

- macol, 2011, 162(1): 38-41.
- [18] Mani BK, Brueggemann LI, Cribbs LL, et al. Activation of vascular KCNQ (K(v)7) potassium channels reverses spasmogen-induced constrictor responses in rat basilar artery. *Br J Pharmacol*, 2011, Feb 16.
- [19] Weyer GW, Jahromi BS, Aihara Y, et al. Expression and function of inwardly rectifying potassium channels after experimental subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2006, 26(3): 382-391.
- [20] Jackson WF. Ion Channels and Vascular Tone. *Hypertension*, 2000, 35(2): 173-178.
- [21] Koide M, Nystoriak MA, Brayden JE, et al. Impact of subarachnoid hemorrhage on local and global calcium signaling in cerebral artery myocytes. *Acta Neurochir Suppl*, 2011, 110(1): 145-150.
- [22] Jewell RP, Saundry CM, Bonev AD, et al. Inhibition of  $Ca^{++}$  sparks by oxyhemoglobin in rabbit cerebral arteries. *J Neurosurg*, 2004, 100(2): 295-302.
- [23] Ishiguro M, Murakami K, Link T, et al. Acute and chronic effects of oxyhemoglobin on voltage-dependent ion channels in cerebral arteries. *Acta Neurochir Suppl*, 2008, 104(4): 99-102.
- [24] Ishiguro M, Wellman TL, Honda A, et al. Emergence of a R-Type  $Ca^{2+}$  Channel (CaV 2.3) Contributesto Cerebral Artery Constriction after Subarachnoid Hemorrhage. *Circ Res*, 2005, 96(4): 419-426.
- [25] Link TE, Murakami K, Beem-Miller M, et al. Oxyhemoglobin-induced expression of R-type  $Ca^{2+}$  channels in cerebral arteries. *Stroke*, 2008, 39(7): 2122-2128.

## 神经源性直立性低血压的研究进展

蒋莹 综述 李长清 审校

重庆医科大学附属第二医院神经内科,重庆市 400010

**摘要:**大约30%的60岁以上老年人存在直立性低血压(OH),全身乏力、疲倦、焦虑、眩晕、恶心、晕厥等是其常见表现。米多君是唯一通过随机对照临床试验证实的治疗OH有效药物,但因为易引起卧位高血压限制了其使用。吡啶斯的明有望成为改善OH症状而不影响卧位高血压的药物,去氨加压素、红细胞生成素、屈昔多巴、育亨宾、吡啶美辛、生长抑素、双氢麦角胺、胃复安、多潘立酮等对直立性低血压可能有效,临床研究结果尚未一致。

**关键词:**直立性低血压;米多君;吡啶斯的明

直立性低血压(orthostatic hypotension, OH)被定义为患者由平卧位改为站立位3 min内,动脉收缩压(systolic blood pressure, SBP)下降 $\geq 20$  mmHg(2.7 kPa)或舒张压(diastolic blood pressure, DBP)下降 $\geq 10$  mmHg(1.3 kPa),同时伴有脑灌注不足的症状<sup>[1]</sup>。OH不仅表现为头晕或晕厥,还与患者骨折、心肌梗死、心脑血管病死亡密切相关<sup>[2]</sup>,近年逐渐受到临床医生重视。本文综述了近年OH基础和临床研究进展。

### 1 病因与分类

引起OH的原因比较复杂(见表1),根据病因OH可分为原发性神经源性OH、继发性神经源性OH和非神经源性OH<sup>[3]</sup>。原发性神经源性OH是一组

原因未明的周围交感神经或中枢神经系统变性病变引起,20%~50%的帕金森病患者因OH而影响活动和生活质量<sup>[4]</sup>。一项收集了10个国家19个中心437名多系统萎缩症(MSA)患者的研究发现,约有50%的患者直立位血压下降 $> 30/15$  mmHg,75%的患者存在症状性OH<sup>[5]</sup>。继发性神经源性OH见于糖尿病等各种原因引起的自主神经功能衰竭。有效血容量不足、药物副作用等为非神经源性OH的常见原因,有时患者的OH可由两种或多种原因共同引起。

