

# 神经节苷脂相关吉兰巴雷综合征病例的回顾性分析

苏云霞<sup>1</sup> 王翔<sup>1</sup> 傅明强<sup>1</sup> 陆萍<sup>1</sup> 向会<sup>1</sup> 郭良君<sup>1</sup> 罗小春<sup>2</sup>

(中国人民解放军陆军第72集团军医院 1.药械科;2神经内科 浙江湖州 313000)

**摘要 目的:**了解单唾液酸四己糖神经节苷脂(GM1)相关吉兰巴雷综合征的发生与特点,为临床安全用药提供参考。**方法:**收集某院静注GM1注射液致吉兰巴雷综合征病例,同时检索中文期刊数据库中GM1相关吉兰巴雷综合征的个案报道,合并文献病例与院内病例,回顾性统计分析患者性别、年龄、原患疾病、基础疾病、前驱感染史、用药剂量及疗程、合并用药、不良反应起始症状、主要表现、双侧腱反射减弱或消失情况、发生时间、疾病平均达峰时间、实验室检查、严重程度、治疗和转归等项目。**结果:**收集院内病例5例,文献检索获得病例17例,合计入选病例22例,其中男21例,女1例,50~60岁患者占50.00%。GM1相关吉兰巴雷综合征多发生于脑出血、脑梗死及脑外伤患者;31.82%的患者有自身免疫相关性疾病。GM1的剂量、疗程与不良反应严重程度无明确相关性。GM1相关吉兰巴雷综合征多以肌力及肌张力下降起病,所有病例均以四肢无力为主要表现,且大多合并颅神经受累、意识障碍、自主神经功能障碍、感觉及呼吸功能异常。不良反应多在8~14 d出现,1~3 d达峰;所致肢体瘫痪程度较重,临床结局较差。**结论:**GM1可能导致吉兰巴雷综合征,临床应用时应严格把握用药指征,用药时加强用药监护,确诊吉兰巴雷综合征后应及时停药并应用静注人免疫球蛋白,避免不良反应的进一步加重。

**关键词** 单唾液酸四己糖神经节苷脂;吉兰巴雷综合征;药品不良反应;回顾性分析

**中图分类号:**R977.6 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2019)10-0667-06

## Ganglioside-associated Guillain-Barre Syndrome: Reports of 5 Adverse Reactions and Literature Review

Su Yunxia<sup>1</sup>, Wang Xiang<sup>1</sup>, Fu Mingqiang<sup>1</sup>, Lu Ping<sup>1</sup>, Xiang Hui<sup>1</sup>, Guo Liangjun<sup>1</sup>, Luo Xiaochun<sup>2</sup>

1. Department of Pharmaceutical Devices, 2. Department of Neurology, the 72nd Army Group Hospital of PLA, Huzhou 313000, Zhejiang, China

**ABSTRACT Objective:** To understand the characteristics of monosialotetrahexosyl ganglioside(GM1)-related Guillain-Barre syndrome (GBS), and provide reference for clinical safe drug usage. **Methods:** Five cases of GBS caused by intravenous injection of GM1 were reported in our hospital. The case reports of GBS related to ganglioside in domestic academic journals from January 2002 to December 2018 were retrieved. The literature cases were screened and merged with in-hospital cases. Gender, age, original disease, underlying disease, history of precursor infection, dosage and course of treatment, combined use of drugs, initial symptoms of adverse reactions, main manifestations, weakening or disappearance of bilateral tendon reflex, occurrence time of adverse reactions, average peak time of disease, laboratory examination, severity, etc. Data of treatment and outcome were collected and analyzed. **Results:** A total of 22 cases were enrolled, 21 males and 1 females, 50.00% of them were 50-60 years old. GM1-associated GBS occurred mostly in patients with cerebral hemorrhage, cerebral infarction and traumatic brain injury. 31.82% of the patients had autoimmune-related diseases. There was no clear correlation between the dosage, course of treatment and the severity of adverse reactions of gangliosides. GM1-associated GBS mostly starts with decreased muscle strength and muscle tone. All cases were characterized by limb weakness, and most of them were accompanied by cranial nerve involvement, conscious disturbance, autonomic nervous dysfunction, sensory and respiratory dysfunction. Adverse reactions mostly occurred in 8-14 days and peaked in 1-3 days. The degree of limb paralysis was serious and the clinical outcome was poor. **Conclusion:** GM1 may lead to GBS. In clinical application, we should strictly grasp the indications of medication, strengthen medication monitoring, stop medication in time and use intravenous human immunoglobulin after diagnosis of GBS, so as to avoid the occurrence of adverse reactions and further aggravation.

