

慢性意识障碍患者阵发性交感神经过度兴奋综合征的临床分析

陈炎¹, 林清², 何艳斌³, 虞容豪¹

1. 中国人民解放军南部战区总医院神经康复一科, 广东省广州市 510010

2. 中山大学附属第一医院康复医学科, 广东省广州市 510080

3. 广东省工伤康复医院颅脑损伤康复科, 广东省广州市 510440

摘 要: **目的** 探讨慢性意识障碍患者阵发性交感神经过度兴奋综合征 (PSH) 的发生率、与意识障碍严重程度的关系以及对意识的影响。 **方法** 回顾性分析 126 例慢性意识障碍患者的临床资料, 根据临床特征分为 PSH 组和对照组, 发病后 1 年进行格拉斯哥结局量表 (GOS) 评分。比较两组患者性别、年龄、损伤机制、格拉斯哥昏迷量表 (GCS) 评分、修改版昏迷恢复量表 (CRS-R) 评分、脑电图结果 (按照 Synek 标准分级)、重症监护时间 (ICU 时间) 和 GOS 评分的差异。 **结果** 慢性意识障碍患者 PSH 的发生率为 26.19% (33/126)。在随访成功的 83 例患者中, PSH 组 26 例, 对照组 57 例; PSH 组患者年龄 (35.19 ± 13.11) 岁较对照组 (42.86 ± 16.17) 岁年轻, GOS 评分 (1.88 ± 0.99) 分较对照组 (2.53 ± 1.36) 分低、意识恢复的患者 (6 例, 23.08%) 较对照组 (28 例, 49.12%) 少, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者在性别、损伤机制、GCS 评分、CRS-R 评分、脑电图分级和 ICU 时间方面的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。 **结论** PSH 是慢性意识障碍患者的常见并发症, 其发病年龄相对年轻, PSH 的出现会阻碍患者意识恢复。

关键词: 慢性意识障碍; 阵发性交感神经过度兴奋综合征; 临床分析

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.05.009

A clinical analysis of paroxysmal sympathetic hyperactivity in chronic disorders of consciousness

CHEN Yan, LIN Qing, HE Yan-Bin, YU Rong-Hao. First Department of Neurorehabilitation, General Hospital of Southern Theater Command, PLA, Guangzhou 510010, China

Corresponding author: YU Rong-Hao, E-mail: gesund@21cn.com

Abstract: Objective To investigate the incidence of paroxysmal sympathetic hyperactivity (PSH) in patients with chronic disorders of consciousness, and its relationship with the degree of consciousness disturbance and influence on consciousness. **Methods** A total of 126 patients with chronic disorders of consciousness were retrospectively reviewed, and divided into PSH group and control group according to clinical characteristics. The Glasgow Outcome Scale (GOS) was evaluated at one year after disease onset. Sex, age, injury mechanisms, Glasgow Coma Scale (GCS) score, Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R) score, electroencephalogram results based on Synek's classification, the duration of intensive care unit (ICU) stay, and GOS score were compared between the two groups. **Results** PSH occurred in 26.19% (33/126) of the patients with chronic disorders of consciousness. Eighty-three patients completed follow-up, with 26 in the PSH group and 57 in the control group. The PSH group had significantly younger age (35.19 ± 13.11 vs 42.86 ± 16.17 years), lower GOS score (1.88 ± 0.99 vs 2.53 ± 1.36), and fewer patients with recovery of consciousness (6 cases, 23.08% vs 28 cases, 49.12%) compared with the control group ($P < 0.05$). There were no significant differences in sex, injury mechanisms, GCS score, CRS-R score, electroencephalogram grade, and the duration of ICU stay between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusions** PSH is a common complication in patients with chronic disorders of consciousness, with a relatively young age of onset, and

基金项目: 广东省中医药局 (20172033)

收稿日期: 2019-01-09; 修回日期: 2019-05-23

作者简介: 陈炎 (1983-), 女, 主治医师, 硕士, 主要从事意识障碍的诊断和治疗等研究。

通信作者: 虞容豪 (1963-), 男, 主任医师, 硕士, 硕士研究生导师, 主要从事意识障碍诊断评估与治疗康复、神经重症康复、急危重症高压氧综合救治等研究。E-mail: gesund@21cn.com。

can hinder recovery of consciousness.

