

帕金森病血压管理专家共识(第二版)

崔诗爽^{1,2*}, 张冬燕^{3*}, 陈先文⁴, 王含⁵, 陈伟⁶, 承欧梅⁷, 窦荣花⁸, 黄清⁹, 马莎¹⁰,
沈岳飞¹¹, 商慧芳¹², 王华龙¹³, 许顺良¹⁴, 王训¹⁵, 潘小玲¹⁶,
吴琴咪¹⁷, 王玉凯¹⁸, 陈海波¹⁹, 陈生弟¹, 李燕³, 王刚¹

1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科, 上海 200025; 2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院老年病科; 3. 上海交通大学医学院附属瑞金医院高血压研究所; 4. 安徽医科大学第一附属医院神经内科; 5. 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院神经内科; 6. 上海交通大学医学院附属第九人民医院神经内科; 7. 重庆医科大学附属第一医院神经内科; 8. 河北省沧州中西医结合医院神经内科; 9. 南京医科大学附属南京医院神经内科; 10. 云南省第一人民医院, 昆明理工大学附属医院神经内科; 11. 广西医科大学第一附属医院神经内科; 12. 四川大学华西医院神经内科; 13. 河北医科大学第一附属医院神经内科; 14. 山东大学第二医院神经内科; 15. 安徽中医药大学神经病学研究所附属医院神经内科; 16. 金华市中心医院神经内科; 17. 桐庐县中医院神经内科; 18. 广东省佛山市第一人民医院神经内科; 19. 北京医院神经内科、国家老年医学中心

随着临床实践及研究的进展,帕金森病(Parkinson's disease, PD)已经从局限于中枢神经系统的疾病范畴扩展为可累及全身多个系统的多系统疾病。其临床表现主要包括运动症状和非运动症状两大方面,其中以直立性低血压(体位性低血压, orthostatic hypotension, OH)为代表的血压异常,作为一种常见的非运动症状(non-motor symptoms, NMSs),可发生在帕金森病病程的任一时间点,既与患者的自主神经功能异常息息相关,也与抗帕金森病药物应用的副作用密切相关,并成为严重影响患者生活质量的重要因素。多项研究发现,在帕金森病患者漫长的病程中,20%~50%的患者会在不同时期出现血压异常的表现,主要包括 OH、卧位高血压(supine hypertension, SH)以及餐后低血压(postprandial hypotension, PPH)。此外,许多治疗帕金森病运动症状的药物会加剧血压波动,并可直接导致患者出现跌倒、晕厥甚至猝死和脑卒中等严重不良事件。上述问题为临床上如何有效管理帕金森病患者带来了极大的困难和挑战。在国内多位知名运动障碍疾病专家及高血压专家紧密合作的基础上,结合自身临床实践经验及国内外最新进展,2020年首次在国内推出了帕金森病血压管理的专家共识,系统总结了对帕金森病进行血压管理的临床处理原则

及推荐建议,对如何诊断不同类型的血压异常进行了归类和推荐,并提出了针对性的干预策略。本次拟系统总结近 2 年关于帕金森病血压管理的研究进展,结合临床实践,在初版基础上进行更新和修订^[1],推出《帕金森病血压管理专家共识(第二版)》(注册号 PREPARE-2022CN636)。本共识干预措施有效性推荐类别和证据等级依据欧洲高血压协会(European Society of Hypertension, ESH)指南进行划分^[2](表 1)。

表 1 推荐强度及证据等级

推荐强度
I级:证据或专家高度一致的共识认为治疗有效/获益
II级:对治疗有效/获益的证据不一致
IIa:倾向于认为该治疗有效/获益
IIb:该治疗有效/获益仍待考证
III级:证据或专家高度一致的共识认为治疗无效,甚至有害
证据等级
A级:证据来源于多个随机临床研究或高质量荟萃分析
B级:证据来源于单个随机或未随机分组的大样本临床研究
C级:证据来源于未经严格论证的专家意见,小样本或回顾性研究

血压管理的原则和要求

非运动症状是降低帕金森病患者生活质量的重要原因^[3]。血压异常作为帕金森病患者的一种非运动症状,在进行临床管理时必须考虑到患者的整体状况,体现个体化、精准化的特点,以药物治疗为主,同时辅以必要的非药物疗法,以期使患者长期获益。总体而言,同帕金森病的治疗原则一样,血压管理的原则和目

doi:10.16439/j.issn.1673-7245.2023.09.003
执笔:崔诗爽,张冬燕,李燕,王刚
通信作者:王刚, E-mail: wg11424@rjh.com.cn
李燕, E-mail: liyanshen@163.com
(* 作者具有同等贡献)

标最终是立足于早期诊断、早期治疗,改善症状,消除诱因,提升生活质量^[4-5]。

血压管理的具体要求如下:

(1)初诊时常规对帕金森病患者进行血压异常病史询问,了解患者有无血管疾病的危险因素及相关家族史,尤其是有无低血压、高血压以及头晕甚至晕厥事件发生,推荐采用问卷形式进行询问。

(2)初诊时推荐常规筛查帕金森病患者正在用的所有药物,以发现可能对血压直接或间接影响的因素。

(3)初诊及病程中对帕金森病患者进行常规血压评估监测,对于有血压异常病史的患者推荐24 h动态血压监测(ambulatory blood pressure monitoring, ABPM)^[6],并结合病史、查体,确定血压异常的类型予以对症干预。

(4)病程中推荐帕金森病患者进行家庭血压监测(家庭血压监测方案举例:服用美多芭前血压、服用美多芭1 h血压、餐前血压、餐后半小时、餐后1 h血压等),包括晨起、餐后及服用抗帕金森病药物后;并及时与医师沟通,纳入调整抗帕金森病药物的整体方案中。

(5)病程中调整抗帕金森病药物治疗方案时需要兼顾患者的血压状况及正在服用调控血压药物(如降/升压药物种类、剂量、疗效及不良反应)的相互影响^[7]。

(6)推荐神经内科和心血管科/高血压科、康复科医师等以多学科诊疗模式(multiple disciplinary team, MDT)对帕金森病患者血压的管理进行协作。

血压异常的类型、处理原则及推荐建议

帕金森病常见的血压异常类型包括OH、SH以及PPH。此外,部分患者虽然未表现为明显异常,但存在24 h节律异常:如反勺型等[血压昼夜节律采用夜间收缩压下降率表示,即(日间血压平均值-夜间血压平均值)/日间血压平均值 $\times 100\%$,正常值为 $10\% \sim 20\%$,称为勺型血压;若夜间血压下降率 <0 ,称为反勺型血压;若 $0 < \text{夜间血压下降率} < 10\%$,称为非勺型血压;若夜间血压下降率 $\geq 20\%$,称为超勺型血压^[8],也需要关注和处理。国内近期研究发现,在既往无异常血压病史的帕金森病患者中,接近25%可发生OH,有症状型OH的患病率约为18%,SH约为35%,其中10%患者出现二者并存的状况;24 h ABPM显示,昼夜节律呈现反勺型的患者比例超过50%;反勺型血压昼夜节律与OH发生密切相关,24 h ABPM对帕金森病患者血压管理具有显著的重要性^[9]。

1 OH

1.1 诊断标准 患者在不卧床休息至少15 min后测得卧位血压,由仰卧位变成直立位或者倾斜试验 60° 后的

3 min之内测量立位血压,若收缩压下降 ≥ 20 mmHg ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)或者舒张压下降 ≥ 10 mmHg^[10],则可诊断为OH。

1.2 机制 OH可分为神经源性OH(neurogenic orthostatic hypotension, nOH)和非神经源性OH[与药物相关(详见抗帕金森病药物相关的血压异常)或低血容量引起]两种病理生理亚型。nOH是一种涉及中枢及周围神经系统的更复杂的OH形式,与心源性原因或低血容量无关^[11-12]。常见于包括帕金森病在内的神经退行性疾病^[13],也可见于由糖尿病等引起的小纤维神经病变^[14]。在大多数nOH患者中,体位改变时外周去甲肾上腺素释放不足是一个常见的特征^[5]。尸检组织学研究证实,帕金森病患者的心脏去甲肾上腺素能交感神经缺失^[15]。

1.3 流行病学 不同研究报道的患病率不同,可能系人口和方法学差异所致。65岁以上人群OH的总体患病率约20%^[16]。一项纳入25项临床研究的荟萃分析报道帕金森病患者中约30%伴有OH^[17];另一项研究显示50%帕金森病患者符合上述20/10 mmHg的诊断标准,其中约33%出现明显的OH症状^[18]。OH的发生率与病程有关。在早期帕金森病中,OH的发生率仅3.8%,随访16月后OH的发生率增加7.6%^[19]。

1.4 临床处理原则及推荐建议

1.4.1 OH的治疗目标并非将站立血压调整至正常水平,而是着重减轻症状负担,改善生活质量,减少死亡率及致残率^[20]。

(1)首先应寻找并去除加重因素。减少血容量的药物如利尿剂、扩血管药物如硝酸盐类药物、作用于神经血管接头阻断去甲肾上腺素释放的药物如 α 受体阻断剂、中枢性 α_2 受体激动剂及三环类抗抑郁药都会加重OH及其症状。左旋多巴和多巴胺受体激动剂也会降低血压(见抗帕金森病药物相关血压异常),应当基于个人风险受益评估做出相应的剂量调整。

(2)症状型OH可能无需治疗或局限于非药物治疗,患者应当注意减少或避免高糖饮食以及咖啡和酒精的摄入(因其具有利尿性而可能加剧血容量的减少);改变饮食习惯,少食多餐(一次大量进食会使血液大量聚集在外周内脏血管床导致PPH,应予以重视)。同时要保证2.0~2.5 L/d的液体摄入,且建议在日常饮食中增加1~2 g的盐分,以维持体内的水盐含量。可规律性地进行以坐位为主的体育锻炼,如收腹、交叉下肢以及划船运动,以增强患者血压调节的能力。

(3)缓慢而平稳地改变体位,或在由坐位和卧位变为直立位之间稍有停留。便秘症状需要积极干预^[21],因为排便过程中的Valsalva动作可能导致晕厥^[22]。

(4)加压疗法,包括弹力袜或弹性腹带,均可减轻

体位变化时的血压降低程度^[23-24]。弹力袜可增加15~20 mmHg的血压^[25],但运动症状严重患者可能穿戴困难,弹性腹带可作为替代性选择辅具。近期一项研究发现弹性腹带较弹力袜可更好地改善OH症状^[26]。

1.4.2 非药物治疗无法缓解症状时,应使用合适的药物干预

(1)糖皮质激素:氟氢可的松可增加肾脏对水钠的重吸收,从而增加血容量,激活机体对内源性儿茶酚胺的压力反应。但需注意该药可能加重SH,导致靶器官损害加重,此外还可造成低血钾和踝关节水肿。应用时应当注意增加高钾食物的摄入。一项随机双盲交叉的II期试验显示,在治疗帕金森病引起的OH上氟氢可的松效果优于溴吡斯的明,氟氢可的松可显著提高舒张压而溴吡斯的明则无此效果,但OH症状评估(orthostatic hypotension symptom assessment, OHSA)以及OH日常活动量表(orthostatic hypotension daily activity scale, OHDAS)的得分未显著下降,提示对于OH的症状改善并不明显^[27]。另一项纳入13例帕金森病伴OH患者的随机双盲交叉的II期试验显示,氟氢可的松及多潘立酮均不能改善立卧位血压的降低,但可改善OH症状^[28]。近期一项系统综述认为氟氢可的松可减轻血压降低^[29]。氟氢可的松虽可增加外周卧位收缩压,但不会影响中心动脉压,而后者与心血管风险相关性更为密切^[27,30];但氟氢可的松可升高卧位血压,且增加全因住院率。

推荐:氟氢可的松,最大用量0.2 mg/(kg·d),晨起顿服;需监测血钾和肾功能。

(2) α_1 受体激动剂:米多君可以有效升高站立位血压及卧位血压,合并SH者应避免使用,以避免SH导致脑出血的风险^[31]。此药对心率没有影响,因其无法透过血脑屏障,故无中枢神经系统副作用。早期多个随机对照试验均发现米多君可显著提高nOH患者立位血压及改善nOH症状^[32-34]。但早期的临床研究发现心血管自主功能受损严重的患者在使用米多君治疗时,站立位平均动脉血压不升反降,因此应用米多君应确保患者保留一定的自主神经反射功能^[35]。一项纳入87例症状性OH患者的随机开放研究结果显示在改善OH症状方面,单用米多君效果最优,米多君与溴吡斯的明合用效果次之,单用溴吡斯的明也有效,但效果与前两组相比较差^[36]。

推荐:米多君,起始剂量推荐2.5 mg,2~3次/d,根据药物疗效和耐受情况,可间隔3 d增加一次剂量,最大单次剂量10 mg,3次/d;为防止SH,不应在晚餐后或就寝前4 h内服用;白天服用药物后不宜短时间(3~4 h)内平卧。

(3)去甲肾上腺素前体药物:屈昔多巴可在体内被

芳香族氨基酸脱羧酶(aromatic L-amino acid decarboxylase, AAAD)转化为去甲肾上腺素,从而改善交感神经系统去支配化。大剂量卡比多巴可以抑制AAAD,从而阻断屈昔多巴转化为去甲肾上腺素,应避免合用^[37]。在一个纳入2项短期治疗(1~2周)和1项中期治疗(8~10周)的综合分析中,帕金森病合并症状性OH患者307例,其中150例给予屈昔多巴治疗,另外157例患者给予安慰剂对照,结果显示治疗组患者OH问卷(orthostatic hypotension questionnaire, OHQ),OHSA以及OHDAS的得分均显著降低,立位收缩压及舒张压均得到明显升高,OH引起的几乎所有症状包括跌倒均得到改善^[38]。一项纳入9例帕金森病伴OH患者的研究,经步态/平衡仪分析,发现屈昔多巴可有效减轻帕金森病伴OH患者的姿势性摇摆,提示其对减少此类患者跌倒风险有帮助^[39]。

推荐:屈昔多巴,单次推荐剂量100~600 mg,3次/d,具体剂量根据症状进行调整,可从最小剂量100 mg开始,每隔48 h增加100 mg,同时监测血压,至症状明显改善即可。

(4)选择性去甲肾上腺素重摄取抑制剂:以托莫西汀为代表的去甲肾上腺素转运体阻断剂(NET blockers)可以减少神经血管接头去甲肾上腺素的清除。最早托莫西汀是一种用于治疗注意力缺陷的药物,但研究发现可以有效升高直立位血压。副作用包括食欲减退、口干、失眠、恶心呕吐,偶见严重肝炎发生。在一项纳入69例症状性OH患者的随机单盲交叉试验中,托莫西汀18 mg与米多君治疗相比,坐位收缩压和舒张压无显著性差异,而站立位收缩压和舒张压在托莫西汀治疗组增幅更大,约7.5 mmHg。该研究结果显示,托莫西汀较米多君可更好改善OH症状^[40]。

推荐:托莫西汀常用于治疗注意力缺陷,剂量较大,用于OH治疗时推荐用量不超过18 mg/d。

(5)胆碱酯酶抑制剂:以溴吡斯的明为代表的胆碱酯酶抑制剂,可以增强自主神经节突触的胆碱能神经递质传递。与其他药物相比,胆碱酯酶抑制剂对卧位血压的升高有限,但由于其效果仍依赖于自主神经功能,仅对轻微OH患者有效。在一项随机双盲对照交叉试验中,溴吡斯的明升压效果不如氟氢可的松,对外周舒张压提升无明显作用,现已不常用^[27]。一项交叉双盲试验发现,单用溴吡斯的明和米多君联合溴吡斯的明均可减少nOH患者的卧立位血压差,但米多君联合溴吡斯的明效果更好^[41]。一项单盲交叉试验结果显示,单用溴吡斯的明或托莫西汀均无法改善OH及其症状,但两者合用则可起效^[42]。一项纳入87例症状性OH患者的随机开放标签试验结果显示,单用米多君的效果优于米多君联合溴吡斯的明,提示后者

可能拮抗米多君的升压作用,而单用溴吡斯的明改善 OH 症状的效果最差^[36]。

推荐:目前不推荐单用溴吡斯的明治疗 OH,但可联合其他升压药使用,单次剂量 60 mg,3 次/d。

中医中药:针灸涌泉穴、神阙穴和血海穴,或配合

某些中药如升压汤、生脉饮、黄芪口服液、参附注射液等具有温和持久的升压作用^[43-46],对帕金森病合并慢性低血压患者可能具有一定疗效,但迄今尚缺少临床试验证据。

帕金森病患者体位性低血压的药物治疗推荐见表 2。

表 2 帕金森病患者直立性低血压的药物治疗推荐

药物类别	药物名称	治疗效果	推荐类别	证据级别	副作用
糖皮质激素	氟氢可的松	可能获益但很可能有害 ^[47] 。2 项随机双盲交叉临床试验 ^[27-28]	Ⅲ	B	加重卧位高血压;降低血钾水平
α_1 受体激动剂	米多君	很可能获益。4 项随机双盲临床试验 ^[32-34,48] 和 1 项开放标签随机试验 ^[36]	I	A	竖毛反应;尿潴留;卧位高血压
去甲肾上腺素前体药物	屈昔多巴	高度可能获益。2 项随机双盲临床试验 ^[49-51] 和 1 项开放标签随机试验 ^[52]	I	A	卧位高血压;幻觉;头痛;恶心
选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂	托莫西汀	很可能获益。1 项病例报告 ^[53] 和 1 项随机单盲交叉试验 ^[42]	I	B	心动过速;便秘;恶心;呕吐;肝损伤
胆碱酯酶抑制剂	溴吡斯的明	可能获益。2 项随机双盲临床试验 ^[27, 41] , 1 项开放标签随机试验 ^[36] , 1 项随机单盲交叉试验 ^[42]	Ⅱa	A	腹泻;恶心;呕吐;胃痉挛;出汗;泌涎增多
中药	升压汤	可能获益。无随机双盲临床试验	Ⅱb	C	未见报道
	生脉饮	可能获益。无随机双盲临床试验	Ⅱb	C	未见报道
	黄芪口服液	可能获益。无随机双盲临床试验	Ⅱb	C	未见报道
	参附	可能获益。无随机双盲临床试验	Ⅱb	C	未见报道

2 SH

2.1 诊断标准 目前就 SH 的诊断标准尚未有明确的定义。本共识推荐参照普通高血压的诊断标准来诊断:仰卧位休息至少 5 min 后,三次非同日卧位诊室血压 $\geq 140/90$ mmHg^[12],或 24 h ABPM 中清醒状态卧位血压(最少 7 个读数)平均值 $\geq 135/85$ mmHg,或夜间睡眠状态卧位血压(最少 7 个读数)平均值 $\geq 120/70$ mmHg^[2]。在确诊为 nOH 的患者中,如果出现上述情况,则诊断为神经源性卧位高血压(neurogenic supine hypertension, nSH)^[12]。

建议参照欧美专家共识使用以下范围来定义 nSH 的严重程度:①轻度 nSH,收缩压 140~159 或舒张压 90~99 mmHg;②中度 nSH,收缩压 160~179 或舒张压 100~109 mmHg;③重度 nSH,收缩压 ≥ 180 或舒张压 ≥ 110 mmHg^[12]。

2.2 机制 SH 可分为 nSH 和非 nSH(血容量过多等导致),其中帕金森病患者中主要发生的是 nSH。目前 nSH 的机制尚未完全清楚,认为中枢/周围性自主神经功能衰竭导致血浆去甲肾上腺素水平较低及循环血管阻力增加是 SH 的一个因素^[54]。同时,不适当的盐皮质激素受体激活参与了自主神经功能衰竭的 SH 形成。临床上 nSH 的发生与 nOH 密切相关^[55-56],nSH 上升的幅度与 nOH 下降幅度呈正相关($r=0.57, P<0.0001$),而与心肌迷走一压力反射获

得量(baroreflex-cadivagal gain)成反比($r=-0.39, P=0.01$)^[57]。

2.3 流行病学 由于临床上患者就诊时较少测量平卧位血压,且很少伴有明显的症状,所以 SH 常不易被发现。65 岁以上帕金森病患者约 26% 存在坐位动脉血压增高,不合并 OH 的帕金森病患者中正常血压昼夜节律消失者约占 31.6%,而在合并 OH 的帕金森病人群中,这一比例高达 94.7%^[58]。一项纳入 72 例新发帕金森病患者的横断面研究报道了 45.8% 的 SH 患病率^[59]。

2.4 临床处理原则及推荐建议

2.4.1 治疗目标 SH 治疗目的是在不加重低血压的条件下尽量避免高血压引起的靶器官损害,以降低死亡率和致残率。nOH 和 nSH 是帕金森病及相关突触核蛋白病心血管自主神经功能障碍的常见表现。因为这两种疾病是血流动力学的对立面,一种疾病的改善可能以另一种疾病的恶化为代价。因此,治疗决策需要评估并存 nOH 和 nSH 患者的个体风险。在帕金森病患者中,nSH 是否要治疗仍存在分歧,部分原因是治疗风险/获益的不确定性。由于这些不确定性,多数研究者主张治疗 OH 应优先于 nSH 的管理^[11]。主要论点是 OH 相关的短期风险大于 nSH 潜在的长期风险。尤其值得关注的是已知 OH 患者的跌倒风险增加,而跌倒是帕金森病患者住院的常见原因。

然而,对于重度 nSH,专家主张可以考虑在睡前使用短效降压药进行个体化降压治疗。目前尚未确定开始降压治疗的血压临界值,应根据个体情况做出治疗决策。如果夜间血压 $>180/110$ mmHg,则通常有使用降压药的指征^[60]。

2.4.2 非药物治疗 SH 的非药物治疗以避免日间平卧位为最佳方案。如果患者需要休息,应使用倾斜座椅,双脚尽量着地,以减少回心血量。夜间休息可将床头抬高 $30^{\circ}\sim45^{\circ}$ 。另外,一项概念验证研究表明,使用夜间局部被动热疗法(从 22:00 到早上 6:00,在躯干下方放置一个 38°C 的水灌注加热垫),可有效降低夜间血压,最大收缩压可降低 28 mmHg^[61]。

2.4.3 药物治疗 SH 的药物治疗推荐使用中短效降压药^[62]。

(1)肾素-血管紧张素系统抑制剂(renin-angiotensin system inhibitor, RASI):血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI)和血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor inhibitor, ARB)是临床应用较为广泛的 RASI 类降压药^[63]。在一项纳入 12 例原发性自主神经功能障碍患者,包括 7 例多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA)和 5 例单纯自主神经功能障碍(pure autonomic failure, PAF)和 7 名健康人群的对照研究中,50 mg 卡托普利可以显著降低自主神经功能障碍患者的平均动脉压,而对健康对照无明显影响^[64]。一项纳入 11 例原发性自主神经功能障碍患者(5 例 MSA 和 6 例 PAF)和 10 名健康对照的随机双盲安慰剂对照试验结果显示,睡前服用 50 mg 氯沙坦可在服药 6 h 后大幅降低卧位收缩压 $[(32\pm11)\text{mmHg}, P<0.05]$,并且该药可减少夜间尿钠排泄,不加重 nOH,适用于 OH 合并 SH 的患者,然而 50 mg 卡托普利不能有效降低卧位血压^[65]。

推荐:氯沙坦,睡前服用,单次推荐剂量 50 mg,可根据药效和耐受性最大增加至 100 mg。

(2)第三代 β 受体阻滞剂及盐皮质激素受体拮抗剂:国外有报道奈必洛尔作为第三代 β 受体阻滞剂,可

以有效降低患者夜间血压^[66],并且不会加重晨起 OH,患者能够较好耐受。另外,选择性盐皮质激素受体拮抗剂依普利酮也可以有效降低夜间血压,并且不会加重晨起 OH^[67]。2016 年,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)正式批准奈必洛尔(5 mg/80 mg 规格)片剂上市,用于治疗高血压。2002 年,依普利酮获得 FDA 批准上市,但目前上述两种药物均未在国内上市。

推荐:依普利酮,单次剂量 50 mg,睡前口服;奈必洛尔,单次剂量 5 mg,睡前口服。

(3) α_2 受体激动剂:可乐定是一种 α_2 受体激动剂,可以有效降低夜间血压,为避免加重晨起 OH,应于前一天傍晚服用^[68]。

推荐:可乐定,傍晚服用,起始剂量 $75\text{ }\mu\text{g}$,如效果不明显,可增加至 $150\text{ }\mu\text{g}$ 。

(4)钙通道阻滞剂:钙通道阻滞剂主要通过阻断血管平滑肌细胞上的钙离子通道发挥扩张血管、降低血压的作用。可以考虑使用短效钙通道阻滞剂,如硝苯地平片。硝苯地平片(睡前 $10\sim30$ mg 口服)可引起整晚血压持续降低,给药 4 h 后收缩压最大可降低 37 mmHg。尽管有上述降压效果,但它可诱发夜间尿钠排泄,并可加重第二天晨起 OH 的发生,这限制了其在 SH 中的应用。

推荐:硝苯地平,单次剂量 $10\sim30$ mg,睡前口服。

(5)硝酸甘油经皮贴剂:常作为辅助手段治疗 SH,应注意清晨须及时移除^[69]。一项纳入了 13 例自主神经功能障碍患者的随机单盲对照试验比较了硝酸甘油经皮贴剂和口服硝苯地平对 SH 合并 OH 的疗效,与安慰剂对照相比,两者均可降低患者卧位收缩压 $[(36\pm10), (37\pm9)\text{mmHg}]$,但口服硝苯地平会加重晨起 OH 症状,而硝酸甘油经皮贴剂若及时移除则无此效果^[70]。

推荐:硝酸甘油贴片,初始剂量为 0.025 mg/h ,可根据药效和耐受性最大增加至 0.2 mg/h ,睡前使用,起床前取下。

帕金森病患者 SH 的药物治疗推荐见表 3。

表 3 帕金森病患者卧位高血压(SH)的药物治疗推荐

药物类别	药物名称	治疗效果	推荐类别	证据	副作用
血管紧张素受体阻滞剂	氯沙坦	很可能获益。1 项随机双盲临床试验 ^[65]	I	B	头痛,血管性水肿,高钾血症
α_2 受体激动剂	可乐定	可能获益。无随机双盲临床试验	II a	C	淡漠,头晕,抑郁,便秘,恶心,呕吐,失眠
β 受体阻滞剂	奈必洛尔	很可能获益。1 项随机双盲临床试验 ^[66]	I	B	未见报道
选择性盐皮质激素受体拮抗剂	依普利酮	很可能获益。1 项随机双盲临床试验 ^[65]	I	B	高钾血症
钙通道阻滞剂	硝苯地平	可能获益。无随机双盲临床试验	II a	C	头晕,面部潮红,踝部水肿,牙龈增生
硝酸酯类	硝酸甘油贴片	可能获益。1 项随机单盲临床试验	II a	B	头痛,恶心,眩晕,心率加快,皮肤过敏等

3 PPH

3.1 诊断标准 餐后 2 h 内收缩压下降 ≥ 20 mmHg,或在基线血压正常的情况下收缩压 ≤ 90 mmHg。

3.2 机制 尚未完全清楚,PPH 常发生于老年人、2 型糖尿病和慢性神经系统疾病(如帕金森病)患者^[71]。在大多数情况下,PPH 的病因不是单一的,而是多种因素参与^[72]。作用机制包括代偿性交感神经激活受损^[73],餐后血管舒张多肽的释放,年龄相关的压力反射功能受损,内脏血液过度聚集以及胰岛素诱导的骨骼肌收缩功能下降、内脏血管舒张或压力反射受损等^[74-77]。

3.3 流行病学 帕金森病患者餐后血压较正常对照更易降低,在帕金森病合并 OH 患者中,约有 52.8% 同时存在 PPH^[58]。荟萃分析显示 53.2% 的帕金森病患者存在 PPH^[78]。此外,女性及合并便秘者更易出现 PPH^[79]。

3.4 临床处理原则及推荐建议

3.4.1 非药物治疗 对于 PPH 患者,非药物治疗是一种非常经济有效的治疗策略。患者应少食多餐,减少高碳水化合物摄入^[71],饭后尽量避免独自外出,以免发生意外。饮水可以减轻 PPH 的症状^[80],脱水可使患者易发生 PPH。随着年龄的增长,肾脏的盐和水的储存减少,这使得老年人容易发生低血容量状态。同时,老年人经常限制盐的摄入,从而进一步导致循环血量减少。炎热的天气会因为出汗和皮肤血管扩张而进一步减少循环血量,因此必须确保易感人群摄入足够的液体。

3.4.2 药物治疗

(1)咖啡因:咖啡因常被推荐作为有症状的 PPH 患者的一种简单而有效的治疗方法,研究发现,咖啡因具有升压作用,可减缓餐后血压的下降^[81],这种升压作用并不依赖于交感神经系统或肾素-血管紧张素系统的激活。因此,咖啡因可用于治疗由自主神经衰竭引起的 PPH。

(2)奥曲肽:生长抑素类似物奥曲肽已被证明可有效预防自主神经功能障碍患者的餐后血压降低^[75]。在一项纳入了 10 例高血压患者和 10 名正常血压个体

的随机双盲交叉对照研究中,于口服葡萄糖测试之前给予受试人员皮下注射安慰剂(0.9%生理盐水)和醋酸奥曲肽(50 μ g)处理,结果显示,安慰剂处理组高血压患者口服葡萄糖前后平均动脉压下降(15 ± 1)mmHg,正常血压者血压下降(7 ± 2)mmHg,而皮下注射奥曲肽处理使得两组受试人员血压改变不再显著,因此餐前给予皮下注射醋酸奥曲肽 50 μ g 可能改善 PPH 状况^[82]。然而奥曲肽治疗费用昂贵,需要频繁皮下注射,并可能引起腹泻。因此,这种方法应仅限于受影响最严重的有症状患者。奥曲肽预防 PPH 的机制尚未完全阐明,有研究证明奥曲肽可预防进食引起的内脏血流量增加,并可增加内脏血管和前臂血管阻力^[83]。

(3) α -葡萄糖苷酶抑制剂(阿卡波糖、伏格列波糖): α -葡萄糖苷酶抑制剂通过抑制小肠内 α -葡萄糖苷酶减少血管舒张性胃肠激素的释放,主要包括阿卡波糖和伏格列波糖。一项纳入 13 例 PPH 患者的临床试验研究结果显示,与安慰剂相比,阿卡波糖可有效减少餐后收缩压和舒张压的下降程度[分别为 17 mmHg ($P=0.003$)和 9 mmHg ($P=0.001$)],表明 100 mg 阿卡波糖可有效改善自主神经功能障碍患者 PPH 情况^[84]。另一种 α -葡萄糖苷酶抑制剂伏格列波糖也被证明可以减缓 MSA、帕金森病、糖尿病和老年患者的 PPH^[85]。11 例 PPH 患者(4 例帕金森病患者,5 例 MSA 患者,1 例糖尿病患者)在口服 0.2 mg 伏格列波糖 10 min 后,口服 75 g 葡萄糖前后收缩压降低(21.0 ± 13.0)mmHg,与未给予伏格列波糖(41.5 ± 13.2)mmHg 相比,血压下降有所减少($P<0.01$),表明伏格列波糖可有效减少 PPH 的血压降低幅度^[85]。

(4)育亨宾:育亨宾是 α_2 肾上腺素受体抑制剂,可阻断突触前或突触后的 α_2 肾上腺素受体,促进外周交感神经末梢产生去甲肾上腺素,可用于治疗 PPH^[86]。

推荐:咖啡因(单次 250 mg,餐前 30 min 口服);奥曲肽(餐前即刻皮下注射,单次剂量 0.05 mg);阿卡波糖(餐前即刻服用,单次剂量 50~100 mg);伏格列波糖(餐前即刻口服,单次剂量 0.2 mg)。

帕金森病患者 PPH 的药物治疗推荐见表 4。

表 4 帕金森病患者餐后低血压(PPH)的药物治疗推荐

药物类别	药物名称	治疗效果	推荐类别	证据级别	副作用
咖啡因	咖啡因	可能获益。无随机双盲临床试验	II b	C	未见报道
α 葡萄糖苷酶抑制剂	阿卡波糖	很可能获益。1 项随机双盲临床试验 ^[53]	I	B	腹胀;腹泻;胃肠积气
	伏格列波糖	可能获益。1 项临床对照试验 ^[85]	II a	B	低血糖;腹胀;腹泻;头痛
生长抑素类似物	奥曲肽	很可能获益。1 项随机双盲临床试验 ^[49]	I	B	腹泻;腹痛;头痛;恶心;呕吐
α_2 肾上腺素受体抑制剂	育亨宾	可能获益。无随机双盲临床试验	II b	C	未见报道

4 抗帕金森病药物相关的血压异常

4.1 诊断标准 服用抗帕金森病药物后(通常30 min内)出现的血压异常,常为OH,偶为高血压^[87]。

4.2 机制 抗帕金森病药物诱发或加重帕金森病患者的血压异常:(1)几乎所有的多巴胺能药物均可导致血压异常,尤其是OH。左旋多巴或多巴胺受体激动剂能够激活血管平滑肌突触后型多巴胺受体诱导外周血管扩张引起OH,在中枢则可降低脑干内血管加压区域的活性,并通过激活促神经型多巴胺受体,减少交感神经末梢儿茶酚胺的释放,继而导致血压降低^[88-90]。也有报道左旋多巴与动脉硬化及高血压有关^[90-91]。(2)单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)抑制剂:OH是司来吉兰常见的不良反应^[92]。MAO抑制剂导致OH的机制包括:阻止中枢和外周再摄取及释放去甲肾上腺素,其代谢产物为安非他命和间苯丙胺,耗竭突触末端的儿茶酚胺,从而引起低血压。但近期一项临床研究发现雷沙吉兰未加重帕金森病患者的血压波动及低血压^[93]。(3)儿茶酚-O-甲基转移酶(catechol-O-methyltransferase, COMT)抑制剂:临床上使用恩他卡朋与左旋多巴合用以增强后者疗效,同时OH发生风险也相应增加^[94]。(4)目前尚未有关于金刚烷胺引起异常血压的文献报道。(5)值得注意的是,某些抗帕金森病药物也可以引起高血压,环苯丙胺,一种非选择性MAO抑制剂,联合左旋多巴使用时有诱发高血压倾向,主要与其抑制儿茶酚胺代谢相关的MAO-A有关。口服30 mg/d环苯丙胺联合口服50~200 mg/d的左旋多巴可升高收缩压20 mmHg^[95];也有报道发现MAO抑制剂司来吉兰与大剂量多巴胺(3 g)合用时可诱发高血压^[96]。

4.3 流行病学 据报道,左旋多巴治疗可能导致19%~49%的帕金森病患者出现OH^[97]。多巴胺受体激动剂可导致8.7%~58.2%的OH发生率^[98]。一项国内临床研究发现溴隐亭和普拉克索OH发生率分别为12.5%和5.77%^[99]。但罗替戈汀的研究提示相反的结果。一项纳入晚期帕金森病患者的临床研究发现罗替戈汀可能降低OH发生^[100]。另一项比较罗替戈汀、罗匹尼罗及安慰剂的研究发现,在晚期帕金森病患者中罗替戈汀OH发生率最低,但差异未达到统计学意义^[101]。司来吉兰治疗可能导致30%~50%的帕金森病患者出现OH^[102]。左旋多巴联合司来吉兰可增加OH的发生。一项比较司来吉兰、左旋多巴及两药合用三种治疗方案对OH影响的临床试验中,纳入了95例帕金森病患者,其中10例接受司来吉兰单药治疗,49例接受左旋多巴/卡比多巴单药治疗,36例接受左旋多巴/卡比多巴联合司来吉兰治疗。结果显示司来吉兰治疗过程中出现OH的发生率为50%,

左旋多巴为49%,而两药合用其发生率达61%^[103]。金刚烷胺尚未见报道有血压相关的副作用。

4.4 临床处理原则及推荐建议 推荐:对于药物引起的低/高血压,应及时调整剂量以使患者能够耐受,如无改善可换用其他或联合升/降压药物进行及时干预。若同时存在PPH,需避免餐后服用抗帕金森病药物。

5 帕金森病血压异常引起的并发症防治

5.1 常见并发症类型及流行病学 帕金森病血压异常引起的并发症主要分为:低血压相关的头晕、晕厥;高血压相关的高血压危象、靶器官损害。前者由于OH和PPH药物相关低血压而导致脑灌注不足,甚至引起短暂性意识丧失。而后者则通常由于SH药物相关高血压引起的血压急剧、恶化升高,重要靶器官功能受损。

低血压相关的晕厥是除心源性晕厥外引起晕厥最常见的原因,约占25%^[104-105]。一项纳入173例帕金森病患者的研究发现,约有13%的帕金森病患者经历晕厥,而在伴有OH的帕金森病患者中晕厥风险较不伴有OH的患者更高^[106]。在帕金森病患者中,晕厥与较高的跌倒及死亡风险相关。血压升高可增加高血压危象及心脑血管事件的风险,虽然目前尚无充足证据提示SH对心脑肾等靶器官的损害与原发性高血压相似,但有研究表明SH可导致左心肥大及肾损伤,提示其可能增加心脑血管风险^[107-108],另一研究显示反勺型血压的帕金森病患者左心质量和左心肥大风险增加,与原发性高血压患者相似^[109]。一些研究也发现血压波动包括OH和SH均可导致脑白质变性及认知降低,除此之外OH也可导致脑灌注降低,SH也与帕金森病患者扩大的血管周围间隙有关,这些均与帕金森病患者认知降低相关^[110-113]。

5.2 预防及处理措施 (1)对于存在血压异常的患者,需加强自我血压监测,调整具有降压作用的药物种类、用量及服用时间;(2)注意体位,改变体位需缓慢,避免日间平卧位,夜间休息可将床头抬高30°~45°;(3)物理反压动作:包括颈部屈曲、收腹、下肢交叉、划船运动等,这些动作可以通过骨骼肌泵的活动促进心血管稳定性和提高血压,同时伴随着交感神经驱动的增加。一项荟萃分析发现物理反压运动可以增加站立时的收缩压及心率,从而预防晕厥,包括OH引起的晕厥^[114]。

5.3 临床处理原则及推荐建议 推荐:在明确由于低血压所致晕厥后,需减量或停用降压药物。推荐收缩压控制在140 mmHg,选用较少引起OH的降压药,包括ACEI和ARB,睡前服用为佳。对于前列腺增生的患者, α 受体阻滞剂仅在存在膀胱流出道梗阻时使

用。对于帕金森病药物相关的低血压,应建议优化治疗以达到最低有效剂量。

药物治疗:(1)米多君:有限的证据表明米多君可改善低血压相关晕厥。一项系统评估了米多君在症状性 OH 和晕厥中的疗效。在 OH 患者中,米多君(2.5~10 mg, 3 次/d)减少了 37% 的晕厥复发风险^[115]。一项纳入 97 例 OH 的双盲对照临床研究发现,米多君能改善晕厥症状^[34]。一项Ⅳ期临床研究发现米多君可显著延长症状性 OH 患者倾斜试验倾斜台启动到出现晕厥或临近晕厥的时间^[48]。(2)氟氢可的松、选择性去甲肾上腺素重摄取抑制剂及屈昔多巴虽可改善帕金森病患者 OH 症状,但目前暂无关于此三者在此类低血压相关晕厥中的研究数据。一项纳入 210 例动脉血压正常低值且无合并症的年轻受试者的随机双盲对照研究发现,氟氢可的松可减少 49% 迷走反应性晕厥^[116]。两个临床研究试验均证实托莫西汀可以通过加快心率改善迷走反应性晕厥^[117]。

6 共识要点及流程总结

建议对帕金森病患者进行分类管理,以便发现潜

在的血压异常并做出及时有效的应对措施,对帕金森病患者首要应当加强教育,增进其对疾病的认识,积极配合治疗,以避免严重不良事件的发生。

(1)建议对所有帕金森病患者进行常规血压(卧立位血压)的评估。

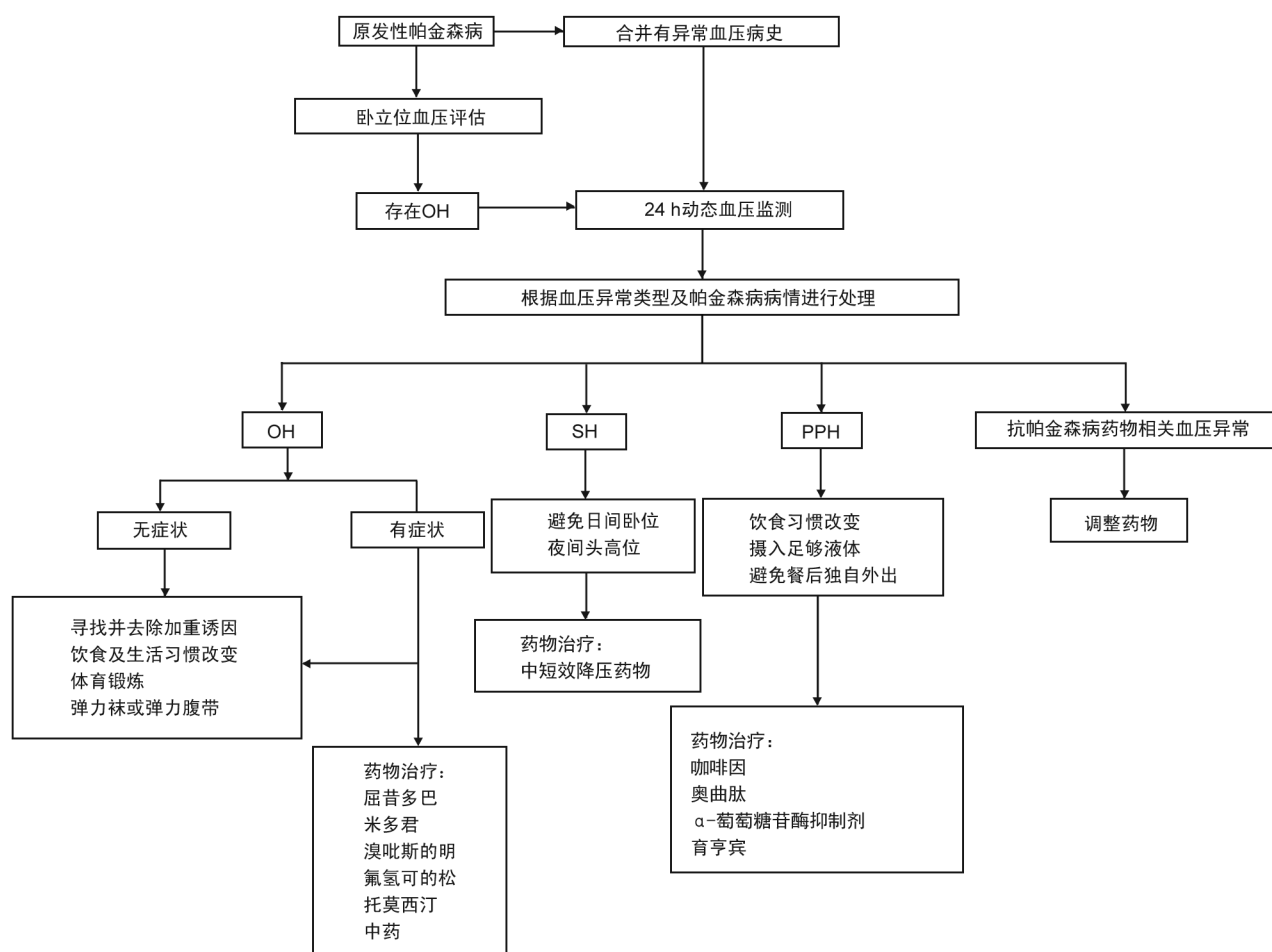
(2)强烈建议对既往合并有异常血压病史的帕金森病患者及时进行 24 h ABPM,无论有无症状。

(3)建议对确诊的 OH 合并 SH 的帕金森病患者实施 24 h ABPM 随访,处理时更须小心谨慎,若处理不当极易造成剧烈的血压波动,增加临床不良事件发生风险。

(4)要高度重视帕金森病低血压引起的晕厥,如果首次发生,要注意与心源性、迷走反应性和其他原因引起的晕厥相鉴别,及时发现危险因素,早期干预处理,防止再次发生。

(5)神经内科医师,尤其是运动障碍病专科医师,需要在心血管内科/高血压科医师的协助下,依据监测结果对帕金森病患者的血压进行适当干预并作为治疗效果的判定标准,从而减少血压波动造成的不良后果。

帕金森病患者血压异常处理流程见图 1。



注:OH 为体位性低血压;PPH 为餐后低血压;SH 为卧位高血压。

图 1 帕金森病患者血压异常的处理流程

参考文献

- [1] 陈施吾, 窦荣花, 王玉凯, 等. 帕金森病血压管理专家共识[J]. 内科理论与实践, 2020, 15(3): 176-183.
- [2] Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension[J]. J Hypertens, 2018, 36(10): 1953-2041.
- [3] 王刚, 崔海伦. 帕金森病临床诊断和治疗现状及进展[J]. 重庆医科大学学报, 2019, 44(4): 464-467.
- [4] Joy M. Neurogenic orthostatic hypotension[J]. N Engl J Med, 2008, 358(21): 2298; author reply 2298.
- [5] Goldstein DS, Sharabi Y. Neurogenic orthostatic hypotension: a pathophysiological approach[J]. Circulation, 2009, 119(1): 139-146.
- [6] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2018年修订版)[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 24-56.
- [7] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南(第四版)[J]. 中华神经科杂志, 2020, 63(12): 973-986.
- [8] Kario K, Hoshida S, Mizuno H, et al. Nighttime blood pressure phenotype and cardiovascular prognosis: practitioner-based nationwide JAMP study[J]. Circulation, 2020, 142(19): 1810-1820.
- [9] Chen SW, Wang YK, Dou RH, et al. Characteristics of the 24 h ambulatory blood pressure monitoring in patients with Parkinson's disease - the SFC BP multicentre study in China[J]. J Hypertens, 2020, 38(11): 2270-2278.
- [10] Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome[J]. Clin Auton Res, 2011, 21(2): 69-72.
- [11] Espay AJ, LeWitt PA, Hauser RA, et al. Neurogenic orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson's disease and related synucleinopathies: prioritisation of treatment targets[J]. Lancet Neurol, 2016, 15(9): 954-966.
- [12] Fanciulli A, Jordan J, Biaggioni I, et al. Consensus statement on the definition of neurogenic supine hypertension in cardiovascular autonomic failure by the American Autonomic Society (AAS) and the European Federation of Autonomic Societies (EFAS): endorsed by the European Academy of Neurology (EAN) and the European Society of Hypertension (ESH)[J]. Clin Auton Res, 2018, 28(4): 355-362.
- [13] Wieling W, Kaufmann H, Claydon VE, et al. Diagnosis and treatment of orthostatic hypotension[J]. Lancet Neurol, 2022, 21(8): 735-746.
- [14] Freeman R, Abuzinadah AR, Gibbons C, et al. Orthostatic hypotension: JACC state-of-the-art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(11): 1294-1309.
- [15] Orimo S, Uchihara T, Nakamura A, et al. Axonal alpha-synuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease[J]. Brain, 2008, 131(Pt 3): 642-650.
- [16] Rutan GH, Hermanson B, Bild DE, et al. Orthostatic hypotension in older adults. The cardiovascular health study. CHS collaborative research group[J]. Hypertension, 1992, 19(6 Pt 1): 508-519.
- [17] Velseboer DC, de Haan RJ, Wieling W, et al. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2011, 17(10): 724-729.
- [18] Palma JA, Gomez-Esteban JC, Norcliffe-Kaufmann L, et al. Orthostatic hypotension in Parkinson disease: how much you fall or how low you go? [J]. Mov Disord, 2015, 30(5): 639-645.
- [19] Baschieri F, Sambati L, Guaraldi P, et al. Neurogenic orthostatic hypotension in early stage Parkinson's disease: new insights from the first 105 patients of the BoProPark study[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2021, 93: 12-18.
- [20] Kaufmann H, Palma JA. Neurogenic orthostatic hypotension: the very basics[J]. Clin Auton Res, 2017, 27(Suppl 1): 39-43.
- [21] Krediet CT, van Lieshout JJ, Bogert LW, et al. Leg crossing improves orthostatic tolerance in healthy subjects: a placebo-controlled crossover study[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2006, 291(4): H1768-1772.
- [22] Goldstein DS, Cheshire WP Jr. Beat-to-beat blood pressure and heart rate responses to the Valsalva maneuver[J]. Clin Auton Res, 2017, 27(6): 361-367.
- [23] Podoleanu C, Maggi R, Brignole M, et al. Lower limb and abdominal compression bandages prevent progressive orthostatic hypotension in elderly persons: a randomized single-blind controlled study[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(7): 1425-1432.
- [24] Fanciulli A, Goebel G, Metzler B, et al. Elastic abdominal binders attenuate orthostatic hypotension in Parkinson's disease[J]. Mov Disord Clin Pract, 2016, 3(2): 156-160.
- [25] Diedrich A, Biaggioni I. Segmental orthostatic fluid shifts[J]. Clin Auton Res, 2004, 14(3): 146-147.
- [26] Paschen S, Hansen C, Welzel J, et al. Effect of lower limb vs. abdominal compression on mobility in orthostatic hypotension: a single-blinded, randomized, controlled, cross-over pilot study in Parkinson's disease[J]. J Parkinsons Dis, 2022, 12(8): 2531-2541.
- [27] Schreglmann SR, Büchele F, Sommerauer M, et al. Pyridostigmine bromide versus fludrocortisone in the treatment of orthostatic hypotension in Parkinson's disease - a randomized controlled trial[J]. Eur J Neurol, 2017, 24(4): 545-551.
- [28] Schoffer KL, Henderson RD, O'Maley K, et al. Nonpharmacological treatment, fludrocortisone, and domperidone for orthostatic hypotension in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2007, 22(11): 1543-1549.
- [29] Veazie S, Peterson K, Ansari Y, et al. Fludrocortisone for orthostatic hypotension[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2021, 5(5): CD012868.
- [30] Hoehn MM. Levodopa-induced postural hypotension. Treatment with fludrocortisone[J]. Arch Neurol, 1975, 32(1): 50-51.
- [31] Sandroni P, Benarroch EE, Wijdicks EF. Caudate hemorrhage as a possible complication of midodrine-induced supine hypertension[J]. Mayo Clin Proc, 2001, 76(12): 1275.
- [32] Wright RA, Kaufmann HC, Perera R, et al. A double-blind,

- dose-response study of midodrine in neurogenic orthostatic hypotension[J].*Neurology*,1998,51(1):120-124.
- [33] Low PA, Gilden JL, Freeman R, et al. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. Midodrine Study Group [J]. *JAMA*,1997,277(13):1046-1051.
- [34] Jankovic J, Gilden JL, Hiner BC, et al. Neurogenic orthostatic hypotension: a double-blind, placebo-controlled study with midodrine[J].*Am J Med*,1993,95(1):38-48.
- [35] Kaufmann H, Brannan T, Krakoff L, et al. Treatment of orthostatic hypotension due to autonomic failure with a peripheral alpha-adrenergic agonist (midodrine)[J].*Neurology*,1988,38(6):951-956.
- [36] Byun JI, Moon J, Kim DY, et al. Efficacy of single or combined midodrine and pyridostigmine in orthostatic hypotension [J]. *Neurology*,2017,89(10):1078-1086.
- [37] Coll M, Rodriguez S, Raurell I, et al. Droxidopa, an oral norepinephrine precursor, improves hemodynamic and renal alterations of portal hypertensive rats[J].*Hepatology*,2012,56(5):1849-1860.
- [38] Hauser RA, Biaggioni I, Hewitt LA, et al. Integrated analysis of droxidopa for the treatment of neurogenic orthostatic hypotension in patients with Parkinson disease [J]. *Mov Disord Clin Pract*,2018,5(6):627-634.
- [39] Marsili L, Duque KR, Sturchio A, et al. Droxidopa reduces postural sway in Parkinson disease patients with orthostatic hypotension[J].*Parkinsonism Relat Disord*,2022,99:62-64.
- [40] Ramirez CE, Okamoto LE, Arnold AC, et al. Efficacy of atomoxetine versus midodrine for the treatment of orthostatic hypotension in autonomic failure [J]. *Hypertension*,2014,64(6):1235-1240.
- [41] Singer W, Sandroni P, Opfer-Gehrking TL, et al. Pyridostigmine treatment trial in neurogenic orthostatic hypotension[J]. *Arch Neurol*,2006,63(4):513-518.
- [42] Okamoto LE, Shibao CA, Gamboa A, et al. Synergistic pressor effect of atomoxetine and pyridostigmine in patients with neurogenic orthostatic hypotension [J]. *Hypertension*,2019,73(1):235-241.
- [43] 金兆清,薛越,刘长林,等. 中药升压汤治疗慢性低血压病效果观察[J].*解放军预防医学杂志*,2010,28(1):70-70.
- [44] Mo Y, Liu X, Qin X, et al. Shenfu injection for intradialytic hypotension: a systematic review and meta-analysis[J].*Evid Based Complement Alternat Med*,2014,2014:279853.
- [45] Chen Z, Zhu S, Liu M, et al. Effectiveness and safety of traditional Chinese medicine in the treatment of senile hypotension; a protocol for systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*,2021,100(16):e25385.
- [46] 蔡咏玉,蒋联章,许惠玲. 参附注射液治疗特发性直立性低血压综合征临床观察[J].*河北中医*,2003,25(3):228-228.
- [47] Grijalva CG, Biaggioni I, Griffin MR, et al. Fludrocortisone is associated with a higher risk of all-cause hospitalizations compared with midodrine in patients with orthostatic hypotension [J]. *J Am Heart Assoc*,2017,6(10):e006848.
- [48] Smith W, Wan H, Much D, et al. Clinical benefit of midodrine hydrochloride in symptomatic orthostatic hypotension; a phase 4, double-blind, placebo-controlled, randomized, tilt-table study [J].*Clin Auton Res*,2016,26(4):269-277.
- [49] Hauser RA, Isaacson S, Lisk JP, et al. Droxidopa for the short-term treatment of symptomatic neurogenic orthostatic hypotension in Parkinson's disease (nOH306B)[J].*Mov Disord*,2015,30(5):646-654.
- [50] Pérez-Lloret S, Quarracino C, Otero-Losada M, et al. Droxidopa for the treatment of neurogenic orthostatic hypotension in neurodegenerative diseases[J].*Expert Opin Pharmacother*,2019,20(6):635-645.
- [51] Hauser RA, Hewitt LA, Isaacson S. Droxidopa in patients with neurogenic orthostatic hypotension associated with Parkinson's disease (NOH306A)[J].*J Parkinsons Dis*,2014,4(1):57-65.
- [52] Isaacson S, Shill HA, Vernino S, et al. Safety and durability of effect with long-term, open-label droxidopa treatment in patients with symptomatic neurogenic orthostatic hypotension (NOH303)[J].*J Parkinsons Dis*,2016,6(4):751-759.
- [53] Hale GM, Brenner M. Atomoxetine for orthostatic hypotension in an elderly patient over 10 weeks; a case report[J].*Pharmacotherapy*,2015,35(9):e141-148.
- [54] Vallelonga F, Maule S. Diagnostic and therapeutical management of supine hypertension in autonomic failure: a review of the literature[J].*J Hypertens*,2019,37(6):1102-1111.
- [55] Goldstein DS, Pechnik S, Holmes C, et al. Association between supine hypertension and orthostatic hypotension in autonomic failure[J].*Hypertension*,2003,42(2):136-142.
- [56] Biaggioni I, Robertson RM. Hypertension in orthostatic hypotension and autonomic dysfunction[J].*Cardiol Clin*,2002,20(2):291-301, vii.
- [57] Sharabi Y, Goldstein DS. Mechanisms of orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson disease[J].*J Neurol Sci*,2011,310(1-2):123-128.
- [58] Pathak A, Senard JM. Blood pressure disorders during Parkinson's disease: epidemiology, pathophysiology and management [J].*Expert Rev Neurother*,2006,6(8):1173-1180.
- [59] Umehara T, Matsuno H, Toyoda C, et al. Clinical characteristics of supine hypertension in de novo Parkinson disease[J].*Clin Auton Res*,2016,26(1):15-21.
- [60] Katsi V, Papakonstantinou I, Solomou E, et al. Management of hypertension and blood pressure dysregulation in patients with parkinson's disease-a systematic review[J].*Curr Hypertens Rep*,2021,23(5):26.
- [61] Okamoto LE, Celedonio JE, Smith EC, et al. Local passive heat for the treatment of hypertension in autonomic failure[J].*J Am Heart Assoc*,2021,10(7):e018979.
- [62] 李华,李锐洁. 老年人体位性低血压合并卧位高血压[J].*中华高血压杂志*,2007,15(4):346-349.
- [63] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 血管紧张素转换酶抑制剂在心血管病中应用中国专家共识[J].*中华心血管病杂志*,2007,35(2):97-106.
- [64] Kooner JS, Raimbach S, Bannister R, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition lowers blood pressure in patients with primary autonomic failure independently of plasma renin levels and sympathetic nervous activity[J].*J Hypertens Suppl*,1989,7(6):S42-43.

