

外源性神经节苷脂相关性吉兰-巴雷综合征的临床特征及肌电图表现(附 3 例报道)

张青青 郭孟敏 马文彬 赵斌 李明远 陈芳

【摘要】 目的 探讨外源性神经节苷脂相关性吉兰-巴雷综合征(GBS)的临床特点、发病机制及治疗措施。**方法** 回顾性分析 3 例外源性神经节苷脂相关性 GBS 患者临床资料。**结果** 3 例男性老年患者自开始用药后 7~14 d 起病,临床表现以进行性加重的四肢无力为主要表现,四肢软瘫,腱反射消失,无感觉障碍,肌电图(EMG)检查提示轴索损害为主,符合外源性神经节苷脂相关性 GBS 诊断;治疗上以尽早停用外源性神经节苷脂并以迅速经静脉注射人血免疫球蛋白或行血浆置换治疗为主。**结论** 外源性神经节苷脂可能与 GBS 的发生与进展有关,通常患者预后不良。

【关键词】 外源性神经节苷脂 吉兰-巴雷综合征 不良反应 临床特点 治疗

【中图分类号】 R745.4⁺3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2019)03-0337-06

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.03.020

目前国内应用的外源性神经节苷脂是从猪脑中提取的神经细胞功能物质,其参与多种细胞病理生理过程,在神经发生、突触形成、突触传递以及神经细胞的增殖中发挥重要作用。目前主要用于急性颅脑损伤、急性脑血管病及糖尿病性周围神经病的辅助治疗,同时有研究认为其可改善帕金森病症状^[1-2]。但随着临床的广泛应用,其不良反应逐渐被发现。滨州医学院附属医院神经内科 2015 年 9 月~2016 年 2 月收治 3 例外源性神经节苷脂相关性吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barre syndrome, GBS)患者,现将其临床资料报道如下。

1 临床资料

例 1,患者,男,60 岁,主因“进行性四肢无力 7 d”于 2015 年 9 月 21 日入本院神经内科住院治疗,患者既往有“下唇溃疡”病史 6 月,入院前 20 d 行病理检查提示增生的炎性肉芽组织,给予单唾液酸四己糖神经节苷脂 40mg 加入 0.9%氯化钠 250 mL 静脉注射(1 次/d),连续治疗 7 d 后出现四肢无力,以双侧下肢为著,可站立,主要表现为抬腿及行走困难,双侧上肢力弱,但尚可持物,伴双侧下肢远端疼痛不适,当时未予重视及特殊处理。7 d 来患者四肢无力进行性加重,无呼吸困难,为求系统诊疗至本院就诊。

入院查体:体温 36.8℃,脉搏 80 次/min,呼吸 19 次/min,血压 132/78 mmHg,神志清楚,言语流利,颅神经查体未见明显阳性体征;四肢肌力 3 级,肌张力基本正常,双侧腱反射未引出,无感觉障碍,双侧巴氏征(-)。

实验室检查:血常规、生化、大小便常规均未见明显异常;腰椎穿刺脑脊液检查呈现蛋白-细胞分离现象,蛋白定量 467.7 mg/L(正常参考值 150~450 mg/L),有核细胞计数 $<10 \times 10^6/L$ (正常参考值 $<10 \times 10^6/L$)。

神经电生理检查示双侧上、下肢周围神经源性损害(运动及感觉纤维均受累 脱髓鞘伴轴索损害)(图 1)。

临床诊断考虑外源性神经节苷脂相关性 GBS,患者家属拒绝使用人血免疫球蛋白治疗,给予地塞米松磷酸钠 10 mg(1 次/d)静脉输液、维生素 B12 500 μg (1 次/d)静脉注射,鼠神经生长因子 18 μg (1 次/d)肌肉注射、维生素 B1 10 mg(3 次/d)口服,同时辅助改善循环及物理治疗等措施,住院 14 d 后四肢肌力恢复至 3⁺级,无明显肌肉萎缩,病情稳定后出院,继续应用 B 族维生素营养神经治疗。

