

• 综 述 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.24.038

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200622.1656.006.html\(2020-06-23\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200622.1656.006.html(2020-06-23))

帕金森病合并高血压的血压管理*

赵 煌¹综述,陈 明^{1,2△}审校

(1. 重庆医科大学研究生院 400010;2. 重庆医科大学附属第一医院心血管内科 400010)

[摘要] 帕金森病易累及自主神经系统并导致体位性低血压、餐后低血压、卧位高血压等血压波动情况,当合并高血压时存在临床血压管理难题,缺乏统一的国际诊断标准、治疗指南来规范诊疗。通过系统回顾既往文献和最新研究,本文探讨了帕金森病和高血压之间关系、帕金森病的血压波动机制和分类、血压管理目标,简述了该类人群筛查诊断和具体血压管理的方案和策略。

[关键词] 帕金森病;高血压;血压管理

[中图法分类号] R54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)24-4212-05

Blood pressure management of Parkinson's disease complicating hypertension *

ZHAO Huang¹,CHEN Ming^{1,2△}

(1. Graduate School, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China; 2. Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] Parkinson's disease involves in the autonomic nervous system and leads to blood pressure fluctuations including orthostatic hypotension, post prandial hypotension, supine hypertension. When complicating hypertension, the difficult problem of blood pressure management exists, which lacks the uniform international diagnostic criterion and treatment guideline to standardize the diagnosis and treatment. Through the review of the previous literatures and the latest researches, this paper discusses the relationship between Parkinson's disease and hypertension, the mechanism and classification of blood pressure fluctuation in Parkinson's disease, blood pressure management objectives, and briefly describes the screening, diagnosis and blood pressure management plans and strategies for this kind of patients.

[Key words] Parkinson's disease; hypertension; blood pressure management

帕金森病是一种进行性的神经系统退行性疾病,在大于 65 岁的中国人群患病率约 1.7%^[1],随着中国人口老龄化趋势,老年患者可合并多种慢性病,临床上可看到越来越多帕金森病患者同时合并有高血压,治疗上存在血压波动幅度大、昼夜节律异常及患者情绪焦虑、医生缺乏治疗经验等管理难题,本文对该类患者的血压异常机制及管理进行综述。

1 帕金森病和高血压关系

帕金森病以中脑黑质致密部多巴胺能神经元进行性变性丢失为主要病理表现,有研究认为帕金森病的路易小体也出现在自主神经中枢、舌咽神经和迷走神经的运动背核、胃黏膜下神经丛等从而导致自主神

经功能紊乱^[2]。可见帕金森病与高血压在发病机制方面并无共同通路,但两者仍有千丝万缕的关系。meta 分析提示高血压增加帕金森病发病率^[3-4],也有研究指出高血压的女性伴随更高的帕金森病风险^[5]。代谢综合征、肥胖、高水平血同型半胱氨酸等高血压危险因素同样也是帕金森病的危险因素^[6-8]。常见的高血压药物中,钙离子拮抗剂可以降低帕金森病发病率^[9]。有研究认为 β₂ 肾上腺素受体可以调控帕金森病发病机制中 α-突触核蛋白基因,故 β 受体阻滞剂的长期使用尤其是普萘洛尔可能会增加帕金森病风险,但选择性的 β 受体阻滞剂如美托洛尔等未观察到相关性^[10-12]。高剂量累积后的血管紧张素转化酶抑制

* 基金项目:国家临床重点专科建设项目(财社[2011]170 号)。

作者简介:赵煌(1993—),医师,硕士,主要从事高血压医学研究。

△ 通信作者,E-mail:chenmingcq77@163.com。

剂或血管紧张素 II 受体阻滞剂类药物可能减少帕金森病风险,暂未发现利尿剂的使用与帕金森病之间的关联。

当帕金森病患者合并高血压时,临床特点表现为血压水平波动大,忽高忽低,大部分时间血压偏高,但体位改变时出现低血压可引起眩晕甚至跌倒等。健康人从坐卧位至站立位时,因下肢静脉回流减少而出现血压下降,机体会代偿性激活交感神经并抑制副交感神经输出,通过增加心率、收缩外周血管从而保证血压灌注,去甲肾上腺素在其中扮演了重要的递质角色。而帕金森病患者血压调节受损的机制可以概括为:(1)心脏去交感神经化并导致心输出量减少;(2)中枢和外周去甲肾上腺素缺乏,造成去外周交感神经化并影响血管收缩功能;(3)动脉压力反射障碍,表现为血压、心率波动时无法及时调整。因为帕金森病合并高血压时存在较大的血压变异性,制订血压管理方案时需要兼顾各种血压波动的情况并综合考虑^[13]。

