维普资讯 http://www.cqvip.com

239—243 髓鞘碱性蛋白；抗体；测定 10346(20)
脑脊液；神经病学

重庆医科大学学报 1992年第17卷第3期

髓鞘碱性蛋白和抗髓鞘碱性蛋白抗体的临床意义研究进展

第一医院神经科 向 敬 综述 董为伟 审校

R446.62

R741.04

中图分类号 R446.62

髓鞘碱性蛋白(Myelin Basic Protein，MBP)是髓鞘的主要蛋白成份之一，分子量约1.8万，含170个氨基酸，可诱发实验性自身免疫性脑炎（EAE）——一种理想的多发性硬化动物模型。当神经髓鞘受到破坏时，MBP可释放入脑脊液(Cerebral Spinal Fluid，CSF)和血中，最后可降解并经尿排出[1][8][23]。检测体液中各种形式MBP和抗髓鞘碱性蛋白抗体（MBPA）对神经疾病尤其是脱髓鞘疾病的诊断，预后等有重要价值。近年尿中MBP片段检测的成功，揭开了MBP研究领域的新篇章，为脱髓鞘疾病诊断提供了更为方便可行的客观生化指标，有重要的临床价值。本文综述有关MBP和MBPA检测的临床意义如下。

1. 脑脊液MBP

关于CSF MBP检测临床意义的报道较多。Cohen(1976,1980)[1][2]应用放射免疫法测定846例CSF标本，初步拟定4ng/ml以下为阴性，5-8ng/ml为弱阳性，大于9ng/ml为阳性。60例恶化型多发性硬化(Multiple Sclerosis，MS)(恶化型指观测前2周内出现一个以上新的神经受损症状和/或体征并持续24小时以上)患者中56例CSF MBP增高（>8ng/ml），其余4例弱阳性。81例进展型MS(病情加重一月甚或一年以上者)中45例弱阳性，稳定型MS病例(有神经受损体征或症状但一年以上未再加重)均<4ng/ml。Thomson(1985)[3]观察221例MS表明其MBP增高的阳性率为84%，其中稳定型仅28%阳性，进展型75%阳性，恶化型88%阳性。Warren(1983)[4]发现MBP增高最明显的是症状较多的恶化型MS（阳性率为96%），症状少的MS仅76%阳性，进展型为50%。Warren认为CSF MBP含量是MS脱髓鞘活动的客观指标，可反映脱髓鞘的程度、范围和时间，亦可评价药物疗效，并有助于MS的诊断。

CSF游离型（Free）MBP（FMBP）和结合型（Bound）MBP（BMBP）的同步检测结果表明[5]，MS恶化型主要是FM-

[4] Machover D,et al.J Clin Oncol 1986;4(5):685
[5] Laufman LR,et al,J Clin Oncol 1987;5:1384
[6] Hines JD.et al.J Clin Oncol 1988,6:142
[7] Comezoglu FT,et al.Cancer Res 1989;30:401
[8] Bonadonna G.Advances in anthracycline chemotherapy:Epirubicin. Milano:Masson Italin Eitor.1984

（收稿日期 1991-01-05）

维普资讯 http://www.cqvip.com

BP增高，而BMBP增高不明显；相反进展型和稳定型MS则以BMBP增高为主，FMBP增高不明显。由于MS恶化时FMBP增高而BMBP增高不明显，以致FMBP和BMBP比值(F/B)增大，此比值(F/B)是判断MS脱髓鞘活动最灵敏的指标[5][8]。Warren(1987)动态观察MS患者CSF MBP的结果表明，MS病情加重时FMBP增加，BMBP无明显改变甚或减少，F/B比值增大；而当MS好转时，BMBP增多，FMBP减少，F/B比值变小。

Warren (1988) 曾观察20例视神经炎患者的CSF FMBP和BMBP含量，结果表明视神经炎患者CSF FMBP明显增高(9.0±5.3ug/L)，阳性率为65%；而BMBP仅轻度升高 (1.5±0.9ug/L)，阳性率为25%，且F/B比值>1.0。随访表明CSF FMBP明显增高的视神经炎患者常发展成MS[7]。

中枢神经系统非脱髓鞘性疾病在病变累及髓鞘或伴有髓鞘脱失时CSF MBP亦可增高[2][8]。Strand(1982)[8]曾连续监测103例脑血管病患者的CSF MBP，发现其明显增高。CSF MBP的增高和神经受损的机制有一定关系，其中破坏迅速且范围广泛的脑出血较动脉粥样硬化性脑梗塞CSF MBP增高更明显。脑梗塞CSF MBP的升高在发病后4—5天最明显，而脑出血后MBP很快就达高峰。CSF MBP含量和脑血管病脑损害的范围程度有关。CT扫描发现有病灶者其CSF MBP含量高于CT扫描阴性者，而且病灶大的比病灶小的高。当然，CT扫描阴性者CSF MBP亦可能增高，其原因是梗塞灶尚未形成低密度，或者病灶在后颅窝，CT不能检出。值得注意的是，深部脑梗塞由于MBP不易释放入CSF可不引起CSF MBP增高，而脑皮质梗塞因其髓鞘少亦可仅释放少量MBP入CSF，以致MBP在CSF仅轻度升高[8][12]。

