

• 论 著 •

格林-巴利综合征患者蛋白质及血脂代谢指标分析

王利娟¹, 杨鑫蕊², 刘 杰¹, 李斯文¹, 周 金¹, 张国军^{1△}

1. 首都医科大学附属北京天坛医院检验科/北京市免疫试剂临床工程技术研究中心/体外诊断试剂质量控制重点实验室, 北京 100070; 2. 首都医科大学临床检验诊断学系, 北京 100069

摘 要: **目的** 了解格林-巴利综合征(GBS)患者蛋白质及血脂代谢指标分布特征, 探讨蛋白质及血脂代谢与 GBS 之间的关系。 **方法** 共收集首都医科大学附属北京天坛医院 2018—2020 年 90 例确诊 GBS 患者作为 GBS 组, 从不同年龄、性别、严重程度、分型、治疗前后等方面对蛋白质及血脂代谢指标进行分析; 同时选取性别、年龄匹配的 60 例体检健康者作为对照组, 分析两组之间蛋白质及血脂代谢指标是否存在差异。 **结果** GBS 患者治疗后血清总蛋白水平高于治疗前, 而血清清蛋白水平、清蛋白/球蛋白低于治疗前 ($P < 0.05$); 轻度 GBS 患者血清三酰甘油、清蛋白水平高于重度 GBS 患者 ($P < 0.05$); 女性 GBS 患者血清清蛋白水平低于男性患者 ($P < 0.05$); ≤ 50 岁 GBS 患者血清载脂蛋白 B、胆固醇、低密度脂蛋白水平均低于 > 50 岁 GBS 患者, 而血清清蛋白水平高于 > 50 岁 GBS 患者 ($P < 0.05$); 血清三酰甘油水平在不同分型 GBS 患者之间差异有统计学意义 ($P < 0.05$); GBS 组总蛋白、清蛋白、清蛋白/球蛋白、高密度脂蛋白、载脂蛋白 A1 水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。 **结论** GBS 患者蛋白质及血脂代谢指标在不同分组及与对照组比较时存在一定差异, 提示蛋白质及血脂代谢指标与 GBS 有一定关系, 可能成为 GBS 的辅助诊断指标, 但仍需进一步研究证实。

关键词: 格林巴利综合征; 脂代谢; 蛋白质

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.02.018

中图法分类号: R741.04

文章编号: 1673-4130(2022)02-0217-05

文献标志码: A

Analysis of protein and lipid metabolism indexes in patients with Guillain-Barré syndrome*

WANG Lijuan¹, YANG Xinrui², LIU Jie¹, LI Siwen¹, ZHOU Jin¹, ZHANG Guojun^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University/ Beijing Engineering Research Center of Immunological Reagents Clinical Research/NMPA Key Laboratory for Quality Control of In Vitro Diagnostics, Beijing 100070, China; 2. Department of Clinical Laboratory Diagnosis, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Abstract: **Objective** To analyze the feature of protein and lipid metabolism indexes with Guillain-Barré syndrome (GBS) and explore the relationship between GBS and protein and lipid metabolism. **Methods** A total of 90 patients with GBS diagnosed by Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University from 2018 to 2020 were as GBS group. The protein and lipid metabolism indexes were analyzed from different aspects, such as age, gender, severity, type, before and after treatment. At the same time, 60 gender and age-matched healthy persons were selected as control group, and whether there were differences in protein and lipid metabolism indexes between the two was analyzed. **Results** Serum total protein level after treatment in GBS patients was higher than that before treatment, while serum albumin and albumin/globulin ratio were lower than those before treatment ($P < 0.05$). The serum triglyceride and albumin levels in patients with mild GBS were higher than those in patients with severe GBS ($P < 0.05$). The serum albumin level in female GBS patients was lower than that in male GBS patients ($P < 0.05$). Serum apolipoprotein B, cholesterol and low density lipoprotein levels in the ≤ 50 year-old group were lower than those in the > 50 year-old group, while serum albumin level was higher than that in the > 50 year-old group ($P < 0.05$). There was significant difference in triglyceride level among different types of GBS patients ($P < 0.05$). The total protein, albumin, albumin/globulin ratio, high density lipoprotein and apolipoprotein A1 levels in the GBS group were lower than those in the control group. **Conclusion** The protein and lipid metabolism indexes in GBS patients are different in different groups

