

DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2023.04.08

重视 IgG 指数和 Reiber 图对寡克隆区带的补充及其在神经免疫疾病诊治中的作用*

姚海燕^{1ab}, 林沛豪^{1ab}, 郝洪军^{2ab}, 毛志锋³, 龙友明^{1ab}(1. 广州医科大学第二附属医院 a. 神经科学研究所, b. 神经内科, 广州 510260; 2. 北京大学第一医院 a. 神经内科, b. 神经免疫室, 北京 100035; 3. 广州医科大学金域检验学院, 广州 510330)

摘要: 临床医生常常高度关注寡克隆带在多发硬化(MS)中的诊断意义,但寡克隆区带(OCB)在亚洲人群的灵敏度远低于西方国家,仅关注 OCB 不足以满足日益增长的神经免疫疾病的诊断需求。临床医生可以使用多维度的生物标志物补充 OCB 的不足。IgG 指数是鞘内合成免疫球蛋白 G(IgG)的定量指标,成本较低且易于获取。但 IgG 指数因其基于脑脊液血浆浓度商之间是线性关系的假设,在血脑屏障(BBB)受损时,阴性率高,诊断价值降低。Reiber 图是基于大样本研究提出的浓度商双曲线,建立在非线性关系之上,虽然国内鲜有报道,但是在国外评价颇高。在缺乏 OCB 阳性的情况下,通过 IgG 指数和 Reiber 图评估患者 BBB 的完整性和鞘内合成,无论对 MS 诊断的时间多发性确定还是其他神经免疫疾病的诊断和治疗方案都具有指导的意义。

关键词: 寡克隆区带; 多发硬化; IgG 指数; Reiber 图

中图分类号: R446

文献标志码: A

寡克隆区带(oligoclonal band, OCB)是 B 淋巴细胞克隆株在中枢神经系统内活化转变为浆细胞而产生的特异性免疫球蛋白,是两个及以上 B 细胞克隆活化生成的不连续的区带^[1]。OCB 相关项目的检测有三方面的临床评价意义:(1)评估血脑屏障(blood-brainbarrier, BBB)完整性;(2)判断是否有鞘内合成——提示有长程的免疫反应,有长程免疫治疗的指征;(3)辅助诊断多发硬化(multiple sclerosis, MS)、评估其他中枢性神经免疫性疾病是否存在免疫反应。临床医生常常高度关联 OCB 和 MS,而忽略前面两个意义。虽然脑脊液 OCB 阳性被认为是 MS 的重要诊断依据^[2],但是中国 MS 患者的脑脊液 OCB 检测阳性率^[3-8]远不如西方国家 MS 患者的阳性率高^[9-10]。当应用于有鞘内合成的神经免疫疾病时,如中枢感染性疾病、自身免疫性脑炎时,OCB 常常在病程早期显示不足^[11]。另外,由于 OCB 检测流程大多是人工操作,操作步骤复杂,对于技术人员的熟练度、操作技巧和习惯均有很高的要求,虽然国内团队进行了“脑脊液免疫球蛋白 G 寡克隆区带的实验室检测标准流程建立和一致性验证”工作^[1],但由于国内医疗相关检测机构发展的不平衡性,难免存在检测方法的差异。仅关注 OCB 已不能满足协助诊断神经免疫疾病的需求,临床医生需要多维度的生物标志物来补充辅助诊断疾病。

