

脑脊液降钙素原在颅内感染中的表达及意义

向 昊,陈伟明

(海口市人民医院 中南大学湘雅医学院附属海口医院神经外科,海南 海口 570208)

【摘要】 颅内感染是神经外科常见并发症之一,由于颅脑生理结构的特殊性,临床上很难早期确诊颅内感染。近年来研究发现降钙素原是一种与细菌性感染密切相关的感染标志物。由于降钙素原生成、代谢迅速且不受其他因素干扰,目前已经广泛用于临床各科室细菌性感染的诊断与鉴别。本文主要讨论颅内感染的临床确诊方法以及降钙素原的临床特点、脑脊液降钙素原在颅内感染诊断中的应用价值。

【关键词】 颅内感染;脑脊液;降钙素原

【中图分类号】 R651.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2015)05-0699-03

颅内感染是临床上常见的中枢神经系统感染性疾病,其病情发展迅速,治疗困难,是神经外科危急重症之一。文献报道开颅手术后颅内感染率为1.75%~15.00%,感染死亡率在10%之间^[1]。感染加重患者病情,影响预后,严重者导致患者死亡。因此如何早期诊断颅内感染具有重要意义。

1 颅内感染的诊断

临床确诊颅内感染是通过临床诊断加病原学检查综合分析。临床诊断包括患者发热、颅高压症状(头痛、呕吐、意识障碍加深)、脑膜刺激征(颈抵抗、布、克氏征阳性、角弓反张)、脑脊液(CSF)炎性改变、脑脊液白细胞轻至中度升高,或经抗菌药物治疗后症状体征消失,脑脊液恢复正常。病原学诊断包括:(1)脑脊液中培养出病原菌;(2)脑脊液病原微生物免疫学检测阳性;(3)脑脊液涂片找到病原菌。但是各种诊断均不具备特异性。发热在脑出血术后患者中常见,颅内出血、手术应激、肺部感染、尿路感染、中枢神经损

伤均会导致发热^[2]。颅脑手术后患者往往有一段时间的昏迷期,很难早期通过意识状态判断感染,脑室内血液刺激可诱发脑膜刺激征及脑室无菌性炎症^[3]。正常情况下脑脊液中白细胞增多能客观反映颅内感染情况,但在脑出血的患者中由于血液破入脑室、手术应激、血脑屏障破坏等使术后脑脊液白细胞升高^[4],很难通过脑脊液白细胞计数判断早期颅内感染。虽有脑出血时脑脊液白细胞校正公式,如当WBC未校正/(RBCCS×WBC血液/RBC血液)的比值大于10时,对细菌性脑膜炎的诊断灵敏度为88%、特异性为90%^[5]。但校正的公式需要手工计数,换算繁琐且精确性差很容易出现错误。最终以培养为金标准也有其局限性:(1)报告时间长(48~72 h);(2)临床阳性率较低,为5.4%~50%^[6](可能与医院检验水平或感染菌的性状等有关)。颅内感染早期诊断仍是临床面临的难题之一,神经外科需要一种能早期确诊颅内感染的检验方法。

通讯作者:陈伟明。E-mail:125028654@qq.com

[28] Darrington E. Vascular endothelial growth factor A, secreted in response to transforming growth factor-beta1 under hypoxic conditions, induces autocrine effects on migration of prostate cancer cells [J]. *Asian J Androl*, 2012, 14(5): 745-751.

[29] Caunt M, Mak J, Liang WC, et al. Blocking neuropilin-2 function inhibits tumor cell metastasis [J]. *Cancer Cell*, 2008, 13(4): 331-342.

[30] Ellis LM. The role of neuropilins in cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2006, 5(5): 1099-1107.

[31] Rizzolio S, Tamagnone L. Multifaceted role of neuropilins in cancer [J]. *Curr Med Chem*, 2011, 18(23): 3563-3575.

[32] Wey JS, Gray MJ, Fan F, et al. Overexpression of neuropilin-1 promotes constitutive MAPK signalling and chemoresistance in pancreatic cancer cells [J]. *Br J Cancer*, 2005, 93(2): 233-241.

[33] Parker MW. Structural basis for selective vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) binding to neuropilin-1 [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(14): 11082-11089.

[34] Parker MW, Xu P, Guo HF, et al. Mechanism of selective VEGF-A binding by neuropilin-1 reveals a basis for specific ligand inhibition [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e49177.

[35] 孙 艳, 史淑红. 恶性肿瘤细胞 VEGF 自分泌作用与其生物学行为相关性研究进展[J]. *肿瘤防治研究*, 2009, 36(2): 166-168.

[36] Harper SJ, Bates DO. VEGF-A splicing: the key to anti-angiogenic therapeutics? [J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(11): 880-887.

