

# 脑脊液半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 在隐球菌性脑膜炎中临床价值的探讨

王家驹 王廷杰 舒仁明 李清明

**【摘要】 目的** 探讨脑脊液半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(cystatin C)在隐球菌性脑膜炎(CM)中的临床应用价值。**方法** 前瞻性观察和对比分析本院 2007 年 1 月~2011 年 5 月所收治的隐球菌性脑膜炎( $n = 14$ )、单纯结核性脑膜炎( $n = 61$ )和结核性脑膜脑炎患者( $n = 37$ )脑脊液 cystatin C 水平及相关生物化学指标的差异。**结果** 隐球菌性脑膜炎患者脑脊液 cystatin C 水平( $3.18 \pm 1.14$  mg/L)显著低于单纯结核性脑膜炎的患者( $4.62 \pm 1.42$  mg/L)( $P < 0.01$ ),而与结核性脑膜脑炎患者脑脊液 cystatin C 水平( $3.68 \pm 1.42$  mg/L)相比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );CM 组的其他脑脊液生化标志物,如糖(Glu)、氯化物( $\text{Cl}^-$ )、总蛋白(TP)、腺苷脱氨酶(ADA)、乳酸(LAC)、C-反应蛋白(CRP)和微量蛋白(mALB)等,与其他两组比较均无统计学意义( $P > 0.05$ )。HIV(+ )的隐球菌性脑膜炎患者(6 例) cystatin C 水平为( $3.48 \pm 1.16$  mg/L),与 HIV(- )隐球菌性脑膜炎组(8 例)( $2.96 \pm 1.15$  mg/L)相比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 脑脊液 cystatin C 可作为脑膜疾病鉴别诊断的一种新的标记物,有利于隐球菌性脑膜炎与结核性脑膜炎的鉴别,但其与结核性脑膜脑炎的鉴别诊断应慎重考虑。

**【关键词】** 脑脊液;半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C;脑膜炎,隐球菌性;结核,脑膜

**The clinical value of cerebrospinal fluid cystatin C of cryptococcal meningitis** WANG Jia-si, WANG Ting-jie, SHU Ren-ming, LI Qing-ming. The Central Hospital of Dazhou City, Dazhou 635000, China  
Corresponding author: WANG Jia-si, Email: oneclubw@126.com

**【Abstract】 Objective** To explore the clinical value of cerebrospinal fluid (CSF) cystatin C level in patients with cryptococcal meningitis. **Methods** The levels of cystatin C and other biochemical indexes in CSF of patients with cryptococcal meningitis ( $n = 14$ ), simple tuberculous meningitis ( $n = 61$ ) and tuberculous meningoencephalitis ( $n = 37$ ) were observed, prospectively. **Results** The CSF cystatin C levels in patients with CM ( $n = 14$ ) were significantly lower ( $3.18 \pm 1.14$  mg/L) than TM ( $n = 61$ ) ( $4.62 \pm 1.42$  mg/L) ( $P < 0.01$ ), and there were no significant difference in levels of Cystatin C between the CM group ( $3.18 \pm 1.14$  mg/L) and TMAE group ( $3.68 \pm 1.42$  mg/L) ( $P > 0.05$ ). There were no statistical difference in the levels of other biochemical index in CSF (including total protein, glucose, chloride, adenosine deaminase, lactic acid and C reaction protein, microalbumin) of patients with CM, TM, and TMAE ( $P > 0.05$ ). Cystatin C levels in CSF in patients with positive HIV ( $n = 6$ ) ( $3.48 \pm 1.16$  mg/L) were not significantly different with CM patients with negative HIV ( $n = 8$ ) ( $2.96 \pm 1.15$  mg/L) ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** The meningeal cystatin C levels in CSF could be a new biochemical marker in the discrimination of meningitis, which is conducive to distinguish CM with TM, but should be used carefully in discrimination of CM and TMAE.

