

# 神经源性仰卧位高血压研究现状

丁岩 袁媛 李宁 詹淑琴

**【摘要】** 神经源性仰卧位高血压是自主神经功能衰竭的一种表现,常与神经源性直立性低血压伴随存在,其确切发病机制尚不清楚,可能与动脉压力反射缓冲功能障碍有关。神经源性仰卧位高血压缺乏特征性临床表现,目前的诊断标准是,诊断明确的神经源性直立性低血压患者仰卧位休息至少 5 分钟后测量血压,收缩压  $\geq 140$  mm Hg/舒张压  $\geq 90$  mm Hg;夜间或睡眠时血压升高的患者应考虑神经源性仰卧位高血压可能。治疗原则需兼顾神经源性仰卧位高血压和神经源性直立性低血压,目前尚缺乏有效治疗药物。

**【关键词】** 高血压; 体位; 自主神经通路; 综述

## Research status of neurogenic supine hypertension

DING Yan, YUAN Yuan, LI Ning, ZHAN Shu-qin

Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: ZHAN Shu-qin (Email: shqzhan@hotmail.com)

**【Abstract】** Neurogenic supine hypertensive (NSH) is one of the types of autonomic nervous function failure, often occurs in neurogenic orthostatic hypotension (NOH) patients. The exact pathogenesis is unknown and may be related to the dysfunction of the stress-reflex buffering function. NSH lacks specificity. The current diagnostic criteria are systolic blood pressure  $\geq 140$  mm Hg and/or diastolic blood pressure  $\geq 90$  mm Hg measured after at least 5 min of supine rest in diagnosed NOH patients. Patients with elevated blood pressure at night or during sleep should consider the possibility of NSH. Treatment requires both NOH and NSH, and there is currently a lack of effective drugs to treat NSH.

**【Key words】** Hypertension; Posture; Autonomic pathways; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81571294).

**Conflicts of interest:** none declared

神经源性仰卧位高血压(NSH)是自主神经功能衰竭的一种表现,主要好发于神经源性直立性低血压(NOH)患者<sup>[1]</sup>,后者由于自主神经系统结构破坏所致功能损害,使血管收缩功能障碍,进而导致直立性低血压(OH)<sup>[2]</sup>。单纯自主神经功能衰竭(PAF)、多系统萎缩(MSA)或帕金森病(PD)等神经退行性变,以及包括糖尿病和自身免疫性自主神经病在内的周围自主神经病变均可导致神经源性仰卧位高血压和神经源性直立性低血压<sup>[1]</sup>。自主神经功能衰竭患者由于昼夜血压和心率调节系统功能失调,血压可波动于直立性低血压与仰卧位高血压

之间<sup>[3]</sup>,直立性低血压常因体位变化而出现相应症状,易被监测到;而仰卧位高血压则大多发生于夜间睡眠时,缺少相应症状,加之日常血压测量通常为坐位,患者坐位血压很可能于正常值范围内,故不易被检出。本文拟对神经源性仰卧位高血压的流行病学、发生机制、临床表现、诊断标准、血压监测和治疗原则进行概述,以期提高临床医师对该病的认识。

### 一、流行病学

由于早期研究对神经源性仰卧位高血压的诊断并无统一标准,故与其相关的流行病学调查结果亦不尽相同。根据文献报道,约有 31% 的帕金森病患者夜间血压下降趋势消失<sup>[4]</sup>,34%~46% 的患者存在神经源性仰卧位高血压,而帕金森病合并神经源性直立性低血压的患者神经源性仰卧位高血压发生率可增至 50%<sup>[5-6]</sup>;约 75% 的多系统萎缩患者夜

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2020.11.014

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81571294)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院神经内科

通讯作者:詹淑琴,Email:shqzhan@hotmail.com

间血压下降趋势消失<sup>[4]</sup>, 37% 的患者存在神经源性仰卧位高血压<sup>[5-6]</sup>; 高达 86% 的单纯自主神经功能衰竭患者夜间血压异常性下降趋势消失<sup>[7]</sup>, 48% ~ 70% 患者存在神经源性仰卧位高血压<sup>[8-9]</sup>。上述研究提示, 神经源性仰卧位高血压更常见于 $\alpha$ -突触共核蛋白病患者, 而帕金森病和多系统萎缩等疾病均是由于 $\alpha$ -突触共核蛋白沉积于神经元突触前膜, 阻碍神经递质在突触之间的传递和信号传导, 继而诱发运动功能障碍; 而且逾 1/2 的神经源性直立性低血压患者可伴有神经源性仰卧位高血压<sup>[1]</sup>。