作者简介: 王利娟, 女, 主治医师, 主要从事神经免疫方面的研究。 [△] **通信作者,** E-mail: tiantanzgj@163.com。

本文引用格式: 王利娟, 杨鑫蕊, 刘杰, 等. 格林-巴利综合征患者蛋白质及血脂代谢指标分析[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(2): 217-220.

and compared with the control group, suggesting that the protein and lipid metabolism indexes have certain relationship with GBS and might be an auxiliary diagnostic index for GBS, but it needs further research to confirm it.

Key words: Guillain-Barré syndrome; lipid metabolism; protein

格林-巴利综合征(GBS)又称急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病,是一种周围神经自身免疫性脱髓鞘疾病,其临床表现多样,主要引起运动和感觉障碍,患者表现为急性或亚急性发病,部分可完全恢复,少数病情严重者可引起致死性呼吸麻痹和双侧面瘫。GBS 患者具体发病原因尚未完全明确,目前认为是一种自身免疫性疾病,由于病原体(病毒、细菌)的某些组分与周围神经髓鞘的某些组分相似,机体免疫系统发生了错误识别,产生自身免疫性 T 细胞和自身抗体,并针对周围神经组分发生免疫应答,引起周围神经脱髓鞘^[1]。GBS 主要病理改变为周围神经系统的广泛性炎性脱髓鞘和(或)轴索损伤。神经系统中脂质以膜的形式大量存在于髓鞘当中,因此,脂质代谢与神经系统结构和功能密切相关^[2]。目前,关于 GBS 患者相关血脂代谢指标的分布特点分析较少,而血脂水平与 GBS 疾病严重程度的相关性研究亦很少。因此,本研究通过对首都医科大学附属北京天坛医院 2018—2020 年 GBS 患者蛋白质及血脂代谢指标进行分析,初步探究 GBS 患者蛋白质及血脂代谢分布特点及潜在临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究选取首都医科大学附属北京天坛医院 2018—2020 年住院的 90 例 GBS 患者作为 GBS 组,所有患者的诊断均符合 GBS 诊断标准^[3],且均为急性起病者,排除感染、发热的患者。同时选择与患者性别、年龄相匹配的 60 例体检健康者作为对照组,对照组近期均无感染史,无自身免疫疾病史和其他病史。GBS 组中男 52 例,女 38 例;年龄 17~81 岁,平均 (47.5 ± 16.7) 岁。对照组中男 35 例,女 25 例;年龄 17~70 岁,平均 (44.4 ± 15.4) 岁。本研究通过首都医科大学附属北京天坛医院伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 全自动生化分析仪为日立 LA-BOSPECT 008,其中载脂蛋白 A1、载脂蛋白 B 购自德赛诊断系统有限公司,其余试剂购自和光诊断系统有限公司。

1.3 分组标准^[4]

1.3.1 GBS 分型诊断标准 (1)急性炎性脱髓鞘性多发神经病(AIDP)诊断标准:①常有前驱感染史,呈急性起病,进行性加重,多在 2 周左右达高峰;②对称性肢体和延髓支配肌肉、面部肌肉无力,重症者可有呼吸肌无力,四肢腱反射减低或消失;③可伴轻度感

