

脑脊液清蛋白及免疫球蛋白 G 在神经系统炎性疾病测定中的意义*

蔡针针, 蒋理[△], 唐未名, 杨瑞霞

(南京医科大学第一附属医院检验学部, 江苏南京 210029)

摘要:目的 探讨脑脊液清蛋白(CAlb)及脑脊液免疫球蛋白 G(CIgG)对神经系统炎性疾病测定的意义。**方法** 回顾性分析该院相关临床科室 2016 年 4 月至 2017 年 3 月行脑脊液检查的患者 104 例,按是否为炎性疾病分为炎性组 59 例和非炎性组 45 例。分别行血清清蛋白(SAlb)、CAlb 和 CIgG 的检查,并计算清蛋白指数(QAlb), $QAlb = CAlb / SAlb$ 进行对比研究。**结果** 做对数转换后,炎性组 $\ln(CIgG)$ 为 4.36 ± 1.00 , $\ln(CAlb)$ 为 6.31 ± 0.77 , $\ln(QAlb)$ 为 2.57 ± 0.79 , 与非炎性组 [$\ln(CIgG) 3.53 \pm 0.59$, $\ln(CAlb) 5.52 \pm 0.50$, $\ln(QAlb) 1.88 \pm 0.47$] 相比,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 不同神经系统疾病,血脑屏障损害程度不同,鞘内 IgG 合成不同,CIgG、CAlb、QAlb 能作为判断血脑屏障损害的指标,也能用于神经系统炎性和非炎性疾病的辅助诊断。CIgG 的升高也可能提示疾病的发生与自身免疫性相关。

关键词: 清蛋白; 免疫球蛋白 G; 血脑屏障; 神经系统**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.11.006**中图法分类号:** R446.6**文章编号:** 1673-4130(2018)11-1300-04**文献标识码:** A**Significance of cerebrospinal fluid albumin and immunoglobulin G in the diagnosis of nervous system inflammatory diseases***CAI Zhenzhen, JIANG Li[△], TANG Weiming, YANG Ruixia

(Department of Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210029, China)

Abstract: Objective To investigate the significance of cerebrospinal fluid albumin (CAlb) and cerebrospinal fluid immunoglobulin G (CIgG) in the diagnosis of nervous system inflammatory diseases. **Methods** A retrospective analysis of 104 patients with cerebrospinal fluid examination from April 2016 to March 2017 in the hospital who were divided into 59 cases of inflammatory disease and 45 cases of non-inflammatory. Blood clearance protein (SAlb), CAlb and G IgG were examined ($QAlb = CAlb / SAlb$) and compared. **Results** After logarithmic transformation, $\ln(CIgG)$ 4.36 ± 1.00 , $\ln(CAlb)$ 6.31 ± 0.77 , $\ln(QAlb)$ 2.57 ± 0.79 in inflammatory group, compared with non-inflammatory group, $\ln(CIgG)$ 3.53 ± 0.59 , $\ln(CAlb)$ 5.52 ± 0.50 , $\ln(QAlb)$ 1.88 ± 0.47 , the difference, were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The degree of blood-brain barrier damage is different in different nervous system diseases, and the synthesis of IgG is different, CIgG, CAlb, QAlb can be used as an indicator to judge the blood-brain barrier damage, and can also be used in the differential diagnosis of inflammatory and non-inflammatory diseases of the nervous system. The increase of CIgG also suggests that the occurrence of the disease may be related to autoimmunity.

Key words: albumin; immunoglobulin G; blood brain barrier; nervous system

神经系统疾病可由多种病因引起,如感染、中毒、免疫损伤、内分泌紊乱等,随着社会的发展,神经系统疾病的发生率越来越高,已成为威胁人类生命和健康的常见疾病。脑脊液清蛋白(CAlb)、血清清蛋白(SAlb)和脑脊液免疫球蛋白 G(CIgG)的检测对某些神经系统疾病的诊断、疗效、预后判断具有重要意义。CAlb、SAlb 的检测对中枢神经系统血脑屏障损害状

态的判断有重要价值,而神经系统的感染除了常见的细菌、病毒感染以外,又往往与自身免疫应答有关,故非常有必要对神经系统的鞘内 IgG 合成状态进行检测。因此,笔者对 104 例患者进行 CAlb、SAlb、CIgG 水平的测定,并计算清蛋白指数(QAlb), $QAlb = CAlb / SAlb$,探讨这些指标在神经系统疾病中的意义。

