

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

蒋科 王学峰 曾可斌

【摘要】 研究背景 单唾液酸四己糖神经节苷脂(神经节苷脂)注射液系从猪脑中提取获得的神经细胞功能物质,参与多种细胞病理生理过程,在神经组织发生、生长、分化过程中发挥重要作用。神经节苷脂对血管源性脑损伤、创伤性脑脊髓损伤神经元的恢复具有促进和保护作用,可改善帕金森病行为障碍。但随着临床的广泛应用,其不良反应逐渐被发现,其中注射神经节苷脂后并发的类似吉兰-巴雷综合征表现的病例较为少见,其临床特点和机制尚需进一步总结和探讨。**方法** 分析 3 例神经节苷脂治疗后发生吉兰-巴雷综合征患者的临床、神经电生理及脑脊液特征。**结果** 患者均为 39~65 岁男性,分别于静脉注射神经节苷脂后 9~14 d 出现四肢瘫痪、肌张力减退及腱反射消失等肌肉病症状与体征,可伴呼吸困难(1 例)或脑脊液蛋白-细胞分离现象(1 例)或周围神经轴索变性(1 例)等表现,符合神经节苷脂相关性吉兰-巴雷综合征诊断。**结论** 单唾液酸四己糖神经节苷脂静脉注射后可诱发吉兰-巴雷综合征,多发生于静脉注射后 9~14 d,患者预后不良。其可能机制与外源性神经节苷脂通过诱导免疫机制导致神经轴索变性有关。

【关键词】 格林-巴利综合征; 神经节苷脂类; 药物毒性; 药物过敏

Guillain - Barré syndrome associated with monosialotetrahexosylganglioside: three cases study and literature review

JIANG Ke, WANG Xue-feng, ZENG Ke-bin

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Corresponding author: ZENG Ke-bin (Email: zkebin2008@yahoo.com.cn)

【Abstract】 Background Monosialotetrahexosylganglioside (GM1) is a kind of ganglioside extracted from the neural cells of pig brain, which involves in the pathophysiological processes of neurogenesis, and plays an important role in neural formation, growth and differentiation. GM1 is widely used in the treatment for vascular brain injury and traumatic brain and spinal cord injury, promoting and protecting the recovery of nerve cells. Besides, it can improve the behavior disorders of patients with Parkinson's disease. However, as it is widely used in clinical practice, its adverse reaction has been gradually discovered. There is some evidence to suggest Guillain-Barré syndrome (GBS) may occur after GM1 injection intravenously. Both clinical manifestations and possible mechanism of GBS associated with GM1 are unclear, and need further study. **Methods** Three cases of GBS associated with GM1 were clinically observed including cerebrospinal fluid (CSF) testing and nerve conduction studies. These cases were analyzed and subjected to assessment with literature review. **Results** Three male patients (with the age 39-65) of GBS were observed after injection of GM1 intravenously. At 9-14 days, they developed weakness of all limbs and were unable to stand upright with decreased muscle tone in limbs and absent deep tendon reflexes, accompanied by dyspnea (1 case), albuminocytological dissociation (1 case) and axonal degeneration of peripheral nerve (1 case). **Conclusion** GBS may occur occasionally in patients treated with GM1 injection intravenously for 9-14 days, and the prognosis is not favorable. The possible mechanism is that exogenous gangliosides could be immunogenic and may occasionally result in neural axonal degeneration.

【Key words】 Guillain-Barré syndrome; Gangliosides; Drug toxicity; Drug hypersensitivity

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2013.04.015

作者单位:400016 重庆医科大学附属第一医院神经内科[蒋科(现在四川省遂宁市第一人民医院神经内科,邮政编码:629000)]

通讯作者:曾可斌(Email:zkebin2008@yahoo.com.cn)

单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液系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。实验研究显示,神经节苷脂对血管源性脑损伤、创伤性脑脊髓损伤神经细胞的恢复具有促进和保护作用,可改善帕金森病行为障碍^[1-3]。随着神经节苷脂在临床的大量应用,其不良反应也时有报道,例如与药物成分中的杂质、污染物、添加剂或特殊代谢产物有关的过敏反应,包括胸闷、心悸、头晕、寒战、四肢厥冷、全身冷汗、神志淡漠、血压下降等,或神经节苷脂注射数日后出现类似吉兰-巴雷综合征(GBS)表现^[4-8],本文回顾分析重庆医科大学附属第一医院2009年1月-2012年3月诊断与治疗的3例神经节苷脂相关性吉兰-巴雷综合征病例,结果报告如下。