## 二、发生机制

治疗神经源性直立性低血压的药物如米多君、氟氢可的松等可造成或加重神经源性仰卧位高血压, 而神经源性仰卧位高血压亦可发生于未应用升压药的情况, 提示其发生是多种因素共同作用的结果, 包括动脉压力感受性反射弧的传入、中枢和传出神经损伤、肾素-血管紧张素-醛固酮轴损伤, 以及交感神经传导受损致血管肾上腺素受体失神经性超敏反应等<sup>[10-11]</sup>, 但中枢性和周围性自主神经病变所致神经源性仰卧位高血压的机制并不相同<sup>[12]</sup>。

1. 中枢性自主神经病变 以多系统萎缩为例, 大量神经药理学<sup>[13-14]</sup>、神经化学<sup>[15-16]</sup>以及神经影像学<sup>[10, 15]</sup>研究业已证实, 多系统萎缩患者的周围交感神经功能相对完整, 而且在疾病进程中其周围肾上腺素能受体始终处于代偿性超敏状态<sup>[10, 15]</sup>, 在周围交感神经和肾上腺素能受体兴奋性增强的共同作用下, 周围血管持续收缩, 导致血压升高。这种相对保存的周围交感神经功能和肾上腺素能受体失神经性超敏反应, 很可能即是中枢性自主神经病变导致神经源性仰卧位高血压的主要发生机制。

2. 周围性自主神经病变 与中枢性自主神经病变相反, 周围性自主神经病变如单纯自主神经功能衰竭、帕金森病合并神经源性直立性低血压周围性自主神经病变患者神经源性仰卧位高血压的发生机制被认为是独立于交感神经系统以外的其他机制。神经药理学<sup>[17-18]</sup>、神经化学<sup>[19]</sup>和神经影像学<sup>[20]</sup>研究显示, 周围性自主神经病变患者的周围交感神经功能明显减退, 由此导致的神经源性仰卧位高血压的作用机制可能与血浆血管紧张素<sup>[11]</sup>、醛固酮<sup>[21]</sup>和盐皮质激素受体异常激活<sup>[22]</sup>有关, 但确切机制尚未阐明。

## 三、临床表现

神经源性仰卧位高血压患者通常无临床症状

或仅表现为头痛等非特异性症状, 这些平卧位时出现的非特异性症状难以联想到仰卧位高血压<sup>[12]</sup>。神经源性仰卧位高血压患者可同时伴神经源性直立性低血压, 后者的典型症状为突然的体位变化诱发的轻微头痛、头晕、晕厥前状态、晕厥、视物模糊, 或颈部疼痛, 以枕下、后颈部和肩部区域(称为“衣架”样头痛)较为常见, 此系斜方肌和颈部肌肉缺血所致; 也可无症状或仅有非特异性症状, 如乏力、疲劳、恶心、认知功能减退、腿部酸胀、头痛等<sup>[23-24]</sup>。

虽然神经源性仰卧位高血压缺乏或较少出现相应临床症状, 但是由于仰卧位时血压升高对靶器官的损害, 值得临床医师关注。短期可引起压力性利尿, 导致夜尿增多、夜间睡眠障碍、夜间血容量减少, 从而加重清晨的直立性低血压症状<sup>[25]</sup>。此外, 还可导致高血压急症, 如脑出血、缺血性卒中、急性肺水肿和心肌梗死等, 但这些不良事件在心血管自主功能障碍中的总体发生率尚无系统研究。长期神经源性仰卧位高血压的不良事件可参考原发性高血压, 主要为心脑血管危险因素, 但尚缺乏系统研究; 此外, 神经源性仰卧位高血压与相关不良事件之间的数量-反应关系亦未得到证实, 这也是 2018 年美国自主神经学会(AAS)和欧洲自主神经学会联合会(EFAS)共同发布、并经欧洲神经科学院(EAN)和欧洲高血压学会(ESH)认可的《心血管自主神经功能衰竭中神经源性仰卧位高血压定义的共识》(以下简称共识)<sup>[25]</sup>对仰卧位高血压与原发性高血压制定相同诊断标准的原因。

