

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.11.019

吉兰 - 巴雷综合征患者远期预后不良的相关因素分析 *

杨艾利 张 卓 周 琼 赵 超 严 琪 苗建亭[△]

(空军军医大学唐都医院神经内科 陕西 西安 710038)

摘要 目的:探讨吉兰 - 巴雷综合征(Guillain-Barre syndrome, GBS)患者的各项临床参数对远期预后的影响,筛选可导致远期预后不良的危险因素。**方法:**收集 2014 年 1 月 -2016 年 6 月在唐都医院医治的 84 例 GBS 患者的临床资料。依据发病后 1 年的 Hughes 评分将患者分成预后良好组(≤ 2 分)和预后不良组(≥ 3 分)。分析性别、起病年龄、高峰期病情等级评分、自主神经功能障碍、颅神经受累、电生理分型、神经传导阻滞、空腹血糖以及血清白蛋白水平等对 GBS 患者远期预后的影响。**结果:**本研究共纳入 84 例 GBS 患者,其中预后良好组 69 例(82.1%),预后不良组 15 例(17.9%)。预后不良组在起病年龄 ≥ 50 岁(80% vs 52.2%)、需机械通气辅助呼吸(33.3% vs 2.9%)、存在尿便障碍(33.3% vs 2.9%)、发病高峰时 Hughes 评分 ≥ 4 分(100% vs 62.3%)、入院时存在低白蛋白血症(53.3% vs 13%)、延髓麻痹(46.7% vs 18.8%)、接受糖皮质激素治疗(40% vs 8.7%)等方面的患者比率显著高于预后良好组(P 均 <0.05)。多因素 Logistic 回归分析显示起病年龄 ≥ 50 岁($P=0.040$, OR=9.020)、存在尿便功能障碍($P=0.023$, OR=10.643)、入院时低白蛋白血症($P=0.003$, OR=9.927)、接受糖皮质激素治疗($P=0.035$, OR=8.576)是远期预后不良的高危因素。**结论:**晚发患者、尿便功能障碍、入院时低白蛋白血症、应用糖皮质激素是 GBS 远期预后不良的危险因素,临床实践中要积极加强患者营养并避免使用不恰当的免疫抑制剂治疗。

关键词: 吉兰 - 巴雷综合征;远期预后;危险因素

中图分类号:R745 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2018)11-2090-04

Risk Factors for the Long-term Prognosis of Patients with Guillain-Barré Syndrome*

YANG Ai-li, ZHANG Zhuo, ZHOU Qiong, ZHAO Chao, YAN Qi, MIAO Jian-ting[△]

(Department of Neurology, Tangdu Hospital, The Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China)

ABSTRACT Objective: To explore the risk factors of poor long-term outcome for patients with Guillain-Barré syndrome (GBS).

Methods: All data of 84 patients with GBS from January 2014 to June 2016 in Tangdu hospital were collected. According to the Hughes score at 1 year after onset, the patients were divided into the good outcome group (≤ 2) and the poor outcome group (≥ 3). The effects of gender, onset age, the Hughes score at nadir, autonomic dysfunction, cranial nerve involvements, electrophysiological classification, nerve conduction block, fasting blood glucose and serum albumin level on long-term outcome were analyzed. **Results:** A total of 84 patients with GBS were eventually included, including 69 patients with good outcome (82.1%) and 15 patients with poor outcome (17.9%). Compared with good the outcome group, there was a higher percentage of patients with onset age ≥ 50 years (80% vs 52.2%), mechanical ventilation (33.3% vs 2.9%), bowel/bladder dysfunction (33.3% vs 2.9%), the Hughes score ≥ 4 at nadir (100% vs 62.3%), hypoalbuminemia (53.3% vs 13%), bulbar paralysis (46.7% vs 18.8%), use of glucocorticoids (40% vs 8.7%) in poor outcome group (all P s < 0.05). Multivariate logistic regression analysis showed that onset age ≥ 50 years ($P = 0.040$, OR = 9.020), bowel/bladder dysfunction ($P = 0.023$, OR = 10.643), hypoalbuminemia on admission ($P = 0.003$, OR = 9.927), and use of glucocorticoids ($P = 0.035$, OR = 8.576) were risk factors of poor long-term outcome in GBS patients. **Conclusion:** Later onset age, bowel/bladder dysfunction, hypoalbuminemia, and application of glucocorticoids are risk factors for poor long-term prognosis in patients with GBS, which suggests the necessity for strengthening nutrition support and avoiding inappropriate immunosuppressant therapy in clinical practice.

