

# 神經節醣苷與周邊神經病變

潘俊良  
謝松蒼

## 前言

神經節醣苷(ganglioside)屬於醣脂質(glycolipid)，由名為醣基鞘胺醇(ceramide)的脂質和寡醣類(oligosaccharides)組成，是構成細胞膜的成份之一，在神經系統中尤其重要。近年來的研究發現，許多急性或慢性周邊神經病變的病人，其血清中含有對抗神經節醣苷的抗體。本文將對神經節醣苷的結構，功能，以及其與周邊神經病變的關連性和可能的致病機轉，作簡要的回顧與探討。

## 神經節醣苷之結構與命名

神經節醣苷屬於醣脂類，脂質的部份為醣基鞘胺醇，醣類的部份則為一結構複雜的寡醣類，寡醣的主鏈由乳糖和葡萄糖構成，並含有 sialyl group，依據主鏈的結構及 sialyl group 的數量來命名各種不同的神經節醣苷(圖1)。命名原則如下：

1. G 代表 ganglioside
2. M(mono), D(di), T(tri) 及 Q (quadri) 分別代表寡醣基含有一至四個 sialyl group, A 則代表不含任何 sialyl group。
3. 寡醣主鏈結構為 Gal-GalNAc-Gal-Glc 者，以下“1”代表；GalNAc-Gal-Glc 為“2”，Gal-Glc 為“3”，而“4”則代表單一的乳糖分子 Gal。
4. 和葡萄糖(Glc)相連的乳糖分子(Gal)上，若有一個 sialyl group，以 a 表示，依此類推，分別有 a, b, c 三種不同結構。此原則僅適

臺大醫院神經部

臺大醫學院解剖學科

用於含有 2 個或 2 個以上 sialyl group 的寡醣類。

## 神經節醣苷的功能

神經節醣苷利用脂質的部份嵌入細胞膜，碳水化合物部份則露出細胞外。神經元和髓鞘的細胞膜外葉(outer leaflet)上均含有神經節醣苷。神經節醣苷和神經元表面的黏附分子(adhesion molecule)，受體(receptor)及離子通道(ion channel)的功能有關(表1)，也可以影響神經細胞二級訊息物質(second messenger)的傳遞(signal transduction)。神經節醣苷在神經的生長發育以及受損之後的修復中也扮演著重要的角色。在神經突觸(synapse)或神經肌肉接合處(neuromuscular junction)細胞膜上的神經節醣苷，則和神經傳導物質(neurotransmitter)的釋放有關。當膜電位產生變化而改變了神經末梢細胞膜內外的離子分佈後，神經節醣苷可以使細胞膜的脂質層重新排列，使原先為雙層結構的脂質層形成脂質微粒(micelle)而促進突觸小泡(synaptic vesicle)的形成。

## 周邊神經病變與神經節醣苷

Latov 等人在 1980 年首先報告一漿細胞瘤(plasma cell dyscrasia)合併周邊神經病變的病例，同時在病人血清中有單源性的 IgM 異常蛋白(monoclonal IgM paraprotein)，此 IgM 抗體可和周邊神經的髓鞘結合，隨後證實此抗體之抗原為髓鞘相關的醣蛋白(myelin-associated glycoprotein, MAG)。自此以後，其他許

