· 综述 ·

激素与格林-巴利综合征

项宁 金凤 尹立勇 兰希发

【摘要】激素自20世纪50年代开始用于治疗格林-巴利综合征(Guillain-Barre Syndrome, GBS),但至今其临床疗效仍不明确。70年代后进行的多数临床随机对照试验都没有发现激素和对症支持治疗有显著差别,但其中两个样本量最大的试验在调整影响偏倚的因素后再重新分析,则显示静点甲强龙优于对症治疗或者其与静脉注射免疫球蛋白联合治疗会显现更好的疗效。目前仍没有十分有力的证据证明或否定大剂量甲强龙的疗效,激素治疗GBS还有很多问题需要继续研究。

【**关键词**】 格林-巴利综合征; 激素; 血浆置换; 免疫球蛋白; 综述文献 doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.09.019

Steroid and Guillain–Barre syndrome XIANG Ning, JIN Feng, YIN Li-yong, et al. Department of Neurology, the First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066000, China

[Key words] Guillain-Barre Syndrome; Hormones; Plasma exchange; Immunoglobulin; Reviews

格林-巴利综合征(Guillain-Barre Syndrome, GBS) 是临床常见的自身免疫介导的周围神经疾病,主要损害多数脊神经根和周围神经,也常累及脑神经,致残率、致死率比较高。发现这种疾病已经100多年,至

作者单位: 066000 秦皇岛市第一医院神经内科(项宁、尹立勇、 兰希发),教育处(金凤)

通讯作者: 兰希发 Email: 1262578271@qq.com

今仍没有令人十分满意的治疗方法,血浆置换(Plasma Exchange, PE)和静脉注射免疫球蛋白(Intravenous Immunoglobulin, IVIG)仅对60%~70%患者有效,而激素治疗从一开始就争议不断,一直持续到今天。

1 口服与肌注激素治疗GBS

20世纪50年代前包括Guillain在内的很多人认为GBS像脊髓灰质炎一样是由于病毒感染引起的,

- [17] 李佩恩, 吴秉毅, 郭坤元, 等.造血干细胞移植后长期存活 患者的生活质量分析[J]. 中华器官移植杂志, 2009, 30(7): 431-433.
- [18] Sorror ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT [J]. Blood, 2005, 106(8): 2 912-2 919.
- [19] Smith SR, Hobson ME, Haig AJ. Distress prior to undergoing hematopoietic stem cell transplantation: demographic and symptom correlations and establishing a baseline [J]. Patient Relat Outcome Meas, 2016, 7: 137-144.
- [20] Sarkar S, Scherwath A, Schirmer L, et al. Fear of recurrence and its impact on quality of life in patients with hematological cancers in the course of allogeneic hematopoietic SCT [J]. Bone Marrow Transplant, 2014, 49(9): 1 217–1 222.
- [21] El-Jawahri AR, Vandusen HB, Traeger LN, et al. Quality of life and mood predict posttraumatic stress disorder after hematopoietic stem cell transplantation [J]. Cancer, 2016, 122(5): 806–812.
- [22] Liu L, Yang YL, Wang ZY, et al. Prevalence and Positive Correlates of Posttraumatic Stress Disorder Symptoms among Chinese Patients with Hematological Malignancies: A Cross-Sectional Study [J]. PLoS One, 2015, 10(12): e0 145 103.
- [23] Anderson KO, Giralt SA, Mendoza TR, et al. Symptom burden in patients undergoing autologous stem-cell transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2007, 39(12): 759-766.
- [24] Zittoun R, Achard S, Ruszniewski M. Assessment of quality of

