

空肠弯曲菌病与格林-巴利综合征

张茂俊 张建中

【关键词】 空肠弯曲菌; 格林-巴利综合征
Campylobacteriosis and Guillain Barre syndrome ZHANG Mao-jun, ZHANG Jian-zhong. National Institute for Communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China
 Corresponding author: ZHANG Jian-zhong, Email: helico@public.bta.net.cn

【Key words】 *Campylobacter jejuni*; Guillain-Barre syndrome

空肠弯曲菌 (*Campylobacter jejuni*, *C. jejuni*) 是弯曲菌属中主要引起人类感染的一个种, 可定植于人的空肠、回肠和结肠, 导致急性肠炎^[1]。*C. jejuni* 的传染源主要是被污染的食物和水。未经消毒的井水或地面水、污染的牛奶、熟食通常是引起散发和暴发的主要原因。家畜、家禽是重要贮存宿主。粪-口是主要的传播途径; 其感染率在欧美等发达国家居于细菌性食源性感染的首位。由于经济、气候、人口密度以及种族的差异, 发展中国家的感染率明显高于发达国家, 通常为发达国家的 10~100 倍, 但患者的临床症状却要明显减轻。人类对 *C. jejuni* 普遍易感, 感染者中男性约 1.2~1.5 倍于女性。从发病季节看, 发达国家 *C. jejuni* 暴发多发生在春季和冬季, 散发病例有夏季高峰, 而发展中国家检出率夏秋季明显增高^[2]。本文对 *C. jejuni* 与空肠弯曲菌病导致格林-巴利综合征 (Guillain-Barre syndrome, GBS) 的病原学、致病机制、流行病学特征等研究情况及进展进行了综述。

1. *C. jejuni* 与空肠弯曲菌病: *C. jejuni* 为革兰染色阴性, 微需氧, 螺旋状弯曲杆菌; 其感染导致的疾病为空肠弯曲菌病, 人类该病的主要症状为腹泻性肠炎。在发达国家, 轻、重型 *C. jejuni* 肠炎都可见, 轻症肠炎可以在短时间内自愈, 重症肠炎表现为长时间腹泻和腹泻反复发作。在发展中国家, 肠炎以轻、中型多见, 多数可自愈。除肠炎外该菌的感染可导致菌血症, 反应性关节炎, 脑膜炎等并发症, GBS 是 *C. jejuni* 感染后引起的严重并发症之一^[3]。

2. GBS 及流行病学特点: GBS 是一种急性, 脱髓鞘性多发性神经根神经炎。自脊髓灰质炎消灭以来, GBS 为最常见的急性迟缓性神经性病变, 其症状多以肢体感觉麻痹开始, 继而进行性四肢无力, 严重后表现为呼吸肌麻痹, 其残疾率为 7%~15%, 死亡率 3%~10%。目前, 临床上除静脉注射免疫球蛋白、激素治疗及血浆交换法外, 没有特效药物, 医疗负担严重。根据临床症状及电生理诊断特点, GBS 可以分为四个亚型: 以急性运动性轴索性损伤为主的急性运动性轴索

型神经病 (AMAN); 运动、感觉均受累的称为急性运动、感觉性轴索神经病 (AMASN); 以脱髓鞘病变和感觉障碍为特征的急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病 (AIDP); 以面神经麻痹为主的 Miller Fisher 综合征 (MFS)^[4]。

GBS 世界范围、各个年龄段均可发生, 人群年发病率为 0.4/10 万~4/10 万, 不同年龄段 GBS 发病率不同, 发病高峰多见青壮年, 老年人发病率降低, 极少见婴儿发病。男性发病高于女性。发展中国家如墨西哥、中国等 15 岁以下青少年急性迟缓性神经疾病 (AFP) 中 GBS 约占 50%。GBS 的发病没有显著的季节性, 但是在墨西哥、中国、西班牙以及韩国, GBS 的发病率明显有夏季高峰。GBS 多见散发但也有暴发的报道^[5,6]。

