

• 论 著 •

脑脊液乳酸脱氢酶测定在中枢神经系统疾病中的意义

王秋菊¹, 梁贤明^{1△}, 卢鑫鑫²(1. 厦门大学附属中山医院检验科, 福建厦门 361004; 2. 福建医科大学
医学技术与工程学院医学院检验专业, 福建福州 350004)

摘要:目的 评价脑脊液乳酸脱氢酶(LDH)在中枢神经系统疾病早期诊断和鉴别诊断中应用价值。方法 用速率法检测对照组和疾病组(其中包括急性白血病患者, 淋巴瘤患者, 脑肿瘤患者, 脑膜炎患者)脑脊液中的 LDH。结果 急性白血病患者中的中枢神经系统白血病(CNSL)组脑脊液中 LDH 水平为(28.68±9.29)U/L, 高于无 CNSL 组, 两者比较差异具有统计学意义($P<0.05$); 淋巴瘤患者中脑转移组脑脊液 LDH 水平为(125.20±115.24)U/L, 高于无脑转移组, 两者比较差异具有统计学意义($P<0.05$); 脑肿瘤患者中脑膜癌组脑脊液中 LDH 水平为(77.37±128.15)U/L, 高于原发性脑肿瘤组, 两者比较差异具有统计学意义($P<0.05$); 脑膜炎患者中化脓性脑膜炎组脑脊液中 LDH 水平为(54.48±84.60)U/L, 高于病毒性脑膜炎组, 两者比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。结核性脑膜炎组患者脑脊液中 LDH 水平为(43.54±32.05)U/L, 高于病毒性脑膜炎组, 两者比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论 脑脊液中 LDH 检测对 CNSL、淋巴瘤脑转移及脑膜癌的早期诊断、脑膜炎的鉴别诊断具有重要临床意义。

关键词: 乳酸脱氢酶; 白血病; 淋巴瘤; 脑肿瘤; 脑膜炎; 脑脊液

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.20.032

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)20-2997-03

The significance of cerebrospinal fluid lactate dehydrogenase measurement in patients with central nervous system diseases

Wang Qiuju¹, Liang Xianming^{1△}, Lu Xingxing²

(1. Department of Clinical Laboratory, Zhongshan Hospital Affiliated to Xiamen University, Xiamen, Fujian 361004, China; 2. Department of Laboratory Medicine, Medical Technology and Engineering School, Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350004, China)

Abstract: Objective To evaluate the levels of LDH in cerebrospinal fluid in patients with different types of central nervous system diseases. Methods Cerebrospinal fluid LDH were detected by rate assay in control group and disease group (including patients with acute leukemia, lymphoma, brain neoplasms and meningitis). Results In patients with acute leukemia, the cerebrospinal fluid LDH level of central nervous system leukemia (CNSL) group was (28.68±9.29)U/L, which was higher than that of non CNSL group, and the difference were significance ($P<0.05$). In lymphoma patients, cerebrospinal fluid LDH level of brain metastasis patients was (125.20±115.24)U/L, which was higher than that of lymphoma patients without brain metastasis, the difference was significant ($P<0.05$). In patients with brain neoplasms, cerebrospinal fluid LDH level of meningeal carcinomatosis group was (77.37±128.15)U/L, which was higher than that of primary brain neoplasms group, the difference was significant ($P<0.05$). In patients with meningitis, cerebrospinal fluid LDH level of tuberculous meningitis group and purulent meningitis group patients were (54.48±84.60U/L) and (43.54±32.05)U/L respectively, which were higher than those of viral meningitis group patients, and the differences were significant ($P<0.05$). Conclusion LDH in cerebrospinal fluid can be used in early diagnosis of CNSL, brain metastasis of lymphoma, meningeal carcinomatosis and differential diagnosis of meningitis.

Key words: lactate dehydrogenase; leukemia; lymphoma; brain neoplasms; meningitis; cerebrospinal fluid

乳酸脱氢酶(LDH)是糖代谢中的主要酶类,广泛分布于人体各种组织细胞的胞质中,与细胞的增殖规律有关。某些病理状态下细胞 LDH 释放,主要来自肿瘤幼稚细胞。本研究旨在探讨脑脊液 LDH 在中枢神经系统白血病(CNSL)、中枢神经系统淋巴瘤、脑膜癌等多种疾病中的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 对照组:选择脑脊液常规检验、生化检验各项指标均正常,并排除血液病及中枢神经系统器质性疾病患者 44 例,男 21 例、女 23 例,14~80 岁,中位年龄 30.5 岁。(1)急性白血病患者共 56 例,男 32 例、女 24 例,2~76 岁,中位年龄 34.5 岁。根据《血液病诊断及疗效标准》判定为 CNSL 患者 11

