

· 临床论著 ·

肝病合并格林 - 巴利综合征七例临床分析及文献复习

程丹颖 王笑梅 欧蔚妮 段英 赵莹莹 邢卉春

【摘要】目的 分析肝病合并格林 - 巴利综合征 (GBS) 患者的临床特点, 探讨肝病与 GBS 之间的相互关系, 总结治疗经验。方法 回顾性分析本院 1996 年至 2013 年收治的 7 例肝病合并 GBS 患者的临床资料, 分析肝病患者发生 GBS 的相关危险因素。结果 7 例患者中病毒性肝炎合并 GBS 者 5 例, 酒精性肝病合并 GBS 者 2 例。表现为双下肢无力者 7 例, 双上肢无力者 5 例, 肢体麻木者 6 例, 肢体疼痛者 2 例, 颅神经受损者 4 例, 呼吸肌麻痹者 1 例。感染病毒的种类及转氨酶、胆红素升高的程度与神经系统症状轻重无关。急性戊型病毒性肝炎合并 GBS 时更易出现颅神经受损。5 例患者进行了腰椎穿刺检查, 均表现为蛋白 - 细胞分离。5 例患者行肌电图检查, 均提示为周围神经源性损害。及时接受丙种球蛋白治疗的 5 例患者恢复良好。结论 GBS 可能与肝炎病毒感染有关。肝病合并 GBS 临床表现复杂多样, 早期确诊、尽早治疗, 及时接受丙种球蛋白治疗的患者预后良好。

【关键词】病毒性肝炎; 酒精性肝病; 格林 - 巴利综合征

Clinical analysis on 7 cases with liver diseases complicated by Guillain-Barre syndrome and related literature review CHENG Danying, WANG Xiaomei, OU Weini, DUAN Ying, ZHAO Yingying, XING Huichun. Department of Hepatology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: XING Huichun, Email: hchxing@sohu.com

【Abstract】Objective To analyze the clinical characteristics of patients with liver diseases complicated by Guillain-Barre syndrome (GBS), investigate the relationship between liver diseases and GBS, summarize the treatment experience. Methods The clinical data of 7 cases of liver diseases with GBS in our hospital from 1996 to 2013 were analyzed, retrospectively, and the risk factors of GBS in patients with liver diseases were explored, respectively. Results Total of 7 cases which included 5 male and 2 female with the average age of (45.14 ± 14.35) years old in our study. There were 5 cases were viral hepatitis with GBS and 2 cases were alcoholic liver diseases with GBS. Performance for the weakness of lower limbs in 7 cases, upper limbs weakness in 5 cases, 6 cases of sensory disturbance, 2 cases of limb pain, 4 cases of cranial nerve palsy, 1 case of ventilator. There was no connection between the kind of virus, the level of transaminase and bilirubin and the severity of neurological symptoms. Acute viral hepatitis E in patients with GBS were more prone to injury the cranial nerve. There were 5 patients underwent lumbar puncture and examination of cerebrospinal fluid which showed separation of protein and cell. There were 5 patients underwent electromyography which showed peripheral neurogenic damage. There were 5 patients recovered from the neurological manifestations perfectly who treated with gamma globulin promptly. Conclusions The pathogenesis of GBS may be related with infection of hepatitis virus. The clinical manifestations of patients with liver diseases complicated by GBS is various and complicated. Patients who diagnosed and treated with gamma globulin timely have a favorable prognosis.

【Key words】Viral hepatitis; Alcoholic liver disease; Guillain-Barre syndrome

格林-巴利综合征 (Guillain-Barre syndrome, GBS) 即急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病, 是一组可能与感染有关的免疫机制参与的周围神经病变^[1]。目前, 国内对肝病合并GBS的相关报道尚

少, 1996年至2013年首都医科大学附属北京地坛医院共收治7例肝病合并GBS患者。本文回顾性分析此7例患者的临床资料, 总结该类患者的临床特点及治疗经验, 探讨肝病患者发生GBS的相关危险因素、肝病与GBS之间的相互关系及发病机制, 现报道如下, 以引起临床足够的重视。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.03.021

作者单位: 100015 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院肝病中心
通讯作者: 邢卉春 Email: hchxing@sohu.com

资料与方法

一、病例来源

全部患者均来自 1996 年至 2013 年首都医科大学附属北京地坛医院收治的肝病合并 GBS 患者。

二、病例特征

7 例患者中男性 5 例, 女性 2 例, 病毒性肝炎合并 GBS 者 5 例 (其中急性戊型肝炎合并 GBS 者 2 例, 慢性乙型病毒性肝炎合并 GBS 者 2 例, 慢性丙型病毒性肝炎合并 GBS 1 例)。酒精性肝病合并 GBS 者 2 例 (其中酒精性肝硬化、酒精性脂肪肝各 1 例)。所有患者均排除空肠弯曲菌、巨细胞病毒、EB 病毒、肺炎支原体和人类免疫缺陷病毒感染。

