

- [19] 尹霞.慢性间歇性乏氧诱导心肌损伤的动态规律、机制及金属硫蛋白的保护作用[D].长春:吉林大学,2012.
- [20] WANG S H,LI S S,WANG B, et al .Matrix Metalloproteinase-9 Is a predictive factor for systematic hypertension and heart dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J].BioMed Research International,2018(6):1-10.
- [21] MA Z G,YUAN Y P,WU H M, et al .Cardiac fibrosis:new insights into the pathogenesis[J].Int J Biol Sci,2018,14(12):1645-1657.
- [22] AZUMA M,CHIHARA Y,YOSHIMURA C, et al .Association between endothelial function(assessed on reactive hyperemia peripheral arterial tonometry) and obstructive sleep apnea,visceral fat accumulation,and serum adiponectin[J].Circulation Journal,2015,79(6):1381-1389.
- [23] ZHANG G,YU F,LI Y, et al .Prolyl 4-hydroxylase domain protein 3 overexpression improved obstructive sleep apnea—induced cardiac perivascular fibrosis partially by suppressing endothelial-to-mesenchymal transition[J].Journal of the American Heart Association Cardiovascular & Cerebrovascular Disease,2017,6(10):1-17.
- [24] HAN Q,LI G,IP M S, et al .Haemin attenuates intermittent hypoxia-induced cardiac injury via inhibiting mitochondrial fission[J].Journal of Cellular and Molecular Medicine,2018,22(5):2717-2726.
- [25] LI G,MENG J,YUAN H, et al .Fork head box class O1(FOXO1) activates bim expression to mediate cardiac apoptosis in chronic intermittent hypoxia-induced cardiac hypertrophy [J]. Medical Science Monitor International Medical Journal of Experimental & Clinical Research,2017,23:3603-3616.
- [26] GOSAL K,DUNLOP K,DHALIWAL R, et al .Rho kinase mediates right ventricular systolic dysfunction in rats with chronic neonatal pulmonary hypertension[J].American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology,2015,52(6):717-727.
- [27] 李娜,孔一慧,李为民.Rho 激酶抑制剂与心力衰竭关系的研究进展[J].心血管病学进展,2009,30(4):673-676.
- [28] 丁文筱.慢性间歇性缺氧对大鼠心肌的影响及脂联素的干预机制[D].南京:南京医科大学,2016.
- [29] 张秀娟,李菊红,李亮,等.TGF-β/Smads 信号通路对心肌纤维化进展的临床意义[J].中西医结合心脑血管病电子杂志,2018,6(6):36-38.
- [30] LI W,YAN S,ZHAO J, et al .Metoprolol inhibits cardiac apoptosis and fibrosis in a canine model of chronic obstructive sleep apnea [J].Cellular Physiology & Biochemistry International Journal of Experimental Cellular Physiology Biochemistry & Pharmacology,2015,36(3):1131-1141.

(收稿日期:2018-11-28)
(本文编辑 贾林山)

帕金森病认知功能障碍与体位性低血压关系研究进展



刘香丹¹, 田玉玲², 司海娜¹

摘要:综述帕金森病(PD)认知障碍及体位性低血压的流行病学、发病机制及二者关系,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;体位性低血压

中图分类号:R742 R259 文献标识码:A doi:10.12102/j.issn.1672-1349.2019.24.029

帕金森病(PD)是一种老年人群十分常见的神经系统变性疾病,典型症状包括运动迟缓、静止性震颤、肌强直和姿势步态异常等运动障碍,除此之外常伴发多种非运动症状。认知障碍及体位性低血压均是 PD 最为常见的非运动症状,可贯穿疾病全程,且对病人日常生活产生极大影响。这两种非运动症状之间是否具有相关性,目前国内外对此尚存在争议。因此,本研究从帕金森病认知障碍及体位性低血压的流行病学、发病机制及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。

