

帕金森病患者直立性低血压与相关非运动症状的研究进展

王晓文 潘竞

内蒙古医科大学第二附属医院神经内科, 呼和浩特 010020

通信作者: 潘竞, Email: Pj1225435380@hotmail.com

【摘要】 帕金森病患者出现直立性低血压与睡眠障碍、认知障碍、便秘及抑郁均有紧密联系, 这种联系可能与去甲肾上腺素浓度的降低、相关突触核蛋白的聚集及 5-羟色胺能系统受损有关。因此, 针对直立性低血压早期的识别与诊断, 进行适时的干预与管理措施, 可在较大程度上减缓帕金森病患者的非运动症状, 并有助于提升患者的生活质量。本文主要探讨帕金森病患者直立性低血压与相关非运动症状的关系和发生机制, 及直立性低血压的诊断标准和治疗措施。

【关键词】 帕金森病; 直立性低血压; 睡眠障碍; 认知障碍; 便秘; 抑郁

基金项目: 内蒙古医科大学学科建设项目 (YKD2023XK008); 内蒙古医科大学联合项目 (YKD2022LH024)

DOI: 10. 3760/ema. j. cn115570-20240820-00479

帕金森病是较常见的神经系统退行性疾病, 包括典型的运动症状和广泛的非运动症状, 其运动症状包括运动迟缓、肌强直、静止性震颤及姿势步态障碍; 非运动症状包括直立性低血压 (orthostatic hypotension, OH)、认知障碍、抑郁、睡眠障碍、嗅觉减退、便秘及泌尿系功能障碍等^[1]。然而, 非运动症状往往较运动症状早出现, 是使帕金森病患者生活质量下降的关键因素^[1-2]。OH 在帕金森病中发生率约 30%, 临床症状多表现为头晕、头昏及晕厥等^[3-4]。有研究表明, OH 与抑郁密切相关, 是帕金森病发生认知障碍、睡眠障碍及便秘的危险因素^[5-8]。因此, 早期识别与诊断 OH, 并适时进行干预, 可能有望改善帕金森病患者的非运动症状。本文对 OH 与帕金森病相关非运动症状的关系和发生机制, 及 OH 的诊断标准和治疗措施作一综述。

一、帕金森病患者 OH 与相关非运动症状的关系和发生机制

近年来, 有研究表明, 帕金森病患者 OH 的出现与大脑内多巴胺浓度的降低、心脏内外去交感神经支配、压力感受器功能受损、自主神经功能障碍及药物不良反应有密切关系^[9]。帕金森病患者 OH 与相关非运动症状之间的联系很可能是由这些潜在的生理机制所导致。但目前的研究尚无确凿的证据揭示其具体的致病过程。

1. OH 与睡眠障碍: 帕金森病的常见睡眠问题包括失眠、睡眠紊乱相关的呼吸障碍、不宁腿综合征及快速眼动睡眠行为障碍等^[10]。快速眼动睡眠行为障碍是其中具代表性的一种, 表现为快速眼动睡眠期间出现的异常肢体活动^[11]。特发性快速眼动睡眠行为障碍被认为是帕金森病、路易体痴呆和多系统萎缩等 α -突触核蛋白病的早期阶段^[12]。Yin 等^[13]研究表明, 快速眼动睡眠行为障碍为帕金森病患者发

生 OH 的独立危险因素。Kim 等^[7]研究结果表明, 早期帕金森病患者的快速眼动睡眠行为障碍与 OH 和心脏去交感神经支配密切相关。然而, 与非神经源性 OH 的帕金森病患者比较, 神经源性 OH 的帕金森病患者卧位时血浆去甲肾上腺素水平较低, 考虑为去甲肾上腺素水平降低导致神经源性 OH 的发生^[14]。因此, 帕金森病患者 OH 与快速眼动睡眠行为障碍的共同发病机制可能为去甲肾上腺素水平降低。