**【Key words】** Cerebrospinal fluid (CSF); cystatin C; Cryptococcal meningitis; Tuberculosis, meningeal

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2012.04.006

基金项目:四川省卫生厅科研课题(No. 080121)

作者单位:635000 达州市,达州市中心医院检验科(王家驹、舒仁明、李清明),内科(王廷杰)

通讯作者:王家驹,Email:oneclubw@126.com

隐球菌性脑膜炎 (cryptococcal meningitis, CM) 是由隐球菌感染中枢神经系统引起的一种真菌病, 临床表现上与结核性脑膜炎 (tuberculous meningitis, TM) 有诸多相似之处, 故多被误诊为结核性脑膜炎, 并给予抗结核治疗<sup>[1-3]</sup>; 同时 HIV 阴性在一定程度上增加了隐球菌性脑膜炎误诊的可能性。目前诊断该病时, 多根据患者的临床症状、脑脊液压力、脑脊液墨汁染色寻找隐球菌、头颅电子计算机 X 射线断层扫描技术 (CT) 和磁共振成像技术 (MRI) 等; 用于检测脑脊液中生物化学指标主要有: 脑脊液中糖 (Glu), 氯化物 ( $\text{Cl}^-$ ), 脑脊液总蛋白 (TP), 脑脊液腺苷脱氨酶 (ADA) 等。cystatin C 作为新兴的临床生物化学标志物广泛用于监测血清中其水平变化来评估肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR), 有助于发现肾脏微小损伤<sup>[4-5]</sup>; 血液及脑脊液中该物质水平的变化对神经系统疾病诊断的评价作用国内外均有报道<sup>[6-7]</sup>。鉴于此, 本研究对本院 2007 年 1 月~2011 年 5 月所收治的隐球菌性脑膜炎患者脑脊液中 cystatin C 等多种临床生物化学标志物与结核性脑膜炎和结核性脑膜脑炎患者进行回顾性对比观测, 以探讨脑脊液 cystatin C 在隐球菌性脑膜炎中的临床应用价值。

## 资料与方法

### 一、研究对象

本研究收集 2007 年 1 月~2011 年 5 月本院收治的神经系统疾病 112 例患者的临床资料, 本组病例中隐球菌性脑膜炎患者 14 例, 年龄 18~71 岁, 其中 HIV (+) 者 6 例, HIV (-) 者 8 例; 单纯结核性脑膜炎 61 例, 年龄 15~76 岁; 结核性脑膜脑炎患者 37 例, 年龄 13~75 岁。所有患者经临床病史、实验室诊断、头颅 CT/MRI 和脑电图证实, 均符合相关临

床诊断标准<sup>[8-10]</sup>。本研究中脑脊液标本获取及其他特殊检查符合临床规范, 均符合医学伦理, 所有检测均经患者及临床医生同意, cystatin C 检测结果仅供本研究用, 未向患者收取额外费用及用作临床诊断。

### 二、标本采集与分析

收集所有患者入院后第 1 次脑脊液采集标本, 于无菌瓶中送检, 2 h 内于日立全自动生化分析仪 (型号: 7600-010) 上完成各组患者脑脊液生化标志物的测定。

### 三、统计学处理

按照临床明确诊断分组, 经 ANOVA 法比较组间各脑脊液生化标志物水平。所有隐球菌性脑膜炎患者按照是否感染 HIV 分为阴性组和阳性组, 采用 Kruskal-Wallis 检验分析比较两组患者的上述各生化指标。

所有统计分析均采用 R for windows 2.13 完成, 结果保留 2 位小数。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义, 以  $P < 0.01$  为差异具有显著统计学意义。

## 结 果

### 一、各组患者脑脊液生化指标的检测结果

隐球菌性脑膜炎、结核性脑膜炎及结核性脑膜脑炎患者的脑脊液生化指标 cystatin C、Glu、 $\text{Cl}^-$ 、TP、ADA、LAC、CRP、mALB 及 mALB/TP 比较结果见表 1。

CM 组各脑脊液生化指标与其他两组比较, 仅 cystatin C 与其他两组差异具有统计学意义, 与 TM 组间比较  $P < 0.01$ ; CM 组  $\text{Cl}^-$  水平与 TMAE 组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。CM 组其他脑脊液生化标志物与其他两组比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

