

脑脊液NGAL含量在出血性脑卒中患者神经外科术后颅内细菌性感染中的诊断效能分析

许子鹭, 程宏伟*, 叶雷, 代兴亮, 高鹏, 李严

安徽医科大学第一附属医院, 神经外科, 安徽 合肥

收稿日期: 2022年10月14日; 录用日期: 2022年11月9日; 发布日期: 2022年11月16日

摘要

目的: 探讨中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)在出血性脑卒中患者神经外科术后感染性脑脊液中的水平以及其在诊断术后细菌性感染的价值。方法: 选取2019年6月至2021年10月之间安徽医科大学第一附属医院神经外科收治入院的出血性脑卒中患者72例, 所有患者接受神经外科手术治疗, 根据是否术后颅内感染分为感染组40例与对照组32例。使用酶联免疫吸附试验检测脑脊液中NGAL水平, 采用单因素分析与多因素分析方法对脑脊液生化/常规指标与NGAL水平进行分析, 判断PNBM的独立危险因素。结果: 在单因素分析中, 感染组脑脊液糖和脑脊液糖/血糖显著低于非感染组, 而脑脊液总蛋白、脑脊液白细胞、脑脊液红细胞和脑脊液NGAL水平显著高于非感染组, 具有明显的统计学差异($P < 0.05$)。将这些具有显著性差异的指标纳入多因素分析, 结果显示, 仅脑脊液NGAL具有显著性($P = 0.013$, $OR = 0.871$)。受试者工作曲线分析显示, NGAL的AUC为0.936, 具有良好的诊断效能。结论: 脑脊液NGAL是出血性脑卒中患者神经外科术后细菌性颅内感染患者的独立危险因素。

关键词

细菌性脑膜炎, 神经外科手术, 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白, 脑脊液, 诊断

Diagnostic Analysis of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Levels in CSF on Post-Neurosurgical Bacterial Meningitis for the Patients with Hemorrhagic Stroke

Ziao Xu, Hongwei Cheng*, Lei Ye, Xingliang Dai, Peng Gao, Yan Li

*通讯作者。

文章引用: 许子鹭, 程宏伟, 叶雷, 代兴亮, 高鹏, 李严. 脑脊液 NGAL 含量在出血性脑卒中患者神经外科术后颅内细菌性感染中的诊断效能分析[J]. 临床医学进展, 2022, 12(11): 10206-10212. DOI: 10.12677/acm.2022.12111471

Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

Received: Oct. 14th, 2022; accepted: Nov. 9th, 2022; published: Nov. 16th, 2022

Abstract

Objective: To investigate the diagnostic efficacy of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) for post-neurosurgical bacterial meningitis (PNBM) in the patients with hemorrhagic stroke. **Method:** A total of 72 patients were recruited from the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University during June 2019 to October 2021. All patients received neurosurgical treatments. According to the infection status, we divided all patients into infection group and non-infection group. Enzyme-linked immuno sorbent assay was applied for detection of NGAL level in cerebrospinal fluid (CSF). Univariate and multivariate analyses were applied in statistical analysis for determining the independent risk for PNBM. **Results:** In the univariate analysis, the levels of CSF glucose and CSF/blood glucose ratio in the infection group were significantly higher than that in the non-infection group ($P < 0.05$). The levels of CSF protein, white blood cell, red blood cell and NGAL were significantly lower than that in the non-infection group ($P < 0.05$). In the multivariate analysis, CSF NGAL was proved to be the independent risk for PNBM ($P = 0.013$, $OR = 0.871$). The receiver operating curve analysis showed that the area under the curve for NGAL was 0.936, indicating that it played an excellent diagnostic efficacy in PNBM. **Conclusion:** CSF NGAL could be served as an independent risk for PNBM in the patients with hemorrhagic stroke.

