

神经节苷脂致吉兰巴雷综合征的文献分析

陈玥¹, 李佳安¹, 朱曼¹, 刘磊^{1,2*}

1. 中国人民解放军总医院 药剂科, 北京 100853; 2. 中国人民解放军总医院第一医学中心 神经外科, 北京 100853

【摘要】目的 通过查阅文献分析神经节苷脂致吉兰巴雷综合征的临床特点、发生原因及预防治疗措施。**方法** 以“神经节苷脂”“复方脑肽节苷脂”“复方曲肽”“脑苷肌肽”和“吉兰巴雷综合征”“格林巴利综合征”为主题词检索中国知网、万方和维普数据库, 检索时间为2009年1月1日至2019年8月30日; 选择使用神经节苷脂治疗后致吉兰巴雷综合征的病例, 对患者的性别、年龄、用药原因、不良反应出现时间、临床表现、转归、合并用药和血清半乳甘露聚糖-免疫球蛋白M(GM-IgM)抗体情况等进行分析。**结果** 共纳入文献16篇、病例46例。患者大部分为>55岁中老年人, 用药原因主要为中枢神经系统疾病、外伤等, 使用神经节苷脂注射液7~14 d后出现以四肢无力为主要表现的症状, 部分患者可累及呼吸肌, 多数患者预后不佳。**结论** 吉兰巴雷综合征为神经节苷脂类药物罕见但严重的不良反应, 临床药师应密切监护患者的临床表现及电生理变化, 并警示临床使用该类药物的风险。

【关键词】 神经节苷脂; 吉兰巴雷综合征; 药品不良反应; 药学监护

【中图分类号】 R745.7

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2020)09-0053-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.09.010

Literature analysis of gangliosides induced Guillain-Barre syndrome

CHEN Yue¹, LI Jia-an¹, ZHU Man¹, LIU Lei^{1,2*}

1. Department of Pharmacy, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 2. Department of Neurosurgery, First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

【Abstract】Objective This study was designed to investigate the clinical features, causes and preventive therapeutic measures of ganglioside-induced Guillain-Barre syndrome. **Methods** CNKI, Wanfang and VIP databases were retrieved from January 1, 2009 to August 30, 2019 by using the key words including “Ganglioside” “Compound Porcine Cerebroside and Ganglioside” “Troloxerutin and Cerebroproptein Hydrolysate” “Cattle encephalon glycoside and ignotin” and “Guillain-Barre syndrome”. Cases with Guillain-Barre syndrome induced by ganglioside were selected. Data were analyzed on gender, age, cause of medication, time of the adverse reactions, clinical manifestations, prognosis, combined medication and serum Galactomannan-Immunoglobulin M (GM-IgM) antibody. **Results** A total of 16 valid articles and 46 cases were included. Most of the patients are middle-aged and elderly people over 55 years old. The main causes of medication are medications for diseases of central nervous system or trauma. After 7-14 days of ganglioside injection, they developed symptoms of limb weakness. Some patients had respiratory muscle involvement and dyspnea. Most patients had poor prognosis. **Conclusion** Gangliosides may induce Guillain-Barre syndrome. Clinical pharmacists should closely monitor the clinical manifestations and electrophysiological changes. Reasonable warnings are needed.

【Key words】 ganglioside; Guillain-Barre syndrome; adverse drug effects; pharmaceutical care

神经节苷脂是从猪脑中提取的对中枢神经系统损伤具有修复作用的物质, 能够促进神经重构^[1]。目

前国内具备神经节苷脂注射液生产许可的生产厂家共有7家, 此外, 复方脑肽节苷脂注射液、复方曲肽注

*通信作者: 刘磊, E-mail: liulei301@126.com

注射液和脑苷肌肽注射液也是含有神经节苷脂成分的复方注射液。这些产品获批适应证为脑血管疾病、脑外伤后认知功能障碍及帕金森综合征的治疗,对患者神经功能的修复具有一定的疗效^[2-4]。随着神经节苷脂在临床的广泛应用,近年来对其不良反应的报道逐渐增多。吉兰巴雷综合征(曾用名:格林巴利综合征)是神经节苷脂的罕见但严重的不良反应,严重影响患者的生存质量。该类药物已在海外退市,神经营养类药物也未得到欧美国家相关指南和共识的认可,然而在我国仍有广泛应用。本文对近年来中文文献报道中神经节苷脂致吉兰巴雷综合征的病例进行了研究,以期能够促进临床安全用药。