1 流行病学

1.1 帕金森病 因研究方法以及 PD 诊断标准使用的不同,故不同的研究中 PD 的发病率不同。研究显示

PD 的发病率在所有人人群中发病率为 0.1%~0.2%^[1]。50 岁以下人群发病率相对较低,在 Park West 的研究中,PD 符合国际运动障碍协会(MDS)诊断标准,得出 PD 的年发病率为 13.5/10 万人,在 265 例病人中 50 岁以下者仅有 8 例(3%)^[2]。PD 患病率随年龄增长而增加,其患病率分别为 60 岁 0.25%、65 岁 0.5%、70 岁 1%、75 岁 1.5%、80 岁 2.5%、85 岁 3.5%~4.0%^[3]。以上数据均为国外研究结果,而目前关于我国帕金森病的发病率研究数据较少,2014 年的一项 Meta 分析对我国(包括台湾地区)1983 年—2009 年报道的 13 项 PD 流行病学调查结果进行汇总,共纳入 4 214 945 人,病人 1 226 例,其结果显示:我国总人群 PD 患病率为 190/10 万人,年龄亚组分析,50~59 岁人群 PD 患病率为 133/10 万人,60~69 岁 PD 患病率为 422/10 万,70~79 岁 PD 患病率为 825/10 万人,80 岁以上 PD 患病率 1 663/10 万人,全人群 PD 年发病率约为 362/10 万人^[4],总体呈现患病率低于欧美等发达国家和地区、发病率高于欧美等发达国家和地区的趋势。

1.2 帕金森病认知障碍 认知功能障碍是 PD 常见的

作者单位 1.山西医科大学(太原 030001);2.山西医科大学第一医院(太原 030001)

通讯作者 田玉玲, E-mail: ty16727@163.com

引用信息 刘香丹,田玉玲,司海娜.帕金森病认知功能障碍与体位性低血压关系研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(24):3973-3977.

非运动症状,包括帕金森病轻度认知损害(PD-MCI)和帕金森病痴呆(PDD)。因研究方法及所用认知检查方法不同,故关于PD认知障碍流行病学结果不尽相同。Aarsland等^[5]对来自8项队列研究的1346例PD病人进行横断面流行病学研究,并对各认知域进行统计分析,发现有25.8% PD病人有轻度认知损害,认知域损害发生率:记忆损害13.3%,视空间11.0%,注意/执行功能10.1%^[5]。在人群中帕金森病相关痴呆占3%~4%,65岁人群中PDD发生率为0.3%~0.5%^[6]。另外来自我国的一项针对汉族人群的研究收集了80例早中期非痴呆PD病人和86名健康对照者,结果发现PD组中有30例执行功能障碍,27例记忆力受损,8例视觉功能障碍,7例有注意力损害,48例(60%)PD病人出现认知功能障碍^[7]。

1.3 帕金森病体位性低血压 体位性低血压(orthostatic hypotension, OH)也是PD常见的一个非运动症状。Velseboer等^[8]对25项相关研究进行Meta分析显示,PD伴OH的患病率为30.0%~64.9%。但综合多数研究结果显示PD伴发OH的发生率为14%~47%^[9-11]。OH主要临床表现为神经系统症状如头晕、眩晕、视物模糊、疲乏、晕厥等;还可能因低血压引起机体血流灌注不足,出现其他系统症状,比如心悸、胸痛、消化不良、恶心呕吐、呼吸困难、焦虑、抑郁等,严重影响病人生活质量。在一项悉尼多中心研究中对136例PD病人进行了为期20年的研究随访,其中48%的病人有症状性直立性低血压^[12]。一项研究收集了1125例PD病人进行症状性OH发病率评估,其中有症状的OH发生率仅为18%,而无症状OH为82%^[13]。2016年Merola等^[14]对121例PD病人(排除高血压病史和因膀胱疾病服用 α -受体拮抗剂者)进行卧立位血压测量以及直立性低血压症状评估(OHSA)问卷调查,将121例PD病人依据是否有OH症状分为症状性OH组和无症状OH组;根据OH严重程度,分为OH-组($<20/10$ mmHg)、中度OH+组($>20/10$ mmHg但 $<30/15$ mmHg)、重度OH+组($>30/15$ mmHg)。对各组间日常生活能力(ADL/iADL)、行走能力评价量表(ACM)及PD生活量表(PDQ-8)和跌倒发生率进行比较。结果显示121例PD病人发生OH37例(30.6%),其中23例(62.2%)有症状,另外14例(37.8%)无相关症状。有症状和无症状OH+病人的ADL/iADL和ACM得分相似,但两组得分均明显低于OH-病人($P=0.035$)。有症状和无症状OH+病人的PDQ-8得分和跌倒发生率均相似,与OH-相比,其PDQ-8得分及跌倒发生率更高。由于病例选择、血压测量、对

OH症状的评估等因素,故对于症状性OH的流行病学统计各研究结果不尽相同。总之,帕金森病人的体位性低血压发生率较高,除外有症状的OH,还存在一部分无主观症状的OH病人,其对病人日常生活的影响以及跌倒风险的发生与症状性OH相似。