GBS 自命名近 100 年来一直被认为是一种病因不明的急性神经性疾病, 目前研究发现前期感染是 GBS 发病的主要因素, 有 50.0%~75.0% 的 GBS 有前驱感染症状。感染病原与神经组织相同或类似的抗原成份导致自身免疫是造成神经损伤的主要原因。前期感染包括病毒感染和细菌的感染, 一直以来人们认为导致 GBS 前期感染主要是病毒感染, 包括巨细胞病毒、乙肝病毒和肠道病毒感染等; 自 1982 年, Rhodes 和 Tattersfield^[7] 第一次报道 *C. jejuni* 引起的肠道感染与 GBS 相关后, 越来越多的证据表明 *C. jejuni* 感染是引起 GBS 的主要病原, 目前报道 GBS 患者 *C. jejuni* 感染的阳性率为 40.0%~75.0%^[3,7]。

3. 空肠弯曲菌病相关 GBS:

(1) 流行病学特点: *C. jejuni* 感染后导致 GBS 的概率很低, 为 0.1%~0.3%, 但 GBS 患者该菌感染率显著增高。1982 年 Rhodes 首先报道了 1 例经粪便培养证实的肠炎患者, 在腹泻后 2 周发生 GBS, 患者血清中抗 *C. jejuni* 抗体呈阳性。GBS 的产生多在 *C. jejuni* 感染 2 周后, 这时病原的分离培养非常困难, 血清学检测和流行病学调查成为研究 GBS 与 *C. jejuni* 感染的主要手段。Kaldor 和 Speed^[8] 对 56 例 GBS 患者进行血清学检测, 发现 *C. jejuni* 近期感染率达 38.0%, 而对照及其他神经系统疾病患者均无阳性。随后越来越多的报道证实 *C. jejuni* 感染与 GBS 密切相关, 以腹泻为先驱症状的 GBS 患者, *C. jejuni* 感染率高达 85.0%^[8-10]。虽然 GBS 患者 *C. jejuni* 的感染率明显增高但不同国家不同地区感染率的报道不同, 亚洲国家 (包括中国、日本、韩国等) *C. jejuni* 感染后 GBS 发病率高于北美、欧洲等国家, 日本 GBS 的前驱感染率为 36.0%~45.0%, 而中国北方地区 GBS 的 *C. jejuni* 感染率高达 66.0%, 均明显高于西方国家, 但也有报道称东西方国家 GBS 在 *C. jejuni* 前驱感染率上无明显差异^[11-13]。尽管不同地区 GBS 患者 *C. jejuni* 阳性率不同, 但都显著高于对

作者单位: 102206 北京, 中国疾病预防控制中心传染病预防控制所

通讯作者: 张建中, Email: helico@public.bta.net.cn

照人群。由于目前血清学诊断方法以及诊断试剂的不统一,这种 GBS 患者 *C. jejuni* 感染率的差异可能是由于诊断技术的差异造成,在提高诊断抗原的灵敏度和特异度后,GBS 患者中 *C. jejuni* 感染率明显增高, Schmidt-Ott 等^[14] 改变传统的水清学诊断方法, GBS 患者 *C. jejuni* 阳性率从 25.0% 提高到 80.6%。

(2) 临床特征: 中国、日本和墨西哥 *C. jejuni* 感染导致的 GBS 多表现为轴索性损伤, 明显不同于以 AIDP 为主要亚型的北美和欧洲。*C. jejuni* 感染导致 GBS 的临床症状通常较严重, 表现为起病急骤, 在发病 24-48 h 内有四肢瘫痪、呼吸肌麻痹和病程延长。有研究发现, *C. jejuni* 感染阳性的 GBS 患者 23.0% 一年后仍需要器械辅助才能走路, 而无 *C. jejuni* 感染的 GBS 患者仅有 9.0% 需要器械辅助。荷兰对 GBS 患者的队列研究发现, 50.0% *C. jejuni* 感染阳性的患者血浆交换治疗后半年内仍不能走动, 而未感染的 GBS 患者只有 12.0%^[15-18]。

(3) 治疗: 血浆置换法和静脉注射大剂量免疫球蛋白是目前治疗 *C. jejuni* 感染导致 GBS 的有效方法。血浆置换法的机制是减少或者去除患者血液中的特异抗体成份, 减少免疫交叉反应, 大剂量免疫球蛋白的注射可以降低患者血液中特异性抗体的浓度, 同时增加免疫球蛋白的占位, 减少致病性抗原抗体反应^[19]。