尽管目前尚缺乏有关神经源性仰卧位高血压的纵向研究, 但横断面研究结果提示, 其长期风险与原发性高血压对终末器官的损害相同, 如肾功能衰竭<sup>[8]</sup>、心脑血管疾病<sup>[3]</sup>和左心室肥厚<sup>[26-27]</sup>等, 而且以神经源性仰卧位高血压为主要症状的多系统萎缩患者脑白质病变风险亦随之增加<sup>[28-29]</sup>。仰卧位高血压和直立性低血压均为老年人认知功能下降的危险因素<sup>[30-31]</sup>, 但目前尚不清楚具体哪项因素对早期帕金森病患者认知功能的影响更为显著, 在进一步控制直立性低血压这一危险因素后, 仰卧位高血压被认为是早期帕金森病患者认知功能下降的独立危险因素<sup>[6]</sup>。

## 四、诊断标准

长期以来神经源性仰卧位高血压的定义一直未达成共识, 直至 2018 年“共识”才明确其规范化定义: 诊断明确的神经源性直立性低血压患者仰卧位

休息至少 5 分钟后测量血压,收缩压  $\geq 140$  mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)/舒张压  $\geq 90$  mm Hg<sup>[25]</sup>。“共识”同时提出神经源性仰卧位高血压的严重程度分级:轻度,收缩压 140~159 mm Hg 或者舒张压 90~99 mm Hg;中度,收缩压 160~179 mm Hg 或舒张压 100~109 mm Hg;重度,收缩压  $\geq 180$  mm Hg 或舒张压  $\geq 110$  mm Hg<sup>[25]</sup>。这一诊断标准与目前的原发性高血压诊断标准一致,值得注意的是,神经源性仰卧位高血压的诊断标准仅适用于已证实为神经源性直立性低血压的患者。由于神经源性直立性低血压与神经源性仰卧位高血压在同一天的不同时间点、不同血容量状态和不同服药时间呈现出不同的严重程度,例如升压药可升高直立位血压和改善直立性症状,但可加重神经源性仰卧位高血压,因此应注意对二者的鉴别。此外,心血管自主神经功能衰竭患者睡眠中也常出现高血压,即夜间高血压(nocturnal hypertension),指失去夜间睡眠时和仰卧位血压生理性下降  $\geq 10\%$  的特点,可见于继发性高血压、慢性肾病、睡眠呼吸暂停综合征(SAHS)、糖尿病周围神经病变(DPN)和恶性高血压患者<sup>[32]</sup>。而对于无其他自主神经功能衰竭症状或因夜间血压升高而急诊就诊的患者,如果出现夜间血压升高,应行神经源性直立性低血压的筛查,测量其坐位血压,如果平卧位与坐位收缩压之间的差值  $> 10$  mm Hg,则需测量直立位血压,不能以测量时的血压值机械性对照原发性高血压的诊断标准,否则,易将神经源性仰卧位高血压误诊为原发性高血压。如果仅基于仰卧位血压值进行诊断和制定治疗策略,药物治疗可能恶化未识别的神经源性直立性低血压。“共识”不建议采用坐位血压值诊断神经源性仰卧位高血压,这是由于心血管自主功能衰竭患者坐位血压可能升高、正常或降低<sup>[25]</sup>。

### 五、血压监测

血压受多种因素影响,并可随着疾病的进展和药物治疗出现一些变化,因此需定期监测血压(包括直立位和仰卧位)。新诊断为神经源性直立性低血压的患者,应在诊断时和诊断后定期筛查神经源性仰卧位高血压,尤其是应用升压药前、药物增量前、夜尿增多时或出现踝关节水肿时<sup>[25]</sup>。行仰卧位血压测量时,建议患者仰卧位休息至少 5 分钟,同时与直立位血压测量相结合,嘱患者站立不动以避免下肢肌肉收缩影响静脉回流,或行直立倾斜试验。

“共识”建议,患者应在家中进行血压监测和记

录,以进一步了解血压的昼夜变化<sup>[25]</sup>。尽管目前尚无针对心血管自主神经功能衰竭患者进行家庭血压自我监测的方案,但“共识”建议,首诊后每天监测血压 3 次(清晨、午餐后、睡前),分别记录仰卧位、坐位和直立位血压,持续 1 周。开始或调整神经源性直立性低血压或神经源性仰卧位高血压治疗方案后,也应重复相同的家庭血压监测和记录,以评价治疗效果和潜在的不良反应;如果诊室测量血压或家庭记录血压均提示存在神经源性仰卧位高血压,则建议采用 24 小时动态血压监测记录夜间血压绝对值和变化趋势<sup>[25]</sup>。24 小时动态血压监测可提供与日常生活和活动相关的血压变化重要信息<sup>[33]</sup>,有助于调整降压药物种类、剂量和服药时间。