例(CNSL 组),无 CNSL 的急性白血病患者 45 例(无 CNSL 组)。(2)淋巴瘤患者共 32 例,男 18 例、女 14 例,年龄 18~81 岁,中位年龄 42 岁。根据《血液病诊断及疗效标准》判定为中枢神经系统淋巴瘤患者 6 例(脑转移组),无脑转移的淋巴瘤患者 26 例(无脑转移组)。(3)脑肿瘤患者共 56 例,男 22 例、女 34 例,19~76 岁,中位年龄 50 岁。其中脑膜癌患者 18 例(脑膜癌组),原发性脑肿瘤患者 38 例(原发性脑肿瘤组)。(4)化脓性脑膜炎患者 30 例(化脓组),男 23 例、女 7 例,8 个月至 55 岁,中位年龄 31 岁;病毒性脑膜炎患者 60 例(病脑组),男 36 例、女 24 例,6~68 岁,中位年龄 30 岁。结核性脑膜炎患者 34 例,其中男 16 例,女 18 例,19~91 岁,中位年龄 42 岁。隐球菌

性脑膜炎患者(隐脑组)33 例(结脑组),男 19 例、女 14 例,19~65 岁,中位年龄 60 岁。

1.2 方法 常规腰穿术采集脑脊液新鲜标本,用速率法检测 LDH,检测仪器为罗氏公司 Cobas6000 c501 全自动生化分析仪。酶学单位采用 U/L。

1.3 统计学处理 所有数据均采用 SPSS 20.0 软件分析处理,检测结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 急性白血病患者 LDH 的检测 CNSL 组脑脊液 LDH 水平与无 CNSL 组及对照组比较,脑脊液 LDH 水平增高,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 急性白血病患者脑脊液中 LDH 检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	LDH(U/L)
CNSL 组	11	28.68 ± 9.29
无 CNSL 组	45	22.61 ± 7.27*
对照组	44	21.53 ± 5.75*

*: $P < 0.05$,与 CNSL 组比较。

2.2 淋巴瘤患者的脑脊液 LDH 检测 淋巴瘤脑转移患者脑脊液 LDH 水平与淋巴瘤无脑转移患者以及对照组比较,脑脊液 LDH 水平明显增高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 淋巴瘤患者脑脊液中 LDH 检测结果比较

组别	<i>n</i>	LDH(U/L)
脑转移组	6	125.20 ± 115.24
无脑转移组	26	31.54 ± 46.61*
对照组	44	21.53 ± 5.75*

*: $P < 0.05$,与脑转移组比较。

2.3 脑肿瘤患者的 LDH 检测 脑膜癌患者脑脊液 LDH 水平与原发性脑肿瘤患者以及对照组比较,脑脊液中 LDH 增高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。原发性脑肿瘤患者和对照组比较,脑脊液 LDH 水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 脑肿瘤患者脑脊液中 LDH 检测结果比较

组别	<i>n</i>	LDH(U/L)
脑膜癌病组	18	77.37 ± 128.15* [△]
原发性脑肿瘤组	38	33.94 ± 22.93*
对照组	44	21.53 ± 5.75

*: $P < 0.05$,与对照组比较;[△]: $P < 0.05$,与原发性肿瘤组比较。

表 4 脑膜炎患者脑脊液中 LDH 检测结果比较

组别	<i>n</i>	LDH(U/L)
化脑组	30	54.48 ± 84.60*
结脑组	34	43.54 ± 32.05*
病脑组	60	24.90 ± 13.27
隐脑组	33	34.60 ± 42.43*
对照组	44	21.53 ± 5.75

*: $P < 0.05$,与对照组比较。

2.4 脑膜炎患者 LDH 检测结果 4 组脑膜炎患者脑脊液中的 LDH 水平以化脑组为最高,结脑组次之。化脑组患者脑脊液中 LDH 水平高于病脑组和隐脑组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结脑组患者脑脊液 LDH 水平高于病脑组和隐脑组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

3 讨 论

LDH 是糖代谢中的主要酶类,催化乳酸转变为丙酮酸,是细胞代谢、能量传递、免疫调节的重要物质,广泛分布于人体各种组织细胞的胞质中。原始细胞在发育成熟过程中 LDH 由丰富逐渐减少,与细胞的增殖规律有关。在细胞代谢中,LDH 的活性强弱反映无氧糖酵解的情况。正常脑脊液 LDH 活性很低,约为血清中的 1/10。当脑膜组织产生病变时,脑脊液中 LDH 活性增高。