- life during intensive chemotherapy or bone marrow transplantation [J]. Psychooncology, 1999, 8(1): 64–73.
- [25] Jacobsen PB, Sadler IJ, Booth-Jones M, et al. Predictors of posttraumatic stress disorder symptomatology following bone marrow transplantation for cancer[J]. J Consult Clin Psychol, 2002, 70(1): 235-240.
- [26] Ehrlich KB, Miller GE, Scheide T, et al. Pre-transplant emotional support is associated with longer survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Bone Marrow Transplant, 2016, 51(12): 1594-1598.
- [27] Baliousis M, Rennoldson M, Dawson DL, et al. Perceptions of Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Coping Predict Emotional Distress During the Acute Phase After Transplantation [J]. Oncol Nurs Forum, 2017, 44(1): 96-107.
- [28] DeFor TE, Burns LJ, Gold EM, et al. A randomized trial of the effect of a walking regimen on the functional status of 100 adult allogeneic donor hematopoietic cell transplant patients [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2007, 13(8): 948-955.
- [29] Dóro CA, Neto JZ, Cunha R, et al. Music therapy improves the mood of patients undergoing hematopoietic stem cells transplantation (controlled randomized study) [J]. Support Care Cancer, 2017, 25(3): 1013-1018.
- [30] Penalba V, Asvat Y, Deshields TL, et al. Rates and predictors of psychotherapy utilization after psychosocial evaluation for stem cell transplant [J] . Psychooncology, 2017.

(收稿日期: 2017-06-06)

但是没有证据能够证实^[1-2],Bannwarth和Furtado分别于1943年和1950年先后提出假说认为GBS是一种免疫反应,主要依据是GBS往往继发于感染性疾病,某些变态反应性疾病患者的脑脊液也出现蛋白细胞分离的改变^[3]。激素能够抑制免疫,如果这种假说能够成立,那么它就应该是很好的治疗药物。1949年Hamaker和Kernohan^[4]报道了对二战期间50例GBS死亡患者的病理研究,他们发现发病最初神经根水肿是唯一的病理改变。Scheinker认为是水肿的神经根受到脊膜压迫导致了瘫痪^[3,5]。不管神经根水肿是由于免疫反应还是病毒等感染引起,激素都能减轻水肿,应该是一种合理的药物。基于这样的理论,激素开始用于治疗GBS,可是开始应用后人们观察到的疗效并不一致。

Graveson^[3]认为最早应用激素治疗GBS的是Shy 等人,他们于1951年报道[6]3例周围神经炎患者用 促肾上腺皮质激素(ACTH)治疗没有效果,文中描述 的患者肢体对称瘫痪,不同程度感觉障碍,活检发 现肌肉萎缩,病情记录并不详细。更多的人[5,7-8]认 为这一荣誉应该授予Stillman,他于1952年报道用 ACTH和可的松治疗1例GBS患者,疗效显著。此后 很多人报道激素治疗取得较好的疗效[5,9-10],也有 很多人对此提出质疑或者反对[7,11-12],激素治疗成 为GBS研究的热点。当时最常用的是ACTH肌注或 可的松口服。有人认为发病早期神经根水肿而轴索 未损伤,激素会减轻水肿改善症状,如果轴索也损伤, 激素就无能为力, 所以激素应该尽早应用[5,13]。1957年 Jackson等[7]总结了之前的报道,总共34篇文章,68例 患者,其中50例有不同程度的疗效,18例无效,他认 为当时的论文倾向于更多的报道有效病例,并且没 有对照,激素的疗效还不能明确。

