

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.22.021

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211103.1806.002.html\(2021-11-04\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211103.1806.002.html(2021-11-04))脑脊液 PCT、CD64、HBP 联合检测对神经外科
术后细菌性脑膜炎的诊断价值*

李晓亮, 张小章, 何 震

(河北省遵化市人民医院神经外科 064200)

[摘要] **目的** 探讨降钙素原(PCT)、CD64、肝素结合蛋白(HBP)联合检测对神经外科术后细菌性脑膜炎(PBM)的诊断价值。**方法** 收集该院神经外科术后脑膜炎(PNM)患者 58 例为研究对象,根据有无细菌感染分为 PBM 组 38 例和无菌性脑膜炎(PAM)组 20 例。选取同期行神经外科手术术后无脑膜炎患者 58 例作为对照组。取患者脑脊液,采用固相免疫法测定 PCT,胶乳免疫比浊法测定 HBP,流式细胞仪直接免疫荧光法测定中性粒细胞 CD64,分析不同指标在鉴别诊断 PBM 的价值。**结果** 观察组脑脊液 PCT、CD64、HBP 水平均明显高于对照组($P<0.05$)。PBM 组脑脊液 PCT、CD64 和 HBP 水平均明显高于 PAM 组($P<0.05$)。PCT、CD64 和 HBP 联合诊断 PBM 的灵敏度、阳性预测值、阴性预测值及准确度最高,分别为 94.7%、92.3%、89.4%、91.4%。**结论** 脑脊液 PCT、CD64 和 HBP 联合检测可明显提高鉴别诊断 PBM 的灵敏度和准确度。

[关键词] 脑膜炎;细菌性;诊断;降钙素原;肝素结合蛋白**[中图分类号]** R651**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)22-3871-03Diagnostic value of cerebrospinal fluid PCT, CD64 and HBP combined detection
in bacterial meningitis after neurosurgery*

LI Xiaoliang, ZHANG Xiaozhang, HE Zhen

(Department of Neurosurgery, Zunhua Municipal People's Hospital, Zunhua, Hebei 064200, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the diagnostic value of PCT, CD64 and heparin-binding protein (HBP) combined detection in postoperative bacterial meningitis (PBM) of neurosurgery. **Methods** Fifty-eight cases of postoperative meningitis in the neurosurgery department of this hospital were collected and divided into the PBM group ($n=38$) and postoperative aseptic meningitis (PAM) group ($n=20$) according to whether having bacterial infection. At the same time, 58 patients without meningitis after neurosurgery were selected as the control group. The cerebrospinal fluid was collected for detecting PCT by adopting the solid phase immunoassay, HBP by the latex immunoturbidimetry and neutrophil CD64 by the flow cytometry direct immunofluorescence. The values of different indicators in the differentiation diagnosis of PNM were analyzed. **Results** The cerebrospinal fluid PCT, CD64 and HBP levels in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$), and the cerebrospinal fluid PCT, CD64 and HBP levels in the PBM group were significantly higher than those in the PAM group ($P<0.05$). The sensitivity, positive prediction value, negative prediction value and accuracy of PCT, CD64 and HBP combined detection for diagnosing PBM were the highest, which were 94.7%, 92.3%, 89.4% and 91.4%, respectively. **Conclusion** The cerebrospinal fluid PCT, CD64 and HBP combined detection can significantly increase the sensitivity and specificity of PBM differential diagnosis.

[Key words] meningitis; bacterial; diagnosis; procalcitonin; heparin binding protein

神经外科术后脑膜炎(post-neurosurgical meningitis, PNM)是一种严重手术并发症,发病率为 0.3%~25.0%^[1],根据有无细菌感染,分为细菌性脑膜炎(post-neurosurgical bacterial meningitis, PBM)与无菌性脑膜炎(post-neurosurgical aseptic meningi-

tis, PAM),临床上以 PAM 多见,占 50%~70%^[2]。尽管 PBM 比例较低,但却有着较高的致残率和致死率,PAM 患者术后效果较好,住院时间不尽相同。二者均存在发热、头疼及颈部强直等临床症状,在鉴别诊断上存在一定的困难。由于 PBM 的病情严重程度

* 基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(2018368)。 作者简介:李晓亮(1981—),主治医师,本科,主要从事神经外科工作。

远大于 PAM, 治疗方式也完全不同^[3], 故区分二者具有重要的临床意义。

目前脑脊液细菌培养是诊断 PBM 的金标准, 但其诊断周期较长, 细菌培养阳性率也较低^[4], 在一定程度上影响其应用。如果仅通过发热、头疼及颈部强直等临床症状, 以及常规脑脊液生化指标检查如总蛋白(total protein, TP)、葡萄糖(glucose, Glu)、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、降钙素原(procalcitonin, PCT)仅能完成 44% PNM 的鉴别诊断^[5-6], 无法满足临床上 PBM 的精确诊断需求。

