

脑囊虫病患者脑脊液中一氧化氮及 肿瘤坏死因子 水平研究

王晓娟* 吴立克 李春岩

【摘要】目的 探讨脑囊虫病患者各期脑脊液中的一氧化氮(NO)、肿瘤坏死因子(TNF)的变化规律及它们在脑囊虫病中的作用机制。方法 检测49例明确诊断并依据MR分期,单发脑实质内囊虫的脑囊虫病患者和20名对照者脑脊液中NO、TNF水平。结果 NO在脑囊虫病的 期显著降低而TNF水平呈显著升高,NO、TNF于 期、 期(整个退变死亡期)均表现为高水平, 期恢复正常,NO和TNF存在高度正相关关系。结论 在单发脑实质内囊虫病中NO、TNF可能参与杀虫作用,其免疫调节与杀虫机制存在着动态平衡,参与感染控制。

【关键词】 脑囊虫 一氧化氮 肿瘤坏死因子

【中图分类号】 R532.33

【文献标识码】 A

Expression of NO and TNF in cerebrospinal fluid from patients with brain cerebral cysticercosis. Wang Xiaojuan, Wu Like, Li Chunyan. Department of Neurology, the Second Hospital of Hebei Medical University. 215 Heping West Road, Shijiazhuang. 050000. Tel:0311-7222724

【Abstract】Objective To examine the level of nitric oxide (NO) and tumor necrosis factor (TNF) in cerebrospinal fluid from patients with Cerebral Cysticercosis in different stages and to investigate their effects on this disease. **Methods** 49 patients with a single cysticercus in cerebral parenchyma and 20 controls were enrolled in the study. According to the magnetic resonance imaging (MRI) results, patients were divided into four stages of the disease. The level of NO, TNF in CSF were tested. **Results** In the first stage, NO level decreased while the level of TNF increased. In the second and third stages, the level of both NO and TNF were elevated, and then went back to the normal level in the last stage. There was a positive correlation between the level of and take NO and TNF. **Conclusions** Our data suggested NO and TNF may be parasiticidal in cerebral cysticercosis part in a balance between the immune regulation and anti-cysticercus effect.

【Key words】 Cerebral cysticercosis Nitric oxide Tumor necrosis factor

脑囊虫在脑组织中发育情况:小囊泡状、小囊泡胶样化阶段、颗粒结节型和结节钙化型所引起的各阶段组织病理改变,影像学上可有相应的表现。从以上领域出发,本文旨在动态分析免疫系统对囊尾蚴及中枢神经系统的作用,讨论脑囊虫病天然免疫与脑损伤的机制,为进一步寻求治疗时机和方法提供基础依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 根据1986年全国囊虫病会议诊断标准,选取我院1997年2月至2002年2月住院的49例临床确诊为单发脑实质内囊虫(小于3个)的脑囊虫病患者,其中男27例,女22例,平均年龄(33±4.5)岁,依

据影像学MR表现分为4期^[1]:生存期(期)、退变死亡前期(期)、退变死亡后期(期)、静止期(期)。采集脑脊液标本,检测一氧化氮(nitric oxide, NO)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)水平。20名头痛患者(除外器质性疾且脑脊液各项检查均正常),年龄、性别与病人组相匹配为对照组。

1.2 标本处理 各组脑脊液标本经3 000 r/min离心15 min,取上清液测定NO及TNF。NO测定采用分光光度计法,TNF采用双抗体夹心酶联免疫吸附法测定。

1.3 统计学处理 采用SPSS 10.0统计软件用单因素方差分析进行统计,并做相关分析。检验水准取 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 患者组和对照组脑脊液中NO及TNF水平变化 见表1。对照组与脑囊虫各期患者比较除 期

