

帕金森病直立位低血压与认知障碍的关系

李秋儒, 李杭, 王迪综述, 赵兴审校

摘要: 自主神经系统功能障碍是帕金森病(PD)最常见的非运动症状之一,而直立位低血压(OH)是自主神经系统功能障碍常见的特征之一。OH和认知障碍在PD非运动症状中最为常见,可贯穿疾病全程。这两种非运动症状之间是否具有相关性,目前尚不清楚。目前PD-OH与认知功能障碍关系在国外已有较多的研究,而国内类似研究极少。因此,本文从帕金森病认知障碍及直立位低血压二者之间关系进行概述,为帕金森病认知障碍的发病机制、治疗及预防提供参考,为PD认知障碍带来新的治疗思路。

关键词: 帕金森病; 认知障碍; 直立位低血压; 自主神经; 痴呆

中图分类号:R742.5 文献标识码:A

Association between orthostatic hypotension and cognitive impairment in Parkinson disease LI Qiuru, LI Hang, WANG Di, et al. (Department of Neurology, Yatai Branch of The Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, China)

Abstract: Autonomic nervous system dysfunction is one of the most common non-motor symptoms of Parkinson disease(PD), and orthostatic hypotension(OH) is one of the common features of autonomic nervous system dysfunction. OH and cognitive impairment are the most common non-motor symptoms of PD and can run through the whole course of the disease, and it remains unclear whether there is an association between these two non-motor symptoms. At present, a large number of studies have been conducted on the association between PD-OH and cognitive impairment abroad, but there are few similar studies in China. Therefore, this article summarizes the association between cognitive impairment and OH in PD, in order to provide a reference for the pathogenesis, treatment, and prevention of cognitive impairment in PD and brings new ideas for the treatment of cognitive impairment in PD.

Key words: Parkinson disease; Cognitive impairment; Orthostatic hypotension; Autonomic nerve; Dementia

帕金森病(Parkinson disease, PD),又称震颤麻痹,是一种常见于中老年人的运动障碍性疾病,是仅次于阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)的第二大常见的神经系统变性疾病。

PD的发病率随年龄的增长而增加,从60~90岁,发病率增加5~10倍^[1]。该病男性终生患病的风险为2.0%,女性则为1.3%^[2]。在高收入国家,年龄标准化的年发病率中位数为总人口的14/10万,65岁或以上人口的160/10万。非洲国家的患病率似乎低于欧洲和美洲,亚洲的发病率与欧洲和美洲的发病率相似^[3]。据统计,该病全球发病人数超过600万,比上一代患病人数增加了2.5倍。随着全球人口的老龄化,PD的发病率会急剧增加,预计在未来20年内可能将翻一番^[4]。以上不难看出,帕金森病已经成为导致神经功能障碍的重要原因之一。

PD主要以黑质致密区多巴胺能神经元显著丢失和广泛存在于残留细胞神经元胞浆内的 α -突触核蛋白(α -synuclein, SNCA)等物质为主要病理特征^[5]。基底节区多巴胺递质水平的降低导致该病患者出现静止性震颤、肌强直、运动迟缓及姿势平衡障碍等典型的运动症状^[6]。同时,其病理变化也是PD非运动

症状形成的基础,这些症状也是常见和重要的临床征象,可以发生于运动症状出现之前,甚至多年之后,通常表现为感觉障碍、睡眠障碍、自主神经功能障碍及精神障碍等^[7]。其中,直立位低血压(orthostatic hypotension, OH)和认知障碍是PD重要的非运动症状^[8]。

1 PD与OH的相关研究

OH是自主神经功能障碍常见的特征之一,目前分为经典型OH、延迟直立性低血压(delayed orthostatic hypotension, DOH)、初始直立性低血压(initial orthostatic hypotension, IOH)3种类型^[9]。经典型OH通常是指从卧位转为站立位或仰卧倾斜试验后3 min内收缩压(systolic blood pressure, SBP)持续降低 ≥ 20 mmHg,和(或)舒张压(diastolic blood pressure, DBP)持续降低 ≥ 10 mmHg,伴或不伴头晕、眼花或乏力、晕厥等脑低灌注相关症状^[10,11]。DOH是指站立或直立倾斜3 min后出现的血压持续下降。某

收稿日期:2025-03-11;修订日期:2025-06-10

作者单位:(吉林大学第二医院亚泰院区神经内科,吉林长春130041)

