

# 吉兰-巴雷综合征患者血脑屏障通透性与临床预后的相关性

李梅 于鹭 韩露 杨红 朱德生 管阳太

**【摘要】** 目的 探讨吉兰-巴雷综合征(GBS)患者血脑屏障通透性与临床预后的相关性及其临床意义。方法 随访2013年1月~2016年6月第二军医大学附属长海医院收治的78例GBS患者,根据出院后6个月时Hughes评分分为预后较好组(Hughes < 3分)和预后不良组(Hughes ≥ 3分),比较两组间临床、脑脊液生化资料及免疫治疗方式。结果 临床预后较好组与不良组之间患者性别、年龄、发病季节、前驱症状、肺部感染、机械通气、脑脊液蛋白、免疫球蛋白G(IgG)、IgG指数、24 h鞘内IgG合成率、神经轴索损伤、免疫治疗等比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),入院时肌力评分、脑脊液白蛋白/血清白蛋白比值比较差异有统计学意义( $\chi^2$ 分别为11.73, 8.01;  $P < 0.05$ )。血脑屏障损伤与患者临床预后不良呈正相关( $r=0.32$ ,  $P < 0.01$ )。结论 GBS患者入院时血脑屏障损伤其临床预后较差,血脑屏障通透性可作为评估GBS患者临床预后的生化指标。

**【关键词】** 血脑屏障; 神经免疫; 吉兰-巴雷综合征; 临床预后

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.04.005

**Correlation between blood-brain barrier permeability and clinical prognosis in patients with Guillain-Barre syndrome** LI Mei, YU Lu, HAN Lu, et al. Department of Neurology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**【Abstract】 Objective** To explore the correlation between the blood-brain barrier dysfunction and clinical prognosis in patients with Guillain-Barre syndrome (GBS). **Methods** Totals of 78 patients with GBS in department of neurology were followed-up from January 2013 to June 2016. All patients were divided into two groups based on Hughes scale at 6 months: the good prognosis group (Hughes < 3) and poor prognosis group (Hughes ≥ 3). Clinical and biochemical data, as well as immunotherapy were analyzed. **Results** Between the good and poor prognosis groups, there were no significant differences in gender, age, onset season, preceding infection, pneumonia, mechanical ventilation, cerebrospinal fluid protein, immunoglobulin G, IgG-index, intrathecal IgG synthesis rate within 24 hours, injury of nerve axonal and immunotherapy ( $P > 0.05$ ). There were statistically significant differences in score of muscle strength on admission and albumin CSF/serum ratio(QALB) ( $\chi^2=11.73, 8.01; P < 0.05$ ). Blood-brain barrier dysfunction was positively correlated with clinical poor prognosis ( $r=0.32, P < 0.01$ ). **Conclusions** The blood-brain barrier dysfunction in patients with GBS is associated with poor prognosis. Therefore, blood-brain barrier permeability may be used to predict the prognosis of patient with GBS.

**【Key words】** Blood-brain barrier; Neural immune; Guillain-Barre syndrome; Clinical prognosis

吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barre Syndrome, GBS)是一类免疫介导的急性脱髓鞘性多发性神经根神经病,临床出现对称性四肢远端迟缓性瘫痪、脑

脊液蛋白细胞分离等特点<sup>[1-2]</sup>。流行病学调查显示GBS全球发病率为0.6~4/10万<sup>[3-4]</sup>,患者血脑屏障损伤发生率达69.1%,GBS患者临床预后总体较好,但仍有约20%的患者随访6个月时不能独立行走,并遗留严重肢体功能障碍<sup>[5]</sup>。国内外目前研究GBS预后影响因素多集中在诱发因素、基础疾病、病情轻重、神经损伤形式及脑脊液蛋白等,而研究血脑屏障与临床预后的相关性较少。因此,本研究拟通过检测GBS患者血脑屏障通透性来探讨其与临床预后的关系。