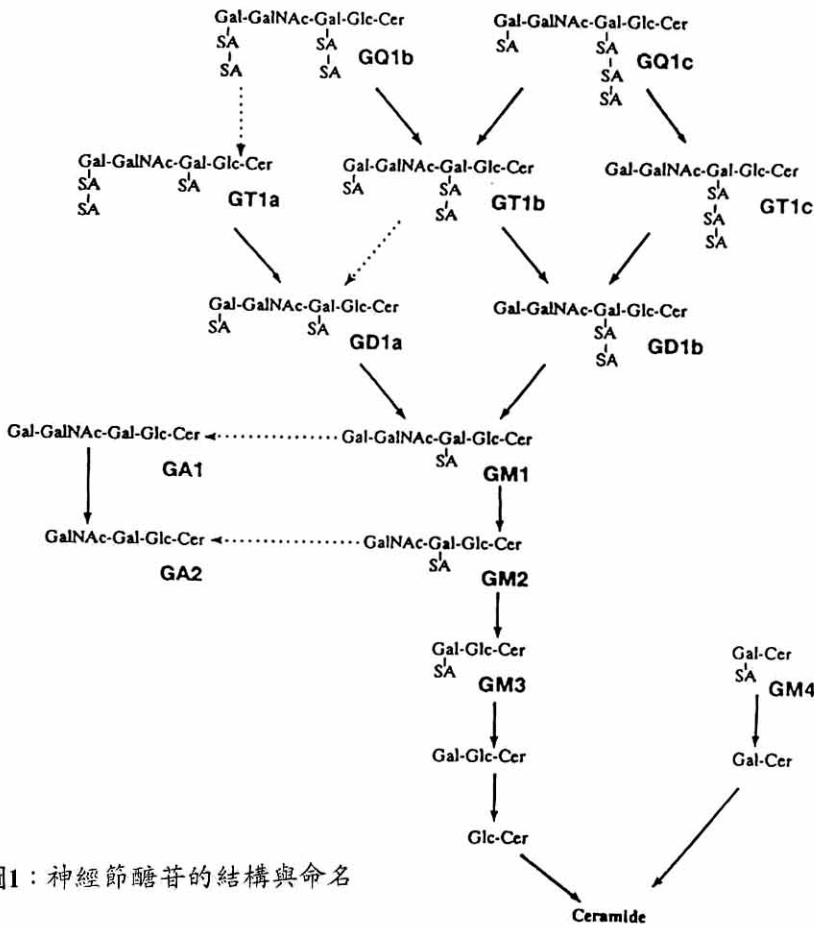


圖1：神經節醣苷的結構與命名

表1：受神經節醣苷調控之細胞膜蛋白質

影響離子通透性之蛋白質
$\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase
鈉離子通道
$\text{Ca}^{++}$ ATPase
鈣離子通道
影響蛋白質磷酸-去磷酸化之酵素
Endo-, Ecto-protein kinase
蛋白質去磷酸酶
$\text{Ca}^{++}$ -calmodulin
影響次級訊息傳遞之酵素
Adenylate cyclase
Cyclic nucleotide phosphodiesterase C
Mono-, Di-acylglycerol lipases
Arachidonic acid lipooxygenase, cyclooxygenase
受體
表皮生長因子 (EGF) 受體
血小板源生長因子 (PDGF) 受體
胰島素受體
血清胺受體
神經營養因子受體
黏附因子受體
高親和力膽鹼重吸收系統

多被認為與免疫機轉有關的急性或慢性周邊神經病變，也陸續在部份病人血清中測得對抗神經細胞膜上各種醣化物 (glycoconjugates) 的抗體。這些疾病包括急性神經根炎 (Guillain-Barré 症候群，簡稱 GBS)，併有傳導阻斷的多發性運動神經病變 (multifocal motor neuropathy with conduction block)，慢性發炎性脫髓鞘神經病變 (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy)，以及部份和 B 淋巴球惡性疾病 (如多發性骨髓瘤，Waldenström 氏巨球蛋白血症，及 POEMS 症候群) 有關的周邊神經病變。

大部分的急性神經炎是一種急性的脫髓鞘神經病變 (acute inflammatory demyelinating polyneuropathy, AIDP，參見當代醫學 300 期)，臨床表現包括肌腱反射消失，肌肉無力，步態不穩，甚至呼吸衰竭。約有 60% 至 80% 急性神經根炎病人，可能和呼吸道或消化道的感染症有