Key words: chronic disorders of consciousness; paroxysmal sympathetic hyperactivity; clinical analysis

阵发性交感神经过度兴奋综合征 (paroxysmal sympathetic hyperactivity, PSH) 是一组以心率增加、血压升高、呼吸急促、体温升高、出汗和姿势或肌张力障碍为临床特征的综合征^[1],常继发于多种严重获得性脑损伤,轻微的非伤害性刺激,如疼痛、吸痰、被动运动、体位变化等,甚至尿潴留、便秘即可诱发。它可能使病情恶化,对意识恢复和功能康复造成不利影响^[2]。国内外现有的 PSH 研究多以创伤性脑损伤患者为研究对象,以慢性意识障碍患者为研究对象者极其少见。所以,PSH 与意识障碍严重程度的关系以及对疾病预后的提示意义尚不明确。本研究通过对慢性意识障碍患者的观察,探讨 PSH 的发生率、与意识障碍严重程度的关系及其对患者意识恢复的影响。

1 对象和方法

1.1 研究对象

收集 2010 年 1 月至 2016 年 12 月在解放军南部战区总医院 (原广州军区广州总医院) 神经康复一科住院治疗的慢性意识障碍患者 126 例。

纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②入院 24 h 内以修改版昏迷恢复量表 (coma recovery scale-revised, CRS-R) 评分诊断为植物状态或微意识状态;③意识障碍病程 ≥ 28 天。

排除标准:①因药物中毒、肿瘤、代谢性疾病及炎性疾病所致意识障碍;②本次发病前有脑损伤病史;③病历资料不全。

1.2 研究方法

本研究为回顾性研究。根据患者的临床特征将收集的病例分为 PSH 组和对照组:①PSH 组患者依据 Blackman^[3] 诊断标准:体温 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$;心率 ≥ 130 次/分;呼吸频率 > 20 次/分;收缩压 ≥ 140 mmHg;躁动;出汗;肌张力障碍 (如僵硬或去脑强直)。出现以上 5 项症状,且每天至少发作 1 次、持续 3 d,并排除其他疾病。②对照组,不伴 PSH 发作的患者。

观察患者 PSH 的发生率;分析比较两组患者年龄、性别、损伤机制 [创伤性/非创伤性 (缺血缺氧性脑病和脑血管疾病)]、入院时格拉斯哥昏迷量表 (Glasgow Coma Scale, GCS) 评分、CRS-R 评分、脑电图结果 (按照 Synek 标准分级) 以及重症监护时

间 (ICU 时间) 的差异。

发病 1 年后采用格拉斯哥结局量表 (Glasgow Outcome Scale, GOS) 对患者进行随访,比较两组患者的 GOS 评分、意识恢复率和死亡率。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料组间比较采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料

慢性意识障碍患者 126 例,男性 85 例,女性 41 例;年龄 18~78 岁,平均年龄 (39.83 ± 15.43) 岁。符合 PSH 诊断标准者 33 例 (26.19%),男性 24 例,女性 9 例;年龄 18~68 岁,平均年龄 (35.19 ± 13.11) 岁。将患者按照损伤机制分类,不同损伤机制的 PSH 发生率具体见表 1。

表 1 PSH 发生率调查

损伤机制	意识障碍患者 ($n = 126$)	PSH 患者 ($n = 33$)	PSH 发生率
创伤性脑损伤	59	12	20.34%
缺血缺氧性脑病	36	12	33.33%
脑血管疾病	31	9	29.03%

2.2 两组患者临床资料对比

成功随访患者 83 例。如表 2 所示,PSH 组患者平均年龄 (35.19 ± 13.11) 岁,相比对照组平均年龄 (42.86 ± 16.17) 岁年轻,差异具有统计学差异 ($t = -2.119$, $P < 0.05$);两组患者在性别、损伤机制 (创伤性/非创伤性)、GCS 评分、CRS-R 评分、脑电图分级和 ICU 时间上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

发病 1 年后对两组患者进行 GOS 评分,PSH 组患者 (1.88 ± 0.99) 分低于对照组 (2.53 ± 1.36) 分,差异有统计学意义 ($t = -2.415$, $P < 0.05$);PSH 组患者意识恢复清醒者 6 例 (23.08%) 少于对照组 28 例 (49.12%),差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.009$, $P < 0.05$)。PSH 组死亡 11 例 (42.31%),对照组死亡 17 例 (29.82%),两组比较差异无统

