

单唾液酸四己糖神经节苷脂钠 相关格林-巴利综合征 1 例

田璐璐 吴涓 祝德秋

(同济大学附属同济医院药剂科 上海 200065)

关键词 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠;格林-巴利综合征;药品不良反应

中图分类号:R971 **文献标识码**:B

文章编号:1005-0698(2020)08-0583-02

1 病例资料

患者,男,74岁,2019年7月15日因“鞍区占位1月”入院。2010年患者曾因“小肠疝气”行手术治疗,否认其他手术及疾病史,否认食物、药物过敏史。入院双眼视力粗测下降,余体检无殊。MRI提示垂体瘤。临床诊断:垂体瘤。7月24日全麻下行经鼻蝶垂体瘤切除术,术中予注射用头孢呋辛钠1500 mg预防感染,术后予埃索美拉唑钠40 mg抑酸,地塞米松5 mg激素治疗,维生素B₆注射液0.2 g、维生素C注射液2 g、10%氯化钾注射液10 ml、多种微量元素注射液40 ml支持治疗,给予单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液(北京四环制药有限公司,批号18120312)80 mg+0.9%氯化钠注射液100 ml,ivd,qd(7月24~31日)营养神经。病理报告:垂体腺瘤,倾向促性腺激素细胞瘤。术后视物情况明显改善,8月2日患者出院。

8月4日晨患者出现四肢无力,无法自行起床,可喂进食,并出现小便困难,自诉稍有下腹胀痛。2 d后因“四肢无力2天”再次入住神经外科。入院体检:T 37.0℃,P 80次/min,R 18次/min,BP 120/80 mmHg;神清,语利,双侧瞳孔等大等圆,对光反射灵敏,双眼闭合可,伸舌居中,抬头、转头力气可,双上肢远端肌力2级,近端2~3级,双下肢远端肌力2+级,近端2~3级,肌张力减低,四肢腱反射对称性未引出,双侧巴宾斯基征(-);颈软,无抵抗,左侧克尼格征(+),布鲁津斯基征(-);共济检查无法进行。颜面部和四肢针刺觉对称,无感觉平面,足部位置觉尚可。入院诊断:①四肢无力待查;②垂体腺瘤术后。脑脊液检查提示蛋白和细胞数正常,潘氏试验阴性。肌电图检查:运动神经CMAP波幅明显减低伴左正中神经传导速度减慢,感觉神经传导速度和SNAP波幅正常范围,F波潜伏期正常范围或延长。提示多发性周围神经损害,运动神经髓鞘损害伴轴索改变。8月13日转神

经内科,转科时诊断:格林-巴利综合征(Guillain-Barre syndrome, GBS)可能;垂体腺瘤术后。予静注人免疫球蛋白22.5 g,ivd,qd免疫治疗共5 d,同时予维生素B₁注射液100 mg,im,qd,甲钴胺注射液1000 μg,ivd,qd,注射用鼠神经生长因子36 μg,im,qd营养神经。8月16日脑脊液复查提示蛋白细胞分离。考虑符合GBS改变。继续营养神经治疗,8月19日患者下肢肌力较入院时好转,转康复医院治疗,拟3周后进一步评估行血浆置换治疗。8月23日神经节苷脂抗体检测:血GM1-IgG(+).

2 讨论

2.1 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液与不良反应(ADR)的关联性判断

该患者于垂体瘤术后当天给予单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液(以下简称“神经节苷脂”)80 mg,持续8 d,用药第11天出现乏力。患者使用神经节苷脂与GBS的出现有合理的时间相关性。GBS为免疫介导疾病,排除手术原因。神经节苷脂说明书中已有该ADR的记载,为已知的ADR;查阅文献,与神经节苷脂同时合用的头孢呋辛、地塞米松、埃索美拉唑、维生素B₆、维生素C等药物均未见引起该ADR的文献报道。出现ADR时神经节苷脂已停药,给予静注人免疫球蛋白,B族维生素及注射用鼠神经生长因子后症状有所改善。根据国家药品不良反应监测中心的关联性评价标准,采用Naranjo量表^[1]进行评分,评分为7分,见表1。判断患者的GBS很可能为神经节苷脂所致。

2.2 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠相关GBS的一般特征及临床处理

外源性神经节苷脂相关GBS为一种少见的严重的ADR^[2]。1991年Yuki等^[3]报道了1例神经节苷脂治疗后肢体无力加重的病例。此后陆续有文献报道^[2,4-8]。其临床特点:①神经节苷脂源性GBS多为急性运动轴索型(acute motor axonal neuropathy, AMAN),较其他轴索型GBS恢复时间长、预后差,目前机制未明;②多数病例在开始治疗1~2周时出现GBS;③血神经节苷脂抗体检测阳性率(66.7%)高于非药源性GBS;④多数病例合并有外伤、外科手术等血-神经屏障受损。若怀疑外源性神经节苷脂相关GBS,其临床处理为:立即停用神经节苷脂,迅速经静脉注射人血免疫球蛋白或行血浆置换治疗。

2.3 该例患者单唾液酸四己糖神经节苷脂钠相关GBS的原因分析

该例患者无前驱感染症状,GBS与药物使用相关性大;用药第11天出现乏力,急性起病,症状逐渐加重;电生理检查快速,运动神经CMAP波幅明显减低提示为轴索损害,左正中神经传导速度减慢提示为髓鞘损害,感觉神经传导无异常,据电

基金项目:上海市临床药学重点专科建设项目[编号:沪卫计药政(2018)8号],上海市“医苑新星”青年医学人才培养资助计划-临床药师项目(沪卫计人事[2019]72号)

通讯作者:祝德秋 Tel:(021)66111720 E-mail:zdq_0726@163.com

表 1 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠致 GBS 的

Naranjo 量表评分

相关问题	相关问题			评分
	是	否	未知	
1. 之前是否有发生此类药品不良反应(ADR)的报道	+1			说明书和文献中有类似 ADR
2. ADR 的发生是否与可疑药物有时间相关性	+2			该反应是在静脉滴注单唾液酸四己糖神经节苷脂后出现
3. 停药或使用特异拮抗剂后病情是否改善	+1			使用静注人免疫球蛋白后症状有所改善
4. 再次用药后是否再次发生阳性反应			0	未再使用单唾液酸四己糖神经节苷脂
5. 此 ADR 是否可用其他原因来解释	+2			未存在其他原因能单独引起该 ADR
6. 使用安慰剂是否同样发生 ADR			0	该患者未使用任何安慰剂
7. 药物浓度监测是否已达到中毒浓度			0	未监测血液或其他体液中药物浓度
8. ADR 是否有剂量相关性			0	未观察该 ADR 与剂量的相关性
9. 之前使用此药物是否出现同样的反应			0	患者否认曾暴露于同种或同类药物
10. ADR 是否有其他客观证据	+1			患者脑脊液检查蛋白细胞分离,同时血 GM1-IgG 抗体阳性可视为 ADR 客观证据
总分值				7 分

生理分型标准^[9],判断为 AMAN 型;发病 2 周后脑脊液蛋白细胞分离;血液检查排除其他疾病;血 GM1-IgG (+) 进一步帮助判断药源性因素可能。此外,该患者用药在垂体腺瘤术后,存在血-神经屏障受损,药物剂量偏大(80 mg · d⁻¹),可能均是 ADR 发生的原因。该病例在 GBS 症状出现时已停药,同时及时予人免疫球蛋白、注射用鼠神经生长因子和大量 B 族维生素干预,发病 2 周后患者肌力恢复,出院康复,然 4 周时随访,患者因肺栓塞再次住院,提示预后不佳。

单唾液酸四己糖神经节苷脂钠是从猪脑中提取获得的神经细胞功能物质,参与多种细胞代谢,在神经组织发生、生长、分化中发挥重要作用。神经节苷脂广泛分布于全身各组织细胞膜的表面,在人体内有多种类型。其中,结构中含 1 分子唾液酸糖基的为 GM1,主要存在于外周运动神经膜上,是唯一可以透过血脑屏障的神经节苷脂。经注射神经节苷脂的家兔迅速出现四肢迟缓性瘫痪,且于血清中检测到高水平的抗神经节苷脂抗体,主要为抗 GM1-IgG,病理表现为周围神经轴突变性^[10]。最近一项临床研究认为对于出现血-神经屏障受损的患者使用神经节苷脂的药物需要极其谨慎。由于外源性神经节苷脂作为抗原,刺激 B 淋巴细胞的免疫应答,产生神经节苷脂抗体,而手术可能增加了血管、神经的暴露,使抗体更易通过受损的血-神经屏障,启动自身免疫,可能导致髓鞘和轴突的破坏,并最终发生以广泛的运动轴突病

变为主的 GBS^[2]。

针对该类 ADR,静注人免疫球蛋白和血浆置换疗法仅能中和或消除患者血液中的抗体和补体等免疫成分,使神经免受进一步损伤^[11]。尽量避免使用该药或含有该药成分的药物(脑苷肌肽、复方曲肽、复方脑肽节苷脂等)^[7]十分必要。明确药物剂量、抗体种类及水平与疾病严重程度之间的关系,合理评估患者血-神经屏障受损风险,用药期间尤其是开始用药两周内加强监测可能是安全用药的保障。

参 考 文 献

- 1 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]. 中国药学杂志, 2012, 47(8): 650-652
- 2 Shi M, Zhu J, Deng H. Clinical Characteristics of Intravenous Injection of Monosialotetrahexosyl Ganglioside Sodium-Related Guillain-Barre Syndrome [J]. Front Neuro, 2019, 10: 225
- 3 Yuki N, Sato S, Miyatake T, et al. Motoneuron-disease-like disorder after ganglioside therapy-reply [J]. Lancet, 1991, 338(8762): 314-315
- 4 Landi GD, Alessandro R, Dossi BC, et al. Guillain-Barre syndrome after exogenous gangliosides in Italy [J]. BMJ, 1993, 6917(307): 1463-1464
- 5 Yuki N, Hartung HP. Guillain Barre syndrome [J]. N Engl J Med, 2012, 366(24): 2294-2304
- 6 蒋科,王学峰,曾可斌. 单唾液酸四己糖神经节苷脂相关吉兰-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
- 7 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
- 8 苏云霞,王翔,傅明强,等. 神经节苷脂相关吉兰巴雷综合征病例的回顾性分析[J]. 药物流行病学杂志, 2019, 28(10): 667-672
- 9 刘明生,蒲传强,崔丽英. 中国吉兰-巴雷综合征诊治指南 2019 [J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(11): 877-882
- 10 Yuki N, Yamada M, Koga M, et al. Animal model of axonal Guillain-Barre syndrome induced by sensitization with GM1 ganglioside [J]. Ann Neurol, 2001, 49(6): 712-720
- 11 吴小坤,冯加纯,邓晖. 吉兰-巴雷综合征相关抗神经节苷脂抗体研究进展 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2013, 30(12): 1133-1135

(2020-02-23 收稿 2020-03-25 修回)