通信作者:赵兴,E-mail:zhaoxing14@mails.jlu.edu.cn

项研究将108例DOH的患者进行长达十年的随访发现其中54%的人最终发展为OH。并且与OH患者相比,DOH患者反映交感神经肾上腺素功能的指标受损程度较轻,这可能表明其疾病状态的表现较轻或发病较早^[12]。IOH是指在站立后15 s内血压的短暂降低,SBP≥40 mmHg和(或)DBP≥20 mmHg^[11],它常发生于年轻患者中,在主动站立时比在被动倾斜时更易出现,但目前其病理生理学机制尚未明确^[13]。

一般情况下,OH是无症状的,往往发生在老年患者和疾病的晚期。PD患者早期出现严重OH应高度怀疑多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA)的可能。有研究表明,OH会加速PD患者全身状况的恶化,严重影响着患者的生活质量,此外,当发生OH时,PD患者可能会跌倒,从而增加残疾甚至死亡的风险^[14]。

OH的发病率与病程密切相关,其疾病本身也可能是由PD药物的副作用所引起的。此外,OH可能预示着PD发生在明显的运动特征之前的疾病早期阶段^[15]。一项Meta分析结果显示^[16],PD患者中OH的患病率约为30%。另一项研究表明^[17],有40%未接受过药物治疗的早期PD患者伴OH的发生。大多数自主神经相关症状可归因于交感神经系统、副交感神经系统及肠神经丛等自主神经系统周围神经的功能或结构损伤。PD自主神经病理学的2个核心标志是自主神经元破坏和α-突触核蛋白积累^[18]。在临床中,患有自主神经功能障碍的PD患者通常在疾病的早期和晚期都会出现极其严重的自主神经纤维和神经元的变性^[19]。PD中的OH通常是神经源性(neurogenic orthostatic hypotension, nOH)的,是由于节后神经元释放去甲肾上腺素(noradrenaline, NA)减少导致交感神经血管收缩受损^[20]。

在PD中,OH可能与心血管调节中心对体位变化所引起的血压降低的异常反应有关。心血管功能障碍时,交感神经系统和副交感神经系统的异常可能导致血压和心率变异性(heart rate variability, HRV)的失调。正常情况下,压力感受性反射在压力情况下(例如血容量增加或休克)调节血压的稳态,但其并非控制血压的唯一机制。总循环血量、心输出量和外周血管阻力都会影响血压值的变化^[21]。当体位由仰卧位变为站立位时,外周回流至右心房的血流量减少,进而导致心输出量减少、血压下降,这时颈动脉窦压力感受器感受血管被牵张的压力减少,心交感中枢和交感缩血管中枢兴奋,使得心跳加快加强、心输出量增加;血管收缩,外周阻力增大,回心血流增加。由此,压力反射的传入冲动减少和交感神经兴奋调节了由体位变化引起的血压下降^[22]。室间隔心肌¹⁸F-多巴胺(¹⁸F-DA)放射性和血浆去甲

肾上腺素水平显示,在Valsalva动作、直立位、交感神经功能障碍以及心脏内外去甲肾上腺素能神经支配过程中迷走神经兴奋性增强,均与PD中的OH密切相关^[23,24]。事实上,已经有研究表明低压力反射敏感性与PD患者仰卧位高血压和OH密切相关^[25]。Nakamura等^[26]证明,交感神经支配受损阻止的外周血管阻力增加,导致PD患者OH的收缩压大幅下降。另有研究在PD中观察到心脏副交感神经功能障碍也与OH的发展相关^[27]。

2 PD与认知障碍的相关研究

认知功能障碍是PD最常见的非运动症状之一。对PD患者和其陪护人员来说,认知功能减退进展至痴呆这整个病程中所遇到的问题往往比与PD相关的特征性运动问题更棘手^[28]。有研究表明,超过20%的新发PD患者伴有轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI),约40%的认知正常的PD患者会在6年内发展为MCI,MCI通常会进展为帕金森病痴呆(Parkinson disease dementia, PDD),约80%的PD患者在患病20年后发伴痴呆^[29]。另有研究提出,病史长达20年的PD患者中,约83%伴认知障碍。即使在新确诊PD的患者中,仍有约40%伴轻度认知障碍^[30]。

认知障碍的临床表现是多种多样的,通常情况下,PD会造成前额叶执行功能的损害,影响规划、决策和概念形成等功能^[30]。同时,患者在临幊上经常出现精神分裂、认知僵化和执拗等表现。其中部分症状经多巴胺类药物治疗后有所改善。然而,记忆力、精神运动速度、视空间力和专注力等缺陷对多巴胺治疗敏感性欠佳^[31]。

