

吉兰-巴雷综合征的 100 年

李海峰

【摘要】 吉兰-巴雷综合征是主要累及周围神经的自身免疫性疾病。自 1916 年 Guillain 和 Barré 描述其核心临床特征后 100 年,随着对其临床表现多样性的认识,结合病理学、免疫学、电生理学和动物实验,其发病机制日趋明朗。本文从临床表现、病理生理学和发病机制、诊断标准、治疗与预后及吉兰-巴雷综合征与疫苗共 5 个方面按照年代顺序回顾吉兰-巴雷综合征 100 年的研究进展及其与临床实践发展之间的关系。

【关键词】 格林-巴利综合征; 医学史; 综述

A 100-year history of Guillain-Barré syndrome

LI Hai-feng

Department of Neurology, Qilu Hospital of Shandong University, Ji'nan 250012, Shandong, China

(Email: drlhf@163.com)

【Abstract】 Guillain-Barré syndrome (GBS) is an autoimmune disease mainly involving the peripheral nervous system. Since the description of its core clinical features by Guillain and Barré 100 years ago, the understanding of pathogenesis of GBS was greatly improved with recognition of its clinical diversity, and studies on its pathology, immunology, electrophysiology and animal models. This paper reviews a 100-year history of research progress in its clinical manifestation, pathophysiology and pathogenesis, diagnostic criteria, treatment and outcomes, and the relationship with vaccination in chronological order, to give a comprehensive presentation on the relationship between research progress and the development of clinical practice in GBS.

【Key words】 Guillain-Barre syndrome; History of medicine; Review

吉兰-巴雷综合征(GBS)是主要累及周围神经的自身免疫性疾病,感染等因素是主要诱发因素,尤其是病毒和细菌感染,通过分子模拟(molecular mimicry)机制引起周围神经髓鞘和轴索功能障碍或损伤致神经功能障碍,部分患者合并轻微中枢神经系统受累^[1]。1859年,Landry^[2]报告“上升性瘫痪”,最早描述吉兰-巴雷综合征的临床表现。1916年,Guillain等^[3]发现腱反射消失和脑脊液蛋白-细胞分离的核心临床特征,“吉兰-巴雷综合征”由此命名。100年间,吉兰-巴雷综合征的研究随着对其临床表现多样性的认识,结合病理学、免疫学、电生理学和动物实验研究,对其发病机制的认识日趋明朗。吉兰-巴雷综合征已经成为一个疾病谱,在诊断技术、诊断标准和治疗方面形成完整的体系。本文拟从

临床表现、病理生理学和发病机制、诊断标准、治疗与预后及吉兰-巴雷综合征与疫苗共 5 个方面按照年代顺序回顾吉兰-巴雷综合征 100 年的研究进展。尽管从这 5 个方面回顾吉兰-巴雷综合征发展史有助于读者了解疾病的主要方面,但仍需注意各方面之间在年代上的联系,从而全面了解吉兰-巴雷综合征 100 年的研究进展及其与临床实践发展之间的关系。

一、临床表现的多样性

吉兰-巴雷综合征典型表现为对称性肢体无力和腱反射消失,可伴脑神经受累、感觉障碍和自主神经功能障碍。1916年,Guillain等^[3]在最初描述中明确提出,脑脊液蛋白-细胞分离现象和周围神经电生理学异常是吉兰-巴雷综合征的特点。1956年,Fisher^[4]报告 3 例存在眼外肌麻痹、腱反射消失和共济失调“三联征”的患者,因其亦存在脑脊液蛋白-细胞分离现象,故认为是吉兰-巴雷综合征的变异型。此后,类似病例报道逐渐积累,且多数患者合并肢

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2016.09.002

作者单位:250012 济南,山东大学齐鲁医院神经内科,

Email: drlhf@163.com

体无力,典型的“三联征”称为 Miller Fisher 综合征 (MFS)。自 1951 年 Bickerstaff 和 Cloake^[5] 报告 1 例脑干脑炎患者后,1957 年 Bickerstaff^[6] 又报告 8 例患者,临床表现为意识障碍或长束征,与 Miller Fisher 综合征和经典的吉兰-巴雷综合征存在重叠,故命名“Bickerstaff 脑干脑炎 (BBE)”。1969 年,Young 等^[7] 描述纯自主神经功能不全 (pure pan-dysautonomia), 因其存在脑脊液蛋白-细胞分离现象且吉兰-巴雷综合征也有类似自主神经系统症状,故认为是吉兰-巴雷综合征的变异型。至此,吉兰-巴雷综合征疾病谱的典型表现已初步确立,它们之间的联系是脑脊液蛋白-细胞分离现象,临床受累部位的重叠表现已有所认识。

1986 年, Ropper^[8] 报告以颈部、咽喉部和上臂受累为主的颈咽臂型吉兰-巴雷综合征、以双侧下肢受累为主的吉兰-巴雷综合征和以眼睑下垂不伴明显眼球运动障碍的吉兰-巴雷综合征等局限受累型。1991 年, Ropper 等^[9] 在其著作中提出吉兰-巴雷综合征分类和诊断标准,即纯运动型吉兰-巴雷综合征、纯感觉型吉兰-巴雷综合征、Miller Fisher 综合征、吉兰-巴雷综合征局限受累型 (包括咽颈臂型、截瘫型和纯自主神经功能不全)。1993 年, Jackson 等^[10] 报告腱反射亢进或正常的吉兰-巴雷综合征,挑战经典的吉兰-巴雷综合征的核心临床特征——腱反射消失。1994 年, Ropper^[11] 又描述双侧面神经麻痹或外展神经麻痹伴肢端感觉障碍的吉兰-巴雷综合征以及 Miller Fisher 综合征与颈咽臂型吉兰-巴雷综合征的重叠类型,双侧对称是其重要特点。Yuki^[12] 于 1996 年和 Koga 等^[13] 于 2002 年分别报告,急性眼外肌麻痹和急性咽喉肌麻痹是吉兰-巴雷综合征的局限受累型。2000 年, Susuki 等^[14] 首次描述双侧不对称的吉兰-巴雷综合征,此后,有多篇文献报道双侧不对称的吉兰-巴雷综合征,与当时吉兰-巴雷综合征诊断标准中双侧对称的要求不同,给诊断提出挑战,但脑脊液和电生理学检查以及随访最终确定其属于吉兰-巴雷综合征疾病谱。2002 和 2006 年,急性小纤维神经病被认为是吉兰-巴雷综合征的一种类型^[15-16]。吉兰-巴雷综合征局限受累型和之前已经认识到不同部位受累的重叠型均提示该病累及单一或多组脑神经和 (或) 脊神经是同一作用机制所致,神经根和周围神经的选择性受累是临床表现不同和重叠的基础。

2003 年, Odaka 等^[17] 报告 62 例 Bickerstaff 脑干

脑炎患者,其与 Miller Fisher 综合征在临床表现、脑脊液、电生理学和抗神经节苷脂 GQ1b 抗体方面具有较高的重叠性。在 2007 年颈咽臂型吉兰-巴雷综合征的大宗病例报道中,抗 GT1a 和 GQ1b 抗体进一步将颈咽臂型吉兰-巴雷综合征、Miller Fisher 综合征和 Bickerstaff 脑干脑炎联系在一起^[18]。2008 年的 Bickerstaff 脑干脑炎大宗病例报道证实其与 Miller Fisher 综合征之间存在重叠^[19]。同年, Kaida 等^[20] 阐述抗 GD1b 抗体与感觉性共济失调型吉兰-巴雷综合征之间的关系,即由于抗 GD1b 抗体损伤后根神经节所致。2011 年, Ito 等^[21] 明确感觉性共济失调型吉兰-巴雷综合征 (感觉性共济失调伴吉兰-巴雷综合征的其他受累) 与急性感觉性共济失调性神经病 (仅有感觉性共济失调而无吉兰-巴雷综合征的其他受累) 为同一疾病谱。2012 和 2014 年, Uncini 和 Yuki 基于临床表现的重叠和抗神经节苷脂抗体,对急性感觉性周围神经病进行分类^[22-23]。此期间, Shahrizaila 和 Yuki^[24] 以及 Wakerley 和 Yuki^[25] 进一步对抗 GQ1b 抗体疾病谱 (包括 Miller Fisher 综合征和 Bickerstaff 脑干脑炎) 和颈咽臂型吉兰-巴雷综合征疾病谱进行总结。2013 年, Koike 等^[26] 总结免疫介导的小纤维神经病和小纤维受累的吉兰-巴雷综合征疾病谱及其发病机制。2014 年, van den Berg 等^[27] 报告截瘫型吉兰-巴雷综合征的大宗病例。上述文献报道证实吉兰-巴雷综合征局限受累型和重叠型的存在,并对其病理生理学机制做出阐释。

1978 年, Oh^[28] 报告病程高峰期在 4~8 周的亚急性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病,发现与慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病 (CIDP) 相比,激素治疗效果和预后更佳,与慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病诊断标准要求疾病持续进展 6 个月以上不同。直至 1991 年,慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病诊断标准修订为持续进展 2 个月以上^[29]。同年, Kleyweg 和 van der Meché^[30] 报告静脉注射免疫球蛋白 (IVIg) 和血浆置换 (PE) 疗法治疗吉兰-巴雷综合征有效后部分患者短时间内再次加重的现象,命名为“治疗相关波动 (TRF)”。自 1987 年 McCombe 等^[31] 首次报告部分慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病患者以吉兰-巴雷综合征样表现发病后,2002 年 Mori 等^[32] 首次单独报道以吉兰-巴雷综合征样表现发病的慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病的临床特征。此时临床医师即要面临对急性炎症性神经病治疗改善后再次加重时诊