1 资料与方法

1.1 资料

纳入标准:纳入包含神经节苷脂致吉兰巴雷综合征病例的文献。排除标准:①文献中不包含使用神经节苷脂后出现吉兰巴雷综合征的病例;②文献中病例出现的吉兰巴雷综合征与神经节苷脂的使用无关;③文献中包含重复的病例。

1.2 方法

1.2.1 检索方法 以“神经节苷脂”“复方脑肽节苷脂”“复方曲肽”“脑苷肌肽”和“吉兰巴雷综合征”“格林巴利综合征”为主题词检索中国知网、万方和维普数据库,检索时间范围为2009年1月1日至2019年8月30日。

1.2.2 分析方法 从文献中提取患者的人口学信息、用药原因、不良反应出现时间、临床表现、转归、腰椎穿刺结果、肌电图等情况,汇入Excel表中,部分计数资料用构成比表示,用描述性统计方法进行分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选情况

本研究共检出文献162篇,根据纳入和排除标准最终纳入有效文献16篇,含有效病例46例。

2.2 纳入病例的基本情况

46例患者的年龄分布为23~77岁,平均年龄56.48岁,其中>55岁者占56%。46例患者中男性

38例,女性8例,男性患者比例明显高于女性,差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见表1。

2.3 用药原因

46例神经节苷脂致吉兰巴雷不良反应的用药原因中,中枢神经系统疾病(包括脑血管疾病、脑肿瘤、帕金森综合征等)共17例,占36.96%,周围神经系统疾病(面神经炎)1例,占2.17%,外伤和术后用药17例,占36.96%,颈椎痛、腰椎痛等因疼痛用药共9例,占19.57%,其他(包括耳聋、进行性无力等)共2例,占4.35%。

2.4 不良反应出现时间及表现特点

神经节苷脂致吉兰巴雷综合征出现的时间为用药后5~15 d,中位数为8 d,其中用药后7~14 d出现吉兰巴雷综合征的有22例,占47.83%,由此看来,使用神经节苷脂7~14 d后出现吉兰巴雷综合征的比例较高。

该类不良反应以四肢无力为主要表现,其中有14例患者表现为四肢肌力、肌张力进行性下降。6例患者出现膝腱反射消失,2例患者进展为迟缓性瘫痪,3例伴有自主神经损伤,表现为大汗、口唇发绀、寒战、憋闷,7例患者病情较重,出现呼吸困难,需机械通气,1例患者因呼吸衰竭死亡。根据《中国吉兰巴雷综合征诊治指南》^[21],吉兰巴雷综合征包括急性炎性脱髓鞘性多发神经根神经病(acute inflammatory demyelinating polyneuropathies, AIDP)、急性运动轴索性神经病(acute motor axonal neuropathy, AMAN)、急性运动感觉轴索性神经病(acute motor sensory axonal neuropathy, AMSAN)、Miller Fisher综合征(Miller-Fisher syndrome, MFS)、急性泛自主神经病和急性感觉神经病等亚型。Wu等^[22]报道的7例怀疑神经节苷脂致吉兰巴雷综合征的患者均表现为AMAN,且临床症状较严重,短期预后不佳。本文收录的文献中有22例病例(占47.83%)肌电图提示为周围神经轴索变性,其中有15例患者确诊为AMAN。

2.5 患者转归情况

所有患者出现吉兰巴雷综合征后均立即停用神经节苷脂,并使用大剂量激素冲击、静滴免疫球蛋白或行血浆置换治疗。46例患者的住院时间为15~180 d不等,其中1例最长住院半年后病情得到好转,25例(54.35%)患者经治疗后病情在不同程度上得