* 河北医科大学第二医院神经科博士生 现在北京同仁医院神经科(北京 100730)
天津医科大学附属石油中心医院
河北医科大学第二医院神经科

外,均有显著性差异,NO在脑囊虫病人各分期中有先降低后升高再降低趋势。TNF-在脑囊虫病人各分期中有先升高达峰再降至基线的趋势。

2.2 相关分析 病人组脑脊液中NO与TNF-水平呈高度正相关关系,相关系数 $r = 0.715$ 。

Table 1 Level of NO and TNF- in cerebrospinal fluid from patients and controls

表1 各组脑脊液中NO(umol/L)、TNF-(pg/L)水平

Groups 组别	n 样本数	NO	TNF-
Control group 对照组	20	48.80 ±4.45	0.14 ±0.06
Patient 病人组			
stage 期	11	43.98 ±5.39 ¹⁾	0.28 ±0.09 ²⁾
stage 期	14	77.43 ±8.08 ²⁾	0.68 ±0.10 ²⁾
stage 期	10	64.59 ±5.22 ²⁾	0.37 ±0.09 ²⁾
stage 期	14	56.90 ±13.50	0.17 ±0.07

1) $P < 0.05$ compared with control group 与对照组比较, $P < 0.05$

2) $P < 0.01$ compared with control group 与对照组比较, $P < 0.01$

3 讨论

3.1 单发脑实质内囊虫患者脑脊液中NO和TNF-水平的变化对囊尾蚴与脑组织的影响 有实验表明脑囊虫病人有继发性免疫缺陷^[2],所测NO水平降低。另有学者观察了脑囊虫病人急性期NO水平显著增高^[3],提示NO水平与抗囊虫免疫及临床症状有关。我们的实验结果: 期患者脑脊液中NO水平降低,而TNF-升高,与文献报道脑囊虫病血清中NO含量显著降低,而TNF-升高^[4]大致相符。我们发现 期是脑囊虫或其代谢产物抑制宿主巨噬细胞(macrophage,M)释放NO,抑制了宿主的免疫反应,从而逃脱宿主M的杀伤途径,这种免疫逃避可能是脑囊虫感染转为慢性的原因之一。类似机制在其他寄生虫感染中也有发现,如利什曼原虫的细胞膜可产生大量聚糖磷脂酰肌醇,抑制宿主M产生NO而使其杀虫活性显著降低^[5]。

期NO和TNF-水平较对照组均明显升高达峰。TNF-在期随抗原浓度的升高而产生,进入期以来逐步走向其表达的最高水平从而与抗原共同刺激诱导M分泌诱生型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase,iNOS)开始大量合成NO;NO与TNF-水平增高预示病理状态进入免疫炎症的高峰阶段^[6]。这阶段NO与TNF-杀伤虫体导致虫体大量退变坏死,虫体裂解物、溶解物进入脑组织使循环抗原水平达到最高浓度,

表现出严重的临床症状。

期机体免疫反应逐步减轻,脑水肿减轻或消失,脑组织内胶质细胞增生明显。检测结果NO及TNF-水平仍较对照组高,但较 期已明显下降。其原因可能是: 虫体释放的循环抗原(circulating antigen,CAg)减少,从而M产生并分泌的TNF-减少,急性炎症反应减轻,但组织所产生的抗体持续存在。高浓度的NO抑制M产生TNF-^[7]等因素。因此,病理免疫反应减轻,脑囊虫病的病理过程逐渐过度到静止期。

期NO与TNF-水平与对照组比较略高但无显著性差异。脑组织急性炎症过程已停止,寄生虫CAg明显减少或消失,依赖抗原的TNF-随之减少,NO水平降低。但二者仍持续略高于对照组,虽然没有统计学意义,我们推测其临床意义可能是导致脑组织慢性炎症病理变化的一个重要因素。

3.2 NO、TNF-抗脑囊尾蚴感染机制 本实验结果表明脑脊液中TNF-含量与其诱导的NO之间有一定的依赖性。人体内抗囊尾蚴感染的主要效应细胞是M,但启动NO产生途径须由细胞因子或寄生虫成分激活效应细胞,通过NO作用于寄生虫体内的关键代谢酶,使其失活而发挥杀伤作用^[8]。

