

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.08.026

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1097.R.20230130.1531.011.html\(2023-01-31\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1097.R.20230130.1531.011.html(2023-01-31))

## 帕金森病直立性低血压危险因素的研究进展\*

唐泽丽<sup>1</sup>, 唐欢<sup>1</sup>综述, 李娟<sup>2△</sup>, 郝明青<sup>3</sup>审校

(1. 遵义医科大学护理学院, 贵州遵义 563006; 2. 贵州省人民医院护理部, 贵阳 550002;

3. 贵州中医药大学护理学院, 贵阳 550002)

**[摘要]** 帕金森病直立性低血压(PD-OH)是帕金森病的一种严重并发症,是帕金森病患者跌倒及死亡的主要原因之一,PD-OH 发病机制复杂,控制致使 PD-OH 恶化的全身因素是减少发病率的关键。目前研究显示,PD-OH 发生风险增加与多种因素有关。该文就 PD-OH 的相关危险因素进行综述,以期对 PD-OH 的研究和防治提供理论支持。

**[关键词]** 帕金森病;直立性低血压;危险因素;综述

**[中图分类号]** R742

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2023)08-1253-04

### Research progress on risk factors of orthostatic hypotension in patients with Parkinson's disease\*

TANG Zeli<sup>1</sup>, TANG Huan<sup>1</sup>, LI Juan<sup>2△</sup>, HAO Mingqing<sup>3</sup>

(1. Graduate School of Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563006, China; 2. Department of Nursing, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550002, China; 3. Graduate School of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang, Guizhou 550002, China)

**[Abstract]** Parkinson's disease orthostatic hypotension(PD-OH) is a serious complication of Parkinson's disease(PD) and also one of the main causes of falls and deaths in the patients with PD. The pathogenesis of PD-OH is complex, and its occurrence risk increase is related with the multiple factors. Controlling the whole body factors causing PD-OH worsen is the key to reduce its incidence rate. This paper reviews the relevant risk factors of PD-OH and provides a theoretical support for the research, prevention and treatment of PD-OH.

**[Key words]** Parkinson's disease; orthostatic hypotension; risk factors; review

帕金森病(Parkinson's disease, PD)为中老年人常见的慢性进行性神经系统变性疾病,涉及多个神经解剖区域,临床上表现为震颤、肌张力增高、运动及姿势平衡障碍<sup>[1]</sup>。除了经典的运动症状外,非运动症状也被视为 PD 的重要组成部分,严重影响 PD 患者的生活质量<sup>[2]</sup>。有研究<sup>[3]</sup>表明,某些非运动症状可能早于运动症状发生,且对 PD 患者的生活质量影响更大。在这些非运动症状中,直立性低血压(orthostatic hypotension, OH)是 PD 患者最常见的致残症状之一,也是心血管自主神经功能障碍的标志。从病理生理学的角度来看,OH 可分为神经源性 OH 和非神经源性 OH,其中神经源性 OH 是最常见的类型<sup>[4]</sup>。一项 meta 分析结果显示,PD-OH 患病率为 9.6%~64.9%,平均患病率为 30.1%<sup>[5]</sup>。OH 会增加 PD 患者脑梗死、跌倒、冠心病、慢性肾脏疾病及认知功能障

碍发生率,降低生活质量,是患者死亡的危险因素<sup>[6-9]</sup>。因此,本文就 PD-OH 的危险因素进行综述。

#### 1 一般因素

##### 1.1 年龄

研究发现,年龄是 PD 患者 OH 的影响因素<sup>[10]</sup>,年龄>65 岁是 PD 患者发生 OH 的危险因素。王良库<sup>[11]</sup>研究发现,神经源性 OH 组患者年龄较非神经源性 OH 组高,logistic 回归分析表明,年龄是发生神经源性 OH 的独立危险因素。一项纳入 103 例 PD 患者的研究结果表明,年龄>68 岁是 PD 患者发生神经源性 OH 的独立危险因素,年龄>65 岁的 PD 患者更易合并神经源性 OH<sup>[12]</sup>。OH 可能与衰老的生理变化,包括压力感受器敏感度和肌肉泵活动度降低,以及水平衡受损等有关<sup>[13]</sup>。另一项多中心研究表明,除了 PD 疾病本身的进展,起病年龄在其非运动障碍的

