

• 论 著 •

脑脊液 Glu、Lac 及 Cystatin C 联合检测在脑血管疾病中的临床价值探讨*

李清明,王家驹,舒仁明,邹立新
(四川省达州市中心医院 635000)

摘要:目的 探讨脑脊液葡萄糖(Glu)、乳酸(Lac)及胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(Cystatin C)在脑血管疾病中的临床价值。方法 收集脑血管疾病患者($n=49$)及健康对照组($n=22$)脑脊液并分析其 Glu、Lac 及 Cystatin C 水平,以探讨在脑血管疾病患者脑脊液中各种临床生化标志物的临床表达。结果 脑血管病脑脊液 Glu、Cystatin C 较健康对照组降低,Lac 升高,其中 Cystatin C 及 Lac 与健康对照组比较差异有统计学意义($P<0.01$);颅内出血患者及脑梗死患者脑脊液中 Glu、Cystatin C 均较健康对照组低,而 Lac 较健康对照组升高,但颅内出血患者 Lac 及 Cystatin C 水平与脑梗死患者及健康对照组比较差异均有统计学意义($P<0.05$);蛛网膜下腔出血及脑出血患者脑脊液 Lac、Cystatin C 水平与健康对照组比较差异均有统计学意义($P<0.05$),但此两组间所有观察指标比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 脑脊液中 Glu、Cystatin C 在脑血管疾病中的表达低于健康对照组,Lac 高于健康对照组,上述指标在脑血管疾病中随不同的发病机制而有不同表达。

关键词:脑脊液; Glu; Lac; Cystatin C; 脑血管病; 脑出血; 蛛网膜下腔出血

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.05.002

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)05-0531-02

The clinical application value of glucose,lactic acid and Cystatin C of CSF in cerebrovascular disease(CVD)

Li qingming, Wang Jiasi, Shu renming, Zou lixin

(The Central Hospital of Dazhou City, Dazhou Sichuan 635000, China)

Abstract: Objective To explore the clinical application value of CSF glucose(Glu),lactic acid(Lac)and Cystatin C in cerebrovascular disease(CVD). **Methods** The cerebrospinal fluid(CSF) samples were collected from patients with CVD($n=49$),and normal controls($n=21$),and levels of Cystatin C,Glu and Lac in CSF was observed and detected simultaneously with HITACHI 7600-010 automatic analyzer. **Results** The significant decrease of Cystatin C,glucose,and significant increase of Lac were observed in CVD, $P<0.01$ (compared to the normal control);the significant decrease of CSF Glu,Cystatin C and increase of Lac were observed in intracranial hemorrhage(ICH)and cerebral infarction(CI),and there were difference between ICH and CI compared with Lac and Cystatin C;the significant decrease of CSF Glu,Cystatin C and increase of Lac were observed in subarachnoid hemorrhage(SAH)and cerebral hemorrhage,there were no difference with the level of Cystatin C,glucose and chloride between subarachnoid hemorrhage(SAH)and cerebral hemorrhage, $P>0.05$. **Conclusion** The low levels of Glu and Cystatin C,high level of Lac were be observed in CVD,and the different levels of Glu,Lac and Cystatin C in CVD were to follow the different pathogenesis.

Key words:cerebr ospinal fluid(CSF); glucose; lactic acid; Cystatin C; CVD; cerebral hemorrhage; SAH

葡萄糖(glucose,Glu)被认为是脑部生长发育及活动所必须的专一性的能量底物,是脑活动中维持高能磷酸化合物水平和神经元活动所必需的物质,一般认为脑组织能量需求的增加由 Glu 有氧氧化提供;而乳酸(lactic acid,Lac)作为糖酵解的代谢产物,一直被认为是中枢神经系统缺血、缺氧或损伤的标志物,临床上检测 Lac 主要是为了判断缺血细胞的死亡程度。脑脊液胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(Cystatin C)作为新兴的检测指标,在多种有核细胞中均可见分泌,无组织特异性,是 Cystatin 超家族中的一种,相对分子质量(小于 13.4×10^3),系人体所特有;目前主要作为肾脏功能检测的一种新的生化标志物,研究证明脑脊液中的 Cystatin C 浓度较血清中高 5 倍左右,在脑脊液中的分泌主要由神经胶质细胞、神经元及脉络丛分泌^[1-3],在多种神经系统疾病中均可见脑脊液中该物质的异常表达^[4-9]。在多种神经系统疾病中有不同水平的表达。笔者旨在通过观察脑血管疾病患者脑脊液中 Cystatin C 及 Glu、Lac 等生物化学指标的水平变化,分析总结多种生化标志物在不同脑血管疾病中的差异表达及临床意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象 所有观测对象均来自本院 2007 年 5 月至

