

临床药师参与吉兰-巴雷伴低钠血症药物治疗1例

郭浩^{1,2}, 杨宏昕¹, 易湛苗^{2*}

1. 内蒙古自治区人民医院 药学处, 呼和浩特 010017; 2. 北京大学第三医院 药剂科, 北京 100191

【摘要】 本文通过分析1例吉兰-巴雷(GBS)患者的发病原因, 积极参与制定患者自主神经功能受累所伴发症状的药物治疗方案, 探讨GBS合并低钠血症的治疗策略。患者于入院前行颈椎手术并且使用脑苷肌肽营养神经, 推断患者GBS发病原因可能与神经鞘脂药物的应用以及颈椎手术相关。入院后胃肠道功能受累严重, 建议加用溴吡斯的明改善症状; 同时给予患者缓慢静脉滴注人免疫球蛋白治疗GBS。患者治疗期间伴发严重低钠血症, 临床药师通过查阅文献发现静脉输注大剂量人免疫球蛋白以及GBS均会诱发低钠血症, 但此患者低钠血症并非人免疫球蛋白引起, 引起低钠血症的原因不排除抗利尿激素异常分泌, 因此建议患者通过口服盐胶囊补钠, 医师采纳后, 患者血钠浓度逐渐恢复。

【关键词】 吉兰巴雷综合征; 溴吡斯的明; 低钠血症; 盐胶囊

【中图分类号】 R969.3

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2020)07-0084-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.07.019

Clinical pharmacist participated in drug therapy of Guillain-Barré Syndrome

GUO Hao^{1,2}, YANG Hong-xing¹, YI Zhan-miao^{2*}

1. Department of Pharmacy, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot 010017, China; 2. Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barré syndrome, GBS)为神经科常见的自身免疫性疾病。其发病特点为急性起病, 以神经根、外周神经损害为主, 是急性迟缓型瘫痪的常见病因。GBS的年发病率为0.4/10万~3.25/10万^[1]。即使采用了包括血浆置换以及静脉注射用人免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)在内的免疫治疗, GBS的预后仍高达20%的致残率和5%的死亡率^[2]。除呼吸肌麻痹外, 包括便秘、低钠血症、心动过缓以及尿潴留等并发症, 同样应引起临床的关注^[3]。低钠血症是住院患者最常见的并发症, 其发病率高达30%, 常见于蛛网膜下腔出血、脑炎等中枢神经系统疾病的患者, 可显著增加死亡率^[4-5]。研究证实, 低钠血症是GBS患者死亡以及预后不良的独立危险因素^[6-7]。本文介绍了临床药师参与1例GBS伴低钠血症患者的药物治疗, 为此类疾病

患者的药物管理提供参考。

1 病例介绍

患者, 男, 54岁, 因“颈椎外伤20 d, 术后再发四肢无力10 d”入院。患者于20 d前被重物砸伤, 伤后出现上肢无力麻木、疼痛, 当时无下肢无力、麻木, 无言语障碍、吞咽困难。外院考虑“颈脊髓损伤”, 予脑苷肌肽等药物治疗, 并于入院15 d前行颈椎手术, 术后患者上肢无力症状较前好转, 术后继续应用脑苷肌肽等药物营养神经。入院10 d前患者再次出现肢体无力, 最初为双上肢无力伴麻木、疼痛, 远近端均无力, 症状迅速进展。入院9 d前下肢亦出现无力, 不能行走, 随即强迫卧位, 大小便无力, 颈椎CT示“椎管占位, 血肿可能性大”, 于当日行“颈椎血肿清除术”, 术

基金项目: 内蒙古自然科学基金项目(项目编号: 2018LH08011); 北京药学会2018年临床药学研究项目(项目编号: 2018-01-04)

*通信作者: 易湛苗, E-mail: yizhanmiao@163.com

后体力无明显好转。入院5 d前就诊于北京大学第三医院(以下我院)骨科,给予补液、抗炎、B族维生素营养神经治疗。神经科会诊考虑免疫介导周围神经病变不排除,于转入神经科进一步诊治。

