

论著 · 临床研究

脑脊液胱抑素 C 对视神经炎的诊断价值^{*}郁 迪¹, 刘向祎^{2△}

(首都医科大学附属北京同仁医院:1. 中心实验室;2. 检验科, 北京 100730)

摘要:目的 探讨脑脊液中胱抑素 C(CysC)的水平与视神经炎的关系。方法 选择视神经炎患者 46 例;对照组患者 86 例,包括 26 例颅内高压,21 例眼肌麻痹,以及 39 例其他神经系统疾病的患者。采用免疫比浊法测定脑脊液中 CysC 的水平,同时检测两组患者脑脊液中髓鞘碱性蛋白酶(MBP)水平。比较脑脊液合成率和脑脊液生化指标的差异。结果 视神经炎患者脑脊液中 CysC 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),MBP 和脑脊液合成率在两组患者中差异无统计学意义($P > 0.05$)。受试者工作特征曲线分析显示,CysC 对视神经炎诊断的曲线下面积为 0.640。结论 脑脊液中 CysC 是反映神经系统炎症状态的一个指标,测定脑脊液中 CysC 水平有助于视神经炎的诊断和鉴别,并可能对疾病进行疗效评估和预后判断。

关键词:视神经炎; 胱抑素 C; 脑脊液**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2018.11.004**文章编号:**1673-4130(2018)11-1293-04**中图法分类号:**R771; R446.1**文献标识码:**AThe diagnostic value of cerebrospinal fluid Cystatin C for optic neuritis^{*}YU DI¹, LIU XIANGYI^{2△}

(1. Center Laboratory; 2. Department of Clinical Laboratory, Beijing Tongren Hospital

Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100730, China)

Abstract: Objective To evaluate the level of cystatin C(CysC) in cerebrospinal fluid of patients with optic neuritis and other neurological diseases. **Methods** Totally 46 patients with optic neuritis were selected, and 86 patients in the control group, including 26 cases of intracranial hypertension, 21 cases of ophthalmoplegia, and 39 cases of other neurological diseases. The level of CysC in cerebrospinal fluid was measured by immunoturbidimetry, and the myelin alkaline protease (MBP) level in cerebrospinal fluid of two groups was detected. The difference between cerebrospinal fluid synthesis rate and cerebrospinal fluid biochemical indexes was compared. **Results** The level of CysC in the cerebrospinal fluid of the patients with optic neuritis was significantly lower than that of the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in MBP and the ratio of cerebrospinal fluid synthesis in the two groups ($P > 0.05$). The receiver operating characteristic curve analysis showed that the area under the curve of CysC for the diagnosis of optic neuritis was 0.640. **Conclusion** CysC in cerebrospinal fluid is an indicator of the inflammatory state of the nervous system. The determination of CysC in cerebrospinal fluid is helpful for the diagnosis and identification of optic neuritis, and it may be used to evaluate the curative effect and predict the prognosis of the disease.

Key words:optic neuritis; cystatin C; cerebrospinal fluid

半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C, 简称胱抑素 C(CysC), 又称 γ 微量蛋白(γ -trace), 是由 120 个氨基酸构成的非糖基化的碱性蛋白, 由机体有核细胞产生, 产生速率相对稳定。人体内主要分布在细胞外液, 如脑脊液、血液、尿液、羊水等。在脑脊液中水平最高, 尿液中最低^[1]。

视神经炎泛指所有累及视神经的炎性病变, 包括中枢神经系统(CNS)的脱髓鞘疾病以及各种累及视神经的感染性和免疫介导性疾病。在各年龄段均可发病, 以中青年罹患最常见。平均发病年龄为 30 岁, 患者中包含儿童和老人。视神经炎反复发作、病程迁延, 部分患者还可以转化为多发性硬化(MS)或视神

^{*} 基金项目:首都临床特色项目(z141107006614007);国家食药监局项目(I2011158,I2011154)。

作者简介:郁迪,女,主管技师,主要从事细胞生物学实验研究。 △ 通信作者,E-mail:13693328516@163.com。

本文引用格式:郁迪,刘向祎.脑脊液胱抑素 C 对视神经炎的诊断价值[J].国际检验医学杂志,2018,39(11):1293-1296.

