

感染性与创伤相关性吉兰-巴雷综合征临床病例分析

华中科技大学同济医学院附属同济医院 朱纪玲 黄梁江 杨晓旭 熊永洁* 宋建新 张苏明, 武汉 430030

摘要 目的:比较感染性与创伤相关性吉兰-巴雷综合征(GBS)的临床特点及预后,揭示创伤相关性吉兰-巴雷综合征的发病特征。方法:收集17例创伤相关性GBS患者临床病历资料,并将同期收治的34例感染相关性GBS患者作为对照组,收集一般资料、脑脊液检查、神经节苷酯抗体检测、神经电生理及预后等临床资料,并进行比较分析。结果:17例创伤相关性GBS中男性12例,女性5例,平均年龄(54.7 ± 13.3)岁,创伤至起病的中位潜伏时间为10 d,10例合并呼吸肌麻痹,8例行血清神经节苷酯抗体筛查,其中5人为阳性,13例肌电图提示轴索损害。经积极免疫治疗后,仅有2人恢复良好,15例患者恢复不佳。与感染性GBS相比,创伤相关性GBS患者的起病年龄(岁)更大(54.7 ± 13.3 vs 44.5 ± 17.1 , $P=0.036$),呼吸机麻痹发生率更高(58.8% vs 11.8% , $P=0.001$),轴索型损害更常见(76.5% vs 26.5% , $P=0.002$),进入重症监护室的比率更高(52.9% vs 14.7% , $P=0.004$),住院时间(d)更长[$27(14, 38)$ vs $17(12, 21)$, $P=0.030$],病情好转率更低(11.8% vs 70.6% , $P=0.000$)。而神经节苷酯抗体的出现率在两组之间没有明显差异(62.5% vs 61.5% , $P=0.965$)。结论:外伤或手术后能够诱发GBS,与感染性GBS相比,创伤相关性GBS具有起病年龄大,轴索型损害比率高,症状重,预后差的特点。

关键词 吉兰-巴雷综合征; 创伤; 感染; 神经节苷酯抗体

中图分类号 R741 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20180305

Comparative study of infection-and trauma-related Guillain – Barré syndrome ZHU Ji-ling, HUANG Liang-jiang, YANG Xiao-xu, XIONG Yong-jie*, SONG Jian-xin, ZHANG Su-ming. Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract Objective: To compare the clinical features and prognosis of Guillain-Barré syndrome (GBS) related to infection and trauma, in order to reveal the characteristics of trauma-related Guillain-Barré syndrome (tGBS). Methods: Seventeen tGBS patients and 34 infection-related GBS patients were enrolled as tGBS group and infection GBS group respectively in recent four years. The clinical data of general information, anti-ganglioside antibodies, cerebrospinal fluid examination, electroencephalography and prognosis were collected and compared between tGBS group and infection GBS group. Results: There were 17 cases of tGBS, containing 12 men and 5 women with the average age being 54.7 ± 13.3 years old, and the median incubation time from trauma to the onset of disease being 10 days. Ten patients had respiratory paralysis, and 8 patients were subjected to the anti-ganglioside antibodies screening and positive results were obtained in 5 cases. Electroencephalography indicated there were 13 cases of nerve axon damage. After active immunotherapy, only 2 patients recovered well, and 15 patients recovered poorly, including one death. Compared with infection GBS, the patients in tGBS group were older [(54.7 ± 13.3) vs (44.5 ± 17.1) , $P=0.036$], respiratory paralysis occurred more [58.8% (10/17) vs. 11.8% (4/34), $P=0.001$], nerve axon damage was more common [76.5% (13/17) vs 26.5% (9/34), $P=0.002$], the rate of entry into intensive care was even higher [52.9% (9/17) vs 14.7% (5/34), $P=0.004$], the hospital stay was longer [$27(14, 38)$ vs $17(12, 21)$, $P=0.030$], and the probability of good prognosis was lower [11.8% (2/17) vs 70.6% (24/34), $P=0.000$]. There was no significant difference in positive rate of anti-ganglioside antibodies between the two groups. Conclusion: GBS could happen after different trauma or surgery. Compared with the infection GBS, tGBS has the characteristics of older age, high proportion of axonal damage, worse symptoms and prognosis. Furthermore, there was no additional correlation between anti-ganglioside antibody and tGBS.

