

· 论 著 ·

血脑屏障完整性及鞘内 IgG 合成率在中枢神经系统疾病诊断中的应用*

邵春青¹, 李兆伦², 刘志伟¹, 张国军^{1△}

(1. 首都医科大学附属北京天坛医院检验科, 北京 100050; 2. 首都医科大学临床检验诊断学系, 北京 100050)

摘要:目的 探讨血脑屏障完整性和鞘内 IgG 合成率检测在中枢神经系统疾病诊断中的意义。方法 收集中枢神经系统疾病患者 527 例, 分为 3 组, 其中神经系统炎性脱髓鞘(IDD)组 190 例(包括多发性硬化 32 例, 视神经脊髓炎 26 例, 急性播散性脑脊髓炎 4 例, 吉兰-巴雷综合征 23 例, 其他神经系统脱髓鞘疾病 105 例), 神经系统炎性疾病(NID)组 107 例和神经系统非炎性疾病(NIND)组 230 例。采用速率散射比浊法测定血清和脑脊液的清蛋白(Alb)和免疫球蛋白 IgG 水平, 利用公式计算 Alb 商值(QAlb, 反映血脑屏障的完整性)、IgG 指数、24 h IgG 合成率, 并进行对比分析。结果 (1) 吉兰-巴雷综合征和 NID 患者 QAlb 异常率明显高于 NIND 组($P < 0.05$)。 (2) 多发性硬化和 NID 患者 IgG 指数明显高于 NIND 组($P < 0.05$), 其中多发性硬化组 IgG 指数最高。 (3) 多发性硬化、吉兰-巴雷综合征和 NID 患者 24 h IgG 合成率增高者明显多于 NIND 组($P < 0.05$)。结论 明确血脑屏障完整性和鞘内免疫球蛋白的合成对某些中枢神经系统疾病的诊断和鉴别诊断有重要的临床意义。

关键词:血脑屏障; 脑脊液; 清蛋白商值; IgG 指数; 24 h IgG 合成率

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.02.005 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)02-0164-03

The application of blood brain barrier integrity and intrathecal IgG synthesis rate in central nervous system diseases*

SHAO Chunqing¹, LI Zhaolun², LIU Zhiwei¹, ZHANG Guojun^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China;

2. Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

Abstract: **Objective** To investigate the significance of blood brain barrier integrity and intrathecal IgG synthesis rate in the diagnosis of central nervous system diseases. **Methods** A total of 527 patients with central nervous system diseases, divided into 3 groups, including nervous system inflammatory demyelinating disease (IDD) with 190 cases (including 32 cases of multiple sclerosis, 26 cases of neuromyelitis optica, 4 cases of acute disseminated encephalomyelitis, 23 cases with Guillain Barre syndrome and 105 cases of other demyelinating diseases); neurological inflammatory disease(NID) with 107 cases, non-inflammatory neurological disease(NIND) with 230 cases. Albumin and IgG in serum and CSF of these patients were synchronal detected by rate nephelometry. QAlb (reflecting the integrity of the blood brain barrier), IgG index and 24 h IgG synthesis rate were calculated by formulas. **Results** (1) Guillain Barre syndrome and NID patients with abnormal rate of QAlb was significantly higher than that of NIND group($P < 0.05$). (2) Multiple sclerosis, acute disseminated cerebrospinal meningitis and IgG index in NID group were significantly higher than in the NIND group($P < 0.05$), and the IgG index of the multiple sclerosis group was the highest. (3) Multiple sclerosis, Guillain Barre syndrome and 24 h IgG synthesis rate in NID group was significantly higher than that of NIND group($P < 0.05$). **Conclusion** The blood brain barrier integrity and the synthesis of intrathecal immunoglobulin have an important value in diagnosing and differential diagnosis in some central nervous system disease.