2. OH 与便秘: 便秘是帕金森病患者较常见的消化道症状, 表现为排便不畅或者排便频次减少等^[15]。刘晨菲等^[8]研究表明, 便秘是导致帕金森病患者 OH 发生的危险因素。有研究表明, α -突触核蛋白聚集源于胃肠道, 通过迷走神经将其传至脑干, 即脑肠轴^[16]。另有研究表明, 帕金森病患者的便秘与肠道微生物群的组成改变存在相关性^[17]。郭轩彤等^[18]研究发现, 便秘等胃肠道症状可诱导帕金森病发病, 其病因可能与脑肠轴理论有关。自主神经系统不但有助于调节胃肠道功能, 还能影响和调控血压, 因此, 帕金森病患者中的 OH 与便秘的关联性可能源于脑肠轴理论。

3. OH 与认知障碍: 帕金森病患者中约 30% 出现认知障碍^[19]。其中, 轻度认知障碍在帕金森病患者中的发生率约为 25%, 通常最初会影响到注意力、执行力及视觉空间功能^[20]。帕金森病患者认知障碍与 OH 密切联系, 但这种联系是否有因果关系尚无定论^[6]。目前, McDonald 等^[21]提出, 其可能机制主要有 3 个假设: 一是血管假说, 认为反复发作的低血压会引起脑灌注不足, 继而造成大脑脆弱区域缺氧损伤和认知功能受损; 二是相关突触核蛋白共病假说, 即其影响共同的神经解剖学和神经化学底物; 三是非多巴胺能通路的功能障碍, 尤其是中枢和外周去甲肾上腺素功能障碍。有研究表明, 帕金森病中特定领域的认知障碍与 OH 有关, 如持

续注意力、视觉空间功能及言语情景记忆^[22]。有研究发现, OH 和认知障碍之间的联系并不是基于相同的神经解剖学基础^[23]。OH 引发反复的脑部低灌注可能是导致非特异性神经退行性改变的潜在原因,这可能会导致认知障碍^[23]。此外, Kang 等^[6] 研究结果表明,帕金森病患者中的轻度认知障碍与神经源性 OH 密切相关,但与非神经源性 OH 无关。鉴于任何类型的 OH 均有可能引起大脑的低灌注现象,其致病机制仍待进一步研究。

4. OH 与抑郁:抑郁是一种情绪障碍,影响约 50% 的帕金森病患者^[24]。前驱期帕金森病患者常有抑郁情绪,难以与抑郁症鉴别^[1]。有研究发现,帕金森病患者抑郁与 OH 密切相关,这可能与大脑中多巴胺水平的降低有关^[5]。然而, Sklerov 等^[25] 发现,抑郁在早、中期帕金森病自主神经功能障碍中起到重要作用,其间可能存在特殊的病理生理基础,而不依赖于帕金森病运动症状所参与的多巴胺能通路。张永志等^[26] 研究表明,帕金森病患者中抑郁与自主神经功能损害有紧密联系,抑郁症状较重的帕金森病患者,其自主神经功能受损程度障碍更严重。然而,帕金森病中抑郁和自主神经功能障碍之间的作用机制尚未明确。Remy 等^[27] 研究发现,帕金森病患者的抑郁症状可能与边缘系统中多巴胺的损失和去甲肾上腺素神经支配的特定丧失有关;而帕金森病患者的 OH 则可能与交感神经所释放的去甲肾上腺素不足有关。因此,推测其可能的致病机制是去甲肾上腺素神经支配的特定丧失。另外,脑中中缝背核生成的 5-羟色胺是一种能够调控情绪的神经递质,其变化可能与抑郁相关^[28]。因此,其致病机制可能与 5-羟色胺能系统有关,但其潜在的发病机制仍不明确。

二、OH 诊断标准和分类标准

OH 包括 4 个主要亚型,即初始型 OH、延迟血压恢复、经典型 OH 和迟发性 OH^[3]。目前,除延迟血压恢复,国内公认的 OH 有 3 种亚型^[4,9]。OH 的隐匿性使其诊断主要依赖于血压的测量,这包括主动站立试验、直立倾斜试验及动态血压监测^[9,29]。

