



(OSID码)

· 前沿进展 ·

帕金森病患者非运动症状的主要表现及其治疗的研究进展

冯丽荣, 张英菊, 王为民, 罗雅萍, 万东君, 尹榕

【摘要】 帕金森病(PD)是以运动强直、运动迟缓、震颤和非运动症状(NMS,如睡眠障碍、抑郁、便秘、疼痛等)的神经退行性疾病。研究表明,NMS将会伴随PD整个病程,影响患者的生活质量。本文主要综述了PD患者NMS的主要表现及治疗,为PD患者NMS的临床诊治提供参考。

【关键词】 帕金森病;非运动症状;体征和症状;治疗;综述

【中图分类号】 R 742.5 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.08.026

冯丽荣,张英菊,王为民,等.帕金森病患者非运动症状的主要表现及其治疗的研究进展[J].实用心脑血管病杂志,2020,28(8):131-135.[www.syxf.net]

FENG L R, ZHANG Y J, WANG W M, et al. Research progress on main manifestations and treatment of non-motor symptoms in Parkinson's disease [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28 (8): 131-135.

Research Progress on Main Manifestations and Treatment of Non-motor Symptoms in Parkinson's Disease FENG Lirong, ZHANG Yingju, WANG Weimin, LUO Yaping, WAN Dongjun, YIN Rong

Department of Neurology, 940 Hospital of Chinese People's Liberation Army Joint Logistics Support Force, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: WAN Dongjun, E-mail: wandongjun2006@163.com

YIN Rong, E-mail: yin_rong_@163.com

【Abstract】 Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease with muscle rigidity, bradykinesia, thrillingness and other non-motor symptoms (NMS, including sleep disorders, depression, constipation, pain, etc). NMS through the whole course of PD and affects the quality of life of patients. This paper reviewed the main manifestations and treatment of NMS in PD patients, to provide reference for the clinical diagnosis and the treatment of NMS in PD patients.

【Key words】 Parkinson disease; Nonmotor symptoms; Signs and symptoms; Treatment; Review

自1817年PARKINSON在《震颤性麻痹》中记录帕金森病(Parkinson's disease, PD)患者出现谵妄、睡眠障碍等非运动症状(non-motor symptoms, NMS)后,又通过患者自我完成的NMS问卷和医生完成的NMS量表等有效工具的调查,人们逐渐认识到NMS是PD的重要临床表现之一,也是影响患者生活质量的关键因素之一^[1]。目前对PD患者NMS的病理生理学了解较少,对NMS的综合评价和认识一直缺乏明确的定义及合适的动物模型,这限制了新药的开发及对潜在药物治疗作用机制的认识。本文旨在对PD患者NMS主要表现及其相关治疗进展进行综述,为PD患者NMS的诊治提供参考。

1 PD患者NMS的主要表现

1.1 睡眠障碍 主要包括夜间睡眠障碍,表现为失眠、不宁腿综合征、周期性肢体运动、快速眼动期睡眠行为障碍和睡眠呼吸障碍,还包括白天过度困倦和清晨较早苏醒,约96%

的PD患者存在睡眠障碍^[2]。有研究表明,PD患者快速眼动期睡眠行为障碍发生率为25%~50%^[3]。

1.2 认知障碍 认知功能减退是PD患者常见的高级皮质功能障碍临床表现之一^[4]。研究表明,在PD确诊时,约1/3患者已存在轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI),其中15%的患者以MCI为初始缺陷,随着时间推移该类患者可能保持稳定或进展为帕金森病性痴呆(Parkinson's disease dementia, PDD)^[5]。PD患者许多认知功能领域急速下降,特别是执行、注意、视觉空间以及记忆领域。PDD是PD患者及其家属最为担心的NMS,而PDD的发生与病程有关,其中病程>20年的患者PDD发生率>80%^[6]。

1.3 焦虑、抑郁 焦虑、抑郁是PD患者症状的一部分,均是影响患者生活质量的重要因素。年龄、性别、既往抑郁病史或焦虑病史、抑郁症或焦虑症家族史等均被认为是PD患者发生抑郁、焦虑的危险因素。在疾病的进展过程中约40%的PD患者会出现情绪障碍^[7]。抑郁、焦虑在PD患者中患病率分别为2.7%~90.0%和6%~55%^[8]。

1.4 直立性低血压 直立性低血压是一种临床症状,指在站立3 min内收缩压下降至少20 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)