Key words: blood brain barrier; cerebrospinal fluid; QAlb; IgG index; 24 h IgG synthesis rate

中枢神经系统是一个独立完整的免疫系统, 脑脊液为中枢神经系统提供了稳定的内环境, 血脑屏障对其起着重要的保护作用。在胚胎发育阶段, 中枢神经系统与免疫器官无接触, 免疫系统对中枢神经系统的任何部位均无识别能力。在正常情况下, 中枢神经系统也不接触抗原, 加之中枢神经系统内缺少免疫活性细胞。造成了中枢神经系统免疫特异性。当中枢神经系统发生感染、炎性、出血、肿瘤等, 血脑屏障受到破坏, 通透性增高, 使脑脊液成分发生改变。1970 年, Tourtellotte^[1]首先提出用清蛋白商值(QAlb)来评估血脑屏障完整性。IgG 指数和 24 h IgG 合成率比脑脊液中 Ig 的绝对浓度更具可比性, 并且其特异度、灵敏度更高。脑脊液生理生化等特性的改变, 对脱髓鞘、中枢神经系统感染、脑血管病等疾病的诊断和鉴别诊断有十分重要的价值^[2]。本文总结了近年来在天坛医院确诊的中枢神经系统疾病患者脑脊液免疫指标, 回顾性研究探讨 QAlb、IgG 指数、24 h IgG 合成率在中枢神经系统疾病中的临

床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 1 月至 2016 年 3 月在天坛医院确诊的中枢神经系统疾病患者 527 例, 其中男 262 例, 女 265 例。将患者分为 3 组。第 1 组: 神经系统炎性脱髓鞘(IDD)组 190 例, 包括(1)多发性硬化(MS)32 例, 诊断依据 2005 年的 McDonald 诊断标准, 其中男 10 例, 女 22 例, 年龄(37.31 ± 15.78)岁; (2) 视神经脊髓炎(NMO)26 例, 诊断依据 2006 年 Wingerchuk 等修订的视神经脊髓炎诊断标准, 其中男 6 例, 女 20 例, 年龄(38.50 ± 12.91)岁; (3) 急性播散性脑脊髓炎(ADEM)4 例, 其中男 3 例, 女 1 例, 年龄(10.50 ± 7.33)岁; (4) 吉兰-巴雷综合征(GBS)23 例, 其中男 14 例, 女 9 例, 年龄(41.43 ± 16.95)岁; (5) 其他神经系统脱髓鞘疾病(ODD)105 例, 男 34 例, 女 71 例, 年龄(36.25 ± 14.67)岁。第 2 组: 神经系统炎性疾病(NID)组 107 例, 其中男 65 例, 女 42 例, 年龄

* 基金项目:北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划项目(2013-3-052)。

作者简介:邵春青,女,主管技师,主要从事免疫学检验工作。△ 通信作者, E-mail:18911806768@163.com。

(36.85±14.78)岁,包括病毒性脑炎 30 例,脑干脑炎 5 例,脑囊虫病 11 例,颅内感染 54 例,中枢神经系统原发性血管炎 7 例。第 3 组:神经系统非炎性疾病(NIND)组 230 例,其中男 130 例,女 100 例,年龄(40.04±16.10)岁,包括颅内占位 66 例,癫痫 66 例,脑梗死 36 例,脑血管病 18 例,短暂性脑缺血 4 例,颅内静脉窦血栓 29 例,运动神经元病 6 例,运动障碍 5 例。

1.2 方法

1.2.1 血清及脑脊液标本采集 取肘静脉血 2 mL,离心分离血清;同时行常规腰椎穿刺,留取脑脊液标本 0.2 mL。

1.2.2 检测方法 使用德灵 BN II 全自动蛋白分析仪,通过速率散射比浊法测定血清和脑脊液 IgG 和 Alb 水平。

1.2.3 计算公式 $QA_{lb} = \frac{Alb_{CSF}}{Alb_{Serum}}$

$$IgG \text{ 指数} = \frac{(IgG_{CSF}/IgG_{Serum})}{(Alb_{CSF}/Alb_{Serum})}$$

$$24 \text{ h IgG 合成率} = \left[\frac{(IgG_{CSF} - IgG_{Serum}/369) - (Alb_{CSF} - Alb_{Serum}/230) \times (IgG_{Serum}/Alb_{Serum}) \times 0.43 \right] \times 5$$

1.2.4 结果判定

1.2.4.1 血脑屏障完整性判断 $QA_{lb} \leq 7 \times 10^{-3}$ 为正常, $QA_{lb} > 7 \times 10^{-3}$ 为血脑屏障损伤。 $QA_{lb} 7 \times 10^{-3} \sim < 10 \times 10^{-3}$ 为轻度升高, $> 10 \times 10^{-3} \sim 30 \times 10^{-3}$ 为中度升高, $> 30 \times 10^{-3}$ 为显著升高,其相对应的血脑屏障功能状态为轻度损害、中度损害、重度损害^[3]。