[37] Hilmi C, Guyot M, Pages G. VEGF spliced variants: possible role of anti-angiogenesis therapy [J]. *J Nucleic Acids*, 2012, 12: 162692.

(收稿日期:2014-11-21)

2 PCT 病理生理

降钙素原(Procalcitonin, PCT)是 20 世纪 90 年代首先在脓毒血症患者的血清中检测到的蛋白。PCT 的基因定位于 11 号染色体上(11p15,4),该基因包含 2 800 碱基对,同时含 6 个外显子与 5 个内含子。转录后在甲状腺滤泡旁细胞的粗面内质网内翻译成降钙素原前体(Preprocalcitonin),降钙素原前体包括 N 端 84 个氨基酸、降钙蛋白和活性降钙素三部分。降钙素原前体在内源多肽酶作用下剪掉 nPro-CT 端单一序列,生成相对分子质量为 13×10^3 、包含 116 个氨基酸的 PCT,PCT 和降钙素在基因 60~91 位上具有相同的氨基酸的序列,PCT 是无激素活性的降钙素前肽物质。生理状态下,PCT 在甲状腺 c 细胞或其他内分泌细胞内合成,病理状态下,PCT 也可由脑、肝、心、肺、肾、肾上腺、胰腺等甲状腺以外的器官合成^[7]。研究显示,PCT 在健康个体中的浓度非常低($<0.1 \text{ ng/ml}$),并且在活体内外都是非常稳定的蛋白,收集标本 24 h 后,PCT 浓度在室温下大约下降 12%,在 4°C 大约下降 6%。PCT 在细菌内毒素、脂多糖等细胞因子诱导下,2~3 h 开始增加,2 h 血浆中可检测到,6~8 h 体内浓度快速升高,12~48 h 到达峰值,2~3 d 后恢复正常。PCT 是次级炎症因子,本身不直接参与启动脓毒血症反应,但可放大并加重脓毒血症病理过程。动物实验证明在体内注射内毒素,血清 PCT 2 h 内达到高峰,并且超过了基础水平的 100 倍,持续升高了 24 h。给健康志愿者静脉内注射内毒素,血清 PCT 均在 24 h 达到高峰^[8]。Tavares^[9]研究仓鼠发现,将人类的 PCT 注入脓毒血症的仓鼠中加快了它的死亡,而同样将人类 PCT 注入健康仓鼠未引起任何变化。同样在脓毒血症的仓鼠中注入 CT 抗原能明显降低脓毒血症仓鼠的死亡率。

PCT 代谢途径目前尚未明了,临床研究显示肾功能衰竭患者与健康受试者 PCT 浓度的变化无显著性差异。血清 PCT 的肾脏清除率远小于 1 ml/min 。研究显示在脓毒症患者与正常人的尿液与血清 PCT 比值相对恒定,约在 1:4 之间。因此,对有肾功能损伤的患者而言,仍可用 PCT 来做诊断。

3 PCT 的测定

降钙素原的测定主要有放射免疫学分析法、双抗夹心免疫化学发光法(ILMA)、胶体金比色法(B.R.A.H.M.SPCT-Q-半定量快速实验)、透射免疫浊度法四种。双抗夹心免疫化学发光法(ILMA)采用双单克隆抗体,一个抗体为降钙素抗体,另一个为抗钙素抗体,分别结合到 PCT 分子的降钙素和抗钙素部位,可排除交叉反应。其中一个抗体包含光标记,另一个未标记的抗体固定在试管内壁,反应过程中两个抗体与

PCT 分子结合形成三明治复合体,其发光部位位于反应管的表面。该法操作简便,特异性强,敏感性高,2 h 可以出结果,临床较常用^[10-11]。

4 PCT 在感染中的运用

生理情况下 PCT 在成人血清含量极少($<0.1 \text{ ng/ml}$),病理状态时 PCT 升高与病情严重程度相关。研究表明当血清 PCT $<0.05 \text{ ng/ml}$ 时处于正常范围内; $0.05\sim 0.5 \text{ ng/ml}$ 时机体有局部感染; $0.5\sim 2 \text{ ng/ml}$ 机体有全身感染(脓毒症); $2\sim 10 \text{ ng/ml}$ 机体严重的脓毒感染; $>10 \text{ ng/ml}$ 时脓毒性休克^[12]。2001 年国际脓毒症会议把 PCT 作为脓毒症诊断指标之一并且目前已经广泛运用于血液肿瘤科、麻醉科、内科、移植外科、新生儿科、儿科、外科等领域感染性疾病的早期诊断^[13]。Tamura 等^[14]研究发现在社会获得性肺炎的患者中 PCT 明显升高,且 PCT 变化情况与病情发展程度密切相关。Berg 等^[15]通过对 4 221 例呼吸道感染患者抗生素的运用中发现,PCT 作为细菌性感染的敏感指标能在一定程度上可以指导抗生素的使用和停用,有效地控制患者病情,减少耐药性细菌出现。由于 PCT 在新生儿期不受母体 PCT 水平高低和窒息低氧损伤引起的急性炎症反应影响,仅与新生儿自身细菌感染严重程度相关,在新生儿感染病诊断中有特殊意义^[16-17]。Ray 等^[18]研究发现,在细菌性脑膜炎患者患者中 CRP、PCT、脑脊液白细胞和中性粒细胞计数、脑脊液葡萄糖/血糖水平均显著高于正常组,并且作为早期诊断细菌性脑膜炎的指标,降钙素原的诊断敏感性为 87%,特异性 100%,显著优于其他诊断指标。

