

帕金森患者的血压特点及其机制的研究进展

王库良¹, 禹红梅¹, 罗晓光², 赵作元¹, 吴哲¹

1. 中国医科大学附属第一医院神经内科, 辽宁省沈阳市 110001

2. 深圳市人民医院神经内科, 广东省深圳市 518000

摘要: 血压异常是帕金森病(PD)常见的非运动症状之一, 主要包括神经源性直立性低血压和神经源性仰卧位高血压。严重的直立性低血压常常引起患者晕厥、跌倒, 是造成PD患者住院的重要原因之一。长期的高血压则会引起心脑血管等器官损害。因此对于PD患者的血压异常早期识别并加以干预尤为重要。本文将对PD患者血压异常的临床表现及诊疗的研究进展进行综述, 旨在提高临床医师对PD患者血压异常的关注。

关键词: 帕金森病; 神经源性直立性低血压; 神经源性仰卧位高血压

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2020.01.023

帕金森病(Parkinson's disease, PD)患者的血压异常是PD自主神经功能障碍中常见表现, 主要包括神经源性直立性低血压(neurogenic orthostatic hypotension, nOH)及神经源性仰卧位高血压(neurogenic supine hypertension, nSH)。大约40%的PD患者在病程中会出现nOH, 严重时患者出现头晕、乏力甚至晕厥, 是PD患者跌倒的原因之一, 进而增加骨折发生风险, 甚至危及生命。而长期的nSH可能造成心、脑等靶器官的损害^[1, 2]。

1 nOH

1.1 流行病学

在一项横断面研究中发现, 大约30%~50%的PD患者存在nOH^[3], 大部分研究报道认为其发生率约30%~40%^[2, 4, 5], 但是其中只有约1/3的患者存在临床症状, nOH的发生率随着患者年龄增长和病程的延长而增加^[3, 6]。胡晓等^[7]在一项小样本研究中发现, 55例PD患者中有19例患者存在直立性低血压, 发病率约34.55%。

1.2 发病机制

有研究发现, 在PD患者的周围神经系统、小肠神经系统、交感神经节前、节后神经元以及副交感神经均有 α 突触核蛋白异常沉积, 推测可能是PD患者出现自主神经功能的障碍包括心脏内外去交感神经支配、动脉压力反射器功能障碍的原因^[8-10]。

由于心脏-交感神经功能及动脉压力感受器功能发生障碍, 当患者从仰卧位转为直立位时, 血管压力感受器无法迅速感知压力的变化, 加上心脏

的代偿功能不足, 心脏输出量不能相应增加, 无法拮抗血压的下降, 从而导致直立位低血压的发生^[2, 11]。此外, 有研究发现, 正常人从仰卧位变成直立位时血液中去甲肾上腺素浓度在5 min内会快速增加, 大约是平卧位时的两倍^[12], 而PD合并nOH的患者血液中去甲肾上腺素含量减低^[2, 12], 进一步提示交感神经功能障碍是直立性低血压发生的重要因素。还有一些研究发现, 多巴胺虽然与nOH的发生并无直接的关系, 但是大剂量地使用时也会加重nOH^[12, 13]。

1.3 临床表现

由于脑血流灌注不足, 轻症nOH常表现为乏力、头晕目眩、视力减退, 部分患者出现“晾衣架疼痛”, 严重的nOH则可能使患者出现晕厥并导致跌倒^[2, 4]。此外, 有研究发现, PD-nOH患者认知障碍发生率增高, 推测可能与患者体位变化时脑血流灌注下降有关^[14, 15]。

1.4 诊断

对于PD患者nOH的诊断, 过去一直沿用直立性低血压的诊断标准, 即患者的血压在3 min内由仰卧位变为直立位或倾斜实验至少60°时, 收缩压下降 ≥ 20 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa); 如果合并有神经源性仰卧位高血压, 收缩压下降应 ≥ 30 mmHg或舒张压下降 ≥ 10 mmHg作为诊断标准^[16]。2011年, 美国自主神经科学学会和美国神经病学学会的一份共识中提出: nOH除了满足以上血压变化的标准之外, 患者还应该具有自主神经功能受损