三、GBS 的诊断标准

GBS 诊断标准均符合 2010 年修订的《中国吉兰-巴雷综合征诊治指南》GBS 诊断标准^[1]。

四、数据分析

采用描述性分析, 主要分析肝病合并 GBS 患者的临床特点、采取的治疗方案及疗效。

结 果

一、临床特点

7 例患者中男性 5 例, 女性 2 例, 年龄 24 ~ 61 岁, 平均 (45.14 ± 14.35) 岁。急性戊型肝炎合并 GBS 者 2 例, 慢性乙型病毒性肝炎合并 GBS 者 2 例, 慢性丙型病毒性肝炎合并 GBS 者 1 例。5 例病毒性肝炎患者均处于肝脏炎症活动期。1 例慢性乙型病毒性肝炎患者是在干扰素抗病毒治疗过程中出现肢体无力、麻木, 停用干扰素后症状无改善。酒精性脂肪肝、酒精性肝硬化合并 GBS 各 1 例。

所有患者呈急性起病, 以四肢无力为首发症状, 均出现四肢对称性、弛缓性无力, 四肢腱反射减弱或消失。表现为双下肢无力 7 例, 双上肢无力 5 例, 感觉障碍 6 例, 肢体疼痛 2 例, 颅神经受损 4 例, 呼吸肌麻痹 1 例。感染病毒的种类及转氨酶、胆红

素升高的程度与神经系统症状轻重无关。急性戊型肝炎合并 GBS 时更容易出现颅神经受损。2 例慢性乙型病毒性肝炎合并 GBS 患者均有肢体疼痛症状。

二、脑脊液及肌电图检查

5 例患者进行了腰椎穿刺检查, 均表现为蛋白-细胞分离。脑脊液蛋白波动于 0.74 ~ 3.67 g/L, 平均 (1.92 ± 1.24) g/L, 细胞数平均为 $5 \times 10^6/L$ 。5 例患者行肌电图检查, 均提示为周围神经源性损害。

三、治疗方案及疗效

2 例患者接受丙种球蛋白 ($0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 连续 5 d) 和激素联合治疗, 3 例患者接受丙种球蛋白治疗, 1 例患者接受激素治疗, 所有患者均给予保肝及营养神经等基础治疗。7 例患者无一例死亡, 5 例患者恢复良好, 肌力基本恢复正常, 其中慢性乙型病毒性肝炎合并 GBS 者 2 例, 慢性丙型病毒性肝炎合并 GBS 者 1 例, 急性戊型肝炎合并 GBS 者 1 例, 酒精性脂肪肝合并 GBS 者 1 例; 5 例患者均及时接受丙种球蛋白治疗, 2 例患者同时联合激素治疗。2 例未接受丙种球蛋白治疗的患者出院时仍需要康复锻炼, 其中急性戊型肝炎、酒精性肝硬化合并 GBS 各 1 例, 详见表 1。

讨 论

GBS 的病因及发病机制目前尚不完全清楚, 大多数患者发病前 4 周内呼吸道或胃肠道感染症状, 因此, 目前认为 GBS 是病毒或细菌诱发的神经系统自身免疫性疾病。临床上呈急性或亚急性发病, 主要表现为四肢对称性、弛缓性瘫痪。曾发现的前驱感染病原体包括空肠弯曲菌、巨细胞病毒、EB 病毒、肺炎支原体、乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 和人类免疫缺陷病毒等^[2]。

国内外已有病毒性肝炎合并 GBS 的报道近 30 例^[3-15]。肝炎病毒感染导致神经系统损伤的具体机制尚不清楚。Joseph 等^[16]发现有乙型肝炎的 GBS

表 1 7 例肝病合并 GBS 患者病例特点

病例	性别	年龄 (岁)	肝病类型	ALT _{max} (U/L)	Tbil _{max} (μmol/L)	下肢肌力	颅神经损伤	呼吸肌麻痹	治疗方案	恢复
1	女	24	慢性乙型肝炎	89.3	9.3	II	有	无	G + 基础治疗	好
2	男	44	酒精性脂肪肝	24.8	9.8	IV	无	无	G + 激素 + 基础治疗	好
3	男	55	慢性乙型肝炎	284.9	19.0	II	无	无	G + 基础治疗	好
4	男	60	急性戊型肝炎	550.3	395.2	III	有	无	G + 激素 + 基础治疗	好
5	女	31	慢性丙型肝炎	1445.0	299.0	IV	无	无	G + 基础治疗	好
6	男	61	急性戊型肝炎	93.0	7.1	I	有	有	激素 + 基础治疗	差
7	男	41	酒精性肝硬化	16.0	222.3	IV	有	无	基础治疗	差