中性粒细胞 CD64 作为一种新的炎症指标^[7], 近年来受到越来越多的关注。肝素结合蛋白(HBP)是中性粒细胞来源的颗粒蛋白, 由于其具有显著的杀菌活性、趋化及炎症调节作用, 作为早期诊断局部乃至全身细菌感染标志也日益受到重视^[8-9]。本研究探讨脑脊液 PCT、CD64、HBP 联合检测对 PBM 的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 1 月至 2019 年 7 月在本院神经外科行开颅手术 2~3 d 后出现脑膜炎表现的 58 例患者为研究对象, 其临床表现为体温升高超过 38 °C, 颅内压增高, 脑膜刺激征阳性, 脑脊液 WBC $>10\times10^6/L$ 。纳入标准: (1) 符合术后 PBM、PAM 临床诊断标准; (2) 有实验诊断、病原学诊断证据。排除标准: (1) 合并严重肝肾功能障碍; (2) 合并严重心肺功能不全; (3) 合并其他类型感染、其他部位感染性疾病。

将观察组又分为 PBM 组和 PAM 组。PBM 组 38 例, 男 22 例, 女 16 例, 年龄(55.3±10.9)岁; PAM 组 20 例, 男 12 例, 女 8 例, 年龄(58.3±8.2)岁。PBM 诊断标准: (1) 临床表现出至少一项下列症状/体征, 包括头痛、发热、脑膜刺激征和意识障碍; (2) 术后病原学检查为阳性, 即革兰染色阳性, 脑脊液细菌培养或者血培养阳性。只有临床症状而不符合 PBM 实验室诊断的患者, 归入 PAM 组。同期在本院行开颅手术后无脑膜炎临床表现及其他手术并发症患者 58 例为对照, 男 32 例, 女 26 例, 年龄(52.3±12.1)岁。

1.2 方法

收集所有入组患者术后第 3 天脑脊液进行相关指标检测。脑脊液 PCT 采用固相免疫法测定(法国生物梅里埃公司 mini-VIDAS 自动免疫荧光分析仪); 脑脊液 HBP 采用胶乳免疫比浊法测定(杭州中翰盛泰生物技术有限公司); 脑脊液中性粒细胞 CD64 采用流式细胞仪(美国 Beckman Coulter 公司)直接免疫荧光法检测。为避免误差, 所有样本检测均在取得后 2 h 以内完成。

1.3 统计学处理

采用 SPSS19.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 采用 t 检验; 计数资料以率表示, 采用 χ^2

检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组和对照组脑脊液 PCT、CD64 及 HBP 水平比较

观察组脑脊液 PCT、CD64 及 HBP 水平明显高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 见表 1。

表 1 观察组和对照组脑脊液 PCT、CD64、HBP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	PCT(ng/mL)	CD64(%)	HBP(ng/mL)
观察组	58	0.47±0.18	0.55±0.14	52.9±16.6
对照组	58	0.19±0.09	0.23±0.11	5.3±2.2
<i>t</i>		10.60	13.40	21.70
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

2.2 PAM、PBM 组脑脊液 PCT、CD64 及 HBP 水平比较

PBM 组脑脊液 PCT、CD64 及 HBP 水平明显高于 PAM 组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 见表 2。

表 2 PAM 组和 PBM 组脑脊液 PCT、CD64、HBP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	PCT(ng/mL)	CD64(%)	HBP(ng/mL)
PBM 组	38	0.95±0.18	0.71±0.25	60.2±26.6
PAM 组	20	0.32±0.13	0.35±0.12	10.3±3.1
<i>t</i>		13.80	6.00	8.30
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

2.3 不同检测指标对 PBM 的诊断价值

脑脊液 PCT、CD64、HBP 单独鉴别诊断 PBM 的特异度、灵敏度、准确度各不相同, 3 个指标联合诊断 PBM 的灵敏度、阳性预测值(PPV)、阴性预测值(NPV)及准确度最高, 分别为 94.7%、92.3%、89.4%、91.4%, 见表 3。

表 3 联合检测与单独检测对 PBM 的诊断价值(%)

指标	灵敏度	特异度	PPV	NPV	准确度
PCT	76.3	85.0	90.6	65.4	79.3
CD64	86.8	60.0	80.5	70.6	77.6
HBP	89.5	75.0	87.2	78.9	84.5
PCT+CD64+HBP	94.7	85.0	92.3	89.4	91.4

3 讨论

神经外科术后感染是术后最严重的并发症之一, 其中脑膜炎最为常见, 一旦发病其致死率达 58%^[10]。由于 PBM 和 PAM 在治疗方案上完全不同, 因误诊而耽误 PBM 治疗会带来十分严重的后果。然而二者在临床表现上十分类似, 凭借一般的临床症状和生化检查难以区分。

PCT 是目前常用于诊断颅内细菌感染的炎症指标。研究表明, 细菌感染后 4 h PCT 在血浆中开始升

高,于 6~8 h 达到高峰,并在之后 24 h 持续保持高水平^[11]。有研究发现,PCT 诊断的灵敏度和特异度分别为 68.2%和 89.1%^[12]。在严重细菌、真菌、寄生虫感染及脓毒症和多脏器衰竭患者中,PCT 水平均可明显升高,对细菌感染与非细菌感染的早期诊断具有一定限制。

