

• 综 述 •

生物标志物诊断轻型脑外伤的研究进展*

王 静,黎勇夫 综述,曹冠柏[△]审校
(重庆市九龙坡区人民医院 400051)

关键词:生物标志物; 轻度创伤性脑损伤; 诊断

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.18.060 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)18-2803-04

随着现代工业和交通的发展,颅脑创伤的发生率居高不下,成为威胁人类,特别青壮年人群生命与健康的主要伤病。根据美国疾病控制和预防中心报告,每年大约有 170 万美国人遭遇颅脑创伤,其中 75%~90% 是轻型创伤性脑损伤(mTBI),因此 mTBI 比中风、痴呆、癫痫更常见,是最常见的脑部疾病,位居脑部疾病首位^[1]。mTBI 的定义是在头部创伤后,认知、情感、身体症状和睡眠相关症状的综合征^[2]。虽然大多数 mTBI 患者预后良好,但部分患者可能会出现长期症状,如慢性头晕、疲劳、头痛和记忆障碍^[3]。在过去的几十年里,为阐明和改进 mTBI 的诊断标准,虽然尽了相当大地努力,但与中型和重型 TBI 相比,mTBI 的诊断更具挑战性。这主要是由于急性症状,例如短时意识丧失、创伤后失忆、定向障碍等,经休息后迅速缓解,并且神经影像学上缺乏损伤的客观证据,很难区分 mTBI 与可能会出现类似的症状的非 mTBI 患者。mTBI 的诊断依据是^[4]:格拉斯哥昏迷评分(GCS)13~15 分、昏迷小于 20 min。然而患者昏迷史有时不能获得,如婴幼儿、智力障碍的老人、多发性创伤;或昏迷史不可靠,如醉酒、娱乐药物、镇静剂等;或患者有意谎报昏迷史。为了明确 mTBI 诊断及有效的预后预测,需要一种实用而客观的方法。

1 mTBI 生物标志物

到目前为止,研究证实一些血清生物标志物对 mTBI 的诊断能提供有价值的参考,生物标志物可能是 mTBI 明确诊断的有用的辅助检查指标,是临床检查和神经影像学检查的有价值的补充^[5-7]。对 mTBI 患者,使用新的生物标志物,可以提供快速、权威、无创、准确的实验指标,指导分诊、预测预后,促进治疗的进一步改进,为早期治疗干预提供可能性。此外,生物标志物可能提供 TBI 分类和个体特征问题实用的解决方案,引导更有效的临床治疗和护理^[2]。生物标志物是生理或病理过程中特定的客观指标,可通过体液,如脑脊液和血液测定,TBI 的生物标志物是指 TBI 导致脑细胞损伤破坏、解体,神经元或神经胶质细胞释放特异性蛋白进入体液(脑脊液和血液),其水平与创伤引发的病理生理机制及损伤的严重程度相关。TBI 生物标志物,特别是 mTBI 生物标志物的确定,面临着一些挑战,新的 mTBI 生物标志物作为一种有用的临床辅助检查,应具备以下 3 个基本特点。(1)高度的脑特异性,准确性和伤后体液中快速出现。(2)分析方法可靠并可重复测定,合理的成本和较短的检测时间,以及检测的高灵敏度^[8]。(3)能提供诊断和预后信息,有助于临床医生的观察、治疗与预后预测。

2 mTBI 生物标志物的临床应用

为了对 mTBI 患者病情进行准确评估,是否需要 CT 扫

描、住院、手术治疗、观察和随访,生物标志物可能代表更合理的参考指标,生物标志物水平结合神经系统评估包括 GCS、病史和危险因素,确定是否需要行头颅 CT 扫描,以减少大量不必要的 CT 扫描。此外,生物标志物水平升高还可以确定哪些患者有发生创伤后运动、认知功能障碍的风险,哪些患者需要随访和治疗,更有效的管理 mTBI 患者,降低医疗费用,改善预后。到目前为止,一些公认的 mTBI 生物标志物,能提临床供有用信息。S100 β 的研究最多,但由于缺乏脑特异性,限制了其作为诊断辅助检查的应用^[9]。神经胶质细胞和神经元的蛋白质被作为研究的最佳目标,以获得临床上 mTBI 所需的特异性和阳性预测值,这些候选生物标志物包括神经元特异性烯醇化酶(NSE)、神经胶质原纤维酸性蛋白(GFAP)、Tau 蛋白、泛素羧基末端水解酶(UCH-L1)^[10-13]。