根据体位变化后OH出现的时间,OH可分为早发性OH、普通OH和迟发性OH。早发性OH指站立后血压迅速下降 $> 40$  mmHg,随即自行恢复正常,低

收稿日期:2011-06-21;修回日期:2011-09-19

作者简介:蒋莹(1985-),女,在读硕士研究生。

通讯作者:李长清(1965-),男,教授,博士研究生导师,主要从事脑血管病防治和自主神经功能等研究。E-mail:licq9217@163.com。

表1 直立性低血压的常见病因

血压及症状持续时间 < 30 s, 这种情况有可能是心输出量与外周血管阻力暂时不匹配所致, 并非自主神经功能衰竭。

迟发性 OH 是病人在直立位 3 min 后由最初的无症状逐渐出现直立性耐受不良, 眩晕、晕厥前兆、虚弱、疲劳、心悸等表现, 而视觉障碍、晕厥、听力下降、颈胸部疼痛则较少见。Podoleanu 等<sup>[6]</sup>对 230 名轻度交感肾上腺素功能异常的病人进行倾斜试验检查, 54% 发生迟发性 OH。在 Streeten 的研究中, 迟发性 OH 发生时间在站立后 13 ~ 30 min, 其它研究报告在 15 min 之后。在 Gibbons 和 Freeman 研究中, 试验开始在 3 min 内出现 OH 的患者占 46%, 3 ~ 5 min 出现者占 3%, 5 ~ 10 min 出现者占 12%, 10 min 之后者占 39%。对一组脑卒中合并迟发性 OH 的患者研究发现, 收缩压下降与总外周阻力下降相关, 而与心输出量和卒中体积联系不大<sup>[6]</sup>。

## 2 病理生理机制

当人体由平卧位改为站立位时, 大约有 500 ~ 700 ml 的血液因重力作用迅速汇聚到盆腔及双下肢, 导致回心血量骤减, 心搏出量减少、血压下降, 血流动力学的改变引起颈动脉窦和主动脉弓压力感受器的反射效应, 传入神经冲动改变使得交感神经紧张性活动加强, 抑制迷走神经活动性, 致效应器部位的去甲肾上腺素及肾上腺素水平增加, 引起静脉及小血管收缩, 从而增加外周循环阻力、静脉回流量和心输出量, 进而减少血压下降幅度。此外, 局部肌肉静脉泵功能、心肺反射、小动脉张力反射、肾素血管紧张素抑制系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 激活等亦有助于维持血压。以上代偿机制任一环节出现功能紊乱, 都可以导致直立后血压明显下降。例如血管中枢进行性、不可逆性损害, 部分或完全交感神经损害导致自主神经功能衰竭, 引起血压慢性、进行性、不可逆的 OH。

在倾斜试验中自主神经功能衰竭的病人大脑中动脉血流速度和耗氧量与对照组相比明显下降, 但下降比例与大脑灌注压下降呈比例, 提示大脑灌注压 (cerebral perfusion pressure, CCP) 在自身调节范围 (60 ~ 160 mmHg) 内仍起作用, 当 CPP 低于正常下限时会出现直立耐受不良表现。Novak 等<sup>[7]</sup>证实即使 OH 患者脑血流自身调节功能正常, 当血压突然变化较大时, 脑血流也会随之出现较大的波动, 并指出部分 OH 的患者大脑自身调节功能受损而非改进。

1. 原发性自主神经功能衰竭
交感神经去甲肾上腺素失神经
帕金森病
单纯自主神经功能衰竭
路易体痴呆
家族性自主神经功能障碍
完整交感去甲肾上腺素神经支配
多系统萎缩
多巴胺 β-羟化酶缺乏
2. 继发性自主神经功能衰竭
淀粉样变
中枢神经系统肿瘤
上颈髓损害
脑血管意外
慢性酒精中毒
糖尿病
吉兰-巴雷综合征
重金属中毒
多发性硬化症
瘤旁综合征 (肺癌)
脊髓结核
维生素 B <sub>1</sub> 、B <sub>12</sub> 缺乏症
Wernicke 氏脑病
其他躯体神经病
3. 有效血容量下降
各种原因所致脱水
尿崩症
血液透析
出血
下肢静脉严重曲张
肾上腺功能不全
烧伤
4. 内稳态调节机能减弱
长期卧床
失重
衰老
发热
妊娠
5. 药物的副作用
抗高血压药物 (钙通道阻断剂、α-肾上腺素能受体阻滞剂、神经节阻滞剂等) 利尿剂
胰岛素
单胺氧化酶抑制剂
三环类抗抑郁药物
麻醉剂
镇静剂
酸盐类
6. 其它
低钾血症
恶性肿瘤
嗜铬细胞瘤
中毒性休克综合征
二尖瓣脱垂
贫血
肾病综合征
各种心脏病

