

# 阵发性交感神经过度兴奋综合征的研究进展

刘晓晓 郭莉琼 王苗 王钦鹏 苏丹丹 张燕菊 王国娟 梁成

【中图分类号】 R741 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2019)06-0777-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.06.036

阵发性交感神经过度兴奋综合征(Paroxysmal sympathetic hyperactivity PSH)是一种突发的交感神经兴奋性增加为特征的临床综合征,主要发生于中重度脑损伤的患者,表现为心动过速、血压升高、呼吸急促、发热、大汗以及姿势或肌张力障碍,以上症状多同时出现,反复发生,一般可持续数周或者数月不等<sup>[1]</sup>。因 PSH 临床表现缺乏特异性,所以早期诊断困难,容易误诊。现临床用药多以经验为主,目前药物主要通过抑制传入感觉通路的超敏化反应、减少中枢交感神经流出、阻滞末梢器官对于交感神经的反应来起作用。临床上对于 PSH 患者应做到及早发现,及时治疗。

1929 年 Wilder Penfield 第 1 次描述了中重度脑损伤后出现自主神经功能障碍,并且命名为“间脑癫痫”<sup>[2]</sup>,但脑电图却未见癫痫样放电。后来越多研究发现伴发 PSH 患者脑电图未见癫痫相关脑电,且抗癫痫药物治疗无效,故临床已不再使用该概念<sup>[3]</sup>。2014 年之前关于 PSH 的命名较混乱,先后出现大约 31 种不同的名称<sup>[1]</sup>,如自主神经功能紊乱(dysautonomia)、下丘脑风暴(hypothalamic storms)等<sup>[2,4]</sup>;较为普遍的认识为 PSH 在中重度脑损伤中较为常见,易导致不良预后,延长患者住院时间,增加住院费用。由于缺乏公认的诊断标准及统一名称,使得 PSH 病理生理机制的研究进展较为缓慢,影响治疗。所以国际上对于 PSH 的统一命名呼声较高。2007 年 Alejandro Rabinstein 最早提出“阵发性交感神经过度兴奋综合征”这个名称<sup>[5]</sup>,直到 2014 年才统一命名,确立了诊断标准<sup>[6]</sup>,使得 PSH 的研究更规范、更系统。本研究主要论述 PSH 的病因、发生率、病理生理机制、临床诊断标准、目前治疗方法等。

## 1 病因及发生率

不同的研究,PSH 的发生率各不相同,较为一致的看法是 PSH 多见于颅脑外伤。2007 年 Rabinstein 研究发现,颅脑外伤所致 PSH 占 33%,其他原因占 6%左右<sup>[5]</sup>。2010 年 Perkes 的一项研究共纳入 349 例 PSH 患者,其中 79.4%由颅脑外伤引起,缺血缺氧性脑损伤占 9.7%,脑血管病占 5.4%,其余 5.5%与脑积水、脑肿瘤、低血糖、感染以及一些不明原因有关<sup>[1-2,4]</sup>。综合评定 PSH 的发生率为 8%-33%<sup>[2,7-9]</sup>。相较成年人,儿童 PSH 的研究更为稀少,1997 年 Krach 研究认为,29%的 PSH 患儿由缺血缺氧性脑病引

起,颅脑外伤占 14%<sup>[10]</sup>。而 2012 年 Kerk 的病例对照研究中共入组小儿 249 例,其中颅脑外伤占 10%,心脏停搏占 31%<sup>[11]</sup>。2015 年 Pozzi 一篇回顾性分析共纳入 26 例 PSH 的患儿,其中颅脑外伤 12 例,缺氧性脑病 9 例,其他原因 5 例<sup>[12]</sup>。另一项针对脑损伤所致植物状态伴发 PSH 的研究发现,PSH 的发生率随着时间的推移逐渐降低,1998~2005 年发生率为 32%(颅脑损伤),16%(其他原因),而到 2006~2010 年各降至 18%、7%<sup>[13-14]</sup>。这一系列报道突出了脑损伤后 PSH 发生率波动较大,可能受研究设计、筛选标准、脑损伤的类型及严重程度、诊断标准的选择、发表偏倚等因素影响。

## 2 病理生理机制

早期提出的 PSH 致病机制因缺乏足够的证据已被弃用。传统的不连接理论认为 PSH 的发生是脑损伤使交感神经兴奋中枢脱离更高级中枢的控制所致<sup>[2-3,15-16]</sup>,即皮层抑制中枢(如脑岛和扣带回)与下丘脑、间脑和脑干(交感神经兴奋中枢)的联系断开。但这项理论的缺点在于无法全面的解释 PSH 的临床表现<sup>[16]</sup>。较新的理论兴奋抑制率模型提出下行抑制通路受损导致上级中枢对于脊髓回路感觉传入神经的限制减弱,使其兴奋性及敏感性增强<sup>[2-3,17-18]</sup>。脑损伤后轻微的伤害性刺激及非伤害性刺激驱动 PSH 的产生。最新的研究认为 PSH 的发生只依赖于交感神经。