表1 神经节苷脂致吉兰巴雷综合征病例的基本情况

纳入研究	例数	性别	年龄 (岁)	出现时间 (d)	GM-IgM 抗体	腰穿结果 (脑脊液)	肌电图
唐东蕾等 ^[5]	1	男	52	8	弱阳性	蛋白-细胞分离	周围神经损伤
刘晓波 ^[6]	1	男	58	10	弱阳性	正常	不详
康健捷等 ^[7]	1	男	67	8	不详	不详	周围神经损伤
陈莉 ^[8]	1	男	46	8	阳性	蛋白-细胞分离	不详
王雅敏 ^[9]	1	男	56	4	阳性	蛋白-细胞分离	周围神经损伤
尹航等 ^[10]	1	男	50	8	不详	不详	不详
刘玉河等 ^[11]	1	男	56	7	不详	不详	不详
张兆芹等 ^[12]	1	男	56	7	不详	不详	神经源性损害
王晓莉等 ^[13]	1	男	67	9	不详	蛋白-细胞分离	不详
王素红等 ^[14]	2	女	62~65	7	阳性	蛋白-细胞分离	周围神经损伤
蒋科等 ^[15]	3	男	39~65	9~14	不详	1例蛋白-细胞分离	左侧面神经损伤
林乐江 ^[16]	4	男	48~77	6~14	不详	不详	3例肌电图示周围神经损伤
张青青等 ^[17]	3	男	60~72	7~14	不详	蛋白-细胞分离	双侧上、下肢周围神经源性损害
张洪亮等 ^[18]	7	男	50	5~14	不详	4例蛋白-细胞分离	以轴索损伤为主
张翠灵等 ^[19]	14	男9女5	23~74	7~15	不详	10例完成腰穿检查,显示蛋白-细胞分离	11例提示上、下肢周围神经源性损伤,运动纤维轴索损害为主,4例伴有运动、感觉神经脱髓鞘改变
武晓玲等 ^[20]	4	男3女1	52~59	5~11	不详	蛋白-细胞分离	不详

注:GM-IgM抗体表示血清半乳糖甘露聚糖-免疫球蛋白M抗体

到了好转,21例(45.65%)患者预后不佳。预后不佳的患者中有2例出院时存在严重四肢运动功能障碍、无法脱离呼吸机辅助治疗,2例出院时病情危重,还有1例因呼吸衰竭死亡。吉兰巴雷综合征虽然是神经节苷脂罕见的不良反应,但由于其发病急促,一旦发病则病情严重,多数患者预后不佳,且增加了患者的治疗费用。

3 讨论

3.1 国内外研究进展

神经节苷脂是最早由一家意大利药企研发出来的神经保护剂,其主要适应证是帕金森病。但在1989—1991年间,意大利报道出8例神经节苷脂致吉兰巴雷综合征的病例,1993年又有意大利学者报道了24例使用神经节苷脂后出现吉兰巴雷综合征的病例,提示使用神经节苷脂可能会致吉兰巴雷综合征^[22-24]。此前,在德国也有医师发现使用神经节苷脂

致吉兰巴雷综合征发生的情况。因此,早在20世纪90年代神经节苷脂就在欧洲纷纷“撤市”,美国食品药品监督管理局至今并未批准神经节苷脂类药物在美国上市使用^[22-24]。但从1996年至今,神经节苷脂类药物在国内广泛应用于治疗中枢神经系统病变。因此通过查阅近10年国内外相关文献,在国外并未发现近10年有使用神经节苷脂的病例报道,故纳入病例全部来自于国内文献报道。

3.2 关联性分析

本文所纳入的46例患者因中枢神经系统疾病、外伤、颈椎痛等疾病接受神经节苷脂治疗。在使用神经节苷脂5~15d后出现了四肢无力、呼吸困难等症状,单唾液酸四己糖神经节苷脂钠药品说明书中黑框警告明确标示:国内外药品上市后检测中发现可能与使用神经节苷脂产品相关的急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病(又称吉兰巴雷综合征)病例。若患者在用药期间(一般在用药后5~10d内)出现持物不能、四肢无力、弛缓性瘫痪等症状,应立即就诊。吉兰巴

雷综合征患者禁用本品。本文所纳入的患者均在出现不良反应后立即停用神经节苷脂,并使用大剂量激素冲击、静滴免疫球蛋白或行血浆置换治疗。46例患者中有24例(52.17%)患者经治疗后病情在不同程度上得到了好转,22例(47.83%)患者预后不佳,其中2例出院时存在严重四肢运动功能障碍、无法脱离呼吸机辅助治疗的情况。因此考虑本文中的患者出现吉兰巴雷综合征可能与注射单唾液酸四己糖神经节苷脂钠相关。