### 3 临床表现

OH 患者临床表现差异较大,轻者可无任何症状,有症状者多在站立后几分钟内出现全身乏力、疲倦、发抖、焦虑、恶心等先兆症状,严重时晕厥,卧位后症状逐渐缓解。临床表现与各器官灌注不足有关,脑灌注不足时表现为眩晕、视力受损、昏厥等。肌肉灌注不足表现为枕骨下、颈肩部、臂部肌肉疼痛,腰背部或臀部肌肉痛,腓肠肌跛行;心肌灌注不足会出现心绞痛;肾脏灌注不足表现为少尿等。症状有时出现在特定的时间,如晨起、餐后、或摄盐、摄水减少时,老年人常在长期卧床或开始服用某种药物后。

与非神经源性 OH 比较,神经源性 OH 还具有以下特点<sup>[8]</sup>:①改变体位血压下降时心率代偿性增加 $\leq 15$ 次/min。②多伴有自主神经受损的其它症状和体征,如多伴或无汗、胃轻瘫、夜间腹泻、尿频、尿潴留、尿不尽、阳痿或逆行射精等。③快速体位改变、长期卧床、晨起、热水浴、饮酒、餐后(尤其是大量进食碳水化合物后)、增加胸腔压力活动(如咳嗽)等使症状更加显著,尤以女性更常见。④长期 OH 的病人脑灌注自动调节的曲线会发生一定的改变,所以当血压持续性下降时症状不明显;相反,OH 合并有颈动脉狭窄的患者即使血压只有轻度下降,症状也会很明显。⑤多合并程度不同的卧位高血压(CH)。CH 和 OH 两个具有明显相反特征而共存的机制目前仍不清楚,可能是由于血容量的增加或压力反射缓冲受损造成,OH 可以从交感神经系统受损角度来解释,但在这些病人中未证实血容量或心输出量增加。血管紧张素-醛固酮系统衰竭和血浆儿茶酚胺的浓度下降在自主神经功能障碍的病人中已证实<sup>[9]</sup>。

### 4 诊断

卧立位试验和倾斜试验是诊断 OH 的基本临床试验,每次心跳对 Valsalva 操作血压反应试验、心脏交感性神经成像(6-[<sup>18</sup>F] Fluorodopamine PET 扫描和([<sup>123</sup>I] MIBG) 扫描)、卧位血浆儿茶酚胺水平、肾上腺能性神经元药理学分析有助于神经源性 OH 的诊断和病因寻找<sup>[3]</sup>。

2009 年欧洲心脏学会(ESC)、欧洲心律协会(EHRA)、心力衰竭协会(HFA)及心律学会(HRS)联合公布晕厥新指南<sup>[10]</sup>,卧立位试验可鉴别不同类型的直立性耐受不良,建议水银血压计间断性手测卧位及站立后 3 min 血压作为可疑 OH 的初筛,