(4) 致病机制: 研究发现 GBS 不同的临床亚型的产生是由于神经组织免疫损伤的靶位点不同。神经节苷脂(GM)是神经细胞膜上的主要分子结构, GM 上不同的糖侧链构成不同种类的 GM; 目前发现的种类有: GM1、GM1b、GalNAc-GM1b、GD1a、GalNAc-GD1a、GD1b、GT1a、GT1b、GM2、GQ1b 和 GT1b 等。*C. jejuni* 感染阳性 GBS 患者血清中有一种或多种抗-GM 抗体(同对照组无 *C. jejuni* 感染的 GBS 患者和单纯 *C. jejuni* 肠炎患者比较)浓度明显升高, 而且不同亚型 GBS 患者的 GM 抗体增高的种类不同: MFS 亚型多表现为抗-GQ1b 抗体的升高, 而 AMAN、AMASN 和 AIDP 却表现为多种抗体浓度的升高。研究发现 *C. jejuni* 感染导致轴索性损伤(AMAN, AMASN) GBS 患者血清中抗-GM1、抗-GM1b、抗-GD1a、抗-GD1b 的 IgG 抗体滴度明显增高。有研究发现, 抗-GM1 抗体在轴索性损伤的 GBS 患者中阳性率为 57.0%, 而在 AIDP 型中的阳性率为 25.0%^[20]; *C. jejuni* 感染阳性的 AMAN 型患者血清中抗-GM1 和抗-GD1b 的 IgG 抗体明显增高^[21]; 60.0% 的 AMAN 表现为抗-GD1a 抗体升高, 而抗-GM1 抗体在 AMAN 和 AIDP 中的分布没有显著差异^[15]。中国北方 *C. jejuni* 感染导致 GBS 患者血清中抗-GM1、抗-GD1a、抗-GD1b 的 IgG 抗体滴度显著增高^[12]。

(5) 病原分析: 尽管病原的检出率很低, 许多研究者仍成功地从 GBS 患者粪便中分离到 *C. jejuni*。对于有腹泻前驱症状且在 GBS 发病早期进行多份样品的分离培养, *C. jejuni* 检出率可以达到 8.0%~40.0%。感染导致 GBS 的机制是 *C. jejuni* 含有与神经组织细胞表面的 GM 共同抗原成份, 机

体产生的抗 *C. jejuni* 抗体与神经细胞表面 GM 抗原表位的交叉反应导致神经细胞的免疫损伤。研究证明 *C. jejuni* 感染导致 GBS 与其特异菌型相关。

① 细菌血清分型是基于细胞表面结构成份 O 抗原为基础的, 以 *C. jejuni* 的热稳定性(HS)抗原进行分型的 Penner 分型方法可以将 *C. jejuni* 分成近 100 个血清型, 研究发现导致 GBS 的 *C. jejuni* 集中于几个血清型。日本曾报道 83.0% 的 GBS 相关 *C. jejuni* 属于 HS:19 型, 而 *C. jejuni* 肠炎患者分离菌株 HS:19 型菌株只有 1.7%。中国河北 8 株 GBS 患者分离菌株中 3 株为 HS:19 (37.5%), 其他 5 株为 HS:2、HS:4、HS:5、HS:8 和 HS:53。美国报道 29.0% (2/7) 的 GBS 分离菌株为 HS:19, 而肠炎分离菌株只有 3.0%。墨西哥报道 GBS 相关 *C. jejuni* 菌株主要是 HS:19 型。Allos 计算 HS:19 菌株感染后发展为 GBS 的概率为 1/158。另一个主要与 GBS 相关的 *C. jejuni* 血清型为 HS:41。100% (9/9) 来自南非 GBS 患者分离菌株属于 HS:41, 而当地肠炎患者分离菌株 HS:41 仅占 0.1%, 同时感染 HS:41 的 GBS 患者较其他 GBS 患者相比, 病情严重, 病程延长。HS:2 型菌株的感染与 MFS 亚型高度相关。2005 年日本的 378 家医院从 1049 例 GBS 患者分离到的 113 株 *C. jejuni* 血清学分型结果中发现, 67.0% 为 HS:19 (对照肠炎患者 6.0%), MFS 亚型中分离菌株主要 HS:2 和 HS:4 (MFS 41.0%, 肠炎 14.0%)。总之, HS:19、HS:41、HS:2 和 HS:4 是目前发现与 GBS 高度相关的 *C. jejuni* 血清型, 另外在肠炎患者中普遍存在, 在 GBS 患者中偶有报道的菌型有 HS:1、HS:3、HS:5、HS:8、HS:23、HS:37、HS:44、HS:53 等^[3, 22-25]。

