

• 论 著 •

# 脑脊液生化指标在中枢神经系统感染诊断中的价值<sup>\*</sup>

答 嵘<sup>1</sup>, 王 伟<sup>2△</sup>, 刘军辉<sup>1</sup>, 尹晶晶<sup>1</sup>

(西安交通大学第一附属医院: 1. 检验科; 2. 神经外科, 陕西西安 710061)

**摘 要:** **目的** 探讨生化指标在中枢神经系统(CNS)感染诊断中的价值。 **方法** 收集西安交通大学第一附属医院 2013 年 9~12 月脑脊液(CSF)培养结果与葡萄糖(Glu)、乳酸脱氢酶(LDH)、氯化物(Cl)、蛋白质(PRO)4 项生化指标检测结果, 以培养结果作为金标准, 对生化指标分别进行单项与联合指标受试者工作特征(ROC)曲线分析。 **结果** 共收集 CSF 标本 157 份, 其中培养阳性 39 份, 阴性 118 份。Glu、LDH、Cl、PRO 的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.653、0.633、0.626、0.671。联合检测指标的 AUC 均高于单项检测, 4 项指标同时检测的 AUC(0.694)最高, 但仍低于 0.7。 **结论** Glu、LDH、Cl、PRO 均可作为 CNS 感染的独立诊断指标, 其中 PRO 诊断价值最高; 而联合检测优于单项检测, 且 4 项指标联合检测诊断价值最高, 但准确度均较低, 临床需要寻求更加灵敏与特异的 CSF 标志物用于 CNS 感染的快速诊断。

**关键词:** 中枢神经系统; 感染; 脑脊液; 生化指标

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.18.008

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)18-2635-03

## The diagnostic value of cerebrospinal fluid biochemical indexes in central nervous system infection<sup>\*</sup>

Da Rong<sup>1</sup>, Wang Wei<sup>2△</sup>, Liu Junhui<sup>1</sup>, Yin Jingjing<sup>1</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710061, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the diagnostic value of cerebrospinal fluid(CSF) biochemical indexes in central nervous system (CNS) infection. **Methods** The results of CSF culturing and detection of biochemical indexes including glucose(Glu), lactate dehydrogenase(LDH), chloride ion(Cl) and protein(PRO) were collected from the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from September to December 2013. Taking the results of CSF culturing as golden standard, the biochemical indexes were analyzed by using receiver-operating characteristic(ROC) curve for single index and combined indexes. **Results** A total of 157 CSF specimens were collected, including 39 culture-positive specimens and 118 culture-negative specimens. Areas under ROC curve(AUC) of Glu, LDH, Cl and PRO were 0.653, 0.633, 0.626, 0.671, respectively. The AUCs of combined detection of these biochemical indexes were higher than those of single index, and the AUC of combined detection of these four indexes was the largest, up to 0.694, but all were less than 0.7. **Conclusion** Glu, LDH, Cl and PRO all could be independent biochemical indexes for diagnosing CNS infection, among which PRO has the highest diagnostic value. And combined detections of these indexes are better than single detections, especially combination of four indexes, which is the strongest indicator, but accuracy is low whether single or combined detection. More sensitive and specific biomarkers of CSF should be explored for rapid diagnosis of CNS infection.

**Key words:** central nervous system; infection; cerebrospinal fluid; biochemical index

由于血脑屏障影响抗菌药物的通过率, 导致中枢神经系统(CNS)感染时抗菌药物种类选择受到限制, 且脑组织内有效抗菌药物浓度低, 使得 CNS 感染的临床治疗成为棘手问题。脑脊液(CSF)细菌培养作为 CNS 感染诊断的金标准, 在临床得到广泛使用, 为 CNS 感染的目标性抗感染治疗提供了实验室依据。但是 CSF 标本细菌培养的阳性率低, 检测时间长, 结果滞后, 远不能满足临床需要。CSF 标本常规与生化检测指标反应灵敏, 检测快速、及时, 是临床医生判断是否存在 CNS 感染的重要实验室参考依据, 虽然降钙素原、C 反应蛋白、乳酸、尿酸、脑脊液胆碱酯酶、白细胞酯酶和细胞因子等对颅内感染具有诊断价值<sup>[1]</sup>, 但是临床脑脊液生化检验中最常用指标主要是葡萄糖(Glu)、乳酸脱氢酶(LDH)、氯化物(Cl)、蛋白质(PRO)。本研究对这 4 个指标进行单变量与多变量观察值的受试者工作特征(ROC)曲线分析, 探讨脑脊液生化指标在 CNS 感染诊断中的价值及联合检测指标的意义。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2013 年 9~12 月西安交通大学第一附属医院 157 份脑脊液送检标本的细菌培养结果与生化检测结果。

