从脾探讨吉兰-巴雷综合征免疫相关性

张成成[1]，王综艺[1]，单亚莉[1]，李作伟[1,2]

1. 山东中医药大学，山东 济南 250013；2. 山东中医药大学附属医院，山东 济南 250013

[摘要] 吉兰-巴雷综合征（GBS）是神经科常见的由自身免疫介导的周围神经病，GBS发病机制尚未完全明确，临床治疗局限于免疫球蛋白和血浆置换，但免疫细胞失衡、免疫功能紊乱贯穿了整个病程，多方案免疫调节成为GBS治疗研究热点。中医在养生防病、调节免疫方面具有独到优势，本文阐明脾为之卫、脾主运化与西医免疫的关联性，从脾虚探讨GBS免疫紊乱的根本病机，采用健脾益气、运脾化湿、补脾温肾法治疗GBS。

[关键词] 吉兰-巴雷综合征；从脾论治；免疫因子

[中图分类号] R249 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415（2023）15-0184-05

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.15.034

Discussion on Immune Correlation of Guillain-Barré Syndrome from the Perspective of Spleen

ZHANG Chengcheng[1], *WANG Zongyi*[1], *SHAN Yali*[1], *LI Zuowei*[1,2]

1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jin'an Shandong 250013, China; 2. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jin'an Shandong 250013, China

Abstract: Guillain-Barré syndrome (GBS) is a common autoimmune peripheral neuropathy in neurology. The pathogenesis of GBS is not yet fully clear, and clinical treatment is limited to immunoglobulin and plasma exchange. However, immune cell imbalance and dysfunction of immune function impenetrate the entire course of the disease, and multi-protocol immune regulation has become a research hotspot in GBS treatment. Chinese medicine has unique advantages in health preservation, disease prevention, and immune regulation. This article elucidates the correlation between the spleen as the guardian of the body, the spleen governing transportation and transformation, and western medicine immunity, discusses the fundamental pathogenesis of GBS immune disorders from the perspective of spleen deficiency, and adopts the methods of tonifying the spleen and boosting qi, activating the spleen and removing dampness, and tonifying the spleen and warming the kidney to treat GBS.

Keywords: Guillain-Barré syndrome; Treatment from the perspective of the spleen; Immunologic factors

吉兰-巴雷综合征(GBS)是由自身免疫介导，急性或亚急性起病的周围神经病，是全球急性弛缓性麻痹最重要的病因，发病后大约50%GBS患者脑神经会受到损伤[1]，病情在2~4周内最重，临床主要表现为对称性肢体进行性运动障碍、肌肉受累、反射减弱，近20%患者治疗后6个月仍无法独立行

[收稿日期] 2023-01-23
[修回日期] 2023-05-17
[作者简介] 张成成（1996-），女，硕士研究生，E-mail：C17311476689@163.com。
[通信作者] 李作伟（1979-），男，主任医师，E-mail：13820376327@163.com。

走，10%遗留较严重后遗症[2]，严重影响患者生活质量。现代医学对GBS发病机制尚未完全明确，临床治疗局限于免疫球蛋白治疗和血浆置换。免疫球蛋白价格昂贵，预后不良患者再次使用会出现血栓栓塞和死亡等更严重的不良反应[3]，血浆置换需要专业设备和精密的操作，难以普及。现结合中医藏象学说中“脾”的认识，分析GBS免疫相关病机特征、病因病机，从中医角度探讨GBS临床辨治诊疗新思路。