入院查体:神清语利,双眼各向运动充分,无复视、眼震。四肢肌容积正常,肌张力偏低;双上肢肌力0级,双下肢近端肌力Ⅰ级,远端Ⅱ级。共济及姿势步态欠合作。左侧T6、右侧T10以下可疑针刺觉减退。双上肢、下肢病理征未引出,Kerning征双侧(+)。辅助检查包括脑脊液常规和生化。生化检查:白细胞 $0.01 \times 10^9/L$ 、蛋白质0.47 g/L、糖5.3 mmol/L、氯化物125 mmol/L。电解质: K^+ 4.86 mmol/L、 Na^+ 136.4 mmol/L、 Cl^- 96.4 mmol/L、 Mg^{2+} 1.12 mmol/L。入院诊断:吉兰-巴雷综合征。

2 治疗经过

2.1 GBS病因分析

目前认为分子模拟是GBS等自身免疫疾病发病的重要机制^[8]。由于病原体的某些组分与周围神经髓鞘的组分相似,机体免疫系统发生了错误识别,产生自身免疫性T细胞和抗体,并针对周围神经组分发生免疫应答,引起周围神经脱髓鞘以及轴突变性。GBS患者尤其是AMAN亚型血清神经节苷脂单克隆抗体呈高表达,表明GBS可能与血清神经节苷脂抗体表达变化有关^[9]。神经节苷脂存在于哺乳动物的细胞膜内,尤其是神经元细胞中的一种唾液酸化鞘糖脂,参与神经元再生和髓鞘形成^[10]。外源性神经节苷脂的使用与GBS密切相关,使用外源性神经节苷脂的患者发生GBS的几率增加了200倍^[11],提示外源性神经节苷脂可诱导周围神经产生神经节苷脂抗体。研究发现,血清神经节苷脂抗体阳性率与患者神经脱髓鞘严重程度成正比例关系^[12]。应用神经节苷脂至出现GBS的时间,中位数为11 d^[13]。此外,GBS患者常伴有前驱感染事件,多有腹泻和上呼吸道感染,以空肠弯曲菌感染多见。近年来骨科创伤手术后并发GBS病例陆续报道,创伤及椎管内麻醉可诱发周围神经的自身免疫反应^[14-15]。

脑苷肌肽是由多种神经节苷脂、多肽、氨基酸、核酸组成的复方制剂,含有丰富的神经节苷脂和天然生

物活性多肽,具有神经修复、营养与供能等作用,与神经细胞生长、发育、可塑性及学习记忆等高级神经功能密切相关,能促进受损中枢及周围神经组织的功能恢复,临床常用于急性脑血管病变、周围神经损伤^[16]。患者行颈椎手术的同时使用含有神经节苷脂的药物,并且用药10 d后再次出现肌无力症状与文献报道一致^[13],因此患者GBS发病原因可能与神经节苷脂药物的应用以及颈椎手术相关。

2.2 GBS药物治疗方案的制定

患者入院前行颈椎手术并且服用神经节苷脂药物,查体示进行性四肢迟缓型瘫痪,定位于周围神经系统,考虑GBS。国内外指南推荐免疫治疗包括IVIG以及血浆置换用于治疗GBS,二者的疗效以及预后效果相当^[17]。根据指南推荐,给予患者静脉滴注免疫球蛋白,剂量为每日0.4 g/kg,连续5 d。大剂量免疫球蛋白进入血液后,可能引起血栓风险,其高危因素包括高龄、长期不活动、高凝状态以及有血栓形成史。患者自发病以来长期卧床,存在血栓形成高危因素;查阅说明书后,临床药师建议免疫球蛋白输注过程中采用缓慢的滴注速度(每分钟0.01~0.02 mL/kg),并且监测凝血功能。

入院第6天,患者四肢肌力较前明显好转,未诉胸闷、呼吸困难。脑脊液生化示:总蛋白142.7 g/L、葡萄糖3.6 mmol/L、氯化物99.9 mmol/L;脑脊液常规:白细胞数6个/ μL 、总细胞数25个/ μL ,提示脑脊液蛋白细胞分离现象。肌电图提示运动神经轴索损伤为主,并且院外神经节抗体检测阳性,明确GBS诊断,分型为AMAN亚型。患者自发病以来,自主神经功能受累,包括便秘、腹胀情况严重,给予乳果糖口服液通便、甘油灌肠,但效果欠佳。胆碱酯酶抑制剂溴吡斯的明通过兴奋胃肠道平滑肌中的乙酰胆碱、增加食管蠕动振幅,可显著改善自身免疫引起的胃肠道排空迟缓、疼痛以及饱腹感,可用于缓解顽固性便秘患者的胃肠道症状^[18-19]。临床药师建议加用溴吡斯的明片30 mg qd改善患者胃肠道症状,同时注意患者不良反应的发生。患者服用药物后大便通畅,并且食欲较前有所增加,腹胀现象明显改善。