早期的研究表明,中脑黑质致密部内侧多巴胺能神经元和基底前脑胆碱能神经元的缺失与PD的认知功能障碍相关。近几年临床病理相关性研究大多集中于α-突触核蛋白的病理性聚集,同时多项研究表明,路易小体与特发性PD患者认知功能障碍存在关联。另有研究者调查发现,脑脊液中β-淀粉样蛋白42(Aβ42)水平可能与PD患者认知功能有关。神经影像学也被广泛用于评估PD患者认知功能障碍水平,头部磁共振成像(MRI)显示,顶叶、皮质及海马的萎缩与PD患者认知功能下降有关,在PDD中,所有脑区皮质和海马萎缩程度更加严重,甚至影响海马旁组织及扣带回。尸检研究提示,乙酰胆碱(ACh)和多巴胺(DA)是与PD认知功能障碍有关的主要神经递质,通过使用配体进行PET扫描来检查胆碱能系统,这些配体可以测量乙酰胆碱酯酶(AChE)的活性,较低的大脑皮质AChE活性与注意力、记忆力和执行功能的降低有关,在PDD中,AChE活性降低见于颞叶、额叶、枕叶皮质及丘脑等多个脑区。通过PET或SPECT对多

巴胺转运蛋白(dopamine transporter, DAT)进行成像也表明PDD患者纹状体、尾状核DAT摄取减少与执行功能障碍相关。此外,还有脑电图等电生理学检查手段成为评估PD认知功能障碍的重要途径^[29]。

3 OH与认知障碍的相关性研究

一项Meta分析结果显示,OH与较低的MMSE评分和认知障碍率的增加有关。但目前并不能确定OH与认知障碍之间是否为因果关系,还需要更全面的认知水平评估以及对OH重复多次测量行进一步的纵向研究。但是,以下观点表明OH中脑血流灌注量的变化可能与患者认知功能障碍密切相关。当全身血压快速变化时,大脑通过自我调节来维持脑灌注量。有研究证实伴有OH的老年人和AD患者直立倾斜位时额叶的脑血流量减少。此外,Cutsforth-Gregory等^[32]研究报道了伴有OH的PD患者直立倾斜位时认知水平与仰卧位相比时更差,支持OH中脑血流变化可能会影响认知的假设。在认知障碍患者中,舒张压低比高的老年人死亡率更高。大脑的血流量减少可能导致皮质下梗死和白质高信号的形成。缺血性应激与人脑中的淀粉样蛋白沉积有关,同时啮齿类动物的脑灌注不足与Aβ前体蛋白的表达增加有关。然而,Liu等^[33]认为自主神经功能紊乱可能是OH和认知水平变化的神经系统变性疾病的一种表现形式,而非其致病因素。

4 PD-OH与认知障碍的相关性研究

尚不清楚PD-OH与认知障碍之间的关系是否为因果关系。有人提出了以下几种病理机制。

反复发作的直立性低血压及仰卧位高血压可能损伤血管,导致脑血流灌注不足,形成大脑皮质下缺血,引起认知功能受损。血管假说提出反复发作的低血压使脑血流灌注不足,导致大脑缺血缺氧损伤造成认知功能受损,这一假说得到头部MRI相关研究的证实,结果表明大脑白质高信号与PD患者的体位性低血压之间存在关联^[30]。

路易小体相关病理学机制逐步影响外周自主神经系统、脑干结构和大脑皮质,可能使认知功能减退前出现明显的自主神经功能障碍相关症状^[34]。同时,PD-OH与认知障碍的相关性可能反映了和神经解剖学及神经化学的有关的突触核蛋白相关病理^[30,35]。

另外,PD中认知功能障碍和OH之间的关联可能来源于中枢及外周神经系统的去甲肾上腺素能通路的功能障碍。心脏影像学研究表明,PD早期,心脏的去甲肾上腺素能去神经支配与认知功能障碍有关。神经源性体位性低血压是由于站立时交感神经末梢释放去甲肾上腺素减少所致。神经病理学研究

表明蓝斑核是去甲肾上腺素能通路的起源,包含大脑中大量的去甲肾上腺素能神经元,调控神经递质的释放。与认知正常的PD患者相比,PDD患者蓝斑核去甲肾上腺素水平显著降低^[30,36]。

