[10] Shin B S, Kim C H, Jun Y S, *et al*. Dose-linear pharmacokinetics, tissue distribution, and excretion of a recombinant fusion protein ^{125}I-GST-TatdMt possessing potent anti-obesity activity[J]. Regul Pept, 2005, 129(1/3): 25-30.
[11] Osborn B L, Sekut L, Corcoran M, *et al*. Albutropin: a growth hormone-albumin fusion with improved pharmacokinetics and pharmacodynamics in rats and monkeys[J]. Eur J Pharmacol, 2002, 456(1/3): 149-158.
[12] 张友九, 许玉杰, 朱然, 等. 重组人肿瘤坏死单抗白细胞介素2融合蛋白在大鼠体内的药代动力学实验研究[J]. 中国药理学通报, 2005, 21(8): 1013-1016.
[13] 杨鹏辉, 许华, 张齐好, 等. 人酸性成纤维细胞生长因子与穿膜肽融合蛋白在鼠体内的药代动力学及血脑屏障通透性研究[J]. 药学学报, 2011, 46(10): 1204-1208.
[14] Malmberg J, Sandstrom M, Wester K, *et al*. Comparative biodistribution of imaging agents for in vivo molecular profiling of disseminated prostate cancer in mice bearing prostate cancer xenografts: focus on ^{111}In- and ^{125}I-labeled anti-HER2 humanized monoclonal trastuzumab and ABY-025 affibody[J]. Nucl Med Biol, 2011, 38(8): 1093-1102.
[15] Cruz R, Steyn P, Collins D, *et al*. Radiography, ^{99}mTc-HDP, and ^{111}In labeled vitamin B12 SPECT of canine osteosarcoma: a comparative study[J]. J Am Anim Hosp Assoc, 2011, 47(4): 229-235.
[16] Bienert A, Plotek W, Zawidzka I, *et al*. Influence of time of day on propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics in rabbits[J]. Chronobiol Int, 2011, 28(4): 318-329.
[17] Fechner J, Ihmsen H, Hatterscheid D, *et al*. Retraction. Pharmacokinetics and clinical pharmacodynamics of the new propofol prodrug GPI 15715 in volunteers[J]. Anesthesiology, 2010, 112(4): 1058.

(**收稿**:2012-05-21;**修回**:2012-08-01)
(编辑 栾 嘉)

个案与短篇

文章编号:1000-5404(2012)21-2148-01

Miller-Fisher 综合征伴中枢神经系统脱髓鞘1例

罗 涟[1],许勇峰[2] (310022 杭州,杭州钢铁集团职工医院神经内科[1]; 310009 杭州,浙江大学医学院附属第二医院神经内科[2])

[**关键词**] Miller-Fisher 综合征; 中枢神经系统脱髓鞘病变; 抗神经节苷脂抗体
[**中图法分类号**] R442.8 [**文献标志码**] B

1 临床资料

患者,男性,37岁,驾校老师,因"头晕伴左眼睑下垂5 d余"入院。发病1周前有感冒症状。5 d前突发头晕、视物模糊,伴左眼睑下垂、复视,渐感双手麻木,四肢乏力,步态不稳,并于2 d前行头颅CT增强提示:左侧顶叶片状低密度影。在当地予改善循环、抑酸护胃、抗感冒等治疗,头晕、左眼睑下垂、四肢乏力呈进行性加重,故收住入院。有头孢类过敏史,其他病史无殊。入院后查体阳性体征如下:左眼睑下垂,左侧眼球向上、向下、外展、内收均受限,左眼视力下降,右眼球活动无殊,双眼向上、向下、向左、向右均有复视,双手末端痛觉减退,四肢腱反射消失,右侧巴氏征可疑阳性,直线步态不稳。头颅CT血管造影(CTA):未见明显异常。行头颅MRI平扫(DWI)+增强示:左侧大脑半球深部白质(半卵圆中心,侧脑室周围)可见多发晕状、斑块状长T_1长T_2异常信号灶,DWI未见明确弥散受限,增强无强化。左侧大脑半球脑白质病变考虑。见图1。眼眶CT:未见异常。入院次日出现右眼睑下垂,有低热,体温37.5 ℃。查体补充:双眼睑下垂明显,双侧眼球活动受限,余查体同前。行腰穿检查:压力200 cmH_2O,白细胞计数10个/μl,红细胞计数520个/μl,蛋白定量26.0 mg/dl,潘氏试验阴性,革兰染色、抗酸染色及墨汁染色正常。肌电图:左正中浅支神经感觉传导诱发电位波幅降低;左拇短展肌检肌轻收缩示多相波增多;左正中、右胫后神经F波未见异常;右胫神经H反射未测出。疾病诊断考虑:MFS。头颅影像学检查异常考虑MFS合并中枢神经系统脱髓鞘病变。给予丙种球蛋白针20 g/d,5 d静滴,以及营养神经,脱水降颅压对症等治疗。住院第13天头晕,复视、步态不稳明显好转,双眼睑下垂,眼球活动受限有所改善,双手末梢浅感觉已正常,腱反射可引出,双巴氏征阴性,直线行走正常。复查腰穿:压力为195 cmH_2O,白细胞计数14/μl正常,蛋白定量58.1 mg/dl,潘氏试验阳性。头颅增强MRI复查:病灶较前相仿。总住院15 d好转出院。6个月随访无临床症状及体征,但头颅MRI病灶未消失。