1 中医脾与免疫的关联

1.1 脾为之卫与免疫 脾属中焦，中焦如沤，饮入于胃，胃受纳腐熟，脾化生精微，滋溉周身，其中行于脉中者为营，行于脉外者为卫。《医旨绪余》云“护卫周身……不使外邪侵犯也”，“脾为之卫”从卫气角度来阐释，与西医免疫系统概念具有相似性。从二者功能论述，“阳在外，阴之使也”，卫气具有护卫肌表，防止外邪侵袭的作用，若卫阳不固，机体免疫力下降，则不能抵御六淫邪气，易感染细菌、病毒等病原体，所谓“邪之所凑，其气必虚”。这与现代医学免疫防御功能相似，识别并清除入侵机体的抗原、病原微生物。从二者运行轨迹出发，卫气滑利透窜，既可行于脉中，又行于脉外，遇外邪则穿出至脉外以抗邪。现代医学认为白细胞、淋巴细胞、中性粒细胞等免疫分子，在病原体入侵后，发挥渗出、游走、吞噬作用，参与机体防御反应，与滑利剽悍、御邪抗邪的“卫气”生理特性相似。从二者在人体的分布探讨，现代医学认为，人体免疫系统可分为皮肤黏膜屏障、非特异性免疫、特异性免疫三道防线，这与中医卫气分布基本一致，《素问·痹论》曰其“循皮肤之中，分肉之间，熏于肓膜，散于胸腹”，可见卫气分布外至肌肤，内至脏腑，布散全身。

1.2 脾主运化与免疫 《难经·四十三难》云：“安谷者昌，绝谷者亡，水去则营散，谷消则卫亡。”脾为后天之本，其运化功能直接影响着卫气的生成和充养，脾气健运则气血生化充足，脏腑形神皆得其养，机体卫外之御邪能力正常发挥。东汉张仲景提出“四季脾旺不受邪”，脾胃功能直接影响人体抗邪能力，调和营卫，赖于脾胃。以《伤寒论》中桂枝汤治疗太阳中风证为例，方中生姜、大枣、甘草滋养脾胃生发之气而调和营卫，并强调服药后啜热稀粥缓发其汗，充养谷气以鼓舞胃阳，补充津液进而振奋卫阳、抗邪外出。补土派李东垣丰富了脾与免疫的关联性，提出“百病皆由脾胃衰而生也”，强调脾胃疾病可引起其他脏腑、经络疾病以及正气不足、人体免疫力低下等，并创立补中益气汤、升阳散火汤、升阳益胃汤等方补土升阳。现代医学中脾脏是人体重要的免疫器官，除了能储存血液、调节血容量，还是免疫细胞繁殖分化的重要基地，同时又能产生免疫球蛋白、补体等免疫分子，参与特异性免疫应答[4]。而中医“脾”包括了现代医学中脾脏、胰脏、胃肠等多个器官和整个消化道功能，还涵盖内分泌、血液、神经等系统[5]，由此看来，脾涵盖了免疫系统功能。

2 GBS与免疫的关联

2.1 GBS发病期间免疫分子的变化 GBS发病机制尚未完全明确，目前证实与空肠弯曲菌感染引发的分子模拟现象有关，免疫细胞失衡、免疫功能紊乱贯穿了整个病程。

在细胞免疫中，GBS患者Treg和Th17细胞、Th1和Th2细胞群功能和数量发生改变。在GBS患者发病前1～2周和疾病早期阶段，$CD4^+CD25^+$ Treg细胞数量和比例减少[6]，引起自身反应性T细胞异常激活，使Th17细胞过量增殖，白细胞介素-17、白细胞介素-22水平上升。同时Th1细胞及干扰素-g、白细胞介素-1B、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子-α等血清表达升高[7]，Th2细胞数量减少。恢复期则出现Th2细胞因子的上调，诱导巨噬细胞抗炎作用，来促进机体恢复。

在体液免疫中，B细胞产生致病性抗体，形成膜攻击复合物，破坏Na^+通道和血-神经屏障，造成周围神经脱髓鞘改变和轴突永久变性[7]。此外，GBS患者B细胞上的唾液酸识别抑制受体Siglec-10发生基因变异[8]，Siglec-10功能缺陷引起抗神经节苷脂抗体过量产生。抗神经节苷脂抗体是GBS最常见的自身免疫性抗体，急性起病的GBS患者中阳性率高达46.2%[9]，目前已证实神经节苷脂抗体GM1和GD1a在发病期损害郎飞结和轴突，并抑制背根神经节神经元的轴突再生[10]。