\* 基金项目:中华护理学会科研项目(ZHKY201910);贵州省卫生健康委员会科学技术基金(gzwbkj2021-476)。作者简介:唐泽丽(1984-),主管护师,在读硕士研究生,主要从事脑血管病研究。△ 通信作者,E-mail:694807055@qq.com。

发生机制中也起到了重要作用<sup>[14]</sup>。黄隽英等<sup>[15]</sup>研究发现,PD 患者的收缩压(systolic blood pressure, SBP)变化与年龄、起病年龄呈正相关,PD 患者的起病年龄越晚,其出现直立性低血压的可能性也就越高。因此,医护人员应加强年龄>65 岁 PD 患者的评估,加强宣教及指导,减小 OH 症状及由此引起的危害。

## 1.2 体重指数(body mass index, BMI)

研究显示,无论男女,老年组 OH 患者的 BMI 均低于非 OH 者, BMI 和 SBP 变化之间存在明显相关性<sup>[16]</sup>; PD 患者在直立倾斜试验期间, BMI 和 SBP 变化之间存在明显相关性, BMI 较低的老年 PD 患者 OH 患病率增加;低 BMI(低于正常值 5%)是老年 PD 患者 OH 的主要危险因素之一。低 BMI 与 OH 之间关联的详细机制尚不清楚,一种假设可能是与高 BMI(高于正常值 5%)患者的自主活动增加、水钠潴留有关。较低瘦素水平可能与 PD-OH 有关,而较低瘦素水平可能与直立倾斜试验期间 SBP 变化的幅度降低有关<sup>[17]</sup>。低 BMI 受试者的自主活动减少,水钠潴留减少,这可能是由肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活引起,影响了交感神经功能及肾脏对水钠的保留<sup>[18]</sup>。因此,应加强 PD 患者的液体管理,保证水钠平衡,减轻 OH 症状。

## 2 相关疾病及用药

### 2.1 高血压

国外学者通过单因素 logistic 回归分析显示,高血压是 PD 患者症状性 OH 的重要因素<sup>[10]</sup>,反向逐步多元 logistic 回归分析将高血压确定为与症状性 OH 相关的重要因素。原发性动脉高血压患者可能因血压持续升高导致动脉压力感受器脱敏,继而产生 OH<sup>[19]</sup>;也可能是因为慢性高血压会损伤大脑自动调节功能,导致站立时无法增加正常脑血流量<sup>[20]</sup>。因此,临床上应加强对 PD 患者血压管理及健康宣教,避免久站及突然改变体位。

### 2.2 糖尿病

有研究显示,PD-OH 组的比例明显高于非 PD-OH 组,糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)水平也高于非 PD-OH 组。二元 logistic 回归分析表明,较高的 HbA1c 水平是 PD 患者发生 OH 的危险因素。已有研究结果表明,糖尿病患者的 OH 发病率与较高的 HbA1c 水平密切相关<sup>[22]</sup>。HbA1c 水平升高表明血糖控制不佳,可能导致血管弹性受损,最终可能诱发 OH<sup>[23]</sup>。研究发现,PD-OH 组患者糖尿病的发生率,空腹血糖及 HbA1c 水平均明显高于非 PD-OH 组<sup>[24]</sup>。胰岛素抵抗及高血糖对自主神经系统的损伤导致糖尿病患者易出现自主神经损伤,机体迅速站立后受损的交感神经纤维使内脏的血管床、肌肉及皮肤的血管无法适当收缩,出现血液重新分配障碍,导致 OH 的发生。血糖控制不佳可能会导致自主神

经失神经,与内皮功能紊乱同时发生,并减少神经肽反应,诱发 OH 的发生<sup>[25]</sup>。

### 2.3 快速眼动期睡眠行为障碍(REM sleep behaviour disorder, RBD)

研究表明, RBD 与自主神经功能障碍密切相关<sup>[26]</sup>,但是 RBD 与自主神经功能障碍的关系尚无确切解释,两者可能在解剖结构上有相似之处。有动物实验证明,蓝斑下区邻近的脑桥被盖区或网状巨细胞核所在的延髓内侧区受损可导致 RBD 发生,低位延髓核团与直立性血压调节有关, RBD 亦与黑质-纹状体系统以外的神经元变性有关, PD 相关 RBD 患者的病变范围可能更广泛<sup>[27]</sup>。特发性 RBD 和伴有 RBD 的 PD 患者 SBP 下降幅度更大<sup>[26]</sup>,有、无 RBD 的 PD 患者间的血压下降幅度比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。白洁等<sup>[28]</sup>对 124 例 PD 患者研究发现,心血管症状与睡眠障碍具有相关性,可能与两者的解剖结构密切相关;同时, OH 症状与 RBD 存在相关性。

