

·论著·

# 急性感染性多发性神经根炎患儿空肠弯曲菌感染与抗神经节苷脂 GM<sub>1</sub> 抗体关系

李冰<sup>1</sup>, 杨立彬<sup>2</sup>, 黄铁栓<sup>1</sup>, 陈黎<sup>1</sup>, 胡雁<sup>1</sup>, 廖建湘<sup>1</sup>

(1. 深圳市儿童医院神经科, 广东深圳 518026; 2. 吉林大学第一医院儿科, 吉林 长春 130000)

**[摘要]** 目的 急性感染性多发性神经根炎(GBS)病因尚不清楚,目前认为与感染,尤其与空肠弯曲菌(CJ)感染有关,本研究研究CJ感染与神经节苷脂(GM<sub>1</sub>)损伤的关系,探讨GBS的发病机理。方法 采用酶联免疫吸附试验测定31例GBS患儿(经典型急性感染性多发性神经根炎AIDP 23例,急性运动性轴索神经病AMAN 8例)急性期、恢复期血清和急性期脑脊液CJ-IgG抗体及GM<sub>1</sub>-IgG、GM<sub>1</sub>-IgM抗体的变化;并与非GBS神经系统疾病患儿(NGBS组)和10例正常儿童(正常组)对比。结果 AMAN急性期、恢复期血清CJ-IgG抗体水平高于NGBS组( $P < 0.01$ ),AIDP急性期血清CJ-IgG高于NGBS组( $P < 0.01$ )。AMAN、AIDP急性期脑脊液CJ-IgG高于NGBS组( $P < 0.01$ )。GBS急性期、恢复期血清GM<sub>1</sub>-IgM水平高于NGBS组和正常组( $P < 0.05$ );GM<sub>1</sub>-IgG高于正常组( $P < 0.05$ ),但与NGBS组比较差异无显著性( $P > 0.05$ )。GBS组脑脊液GM<sub>1</sub>-IgM水平高于NGBS组( $P < 0.05$ )。CJ-IgG与GM<sub>1</sub>-IgG、GM<sub>1</sub>-IgM具有明显的相关性( $R = 0.722, P = 0.05$ )。结论 空肠弯曲菌感染是GBS发病的重要病因。神经节苷脂GM<sub>1</sub>的免疫损伤在GBS发病中起重要作用。

[中国当代儿科杂志,2003,5(6):533-536]

**[关键词]** 神经节苷脂;空肠弯曲菌;感染性多发性神经根炎;儿童

[中图分类号] R745 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2003)06-0533-04

## Relationship Between Campylobacter Jejuni Infection and Anti-Ganglioside GM<sub>1</sub> Antibodies in Children with Guillain-Barre Syndrome

Bing LI, Li-Bing YANG, Tie-Shuan HUANG, Li CHEN, Yan HU, Jiar-Xiang LIAO. Department of Neurology, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518026, China (Email:suyan@163.com).

**Abstract: Objective** The cause of Guillain-Barre Syndrome (GBS) is still not clear. Some researchers thought that it was related to infection, especially Campylobacter jejuni (CJ) infection. This paper aims at studying the relationship between CJ infection and Ganglioside GM<sub>1</sub> injury so as to explore the mechanism of GBS. **Methods** The levels of CJ-IgG antibody and the antibodies of ganglioside GM<sub>1</sub>-IgG and GM<sub>1</sub>-IgM were detected by enzyme-linked immunosorbent assay in serum or cerebrospinal fluid of 31 children with GBS. Of the 31 patients, there were 23 cases of acute inflammatory demyelinating polyradiculo-neuropathy (AIDP) and 8 cases of acute motor axonal neuropathy (AMAN). Thirty-three children with non-GBS neurological diseases (NGBS group) and 10 normal children were used as the control groups. **Results** The serum CJ-IgG levels in both acute and recovery phases in the AMAN group were significantly higher than those of the NGBS group ( $P < 0.01$ ); and the serum anti-CJ-IgG level in the acute phase in the AIDP group also significantly increased compared with that of the NGBS group ( $P < 0.01$ ). The CJ-IgG levels in cerebrospinal fluid in acute phase in the AMAN and AIDP groups were higher than that of the NGBS group ( $P < 0.01$ ). The serum GM<sub>1</sub>-IgM levels in both acute and recovery phases in the AMAN and AIDP groups were higher than those of the two control groups ( $P < 0.05$ ). The serum GM<sub>1</sub>-IgG level was higher than that of the normal control group, but it did not differ from that of the NGBS group. There were significant differences in the GM<sub>1</sub>-IgM level in the cerebrospinal fluid between the GBS group and the NGBS group ( $P < 0.05$ ). CJ-IgG was positively correlated to GM<sub>1</sub>-IgG and GM<sub>1</sub>-IgM ( $R = 0.722, P = 0.05$ ). **Conclusions** CJ infection may be an important cause of in the development GBS. The