2.1 S100 β S100 β 是一种钙结合蛋白,主要表达于星形胶质细胞,但也存在其他神经细胞类型,如小胶质细胞和神经元以及外周(非中枢神经系统)类型的细胞,如脂肪细胞、软骨细胞、骨髓细胞。多项研究结果表明,存在体液中的 S100 β 水平与神经系统疾病的严重程度相关。星形胶质细胞通过多种方式释放 S100 β 蛋白:通过激活腺苷和谷氨酸受体、刺激星形胶质细胞的 5HT_{1A} 受体、促肾上腺皮质激素和促肾上腺皮质激素样中间叶分泌。1995 年 Ingebrigtsen 等^[14]报道血清 S100 β 测定在 mTBI 应用,他们发现 S100 β 水平与 TBI 后头颅 CT 扫描阴性者中 67% 患者的临床症状相关。几个不同的研究小组探讨了这种生物标志物在 mTBI 的诊断与治疗方面的能力。虽然有一些研究评估 S100 β 水平与短期和长期症状之间的关系,但研究主要集中在 S100 β 应用于经 CT 扫描确诊为脑出血诊断的准确性^[15]。S100 β 对 CT 扫描有明显损伤的患者表现出高灵敏度(75%~100%),但由于 S100 β 的周围组织来源显示出低的特异性^[16-17]。Johan 等^[9]进行了一项 Meta 分析,包括 2 466 例成人 mTBI 患者,其目的是评估 S100 β 是否可以预测 mTBI 患者的 CT 扫描结果。他们的结论是在伤后 3 h,血清 S100 β 低水平($< 0.10 \mu\text{g/L}$)预示 CT 扫描正常的阴性预测值为 90%~100%。Driess 等^[15]报道 1 560 例头部外伤,S100 β 检测对 CT 扫描显示神经损伤的阴性预测值为 99.7%。血浆 S100 β 蛋白测定可鉴别轻型与重型 TBI,一组在 226 例 mTBI (GCS 13~15 分),血浆 S100 β 水平显著增高,当阈值为 $0.10 \mu\text{g/L}$ 时,CT 发现病灶颅内损伤病灶的 $\text{AUC} = 0.73, 95\% \text{CI} = 0.62 \sim 0.84$,灵敏度为 95%^[18]。一组 2 128 例 mTBI,当血浆 S100 β 阈值为 $0.12 \mu\text{g/L}$ 时,CT 发现颅内损伤病灶的灵敏度为 99%、特异性在 20% 左右,阴性预测值为 99.7% ($95\% \text{CI} =$

* 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会医学科研项目(2016MSXM138)。

[△] 通信作者,E-mail:250982470@qq.com。

98.1~100.0)。入院时血浆 S100 β 蛋白水平低于 0.12 $\mu\text{g/L}$, 可以排除 TBI 后 CT 扫描颅内损伤病灶^[19]。尽管如上所述这些令人满意的结果,然而使用 S100 β 作为 TBI 生物标记物的缺陷是缺乏特异性,这些需要更大范围的研究确认。S100 β 蛋白最初被认为仅位于中枢神经系统,现在发现在其他组织如脂肪细胞或软骨细胞中也有表达。血浆 S100 β 蛋白增高也见于无 TBI 的多发性创伤患者,因此用于预测 TBI 预后的实用性遭到质疑。

