

外源性神经节苷脂相关性吉兰—巴雷综合征的发病机制及诊治研究进展

李元贵¹, 杨晓苏²

1. 宁夏医科大学总医院神经内科, 宁夏 银川 750004

2. 中南大学湘雅医院神经内科, 湖南 长沙 410008

摘要: 吉兰—巴雷综合征 (GBS) 是一种以快速进行性四肢麻木无力为特点的急性炎性脱髓鞘性多发性多神经根神经病。随着外源性神经节苷脂在临床的广泛应用, 该药引起的副作用也逐渐显现, 外源性神经节苷脂相关性 GBS 是其最严重的并发症, 临床上主要表现为轴索型 GBS, 以四肢弛缓性瘫痪为首发症状, 表现为急性、严重且快速进展的周围神经受累, 较其他轴索型 GBS 病情重, 恢复时间长, 预后差。目前发病机制尚不明确。静脉注射人免疫球蛋白是其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 首选治疗方法, 推荐剂量为 0.4 g/(kg·d), 连续静滴 5 d, 大剂量激素治疗的效果还有待进一步探讨。早发现、早诊断、尽早停用外源性神经节苷脂、及时应用人免疫球蛋白冲击治疗和康复治疗, 可改善预后。

关键词: 吉兰—巴雷综合征; 外源性神经节苷脂; 人免疫球蛋白

中图分类号: R744.5

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2020.06.013

Research progress on the pathogenesis, diagnosis, and treatment of exogenous ganglioside-associated Guillain-Barre syndrome

LI Yuan-Gui¹, YANG Xiao-Su². 1. Department of Neurology, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia, China; 2. Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, Hunan, China

Corresponding author: YANG Xiao-Su, Email: sjnk_xy@aliyun.com

Abstract: Guillain-Barré syndrome (GBS) is a type of acute inflammatory demyelinating polyneuropathy characterized by rapid progressive numbness and weakness of the limbs. As the clinical application of exogenous gangliosides increases, the side effects of this treatment have gradually emerged. Exogenous ganglioside-associated GBS (EG-GBS) is the most serious side effect of this treatment. The primary clinical manifestation of EG-GBS is axonal GBS, which is characterized by acute, serious and rapid progressive peripheral nerve involvement that results in limb flaccid paralysis. EG-GBS is more serious than other types of axonal GBS and has a long recovery time and poor prognosis. However, the pathogenesis of EG-GBS is currently unclear. Intravenous human immunoglobulin (hIg) is an evidence-based medical treatment that has replaced plasma exchange as the preferred treatment for EG-GBS. This treatment is administered at a recommended dose of 0.4 g/(kg·d) by continuous intravenous drip for 5 days. Although high-dose hormonal therapy is also a promising treatment for EG-GBS, its efficacy requires further evaluation. In summary, early detection, early diagnosis, early discontinuation of exogenous ganglioside, and timely application of hIg pulse therapy and rehabilitation therapy can improve the prognosis of EG-GBS.

Key words: Guillain-Barré syndrome; exogenous ganglioside; human immunoglobulin

吉兰—巴雷综合征 (Guillain-Barré syndrome, GBS) 是一种自身免疫介导的急性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病, 主要累及脊神经根以及周围神经, 可继发于多种感染性及非感染性因素, 病情多

在感染后 4 周内达到高峰, 约 25% 的患者可以出现呼吸肌麻痹症状, 免疫治疗对大部分患者有良好的效果^[1]。

关于 GBS 发病的机制, 相关流行病学资料显示

收稿日期: 2020-07-14; 修回日期: 2020-09-23

作者简介: 李元贵 (1981-), 男, 主治医师, 硕士, 主要从事神经重症疾病的研究。

通信作者: 杨晓苏 (1956-), 女, 主任医师, 博士, 主要从事头痛、睡眠障碍、神经遗传变性疾病及小儿神经疾病的研究。Email: sjnk_xy@aliyun.com。