5 PD-OH与认知障碍的相关治疗进展

了解PD-OH与认知障碍间的关系能为后续的治疗提供重要的线索。临床工作中,治疗PD-OH最常见的药物是氟氢可的松和米多君。2014年2月,屈昔多巴在美国获得批准,用于治疗由原发性自主神经衰竭引起的症状性OH,但其长期疗效目前不得而知。迄今为止,尚无相关研究能够证实OH的治疗能够影响PD患者的认知。Phillips等^[37]在一项治疗OH对脊髓损伤相关的低血压患者认知水平影响相关研究中表明,单次给予米多君可以提高患者言语表达能力,并且其改善与血压的变化有关。

动物研究表明屈昔多巴可以调节认知,在AD小鼠模型中,屈昔多巴可以提高中枢神经系统去甲肾上腺素水平并在迷宫测试等行为学试验中改善了实验动物的认知功能。在对大鼠进行的一项类似研究中表明屈昔多巴与学习能力的提高有关^[38,39]。托莫西汀是一种选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂,临床试验发现该药物能提高患者的MMSE评分,同时,与米多君相比,托莫西汀在站立姿势中有更强的升压作用,能够改善OH相关症状^[40]。此外,服用乙酰胆碱酯酶抑制剂卡巴拉汀的PD患者伴OH的可能性也显著降低,嗅吡斯的明也被证实可以改善OH^[41]。

6 总结及展望

总之,OH和认知功能障碍是PD患者常见的非运动症状,两者具有一定的相关性。OH可能导致这一人群发生认知水平下降,同时OH的早期诊断和治疗一定程度上可能改善了PD患者的预后,但仍需更多的病理生理学研究、影像学及临床分析来进一步证实此观点,也亟须有效的干预手段疾病的风险,改善PD患者生活质量。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:李秋儒负责论文设计、论文撰写;李杭负责文献收集、数据整理;王迪负责论文的可行性分析、论文修改;赵兴负责指导撰写论文、修改论文并最后定稿。

〔参考文献〕

- 1 Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology [J]. Clin Geriatr Med, 2020, 36(1): 1-12.
- 2 Schneider RB, Iourinets J, Richard IH. Parkinson's disease psychosis: Presentation, diagnosis and management [J]. Neurodegener