2 帕金森病血压异常的临床分类

2.1 神经源性体位性低血压(nOH)

体位性低血压(OH)定义为在站立(或头高位倾斜)3 min 内收缩压持续下降至少 20 mm Hg 或舒张压持续下降至少 10 mm Hg^[14]。由神经退行性疾病如帕金森病、多系统萎缩等或糖尿病周围神经病变等引起的体位性低血压即为 nOH。nOH 常见症状包括体位性头昏、黑蒙甚至晕厥跌倒,其他症状如直立性认知功能障碍、精神迟钝、乏力、颈部不适相对少见^[15]。nOH 在帕金森病患者中发病率约 30%^[16],可导致反复的跌倒和认知功能障碍^[17],引起较高的致残和病死率。值得警惕的是帕金森病中 31% 患者虽达到了 nOH 诊断标准但并未表现出临床症状^[18]。

2.2 餐后低血压(PPH)

PPH 的定义是餐后 2 h 收缩压下降至少 20 mm Hg,常和 nOH 伴随出现^[19],老年人更加敏感。帕金森病患者因餐后大量血液流向肠道,无法通过有效的心率增快和外周血管收缩代偿而易出现 PPH。餐前血压越高的患者,餐后低血压发生率越高,且血压下降幅度也较大。PPH 可增加晕厥跌倒、脑卒中及死亡风险^[20]。有研究提示女性、静息时有体位性低血压和餐前高血压可作为 PPH 的预测因子^[21]。

2.3 仰卧位高血压

nOH 患者的仰卧位高血压标准是收缩压大于或等于 140 mm Hg 或舒张压大于或等于 90 mm Hg^[22]。仰卧位高血压常见于约一半的 nOH 患者中^[23],因为这类患者的血压缓冲机制受损,在反复 OH 的基础上可致肾素-血管紧张素系统慢性激活。

仰卧位高血压常伴随夜间血压节律的紊乱,甚至夜间血压的升高。帕金森病患者夜晚休息时的仰卧位高血压常可导致压力性利尿,恶化第 2 天清晨的起床血压。

3 血压管理困境

帕金森病患者因自主神经系统受损,可表现出 nOH 和仰卧位高血压这两种看似相反的血流动力学状态,治疗其中一种势必会恶化另一边的情况。合并高血压时,血压波动情况更为复杂,需明确干预的首要目标。nOH 所引起的晕厥和跌倒是帕金森病患者住院的常见原因,是需要立刻重视的近期风险。其他轻度临床症状如乏力、虚弱、头晕等也会影响生活和工作质量。远期来看,体位性低血压也可增加心血管事件的发生率和病死率^[24]。另一方面,仰卧位高血压可带来心脏、肾脏、大脑等靶器官的损害^[25-26],还会因为夜间压力性利尿和容量减少等原因加重晨起 nOH,同时频繁的夜间起床还会影响睡眠质量并增加跌倒风险。

基于 nOH 可导致跌倒等严重近期风险,对于帕金森病患者应优先治疗 nOH,同时重视高血压所带来的靶器官损害和远期心血管风险,个体化制订血压管理方案。

4 帕金森病合并高血压的血压管理

4.1 筛查和诊断

帕金森病患者新发高血压的筛查诊断参照普通高血压,需注意未控制的肢体震颤会影响血压测量准确度,建议症状控制后再多次测量或行 24 h 动态血压监测。而对于既往没有帕金森病的高血压患者出现 OH 相关症状时,需行立卧位血压测量,即让患者仰卧位休息至少 5 min,于起立前即刻、站立 1 min 和 3 min 时分别测量血压^[27]。建议患者完善家庭监测血压和心率或 24 h 动态血压,尤其是晨起、睡前及出现 OH 症状时应仔细记录。同时全面回顾正在服用的药物以排除药物因素,常见如 β 受体阻滞剂、非二氢吡啶钙通道阻滞剂、抗心律失常药等均会影响病情判断。

