

- J Healthe Eng, 2018, 2018: 7328274. DOI: 10.1155 / 2018 / 7328274.
- [6] 谢虎, 张晓丽, 何继东, 等. 医院-社区一体化管理模式对老年高血压防治效果的评价[J]. 中国社区医师, 2018, 34(15): 181-182.
- [7] 刘琳, 马学莲, 王瑜. 健康管理在老年原发性高血压疾病防治中的应用价值[J]. 甘肃医药, 2017, 36(1): 52-54.
- [8] SANAGAWA A, OGASAWARA M, KUSAHARA Y, et al. Investigation into Differences in Level of Knowledge about Hypertension between High School Students and Elderly People [J]. Yakugaku Zasshi-journal of the Pharmaceutical Society of Japan, 2017, 137(6): 783-789.
- [9] 黄万荣. 社区慢性病管理模式在老年高血压管理中的效果评价[J]. 中国社区医师, 2017, 33(5): 158-158.
- [10] EARNEST CP, CHURCH TS. Retrospective analysis of annual work-site preventive health checkups on hypertension and metabolic syndrome [J]. Journal of Occupational & Environmental Medicine, 2017, 59(5): e74-e83. DOI: 10.1097/JOM.0000000000000994.
- [11] 周晨伟, 顾益玮, 奚磊, 等. 社区中医预防管理对高血压高危人群的预防效果评价[J]. 中国社区医师, 2017, 33(29): 155-156.
- [12] 张玉琴. 高血压慢性病管理模式对于预防并发症价值分析[J]. 中国处方药, 2017, 15(3): 112-113.
- [13] 胡志强, 谭文泽, 何舫翰, 等. 社区高血压应用综合防治健康管理模式的治疗效果[J]. 海南医学, 2019, 30(02): 189-192.
- [14] 孙利娅. 社区护理管理模式健康教育对高血压防治的效果观察[J]. 中国卫生产业, 2017, 14(5): 44-45.
- [15] 王丽, 赵成新. 高血压规范化管理对高血压的防治效果观察[J]. 中国医药指南, 2017, 15(3): 93-94.

(收稿日期: 2019-06-01, 修回日期: 2019-08-05)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.11.017

◇ 临床医学 ◇

神经系统脱髓鞘性疾病抗氧化物质的变化及其意义

张晶晶, 方庆凤

作者单位: 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)老年保健病房, 安徽 合肥 230001

通信作者: 方庆凤, 女, 副主任护师, 研究方向为老年神经系统疾病的治疗和护理, E-mail: fqf681208@163.com

摘要: **目的** 观察血清胆红素(BIL)、尿酸(UA)、白蛋白(ALB)等抗氧化物质在神经系统脱髓鞘性疾病, 如多发性硬化(MS)、视神经脊髓炎(NMO)、急性播散性脑脊髓炎(ADEM)及吉兰-巴雷综合征(GBS)中的变化, 探讨抗氧化物质与脱髓鞘性疾病之间的关系。 **方法** 选取2015年1月至2018年12月在安徽省立医院住院的神经系统脱髓鞘疾病病人251例, 中枢神经系统脱髓鞘性疾病病人146例, 其中MS组95例, NMO组31例, ADEM组20例, 周围神经系统脱髓鞘性疾病GBS病人105例; 另外选取来自健康体检175例作为健康对照组。采集空腹 > 8 h的血液, 采用酶定量法测定血清BIL、UA及ALB值, 考虑到性别因素对于结果的影响, 我们将各组分为男女两组分别进行比较。 **结果** MS组(9.9 ± 3.4) $\mu\text{mol/L}$ 、NMO组(9.4 ± 2.7) $\mu\text{mol/L}$ 及GBS组(10.7 ± 4.4) $\mu\text{mol/L}$ 无论男女血清总胆红素水平均低于健康对照组(12.5 ± 4.7) $\mu\text{mol/L}$, 且IBIL及TBIL差异有统计学意义, MS组[UA(225 ± 77) $\mu\text{mol/L}$, ALB(39.5 ± 4.3) g/L] NMO组[UA(198 ± 91) $\mu\text{mol/L}$, ALB(36.7 ± 3.7) g/L]、ADEM组[UA(206 ± 77) $\mu\text{mol/L}$, ALB(35.2 ± 4.0) g/L]及GBS组[UA(259 ± 92) $\mu\text{mol/L}$, ALB(40.0 ± 4.4) g/L]无论男女血清中UA和ALB水平均显著低于健康对照组[UA(303 ± 93) $\mu\text{mol/L}$, ALB(42.1 ± 3.3) g/L]。 **结论** 血清BIL、UA及ALB等抗氧化物质在神经系统脱髓鞘性疾病中发挥了重要的保护性作用, 临床工作中或许可以通过补充外源性抗氧化物质或其前体来防止疾病的发生发展。