* 基金项目:苏州市科技发展计划应用基础研究(SySD2014028)。

作者简介:蔡针针,女,技师,主要从事免疫学研究。 [△] 通信作者, E-mail: joy232295@163.com。

本文引用格式:蔡针针,蒋理,唐未名,等. 脑脊液清蛋白及免疫球蛋白 G 在神经系统炎性疾病测定中的意义[J]. 国际检验医学杂志,

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院临床科室 2016 年 4 月至 2017 年 3 月行脑脊液检查的患者 104 例,按是否为神经系统炎性疾病分为炎性组 59 例和非炎性组 45 例。炎性组中男 37 例,女 22 例;平均年龄(51.47±15.03)岁;其中细菌感染 32 例,病毒感染 6 例,免疫性炎症 21 例。非炎性组中男 26 例,女 19 例;平均年龄(53.07±19.64)岁;其中非炎性脑梗死 14 例,周围神经病 7 例,运动神经元病 3 例,其他 21 例。所有病例均通过临床和各种辅助检查明确诊断。

1.2 仪器与试剂 采用美国 BN-Ⅱ蛋白分析仪和配套试剂,通过散射比浊法测定 CAIb 及 SIgG 的水平,采用贝克曼库尔特 AU5800 和配套试剂测定 SALb 的水平。

1.3 检查方法 所有患者均于入院后 48 h 内行腰椎穿刺术取脑脊液 5 mL,并同期采空腹静脉血 4 mL。

1.4 统计学处理 使用 Stata13.0 统计软件进行数据处理。计量资料 CIgG、CAIb、SALb 和 QAIb 4 项指标呈偏态分布,进行对数转换后,呈近似正态分布,用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间采用 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

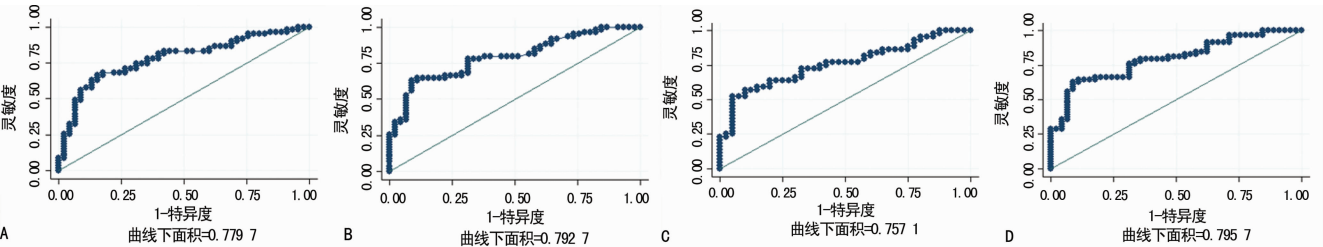
2.1 两组患者 SALb、CAIb、CIgG、QAIb 指数比较 两组 SALb 比较差异无统计学意义($P>0.05$);与非

炎性组比较,炎性组 CAIb、CIgG、QAIb 水平明显升高,差异有统计学意义($P<0.0001$),见表 1。

表 1 两组患者 SALb、CAIb、CIgG、QAIb 指数比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	非炎性组($n=45$)	炎性组($n=59$)	t/χ^2	P
年龄	53.07±19.64	51.47±15.03	0.468 4	0.640 5
性别(男/女)	26/19	37/22	0.260 2	0.610 0
ln(CIgG)	3.53±0.59	4.36±1.00	-4.985 8	<0.000 1
ln(CAIb)	5.52±0.50	6.31±0.77	-6.002 9	<0.000 1
ln(SALb)*	3.63±0.12	3.66±0.13	-1.012 9	0.314 1
ln(QAIb)*	1.88±0.47	2.57±0.79	-4.866 4	<0.000 1

注:*表示部分患者数据缺失

2.2 CIgG、CAIb、QAIb、SALb 分别对神经系统炎性疾病的诊断价值 从受试者工作特征曲线(ROC 曲线)下面积来看,CIgG 曲线下面积为 0.779 7,CAIb 曲线下面积为 0.792 7。CIgG 和 CAIb 这两个指标对中枢神经系统炎性和非炎性疾病的鉴别诊断均有很好的参考价值,两个指标联合诊断价值和单个指标诊断价值差不多,联合诊断时 ROC 曲线下面积为 0.795 7。同时,QAIb 也具有较好的诊断价值,ROC 曲线下面积为 0.757 1,但和单独的 CAIb 相比无明显优势。见图 1。