1 IgG 指数

IgG 指数是鞘内免疫球蛋白 G(immunoglobulin G, IgG)合成的定量测量,有低成本和易于获取的优点,计算方法是:IgG 的脑脊液血浆浓度商(Q_{IgG})除以清蛋白的脑脊液血浆浓度商(Q_{Alb})^[12]。在我国的一组临床孤立综合征(clinical isolated syndrome, CIS)患者中^[13],发现 IgG 指数 >0.7 高度提示鞘内合成 IgG。IgG 指数 >0.7 与 OCB 阳性高度相关,阳性预测值(positive predictive value, PPV)86.4%,阳性似然比(positive likelihood ratio, PLR)4.57;当用于 CIS 转化为临床确诊 MS 时,IgG 指数具有比 OCB 更高的特异性(72% vs 58%)和 PPV(80% vs 78%),并提示早期疾病活动性。当缺乏 OCB 结果时,IgG 指数在 2017 年 McDonald 标准中作为 OCB 的特定替代物可以提高特异性(72% vs 55%)、PPV(80% vs 75%)和 PLR(2.11 vs 1.54),而不会影响阴性预测值(negative predictive value, NPV, 48% vs 48%)和准确性(63% vs 64%);当 OCB 结果可用时,IgG 指数和 OCB 双重阳性强烈提示 MS 诊断(敏感性 75% vs 69%);而 IgG 指数 ≥ 0.7 或 OCB 阳性也有助于 MS 诊断,而不会损害准确性(65% vs 64%);但 IgG 指数 ≤ 0.7 可能无法排除阴性 OCB(NPV 62.3%,阴性似然比 0.44)^[13]。在挪威人群中的一项回顾性研究中亦有类似发现,当 OCB 阳性时,IgG 指数 ≥ 0.7 的 PPV 为 99.4%;当 OCB 阴性时,IgG 指数 <0.7 的 NPV 为 26.5%;该研究提示高 IgG 指数可以替代 OCB 阳性,但 IgG 指数 <0.7 不能用于预测是否存在 OCB^[10]。另一项国外研

* 基金项目:广东省医学科学技术研究基金(B2021235);广州医科大学附属第二医院新技术、新业务临床研究项目(2020-LCYJ-XJS-03)。

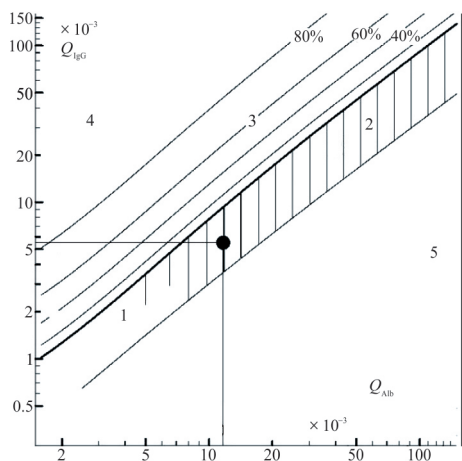
作者简介:姚海燕,1982 年生,女,主治医师,硕士,主要从事神经免疫疾病、眩晕相关疾病、神经变性疾病、脑血管疾病和神经内科急症的临床及基础科研工作。

通信作者:龙友明,主任医师,教授,E-mail:youminglong@gzhmu.edu.cn。

究发现,当 OCB 分型模棱两可时,IgG 指数可以为 2 型和 3 型的区分以及 1 型和 4 型的区分提供依据(特异性:71.10%,敏感性:73.45%)^[14]。此外,国内研究发现 IgG 指数升高可预测前两年早期疾病活动和进展,第一年临床复发的比值比(adjusted odds ratio, OR)为 1.32(95% CI:1.06~1.63), $P=0.015$,第二年临床复发 OR 为 1.69(95% CI:1.13~2.52), $P=0.013$,而 OCB 阳性未能预测早期疾病活动^[14],之前的一些国外研究亦有报道^[15-18]。但同时要注意的是,IgG 指数是建立在假设 Q_{IgG} 和 Q_{Alb} 之间是线性关系的基础上,因此 IgG 指数的结果有存在假阴性的可能,此外 Q_{Alb} 还受到年龄、民族及其他环境条件的多因素影响^[19]。当 BBB 严重破坏时,IgG 指数的诊断价值明显低于 OCB,因为当 BBB 受损严重时, Q_{IgG} 和 Q_{Alb} 之间的非线性关系愈发明显^[20]。