例 2,患者,男,60 岁,主因“进行性四肢无力 6 d”于 2016 年 10 月 18 日由本院脊椎外科转入本院神经内科住院治疗,既往无腹泻、上呼吸道感染、疫苗接种等病史,家族史无特殊。患者于转入前 13 d 因四肢麻木乏力 6 月至本院脊椎外科就诊,查体:神志清楚,精神正常,言语流利,颅神经查体未见明显

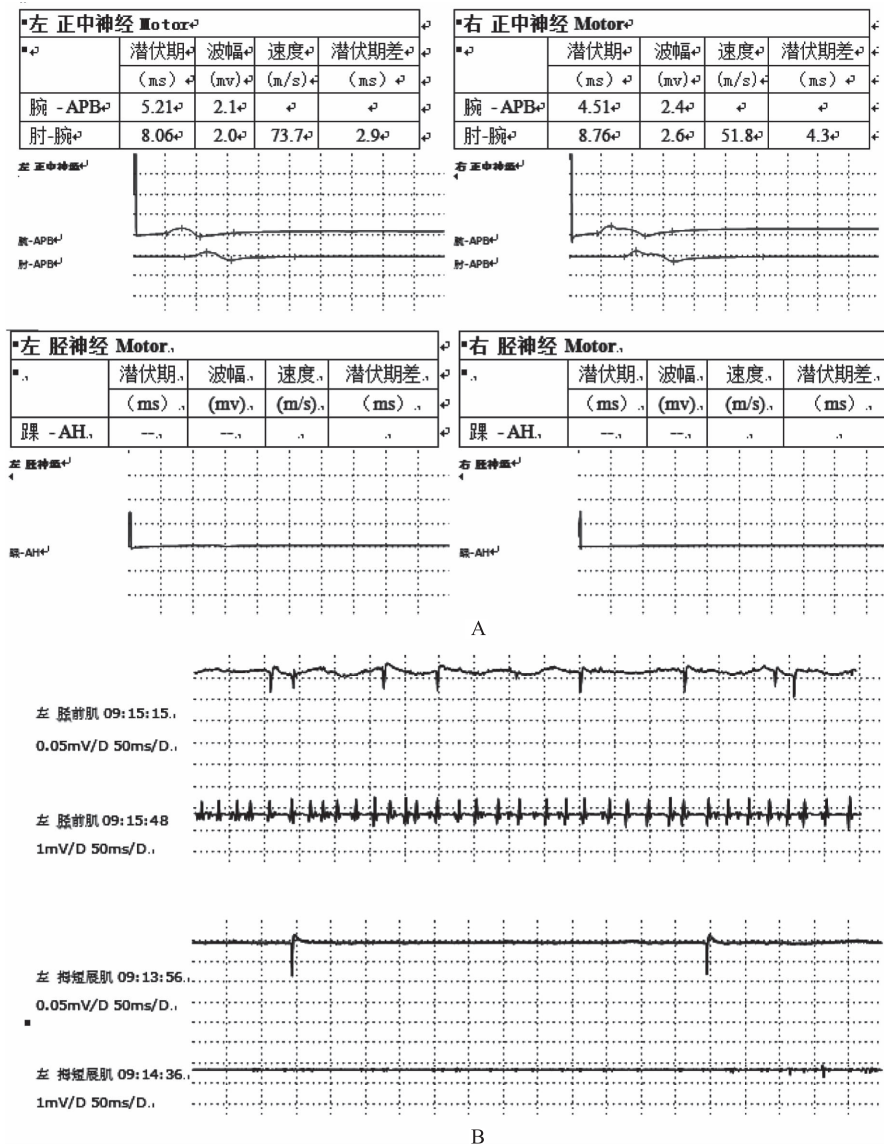


图 1 A 为神经运动传导速度测定，双侧正中神经运动传导潜伏期延长，波幅明显降低；双侧胫神经运动传导均未引出肯定波形；B 为针电极肌电图，所测肌肉左侧胫前肌、拇短展肌静息状态下可见自发电位，大力收缩运动单位减少，呈单纯相。提示双上、下肢周围神经源性损害（运动及感觉纤维均受累；脱髓鞘伴轴索损害）

