

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.09.049

吉兰—巴雷综合征与空肠弯曲菌感染*

殷香宇 杨珊珊 申龙健 王建秀[△]

(哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要: 吉兰-巴雷综合征是自身免疫介导的周围神经病,主要的病理改变是周围神经组织小血管淋巴细胞、巨噬细胞浸润,神经纤维脱髓鞘,严重病例可继发轴索损害。吉兰—巴雷综合征的发生是由于易感人群感染病原菌后,机体针对病原菌抗原成分产生相应抗体,该抗体与人体神经节苷脂发生交叉免疫反应;同时在多种细胞因子的协同作用下,影响神经传导功能,最终产生不同程度的髓鞘脱失,严重者可导致轴索变性。空肠弯曲菌是最常见的病原菌,本文就吉兰—巴雷综合征与空肠弯曲菌感染的关系予以综述。

关键词: 吉兰—巴雷综合征;空肠弯曲菌;感染;自身免疫疾病

中图分类号:R745 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2015)09-1788-03

Guillain - Barre Syndrome and *Campylobacter Jejuni* Infection*

YIN Xiang-yu, YANG Shan-shan, SHEN Long-jian, WANG Jian-xiu[△]

(First Clinical College of Harbin Medical University, Department of Neurology, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Gillan - barre syndrome is immune-mediated peripheral neuropathy itself, whose the main pathological changes is the peripheral nerve tissue small blood vessels lymphocytes, macrophages infiltration, and the nerve fibers demyelination, severe cases can be secondary to the axon damage. Gillan - barre syndrome is due to the vulnerable groups of pathogenic bacteria infection and the body produce antibodies against pathogens antigen components, the ganglioside antibodies to human body cross immune reaction. At the same time under the synergy of many kinds of cytokines, affect nerve conduction function, resulting in different levels of myelin depigmentation, severe cases can lead to axonal degeneration. Jejunum bending bacteria is one of the most common pathogenic bacteria, in this paper, the gillan - the barre syndrome and relationship of jejunum bending bacteria infection were reviewed.

Key words: Guillain - Barre syndrome; *Campylobacter jejuni*; Infection; Autoimmune diseases

Chinese Library Classification(CLC): R745 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)09-1788-03

前言

吉兰—巴雷综合征是以周围神经和神经根的髓鞘脱失以及小血管周围淋巴细胞和巨噬细胞的炎性反应为病理特点的自身免疫性疾病。多数患者急性起病,两个或两个以上肢体肌肉无力,一般近端重于远端,腱反射减弱或消失,无病理反射,可伴有异常感觉,可伴有自主神经功能异常。可累及颅神经、脊神经,颅神经受累时,可能影响气道和面部肌肉,眼球运动和吞咽,严重者可出现呼吸肌麻痹,病死率达 3-10%^[1,2],脊神经受累时可导致相应支配区的肌肉瘫痪及疼痛感。多数患者呈单相自限性病程,发病两周左右达到疾病高峰,一个月之内进入恢复期,神经电生理检查提示周围神经、神经根髓鞘脱失,脑脊液检查存在蛋白-细胞分离现象,并且经过丙种球蛋白或血浆置换治疗有效。包括急性炎性脱髓鞘性多发神经根神经病、急性运动轴索性神经病、急性运动感觉轴索性神经病、Miller Fisher 综合征、急性自主神经病、急性感觉神经病等亚型。

1 GBS 的发病的流行病学

于 1859 年首先由法国的 Landry 报道,Guillain, Bane 和 Strohl 于 1916 年报道了 2 例,并对该病进行了详细的描述,后人称其为 Guillain-Barre syndrome(GBS)^[3,4]。

Sharma, Kannan 等人的研究表明,GBS 的发病没有明显的季节性高峰,不同季节的发病率无明显差异^[5,6]。GBS 是累及周围神经的常见疾病,发展中国家有相对较高的发病率,也是目前我国急性周围性瘫痪的最常见病因。全世界的发病率是 0.6-4/100,000 人/年^[7]。我国 GBS 的年发病率儿童略高于成人,各个年龄组的平均发病率 0.66/10 万。例如哈尔滨市 GBS 年发病率为 0.67/10 万人口^[8]。

