

吉兰-巴雷综合征的心电图变化研究

姬文珍 综述 张雪青,秦洁 审校

天津市环湖医院电生理科,天津市 300060

摘要: 吉兰-巴雷综合征可以累及心脏,出现心电图变化,如心率异常、ST-T改变、巨大T波、QT间期延长、房室传导阻滞。其发生的原因与植物神经(节)脱髓鞘、延髓心血管运动中枢损坏、病毒感染、缺氧及CO₂滞留等有关。心电图变化对估计吉兰-巴雷综合征的病情和预后具有重要参考价值。因此,吉兰-巴雷综合征的病程进展期需加强心电图监护、心脏彩超等手段,及时发现和处理心脏并发症,降低死亡率。

关键词: 吉兰-巴雷综合征;脱髓鞘;心电图

吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barré syndrome, GBS),又称急性炎性脱髓鞘性多发性神经炎,是以周围神经和神经根脱髓鞘及小血管周围淋巴细胞及巨噬细胞炎性反应为病理特点的自身免疫性疾病。有关研究统计显示,大约60%的GBS患者可伴有植物神经损害^[1],疾病的进展期可累及心脏^[2],引起多种心电图(electrocardiogram, ECG)改变。GBS伴发心脏心电图变化的研究,在近几年我国文献报道中并不多见,本文就此做一综述。

1 GBS的心电图异常表现

GBS原发性心脏损害并不多见,但病程可累及心血管系统,出现心脏症状。其心电图变化可表现为心率改变、ST-T改变、巨大T波、QT间期延长、房室传导阻滞等等。

1.1 GBS植物神经功能障碍

GBS可引起植物神经功能障碍,主要表现在内脏及皮肤,其中以心血管系统受累最为常见^[3],如血压改变、体位性低血压、广泛的心律不齐(包括窦性心动过速、严重的心动过缓甚至心脏停搏)^[1]。其次是多汗、皮肤潮红、消化道症状(如恶心、呕吐、腹泻)等症状。伴有植物神经功能障碍的GBS患者常常都是病情危重的。

临床应重视GBS的心电图变化,观察心电图变化有助于间接了其解植物神经损害的状态。国外有人曾做过周围神经病的植物神经功能检查,其中一项最重要的方法就是检查心电图RR间期改变;另一项是皮肤交感电反应^[4,5]。研究认为心电图RR间期改变可以反映迷走神经功能改变。另外,

相关研究还有心率变异性,它是指逐次窦性心搏间心动周期的微小变异,它能够量化反映自主神经系统对窦房结的调节,在国内外已广泛应用于临床多种疾病的研究。在交感神经活动增强时,心率变异性减小,副交感活动增强时,心率变异性增大。因此,细致观察GBS患者心电图变化对于了解其植物神经状态和病情程度都有一定指导作用。

1.2 GBS心率改变

有研究发现,GBS以窦性心动过速最常见^[2],但其发生率报道不一,高者甚至报道其发生率大约为88%^[6]。

GBS发生窦性心动过速的原因与交感神经功能亢进有关。研究显示,GBS主要是交感神经活性增高,而不是副交感神经活性减低^[7]。心脏的交感神经兴奋可导致心率加快,兴奋经房室交界传导的速度加快,心肌收缩力加强,出现这种情况通常不需要治疗,可自行恢复,只有伴有冠状动脉疾病的年老患者才需要治疗^[2,8]。

另一方面,大约50%的GBS患者可出现心动过缓。由于传入的压力感受器反射失调,导致迷走神经过度活跃,引起心动过缓^[9]。心迷走神经兴奋可导致心率减慢,心房肌收缩力减弱,房室传导速度减慢,甚至出现房室传导阻滞。有报道认为,7%~34%的GBS患者存在潜在的的心脏危险,将来可能需要使用阿托品或者安装起搏器,包括房室传导阻滞、心脏停搏等^[7]。对此,我们应予以足够的重视。

