

阵发性交感神经过度兴奋对重症卒中患者预后的影响

宋璐 王泳 李海东 刘洁

100038 北京,首都医科大学附属复兴医院康复中心

通信作者:王泳, Email: wyrehabil@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.10.005

【摘要】目的 回顾性分析阵发性交感神经过度兴奋(PSH)对重症卒中患者的意识水平、功能预后以及并发症的影响。**方法** 收集2018年1月至2019年1月由外院神经重症监护室转入首都医科大学附属复兴医院康复中心行康复治疗的重症卒中患者36例,比较合并PSH组(11例)及非PSH组(25例)之间入院时和出院时的基线信息,比较两组修订版昏迷恢复量表评分(CRS-R)、功能独立性评分(FIM)和格拉斯哥预后评分(GOS),以及住院期间并发症的发生率。**结果** PSH组患者更年轻[(43.60 ± 7.21)岁比(63.25 ± 16.13)岁, $P=0.023$]。两组之间在入院时和出院时CRS-R评分、FIM评分和GOS评分差异无统计学意义($P>0.05$)。并发症方面,脑积水、胃肠道疾病和健侧张力异常升高发生率在两组之间差异有统计学意义,在PSH组发生率更高(分别为6/11比12.00%, $P=0.021$; 8/11比20.00%, $P=0.034$; 5/11比4.00%, $P=0.006$)。**结论** 本研究发现PSH发作对重症卒中患者的意识水平和功能预后没有明显负面影响,合并PSH的重症卒中患者更容易出现脑积水、消化道疾病及健侧的异常张力升高。但本研究样本量较小,混杂因素偏多,还需进一步扩大样本量进行随访观察。

【关键词】 卒中; 阵发性交感神经兴奋; 预后

Effect of paroxysmal sympathetic hyperactivity on the prognosis of severe stroke Song Lu, Wang Yong,

Li Haidong, Liu Jie

Department of Rehabilitation Medicine Center, Beijing Fuxing Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China

Corresponding author: Wang Yong, Email: wyrehabil@163.com

【Abstract】Objective To retrospectively analyze the effects of paroxysmal sympathetic hyperactivity (PSH) on the level of consciousness, functional prognosis and complications of patients with severe stroke. **Methods** Patients with severe stroke transferred from the neurological intensive care unit (NICU) to our department for rehabilitation from January 2018 to January 2019 were selected. The baseline information, coma recovery scale-revised (CRS-R), functional independence measure (FIM) and Glasgow outcome scale (GOS) were compared at admission and at discharge, and the incidence of complications during hospitalization were compared between the PSH group ($n=11$) and the non-PSH group ($n=25$). **Results** Patients with PSH were younger [(43.60 ± 7.21) vs. (63.25 ± 16.13), $P=0.023$]. There was no significant difference between the PSH group and the non-PSH group in CRS-R, FIM and GOS score at admission and at discharge ($P<0.05$). There were significant differences in the incidence of hydrocephalus, gastrointestinal tract disease and hypertonia at the unaffected side, which were all higher in the PSH group (6/11 vs. 12.00%, $P=0.021$; 8/11 vs. 20.00%, $P=0.034$; 5/11 vs. 4.00%, $P=0.006$, respectively). **Conclusions** PSH did not show any obvious negative effect on the arousal level and functional outcomes in patients with severe stroke. Severe stroke patients with PSH are more likely to have hydrocephalus, gastrointestinal diseases, and hypertonia on the unaffected side. However, given the small sample size of this study, it is necessary to expand the sample size for further observation.

【Key words】 Stroke; Paroxysmal sympathetic hyperactivity; Prognosis

阵发性交感神经兴奋(paroxysmal sympathetic hyperactivity, PSH)是一组严重脑损伤后常见的临床综合征,年轻男性患者较多见。其临床表现主要包括阵发性姿势异常,肌张力升高,高血压,心动过速,

大汗,发热和呼吸急促等。这种脑损伤后严重的应激反应可导致患者代谢率显著增加,合并营养不良、脱水、压疮及感染等^[1-2]。一些研究表明,PSH是脑损伤患者神经功能预后不良的独立危险因素;然而,

部分研究的结果并不支持这个结论^[3-4]。同时,这些研究中的大多数都集中在脑损伤的急性期,且患者群体以脑外伤患者居多。本研究将回顾性分析PSH对康复期重症卒中患者的意识水平、功能预后以及并发症的影响。

一、对象与方法

1. 研究对象: 选取2018年1月至2019年1月在首都医科大学附属复兴医院康复中心住院的重症卒中患者。入组标准:(1) 年龄 ≥ 18 岁;(2) 患有各种病因引起的卒中(包括缺血性卒中及出血性卒中);(3) 诊断为微小意识状态(minimally conscious state, MCS)或基于临床评估的无反应性觉醒综合征(unresponsive wakefulness syndrome, UWS);(4) 从外院神经外科重症监护室出院后直接进入本院康复中心进行康复治疗。排除标准: 存在精神发育迟滞和其他影响长期预后的神经系统疾病,如颅内感染、缺氧性脑病、脊髓损伤等。

2. 研究方法: 由两名神经内科主治医师根据PSH-AM评分进行PSH诊断^[2]。PSH组患者评分符合“可能为PSH”或“极可能为PSH”,非PSH组患者评分符合“不太可能为PSH”。入院后所有的PSH发作均给予氯硝西洋对症治疗,并根据患者发作的严重程度及频次调整剂量。收集患者的基本信息,包括性别、年龄、脑损伤部位、是否接受去骨瓣减压术、ICU住院时间和康复住院时间等。对所有患者在入院和出院时采用修订版昏迷恢复量表(Coma Recovery Scale-Revised, CRS-R)评分对意识水平进行评估。入院和出院时的功能情况通过功能独立性评分(Functional Independence Scoring, FIM)和格拉斯哥预后评分(Glasgow Outcome Scale, GOS)进行评估。记录每个患者的抗菌药物总量[表示为定义的每日剂量(defined daily dose, DDD)],并计算其抗菌药物暴露强度: 定义的每日剂量/(100人·住院日)。记录住院期间并发症(例如感染、脑积水、褥疮、低钠血症)的相关数据。记录气切套管拔除,尿管和鼻胃管移除的情况。在康复期间,所有患者每周接受由治疗师(包括物理治疗师、言语治疗师及作业治疗师)、康复医师和神经科医生组成的多学科康复小组的评估,并积极开展相应的康复计划。

3. 统计学方法: 所有统计分析均使用SPSS 17.0软件进行。符合正态分布的计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不符合者采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,计数资料采用百分比表示。连续性变量采用独立样本 t 检验、Mann-Whitney U 检验,分类变量使用

Fisher确切概率法进行计算。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

二、结果

1. 一般资料: 见表1。共42例被诊断患有卒中并伴有意识障碍的患者纳入本研究。6例患者因缺失数据(3例),住院期间再次转入ICU(1例)和颅内感染(2例)被从研究中排除。因此,研究样本由36例患者组成,PSH组共11例(30.56%)。与非PSH组相比,PSH组的患者更年轻。其他资料比较差异无统计学意义。

表1 卒中患者基本资料比较

因素	PSH组 (n=11)	非PSH组 (n=25)	t值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	43.60 \pm 7.21	63.25 \pm 16.13	0.840	0.023
男(例, %)	9(9/11)	16(64.00)	-	0.439
去骨瓣减压术(例, %)	5(5/11)	11(44.00)	-	1.000
病灶(例, %)				
幕上	9(9/11)	19(76.00)	-	1.000
幕下	2(2/11)	6(24.00)		
并发症(例, %)				
无	4(4/11)	9(36.00)	-	1.000
心血管系统	4(4/11)	9(36.00)	-	1.000
呼吸系统	3(3/11)	6(24.00)	-	1.000
代谢/内分泌系统	2(2/11)	7(28.00)	-	1.000
ICU住院时间(d, $\bar{x} \pm s$)	34.21 \pm 14.43	39.25 \pm 21.08	86.500	0.423
康复科住院时间(d, $\bar{x} \pm s$)	103.33 \pm 28.41	95.21 \pm 29.42	-0.415	0.518