3.3 神经节苷脂致吉兰巴雷综合征的危险因素分析

鉴于本调查的总体病例数较少,无法判定该类不良反应与性别、年龄、用药时间等的关系,考虑46例患者中老年患者使用神经节苷脂后出现吉兰巴雷综合征的比例较高,约占56%,这可能与神经节苷脂的临床应用以及在老年患者中的使用频率更高有关。这提示临床药师要加强对老年患者使用神经节苷脂的药学监护。神经节苷脂致吉兰巴雷综合征的用药原因以中枢神经系统疾病用药和外伤和手术最为常见,各占35.95%,其次是颈椎和腰椎疼痛,可主要应用神经节苷脂改善脑血液循环和营养神经。居于前3位的用药原因多为老年患者常见疾病,这可能也是神经节苷脂致吉兰巴雷综合征多发生于老年患者的原因之一。既往有文献^[23]报道,使用神经节苷脂致吉兰巴雷综合征出现的时间大多在用药后5~15 d,也存在用药6周后发病的病例。本研究结果与之前的文献报道类似。由于该类不良反应较为罕见,目前无法给出具体的危险因素。2019年7月1日国家卫生健康委员会公布了20种重点监控药品,神经节苷脂位列其中^[24]。对于这些药品应当严格把握药品适应证,但本文涉及的46例患者中仅有35.12%的患者符合适应证要求,说明临床应加强对该类药物的使用监管。

3.4 神经节苷脂致吉兰巴雷综合征的机制

吉兰巴雷综合征是一类由免疫介导的急性炎性周围神经病,主要损害神经根和外周神经。由于病原体与周围神经髓鞘的某些组织成分相类似,因此会诱导T细胞对周围神经髓鞘组织产生免疫应答,从而引起周围神经脱髓鞘^[25]。有研究^[26]表明,吉兰巴雷综合征可能与抗神经节苷脂抗体在体内表达有关。人周围神经细胞膜上含有神经节苷脂类似物,当注射外源

性神经节苷脂后,机体免疫系统会产生抗GM1抗体,诱导机体非特异性免疫应答,从而影响神经冲动正常传导,引起自身免疫性脱髓鞘,出现吉兰巴雷综合征相关临床表现^[27]。本研究所纳入的病例中除未进行GM-IgM抗体检测的患者外,仅有6例患者的血清中可检测到GM-IgM抗体,且在《中国吉兰巴雷综合征诊治指南》^[21]中并未将血清GM-IgM抗体阳性纳入吉兰巴雷综合征的诊断标准中,因此不能确定血清抗神经节苷脂抗体与吉兰巴雷综合征具有明确关系,仅提示外源性神经节苷脂可能是通过诱导免疫机制而引起吉兰巴雷综合征。

3.5 神经节苷脂致吉兰巴雷综合征的预防和治疗

由于神经节苷脂致吉兰巴雷综合征发生的机制十分复杂,且起病急、病情进展迅速,多数没有前驱症状,因此尚无很好的预防措施。神经节苷脂致吉兰巴雷综合征的治疗原则首先是立刻停药,有条件者尽早应用人免疫球蛋白和行血浆置换,人免疫球蛋白推荐剂量为每日400 mg/kg,每日1次,静脉推注,连续3~5 d。无法接受人免疫球蛋白或血浆置换的患者可应用大剂量激素冲击治疗^[28]。但需要注意的是,研究发现药源性吉兰巴雷综合征较非药源性吉兰巴雷综合征预后差,且病死率高^[29]。因此应用神经节苷脂进行治疗时应密切监测患者的肌力、肌张力及神经电生理等情况。早期诊断时,应尽早应用激素或免疫球蛋白以更好地改善神经节苷脂致吉兰巴雷综合征患者的预后。

综上,本文针对神经节苷脂致吉兰巴雷综合征进行了文献分析。吉兰巴雷综合征可能是神经节苷脂的罕见不良反应,患者通常在应用神经节苷脂注射液治疗后7~14 d内出现以四肢无力为主要表现的症状,部分患者可累及呼吸肌,出现呼吸困难,多数患者预后不佳。神经节苷脂致吉兰巴雷综合征的机制尚不十分明确,可能与抗神经节苷脂抗体在体内的异常表达有关。临床药师应提示临床医师,在应用神经节苷脂进行治疗时应提前进行血清抗体的检测,严密检测患者的病情变化,注意该类严重不良反应发生的可能性。