诱发 PCT 产生的主要原因是机体在细菌感染时产生的白介素- 1β 的刺激反应。在病毒性感染时不仅产生白介素- 1β 同时也有 γ -干扰素生成, γ -干扰素抑制了白介素- 1β 对机体的刺激性反应导致 PCT 水平在病毒性感染时无变化。故 PCT 可用于鉴别诊断细菌性和病毒性感染^[19]。马晓薇等^[20]在研究真菌与细菌感染时发现以血清 PCT 值 $<0.5 \text{ ng/ml}$ 为标准,真菌感染组阳性率为 73.47%,细菌感染组阳性率为 9.62%;当 PCT $\geq 0.5 \text{ ng/ml}$ 时,真菌感染组阳性率为 26.53%,细菌感染的阳性率为 90.38%。单单一次 PCT 检测不容易鉴别细菌感染与真菌感染,连续监测 PCT 浓度变化,更容易看出真菌感染时的变化规律。在对比革兰氏阴性菌、革兰氏阳性菌、厌氧菌方面,目前国外普遍认为:PCT 升高的幅度在区分不同类型细菌感染时没有太大意义,但是革兰氏阴性菌无论是存活阶段、还是菌体死亡都会释放内毒素,可能存在一个二次刺激导致 PCT 浓度较高于其他感染。故当 $\ln\text{PCT}>30$ 或 40,或者更高,临床在经验性选用抗生素时应偏重考虑阴性菌感染。

神经外科颅内感染有别于其他学科。在神经外科患者由于长期卧床,留置尿管使血清PCT受到干扰^[21],同时由于血脑屏障的存在早期的局部颅内感染可能不能在血清中有明显表现。因此有学者提出用脑脊液中的PCT直接反映颅内感染情况。周振军等^[22]研究开颅术后颅内感染患者脑脊液和血清PCT,脑脊液和血液白细胞计数等指标并进行做受试者特征工作曲线,以PCT浓度 ≥ 0.1 ng/ml、脑脊液WBC计数 $\geq 20 \times 10^6/L$ 、血液WBC计数 $\geq 10 \times 10^9/L$ 为阳性阈值,脑脊液PCT、脑脊液WBC计数、血清PCT和血液WBC计数对颅内感染诊断的敏感度分别为95.0%、90.5%、60.0%和70.0%,特异性分别为90.0%、55.0%、80.0%、50.0%。其中脑脊液PCT在敏感度与特意度上均高于其他两者,提示脑脊液PCT在颅内感染中更具有诊断价值。脑脊液中PCT值升高主要原因可能与颅脑手术后应激,血脑屏障破坏血液破入脑室,以及脑细胞在颅内感染时也可以生成PCT有关。

Konstantinidis等^[23]通过分析重症ICU病房中细菌性脑膜炎患者(19例),病毒性脑膜炎(11例)和对照组无脑膜炎患者(28例)的脑脊液PCT水平变化情况时发现,取PCT ≥ 0.5 ng/ml为阳性诊断标准时,细菌性脑膜炎中的19例患者脑脊液PCT值均高于0.5 ng/ml。而在所有病毒性脑膜炎和正常对照组中脑脊液PCT值均 < 0.5 ng/ml。这一结果提示脑脊液中的PCT与血清中的PCT在鉴别不同种类感染时有相同效果。

临床研究发现颅内感染患者未处理之前血清和脑脊液PCT(以PCT=0.5 ng/ml为标准)均有明显增高。而在运用抗生素治疗之血清和脑脊液PCT值均有下降,与治疗时脑脊液培养阳性结果比较血清和脑脊液PCT在颅内感染的诊断上阳性率明显高于前者。并且比较血清和脑脊液PCT值时发现脑脊液中PCT值下降幅度要小于血清PCT,这说明对于通过脑脊液PCT判断应用抗生素后患者是否仍存在颅内细菌感染有更好的参考价值,更能反映疗效,指导治疗^[24]。