经脊髓炎(NMO)^[2]。既往研究显示,脑脊液中 CysC 水平在脑神经退行性变^[3]、脑出血性疾病及感染性炎症疾病时会发生改变^[4],但针对视神经炎患者脑脊液中 CysC 变化的报道鲜有,本文就此问题进行探索,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2014 年 9 月至 2015 年 5 月于北京同仁医院神经内科住院的患者 127 例,患者均以视力下降入院,经临床诊断,其中视神经炎组 46 例,对照组 86 例。46 例视神经炎患者中男 16 例,女 30 例;年龄 16~62 岁,平均(39.3±14.6)岁。86 例对照组中男 42 例,女 44 例;年龄 14~72 岁,平均(42.3±13.9)岁。对照组包括颅高压 26 例,神经麻痹 21 例,其他神经系统疾病 39 例。两组患者年龄、性别差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。视神经炎的诊断为该组患者的出院诊断。全部病例均经脑脊液检查并经头 CT 或 MRI 证实,排除肝、胆、肾、血液系统疾病和其他出血性疾病。同时检测两组患者脑脊液髓鞘碱性蛋白酶(MBP)水平、脑脊液合成率。

1.2 仪器与试剂 Beckman-Coulter DXC800 全自动生化分析仪,试剂为北京利德曼生化股份有限公司的 CysC 检测试剂盒。Beckman-Coulter Immage 800,试剂为 Beckman-Coulter 公司 MBP 检测试剂盒。

1.3 方法 脑脊液样本来源于两组患者进行脑脊液生化检查后剩余的标本。CysC 检测用免疫透射比浊法,脑脊液合成率检测用免疫散射比浊法,MBP 检测用酶联免疫吸附试验(ELISA)方法。

1.4 统计学处理 首先对数据进行 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验,不服从正态分布的以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,采用 Mann-Whitney U 检验对数据进行分析,正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。MBP、脑脊液合成率及脑脊液生化指标有正常值范围,同时比较两组病例这些项目检测结果的异常率,采用 χ^2 检验进行统计学分析。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评估 CysC 的诊断效能。结果用 SPSS23.0 软件处理, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者脑脊液各项检测值比较 视神经炎组患者脑脊液中 CysC 水平低于对照组患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。脑脊液生化检测指标中视神经炎患者总蛋白、IgG 和清蛋白水平均低于对照组患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者脑脊液各项检测值异常率的比较 视神经炎组患者脑脊液 IgG 异常率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者脑脊液各项检测值比较 [$M(P_{25} \sim P_{75})$]

组别	n	CysC(mg/L)	MBP(ng/mL)	氯(mmol/L)	葡萄糖(mmol/L)
视神经炎组	46	3.58(2.53~4.64)	0.45(0.36~0.53)	122.85(120.08~124.90)	3.50(3.13~4.38)
对照组	86	4.20(3.02~7.21)	0.43(0.38~0.51)	122.45(120.25~125.10)	3.55(3.06~4.05)
P		0.038	0.559	0.958	0.354

续表 1 两组患者脑脊液各项检测值比较 [$M(P_{25} \sim P_{75})$]

分组	n	总蛋白(mg/dL)	IgG(mg/dL)	清蛋白(mg/dL)	CSF 合成率(mg/24 h)
视神经炎组	46	25.80(19.08~33.15)	2.69(1.98~4.17)	17.10(14.30~24.00)	-1.70(-3.27~-0.82)
对照组	86	29.10(21.73~48.33)	3.76(2.32~5.99)	24.85(16.23~36.60)	-1.40(-3.52~2.87)
P		0.015	0.014	0.001	0.436