有研究表明,弥漫性轴索损伤、年龄较轻、脑实质局灶性病变的患者发生 PSH 的风险较高<sup>[8,19]</sup>。2015 年的一项研究认为 PSH 与胼胝体和内囊后肢病变有关<sup>[15]</sup>。综上所述,PSH 的发生是多部位、多因素综合所致。有研究表明,PSH 也与外周激素的释放有关<sup>[19-20]</sup>。2015 年 Fernandez-Ortega 的研究发现,在 PSH 发作期血浆中儿茶酚胺(肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺)与促肾上腺皮质激素(ACTH)的水平明显高于对照组,而在发作间期血浆中去甲肾上腺素及多巴胺水平低于对照组,肾上腺素及 ACTH 水平与对照组相近<sup>[20]</sup>。这项研究证明了交感神经对 PSH 的驱动作用,也证实了“阵发性交感神经过度兴奋综合征”名称的合理性,为 PSH 药物性治疗起到了指导作用。

## 3 诊断标准

因 PSH 临床表现缺乏特异性,所以早期诊断困难,容易误诊。虽然人们对于 PSH 相关症状的认识已有 60 多年,但 2014 年之前并无公认的诊断标准。从 1993 年出现第一个

诊断标准<sup>[3,9]</sup>,到2008年已有9个<sup>[2,5,8,21]</sup>。直在2014年国际上才发布了公认的诊断标准<sup>[6]</sup>、临床评分测量方法<sup>[6]</sup>、明确了统一的专业术语。定义PSH为一项发生于重度颅脑损伤患者的临床综合征,出现阵发性交感神经功能增强(如心率增快、血压升高、高温、大汗、呼吸频率增快)以及姿势或肌张力异常。临床评分测量方法包括PSH临床特征评分(PSH Assessment Measure, PSH-AM)和诊断可能性工具(the diagnosis likelihood tool, DLT)。PSH-AM(表1)根据症状的严重程度分为不能诊断(8分)、可能诊断(8~16分)、很可能诊断(>17分);DLT列出11项诊断细则:临床症状同时发生,具有突发性,轻微刺激可引起症状发作,发作持续3 d及以上,临床症状发生于脑损伤2周后,其他治疗症状无缓解,抑制交感神经兴奋的药物有效,每日发作>2次,发作时无副交感神经兴奋表现,可排除其他原因,有获得性脑损伤病史;上述各诊断细则分别赋值1分。以上两种临床评分测量方法临床上使用最多,使得PSH的诊断更加精确。成人的诊断方法同样也适用于儿童,对于儿童患者因研究数据的缺乏,所以统一诊断标准的建立面临挑战,更依赖于临床经验<sup>[11]</sup>。Blackman等<sup>[22]</sup>拟定了更为严格的诊断标准,要求有严重颅脑损伤(Rancho Los Amigos量表认知功能≤4级),体温>38.5℃、脉搏>130次/min,呼吸>20次/min,躁动、多汗、肌张力障碍,上述症状每天最少发作1次,持续最少3 d,并排除其他疾病。但是因标准过于严格,漏诊的患者会因得不到及时的治疗而产生不良的预后。

表1 临床特征评分量表(Clinical feature scale score, CFS评分)

指标	0分	1分	2分	3分
心率(次/min)	<100	100~119	120~139	≥140
呼吸频率(次/min)	<18	18~23	24~29	≥29
血压(mmHg)	<140	140~159	160~179	≥180
体温(℃)	<37	37~37.9	38~38.9	≥38
大汗	无	轻	中	重
姿势或肌张力障碍	无	轻	中	重

4 治疗

目前PSH的治疗主要是对症治疗。治疗的目标:(1)尽量避免PSH的诱因;(2)减少中枢儿茶酚胺类神经递质的过度释放;(3)减少并发症。PSH的发作大多与各类刺激有关如翻身、拍背、吸痰、情绪激动等<sup>[19]</sup>,应识别诱因,减少症状的发生。现临床用药多以经验为主,且药物对于长期预后的影响尚不明确。目前药物主要通过抑制传入感觉通路的超敏化反应、减少中枢交感神经流出、阻滞末梢器官对于交感神经的反应来起作用。

阿片类药物<sup>[2-3,19,23-25]</sup>尤其是吗啡临床上最常用,可以单独使用或作为辅助用药。吗啡的起效快,具有剂量依赖性,有些患者可能需要较大的剂量(标准剂量为2~8 mg静脉注射,但有些患者可能需要达到20 mg)。阿片类药物有效的原因可能为其镇痛或对自主神经通路的调节作用。除了吗啡,临床上也使用芬太尼。其他的镇静药物如巴氯

