

# 仅动眼神经受累的复发型免疫介导周围神经病 1 例临床分析

游露云 李悦 徐沙贝

【中图分类号】 R745 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2025)02-0211-02

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2025.02.018

周围神经病是各种原因引起的除嗅神经、视神经以外的脑神经、脊神经、自主神经及其神经节等周围神经系统结构或功能损害的疾病总称,主要表现为受累神经运动、感觉、自主神经功能障碍。作为最常见的神经系统疾病之一,其患病率约为2.4%。周围神经病的病因复杂多样,发病机制错综复杂,涉及遗传变异、感染事件、免疫系统异常、营养代谢失衡、中毒、药物反应等。值得注意的是,许多周围神经病与感染或感染后免疫介导相关,而免疫介导周围神经病是一组病理生理机制更加复杂的异质性疾病。此类疾病不仅影响到周围神经的髓鞘,有时还波及郎飞氏结、结旁结构乃至轴索。根据受累神经及部位不同,免疫介导周围神经病呈现多样的临床表征,然而以急性眼肌麻痹为唯一临床表现的复发型病例则相对罕见。本研究报道 1 例仅累及动眼神经的复发型免疫介导周围神经病的临床特征。

## 1 临床资料

患者,女,50岁;2022年12月25日因“双侧眼睑下垂1d”入住本院。6d前感冒病史;入院前1d患者出现双侧眼睑下垂,左眼为甚,伴视物模糊,无晨轻暮重,无视力下降,无意识障碍,无肢体瘫痪、抽搐。患者否认外伤史、中毒史及家族史。入院查体:神志清楚,语言清晰,双瞳孔等大等圆,直径约3mm,双侧上睑下垂,左眼为重,右眼上视受限,左眼上下视均受限,双眼水平方向活动无明显障碍;鼻唇沟对称,伸舌居中,左下肢腱反射较对侧减弱,四肢肌力、肌张力正常;感觉、共济检查无明显异常,脑膜刺激征(-)。辅助检查:白细胞计数 $2.71 \times 10^9/L$ ;肝肾功能、血糖、凝血、输血前三项、甲状腺功能、免疫全套及风湿全套正常;起病2d后腰椎穿刺示脑脊液常规、生化、免疫、血及脑脊液寡克隆带均阴性;血神经节苷脂抗体:抗双唾液酸神经节苷脂3(GD3)-IgG抗体(+),抗三唾液酸神经节苷脂1a(GT1a)-IgG抗体(+);重症肌无力抗体阴性;周围神经病心电图及重复频率电刺激阴性,疲劳试验阴性;头部磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)及弥散加权成像(Diffusion-weighted imaging, DWD)示双侧额叶缺血灶;视神经磁共振平扫示双侧视神经周围鞘膜可见少许积液,双侧内直肌及外直肌稍增粗;视神经磁共振增强、头颈电子计算机断层扫描血管成像(Computed tomography angiography, CTA)未见明显异常。临床诊断为免疫介导周围神经病,予以甲泼尼龙40mg/d、地榆升

白片等治疗,患者双眼睑下垂好转,5d后改为醋酸泼尼松45mg/d口服,后逐渐减量至停用。

2024年2月21日患者因“突发双眼睑下垂2d”再次入住本院。2d前感冒病史;入院前2d患者出现双眼睑下垂,左眼为甚,伴视物模糊,无视力下降,无肢体无力、抽搐,无晨轻暮重,逐渐进展,双眼睑接近完全闭合。患者否认外伤史及中毒史。入院查体:神志清楚,语言流利,双侧瞳孔等大等圆,直径约3mm,对光反射正常,双眼睑自发眼睑下垂,双眼上视受限,水平方向活动无明显障碍,无明显眼震,双侧鼻唇沟对称,伸舌居中,四肢肌力5级,肌张力可,左下肢腱反射减弱,双侧病理征阴性,深浅感觉均正常,共济检查无明显异常。辅助检查:白细胞计数 $11.97 \times 10^9/L$ ,C反应蛋白32.2mg/L;降钙素原、红细胞沉降率、甲状腺功能及免疫功能正常;咽拭子甲型流感病毒RNA(+);起病3d后腰椎穿刺示脑脊液常规、生化、免疫、脑脊液和血清寡克隆带均阴性;疲劳试验阴性;头部磁共振平扫示双侧额叶缺血灶;视神经磁共振增强扫描示双侧视神经鞘膜强化稍多;头部磁共振增强、视神经磁共振平扫、周围神经病心电图未见明显异常。入院后予以甲泼尼龙40mg/d、阿比多尔等治疗,患者双眼睑下垂好转,激素治疗7d后改为醋酸泼尼松50mg/d口服,每周减量5mg;1月后门诊复诊双眼睑下垂完全好转,双眼仍上视受限,右侧为著,激素维持15mg/d,并加用他克莫司胶囊2mg/d;6个月后随访时患者右眼上视仍受限,自诉无复视,醋酸泼尼松减至10mg/d,他克莫司维持在2mg/d。

