临床研究 文章编号:0253-3626(2008)s1-0085-02

结核性脑膜炎和病毒性脑炎患者的血脑屏障破坏与脑脊液蛋白质指数变化

李陈渝[1],李光勤[1],秦 枫[2]

(1.重庆医科大学附属第一医院神经内科,重庆 400016;2.重庆医科大学附属第一医院检验科,重庆 400016)

【摘 要】目的:探讨中枢神经系统感染患者血脑屏障(Blood-brain barrier,BBB)与脑脊液(Cerebrospinal-fluid,CSF)白蛋白指数的变化。方法:采用澳甲酚绿法和免疫比浊法检测18例结核性脑膜炎患者急性期、恢复期及23例病毒性脑炎患者急性期的血清和CSF中白蛋白水平,并计算出CSF白蛋白指数,并与正常对照组进行比较。结果:结核性脑膜炎、病毒性脑炎患者急性期CSF白蛋白、CSF白蛋白指数显著高于正常对照组($P<0.001$),且结脑组显著高于病脑组($P<0.001$)。结脑组恢复期患者CSF白蛋白、CSF白蛋白指数水平明显低于急性期($P<0.001$)。结论:CSF白蛋白和CSF白蛋白指数的水平可作为结核性脑膜炎和病毒性脑炎的早期诊断、鉴别诊断,以及判断BBB损伤程度的参考指标。

【关键词】中枢神经系统感染;结核性脑膜炎;病毒性脑炎;脑脊液白蛋白指数

【中国图书分类法分类号】R529.3 【文献标识码】A 【收稿日期】2007-08-29

Changes of cerebrospinal fluid albumin index and blood-brain barrier in patients with central nervous system infection

LI Chen-yu, et al

(*Department of Neurology, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To observe the changes of cerebrospinal-fluid albumin index and blood-brain barrier in patients with central nervous system infection. *Methods*: The levels of albumin in serum and CSF were determined by using immunoturbidimeter method in 18 patients with tuberculous meningitis(TBM) in acute phase and recovery phase, 23 patients with viral encephalitis(VE) in acute phase, and 18 normal people. *Results*: In acute phase, the levels of CSF albumin and CSF albumin index in patients with TBM and VE were obviously higher than those of control group($P<0.001$), and the levels of CSF albumin and CSF albumin index in patients with TBM were obviously higher than those of VE group($P<0.001$). In the group of TBM, CSF albumin and CSF albumin index during the recovery stage was lower than acute stage ($P<0.001$). *Conclusion*: The levels of CSF albumin and CSF albumin index potentially have an important value in early diagnosis, differential diagnosis and judgement of BBB impairment in TBM and VE.

【Key words】 Central nervous system infection; Tuberculous meningitis; Viral encephalitis; CSF albumin index

中枢神经系统感染是指中枢神经系统(Central nervous system,CNS)受到病原微生物的侵袭而发生的炎症性改变,主要包括脑膜炎、脑炎及脑脓肿等,是临床常见病,也是急诊常见病种,大多有起病急、症状重、易漏诊和误诊的特点,如延误诊治,可导致严重后果。近年来研究发现[1],中枢神经系统感染中BBB均有不同程度的损伤。我们通过测定CSF和血清中白蛋白水平,计算出CSF白蛋白指数,探讨其比值的改变对判断血脑屏障损伤程度的临床价值。

作者介绍:李陈渝(1981-),女,硕士,研究方向:脑血管疾病。

通讯作者:李光勤,男,教授,E-mail:ligungqin@tom.com。

1 材料与方法

1.1 材料

观察组中枢神经系统感染患者共41例,均为2006年7月至2007年8月在我院神经内科经临床及实验室检查确诊的住院病人。其中,结核性脑膜炎(简称结脑组)18例,男10例,女8例,年龄18岁至67岁,全部病例均有不同程度的头痛、发热、呕吐、精神萎靡,其中抽搐3例,意识障碍10例,昏迷3例,偏瘫3例,听力下降1例,同时患有活动性肺结核者13例。病毒性脑

炎组(简称病脑组)23例,男13例,女10例,年龄17~74岁,脑电图23例均提示异常脑电功率谱。3例磁共振成像提示双侧颞叶病灶。患者主要临床表现为头痛、发热、恶心、乏力、精神行为异常。观察组患者自发病至住院均未接受相应的抗感染治疗。对照组18例,均为入院时疑诊为中枢神经系统感染,有腰穿指征,但经CSF常规、生化检查无异常,脑电图检查正常和临床治疗后排除了中枢神经系统感染的患者。

1.2 标本采集

结核性脑膜炎患者急性期和病毒性脑膜炎患者急性期均在入院后24h内行腰穿,结核性脑膜炎恢复期患者在临床治疗后2周进行腰穿。对照组入院时进行腰穿。留取CSF 2ml,标本留取后立刻查CSF常规,白蛋白。在抽取CSF的当日早晨抽取空腹静脉血2ml查血清白蛋白(S_{Alb})。剔除溶血标本。