20世纪50年代的研究主要是病例个案报道和病 例分析,60年代后的研究较多的设立了对照,1968年 Chhuttani等[14]用统计学分析了激素治疗和支持治疗 的患者后发现疗效没有区别,更多的研究[11,15-16]则 是在数据上有利于激素治疗,但是由于样本数量太 少,对照组和治疗组间基本情况不均衡,并没有能够 进行统计学分析。1969年Asbury^[2]报道了19例GBS 患者的病理研究结果, 所有患者都发现了炎性细胞 浸润,其中一例死亡距发病时间仅30 h。这个发现 是GBS免疫反应发病机制的证明,也支持了激素治 疗的理论基础。可是经过长期的临床观察, 更多人 对激素疗效提出了质疑。70年代的研究明显增加了 样本数量, 更多地应用了统计学分析, 并且进行了 随机对照试验。1977年Löffel等[16]报道了对123例 GBS患者的研究结果,指出激素治疗和其他治疗的治 愈率没有区别,1974年Goodall等[12]报道激素治疗甚 至延长了病情恢复时间和住院时间。证实激素是否有疗效最好的方法是进行随机对照试验。1976年Swick和McQuillen^[8]报道了第一个激素治疗随机对照试验,共纳入38例患者,治疗组和对照组分别肌注100单位ACTH和安慰剂10d,治疗组从发病到完全恢复平均时间为4.4个月,对照组为9个月,两组比较统计学P值为0.05。在后来Hughes等^[17]对8个激素治疗随机对照试验进行荟萃分析,只有Swick的试验证实激素有效。1978年Hughes等^[18]发表了对比口服强的松龙与支持治疗的多中心随机对照试验,治疗组(21例)患者口服强的松龙60mg/d并逐渐减量,对照组(19例)患者只采用支持治疗,在治疗1、3、12个月时治疗组恢复程度均差于对照组。

经过30多年的临床观察,仍然不能明确激素的疗效,首先进行的两个临床随机对照试验也得到了相互矛盾的结论。进入80年代后PE和IVIG相继被证明有明显的疗效,成为GBS研究新的热点,许多文章^[19-20]已经明确指出激素治疗无效或没有证据,不建议应用。但是由于无法在理论上给予合理的解释,仍然不能放弃对激素的进一步研究。

2 激素治疗GBS的动物实验

1981年Hughes等^[1]发表了激素治疗实验性变态反应神经炎(Experimental Allergic Neuritis, EAN)大鼠的实验,治疗组应用了大剂量的强的松龙[10 mg/(kg·d)],缩短了病程,减轻了病情高峰时的残疾程度,降低了死亡率。后来King等^[21]和Watts等^[22]的动物试验也得到相似的结果。激素治疗EAN的成功和激素临床疗效大相径庭,Hughes和vander Meché^[23]分析认为或许EAN和GBS的发病机制根本就不相同,毕竟自身免疫反应仍然只是一种假说;或许激素的临床疗效被仍不明确的某种原因所抵消,比如临床用药不可能像动物实验一样及时,临床也很少应用动物试验中那样大剂量的激素。此后的80和90年代,大剂量激素治疗成为GBS研究的重点之一。

3 临床试验对激素的论证

Steiner等^[24]1986年报道了3例正在接受激素治疗的患者发生了GBS,他认为不同剂量的激素会起到不同的作用,小剂量的氢化可的松和硫唑嘌呤能使实验性重症肌无力加重,而大剂量则有明确的疗效,系统性红斑狼疮患者在激素减量过程中复发是很常见的现象。1988年Haass等^[25]报道11例GBS患者给予1000 mg/d或500 mg/d甲强龙治疗,3例患者治疗无效,8例在给药后迅速好转,其中2例减量后很快再次加重,另外6例患者缓慢减量后都没有复发。Haass的报道和动物试验的结果一致,都证明了大剂量激素的疗效。他认为早期应用大剂量激素

和缓慢减量是治疗成功的关键。

1993年GBS类固醇试验组^[26-27]报道了对比静脉注射甲强龙和安慰剂的多中心随机对照试验,242 例患者随机分组给以甲强龙500 mg和安慰剂静脉注射5 d,激素组在治疗4周、12周时恢复程度均好于对照组,脱离呼吸机时间及恢复独立行走时间也小于对照组,但是差异无统计学意义,其中治疗4周时两组比较P值为接近界值的0.06。PE在90年代已经成为治疗的金标准,而这个试验的对照组接受PE治疗的人数多于激素组,所以试验的结论并不完全可靠。GBS的Cochrane系统评价^[27]没有发现此后其他对比大剂量激素和支持治疗的临床随机对照试验,也就是说目前仍没有有力的证据能证明和否定大剂量激素的疗效。

