

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.00448

· 短篇论著 ·

血清同型半胱氨酸及白细胞介素-6、超敏 C 反应蛋白在急性格林-巴利综合征病程中的变化及临床意义

Change of serum homocysteine acid, interleukin-6, and C-reactive protein during acute Guillain-Barre syndrome and related clinical relevance

张 强, 张瑞彪, 孟 霞

华北煤炭医学院附属医院神经内科, 唐山 063000

[摘要] **目的:** 观察血清同型半胱氨酸及白细胞介素-6、超敏 C 反应蛋白在不同病情程度急性格林-巴利综合征病程中的变化并阐明其临床意义。**方法:** 110 例急性格林-巴利综合征患者, 选择其中病情重者 35 例作为观察组 1, 一般情况相似且病情中等者 35 例作为观察组 2, 一般情况相似病情轻者 40 例作为观察组 3, 另设健康查体者 50 例作为对照组。分别测定发病后 1、14、28 d 血清同型半胱氨酸及白细胞介素-6、超敏 C 反应蛋白浓度。**结果:** 发病后 1 d 观察组 1、2、3 血清同型半胱氨酸及白细胞介素-6、超敏 C 反应蛋白浓度均明显高于对照组 ($P < 0.01$), 且各观察组之间比较无显著性差异; 发病后 14 d 观察组 1、2 上述指标明显高于观察组 3 及对照组, 观察组 3 与对照组之间比较无显著性差异; 28 d 后观察组 1 上述指标明显高于观察组 2、3 及对照组, 观察组 2、3 与对照组之间比较无显著性差异。其中肌力恢复情况好者炎症因子水平下降明显 ($P < 0.01$)。**结论:** 急性格林-巴利综合征作为炎症反应过程, 病情越危重, 其体内炎症因子越高, 持续时间越久, 预后也越差。

[关键词] 同型半胱氨酸; 白细胞介素-6; 超敏 C 反应蛋白; 格林-巴利综合征

[中图分类号] R 744.5 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 0258-879X(2008)04-0448-03

急性格林-巴利综合征 (Guillain-Barre syndrome, GBS) 又称急性炎症性脱髓鞘性多发神经病 (AIDP)。其病情轻重直接关系到患者的预后, 近年来有报道指出发病早期血清 IL-18、IL-13 水平升高, 其升高程度关系预后^[1], 但临床仍缺乏病程变化中的动态观察, 其升高机制目前仍无详细的报道。我们于 2005 年 4 月至 2007 年 10 月对 110 例 GBS 患者血清中同型半胱氨酸 (Hcy) 及白细胞介素-6 (IL-6)、超敏 C 反应蛋白 (Hs-CRP) 水平进行了动态观察, 并分析这些因子与患者病情、预后的关系。

1 资料和方法

1.1 研究对象 选择 GBS 患者 110 例, 均为华北煤炭医学院附属医院神经内科 2005 年 4 月至 2007 年 10 月住院患者, 男 62 例, 女 48 例。年龄 16~49 岁, 平均 (29.47 ± 10.50) 岁, 所有患者均经过神经系统检查、电生理检查和脑脊液检查, 诊断均符合 Asbury 等^[2]于 1990 年制订的诊断标准, 并且均为急性起病, 抽血前未经手术、化疗、免疫药物及激素治疗。其中重型 (四肢瘫伴呼吸肌麻痹及球麻痹, 需气管切开及辅助呼吸) 35 例为观察组 1, 中型 (四肢肌力 3 级以下, 可有脑神经损害及轻度呼吸困难, 不需要辅助呼吸) 35 例为观察组 2, 轻型 (四肢肌力 3 级以上, 无脑神经损害及呼吸肌麻痹) 40 例为观察组 3。对照组 40 例为相应时期健

康查体者。

1.2 排除标准 近 1 个月内有急性创伤、感染及风湿等炎症性疾病, 有明显的肝肾功能衰竭, 有肿瘤病史。

1.3 标本收集 健康对照组晨起空腹抽取静脉血 5 ml, 各观察组于发病 24 h 内、第 14 日、第 28 日分别晨起空腹抽取静脉血 5 ml, 离心取血清, -20℃ 保存备用。