收稿日期: 2019-08-12; 修回日期: 2019-11-17

作者简介: 王库良, 男。

通信作者: 吴哲, 女, 教授, 主任医师。E-mail: zhe-wu@sina.com。

的表现,即在体位改变时,由于交感神经末梢释放去甲肾上腺素减少,血管的收缩及心脏的代偿功能障碍故无法维持相应的血压值^[17]。

1.5 治疗

当患者直立位血压并未明显低于正常,且未出现临床症状时,可密切观察,暂不予治疗。有明确临床症状的 nOH 治疗的主要目的是防止患者发生晕厥、跌倒及降低其他与 nOH 有关的并发症发生的风险^[6]。治疗方法包括纠正危险因素、患者教育、非药物治疗以及药物治疗。

1.5.1 纠正危险因素 对于具有潜在降压作用的药物包括抗抑郁药物、改善睡眠药物应尽量小剂量使用;大剂量的左旋多巴也可能会导致直立性低血压的发生,在病情允许的条件下应适当调整其剂量;患者如果存在贫血,应密切监测并给予治疗^[3,6]。

1.5.2 患者教育和非药物治疗 应该提高患者对 nOH 的认识,以及出现症状时能够采取哪些措施避免发生危险事件。建议患者夜间睡眠时床头抬高 30°,白天避免一次性摄入过多的碳水化合物以减少餐后低血压的发生。每天摄入足量的水和盐以保证循环血容量,建议每天水的摄入量为 2 L/d。有研究发现,紧急情况下摄入 0.5 L 水能在 5 min 内使收缩压提高约 30 mmHg^[17];推荐摄入食盐量 5~10 g/d。一些外用装置如弹力袜及腹带加压能够通过增加静脉回流从而升高血压。此外,应教育患者避免快速的体位转换,体温升高时血管扩张会引起相应的血压下降^[3,17],所以应该尽量避免热水淋浴及剧烈的运动。有研究提示脑深部电刺激术(deep brain stimulation, DBS)能改善外周血管的收缩,增加动脉压力感受器的敏感性,稳定血压^[8,18]。

1.5.3 药物治疗

1.5.3.1 屈西多巴 是一种人工合成的氨基酸类类似物,在体内通过多巴胺脱羧酶代谢转换为去甲肾上腺素,作用于周围动脉及静脉血管而升高血压,能有效地改善头晕目眩等症状。1989 年屈西多巴在日本获批用于 PD 等患者的 nOH 治疗,2014 年美国 FDA 批准它用于治疗 PD 患者的有症状的 nOH。FDA 推荐初始治疗剂量为每次 100 mg,每天 3 次口服,分别于晨起、中午、下午服用(距睡前至少 5 h,以降低睡觉期间卧位发生高血压的可能性),它起效迅速,口服后通常在 3 h 达到血药浓度高峰。虽然该药具有良好的耐受性,引起夜间仰卧位高血压的

风险较低,但治疗过程中仍须密切监测血压^[6,19,20]。

1.5.3.2 醋酸氟氢可的松 是一种人工合成的盐皮质激素类药物,具有钠水潴留的作用,可通过增加血容量和 α -肾上腺素受体的敏感性来提高站位的收缩压和舒张压。有效剂量 0.1~0.4 mg,每日 1 次或 2 次口服,口服后大约一周起效,常见的不良反应包括仰卧位高血压、低钾血症、水肿等,在使用时需要同时补充含钾丰富的食物或者钾制剂^[6,17]。

1.5.3.3 米多君 是一种前体药,进入体内后通过代谢转换为脱甘氨酸米多君发挥作用,它能作用于动脉和静脉上的 α -肾上腺素受体而增加血管阻力和血压。推荐起始剂量 2.5 mg,每日 2~3 次,逐渐可增加到 10 mg,每日 3 次口服。临床研究表明,米多君能有效改善 nOH 患者的症状。但是米多君可能增加仰卧位高血压的风险,可能引起尿潴留、头皮瘙痒等^[6,21]。

