

吉兰-巴雷综合征发病机制的研究进展

卢祖能 阳玉洁 王云甫

【中图分类号】 R745.4⁺3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2018)03-0348-05
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.03.031

吉兰-巴雷综合征是一种自身免疫性多发性神经根神经病,是目前世界范围内引起急性迟缓性瘫痪的常见疾病,其确切的病因未明,本病具有自限性,但部分患者会遗留较严重的后遗症。本研究对吉兰-巴雷综合征的病因及发病机制进行综述,以期为临床治疗提供依据。

1 概述

吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barre Syndrome, GBS)是一种急性或亚急性起病,以周围神经和神经根的脱髓鞘病变及小血管炎性细胞浸润为病理特点的自身免疫性疾病,首发症状多为急性发生的,四肢对称性迟缓性肌无力,部分患者还可出现自主神经功能障碍及呼吸肌无力,症状多在2~4周内达到高峰,呈单相自限性疾病,恢复期可持续数周、数月甚至数年,脑脊液(CSF)检测可有蛋白-细胞分离现象。该病主要由体液免疫介导,约2/3的病例发病前3周有感染的症状,常为呼吸道或消化道感染,有部分患者发病前期有疫苗接种史或手术外伤史,约有40%的患者发病前并无诱因^[1-2]。GBS包括急性周围神经病的多个亚型,GBS最常见的基本亚型是急性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病(AIDP),另一种亚型为急性运动轴突性神经病(AMAN),其神经功能缺损表现为纯运动,如果感觉纤维也受累,这种亚型称为急性运动感觉轴突性神经病(AMSAN)。Miller Fisher综合征(MFS)是GBS少见的一种变异型,占GBS的3%~7.7%,患病人群以成年人为主,是以眼外肌麻痹、共济失调、腱反射减退或消失三联征为表现的感染后炎症性脱髓鞘性神经病,MFS患者可能有面神经和后组脑神经受累,MFS与肢体无力和呼吸肌受累的重叠,这种形式也并不少见。有时也可见眼肌麻痹、面神经麻痹、延髓麻痹和感觉性神经病等几种不同组合的顿挫型^[3],除了这几种类型外,还有急性泛自主神经病、急性感觉神经病等亚型。

2 病因与发病机制

2.1 前驱感染

临床及流行病学资料显示GBS的发病可能与空肠弯曲菌(*Campylobacter jejuni*, CJ)的感染有关。CJ是一种革兰阴性微需氧弯曲菌,有多种血清型,CJ可靶向作用于TLR2、TLR4、Sn、Siglec-7、Siglec-10、MGL、TREM2、LMIR5、TRIF

和NLRP3等受体,使免疫系统被激活,产生相应的抗体来对抗病原体对空肠、回肠和大肠组织的损伤。CJ的某些组分与周围神经的某些组分有相同的结构域,机体免疫系统发生识别错误,自身免疫细胞和自身抗体对正常的周围神经组分进行免疫攻击,致周围神经脱髓鞘,这就是“分子模拟”机制^[4]。Yuki等^[5]用空肠弯曲菌的寡脂糖成功诱导了GBS的兔模型,其血清中有抗单唾液酸神经节苷脂1(GM1)的IgG抗体,电镜下观察兔的神经纤维可见巨噬细胞浸润,在萎缩的轴突与髓鞘周围之间巨噬细胞占据轴突周围间隙,而髓鞘几乎正常;瘫痪兔坐骨神经甲苯胺蓝染色可见髓鞘呈卵圆形,有髓纤维瓦勒(wallerian)样变性。不同类型GBS可识别不同部位的神经组织靶位,临床表现也不尽相同,但并不是所有亚型的CJ都能引起交叉反应,只有包含与人体周围神经的神经元细胞膜上的神经节苷脂结构相似的脂寡糖成分的CJ亚型才会刺激人体的免疫系统,由免疫细胞产生引起上述交叉反应的抗体而致病^[6]。有研究发现CJ的cstII基因的Thr51变异与GBS的发生密切相关,而Asn51基因变异亚型的CJ与MFS的发病有关^[7]。幽门螺杆菌(HP)的生物学性状与CJ相似,空泡毒素是HP主要的毒力致病因子,其结构与Na⁺/K⁺ ATP酶的 α 亚单位有部分序列类似,故能通过交叉反应而损伤郎飞结的离子通道而致病。Kountouras等^[8]发现GBS患者血清中抗HP-IgG抗体滴度明显高于对照组,且与疾病的严重程度成正相关。乙肝表面抗原(HBsAg)是乙肝病毒(HBV)的外壳蛋白,HBsAg一般在感染HBV 1~2周后出现,HBsAg的多肽与周围神经髓鞘的氨基酸序列有一段完全相同,故对于HBsAg(+)的人群机体可通过分子模拟机制对其共同多肽产生免疫反应,导致周围神经脱髓鞘损害^[9]。Kobori等^[10]发现巨细胞病毒(CMV)和单纯疱疹病毒同时感染会使GBS患者发生呼吸衰竭的风险增加。肺炎支原体感染后引起的GBS与脑脊液中的抗半乳糖脑苷脂抗体相关,除了这几种病原体外GBS的发病还与EB病毒、流感病毒、水痘一带状疱疹病毒、流感嗜血杆菌、HIV病毒、麻疹病毒以及最新报道的寨卡病毒(1/4000)、肠道病毒D68、伯氏疏螺旋体、登革热病毒等病原体的感染密切相关^[11-12]。