吉兰—巴雷综合征的分布没有明显的地域性,世界多个国家有报道过。一般患者发病前两周左右存在非特异性感染史,也可以是疫苗接种史、手术史等,目前发病机制多认为是由于病原菌的感染激活了人体细胞免疫和体液免疫,机体产生的抗

* 基金项目:哈尔滨医科大学伍连德青年科学基金项目(WLD-QN1113);黑龙江省博士后基金项目(LBH-Z12160)

作者简介:殷香宇(1988-),男,本科,主要研究方向为吉兰-巴雷综合征与空肠弯曲菌感染的关系,E-mail:huoshenasd@sina.com

△ 通讯作者:王建秀,女,副教授,E-mail:ybt19711231@163.com

(收稿日期:2014-08-05 接受日期:2014-08-27)

体与人体神经节苷脂发生交叉免疫反应,导致周围神经及神经根的髓鞘脱失而发病^[9-11]。

2 吉兰—巴雷综合征的前驱感染常见病原菌

吉兰—巴雷综合征的前驱感染可以是多种病原菌,常见的病原菌有空肠弯曲菌(*Campylobacter jejuni*, CJ)、巨细胞病毒(*Cytomegalovirus*, CMV)、EB 病毒(*Epstein-Barr virus*, EBV)、乙型肝炎病毒(*Hepatitis B virus*, HBV)、戊型肝炎病毒(*hepatitis E virus*, HEV)、肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*)、人类免疫缺陷性病毒等,空肠弯曲菌是其中最常见病原菌^[12-15]。

空肠弯曲菌为常见的人畜共患病的病原菌,可导致胃炎、反应性关节炎、吉兰-巴雷综合征等疾病,为革兰氏阴性菌,属于微需氧菌,在正常大气或无氧环境中均不生长,在含血的培养基内可生长良好,其生化反应不活泼,不发酵糖类,不分解尿素,抵抗力不强,易被日光直射及弱的消毒剂等所消灭。空肠弯曲菌感染发病的特点为,散发性、地方流行性,偶有爆发流行^[16]。CJ 是导致腹泻的常见病原菌,1947 年 Levy 首次在腹泻患者血中分离出空肠弯曲菌,CJ 广泛存在于动物的肠道内,能够在猪、鸡等与人类日常生活经常接触的动物中传播,人类可通过直接接触或食用带菌动物污染的水源或食物而被感染。多数带菌者并不发病,粪一口途径是主要的传播途径。Rhodes 等于 1982 年从一例中年的腹泻患者粪便中培养出空肠弯曲菌,并且两周以后,该患者出现四肢对称性周围性瘫痪症状,结合查体及神经电生理检查,最终确诊为 GBS,在患者血清中还检测出高滴度的空肠弯曲菌抗体。在此之后,一些学者也陆续发现空肠弯曲菌感染后的一段时间内患者发生 GBS 的现象。空肠弯曲菌感染在 GBS 病人中是很常见的已经被越来越多的研究所证实。由 Kaldor 等报告的 56 例 GBS 患者中,查到近期感染空肠弯曲菌的血清学证据的患者占其中的 21 例。美国、欧洲等地区 26%~45% 的 GBS 患者经血清学或大便培养证实有空肠弯曲菌感染,而对照组仅 1%~12% 有空肠弯曲菌感染^[17,18]。Hotw 等在日本、荷兰、美国等国家进行的大规模临床研究中,应用血清学和细菌培养方法查出有空肠弯曲菌感染的 GBS 患者占总人数的 23%~45%^[19]。2000 年我国河南省对 85 例 GBS 患者的研究中,空肠弯曲菌感染患者占 51.8%。2006-2007 年孟加拉国对 100 例 GBS 患者的研究中,空肠弯曲菌感染患者占 69%。1991-1995 年石家庄地区对 GBS 患者的研究中,空肠弯曲菌占 80%。在中国北方对 38 例 GBS 患者的一项研究中,约 66% GBS 患者检测出空肠弯曲菌感染的血清学证据。