② 基因分型: 扩增片段长度多态性分析(AFLP)、脉冲场凝胶电泳(PFGE)和多位点序列分析(MLST)等是常用的 *C. jejuni* 基因分型方法。AFLP 和 PFGE 可以有效甄别相同或者不同地域内分离菌株间差异, 如在暴发疫情中对于不同分离菌株的鉴别, 对于病原短期的流行病学分析非常有意义。MLST 方法不仅可以进行菌株间的鉴别, 而且可以进行菌株间进化关系以及系统发生分析, 获得不同菌株的遗传距离, 获得菌株间的克隆关系。多种分型方法结合使用是进行 *C. jejuni* 基因分型的有效途径。Endtz 等^[26] 对 235 株荷兰 *C. jejuni* 的 PFGE 分析发现, GBS 相关 *C. jejuni* 聚类在同一流行克隆系。Wassenaar 等^[27] 通过 AFLP 分析发现, GBS 相关 *C. jejuni* 的 HS:19 和 HS:41 分别聚类于两个克隆系。Dingle 等^[28] 对 814 株 *C. jejuni* 的 MLST 分析发现, GBS 相关菌株 HS:19 与 ST-22 序列群相关, HS:41 菌株与 ST-362 序列群相关。目前世界范围内进行 MLST 分型的 42 株 GBS 相关的 *C. jejuni* 的 MLST 主要型别为 ST-22、ST-21 和 ST-362。

③ *C. jejuni* 脂寡糖分子(LOS)基因序列分析: 研究发现 *C. jejuni* 的唾液酸脂寡糖(sialylated LOS)与神经细胞的 GM 有共同的抗原表位, *C. jejuni* 的 LOS 核心外核区多样性基因簇编码 LOS 末端产物与多种 GM1、GD1a、GQ1b 等有共同的抗原表位。对于 *C. jejuni* 的 LOS 外核区基因序列分析成为

目前相关 GBS 分子机制研究的热点。对 *C. jejuni* 的 LOS 基因簇分析发现, LOS 可以由 37 种 ORF 组成, 不同菌株含有 ORF 的组合不同, 其长度也不同 (9~19 个 ORF), 有些 ORF 仅在一类 LOS 中存在, 而有的 ORF 存在于不同种类的 LOS 基因簇中。Gilbert 将 LOS 基因簇分为 A~G 共 7 类, 其中 A、B、C 三类含有唾液酸转移酶基因; A 类基因长度为 11.5 kb, 含有 13 个 ORF, B 类基因结构与 A 类相似, 只是比 A 类多一个 *orf5* II (半乳糖已酰转移酶 *cgtA* II 基因)。C 类比 A、B 类多出 *orf14*、*orf15* 和 *orf16* 等基因^[29]。许多研究发现含有 A 类 LOS 基因簇的菌株表达类 GM1、GD1a 抗原决定簇与 GBS 高度相关, B 类 LOS 序列的 *C. jejuni* 表达 GQ1b 样表位, 与 MFS 高度相关。C 类 LOS 序列的 *C. jejuni* 表达 GM1 表位。Koga 等^[30]发现 96.0% 的 GBS 菌株与 A、B、C 三类菌株相关, 其中与 A、B 相关的占 88.0%, 与 C 类相关的仅 12.0%。而其他 4 种 LOS 基因簇与 GBS 相关性较低, 姜海等^[31]对我国 8 株 GBS 分离 *C. jejuni* 的 LOS 基因簇序列分析结果发现, 50.0% (4/8) 菌株属于 A 类, 其他 4 株中 1 株属于 F 类, 3 株属于两种新的不同于 7 类 (A~G) 的 LOS 基因簇。