2.2 诱因

2.2.1 接种疫苗

疫苗的本质是由病原微生物(如细菌、立克次氏体、病毒等)及其代谢产物经过人工减毒、灭活或利用基因工程等方法制成的、不致病但保留其免疫原性的病毒或抗原成分。自从1976年美国发生了因使用猪流感疫苗而导致成年人患

GBS 的风险增加到 8 倍,GBS 患者人数在短期内增加这一事件后接种疫苗和 GBS 的因果关联性判定就成为关注的热点。但是到目前为止仍然没有充分的证据能够证明二者之间存在必然的联系。部分人群在接种疫苗后 1~2 周出现 GBS 的症状,这可能属于 IV 型迟发性变态反应,变态反应是预防接种后最常出现的不良反应,由疫苗引起的神经系统变态反应的发生率极低,可能出现的有狂犬疫苗,其他可能有麻疹疫苗、脊髓灰质炎口服疫苗以及破伤风类毒素,对于 H1N1 流感疫苗来说,大量的研究表明接种 H1N1 流感疫苗诱发 GBS 的概率很小(1.6/10 万),与接种流感疫苗的人群相比,感染流感病毒的人群患 GBS 的风险要高出 4~7 倍^[13]。Arias 等^[14]开展的一项有关 GBS 与接种流感疫苗的荟萃分析发现,GBS 的发病与接种流感疫苗(季节性或流行性)具有相关性,且结果有统计学差异,但是并不能确定这些 GBS 患者在发病前是否存在潜在的流感病毒或其他病原体感染,故其相关性有待于进一步研究证实。Iqbal 等^[15]研究发现疫苗的覆盖率从 2004 年的 19.7% 增加到 2008 年的 35.5%,GBS 患者的住院率并未明显增加,而冬季住院率明显高于夏季。Grohskopf 等^[16]认为从长远看接种流感疫苗对 GBS 的发生具有保护作用,应增加其覆盖率,推荐 6 岁及以上的人群接种流感疫苗,但对于有 GBS 症状者,在 6 周内不宜接种疫苗。对于四价的人乳头瘤病毒疫苗,Julian 等^[17]发现接种后 6 周内发生 GBS 的概率为 0.36/100 万,低于 GBS 的背景率,故接种该疫苗不会增加患 GBS 的风险。

2.2.2 手术或创伤

机体在遭遇手术或创伤等应激状态时通过下丘脑-垂体轴引起血中促肾上腺皮质激素浓度迅速升高,糖皮质激素分泌量可达平时水平的 10 倍左右。糖皮质激素可促进淋巴细胞的破坏和解体,促使其移出血管而减少循环中淋巴细胞数量,手术或创伤前后的心理应激和生理应激均可通过这种途径来抑制细胞免疫的功能,而对体液免疫无影响。手术或创伤的范围越大,免疫抑制的效应就越强,机体免疫系统紊乱,易发生各种机会性感染,反过来通过交叉反应抗体导致 GBS 的发生^[18]。

