

多系统萎缩患者自主神经功能障碍的临床研究

孟庆云,程娟,王凯,李淮玉

(安徽医科大学附属医院、安徽省立医院神经内科,合肥 230001)

[摘要] **目的** 探讨多系统萎缩(MSA)患者自主神经功能障碍的特点。**方法** 选取 46 例 MSA 患者,根据 MSA 分级诊断标准,分为很可能的 MSA 组 27 例,其中 MSA-P 亚型 10 例,MSA-C 亚型 17 例。可能的 MSA 组 19 例,其中 MSA-P 亚型 9 例,MSA-C 亚型 10 例。收集所有患者的临床资料,包括性别、年龄、首次发病症状、病程;本次住院时症状、体征和既往病史。所有患者均完成膀胱残余尿、卧立位血压检查。分析不同等级及不同亚型 MSA 患者的膀胱残余尿量、卧立位血压差异。**结果** (1)很可能的 MSA 组患者中 MSA-P 亚型和 MSA-C 亚型之间膀胱残余尿量、卧立位血压下降差值,差异无统计学意义($P > 0.05$)。(2)可能的 MSA 组患者中 MSA-P 亚型和 MSA-C 亚型之间膀胱残余尿量、卧立位血压下降差值,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** (1)MSA 患者两种亚型间排尿功能障碍出现率及严重程度类似。(2)MSA 患者两型间直立性低血压的发生情况类似,两种亚型间收缩压和舒张压下降程度无差异。

[关键词] 多系统萎缩;原发性自主神经功能障碍;低血压,直立性;排尿障碍

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2019.01.022

Clinical analysis of autonomic dysfunction in patients with multiple system atrophy Meng Qingyun, Cheng Jun, Wang Kai, Li Huaiyu (Department of Neurology, Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230001, China)

Corresponding author: Li Huaiyu, Email: lihy519@126.com

[Abstract] **Objective** To explore the characteristics and severity of autonomic dysfunction in patients with MSA by analysing postvoid residual volume and decline in blood pressure between possible MSA and probable MSA. Furthermore, to compare them between two subtypes of MSA. **Methods** According to the criteria of MSA classification, 46 patients with multiple system atrophy were divided into probable MSA group ($n = 27$) and possible MSA group ($n = 19$). Probable MSA group (range from 43 to 77 years old) were further divided into MSA-P subtype ($n = 10$) and MSA-C subtype ($n = 17$). Possible MSA group (range from 49 to 76 years old) were further divided into MSA-P subtype ($n = 10$) and MSA-C subtype ($n = 17$). The clinical data of all the patients were collected, including gender, age, first onset symptoms, course of disease, signs and past medical history. All patients completed postvoid residual volume, supine orthostatic blood pressure examination. **Results** (1) There was no significant difference in bladder residual urine volume and decubitus blood pressure between MSA-P subtype and MSA-C subtype in probable MSA ($P > 0.05$). (2) There was no significant difference in bladder residual urine volume and decubitus blood pressure between MSA-P subtype and MSA-C subtype in possible MSA ($P > 0.05$). **Conclusion** (1) The incidence and severity of urethral dysfunction are similar between the two subtypes of MSA. (2) The incidence of orthostatic hypotension is similar in patients with MSA. There is no difference in drop of blood pressure between the two subtypes.

[Keywords] Multiple system atrophy; Primary dysautonomias; Hypotension, orthostatic; Urination disorders

多系统萎缩(MSA)是一种少见的,进展相对快速的神经变性疾病。我国目前涉及 MSA 的大样本

调查研究较为少见,MSA 不同亚型人群分布特征尚不明确。一项欧洲的研究^[1]显示 MSA-P 亚型和膀胱

基金项目:安徽省科技厅科技计划项目(1301043014)

作者简介:孟庆云,硕士研究生,Email:mqy19930729@163.com

通信作者:李淮玉,主任医师,Email:lihy519@126.com

排空障碍均预示 MSA 患者生存期更短。由此可见,阐明 MSA 两种亚型泌尿功能障碍的差异,有助于早期准确判断患者的预后。本研究分析不同分级及不同亚型间 MSA 直立性低血压及膀胱残余尿量差异,总结 MSA 患者自主神经功能障碍的特点。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2016 年 1 月至 2017 年 12 月在安徽省立医院神经内科住院的 46 例多系统萎缩患者。根据 MSA 分级诊断标准,分为很可能的 MSA 组 27 例,其中 MSA-P 亚型 10 例,MSA-C 亚型 17 例。可能的 MSA 组 19 例,其中 MSA-P 亚型 9 例,MSA-C 亚型 10 例。本研究受试对象均知情同意,且经安徽省立医院伦理委员会批准。