2 Reiber 图

据 Reiber 等^[21]的研究,在格林-巴雷多发性神经根炎、早期细菌性脑膜炎或椎管狭窄的患者中——没有寡克隆 IgG,即没有鞘内 IgG 合成——90% 严重屏障功能障碍的患者会通过 IgG 合成率升高而产生假阳性解释,而通过 IgG 指数增加产生的假阳性有 50%。Reiber 经过大样本的研究提出 Q_{IgG} 和 Q_{Alb} 之间并不存在线性关系,而是表现为双曲线在直角坐标系第一象限的部分曲线,并基于分子通量/脑脊液流动理论建立了 Ig 的 Reiber 图或称 Reiber 方程式,IgG、IgM、IgA 分别有不同的系数^[21-25]。Reiber 图举例见图 1。



注:1 区代表正常水平;2 区代表存在 BBB 功能障碍,但无鞘内 Ig 合成;3 区代表存在 BBB 功能障碍以及鞘内 Ig 合成;4 区代表存在鞘内 Ig 合成,但无 BBB 功能障碍;5 区存在方法上的错误,不可信。加粗的曲线是有无鞘内合成的分界线,为上界;其下的细曲线是有无方法学错误的分界线,为下界;上下界的基本公式为: $Q_{Ig} = \frac{\sqrt{Q_{Alb}^2 + b^2}}{a} - c$ (公式中的 a, b, c 为 Reiber 图的系数)。垂线是有无 BBB 功能障碍的分界线,基本公式为 $Q_{Alb} = (4 + \text{年龄}/15) \times 10^{-3}$ (该公式仅适用于 5 岁以上人群);上方的细曲线是脑脊液鞘内合成占比曲线,基本公式为: $Ig_{IF} = [1 - Q_{上界(Ig)} / Q_{Ig}] \times 100\%$ ^[25]。示例 Reiber 图提示 BBB 功能障碍,无鞘内合成 IgG。

图 1 Reiber 图示例

Reiber 图虽然在国内鲜有报道,但在国外评价颇高^[26-29],不仅应用于免疫球蛋白的研究,还应用于 C3c、C4、 κ 游离轻链蛋白(Kappa free light chain, KFLC)、神经胶质细胞分化调节因子样因子(meteorin-like, METRNL)等的研究^[26-27,30]。Reiber 图具有以下优点^[31]:(1)该图非常易于使用且非常有用,因为可以通过百分位数线一目了然地看到免疫球蛋白的鞘内合成、BBB 功能和免疫球蛋白的鞘内部分;(2)它可以在任何 BBB 条件下应用;(3)它不受脑脊液体积提取的影响^[32-33];(4)它具有进一步的流行病学重要性^[34]。有研究显示,Reiber 图与 OCB 的存在具有显著的相关性(皮尔逊系数相关系数:0.671, $P<0.001$),但与 OCB 数没有显著的相关性(皮尔逊系数相关系数:0.331, $P=0.074$)^[35],因为条带的数量和排列在疾病期间通常不会改变,它们反映了长期的非特异性免疫刺激,而不是在传染性疾病中发生变化的特异性免疫反应^[36]。国内研究也提示^[20]:随着 Q_{Alb} 的增加, Q_{IgG} 和 Q_{Alb} 非线性关系愈发明显。以 OCB 为金标准下对各种计算鞘内免疫球蛋白合成的方程式作受试者运行曲线进行比较,曲线下面积 0.666,特异性 88.2%,敏感性 44.6%(曲线下面积和敏感性不理想的原因可能是 Reiber 的系数建立在国外的人群之上,直接应用于我国人群可出现系数过高的问题,需要修正)^[20]。