- [65] Arnold AC, Okamoto LE, Gamboa A, et al. Angiotensin II, independent of plasma renin activity, contributes to the hypertension of autonomic failure[J]. *Hypertension*, 2013, 61(3):701-706.
- [66] Okamoto LE, Gamboa A, Shibao CA, et al. Nebivolol, but not metoprolol, lowers blood pressure in nitric oxide-sensitive human hypertension[J]. *Hypertension*, 2014, 64(6):1241-1247.
- [67] Arnold AC, Okamoto LE, Gamboa A, et al. Mineralocorticoid receptor activation contributes to the supine hypertension of autonomic failure[J]. *Hypertension*, 2016, 67(2):424-429.
- [68] Shibao CA, Kaufmann H. Pharmacotherapy of cardiovascular autonomic dysfunction in parkinson disease [J]. *CNS Drugs*, 2017, 31(11):975-989.
- [69] Palma JA, Kaufmann H. Treatment of autonomic dysfunction in Parkinson disease and other synucleinopathies[J]. *Mov Disord*, 2018, 33(3):372-390.
- [70] Jordan J, Shannon JR, Pohar B, et al. Contrasting effects of vasodilators on blood pressure and sodium balance in the hypertension of autonomic failure[J]. *J Am Soc Nephrol*, 1999, 10(1):35-42.
- [71] Jansen RW, Lipsitz LA. Postprandial hypotension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management[J]. *Ann Intern Med*, 1995, 122(4):286-295.
- [72] Trahair LG, Horowitz M, Jones KL. Postprandial hypotension: a systematic review[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2014, 15(6):394-409.
- [73] Hakusui S, Sugiyama Y, Iwase S, et al. Postprandial hypotension: microneurographic analysis and treatment with vasopressin [J]. *Neurology*, 1991, 41(5):712-715.
- [74] Hoeldtke RD, O'Dorisio TM, Boden G. Treatment of autonomic neuropathy with a somatostatin analogue SMS-201-995[J]. *Lancet*, 1986, 2(8507):602-605.
- [75] Madden KM, Feldman B, Meneilly GS. Baroreflex function and postprandial hypotension in older adults[J]. *Clin Auton Res*, 2021, 31(2):273-280.
- [76] Kearney MT, Cowley AJ, Stubbs TA, et al. Depressor action of insulin on skeletal muscle vasculature: a novel mechanism for postprandial hypotension in the elderly[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 31(1):209-216.
- [77] Awosika A, Adabanya U, Millis RM, et al. Postprandial hypotension: an underreported silent killer in the aged[J]. *Cureus*, 2023, 15(2):e35411.
- [78] Pavelić A, Krbot Skorić M, Crnošija L, et al. Postprandial hypotension in neurological disorders: systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Auton Res*, 2017, 27(4):263-271.
- [79] Umehara T, Nakahara A, Matsuno H, et al. Predictors of postprandial hypotension in elderly patients with de novo Parkinson's disease[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2016, 123(11):1331-1339.
- [80] Deguchi K, Ikeda K, Sasaki I, et al. Effects of daily water drinking on orthostatic and postprandial hypotension in patients with multiple system atrophy[J]. *J Neurol*, 2007, 254(6):735-740.
- [81] Onrot J, Goldberg MR, Biaggioni I, et al. Hemodynamic and humoral effects of caffeine in autonomic failure. Therapeutic implications for postprandial hypotension[J]. *N Engl J Med*, 1985, 313(9):549-554.
- [82] Jansen RW, Peeters TL, Lenders JW, et al. Somatostatin analog octreotide (SMS 201-995) prevents the decrease in blood pressure after oral glucose loading in the elderly[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1989, 68(4):752-756.
- [83] Hoeldtke RD, Davis KM, Joseph J, et al. Hemodynamic effects of octreotide in patients with autonomic neuropathy[J]. *Circulation*, 1991, 84(1):168-176.
- [84] Shibao C, Gamboa A, Diedrich A, et al. Acarbose, an alpha-glucosidase inhibitor, attenuates postprandial hypotension in autonomic failure[J]. *Hypertension*, 2007, 50(1):54-61.
- [85] Maruta T, Komai K, Takamori M, et al. Voglibose inhibits postprandial hypotension in neurologic disorders and elderly people[J]. *Neurology*, 2006, 66(9):1432-1434.
- [86] Zhu S, Li H, Xu X, et al. The pathogenesis and treatment of cardiovascular autonomic dysfunction in Parkinson's disease: what we know and where to go[J]. *Aging Dis*, 2021, 12(7):1675-1692.
- [87] Noack C, Schroeder C, Heusser K, et al. Cardiovascular effects of levodopa in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20(8):815-818.
- [88] Lokhandwala MF, Barrett RJ. Dopamine receptor agonists in cardiovascular therapy[J]. *Drug Dev Res*, 1983, 3(4):299-310.
- [89] Pathak A, Senard JM. Pharmacology of orthostatic hypotension in Parkinson's disease: from pathophysiology to management[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2004, 2(3):393-403.
- [90] Noack C, Schroeder C, Heusser K, et al. Cardiovascular effects of levodopa in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20(8):815-818.
- [91] Günaydin ZY, Özer FF, Karagöz A, et al. Evaluation of cardiovascular risk in patients with Parkinson disease under levodopa treatment[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2016, 13(1):75-80.
- [92] Montastruc JL, Chaumerliac C, Desboeuf K, et al. Adverse drug reactions to selegiline: a review of the French pharmacovigilance database[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2000, 23(5):271-275.
- [93] Oka H, Sengoku R, Nakahara A, et al. Rasagiline does not exacerbate autonomic blood pressure dysregulation in early or mild Parkinson's disease[J]. *Clin Park Relat Disord*, 2022, 6:100124.
- [94] Kaakkola S. Clinical pharmacology, therapeutic use and potential of COMT inhibitors in Parkinson's disease[J]. *Drugs*, 2000, 59(6):1233-1250.
- [95] Teychenne PF, Calne DB, Lewis PJ, et al. Interactions of levodopa with inhibitors of monoamine oxidase and L-aromatic amino acid decarboxylase[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1975, 18(3):273-277.
- [96] Rose LM, Ohlinger MJ, Mauro VF. A hypertensive reaction induced by concurrent use of selegiline and dopamine[J]. *Ann Pharmacother*, 2000, 34(9):1020-1024.
- [97] Wilson JA, Smith RG. The prevalence and aetiology of long-term L-dopa side-effects in elderly parkinsonian patients[J]. *Age Ageing*, 1989, 18(1):11-16.
- [98] Becerra AF, Boch M, Al-Mezrakchi YA. Ropinirole-associated orthostatic hypotension as cause of a prescribing cascade in an elderly man[J]. *Cureus*, 2021, 13(6):e15506.

- [99] 温洪波,张振馨,罗毅,等. 普拉克索治疗帕金森病的多中心、随机、双盲、溴隐亭对照临床疗效和安全性研究[J]. 中华神经科杂志, 2006, 39(9): 604-608.
- [100] Hutton JT, Metman LV, Chase TN, et al. Transdermal dopaminergic D(2) receptor agonist therapy in Parkinson's disease with N-0923 TDS: a double-blind, placebo-controlled study[J]. *Mov Disord*, 2001, 16(3): 459-463.
- [101] Mizuno Y, Nomoto M, Hasegawa K, et al. Rotigotine vs ropinirole in advanced stage Parkinson's disease: a double-blind study[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20(12): 1388-1393.
- [102] Churchyard A, Mathias CJ, Lees AJ. Selegiline-induced postural hypotension in Parkinson's disease: a longitudinal study on the effects of drug withdrawal[J]. *Mov Disord*, 1999, 14(2): 246-251.
- [103] Bhattacharya KF, Nouri S, Olanow CW, et al. Selegiline in the treatment of Parkinson's disease: its impact on orthostatic hypotension[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2003, 9(4): 221-224.
- [104] Li Y, Wang M, Liu XL, et al. Neurogenic orthostatic hypotension with Parkinson's disease as a cause of syncope: a case report[J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(21): 6073-6080.
- [105] Brignole M, Rivasi G. New insights in diagnostics and therapies in syncope: a novel approach to non-cardiac syncope[J]. *Heart*, 2021, 107(11): 864-873.
- [106] Fanciulli A, Campese N, Goebel G, et al. Association of transient orthostatic hypotension with falls and syncope in patients with Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2020, 95(21): e2854-e2865.
- [107] Milazzo V, Maule S, Di Stefano C, et al. Cardiac organ damage and arterial stiffness in autonomic failure: comparison with essential hypertension[J]. *Hypertension*, 2015, 66(6): 1168-1175.
- [108] Palma JA, Redel-Traub G, Porciuncula A, et al. The impact of supine hypertension on target organ damage and survival in patients with synucleinopathies and neurogenic orthostatic hypotension[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2020, 75: 97-104.
- [109] Di Stefano C, Sobrero G, Milazzo V, et al. Cardiac organ damage in patients with Parkinson's disease and reverse dipping[J]. *J Hypertens*, 2020, 38(2): 289-294.
- [110] Kim JS, Oh YS, Lee KS, et al. Association of cognitive dysfunction with neurocirculatory abnormalities in early Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2012, 79(13): 1323-1331.
- [111] Oh YS, Kim JS, Lee KS. Orthostatic and supine blood pressures are associated with white matter hyperintensities in Parkinson disease[J]. *J Mov Disord*, 2013, 6(2): 23-27.
- [112] Shin NY, Park YW, Yoo SW, et al. Adverse effects of hypertension, supine hypertension, and perivascular space on cognition and motor function in PD[J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2021, 7(1): 69.
- [113] Lamotte G, Lenka A. Orthostatic hypotension in parkinson disease: what is new? [J]. *Neurol Clin Pract*, 2022, 12(5): e112-e115.
- [114] Williams EL, Khan FM, Claydon VE. Counter pressure maneuvers for syncope prevention: a semi-systematic review and meta-analysis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 1016420.
- [115] Izcovich A, González Malla C, Manzotti M, et al. Midodrine for orthostatic hypotension and recurrent reflex syncope: a systematic review[J]. *Neurology*, 2014, 83(13): 1170-1177.
- [116] Sheldon R, Raj SR, Rose MS, et al. Fludrocortisone for the prevention of vasovagal syncope: a randomized, placebo-controlled trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(1): 1-9.
- [117] Sheldon RS, Lei L, Guzman JC, et al. A proof of principle study of atomoxetine for the prevention of vasovagal syncope: the Prevention of Syncope Trial VI[J]. *Europace*, 2019, 21(11): 1733-1741.

收稿日期: 2023-01-08 责任编辑: 周卫