2.2 免疫调节是治疗GBS的突破口 近年来随着对GBS发病机制认识加深，逐渐证实皮质类固醇、干扰素、脑源性神经影响因子等治疗疗效不大，多

方案免疫调节成为GBS治疗研究热点。

免疫球蛋白作为GBS首选治疗方案，能有效降低GBS患者Th1和Th17细胞数量比，促进$CD4^+CD25^+$ Treg细胞增殖[11]，改善$FOXP3^+$Treg细胞的数量和功能，以及白细胞介素-10和转化生长因子-β1的分泌[12]，并阻断巨噬细胞上Fcγ受体[13]，抑制其吞噬作用和抗原提呈，缓解患者肌肉症状。国内最新研究发现银杏内酯可降低干扰素-γ和白细胞介素-12水平，下调Th17细胞比例，延迟GBS小鼠模型的疾病发展高峰[14]。另一种Th17细胞转录因子抑制剂RORγt-IN-1[15]，通过降低白细胞介素-17血清水平、下调RORγt的表达，来改善自身免疫性神经炎大鼠模型中炎症细胞的浸润。

此外，补体介导的免疫应答和炎症反应也成为治疗靶点。补体C3b和C5b-9和神经损伤程度相关，实验发现IgG降解酶能阻止GBS兔模型中Na^+通道[16]，将IgG分解成F(ab')2和Fc片段，减少补体C3在郎飞结处的沉积，减轻周围神经损伤，故通过抑制补体级联的末端成分也可改善GBS症状。

这些治疗方案大部分虽处在动物实验或临床试验阶段，但促进免疫功能恢复正常已经成为治愈神经免疫疾病的关键和趋势，免疫分子影响着GBS病程发生发展和治疗效果，免疫调节成为治疗GBS的突破口。

3 脾虚是GBS病程免疫紊乱的根本病机

GBS属中医学痿证范畴，观其病程虚实夹杂，感染湿热风毒、罹患神经、损害经络为标，脾胃虚损、无力抗邪为本，基于脾虚这一核心，根据GBS发生发展，对其免疫紊乱的根本中医病机进行阐述。

3.1 GBS发生——脾虚卫外不固 据流行病学统计，约2/3的GBS患者在发病前曾有空肠弯曲菌感染，在纳入的634名中国GBS患者中，61%表现为呼吸道症状，16%有腹泻症状[17]，空肠弯曲菌可通过唾液酸黏附素和白细胞介素-4诱导GBS周围神经病变[18]。中医认为，上述症状与脾虚关系密切。脾主升清，上输精微于心肺，化生气血，协调营卫，布散全身，则正气充足，抵御外邪，脾气亏虚则外邪易感可出现咳嗽、流涕等上呼吸道症状。清气在下，则生飧泄，《重辑严氏济生方》云："泻痢两证，皆因胃肠先虚，虚则六淫得以外入，七情得以内伤……洞扰肠胃，则成注下。"GBS患者肠黏膜免疫功能紊乱、细胞因子失衡，结肠组织中干扰素-γ和白细胞介素-17表达升高[19]，减弱ZO-1蛋白对肠黏膜保护作用，肠黏膜屏障易受到病原菌损害，出现腹泻等症状。脾虚则清阳不升、卫外不固，不仅容易感染空肠弯曲菌，机体免疫力低下、病原体毒力增强也加大了感染病原菌后发病几率。

3.2 GBS发展——脾虚累及他脏 随着GBS病程进展，患者常伴有不同程度残疾或肌力减弱，以四肢迟缓性对称性瘫痪、腱反射消失为主要临床特征[20]。《太平圣惠方》言："脾胃者，水谷之精，化为气血，气血充盛，营卫流通，润养身形，荣于肌肉也。"《素问》："脾病……筋骨肌肉皆无气以生，故不用焉。"脾主四肢，四肢形骸皆受脾灌溉，脾失健运，气血无源则不能濡养四末肌肉，轻则皮肤感觉障碍，久则肌肉萎缩、运动机能减弱。研究发现脾虚模型大鼠中T细胞和IgM血清水平明显低于正常大鼠[21]。