GBS 相关 *C. jejuni* 的 LOS 基因簇中唾液酸转移酶基因 *cst* II (ORF7) 在密码子 51 有 Thr51/Asn51 多态性。*cst* II (Thr51) 只有 a-2,3-唾液酸转移酶活性, 称为单功能 *cst* II 基因, 而 *cst* II (Asn51) 却具有 a-2,3 和 a-2,8-唾液酸转移酶活性, 称为双功能基因。LOS 的类 GQ1b 和 GT1a (MFS 亚型) 抗原表位的表达需要 a-2,3 和 a-2,8 两种唾液酸转移酶活性, 而类 GM1 和 GD1a (AMAN 亚型) 抗原表位的表达仅需要 a-2,3-唾液酸转移酶活性, *C. jejuni* 的 LOS *cst* II 基因的多样性可能决定 *C. jejuni* 感染导致 GBS 临床亚型的差异^[32-34]。不同 LOS 基因簇的 *C. jejuni* 菌株可以属于不同的血清型, 相同血清型不同菌株也含有不同类的 LOS 基因簇; 研究发现属于 A 类 LOS 基因簇的血清型 HS:19 的菌株大部分为 *cst* II (Thr51), 我国北方 GBS 患者分离相关菌株血清型为 HS:19, 临床症状多表现为轴索损伤 (AMAN), 但最近研究发现, *C. jejuni* 菌株的血清型同时与菌株荚膜多糖的成份有关。

(6) 动物实验: 利用 *C. jejuni* 感染动物是引发 GBS 的最好证据。李春岩^[35]应用 AMAN 患者来源的 HS:19 型 *C. jejuni* 感染或用其脂多糖主动免疫动物均可成功地诱发猴、鸡、兔等动物疾病模型同时应用发病动物或患者血清也可在外周神经局部引起相应病变。Ang 等^[36]应用 GBS 相关, 表达类 GM1 表位 *C. jejuni* 的 LOS 免疫兔子, 所有免疫兔子高滴度表达抗-LPS 抗体并且与 GM1 发生交叉反应。Yuki 和 Odaka^[37]实验结果同样证实免疫 LPS 的兔子可以产生与 GM1 交叉反应的抗-LPS 抗体, 同时部分兔子产生肢体麻痹, 有神经病变兔子的外周神经出现与 GBS 相同的病理改变。最近 Moran 等^[38]研究结果发现, 免疫含有类 GM1 表位 *C. jejuni* 的 LPS 与不含有的, 兔子都产生高滴度抗-LPS 抗体, 但只有免疫含类 GM1 表位的兔子产生的抗-LPS 抗体能够与 GM1 产生交叉反应。总之, 动物实验已经证明

C. jejuni 的感染可以导致 GBS, *C. jejuni* 的 LPS 是激发诱导产生 GBS 的主要成份。

(7) 宿主因素: 虽然某些血清型 *C. jejuni* 与 GBS 高度相关, 但感染相同菌型 *C. jejuni* 的发展结果不同, 因此宿主因素也是决定 *C. jejuni* 感染后是否导致 GBS 的重要因素之一, 而且 *C. jejuni* 感染导致 GBS 有家族聚集性的报道。GBS 患者机体内是否存在某些容易诱导的遗传因素, 许多研究者进行了人的主要组织相容性抗原 HLA 分型与 GBS 的相关性分析, 但研究结果尚存异议。有研究者发现 GBS 患者中某些 HLA 亚型增高, 但有研究显示没有任何相关性^[39,40]。由于研究对象不同, 如种族、免疫遗传背景不同, 结果不同; 并且其他非遗传因素, 如 TNF- α 及 Fas 的表达, CD1A 和 CD1E 基因的多样性, 某种 T 细胞受体和 Fc 受体的多样性都可能与 GBS 发病有关。同时并存的疾病也可能影响宿主的易感性, 因此宿主因素的分析方法以及结果的解释非常复杂。

