

吉兰-巴雷综合征的治疗研究进展

殷文明^{1△}(综述),张小宁^{2*}(审校)

(1. 新疆医科大学研究生院, 乌鲁木齐 830054; 2. 新疆医科大学第一附属医院神经内科, 乌鲁木齐 830054)

中图分类号: R745.4 文献标识码: A 文章编号: 1006-2084(2014)05-0875-03

doi: 10.3969/j.issn.1006-2084.2014.05.035

摘要: 吉兰-巴雷综合征 (GBS) 又称急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病, 是神经系统由体液和细胞共同介导的单向性自身免疫性周围神经疾病。由于该病发病机制尚不明确, 目前尚无特效对症治疗, 主要以一般治疗、免疫球蛋白、血浆置换、类固醇激素及免疫抑制剂、中医中药等治疗为主, 该文就 GBS 临床表现及流行病学特点, 目前主要治疗方法及相关机制、适应证和并发症予以综述, 并展望未来治疗发展方向。

关键词: 吉兰-巴雷综合征; 病因治疗; 血浆置换

Progress in Treatment of Guillain-Barré Syndrome YIN Wen-ming¹, ZHANG Xiao-ning². (1. Graduate school of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China; 2. Department of Neurology, Xinjiang Medical University First Affiliated Hospital, Urumqi 830054, China)

Abstract: Guillain-Barré syndrome (GBS), also called acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP), is a unidirectional autoimmune peripheral neuropathy mediated by humor and cells. Because the pathogenesis of the disease is unclear, there is no specific effective treatment so far, mainly relying on these treatments such as general therapy, immunoglobulin, plasma exchange, hormone, immunosuppressor, and traditional Chinese medicine therapy and so on. Here is to make a review of the clinical and epidemiological characteristics of the disease, the main therapeutic methods and mechanisms, indications and complications, and an outlook of the future treatment direction.

Key words: Guillain-Barré syndrome; Etiological treatment; Plasmapheresis

巨细胞病毒、EB 病毒、流感嗜血杆菌和肺炎支原体, 部分患者血清中可检测到相关抗体, 但以空肠弯曲菌等前驱感染为主要诱因^[2]。全世界年发病率为 1/10 万~4/10 万, 各年龄组均可发病, 多见于青壮年, 男性略多于女性^[3-4]。在美国, 约 25% 的 GBS 患者伴有呼吸衰竭, 将近 20% 的患者出现持续的劳动能力丧失, 病死率为 4%~15%, 死亡主要发生在

吉兰-巴雷综合征 (Guillain-Barré Syndrome, GBS) 主要表现为急性神经肌肉麻痹。多数患者发病时, 出现完全性、对称性瘫痪, 严重者累及四肢。患者多表现为四肢远端的烧灼感、麻木、刺痛和不适感, 部分患者起病时伴有脑神经损害。少数患者还会出现呼吸肌麻痹。目前临床有很多治疗方法, 部分患者预后欠佳, 有 4%~15% 的患者死亡, 20% 患者发病 6 个月后仍无法行走。许多患者有疼痛和疲劳, 可以持续几个月或几年。近年来, 静脉注射免疫球蛋白 (immunoglobulins, Ig) 和血浆置换、免疫抑制剂等治疗应用于临床, 相关治疗的适应证及机制尚未明确, 现就 GBS 的治疗综述如下。

1 GBS 简介

GBS 是一种急性或亚急性起病, 以周围神经和神经根的脱髓鞘病变及小血管炎性细胞浸润为病理特点的自身免疫性周围神经疾病。根据临床、病理和神经电生理特点, 可将 GBS 分为以下几型: 经典 GBS (急性炎症性脱髓鞘性多发性神经炎)、急性运动轴索性神经病、急性运动感觉轴索性神经病、Fisher 综合征、不能分类的 GBS。GBS 病因不完全明确, 相关研究表明, GBS 是由病毒感染触发的自身免疫性神经疾病, 患者发病前多有胃肠道或呼吸道非特异性病毒感染或疫苗接种史, 常见病原体为空肠弯曲菌、

老年人 GBS 和严重影响患者, 尤其是在恢复阶段^[5]。在我国北方该病的病死率达 6%, 致劳动能力丧失的患者达 22%^[6-8]。近年该病发病率有所增加, 为患者与社会带来了沉重的负担。