1.2.4.2 脑脊液鞘内 IgG 合成判断 IgG 指数大于 0.7 提示鞘内有 IgG 合成。

1.2.4.3 24 h IgG 合成率判断 天坛医院检验科免疫室 24 h IgG 合成率正常参考值范围为 -10~10,合成率大于 10 为升高,在正常参考值范围内为正常,低于 -10 为降低^[4]。

1.3 统计学处理 所有数据由 SPSS17.0 统计软件完成。计量资料非正态分布采用中位数(M)表示,采用秩和检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血脑屏障完整性判断 本研究中,MS、NMO、ADEM、ODD、NIND 患者 QA_{lb} 基本在正常参考值范围内,仅有少数患者轻中度升高。 QA_{lb} 有显著升高者见于 GBS 患者和 NID 组患者,其 QA_{lb} 明显高于 NIND 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。GBS 患者 QA_{lb} 异常率占 87.0%(20/23),轻度升高占 21.7%(5/23),中度升高占 52.2%(12/23),重度升高占 13.0%(3/23)。NID 组 QA_{lb} 异常率占 43.0%(46/107),其中轻度升高占 15.9%(17/107),中度升高占 21.5%(23/107),重度升高占 5.6%(6/107)。GBS 患者 QA_{lb} 异常率也明显高于 NID 组患者,差异有统计学意义($\chi^2 = 14.641, P = 0.000$)。见表 1。

表 1 各组 QA_{lb} 异常率比较[n(%)]

组别	n	QA_{lb} 异常率	χ^2	P
IDD 组	190	55(28.9)	0.125	0.724
MS	32	5(15.6)	2.024	0.155
NMO	26	5(19.2)	0.797	0.372
ADEM	4	0(0.0)		0.576 ^a
GBS	23	20(87.0)	33.654	0.000
ODD	105	25(23.8)	0.478	0.490
NID 组	107	46(43.0)	8.121	0.004
NIND 组	230	63(27.4)		

注:IDD 组 vs. NID 组, $\chi^2 = 6.015, P = 0.014$; GBS 组 vs. NID 组, $\chi^2 = 14.641, P = 0.000$; ^a 为 Fisher 精确检验;表中的 χ^2 值、P 值是与 NIND 组比较所得。

2.2 脑脊液鞘内 IgG 合成判断 本研究中,NMO、GBS、ADEM、ODD、NIND 患者 IgG 指数中位数小于 0.7,提示鞘内没有 IgG 合成;MS 和 NID 组 IgG 指数中位数大于 0.7,且与 NIND 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 24 h IgG 合成率结果判断 本研究中,MS 患者 24 h IgG 合成率升高者 8 例(25%),ADEM 患者 1 例(25%),GBS 患者 6 例(26.1%),NID 组 29 例(27.1%),与 NIND 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

数据显示,只有 NID 组患者 QA_{lb} 、IgG 指数、24 h IgG 合成率 3 个指标都明显高于 NIND 组,GBS 患者 QA_{lb} 和 24 h IgG 合成率也明显高于 NIND 组。说明 NID 和 GBS 患者既有血脑屏障损伤,又有鞘内 IgG 合成。而 MS 组 IgG 指数和 24 h IgG 合成率均升高,说明 MS 患者鞘内有 IgG 合成,但没有血脑屏障破坏。

表 2 各组 IgG 指数与 24 h IgG 合成率的比较[n(%)]

组别	n	IgG 指数 (M)	P_1	24 h IgG 合成率升高		P_2
				X_1	X_2	
IDD 组	190			25	13.2	0.245
MS	32	0.755	0.000	8	25.0	0.017
NMO	26	0.575	0.898	3	11.5	0.727
ADEM	4	0.480	0.820	1	25.0	0.341 ^a
GBS	23	0.530	0.421	6	26.1	0.028
ODD	105	0.520	0.528	7	6.7	0.381
NID 组	107	0.710	0.000	29	27.1	0.000
NIND 组	230	0.520		22	9.6	

注:表中的 P 值是与 NIND 组比较所得;^a 为 Fisher 精确检验。

3 讨论

脑脊液可调节颅内压力的变化,并参与脑组织的物质代谢以及供给脑、脊髓营养物质和排除代谢废物,为神经系统提供一个独特的高度特异的环境。维护脑脊液内环境的稳定是基于血脑屏障。血脑屏障能够控制血循环中的某些物质向中枢神经系统转运,从而保证中枢神经系统内环境的稳定^[5]。血脑屏障虽是一个保护装置,一旦中枢神经系统受到有害因素侵袭,能导致脑血流减少,从而改变血脑屏障通透性,致使脑组织间液增加,颅内压增加,脑脊液蛋白升高等变化,导致不同的临床表现和病症。因此,较早地发现血脑屏障完整性的变化,检测血脑屏障损坏程度对中枢神经系统疾病的研究有着重要意义^[6]。临床研究发现,当血脑屏障受到破坏时 Alb 能从血清中透过血脑屏障进入脑脊液。血清 Alb 水平的变动可以影响到脑脊液中的 Alb 的水平,但不影响血脑屏障的通透性。由于它既不在中枢神经系统合成也不在中枢神经系统代谢,全部来自于血液,因此,可以作为一种指示性蛋白,其在脑脊液中的水平可以较早反映出血脑屏障损伤的程度,故可作为判断血脑屏障完整与否的一个指标。Sinddic 等^[7]认为 QA_{lb} (Alb_{CSF}/Alb_{Serum}) 是反映血脑屏障功能状态的一个最好指标,因为它充分排除了影响脑脊液中 Alb 水平的血清中 Alb 的因素,目前通常用 QA_{lb} 来反映血脑屏障功能的完整性^[8-9]。

本研究结果显示 GBS 患者和 NID 组患者 QA_{lb} 异常率(以 $QA_{lb} > 7 \times 10^{-3}$ 为异常)均较 NIND 组增高,其中 GBS 患者 QA_{lb} 异常率占 87.0%,也明显高于 NID 组(43.0%)。说明 GBS 和 NID 患者血脑屏障有一定的破坏,并且依据 QA_{lb} 可以评估血脑屏障损伤的程度。GBS 患者 QA_{lb} 轻度升高占 21.7%,中度升高占 52.2%,重度升高占 13.0%,说明 GBS 患者血脑屏障完整性破坏程度最高。这对于中枢神经系统疾病的诊断和鉴别诊断有重要的意义。

中枢神经系统有着完整的免疫应答系统,正常时脑脊液中免疫球蛋白水平很低,由血液通过弥散进入中枢神经系统,其中主要是 IgG。研究表明在中枢神经系统疾病中不论是正常情况下的血脑屏障,还是血脑屏障受到破坏,均发现中枢神经系统有免疫球蛋白合成。病理状态下,若仅仅检测到脑脊液中 IgG 增高,则无法判断脑脊液中 IgG 的来源。目前认为 IgG 指数是反映鞘内异常体液免疫反应的重要指标,可用作鞘内免疫球蛋白合成的定量检测^[10]。通过计算 IgG 指数可以摒除血清 IgG 对脑脊液 IgG 水平的影响,计算 24 h IgG 合成率可以去除血清及血脑屏障因素,能够真正反映内源性 IgG 的合成。因此,脑脊液 IgG 指数和 24 h IgG 合成率的测定,可推测是否存在有中枢神经系统的体液免疫应答,进而评价其免疫功能状态。

本研究中 MS 和 NID 组患者 IgG 指数明显高于 NIND 组,其中 MS 患者 IgG 指数最高;MS、GBS 和 NID 组患者 24 h IgG 合成率升高例数明显多于 NIND 组,说明在 MS、GBS 和 NID 患者中容易出现鞘内免疫球蛋白的合成。另外,NID 组 QAlb、IgG 指数、24 h IgG 合成率 3 个指标都明显高于 NIND 组,说明既存在血脑屏障的损伤,又有 Ig 鞘内合成。所以对 NID 组患者应该更加细致地区分每一种疾病的指标,并且需要增加样本量来研究。在 GBS 组 QAlb、24 h IgG 合成率也明显增加,其中 QAlb 异常率明显高于其他各组,说明 GBS 患者血脑屏障损伤率高于其他各组,并且存在鞘内免疫球蛋白合成。在 MS 组中,IgG 指数、24 h IgG 合成率明显高于 NIND 组,说明仅有鞘内免疫球蛋白的合成,没有明显的血脑屏障损伤。

综上所述,通过对脑脊液中 QAlb、IgG 指数、24 h IgG 合成率等免疫指标的检测可以了解中枢神经系统疾病的免疫情况,对于中枢神经系统疾病的诊断、鉴别诊断有重要的临床意义。

