

脑脊液/血浆中的腺苷脱氨酶比值对鉴别结核性脑膜炎与化脓性脑膜炎作用分析

谢三平

(荆州市中心医院神经内科,湖北 荆州 434020)

摘要:目的 探讨脑脊液(CSF)/血浆中的腺苷脱氨酶(ADA)比值在鉴别结核性脑膜炎和化脓性脑膜炎中的价值。**方法** 选取结核性脑膜炎患者62例,化脓性脑膜炎患者80例,检测患者静脉血及CSF中糖、蛋白、ADA和氯化物含量。**结果** 结核性脑膜炎患者CSF和血浆ADA分别为 $(10.21 \pm 4.33) \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $(15.04 \pm 6.21) \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$,明显高于化脓性脑膜炎($P < 0.05$);结核性脑膜炎患者CSF和血浆氯化物为 $(101.22 \pm 10.73) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $(97.20 \pm 6.07) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,明显低于化脓性脑膜炎($P < 0.05$);结核性脑膜炎血浆蛋白为 $(60.51 \pm 5.78) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,明显低于化脓性脑膜炎($P < 0.05$);结核性脑膜炎患者CSF与血浆蛋白比值、ADA比值分别为 (0.023 ± 0.007) 和 (0.691 ± 0.121) ,均高于化脓性脑膜炎,而氯化物比值为 (1.041 ± 0.160) ,低于化脓性脑膜炎($P < 0.05$);CSF/血浆ADA比值诊断结核性脑膜炎的ROC曲线下面积为0.890($P < 0.05$),截断值为0.552时,灵敏度和特异度分别为91.90%和90.00%;CSF/血浆氯化物比值诊断结核性脑膜炎的ROC曲线下面积为0.663($P < 0.05$),截断值为1.086时,灵敏度和特异度分别为65.00%和64.52%。**结论** CSF/血浆中的ADA比值在诊断结核性脑膜炎诊断中有较高的意义,有助于临床医生鉴别诊断。

关键词:结核性脑膜炎;化脓性脑膜炎;脑脊液;血浆;鉴别诊断

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.12.041

Values of CSF/plasma ADA in the diagnosis of tuberculous meningitis and purulent meningitis

XIE Sanping

(Department of Neurology, Jingzhou Central Hospital, Jingzhou, Hubei 434020, China)

Abstract: Objective To investigate values of cerebrospinal fluid (CSF) /plasma adenosine deaminase (ADA) in the differential diagnosis of tuberculous meningitis and purulent meningitis. **Methods** Sixty-two cases of tuberculous meningitis and 80 cases of purulent

参考文献

- [1] DE LUCA G, SURYAPRANATA H, MARINO P. Reperfusion strategies in acute ST-elevation myocardial infarction: an overview of current status[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2008, 50(5): 352-382.
- [2] NASH K, HAFEEZ A, HOU S. Hospital-acquired renal insufficiency[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(5): 930-936.
- [3] RIHAL CS, TEXTOR SC, GRILL DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention[J]. Circulation, 2002, 105(19): 2259-2264.
- [4] KRUMMEL T, FALLER AL, BAZIN D, et al. Contrast-induced nephropathy[J]. Presse Med, 2010, 39(7/8): 807-814.
- [5] 张婷, 吴继雄, 许邦龙. 造影剂肾病早期诊断的研究进展[J]. 安徽医药, 2013, 17(6): 906-908.
- [6] 江明芳, 张家美. 阿托伐他汀钙预防造影剂肾病的研究进展[J]. 安徽医药, 2016, 20(1): 9-12.
- [7] 李连朝, 张福港. 肾康注射液治疗慢性肾衰竭的临床观察[J]. 中国医药指南, 2008, 6(13): 116-117.
- [8] 郑丰, 田劲, 黎磊石. 冬虫夏草对肾毒性急性肾功能衰竭的疗效及机制探讨[J]. 中国中西医结合杂志, 1992, 12(5): 288-291, 262.
- [9] PFLUEGER A, ABRAMOWITZ D, CALVIN AD. Role of oxidative stress in contrast-induced acute kidney injury in diabetes mellitus[J]. Med Sci Monit, 2009, 15(6): RA125-RA136.
- [10] 李奕娜, 杨世诚, 付乃宽. 前列地尔对老年冠心病患者介入治疗后造影剂肾病的预防作用[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2014, 16(6): 580-583.
- [11] 班向阳, 施有为, 周跟东, 等. 前列地尔联合水化治疗对冠脉支架术后造影剂肾病的影响[J]. 安徽医药, 2015, 19(5): 1000-1002.
- [12] 沈鹃琴, 屈百鸣. 前列地尔注射液对造影剂肾病的防止作用[J]. 浙江临床医学, 2015, 17(5): 772-773.
- [13] ZHOU L, DUAN S. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in contrast-induced nephropathy[J]. Kidney Blood Press Res, 2013, 38(2/3): 165-171.
- [14] 李志萃, 牛婧, 王亿平. 中医药治疗慢性肾衰竭的研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2009, 10(11): 1027-1029.
- [15] 陈翠萍, 冯其斌, 路莹. 葛根素注射液联合金水宝胶囊治疗慢性肾功能衰竭的临床观察[J]. 中国药学报, 2008, 36(3): 56-57.
- [16] 邓新, 朱晓峰. 疏血通注射液联合金水宝胶囊治疗慢性肾功能衰竭的临床观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2007, 16(14): 1912-1913.

