

# 视神经脊髓炎患者血清及脑脊液中 B 淋巴细胞活化因子的表达水平与临床意义

王焱烽 李明超 蒋苏莉

**【摘要】 目的** 探讨视神经脊髓炎患者血清及脑脊液中 B 淋巴细胞活化因子的表达水平及其临床意义。**方法** 选取 2011 年 1 月 - 2015 年 1 月本院收治的视神经脊髓炎(NMO)患者 50 例及多发性硬化(MS)患者 50 例,将其分别作为 NMO 组与 MS 组,另选取同期于本院进行体检的非炎性神经系统疾病患者 50 例作为对照组,对 3 组血清及脑脊液中的 B 淋巴细胞活化因子(BAFF)水平进行检测。**结果** 与对照组比较, NMO 组与 MS 组血清中 BAFF 水平均无明显变化( $P > 0.05$ ),而 NMO 组与 MS 组脑脊液中 BAFF 水平均明显升高( $P < 0.05$ );与 MS 组比较, NMO 组脑脊液中 BAFF 水平明显升高( $P < 0.05$ )。NMO 组与 MS 组脑脊液中 BAFF 水平与 EDSS 评分呈正相关,即脑脊液中 BAFF 水平随 EDSS 评分升高而升高( $r = 0.887, 0.885, P < 0.01$ )。**结论** 视神经脊髓炎患者脑脊液中的 B 淋巴细胞活化因子水平较高,可能是诊断视神经脊髓炎的重要标志物,对疾病严重程度的判定具有重要的临床意义。

**【关键词】** 视神经脊髓炎 血清 脑脊液 B 淋巴细胞活化因子

**【中图分类号】** R744.5<sup>+</sup>2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2018)05-0553-03

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.05.015

**The expression level and clinical significance of B lymphocyte activation factor in serum and cerebrospinal fluid of patients with optic nerve myelitis** Wang Yanfeng, Li Mingchao, Jiang Suli. Department of Neurology, Huai'an First People's Hospital, Huai'an 223300

**【Abstract】 Objective** To investigate the and its clinical significance of B lymphocyte activation factor in serum and cerebrospinal fluid of the optic myelitis patients. **Methods** 50 patients with optic nerve myelitis (NMO) and 50 patients with multiple sclerosis (MS) were selected in our hospital from January 2011 to January 2015, and were respectively as NMO group and MS group. Otherwise, 50 patients with no inflammatory diseases of the nervous system in our hospital for physical examination during the same period were selected as control group. the expression level of B lymphocyte activating factor (BAFF) in serum and cerebrospinal fluid of three groups were tested. **Results** compared with control group, the expression level of serum BAFF were no obvious changes in NMO group and MS group( $P > 0.05$ ), and BAFF levels were significantly elevated in the cerebrospinal fluid of NMO group and MS group( $P < 0.05$ ). Compared with MS group, BAFF levels were significantly increased in cerebrospinal fluid of NMO group( $P < 0.05$ ). EDSS score in NMO and MS group was positively related to the BAFF expression level in cerebrospinal fluid, the BAFF expression level levels in the cerebrospinal fluid rised with EDSS score ( $r = 0.887, 0.885, P < 0.01$ ). **Conclusion** B lymphocyte activation factor levels in the cerebrospinal fluid of patients with optic nerve myelitis were higher, it might be important markers for diagnosis of optic myelitis, it had important clinical significance to determine the severity of disease.

**【Key words】** Optic myelitis Serum Cerebrospinal fluid B lymphocyte activation factor

B 淋巴细胞活化因子(BAFF)对 B 细胞发展具有非常重要的作用,是肿瘤坏死因子超家族成员之一<sup>[1]</sup>。B 淋巴细胞活化因子水平的异常会直接影响到 B 细胞存活相关信号通路,从而影响到患者身体

健康<sup>[2]</sup>。临床研究表明,BAFF 在很多疾病中均起到重要的作用如系统性红斑狼疮、干燥综合症等。近年来 BAFF 在多发性硬化中的作用受到了越来越多学者的关注。目前,对于 BAFF 在视神经脊髓炎中的作用尚不明确,因此本研究通过观察患者血清和脑脊液中 BAFF 的相关指标水平,以探讨其临

床意义,并明确 BAFF 是否能够作为一种生物标记物对视神经脊髓炎与多发性硬化进行鉴别,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2011 年 1 月-2015 年 1 月本院收治的视神经脊髓炎(NMO)患者 50 例及多发性硬化(MS)患者 50 例,所有患者均为复发急性期,通过 2006 年修订的 NMO 诊断标准以及 2010 年修订的 Mcdonald 诊断标准对患者进行筛选,将其分别作为 NMO 组与 MS 组。另选取同期于本院进行体检的非炎性神经系统疾病患者 50 例作为对照组。NMO 组 50 例患者中男 15 例,女 35 例,年龄 13~64 岁,平均年龄(35.4±10.5)岁;病程 2.4~18.6 年,平均(13.6±8.9)年;MA 组 50 例患者中男 13 例,女 37 例,年龄 14~72 岁,平均年龄(36.7±10.9)岁;病程 3.1~20.3 年,平均(15.1±10.3)年;对照组 50 例患者中男 16 例,女 34 例,年龄 14~70 岁,平均年龄(37.4±11.6)岁。3 组在性别、年龄等方面比较差异均无显著性( $P>0.05$ )。上述所有研究对象半年内均未服用任何影响免疫功能的药物,且所有研究对象均对本研究知情同意。