1.2 纳入标准 根据 2008 年 Gilman 等^[2]提出的 MSA 诊断标准,分为不同证据等级,即可能的 MSA、很可能的 MSA 和确诊的 MSA。

1.3 排除标准 (1)具有 2008 年 Gilman 等^[2]提出的 MSA 不支持诊断的临床特征;(2)不能耐受卧立位血压试验。

1.4 方法

1.4.1 临床资料收集 记录研究对象的相关临床资料,主要包括年龄、性别、受教育水平,此次发病的病程、症状、体征、用药情况,是否有共济失调或帕金森综合征病史等。所有入选对象均需接受体格检查和血常规、血液生化、心电图及头颅 CT 和(或)MRI 等检查,详细收集和整理相关资料。

1.4.2 检查方法 卧立位血压试验:患者至少卧床

60 min 以上,首先测定卧位基础血压和心率,然后立即站立时测血压和心率,此后每隔 1 分钟测量 1 次立位血压和心率,5 min 测量最后 1 次。评定标准:从卧位变为站位后 3 min 内收缩压下降 ≥ 30 mm Hg,舒张压下降 ≥ 15 mm Hg,即视为卧立位血压试验结果阳性。此外,膀胱残余尿测定:嘱患者排空小便,随即经腹部 B 超测定膀胱残余尿量。评定标准:以残余尿量 ≥ 100 mL 为阳性。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析。正态计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间采用两独立样本 t 检验。计数资料用频数和率表示,率的比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 很可能的 MSA 组两种亚型一般资料 本组患者中很可能的 MSA-P 亚型就诊年龄 $[(68.00 \pm 6.63)$ 岁]大于很可能的 MSA-C 亚型 $[(57.76 \pm 9.16)$ 岁],差异有统计学意义($t = 3.350, P = 0.003$),两种亚型在性别、病程上差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 很可能的 MSA 组两种亚型自主神经功能障碍临床症状的比较 很可能的 MSA 组 MSA-P 亚型和 MSA-C 亚型排尿功能障碍、直肠功能障碍、头晕晕厥等差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 可能的 MSA 组两亚型一般资料 可能的 MSA-P 组与 MSA-C 组在性别、就诊年龄及病程上差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 很可能的 MSA-P 组与 MSA-C 组一般情况、收缩下降差值和舒张压下降差值的比较

组别	例数	性别(例)		年龄	病程	发病年龄	Δ SBP(0 min)	Δ DBP(0 min)
		男	女	($\bar{x} \pm s$,岁)	($\bar{x} \pm s$,年)	($\bar{x} \pm s$,岁)	($\bar{x} \pm s$)	($\bar{x} \pm s$)
很可能的 MSA-P 组	7	5	2	70.29 $\pm$ 6.18	3.29 $\pm$ 2.12	66.71 $\pm$ 5.96	42.86 $\pm$ 13.96	15.86 $\pm$ 8.42
很可能的 MSA-C 组	13	8	5	57.08 $\pm$ 10.21	1.37 $\pm$ 1.32	55.62 $\pm$ 9.46	37.15 $\pm$ 18.90	16.31 $\pm$ 14.27
$\chi^2(t)$ 值		<0.001		(-3.597)	(-2.173)	(-3.209)	(-0.767)	(0.089)
P 值		1.000		0.002	0.058	0.005	0.454	0.930

组别	例数	Δ SBP(1min)	Δ DBP(1min)	Δ SBP(2min)	Δ DBP(2min)	Δ SBP(3min)	Δ DBP(3min)	
		($\bar{x} \pm s$)	($\bar{x} \pm s$)	($\bar{x} \pm s$)	($\bar{x} \pm s$)	($\bar{x} \pm s$)	($\bar{x} \pm s$)	
很可能的 MSA-P 组	7	40.29 $\pm$ 12.71	16.00 $\pm$ 8.64	39.86 $\pm$ 9.90	15.57 $\pm$ 5.86	39.43 $\pm$ 12.03	14.29 $\pm$ 6.58	
很可能的 MSA-C 组	13	38.23 $\pm$ 14.04	16.46 $\pm$ 12.47	38.38 $\pm$ 14.14	17.31 $\pm$ 11.98	42.31 $\pm$ 20.08	22.08 $\pm$ 12.42	
$\chi^2(t)$ 值		(-0.332)		(0.097)	(-0.272)	(0.435)	(0.401)	(1.834)
P 值		0.745		0.924	0.789	0.669	0.694	0.083