**KEY WORDS** Monosialotetrahexosyl ganglioside; Guillain-Barre syndrome; Adverse drug reactions; Literature review

单唾液酸四己糖神经节苷脂(monosialotetrahexosyl ganglioside, GM1)是存在于哺乳动物神经组织

中的一种重要的神经节苷脂,主要分布在神经细胞膜,能促进中枢神经在遭受多种原因损害后进行功能修复,作用机制是促进“神经重塑”(包括神经细胞的生存、轴突生长和突触生成)。临床主要用于中枢神经系统创伤性或血管性病变,如脑损伤、脊髓损伤、脑血管意外等。GM1 的不良反 应较多,吉兰巴雷综合征(Guillain-Barre syndrome, GBS)是其严重不良反 应之一<sup>[1]</sup>。国际上对 GM1 治疗是否导致 GBS 风险显著增加仍存在争议。尽管如此,大多数国家还是将 GM1 撤出了治疗市场<sup>[2]</sup>。我国是目前临床仍在大量使用 GM1 的少数国家之一。近年来,GM1 致 GBS 的文献报道日渐增多<sup>[3,4]</sup>,原国家食品药品监督管理总局 2016 年 11 月发布“关于修订 GM1 注射液说明书的公告”,增加可能导致 GBS 的警示语。但 GM1 致 GBS 的报道多限于神经内科医师和药师,其他临床医务工作者对其认识不足。本文收集我院近两年静脉滴注 GM1 注射液疑似发生的 GBS 病例,并结合文献检索获得的病例进行回顾性分析,探讨 GM1 相关 GBS 的发生规律和特点,为临床安全用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

1.1.1 资料来源 收集某院 2002~2018 年使用 GM1 注射液疑似发生 GBS 的病例资料。

1.1.2 收集方法 在某院 HIS 系统中以“格林巴利综合征”或“吉兰巴雷综合征”检索 2002 年 1 月~2018 年 12 月所有入院患者病例,排除未使用 GM1 及有前驱感染史的病例。

### 1.2 文献检索

1.2.1 检索策略 以“神经节苷脂”、“神经节苷酯”、“吉兰巴雷综合征”、“格林巴利综合征”以及“Guillain-Barre syndrome”为关键词,检索 SinoMed、WanFang Data、CNKI 和 VIP 数据库;检索时限为 2002 年 1 月 1 日~2018 年 12 月 31 日。

1.2.2 文献纳入和排除标准 纳入标准:①满足 GBS 的诊断标准<sup>[5]</sup>;②符合《药品不良反应报告和监测管理办法》中的药品不良反应判断标准<sup>[6]</sup>;③个案报道。排除标准:①非个案报道;②同一病例的重复报道;③未使用 GM1;④不符合 GBS 诊断标准;⑤不符合药品不良反应判断标准;⑥资料不完整。

### 1.3 临床症状严重程度评估标准

采用 Hughes 残疾评分量表<sup>[7]</sup>评估 GBS 患者临床症状的严重程度:0 级(分):正常;1 级(分):轻微

症状与体征,可以跑;2 级(分):能独立行走 10 m 以上;3 级(分):能独立行走 10 m 以内的距离或需物体支持才能行走;4 级(分):只能卧床或坐轮椅;5 级(分):需要辅助通气治疗;6 级(分):死亡。

### 1.4 关联性评价

按照诺氏评估量表<sup>[8]</sup>评价 GM1 与 GBS 的关联性。总分值 $\geq 9$ 分,表明 GM1 与 GBS 的因果关系为肯定,即具有客观证据及定量检测数据证实;总分值 5~8 分为很可能有关,即具有客观证据或定量检测结果支持;总分值 1~4 分为可能有关,即属于既不能够被充分证实,又不能够被完全否定的情况;总分值 $\leq 0$ 为可疑的,即属于偶然的或基本无关联的情况。

### 1.5 统计分析

对纳入病例的患者性别、年龄、原患疾病、基础疾病、前驱感染史、用药剂量及疗程、合并用药、不良反 应起始症状、主要表现、双侧腱反射减弱或消失情况、不良反 应发生时间、疾病平均达峰时间、实验室检查、严重程度、治疗和转归等资料进行统计分析。