注: - Fisher确切概率法

2. 两组入院和出院时的意识水平和功能状态比较: 见表2。组间分析显示入院和出院时CRS-R、FIM和GOS评分在出院时差异无统计学意义。

3. 两组患者出院时的管路拔除情况比较: 见表3。所有患者在我科就诊时均有气切套管、导尿管或胃肠管;在出院时,两组之间的导管拔除率差异无统计学意义。

4. 两组并发症比较: 见表4。根据神经影像学及腰椎穿刺检查结果,PSH组中共6例患者被诊断为脑积水。PSH组脑积水、病灶对侧肢体张力异常、胃肠道疾病的发病率明显高于非PSH组。

5. PSH的处理: 在除外有可能诱发PSH发作的刺激因素(如位置异常、疼痛或尿潴留)后,给予氯硝西洋以控制PSH组的过度交感神经反应,通过逐渐调整氯硝西洋的剂量,并联合美托洛尔及降压药物,所有患者最终PSH发作症状的严重程度均控制于6分以下。

讨论 本研究结果提示PSH对重症卒中患者意

表2 两组患者入院及出院时意识水平及功能评定比较(分)

组别	例数	入院CRS-R评分 ($\bar{x} \pm s$)	出院CRS-R评分 [$M(P_{25}, P_{75})$]	出院时FIM评分 [$M(P_{25}, P_{75})$]			出院时GOS评分 [$M(P_{25}, P_{75})$]
				运动	认知	总分	
PSH组	11	8.03 ± 2.13	14(6, 23)	13(13, 30)	7(5, 12)	21(18, 42)	3(2, 4)
非PSH组	25	7.14 ± 3.08	13(6, 23)	14(13, 42)	6(5, 16)	20(18, 58)	3(2, 4)
<i>t/U</i> 值		-1.413	73.000	77.000	74.500	89.500	74.500
<i>P</i> 值		0.186	0.346	0.318	0.493	0.817	0.834

表3 两组患者出院时管路移除情况比较(例, %)

组别	例数	气切套管	尿管	胃管
PSH组	11	5(5/11)	9(9/11)	2(2/11)
非PSH组	25	8(32.00)	22(88.00)	7(28.00)
<i>P</i> 值		0.475	0.631	0.690

注: 采用Fisher确切概率法

表4 两组患者并发症发生情况比较

并发症	PSH组 (<i>n</i> =11)	非PSH组 (<i>n</i> =25)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
脑积水(例, %)	6(6/11)	3(12.00)	-	0.021
抗菌药物暴露强度($\bar{x} \pm s$) ^a	48.36 ± 27.08	43.53 ± 21.72	-0.041	0.829
胃肠道疾病(例, %)	8(8/11)	5(20.00)	-	0.034
压疮(例, %)	3(3/11)	5(20.00)	-	1.000
健侧肌张力升高(例, %)	5(5/11)	1(4.00)	-	0.006

注: - Fisher确切概率法; ^a暴露强度=每日剂量/(100人·住院日)

识水平和功能预后没有明显的负性影响。重症脑损伤患者康复期意识水平的恢复与其长期预后直接相关^[5]。本研究纳入的患者均被诊断为意识障碍, 两组入院时及出院时的CRS-R评分并无显著差异; 在功能预后方面, 虽然临床上PSH组患者的运动功能表现得更差(例如平衡控制差, 无力和协调性差), 但是两组之间FIM运动评分结果差异无统计学意义。这与Laxe等^[6]的研究结论一致。PSH的误诊误治对患者预后严重不良影响, 但多个康复期的观察性研究均提示患者的预后包括FIM、GOS及残疾等级量表(Disability Rating Scale, DRS)评分没有显著差异。一方面PSH的发作频率及严重程度可自行随时间逐渐消退, 且康复期患者通常已接受药物治疗以控制PSH发作, 另一方面可能由于FIM和GOS等评分系统对于康复阶段功能状态的细微变化并不敏感所致^[3, 6-7]。