2 GBS 辅助及对症治疗

GBS 是神经科最常见的疾病之一, 起病较急, 进展和恢复期时间较长, 因此适当的支持疗法和护理, 直接关系到患者的预后是否良好。重症患者应住监护病房, 进行连续心电监护, 严重心脏阻滞及窦性停搏少见, 发生时可立即给患者植入临时性心内起搏器。GBS 的主要危险是呼吸肌麻痹, 严重者可致急性呼吸衰竭、感染、心律失常、自主神经功能障碍, 易致患者死亡。必须保持呼吸道通畅和防止呼吸道感染, 必要时给予吸氧、插管或气管切开, 呼吸机辅助呼吸; 对于舌咽、迷走神经麻痹者因有球神经麻痹, 给予鼻饲或静脉营养支持; 存在高血压者, 可辅助给予小剂量的 β 受体阻滞剂, 低血压者补充胶体液并调整患者体位。患病 1 年后的 GBS 患者不能独立行走, 这部分患者需要长时间的康复训练, 如果得不到适当的治疗, 可能会产生严重的肢体无力和关节挛缩。疼痛时可以使用卡马西平或其他止痛药, 通过止痛剂和加强肢体的被动运动来预防和治疗。当患

者的吞咽功能受累时,需要注意营养问题。尿潴留可加压按摩下腹部,无效时导尿,便秘可给予缓释剂和润肠剂。抗生素预防和控制坠积性肺炎、尿路感染。勤翻身,防压疮形成,早起行肢体被动活动,防关节挛缩。康复治疗应及早开始,被动或主动运动、物理疗法、针灸及按摩等^[9]。

3 GBS 的病因治疗

免疫抑制疗法在自身免疫性疾病中起到抑制免疫反应,减少致病因子释放及神经修复功能。

3.1 Ig 疗法 较多的研究提示静脉注射 Ig 是治疗 GBS 的有效方法。与皮质激素类和血浆置换相比,静脉注射 Ig 是免疫介导性神经疾病中应用范围最广的疗法,且功效早已经在一些随机对照试验中证明。静脉注射 Ig 可用于血浆置换失败者。

3.1.1 静脉注射 Ig 的机制 大剂量静脉注射人血 Ig 的作用机制尚不清楚,可能通过以下几个环节:①提供特异性抗体并中和致病性自身抗体,加速 IgG 抗体的分解代谢;②中和超抗原,调节抗原识别相关分子;③阻止补体结合并防止膜溶解性攻击性免疫复合物形成;④封闭巨噬细胞和 B 细胞表面 FC(结晶片段)受体,导致 B 细胞自身抗体形成受抑制;⑤影响细胞因子等炎性介质;⑥Ig 有直接修复髓鞘的功能^[9]。

3.1.2 静脉注射 Ig 的指征 目前临床上使用静脉注射 Ig 的治疗指征:①急性进展期未超过 2 周;②使用血浆置换治疗后,病情仍未见好转者;③对已给予静脉注射 Ig 治疗病情仍继续加重或复发的患者,可再次给予 1 个疗程静脉注射 Ig 治疗;④病程在 1 个月以上,考虑为慢性 GBS 可能性者。

3.1.3 静脉注射 Ig 的方法 静脉滴注 0.4 g/(kg·d),连续应用 5 d,用于血浆置换失败的患者。

3.1.4 静脉注射 Ig 的不良反应 发热面红为常见的不良反应,减慢输液速度可减轻。偶有无菌性脑膜炎、肾衰竭、脑梗死报道,可能与血液黏度增高有关^[10-11]。

3.2 血浆置换法 血浆置换也称治疗性血浆置换,属于血液净化领域中非常重要的组成部分,已被证实对 GBS 有效的治疗方法,已成为 GBS 治疗疗效评价的指标。

3.2.1 血浆置换治疗的主要机制 ①可快速清除血浆中的髓鞘毒性抗体、抗原-Ig 的免疫复合物、炎性化学介质补体、纤维蛋白原和抗原,从而减少和避免神经髓鞘的中毒性损害,促进脱落髓鞘的修复和再生,改善和缓解临床症状,缩短病程和降低病死率,对年轻患者疗效较好;②输注的血浆含大量 Ig 可直接改善体液免疫功能^[10-15]。

3.2.2 血浆置换的方法 每次交换血浆为 40~50 mL/kg,5~8 次为 1 个疗程。

3.2.3 血浆置换的不良反应 血浆置换临床效果较好,不良反应相对较少且轻微,常见为血压低下、感染率增加、头昏恶心、出血等。治疗过程中需要有相应的设备和有经验的治疗医师,以便及时处理治疗过程中可能出现的各种不良反应。

3.2.4 血浆置换的禁忌证 有下列情况者慎用或禁用血浆置换疗法:严重感染、心律失常;心功能不全;凝血功能障碍;新近(3 个月内)有心肌梗死或高度怀疑心肌梗死;年龄较大合并肝肾衰竭^[10,16-18]。