Key words Guillain-Barré syndrome; Trauma; Infection; Anti-ganglioside antibody

吉兰-巴雷综合征 (Guillain-Barré Syndrome, GBS) 是一类可危及生命的神经系统疾病,主要累及

脊髓神经根和周围神经,与其他很多疾病一样^[1] 其多由感染因素引起,病情在感染后4周内达到高峰,约25%的患者可以出现呼吸机麻痹症状,免疫治疗对大部分患者有良好效果^[2]。在临床实践中我们

* 通信作者:熊永洁, E-mail: yongjiexiong@163.com

发现:少部分 GBS 发生在外伤或手术后。本文研究总结创伤相关性 GBS 的临床特点以及预后,为临床工作提供参考。

资料与方法

一般资料 收集 2013 年 6 月~2017 年 6 月华中科技大学同济医学院附属同济医院诊治的 17 例创伤后发病的 GBS 患者的临床病历资料,病因包括:车祸伤 4 例,普通外伤 6 例,手术 7 例。并以同时期收治的 34 例感染相关性 GBS 患者作为对照组,感染病因主要为呼吸道感染及腹泻等。所有患者均符合《中国吉兰-巴雷综合征诊治指南》(2010)诊断标准^[3]。

方法 收集所有患者的一般情况、临床症状、病因至起病时间、腱反射、神经节苷酯抗体、神经电生理、腰穿脑脊液检查、治疗方案及预后等临床资料。所有患者的预后使用 Hughes 功能缺损量表^[4],将评分 ≤ 2 分定义为预后良好。

统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件。计量资料符合正态分布以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,不符合正态分布的采用中位数及四分数表示,采用 U 检验。计数资料采用频数表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

一般资料 17 例创伤相关性 GBS 患者(男 12,女 5),平均年龄(54.7 ± 13.3)岁,创伤至起病的中位潜伏时间为 10 d。34 例感染性 GBS 患者(男 25,女 9),平均年龄(44.5 ± 17.1)岁,感染至发病的中位时间为 7 d,见表 1。

创伤相关性 GBS 的临床资料汇总 主诉以肢体无力为主,17 例患者全部出现肢体无力,10 例合并呼吸肌麻痹,8 例出现感觉障碍,4 例伴有颅神经损害。6 例腱反射减弱,11 例腱反射消失。有 6 例在发病前使用了神经节苷酯药物,8 例行血清神经节苷酯抗体筛查,其中 5 例为阳性。起病距腰穿的中位时间为 11 d,脑脊液中:有 14 例出现了蛋白细胞分离,另 3 例未出现蛋白细胞分离者均是 7 d 内进行的腰穿,脑脊液的中位有核细胞数为 $2 \times 10^6/L$,蛋白含量为 796 mg/L。肌电图检查有 13 例呈轴索损害,3 例为脱髓鞘损害,1 例正常。所有患者均给予积极免疫治疗,使用静脉免疫球蛋白(IVIg)或血浆置换的有 14 例,采用联合治疗方案的有 12 例。中位住院时间 28 d,出院时仅有 2 例达到良好预后标准,15 例患者预后不佳,其中死亡 1 例,见表 1。