关键词: 脱髓鞘疾病; 格林-巴利综合征; 胆红素; 尿酸; 白蛋白

Changes of antioxidant substances in demyelinating diseases of nervous system and its nursing significance

ZHANG Jingjing, FANG Qingfeng

Author Affiliation: Department of the Elderly Health Care Ward, First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China (Anhui Provincial Hospital), Hefei, Anhui 230001, China

Abstract: Objective Observe anti-oxidation substances such as serum bilirubin (BIL), uric acid (UA) and albumin (ALB) in demyelinating diseases of the nervous system, such as multiple sclerosis (MS) and optic neuromyelitis (NMO). Changes in acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) and Guillain-Barré syndrome (GBS) explore the relationship between antioxidants and demyelinating diseases. **Methods** A total of 141 patients with central nervous system demyelinating diseases were enrolled, including 90 patients in the MS group, 31 in the NMO group, 20 in the ADEM group, 105 patients with peripheral nervous system demyelinating disease GBS, and 175 from the health checkup as a normal control. The blood of the fasting > 8 hours was collected, and the se-

rum BIL, UA and ALB values were determined by enzyme quantitative method. Considering the influence of gender factors on the results, we divided the components into male and female groups. **Results** The serum bilirubin levels in MS (9.9 ± 3.4) $\mu\text{m/L}$, NMO (9.4 ± 2.7) $\mu\text{m/L}$ and GBS (10.7 ± 4.4) $\mu\text{m/L}$ groups were lower than those in the normal control group (12.5 ± 4.7) $\mu\text{m/L}$, and the differences in IBIL and TBIL were statistically significant. The serum BIL level in the ADEM group was slightly higher than that in the normal control group, and in the male group. The DBIL difference was statistically significant. The UA and ALB levels in the serum of males and females in MS group [UA (225 ± 77) $\mu\text{m/L}$, ALB (39.5 ± 4.3) g/L], NMO group [UA (198 ± 91) $\mu\text{m/L}$, ALB (36.7 ± 3.7) g/L], ADEM group [UA (206 ± 77) $\mu\text{m/L}$, ALB (35.2 ± 4.0) g/L] and GBS group [UA (259 ± 92) $\mu\text{m/L}$, ALB (40.0 ± 4.4) g/L] were significantly lower than those in normal control group [UA (303 ± 93) $\mu\text{m/L}$, ALB (42.1 ± 3.3) g/L]. **Conclusion** Antioxidant substances such as serum BIL, UA and ALB play an important protective role in demyelinating diseases of the nervous system. It may be possible to prevent the occurrence and development of diseases by supplementing exogenous antioxidants or their precursors in clinical work.

