

寨卡病毒相关性吉兰-巴雷综合征的研究进展

刘会, 张薇, 张亚岚, 俞坤, 武世萍, 王满侠
兰州大学第二医院 神经内科, 甘肃兰州 730030

摘要:寨卡病毒相关性吉兰-巴雷综合征 (Zika virus-associated Guillain-Barré syndrome, ZIKV-GBS) 是一种自身免疫性周围神经疾病, 是寨卡病毒 (Zika virus, ZIKV) 感染并发的神经后遗症之一。虽然 ZIKV-GBS 的临床表现多遵循 GBS 的经典表现, 但由于病原体不同导致其致病机制、病情严重程度及结局与经典 GBS 存在较大差异。随着 ZIKV 在世界范围内的暴发流行, ZIKV-GBS 的发病率也急剧增加。目前仍缺乏针对 ZIKV 的治疗性 (抗病毒药) 或预防性 (疫苗) 干预措施。因此, 进一步了解 ZIKV 及 ZIKV-GBS 对于预防和治疗 ZIKV-GBS 至关重要。本文就 ZIKV 结构特点、ZIKV-GBS 临床特点、动物模型研究及致病机制研究等方面进行综述, 以期对疾病的发生和进展提供新的见解和认知, 同时为 ZIKV-GBS 的治疗和干预提供新的策略。

关键词: 寨卡病毒; 吉兰-巴雷综合征; 病毒基因组; 自身免疫性周围神经病; 体液免疫因子

中图分类号: R 511; R 745.43

文献标志码: A

文章编号: 2095-5227(2021)10-1095-05

DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2021.10.017

网络出版时间: 2021-09-17 09:13

网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/10.1117.r.20210916.1556.004.html>

引用本文: 刘会, 张薇, 张亚岚, 等. 寨卡病毒相关性吉兰-巴雷综合征的研究进展 [J]. 解放军医学院学报, 2021, 42 (10): 1095-1099.

Research advances in Zika virus-associated Guillain-Barré syndrome

LIU Hui, ZHANG Wei, ZHANG Yalan, YU Kun, WU Shiping, WANG Manxia

Department of Neurology, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu Province, China

Corresponding author: WANG Manxia. Email: wmx322@aliyun.com

Abstract: Zika virus-associated Guillain-Barré syndrome (ZIKV-GBS) is an autoimmune peripheral neuropathy and one of the neurological sequelae that occurs after the outbreak of Zika virus (ZIKV). Although the clinical manifestations of ZIKV-GBS mostly follow the classic manifestations of GBS, the pathogenic mechanism, severity and outcome of the pathogens are also different from those of classic GBS. With the widespread of ZIKV worldwide, the incidence of ZIKV-GBS has also increased dramatically. However, there is still a lack of therapeutic (antiviral) or preventive (vaccine) interventions against ZIKV. Therefore, further understanding of ZIKV and ZIKV-GBS for the prevention and treatment of ZIKV-GBS is essential. This article reviews the structural characteristics of ZIKV, the clinical characteristics of ZIKV-GBS, the research status and progress of animal model studies and pathogenic mechanisms, so as to provide new insights and understandings for the occurrence and progression of this disease, and new strategies for treatment and intervention of ZIKV-GBS.

Keywords: Zika virus; Guillain-Barré syndrome; viral genome; autoimmune peripheral neuropathy; humoral immune factors

Cited as: Liu H, Zhang W, Zhang YL, et al. Research advances in Zika virus-associated Guillain-Barré syndrome [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2021, 42 (10): 1095-1099.