觉异常和自主神经功能障碍;④脑脊液出现蛋白-细胞分离现象;⑤电生理检查提示远端运动神经传导潜伏期延长、传导速度减慢、F 波异常、传导阻滞、异常波形离散等;⑥病程有自限性。(2)急性运动轴索性神经病(AMAN)诊断标准参考 AIDP 诊断标准,突出特点是神经电生理检查提示近乎纯运动神经受累,且运动神经轴索损害明显。(3)急性运动感觉轴索性神经病(AMSAN)诊断标准参照 AIDP 诊断标准,突出特点是神经电生理检查提示感觉和运动神经轴索损害明显。(4)米勒-费舍尔综合征(MFS)诊断标准:①急性起病,病情在数天内或数周内达到高峰;②临床上以眼外肌瘫痪、共济失调和腱反射减低为主要症状,肢体肌力正常或轻度减退;③脑脊液出现蛋白-细胞分离;④病程呈自限性。

1.3.2 GBS 严重程度评分标准 根据 Hughes 功能评级量表进行评估,评分 ≥ 3 分定义为重型 GBS,评分 < 3 分定义为轻型 GBS。

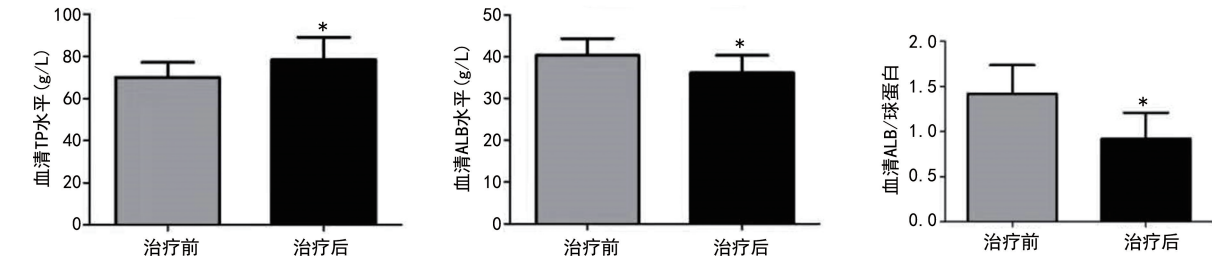
1.4 方法 对照组在体检时收集 9 项蛋白质指标[总蛋白(TP)、清蛋白(ALB)、ALB/球蛋白]及血脂代谢指标[三酰甘油(TG)、胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、载脂蛋白 A1(APOA1)、载脂蛋白 B(APOB)],GBS 组从不同年龄、性别、严重程度、分型、治疗前后(免疫球蛋白治疗后 3 d)等对蛋白质及血脂代谢指标进行分析,并与对照组进行比较及分析。

1.5 统计学处理 应用 SPSS20.0 软件进行数据处理及统计分析,绘图软件采用 GraphPad 5.0,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

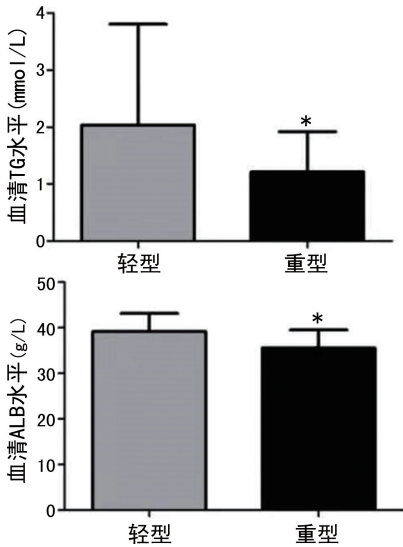
2.1 GBS 患者治疗前后蛋白质及血脂代谢指标水平比较 GBS 患者治疗后血清 TP 水平高于治疗前,而血清 ALB 水平、ALB/球蛋白低于治疗前($P < 0.05$),治疗前后 TG、TC、HDL、LDL、APOA1、APOB 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见图 1。