断的挑战,是治疗相关波动,还是以吉兰-巴雷综合征样表现发病的慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病或吉兰-巴雷综合征复发? 2005-2010年, Ruts等^[33-34]和 Kuitwaard等^[35]的系列临床研究证实发病 28 周内达高峰期和单相病程是吉兰-巴雷综合征的核心诊断标准,并明确其与治疗相关波动、以吉兰-巴雷综合征样表现发病的慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病和吉兰-巴雷综合征复发的鉴别诊断要点。

二、病理生理学和发病机制

吉兰-巴雷综合征病因最早认为是特发性,但因感染是其最常见诱因,早期称为感染后神经炎^[1]。1949年, Haymaker和 Kernohan^[36]描述神经根水肿是吉兰-巴雷综合征发病早期的主要病理学特点,发病后 8 天可见髓鞘和轴索损伤及淋巴细胞浸润,发病后 11 天可见大量巨噬细胞,并可见施万细胞增殖。1955年, Waksman和 Adams^[37]采用周围神经组织致敏动物制备实验性自身免疫性神经炎(EAN)模型。此后,相继采用周围神经蛋白成分制备实验性自身免疫性神经炎模型,自此自身免疫机制开始受到重视。1969年, Asbury等^[38]总结炎症性脱髓鞘改变是吉兰-巴雷综合征的主要病理学特点,且早期即可见单个核细胞浸润。1979年, Saida等^[39]采用周围神经上的糖脂成分制备实验性自身免疫性神经炎模型,开始以周围神经脂多糖成分作为自身抗原的研究。1981年, Prineas^[40]总结吉兰-巴雷综合征主要病理学特点为神经根和周围神经髓鞘斑片样损害,巨噬细胞是脱髓鞘的主要效应细胞; Sumner^[41]总结脱髓鞘导致的病理生理改变,用以解释吉兰-巴雷综合征的临床表现。1982年, Rhodes和 Tattersfield^[42]首次报告空肠弯曲菌(Cj)感染致吉兰-巴雷综合征,开启了对吉兰-巴雷综合征病理生理学和发病机制认识的新领域。1986年, Feasby等^[43]报告轴索型吉兰-巴雷综合征。1991年,美国学者注意到发生于中国北方的感染后急性瘫痪性疾病,并采用“中国瘫痪综合征”的命名^[44]。该病是否与脊髓灰质炎和吉兰-巴雷综合征不同? 1991-1996年,美国学者 McKhann、Cornblath、Griffin和 Asbury等与国内学者李春岩等合作在中国吉兰-巴雷综合征患者中进行一系列研究,阐明以轴索受累为主的患者病理学、电生理学及其与空肠弯曲菌感染和抗神经节苷脂抗体之间的关系^[45-50]。此期间,中美学者进行积极讨论,国内学者郭玉璞、汤晓芙、张振馨、吴沪生和

袁锦楣分别根据自身所进行的研究从病理学、流行病学、电生理学和免疫学方面证明“中国瘫痪综合征”并非中国所特有,而是与吉兰-巴雷综合征无本质区别,只是中国患者轴索受累比例和空肠弯曲菌感染比例高于西方患者^[51-54]。基于此,1996年 Griffin等^[48]提出吉兰-巴雷综合征的病理学分型和病理学意义上的疾病谱概念,包括急性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病(AIDP)、急性运动轴索性神经病(AMAN)、急性运动感觉轴索性神经病(AMSAN)和 Miller Fisher 综合征,脱髓鞘型和轴索型成为吉兰-巴雷综合征的两个主要亚型。

1988年, Ilyas等^[55]在吉兰-巴雷综合征患者血清中检出抗神经节苷脂抗体。1990年, Yuki等^[56]报告急性运动轴索性神经病与空肠弯曲菌感染和抗 GM1 抗体的关系,首次将空肠弯曲菌感染与抗神经节苷脂抗体联系在一起。1992年, Chiba等^[57]首次报告抗 GQ1b 抗体与 Miller Fisher 综合征的关系。1994年, Mizoguchi等^[58]对颈咽臂型吉兰-巴雷综合征与抗 GT1a 抗体的关系进行首次描述。1994年, Yuki等^[59]首次报告 Miller Fisher 综合征与空肠弯曲菌感染和抗 GQ1b 抗体的关系,以及空肠弯曲菌上的脂多糖成分与周围神经的糖脂成分结构相似,提示吉兰-巴雷综合征通过分子模拟机制启动自身免疫反应。1996年, Yuki^[12]报告 Miller Fisher 综合征的不完全受累型——急性眼外肌麻痹,并在血清中检出抗 GQ1b 抗体。同年, Kusunoki等^[60]以 GD1b 为抗原致敏制备感觉性神经病动物模型。2001年, Yuki等^[61]以 GM1 为抗原致敏制备轴索型吉兰-巴雷综合征动物模型。2002年,相继有学者报告颈咽臂型吉兰-巴雷综合征及其不完全受累型——急性咽喉肌麻痹,且证实与抗 GT1a 抗体和空肠弯曲菌感染有关^[13,62]。同年, Gong等^[63]报告神经节苷脂在周围神经的完整定位,以解释吉兰-巴雷综合征不同部位受累与抗神经节苷脂抗体间的关系。2004年, Yuki等^[64]以空肠弯曲菌中提取的脂多糖为抗原致敏制备吉兰-巴雷综合征动物模型,证实空肠弯曲菌通过诱导产生抗 GM1 抗体而致病。此期间,空肠弯曲菌不同血清型和不同抗神经节苷脂抗体与吉兰-巴雷综合征不同临床受累部位之间关系的研究相继报告。至此,空肠弯曲菌通过分子模拟机制产生抗神经节苷脂抗体且不同抗体结合不同周围神经部位导致临床受累部位差异的机制已经阐明。2004年, Godschalk等^[65]首次报告空肠弯曲菌上的

脂多糖合成酶基因决定抗神经节苷脂抗体类型。2005 和 2006 年, Koga 等^[66]和 Kimoto 等^[67]进一步证实, 空肠弯曲菌上的脂多糖合成酶基因通过影响脂多糖合成导致不同血清型空肠弯曲菌抗原结构差异是决定吉兰-巴雷综合征临床受累部位的关键。

一些抗神经节苷脂抗体(如抗 GM1 和 GD1a 抗体等)与轴索型吉兰-巴雷综合征的联系较为密切, 抗体滴度随病情改善而下降^[55], 而且, 这些抗体可以结合轴膜 Ranvier 区的神经节苷脂而影响附近的钠离子通道, 从而导致可逆性传导阻滞^[68-69], 并通过激活补体而产生膜攻击复合物(MAC), 最终导致级联反应而损伤轴索^[70-71]。30 余年前, 轴索变性被认为是继发于脱髓鞘和神经水肿的“旁观者效应”所致, 然而一系列关于轴索型吉兰-巴雷综合征病理学研究^[49]和抗神经节苷脂抗体在动物离体神经组织的轴膜 Ranvier 区及其附近作用的电生理学和病理学研究^[68-71]改变了这一观点, 轴索型吉兰-巴雷综合征不再局限于轴索变性, 短暂性轴索功能障碍得到认识。2013 年, Uncini 等^[72]提出“神经结-神经结旁病(nodo-paranodopathy)”的概念, 使可逆性传导阻滞至轴索变性的轴索病形成一个疾病谱。一些抗神经节苷脂抗体与吉兰-巴雷综合征局限受累型相关, 如抗 GQ1b 抗体与 Miller Fisher 综合征相关、抗 GT1a 抗体与咽颈臂型吉兰-巴雷综合征相关、抗 GD1b 抗体与感觉性共济失调型吉兰-巴雷综合征相关, 这些抗体亦可通过补体介导而致传导阻滞^[73]。相对于轴索型吉兰-巴雷综合征, 急性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病的发病机制尚不清楚, 抗髓鞘蛋白抗体和抗糖脂抗体介导的巨噬细胞吞噬和损害是其主要发病机制^[73]。东西方急性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病和轴索型吉兰-巴雷综合征的比例不同, 相关抗体比例亦不同^[74-76]。目前已有的随机对照临床试验均纳入欧美国家的吉兰-巴雷综合征患者, 东西方吉兰-巴雷综合征的差异是否导致疗效差异尚不明确。

三、诊断标准

20 世纪 60 年代, Osler 和 Sidell^[77]以及 McFarland 和 Heller^[78]开始考虑制定吉兰-巴雷综合征诊断标准。1976 年, 美国发生接种流感疫苗后吉兰-巴雷综合征发病率显著升高事件, 此后, 美国国立卫生研究院(NIH)组织相关学者制定首个国际公认的吉兰-巴雷综合征诊断标准(于 1978 年发表^[79], 并于 1981 和 1990 年补充完善^[80-81])。该诊断标准将