注:A表示CIgG;B表示CAIb;C表示QAIb;D表示CIgG和CAIb联合诊断

图 1 各指标对中枢神经系统炎性疾病的 ROC 曲线

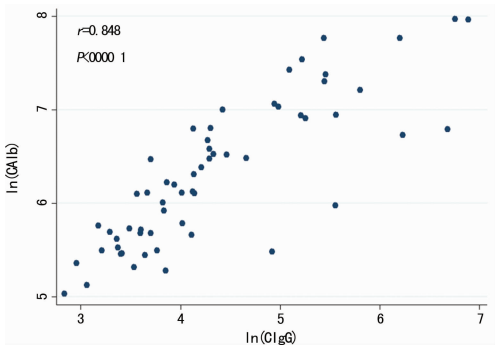


图 2 CAIb 和 CIgG 相关性分析

2.3 炎性组 CAIb 和 CIgG 的相关性 将炎性组患者的 ln(CAIb)和 ln(CIgG)作相关性分析,CAIb 和 CIgG 呈正相关($r=0.848,P<0.0001$),见图 2。从 CAIb 对 CIgG 的 ROC 曲线来看,当 $CIgG\geq 43.2$ 时, $CAIb>350$ 的灵敏度相对较高,为 92.11%。当

$CIgG\geq 61.9$ 时, $CAIb>350$ 的特异度相对较高,为 95.24%。当 $CIgG\geq 47.6$ 时, $CAIb>350$ 的灵敏度和特异度相对均衡,此时灵敏度为 86.84%,特异度为 85.71%。见图 3。

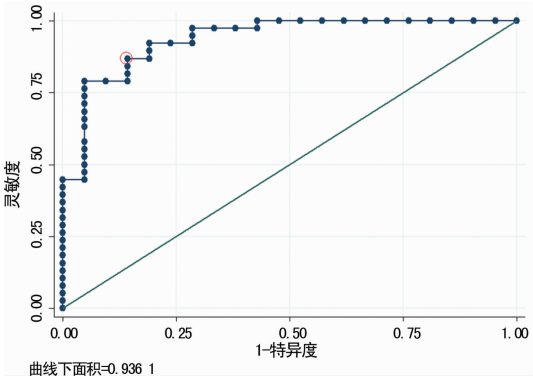


图 3 CAIb 对 CIgG 的 ROC 曲线

3 讨 论

脑脊液检查是反映神经系统疾病的一个重要线索,脑脊液可以调节颅内压的变化,并参与脑组织的物质代谢,血脑屏障的完整性可以保障脑脊液内环境的稳定。血脑屏障对通过的物质有选择性,控制血循环中某些物质向中枢神经系统的转运,可以保证内环境的稳定^[1]。一旦中枢神经系统受到有害因素侵袭,血脑屏障的通透性被改变,脑组织间液就会增加,脑脊液蛋白升高,从而导致不同的临床症状。因此,较早的发现血脑屏障完整性的变化,了解它的损坏程度,对中枢神经系统的疾病有着重要价值^[2]。

血脑屏障的破坏情况一般用 Alb 来反应,原因:(1)Alb 相对分子质量较低;(2)脑脊液总蛋白中 Alb 占大多数,而脑脊液中 80% 的 Alb 是由血清中的 Alb 通过超滤作用进入^[3];(3)Alb 只在肝脏合成,而且性质非常稳定,不会随着机体损伤、炎症等应激反应而发生相应的变化^[4];(4)Alb 的测定方法简单。因此,Alb 的相应改变能反映血脑屏障的功能变化^[5]。相关研究显示,CAIb 与 SAlb 的比值能够更加准确、真实地反映出血脑屏障的损伤程度,因为它充分排除了 SAlb 的影响。CAIb/SAlb 比值,即 QAlb 的变化与单个指标相比,能更好地评价血脑屏障的功能。QAlb 增大提示血脑屏障存在损伤,损伤程度与 QAlb 呈正相关^[5]。有文献报道称, $QAlb \leq 7 \times 10^{-3}$ 为血脑屏障功能正常; $(7 \sim 14) \times 10^{-3}$ 为血脑屏障功能轻度损伤; $(14 \sim 30) \times 10^{-3}$ 为中度损伤; $(30 \sim 100) \times 10^{-3}$ 为重度损伤; $> 100 \times 10^{-3}$ 为血脑屏障功能完全损伤。同时 QAlb 随着年龄的改变而改变,一般在出生时 QAlb 最大,可达到 30×10^{-3} ,在 4 个月时最小,以后因脉络丛产生脑脊液减少 QAlb 的数值随年龄增大也会逐渐增加^[6]。本研究通过与神经系统非炎性疾病患者进行比较,发现中枢神经系统炎性疾病与非炎性疾病患者相比, SAlb 无明显差异, CAIb 与 QAlb 都有明显升高,差异有统计学意义 ($P < 0.0001$),但是从本研究 ROC 曲线来看, QAlb 与 CAIb 相比,没有明显优势,可能与本研究中 QAlb 数据部分缺失有关。因此,尽早检测 SAlb 和 CAIb,并计算患者 QAlb,可以更好地鉴别神经系统炎性疾病和非炎性疾病,这些对于疾病的早期判断和对症治疗都有着非常重要的意义和价值。

