

## 脑出血患者体液免疫功能变化及其临床意义

陈红芳 王香梅 罗建勤 郑昭景 吴仁娣 徐瑞龙

**【摘要】目的** 观察脑出血患者体液免疫功能的变化及其临床意义。**方法** 115 例脑出血患者中少量出血 39 例,中等量出血 37 例,大量出血 39 例。采用流式细胞仪检测患者静脉血 CD19<sup>+</sup>-CD25<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup>-CD25<sup>-</sup>B 淋巴细胞百分比,采用散射比浊法测定免疫球蛋白 IgA、IgG、IgM 和补体 C3 水平,同时观察不同脑出血量之间上述指标的变化及急性期、恢复期的动态变化。**结果** 脑出血患者 CD19<sup>+</sup>-CD25<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup>-CD25<sup>-</sup>B 淋巴细胞百分比及 IgA、IgG、IgM、C3 含量均较正常对照组增高( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。随着脑出血量的增多,CD19<sup>+</sup>-CD25<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup>-CD25<sup>-</sup>B 淋巴细胞百分比及 IgG、C3 亦均呈增高趋势( $P$  均  $< 0.05$ );恢复期 CD19<sup>+</sup>-CD25<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup>-CD25<sup>-</sup>B 淋巴细胞百分比急性期均降低( $P < 0.01$  和  $P < 0.05$ )。**结论** 脑出血患者存在体液免疫功能被激活的现象,出血量越多,疾病越严重,体液免疫功能被激活的程度越明显。

**【关键词】** 脑出血; 流式细胞仪; 体液免疫功能

**Changes in humoral immunological function and their clinical significance in patients with cerebral hemorrhage** CHEN Hong-fang, WANG Xiang-mei, LUO Jian-qin, ZHENG Zhao-jing, WU Ren-di, XU Rui-long. Jinhua Municipal Central Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang, China

**【Abstract】Objective** To study the changes in humoral immunological function and their clinical significance in cerebral hemorrhage. **Methods** Among 115 cases of cerebral hemorrhage, there was low volume bleeding in 39 case, middle volume in 37 cases, and large volume in 39 cases. The ratios of CD19<sup>+</sup>-CD25<sup>+</sup> and CD19<sup>+</sup>-CD25<sup>-</sup> B lymphocytes were determined by flow cytometry, and the content of IgA, IgG, IgM, and complement C3 were determined with scattered turbidimetry. The changes in humoral immunological function were compared in patients with different degrees of hemorrhage, and their variation in acute and recovery stages of disease were respectively assessed. **Results** The ratios of CD19<sup>+</sup>-CD25<sup>+</sup> and CD19<sup>+</sup>-CD25<sup>-</sup> B lymphocyte, and the levels of IgA, IgG, IgM, and C3 were higher than those of controls (all  $P < 0.05$ ). The ratios of CD19<sup>+</sup>-CD25<sup>+</sup> and CD19<sup>+</sup>-CD25<sup>-</sup> B lymphocyte, and the contents of IgA, IgG, IgM and C3 were increased with the increase in amount of hemorrhage (all  $P < 0.05$ ). The ratios of CD19<sup>+</sup>-CD25<sup>+</sup> and CD19<sup>+</sup>-CD25<sup>-</sup> B lymphocytes in recovery stage were lower than those in acute stage (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** There are activations of humoral immunological functions in cerebral hemorrhage. The more abundant in hemorrhage and the severer in disease, the more prominent in the changes in humoral immunological functions.

**【Key words】** cerebral hemorrhage; flow cytometry; humoral immunity function

为了解脑出血患者体液免疫功能的变化情况,我们采用流式细胞仪和散射比浊法检测了脑出血患者的 B 淋巴细胞和免疫球蛋白 IgA、IgG、IgM 及补体 C3 的含量。

### 1 资料与方法

**1.1 检测对象:** 115 例脑出血患者为本院 2003 年 1 月—2004 年 3 月住院治疗者,均经临床和头颅 CT 检查确诊,排除有明显的感染、免疫性疾病和肿瘤患者。其中男 70 例,女 45 例;年龄 38~89 岁,平均(67.02±12.74)岁;合并高血压 77 例次,糖尿病 12 例次,高脂血症 25 例次。按照多田公式计算出血量,分为少量(出血量<20 ml)、中等量(20 ml≤出

血量≤50 ml)及大量(出血量>50 ml)出血。痊愈或好转 99 例,死亡 16 例。对照组为同期本院健康体检者 40 例,其中男 25 例,女 15 例;年龄 48~80 岁,平均(64.73±8.43)岁;伴高血压 25 例次,糖尿病 5 例次,高脂血症 9 例次。脑出血组与对照组之间年龄、基础疾病(高血压、糖尿病、高脂血症)差异无显著性( $P$  均  $> 0.05$ ),具有可比性。