4. 中国空肠弯曲菌病及 *C. jejuni* 相关 GBS: 1980 年由安徽省芜湖市卫生防疫站首先从 2 例急性腹泻患者中分离出似胎儿弯曲菌肠道亚种弯曲菌, 1981 年由司马慧兰从上海急性腹泻患儿粪便中分离出 *C. jejuni*, 同时又从鸡粪便中检出该菌, 随后我国 *C. jejuni* 感染的研究一度出现高峰。20 世纪 80 年代十几个省 (市、自治区) 开展了较多的有关动物带菌率和人群感染率的调查。我国鸡中该菌的带菌率高达 50.0%~70.0%, 腹泻患者中检出率为 3.0%~11.0%, 儿童腹泻患者检出率为 7.0%~15.0%, 明显高于成年人^[41-43]。

GBS 是我国急性软瘫的常见类型, 我国 GBS 发病率与世界其他国家类似。在我国 15 岁以下 AFP 监测结果发现约 31.0%~59.0% 的 AFP 属于 GBS, 个别地区发病率较高 (如河北、贵州、安徽、福建、山东省等), 成为当地夏秋季神经内科住院患者的主要病种之一。GBS 发病高峰多出现在夏秋季节。李春岩^[35]研究发现, 河北地区 GBS 患者近期 *C. jejuni* 感染率为 66.0%, 临床症状以 AMAN 多见, AMAN 中 *C. jejuni* 的感染率为 76.0%。GBS 患者分离到 *C. jejuni* 菌株多为血清型 HS:19, 利用从 AMAN 患者分离到的血清型为 HS:19 的 *C. jejuni* 感染猴、鸡、兔等动物, 7.0%~15.0% 可诱发 GBS^[12,35,44-46]。肠炎在我国人群中发病率较高, 其流行特征是儿童及青壮年多见, 农村多见, 夏秋季高发。虽然目前对于普通肠炎的病原鉴别诊断很少, *C. jejuni* 肠炎在我国的发病率缺乏确切数据, 但我国 GBS 流行特点与 *C. jejuni* 肠炎有显著的一致性。GBS 多为散发, 也有暴发。2007 年 7 月长春市发生 36 例 GBS 暴发; 血清学检测结果发现, GBS 患者血清中抗 *C. jejuni* 抗体显著高于对照人群, 从 GBS 患者的粪便中分离到的 *C. jejuni* 基因分析结果表明, 暴发相关菌株为 GBS 高危险型 *C. jejuni*。我国人口众多, 按照世界平均水平 GBS 的发病率, 每年近万例 GBS 患者的医疗负担极其严重。因此对空肠弯曲菌病相关 GBS 的病原学研究以及 *C. jejuni* 感染导致 GBS 分子机制的探讨是进行 GBS 预防、控制以及治疗策略制定的主要依据。

5. 小结:综上所述,对于空肠弯曲菌病相关 GBS 的病因分析可以从血清学、病原学和流行病学调查三个方面综合分析。虽然 *C. jejuni* 感染后导致 GBS 的概率很低,但感染相关菌型菌株的危险性明显增高。*C. jejuni* 的感染在我国普遍存在,目前研究发现高危菌型存在于我国北方,有效控制 *C. jejuni* 感染,加强高危菌型的监测,对于减少 GBS 带来的疾病负担意义重大。

