

帕金森病患者直立性低血压检测及其相关危险因素分析

刘晨菲 郝永慈 董慈 李冬 刘惠苗 顾平

【摘要】 目的 分析帕金森病患者直立性低血压发生率并筛查其相关危险因素。**方法** 共纳入 2020 年 2-9 月河北医科大学第一医院收治的 54 例帕金森病患者,分别采用主动站立试验和直立倾斜试验测量血压并比较两种方法检测直立性低血压发生率,蒙特利尔认知评价量表(MoCA)北京版和简易智能状态量表检查(MMSE)评估认知功能,汉密尔顿抑郁量表 24 项(HAMD-24)和汉密尔顿焦虑量表 14 项(HAMA-14)评估抑郁和焦虑症状,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评估睡眠质量,统一帕金森病评价量表(UPDRS)及其第三部分(UPDRS III)评估帕金森病运动症状和非运动症状,改良 Hoehn-Yahr 分期评估疾病分期,功能性胃肠病罗马 III 诊断标准评估便秘,金帕默帕金森病嗅觉障碍辅助诊断卡评估嗅觉功能。单因素和多因素前进法 Logistic 回归分析筛查帕金森病患者发生直立性低血压的危险因素。**结果** 帕金森病患者经直立倾斜试验检测直立性低血压的发生率高于主动站立试验[62.96% (34/54)对 24.07% (13/54); $\chi^2 = 19.048, P = 0.000$]。Logistic 回归分析显示,多巴胺受体激动药-左旋多巴日等效剂量(LEDD)高($OR = 1.029, 95\%CI: 1.007 \sim 1.051; P = 0.010$)、便秘($OR = 16.268, 95\%CI: 1.213 \sim 227.972; P = 0.035$)、UPDRS 总评分高($OR = 1.303, 95\%CI: 1.034 \sim 1.643; P = 0.025$)、UPDRS III 评分高($OR = 1.438, 95\%CI: 1.041 \sim 1.986; P = 0.027$)是帕金森病患者发生直立性低血压的危险因素,而 MMSE 评分高是帕金森病患者发生直立性低血压的保护因素($OR = 0.606, 95\%CI: 0.418 \sim 0.880; P = 0.008$)。**结论** 直立倾斜试验诊断帕金森病伴直立性低血压的发生率高于主动站立试验。多巴胺受体激动药-LEDD、UPDRS 总评分和 UPDRS III 评分高以及存在便秘和认知功能障碍的帕金森病患者更易发生直立性低血压。

【关键词】 帕金森病; 低血压,直立性; 危险因素; Logistic 模型

Examination of orthostatic hypotension and its related risk factors in patients with Parkinson's disease

LIU Chen-fei, HAO Yong-ci, DONG Ci, LI Dong, LIU Hui-miao, GU Ping

Department of Neurology, The First Hospital of Hebei Medical University; Brain Aging and Cognitive Neuroscience Key Laboratory of Hebei Province, Shijiazhuang 050000, Hebei, China

Corresponding author: GU Ping (Email: gpwh2000@126.com)

【Abstract】 Objective To investigate the incidence and risk factors of orthostatic hypotension (OH) in Parkinson's disease (PD) by Active Standing Test (AST) and Head-Up Tilt Test (HUTT). **Methods** A total of 54 patients with PD were admitted to The First Hospital of Hebei Medical University from February to September 2020. Blood pressure was measured by AST and HUTT, the incidence of OH detected by the two methods was compared. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Mini-Mental State Examination (MMSE) were used to assess the cognitive function. Hamilton Depression Rating Scale-24 (HAMD-24) was used to evaluate depressive symptoms. Hamilton Anxiety Rating Scale-14 (HAMA-14) was used to evaluate anxiety symptoms. Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) was used to evaluate the sleep quality. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) and its third part were used to assess motor and non-motor symptoms of PD. Modified Hoehn - Yahr staging was assessed for disease severity. Functional gastroenteropathy Rome III diagnostic criteria to assess constipation. KINPAMOR was used to assess

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2022.04.008

基金项目:河北省重点研发计划项目民生科技专项(项目编号:20377721D)

作者单位:050000 石家庄,河北医科大学第一医院神经内科 河北省脑老化与认知神经科学重点实验室

通讯作者:顾平,Email:gpwh2000@126.com

olfactory function. Univariate and multivariate forward Logistic regression analyses were used to analyze the risk factors for OH in PD. **Results** The incidence of OH detected by HUTT was higher than that detected by AST [62.96% (34/54) vs. 24.07% (13/54); $\chi^2 = 19.048$, $P = 0.000$]. Logistic regression analysis showed that the levodopa equivalent daily dose (LEDD) of dopamine receptor agonists increased ($OR = 1.029$, 95%CI: 1.007–1.051; $P = 0.010$), constipation ($OR = 16.268$, 95%CI: 1.213–227.972; $P = 0.035$), the lower MMSE score ($OR = 0.606$, 95%CI: 0.418–0.880; $P = 0.008$), the higher UPDRS total scores ($OR = 1.303$, 95%CI: 1.034–1.643; $P = 0.025$) and the higher UPDRS III score ($OR = 1.438$, 95%CI: 1.041–1.986; $P = 0.027$) were risk factors for OH in PD. **Conclusions** The incidence of OH detected by HUTT was significantly higher than that detected by AST in PD patients. The higher dosage of dopamine receptor agonist LEDD, constipation, the higher total UPDRS score, the higher UPDRS III score and the lower MMSE score were risk factors for the development of OH in PD patients.