Key words: Demyelinating diseases; Guillain-Barre syndrome; Bilirubin; Uric acid; Albumin; Demyelination

神经系统脱髓鞘性疾病可分为中枢神经系统(CNS)脱髓鞘疾病和周围神经系统脱髓鞘性疾病,前者主要包括多发性硬化(multiple sclerosis, MS)、视神经脊髓炎(neuromyelitis optica, NMO)及急性播散性脑脊髓炎(ADEM),后者主要以吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barre syndrome, GBS)为代表。脱髓鞘性疾病的病因目前仍不十分清楚,其被认为主要与免疫机制有关,而氧化机制及环境因素等可能共同参与了疾病的发生发展。近年来的研究表明^[1],胆红素(bilirubin, BIL),尿酸(uric acid, UA)及白蛋白(albumin, ALB)在清除机体氮氧自由基和防止氧化应激性疾病的过程中发挥了重要的作用。目前关于抗氧化物质,尤其是胆红素和白蛋白在神经系统脱髓鞘疾病发生和进展中的研究较少。我们拟通过观察神经系统脱髓鞘性疾病抗氧化物质的变化,进一步探讨胆红素、尿酸和白蛋白与神经系统脱髓鞘性疾病之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年1月至2018年12月在安徽省立医院神经内科住院的神经系统脱髓鞘疾病病人251例作为研究对象,其中MS组95例,NMO组31例,ADEM组20例,GBS组105例,另选取来自健康体检中心的175名性别年龄基本匹配者作为健康对照组(NC组)。纳入标准:①MS诊断依据McDonald等^[2]提出标准确诊,本研究MS组均为处于发作急性期的复发-缓解型(RR)病人,MS组95例,其中男性32例,女性63例,年龄(39.53 ± 3.85)岁,病程(42.73 ± 44.83)月。②NMO诊断依据2010年欧洲神经病学联盟诊断标准^[3]确诊,且均为发作急性期病人,NMO组31例,其中男性11例,女性20例,年龄(42.5 ± 11.7)岁,病程(35.74 ± 59.79)月。③ADEM诊断依据张五昌等^[4]制定标准选取,ADEM组20例,其中男性15例,女性5例,年龄

(47.6 ± 12.4)岁。④GBS诊断依据Asbury AK等^[5]提出的标准确诊,GBS组105例,其中男66例,女39例,年龄(46.9 ± 20.1)岁。排除标准:①各种原因所致的肝功能损害(ALT > 40 U/L, AST > 40 U/L)、溶血性黄疸、阻塞性黄疸、感染性疾病,严重的肾脏疾病,自身免疫性疾病,代谢综合征和痛风病人等;②在测定尿酸或胆红素之前使用过甾体类等影响尿酸和胆红素代谢的药物。病人及近亲属同意并签署知情同意书。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 方法

1.2.1 病史收集 于入院当天收集所有病人详细的病史资料,包括身高、体重、吸烟、糖尿病、肝肾疾病病史等,其中身高以(cm)为单位,体质量以(kg)为单位,并计算体质量指数[BMI = 体质量(kg)/身高(m)²]。

1.2.2 生化指标测定 入院72 h内,采集所有病人空腹 > 12 h的静脉血。在瑞士DPP AYL-5-001全自动分析仪上,采用酶分析法测定血清总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL);间接胆红素(IBIL)、ALB、ALT及AST等肝功能指标、UA、肌酐(Cr)及尿素氮(BUN)等肾功能指标。

1.3 统计学方法 采用SPSS 17.0软件进行统计学分析,定量资料符合正态分布以均数 $\bar{x} \pm s$ 表示,偏态分布以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,多组间比较方差齐性时采用单因素方差分析检验,不符合参数检验条件的变量采用秩和检验(Kruskal-Wallis法);两组间比较采用双样本 t 检验,分类变量采用 χ^2 检验。

用SPSS 20.0软件进行数据整理、筛选与统计分析:计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 形式记录,计数资料数据以N(%)形式记录。多组计量指标采用单因素方差分析进行组间比较;计数指标采用卡方检验进行比较;两组计量指标采用独立样本T进行组间比较。采用0.05检验水准, $P < 0.05$ 则差异有统计学意义。