临床资料

例1 男性患者,65岁。主因四肢无力8h,于2011年7月10日入住我院神经内科治疗。患者于入院前14d因突发左侧肢体无力1d而至外院就诊,体格检查神志清楚,语言含糊,左侧肌张力呈痉挛性增高、左侧肢体肌力0级、Babinski征阳性,右侧肌张力、肌力正常。头部CT检查显示右侧基底节小片状低密度影,临床诊断“脑梗死”。予以阿司匹林口服100mg(1次/d),并辅助神经节苷脂40mg加入0.9%氯化钠注射液250ml静脉滴注(1次/d),连续治疗14d后左侧肢体肌力由0级逐渐恢复至4级出院。出院后8h突发四肢酸痛、无力,症状呈渐进性加重但不伴呼吸困难,急诊转入我院。入院后体格检查:体温37℃,脉搏89次/min,呼吸18次/min,血压145/86mmHg(1mmHg=0.133kPa)。神志清楚,脑神经检查无异常。四肢肌力0级、肌张力减低,腱反射未引出,无感觉障碍,病理征阴性。既往高血压及糖尿病病史3年,家族史无特殊。腰椎穿刺脑脊液检查呈现蛋白-细胞分离现象,蛋白定量870mg/L(150~450mg/L),有核细胞计数 $5 \times 10^6/L$ ($< 8 \times 10^6/L$)。心肺检查无异常,患者拒绝接受神经电生理检查。临床诊断考虑神经节苷脂相关性吉兰-巴雷综合征。遂予人血免疫球蛋白20g(1次/d)静脉滴注,以及维生素B₁₂500mg(1次/d)肌内注射,连续治疗5d,同时辅助改善脑细胞代谢及物理治疗等措施,住院2个月后四肢肌力恢复至4级,病情明显改善出院。

例2 男性患者,57岁。因突发左侧肢体无力12d、伴四肢无力3d、呼吸困难1d,于2012年3月14日入院。患者于入院前12d因突发性左侧肢体无力6h至外院就诊,当时体格检查神志清楚,左侧肢体肌力0级、Babinski征阳性,右侧肌力、肌张力正常;感觉系统检查不合作。头部CT扫描提示右侧基底节出血,临床诊断为右侧基底节出血。给予甘露醇125ml(1次/6h)静脉滴注降低颅内压,神经节苷脂40mg加入0.9%氯化钠注射液250ml(1次/d)静脉滴注,左侧肢体肌力有所改善,能下床活动。治疗9d后无诱因出现双手、双下肢无力,四肢瘫痪,言语不清、全身大汗、心悸,遂停用神经节苷脂;至11d时出现呼吸困难,四肢及头颈部强直,遂行气管插管及呼吸机辅助呼吸并急诊转入我院。入院时体格检查:体温36.5℃,脉搏97次/min,呼吸18次/min,血压154/95mmHg。神志清楚,仅能以睁、闭眼与外界简单交流,但双眼闭合较差,双侧周围性面瘫;四肢肌张力明显减低、肌力0级,双侧病理征阴性;感觉系统检查不合作。实验室检查:血常规白细胞计数 $9.90 \times 10^9/L$ ($(4.00 \sim 9.20) \times 10^9/L$),肌红蛋白为95.20μg/L(28~72μg/L),钾离子为4.30mmol/L(3.50~5.20mmol/L);肝肾功能试验、血清抗核抗体谱、肿瘤标志物及输血前各项检查指标等均于正常值范围。临床诊断考虑神经节苷脂相关性吉兰-巴雷综合征。因家属拒绝行腰椎穿刺检查,采取丙种球蛋白及血浆置换(PE)治疗,并以呼吸机维持呼吸,住院4d后病情无好转,家属放弃治疗,自动出院,患者于回家途中死亡。