若患者考虑 nOH 可能,应尽量排除心源性、血管性或医源性病因后,推荐完善检查^[28]:心电图、血常规(除外贫血或感染)、电解质、空腹血糖、肾功能、甲状腺功能、肝功(识别营养不良或慢性疾病)等。一些专科检查如自主神经反射动作试验、帕金森病的检查等可与神经内科医生配合完成。

4.2 血压管理

4.2.1 nOH 的管理

nOH 的治疗目标并不是使立位血压达到正常标

准,而应是缓解症状、延长站立时间和改善生活质量^[28]。治疗第一步应先全面评估目前服用药物,许多药物包括常用于治疗帕金森病、高血压的药物都会降低血压并加重 nOH 症状,减量或停用足以缓解部分患者的 nOH 症状。第二步可采用非药物治疗措施包括:(1)增加循环容量。许多 nOH 患者常因膀胱功能障碍而限制液体摄入,建议每天至少饮水 2 L 以维持足够血容量。nOH 患者 5 min 内喝下 500 mL 水时,可升高收缩压 30 mm Hg,有助于快速缓解 nOH 症状。(2)增加盐摄入。对于 nOH 患者,建议每天正常饮食中加入 2.3~4.6 g 盐。当合并高血压、心力衰竭时应进行个体化调整。(3)适当锻炼。nOH 患者卧床或住院会导致体能的下降并恶化相应症状。建议进行固定躺式自行车、划船机或游泳等非重力运动。(4)睡觉时采取头高位。抬高床头 15~23 cm 可以降低卧位高血压,改善仰卧位高血压引起的夜间压力性利尿,使清晨血压下降程度减轻。(5)加压服饰。压力衣物可以对抗体位性静脉血聚集所致的血压变化。因为大多数的静脉血聚集发生在内脏-肠系膜床,故与腰高度齐平的压力衣最有效。当患者非药物治疗效果不理想时,第三步可考虑单药治疗,现美国食品药品监督管理局(FDA)批准的药物包括:(1)米多君。代谢产物为 α_1 受体激动剂,可增加血管阻力使血压升高,导致收缩压和舒张压显著增加,并适度改善直立性症状^[29]。(2)屈昔多巴。是去甲肾上腺素前体药物,在中枢神经系统和外周组织中可转化为去甲肾上腺素,对 nOH 引起的头晕、疲乏等症状均有显著缓解,对日常生活能力的改善也有帮助^[30],且显示出良好的心血管安全性^[31]。研究显示昔西多巴和米多君均可提升血压水平,但米多君较容易导致仰卧位高血压^[32]。其他升压药物如氟氢可的松、溴比斯地明等因疗效不确切、不良反应较多需慎用。建议单药适当逐步加量至最大耐受剂量,若症状无改善,最后则考虑换用其他药物或添加第 2 种药物并从其最低起始剂量开始逐渐加量。建议在每一步骤时都对患者进行 2 周的监测和随访,评估治疗方案的有效性。

4.2.2 PPH 的管理

推荐 PPH 患者少食多餐,低血糖指数饮食可能对改善症状有益,推荐使用阿卡波糖^[33]缓解 PPH,咖啡因可能有帮助。

4.2.3 仰卧位高血压的管理

仰卧位高血压的治疗目标是改善夜间压力性利尿并间接改善清晨 nOH 症状,预防靶器官损害和降低心血管风险^[34]。nOH 患者因为血压调节的压力反射中枢受损、血管超敏化而对升压药极度敏感,应避