注: G: 丙种球蛋白

患者,血及脑脊液中免疫复合物滴度增高,腓肠神经活检呈节段性脱髓鞘、髓鞘再生,伴轴索变性,在神经内膜的小血管及髓鞘上检测到HBV表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)沉积物、免疫球蛋白及C3补体。因此,他们认为GBS与HBV感染有关,由HBsAg组成的免疫复合物可能是乙型肝炎合并GBS的非常重要的致病因子^[16]。研究发现,HBsAg的氨基酸序列中有与周围神经髓鞘成分的氨基酸序列完全一致的肽段^[17-18],因此推测某些患者感染HBV后,机体对HBsAg中的一段多肽产生免疫应答,同时启动了对周围神经髓鞘的自身免疫攻击,引起脱髓鞘病变和神经变性,从而导致GBS的发生^[19]。

急性戊型肝炎也可以有神经系统损害的肝外表现^[14]。罗春香等^[20]统计分析了306例戊型肝炎患者的肝外表现,有神经系统异常表现者为4例,占1.3%。戊型肝炎病毒(HEV)感染导致神经系统损伤可能与以下几方面有关^[14-15]:①病毒感染后通过免疫介导的神经系统损伤。文献报道显示,急性HEV感染可以出现自身免疫性肝炎的相似表现,患者血中可检测出抗核抗体、抗平滑肌抗体以及出现高IgG血症^[21],提示HEV感染可以导致全身性的免疫反应,如果产生针对神经组分的抗体,即可造成神经组织非感染性炎症或脱髓鞘病变。②病毒的直接毒性作用。动物感染HEV后,病毒可在淋巴结、胃肠道、脾、肾以及肺等多个器官内进行复制^[22],提示病毒本身可累及肝外器官,诱发局部炎症反应。③HEV感染后可能会通过免疫介导诱发血管炎,当神经系统相关血管受累时也会出现神经系统症状。

1例患者是在干扰素抗病毒治疗过程中出现肢体无力、麻木、疼痛,脑脊液检查提示蛋白-细胞分离。干扰素是一种免疫调节剂,其常见不良反应有流感样症候群、一过性骨髓抑制、血色素降低、体重减轻、脱发、自身抗体生成与精神异常等^[23],偶尔出现急性炎症性脱髓鞘性神经病^[24]。国内有替比夫定与聚乙二醇化干扰素 α -2a联用治疗导致感觉神经病的报道^[25]。干扰素导致的神经病变具有可逆性^[25],而该患者停用干扰素后症状无改善,不能肯定是否与应用干扰素有关。

酒精性肝病是由于长期大量饮酒所致的肝脏疾病。初期通常表现为脂肪肝,进而可发展成酒精性肝炎、酒精性肝纤维化和酒精性肝硬化,严重酗酒时可诱发广泛肝细胞坏死甚或肝功能衰竭。陈林姣等^[26]报道了1例酒精性肝炎合并GBS并排除其他

病毒感染的患者。酒精性肝病导致GBS的具体机制尚不清楚,有待进一步研究。

GBS临床表现复杂多样,肝病合并GBS需要与肝性脑病、肝性脊髓病鉴别,酒精性肝病合并GBS还需要与酒精引起的神经系统损伤鉴别。临床上对于肝病患者出现肢体的感觉及运动障碍时要给予重视,应及时行脑脊液及神经肌电图检查,并请神经科会诊,以早期明确诊断。

治疗上应尽早应用大量丙种球蛋白静脉输注,同时应用神经营养药物。免疫球蛋白治疗能够缩短病程,阻止病情进展。激素虽可减轻神经系统症状,但激素的免疫抑制作用对感染的控制是不利的,会导致感染加重及潜在感染灶的扩散,造成病毒感染病程的延长。有条件的建议应用血浆交换治疗^[2]。GBS预后良好,67%~80%的患者均可完全恢复或仅存极轻微神经系统症状^[2]。本研究观察的7例肝病合并GBS患者,5例及时接受丙种球蛋白治疗的患者恢复良好,出院时肌力基本恢复正常,2例未接受丙种球蛋白治疗的患者出院时仍需行康复锻炼。

