

• 短篇论著 •

脑脊液寡克隆区带数量及强弱差异对多发性硬化的诊断意义*

王金玲, 王培昌[△]

首都医科大学宣武医院检验科, 北京 100053

摘要:目的 探究脑脊液(CSF)寡克隆区带(OCB)电泳阳性结果的条带数量和条带强弱对多发性硬化(MS)的诊断价值。方法 以 2017 年 1 月至 2019 年 6 月入住该院神经内科的患者为研究对象, 从送检 CSF 与血清标本配对同时进行 OCB 分析的患者中, 筛选出 359 例 CSF OCB 阳性患者, 同时收集这些患者的临床信息。结果 359 例 OCB 阳性患者中, 第 1 种类型(条带数量多且明显)共 270 例(75.2%), 第 2 种类型(条带微弱且数量少)共 89 例(24.8%)。第 1 种类型 OCB 阳性患者中有 219 例(81.1%)确诊为 MS 或临床孤立综合征(CIS), 第 2 种类型仅有 1 例(1.1%)与 MS 有关(该例标本为 MS 药物治疗后), 第 1 种类型 OCB 阳性患者中 MS 的确诊率明显高于第 2 种类型 MS 的确诊率($P < 0.05$)。排除第 2 种类型 OCB 阳性条带的干扰, OCB 阳性结果对 MS 或 CIS 的预测价值从 61.3% 提升至 81.1%。结论 CSF OCB 阳性条带中仅第 1 种类型对 MS 的诊断意义较大。推荐所有回报为 OCB 阳性的结果中都应注明条带是第 1 种类型或是第 2 种类型。

关键词:寡克隆区带电泳; 多发性硬化; 临床孤立综合征

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.11.027

文章编号:1673-4130(2021)11-1399-03

中图法分类号:R744.5+1

文献标志码:A

多发性硬化(MS)是一种慢性的免疫介导性的中枢神经系统疾病, 鞘内免疫球蛋白 G(IgG)的合成是其发病机制的典型现象^[1-2]。脑脊液(CSF)寡克隆区带(OCB)分析是 MS 最特异的诊断指标之一^[3], 超过 90% 的临床确诊的 MS 患者 CSF 可检测到 OCB, 其在临床孤立综合征(CIS)的临床转化转归方面也具预测价值^[4]。另外, 凡是引起中枢神经系统鞘内免疫反应的疾病都会导致 OCB 阳性, 例如: 狼疮脑病、病毒性脑炎、副肿瘤综合征等, 但这类疾病引起的条带大多是一过性的^[5]。尽管如此, OCB 依然是 MS 辅助诊断不可或缺的手段之一^[6-7]。

等电聚焦结合免疫固定电泳是目前 OCB 检测的金标法^[8]。OCB 电泳后的条带共有 5 种不同类型, 其中 II 型(即 CSF 中存在血清中不存在的 2 条或 2 条以上的条带)被认为是 OCB 阳性, 也是辅助诊断 MS 最特异的条带模式^[9]。在实际工作中, II 型条带在 CSF 电泳道上能够通过肉眼观察到 2 种不同的条带类型。在以往的报道中并未见有针对条带深浅和数量对疾病诊疗价值的研究, 临床回报时也并未就 2 种类型的条带加以区分, 均统一报告为阳性。鉴于这 2 种类型的条带形式可能会传达不同的诊断意义, 笔者开展这项前瞻性研究, 试图找到 CSF 中 OCB 的强弱和数量差异对 MS 的诊断意义。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以 2017 年 1 月至 2019 年 6 月在该院神经内科住院的患者为研究对象, 筛选出 CSF 与血清标本配对同时进行 OCB 分析且结果为阳性的患者

共计 359 例, 同时追踪每位患者的临床信息, 特别是最终确诊信息。

1.2 方法

1.2.1 CSF 和血清中清蛋白(ALB)和 IgG 水平的检测 采用美国 Beckman Image 800 全自动蛋白分析仪, 通过速率散射比浊法检测血清和 CSF 中的 ALB 和 IgG 水平。

1.2.2 CSF OCB 电泳 采用等电聚焦电泳结合免疫固定电泳的方法同时检测患者配对的血清与 CSF 标本, 采用法国 Sebia HYDRASYS 电泳仪及 Sebia 配套的 CSF 电泳试剂进行 OCB 分析, 实验操作步骤完全依照试剂盒说明进行。每位患者配对的 CSF 与血清标本依据 IgG 定量按一定比例提前进行稀释, 以保证当标本点样到琼脂糖凝胶上时蛋白质含量相同, 确保电泳后胶片的本底均一, 利于观察条带。整个电泳过程分为等电聚焦电泳、免疫固定电泳、免疫染色以及烘干等 4 部分。阳性结果判断标准: 出现 2 条或 2 条以上分开的、狭窄、不均一、不连续的仅见于 CSF 而未见于血清中的蛋白条带^[10]。

1.2.3 II 型条带 2 种类型的判读方法 第 1 种类型: 条带深、明显且通常数量较多(≥ 10 条); 第 2 种类型: 条带浅、微弱且通常数量较少(≤ 4 条)。少数病例电泳结果存在条带明显但数量较少, 条带微弱但数量较多的现象, 这种情况下, 则以肉眼判读的条带强弱为主, 前者归为第 1 种类型、后者归为第 2 种类型。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件对数据进行分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间

* 基金项目: 北京市医管局人才培养计划“登峰”项目(DFL20180803)。

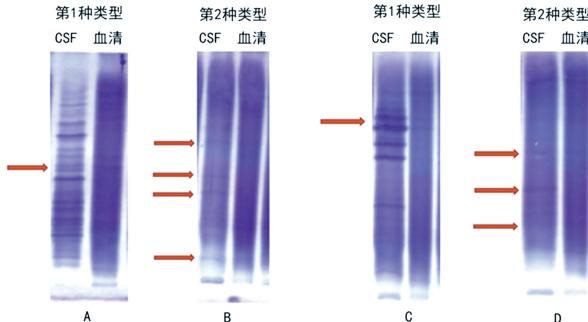
△ 通信作者, E-mail: pcw1905@126.com。

本文引用格式: 王金玲, 王培昌. 脑脊液寡克隆区带数量及强弱差异对多发性硬化的诊断意义[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(11): 1399-1401.

比较采用 *t* 检验;计数资料以频数、率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者 CSF 及血清 OCB 分析结果 如图 1 所示,A、B、C、D 患者 CSF 及血清 OCB 分析,可见 CSF 泳道中均出现了血清中不存在的条带,A 与 C 中条带数量多且明显为第 1 种类型,B 与 D 条带数量少且微弱为第 2 种类型。



注:A、B、C、D 表示 4 例患者 CSF 和血清 OCB 分析条带;箭头所示为 CSF 泳道出现但血清中不存在的条带。

图 1 II 型条带肉眼可观察到的 2 种不同条带类型

表 1 359 例 CSF OCB 阳性条带类型分布

II型条带类型	<i>n</i>	年龄 ($\bar{x} \pm s$,岁)	性别 (男/女, <i>n/n</i>)	确诊疾病				
				RRMS(<i>n</i>)	SPMS(<i>n</i>)	PPMS(<i>n</i>)	CIS(<i>n</i>)	确诊率(%)
第 1 种类型	270	52.5 ± 7.8	174/96	168	26	10	15	81.1
第 2 种类型	89	48.7 ± 6.9	60/29	1	0	0	0	1.1
χ^2/t		4.233	0.260					8.977
<i>P</i>		>0.05	>0.05					<0.001

注:SPMS 为继发进展型多发硬化;PPMS 为原发进展型多发硬化。

3 讨 论

CSF OCB 形成的蛋白来源于病理状态下中枢神经系统自身合成的免疫球蛋白,这是由于中枢神经系统内部对持续性的抗原刺激的一种特异的免疫反应,MS 的病理基础是基于各种原因引起的髓鞘斑块的破坏,造成抗原的暴露,从而导致鞘内自身产生相应抗体的过程,通过等电聚焦高压电泳即可检测到特定条带^[11]。因此,CSF OCB 检测是诊断 MS 必不可少的辅助诊断手段。本研究的新颖之处在于观察条带的性质(条带深或浅、数量多或少),而不仅仅是条带的有无对疾病的诊断价值,结果显示,若排除微弱条带的干扰,明显且数量多的条带模式对于 MS 的诊断预测价值提升接近 20.0%。这种体现在条带类型上的差异主要反映了定植在中枢神经系统内局部 B 细胞对抗原刺激的反应程度^[12]。这种反应在 MS 中是最强烈的,体现在条带上就是第 1 种类型(即条带数量多且明显);而在其他中枢神经系统炎性疾病中,这种 B 细胞的反应相对较弱,条带表现为微弱且数量较少。这种反应也与 B 细胞在 MS 发病机理中的作用相吻合,既往研究显示,应用以 CD20⁺ B 细胞为靶向的单克隆抗体利妥昔单抗,通过耗竭中枢神经系统内 B 细胞,可减少 MS 的疾病活动性,从而达到治疗的目