急性或亚急性肢体无力和腱反射消失作为核心临床特征, 还包括单相病程、相对双侧对称等 7 个临床特征支持诊断, 并指出脑脊液蛋白-细胞分离和典型电生理学表现高度支持诊断, 还提出怀疑诊断的临床和实验室特征以及排除诊断的特征, 为后来的吉兰-巴雷综合征诊断标准打下框架。Asbury^[80]在对该诊断标准的解读中提到“变异型”, 认为此种表现是经典的吉兰-巴雷综合征中偶见的临床特征, 具有 1 个变异型表现不能排除而是怀疑诊断, 具有 2 个变异型表现高度提示吉兰-巴雷综合征的可能性较小。Ropper^[8,11]在描述吉兰-巴雷综合征变异型表现时曾使用“variant”的表述, 此后, 采用这一表述的病例报道通常指不同于经典的吉兰-巴雷综合征的临床表现, 而非 Asbury^[80]使用的“变异型”术语。1990-2000 年, 随着轴索型吉兰-巴雷综合征的发现和“吉兰-巴雷综合征疾病谱”概念的提出, 其诊断标准需考虑不同临床受累特征。2001 年, 荷兰神经肌肉病研究支持中心^[82]首次将 Miller Fisher 综合征作为吉兰-巴雷综合征临床亚型之一, 并提出吉兰-巴雷综合征的基本诊断标准及在此基础上的 Miller Fisher 综合征和延髓型吉兰-巴雷综合征的诊断标准, 亦提出轴索型和脱髓鞘型吉兰-巴雷综合征两个亚型的诊断标准。该诊断标准包括亚急性性软瘫、较强的双侧对称性、腱反射减低或消失、排除其他周围神经病, 不能完全具备上述 4 项条件时, 脑脊液蛋白-细胞分离现象和电生理学证据可支持诊断。此后, 文献中“变异型”的表述逐渐被“吉兰-巴雷综合征亚型”或“吉兰-巴雷综合征局限受累型”取代, 但仍有“吉兰-巴雷综合征变异型”的报道。2011 年, Brighton 国际疫苗安全性监测联合会吉兰-巴雷综合征工作组^[83]将双侧肢体无力、腱反射减低或消失、单相病程(发病后 12 小时至 28 天达高峰期)和排除其他引起肌无力的疾病作为吉兰-巴雷综合征定义的核心临床特征, 脑脊液蛋白-细胞分离和电生理学均符合吉兰-巴雷综合征为确诊(definite); 具备脑脊液蛋白-细胞分离和电生理学符合吉兰-巴雷综合征中一项为很可能(probable); 仅具备核心临床特征为可能(possible)。将双侧眼外肌麻痹、双侧腱反射减低或消失、共济失调、无肢体无力、无意识障碍或锥体束征、单相病程和排除其他疾病作为 Miller Fisher 综合征的核心临床特征, 脑脊液蛋白-细胞分离和神经传导速度正常或仅累及感觉神经均具备为确诊; 具备脑脊液蛋白-细胞分离和神经传导速度正常或

仅累及感觉神经中一项为很可能;仅具备核心临床特征为可能。然而,这两项诊断标准仅列出吉兰-巴雷综合征和 Miller Fisher 综合征的典型临床表现,因此无法诊断临床表现不典型、不完全受累但又有证据支持(脑脊液蛋白-细胞分离、特定抗神经节苷脂抗体阳性或电生理学证据)的吉兰-巴雷综合征疾病谱。

2014 年制定的新分类及其诊断标准解决了上述问题,将吉兰-巴雷综合征、Miller Fisher 综合征和 Bickerstaff 脑干脑炎作为一个疾病谱,并根据临床受累部位进行分类,提出相应的诊断标准^[84]。该诊断标准沿用核心临床特征和支持特征的表述,并对核心临床特征做出注释。吉兰-巴雷综合征疾病谱包括两项核心临床特征,即脊神经和脑神经支配肌肉的对称性无力、单相病程(发病 4 周内达高峰期),并排除其他周围神经病变。腱反射减低和(或)消失不再作为核心临床特征,约 10% 的经典的吉兰-巴雷综合征患者有腱反射正常或亢进,但各类局限受累型患者仍要求至少受累肢体出现腱反射减低和(或)消失。Miller Fisher 综合征和 Bickerstaff 脑干脑炎的诊断标准无需肢体无力,但应具有眼外肌麻痹和共济失调,区别是前者有腱反射减低和(或)消失而无嗜睡,后者有嗜睡而无腱反射减低和(或)消失。尽管腱反射减低和(或)消失不再作为核心临床特征,但可作为支持诊断的临床特征。前驱感染史和脑脊液蛋白-细胞分离是吉兰-巴雷综合征疾病谱的支持特征,电生理学证据是经典的吉兰-巴雷综合征和吉兰-巴雷综合征局限受累型(咽颈臂型、截瘫型和双侧面神经麻痹型等)的支持特征,此外,对咽颈臂型还要求抗 GT1a 或 GQ1b 抗体阳性作为支持证据,对 Miller Fisher 综合征和 Bickerstaff 脑干脑炎还要求抗 GQ1b 抗体阳性作为支持证据。新的诊断标准将急性咽喉肌麻痹、急性颈臂肌麻痹、急性眼外肌麻痹、急性共济失调性神经病、急性眼睑下垂、急性瞳孔扩大和急性共济失调嗜睡综合征等作为吉兰-巴雷综合征、Miller Fisher 综合征和 Bickerstaff 脑干脑炎的不完全受累型,其诊断要求具有与上述临床分型相应的支持证据。对腱反射正常或亢进患者应有随访的电生理学证据的支持。新的诊断标准也列出上述部位受累之间的重叠型。根据新的诊断标准,大多数患者仍遵循 1981 年 Asbury^[80]提出并被以后诸版本诊断标准延续的诊断原则以获得最终诊断:如果符合临床典型表现且

较少有不常见表现,即使在病程早期仅根据临床表现即可诊断为吉兰-巴雷综合征;如果临床表现不常见,则需依靠实验室检查结果,并进行随访待病程符合单相标准再诊断为吉兰-巴雷综合征。但这一标准未涉及轴索型和脱髓鞘型吉兰-巴雷综合征。

1981 年,Asbury^[80]解读吉兰-巴雷综合征诊断标准时指出“问题不是识别典型病例,而是要知道这种疾病核心表现的边界。”吉兰-巴雷综合征各局限受累型病例的不断报道,既给疾病谱带来挑战又创造机遇。随着对吉兰-巴雷综合征疾病谱和 Miller Fisher 综合征疾病谱在临床表现、病理学、发病机制和自身抗体方面认识的深入,使我们能够基于急性自身免疫性周围神经病这一基本点来诊断吉兰-巴雷综合征疾病谱,在这种以综合征命名的急性疾病临床表现不断丰富情况下得以诊断。对吉兰-巴雷综合征疾病谱的不断认识及相应诊断标准的演变也值得疾病分类学研究借鉴。

电生理学检查一直在吉兰-巴雷综合征的诊断中发挥重要作用。1978 年诊断标准仅提出神经传导速度、远端潜伏期和 F 波的诊断意义,并无详细定义^[79]。1985 年,Albers 等^[85]的电生理学标准定义了神经传导速度、远端潜伏期、传导阻滞和 F 波潜伏期等脱髓鞘电生理学指标,涉及时间离散但未对其进行明确定义。1990 年,Asbury 和 Cornblath^[81]的电生理学标准明确定义了神经传导速度、远端潜伏期、传导阻滞、时间离散和 F 波潜伏期等脱髓鞘电生理学指标。此后的研究发现,Asbury 和 Cronblath 的标准过于严格,其在确诊的吉兰-巴雷综合征的阳性率远低于 1985 年的 Albers 标准,因此,后续的电生理学标准多基于 1985 年的 Albers 标准改进。1995 年,Ho 等^[47]的电生理学标准定义了诊断急性炎症性脱髓鞘性多发性神经根神经病涉及的神传导速度、远端潜伏期和 F 波潜伏期,临界值均较 1990 年的 Asbury 和 Cornblath 标准宽松,与 1985 年的 Albers 标准相近,但未涉及传导阻滞,涉及时间离散但未明确定义;与此同时,还首次明确了急性运动轴索性神经病的电生理学标准。1998 年,Hadden 等^[86]的电生理学标准也由 1985 年的 Albers 标准修订而来,除定义神经传导速度、远端潜伏期和 F 波潜伏期外,还定义了传导阻滞,但不涉及时间离散;诊断急性运动轴索性神经病的要求与 1995 年的 Ho 标准相似,还定义了神经兴奋性丧失(inexcitable nerve)。上述标准均未要求采用针极肌电图显示自发电位

