

· 临床研究 ·

脑卒中患者血浆去甲肾上腺素与自主神经功能障碍的变化及意义*

鲁远君¹, 文治成¹, 贺传沙¹, 瞿伦学¹, 费容¹, 潘乙年²

(1. 重庆市长寿区人民医院神经内科 401220; 2. 第三军医大学基础部中心实验室, 重庆 400030)

摘要:目的 研究脑卒中患者急性期血浆去甲肾上腺素(NE)与自主神经功能障碍的变化及意义。方法 分析 88 例不同部位初发脑卒中患者和 38 例健康者, 分别在入院后第 2、10 天抽取患者空腹静脉血 3 mL 于预冷的抗凝管中, 4 ℃低温离心, 取上清液置 -70 ℃以下低温保存; 采用液质联用法测定脑卒中组及对照组血浆 NE 水平; 记录患者自主神经功能障碍的临床表现; 采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)对患者神经功能缺损程度进行评分。结果 脑梗死组第 2、10 天血浆 NE 水平分别为 (1.97±0.26)ng/mL, (2.05±0.25)ng/mL, 脑出血组第 2、10 天血浆 NE 水平分别为 (1.71±0.25)ng/mL, (1.53±0.26)ng/mL, 均明显高于对照组 (0.54±0.13)ng/mL, 差异有统计学意义 ($P<0.01$); 脑梗死组第 2、10 天血浆 NE 水平明显高于脑出血组, 差异有统计学意义 ($P<0.01$); 脑梗死组、脑出血组血浆 NE 水平, 第 2 天与第 10 天比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 脑卒中组第 10 天 NIHSS 评分明显低于第 2 天, 差异有统计学意义 ($P<0.01$)。结论 脑卒中患者急性期血浆 NE 水平明显升高可能与自主神经功能障碍有关联, 其中脑梗死组交感神经活性明显高于脑出血组。

关键词: 脑卒中; 去甲肾上腺素; 自主神经功能障碍

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.11.010

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)11-1226-03

The study on association between autonomic dysfunction and plasma norepinephrine in stroke patients*

Lu Yuanjun¹, Wen Zhicheng¹, He Chuansha¹, Qu Lunxue¹, Fei Rong¹, Pan Yinian²

(1. Department of Neurology, People's Hospital of Changshou District, Chongqing 401220, China;

2. Central Laboratory, the Third Military Medical University, Chongqing 400030, China)

Abstract: Objective To study association between autonomic dysfunction and plasma norepinephrine in acute stroke patients. **Methods** To analyze 88 patients with initial stroke and 38 healthy man. Fasting 3 mL venous blood was taken and put in the anticoagulant tube precooling at the second and tenth days after admission. Centrifuged at 4 ℃, The supernatant was set below -70 ℃. To detect plasma norepinephrine with stroke group and control group by liquid chromatography-mass 1. Spectrometry; To record autonomic dysfunction symptoms and signs with stroke patients, and evaluate neurologic impairment by National Institute of Health Stroke Scale(NIHSS). **Results** Plasma norepinephrine with cerebral infarction group and cerebral hemorrhage group [(1.97±0.26)ng/mL, (2.05±0.25)ng/mL] (1.71±0.25 ng/mL, 1.53±0.26 ng/mL) was significantly increased than control group (0.54±0.13 ng/mL) at the second and tenth day after admission. Plasma norepinephrine with cerebral infarction group was significantly increased than cerebral hemorrhage group at the second and tenth day after admission. Compared with the tenth day, plasma norepinephrine was no significant difference in cerebral infarction group and cerebral hemorrhage group at the second day. Compared with left-hemisphere infarction group and hemorrhage group, plasma norepinephrine was no significant difference in right-hemisphere infarction group and hemorrhage group at the second day after admission; Compared with the second day, the score of NIHSS of stroke patients was significantly decreased at the tenth day. **Conclusion** Autonomic dysfunction in acute stroke patients was probably related with increased plasma norepinephrine. Sympathetic activity with cerebral infarction patients may be higher than cerebral hemorrhage patients.