2.2 患者 CSF OCB 结果及诊断信息分析 在 359 例 OCB 阳性患者中,第 1 种类型共 270 例(75.2%),第 2 种类型共 89 例(24.8%)。第 1 种类型中有 21 例(81.1%)被诊断为 MS 或 CIS,主要以复发缓解型多发硬化(RRMS)为主;其余 51 例未被诊断为 MS 或 CIS 的患者,确诊疾病包括病毒性脑炎、慢性炎症脱髓鞘多发性神经病、多系统萎缩、淋巴瘤、血管炎、运动神经元病等。第 2 种类型患者共有 89 例,确诊疾病涵盖了多种其他神经系统疾病(包括狼疮脑病、特发性脊髓炎、进行性核上性麻痹、边缘性脑炎、阿尔茨海默症、神经梅毒等),仅有 1 例(1.1%)与 MS 有关(该 CSF 标本为 RRMS 患者经药物治疗后的结果)。第 1 种类型 OCB 阳性患者中 MS 的确诊率明显高于第 2 种类型 OCB 阳性患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。若仅以 OCB 阳性而不对条带强弱加以区分的话,本研究共计有 220 例患者被诊断为多发硬化,其对 MS 或 CIS 的预测价值为 61.3%;若排除第 2 种类型条带的干扰,OCB 阳性结果对 MS 或 CIS 的预测价值将从 61.3% 提升至 81.1%。

的^[13]。尽管如此,本研究中仍有 1 例 RRMS 患者 OCB 为第 2 种类型,该结果为患者药物治疗后的表现,即部分 MS 患者 CSF OCB 会随治疗而逐渐消失^[8]。然而目前并不清楚药物对条带的强弱和数量是否有影响,这也将是本文的后续研究之一。

OCB 对 MS 的诊断意义也体现在其早期的指导价值上,在 MS 早期阶段,核磁等影像学检查可能很难探测到病灶,患者也仅仅表现出一些非特异的临床症状,例如:四肢麻木、无力、走路不稳等^[14]。而此时,CSF 中抗体却会有所表达,OCB 分析可检测到阳性条带。若能够早期检测 OCB,正确分析阳性条带的类型(第 1 种或是第 2 种),将会极大地提高 MS 诊断的阳性率。我国虽然是 MS 低发区域,但随着对 MS 诊断技术的逐步提高,各地 MS 确诊病例在逐年增多,早期诊断、早期治疗能够延缓抗原抗体反应对神经功能的不可逆损伤,减轻致残率、病死率,提高患者的生存质量。