關，這當中又以空腸螺旋菌 (*Campylobacter jejuni*) 最重要。許多病人血清中可測得對抗各種神經節醣苷或其他醣化物的抗體，如抗 GM1、抗 GD1a 及抗硫脂 (sulfatide) 抗體等。Yuki 等人的研究顯示，空腸螺旋菌細胞壁上的脂多醣 (lipopolysaccharides, LPS)，其結構和神經節醣苷很相似；根據『分子相似學說』(molecular mimicry)，脂多醣刺激身體免疫系統產生抗體，由於脂多醣和神經節醣苷結構類似，抗體對神經節醣苷產生交叉反應而影響神經的正常功能，或引發細胞性免疫反應 (cell-mediated immunity) 而造成神經的破壞。不同的空腸螺旋菌株，其脂多醣具有特異性，這也和臨床上的觀察，急性神經根炎的不同變異型可測到不同的神經節醣苷抗體此一現象互相呼應。例如，以運動神經症狀為主，其抗 GM1 抗體陽性率高，和 PEN19 型的空腸螺旋菌相關性大；而米費症候群 (Miller Fisher syndrome) 則具有高濃度的抗 GQ1b 抗體，和 PEN2 型的菌株感染有關。

### 抗 GQ1b 抗體

在急性神經根炎病人中，有大約 3% 至 5% 的病人，臨床症狀以眼外肌麻痺 (external ophthalmoplegia)，肌腱反射消失 (areflexia) 和共濟失調 (ataxia) 為主，此一變異型即為米費症候群。和典型急性神經根炎病人不同的是，這些病人四肢的肌力僅有輕微下降，但步態不穩，協調異常和眼外肌麻痺等症狀卻相當明顯。90% 以上的病人血清中可測得高量的抗 GQ1b 抗體。在神經生理檢查方面，抗 GQ1b 抗體陽性的病人，其肌肉動作電位下降的幅度較小，但感覺神經動作電位卻呈現無法激發的現象，暗示抗 GQ1b 抗體主要影響大直徑有髓鞘的感覺神經 (large myelinated fibers)。和抗 GM1 抗體不同的是，抗 GQ1b 抗體的特異性 (specificity) 很高，較抗 GM1 抗體更具有診斷上的價值。

在基礎神經生理研究方面，近年來陸續有許多關於抗 GQ1b 抗體的重大發現。Plomp 等人將米費症候群病人血清中的 IgG 分離，以老鼠的膈神經—橫膈製備 (phrenic nerve—diaphragm

preparation) 作研究，可發現突觸前乙醯膽鹼的釋放 (quantal release) 急速增加，之後趨於靜止，測不到任何的微小終板電位 (miniature end-plate potential, MEPP)，意即神經肌肉的傳導被阻斷。此研究顯示，米費症候群病人身上的抗 GQ1b 抗體對神經肌肉接合處的電生理學效應，近似一種黑寡婦蜘蛛的毒素  $\alpha$ -latrotoxin。 $\alpha$ -latrotoxin 的受體為 latrophilin，是一種醣蛋白 (sialoglycoprotein)，位於突觸前的運動神經末梢。它可以和 G-蛋白 (G-protein) 相互作用，進而促進乙醯膽鹼小泡 (acetylcholine vesicle) 的外吐 (exocytosis)。 $\alpha$ -latrotoxin 和 latrophilin 結合後，乙醯膽鹼的釋放在短時間內大量增加，最後阻斷神經肌肉的傳導，此種作用和米費症候群病人的抗 GQ1b 抗體作用非常相似。抗 GQ1b 抗體必須藉由補體系統 (complement) 的活化來達成對神經的阻斷作用。由於 latrophilin 屬於醣蛋白，極有可能是抗 GQ1b 抗體的作用一個標的 (target)。