例3 男性患者,39岁。主因左侧眼睑闭合不全12d、四肢无力1d,于2009年3月21日入院。患者于入院前12d不明原因出现左侧眼睑闭合不全,伴口角歪斜、流涎至外院就诊,当时体格检查神志清楚,左侧周围性面瘫,无疱疹,四肢肌力、肌张力正常,腱反射正常,病理征阴性。实验室检查血尿便常规、肝肾功能试验及水电解质检查均于正常值范围;神经电生理检查提示左侧侧面神经潜速率较对侧减慢38%。临床诊断考虑左侧特发性面神经炎。予地塞米松10mg(1次/d)、神经节苷脂40mg加入0.9%氯化钠注射液250ml(1次/d)静脉滴注,以及维生素B₁₂500mg(1次/d)肌内注射,治疗12d后因逐渐出现四肢远端肌无力并呈渐进性加重转入我院。体格检查:体温36.8℃,脉搏79次/min,呼吸17次/min,血压132/79mmHg。神志清楚,双侧

周围性面瘫,颈软,四肢肌张力减退,双侧上肢肌力 3 级、下肢 4 级,腱反射及双侧病理征未引出,感觉系统无异常。神经电生理检查提示周围神经轴索变性,脑脊液检查各项指标均于正常值范围。临床拟诊神经节苷脂相关性吉兰-巴雷综合征。遂停用神经节苷脂,并予人血免疫球蛋白 20 g(1 次/d)静脉滴注及维生素 B₁₂ 500 mg(1 次/d)肌内注射,连续治疗 5 d,同时辅助肢体康复治疗,4 周后症状与体征显著改善。随后患者自行出院,未继续治疗,目前仍在随访中。

讨 论

神经节苷脂与吉兰-巴雷综合征的关系早在 1985 年即已引起国外学者注意。Quarles 等首先发现,吉兰-巴雷综合征患者血清抗神经节苷脂单克隆抗体(抗神经节苷脂抗体)呈高表达,并指出吉兰-巴雷综合征可能与血清抗神经节苷脂抗体表达变化有关,此后亦经多项研究所证实^[9-13]。随后的研究发现,注射外源性神经节苷脂可诱导患者体内产生抗神经节苷脂抗体,引起自身免疫性脱髓鞘病变或轴突变性,出现神经节苷脂相关性吉兰-巴雷综合征表现^[6-8]。神经节苷脂引起吉兰-巴雷综合征的假设同时受到患者血清学检测结果的佐证,Ilia 等^[6]的研究显示,神经节苷脂相关性吉兰-巴雷综合征患者血清中均可检出高水平的抗神经节苷脂抗体,而未接受神经节苷脂治疗或非神经节苷脂相关性吉兰-巴雷综合征患者血清中则未发现该抗体,此结论支持外源性神经节苷脂注射液可产生免疫源性,引起运动神经末梢相关特异性抗神经节苷脂抗体产生,从而导致轴索受累发病的观点。2001 年,Yuki 等^[14]通过对家兔注射失敏的外源性神经节苷脂或纯化神经节苷脂研究其与吉兰-巴雷综合征之间的关系,结果显示,实验动物注射神经节苷脂后迅速出现松弛性四肢瘫痪,且血清中可检测到高水平的抗神经节苷脂抗体,组织病理学观察发现周围神经轴突变性,证实外源性神经节苷脂可以诱导或引起实验动物发生轴索性吉兰-巴雷综合征,并建立了神经节苷脂诱导轴索性吉兰-巴雷综合征的动物模型。但也有些学者持不同观点,Govoni 等^[15-16]在意大利费拉拉地区进行的回顾性调查发现,虽然接触外源性神经节苷脂人群罹患吉兰-巴雷综合征的风险可能高于未接触者,但停用神经节苷脂后当地吉兰-巴雷综合征发病率并未显著下降,Figueras 等^[8]的解释

是:与发病率相比,可能与该地区人群较少有关,因而进一步扩大研究样本将有助于揭示神经节苷脂与吉兰-巴雷综合征发病率间的关系。

尽管外源性神经节苷脂引起吉兰-巴雷综合征的机制尚未阐明,但许多研究均已显示,无论是急性期或稳定期神经节苷脂相关性吉兰-巴雷综合征患者血清中除可检测到抗神经节苷脂抗体外,还可发现多种相关抗体,包括抗髓磷脂抗体等^[6-7,17-18],支持外源性神经节苷脂可能是通过诱导免疫机制引起吉兰-巴雷综合征的假设。有研究表明,吉兰-巴雷综合征的发病机制是细胞免疫介导的周围神经炎性脱髓鞘或轴突变性疾病,病原体某些成分与周围神经某些成分的结构相同,机体免疫系统发生识别错误,自身免疫性细胞和自身抗体对正常的周围神经成分进行免疫攻击,导致周围神经脱髓鞘而发病。有文献报道,经神经节苷脂治疗后,急性轴索性吉兰-巴雷综合征的发病时间大多出现在神经节苷脂治疗后的第 5~15 天,也有 6 周后发病者^[7]。神经节苷脂相关性吉兰-巴雷综合征主要表现为四肢下运动神经元性瘫痪,脑脊液呈现蛋白-细胞分离现象,神经电生理检查显示周围神经脱髓鞘病变或轴突变性,感觉纤维不受累,部分病例可因累及呼吸相关肌肉而导致死亡^[6-8]。