计学意义($\chi^2 = 1.245, P > 0.05$)。

表 2 PSH 组和对照组各项临床资料比较 [n(%); $\bar{x} \pm s$]				
项目	PSH 组(n=26)	对照组(n=57)	$t/\chi^2/Z$	P
性别			0.474	0.491
男性	18(69.23)	35(61.40)		
女性	8(30.77)	22(38.60)		
年龄(岁)	35.19 \pm 13.11	42.86 \pm 16.17	-2.119	0.037
损伤机制			1.436	0.231
创伤性脑损伤	10(38.46)	30(52.63)		
非创伤性脑损伤	16(61.54)	27(47.37)		
GCS 评分(分)	6.58 \pm 2.04	7.07 \pm 1.92	-1.065	0.290
CRS-R 评分(分)	5.85 \pm 2.56	6.46 \pm 2.61	-0.993	0.324
脑电图分级			-0.234	0.815
I	6	11		
II	4	5		
III	3	12		
IV	9	22		
V	4	7		
ICU 住院时间(d)	42.65 \pm 26.52	47.16 \pm 45.24	-0.471	0.639
GOS 评分(分)	1.88 \pm 0.99	2.53 \pm 1.36	-2.415	0.019
意识恢复	6(23.08)	28(49.12)	5.009	0.025
死亡	11(42.31)	17(29.82)	1.245	0.265

3 讨论

意识障碍指人们对自身和环境的感知发生障碍,病程超过 28 d 者为慢性意识障碍,包括植物状态(又称无反应觉醒综合征)和微意识状态。慢性意识障碍患者通常脑损伤严重,各种并发症发生率很高。PSH 是严重获得性脑损伤后的常见并发症,近年在慢性意识障碍患者中也越来越多地被发现。本研究通过对 126 例慢性意识障碍患者的临床资料进行分析,结果显示 PSH 的发生率为 26.19%(33/126),与 Pignolo 等^[2]对植物状态人群研究的结果(26.1%)相近,并且 Pignolo 等^[2]指出,病因是发生 PSH 的关键因素。大多数研究者认为 PSH 最常见的病因是创伤性脑损伤^[4],其 PSH 的发生率为 8%~33%^[5],出现这种结果是因为创伤性脑损伤的发病率通常高于其他类型脑损伤。与以上研究不同,虽然本研究中意识障碍患者以创伤性脑损伤发病率最高,但是 PSH 的发生率以缺血缺氧性脑病患者最高 33.33%(12/36)。同样的结果出现在 Krach 等^[6]的研究中,缺氧性脑病 PSH 的发生率(29%)是创伤性脑损伤(14%)的两倍。此外,Baguley 等^[7]发现有高达 62.9%的创伤性脑损伤伴 PSH 患者曾经历过缺氧,提示严重的缺氧性脑损伤可能是 PSH 重要的病理生理因素。由于本研究纳入患者的损伤机制只有创伤性脑损伤、缺血缺氧性

脑病和脑血管疾病 3 类,尚不能说明缺氧性脑损伤是发生 PSH 的主要病因。

不同研究的 PSH 发生率存在较大差异,可能是由于各项研究采用的诊断标准不同。自 1993 年起相继提出过 9 套诊断标准^[8],各套标准在评估时间、临床症状的最少数量和严重程度方面存在差异。而且部分患者临床症状不典型,易与癫痫、脓毒症、中枢性高热、恶性综合征等疾病相混淆,容易过度诊断或者漏诊、误诊,导致确诊困难。另外,PSH 发生率会随着时间的推移而下降,在脑损伤后不同的时间观察可能得出不同的发病率结果。创伤性脑损伤患者在发病后 7 d 内的 PSH 发生率为 24%,2 周后下降到 8%^[5];PSH 平均持续时间为 18~162 d,大多数情况下症状在 1 年内消失^[9]。

本研究 PSH 组患者相对年轻,与既往研究结果一致。已有研究证实^[10],年龄是发生 PSH 的独立预测因素,年龄较小是发生 PSH 的危险因素,推测是因为年轻患者自主神经系统对外界刺激的反应强于老年患者。与既往 PSH 患者男性多见的研究结果不同的是^[3,11],本研究虽然男性在 PSH 组占多数(18 例,69.23%),但与对照组相比差异无统计学意义,性别因素是否影响 PSH 的发生尚无定论。PSH 的男性高发病率可能是因为严重脑外伤患者中男性所占比例高(不论有无 PSH)^[12],与男性高危职业从业者多、外伤机会增加有关^[13];也可能是因为女性通过孕酮和雌激素等激素的作用,在脑损伤后能保持更好的免疫功能、抵御休克,减少继发性脑损伤,使得女性 PSH 发生率相对男性低^[14]。