## 2 结果

### 2.1 病例来源与关联性评价结果

通过院内检索,排除无关病例后共收集到 GM1 致 GBS 病例 5 例,关联性评价结果为:1 例“+4”分,4 例“+3”分。文献检索共检索到国内文献 13 篇,排除重复报道病例,纳入 11 篇文献共 17 例病例。病例关联性评价结果为:6 例“+7”分,1 例“+5”分,7 例“+4”分,2 例“+3”分,1 例“+2”分。

院内收集病例及文献检索病例合计 22 例,关联性评价结果显示,“可能有关”15 例(68.18%),“很可能有关”7 例(31.82%)。

### 2.2 患者因素

2.2.1 性别及年龄 22 例中男 21 例(95.45%),女 1 例(4.56%);患者年龄 36~77 岁,平均 54.10 岁,50~60 岁患者 11 例(50.00%)。

2.2.2 原发疾病 脑出血 4 例,脑梗死 3 例,脑外伤 10 例,其他如特发性面神经炎、腰椎间盘突出、颅咽管瘤、脑胶质瘤、脊髓型颈椎病各 1 例。

2.2.3 合并基础疾病 患者合并高血压和(或)糖尿病 5 例,自身免疫性疾病、类风湿性关节炎且长期使用糖皮质激素者各 1 例,无基础疾病者 5 例,文献无明确提及者 10 例。

2.2.4 前驱感染史 近期无明确前驱感染史及文献未提及者各 11 例。

## 2.3 药物因素

2.3.1 GM1的剂量 22例患者中3例无具体数据,1例剂量为120 mg,余均在20~100 mg的推荐剂量范围内,其中单次剂量40 mg者有11例,占57.89%。

2.3.2 GM1使用疗程 1例文献病例无明确交待,其他病例疗程为1~21 d。静脉滴注GM1疗程8~14 d者15例,占71.43%。

2.3.3 合并用药情况 1篇文献无明确提及,余21例均有合并用药,包括降颅压药物、抑酸药、抗菌药物、激素类、止血药、营养神经药、抗癫痫药、降压药、抗血小板药物、降脂药、降糖药、中成药等。其中联用较多的药物有甘露醇(10例)、兰索拉唑(7例)、甲泼尼龙(4例)、依达拉奉(4例)。

## 2.4 不良反应发生情况

2.4.1 起始症状 22例患者中以四肢无力/肌力及肌张力下降起病者13例,以单肢、单侧肢体或双下肢无力起病者3例,并迅速进展为四肢,3例患者原本单侧肢体全/不全瘫痪,以健侧肢体活动不灵起病。1例以“上下肢麻木”为单独起始症状。1例以自主神经功能损伤为单独起始症状,表现为“腹胀,伴头晕、大汗”。1例药物过敏为起始症状,表现为“胸闷、呼吸困难、寒战、高热(40℃)”。起始症状中合并感觉异常者7例,合并自主神经功能损伤者2例,1例涉及多系统损害,表现为“双手、双下肢无力,四肢瘫痪,言语不清、全身大汗、心悸”。

2.4.2 主要表现 所有病例均以四肢无力为主要表现,其中6例(27.27%)合并颅神经损伤(包括动眼神经、面神经、舌下神经<sup>[3]</sup>),分别表现为双眼睑闭合无力、眼球活动障碍、复视、双侧周围性面瘫、言语困难、吞咽障碍。9例(40.91%)合并感觉系统异常,表现为痛觉过敏、乏力、酸痛、不适感、麻木、酸软无力、四肢末端呈套式痛觉减退。7例(31.82%)合并自主神经功能障碍,表现为头晕、多汗、大汗、大汗淋漓、心慌胸闷、心悸、心率加快、腹胀、尿潴留。4例(18.18%)合并意识障碍,表现为意识不清、意识模糊及意识呈嗜睡状。

22例患者中涉及呼吸系统异常者14例(63.64%),全部需要呼吸机辅助呼吸。其中4例(28.57%)伴意识障碍、4例(28.57%)伴自主功能障碍、6例(42.86%)伴感觉异常、5例(35.71%)伴颅神经受累。脑神经受累、意识障碍、自主神经功能障碍、感觉异常及呼吸系统异常5项中涉及1项者5例,2项者2例,3项者有5例,4项者1例,5