【参考文献】

[1] Newburn E N, Duchemin A M, Neff N H, et al. GM1 ganglio-

- side enhances ret signaling in striatum[J]. *J Neurochem*, 2014, 130(4): 541.
- [2] 徐艳祥. 脑血管病用单唾液酸四己糖神经节苷脂治疗的疗效[J]. *中国继续医学教育*, 2019, 11(19): 125-127.
- [3] 杨小玲, 邢岩. 神经节苷脂治疗血管性帕金森综合征的临床分析[J]. *中国卫生标准管理*, 2017, 8(27): 79-80.
- [4] 刘干忠, 高太平, 朱建辉, 等. 神经节苷脂对脑外伤后认知功能障碍患者的临床效果研究[J]. *吉林医学*, 2017, 38(11): 2100-2101.
- [5] 唐东蕾, 刘芳, 孙庆利, 等. 单唾液酸四己糖神经节苷脂相关格林巴利综合征[J]. *药物不良反应杂志*, 2010, 12(3): 208-209.
- [6] 刘晓波. 单唾液酸四己糖神经节苷脂相关性吉兰巴雷综合征 1 例报道[J]. *重庆医学*, 2013, 42(26): 3205.
- [7] 康健捷, 杨红军, 邓兵梅, 等. 单唾液酸四己糖神经节苷脂相关性吉兰巴雷综合征 1 例报告[J]. *药学与临床研究*, 2018, 26(4): 314.
- [8] 陈莉. 单唾液酸四己糖神经节苷脂相关性吉兰巴雷综合征 1 例[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2017, 24(3): 223-224.
- [9] 王雅敏. 神经节苷脂相关性急性吉兰巴雷综合征 1 例报告[J]. *实用医药杂志*, 2016, 33(2): 157-158.
- [10] 尹航, 于倩, 邵丹. 注射用单唾液酸四己糖神经节苷脂钠致格林巴利综合征 1 例[J]. *中国药物应用与监测*, 2018, 15(1): 64-66.
- [11] 刘玉河, 陆南, 尚振德, 等. 注射用神经节苷脂引发格林-巴利综合征 1 例报告[C]. *中华医学会神经外科学分会第九次学术会议论文集*, 2010: 317.
- [12] 张兆芹, 刘卫, 刘玉河. 注射用神经节苷脂致格林巴利综合征[J]. *中国药物应用与监测*, 2011, 8(2): 129-130.
- [13] 王晓莉, 杨风. 注射用神经节苷脂致重症格林巴利综合征 1 例报道[J]. *养生保健指南*, 2017, (24): 184.
- [14] 王素红, 张哲成, 赵树新. 以呼吸肌麻痹起病的神经节苷脂相关性吉兰巴雷综合征 2 例[J]. *中华老年医学杂志*, 2019, 38(1): 84-86.
- [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: 3 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] 林乐江. 开颅术后并发吉兰巴雷综合征 4 例诊治体会[J]. *系统医学*, 2018, 3(6): 73-75, 79.
- [17] 张青青, 郭孟敏, 马文彬, 等. 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)[J]. *卒中与神经疾病*, 2019, 26(3): 337-341, 345.
- [18] 张洪亮, 吴秀娟, 邹巍, 等. 神经节苷脂相关性吉兰-巴雷综合征 7 例报道[C]. *中华医学会第十七次全国神经病学学术会议论文集*, 2014: 1008-1009.
- [19] 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.
- [20] 武晓玲, 郝建萍, 王淑珍, 等. 外伤、手术及神经节苷酯相关格林巴利综合征[J]. *中国医药指南*, 2013, 11(29): 88-90.
- [21] 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心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, 等. *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.
- [22] Wu X J, Wu W, Wang Z Z, et al. More severe manifestations and poorer short-term prognosis of ganglioside-associated Guillain-Barré syndrome in North Chi Na[J]. *PLOS One*, 2014, 9(8): e104074.
- [23] Schwerer B, Pichler S, Bernheimer H, et al. Chronic progressive motor polyneuropathy after ganglioside treatment[J]. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1994, 57(2): 238.
- [24] 王保庆. 辅助用药临床应用情况分析[J]. *中国实用医药*, 2019, 14(36): 163-164.
- [25] Chung A, Deimling M. Guillain-Barré syndrome[J]. *Pediatr Rev*, 2018, 39(1): 53-54.
- [26] Baskar D, Amalath D, Mandal J, et al. Antibodies to zika virus, campylobacter jejuni and gangliosides in Guillain-Barre syndrome: a prospective single-center study from southern India[J]. *Neurol India*, 2018, 66(5): 1324-1331.
- [27] Wijdicks E F, Klein C. Guillain-Barré syndrome[J]. *Mayo Clin Proc*, 2017, 92(3): 467-479.
- [28] Buus L, Tonnesen E K. Intensive therapy for patients with Guillain-Barré syndrome[J]. *Ugeskr Laeger*, 2014, 176(42): V05120247.
- [29] Rivera-Correa J, de Siqueira I C, Mota S, et al. Anti-ganglioside antibodies in patients with zika virus infection-associated Guillain-Barré syndrome in Brazil[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2019, 13(9): e0007695.

收稿日期: 2020-04-28

本文编辑: 蒋少薇