参考文献

[1] Tourtellotte WW. On cerebrospinal fluid IgG quotients in

(上接第 163 页)

增强,表现为 R^2 的大幅度增高。说明随着 hGH 水平的增高,2 个检测系统间 hGH 水平的差异是成比例递增的,这对 hGH-R 而言表现得尤为明显。

参考文献

[1] Schwarz HP, Walczak M, Birkholz-Walerzak D, et al. Two-Year Data from a Long-Term Phase IV Study of Recombinant Human Growth Hormone in Short Children Born Small for Gestational Age[J]. Adv Ther, 2016, 33 (3): 423-434.
 [2] Singh NK, Nguyen QV, Kim BS, et al. Nanostructure controlled sustained delivery of human growth hormone using injectable, biodegradable, pH/temperature responsive nanobiohybrid hydrogel[J]. Nanoscale, 2015, 21(7): 3043-3054.
 [3] Carrozza C, Lapolla R, Canu G, et al. Human growth hormone (GH) immunoassay: standardization and clinical implications[J]. Clin Chem Lab Med, 2011, 49(5): 851-853.
 [4] 王慧燕,陶洪群,王玲莉,等.矮小症儿童生长激素激发试验及 25-(OH)D 水平的调查分析[J]. 医学研究杂志, 2016, 45(1): 132-134.

multiple sclerosis and other diseases [J]. J Neurol Sci, 1970, 10: 279-304.
 [2] 徐雁,张遥,刘彩燕,等.等电聚焦电泳联合免疫印迹法检测寡克隆区带诊断神经系统炎性脱髓鞘疾病[J]. 中华神经科杂志, 2011, 44(7): 456-459.
 [3] Tibbling G, Link H. Principles of albumin and IgG analysis in neurological disorders of reference values[J]. Scand J Lab Invest, 1997, 37(5): 385-390.
 [4] 沈霞. 中枢神经系统疾病的免疫学检验[J]. 检验医学, 2006, 21(6): 434-436.
 [5] 唐忠,袁贤瑞. 血脑屏障基础与临床的某些进展[J]. 国外医学神经病神经外科学分册, 2004, 31(2): 193-195.
 [6] 朱伟,赵合庆,程庆璋,等. 血脑屏障完整性及鞘内免疫球蛋白合成在中枢神经系统疾病中的意义[J]. 卒中与神经疾病, 2010, 17(4): 220-224.
 [7] Sinddic C, Van Antwerpen MP, Goffelle S. The intrathecal humoral immune response: laboratory analysis and clinical relevance[J]. Clin Chem Lab Med, 2001, 39(5): 33-28.
 [8] Reiber H, Peter JB. Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs[J]. Neurol Sci, 2001, 184(2): 101-122.
 [9] Andersson M, Alvarez-Cermeno J, Bernardi G, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1994, 57: 897-902.
 [10] 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(2): 913-922.

(收稿日期:2016-08-15 修回日期:2016-10-21)

[5] 黄丽云,梁立阳,周雪贞,等.生长激素激发试验的方法及护理[J]. 岭南急诊医学杂志, 2006, 11(5): 396-397.
 [6] 吴影,张友华.放射免疫法与化学发光酶免疫法检测生长激素的比较分析[J]. 福建医药杂志, 2012, 34(4): 94-95.
 [7] 吕迎霞,黄庆华,张敏,等.人生长激素磁微粒化学发光免疫分析法的建立[J]. 临床医药文献电子杂志, 2015, 2 (24): 4960.
 [8] 杨方华,邓芳梅,孙丽芳.两台化学发光仪检测人生长激素的比对分析及偏倚评估[J]. 检验医学与临床, 2013, 10 (21): 2807-2808.
 [9] 陈红兵,谢国锦,石星. 贝克曼化学发光法与放射免疫法检测人生长激素的相关性分析[J]. 江苏医药, 2012, 38 (20): 2400-2402.
 [10] 张然星,刘建彬,谭延国. 几种化学发光检测系统测定血清胰岛素和 C-肽临床效果的评估[J]. 中国实验诊断学, 2010, 14(10): 1608-1611.
 [11] 张国军,谭延国,张然星,等. 化学发光法检测血清胰岛素的现状分析[J]. 首都医科大学学报, 2013, 34(4): 545-549.

(收稿日期:2016-08-19 修回日期:2016-10-25)