- Dis Manag, 2017, 7(6): 365-376.
- [3] Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: Risk factors and prevention [J]. Lancet Neurol, 2016, 15(12): 1257-1272.
- [4] Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, et al. The emerging evidence of the parkinson pandemic [J]. J Parkinsons Dis, 2018, 8(s1): S3-S8.
- [5] Kouli A, Torsney KM, et al. Parkinson's disease: Etiology, neuropathology, and pathogenesis [A]//Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects [M]. Codon Publications, 2018: 3-26.
- [6] Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease [J]. Lancet, 2021, 397(10291): 2284-2303.
- [7] Marinus J, Zhu K, Marras C, et al. Risk factors for non-motor symptoms in Parkinson's disease [J]. Lancet Neurol, 2018, 17(6): 559-568.
- [8] Wu CK, Hohler AD. Management of orthostatic hypotension in patients with Parkinson's disease [J]. Pract Neurol, 2015, 15(2): 100-104.
- [9] Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. Orthostatic hypotension: epidemiology, prognosis, and treatment [J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 66(7): 848-860.
- [10] Park JW, Okamoto LE, Shibao CA, et al. Pharmacologic treatment of orthostatic hypotension [J]. Auton Neurosci, 2020, 229: 102721.
- [11] 薛晓帆,曾景荣,宋海霞,等. 伴或不伴神经源性直立性低血压的帕金森病患者认知损害的临床特点[J]. 中风与神经疾病杂志,2023,40(6): 530-535.
- [12] Gibbons CH, Freeman R. Clinical implications of delayed orthostatic hypotension: A 10-year follow-up study [J]. Neurology, 2015, 85(16): 1362-1367.
- [13] Finucane C, O'Connell MDL, Fan CW, et al. Age-related normative changes in phasic orthostatic blood pressure in a large population study: Findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA) [J]. Circulation, 2014, 130(20): 1780-1789.
- [14] Cersosimo MG, Benarroch EE. Autonomic involvement in Parkinson's disease: Pathology, pathophysiology, clinical features and possible peripheral biomarkers [J]. J Neurol Sci, 2012, 313(1-2): 57-63.
- [15] Mu F, Jiao Q, Du X, et al. Association of orthostatic hypotension with Parkinson's disease: A meta-analysis [J]. Neurol Sci, 2020, 41(6): 1419-1426.
- [16] Velseboer DC, de Haan RJ, 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] Bae HJ, Cheon SM, Kim JW. Orthostatic hypotension in drug-naïve patients with Parkinson's disease [J]. J Mov Disord, 2011, 4(1): 33-37.
- [18] Christopher L, Koshimori Y, Lang AE, et al. Uncovering the role of the insula in non-motor symptoms of Parkinson's disease [J]. Brain, 2014, 137(Pt 8): 2143-2154.
- [19] Chen Z, Li G, Liu J. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: Implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment [J]. Neurobiol Dis, 2020, 134: 104700.
- [20] Palma JA, Kaufmann H. Orthostatic hypotension in parkinson disease [J]. Clin Geriatr Med, 2020, 36(1): 53-67.
- [21] 孙洪国. 血压的形成与降压机制研究 [J]. 解放军健康, 2017(5):15.
- [22] 李文忠, 周裔春. 生理学(第3版) [M]. 北京: 科学出版社, 2020.
- [23] Goldstein DS, Eldadah BA, Holmes C, et al. Neurocirculatory abnormalities in Parkinson disease with orthostatic hypotension: Independence from levodopa treatment [J]. Hypertension, 2005, 46(6): 1333-1339.
- [24] 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, 163.
- [25] Blaho A, Šutovský S, Valkovič P, et al. Decreased baroreflex sensitivity in Parkinson's disease is associated with orthostatic hypotension [J]. J Neurol Sci, 2017, 377: 207-211.
- [26] Nakamura T, Hirayama M, Hara T, et al. Role of cardiac sympathetic nerves in preventing orthostatic hypotension in Parkinson's disease [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2014, 20(4): 409-414.
- [27] Shibata M, Morita Y, Shimizu T, et al. Cardiac parasympathetic dysfunction concurrent with cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease [J]. J Neurol Sci, 2009, 276(1-2): 79-83.
- [28] Roheger M, Kalbe E, Liepelt-Scarfone I. Progression of cognitive decline in Parkinson's disease [J]. J Parkinsons Dis, 2018, 8(2): 183-193.
- [29] Kalia LV. Biomarkers for cognitive dysfunction in Parkinson's disease [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2018, 46(1): S19-S23.
- [30] McDonald C, Newton JL, Burn DJ. Orthostatic hypotension and cognitive impairment in Parkinson's disease: Causation or association? [J]. Mov Disord, 2016, 31(7): 937-946.
- [31] Robbins TW, Cools R. Cognitive deficits in Parkinson's disease: A cognitive neuroscience perspective [J]. Mov Disord, 2014, 29(5): 597-607.
- [32] Cutsforth-Gregory JK, Low PA. Neurogenic orthostatic hypotension in parkinson disease: A primer [J]. Neurol Ther, 2019, 8(2): 307-324.
- [33] Liu KY, Elliott T, Knowles M, et al. Heart rate variability in relation to cognition and behavior in neurodegenerative diseases: A systematic review and meta-analysis [J]. Ageing Res Rev, 2022, 73: 101539.
- [34] 李欣梦, 孙雪华. 重复经颅磁刺激改善阿尔茨海默病认知障碍作用机制的研究进展 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2024, 41(8): 704-708.
- [35] Braak H, Del Tredici K, Rüb U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease [J]. Neurobiol Aging, 2003, 24(2): 197-211.
- [36] Ye R, O'Callaghan C, Rua C, et al. Locus coeruleus integrity from 7 T MRI relates to apathy and cognition in parkinsonian disorders [J]. Mov Disord, 2022, 37(8): 1663-1672.
- [37] Phillips AA, Warburton DER, Ainslie PN, et al. Regional neurovascular coupling and cognitive performance in those with low blood pressure secondary to high-level spinal cord injury: Improved by alpha-1 agonist midodrine hydrochloride [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2014, 34(5): 794-801.
- [38] Kalinin S, Polak PE, Lin SX, et al. The noradrenaline precursor L-DOPS reduces pathology in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. Neurobiol Aging, 2012, 33(8): 1651-1663.
- [39] Harada H, Noto T, Tsuji M, et al. Effects of L-threo- and erythro-3, 4-dihydroxyphenylserine on learning performance and concentrations of brain noradrenaline and its metabolites in rats [J]. Pharmacol Biochem Behav, 1992, 43(1): 215-221.
- [40] 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.
- [41] Maidment I, Fox C, Boustani M. Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease dementia [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2006(1): CD004747.