

· 论 著 ·

脑脊液 Cys C 及 mpt 在多种神经系统疾病中的动态表达及变化趋势分析

王家驹¹, 宋 毅^{2△}

(1. 四川省达州市中心医院医学检验科 635000; 2. 重庆市江北区中医院检验科 400000)

摘要:目的 探讨脑脊液胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(Cys C)及脑脊液总蛋白(mpt)在多种神经系统疾病中的动态表达及变化趋势分析。方法 分析进行过多次脑脊液生化标志物检测的 14 种疾病共计 204 例患者的脑脊液 Cys C 与 mpt 首次检测及末次检测的表达水平,对比 Cys C 及 mpt 的首次检测后水平的差异及其变化趋势,并对在不同疾病组的表达模式进行单独分析及联合分析。结果 脑脊液 mpt 末次检测整体呈现下降的趋势,而 Cys C 末次检测在低水平范围患者所占比例上升、而高水平范围患者所占比例下降;Cys C 水平的变化与 mpt 的水平变化相互独立,但 Cys C 及 mpt 的首次检测水平的分布均分别与末次检测的分布相关($P=5.0 \times 10^{-4}$);首次治疗后 Cys C 变化趋势与疾病分组不相关而 mpt 治疗水平变化与疾病分组相关;患者 Cys C 末次检测亦与疾病类型不相关,而 mpt 末次检测与疾病类型相关;联合检测 Cys C 及 mpt 可见,首次检测后 Cys C 和 mpt 联合分组均与疾病类型相关($P=5.0 \times 10^{-4}$, 0.02)。结论 脑脊液 Cys C 的表达水平及变化趋势均不同于 mpt,脑脊液 Cys C 单独应用价值仍然有限,联合脑脊液中 mpt 可以在多种神经系统疾病的鉴别诊断及治疗过程监测产生积极的作用。

关键词:脑脊液; 胱氨酸蛋白酶抑制剂 C; 脑脊液蛋白; 神经系统疾病; 动态表达; 趋势分析

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.10.030 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)10-1441-04

Dynamic expressions and variation tendencies of cerebrospinal fluid Cys C and mpt in nerve system diseases

WANG Jiasi¹, SONG Yi^{2△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Dazhou Central Hospital, Dazhou, Sichuan 635000, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Chinese Medicine Hospitals of Jiangbei District, Chongqing 400000, China)

Abstract:Objective To discuss the expression and variation tendencies of cerebrospinal fluid cystatin C (Cys C) and mpt in nerve system diseases. **Methods** A total of 204 patients undergoing multiple cerebrospinal fluid biochemical marker detections, including the expression levels of cerebrospinal fluid Cys C and mpt in 14 kinds of diseases were analyzed before and after treatment, the differences in concentrations as well as variation tendency between Cys C and mpt were compared before and after treatment, and their expression modes in different disease groups were analyzed independently and jointly. **Results** Cerebrospinal fluid mpt generally decreased, while the proportion of patients in the lower interval of Cys C generally tended to gradually increase, and which decreased in a higher level interval. The variation tendency of Cys C concentration and those of different regions were independent from that of mpt, while both the initial level intervals of Cys C and mpt were correlated with the distribution intervals after treatment. The variation tendencies of Cys C and mpt concentrations before and after treatment showed no correlation with disease groups, and the migration tendency of Cys C after divisional treatment was not correlated with disease groups, while the migration tendency of mpt after divisional treatment was associated with disease groups. Through, a joint observation of Cys C and mpt could be seen that the testing results of Cys C and mpt in the joint divisional group were correlated with disease groups before and after treatment, and the joint variation tendency of Cys C and mpt distribution intervals were correlated with disease groups. **Conclusion** The expression levels and variation tendencies of cerebrospinal fluid Cys C before and after treatment are different from mpt, and the variation tendency still have differential expressions before and after treatment. The single use of spinal fluid Cys C is still limited, but its combination with mpt may play a positive role in the diagnosis and treatment monitoring of nerve system diseases.