表 1 创伤相关性吉兰巴雷综合征的临床资料汇总

临床资料	例	百分比(%)
创伤类型(外伤/手术)	10/7	58.8
创伤至发病(d)	10.0(7,10.5)	
平均住院天数(d)	27.0(14,38)	
主要症状		
肢体无力	17	100.0
感觉受累	8	47.1
颅神经损害	4	23.5
呼吸肌麻痹	10	58.8
腱反射		
正常	0	0
减弱	6	25.3
消失	11	64.7
使用神经节苷酯药物	6	35.3
脑脊液蛋白/细胞分离	14	82.4
脑脊液细胞数($\times 10^6/L$)	2(0,4)	
脑脊液总蛋白(mg/L)	796(483.0,1215.0)	
肌电图检查		
正常	1	5.9
脱髓鞘损害	3	17.6
轴索损害	13	76.5
神经节苷酯抗体阳性*	5	62.5
进入 ICU	9	52.9
治疗方案		
IVIg/血浆置换	14	82.4
联合治疗方案	12	70.6
预后		
良好	2	11.8
不佳	15	88.2

注: * 只有 8 例患者行神经节苷酯抗体谱筛查

创伤相关性 GBS 与感染性 GBS 的比较 与感染性 GBS 相比,创伤相关性 GBS 患者的起病年龄更大($P=0.036$),呼吸机麻痹更多($P=0.001$),轴索型损害更常见($P=0.002$),进入 ICU 的比率更高($P=0.004$),住院时间(d)更长($P=0.030$),病情好转率更低($P=0.000$)。而性别、潜伏时间、临床表现、腱反射、治疗方案、神经节苷酯抗体及脑脊液检查结果在 2 组之间没有差异,见表 2,3。

讨论

GBS 是一种临床常见的免疫相关性周围神经病,常见病因包括感染、外伤、手术、疫苗接种、药物诱发等。其中,2/3 的 GBS 是由感染性因素引起^[5,6]。近年来由外伤或手术引起的 GBS 报道越来越多,这一类患者的临床特点与感染性 GBS 有很大不同,需要引起我们的高度重视^[7~9]。本研究分析了本院收治的 17 例创伤相关性 GBS 及 34 例

表 2 感染性与创伤相关性 GBS 患者的发病特点比较

组别	例	年龄(岁)	性别(例)		诱因至发病时间(d)	肢体无力(例)	感觉异常(例)	颅神经受累(例)	呼吸肌麻痹[例(%)]
			男	女					
创伤性 GBS	17	54.7 ± 13.3	12	5	10.0(7,10.5)	17	8	4	10(58.8)
感染性 GBS	34	44.5 ± 17.1 *	25	9	7.0(4.8,12.5)	32	20	10	4(11.8) *

组别	例	减反射消失(例)	轴索型损害[例(%)]	神经节苷酯抗体阳性(例)	进入重症监护室[例(%)]	住院时长(d)	治疗方案(例)		预后良好[例(%)]
							静脉免疫球蛋白/血浆置换	联合治疗方案	
创伤性 GBS	17	11	13(76.5)	5(8/17)	9(52.9)	27(14,38)	14	12	2(11.8)
感染性 GBS	34	15	9(26.5) *	8(13/34)	5(14.7) *	17(12,21) *	20	16	24(70.6) *

表 3 感染性与创伤相关性 GBS 患者的脑脊液检查结果比较

组别	例	起病距腰穿的时间(d)	脑脊液蛋白细胞分离[例(%)]	脑脊液细胞数($\times 10^6/L$)	脑脊液总蛋白(mg/L)
创伤性 GBS	17	11(8.0,15.5)	14(82.4)	2(0,4.0)	796(483.0,1215.0)
感染性 GBS	34	10(7.8,16.0)	31(91.2)	2(0,4.3)	877(537.3,1525.8)

感染性 GBS 患者,创伤类型多样,具有一定的代表性。

不同病因引起的 GBS 具有不同的临床特点,本研究中所有 GBS 的发病人群以中老年为主,男性多于女性,这与国外的报道基本相似^[10]。而在感染性 GBS 患者中,平均年龄明显小于创伤性 GBS 组,具体原因还有待进一步研究。关于创伤后引发 GBS 的主要原因,目前有两种观点:第一种观点认为,外伤或手术创伤破坏了人体的免疫系统功能,导致免疫紊乱,由于免疫攻击诱发了 GBS^[11]。另一种观点则认为:创伤打击使人的免疫力低下,抵抗能力下降,导致感染的风险增加,是感染性因素直接诱发了 GBS^[12]。