表 1 隐球菌性脑膜炎、结核性脑膜炎及结核性脑膜脑炎患者脑脊液生化指标对照表 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	cystatin C ( mg/L)	Glu ( mmol/L)	Cl <sup>-</sup> ( mmol/L)	TP ( mg/L)
CM 组	14	3.18 ± 1.14 <sup>a</sup>	2.59 ± 1.06	119.25 ± 5.13 <sup>b</sup>	704.71 ± 384.64
TM 组	61	4.62 ± 1.42	2.37 ± 1.13	116.25 ± 9.33	2180.90 ± 3503.79
TMaE 组	37	3.68 ± 1.24	2.42 ± 1.36	110.63 ± 9.98	2251.92 ± 3558.70

组别	例数	ADA ( mmol/L)	LAC ( mmol/L)	CRP ( mg/L)	mALB ( mg/L)	mALB/TP
CM 组	14	5.64 ± 7.84	4.57 ± 1.93	1.29 ± 2.81	425.16 ± 269.89	0.60 ± 0.11
TM 组	61	9.08 ± 11.34	4.83 ± 2.36	1.84 ± 5.65	1076.05 ± 2301.61	0.51 ± 0.21
TMaE 组	37	11.72 ± 12.08	5.45 ± 2.12	3.25 ± 9.93	1124.28 ± 2142.88	0.51 ± 0.17

注: CM: 隐球菌性脑膜炎, TM: 单纯性结核性脑膜炎, TMAE: 结核性脑膜炎; <sup>a</sup>: 与 TM 组比较  $P < 0.01$ ; <sup>b</sup>: 与 TMAE 组比较  $P < 0.05$ ; cystatin C: 半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C, Glu: 脑脊液糖,  $\text{Cl}^-$ : 氯化物, TP: 脑脊液总蛋白, ADA: 腺苷脱氨酶, LAC: 乳酸, CRP: C-反应蛋白, mALB: 微白蛋白

按照临床疾病分组,经 ANOVA 单因素方差分析及 Tukey 成对检验,结果见表 1。上述 3 组间 cystatin C 水平比较,组间差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),隐球菌性脑膜炎与单纯结核性脑膜炎组比较差异有显著统计学意义 ( $P < 0.01$ ),与结核性脑膜炎组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );隐球菌性脑膜炎组  $\text{Cl}^-$  与结核性脑膜炎组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。隐球菌性脑膜炎患者其余生物化学指标 (Glu、 $\text{Cl}^-$ 、TP、ADA、LAC、CRP、mALB 及 Malb/TP) 与单纯结核性脑膜炎和结核性脑膜炎患者组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

二、HIV(+) 及 HIV(-) 隐球菌性脑膜炎患者间 cystatin C 水平比较

经 Kruskal-Wallis 检验分析行 HIV(+) 及 HIV(-) 隐球菌性脑膜炎患者间比较,脑脊液 cystatin C 水平差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),其他脑脊液生物化学标志物比较,HIV(+) 组 LAC 水平较 HIV(-) 组 LAC 水平低,组间比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),其余生化标志物组间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),结果见表 2。

## 讨 论

隐球菌性脑膜炎是一种中枢神经系统机会性感染,其发病率居真菌性脑膜炎首位,临床多继发于呼吸道或其他组织的隐球菌感染,近半数患者无上述基础疾病或免疫缺陷指征,临床表现、病程、脑脊液常规细胞检查及脑脊液生物化学指标方面与结核性脑膜炎有诸多相似之处,包括临床特征差异、脑脊液压力、脑脊液细胞计数、头部 CT/MRI 及脑脊液隐球菌检查等多项检查用于两者的鉴别诊断<sup>[11]</sup>;传统脑脊液生物化学标志物在隐球菌性脑膜炎和结核性脑膜炎鉴别诊断中的作用尚不理想<sup>[12]</sup>。