注: Δ SBP(0 min):由卧位变为站立位时的收缩压与平卧位时收缩压差值; Δ DBP(0 min):由卧位变为站立位时的舒张压与平卧位时舒张压差值; Δ SBP(1 min):站立位 1 min 时的收缩压与平卧位收缩压的差值; Δ DBP(1 min):站立位 1 min 时的舒张压与平卧位舒张压的差值; Δ SBP(2 min)、 Δ DBP(2 min)、 Δ SBP(3 min)、 Δ DBP(3 min)依次类推

表 2 很可能的 MSA-P 亚型与 MSA-C 亚型主观自主神经功能障碍的比较[例(%)]

组别	例数	排尿障碍	直肠功能障碍	头晕晕厥	直立性低血压阳性
很可能的 MSA-P 组	10	7(70.0)	7(70.0)	4(40.0)	7(70.0)
很可能的 MSA-C 组	17	15(88.2)	6(35.3)	11(64.7)	13(76.5)
χ^2 值		0.442	1.807	0.717	<0.001
P 值		0.506	0.179	0.397	1.000

2.4 可能的 MSA 组两亚型主观自主神经功能障碍的比较 可能的 MSA 组 MSA-P 亚型和 MSA-C 亚型排尿功能障碍、直肠功能障碍等差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3。

表 3 可能的 MSA-P 亚型与 MSA-C 亚型主观自主神经功能障碍的比较[例(%)]

组别	例数	排尿障碍	直肠功能障碍	头晕晕厥
可能的 MSA-P 组	9	8(88.9)	6(66.7)	4(44.4)
可能的 MSA-C 组	10	7(70.0)	3(30.0)	6(60.0)
χ^2 值		0.198	1.295	0.048
P 值		0.656	0.255	0.827

2.5 不同分级诊断及亚型 MSA 的客观自主神经功能评估的比较 很可能的 MSA-P 亚型和 MSA-C 亚型膀胱残余尿检出率 (30.0% 和 29.4%) 和膀胱残余尿量差异无统计学意义 ($P>0.05$)。可能的 MSA-P 亚型和 MSA-C 亚型膀胱残余尿检出率 (22.2% 和 20.0%) 和膀胱残余尿量差异无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究中很可能的 MSA 中有 20 例卧立位血压试验阳性, 其中 MSA-P 型 7 例, MSA-C 型 13 例。进一步将行卧立位血压试验阳性的很可能 MSA 患者分为 MSA-P 组和 MSA-C 组, 比较其收缩压下降(与卧位收缩压相比)和舒张压下降(与卧位舒张压相比)的差值, 结果见表 1。显示 0~3 min 内收缩压和舒张压下降差值在很可能的 MSA 两种亚型间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3 讨论

3.1 MSA 一般临床特征 尽管 MSA 的发病年龄范围可以为 40~90 岁, 但其发病年龄多为 53~65 岁。男女性别差异无统计学意义。本研究共纳入 46 例诊断为可能或很可能的 MSA 患者, 其中男性 30 例, 女性 16 例, 男女比约 1.88:1。符合很可能 MSA 诊断标准的有 27 例, 其中 MSA-C 型 17 例(男

性 11 例, 女性 6 例), MSA-P 型 10 例(男性 8 例, 女性 2 例)。本研究中很可能的 MSA 组患者中 MSA-P 型和 MSA-C 型在性别、病程上差异无统计学意义, MSA-C 型患者发病年龄及就诊年龄小于 MSA-P 组, 差异有统计学意义。可能的 MSA 组上述资料均差异无统计学意义。Zheng 等^[3] 分析了 144 例诊断为很可能的 MSA 患者, 结果显示 MSA-P 组的发病年龄较 MSA-C 组更大。本组结果与 Zheng 等一致。但也有国内文献报道两种亚型之间年龄和就诊病程之间差异无统计学意义。本研究中 MSA-C 型患者多于 MSA-P 型。在北美和欧洲人群中 MSA-P 亚型患者是 MSA-C 亚型的 2 倍^[4-5], 而日本人群中 MSA-C 亚型更为多见^[6]。关于我国 MSA 患者自然病史特点有待进一步大样本研究。