1.5.3.4 吡啶斯的明 一种乙酰胆碱酯酶抑制剂,一项双盲研究发现,它能提高站立位收缩期血压值,平均提高 4 mmHg,可能机制为通过增加外周交感神经和副交感神经的自主神经的神经传导活动来增加站立位收缩压。还有研究发现,5 mg 的米多君与 60 mg 的吡啶斯的明合用效果优于吡啶斯地明单独口服,但是对于临床症状的改善,吡啶斯地明弱于米多君。该药的常见不良反应包括流涎、出汗过多、尿失禁、腹痛等^[3,17,22]。

1.5.3.5 阿托莫西汀 是一种选择性去甲肾上腺素转运体阻断剂,能增加神经血管连接处的去甲肾上腺素浓度,最先被应用于儿童和青少年以及成人的注意缺陷障碍治疗,虽然到目前为止阿托莫西汀没有被批准用于治疗 nOH,但近年来多项研究提示阿托莫西汀能显著增加直立位血压,是一种潜力巨大的可用于治疗自主神经衰竭的药物,但关于其远期疗效仍需进行更多的研究评估。常见的不良反应包括食欲减低、口干、失眠、肝毒性等^[23-25]。

2 nSH

2.1 概述

2018 年,美国自主神经科学学会和欧洲自主神经科学联合会共识中提出 nSH 的定义为:在患者已经被确诊 nOH 的前提下,安静平躺休息至少 5 min 后测量血压,符合卧位收缩压 ≥ 140 mmHg 和(或)卧位舒张压 ≥ 90 mmHg^[16]。与原发性高血压分级一样,nSH 可分为:轻度:为收缩压 140~

159 mmHg 或舒张压为 90 ~ 99 mmHg; 中度: 收缩压 160 ~ 179 mmHg 或舒张压 100 ~ 109 mmHg; 重度: 收缩压 ≥ 180 mmHg 或舒张压 ≥ 110 mmHg^[26]。nSH 在 PD 患者中并不少见。有研究结果显示在 PD 病伴有自主神经功能障碍的患者中, 34% ~ 46% 的患者存在 nSH^[16, 21, 27]。

2.2 发病机制

对于 nSH 的发病机制, 目前尚不清楚。与原发性高血压不同, 患者虽然在仰卧位时血压高于正常, 但是在坐位时血压很可能正常。应用治疗 nOH 的药物如屈昔多巴, 米多君等可能会加剧仰卧位高血压, 但 nSH 并非是治疗 nOH 的并发症, 未经治疗的患者也存在 nSH^[16, 26, 28]。

2.3 临床表现

大多数 PD 伴有 nSH 的患者没有明显症状, 或是仅有一些非特异性症状如头痛等, 加上 nSH 一般出现在夜间, 所以症状更不易被察觉^[16]。有研究通过对 PD 患者行 24 小时动态血压监测发现, 48% 的 PD 患者存在夜间高血压, 尤其是合并有 nOH 的患者。长期的夜间高血压增加靶器官损害的风险, 例如左心室肥大、充血性心力衰竭、脑白质病变及认知功能障碍等^[2, 27, 29]。

2.4 治疗

nSH 的治疗目标是在未加重 nOH 的前提下降低损害终末靶器官的风险, 从而降低发病率和死亡率。治疗方式包括非药物治疗及药物治疗。

2.4.1 非药物治疗 包括白天应尽量避免仰卧位, 夜间睡眠时可适当抬高头部从而避免血压升高。睡前吃一些含碳水化合物零食或喝点酒精性饮料也能降低夜间仰卧位血压, 但睡前应避免服用抗 nOH 的药物包括米多君、屈昔多巴等^[3, 28]。

2.4.2 药物治疗 当患者经过非药物治疗而仰卧位血压还持续高于 150/90 mmHg 或已经出现终末靶器官的损害则需行药物治疗^[2, 3]。短效血管紧张素转换酶抑制剂(如依那普利、卡托普利)或短效血管紧张素受体阻滞剂(如氯沙坦)是比较合理的选择^[2]。可乐定能降低夜间高血压及减少利尿钠作用^[28], 但是能否带来远期收益还有待进一步研究。