cystatin C 作为小分子量(约 13.5 kD)物质,由人体内有核细胞产生且无组织特异性,但其在脑脊

液中含有最高,来源主要由软脑膜提供<sup>[7,13-16]</sup>;本研究结果表明,隐球菌性脑膜炎患者脑脊液 cystatin C 水平显著低于结核性脑膜炎患者 ( $P < 0.01$ ),而其他生物化学指标 (Glu、 $\text{Cl}^-$ 、TP 等) 与结核性脑膜炎患者比较差异均无统计学意义,提示脑脊液 cystatin C 水平可作为隐球菌性脑膜炎和结核性脑膜炎鉴别诊断的良好标志物;本课题组曾报道结核性脑膜炎患者脑脊液 cystatin C 水平显著高于结核性脑膜炎患者<sup>[17]</sup>。本研究结果显示,隐球菌性脑膜炎和结核性脑膜炎患者脑脊液 cystatin C 水平差异无统计学意义,提示隐球菌性脑膜炎和脑实质受到侵犯的结核性脑膜炎鉴别诊断时,脑脊液 cystatin C 水平的临床价值大为受限,应考虑结合其他临床特征(如病史、头颅 CT/MRI 和动态脑脊液检查等)。

隐球菌为条件致病菌,易继发于 HIV 感染或免疫力低下时。HIV 通过直接及间接损害人体免疫系统,进而特异性侵犯并破坏  $\text{CD4}^+$  T 淋巴细胞、感染干细胞,使  $\text{CD4}^+$  T 淋巴细胞减少;血液中的人类免疫缺陷病毒表面糖蛋白 gp120 可以与  $\text{CD4}^+$  T 淋巴细胞结合使之成为靶细胞,进而被免疫细胞攻击从而导致  $\text{CD4}^+$  T 淋巴细胞数量减少,机体功能出现异常,并进一步使单核-巨噬细胞、B 淋巴细胞受损及功能异常等,从而促使机体免疫系统崩溃;临床主要表现为机会性感染、淋巴肿大、中枢神经系统病变和肿瘤性病变等<sup>[18]</sup>。神经系统病变是 HIV 感染人体后重要的临床表现形式<sup>[19]</sup>,本研究中 14 例隐球菌性脑膜炎患者中,有 6 例(42.9%) HIV 阳性。比较 HIV(+) 和 HIV(-) 隐球菌性脑膜炎患者脑脊液生物化学标志物,结果显示脑脊液 cystatin C 水平差异无统计学意义,但两组患者 LAC 水平比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。脑脊液 cystatin C 对脑实质损伤的诊断具有一定价值<sup>[20]</sup>,有报道显示 HIV 感染过程中出现大脑、小脑、脑干和脊髓等多处中枢神

表 2 HIV(+) 和 HIV(-) 隐球菌性脑膜炎患者各生化指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	cystatin C ( mg/L)	Glu ( mmol/L)	Cl <sup>-</sup> ( mmol/L)	TP ( mg/L)
HIV( + )组	6	3.48 ± 1.16	3.08 ± 0.69	121.10 ± 3.41	599.17 ± 541.91
HIV( - )组	8	2.96 ± 1.15	2.22 ± 1.19	117.86 ± 5.95	783.88 ± 219.75
<i>P</i>		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

组别	例数	ADA ( mmol/L)	LAC ( mmol/L)	CRP ( mg/L)	mALB ( mg/L)	mALB/TP
HIV( + )组	6	9.18 ± 2.11	3.17 ± 1.55	0.80 ± 1.10	352.92 ± 47.00	0.56 ± 0.12
HIV( - )组	8	2.99 ± 11.28	5.61 ± 1.51	1.65 ± 3.67	471.98 ± 143.85	0.60 ± 0.10
<i>P</i>		> 0.05	0.02	> 0.05	> 0.05	> 0.05



经系统以及周围神经病变,隐球菌最初移居到脑脊液和脑脊膜,在血管周围间隙产生丰富的类黏蛋白物质,形成凝胶状假性囊肿,从而导致血-脑屏障瓦解以及炎症细胞的聚集和有机体形成,导致梗阻性脑积水等而压迫脑实质<sup>[21]</sup>。本研究结果提示不论 HIV 感染是否存在,隐球菌性脑膜炎均会累及脑实质,又因原发基础疾病等的存在从而导致该病在发病特征上与结核性脑膜炎有诸多相似之处<sup>[11]</sup>,增加了该病与结核性脑膜炎鉴别诊断的困难程度。