【Key words】 Parkinson disease; Hypotension, orthostatic; Risk factors; Logistic models

This study was supported by Hebei Province Key Research and Development Plan Program People's Livelihood Science and Technology Project (No. 20377721D).

Conflicts of interest: none declared

帕金森病是中老年人群常见的神经系统变性疾病,除表现为典型的静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势步态异常等运动症状外,还可出现睡眠障碍、情绪障碍、便秘、嗅觉减退、大小便障碍、性功能障碍、多汗、直立性低血压(OH)等自主神经功能障碍^[1],有9.6%~58.0%的帕金森病患者可并发直立性低血压,增加跌倒和骨折风险、降低生活质量^[2-3]。直立性低血压通常呈隐匿性,临床检测方法主要有3种,主动站立试验(AST)、直立倾斜试验(HUTT)和动态血压监测。主动站立试验是可于床边检测直立性低血压的方法,操作简便,易于获取,但受主观因素的影响较大,易出现假阴性结果^[4];而直立倾斜试验安全性高,无跌倒的风险,可早期发现无症状性和隐匿性病例,使直立性低血压的确诊率提高18%^[5-6]。本研究对比分析主动站立试验与直立倾斜试验这两种方法检测帕金森病患者直立性低血压的发生率并进一步筛查相关危险因素,以期为临床诊断与治疗帕金森病伴直立性低血压提供帮助。

对象与方法

一、研究对象

1. 纳入标准 (1)帕金森病的诊断符合《中国帕金森病的诊断标准(2016版)》^[1]。(2)年龄<75岁。(3)未行脑深部电刺激术(DBS)。(4)能够配合完成各项量表评估。(5)本研究经河北医科大学第一医院道德伦理委员会审核批准(审批号:20200351)。(6)所有患者或家属对检查项目知情并签署知情同意书。

2. 排除标准 (1)继发性帕金森综合征,以及进

行性核上性麻痹(PSP)和多系统萎缩(MSA)等帕金森叠加综合征。(2)近3个月内有利尿药、降压药等影响血压的药物治疗史或饮酒史。(3)伴随存在可导致血容量降低的疾病或症状如脱水、贫血、出血、烧伤、肾上腺功能障碍等。(4)合并脑炎、脑卒中、高血压、糖尿病、心脏病、痴呆、严重躯体性疾病等。(5)存在严重的精神、语言或情绪障碍,无法配合完成量表评估。(6)合并鼻息肉或慢性鼻炎、鼻窦炎,无法配合完成嗅觉检查。

3. 一般资料 根据上述纳入与排除标准,选择2020年2-9月在河北医科大学第一医院神经内科住院治疗的原发性帕金森病患者共54例,男性23例,女性31例;年龄42~74岁,平均(66.67±8.25)岁;发病年龄46~72岁,平均(60.25±9.65)岁;病程1.50~12.50年,平均(6.50±1.30)年;受教育程度0~16年,平均(9.19±4.25)年;总左旋多巴日等效剂量(LEDD)为130.00~1082.50 mg,平均(514.57±259.18) mg;多巴胺受体激动药-LEDD 0~450 mg,平均(116.62±77.67) mg。

二、研究方法

1. 临床资料采集 详细记录患者性别、年龄、发病年龄、病程、受教育程度,以及药物应用情况并换算为LEDD,计算公式为^[7]:总LEDD(mg)=左旋多巴标准片(mg)×1+左旋多巴控释片(mg)×0.75+普拉克索(mg)×100+吡贝地尔(mg)×1+罗匹尼罗(mg)×20+司来吉兰(mg)×10+金刚烷胺(mg)×1+[左旋多巴标准片(mg)×1+左旋多巴控释片(mg)×0.75]×0.33(若同时服用恩他卡朋),多巴胺受体激动药-LEDD(mg)=普拉克索(mg)×100+吡贝地尔

(mg) × 1 + 罗匹尼罗 (mg) × 20。

2. 血压测量 所有患者住院期间每天测量血压两次,分别采用主动站立试验和直立倾斜试验判断是否为直立性低血压。(1)主动站立试验^[8]:患者于入院次日清晨(调整抗帕金森药物前)、20~22℃安静环境平卧 15 min,然后将 OMRON 电子血压计 HEM-7136(欧姆龙健康医疗株式会社)袖带测量位置置于右心同一水平处测量卧位血压,转换为直立位并维持 3 min,保持袖带位置不变测量直立位血压,测量两次,取平均值。(2)直立倾斜试验^[9]:入院次日清晨(调整抗帕金森药物前),患者于 20~22℃配备有抢救设备的安静环境中平卧于直立倾斜床 15 min,心电图监护仪记录基础血压和心率,10 s 后将直立倾斜床倾斜角度调至最大(70°),每 5 分钟监测血压、心率、心电图以及症状与体征,共监测 45 min,期间若出现低血压、心动过缓、晕厥等情况立即终止试验,无异常者则完成全部试验过程。(3)直立性低血压诊断:卧位转换为直立位 3 min 时,收缩压(SBP)下降 ≥ 20 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa)和(或)舒张压(DBP)下降 ≥ 10 mm Hg,伴或不伴头晕,即诊断为直立性低血压^[10]。