3 感染空肠弯曲菌后发生 GBS 发病机制

感染空肠弯曲菌后发生 GBS 的可能发病机制:1)、分子模拟机制在空肠弯曲菌导致 GBS 发病中起着重要作用已经被很多研究所证实,目前认为部分 GBS 是由于易感人群感染空肠弯曲菌后,机体针对 CJ 抗原成分产生相应抗体,该抗体与人体神经节苷脂发生交叉免疫反应;同时在多种细胞因子的协同作用下,影响神经传导功能,最终产生不同程度的髓鞘脱失,严重者可导致轴索变性。应用 GBS 患者来源的 CJ 活菌感染或其脂多糖免疫动物,都已复制出 GBS 的动物模型^[20]。2)、毒素性损伤,空肠弯曲菌可产生一种肠毒素,该肠毒素可与 GM1 结合,

导致周围神经髓鞘脱失,并最终损伤神经组织而导致 GBS 发病。3)、细胞介导的免疫损伤,空肠弯曲菌感染激活了机体的细胞免疫,并在多种细胞因子的共同作用下,破坏了血-神经屏障、血管内皮细胞及神经,导致周围神经及神经根脱髓鞘而发病。4)、神经节苷脂抗体是主要的致病因素,研究发现,能够结合空肠弯曲菌脂多糖的 GM1 抗体大多是通过非 TC 依赖性途径产生的 IgG1 和 IgG3 型抗体,主要的免疫原可能是空肠弯曲菌上神经节苷脂样结构共同表位的糖蛋白。5)、研究表明,虽然某些类型的空肠弯曲菌与 GBS 高度相关,但是相同类型的空肠弯曲菌所引起的 GBS 的临床类型也是不相同的,表明宿主因素也是决定 GBS 是否发病及发生何种类型的 GBS 的重要因素。空肠弯曲菌的内核与外核两部分组成核心寡糖(lipo-oligosaccharides, LOS)。外核的唾液酸结构在某些血清型的菌株中可作为自身免疫机制的触发因素导致 GBS。编码空肠弯曲菌的 LOS 外核结构的基因簇是复杂多样的,这种多样性可能与空肠弯曲菌的生存环境密切相关,从而导致空肠弯曲菌不同型基因和表型的多样性^[21],引起患者不同的发病类型。

研究证实,Penner 19 型 CJ 在日本、欧美的 GBS 患者中较为常见,4 型和 2 型其次,其他血清型较少见^[22]。其他国家也报告了一些诱发 GBS 的血清型,其中 Penner 19、4 和 2 型是国外常见的类型^[23]。

3 小结与展望

吉兰-巴雷综合征在我国发病率较高,是引起我国急性软瘫的最常见的病因,给社会和家庭带来了严重的负担,研究表明,空肠弯曲菌感染与吉兰-巴雷综合征的发病有明显的相关性,并且中国空肠弯曲菌感染引起的 GBS 中轴索损害较为多见。但还有很多问题值得研究,比如中国的空肠弯曲菌感染血清型的种类如何,诱发 GBS 的血清型种类如何,诱发何种类型的 GBS,都有待于进一步的研究并进一步阐述 GBS 的发病机制。

相信在不久的将来,我们会明确感染空肠弯曲菌后发生 GBS 发病机制,就会寻找到更多有效的吉兰巴雷综合征的治疗方法。从而为不同临床类型的 GBS 的患者提供明确的病因治疗措施,减轻患者家庭和社会的经济负担,最大程度的减轻患者的痛苦。

参考文献(References)