### 六、治疗原则

神经源性直立性低血压和神经源性仰卧位高血压的治疗原则相互矛盾,治疗一方面的同时会加重另一方面,因此对于同时存在神经源性直立性低血压和神经源性仰卧位高血压患者的优先治疗一直存有争议:Espay 等<sup>[34]</sup>认为,预期寿命较短的患者如多系统萎缩,头晕、晕厥、跌倒等直立性低血压近期风险对患者生活质量的影响更重要,应优先治疗神经源性直立性低血压。而对于预后较好且预期寿命正常的患者,如单纯自主神经功能衰竭,神经源性仰卧位高血压长期风险造成的心脏、脑、肾脏等靶器官损害可影响寿命者,应积极治疗神经源性仰卧位高血压<sup>[12]</sup>。应注意的是,治疗任一方面的潜在益处都可能被另一方面的潜在恶化所抵消。目前尚缺乏有力的证据规范应优先治疗哪一方面?治疗的有效范围是多少?因此,现阶段治疗需兼顾神经源性直立性低血压与神经源性仰卧位高血压两方面。

1. 健康宣教 健康宣教是管理自主神经功能衰竭患者的第一步,特别是同时存在神经源性直立性低血压和神经源性仰卧位高血压者<sup>[35]</sup>。临床医师应根据患者特点分析其预期目标,控制仰卧位高血压,避免长期损害造成的终末器官损害,同时缓解症状,改善生活质量和减少跌倒风险<sup>[36]</sup>。告知患者如果仰卧位血压明显升高,不用过于紧张,通过简单的体位改变(如坐起)即可将仰卧位血压降至正常<sup>[37]</sup>;对于同时存在仰卧位高血压和直立性低血压者,应用降压药的时间和剂量可能不同于原发性高血压的治疗指南<sup>[38]</sup>。此外,还应对患者的药物应用情况进行全面回顾,停用或减少任何可能影响血压

的药物<sup>[35]</sup>。尽管氟氢可的松尚未被美国食品与药品管理局(FDA)批准用于治疗神经源性直立性低血压,但已列为常用的非适应证用药,该药作用时间较长,因此对于同时伴有神经源性仰卧位高血压的患者,建议尽可能避免应用<sup>[1]</sup>。目前经FDA批准用于治疗神经源性直立性低血压的药物仅为米多君和屈昔多巴,米多君是选择性 $\alpha_1$ 激动剂,可能导致或加重仰卧位高血压<sup>[39]</sup>,其半衰期约3小时;屈昔多巴为去甲肾上腺素前体,其药理作用是通过增加去甲肾上腺素水平,导致周围血管收缩,同样可能导致或加重仰卧位高血压<sup>[40]</sup>,半衰期为2~3小时,因此不建议睡前5小时内服用这两种药物<sup>[38]</sup>。

2. 非药物治疗 非药物治疗方法对神经源性仰卧位高血压和神经源性直立性低血压均有益,且相对安全,但这些方法易被忽视<sup>[34,41]</sup>。神经源性直立性低血压的非药物治疗已有诸多研究报道,不再赘述,仅介绍神经源性仰卧位高血压的非药物治疗。(1)夜间睡眠时床头抬高 $10^{\circ}\sim 20^{\circ}$ :半卧位睡眠可降低夜间血压,减少夜尿量,从而改善清晨的直立性低血压症状<sup>[41]</sup>,而仅抬高头部或上半身,降压效果较差。将枕头抬高约 $30^{\circ}$ 仅适用于无法耐受床面倾斜的患者,可降低颈动脉窦和脑血管系统血压<sup>[1]</sup>。(2)睡前少量进食碳水化合物:进食碳水化合物后可引起轻微的餐后低血压<sup>[42]</sup>,尤其是富含碳水化合物的食物,因为与蛋白质、脂肪等其他食物相比,碳水化合物可导致更明显的血压下降。Young和Mathias<sup>[43]</sup>曾报告1例吞咽困难患者,通过胃造口夜间喂食的方法达到改善夜间神经源性仰卧位高血压之目的。(3)晚上尽量减少饮水量:饮水可以引起神经源性直立性低血压患者明显的升压反应<sup>[44]</sup>。这种渗透压反应可迅速发生在数分钟内,约30分钟后达峰值,并持续60~90分钟。因此,神经源性仰卧位高血压患者可根据对渗透压反应的敏感性,于睡前60~90分钟内限制饮水量<sup>[1]</sup>。(4)日间尽量减少仰卧位:午睡时最好使用躺椅,尤其是需穿弹力衣物、戴腹带和清晨应用升压药的患者<sup>[41]</sup>。(5)限制钠摄入:如果神经源性仰卧位高血压严重程度超过神经源性直立性低血压,应减少钠的摄入量。与正常对照者相比,自主神经功能衰竭患者对钠摄入的限制更加敏感,这是由于肾脏保存钠的功能受损,尤其是夜间<sup>[45]</sup>,低钠饮食可以有效治疗神经源性仰卧位高血压,但加重神经源性直立性低血压。(6)夜间避免应用可升高血压的药物:某些非处方消肿药