1. 初始型 OH:初始型 OH 是指站立后 15 s 内,血压短暂性急剧下降,收缩压降低超过 40 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 和(或)舒张压降低超过 20 mmHg,一般在 30 ~ 60 s 内恢复^[4,9,30]。由于初始型 OH 的血压降低持续时间相对较短,主动站立试验需要使用逐拍式血压测量装置,这有助于提高检测效率^[31]。

2. 延迟血压恢复:延迟血压恢复是指在站立后的 30 s 内,收缩压不能恢复到卧位的基线值,立位血压低于卧位的基线值至少 20 mmHg,但不满足初始型或经典型 OH 的标准^[31]。

3. 经典型 OH:经典型 OH 是指 3 min 内从卧位变为立位或直立倾斜试验(倾斜角度至少 60°),收缩压降低至少 20 mmHg 和(或)舒张压降低至少 10 mmHg,伴或不伴临床症状^[4,9]。筛查经典型 OH 建议采用常规间歇性血压测量的床边主动站立试验^[31]。若试验未见经典型 OH,而症状提示典型的 OH 时,可考虑采用倾斜台试验或连续测量血压的主动

站立试验来检测经典型 OH^[31]。

4. 迟发性 OH:迟发性 OH 是指 3 min 后直立倾斜试验或从卧位变为立位,收缩压降低至少 20 mmHg 和(或)舒张压降低至少 10 mmHg^[4,9,31]。对比初始型 OH,迟发性 OH 通常采用常规间歇性血压测量方法^[31]。

三、OH 治疗措施

OH 的治疗目的是减轻症状,提高日常活动能力,防止并发症^[3]。目前,针对伴有 OH 的帕金森病患者,个体化的治疗方案有利于避免或减少 OH 的出现,改善生活质量。OH 的治疗措施主要分为非药物治疗和药物治疗两大类。

1. 非药物治疗:非药物治疗是 OH 的主要治疗方法,涵盖教育、药物审查、改善生活方式、物理对抗及其他相关治疗手段^[3]。患者的教育可以帮助患者认识 OH,告知 OH 的注意事项和相关治疗措施,有利于减少跌倒、骨折和心血管疾病等并发症的发生。仔细审查患者的药品列表,目的是识别包括降压药、利尿剂及 α -受体拮抗剂等在内的可能对自主神经功能产生不良影响的药品^[32]。改善生活方式可以避免和(或)减少症状的发生,包括鼓励下肢力量训练、少食多餐、减少酒精的摄入、大剂量饮水及增加盐的摄入等^[3]。对出现 OH 症状的患者,及时行下蹲、立位交叉双腿及坐位交叉双腿等物理对抗,有利于终止 OH 的发作^[3]。采用抬高床头、穿弹力袜及穿弹性腹带等其他相关治疗手段以对抗 OH 有一定的效果^[3]。