2.3 低钠血症药物治疗

患者入院第2天发生低钠血症并且呈持续性下降趋势,第7天血钠浓度下降为119 mmol/L,达到重

度低钠血症。研究表明,低钠血症为GBS常见并发症,国外一项针对GBS住院患者大样本研究结果显示,11.8%的GBS患者合并低钠血症,明显高于非GBS患者^[2],我国GBS患者低钠血症的发病率为21.5%^[20]。由于低钠血症是GBS患者死亡以及预后不良的独立危险因素,因此明确病因以及纠正低钠血症十分重要。临床药师对患者入院以来使用可能引起低血钠的药物进行梳理。IVIG可引起假性低钠血症^[21],机制为静脉人免疫球蛋白制剂中含有大量蔗糖,其进入血液后形成高渗溶液导致细胞内水分向细胞外流动,引起血钠浓度降低,通常在结束治疗后血钠浓度逐步恢复。但是本患者在入院第6天IVIG治疗结束后,血钠浓度仍未恢复。雷贝拉唑钠肠溶片同样可引起低钠血症,但经查阅国内外数据库,尚未有相关病例报道。鉴于上述原因,患者入院后发生低钠血症并非药物不良反应导致,需进一步明确发病原因。

根据《2014欧洲低钠血症诊疗临床实践指南》,发生严重低钠血症应立即输注3%高渗盐水150 mL,复查血钠浓度后重复上述治疗,直到血钠达到130 mmol/L^[22]。患者于入院后给予20%浓氯化钠注射液+500 mL 0.9%氯化钠注射液静脉滴注。第7天,血钠浓度进一步降低至119.3 mmol/L,给予10%浓氯化钠注射液口服,但患者无法耐受,服药后发生恶心、呕吐,拒绝继续服用。患者检验结果显示血浆渗透压250 mOsm/kgH₂O、尿渗透压552 mOsm/kgH₂O、24 h尿钠浓度为78 mmol/L,考虑引起低血钠原因为抗利尿激素分泌异常综合征(syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, SIADH)。SIADH的首要治疗方案为限制入量,同时口服补钠^[22]。鉴于患者低钠血症病因明确,停止静脉钠盐的摄入。临床药师建议:由于患者无法耐受口服浓氯化钠,建议自备盐胶囊,每粒含有食盐2 g,每次2粒,每日3次。盐胶囊可有效地掩盖食盐的味道,解决服用者难入口、口感差的问题。食用盐胶囊3~10 min后,胶囊即可崩解释放食盐,使食盐很快被胃肠黏膜吸收,有效地提高了食盐的生物利用度。食盐被胃肠黏膜吸收后可降低组织细胞内渗透压,导致细胞内的水分流出到组织间液内,从而刺激患者渴觉中枢,引起患者自觉饮水,能有效达到增加血容量和补

钠的目的^[23]。医师采纳临床药师意见,患者血钠浓度逐渐恢复,并于入院第23天达到136 mmol/L,于次日停止补钠,病情好转出院。

综上,低钠血症可见于各种神经系统疾病,成为危重症患者病情加重、死亡的重要原因。GBS患者合并低钠血症的比例高达48%,尤其是对于存在年龄>50岁、恶性肿瘤以及机械通气等高危因素的患者,这类GBS患者如发生低钠血症后死亡率明显增高^[6]。国内一项研究发现,18例GBS死亡患者中15例合并低钠血症,低钠血症是预后不良的重要预测因子,准确率高达96%^[24]。通常GBS患者发生低钠血症的中位时间为8.8 d,本患者GBS症状发生后至低钠血症出现的时间为10 d,发病原因主要为周围神经病变影响自主神经功能传入通路,从而引起抗利尿激素异常分泌造成低钠血症^[25]。在治疗GBS周围神经病变的同时,采用合适的补钠药物治疗十分重要,通过本病例证实,口服食用盐胶囊可有效治疗低钠血症,具有经济、安全等特点。

