

重症自发性脑出血阵发性交感神经兴奋综合征的发生因素及对患者预后的影响*

邵峰¹ 金丽¹ 沈寿引² 徐建如¹ 葛志华¹ 崔晓辉¹ 钱骏¹

[摘要] 目的:探讨重症自发性脑出血患者阵发性交感神经兴奋综合征(PSH)的发生因素及对预后的影响。方法:回顾性分析收住急诊ICU的重症自发性脑出血患者共108例,根据患者入ICU后PSH发病与否分为PSH组($n=38$)和对照组($n=74$),统计并比较2组患者的临床资料包括ICU住院时间、总住院时间、气管切开率、机械通气时间、发病28d后改良Rankin量表(mRS)评分及生存情况,并通过Logistic回归分析对PSH发生进行各个变量风险评估。结果:PSH组的GCS评分、APACHE II评分高于对照组($P<0.05$)。PSH组的丘脑、脑干部位出血发生率高于对照组($P<0.05$)。单因素及多因素Logistic回归分析显示,GCS评分、脑干出血是PSH患者发生的独立风险因素($P<0.05$)。PSH组患者的ICU住院时间、机械通气时间均长于对照组($P<0.05$),且PSH组的气管切开率高于对照组($P<0.05$),但2组患者的总住院时间、病死率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。发病28d后PSH组患者的mRS评分高于对照组($P<0.05$)。结论:对于脑出血患者其昏迷程度以及出血部位是PSH发生的独立危险因素,且发生PSH的患者具有更长的ICU住院时间、更高的气管切开发生率以及较差的短期神经功能恢复情况。

[关键词] 阵发性交感神经兴奋综合征;脑出血;预后

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2022.03.005

[中图分类号] R743.34 **[文献标志码]** A

Study on the factors of paroxysmal sympathetic hyperactivity and its influence on the prognosis in patients with cerebral hemorrhage

SHAO Feng¹ JIN Li¹ SHEN Shouyin² XU Jianru¹ GE Zhihua¹
CUI Xiaohui¹ QIAN Jun¹

(¹Department of Emergency, Nantong Third Hospital Affiliated to Nantong University, Nantong Third People's Hospital, Nantong, Jiangsu, 226000, China; ²Department of General Medicine, Nantong Third Hospital Affiliated to Nantong University, Nantong Third People's Hospital)

Corresponding author: QIAN Jun, E-mail: 891494359@qq.com

Abstract Objective: To investigate the factors of paroxysmal sympathetic hyperactivity(PSH) and its influence on the prognosis in patients with severe cerebral hemorrhage. **Methods:** A total of 108 patients with severe

*基金项目:江苏省南通市科技计划项目(No:JCZ19004)

¹南通大学附属南通第三医院(南通市第三人民医院)急诊科(江苏南通,226000)

