

吉兰-巴雷综合症的自身免疫性抗体的研究进展

刘颖 刘芳 马瑞 董桂君 何志义

【中图分类号】 R745.4⁺3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2017)03-0271-03
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2017.03.029

吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barré syndrome, GBS)又称急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病,是一类与感染有关的自身免疫性周围神经病。最常见的前驱感染源为空肠弯曲菌(*Campylobacter jejuni*, CJ),其次还有巨细胞病毒、EB病毒、肺炎支原体、流感嗜血杆菌、肺炎链球菌等。目前普遍认为GBS的发病是由于病原体某些成分与周围神经的组分相似,机体感染病原体后产生的自身免疫性抗体与周围神经的组分发生交叉免疫反应,导致周围神经轴索损伤和髓鞘脱落。常见的GBS自身免疫性抗体包括抗神经节苷脂(ganglioside, GS)抗体,抗半乳糖脑苷脂(galactocerebroside, Gal-C)抗体、抗细胞粘附分子(cell adhesion molecules, CAMs)抗体、抗周围神经髓鞘蛋白抗体、抗电压门控钾通道复合物抗体等。随着研究深入,除了发现新抗体及新的发病机制以外,还发现这些抗体与疾病亚型、临床表现、病情程度、疗效等有关。

1 抗神经节苷脂抗体

GS广泛存在于全身各组织细胞的外表面,以周围神经和中枢神经的髓鞘含量最丰富,其分子结构由位于脂质内疏水性的神经酰胺和暴露于膜表面的亲水性低聚糖基两部分组成。GS是根据所含唾液酸、糖链的数量及唾液酸在糖链的位置来命名的,即含1、2、3、4个唾液酸的GS分别表示为GM、GD、GT及GQ;GM根据含有糖链的数目和种类又分为GM1、GM2、GM3、GM4;小写字母a、b表示唾液酸在糖链上不同的连接位置。某些CJ的脂多糖和GS之间有分子模拟现象,导致机体感染CJ后对自身组织出现交叉免疫反应,产生抗GS抗体。目前发现与GBS有关的抗GS抗体包括抗GM1、GM1b、GM2、GM3、GD1a、GalNAc-GD1a、GD1b、GD3、GT1a、GT1b、GQ1b、asialo-GM1(GA1)抗体及抗神经节苷脂复合物抗体等。

1.1 抗GS抗体与GBS的亚型

GBS的主要亚型包括急性炎症性反应性脱髓鞘性多发性神经病(AIDP)、急性运动性轴索性神经病(AMAN)、急性感觉性运动性轴索性神经病(AMASN)、Miller-Fisher综合征(MFS)及未分类的GBS。已发现不同的抗GS抗体与GBS不同亚型的发病有关,如抗GM1抗体、抗GD1a抗体、抗GalNAc-GD1a抗体参与AMAN发病,抗GQ1b抗体与MFS

有关,抗LM1抗体可能与AIDP有关等。故自身免疫性抗体有助于GBS及其亚型的诊断与鉴别诊断。

与AMAN发病密切相关的抗体主要有抗GM1抗体、抗GD1a抗体、抗GalNAc-GD1a抗体。其机制可能是①GM1主要位于外周运动神经轴突膜,尤其是郎飞结。抗GM1抗体是最常见的抗GS抗体,通过与GM1结合,同时激活补体系统,共同攻击轴索膜,引起运动神经轴索变性,导致运动冲动在郎飞结间的跳跃性传导发生阻滞。除了与GM1结合,抗GM1抗体还可以与GA1、GM1b、GD1b、GalNAc-GD1a发生免疫反应,这可能是GBS临床症状较多的原因之一^[1]。近期研究发现IgG型抗GM1抗体还能与神经肌肉接头的P/Q型及N型钙通道结合,推测这是GBS患者肌力下降的原因之一^[2];②GD1a在运动神经和感觉神经中同时存在,但表型不同,所以抗GD1a抗体能特异性识别运动神经的GD1a,这可能是AMAN选择性累及运动神经的原因之一;③GalNAc-GD1a仅见于运动神经,感觉神经不表达。轴索型GBS患者的血清抗GalNAc-GD1a抗体可以特异性识别运动神经纤维的GalNAc-GD1a及其异构体,这可能是抗GalNAc-GD1a抗体参与AMAN发病的原因^[3]。