730000 甘肃省兰州市,中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院神经内科

通信作者:万东君, E-mail: wandongjun2006@163.com

尹榕, E-mail: yin_rong_@163.com

或舒张压下降至少 10 mm Hg, 其可能无症状或伴有直立症状, 如头晕或晕厥^[9-10]。

1.5 下尿路症状和性功能障碍 下尿路症状和性功能障碍严重影响 PD 患者的生活质量^[11]。下尿路症状有储尿异常如夜尿症、尿失禁; 排尿症状主要表现为犹豫不决、断流或排尿不畅和双重排尿^[12]; 而尿动力学检查多发现 PD 患者的逼尿肌存在过度活动^[13]。另有研究表明, 超过半数 PD 患者存在性功能障碍, 其中男性勃起功能障碍和早泄最为常见, 女性患者主要表现为缺乏性高潮、阴道失去润滑、不自觉排尿、焦虑等^[14], 男性和女性均可能出现性欲减退。

1.6 胃肠功能障碍 胃肠功能障碍在 PD 患者中普遍存在, 其中便秘是最常见的症状^[15]。PD 患者便秘分为两种类型: 结肠传输缓慢引起的便秘和排便功能障碍引起的便秘, 通常与盆底肌协同失调有关^[16]。超过 70% 的 PD 患者会出现顽固性便秘, 最早可于 NMS 出现前 10~18 年发生^[17]。

1.7 嗅觉障碍 嗅觉障碍可能是 PD 患者最早出现的症状, 且 80%~90% 的 PD 患者存在嗅觉障碍。嗅觉障碍与疾病的严重程度及进展快慢有关, 而严重的嗅觉减退则预示着疾病进展为 PDD 风险增加^[18]。

1.8 疲劳 约 50% 的 PD 患者会存在疲劳感, 其会导致患者难以维持原有的兴趣爱好, 难以参加日常的社会交往, 这也是 1/3 PD 患者失能的原因之一^[19]。

1.9 情感淡漠 PD 患者情感淡漠发生率为 16.5%~70.0%。而 PD 患者的情感淡漠可分为行为型、认知型及情感型^[20], 主要表现为对外界刺激没有相应的情感反应、对周围发生的事漠不关心、内心情感体验丧失。

1.10 视觉功能障碍 视觉功能障碍主要包括对比敏感度、色觉、视力、眼动、深度知觉、外周视觉、面部和情绪识别、运动和物体知觉的异常, 虽然其是 PD 患者常见的主诉, 但一般需要经过详细的专科检查才能发现有关功能异常^[21]。

1.11 疼痛 PD 患者疼痛发生率为 11%~83%, 约 25% 的患者在不同的身体部位表现出疼痛相关悸动或不舒服的感觉^[22]。PD 相关的疼痛被归为中枢性疼痛, 主要是丘脑内的丘脑内核内回路可能发生一些改变, 最常见的疼痛部位为肩背部, 以受累肢体为主; 根据临床表现的不同, 可分为运动障碍、肌张力障碍、间歇期和中枢神经系统敏感障碍等^[23]。在所有的疼痛类型中, 肌肉骨骼痛最为常见^[24], 而疼痛使许多 PD 患者倍感煎熬, 极大地降低了患者的生活质量。

2 PD 患者 NMS 的治疗

PD 患者 NMS 的治疗分为药物治疗和非药物治疗。

2.1 药物治疗

2.1.1 多巴胺类药物 药物治疗主要给予多巴胺类药物。研究表明, 多巴胺激动剂能改善抑郁或焦虑情绪, 但也可诱发并加重其他神经精神症状, 如精神病或冲动控制障碍等^[21]。在 PD 患者睡眠障碍的治疗中, 识别不同的睡眠病理亚型至关重要, 如多巴胺能药物可有效治疗不宁腿综合征和碎片睡眠, 但缺乏改善快速眼动期睡眠行为障碍的证据^[25]。而对广泛的自主神经紊乱, 多巴胺能药物治疗的效果似乎大不相同, 主要为: (1) 多巴胺能药物治疗可以改善 PD 患者性功能障

或出汗; (2) PD 患者的便秘可能会恶化^[26]。对 PD 患者感觉缺陷治疗的研究表明, 某些形式的疼痛特别是波动依赖性肌张力障碍性疼痛可以通过多巴胺能药物治疗得到较好效果, 而目前为止还没有发现多巴胺能药物可对低血压或视觉缺陷产生影响^[27]。