Key words:cerebrospinal fluid; Cystatin C; total protein; nerve system diseases; dynamic expressions; variation tendencies

胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(Cys C)是一种相对分子质量约 13.5×10^3 的小分子胱氨酸蛋白酶抑制剂,与组织蛋白酶 B 等活性有关^[1-2]。其参与抗病毒及抗炎作用^[1]、炎性调节^[3]、肿瘤转移^[4]及细胞的生长及增殖等过程^[5-6],在骨吸收中也见到其发挥作用^[7]。本课题组前期研究表明其在脑膜炎患者中分布水平较对照组差异无统计学意义($P>0.05$),而在病毒性脑炎、脑膜脑炎、隐球菌性脑膜炎及部分脑出血患者中则显著降低,脱髓鞘疾病中亦可见到其低水平表达^[8-11]。已有文献总结了该标志物在神经变性疾病中可能因多种机制参与了神经保

护的作用^[12],亦可能在其他神经疾病的病理机制中发挥了一定的作用,对疾病的诊断或判别亦能产生积极的临床价值。但是,截至目前,对脑脊液 Cys C 的临床价值的认识多体现在该指标在多种神经系统疾病中有不同的差异化表达,而这种差异化表达与治疗进展的关系或与其他脑脊液常规监测指标的协同性如何仍然不清晰。本文分析了脑脊液 Cys C 及 mpt 水平,期望在一定程度阐述脑脊液 Cys C 随治疗进展的变化趋势,并观察其与 mpt 水平的协同情况,以及对治疗结果的诊断价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2007 年 5 月至 2014 年 8 月四川省达州市中心医院共计 204 例神经系统疾病患者,其中男 116 例(56.9%),年龄 2~79 岁,平均 41.1 岁;女 88 例(43.1%),年龄 2~75 岁,平均 38.8 岁。其他系统疾病合并神经症状共计 10 例(4.9%),神经系统疾病共计 194 例(95.1%)。所有研究对象均在同一住院治疗期间有 2 次或 2 次以上脑脊液检测结果或多次入院但以同样疾病诊断监测或复查 2 次及以上(主要系白血病房内治疗者,部分结核性脑膜炎患者出院后门诊随访),详细疾病分组见表 1。本观测共收集到以上 204 例患者共计 632 次检测结果,每例患者最少完成了 2 次脑脊液生化检测,最多者完成了 17 次观测;相邻 2 次测试时间间隔为 1~453 d,平均(22±43)d。本研究中 1 例患者因多脏器衰竭死亡,3 例患者在治疗效果未评定情况下自动申请出院,其余患者均以一定程度好转或治愈出院。分析上述患者首次检测和末次检测的脑脊液 Cys C 及脑脊液总蛋白(mpt)检测结果的分布及变化趋势。男性占比在疾病分组之间差异无统计学意义($P=0.67$)。TukeyHSD 检验证明除 Leu 组与 VM 组、NND 组、PM 组、TM 组、ME 组及其他神经疾病组组间年龄比较差异有统计学意义(P 分别为 0.04、0.02、0.03、 5.0×10^{-5} 、 3.0×10^{-4} 及 0.01)外,其余组间年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 观察对象的疾病分组及一般资料			
疾病类型	<i>n</i>	男 [<i>n</i> (%)]	平均年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)
白血病(鞘内治疗)(Leu)	32	6(50.0)	22.5±21.0
病毒性脑膜炎(VM)	13	6(46.2)	43.0±18.7
其他系统疾病合并神经症状(NND)	10	8(80.0)	46.0±17.7
化脓性脑膜炎(PM)	9	5(55.6)	46.7±20.3
结核性脑膜炎(TM)	55	33(60.0)	43.1±16.5
颅内感染(未诊断)(In-I)	5	1(20.0)	36.2±16.8
脑积水(HC)	3	1(33.3)	58.0±16.8
脑膜脑炎(ME)	44	29(65.9)	42.3±18.1
脑外伤(BI)	2	1(50.0)	58.5±9.2
脑炎(EN)	7	3(42.9)	41.4±13.2
其他神经系统疾病(OND)	10	5(50.0)	47.5±11.2
脱髓鞘疾病(DD)	5	3(60.0)	25.0±20.6
隐球菌脑膜炎(CM)	6	4(66.7)	47.7±21.0
蛛网膜下腔出血(SubHem)	3	1(33.3)	46.7±11.4

1.2 方法

1.2.1 标本采集 本研究中所有患者均行腰椎穿刺术获取脑脊液,所有脑脊液标本离体后 1 h 内送检,后经离心机以 2 000~3 000 r/min 离心后 4 h 内完成相关生化标志物水平测定,未及时完成者置于 4 ℃ 保存最多 24 h。

1.2.2 项目测试 脑脊液总蛋白采用苯乙氯铵比浊法;脑脊液 Cys C 采用乳胶增强颗粒免疫比浊法(Latex PENIA)。上述检测项目在 Olympus AU5821 全自动生化分析仪上完成测试。

1.3 统计学处理 所有统计分析 & 图表制作均在 R for win-

dows 3.2(×64)上完成。正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,方差均一性检验采用 Bartlett's test;非正态分布的资料采用中位数和四分位数间距[$M(P_{25}, P_{75})$]。多组间差异比较采用 Welch's Anova;多组间两两比较采用 Games-Howell 检验;首末次检测结果对比采用配对 t 检验;计数资料的比较采用蒙特卡洛估计重复 2 000 次的 Fisher 精确检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 首、末次脑脊液 Cys C 及 mpt 水平分布 本观测中,首次 mpt 为(4.8~86.1)×10⁴ mg/L;末次 mpt 为(3.8~98.8)×10⁴ mg/L。同时,首次 Cys C 为 1.22~16.77 mg/L;末次 Cys C 为 1.38~8.79 mg/L。所有患者 mpt 和 Cys C 首末 2 次数据比较,差异均有统计学意义(P 分别为 0.01 及 0.02)。与首次检查相比,mpt 下降共 152 例,其中 65 例 Cys C 下降;Cys C 上升 85 例,仅 2 例其首末次 Cys C 相等(Cys C 分别为 3.01 和 7.36 mg/L)。mpt 上升共 52 例,其中 Cys C 下降 19 例,Cys C 上升 33 例。Fisher 精确检验表明首末 2 次 Cys C 的水平变化趋势与 mpt 的水平变化趋势不相关($P=0.67$)。

2.2 按首次 Cys C 及 mpt 分别分组后首、末次患者的分布 按照首次观测的脑脊液 mpt 值的第 10、25、50、75 和 90 百分位数作为界值,将所有观测患者分为 6 组(>0~219 mg/L, >219~481 mg/L, >481~999 mg/L, >999~1 750 mg/L, >1 750~2 740 mg/L, >2 740~48 400 mg/L)。经治疗后,mpt≤999 mg/L 的患者所占比例上升,其中 mpt>219~481 mg/L 比例升高最为明显,增加 20%;mpt>999 mg/L 中患者治疗后所占比例下降,为 7%~11%。mpt>481 mg/L 的 50% 患者治疗后降低至 481 mg/L 以下,mpt>999 mg/L 中近 70% 治疗后降低至 999 mg/L 以下。末次脑脊液 mpt 分布多集中在 999 mg/L 以下,患者以 mpt>219~481 mg/L 所占比例最高。按照首次观测的脑脊液 Cys C 值的第 10、25、50、75 和 90 百分位数作为界值,将所有观测患者分为 6 组(>1.22~2.51 mg/L, >2.51~3.10 mg/L, >3.10~4.04 mg/L, >4.04~5.56 mg/L, >5.56~6.85 mg/L, >6.85~16.8 mg/L)。治疗后患者 Cys C>4.04~5.56 mg/L, >5.56~6.85 mg/L 及 >6.85~16.8 mg/L 所占比例增加,其余范围减少,但变化的幅度均较小(2%~5%)。患者治疗后 Cys C 水平降低,其治疗后向低水平范围的比例增加。末次患者脑脊液 Cys C 水平逐渐向 4.04~6.85 mg/L 集中。Cys C 的变化与 mpt 的水平变化不相关($P=0.81$),但脑脊液中 Cys C 的治疗前分布与治疗后的分布相关($P=5.0\times 10^{-4}$),mpt 的治疗前分布亦与治疗后的分布区间相关($P=5.0\times 10^{-4}$)。

2.3 不同疾病类型首、末 2 次 Cys C 及 mpt 的分布及相关性分析 将 204 例患者按疾病分组,共分为 14 组。Bartlett's test 表明首、末次 Cys C、mpt 及变化值在各组间的方差均一性 P 分别为 9.26×10^{-4} 、0.08、 1.21×10^{-49} 、 1.86×10^{-82} 。除末次 Cys C 外,其余各标志物方差均不齐。具体疾病及各组例数及各疾病类型首末次 Cys C、mpt 水平见表 2。所有标志物首、末 2 次均在不同疾病类型组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。BI 及 SubHem 组中所有观察均在治疗后 Cys C 水平降低,而治疗后 Cys C 水平降低亦是 CM、DD、HC、Len 的主要表现方式,而在其他疾病类型中则主要以治疗后 Cys C 水平升高为主要表现方式;同时治疗 mpt 水平降低则是绝大部分疾病类型的主要或唯一表现方式,In-I 组除外;末次 Cys C 水平