感覺神經，運動神經，或身體不同部位的神經肌肉接合處，其細胞膜上離子通道與神經節醣苷的組成都不盡相同。這說明了抗 GQ1b 抗體的臨床特異表現。Chiba 等人發現，控制眼球運動的第三，四，六對顱神經，其細胞膜上 GQ1b 佔所有神經節醣苷的 11.6% 至 13.2%，比其他顱神經的 5.2% 至 8.4% 高出甚多。這一事實，說明了抗 GQ1b 抗體可能影響眼球運動神經，而造成米費症候群病人眼外肌麻痺症狀的一部份機轉。此外，Kornberg 等人發現米費症候群病人的血清 IgG 可以和人類小腦的分子層 (molecular layer) 細胞結合，而這些病人體內均有高濃度的抗 GQ1b 抗體；Ohsawa 等人也發現，抗 GQ1b 抗體可以抑制背根神經節神經元 (dorsal root ganglion) 軸突的生長，可能造成米費症候群病人共濟失調的症狀。

### 抗 GM1 抗體

和抗 GQ1b 抗體相比，抗 GM1 抗體的臨床專一性就小得多了。許多神經系統的病變，如運動神經元疾病 (motor neuron disease)，脫髓

鞘型的急性神經根炎，以及伴有傳導阻斷的多發性運動神經病變，均可以看到抗 GM1 抗體濃度升高的現象，甚至一些非周邊神經的病變，偶爾也能在病人血清中測出抗 GM1 抗體。

在臨床上和抗 GM1 抗體相關度最大的，是伴有傳導阻斷的多發性運動神經病變。病人臨床上出現下運動神經元症狀（lower motor neuron signs），包括無力，肌萎縮，肌腱反射降低或消失等情形，和純粹以下運動神經元症狀為表現的運動神經元疾病不易區分，但是在神經傳導檢查中，可以發現有傳導阻斷的現象，暗示有局部的脫髓鞘病變（focal demyelination）。約有 50% 至 70% 的病人，血清中可測到抗 GM1 的 IgM 抗體，濃度通常在 1:600 至 1:1000 以上，而一部份病人的抗 GM1 抗體濃度更高達 1:6000 以上。這些病人對血漿置換術（plasma exchange）的反應不佳，而對於靜脈輸注免疫球蛋白（intravenous human immunoglobulin）卻有很好的效果；對免疫球蛋白沒有明顯療效者，可以給予細胞毒性藥物，如 cyclophosphamide。另外，急性神經根炎中以運動神經症狀為主的變異型（急性運動軸突病變型，acute motor axonal neuropathy, AMAN），其血清抗 GM1 抗體的陽性率也較其他變異型為高，不過是否具有統計學上的意義則仍有爭議。

抗 GM1 抗體能造成神經功能的異常嗎？Lafontaine 發現，含有抗半乳糖腦苷（galactocerebroside）抗體（anti-GalC antibody）的血清可以改變老鼠有髓鞘神經的藍氏結電容（nodal capacitance）而造成傳導的阻斷。而後陸續有人報告，人類的抗 GM1 抗體可以阻斷運動神經的傳導，使複合肌肉動作電位（compound muscle action potential, CMAP）下降。Takigawa 等人先以 GM1 注入兔子體內，使其產生抗 GM1 抗體，再將此抗體加到大鼠的坐骨神經上，發現鉀離子電流有變大的現象，同時在補體系統的活化下，藍氏結的鈉離子電流亦隨之減弱。然而亦有不少實驗得出否定的結果。