寨卡病毒 (Zika virus, ZIKV) 是黄病毒科的一种新兴虫媒病毒, 主要通过伊蚊进行传播, 也可

性传播和垂直传播^[1]。2013年10月, 法属波利尼西亚暴发了 ZIKV 感染, 同期发现吉兰-巴雷综合征 (Guillain-Barré syndrome, GBS) 病例数也相应增加, 由此推测 ZIKV 与 GBS 可能存在关联。类似的, 2016年流行病学研究发现, 在受 ZIKV 流行影响的 7个国家中, GBS 发病率增加了 2.0~9.8倍^[2]。世界卫生组织报告 2013年1月-2017年3月 23个国家出现了 ZIKV-GBS 病例发生率增加或在 GBS 病例中证实为 ZIKV 感染^[3]。2018年 Barbi 等^[4]通过 Meta 分析推测出南美洲

收稿日期: 2020-07-15

基金项目: 甘肃省自然科学基金 (18JR3RA315); 甘肃省神经病学国际合作基地项目 (甘科外 [2017]2号-33); 兰州市人才创新创业项目 (2020-RC-47)

Supported by the Natural Science Foundation of Gansu Province (18JR3RA315)

作者简介: 刘会, 女, 硕士。研究方向: 神经感染与免疫方面。

Email: 1121038053@qq.com

通信作者: 王满侠, 男, 主任医师, 教授, 博士生导师。Email: wmx322@aliyun.com

ZIKV-GBS 的患病率为 1.23%，且治疗费用昂贵。ZIKV-GBS 是一种自身免疫性周围神经疾病，其临床特征与经典 GBS 相似，主要表现为上行性/对称性肢体无力、感觉障碍、深反射减弱或消失，但由于病原体不同导致其致病机制、病情严重程度及结局与经典 GBS 不尽相同。自 ZIKV 流行以来，关于 ZIKV-GBS 的研究报道较多，但目前仍缺乏对 ZIKV-GBS 的认识和了解。因此，本文就 ZIKV 结构特点、ZIKV-GBS 临床特征、动物模型研究及致病机制研究等方面进行综述，以期对 ZIKV-GBS 的预防及治疗提供参考。

1 ZIKV 的结构特点

ZIKV 是一种正链包膜 RNA 病毒，具有 10.7 kb 的基因组，翻译为约 3000 个氨基酸的单体多蛋白。在病毒复制期间，多蛋白被切割为参与病毒颗粒装配的 3 种结构蛋白 (E 蛋白、C 蛋白和前体膜蛋白 prM) 和 7 种非结构蛋白 (NS1、NS2A、NS2B、NS3、NS4A、NS4B 和 NS5)^[5]。结构蛋白形成病毒颗粒，介导 ZIKV 附着并进入宿主细胞；非结构蛋白参与病毒基因组复制、组装和逃避宿主天然免疫反应^[6]。Fontes-Garfias 等^[7]通过电子显微镜分析 ZIKV 的结构，发现其结构与其他黄病毒相似，但通过对 ZIKV 株的结构观察发现，ZIKV 在 prM、E 蛋白和 NS1 中不同于其他黄病毒，而它们都是病毒感染性或致病性的关键因素。ZIKV 包膜 (E) 蛋白负责病毒进入，是病毒致病的主要决定因素。与其他黄病毒一样，ZIKV E 蛋白在氨基酸 N154 处糖基化。ZIKV E 蛋白结构变异区与黄病毒不一致，在与融合环相邻的 E 环发生了变化，而融合环是介导病毒进入和传染性的区域。在 ZIKV E 蛋白残基天冬酰胺 154 (ASN154) 糖基化位点周围的环中插入 5 个氨基酸残基，改变了 ZIKV E 蛋白相对于登革热病毒 (dengue virus, DENV) 和其他黄病毒的碳水化合物密度和构象^[8-9]。Routhu 等^[10]和 Carbaugh 等^[11]研究发现 ZIKV E 蛋白的 N 联糖基化介导了感染和发病机制，并提示聚糖可通过细胞表面凝集素增强其感染性；缺乏多糖的 ZIKV 在小鼠模型中导致死亡的能力高度减弱，在神经侵袭方面也严重受损，间接证明了 E 蛋白的 N 联糖基化是 ZIKV 毒力和神经入侵的决定因素^[12]。

虽然 NS1 不是病毒颗粒的组成部分，但其在病毒 RNA 复制以及宿主免疫识别和逃避中发挥着重要作用。有研究发现在 ZIKV 中，NS1 糖基化位点的消融可使病毒的神经侵袭性和神经毒性减弱^[6]。