匹莫范色林属于 5-羟色胺受体 2A (5-HT_{2A}) 受体反向激动剂, 可用于 PD 患者 NMS 的精神症状治疗。突触核蛋白 (SYN)-120 是 5-羟色胺 6 (5-HT₆) 和 5-HT_{2A} 受体的双重拮抗剂, 被认为是通过多种神经递质系统的多重调节, 包括胆碱能、谷氨酸能、去甲肾上腺素能、多巴胺能和 γ -氨基丁酸能途径, 具有抗精神病作用^[28]。哌马色林是一种选择性 5-HT_{2A} 反向激动剂, 不具有多巴胺能、肾上腺素能、组胺能或毒蕈碱亲和力, 但对患者的生活质量和夜间睡眠有所改善^[29]。胃动力调节剂如卡米西纳尔, 是一种小分子胃动素受体激动剂, 可以增强胃轻瘫危重患者的胃排空作用^[30]。雷亚莫林是一种合成的生长素激动剂, 具有与天然生长素相似的特性, 但具有更大的效力和更长的血浆 $t_{1/2}$, 对胃轻瘫患者的胃排空有潜在的增强作用^[31]。

2.1.2 去甲肾上腺素相关药物 屈昔多巴是一种合成的氨基酸前体, 被转化为神经递质去甲肾上腺素, 能够通过血-脑脊液屏障, 故常被用于神经源性直立性低血压的治疗^[32]。在多种神经递质系统可能参与 PD 病理生理的背景下, 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂已被证明治疗 PD 患者抑郁有效^[33]。胆碱酯酶抑制剂 (如利凡斯的明) 是通过增加中枢神经系统胆碱能神经传递而发挥作用的药物^[34], 是 PD 患者抑郁的一线治疗药物, 能改善其轻度抑郁症状, 且患者耐受性及安全性良好。

2.2 非药物治疗 NMS 严重影响 PD 患者的生活质量, 相比之下, 非药物治疗的安全性更好, 对于早期 PD 患者而言非药物治疗也更有优势。

2.2.1 认知行为疗法 对于患有睡眠障碍的 PD 患者, 美国睡眠研究会推荐无论任何病因, 认知行为疗法是优先选择的治疗方案^[35]。研究表明, 临床上应重视 PD 患者睡眠障碍的规范管理, 需要向患者普及睡眠相关知识, 提高 PD 患者对睡眠障碍的认知, 加强对 PD 患者睡眠障碍的评估、诊断及治疗; 而今后仍需要开展 PD 睡眠障碍产生机制的研究和高质量临床研究^[36]。光照疗法、重复经颅磁刺激和脑深部电刺激可改善 PD 患者的日间过度嗜睡; 持续正压通气也可改善 PD 伴有睡眠呼吸暂停综合征患者的预后^[37]。因此早期确诊和优化 PD 患者 NMS 的睡眠障碍诊疗方案对减缓 PD 病程和提高患者生活质量具有重要意义^[38]。

2.2.2 普通运动体能锻炼 普通运动体能锻炼是一种常用的非药物治疗手段, 对 PD 患者 NMS 的情感淡漠、抑郁、焦虑、睡眠障碍、感觉异常、语言障碍和易疲劳均有较好的改善作用, 主要包括有氧运动、抗阻力锻炼、越野行走、平衡能力锻炼及其他一些康复锻炼, 如太极、瑜伽等, 这些运动易于操作, 在家就能完成。研究表明, 太极拳动作缓慢精妙, 有不同的姿势, 可以在一定程度上改善 PD 患者的平衡障碍、认知执行能力及生活质量^[39]; 瑜伽能够增加 PD 患者肢体灵活

性、提高平衡力以及增强肌肉的力量^[40], 同时也可以使患者进行一些简单易行的运动, 如广场舞, 其动作简易、节奏感强、老年人多, 且多是集体活动, 在一定程度上也能够增加 PD 患者参与锻炼的积极性^[41]。舞蹈对听觉、视觉、感觉刺激、社交能力、记忆、运动学习能力、情绪表达等方面均有作用, 可减轻 PD 患者的抑郁和情感淡漠状态, 改善患者神经心理状态^[42]。RIOS ROMENETS 等^[43]研究表明, 适宜的有氧运动可以改善 PD 患者的情绪、认知能力和语言能力; 而运动器械如跑步机也可以改善患者的抑郁状态^[44]。