表1 神经系统脱髓鞘疾病 251 例与健康对照组一般资料比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	男/例(%)	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	BUN/(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	Cr/(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)
NC	175	96(54.9)	47.55 $\pm$ 12.36	23.79 $\pm$ 3.11	5.51 $\pm$ 1.81	58.05 $\pm$ 23.19
MS	95	32(33.7)	46.91 $\pm$ 20.09	22.57 $\pm$ 2.24	5.99 $\pm$ 1.85	57.51 $\pm$ 24.44
NMO	31	11(35.5)	40.12 $\pm$ 14.58	22.27 $\pm$ 2.06	5.44 $\pm$ 1.99	55.95 $\pm$ 15.60
ADEM	20	15(75)	42.45 $\pm$ 11.42	22.47 $\pm$ 2.91	5.39 $\pm$ 1.35	60.26 $\pm$ 21.55
GBS	105	66(62.9)	45.67 $\pm$ 14.59	22.14 $\pm$ 2.82	5.52 $\pm$ 1.74	58.55 $\pm$ 14.00
$F(\chi^2)$ 值		(25.891)	2.009	7.242	1.407	0.162
P 值		<0.001	0.092	<0.001	0.231	0.957

注:GBS为吉兰巴雷综合征;MS为多发性硬化;NMO为视神经脊髓炎;ADEM为急性播散性脑脊髓炎;NC为健康对照组;BMI为体质指数;BUN为尿素氮;Cr为肌酐

2 结果

2.1 各组一般资料比较 各个疾病组与健康对照组性别及BMI间差异有统计学意义,而年龄、BUN及Cr间无明显差异。见表1。

2.2 各组总体观测值比较 MS、NMO、GBS各组IBIL、TBIL、UA及ALB值均明显低于健康对照组;BIL、UA及ALB五组间总体比较均差异有统计学意义。

表2 神经系统脱髓鞘疾病病人 251 例与健康对照组血清 BIL、UA 及 ALB 水平的比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	DBIL/ (μ m/L)	IBIL/ (μ m/L)	TBIL/ (μ m/L)	UA/ (μ m/L)	ALB/ (g/L)
健康对照组	175	3.1 $\pm$ 1.3	9.4 $\pm$ 3.6	12.5 $\pm$ 4.7	303 $\pm$ 93	42.1 $\pm$ 3.3
MS	95	3.6 $\pm$ 1.4	6.4 $\pm$ 2.8	9.9 $\pm$ 3.4	225 $\pm$ 77	39.5 $\pm$ 4.3
NMO	31	3.5 $\pm$ 1.2	6.0 $\pm$ 2.2	9.4 $\pm$ 2.7	198 $\pm$ 91	36.7 $\pm$ 3.7
ADEM	20	4.5 $\pm$ 2.0	8.7 $\pm$ 4.4	13.2 $\pm$ 6.3	206 $\pm$ 77	35.2 $\pm$ 4.0
GBS	105	3.2 $\pm$ 1.5	7.4 $\pm$ 3.5	10.7 $\pm$ 4.4	259 $\pm$ 92	40.0 $\pm$ 4.4
F 值		5.791	16.615	8.775	28.272	25.797
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:GBS为吉兰巴雷综合征;MS为多发性硬化;NMO为视神经脊髓炎;ADEM为急性播散性脑脊髓炎;NC为健康对照组,DBIL为直接胆红素,IBIL为间接胆红素,TBIL为总胆红素,UA为尿酸,ALB为白蛋白

2.3 各组性别分层比较 MS、NMO、GBS组血清IBIL及TBIL水平无论男女均显著低于健康对照组,而ADEM组无论男女血清DBIL和TBIL值均高于健康对照组,且男性组DBIL水平差异有统计学意义;MS、NMO、ADEM及GBS血清BIL、UA及ALB水平无论男女均低于健康对照组,以ADEM组尤为显著,差异有统计学意义。且总体上各观测值指标女性组均低于男性组。见表3。