参 考 文 献

- 1 中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组,中华医学会神经病学分会肌电图及临床神经电生理学组,中华医学会神经病学分会神经免疫学组. 中国吉兰-巴雷综合征诊治指南[J]. 中华神经科杂志,2010,43(8):583-586.
- 2 张静,郭力. 吉兰-巴雷综合征发病机制研究进展[J]. 中国现代神经疾病杂志,2012,12(2):117-121.
- 3 Loly JP, Rikiri E, Seivert M, et al. Guillain-Barre syndrome following hepatitis E[J]. World J Gastroenterol,2009,15(13):1645-1647.
- 4 Cronin S, McNicholas R, Kavanagh E, et al. Anti-glycolipid GM2-positive Guillain-Barre syndrome due to hepatitis E infection[J]. Ir J Med Sci,2011,180(1):255-257.
- 5 王坤. 急性戊肝并发格林-巴利综合征1例[J]. 淮海医药,2013,31(2):158.
- 6 张建春,陈孙云. 戊型肝炎并发格林-巴利综合征一例[J]. 中华临床感染病杂志,2010,3(6):374-375.
- 7 朱祖福,陆强彬,王庆广,等. 戊型肝炎相关性吉兰-巴雷综合征一例报告[J]. 中华老年医学杂志,2012,31(10):915.
- 8 卢炜,李光荣. 甲型肝炎合并格林巴利综合征2例报告[J]. 山东医药,2002,42(8):24.
- 9 田建军,张丽,刁艳红. 乙型肝炎病毒感染相关性GBS的诊断及治疗[J]. 山东医药,2008,48(40):113-114.
- 10 张奇山. 乙型肝炎病毒诱发吉兰-巴雷综合征一例报告[J]. 中华神经科杂志,2005,38(12):749.
- 11 严厉,吴国祥,李蕾英. 急性乙型病毒性肝炎伴发格林-巴利氏综合征1例报告[J]. 中华传染病杂志,1984,2(1):39,46.
- 12 董政协,朱向阳,朱连海,等. 乙型肝炎合并吉兰-巴雷综合征4例临床及电生理分析[J]. 中国实用神经疾病杂志,2007,10(1):126-127.
- 13 张强,温春阳,王爱萍,等. 肝硬化并发格林-巴利综合征一例[JCD]. 中华临床医师杂志:电子版,2012,6(8):2271.
- 14 王强,周祥琴,鲁重美,等. 戊型肝炎病毒感染合并神经系统损害1例报告及文献复习[J]. 北京医学,2008,30(4):198-201.
- 15 周秀云,杨东安. 病毒性肝炎合并格林-巴利综合征一例报告[J]. 临床肝胆病杂志,2007,23(2):151.
- 16 Joseph RB, Ram A, William AS. Guillain-Barre syndrome complicating acute hepatitis B: a case with detailed electrophysiological and immunological studies[J]. Arch

- Neurol,1981,38(6):366-368.
- 17 Khamaisi M, Shoenfeld Y, Orbach H. Guillain-Barre syndrome following hepatitis B vaccination[J]. Clin Exp Rheumatol,2004,22(6):767-770.
- 18 Chroni E, Thomopoulos C, Papapetropoulos S, et al. A case of relapsing Guillain-Barre syndrome associated with exacerbation of chronic hepatitis B virus hepatitis[J]. J Neurovirol,2003,9(3):408-410.
- 19 邓晖, 吴江, 杨薇, 等. 长春市双阳区群发吉兰-巴雷综合征临床资料分析[J]. 中华神经科杂志,2009,42(1):30-33.
- 20 罗春香, 张永红, 刘凤娥. 戊型肝炎肝外表现的临床研究[J]. 中国综合临床,2002,18(7):620.
- 21 Nagasaki F, Ueno Y, Mano Y, et al. A patient with clinical features of acute hepatitis E viral infection and autoimmune hepatitis[J]. Tohoku J Exp Med,2005,206(2):173-179.
- 22 Williams TP, Kasorndorkbua C, Halbur PG, et al. Evidence of extrahepatic sites of replication of the hepatitis E virus in a swine model[J]. J Clin Microbiol,2001,39(9):3040-3046.
- 23 Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update[J]. Hepatology,2009,49(4):1335-1374.
- 24 Khiani V, Kelly T, Shibli A, et al. Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with pegylated interferon alpha 2a therapy for chronic hepatitis C virus infection[J]. World J Gastroenterol,2008,14(2):318-321.
- 25 郑日亮, 张巍, 袁云. 替比夫定与聚乙二醇干扰素 α -2a联用导致感觉神经病二例[J]. 中华神经科杂志,2009,42(7):475-478.
- 26 陈林姣, 许芳. 重症酒精性肝炎合并布-加综合征及吉兰-巴雷综合征1例分析[J]. 临床肝胆病杂志,2012,28(9):706-707.
- (收稿日期: 2013-11-14)
(本文编辑: 孙荣华)

程丹颖, 王笑梅, 欧蔚妮, 等. 肝病合并格林-巴利综合征七例临床分析及文献复习 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2014, 8 (3): 387-390.