MFS患者常伴有血清中抗GQ1b抗体阳性。GQ1b和类似GQ1b的GS在第Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ对颅神经的郎飞结和神经肌肉接头处分布比较密集,并且缺乏血脑屏障的保护,同时在肌梭内Ia类传入纤维、背根神经节中一些大的神经元也有GQ1b的高表达,所以MFS患者血清中的抗GQ1b抗体与第Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ对颅神经及四肢肌梭上的GQ1b结合导致患者出现眼外肌麻痹及共济失调^[4]。除MFS以外,Bickerstaff脑干脑炎、咽颈臂型GBS也常有眼肌受累和抗GQ1b抗体阳性,所以将其统称为抗GQ1b抗体综合征。但也有研究发现MFS患者的抗GQ1b抗体阴性、抗GA1抗体及抗GD1a抗体阳性,具体机制不明^[5]。

与AIDP相关的自身免疫性抗体的研究主要集中于抗LM1抗体。LM1是周围运动神经的GS的重要组成部分,抗LM1抗体可能通过分子模拟机制参与AIDP的发病,但是不同学者的研究结果不尽相同。如在Harukawa等^[6]的研究中有22%的GBS患者血清中抗LM1抗体阳性,其中脱髓鞘型与轴索型之比为3:1,而Susuki等^[7]在对47例抗LM1抗体阳性的GBS患者的研究中发现,其中19例为AIDP,27例为AMAN,1例为AMSAN;近期的一项研究中又认为抗LM1及其神经节苷脂复合物抗体与AIDP有关^[8]。所以,抗LM1抗体与AIDP的相关性及其参与AIDP的发病机制有待于进一步研究。

1.2 抗 GS 抗体与 GBS 的临床表现及治疗

GBS 不同的临床症状与特异性抗 GS 抗体相关,即(1)眼肌麻痹:除了与上述的抗 GQ1b 抗体有关,还与抗 GT1a 抗体有关^[9]; (2)面神经麻痹:可能与抗 GD1a 抗体、抗 Gal-NAc-GD1a 抗体、抗 GM2 抗体有关^[9-11]; (3)延髓麻痹:多被认为与抗 GT1a 抗体有关^[12]; (4)共济失调:除了与 GQ1b 抗体有关外,还与抗 GD1b 抗体有关^[9]; (5)呼吸困难:抗 GQ1b 抗体与 GBS 患者是否需要机械通气有关^[13]; (6)抗 GM1b 抗体阳性的 GBS 患者常病情更严重、进展更迅速^[14]。

GBS 的治疗方法主要是血浆置换(Plasma exchange, PE)、静脉输注免疫球蛋白(Intravenous immunoglobulin, IVIG)等。Yuki 等^[14]和 Kuwabara 等^[15]发现,抗 GM1 抗体阳性或抗 GM1b 抗体阳性的 GBS 患者使用 IVIG 比 PE 疗效更佳,故抗体检测可能有助于治疗方案的选择。

1.3 抗神经节苷脂复合物抗体

GS 具有在细胞膜外形成团簇的特性,2 个独立的 GS 的糖类结构可在团簇中相互作用形成新的抗原表位,这 2 个独立的 GS 组成的复合物称为神经节苷脂复合物(ganglioside complexes, GSCs)。可以识别 2 个独立的 GS 所组成的新抗原表位抗体称为抗 GSCs 抗体。抗 GSCs 抗体与相应的 GSCs 结合对施万细胞或轴索的功能产生影响,导致脱髓鞘或轴索损伤。

抗 GSCs 抗体与 GBS 的病情严重程度及是否需要机械通气有关。2004 年 Kaida 等^[16]在 GBS 患者血清中发现抗 GD1a/GD1b 复合物抗体,这是首个被发现的抗 GSCs 抗体。之后 Kusunoki 等^[17]对 234 例 GBS 患者进行检测后发现,39 例患者的血清中存在抗 GSCs 抗体,包括抗 GM1/GD1a 抗体、抗 GM1/GT1b 抗体、抗 GD1a/GD1b 抗体、抗 GD1b/GT1b 抗体,其中后 2 个抗体与患者是否需要机械通气相关;12 例 MFS 患者中 7 例血清检测出抗 GSCs 抗体,且这 7 例患者所检测出的抗 GSCs 抗体中均包含抗 GQ1b 抗体或 GT1a 抗体。此外,抗 LM1/GA1 复合物抗体与 AMAN、传导阻滞、感觉受损有关^[9]。

2 抗 Gal-C 抗体

Gal-C 是一种糖脂,也是髓鞘的正常组成成分之一。抗 Gal-C 抗体阳性的 GBS 患者多有肺炎支原体的前驱感染史,且疾病分型多为脱髓鞘型,更易出现感觉受损和自主神经功能障碍。抗 Gal-C 抗体阳性 GBS 患者的肌电图示运动神经传导的远端潜伏期较对照组延长,而运动神经传导速度(MCV)、复合肌肉动作电位(CMAP)无显著差异,感觉神经(正中神经、尺神经、腓肠神经)传导速度(SCV)较对照组下降,感觉神经动作电位(SNAP)波幅减低^[18]。