²南通大学附属南通第三医院(南通市第三人民医院)全科医学科

通信作者:钱骏,E-mail:891494359@qq.com

- [18] 项冰倩,高慧.右美托咪定对肺缺血/再灌注诱发小鼠肾脏超微结构改变的影响[J].中国应用生理学杂志,2017,33(4):380-384.
- [19] 宋文英,郑伟.右美托咪定对脑缺血再灌注损伤大鼠认知功能及神经功能的保护作用研究[J].临床和实验医学杂志,2019,18(1):18-21.
- [20] 陈裕洁,龚楚链.右美托咪定预处理对脓毒症肾损伤大鼠炎症因子和氧化应激的影响[J].南方医科大学学报,2015,35(10):1472-1475.
- [21] 赵海峰,张瑾.盐酸右美托咪定对脑缺血再灌注损伤小鼠的保护机制[J].中国临床药理学杂志,2021,37(3):258-261.
- [22] Chen XH,Chen DT,Huang XM,et al. Dexmedetomidine Protects Against Chemical Hypoxia-Induced Neurotoxicity in Differentiated PC12 Cells Via Inhibition of NADPH Oxidase 2-Mediated Oxidative Stress [J]. Neurotox Res,2018,35(1):139-149.
- [23] 钱宝民,高清丽,房立峰,等.右美托咪定对创伤性脑损伤大鼠认知功能和海马CA1区氧化应激的影响[J].临床麻醉学杂志,2015,31(8):801-805.
- [24] 白新华,李卫.右美托咪定对心肌缺血-再灌注损伤大鼠的心肌保护作用[J].中国临床药理学杂志,2021,37(6):1566-1569.
- [25] 秦智刚,徐九年,李锟.右美托咪定减轻脑缺血再灌注大鼠氧化应激损伤的作用[J].安徽医科大学学报,2021,56(1):72-76.
- [26] 刘洁,张满和.不同剂量右美托咪定对创伤性脑损伤大鼠神经炎症反应及神经营养因子的影响[J].临床麻醉学杂志,2021,37(10):1082-1087.

(收稿日期:2021-12-21)

spontaneous intracerebral hemorrhage admitted to ICU were retrospectively analyzed. According to the onset of PSH in ICU, the patients were divided into PSH group($n=38$) and control group($n=74$). The clinical data of the two groups were analyzed and compared, including length of ICU stay, total length of stay, rate of tracheotomy, duration of mechanical ventilation, modified rankin scale(mRS) score and survival after 28 days of onset. Logistic regression analysis was used to evaluate the risk of PSH occurrence in all variables. **Results:** GCS score and APACHE II score in PSH group were higher than those in control group($P<0.05$). The incidence of thalamus and brainstem hemorrhage in PSH group was higher than that in control group($P<0.05$). Univariate and multivariate Logistic regression analysis showed that GCS score and brainstem hemorrhage were independent risk factors for PSH patients($P<0.05$). The length of ICU stay and mechanical ventilation time in PSH group were longer than those in control group($P<0.05$), and the rate of tracheotomy in PSH group was higher than that in control group($P<0.05$), but there were no significant differences in total length of stay and mortality between the two groups($P>0.05$). mRS score in PSH group was higher than that in control group 28 days after onset($P<0.05$). **Conclusion:** Coma degree and bleeding site are independent risk factors for PSH in patients with intracranial hemorrhage, and patients with PSH have a longer ICU stay, a higher incidence of tracheotomy, and a poorer short-term neurological function recovery.

Key words paroxysmal sympathetic hyperactivity; intracranial hemorrhage; prognosis

阵发性交感神经兴奋综合征(paroxysmal sympathetic hyperactivity, PSH)常发生在中重度颅脑损伤后,以同时发生的突发交感神经兴奋性增加(心率增快、血压升高、呼吸增快、体温升高、出汗)和姿势或肌张力障碍为特征^[1]。不同文献报道脑损伤后 PSH 的发病率波动范围较大,为 8%~30%,目前的病理生理学理论认为其发病机制主要为弥漫性或局灶性病损影响中枢自主神经网络,引起兴奋改变抑制比和不受控制的交感神经激活^[2-3]。影像学上可表现为弥漫性脑损伤和局灶性损伤,相关研究显示 PSH 的发生与脑损伤患者的急性和慢性并发症有关,包括继发性神经问题、多系统器官功能障碍等,PSH 的发生常预示不良预后,并加重急性期病情。早期发现能够降低相关并发症的风险^[4-6]。现有报道较多的是创伤性脑损伤导致的 PSH 发作^[7],而脑卒中尤其是自发性脑出血是临床上常见的急危重症,发病率高,是引起脑损伤的常见病因,脑出血导致的 PSH 更容易被临床忽视,目前笔者在国内尚未见报道。本研究主要探讨重症自发性脑出血患者 PSH 的发生因素及对预后的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2018 年 6 月—2021 年 6 月收住我院急诊 ICU 的重症自发性脑出血患者共 108 例,所有脑出血患者均经头颅 CT 或 MRI 确诊。