2008 年 12 月神经内科住院患者。其中颅内出血患者 23 例(蛛网膜下腔出血患者 11 例,脑出血患者 12 例);脑梗死患者 15 例;其他脑血管疾病患者 11 例。所有患者经临床病史、实验室诊断、头颅 CT/MRI 和脑电图证实,均符合临床诊断标准^[10-12]。另健康对照组 22 例,均为无神经系统疾病及相关症状和病史的外科腹部手术患者。

1.2 数据收集 收集所有神经系统疾病患者入院后第 1 次脑脊液采集标本,于无菌瓶中送检,2 h 内在日立 7600-010 上采用上海景源医疗器械有限公司生产的颗粒增强透射免疫比浊法试剂完成 Cystatin C 水平测定,同步测定脑脊液 Glu 及 Lac。

1.3 分组及统计分析 (1)采用组间 T 检验对比分析脑血管疾病患者与健康对照组脑脊液各观察指标水平;(2)采用单因素 ANOVA 对比分析颅内出血患者及脑梗死患者与健康对照组脑脊液 Cystatin C 水平;(3)采用单因素 ANOVA 对比分析蛛网膜下腔出血患者及脑出血患者与健康对照组脑脊液 Cystatin C 水平。所有统计学分析均在 NCSS2007 上完成。

2 结果

2.1 脑血管疾病组与健康对照组间 Glu、Lac 及 Cystatin C 水平比较见表 1。

* 基金项目:四川省卫生厅科研课题(编号 080121)。

表 1 脑血管疾病患者与健康对照组间脑脊液 Glu、Lac 及 Cystatin C 水平比较(±s)				
疾病组	n	Glu(mmol/L)	Lac(mmol/L)	Cystatin C(mg/L)
脑血管病变组	49	4.00±0.98	2.46±1.46	4.19±1.46
健康对照组	22	5.13±3.63	1.28±0.24	5.40±1.15
P 值	—	0.06	0.000 4	0.001 3
—:无数据。				

由表 1 可见,脑血管疾病患者脑脊液 Glu 较健康对照组有所降低,但差异无统计学意义;Cystatin C 平均水平较健康对照组低,组间比较差异有统计学意义($P<0.01$);而 Lac 较健康对照组增高,对比有统计学意义($P<0.01$)。

2.2 颅内出血患者、脑梗死患者与健康对照组脑脊液 Glu、Lac 及 Cystatin C 水平比较见表 2。

表 2 颅内出血患者、脑梗死患者与健康对照组脑脊液 Glu、Lac 及 Cystatin C 水平比较(±s)				
疾病组	n	Glu(mmol/L)	Lac(mmol/L)	Cystatin C(mg/L)
颅内出血组	23	3.46±0.84*	3.42±1.86***#	3.68±1.34***
脑梗死组	15	4.48±1.03	1.73±0.32	4.67±1.22
健康对照组	22	5.13±3.63	1.28±0.24	5.40±1.15
:与健康对照组比较, $P<0.05$;:与健康对照组比较, $P<0.01$;#:与脑梗死组比较, $P<0.05$;##:与脑梗死组比较, $P<0.01$ 。				

由表 2 可见,脑血管疾病患者中颅内出血组 Glu 较健康对照组及脑梗死组均降低,与健康对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$);而 Lac 较健康对照组及脑梗死组均升高,且与此两组间比较差异均有统计学意义($P<0.01$);颅内出血组脑脊液 Cystatin C 水平较脑梗死组及健康对照组均低,经单因素 ANOVA 方差分析可知 $F=9.63, P=0.000 3$,经 Dunn's Test 分析可见颅内出血组与脑梗死组及健康对照组比较差异均有统计学意义, P 值分别为 0.04 及 0.000 09;而脑梗死组与健康健康对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 蛛网膜下腔出血、脑出血患者与健康对照组脑脊液 Glu、Lac 及 Cystatin C 水平比较见表 3。

表 3 蛛网膜下腔出血、脑出血患者与健康对照组脑脊液 Glu、Lac 及 Cystatin C 水平比较(±sD)				
疾病组	n	Glu(mmol/L)	Lac(mmol/L)	Cystatin C(mg/L)
蛛网膜下腔出血组	11	3.38±0.93	3.66±2.14**	3.65±1.31**
脑出血组	12	3.93±0.74	2.80±0.56**	3.77±1.58*
健康对照组	22	5.13±3.63	1.28±0.24	5.40±1.15
:与健康对照组比较, $P<0.05$;:与健康对照组比较, $P<0.01$ 。				

由表 3 可见,蛛网膜下腔出血组及脑出血组脑脊液 Lac 较健康对照组均升高,且以蛛网膜下腔出血组 Lac 升高最为显著,此两组与健康对照组比较差异均有统计学意义($P<0.01$),此两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);蛛网膜下腔出血组和脑出血组脑脊液 Cystatin C 水平较健康对照组低,且经单因素 ANOVA 方差分析可知 $F=9.33, P=0.000 5$,经 Dunn's Test 分析可见颅内出血组与脑出血组及健康对照组比较差异均有统计学意义, P 值分别为 0.000 2 及 0.012;而此两组组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨 论

脑血管疾病是血管源性脑部疾病损害的总称,是人类疾病

死亡的主要原因之一,资料表明,我国城市脑血管病居死亡原因首位^[1]。大多数系全身性血管和血液系统疾病的脑部病变,少部分系脑部血管局部病损,包括非创伤性颅内出血、脑梗死及其他脑血管意外。

在脑血管疾病发生时,脑部血供出现障碍,不同的脑血管疾病其所致脑部血管损伤不同,亦可致不同的临床表现。颅内出血可致蛛网膜下腔、脑室、内囊、丘脑及脑干等受损,严重者可致水肿以至于脑室受压或移位引起脑疝、癫痫等严重的临床症状,而脑梗死系局部脑组织包括神经细胞、胶质细胞和血管由于血供缺乏而发生坏死,各种不同脑血管病均可造成脑部氧及 Glu 的缺乏,可迅速引起脑功能紊乱及脑组织的破坏,使脑血管自动调节功能出现变化,导致严重脑水肿、出血及缺血等发生,可能导致其水平降低,此与我们所观察到的现象相符,参见前述各表。近 10 年的研究证实,Lac 可作为能量底物供给神经元利用^[13-15],而由于脑脊液中 Glu 的缺乏所致 Lac 堆积以维持脑部能量供应亦可见于本研究的观察结果中,由本研究的观察可见,脑血管疾病脑脊液 Lac 均出现不同程度的升高,尤其以蛛网膜下腔出血及脑出血明显,而脑梗死患者脑脊液 Lac 较健康对照并无统计学意义。联系各组脑脊液 Glu 及 Lac 的水平变化,可见伴随脑脊液 Glu 逐步降低,Lac 亦有相应增高,在脑血管损伤较为严重的蛛网膜下腔出血及脑出血中尤为显著。

同时由本研究的观察亦可见,脑血管疾病脑脊液 Cystatin C 亦较之健康对照明显降低,且由于大量出血导致脑实质受损较为严重的颅内出血患者脑脊液中 Cystatin C 下降较之由于血供导致脑细胞功能损伤的脑梗死患者更为明显。同时,由于颅内出血有不同的发病机制和表现形式:蛛网膜下腔出血时,血液流入脊髓蛛网膜下腔,甚至逆流入脑室系统,可引起脑脊液循环异常;而脑出血时可致水肿形成,挤压出血部位周围脑实质,引起严重的神经功能障碍,或致脑室受压或移位,发生脑疝等。由表 3 可见,在蛛网膜下腔出血及脑出血中均可见脑脊液中 Cystatin C 水平的低表达,较健康对照组 $P<0.01$ 及 <0.05 ,而此两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。此前有研究表明,在脑炎患者中,脑组织由于炎症侵袭而受损,脑脊液中 Cystatin C 水平降低^[16]。由此可见,引起脑脊液循环异常和挤压致脑实质受累均可致脑脊液 Cystatin C 下降。

综上所述,脑脊液 Glu 及 Cystatin C 水平低表达及 Lac 高水平表达可见于脑血管疾病中,尤其是以出血为主的蛛网膜下腔出血及脑出血中;而蛛网膜下腔出血及脑出血中出血部位的不同所致的脑脊液 Glu、Cystatin C 的低表达及 Lac 高表达无差异。结合以上各项生物化学临床标志物的不同水平表达可提高认识脑血管疾病的不同病理过程应有积极的作用。

参考文献

[1] Reibera H. Proteins in cerebrospinal fluid and blood; Barriers, CSF flow rate and source-related dynamics[J]. Restor Neurol Neurosci, 2001, 21(3-4): 79-96.

[2] Bobek LA, Levine MJ. Cystatins——inhibitors of cysteine proteinases[J]. Crit Rev Oral Biol Med, 1992, 3(4): 307-322.

[3] Löfberg H, Grubb AO, Sveger T, et al. The cerebrospinal fluid and plasma concentrations of gamma-trace and beta2-microglobulin at various ages and in neurological disorders[J]. J Neurol, 1980, 223(3): 159-170.

[4] Gao WM, Mandeep S, Chad HA, et al. A gel-based proteomic comparison of human cerebrospinal fluid between inflicted and non-inflicted pediatric traumatic brain injury[J]. J Neurotrauma, 2007, 24(1): 43-53.

(下转第 535 页)

果,检测时间短,满足现场快速检验需求^[13]。

重复试验可以反映一个检测方法的重复性,即精密度。本试验中,批内差异较小(表 1);2 个浓度的标准差小于 0.5,并且 2 个浓度的变异系数也均小于 4%;日间重复试验中,无论是标准差还是变异系数都较天内重复略大,标准差均小于 0.5,变异系数均小于 5%。

回收试验可用来衡量一个待检方法的准确度。其方法是将同 1 份未知浓度的样品等量分成 4 份,在第 1 份中加入一定体积的蒸馏水,在第 2、3、4 份中分别加入等体积的低、中、高 3 种浓度的标准 K^+ 浓度溶液,从而计算出检测值与加入值之间的比值并用百分比表示。本试验中低(中)高 3 种 K^+ 添加浓度的回收率都在 90%~110%之间(分别为 98.5%、104.2%、106.9%),平均为 103.2%。

从 K^+ 的标准曲线(图 1)中可看出,从低浓度开始,反应的吸光度与浓度的变化呈正相关。因此,在 3~8 mmol/L 的区域内,反应都呈一次函数增长模型($r^2=0.9681$),完全可以满足临床标本检测的要求。图 2 反映 2 种试验方法的一致性。图 2 中微型光谱仪干试剂测定与全自动生化分析仪相比较,图形显示大部分的点都存在于直线的两侧。采用一次函数进行曲线拟合^[14-15],所得 $r=0.978$,说明 2 种方法的相关性较好。

综上所述,通过对血清 K^+ 微型光谱仪与传统的电极法的多方面指标进行方法学评价,可以观察到本研究使用的微型光谱分析仪具有体积小、耗能少、光谱宽、重复性好等优点,极大地克服了常规电极法所需器材昂贵、电极试剂费用较高、不适于野战环境及场地、不能满足战地及偏远基层地区医疗急救所需的机动、便携的要求等缺点,能够满足检测的实用性和便携性。将干试剂技术应用于微型光谱仪,试剂样品用量少,检测时间短,能够满足现场快速检验。

参考文献

[1] 张春旭,王伟祥,高峰.酶法、化学法与电极法测定血清电解质的方法学对比与评估[J].检验医学,2004,19(3):256-257.

