

阵发性交感神经过度兴奋的治疗进展

李朝晖 屈 冲 综述 韦 博 审校

【关键词】阵发性交感神经过度兴奋;神经重症;治疗
【文章编号】1009-153X(2022)03-0211-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 747

颅脑损伤、脑卒中和缺血缺氧性脑病等多种神经重症可诱发阵发性交感神经过度兴奋(paroxysmal sympathetic hyperactivity, PSH),如不能得到合理的诊治,会影响病人的预后^[1-3]。目前,PSH尚无规范的治疗方案,绝大部分文献报道为经验性治疗。学者们正积极开展前瞻性临床试验,希望提供更多的循证医学证据^[4-6]。PSH的治疗主要包括3个方面:①减少或避免诱发PSH发作的刺激因素;②减缓过度的交感兴奋输出;③积极治疗PSH对其他器官功能造成的不利影响。本文对近年来PSH治疗方面的进展进行综述。

1 减少或避免不利的刺激

绝大部分PSH病人表现为对外界刺激的超敏反应,疼痛、尿潴留和吸痰等刺激可诱发PSH,甚至是对正常病人完全无害的刺激如翻身、叩背、擦拭等操作也可诱发或加重PSH。PSH发作频繁的病人,应尽量避免可能诱发或加重PSH的一切外界刺激^[2-5]。

2 药物治疗

药物治疗的主要作用为抑制中枢交感神经的输出和阻断交感神经系统终末器官的反应。目前,预防和控制PSH症状的药物主要包括以下几类:

2.1 阿片类药物 此类药物作用于脑和脊髓的 μ 阿片受体,调节自主神经反射通路,抑制中枢交感神经输出。吗啡是最常用的治疗PSH的阿片类药物,能够快速终止PSH大部分症状,尤其是能够快速缓解血压增高、心动过速和痛觉超敏反应。吗啡常用剂量

在1~10 mg,可采用静脉注射或静脉滴注。吗啡的主要副作用为呼吸抑制、镇静和低血压^[2,3,7,8]。芬太尼贴剂(12~100 μ g/h)也可用于预防PSH,其作用比吗啡更持久,对呼吸的抑制作用比吗啡小^[9]。

2.2 β 受体阻滞剂 β 受体阻滞剂能够有效降低基础代谢率和血循环儿茶酚胺水平,能够缓解PSH的大部分症状,如血压增高、心动过速、呼吸急促和大汗,对缓解肌张力障碍也有一定的作用,其中效果最好的是普萘洛尔。普萘洛尔是一种非选择性的 β 受体阻滞剂,具有较高的脂溶性,易透过血脑屏障。普萘洛尔的用法:20~60 mg,4~6 h/次,口服。另外,拉贝洛尔对缓解PSH的血压增高、心动过速和大汗也有一定的效果,用法:100~200 mg,12 h/次,口服。然而,选择性 β 受体阻滞剂美托洛尔对PSH没有明显的效果。应用 β 受体阻滞剂时,需注意心动过缓、低血压、低血糖等副作用^[1-3,10,11]。

2.3 α 受体激动剂 α 受体激动剂可抑制中枢和外周肾上腺素能输出,缓解PSH大部分症状,其中可乐定和右美托咪定在PSH治疗中的应用研究较多。可乐定是一种突触前 α_2 受体激动剂,可阻断下丘脑和延髓腹外侧区交感神经传出,还能有效降低PSH病人血循环儿茶酚胺水平。可乐定能有效控制PSH的血压增高和心动过速等症状,但对PSH其他症状如体温增高、肌张力障碍等无明显作用。可乐定的常规剂量为100 μ g,每8~12 h一次,口服,每日最大剂量为1 200 μ g^[2-6]。可乐定贴剂对阵发性发作的病人更适用,其作用持久稳定,可避免发作时单次大剂量应用可乐定引起的低血压和心动过缓^[12]。

右美托咪定是一种新型选择性 α_2 受体激动剂,具有镇静、镇痛和抗焦虑的作用,对呼吸的抑制作用不明显。Peng等^[13]比较右美托咪定和丙泊酚治疗PSH的效果,发现右美托咪定比丙泊酚能更好地控制PSH病人的血压增高、心率增快、呼吸急促和高热症状,缩短发作持续时间和降低发作频率。Tang等

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2022.03.020
基金项目:国家自然科学基金(81472343)
作者单位:130031 长春,吉林大学中日联谊医院神经外科(李朝晖、屈 冲、韦 博)
通讯作者:韦 博,E-mail:ruosong@163.com