脑炎患者有50%可检测到具有免疫活性的MBP，且CSF MBP的高低和病情轻重有一定关系，也与脑组织的受损范围相一致，而与病因无关[9][11]。动态观察表明，脑炎发病后1到3月其MBP持续释放入CSF。多数学者认为CSF MBP可作为脑炎神经组织破坏的客观指标[9][10]。当然并非有危重临床表现者总伴有MBP释放入CSF，只是当CSF出现MBP时可判断有髓鞘的破坏。CSF MBP增高并不预示短期预后差，许多MBP很高的病人其恢复仍较好，而许多病情危重甚至很快死亡的病人亦不能检出MBP[10]。Claude等[11]认为，在危重脑炎病人由于产生MBPA才导致MBP的不能检出或低估，但脑组织损害却照常进行；再者即使灰质严重损伤也不引起MBP释放入CSF。所以危重脑炎病人CSF MBP可不高[11]。

此外，横贯性脊髓炎、桥脑中央髓质溶解症、异染性脑白质营养不良症、肾上腺脑白质营养不良、氨基蝶呤脑病或脊髓病、进行性多灶性白质脑病、三叉神经痛、脑积水、Bechet病、神经梅毒、结核性脑膜炎、脊髓蛛网膜炎等患者CSF MBP亦可升高[1-8][20-23]。

2. 脑脊液MBP片段

当MBP释放入CSF时，至少可降解成1—42,43—88及89—169三种片段[10]。Whitaker[10]在MS患者CSF中检出EP-P1 (具有和片段43—88起交叉免疫反应的MBP片段)，其含量2—200ng/ml不等，CSF EP-P1含量最高者见于脊髓病变加重的数天内。12例MS发病后2—4周未检出EP-P1，1例感觉障碍持续3周未见好转者，其CSF EP-P1明显增高。在MS病情恶化二周内，CSF EP-P1可有69%为阳性[10]，MS恶化一周内CSF EP-P1的含量增高较明显，其阳性率可高达86%。稳定型和进展型MS的CSF EP-P1常无明显增高。Whitaker (1980)[12]曾反复随机抽取2例稳定型MS的CSF标本，

维普资讯 http://www.cqvip.com

均未能检出 EP-PI。MS 恶化急性期 EP-PI 增高者，随访可发现其 EP-PI 含量很快下降。值得注意的是非MS患者CSF EP-PI亦可增高。Whitaker (1980)[12] 检测79例急性脑卒中患者，有13例CSF EP-PI阳性 (2—540ng/ml)，而且 EP-PI 升高的程度和神经受损的程度相平行，与发病时间则无明显关系。脑血管疾病CSF EP-PI最高者见于出血性梗塞（枕叶栓塞）。一般脑血管病发病后 25 天CSF EP-PI即不能被检出。此外，其他神经系统疾病 CSF EP-PI 亦可增高，其阳性率为 6—8%[10][12]。CSF MBP 增高者多伴有髓鞘受损的证据，其中包括中枢神经系统感染、急性播散性脑脊髓炎、Wernick 脑病，糖尿病性脑损害（昏迷）、St. Louis脑炎、原因不明的共济失调伴脑萎缩，进行性痉挛性瘫痪等[11-13]。由此，不能认为EP-PI 是 MS的特异性诊断指标。

Gupta(1938)[13]比较检测 CSF MBP 片段 (45—89) 和完整 MBP 的临床意义，发现 MBP 片段 (45—89) 的临床诊断价值优于完整 MBP。14 例恶化型 MS CSF MBP 片段(45—89) 的阳性率为78.6%，而非恶化型MS仅为38% ($P<0.01$)；而CSF MBP 检出的阳性率在前两组无差别 ($P>0.05$)。因此，Gupta[13]认为CSF MBP 片段 (45—89) 和MS病情的关系较MBP更密切；检测CSF MBP片段诊断MS的灵敏度优于MBP。