Key words: Guillain-Barré syndrome; Long term outcome; Risk factors

Chinese Library Classification(CLC): R745 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)11-2090-04

前言

吉兰 - 巴雷综合征(Guillain-Barré syndrome, GBS)是一种

由自身免疫反应介导的急性周围神经病,多呈单相病程,主要以双侧对称性的运动和感觉障碍为突出临床特点,病情严重时可致呼吸衰竭,甚至死亡。近些年来,人免疫球蛋白、血浆置换

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81600947)

作者简介:杨艾利(1990-),硕士,主要研究方向:周围神经病,电话:18220870848, E-mail: 18220870848@163.com

[△] 通讯作者:苗建亭,主任医师,教授,研究方向:周围神经病,阿尔茨海默病, E-mail: jtmiao@fmmu.edu.cn

(收稿日期:2017-11-29 接受日期:2018-01-04)

等非特异免疫治疗药物或手段的广泛应用虽然已显著改善了 GBS 患者的长期预后,但在临床实践中仍有部分患者的恢复较差。研究表明 GBS 患者的死亡率较高,可达 7%,约 14%的患者在发病 1 年后仍严重残疾^[1],还有部分患者可能遗留有感觉异常、疼痛及疲劳等不适症状或主诉,严重影响其工作效能和生活质量^[2-4]。因而,若能找到可能会导致 GBS 患者远期预后不良的相关危险因素,并在疾病早期施以积极干预,则有可能极大地改善患者的预后。

近年来,虽然已有一些关于 GBS 患者预后的相关研究^[4-6],但得到的结论不甚相同,在一定程度上提示该病可能具有较大的异质性。此外,目前国内关于 GBS 患者远期(发病 1 年后)预后的研究报道较少,因此有必要进一步深入探讨。本研究通过回顾性分析 84 例在空军军医大学唐都医院神经内科就诊的 GBS 患者的临床资料,并探寻可能导致患者远期预后不良的危险因素,以期临床早期干预和处置提供更多的证据支持。

1 材料与方法

1.1 对象

收集 2014 年 1 月~2016 年 6 月在空军军医大学唐都医院神经内科住院治疗的 GBS 患者 84 例,所有患者均符合 2010 年中华医学会 GBS 诊断标准^[7]且由两位高年资主治医师对最终诊断进行了复核,并根据诊断标准将患者分型诊断为急性运动轴索性神经病(acute motor axonal neuropathy, AMAN)、急性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病(acute inflammatory demyelinating polyneuropathy, AIDP)、急性运动感觉轴索性神经病(acute motor-sensory axonal neuropathy, AMSAN)。排除标准:急性感觉神经病;急性泛自主神经病;Miller-fisher 综合征;由肉毒毒素、药物、重金属中毒引起的周围神经病。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集患者的资料,包括年龄、性别、发病前 4 周内的可疑前驱事件(上呼吸道感染、腹泻、手术、疫苗接种史等)、首发症状、颅神经受累(延髓麻痹、双侧面瘫、眼外肌麻痹)、自主神经功能障碍(无法用其它原因解释的尿便功能障碍、心率或血压的异常波动、出汗异常等)、是否接受机械通气辅助呼吸、周围神经电生理检查、血及脑脊液生化检验结果、治疗方案。