空肠弯曲菌(*Campylobacter jejuni*, CJ)的感染可能与发病有关。流感病毒、EB病毒、麻疹病毒、肠道病毒D68、登革热病毒等病原体的感染也可能与之相关^[2]。CJ外膜上的脂寡糖,和人类神经节苷脂中糖肽类结构非常相似,其可通过交叉免疫反应和分子模拟,诱导机体产生相应的抗神经节苷脂抗体^[3]。除感染因素外,疫苗接种、肿瘤、遗传、手术、器官移植也可致病^[4]。GBS已被公认为是一种与自身免疫相关的疾病,而且多方面证据表明体液免疫及细胞免疫均参与GBS的致病过程^[5]。

目前我国临床上广泛应用的外源性神经节苷脂(GM1)是从猪脑或牛脑中提取出来的一种神经细胞功能物质,单唾液酸四己糖神经节苷脂钠就是其中的主要成分。单唾液酸四己糖神经节苷脂(简称神经节苷脂)是一种含唾液酸的鞘糖脂,广泛分布于人体多种组织的细胞膜中,以神经元细胞膜为著^[6],并在神经发生、突触形成、传递以及神经细胞增殖等一系列病理生理过程中发挥着重要作用。临床上常用于改善帕金森病及急性缺血性脑卒中的症状,改善脊髓损伤后神经的修复等^[7-8]。

1 外源性神经节苷脂与GBS的关系

通常GBS的发病率约为1.6/10万,但是使用外源性神经节苷脂的患者发生GBS的几率增加了200倍^[9]。国际上对GM1治疗是否导致GBS风险显著增加仍存在争议。Yuki等^[10]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GBS。早在1970年,该药曾在意大利广泛应用于治疗周围神经病,报道的主要不良反应有过敏反应、发热、出汗等。此后,在西班牙、意大利等许多欧洲国家陆续报道了多例外源性神经节苷脂治疗并发GBS的病例,被定义为神经节苷脂源性GBS,并使得该药在欧洲市场逐渐退出^[11-13],但我国是目前临床仍在大量使用GM1的少数国家之一。国内的一位学者统计报告^[14],我国1990年至2014年中外文数据库中收录的神经节苷脂致GBS患者共54例,其中神经节苷脂主要用于治疗脑血管病、疼痛及周围神经疾病,50%采用静脉治疗,这54例患者中15例无好转,6例死亡。

外源性神经节苷脂相关性GBS一般无前驱感染史,临床表现为急性、严重且快速进展的周围神经受累,四肢弛缓性瘫痪,脑脊液呈蛋白-细胞分离现象,肌电图显示周围神经脱髓鞘病变或轴索变性,感觉纤维可不受累,重者因呼吸衰竭而死

亡^[15]。神经节苷脂治疗后第5~15d大多是外源性神经节苷脂相关性GBS的发病时间,个别也可延迟至6周后发病^[16]。本研究检索了近5年我国医药期刊报道的患者共13例,其中男性11例,女性2例,平均年龄为59岁(39~72岁),应用神经节苷脂治疗的原发病分别为脑梗死4例、脑出血2例、脑外伤术后1例、脑肿瘤术后1例、颈脊髓损伤3例、面神经炎1例、下唇溃疡1例。临床表现主要为四肢无力、呼吸困难,其中11例以四肢无力为首发症状,2例以呼吸困难为首发症状,病情进展快,四肢肌力很快进展为0级,或很快进展为急性呼吸衰竭,需气管插管呼吸机辅助呼吸治疗。腰穿检查脑脊液的结果为:4例未查,2例为正常,余7例均表现为蛋白-细胞分离现象。3例未查肌电图,余10例均表现为周围神经损伤,运动、感觉神经纤维均受累,以脱髓鞘及轴索损害为主。该组病例病情进展快,恢复时间长,11例最终好转,2例死亡,好转病人仍需较长时间恢复肢体肌力或进行肢体康复治疗。Wu等^[17]报道的7例神经节苷脂相关性急性运动轴索性神经病(acute motor axonal neuropathy, AMAN),其抗GM1抗体和抗GD1a抗体滴度明显高于散发性AMAN病例组,而急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病(AIDP)散发患者无一例检测到同样抗体。