伴随着机体免疫分子失衡、肌肉力量减弱和自主神经功能障碍加重，近1/3患者需要机械通气[22]。正如《古今名医方论》言"凡脾胃一虚，肺气先绝"，一方面脾土虚弱，脾为肺之母，母病及子；另一方面脾为后天之本，脾虚则不足以滋养先天肾精，心肾水火相济，阴阳相交，肝肾亏虚不能制心火，则肺金受灼。肾为气之根，肾经走咽喉且支部入肺；脾为气之源，脾经连舌而散于舌下；肺为气之主，司清浊之运化，供宗气之生成。而脾土为三焦气机升降枢纽，脾胃一虚，累及他脏，升降失司，GBS患者可见呼吸肌麻痹、吞咽困难等危象。

4 从脾论治GBS

在GBS中医证候分布研究中，急性发作期气虚湿热证占比高达41.9%，恢复期则以气阴两虚为主[23]。中医治疗的优势在于着眼于整体观念，从脾论治调节免疫机能，注重健脾益气、运脾化湿、补脾温肾，以达"阴平阳秘，精神乃治"的动态平衡。

4.1 健脾益气 《素问·痿论》提出治痿总纲"治痿独取阳明"，阳明为多气多血之经，痿证多因阳明气血亏虚，经脉失养所致，故治疗中应重视健脾益气，恢复免疫机能。尹昌浩等[24-25]以补中益气汤为主方，在短时间内改善了GBS患者肌力，并提高免疫球蛋白生成。若兼见食少纳呆者，可配鸡内金、焦三仙等消食健脾；四肢乏力、少气懒言者，可加重

黄芪、人参用量以补气升阳。王璟玫[26]在治疗21例痿证患者中重用黄芪，取其补脾益气、升阳固表的功效，其中治愈5例，显效12例，总有效率高达95.23%。现代医学认为黄芪可加强内皮细胞吞噬作用，提高淋巴细胞活性和再循环，从而增强免疫功能[27]。

4.2 运脾化湿 《医林绳墨》云："痿之一症全在湿热，由乎酒色太过，气血空虚，反加劳碌，筋骨有损，由是湿热乘之。"诸湿肿满，皆属于脾，提示GBS患者脾虚同时常伴有湿热浸淫，虚实夹杂。脾喜燥恶湿，脾失健运，久则水湿内蕴，痰浊内生，损伤正气，肌肉失养，筋脉痿软，机体免疫功能受到影响。研究发现湿热内蕴证和脾虚痰湿证T细胞比例发生偏移，$CD4^+/CD8^+$比值明显下降[28]。临床治疗上，贾晓倩等[29]常以补中益气汤加用苍术、黄柏以清热燥湿，加木瓜、牛膝以舒筋活络、和胃化湿，取得了较好疗效。张兰起等[30]用加味涤痰汤配合免疫球蛋白治疗8例气虚痰阻型GBS患者，3周后患者肌力明显恢复，肌电图、神经功能缺损评分表、神经传导等指标较治疗前明显改善。

4.3 补脾温肾 《金匮要略》提及"见肝之病，知肝传脾，当先实脾"，这是古人运用中医整体观念对脏腑疾病传变治疗的思想指导。在GBS治疗中，运用整体观念，注重兼顾他脏，是既病防变、瘥后防复、恢复机体免疫功能的内在保障。脾为孤脏居中央，行水谷化精微以奉养他脏，GBS久病，气血津液损耗，而致五脏虚极，尤以肺、脾、肾三脏为主，故GBS中后期治疗常常以中焦为主，兼顾上下二焦。苏志伟从肺脾论治GBS常选用麻黄、桂枝等温散宣通、发汗解表，配伍茯苓、白术、甘草等温阳化饮、健脾利湿，取得了较好的临床疗效[31]。王行宽在GBS缓解期常以参芪六味地黄丸加减配合二仙汤为主方，温补肾阳，资生正气[32]。王琦等[33]运用参附注射液联合丙种球蛋白温补脾肾，调节GBS患者内分泌功能，提高机体免疫力，并改善肌无力症状，治疗总有效率达90.48%。综上，脾运化奉养，肾温煦气化，肺宣发肃降，三焦气机通达如常，才使得人体免疫功能正常。