3 其他指标及 Reiber 图的其他应用

近年来,KFLC 在 MS 中的诊断潜力而日益得到认可,国外提出以 Kappa 指数(计算方法类似 IgG 指数)或 Reiber 的 KFLC 图作为 OCB 的替代方法^[37-40]。与 OCB 相比,Kappa 指数更敏感(0.89 vs 0.85),特异性更低(0.84 vs 0.89)^[41]。在非炎症性和炎性神经系统疾病的常规诊断和鉴别中,OCB 和 Reiber 的 KFLC 图的结果 93% 匹配,Reiber 的 KFLC 图在另外 7% 的患者样本中检测到鞘内 KFLC 合成(4% 非炎症性,3% 炎症性),这是 OCB 检测未发现的^[39]。此外,Reiber 图用途广泛,还可能应用于细菌、病毒、寄生虫、肿瘤等其他疾病的诊断中^[42]。

4 总结

综上所述,OCB、IgG 指数、Reiber 图的比较见表 1,尽管 IgG 指数和 Reiber 图不宜取代 OCB 在神经免疫疾病诊治中的重要性,但鉴于 OCB 检测在国内的低敏感性、耗时,临床医生应同时重视 IgG 指数和 Reiber 图对 OCB 的补充。在缺乏 OCB 阳性的情况下,通过 IgG 指数和 Reiber 图评估患者 BBB 的完整性和鞘内合成,无论对 MS 诊断的时间多发性确定还是其他疾病的诊断和治疗方案均具有指导的意义。另外,定量分析 KFLC 的 Kappa 指数或 Reiber 的 KFLC 图是近年来新兴的 OCB 替代,应讨论其在国内人群的诊断潜力。

表 1 寡克隆区带、IgG 指数与 Reiber 图的比较

项目	原理	优点	缺点	临床意义
OCB	浆细胞而产生的特异性免疫球蛋白, 定性分析 BBB 与鞘内合成	特异性高	在国内人群中敏感性低	I型:提示无鞘内 IgG 合成;II型:提示有鞘内 IgG 合成;III型:提示有鞘内合成且有 BBB 破坏;IV型:提示存在外周 B 细胞免疫反应且有 BBB 破坏;V型:提示存在单克隆增殖的副蛋白
IgG 指数	假设 Q_{IgG} 和 Q_{Alb} 的线性关系, 求 Q_{IgG}/Q_{Alb} , 定量分析鞘内合成	成本低, 易于获取, IgG 指数 ≥ 0.7 与 OCB 阳性高度相关	IgG 指数 ≤ 0.7 无法排除阴性 OCB	IgG 指数 > 0.7 :提示鞘内合成
Reiber 图	基于分子通量/脑脊液流动理论的 Q_{IgG} 和 Q_{Alb} 的双曲线, 定量分析 BBB 与鞘内合成	可通过百分位数线分析免疫球蛋白的鞘内合成部分;可以在任何 BBB 屏障条件下应用;不受脑脊液体积提取的影响;具有进一步的流行病学重要性。	参数建立在国外的人群之上, 直接应用于我国人群可出现参数过高的问题	1 区代表正常水平;2 区代表存在 BBB 功能障碍, 但无鞘内 IgG 合成;3 区代表存在 BBB 功能障碍以及鞘内 IgG 合成;4 区代表存在鞘内 IgG 合成, 但无 BBB 功能障碍;5 区:无意义

5 参考文献

[1] 刘小妮, 陈向军, 孙晓渤, 等. 脑脊液免疫球蛋白 G 寡克隆区带的实验室检测标准流程建立和一致性验证[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(31): 2465-2470.

[2] Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis; 2017 revisions of the McDonald criteria[J]. Lancet Neurol, 2018, 17(2): 162-173.

[3] Lu TT, Zhao L, Sun XB, et al. Comparison of multiple sclerosis patients with and without oligoclonal IgG bands in South China[J]. J Clin Neurosci, 2019, 66: 51-55.

[4] 殷宇慧, 郝洪军, 高枫. 寡克隆区带及 IgG 指数在多发硬化中的临床意义[J]. 中国康复理论与实践, 2007, 13(9): 888-890.

[5] 方明, 乔健. 多发性硬化脑脊液之特点[J]. 皖南医学院学报, 2006, 25(1): 35-38.