2. 药物治疗:在非药物治疗仍达不到满意效果时,可以采用拟交感神经药物、中医治疗及其他相关药物治疗方式。由于 OH 的治疗方案比较复杂,且药物治疗的效果和安全性具有不确定性,因此,仔细权衡 OH 治疗的利与弊,为患者提供个体化治疗的同时,需要提前告知药物治疗相关的注意事项。米多君、屈昔多巴、溴吡斯的明及氟氢可的松等拟交感神经药物可使患者血压上升,缓解 OH 症状。其中,米多君和屈昔多巴是美国食品及药物管理局批准用于治疗 OH 的药物,通常用于帕金森病患者的一线治疗^[32]。米多君是一种 α -1 肾上腺受体激动剂,其作用机制是通过收缩外周动脉和静脉血管提升患者血压,尽管其对心脏和大脑的作用相对较小,但可能导致患者出现头皮感觉异常、仰卧位高血压及尿潴留等不良反应^[33]。屈昔多巴被视作去甲肾上腺素的前体药,其通过增加去甲肾上腺素的浓度致周围血管收缩,进而引发血压的上升,其不仅能够引发患者头痛、头晕等不良反应,还可能加重心力衰竭等与心血管疾病有关的临床症状。丁岩等^[33] 研究发现,与屈昔多巴相比较,米多君在治疗神经源性 OH 上具有更强的效果,同时,也显著增加仰卧位高血压的发生风险。因此,对于同时伴有 OH 和仰卧位高血压的患者,一般不建议使用米多君^[33]。阿托莫西汀为可选择性去甲肾上腺素转运体阻断剂,可以显著增加直立位血压。溴吡斯的明是一种乙酰胆碱酯酶抑制剂,其可通过自主神经节突触后膜上的烟碱乙酰胆碱受体增强自主神经的神经传导活动,从而改善 OH 相关症状。但其在临床实践中的治疗效果相对较小,通常作为辅助药物使用^[33]。氟氢可的松是一种以盐皮质激素活性为主的类固醇类药物,其通过增加肾

小管对钠的重吸收,促进钾与氢的交换排泄,从而增加血管的血容量。然而,这种方法可能会引发严重的低钾血症等不良反应,通常不建议常规使用。生脉饮是一种具有益气和养阴功效的中成药,其能够温和而持久地提高血压。帕金森病中医临床诊疗专家共识显示,采用生脉饮、参麦注射液及参芪扶正注射液能够治疗帕金森病患者的 OH^[34]。此外,促红细胞生成素是一种能够促进红细胞生成的机体内糖蛋白激素,尤其适用于伴有贫血的 OH^[35]。去氨加压素为抗利尿激素人工合成类似物,具有促进水分重吸收,减少夜间尿量及治疗 OH 的效果^[35]。总之,在治疗 OH 方面,中医与西医的治疗目的是相同的,需要依据患者的具体情况,制定个体化综合的治疗方案。

综上所述,帕金森病患者出现的 OH 与睡眠障碍、便秘、认知障碍及抑郁密切相关。这种关联可能与去甲肾上腺素浓度的降低、相关突触核蛋白的聚集及 5-羟色胺能系统受损有关。目前,OH 的诊断标准可以提高自主神经功能障碍的确诊概率;其治疗措施可以改善病情,减少跌倒等不良预后事件的发生。为更深入探讨帕金森病患者 OH 与非运动症状的病因,未来的研究需要更多样本、更长时间的随访及多角度的神经影像学 and 神经病理学证据。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参考文献

- Berg D, Postuma RB, Adler CH, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2015, 30 (12): 1600-1611. DOI: 10.1002/mds.26431.
- Eghlidos Z, Rahimian Z, Vadiiee G, et al. Effects of subthalamic deep brain stimulation on non-motor symptoms of Parkinson's disease: a meta-analysis [J]. *Acta Neurol Scand*, 2022, 146 (2): 115-125. DOI: 10.1111/ane.13652.
- Wieling W, Kaufmann H, Claydon VE, et al. Diagnosis and treatment of orthostatic hypotension [J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21 (8): 735-746. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00169-7.
- 李柠肖, 周福波, 许二赫, 等. 帕金森病与多系统萎缩患者直立性低血压异同点研究 [J]. *中华神经科杂志*, 2024, 57 (1): 61-69. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20231012-00230.
- Mayeli M, Shafie M, Shiravi M, et al. Depression is associated with the nonmotor symptoms of Parkinson's disease: a comparative analysis [J]. *Health Sci Rep*, 2024, 7 (5): e2106. DOI: 10.1002/hsr2.2106.
- Kang SH, Chung SJ, Lee J, et al. Independent effect of neurogenic orthostatic hypotension on mild cognitive impairment in Parkinson's disease [J]. *Clin Auton Res*, 2022, 32 (1): 43-50. DOI: 10.1007/s10286-021-00841-2.
- Kim JS, Park HE, Oh YS, et al. Orthostatic hypotension and cardiac sympathetic denervation in Parkinson disease patients with REM sleep behavioral disorder [J]. *J Neurol Sci*, 2016, 362: 59-63. DOI: 10.1016/j.jns.2016.01.020.
- 刘晨菲, 郝永慈, 董慈, 等. 帕金森病患者直立性低血压检测及其相关危险因素分析 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2022, 22 (4): 270-277. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2022.04.008.
- 赵然, 卢宏. 帕金森病直立性低血压研究进展 [J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50 (1): 59-63. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2017.01.015.
- 许叶, 王垠, 陈志斌. 帕金森病常见睡眠障碍的研究进展 [J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43 (1): 221-226. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2023.01.053.
- 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. 中国帕金森病睡眠障碍管理专家共识 [J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55 (5): 441-451. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20211123-00828.
- 岑浩铭, 高玉元, 王丽娟. 特发性快速眼球运动睡眠行为障碍表型转换早期预测指标的研究进展 [J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54 (5): 523-527. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20210126-00068.
- Yin K, Zhou C, Zhu Y, et al. REM sleep behavioral disorder may be an independent risk factor for orthostatic hypotension in Parkinson's disease [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2022, 34 (1): 159-166. DOI: 10.1007/s40520-021-01887-y.
- Goldstein DS, Sharabi Y. Neurogenic orthostatic hypotension: a pathophysiological approach [J]. *Circulation*, 2009, 119 (1): 139-146. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.805887.
- 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. 中国帕金森病消化道症状管理专家共识 [J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55 (11): 1225-1235. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220422-00322.
- Breen DP, Halliday GM, Lang AE. Gut-brain axis and the spread of α -synuclein pathology: vagal highway or dead end? [J]. *Mov Disord*, 2019, 34 (3): 307-316. DOI: 10.1002/mds.27556.
- Heinzel S, Aho VTE, Suenkel U, et al. Gut microbiome signatures of risk and prodromal markers of Parkinson disease [J]. *Ann Neurol*, 2021, 90 (3): E1-E12. DOI: 10.1002/ana.26128.
- 郭轩彤, 陈祖昕, 曹旭, 等. 肠道功能障碍诱发帕金森病的机制 [J]. *华中科技大学学报 (医学版)*, 2021, 50 (4): 538-543. DOI: 10.3870/j.issn.1672-0741.
- Aarsland D, Batzu L, Halliday GM, et al. Parkinson disease-associated cognitive impairment [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7 (1): 47. DOI: 10.1038/s41572-021-00280-3.
- Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review [J]. *JAMA*, 2020, 323 (6): 548-560. DOI: 10.1001/jama.2019.22360.
- McDonald C, Newton JL, Burn DJ. Orthostatic hypotension and cognitive impairment in Parkinson's disease: causation or association? [J]. *Mov Disord*, 2016, 31 (7): 937-946. DOI: 10.1002/mds.26632.
- Udow SJ, Robertson AD, MacIntosh BJ, et al. 'Under pressure': is there a link between orthostatic hypotension and cognitive impairment in α -synucleinopathies? [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016, 87 (12): 1311-1321. DOI: 10.1136/jnnp-2016-314123.
- Ruiz Barrio I, Miki Y, Jaunmuktane ZT, et al. Association between orthostatic hypotension and dementia in patients with Parkinson disease and multiple system atrophy [J]. *Neurology*, 2023, 100 (10): e998-e1008. DOI: 10.1212/WNL.0000000000201659.

[24] Agüera-Ortiz L, García-Ramos R, Grandas Pérez FJ, et al. Focus on depression in Parkinson's disease: a Delphi consensus of experts in psychiatry, neurology, and geriatrics [J]. *Parkinsons Dis*, 2021, 2021: 6621991. DOI:10.1155/2021/6621991.

[25] Sklerov M, Browner N, Dayan E, et al. Autonomic and depression symptoms in Parkinson's disease: clinical evidence for overlapping physiology [J]. *J Parkinsons Dis*, 2022, 12(3): 1059-1067. DOI:10.3233/JPD-213075.

[26] 张永志, 刘义晗, 王文婷, 等. 帕金森病患者自主神经功能障碍的影响因素分析 [J]. *临床内科杂志*, 2022, 39(6): 386-390. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.06.008.

[27] Remy P, Doder M, Lees A, et al. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system [J]. *Brain*, 2005, 128(Pt 6): 1314-1322. DOI: 10.1093/brain/awh445.

[28] 尹西, 王淼, 高中宝, 等. 帕金森病抑郁的研究进展 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2023, 25(10): 1118-1120. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2023.10.028.

[29] Vallelonga F, Valente M, Tangari MM, et al. Hypotensive episodes at 24-h ambulatory blood pressure monitoring predict adverse outcomes in Parkinson's Disease [J]. *Res Sq [Preprint]*, 2024, 6: rs.3.rs-3904996. DOI: 10.21203/rs.3.rs-3904996/v1.

[30] Sheikh NA, Phillips AA, Ranada S, et al. Mitigating initial orthostatic hypotension: mechanistic roles of muscle contraction versus sympathetic activation [J]. *Hypertension*, 2022, 79(3): 638-647. DOI: 10.1161/HY-
PERTENSIONAHA.121.18580.

[31] Thijs RD, Brignole M, Falup-Pecurariu C, et al. Recommendations for tilt table testing and other provocative cardiovascular autonomic tests in conditions that may cause transient loss of consciousness: Consensus statement of the European Federation of Autonomic Societies (EFAS) endorsed by the American Autonomic Society (AAS) and the European Academy of Neurology (EAN) [J]. *Clin Auton Res*, 2021, 31(3): 369-384. DOI: 10.1007/s10286-020-00738-6.

[32] Lamotte G, McKee KE, Luthra NS, et al. Advice to people with Parkinson's in my clinic: orthostatic hypotension [J]. *J Parkinsons Dis*, 2024, 14(6): 1139-1146. DOI: 10.3233/JPD-240149.

[33] 丁岩, 崔博, 卫华, 等. 神经源性直立性低血压的药物治疗 [J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(8): 653-656. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20190808-00554.

[34] 雒晓东, 李哲, 朱美玲, 等. 帕金森病(颤拘病)中医临床诊疗专家共识 [J]. *中医杂志*, 2021, 62(23): 2109-2116. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2021.23.017.

[35] 李晨, 何文. 直立不耐受的诊疗进展 [J]. *中华老年医学杂志*, 2023, 42(6): 750-753. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2023.06.023.

(收稿日期: 2024-08-20)

(本文编辑: 孙 月)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于对参数与偏差范围书写的要求

- 数值范围号的使用应统一, 一般使用浪纹连接号“~”。例如: 5 至 10 可写成 5~10; 但 5 万至 10 万应写成 5 万~10 万, 不能写成 5~10 万。
- 幂次相同的参数范围: 前一个参数的幂次不能省略。例如: $3 \times 10^9 \sim 5 \times 10^9$ 不能写成 $3 \sim 5 \times 10^9$, 但可以写成 $(3 \sim 5) \times 10^9$ 。
- 百分数范围: 前一个参数的百分号不能省略。例如: 20%~30% 不能写成 20~30%。
- 单位相同的参数范围, 只需写出后一个参数的单位。例如: 15~25℃ 不必写成 15℃~25℃。
- 单位不完全相同的参数范围: 每个参数的单位必须全部写出。例如: 36°~42'18'。
- 偏差范围: 参数与其偏差单位相同时, 单位可以只写 1 次, 并应加圆括号将数值整合, 置共同的单位符号于全部数值之后。例如: $(15.2 \pm 0.2) \text{mm}$ 。表示带中心值的百分数偏差时, 可以写成 $(27 \pm 2)\%$, 也可以写成 $27\% \pm 2\%$, 而不应写成 $27 \pm 2\%$ 。

(本刊编辑部)