表 2 两组患者脑脊液各项检测异常率比较

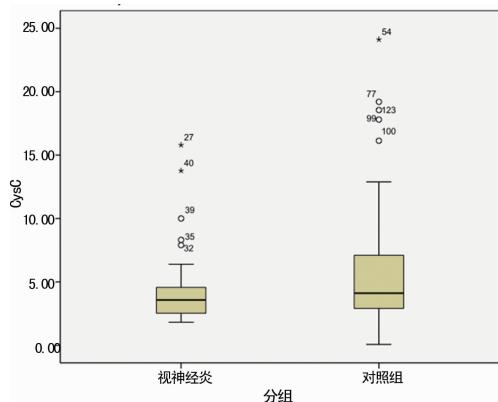
组别	n	MBP	氯	葡萄糖	总蛋白	IgG	清蛋白	CSF 合成率
视神经炎组	46	7/38	9/37	11/35	7/39	4/43	21/26	10/36
对照组	86	6/77	19/57	12/64	19/57	19/57	44/32	28/50
χ^2		1.399	0.479	1.236	1.635	5.194	2.035	2.729
P		0.237	0.489	0.266	0.201	0.023	0.154	0.099

注:数据表示方法为正常/异常(n/n)

2.3 两组患者脑脊液 CysC 测定值分布图 见图 1。

2.4 CysC 对视神经炎的诊断价值 CysC 诊断视神

经炎的 ROC 曲线下面积为 0.640, $P=0.008$ 。见图 2。



注:★○表示组内异常高值;CysC 单位为 mg/L

图 1 两组患者脑脊液 CysC 测定值分布

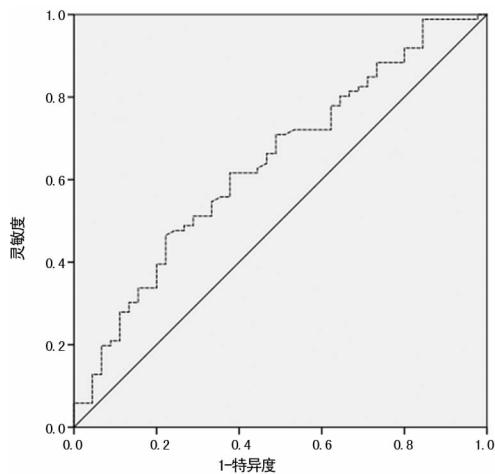


图 2 CysC 诊断视神经炎的 ROC 曲线

3 讨论

CysC 是一种分泌性蛋白质,是半胱氨酸蛋白酶抑制物超家族的成员之一,在神经系统主要位于胶质和神经细胞,是目前发现的对组织蛋白酶 B 抑制作用最强的抑制物^[5]。CysC 的生理功能是调节半胱氨酸蛋白酶的活性,通过与组织蛋白酶等相互作用,调节免疫活性及免疫介导的细胞死亡^[6]。由于 CysC 基因属于“管家基因”,能在所有的有核细胞表达,无组织学特异性,机体产生率相当恒定。血清中的 CysC 水平主要由肾小球滤过率决定^[7]。脑脊液中的 CysC 水平是血清中的 5 倍,更容易检出。脑脊液中的 CysC 是脑源性蛋白,是内源性神经保护因子,可以阻止死亡细胞或恶性细胞漏出的细胞内酶对周围组织的破坏,其水平降低会使组织蛋白酶占优势,造成对机体的损伤^[8]。炎症及神经性疾病多与 CysC 和胱氨酸蛋白酶之间的平衡失调有关^[9]。在神经退行性疾病,如阿尔茨海默症,脑脊液中的 CysC 通过抑制胱氨酸蛋白酶、抑制淀粉样变性、维持吞噬功能的平衡起到神经保护的作用^[6]