2.2 不同严重程度 GBS 患者蛋白质及血脂代谢指标水平比较 重型 GBS 患者共 66 例,轻型 GBS 患者共 24 例。轻型 GBS 患者血清 TG、ALB 水平高于重型 GBS 患者($P < 0.05$),两组 TP、ALB/球蛋白、TC、HDL、LDL、APOA1、APOB 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见图 2。



注:与治疗前比较, * $P<0.05$ 。

图 1 GBS 患者治疗前后蛋白质及血脂代谢指标水平比较

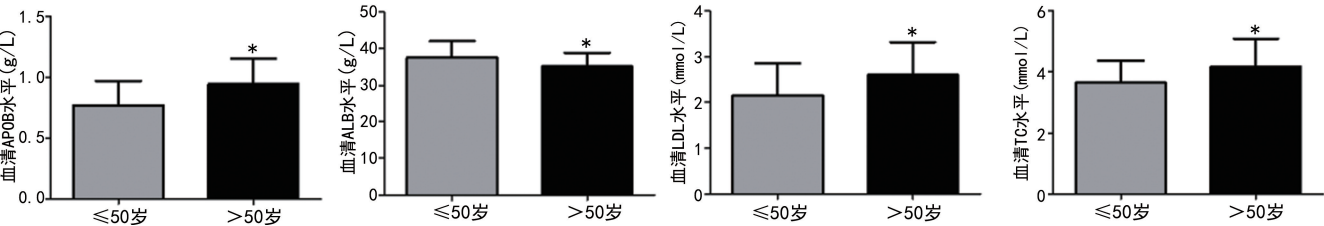


注:与轻型比较, * $P<0.05$ 。

图 2 不同严重程度 GBS 患者蛋白质及血脂代谢指标水平比较

2.3 不同性别 GBS 患者蛋白质及血脂代谢指标水平比较

男性 GBS 患者血清 ALB 水平高于女性



注:与男性比较, * $P<0.05$ 。

图 3 不同性别 GBS 患者蛋白质及血脂代谢指标水平比较

2.4 不同年龄 GBS 患者蛋白质及血脂代谢指标水平比较

90 例 GBS 患者以 50 岁为分界点,分为 ≤ 50 岁和 >50 岁两组,其中 ≤ 50 岁组 50 例, >50 岁组 40 例。 ≤ 50 岁组血清 APOB、TC 及 LDL 水平均低于 >50 岁组,而血清 ALB 水平高于 >50 岁组 ($P<0.05$), TP、ALB/球蛋白、TG、HDL、APOA1 水平比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见图 4。

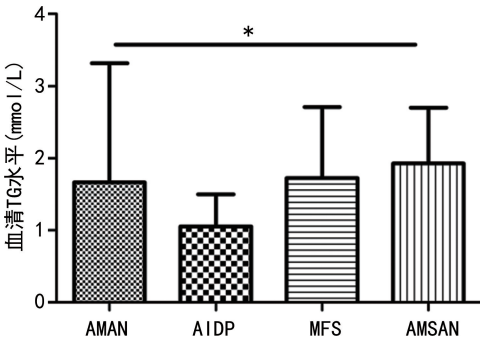
图 4 不同年龄 GBS 患者蛋白质及血脂代谢指标水平比较

2.5 不同分型 GBS 患者蛋白质及血脂代谢指标水平比较

90 例 GBS 患者 AMAN25 例,占 28%; MFS16 例,占 18%; AMSAN12 例,占 13%; AIDP37 例,占 41%。不同分型 GBS 患者血清 TG 水平比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), TP、ALB、ALB/球蛋白、TC、HDL、LDL、APOA1、APOB 水平比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见图 5。