[6] 邱伟, 胡学强. 脑脊液寡克隆区带检测在神经系统疾病诊断中的意义: 附 136 例报告[J]. 新医学, 2006, 37(10): 638-640.

[7] 方明, 乔健. 脑脊液寡克隆区带在神经系统疾病诊断中的意义[J]. 中国临床神经科学, 2004, 12(4): 365-368.

[8] 王燕, 郝洪军, 高枫. 脑脊液寡克隆区带在多发硬化和视神经脊髓炎中的应用[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(2): 29-30.

[9] McLean BN, Luxton RW, Thompson EJ. A study of immunoglobulin G in the cerebrospinal fluid of 1 007 patients with suspected neurological disease using isoelectric focusing and the Log IgG-Index. A comparison and diagnostic applications[J]. Brain, 1990, 113 (Pt 5): 1269-1289.

[10] Smith SC, Øyen FH, Trine L, et al. The diagnostic value of IgG index versus oligoclonal bands in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis[J]. Mult Scler J Exp Transl Clin, 2020, 6(1): 2055217319901291.

[11] Irani SR, Bera K, Waters P, et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes [J]. Brain, 2010, 133(Pt 6): 1655-1667.

[12] Link H, Tibbling G. Principles of albumin and IgG analyses in neurological disorders. III. Evaluation of IgG synthesis within the central nervous system in multiple sclerosis[J]. Scand J Clin Lab Invest, 1977, 37(5): 397-401.

[13] Zheng Y, Cai MT, Yang F, et al. IgG index revisited: diagnostic utility and prognostic value in multiple sclerosis[J]. Front Immunol, 2020, 11: 1799.

[14] Belimezi M, Kalliaropoulos A, Mentis AA, et al. Diagnostic significance of IgG and albumin indices versus oligoclonal band types in demyelinating disorders[J]. J Clin Pathol, 2023, 76(3): 166-171.

[15] Gasperi C, Salmen A, Antony G, et al. Association of intrathecal immunoglobulin G synthesis with disability worsening in multiple sclerosis[J]. JAMA Neurol, 2019, 76(7): 841-849.

[16] Schwenkenbecher P, Sarikidi A, Bönig L, et al. Clinically isolated syndrome according to McDonald 2010: intrathecal IgG synthesis still predictive for conversion to multiple sclerosis[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(10): 2061.

[17] Klein A, Selzer RC, Hapfelmeier A, et al. CSF parameters associated with early MRI activity in patients with MS [J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2019, 6(4): e573.

[18] Lourenço P, Shirani A, Saeedi J, et al. Oligoclonal bands and cerebrospinal fluid markers in multiple sclerosis: associations with disease course and progression[J]. Mult Scler J, 2013, 19: 577-584.

[19] Reiber H, Otto M, Trendelenburg C, et al. Reporting cerebrospinal fluid data: knowledge base and interpretation software [J]. Clin Chem Lab Med, 2001, 39(4): 74-81.

[20] 方明. 血脑屏障和免疫球蛋白 (IgG、IgA、IgM) 鞘内合成的定量评价[D]. 上海: 复旦大学, 2004.