[收稿日期] 2003-04-16; [修回日期] 2003-06-30

[作者简介] 李冰(1960-),男,硕士,副主任医师。主攻方向:周围神经病。

[通讯作者] 李冰,广东省深圳市儿童医院神经科,邮编:518026。

immunological injury of ganglioside GM<sub>1</sub> may be related to the pathogenesis of GBS.

[Chin J Contemp Pediatr, 2003, 5(6): 533-536]

**Key words:** Ganglioside GM<sub>1</sub>; Campylobacter Jejuni; Guillain-Barre syndrome; Child

急性感染性多发性神经根炎(Guillain-Barre syndrome, GBS)病因不是很清楚,国内外多认为与感染,尤其是与空肠弯曲菌(campylobacter jejuni, CJ)感染有关。本文探讨31例GBS患儿空肠弯曲菌感染与神经节苷脂(GM<sub>1</sub>)损伤的关系,从病因和发病机理方面研究本病,国内有关研究尚不多见。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选择1997年1月至1998年1月在白求恩医科大学第一医院儿科收治的31例GBS患儿作为观察组,根据Asbury等<sup>[1]</sup>修订的GBS诊断标准,其中经典型急性感染性多发性神经根炎(acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, AIDP)23例(男14例,女9例;年龄7~14岁;发病前1例有腹泻病史,9例有上呼吸道感染史,2例有发热),急性运动性轴索神经病(acute motor axonal neuropathy, AMAN)8例(男5例,女3例;年龄7~14岁;发病前2例有腹泻病史,3例有上呼吸道感染史)。对照组:CJ抗体测定以33例非GBS神经系统疾病患儿为对照组(NGBS),年龄1~14岁,男18例,女15例。发病前2月无腹泻史。其中癫痫3例,高热惊厥2例,病毒性脑膜炎21例,结核性脑膜炎5例,脑囊虫1例,脑梗塞1例。检测抗GM<sub>1</sub>抗体以20例非GBS神经系统疾病患儿为对照组(NGBS),年龄1~14岁,男12例,女8例。其中癫痫3例,高热惊厥2例,病脑10例,结脑5例。10例不同年龄健康小儿为正常对照组。对照组与GBS患儿均为来自同一地区,同期住院的患儿或健康检查者,年龄、性别相匹配。

### 1.2 血及脑脊液标本的采集

GBS患儿急性期(病程2周内)、恢复期(4~8周内)各采血一次,急性期采集CSF 1次。正常对照组空腹静脉采血1次。NGBS对照组急性期采血、脑脊液1次。静脉血5 ml室温放置12 h后,3 000 rpm/min,离心15 min,取上清液分离血清,置-20℃冰箱中待检。脑脊液置-20℃冰箱中待检。

### 1.3 测定方法

1.3.1 CJ-IgG测定 ELISA法检测CJ-IgG,试剂盒购自中国预防科学院微生物研究所流行病学研究

室。GBS患儿血清OD均值高于NGBS组均值2个标准差以上者,即为阳性。

1.3.2 GM<sub>1</sub>-IgG和GM<sub>1</sub>-IgM抗体测定 ELISA法检测GM<sub>1</sub>-IgG和GM<sub>1</sub>-IgM,试剂盒购自Sigma Chemical Company。GBS患儿血清或脑脊液中GM<sub>1</sub>抗体OD均值超过正常组和NGBS组2个标准差以上者,即为阳性。