Li 等^[13]研究表明蛋白 E + NS1 以强大的中和抗体效价诱导了杀菌免疫力。NS5 蛋白是黄病毒属中最大、最保守的蛋白，参与病毒 RNA 复制并抑制宿主先天免疫的功能。Ng 等^[14]研究发现 ZIKV NS5 形成超分子核小体，该核小体可调节神经元细胞中的宿主免疫和促炎反应。笔者推测 ZIKV 的特殊结构可能是引起 GBS 发病的潜在因素，也是未来研究 ZIKV 疫苗和 ZIKV-GBS 相关治疗药物的重要方向。

2 ZIKV-GBS 的特征

2.1 临床表现和特征 关于 ZIKV-GBS 的研究报道较多。在现有的报道中，GBS 发病率在男性中较高，且发病年龄多为 30~50 岁。四肢无力、反射减退或消失、感觉异常是其最常见的临床表现，并通常伴有面神经麻痹，甚至出现自主神经功能障碍^[15-20]。与经典 GBS 相比，ZIKV-GBS 在病毒前驱症状后迅速出现神经症状，几乎所有 ZIKV-GBS 患者在 GBS 发病前 5~10 d 均有病毒感染史，这与之前公认的典型 GBS 临床表现有所不同^[15-16]。且 ZIKV-GBS 的神经症状进展更为迅速，脑神经受累的频率和有创机械通气的需求更高^[16-17]。虽然 ZIKV-GBS 的临床表现大多遵循 GBS 的经典表现，但部分表现与传统 GBS 差异有统计学意义。如 Parra 等^[20]报道了 4 例 Miller-Fisher 综合征，这是一种以共济失调、眼肌麻痹和反射障碍为特征的 GBS 变体。Anaya 等^[21]报道了急性运动感觉性轴索神经病和 GBS 的咽-颈-臂变异病例。最近，Walteros 等^[22]通过前瞻性队列研究分析了哥伦比亚 ZIKV-GBS 患者的长期功能和神经系统结局，发现与 ZIKV 无关的 GBS 患者相比，ZIKV-GBS 患者患病 1 年后残疾率和抑郁率更高。

2.2 实验室特征 Muñoz 等^[8]研究发现，在确诊的 ZIKV-GBS 病例中，超过 80% 的患者出现脑脊液蛋白-细胞分离现象。Cao-Lormeau 等^[16]进行了病例对照研究，42 例 GBS 患者中 98% 有抗 ZIKV IgM 或 IgG，并且全部具有针对 ZIKV 的中和抗体，而对照组中有中和抗体的患者仅占 55.7%，93% GBS 患者有 ZIKV IgM，表明最近发生了 ZIKV 感染。

2.3 神经电生理特征 关于 ZIKV-GBS 的神经电生理学研究，目前结论不一，脱髓鞘型 (acute inflammatory demyelinating polyneuropathies, AIDP) 和轴突损伤型 (acute motor axonal neuropathy, AMAN) 发生的相对频率仍存在争议。有学者在法

属波利尼西亚的 ZIKV 流行期间,对 GBS 发作第 1 周的 37 例患者进行了神经传导研究,所有病例均表现出与 AMAN 亚型一致的神经生理学变化^[16]。Arias 等^[18]的研究也是类似的情况。然而,Parra 等^[20]的神经传导研究中哥伦比亚几乎 80% GBS 患者表现出 AIDP 亚型的特征。同样的, Da Silva 等^[23]和 Anaya 等^[21]也得出了上述结果。Uncini 等^[17]对已发表的电生理学数据进行综合分析,发现在 ZIKV-GBS 患者中 AIDP 是最常见的电生理亚型,并明显累及周围神经的远端。