生理情况下,CD64 在中性粒细胞表面仅低水平表达。当机体受到细菌感染时,细菌细胞壁的脂多糖(LPS)和粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、干扰素(TNF)等炎症因子可诱导 CD64 在中性粒细胞表面大量表达^[13],于 4~6 h 迅速升高,并可保存 36 h 甚至更长,加强中性粒细胞的吞噬作用和杀菌作用^[14]。因此,CD64 可作为一种新的炎症指标,本研究也表明,在 PBM 患者中,其表达水平明显高于 PAM 患者。

HBP 是中性粒细胞来源的颗粒蛋白,在细胞成熟的过程中已经被包含且储存在相应位置,健康人血液中 HBP 水平很低,当受到细菌感染时,细菌本身或其释放的毒素会刺激中性粒细胞释放 HBP 从而导致血液中 HBP 水平升高。因此,HBP 近年来被认为是很有价值的诊断细菌性感染的指标^[15]。

通过对患者脑脊液 PCT、CD64 和 HBP 水平检测,发现脑膜炎患者相对于对照组,3 个指标都有不同程度的升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与此同时观察组患者临床症状、体征及其他常规生化指标都有不同程度的改变,说明在术后发生脑膜炎的时候,患者大多数都会表现出一些临床指征。但是,这些改变难以区分 PBM 和 PAM。本研究发现,3 个指标联合诊断时,其灵敏度和准确度分别达到了 94.7%和 91.4%,高于 3 个指标单独进行诊断,说明其具有一定的参考价值和临床应用价值。

综上所述,脑脊液 PCT、CD64 和 HBP 联合检测有助于快速鉴别诊断 PBM 与 PAM,具有一定的临床指导意义。

参考文献

- [1] HUSSEIN K, RABINO G, FEDER O, et al. Risk factors for meningitis in neurosurgical patients with cerebrospinal fluid drains: prospective observational cohort study[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2019, 161(3): 517-524.
- [2] ALKIRE B, LAM A, CURRY W, et al. Aseptic meningitis with craniopharyngioma resection: consideration after endoscopic surgery [J]. *J Neurol Surg Rep*, 2016, 77(4): e151-155.
- [3] JESSICA S, SARAH S L. Neurosurgical device-related infections [J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2018, 32(4): 861-876.
- [4] LYONS J L, THAKUR K T, LEE R, et al. Utility of measuring (1,3)- β -d-glucan in cerebrospinal fluid for diagnosis of fungal central nervous system infection[J]. *J Clin Microbiol*, 2015, 53(1): 319-322.
- [5] GOWIN E, WYSOCKI J, AVONTS D, et al. Usefulness of inflammatory biomarkers in discriminating between bacterial and aseptic meningitis in hospitalized children from a population with low vaccination coverage [J]. *Arch Med Sci*, 2016, 2(12): 408-414.
- [6] DUBOS F, MOULIN F, GAJDOS V, et al. Serum procalcitonin and other biologic markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis[J]. *J Pediatr*, 2006, 149(1): 72-76.
- [7] 李金颖, 徐志英, 邸顺祥, 等. CD64 在脓毒症诊断中的意义[J]. *中国初级卫生保健*, 2014, 28(2): 115-116.
- [8] 张莉, 白永凤, 蒋峻梅, 等. 胸腔积液肝素结合蛋白检测对肺炎旁胸腔积液鉴别诊断的临床价值[J]. *中华检验医学杂志*, 2018, 41(11): 853-857.
- [9] 邓永超, 唐喜春, 张聪, 等. 血浆肝素结合蛋白在新生儿脓毒症早期诊断中的应用价值[J]. *中华检验医学杂志*, 2018, 41(5): 356-360.
- [10] 赵新亮, 申长虹, 甄自刚. 神经外科术后颅内感染的临床研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2006, 16(3): 277-280.
- [11] SILVESTRE J, REBANDA J, LOURENÇO C, et al. Diagnostic accuracy of C-reactive protein and procalcitonin in the early detection of infection after elective colorectal surgery: a pilot study[J]. *BMC Infect Dis*, 2014, 14: 444.
- [12] 郑光辉, 张艳, 李方强, 等. 脑脊液降钙素原、乳酸联合常规生物标志物在神经外科术后细菌性脑膜炎诊断中的价值[J]. *中华临床感染病杂志*, 2019, 12(2): 101-106.
- [13] GENEL F, ATLIHAN F, GULEZ N, et al. Evaluation of adhesion molecules CD64, CD11b and CD62L in neutrophils and monocytes of peripheral blood for early diagnosis of neonatal infection[J]. *World J Pediatr*, 2012, 8(1): 72-75.
- [14] 宋继军, 康文清, 刘炜. 流式细胞术检测 CD64 指数用于早期诊断新生儿感染的临床应用[J]. *临床医学*, 2012, 32(1): 108-109.
- [15] 吴凯, 李霖, 江华, 等. 肝素结合蛋白的特性及在临床诊断中的应用[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2013, 29(11): 1226-1228, 1231.