Harvey 等人將抗 GM1 抗體直接注射入神經，卻無法引起傳導阻斷，而 Hirota 等人也證明，抗 GM1 抗體引起傳導阻斷的能力很低，和

抗半乳糖腦苷抗體或河豚毒素（tetrodotoxin, TTX）的作用相差甚遠，而且和鈉離子通道沒有明顯的交互作用。Paparounas 等人的研究顯示，抗 GM1 抗體可以結合到藍氏結上並活化補體系統，但鈉離子電流卻沒有變化。由於 GM1 在神經系統的分佈甚廣，從運動神經元，脊髓灰質，背根，腹根，背根神經節，一直到有髓鞘神經的藍氏結，神經肌肉接合處，甚至骨骼肌的細胞膜上，均可發現 GM1，再加上許多電生理學的研究無法證明抗 GM1 抗體對神經傳導的阻斷有一致性的作用，因此抗 GM1 抗體在周邊神經病變中所扮演的角色備受爭議。也許抗 GM1 抗體具有輔助其他致病因子的作用，也有可能只是神經受損後，神經細胞膜上的 GM1 釋出而刺激身體產生抗 GM1 抗體，是疾病的結果而引起病變的原因。

## 其他抗神經節醣苷抗體

### 抗 GD1b 抗體

Daune 等人在 1992 年報告一慢性感覺神經病變（chronic sensory neuropathy）例，臨床表現為肌腱反射消失，本體感覺和振動覺受損，而肌力和小腦功能皆正常。在此病人血中測得高濃度的抗 GD1b 抗體；當時此抗體和 GD2，GD3 及 GQ1b 有交叉反應，和 GM1 則無。隨後陸續的病例報告顯示，部份以本體感覺和振動覺受損等大纖維感覺神經病變（large-fiber sensory neuropathy，或 sensory ataxic neuropathy）為主的病人，可在其血清中測得抗 GD1b 抗體。Kusunoki 等以 GD1b 為抗原，成功地在兔子身上誘發和人類極為類似的感覺神經病變，兔子背根神經節中大型有髓鞘神經的神經細胞本體數量減少，脊髓的後索（posterior column）也呈現退化的現象。在這些兔子體內可以測得高濃度的抗 GD1b 抗體。進一步的研究發現，抗 GD1b 抗體可以使背根神經節神經元中受體酪氨酸磷酸化酶（receptor tyrosine kinase C, *trkC*）的表現大幅下降，由於 *trkC* 是負責本體感覺和振動感覺的感覺神經元之第三型神經生長因子受體（neurotrophin-3 or NT-3 receptor），這項

結果強烈暗示抗 GD1b 抗體可以直接導致背根感覺神經元的退化而引起感覺神經病變。

### 抗 GD1a 抗體

急性神經根炎中以運動神經症狀為主的變異型，急性運動軸突病變型，主要發生於中國北部，日本或墨西哥等地的夏季，經常伴隨著流行性的腹瀉症狀之後發生。臨床研究顯示大多數病人可以在糞便中培養出空腸螺旋菌。這些病人血清中抗 GM1 抗體及抗 GD1a 抗體的濃度亦有顯著上昇的情形。關於抗 GM1 抗體部份，已於前段討論；而 Ho 等人發現，AMAN 的病人和抗 GD1a 抗體的臨床相關性比抗 GM1 抗體更高，且具有統計學上明顯的差異。在 68 位 AMAN 病人中，60% 的病人，其抗 GD1a 抗體濃度在 1:100 以上，而且 24% 的病人其抗體濃度甚至超過 1:1000；而典型的脫髓鞘型神經病變的 26 位病人中，僅有 1 位其抗 GD1a 抗體濃度達到 1:100 以上，說明了抗 GD1a 抗體在急性運動神經素性退化神經病變中具有獨特的相關性。