1.3 GBS心脏节律改变

GBS患者可发生早搏、逸搏、传导阻滞等。交

收稿日期:2010-09-14;修回日期:2010-11-17

作者简介:姬文珍(1980-),女,主治医师,硕士,主要从事电生理方面的研究。

感神经兴奋时,血浆儿茶酚胺含量增多,心肌内环磷腺苷浓度增加,心肌细胞膜 Ca^{2+} 慢通道释放增加,普肯耶细胞自律性增强,易形成心室异位节律点诱发室性期前收缩。而迷走神经兴奋时释放乙酰胆碱,引起心室肌动作电位振幅降低,传导及复极减慢,抑制窦性心律及房室传导,从而解除窦性冲动对低位节律点驱动性超速抑制,使下位逸搏活动变为主导节律。 I° 及 II° 房室传导阻滞、房性及室性早搏、束支传导阻滞及同时并存多种心电图异常改变多见于重型 GBS。GBS 病情越重,心脏受累也越重,可能与病变范围广,病毒感染严重有关。

1.4 GBS 心脏 ST-T 改变

GBS 交感神经损害重者,可出现慢的心律失常和传导阻滞,还可因冠状血管收缩引起 ST-T 变化;副交感神经损害重者,可出现心跳过快的心律失常,并可因心动周期缩短影响冠脉供血,亦可继发 ST-T 变化,但可被心得安逆转。心得安试验阳性,提示副交感神经张力过高。

2 GBS 的心电图改变原因

GBS 的植物神经功能障碍中,心血管功能障碍是极具危险性的,探讨其发生原因,对于其治疗和病情估计有重要意义,综合国内外研究成果,目前认为其发生原因可能与下列病理基础有关系。

2.1 植物神经(节)脱髓鞘

病理学证实,GBS 周围神经组织呈施万细胞浸润、节段性髓鞘脱失。病变可累及神经根和周围神经,即颅神经、脊神经(包含躯体神经和植物神经),可导致交感神经和副交感神经兴奋性紊乱,临床上常出现相应植物神经障碍症状。神经节苷脂是周围神经髓鞘中脂类的一种,而心脏组织具有乳糖神经节苷脂,分子模拟研究认为,对共同抗原决定簇的免疫交叉反应可能使心脏受累^[2],以往对空肠弯曲杆菌相关的研究对此解释具有提示作用^[10, 11]。

结合解剖学知识,躯体运动神经一般是较粗的有髓纤维,而内脏运动神经则是较细的薄髓纤维(节前纤维,有髓鞘 b 类神经纤维,传导速度较快)和无髓纤维(节后纤维,无髓鞘 c 类神经纤维,传导速度较慢)。交感神经节离效应器官较远,因此节前纤维短而节后纤维长;副交感神经节离效应器官较近,有的神经节就在效应器官壁内,因此节前纤维长而节后纤维短。因此,GBS 植物神经改变,在病理上迷走神经受累明显。动物实验证实,右侧

迷走神经主要作用于窦房结,而左侧迷走神经主要作用于房室传导系统,其病理上的改变可影响心脏窦房结功能及微循环等,从而引起心电图改变。

一些 GBS 尸检发现,颈交感链及支配心脏的交感神经有轻、中度脱髓鞘改变。但也有些 GBS 尸检病理改变并不能一致地证实自主神经病变,提示自主神经系统损伤的程度不同,特别是在迷走神经传出纤维^[2]。

2.2 延髓心血管运动中枢损坏

有报道认为,GBS 患者脑干周围有淋巴细胞浸润,认为植物神经障碍与脑干功能不全有关。

对众多 GBS 患者伴发植物神经障碍的病理学检查,发现此类患者的交感神经、副交感神经系统的损害极为广泛,从脊髓侧柱、神经根、交感神经节、交感链到周围神经均有病变,表现为水肿、炎性细胞浸润、脊髓侧角细胞的染色质溶解(累及颈胸节段时出现心律失常)、节段性脱髓鞘、沃勒变性等,副交感神经包括迷走、舌咽神经、副交感神经节和自主神经节有水肿、淋巴细胞及浆细胞的浸润,脑干心血管活动中枢有水肿及炎性细胞浸润^[12]。