3.3 类固醇激素疗法 GBS 使用激素治疗已有 30 多年,在 50 年代和 60 年代不乏成功的报道,常习惯性地被医师采用。目前,有关 GBS 的糖皮质激素治疗尚有分歧意见,多数研究者认为 GBS 的急性期糖皮质激素治疗无效,糖皮质激素治疗仅用于慢性 GBS。

3.3.1 类固醇激素疗法的机制 激素作为一种免疫抑制剂,对 GBS 治疗的主要可能为:稳定细胞膜的结构;对神经系统产生强烈的免疫抑制作用;减轻脱髓鞘程度和急性期神经根的水肿,改善神经电传导。

3.3.2 类固醇激素治疗方法 急性进展期 GBS 患者,大剂量皮质激素若能阻止病程继续进展时,应连续应用,否则应尽早停用。机体免疫功能低下、辅助人工呼吸机治疗以及呼吸道感染者慎用或不宜应用。常规用法:氢化可的松 100~300 mg,或地塞米松 10~20 mg,或促肾上腺皮质激素 25~50 U 加入 5%~10% 葡萄糖溶液 0.5~1.0 L,每日 1 次,静脉滴注,10~14 d 后改用口服泼尼松 40~60 mg/d,逐渐减量至停药。在用药期间 10 d 无效者应考虑停用激素。慢性 GBS 患者,多主张用激素治疗,感觉、运动性周围神经病变者堆急速治疗反应好。方法:泼尼松 100 mg/d 或隔日,连续 2~4 周后逐步减量,连续 12 周至 6 个月,1 个月内无效者不能认为激素治疗无效。

3.3.3 类固醇激素疗法的不良反应 长期大剂量应用激素能够延缓 GBS 的病情发展,但另一方面可以增加患者消化道溃疡、高血压、钙流失、青光眼、白内障、股骨头坏死以及骨质疏松的发生率^[19-22]。

3.4 免疫抑制剂疗法 当应用激素治疗及血浆置换法等治疗方案无效或效果不佳时,可选用免疫抑制剂治疗,如环磷酰胺、甲氨蝶呤等药物。近年来用免疫抑制剂治疗 GBS 有很多报道,朱保佳等^[23]以环磷酰胺为主治疗重症 GBS 获得良好效果。试用免疫抑制剂时中应注意骨髓抑制及肝功能损害。干扰素是细胞免疫的调节因子,能抑制抗原表达,并通过调节细胞黏附分子的表达对炎性细胞的渗出及迁移产

生影响。免疫抑制剂的作用机制可能和抑制人体的自身免疫反应有关,尚需进一步评估疗效^[24]。

4 其他疗法

GBS 发病机制尚未明确,临床治疗未达理想效果。有很多学者欲寻求新的治疗方法,并做了各种尝试,其中脑脊液过滤是近年来出现的一种新的治疗方法。脑脊液过滤能有效清除脑脊液中妨碍神经传导和加重神经根损害的可溶性毒性物质和炎性因子,促进 GBS 患者病情的恢复,缩短病程^[25-27]。马钱子散加针灸治疗能迅速改善症状,对于患者四肢肌、呼吸肌等肌力恢复有显著改善作用,机制可能是马钱子散对中枢神经系统的兴奋作用,配合针灸使患者气血通畅、经脉调和,达到治疗患者的作用。

5 展望

GBS 目前没有特异性的治疗手段,静脉注射大剂量 Ig 和血浆置换治疗仍是 GBS 的主要治疗方法,临床效果佳。类固醇激素以前被广泛地应用于 GBS 的治疗,但多数研究表明效果欠佳,且不良反应多,故不主张使用,但其能够有效缓解慢性 GBS 患者的症状。重症患者可累及呼吸肌致呼吸衰竭,应置于监护室,密切观察呼吸情况,定时做血气分析。保持呼吸道通畅,预防感染也是治疗的关键。未来治疗 GBS 的方向除积极寻找新的方法外,运用循证医学分析各种治疗方案及其组合的有效性,减少各种并发症及不良反应,积极探索发病机制、寻找致病因素,在此基础上寻找新的治疗方法。