脑脊液蛋白细胞分离是诊断 GBS 的重要标准之一^[6]。本研究中,创伤性 GBS 和感染性 GBS 的腰穿距发病的中位时间分别为 11 d 和 10 d,两者没有明显差异。创伤性 GBS 患者中有 14 例(82.4%)出现脑脊液蛋白细胞分离现象,检出阳性率高于既往报道^[10],这可能与我们的腰穿时机准确有关。未出现蛋白细胞分离的 3 例患者腰穿时间均为发病 7 d

内。腰穿时间过早可能导致假阴性结果,7~14 d 是腰穿检查最合适的时机。在脑脊液细胞数和蛋白质含量上,创伤相关性 GBS 与感染相关性 GBS 没有明显差异。表明 GBS 最终病理机制均为神经根的免疫反应,而非直接的炎症损伤过程。

本研究中创伤性 GBS 组呼吸机麻痹的比例(58.8%)远高于感染性 GBS 组(11.8%)。这说明创伤性 GBS 较常规感染性 GBS 的症状更重,疾病更凶险。这一结论也在神经电生理表现、进入 ICU 比例、住院时长、预后等方面得到了印证,与之前的报道基本一致^[13]。创伤组及感染组患者都使用了静脉免疫球蛋白等一线治疗药物,但创伤性 GBS 组仅有 2 例(11.8%)预后良好,显著低于感染组的好转率(70.6%)。关于创伤性 GBS 症状重、预后差的原因,可能是由于创伤性 GBS 的免疫应答更为强烈,导致神经损伤重,尤其是轴索损害严重有关。这也与既往的病例报告结果相符合,创伤性 GBS 病例中存在轴索损害的患者预后均不佳,见表 4。

表 4 既往文献报道的创伤性 GBS 的病例汇总

病例	性别	年龄(岁)	创伤类型	创伤距发病时间(d)	脑脊液检查	神经电生理	神经节苷酯抗体	预后
Kevin R Carr ^[7] 2014	男	58	脑外伤	16	蛋白细胞分离	F 波延迟,运动传导减慢	未检出	良好
F. Battaglia ^[14] 2012	女	73	脑外伤、脊髓手术	14	蛋白细胞分离	运动传导减慢,脱髓鞘改变	未做	良好
Zain Boghami ^[8] 2015	男	58,40	脊髓手术	1	未见蛋白细胞分离	未做	GM1 抗体阳性	不佳
Ik Lin Tan ^[9] 2010	男	44	脑外伤	7	蛋白细胞分离	脱髓鞘损害合并轴索损害	未做	不佳
Jocelyn cheng ^[15] 2011	女	59	胸椎肿瘤切除术	1	蛋白细胞分离(第 8 天)	失神经支配,轴索损害表现	未做	不佳

神经节苷酯抗体与 GBS(如 MFS、AMAN 亚型)的发生密切相关^[16, 17]。有研究证实:合并神经节苷酯抗体者恢复慢、预后不佳^[11, 18]。一项中国北方的研究表明:使用神经节苷酯抗体类药物相关的 GBS 患者临床症状更重,短期预后更差^[19]。本文创伤性 GBS 组中,有 6 例患者为前期使用了神经节苷酯类药物。我们推测:在特定的人群(如创伤应激条件下)中,使用神经节苷酯类药物可能会增加发生 GBS 的风险,应予以避免。本研究创伤性 GBS 组中有 62.5%(5/8)的患者出现神经节苷酯抗体阳性,而感染性 GBS 组亦有 61.5%(8/13)存在抗体阳性。神经节苷酯抗体作为反映周围神经受到自身免疫攻击的体内标志物,在不同诱因导致的 GBS 患者中的分布没有显著差别,其与创伤性 GBS 并没有特殊相关性。