- [21] Reiber H. Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF)—a concept common to normal blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases[J]. *J Neurol Sci*, 1994, 122(2): 189-203.
- [22] Reiber H. The discrimination between different blood-CSF barrier dysfunctions and inflammatory reactions of the CNS by a recent evaluation graph for the protein profile of cerebrospinal fluid[J]. *J Neurol*, 1980, 224(2): 89-99.
- [23] Reiber H, Felgenhauer K. Protein transfer at the blood cerebrospinal fluid barrier and the quantitation of the humoral immune response within the central nervous system[J]. *Clin Chimica Acta*, 1987, 163(3): 319-328.
- [24] Reiber H. Cerebrospinal fluid: physiology, analysis and interpretation of protein patterns for diagnosis of neurological diseases[J]. *Mult Scler*, 1998, 4(3): 99-107.
- [25] Reiber H, Peter JB. Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs[J]. *J Neurol Sci*, 2001, 184(2): 101-122.
- [26] Süße M, Reiber H, Grothe M, *et al.* Free light chain kappa and the polyspecific immune response in MS and CIS - Application of the hyperbolic reference range for most reliable data interpretation [J]. *J Neuroimmunol*, 2020, 346: 577287.
- [27] Dorta-Contreras AJ, Noris-García E, Padilla-Docal B, *et al.* Reibergram for C3c intrathecal synthesis evaluation [J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2006, 64(3A): 585-588.
- [28] Garcia-Rivero AA, Gonzalez-Argote J, Martínez Larrarte JP, *et al.* Neuroimmunological response in neuro-behçet's [J]. *Reumatología Clínica Engl Ed*, 2019, 15(2): 117-120.
- [29] Valkov T, Hristova J, Tcherveniakova T, *et al.* Blood-brain barrier and intrathecal immune response in patients with neuroinfections [J]. *Infez Med*, 2017, 25(4): 320-325.
- [30] Berghoff M, Höpfinger A, Rajendran R, *et al.* Evidence of a muscle-brain axis by quantification of the neurotrophic myokine METRNL (meteorin-like protein) in human cerebrospinal fluid and serum[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(15): 3271.
- [31] Dorta-Contreras AJ, Noris-García E, Escobar-Pérez X, *et al.* IgG₁, IgG₂ and IgE intrathecal synthesis in *Angiostrongylus cantonensis* meningoencephalitis[J]. *J Neurol Sci*, 2005, 238(1-2): 65-70.
- [32] Wurster U. Protein gradients in the cerebrospinal fluid and the calculation of intracerebral IgG synthesis[J]. *J Neuroimmunol*, 1988, 20(2-3): 233-235.
- [33] Reiber H. Non-linear ventriculo - Lumbar protein gradients validate the diffusion-flow model for the blood-CSF barrier[J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 513: 64-67.
- [34] Dorta-Contreras AJ. Reibergram as epidemiological tool: a new approach[J]. *Rev Neurol*, 2001, 33(1): 36-40.
- [35] DelicSarac M, Izetbegovic S, Karamelic J, *et al.* Detection methods of immunoglobulin IgG in CSF and serum[J]. *Med Arh*, 2013, 67(5): 368.
- [36] Karamelic J, DelicSarac M, Subasic D, *et al.* Reibergram and oligoclonal bands in diagnosis of multiple sclerosis[J]. *Med Arh*, 2012, 66(4): 222.
- [37] Schwenkenbecher P, Konen FF, Wurster U, *et al.* Reiber's diagram for kappa free light chains; the new standard for assessing intrathecal synthesis? [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2019, 9(4): 194.
- [38] Rosenstein I, Rasch S, Axelsson M, *et al.* Kappa free light chain index as a diagnostic biomarker in multiple sclerosis: a real-world investigation[J]. *J Neurochem*, 2021, 159(3): 618-628.
- [39] Konen FF, Schwenkenbecher P, Jendretzky KF, *et al.* Kappa free light chains in cerebrospinal fluid in inflammatory and non-inflammatory neurological diseases[J]. *Brain Sci*, 2022, 12(4): 475.
- [40] Menéndez-Valladares P, García-Sánchez MI, Adorna Martínez M, *et al.* Validation and meta-analysis of kappa index biomarker in multiple sclerosis diagnosis[J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(1): 43-49.
- [41] Ferraro D, Bedin R, Natali P, *et al.* Kappa index versus CSF oligoclonal bands in predicting multiple sclerosis and infectious/inflammatory CNS disorders [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(10): 856.
- [42] Reiber H. Cerebrospinal fluid data compilation and knowledge-based interpretation of bacterial, viral, parasitic, oncological, chronic inflammatory and demyelinating diseases. Diagnostic patterns not to be missed in neurology and psychiatry[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2016, 74(4): 337-350.

(收稿日期:2022-10-01)

(本文编辑:王海燕)