2.4.3 nOH 合并 nSH 的治疗问题 PD 患者的 nOH 常常合并有 nSH, 在治疗上具有一定的挑战性: 仰卧位高血压由于在夜间的利尿钠作用, 增加了尿液的排出, 使液体大量地丢失, 减少了血容量, 加上降压药物的使用常常会加重早晨的直立性

低血压, 容易发生晕厥、跌倒等不良事件; 直立性低血压由于升压药物的使用及补液量的增加可能会加重仰卧位高血压^[15, 28, 30]。

3 血压的波动

Tsukamoto 等^[1] 在研究中发现, PD 患者一天之中经历很大的血压波, 收缩压的波动平均在 100 mmHg 左右, 有时甚至超过 200 mmHg。造成血压波动的机制并不十分清楚, 可能的原因包括长期较大剂量的左旋多巴的使用; 自主神经功能障碍造成血压调控功能障碍; 患者的焦虑及睡眠障碍等^[9, 31]。合并高血压的 PD 患者如果出现较大的血压波动会增加发生脑卒中、心血管事件以及其它靶器官病变的风险^[8]。对于 PD 患者血压波动发生的机制以及如何控制还有待于进一步研究^[31]。

4 总结

血压异常早期因为症状不典型常常被忽视, 严重的直立性低血压可能导致患者出现头晕、短暂的意识丧失、跌倒造成头部损伤、骨折甚至危及生命。此外, nOH、nSH 也是心脑血管事件发生的危险因素。临床医师应当早期识别患者的血压异常, 完成 24 小时动态血压监测, 加强对患者的教育, 使其对 PD 及其所伴发的血压异常有更加详细的了解, 调整生活方式, 当需要药物的干预时, 应该特别注意兼顾 nOH 和 nSH。

参 考 文 献

- [1] Tsukamoto T, Kitano Y, Kuno S. Blood pressure fluctuation and hypertension in patients with Parkinson's disease [J]. *Brain Behav*, 2013, 3(6): 710-714.
- [2] Sharabi Y, Goldstein DS. Mechanisms of orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson disease [J]. *J Neurol Sci*, 2011, 310(1-2): 123-128.
- [3] Palma JA, Kaufmann H. Treatment of autonomic dysfunction in Parkinson disease and other synucleinopathies [J]. *Mov Disord*, 2018, 33(3): 372-390.
- [4] Jost WH, Augstis S. Severity of orthostatic hypotension in the course of Parkinson's disease: No correlation with the duration of the disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21(3): 314-316.
- [5] Berganzo K, Díez-Arrola B, Tijero B, et al. Nocturnal hypertension and dysautonomia in patients with Parkinson's disease: are they related? [J]. *J Neurol*, 2013, 260(7): 1752-1756.
- [6] Isaacson SH, Skettini J. Neurogenic orthostatic hypotension in Parkinson's disease: evaluation, management, and emerging

- role of droxidopa [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2014, 10: 169-176.
- [7] 胡晓,李志红,刘卫国,等. 帕金森病患者体位性低血压及餐后低血压的相关危险因素[J]. *临床神经病学杂志*, 2013, 26(4): 260-263.
 - [8] Tsukamoto T. Loss of Autonomic Nervous System Control of Blood Pressure in Patients with Parkinson's Disease[J]. *Br J Med Med Res*, 2016, 16(9): 1-11.
 - [9] Kanegusuku H, Silvabastista C, Peçanha T, et al. Patients with Parkinson disease present high ambulatory blood pressure variability [J]. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2016, 37(5): 530-535.
 - [10] Umehara T, Toyoda C, Oka H. Postprandial hypotension in de novo Parkinson's disease: a comparison with orthostatic hypotension[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20(6): 573-577.
 - [11] Baker JR, Paturel JR, Kimpinski K. Impaired cortical autonomic responses during sympathetic activation in Neurogenic Orthostatic Hypotension characterized by post-ganglionic autonomic dysfunction[J]. *J Appl Physiol*, 2018, 125(4): 1210-1217.
 - [12] Goldstein DS, Holmes CS, Dendi R, et al. Orthostatic hypotension from sympathetic denervation in Parkinson's disease [J]. *Neurology*, 2002, 58(8): 1247-1255.
 - [13] Coon E, Cutsforth-Gregory J, Benarroch E. Neuropathology of autonomic dysfunction in synucleinopathies: Autonomic Neuropathology in Synucleinopathies [J]. *Mov Disord*, 2018, 33(3): 349-358.
 - [14] Li L, Guo P, Ding D, et al. Parkinson's disease with orthostatic hypotension: analyses of clinical characteristics and influencing factors[J]. *Neurol Res*, 2019, 41(12): 1-8.
 - [15] 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.
 - [16] 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)[J]. *Clin Aut Res*, 2018, 28(4): 355-362.
 - [17] Gibbons CH, Schmidt P, Biaggioni I, et al. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension [J]. *J Neurol*, 2017, 264(8): 1567-1582.
 - [18] Stemper B, Beric A, Welsch G, et al. Deep brain stimulation improves orthostatic regulation of patients with Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2006, 67(10): 1781-1785.
 - [19] FDA approves Northbra to treat neurogenic orthostatic hypotension [J]. *中国药学(英文版)*, 2014, 23(4): 272.
 - [20] Keating GM. Droxidopa: A Review of Its Use in Symptomatic Neurogenic Orthostatic Hypotension [J]. *Drugs*, 2015, 75(2): 197-206.
 - [21] Chen J, Han Y, Tang J, et al. Standing and Supine Blood Pressure Outcomes Associated With Droxidopa and Midodrine in Patients With Neurogenic Orthostatic Hypotension: A Bayesian Meta-analysis and Mixed Treatment Comparison of Randomized Trials [J]. *Ann Pharmacother*, 2018, 52(12): 1182-1194.
 - [22] Eschlöb CKS, Wenning G, Fanciulli A. Evidence-based treatment of neurogenic orthostatic hypotension and related symptoms [J]. *J Neural Trans*, 2017, 124(12): 1567-1605.
 - [23] 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.
 - [24] Okamoto LE, Shibao C, Gamboa A, et al. Synergistic Effect of Norepinephrine Transporter Blockade and α -2 Antagonism on Blood Pressure in Autonomic Failure [J]. *Hypertension*, 2012, 59(3): 650-656.
 - [25] Shibao C, Raj SR, Gamboa A, et al. Norepinephrine transporter blockade with atomoxetine induces hypertension in patients with impaired autonomic function [J]. *Hypertension*, 2007, 50(1): 47-53.
 - [26] Fanciulli A, Göbel G, Ndayisaba JP, et al. Supine hypertension in Parkinson's disease and multiple system atrophy [J]. *Clin Auton Res*, 2016, 26(2): 97-105.
 - [27] Umehara T, Matsuno H, Toyoda C, et al. Clinical characteristics of supine hypertension in de novo Parkinson disease [J]. *Clin Auton Res*, 2015, 26(1): 1-7.
 - [28] Jordan J, Fanciulli A, Tank J, et al. Management of supine hypertension in patients with neurogenic orthostatic hypotension: scientific statement of the American Autonomic Society, European Federation of Autonomic Societies, and the European Society of Hypertension [J]. *J Hypertens*, 2019, 37(8): 1541-1546.
 - [29] Akkurt A, Sahin HA, Akpinar CK, et al. The Effect of Nocturnal Blood Pressure Changes on the Cognitive State of Patients with Parkinson's Disease [J]. *J Neurol Res*, 2015, 5(3): 207-212.
 - [30] Moroi MK, Ruzieh M, Ahmed A, et al. Prevention and Management of Supine Hypertension in Patients With Orthostatic Hypotension [J]. *Am J Ther*, 2019, [Epub ahead of print]. doi: 10.1097/MJT.0000000000001054.
 - [31] Chen DW, Chen JW, Liu W, et al. An Elderly Parkinsonian Patient with Extreme Blood Pressure Fluctuations [J]. *Int J Gerontol*, 2014, 8(3): 168-170.