纳入标准:所有脑出血患者均为急性首次起病,且均合并意识障碍,GCS 评分 ≤ 8 分;ICU 住院时间 ≥ 3 d,总住院时间 ≥ 14 d;年龄 ≥ 18 周岁。

排除标准:既往存在各种疾病导致的意识障碍、精神疾病、脊髓相关疾病等;非首次脑出血,或合并急性脑梗死及脑外伤;数据不全或丢失者。

1.2 方法

根据患者入 ICU 后 PSH 发病情况分为 PSH

组和对照组,所有纳入患者均采集人口信息学资料及临床信息,包括年龄、性别、基础疾病、GCS 评分、APACHE II 评分,并统计比较 2 组患者 ICU 住院时间、总住院时间、机械通气时间、气管切开情况、发病 28 d 后改良 Rankin 量表(modified Rankin scale, mRS)评分及生存情况。

PSH 诊断标准采用 PSH-AM 临床评分系统^[8],其主要包含 2 个部分,一是临床特征量表(clinical feature scale, CFS),用于评估肾上腺素能和运动活动过度的存在和严重程度,共 6 项,根据严重程度分别赋予分值;二是诊断可能性工具(diagnosis likelihood tool, DLT),用于评估 PSH 存在的可能性,共 11 项,各赋分值。将 DLT 和 CFS 分值分数相加, < 8 分为不可能,8~16分为可能, > 16 分为很可能,本研究以 PSH ≥ 8 分纳入 PSH 组患者,对于 PSH 发作临床上常规予以镇静、普萘洛尔等治疗。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 对数据进行分析,计量资料采用 $\bar{X} \pm S$ 表示,组间比较采用 t 检验或单因素方差分析。计数资料采用 χ^2 检验,分别采用单因素及多因素 Logistic 回归分析对 PSH 发生进行各个变量风险评估。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床基线资料

通过纳入及排除标准,最终纳入 PSH 组患者 38 例,对照组患者 74 例,2 组患者的年龄、性别、BMI、基础疾病比较差异无统计学意义($P>0.05$)。PSH 组的 GCS 评分、APACHE II 评分高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。入科时 2 组患者生命体征比较差异无统计学意义($P>0.05$)。从出血部位比较发现,PSH 组的丘脑、脑干部位出血发生率高于对照组($P<0.05$),见表 1。

表1 2组基线资料比较

 $\bar{X} \pm S$,例(%)

基线资料	对照组($n=74$)	PSH组($n=38$)	t/χ^2	P
年龄/岁	51.35±12.24	58.54±13.17	1.26	0.212
性别				
男	38(51.35)	20(52.63)	2.76	0.097
女	36(48.65)	18(47.37)		
BMI	23.65±4.16	24.35±4.43	1.66	1.117
基础疾病				
糖尿病	10(13.51)	6(15.79)	1.78	0.182
高血压	19(25.68)	11(28.95)	2.67	0.102
冠心病	8(10.81)	5(13.16)	1.78	0.182
慢性肺疾病	7(9.46)	4(10.53)	2.14	0.143
APACHE II 评分/分	22.56±5.67	26.26±6.19	2.29	0.024
GCS 评分/分	6.65±2.35	4.36±1.89	2.89	0.004
入科时生命体征				
心率/(次·min ⁻¹)	92.34±18.15	95.45±20.25	0.97	0.335
呼吸/(次·min ⁻¹)	19.26±4.56	21.25±5.18	1.24	0.217
收缩压/mmHg ^{a)}	145.15±45.56	153.25±49.52	1.75	0.080
舒张压/mmHg	76.58±12.35	78.67±13.29	1.45	0.150
脉氧/%	98.67±8.96	98.47±9.36	1.15	0.250
体温/°C	36.87±7.47	36.67±6.47	1.87	0.064
脑出血部位				
基底节	25(33.78)	11(28.95)	2.14	0.143
丘脑	8(10.81)	6(15.79)	4.87	0.027
脑干	11(14.86)	9(23.68)	6.45	0.011
小脑	9(12.16)	4(10.53)	1.44	0.230
脑室	8(10.81)	5(13.16)	1.62	0.203
蛛网膜下腔	9(12.16)	3(7.89)	1.24	0.266
其他	4(5.41)	1(2.63)	1.34	0.247