(收稿日期:2016-07-14, 修回日期:2016-10-31)

meningitis were selected to detect sugar,protein,ADA and chloride content in venous blood and CSF. **Results** CSF and plasma ADA in patients with tuberculous meningitis were $(10.21 \pm 4.33) \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ and $(15.04 \pm 6.21) \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively, which were significantly higher than those of purulent meningitis patients ($P < 0.05$). CSF and plasma chloride in tuberculous meningitis patients were $(101.22 \pm 10.73) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ and $(97.20 \pm 6.07) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively, which were significantly lower than those in purulent meningitis patients ($P < 0.05$). The plasma protein of tuberculous meningitis patients was $(60.51 \pm 5.78) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, which was significantly lower than that of purulent meningitis patients ($P < 0.05$). Tuberculous meningitis CSF and plasma protein ratio and ADA ratio were (0.023 ± 0.007) and (0.691 ± 0.121) , respectively, which were both higher than those of purulent meningitis, while chloride ratio was (1.041 ± 0.160) , which was lower than that of purulent meningitis ($P < 0.05$). The area under the ROC curve of CSF/plasma ADA ratio in the diagnosis of tuberculous meningitis was 0.890 ($P < 0.05$) and when the cut-off value was 0.552, the sensitivity and specificity were 91.90% and 90.00%, respectively. The area under the ROC curve of CSF/plasma chloride ratio in the diagnosis of tuberculous meningitis was 0.663 ($P < 0.05$) and when the cut-off value was 1.086, the sensitivity and specificity were 65.00% and 64.52%, respectively. **Conclusions** CSF/plasma ADA ratio in the diagnosis of tuberculous meningitis is of great significance, which helps clinicians to identify the diagnosis.

Key words: Tuberculous meningitis; Purulent meningitis; Cerebrospinal fluid; Plasma; Differential diagnosis

中枢神经系统感染是临床上较为常见的颅内感染疾病,主要是指各病毒、细菌、真菌以及螺旋体等病原体感染后引起的脑实质、脊髓、脑脊髓膜等慢性炎性或非炎性疾病,以化脓性脑膜炎、病毒性脑膜炎和结核性脑膜炎最为常见^[1]。脑膜炎的致死率和致残率均较高,而如何能在早期进行准确诊断和及时干预对于降低后遗症和病死率尤为重要^[2]。目前临床上多依据患者的临床表现、周围血象以及脑脊液(CSF)检测来识别并诊断脑膜炎,对于病毒性脑膜炎的诊断效果较好,但化脓性脑膜炎和结核性脑膜炎的临床表现较为相似,无法在早期进行识别,容易延误治疗,进而造成病情加重,影响患者的预后效果^[3-4]。为了进一步探讨CSF/血浆中的蛋白、腺苷脱氨酶(ADA)在鉴别结核性脑膜炎和化脓性脑膜炎中的价值,本研究对结核性脑膜炎和化脓性脑膜炎患者静脉血及CSF中糖、蛋白、ADA和氯化物含量进行了检测,并对结果进行了分析比较,以为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2010年2月—2016年4月在荆州市中心医院神经内科治疗的结核性脑膜炎患者62例为结核性脑膜炎组,另选择化脓性脑膜炎患者80例为化脓性脑膜炎组。纳入标准:(1)所有患者CSF均检测到相应细菌;(2)入院前未接受过任何治疗;(3)经荆州市中心医院伦理委员会批准,患者及家属知情同意并签署同意书。排除标准:CSF检测发现有真菌、寄生虫或恶性肿瘤细胞者。两组患者年龄、性别等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具体数据见表1。