3 讨论

脱髓鞘疾病是一组因内源性或外源性致病因素所导致以神经髓鞘脱失为主要病变,而轴索胞体

表3 神经系统脱髓鞘疾病病人 251 例与健康对照组男、女血清 BIL、UA 及 ALB 水平的比较/ $\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})$

组别	例数	DBIL/ (μ m/L)	IBIL/ (μ m/L)	TBIL/ (μ m/L)	UA/ (μ m/L)	ALB/ (g/L)
健康对照组						
男	96	3.6 $\pm$ 1.2	9.7 $\pm$ 3.9	13.2 $\pm$ 5.0	330 $\pm$ 100	42.2 $\pm$ 3.3
女	79	2.9 $\pm$ 1.1	8.9 $\pm$ 3.3	11.8 $\pm$ 4.1	258 $\pm$ 60	41.8 $\pm$ 3.3
MS						
男	32	4.0 $\pm$ 1.4	7.1 $\pm$ 2.6	11.0 $\pm$ 3.4	256 $\pm$ 68	38.9 $\pm$ 3.8
女	63	3.4 $\pm$ 1.4	6.0 $\pm$ 2.8	9.4 $\pm$ 3.6	210 $\pm$ 76	39.7 $\pm$ 4.5
t 值		-2.384	5.559	3.656	4.207	3.206
P 值		0.018	<0.001	<0.001	<0.001	0.002
NMO						
男	11	3.5 $\pm$ 1.2	6.3 $\pm$ 2.5	9.8 $\pm$ 3.4	229 $\pm$ 100	37.4 $\pm$ 3.9
女	20	3.4 $\pm$ 1.4	5.8 $\pm$ 2.0	9.2 $\pm$ 2.3	182 $\pm$ 84	36.2 $\pm$ 3.6
t 值		1.715	4.009	2.723	4.643	6.657
P 值		0.090	<0.001	0.008	<0.001	<0.001
ADEM						
男	15	4.7 $\pm$ 2.2	8.6 $\pm$ 3.8	13.2 $\pm$ 6.9	136 $\pm$ 53	35.3 $\pm$ 4.2
女	5	4.0 $\pm$ 1.7	9.2 $\pm$ 3.6	13.2 $\pm$ 4.8	142 $\pm$ 64	34.8 $\pm$ 3.5
t 值		-2.099	-0.196	-0.734	4.178	4.586
P 值		0.039	0.845	0.465	<0.001	<0.001
GBS						
男	66	3.4 $\pm$ 1.4	8.0 $\pm$ 3.5	11.4 $\pm$ 4.4	277 $\pm$ 102	40.2 $\pm$ 4.6
女	39	3.0 $\pm$ 1.5	6.7 $\pm$ 3.3	9.7 $\pm$ 4.3	228 $\pm$ 62	39.5 $\pm$ 4.1
t 值		-0.410	3.407	2.575	2.527	3.281
P 值		0.682	0.001	0.011	0.013	0.001

注:与同性别健康对照组相比, $P<0.05$,GBS为吉兰巴雷综合征;MS为多发性硬化;NMO为视神经脊髓炎;ADEM为急性播散性脑脊髓炎;NC为健康对照组,DBIL为直接胆红素,IBIL为间接胆红素,TBIL为总胆红素,UA为尿酸,ALB为白蛋白

和神经胶质受损相对完好的神经系统疾病,可发生于中枢神经系统或周围神经系统。其病理改变主要为髓鞘崩解,胶质细胞增生等。其发病机制尚不明确,目前认为可能与环境、遗传、感染、免疫、氧化应激等多发面因素相关。活性氧簇(ROS)和活性氮簇(RNS)是机体在对体内外因素氧化生物反应过程

中由炎性细胞产生的一类氮氧化物或氮氧自由基。ROS 和 RNS 的过度产生或抗氧化物质的减少均会导致机体氧化失衡,造成氧化损伤及细胞凋亡^[6],这种毒性作用在脱髓鞘性疾病和轴突损害中均起了较重要的作用。