3. 临床症状评估 由同一位经过正规培训的神经内科医师进行帕金森病运动症状和非运动症状评估。(1)认知功能:分别采用蒙特利尔认知评价量表(MoCA)北京版^[11]和简易智能状态检查量表(MMSE)^[11]评估认知功能。MoCA 量表北京版包括视空间能力、执行功能、命名、注意力、语言、抽象、延迟回忆、定向力共 8 项内容,总评分为 30,评分 < 26 为认知功能障碍。MMSE 量表包括时间和地点定向力、注意力、计算力、即刻回忆、延迟回忆、语言、图形共 7 项内容,总评分为 30,文盲评分 ≤ 17、小学 ≤ 20、初中及以上 ≤ 24 视为认知功能障碍,受教育程度 ≤ 12 年者评分加 1 以校正偏倚。(2)抑郁:采用汉密尔顿抑郁量表 24 项(HAMD-24)^[12]评估抑郁症状,评分 < 8 为无抑郁、8~20 为轻度抑郁、21~34 为中度抑郁、≥ 35 为重度抑郁。(3)焦虑:采用汉密尔顿焦虑量表 14 项(HAMA-14)^[12]评估焦虑症状,评分 < 7 为无焦虑、7~13 为可能焦虑、14~20 为确定焦虑、21~28 为明显焦虑、≥ 29 为严重焦虑。(4)睡眠质量:采用匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)^[12]评估睡眠质量,评分 ≤ 5 为睡眠质量好、6~10 为睡眠质量尚可、11~15 为睡眠质量一般、≥ 16 为睡眠质量差。(5)帕金森病症状:采用统一帕金森病评价量表(UPDRS)^[11]评

估精神、行为和情绪(16分),日常生活(52分)以及运动功能(56分),总评分为 124,评分越高、帕金森病症状越严重。(6)运动症状:采用 UPDRS III 量表评估运动症状,总评分为 108,评分越高、运动症状越差。(7)疾病分期:采用改良 Hoehn-Yahr 分期^[11]评估疾病严重程度,分为 0~5 级,分级越高、疾病越严重。(8)便秘:参照功能性胃肠病罗马 III 诊断标准^[13]中功能性便秘的标准,①符合以下 2 项或以上症状,即 ≥ 25% 的时间感到排便费力; ≥ 25% 的时间排便呈块状或硬便; ≥ 25% 的时间排便有肛门直肠梗阻或阻塞感; ≥ 25% 的时间需手法辅助排便;每周排便 < 3 次。②不使用泻药很少出现稀便。③不符合肠易激综合征诊断标准。诊断前症状已存在 ≥ 6 个月且近 3 个月符合上述诊断标准即为便秘^[13]。(9)嗅觉功能:采用金帕默帕金森病嗅觉障碍辅助诊断卡(KINPAMOR,江苏金森海默生物技术有限公司)评估嗅觉功能,包含 12 个标注的嗅觉测试片,严格按照说明书操作流程,依次或随机选择其中一个测试卡,在通风良好处置于患者鼻前 3~5 cm 嗅闻,每道测试题设置 4 个选项,选项正确评 1 分,间隔 15 s 后嗅闻下一个测试卡,完成全部测试卡,计算总评分,评分 < 6.5 为嗅觉障碍^[6]。

4. 统计分析方法 采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据处理与分析。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。采用 Kolmogorov-Smirnov 检验行正态性检验,呈正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用两独立样本的 t 检验;呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,采用 Mann-Whitney U 检验。帕金森病伴直立性低血压危险因素的筛查采用单因素和多因素前进法 Logistic 回归分析($\alpha_{\lambda} = 0.05, \alpha_{\text{进}} = 0.05$)。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

本组 54 例帕金森病患者经主动站立试验检出直立性低血压 13 例(24.07%),经直立倾斜试验检出直立性低血压 34 例(62.96%)且包括 13 例主动站立试验阳性患者,直立倾斜试验阳性率高于主动站立试验($\chi^2 = 19.048, P = 0.000$)。