免睡前服用升压药。如前所述,补充液体摄入会升高血压,因此睡前 60~90 min 应限制饮水。患者在白天应避免卧位,休息时尽量保持坐位,夜间休息时抬高整张床至 10°可有效改善仰卧位高血压引起的夜间压力性利尿,减少夜尿次数进而降低跌倒风险,使清晨血压下降程度减轻。对于合并高血压的患者,可将降压药延迟到晚上服用。有研究显示,睡前顿服降压药比起清晨服用,可更好地控制血压水平并显著降低心血管病发生和心血管死亡风险^[35]。部分仰卧位高血压患者仍有正常夜间血压下降节律,此类患者的降压方案需谨慎,可凭借 24 h 动态血压评估。在仰卧位高血压的药物治疗方面,推荐以下药物^[34]:(1)一氧化氮类药物。研究表明仰卧位高血压患者有功能性一氧化氮介导的血管舒张系统,因此可考虑睡前使用硝酸甘油贴片并于早晨取下。(2)血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素 II 受体阻滞剂。氯沙坦可降低夜间仰卧位高血压,而卡托普利未观察到相同疗效。单用醛固酮受体拮抗剂依普利酮对控制仰卧位高血压也有效。(3)扩血管药物。血管扩张剂如钙通道阻滞剂和肼苯哒嗪,可以降低夜间血压。上述药物中只有氯沙坦可以降低夜间压力性利尿,但目前仍然没有降压药可以达到改善第 2 天清晨 OH 的终点,也有报道血管紧张素转化酶抑制剂药物可减少跌倒发作^[36]。

5 总 结

帕金森病作为一种神经系统退行性疾病,虽然在发病机制上和高血压没有共同通路,但其血压管理和远期心血管风险的治疗作为一门交叉学科,因缺少大规模、高质量的临床研究而缺少指导,故需引起临床重视。帕金森病患者合并高血压的核心问题是血压波动大,需正确认识血压波动的本质并及时干预,个体化制订血压管理方案,有望改善帕金森病患者的非运动症状及生活质量,从而改善远期预后。

参考文献

- [1] ZHANG Z X, ROMAN G C, HONG Z, et al. Parkinson's disease in China: prevalence in Beijing, Xian, and Shanghai[J]. *Lancet*, 2005, 365 (9459): 595-597.
- [2] MA L Y, LIU G L, WANG D X, et al. Alpha-synuclein in peripheral tissues in parkinson's disease[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2019, 10(2): 812-823.
- [3] CHEN J, ZHANG C, WU Y, et al. Association between hypertension and the risk of parkin-