Key words: stroke; norepinephrine; autonomic dysfunction

脑卒中患者的运动、感觉功能障碍通常为临床所重视,但其自主神经功能障碍常被忽视,自主神经功能紊乱是脑卒中常见的并发症。本文就脑卒中患者急性期血浆去甲肾上腺素(NE)在不同类型卒中,不同时间及位置的表达,及其与自主神经功能障碍的相关性进行研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 脑卒中患者 88 例(脑梗死组 43 例,脑出血组 45 例)。脑梗死组右侧 22 例,左侧 21 例,平均年龄(60.73±8.94)岁;脑出血组右侧 25 例,左侧 20 例,平均年龄(61.24±9.71)岁。患者满足以下条件:(1)发病 3 d 内入院,首次患脑卒中;头颅 CT 或 MRI 证实病灶位于大脑半球,并与临床症状

定位一致,不伴脑干、小脑卒中。(2)无自主神经功能活性的其他共存疾病,如冠心病、糖尿病、心力衰竭、肝、肾功能不全、慢性阻塞性肺部疾病及心房颤动。(3)检测前未接受影响自主神经功能活性的药物,如激素、拟肾上腺素类药、β-受体阻滞剂等。(4)无其他神经系统疾病,如多发性神经病、体位性低血压等疾病。(5)检测时无感染性疾病,如:肺炎,尿路感染。对照组:38 例,男 20 例,女 18 例,平均(63.28±10.27)岁,来自本院同期体检中心的健康人,符合上述(2)~(5)。

1.2 主要仪器 Agilent 6410 Triple Quad LC/MS;旋涡混合器(原上海医科大学仪器厂);电子天平(北京赛多利斯有限公司);高速离心机(sigma 公司);-86 ℃超低温冰箱 DW-

86L386(海尔集团)。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 脑卒中患者入院后第 2、10 天清晨空腹安静状态下采集静脉血 3 mL 于预冷的抗凝管中,4 ℃ 低温离心(1 500 r/min,15 min),取上清液置-70 ℃ 以下低温保存。

1.3.2 记录患者自主神经功能障碍的临床表现 多汗、体位性低血压、患侧肢体温度、血糖升高、气促、尿失禁、睡眠障碍、心律失常、便秘、吞咽困难。

1.3.3 采用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale,NIHSS)对患者神经功能缺损程度进行评分。

1.3.4 采用液质联用法测定脑卒中组及对照组血浆 NE 水平 色谱及质谱条件见图 1。色谱条件:ZORBAX SB-Aq 柱(4.6 mm×150 mm,5 μm)为色谱柱;流动相 A 为 0.08%甲酸,B 为乙腈,从 0~8 min,A 相保持 95%,B 相保持 5%;8~9 min,B 相从 5%逐渐升至 70%;9~14 min,B 相保持 70%不变;14~15 min,B 相从 70%逐渐降至 5%;15~23 min,A 相保持 95%,B 相保持 5%;流速 0.5 mL/min;柱温 30 ℃。质谱条件:采用电喷雾离子源(ESI),正离子模式,干燥气流速 12 L/min,干燥气温度 280 ℃,雾化气压力 45 psi,毛细管电压 4 000 V,扫描模式采用多离子反应监测(MRM)。

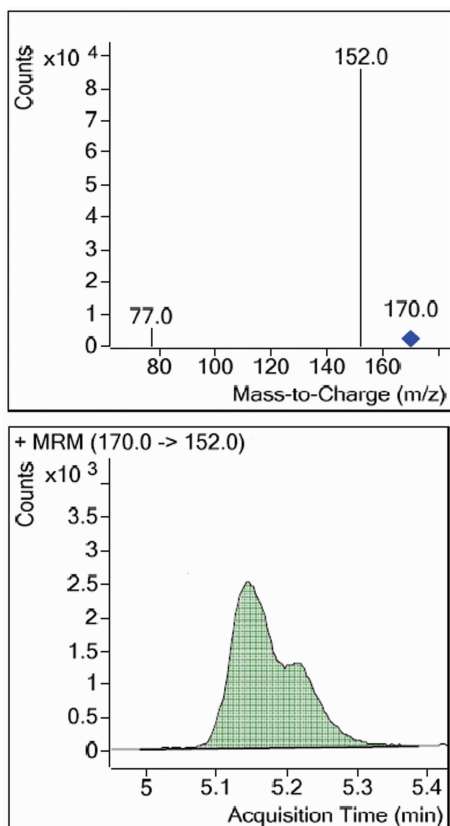


图 1 色谱及质谱条件图去甲肾上腺素对应的碎片离子为 170-152、170-77 两对子离子,而定量离子选择的是 170-152

1.4 统计学处理 采用 SPSS11.5 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两种独立样本均数比较采用 *t* 检验,多组样本均数比较采用 LSD-*t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 脑卒中患者急性期自主神经功能障碍的发生率 见

表 1。

表 1 脑卒中患者急性期自主神经功能障碍的发生率(%, $n=88$)

临床表现	脑梗死组	脑出血组
多汗	22.72	16.67
患侧肢体温度降低	4.55	4.76
血糖升高	15.91	23.81
呼吸急促	2.27	2.38
尿失禁	2.27	7.14
睡眠障碍	22.72	26.19
心律失常	20.45	4.76
便秘	29.55	47.62
吞咽困难	18.18	21.43
体位性低血压	20.45	—