目前急性白血病中 CNSL 的发生率为 2%~10%^[1-2],早期 CNSL 可无临床表现,影像学无法发现,脑脊液常规检查也可无异常。脑脊液细胞学是目前诊断 CNSL 的金标准,但假阴性率较高^[3]。同时临床上常由于外周血污染,反应性炎症病例中出现的刺激性淋巴细胞,鞘内化疗诱发的细胞变化而导致 CNSL 诊断的假阳性,故单纯依靠脑脊液形态学来诊断 CNSL 存在一定局限性。因此,寻找早期诊断方法有着重要意义。本研究发现 CNSL 组患者的脑脊液 LDH 水平高达(28.68 ± 9.29)U/L,比对照组及无 CNSL 组明显升高($P < 0.05$),与孔荣等^[4]的研究结果相同。故脑脊液 LDH 的测定,可作为 CNSL 的一项早期诊断指标。急性白血病导致 LDH 增高的原因有几个方面。首先,正常组织恶变后肿瘤细胞基因调控失调,致使细胞内 LDH 合成增加。肿瘤细胞、白血病细胞分泌的 LDH 对维持白血病细胞的生长具有促进作用。其次,白血病细胞等恶性细胞的糖酵解与三羧酸循环脱节,恶性细胞糖酵解产生 LDH 的量超过正常组织的 5~10 倍,其中多半转化为乳酸盐,可引起释放入血的 LDH 酶水平增加^[5]。再者,贫血、感染、肿瘤坏死因子及炎性因子的释放等原因导致细胞缺氧,细胞的能量供应由有氧氧化转为无氧酵解,引起大量酸性产物堆积,细胞内 pH 下降,加重代谢紊乱和供能不足,加速胞内 LDH 进入循环血液。最后,感染时炎性因子及细菌毒素可直接损伤细胞膜,改变生物膜的结构和功能,引起膜通透性变化,直接造成细胞死亡,从而引起细胞内 LDH 溢出。CNSL 时,白血病细胞转移到脑部使得脑脊液 LDH 升高。

脑膜癌病是癌症患者重要的神经系统并发症,且随着癌症患者生存时间的延长脑膜癌病越来越常见^[6]。由于脑膜癌病原发病灶隐匿,转移形式特殊,临床表现缺乏特异性,部分患者则以脑和脊髓软膜症状首发,一般常规的影像学检查无异常发现,易于误诊和漏诊。目前脑膜癌病主要依靠脑脊液的细胞学检查或通过发现原发癌而确诊,细胞学检查同样具有 CNSL 诊断所存在的问题。而原发癌常又不易发现,因此,寻找早期诊断方法有着重要意义。本研究发现脑膜癌病患者的脑脊液 LDH 水平高达(77.37 ± 128.15)U/L,比原发性脑肿瘤组及对照组明显升高($P < 0.05$)。故脑脊液 LDH 的测定,可作为原发性脑肿瘤是否发生脑膜转移的早期诊断指标。脑膜癌病时,LDH 随原发部位肿瘤的血行扩散进入脑脊液,而正常情况下,血清中 LDH 活性高于脑脊液,且肿瘤细胞 LDH 的活性增高,因此,当脑膜癌病时,脑脊液 LDH 会增加。

化脓性脑膜炎、结核性脑膜炎、病毒性脑膜炎、隐球菌性脑膜炎是较常见的中枢神经系统疾病,在疾病早期,不同病原体引起的脑膜炎常具有相似的表现,给临床上诊断和鉴别诊断带来很大的困难,因此建立快速、敏感、特异的诊断技术非常有必要。文献报道,LDH 可用于细菌性脑膜炎(包括化脑和结脑)与病脑的鉴别诊断^[7-10]。本组实验显示,化脑组患儿脑脊液 LDH 水平显著高于病脑组及对照组($P < 0.05$),而与结脑组相比差异无统计学意义($P > 0.05$),有助于鉴别细菌性与病毒性脑膜炎,与赵炜等^[11]的研究结果相同。当化脓性脑膜炎时,由于致病菌的生长繁殖,脑组织炎性水肿,颅内压增高,脑血流量减少,造成脑组织病变部位的缺氧缺血,使局部糖酵解作用加强,催化生成乳酸的酶活性增强,所以脑脊液中 LDH 活性也增强,另外由于粒细胞增多,这些细胞在代谢过程中,胞内酶释放入脑脊液使 LDH 活性增高。而病脑组与对照组脑脊液 LDH 水平一致($P > 0.05$),表明病毒性脑膜炎时脑脊液 LDH 仅来源于脑组织和单核细胞。

脑脊液中 LDH 检测对 CNSL、中枢神经系统淋巴瘤及脑膜癌病的早期诊断、脑膜炎的鉴别诊断具有重要临床意义。而 LDH 水平的变化能否为治疗效果和预后判断提供一定的参考,还有待进一步研究。

参考文献

[1] Latorre IJ, Roh MH, Frese KK, et al. Viral oncoprotein-induced mislocalization of select PDZ proteins disrupts tight junctions and causes polarity defects in epithelial cells[J]. *J Cell Sci*, 2005, 118 (18): 4283-4293.