2.2 NSE NSE 是糖酵解途径的酶,是中枢和外周神经元 5 种烯醇化酶之一,主要定位于神经元的胞浆,可能与神经活动开始时氯离子浓度增加相关。虽然 NSE 最初从脑组织中分离出来,但它先后被确定在许多其他的组织如红细胞、血小板、神经内分泌细胞和少突胶质细胞中存在。该标志物已被应用于评估神经功能改变,是神经细胞死亡的一个敏感指标。在 TBI 细胞损伤时,NSE 被迅速释放到血浆中,患者入院时血浆 NSE 水平是正常参考值的两倍^[10]。研究表明,重型 TBI 血清 NSE 水平与 TBI 的严重程度相关,然而,到目前为止,对 mTBI 血清 NSE 测定的研究不多。虽然已经证明 mTBI 患者血清 NSE 浓度比对照组更高,但没有令人信服的证据证明能作为一个独立的脑震荡综合征的预测指标,NSE 作为 141 例 mTBI 短期和长期的神经心理学预后预测值,在外伤后 4 h 内,单独有一个有限的辨别力,NSE 结合临床和统计学变量显示,在预测伤后 6 周预后不良有较高的精确度(c-statistic 0.895)^[20]。由于血清 NSE 的生物半衰期为 48 h,消除缓慢,因此使用血清 NSE 浓度很难区别脑原发性与继发性损伤。在中枢神经系统损伤、休克、溶血、肿瘤如小细胞肺癌、神经母细胞瘤、精原细胞瘤,血清 NSE 水平均可增高。由于已有假阳性的报道,使用 NSE 作为 mTBI 的候选诊断标志物的作用是有限的。

2.3 Tau 蛋白 Tau 蛋白是一个微管相关的结构蛋白,高度丰富的存在于轴突。虽然各种研究提供的证据表明,重型 TBI 患者释放到血液中的 Tau 蛋白水平反映神经元和轴突损伤及变性的程度,但几个研究小组研究结果表明,Tau 蛋白水平对 mTBI 没有诊断或预后预测价值,Tau 蛋白没有提供任何有关长期脑震荡症状预后信息^[21]。血清 Tau 蛋白水平在脑震荡后综合症患者与无脑震荡后综合症患者没有显著差别,血清 Tau 蛋白水平不能预测 mTBI 患者的异常 CT 扫描,因此,mTBI 根据血清 Tau 蛋白水平确定是否需要行头颅 CT 扫描的作用非常有限。

2.4 GFAP GFAP 是星形胶质细胞骨架的主要成分,它是中枢神经系统高度特异性的标记物,它被发现完全存在于中枢神经系统内。以前评估重型 TBI 患者的研究显示,血清 GFAP 水平与损伤严重程度和预后相关。无 TBI 的危重创伤患者,血浆 GFAP 水平显著低于经 CT 扫描证实有 TBI 患者。而且,GFAP 的血浆浓度不受无 TBI 的多发伤影响^[10,22]。Ma 等^[22] 报告,108 例轻度和中度 TBI(GCS 9~15 分),其中 94 例为 mTBI(GCS 13~15 分),当血清 GFAP 临界值为 0.035 ng/mL 时,CT 扫描提示颅内出血的精确度为 0.79,其灵敏度为 97%,特异度为 18%,阴性预测值为 94%。此外,当 GFAP 临界值为 0.17 ng/mL,需要手术干预的灵敏度为 100%,特异度为 42%,阴性预测值为 100%。在伤后 3 h 内,入院时 CT 扫描异常者比入院时 CT 扫描正常者有较高的血清 GFAP 水平。伤后 3 个月 GFAP 显示较高的 MRI 阴性预测值(0.82),表明血清 GFAP 低水平预示正常的 MRI。与 S100 β 比较,GFAP 是更敏感的生物标志物,与影像检查及预后相关。Metting 等^[24]

报道 GFAP 由于在体外和体内易受到蛋白水解的影响而发生改变,GFAP 分解产物,因此可能会存在于液体中。GFAP 分解产物水平能够区分 TBI 患者与无损伤的对照组,其 AUC 为 0.90(95%CI:0.86~0.94),并能区分 GCS 15 分的 TBI 患者与正常对照组,其 AUC = 0.88(95% CI: 0.82~0.93)。Okonkwo 等^[26] 研究评估了 GFAP 分解产物水平升高对 TBI 诊断的准确性,证实了在 TBI 患者,GFAP 分解产物水平与 CT 扫描结果有较好的相关性。