**1.2 仪器与试剂** BacT/ALERT 3D 全自动细菌/分枝杆菌培养监测系统(法国生物梅里埃), VITEK 2 Compact 全自动微生物分析系统(法国生物梅里埃), VITEK MS 全自动快速质谱微生物检测系统(法国生物梅里埃), 二氧化碳(CO<sub>2</sub>)培养箱(上海力申), 生物安全柜(济南鑫贝西), 中和抗菌药物小儿瓶(法国生物梅里埃), 血琼脂平板(法国生物梅里埃), 巧克力平板(法国生物梅里埃), 鉴定与药敏卡(法国生物梅里埃)。LST008 全自动生化流水线与配套试剂(日本日立)。

## 1.3 方法

**1.3.1 脑脊液培养方法** 脑脊液注入中和抗菌药物小儿瓶后, 立即送检至检验科。条码扫描后, 放入 BacT/ALERT 3D 全自动细菌/分枝杆菌培养监测系统中进行培养。脑脊液标本

<sup>\*</sup> 基金项目: 国家自然科学基金项目(81000767)。 作者简介: 答嵘, 女, 主管检验师, 主要从事临床微生物学研究。 △ 通讯作者, E-mail: wei\_wangdoc@163.com。

也可注入无菌试管 3 000 r/min 离心 10 min 后取沉淀接种于血平板与巧克力平板。阳性培养瓶转种于血琼脂平板、巧克力平板,同时涂片进行革兰染色与显微镜检,并将涂片结果通知临床作为一级报告。平板接种后生长的菌株与转种后生长的菌株按照操作规程进行鉴定。标本培养 5 d 血培养仪仍未出现阳性信号提示细菌培养阴性,报告培养 5 d 无细菌生长。

1.3.2 生化检测方法 脑脊液标本收集于无菌试管中,按照操作规程用 LST008 全自动生化流水线与配套试剂进行分析。

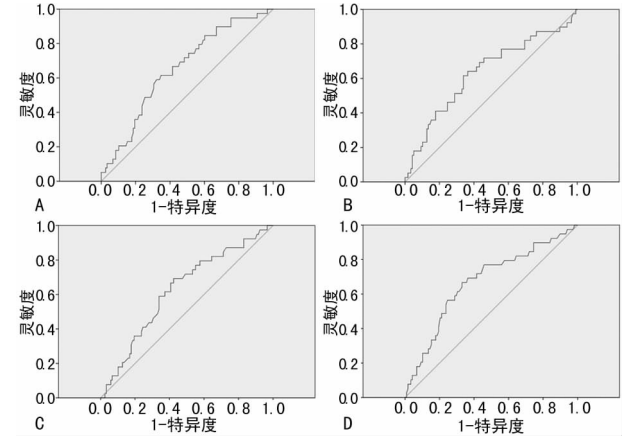
1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件进行单变量与多变量观察值的 ROC 曲线分析<sup>[2]</sup>。

2 结 果

2.1 细菌培养阳性 CSF 中病原菌分布 共收集 CSF 标本 157 份,其中细菌培养无细菌生长 118 份,细菌培养阳性 39 份。每份 CSF 均进行生化指标包括 Glu、LDH、Cl、PRO 的测定。细菌培养阳性 CSF 中病原菌分布见表 1。

| 表 1 细菌培养阳性 CSF 中病原菌分布 |       |          |       |
|-----------------------|-------|----------|-------|
| 病原菌                   | 株数(n) | 病原菌      | 株数(n) |
| 表皮葡萄球菌                | 8     | 单核增生李斯特菌 | 1     |
| 人型葡萄球菌                | 7     | 产吡啶金黄杆菌  | 1     |
| 溶血葡萄球菌                | 4     | 金黄色葡萄球菌  | 1     |
| 脑膜败血伊丽莎白菌             | 3     | 木糖葡萄球菌   | 1     |
| 肺炎克雷伯菌                | 2     | 绿色气球菌    | 1     |
| 科氏葡萄球菌                | 2     | 头状葡萄球菌   | 1     |
| 藤黄微球菌                 | 2     | 小牛葡萄球菌   | 1     |
| 新生隐球菌                 | 2     | 阴沟肠杆菌    | 1     |
| 鲍曼不动杆菌                | 1     | 合计       | 39    |