### 1.4 统计学分析

数据用均数±标准差表示,采用t检验及直线回归方法。

## 2 结果

### 2.1 各组血清和脑脊液CJ-IgG结果比较

AMAN急性期、恢复期血清CJ-IgG均高于NGBS组(P<0.01);AIDP急性期血清CJ-IgG高于NGBS组(P<0.01)。AMAN急性期、恢复期血清CJ-IgG分别高于AIDP急性期和恢复期(P<0.01)。见表1。AMAN和AIDP急性期脑脊液中CJ-IgG高于NGBS组(P<0.01),AMAN急性期脑脊液CJ-IgG高于AIDP急性期(P<0.01)。见表2。

表1 各组血清CJ-IgG比较

Table 1 Serum CJ-IgG levels in various groups

组别	例数	OD值
正常组	10	1.40 ±0.15
NGBS组	33	1.45 ±0.14
AMAN急性期	8	1.78 ±0.15 <sup>a</sup>
恢复期	8	1.62 ±0.14 <sup>a</sup>
AIDP急性期	23	1.67 ±0.18 <sup>a,b</sup>
恢复期	23	1.47 ±0.19 <sup>c</sup>

注:a与NGBS组比较P<0.01; b与AMAN急性期比较P<0.01; c与AMAN恢复期比较P<0.01

表2 各组脑脊液CJ-IgG比较

Table 2 CSF CJ-IgG levels in various groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	OD值
NGBS组	29	0.84 ±0.19
AIDP急性期	23	0.93 ±0.19 <sup>a,b</sup>
AMAN急性期	8	1.06 ±0.14 <sup>a</sup>

注:a与NGBS组比较P<0.01; b与AMAN急性期比较P<0.01

### 2.2 各组血清和脑脊液 GM<sub>1</sub>-IgG 和 GM<sub>1</sub>-IgM 结果比较

GBS 急性期、恢复期血清 GM<sub>1</sub>-IgG 均高于正常组 ( $P < 0.05$ ), 但与 NGBS 组比较差异无显著意义 ( $P > 0.05$ )。GBS 急性期、恢复期血清 GM<sub>1</sub>-IgM

均高于正常组和 NGBS 组 ( $P < 0.05$ )。NGBS 组血清 GM<sub>1</sub>-IgG、GM<sub>1</sub>-IgM 与正常组比较差异无显著意义 ( $P > 0.05$ )。GBS 组脑脊液 GM<sub>1</sub>-IgM 高于 NGBS 组 ( $P < 0.05$ ), 而 GM<sub>1</sub>-IgG 与 NGBS 组比较差异无显著性 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 3 各组血清及脑脊液中 GM<sub>1</sub>-IgG, GM<sub>1</sub>-IgM 比较  
Table 3 GM<sub>1</sub>-IgG and GM<sub>1</sub>-IgM levels in serum and CSF in various groups ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	例数	血清		脑脊液	
		IgG	IgM	IgG	IgM
正常组	10	0.357 ± 0.097	0.435 ± 0.083		
NGBS 组	20	0.465 ± 0.131	0.453 ± 0.085	0.384 ± 0.162	0.381 ± 0.078
GBS 组急性期	31	0.483 ± 0.177 <sup>a</sup>	0.613 ± 0.223 <sup>a,b</sup>	0.716 ± 0.878	0.820 ± 0.949 <sup>b</sup>
GBS 组恢复期	31	0.554 ± 0.193 <sup>a</sup>	0.684 ± 0.252 <sup>a,b</sup>		

注: a 与正常组比较  $P < 0.05$ ; b 与 NGBS 组比较  $P < 0.05$

### 2.3 CI-IgG 与 GM<sub>1</sub>-IgG, GM<sub>1</sub>-IgM 阳性分布情况

31 例 GBS 患儿中有 12 例 CI-IgG、GM<sub>1</sub>-IgG、GM<sub>1</sub>-IgM 均阳性, 其中 5 例发病前一月曾患上感或腹泻病。CI-IgG 阳性与 GM<sub>1</sub>-IgM, GM<sub>1</sub>-IgM 阳性有一致性 ( $R = 0.72, P = 0.05$ )。