参 考 文 献

- [1] Altekruze SF, Stern NJ, Fields PI, et al. *Campylobacter jejuni* — an emerging foodborne pathogen. *Emerg Infect Dis*, 1999, 5:28-35.
- [2] Blaser MJ. Epidemiologic and clinical features of *Campylobacter jejuni* infections. *J Infect Dis*, 1997, 176 Suppl 2: S103-105.
- [3] Allos BM. Association between *Campylobacter* infection and Guillain-Barre syndrome. *J Infect Dis*, 1997, 176 Suppl 2: S125-128.
- [4] Hahn AF. Guillain-Barre syndrome. *Lancet*, 1998, 352: 635-641.
- [5] Hughes RA, Rees JH. Clinical and epidemiologic features of Guillain-Barre syndrome. *J Infect Dis*, 1997, 176 Suppl 2: S92-98.
- [6] Nachamkin I, Barbosa PA, Ung H, et al. Patterns of Guillain-Barre syndrome in children: results from a Mexican population. *Neurology*, 2007, 69: 1665-1671.
- [7] Rhodes KM, Tattersfield AE. Guillain-Barre syndrome associated with *Campylobacter* infection. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1982, 285: 173-174.
- [8] Kaldor J, Speed BR. Guillain-Barre syndrome and *Campylobacter jejuni*: a serological study. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1984, 288: 1867-1870.
- [9] Yuki N, Koga M. Bacterial infections in Guillain-Barre and Fisher syndromes. *Curr Opin Neurol*, 2006, 19: 451-457.
- [10] Koga M, Gilbert M, Takahashi M, et al. Comprehensive analysis of bacterial risk factors for the development of Guillain-Barre syndrome after *Campylobacter jejuni* enteritis. *J Infect Dis*, 2006, 193: 547-555.
- [11] Mishu B, Ilyas AA, Koski CL, et al. Serologic evidence of previous *Campylobacter jejuni* infection in patients with the Guillain-Barre syndrome. *Ann Intern Med*, 1993, 118: 947-953.
- [12] Ho TW, Mishu B, Li CY, et al. Guillain-Barre syndrome in Northern China. Relationship to *Campylobacter jejuni* infection and anti-glycolipid antibodies. *Brain*, 1995, 118(Pt 3): 597-605.
- [13] Koga M, Ang CW, Yuki N, et al. Comparative study of preceding *Campylobacter jejuni* infection in Guillain-Barre syndrome in Japan and the Netherlands. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001, 70: 693-695.
- [14] Schmidt-Ott R, Schmidt H, Feldmann S, et al. Improved serological diagnosis stresses the major role of *Campylobacter jejuni* in triggering Guillain-Barre syndrome. *Clin Vaccine Immunol*, 2006, 13: 779-783.
- [15] Ogawara K, Kuwabara S, Mori M, et al. Axonal Guillain-Barre syndrome: relation to anti-ganglioside antibodies and *Campylobacter jejuni* infection in Japan. *Ann Neurol*, 2000, 48: 624-631.
- [16] Rees JH, Soudain SE, Gregson NA, et al. *Campylobacter jejuni* infection and Guillain-Barre syndrome. *N Engl J Med*, 1995, 333: 1374-1379.
- [17] Jacobs BC, Schmitz PI, van der Meche FG. *Campylobacter jejuni* infection and treatment for Guillain-Barre syndrome. *N Engl J Med*, 1996, 335: 208-209.
- [18] Rees JH, Thompson RD, Smeeton NC, et al. Epidemiological study of Guillain-Barre syndrome in South East England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998, 64: 74-77.
- [19] Hund EF, Borel CO, Cornblath DR, et al. Intensive management and treatment of severe Guillain-Barre syndrome. *Crit Care Med*, 1993, 21: 433-446.
- [20] Press R, Mata S, Lolli F, et al. Temporal profile of anti-ganglioside antibodies and their relation to clinical parameters and treatment in Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Sci*, 2001, 190: 41-47.
- [21] Rees JH, Gregson NA, Hughes RA. Anti-ganglioside antibodies in patients with Guillain-Barre syndrome and *Campylobacter jejuni* infection. *J Infect Dis*, 1995, 172: 605-606.
- [22] Penner JL, Hennessy JN. Passive hemagglutination technique for serotyping *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni* on the basis of soluble heat-stable antigens. *J Clin Microbiol*, 1980, 12: 732-737.