注:^{a)}1 mmHg=0.133 kPa

2.2 单因素及多因素回归分析

单因素 Logistic 回归分析显示,年龄、GCS、APACHE II 评分、丘脑出血、脑干出血均是 PSH 发生的危险因素,见表 2。进一步以年龄、GCS、APACHE II 评分、丘脑出血、脑干出血为自变量,以 PSH 发生为因变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示 GCS 评分、脑干出血是 PSH 发生的独立风险因素,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 住院结局和预后指标比较

通过比较 2 组患者住院及预后指标,发现 PSH 组患者的 ICU 住院时间、机械通气时间均长于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);PSH 组的气管切开率高于对照组($P < 0.05$),但 2 组患者的总住院时间、病死率差异无统计学意义($P > 0.05$)。进一步比较 2 组患者的 mRS 评分,发现 PSH 组患者的评分高于对照组,差异有统计学意

义($P < 0.05$)。见表 4。

表2 单因素 Logistic 回归分析

变量	P	OR	95%CI
年龄	0.008	1.235	1.027~5.265
性别	0.075	0.969	0.945~2.514
GCS 评分	<0.01	0.735	0.498~0.899
APACHE II 评分	0.045	1.326	1.109~1.469
丘脑出血	0.015	1.269	1.135~1.420
脑干出血	<0.01	1.567	1.245~1.783

表3 多因素 Logistic 回归分析

变量	P	OR	95%CI
GCS 评分	0.023	0.786	0.456~0.978
APACHE II 评分	0.145	1.013	0.784~1.152
脑干出血	0.003	1.478	1.138~1.549
丘脑出血	0.078	1.043	0.765~1.328

表 4 2 组患者住院结局和预后指标比较

$\bar{X} \pm S$, 例(%)

指标	对照组 (n=74)	PSH 组 (n=38)	t/ χ^2	P
ICU 住院时间/d	12.35±2.45	17.68±3.75	3.24	0.002
总住院时间/d	24.45±4.15	29.48±6.68	1.35	0.179
机械通气时间/d	15.65±4.36	20.24±4.78	2.05	0.043
气管切开	42(56.76)	28(73.68)	4.88	0.027
死亡	24(32.43)	14(36.84)	1.65	0.102
出院时 mRS/分	3.87±0.67	4.96±0.89	2.74	0.007

3 讨论

PSH 常见于重症颅脑损伤患者, 常见病因包括颅脑创伤、脑卒中、脑积水等, 临床表现常易与脓毒症、癫痫、疼痛等混淆, PSH 可发生在重症颅脑损伤急性期、亚急性期以及慢性恢复期^[9]。PSH 首次在 1929 年被第 1 次描述为中枢神经系统损伤后的自主神经功能障碍, 被称为间脑自发性癫痫, 自 1984 年之后在大量脑损伤患者中被描述, 被统称为 PSH 之前, 容易与多种术语混淆, 包括自主神经异常、阵发性自主神经异常伴肌张力障碍、交感风暴、自主神经风暴等, 目前逐渐被统称为“PSH”^[10]。虽然在 PSH 认识过程中出现多个评分诊断方法, 目前多采用国际通用的 PSH-AM 临床评分系统用于诊断 PSH, 且临床上对于急性期 PSH 的诊断通常在急性住院后的第 1 周或第 2 周进行^[11]。目前较多文献报道重症颅脑创伤患者 PSH 的发作与患者的病情严重程度及预后存在一定相关性, 但在脑卒中患者中 PSH 的发生情况尚罕见报道。本文主要通过收集临床病例回顾性分析重症脑出血患者 PSH 发生的危险因素及其对临床预后的影响, 由于 PSH 多发生在重症颅脑损伤后, 因此本研究排除了病情相对较轻的脑出血患者 (GCS>8 分)。