1.3 检测方法

脑脊液白蛋白(C_{Alb})采用免疫比浊法,S_{Alb}采用溴甲酚绿法在日本强生250型全自动生化分析仪上测定。由检验科生化室测定。

1.4 BBB完整性判断

以CSF白蛋白指数进行评估,如果CAlb指数>9,则提示BBB有破坏[2]。

1.5 统计学处理

采用SAS8.2统计软件包处理,所有计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析和SNK检验,治疗前后比较采用重复测量数据分析。

2 结 果

各组患者C_{Alb}、S_{Alb}及C_{Alb}指数结果比较:C_{Alb}、C_{Alb}指数水平在结脑组急性期、病脑组急性期和对照组三组之间比较差异均有统计学意义(F=33.51、36.55,P均<0.01)。进一步行两两比较结果显示,结脑组急性期明显高于病脑组和对照组,差异均有统计学意义(P均<0.05),病脑组明显高于对照组(P均<0.01)。C_{Alb}、C_{Alb}指数水平在结脑组缓解期明显低于急性期,差异均有统计学意义(t=4.62、4.30,P均<0.01)。SAlb水平在结脑组急性期、病脑组和对照组3组之间比较差异有统计学意义(F=6.68,P=0.0025),进一步检验SAlb水平在结脑组急性期、病脑组急性期间差异有统计学意义(P均<0.05),在病脑组急性期、对照组间差异无统计学意义(P>0.05)。S_{Alb}水平在结脑组急性期、缓解期间比较差异无统计学意义(t=0.33,P=0.74),见表1。

表1 各组CAlb、SAlb及CAlb指数的结果

	n	CAlb(g/L)	SAlb(g/L)	CSF 白蛋白指数 ($C_{Alb}/S_{Alb} \times 10^{-3}$)
结脑急性期	18	1.48 ± 0.69	35.06 ± 6.19	43.18 ± 20.77
结脑缓解期	18	0.75 ± 0.28	35.11 ± 5.76	20.31 ± 9.09
病脑组	23	0.60 ± 0.30	37.70 ± 3.61	15.92 ± 8.18
对照组	11	0.32 ± 0.049	38.64 ± 1.91	5.31 ± 1.29

3 讨 论

脑脊液蛋白质主要经脉络膜丛上的毛细血管壁超滤作用而生成的[3],脑脊液中的蛋白质80%以上来自于血浆中的白蛋白,还有一些蛋白质是脑脊液特有的蛋白,由中枢神经系统合成。正常情况下,由于BBB的存在,脑脊液中的白蛋白含量甚微,白蛋白在脑脊液中的浓度大约为血浆中的1/230。中枢神经系统疾病常引起BBB结构和功能的剧烈变化[4]。中枢神经系统感染时,BBB的通透性显著提高以致血浆白蛋白(分子量为69 000)这样的大分子物质都可以通过屏障。严重脑损伤导致BBB的严重破坏,随着损伤的修复,大分子物质入脑首先停止。完全恢复后小分子物质加快的现象也会消失,此时BBB功能已经正常。

因为白蛋白既不在中枢神经系统内合成,也不在中枢神经系统内代谢。在无污染的CSF中,白蛋白是通过BBB来自于血浆,因此是一种特别适用的指示性蛋白,其在脑脊液中的水平可以较早反应出脑损伤的程度[5]。虽然血浆白蛋白的变动可以影响脑脊液白蛋白的浓度,但这种变动不会影响BBB的渗透性,故脑脊液/血清白蛋白比率(白蛋白指数)可更好的反映BBB功能的完整性。研究表明[2],C_{Alb}指数增大,提示BBB有破坏,C_{Alb}指数越大,BBB损伤越重。成人C_{Alb}指数<9,9~14轻度损害,15~30中度损害,>30为重度损害。

本研究结果显示,结脑组、病脑组C_{Alb}、C_{Alb}指数水平均高于对照组,且结脑组高于病脑组,差异显

(下转第 104 页)

物令人失望,并在试验动物模型中有很大变异,需要进一步研究的是针对这些制剂与低温联合证实其效果,尽管脑缺血和再灌注时信号转导通路和细胞内分子机制复杂,但在未来研究中应掌握其潜在的神经保护治疗策略。

参 考 文 献

[1] Bhardwaj A,Alkayed NJ,Kirsch JR,et al. Mechanisms of ischemic brain damage[J]. Curr Cardiol Rep,2003;5:160-167.

[2] Nussmeier NA.Review of risk factors for adverse neurologic outcome after cardiac surgery[J].J Extra Corpor Technol,2002;34:4-10.

[3] Nishijima MK,Koehler RC,Hurn PD,et al. Postischemic recovery rate of cerebral ATP,phosphocreatine,pH,and evoked potentials [J]. Am J Physiol,1989;257:H1860-1870.

