑脊液中 UA 的来源主要是脑细胞核的代谢产物,有学者认为当脑脊液样本处于严重感染的状态下,UA 水平显著增高,其原因主要是由于细菌感染致使脑细胞损伤、破坏,自身代谢增强所致,同时也可能由于炎性刺激血脑屏障通透性改

变,UA 移行入脑脊液,使脑脊液中的 UA 水平增高^[6-8]。血清 CRP 是人体内重要的急性时相反应蛋白,是机体非特异性炎症反应的敏感指标之一,但颅内感染时脑脊液中的 CRP 是否有鉴别诊断价值存在争议。

本研究提示,脑脊液 CHE、UA、CRP 对鉴别诊断细菌性脑膜炎和无菌性脑膜炎有一定的应用价值。其中脑脊液 CRP 的诊断效能最高,其次是脑脊液 UA 和 CHE。这 3 项指标在感染组患者的中位数均高于非感染组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),与传统脑脊液常规和生化指标类似,其在颅内细菌性感染患者的脑脊液中均会升高,提示颅内细菌性感染会影响这些指标在体内水平的变化。从 ROC 分析结果可以看出, CHE 在诊断颅内细菌性感染方面具有一定的优势。与 UA 和 CRP 相比, CHE 在诊断颅内细菌性感染方面具有更高的敏感性和特异性,同时诊断准确度和诊断指数也相对较高,说明在诊断颅内感染时, CHE 有能力检出更多真正感染患者,同时也能够较好地排除假阳性患者,所以从诊断效能整体来看, CHE 的诊断价值更大。在实际工作中面对未知是否患有颅内感染的时候,临床工作者更多地期望某项诊断指标的可靠性能更高、更准确,对于这种实际情况,笔者一般使用阳性预测值和阴性预测值用来评价某项诊断指标的好坏。虽然 CHE 的阳性预测值只有 60.3%,但是相比 UA 的 47.4% 和 CRP 的 49.3%, CHE 仍具有较高的诊断优势,即当颅内感染患者的脑脊液 CHE 高于临床诊断界值时,相对于传统指标 CRP,笔者更有把握去判断患者是否存在颅内感染。同时, CHE 还具有更高的阴性预测值,说明当颅内感染患者的脑脊液 CHE 低于临床诊断界值时,笔者也更有把握来判断其患颅内感染的可能性更低。相对于 CHE, UA 的各项诊断指标虽然稍低,但也与传统指标 CRP 相近,提示脑脊液 UA 也具有和传统指标相似

的诊断效能。由于脑脊液 CRP 受多种因素影响,体内水平变化较大,因此在实际临床工作中可以将脑脊液 UA 和传统指标 CRP 综合起来评价,以弥补脑脊液 CRP 水平波动对诊断造成的影响。

参考文献

- [1] 朱敏,范玉美,陈圆圆. 6 种标志物诊断结核性脑膜炎的临床价值[J]. 浙江中西医结合杂志, 2009, 19(1): 18-19.
- [2] 卢珍玲,王文阳,陈宝勤,等. 开颅术后细菌性脑膜炎的危险因素分析[J]. 西安交通大学学报:医学版, 2013, 34(5): 688-689.
- [3] 杨梅雨,罗海燕. 不典型颅内感染的脑脊液诊断进展[J]. 实用预防医学, 2010, 17(11): 2342-2344.
- [4] Gray LD, Fedorko DP. Laboratory diagnosis of bacterial meningitis[J]. Clinical Microbiology Reviews, 1992, 5(2): 130-145.
- [5] 瞿少刚,张秀萍. 病毒性脑膜炎、脑炎患儿的病原分析及部分生化指标变化的临床意义[J]. 现代医药卫生, 2006, 22(6): 798-800.
- [6] 李幽然,张国军. 脑脊液实验室检查对颅内感染的诊断价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2014, 21(4): 474-478.
- [7] 刘晓华. 脑脊液中尿酸的测定及其在儿童病毒性脑炎中的意义[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2008, 29(8): 944.
- [8] 冯敬池,宫心鹏. 尿酸含量在中枢神经系统感染性脑脊液中的临床观察[J]. 脑与神经疾病杂志, 2004, 12(3): 216.

(收稿日期:2015-10-25 修回日期:2015-12-28)

(上接第 1191 页)

培南、环丙沙星、氨基曲南、庆大霉素、妥布霉素、哌拉西林等耐药率较低,约在 2.00%~9.00%,提示该类药物仍是抗铜绿假单胞菌的有效药物,与多数文献报道一致^[9]。流感嗜血杆菌对抗菌药物敏感率由强到弱依次为:环丙沙星、头孢噻肟、头孢呋辛、阿奇霉素、氯霉素、氨苄西林、复方磺胺甲噁唑。流感嗜血杆菌感染目前可选用环丙沙星和第 2 代头孢类药物进行治疗,临床应关注流感嗜血杆菌的耐药性变化。金黄色葡萄球菌对 β -内酰胺类、四环素、克林霉素等抗菌药物呈现较高耐药性,对庆大霉素、环丙沙星、利福平等耐药率较低,对呋喃妥因、莫西沙星、替加环素和万古霉素等敏感。MRSA 合并多重耐药菌的检出率呈上升趋势,临床应予以关注。

根据细菌耐药监测结果,建议临床针对革兰阴性杆菌避免使用氨苄西林及第 1、2 代头孢作为经验用药,可根据感染的严重程度选用敏感性较高的头霉素类、第 3、4 代头孢菌素、含酶抑制剂复方制剂、碳青霉烯类,必要时可考虑联合应用氨基糖苷类、磷霉素、呋喃妥因等。MRSA 合并多重耐药菌感染治疗困难,缺乏安全、有效药物,宜选万古霉素与利福平或磷霉素等联合使用。

参考文献

- [1] 黄学忠,林佩佩,谢雪蓓. 基于细菌耐药监测预警系统的多重耐药菌分析[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(18): 2666-2668.
- [2] 吕媛,王珊. 卫生部全国细菌耐药监测网 2011 年度肠杆

菌科细菌耐药监测[J]. 中国临床药理学杂志, 2012, 28(12): 937-940.

- [3] 权小玲,徐修礼,陈潇. 产 ESBLs 大肠埃希菌检出率及耐药分析[J]. 中国医学检验杂志, 2010, 11(6): 307-308.
- [4] 张广清,梁桂兰,张铭惠. 产超广谱内酰胺酶肺炎克雷伯菌耐药性监测[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(4): 349-350.
- [5] Yang QW, Wang H, Sun HL, et al. Phenotypic and genotypic characterization of Enterobacteriaceae with decreased susceptibility to carbapenems results from large hospital-based surveillance studies in China[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2010, 54(1): 573-577.
- [6] 罗文英,吴显劲,麦齐,等. 2012~2014 年尿液标本病原菌的分布特征及耐药性分析[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(18): 2650-2652.
- [7] 李光荣,向成玉,杨葵,等. 2013 年上半年某院临床分离细菌耐药情况分析[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(16): 2246-2248.
- [8] 穆惠荣,王继美. 2011 年住院患者分离病原菌对抗菌药物耐药监测[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(23): 5383-5385.
- [9] 黄学忠,林佩佩,陈晓飞. 痰标本铜绿假单胞菌 224 株 5 年耐药变迁[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(5): 560-563.

(收稿日期:2015-10-25 修回日期:2015-12-15)