1.2 血清及脑脊液中 BAFF 水平检测和扩展的残障功能状态评价

NMO 组与 MS 组患者在复发急性期 1 周之内,且应用大剂量药物治疗前,抽取患者晨起空腹静脉血 2 mL,对照组则在入院第 2 d 清晨抽取患者空腹静脉血 2 mL,将其置于 EDTA 抗凝管中,室温条件下对其进行离心,转速 3000 r/min,离心 15 min,离心后取上清,置于 EP 管中保存在 -80℃ 冰箱待检。所有患者在签署知情协议书后留取患者 4 mL 脑脊液放置于 -80℃ 冰箱中待检。

采用酶联免疫吸附法(ELISA)对所有研究对象血清及脑脊液中 BAFF 水平进行检测,主要仪器为 RT-6000 酶标分析仪,仪器由深圳雷杜生命科学股份有限公司提供;试剂盒由美国 R&D Systems 公司提供。

EDSS(扩展残障功能状态)评分标准:对 NMO 组、MS 组以及对照组进行扩展的残障功能状态评价借鉴 Kurtzke<sup>[3]</sup>制定的相关表格进行。评分为 0~3 分视为轻度残疾;评分为 3.5~5.5 分视为中度残疾;重度残疾则为 6.0~10 分。对血清及脑脊液

BAFF 水平与 EDSS 评分的相关性进行分析,其中 EDSS 评分由两名神经内科资深医生共同完成。

1.3 统计学处理

采用 SPSS17.0,分别利用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )和率(%)等计量单位表示计量资料与计数资料,多组间比较采用单因素方差分析,差异具有统计学意义者则进一步进行组间两两比较,计量资料的比较采用  $t$  检验,计数资料的比较采用  $\chi^2$  检验;相关性分析采用 Pearson 相关分析。以  $P<0.05$  表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者血清中 BAFF 水平测定

与对照组比较,NMO 组与 MS 组患者血清 BAFF 水平无明显变化( $P>0.05$ )(表 1)。

表 1 3 组患者血清中 BAFF 水平测定( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	BAFF(pg/mL)
对照组	50	223.4±125.7
NMO 组	50	249.6±125.4
MS 组	50	249.1±129.8

2.2 3 组患者脑脊液中 BAFF 水平测定

与对照组比较,NMO 组与 MS 组脑脊液中 BAFF 水平均明显升高( $P<0.05$ );与 MS 组比较,NMO 组脑脊液中 BAFF 水平明显升高( $P<0.05$ )(表 2)。

表 2 3 组患者脑脊液中 BAFF 水平测定

组别	例数	BAFF(pg/mL)
对照组	50	141.1±79.8
NMO 组	50	513.6±226.1*△
MS 组	50	297.5±135.2*

注:与对照组比较,\* $P<0.05$ ;与 MS 组比较,△ $P<0.05$

2.3 脑脊液 BAFF 水平与 EDSS 评分的相关性分析

NMO 组与 MS 组脑脊液中 BAFF 水平与 EDSS 评分呈正相关( $r = 0.887, P<0.01; r = 0.885, P<0.01$ ),即 EDSS 评分越高,患者脑脊液中 BASS 水平则越高。

3 讨论

一些系统性自身免疫疾病在病情急性期其中有代表性变化的为血清中 BAFF 水平出现显著升高,而器官特异性自身免疫疾病则与于 BAFF 水平的

变化无相关性<sup>[4-5]</sup>。视神经脊髓炎作为一种自身免疫方面的疾病,推测可能为器官特异性方面的疾病<sup>[6-7]</sup>。通过对选取的患者进行检测发现,NMO 组与 MS 组患者血清中 BAFF 水平方面无显著性差异,与对照组之间同样无显著性差异,对 NMO 组以及 MS 组患者的疾病监测指标不能采用血清 BAFF 相关参数。MS 组患者的 BAFF 指标在使用干扰素后出现显著提升,表明可利用该指标对 MS 患者的药物治疗反应有一定的监测作用。在利用干扰素对 NMO 患者进行治疗一段时间后患者不仅表现出较差的恢复情况,可能会出现病情恶化的现象,分析其主要原因可能为干扰素促进 BAFF 水平提升,从而诱导自身免疫反应的增强。上述现象说明血清中 BAFF 水平的检测可用于作为鉴别诊断治疗后的 NMO 患者和 MS 患者的有效生物标记<sup>[8-9]</sup>。