## 2 讨论

动眼神经麻痹的病因多样,包括外伤、脑卒中、脑肿瘤、动脉瘤、炎症、血管炎、脑膜炎、痛性眼肌麻痹等。本例患者2次感冒病史后出现动眼神经麻痹表现,无晨轻暮重,虽然脑脊液检测正常,但血神经节苷脂抗体阳性,视神经磁共振发现双侧视神经周围鞘膜可见少许积液,双侧内直肌及外直肌稍增粗,提示炎性病变可能;复发后视神经增强磁共振提示了双侧视神经鞘膜强化稍多;患者反复发作均对激素治疗敏感,故综合考虑为免疫介导性周围神经病。免疫介导周围神经病临床表现复杂多样,可表现为肢体麻木或无力、吞咽困难、眼肌麻痹、共济失调、自主神经功能障碍、意识障碍等,仅表现为眼肌麻痹的较为少见。

神经节苷脂位于神经细胞表面,介导神经可塑性,对神经发育、修复、维持大脑正常功能至关重要。当机体产生自身抗体攻击神经组织中的神经节苷脂,从而出现周围神经的损伤。目前抗神经节苷脂抗体在各种周围神经病被广泛研

究。特别是抗神经节苷脂抗体相关疾病的动物建模取得重大进展后加深了我们对抗神经节苷脂抗体在某些免疫介导周围神经病作用的理解。抗神经节苷脂抗体在一些患者的孤立性脑神经病变的发展中可能起到重要作用。本例患者在首次发病时检测结果显示其体内抗 GT1a 抗体与抗 GD3 抗体均阳性。抗神经节苷脂抗体通常与周围神经病的临床表型和特定症状密切相关。神经节苷脂在中枢和外周神经系统不同位置的不均匀分布可在一定程度上解释这一点。控制眼球运动的第三、四、六对脑神经中 GQ1b 神经节苷脂比例显著高于其它颅神经,眼肌麻痹通常与抗四唾液酸神经节苷脂 1b(GQ1b)抗体密切相关。抗 GT1a 抗体常伴抗 GQ1b 抗体同时出现在眼肌麻痹病例中,而抗 GD3 抗体在眼肌麻痹患者中并不常见。本病例第 1 次报道抗 GD3 抗体、抗 GT1a 抗体与急性眼肌麻痹重叠。抗 GD3 抗体通常与急性和慢性的炎性脱髓鞘性多发性神经病、感觉性共济失调密切相关。此外,少数文献曾报道抗 GD3 抗体与急性球麻痹叠加综合征相关。在早期胚胎的大脑中 GD3、三唾液酸神经节苷脂 3(GT3)以及 O-乙酰化神经节苷脂的表达尤为丰富,随后随着大脑成熟而逐渐减少,但 GD3 依然在所有脑神经中高度表达,甚至在动眼神经中的丰度亦超越 GQ1b。Koga 等对 114 例吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barré syndrome,GBS)或米勒-费舍尔综合征(Miller-Fisher syndrome,MFS)患者的临床研究揭示,GD3、GT3 及 O-乙酰化 GT3 的 IgG 抗体与眼球运动障碍之间存在着显著联系,尽管这种相关性逊色于抗 GQ1b-IgG 抗体。眼肌麻痹的 GBS 或 MFS 患者中分离出的空肠弯曲杆菌脂寡糖(Lipo-oligosaccharides,LOS)具有与 GD3 或双唾液酸神经节苷脂 1c(GD1c)相似的结构模式。鉴于抗 GD3 抗体在所有脑神经中的高丰度及分子模拟假说,理论上可得出抗 GD3 抗体与眼肌麻痹相关的推论。然而,这种相关可能并非双向特异,并且需要更多研究进行验证。关于抗 GD3 IgG 抗体在免疫介导周围神经病发病机制中的确切作用,仍需进一步深入探索。GT1a 神经节苷脂密集分布在脑神经和背根神经节中,高度表达于舌咽神经、迷走神经、舌下神经中。抗 GT1a-IgG 抗体通常与既往腹泻、球麻痹、咽部、颈部及四肢无力相关,常见于急性延髓麻痹、急性运动轴索神经病,还是咽颈肱型 GBS 较为特异的抗体。此外,抗 GT1a 抗体常与抗 GQ1b 抗体发生交叉反应,出现在 MFS 患者中。Fukami 等发现抗 GQ1b 抗体综合征中眼肌麻痹与复合减毒型抗 GQ1b 和抗 GT1a 抗体显著相关,这与先前 Koga 等的发现一致。Koga 等另一项研究表明末端残基中含 2 个唾液酸的单唾液酸神经节苷脂 1(GM1)/GT1a,GQ1b/GM1 复合物可能充当了抗 GQ1b 血清学阴性 MFS 患者中 IgG 抗体的替代性靶标抗原。既往研究中 MFS 相关的空肠弯曲菌分离株经常呈现 GD1c 样 LOS,而不是精确的 GQ1b 样 LOS。GD1c、GQ1b 和 GT1a 在末端残基中具有共同的结构,故而推测抗 GT1a