根据直立倾斜试验结果,将患者分为直立性低血压组(34 例)和非直立性低血压组(20 例),直立性低血压组患者卧位收缩压($P = 0.005$)和舒张压

表 1 直立性低血压组与非直立性低血压组患者临床资料的比较

Table 1. Comparison of clinical data between OH group and non-OH group

观察指标	直立性低血压组(n=34)	非直立性低血压组(n=20)	统计量值	P 值
性别[例(%)]			0.087	0.768
男性	15(44.12)	8(40.00)		
女性	19(55.88)	12(60.00)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	67.88 ± 8.25	64.60 ± 8.04	0.824	0.160
发病年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	60.85 ± 9.77	59.35 ± 9.86	-0.431	0.667
病程[M(P_{25} , P_{75}), 年]	6.00(1.88, 10.00)	4.00(2.00, 8.50)	-0.889	0.374
受教育程度($\bar{x} \pm s$, 年)	9.60 ± 4.72	9.65 ± 4.41	-0.029	0.977
总 LEDD($\bar{x} \pm s$, mg/d)	576.93 ± 307.48	403.26 ± 225.45	0.127	0.076
多巴胺受体激动药-LEDD($\bar{x} \pm s$, mg/d)	148.95 ± 93.80	61.73 ± 50.25	4.274	0.047
血压($\bar{x} \pm s$, mm Hg)				
卧位收缩压	133.16 ± 8.42	120.46 ± 14.97	9.223	0.005
卧位舒张压	81.74 ± 10.94	73.08 ± 8.30	4.433	0.044
直立位收缩压	125.50 ± 17.16	116.90 ± 11.60	0.478	0.052
直立位舒张压	76.29 ± 8.85	74.05 ± 7.08	0.471	0.339
震颤[例(%)]	19(55.88)	10(50.00)	0.175	0.675
运动迟缓[例(%)]	13(38.24)	9(45.00)	0.239	0.625
步态异常[例(%)]	2(5.88)	1(5.00)	0.000	1.000
便秘[例(%)]	28(82.35)	11(55.00)	4.696	0.030
嗅觉障碍[例(%)]	29(85.29)	15(75.00)	0.218*	0.170
MoCA($\bar{x} \pm s$, 评分)	16.00 ± 5.62	18.90 ± 4.97	0.145	0.062
MMSE($\bar{x} \pm s$, 评分)	20.21 ± 3.90	24.23 ± 3.49	0.300	0.000
HAMD-24($\bar{x} \pm s$, 评分)	11.68 ± 4.40	12.35 ± 4.32	0.110	0.587
HAMA-14($\bar{x} \pm s$, 评分)	11.32 ± 5.71	11.40 ± 3.49	3.600	0.957
PSQI[M(P_{25} , P_{75}), 评分]	11.00(6.75, 13.25)	12.00(9.00, 16.25)	-1.007	0.314
UPDRS($\bar{x} \pm s$, 评分)	60.40 ± 24.26	47.41 ± 19.64	2.673	0.105
UPDRS III($\bar{x} \pm s$, 评分)	37.60 ± 18.28	31.12 ± 13.55	0.330	0.570
改良 H-Y 分期[M(P_{25} , P_{75}), 级]	2.50(2.00, 3.00)	2.50(1.75, 3.00)	-1.065	0.287

*adjusted χ^2 value, 校正 χ^2 值。 χ^2 test for comparison of sex, tremble, brady akinesia, gait disorders, constipation and olfactory disorders, Mann-Whitney *U* test for comparison of duration, PSQI and modified Hoehn-Yahr, and two-independent-sample *t* test for comparison of others, 性别、震颤、运动迟缓、步态异常、便秘和嗅觉障碍的比较行 χ^2 检验, 病程、PSQI 评分和改良 Hoehn-Yahr 分期的比较行 Mann-Whitney *U* 检验, 其余指标的比较行两独立样本的 *t* 检验。LEDD, levodopa equivalent daily dose, 左旋多巴日等效剂量; MoCA, Montreal Cognitive Assessment, 蒙特利尔认知评价量表; MMSE, Mini-Mental State Examination, 简易智能状态检查量表; HAMD, Hamilton Depression Rating Scale, 汉密尔顿抑郁量表; HAMA, Hamilton Anxiety Rating Scale, 汉密尔顿焦虑量表; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index, 匹兹堡睡眠质量指数; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale, 统一帕金森病评价量表; H-Y, Hoehn-Yahr staging, Hoehn-Yahr 分期

($P = 0.044$)、便秘比例($P = 0.030$)、多巴胺受体激动药-LEDD($P = 0.047$)均高于非直立性低血压组, MMSE 评分低于非直立性低血压组($P = 0.000$);而性别、年龄、发病年龄、病程、受教育程度,直立位收缩压和舒张压,震颤、运动迟缓、步态异常、嗅觉障碍比例,总 LEDD, MoCA、HAMD-24、HAMA-14、PSQI、UPDRS、UPDRS III 评分和改良 Hoehn-Yahr 分期组间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$, 表 1)。

单因素 Logistic 回归分析结果显示,卧位收缩压

($P = 0.017$)和舒张压($P = 0.042$)、便秘($P = 0.020$)、多巴胺受体激动药-LEDD($P = 0.004$)、MoCA 评分($P = 0.033$)、MMSE 评分($P = 0.001$)、UPDRS 总评分($P = 0.029$)、UPDRS III 评分($P = 0.019$)是帕金森病患者发生直立性低血压的危险因素(表 2,3)。将上述因素纳入多因素 Logistic 回归方程,结果显示,多巴胺受体激动药-LEDD 高($OR = 1.029$, 95%CI: 1.007 ~ 1.051; $P = 0.010$)、便秘($OR = 16.268$, 95%CI: 1.213 ~ 227.972; $P = 0.035$)、UPDRS 总评分高($OR =$

表 2 帕金森病伴直立性低血压相关危险因素的变量赋值表

Table 2. Variable assignment for risk factors of OH in PD

变量	赋值	
	0	1
直立性低血压	否	是
性别	女性	男性
震颤	否	是
运动迟缓	否	是
步态异常	否	是
便秘	否	是
嗅觉障碍	否	是

表 4 帕金森病伴直立性低血压相关危险因素的多因素前进法 Logistic 回归分析

Table 4. Multivariate forward Logistic regression analysis of risk factors of OH in PD

变量	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	<i>OR</i> 95%CI
多巴胺受体激动药-LEDD	0.028	0.011	6.574	0.010	1.029	1.007~ 1.051
卧位收缩压	0.082	0.055	2.249	0.134	1.085	0.975~ 1.208
卧位舒张压	-0.027	0.067	0.166	0.684	0.973	0.854~ 1.109
便秘	2.811	1.336	4.429	0.035	16.268	1.213~ 227.972
MoCA	0.089	0.121	0.550	0.458	1.094	0.863~ 1.385
MMSE	-0.500	0.190	6.947	0.008	0.606	0.418~ 0.880
UPDRS	0.363	0.165	4.862	0.025	1.303	1.034~ 1.643
UPDRSⅢ	-0.265	0.118	5.013	0.027	1.438	1.041~ 1.986
常数项	-2.430	6.573	0.137			