是否较首次增高与疾病类型不相关($P=0.10$),末次 mpt 水平是否较首次降低亦与疾病类型不相关($P=0.09$)。Cys C 首次水平分布与疾病类型不相关($P=0.09$),但末次水平分布与疾病类型相关($P=0.008$),而首、末次 mpt 水平的分布均与疾病

类型相关($P=5.0\times10^{-4}$ 及 5.0×10^{-4})。首次治疗后,Cys C 变化趋势与疾病分组不相关($P=0.06$),而 mpt 水平变化与疾病分组相关($P=0.002$)。

表 2 各疾病类型首、末次 Cys C、mpt 表达水平对比[mg/L, $M(P_{25},P_{75})$]

疾病类型	<i>n</i>	首次检测 Cys C 水平	末次检测 Cys C 水平	首次检测 mpt 水平	末次检测 mpt 水平
Leu	32	4.66(3.77,6.30)	4.78(3.62,6.23)	231(142,467)	214(176,290)
VM	13	4.71(2.93,5.81)	4.35(3.40,5.96)	754(347,1 497)	341(253,613)
NND	10	4.38(3.86,5.53)	5.12(4.03,6.16)	651(358,887)	612(471,702)
PM	9	3.21(2.75,4.70)	5.99(3.08,6.09)	2 593(1 669,2 723)	372(301,1 009)
TM	55	4.32(3.46,5.54)	5.01(3.95,5.75)	1 199(843,1944)	596(405,1 083)
In-I	5	2.57(2.39,2.70)	2.55(2.52,2.80)	746(737,862)	848(579,885)
HC	3	6.27(4.01,6.52)	2.83(2.27,4.85)	1 340(1 287,1 840)	531(471,750)
ME	44	3.65(2.97,5.19)	4.70(3.38,6.25)	1 579(1 051,2 500)	888(448,1 430)
BI	2	7.65(7.30,8.00)	6.51(6.47,6.55)	1 543(1 318,1 768)	1 008(955,1 062)
EN	7	3.50(3.33,3.75)	3.70(3.46,3.99)	496(438,939)	524(250,575)
OND	10	3.19(2.51,4.71)	3.68(2.86,5.21)	826(548,1552)	616(295,908)
DD	5	3.98(3.78,4.82)	4.68(3.54,7.45)	826(211,2374)	1 037(418,1 426)
CM	6	3.86(2.75,4.97)	4.04(3.78,4.16)	650(526,904)	469(389,510)
SubHem	3	3.28(2.83,3.67)	2.26(2.17,2.46)	884(675,905)	683(478,803)

2.4 Cys C 及 mpt 联合分组与各疾病类型中的分布表达 将首、末 2 次 mpt 都分为 mpt≤999 mg/L(即 mpt 正常或稍高)及>999 mg/L(即 mpt 极高);将首、末 2 次 Cys C 分别分为 3 种水平:≤4.04 mg/L(Cys C 低水平),>6.85 mg/L(Cys C 高水平),>4.04~6.85 mg/L(Cys C 正常水平)。结果显示,首次 Cys C 和 mpt 检测结果联合分组与疾病类型相关($P=5.0\times10^{-4}$),末次 Cys C 和 mpt 检测结果联合分组亦与疾病类型相关($P=0.02$)。

3 讨 论

脑脊液 mpt 是一种常见的用于辅助判断神经系统疾病的实验室检查,虽然清蛋白酶(Qalb)在评估血脑屏障上优于 mpt^[13],但 mpt 水平在脑脊液常规检查中便于定量检测,在多种神经系统疾病(包括细菌性脑膜炎及脑血管病等)中均有一定程度的变化,可超过参考范围甚至达到更高水平,故仍与脑脊液细胞数等其他常见脑脊液指标受到临床重视,mpt 水平下降的变化趋势在一定程度上证明了治疗的有效性及提示了疾病的转归;脑脊液 Cys C 的表达水平可能受制于合成的水平或者中枢神经系统损伤时 Cys C 的降解的增加与否^[14],本研究观察 mpt 变化以评估 Cys C 变化的临床价值。