(I 类, B 级);通过持续性无创性每次心跳的 BP 记录(IIb 类, C 级)。诊断标准为:①若出现症状性血压下降:与基线相比,动脉 SBP 下降 $\geq 20$  mmHg (2.7 kPa)或 DBP 下降 $\geq 10$  mmHg (1.3 kPa),或者是 SBP 下降至 90 mmHg 以下,且伴有症状时,卧立位试验阳性(I 类, C 级);②若无症状时,可疑阳性(IIa 类, C 级)。倾斜试验适应证中提及鉴别神经反射性晕厥和直立性低血压晕厥;临床提示神经反射性晕厥。若有静脉通道,试验前平卧至少 20 min,若无,至少 5 min;倾斜高度 60°~70°之间;被动持续时间最短 20 min,最长 45 min;激发试验需借用硝酸甘油或异丙肾上腺素。诊断标准<sup>[10]</sup>:①无器质性心脏病者如果出现反射性低血压/心动过缓伴晕厥或迟发性直立性低血压(无论有无症状),即可诊断为反射性晕厥或直立性低血压(I 类, B 级);②无器质性心脏病者,如仅出现反射性低血压、心动过缓而无晕厥者,可能为反射性晕厥(IIa 类, B 级)。对于神经源性 OH 患者,虽然倾斜试验与站立相比存在轻微的不同生理机制,但前者更易控制,重复性好,在最初 5~15 min 内症状即会明显。相对而言,血管迷走性晕厥需要延长时间或加用药物诱发<sup>[11]</sup>。

### 5 治疗

治疗上分为非药物治疗和药物治疗,目的在于维持患者正常生活。无症状的 OH 患者不需要治疗,非神经源性 OH 多在原因去除后症状消除。缓解神经源性 OH 症状容易,但如何同时避免 CH 在临床上具有挑战性,因为神经源性 OH 的患者大多有全身自主神经功能衰竭,无法正常调控卧位血压,故卧位血压维持在 180/110 mmHg 以下可作为缓解 OH 白天症状的一个合理指标<sup>[12]</sup>

#### 5.1 非药物治疗

无高血压者可采取扩充血容量(2~3 L/d 水和 10 g NaCl)。有报道连续两次快速饮入 8 盎司(500 ml)液体 2 h 后直立位收缩压至少增加 20 mmHg<sup>[13]</sup>。在受试者中,使用腹带和弹力袜(在慢性静脉功能不全时可以使用静脉抽出术),避免热环境,交叉腿站立,缓慢改变体位等均有助于维持血压及脑灌注。Smit 等<sup>[14]</sup>发现弹性腹带可以通过增加腹部 15~20 mmHg 压力来提升直立位血压大约 11/6 mmHg,效果与太空服(相同压力增加直立位血压大约 17/8 mmHg)相当。独立按计划训练和用生物反馈增强的行为训练,同样可以减少症状

出现的次数和程度。Sampson 等<sup>[14]</sup>通过研究证实,给予患者四肢一定剂量的点刺激,可以使其血压上升 20 mmHg 甚至更高,减少 OH 症状,有助于早期康复。合并卧位高血压的病人下午六点以后避免使用升压药,夜间床头抬高 4 英尺(10 cm)或 10°~20°,这种方法既可以减少夜尿也可减少 CH 对靶器官的损伤,但这条途径并不是所有病人都能耐受。

## 5.2 药物治疗

中重度患者还需加用药物治疗配合。米多君是目前唯一一种已在随机双盲对照试验中证实对 OH 有效地药物<sup>[12]</sup>,一般普通的药物剂量是 5 mg/次,3 次/d,但大部分的病人对 10 mg/次,3 次/d,反应较好。由于其持续时间长(2~4 h),所以在晨起前、午饭前、傍晚时服用。傍晚后或端坐位血压 >180/100 mmHg 时应避免服用,此时可以加用个体化微量经皮硝酸甘油,剂量是 0.025~0.1 mg/h,可减少血压大约 36±7 mmHg。米多君的主要不良反应有:卧位高血压(与剂量成相关依赖性)、头皮异常感觉、立毛反应、胃肠道不适等,也曾有导致可逆性脑白质损伤的报道。

氟氢化可的松是 OH 病人中使用最广的药物,通过长期增加水钠潴留和和 α 肾上腺素受体敏感性起作用,一般开始剂量 0.1~0.2 mg/d,但经常需使用更高的剂量 0.4~0.6 mg/d。常见的主要不良反应有卧位高血压、低钾血症、充血性心衰等。