2 外源性神经节苷脂相关性GBS的发病机制

关于外源性神经节苷脂致GBS的发病机制目前仍未可知。研究发现,注射外源性神经节苷脂可诱导体内产生抗神经节苷脂抗体^[18],引起机体自身免疫性周围神经损伤。抗神经节苷脂抗体及抗髓鞘磷脂抗体等相关抗体可在外源性神经节苷脂相关性GBS患者血清中检测到^[19-20]。IHa等^[21]的研究亦显示抗神经节苷脂抗体可在神经节苷脂相关性GBS患者血清中检测出,但在未接受外源性神经节苷脂治疗的GBS患者或非外源性神经节苷脂相关性GBS患者血清中是检测不到的,这进一步证明GBS发病的免疫源性物质可能是外源性神经节苷脂,但目前仍存在争议^[22-23]。这些结果使得人们认为外源性神经节苷脂对于人体可能是一种触发因子,类似于CJ导致GBS的“分子模拟”机制^[16]。另外,抗神经节苷脂复合物抗体可能还存在于神经节苷脂相关性GBS患者中,该类抗体常规方法检测不到,若检测到,常提示预后不良^[24]。

外源性神经节苷脂主要致轴索型GBS,较其他轴索型GBS恢复慢,预后差,机制不明。目前研究

认为 AMAN 多数与 CJ 感染有关,血清中以抗 GM1 抗体、抗 GalNAc-GD1a 抗体及抗 GD1a 抗体多见。GM1 主要存在于外周运动神经的轴突膜上,尤其是郎飞结节点,抗 GM1 抗体与之结合后激活补体,抗体及其介导的补体复合物共同攻击轴突膜,引起运动神经轴索的华勒氏变性,GM1 抗体及其补体复合物可能直接损伤钠通道功能,使神经细胞受刺激时 Na^+ 内流减少,阻碍动作电位的产生^[25]。抗 GD1a 抗体主要分布于轴膜、郎飞氏结及神经末梢,在运动神经浓度为 4%,在感觉神经为 1%。有研究者发现神经节苷脂可能会和 GD1b 相互作用形成一种新的抗原决定簇,这种抗原决定簇决定了新的抗神经节苷脂复合物的产生,抗 GD1a/GD1b 抗体或抗 GD1b/GT1b 抗体阳性的 GBS 患者病情通常比较严重,并需进行机械通气^[26]。因此,外源性神经节苷脂可能通过与人体自身的神经节苷脂形成神经节苷脂复合物抗体,引起运动神经轴索损伤。

3 外源性神经节苷脂相关性 GBS 的治疗

外源性神经节苷脂相关性 GBS 的治疗原则与其他原因引起的 GBS 相近,除了要立即停用神经节苷脂外,还要迅速进行人免疫球蛋白 (IVIG) 冲击治疗或血浆置换治疗,通常不推荐单独应用糖皮质激素治疗 GBS^[27]。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 $0.4 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,连续静滴 5 d。大剂量激素治疗的效果还有待进一步探讨^[28]。目前有研究认为,人血免疫球蛋白冲击治疗 GBS 的机制可能是通过抑制 Fc 片段介导的免疫细胞活化、阻碍抗神经节苷脂抗体与自身神经抗原结合及局部补体激活等一系列过程,从而得以控制病情^[29]。到目前为止,还没有明确规定 IVIG 在临床上应用的最低标准剂量^[30]。因为 IVIG 的半衰期大约 22 d,故 2 个疗程的治疗间隔大约为 3 周左右^[31]。亦有研究发现^[32],针灸辅助治疗 GBS 的临床效果确切,可大大提高了患者的生活质量。