硬膜外和蛛网膜下腔麻醉时使用的药物多为钠离子通道阻断剂,通过抑制神经细胞的去极化,延长有效不应期而发挥作用,可与周围神经的鞘磷脂蛋白相互作用,从而诱发周围神经的自身免疫反应^[19]。手术或创伤后诱发 GBS 的病例国内外的文献都有报道,一般为手术或创伤后 1~3 周发病,但 Boghani 等^[20]报道了 2 例脊柱手术后 3 h 内发生 GBS 的病例,其确切的病因未明,可能与手术时抗原的暴露、调节性 T 细胞的数量减少相关。Bamberger 等^[21]认为术后并发周围神经疾病的机制复杂,手术的损伤及牵拉、压迫止血、部分手术的特殊体位导致神经受压以及麻醉的方式等都可能是潜在的危险因素。

2.3 宿主因素

首先,家族性聚集 GBS 病例的发现说明遗传易感因素参与了 GBS 的发病;其次,男性的发病率高于女性以及不同地区人群发病率的差异也支持了遗传风险的存在^[22]。人群中的前驱感染虽有相同的病原体,但仅少数人发病,从而推

测存在遗传背景的易感个体也顺理成章如特异性的 HLA 表型携带者。目前发现有部分候选基因如 IL-10、TNF- α 、TLR4 和 Fc 受体 3 等参与了 GBS 的发生,这也说明了 GBS 的发病与宿主基因多态性相关^[23-25]。炎症细胞因子 TNF- α 可以诱导髓鞘和轴突发生变性损伤,且 GBS 患者血清中 TNF- α 的水平与疾病的严重程度呈正相关。急性一氧化碳中毒和急性心肌梗死后发生 GBS 的病例也有报道,但非常少见以及白血病、淋巴瘤、器官移植后使用免疫抑制剂或有系统性红斑狼疮、桥本甲状腺炎等自身免疫病的患者常常会合并 GBS 等,说明了个体差异的存在^[26]。

3 免疫病理学机制

GBS 有多个亚型或变异型,目前了解最多的 2 个亚型为 AIDP 和 AMAN。AIDP 为感觉运动型 GBS,电生理检查中以髓鞘脱失为主要特征,而 AMAN 是纯运动型 GBS,电生理检查中表现为轴索损害,若轴索损害型患者同时出现了感觉缺损,则为 GBS 的 AMSAN 亚型,其可看作是 AMAN 的重度变异型。巨噬细胞参与了 GBS 的发病,AIDP 患者巨噬细胞浸润发生于补体介导的损伤之后,而 AMAN 患者则发生在疾病的早期恢复阶段。一般情况下根据 GBS 的临床表现和神经电生理检测可明确分型,但有研究发现部分 AIDP 或分类不明的 GBS 患者在连续的电生理监测后表现为 AMAN 型,这是因为 AMAN 患者的抗神经节苷脂抗体作用于郎飞结后引起可逆性传导障碍(RCF),在疾病早期被认为是髓鞘脱失引起的传导阻滞所致^[27]。巨噬细胞分泌的转化生长因子- β 1(TGF- β 1)与疾病严重程度的相关性研究表明,TGF- β 1 可能是 GBS 的生物标志物^[28]。不同亚型的患者其血清中抗神经节苷脂抗体的种类不同,神经节苷脂(GS)是由附着于 1 个或多个糖类(己糖类)的 1 个神经酰胺组成,并含有与寡糖核心相连的唾液酸(N-乙酰神经氨酸),是周围神经的重要组成部分,GM1 是周围神经的神经元包膜中含量最丰富的神经节苷脂,其他还有双唾液酸神经节苷脂 1a(GD1a)、三唾液酸神经节苷脂 1a(GT1a)和四唾液酸神经节苷脂 1b(GQ1b)等。这些神经节苷脂参与神经元的突触和轴突发生、神经元前体迁移、神经元再生和髓鞘形成。