3. 脑脊液MBPA

CSF游离型 MBPA(FMBPA)和结合型 MBPA(BMBPA)以及 FMBPA/BMBPA的比值是判断MS脱髓鞘活动的良好生化指标[5][6]。虽然CSF MBPA增高并不是MS的特异性标志，但对伴MBPA和FMBPA/BMBPA比值增高的反复多灶损害者，MS 诊断较肯定。当 MS 病程进展（慢性）长达数月甚或数年时BMBPA常相对较高，FMBPA则相对较低；FMBPA/BMBPA比值较小 (<1.0)[6]；另一方面、当 MS 情急剧恶化，突然出现许多新症状时，CSF FMBPA常显著增高，BMBPA相对降低，FMBPA/ BMBPA 比值增大(>1.0)[6]。因此，Warren认为CSF FMBPA升高合并 FMBPA/BMBPA 比值增大可能是MS恶化的特征性变化[5]，至少说明发病后1—15天内有显著脱髓鞘[5][6]。Warren(1986, 1987)[5][6]研究还发现 FMBPA /BMBPA 的比值仅在MS恶化时大于1.0；而稳定型和好转型及对照组均小于1.0。值得注意的是临床认为稳定的MS患者其CSF FMBPA 和 BMBPA 以及FMBPA/BMBPA 比值均类似于进展型 MS，这提示稳定型 MS 亦存在脱髓鞘，而这种脱髓鞘之所以不引起临床症状是因为病变位于静区，或者在已形成的病灶中进一步脱髓鞘，以致不引起临床症状而被病人和医生所忽略[6]。因此，Warren认为无论临床症状如何，CSF MBPA 增高就预示着脱髓鞘的存在，维持低浓度的 MBPA是治疗MS的目标之一[6]。

同步检测 CSF 中 FMBP、BMBP、FMBPA、BMBPA的结果表明，MS恶化时FMBP、FMBPA 同时升高且呈显著正相关，相对而言BMBP和BMBPA则较低，相关性亦较差[6]。进展型MS患者CSF BMBPA和 BMBPA 常同时升高且呈显著正相关，而FMBP和 FMBPA 则相对较低且相关性亦差[6]。动态观察发现BMBPA常随病情的好转而上升，FMBPA随病情的好转而下降；反之，当MS恶化时 FMBPA随之升高而BMBPA随之下降[6]。

4. 寡克隆抗体

寡克隆抗体(Oligoclonal Antibody)的检测方法较多[14-18][10]。免疫印迹检测发现32%的MS 患者 CSF 中有寡克隆抗MBP IgG 抗体带，而在血清中未发现有寡克隆抗 MBP IgG 抗体带[14]。Cruze(1987) 对寡

维普资讯 http://www.cqvip.com

克隆抗MBP IgG阳性的7例MS患者进行了1—4年的追踪观测，其中1例病人的5个CSF和血标本均检出抗MBP的寡克隆IgG抗体，而且寡克隆带的迁移类型非常相近。另3例病人仅1/3至1/5的标本检出寡克隆带，其余3例随访均阴性。这一结果说明3/7的MS患者其抗MBP的寡克隆带均是短暂的[14]。有9例免疫印迹MBPA阳性的病人同时检测了抗麻疹病毒IgG抗体，发现两者无相同寡克隆迁移带，同步酶联免疫法检测MS患者CSF中IgG型MBPA其阳性率44%，而血清中仅为8%。

Cruze(1987)[14]发现针对MBP的寡克隆抗体不仅出现在MS CSF中，而且出现在其他神经疾病患者的CSF中，但其他神经疾病的血中却未能检出针对MBP的寡克隆抗体[14]。脑血管疾病患者CSF中28%可检测出寡克隆MBPA。此外，中枢神经系统感染(3/11)和紧张性头痛(1/7)亦存在抗MBP的寡克隆抗体[14]。Laterre(1977)[15]应用免疫电泳分析表明90%的MS病人CSF中存在寡克隆IgG带。

Laurenzi(1980)[16]应用凝胶等电聚焦和免疫固定技术亦发现90%以上MS患者可发现寡克隆IgG带。应用γ-链的抗血清作免疫固定分析，有2/3的MS患者存在多克隆IgG抗体。Cruze比较免疫印迹和酶联免疫检测法[14]，有6/25的MS患者两种方法均检出MBP寡克隆抗体，有3例免疫印迹发现MBP的寡克隆抗体而酶联免疫法未检出MBPA，相反有5例酶联免疫法检出MBPA而免疫印迹检测则阴性。

5. 血MBP

脑血管病患者血清MBP含量与病情严重程度及预后有关[8,17]。Strand等[8]发现没有一位血MBP显著增高的脑血管病患者能存活，重症脑血管病患者血MBP常显著高于轻症者及对照组。Thomas(1984)[18]检测脑瘤、蛛网膜下腔出血、脑出血、脑外伤等患者血MBP，发现这四种疾病约70%伴血MBP增高，而且病变范围与血MBP含量密切相关。Palfreman (1987)[17]检测脑外伤患者的血MBP，发现颅脑外伤后第一天，其血MBP即显著增高，尤以原发性颅脑损伤更为明显，其血MBP上升高峰在外伤后2—3天，颅外血肿而无明确原发神经组织受损者其血MBP高峰在伤后7—10天。Palfreman认为血MBP可作为脑外伤的诊断指标之一。