2.2.3 深部脑刺激 (deep brain stimulation, DBS) DBS 是对 PD 患者 NMS 的非药物治疗方法之一, 通常用于药物已无法控制的 PD NMS 患者。研究表明, DBS 对伴有睡眠障碍、感觉异常、胃肠道症状、心血管症状、泌尿系统症状和性功能障碍等 PD 患者有改善作用, 而对认知、情感障碍无明显作用^[45]。而对急性丘脑底 DBS 可改善患者的焦虑和疲劳感, 也可降低丘脑手术后 PD 患者的直立性血压发生风险^[46]。

2.2.4 肠道菌群调整 胃肠道功能障碍在 PD 患者中的发生率较高, 使用益生菌和益生元干预可以减轻患者胃肠道负担, 粪便生物群移植也可以改善患者胃肠道功能^[47]。未来对 PD 患者 NMS 的治疗应以肠道微生物群及其与肠神经系统的相互作用为目标, 为早期诊断和可能的治疗提供参考。运动能力的降低会促进严重 PD 患者便秘的发展, 活动度在便秘的发生、发展中起决定性作用, 提示步态能力和耐力的提高有助于降低 PD 患者便秘发生风险^[48]。

3 小结

目前药物治疗和非药物治疗对 PD 患者 NMS 的效果均未取得理想效果, 但 PD 患者发生 NMS 较多, 需要早期发现、全面评估和充分治疗, 可以为患者整体管理提供实质性的改善。PD 患者 NMS 未来管理策略应采用个性化, 将生活方式、年龄、种族和个体等问题考虑在内, 制订个体化的医学“清单”以更好地指导临床治疗^[49]。

作者贡献: 冯丽荣进行文章的构思与设计, 研究的实施与可行性分析, 并进行资料收集、撰写论文; 冯丽荣、张英菊、王为民、罗雅萍进行资料的整理; 万东君进行论文的修订; 万东君、尹榕负责文章的质量控制及审校; 冯丽荣、万东君对文章整体负责, 监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] MARTINEZ-MARTIN P. Nonmotor symptoms and health-related quality of life in early Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2014, 29 (2): 166-168. DOI: 10.1002/mds.25799.
- [2] CHAHINE L M, AMARA A W, VIDENOVIC A. A systematic review of the literature on disorders of sleep and wakefulness in Parkinson's disease from 2005 to 2015 [J]. *Sleep Med Rev*, 2017, 35: 33-50. DOI: 10.1016/j.smrv.2016.08.001.
- [3] AKBAR U, D'ABREU A, FRIEDMAN J H. Nonmotor symptoms in Parkinson's disease [J]. *Semin Neurol*, 2017, 37 (2): 158-166. DOI: 10.1055/s-0037-1602424.
- [4] BROEDERS M, DE BIE R M, VELSEBOER D C, et al. Evolution

- of mild cognitive impairment in Parkinson disease [J]. *Neurology*, 2013, 81 (4): 346-352. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31829c5e86.
- [5] COONEY J W, STACY M. Neuropsychiatric issues in Parkinson's disease [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2016, 16 (5): 49. DOI: 10.1007/s11910-016-0647-4.
- [6] AARSLAND D, CREESE B, POLITIS M, et al. Cognitive decline in Parkinson disease [J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13 (4): 217-231. DOI: 10.1038/nrneurol.2017.27.
- [7] REIJNDERS J S, EHRT U, WEBER W E, et al. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2008, 23 (2): 183-189; quiz 313. DOI: 10.1002/mds.21803.
- [8] CUI S S, DU J J, FU R, et al. Prevalence and risk factors for depression and anxiety in Chinese patients with Parkinson disease [J]. *BMC Geriatr*, 2017, 17 (1): 270. DOI: 10.1186/s12877-017-0666-2.
- [9] 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. DOI: 10.1007/s10286-011-0119-5.
- [10] ZHOU Y, KE S J, QIU X P, et al. Prevalence, risk factors, and prognosis of orthostatic hypotension in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96 (36): e8004. DOI: 10.1097/MD.00000000000008004.
- [11] 桂小红, 王黎萍, 吴承龙, 等. 早期与中晚期帕金森病非运动症状的比较以及对生活质量的影响 [J]. *临床神经病学杂志*, 2019, 32 (1): 13-16. DOI: 10.3969/j.issn.1004-1648.2019.01.004.
- GUI X H, WANG L P, WU C L, et al. Comparative study of nonmotor symptoms and the effects on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease between early and middle and late stages [J]. *Journal of Clinical Neurology*, 2019, 32 (1): 13-16. DOI: 10.3969/j.issn.1004-1648.2019.01.004.
- [12] MCDONALD C, WINGE K, BURN D J. Lower urinary tract symptoms in Parkinson's disease: prevalence, aetiology and management [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, 35: 8-16. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2016.10.024.
- [13] WINGE K. Lower urinary tract dysfunction in patients with Parkinsonism and other neurodegenerative disorders [J]. *Handb Clin Neurol*, 2015, 130: 335-356. DOI: 10.1016/B978-0-444-63247-0.00019-5.
- [14] BHATTACHARYYA K B, ROSA-GRILLO M. Sexual dysfunctions in Parkinson's disease: an underrated problem in a much discussed disorder [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2017, 134: 859-876. DOI: 10.1016/bs.irn.2017.05.019.
- [15] ROSSI M, MERELLO M, PEREZ-LLORET S. Management of constipation in Parkinson's disease [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16 (4): 547-557. DOI: 10.1517/14656566.2015.997211.
- [16] BARBOZA J L, OKUN M S, MOSHIREE B. The treatment of gastroparesis, constipation and small intestinal bacterial