本研究结果发现, PSH 组的 GCS 评分、APACHE II 评分高于对照组; 从出血部位比较发现, PSH 组的丘脑、脑干部位出血发生率高于对照组, 进一步回归分析示 GCS 评分、脑干出血是 PSH 发生的独立危险因素, 说明昏迷程度重以及脑干出血的患者更易发生 PSH。通过比较 2 组患者住院及预后指标发现, 虽然 PSH 对患者的总体病死率以及总住院时间没有影响, 但是 PSH 组患者的 ICU 住院时间、机械通气时间均长于对照组, PSH 组的气管切开率高于对照组, 且出院时 PSH 的 mRS 评分高于非 PSH 组患者, 表明了发生 PSH 的患者短期神经功能恢复情况更差。有研究通过对颅脑创伤患者进行分析, 发现弥漫性和深部脑损伤与局灶性半球损伤相比更易发生 PSH^[12], 这也是 PSH 更易在弥漫性轴索伤患者中发生的原因, 但是值得注意的是本研究发现在脑出血患者中与病灶解剖部位也有一定相关性, 丘脑及脑干出血的 PSH 组占

有更高比例, 且脑干出血是 PSH 发生的独立危险因素, 进一步证实了深部局灶性脑损伤容易导致 PSH 的发生, 这与 PSH 目前的发病机制及假说相关。大部分认为上部脑干、间脑为兴奋性神经的抑制中心, 脑干损伤会导致下游脑干和脊髓通路的交感神经兴奋无法被抑制^[13-14], 同样丘脑与患者的意识障碍密切相关, 可接收下游脑干和脊髓通路的交感神经兴奋上传向皮层投射, 所以在受损失上传不能时出现过度兴奋反馈, 从而易导致 PSH 的发作^[15-16]。PSH 诱发常发生于翻身拍背、吸痰、大小便、体位变化等, 因此伤害和非伤害刺激均可驱动正反馈调节引起 PSH 发生^[17], 临床早发现、早干预对于评估患者病情及改善预后至关重要。目前关于 PSH 的治疗方法主要以抑制传入感觉加工来限制超敏的发展、抑制中枢交感神经的流出和阻滞末梢器官对交感神经系统的反应为主, 药物包括阿片类药物、非选择性 β 受体阻滞剂、苯二氮卓类药物等^[18-19], 例如右美托米定、心得安已被证明能有效减少中-重型创伤性脑损伤成人以及 PSH 患儿的住院时间和病死率^[20]。

综上所述, 对于重症脑出血患者其昏迷程度以及出血部位是 PSH 发生的独立危险因素, 发生 PSH 的患者具有更长的 ICU 住院时间、更高的气管切开率以及较差的短期神经功能恢复情况, 但是仍需较大规模的临床研究进一步明确。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Meyfroidt G, Baguley IJ, Menon DK. Paroxysmal sympathetic hyperactivity: the storm after acute brain injury[J]. Lancet Neurol, 2017, 16(9): 721-729.
- [2] 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.
- [3] Zheng RZ, Lei ZQ, Yang RZ, et al. Identification and Management of Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity After Traumatic Brain Injury[J]. Front Neurol, 2020, 11: 81.
- [4] Liu Y, Jolly S, Pokala K. Prolonged paroxysmal sympathetic storming associated with spontaneous sub-arachnoid hemorrhage[J]. Case Rep Med, 2013, 2013: 358182.