**1.2 检测方法:** 于患者急性发病后 1~3 d(急性期)任何一日清晨 6~7 时抽取其空腹静脉血 4 ml,其中 2 ml 用乙二胺四乙酸二钠(EDTA-Na<sub>2</sub>)抗凝,用流式细胞仪(Coulter EPICS XL 型,美国)检测 B 淋巴细胞,用全自动细胞计数仪(Coulter GEN'S System2)检测全血总淋巴细胞数;另 2 ml 血用散射比浊法(Beckman ARRAY 360 特定蛋白分析仪)检测 IgA、IgG、IgM 和 C3 含量。流式细胞仪测定方法:100 μl 全血分别加 20 μl 异硫氰酸(FITC)标记

基金项目:浙江省金华市 2002 年科技计划项目(2002-03-109)

作者单位:321000 浙江省金华市中心医院

作者简介:陈红芳(1967-),女(汉族),浙江省义乌市人,医学硕士,副主任医师,主要从事脑血管病研究。

鼠抗人 CD19 单克隆抗体、20 μl 藻红蛋白(PE)标记鼠抗人 CD25 单克隆抗体(购自美国 Coulter 公司)和 CD45-PC5 标记单克隆抗体 10 μl,充分混匀,避光静置 20 min,然后加入溶血素 100 μl,振荡混匀,避光 10 min,加入 1 ml 蒸馏水混匀,避光 10 min 后在流式细胞仪上以 CD45 设门,圈取淋巴细胞群进行 CD19<sup>+</sup>-CD25<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup>-CD25<sup>-</sup> 的百分比测定。设抗鼠同型抗体为空白对照。部分患者在发病后 14~21 d(恢复期)的任何一日再次抽血复查。

1.3 统计学处理:采用 SPSS/PC+ 软件进行统计学分析,数据表达采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ ),采用 *t*(或 *t'*)检验、方差分析及 *q* 检验。

2 结果

2.1 脑出血急性期患者体液免疫功能与对照组的比较(表 1):CD19<sup>+</sup>-CD25<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup>-CD25<sup>-</sup> B 淋巴细胞百分比以及 IgA、IgG、IgM 和 C3 水平均较对照组高,差异均有显著性( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),而总淋巴细胞数差异无显著性( $P > 0.05$ )。

2.2 脑出血急性期不同脑出血量患者体液免疫功能的比较(表 2):少量与中等量脑出血患者间 IgG 和 C3 差异有显著性( $P$  均  $< 0.05$ );大量脑出血患者 CD19<sup>+</sup>-CD25<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup>-CD25<sup>-</sup> B 淋巴细胞百分

比及 IgG、C3 含量均比中等量、少量脑出血患者增高,差异具有显著性( $P$  均  $< 0.05$ )。总淋巴细胞数在不同脑出血量患者间差异无显著性( $P > 0.05$ )。

2.3 脑出血恢复期与急性期体液免疫功能的比较(表 3):脑出血恢复期患者 CD19<sup>+</sup>-CD25<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup>-CD25<sup>-</sup> B 淋巴细胞百分比均降低,差异均有显著性( $P < 0.01$  和  $P < 0.05$ ),IgA、IgG、IgM、C3 含量尽管有所降低,但差异无显著性( $P$  均  $> 0.05$ ),淋巴细胞总数的改变差异也无显著性( $P > 0.05$ )。

3 讨论

CD19 是 B 淋巴细胞表面的特异抗原,它从前 B 淋巴细胞即开始表达,一直到 B 淋巴细胞的活化阶段,所以 CD19 抗原表达的量能够反映 B 淋巴细胞的功能。CD25 是膜表面含有白细胞介素-2(IL-2)受体的淋巴细胞,有人发现活化的 B 淋巴细胞表面有 CD25 抗原表达,故 CD19<sup>+</sup>-CD25<sup>-</sup>、CD19<sup>+</sup>-CD25<sup>+</sup> 淋巴细胞数量分别反映了总 B 淋巴细胞和活化状态的 B 淋巴细胞数量。活化状态的 B 淋巴细胞能分泌免疫球蛋白,补体可以被抗原、抗体等激活,C3 是补体中最重要的组成部分。