综上所述,CSF OCB 分析后阳性结果应该回报条带的性质,这可提高 MS 诊断的阳性率,而不仅仅是局限于条带的有无。

参 考 文 献

- [1] ANDLOVIC A, BABIC M, ACCETTO S, et al. Compari-

- son of two methods for the detection of oligoclonal bands in a large number of clinically isolated syndrome and multiple sclerosis patients[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2012, 114(6):659-662.
- [2] LINK H, HUANG Y M. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness[J]. J Neuroimmunol, 2006, 180(1/2):17-28.
- [3] ABRAIRA V, ALVAREZ-CERMEÑO J C, ARROYO R, et al. Utility of oligoclonal IgG band detection for MS diagnosis in daily clinical practice[J]. J Immunol Methods, 2011, 371(1/2):170-173.
- [4] MASJUAN J, ALVAREZ-CERMEÑO J C, GARCÍA-BARRAGÁN N, et al. Clinically isolated syndromes: a new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS[J]. Neurology, 2006, 66(4):576-578.
- [5] 王利娟, 刘杰, 陈柯霖, 等. 98 例格林巴利综合征患者寡克隆带电泳分析[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(17): 2085-2087, 2091.
- [6] 李海峰. 多发性硬化 2017 版 McDonald 诊断标准的修订背景、内容及意义[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2018, 44(6):321-330.
- [7] 马瑞敏, 马森, 邵春青, 等. 两种判定鞘内合成方法的应用评价[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(23):2861-2864.
- 短篇论著 •
- [8] VON GLEHN F, FARIAS A S, DE OIVERIA A C, et al. Disappearance of cerebrospinal fluid oligoclonal bands after natalizumab treatment of multiple sclerosis patients [J]. Neurology, 2012, 18(7):1038-1041.
- [9] FREEDMAN M S, THOMPSON E J, DEISENHAMMER F, et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement[J]. Arch Neurol, 2005, 62(6):865-870.
- [10] PETZOLD A. Intrathecal oligoclonal IgG synthesis in multiple sclerosis[J]. J Neuroimmunol, 2013, 262(1/2):1-10.
- [11] 陈清清, 桑道乾. 多发性硬化相关 B 细胞免疫机制的研究进展[J]. 临床神经病学杂志, 2017, 30(2):157-159.
- [12] 孙博, 李呼伦. 在多发性硬化的免疫病理过程中不同免疫细胞的作用[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(12):1585-1590.
- [13] 张华, 任桥桥, 张美妮. 利妥昔单抗在多发性硬化中研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2019, 46(4): 447-451.
- [14] 徐亚明, 韩峰, 贾树民, 等. MRI 在多发性硬化诊断中的应用价值探讨[J]. 影像研究与医学应用, 2019, 3(15): 204-205.

(收稿日期: 2020-09-08 修回日期: 2021-01-10)

妊娠期凝血功能指标检测在子痫前期诊断治疗中的临床意义

曹均¹, 越小丽^{2△}

1. 武警重庆市总队医院检验与病理科, 重庆 400063;
2. 重庆医科大学附属第二医院老年科, 重庆 400010

摘要: 目的 探讨妊娠期凝血功能指标检测在子痫前期诊断治疗中的临床意义。方法 将 2017 年 1 月至 2020 年 5 月武警重庆市总队医院产科收治的子痫前期孕妇 60 例作为观察组, 另选同期健康孕妇 60 例作为对照组, 测定 2 组 D-二聚体、纤维蛋白原(FIB)水平及凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)和凝血酶时间(TT), 比较观察组与对照组的 D-二聚体、FIB 水平及 PT、APTT、TT。根据子痫前期病情严重程度将孕妇分为轻、中、重度子痫前期组, 比较不同程度子痫前期孕妇的 D-二聚体、FIB 水平及 PT、APTT、TT, 并分析这些指标与子痫前期严重程度的相关性。结果 观察组 D-二聚体、FIB 水平均高于对照组, PT、APTT、TT 均短于对照组($P < 0.05$)。轻、中、重度子痫前期孕妇 D-二聚体、FIB 水平及 PT、APTT、TT 比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), D-二聚体、FIB 水平从高至低依次为重、中、轻度子痫前期孕妇, PT、APTT、TT 从长到短依次为轻、中、重度子痫前期孕妇。D-二聚体、FIB 水平与子痫前期孕妇的病情严重程度均呈正相关($r = 0.825, 0.764, P < 0.05$), 而 PT、APTT、TT 与子痫前期孕妇的病情严重程度均呈负相关($r = -0.804, -0.789, -0.813, P < 0.05$)。结论 子痫前期孕妇的凝血功能存在异常, D-二聚体、FIB 水平及 PT、APTT、TT 可反映孕妇机体内的血液高凝状态及子痫前期病情严重程度。

关键词: 产科; 子痫前期; 诊断; 凝血功能

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.11.028

文章编号: 1673-4130(2021)11-1401-04

子痫前期是一种妊娠期特有的疾病, 易导致孕妇

中图法分类号: R714.24+4

文献标志码: A

发生子痫, 对其妊娠结局十分不利, 易引起胎盘早剥

△ 通信作者, E-mail: 158323956@qq.com。

本文引用格式: 曹均, 越小丽. 妊娠期凝血功能指标检测在子痫前期诊断治疗中的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(11): 1401-1403.