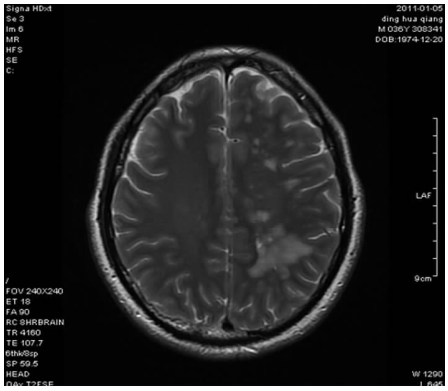


图1 Miller-Fisher 综合征伴中枢神经系统脱髓鞘患者MRI表现

2 讨论

MFS合并中枢脱髓鞘改变的发病机制尚未明确,但国内外学者的各项实验研究及分析验证了该病存在的可能性。病理学研究发现周围神经脱髓鞘患者中枢神经系统中检测到吞噬细胞、淋巴细胞浸润,此现象被视为周围神经病理改变的继续

(下转2153页)

[**基金项目**] 国家自然科学基金(30900463)
[**通信作者**] 罗 涟,E-mail:dabaotu@163.com

12(6): 738 – 747.
[9] 刘英, 李杨, 彭瑞云, 等. C57BL/6J 和 C3H/HeN 小鼠放射性肺损伤进程的比较研究[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2007, 27(6): 530 – 533.
[10] 韩光, 周云峰, 王兆华, 等. 小鼠放射性肺损伤中细胞间黏附因子-1 的表达[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2007, 27(4): 318 – 321.
[11] Wang S, Liao Z, Wei X, *et al*. Analysis of clinical and dosimetric factors associated with treatment-related pneumonitis (TRP) in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with concurrent chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT)[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 66(5): 1399 – 1407.
[12] Hart J P, Broadwater G, Rabbani Z, *et al*. Cytokine profiling for prediction of symptomatic radiation-induced lung injury[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 63(5): 1448 – 1454.
[13] Wang S, Liao Z, Wei X, *et al*. Analysis of clinical and dosimetric factors associated with treatment-related pneumonitis (TRP) in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with concurrent chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT)[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 66(5): 1399 – 1407.
[14] Hart J P, McCurdy MR, Ezhil M, *et al*. Radiation pneumonitis: correlation of toxicity with pulmonary metabolic radiation response[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 71(4): 967 – 971.
[15] Lee J W, Zoumalan R A, Valenzuela C D, *et al*. Regulators and mediators of radiation-induced fibrosis: Gene expression profiles and a rationale for Smad3 inhibition[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2010, 143(4): 525 – 530.
[16] Puthawala K, Hadjiangelis N, Jacoby S C, *et al*. Inhibition of integrin alpha(v)beta6, an activator of latent transforming growth factor-beta, prevents radiation-induced lung fibrosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 177(1): 82 – 90.
[17] Cappuccini F, Eldh T, Bruder D, *et al*. New insights into the molecular pathology of radiation-induced pneumopathy[J]. Radiother Oncol, 2011, 101(1): 86 – 92.
[18] Svatek R S, Jeldres C, Karakiewicz P I, *et al*. Pre-treatment biomarker levels improve the accuracy of post-prostatectomy nomogram for prediction of biochemical recurrence[J]. Prostate, 2009, 69(8): 886 – 894.
[19] Xue J, Gan L, Li X, *et al*. Effects of lysophosphatidic acid and its receptors LPA? on radiation pneumonitis[J]. Oncol Rep, 2010, 24(6): 1515 – 1520.
[20] Gao J, Feng L J, Huang Y, *et al*. Total glucosides of Danggui Buxue Tang attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis via inhibition of extracellular matrix remodelling[J]. J Pharm Pharmacol, 2012, 64(6): 811 – 820.