以明确轴索变性,此后的研究多采用其中之一。

1998年,Kuwabara等^[87]在复合肌肉动作电位波幅降低而认为存在轴索损害的患者中发现可逆性传导衰竭(RCF)现象。患者抗神经节苷脂抗体阳性,电生理学表现为传导阻滞和相应部位神经传导速度轻微减慢,于数天内迅速恢复,临床症状也迅速改善,但未见时间离散和复合肌肉动作电位多相化的髓鞘再生表现。上述特点与不伴抗神经节苷脂抗体的急性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病(神经传导异常通常于发病后6~10周开始恢复)或伴轴索变性的急性运动轴索性神经病(复合肌肉动作电位波幅持续不恢复)不同;无髓鞘再生表现提示抗神经节苷脂抗体影响Ranvier区的神经传导。2003年,Capasso等^[88]报告急性运动传导阻滞性神经病(AMCBN),患者仅有运动系统受累,均检出空肠弯曲菌和抗神经节苷脂抗体,表现为远端复合肌肉动作电位波幅降低、中段周围神经有部分性运动传导阻滞,复合肌肉动作电位于2~5周内恢复正常,运动传导阻滞亦改善,临床上可见肌力恢复,不伴时间离散增加等髓鞘再生或针极肌电图显示自发电位等失神经支配表现,提示Ranvier区轴膜功能障碍,但尚未进展至轴索变性。1988年,van der Meché等^[89]描述长度依赖性复合肌肉动作电位波幅下降现象,近端刺激获得的复合肌肉动作电位波幅降低而远端刺激获得的波幅降低不明显,此时易判断为传导阻滞,但随着时间的延长,远端刺激获得的复合肌肉动作电位波幅进一步降低而近端刺激获得的波幅无明显变化,二者趋于一致,预后较前两者差。此种现象最初认为是广泛性传导阻滞所致,或用神经纤维兴奋性进行性消失或进展为轴索变性来解释。Uncini等^[90]将其命名为“长度依赖性传导衰竭(LDCF)”,并认为是轴索损伤的表现。

疾病早期即出现复合肌肉动作电位波幅降低的患者,上述3种现象并不少见^[91],也有同一患者重叠存在多种现象的报道^[92]。2001年,Susuki等^[93]报告1例抗GM1b抗体阳性的吉兰-巴雷综合征患者经血浆置换疗法治疗后传导阻滞迅速改善。2014年,Créange等^[94]证实传导阻滞由抗神经节苷脂抗体结合轴膜上Ranvier区的神经节苷脂所致,直接支持可逆性轴索功能障碍的机制学说。Kokubun等^[95]报告伴上述神经传导异常的急性运动轴索性神经病进展至轴索变性的病例。发病后最初3周内可见上述3种轴索异常,若不随访无法明确最终临床分型。

因此,Uncini^[96]建议,应于发病后第1和3周进行两次检查,首次检查确定急性周围神经病,第2次检查确定临床亚型。如果第2次检查显示神经传导速度和远端潜伏期符合脱髓鞘改变但进行性加重,且复合肌肉动作电位的时间离散增加则提示急性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病;远端复合肌肉动作电位波幅维持不变或降低则提示轴索变性;远端复合肌肉动作电位波幅或传导阻滞迅速恢复且不伴时间离散增加则提示可逆性轴索功能障碍。这是吉兰-巴雷综合征诊断的重要进展,传导阻滞已不再仅是脱髓鞘的标记,也成为轴索功能障碍的标记。正确识别传导阻滞可以尽早治疗,可能阻止不可逆性轴索变性。而且,更明确的电生理学分型标准有助于对吉兰-巴雷综合征不同临床亚型进一步研究。

感觉传导很少被纳入吉兰-巴雷综合征的电生理学标准^[46,79,81,85-86]。对吉兰-巴雷综合征的感觉神经电生理学研究发现,不仅急性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病存在感觉受累,急性运动轴索性神经病亦可见快速改善的感觉受累^[97]。吉兰-巴雷综合征的诊断标准中仅有急性运动感觉轴索性神经病的电生理学标准采用感觉传导指标^[98],且迄今感觉传导异常的定义仍未改变^[96]。

四、治疗与预后

关于吉兰-巴雷综合征治疗的首个随机对照临床试验是1976年采用促肾上腺皮质激素(ACTH)治疗吉兰-巴雷综合征的研究,并未发现其疗效优于安慰剂^[99]。此后,泼尼松口服^[100]和大剂量甲泼尼龙静脉滴注^[101]的试验均未发现主要终点事件获益,大剂量甲泼尼龙静脉滴注与静脉注射免疫球蛋白联合治疗的主要终点事件亦不优于单纯静脉注射免疫球蛋白,因此不推荐激素治疗^[102]。1984年,Osterman等^[103]和Greenwood等^[104]率先报告血浆置换疗法治疗吉兰-巴雷综合征的随机对照试验,其与后续的随机对照试验结果均显示,无法独立行走的患者血浆置换疗法效果优于安慰剂,且发病后14天内开始治疗者效果更佳。由于血浆置换疗法为有创性治疗,应尽可能给予较少次数的血浆置换疗法。一项观察不同严重程度患者血浆置换疗法最少次数的研究显示,病情严重者6次治疗效果并不优于4次治疗,而病情轻微(可行走)者2次治疗效果优于不予血浆置换疗法^[105]。基于伦理学原则,不能再进行静脉注射免疫球蛋白与安慰剂的对比研究。静脉注射免疫球蛋白与血浆置换疗法的对比

研究显示,无法独立行走的患者发病 2 周内静脉注射免疫球蛋白 0.40 g/(kg·d) 连续 5 天,与血浆置换疗法 5 次的疗效无明显差异,但二者联合应用并不增加疗效^[106-107]。为探讨剂量与疗效的关系,Raphael 等^[108]比较连续 3 或 6 天静脉注射免疫球蛋白 0.40 g/(kg·d) 的疗效,结果显示,疗程长、总剂量大的患者疗效更佳。关于总剂量 2 g/(kg·d) 是分为 5 次给药还是更少次数给药疗效佳,仅一项针对儿童吉兰-巴雷综合征患者的研究显示,5 次给药组患儿疗效与 2 次给药组相近,但症状波动更少,故支持 5 次给药的方式^[109]。目前已有血浆吸附、抗补体药物、干扰素- β (INF- β) 治疗吉兰-巴雷综合征的初步研究,但尚未取得支持推荐的可靠证据。Miller Fisher 综合征由于自愈性较高,目前尚无关于治疗的随机对照试验。

吉兰-巴雷综合征总体预后较好,对重症患者的支持治疗至关重要。2005 年,欧美学者联合在 *Arch Neurol* 发表吉兰-巴雷综合征支持治疗指南^[110]。在此基础上,众多学者在预测呼吸衰竭、呼吸衰竭者能否顺利拔除气管插管、不良预后和死亡率等方面进行自然史和危险因素研究,以寻找随机对照试验中的分层或校正因素。目前较为公认的预测量表包括 Erasmus 吉兰-巴雷综合征呼吸衰竭评分 (EGRIS)^[111] 和 Erasmus 吉兰-巴雷综合征预后评分 (EGOS)^[112],前者可在发病后 1 周内根据临床资料预测呼吸衰竭风险;后者有助于预测预后。一项目前正在进行的研究采用 EGOS 量表进行分层,对预测预后不良患者予以 2 个疗程的静脉注射免疫球蛋白治疗,尚待其结果的公布。

五、吉兰-巴雷综合征与疫苗

20 世纪 70 年代中期,美国发生接种流感疫苗后吉兰-巴雷综合征发病率显著升高事件,直至 21 世纪初,一直认为流感疫苗是引起吉兰-巴雷综合征的重要因素。多篇文献报道各时期接种流感疫苗后吉兰-巴雷综合征发病率的变化: Hurwitz 等^[113]的病例对照研究显示,美国 1978-1979 年接种流感疫苗后 8 周内成人发生吉兰-巴雷综合征的比例较未接种疫苗者仅轻微增加,显著低于 1976 年接种疫苗后的比例。Kaplan 等^[114]的病例对照研究显示,美国 1979-1980 和 1980-1981 年接种流感疫苗后 8 周内吉兰-巴雷综合征发病率并未增加。Hughes 等^[115]的病例对照研究显示,英国 1992-2000 年接种流感疫苗后 42 天内吉兰-巴雷综合征发病率并未增加。

Burwen 等^[116]对美国 2000-2001 年的资料进行分析,设定接种流感疫苗后 0~6 周为暴露期、9~14 周为对照期,结果显示,暴露期吉兰-巴雷综合征发病率未增加。自 2009 年 H1N1 流感局部暴发以来,更多研究关注甲型流感疫苗的安全性。Andrews 等^[117]的自身对照病例研究显示,英国 2009 年 H1N1 流感疫苗接种后吉兰-巴雷综合征发病率并未增加。Bardage 等^[118]采用队列研究回顾性报告 2009 年瑞典 H1N1 流感疫苗接种后 6 周内吉兰-巴雷综合征发病率并未增加。Vidal 等^[119]的病例对照研究结果显示,墨西哥 2009-2010 年接种 H1N1 或季节性流感疫苗并不增加吉兰-巴雷综合征发病率。Nachamkin 等^[120]将多家制造商于 1976、1991-1992 和 2004-2005 年生产的流感疫苗接种于小鼠,发现均可诱导抗 GM1 抗体产生,诱导此抗体的抗原是流感病毒的血凝素和神经氨酸酶。不同批次流感疫苗因流感病毒株抗原数目的差异而具有不同的免疫源性,这可能是不同流感疫苗接种后吉兰-巴雷综合征发病率不同的原因。