2.2 ROC 曲线分析 分别对脑脊液 4 项生化检测指标进行 ROC 曲线分析,Glu、LDH、Cl 和 PRO 的 ROC 曲线,见图 1;各指标 ROC 曲线下面积(AUC),见表 2。



A:Glu 的 ROC 曲线;B:LDH 的 ROC 曲线;C:Cl 的 ROC 曲线;D:PRO 的 ROC 曲线。

图 1 CNS 感染患者 CSF 中 4 项生化指标的 ROC 曲线

| 表 2 4 项 CSF 生化检测指标的 AUC |       |       |         |             |       |
|-------------------------|-------|-------|---------|-------------|-------|
| 检测项目                    | AUC   | 标准误   | 渐进概率 P  | 渐近 95% 置信区间 |       |
|                         |       |       |         | 下限          | 上限    |
| Glu                     | 0.653 | 0.049 | 0.004 * | 0.558       | 0.749 |
| LDH                     | 0.633 | 0.054 | 0.013 * | 0.527       | 0.740 |
| Cl                      | 0.626 | 0.051 | 0.019 * | 0.526       | 0.725 |
| PRO                     | 0.671 | 0.051 | 0.001 * | 0.570       | 0.771 |

\* P<0.05,与 AUC=0.5 比较。

2.3 CSF 生化指标联合检测诊断 CNS 的 ROC 曲线分析 分别对脑脊液 4 项生化检测指标单项或联合检测进行多变量观察值的 ROC 曲线分析,得出 ROC 曲线,见图 2(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”);其各自 AUC 见表 3。

表 3 CNS 感染患者 CSF 中各生化指标联合检测的 AUC

| 检测项目           | AUC   | 标准误   | 渐进概率 P  | 渐近 95% 置信区间 |       |
|----------------|-------|-------|---------|-------------|-------|
|                |       |       |         | 下限          | 上限    |
| Glu+LDH        | 0.678 | 0.048 | 0.001 * | 0.583       | 0.773 |
| Glu+Cl         | 0.667 | 0.049 | 0.002 * | 0.572       | 0.763 |
| Glu+PRO        | 0.684 | 0.049 | 0.001 * | 0.589       | 0.780 |
| Glu+LDH+Cl     | 0.683 | 0.049 | 0.001 * | 0.587       | 0.779 |
| Glu+LDH+PRO    | 0.689 | 0.048 | 0.000 * | 0.595       | 0.784 |
| Glu+Cl+PRO     | 0.689 | 0.049 | 0.000 * | 0.593       | 0.785 |
| Glu+LDH+Cl+PRO | 0.694 | 0.049 | 0.000 * | 0.598       | 0.789 |
| LDH+Cl         | 0.657 | 0.049 | 0.003 * | 0.560       | 0.753 |
| LDH+PRO        | 0.672 | 0.051 | 0.001 * | 0.571       | 0.773 |
| LDH+Cl+PRO     | 0.676 | 0.049 | 0.001 * | 0.581       | 0.772 |
| Cl+PRO         | 0.676 | 0.049 | 0.001 * | 0.581       | 0.772 |

\* :P<0.05,与 AUC=0.5 比较。

3 讨 论

CNS 感染严重威胁患者生命,治疗困难,病死率高。由于急性细菌性脑膜炎的预后依赖于早期正确的针对性抗感染治疗,所以快速准确的病原学诊断至关重要<sup>[3]</sup>。由于脑膜炎患者起病初期临床缺乏特异性的表现,CSF 的正确评价对于脑膜炎的诊断具有重要意义,细菌性脑膜炎与非细菌性脑膜炎的鉴别对于治疗方案起决定作用<sup>[4]</sup>。虽然脑脊液细菌培养是诊断 CNS 感染的金标准,但是其培养过程冗长、灵敏度低等缺点仍在很大程度上限制其临床应用价值,而且细菌培养对设备及人员条件要求高,基层医院难以开展。相比细菌培养,脑脊液常规与生化检验具有检测成本低、检测速度快等优势,虽然不能明确病原菌,但是能够为临床抗感染治疗提供一定的参考。研究发现利用尿干化学试纸条对脑脊液进行 Glu、PRO 和白细胞酯酶检测,也能够条件简陋的条件下用于 CNS 感染的辅助诊断,这为基层医院进行 CNS 感染诊断提供了简便的方法<sup>[5]</sup>。

