

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.11.036

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.11.036>

免疫相关性周围神经病研究进展

顾美娟 综述 刘彬 审校

(昆明医科大学第一附属医院老年神经内科, 昆明 650000)

[摘要] 周围神经疾病病因众多, 目前免疫相关性周围神经病成为研究热点。近年来各国学者针对周围神经不同组成区域(郎飞结区、结侧区、近结侧区)进行探索, 从而不断发现新的抗体, 对免疫介导的周围神经疾病的诊断和治疗有重要的指导意义。

[关键词] 周围神经病变; 免疫; 抗体; 临床表现; 治疗

Research progress in immune-related peripheral neuropathy

GU Meijuan, LIU Bin

(Department of Geriatric Neurology, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650000, China)

Abstract It is now apparent that immune-related peripheral neuropathy has become an important cause of acquired peripheral neuropathy. This review summarises recent antibodies involved of nodal, paranodal region and juxtaparanodal region, which have already begun to inform increasingly targeted and individualised therapies.

Keywords neuropathies; immune; antibody; clinical feature; treatment

周围神经指嗅、视神经以外的脑神经、脊神经、自主神经及其神经节。周围神经由神经元及其发出的神经纤维组成, 神经纤维分为有髓纤维和无髓纤维, 有髓纤维中存在的重要结构为郎飞结, 其使神经冲动呈跳跃式传导。正常髓鞘化的神经纤维可以分为郎飞结区、结侧区、近结侧区、结间区等不同区域, 其结构的完整是神经冲动跳跃式传导的基础^[1]。由于有髓纤维各个区域组成成分不同, 目前研究出针对多个区域特异性细胞抗体黏附分子和相关抗体, 对免疫介导的周围神经疾病的诊断和治疗有重要的指导意义。

1 抗神经节苷脂抗体

神经节苷脂广泛分布于中枢神经系统和周围神经系统细胞膜外表面, 抗神经节苷脂抗体最初发现于上世纪80年代, 随后各种不同的抗神经节苷脂抗体相继被发现, 其命名是依据其糖基结合唾液酸分子的位置和数量进行分类。如含有1分子唾液酸的神经节苷脂为单唾液酸神经节苷脂(monosialotetrahexose ganglioside, GM), 以此类推, 含有2, 3, 4个唾液酸分子的神经节苷脂分别命名为GD, GT, GQ。GM又根据包含已糖的数目

收稿日期 (Date of reception): 2019-09-29

通信作者 (Corresponding author): 刘彬, Email: ynkmlba@126.com

基金项目 (Foundation item): 云南省应用基础研究项目 (201801CH00572); 云南省医药卫生研究项目 (2018NS0102)。This work was supported by the Yunnan Applied Basic Research Project-Union Foundation (201801CH00572) and Yunnan Provincial Medical Health Research Institute Project (2018NS0102), China.

分为GM1, GM2, GM3等不同亚型。不同神经节苷脂在周围神经中分布不同, 抗神经节苷脂抗体主要存在于郎飞结区和结侧区, 目前已经在多种炎症性神经病变中被证实。郎飞结区存在的抗神经节苷脂抗体主要为GM1, GD1a, GD1b, 结侧区存在的抗神经节苷脂抗体主要为GQ1b^[2]。

自抗神经节苷脂抗体首次发现于格林-巴利综合征(Guillain-Barre' syndrome, GBS)患者的血清中后, 不同的抗神经节苷脂抗体相继被发现, 同时被证实其与多种自身免疫性周围神经病相关, 尤其与GBS的不同亚型之间存在密切关系。目前依据患者不同临床表现和电生理结果, GBS患者主要常见以下4个主要亚型: 急性炎症性脱髓鞘性多发神经根神经病(acute inflammatory demyelinating polyneuropathies, AIDP)、急性运动感觉轴索性神经病(acute motor-sensory axonal neuropathy, AMSAN)、急性运动轴索性神经病(acute motor axonal neuropathy, AMAN)、Miller-Fisher综合征(miller Fisher syndrome, MFS)。若疾病呈慢性进展, 病程超过8周, 临床表现和AIDP相似的免疫介导性周围神经病称为慢性炎症性脱髓鞘性多发神经根神经病(chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, CIDP)。