或者非甾体抗炎药(NSAID),例如布洛芬和消炎痛,可使自主神经功能衰竭患者发生严重的高血压反应<sup>[35]</sup>。上述非药物治疗方法均可减轻神经源性仰卧位高血压,且对神经源性直立性低血压的影响较小<sup>[34]</sup>,患者可根据自身情况选择性应用。

3. 药物治疗 若上述非药物方法对中至重度神经源性仰卧位高血压的治疗效果欠佳,可考虑药物治疗。目前,神经源性仰卧位高血压的药物治疗存在诸多问题,不能照搬原发性高血压的治疗经验,这是由于神经源性仰卧位高血压患者与原发性高血压患者对降压药的降压反应存在明显差异<sup>[1]</sup>。迄今尚无经FDA批准用于治疗神经源性仰卧位高血压的药物<sup>[41]</sup>。由于缺乏具有严格临床终点的大规模研究证据,目前用于治疗神经源性仰卧位高血压的药物研究均基于小样本和短期临床试验<sup>[1]</sup>。尽管有些药物已被证实具有降低神经源性仰卧位高血压的疗效,但大多数药物并非普遍有效,且难以预测患者可能对哪一种药物产生反应。因此,仅基于专家意见和小规模临床试验结果,2019年,AAS、EFAS和ESH联合于2019发布《仰卧位高血压的管理》<sup>[1]</sup>,建议神经源性仰卧位高血压患者睡前采取个体化药物治疗;考虑到需避免次日清晨的神经源性直立性低血压,应选择短效药物<sup>[12]</sup>。目前,多数临床药物试验呈现不一致的研究结论,例如硝酸甘油贴剂、氯沙坦、可乐定、硝苯地平等(表1)<sup>[1,12,38,41]</sup>。应注意的是,无论选择何种治疗方法,均应监测治疗效果,并根据病情变化随时调整降压药的种类和剂量<sup>[12]</sup>,可通过测量凌晨4:00的仰卧位血压对药物疗效进行评价,如果血压平稳,提示治疗有效<sup>[1]</sup>。中枢性病变和周围性病变所致自主神经功能衰竭的周围交感神经活性不同,例如,选择性 $\alpha_2$ -肾上腺素能受体激动剂(交感神经阻断剂)可乐定通过降低周围交感神经活性的传导而发挥治疗作用<sup>[46]</sup>;但对周围自主神经退行性病变患者而言,由于交感神经功能受损,交感神经阻断剂通常无效<sup>[10,46]</sup>,甚至可能加重神经源性仰卧位高血压<sup>[47]</sup>,故临床应慎用可乐定<sup>[1]</sup>。由于短效钙拮抗剂存在增加原发性高血压患者心脏疾病的风险,特别是老年人群<sup>[1]</sup>,因此选择此类药物治疗神经源性仰卧位高血压时亦应持谨慎态度。可乐定和氯沙坦均有减少夜尿钠排泄的作用<sup>[11,46]</sup>,其中氯沙坦可能对直立性低血压的影响较小<sup>[11]</sup>,但考虑到氯沙坦的活性代谢物的半衰期超过6小时<sup>[48]</sup>,其降压作用可能被叠加,临床应用时应严

**表 1** 神经源性仰卧位高血压治疗药物<sup>[1,12,38,41]</sup>**Table 1.** Medication for NSH<sup>[1,12,38,41]</sup>

药物种类	代表药物	用法
硝酸甘油类	经皮硝酸甘油贴	0.10 mg/h 睡前贴于左前胸, 起床前 2 小时取下
血管紧张素 II 受体阻断剂	氯沙坦	25 mg 睡前服用
血管紧张素转换酶抑制剂	卡托普利	25 mg 睡前服用
选择性 $\alpha_2$ -肾上腺素能受体激动剂	可乐定	0.10 mg 随晚饭后服用
钙拮抗剂	短效硝苯地平	10 mg 睡前服用