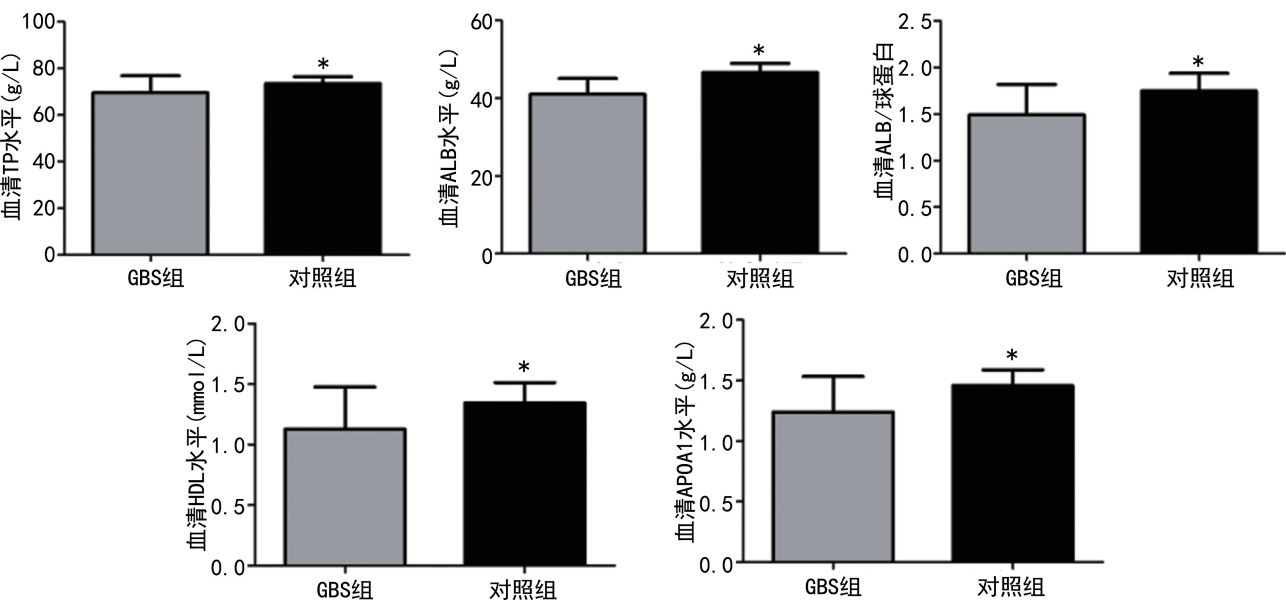
2.6 GBS 组与对照组蛋白质及血脂代谢指标水平比较

GBS 组治疗前 TP、ALB、ALB/球蛋白、HDL、APOA1 水平均低于对照组 ($P<0.05$), TC、LDL、APOB 水平比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见图 6。



注:4 组间比较, * $P<0.05$ 。

图 5 不同分型 GBS 患者蛋白质及血脂代谢指标水平比较



注:与 GBS 组比较, * $P<0.05$ 。

图 6 GBS 患者与健康对照蛋白质及血脂代谢指标水平比较

3 讨 论

GBS 是一种感染后免疫介导的周围神经病变,多有前驱感染史,临床上主要表现为四肢弛缓性肌无力,还可能出现感觉障碍、自主神经功能障碍等^[1]。目前与 GBS 疾病相关实验室指标的研究较少,因此,本研究回顾性分析 GBS 蛋白质及血脂代谢指标分布特征及其潜在临床意义。