2000年发表的激素治疗GBS的Cochrane 系统评价^[23]认为激素的疗效和多数不良反应较对症支持治疗没有区别,激素治疗过程中的新发高血压情况却少于对照。文章明确指出激素不应该用于治疗GBS,若患者因其他情况需用激素也不会有害。2003年公布的美国神经病学会制定的GBS治疗指南^[28]只推荐了PE和IVIG,不建议激素用于GBS。

PE和IVIG的临床应用使治疗有了更多的选择,联合治疗也许会产生更好的效果。1989年Levchenko等^[29]报道了联合PE和激素(甲强龙或泼尼松龙)对比单用PE治疗,结果是两组疗效没有区别。

4 激素联合IVIG的疗效

1994年 Dutch GBS研究组^[30]报道了IVIG联合甲强龙对比IVIG治疗的前后对照试验,对照组为已经完成的另一个试验中74例只接受IVIG治疗的患者,结果联合治疗4周的疗效优于单用IVIG治疗。作者还和其他试验的PE治疗结果对比,发现也是此两者联合疗效更好,这个试验结果提示激素和IVIG可能有协同作用。在论文发表的同年,荷兰研究人员立即开始了IVIG联合甲强龙对比单用IVIG的多中心临床随机对照试验^[31],最终这个试验动摇了激素不宜用于治疗GBS的观点。试验结果于2004年发表,治疗4周时联合治疗比IVIG治疗恢复快,但P值为0.06,在调整了年龄、病情严重程度等两组间可能造成偏倚的因素后再次分析P值为0.03。

Van Koningsveld和Van Doorn^[32]认为现有的治疗方法没有进一步降低死亡率和致残率,在没有禁忌证的情况下,联合应用IVIG和甲强龙是可以选择的治疗方法。2016年的Cochrane系统评价^[27]分别分析了口服激素和静脉注射激素,结果是口服激素疗效显著差于对照,而静脉注射甲强龙虽然在数据上优于对照,但差异无统计学意义。在治疗不良反

应方面,激素治疗没有增加感染及胃肠道出血,静脉注射激素的患者,高血压发病率却显著低于其他治疗。文章的结论是口服激素减慢GBS恢复,静脉注射甲强龙既无疗效也无损害,联合IVIG联合甲强龙治疗可能有效。目前没有新的影响较大的IVIG联合甲强龙治疗GBS的临床试验公布,多数观点认为IVIG联合甲强龙有短期的疗效,对长期预后的影响并不优于IVIG^[33-35]。

PE和IVIG虽然是目前被广泛承认的两种治疗 方法,但仍有很多患者经治疗后还是严重残疾,病程 很长,最终也不能完全康复,而且这两种治疗方法 价格非常昂贵,发展中国家的多数患者都无法承担 这样的医疗费用。激素目前在我国仍然广泛应用, 近年来有较多关于IVIG联合激素治疗GBS的报道。 2015年李荣等^[36]报道134例GBS患者随机分组给 予IVIG[0.4 g/(kg·d)] 联合甲强龙(500 mg/d)或者治疗 IVIG[0.4 g/(kg·d)]治疗,联合治疗组治疗有效率及 肌力恢复程度均优于对照组。2016年王以翠和常焕 显[37]报道100例GBS患者随机分组给予甲强龙联合 IVIG或甲强龙治疗,结果显示2g/(kg·d)或0.4g/(kg·d) IVIG联合甲强龙[20 mg/(kg·d)]治疗,结果两组患 儿各项恢复指标差别均无统计学意义,由此得到结 论,此两种剂量丙种球蛋白联合甲基强的松龙冲击 治疗小儿中重度急性GBS临床疗效与安全性相当。