项者1例。涉及2项及以上者共9例,占比为64.29%。

2.4.3 双侧腱反射减弱或消失情况 双侧腱反射减弱或消失者19例,3例无记录者四肢肌力均为0级或0~1级。

2.4.4 不良反应出现时间 从应用GM1到不良反应出现时间跨度在6~18 d,中位数为9 d,17例(77.27%)出现时间为8~14 d。

2.4.5 疾病平均达峰时间 疾病达峰时间为1~14 d,中位时间2~3 d,疾病达峰时间1~3 d者17例(77.27%)。

2.4.6 实验室检查 脑脊液检查中,22例患者中有13例行腰椎穿刺脑脊液检查,显示蛋白-细胞分离者11例,占比达84.62%,但只有9例有具体数据,其中脑脊液蛋白范围在300~1 649.1 mg·L<sup>-1</sup>,脑脊液白细胞数为0~5×10<sup>6</sup>·L<sup>-1</sup>。神经电生理检查中,22例患者中11例行神经电生理检查,3例确诊为急性运动轴索性神经病(AMAN)型GBS综合征(27.27%)。22例患者中有7例做了GM抗体检查,其中1例显示阴性,1例脑脊液GM1抗体阳性但具体不详,2例血清GM1-IgG弱阳性,3例血清及脑脊液GM1-IgM阳性或弱阳性。GM1抗体阳性率85.71%。

2.4.7 严重程度评估 疾病达峰时患者Hughes功能评分,2级及3级者各1例,4级者6例,5级者12例,6级者2例,3~6级者占比达95.45%。肌力MRC评分0~1级者13例,占59.09%。

5例院内病例的性别、年龄、原发疾病、不良反应临床表现和实验室检查结果见表1。

## 2.5 治疗和转归

22例患者中5例行血浆置换,15例行免疫球蛋白±大剂量激素冲击治疗,其中2例行血浆置换联合免疫球蛋白治疗,2例未治疗。严重病例予气管插管、ICU呼吸机维持呼吸等进一步支持治疗。完全康复1例,好转16例,无改善3例,死亡2例。治疗无改善及死亡者占22.73%。治疗转归不佳者有如下特点:未使用药物治疗或治疗药物剂量不足(如病例3、病例5),出现GBS后再次给予GM1(病例15),治疗过程中曾使用增强免疫药物(病例22),还有1例症状较重,涉及呼吸肌麻痹同时合并多系统损害(病例8)。

22例患者应用GM1剂量、疗程、合并用药情况、不良反应出现时间、Hughes功能评分及治疗转归见表2。

表 1 某院 5 例神经节苷脂相关吉兰巴雷综合征患者的病例特点

编号	性别	年龄(岁)	原发疾病	既往史	不良反应表现	实验室检查值	治疗
1	女	60	自发性蛛网膜下腔出血;前交通动脉瘤破裂	类风湿性关节炎	意识不清,呼吸短促,点头样呼吸,四肢肌力 0 级,腱反射消失	脑脊液白细胞 1 个/ $\text{mm}^3$ , 脑脊液蛋白 1649.1 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	气管插管呼吸机辅助呼吸
2	男	50	脑挫裂伤	无	四肢肌力降至 I~III 级、双侧膝腱反射消失	脑脊液白细胞 0 个/ $\text{mm}^3$ , 脑脊液蛋白 1380 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ; IgG 弱阳性	丙种球蛋白 20 $\text{g} \cdot \text{d}^{-1} \times 5\text{d}$ +大剂量甲泼尼龙
3	男	55	特急性重型颅脑外伤	无	刺痛四肢无反应,嘴角上扬,右侧鼻唇沟变浅,左侧正常,点头样呼吸较前加重	白细胞 2 个/ $\text{mm}^3$ , 脑脊液蛋白 1129 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , IgG 弱阳性	未予特殊治疗
4	男	45	急性开放性颅脑损伤	无	头晕及双下肢乏力,四肢肌力降至 II~III 级	无	丙种球蛋白 20 $\text{g} \cdot \text{d}^{-1} \times 5\text{d}$ +大剂量甲泼尼龙
5	男	36	创伤性硬膜外血肿	无	双上肢、下肢感觉无明显障碍,神经传导速度减低;四肢肌力降至 III 级,双侧膝腱反射减弱	白细胞计数 0 个/ $\text{mm}^3$ , 脑脊液蛋白 781.5 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	丙种球蛋白 5 $\text{g} \cdot \text{d}^{-1} \times 5\text{d}$ +大剂量甲泼尼龙