- [1] Zhang M J, Zhang J Z. *Campylobacter and Guillain-Barré syndrome*[J]. *Chin J Epidemiol*, 2008, 29(6): 618-621
- [2] S. L. Hauser, A. K. Asbury, "Guillain-Barre Syndrome & Other Immune-Mediated Neuropathies," In: 16th Edition [M]. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, McGraw Hill, 2009: 2667-2671
- [3] Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome [J]. *The Lancet*, 2005, 366(9497): 1653-1666
- [4] Afifi AK. The landry-guillain-barré strohl syndrome 1859 to 1992 a historicalperspective [J]. *J Family Community Med*, 1994,1(1):30-34
- [5] M. Zaheer, M. Naeem, M. Nasrullah, "Seasonal Variation and Sex Distribution in Patients with Guillain-Barre Syndrome," *Pakistan Journal of Neurological Sciences*, 2008, 3(1): 6-8
- [6] A. Sharma, V. Lal, M. Modi, et al. "Campylobacter jejuni Infection in Guillain-Barré Syndrome: A Prospective Case Control Study in a Tertiary Care Hospital," *Neurology India*, 2011, 59(5): 717-721

- [7] Vucic S, Kiernan MC, Cornblath DR (2009) Guillain-Barre syndrome: an update. *J Clin Neurosci* 16: 733-741
- [8] 张艳, 王德生, 韩辉, 等. HansLink. 哈尔滨市 1997 年至 1999 年吉兰-巴雷综合征发病率的流行病学调查 [J]. *中国临床康复*, 2004, 8 (34): 7812-7815
Zhang Yan, Wang De-sheng, Han Hui, et al. HansLink. Harbin 1997-1999 Guillain - Barre syndrome incidence epidemiological investigation [J]. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation*, 2004, 8 (34): 7812-7815
- [9] Chang KH, Chuang TJ, Lyu RK, et al. Identification of gene networks and pathways associated with Guillain-Barre syndrome[J]. *PLoS One*, 2012, 7 (1)
- [10] Gijbels K, Galardy RE, Steinman L. Reversal of experimental autoimmune encephalomyelitis with a hydroxamate inhibitor of matrix metalloproteinases[J]. *J Clin. Invest*, 1994, 94(6): 2177-2182
- [11] Zhang H L, Azimullah S, Zheng X Y, et al. IFN- γ deficiency exacerbates experimental autoimmune neuritis in mice despite a mitigated systemic Th1 immune response[J]. *J Neuroimmunol*, 2012, 246(1): 18-26
- [12] Yuki N. Guillain-Barre syndrome and anti-ganglioside antibodies: a clinician-scientist's journey [J]. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 2012, 88(7): 299-326
- [13] Poropatich KO, Walker CL, Black RE. Quantifying the association between Campylobacter infection and Guillain-Barre syndrome: a systematic review [J]. *J Health Popul Nutr*, 2010, 28(6): 545-552
- [14] Kaida K, Ariga T, Yu RK. Antiganglioside antibodies and their pathophysiological effects on Guillain-Barre syndrome and related disorders--a review [J]. *Glycobiology*, 2009, 19(7): 676-692
- [15] Scharn N, Ganzenmueller T, Wenzel JJ, et al. Guillain-Barre syndrome associated with autochthonous infection by hepatitis E virus subgenotype 3c [J]. *Infection*, 2013
- [16] Poly F, Guerry P. Pathogenesis of Campylobacter [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2008, 24(1): 27-31
- [17] Rees JH, Soudain SE, Gregson NA, et al. Campylobacter jejuni infection and guillain-Barre syndrome [J]. *N Engl J Med*, 1995, 333 (21): 1374-1379
- [18] Jacobs BC, Rothbarth PH, van der Meche FG, et al. The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barre syndrome: a case control study[J]. *Neurology*, 1998, 51(4): 1110-1115
- [19] Ho TW, Mishu B, Li CY, et al. Guillain-Barre syndrome in northern China: relationship to Campylobacter jejuni infection and anti-glycolipid antibodies [J]. *Brain*, 1995, 118(3): 597-605
- [20] Li CY, Xue P, Tian WQ, et al. Experimental Campylobacter jejuni infection in the chicken: an animal model of axonal Guillain-Barre syndrome[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1996, 61(3): 279-284
- [21] Fry BN, Feng S, Chen YY, et al. The galE Gene of Campylobacter jejuni is involved in lipopolysaccharide Synthesis and Virulence[J]. *Infect Immun*, 2000, 68(5): 2594-2601
- [22] Kuroki S, Saida T, Nukina M, et al. Campylobacter jejuni strains from patients with Guillain-Barre syndrome belong mostly to Penner serogroup 19 and contain beta-N-acetylglucosamine residues [J]. *Ann Neurol*, 1993, 33(3): 243-247
- [23] Goddard EA, Lastovica AJ, Argent AC. Campylobacter O:41 isolation in Guillain-Barre syndrome[J]. *Arch Dis Child*, 1997, 76(6): 526-528