2 发病机制

2.1 帕金森病认知障碍 目前关于PD认知障碍的病理生理学机制尚不完全清楚。而有关PD-MCI病理学机制的研究比较少。据现有研究,PD认知障碍的病理机制较复杂,与 α 突触核蛋白、 β 样淀粉沉积、神经递质等均可能有相关性。Aarsland等^[15]报道了4例PD病人伴轻度认知障碍病人,其中有3例在新皮质有Lewy体沉积,而另外1例则没有。所以是否路易小体为PD-MCI的致病机制尚不明确。Adler等^[16]对8例PD-MCI病人进行研究(4例单纯记忆损害型,4例非记忆损害型),8例病人均有Lewy体沉积和阿尔茨海默病样病理改变。4例单纯记忆损害型病人Lewy体主要累及部位为2例脑干、1例脑干-边缘、1例新皮层;非记忆损害型中2例脑干-边缘、1例新皮层、1例脑干。8例病人中4例存在轻微缺血性卒中及白质变性等脑血管病样病理改变,与认知功能障碍之间无明显相关性。结果可见具有相同临床表现的PD-MCI(单纯记忆损害型)其病理改变部位及累及程度并不相同,PD-MCI病理表现存在异质性,病理改变与认知功能障碍之间难以建立直接确切联系。关于PDD中的病理基础现在也仍存在广泛争议。一些学者支持大脑皮质和边缘系统的路易小体和路易体突起是PDD最主要的特异性病理改变。一些学者认为,AD型病理在PDD中起着主要作用。但也有一些研究认为路易体沉积于AD病理共同构成PDD的病理基础。在一项22例PDD病例的研究中,2例未见皮质路易体沉积,13例(59%)有明显的皮质路易体沉积,7例(32%)兼有皮质路易体沉积和AD病理改变^[17]。Irwin等^[18]对92例痴呆PD病人和48例非痴呆PD病人进行研究,皮质路易体沉积的严重程度是与痴呆最相关性的因素。而另外一些研究表示相比神经变性神经递质调节异常才是PD-MCI的关键^[19-21]。前纹状体通路中的多巴胺缺乏被认为起关键作用,新的证据将多巴胺功能和海马长期增强与PD中的认知障碍联系起来^[22-23]。Bohnen等^[24]研究发现新皮质乙酰胆碱酯酶减少与非痴呆PD病人的认知功能降低相关。

2.2 帕金森病体位性低血压 PD的体位性低血压与疾病本身及抗帕金森病药物的使用都有关系。PD的病理生理特征是脑内黑质多巴胺能神经元的丢失和路

易小体的沉积。自主神经系统由交感神经系统、副交感神经系统和肠神经系统组成。其中交感神经的主要功能之一就是维持血压变化及保持器官灌注^[25]。根据 Braak 学说,路易小体累及迷走神经运动背核、嗅球、胃黏膜下神经丛和交感神经节前纤维,从而对自主神经功能产生影响。早期 Gibb 等^[26]的研究也显示帕金森病除了黑质细胞的退化,在以下区域也被发现有路易体和神经元丢失:①自主调节区域,如下丘脑、臂旁核,髓质中间网状区、蓝斑和中缝核;②节前副交感神经区域,如 E-W 核和迷走神经背核;③节前交感神经元中间外侧细胞柱;④椎旁神经元和椎旁自主神经节。血压调节主要通过生理反馈机制压力感受环路(颅底-尾椎副交感及胸廓-腰骶交感神经)调节血压并使其在不同的位置和情况下保持在一个恰当的水平,PD 病理则会累及以上部位^[27]。站立时,重力导致血液汇集在下肢和内脏循环,导致下肢静脉回流减少,回心血量减少,每搏输出量降低。在正常情况下,压力反射引起交感神经增强,心迷走神经紧张性降低。这些调整增加血管张力、心率和心脏收缩性,从而维持血压。

3 帕金森病认知障碍与体位性低血压关系

直立性低血压和认知障碍都是 PD 常见的非运动症状,而直立性低血压和认知障碍之间是否相互关联、直立性低血压是否直接影响 PD 病人认知障碍目前仍不清楚。Boylan 等^[28]将 55 例 PD 病人分为 PD 非 OH 组、PDOH 组及正常对照组,结果显示与正常对照组比较,PDOH 组病人仰卧位认知缺陷更严重以及直立位时认知下降幅度更大,且在 PD 特异性认知域以及整体认知域中均有下降。但是,直立位测量认知时,PD 非 OH 组病人认知功能处于正常对照组和 PDOH 组中间。另外认知功能下降随着回归仰卧位可逆转,故姿势变化与认知表现之间的紧密相关性表明血压下降本身会损害认知功能。另外一项收集 44 例 PD 病人的研究中,其中 17 例(39%)伴有 OH,这些病人运动、平衡和认知功能评分均较无 OH 的 PD 病人明显降低($P < 0.05$)^[29]。Udow 等^[30]对 22 项有关研究进行 Meta 分析,结果其中 17 项研究的结论均为 α 突触核蛋白病人 OH 与认知损害相关。虽然 α -突触核蛋白病人 OH 与认知功能损害相关性的机制尚不清楚,但目前有三种假说:① α -突触核蛋白在脑及外周弥漫性沉积导致 OH 与认知损害发生;② OH 介导的脑低灌注损害认知;③ 前两者协同作用,加速认知下降。Allcock 等^[31]将 175 例 PD 病人分为 OH 组非 OH 组,在调整对于年龄和左旋多巴等效剂量的影响后,OH