3.1 AIDP 的免疫病理学机制

1955 年 Waksman 等^[29]建立的实验性自身免疫性神经炎(EAN)动物模型,出现了 CSF 蛋白高、细胞数正常,神经根、脊神经节和周围神经的病变,这是自身免疫性神经病动物模型的突破,系统揭示了 T 细胞介导的周围神经脱髓鞘的分子和细胞机制,但后来的研究发现 AIDP 患者有补体激活物沉积在周围神经,故认为 AIDP 是在 T 细胞、补体和抗髓鞘抗体作用下周围神经的运动和感觉神经纤维同时受累,呈现多灶节段性髓鞘脱失,伴显著巨噬细胞和淋巴细胞浸润,而轴突相对完整的一种亚型。AIDP 患者脊神经前根较后根先受损,也更严重,周围神经近端重,远端相对较轻。疾病早期主要是神经水肿、淋巴细胞和巨噬细胞形成血管周围套,脊神经根和周围神经内也有单核细胞浸润和增多,单核细胞和巨噬细胞破坏施万细胞基底膜而导致广泛的节段性脱髓鞘,偶可累及脊髓;疾病中期可见神经内膜成纤维细胞

明显增生;疾病后期可见施万细胞增生。目前在 AIDP 病例中尚无特异性抗体,但郎飞结区有针对多种蛋白的抗体,包括神经胶质蛋白、接触蛋白、神经束蛋白和膜突蛋白等^[30]。膜突蛋白为施万细胞微绒毛处埃兹蛋白/根蛋白/膜突蛋白(ERM)家族中的一员,有研究发现前驱感染 CMV 的 AIDP 患者其施万细胞轴膜处有大量的抗膜突蛋白抗体,故 AIDP 的发生可能与 CMV 触发的抗膜突蛋白抗体有关^[31]。郎飞结区的自身抗体激活补体后导致施万细胞外表面上膜攻击复合体(MAC)的形成,引起髓鞘空泡样变性,巨噬细胞吞噬异常的髓鞘,致使周围神经出现脱髓鞘。

3.2 AMAN 和 AMSAN 的免疫病理学机制

AMAN 患者一般在夏秋季发病,以腹泻为前驱症状的患者 CJ 感染率高达 85%,患者常在腹泻停止后发病,是病原体与宿主相互作用的结果。血清中常有抗 GM1、GM1b、GD1a、GD1b、N-乙酰半乳糖-GD1a(GalNAc-GD1a)和 LM1/GA1 等抗神经节苷脂抗体,为 IgG1 和 IgG3 亚类,这些抗体或者是补体激活物可作用于郎飞结的轴膜、结旁髓鞘等处。AMAM 患者轴突变性的机制可能为(1)能量衰竭导致 ATP 耗竭:① \rightarrow Na⁺/K⁺泵功能降低,轴浆 Na⁺ 增加、膜去极化;② \rightarrow 持续激活 Na⁺ 通道,Na⁺ 进一步内流、聚集;③ \rightarrow Ca²⁺/Na⁺ 反向交换,Ca²⁺ 轴浆聚集;(2)抗体与轴膜神经节苷脂结合:①激活补体经典途径;②补体的终末成分形成 MAC 孔;③Ca²⁺ 通过轴膜的 MAC 孔进入并集聚。这两种机制所致的 Ca²⁺ 聚集可激活钙离子依赖性钙蛋白酶,导致神经丝(NF)蛋白水解性裂解,损害线粒体,出现轴突损伤和 Wallerian 变性,最后巨噬细胞从结间进入轴突周围空间吞噬变性的轴突^[32]。Mcgonigal 等^[33]发现抗 GD1a 抗体可以激活补体和钙蛋白酶,损伤小鼠远端运动神经纤维的郎飞结,而补体抑制剂和钙蛋白酶抑制剂可以保护钠通道和轴突蛋白的完整性,对抗 GD1a 抗体介导的损伤具有保护作用。有部分 AMAN 患者恢复的比预期要快,是因为其表现为 RCF,并无轴索损伤^[26]。AMAN 患者血浆或脑脊液中的 IL-35 对其有保护作用,IL-35 的浓度对预测 AMAN 的严重程度和预后有重要意义^[34]。AMSAN 患者也是以轴突 wallerian 样变性为主,但同时波及运动和感觉神经元纤维,病情大多严重,恢复缓慢,可出现致死性瘫痪,血清中可有 GM1、GM1b、GD1a 抗体^[30]。