【参考文献】

- [1] Wijidicks E F, Klein C J. Guillain-Barré syndrome [J]. Mayo Clin Proc, 2017, 92(3):467-479.
- [2] Rumalla K, Reddy AY, Letchuman V, et al. Hyponatremia in Guillain-Barré Syndrome [J]. J Clin Neuromuscul Dis, 2017, 18(4):207-217.
- [3] Anandan C, Khuder S A, Koffman B M. Prevalence of autonomic dysfunction in hospitalized patients with Guillain-Barré syndrome [J]. Muscle Nerve, 2017, 56(2):331-333.
- [4] Fogarty J, Loughrey C. Hyponatraemia in hospitalised adults: A Guide for the Junior Doctor [J]. Ulster Med J, 2017, 86(2): 84-89.
- [5] 李昕,张鸿. 吉兰-巴雷综合征合并低钠血症的相关研究进展[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2019, 26(2):126-128.
- [6] Hiew F L, Winer J B, Rajabally Y A. Hyponatraemia in Guillain-Barré syndrome syndrome revisited [J]. Acta Neurol Scand, 2016, 133(4):295-301.
- [7] Wang Y, Liu J. Hyponatremia is a predictor for poor outcome in Guillain-Barré syndrome [J]. Neurol Res, 2015, 37(4): 347-351.
- [8] Jasti A K, Selmi C, Sarmiento-Monroy J C, et al. Guillain-Barré syndrome: causes, immunopathogenic mechanisms and treatment [J]. Expert Rev Clin Immunol, 2016, 12(11):1175-1189.
- [9] Sekiguchi Y, Uncini A, Yuki N, et al. Antiganglioside antibodies are associated with axonal Guillain-Barré syndrome: a Japanese-Italian collaborative study [J]. J Neurol Neurosurg

- Psychiatry, 2012, 83(1):23.
- [10] Schengrund C L. Gangliosides: glycosphingolipids essential for normal neural development and function [J]. Trends Biochem Sci, 2015, 40(7):397-406.
- [11] 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.
- [12] 向周,徐光燕.MBP、抗神经节苷脂抗体与格林-巴利综合征亚型及严重程度相关性分析[J].海南医学,2014,25(17):2514-2516.
- [13] 雷海波,龙靓,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]. 中国临床药学杂志,2016,25(4):233-236.
- [14] 辉云,陈长青,陈峥龙,等. 腰椎椎体骨折手术后并发格林巴利综合征1例[J]. 实用骨科杂志,2017,23(11):1052-1053.
- [15] 梁威,白剑强,夏群.腰椎术后并发格林巴利综合征1例报告[J]. 天津医科大学学报,2017,23(1):82-84.
- [16] 沙皖,陈路佳,卢海波,等. 脑苷肌肽的临床应用进展[J]. 中国药业,2014,23(8):81-83.
- [17] 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(4):583-586.
- [18] Ahuja N K, Mische L, Clarke J O, et al. Pyridostigmine for the treatment of gastrointestinal symptoms in systemic sclerosis [J]. Semin Arthritis Rheum, 2018, 48(1):111-116.
- [19] Blonski W, Vela M F, Freeman J, et al. The effect of oralbuspirone, pyridostigmine, and bethanechol on esophageal function evaluatedwith combined multichannel esophageal impedance-manometry in healthyvolunteers [J]. J Clin Gastroenterol, 2009, 43:253-260.
- [20] Wang Y, Liu J. Hyponatremia is a predictor for poor outcome in Guillain-Barré syndrome [J]. Neurol Res, 2015, 37(4):347-351.
- [21] Zemke A M, Boles L H, Gillespie M, et al. Guillain-Barré syndrome hyponatremia: is it SIADH or pseudohyponatremia? [J]. Oxf Med Case Reports, 2018, 2018(7):42.
- [22] Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosisand treatment of hyponatraemia [J]. Eur J Endocrinol, 2014, 170(3):1-47.
- [23] 唐运姣,徐德保.自制食盐胶囊纠正鞍区肿瘤术后脑性盐耗综合征的效果[J].护理学杂志,2011,26(22):22-23.
- [24] Wang Y, Liu J. Hyponatremia is a predictor for poor outcome in Guillain-Barré syndrome [J]. Neurol Res, 2015, 37(4):347-351.
- [25] James J, Jose J. Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone Preceding Guillain-Barré Syndrome [J]. J Clin Diagn Res, 2017, 11(9):16-17.

收稿日期:2020-01-15

本文编辑:郭美晨