**基金项目:** 国家自然科学基金重点项目(81230027);上海市卫计委面上项目(201440347)

**作者单位:** 200433 第二军医大学附属长海医院神经内科(李梅、于鹭、韩露、杨红、管阳太);上海交通大学医学院附属仁济医院神经内科(朱德生、管阳太)

**通讯作者:** 管阳太 Email: yangtaiguan@sina.com

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 对2013年1月~2015年12月在第二军医大学附属长海医院神经内科住院经确诊的GBS患者进行随访,随访时间节点为出院后第3、6个月,随访形式为门诊随访以及电话随访。入组标准:(1)符合2001年GBS国际诊断标准<sup>[6]</sup>; (2)年龄12~80岁的住院患者; (3)知情同意。排除标准<sup>[7]</sup>: (1)由重金属,农药中毒引起的多发性神经炎; (2)合并明确颅内病变的神经炎; (3)慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病; (4)就诊时病情已明显缓解的GBS患者。复发诊断标准参照文献<sup>[8]</sup>。患者入院时同意行血检验、腰椎穿刺与肌电图检查并签署知情同意书,本研究通过我院伦理委员会审批。

### 1.2 方法

**1.2.1 临床资料收集及治疗方法** 临床资料收集的内容包括:性别、年龄、发病季节,前驱症状、入院时肌力评分、肺部感染、机械通气等临床资料;脑脊液蛋白、脑脊液白蛋白/血清白蛋白(QALB)、免疫球蛋白G(IgG)、IgG指数、24 h鞘内IgG合成率等生化指标;肌电图检查结果等神经电生理资料。入院时肌力评分采取英国医学研究委员会(Medical Research Council, MRC)评分, MRC < 36分视为瘫痪较重。临床采用静脉点滴人血免疫球蛋白[0.4 g/(Kg·d),连用5 d]为主的免疫治疗,不适合免疫球蛋白治疗或经济条件不能负担的患者采用短程大剂量糖皮质激素冲击治疗(甲泼尼龙480 mg/d起始,每5~7天减至一半,减至40~60 mg时改为口服),对糖皮质激素治疗效果不显著患者加用免疫球蛋白治疗,1例患者因病情较轻未予免疫治疗,以鼠神经生长因子、维生素B<sub>12</sub>等营养神经治疗以及其他辅助治疗。

**1.2.2 检测方法** 入院后次日早晨经肘静脉采取空腹血4 ml并离心采集血清2 ml,入院后次日上午免疫药物治疗前行腰穿采集脑脊液2 ml,均于-20℃冰箱保存;使用德国西门子公司全自动程序化分析仪(西门子BN II),采用免疫散射比浊法测定脑脊液和血清IgG、白蛋白值,分析仪自动计算脑脊液蛋白、QALB和24 h鞘内IgG合成率等生化值;入院后第3天完成肌电图检查。

**1.2.3 评估标准** 疾病严重度参照Hughes评分<sup>[9-10]</sup>: 0分,正常; 1分,轻微的症状和体征; 2分,可以独立行走,不需帮助; 3分,在帮助下能够行走5米; 4分,卧床; 5分,需要辅助通气; 6分,死亡。预后评定标准<sup>[11]</sup>: 出院后6个月Hughes评分≥3分定义为预后不良组,反之定义为预后较好组。生化资料: QALB > 7×10<sup>-3</sup>为偏高(提示血脑屏障损伤); 脑脊液蛋白值 > 0.45 g/L为偏高,脑脊液IgG > 50 mg/L为偏高,

脑脊液IgG指数 > 0.7为偏高,24 h鞘内IgG合成率 > 3.3 mg/dl为偏高。

**1.3 统计学方法** 采用SPSS 20.0软件进行统计学分析,计数资料以百分数(%)表示,计数资料两组间比较采用χ<sup>2</sup>检验; QALB升高与预后不良相关性采用以Spearman相关分析, P < 0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 患者总体临床特点** 最初纳入98例患者,随访中死亡6例、复发2例、失访12例,最终收集了78例患者随访资料。78例患者中男性46例(58.97%),女性32例(41.03%),男女比例1.44:1。平均年龄(46.4±16.1)岁,入院前病程1~8周,病程中位数为3周。

**2.2 患者预后分组特点** 见表1, 2。临床预后较好组与不良组患者分别占76.92%(60/78), 23.08%(18/78),预后不良组男性居多(72.2%),平均年龄(50.94±17.06)岁较大,前驱症状中以上呼吸道感染最常见(50%),发病季节多见于秋季(33.3%),但两组间比较差异无统计学意义(P > 0.05); 两组间肺部感染、辅助通气、IgG指数、24 h鞘内合成率、脑脊液蛋白、神经轴索损伤、免疫治疗等比较差异无统计学意义(P > 0.05); 两组间入院时肌力评分、QALB比较差异有统计学意义(P < 0.05)。