吉兰-巴雷综合征发病率与流感病毒感染的关系开始受到关注。Tam 等^[121]采用巢式病例对照研究对英国 1991-2001 年的资料进行分析,结果显示,吉兰-巴雷综合征发病与 2 个月前发生流感样疾病有关,同时发现接种流感疫苗后吉兰-巴雷综合征发病率下降。Sivadon-Tardy 等^[122]采用时间序列分析对法国 1996-2004 年的资料进行分析,发现吉兰-巴雷综合征发病率升高与流感样疾病有关,部分患者血清学证实流感病毒感染。Stowe 等^[123]采用自身对照病例研究对英国 1990-2005 年的资料进行分析,发现接种季节性流感疫苗 90 天内吉兰-巴雷综合征发病率未增加,而流感样疾病发病 30 和 90 天内发病率显著增加。Grimaldi-Bensouda 等^[124]采用病例对照研究对法国 2007-2010 年,包括 2009 和 2010 年 H1N1 感染高发期吉兰-巴雷综合征发病率进行研究,发现发病前 2 个月季节性或 H1N1 流感病毒感染或流感样疾病发生率显著增加,而对流感样疾病和流感病毒感染校正后,季节性和 H1N1 流感疫苗接种 6 周内发病率并未增加。Verity 等^[125]报告,英国 2009-2010 年接种 H1N1 流感疫苗的儿童在接种后 6 周内吉兰-巴雷综合征发病率并未超过背景发病率,流感病毒感染比例较高,且发病率逐月的动态变化与流感发病率有相同趋势。在 2009 年 H1N1 流感高发期,中国的国产流感疫苗在显著减

少流感发病率的同时, 吉兰-巴雷综合征发病率也远低于其背景发病率^[126]。此研究是目前国际上样本量最大的流感疫苗接种研究。上述研究结果均一致性地提示接种流感疫苗并不引起吉兰-巴雷综合征发病率增加, 流感病毒感染可能是其危险因素, 吉兰-巴雷综合征还可能与流感期间发生的其他上呼吸道感染有关。

基于上述研究, 可以认为 1976 年的流感疫苗的免疫源性比较特殊, 而其他时期不同国家生产的流感疫苗并未引起吉兰-巴雷综合征发病率升高。由于流感病毒可能是引起吉兰-巴雷综合征发病率升高的原因, 故接种流感疫苗还可能减少吉兰-巴雷综合征的发生。2015 年, 国际上发生 Zika 病毒感染后吉兰-巴雷综合征发病率升高事件, 并在 Zika 病毒感染后发生吉兰-巴雷综合征的患者体内初步发现抗糖脂糖抗体, 而与急性轴索性运动神经病患者发现的常见抗神经节苷脂抗体不同^[127]。吉兰-巴雷综合征的研究仍将不断面对新的挑战而前行。

参 考 文 献

- [1] Li HF, Yuan JM. Guillain-Barré syndrome: its history and today. *Zhonghua Yi Shi Za Zhi*, 2006, 3:28-32. [李海峰, 袁锦楣. 格林-巴利综合征的历史和今天. *中华医史杂志*, 2006, 3: 28-32.]
- [2] Landry O. Note sur la paralysie ascendante aigue. *Gazette Hebdomadaire Méd Chir*, 1859, 6:472-474.
- [3] Guillain G, Barré JA, Strohl A. Sur un syndrome de radiculonevrite avec hyperalbuminose du liquide céphalorachidien sans réaction cellulaire: remarques sur les caractères cliniques et graphiques des reflexes tendineux. *Bull Soc Med Hop Paris*, 1916, 40:1462-1470.
- [4] Fisher M. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). *N Engl J Med*, 1956, 255:57-65.
- [5] Bickerstaff ER, Cloake PC. Mesencephalitis and rhombencephalitis. *Br Med J*, 1951, 2:77-81.
- [6] Bickerstaff ER. Brain-stem encephalitis: further observations on a grave syndrome with benign prognosis. *Br Med J*, 1957, 1: 1384-1387.
- [7] Young RR, Asbury AK, Adams RD, Corbett JL. Pure pansyndrome with recovery. *Trans Am Neurol Assoc*, 1969, 94: 355-357.
- [8] Ropper AH. Unusual clinical variants and signs in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol*, 1986, 43:1150-1152.
- [9] Ropper AH, Wijdicks EF, Truax BT. Guillain-Barré syndrome: contemporary neurology series 34. Philadelphia: Oxford University Press, 1991.
- [10] Jackson CE, Barohn RJ, Mendell JR. Acute paralytic syndrome in three American men: comparison with Chinese cases. *Arch Neurol*, 1993, 50:732-735.
- [11] Ropper AH. Further regional variants of acute immune polyneuropathy: bifacial weakness or sixth nerve paresis with paresthesias, lumbar polyradiculopathy, and ataxia with pharyngeal-cervical-brachial weakness. *Arch Neurol*, 1994, 51: 671-675.
- [12] Yuki N. Acute paresis of extraocular muscles associated with IgG anti-GQ1b antibody. *Ann Neurol*, 1996, 39:668-672.
- [13] Koga M, Yoshino H, Morimatsu M, Yuki N. Anti-GT1a IgG in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 72:767-771.
- [14] Susuki K, Yuki N, Muramatsu M, Hirata K. Unilateral ophthalmoparesis and limb ataxia associated with anti-GQ1b IgG antibody. *J Neurol*, 2000, 247:652-653.
- [15] Seneviratne U, Gunasekera S. Acute small fibre sensory neuropathy: another variant of Guillain-Barré syndrome? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 72:540-542.
- [16] Dabby R, Gilad R, Sadeh M, Lampl Y, Waternberg N. Acute steroid responsive small-fiber sensory neuropathy: a new entity? *J Peripher Nerv Syst*, 2006, 11:47-52.
- [17] Odaka M, Yuki N, Yamada M, Koga M, Takemi T, Hirata K, Kuwabara S. Bickerstaff's brainstem encephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain-Barré syndrome. *Brain*, 2003, 126(Pt 10):2279-2290.
- [18] Nagashima T, Koga M, Odaka M, Hirata K, Yuki N. Continuous spectrum of pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol*, 2007, 64:1519-1523.
- [19] Ito M, Kuwabara S, Odaka M, Misawa S, Koga M, Hirata K, Yuki N. Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a continuous spectrum: clinical analysis of 581 cases. *J Neurol*, 2008, 255:674-682.
- [20] Kaida K, Kamakura K, Ogawa G, Ueda M, Motoyoshi K, Arita M, Kusunoki S. GD1b-specific antibody induces ataxia in Guillain-Barre syndrome. *Neurology*, 2008, 71:196-201.
- [21] Ito M, Matsuno K, Sakumoto Y, Hirata K, Yuki N. Ataxic Guillain-Barré syndrome and acute sensory ataxic neuropathy form a continuous spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82:294-299.
- [22] Uncini A, Yuki N. Sensory Guillain-Barré syndrome and related disorders: an attempt at systematization. *Muscle Nerve*, 2012, 45:464-470.
- [23] Yuki N, Uncini A. Acute and chronic ataxic neuropathies with disialosyl antibodies: a continuous clinical spectrum and a common pathophysiological mechanism. *Muscle Nerve*, 2014, 49:629-635.
- [24] Shahrazaila N, Yuki N. Bickerstaff brainstem encephalitis and Fisher syndrome: anti-GQ1b antibody syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84:576-583.
- [25] Wakerley BR, Yuki N. Pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85:339-344.
- [26] Koike H, Watanabe H, Sobue G. The spectrum of immune-mediated autonomic neuropathies: insights from the clinicopathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84:98-106.
- [27] van den Berg B, Fokke C, Drenthen J, van Doorn PA, Jacobs BC. Paraparetic Guillain-Barré syndrome. *Neurology*, 2014, 82: 1984-1989.
- [28] Oh SJ. Subacute demyelinating polyneuropathy responding to corticosteroid treatment. *Arch Neurol*, 1978, 35:509-516.
- [29] Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *Neurology*, 1991, 41:617-618.
- [30] Kleyweg RP, van der Meché FG. Treatment related fluctuations in Guillain-Barré syndrome after high-dose immunoglobulins or plasma-exchange. *J Neurol Neurosurg*