LEDD, levodopa equivalent daily dose, 左旋多巴日等效剂量; MoCA, Montreal Cognitive Assessment, 蒙特利尔认知评价量表; MMSE, Mini-Mental State Examination, 简易智能状态检查量表; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale, 统一帕金森病评价量表

1.303, 95%CI: 1.034 ~ 1.643; *P* = 0.025)、UPDRSⅢ评分高 (*OR* = 1.438, 95%CI: 1.041 ~ 1.986; *P* = 0.027) 是帕金森病患者发生直立性低血压的危险因素, 而MMSE评分高是帕金森病患者发生直立性低血压的保护因素 (*OR* = 0.606, 95%CI: 0.418 ~ 0.880, *P* = 0.008; 表4)。

讨 论

作为帕金森病较严重的非运动症状, 直立性低血压的典型特征表现为伴随体位改变时出现的头

表 3 帕金森病伴直立性低血压相关危险因素的单因素 Logistic 回归分析

Table 3. Univariate Logistic regression analysis of risk factors of OH in PD

变量	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	<i>OR</i> 95%CI
男性	1.009	0.742	1.847	0.174	2.743	0.640~ 11.753
年龄	0.032	0.051	0.793	0.373	1.032	0.963~ 1.107
发病年龄	-0.029	0.030	0.976	0.323	0.971	0.916~ 1.029
病程	0.156	0.087	3.181	0.074	1.168	0.985~ 1.386
受教育程度	0.095	0.066	2.048	0.152	1.099	0.966~ 1.251
总LEDD	0.001	0.001	0.527	0.468	1.001	0.999~ 1.002
多巴胺受体激动药-LEDD	0.014	0.005	8.385	0.004	1.014	1.004~ 1.023
卧位收缩压	0.039	0.016	5.682	0.017	1.039	1.007~ 1.073
卧位舒张压	0.048	0.023	4.152	0.042	1.049	1.002~ 1.098
直立位收缩压	-0.029	0.015	3.677	0.055	0.972	0.943~ 1.001
直立位舒张压	-0.034	0.021	2.619	0.106	0.967	0.928~ 1.007
震颤	-1.163	0.837	1.933	0.164	0.313	0.061~ 1.611
运动迟缓	0.886	0.570	2.416	0.120	2.424	0.794~ 7.405
步态异常	0.329	1.252	0.069	0.793	1.389	0.119~ 16.161
便秘	1.334	0.574	5.394	0.020	3.796	1.231~ 11.700
嗅觉障碍	0.875	0.539	2.639	0.104	2.400	0.835~ 6.902
MoCA	-0.102	0.048	4.554	0.033	0.903	0.822~ 0.992
MMSE	-0.346	0.101	11.721	0.001	0.707	0.580~ 0.862
HAMD-24	-0.013	0.034	0.150	0.698	0.987	0.923~ 1.055
HAMA-14	-0.048	0.048	1.004	0.316	0.953	0.867~ 1.047
PSQI	0.060	0.042	2.033	0.154	1.062	0.978~ 1.153
UPDRS	0.025	0.012	4.786	0.029	1.026	1.003~ 1.049
UPDRSⅢ	0.042	0.018	5.535	0.019	1.043	1.007~ 1.080
改良H-Y分期	0.370	0.296	1.563	0.211	1.448	0.811~ 2.586

LEDD, levodopa equivalent daily dose, 左旋多巴日等效剂量; MoCA, Montreal Cognitive Assessment, 蒙特利尔认知评价量表; MMSE, Mini-Mental State Examination, 简易智能状态检查量表; HAMD, Hamilton Depression Rating Scale, 汉密尔顿抑郁量表; HAMA, Hamilton Anxiety Rating Scale, 汉密尔顿焦虑量表; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index, 匹兹堡睡眠质量指数; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale, 统一帕金森病评价量表; H-Y, Hoehn-Yahr分期

晕和眩晕现象, 甚至晕厥和跌倒^[2,14]。临床大多采用主动站立试验即人工测量血压方式判断帕金森病患者是否伴发直立性低血压, 但部分患者因高龄、运动障碍等原因无法配合完成试验, 此时直立倾斜试验为最优选择。欧洲神经科学协会联盟(EFNS)建议, 帕金森病患者宜采用直立倾斜试验测量血压, 尤其是主动站立试验未检出直立性低血压的患者^[15]。Aydin等^[5]认为, 直立倾斜试验测定的直立位血压变化较主动站立试验对帕金森病伴直立性低血压的早期识别更有意义。部分帕金森病

患者存在延迟性直立性低血压,即由卧位转变为直立位 3~10 min 才出现收缩压下降 ≥ 20 mm Hg 和(或)舒张压下降 ≥ 10 mm Hg^[16],故直立倾斜试验对直立性低血压的阳性检出率更高。在本研究中,帕金森病患者直立倾斜试验阳性率高于主动站立试验[62.96%(34/54)对 24.07%(13/54), $P=0.000$]。伍勇等^[17]在老年高血压患者中比较两种试验的阳性检出率,发现直立倾斜试验优于主动站立试验[45%(18/40)对 20%(8/40), $P=0.017$],且未出现跌倒风险。由此可见,直立倾斜试验是一种安全、有效的诊断方法,其广泛应用于临床对帕金森病伴直立性低血压的诊断,具有重要辅助诊断价值。