1.2.2 病情及预后等级评定 应用 Hughes 评分标准对患者发病高峰时(肌力最差或应用机械通气辅助呼吸时)及发病 1 年后的运动功能进行评分。Hughes 评分标准:0 分:正常;1 分:轻微的症状和体征,能够从事一般体力劳动;2 分:能够独立行走,不能从事体力劳动;3 分:辅助下可行走;4 分:仅能在床上或借助轮椅活动;5 分:需机械通气辅助通气;6 分:死亡。

1.2.3 分组 根据发病 1 年时的 Hughes 评分对患者进行分组。预后良好组: Hughes 评分 ≤ 2 分;预后不良组: Hughes 评分 ≥ 3 分,即不能独立行走。发病高峰时病情较重的定义:发病高峰时患者 Hughes 评分 ≥ 4 分。

1.3 统计学处理

将数据录入 SPSS23.0 统计软件进行分析,计数资料用率表示,应用 χ^2 检验或 Fisher's 确切概率法,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差表示,应用 t 检验,多因素 Logistic 回归分析采用后退法,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义的标准。

2 结果

2.1 临床特征

84 例 GBS 患者中男性 50 例(59.5%)、女性 34 例(40.5%);发病年龄 19-80 岁,平均发病年龄为(50.6 $\pm$ 14.5)岁, ≥ 50 岁 48 例(57.1%)。临床表现:发病前 4 周内可疑前驱事件 44 例(52.4%),其中腹泻 20 例(23.8%),上感 18 例(21.4%),带状疱疹 1 例,手术 5 例;以单纯肢体无力起病 48 例(57.1%),以单纯肢体感觉异常起病 19 例(22.6%),以肢体无力及感觉异常同时起病 17 例(20.2%);发病高峰时病情较重者 58 例(69%);机械通气辅助呼吸 7 例(8.3%);颅神经受累 28 例(33.3%),其中延髓麻痹 20 例(23.8%),双侧面瘫 13 例(15.5%);尿便功能障碍 7 例(8.3%)。入院时血生化检验:低白蛋白血症 17 例(20.2%),空腹血糖升高 35 例(41.7%)。周围神经电生理:存在神经传导阻滞者 7 例(8.3%),F 波异常(F 波潜伏时延长、出现率降低、波形未引出)52 例(62.7%),诊断为 AIDP 者 10 例(11.9%),AMAN 42 例(50%),AMSAN 32 例(38.15%);治疗方法:全部患者均应用静注人免疫球蛋白治疗,联合应用糖皮质激素治疗者 12 例(14.3%)。

2.2 远期预后

GBS 发病后 1 年,有 15 例(17.9%)患者的预后仍较差

表 1 GBS 患者远期预后良好组与预后不良组的各项参数比较

Table 1 Comparison of the parameters of GBS patients between long term outcome group and poor outcome group

Groups	n	Onset age ≥ 50 years (%)	Mechanical ventilation (%)	Bowel/bladder dysfunction (%)	Hughes score ≥ 4 at nadir (%)	Hypoalbuminemia (%)
Good outcome	69	36(52.2)	2(2.9)	2(2.9)	43(62.3)	9(13.0)
Poor outcome	15	12(80.0)	5(33.3)	5(33.3)	15(100)	8(53.3)
P		0.048	0.002	0.002	0.004	0.002

Groups	n	Bulbar paralysis (%)	Use of glucocorticoids (%)	Cranial nerve involvements (%)	Fasting hyperglycemia (%)	Abnormal F wave (%)	Nerve conduction block (%)
Good outcome	69	13(18.8)	6(8.7)	21(30.4)	8(16.7)	43(63.2)	7(10.1)
Poor outcome	15	7(46.7)	6(40.0)	7(46.7)	7(20.0)	9(60)	0(0)
P		0.040	0.006	0.227	0.665	0.815	0.342

(Hughes 评分 ≥ 3 分),主要表现为无法独立行走;69例(82.1%)患者预后良好,其中有9例患者虽能独立行走,但不能从事体力劳动(Hughes 评分=2分)。