- overgrowth syndrome in patients with Parkinson's disease [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16 (16): 2449-2464. DOI: 10.1517/14656566.2015.1086747.
- [17] KOLLER W C. When does Parkinson's disease begin? [J]. *Neurology*, 1992, 42 (4 Suppl 4): 27-31; discussion 41-48.
- [18] HAEHNER A, BOESVELDT S, BERENDSE H W, et al. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease—a multicenter study [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009, 15 (7): 490-494. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2008.12.005.
- [19] KLUGER B M, HERLOFSON K, CHOU K L, et al. Parkinson's disease-related fatigue: a case definition and recommendations for clinical research [J]. *Mov Disord*, 2016, 31 (5): 625-631. DOI: 10.1002/mds.26511.
- [20] DEN BROK M G H E, VAN DALEN J W, VAN GOOL W A, et al. Apathy in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Mov Disord*, 2015, 30 (6): 759-769. DOI: 10.1002/mds.26208.
- [21] GUPTA H V, ZHANG N, DRIVER-DUNCKLEY E, et al. Contrast acuity with different colors in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2019, 6 (8): 672-677. DOI: 10.1002/mdc3.12821.
- [22] WEN H B, ZHANG Z X, WANG H, et al. Epidemiology and clinical phenomenology for Parkinson's disease with pain and fatigue [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18 (Suppl 1): S222-225. DOI: 10.1016/S1353-8020 (11) 70068-2.
- [23] CAMACHO-CONDE J A, CAMPOS-ARILLO V M. The phenomenology of pain in Parkinson's disease [J]. *Korean J Pain*, 2020, 33 (1): 90-96. DOI: 10.3344/kjp.2020.33.1.90.
- [24] DEFAZIO G, ANTONINI A, TINAZZI M, et al. Relationship between pain and motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease [J]. *Eur J Neurol*, 2017, 24 (7): 974-980. DOI: 10.1111/ene.13323.
- [25] 王丽云, 刘丽星, 吕海军, 等. 抗帕金森病药物的研究进展 [J]. *中国药房*, 2017, 28 (8): 1143-1149. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.08.39.
- [26] BORO VAC J A. Side effects of a dopamine agonist therapy for Parkinson's disease: a mini-review of clinical pharmacology [J]. *Yale J Biol Med*, 2016, 89 (1): 37-47.
- [27] SCHAEFFER E, BERG D. Dopaminergic therapies for non-motor symptoms in Parkinson's disease [J]. *CNS Drugs*, 2017, 31 (7): 551-570. DOI: 10.1007/s40263-017-0450-z.
- [28] BENHAMÚ B, MARTÍN-FONTECHA M, VÁZQUEZ-VILLA H, et al. Serotonin 5-HT₆ receptor antagonists for the treatment of cognitive deficiency in Alzheimer's disease [J]. *J Med Chem*, 2014, 57 (17): 7160-7181. DOI: 10.1021/jm5003952.
- [29] 田超, 封宇飞, 王晓玲. 选择性 5-HT_{2A} 受体反向激动剂派马色林的药理作用与临床评价 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2017, 15 (11): 15-19. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2017.11.004.
- TIAN C, FENG Y F, WANG X L. Pharmacological and clinical evaluation of pimavanserin in the treatment of psychosis in Parkinson's disease [J]. *Clinical Medication Journal*, 2017, 15 (11): 15-19. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2017.11.004.
- [30] CHAPMAN M J, DEANE A M, O'CONNOR S L, et al. The effect of camicinal (GSK962040), a motilin agonist, on gastric emptying and glucose absorption in feed-intolerant critically ill patients: a randomized, blinded, placebo-controlled, clinical trial [J]. *Crit Care*, 2016, 20 (1): 232. DOI: 10.1186/s13054-016-1420-4.
- [31] SHIN A, CAMILLERI M, BUSCIGLIO I, et al. Randomized controlled phase Ib study of ghrelin agonist, RM-131, in type 2 diabetic women with delayed gastric emptying: pharmacokinetics and pharmacodynamics [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36 (1): 41-48. DOI: 10.2337/dc12-1128.