3.3 MFS 的免疫病理学机制

CJ 的脂寡糖可以与 Siglec-7 结合,通过 TLR4 激活树突状细胞,这些树突状细胞高表达 CD38 和 CD40,引起 B 细胞的增殖进而产生抗 GQ1b 抗体^[35]。有研究表明抗 GQ1b 和 GT1a 抗体能作用于突触前膜,激活补体级联反应,攻膜复合物形成,导致钙超载,使周围神经的运动轴突末梢变性,神经-肌肉接头的信号传递出现障碍^[36]。抗 GQ1b 抗体可见于 90% 的 MFS 患者,主要作用于动眼神经、滑车神经、外展神经、舌咽神经和迷走神经,与眼外肌麻痹、上睑下垂和延髓麻痹密切相关,在抗 GQ1b 抗体阴性的 MFS 患者血清中可能有抗 GM1b、GD1c、GalNAc-GM1b、神经节苷脂复合物以及谷氨酸脱羧酶等的抗体^[37];抗 GT1a 抗体更多表达于舌咽神经和迷走神经,与咽颈臂无力相关^[38]。在部分 MFS 的尸

检病例中显微镜观察周围神经(包括颅神经)可以发现节段性脱髓鞘和小血管周围炎性浸润,这可能与 MFS-GBS 重叠综合征的发病有关,MFS 患者或 MFS-GBS 重叠综合征的患者常有抗 GQ1b、GM1、GM1b、GD1b 等神经节苷脂的抗体,这与共济失调、眼外肌麻痹及脑神经的受累有关^[39]。

4 治疗

根据患者的临床表现、电生理和组织病理不同,可将 GBS 分为不同的亚型,但这并不影响 GBS 的治疗。除了一般治疗如营养支持、呼吸道管理及其他对症治疗外,目前已被证实血浆置换(PE)和静脉注射丙种球蛋白(IVIg)对各亚型患者病情的控制和恢复很关键,尤其是对于快速进展的肌无力患者。PE 是通过将血浆中的自身抗体、补体因子以及其他炎性细胞因子清除,从而达到阻断 GBS 病情进展的一种治疗方法,每次血浆交换量为 30~50 mL/kg,共 3~5 次,一般在 2 周内完成,而 IVIg 的机制可能是通过抑制自身免疫抗体的合成或直接与免疫抗体结合、抑制炎性细胞介质的合成等方式来阻止 GBS 进展,通常用量为 0.4 g·kg⁻¹·d⁻¹,连用 5 d,目前尚未证实 IVIg 2 g·kg⁻¹·d⁻¹ 连用 2 d 的疗效优于前者,对于严重的患者可在第 1 疗程结束后约 3 周继续给予第 2 疗程治疗^[40]。GBS 一旦确诊,应在患者出现不可逆的神经功能缺损前尽早开始免疫治疗如 PE 或 IVIg,两者的疗效无明显差异,尽管 IVIg 比 PE 费用高,但由于 PE 受多种因素的限制,目前多个地区更偏向于应用 IVIg 治疗。PE 和 IVIg 联合治疗时 PE 可将 IVIg 清除掉,其效果并不优于 PE 或 IVIg 的单一疗效。对于糖皮质激素单独或与 IVIg 联用治疗 GBS, Hughes 等^[41]认为无效,其原因可能是激素对肌肉的有害作用抵消了其减轻神经炎症的获益;wang 等^[42]认为糖皮质激素可以抑制巨噬细胞向周围神经迁移,导致 GBS 的临床改善延迟。由于我国医疗资源的不平衡,仍有很多医院在使用糖皮质激素治疗 GBS,这种治疗方案是不可取的。研究发现 GBS 患者出现精神障碍的风险会增加,所以这些患者应定期到精神科随访^[43]。目前有一些新的免疫疗法正在研究中如 IFN- β 、利妥昔单抗、环磷酰胺以及补体激活抑制剂和艾库组单抗治疗实验的启动等。

5 展望

关于 GBS 的发病机制以及治疗方法的研究都取得了一些进展,血浆置换和丙种球蛋白冲击仍为一线的治疗方法,可以促进疾病的恢复,但仍有约 10% 的患者遗留严重的后遗症,约 5% 的患者死于严重的并发症如呼吸衰竭、感染、低血压及心率失常等。因此,目前研究的关键是根据不同的发病机制、GBS 的分型和病情的严重程度采取个体化治疗方案,以期取得更好的转归,减少病死率和致残率。

参考文献

- [1] Fokke C, Van Den Berg B, Drenth JA, et al. Diagnosis of Guillain-Barre syndrome and validation of Brighton criteria[J]. Brain, 2014, 137(1): 33-43.