- [5] Francis HM, Fisher A, Rushby JA, et al. Reduced heart rate variability in chronic severe traumatic brain injury: Association with impaired emotional and social functioning, and potential for treatment using biofeedback[J]. *Neuropsychol Rehabil*, 2016, 26(1):103-25.
- [6] Khalid F, Yang GL, McGuire JL, et al. Autonomic dysfunction following traumatic brain injury: translational insights. *Neurosurg Focus*. 2019; 47(5):E8.
- [7] Abdelhakiem AK, Torres-Reveron A, Padilla JM. Effectiveness of Pharmacological Agents and Validation of Diagnostic Scales for the Management of Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity in Hispanics[J]. *Front Neurol*, 2020, 11:603011.
- [8] Letzkus L, Keim-Malpass J, Kennedy C. Paroxysmal sympathetic hyperactivity: Autonomic instability and muscle over-activity following severe brain injury[J]. *Brain Inj*, 2016, 30(10):1181-5.
- [9] Scott RA, Rabinstein AA. Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity. *Semin Neurol*. 2020; 40(5):485-491.
- [10] 胡晓,李玫,瞿浩,等.神经危重症并发阵发性交感神经过度兴奋综合征的临床特点观察[J]. *中华神经医学杂志*, 2016, 15(11):1142-1147.
- [11] Lucca LF, Pignolo L, Leto E, et al. Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity Rate in Vegetative or Minimally Conscious State after Acquired Brain Injury Evaluated by Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity Assessment Measure[J]. *J Neurotrauma*, 2019, 36(16):2430-2434.
- [12] Podell JE, Miller SS, Jaffa MN, et al. Admission Features Associated With Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity After Traumatic Brain Injury: A Case-Control Study[J]. *Crit Care Med*. 2021, 49(10):e989-e1000.
- [13] Pozzi M, Conti V, Locatelli F, et al. Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity in Pediatric Rehabilitation: Pathological Features and Scheduled Pharmacological Therapies[J]. *J Head Trauma Rehabil*, 2017, 32(2):117-124.
- [14] 杨艺,宋明,党圆圆,等.合并阵发性交感神经过度兴奋综合征的意识障碍患者脑部结构特征的研究[J]. *临床神经外科杂志*, 2020, 17(1):16-21.
- [15] Lucca LF, Pignolo L, Leto E, et al. Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity Rate in Vegetative or Minimally Conscious State after Acquired Brain Injury Evaluated by Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity Assessment Measure[J]. *J Neurotrauma*, 2019, 36(16):2430-2434.
- [16] Hinson HE, Puybasset L, Weiss N, et al. Neuroanatomical basis of paroxysmal sympathetic hyperactivity: a diffusion tensor imaging analysis[J]. *Brain Inj*, 2015, 29(4):455-461.
- [17] Ringrose H, Brown M, Walton K, et al. Association between Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity and tracheostomy weaning in Traumatic Brain Injury[J]. *NeuroRehabilitation*, 2018, 42(2):207-212.
- [18] Totikov A, Boltzmann M, Schmidt SB, et al. Influence of paroxysmal sympathetic hyperactivity(PSH) on the functional outcome of neurological early rehabilitation patients: a case control study[J]. *BMC Neurol*, 2019, 19(1):162.
- [19] Baik SW, Kang DH, Kim GW. Transdermal opioid patch in treatment of paroxysmal autonomic instability with dystonia with multiple cerebral insults: A case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(40):e22536.
- [20] Branstetter JW, Ohman KL, Johnson DW, et al. Management of Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity with Dexmedetomidine and Propranolol Following Traumatic Brain Injury in a Pediatric Patient[J]. *J Pediatr Intensive Care*, 2020, 9(1):64-69.
- [21] Nguembu S, Meloni M, Endalle G, et al. Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity in Moderate-to-Severe Traumatic Brain Injury and the Role of Beta-Blockers: A Scoping Review [J]. *Emerg Med Int*, 2021, 2021:5589239.

(收稿日期:2021-11-27)