组与非 OH 组在全面认知功能检查与痴呆发生率方面均无明显差异,但是,OH 组注意力与情景记忆认知域得分低于非 OH 组。总之,目前大部分研究结果显示 PD 认知障碍与体位性低血压是相关的,伴有 OH 的 PD 病人更容易发生认知障碍或认知损害更严重。

在调整疾病病程和老年斑密度的多变量模型中,内嗅皮质和前扣带皮质中(ACC)LB 的沉积与痴呆有关。ACC 不仅与奖赏机制、注意力和动机相关,而且被认为在 ANS 控制中也起作用。Matsui 等^[32]报道,与不伴 OH 的 PD 病人相比伴有 OH 的 PD 病人双侧 ACC 灌注不足。故 ACC 可能是认知和自主功能的重要连接部位,PD 病人认知功能的下降可能与 OH 导致 ACC 缺血所致。除了共同的神经解剖学基础外,OH 与认知功能下降之间的关系还可能与其共同的神经化学机制相关。在 PD 早期可见外周去甲肾上腺素能神经元的丧失,在中枢,去甲肾上腺素通过促进大脑区域的功能整合而影响认知过程如注意力和工作记忆^[33]。而去甲肾上腺素和肾上腺素等是自主神经系统交感神经发挥作用的化学递质,可以调节人体血压的变异和保证器官的灌注。因此,广泛的外周和中枢去甲肾上腺素能神经元丧失可能是连接 PD 的 OH 和认知功能障碍相关性的基础。但是现有的研究均对外周或中枢去甲肾上腺素能神经元丢失进行单独研究,对于同时包含外周及中枢 NE 神经元缺失的研究较缺乏。

4 小结与展望

OH 和认知障碍都是 PD 很常见的非运动症状,二者在解剖结构及神经递质之间均有共同之处。大多数研究表明 OH 与认知,尤其是前额叶执行功能相关。然而,这些研究大多为横断面研究及样本量较小,并且没有校正如年龄、疾病严重程度和病程等的影响,故就目前而言,PD 病人的 OH 是否与认知功能下降有确切关系仍待进一步研究。若反复发作的体位性低血压会影响认知功能,可以为 PD 认知障碍带来新的治疗思路。

参考文献:

- [1] VON C S, BORNSCHEIN B, WICK R, et al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2005, 15(4): 473-490.
- [2] ALVES G, MÜLLER B, HERLOFSON K, et al. Incidence of Parkinson's disease in Norway: the Norwegian Park West study[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80(8): 851-857.
- [3] DE LAU L M, BRETLEL M M. Epidemiology of Parkinson's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5(6): 525-535.
- [4] MA C L, SU L, XIE J J, et al. The prevalence and incidence of Parkinson's disease in China: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Neural Transm(Vienna)*, 2014, 121(2): 123-134.