异常；四肢肌力 5 级，肌张力增高，双侧腱反射亢进（++++），双侧踝阵挛（+），双侧巴氏征及霍夫曼征（+），双侧上肢皮肤针刺痛觉减退，“马鞍”区皮肤针刺痛觉减退，共济运动检查未见明显异常。颈椎 MRI 检查显示颈椎退行性变、C4/5/6/7 脊髓受压变性，临床诊断“颈椎病”。2015 年 10 月 8 日在全麻下行颈椎后路单开门椎管扩大成形 + 侧块钉板系统内固定术，并给予单唾液酸四己糖神经节苷脂 40 mg 加入 0.9% 氯化钠 250 mL 静脉注射（1 次/d），术后自觉肢体麻木明显好转，术后第 6 d 患者突发颈部疼痛，复查颈椎 MRI 检查提示颈椎术后改变，并逐渐出现四肢无力，发病 6 d 来患者四肢无力

进行性加重，无呼吸困难，为求系统诊疗转入神经内科诊治。

查体：体温 36.8℃，脉搏 80 次/min，呼吸 20 次/min，血压 131/81 mmHg，神志清楚，言语流利，颅神经查体未见明显阳性体征；双侧上肢肌力 0 级，双侧下肢肌力 1 级，四肢肌张力明显减低，双侧腱反射未引出，无感觉障碍，双侧巴氏征（-），双侧骨间肌及鱼际肌萎缩。