2.3 远期预后不良的危险因素

84例GBS患者中,有15例患者发病1年后的预后不良,与预后良好组比较,起病年龄 ≥ 50 岁(80% vs 52.2%)、需机械通气辅助呼吸(33.3% vs 2.9%)、存在尿便障碍(33.3% vs 2.9%)、发病高峰时 Hughes 评分 ≥ 4 分(100% vs 62.3%)、入院时存在低白蛋白血症(53.3% vs 13%)、延髓麻痹(46.7% vs 18.8%)、接受糖

皮质激素治疗(40% vs 8.7%)差异有统计学意义($P<0.05$),而两组间性别、神经传导阻滞、F波异常、空腹血糖升高差异无统计学意义($P>0.05$)(表1)。同时,对不同神经电生理分型患者的预后进行两两比较,差异无统计学意义(表2)。

将上述7项 $P<0.05$ 的参数纳入多因素 Logistic 回归分析中,结果显示起病年龄 ≥ 50 岁、存在尿便功能障碍、入院时低白蛋白血症、应用糖皮质激素治疗等是 GBS 患者远期预后不良的危险因素($P<0.05$)(表3)。

表2 不同神经电生理分型对 GBS 患者远期预后的影响

Table 2 Effects of different electrophysiological classifications on the long-term outcome of patients with GBS

Group	Cross analysis 1		Cross analysis 2		Cross analysis 3		Cross analysis 4	
	AIDP	AMAN	AIDP	AMSAN	AMAN	AMSAN	AIDP	AMAN+AMSAN
Good outcome	9	35	9	25	35	25	9	60
Poor outcome	1	7	1	7	7	7	1	14
<i>P</i>	1.000		0.655		0.765		0.682	

表3 GBS 患者远期预后不良的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of poor long-term outcome of patients with GBS

Factors	B	S.E	Wald	<i>P</i>	OR	95%CI
Onset age ≥ 50 years	2.199	1.073	4.201	0.040	9.020	1.10173.900
Bowel/bladder dysfunction	2.365	1.078	4.813	0.028	10.643	1.28788.016
Hypoalbuminemia	2.295	0.772	8.838	0.003	9.927	2.18645.086
Use of glucocorticoids	2.149	1.018	4.455	0.035	8.576	1.16683.087

3 讨论

本研究起病年龄 ≥ 50 岁的患者中,预后不良者占80%(12/15),提示起病年龄 ≥ 50 岁是 GBS 患者预后不良的危险因素,与近年来国内外相关文献报道结论相似^[48]。中老年 GBS 患者预后不良的原因可能与以下因素有关:首先,GBS 患者随着年龄的增长,血脑屏障的通透性增加,血液中的 IgG 通过受损的血脑屏障更多地进入脑脊液,导致更强烈的神经根异常免疫反应^[9];其次,随着年龄的增长,受到周围神经轴索及髓鞘功能逐渐退化、神经营养因子的合成及滋养神经的局部血供减少等因素的影响,损伤后的神经修复更缓慢^[10]。

自主神经功能障碍常发生于 GBS 患者,其具体的病理生理机制尚不清楚,临床表现为血压不稳、心律失常、胃肠功能紊乱、尿便功能障碍、出汗异常等^[11]。有少部分患者会死于突然的植物神经功能衰竭^[12],故对于植物神经功能的持续监测尤为重要。由于本研究为回顾性研究,未能对每位患者的血流动力学、消化道功能进行监测,只记录了患者是否存在尿便功能障碍,通过分析其与预后之间的关系发现尿便功能障碍是 GBS 患者长期预后不良的危险因素。其原因可能是伴随尿便功能障碍提示患者的自主神经功能已存在不同程度的损害,发生恶性心律失常、血压紊乱及猝死的危险性增加。另外,尿便功能障碍的患者泌尿系感染的风险明显增加,导致住院时间延长,预后相对较差。