表 2 患者应用 GM1 剂量、疗程、合并用药情况、不良反应出现时间、Hughes 功能评分及治疗转归一览表

病例	剂量 (mg)	疗程 (d)	合并用药情况	不良反应出现时间(d)	Hughes 功能评分	治疗转归
1 <sup>*</sup>	80	1	醒脑静、甲泼尼龙、头孢曲松、法舒地尔、依达拉奉	6	5 级	好转
2 <sup>*</sup>	40 <sup>a</sup>	21 <sup>b</sup>	甘露醇、艾司奥美拉唑、依达拉奉、头孢噻肟	18	4 级	好转
3 <sup>*</sup>	80	8 <sup>b</sup>	甲泼尼龙、艾司奥美拉唑、醒脑静、头孢吡辛、甲硝唑、银杏内酯、奥拉西坦、甘露醇	16	6 级	死亡
4 <sup>*</sup>	80	13	头孢曲松、依达拉奉、奥氮平、复方对乙酰氨基酚	9	4 级	好转
5 <sup>*</sup>	40	7	依达拉奉、丙戊酸钠、艾司奥美拉唑、头孢吡辛、左乙拉西坦	13	3 级	无改善
6 <sup>[9]</sup>	40	14	天麻素	8	4 级	好转
7 <sup>[10]</sup>	100 <sup>a</sup>	11	哌拉西林/舒巴坦、氨甲环酸、丹红、奥拉西坦、尼莫地平	10	4 级	好转
8 <sup>[11]</sup>	40	14	阿司匹林	14	4 级	好转
9 <sup>[11]</sup>	40	9	甘露醇	9	6 级	死亡
10 <sup>[11]</sup>	40	12	地塞米松、维生素 B <sub>12</sub>	12	2 级	好转
11 <sup>[12]</sup>	20	12	甘露醇、氨甲环酸、泮托拉唑、马来酸依那普利	11	5 级	好转
12 <sup>[13]</sup>	40	10	N/A	9	5 级	好转
13 <sup>[14]</sup>	40	8	灯盏细辛、氯吡格雷、阿托伐他汀钙、吡格列酮	7	5 级	好转
14 <sup>[15]</sup>	40	7	血塞通	9	5 级	好转
15 <sup>[16]</sup>	40	10	氨甲苯酸、甘油果糖	9	5 级	改善
16 <sup>[16]</sup>	100	N/A	尖吻蝮蛇血凝酶、甘露醇、甲泼尼龙	13	5 级	无改善
17 <sup>[17]</sup>	120	11	甘露醇、甲泼尼龙	8	5 级	好转
18 <sup>[18]</sup>	40	11	甘露醇、奥美拉唑、	9	5 级	好转
19 <sup>[18]</sup>	N/A	14	甘露醇、奥美拉唑	12	5 级	好转
20 <sup>[18]</sup>	N/A	16	甘露醇、奥美拉唑	13	5 级	好转
21 <sup>[18]</sup>	N/A	7	甘露醇、奥美拉唑、乌拉地尔、硝苯地平、依那普利	6	4 级	恢复
22 <sup>[19]</sup>	100	9	矛头蝮蛇血凝酶、兰索拉唑、头孢米诺、鼠神经生长因子、小牛脾提取物、复方三维 B(II)	9	5 级	无改善

注: \* 为某院病例; <sup>a</sup> 表明后面剂量有调整; <sup>b</sup> 指总疗程; N/A 为无明确数据。

### 3 讨论

GBS 以周围神经和神经根的脱髓鞘及炎性细胞浸润为病理特点,是一种常见的自身免疫病。临床上以急性、感染性、对称迟缓性肢体瘫痪、腱反射减弱或消失、脑脊液蛋白-细胞分离为主要特征。70% 患者病前有前驱感染史,感染源包括空肠弯曲菌、巨细胞病毒、EB 病毒、肺炎支原体、水痘-带状疱疹病毒、乙型肝炎病毒和人类免疫缺陷病毒等。除感染因素外,疫苗接种、肿瘤、遗传、手术、器官移植也可