5 小结

促进免疫功能恢复正常是治愈GBS的关键，而免疫离不开中医脾功能的发挥。中医治疗GBS呈现出巨大优势，联合西医治疗方案，运用五脏一体观和形神一体观理论，脾胃作为后天之本，从脾论治探讨GBS整个病程中机体免疫机制的关联性，对养生防病、改善患者预后和生活质量有极大意义。

[参考文献]

[1] KAIDA K. Guillain-Barré Syndrome[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1190: 323-331.

[2] WALGAARD C, JACOBS B C, LINGSMA H F, et al. Second intravenous immunoglobulin dose in patients with Guillain-Barré syndrome with poor prognosis (SID-GBS): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial[J]. Lancet Neurol, 2021, 20(4): 275-283.

[3] VAN DEN BERG B, WALGAARD C, DRENTHEN J, et al. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis[J]. Nat Rev Neurol, 2014, 10(8): 469-482.

[4] LAUREN SOMPAYRAC L. 免疫学概览[M]. 赵欣敏，张峰，译. 北京：北京大学医学出版社，2016：1-11，29，37-40.

[5] 刘晓琳，高天舒. 基于"脾为之卫"论"壮火"与自身免疫性甲状腺炎[J]. 中医药学报，2021，49(5)：1-4.

[6] PRITCHARD J, MAKOWSKA A, GREGSON N A, et al. Reduced circulating $CD4^+CD25^+$ cell populations in Guillain-Barré syndrome[J]. J Neuroimmunol, 2007, 183(1-2): 232-238.

[7] HAGEN K M, OUSMAN S S. The Neuroimmunology of Guillain-Barré Syndrome and the Potential Role of an Aging Immune System[J]. Front Aging Neurosci, 2021, 12: 613628.

[8] ALBORZIAN DEH SHEIKH A, GOMAA S, LI X, et al. A Guillain-Barré syndrome-associated SIGLEC10 rare variant impairs its recognition of gangliosides[J]. J Autoimmun, 2021, 116: 102571.

[9] WILLISON H J. Anti-ganglioside Antibodies in Peripheral Nerve Pathology[J]. Methods Mol Biol, 2018, 1804: 173-188.

[10] ASTHANA P, ZHANG G, SHEIKH K A, et al. Heat shock protein is a key therapeutic target for nerve repair in autoimmune peripheral neuropathy and severe peripheral nerve injury[J]. Brain Behav Immun, 2021, 91: 48-64.

[11] ZHANG G, WANG Q, SONG Y, et al. Intravenous immunoglobulin promotes the proliferation of $CD4^+CD25^+$ $Foxp3^+$ regulatory T cells and the cytokines secretion in patients with Guillain-Barré syndrome in vitro[J]. J Neuroimmunol, 2019, 336: 577042.

[12] RAJABALLY Y A. Immunoglobulin and Monoclonal Antibody Therapies in Guillain-Barré Syndrome[J]. Neurotherapeutics, 2022, 19(3): 1-12.

[13] LIU S, DONG C, UBOGU E E. Immunotherapy of Guillain-Barré syndrome[J]. Hum Vaccin Immunother, 2018, 14(11): 2568-2579.