1.2 检测方法 所有患者均于入院后抽取空腹静脉血约5 mL,以 $4000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心10 min后分离

表1 两组一般资料的比较

组别	例数	性别/例		年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)
		男	女	
结核性脑膜炎组	62	37	25	54.06 ± 13.50
化脓性脑膜炎组	80	48	32	53.89 ± 12.14
$t(\chi^2)$ 值		(0.002)		0.079
P 值		>0.05		>0.05

血浆;同时行腰椎穿刺收集CSF标本约5 mL,采用全自动生化分析仪(日本日立公司,7600型)定量检测血浆与CSF中糖、蛋白、ADA及氯化物含量。

1.3 统计学方法 数据整理分析采用SPSS19.0进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较使用 t 检验,计数资料比较使用 χ^2 检验,诊断价值采用ROC曲线分析。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组CSF和血浆各指标比较 结核性脑膜炎组患者CSF和血浆的ADA均明显高于化脓性脑膜炎组,差异有统计学意义($P < 0.05$);结核性脑膜炎组患者CSF和血浆的氯化物明显低于化脓性脑膜炎组,差异有统计学意义($P < 0.05$);结核性脑膜炎组血浆蛋白明显低于化脓性脑膜炎组($P < 0.05$)。见表2。

2.2 两组CSF与血浆指标比值的比较 结核性脑膜炎组患者CSF与血浆蛋白比值、ADA比值均高于化脓性脑膜炎组,而氯化物比值低于化脓性脑膜炎组($P < 0.05$);两者CSF与血浆糖比值比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具体数据见表3。

2.3 ROC曲线分析 将两组患者CSF/血浆蛋白比值、CSF/血浆ADA比值和CSF/血浆氯化物比值

表 2 两组 CSF 和血浆各指标比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	CSF				血浆			
		糖/ mmol · L ⁻¹	蛋白/ g · L ⁻¹	ADA/ U · mL ⁻¹	氯化物/ mmol · L ⁻¹	糖/ mmol · L ⁻¹	蛋白/ g · L ⁻¹	ADA/ U · mL ⁻¹	氯化物/ mmol · L ⁻¹
结核性脑膜炎组	62	1.91 ± 0.48	1.42 ± 0.50	10.21 ± 4.33	101.22 ± 10.73	4.31 ± 0.52	60.51 ± 5.78	15.04 ± 6.21	97.20 ± 6.07
化脓性脑膜炎组	80	2.00 ± 0.72	1.40 ± 0.61	4.01 ± 2.13	117.80 ± 8.13	4.40 ± 0.80	70.81 ± 8.90	9.04 ± 3.87	104.22 ± 4.81
t 值		-0.849	0.209	11.187	-10.478	-0.769	-7.908	7.056	-7.690
P 值		>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3 两组 CSF 与血浆指标比值比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	糖比值	蛋白比值	ADA 比值	氯化物比值
结核性脑膜炎组	62	0.441 ± 0.121	0.023 ± 0.007	0.691 ± 0.121	1.041 ± 0.160
化脓性脑膜炎组	80	0.452 ± 0.110	0.020 ± 0.010	0.440 ± 0.091	1.132 ± 0.113
t 值		-0.566	2.010	14.111	-3.969
P 值		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

进行 ROC 曲线分析。结果显示,CSF/血浆 ADA 比值诊断结核性脑膜炎的 ROC 曲线下面积为 0.890 ($P < 0.05$),截断值为 0.552 时,灵敏度和特异度分别为 91.90% 和 90.00%;CSF/血浆氯化物比值诊断结核性脑膜炎的 ROC 曲线下面积为 0.663 ($P < 0.05$),截断值为 1.086 时,灵敏度和特异度分别为 65.00% 和 64.52%;CSF/血浆蛋白比值诊断结核性脑膜炎的 ROC 曲线下面积差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体数据见表 4,图 1。