### 2.4 PD 运动评分

研究结果显示,与非 PD-OH 患者比较, PD-OH 患者在总功能独立性评定(functional independence measure, FIM)、运动 FIM、Berg 平衡量表(Berg balance scale, BBS)等方面的得分更低<sup>[29]</sup>,表明 OH 与运动功能障碍,特别是与粗大动作的运动功能障碍有关。国外学者研究发现,在控制研究药物和其他相关混杂因素的差异效应后,基线直立血压测量是运动结果的重要预测因子<sup>[16]</sup>,早期 PD-OH 患者统一帕金森病分级量表(unified Parkinson disease rating scale, UPDRS) III 评分增加更快, UPDRS 总评分、UPDRS III 评分高是 PD 患者发生 OH 的危险因素<sup>[30]</sup>。UPDRS III 评分越高, PD-OH 风险越大。研究显示, PD-OH 组 UPDRS III 得分为(28.66±10.17)分,明显高于非 PD-OH 组的(23.39±10.64)分<sup>[31]</sup>。

### 2.5 病程、病情分级(Hoehn-Yahr 分级)

有学者在 166 例 PD 患者的研究中,以 Hoehn-Yahr 分级作为校正因素,结果显示,病程与 OH 呈正相关, Hoehn-Yahr 分级、病程>5a 是 PD-OH 的危险因素, Hoehn-Yahr 分级更高,则 OH 的发生率更高<sup>[32-33]</sup>。

### 2.6 左旋多巴使用年限与当日剂量(levodopa equivalent daily doses, LEDD)

李杭<sup>[31]</sup>通过对 PD 患者左旋多巴使用年限及 LEDD 的研究结果表明, PD-OH 组中左旋多巴使用年限为(5.34±3.38)年,明显高于非 PD-OH 组的(3.89±2.44)年,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );提示左旋多巴使用年限越长、LEDD 越高,发生 PD-OH 的风险越高。刘晨菲等<sup>[30]</sup>通过单因素 logistic 回归分析及多因素 logistic 回归分析结果显示,巴胺受体激动药 LEDD 高是 PD-OH 的危险因素。胡晓等<sup>[34]</sup>通过二元

logistic 回归分析显示,PD-OH 发生率与 LEDD 呈正相关。所有的多巴胺能药物均会扰乱直立位时机体对血压和心率的调节,PD 患者在自主神经功能障碍、交感神经功能代偿不全的情况下更易出现 OH。

### 2.7 其他药物

抗高血压药、利尿剂、 $\alpha$  受体阻滞剂、抗抑郁药或抗精神病药及金刚烷胺等药物已被证明会增加 PD-OH 风险。有学者对 505 例老年患者进行研究,PD 患者分别服用 0、1、2 或 3 种可能导致疾病的药物(包括抗高血压药、利尿剂、 $\alpha$  受体阻滞剂、抗抑郁药或抗精神病药及金刚烷胺),OH 的发病率从 35% 分别增加到 58%、60%、65%<sup>[12,35]</sup>。多种药物可能是病情加重的一项影响因素,但不能排除其他影响因素,如药物存在相互作用。医护人员需要定期监测患者血压,并根据患者情况调整用药,降低 OH 发生率,减轻患者 OH 的临床症状。

### 2.8 维生素 D 缺乏

维生素 D 是一种具有自分泌和旁分泌功能的物质,在人体中发挥着重要作用,影响骨骼和矿物质代谢。有研究认为,维生素 D 水平低在 PD 的发病机制和进展中具有重要作用<sup>[36]</sup>。有证据表明,维生素 D 可能影响患者 SBP 和舒张压,并可能影响血管舒缩功能和心脏功能<sup>[37]</sup>。PD-OH 患者的血清 25-羟基维生素 D 和骨化三醇水平明显低于非 PD-OH 患者,SBP、舒张压及症状严重程度与血清 25-羟基维生素 D 和骨化三醇水平呈明显负相关<sup>[38]</sup>。临床上应定期监测 PD 患者血清 25-羟基维生素 D 和骨化三醇水平,并为患者及时补充维生素 D。