2.5 UCH-L1 UCH-L1 是一个非常丰富的神经元特异性酶,代表 1%和 5%之间全溶性脑蛋白,在正常和神经病理条件下,过氧化物或错误折叠蛋白质去除,包括在神经退行性疾病发病中起着重要的作用。在病理条件下,细胞破坏导致这种蛋白质被释放到细胞外间。在脑脊液和血液中,可测定这种神经元损伤标记物,并直接与损伤的程度成正比。由于这些特点,它是脑中枢神经系统的高特异性和丰富性,UCH-L1 已被提议作为一种新的 TBI 生物标志物。实验和临床研究显示,在重型 TBI 脑脊液和血清中与无损伤对照组相比,UCH-L1 水平显著增加,同时,UCH-L1 浓度与损伤程度和临床预后相关^[11-12]。Linda 等^[27] 报告 96 例轻型和中型 TBI(GCS 9~15 分),CT 扫描阳性患者平均血清 UCH-L1 水平(1.618 ng/mL)明显高于 CT 扫描阴性患者血清 UCH-L1 水平(0.620 ng/mL)。使用临界值 0.09 ng/mL,CT 扫描发现颅内病灶的敏感性和特异性分别为 100%和 21%,阴性预测值为 100%。此外,血清 UCH-L1 浓度和损伤严重程度、GCS 评分和神经外科干预相关。

3 生物标志物评价

不同的 mTBI 生物标志物可以扮演不同的角色,并回答不同的临床问题。虽然一种生物标志物可能有助于诊断、风险评估、治疗选择和预后预测,但一种生物标志物或许不足,mTBI 诊断将依托具有特异性和互补性特征的生物标志物组合,不同标记物的组合优势在最近的一些出版物中已经获得证实^[10,28]。不同的生物标志物的产生和峰值出现的时间各异,TBI 早期结构损伤的生物标志物,如 S100 β 、GFAP、UCH-L1,可以用来帮助急诊科医师在评估脑损伤程度,mTBI 患者是否需要行头颅 CT 扫描。而脑继发性损伤或脑损伤后期修复反应的异常(伤后数日甚至数周)标志物,可以用来预测长期症状及远期并发症及监测恢复情况。随时间变化,TBI 标志物在不同的临床阶段(急性期、慢性恢复期)和不同的病理生理条件下,可能提供卓越的诊断以及预后的相关信息。未来的研究应包括监测患者在不同时间点(早期和后期随访相关生物标志物的特征及其关系的临床数据,并确定其最佳的诊断和预后预测的时间窗。与血清相比,脑脊液可以更准确地反映受伤大脑发生的生化变化,受干扰因素的影响较小。然而,脑脊液采样为侵袭性,因此对可疑 mTBI 检验脑脊液难以实施,因为这一原因,测定 mTBI 患者血液中的生物标记物为其首选,测定血液中生物标志物的关键是灵敏度,因为这些大脑蛋白质,在健康人群由于血脑屏障的作用,阻止这些蛋白质进入血液中^[8]。另一个关键因素是样本的收集方法,这可能会导致生物标志物测量的实质性变化。标准化的收集方法必不可少,以确保生物标志物不被测量前因素影响。此外,标准化收集方法可以让研究人员对样本进行重复研究。一些检测机构已证明使用尿液和唾液分析作为检测 TBI 诊断敏感标记物的标本^[29],因为尿液和唾液作为诊断标本收集的非侵入性,以及收集过程中的感染风险最小,因此比血液更具优势,尤其在采血困难的婴儿、儿

童、老年人和不合作的患者。随作检测技术和研究的进一步改进,评估这些方法的临床应用是必要的。

目前生物标志物研究的局限性。mTBI 生物标志物作为诊断和预测预后的辅助检查显示了良好的前景。然而,当对不同的研究结果进行比较时,可以发现生物标志物水平,诊断的敏感性和特异性,以及与临床资料的关系等有显著差异。这些不一致的结果可能是由于研究方法引起的问题,包括分析前标本收集、处理、储存、使用的技术和分析方法等。其他许多因素也可能导致不一致的结果,包括样本大小、对照组的构成、患者的异质性、如年龄和损伤程度等。目前只有有限的非标准化数据,同时,将 mTBI 生物标志物纳入常规临床使用,要求不同层次的广泛标准化(分析前、分析中、分析后)验证和检测资格认证。此外,通过先进的统计方法,包括确认新的指标,综合判断能力的改进,以获得 mTBI 临床有用的生物标志物^[30]。

这意味着进一步的纵向多中心研究,完整的规划研究设计,质量控制程序,包括大量的患者数量、高水平先进的统计专业知识,为 mTBI 生物标志物的利用提供必要的证据。此外,学术界、企业和监管机构合作,建立标准和网络,对于鉴定候选 mTBI 生物标志物非常重要。为探索理想的 mTBI 生物标志物的工作仍将继续,蛋白质组学结合系统生物学及其他分子生物学技术,对于确定关键因素的功能联系和系统生物学途径,很好的验证特定疾病的生物标志物将是有价值的。

4 小 结

传统的 mTBI 诊断以临床检查(例如 GCS)和神经影像学检查(如 CT、MRI)为基础,由于脑和伴随损伤的复杂性和异质性而显不足,生物标志物是一个重要的补充。许多研究证明,生物标记物可用于 mTBI 诊断和危险程度的分类。此外,生物标志物的测定可准确预测轻度头部外伤后的 CT 表现,避免不必要的脑 CT 扫描,避免潜在的有害辐射^[31-32]。在治疗与随访方面,生物标志物也可作为有价值的参考,这些包括请神经外科会诊、住院治疗、转上级医院、留院或回家观察,避免“二次脑损伤”。然而,由于缺乏使用生物标志物共识的局限性,为提高诊断和预后预测的准确性,提供 mTBI 患者发病过程的重要信息和个体特征,促进个性化医疗护理,只有经过多中心临床试验,严格验证,包括大量的患者,最终提供所需的证据,作为 mTBI 诊断和预后预测的标准。

参考文献

- [1] Abelson-Mitchell N. Epidemiology and prevention of head injuries; literature review[J]. J Clin Nurs, 2008, 17(1): 46-57.
- [2] Menon DK, Schwab K, Wright DW, et al. Demographics, clinical Assessment Working group of the I, interagency initiative toward common data elements for research on traumatic brain I, psychological H. position statement: definition of traumatic brain injury[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2010, 91(11): 1637-1640.
- [3] Heltemes J, Holbrook L, Macgregor J, et al. Blast-related mild traumatic brain injury is associated with a decline in self-rated health amongst US military personnel[J]. Injury, 2012, 43(12): 1990-1995.
- [4] 陈孝平. 外科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 196-197.
- [5] Mrozek S, Dumurgier J, Citerio G, et al. Biomarkers and acute brain injuries: interest and limits[J]. Crit Care, 2014,