本研究的结果显示,视神经炎患者脑脊液中 Cy-sC 水平较对照组明显降低,差异有统计学意义($P <$

0.05)。有研究显示在中枢神经系统和外周神经系统发生炎症改变时,脑脊液中 CysC 的水平下降^[10],本研究结果与既往研究的结果相符。视神经炎既能独立发生,又与 CNS 疾病 MS 和 NMO 关系密切,三者虽然临床表现各有不同,但具有许多共同的病理变化,视神经炎最终可能演化为这 2 种疾病之一。以 MS 和 NMO 为主的 CNS 脱髓鞘疾病也是视神经炎发病的重要原因。NAGAI 及其团队发现复发的 MS 患者 CysC 的水平下降^[11]。GAJOFATTO 等^[12]发现在急性脱髓鞘加重的患者脑脊液 CysC 水平与神经受损程度高度相关,而转为 MS 的患者脑脊液 CysC 水平明显高于仅有临床分离症状的患者。CysC 水平还与致残程度相关^[13]。CysC 在视神经炎疾病的发生、发展中可能也发挥了类似的作用,具体的调节功能还有待进一步研究。通过检测脑脊液中 CysC 水平的变化,尽早诊断并治疗视神经炎,可以减缓疾病的进程,减少向 MS 或 NMO 转变的概率。

MBP 是 CNS 所特有的蛋白质,位于髓鞘浆膜面,具有维持 CNS 髓鞘结构和功能稳定、神经传导绝缘和快速传导作用。检测 MBP 在 CSF 中的水平,可作为判断神经损伤严重程度、范围及病情转归的定量指标。MS 发作前和急性发作期 CSF 中的 MBP 水平均增加^[14]。本研究检测到视神经炎患者 MBP 水平并未明显改变,与 MS 不同,而欧美国家主流观点认为特发性视神经炎可长期甚至终生不出现或不伴随 CNS 脱髓鞘病变的症状和体征,本研究结果也恰巧符合这一观点。

鞘内 IgG 合成率能正确反映中枢神经系统的免疫学功能,亦是诊断 MS 的重要指标^[15]。本研究的结果显示,与其他神经系统疾病相比,视神经炎患者的 IgG 合成率的异常并无明显差异,与 MS 的表现不同,也不能用于视神经炎与其他 CNS 疾病的鉴别。

本研究对照组选择的病例为患者,本身脑脊液蛋白水平可能处于非正常的状态。视神经炎组患者检测到的水平有差异,恰说明不能仅仅依靠脑脊液生化结果对不同疾病进行判断。

本文探讨了疾病初期脑脊液中 CysC 水平的变化, CysC 对视神经炎诊断的 ROC 曲线下面积为 0.640, 试验准确性较高, 具有一定的诊断价值, 但并不能作为单一因素对疾病进行判断。如同时检测患者血清中以及药物治疗后脑脊液中 CysC 的变化, 并结合其他 CSF 免疫检测结果, 能够更加准确地诊断视神经炎, 并对后续的药物治疗给予指导。从图 1 中可以看到, 各组内 CysC 的水平差异较大, 最大及最小值相距较远, 说明 CysC 水平与患者本身的疾病状态有很大关系, 也可能与本研究选取的样本例数有限有关, 这也是笔者下一步研究将要改进的地方。