3 发病机制研究

尽管对 ZIKV 的研究时间相对较短,但关于 ZIKV-GBS 致病机制等方面的动物模型研究颇多。Cumberworth 等^[24]培养野生型和 I 型干扰素(interferon-1, IFN-1)基因敲除小鼠的中枢神经系统和周围神经系统髓鞘细胞以检测 ZIKV 感染神经元和神经胶质细胞的趋向性,通过髓鞘细胞中 ZIKV 感染细胞的数量来系统定量,发现在没有 IFN-1 反应的情况下,ZIKV 的感染性明显增强,并证明了中枢神经系统轴突和髓鞘以及少突胶质细胞更容易受到损伤;但周围神经系统(peripheral nervous system, PNS)的感染率通常非常低,因此研究者认为 ZIKV-GBS 不太可能是 PNS 病毒直接感染的结果。随后,Volpi 等^[25]为了测试 ZIKV 是否有效地感染了髓鞘干细胞,建立了干扰素 $\alpha\beta$ 受体敲除小鼠动物模型,发现从干扰素 $\alpha\beta$ 受体敲除小鼠获得的髓鞘背根神经节外植体被 ZIKV 有效感染,并且病毒复制主要存在于外周神经元和髓鞘施万细胞之中,从而导致髓鞘破坏、内质网应激和细胞死亡。与 Cumberworth 等^[24]结果相反,Volpi 等^[25]表明 PNS 确实是 ZIKV 感染、复制和细胞病变的潜在部位。因此,也支持了 ZIKV 直接感染 PNS 的神经细胞而致 ZIKV-GBS 的假设。为了进一步了解 ZIKV-GBS 的发病过程,Morrey 等^[26]通过干扰素 $\alpha\beta$ 受体基因敲除小鼠感染 ZIKV 引起暂时性急性弛缓性麻痹的模型,发现在小鼠瘫痪时突触被回缩,几天后症状减轻时,突触与运动神经元重新连接。此外,肌电图结果还表明在 ZIKV 诱导的急性弛缓性瘫痪模型中发生了近端神经病变。因此,可逆性突触回缩可能是导致 ZIKV-GBS 急性弛缓性麻痹的一个辅助因素,上述研究也表明,干扰素系统在控制 ZIKV 发病机制中起着至关重要的作用。

4 分子机制研究

4.1 分子模拟学说 分子模拟被认为是感染性因

子促进自身免疫发展的核心机制^[27]。ZIKV-GBS 是一种自身免疫性周围神经病,有学者认为抗 ZIKV 抗体与未知的周围神经系统抗原具有交叉反应活性,可通过分子模拟机制来诱导损伤,这是 GBS 的一个很常见的致病机制,主要由空肠弯曲杆菌感染触发的抗神经节苷脂所介导,其表型表现为急性运动轴索型神经病^[28]。Muñoz 等^[8]推测 ZIKV-GBS 致病机制可能是抗 ZIKV IgG 抗体附着于周围神经中的抗原(即交叉反应性),从而激活补体系统并触发由巨噬细胞驱动的局部炎症。由此看来,分子模拟机制似乎是解释 ZIKV 与自身免疫之间关系的合理机制^[29]。然而,AIDP 作为 ZIKV-GBS 中最常见的亚型,其主要靶抗原尚不清楚,因此分子模拟机制还有待进一步证实。

4.2 抗体依赖增强 抗体依赖增强是一种涉及感染性 IgG 抗体免疫复合物的现象,其介导了多数微生物和脊椎动物的疾病的恶化^[30]。有研究发现,ZIKV 与其他黄病毒(如 DENV)感染一样,可通过抗体依赖的感染增强在 ZIKV 感染过程中促进疾病增强^[31-32]; Dejnirattisai 等^[31]发现黄病毒和 ZIKV 感染可诱导交叉反应性抗体反应,进而识别两个显性免疫表位 prM 蛋白和 E 蛋白的融合环表位,这些抗体不仅中和能力差,而且还可以通过 Fc γ 受体介导的髓系细胞感染促进病毒复制进而导致疾病严重程度增加。此外,E 蛋白中黄病毒交叉反应表位的 DENV 特异性单克隆抗体或人血浆中低水平的 DENV 特异性抗体能够使 ZIKV 通过 ADE 体外感染非允许细胞,导致严重的神经系统并发症。Stettler 等^[32]也在体外证明了人类针对 ZIKV E 蛋白 I/II 区域表位的交叉反应异源抗体增强了 ZIKV 和 DENV 的感染。