- Psychiatry, 1991, 54:957-960.
- [31] McCombe PA, Pollard JD, McLeod JG. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a clinical and electrophysiological study of 92 cases. *Brain*, 1987, 110(Pt 6): 1617-1630.
- [32] Mori K, Hattori N, Sugiura M, Koike H, Misu K, Ichimura M, Hirayama M, Sobue G. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy presenting with features of GBS. *Neurology*, 2002, 58:979-982.
- [33] Ruts L, van Koningsveld R, van Doorn PA. Distinguishing acute-onset CIDP from Guillain-Barré syndrome with treatment related fluctuations. *Neurology*, 2005, 65:138-140.
- [34] Ruts L, Drenthen J, Jacobs BC, van Doorn PA; Dutch GBS Study Group. Distinguishing acute-onset CIDP from fluctuating Guillain - Barre syndrome: a prospective study. *Neurology*, 2010, 74:1680-1686.
- [35] Kuitwaard K, van Koningsveld R, Ruts L, Jacobs BC, van Doorn PA. Recurrent Guillain - Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80:56-59.
- [36] Haymaker WE, Kernohan JW. The Landry - Guillain - Barré syndrome: a clinicopathologic report of 50 fatal cases and a critique of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 1949, 28:59-141.
- [37] Waksman BH, Adams RD. Allergic neuritis: an experimental disease of rabbits induced by the injection of peripheral nervous tissue and adjuvants. *J Exp Med*, 1955, 102:213-236.
- [38] Asbury AK, Arnason BG, Adams RD. The inflammatory lesion in idiopathic polyneuritis: its role in pathogenesis. *Medicine (Baltimore)*, 1969, 48:173-215.
- [39] Saida T, Saida K, Dorfman SH, Silberberg DH, Sumner AJ, Manning MC, Lisak RP, Brown MJ. Experimental allergic neuritis induced by sensitization with galactocerebroside. *Science*, 1979, 204:1103-1106.
- [40] Prineas JW. Pathology of the Guillain - Barré syndrome. *Ann Neurol*, 1981, 9 Suppl:6-19.
- [41] Sumner AJ. The physiological basis for symptoms in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*, 1981, 9 Suppl:28-30.
- [42] Rhodes KM, Tattersfield AE. Guillain - Barre syndrome associated with *Campylobacter* infection. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1982, 285:173-174.
- [43] Feasby TE, Gilbert JJ, Brown WF, Bolton CF, Hahn AF, Koopman WF, Zochodne DW. An acute axonal form of Guillain - Barré polyneuropathy. *Brain*, 1986, 109(Pt 6):1115-1126.
- [44] McKhann GM, Cornblath DR, Ho T, Li CY, Bai AY, Wu HS, Yei QF, Zhang WC, Zhaori Z, Jiang Z. Clinical and electrophysiological aspects of acute paralytic disease of children and young adults in northern China. *Lancet*, 1991, 338:593-597.
- [45] McKhann GM, Cornblath DR, Griffin JW, Ho TW, Li CY, Jiang Z, Wu HS, Zhaori G, Liu Y, Jou LP. Acute motor axonal neuropathy: a frequent cause of acute flaccid paralysis in China. *Ann Neurol*, 1993, 33:333-342.
- [46] Griffin JW, Li CY, Ho TW, Xue P, Macko C, Gao CY, Yang C, Tian M, Mishu B, Cornblath DR. Guillain - Barré syndrome in Northern China: the spectrum of neuropathological changes in clinically defined cases. *Brain*, 1995, 118(Pt 3):577-595.
- [47] Ho TW, Mishu B, Li CY, Gao CY, Cornblath DR, Griffin JW, Asbury AK, Blaser MJ, McKhann GM. Guillain - Barré syndrome in Northern China: relationship to *Campylobacter jejuni* infection and anti-glycolipid antibodies. *Brain*, 1995, 118 (Pt 3):597-605.
- [48] Griffin JW, Li CY, Ho TW, Tian M, Gao CY, Xue P, Mishu B, Cornblath DR, Macko C, McKhann GM, Asbury AK. Pathology of the motor - sensory axonal Guillain - Barré syndrome. *Ann Neurol*, 1996, 39:17-28.
- [49] Hafer - Macko C, Hsieh ST, Li CY, Ho TW, Sheikh K, Cornblath DR, McKhann GM, Asbury AK, Griffin JW. Acute motor axonal neuropathy: an antibody - mediated attack on axolemma. *Ann Neurol*, 1996, 40:635-644.
- [50] Griffin JW, Li CY, Macko C, Ho TW, Hsieh ST, Xue P, Wang FA, Cornblath DR, McKhann GM, Asbury AK. Early nodal changes in the acute motor axonal neuropathy pattern of the Guillain-Barré syndrome. *J Neurocytol*, 1996, 25:33-51.
- [51] Yuan JM, Tang J, Chen QT, Xiao L, Hao HJ, Jia ZD, Huang QH, Liu XZ. Guillain - Barre syndrome and *Campylobacter jejuni* infection: a study on the etiological characteristics of Guillain - Barre syndrome in China. *Chin Med J (Engl)*, 1993, 106:845-847.
- [52] Zhang X, Zhang Z, Tang X. Guillain - Barre syndrome in six cities and provinces of Northern China: is it a new entity? *Chin Med J (Engl)*, 1995, 108:734-738.
- [53] Guo Y, Wang C, Gao S, Ren H. Guillain - Barré syndrome: clinical analysis and pathological study on sural nerve biopsy of forty cases. *Chin Med J (Engl)*, 1997, 110:690-693.
- [54] Wu HS, Liu TC, Lü ZL, Zou LP, Zhang WC, Zhaori G, Zhang J. A prospective clinical and electrophysiologic survey of acute flaccid paralysis in Chinese children. *Neurology*, 1997, 49:1723-1725.
- [55] Ilyas AA, Willison HJ, Quarles RH, Jungalwala FB, Cornblath DR, Trapp BD, Griffin DE, Griffin JW, McKhann GM. Serum antibodies to gangliosides in Guillain - Barré syndrome. *Ann Neurol*, 1988, 23:440-447.
- [56] Yuki N, Yoshino H, Sato S, Miyatake T. Acute axonal polyneuropathy associated with anti - GM1 antibodies following *Campylobacter enteritis*. *Neurology*, 1990, 40:1900-1902.
- [57] Chiba A, Kusunoki S, Shimizu T, Kanazawa I. Serum IgG antibody to ganglioside GQ1b is a possible marker of Miller Fisher syndrome. *Ann Neurol*, 1992, 31:677-679.
- [58] Mizoguchi K, Hase A, Obi T, Matsuoka H, Takatsu M, Nishimura Y, Irie F, Seyama Y, Hirabayashi Y. Two species of antiganglioside antibodies in a patient with a pharyngeal - cervical-brachial variant of Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1994, 57:1121-1123.
- [59] Yuki N, Taki T, Takahashi M, Saito K, Yoshino H, Tai T, Handa S, Miyatake T. Molecular mimicry between GQ1b ganglioside and lipopolysaccharides of *Campylobacter jejuni* isolated from patients with Fisher's syndrome. *Ann Neurol*, 1994, 36:791-793.
- [60] Kusunoki S, Shimizu J, Chiba A, Ugawa Y, Hitoshi S, Kanazawa I. Experimental sensory neuropathy induced by sensitization with ganglioside GD1b. *Ann Neurol*, 1996, 39:424-431.
- [61] Yuki N, Yamada M, Koga M, Odaka M, Susuki K, Tagawa Y, Ueda S, Kasama T, Ohnishi A, Hayashi S, Takahashi H, Kamijo M, Hirata K. Animal model of axonal Guillain - Barré syndrome induced by sensitization with GM1 ganglioside. *Ann Neurol*, 2001, 49:712-720.
- [62] Onodera M, Mori M, Koga M, Kamitsukasa I, Fukutake T, Hattori T, Yuki N, Kuwabara S. Acute isolated bulbar palsy with anti - GT1a IgG antibody subsequent to *Campylobacter jejuni enteritis*. *J Neurol Sci*, 2002, 205:83-84.
- [63] Gong Y, Tagawa Y, Lunn MP, Laroy W, Heffer - Lauc M, Li CY, Griffin JW, Schnaar RL, Sheikh KA. Localization of major gangliosides in the PNS: implications for immune neuropathies. *Brain*, 2002, 125(Pt 11):2491-2506.
- [64] Yuki N, Susuki K, Koga M, Nishimoto Y, Odaka M, Hirata K,

