

• 综述 •

胶质纤维酸性蛋白的生物学特性及临床研究进展

刘霞 综述, 秦雪 审校

(桂林市人民医院检验科, 广西桂林 541002)

关键词: 胶质纤维酸性蛋白; 星形胶质细胞; 神经系统疾病

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.18.041

文献标识码:A

文章编号: 1673-4130(2015)18-2716-02

胶质纤维酸性蛋白(GFAP)是中枢神经系统星形胶质细胞(AS)胞质内特异性酸性蛋白。近年来,众多研究发现,血清及脑脊液 GFAP 水平在神经系统疾病的诊断、治疗及预后方面有重要的指导意义,越来越引起人们的重视。本文就目前研究的 GFAP 的生理作用及其在神经系统疾病中的临床意义作一综述。

1 GFAP 概述

人类 GFAP 基因定位于第 17 号染色长臂 2 区 1 带(17q21),有 8 个内含子和 9 外显子,与小鼠、大鼠基因编码区有高度同源性^[1]。GFAP 最初是由 Eng^[2]从成熟的 AS 中分离出来,是一种单体中间丝蛋白,几乎唯一存在于 AS 内,在 AS 中有丰富的表达,形成 AS 重要的骨架蛋白,可以作为脑部的特异性物质。GFAP 相对分子质量为 $(50\sim 52) \times 10^3$,等电位点在 5.7~5.8。GFAP 单体聚合形成聚合体,属细胞质内中间丝(IFs)的一种成分,与波形蛋白、结蛋白、外周蛋白同属 IFs 超家族第Ⅲ型,它们之间有 70% 以上的同源性。GFAP 在人脑中最早出现于胚胎发育的第 8 周,以后逐渐表达于胶质细胞中。胚胎神经增殖早期 AS 前体的胶质丝一般以波形蛋白为主,到了妊娠晚期胶质丝发生转变,波形蛋白等就由 GFAP 所取代,在 AS 成熟时波形蛋白的表达水平降低,呈动态变化,随之 GFAP 表达增加,并通过分化中的 AS 进行表达。

2 GFAP 的生理作用及检测技术

GFAP 被认为是 AS 特有的标志物,其在维持 AS 形态和功能上都有作用。它在细胞核和细胞膜之间形成连接,参与细胞内细胞骨架重组、细胞黏附、维持脑内髓鞘形成和神经元的结构,以及作为细胞信号转导通路等。GFAP 可能还为一些能识别关键性底物的激酶提供引入位点,这些底物能使 GFAP 与微丝、整合蛋白受体及细胞外基质形成一个动力学统一体^[3]。GFAP 作为 AS 活化的一个重要特征,其表达的高低可反映 AS 的功能状态。正常情况下,GFAP 在细胞内或细胞外自发的降解,血中 GFAP 水平较稳定;而在病理情况下,当患者中枢神经系统发生损伤,AS 受损或死亡时,GFAP 聚合物断裂分解成 41×10^3 ,从损伤的胶质细胞中溢出,进入周围细胞间隙,通过血-脑屏障进入血液中,使 GFAP 水平上调。许多研究表明,GFAP 在神经系统疾病中发挥着重要的作用,在各种神经系统疾病中均发现脑脊液、血清 GFAP 升高。

目前检测 GFAP 的技术有半定量的免疫印迹、免疫组织化学法、定量的酶联免疫吸附试验(ELISA)、质谱法、基于荧光的多重技术等。这些检测方法主要源于众多研究的实验报道,但是这些方法取得临床资格仍需要多次印证,并具有可重复

性^[4]。

3 GFAP 在中枢神经系统疾病的临床意义

3.1 脑外伤 血清 GFAP 在外伤性颅脑损伤(TBI)中升高,对 TBI 的早期诊断、鉴别诊断和判断预后有重要的意义。Diaz-Arrastia 等^[5]研究报道,GFAP 在检测 TBI 中有较好的灵敏度和特异度,受试者工作特征曲线下面积(AUC)为 0.88。Vos 等^[6]提出 GFAP 和 S100B 可以作为诊断 TBI 的依据,并且 GFAP 和 S100B 在血液中的浓度可以作为预测临床预后的一个指标;此外,在比较死亡病例和存活病例中发现,死亡病例血 GFAP 的中位浓度水平是存活者的 33.4 倍;同样比较了较差预后和较好预后的病例,较差预后者血 GFAP 浓度是较好预后者的 19.8 倍。Honda^[7]研究表明,早期血清 GFAP 水平预测值要高于 S100B。Petzold^[8]提出在早期神经损伤时 S100B 可以在多个组织中有表达,而 GFAP 则不会出现。Pelinika 等^[9]还发现,根据 Marshall CT 分级,局灶性损伤的 GFAP 水平远高于弥漫性损伤。Zhang 等^[10]研究发现,GFAP 的降解产物(GFAP-BDP)的留存使得脑内的神经胶质细胞退化;大量的抗 GFAP 抗体的存在预示着患者较差的预后。McMahon 等^[11]发现血清 GFAP-BDP 在 TBI 中有较好的预测值(AUC=0.87),且可以有效地判断颅脑的损伤程度,减少一些不必要的 CT 检查。由此看出 GFAP 在 TBI 的诊断和判断预后中有着重要的临床价值。