- [23] Lastovica AJ, Goddard EA, Argent AC. Guillain-Barre syndrome in South Africa associated with *Campylobacter jejuni* O: 41 strains. *J Infect Dis*, 1997, 176 Suppl 2: S139-143.
- [24] Goddard EA, Lastovica AJ, Argent AC. *Campylobacter* O: 41 isolation in Guillain-Barre syndrome. *Arch Dis Child*, 1997, 76: 526-528.
- [25] Takahashi M, Koga M, Yokoyama K, et al. Epidemiology of *Campylobacter jejuni* isolated from patients with Guillain-Barre and Fisher syndromes in Japan. *J Clin Microbiol*, 2005, 43: 335-339.
- [26] Endtz HP, van WH, Godschalk PC, et al. Risk factors associated with *Campylobacter jejuni* infections in Curacao, Netherlands Antilles. *J Clin Microbiol*, 2003, 41: 5588-5592.
- [27] Wassenaar TM, Fry BN, Lastovica AJ, et al. Genetic characterization of *Campylobacter jejuni* O: 41 isolates in relation with Guillain-Barre syndrome. *J Clin Microbiol*, 2000, 38: 874-876.
- [28] Dingle KE, van den BN, Colles FM, et al. Sequence typing confirms that *Campylobacter jejuni* strains associated with Guillain-Barre and Miller-Fisher syndromes are of diverse genetic lineage, serotype, and flagella type. *J Clin Microbiol*, 2001, 39: 3346-3349.
- [29] Parker CT, Horn ST, Gilbert M, et al. Comparison of *Campylobacter jejuni* lipooligosaccharide biosynthesis loci from a variety of sources. *J Clin Microbiol*, 2005, 43: 2771-2781.
- [30] Koga M, Yuki N. *Campylobacter jejuni* *cst* II polymorphisms and association with development of Guillain-Barre syndrome. *Neurology*, 2007, 69: 1727-1728.
- [31] 姜海, 李春岩, 顾一心, 等. 吉兰-巴雷综合征相关空肠弯曲菌脂寡糖基因簇序列分析. *脑与神经疾病杂志*, 2007, 15(2): 98-100.
- [32] Chiu CP, Watts AG, Lairson LL, et al. Structural analysis of the sialyltransferase *cst* II from *Campylobacter jejuni* in complex with a substrate analog. *Nat Struct Mol Biol*, 2004, 11: 163-170.
- [33] Hye JB, Nachamkin I. *Campylobacter jejuni* *cst* II polymorphisms and association with development of Guillain-Barre syndrome. *Neurology*, 2007, 68: 1633-1634.
- [34] van BA, van den BN, Godschalk P, et al. A *Campylobacter jejuni* gene associated with immune-mediated neuropathy. *Nat Med*, 2001, 7: 752-753.
- [35] 李春岩. 急性运动性轴索型-格林巴利综合征. *河北医药*, 2002, 24(5): 345-346.
- [36] Ang CW, Endtz HP, Jacobs BC, et al. *Campylobacter jejuni* lipopolysaccharides from Guillain-Barre syndrome patients induce IgG anti-GM1 antibodies in rabbits. *J Neuroimmunol*, 2000, 104: 133-138.
- [37] Yuki N, Odaka M. Ganglioside mimicry as a cause of Guillain-Barre syndrome. *Curr Opin Neurol*, 2005, 18: 557-561.
- [38] Moran AP, Annuk H, Prendergast MM. Antibodies induced by ganglioside-mimicking *Campylobacter jejuni* lipooligosaccharides recognise epitopes at the nodes of Ranvier. *J Neuroimmunol*, 2005, 165: 179-185.
- [39] Rees JH, Vaughan RW, Kondeatis E, et al. HLA-class II alleles in Guillain-Barre syndrome and Miller Fisher syndrome and their association with preceding *Campylobacter jejuni* infection. *J Neuroimmunol*, 1995, 62: 53-57.
- [40] Monos DS, Papaioakim M, Ho TW, et al. Differential distribution of HLA alleles in two forms of Guillain-Barre syndrome. *J Infect Dis*, 1997, 176 Suppl 2: S180-182.
- [41] 吴蜀豫, 张立实, 冉陆. 弯曲菌及弯曲菌病的流行现状. *中国食品卫生杂志*, 2004, 1(16): 58-60.
- [42] 席胜军. 2004 年肠道门诊期间其他感染性腹泻病原学监测. *实用预防医学*, 2005, 6(12): 1354-1355.
- [43] 侯凤伶, 申志新, 王英豪, 等. 保定市空肠弯曲菌感染情况调查分析. *中国卫生检验杂志*, 2006, 6(16): 725-726.
- [44] 张乐海, 高志坚. 德州市 15 岁以下格林-巴利综合征病例的临床和流行病学分析. *华南预防医学*, 2006, 32(1): 51-52.
- [45] 王东成, 谷金君. 聊城市 15 岁以下儿童格林-巴利综合征病例资料分析. *预防医学文献信息*, 2003, 9(4): 487.
- [46] 洪霞, 张振馨. 北京和河北城乡格林-巴利综合征的流行病学特征. *中国医学科学院学报*, 2000, 22(2): 115-119.

(收稿日期: 2008-03-07)

(本文编辑: 尹廉)