- [2] Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons SA, et al. Guillain-Barre syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia; a case-control study[J]. *Lancet*, 2016, 387(127):1531-1539.
- [3] 卢祖能,王真真,关景霞. 神经疾病临床症候学[M]. 北京:人民军医出版社,2015:391-405.
- [4] Huizinga R, Van Den Berg B, Van Rijs WA, et al. Innate immunity to campylobacter jejuni in Guillain-Barre syndrome[J]. *Ann Neurol*, 2015, 78(3):343-354.
- [5] Yuki N, Susuki K, Koga M, et al. Carbohydrate mimicry between human ganglioside GM1 and Campylobacter jejuni lipooligosaccharide causes Guillain-Barre syndrome[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(31):11404-11409.
- [6] Loshaj-Shala A, Regazzoni L, Daci A, et al. Guillain barré syndrome (GBS): new insights in the molecular mimicry between C. jejuni and human peripheral nerve (HPN) proteins[J]. *J Neuroimmunol*, 2015, 289(12):168-176.
- [7] Acoustics SI. Structural characterization of Campylobacter jejuni lipopolysaccharide outer cores associated with Guillain-Barre and Miller Fisher syndromes [J]. *Acoustics Speech&Signal Processing Newsletter IEEE*, 2007, 15(3):1245-1254.
- [8] Kountouras J, Deretzi G, Zavos C, et al. Helicobacter pylori infection May trigger Guillain-Barré syndrome, Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis[J]. *J Neurol Sci*, 2011, 305(1/2):167-168.
- [9] Boz C, Ozmenoglu M, Aktog Z, et al. Guillain-Barre syndrome during treatment with interferon alpha for hepatitis B[J]. *J Clin Neurosci*, 2004, 11(5):523-525.
- [10] Kobori S, Kubo T, Otani M, et al. Coexisting infectious diseases on admission as a risk factor for mechanical ventilation in patients with Guillain-Barre syndrome[J]. *Journal of Epidemiology*, 2017, 27(7):311-316.
- [11] Yuki N, Hartung HP. Guillain-Barre syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(24):2294-2304.
- [12] Styczynski AR, Malta J, Krowlucal ER, et al. Increased rates of Guillain-Barre syndrome associated with Zika virus outbreak in the Salvador metropolitan area, Brazil [J]. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 2017, 11(8):e0005869.
- [13] Tokars JI, Lewis P, Destefano F, et al. The risk of Guillain-Barre syndrome associated with influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine and 2009-2010 seasonal influenza vaccines: results from Self-Controlled analyses[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2012, 21(5):546-552.
- [14] Martin AL, Sanz R, Sainz M, et al. Guillain-Barre syndrome and influenza vaccine: a meta-analysis[J]. *Vaccine*, 2015, 33(31):3773-3778.
- [15] Iqbal S, Li R, Gargiullo P, et al. Relationship between Guillain-Barré syndrome, influenza-related hospitalizations, and influenza vaccine coverage[J]. *Vaccine*, 2015, 33(17):2045-2049.
- [16] Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the advisory committee on immunization practices - United States, 2017-18 influenza season[J]. *MMWR Recomm Rep*, 2017, 66(2):3-21.
- [17] Gee J, Sukumaran L, Weintraub E. Risk of Guillain-Barré syndrome following quadrivalent human papillomavirus vaccine in the vaccine safety datalink[J]. *Vaccine*, 2017, 35(43):5756-5758.
- [18] Ben-Eliyahu S. The promotion of tumor metastasis by surgery and stress: Immunological basis and implications for psycho-neuroimmunology[J]. *Brain Behav Immun*, 2003, 17(1):S27-S36.
- [19] Persson AK, Hoeijmakers JG, Estacion M, et al. Sodium channels, mitochondria, and axonal degeneration in peripheral neuropathy[J]. *Trends Mol Med*, 2016, 22(5):377.
- [20] Boghani Z, Livingston AD, Simpson EP, et al. Acute onset of Guillain-Barre syndrome after elective spinal surgery[J]. *World Neurosurg*, 2015, 84(2):376-379.
- [21] Bamberger PD, Thys DM. Guillain-Barré syndrome in a patient with pancreatic cancer after an Epidural-General anesthetic [J]. *Anesth Analg*, 2005, 100(4):1197-1199.
- [22] Sarmah B, Upadhyaya N. Familial Guillain-Barre syndrome: a case report with literature review[J]. *Neurol India*, 2017, 65(4):804-807.
- [23] Sang D, Chen Q, Liu X, et al. Fc receptor like 3 in Chinese patients of Han nationality with Guillain-Barré syndrome[J]. *J Neuroimmunol*, 2012, 246(1/2):65.
- [24] Myhr KM, Vagnes KS, Maroy TH, et al. Interleukin-10 promoter polymorphisms in patients with Guillain-Barre syndrome [J]. *J Neuroimmunol*, 2003, 139(1/2):81-83.
- [25] Patwala K, Crump N, De CP. Guillain-Barré syndrome in association with anti-tumour necrosis factor therapy: a case of mistaken identity[J]. *BMJ Case Rep*, 2017, doi:10.1136/bcr-2017-219481.
- [26] 贾建平, 陈生弟. 神经病学[M]. 北京:北京大学医学出版社, 2004:350-353.
- [27] Uncini A. Guillain-Barré syndrome; what have we learnt during one century a personal historical perspective[J]. *Rev Neurol*, 2016, 172(10):632-644.
- [28] Chang KH, Lyu RK, Ro YS, et al. Increased serum concentrations of transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) in patients with Guillain-Barre syndrome[J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 461(6):8-13.
- [29] Waksman BH, Adams RD. Allergic neuritis: an experimental disease of rabbits induced by the injection of peripheral nervous tissue and adjuvants[J]. *J Exp Med*, 1955, 102(2):213-236.
- [30] Willison HJ, Jacobs BC, Van DP. A. Guillain-Barre syndrome [J]. *Lancet*, 2016, 388(10045):717-727.
- [31] Miyaji K, Devaux J, Yuki N, et al. Moesin is a possible target molecule for cytomegalovirus related Guillain Barre syndrome [J]. *Neurology*, 2014, 83(2):1186-1195.
- [32] Uncini A, Kuwabara S. Nodopathies of the peripheral nerve: an emerging concept[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(11):1186-1195.
- [33] Mcgonigal R, Rowan EG, Greenshields KN, et al. Anti-GD1a antibodies activate complement and calpain to injure distal motor nodes of Ranvier in mice[J]. *Brain*, 2010, 133(7):1944-1960.
- [34] Zhang LJ, Guo HY, Zhang DQ, et al. Analysis of serum interleukin-27 and interleukin-35 concentrations in patients with Guillain-Barré syndrome[J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 468(5):5-9.