芬<sup>[3,19,26-27]</sup>,它是一种γ-氨基丁酸(GABA)类似物,可能是通过激活GABA受体,产生骨骼肌松弛作用,对肌强直治疗有效。有文献报道,口服和鞘内注射巴氯芬可改善PSH的症状<sup>[25-26]</sup>。临床上溴隐亭治疗PSH也有效,尤其对于发热和肌张力障碍有效<sup>[19]</sup>。苯二氮卓类药物作为GABA受体激动剂用于PSH的治疗收到一定效果,其中咪达唑仑、劳拉西泮、地西洋最常用,可能机制是其镇静、肌肉松弛和抗焦虑作用<sup>[3,19,23]</sup>。多巴喷丁是一种突触前膜的钙通道阻滞剂,对于美托洛尔及溴隐亭反应较差的PSH患者有效。

可乐定作为α2受体激动剂对于PSH治疗有效<sup>[3,19,28]</sup>,主要机制为直接激动下丘脑及延髓的中枢突触后膜α2受体,减少交感神经冲动传出;激动外周交感神经突触前膜α2受体,增强负反馈作用,减少去甲肾上腺素的释放。可乐定可有效地治疗PSH高血压、心动过速症状,但是对于高热无效;副作用为血压过低、心动过缓。所以,应严格控制可乐定的剂量。有文献报道,可乐定可有效地控制交感神经风暴,甚至对于晚期PSH患者治疗有效<sup>[2,29]</sup>。非选择性的β受体阻滞剂在控制PSH发作也是有效的<sup>[2-3,19]</sup>,可控制高血压、心动过速、大汗等症状。其中普萘洛尔最常用,因有较好的亲脂性和渗透性,更容易通过血脑屏障,可有效降低血中儿茶酚胺水平和机体新陈代谢率。临床上也使用拉贝洛尔,但心脏选择性β受体阻滞剂疗效差。临床上α2受体激动剂与β受体阻滞剂多联合使用,疗效较好<sup>[19,28]</sup>。

支持治疗对于PSH的患者也很重要。(1)有文献报道对于PSH患者,药物控制良好的患者可给予高压氧治疗<sup>[30]</sup>;(2)2008年一项研究发现,PSH发作期机体的代谢高度亢进,若按照常规的能量计算方法来指导能量供给,易引起营养不良,体重减轻,所以临床上可使用间接能量测量法获得相对精确的数据,补充充足的能量<sup>[31]</sup>;(3)对于PSH并发异位骨化的患者<sup>[21]</sup>,应在早期患者出现关节疼痛时给予足够的关注及治疗;(4)积极纠正因大量出汗所致的水电解质紊乱<sup>[19,21]</sup>。

5 结束语

PSH是一种复杂的临床综合征,并发于多种疾病,多见于颅脑外伤。PSH发生于疾病的各个阶段,急性期及康复期均可出现。因症状缺乏特异性和早期镇静药物的使用,故诊断困难。需深入了解PSH病理生理机制,尽早诊断,及时治疗。现临床用药多以经验为主,且药物对于长期预后的影响尚不明确,仍需要大量的临床数据客观评价疗效。PSH作为影响脑损伤患者预后的独立危险因素缺乏足够的循证医学证据,将来需要开展大样本研究来探索PSH对于脑损伤患者预后的影响。

参 考 文 献

[1] Perkes I, Baguley IJ, Nott MT, et al. A review of paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury[J]. Ann Neurol, 2010, 68(2): 126-135.  
[2] Meyfroidt G, Baguley IJ, Menon DK. Paroxysmal sympathetic hyperactivity: the storm after acute brain injury[J]. The Lan-