部分 GBS 患者在急性期会出现低白蛋白血症,原因可能包括:①部分患者本身的营养状况较差;②机体在应激状态下的白蛋白分解代谢增强,合成减少;③急性期机体的炎症因子增多,可导致血管的通透性增加,使得白蛋白从血管内外移^[13]。本本研究结果提示入院时低白蛋白血症是 GBS 患者长期预后较差的危险因素,与 Willem-Jan 等的研究结论相似^[14]。白蛋白在维持机体内血浆胶体渗透压及稳态等方面的作用已得到广泛认可^[15],此外还具有清除自由基和抗氧化、促进组织修复等功能^[16]。当血清白蛋白含量较低时,其对机体的保护作用下降,可能会引起一系列的病理损伤。

GBS 患者是否应使用激素一直是具有争议的问题。有研究表明口服类固醇激素或静脉应用甲泼尼龙并不能使 GBS 患者获益,甲泼尼龙联合 IVIG 可能对 GBS 患者有些短期效果,但是长期效果并不比单用 IVIG 更佳^[17]。本研究中,有12名患者的治疗方案为 IVIG 联合糖皮质激素,统计学分析显示联合激素的患者较单独应用 IVIG 的患者长期恢复差,具体机制不清,可能是因为糖皮质激素抑制了巨噬细胞对受损的髓鞘和轴索的清除作用,延长了神经的恢复^[18]。

关于不同亚型的 GBS 患者是否预后不同,不同研究所得结论不一^[5,6,19],多数研究者认为轴索型患者预后较差。然而有研究提示轴索损伤可能并不能作为 GBS 患者预后不良的指标,因为 AMAN 型患者可能存在不同的恢复方式,部分 AMAN 型患者恢复缓慢,另一部分则可迅速恢复^[20,21]。本研究主

要纳入 AIDP、AMAN 及 AMSAN 型患者,通过对三组患者之间的预后进行两两比较显示差异无统计学意义,但由于本研究 AIDP 型患者人数偏少,因此还需进一步大样本研究。

F 波潜伏时延长或波形消失意味着近端神经根的脱髓鞘,Eung-Bin 等通过分析 F 波与儿童 GBS 患者预后之间的关系得出结论:F 波是临床上重要的预后不良的危险因素^[20]。然而,本研究结果显示 F 波异常与 GBS 患者预后无关,可能原因是本研究所纳入的患者均为成人,下一步还需要进行儿童和成人之间的对比。

综上所述,疾病晚发、存在尿便障碍、入院时低白蛋白血症、应用糖皮质激素治疗等因素与 GBS 患者的远期预后不良相关。临床实践中,我们可根据这些因素在早期综合评估每位患者的远期预后,并给予及时有效的干预和治疗,尽可能改善患者的预后。

参考文献(References)