本研究共包括 CSF 标本 157 份,其中细菌培养阳性 39 份,病原菌分布主要是葡萄球菌属,与研究报道相似<sup>[6-7]</sup>。本研究将临床 CSF 的生化指标结果按照 CNS 感染的金标准,即 CSF 的细菌培养结果阳性和阴性分为两类,分别对 Glu、LDH、Cl、PRO 进行 ROC 曲线分析,发现上述指标在 CNS 感染中均有诊断价值。其中 PRO 的 AUC(0.671)最大,而 Cl 的 AUC(0.626)最小,提示 CSF 中 PRO 升高在 CNS 感染中的诊断价值优于 CSF 中 Cl 降低。邹自英等<sup>[8]</sup>对 CSF 各项指标联合检测在颅内细菌感染的诊断价值研究中也发现,生化指标具有重要诊断意义。但是 CSF 采集后必须及时送检并测定,因为短时间的保存对生化指标影响较小,而长时间则对 Glu 与 Cl 影响较大,需采取合适的保存方法<sup>[9]</sup>。

为了进一步探讨生化指标联合检测是否能提高 CNS 感染的诊断效率,笔者对生化指标各种组合进行 Logistic 回归后分别进行 ROC 曲线分析。结果显示联合检测的 AUC 均高于其中包含的单个指标的 AUC 值,而 4 种指标同时联合检测的 AUC(0.694)最大,提示 CSF 生化指标同时检测对于 CNS 感染的诊断最有价值。该结果提示,在 CNS 感染的诊断中应结合 CSF 的多项生化指标综合判断。

此外,有学者报道 CSF 与血液中 Glu 的比值对于诊断

CNS 感染具有很高的价值,但是血糖值易受进食、输液等因素影响,故单独用于诊断 CNS 感染的价值需要探讨<sup>[10]</sup>。CSF 中乳酸与丙酮酸盐检测及二者比值都可作为良好的感染标志物,由于血液中乳酸与 CSF 中乳酸水平会动态平衡,所以其他系统或器官的病变也会引起 CSF 中乳酸水平的改变<sup>[11]</sup>。均表明 CSF 中生化指标结果需结合患者具体情况进行分析。CSF 中的乳酸水平检测相对于传统的生化指标包括 CSF 中的 Glu、CSF 与血清中 Glu 的比值、CSF 中的 PRO、白细胞总数,对于鉴别细菌性脑膜炎是更好的指标<sup>[12]</sup>。虽然临床并未开展 CSF 乳酸的定量检测,但是乳酸可能会成为 CNS 感染更有诊断价值的检测指标。

本研究通过对细菌培养阳性与阴性的 CSF 生化指标进行单独变量与多变量的 ROC 曲线分析,研究了 CSF 生化指标在 CNS 感染中的诊断价值。结果表明每种指标均有诊断价值,但是联合检测能够提高检测水平。本研究结果显示虽然 CSF 单项生化指标及联合检测均对 CNS 感染具有较好的诊断价值,但其 AUC 值均较低,诊断的灵敏度与特异度均较低,因此有必要开发灵敏度与特异度高的新的 CSF 快速检测指标,更好地为临床诊治 CNS 感染提供支持。

参考文献

[1] 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.  
[2] 刘润幸. 使用 SPSS 作多变量观察值的 ROC 曲线分析[J]. 中国公共卫生,2003,19(9):1151-1152.  
[3] Saez-Llorens X, Mccracken GH. Bacterial meningitis in children [J]. Lancet, 2003, 361(9375):2139-2148.  
[4] Bamberger DM. Diagnosis, initial management, and prevention of