## 3 生活方式

### 3.1 疲劳

杨梦晨<sup>[39]</sup>研究显示,PD 患者疲劳与 OH 存在相关性,疲劳是 PD-OH 的危险因素。OH 和疲劳在 PD 患者中广泛存在,贯穿 PD 病程的各个阶段,会对 PD 患者的生活质量造成严重影响,加重家属的照料负担,临床上应给予高度重视。

### 3.2 便秘

麻红梅等<sup>[40]</sup>研究显示,PD-OH 患者便秘发生率为 80%,非 PD-OH 患者仅为 37%。刘晨菲等<sup>[30]</sup>研究结果显示,PD-OH 组便秘发生率高于非 PD-OH 组,进一步 logistic 回归分析显示,便秘是 PD-OH 的危险因素。对于 PD 便秘患者,应鼓励患者适当活动、进食粗纤维食物、定期排便等,减轻便秘症状。

### 3.3 长期卧床休息(prolonged bed rest,PBR)

PBR 会导致直立性低血压,但 PBR 诱导动脉收缩功能障碍的分子机制尚不完全清楚,可能与长期卧床患者的外周动脉收缩中  $\alpha$ 1A 肾上腺素受体下游的快速 PKC/CPI-17 信号通路损伤有关<sup>[41]</sup>。应关注长期卧床的患者并加强健康宣教,鼓励患者床上活动、

起床时动作缓慢、避免突然站立等,以免引起 OH。

## 4 小结与展望

PD-OH 以头晕、疲劳乏力、晕厥为主要表现,会增加患者跌倒、头部创伤及髌部骨折的风险,严重影响患者的社会功能及生活质量。尽管目前的研究发现了 PD-OH 的部分危险因素,但各研究结果并不完全一致。一般因素中年龄、BMI 及疾病因素中高血压、糖尿病、RBD 和生活方式疲劳可能是 PD-OH 的危险因素,而性别、PD 运动评分、左旋多巴使用年限及 LEDD、大剂量抗 PD 药物、便秘等因素尚存在争议,此后仍需更多长时间随访及队列研究来进一步证实。

## 参考文献

- [1] 白洁,周明珠,刘振国.帕金森病直立性低血压的研究进展[J].中国临床神经科学,2016,24(6):705-707.
- [2] PRAKASH K M,NADKARNI N V,LYE W K,et al. The impact of non-motor symptoms on the quality of life of Parkinson's disease patients;a longitudinal study[J]. Eur J Neurol, 2016,23(5):854-860.
- [3] AUYEUNG M,TSOI T H,MOK V,et al. Ten year survival and outcomes in a prospective cohort of new onset Chinese Parkinson's disease patients[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012,83(6):607-611.
- [4] RICCI F,CATERINA R,FEDOROWSKI A. Orthostatic hypotension:epidemiology,prognosis, and treatment[J]. J Am Coll Cardiol,2015,66(7):848-860.
- [5] SAEDON N I,PIN T M,FRITH J. The prevalence of orthostatic hypotension:a systematic review and meta-analysis[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci,2020,75(1):117-122.
- [6] RAWLINGS A M,JURASCHEK S P,HEISS G,et al. Association of orthostatic hypotension with incident dementia,stroke, and cognitive decline[J]. Neurology,2018,91(8):e759-768.
- [7] MEROLA A,ROMAGNOLO A,ROSSO M,et al. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease;a prospective cohort study[J]. Mov Disord,2018,33(3):391-397.
- [8] UDOW S J,ROBERTSON A D,MACINTOSH B J,et al. 'Under pressure':is there a link between orthostatic hypotension and cognitive impairment in alpha-synucleinopathies? [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2016, 87(12):