[4] Sugawara T,Fujimura M,Noshita N,et al. Neuronal death/survival signaling pathways in cerebral ischemia[J]. Neuro Rx, 2004;1:17-25.

[5] Han HS,Yenari MA. Cellular targets of brain inflammation in stroke[J].Curr Opin Investig Drug,2003;4:522-529.

[6] Danton GH,Dietrich WD.Inflammation mechanisms after ischemia and stroke[J].J Neuropathol Exp Neurol,2003;62:127-136.

[7] Ding C,He Q,Li PA. Activation of cell death pathway after a brief period of global ischemia in diabetic and nondiabetic animals [J]. Exp Neurol,2004;188:421-429.

[8] Weigl M,Tenze G,Steinlecchner B,et al. A systematic review of currently available pharmacological neuroprotective agents as s sole intervention before anticipated or induced cardiac arrest[J]. Resuscitation, 2005;65:21-39

[9] Goyagi T,Bhardwaj A,Koehler RC,et al. Potent sigma 1-receptor ligand 4-phenyl-1-piperidine provides ischemic neuroprotection without altering dopamine accumulation in vivo in rats[J]. Anesth Analg, 2003;96:532-538

(上接第 86 页)

著,与文献报道中采用其他方法检测的结果相近[6],说明中枢神经系统感染时BBB功能有不同程度的损伤。结核性脑膜炎急性期C_{Alb}指数在25~71以上,BBB为重度损害,病毒性脑膜炎C_{Alb}指数在9~29,BBB为轻、中度损害,表明细菌感染时BBB损伤更加明显。因此测定C_{Alb}、C_{Alb}指数对结核性脑膜炎和病毒性脑膜炎的诊断、鉴别诊断及估计BBB损伤程度都具有重要意义。本研究还显示,结核性脑膜炎急性期C_{Alb}、C_{Alb}指数明显高于恢复期与对照组,同样具有差异性,说明结核性脑膜炎时病情越重,C_{Alb}、C_{Alb}指数水平越高,随着病情的缓解,C_{Alb}、C_{Alb}指数逐渐恢复正常,因此动态观察C_{Alb}、C_{Alb}指数水平对分析病情及判断预后有一定帮助,并可用来评估疗效果。

综上所述,C_{Alb}、C_{Alb}指数检测是反映中枢神经系统感染患者BBB有无实质性损害的一个较好的生化指标,其水平高低能在一定程度上帮助临床医生了解患者的病情和预后,具体应用时应结合病人的临床表现,病程等进行判断。

参 考 文 献

[1] Kieseier BC,Paul R,Koedel U,et al. Differential expression of matrix metalloproteniases in bacterial meningitis[J]. Brain,1999;122(8): 1579-1587.

[2] 罗春丽.临床检验基础[M]. 北京:人民卫生出版社,1997.192.

[3] 王 羽.全国临床检验操作规程[M].东南大学出版社,2006.342.

[4] Tibbling G,Link H,Ohman S. Principles of albumin and IgG analyses in neurological disorders. I. Establishment of reference values[J]. Scand J Lab Invest,1997;37(5):385-390.

[5] 顾可梁.脑脊液检查的几个新问题[J]. 临床检验杂志,1998;16(3):187.

[6] 瞿琼香,林晓源,李增清,等.中枢神经系统感染患儿脑脊液白蛋白,α-巨球蛋白,免疫球蛋白测定及其临床意义[J].广东医学,1997;18(12):813.

(上接第 88 页)

病例数太少,只有待今后再深入研究。

参 考 文 献

[1] Dormandy J,Reid H. Controlled defibrination in the treatment of peripheral vascular diseases[J]. Angiology,1978;29:80-88.

[2] Bell WR,Ptney WP,Goodwin JE,et al. Therapeutic defibrination in the treatment of thrombotic disease[J].Lancet,1968;1:490-493.

[3] Hossmann V,Heiss WD,Bewermeyer H,et al. Controlled trial of ancrod in ischemic stroke[J]. Arch Neurol,1983;40:803-808.

[4] 崔建国,解龙昌,魏利华.降纤酶对脑梗死病人血液流变学及脑循环动力学指标的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2007;5:590-592.

[5] 邱丽君,顾 青,汪维乐,等.急性脑梗死患者用药前后血浆生物分子的变化[J].上海交通大学学报(医学版),2007;27:333-335.

[7] Cole CW. Controlling acute ellevation of plasma fibrinogen with ancrod[J]. Cerebrovase Dis,1998;8(s1):29-34.

[8] The Ancrod Stroke Study Investigators. Ancrod for the treatment of acute ischemic brain infarction[J]. Stroke,1994;25:1755-1759.

[9] Sherman DG,Atkinson RP,Chippendale T,et al. Intravenous ancrod for treatment of acute ischemic stroke[J]. JAMA,2000;283(18): 2395-2403.