有实验证实将成纤维细胞与用囊液抗原活化的M共同培养可检测到TNF-及NO反应复合物,同时成纤维细胞被杀伤。成纤维细胞单独培养或在iNOS抑制剂存在下与活化的M共同培养时,前者未能检出TNF-与上述复合物,后者可检测到TNF-但亦不能检出NO反应复合物,且成纤维细胞未受损伤^[3]。说明杀伤成纤维细胞是NO的作用。这与我们实验观察到的于脑囊虫病 期,TNF-水平升高而NO水平降低,囊尾蚴可在这种情况下逃避宿主杀虫作用相一致。TNF-先行于NO升高,与CAg共同作用于M而使它产生杀伤作用,进一步得出,抗囊虫免疫的效应细胞是M,TNF-激活M的杀虫过程是通过NO介导的毒性过程,而非TNF-结合其受体的细胞毒作用。

如何调整组织的免疫反应及自由基水平使他们向着有利于机体的方向发展,发现新的杀虫机制,是目前脑囊虫病的研究方向。此文旨在为脑囊虫病不同阶段治疗方案的选择提供一定的基础依据。

参 考 文 献

1 汤洪川,包礼平,曹起龙,等主编.实用神经病诊断学.合肥:安徽科学技术出版社,2000,369~381.

- 2 Del Brutto OH, Dolezal M, Castillo PR. Neurocysticercosis and oncogenesis. Arch Med Res, 2000, 31 (2) :151.
- 3 李莹, 赵旭东, 苏天运, 等. 猪囊尾蚴抗原诱导肿瘤坏死因子(TNF)和一氧化氮(NO)的观察. 实用寄生虫病杂志, 1995, 3(3) :122.
- 4 陈传, 魏家德, 朱家勇. 脑囊虫病患者血清NO和TNF水平. 实用寄生虫病杂志, 2000, 8(1) :15.
- 5 Proudfoot L, O'Donnell CA, Liew FY. Glycosylated phospholipids of leishmania major inhibit nitric oxide synthesis and reduce leishmanicidal activity in murine macrophages. Eur J Immunol, 1995, 25(3) :745.
- 6 Raffin LS, Bacheschi LA, Machado LD, et al. Diffusion-weighted MR imaging of cystic lesions of neurocysticercosis: a preliminary study. Arq Neuropsiquiatr, 2001, 59(4) :839.
- 7 Bidri M, Becherel PA, Götts LL, et al. Involvement of cyclic nucleotides in the immunomodulatory effects of nitric oxide on murine mast cells. Biochem Biophys Res Commun, 1995, 210(2) :507.
- 8 Clancy RM. Nitric oxide: a novel mediator of inflammation. Proc Soc Exp Biol Med, 1995, 210(92) :93.

(收稿日期:2003-05-14)

(责任编辑:林平)

短著述

特发性肌肉颤搐7例临床分析

郭军红* 蒲传强*[⊗] 贾清泉*
吴卫平* 郎森阳* 于生元*

特发性肌肉颤搐^[1]系以肌肉颤搐为主要表现的神经肌肉病。虽然该病在临床表现及肌电图方面均具有独特性,但临床上比较罕见,人们对其认识不足,因此容易误诊。为此,我们报道7例典型病例并作探讨性分析。

1 资料

1.1 一般资料:在7例患者中,男3例,女4例;发病年龄为26~58岁,平均年龄36岁。5例发病前有“感冒”病史。2例有情绪应激史,但均无神经肌肉病及类似的家族史。所有病例在来我院诊断之前均未明确诊断,大多诊断为功能性疾病。起病至就诊时间为1~5个月,平均为2.5个月。