2.3 病毒感染

GBS 患者病前多有非特异性病毒感染或疫苗接种史^[13-15],目前认为 GBS 发病与病毒等感染有关,如空肠弯曲菌。若病毒感染早期出现病毒血症,病毒可直接损害心肌组织;后期由病毒感染引起的自身免疫亦对心脏有损害,出现心肌炎^[16]。有文献报道,尸检发现 GBS 心脏有弥漫性间质单核及多形性细胞浸润,个别心肌纤维有灶性坏死^[17]。

一项研究显示,GBS 患儿血清中可检测到血清心肌线粒体 IgG,提示部分 GBS 患儿存在心肌免疫性损伤,病毒感染引起的自身免疫是引起心肌和神经组织的同时损害的主要原因之一^[18]。动物模型组也发现有 IgG 沉积在心肌细胞中,推测与免疫损伤有关^[19]。

一项对死于心脏骤停的 3 例 GBS 患者的免疫组化法研究证明,GBS 周围植物神经炎,特别是心脏神经炎,可表现为巨噬细胞和 T 淋巴细胞浸润。这种心脏神经炎性损害可能是心源性猝死原因^[20]。

2.4 缺氧及 CO_2 潴留

重型、极重型 GBS 患者因呼吸肌麻痹可致通气

功能障碍、缺氧及 CO₂ 潴留。缺氧可刺激心脏交感神经,使心率加快和心搏量增加,血压上升。心肌对缺氧十分敏感,早期缺氧即可在心电图上显示 ST-T 改变,严重缺氧则出现早搏、房颤、心室颤动、心脏骤停、急性冠状动脉综合征,甚至心肌梗死等^[21]。一定程度的 PaCO₂ 升高,可刺激心血管运动中枢和交感神经,使心率加快,心收缩力增强,心输出量增高,血压升高;严重的 CO₂ 潴留,可直接抑制心血管运动中枢,还可引起严重呼吸性酸中毒,当 pH < 7.20 时,可引起心肌收缩无力,心输出量下降,血压下降,心肌室颤阈下降易引起心室纤颤^[22]。

3 GBS 的心电图改变与预后

GBS 患者一般预后良好。但 GBS 伴严重慢心律失常者副交感神经过度活跃,可产生心动过缓至心脏停搏,并且可致死,主要出现在重症者,尤其是机械通气病人。有报道认为起病急、有前驱感染、呼吸困难、球麻痹以及异常心电图改变的 GBS 患者预后不良^[23]。

GBS 死亡原因中有心律失常及心跳骤停,肺感染,急性肺水肿,肺不张,辅助通气意外,死于病后,虽经心肺复苏、气管切开、使用呼吸机,积极抗感染等也无效。在如此短时间内死亡单纯用呼吸肌麻痹及并发症难以解释,可能与植物神经受累加重心血管功能障碍,导致呼吸循环衰竭有关。

有学者认为,GBS 可导致心脏传导系统永久损伤^[1]。有研究认为,心动过缓和早搏成倍出现的 GBS 病人是考虑植入永久起搏器的潜在人选^[1]。

综上所述,心电图对估计 GBS 病情和预后具有重要的参考价值。因此,GBS 病程进展期需加强心电图监护、心脏彩超等手段,及时发现和处理心脏并发症,降低死亡率。我们相信,对 GBS 临床的不断观察、分子免疫学和病理学的不断推陈出新,将为我们进一步认识 GBS 的病因和治疗提供依据,为我们探索治疗 GBS 指出一条新的路径!