BIL 是机体血红蛋白的生理性代谢产物,长期以来 BIL 被认为是一种细胞毒性的代谢产物,但近年来的研究表明 BIL 在清除 ROS 和 RNS 等方面均发挥了重要作用。生理浓度的 BIL 的抗氧化能力比其他如维生素 E、维生素 C 等抗氧化物质强 10 000 倍^[7],同时由于其强大的亲脂活性而与细胞膜相连,通过介导抗补体活性和抑制抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用(ADCC)、防止脂质过氧化及保护细胞膜蛋白等发挥细胞保护作用。此外,BIL 还具有一定程度调节机体免疫能力^[8]。在本组研究中,GBS、MS 及 NMO 病人的血清 IBIL 及 TBIL 值均明显低于健康对照组,而在 ADEM 组中,病人血清 DBIL 与 TBIL 水平却高于健康对照组。MS 是最常见一种中枢性脱髓鞘性疾病,目前认为机体过度产生的 ROS 或 RNS 会导致血脑屏障的通透性增加、髓鞘脱失,少突胶质细胞的破坏及细胞凋亡,最终导致髓鞘的脱失^[9]。NMO 是一种更严重的以视神经和脊髓受累为主的脱髓鞘性疾病,过去曾认为 NMO 是 MS 的一种变异型,目前认为 NMO 是一组在神经、免疫、影像及病理机制方面均有别于 MS 的疾病。与 NMO 一样,ADEM 较易误诊为 MS,但其为多为单项病程,其进展较 MS 更快,损伤范围更广,程度更重。有研究表明,机体在组织严重缺氧及自由基和炎性细胞等刺激因子作用下可诱导 BIL 大量合成,尤其是在其他抗氧化(如尿酸或谷胱甘肽)较少的情况下;除了氧化应激反应外,应激性激素-促肾上腺皮质激素也可促使 BIL 合成增多^[10]。对于 ADEM 病人,BIL 的合成也应随着氧化应激程度的加剧而进一步增加,但由于 BIL 同时作为抗氧化剂,一方面其增加在更大程度上清除了活性氧自由基,减轻了氧化应激的程度,阻止了病情的进展;另一方面又消耗了体内的 BIL,使得总体的 BIL 呈负增加。这种矛盾关系的存在,可能使得血清 BIL 水平与 ADEM 间的真实关系很容易被掩盖。另外,我们发现在既往研究中 MS 或 NMO 病人血清 IBIL 与 TBIL 低于健康对照组,而 DBIL 改变不明显。这可能是由于只有亲脂性的物质—IBIL 和 TBIL 才能够较容易的被动进入细胞膜发挥细胞保护作用及免疫传递、调节功能,而亲水的 DBIL 作用可能并不突出。2011 年,peng^[11]对 133 例 MS 病人进行研究同样发现 MS 病人血清 BIL 值较

正常组明显降低,支持了 BIL 在 MS 中发挥的保护性作用。2018 年国内学者指出 BMI > 24 kg/m² 病人 MS 发病率明显升高,这也证实了肥胖在 MS 的发病、进展等过程中起到了一定促进作用,其机制可能与肥胖病人的瘦素水平升高有关^[12]。考虑到性别因素对于研究结果的影响,我们将受试者分为男女分别进行比较,得到了类似的结果。同时,我们发现各组中女性的血清 BIL 水平总体上均低于男性,可能与男女体内激素水平不同有关,这与既往的研究结论较为一致。