尽管目前临床上尚未有广泛认可的方法去早期诊断颅内感染。但是PCT在颅内感染中的诊断价值已经被大多数人所认可。未来研究可能更加倾向于PCT的阈值与不同部位、不同细菌引起的颅内感染之间的关系上。

参考文献

[1] Zhao JZ, Wang S, Li JS, et al. The perioperative use of ceftriaxone as infection prophylaxis in neurosurgery [J]. Clin Neurol Neurosurg, 1995, 97(4): 285-289.
 [2] 郑安锡,黄晓明,袁晓东,等. 自发性脑出血术后常见并发症分析及处理[J]. 华西医学, 2013, 28(8): 1200-1202.
 [3] 孙永锋,袁俊,翟卫东,等. 颅脑术后无菌性脑膜炎58例[J]. 武警医学, 2011, 22(6): 527-528.
 [4] Suzuki S, Kelley RE, Dandapani BK et al. Acute Ixzeukocyte and

temperature response in hypertensive intracerebral hemorrhage [J]. Stroke, 1995, 26(6): 1020-1023.
 [5] 熊立凡,金大鸣. 脑脊液常规检查及进展[J]. 中华检验医学杂志, 2004, 27(10): 714-716.
 [6] Carbonnelle E. Laboratory diagnosis of bacterial meningitis: usefulness of various tests for the determination of the etiological agent [J]. Med Mal Infect, 2009, 39(7-8): 581-605.
 [7] 张翼,余刚. 降钙素原在颅内感染中的临床应用研究进展[J]. 中国全科医学, 2012, 15(24): 2732-2734.
 [8] Maruna P, Nedelniková K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin [J]. Physiol Res, 2000, 49(Suppl 1): S57-61.
 [9] Tavares E. Immunoneutralization of the aminoprocaltitonin peptide of procalcitonin protects rats from lethal endotoxaemia: neuroendocrine and systemic studies [J]. Clin Sci, 2010, 119(12): 519-534.
 [10] 杨琦,孙伟莉. 降钙素原的临床应用进展[J]. 蚌埠医学院学报, 2013, 38(5): 640-641.
 [11] 周晓娜,王爱林,孙淑艳. 两种血清降钙素原检测系统的方法学对比及偏差评估[J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(5): 683-685.
 [12] 降钙素原急诊临床应用专家共识组. 降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21(9): 944-951.
 [13] Kang YA, Kwon SY, Yoon HI, et al. Role of C-reactive protein and procalcitonin in differentiation of tuberculosis from bacterial community acquired pneumonia [J]. Korean J Intem Med, 2009, 24(4): 337-342.
 [14] Tamura M, Watanabe M, Nakajima A, et al. Serial quantification of procalcitonin (PCT) predicts clinical outcome and prognosis in patients with community-acquired pneumonia (CAP)[J]. Infect Chemother, 2014, 20(2): 97-103.
 [15] Berg PL, Lindhardt BO. A Cochrane meta-analysis regarding procalcitonin is in accordance with international goals for the use of antibiotics [J]. Ugeskr Laeger, 2013, 175(50): 3093-3096.
 [16] 赵美健,徐琦新. 降钙素原的临床意义及其在新生儿中的应用[J]. 国外医学:儿科学分册, 2004, 31(2): 86-88.
 [17] 刘健慧,王丹华. 新生儿重症监护病房早产儿细菌定植的临床研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2006, 21(1): 41-44.
 [18] Ray P, Badarou-Acossi G, Viallon A, et al. Accuracy of the cerebrospinal fluid results to differentiate bacterial from non bacterial meningiti, in case of negative gram-stained smear [J]. Am J Emerg Med, 2007, 25: 179-184.
 [19] 毕鹏翔,郭艳芹,周小莉,等. 降钙素原在成人中枢神经系统感染中的应用价值[J]. 牡丹江医学院学报, 2011, 32(4): 21-23.
 [20] 马晓薇,罗永艾. 降钙素原在侵袭性真菌感染诊断中的应用价值研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(5): 904-906.
 [21] Hedlund J, Hansson LO Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis[J] Infection 2000, 28(2): 68-73.
 [22] 周振军,孙新林,文平,等. 探讨降钙素原在颅脑手术后颅内感染的诊断价值[J]. 中华神经医学杂志, 2013, 12(6): 621-624.
 [23] Konstantinidis T, Cassimos D, Gioka T, et al. Can procalcitonin in cerebrospinal fluid be a diagnostic tool for Meningitis?[J]. J Clin Lab Anal, 2014 [Epub ahead of print].
 [24] 蓝进,梁福攸,刘成辉,等. 脑脊液降钙素原测定在颅脑外伤术后患者中的临床应用研究[J]. 国际医药卫生导报, 2013, 19(15): 2278-2281.

(收稿日期:2014-06-11)