参 考 文 献

[1] Patel MB, Goyal SK, Punnam SR, et al. Guillain-Barré syndrome with asystole requiring permanent pacemaker: a case report. *J Med Case Reports*, 2009, 3: 5.
 [2] Mukerji S, Aloka F, Farooq MU, et al. Cardiovascular complications of the Guillain-Barré syndrome. *Am J Cardiol*, 2009, 104(10): 1452-1455.
 [3] 任翠剑,高素芹,贾战斗.植物神经障碍为主的格林-

巴利综合征 1 例. *脑与神经疾病杂志*, 2004, 12(4): 277.
 [4] Stalberg EV, Nogues MA. Autonomic analysis of heart rate variation: I. Method and reference values in healthy controls. *Muscle Nerve*, 1989, 12: 993-1000.
 [5] Kimura J. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice*. 3rd eds. New York: Oxford University Press, 2001, 113-117.
 [6] 茅跃平,范涛,张馥南.格林-巴利综合征伴发多脏器损害 18 例分析. *临床神经病学杂志*, 1998, 11(5): 290-291.
 [7] Pfeiffer G, Schiller H, Kruse J, et al. Indicators of dysautonomia in severe Guillain-Barré syndrome. *J Neurol*, 1999, 246: 1015-1022.
 [8] Finkelstein JS, Melek BH. Guillain-Barré syndrome as a cause of reversible cardiomyopathy. *Tex Heart Inst J*, 2006, 33: 57-59.
 [9] Tonelli A, Khasnis A, Abela GS. Peaked T-waves and sinus arrhythmia before prolonged sinus pauses and atrioventricular block in the Guillain-Barré syndrome. *Indian Pacing Electrophysiol J*, 2007, 7: 249-252.
 [10] Rees JH, Soudain SE, Gregson NA, et al. Campylobacter jejuni infection and Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med*, 1995, 333: 1374-1379.
 [11] Visser LH, Van der Meche FG, Van Doorn PA, et al. Guillain-Barré syndrome without sensory loss (acute motor neuropathy). A subgroup with specific clinical, electrodiagnostic and laboratory features. *Brain*, 1995, 118: 841-847.
 [12] 鹿寒冰,李晓宾,赵辉,等.以植物神经功能障碍为首发的格林-巴利综合征临床分析. *实用医技杂志*, 2008, 15(31): 4360-4362.
 [13] Gaëtan Lebrun, Karim Chadda, Anne-Hélène Reboux, et al. Guillain-Barré syndrome after Chikungunya Infection. *Emerg Infect Dis*, 2009, 15(3): 495-496.
 [14] García DS, Llana M, Macías M, et al. Multiple cranial neuropathy associated with herpes simplex virus infection and anti-GM2 immunoglobulin M antibodies. *J Clin Neuromuscul Dis*, 2009, 10(4): 199-201.
 [15] Thapa R, Biswas B, Mallick D, et al. Pharyngeal-cervical-brachial variant of pediatric Guillain-Barré syndrome with antecedent acute hepatitis A virus infection. *J Child Neurol*, 2009, 24(7): 865-7.
 [16] Aslam AF, Aslam AK, Vasavada BC, et al. Cardiac effects of acute myelitis. *Int J Cardiol*, 2006, 111: 166-168.
 [17] Goldman MJ, Makaryus AN. Guillain-Barré syndrome complicated by myocarditis. *Mt Sinai J Med*, 2006, 73: 1126-1128.
 [18] 吴国屏,朱有名,李文,等.心肌线粒体 IgG 和格林-巴利综合征关系探讨. *邯郸医学高等专科学校学报*,

2004, 17(6): 471-473.

- [19] 姜春子. GB 发病机制与治疗. 中风与神经疾病杂志, 1989, 6(3): 191.
- [20] Feiole W. Neuritis Cordis to the acute polyneuritis of the Guillain-Barré syndrome Virchows. Arch A pathol Anal Hist, 1988, 413(6): 573.
- [21] Barsheshet A, Marai I, Appel S, et al. Acute ST elevation

myocardial infarction during intravenous immunoglobulin infusion. Ann N Y Acad Sci, 2007, 1110: 315-318.