- [5] AARSLAND D, BRONNICK K, WILLIAMS GRAY C, *et al*. Mild cognitive impairment in Parkinson disease a multicenter pooled analysis[J]. *Neurology*, 2010, 75(12):1062-1069.
- [6] AARSLAND D, ZACCAI J, BRAYNE C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2005, 20(10):1255-1263.
- [7] WU Q, CHEN L, ZHENG Y, *et al*. Cognitive impairment is common in Parkinson's disease without dementia in the early and middle stages in a Han Chinese cohort[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18(2):161-165.
- [8] 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.
- [9] BONUCCELLI U, LUCETTI C D P, CERAVOLO R, *et al*. Orthostatic hypotension in de novo Parkinson disease[J]. *Arch Neurol*, 2003, 60(10):1400-1404.
- [10] ALLCOCK L M, ULLYART K, KENNY R A, *et al*. Frequency of orthostatic hypotension in a community based cohort of patients with Parkinson's disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 75(10):1470-1471.
- [11] COLOSIMO C, MORGANTE L, ANTONINI A, *et al*. Non-motor symptoms in atypical and secondary Parkinsonism: the PRIAMO study[J]. *J Neurol*, 2010, 257(1):5-14.
- [12] HELY M A, REID W G J, ADENA M A, *et al*. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years[J]. *Mov Disord*, 2008, 23(6):837-844.
- [13] HA A D, BROWN C H, YORK M K, *et al*. The prevalence of symptomatic orthostatic hypotension in patients with Parkinson's disease and atypical Parkinsonism[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2011, 17(8):625-628.
- [14] MEROLA A, ROMAGNOLO A, ROSSO M, *et al*. Orthostatic hypotension in Parkinson's disease: Does it matter if asymptomatic? [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 33:65-71.
- [15] AARSLAND D, PERRY R, BROWN A, *et al*. Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study[J]. *Ann of Neurol*, 2010, 58(5):773-776.
- [16] ADLER C H, CAVINESS J N, SABBAGH M N, *et al*. Heterogeneous neuropathological findings in Parkinson's disease with mild cognitive impairment[J]. *Acta Neuropathol*, 2010, 120(6):827-828.
- [17] HURTIG H I, TROJANOWSKI J Q, GALVIN J, *et al*. Alpha-synuclein cortical lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease[J]. *Neurology*, 2000, 54(10):1916-1921.
- [18] IRWIN D J, WHITE M T, TOLEDO J B, *et al*. Neuropathologic substrates of Parkinson's disease dementia[J]. *Ann Neurol*, 2012, 72(4):587-588.
- [19] RAY N J, STRAFELLA A P. The neurobiology and neural circuitry of cognitive changes in Parkinson's disease revealed by functional neuroimaging[J]. *Mov Disord*, 2012, 27(12):1484-1492.
- [20] PAGONABARRAGA J, KULISEVSKY J. Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease[J]. *Neurobiology of Disease*, 2012, 46(3):590-596.
- [21] NARAYANAN N S, RODNITZKY R L, UC E Y. Prefrontal dopamine signaling and cognitive symptoms of Parkinson's disease[J]. *Rev Neurosci*, 2013, 24(3):267-278.
- [22] CALABRESI P, CASTRIOTO A, DI FILIPPO M, *et al*. New experimental and clinical links between the hippocampus and the dopaminergic system in Parkinson's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(8):811-821.
- [23] LISMAN J E, GRACE A A. The Hippocampal-VTA loop: controlling the entry of information into long-term memory[J]. *Neuron*, 2005, 46(5):703-713.
- [24] BOHNEN N, MULLER M, KOTAGAL V, *et al*. Heterogeneity of cholinergic denervation in Parkinson disease[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012, 32(8):1609-1617.
- [25] IODICE V, LOW D A, VICHAYANRAT E, *et al*. Cardiovascular autonomic dysfunction in MSA and Parkinson's disease: similarities and differences[J]. *J Neurol Sci*, 2011, 310(1/2):133-138.
- [26] GIBB W R, LEES A J. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1988, 51(6):745-752.
- [27] LOW D A, MATHIAS C J. Syncope: physiology, pathophysiology and aeromedical implications. *The Neurosciences and the Practice of Aviation Medicine* [M]. England Ashgate Publishing Limited, 2011:275-290.
- [28] BOYLAN L S, MESSINIS L. Orthostatic hypotension, cognition, and Parkinson disease: Dumbing down by standing up[J]. *Neurology*, 2017, 88(1):11-12.
- [29] HOHLER A D, JOSÉ-RAFAEL P. ZUZUÁRREGUI, KATZ D I, *et al*. Differences in motor and cognitive function in patients with Parkinson's disease with and without orthostatic hypotension[J]. *Int J Neurosci*, 2012, 122(5):233-236.
- [30] UDOW S J, Robertson A D, Macintosh B J, *et al*. Under pressure: is there a link between orthostatic hypotension and cognitive impairment in α -synucleinopathies? [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016, 87(12):1311-1321.
- [31] ALLCOCK L M, KENNY R A, MOSIMANN U P, *et al*. Orthostatic hypotension in Parkinson's disease: association with cognitive decline? [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2010, 21(8):778-783.
- [32] MATSUI H, UDAKA F, MIYOSHI T, *et al*. Three-dimensional stereotactic surface projection study of orthostatic hypotension and brain perfusion image in Parkinson's disease[J]. *Acta Neurol Scand*, 2005, 112(1):36-41.
- [33] SARA S J. The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10(3):211-223.

(收稿日期: 2019-01-25)

(本文编辑 贾林山)