UA 是机体嘌呤的代谢终产物,有研究表明 UA 占机体中清除自由基物质的 60%,尤其是对过氧亚硝酸盐(Peroxynitrite,PN)的清除。PN 是氮氧化物自由基及超氧化物等的代谢产物,在中枢神经脱髓鞘性疾病的发生中发挥了关键作用:一方面通过释放活性金属蛋白酶拆分血脑屏障(BBB)内皮细胞间的紧密连接,从而使得血-CNS 的屏障的通透性增加;另一方面由于其神经毒性而导致髓鞘脱失,少突胶质细胞及轴突损害。正常情况下由于 BBB 的作用致血中 UA 水平明显低于脑脊液,当 BBB 被破坏时致血中 UA 进入脑内,UA 可能通过抗炎、抗氧化作用修复血脑屏障及清除 PN 以阻止脱髓鞘性疾病的发生发展^[13]。本组研究中无论是 GBS、MS、NMO 还是 ADEM 组,其 UA 水平均低于健康对照组,且以 ADEM 下降最为明显。一项 Meta 分析研究^[14]结果与本研究结果相吻合,再次论证了 MS 病人的血浆 UA 水平降低的结论。而 peng 等的研究^[15]中,发现 GBS 和 NMO 病人血清 UA 水平同样低于健康对照组,这与本组研究的结果也较为一致。我们将各受试组进一步分为男女两组分别比较时也得到了类似结果;且与 BIL 性别水平变化一致,女性 UA 水平同样明显低于男性,这也可能脱髓鞘性疾病女性高发的原因之一。

ALB 是血清中硫醇氧化还原反应的主要决定因子,参与了机体的多种生理反应,包括与配体结合,转运脂肪酸、胆红素及药物等,并维持着机体的胶体渗透压,调节机体炎症反应。与 BIL 和 UA 一样,ALB 同样具有较强的抗氧化作用,有研究表明 ALB 的抗氧化能力是维生素 C 和 E 的 3~10 倍。Peng 等^[16]在对 NMO 和 MS 的研究中发现病人机体血清 ALB 水平较正常人显著降低。本组研究中我们发现除了 NMO 和 MS 病人外,ADEM 和 GBS 病人血清 ALB 水平也较健康对照组显著降低,且各组中以 ADEM 组降低尤为明显,这可能与 ADEM 病人严重的氧化损伤密切相关。

通过以上研究,我们可以发现脱髓鞘性疾病无论是中枢性或周围性的,总体上血清中抗氧化物质水平均降低,那么这些抗氧化物质对于脱髓鞘性疾病是否具有保护性作用呢?既往 Hopper 等^[17]和 Liu 等^[18]通过对 MS 的动物模型—实验性自身免疫性脑脊髓炎 (EAE) 进行研究发现 UA 和 BIL 不仅可以有效抑制 EAE 模型的临床发病,而且可有效减轻已经发病的 EAE 模型的临床症状。而在对 MS 在体研究表明发现补充 UA 的前体-肌苷可明显改善 MS 病人的功能缺损及降低复发率^[19]。以上研究均肯定了 UA 和 BIL 的保护作用,但目前对于这种脱髓鞘性疾病与抗氧化物质间的因果关系仍不明确,一方面脱髓鞘性疾病的发生可能是由于病人血清中 BIL、UA 或 ALB 的基础量不足导致 ROS 或 RNS 作用占优势,另一方面也可能由于是病理情况下机体过度产生的 ROS 或 RNS 消耗了机体的抗氧化物质。目前仅仅有少数有研究者通过对 UA 的代谢产物尿囊素进行测定,发现 MS 病人中尿囊素并未增加而更倾向第一种解释^[20],但这种结果是否同样存在其他类型的脱髓鞘性疾病中仍待将来大样本、多中心的研究证实。

综上所述,血清 BIL、UA 和 ALB 水平的降低与神经系统脱髓鞘性疾病的发生密切相关,或许将来在临床护理中可以通过补充外源性抗氧化物质,增加机体抗氧化及调节免疫的能力,从而降低 MS、NMO、GBS 甚至 ADEM 的发病率或延缓进展,这也为我们对诊治神经系统脱髓鞘性疾病提供了新的思路。