神经节苷脂GM1广泛表达于感觉神经和运动神经轴膜和施万细胞外膜上, 研究发现抗GM1抗体通常与AIDP, AMAN和多灶性运动神经病(multifocal motor neuropathy, MMN)相联系, 且该抗体与运动功能受损的严重程度及病程持续时间相关, 目前推测急性和慢性免疫性神经病之间可能存在一定的病理生理联系^[3]。AMAN患者血清中可同时检测到抗GD1a抗体, 而AIDP患者血清中该抗体滴度很低或者不能检出, 故抗GD1a抗体可作为AIDP与AMAN的鉴别要点, 同时抗GD1a抗体阳性患者大多会累及呼吸肌, 需要机械辅助通气, 预后相对较差。AMSAN与AMAN统称为轴索型GBS, 因为二者均主要为轴索损伤, 只是神经受累范围不同, 但研究发现二者均表现为抗GM1抗体和抗GD1a抗体阳性, 故推测二者具有相同的发病机制, 故二者病情均相对较重, 恢复较慢^[4]。MFS为GBS的一种变异类型, 主要表现为眼外肌麻痹、共济失调及腱反射消失三联征, 抗GM1抗体和抗GD1b抗体在共济失调性周围神经疾病中均有发现, 该病以共济失调为特征, 而运动功能相对保留, 研究^[5-6]发现抗GD1b抗体与急性感觉性共济失调性神经病有关, 而抗GQ1b抗体与“小脑样”共济失调相关, 临床上见于MFS或共济失调型GBS。

故临床中以共济失调为主要表现的患者应进行抗神经节苷脂抗体的检测, 以免漏诊、误诊。

2 抗神经束蛋白抗体

实验性变态反应性神经炎可造成外周神经脱髓鞘, 神经束蛋白作为一种免疫原, 其作用于郎飞结或结侧区发生免疫反应, 导致神经病变, 其中包括抗神经束蛋白抗体(anti-neurofascin antibody, NF)NF155, NF186, NF140等。郎飞结区主要为抗神经束蛋白NF186抗体和NF140抗体, 此类患者多伴有自身免疫性疾病, 病情通常较重, 临床上相对少见。最近研究表明抗神经束蛋白抗体存在于44% AIDP, 42% AMAN和30% CIDP患者之中, 同时抗神经束蛋白NF186抗体和AMAN密切相关^[7-8]。

结侧区位于郎飞结的两侧, 结侧区主要集聚的分子是接触蛋白-1及接触蛋白相关蛋白-1(CASPR-1)和神经束蛋白NF155, 在维持有髓纤维结构功能稳定性中起重要作用^[9]。神经束蛋白NF155是位于郎飞结旁区的细胞黏附分子, 是神经冲动跳跃式传导的基础。最近多个临床研究发现抗NF155抗体与CIDP的发病明显相关, 特别是IgG4抗体相关亚型^[10-12]。抗NF155抗体阳性的CIDP临床表现与经典的CIDP有所不同, 此类患者起病年龄较早, 以肢体远端麻木无力为主, 伴有感觉性共济失调和震颤, 脑脊液检查提示脑脊液中蛋白质水平明显升高, 脊神经根影像学核磁共振检查可发现神经根呈对称性弥漫性增粗水肿, 且病程越长, 神经根水肿增粗越显著^[12]。治疗上, 经典CIDP对激素、静脉注射免疫球蛋白效果较好, 但抗NF155抗体阳性的CIDP患者对免疫球蛋白治疗效果差, 其原因是由于抗NF155属IgG4亚型抗体, 故不能激活补体, 同时也不易结合、激活Fcγ受体, 激素治疗仅部分患者有效, 但此类患者对利妥昔单抗治疗反应较好^[13-14]。同时一项荟萃分析^[15]也表明: 与抗NF155抗体阴性CIDP患者相比, 抗NF155抗体阳性患者的感觉性共济失调发生率(OR: 10.79, 95%CI: 5.24~22.22)和颤抖发生率(OR: 6.71, 95%CI: 3.37~1339)较高。同时抗NF155抗体阳性CIDP患者静脉注射免疫球蛋白效果较差(OR: 0.09, 95%CI: 0.02~0.42)。综上所述表明抗NF155抗体在CIDP的临床亚群方面似乎更有价值, 故对CIDP患者常规使用激素及免疫球蛋白治疗效果差的患者应行抗神经束蛋白抗体检测, 以便及时调整治疗方案, 改善患者预后。