致病<sup>[20]</sup>。Yuki 等<sup>[21]</sup> 使用外源性 GM1 作为免疫原致敏家兔产生迟缓性麻痹,首次证实外源性 GM1 可以诱导或引起实验动物发生轴索性吉兰-巴雷综合征。但外源性 GM1 引起吉兰-巴雷综合征的机制未明,有假说认为是外源性的药物引发自身特异性免疫系统产生抗神经节苷脂抗体,攻击自身神经系统,使神经产生脱髓鞘改变或轴突改变<sup>[22]</sup>。为了评估 GM1 暴露与 GBS 发生相关的假说,1994 年意大利进行了病例对照研究,共 42 例 GBS 病例和 420 例对照组,结果 GM1 的使用与 GBS 之间关系的优势

比为 9.1 (95% 置信区间: 2.8, 29.4), 结论是支持 GM1 制剂在 GBS 的出现中扮演一定角色的假说<sup>[23]</sup>。还有学者报道, 1 例接受 GM1 治疗的患者, 既往未感染空肠杆菌, 经肠外 GM1 治疗后出现慢性进行性运动性多发性神经病。对该患者的抗神经节苷脂血清抗体与空肠弯曲杆菌相关 GBS 患者的空肠弯曲杆菌脂多糖(LPS)交叉反应进行检测, 结果患者血清 IgG 抗体可识别 GM1 和 GM1b 以及 asialo-GM1, 空肠杆菌 O:2、O:4、O:19 和 O:41 的 LPSs 可观察到交叉反应, 结果表明 GM1 和 GBS 相关的 LPS 具有共同的抗原决定簇<sup>[24]</sup>。药物性自身免疫性疾病的致病机制之一是交叉免疫反应即由于药物或半抗原药物抗原决定簇与自身蛋白的二级和三级结构相似, 这种自身抗体既可以攻击药物或半抗原药物, 也可以攻击自身组织而致病<sup>[25]</sup>。但也有相反的意见, 意大利费拉拉地区卫生部门一项基于人口的研究发现, 2003 年牛脑神经节苷酯在意大利撒市后 GBS 综合征的发生率并没有下降<sup>[26]</sup>。但 GBS 本身就是罕见性疾病, 年发病率为 0.8/10 万~1.9/10 万<sup>[27]</sup>, 从这一因素考虑, 该流行病学调查方法也有其局限性。

本文资料提示 GM1 相关 GBS 患者以男性为多, 这与 GBS 疾病流行病学调查结果一致<sup>[28]</sup>。GM1 相关 GBS 以 50~60 岁老年患者居多, 这与我国 GBS 疾病的流行病学调查稍有不同<sup>[5]</sup>。

原发或伴发疾病方面, GM1 相关 GBS 多发生于脑出血、脑梗死及脑外伤患者身上, 这可能与 GM1 的适用范围主要为中枢神经系统创伤性或血管性病变有关。本文结果显示, 7 例(31.82%)患者有伴发疾病, 糖尿病、类风湿性关节炎均为自身免疫性疾病, 有学者提出高血压病中也存在着自身免疫现象<sup>[29]</sup>。GBS 是一种常见的自身免疫病, 是否自身免疫系统异常的患者更容易发生 GBS 未为可知, 期待后续有更进一步的研究报道。

从用药剂量上看, GM1 相关 GBS 患者应用 GM1 的剂量大多在说明书推荐剂量范围内, 其中使用 40 mg 常规剂量的患者多见, 且剂量大小与严重程度关系不大。GM1 使用疗程多在 8~14 d, 使用疗程与不良反应严重程度也无明确相关性。在合并使用的药物中, 无明确报道可引起 GBS 的药物, 因此合并用药引起 GBS 的情况可排除。但有 1 例合并使用免疫增强药物(小牛脾提取物), 不知是否影响到 GBS 的发生。

从不良反应表现看, GM1 相关 GBS 多以肌力及

肌张力下降起病, 但也不乏以其他系统异常单独起病, 同时起始症状也常合并其他系统损害。GM1 相关 GBS 进展到呼吸系统异常的多见, 且大多合并多系统损害。几乎绝大多数都会涉及双侧腱反射减弱或消失。不良反应发生多在 GM1 使用后的 8~14 d 内。疾病进展快, 多在 1~3 d 即达峰值。实验室检查中, 从能够获取的数据上看, 绝大多数患者有蛋白-细胞分离现象和 GM1 抗体检测阳性, 近三分之一的患者在神经电生理检查中能被确诊为 AMAN 型 GBS。参考 Hughes 评分标准进行病情等级评估, 评分为 0~2 分者为轻型患者, 3~6 分者为重型患者<sup>[30]</sup>。本文结果, Hughes 功能评分 3 级及以上者占比高达 95.45%, 从 Hughes 功能评分和肌力 MRC 评分可见, GM1 相关 GBS 所致肢体瘫痪程度均较重。