所查阅的文献中未明确提及脑脊液 Cys C 的正常参考范围。基于乳胶增强颗粒免疫比浊法测定脑脊液 Cys C 的健康人小样本量观测表明脑脊液 Cys C 参考范围的均值为 5.55 mg/L,与该法检测的血清 Cys C 参考范围上限相差接近 5 倍^[15],该值与本次观测的首次检测整体区间的 75%点位极其接近,亦非常接近本观测中大多数疾病组治疗后均值,该文献与其他文献比较健康成人的参考范围有一定差距,依靠血清 Cys C 来评估脑脊液中该标志物的水平仍然存在困难;低于 4.50 mg/L 可作为判断脑实质损伤标准^[16],均与本次观察到

首次检测整体区间的 50%点(即本观察治疗后 Cys C 集中区间的低值)极为接近。

研究显示,首、末 2 次 Cys C 的水平变化与 mpt 的水平变化无关,但脑脊液中治疗前 Cys C 及 mpt 水平与治疗后的水平分布均相关,本研究认为 Cys C 与 mpt 是 2 项相对独立的脑脊液标志物。

多种神经系统疾病脑脊液中均可观察到脑脊液 Cys C 的降低,治疗后绝大多数疾病的脑脊液 Cys C 分布均值及中值均接近参考范围(除外 HC 及 SubHem 组),统计结果表明末次 Cys C 水平是否较首次增高及末次 mpt 水平是否较首次降低都与疾病类型不相关,同时首次 Cys C 水平范围与疾病类型不相关但末次水平与疾病分组相关。因此,本研究认为针对具体疾病的时候,单次观察脑脊液 Cys C 的表达水平对疾病的诊断价值有限,单纯观察 Cys C 所能产生的临床评估价值尚不如 mpt,观察其变化趋势更为有利。

有观察认为脑脊液 Cys C 低水平可判断急性白血病是否伴中枢神经系统侵犯的发生及持续性低水平可用于评价其危险性增加的指标^[17];在同为脑膜受到侵犯的 VM、PM、CM、TM 以及 ME 中,后二者的 Cys C 的变化趋势明显较其余脑膜炎复杂,而在同为脑实质受到侵害的 ME 和脑炎中,前者的变化趋势亦明显较后者复杂。有研究显示,Hunt-Hess 评分及 GOS 评分的高低,以及术中是否出现局灶性脑出血等均可影响脑脊液 Cys C 的水平,且增高的 Cys C 水平提示患者预后不良^[18],这与本研究观察的结果不同,需更多数据的支持。首、末次 Cys C 和 mpt 检测结果联合分组与疾病组均相关,提示联合检测可能对神经系统疾病的诊断及辅助判断疾病是否好转提供一定的帮助。

本研究存在诸多不足之处:(1)患者数量较少;(2)本研究

是基于对过往患者的回顾性分析,因此在大部分患者中治疗时长的不一致及首、末 2 次间隔时间的不一致是本研究无法忽视的短板,同时治疗过程可能存在一定程度的差异亦是需要考虑的因素之一;(3)患者病情的一致亦是本研究值得继续深入的原因。

综上所述,脑脊液中 Cys C 是独立于 mpt 之外的脑脊液标志物,对神经系统疾病的初步诊断及转归有一定的辅助价值,疾病好转过程中脑脊液 Cys C 变化趋势不同于 mpt;单纯观察脑脊液 Cys C 水平及其上升与否对于疾病的初期诊断及转归分析的价值有限,分析不同疾病的发病机制及进程,及与诸如 mpt 等其他脑脊液标志物联合使用或许是更有效的方式。尽快确定脑脊液 Cys C 的正常参考范围以便于确定合适的判别区间,以观察其不同区间的分布及变化趋势亦利于神经系统疾病的早期诊断及判断疾病的转归。