- 18(2): 220.
- [6] Shahim P, Tegner Y, Wilson DH, et al. Blood biomarkers for brain injury in concussed professional ice hockey players[J]. JAMA Neurol, 2014, 71(6): 684-692.
- [7] Gatson JW, Barillas J, Hynan LS, et al. Detection of neurofilament-H in serum as a diagnostic tool to predict injury severity in patients who have suffered mild traumatic brain injury[J]. J Neurosurg, 2014, 121(5): 1232-1238.
- [8] Stefania M, Uwe M, Andreas J, et al. Blood-based diagnostics of traumatic brain injuries[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2011, 11(1): 65-78.
- [9] Johan U, Bertil R. Can low serum levels of S100B predict normal CT findings after minor head injury in adults: an evidence-based review and meta-analysis [J]. J Head Trauma Rehabil, 2010, 25(4): 228-240.
- [10] Stefania M, Linda P, Andras B, et al. Neuronal and glial markers are differently associated with computed tomography findings and outcome in patients with severe traumatic brain injury: a case control study[J]. Crit Care, 2011, 15(3): R156.
- [11] Mondello S, Linnet A, Buki A, et al. Clinical utility of serum levels of ubiquitin C-terminal hydrolase as a biomarker for severe traumatic brain injury[J]. Neurosurgery, 2012, 70(3): 666-675.
- [12] Brophy M, Stefania M, Linda P, et al. Biokinetic analysis of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 (UCH-L1) in severe traumatic brain injury patient biofluids[J]. J Neurotrauma, 2011, 28(6): 861-870.
- [13] 曹冠柏, 王德树, 吴俊, 等. 轻型颅脑外伤患者血清 UCH-L1 变化的临床意义[J]. 中国现代医药杂志, 2015, 17(6): 17-19.
- [14] Ingebrigtsen T, Romner B, Kongstad P, et al. Increased serum concentrations of protein S-100 after minor head injury: a biochemical serum marker with prognostic value? [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1995, 59(1): 103-104.
- [15] Drissa Z, Régis RG, Franoise M, et al. S100-B protein as a screening tool for the early assessment of minor head injury[J]. Ann Emerg Med, 2012, 59(3): 209-218.
- [16] Smits Marion, Dippel W, Nederkoorn J, et al. Minor head injury: CT-based strategies for management—a cost-effectiveness analysis [J]. Radiology, 2010, 254(2): 532-540.
- [17] Yuh EL, Mukherjee P, Lingsma HF, et al. Magnetic resonance imaging improves 3-month outcome prediction in mild traumatic brain injury[J]. Ann Neurol, 2013, 73(2): 224-235.
- [19] Kay M, Will T, Nicola B, et al. S100B serum level predicts computed tomography findings after minor head injury [J]. J Trauma, 2007, 62(6): 1452-1456.
- [20] Erzsébet K, János L, Péter B, et al. Update on protein biomarkers in traumatic brain injury with emphasis on clinical use in adults and pediatrics [J]. Acta Neurochir (Wien), 2010, 152(1): 1-17.

- [21] Jane TV, Ann PM, Donna O, et al. The value of serum biomarkers in prediction models of outcome after mild traumatic brain injury[J]. J Trauma, 2011, 71(5 Suppl 1): S478-S486.
- [22] Ma M, Lindsell CJ, Rosenberry CM, et al. Serum cleaved tau does not predict postconcussion syndrome after mild traumatic brain injury[J]. Am J Emerg Med, 2008, 26(7): 763-768.
- [23] Vos E, Jacobs B, Andriessen M, et al. GFAP and S100 β are biomarkers of traumatic brain injury: an observational cohort study[J]. Neurology, 2010, 75(20): 1786-1793.
- [24] Metting Z, Wilczak N, Rodiger LA, et al. GFAP and S100B in the acute phase of mild traumatic brain injury[J]. Neurology, 2012, 78(18): 1428-1433.
- [25] Linda P, Lewis M, Falk L, et al. Elevated levels of serum glial fibrillary acidic protein breakdown products in mild and moderate traumatic brain injury are associated with intracranial lesions and neurosurgical intervention[J]. Ann Emerg Med, 2012, 59(6): 471-483.
- [26] Okonkwo O, Yue K, Puccio M, et al. GFAP-BDP as an acute diagnostic marker in traumatic brain injury: results from the prospective transforming research and clinical knowledge in traumatic brain injury study[J]. J Neurotrauma, 2013, 30(17): 1490-1497.
- [27] Linda P, Lewis M, Salvatore S, et al. Serum levels of ubiquitin C-terminal hydrolase distinguish mild traumatic brain injury from trauma controls and are elevated in mild and moderate traumatic brain injury patients with intracranial lesions and neurosurgical intervention[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2012, 72(5): 1335-1344.
- [28] Stefania M, Andreas J, Andras B, et al. Glial neuronal ratio: a novel index for differentiating injury type in patients with severe traumatic brain injury[J]. J Neurotrauma, 2012, 29(6): 1096-1104.
- [29] Magnus H, Mathias K, Rickard C, et al. S-100B in serum and urine after traumatic head injury in children[J]. J Trauma, 2010, 69(2): 284-289.
- [30] Pencina MJ, D'agostino RB, Vasan RS. statistical methods for assessment of added usefulness of new biomarkers[J]. Clin Chem Lab Med, 2010, 48(12): 1703-1711.
- [31] Pearce MS, Salotti JA, Little MP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study[J]. Lancet, 2012, 380(9840): 499-505.
- [32] Rebecca SB, Miglioretti L, Eric J, et al. Use of diagnostic imaging studies and associated radiation exposure for patients enrolled in large integrated health care systems, 1996-2010[J]. JAMA, 2012, 307(22): 2400-2409.
- (收稿日期: 2017-05-01 修回日期: 2017-06-09)
- 综 述 •