meningitis[J]. Am Fam Physician, 2010, 82(12):1491-1498.  
[5] Joshi D, Kundana K, Puranik A, et al. Diagnostic accuracy of urinary reagent strip to determine cerebrospinal fluid chemistry and cellularity[J]. J Neurosci Rural Pract, 2013, 4(2):140-145.  
[6] 丁锦荣,管义祥,吴德模,等. 56 例疑诊颅内感染患者脑脊液中病原菌的基因芯片技术检测结果[J]. 山东医药, 2014, 54(35):83-85.  
[7] Sundaram C, Shankar SK, Thong WK, et al. Pathology and diagnosis of central nervous system infections[J]. Patholog Res Int, 2011, 2011:878263.  
[8] 邹自英,朱冰,汤雪晴,等. 脑脊液各项指标联合检测对颅内细菌感染的诊断价值[J]. 西南军医, 2012, 14(2):199-201.  
[9] 张燕龙,乔琳. 脑脊液生化测定结果与标本放置时间的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(24):3417-3418.  
[10] Tamune H, Takeya H, Suzuki W, et al. Cerebrospinal fluid/blood glucose ratio as an indicator for bacterial meningitis[J]. Am J Emerg Med, 2014, 32(3):263-266.  
[11] Zhang WM, Natowicz MR. Cerebrospinal fluid lactate and pyruvate concentrations and their ratio[J]. Clin Biochem, 2013, 46(7/8):694-697.  
[12] Huy NT, Thao NT, Diep DT, et al. Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis[J]. Crit Care, 2010, 14(6):R240.

(收稿日期:2015-06-15)



(上接第 2634 页)

IFA 检测与实时荧光 PCR 法各具利弊。

本研究选取 137 例临床诊断的支原体肺炎患儿作为观察对象,所有患儿均按支原体肺炎常规治疗方式予以治疗,并根据年龄对患儿进行分组,同时患儿在获得临床诊断后即采集静脉血液和咽拭子,分别行 IFA 和实时荧光 PCR 检测,经分析显示,以治疗总有效率为标准, <1 岁和 1~<5 岁患儿 IFA 检测阳性符合率分别为 71.88% 和 86.57%,均低于实时荧光 PCR 检测阳性符合率(93.75% 和 97.01%),差异均有统计学意义( $P<0.05$ );5~15 岁患儿 IFA 检测阳性符合率为 92.86%,明显高于实时荧光 PCR 检测阳性符合率(71.43%),差异有统计学意义( $P<0.05$ );而两种方式总阳性符合率分别为 84.25% 和 90.55%,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

综上所述,IFA 与实时荧光 PCR 都可作为检测 MP 的有效方式,但不同方式检测效果在不同年龄段之间存在一定的差异,建议对 5 岁以下患儿采用实时荧光 PCR 进行检测,而 5 岁及以上患儿则可选择 IFA 检测,以提高检测的准确度,更好地为临床用药提供指导。

参考文献

[1] 周喜友,肖克林,袁康凯,等. 实时 PCR 和颗粒凝集法检测儿童呼吸道感染肺炎支原体感染[J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(9):701-702.  
[2] 倪少娟,黄丽英,曾尚娟,等. 两种血清学检测方法在婴、幼儿肺炎支原体感染早期诊断中的应用研究[J]. 国际检验医学杂志,

2013, 34(21):2827-2829.  
[3] 王利君,袁梁. 儿童血清肺炎支原体抗体 IgM 两种检测方法比较[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(19):3311-3312.  
[4] Register KB, Sacco RE, Olsen SC. Evaluation of ELISAs for detection of Mycoplasma bovis-specific antibody in bison sera[J]. Clin Vaccine Immunol, 2013, 20(9):154-156.  
[5] 宁瑶,李红胜,陈松劲. 实时荧光定量 PCR 在肺炎支原体 DNA 检测中的应用[J]. 浙江临床医学, 2014, 16(5):810-811.  
[6] 胡晓静. 阿奇霉素联合痰热清治疗小儿肺炎支原体肺炎疗效[J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(5):514-516.  
[7] Narita M. Pathogenesis of extrapulmonary manifestations of Mycoplasma pneumoniae infection with special reference to pneumonia[J]. J Infect Chemother, 2010, 16(3):162-169.  
[8] 樊茂,张倩. 两种方法检测肺炎支原体感染的比较[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(5):586-587.  
[9] 蔡叶琴,黄黎,宋俊,等. 3 种不同方法在小儿肺炎支原体检测中的价值比较[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(12):1608-1609.  
[10] 周燕,申旭霞. 快速培养法与实时荧光定量聚合酶链反应检测肺炎支原体的对照研究[J]. 实用医院临床杂志, 2012, 9(5):94-96.  
[11] 王涛. 肺炎支原体不同检测方法的比对分析[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(20):2709-2710.  
[12] 杨文青,吕晓丽,李锐成,等. 实时荧光定量 PCR 检测肺炎支原体 DNA 在小儿肺炎诊断中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(4):416-418.

(收稿日期:2015-07-25)