3 抗接触蛋白抗体

接触蛋白(contactin, CNTN)属于神经接触黏附分子,其参与介导了神经系统的生长发育,与细胞表面多种蛋白质的表达相关,在外周神经冲动传导中起到十分重要作用。目前对接触蛋白的研究热点主要为抗CNTN-1抗体。目前研究表明抗CNTN-1抗体阳性的CIDP患者与抗NF155阳性的CIDP患者有一定的相似性,如出现明显的感觉性共济失调和震颤,但该类患者具有起病年龄较大、起病较急、运动受损明显、疾病早期就出现轴索损伤等特点,同样该类患者对免疫球蛋白治疗效果不佳^[16]。抗CNTN1 IgG4抗体是一种在神经轴突侧壁上高度表达的一种蛋白,主要损害感觉神经的轴突,故临床表现为感觉性共济失调,且该类患者对皮质激素治疗反应良好,与上述研究结果一致^[17]。目前推测CNTN-2在外周神经病变发病机制中也起重要作用,但目前研究尚未发现其在外周神经的作用靶点,这也将成为今后的研究热点。

4 抗接触蛋白相关蛋白-2抗体

结间区和结侧区之间为近结侧区,该区富含K离子通道和接触蛋白相关蛋白-2(contactin-associated protein-like 2, Caspr2),与髓鞘复极化和维持静息电位稳定性有关^[18]。Caspr2是轴突蛋白组成成员之一,在中枢神经系统和周围神经的近结侧区统均有表达。Caspr2同抗富亮氨酸胶质瘤失活1蛋白(leucine-rich glioma inactivated protein1, LGI1)一起构成了电压门控钾离子通道(voltage-gated potassium channel, VGKC)复合体抗原^[19]。LGI1抗体为自身免疫性脑炎相关抗体之一,主要表现为边缘性脑炎,海马区域受累为主,常伴有精神障碍,面-臂肌张力障碍发作为特征性症状。Caspr2同时分布于中枢和外周神经系统,可导致中枢神经系统和外周神经病变,临床表现复杂。中枢神经系统病变以自身免疫性脑炎相关癫痫、精神症状、认知障碍和锥体外系为主要表现,多常伴有严重失眠。周围神经系统疾病常表现为疼痛、肌肉痉挛和抽搐等神经兴奋性增高表现,称之为神经性肌强直。当中枢神经系统及周围神经系统同时受累,同时伴有自主神经症状,则称之为Morvan综合征,该类患者常伴有胸腺瘤^[20]。研究^[21]显示血清Caspr2抗体敏感度高于

脑脊液,且表明部分Caspr2抗体导致的Morvan综合征仅血清抗体阳性,而脑脊液抗体阴性。抗Caspr2抗体还可导致GBS^[22]。无论在周围神经系统还是中枢神经系统抗Caspr2抗体阳性患者均可使用免疫球蛋白冲击或血浆置换,且相对治疗效果较好。

随着上述相关抗体的发现,由机体自身免疫机制介导的周围神经病相关病因得以明确。故目前免疫介导性周围神经病临床主要治疗手段为静脉免疫球蛋白冲击或血浆置换:免疫球蛋白可中和自身抗体,并于补体结合,阻断巨噬细胞反应而阻止病情进展;血浆置换可迅速清除体内免疫活性物质而发挥作用^[20]。研究显示二者短期疗效基本相同,但二者不能同时联用,联合应用并不能增效。但上述研究也表明不同抗体相关的免疫性周围神经病治疗方案有所差别,如上文所提及的抗NF155抗体阳性和抗CNTN1 IgG4抗体阳性的CIDP患者,常规免疫治疗效果差,应加以甄别,从而选择最佳治疗方案。期待日后更多靶向药物的研发,进一步实现精准医疗,从而最大程度改善患者预后。

综上,随着科学技术发展,免疫介导的周围神经病变日益得到重视,通过周围神经不同部位及不同组成成分而相继发现不同的作用靶点,进而不断发现新的抗体(具体总结见表1),为周围神经疾病的诊断和治疗提供新的方向,给患者带来福音。

表1 周围神经不同区域抗体分布及临床意义

Table 1 Antibodies involved in peripheral nerve and their clinical significance

部位	抗体类型	相关疾病
郎飞结区	神经节苷脂抗体	AIDP (GM1), AMAN (GM1a, GM1b, GD1a), AMSAN (GM1, GD1a), MMN (GM1)
	NF186	AMAN, AIDP, CIDP
结侧区	神经节苷脂抗体	MFS (GQ1b, GT1a)
	NF155	AIDP, CIDP
	CNTN1	AIDP, CIDP
近结侧区	Caspr2	神经性肌强直, Morvan综合征