Keywords

Bacterial Meningitis, Neurosurgery, Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, Cerebrospinal Fluid, Diagnosis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

神经外科术后颅内感染(post-neurosurgical bacterial meningitis, PNBM)是一种严重的手术并发症,对接受神经外科手术的患者会造成严重的继发性损伤,影响患者神经功能的恢复[1]。尽管无菌术已在全球范围内广泛并严格的应用,但是仍然无法避免颅内感染的发生。其常见风险因素包括手术时间、引流管滞留、人工材料的植入、脑脊液漏和糖尿病史、高血压史等疾病[2]。流行病学资料显示,全世界范围均有细菌性颅内感染发病的报道,在一项国内基于 8524 名神经外科手术患者大样本的流行病学研究中显示,术后细菌性颅内感染在不同类型的神经外科疾病中的发生率为 2.6%~7.9% [3]。尽管颅内感染在神经外科术后较为常见,但是对其诊断一直以来都是临床上较为棘手的难题。脑脊液的细菌培养和革兰氏染色被认为是判断颅内感染细菌类型的“金标准”,由于抗生素应用等因素,颅内感染患者脑脊液细菌培养阳性率较低[4]。脑脊液中的细菌培养概率在仅约 10%左右,而在大多数研究当中也仅有 10%~20%的检出率[5] [6]。目前对术后相关颅内感染的诊断大多数依赖脑脊液生化指标。然而,由于神经外科原发性疾病及手术操作往往导致无菌性炎症的产生,相较于特发性颅内感染来说,使用脑脊液生化指标诊断的影响因素更加复杂[7]。中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, NGAL)

是一种糖蛋白,可以在疾病急性期作为一种趋化因子参与机体的炎症反应。在多种中枢神经系统疾病中,NGAL 都被报道参与其疾病发生与发展[8]。近期有研究显示,NGAL 可作为特发性脑膜炎的生物标志[9],然而其在 PNBM 中的诊断效果尚未有定论。本研究旨在探索脑脊液中 NGAL 水平与 PNBM 之间的关系,并分析其诊断效能。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

选取 2019 年 6 月至 2021 年 10 月之间安徽医科大学第一附属医院神经外科收治入院的出血性脑卒中患者 72 例,所有患者接受神经外科手术治疗。出血性脑卒中的诊断由 2 名副高级职称医师进行。术后颅内感染的诊断原则参考《神经外科中枢神经系统感染诊治中国专家共识(2021 版)》[10]。所有患者均获得近亲属同意后纳入研究。排除标准为:1) 伴发切口感染患者;2) 生命体征不稳定,无法做腰穿或腰大池引流患者,或存在腰穿禁忌症患者;3) 同时伴发其他神经外科疾病或其他系统恶性肿瘤的患者。

根据是否术后颅内感染分为感染组 40 例与对照组 32 例。分别记录所有患者年龄、性别、原发病、脑脊液生化、脑脊液常规等临床流行病学指标。两组间年龄、性别等均无统计学差异,见表 1。本研究或安徽医科大学第一附属医院伦理委员会批准。所有患者或直系亲属均对本研究方案签署知情同意书。

Table 1. Clinical epidemiological data and single factor analysis of patients

表 1. 患者的临床流行病学资料及单因素分析

	感染组(n = 40)	非感染组(n = 32)	检验值($\chi^2/t/Z$)	P 值
年龄(岁)	54.73 ± 18.36	57.81 ± 15.05	-0.767 ^a	0.446
性别			1.611 ^b	0.204
男	19	12		
女	21	20		
原发疾病			0.101 ^b	0.751
蛛网膜下腔出血	21	18		
脑出血	19	14		
脑脊液指标				
糖(mmol/L)	1.58 (1.13, 1.96)	3.44 (2.81, 4.04)	-5.724 ^c	<0.001
总蛋白(g/L)	3.00 (1.95, 4.88)	0.80 (0.53, 1.25)	-5.890 ^c	<0.001
白细胞($\times 10^6/L$)	859.50 (340.75, 3653.50)	23.00 (7.25, 99.50)	-6.108 ^c	<0.001
红细胞($\times 10^6/L$)	13000 (275, 94000)	3000 (500, 9000)	-2.065 ^c	0.039
多形核细胞比例(%)	79.50 (52.40, 89.50)	35.80 (19.03, 80.40)	-2.862 ^c	0.004
氯(mmol/L)	120.33 + 10.15	122.73 ± 8.59	-1.065 ^b	0.290
血糖(mmol/L)	6.31 (5.37, 7.52)	6.72 (5.35, 8.61)	-0.306 ^c	0.760