—:表示此项无数据。

2.2 脑卒中患者入院后 NIHSS 评分比较 脑卒中患者入院后第 10 天 NIHSS 评分明显低于第 2 天($P < 0.01$),但脑梗死组与脑出血组相比差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 脑卒中患者 NIHSS 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	第 2 天	第 10 天
脑梗死组($n=43$)	17.41±8.39 [#]	13.82±8.06
脑出血组($n=45$)	18.19±10.05 ^{#△}	14.19±9.18 [△]

[#]: $P < 0.01$,与同组第 10 天比较;[△]: $P > 0.05$,与同时间脑梗死组比较。

2.3 各组 NE 水平比较 脑梗死组、脑出血组入院后第 2、10 天血浆 NE 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$);脑梗死组第 2、10 天血浆 NE 水平明显高于脑出血组,差异有统计学意义($P < 0.01$);脑梗死组、脑出血组血浆 NE 水平,第 2 天与第 10 天比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。左侧和右侧脑卒中患者,其血浆 NE 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 各组血浆 NE 水平比较($\bar{x} \pm s$,ng/mL)

组别	第 2 天	第 10 天
脑梗死组($n=43$)	1.97±0.26 ^{#△}	2.05±0.25 ^{#△}
脑出血组($n=45$)	1.71±0.25 [#]	1.53±0.26 [#]
对照组($n=38$)	0.54±0.13	0.54±0.13

[#]: $P < 0.01$,与同时间对照组比较;[△]: $P < 0.01$,与同时间脑出血组比较。

3 讨 论

自主神经系统在大脑皮质的调节下,支配机体平滑肌及内分泌腺,维持机体内环境的平衡和配合全身躯体的神经活动。自主神经系统有两个基本组成部分:交感神经和副交感神经系统。各种脑血管疾病中,自主神经功能障碍是普遍存在的。作者对脑卒中患者急性期自主神经功能障碍的临床表现及发生率作了分析,其中多汗、体位性低血压、吞咽困难、便秘及睡眠障碍的发生率均较高,Labuz-Roszak 等^[1]研究证实脑卒中后患者存在交感、副交感神经系统功能紊乱,这些归因于中枢自主神经网络的损伤,特别是在额顶叶皮质区和脑干,或者是自主神经传导通路的中断^[2]。

交感神经节后纤维释放的神经递质是去甲肾上腺素,在脑卒中急性期,交感神经兴奋时,引起所支配器官弥漫性功能紧张增高,表现为心率增快、血压增高、呼吸加快、血糖升高及膀

胱、肠道、内分泌功能抑制。本研究表明,脑卒中患者急性期血浆 NE 水平比对照组明显升高,提示交感神经活性增强。Marthol 等^[3]研究致死性脑出血或卒中患者发现:患者在脑死亡前数小时内表现出交感神经过度兴奋,这可能导致终末器官功能衰竭。Siu 等^[4]报道 1 例急性右侧基底节区出血患者,住院期间连续 3 d 出现呼吸急促、出汗、高血压、高热和心动过速,这位患者被诊断为交感风暴,源于比较少见的原因:扭结的气囊导管,其发生的根本原因是交感神经过度兴奋。

脑卒中患者血浆 NE 水平升高,而且脑梗死组明显高于脑出血组,可能提示脑梗死患者交感神经活性高于脑出血患者。在脑梗死急性期,Kurivama 等^[5]研究表明急性幕上脑梗死患者显示副交感神经调节减少,交感神经输出相应增加。升高的去甲肾上腺素浓度与岛叶梗死、夜间血压升高、心电图延长的 QT 间期有关,卒中后 1 年,这些患者仍表现出较高心脑血管事件发生率^[6]。急性缺血性卒中患者交感神经功能亢进和自主神经功能失调,导致严重心律失常、心源性猝死的发生率增加^[7-10]。心血管自主神经功能在发病后不久即被损害,本研究表明,经过 10 天治疗患者 NIHSS 评分降低,而 NE 水平并没有明显变化。在老年卒中幸存者中,受损的自主神经功能可能增加全因病死率和心血管疾病病死率的风险^[10]。

自主神经功能紊乱是缺血性卒中常见的并发症,临床和实验数据表明大脑半球一侧控制自主神经活性,目前认为,岛叶是自主神经的中枢,右侧岛叶对交感神经效应有控制优势^[11]。右侧大脑缺血性卒中患者交感神经对心血管的调节增加,急性卒中后的患者,在无对抗的交感神经刺激下有增加心率失常的风险^[12]。Meyer 等^[13]研究也表明:累及右侧大脑半球岛叶皮质的患者,交感神经系统被过度病理性激活,患者最易出现心脏自主神经功能紊乱。本研究表明,左侧和右侧脑卒中患者,其血浆 NE 水平差异没有统计学意义,可能与样本量不足,统计学处理未考虑累及岛叶的卒中有关。