朱士文等<sup>[1]</sup>观察到,脑出血患者 IgA、IgM、IgG、C3 水平均明显增高,且与体内炎症介质肿瘤坏死因

表 1 脑出血急性期患者体液免疫功能的变化的变化( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Changes of body fluid immunological function in patients with cerebral hemorrhage in acute stage( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数 (例)	CD19 <sup>+</sup> -CD25 <sup>+</sup> (%)	CD19 <sup>+</sup> -CD25 <sup>-</sup> (%)	总淋巴细胞数 ( $\times 10^9/L$ )	IgA (mg/L)	IgG (mg/L)	IgM (mg/L)	C3 (g/L)
脑出血急性期组	115	1.35±0.43**	12.16±3.82*	1.33±0.34	3 011.7±742.5**	14 533.9±3 563.9**	1 354.4±400.8*	1.06±0.23*
对照组	40	1.06±0.34	11.09±4.54	1.35±0.34	2 575.0±603.9	11 355.8±2 592.9	1 160.5±362.5	0.97±0.15

注:与对照组比较:\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$

表 2 脑出血急性期不同脑出血量患者体液免疫功能的比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of body fluid immunological function in patients with different degree cerebral hemorrhage in acute stage( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数 (例)	CD19 <sup>+</sup> -CD25 <sup>+</sup> (%)	CD19 <sup>+</sup> -CD25 <sup>-</sup> (%)	总淋巴细胞数 ( $\times 10^9/L$ )	IgA (mg/L)	IgG (mg/L)	IgM (mg/L)	C3 (g/L)
少量脑出血组	39	1.22±0.34	11.08±3.24	1.35±0.35	2 935.6±742.1	12 381.8±2 387.0	1 321.3±480.9	0.97±0.19
中等量脑出血组	37	1.31±0.49	11.47±3.48	1.30±0.33	3 046.8±683.2	14 635.9±3 468.8*	1 333.6±396.2	1.07±0.19*
大量脑出血组	39	1.51±0.41* $\Delta$	13.89±4.15* $\Delta$	1.32±0.34	3 054.6±797.6	16 589.2±3 450.7* $\Delta$	1 359.6±316.1	1.17±0.21* $\Delta$
F 值		8.718	4.688	1.837	3.938	23.814	2.565	10.684
P 值		0.000	0.004	0.143	0.010	0.000	0.057	0.000

注:与少量脑出血组比较:\* $P < 0.05$ ;与中等量脑出血组比较: $\Delta P < 0.05$

表 3 脑出血急性期与恢复期患者体液免疫功能的比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of body fluid immunological function of between on acute stage and recovery stage in patients with cerebral hemorrhage( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数 (例)	CD19 <sup>+</sup> -CD25 <sup>+</sup> (%)	CD19 <sup>+</sup> -CD25 <sup>-</sup> (%)	总淋巴细胞数 ( $\times 10^9/L$ )	IgA (mg/L)	IgG (mg/L)	IgM (mg/L)	C3 (g/L)
脑出血急性期组	115	1.35±0.43	12.16±3.82	1.33±0.34	3 011.7±742.5	14 533.9±3 563.9	1 354.4±400.8	1.06±0.23
脑出血恢复期组	64	0.96±0.34**	10.82±2.40*	1.29±0.42	2 922.0±635.3	13 960.3±2 951.0	1 246.6±338.2	1.01±0.16

注:与脑出血急性期组比较:\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$

子- $\alpha$  和 IL-2 的升高同步。本研究中观察了 115 例脑出血患者多项体液免疫指标的变化,结果显示脑出血患者 B 淋巴细胞百分比及 IgA、IgG、IgM、C3 含量均较正常对照组显著升高;不同脑出血量患者之间体液免疫功能的比较发现,大量脑出血患者 CD19<sup>+</sup>-CD25<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup>-CD25<sup>-</sup> B 淋巴细胞百分比及 IgG、C3 含量较中等量和少量脑出血患者显著增高,中等量脑出血患者 IgG、C3 较少量脑出血患者显著增高;脑出血恢复期 CD19<sup>+</sup>-CD25<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup>-CD25<sup>-</sup> B 淋巴细胞百分比则较急性期显著下降,总淋巴细胞数、IgA、IgG、IgM、C3 也有所降低。表明脑出血患者的体液免疫功能被激活,脑出血量越多、疾病越严重,体液免疫功能被激活的程度也就越明显。多项体液免疫指标中尤以流式细胞仪测定的活化 B 淋巴细胞变化最灵敏, IgG、C3 的改变次之,故流式细胞仪测定的活化 B 淋巴细胞百分比和 IgG、C3 的水平可作为脑出血病情轻重的重要参考指标之一。