6. 尿MBP片段

Whitaker (1987)[23]首次检测出尿中的MBP片段 (80—89)，其含量从0.1到90ng/ml不等。尿中MBP片段可出现于任何人，其中MS (尤其是恶化型) 患者尿中MBP片段显著增高，与对照组和其他神经疾病组有显著差别 ($P<0.01$)。因此，尿中MBP片段含量有助于MS的诊断，以尿MBP片段和尿肌酐的比值作观测指标、可提高MS诊断的灵敏度和特异性。检测尿中的MBP片段可免去腰穿取CSF，易于临床应用，是MBP应用研究方面的重大突破。

参 考 文 献

[1] Cohen S R, et al.N Engl J Med 1976; 295:1455

[2] Cohen S R,et al.Ann Neurol 1980, 8:25

[3] Thomson A J, et al.Acta Neurol Scand 1985; 20:577

[4] Warren K G, et al.Can J Neurol Sci 1983; 10:235

[5] Warren K G, Catz I.Ann Neurol 1987; 21:183

[6] Warren K G, Catz I.Ann Neurol 1986; 20:20

[7] Warren K G,et al.Ann Neurol 1988 :23:279

[8] Strand T, et al.Stroke 1984; 15: 138

[9] Hemachudha T, et al.N Engl J Med 1987; 316:369

[10] Whitaker J N, Neurology 1977:27 :911

维普资讯 http://www.cqvip.com

243—248 白细胞介素6；生物活性 1034/(21)

重庆医科大学学报 1992年第17卷第3期

白细胞间素6的生物活性与人类疾病

病毒性肝炎研究所

任 红 综述 张定凤 审校

R392.11

中图分类号 R446.62

白细胞间素6是一种具有多种生物活性的细胞因子。在细胞因子的家族中，它具有一定的特殊性。这是因为，在其多种主要生物活性被发现之前，它的基因分子结构已被偶然地克隆成功[1]。与此同时，人们又从几方面对这一因子进行了研究，从而导致了它命名的复杂性；也反映了其生物活性的多样性。

首先，在克隆干扰素-β (IFN-β) 的基因结构的过程中，获得了两种cDNA分子克隆。实验证明，其中一种CDNA分子克隆在体外可转译一种蛋白质分子-26KD蛋白体，它具有抗病毒活性，并可被抗IFNβ₂抗血清所中和，所以，称之为IFN-β₂[1]。但后经实验证明，同样来源的26KD蛋白体，称之为26KD因子[2]，并无抗病毒活性，在血清血上也与IFNβ无相关性。直至1987年，利用重组IL-6证明了它与IFN并无关系。IL-6无IFN样抗病毒活性，其抗原性及生物活性均与IFN有差别。所过去所称为的IFNβ₂、26KD因子则与IL-6为同一物质。

其实，对于IL-6的研究最早可追溯到对B细胞分化过程的研究。人们观察到，激活的T细胞能够产生一种促进B细胞分化的物质，称为B细胞分化因子 (BCDF)，它能够诱导活化B细胞或EB病毒转化细胞系如CESS分泌免疫球蛋白。这一因子被命名为BSF_2[3]，它与参于B细胞活化过程的其它因子如IL—2、BCGF、BSF_1等完全不同，并已从人白血病I型病毒转染的T细胞系(HTLT-1)所产生因子中克隆并纯化[4]，尽管BSF_2和IFNβ₂在细胞来源、生物活性方面有所不同，但BSF_2基因序列测定表明，二

[11] Claude J, at el. Arch Neurol 1982; 39:557
[12] Whitaker J N. Ann Neurol 1980; 8:58
[13] Gupta M K, et al. Ann Neurol 1988; 23:274
[14] Cruze M, et al. Neurology 1987; 37:1515
[15] Laterre E C, et al. Neurology 1970; 20:982
[16] Laurenzi M A, et al. Ann Neurol 1980; 8:241
[17] Palfreyman J W, et al. Clinica Chimica Acta 1979; 92:403
[18] Thomas D, et al. J Neurol Neurosurg Psychiat 1984; 47:173
[19] Antonio G M, et al. J Neurol Neurosurg Psychiat 1986; 49:1068
[20] 董为伟，等. 中华医学杂志 1987; 67:82
[21] John W P, et al. Clinica Chimica Acta 1978; 82:259
[22] Brisman R. Arch Neurol 1987; 44:378
[23] Whitaker J N. Ann Neurol 1987; 22:848

(收稿日期 1990-12-20)