[2] Fedwick JP, Lapointe TK, Meddings JB, et al. *Helicobacter pylori*

activates myosin light-chain kinase to disrupt claudin-4 and claudin-5 and increase epithelial permeability[J]. *Infect Immun*, 2005, 73(12): 7844-7852.

[3] Berg SL, Poplack DG. Treatment of meningeal malignancy[J]. *Oncologist*, 1996, 1(1/2): 56-61.

[4] 孔荣,邱宏春,吴鹏飞,等. 乳酸脱氢酶 β_2 微球蛋白及 C 反应蛋白在急性髓细胞白血病患者血清及脑脊液中检测的临床意义探讨[J]. *河北医学*, 2011(11): 1427-1431.

[5] Dawson SI. Long-term risk of malignant neoplasm associated with gestational glucose intolerance [J]. *Cancer*, 2004, 100 (1): 149-155.

[6] Chamberlain MC. Neoplastic meningitis[J]. *Handb Clin Neurol*, 2012, 105(8): 757-766.

[7] 刘竹枫,郝青英. 脑脊液腺苷脱氨酶、乳酸、C 反应蛋白、乳酸脱氢酶检查在小儿颅内感染鉴别诊断中的价值[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2011(2): 187-188.

[8] 徐兆珍,郭欣,李晓光,等. 脑脊液乳酸脱氢酶测定对鉴别细菌性脑膜炎和病毒性脑膜炎的临床意义[J]. *黑龙江医学*, 2002, 26 (2): 124.

[9] 吴胜军,周美霞,管茶英,等. 脑脊液中免疫球蛋白、乳酸脱氢酶及腺苷脱氨酶检测鉴别脑膜炎[J]. *全科医学临床与教育*, 2006, 4 (6): 466-468.

[10] 王洛平,程显芬,徐光芝,等. 小儿化脓性脑膜炎脑脊液酶学检测结果评价[J]. *上海医学检验杂志*, 2001, 16(3): 170-171.

[11] 赵炜,张金凤. 脑脊液乳酸脱氢酶检查在小儿颅内感染中的意义[J]. *实用诊断与治疗杂志*, 2007, 21(7): 534-535.

(收稿日期:2015-04-25)

全面普及 PSA 筛查,改善前列腺癌患者生存质量

复旦大学附属华东医院泌尿外科主任医师孙忠全教授日前在“第十届全国检验与临床学术会议暨 2015 年中国医师协会检验医师年会”上,就 PSA 在前列腺癌筛查中的医学价值及应用现状进行探讨,以期指导临床实践,提高前列腺癌患者检出率,改善患者生存质量。

今年 6 月,中国国家卫生和计划生育委员会发布了《前列腺特异性抗原检测前列腺癌临床应用标准》,并将于 2015 年 12 月 31 日正式实施,将血清 PSA 检测的参考区间定为小于 4.0 $\mu\text{g/L}$,推荐 PSA 检测用于前列腺癌辅助诊断、筛查、分期、疗效和复发监测。

然而 PSA 在临床应用中具有局限性,临床医生需结合前列腺特异性抗原密度、速率、游离与总 PSA 比值综合判断。同时 PSA 筛查也存在过度诊断和过度治疗的潜在伤害,但目前尚未证实有其他优于血清总 PSA 的指标,PSA 仍是目前辅助诊断前列腺癌和监测疗效的最佳标志物。

根据中国泌尿外科学会《前列腺癌诊断治疗指南》(以下简称“《指南》”)诊断流程,前列腺癌诊疗通常遵循筛查、诊断、分期、治疗/监测及随访五大步骤。结合 PSA 检测、直肠指检和影像学检查是否有结节等来指导诊断前列腺癌,确诊后若为前列腺癌,临床医生需进行风险性评估,并根据不同分期选择根治手术、内分泌治疗、放射治疗和化疗等治疗方案。

由于 PSA 筛查尚未普及,我国前列腺癌患者确诊时以晚期病例居多,适合根治性治疗的早期病例较少。《指南》建议,对 50 岁以上有下尿路症状的男性进行常规 PSA 和 DRE 检查,对于有前列腺癌家族史的男性人群,应从 45 岁开始定期检查、随访。DRE 异常、有骨痛、骨折等临床征象或影像学异常等应进行 PSA 检查。

通过普及 PSA 筛查能够有效提高前列腺癌检出率,发现早期局限性前列腺癌,显著降低晚期前列腺癌发生率及病死率,提高生活质量。罗氏诊断 Elecsys[®] PSA 和 tPSA 检测拥有世界卫生组织的标准溯源,为临床提供准确的结果和高医学价值的信息,同时还为患者的长期随访提供可靠的依据,有助于实现患者全方位管理,提高个体化诊疗水平。