脑出血患者体液免疫功能被激活,可能与应激致下丘脑-垂体-肾上腺轴改变有关<sup>[2]</sup>,李改丽等<sup>[3]</sup>认为,神经系统特别是丘脑下部和交感神经直接参与了免疫调控。由于脑出血会导致患者脑组织结构破坏及缺血、缺氧,这些变化不仅会使神经内分泌系统功能发生紊乱,而且会使神经内分泌免疫调节网络失衡<sup>[1,4]</sup>。丘脑下部或其交感神经径路受到破坏,

可引起神经内分泌免疫调节网络反馈抑制减弱,而脑组织的破坏可释放脂-胆固醇脂、脂蛋白等嗜脂膜成分,二者均可激活中枢神经系统的多克隆 B 细胞,使免疫球蛋白合成增多。李光勤等<sup>[5]</sup>认为,在脑出血周围有明显的白细胞浸润,浸润的白细胞通过阻塞微循环和释放血管收缩物质减少血流量,分泌蛋白酶、氧自由基等细胞毒性物质损伤组织,且在脑出血前使用抗白细胞黏附药物强力霉素可明显减轻水肿周围的白细胞浸润及脑损害的程度和范围。

通过对脑出血患者体液免疫功能的测定,可以看出,脑出血与体液免疫功能异常有着密切的关系,随着神经内分泌免疫调节网络学说的建立,进一步深入该领域的研究,对脑出血的防治具有重要意义。

#### 参考文献:

- 1 朱士文,王立才,李义召.急性脑血管病患者血清和脑脊液肿瘤坏死因子、白介素及免疫球蛋白水平与免疫功能关系的临床研究[J].中国中西医结合急救杂志,2002,9:38-40.
- 2 丁玄宙.应激对免疫功能的影响[J].生理科学进展,1989,20:265-267.
- 3 李改丽,王百忍,鞠躬.出血性卒中与免疫[J].国外医学脑血管疾病分册,2000,8:281-283.
- 4 曲松滨,徐岩松,王峰.脑梗死急性期患者血中 6 种神经肽含量观测[J].中国危重病急救医学,2002,14:31.
- 5 李光勤,董为伟.大鼠脑出血周围区白细胞浸润及强力霉素效果的研究[J].中华神经科杂志,1999,32:58-59.

(收稿日期:2004-08-08 修回日期:2005-02-23)

(本文编辑:李银平)

#### • 启事 •

### 关于召开“第二届全国无创正压通气技术与机械通气治疗新进展高级学习班”暨“全国危重病管理与机械通气学术交流会”的报名及征文通知

由中华医学会继续教育学部、《国外医学呼吸系统分册》杂志编辑部和空军总医院呼吸科联合承办的国家级 I 类继续医学教育项目(项目编号 2005-03-02-078)“第二届全国无创正压通气技术与机械通气治疗新进展高级学习班”暨“全国危重病管理与机械通气学术交流会”定于 2005 年 7 月 9—13 日在河北省秦皇岛市北戴河区全国总工会北戴河疗养院召开(北戴河区安一路 11 号,宾馆总台电话:0335-4020100),报到日期为 2005 年 7 月 8 日。会议将邀请国内外知名的机械通气治疗专家就无创通气和有创人工支持技术理论和临床实践中的有关问题进行深入细致的研讨,采取授课与实际操作相结合的方式,内容涉及无创通气在呼吸科、急诊科、ICU、心血管内科、神经内科、内分泌科及睡眠医学等各个领域中的应用现状和具体操作方法,以及人工呼吸支持技术临床应用新进展等;同时进行学术交流和临床疑难危重病例及热点问题沙龙讨论。欢迎国内各级医院从事呼吸科、急诊科、ICU、神经内科、心血管内科及睡眠医学临床及科研的医生、护士参加。参加者授予国家级 I 类继续医学教育学分 10 分。

**1 征文内容及要求:**呼吸疾病及其他危重病的管理、诊断与治疗,机械通气治疗的有关问题,疑难病例和文献综述等。全文(2500 字以内)及摘要(800 字左右)各 1 份,题目下注明作者所在省、市、工作单位、科室、姓名及邮编。部分论文推荐在《国外医学呼吸系统分册》上择优发表。

**2 来稿请寄:**100710 北京东四西大街 42 号中华医学会继续教育部“无创通气与机械通气会议”梁鸿同志收。Email:cbcmc@public3.bta.net.cn。用 Email 投稿或报名时务必注明会议名称。征文截止日期:6 月 10 日,学习班报名截止日期:6 月 20 日。会务费 880 元(含光盘、资料、实习等),住宿费每人每日 90 元左右。

**3 联系办法:**会务组及参会报告电话:010-88283858,88285961(传真),杨桂芳,刘智明。有关学术内容咨询请与空军总医院呼吸科张波大夫联系(电话:13331161076)。

(中华医学会继续教育部)