3.2 脑卒中 脑卒中严重威胁着人类健康及生活质量,然而至今对于这种疾病的治疗和干预仍然十分有限。脑卒中早期、快速、准确的诊断,对其治疗和预后有着积极的意义。GFAP 作为反映脑部损伤的新型标志物被广泛地研究。魏素平等^[12]研究发现,急性缺血性脑卒中患者的血浆 GFAP 水平明显高于健康对照,且与患者的脑梗死体积间有明显相关性,GFAP 水平越高,患者的神经缺损程度越高。通过测定血浆 GFAP 水平能够反映急性缺血性脑卒中患者中枢神经细胞的损伤和死亡情况,且能提供判断脑梗死范围大小的定量信息及预后。Wunderlich 等^[13]同样表明 GFAP 水平与脑梗死面积有关,且脑梗死血栓溶解再通后,GFAP 水平的增加量减少。Sun 等^[14]对 GFAP 水平在急性脑卒中的鉴别诊断进行了 Meta 分析,得出血清 GFAP 诊断急性脑卒中的特异度和阳性似然比分别为 97.0% 和 24.97,在发病出现临床症状前 6 h 内即可升高,GFAP 的升高可以及时地提示临床并对患者采取积极治疗。然而,GFAP 的灵敏度和阴性似然比分别为 80.0% 和 0.20,在 GFAP 水平正常时,也有近 20% 的患者不能有效地排除脑卒中。Schiff 等^[15]提出通过测量 GFAP 在血液中的升高时间点

来鉴别脑卒中类型(缺血型脑卒中和出血性脑卒中)和脑外伤,并通过血中 GFAP 水平的高低来估计患者的预后,为临床提供重要的诊断和预后信息。

3.3 其他神经系统疾病 在阿尔兹海默病(AD)中 AS 增生是一个非常突出的中枢神经病理变化,众多研究报道 AD 患者瓜氨酸化或氧化的 GFAP 升高^[16-17]。而且 AD 脑脊液中的 GFAP 水平与年龄呈正相关^[18]。

亚历山大病是一种由于星型胶质细胞功能异常导致的脑白质营养不良性疾病,属于中枢神经系统退行性病变。Brenner 等^[19]提出亚历山大病的发生与 GFAP 基因突变有关。由于 GFAP 基因突变导致 GFAP 装配发生改变,GFAP 聚集并在细胞内发生病理性沉积^[19]。一些研究也表明,亚历山大病与细胞内过表达 GFAP mRNA 和 GFAP 蛋白有关,GFAP 在细胞内聚集并沉积,同时脑脊液中的 GFAP 水平增加^[20-21]。Messing 等^[22]提出,通过靶向治疗的方法阻止 GFAP 聚集及病理性沉积,提高蛋白酶体清除突变的 GFAP。

GFAP 可作为正常 AS 及 AS 系肿瘤分化的可靠标志物,在胶质瘤诊断中有重要价值^[3],对颅内肿瘤来源诊断出现困难时,通过测量 GFAP 水平,对判断颅内肿瘤的 AS 来源具有重要的参考意义,因此 GFAP 是胶质瘤区别于其他恶性肿瘤的重要特异性生物学标志物。

4 小结

综上所述,无论是血液还是脑脊液中 GFAP 浓度测定用于多种神经系统疾病的诊断,病情轻重的估计、治疗监测和预后判断都有着重要的意义。目前对于 GFAP 的研究非常活跃,随着研究的不断深入,GFAP 检测技术的不断提高和完善,其作用机制将进一步研究阐明,新的检测方法也将应用于临床,GFAP 将有望成为神经系统疾病的新指标。