抗体、抗 GQ1b 抗体、抗 GD1c 抗体或可交叉反应。

免疫介导周围神经病中与单纯眼肌麻痹最密切相关的是 MFS 不完全形式——急性眼轻瘫。在 MFS 中抗 GQ1b 抗体的检出率高达 85%~90%,是该疾病的重要血清学特征。部分血清抗 GQ1b 抗体阴性的患者呈现抗 GM1 抗体与抗 GT1a 抗体或抗 GD1a 抗体或抗双唾液酸神经节苷脂 1b(GD1b)抗体或抗单唾液酸神经节苷脂 2(GM2)抗体的二至四种神经节苷脂抗体组合。临床特征无助于区分抗 GQ1b 抗体阳性 MFS 与抗 GQ1b 抗体阴性 MFS,但在高达 95%的病例中 GM1b, GD1c, N-乙酰半乳糖胺-GM1b(N-acetylgalactosamine-GM1b, GalNAc-GM1b)以及神经节苷脂复合物的 IgG 抗体可以作为抗 GQ1b 血清学阴性 MFS 的替代性血清标志物。还有少数文献报道,血清抗 GQ1b 抗体阴性 MFS 患者中存在谷氨酸脱羧酶(Glutamic acid decarboxylase,GAD)抗体阳性。

免疫介导周围神经病的复发风险因疾病亚型而异。2%~5%的 GBS 患者出现复发。以眼肌麻痹为主要核心症状之一的 MFS 病程也大多为单相性,10%~12%的 MFS 患者经历复发。免疫介导周围神经病的复发表现亦因个体差异而异。本病例中,患者在病毒感染后复发的动眼神经麻痹实属罕见。通常,复发性动眼神经麻痹与糖尿病、复发性痛性眼肌麻痹(Recurrent painful ophthalmoplegia, RPON)、2 型神经纤维瘤病、颈动脉基底动脉交通、假性脑瘤、筛窦粘液囊肿、特发性海绵窦炎、原发性混合型冷球蛋白血症、Reye 样综合征及疫苗接种后的免疫反应相关联。既往报道复发型 GBS 通常在不同的发作期间表现出相似的临床表现,然而也有在复发期间临床表型不同的病例。复发型免疫介导周围神经病的病理生理机制尚未完全阐明,遗传或免疫因素可能发挥了重要作用。MFS 的复发倾向与遗传背景有关,Chida 等研究发现人白细胞抗原 DR2(Human leukocyte antigen-DR2, HLA-DR2)在复发性 MFS 中的频率显著高于单相性 MFS 患者和健康对照组。既往仅报道过 1 例继发于病毒感染的复发性副感染性动眼神经麻痹,其背后的机制被认为是病原体驱动的免疫反应。值得注意的是,本例患者在复发后随访第 6 个月时眼球向上运动仍受限。动眼神经功能的恢复主要依赖于轴突的再生过程,而垂直方向的运动障碍可能是由于轴突再生过程中上直肌与下直肌的异常同步收缩所导致。在初期改善后患者的状态可能在数月至数年内保持稳定,但有一部分患者在后期仍有恢复的可能。

免疫介导周围神经病是一组病理生理机制复杂的异质性疾病,种类繁多,临床表现广泛多样,预后不定。眼肌麻痹为首发单一症状的周围神经病,仍有复发风险,需要临床医生警惕,并根据患者具体病情决定是否预防用药。仅累及动眼神经的复发性免疫介导性周围神经病的病例较为罕见,本病例为日后深入研究此类疾病提供了宝贵的临床依据。

(2024-10-31 收稿)