从治疗和转归看, 大部分 GBS 患者确诊后都会及时停用 GM1, 同时静注人免疫球蛋白治疗, 开展血浆置换的只有 5 例。血浆置换是最早被确认对 GBS 治疗有效的手段, 但能开展血浆置换的医疗机构还不多, 此种治疗方法不能大面积推广。静脉注射人免疫球蛋白是具有循证医学证据的治疗方法, 目前已取代血浆置换成为 GBS 首选治疗, 推荐剂量为  $0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 连续静滴 5 d。大剂量激素治疗的效果还有待进一步探讨<sup>[31]</sup>。GBS 的治疗需要尽早诊断尽早治疗, 病情能得到及早控制, 且预后较好。很多人对 GBS 的认识不足, 导致延误诊治<sup>[18]</sup>。如等待抗体检测、脑脊液检查或电生理诊断可能延误 GBS 的治疗, 该做法并不可取<sup>[32]</sup>。值得注意的是, 还有些医务人员对 GM1 导致 GBS 的认识不足, 以致发生 GBS 后还继续使用 GM1。以往的文献也多有 GM1 治疗 GBS 的报道<sup>[33,34]</sup>, 这些错误的认识应该在今后得到纠正。还有些对免疫球蛋白治疗的剂量不了解, 以致给予的剂量偏小。本文结果表明, GM1 相关性 GBS 治疗结局无改善甚至死亡者占比高达 22.73%, 提示 GM1 相关性 GBS 有更差的结局, 这与 Wu 等<sup>[35]</sup>的研究结论一致。

神经系统药物在临床治疗中发挥着重要作用, 但一些辅助用药如 GM1 的使用与国际指南存在偏差, 临床用量大, 不良反应多且严重, 尤其是 GM1 相关 GBS 需要临床额外关注。总之, 临床医生应严格把握 GM1 用药指征, 不能超范围用药。用药后应严密监测, 一旦患者出现持物不能、四肢无力、弛缓性瘫痪等症状应立即停药, 临床确诊后应尽早足量应用静注人免疫球蛋白, 避免不良反应进一步加重。由于本文纳入的文献偏少, 结果可能存在局限性, 需

要今后有更多高质量的文献加以验证。

参 考 文 献

1 王秀玲,宋伟,蔡其明.单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液致新的/严重的不良反应分析[J].解放军药学学报,2017,33(3):84-86

2 Goodfellow JA,Willison HJ. Gangliosides and Autoimmune Peripheral Nerve Diseases[J]. Prog Mol Biol Transl, 2018, 156(3):355-382

3 张翠灵,余少华,王莉,等.神经节苷脂相关吉兰-巴雷综合征 14 例报告及文献复习[J].中风与神经疾病杂志,2018,35(2):157-158

4 雷海波,龙靛,李荣辉,等.静脉注射神经节苷脂致格林巴利综合征文献的回顾分析[J].中国临床药理学杂志,2016,25(4):233-236

5 Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barre syndrome[J]. Lancet, 2005, 366: 1653-1666

6 原卫生部.药品不良反应报告和监测管理方法[S].2011

7 Van Koningsveld R, Steyerberg EW, Hughes RA, et al. A clinical prognostic scoring system for Guillain-Barre syndrome[J]. Lancet Neurol,2007,6(7):589-594

8 郑飞跃,吴燕,饶跃峰,等.诺氏评估量表在药物不良反应评价中的作用及实例分析[J].中国药理学杂志,2012,47(8):650-652

9 唐东蕾,刘芳,孙庆利,等.单唾液酸四己糖神经节苷脂相关格林巴利综合征[J].药物不良反应杂志,2010,12(3):208-209

10 张兆芹,刘卫,刘玉河.注射用神经节苷脂致格林-巴利综合征[J].中国药物应用与监测,2011,8(2):129-130

11 蒋科,王学峰,曾可斌.单唾液酸四己糖神经节苷脂相关性吉兰-巴雷综合征:三例报告并文献复习[J].中国现代神经疾病杂志,2013,13(4):330-333

12 刘晓波.单唾液酸四己糖神经节苷脂相关性吉兰-巴雷综合征 1 例报道[J].重庆医学,2013,42(26):3205

13 王雅敏.神经节苷脂相关性急性吉兰-巴雷综合征 1 例报告[J].实用医药杂志,2016,33(2):157-158

14 陈莉.单唾液酸四己糖神经节苷脂相关性吉兰-巴雷综合征一例[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2017,24(3):223-224