CIgG 升高一般有以下 4 个原因:(1)血中免疫球蛋白的合成增加^[7];(2)血脑屏障的破坏;(3)中枢神经系统合成免疫球蛋白^[8];(4)脑脊液流动速率的下降^[9-10]。正常情况下,中枢神经系统不合成免疫球蛋白,免疫球蛋白通过弥散的方式由血进入脑脊液。由于血中的免疫球蛋白和脑脊液中的免疫球蛋白存在着极大的浓度差,血脑屏障的破坏可造成血中免疫球蛋白大量进入脑脊液。而鞘内合成免疫球蛋白与感染后发生的非正常免疫应答有关。在机体免疫的初

始阶段,这种免疫应答抗体是一种保护性抗体,但是一旦这种免疫反应过程过于激烈,这种免疫应答抗体又会变为破坏性或致病性抗体,因此,体液免疫应答是参与了脊髓炎症性疾病发病过程的^[11]。目前大家普遍认为神经系统具有一套完整的自身免疫应答体系,它是一个复杂的过程,这个过程中体液和细胞等多种因素同时起到参与和调节的作用^[12]。从本研究数据分析,CIgG 对中枢神经系统的疾病判断有很大的意义,它既可一定程度上反映血脑屏障的损伤程度,还可以用来判断中枢神经系统的免疫水平。神经系统炎性疾病可发现免疫球蛋白鞘内合成,包括多发性硬化、吉兰-巴雷综合征、无菌性脑膜炎、细菌性脑膜炎、莱姆病、神经系统 HIV 感染和亚急性硬化性全脑炎等^[12]。有研究表明,如果能够更深入地检测脑脊液寡克隆带 (CSF-OCB)、24 h IgG 鞘内合成率 (IgG-syn),以及测定 IgG 指数,就可以更准确地判断在中枢神经系统中是否存在免疫应答,从而评价中枢神经系统的免疫状态^[13]。

综上所述,不同神经系统疾病,血脑屏障损害程度不同,鞘内 IgG 合成不同,CIgG、CAIb、QAlb 都能作为判断血脑屏障损害的指标,对于神经系统炎性和非炎性疾病的鉴别诊断有着重要意义。从 ROC 曲线来看,CIgG 和 CAIb 都有较满意的诊断价值,而两者合并后未见诊断价值有明显的提高,且两者具有高度的正相关性,因此,在临床工作中,如条件限制,只测定其中一个指标,再结合临床症状以及其他辅助检查等也可达到帮助诊断的目的。现在,很多医院只能测定 CIgG,根据本文 104 例患者的结果,此时为了不漏诊,建议选取灵敏度较高时的点,即 $CIgG \geq 43.2$ 时,灵敏度相对较高,为 92.11%,即当 $CIgG \geq 43.2$,此时可考虑患者血脑屏障破坏可能性较大。但受研究数据量的限制,有待进一步加大数据量,开展多中心研究,以期完善这一领域的探索。

参考文献

- [1] 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):193-196.
- [2] 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].卒中与神经疾病杂志,2010,17(4):220-223.
- [3] 张秀明,李健斋,魏明竟,等.现代临床生化检验学[M].北京:人民军医出版社,2001:378.
- [4] 刘卫彬,陈理娥.动脉硬化性脑血管病外周血和脑脊液免疫球蛋白系列指标的观察分析[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2013,1(1):41-44.
- [5] 顾可梁.脑脊液检测的几个新问题[J].临床检验杂志,2011,16(3):187.
- [6] REIBER H. Flow rate of cerebrospinal fluid(CSF): a concept common to normal blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases[J]. (下转第 1306 页)

过程中发挥着重要作用,可作为一种新的胃癌诊断和预后的生物标志物,为胃癌的治疗寻求新的生物靶点。

参考文献

[1] XI H, WU X, WEI B, et al. Aberrant expression of EphA3 in gastric carcinoma: correlation with tumor angiogenesis and survival[J]. *Gastroenterol*, 2012, 47(7): 785-794.