3 抗 CAMs 抗体

CAMs 位于周围神经的郎飞结及其附近,包括神经胶质蛋白(gliomedin)、神经束蛋白(neurofascin)、接触蛋白(contactin)。其中神经胶质蛋白及神经束蛋白在郎飞结的形成中起重要作用,IgG 型抗神经胶质抗体和抗神经束蛋白抗体

通过与其发生免疫应答,参与 GBS 发病。抗神经胶质蛋白抗体结合神经胶质蛋白导致周围神经脱髓鞘和神经传导阻滞,影响周围神经动作电位的跳跃式传播^[19]。抗神经束蛋白抗体仅见于少数 AIDP 患者,可能与其发病有关^[20]。Yan 等^[21]发现 GBS 患者血液中抗神经束蛋白抗体水平较对照组升高;抗神经束蛋白抗体加重并延长了 EAN 的病程。

4 抗周围神经髓鞘蛋白 P0、P2、PMP22 抗体

周围神经髓鞘蛋白主要包括 P0、P2、PMP22。P0 是周围神经髓鞘上的一种主要结构蛋白,对维持周围神经髓鞘结构的稳定性有重要作用。P2 由施万细胞合成,具有膜蛋白的理化特性。PMP22 是成熟的周围神经髓鞘结构域致密部的微量跨膜结构蛋白,是成熟的成髓施万细胞标志蛋白之一。研究发现抗 P0、抗 P2、抗 PMP22 抗体也参与 GBS 的发病过程。在疾病高峰期部分脱髓鞘型 GBS 患者血液中抗 P2 抗体水平升高,推测抗 P2 抗体可能与 GBS 的疾病进展有关^[22]。在一些 GBS 患者血清中也检测到抗 P0 和抗 PMP22 抗体,认为其可能参与 GBS 发病^[23-24]。抗周围神经髓鞘蛋白抗体与周围神经髓鞘蛋白结合能破坏髓鞘结构,引起周围神经髓鞘脱失,导致神经传导阻滞。

5 抗电压门控钾通道复合物抗体

2014 年 Richard 等^[25]报道 2 例血清抗 GS 抗体阴性、抗 CASPR2(contactin-associated protein-like 2)抗体阳性的儿童 GBS 患者。CASPR2 主要表达在郎飞结附近,对有髓神经纤维电压门控钾通道的聚集有重要意义。抗 CASPR2 抗体是一种抗电压门控钾通道复合物抗体,与 CASPR2 结合后可影响郎飞结附近功能蛋白的聚集,引起电压门控钾通道的数量减少,还可作为细胞免疫的靶点,抑制髓鞘有效再生。

6 其他

神经节烟碱型乙酰胆碱受体(the ganglionic nicotinic acetylcholine receptor, gAChR)主要位于自主神经的突触后膜,当乙酰胆碱与该受体结合后产生兴奋性突触后电位及终板电位,导致节后神经元兴奋。近期研究发现抗 AChR 抗体与自主神经的 AChR 结合后影响自主神经的信息传递,导致自主神经功能紊乱^[26]。

综上所述,自身免疫性抗体与 GBS 的发病机制、临床分型及表现、病情严重程度和治疗密切相关。在临床工作中应重视自身免疫性抗体在 GBS 早期诊断、鉴别诊断以及治疗方案选择上的作用。今后还需进一步深入研究自身免疫性抗体在 GBS 发生发展中的相关机制,开发出便于临床应用的简易准确的抗体检测试剂盒以协助疾病的诊治。

参 考 文 献

- [1] Koga M, Tatsumoto M, Yuki N, et al. Range of cross reactivity of anti-GM1 IgG antibody in Guillain-Barré syndrome[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001, 71(1): 123-124.
- [2] Hotta S, Nakatani Y, Kambe T, et al. Effects of IgG anti-GM1

monoclonal antibodies on neuromuscular transmission and Calcium Channel binding in rat neuromuscular junctions[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(2): 535-540.