直立倾斜试验分为基础倾斜试验和药物激发试验。由于本研究所纳入对象均为非晕厥的帕金森病患者且年龄偏大,故仅采用基础倾斜试验。体位改变时血压可通过交感神经兴奋以及神经-体液机制(肾素-血管紧张素-醛固酮系统)代偿,循环血容量增加,避免血压降低和脑低灌注^[9,18]。帕金森病患者存在黑质纹状体多巴胺能神经元丢失,以及迷走神经背核、交感神经节后纤维等自主神经功能区域路易小体(LB)沉积,从而导致自主神经功能障碍^[19];同时随着年龄增长,血管弹性降低、内脏血管壁压力感受器反应减弱,被动改变体位时即出现迷走神经活性增强、心血管反应性降低,最终导致血压下降^[7]。

研究显示,帕金森病直立性低血压患者年龄和发病年龄更大、病程更长、运动症状更严重^[20-22],且年龄是帕金森病患者发生直立性低血压的独立危险因素,随着年龄增长,血管弹性降低,颈动脉窦和主动脉弓压力感受器敏感性降低,体位改变时升压反射无法发挥作用,进而导致心输出量降低,血压下降^[16]。亦有研究显示,帕金森病患者发生直立性低血压的危险因素还包括男性、运动症状持续时间长、药物应用情况(特别是应用多巴胺受体激动药)、贫血、吸烟、脱水等^[20]。Oka等^[23]认为,与震颤表型相比,姿势步态不稳表型的帕金森病患者更易发生直立性低血压。本研究结果显示,直立性低血压组多巴胺受体激动药-LEDD 高于非直立性低血压组,进一步行 Logistic 回归分析,多巴胺受体激动药-LEDD 高、UPDRS 总评分高和 UPDRS III 评分高是帕金森病患者发生直立性低血压的危险因素,提示临床遇到 UPDRS 总评分和 UPDRS III 评分较高且应用多巴胺受体激动药的患者,应行直立倾斜试验以

监测直立性低血压的发生。

便秘是帕金森病最常见的非运动症状,严重影响患者生活质量。其发生机制包括:(1)帕金森病患者前驱期肠黏膜下层神经丛神经元及其周围细胞可见异常聚集的 α -突触核蛋白(α -Syn),提示便秘在帕金森运动症状出现前即已存在^[24]。(2)帕金森病患者胃肠神经系统变性,导致胃轻瘫、结肠运输延迟,引起便秘。(3)帕金森病患者由于骶副交感核和盆腔神经节功能障碍,导致排便过程中骨盆出口肌肉无法放松,引起排便障碍^[25]。(4)便秘的发生与摄水量少、日常活动量少相关^[26],帕金森病患者由于运动迟缓、活动量少等,导致胃肠功能障碍和便秘。麻红梅和麻守花^[27]发现,帕金森病伴直立性低血压患者便秘发生率为 80%,而不伴直立性低血压患者仅为 37%。本研究结果显示,直立性低血压组便秘发生率高于非直立性低血压组,进一步行 Logistic 回归分析,便秘是帕金森病患者发生直立性低血压的危险因素,提示对于存在便秘的帕金森病患者应检测是否存在直立性低血压,但直立性低血压与便秘的关系尚待进一步研究。

直立性低血压还与认知功能障碍严重程度相关^[16],且二者均为帕金森病非运动症状,其病理生理学机制为发作性低血压导致脑低灌注,进而导致皮质下缺血性损伤和认知功能障碍^[26,28];此外,路易小体相关病理改变包括数量和分布紊乱,可影响周围自主神经系统和脑干网状结构,导致认知功能下降前即出现明显的自主神经症状如直立性低血压。Braak 等^[29]认为帕金森病的病理改变是循序渐进的,最初发生于嗅核、舌咽神经、迷走神经背核,再经脑干网状结构逐渐上升至皮质,并随疾病进展至更广泛的皮质部位,自主神经症状恶化,认知功能障碍加重。直立性低血压与认知功能障碍的关系还与非多巴胺能通路功能障碍特别是中枢和周围去甲肾上腺素能通路功能障碍相关^[30]。MoCA 量表主要用于轻度认知损害(MCI)的筛查,简便、快捷,MMSE 量表则多用于痴呆的评估^[11]。一项来自欧洲的队列研究显示,直立性低血压是认知功能障碍的危险因素($HR=1.360$,95%CI:1.140~1.590; $P=0.0003$)^[31]。李丽霞等^[8]发现,帕金森病伴直立性低血压患者 MMSE 评分($P=0.009$)和 MoCA 评分($P=0.011$)低于不伴直立性低血压患者,且 MoCA 量表延迟回忆分评分低是帕金森病患者发生直立性低血压的独立危险因素($HR=1.840$,95%CI:0.922~

1.275; $P = 0.025$)。本研究结果也显示,直立性低血压组 MMSE 评分低于非直立性低血压组,且 MMSE 评分低是帕金森病患者发生直立性低血压的危险因素。