15 王晓莉,杨风.注射用神经节苷脂致重症格林-巴利综合征 1 例报道[J].养生保健指南,2017(24):184

16 胡方方,胡珍珠,张尊胜.神经节苷脂相关性 Guillain-Barré 综合征 2 例报告[J].临床神经病学杂志,2018,31(1):22,31

17 康健捷,杨红军,邓兵梅,等.单唾液酸四己糖神经节苷脂相关性吉兰-巴雷综合征 1 例报告[J].药学与临床研究,2018,26(4):314

18 林乐江.开颅术后并发吉兰巴雷综合征 4 例诊治体会[J].系统医学,2018,3(6):73-75,79

19 尹航,于倩,邵丹.注射用单唾液酸四己糖神经节苷脂钠致格林-巴利综合征 1 例[J].中国药物应用与监测,

2018,15(1):64-66

20 白艳梅,姚杰鹏,郭艳敏,等.吉兰-巴雷综合征研究进展[J].中国免疫学杂志,2017,33(12):1899-1901,1906

21 Yuki N ,Yamada M,Koga M,et al. Animal model of axonal Guillain-Barré syndrome induced by sensitization with GM1 ganglioside[J]. Ann Neurol ,2010,49(6):712-720

22 Figueras A,Moralesolivas FJ,Capellà, D, et al. Bovine gangliosides and acute motor polyneuropathy. [J]. BMJ,1992,305(5):1330-1331

23 Raschetti R, Maggini M, Popoli P, et al. Gangliosides and Guillain-Barré syndrome [J]. J Clin Epidemiol, 1995, 48(11):1399-1405

24 Neisser A, Schwerer B, Bernheimer H, et al. Ganglioside-induced antiganglioside antibodies from a neuropathy patient cross-react with lipopolysaccharides of Campylobacter jejuni associated with Guillain-Barré syndrome [J]. J Neuroimmunol,2000,102(1):85-88

25 李洪波,林玲.药源性自身免疫性疾病[J].中华临床免疫和变态反应杂志,2016,10(3):297-302

26 Govoni V, Granieri E, Manconi M, et al. Is there a decrease in Guillain-Barré syndrome incidence after bovine ganglioside withdrawal in Italy? A population-based study in the Local Health District of Ferrara, Italy [J]. J Neurol Sci, 2003, 216(12):99-103

27 Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barre syndrome[J]. Lancet, 2016, 388: 717-727

28 柳胤,楼敏,邵蓓,等.中国南方吉兰-巴雷综合征的临床特点及 Brighton 分层诊断:基于四年期间 1358 例住院患者的回顾性分析[J].中华神经科杂志,2018,51(2):85-90

29 魏宇霖.高血压与自身免疫[J].心血管病学进展,2000,21(6):337-339

30 李元,王爱民,唐红宇,等.吉兰-巴雷综合征急性期病情严重程度及预测因素分析[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2014,21(4):265-268

31 中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组.中国吉兰-巴雷综合征诊治指南[J].中华神经科杂志,2010,43(8):583-586

32 卢祖能,刘书平.吉兰-巴雷综合征:值得关注的临床诊疗误区[J].中华医学杂志,2018,98(41):3305-3306

33 郝强,潘琳莉,张子斌,等.神经节苷脂治疗吉兰-巴雷综合征疗效及肌电图变化的临床评价[J].脑与神经疾病杂志,2007,15(4):283-285

34 曾庆鹏,任磊,马宗良,等. GM1 治疗儿童格林-巴利综合征疗效分析[J].临床医学,2012,32(9):93-94

35 Wu X, Wu W, Wang Z, et al. More severe manifestations and poorer short-term prognosis of ganglioside-associated Guillain-Barré syndrome in northeast China [J]. PLoS One, 2014,9(8):e104074

(2019-04-24 收稿 2019-07-07 修回)