实验室检查：血常规、生化、大小便常规均未见明显异常；患者家属拒绝完善腰椎穿刺术检查。

神经电生理检查示双侧上、下肢周围神经源性损害（累及运动纤维轴索损害）（图 2）。

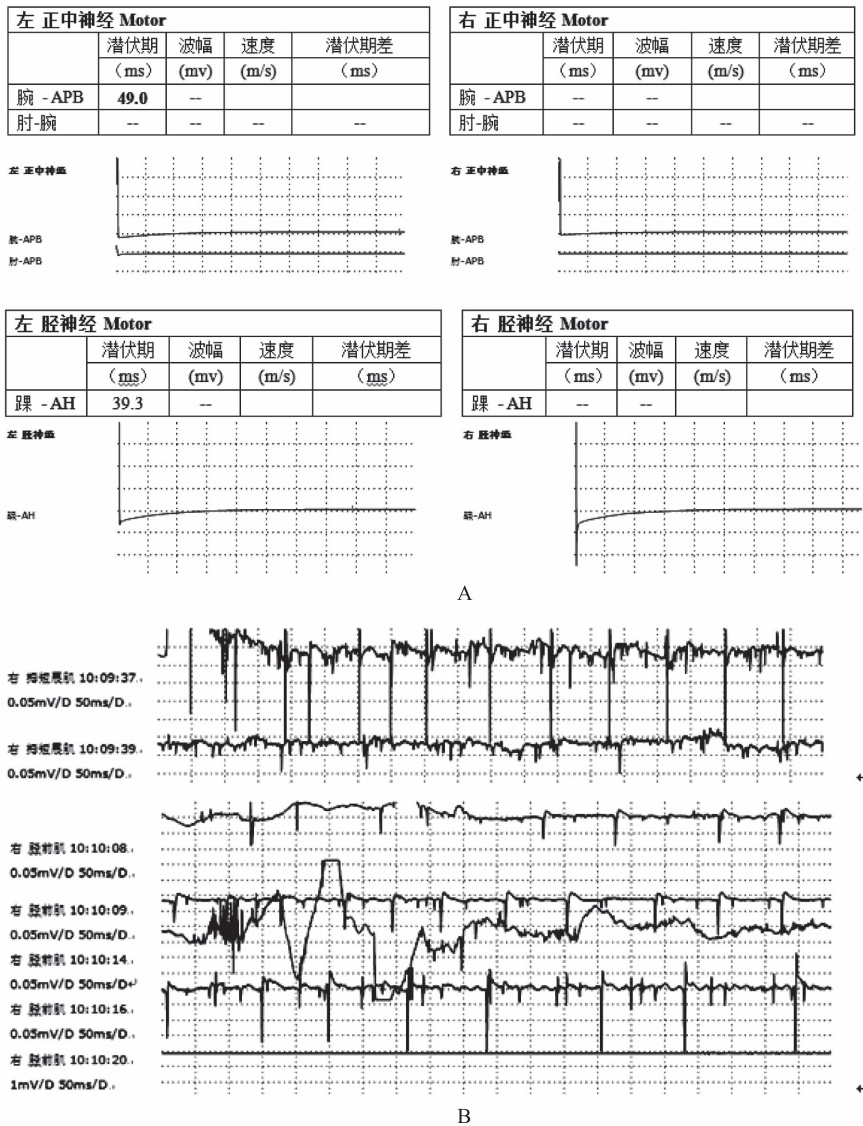


图 2 A 为神经运动传导速度测定,双侧正中、胫神经运动传导未引出肯定波形;B 为针极肌电图检查,右侧拇短展肌见自发电位,轻收缩未引出运动单位,大力收缩呈无力收缩。提示双侧上、下肢周围神经源性损害(累及运动纤维轴索损害)

临床诊断考虑外源性神经节苷脂相关性 GBS, 给予人血免疫球蛋白 25 g(1 次/d) 静脉输液, 维生素 B12 500 μg(1 次/d) 静脉注射, 鼠神经生长因子 18 μg(1 次/d) 肌肉注射、维生素 B1 10 mg(3 次/d) 口服, 同时辅助改善循环及物理治疗等措施, 患者四肢无力无明显好转, 四肢肌肉萎缩明显, 住院治疗 53 d 病情稳定后出院, 继续应用 B 族维生素营养神经及肢体康复锻炼。

例 3, 患者, 男, 72 岁, 主因“进行性四肢无力 5 d” 于 2016 年 2 月 5 日入本院神经内科住院治疗, 既往无腹泻、上呼吸道感染、疫苗接种等病史, 家族史无特殊。患者于入院前 14 d 因间断性头晕、头痛 6 月至外院就诊, 查体: 神志清楚, 精神差, 颜面部浮肿, 言语流利, 颅神经查体未见明显异常; 四肢肌力 5 级, 肌张

力正常, 双侧腱反射正常(++) , 双侧巴氏征及霍夫曼征(-) , 感觉及共济检查未见明显异常。血生化显示血钠 124.6 mmol/L。颅脑 MRI 检查显示多发腔隙性脑梗死、蝶鞍区病变, 建议垂体 MRI 平扫加增强检查。鞍区 MR 平扫+增强检查显示蝶鞍区病变, 考虑囊性病变并出血, 临床诊断“蝶鞍区病变并低钠血症”。患者家属拒绝手术治疗, 给予氢化可的松 20 mg 口服 20 mg(1 次/d), 单唾液酸四己糖神经节苷脂 40 mg 加入 0.9% 氯化钠 250 mL 静脉注射(1 次/d), 连续治疗 8 d, 患者精神明显好转出院。出院后 2 d 患者突发四肢无力, 下肢为著, 独立行走不能, 双侧上肢不能持物, 伴四肢酸胀不适, 患者无呼吸困难, 为求系统诊疗入本院神经内科诊治。

入院查体: 体温 36.9℃ , 脉搏 73 次/min, 呼吸

17 次/min, 血压 130/94 mmHg, 神志清楚, 精神正常, 言语流利, 颅神经查体未见明显阳性体征; 双侧上肢肌力 3 级, 双侧下肢肌力 1⁺ 级, 四肢肌张力减低, 双侧腱反射未引出, 无感觉障碍, 双侧巴氏征(-), 共济运动检查不合作, 双侧病理征(-)。