表 4 各指标 ROC 曲线参数

指标	曲线下 面积	P 值	截断值	灵敏度/ %	特异度/ %
CSF/血浆蛋白比值	0.515	>0.05	—	—	—
CSF/血浆 ADA 比值	0.890	<0.05	0.552	91.90	90.00
CSF/血浆氯化物比值	0.663	<0.05	1.086	65.00	64.52

注:“—”表示此项无数据。

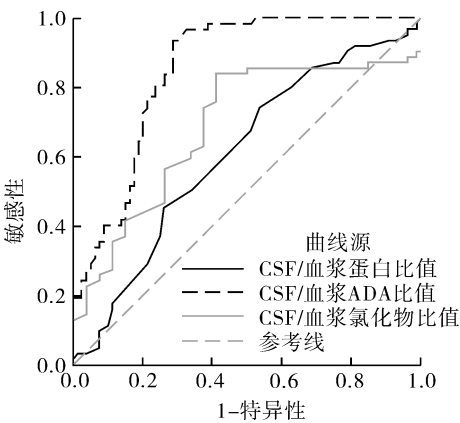


图 1 CSF/血浆蛋白、CSF/血浆 ADA 比值、CSF/血浆氯化物比值 ROC 曲线

3 讨论

中枢神经系统感染主要是指由病毒、细菌、真菌以及螺旋体等病原体感染后引起的脑实质、脊髓、脑脊髓膜等慢性疾病,其又可依据感染原因分为化脓性脑膜炎、病毒性脑膜炎、结核性脑膜炎、真菌性脑膜炎等,而在早期对不同类型的脑膜炎进行正确鉴别并采取相应治疗措施对于提高患者的预后至关重要^[5-6]。目前临床上依据患者的临床表现和常规血象可对病毒性脑膜炎进行识别,但化脓性脑膜炎和结核性脑膜炎患者的临床表现均为头痛、高热、脑膜刺激征阳性等,两者的血象也明显升高,临床上鉴别诊断具有一定的难度^[7-8]。CSF 病原学的诊断效果较好,但耗时较长,基层医院也不能广泛开展,限制了其应用;而 CSF 生化指标联合血浆生化指标也可对中枢神经系统感染性疾病的病因进行初步判别,但其具体应用仍需作进一步的深入研究^[9-10]。

研究表明^[11-12],大部分脑膜炎患者的血-脑脊液屏障均明显受损,通透性明显增加,血浆中蛋白大量进入 CSF 中,而糖代谢紊乱、转运障碍以及 pH 值及渗透压改变等也会导致 CSF 的成分和性质发生改变。本研究中,结核性脑膜炎血浆蛋白明显低于化脓性脑膜炎,其原因可能是结核性脑膜炎患者的病程较长,慢性消耗导致血浆蛋白值更低,其 CSF/血浆蛋白比值明显高于化脓性脑膜炎,提示 CSF/血浆蛋白比值对结核性脑膜炎具有一定的诊断价值。

氯离子通过血脑屏障需要依靠主动转运蛋白,而不同的病原体感染后对于氯离子的消耗和主动转运蛋白的影响均不同,患者 CSF 中氯离子的浓度也明显不同^[13]。本研究发现,结核性脑膜炎患者

CSF 和血浆氯化物均明显低于化脓性脑膜炎,提示结核病原体感染后对于氯离子的消耗更大,其原因可能是结核性脑膜炎引起的炎症会降低抗利尿激素的分泌,进而导致血浆中氯离子降低;而结核性脑膜炎患者的血-脑脊液屏障的破坏程度可能更为严重,继而导致 CSF 中氯化物明显降低。同时发现,氯化物比值低于化脓性脑膜炎,提示结核性脑膜炎 CSF 中氯化物降低比血浆中变化更明显,而 CSF/血浆氯化物比值对于鉴别诊断具有重要的意义。

ADA 是嘌呤核苷酸代谢中的一种重要水解酶,其能催化腺嘌呤核苷生成次黄嘌呤,并将其氧化成尿酸排出体外,而 ADA 水平与人体 T 淋巴细胞增殖、分化密切相关^[14]。研究表明^[15],结核性脑膜炎病理生理过程涉及体液及细胞免疫,进而引起患者体内 ADA 水平的变化。本研究中,结核性脑膜炎患者 CSF 和血浆 ADA 均明显高于化脓性脑膜炎,这与文献报道基本一致。同时发现,结核性脑膜炎患者 CSF 与血浆 ADA 比值均高于化脓性脑膜炎,其原因可能是结核分枝杆菌多侵犯机体脑膜,导致 CSF 中 ADA 含量增高更为明显,同时也表明患者 CSF 与血浆 ADA 比值对于鉴别诊断具有重要的意义。