表1 不同临床预后分组患者临床特征的比较(例, %)

因素	预后较好组 (n=60)	预后不良组 (n=18)	χ <sup>2</sup> 值	P值
性别(男性)	33(55.0)	13(72.2)	1.06	0.20
年龄(≥ 45岁)	34(56.7)	11(61.1)	0.11	0.74
前驱症状				
无	28(46.7)	6(33.3)		
上呼吸道感染	19(31.7)	9(50.0)	1.98	0.37
胃肠道感染	13(21.7)	3(16.7)		
发病季节				
春季	24(40.0)	4(22.2)		
夏季	8(13.3)	3(16.7)		
秋季	13(21.7)	6(33.3)	2.22	0.53
冬季	15(25.0)	5(27.8)		
肺部感染	5(8.3)	3(16.7)	0.34	0.56
辅助通气	1(1.7)	2(11.1)	1.27	0.26
入院MRC评分(分)				
≥ 36	50(83.3)	7(38.9)	11.73	< 0.01
< 36	10(16.7)	11(61.1)		
肌电图				
髓鞘	35(58.3)	6(33.3)	3.47	0.06
轴索	25(41.7)	12(66.7)		
免疫治疗				
IVIG	6(10.0)	1(5.6)		
激素	20(33.3)	6(33.3)	0.95	0.81
激素+IVIG	33(55.0)	11(61.1)		
无	1(1.7)	0(0)		

表2 不同临床预后分组患者CSF生化特征的比较(例, %)

CSF 指标	预后较好组 (n=60)	预后不良组 (n=18)	$\chi^2$ 值	P 值
蛋白偏高	41(68.3)	15(83.3)	1.54	0.22
QALB 偏高	31(51.7)	16(88.9)	8.01	<0.01
IgG 偏高	38(63.3)	12(66.7)	0.07	0.80
IgG 指数偏高	13(21.7)	6(33.3)	0.49	0.49
24 h 鞘内合成率	38(63.3)	13(72.2)	0.48	0.49

2.2 QALB与临床预后的相关性 QALB升高患者预后不良的发生率更高, QALB升高与患者预后不良呈正相关( $r=0.32, P < 0.01$ )。

### 3 讨论

本研究中共78例患者, 其中男性: 女性为1.44: 1, 男性多于女性。国外研究也表明GBS男性的发病率较女性高, 本文结果与大多数研究一致<sup>[10-12]</sup>。有研究认为GBS患者发病年龄呈双峰特点, 分别为青年及老年时期, 且随着年龄增长, 发病率随之增加。本研究患者平均发病年龄(46.4±16.1)岁, 没有明显的双峰特点。

GBS为感染后病变, 已发表的研究中证实患者前驱感染发生率在46%~70%<sup>[13]</sup>。与既往研究相似, 本研究患者前驱感染发生率为56.4%(44/78), 最常见前驱症状为上呼吸道感染35.9%(28/78), 其次为胃肠道感染20.5%(16/78)。尽管上呼吸道感染与胃肠道感染与季节相关, 但GBS总体发病率与季节并无关系<sup>[11]</sup>。本研究中春季发病率最高35.9%(28/78), 其次为冬季25.6%(20/78)。有研究报道在我国北方, 无论成人或儿童GBS患者最常在冬季发病<sup>[14]</sup>前已述及, GBS发病类型与地域相关, 西欧与北美以急性炎症性脱髓鞘型多发性神经病(Acute Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy, AIDP)最常见(80%~90%)<sup>[3]</sup>。我国北方的研究显示GBS患者中急性运动性轴索型神经病(Acute Motor Axonal Neuropathy, AMAN)发病率为65%, 而来自东北以及西南的研究则显示GBS患者AMAN的发病率分别为33%, 22%。这表明虽然我国以AMAN多发, 但不同地区AMAN发生率亦不同。本研究GBS患者AMAN发病率为47.4%(37/78), 与既往研究结果一致。