本组 3 例患者接受神经节苷脂静脉注射后出现吉兰-巴雷综合征,其临床特点表现为:(1)均系男性患者,发病年龄 39~65 岁。(2)均经静脉注射神经节苷脂,发病前无吉兰-巴雷综合征表现。(3)以四肢无力为首发症状,呈下运动神经元性瘫痪特征且病情呈渐进性进展,严重者可伴有呼吸无力并需呼吸机辅助呼吸。(4)无感觉障碍,可伴自主神经功能障碍。(5)四肢瘫痪时间出现在静脉注射神经节苷脂第 9~14 天,于发病后 24~48 小时症状达高峰状态,其中 2 例静脉注射神经节苷脂治疗脑血管病数日后,在原发病症状好转过程中出现新的症状与体征。(6)其中 1 例脑脊液呈蛋白-细胞分离现象,1 例神经电生理检查呈周围神经损害表现。(7)其中 2 例患者经人血免疫球蛋白治疗后,四肢无力症状明显改善,但 3 例患者神经功能缺损症状均未完全恢复。上述临床表现符合神经节苷脂相关性吉兰-巴雷综合征之特点,支持神经节苷脂相关性吉兰-巴雷综合征的诊断^[9-13,15-18]。

神经节苷脂相关性吉兰-巴雷综合征的治疗原则与其他原因引起的吉兰-巴雷综合征相同,除立即

停用神经节苷脂外,应迅速经静脉注射人血免疫球蛋白或行血浆置换治疗,可获得较好疗效^[10-11]。本组 3 例中 2 例接受人血免疫球蛋白 20 g(1 次/d)治疗,连续治疗 5 天后病情明显好转,余 1 例因病情危重自动出院,未采用人血免疫球蛋白治疗。值得注意的是:外源性神经节苷脂相关性吉兰-巴雷综合征患者的神经功能不能通过上述治疗完全恢复,预后较非外源性神经节苷脂注射时的脱髓鞘性吉兰-巴雷综合征预后可能更差,文献报道的 17 例中 3 例死亡^[8]。因此,早期明确诊断、及时停用神经节苷脂、早期予以人血免疫球蛋白及康复治疗,将有助于改善患者预后。

综上所述,在由中枢神经系统疾病或某种病因导致机体免疫改变的患者中,神经节苷脂可能导致神经节苷脂相关性吉兰-巴雷综合征,因此临床应用过程中应严格掌握适应证,谨慎平衡风险与效益,寻找循证治疗证据,以免引起严重不良反应。治疗期间应密切关注患者病情变化,早期发现并及时停用可疑药物,避免吉兰-巴雷综合征的发生,一旦发生早期予以人血免疫球蛋白等治疗有助于改善患者神经功能。目前有关神经节苷脂相关性吉兰-巴雷综合征仍有许多未解决的问题^[2,15-16,19],进一步开展相关临床试验,将有助于避免或减少神经节苷脂相关性吉兰-巴雷综合征的发生。

参 考 文 献

[1] Shi XP, Liu XM. Clinical application and study of ganglioside GM1. Zhongguo Yi Kan, 2010, 45:24-25[侍晓萍,刘雪梅.神经节苷脂 GM1 临床应用研究.中国医刊,2010,45:24-25.]

[2] Schneider JS, Sendek S, Daskalakis C, Cambi F. GM1 ganglioside in Parkinson's disease: results of a five year open study. J Neurol Sci, 2010, 292(1/2):45-51.

[3] Yuki N. Human gangliosides and bacterial lipo-oligosaccharides in the development of autoimmune neuropathies. Methods Mol Biol, 2010, 600:51-65.