4 外源性神经节苷脂相关性 GBS 的预后

外源性神经节苷脂相关性 GBS 患者主要是轴索型 GBS,相比非外源性神经节苷脂性脱髓鞘性 GBS,预后可能更差,目前机制未明。一项研究报道^[33],7 例因各种不同的原因应用外源性神经节苷脂后出现 GBS 的患者,其神经电生理特征主要是轴索损害,均表现为 AMAN,与非外源性神经节苷脂组 GBS 患者以及 AMAN 患者相比,其病情重,并且短期预后差。因此,对需要使用 GM1 的患者,

ENA 谱检测是很必要的,若结果提示患者存在自身免疫性相关疾病,需慎用 GM1。确实要用 GM1 时,需密切观察正在使用 GM1 的患者的病情变化,一旦应用该药数天后即出现肢体疼痛、乏力等神经系统的异常情况,应考虑到 GM1 相关性 GBS 的可能,应立即停药,防止遗留后遗症。在 GBS 早期阶段,神经传导的速度是可以完全正常的。因此,对于累及呼吸肌的重症患者,神经超声在发病早期可以作为非常有价值的诊断工具,且在重症监护室内方便操作,能够更好的让临床医生对这部分患者的病因加以鉴别。正中神经和尺神经为最适宜检查的周围神经,可以通过扫描全长而辨认出病变范围,而颈部神经根、迷走神经增粗在 GBS 早期具有较高的敏感性和特异性^[34]。因此,早发现、早诊断、尽早停用神经节苷脂、及时应用人血免疫球蛋白和康复治疗,可改善预后。

目前有关外源性神经节苷脂相关性 GBS 仍存在许多未解决的问题^[35]。GM1 可能导致 GBS,因此,临床应用时应严格掌握适应证,仔细评估治疗风险,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,并应用静脉注射人免疫球蛋白治疗,避免不良反应进一步加重。

参 考 文 献

- [1] van den Berg B, Walgaard C, Drenth J, et al. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis [J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(8): 469-482.
- [2] Styczynski AR, Malta JMAS, Krow-Lucal ER, et al. Increased rates of Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus outbreak in the Salvador metropolitan area, Brazil [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2017, 11(8): 58-69.
- [3] Créange A, Shahrizaila N, Salhi H, et al. Association of antibodies to ganglioside complexes and conduction blocks in axonal Guillain-Barré syndrome presenting as acute motor conduction block neuropathy [J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2014, 19(2): 115-120.
- [4] 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.
- [5] Hou HQ, Miao J, Feng XD, et al. Changes in lymphocyte subsets in patients with Guillain-Barré syndrome treated with immunoglobulin [J]. *BMC Neurol*, 2014, 14: 202-210.
- [6] Marconi S, De Toni L, Lovato L, et al. Expression of gangliosides on glial and neuronal cells in normal and pathological adult human brain [J]. *J Neuroimmunol*, 2005, 170(1/2): 115-121.
- [7] Schnaar RL, Gerardy-Schahn R, Hildebrandt H. Sialic acids