3.2 MSA 自主神经功能障碍

3.2.1 排尿、直肠功能障碍 MSA 排尿障碍和直肠功能障碍的发病机制可能是 Onuf 核和骶髓下部中间外侧核病变, 从而引起调控膀胱、直肠括约肌的神经元出现选择性的弥漫性细胞脱失。MSA 患者排尿功能障碍主要是由膀胱逼尿肌功能低下所致。膀胱残余尿为评估排尿功能障碍的最可靠的指标。在本研究中 27 例很可能的 MSA 患者中出现排尿功能障碍的有 21 例(81.5%), 19 例可能的 MSA 患者中出现泌尿道功能障碍的有 15 例(78.9%), 与文献^[7] 报道基本一致。很可能的 MSA 中膀胱残余尿的检出率为 29.6%, 可能的 MSA 中膀胱残余尿的检出率为 21.1%, 很可能的 MSA 和可能的 MSA 排尿功能障碍发生情况在两种亚型之间差异无统计学意义, 且两种亚型之间膀胱残余尿量差异无统计学意义, 提示两种亚型之间排尿功能障碍发生情况及严重程度均差异无统计学意义, 与文献^[8-9] 报道结果一致。

3.2.2 心血管自主神经功能障碍 在心血管的自主神经症状中, 直立性低血压是最常见的临床特征。神经病理研究^[10] 认为下丘脑室旁核血管加压素神经元缺失及胸、腰髓侧角节前交感神经元变性均可能导致患者出现直立性低血压。可表现在体位变动时出现头晕, 自觉行走不稳, 视物模糊, 颈肩部疼痛, 严重者甚至出现晕厥, 静息状态时症状缓解。部分存在直立性低血压的患者自觉症状不明显, 但是卧立位血压监测试验提示阳性。在 MSA 的诊断标准中^[2], 直立性低血压被定义为直立位 3 min 内收缩压下降大于等于 30 mm Hg, 或舒张压大于等于 15

mm Hg。直立性低血压不仅影响患者生活质量,还影响生存时间。本研究中,很可能的MSA中15例(55.6%)患者病程中有头晕、晕厥表现,20例(74.1%)患者的卧立位血压实验结果是阳性的,两组亚型中卧立位血压的检出率差异无统计学意义。可能的MSA患者病程中出现头晕、晕厥的有10例(52.6%)。一项涉及349名MSA患者的大样本研究显示与测量血压超过10 min相比,设定在3 min容易漏诊许多MSA患者^[11]。因此在临床上实施卧立位血压检查时,可监测至少10 min,以减少漏诊。

参考文献

- [1] WENNING G K, GESER F, KRISMER F, et al. The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study [J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12 (3): 264-274.
- [2] GILMAN S, WENNING G K, LOW P A, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy [J]. *Neurology*, 2008, 71 (9): 670-676.
- [3] ZHENG J H, YANG X L, CHEN Y L, et al. Onset of bladder and motor symptoms in multiple system atrophy: differences according to phenotype [J]. *Clin Auton Res*, 2017, 27 (2): 103-106.
- [4] WENNING G K, GESER F, KRISMER F, et al. The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study [J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12 (3): 264-

274.

- [5] LOW P A, REICH S G, JANKOVIC J, et al. Natural history of multiple system atrophy in the USA: a prospective cohort study [J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14 (7): 710-719.
- [6] WATANABE H, SAITO Y, TERAOKA S, et al. Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients [J]. *Brain*, 2002, 125 (5): 1070-1083.
- [7] COON E A, SLETTEN D M, SUAREZ M D, et al. Clinical features and autonomic testing predict survival in multiple system atrophy [J]. *Brain*, 2015, 138 (12): 3623-3631.
- [8] YAMAMOTO T, ASAHINA M, YAMANAKA Y, et al. Urinary dysfunctions are more severe in the parkinsonian phenotype of multiple system atrophy [J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2016, 3 (3): 275-228.
- [9] BHATIA K P, STAMELOU M. Nonmotor features in atypical parkinsonism [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2017, 134: 1285-1301.
- [10] COON E A, CUTSFORTH-GREGORY J K, BENARROCH E E. Neuropathology of autonomic dysfunction in synucleinopathies [J]. *Mov Disord*, 2018, 33 (3): 349-358.
- [11] PAVY-LE TRAON A, PIEDVACHE A, PEREZ-LLORET S, et al. New insights into orthostatic hypotension in multiple system atrophy: a European multicentre cohort study [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016, 87 (5): 554-561.

(收稿日期:2018-07-15)

声 明

近来,本刊陆续接到作者的咨询和投诉电话,反映有人以本刊编辑部、采编中心、编辑的名义,通过微信、电邮联系作者,诱骗作者投稿,骗取费用。为维护作者的权益和《中国临床保健杂志》的声誉,请各位作者通过以下方式联系本刊编辑部。

电话:0551-62608457

电子邮箱:J. C. Healthcare@163. com

官方网站:www. zgicbjzz. com

官方微信:ZGLCBJZZ

微信二维码:

