

• 临床检验研究论著 •

中枢神经系统白血病患者脑脊液胱抑素 C、 β_2 -微球蛋白及乳酸脱氢酶水平观察

钱 瑛, 陈国千

(南京医科大学附属无锡市人民医院检验科, 江苏无锡 214023)

摘要:目的 探讨脑脊液胱抑素 C、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)及乳酸脱氢酶(LDH)在中枢神经系统白血病(CNSL)诊断中的价值。方法 对 15 例伴有 CNSL 的急性白血病(AL)患者, 21 例不伴 CNSL 的 AL 患者和 12 例排除中枢神经系统疾病患者(对照组)进行脑脊液胱抑素 C、 β_2 -MG 及 LDH 水平的测定, 并进行比较。结果 AL 伴有 CNSL 组的脑脊液胱抑素 C、 β_2 -MG 及 LDH 水平与 AL 不伴 CNSL 组、对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.01$); AL 不伴 CNSL 组的脑脊液胱抑素 C、 β_2 -MG 及 LDH 水平与对照组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。CNSL 发生前的脑脊液胱抑素 C 水平与发生中相比差异无统计学意义($P > 0.05$); CNSL 发生前的脑脊液 β_2 -MG 和 LDH 水平与发生中相比有显著性差异($P < 0.01$); CNSL 缓解后的脑脊液胱抑素 C、 β_2 -MG 及 LDH 水平与发生中相比有显著性差异($P < 0.01$)。结论 脑脊液胱抑素 C、 β_2 -MG 及 LDH 水平检测是 CNSL 诊断和疗效判断的有效指标, 持续性脑脊液胱抑素 C 低水平可能增加 CNSL 发生的危险性。

关键词: 脑脊液; 中枢神经系统白血病; 胱抑素 C; β_2 -微球蛋白; 乳酸脱氢酶

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.04.013

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)04-0412-02

Levels of Cystatin C, β_2 -microglobulin and lactic dehydrogenase of cerebrospinal fluid in patients with central nervous system leukemia

Qian Ying, Chen Guoqian

(Department of Clinical Laboratory, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi, Jiangsu 214023, China)

Abstract: Objective To investigate the value of cerebrospinal fluid (CSF) Cystatin C, β_2 microglobulin(β_2 -MG) and lactic dehydrogenase in diagnosis of central nervous system leukemia (CNSL). **Methods** The levels of Cystatin C, β_2 -MG and LDH in cerebrospinal fluid from 15 cases of AL with CNSL, 21 cases of AL without CNSL and 12 cases without central nervous disease (control group) were detected. **Results** The levels of CSF Cystatin C, β_2 -MG and LDH in AL with CNSL group were significantly different compared with those of AL without CNSL group and control group ($P < 0.01$). But there was no difference between AL with CNSL group and control group ($P > 0.05$). The levels of Cystatin C in CSF prior to CNSL had no difference compared with those during CNSL ($P > 0.05$); Levels of β_2 -MG and LDH in CSF prior to CNSL were significantly lower than those during CNSL ($P < 0.01$). The levels of Cystatin C, β_2 -MG and LDH in cerebrospinal fluid after remission of CNSL were significantly different compared with those during CNSL ($P < 0.01$). **Conclusion** The levels of Cystatin C, β_2 -MG and LDH in cerebrospinal fluid could be useful for diagnosis and therapeutic efficacy of CNSL. The low levels of Cystatin C in cerebrospinal fluid maybe increase the risk of CNSL.

Key words: cerebrospinal fluid; central nervous system leukemia; cystatin C; β_2 -microglobulin; lactic dehydrogenase

随着白血病治疗方法的发展, 成人白血病患者的生存期大大延长, 但髓外白血病, 特别是中枢神经系统白血病(CNSL)的发生却呈增加趋势, 使之成为影响白血病预后的重要因素。目前诊断 CNSL 主要依靠脑脊液细胞学和常规生化检查, 早期诊断 CNSL 有一定困难。本研究对 15 例 CNSL 患者脑脊液进行了胱抑素 C、 β_2 -MG 及 LDH 水平的检测, 旨在寻找预测和协助诊断 CNSL 的有效指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2008 年 5 月至 2011 年 12 月本院血液科收治的 15 例 CNSL 患者, 男 11 例, 女 4 例, 年龄(38.00 ± 14.43)岁。其中急性淋巴细胞白血病(ALL)12 例(包括 1 例慢性粒细胞白血病急淋变者), 急性髓系白血病(AML)3 例, 初诊时白细胞计数为 $(63.47 \pm 65.29) \times 10^9/L$; 无 CNSL 的白血病患者 21 例(截至 2013 年 3 月未出现 CNSL), 初诊时白细胞计数为 $(60.55 \pm 57.75) \times 10^9/L$; 两组患者白细胞计数差异无统计学意义($P > 0.05$)。对照组 12 例, 男 8 例, 女 4 例, 均为外

科手术患者, 无中枢神经系统病变及肿瘤等。CNSL 诊断标准符合文献[1]。

1.2 脑脊液的采集 白血病患者脑脊液于常规预防性鞘内注射(鞘注)治疗前及确诊 CNSL 鞘注治疗前采集。发生 CNSL 的白血病患者分别于 CNSL 发生前 4~12 周, 发生中及完全治疗缓解后继续鞘注巩固治疗 4~6 次后留取脑脊液, 共收集到 34 份脑脊液标本。所有脑脊液标本在室温下 2 000 r/min 离心 10 min, 取上清液并分装, -20 °C 冻存待检。

1.3 检测方法 胱抑素 C 的检测采用透射比浊检测法, 校准品和试剂来源于广东虹业抗体科技有限公司; β_2 -MG 用透射比浊检测法, 校准品和试剂来源于浙江康特生物科技有限公司; LDH 采用酶促法, 校准品和试剂来源于贝克曼库尔特实验系统(苏州)有限公司; 检测仪器均为 Beckman DXC800 全自动生化分析仪。

1.4 统计学处理 所有数据用 SPSS13.0 统计软件包进行处理。测定结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 根据方差齐性与否采用 t 或 t' 检验

进行统计学分析, 检验水准为 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组脑脊液胱抑素 C、 β_2 -MG 及 LDH 水平比较 AL 伴有 CNSL 组的上述 3 项指标与 AL 不伴 CNSL 组及对照组相比较, 差异均有统计学意义 ($P<0.01$); AL 不伴 CNSL 组上述 3 项指标与对照组比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

表 1 3 组脑脊液胱抑素 C、 β_2 -MG 及 LDH 结果比较				
组别	n	胱抑素 C(mg/L)	β_2 -MG(mg/L)	LDH(IU/L)
AL 伴有 CNSL 组	15	0.22±0.11 ^{ab}	3.50±1.18 ^{ab}	25.13±6.61 ^{ab}
AL 不伴 CNSL 组	21	1.27±1.01 ^c	0.99±0.49 ^c	11.90±3.66 ^c
对照组	12	1.97±1.01	0.93±0.53	11.00±2.31

^a: $P<0.01$, 与 AL 不伴 CNSL 组比较; ^b: $P<0.01$, 与对照组比较; ^c: $P>0.05$, 与对照组比较。

2.2 CNSL 发生前、中、缓解后脑脊液胱抑素 C、 β_2 -MG 及 LDH 水平比较 CNSL 发生前的脑脊液胱抑素 C 水平与发生中相比, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 但与 AL 不伴 CNSL 组和对照组比较, 差异均有统计学意义 ($P<0.01$); CNSL 发生前的脑脊液 β_2 -MG 和 LDH 水平与发生中比较, 差异均有统计学意义 ($P<0.01$), 与 AL 不伴 CNSL 组和对照组比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); CNSL 缓解后的脑脊液胱抑素 C、 β_2 -MG 及 LDH 水平与发生中相比, 差异均有统计学意义 ($P<0.01$)。见表 2。

表 2 CNSL 发生前中后脑脊液胱抑素 C、 β_2 -MG 及 LDH 结果比较				
组别	n	胱抑素 C (mg/L)	β_2 -MG(mg/L)	LDH (IU/L)
CNSL 发生前组	11	0.29±0.08 ^{acd}	1.01±0.34 ^{bef}	12.18±3.97 ^{bef}
CNSL 发生中组	15	0.22±0.11	3.50±1.18	25.13±6.61
CNSL 缓解后组	8	1.20±0.59 ^b	1.06±0.24 ^b	11.38±3.85 ^b
AL 不伴 CNSL 组	21	1.27±1.01	0.99±0.49	11.90±3.66
对照组	12	1.97±1.01	0.93±0.53	11.00±2.31

^a: $P>0.05$, 与 CNSL 发生中组比较; ^b: $P<0.01$, 与 CNSL 发生中组比较; ^c: $P<0.01$, 与 AL 不伴 CNSL 组比较; ^d: $P<0.01$, 与对照组比较; ^e: $P>0.05$, 与 AL 不伴 CNSL 组比较; ^f: $P>0.05$, 与对照组比较。

3 讨 论

目前普遍认为 CNSL 是影响白血病患者预后的重要因素, 孙艳花等^[2]报道 110 例成人 CNSL 患者中位生存时间为 (16.0±3.2) 月, 5 年总体生存率为 (24.4±5.5)%。因此, CNSL 的早期诊断、治疗显得极为重要。CNSL 的诊断是临床难点之一, 已有研究表明脑脊液中多种细胞因子和酶, 如肿瘤坏死因子 α 、sL-选择素、基质金属蛋白酶 9 等的检测对 CNSL 的诊断均有意义。本研究主要探讨了胱抑素 C、 β_2 -MG 及 LDH 对 CNSL 的预测、诊断、预后判断的临床意义。

胱抑素 C 作为一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 被公认为是一种理想地反映肾小球滤过率的内源性标志物。脑脊液胱抑素 C 水平比其他体液中的胱抑素 C 水平高, 故可以认为脑脊液胱抑素 C 是一种脑源性蛋白^[3]。脑脊液胱抑素 C 检测在脑膜炎、脑梗死、脑血管病、CNSL、脑肿瘤、动脉瘤等脑部疾病的诊断、评估中具有临床价值^[4-9]。有研究认为, 脑脊液胱抑素 C 可以抑制巯基蛋白酶活性, 阻止肿瘤细胞脱落和转移, 同时保

护脑组织免受蛋白酶的降解。当脑脊液胱抑素 C 浓度降低时, 对蛋白酶的抑制作用降低, 有利于肿瘤细胞侵入脑组织发生 CNSL^[4]。本研究表明, 在 CNSL 发生前 4~12 周, 脑脊液胱抑素 C 水平就已降低, 在 CNSL 缓解后又明显升高, 说明脑脊液胱抑素 C 在 CNSL 的预测、诊断和疗效判断方面均具有一定意义。同时, 持续性的脑脊液胱抑素 C 低水平表达可能增加 CNSL 发生的危险性, 应该加强对脑脊液胱抑素 C 低水平表达的 AL 患者的监测和预防性治疗工作。

CNSL 的发生是一个动态的复杂过程, 有多重因素参与其中, 其中一个因素是白血病细胞破坏血脑屏障而浸润中枢神经系统^[10]。正常情况下, 由于血脑屏障的作用, 脑脊液中 β_2 -MG 及 LDH 的含量很少。当 CNSL 发生时, 一方面由于白血病细胞迅速增殖, 脑组织和细胞损害, β_2 -MG 及 LDH 的合成和分泌增加, 另一方面由于血脑屏障破坏使脑脊液中 β_2 -MG 及 LDH 水平增加。因此, CNSL 发生时脑脊液 β_2 -MG 及 LDH 水平均明显升高, CNSL 缓解后又明显降低。这一结果与国内陈懿建等^[11]的报道一致, 说明 β_2 -MG 及 LDH 在 CNSL 的诊断和疗效判断方面有一定意义。

虽然脑脊液胱抑素 C、 β_2 -MG 及 LDH 检测在 CNSL 的诊断和疗效判断方面具有一定的意义, 脑脊液胱抑素 C 对于 CNSL 的发生还具有一定的预测作用。但由于这 3 个指标是非特异性指标, CNSL 发生之前的脑脊液检测的时间点不甚规范, 所以脑脊液胱抑素 C、 β_2 -MG 及 LDH 在 CNSL 预测方面的作用有待于大量临床实验来证明。

参考文献

[1] 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007:130-131.

[2] 孙艳花, 陈子兴, 吴伟林, 等. 110 例成人中枢神经系统白血病患者临床分析[J]. 中华血液学杂志, 2009, 30(7): 480-482.

[3] Reiber H. Dynamics of brain-derived proteins in cerebrospinal fluid[J]. Clin Chim Acta, 2001, 310(2): 173-186.

[4] 孔维, 康永刚, 赵锦华, 等. 血清胱抑素 C、C 反应蛋白与短暂性脑缺血发作的相关性[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012(21): 11-13.

[5] 洪流, 陈华英, 张家明, 等. 脑部疾病患者血清和脑脊液胱抑素 C 水平观察[J]. 现代检验医学杂志, 2009, 24(2): 133-135.

[6] 武艳, 耿玉兰, 闫国超, 等. 中枢神经系统感染中胱抑素 C 水平变化的临床意义[J]. 山东医药, 2012, 52(16): 89-90.

[7] Nagai A, Terashima M, Harada T, et al. Cathepsin B and H activities and cystatin C concentrations in cerebrospinal fluid from patients with leptomeningeal metastasis[J]. Clin Chim Acta, 2003, 329(1/2): 53-60.

[8] 马荣红, 温小波, 崔天益, 等. 脑转移瘤患者脑脊液半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 变化的临床意义[J]. 临床检验杂志, 2004, 22(5): 375-376.

[9] Eriksson P, Jones KG, Brown LC, et al. Genetic approach to the role of cysteine proteases in the expansion of abdominal aortic aneurysms[J]. Br J Surg, 2004, 91(1): 86-89.

[10] 冯浩然, 陈子兴, 岑建农, 等. 中枢神经系统白血病小鼠白血病细胞对血脑屏障的破坏作用[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(5): 289-293.

[11] 陈懿建, 陈方平, 李晓林, 等. 中枢神经系统白血病患者脑脊液 β_2 -微球蛋白、乳酸脱氢酶和铁蛋白水平的变化[J]. 实用医学杂志, 2007, 23(15): 2341-2342.