

· 前沿进展 ·

多系统萎缩患者猝死的发病机制和预防措施研究进展

张 晓, 刘占东

【摘要】 多系统萎缩 (MSA) 是一种散发性、原因不明的进展性神经系统多部位受累疾病。MSA 患者猝死常发生于睡眠期间, 以声带外展肌麻痹引起的窒息较多见。气管切开术及无创正压通气 (NPPV) 可预防但不能阻止 MSA 患者发生猝死, 且相关并发症发生风险较高, 如中枢性睡眠呼吸暂停及会厌脱垂等。故了解 MSA 患者猝死发病机制和预防措施具有十分重要的临床意义。本文通过分析相关文献发现, MSA 患者猝死原因包括呼吸节律异常、痰液及食物误吸、会厌脱垂等, 临床应根据其发病机制采取相应的预防措施, 以降低 MSA 患者的猝死发生率。

【关键词】 多系统萎缩; 猝死; 发病机制; 预防措施; 综述

【中图分类号】 R 745.7 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.10.002

张晓, 刘占东. 多系统萎缩患者猝死的发病机制和预防措施研究进展. [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24 (10): 5-7. [www.syxnf.net]

ZHANG X, LIU Z D. Progress on pathogenesis and prevention measures of sudden death in patients with multiple system atrophy [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24 (10): 5-7.

多系统萎缩 (multiple system atrophy, MSA) 是一种散发性、原因不明的进展性神经系统多部位受累疾病, 其主要临床表现为帕金森样症状、小脑共济失调和自主神经系统损伤等。最新标准将 MSA 分为 MSA-P 型 (以帕金森样症状为主) 和 MSA-C 型 (以小脑共济失调为主)。GILMAN 等^[1]研究表明, 临床可将疑似 MSA 患者诊断为很可能 MSA 和可能 MSA, 但确诊仍需依据病理检查结果。病理研究证实, 神经胶质细胞包涵体是 MSA 的特征性病理标志物, 其是一种高度磷酸化 α 突触核蛋白。在 50~99 岁人群中, MSA 的年发病率为 3/100 000^[2]。

临床研究显示, MSA 患者多存在睡眠障碍, 包括睡眠呼吸障碍^[3]、快速眼动 (REM) 睡眠行为障碍^[4]、不安腿综合征^[5]及白天过度睡眠^[6]等, 其另一特殊表现为猝死 (即患者在发病 24 h 内出现不明原因死亡)^[7]。张旭^[8]进行的回顾性研究显示, 67 例 MSA 患者中死亡 32 例, 其中猝死 9 例 (占 28%)。MSA 患者猝死常发生于睡眠期间^[9]或疾病早期^[10]。本研究旨在阐述 MSA 患者猝死的发病机制及预防措施。

1 MSA 患者猝死的发病机制

有研究发现, MSA 患者生存时间为 7~10 年^[11]; 欧美随访研究结果显示, MSA 患者的平均生存时间为 9.8 年^[12-13]。MSA 患者若出现早期自主功能异常 (直立性低血压、尿失禁等), 则提示预后不良^[14]。O'SULLIVAN 等^[15]研究表明, 喉鸣不能作为 MSA 患者预后不良及猝死的预测指标, 而 LALICH 等^[16]研究显示, 声带功能障碍与 MSA 患者的生存时间呈负相关。

有研究认为, MSA 患者猝死可能与声带外展肌麻痹引起的窒息相关^[17-18], 因此临床将气管切开术^[10,19]、无创正压通气 (non invasive positive pressure ventilation, NPPV) [包括持续气道正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP)、双水平气道正压通气 (bi-level positive airway pressure, BiPAP)]^[20-21]作为预防伴有声带功能障碍 MSA 患者猝死的方法, 以延长患者生存时间。SHIMOHATA 等^[9]对 47 例 MSA 患者随访 5 年发现, 患者睡眠期间猝死 7 例, 其中 2 例行气管切开术、3 例行 NPPV 治疗、2 例因使用辅助呼吸机猝死, 表明上气道阻塞可能不是 MSA 患者猝死的原因, MSA 患者猝死的发病机制目前尚不明确。笔者查阅相关文献后认为 MSA 患者猝死的发病机制主要有以下几个方面。

1.1 呼吸节律异常 HIRANO 等^[22]报道了 1 例在多导睡眠监测过程中猝死患者, 其多导睡眠图并无窒息征象, 但患者突发睡眠节律紊乱, 而后呼吸急促直至心搏停止。SHIMOHATA 等^[23]报道了 1 例 MSA 患者, 其多导睡眠图显示突发明显呼吸急促后转为潮式呼吸 (CSR), 进而引发严重低氧血症。

呼吸中枢神经病变可能导致 MSA 患者在睡眠期间出现呼吸急促或 CSR。TADA 等^[24]研究显示, 控制呼吸频率、防止心血管系统及延髓 5-羟色胺 (5-HT) 神经元缺失可有效预防 MSA 患者猝死。OZAWA 等^[25]报道表明, 5-HT 再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs) 对 5-HT 神经元的补充治疗可能会在一段时间内维持 MSA 患者声门开放, 但仍需进一步研究 SSRIs 是否可通过增加 5-HT 神经元而达到治疗中枢性睡眠障碍的目的。因此, 呼吸节律异常可能是 MSA 患者猝死的原因。SHIMOHATA 等^[9]研究发现, 1 例 MSA 患者行气管切开术后猝死, 表明单独行气管切开术并不能阻止 MSA 患者猝死, 考虑气管切开术联合间歇正压通气

作者单位: 100050 北京市, 首都医科大学附属北京友谊医院医保中心神经内科

(intermittent positive pressure ventilation, TPPV) 可能预防猝死发生。

1.2 痰液、食物误吸 MSA 肺炎患者较易因分泌物阻塞气道而发生窒息；MSA 患者行 NPPV 易导致痰液进入气道，引起误吸。GILMAN 等^[1]通过研究 16 例存在吞咽困难的很可能 MSA 患者的食管荧光造影发现，其食管造影剂延时排出。TANIGUCHI 等^[26]报道了 1 例 MSA 合并食管扩张患者在行 NPPV 治疗中因胃食管反流导致窒息、死亡。SHEPHERD 等^[27]研究表明，在 MSA 合并食管扩张患者睡眠期间行 NPPV 治疗易造成食管内分泌物反流，出现呕吐，提示行 NPPV 前检查患者是否存在食管扩张十分必要。虽然有学者推测误吸是由于声带外展肌麻痹诱发上气道堵塞导致^[17-18]，但缺乏证据支持。相反，临床应该重视痰液及食物误吸问题。

1.3 会厌脱垂 会厌脱垂即吸气时会厌被吸附到喉头部，堵塞喉头。成人 Alexander 病及肌萎缩侧索硬化均会引起会厌脱垂现象^[28-29]。SHIMOHATA 等^[30]对 17 例很可能 MSA 患者实行药物诱导睡眠内镜检查，发现患者清醒时无会厌脱垂；采用丙泊酚镇静时 12 例患者（占 71%）表现为会厌脱垂，其中 3 例为严重会厌脱垂（即吸气时会厌下移遮住喉部入口），9 例为轻度会厌脱垂（即吸气时会厌下移但未遮住喉部入口）。SHIMOHATA 等^[31]研究中向 MSA 患者面罩的空隙插入喉镜，发现当 NPPV 压力为 4 cm H₂O（1 cm H₂O = 0.098 kPa）时，可减轻声带外展肌麻痹引起的气道堵塞，但轻度会厌脱垂患者由于 NPPV 推进会厌进入喉口而加重上气道堵塞，进而引发严重缺氧，因此，会厌脱垂是 NPPV 的治疗禁忌证。

目前，会厌脱垂的发病机制尚不明确，NPPV 可能导致患者会厌底部松弛，但部分患者在 NPPV 治疗前存在会厌脱垂，因此 NPPV 不是引起患者会厌脱垂的唯一原因。

1.4 心脏自主神经功能异常 MSA 患者猝死的可能原因在于心脏病变，如自主神经功能异常或其他综合因素。多项研究证实，MSA 并严重心脏自主神经功能异常患者易发生猝死^[32]。

2 MSA 患者猝死的预防措施

早期评估晚期及伴严重自主神经功能异常 MSA 患者的猝死发生风险十分重要^[14]，评估内容主要包括睡眠障碍，如鼾音和喉鸣音、多导睡眠图、药物诱导睡眠内镜^[30]、食管荧光内镜、24 h 心电图。MSA 患者行 NPPV 治疗前需完善食管荧光内镜检查以评估食管是否有食物滞留^[26]，其中 NPPV 多选择 CPAP 维持患者上呼吸道通畅^[20-21]。主要预防措施包括以下几个方面：（1）对于因吞气致致腹部膨隆患者不可采用面罩吸氧，因其可加重吞气症，诱发呕吐及误吸。（2）MSA 患者在行 CPAP 治疗前需就诊于耳鼻喉科行电子喉镜检查以明确是否存在会厌脱垂，若存在会厌脱垂，则需停用 CPAP；若患者无法完成电子喉镜检查，则需在 CPAP 治疗中严格观察患者是否存在呼吸困难和血氧饱和度下降。（3）鼓励患者在睡眠或小憩时应用 CPAP 治疗；若 MSA 患者接受 CPAP 治疗后诱发中枢性呼吸暂停，则考虑患者并发混合型呼吸困难综合征，需

将 CPAP 改为适应性支持通气（ASV）；若患者因通气不足造成二氧化碳潴留，则将 CPAP 转为 BiPAP^[33]。

IRANZO 等^[20]报道显示，13 例伴夜间喘鸣的 MSA 患者行 CPAP 治疗效果良好且并发症少。SHIMOHATA 等^[31]研究中 29 例 MSA 患者行 CPAP 治疗，其中 19 例在治疗中期终止，终止原因包括呼吸道感染、白天呼吸衰竭、面罩不适、CPAP 窒息感、夜尿症。若 NPPV 治疗过程中出现窒息感，则建议行电子喉镜检查以评估患者是否存在会厌脱垂，若存在则应停止 NPPV，并评估气管切开术的可行性^[30]；若患者白天出现喘鸣或反复性呼吸道炎症，建议行气管切开术^[9]，但可能出现中枢性呼吸困难和 CSR，进而增加睡眠呼吸障碍的发生风险^[10]，因此术后应该监测患者夜间血氧饱和度和多导睡眠图，若出现血氧饱和度下降，则考虑改为 TPPV 治疗^[33]。

3 小结

MSA 患者猝死的发病机制目前尚不明确，需进一步探究。对于 MSA 高危患者，如严重的自主神经功能异常和声带运动损伤，需及时告知患者发生猝死的可能性。另外，NPPV 不能阻止 MSA 患者猝死的发生，且其易引起会厌脱垂、中枢性睡眠呼吸障碍，应根据患者情况给予个体化治疗，选择对患者有益的治疗方法。

参考文献

- [1] 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.
- [2] BOWER J H, MARAGANORE D M, MCDONNELL S K, et al. Incidence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy in Olmsted County, Minnesota, 1976 to 1990 [J]. *Neurology*, 1997, 49 (5): 1284-1288.
- [3] SHIMOHATA T, SHINODA H, NAKAYAMA H, et al. Daytime hypoxemia, sleep - disordered breathing, and laryngopharyngeal findings in multiple system atrophy [J]. *Arch Neurol*, 2007, 64 (6): 856-861.
- [4] NOMURA T, INOUE Y, HÖGL B, et al. Comparison of the clinical features of rapid eye movement sleep behavior disorder in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2011, 65 (3): 264-271.
- [5] GHORAYEB I, DUPOUY S, TISON F, et al. Restless legs syndrome in multiple system atrophy [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2014, 121 (12): 1523-1527.
- [6] MORENO - LÓPEZ C, SANTAMARÍA J, SALAMERO M, et al. Excessive daytime sleepiness in multiple system atrophy (SLEEMSA study) [J]. *Arch Neurol*, 2011, 68 (2): 223-230.
- [7] ANDERSON R N, ROSENBERG H M. Disease classification; measuring the effect of the Tenth Revision of the International Classification of Diseases on cause - of - death data in the United States [J]. *Stat Med*, 2003, 22 (9): 1551-1570.
- [8] 张旭. 多系统萎缩患者生存分析及执行功能和弥散张量成像研究 [D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2014.

- [9] SHIMOHATA T, OZAWA T, NAKAYAMA H, et al. Frequency of nocturnal sudden death in patients with multiple system atrophy [J]. *J Neurol*, 2008, 255 (10): 1483-1485.
- [10] MUNSCHAUER F E, LOH L, BANNISTER R, et al. Abnormal respiration and sudden death during sleep in multiple system atrophy with autonomic failure [J]. *Neurology*, 1990, 40 (4): 677-679.
- [11] 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 (Pt 5): 1070-1083.
- [12] BEN-SHLOMO Y, WENNING G K, TISON F, et al. Survival of patients with pathologically proven multiple system atrophy: a meta-analysis [J]. *Neurology*, 1997, 48 (2): 384-393.
- [13] 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.
- [14] TADA M, ONODERA O, OZAWA T, et al. Early development of autonomic dysfunction may predict poor prognosis in patients with multiple system atrophy [J]. *Arch Neurol*, 2007, 64 (2): 256-260.
- [15] O'SULLIVAN S S, MASSEY L A, WILLIAMS D R, et al. Clinical outcomes of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy [J]. *Brain*, 2008, 131 (Pt 5): 1362-1372.
- [16] LALICH I J, EKBOM D C, STARKMAN S J, et al. Vocal fold motion impairment in multiple system atrophy [J]. *Laryngoscope*, 2014, 124 (3): 730-735.
- [17] ISOZAKI E, NAITO A, HORIGUCHI S, et al. Early diagnosis and stage classification of vocal cord abductor paralysis in patients with multiple system atrophy [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1996, 60 (4): 399-402.
- [18] ISOZAKI E, MIYAMOTO K, OSANAI R, et al. Clinical studies of 23 patients with multiple system atrophy presenting with vocal cord paralysis [J]. *Rinsho Shinkeigaku*, 1991, 31 (3): 249-254.
- [19] KURISAKI H. Prognosis of multiple system atrophy - survival time with or without tracheostomy [J]. *Rinsho Shinkeigaku*, 1999, 39 (5): 503-507.
- [20] IRANZO A, SANTAMARIA J, TOLOSA E. Continuous positive air pressure eliminates nocturnal stridor in multiple system atrophy. Barcelona Multiple System Atrophy Study Group [J]. *Lancet*, 2000, 356 (9238): 1329-1330.
- [21] IRANZO A, SANTAMARIA J, TOLOSA E, et al. Long-term effect of CPAP in the treatment of nocturnal stridor in multiple system atrophy [J]. *Neurology*, 2004, 63 (5): 930-932.
- [22] HIRANO Y S, KATAYAMA S, YOKOYAMA S, et al. Nocturnal sudden death in spinocerebellar degeneration: relevance to the respiratory irregularities during NREM sleep [J]. *ShinkeiKenkyu no Shinpo*, 1988, 32: 519-529.
- [23] SHIMOHATA T, NAKAYAMA H, SHINODA H, et al. Multiple system atrophy with progressive nocturnal hypoxemia: case report with polysomnography and continuous positive airway pressure treatment [J]. *Eur Neurol*, 2006, 56 (4): 258-260.
- [24] TADA M, KAKITA A, TOYOSHIMA Y, et al. Depletion of medullary serotonergic neurons in patients with multiple system atrophy who succumbed to sudden death [J]. *Brain*, 2009, 132 (Pt 7): 1810-1819.
- [25] OZAWA T, SEKIYA K, SEKINE Y, et al. Maintaining glottic opening in multiple system atrophy: efficacy of serotonergic therapy [J]. *Mov Disord*, 2012, 27 (7): 919-921.
- [26] TANIGUCHI H, NAKAYAMA H, HORI K, et al. Esophageal Involvement in Multiple System Atrophy [J]. *Dysphagia*, 2015, 30 (6): 669-673.
- [27] SHEPHERD K, HILLMAN D, EASTWOOD P. Symptoms of aerophagia are common in patients on continuous positive airway pressure therapy and are related to the presence of nighttime gastroesophageal reflux [J]. *J Clin Sleep Med*, 2013, 9 (1): 13-17.
- [28] ISHIKAWA M, SHIMOHATA T, ISHIHARA T, et al. Sleep apnea associated with floppy epiglottis in adult-onset Alexander disease: a case report [J]. *Mov Disord*, 2010, 25 (8): 1098-1100.
- [29] ITO K, CHITOSE H, KOBAYASHI A. Upper airway obstruction caused by a floppy epiglottis—report of two cases of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) [J]. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*, 2009, 112 (9): 660-664.
- [30] SHIMOHATA T, TOMITA M, NAKAYAMA H, et al. Floppy epiglottis as a contraindication of CPAP in patients with multiple system atrophy [J]. *Neurology*, 2011, 76 (21): 1841-1842.
- [31] SHIMOHATA T, NAKAYAMA H, AIZAWA N, et al. Discontinuation of continuous positive airway pressure treatment in multiple system atrophy [J]. *Sleep Med*, 2014, 15 (9): 1147-1149.
- [32] ABELE M, KLOCKGETHER T, WÜLLNER U. Spectral analysis of heart rate variability in multiple system atrophy and unexplained sporadic ataxia [J]. *J Neurol*, 2004, 251 (7): 894-895.
- [33] SHIMOHATA T, AIZAWA N, NAKAYAMA H, et al. Mechanisms and prevention of sudden death in multiple system atrophy [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 30: 1-6.

(收稿日期: 2016-07-01; 修回日期: 2016-10-07)

(本文编辑: 李越娜)