

# 病毒性肝炎伴发周围神经病变

许春伶 王得新

**【摘要】** 病毒性肝炎可伴发周围神经病变,其中乙型肝炎患者主要表现为以脱髓鞘病变为主的周围神经损害,乙型肝炎病毒感染引起的免疫功能异常为其主要发病机制;而丙型肝炎患者大多伴发轴索性周围神经病,发病机制与冷球蛋白血症和血管炎有关;另外一些患者则由抗病毒药物治疗而诱发周围神经损害。对于肝炎伴发周围神经病的治疗,建议在积极治疗原发病变的基础上,应用免疫调节治疗。

**【关键词】** 肝炎,病毒,人; 周围神经系统疾病; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2012.04.022

## Peripheral neuropathy associated with viral hepatitis

XU Chun-ling, WANG De-xin

Department of Neurology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Corresponding author: WANG De-xin (Email: drwania@yahoo.com.cn)

**【Abstract】** Peripheral neuropathy associated with viral hepatitis may manifest polyneuropathy and mononeuropathy. The most frequently reported peripheral neuropathy in hepatitis B virus (HBV) infected patients is demyelinating neuropathy and pathogenesis probably relates to immune abnormalities. Axonal neuropathy is more common in hepatitis C virus (HCV) infected patients. Pathogenesis relates to mixed cryoglobulinemia and vasculitis. In some cases, antiviral therapy may induce nerve damage. Although there are no definite treatment guidelines, immunomodulating agents are most often used with favorable outcomes.

**【Key words】** Hepatitis, viral, human; Peripheral nervous system diseases; Review

病毒性肝炎患者可以伴发出现周围神经病变,既可以累及脊神经亦可侵犯脑神经,临床主要表现为多发性神经病,但也可表现为单神经病。笔者主要介绍乙型(HBV)和丙型肝炎(HCV)患者伴发周围神经病变的临床特点和发病机制。

### 一、乙型肝炎伴发周围神经病变

1. 临床表现 在乙型肝炎的急性期或慢性期,尤其是在疾病晚期出现周围神经损害,排除其他原因引起的以脱髓鞘为主的周围神经损害之后,其余均称为肝性神经病(hepatic neuropathy)。慢性活动性肝炎伴发周围神经损害时,主要表现为末梢型感觉减退,下肢震动觉明显减退或消失,四肢肌肉萎缩和腱反射消失等。此外,单侧或双侧面神经也可受累,还可以出现括约肌功能障碍和脑膜刺激征。乙型肝炎伴发的周围神经损害表现呈多样性,在活动期可以伴发出现吉兰-巴雷综合征(GBS)、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病(CIDP)和神经性肌强直(亦称 Isaacs 综合征)的表现<sup>[1]</sup>。神经系统损害严重

程度与肝病严重程度不尽一致,但并发肝性脑病患者发生周围神经损害的比例较高,临床上应注意与癌性周围神经病变相鉴别,前者的病理改变主要呈现周围神经节段性脱髓鞘病变,而后者则以轴索变性为主。

2. 发病机制 乙型肝炎伴发周围神经损害的机制尚不十分清楚。可能的机制是肝脏受损后,有毒代谢产物进入血液循环侵及周围神经系统所致。但越来越多的证据显示与自身免疫有关,例如在乙型肝炎伴发吉兰-巴雷综合征患者的脑脊液中可检测到高水平的乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)免疫复合物;而后者则可沉积于周围神经血管壁和神经内膜上,其氨基酸序列中的一段肽链与周围神经髓鞘碱性蛋白氨基酸序列中的一段多肽完全相同,用此肽段主动免疫动物,可致实验性变态反应性神经炎<sup>[2]</sup>。研究认为,出现 Isaacs 综合征的乙型肝炎病毒感染患者为病毒的某一抗原成分激活免疫系统而产生抗体,该抗体作用于电压门控的钾离子通道,导致肌纤维异常兴奋,采用血浆置换(PE)疗法可以明显改善患者症状,因此支持其发病与免疫相

作者单位:100050 首都医科大学附属北京友谊医院神经内科

通讯作者:王得新(Email:drwania@yahoo.com.cn)

关的推测<sup>[1]</sup>。目前认为,由乙型肝炎病毒感染引起的自身免疫反应是导致周围神经损害的主要发病机制。

3. 治疗与预后 治疗原则是在治疗肝炎的同时,对周围神经病进行积极有效的治疗。有学者认为,对伴发周围神经损害的患者早期应用糖皮质激素治疗预后良好<sup>[3]</sup>,伴发后组脑神经损害者多提示预后不良。乙型肝炎病毒感染伴发的周围神经损害以脱髓鞘病变为主,一般情况下,治疗效果优于以轴突损害为主的病变,但也有些患者疗效欠佳,可能与乙型肝炎病因难以祛除有关。可采取免疫调节治疗来改善临床症状,如静脉注射免疫球蛋白(IVIg)和血浆置换疗法,尤其乙型肝炎病毒感染后诱发 Isaacs 综合征者,血浆置换疗法可明显改善症状<sup>[1,3]</sup>,同时还可以避免肝炎急性期慎用糖皮质激素的困惑,而免疫调节治疗则需不断积累临床经验。

## 二、丙型肝炎伴发周围神经病变

1. 临床表现 丙型肝炎病毒感染最常见的神经系统表现包括轴索性周围神经病和中枢神经系统血管炎,而周围神经损害较为多见,主要表现为对称性感觉运动神经病或多发性单神经病。另外,丙型肝炎病毒感染患者通常伴有冷球蛋白血症(CG)和其他血管炎的症状。丙型肝炎病毒感染出现周围神经损害的潜在发病机制可能即是冷球蛋白血症和血管炎。(1)多发性感觉运动神经病:在 Ripault 等<sup>[4]</sup>报告的 36 例丙型肝炎病毒感染患者中有 3 例(8.33%)发现周围神经病变,表现为不同程度的腿部感觉异常,肌电图呈现轴索损害性改变,1 例神经组织活检显示为血管炎性损害,1 例伴有腿部紫癜者其皮肤组织活检呈现白细胞浸润性血管炎;3 例中 2 例伴冷球蛋白血症。伴混合型冷球蛋白血症(MC)的丙型肝炎患者所伴发的周围神经病的常见表现为亚急性、远端、对称性感觉运动性多发性神经病<sup>[5]</sup>。目前认为,丙型肝炎病毒感染是导致混合型冷球蛋白血症的最常见原因。此外,丙型肝炎病毒感染患者还可出现脱髓鞘性神经病变<sup>[6]</sup>,表现为感觉缺失,下肢肌力减弱,腱反射降低或消失;电生理学异常的特点为脱髓鞘性改变,对免疫调节治疗有效,有些患者可伴有多克隆高丙种球蛋白血症或 IgM 型单克隆丙种球蛋白血症,大多数患者经丙种球蛋白治疗后临床症状可得到改善。(2)单神经病:David 等<sup>[7]</sup>曾报告一例男性丙型肝炎病毒感染患者伴血管炎性多发性单神经病变,其临床表现为连续

性单神经损害,累及双侧正中神经、尺神经,以及右侧桡神经和左侧腓总神经,电生理学检查显示非对称性感觉-运动轴索性神经病变;神经组织活检证实为一种血管炎症,实验室检查表明为急性丙型肝炎病毒感染伴混合型冷球蛋白血症,经泼尼松、环磷酰胺和干扰素(IFN)治疗后患者病情稳定。有文献对 22 例丙型肝炎病毒感染伴冷球蛋白相关性周围神经病患者的资料进行回顾总结<sup>[8]</sup>,结果显示所有患者的神经病变均呈轴索性,其中 11 例为单神经病。而伴有血管炎的神经病变更多表现为单神经病,此类疾病发病急骤,病残率高,出现华勒变性的比例高,而小血管炎者则呈现严重性单神经病。

2. 发病机制 丙型肝炎病毒感染伴发的周围神经损害的可能机制为:冷球蛋白血症所致的周围神经损害,病毒导致的血管炎和抗病毒治疗诱发的神经损害等。(1)冷球蛋白血症:目前对丙型肝炎病毒感染所引起神经损害的机制尚不十分明确,由于大多数伴有神经系统病变的丙型肝炎病毒感染患者均有不同程度的冷球蛋白血症,因此提示与丙型肝炎病毒感染相关的冷球蛋白血症可能通过活化补体造成神经损害。有研究显示,伴有混合型冷球蛋白血症的周围神经病患者,血液中存在的抗 GM1 神经节苷脂抗体和抗磷脂抗体与激活周围神经的病变有关<sup>[9]</sup>。因此,神经系统病变可能是冷球蛋白血症的相关表现。但亦有部分丙型肝炎病毒感染患者不伴有冷球蛋白血症,一项纳入 234 例丙型肝炎病毒感染患者的临床研究结果显示<sup>[10]</sup>,其周围神经病变发生率为 15.30%,其中 4.70%为经电生理学检查发现的亚临床型患者;伴冷球蛋白血症者 29.30%;而伴有冷球蛋白血症者发生周围神经病变的比例为 21.00%,不伴冷球蛋白血症患者出现周围神经病变的比例为 13.00%;最终的统计分析表明伴冷球蛋白血症并非周围神经病变的危险因素,而周围神经病变与年龄呈正相关关系。因此,冷球蛋白血症与周围神经病变间的相互关系,以及周围神经病变的发病机制值得进一步研究。(2)血管炎:血管炎也参与发病过程,是否伴有血管炎与所表现的神经损害的形式有关。伴有血管炎的神经病变,更多地表现为单神经病,而且有小血管炎的患者其临床病情更为严重<sup>[8]</sup>。(3)药物性因素:有些丙型肝炎病毒感染患者出现的周围神经损害可能与抗病毒治疗所诱发的神经损害有关。对一例 59 岁的丙型肝炎病毒感染患者进行的分析表明,给予干扰素- $\alpha$ 2b

治疗后可诱发多发性神经根神经病,同时伴血清抗 GM1 神经节苷脂抗体水平升高,经血滤治疗后其神经病变症状明显改善<sup>[11]</sup>。

3. 治疗与预后 对于丙型肝炎病毒感染患者伴发的周围神经损害,虽然没有明确的治疗指南,但建议给予免疫调节治疗和抗病毒治疗。应用血浆置换可以成功地治疗伴有单神经病和冷球蛋白血症的丙型肝炎病毒感染患者<sup>[12]</sup>,电生理学检查可表现为感觉神经传导速度减慢,腓肠神经活检呈现明显的有髓神经损害;经血浆置换和冷球蛋白清除处理后,血液中的冷球蛋白水平明显降低,神经传导速度增加,临床症状明显改善。对于脱髓鞘性多发性周围神经病,予丙种球蛋白和糖皮质激素(如泼尼松)治疗可明显改善症状<sup>[13]</sup>。另外,采用利妥昔单抗(Rituximab)治疗丙型肝炎病毒感染伴 II 型冷球蛋白相关性神经病患者安全有效<sup>[14]</sup>。丙型肝炎病毒感染患者常规采用干扰素- $\alpha$ 治疗,但在治疗原发病变时需注意干扰素- $\alpha$ 的免疫调节作用。有文献报道<sup>[15]</sup>,4 例丙型肝炎病毒感染患者经低剂量干扰素- $\alpha$ 治疗 2~13 周后,其中 2 例尽管肝炎症状好转,但周围神经病加重,神经系统病变与肝病的转归并不一致。Bezerra 等<sup>[13]</sup>亦报告,此类患者的神经症状在给予干扰素- $\alpha$ 治疗后可出现恶化。由此可见,不同患者可能存在不同的发病机制,治疗措施应尽量个体化。

#### 参 考 文 献

- [1] Basiri K, Fatehi F. Isaacs syndrome associated with chronic hepatitis B infection: a case report. *Neurol Neurochir Pol*, 2009, 43:388-390.
- [2] Caniello M, Baxter P, Lino AM, et al. Confluent peripheral multiple mononeuropathy associated to acute hepatitis B: a case report. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 2002, 44:171-173.
- [3] Takeshita S, Nakamura H, Kawakami A, et al. Hepatitis B-related polyarteritis nodosa presenting necrotizing vasculitis in the hepatobiliary system successfully treated with lamivudine, plasmapheresis and glucocorticoid. *Intern Med*, 2006, 45:145-149.
- [4] Ripault MP, Borderie C, Dumas P, et al. Peripheral neuropathies and chronic hepatitis C: a frequent association? *Gastroenterol Clin Biol*, 1998, 22:891-896.
- [5] Acharya JN, Pacheco VH. Neurologic complications of hepatitis C. *Neurologist*, 2008, 14:151-156.
- [6] Chin RL, Sander HW, Brannagan TH 3rd, et al. Demyelinating neuropathy in patients with hepatitis C virus infection. *J Clin Neuromuscul Dis*, 2010, 11:209-212.
- [7] David WS, Peine C, Schlesinger P, et al. Nonsystemic vasculitic mononeuropathy multiplex, cryoglobulinemia, and hepatitis C. *Muscle Nerve*, 1996, 19:1596-1602.
- [8] Taieb G, Maisonobe T, Musset L, et al. Cryoglobulinemic peripheral neuropathy in hepatitis C virus infection: clinical and anatomical correlations of 22 cases. *Rev Neurol (Paris)*, 2010, 166:509-514.
- [9] Alpa M, Ferrero B, Cavallo R, et al. Anti-neuronal antibodies in patients with HCV-related mixed cryoglobulinemia. *Autoimmun Rev*, 2008, 8:56-58.
- [10] Santoro L, Manganelli F, Briani C, et al. Prevalence and characteristics of peripheral neuropathy in hepatitis C virus population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77:626-629.
- [11] Kato-Motozaki Y, Komai K, Takahashi K, et al. Polyethylene glycol interferon alpha-2b-induced immune-mediated polyradiculoneuropathy. *Intern Med*, 2009, 48:569-572.
- [12] Murai H, Inaba S, Kira J, et al. Hepatitis C virus associated cryoglobulinemic neuropathy successfully treated with plasma exchange. *Artif Organs*, 1995, 19:334-338.
- [13] Bezerra ML, Harumi JA, Shinosaki JS, et al. Hepatitis C virus: a rare manifestation - remitting relapsing central and peripheral demyelination. *Neurol India*, 2011, 59:114-116.
- [14] Cavallo R, Roccatello D, Menegatti E, et al. Rituximab in cryoglobulinemic peripheral neuropathy. *J Neurol*, 2009, 256:1076-1082.
- [15] Lidove O, Cacoub P, Hausfater P, et al. Cryoglobulinemia and hepatitis C: worsening of peripheral neuropathy after interferon alpha treatment. *Gastroenterol Clin Biol*, 1999, 23:403-406.

(收稿日期:2012-05-31)

## 2012 年第十一届宣武医院显微脊柱神经外科技术暨脊柱内固定技术学习班通知

为了推动我国脊柱神经外科事业的发展,普及显微脊柱神经外科技术和脊柱内固定技术,首都医科大学宣武医院神经外科拟于 2012 年 10 月 26-29 日举办第十一届显微脊柱神经外科技术和脊柱内固定技术学习班。届时将邀请国内著名脊柱神经外科专家授课,并进行标本操作训练和手术观摩。学习内容包括:显微颈椎间盘切除术、显微颈椎椎体切除术、显微颈神经根孔减压术、显微腰椎间盘切除术、显微腰椎管减压术,以及基本脊柱内固定技术。通过学习班的培训可使学员掌握最新脊柱神经外科微创技术和实用脊柱内固定技术。名额有限,欢迎有志于脊柱神经外科的临床医师踊跃报名。

学习班举办地点:首都医科大学宣武医院。

时间安排:2012 年 10 月 26 日 8:00 报到,10 月 26 日理论授课,10 月 27-28 日标本操作训练,10 月 29 日手术观摩。

报名截止日期:2012 年 10 月 15 日。

学费:每位学员 5000 元(其中理论授课费用 2000 元,标本操作费用 3000 元)。

联系人:陈赞(13911712120)。Email 地址:chenzan66@163.com。