本研究发现PSH组患者更容易合并脑积水(*P*=0.040)。在PSH组中有6例(54.54%)患者被诊断为脑积水, 其中4例患者为高颅压脑积水, 腰椎穿刺提示脑脊液压力分别为240、215、210、200 cmH₂O (1 cmH₂O=0.098 kPa)。此4例患者分别给予脑室

腹腔分流术(3例)和第三脑室造口术(1例)后, PSH发作明显缓解, 其中1例成功停用氯硝西洋。虽然PSH的概念已经提出几十年, 但目前对其发病机制并没有定论。近年普遍被接受的兴奋性/抑制模型理论提供了对PSH潜在发生机制的更全面的解释^[2, 8]。其中中脑导水管周围灰质是起到中枢抑制作用的关键部位^[9]。当患者存在高颅压脑积水时, 其颅内压的快速升高可能导致导水管周围灰质的压迫, 从而导致PSH的发生。脑积水的常见临床表现包括平衡障碍、认知障碍、尿失禁和颅内压升高等^[10]。然而, 在患有严重脑损伤的患者中, 由于意识和认知水平受损, 临床上常难以及时准确地发现上述症状。脑积水的早期诊断和治疗对预后重要影响^[10]。因此, 当严重脑损伤患者出现PSH发作时有必要及时进行神经影像学和腰椎穿刺进一步评估是否合并脑积水。

PSH组患者在康复期健侧肢体痉挛的发生率较高。诸多研究表明, PSH患者的脑损伤更为分散, 弥漫性轴索损伤更加常见^[11], 因此双侧大脑半球的损伤可能导致双侧肢体张力的增高。此外, 虽然给予药物积极治疗, 但在药物更换或调整剂量过程中, PSH发作仍会出现反复, 或者时常因某些因素诱发, 如吸痰、尿潴留等, 因此, 后期健侧肢体的张力增高也有可能是PSH发作的并发症。PSH组患者的胃肠道并发症发生率较高, 包括顽固性呃逆、腹胀和胃潴留, 这可能与交感神经兴奋和迷走神经功能受到抑制有关^[12]。持续的呃逆、腹胀和胃潴留会增加食管反流的风险, 特别是在意识水平下降的患者中, 更容易出现误吸导致严重的肺部并发症。因此, 监测PSH患者的胃肠功能十分重要。

本研究中所有PSH发作均给予氯硝西洋对症镇静治疗, 患者的发作严重程度可有效地控制于6分以内。虽然已有部分研究证明氯硝西洋在控制PSH发作方面的有效性^[13], 但是, 由于氯硝西洋潜在的呼吸抑制风险和对认知及意识水平的不良影响, 许多研究人员建议在脑损伤患者中应谨慎使用^[14]。

本研究结果提示PSH和非PSH组之间的CRS-R评分和FIM认知评分没有显著差异,这表明氯硝西洋可能不会对PSH患者的认知和意识水平产生明显的负性影响。由于在脑干呼吸中枢结合部位密度偏低,口服苯二氮草类药物导致呼吸抑制实际上发生率并不高^[15]。本研究中没有发现氯硝西洋的呼吸抑制作用,但样本量较少,还需要进一步观察。而且目前仍无随机对照试验证明氯硝西洋在PSH中的疗效,需要进一步研究以验证,并为PSH的药物治疗提供依据。

本研究对康复期重症卒中合并PSH患者的意识水平、功能预后以及并发症的情况进行调查分析,结果表明,PSH对重症卒中患者的预后包括觉醒水平和功能结果没有明显的负性影响。脑积水和PSH之间存在密切联系,同时PSH患者病灶对侧肢体张力升高和胃肠道并发症的发生率较高。这些发现可能有助于预测患者的预后,并为合并PSH的重症卒中患者的管理方法提供参考。本文也存在诸多不足之处。首先样本量较小,无法对患者群体进一步分层比较,混杂因素偏多。其次,针对PSH发作的药物治疗目前并没有随机对照研究,氯硝西洋在控制PSH发作中经验性使用的效果仍需要进一步探讨。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文章构思及试验设计为宋璐、王泳,数据收集为宋璐、李海东、刘洁,数据统计及绘制表格、文章撰写为宋璐,论文修订为王泳