- [22] 钱桂生. 呼吸衰竭. 见: 王吉耀, 主编. 内科学. 北京: 人民卫生出版社, 2005, 162.
- [23] Govoni V, Granieri E. Epidemiology of the Guillain-Barré syndrome. Curr Opin Neurol, 2001, 14(5): 605-613.

活性调节细胞骨架蛋白在癫痫突触可塑性中的作用

张培松¹, 王峰², 徐文中¹ 综述 孙涛^{1,2} 审校

1. 宁夏医科大学, 宁夏 银川市 750004;
2. 宁夏医科大学附属医院神经外科, 宁夏 银川市 750004

摘要: 癫痫的发病机制复杂, 目前对其研究主要集中在突触可塑性方面。活性调节细胞骨架蛋白(Arc)是即早基因的一种效应子。其编码的 mRNA 在神经活性刺激下迅速表达, 翻译后的蛋白产物能移动、积聚于被激活神经元的突触, 特定蓄积于突触活性位点, 使其蛋白表达产物在活化的突触部位起作用, 使突触可塑性发生持久性改变, 因此, Arc mRNA / 蛋白的树突定位是突触可塑性的基础。Arc 参与突触可塑性需要多种受体共同参与, 但在这方面研究尚属空白。

关键词: 癫痫; 活性调节细胞骨架蛋白; 突触可塑性

癫痫是神经系统一种常见病, 其反复发作是导致人类生活自理能力下降的一个重要原因。大量的研究认为突触可塑性在癫痫的启动及维持中起到关键作用。突触可塑性主要表现为突触结合的可塑性及突触传递的可塑性。突触结合的可塑性指突触形态结构改变, 及新突触联系形成和传递功能建立, 是一种持续时间较长的可塑性。突触传递的可塑性即突触功能的可塑性指突触反复活动引起突触传递效率的增加(易化)或降低(抑制)。

活性调节细胞骨架蛋白(activity-regulated cytoskeleton-associated protein, Arc)是一种即早基因效应子, Arc 的表达与神经元的活性有关, 受到活性刺激时迅速表达产生, 从而在癫痫发作过程中起到一定的作用, 其具体作用尚不清楚。

1 Arc 与长时程增强的关系

Arc 的功能在神经可塑性方面有很多形式, 如长时程增强(long-term potentiation, LTP)、长时程抑

制(long-term depression, LTD)、稳态可塑性, 并且在动物行为神经网络方面有很广的作用。Arc 在神经活性刺激下迅速产生, 且其蛋白表达产物能移动、积聚于激活神经元的树突, 从而使其在突触可塑性、稳态可塑性以及记忆巩固中起到核心作用^[1]。在海马内注射 Arc 反义寡核苷酸后 Arc 蛋白的表达受到干扰, 损害了 LTP 的维持, 但并不影响 LTP 的产生。Messaoudi 等^[2]将反义 Arc(AS)寡核苷酸注入到海马齿状回内侧穿通路后在不同时间点进行高频刺激, 发现早期 Arc 合成必须有 LTP 的表达, 而晚期合成必须有 LTP 的巩固。Miyashita 等^[3]研究显示通过 LTP 刺激激活了即早基因的转录, 增加了 Arc 的表达, 因此海马 LTP 的巩固需要即早基因 Arc 的表达。Panja 等^[4]研究显示 Arc 蛋白持续合成依赖于 LTP 维持时持续的 Arc mRNA 表达。Kuipers 等^[5]认为新生颗粒细胞产生 Arc 可以提示其功能。Yilmaz-Rastoder 等^[6]对在体大鼠海马

基金项目: 国家自然科学基金(30750014); 宁夏自然科学基金(NZ09118)

收稿日期: 2010-09-15; 修回日期: 2010-11-19

作者简介: 张培松(1982-), 男, 硕士在读, 主要从事岛叶癫痫的临床与基础研究。

通讯作者: 孙涛, 男, 博士生导师, Email: suntao@nxmu.edu.cn。