- son's disease; a Meta-analysis of analytical studies[J]. *Neuroepidemiology*, 2019, 52(3/4): 181-192.
- [4] HOU L, LI Q, JIANG L, et al. Hypertension and diagnosis of parkinson's disease; a Meta-analysis of cohort studies [J]. *Front Neurol*, 2018, 9:162.
 - [5] QIU C, HU G, KIVIPELTO M, et al. Association of blood pressure and hypertension with the risk of Parkinson disease; the national FIN-RISK study [J]. *Hypertension*, 2011, 57(6): 1094-1100.
 - [6] NAM G E, KIM S M, HAN K, et al. Metabolic syndrome and risk of Parkinson disease; a nationwide cohort study[J]. *PLoS Med*, 2018, 15(8): e1002640.
 - [7] KIZZA J, LEWINGTON S, MAPPIN-KASIRER B, et al. Cardiovascular risk factors and Parkinson's disease in 500,000 Chinese adults [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2019, 6(4): 624-632.
 - [8] GUO G, XU S, CAO L D, et al. The effect of levodopa benserazide hydrochloride on homocysteinemia levels in patients with Parkinson's disease and treatment of hyperhomocysteinemia[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(11): 2409-2412.
 - [9] LEE Y C, LIN C H, WU R M, et al. Antihypertensive agents and risk of Parkinson's disease; a nationwide cohort study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e98961.
 - [10] SEARLES N S, GROSS A, CAMACHO-SOTO A, et al. Beta2-adrenoreceptor medications and risk of Parkinson disease [J]. *Ann Neurol*, 2018, 84(5): 683-693.
 - [11] KOREN G, NORTON G, RADINSKY K, et al. Chronic use of beta-blockers and the risk of Parkinson's disease[J]. *Clin Drug Investigat*, 2019, 39(5): 463-468.
 - [12] GRONICH N, ABERNETHY D R, AURIEL E, et al. Beta2-adrenoceptor agonists and antagonists and risk of Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2018, 33(9): 1465-1471.
 - [13] JAIN S, GOLDSTEIN D S. Cardiovascular dysautonomia in Parkinson disease; from pathophysiology to pathogenesis[J]. *Neurobiol Dis*, 2012, 46(3): 572-580.
 - [14] FREEMAN R, WIELING W, AXELROD F B, 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.
 - [15] CENTI J, FREEMAN R, GIBBONS C H, et al. Effects of orthostatic hypotension on cognition in Parkinson disease [J]. *Neurology*, 2017, 88(1): 17-24.
 - [16] VELSEBOER D C, DE HAAN R J, 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.
 - [17] TANAKA R, SHIMO Y, YAMASHIRO K, et al. Association between abnormal nocturnal blood pressure profile and dementia in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2018, 46: 24-29.
 - [18] GIBBONS C H, FREEMAN R. Clinical implications of delayed orthostatic hypotension: a 10-year follow-up study[J]. *Neurology*, 2015, 85(16): 1362-1367.
 - [19] EJAZ A A, SEKHON I S, MUNJAL S. Characteristic findings on 24-h ambulatory blood pressure monitoring in a series of patients with Parkinson's disease [J]. *Eur J Intern Med*, 2006, 17(6): 417-420.
 - [20] ZANASI A, TINCANI E, EVANDRI V, et al. Meal-induced blood pressure variation and cardiovascular mortality in ambulatory hypertensive elderly patients; preliminary results[J]. *J Hypertens*, 2012, 30(11): 2125-2132.
 - [21] 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.
 - [22] 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 Feder-

- ation 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.
- [23] FANCIULLI A, GOBEL G, NDAYISABA J P, et al. Supine hypertension in Parkinson's disease and multiple system atrophy[J]. *Clin Auton Res*, 2016, 26(2): 97-105.
- [24] ROSE K M, EIGENBRODT M L, BIGA R L, et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in middle-aged adults: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study[J]. *Circulation*, 2006, 114(7): 630-636.
- [25] GARLAND E M, GAMBOA A, OKAMOTO L, et al. Renal impairment of pure autonomic failure [J]. *Hypertension*, 2009, 54(5): 1057-1061.
- [26] FAGARD R H, DE CORT P. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than nighttime reverse dipping in elderly[J]. *Hypertension*, 2010, 56(1): 56-61.
- [27] SHIBAO C, LIPSITZ L A, BIAGGIONI I, et al. Evaluation and treatment of orthostatic hypotension [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2013, 7(4): 317-324.
- [28] GIBBONS C H, 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.
- [29] WRIGHT R A, KAUFMANN H C, PERERA R, et al. A double-blind, dose-response study of midodrine in neurogenic orthostatic hypotension [J]. *Neurology*, 1998, 51(1): 120-124.
- [30] HAUSER R A, BIAGGIONI I, HEWITT L A, 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.
- [31] WHITE W B, HAUSER R A, ROWSE G J, et al. Cardiovascular safety of droxidopa in patients with symptomatic neurogenic orthostatic hypotension [J]. *Am J Cardiol*, 2017, 119(7): 1111-1115.
- [32] CHEN J 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.
- [33] ZHANG J, GUO L. Effectiveness of acarbose in treating elderly patients with diabetes with postprandial hypotension [J]. *J Invest Med*, 2017, 65(4): 772-783.
- [34] 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.
- [35] HERMIDA R C, CRESPO J J, DOMINGUEZ-SARDINA M, et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial [J]. *Eur Heart J*, 2019, 41(16): 1600.
- [36] LAUDISIO A, LO MONACO M R, SILVERI M C, et al. Use of ACE-inhibitors and falls in patients with Parkinson's disease [J]. *Gait Posture*, 2017, 54(1): 39-44.

(收稿日期: 2020-03-18 修回日期: 2020-07-25)