5 小结

GBS 仍然是致死率、致残率比较高的疾病,目前 常用的治疗方法疗效不能令人满意。有报道β-干 扰素、β-干扰素联合IVIG、环磷酰胺等治疗方法有 效,但没有临床试验证实^[39]。Eculizumab是一种单 克隆抗体,能够减少小鼠体内补体介导的神经损害, 目前两个多中心临床试验(ICA-GBS、JET-GBS)正 在研究这种药物对GBS的疗效^[33-35, 39]。激素在理论 上是治疗GBS合理的药物,但在应用60多年后并没 有得到一致的认可,而由于价格便宜、应用方便以及 多年的应用经验,目前仍然在我国和其他发展中国 家广泛应用。口服激素无效已经被多个临床试验证 实,没有争议。影响较大的大剂量静脉注射激素治 疗 GBS 的两个临床试验 [26, 31] 存在缺陷, 结论并不十 分可靠, 所以至今并没有非常有力的证据能证明和 否定大剂量静脉注射激素的疗效。大剂量静脉注射 激素是否有效以及GBS的确切发病机制仍然需要进 一步研究。

参考文献

- [1] Hughes RA, Kadlubowski M, Hufschmidt A. Treatment of acute inflammatory polyneuropathy [J]. Ann Neurol, 1981, 9 Suppl: 125-133.
- [2] Asbury AK. Guillain-Barré syndrome: historical aspects [J]. Ann Neurol, 1990, 27 Suppl: S2-S6.

- [3] GRAVESON GS. The use of steroids in the treatment of the Guillain-Barre syndrome [J]. Proc R Soc Med, 1961, 54: 575-576.
- [4] Haymaker WE, Kernohan JW. The Landry-Guillain-Barré syndrome; a clinicopathologic report of 50 fatal cases and a critique of the literature [J]. Medicine (Baltimore), 1949, 28(1): 59-141.
- [5] VERNON MA. Guillain-Barre syndrome treated with ACTH and cortisone [J]. Can Med Assoc J, 1954, 70(1): 75-76.
- [6] SHY GM, McEACHERN D. Further studies of the effects of cortisone and ACTH on neurological disorders[J]. Brain, 1951, 74(3): 354-362.
- [7] JACKSON RH, MILLER H, SCHAPIRA K. Polyradiculitis (Landry-Guillain-Barré syndrome); treatment with cortisone and corticotrophin [J]. Br Med J, 1957, 1(5 017): 480-484.
- [8] Swick HM, McQuillen MP. The use of steroids in the treatment of idiopathic polyneuritis [J]. Neurology, 1976, 26(3): 205–212.
- [9] HELLER GL, DEJONG RN. Treatment of the Guillain-barre syndrome; use of corticotropin and glucocorticoids [J]. Arch Neurol, 1963, 8(2): 179-193.
- [10] BLOOD A, LOCKE W, CARABASI R. Guillain-Barré syndrome treated with corticotropin (ACTH)[J]. J Am Med Assoc, 1953, 152(2): 139-140.
- [11] JOHN MARSHALL. THE LANDRY-GUILLAIN-BARR SYNDROME [J]. Brain, 1963, 86(1): 55-66.
- [12] Goodall JA, Kosmidis JC, Geddes AM. Effect of corticosteroids on course of Guillain–Barré syndrome [J]. Lancet, 1974, 1(7 857): 524–526.
- [13] FAZLULLAH S. Landry-Guillain-Barr é syndrome; treatment with ACTH and cortisone [J]. Postgrad Med J, 1956, 32(365): 150-154
- [14] Chhuttani PN, Chawla LS, Chugh KS, et al. Landry-Guillain-Barré-Strohl syndrome in India[J]. J Neurol Sci, 1968, 7(3): 581-592
- [15] McFarland HR. The Guilalin-Barre Disease Complex-An Analysis of the Disease with Therapeutic Suggestions and Report of 26 Cases [J]. Calif Med, 1960, 93(3): 141-147.
- [16] Löffel NB, Rossi LN, Mumenthaler M, et al. The Landry-Guillain-barré syndrome. Complications, prognosis and natural history in 123 cases [J]. J Neurol Sci, 1977, 33: 71-79.
- [17] Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010, 2: CD001 446.
- [18] Hughes RA, Newsom-Davis JM, Perkin GD, et al. Controlled trial of prednisolone in acute polyneuropathy[J]. Lancet, 1978, 2(8 093): 750-753.
- [19] Moore P, James O. Guillain-Barré Syndrome: incidence, management and outcome of major complications [J]. Crit Care Med, 1981, 9(7): 549-555.
- [20] Pollard JD. A critical review of therapies in acute and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies [J]. Muscle Nerve, 1987, 10(3): 214-221.
- [21] King RH, Craggs RI, Gross ML, et al. Effects of glucocorticoids on experimental allergic neuritis[J]. Exp Neurol, 1985, 87(1): 9-19.