参 考 文 献

- [1] 陈敏,钟建国.阵发性交感神经过度兴奋的诊断及治疗进展[J].临床神经病学杂志,2017,30(2):154-156. DOI: 10.3969/j.issn.1004-1648.2017.02.026.
- [2] Baguley IJ, Perkes IE, Fernandez-Ortega JF, et al. Paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury: consensus on conceptual definition, nomenclature, and diagnostic criteria[J]. J Neurotrauma, 2014, 31(17): 1515-1520. DOI: 10.1089/neu.2013.3301.
- [3] Meyfroidt G, Baguley IJ, Menon DK. Paroxysmal sympathetic hyperactivity: the storm after acute brain injury[J]. Lancet Neurol, 2017, 16(9): 721-729. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30259-4.
- [4] Khalid F, Yang GL, McGuire JL, et al. Autonomic dysfunction following traumatic brain injury: translational insights[J]. Neurosurg Focus, 2019, 47(5): E8. DOI: 10.3171/2019.8.FOCUS19517.
- [5] Portaccio E, Morrocchesi A, Romoli AM, et al. Improvement on the Coma Recovery Scale-Revised During the First Four Weeks of Hospital Stay Predicts Outcome at Discharge in Intensive Rehabilitation After Severe Brain Injury[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2018, 99(5): 914-919. DOI: 10.1016/j.apmr.2018.01.015.
- [6] Laxe S, Terré R, León D, et al. How does dysautonomia influence the outcome of traumatic brain injured patients admitted in a neurorehabilitation unit[J]. Brain Inj, 2013, 27(12): 1383-1387. DOI: 10.3109/02699052.2013.823648.
- [7] Thomas A, Greenwald BD. Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity and Clinical Considerations for Patients With Acquired Brain Injuries: A Narrative Review[J]. Am J Phys Med Rehabil, 2019, 98(1): 65-72. DOI: 10.1097/PHM.0000000000000990.
- [8] Baguley IJ. The excitatory: inhibitory ratio model (EIR model): An integrative explanation of acute autonomic overactivity syndromes[J]. Med Hypotheses, 2008, 70(1): 26-35. DOI: 10.1016/j.mehy.2007.04.037.
- [9] Tang JS, Qu CL, Huo FQ. The thalamic nucleus submedialis and ventrolateral orbital cortex are involved in nociceptive modulation: a novel pain modulation pathway[J]. Prog Neurobiol, 2009, 89(4): 383-389. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2009.10.002.
- [10] Leinonen V, Vanninen R, Rauramaa T. Cerebrospinal fluid circulation and hydrocephalus[J]. Handb Clin Neurol, 2017, 145: 39-50. DOI: 10.1016/B978-0-12-802395-2.00005-5.
- [11] Lv LQ, Hou LJ, Yu MK, et al. Prognostic influence and magnetic resonance imaging findings in paroxysmal sympathetic hyperactivity after severe traumatic brain injury[J]. J Neurotrauma, 2010, 27(11): 1945-1950. DOI: 10.1089/neu.2010.1391.
- [12] Ott L, Young B, Phillips R, et al. Altered gastric emptying in the head-injured patient: relationship to feeding intolerance[J]. J Neurosurg, 1991, 74(5): 738-742. DOI: 10.3171/jns.1991.74.5.0738.
- [13] Pozzi M, Conti V, Locatelli F, et al. Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity in Pediatric Rehabilitation: Clinical Factors and Acute Pharmacological Management[J]. J Head Trauma Rehabil, 2015, 30(5): 357-363. DOI: 10.1097/HTR.0000000000000084.
- [14] Altamura AC, Moliterno D, Paletta S, et al. Understanding the pharmacokinetics of anxiolytic drugs[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2013, 9(4): 423-440. DOI: 10.1517/17425255.2013.759209.
- [15] Potokar J, Coupland N, Wilson S, et al. Assessment of GABA (A)benzodiazepine receptor (GBzR) sensitivity in patients on benzodiazepines[J]. Psychopharmacology (Berl), 1999, 146(2): 180-184. DOI: 10.1007/s002130051104.

(收稿日期: 2019-09-05)

(本文编辑: 戚红丹)