实验室检查: 血常规、生化、大小便常规均未见明显异常; 患者家属拒绝完善腰椎穿刺术检查。

神经电生理检查示双侧上、下肢周围神经源性损害(运动及感觉纤维均受累, 以运动纤维损害为主)(图 3)。

临床诊断考虑外源性神经节苷脂相关性 GBS, 入院后给予人血免疫球蛋白 20 g(1 次/d) 静脉输

液, 维生素 B12 500 μg(1 次/d) 静脉注射, 鼠神经生长因子 18 μg(1 次/d) 肌肉注射、维生素 B1 10 mg(3 次/d) 口服, 氢化可的松 20 mg(1 次/d) 口服, 同时辅助改善循环及物理治疗等措施, 住院 14 d 后双侧上肢肌力恢复至 4 级, 双侧下肢肌力无明显好转, 无明显肌肉萎缩, 病情稳定后出院, 继续应用 B 族维生素营养神经治疗。

2 讨 论

神经节苷脂是一种含唾液酸的鞘糖脂, 其作为细胞膜的主要成分广泛分布于人体多种组织。注射用外源性神经节苷脂能够用于改善帕金森病及急性

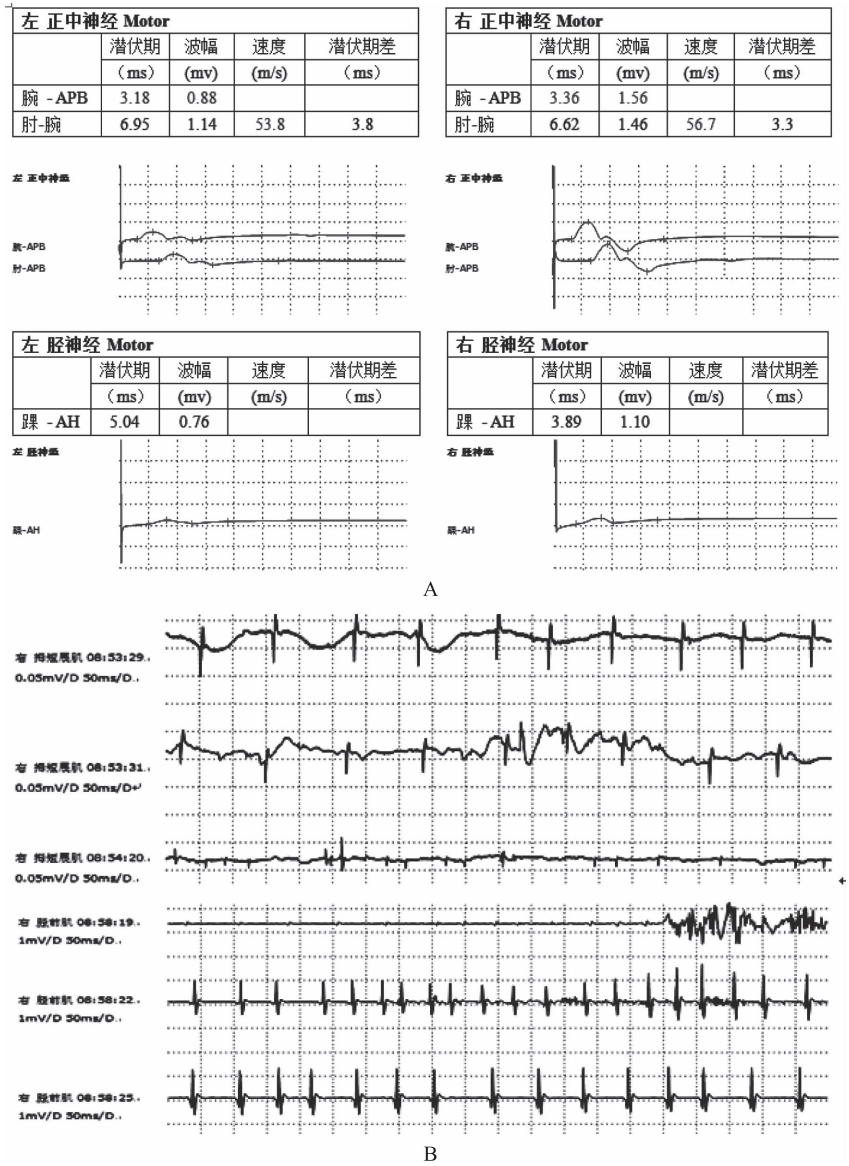


图 3 A 为神经运动传导速度测定, 双侧正中、胫神经运动传导 CMAP 降低; B 为针极肌电图检查, 右侧拇短展肌、胫前肌均见可疑一处正锐波, 无力收缩。提示双侧上下肢周围神经源性损害(运动及感觉纤维均受累, 以运动纤维损害为主)

缺血性脑卒中症状,可改善脊髓损伤后的神经修复^[3-8],目前外源性神经节苷脂临床应用广泛。

神经节苷脂与 GBS 的相关性早在 20 世纪 80 年代就已引起国外学者注意,Quarles 等^[9]首先发现 GBS 患者血清中抗神经节苷脂抗体呈高表达,约 60% 的 GBS 患者急性期可在血液及脑脊液中检测到抗神经节苷脂抗体。有研究发现,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,出现外源性神经节苷脂相关性 GBS 表现^[10-11],这使得人们开始怀疑外源性神经节苷脂可能是 GBS 发病的免疫源性物质。同时 IIIa 等^[12]的研究指出神经节苷脂相关性 GBS 患者血清中均可检测到高水平的抗神经节苷脂抗体,而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 患者血清中未检测到该抗体,这进一步证明外源性神经节苷脂可能是 GBS 发病的免疫源性物质,然而这种关系仍然存在争议^[13-14]。