有研究表明,GBS 患者血清 ALB 水平与 Hughes 功能评级量表评分呈负相关,中性粒细胞/淋巴细胞和血小板/淋巴细胞有望成为 AIDP 的血液标志物^[5]。SU 等^[6]研究表明,血清 ALB 水平是成年 GBS 患者出院时预后的独立危险因素。ETHEMOGLU 等^[7]发现,GBS 患者的血清 ALB 水平明显降低且高水平 ALB 是 GBS 患者的保护因素。FOKKINK 等^[8]研究发现,丙种球蛋白免疫治疗后 GBS 患者会出现低蛋白血症,可能与临床症状的严重程度和预后有一定关系。本研究回顾性分析 2018—2010 年 90 例 GBS 患者蛋白质及血脂代谢指标分布特点,与其他学者研究结果类似,笔者发现 GBS 组与对照组比较血清 ALB 水平、ALB/球蛋白明显偏低^[6],且轻型 GBS 患者 ALB 水平较重型 GBS 患者更高。GBS 在炎症状态下表现为低蛋白血症,这可能与 GBS 是一种自身免疫介导的周围神经系统急性炎性损伤性疾病有关,炎症可改变蛋白质的分解、合成代谢状态及血管通透性,从而影响血清蛋白质水平。脑脊液和血清 ALB 比值越大,血脑屏障损害越严重^[9]。GBS 疾病严重程度越高,神经中枢及血脑屏障损害越严重,炎症越重,ALB 水平越低,故血清 ALB 水平与 GBS 疾病严重程度呈负相关。大样本研究结果表明,随着年龄增

长血清 ALB 水平逐渐下降^[10-11],与本研究中≤50 岁组血清 ALB 水平高于>50 岁组的结果一致。

脂质代谢与多种自身免疫性疾病的进展、复发或预后相关,如多发性硬化、自身免疫性甲状腺疾病、GBS 等。目前,血脂代谢与 GBS 疾病进程及严重程度的关系尚不确切,本研究结果显示,>50 岁组血清 TC、APOB、LDL 水平高于≤50 岁组,可能与高龄患者易出现高血脂有一定关系;同时发现,GBS 组 HDL、ApoA1 水平低于对照组,且重型 GBS 患者较轻型 GBS 患者 TG 水平明显降低,不同分型 GBS 患者之间 TG 水平差异有统计学意义($P<0.05$)。有研究结果显示,GBS 患者较健康对照者血总胆固醇水平明显降低,重型 GBS 患者较轻型 GBS 患者血浆中部分磷脂代谢产物水平明显降低^[12-13]。因此,GBS 患者血脂水平在疾病诊断及严重程度预测中有一定价值,但是确切结论及机制仍需进一步研究。

GBS 患者表现为低蛋白血症及低脂血症;重型 GBS 患者较轻型患者 ALB、TG 水平明显降低,不同分型 GBS 患者 TG 水平有明显差异,提示蛋白质及血脂代谢指标可能可用于辅助判断 GBS 严重程度及分型。但是本研究的不足之处在于样本量小(特别是根据年龄、类型等分为多组时,每组样本量都小),无法动态观察不同疾病阶段的蛋白质及血脂代谢水平变化。因此,需要进一步扩大样本量,得出准确结论及分析蛋白质及血脂代谢指标在 GBS 病理机制中的作用。

参考文献

[1] MALEK E, SALAMEH J. Guillain-Barre syndrome[J]. Semin Neurol, 2019, 39(5):589-595. (下转第 227 页)

因启动子甲基化的检测分析[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(25):1963-1967.

[17] SI X, XU F, XU F, et al. CADM1 inhibits ovarian cancer cell proliferation and migration by potentially regulating the PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 123:109717.

[18] UIJTERWAAL M H, VAN ZUMMEREN M, KOCKEN M, et al. Performance of CADM1/MAL-methylation analysis for monitoring of women treated for high-grade CIN[J]. Gynecol Oncol, 2016, 143(1):135-142.

[19] SUN L L, LIU Y, SUN X, et al. Limited role of promoter methylation of MGMT and C13ORF18 in triage of low-grade squamous intraepithelial lesion [J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131(8):939-944.

[20] WANG K H, LIN C J, LIU C J, et al. Global methylation silencing of clustered proto-cadherin genes in cervical cancer: serving as diagnostic markers comparable to HPV [J]. Cancer Med, 2015, 4(1):43-55.

[21] ROGERI C D, SILVEIRA H C S, CAUSIN R L, et al. Methylation of the hsa-miR-124, SOX1, TERT, and LMX1A genes as biomarkers for precursor lesions in cervical cancer[J]. Gynecol Oncol, 2018, 150(3):545-551.