直立性低血压具有隐匿性,部分患者可无症状,故对帕金森病患者行血压监测至关重要。Umehara 等^[32]的研究显示,约 45% 的新发帕金森病患者可伴发卧位高血压,且帕金森病早期仰卧位高血压的风险较高。夜间卧位高血压可促进肾脏排出钠离子,导致日间血容量相对较低,加重直立性低血压。此外,卧位高血压还与直立性低血压、应用屈昔多巴、氟氢可的松等药物有关^[33-35]。尽管本研究纳入患者均无高血压,但直立性低血压组患者卧位收缩压和舒张压均高于无直立性低血压组,但进一步的 Logistic 回归分析并未得出卧位收缩压和舒张压高是帕金森病患者发生直立性低血压的危险因素,仍提示临床应监测帕金森病患者血压,血压升高时需进一步检测是否存在直立性低血压。

综上所述,直立性低血压是帕金森病常见的非运动症状,直立倾斜试验可提高直立性低血压的阳性检出率。因此,临床医师应常规对帕金森病患者行卧位和直立位血压监测,尤其对于 UPDRS 总评分和 UPDRS III 评分高、便秘和认知功能障碍的患者,还应采用主动站立试验进一步评估血压变化,尽早发现直立性低血压,及时干预可能的危险因素,防止跌倒等恶性事件的发生,改善帕金森病患者生活质量。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Parkinson's disease and Movement Disorders Group, Neurology Branch, Chinese Medical Association; Parkinson's Disease and Movement Disorders Committee, Neurology Branch, Chinese Medical Doctor Association. Diagnostic criteria for Parkinson's disease in China (2016 edition)[J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2016, 49:268-271.[中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组,中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍专业委员会.中国帕金森病的诊断标准(2016版)[J].中华神经科杂志,2016,49:268-271.]
- [2] LeWitt PA, Kymes S, Hauser RA. Parkinson disease and orthostatic hypotension in the elderly: recognition and management of risk factors for falls[J]. Aging Dis, 2020, 11:679-691.
- [3] Palma JA, Kaufmann H. Orthostatic hypotension in Parkinson disease[J]. Clin Geriatr Med, 2020, 36:53-67.
- [4] Tzur I, Izhakian S, Gorelik O. Orthostatic hypotension: definition, classification and evaluation[J]. Blood Press, 2019, 28:146-156.
- [5] Aydin AE, Soysal P, Isik AT. Which is preferable for orthostatic hypotension diagnosis in older adults: active standing test or head-up tilt table test[J]? Clin Interv Aging, 2017, 12: 207-212.
- [6] Liu XD, Tian YL, Si HN. Evaluation of olfactory function and related factors in patients with Parkinson's disease [J]. Zhongguo Shen Jing Mian Yi Xue He Shen Jing Bing Xue Za Zhi, 2019, 26:196-200.[刘香丹,田玉玲,司海娜.帕金森病患者嗅觉障碍及其相关因素分析[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2019,26:196-200.]
- [7] Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2010, 25:2649-2653.
- [8] Li LX, Lian TH, Guo P, Ding DY, Li DN, Zhang WJ, Guan HY, Gao JH, Zhang W. Parkinson's disease combined with orthostatic hypotension: characteristics and its effects on cognitive function [J]. Zhonghua Lao Nian Yi Xue Za Zhi, 2020, 39:1001-1005.[李丽霞,连腾宏,郭鹏,丁杜宇,李丹凝,张伟娇,关惠盈,高俊华,张巍.帕金森病患者伴发体位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,2020,39:1001-1005.]
- [9] Ye JN, Gao YX. Clinical progress of vertical tilt test[J]. Zhong Feng Yu Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2017, 34:1047-1049.[叶静纳,高雅莹.直立倾斜试验的临床研究进展[J].中风与神经疾病杂志,2017,34:1047-1049.]
- [10] Zhou PX, Li SQ. Research progress in orthostatic hypotension with Parkinson's disease[J]. Zhonghua Quan Ke Yi Xue, 2018, 16:113-117.[周沛莹,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,2018,16:113-117.]
- [11] Tang JJ. Application and comparison of Montreal Cognitive Assessment and Mini-Mental State Examination in the screening of cognitive impairment[J]. Shi Yong Yi Yuan Lin Chuang Za Zhi, 2011, 8:193-195.[唐娟娟.蒙特利尔认知评估量表与简易精神状态量表在认知功能障碍筛查中的应用与比较[J].实用医院临床杂志,2011,8:193-195.]
- [12] Neurology Branch, Chinese Medical Association; Sleep Disorders Group, Neurology Branch, Chinese Medical Association; Neuropsychological and Behavioral Neuropathy Group, Neurology Branch, Chinese Medical Association. Expert consensus on the diagnosis and treatment of insomnia with depression and anxiety in Chinese adults [J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2020, 53:564-574.[中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组,中华医学会神经病学分会神经心理与行为神经病学学组.中国成人失眠伴抑郁焦虑诊治专家共识[J].中华神经科杂志,2020,53:564-574.]
- [13] Wei Y, Yang XD, Lan HB, Fan WB, Wang LN. Joint interpretation of 2017 edition of expert consensus on classification and clinical strategy of constipation and guide for surgical diagnosis and treatment of constipation (2017 edition) [J]. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi, 2020, 23:1220-1222.[魏雨,杨向东,蓝海波,樊文彬,汪丽娜.《2017版便秘的分度与临床策略专家共识》与《便秘外科诊治指南》联合解读[J].中华胃肠外科杂志,2020,23:1220-1222.]
- [14] Hu X, Bian WT, Yan FL, Liu WG. Postural hypotension in patients with Parkinson's disease [J]. Lin Chuang Shen Jing Bing Xue Za Zhi, 2012, 25:388-390.[胡晓,卞玮婷,闫福岭,刘卫国.帕金森病患者的体位性低血压[J].临床神经病学杂志,2012,25:388-390.]
- [15] Lahrmann H, Cortelli P, Hilz M, Mathias CJ, Struhal W, Tassinari M. EFNS guidelines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension[J]. Eur J Neurol, 2006, 13:930-936.
- [16] Mao YD, Xing K. Research progress in risk factors and pathogenesis of orthostatic hypotension [J]. Zhongguo Xin Xue Guan Za Zhi, 2019, 24:587-589.[毛引弟,邢坤.体位性低血压的危险因素及发病机制研究进展[J].中国心血管杂志,2019,