- [3] Yoshino H, Ariga T, Suzuki A, et al. Identification of gangliosides recognized by IgG anti-GalNAc-GD1a antibodies in bovine spinal motor neurons and motor nerves[J]. *Brain Res*, 2008, 1227: 216-220.
- [4] 黄诚, 秦新月. 抗 GQ1b 抗体综合征的研究进展[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(1): 75-78.
- [5] Morgan ML, Law N, Palau AE, et al. Anti-asialo-GM1 and GD1a Variant of Miller Fisher Variant of Guillain-Barre Syndrome[J]. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, 2014, 34(4): 377-379.
- [6] Harukawa H, Utsumi H, Asano A, et al. Anti-LM1 antibodies in the sera of patients with Guillain-Barre syndrome, Miller Fisher syndrome, and motor neuron disease[J]. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 2002, 7(1): 54-58.
- [7] Susuki K, Yuki N, Hirata K, et al. Fine specificities of anti-LM1 IgG antibodies in Guillain-Barre syndrome[J]. *J Neurol Sci*, 2002, 195(2): 145-148.
- [8] Kuwahara M, Suzuki S, Takada K, et al. Antibodies to LM1 and LM1-containing ganglioside complexes in Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy[J]. *J Neuroimmunol*, 2011, 239(1/2): 87-90.
- [9] Shahrizaila N, Kokubun N, Sawai S, et al. Antibodies to single glycolipids and glycolipid complexes in Guillain-Barre syndrome subtypes[J]. *American Academy of Neurology*, 2014, 83(2): 118-124.
- [10] Hayashi R, Yamaguchi S. Guillain-Barre syndrome variant with facial diplegia and paresthesias associated with IgM Anti-GalNAc-GD1a antibodies[J]. *Internal Medicine*, 2015, 54(3): 345-347.
- [11] Kaida K, Kusunoki S, Kamakura K, et al. Guillain-Barre syndrome with IgM antibody to the ganglioside GalNAc-GD1a[J]. *J neuroimmunol*, 2001, 113(2): 260-267.
- [12] Kim OK, Bae JS, Kim DS, et al. Prevalence of Anti-Ganglioside antibodies and their clinical correlates with Guillain-Barre syndrome in Korea: a nationwide multicenter study[J]. *Journal of Clinical Neurology*, 2014, 10(2): 94-100.
- [13] Kaida K, Kusunoki S, Kanzaki M, et al. Anti-GQ1b antibody as a factor predictive of mechanical ventilation in Guillain-Barre syndrome[J]. *Neurology*, 2004, 62(5): 821-824.
- [14] Yuki N, Ang CW, Koga M, et al. Clinical features and response to treatment in Guillain-Barre syndrome associated with antibodies to GM1b ganglioside[J]. *Ann Neurol*, 2000, 47(3): 314-321.
- [15] Kuwabara S, Mori M, Ogawara K, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for Guillain-Barre syndrome with IgG anti-GM1 antibody[J]. *Muscle Nerve*, 2001, 24(1): 54-58.
- [16] Kaida K, Morita D, Kanzaki M, et al. Ganglioside complexes as new target antigens in Guillain-Barre syndrome[J]. *Ann Neurol*, 2004, 56(4): 567-571.
- [17] Kusunoki S, Kaida KI. Antibodies against ganglioside complexes in Guillain-Barre syndrome and related disorders[J]. *J Neurochem*, 2011, 116(5): 828-832.
- [18] Samukawa M, Hamada Y, Kuwahara M, et al. Clinical features in Guillain-Barre syndrome with anti-Gal-C antibody[J]. *J Neurol Sci*, 2014, 337(1/2): 55-60.
- [19] Devaux JJ. Antibodies to gliomedin cause peripheral demyelinating neuropathy and the dismantling of the nodes of ranvier[J]. *American Journal of Pathology*, 2012, 181(4): 1402-1413.
- [20] Ng JK, Malotka J, Kawakami N, et al. Neurofascin as a target for autoantibodies in peripheral neuropathies[J]. *Neurology*, 2012, 79(23): 2241-2248.
- [21] Yan WX, Nguyen T, Yuki N, et al. Antibodies to neurofascin exacerbate adoptive transfer experimental autoimmune neuritis[J]. *J Neuroimmunol*, 2014, 277(1/2): 13-17.
- [22] Inglis HR, Csurhes PA, McCombe PA. Antibody responses to peptides of peripheral nerve myelin proteins P0 and P2 in patients with inflammatory demyelinating neuropathy[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78(4): 419-422.
- [23] Gabriel CM, Gregson N, Hughes RA. Anti-PMP22 antibodies in patients with inflammatory neuropathy[J]. *J Neuroimmunol*, 2000, 104(2): 139-146.
- [24] Makowska A, Pritchard J, Sanvito L, et al. Immune responses to myelin proteins in Guillain-Barre syndrome[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79(6): 664-671.
- [25] Rosch RE, Bamford A, Hacohen Y, et al. Guillain-Barre syndrome associated with CASPR2 antibodies: two paediatric cases[J]. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 2014, 19(3): 246-249.
- [26] Nakane S, Higuchi O, Hamada Y, et al. Ganglionic acetylcholine receptor autoantibodies in patients with Guillain-Barre syndrome[J]. *J Neuroimmunol*, 2016, 295: 54-59.

(2016-09-17 收稿)