参考文献

- [1] WANG L, HU W, WANG J, et al. Low serum uric acid levels in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica: an updated meta-analysis[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2016, 9: 17-22.
- [2] MCDONALD WI, COMPSTON A, EDAN G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis[J]. *Ann Neurol*, 2001, 50(1): 121-127.
- [3] SELLNER J, HEMMER B, MÜHLAU M. The clinical spectrum and immunobiology of parainfectious neuromyelitis optica (Devic) syndromes[J]. *J Autoimmun*, 2010, 34(4): 371-379.
- [4] MENGE T, HEMMER B, NESSLER S, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: an update [J]. *Arch Neurol*, 2005, 62 (11): 1673-1680.
- [5] ASBURY AK, CORNBATH DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome[J]. *Ann Neurol*, 1990, 27 Suppl: S21-24.
- [6] KHAN MA, ALAM K, MD ASHRAF G, et al. Impact of hydroxyl radical modified-human serum albumin autoantigens in systemic lupus erythematosus[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2018, 19(9): 881-888.
- [7] MIRSHAFIEYA, MOHSENZADEGAN M. Antioxidant therapy in multiple sclerosis[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2009, 31 (1): 13-29.
- [8] SAUER EL, TRIFILIEFF E, GREER JM. Predicting the effects of potentially therapeutic modified peptides on polyclonal T cell populations in a mouse model of multiple sclerosis[J]. *J Neuroimmunol*, 2017, 307: 18-26.
- [9] 张伟, 石海莲, 吴晓俊, 等. 神经退行性疾病状态下血-脑屏障变化机制及中药对血脑屏障的影响研究进展[J]. *安徽医药*, 2016, 20(9): 1621-1625.
- [10] ROCLETTE L, ZELLER M, COTTIN Y, et al. Redox function of heme oxygenase-1 and biliverdin reductase in diabetes[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29(2): 74-85.
- [11] PENG F, DENG X, YU Y, et al. Serum bilirubin concentrations and multiple sclerosis[J]. *J Clin Neurosci*, 2011, 18(10): 1355-1359.
- [12] 程东霞, 秦新月. 体重指数与多发性硬化发病的相关性分析[J]. *现代医药卫生*, 2018, 34(7): 1010-1012.
- [13] 黄婷婷, 郝冬琳, 吴波娜, 等. 尿酸激活 Nrf2-ARE 信号通路对帕金森病小鼠的保护作用[J]. *安徽医药*, 2019, 23(7): 1315-1320.
- [14] LIU B, SHEN Y, XIAO K, et al. Serum uric acid levels in patients with multiple sclerosis: a meta-analysis[J]. *Neurol Res*, 2012, 34 (2): 163-171.
- [15] PENG F, ZHANG B, ZHONG X, et al. Serum uric acid levels of patients with multiple sclerosis and other neurological diseases[J]. *Mult Scler*, 2008, 14(2): 188-196.
- [16] PENG FH, YANG Y, LIU J, et al. Low antioxidant status of serum uric acid, bilirubin and albumin in patients with neuromyelitis optica[J]. *Eur J Neurol*, 2012, 19: 277-283.
- [17] HOOPER DC, SCOTT GS, ZBOREK A, et al. Uric acid, a peroxynitrite scavenger, inhibits CNS inflammation, blood-CNS barrier permeability changes, and tissue damage in a mouse model of multiple sclerosis[J]. *FASEB J*, 2000, 14(5): 691-698.
- [18] LIU Y, ZHU B, WANG X, et al. Bilirubin as a potent antioxidant suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis: Implications for the role of oxidative stress in the development of multiple sclerosis[J]. *J Neuroimmunol*, 2003, 139: 27-35.
- [19] MUÑOZ GARCÍA D, MIDAGLIA L, MARTINEZ VILELA J, et al. Associated Inosine to interferon: results of a clinical trial in multiple sclerosis[J]. *Acta Neurol Scand*, 2015, 131 (6): 405-410.
- [20] KASTENBAUER S, KIESEIER BC, BECKER BF. No evidence of increased oxidative degradation of urate to allantoin in the CSF and serum of patients with multiple sclerosis[J]. *J Neurol*, 2005, 252(5): 611-612.

(收稿日期: 2019-08-20, 修回日期: 2019-10-18)