- Taguchi K, Miyatake T, Furukawa K, Kobata T, Yamada M. Carbohydrate mimicry between human ganglioside GM1 and *Campylobacter jejuni* lipooligosaccharide causes Guillain-Barre syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101:11404-11409.
- [65] Godschalk PC, Heikema AP, Gilbert M, Komagamine T, Ang CW, Glerum J, Brochu D, Li J, Yuki N, Jacobs BC, van Belkum A, Endtz HP. The crucial role of *Campylobacter jejuni* genes in anti-ganglioside antibody induction in Guillain-Barre syndrome. *J Clin Invest*, 2004, 114:1659-1665.
- [66] Koga M, Takahashi M, Masuda M, Hirata K, Yuki N. *Campylobacter* gene polymorphism as a determinant of clinical features of Guillain-Barre syndrome. *Neurology*, 2005, 65:1376-1381.
- [67] Kimoto K, Koga M, Odaka M, Hirata K, Takahashi M, Li J, Gilbert M, Yuki N. Relationship of bacterial strains to clinical syndromes of *Campylobacter* - associated neuropathies. *Neurology*, 2006, 67:1837-1843.
- [68] Caporale CM, Capasso M, Luciani M, Prencipe V, Creati B, Gandolfi P, De Angelis MV, Di Muzio A, Caporale V, Uncini A. Experimental axonopathy induced by immunization with *Campylobacter jejuni* lipopolysaccharide from a patient with Guillain-Barre syndrome. *J Neuroimmunol*, 2006, 174(1/2):12-20.
- [69] Susuki K, Rasband MN, Tohyama K, Koibuchi K, Okamoto S, Funakoshi K, Hirata K, Baba H, Yuki N. Anti-GM1 antibodies cause complement - mediated disruption of sodium channel clusters in peripheral motor nerve fibers. *J Neurosci*, 2007, 27:3956-3967.
- [70] Paparounas K, O'Hanlon GM, O'Leary CP, Rowan EG, Willison HJ. Anti-ganglioside antibodies can bind peripheral nerve nodes of Ranvier and activate the complement cascade without inducing acute conduction block in vitro. *Brain*, 1999, 122(Pt 5):807-816.
- [71] McGonigal R, Rowan EG, Greenshields KN, Halstead SK, Humphreys PD, Rother RP, Furukawa K, Willison HJ. Anti-GD1a antibodies activate complement and calpain to injure distal motor nodes of Ranvier in mice. *Brain*, 2010, 133(Pt 7):1944-1960.
- [72] Uncini A, Susuki K, Yuki N. Nodoparaneuropathy: beyond the demyelinating and axonal classification in anti-ganglioside antibody-mediated neuropathies. *Clin Neurophysiol*, 2013, 124:1928-1934.
- [73] Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barre syndrome. *Lancet*, 2016, 388:717-727.
- [74] Ang CW, Koga M, Jacobs BC, Yuki N, van der Meché FG, van Doorn PA. Differential immune response to gangliosides in Guillain-Barre syndrome patients from Japan and The Netherlands. *J Neuroimmunol*, 2001, 121(1/2):83-87.
- [75] Sekiguchi Y, Uncini A, Yuki N, Misawa S, Notturmo F, Nasu S, Kanai K, Noto Y, Fujimaki Y, Shibuya K, Ohmori S, Sato Y, Kuwabara S. Antiganglioside antibodies are associated with axonal Guillain-Barre syndrome: a Japanese-Italian collaborative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83:23-28.
- [76] Mitsui Y, Kusunoki S, Arimura K, Kaji R, Kanda T, Kuwabara S, Sonoo M, Takada K; Japanese GBS Study Group. A multicentre prospective study of Guillain-Barre syndrome in Japan: a focus on the incidence of subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86:110-114.
- [77] Osler LD, Sidell AD. The Guillain-Barre syndrome: the need for exact diagnostic criteria. *N Engl J Med*, 1960, 262:964-969.
- [78] McFarland HR, Heller GL. Guillain-Barre disease complex: a statement of diagnostic criteria and analysis of 100 cases. *Arch Neurol*, 1966, 14:196-201.
- [79] Asbury AK, Arnason BG, Karp HR, MrFarlin DE. Criteria for diagnosis of Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol*, 1978, 3:565-566.
- [80] Asbury AK. Diagnostic considerations in Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol*, 1981, 9 Suppl:1-5.
- [81] Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol*, 1990, 27 Suppl:21-24.
- [82] Van der Meché FG, Van Doorn PA, Meulstee J, Jennekens FG; GBS - consensus group of the Dutch Neuromuscular Research Support Centre. Diagnostic and classification criteria for the Guillain-Barre syndrome. *Eur Neurol*, 2001, 45:133-139.
- [83] Sejvar JJ, Kohl KS, Gidudu J, Amato A, Bakshi N, Baxter R, Burwen DR, Cornblath DR, Cleerhout J, Edwards KM, Heinger U, Hughes R, Khuri-Bulos N, Korinthenberg R, Law BJ, Munro U, Maltezos HC, Nell P, Oleske J, Sparks R, Velentgas P, Vermeer P, Wiznitzer M; Brighton Collaboration GBS Working Group. Guillain-Barre syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*, 2011, 29:599-612.
- [84] Wakerley BR, Uncini A, Yuki N; GBS Classification Group; GBS Classification Group. Guillain-Barre and Miller Fisher syndromes: new diagnostic classification. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10:537-544.
- [85] Albers JW, Donofrio PD, McGonagle TK. Sequential electrodiagnostic abnormalities in acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve*, 1985, 8:528-539.
- [86] Hadden RD, Cornblath DR, Hughes RA, Zielasek J, Hartung HP, Toyka KV, Swan AV; Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barre Syndrome Trial Group. Electrophysiological classification of Guillain-Barre syndrome: clinical associations and outcome. *Ann Neurol*, 1998, 44:780-788.
- [87] Kuwabara S, Yuki N, Koga M, Hattori T, Matsuura D, Miyake M, Noda M. IgG anti-GM1 antibody is associated with reversible conduction failure and axonal degeneration in Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol*, 1998, 44:202-208.
- [88] Capasso M, Caporale CM, Pomilio F, Gandolfi P, Lugaresi A, Uncini A. Acute motor conduction block neuropathy: another Guillain-Barre syndrome variant. *Neurology*, 2003, 61:617-622.
- [89] van der Meché FG, Meulstee J, Vermeulen M, Kievit A. Patterns of conduction failure in the Guillain-Barre syndrome. *Brain*, 1988, 111(Pt 2):405-416.
- [90] Uncini A, Manzoli C, Notturmo F, Capasso M. Pitfalls in electrodiagnosis of Guillain-Barre syndrome subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81:1157-1163.
- [91] Hiraga A, Kuwabara S, Ogawara K, Misawa S, Kanesaka T, Koga M, Yuki N, Hattori T, Mori M. Patterns and serial changes in electrodiagnostic abnormalities of axonal Guillain-Barre syndrome. *Neurology*, 2005, 64:856-860.
- [92] Kokubun N, Shahrizaila N, Hirata K, Yuki N. Conduction block and axonal degeneration co-occurring in a patient with axonal Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Sci*, 2012, 319(1/2):164-167.
- [93] Susuki K, Johkura K, Yuki N, Hasegawa O, Kuroiwa Y. Rapid resolution of nerve conduction blocks after plasmapheresis in Guillain-Barre syndrome associated with anti-GM1b IgG antibody. *J Neurol*, 2001, 248:148-150.
- [94] Créange A, Shahrizaila N, Salhi H, Lefaucheur JP, Yuki N. Association of antibodies to ganglioside complexes and conduction blocks in axonal Guillain-Barre syndrome presenting as acute motor conduction block neuropathy. *J*

- Peripher Nerv Syst, 2014, 19:115-120.
- [95] Kokubun N, Nishibayashi M, Uncini A, Odaka M, Hirata K, Yuki N. Conduction block in acute motor axonal neuropathy. *Brain*, 2010, 133:2897-2908.
- [96] Uncini A. 99 years of Guillain - Barré syndrome: pathophysiological insights from neurophysiology. *Pract Neurol*, 2015, 15:88-89.
- [97] Uncini A, Kuwabara S. Electrodiagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome: a critical revision and the need for an update. *Clin Neurophysiol*, 2012, 123:1487-1495.
- [98] Rees JH, Soudain SE, Gregson NA, Hughes RA. *Campylobacter jejuni* infection and Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med*, 1995, 333:1374-1379.
- [99] Swick HM, McQuillen MP. The use of steroids in the treatment of idiopathic polyneuritis. *Neurology*, 1976, 26:205-212.
- [100] Hughes RA, Newsom - Davis JM, Perkin GD, Pierce JM. Controlled trial prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet*, 1978, 2:750-753.
- [101] Guillain - Barré Syndrome Steroid Trial Group. Double - blind trial of intravenous methylprednisolone in Guillain - Barré syndrome. *Lancet*, 1993, 341:586-590.
- [102] van Koningsveld R, Schmitz PI, Meché FG, Visser LH, Meulstee J, van Doorn PA; Dutch GBS Study Group. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain - Barré syndrome: randomised trial. *Lancet*, 2004, 363:192-196.
- [103] Osterman PO, Fagius J, Lundemo G, Pihlstedt P, Pirskanen R, Sidén A, Säfwenberg J. Beneficial effects of plasma exchange in acute inflammatory polyradiculoneuropathy. *Lancet*, 1984, 2: 1296-1299.
- [104] Greenwood RJ, Newsom - Davis J, Hughes RA, Aslan S, Bowden AN, Chadwick DW, Gordon NS, McLellan DL, Millac P, Stott RB. Controlled trial of plasma exchange in acute inflammatory polyradiculoneuropathy. *Lancet*, 1984, 1:877-879.
- [105] French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*, 1997, 41:298-306.
- [106] van der Meché FG, Schmitz PI; Dutch Guillain - Barré Study Group. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med*, 1992, 326:1123-1129.
- [107] Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain - Barré syndrome. *Lancet*, 1997, 349:225-230.
- [108] Raphael JC, Chevret S, Harboun M, Jars - Guincestre MC; French Guillain - Barré Syndrome Cooperative Group. Intravenous immune globulins in patients with Guillain-Barré syndrome and contraindications to plasma exchange: 3 days versus 6 days. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001, 71:235-238.
- [109] Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J, Mönning JS. Intravenously administered immunoglobulin in the treatment of childhood Guillain - Barré syndrome: a randomized trial. *Pediatrics*, 2005, 116:8-14.
- [110] Hughes RA, Wijdicks EF, Benson E, Cornblath DR, Hahn AF, Meythaler JM, Sladky JT, Barohn RJ, Stevens JC; Multidisciplinary Consensus Group. Supportive care for patients with Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol*, 2005, 62: 1194-1198.
- [111] Walgaard C, Lingsma HF, Ruts L, Drenthen J, van Koningsveld R, Garssen MJ, van Doorn PA, Steyerberg EW, Jacobs BC. Prediction of respiratory insufficiency in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*, 2010, 67:781-787.
- [112] van Koningsveld R, Steyerberg EW, Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA, Jacobs BC. A clinical prognostic scoring system for Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol*, 2007, 6:589-594.
- [113] Hurwitz ES, Schonberger LB, Nelson DB, Holman RC. Guillain-Barré syndrome and the 1978-1979 influenza vaccine. *N Engl J Med*, 1981, 304:1557-1561.
- [114] Kaplan JE, Katona P, Hurwitz ES, Schonberger LB. Guillain-Barré syndrome in the United States, 1979-1980 and 1980-1981: lack of an association with influenza vaccination. *JAMA*, 1982, 248:698-700.
- [115] Hughes RA, Charlton J, Latinovic R, Gulliford MC. No association between immunization and Guillain-Barré syndrome in the United Kingdom, 1992 to 2000. *Arch Intern Med*, 2006, 166:1301-1304.
- [116] Burwen DR, Ball R, Bryan WW, Izurieta HS, La Voie L, Gibbs NA, Kliman R, Braun MM. Evaluation of Guillain-Barré Syndrome among recipients of influenza vaccine in 2000 and 2001. *Am J Prev Med*, 2010, 39:296-304.
- [117] Andrews N, Stowe J, Al-Shahi Salman R, Miller E. Guillain-Barré syndrome and H1N1 (2009) pandemic influenza vaccination using an AS03 adjuvanted vaccine in the United Kingdom: self-controlled case series. *Vaccine*, 2011, 29:7878-7882.
- [118] Bardage C, Persson I, Ortvist A, Bergman U, Ludvigsson JF, Granath F. Neurological and autoimmune disorders after vaccination against pandemic influenza A (H1N1) with a monovalent adjuvanted vaccine: population based cohort study in Stockholm, Sweden. *BMJ*, 2011, 343:D5956.
- [119] Vidal P, Reyna J, Saldaña P, Richardson VL. Events temporarily associated with anti - influenza A (H1N1) vaccination in Mexico. *Arch Med Res*, 2011, 42:627-632.
- [120] Nachamkin I, Shadomy SV, Moran AP, Cox N, Fitzgerald C, Ung H, Corcoran AT, Iskander JK, Schonberger LB, Chen RT. Anti - ganglioside antibody induction by swine (A/NJ/1976/H1N1) and other influenza vaccines: insights into vaccine - associated Guillain - Barré syndrome. *J Infect Dis*, 2008, 198: 226-233.
- [121] Tam CC, O'Brien SJ, Petersen I, Islam A, Hayward A, Rodrigues LC. Guillain - Barré syndrome and preceding infection with campylobacter, influenza and Epstein-Barr virus in the general practice research database. *PLoS One*, 2007, 2: E344.
- [122] Sivadon - Tardy V, Orlikowski D, Porcher R, Sharshar T, Durand MC, Enouf V, Rozenberg F, Caudie C, Annane D, van der Werf S, Lebon P, Raphaël JC, Gaillard JL, Gault E. Guillain - Barré syndrome and influenza virus infection. *Clin Infect Dis*, 2009, 48:48-56.
- [123] Stowe J, Andrews N, Wise L, Miller E. Investigation of the temporal association of Guillain-Barre syndrome with influenza vaccine and influenzalike illness using the United Kingdom General Practice Research Database. *Am J Epidemiol*, 2009, 169:382-388.
- [124] Grimaldi - Bensouda L, Alperovitch A, Besson G, Vial C, Cuisset JM, Papeix C, Lyon-Caen O, Benichou J, Rossignol M; Lucien Abenhaim for the GBS-PGRx Study Group. Guillain - Barre syndrome, influenzalike illnesses, and influenza vaccination during seasons with and without circulating A/H1N1 viruses. *Am J Epidemiol*, 2011, 174:326-335.
- [125] Verity C, Stellitano L, Winstone AM, Andrews N, Stowe J, Miller E. Guillain-Barré syndrome and H1N1 influenza vaccine in UK children. *Lancet*, 2011, 378:1545-1546.
- [126] Liang XF, Li L, Liu DW, Li KL, Wu WD, Zhu BP, Wang HQ,