参考文献

- [1] SERONIE-VIVIEN S, DELANAYE P, PIERONI L, et al. Cystatin C: current position and future prospects[J]. Clin Chem Lab Med, 2008, 46(12): 1664-1686.
- [2] 颜榕,张晓君. 视神经炎临床分型与水通道蛋白4抗体[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 18(4): 293-295.
- [3] KAUR G, LEVY E. Cystatin C in Alzheimer's disease [J]. Front Mol Neur, 2012, 5: 79.
- [4] LIU Y, LI J, WANG Z, et al. Attenuation of early brain injury and learning deficits following experimental subarachnoid hemorrhage secondary to Cystatin C: possible involvement of the autophagy pathway[J]. Mol Neurobiol, 2014, 49(2): 1043-1054.
- [5] XU Y, DING Y, LI X, et al. Cystatin C is a disease-associated protein subject to multiple regulation[J]. Immuno Cell Biol, 2015, 93(5): 442-451.
- [6] GAUTHIER S, KAUR G, MI W, et al. Protective mechanisms by cystatin C in neurodegenerative diseases [J]. Front Biosci, 2011, 11(3): 541-554.
- [7] ZHANG M, CAO X, CAI G, et al. Clinical evaluation of serum cystatin C and creatinine in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis[J]. J Int Med Res, 2013, 41(4): 944-955.
- [8] 林伟华,陈华英,洪流,等. 血清和脑脊液胱抑素C检测在4种脑疾病患者中的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(11): 1295-1296.
- [9] HAVES-ZBUROF D, PAPERNA T, GOUR-LAVIE A, et al. Cathepsins and their endogenous inhibitors cystatins: expression and modulation in multiple sclerosis[J]. J Cellul Mol Med, 2011, 15(11): 2421-2429.
- [10] GAJOFATTO A, BONGIANNI M, ZANUSSO G, et al. Are Cerebrospinal Fluid Biomarkers Useful in Predicting the Prognosis of Multiple Sclerosis Patients[J]. Int J Mol Sci, 2011, 12(11): 7960-7970.
- [11] 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.
- [12] GAJOFATTO A, MONACO S, FIORINI M, et al. Assessment of Outcome Predictors in First-Episode Acute Myelitis A Retrospective Study of 53 Cases[J]. Arch Neurol, 2010, 67(6): 724-730.
- [13] GAJOFATTO A, CALABRESE M, BENEDETTI M D, et al. Clinical, MRI, and CSF Markers of Disability Progression in Multiple Sclerosis[J]. Disease Markers, 2013, 35(6): 687-699.
- [14] 李晓波,史克珊. 髓鞘碱性蛋白(MBP)对脑损伤判断价值[J]. 海南医学, 2012, 24(10): 120-123.
- [15] 金红,张俊保,李延峰. 鞘内 IgG 合成率检查在神经系统免疫性疾病诊断中的应用[J]. 中国现代医药杂志, 2010, 12(4): 76-77.

(收稿日期:2017-12-28 修回日期:2018-03-08)

(上接第 1292 页)

- 析[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(5): 137-140.
- [3] 梁梦洁,鹿新红,邓朝晖,等. 兵团 8 家临床实验室脂类 4 个项目检测结果的比对分析[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(7): 911-914.
- [4] 中国合格评定国家认可委员会. 能力验证结果的统计处理和能力评价指南. CNAS-RL02[S]. 中国合格评定国家认可委员会, 2014: 9.
- [5] 潘柏申. 积极推进医学检验结果一致性的工作[J]. 检验医学, 2016, 31(4): 343-344.
- [6] 李有强,张云燕,陈茶,等. 肌酐在不同检测系统间的测量不确定度和可比性研究[J]. 重庆医学, 2015, 44(17): 2398-2400.
- [7] 杨有业,张秀明. 临床检验方法学评价[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [8] 李云飞,马建峰,陈晓婷. 检验结果一致性评价方法的选择[J]. 临床检验杂志, 2015, 33(8): 622-625.
- [9] 张德才,温冬梅,张秀明,等. NGSP 认证标本在实现不同地区 HbA1c 检测系统溯源性和可比性中的应用[J]. 临

床检验杂志, 2016, 34(9): 703-705.

- [10] 张莹,周铁成,童开,等. 以 LDH 为例来探讨具有溯源性和互换性的校准品在临床生化应用中的重要性[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(6): 105-108.
- [11] 曾瑞丽,罗燕玲,林海标,等. 总蛋白改良参考方法的建立及其用于临床检测结果的溯源性研究[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(17): 2483-2485.
- [12] 李锋,蔡永梅,王利新,等. 临床生物化学非配套系统的测量溯源性现状及解决策略浅析[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(12): 888-890.
- [13] 陈宝荣. 临床检验结果量值溯源存在的问题与思考[J]. 临床检验杂志, 2012, 30(12): 943-945.
- [14] 李栋,包安裕,宋霖,等. 临床化学酶学指标实验室间结果互认的探讨[J]. 现代检验医学杂志, 2012, 27(5): 83-88.
- [15] 邵文琦,孙林,王蓓丽,等. 上海地区糖化血红蛋白一致性计划研究进展[J]. 检验医学, 2015, 30(9): 948-951.

(收稿日期:2018-01-02 修回日期:2018-03-12)