4.3 免疫介导的周围神经损伤假说 GBS 是最常见的获得性免疫介导的神经疾病之一,细胞免疫反应是 GBS 病理生理机制的基础^[33]。Muñoz 等^[8]研究发现在 ZIKV-GBS(特别是 AIDP 亚型)中,受影响的神经可能出现由补体和巨噬细胞激活诱导的细胞介导的炎症和节段性脱髓鞘;并提出抗原呈递细胞将 II 类主要组织相容性复合体分子上的 ZIKV 衍生肽呈递给幼稚 CD4⁺ T 淋巴细胞,驱动这些细胞的活化和炎症,细胞因子和炎症细胞被吸引至周围神经系统,进而介导周围神经损伤。同样,体液免疫因子(补体)在 GBS 发病中亦占有重要地位。Koma 等^[34]对 ZIKV 的 E 蛋白进行了分析,结果表明 ZIKV 的 E 蛋白与补体成分 C1q 具有相似的生物学特性;并且在感染 ZIKV 的

小鼠和猴子血清中检测到了 C1q 特异性抗体。C1q 不仅参与免疫,还参与突触组织和各种自身免疫性疾病,因此 C1q 结合蛋白可能是与 ZIKV E 蛋白相互作用的宿主蛋白和(或)通过交叉反应产生的抗 E 抗体的潜在靶标,模拟 C1q 的 ZIKV E 蛋白可能在宿主体内诱导针对 C1q 的自身免疫应答,这种潜在的免疫反应可能与 ZIKV-GBS 的发病机制有关。

4.4 ZIKV 感染神经细胞激活自身免疫参与 GBS 发病 虽然 GBS 的发病过程尚不明确,但其发展与感染后周围神经中针对神经节苷脂的自身免疫反应高度相关。神经节苷脂是发现于神经细胞膜的唾液酸鞘糖脂,参与不同的神经元功能。由于在 GBS 患者中检测出高浓度的抗神经节苷脂抗体,Goodfellow 和 Willison^[35]认为这些抗体是导致补体介导的神经元轴突损伤和脱髓鞘的重要病理原因。Anaya 等^[36]则认为其潜在的机制是通过宿主细胞和组织上天然存在的糖脂与传染原表面分子之间的分子模拟来实现的。然而,有研究者认为 ZIKV-GBS 不能仅归因于分子模拟机制,其研究观察到,与未患 GBS 的 ZIKV 感染患者相比,患有 GBS 的 ZIKV 感染患者表现出更高水平的抗神经节苷脂抗体;并且在这些患者中,IgM 和 IgG 抗自身抗体都以广泛的神经节苷脂为靶标^[37]。由于 ZIKV 感染含有膜神经节苷脂的神经元,这些感染细胞的抗原提呈可能触发观察到的自身免疫抗神经节苷脂抗体,提示 ZIKV 感染诱导的自身抗体是导致 GBS 发生的原因之一,虽然仍不清楚具体的发病过程,但根据 ZIKV-GBS 的感染情况,ZIKV 对 PNS 中的施万细胞或轴突结构的直接致病作用是可能存在的^[16-17,19]。同时在成年患者的脑脊液标本中检测到 ZIKV-RNA,也提示了 ZIKV 具有神经侵袭性。此外,Oh 等^[38]也证明了 ZIKV 可以直接感染周围神经元并诱导细胞死亡。上述研究结果表明,ZIKV 感染神经细胞可引起细胞病变,激活自身免疫参与 GBS 发病。

5 结语

随着 ZIKV 在全球范围内的大暴发以及 ZIKV 引起的严重神经系统疾病,ZIKV-GBS 已成为学者们研究的热点问题。目前,临床上对 ZIKV-GBS 的治疗手段主要集中在免疫调节方面,虽然总体治疗效果较好,但也有部分患者因治疗无效而遗留持久的神经功能障碍,严重影响其生活质量,甚至丧失生命。因此,认识和研究 ZIKV-GBS 发病机制的迫切需求也从未中断。综上所述,分