参考文献

- [1] Brenner M. Structure and transcriptional regulation of the GFAP gene[J]. *Brain Pathol*, 1994, 4(3): 245-257.
- [2] Eng LF. Glial fibrillary acidic protein (GFAP): the major protein of glial intermediate filaments in differentiated astrocytes[J]. *J Neuroimmunol*, 1985, 8(4/6): 203-214.
- [3] Rutka JT, Murakami M, Dirks PB, et al. Role of glial filaments in cells and tumors of glial origin: a review[J]. *J Neurosurg*, 1997, 87(3): 420-430.
- [4] Petzold A. Glial fibrillary acidic protein is a body fluid biomarker for glial pathology in human disease[J]. *Brain research*, 2015, 1600: 17-31.
- [5] Diaz-Arrastia R, Wang KK, Papa L, et al. Acute biomarkers of traumatic brain injury: relationship between plasma levels of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 and glial fibrillary acidic protein [J]. *J Neurotrauma*, 2014, 31(1): 19-25.
- [6] Vos PE, Jacobs B, Andriessen TM, et al. GFAP and S100B are biomarkers of traumatic brain injury: an observational cohort study [J]. *Neurology*, 2010, 75(20): 1786-1793.
- [7] Honda M. Serum glial fibrillary acidic protein is a highly specific biomarker for traumatic brain injury in humans compared with S-100B and neuron-specific enolase[J]. *The J Trauma*, 2010, 69(1): 104-109.
- [8] Petzold A. CSF biomarkers for improved prognostic accuracy in acute CNS disease[J]. *Neurol Res*, 2007, 29(7): 691-708.
- [9] Pelinka LE, Kroepfl A, Schmidhammer R, et al. Glial fibrillary acidic protein in serum after traumatic brain injury and multiple trauma[J]. *J Trauma*, 2004, 57(5): 1006-1012.
- [10] Zhang Z, Zoltewicz JS, Mondello S, et al. Human traumatic brain injury induces autoantibody response against glial fibrillary acidic protein and its breakdown products[J]. *PloS One*, 2014, 9(3): e92698.
- [11] McMahon PJ, Panczykowski DM, Yue JK, et al. Measurement of the glial fibrillary acidic protein and its breakdown products GFAP-BDP biomarker for the detection of traumatic brain injury compared to computed tomography and magnetic resonance imaging [J]. *J Neurotrauma*, 2015, 32(8): 527-533.
- [12] 魏素平, 张春和. 胶质纤维酸性蛋白与急性缺血性脑卒中的相关性研究[J]. 诊断学理论与实践, 2012, 11(3): 306-7.
- [13] Wunderlich MT, Wallesch CW, Goertler M. Release of glial fibrillary acidic protein is related to the neurovascular status in acute ischemic stroke[J]. *Eur J Neurol*, 2006, 13(10): 1118-1123.
- [14] Sun Y, Qin Q, Shang YJ, et al. The accuracy of glial fibrillary acidic protein in acute stroke differential diagnosis: a meta-analysis [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2013, 73(8): 601-606.
- [15] Schiff ML, Hadker N, Weiser S, et al. A literature review of the feasibility of glial fibrillary acidic protein as a biomarker for stroke and traumatic brain injury[J]. *Mol Diagn Ther*, 2012, 16(2): 79-92.
- [16] Hoos MD, Richardson BM, Foster MW, et al. Longitudinal study of differential protein expression in an Alzheimer's mouse model lacking inducible nitric oxide synthase[J]. *J Proteome Res*, 2013, 12(10): 4462-4477.
- [17] Jin Z, Fu Z, Yang J, et al. Identification and characterization of citrulline-modified brain proteins by combining HCD and CID fragmentation[J]. *Proteomics*, 2013, 13(17): 2682-2691.
- [18] Fukuyama R, Izumoto T, Fushiki S. The cerebrospinal fluid level of glial fibrillary acidic protein is increased in cerebrospinal fluid from Alzheimer's disease patients and correlates with severity of dementia[J]. *Eur Neurol*, 2001, 46(1): 35-38.
- [19] Brenner M, Johnson AB, Boespflug-Tanguy O, et al. Mutations in GFAP, encoding glial fibrillary acidic protein, are associated with Alexander disease[J]. *Nat Genet*, 2001, 27(1): 117-120.
- [20] Cunningham R, Jany P, Messing A, et al. Protein changes in immunodepleted cerebrospinal fluid from a transgenic mouse model of Alexander disease detected using mass spectrometry[J]. *J Proteome Res*, 2013, 12(2): 719-728.
- [21] Jany PL, Hagemann TL, Messing A. GFAP expression as an indicator of disease severity in mouse models of Alexander disease [J]. *Asn Neuro*, 2013, 5(2): e00109.
- [22] Messing A, LaPash Daniels CM, Hagemann TL. Strategies for treatment in Alexander disease[J]. *Neurotherapeutics*, 2010, 7(4): 507-515.

(收稿日期:2015-04-11)