吡啶斯的明能够抑制乙酰胆碱酯酶,成比例增加肾上腺素的释放以适应直立位的需要,模仿正常的生理反应,与米多君相比,其增加直立位收缩压效果轻度,但不会引起卧位高血压,受到广泛关注。如果病人只是轻度的 OH,单用吡啶斯的明足量,剂量从 30 mg/次,2 次/d 或 3 次/d 开始,逐渐增加至 60 mg/次,3 次/d。梅奥研究中心的 Singer 博士<sup>[15]</sup>采取单中心随机双盲试验证明联合吡啶斯的明(60 mg/次,3 次/d)和米多君(5 mg/d)可以进一步增强疗效,同时对卧位高血压没有产生明显影响。但 Cyndya 等<sup>[16]</sup>对 31 名严重自主神经功能衰竭患者进行的单盲随机对照试验研究中未能证实吡啶斯的明有改善 OH 作用。

夜间多尿常使 OH 病人清晨起床时症状加重,夜间睡眠也被打断。去氨加压素对于这方面,尤其是在 MSA 伴有膀胱功能下降的患者中症状改善明

显,但要注意水中毒和低钠血症<sup>[12]</sup>。

红细胞生成素(25~75 u/kg,3 次/周)可以纠正贫血并改进直立性耐受不良,机制并不完全清楚,部分原因可能是提高了红细胞的容积和血液粘度<sup>[12]</sup>。

屈昔多巴是为了治疗神经源性 OH 正在研究中的药物,美国一项综合性试验报道<sup>[17]</sup>,在周围性自主神经紊乱并且交感神经元变性(例如 PAF)患者,屈昔多巴可以在非神经元组织中转变为去甲肾上腺素;在中枢性自主神经变性而周围性交感神经元完整时(例如 MSA)可以在神经元或非神经元的组织中转变为去甲肾上腺素,虽然目前还不是治疗神经源性 OH 批准的药物,但在治疗左旋多巴羟化酶缺乏引起 OH 的病人中有其独特优势。

育亨宾为选择性 α1 肾上腺素受体拮抗剂,口服(2.5~5.4 mg/次,3 次/d)增进节后交感神经元去甲肾上腺素释放,理论上适用于某些残余交感神经传出患者。不良反应主要是焦虑、震颤、心悸、腹泻及卧位高血压。

吲哚美辛、生长抑素、双氢麦角胺、胃复安、多潘立酮等也曾试用于治疗神经源性 OH,但作用不肯定。生长抑素类似物奥曲肽,通过阻止血管的胃肠肽类,在餐后性低血压中或许有效。

## 参 考 文 献

- [1] Naschitz JE, Rosner I. Orthostatic hypotension: framework of the syndrome. *Postgrad Med J*, 2007, 83(983): 568-574.
- [2] Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, et al. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo Preventive Project). *Eur Heart J*, 2010, 31(1): 85-91.
- [3] Goldstein DS, Sharabi Y. Neurogenic Orthostatic Hypotension A Pathophysiological Approach. *Circulation*, 2009, 119(1): 139-146.
- [4] Sharabi Y, Imrich R, Holmes C, et al. Generalized and Neurotransmitter-Selective Noradrenergic Denervation in Parkinson Disease with Orthostatic Hypotension. *Mov Disord*, 2008, 23(12): 1725-1732.
- [5] Köllensperger M, Geser F, Ndayisaba JP, et al. Presentation, Diagnosis, and Management of Multiple System Atrophy in Europe: Final Analysis of the European Multiple System Atrophy Registry. *Mov Disord*, 2010, 25(15): 2604-2612.
- [6] Podoleanu C, Maggi R, Oddone D, et al. The hemodynamic pattern of the syndrome of delayed orthostatic hypotension. *J*