参考文献

- [1] Bobek LA, Levine MJ. Cystatins-inhibitors of cysteine proteinases[J]. Crit Rev Oral Biol Med, 1992, 3(4): 307-332.
- [2] Nagai A, Terashima M, Harada T, et al. Cathepsin B and H activities and cystatin C concentrations in cerebrospinal fluid from patients with leptomeningeal metastasis [J]. Clin Chim Acta, 2003, 329(1/2): 53-60.
- [3] Warfel AH, Zucker-Franklin D, Frangione B, et al. Constitutive secretion of cystatin C (gamma-trace) by monocytes and macrophages and its downregulation after stimulation[J]. J Exp Med, 1987, 166(6): 1912-1917.
- [4] Huh CG, Hakansson K, Nathanson CM, et al. Decreased metastatic spread in mice homozygous for a null allele of the cystatin C protease inhibitor gene [J]. Mol Pathol, 1999, 52(6): 332-340.
- [5] Sun Q. Growth stimulation of 3T3 fibroblasts by cystatin [J]. Exp Cell Res, 1989, 180(1): 150-160.
- [6] Tavera C, Leung-Tack J, Prevot D, et al. Cystatin C secretion by rat glomerular mesangial cells: autocrine loop for in vitro growth-promoting activity [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1991, 182(3): 1082-1088.
- [7] Lerner UH, Grubb A. Human cystatin C, a cysteine proteinase inhibitor, inhibits bone resorption in vitro stimula-

ted by parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide of malignancy [J]. J Bone Miner Res, 1992, 7(4): 433-440.

- [8] 李清明, 王家骊, 舒仁明, 等. 脑脊液 Glu, Lac 及 Cystatin C 联合检测在脑血管疾病中的临床价值探讨 [J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(5): 531-532.
- [9] 舒仁明, 王家骊. 脑脊液 Cystatin C 在脑膜炎诊断中的价值探讨 [J]. 川北医学院学报, 2010, 25(1): 66-67.
- [10] 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.
- [11] 王家骊, 王廷杰, 孙良丽, 等. 神经系统脱髓鞘疾病中脑脊液胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 的临床价值 [J]. 成都医学院学报, 2014, 9(5): 572-577.
- [12] Gauthier S, Kaur G, Mi W, et al. Protective mechanisms by cystatin C in neurodegenerative diseases [J]. Front Biosci (Schol Ed), 2011, 3: 541-554.
- [13] Deisenhammer F, Bartos A, Egg R, et al. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force [J]. Eur J Neurol, 2006, 13(9): 913-922.
- [14] Mares J, Stejskal D, Vavrouskova J, et al. Use of cystatin C determination in clinical diagnostics [J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2003, 147(2): 177-180.
- [15] Finney H, Newman DJ, Price CP. Adult reference ranges for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance [J]. Ann Clin Biochem, 2000, 37(Pt 1): 49-59.
- [16] 王家骊, 舒仁明, 王廷杰, 等. 脑脊液胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 在常见颅内疾病的临床应用探讨 [J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(5): 486-487.
- [17] 钱瑛, 陈国千. 中枢神经系统白血病患者脑脊液胱抑素 C、 β_2 -微球蛋白及乳酸脱氢酶水平观察 [J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(4): 412-413.
- [18] Goksu E, Goksu E, Karsli B, et al. Cerebrospinal fluid cystatin C levels following treatment for aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. Turk Neurosurg, 2014, 24(3): 391-397.

(收稿日期: 2016-12-21 修回日期: 2017-01-19)

(上接第 1440 页)

- [4] 韩晶, 熊贵忠, 江卫东. 左旋布比卡因应用于下颌阻生智齿拔除术中麻醉效果的临床研究 [J]. 临床口腔医学杂志, 2011, 27(10): 621-623.
- [5] Lapin GA, Hochman B, Maximino JR, et al. Effects of lidocaine, bupivacaine, and ropivacaine on calcitonin Gene-Related peptide and substance P levels in the incised rat skin [J]. Adv Skin Wound Care, 2016, 29(4): 169-177.
- [6] Maciejewski D. Sufentanil in anaesthesiology and intensive therapy [J]. Anaesthesiol Intensive Ther, 2013, 44(1): 35-41.
- [7] King S, Forbes K, Hanks GW, et al. A systematic review

of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project [J]. Palliat Med, 2011, 25(5): 525-552.

- [8] Subramanian A, Wanta BT, Fogelson JL, et al. Time to extubation during propofol anesthesia for spine surgery with sufentanil compared with fentanyl: a retrospective cohort study [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2014, 39(21): 1758-1764.

(收稿日期: 2016-12-21 修回日期: 2017-01-19)