子模拟学说、抗体依赖性增强机制、免疫介导、ZIKV 感染诱导、宿主与病毒相互作用等方面直接或间接地阐明了 GBS 的发生、发展过程,为 GBS 的治疗及干预提供了新的思路。现阶段,对 ZIKV-GBS 发病过程的认识还很有限,ZIKV-GBS 的致病机制研究仍是目前工作的重点,寻求多中心、多领域的合作是阐明 ZIKV-GBS 复杂性机制的方向。

参考文献

- 1 D'Ortenzio E, Matheron S, Yazdanpanah Y, et al. Evidence of sexual transmission of zika virus [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374 (22): 2195-2198.
- 2 Dos Santos T, Rodriguez A, Almiron M, et al. Zika virus and the guillain-Barré syndrome - case series from seven countries [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (16): 1598-1601.
- 3 World Health Organization. Situation report: Zika virus, microcephaly, Guillain-Barré syndrome [R/OL]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250724>.
- 4 Barbi L, Coelho AVC, Alencar LCA, et al. Prevalence of Guillain-Barré syndrome among Zika virus infected cases: a systematic review and meta-analysis [J]. *Braz J Infect Dis*, 2018, 22 (2): 137-141.
- 5 Valente AP, Moraes AH. Zika virus proteins at an atomic scale: how does structural biology help us to understand and develop vaccines and drugs against Zika virus infection? [J]. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*, 2019, 25: e20190013.
- 6 Annamalai AS, Pattnaik A, Sahoo BR, et al. An attenuated zika virus encoding non-glycosylated envelope (E) and non-structural protein 1 (NS1) confers complete protection against lethal challenge in a mouse model [J]. *Vaccines*, 2019, 7 (3): 112.
- 7 Fontes-Garfias CR, Shan C, Luo H, et al. Functional analysis of glycosylation of zika virus envelope protein [J]. *Cell Rep*, 2017, 21 (5): 1180-1190.
- 8 Muñoz LS, Parra B, Pardo CA, et al. Neurological implications of zika virus infection in adults [J]. *J Infect Dis*, 2017, 216 (Suppl_10): S897-S905.
- 9 Rieder CA, Rieder J, Sannajust S, et al. A novel mechanism for zika virus host-cell binding [J]. *Viruses*, 2019, 11 (12): E1101.
- 10 Routhu NK, Lehoux SD, Rouse EA, et al. Glycosylation of zika virus is important in host-virus interaction and pathogenic potential [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (20): E5206.
- 11 Carbaugh DL, Baric RS, Lazear HM. Envelope protein glycosylation mediates zika virus pathogenesis [J]. *J Virol*, 2019, 93 (12): e00113-e00119.
- 12 Annamalai AS, Pattnaik A, Sahoo BR, et al. Zika virus encoding nonglycosylated envelope protein is attenuated and defective in neuroinvasion [J]. *J Virol*, 2017, 91 (23): e01348-e01317.
- 13 Li PH, Ke XL, Wang T, et al. Zika virus attenuation by Codon pair deoptimization induces sterilizing immunity in mouse models [J]. *J Virol*, 2018, 92 (17): e00701-e00718.
- 14 Ng IHW, Chan KW, Tan MJA, et al. Zika virus NS5 forms supramolecular nuclear bodies that sequester importin- α and modulate the host immune and pro-inflammatory response in neuronal cells [J]. *ACS Infect Dis*, 2019, 5 (6): 932-948.
- 15 Leonhard SE, Bresani-Salvi CC, Lyra Batista JD, et al.