[4] Zou XL. Adverse reaction and clinical application of Monosialotetrahexosylganglioside Sodium. Zhongguo Dang Dai Yi Yao, 2012, 19:52-53.[邹湘林.单唾液酸四己糖神经节苷脂不良反应及临床应用.中国当代医药,2012,19:52-53.]

[5] Chen XF, Wang R, Yin YM, Røe OD, Li J, Zhu LJ, Guo RH, Wu T, Shu YQ. The effect of monosialotetrahexosylganglioside (GM1) in prevention of oxaliplatin induced neurotoxicity: a retrospectivestudy. Biomed Pharmacother, 2012, 66:279-284.

[6] Illa I, Ortiz N, Gallard E, Juarez C, Grau JM, Dalakas MC. Acute axonal Guillain - Barré syndrome with IgG antibodies against motor axons following parenteral gangliosides. Ann Neurol, 1995, 38:218-224.

[7] Schwerer B, Pichler S, Bernheimer H, Safoschnik G, Pötl G. Chronic progressive motor polyneuropathy after ganglioside treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1994, 57:238.

[8] Figueras A, Morales-Olivas FJ, Capellà D, Palop V, Laporte JR. Bovine gangliosides and acute motor polyneuropathy. BMJ, 1992, 305:1330-1331.

[9] Sekiguchi Y, Uncini A, Yuki N, Misawa S, Notturmo F, Nasu S, Kanai K, Noto Y, Fujimaki Y, Shibuya K, Ohmori S, Sato Y, Kuwabara S. Antiganglioside antibodies are associated with axonal Guillain-Barré syndrome: a Japanese-Italian collaborative study. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012, 83:23-28.

[10] Moriguchi K, Miyamoto K, Takada K, Kusunoki S. Four cases of anti-ganglioside antibody-positive neuralgic amyotrophy with good response to intravenous immunoglobulin infusion therapy. J Neuroimmunol, 2011, 238(1/2):107-109.

[11] Fujimoto T, Fukuda Y, Eguchi K, Kusunoki S. Case report: a case of anti-GD1b antibody positive pure motor form Guillain-Barré syndrome with good response to combined IVIg and steroid therapy. Nihon Naika Gakkai Zasshi, 2011, 100:1651-1653.

[12] Whitesell J. Inflammatory neuropathies. Semin Neurol, 2010, 30: 356-364.

[13] Uncini A. A common mechanism and a new categorization for anti-ganglioside antibody-mediated neuropathies. Exp Neurol, 2012, 235:513-516.

[14] Yuki N, Yamada M, Koga M, Odaka M, Susuki K, Tagawa Y, Ueda S, Kasama T, Ohnishi A, Hayashi S, Takahashi H, Kamijo M, Hirata K. Animal model of axonal Guillain-Barré syndrome induced by sensitization with GM1 ganglioside. Ann Neurol, 2001, 49:712-720.

[15] Govoni V, Granieri E, Tola MR, Paolino E, Casetta I, Fainardi E, Monetti VC. Exogenous gangliosides and Guillain-Barré syndrome. An observational study in the local health district of Ferrara, Italy. Brain, 1997, 120(Pt 7):1123-1130.

[16] Govoni V, Granieri E, Manconi M, Capone J, Casetta I. 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 Neurol Sci, 2003, 216:99-103.

[17] Yuki N, Hartung HP. Guillain-Barré syndrome. N Engl J Med, 2012, 366:2294-2304.

[18] Islam Z, Gilbert M, Mohammad QD, Klaij K, Li J, van Rijs W, Tio - Gillen AP, Talukder KA, Willison HJ, van Belkum A, Endtz HP, Jacobs BC. Guillain - Barré syndrome - related Campylobacter jejuni in Bangladesh: ganglioside mimicry and cross-reactive antibodies. PLoS One, 2012, 7:e43976.

[19] Zhang J, Guo L. Progress in pathogenesis of Guillain - Barré syndrome. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2012, 12:117-121.[张静,郭力.吉兰-巴雷综合征发病机制研究进展.中国现代神经疾病杂志,2012,12:117-121.]

(收稿日期:2013-01-17)

本期广告目次

卡迪克(上海迈普瑞生物科技 有限公司)	封二
波立维[赛诺菲(杭州)制药 有限公司]	前插1
必存(南京先声东元制药有限公司)	前插2
恩必普(石药集团恩必普药业 有限公司)	封三
乐萌(成都国弘医药有限公司)	封四