参考文献

- [1] 王殿华. 格林-巴利综合征的病因及发病机制[J]. 中国社区医师, 2010, 26(38):4.
- [2] Nafissi S, Vahabi Z, Sadeghi Ghahar M, *et al.* The role of cytomegalovirus, Haemophilus influenzae and Epstein Barr virus in Guillain Barre syndrome[J]. Acta Med Iran, 2013, 51(6):372-376.
- [3] McLauchlan DJ, Robertson NP. Epidemiological aspects of Guillain-Barre syndrome[J]. J Neurol, 2013, 260(7):1942-1945.
- [4] van den Berg B, Bunschoten C, van Doorn PA, *et al.* Mortality in Guillain-Barre syndrome[J]. Neurology, 2013, 80(18):1650-1654.
- [5] Prevots DR, Sutter RW. Assessment of Guillain-Barré syndrome mortality and morbidity in the United States: implications for acute flaccid paralysis surveillance[J]. J Infect Dis, 1997, 175 Suppl 1: S151-S155.
- [6] 邓晖, 祝捷. 格林-巴利综合征的流行病学、病理生理、临床分型及治疗[J]. 中风与神经疾病杂志, 2009, 26(2):251-254.
- [7] 陆晖, 史润霞, 仝树坡. 格林-巴利综合征的现代研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2010, 19(9):75-76.
- [8] Cheng Q, Wang DS, Jiang GX, *et al.* Prospective study of clinical

- epidemiology of Guillain-Barré syndrome in Harbin, China[J]. J Neurol Sci, 2003, 215(1/2):63-69.
- [9] 吴江, 贾建平, 崔丽英, 等. 神经病学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011:130-132.
- [10] Lehmann HC, Hartung HP. Plasma exchange and intravenous immunoglobulins: mechanism of action in immune-mediated neuropathies[J]. J Neuroimmunol, 2011, 231(1/2):61-69.
- [11] Shahrizaila N, Yuki N. The role of immunotherapy in Guillain-Barre syndrome: understanding the mechanism of action[J]. Expert Opin Pharmacother, 2011, 12(10):1551-1560.
- [12] Stangel M, Compston A, Scolding NJ. Oligodendroglia are protected from antibody-mediated complement injury by normal immunoglobulins(“IVIg”)[J]. J Neuroimmunol, 2000, 103(2):195-201.
- [13] Samuelsson A, Towers TL, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor[J]. Science, 2001, 291(5503):484-486.
- [14] Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 7:CD002063.
- [15] Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, *et al.* Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. Neurology, 2012, 78(13):1009-1015.
- [16] Raphaël JC, Chevret S, Hughes RA, *et al.* Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 7:CD001798.
- [17] Sorgun MH, Erdogan S, Bay M, *et al.* Therapeutic plasma exchange in treatment of neuroimmunologic disorders: Review of 92 cases[J]. Transfus Apher Sci, 2013.
- [18] van Doorn PA. Diagnosis, treatment and prognosis of Guillain-Barré syndrome (GBS)[J]. Presse Med, 2013, 42(6 Pt 2):e193-e201.
- [19] Hughes RA, Swan AV, van Koningsveld R, *et al.* Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2006, (2):CD001446.
- [20] Odaka M, Tatsumoto M, Hoshiyama J, *et al.* Side effects of combined therapy of methylprednisolone and intravenous immunoglobulin in Guillain-Barré syndrome[J]. Eur Neurol, 2005, 53(4):194-196.
- [21] Hughes RA, van Doorn PA. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 8:CD001446.
- [22] Hughes RA, van Der Meché FG. Corticosteroids for treating Guillain-Barré syndrome[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2000, (3):CD001446.
- [23] 朱保佳, 曹红卉, 周九三, 等. 以环磷酰胺为主治疗重型格林-巴利综合征(附 106 例报告)[J]. 临床神经病学杂志, 1995, 8(6):359-360.
- [24] Santiago-Casas Y, Peredo RA, Vilá LM. Efficacy of low-dose intravenous cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus presenting with Guillain-Barre syndrome-like acute axonal neuropathies: report of two cases[J]. Lupus, 2013, 22(3):324-327.
- [25] Odaka M. CSF filtration and interferon-beta for Guillain-Barre syndrome[J]. Nihon Rinsho, 2008, 66(6):1200-1204.
- [26] Manfredi PL. CSF filtration is an effective treatment of Guillain-Barré syndrome: a randomized clinical trial[J]. Neurology, 2002, 58(6):988-989.
- [27] Hülsner PJ, Wiethölter H, Wollinsky KH. Liquorperesis eliminates blocking factors from cerebrospinal fluid in polyradiculoneuritis (Guillain-Barre syndrome)[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 1991, 241(2):73-76.

收稿日期:2013-07-18 修回日期:2013-11-15 编辑:申雪梅

《医学综述》欢迎广大作者投稿

投稿地址:北京市通州区北苑通典铭居 F 座 0806 室 (101100) 电话:010-60551103

E-mail: yxzs@chinajournal.net.cn yxzs2005@163.com Http://www.yxzszz.com