- 24:587-589.]
- [17] Wu Y, Xu MZ, Ming XX, Shi LF, Gong KZ, Zhang ZG, Zhang K. Comparison of the detection results of head-up tilt test and recumbent - upright test on orthostatic hypotension in elderly hypertension patients[J]. *Zhonghua Xin Zang Yu Xin Lü Dian Zi Za Zhi*, 2019, 7:135-137.[伍勇, 徐敏芝, 明小星, 石留芬, 龚开政, 张振刚, 张可. 直立倾斜试验与卧立位试验对老年高血压患者体位性低血压的检出效果比较[J]. *中华心脏与心律电子杂志*, 2019, 7:135-137.]
- [18] Wang ZC, Ji WH. Research progress in study of orthostatic hypotension[J]. *Shanghai Yi Yao*, 2015, 36:22-27.[王占成, 姬文慧. 体位性低血压的研究进展[J]. *上海医药*, 2015, 36:22-27.]
- [19] Fereshtehnejad SM, Lökk J. Orthostatic hypotension in patients with Parkinson's disease and atypical parkinsonism [J]. *Parkinsons Dis*, 2014:ID475854.
- [20] Hiorth YH, Pedersen KF, Dalen I, Tysnes OB, Alves G. Orthostatic hypotension in Parkinson disease: a 7 - year prospective population - based study [J]. *Neurology*, 2019, 93:e1526-1534.
- [21] Huang JY, Chen J, Zhao XY, Jin H, Mao CJ, Zheng HF, Liu CF. Incidence of orthostatic hypotension in patients with Parkinson's disease and its related factors [J]. *Shi Yong Lao Nian Yi Xue*, 2019, 33:1052-1055.[黄隽英, 陈静, 赵晓芸, 金宏, 毛成洁, 郑慧芬, 刘春风. 帕金森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, 33:1052-1055.]
- [22] Longardner K, Bayram E, Litvan I. Orthostatic hypotension is associated with cognitive decline in Parkinson disease[J]. *Front Neurol*, 2020, 11:897.
- [23] Oka H, Yoshioka M, Onouchi K, Morita M, Mochio S, Suzuki M, Hirai T, Ito Y, Inoue K. Characteristics of orthostatic hypotension in Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2007, 130(Pt 9): 2425-2432.
- [24] Shannon KM, Keshavarzian A, Dodiya HB, Jakate S, Kordower JH. Is alpha-synuclein in the colon a biomarker for premotor Parkinson's disease: evidence from 3 cases [J]? *Mov Disord*, 2012, 27:716-719.
- [25] Fasano A, Visanji NP, Liu LW, Lang AE, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease [J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14:625-639.
- [26] Bocti C, Pépin F, Tétéault M, Cossette P, Langlois F, Imbeault H, Duval N, Lacombe G, Fulop T. Orthostatic hypotension associated with executive dysfunction in mild cognitive impairment[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 382:79-83.
- [27] Ma HM, Ma SH. Autonomic dysfunction and its correlation research in patients with Parkinson's disease combined with orthostatic hypotension[J]. *Lin Chuang Shen Jing Bing Xue Za Zhi*, 2019, 32:337-340.[麻红梅, 麻守花. 帕金森病合并体位性低血压患者自主神经功能情况及相关性研究[J]. *临床神经病学杂志*, 2019, 32:337-340.]
- [28] Robertson AD, Udow SJ, Espay AJ, Merola A, Camicioli R, Lang AE, Masellis M. Orthostatic hypotension and dementia incidence: links and implications[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2019, 15:2181-2194.
- [29] Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2003, 24:197-211.
- [30] McDonald C, Newton JL, Burn DJ. Orthostatic hypotension and cognitive impairment in Parkinson's disease: causation or association[J]? *Mov Disord*, 2016, 31:937-946.
- [31] Peters R, Anstey KJ, Booth A, Beckett N, Warwick J, Antikainen R, Rockwood K, Peters J, Bulpitt CJ. Orthostatic hypotension and symptomatic subclinical orthostatic hypotension increase risk of cognitive impairment: an integrated evidence review and analysis of a large older adult hypertensive cohort [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39:3135-3143.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] Jordan J, Fanciulli A, Tank J, Calandra-Buonaura G, Cheshire WP, Cortelli P, Eschlboeck 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.
- [35] Wang KL, Yu HM, Luo XG, Zhao ZY, Wu Z. Research progress of blood pressure characteristics and mechanism in Parkinson's disease[J]. *Guo Ji Shen Jing Bing Xue Shen Jing Wai Ke Xue Za Zhi*, 2020, 47:103-106.[王库良, 禹红梅, 罗晓光, 赵作元, 吴哲. 帕金森患者的血压特点及其机制的研究进展[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2020, 47:103-106.]

(收稿日期:2022-04-09)

(本文编辑:柏钰)