Yuki 等^[15]通过对家兔注射外源性神经节苷脂,研究其与 GBS 之间的关系发现,实验动物注射神经节苷脂后出现迟缓性四肢瘫,并且血清中可检测到高水平的抗神经节苷脂抗体,可见以轴索变性为主的神经病理学改变,证实外源性神经节苷脂可以诱导实验动物发生轴索性 GBS,并建立了神经节苷脂诱导 AMAN 的动物模型。

有研究指出,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^[15-16]。目前外源性神经节苷脂相关性 GBS 的发病机制尚不明确,但研究显示外源性神经节苷脂相关性 GBS 患者血清中可检测到抗神经节苷脂抗体,支持外源性神经节苷脂可能通过免疫机制引起 GBS 的假设。

有文献报道,外源性神经节苷脂相关性 GBS 的发病时间大多出现在神经节苷脂治疗后的第 5~15 d,也有 6 周后发病者^[16]。吴秀娟等^[17]报道指出,7 例考虑外源性神经节苷脂相关性 GBS 患者均表现为 AMAN,临床表现重,短期预后不良。外源性神经节苷脂相关性 GBS 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,EMG 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肌而导致死亡。

本院接诊并治疗的 3 例患者病前接受外源性神经节苷脂治疗后出现 GBS 表现,其临床特点为①均

为男性患者,年龄 60~72 岁;②发病前无 GBS 表现及前驱感染史;③以四肢无力为首发症状,呈迟缓性瘫痪且病情呈渐进性进展,无感觉障碍及自主神经功能障碍;④四肢瘫痪时间出现在静脉注射神经节苷脂第 7~14 d;⑤例 1 完善腰椎穿刺术检查患者存在脑脊液呈蛋白-细胞分离现象,例 2、例 3 因个人原因未完善腰椎穿刺术检查,EMG 均提示双侧上、下肢周围神经源性损害(累及运动纤维,且以轴索损害为主);⑥临床治疗效果不佳。上述临床表现符合外源性神经节苷脂相关性 GBS 特点,支持外源性神经节苷脂相关性 GBS 的诊断^[14-16]。