- Guillain-Barré syndrome related to Zika virus infection: a systematic review and meta-analysis of the clinical and electrophysiological phenotype [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2020, 14 (4): e0008264.
- 16 Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study [J]. *Lancet*, 2016, 387 (10027): 1531-1539.
- 17 Uncini A, González-Bravo DC, Acosta-Ampudia YY, et al. Clinical and nerve conduction features in Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection in Cúcuta, Colombia [J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25 (4): 644-650.
- 18 Arias A, Torres-Tobar L, Hernández G, et al. Guillain-Barré syndrome in patients with a recent history of Zika in Cúcuta, Colombia: a descriptive case series of 19 patients from December 2015 to March 2016 [J]. *J Crit Care*, 2017, 37: 19-23.
- 19 Dirljikov E, Major CG, Mayshack M, et al. Guillain-Barré syndrome during ongoing Zika virus transmission - Puerto Rico, January 1-July 31, 2016 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2016, 65 (34): 910-914.
- 20 Parra B, Lizarazo J, Jiménez-Arango JA, et al. Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection in Colombia [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (16): 1513-1523.
- 21 Anaya JM, Rodríguez Y, Monsalve DM, et al. A comprehensive analysis and immunobiology of autoimmune neurological syndromes during the Zika virus outbreak in Cúcuta, Colombia [J]. *J Autoimmun*, 2017, 77: 123-138.
- 22 Walteros DM, Soares J, Styczynski AR, et al. Long-term outcomes of Guillain-Barré syndrome possibly associated with Zika virus infection [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (8): e0220049.
- 23 Da Silva IRF, Frontera JA, Bispo De Filippis AM, et al. Neurologic complications associated with the Zika virus in Brazilian adults [J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74 (10): 1190-1198.
- 24 Cumberworth SL, Barrie JA, Cunningham ME, et al. Zika virus tropism and interactions in myelinating neural cell cultures: CNS cells and myelin are preferentially affected [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2017, 5 (1): 50.
- 25 Volpi VG, Pagani I, Ghezzi S, et al. Zika virus replication in dorsal root Ganglia explants from interferon Receptor1 knockout mice causes myelin degeneration [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 10166.
- 26 Morrey JD, Oliveira ALR, Wang H, et al. Zika virus infection causes temporary paralysis in adult mice with motor neuron synaptic retraction and evidence for proximal peripheral neuropathy [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1): 19531.
- 27 Rojas M, Restrepo-Jiménez P, Monsalve DM, et al. Molecular mimicry and autoimmunity [J]. *J Autoimmun*, 2018, 95: 100-123.
- 28 Tsunoda I, Omura S, Sato F, et al. Neuropathogenesis of Zika virus infection: potential roles of antibody-mediated pathology [J]. *Acta Med Kinki Univ*, 2016, 41 (2): 37-52.
- 29 Monsalve DM, Pacheco Y, Acosta-Ampudia Y, et al. Zika virus and autoimmunity [J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16 (12): 1237-1245.
- 30 Halstead SB. Dengue antibody-dependent enhancement: knowns and unknowns [J]. *Microbiol Spectr*, 2014, 2 (6): 2.6.30.
- 31 Dejnirattisai W, Supasa P, Wongwiwat W, et al. Dengue virus sero-cross-reactivity drives antibody-dependent enhancement of infection with Zika virus [J]. *Nat Immunol*, 2016, 17 (9): 1102-1108.
- 32 Stettler K, Beltramello M, Espinosa DA, et al. Specificity, cross-reactivity, and function of antibodies elicited by Zika virus infection [J]. *Science*, 2016, 353 (6301): 823-826.
- 33 Debnath M, Nagappa M, Talukdar PM, et al. Comprehensive cytokine profiling provides evidence for a multi-lineage Th responses in Guillain Barré Syndrome [J]. *Cytokine*, 2018, 110: 58-62.
- 34 Koma T, Veljkovic V, Anderson DE, et al. Zika virus infection elicits auto-antibodies to C1q [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 1882.
- 35 Goodfellow JA, Willison HJ. Guillain-Barré syndrome: a century of progress [J]. *Nat Rev Neurol*, 2016, 12 (12): 723-731.
- 36 Anaya JM, Ramirez-Santana C, Salgado-Castaneda I, et al. Zika virus and neurologic autoimmunity: the putative role of gangliosides [J]. *BMC Med*, 2016, 14: 49.
- 37 Tang HL, Hammack C, Ogen SC, et al. Zika virus infects human cortical neural progenitors and attenuates their growth [J]. *Cell Stem Cell*, 2016, 18 (5): 587-590.
- 38 Oh Y, Zhang FR, Wang YQ, et al. Zika virus directly infects peripheral neurons and induces cell death [J]. *Nat Neurosci*, 2017, 20 (9): 1209-1212.