### 抗 GT1a 抗體

有少數急性神經根炎病人，以咽喉、頸部及近端上肢的無力為主，稱之為咽喉—頸部—臂變異型（咽頸臂型，pharyngeal-cervical-brachial variant, PCB）。Mizoguchi 等人在 1994 年首度報告在一例咽頸臂型病人血中有高濃度的抗 GT1a 之 IgG 抗體，而且和 GQ1b 沒有交叉反應。之後 Koga 在 1998 年也分別報告了相似的病例。咽頸臂型在臨床上和臘腸桿菌毒素（botulinum toxin）引起的肌麻痺症狀極為類似。一般咸信臘腸桿菌毒素以細胞膜上之神經節醣苷為其受體。例如 E 型毒素可以和 GT1a，GT1b 及 GQ1b 結合，而 A 型毒素只和 GT1b 及 GQ1b 結合。Koga 等人證明，同時對 GQ1b 及 GT1a 有作用的抗體，和咽頸臂型並無相關；只有對 GT1a 專一性的抗體，才和 PCB 的臨床症狀有關連。各種神經節醣苷結構上細微的差異以及其在不同組織細胞間的分佈，相信是這些周邊神經病變致病機轉的一大關鍵。

## 展 望

神經系統的疾病一向被視為神秘難解，近年

表 2：抗神經節醣苷抗體

病變類型	相關抗體
神經元病變	
運動神經元	
運動神經元疾病	抗 GM1 抗體
感覺神經元	
急性（或發炎後）感覺神經元病變	抗 GD1b 抗體
周邊神經病變	
急性神經根炎	
脫髓鞘型	抗 GM1 抗體 抗硫脂抗體 抗 LM1 抗體
急性運動軸突病變型	抗 GM1 抗體 抗 GD1a 抗體 抗 GQ1b 抗體
米費症候群	抗 GT1a 抗體
咽頸臂變異型	抗 GT1a 抗體
多發性運動神經病變合併傳導阻斷	抗 GM1 抗體

來由於基礎神經科學的進展，逐漸解開了部份困惑已久的謎團；神經節醣苷和神經免疫學，以及周邊神經病變的研究（表 2），正是其中的一個例子。相信在不久的將來，必定會有更多基礎致病機轉上的突破，應用這些研究結果，可以提供更多有關周邊神經病變的免疫調控治療策略。

## 推薦讀物

1. Ho TW et al: Human autoimmune neuropathies. *Ann Rev Neurosci* 21:187, 1998.
2. Ho TW et al: Anti-GD1a antibody is associated with axonal but not demyelinating forms of Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 45:168, 1999.
3. Kaji R et al: Facts and fallacies on anti-GM1 antibodies: Physiology of motor neuropathies. *Brain* 122: 797, 1999.
4. Koga M et al: Is IgG anti-GT1a antibody associated with pharyngeal-cervical-brachial weakness or oropharyngeal palsy in Guillain-Barré syndrome? *J Neuroimmunol* 86: 74, 1998.
5. Kusunoki S et al: Experimental sensory neuropathy induced by sensitization with ganglioside GD 1b. *Ann Neurol* 39: 424, 1996.
6. Latov N et al: Plasma-cell dyscrasia and peripheral neuropathy with a monoclonal antibody to peripheral nerve myelin. *N Engl J Med* 303: 618, 1980.
7. Plomp JJ et al: Miller Fisher anti-GQ1b antibodies:  $\alpha$ -latrotoxin-like effects on motor end plates. *Ann Neurol* 45: 189, 1999.

8. Ropper AH et al: Neuropathies associated with paraproteinemia. *N Engl J Med* 338: 1601, 1998.
9. Svennerholm L: Designation and schematic structure of ganglioside and allied glycosphingolipids. In: Svennerholm L, et al eds. *Biological Functions of Gangliosides*, Elsevier, 1994.
10. Takigawa T et al: Antibodies against GM1 ganglioside affect  $K^+$  and  $Na^+$  currents in isolated rat myelinated nerve fibers. *Ann Neurol* 37: 436, 1995.
11. Yuki N et al: Association of *Campylobacter jejuni* serotype with antiganglioside antibody in Guillain-Barré syndrome and Fisher's syndrome. *Ann Neurol* 42: 28, 1997.
12. Yuki N: Frequent presence of anti-GQ1b antibody in Fisher's syndrome. *Neurology* 43: 414, 1993.