对创伤后出现无法解释的肢体无力、麻木等症状的患者,特别是前期曾使用过神经节苷酯类药物,临床医生要警惕创伤相关性 GBS 可能。及时行肌电图及腰穿检查,有助于早期诊断和病情沟通。

参考文献

- 1 慧萍. 感染及免疫因素在特发性肺纤维化急性加重中的作用[J]. 内科急危重症杂志, 2015, 21(05):321-326.
- 2 Van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, et al. Guillain-Barre syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis[J]. Nat Rev Neurol, 2014, 10(8):469-482.
- 3 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.
- 4 Hughes RA, Newsom-Davis JM, Perkin GD, et al. Controlled trial prednisolone in acute polyneuropathy[J]. Lancet, 1978, 2(8093):750-753.
- 5 Yuki N, Hartung HP. Guillain-Barre syndrome[J]. N Engl J Med, 2012, 366(24):2294-2304.
- 6 Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barre syndrome[J]. Lancet, 2016, 388(10045):717-727.

- 7 Carr KR, Shah M, Garvin R, et al. Post-Traumatic brain injury (TBI) presenting with Guillain-Barre syndrome and elevated anti-ganglioside antibodies: a case report and review of the literature[J]. Int J Neurosci, 2015, 125(7):486-492.
- 8 Boghani Z, Livingston AD, Simpson EP, et al. Acute onset of guillain-barre syndrome after elective spinal surgery[J]. World Neurosurg, 2015, 84(2):376-379.
- 9 Tan IL, Ng T, Vucic S. Severe Guillain-Barre syndrome following head trauma[J]. J Clin Neurosci, 2010, 17(11):1452-1454.
- 10 Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, et al. Diagnosis of Guillain-Barre syndrome and validation of brighton criteria[J]. Brain, 2014, 137(Pt 1):33-43.
- 11 van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barre syndrome[J]. Lancet Neurol, 2008, 7(10):939-950.
- 12 Wakerley BR, Yuki N. Infectious and noninfectious triggers in Guillain-Barre syndrome[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2013, 9(7):627-639.
- 13 Yang B, Lian Y, Liu Y, et al. A retrospective analysis of possible triggers of Guillain-Barre syndrome[J]. J Neuroimmunol, 2016, 293:17-21.
- 14 Battaglia F, Sevy A, Moyse E, et al. Guillain-Barre syndrome following severe head trauma and spine surgery[J]. Rev Neurol (Paris), 2013, 169(2):166-168.
- 15 Cheng J, Kahn DE, Wang MY. The acute motor-sensory axonal neuropathy variant of Guillain-Barre syndrome after thoracic spine surgery[J]. J Neurosurg Spine, 2011, 15(6):605-609.
- 16 Yuki N, Ho TW, Tagawa Y, et al. Autoantibodies to GM1b and GalNAc-GD1a: relationship to Campylobacter jejuni infection and acute motor axonal neuropathy in China[J]. J Neurol Sci, 1999, 164(2):134-138.
- 17 Willison HJ, Yuki N. Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies[J]. Brain, 2002, 125(Pt 12):2591-2625.
- 18 Ogawara K, Kuwabara S, Mori M, et al. Axonal Guillain-Barre syndrome: relation to anti-ganglioside antibodies and campylobacter jejuni infection in Japan[J]. Ann Neurol, 2000, 48(4):624-631.
- 19 Wu X, Wu W, Wang Z, et al. More severe manifestations and poorer short-term prognosis of ganglioside-associated Guillain-Barre syndrome in Northeast China[J]. PLoS One, 2014, 9(8):e104074.

(2017-07-02 收稿 2018-01-22 修回)

《内科急危重症杂志》编辑部搬迁公告

尊敬的作者和读者:

本刊编辑部于 2018 年 6 月 1 日搬迁至武汉市蔡甸区中法新城,具体通信地址会尽快公布,编辑部电话号码更改为 027-69378378。

非常感谢您对本编辑部的支持!

本刊编辑部