- 1311-1321.
- [9] HAYAKAWA T, MCGARRIGLE C A, COEN R F, et al. Orthostatic blood pressure behavior in people with mild cognitive impairment predicts conversion to dementia[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2015, 63(9):1868-1873.
- [10] KLANBUT S, PHATTANARUDEE S, WON GWIWATTHANANUKIT S, et al. Symptomatic orthostatic hypotension in Parkinson's disease patients: prevalence, associated factors and its impact on balance confidence[J]. *J Neurol Sci*, 2018, 385:168-174.
- [11] 王库良. 帕金森病患者神经源性直立性低血压及影响因素的临床研究[D]. 沈阳:中国医科大学, 2020.
- [12] FANCIULLI A, LEYS F, FALUP-PECURAR-IU C, et al. Management of orthostatic hypotension in Parkinson's disease[J]. *J Parkinsons Dis*, 2020, 10(s1):S57-64.
- [13] CHISHOLM P, ANPALAHAN M. Orthostatic hypotension: pathophysiology, assessment, treatment and the paradox of supine hypertension[J]. *Intern Med J*, 2017, 47(4):370-379.
- [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(8):734-741.
- [15] 黄隽英, 陈静, 赵晓芸, 等. 帕金森病病人体位性低血压的发生率及其相关因素分析[J]. *实用老年医学*, 2019, 33(11):1052-1055.
- [16] KOTAGAL V, LINEBACK C, BOHNEN N I, et al. Orthostatic hypotension predicts motor decline in early Parkinson disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 32:127-129.
- [17] NAKAMURA T, SUZUKI M, OKADA A, et al. Association of leptin with orthostatic blood pressure changes in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2016, 31(9):1417-1421.
- [18] COIMBRA S, BRANDAO P J, SANTOS-SILVA A, et al. Adiponectin, leptin, and chemerin in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a close linkage with obesity and length of the disease[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014:701915.
- [19] BIAGGIONI I. Orthostatic Hypotension in the hypertensive patient [J]. *Am J Hypertens*, 2018, 31(12):1255-1259.
- [20] MOROI M K, RUZIEH M, AHMED A, et al. Prevention and management of supine hypertension in patients with orthostatic hypotension [J]. *Am J Ther*, 2021, 28(2):e228-231.
- [21] GASPAR L, KRUZLIAK P, KOMORNIKOVA A, et al. Orthostatic hypotension in diabetic patients-10-year follow-up study[J]. *J Diabetes Complications*, 2016, 30(1):67-71.
- [22] BUDYONO C, SETIATI S, PURNAMASARI D, et al. The proportion of orthostatic hypotension and its relationship with HbA1c Levels in elderly patients with diabetes[J]. *Acta Med Indones*, 2016, 48(2):122-128.
- [23] HANSEN C S, LUNDBY-CHRISTIANSEN L, TARNOW L, et al. Metformin may adversely affect orthostatic blood pressure recovery in patients with type 2 diabetes: substudy from the placebo-controlled Copenhagen Insulin and Metformin Therapy (CIMT) trial[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1):150.
- [24] 李丽霞, 连腾宏, 郭鹏, 等. 帕金森病患者伴发直立性低血压的特点及其对认知功能的影响[J]. *中华老年医学杂志*, 2020, 39(9):1001-1005.
- [25] HADAD R, AKOBE S F, WEBER P, et al. Parasympathetic tonus in type 2 diabetes and prediabetes and its clinical implications [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):18020.
- [26] POSTUMA R B, IRANZO A, HU M, et al. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study[J]. *Brain*, 2019, 142(3):744-759.
- [27] DONG H P, WANG F L, HE D K. The intelligent decision-making of copper flotation back-bone process based on CK-XGBoost[J]. *Knowl Based Syst*, 2022, 243:108429.
- [28] 白洁, 刘振国. 帕金森病直立性低血压及其相关因素的研究[D]. 上海:上海交通大学, 2016.
- [29] WU J J, JIN H, SHAO Y Q, et al. Cognition and transcranial sonography in Parkinson's disease patients with or without orthostatic hypotension[J]. *Brain Behav*, 2021, 11(8):e2252.
- [30] 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.
- [31] 李杭. 帕金森病患者直立性低血压相关因素分析[D]. 吉林:吉林大学, 2021.
- [32] 周沛萱, 李双庆. 帕金森病患者直立性低血压的研究进展[J]. *中华全科医学*, 2018, 16(1):113-117.