[2] YANG L J, GAO W, BAI J Y, et al. Correlation between Interleukin-17 gene polymorphism and gastric cancer susceptibility in Han Chinese population[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(7): 1271-1282.

[3] MEIER J C, HAENDLER B, SEIDEL H, et al. Knock-down of platinum-induced growth differentiation factor 15 abrogates p27-mediated tumor growth delay in the chemoresistant ovarian cancer model A2780cis[J]. *Cancer Med*, 2015, 4(2): 253-267.

[4] LI Y L, CUI W, GAO F, et al. Downregulation of growth differentiation factor-15 in trichostatin A-induced apoptosis could play a role in progression of gastric cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(7): 8136-8142.

[5] SHEN Y H, XIE Z B, YUE A M, et al. Expression level of microRNA-195 in the serum of patients with gastric cancer and its relationship with the clinicopathological staging of the cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(7): 1283-1287.

[6] BILGIC C I, TEZ M. Serum VEGF levels in gastric cancer patients: Correlation with clinicopathological parameters[J]. *Turk J Med Sci*, 2015, 45(1): 112-117.

[7] LI C, WANG X, CASAL I, et al. Growth differentiation factor 15 is a promising diagnostic and prognostic biomarker in colorectal cancer[J]. *Cell Mol Med*, 2016, 20(8): 1420-1426.

[8] WANG X, LI Y, TIAN H, et al. Macrophage inhibitory cytokine 1 (MIC-1/GDF15) as a novel diagnostic serum biomarker in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14(8): 578.

[9] ISHIGE T, NISHIMURA M, SATOH M, et al. Combined Secretomics and Transcriptomics Revealed Cancer-Derived GDF15 is Involved in Diffuse-Type Gastric Cancer Progression and Fibroblast Activation[J]. *Sci Rep*, 2016, 19(6): 21681.

[10] KIKUCHI Y, KUNITA A, IWATA C, et al. The niche component periostin is produced by cancer-associated fibroblasts, supporting growth of gastric cancer through ERK activation[J]. *Am J Pathol*, 2014, 184(3): 859-870.

[11] ZHOU Z, LI W, SONG Y, et al. Growth differentiation factor-15 suppresses maturation and function of dendritic cells and inhibits tumor-specific immune response[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e78618.

[12] LEE D H, YANG Y, LEE S J, et al. Macrophage inhibitory cytokine-1 induces the invasiveness of gastric cancer cells by upregulating the urokinase-type plasminogen activator system[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(15): 4648-4655.

[13] BROWN D A, HANCE K W, ROGERS C J, et al. Serum macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1/GDF15): a potential screening tool for the prevention of colon cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2012, 21(2): 337-346.

[14] BAUSKIN A R, BROWN D A, KRFFNER T, et al. Role of Macrophage Inhibitory Cytokine-1 in tumorigenesis and diagnosis of cancer[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(10): 4983-4986.

(收稿日期: 2018-01-04 修回日期: 2018-03-14)

(上接第 1302 页)

J Neurol Sci, 1994, 122(2): 189-203.

[7] REIBER H, FELGENHAUER K. Protein transfer at the blood cerebrospinal fluid barrier and the quantitation of the humoral immuneresponse within the central nervous system[J]. *Clin Chim Acta*, 1987, 163: 319-328.

[8] TOURTELLOTTE W A, FLEMING J O. Multiple sclerosis: measurement and validation of central nervous system IgG synthesis rate[J]. *Neurology*, 1980, 30: 240-244.

[9] REIBER H. Flow rate of cerebrospinal fluid(CSF)-a concept common to normal blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases[J]. *J Neurol Sci*, 1994, 122(2): 189-203.

[10] REIBER H. The hyperbolic function: a mathematical solution of the protein flux/CSF flow model for blood-CSF barrier function[J]. *J Neurol Sci*, 1994(126): 243-245.

[11] 邵素君, 王效敏. 急性脊髓炎与脊髓型多发硬化的对比研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2006, 16(10): 1531-1534.

[12] DEISENHAMMER F, BARTOS A, EGG R, et al. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from An EFNS task force[J]. *Europ J Neurol*, 2006, 13(9): 913-922.

[13] 郝洪军, 项俊, 高枫, 等. 中枢神经感染患者脑脊液免疫指标分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2006, 16(5): 683-685.

(收稿日期: 2017-12-20 修回日期: 2018-03-02)