[14]发现,重型颅脑损伤术后病人应用右美托咪定,能降低术后PSH的发生率,对PSH有一定的预防作用。

2.4 γ -氨基丁酸(gamma aminobutyric acid, GABA)受体激动剂 巴氯芬是一种GABAB受体激动剂,通过作用于GABAB受体,抑制兴奋性神经递质释放,可用于缓解PSH的强直痉挛状态和肌张力障碍。有研究报道鞘内注射巴氯芬可抑制脊髓中间神经元活性,能够明显改善肌肉强直和痉挛症状。Dario等^[15]发现鞘内持续泵注巴氯芬能够缓解65%的肌痉挛和80%的肌肉僵硬症状。Hoarau等^[16]对43例并发PSH且表现为肌痉挛强直状态的重型颅脑损伤病人进行回顾性分析,43例均行鞘内置管巴氯芬泵注治疗,肌痉挛和强直症状均得到不同程度的缓解,并且症状缓解明显的病人整体预后较好。然而,鞘内注射巴氯芬为有创操作,有引起脑脊液漏和颅内感染的风险,所以,一般情况下,应先给予其他常规治疗。大多数文献报道认为口服巴氯芬的效果非常有限,然而,Akcil等^[17]联合应用吗啡、右美托咪定、瑞芬太尼、普萘洛尔、可乐定和口服巴氯芬治疗1例19岁的因缺氧性脑损伤引起的严重PSH,结果显示口服巴氯芬能够有效缓解病人的强直痉挛症状。

加巴喷丁是GABA的衍生物,其最初是作为抗惊厥药物开发出来的,后来临临床应用发现其对神经痛、痉挛及震颤有较好的疗效。加巴喷丁主要作用于脊髓前角突触前电压依赖的钙离子通道 $\alpha 2\delta$ 亚基,抑制脊髓内兴奋神经元的传出。加巴喷丁的常规剂量在100~300 mg,每12 h一次,口服。Baguley等^[18]分析一组重型颅脑损伤后自主神经功能异常的病例发现,加巴喷丁与其他药物如吗啡、普萘洛尔、咪达唑仑、巴氯芬等联用,能有效控制自主神经异常症状,尤其对肌张力障碍和痉挛症状的效果明显,并可长期应用。然而,应用加巴喷丁有偶发急性出血性胰腺炎的报道,需引起注意。

苯二氮卓类药物为GABAA受体激动剂,其作用于GABAA受体而发挥镇静作用。苯二氮卓类药物对缓解PSH病人急性发作时心动过速和血压增高症状有明显的作。PSH急性发作期,首选短效苯二氮卓类药物,如咪达唑仑。急性发作得到控制后,宜过渡至长效苯二氮卓类药物。氯硝安定、地西洋、氯羟去甲安定可用于缓解PSH的肌张力障碍和强直痉挛症状。苯二氮卓类药物的主要副作用为戒断症状,突然撤药可引起癫痫发作和PSH症状反复或加重。应用苯二氮卓类药物时,建议逐渐减量,避免发生并发症^[2-6, 19, 20]。

2.5 多巴胺受体激动剂 溴隐亭是一种人工合成的多巴胺受体激动剂。文献报道溴隐亭能缓解PSH的发热、肌张力障碍和强直症状。溴隐亭治疗PSH具体的机制目前尚不清楚,最初将溴隐亭用于治疗PSH是因为PSH的临床症状与神经阻滞剂恶性综合征的症状类似^[21, 22]。Russo等^[22]报道1例重型颅脑损伤患儿,伤后第5天出现心动过速、呼吸急促、血压增高、大汗、发热、痉挛等自主神经功能障碍症状,由于患儿有严重的哮喘病史,普萘洛尔为禁忌症,应用吗啡、咪达唑仑和可乐定,症状改善不明显;伤后第9天,加用溴隐亭(0.025 mg/kg, 12 h/次)24 h后,症状得到明显控制。

2.6 肌肉松弛药物 丹曲林可抑制肌浆网钙离子释放,减弱骨骼肌收缩,降低肌张力和改善痉挛状态,对缓解PSH的痉挛强直状态有一定的效果;常规剂量在0.5~2 mg/kg,每12 h一次,口服;然而,丹曲林具有较强的肝毒性和呼吸抑制作用,使用过程中应密切监测肝功能^[2, 3]。

3 积极防治PSH对其他器官功能造成的不利影响

PSH频繁发作会使机体基础代谢率明显增高,能量需求增加,应加强营养支持,保持内环境稳定。PSH发作时,为减少对病人的刺激,翻身、吸痰的次数会明显下降,极易发生坠积性肺炎。发作时,血压高、心率快、呼吸急促对心脏、呼吸系统会造成不利的影响,同时联合应用多种药物会对肝脏、肾脏、呼吸系统带来不同程度的毒副作用,因此,在控制PSH症状的同时,应密切监测全身各个脏器的功能,防治肝功能不全、肾功能不全、肺炎、呼吸衰竭等并发症^[2, 3, 5-8]。