Continued

脑脊液糖/血糖	0.25 (0.15, 0.33)	0.57 (0.39, 0.64)	-5.610 ^c	<0.001
脑脊液压力 (mmH ₂ O)	180 (120, 270)	165 (115, 274)	-0.140 ^c	0.888
NGAL (ng/mL)	61.28 ± 10.62	24.60 ± 17.52	10.971 ^b	<0.001

注: a: *t* 值; b: χ^2 值; c: *Z* 值。

2.2. 脑脊液收集、保存与处理

所有患者均在术后疑似颅内感染背景下行腰穿操作, 该操作在无菌条件下进行。每名患者留取 2 ml 脑脊液样本, 收集的脑脊液样本放入无菌无酶离心管中, 置于-80℃冰箱长期保存。脑脊液 NGAL 水平检测采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immuno sorbent assay, ELISA)。试剂盒由武汉 Elabscience 公司提供(货号: E-EL-H6127)。

2.3. 观察指标

对两组患者的脑脊液生化、脑脊液常规、脑脊液 NGAL 水平进行检测, 利用受试者工作曲线(receiver operating curve, ROC)分析 PNBM 独立危险因素指标在神经外科术后颅内细菌性感染中的诊断效能, 并判断其灵敏性和特异性。

2.4. 统计学方法

以 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。若连续变量符合正态分布, 数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组之间的比较采用独立样本 *t* 检验; 若连续变量不符合正态分布, 数据以中位数[四分位数]形式表示, 两组之间的比较采用 Mann-Whitney U 检验; 计数资料采用卡方检验。多因素分析采用 logistic 回归模型进行分析。多种指标之间的相关性分析采用 Spearman's 相关性分析进行。P < 0.05 表示差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 两组 PNBM 患者脑脊液指标的单因素分析

感染组与非感染组在脑脊液糖、脑脊液总蛋白、脑脊液白细胞、脑脊液红细胞、脑脊液糖/血糖和脑脊液 NGAL 含量之间存在显著的统计学意义(P < 0.05), 感染组脑脊液糖和脑脊液糖/血糖显著低于非感染组, 而脑脊液总蛋白、脑脊液白细胞、脑脊液红细胞和脑脊液 NGAL 水平显著高于非感染组。感染组与非感染组在年龄、性别、原发疾病、脑脊液氯、血糖和脑脊液压力等指标间无明显统计学差异(P > 0.05) (见表 1)。

3.2. 两组 PNBM 患者脑脊液指标的多因素分析

将单因素分析感染组与非感染组之间存在显著性差异的指标纳入多因素分析, 结果显示, 仅脑脊液 NGAL 显示出统计学差异。为 PNBM 的独立危险因素(见表 2)。

3.3. 脑脊液 NGAL 在诊断 PNBM 中的效能分析

将多因素分析中统计学阳性的脑脊液 NGAL 水平绘制受试者工作曲线(receiver operating curve, ROC) (见图 1), 计算其曲线下面积(area under the curve, AUC)。结果显示, 脑脊液 NGAL 的 AUC 为 0.936, 灵

敏性为 84.38%，特异性为 100% (见表 3)。该结果提示脑脊液 NGAL 具有较好的诊断效能。

Table 2. Multifactor analysis of cerebrospinal fluid indicators

表 2. 脑脊液指标的多因素分析

	B 值	Wals 值	P 值	OR	95% CI
脑脊液糖	1.125	0.908	0.177	3.403	0.575~20.152
脑脊液蛋白	-1.235	0.836	0.140	0.291	0.056~1.497
脑脊液白细胞	<0.001	0.001	0.977	1.000	9.997~1.002
脑脊液多形核细胞	-0.025	0.034	0.468	0.976	0.912~1.043
脑脊液红细胞	<0.001	<0.001	0.955	1.000	1.000~1.000
脑脊液糖/血糖	8.555	6.525	0.190	5192.197	0.015~1.859 * 10 ⁹
NGAL	-0.138	0.056	0.013	0.871	0.781~0.972

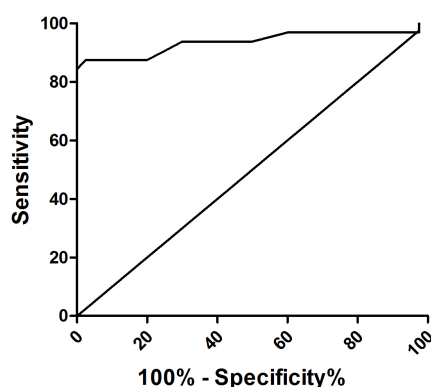


Figure 1. ROC curve of cerebrospinal fluid NGAL level

图 1. 脑脊液 NGAL 水平的 ROC 曲线

Table 3. NGAL Diagnostic Effectiveness Analysis

表 3. NGAL 诊断效能分析

AUC	灵敏性	特异性	截断值(ng/mL)
0.936	84.38	100	47.5

4. 讨论

神经外科术后颅内感染是一种严重的手术相关并发症，严重影响患者神经功能的恢复。接受神经外科手术的患者常因为血脑屏障的破坏，中枢神经系统的免疫功能长期降低。此外，引流管的应用会大大增加感染的风险等因素，导致颅内感染在一定程度上不可避免[11]。据报道，神经外科术的开颅术和脑室分流术最易引起颅内感染。此外，Richardson 等[12]研究发现，手术时间长于 4 小时的患者常发生颅内感染，而采用外部脑室引流术的患者的患病风险是不采用这种技术的 9.4 倍。另一方面，临床上常常采用术前应用抗生素的方法控制颅内感染的发生率，这种方法在某种程度上可以减少术后颅内感染发生的风险，但是同时也可能掩盖了一些颅内感染的早期症状，增加了诊断的难度。针对颅内感染患者，在获得细菌感染类型之前，经验性用药策略虽然可以对感染进行快速反应，但是针对细菌感染种类进行精准的

用药, 仍然是治疗细菌性颅内感染首选的方案[13]。目前, 尽管美国疾病控制中心(CDC)对颅内感染的诊断已有明确的依据, 但是由于诊断效率低、检测时间长等因素, 临床上亟待建立一种能快速鉴别颅内感染细菌类型的诊断方法[14]。

细菌性颅内感染最常见的临床症状是发热和颅内高压。然而, 在一些神经外科疾病当中, 例如出血性脑卒中、脑室内出血等, 常伴有颅内的炎症反应、脑损伤和温度调节失常等病理生理学变化。在这些疾病当中, 也可能存在发热症状[15]。此外, 传统的外周血液炎症性标志物, 例如白细胞、中性粒细胞和急性反应蛋白等为临床判断是否颅内感染提供了重要参考, 但是这些指标的特异性不高。研究发现, 血白细胞和中性粒细胞计数在急性出血性脑卒中后的感染和非感染患者中几乎无差别[16]。脑脊液检查对神经系统疾病的诊断具有极其重要的作用。在颅内感染的诊断和鉴别诊断当中, 脑脊液常规生化检测和细菌检测是最有效手段。其主要包括有: 脑脊液细胞计数, 蛋白水平, 糖水平和氯离子水平和脑脊液涂片等。这些检测方法有着很好的敏感性, 能有效快速判断颅内感染与否。但是脑脊液的生化检测缺乏一定特异性, 很难有效的鉴别颅内感染的细菌类型[17]。脑脊液的细菌培养和革兰氏染色被认为是判断颅内感染细菌类型的“金标准”。但是, 细菌培养的方法耗时, 且特殊的细菌很难有效的培养。而在抗生素的作用下, 脑脊液中的细菌培养概率在仅约 10%左右, 而在大多数研究当中也仅有 10%~20%的检出率[5][6]。目前临床上针对术后颅内感染的诊断主要依赖脑脊液生化与脑脊液常规。然而由于神经系统原发性疾病与手术会造成血脑屏障破坏和强烈的神经炎症反应, 这些指标往往不能真实反应感染状态[18]。故而临床上急需一种特异性的术后颅内感染相关的诊断标志物。

NGAL 可由中性粒细胞和单核细胞产生和储存, 但也有报道显示星形胶质细胞和脉络膜细胞也可以产生 NGAL [19]。其作为一种多效急性期糖蛋白, 通常参与先天免疫的调节[9]。在中枢神经系统验证反应中, NGAL 可以发挥多种作用, 具有中枢保护作用或有害效用[8]。此外, NGAL 还可以具有促进星形胶质细胞增生, 以及促进免疫细胞迁移至中枢的趋化因子作用[20]。NGAL 水平增加在多种中枢神经性疾病中被报道, 包括特发性细菌性脑膜炎、多发性硬化、神经精神性狼疮、自免性脑脊髓炎等[21]。然而, 其在神经外科术后相关细菌性颅内感染中尚未报道。在我们的研究中, 我们发现脑脊液中 NGAL 水平在神经外科术后发生感染时, 会呈现增高状态, 并且是 PNBM 的独立危险因素, 具有良好的诊断效能。后期应在扩大的样本中进行进一步验证。

本研究存在一定的缺陷。首先, 在所纳入的所有患者中, 仅有 6 人的细菌培养为阳性, 所以我们无法判断 NGAL 在特定细菌感染中的价值。在后期研究中, 我们需要尽量收集细菌培养阳性的样本, 以便探索 NGAL 与特定细菌感染类型之间的关系。其次, 所有纳入研究的样本为出血性脑卒中样本, 缺乏正常人的脑脊液样本, 故而我们不清楚出血性脑卒中这种神经系统原发性疾病对其是否会产生影响。

5. 结论

综上所述, 脑脊液 NGAL 是出血性脑卒中患者神经外科术后细菌性颅内感染患者的独立危险因素, 具有潜在的诊断价值, 应在扩大的样本中进行进一步验证, 以探索其临床实际应用价值。

基金项目

国家自然科学基金, 81901238。

参考文献

- [1] Hussein, K., Bitterman, R., Shofty, B., *et al.* (2017) Management of Post-Neurosurgical Meningitis: Narrative Review. *Clinical Microbiology and Infection*, **23**, 621-628. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.05.013>
- [2] McCutcheon, B.A., Ubl, D.S., Babu, M., *et al.* (2016) Predictors of Surgical Site Infection Following Craniotomy for

- Intracranial Neoplasms: An Analysis of Prospectively Collected Data in the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program Database. *World Neurosurgery*, **88**, 350-358.
<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.12.068>
- [3] Zhang, Y., Xiao, X., Zhang, J., *et al.* (2017) Diagnostic Accuracy of Routine Blood Examinations and CSF Lactate Level for Post-Neurosurgical Bacterial Meningitis. *International Journal of Infectious Diseases*, **59**, 50-54.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.03.026>
- [4] 尚晶, 上官丽娟, 王燕宏, 等. 宏基因组二代测序法诊断细菌性脑膜炎的应用价值[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(15): 2545-2548.
- [5] Wu, H.M., Cordeiro, S.M., Harcourt, B.H., *et al.* (2013) Accuracy of Real-Time PCR, Gram Stain and Culture for *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae* Meningitis Diagnosis. *BMC Infectious Diseases*, **13**, Article No. 26. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-26>
- [6] Srinivasan, L., Pisapia, J.M., Shah, S.S., *et al.* (2012) Can Broad-Range 16S Ribosomal Ribonucleic Acid Gene Polymerase Chain Reactions Improve the Diagnosis of Bacterial Meningitis? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Emergency Medicine*, **60**, 609-620. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2012.05.040>
- [7] Yin, L., Han, Y., Miao, G., *et al.* (2018) CSF Leukocyte, Polykaryocyte, Protein and Glucose: Their Cut-Offs of Judging Whether Post-Neurosurgical Bacterial Meningitis Has Been Cured. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **174**, 198-202. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.09.023>
- [8] Meyerhoff, N., Rohn, K., Carlson, R., *et al.* (2019) Measurement of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Concentration in Canine Cerebrospinal Fluid and Serum and Its Involvement in Neuroinflammation. *Frontiers in Veterinary Science*, **6**, Article No. 315. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00315>
- [9] Obreja, M., Miftode, E.G., Stoleriu, I., *et al.* (2022) Heparin-Binding Protein (HBP), Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and S100 Calcium-Binding Protein B (S100B) Can Confirm Bacterial Meningitis and Inform Adequate Antibiotic Treatment. *Antibiotics*, **11**, Article No. 824. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11060824>
- [10] 神经外科中枢神经系统感染诊治中国专家共识(2021版)[J]. 中华神经外科杂志, 2021, 37(1): 2-15.
- [11] Yu, Y. and Li, H.J. (2017) Diagnostic and Prognostic Value of Procalcitonin for Early Intracranial Infection after Craniotomy. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, **50**, e6021.
<https://doi.org/10.1590/1414-431x20176021>
- [12] Richardson, D., Duncan, C., Sinha, A., *et al.* (2015) Pseudomeningocele with Orbital Extension as a Complication of Fronto-Orbital Advancement and Remodeling in Craniosynostosis. *Journal of Craniofacial Surgery*, **26**, 2142-2147.
<https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000001941>
- [13] 林胤言. 神经外科术后颅内感染患者的抗生素使用[J]. 中国保健营养, 2017, 27(19): 152-153.
- [14] 赵健, 王仙, 张双, 等. 开颅术后并发泛耐药药鲍曼不动杆菌性颅内感染病例报告并文献复习[J]. 临床神经外科杂志, 2017, 14(4): 310-312.
- [15] Tomio, R., Akiyama, T., Shibao, S., *et al.* (2013) Procalcitonin as an Early Diagnostic Marker for Ventriculoperitoneal Shunt Infections. *Surgical Infections*, **14**, 433-436. <https://doi.org/10.1089/sur.2012.087>
- [16] Folyovich, A., Biro, E., Orban, C., *et al.* (2014) Relevance of Novel Inflammatory Markers in Stroke-Induced Immunosuppression. *BMC Neurology*, **14**, Article No. 41. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-41>
- [17] Petry, F., Torzewski, M., Bohl, J., *et al.* (2006) Early Diagnosis of Acanthamoeba Infection during Routine Cytological Examination of Cerebrospinal Fluid. *Journal of Clinical Microbiology*, **44**, 1903-1904.
<https://doi.org/10.1128/JCM.44.5.1903-1904.2006>
- [18] 于大君, 董春玉, 于永鹏. 外周血 CKLF1、CCR4 与高血压脑出血后血脑屏障破坏及预后的关系[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(2): 344-347.
- [19] Chun, B.Y., Kim, J.H., Nam, Y., *et al.* (2015) Pathological Involvement of Astrocyte-Derived Lipocalin-2 in the Demyelinating Optic Neuritis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **56**, 3691-3698.
<https://doi.org/10.1167/iovs.15-16851>
- [20] Suk, K. (2016) Lipocalin-2 as a Therapeutic Target for Brain Injury: An Astrocentric Perspective. *Progress in Neurobiology*, **144**, 158-172. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.08.001>
- [21] Nasioudis, D. and Witkin, S.S. (2015) Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Innate Immune Responses to Bacterial Infections. *Medical Microbiology and Immunology*, **204**, 471-479.
<https://doi.org/10.1007/s00430-015-0394-1>