参考文献

1. Sherman DL, Brophy PJ. Mechanisms of axon ensheathment and myelin growth[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2005, 6(9): 683-690.
2. Naik GS, Meena AK, Reddy BAK, et al. Anti-ganglioside antibodies profile in Guillain-Barré syndrome: Correlation with clinical features, electrophysiological pattern, and outcome[J]. *Neurol India*, 2017, 65(5): 1001-1005.
3. Saeed ML, Kaleem Baloch B, Mahmud SN, et al. Role of anti-ganglioside antibodies in the diagnosis of Guillain-Barré syndrome as an alternate investigation[J]. *Cureus*, 2019, 11(5): e4625.
4. Ruggiero FM, Vilcaes AA, Yuki N, et al. Membrane binding, endocytic trafficking and intracellular fate of high-affinity antibodies to gangliosides GD1a and GM1[J]. *Biochim Biophys Acta Biomembr*, 2017, 1859(1): 80-93.
5. Kinboshi M, Morimoto Y, Yoshida T, et al. An elderly case of Guillain-Barré syndrome with anti-GT1b antibodies[J]. *Rinsho Shinkeigaku*, 2019, 59(9): 600-603.
6. Choi KD, Choi SY, Choi JH, et al. Characteristics of single ocular motor nerve palsy associated with anti-GQ1b antibody[J]. *J Neurol*, 2019, 266(2): 476-479.
7. Burnor E, Yang L, Zhou H, et al. Neurofascin antibodies in autoimmune, genetic, and idiopathic neuropathies[J]. *Neurology*, 2018, 90(1): e31-e38.
8. Devaux JJ, Miura Y, Fukami Y, et al. Neurofascin-155 IgG4 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy[J]. *Neurology*, 2016, 86(9): 800-807.
9. Mathey EK, Derfuss T, Storch MK, et al. Neurofascin as a novel target for autoantibody-mediated axonal injury[J]. *J Exp Med*, 2007, 204(10): 2363-2372.
10. Vural A, Doppler K, Meinel E. Autoantibodies against the node of Ranvier in seropositive chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: diagnostic, pathogenic, and therapeutic relevance[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1029.
11. 孙翀, 林洁, 乔凯, 等. 抗神经束蛋白155-IgG4抗体阳性的慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病临床特点分析[J]. *中国临床神经科学*, 2019, 27(4): 411-418.
SUN Chong, LIN Jie, QIAO Kai, et al. Characteristics in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy associated with anti-neurofascin 155 IgG4 antibodies[J]. *Chinese Journal of Clinical Neurosciences*, 2019, 27(4): 411-418.
12. 马妍, 鲁明, 樊东升. 抗NF155 IgG4抗体阳性慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病一例并文献复习[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2017, 24(3): 188-192.
MA Yan, LU Ming, FAN Dongsheng. The features of an anti-NF155 IgG4 antibodies positive chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy patient and a literature review[J]. *Chinese Journal of Neuroimmunology and Neurology*, 2017, 24(3): 188-192.
13. Devaux JJ, Miura Y, Fukami Y, et al. Neurofascin-155 IgG4 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy[J]. *Neurology*, 2016, 86: 800-807.
14. Vallat JM, Yuki N, Sekiguchi K, et al. Paranodal lesions in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with anti-Neurofascin 155 antibodies[J]. *Neuromuscul Disord*, 2017, 27(3): 290-293.
15. Hu W, Xin Y, He Z, et al. Association of neurofascin IgG4 and atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A systematic review and Meta-analysis[J]. *Brain Behav*, 2018, 8(10): e01115.
16. Doppler K, Appeltshausler L, Wilhelm K, et al. Destruction of paranodal architecture in inflammatory neuropathy with anti-contactin-1 autoantibodies[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(7): 720-728.
17. Miura Y, Devaux JJ, Fukami Y, et al. Contactin 1 IgG4 associates to chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with sensory ataxia[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 6): 1484-1491.
18. BhatMA, RiosJC, LuY, et al. Axon-glia interactions and the domain organization of myelinated axons requires neurexin IV/Caspr/Paranodin[J]. *Neuron*, 2001, 30(2): 369-383.
19. Irani SR, Alexander S, Waters P, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia[J]. *Brain*, 2010, 133(9): 2734-2748.
20. 中华医学会神经病学分会. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识[J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50(2): 91-98.
Chinese Society of Neurology. Consensus of Chinese experts in the diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis[J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2017, 50(2): 91-98.
21. Joubert B, Gobert F, Thomas L, et al. Autoimmune episodic ataxia in patients with anti-CASPR2 antibody-associated encephalitis[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2017, 4(4): e371.
22. van Sonderen A, Ariño H, Petit-Pedrol M, et al. The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease[J]. *Neurology*, 2016, 87(5): 521-528.

本文引用: 顾美娟, 刘彬. 免疫相关性周围神经病研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(11): 3016-3019. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.11.036

Cite this article as: GU Meijuan, LIU Bin. Research progress in immune-related peripheral neuropathy[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(11): 3016-3019. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.11.036