- cet Neurology, 2017, 16(9): 721-729.
- [3] 刘养凤, 杨艺, 夏小雨, 等. 阵发性交感神经过度兴奋综合征研究进展[J]. 中华神经医学杂志, 2017, 16(5): 537-540.
  - [4] Of N. Paroxysmal sympathetic storms [J]. Mayo Clinic Proceedings, 1999, 74(1): 105.
  - [5] Rabinstein A. Paroxysmal sympathetic hyperactivity in the neurological intensive care unit [J]. J Neurol, 2007, 254(3): 37.
  - [6] 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 Neurotrauma, 2014, 31: 1515-1520.
  - [7] Baguley IJ, Slewa-Younan S, Heriseanu RE, et al. The incidence of dysautonomia and its relationship with autonomic arousal following traumatic brain injury. Brain Inj 007; 21: 1175-1181.
  - [8] Francisco Fernandez-Ortega J, Angel Prieto-Palomino MA, Lebron-Gallardo M, et al. Prognostic influence and computed tomography findings in dysautonomic crises after traumatic brain injury [J]. Journal of Trauma-Injury Infection and Critical Care, 2006, 61(5): 1129-1133.
  - [9] Fearnside MR, Cook RJ, McDougall P. The Westmead Head Injury Project outcome in severe head injury. A comparative analysis of pre-hospital, clinical and CT variables. Br J Neurosurg, 1993, 7: 267-279.
  - [10] Rodríguez N, Febrer A. [Autonomic dysfunction in children with traumatic brain injury]. Rev Neurol, 2006, 43: 143-146.
  - [11] Kirk KA, Shoykhet M, Jeong JH, et al. Dysautonomia after pediatric brain injury [J]. Dev Med Child Neurol, 2012, 54(8): 759-764.
  - [12] 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.
  - [13] Dolce G, Quintieri M, Leto E, et al. Dysautonomia and Clinical Outcome in Vegetative State [J]. Journal of neurotrauma, 2008, (25): 1079-1082.
  - [14] Pignolo L, Rogano S, Quintieri M, et al. Decreasing incidence of paroxysmal sympathetic hyperactivity syndrome in the vegetative state [J]. Journal of Rehabilitation Medicine, 2012, 44(6, SI): 502-504.
  - [15] Hinson HE, Puybasset L, Weiss N, et al. Neuroanatomical basis of paroxysmal sympathetic hyperactivity: A diffusion tensor imaging analysis [J]. Brain Injury, 2015, 29(4): 455-461.
  - [16] Baguley IJ, Heriseanu RE, Cameron ID, et al. A critical review of the pathophysiology of dysautonomia following traumatic brain injury [J]. Neurocrit Care, 2008, 8(2): 293-300.
  - [17] 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.
  - [18] Tang JS, Qu CL. The thalamic nucleus submedialis and ventrolateral orbital cortex are involved in nociceptive modulation: a novel pain modulation pathway [J]. Progress in neurobiology, 2009, 89(4): 383-389.
  - [19] Rabinstein AA, Benarroch EE. Treatment of paroxysmal sympathetic hyperactivity [J]. Curr Treat Options Neurol, 2008, 10(2): 151-157.
  - [20] Fernandez-Ortega JF, Baguley IJ, Gates TA, et al. Catecholamines and paroxysmal sympathetic hyperactivity after traumatic brain injury [J]. J Neurotrauma, 2017, 34(1): 109-114.
  - [21] Hendricks HT, Geurts AC, Van Ginneken BC, et al. Brain injury severity and autonomic dysregulation accurately predict heterotopic ossification in patients with traumatic brain injury [J]. Clin Rehabil, 2007, 21(6): 545-553.
  - [22] Kinoshita K. Traumatic brain injury: pathophysiology for neurocritical care [J]. J Intensive Care, 2016, 4(4): 3.
  - [23] 谢翠英. 阵发性交感神经过度兴奋的治疗进展 [J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(26): 166-167.
  - [24] Baguley IJ, Cameron ID, Green AM, et al. Pharmacological management of Dysautonomia following traumatic brain injury [J]. Brain Injury, 2004, 18(5): 409-417.
  - [25] Raithel DS, Ohler KH, Porto I, et al. Morphine: an effective abortive therapy for pediatric paroxysmal sympathetic hyperactivity after hypoxic brain injury [J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2015, 20(4): 335-340.
  - [26] Ctmey E, Richer E, Castel JP. Dysautonomia syndrome in the acute recovery phase after traumatic brain injury: relief with intrathecal baclofen therapy [J]. Brain 珂, 2001, 15(10): 917-925.
  - [27] Becker R, Benes L, Sure U, et al. Intrathecal baclofen alleviates autonomic dysfunction in severe brain injury [J]. J Clin Neurosci DOI: 10. 1054/jocn, 1999, 7(4): 316-319.
  - [28] Mathew Mj DA. Paroxysmal sympathetic hyperactivity in severe traumatic brain injury [J]. Acta Neurochir (Wien), 2016, 158(11): 2047-2052.
  - [29] Levy ER, McVeigh U, Ramsay AM. Paroxysmal sympathetic hyperactivity (sympathetic storm) in a patient with permanent vegetative state [J]. J Palliat Med, 2011, 14(12): 1355-1357.
  - [30] Lv LQ, Hou LJ, Yu MK, et al. Hyperbaric Oxygen therapy in the management of paroxysmal sympathetic hyperactivity after severe traumatic brain injury: a report of 6 cases [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2011, 92(9): 1515-1518.
  - [31] Mehta NM, Bechard LJ, Leavitt K, et al. Severe weight loss and hypermetabolic paroxysmal dysautonomia following hypoxic ischemic brain injury: The role of indirect calorimetry in the intensive care unit [J]. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 2008, 32(3): 281-284.

(2019-03-01 收稿)