B 淋巴细胞淋巴瘤的基因改变和相关发病机制^{*}

苟 阳, 唐永杰, 杨 程, 杨武晨, 王 平, 邓小娟, 李 佳, 刘思恒, 墙 星, 张 曦 综述, 彭贤贵[△] 审校
(第三军医大学附属新桥医院血液科, 重庆 400037)

关键词: B 淋巴细胞淋巴瘤; 基因改变; 发病机制

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2017. 18. 061 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)18-2806-04

现有的造血理论认为, 与髓系一样, 淋系来源于淋巴干细胞, 但是淋系的发育过程比髓系复杂, 已知的淋系肿瘤也更多。WHO 2016 分类包括的淋系肿瘤超过 50 种, B 淋巴细胞(下文均简称为 B 细胞)和 T 淋巴细胞肿瘤的发病占了 90% 以上, 在分类、临床特征和病理机制上 T 淋巴细胞肿瘤比 B 细胞肿瘤复杂, 发病率相对较低, 本文将重点阐述常见的慢性 B 淋巴细胞淋巴瘤的来源、基因改变和相关发病机制^[1]。

1 B 细胞的发育

B 细胞的发育经历一个从骨髓到外周血和淋巴组织的循环过程^[2]: 首先, 在骨髓中淋巴干细胞依次经历 pro-B, pre-B I, pre-B II, immature-B 等阶段发育为成熟 B 细胞, 释放到外周血, 期间在 RAG^[3] 编码的酶的作用下 B 前体细胞的免疫球蛋白重链 IGH 和轻链 IGK/L 基因 V-D-J 的多个结构域进行断裂重接, 依次进行 DH-JH(pre-BI), VH-DH-JH(pre-B I), IGK(pre-B II), IGL(pre-B II) 重排, 使得成熟的 B 细胞有不同

的 IGH 和 IGK/L 基因序列, 以编码不同的 IG 受体, 具有接受不同抗原刺激的能力。从骨髓释放的成熟 B 细胞作为 naïve B 细胞进入各种淋巴组织中, 当受到抗原刺激时, 依赖 T 细胞的反应, naïve B 细胞会进入生发中心, 经历一系列分化发育过程, 由中心母细胞经中心细胞变为早期浆细胞和记忆细胞; 在生发中心的细胞会经历 AID 介导的 IG 基因 VH 序列(可变区)的点突变、缺失重复等(SHM)和恒定区的断裂重接(CSR, IgM 和 IgD 转变为 IgG、IgA 或 IgE)^[4], 以产生针对特异抗原的高亲和力的抗体。不依赖 T 细胞的反应, naïve B 细胞不进入生发中心, 直接转变为产生低亲和力 IgM 和 IgD 抗体的浆细胞。早期浆细胞离开生发中心后进入到骨髓特殊的微环境中, 成为长期生存的浆细胞并产生抗体, 参与免疫反应。

2 B 细胞淋巴瘤的产生阶段

通过基因检测可直接检测到肿瘤细胞的 VDJ 重排情况、是否发生 SHM 和(或)CSR, 根据它们可以将已知的 B 淋巴瘤

* 基金项目: 重庆市社会事业与民生保障科技创新专项项目(cstc2016shms-ztxx10003)。

△ 通信作者, E-mail: xgpeng@mail.xqhospital.com.cn。