- [1] Rajabally Y A, Uncini A. Outcome and its predictors in Guillain-Barré syndrome[J]. Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry, 2012, 83(7): 711
- [2] Bersano A, Carpo M, Allaria S, et al. Long term disability and social status change after Guillain-Barré syndrome[J]. Journal of Neurology, 2006, 253(2): 214-218
- [3] Ruts L, Drenthen J, Jongen J L, et al. Pain in Guillain-Barré syndrome: a long-term follow-up study[J]. Neurology, 2010, 75(16): 1439-1447
- [4] Koningsveld R V, Steyerberg E W, Hughes R A, et al. A clinical prognostic scoring system for Guillain-Barré syndrome [J]. Lancet Neurology, 2007, 6(7): 589-594
- [5] 张刚,秦新月. 吉兰 - 巴雷综合征临床分型与预后[J].重庆医科大学学报, 2015, (1): 104-108
Zhang Gang, Qin Xin-yue. Subtypes and prognosis of Guillain-Barré syndrome [J]. Journal of Chongqing Medical University, 2015, (1): 104-108
- [6] 王玉明. 吉兰 - 巴雷综合征的临床分型及预后研究[J].实用临床医药杂志, 2017, 21(15): 21-24
Wang Yu-ming. Clinical classification and prognosis of Guillain-Barré syndrome[J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2017, 21(15): 21-24
- [7] 中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组. 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
Group C M A N, Group C M A N, Group C M A N. Guillain - Barré syndrome diagnosis and treatment guidelines[J]. Chin J Neurol, 2010, 43(8): 583-586
- [8] 李智强. 影响急性期吉兰 - 巴雷综合征病人预后的相关因素分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(10): 1158-1160
Li Zhi-qiang. Analysis of Related Factors Influencing the Prognosis of Patients with Guillain - Barré Syndrome in Acute Stage [J]. Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio/cerebrovascular Disease, 2016, 14(10): 1158-1160
- [9] 王敏,周招华,邓仕标,等. 吉兰 - 巴雷综合征患者年龄与神经根免疫反应的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2017, 20(15): 1829-1832
Wang Min, Zhou Zhao-hua, Deng Shi-biao, et al. Correlation between Age and Immunoreactions of Nerve Root in Patients with Guillain-Barre Syndrome[J]. Chinese General Practice, 2017, 20(15): 1829-1832
- [10] Kawabuchi M, Tan H, Wang S. Age affects reciprocal cellular interactions in neuromuscular synapses following peripheral nerve injury[J]. Ageing Research Reviews, 2011, 10(1): 43-53
- [11] Van D B B, Walgaard C, Drenthen J, et al. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis [J]. Nature Reviews Neurology, 2014, 10(8): 469
- [12] Ruts L, van Doorn P A, Lombardi R, et al. Unmyelinated and myelinated skin nerve damage in Guillain-Barré syndrome: correlation with pain and recovery[J]. Pain, 2012, 153(2): 399-409
- [13] Fanali G, Masi A D, Trezza V, et al. Human serum albumin: From bench to bedside [J]. Molecular Aspects of Medicine, 2012, 33(3): 209-290
- [14] Fokkink W R, Walgaard C, Kuitwaard K, et al. Association of Albumin Levels With Outcome in Intravenous Immunoglobulin-Treated Guillain-Barré Syndrome[J]. Jama Neurology, 2016
- [15] Mimoz O, Soreda S, Padoin C, et al. Ceftriaxone pharmacokinetics during iatrogenic hydroxyethyl starch-induced hypoalbuminemia: a model to explore the effects of decreased protein binding capacity on highly bound drugs[J]. Anesthesiology, 2000, 93(3): 735-743
- [16] Vincent J L, Dubois M J, Navickis R J, et al. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials [J]. Annals of Surgery, 2003, 237(3): 319
- [17] Hughes R A, Swan A V, Raphaël J C, et al. Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: a systematic review [J]. Brain A Journal of Neurology, 2007, 130(Pt 9): 2245
- [18] Wang Yu-zhong, Lv Hui, Shi Qi-guang, et al. Mechanism of glucocorticoids in increasing Guillain-Barré syndrome: Chinese Medical Association eighteenth National Neurology Conference Proceedings, 2015[C]
- [19] Cornblath D R, Mellits E D, Griffin J W, et al. Motor conduction studies in Guillain-Barré syndrome: description and prognostic value [J]. Annals of Neurology, 1988, 23(4): 354
- [20] Hiraga A, Mori M, Ogawara K, et al. Recovery patterns and long term prognosis for axonal Guillain-Barré syndrome [J]. Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry, 2005, 76(5): 719-722
- [21] Kuwabara S, Mori M, Ogawara K, et al. Indicators of rapid clinical recovery in Guillain-Barré syndrome [J]. Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry, 2001, 70(4): 560
- [22] Lee E B, Lee Y Y, Lee J M, et al. Clinical importance of F-waves as a prognostic factor in Guillain-Barré syndrome in children[J]. Korean J Pediatr, 2016, 59(6): 271-275