- Interv Card Electrophysiol, 2009, 26(2): 143-149.
- [7] Novak V, Novak P, Spies JM, et al. Autoregulation of cerebral blood flow in orthostatic hypotension. Stroke, 1998, 29(1): 104-111.
- [8] Gupta D, Nair MD. Neurogenic orthostatic hypotension: chasing "the Fall". Postgrad Med J, 2008, 84(987): 6-14.
- [9] Lagi A, Spini S. Clinostatic Hypertension and Orthostatic Hypotension. J Clin Cardiol, 2010, 33(6): E10-E15.
- [10] EHRA, HFA, HRS. Eur Heart J, 2009, 30: 2631-2671.
- [11] Weimer LH. Autonomic Testing Common Techniques and Clinical Applications. Neurologist, 2010, 16(4): 215-222.
- [12] Low PA, Singer W. Update on Management of Neurogenic Orthostatic Hypotension. Lancet Neurol, 2008, 7(5): 451-458.
- [13] Figueroa JJ, Basford JR, Low PA, et al. Preventing and treating orthostatic hypotension: As easy as A, B, C. Cleve Clin J Med, 2010, 77(5): 298-306.
- [14] Sampson EE, Burnham PS, Andrens BJ. Functional electrical stimulation effect on orthostatic Hypotension after spinal cord injury. J, Arch Phys Med Rehabil, 2000, 8(2): 139-1431.
- [15] Singer W, Sandroni P, Opfer-Gehrking TL, et al. Pyridostigmine Treatment Trial in Neurogenic. Arch Neurol, 2006, 63(14): 513-518.
- [16] Shihao C, Luis E, Yu C, et al. Comparative Efficacy of Yohimbine Against Pyridostigmine for the Treatment of Orthostatic Hypotension in Autonomic Failure. J Hypertension, 2010, 56(5): 847-851.
- [17] Kaufmann H, L-dihydroxyphenylserine (Droxidopa): a new therapy for neurogenic orthostatic hypotension. Clin Auton Res, 2008, 18(Suppl 1): 19-24.

## 纹状体富集的酪氨酸磷酸酶在阿尔茨海默病发病中的作用

宗黎霞, 李昱 综述 曹云鹏 审校

中国医科大学附属第一医院神经内科, 辽宁省沈阳市 110001

**摘要:**纹状体富集的蛋白酪氨酸磷酸酶(STEP)作为大脑特有的一种酪氨酸磷酸酶,对突触可塑性、神经元生存及发展等具有重要调节作用。 $A\beta$ 寡聚体在阿尔茨海默病(AD)早期引发级联反应损害突触功能并导致突触及神经元减少,导致认知障碍。在AD转基因动物脑组织及AD患者前额叶,STEP61的表达增高, $A\beta$ 处理的神经元STEP表达及活性升高,本文将探讨STEP的调节功能及STEP与 $A\beta$ 之间的相互作用在AD发病中的意义。

**关键词:**阿尔茨海默病;突触可塑性;纹状体富集的蛋白酪氨酸磷酸酶;认知障碍

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是以记忆及认知功能损害为主要临床表现的中枢神经系统变性疾病, $A\beta$ 突触毒性假说认为可溶性的 $A\beta$ 寡聚体引起突触功能障碍和数量减少,导致认知障碍,是AD发病的始动环节。在AD动物模型中,淀粉样斑块形成前已有突触功能的破坏和突触减少;可溶性 $A\beta$ 可以导致突触功能障碍、阻断长时程增强(Long-term potentiation, LTP)并损害动物认知功能,且有证据表明认知功能障碍程度与突触减少及功能障碍呈正相关<sup>[1,2]</sup>。此外,神经元减

少、神经递质异常、氧化应激等也参与了该病的病理过程。

纹状体富集的蛋白酪氨酸磷酸酶(striatal enriched tyrosine phosphatase, STEP)是一种中枢神经系统特有的酪氨酸磷酸酶,对突触可塑性<sup>[3,4]</sup>、神经元生存及发展<sup>[5-7]</sup>等具有重要调节作用。研究表明 $A\beta$ 可以引起STEP水平及活性增高,并通过STEP调节突触膜上NMDAR的内吞<sup>[10-12]</sup>;STEP在AD患者前额叶及一些AD转基因动物脑组织的表达增高,且在AD转基因动物模型(3xTg-AD小鼠和

收稿日期:2011-06-09;修回日期:2011-09-13

作者简介:宗黎霞(1986-),女,在读硕士,主要从事阿尔茨海默病的发病与治疗研究。

通讯作者:曹云鹏(1963-),男,教授,博士,主任医师,博士生导师。Email:ypengcao@yahoo.com。