(**收稿**:2012-06-11;**修回**:2012-07-24)
(编辑 邓强庭)

(上接 2148 页)

和蔓延[1]。Wong 等[2]通过电生理研究提示 MFS 和 GBS 可能同属于脑-脊髓-神经根-神经病的病谱,只是中枢和周围神经存在不同程度受累而已。但大多数认为 MFS 本身即为自身免疫性疾病,故其累及中枢神经系统损害应与诸多免疫因素有关。MFS 具有的抗原性的交叉反应可导致中枢神经及周围神经不同程度脱髓鞘现象[3]。Hamaguchi 等[4]提出了"急性免疫性神经病"的概念,他认为脱髓鞘病均是由免疫因素所致,只是病原体组分或致敏原的不同对中枢神经和周围神经造成致敏原不同的免疫应答,从而出现临床不同亚型。此外空肠歪曲菌(CJ)感染后易诱发 GBS[5]。GBS 可累及周围神经系统及中枢神经系统,出现免疫介导的炎性脱髓鞘改变的观点也被提出。有研究[3]指出 MFS 出现周围神经及中枢神经系统损害与抗 GQ1b IgG 抗体、T 细胞介导的免疫反应有关。90% 以上的 MFS 急性期血清中可检测到抗 GQ1b、GQ1a 抗体(IgG 类抗体),该类抗体有高效特异性[3]。而 CJ 是 20 世纪 80 年代受国内外广泛重视的人畜共同感染的病原菌。它的细胞壁上的脂多糖核心低聚糖能诱导体液免疫反应,表明 CJ 脂多糖核心低聚糖与 GQ 1b/GQ 1a 神经节苷脂的分子结构相似,即 CJ 脂多糖核心低聚糖与外周神经节苷脂属同种抗原决定簇。CJ 即是通过分子模拟机制与外周神经表面结构神经节苷脂的交叉反应引起自身免疫,从而导致外周神经脱髓鞘,同时可引起中枢神经系统损害[3]。另外研究发现周围脱髓鞘抗原中的 P1 碱性蛋白相当于 CNS 的髓鞘素碱性蛋白(MBP)。动物实验用 P1 免疫动物可同时诱发实验性自身免疫性神经炎(EAN)和实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)。其作用机制为 P1 碱性蛋白能产生的自身免疫性 T 细胞,以及其自身抗体会在周围神经和中枢神经系统引起免疫应答,导致周围和中枢同时脱髓鞘,并在局部产生细胞因子,破坏血脑屏障,引起脑水肿及脑脊髓损害[6]。

MFS 国内治疗仍以人血免疫球蛋白治疗为首选,激素、血浆置换、免疫抑制剂亦有效。但国外回顾性研究发现静脉输注免疫球蛋白对最终转归无影响;血浆置换也没有明确的临床益处,对于 MFS 治疗需充分考虑到该病自愈的可能[3]。本病预后较好。由于抗 GQ1b 抗体在 MFS 中具有特异性,其滴度在神经症状出现时最高,随着病情好转而降低,可作为跟踪病情的指标。中枢神经系统病灶也会随周围神经系统症状好转而消失,必要时可通过影像学等手段定期随访。

参考文献:

[1] 林世和, 赵节绪, 江新梅, 等. 吉兰-巴雷综合征中枢神经系统病理改变[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2001, 27(1): 13 – 15.
[2] Wong V. A neurophysiological study in children with Miller Fisher syndrome and Guillain-Barre syndrome[J]. Brain Dev, 1997, 19(3): 197 – 204.
[3] Lo Y L. Clinical and immunological spectrum of the Miller Fisher syndrome[J]. Muscle Nerve, 2007, 36(5): 615 – 627.
[4] Hamaguchi K. Guillain-Barre syndrome and acute disseminated encephalomyelitis(ADEM)[J]. Rinsho Shinkeigaku, 1996, 36(12): 1301 – 1307.
[5] 向淑利, 蔡方成, 张晓萍. neuB1 失活空肠弯曲菌 O:19 突变株感染致病力的初步研究[J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(23): 2223 – 2225.
[6] 刘怀军, 陈薇, 刘瑞春, 等. 空肠弯曲菌感染后中枢神经系统病变动物模型的初步研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2005, 13(1): 12 – 15.

(**收稿**:2012-04-17;**修回**:2012-06-20)
(编辑 王小寒)