1.4 测定方法 采用 ELISA 方法对血清 Hcy、Hs-CRP、IL-6 含量进行检测, 检测试剂盒均购自美国 RB 公司。按试剂盒说明书进行操作。

1.5 统计学处理 应用 SPSS 14.0 统计软件包进行统计分析, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组计量资料之间比较采用 *t* 检验, 多组比较用方差分析, 同组不同时间点比较采用重复测量资料的方差分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病情轻重与炎症因子的关系 各观察组各时间段内血清 Hcy、Hs-CRP、IL-6 含量与正常对照组比较, 发病 1 d 内均明显高于对照组 ($P < 0.01$), 且各观察组之间比较无显著性差异; 发病 14 d 后观察组 1、2 明显高于观察组 3 及对照组 ($P < 0.01$), 观察组 3 与对照组之间比较无显著性差异; 28 d 后观察组 1 明显高于观察组 2、3 及对照组 ($P < 0.01$), 观察组 2、3 与对照组之间比较无显著性差异, 见表 1。

[收稿日期] 2007-11-25 **[接受日期]** 2008-02-24

[作者简介] 张 强, 硕士, 主治医师, E-mail: zhangqiang1022@yahoo.com.cn

表1 各组间不同时间段血清炎性因子比较

| 组别 | $(\bar{x} \pm s)$ | | |
|-------------------|--|---|---|
| | Hcy $c_B/(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$ | IL-6 $\rho_B/(\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1})$ | Hs-CRP $\rho_B/(\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1})$ |
| 对照组($n=40$) | 18.26±4.28 | 9.63±2.28 | 7.92±1.97 |
| 观察组1(重型, $n=35$) | | | |
| 1 d | 59.30±10.28** | 49.66±14.60** | 43.91±6.15** |
| 14 d | 129.33±19.30**□□ | 103.90±24.81** | 94.35±9.93** |
| 28 d | 79.33±9.30** | 57.44±10.54** | 39.61±5.16** |
| 观察组2(中型, $n=35$) | | | |
| 1 d | 56.26±9.46** | 47.54±13.65** | 41.74±8.46** |
| 14 d | 121.03±20.30** | 99.72±20.41** | 88.72±11.15** |
| 28 d | 25.32±9.35△△ | 11.44±5.54△△ | 10.42±3.82△△ |
| 观察组3(轻型, $n=40$) | | | |
| 1 d | 55.54±11.12** | 45.59±11.10** | 40.28±9.56* |
| 14 d | 22.10±6.30△△▲▲ | 13.64±4.45△△▲▲ | 9.32±3.50△△▲▲ |
| 28 d | 21.70±9.30△△ | 11.44±3.54△△ | 8.28±2.31△△ |

** $P < 0.01$ 与对照组比较; △△ $P < 0.01$ 与观察组1同一时间段比较; ▲▲ $P < 0.01$ 与观察组2同一时间段比较

2.2 预后情况与炎性因子的关系 将观察组1、2两组中发病后2个月肢体肌力恢复至3级以上(A组)38例,及肌力恢复不到2级患者(B组)29例(部分病例随访中未能联系),发

病第1日两组Hcy、IL-6、Hs-CRP无显著差异,而发病60 d 3种炎性因子差异有统计学意义($P < 0.01$,表2)。

表2 发病2个月肌力恢复至3级以上(A组)及肌力恢复不到2级患者(B组)血清炎性因子比较

| 组别 | n | $(\bar{x} \pm s)$ | | | | | |
|----|-----|---|--------------|--|--------------|--|--------------|
| | | Hcy $c_B/(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$ | | IL-6 $\rho_B/(\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1})$ | | Hs-CRP $\rho_B/(\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1})$ | |
| | | 发病1 d | 发病60 d | 发病1 d | 发病60 d | 发病1 d | 发病60 d |
| A组 | 38 | 57.21±9.32 | 21.33±6.55 | 48.01±13.67 | 10.05±4.32 | 42.31±8.22 | 12.25±5.80 |
| B组 | 29 | 58.68±10.24 | 75.41±9.28** | 49.35±14.58 | 50.34±8.54** | 43.52±6.13 | 39.65±4.26** |