本研究同时对上述 3 组患者脑脊液中 BAFF 水平进行比较,发现 NMO 组与 MS 组患者的脑脊液 BAFF 水平与对照组之间存在显著性差异,且均明显高于对照组患者脑脊液 BAFF 水平,同时 NMO 组患者与 MS 组患者间脑脊液 BAFF 水平同样存在显著性差异,其中 NMO 组显著高于 MS 组患者。视神经脊髓炎作为一种星形胶质细胞疾病<sup>[10-12]</sup>,发病中会出现星形胶质细胞损伤,而星形胶质细胞不论被激活还是损伤,均会在受到刺激后分泌多种细胞因子,上述分泌的细胞因子在体内会促发患者的自身免疫反应,星形胶质细胞是体内产生 BAFF 的主要部位,当星形胶质细胞出现变化时体内 BAFF 水平也会随着发生变化,说明 NMO 组患者脑脊液 BAFF 水平与星形胶质细胞的变化之间存在一定相关性。有研究报道 NMO 患者的炎症反应和抗炎性反应均高于 MS 组患者<sup>[13]</sup>,能够为 NMO 组患者脑脊液中 BAFF 水平显著高于 MS 组患者提供有效的理论依据。本研究还对 NMO 组和 MS 组患者脑脊液 BAFF 水平与 EDSS 评分之间进行相关性分析,发现脑脊液 BAFF 水平与 EDSS 评分存在正相关,说明脑脊液 BAFF 指标的检测水平可用于推测 NMO 组以及 MS 组患者患病严重程度,这与研究报道结果较为一致<sup>[14-15]</sup>。

综上所述,NMO 患者在急性期脑脊液和 EDSS 指标均出现一定的变化,两指标之间表现出正相关性,均出现显著提升,NMO 组患者或 MS 组患者的病情程度可通过患者脑脊液 BAFF 指标水平进行

判断,同时该指标在临床上鉴别诊断 NMO 与 MS 具有重要意义。

## 参 考 文 献

- [1] Cancro MP, D'cruz DP, Khamashta MA. The role of B lymphocyte stimulator (BLyS) in systemic lupus erythematosus[J]. J Clin Invest, 2009, 119(5): 1066-1073.
- [2] Kim SS, Richman DP, Zamvil SS, et al. Accelerated central nervous system autoimmunity in BAFF-receptor-deficient mice [J]. J Neurol Sci, 2011, 306(1/2): 9-15.
- [3] Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple-sclerosis-an expanded disability status scale (edss) [J]. Neurology, 1983, 33(11): 1444-1452.
- [4] Su DL, Lu ZM, Shen MN, et al. Roles of pro- and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of SLE[J]. J Biomed Biotechnol, 2012(2012): 347141.
- [5] Woo YJ, Yoon BY, Jhun JY, et al. Regulation of B cell activating factor (BAFF) receptor expression by NF-KB signaling in rheumatoid arthritis B cells[J]. Exp Mol Med, 2011, 43(6): 350-357.
- [6] Zhang B, Hu M, Zhang P, et al. BAFF promotes regulatory T-cell apoptosis and blocks cytokine production by activating B cells in primary biliary cirrhosis[J]. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 2013, 46(5): 433-439.
- [7] Mackay IR, Groom J, Mackay CR. Levels of BAFF in serum in primary biliary cirrhosis and autoimmune diabetes[J]. Autoimmunity, 2002, 35(8): 551-553.
- [8] Krumbholz M, Faber H, Steinmeyer F, et al. Interferon-beta increases BAFF levels in multiple sclerosis: implications for B cell autoimmunity[J]. Brain, 2008, 131(Pt 6): 1455-1463.
- [9] Vaknin-Dembinsky A, Brill L, Orpaz N, et al. Preferential increase of B-cell activating factor in the cerebrospinal fluid of neuromyelitis optica in a white population [J]. Mult Scler, 2010, 16(12): 1453-1457.
- [10] Farina C, Aloisi F, Meinl E. Astrocytes are active players in cerebral innate immunity[J]. Trends Immunol, 2007, 28(3): 138-145.
- [11] Wang KC, Lee CL, Chen SY, et al. Distinct serum cytokine profiles in neuromyelitis optica and multiple sclerosis[J]. J Interferon Cytokine Res, 2013, 33(2): 58-64.
- [12] Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre[J]. Brain, 2007, 130(Pt 5): 1235-1243.
- [13] Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, et al. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica[J]. Brain, 2008, 131(11): 3072-3080.
- [14] 杨芬, 黄德晖, 吴卫平. B 淋巴细胞活化因子在视神经脊髓炎患者血清及脑脊液中的表达及意义[J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(3): 380-383.
- [15] Hinson SR, McKeon A, Fryer JP, et al. Prediction of neuromyelitis optica attack severity by quantitation of complement-mediated injury to aquaporin-4-expressing cells[J]. Arch Neurol, 2009, 66(9): 1164-1167.