有研究提出,较低的 GCS 评分是发生 PSH 的重要危险因素^[15],大部分 PSH 患者 GCS 评分小于 8 分^[4],平均评分甚至低至 4 分^[7]。本研究中无论是 PSH 组还是对照组,大部分患者 GCS 评分均低于 8 分,两组患者在入院 GCS 评分、CRS-R 评分、脑电图分级和 ICU 住院时间方面的差异无统计学意义,说明意识障碍严重程度不一定是导致 PSH 发生的危险因素。多项研究结果显示,PSH 的发生与病变位置有关,脑深部病变出现 PSH 可能性大。Hinson 等^[16]认为累及后胼胝体、内囊后肢受损伤更容易发生 PSH;Lv 等^[11]、胡晓等^[17]指出病灶累及脑室周围白质、胼胝体及间脑发生 PSH 多见;齐恩博等^[15]认为颅底创伤是导致 PSH 发生的原因之一,并且意味着预后不良;而 Baguley^[7]等发现弥漫性轴索损伤

参 考 文 献

是 PSH 的重要致病因素。也有研究者认为^[5], PSH 与脑损伤的整体严重程度有关, 而不是单一的特定病灶导致。Renner^[18] 认为 PSH 可能与神经内分泌紊乱有关, 具体机制未能确定。

PSH 是否预示着预后不良尚存在争议。在植物状态患者中, PSH 与低 GOS 评分相关, 伴发 PSH 更容易进入持续性植物状态^[19]。PSH 患者往往住院时间更长, 治疗需求更大, GOS 评分和功能独立性量表评分更低^[20-22], 残疾评分更高^[23]。林清等^[24] 在对脑损伤后意识障碍患者意识恢复影响因素的研究中观察到, PSH 是意识恢复的独立且首要影响因素。本研究中 PSH 组 GOS 评分显著低于对照组, 意识恢复清楚者 (6 例, 23.08%) 显著少于对照组, 仅有 1 例获得 4~5 分的较好恢复, 支持上述研究结果。分析原因, PSH 可能是继发性脑损伤的潜在危险因素。PSH 发作时, 高热影响脑灌注压和脑血流, 导致继发性脑损伤^[1,25]; 持续过度通气可使血管收缩, 致脑组织缺氧; 持续高血压可使脑血流增加, 导致脑水肿加重、再出血^[13]。其次, PSH 与儿茶酚胺水平升高有关, 可能导致心律失常、肺水肿和免疫抑制; 继而引起局灶性肌细胞溶解和心肌坏死^[26]。此外, PSH 还可导致全身代谢亢进、体重下降、水电解质和酸碱平衡紊乱等^[22], 阻碍原发病和继发于 PSH 的器官损害的治疗和恢复。鉴于 PSH 对机体的有害影响, 许多研究结果显示其与相对较高的死亡率相关, 本研究中虽然 PSH 组死亡率 (11 例, 42.31%) 高于对照组 (17 例, 29.82%), 但差异无统计学意义。持不同观点的研究者认为, PSH 虽然导致急性期病情加重, 但与预后无关。Fernandez-Ortega 等^[27] 发现虽然 PSH 组患者的 ICU 住院时间更长, 并发症、气管切开及机械通气者更多, 但在出院时意识水平和 GOS 评分方面与无 PSH 组患者相比无显著差异; Laxe 等^[20] 对 PSH 和无 PSH 患者的 GOS 评分、残疾评分和独立功能测量评分进行为期 3 年的观察比较, 结果显示 PSH 并不影响后期的功能康复。

虽然 PSH 可能导致继发性脑损伤从而加重病情或者影响预后, 但它也是一个可治疗因素, 及时诊断治疗对于最大化疗效、改善功能至关重要。目前 PSH 的相关研究多为个案或小案例系列研究, 病理生理学证据有限, 命名、诊断标准和治疗尚未达成共识, 需要进一步探索, 以期改善意识障碍患者的预后。