总之,PSH尚无规范的治疗方案。治疗PSH时,首先应减少或避免诱发PSH的刺激因素;然后,针对病人临床特点,个体化选择单一或联合应用药物控制症状。急性持续发作时,首选吗啡快速终止发作,普萘洛尔、右美托咪定、咪达唑仑对控制血压增高、呼吸急促和心动过速的症状效果较好,巴氯芬、加巴喷丁和溴隐亭对缓解肌痉挛和强直状态的作用较明显。未来,应加强PSH发病机制的研究,明确治疗的靶向性。同时,应积极开展多中心前瞻性随机对照临床试验,提供更多的循证医学证据。

【参考文献】

[1] Baguley IJ, Perkes IE, Fernandez-Ortega JF, *et al.* Parox-

- small sympathetic hyperactivity after acquired brain injury: consensus on conceptual definition, nomenclature, and diagnostic criteria [J]. *J Neurotrauma*, 2014, 31(17): 1515–1520.
- [2] 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.
- [3] Meyfroidt G, Baguley IJ, Menon DK. Paroxysmal sympathetic hyperactivity: the storm after acute brain injury [J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(9): 721–729.
- [4] Feng Y, Zheng X, Fang Z. Treatment progress of paroxysmal sympathetic hyperactivity after acquired brain injury [J]. *Pediatr Neurosurg*, 2015, 50(6): 301–309.
- [5] Bower RS, Sunnarborg R, Rabinstein AA, *et al.* Paroxysmal sympathetic hyperactivity after traumatic brain injury [J]. *Neurocrit Care*, 2010, 13(2): 233–234.
- [6] 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.
- [7] Samuel S, Allison TA, Lee K, *et al.* Pharmacologic management of paroxysmal sympathetic hyperactivity after brain injury [J]. *J Neurosci Nurs*, 2016, 48(2): 82–89.
- [8] 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.
- [9] Lee S, Jun GW, Jeon SB, *et al.* Paroxysmal sympathetic hyperactivity in brainstem-compressing huge benign tumors: clinical experiences and literature review [J]. *Springerplus*, 2016, 5(5): 340–350.
- [10] Mathew MJ, Deepika A, Shukla D, *et al.* Paroxysmal sympathetic hyperactivity in severe traumatic brain injury [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2016, 158(11): 2047–2052.
- [11] Lump D, Moyer M. Paroxysmal sympathetic hyperactivity after severe brain injury [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2014, 14(11): 494–500.
- [12] 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.
- [13] Peng Y, Zhu H, Chen H, *et al.* Dexmedetomidine attenuates acute paroxysmal sympathetic hyperactivity [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(40): 69012–69019.
- [14] Tang Q, Wu X, Weng W, *et al.* The preventive effect of dexmedetomidine on paroxysmal sympathetic hyperactivity in severe traumatic brain injury patients who have undergone surgery: a retrospective study [J]. *Peer J*, 2017, 5(2): 2986–3001.
- [15] Dario A, Tomei G. A benefit-risk assessment of baclofen in severe spinal spasticity [J]. *Drug Saf*, 2004, 27(11): 799–818.
- [16] 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): 927–940.
- [17] Akcil EF, Dilmen OK, Tunalı Y. Management of severe paroxysmal sympathetic hyperactivity following hypoxic brain injury [J]. *Turk J Anaesthesiol Reanim*, 2015, 43(4): 297–298.
- [18] Baguley IJ, Heriseanu RE, Gurka JA, *et al.* Gabapentin in the management of dysautonomia following severe traumatic brain injury: a case series [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78(5): 537–541.
- [19] Choi HA, Jeon SB, Samuel S, *et al.* Paroxysmal sympathetic hyperactivity after acute brain injury [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2013, 13(8): 370–379.
- [20] Compton E. Paroxysmal sympathetic hyperactivity syndrome following traumatic brain injury [J]. *Nurs Clin North Am*, 2018, 53(3): 459–467.
- [21] Kang SH, Kim MJ, Shin IY, *et al.* Bromocriptine for control of hyperthermia in a patient with mixed autonomic hyperactivity after neurosurgery: a case report [J]. *J Korean Med Sci*, 2012, 27(8): 965–968.
- [22] Russo RN, O'Flaherty S. Bromocriptine for the management of autonomic dysfunction after severe traumatic brain injury [J]. *J Paediatr Child Health*, 2000, 36(3): 283–285.

(2019-12-21 收稿, 2020-03-02 修回)