[22] GUSTAFSON K S, FURTH E E, HEITJAN D F, et al. DNA methylation profiling of cervical squamous intraepithelial lesions using liquid-based cytology specimens: an approach that utilizes receiver-operating characteristic analysis[J]. Cancer, 2004, 102(4):259-268.

[23] VAN BAARS R, VAN DER M J, SNIJDERS P J, et al. CADM1 and MAL methylation status in cervical scrapes is representative of the most severe underlying lesion in women with multiple cervical biopsies [J]. Int J Cancer, 2016, 138(2):463-471.

[24] YANG N, EIJSINK J J, LENDVAI A, et al. Methylation markers for CCNA1 and C13ORF18 are strongly associated with high-Grade cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in cervical scrapings [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2009, 18(11):3000-3007.

[25] HUISMAN C, WISMAN G B, KAZEMIER H G, et al. Functional validation of putative tumor suppressor gene C13ORF18 in cervical cancer by artificial transcription factors [J]. Mol Oncol, 2013, 7(3):669-679.

[26] EIJSINK J J, LENDVAI A, DEREGOWSKI V, et al. A four-gene methylation marker panel as triage test in high-risk human papillomavirus positive patients [J]. Intern J Cancer, 2012, 130(8):1861-1869.

(收稿日期:2021-03-12 修回日期:2021-07-28)

(上接第 220 页)

[2] 张露灏. 脂质-DNA 复合结构的细胞应用[D]. 北京:中国科学院大学, 2000.

[3] ASBURY A K, CORNBATH D R. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barre syndrome[J]. Ann Neurol, 1990, 27(suppl):S21-S24.

[4] 刘杰, 王利娟, 吴兆媛, 等. 格林-巴利综合征患者神经系统感染病毒抗体谱分析[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(23):2849-2852.

[5] OZDEMIR H H. Analysis of the albumin level, neutrophil-lymphocyte ratio, and platelet-lymphocyte ratio in Guillain-Barre syndrome[J]. Arq Neuropsiquiatr, 2016, 74(9):718-722.

[6] SU Z, CHEN Z, XIANG Y, et al. Low serum levels of uric acid and albumin in patients with Guillain-Barre syndrome[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(15):e6618.

[7] ETHEMOGLU O, CALIK M. Effect of serum inflammatory markers on the prognosis of adult and pediatric patients with Guillain-Barre syndrome [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2018, 14:1255-1260.

[8] FOKKINK W J, WALGAARD C, KUITWAARD K, et al. Association of albumin levels with outcome in intravenous immunoglobulin-treated Guillain-Barre syndrome [J]. JAMA Neurol, 2017, 74(2):189-196.

[9] 徐辉, 李玉华. 65 岁以上老年人体检血糖、血脂水平分析 [J]. 影像学及检验诊断, 2020, 18(18):173.

[10] WEAVING G, BATSTONE G F, JONES R G. Age and sex variation in serum albumin concentration: an observation study [J]. Ann Clin Biochem, 2016, 53(Pt 1):106-111.

[11] BROOKS J A, MCCUDDEN C, BREINER A, et al. Causes of albuminocytological dissociation and the impact of age-adjusted cerebrospinal fluid protein reference intervals: a retrospective chart review of 2627 samples collected at tertiary care center [J]. BMJ Open, 2019, 9(2):e025348.

[12] 刘晓宇, 李春, 王晓放, 等. 吉兰-巴雷综合征患者急性期血脂水平与疾病严重程度的关系 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2020, 23(21):1872-1877.

[13] TANG H Y, CHIU D T, LIN J F, et al. Disturbance of plasma lipid metabolic profile in Guillain-Barre syndrome [J]. Sci Rep, 2017, 7(1):8140-8151.

(收稿日期:2021-03-12 修回日期:2021-07-28)