(上接第 351 页)

- [35] Heikema AP, Jacobs BC, Horst-Kreft D, et al. Siglec-7 specifically recognizes *Campylobacter jejuni* strains associated with oculomotor weakness in Guillain-Barre syndrome and Miller Fisher syndrome[J]. *Clinical Microbiology and Infection*, 2013, 19(2): E106-E112.
- [36] Rodella U, Scorzeto M, Duregotti E, et al. An animal model of Miller Fisher syndrome: Mitochondrial Hydrogen peroxide is produced by the autoimmune attack of nerve terminals and activates Schwann cells[J]. *Neurobiol Dis*, 2016, 96(12): 95-104.
- [37] Pietrini V, Pavesi G, Andreetta F. Miller fisher syndrome with positivity of anti-GAD antibodies[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2013, 115(8): 1479-1481.
- [38] Chan Y, Rathakrishnan R, Chan B. Impaired neuromuscular junction transmission in anti-GQ1b antibody negative Miller Fisher variant[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2006, 108(7): 717-718.
- [39] Alvin LT, Ravindra PV. Unique presentation of anti-GQ1b antibody syndrome[J]. *Can J Ophthalmol*, 2016, 51(4): e119-e120.
- [40] Van DB, Walgaard C, Drenthen J, et al. Guillain-Barre syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis[J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(8): 469-482.
- [41] Hughes RA, Brassington R, Gunn AA, et al. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 10(10): CD001446.
- [42] Wang Y, Lv H, Shi QG, et al. Action mechanism of corticosteroids to aggravate guillain-barre syndrome[J]. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 2015, 20(2): 245-246.
- [43] Tzeng NS, Chang HA, Chung CH, et al. Risk of psychiatric disorders in Guillain-Barre syndrome: A nationwide, population-based, cohort study[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 381(10): 88-94.

(2017-12-28 收稿)