外源性神经节苷脂相关性 GBS 的治疗原则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^[17-18]。本组 3 例患者中例 2、例 3 应用丙种球蛋白治疗,例 1 因经济原因拒绝应用丙种球蛋白或血浆置换治疗,3 例预后均不佳。值得注意的是,外源性神经节苷脂相关性 GBS 患者较非外源性神经节苷脂性脱髓鞘性 GBS 预后可能更差。因此,早期诊断、及时停用神经节苷脂、早期应用人血免疫球蛋白、康复治疗及积极预防并发症,将有助于改善患者预后。

综上所述,外源性神经节苷脂的应用可能导致神经节苷脂相关性 GBS 的发生,因此临床应用过程中应严格掌握适应证,谨慎评估效益与风险。治疗期间应密切关注患者病情变化,高度重视早期出现的肢体疼痛及无力症状,早期发现并及时停用可疑药物,避免 GBS 的发生,一旦发生早期予以人血免疫球蛋白或血浆置换等治疗有助于改善患者神经功能。值得注意的是,在我国神经节苷脂已经被广泛地应用多年,然而迄今为止外源性神经节苷脂相关吉兰-巴雷综合征的报道少见,其发病可能与宿主因素特别是人类白细胞抗原类型等有密切相关性,同时也不能除外药物污染可能。因此,揭示两者之间相关性的研究有待进一步完善。

参 考 文 献

- [1] Schneider JS, Sendek S, Daskalakis C, et al. GM1 ganglioside in Parkinson's disease: results of a five year open study[J]. *Neurol Sci*, 2010, 292(1/2): 45-51.
- [2] Yuki N. Human gangliosides and bacterial lipo-oligosaccharides in the development of autoimmune neuropathies[J]. *Methods Mol Biol*, 2010, 600(600): 51-65.
- [3] Lucki NC, Sewer MB. Nuclear sphingolipid metabolism[J]. *Ann Rev Physiol*, 2012, 74(1): 131-151.

(下转第 345 页)

生及病情严重程度的重要指标,定期检测 T2DM 患者血清 IMA、HbA1c 水平有助于及早发现、诊断、治疗 DPN,且有助于进一步探索 T2DM 并发 DPN 变的发病机制及寻求早期干预、早期治疗的新方法。

综上所述,DPN 患者血清 IMA、HbA1c 水平可能与 DPN 及其发生发展有关,可作为评估 T2DM 患者 DPN 发生及病情严重程度的重要指标,而本研究也存在一定的局限性如 IMA、HbA1c 在 DPN 发生发展中的机制复杂且本研究纳入病例数少,故期待更深入、更大样本研究。

参 考 文 献

- [1] 张丽,罗荔,陆春晖,等.血清缺氧诱导因子-1 α 、髓鞘碱性蛋白和超敏 C 反应蛋白在糖尿病周围神经病变中的变化及临床意义[J].中国医药导报,2017,14(15):174-178.
- [2] 马敬弟.2 型糖尿病患者血清缺血修饰白蛋白与颈动脉内膜中层厚度的关系[J].实用老年医学,2014,28(9):742-744.
- [3] 张春风,葛焕琦,谢云,等.高敏 C 反应蛋白对 2 型糖尿病周围神经病变发病风险的影响[J].中国糖尿病杂志,2016,24(9):787-791.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版)[J].中国医学前沿杂志:电子版,2011,10(6):54-109.
- [5] 戴自英.实用内科学[M].第 9 版.北京:人民卫生出版社,1994:622-628.
- [6] Vidhya G, Anusha B. Diaretionpathy database-A gene database for diabetic retinopathy[J]. Bioinformation, 2014, 10(4):235-240.
- [7] 魏剑芬,吴乃君,陈冬,等.糖尿病周围神经病变患者血清铁蛋

白与氧化应激反应的相关性[J].广东医学,2014,35(18):2887-2889.