Micieli 等^[14]提出假说,自主神经功能障碍与脑卒中相互联系,并证实这两者之间可能的联系,提出了完全不同的诊断和治疗方法。Sykora 等^[15]建议对急性缺血性和出血性卒中患者,改变其自主神经功能可能有重要的治疗意义。重视自主神经功能障碍,尤其是心血管自主神经功能障碍,并根据其发病机制进行对因和对症治疗,最大程度缓解患者临床症状。

参考文献:

- [1] Labuz-Rozsak B, Pierzchala K. Stroke induces disturbances of autonomic system function[J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2007, 41(6): 495-503.
- [2] Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Myllylä VV. Autonomic nervous system disorders in stroke[J]. *Clin Auton Res*,

1999, 9(6): 325-333.

- [3] Marthol H, Intravooth T, Bardutzky J, et al. Sympathetic cardiovascular hyperactivity precedes brain death[J]. *Clin Auton Res*, 2010, 20(6): 363-369.
- [4] Siu G, Marino M, Desai A, et al. Sympathetic storming in a patient with intracranial basal ganglia hemorrhage[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2011, 90(3): 243-246.
- [5] Kurivama N, Mizuno T, Niwa F, et al. Autonomic nervous dysfunction during acute cerebral infarction[J]. *Neurol Res*, 2010, 32(8): 821-827.
- [6] Sander D, Winbeck K, Klingelhäfer J, et al. Prognostic relevance of pathological sympathetic activation after acute thromboembolic stroke[J]. *Neurology*, 2001, 57(5): 833-838.
- [7] Barron SA, Rogovski Z, Hemli J. Autonomic consequences of cerebral hemisphere infarction[J]. *Stroke*, 1994, 25(1): 113-116.
- [8] Naver HK, Blomstrand C, Wallin BG. Reduced heart rate variability after right-sided stroke[J]. *Stroke*, 1996, 27(2): 247-251.
- [9] Colivicchi F, Bassi A, Santini M, et al. Cardiac autonomic derangement and arrhythmias in right-sided stroke with insular involvement[J]. *Stroke*, 2004, 35(9): 2094-2098.
- [10] McLaren A, Kerr S, Allan L, et al. Autonomic function is impaired in elderly stroke survivors[J]. *Stroke*, 2005, 36(5): 1026-1030.
- [11] Oppenheimer S. Cerebrogenic cardiac arrhythmias: Cortical lateralization and clinical significance[J]. *Clin Auton Res*, 2006, 16(1): 6-11.
- [12] Dütsch M, Burger M, Därfler C, et al. Cardiovascular autonomic function in poststroke patients[J]. *Neurology*, 2007, 69(24): 2249-2255.
- [13] Meyer S, Strittmatter M, Fischer C, et al. Lateralization in autonomic dysfunction in ischemic stroke involving the insular cortex[J]. *Neuroreport*, 2004, 15(2): 357-361.
- [14] Micieli G, Cavallini A. The autonomic nervous system and ischemic stroke: a reciprocal interdependence[J]. *Clin Auton Res*, 2008, 18(6): 308-317.
- [15] Sykora M, Diedler J, Turcani P, et al. Baroreflex: a new therapeutic target in human stroke[J]. *Stroke*, 2009, 40(12): e678-682.

(收稿日期: 2012-10-28 修回日期: 2013-01-22)

(上接第 1225 页)

- mburg GF. Diagnostic potential of breath analysis -focus on volatile organic compounds[J]. *Clin Chim Acta*, 2004, 347(1/2): 25-39.
- [12] Phillips M, Herrera J, Krishnan S, et al. Variation in volatile organic compounds in the breath of normal humans [J]. *Chromatog B Biomed Sci Appl*, 1999, 729(1/2): 75-88.
- [13] Phillips M, Cataneo RN, Greenberg J, et al. Breath markers of oxidative stress in patients with unstable angina

[J]. *Heart Dis*, 2003, 5(2): 95-99.

- [14] Miekisch W, Kischkel S, Sawacki A, et al. Impact of sampling procedures on the results of breath analysis [J]. *Breath Res*, 2008, 2(2): 1-7.
- [15] Phillips M, Cataneo RN, Condos R, et al. Volatile biomarkers of pulmonary tuberculosis in the breath[J]. *Tuberculosis*, 2007, 87(1): 44-52.

(收稿日期: 2012-11-08 修回日期: 2013-02-12)