血脑屏障是由颅内毛细血管内皮细胞、星形胶质细胞终足、周细胞及细胞外基质等紧密连接而成的一种通透性屏障<sup>[15]</sup>。在血脑屏障的保护下, 中枢神经系统成为免疫赦免器官。临床研究发现, 当血脑屏障受到破坏时血清白蛋白能透过血脑屏障进入脑脊液, 从而使脑脊液白蛋白升高。由于它既不在中枢神经系统合成, 也不在中枢神经系统代谢, 全部来自于血液, 可作为判断血脑屏障完整与否的一

个指标<sup>[16]</sup>。目前常用QALB这一比值反映血脑屏障功能的完整性<sup>[17-19]</sup>, 因此, 本研究采用QALB作为评价血脑屏障损伤的指标。既往研究表明, GBS患者常伴有血脑屏障通透性增高, 考虑是血中免疫复合物所致。本研究结果显示QALB升高发生率为60.3%(47/78), 与以往研究结果相一致<sup>[5]</sup>。

本研究表明GBS血脑屏障损伤的患者在随访6个月时临床预后差, 且两者呈正相关。本研究显示随访6个月时约23%患者的Hughes $\geq 3$ 分, 与既往研究相似。既往研究表明: 高龄、腹泻、急性期病情较重、病程中需要辅助通气、肌电图为轴索型改变的GBS患者预后较差<sup>[20-22]</sup>。本研究显示预后不良患者中, 轴索型损伤占66.7%, 较预后较好的患者更常见, 但差异无统计学意义。入院时血脑屏障损伤GBS患者临床预后较差可能机制为: (1)GBS血脑屏障损伤后, 血液中的各种免疫细胞可进入脑脊液中, 造成脊神经根所处的脑脊液系统发生异常免疫反应; (2)血脑屏障损伤后对水分子、钠离子及钾离子等小分子物质通透性增加, 造成神经细胞代谢障碍, 产生神经根水肿, 进一步加重瘫痪症状; (3)血脑屏障损伤后, 其屏障功能恢复较慢, 故神经根处免疫反应持续较久, 预后较差。

综上所述, GBS患者QALB升高与患者的临床预后相关, QALB升高患者临床预后差, 两者的正相关性关系有助于临床治疗及预后的判定。受限于本研究为单中心、小样本研究, 因此, 仍需多中心、大样本、随访研究来论证QALB与临床预后的关系。

### 参 考 文 献

- [1] Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome [J]. Lancet, 2016, 388(10 045): 717-727.
- [2] 于丽, 吉兰-巴雷综合征脑脊液14-3-3蛋白与脑脊液蛋白关系的研究[J]. 神经疾病与精神卫生, 2013, 13(1): 57-59.
- [3] Govoni V, Granieri E. Epidemiology of the Guillain-Barré syndrome [J]. Curr Opin Neurol, 2001, 14(5): 605-613.
- [4] van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome [J]. Lancet Neurol, 2008, 7(10): 939-950.
- [5] Gonzalez-Quevedo A, Carriera RF, O'Farrill ZL, et al. An appraisal of blood-cerebrospinal fluid barrier dysfunction during the course of Guillain Barré syndrome [J]. Neurol India, 2009, 57(3): 288-294.
- [6] Van der Meché FG, Van Doorn PA, Meulsteel J, et al. Diagnostic and classification criteria for the Guillain-Barré syndrome [J]. Eur Neurol, 2001, 45(3): 133-139.
- [7] 李元, 王爱民, 唐红宇, 等. 吉兰-巴雷综合征急性期病情严重程度及预测因素分析[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2014, 21(4): 265-268.
- [8] Mossberg N, Nordin M, Movitz C, et al. The recurrent Guillain-Barré syndrome: a long-term population-based study [J]. Acta Neurol Scand, 2012, 126(3): 154-161.