Luo HM, Cao LS, Zheng JS, Yin DP, Cao L, Wu BB, Bao HH, Xu DS, Yang WZ, Wang Y. Safety of influenza A (H1N1) vaccine in postmarketing surveillance in China. *N Engl J Med*, 2011, 364:638-647.

[127] Cao - Lormeau VM, Blake A, Mons S, Lastère S, Roche C, Vanhomwegen J, Dub T, Baudouin L, Teissier A, Larre P, Vial

AL, Decam C, Choumet V, Halstead SK, Willison HJ, Musset L, Manuguerra JC, Despres P, Fournier E, Mallet HP, Musso D, Fontanet A, Neil J, Ghawché F. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet*, 2016, 387:1531-1539.

(收稿日期:2016-08-29)

· 临床医学图像 ·

少突胶质细胞瘤, IDH-突变和 1p/19q-共缺失

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2016.09.018

Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted

YAN Xiao-ling

Department of Pathology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China (Email: ll934065@126.com)

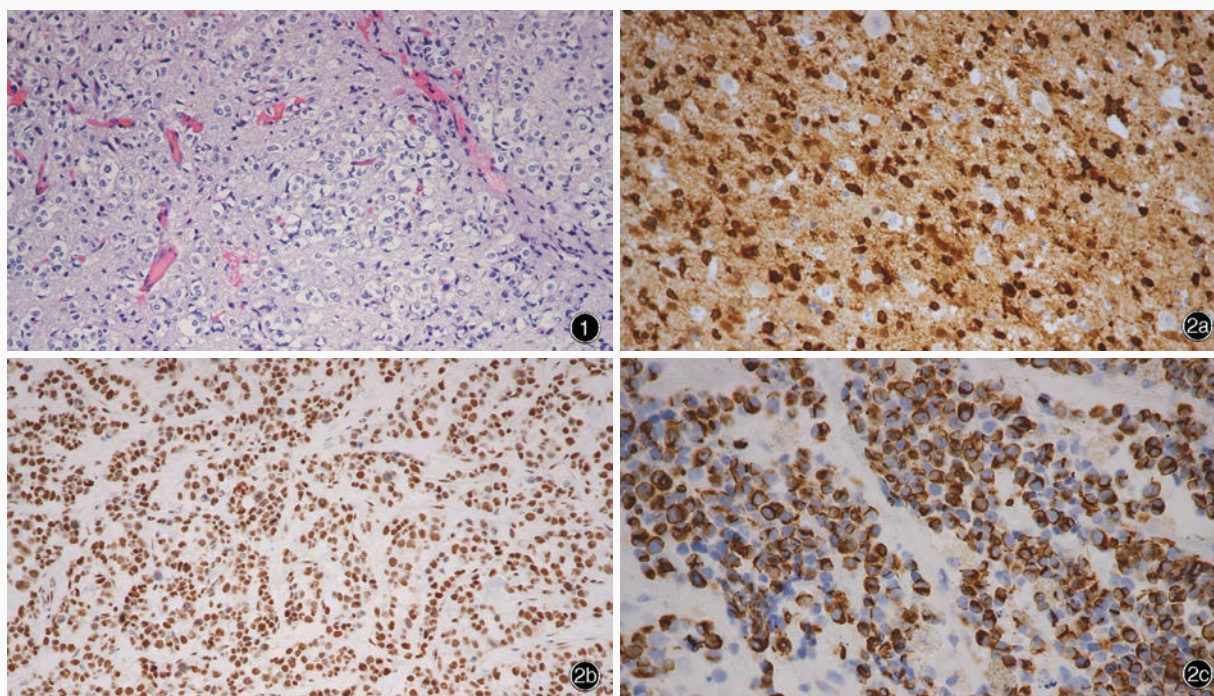


图1 光学显微镜观察显示,肿瘤细胞胞质透亮,胞膜明显 HE染色 ×200 图2 光学显微镜观察所见 免疫组织化学染色(EnVision二步法) 2a 肿瘤细胞胞质强阳性表达R132H-突变的IDH1 ×200 2b 肿瘤细胞胞核表达 ATRX ×200 2c 小肥胖细胞胞质内、胞核周围表达GFAP ×400

Figure 1 Optical microscopy findings The tumor cells showed clear cytoplasm and obvious membrane. HE staining ×200

Figure 2 Optical microscopy findings Immunohistochemical staining (EnVision) The cytoplasm of tumor cells were strongly positive for R132H-mutant IDH1 (Panel 2a). ×200 The nuclei of tumor cells were positive for ATRX (Panel 2b). ×200 The perinuclear area and cytoplasm of minigemistocytes were positive for GFAP (Panel 2c). ×400

2016年世界卫生组织(WHO)中枢神经系统肿瘤分类将“少突胶质细胞瘤,异柠檬酸脱氢酶(IDH)-突变和1p/19q-共缺失”定义为弥漫性浸润、生长缓慢、IDH1/2-突变、染色体1p/19q-共缺失的胶质瘤。组织学形态,肿瘤组织由形态类似少突胶质细胞的肿瘤细胞组成,胞核圆形、大小较一致,胞质肿胀、透亮;典型病例常可见微钙化、分支状毛细血管,亦可见星形细胞瘤样成分(图1)。免疫组织化学染色,多数肿瘤细胞胞质强阳性表达R132H-突变的IDH1(图2a),较少细胞胞核表达P53,由于肿瘤缺乏 ATRX 突变,常可见胞核表达 ATRX(图2b),小肥胖细胞和神经胶质纤维性少突胶质细胞胞质表达胶质纤维酸性蛋白(GFAP,图2c)。

(天津市环湖医院病理科阎晓玲供稿)