[14] LI C, LIU S, AERQIN Q, et al. The therapeutic effects of ginkgolides in Guillain-Barré syndrome and experimental autoim-

mune neuritis[J]. J Clin Neurosci，2021，87：44-49.
[15] LIU S，LIU Y，XIAO Z，et al. Th17 cells and their cytokines serve as potential therapeutic target in experimental autoimmune neuritis[J]. Brain Behav，2019，9(12)：e01478.
[16] HOWARD J F，UTSUGISAWA K，BENATAR M，et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN)：a phase 3，randomised，double-blind，placebo-controlled，multicentre study[J]. Lancet Neurol，2017，16(12)：976-986.
[17] YAO J，LIU Y，LIU S，et al. Regional Differences of Guillain-Barré Syndrome in China：From South to North[J]. Front Aging Neurosci，2022，14：831890.
[18] MALIK A，BRUDVIG J M，GADSDEN B J，et al. Campylobacter jejuni induces autoimmune peripheral neuropathy via Sialoadhesin and Interleukin-4 axes[J]. Gut Microbes，2022，14(1)：2064706.
[19] 王文峰，司会强，方妹辉. 四君子汤合痛泻要方对感染后肠易激综合征肝郁脾虚证小鼠肠道免疫及黏膜屏障功能的影响[J]. 天津中医药，2021，38(11)：1449-1455.
[20] 刘明生，崔丽英. 中国吉兰-巴雷综合征诊治指南2019解读[J]. 中华神经科杂志，2019，52(11)：873-876.
[21] 李家邦，陈松，李立新，等. 四君子汤对脾虚证模型大鼠淋巴细胞功能的影响[J]. 成都中医药大学学报，2001，24(3)：31-32.
[22] LÓPEZ-HERNÁNDEZ J C，JORGE DE SARÁCHAGA A，BRISEÑO-GODÍNEZ M E，et al. Deltoid Muscle Strength and Autonomic Dysfunction as Independent Risk Factors for Invasive Mechanical Ventilation in Patients with Guillain-Barré Syndrome[J]. Int J Neurosci，2022，27：1-13.
[23] 高长玉，刘桂宇，韩淑芬，等. 吉兰-巴雷综合征中医证候分布的研究[J]. 中国中医基础医学杂志，2007，13(2)：136-138.
[24] 尹昌浩，李思瓯，罗海龙. 补中益气汤配合西药治疗格林-巴利综合征67例[J]. 中国实验方剂学杂志，2011，17(23)：240-241.
[25] 李有团，仇鸿虎. 补中益气汤加减治疗格林-巴利综合征52例体会[J]. 齐齐哈尔医学院学报，2012，33(20)：2751-2752.
[26] 王璟玫. 重用黄芪治疗痿证21例疗效观察[J]. 云南中医中药杂志，2001，22(3)：45.
[27] 邓旻，窦晓兵，史亦谦，等. 黄芪多糖定向诱生脐血来源树突状细胞及其对T细胞增殖作用的研究[J]. 中国免疫学杂志，2007，33(6)：539-544，550.
[28] 张声生，陈明，王禾，等. 慢性胃病脾虚痰湿证T细胞免疫调节及胃宁乐方干预治疗影响的研究[J]. 中国中医药学报，2002，17(12)：731-733.
[29] 贾晓倩，马云枝，汤银芳. 格林巴利综合征的中医分期论治经验[J]. 中华中医药杂志，2022，37(3)：1455-1457.
[30] 张兰起，张伦忠. 加味涤痰汤治疗气虚痰阻型吉兰-巴雷综合征的疗效观察[J]. 内蒙古中医药，2020，39(7)：6-8.
[31] 姬梦丽，苏志伟，赵亚伟，等. 苏志伟教授治疗吉兰-巴雷综合征经验[J]. 现代中西医结合杂志，2020，29(34)：3844-3847，3859.
[32] 周耀，寻毅，臧秋迟，等. 王行宽教授辨证治疗吉兰巴雷综合征临床经验[J]. 中国中医急症，2021，30(7)：1297-1300.
[33] 王琦，刘爱贤，张文毅，等. 参附注射液联合丙种球蛋白治疗脾肾阳虚型急性格林—巴利综合征疗效观察[J]. 山东医药，2021，61(2)：78-80.

(责任编辑：郑锋玲)