(上接第 1780 页)

- Wang Xiao-jing, Wen Ling-ying, Yang Fu-sheng, et al. In vitro study of nicotine on the secretion of BMP for tooth papilla mesenchymal cells [J]. *Chinese Journal of Conservative Dentistry*, 2004, 14(3): 134-136
- [17] Lind M, Deleuran B, Thestrup-Pedersen K, et al. Chemotaxis of human osteoblasts. effects of osteotropic growth factors [J]. *APMIS*, 1995, 103(2): 140-146
- [18] 吴礼安, 文玲英. 尼古丁抑制成牙本质细胞增殖及作用机制的研究[J]. *华西口腔医学杂志*, 2008, 26(2): 186-188
Wu Li-an, Wen Ling-ying. Study of nicotine on suppressing the proliferation of odontal blast cells and its mechanism [J]. *West China Journal of Stomatology*, 2008, 26(2): 186-188
- [19] Mascarenhas P, Gapski R, Al Shammari K, et al. Clinical response of azithromycin as an adjunct to non-surgical periodontal therapy in smokers[J]. *J Periodontol*, 2011, 76(3): 426-436
- [20] Bergst M J. Tobacco smoking and chronic destructive periodontal disease [J]. *Odontology*, 2004, 92(9): 1-8
- [21] van der Weijden GA, de Slegte C, Timmerman MF, et al. Periodontitis in smokers and non-smokers: intra-oral distribution of pockets [J]. *J Clin Periodontol*, 2008, 28(10): 955-960
- [22] GlannoDoulou C, Geinoz A, Cimasoni G. Effects of nicotine on periodontal ligament fibroblasts in vitro [J]. *J Clin Periodontol*, 1999, 26(1): 49
- [23] Gamal AY, Bayomy MM. Effect of cigarette smoking on human PDL fibroblasts attachment to periodontally involved root surfaces in vitro [J]. *J Clin Periodontol*, 2002, 29(8): 763-770
- [24] Chang YC, Huang FM, Tai KW, et al. Mechanisms of cytotoxicity of nicotine in human periodontal ligament fibroblast cultures in vitro[J]. *J Periodontol Res*, 2002, 37(4): 279-285
- [25] Iho S, Tanaka Y, Takauji R. Nicotine induces human neutrophils to produce IL-8 through the generation of peroxynitrite and subsequent activation of NF-kappaB [J]. *J Leukoc Biol*, 2003, 74(5): 942-951
- [26] Wang Xiao-Jing, Liu Ying-Feng, Wang Qing-Yu. Functional expression of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors in human periodontal ligament fibroblasts and rat periodontal tissues [J]. *Cell Tissue Res*, 2010, 340(21): 347-355
- [27] Mao D, Perry DC, Yasuda RP, Wolfe BB, et al. The $\alpha 4 \beta 2$ $\alpha 5$ nicotinic cholinergic receptor in rat brain is resistant to up-regulation by nicotine in vivo [J]. *J Neurochem*, 2008, 104(2): 446-456
- [28] Russo P, Taly A. $\alpha 7$ -Nicotinic acetylcholine receptors: an old actor for new different roles [J]. *Curr Drug Targets*, 2012, 13(5): 754-758
- [29] Juan A, Alexander IC, David LJ, et al. Receptor-mediated tobacco toxicity: cooperation of the Ras/Raf-1/MEK1/ERK and JAK-2/STAT-3 pathways downstream of $\alpha 7$ nicotinic receptor in oral keratinocytes[J]. *FASEB J*, 2006, 20(10): 2093-2101