- [8] Trippe BS, Barrentine LW, Curole MV, et al. Nutritional management of patients with diabetic peripheral neuropathy with metanx: results of a real-world patient experience trial[J]. Curt Med Res Opin, 2016, 32(2):1-28.
- [9] 魏剑芬,王颖,吴乃君,等.糖尿病周围神经病变患者血清神经元特异性烯醇化酶与神经传导速度的关系[J].中国糖尿病杂志,2016,24(6):528-531.
- [10] Hewston P, Deshpande N. Falls and balance impairments in older adults with type 2 diabetes: thinking beyond diabetic peripheral neuropathy[J]. Canadian Journal of Diabetes, 2016, 40(1):6-9.
- [11] Vinik AI, Shapiro DY, Rauschkolb CA, et al. A randomized withdrawal, Placebo-Controlled study evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release in patients with chronic painful diabetic peripheral neuropathy[J]. Diabetes Care, 2014, 37(8):2302-2309.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 孙华,徐治国,翟羽佳.2 型糖尿病和急性心肌梗死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.
- [15] Adams AS, Parker MM, Moffet HH, et al. Communication barriers and the clinical recognition of diabetic peripheral neuropathy in a diverse cohort of adults: the distance study[J]. Journal of Health Communication, 2016, 21(5):544-553.

(2018-11-23 收稿)

(上接第 341 页)

- [4] 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]. physiological reviews, 2014, 94(2):461-518.
- [5] Allende ML, Proia RL. Simplifying complexity: Genetically resculpting glycosphingolipid synthesis pathways in mice to reveal function[J]. Glycoconjug J,2014,31(9):613-622.
- [6] Wang J, Cheng A, Wakade C, et al. Ganglioside GD3 is required for neurogenesis and long-term maintenance of neural stem cells in the postnatal mouse brain[J]. The Journal of Neuroscience;the Official Journal of the Society for Neuroscience, 2014, 34(41):13790-13800.
- [7] Bisel B, Pavone FS, Calamai M, GM1 and GM2 gangliosides: Recent developments[J]. Biomol Concepts,2014,5(1):87-93.
- [8] Schneider JS, Gollomp SM, Sendek S, et al. A randomized, controlled, delayed start trial of GM1 ganglioside in treated Parkinson's disease patients[J]. Journal of the Neurological Sciences, 2013, 324(1/2):140-148.
- [9] Yu RK, Usuki S, Ariga T. Ganglioside molecular mimicry and its pathological roles in Guillain-Barre syndrome and related diseases [J]. Infection and Immunity, 2006, 74(12):6517-6527.
- [10] Schwere B, Pichler S, Bernheimer H, et al. Chronic progressive motor polyneuropathy after ganglioside treatment [J]. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 1994, 57(2):238.
- [11] Granieri E, Casetta I, Govoni V, et al. Ganglioside therapy and Guillain-Barrésyndrome A historical cohort study in Ferra-

ra, Italy, fails to demonstrate an association[J]. Neuroepidemiology, 1991, 10(4):161-169.

- [12] Illa I, Ortiz N, Gallard E, et al. Acute axonal Guillain-Barre syndrome with IgG antibodies against motor axons following parenteral gangliosides [J]. Annals of Neurology, 1995, 38(2):218-224.
- [13] Dí'ez-tehdor E, Gutie' rrez-rivas E, Gil-Peralta A. gangliosides and Guillain-Barre syndrome: the Spanish data[J]. Neuroepidemiology, 1993, 12(5):251-256.
- [14] Yuki N, Odaka M. Ganglioside mimicry as a cause of Guillain-Barrésyndrome[J]. Current Opinion in Neurology, 2005, 18(5):557-561.
- [15] Yuki N, Yamada M, Koga M, et al. Animal model of axonal Guillain-Barré syndrome induced by sensitization with GM1 ganglioside[J]. Annals of Neurology, 2001, 49(6):712-720.
- [16] Islam Z, Gilbert M, Mohammad Q D, et al. Guillain-Barré syndrom-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] Moriguchi K, Miyamoto K, Takada Kazuo, et al. Four cases of anti-ganglioside antibody-positive neuralgic amyotrophy with good response to intravenous immunoglobulin infusion therapy [J]. Journal of Neuroimmunology, 2011, 238(1/2):107-109.

(2018-10-21 收稿)