- [1] 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.
- [2] Pignolo L, Rogano S, Quintieri M, et al. Decreasing incidence of paroxysmal sympathetic hyperactivity syndrome in the vegetative state [J]. *J Rehabil Med*, 2012, 44 (6): 502-504.
- [3] Blackman JA, Patrick PD, Buck ML. Paroxysmal autonomic instability with dystonia after brain injury [J]. *Arch Neurol*, 2004, 61 (3): 321-328.
- [4] Perkes I, Bagnley IJ, Nott MT, et al. A review of paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury [J]. *Ann Neurol*, 2010, 68 (2): 126-135.
- [5] Meyfroidt G, Baguley IJ, Menon DK, et al. Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity: the Storm after Acute Brain Injury [J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16 (9): 721-729.
- [6] Krach LE, Kriel RL, Morris WF, et al. Central autonomic dysfunction following acquired brain injury in children [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 1997, 11 (1): 41-45.
- [7] Bagnley IJ, Nicholls JL, Felmingham KL, et al. Dysautonomia after traumatic brain injury: a forgotten syndrome? [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, 67 (1): 39-43.
- [8] Perkes IE, Menon DK, Nott MT, et al. Paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury: a review of diagnostic criteria [J]. *Brain Inj*, 2011, 25 (10): 925-932.
- [9] Hoarau X, Richer E, Dehail P, et al. A 10-year follow-up study of patients with severe traumatic brain injury and dysautonomia treated with intrathecal baclofen therapy [J]. *Brain Inj*, 2012, 26 (7-8): 927-940.
- [10] Lv LQ, Hou LJ, Yu MK, et al. Risk factors related to dysautonomia after severe traumatic brain injury [J]. *J Trauma*, 2011, 71 (3): 538-542.
- [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.
- [12] Fernandez-Ortega JF, Pelleto-Palomino MA, Careia-Caballero M, et al. Paroxysmal sympathetic hyperactivity after traumatic brain injury: clinical and prognostic implications [J]. *J Neurotrauma*, 2012, 29 (7): 1364-1370.
- [13] 厉含之, 李国良, 李琛, 等. 阵发性交感神经过度兴奋 10 例患者的临床特征分析 [J]. *中华神经科杂志*, 2013, 46 (3): 159-163.
- [14] Stein DG. Sex differences in brain damage and recovery of function: experimental and clinical findings [J]. *Prog Brain*

Res, 2007, 161: 339-351.

- [15] 齐恩博,吕立权,王君玉,等. 颅底创伤对阵发性交感神经过度兴奋患者的临床结局影响[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2018, 17(2): 151-154.
- [16] Hinson HE, Ptllybasset 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] 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.
- [18] Renner CI. Interrelation between Neuroendocrine Disturbances and Medical Complications Encountered during Rehabilitation after TBI[J]. J Clin Med, 2015, 4(9): 1815-1840.
- [19] Dolce G, Quintieri M, Leto E, et al. Dysautonomia and Clinical Outcome in Vegetative State[J]. J Neurotrauma, 2008, 25: 1079-1082.
- [20] Rabinstein AA, Benarroch EE. Treatment of paroxysmal sympathetic hyperactivity [J]. Curr Treat Options Neurol, 2008, 10(2): 151-157.
- [21] Choi HA, Jeon SB, Samuel S, et al. Paroxysmal sympathetic hyperactivity after acute brain injury [J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2013, 13(8): 370.
- [22] Bagnley IJ, Slewa-Younan S, Heriseanu RE, et al. The incidence of dysautonomia and its relationship with autonomic arousal following traumatic brain injury [J]. Brain Inj, 2007, 21(11): 1175-1181.
- [23] 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.
- [24] 林清,谢秋幼,何艳斌,等. 脑损伤后意识障碍患者意识恢复影响因素的 Logistic 回归分析[J]. 南方医科大学学报, 2017, 37(3): 337-341.
- [25] Seo W, Oh H. Comparisons of acute physiological parameters influencing outcome in patients with traumatic brain injury and hemorrhagic stroke [J]. Worldviews Evid Based Nurs, 2009, 6(1): 36-43.
- [26] Schroepfel TJ, Sharpe JP, Magnotti LJ, et al. Traumatic brain injury and β -blockers [J]. J Trauma Acute Care, 2014, 76(2): 504-509.
- [27] Fernandez-Ortega JF, Prieto-Palomino MA, Munoz-Lopez A, et al. Prognostic influence and computed tomography findings in dysautonomic crises after traumatic brain injury [J]. J Trauma, 2006, 61(5): 1129-1133.