** $P < 0.01$ 与A组比较

3 讨论

近年来国内外许多学者对GBS与血浆炎性因子的关系进行了探讨,大多数观点认为GBS患者早期就有血浆炎性因子的增高,且认为GBS是由细胞免疫和体液免疫共同介导,细胞免疫占主导地位的炎症脱髓鞘性自身免疫性疾病,自身免疫反应使大量炎性细胞浸润和激活,致使单核-巨噬细胞、T淋巴细胞、B淋巴细胞等被激活,从而使血浆中IL-6、TNF- α 等炎性因子水平增高^[2]。同时GBS患者发病前大部分有感染史,未被彻底清除的细菌、真菌和病毒成分在体内产生较多的细菌脂多糖,从而诱导炎性因子的过量释放,所以GBS患者早期血清中Hcy、IL-6、Hs-CRP等炎性因子含量水平明显高于对照组。有研究认为GBS患者早期血清中IL-6、TNF- α 含量水平与GBS致残率有一定的关系,早期血清中IL-6、TNF- α 含量水平越高,GBS致残率越高^[3]。炎性因子作为炎症反应及免疫应答的重要调节因子,对可选择和特异性地损害周围神经髓鞘并导致轴索的最终破坏,激活中性粒细胞、血管内皮细胞,诱导黏附分子的表达,促进炎症细胞从血管向神经组织移行,并可促使中性粒细胞释放大量的活性氧和弹性蛋白酶,对血管内皮细胞和脱髓鞘后裸露的神经纤维细胞造成直接的损伤,甚至使其坏死,增加兴奋性氨基酸(EAA)、一氧化氮

(NO)及自由基等神经毒性物质的产生和释放,使脱髓鞘后裸露的神经纤维细胞进一步损伤,甚至坏死^[4]。吴梅等^[5]认为GBS患者抑制B细胞功能的CD8⁺细胞减少,致体液免疫功能亢进,抗神经抗体产生增多而致病。CD4⁺细胞的主要功能是通过分泌IL-2等细胞因子,增加和扩大免疫应答过程,CD4⁺/CD8⁺比值升高,使其作用增强。也有学者认为恢复期患者血清炎性因子较急性期增高^[6]。血清Hcy作为常见炎性因子之一,其代谢与维生素B₁₂密切相关,而维生素B₁₂是合成神经纤维髓鞘不可或缺的物质,同时IL-6、Hs-CRP作为炎性因子,其与临床自身免疫反应密切相关,因此我们选择以上因子作为检测指标,因以前的研究并未对早期做出具体时间界定,所以我们的实验通过对GBS患者早期追踪病史,严格界定发病时间,并在不同时间段检测血清炎性因子水平变化。本研究中,在发病14 d的时候,病情较轻的患者血清炎性因子已经开始下降,而中度病情患者在28 d后才降至较低水平,重度患者则一直维持到发病28 d以后,同时可以看出,中重度患者血清炎性因子在发病14 d左右达到高峰。通过本研究我们认为不同病情程度的GBS患者在最初发病时血清炎性因子水平是类似的,可是随着时间的延长,病情越重的患者血清高浓度炎性因子维持的时间越长,对机体造成的损害也越大,从而对患者的预后及恢复造成不可逆的影响,而且炎性因子水平关系患者

预后,肌力恢复较好的患者血清炎性因子水平也较低,但早期控制血清炎性因子水平是否对病情的控制及恢复有利,则尚需进一步研究与探讨。

[参考文献]

- [1] 彭涛,方树友,冯明,方桂远. Guillain-Barré综合征患者血清和脑脊液 IL-18、IL-13 水平的测定及临床意义[J]. 中国神经精神疾病杂志,2006,32:363-365.
- [2] Asbury A K, Cornblath D R. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barre syndrome[J]. Ann Neurol,1990,27(Suppl):21-24.
- [3] 高莉. 格林巴利综合征与细胞因子相关性的研究进展[J]. 中国临床神经科学,2004,12:432-434.
- [4] 李新立,姜华,赵宏伟,秦文齐,夏强,张晓明,等. 格林巴利综合征病情与血清 TNF- α 和 IL-6 的相关性[J]. 实用医药杂志,2007,24:390-391.
- [5] 吴梅,蔡方成. 不同类型格林-巴利综合征急性期免疫学改变[J]. 四川医学,2005,26:1018-1020.
- [6] 刘洪波,方树友,王玉萍,连亚军,张桔,陈丽君,等. 格林巴利综合征患者脑脊液 IL-10、IL-12 水平的研究[J]. 中国免疫学杂志,2007,23:725-731.

[本文编辑] 孙岩