- [ 9 ] Hughes RA, Newsom-Davis JM, Perkin GD, et al. Controlled trial prednisolone in acute polyneuropathy [ J ]. Lancet, 1978, 2 (8 093): 750-753.
- [ 10 ] Verma R, Chaudhari TS, Raut TP, et al. Clinico-electrophysiological profile and predictors of functional outcome in Guillain-Barre syndrome (GBS) [ J ]. J Neurol Sci, 2013, 335(1/2): 105-111.
- [ 11 ] van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, et al. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis [ J ]. Nat Rev Neurol, 2014, 10(8): 469-482.
- [ 12 ] Bogliun G, Beghi E, Italian GBS Registry Study Group. Incidence and clinical features of acute inflammatory polyradiculoneuropathy in Lombardy, Italy, 1996 [ J ]. Acta Neurol Scand, 2004, 110(2): 100-106.
- [ 13 ] Soysal A, Aysal F, Caliskan B, et al. Clinico-electrophysiological findings and prognosis of Guillain-Barré syndrome-10 years' experience [ J ]. Acta Neurol Scand, 2011, 123(3): 181-186.
- [ 14 ] McKhann GM, Cornblath DR, Ho T, et al. Clinical and electrophysiological aspects of acute paralytic disease of children and young adults in northern China [ J ]. Lancet, 1991, 338(8 767): 593-597.
- [ 15 ] Ortiz GG, Pacheco-Moisés FP, Macías-Islas Má, et al. Role of the blood-brain barrier in multiple sclerosis [ J ]. Arch Med Res, 2014, 45(8): 687-697.
- [ 16 ] Sindic CJ, Van Antwerpen MP, Goffette S. The intrathecal humoral immune response: laboratory analysis and clinical relevance [ J ]. Clin Chem Lab Med, 2001, 39(4): 333-340.
- [ 17 ] Steinacker P, Weidehaas K, Cepek L, et al. Influence of the blood-CSF-barrier function on S100B in neurodegenerative diseases [ J ]. Acta Neurol Scand, 2013, 128(4): 249-256.
- [ 18 ] Chiaravalloti A, Fiorentini A, Ursini F, et al. Is cerebral glucose metabolism related to blood-brain barrier dysfunction and intrathecal IgG synthesis in Alzheimer disease?: A 18F-FDG PET/CT study [ J ]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(37): e4 206.
- [ 19 ] Tang J, An Y, Liao Y, et al. The association between blood-cerebrospinal fluid barrier dysfunction and the therapeutic effect in tuberculous meningitis patients [ J ]. Eur Neurol, 2014, 71(5/6): 331-336.
- [ 20 ] van den Berg B, Bunschoten C, van Doorn PA, et al. Mortality in Guillain-Barre syndrome [ J ]. Neurology, 2013, 80(18): 1 650-1 654.
- [ 21 ] Bhargava A, Banakar BF, Pujar GS, et al. A study of Guillain-Barré syndrome with reference to cranial neuropathy and its prognostic implication [ J ]. J Neurosci Rural Pract, 2014, 5 Suppl 1: S43-S47.
- [ 22 ] Zhang G, Li Q, Zhang R, et al. Subtypes and Prognosis of Guillain-Barré Syndrome in Southwest China [ J ]. PLoS One, 2015, 10(7): e0 133 520.

(收稿日期: 2017-02-28)

· 消息 ·

## 欢迎订阅2017年《神经疾病与精神卫生》杂志

《神经疾病与精神卫生》杂志是神经、精神科学及精神卫生领域的学术性期刊,国内外公开发行,2006年被中国科学技术信息研究所收录为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)。本刊坚持党的出版方针和卫生工作方针,遵循学科发展规律、适应市场需求规律,以提高杂志质量、扩大社会效益为使命,及时反映科学研究的重大进展,更好地促进国内外学术交流。主要读者对象为广大神经科学、精神科学及精神卫生领域中从事基础、临床医学、教学、科研的工作者及学生。报道内容包括相关各学科领先的教学、科研成果及临床诊疗经验。主要栏目有专家论坛(述评)、论著、英文原著、学术交流、短篇报道、综述、会议纪要、国内外学术动态等。

《神经疾病与精神卫生》杂志国内邮发代号为82-353,由北京市邮政局发行;国外发行代号BM1690,由中国国际图书贸易总公司发行。每期定价10.00元,全年120.00元。欢迎直接通过本社订阅。

银行汇款:开户行:中国建设银行建华支行 户名:《神经疾病与精神卫生》杂志社  
账号:23001626251050500949  
联系电话:(010)83191160 传真:(010)83191161