1.2 临床表现:首发症状:5例为双下肢腓肠肌呈波动性和虫蠕状运动;1例为腰背肌酸痛及虫蠕样运动;1例为双侧大小鱼际肌呈波动性和虫蠕状运动。伴随症状:1例有肢体发僵并用力后松懈困难;2例肌肉及关节酸痛感;2例乏力感;2例心悸、多汗、肢端发凉发热及失眠。伴随症状均比较轻微。主要体征:所有患者均有典型的波动性和虫蠕状肌肉颤搐;其中7例均出现双侧腓肠肌的肌肉颤搐,5例合并双上肢肌肉颤搐,2例面部、腰背肌及腹肌亦出现肌肉颤搐。肌肉颤搐在活动后可明显加重,休息或睡眠时仍持续存在。发生肌肉颤搐的肌肉用手触之有滚动感。其他伴随体征:1例手足姿势性细小震颤,1例肌强直,但无肌球征,1例下肢肌肉肥大,1例膝腱反射活跃,1例膝反射减弱,5例腱反射正常。

1.3 肌电图资料:5例为肌肉颤搐放电,其中2例伴随有束颤电位,1例伴随有肌强直样放电,1例伴随有腓总神经传导速度减慢;2例肌电图正常。

1.4 实验室检查:1例肌酸激酶升高,其余免疫及生化系列检查

均正常。

1.5 治疗与预后:5例服用卡马西平或合并服用苯妥英钠,1例服用黛安神,1例因症状不严重未用药。7例均痊愈。半年后电话随访:5例病人劳累后仍可见腓肠肌肉颤搐,但持续时间仅在数秒钟至数分钟内,2例病人未再发生颤搐。

发病后的及早治疗很重要。5例服用抗惊厥药的病人中,2例病人在症状出现1~3周开始服用卡马西平,剂量为每次100mg,每日服2次,治疗1周后肌肉颤搐症状明显缓解,治疗3周症状基本控制;1例病人在症状出现5个月后开始服用卡马西平,持续用药2个月,卡马西平最大剂量达每日800mg,症状才得以控制。其间曾合并服用苯妥英钠疗效并不理想;其次,发病后的休息亦很重要,尤其是颤搐肌肉保持非施力体位对症状的及早缓解有帮助;病人的精神和心理的健康对症状的缓解亦有影响,1例病人入院后服用黛安神第2天自觉症状即有明显缓解;部分病人可自愈,1例因症状不严重未用药,半年后症状消失。

2 讨论

肌肉颤搐是一种少见的非随意性肌肉自发性运动,其是由各肌肉群的肌纤维交替地呈波动性、虫蠕状或/及水波纹样运动。肌肉颤搐可发生在面部、肢体或躯干,但以下肢的腓肠肌最常见,且最明显;其可局限性发生也可全身性累及。这种肌肉颤搐用手触之有滚动感;在运动后可加重或诱发,休息或睡眠时仍持续存在,虫蠕状波动在肌肉松弛状态时更易观察。

特发性肌肉颤搐系指单独表现为肌肉颤搐或以肌肉颤搐为主要表现的一种神经肌肉病。本组7例患者之所以诊断为本病是因为肌肉颤搐最为突出,而伴随的其他症状,如肌强直、肌肉关节酸痛感、乏力、心悸、多汗、肢端发凉发热、失眠等不明显;以及肌电图提示有肌肉颤搐放电。严重的肌肉颤搐使患者感到病变肌肉酸痛感,而以此为主诉来就诊。由于人们对本病认识不全或不了解,往往将肌肉颤搐误认为是一种功能性症状。

需与特发性肌肉颤搐鉴别的疾病主要是获得性神经性肌强直,即Isaacs综合征。由于特发性肌肉颤搐与Isaacs综合征^[1,2]均可存在电压门控K⁺通道(VGKC)抗体滴度增高,导致K⁺外流受阻,神经处于高兴奋状态,触发肌肉颤搐放电或肌强直样放电,故有学者认为其属于同一疾病范畴,仅为症状轻重程度的差异^[1]。Isaacs综合征主要表现为持续性肌强直或僵硬(stiffness)、肌肉颤

(下转第277页)

* 中国人民解放军总医院神经内科(北京 100583)

⊗ 通信作者