The above - mentioned recommended drugs are all from foreign research results, and the research in this field has not been carried out in China. Therefore, in the selection of treatment drugs, we should also consider such factors as race, slow titration of drug dosage from small dose, and pay attention to the monitoring of daily blood pressure, 上述药物均源于国外文献, 我国尚未开展这方面的研究, 因此在选择治疗药物时还应考虑种族差异等因素, 从小剂量开始缓慢滴定药物剂量, 并注意监测每日血压

格监测血压。考虑到上述药物均有一定程度的遗留效应, 治疗神经源性仰卧位高血压时应从小剂量开始, 缓慢滴定药物剂量, 并监测血压。

在治疗神经源性仰卧位高血压的同时, 还应注意神经源性直立性低血压的不良影响<sup>[38]</sup>。与神经源性直立性低血压相比, 神经源性仰卧位高血压仍存在诸多有待解决的问题。例如, 多数患者神经源性直立性低血压和仰卧位高血压共存, 二者是共病还是一方是另一方的代偿表现? 中枢性病变致神经源性仰卧位高血压的机制, 与相对保留的周围交感神经功能和肾上腺素受体失神经性后的超敏反应有关, 但周围性病变致神经源性仰卧位高血压的机制尚不明确。此外, 神经源性仰卧位高血压对靶器官的损害是否与原发高血压一致? 其治疗时机、非药物治疗与药物治疗的效果和不良反应及其对靶器官损害的预防作用等<sup>[41]</sup>, 尚待进一步研究。

利益冲突 无

### 参 考 文 献

- Jordan J, Fanciulli A, Tank J, Calandra-Buonaura G, Cheshire WP, Cortelli P, Eschlböck S, Grassi G, Hilz MJ, Kaufmann H, Lahrmann H, Mancina G, Mayer G, Norcliffe-Kaufmann L, Pavy-Le Traon A, Raj SR, Robertson D, Rocha I, Reuter H, Struhal W, Thijs RD, Tsioufis KP, Gert van Dijk J, Wenning GK, Biaggioni I. 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, 37:1541-1546.
- Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, Fedorowski A, Furlan R, Kenny RA, Martín A, Probst V, Reed MJ, Rice CP, Sutton R, Ungar A, van Dijk JG; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39:1883-1948.
- Milazzo V, Di Stefano C, Milan A, Ravera A, Sobrero G, Sabia L, Veglio F, Maule S. Cardiovascular complications in patients with autonomic failure [J]. *Clin Auton Res*, 2015, 25:133-140.
- Fanciulli A, Strano S, Ndayisaba JP, Goebel G, Giofrè L, Rizzo M, Colosimo C, Caltagirone C, Poewe W, Wenning GK, Pontieri FE. Detecting nocturnal hypertension in Parkinson's disease and multiple system atrophy: proposal of a decision - support algorithm [J]. *J Neurol*, 2014, 261:1291-1299.
- Fanciulli A, Göbel G, Ndayisaba JP, Granata R, Duerr S, Strano S, Colosimo C, Poewe W, Pontieri FE, Wenning GK. Supine hypertension in Parkinson's disease and multiple system atrophy [J]. *Clin Auton Res*, 2016, 26:97-105.
- Umehara T, Matsuno H, Toyoda C, Oka H. Clinical characteristics of supine hypertension in de novo Parkinson disease [J]. *Clin Auton Res*, 2016, 26:15-21.
- Struhal W, Lahrmann H, Mathias CJ. Incidence of cerebrovascular lesions in pure autonomic failure [J]. *Auton Neurosci*, 2013, 179:159-162.
- Garland EM, Gamboa A, Okamoto L, Raj SR, Black BK, Davis TL, Biaggioni I, Robertson D. Renal impairment of pure autonomic failure [J]. *Hypertension*, 2009, 54:1057-1061.
- Celedonio JE, Arnold AC, Dupont WD, Ramirez CE, Diedrich A, Okamoto LE, Raj SR, Robertson D, Peltier AC, Biaggioni I, Shibao CA. Residual sympathetic tone is associated with reduced insulin sensitivity in patients with autonomic failure [J]. *Clin Auton Res*, 2015, 25:309-315.
- Shannon JR, Jordan J, Diedrich A, Pohar B, Black BK, Robertson D, Biaggioni I. Sympathetically mediated hypertension in autonomic failure [J]. *Circulation*, 2000, 101:2710-2715.
- Arnold AC, Okamoto LE, Gamboa A, Shibao C, Raj SR, Robertson D, Biaggioni I. Angiotensin II, independent of plasma renin activity, contributes to the hypertension of autonomic failure [J]. *Hypertension*, 2013, 61:701-706.
- Baker J, Kimpinski K. Management of supine hypertension complicating neurogenic orthostatic hypotension [J]. *CNS Drugs*, 2017, 31:653-663.
- Sharabi Y, Eldadah B, Li ST, Dendi R, Pechnik S, Holmes C, Goldstein DS. Neuropharmacologic distinction of neurogenic orthostatic hypotension syndromes [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2006, 29:97-105.
- Shibao C, Okamoto LE, Gamboa A, Yu C, Diedrich A, Raj SR, Robertson D, Biaggioni I. Comparative efficacy of yohimbine against pyridostigmine for the treatment of orthostatic hypotension in autonomic failure [J]. *Hypertension*, 2010, 56:847-851.
- Arnold AC, Biaggioni I. Management approaches to hypertension in autonomic failure [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2012, 21:481-485.
- Goldstein DS, Holmes C, Sharabi Y, Brentzel S, Eisenhofer G. Plasma levels of catechols and metanephrines in neurogenic orthostatic hypotension [J]. *Neurology*, 2003, 60:1327-1332.
- Sharabi Y, Imrich R, Holmes C, Pechnik S, Goldstein DS. Generalized and neurotransmitter - selective noradrenergic denervation in Parkinson's disease with orthostatic hypotension [J]. *Mov Disord*, 2008, 23:1725-1732.
- Imrich R, Eldadah BA, Benth O, Pechnik S, Sharabi Y, Holmes C, Grossman E, Goldstein DS. Functional effects of cardiac sympathetic denervation in neurogenic orthostatic

- hypotension[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009, 15:122-127.
- [19] Goldstein DS, Sharabi Y. Neurogenic orthostatic hypotension: a pathophysiological approach[J]. *Circulation*, 2009, 119:139-146.
- [20] Tiptre DN, Goldstein DS. Cardiac and extracardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease with orthostatic hypotension and in pure autonomic failure[J]. *J Nucl Med*, 2005, 46:1775-1781.
- [21] Biaggioni I, Garcia F, Inagami T, Haile V. Hyporeninemic normoaldosteronism in severe autonomic failure [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, 76:580-586.
- [22] Arnold AC, Okamoto LE, Gamboa A, Black BK, Raj SR, Elijevich F, Robertson D, Shibao CA, Biaggioni I. Mineralocorticoid receptor activation contributes to the supine hypertension of autonomic failure[J]. *Hypertension*, 2016, 67:424-429.
- [23] Low PA. Neurogenic orthostatic hypotension: pathophysiology and diagnosis[J]. *Am J Manag Care*, 2015, 21(13 Suppl):248-257.
- [24] Freeman R. Clinical practice: neurogenic orthostatic hypotension [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358:615-624.
- [25] Fanciulli A, Jordan J, Biaggioni I, Calandra - Buonaura G, Cheshire WP, Cortelli P, Eschlboeck S, Grassi G, Hilz MJ, Kaufmann H, Lahmann H, Mancina G, Mayer G, Norcliffe - Kaufmann L, Pavy-Le Traon A, Raj SR, Robertson D, Rocha I, Struhal W, Thijs R, Tsioufis KP, van Dijk JG, Wenning GK. 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): endorsed by the European Academy of Neurology (EAN) and the European Society of Hypertension (ESH)[J]. *Clin Auton Res*, 2018, 28:355-362.
- [26] Maule S, Milan A, Grosso T, Veglio F. Left ventricular hypertrophy in patients with autonomic failure [J]. *Am J Hypertens*, 2006, 19:1049-1954.
- [27] Vagaonescu TD, Saadia D, Tuhim S, Phillips RA, Kaufmann H. Hypertensive cardiovascular damage in patients with primary autonomic failure[J]. *Lancet*, 2000, 355:725-726.
- [28] Oh YS, Kim JS, Yang DW, Koo JS, Kim YI, Jung HO, Lee KS. Nighttime blood pressure and white matter hyperintensities in patients with Parkinson disease [J]. *Chronobiol Int*, 2013, 30:811-817.
- [29] Lim TS, Lee PH, Kim HS, Yong SW. White matter hyperintensities in patients with multiple system atrophy[J]. *J Neurol*, 2009, 256:1663-1670.
- [30] Kuo HK, Sorond F, Iloputaife I, Gagnon M, Milberg W, Lipsitz LA. Effect of blood pressure on cognitive functions in elderly persons[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2004, 59:1191-1194.
- [31] Frewen J, Savva GM, Boyle G, Finucane C, Kenny RA. Cognitive performance in orthostatic hypotension: findings from a nationally representative sample[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2014, 62:117-122.
- [32] Birkenhäger AM, van den Meiracker AH. Causes and consequences of a non-dipping blood pressure profile[J]. *Neth J Med*, 2007, 65:127-131.
- [33] Pavelic A, Krbot Skoric M, Crnošija L, Habek M. Postprandial hypotension in neurological disorders: systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Auton Res*, 2017, 27:263-271.
- [34] Espay AJ, LeWitt PA, Hauser RA, Merola A, Masellis M, Lang AE. Neurogenic orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson's disease and related synucleinopathies: prioritisation of treatment targets[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15:954-966.
- [35] Ahmed A, Ruzieh M, Kanjwal S, Kanjwal K. Syndrome of supine hypertension with orthostatic hypotension: pathophysiology and clinical approach [J]. *Curr Cardiol Rev*, 2020, 16:48-54.
- [36] Jordan J, Biaggioni I. Diagnosis and treatment of supine hypertension in autonomic failure patients with orthostatic hypotension[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2002, 4:139-145.
- [37] Shibao C, Gamboa A, Diedrich A, Biaggioni I. Management of hypertension in the setting of autonomic dysfunction [J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2006, 8:105-109.
- [38] Gibbons CH, Schmidt P, Biaggioni I, Frazier-Mills C, Freeman R, Isaacson S, Karabin B, Kuritzky L, Lew M, Low P, Mehdirdad A, Raj SR, Vernino S, Kaufmann H. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension[J]. *J Neurol*, 2017, 264:1567-1582.
- [39] Low PA, Tomalia VA. Orthostatic hypotension: mechanisms, causes, management[J]. *J Clin Neurol*, 2015, 11:220-226.
- [40] Jordan J, Tank J, Heusser K, Reuter H, Biaggioni I. What do we really know about supine hypertension in patients with orthostatic hypotension [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2019, 34:384-389.
- [41] Vallelonga F, Maule S. Diagnostic and therapeutical management of supine hypertension in autonomic failure: a review of the literature[J]. *J Hypertens*, 2019, 37:1102-1111.
- [42] Shannon JR, Jordan J, Robertson D. Blood pressure in autonomic failure: drinks, meals and other ordeals[J]. *Clin Sci (Lond)*, 1998, 94:5.
- [43] Young TM, Mathias CJ. Treatment of supine hypertension in autonomic failure with gastrostomy feeding at night [J]. *Auton Neurosci*, 2008, 143(1/2):77-78.
- [44] Jordan J, Shannon JR, Black BK, Ali Y, Farley M, Costa F, Diedrich A, Robertson RM, Biaggioni I, Robertson D. The pressor response to water drinking in humans: a sympathetic reflex[J]? *Circulation*, 2000, 101:504-509.
- [45] Wilcox CS, Puritz R, Lightman SL, Bannister R, Aminoff MJ. Plasma volume regulation in patients with progressive autonomic failure during changes in salt intake or posture[J]. *J Lab Clin Med*, 1984, 104:331-339.
- [46] Shibao C, Gamboa A, Abraham R, Raj SR, Diedrich A, Black B, Robertson D, Biaggioni I. Clonidine for the treatment of supine hypertension and pressure natriuresis in autonomic failure[J]. *Hypertension*, 2006, 47:522-526.
- [47] Onrot J, Goldberg MR, Biaggioni I, Hollister AS, Kincaid D, Robertson D. Postjunctional vascular smooth muscle alpha-2 adrenoceptors in human autonomic failure [J]. *Clin Invest Med*, 1987, 10:26-31.
- [48] Lo MW, Goldberg MR, McCrea JB, Lu H, Furtek CI, Bjornsson TD. Pharmacokinetics of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, and its active metabolite EXP3174 in humans [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1995, 58:641-649.

(收稿日期:2020-11-09)

(本文编辑:彭一帆)