- in the brain: gangliosides and polysialic acid in nervous system development, stability, disease, and regeneration [J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(2): 461-518.
- [8] Allende ML, Proia RL. Simplifying complexity: genetically resculpting glycosphingolipid synthesis pathways in mice to reveal function [J]. *Glycoconj J*, 2014, 31(9): 613-622.
- [9] 陈溪, 贾素洁, 廖音娟, 等. 临床药师参与格林巴利综合征患者的药学监护实践与分析 [J]. *中南药学*, 2019, 17(7): 1141-1143.
- [10] Yuki N, Yamada M, Koga M, et al. Animal model of axonal Guillain-Barré syndrome induced by sensitization with GM1 ganglioside [J]. *Ann Neurol*, 2001, 49(6): 712-720.
- [11] Figueras A, Morales-Olivas FJ, Capellà D, et al. Bovine gangliosides and acute motor polyneuropathy [J]. *BMJ*, 1992, 305(6865): 1330-1331.
- [12] Landi G, D'alejandro R, Dossi BC, et al. Guillain-Barré syndrome after exogenous gangliosides in Italy [J]. *BMJ*, 1993, 307(6917): 1463-1464.
- [13] Yuki N, Sato S, Miyatake T, et al. Motoneuron-disease-like disorder after ganglioside therapy [J]. *Lancet*, 1991, 337(8749): 1109-1110.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Islam Z, Gilbert M, Mohammad QD, et al. Guillain-Barré syndrome-related *Campylobacter jejuni* in Bangladesh: ganglioside mimicry and cross-reactive antibodies [J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e43976.
- [17] Wu XJ, Wu W, Wang ZZ, 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.
- [18] 罗一青, 李娜, 圈启芳, 等. 老年 2 型糖尿病伴周围神经病变患者 IL-1 β 、HCY、Cys-C、HbA1c 水平研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(12): 1425-1428.
- [19] Togawa J, Nakaoku Y, Hagiwara M, et al. Similarities of serum anti-ganglioside antibodies in first and third episodes of recurrent Guillain-Barré syndrome: case report [J]. *J Neurol*, 2015, 262(5): 1360-1362.
- [20] Morgan ML, Law N, Espino Barros Palau A, et al. Anti-asialo-GM1 and GD1a variant of Miller Fisher variant of Guillain-Barré syndrome [J]. *J Neuroophthalmol*, 2014, 34(4): 377-379.
- [21] Illa I, Ortiz N, Gallard E, et al. Acute axonal Guillain-Barré syndrome with IgG antibodies against motor axons following parenteral gangliosides [J]. *Ann Neurol*, 1995, 38(2): 218-224.
- [22] 曹辉彩, 王雅宁, 张志强, 等. 缺血修饰白蛋白、糖化白蛋白和糖化血红蛋白与 2 型糖尿病合并视网膜病变的相关性研究 [J]. *中国医药导报*, 2017, 14(15): 72-75.
- [23] 孙华, 徐治国, 翟羽佳. 2 型糖尿病和急性心肌缺血患者缺血修饰性白蛋白水平比较分析 [J]. *中国地方病防治杂志*, 2018, 33(3): 297-298.
- [24] Ito H, Hatanaka Y, Fukami Y, et al. Anti-ganglioside complex antibody profiles in a recurrent complicated case of GQ1b-seronegative miller fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis: a case report [J]. *BMC Neurol*, 2018, 18(1): 72.
- [25] Yuki N, Kuwabara S. Axonal Guillain-Barré syndrome: carbohydrate mimicry and pathophysiology [J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2007, 12(4): 238-249.
- [26] Kusunoki S, Kaida K. Antibodies against ganglioside complexes in Guillain-Barré syndrome and related disorders [J]. *J Neurochem*, 2011, 116(5): 828-832.
- [27] Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012(7): CD002063.
- [28] 中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组, 中华医学会神经病学分会肌电图及临床神经电生理学组, 中华医学会神经病学分会神经免疫学组. 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.
- [29] Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 2014(9): CD002063.
- [30] Winer JB. An update in Guillain-Barré syndrome [J]. *Autoimmune Dis*, 2014, 2014: 793024.
- [31] Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, Grumach AS, et al. Guidelines for the use of human immunoglobulin therapy in patients with primary immunodeficiencies in Latin America [J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2014, 42(3): 245-260.
- [32] 何姿蓉, 彭洪莲, 郭鸿, 等. 针灸治疗格林-巴利综合征的研究进展 [J]. *药物与人*, 2014, 27(12): 40-41.
- [33] 吴秀娟. 吉兰-巴雷综合征的临床特征、治疗及预后分析 [D]. 长春: 吉林大学, 2016.
- [34] Grimm A, Décard BF, Schramm A, et al. Ultrasound and electrophysiologic findings in patients with Guillain-Barré syndrome at disease onset and over a period of six months [J]. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(2): 1657-1663.
- [35] 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(1): 99-103.