创伤中具有保护膜稳定性的作用<sup>[9]</sup>, 在神经元包膜中含量最丰富, 是周围神经郎飞氏结轴膜上的一种组织成分, 该处缺乏髓鞘和良好的血-神经屏障, 易成为免疫反应的靶部位, 部分 GBS 病人血清中测到的 GM<sub>1</sub> 抗体即作用于该部位。日本学者 Yuki 等<sup>[10]</sup>报道 3 例病人 CI 肠炎后患 GBS, 其血清中检测到 GM<sub>1</sub> 抗体。唐健等人<sup>[11]</sup>报告 GBS 病人血清 GM<sub>1</sub> 抗体 IgM 阳性率为 40%, 明显高于对照组。本文 31 例 GBS 患儿急性期和恢复期血清 GM<sub>1</sub>-IgM 抗体明显高于正常组和 NGBS 组, GM<sub>1</sub>-IgG 高于正常组, 说明小儿 GBS 的发病与 GM<sub>1</sub> 的损伤有关, 与唐健等<sup>[11]</sup>研究结果相一致, 与管太阳等<sup>[12]</sup>研究结果不一致。31 例 GBS 患儿中 CI-IgG 抗体和 GM<sub>1</sub>-IgG、GM<sub>1</sub>-IgM 抗体均阳性 12 例, 占 38.4%, 具有明显的一致性。而且三种抗体阳性者, 发病前一月内多曾患上感或腹泻病。

## 3 讨论

国内外学者研究表明<sup>[2,3]</sup>, 部分 GBS 病人发病前存在 CI 感染。流行病学统计, 约 50% ~ 70% 的 GBS 病人有前驱感染, 其中 10% ~ 30% 表现为腹泻<sup>[4]</sup>。本文 23 例 AIDP 患儿中有 1 例 (4.3%) 有明确腹泻病史; 8 例 AMAN 患儿中有 2 例 (25%) 发病前有腹泻病史, 与文献报告相一致。CI 是多数国家腹泻患者的主要病因, 也是我国腹泻病最常见的致病菌之一<sup>[5]</sup>。已有大量关于 GBS 病人血清中 CI-IgM, CI-IgG 和 CI-IgA 增高的报道, 其阳性率在 17.2% ~ 38% 之间<sup>[6,7]</sup>。Mckhann<sup>[8]</sup>报告 AMAN 病人血清 CI-IgG 及 CI-IgM 抗体滴度增高, 与正常人群有明显差异。证明多数 AMAN 病人发病前有 CI 感染。本研究发现 AMAN 急性期、恢复期血清 CI-IgG 均高于 NGBS 组; AIDP 急性期血清 CI-IgG 高于 NGBS 组。AMAN, AIDP 患儿急性期脑脊液 CI-IgG 高于 NGBS 组, 表明 CI 感染是我国小儿 GBS 发病的重要原因之一。AMAN 急性期、恢复期血清 CI-IgG 分别高于 AIDP 急性期和恢复期。说明 AMAN 与空弯菌感染的关系更为密切。

CI 菌感染诱发 GBS 发病机理已初步阐明, 即 CI 感染后, 在一部分 GBS 病人体内产生了 GM<sub>1</sub> 相关抗体, 发生抗原抗体反应发病。日本学者 Yuki<sup>[4]</sup>首次证实周围神经成分与 CI. PEN19 之间有分子模拟现象, 还首次证实 Miller Fisher syndrome (MFS, GBS 变异型) 患儿前驱感染病原 CI. PEN2 也与神经组织有分子模拟现象。CI. PEN19 的脂多糖含半乳糖 N-乙酰半乳糖胺及唾液酸 (这些成分多是 GM<sub>1</sub> 的糖份), 脂多糖末端寡糖结构与 GM<sub>1</sub> 的四糖末端结构相同。因此, CI 的脂多糖可能作为激活 B 淋巴细胞的抗原, 产生大量的抗 GM<sub>1</sub> 抗体, 从而损伤周围神经组织<sup>[13]</sup>。

GM<sub>1</sub> 是单唾液酸神经节苷脂, GM<sub>1</sub> 在神经系统

[参 考 文 献]

- [1] Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barre syndrome [J]. *Ann Neurol*, 1990, 27 (Suppl): S21 - S24.
- [2] Rees JH, Soudain SE, Gregson NA, Hughes RA. Campylobacter jejuni infection and Guillain-Barre syndrome [J]. *N Engl J Med*, 1995, 333(21): 1374 - 1379.
- [3] Hadden R, Karch H, Zielasek J, Weissbrich B, Schubert J, Neishaupt A, et al. Preceding infection, immune factors and outcome in Guillain-Barre syndrome [J]. *Ann Neurology*, 2001, 56(3): 758 - 764.
- [4] Yuki N, Tak T, Inagaki F, Handa S. Cross reactive antigen between nervous tissue and bacterium ganglioside GM<sub>1</sub> and lipopolysaccharide from penners serotype 19 of campylobacter jejuni [J]. *Biomed Res*, 1992, 13(11): 451 - 453.
- [5] 许新强. 人类空肠弯曲菌感染的流行病学 [J]. *中华流行病学杂志*, 1985, 6(5): 310 - 313.
- [6] 许贤豪. 神经免疫学 [M]. 北京:北京医科大学中国协和医科大学出版社, 1993, 208 - 209.
- [7] 朱春霓,蔡方成. 空肠弯曲菌感染并发的神经系统疾病 [J]. *国外医学儿科分册*, 1996, 23(3): 138 - 140.
- [8] Mckhann GM, Cornblath DR, Griffin JW, Ho TW, Li CY, Jiang Z, et al. Acute motor axonal neuropathy: a frequent cause of acute flaccid paralysis in China [J]. *Ann Neurol*, 1993, 33(4): 333 - 342.
- [9] Silani V, Bonifati C, Buscaglia M, Sampietro A, Ghezzi G, Scarlatro G. Ganglioside sub (GM<sub>1</sub>) expression during human spinal cord and neural crest development [J]. *Neuroreport*, 1993, 4(6): 767 - 770.
- [10] Yuki N, Yoshinoh, Sato S, Tadshi M. Acute axonal polyneuropathy associated with anti-GM<sub>1</sub> antibodies following campylobacter enteritis [J]. *Neurology*, 1990, 40(12): 1900 - 1902.
- [11] 唐健,郝琦,袁锦楣,肖雷,郝洪君. 格林-巴利综合征中抗神经节苷脂 GM<sub>1</sub> 抗体 [J]. *中华神经精神科杂志*, 1994, 27(6): 337 - 339.
- [12] 管太阳,秦震,张仁琴. 格林-巴利综合征患者血清中的抗糖脂抗体 [J]. *临床神经病学杂志*, 1997, 10(1): 67 - 69.
- [13] Oomes PG, Jacobs BC, Hazenberg MP, Banffer JR, van der Meche FG. Anti-GM<sub>1</sub> IgG antibodies and campylobacter bacteria in GBS: evidence of molecular mimicry [J]. *Ann Neurol*, 1995, 38(2): 170 - 175.

(本文编辑:谢岷)

· 消息 ·

欢迎订阅 2004 年中国当代儿科杂志

中国当代儿科杂志是由中华人民共和国教育部主管,中南大学主办的国家级儿科专业学术期刊。本刊为国家科学技术部中国科技论文统计源期刊和国际权威检索机构《俄罗斯文摘》(AJ)收录期刊,是《中国医学文摘·儿科学》引用的核心期刊,同时被中国学术期刊(光盘版)、北京大学图书馆、中国科学院文献情报中心、中国社会科学院文献信息中心评定为《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊,并被《中国期刊网》、《中国学术期刊(光盘版)》和《万方数据-数字化网络期刊》全文收录。

本刊内容以儿科临床与基础研究并重,反映我国当代儿科领域的最新进展与最新动态。辟有英文论著、中文论著、疑难病研究、临床研究、实验研究、儿童保健、小儿外科、药物与临床、经验交流、病例报告、专家讲座、综述等栏目。读者对象主要为从事儿科及相关学科的临床、教学和科研工作者。

本刊为双月刊,国际开本,80页,亚光铜版纸印刷,逢双月15日出版,向国内外公开发行人。中国标准刊号:ISSN 1008 - 8830, CN 43 - 1301/R。欢迎全国各高等医学院校,各省、市、自治区、县医院和基层医疗单位,各级图书馆(室)、科技情报研究所及广大医务人员和医学科技人员订阅。每期定价12元,全年72元。邮发代号:42 - 188。可通过全国各地邮局订阅或直接来函与本刊编辑部联系订阅。

联系地址:湖南省长沙市湘雅路141号中国当代儿科杂志编辑部 邮编:410008

电话/传真:0731 - 4327402 Email: [xyped@public.cs.hn.cn](mailto:xyped@public.cs.hn.cn) 网址: [www.cjcp.org](http://www.cjcp.org)