(上接第 532 页)

[5] Tsuji-Akimoto S, Yabe I, Niiao S, et al. Cystatin C in cerebrospinal fluid as a biomarker of ALS[J]. Neurosci Lett, 2009, 452(1):52-55.
 [6] Nagai A, Murakawa Y, Terashima M, et al. Cystatin C and cathepsin B in CSF from patients with inflammatory neurologic diseases[J]. Neurology, 2000, 55(12):1828-1832.
 [7] Sanchez JC, Guillaume E, Lescuyer P, et al. Cystatin C as a potential cerebrospinal fluid marker for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease[J]. Proteomics, 2004, 4(8):2229-2233.
 [8] Hansson SF, Simonsen AH, Zetterberg H, et al. Cystatin C in cerebrospinal fluid and multiple sclerosis[J]. Ann Neurol, 2007, 62(2):193-196.
 [9] Stejskala D, Vavrouskova J, Mares J, et al. Applications of new laboratory marker assays in neurological diagnoses—a pilot study[J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2005, 149(2):265-266.
 [10] Kasper M, Braunwald E, Fauci AS, et al. The 16th edition harrison's principles of internal medicine[M]. Chicago,

[2] 罗梅,朱晓玲,张迎玖.液体试剂与干粉试剂酶法测定血清总二氧化碳的实验对比[J].检验医学,2004,19(6):511-513.
 [3] 张海涛,王玉萍,郭晋.酶法和离子选择电极法测定血清钾、钠的比较[J].检验医学,2007,32(2):216-218.
 [4] 顾光煜,张葵.离子选择电极分析中的若干问题[J].临床检验杂志,2004,22(1):3-5.
 [5] 传良敏,黄文芳,饶绍琴,等.内源性干扰物质对酶法测定钾钠氯结果的影响[J].现代检验医学杂志,2006,21(2):39-40.
 [6] 席云,肖刚,冉烈.离子选择电极间接法与酶法测定血清钾、钠的比较[J].现代医学仪器与应用,2004,16(2):5-6.
 [7] Suzuki H, Matsugi Y. Integrated microfluidic system for the simultaneous determination of ammonia, creatinine, and urea[J]. Sensors and Actuators B: Chemical, 2005, 108(1-2):700-707.
 [8] Grabowska I, Stadnik D, Chudy M, et al. Architecture and method of fabrication PDMS system for uric acid determination[J]. Sensors and Actuators B: Chemical, 2007, 121(2):445-451.
 [9] Watts P, Haswell SJ. Microfluidic combinatorial chemistry[J]. Curr Opin Chem Biol, 2003, 7(3):380-387.
 [10] 胡松,温志渝,梁玉前,等.基于连续光谱分析的微型生化分析仪及其相应的临床试验[J].光谱学与光谱分析, 2006, 26(9):1769-1773.
 [11] 陈麟凤,刘景汉.常用细胞冻干保护剂的特性、作用机制及应用进展[J].中国输血杂志,2006,19(6):500-502.
 [12] 张松青,游鹏程,郑笈,等.木糖醇在医药领域的应用[J].中国医院药学杂志,2007,27(11):1582-1584.
 [13] 白晓,李强,吴杰红,等.基于微型光谱仪干化学法检测电解质的实验研究[J].解放军医学杂志,2008,33(10):1265-1267.
 [14] 叶应妩,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].3版.南京:东南大学出版社,2006:58-73.
 [15] 李平,李耀峰.生化检验目前存在问题及对策[J].国际检验医学杂志,2007,8(8):748-750.

(收稿日期:2010-06-10)

USA: McGraw-Hill professional, 2005:2339-2576.
 [11] 史玉泉.实用神经病学[M].上海:上海科学技术出版社, 2004:484-517.
 [12] 王维治,郭玉璞.神经病学[M].北京:人民卫生出版社, 2006:603-712.
 [13] Ogawa M, Watabe H, Teramoto N, et al. Understanding of cerebral energy metabolism by dynamic living brain slice imaging system with [¹⁸F] FDG[J]. Neurosci Res, 2005, 52(4):357-361.
 [14] Smith D, Pernet A, Hallett WA, et al. Lactate: a preferred fuel for human brain metabolism in vivo[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2003, 23(6):658-664.
 [15] Schurr A, Payne RS. Lactate, not pyruvate, is neuronal aerobic glycolysis end product: an in vitro electrophysiological study[J]. Neuroscience, 2007, 147(3):613-619.
 [16] 王家驹,舒仁明,王廷杰,等.脑脊液胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 在常见颅内疾病的临床应用探讨[J].国际检验医学杂志,2009,30(5):486-487.

(收稿日期:2010-10-10)