综上所述,无论是否存在 HIV 感染,脑脊液 cystatin C 的表达水平在隐球菌性脑膜炎患者中均显著低于结核性脑膜炎患者,但与结核性脑膜炎患者接近,在临床鉴别诊断结核性脑膜炎和隐球菌性脑膜炎时可作为良好的临床生化标志物;而结核性脑膜炎如果在疾病发展中由于病灶侵犯脑实质导致脑膜脑炎的出现时,则加重了与隐球菌性脑膜炎鉴别的困难程度,该指标的应用则受到一定程度的限制。

#### 参 考 文 献

- 1 Hung JJ, Ou LS, Lee WI, et al. Central nervous system infections in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 2005, 32(1):40-43.
- 2 王仲元, 陈红兵, 王涛, 等. 新型隐球菌性脑膜炎误诊为结核性脑膜炎 8 例分析. *中国误诊学杂志*, 2006, 6(8):1491-1492.
- 3 金春姬. 小儿新型隐球菌性脑膜炎误诊为结核性脑膜炎 6 例临床分析. *延边大学医学学报*, 2008, 31(3):522, 622.
- 4 涂学亮, 王登平, 薛燕萍, 等. 半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 测定的临床应用研究进展. *放射免疫学杂志*, 2003, 16(3):178-180.
- 5 史海清, 路西春. 胱抑素 C 的生物学特性及其测定的临床应用. *西北国防医学杂志*, 2005, 26(6):445-447.
- 6 吕家高, 倪黎, 严江涛, 等. 血浆胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 水平与脑出血关系的病例对照研究. *中华老年心血管病杂志*, 2006, 8(9):610-612.
- 7 Reiber H. Proteins in cerebrospinal fluid and blood: Barriers, CSF flow rate and source-related dynamics. *Restor Neurol Neurosci*, 2003, 21(3-4):79-96.
- 8 史玉泉主编. 实用神经病学. 上海: 上海科技出版社. 2004: 504-505.
- 9 吴江, 贾建平, 崔丽英主编. 神经病学. 1 版. 北京: 人民卫生出版社. 2005:184-208.
- 10 Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al. The 16th Edition Harrison's Principles of Internal Medicine. 22nd Edition. McGraw-Hill Professional. 2005.
- 11 高燕. 临床常见脑炎、脑膜炎的鉴别诊断要点与治疗原则. *传染病信息*, 2008, 21(1):24-27.
- 12 李京红, 张国俊. 新型隐球菌脑膜炎脑脊液的检测方法探讨. *中国实用神经疾病杂志*, 2009, 12(15):85-87.
- 13 Bobek LA, Levine MJ. Inhibitors of cysteine proteinases. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, Crit Rev Oral Biol Med, 1992, 3(4):307-332.
- 14 Gao WM, Chadha MS, Berger RP, et al. A gel-based proteomic comparison of human cerebrospinal fluid between inflicted and non-inflicted pediatric traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 2007, 24(1):43-53.
- 15 Reiber H. Dynamics of brain-derived proteins in cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta*, 2001, 310(2):173-186.
- 16 Stejskal D, Vavrouskova J, Mares J, et al. Applications of new laboratory marker assays in neurological diagnoses-A pilot study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2005, 149(2):265-266.
- 17 舒仁明, 王家骊. 脑脊液 cystatin C 在脑膜脑炎诊断中的价值探讨. *川北医学院学报*, 2010, 25(1):66-67.
- 18 张泽柏. 艾滋病合并隐球菌性脑膜炎 30 例的临床分析. *广西医学*, 2009, 31(10):1486-1487.
- 19 张雪漫, 王廷杰, 王平飞, 等. 2006-2009 年某综合医院 HIV/AIDS 临床疫情分布特征分析. *第三军医大学学报*, 2010, 32(19):2127-2130.
- 20 王家骊, 舒仁明, 王廷杰, 等. 脑脊液 cystatin C 在判断脑实质损伤中的价值探讨. *现代检验医学杂志*, 2010, 25(2):87-89.
- 21 王微, 赵大伟, 杨露绮, 等. AIDS 罕见脑部感染的影像学表现. *实用放射学杂志*, 2007, 23(8):1132-1134.

(收稿日期:2011-10-20)

(本文编辑:孙荣华)

王家骊, 王廷杰, 舒仁明, 等. 脑脊液半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 在隐球菌性脑膜炎中临床价值的探讨[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志:电子版*, 2012, 6(4):288-291.