- [22] Watts PM, Taylor WA, Hughes RA. High-dose methylprednisolone suppresses experimental allergic neuritis in the Lewis rat[J]. Exp Neurol, 1989, 103(1): 101–104.
- [23] Hughes RA, van der Meché FG. Corticosteroids for treating Guillain-Barré syndrome[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2000, 2: CD001 446.
- [24] Steiner I, Wirguin I, Abramsky O. Appearance of Guillain–Barr é syndrome in patients during corticosteroid treatment [J]. J Neurol, 1986, 233(4): 221–223.
- [25] Haass A, Trabert W, Gressnich N, et al. High-dose steroid therapy in Guillain-Barré syndrome [J]. J Neuroimmunol, 1988, 20: 305-308.
- [26] Guillain-Barré Syndrome Steroid Trial Group. Double-blind trial of intravenous methylprednisolone in Guillain-Barré syndrome[J]. Lancet, 1993, 341(8 845); 586-590.
- [27] Hughes RA, Brassington R, Gunn AA, et al. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 10; CD001 446.
- [28] Hughes RA, Wijdicks EF, Barohn R, et al. Practice parameter: immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology [J]. Neurology, 2003, 61(6): 736-740.
- [29] Levchenko NI, Piradov MA, Pirogov VN. Plasmapheresis and hormone therapy in severe forms of Guillain-Barré syndrome [J]. Klin Med (Mosk), 1989, 67(12): 88-91.
- [30] The Dutch Guillain-Barré Study Group. Treatment of Guillain-Barré syndrome with high-dose immune globulins combined with methylprednisolone: a pilot study[J]. Ann Neurol, 1994, 35(6): 749-752.
- [31] van Koningsveld R, Schmitz PI, Meché FG, et al. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome: randomised trial [J]. Lancet, 2004, 363(9 404): 192-196.
- [32] Van Koningsveld R, Van Doorn PA. Steroids in the Guillain–Barré syndrome: is there a therapeutic window? [J]. Neurologia, 2005, 20(2): 53-57.
- [33] Verboon C, van Doorn PA, Jacobs BC. Treatment dilemmas in Guillain-Barré syndrome [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2017, 88(4): 346-352.
- [34] Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome [J]. Lancet, 2016, 388(10 045); 717-727.
- [35] Goodfellow JA, Willison HJ. Guillain-Barré syndrome: a century of progress [J]. Nat Rev Neurol, 2016, 12(12): 723-731.
- [36] 李荣,区腾飞,李永鸿.大剂量免疫球蛋白联合甲泼尼龙对吉 兰-巴雷综合征患者近期疗效的影响[J].齐齐哈尔医学院学报,2015,36(21):3172-3173.
- [37] 王以翠,常焕显.激素联合丙种球蛋白治疗吉兰-巴雷综合征的效果观察[J].中国实用神经疾病杂志,2016,19(6):122.
- [38] 马小云,李昭王,雪君治,等.不同剂量丙种球蛋白联合糖皮质激素治疗小儿中重度急性吉兰-巴雷综合征的疗效比较[J].中国当代儿科杂志,2016,18(12):1286-1290.
- [39] Esposito S, Longo MR. Guillain–Barré syndrome [J]. Autoimmun Rev, 2017, 16(1): 96–101.

(收稿日期: 2017-06-26)