进一步分析发现,CSF/血浆 ADA 比值诊断结核性脑膜炎的 ROC 曲线下面积为 0.890,截断值为 0.552 时,灵敏度和特异度分别为 91.90% 和 90.00%;CSF/血浆氯化物比值诊断结核性脑膜炎的 ROC 曲线下面积为 0.663,截断值为 1.086 时,灵敏度和特异度分别为 65.00% 和 64.52%;而 CSF/血浆蛋白比值诊断结核性脑膜炎的 ROC 曲线下面积无统计学意义,提示 CSF/血浆 ADA 比值诊断结核性脑膜炎的效果较 CSF/血浆氯化物比值、CSF/血浆蛋白比值更好,其灵敏度和特异度均较高,可作为鉴别诊断结核性脑膜炎与化脓性脑膜炎的重要手段,但具体应用效果仍需作进一步的深入研究。

综上所述,CSF/血浆的 ADA 比值在诊断结核性脑膜炎诊断中有较高的意义,有助于临床医生鉴别诊断,建议在临床上进一步的推广应用。

参考文献

- [1] ADRIANI KS, BROUWER MC, VAN DE BEEK D. Risk factors for community-acquired bacterial meningitis in adults[J]. Neth J of Med, 2015, 73(2):53-60.
- [2] TSENG KL, YEN CM, TSAI MJ, et al. Eosinophilic meningitis caused by *Angiostrongylus cantonensis* mimicking embolic stroke[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2016, 32(4):221-223.
- [3] 张艳. 脑脊液检测指标在感染性脑膜炎诊断中的应用[J]. 临床误诊误治, 2015, 28(7):109-112.
- [4] 沈壮虹, 汪利平, 林红. 脑脊液免疫球蛋白与 C-反应蛋白对感染性脑膜炎老年患者临床诊断的价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(3):586-588.
- [5] DAUGLA DM, GAMI JP, GAMOUGAM K, et al. Effect of a serogroup A meningococcal conjugate vaccine (PsA-TT) on serogroup A meningococcal meningitis and carriage in Chad; a community study [corrected][J]. Lancet, 2014, 383(9911):40-47.
- [6] MORÍS G, GARCIA-MONCO JC. The challenge of drug-induced aseptic meningitis revisited[J]. JAMA Intern Med, 2014, 174(9):1511-1512.
- [7] 张朋. 结核性脑膜炎的临床特征及预后影响因素分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(15):1778-1780.
- [8] 唐黎黎, 高宗良. 结核性脑膜炎的临床及实验室诊断进展[J]. 贵州医药, 2014, 38(12):1140-1142.
- [9] 姜涛, 张爱武, 方燕南, 等. MRI 及脑脊液分析在中枢神经系统感染鉴别中的作用[J]. 中华神经医学杂志, 2014, 13(1):76-79.
- [10] 汤海燕, 谈鹰, 张栗. 脑脊液与血浆生化指标比值对结核性脑膜炎与化脓性脑膜炎的鉴别意义[J]. 中国全科医学, 2015, 18(14):1705-1707, 1710.
- [11] 矫淑芹. 化脓性脑膜炎、病毒性脑炎血清及脑脊液中 IL-1 β 和 MMP-9 水平的差异及其临床意义[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(2):178-181.
- [12] 郇凡, 沈红. 不同种类脑膜炎患儿脑脊液及血浆中的蛋白、糖及氯化物含量比值对比研究[J]. 中华全科医学, 2014, 12(5):768-770.
- [13] 徐宏斌, 盛小娟, 马建党, 等. 不同类型脑膜炎感染患儿脑脊液 C-反应蛋白与乳酸相关指标变化分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(11):2596-2598.
- [14] 鞠俊, 邹丽萍. 腺苷脱氢酶 2 与血管炎的相关性研究进展[J]. 中国卒中杂志, 2014, 9(10):864-868.
- [15] 温昌明, 王新凯, 张保朝. 脑脊液相关指标联合检测在颅内感染诊断中的应用[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(12):2728-2730.

(收稿日期:2016-09-22, 修回日期:2016-10-31)