- [32] KAUFMANN H, FREEMAN R, BIAGGIONI I, et al. Droxidopa for neurogenic orthostatic hypotension: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Neurology*, 2014, 83 (4): 328-335. DOI: 10.1212/wnl.0000000000000615.
- [33] TADDEI R N, SPINNATO F, JENNER P. New symptomatic treatments for the management of motor and nonmotor symptoms of Parkinson's disease [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2017, 132: 407-452. DOI: 10.1016/bs.irn.2017.03.004.
- [34] LI Z, YU Z, ZHANG J, et al. Impact of rivastigmine on cognitive dysfunction and falling in Parkinson's disease patients [J]. *Eur Neurol*, 2015, 74 (1/2): 86-91. DOI: 10.1159/000438824.
- [35] 张星星, 周晨, 段宏为, 等. 认知行为疗法减轻帕金森病患者抑郁或焦虑的 Meta 分析 [J]. *中国全科医学*, 2019, 22 (17): 2084-2090. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2018.00.356.
- ZHANG X X, ZHOU C, DUAN H W, et al. Cognitive behavioral therapy for relieving depression or anxiety in Parkinson's disease: a meta-analysis [J]. *Chinese General Practice*, 2019, 22 (17): 2084-2090. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2018.00.356.
- [36] 刘春风, 沈赟. 重视帕金森病睡眠障碍的规范管理 [J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52 (5): 361-363. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.05.001.
- LIU C F, SHEN Y. Pay attention to the standardized management of sleep disorders in Parkinson's disease [J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2019, 52 (5): 361-363. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.05.001.
- [37] SEPPI K, RAY CHAUDHURI K, COELHO M, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease—an evidence-based medicine review [J]. *Mov Disord*, 2019, 34 (2): 180-198. DOI: 10.1002/mds.27602.
- [38] HSIAO Y H, CHEN Y T, TSENG C M, et al. Sleep disorders and an increased risk of Parkinson's disease in individuals with non-apnea sleep disorders: a population-based cohort study [J]. *J Sleep Res*, 2017, 26 (5): 623-628. DOI: 10.1111/jsr.12545.
- [39] SHINICHI AMANO J R N, CHRIS J HASS S V. Tai Chi exercise to improve non-motor symptoms of Parkinson's disease [J]. *J Yoga Phys Ther*, 2013, 3: 10. DOI: 10.4172/2157-7595.1000137.
- [40] MOON S, SARMENTO C V M, SMIRNOVA I V, et al. Effects of qigong exercise on non-motor symptoms and inflammatory status in Parkinson's disease: a protocol for a randomized controlled trial

- [J]. *Medicines (Basel)*, 2019, 6(1): E13. DOI: 10.3390/medicines6010013.
- [41] 李方方, 杨丹, 雷小光, 等. 非药物治疗改善帕金森非运动症状的研究进展 [J]. *山东医药*, 2017, 57(34): 112-114. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2017.34.039.
- [42] ALTMANN L J, STEGEMÖLLER E, HAZAMY A A, et al. Aerobic exercise improves mood, cognition, and language function in Parkinson's disease: results of a controlled study [J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2016, 22(9): 878-889. DOI: 10.1017/S135561771600076X.
- [43] RIOS ROMENETS S, ANANG J, FERESHTEHNEJAD S M, et al. Tango for treatment of motor and non-motor manifestations in Parkinson's disease: a randomized control study [J]. *Complement Ther Med*, 2015, 23(2): 175-184. DOI: 10.1016/j.ctim.2015.01.015.
- [44] CUSSO M E, DONALD K J, KHOO T K. The impact of physical activity on non-motor symptoms in Parkinson's disease: a systematic review [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2016, 3: 35. DOI: 10.3389/fmed.2016.00035.
- [45] WANG X H, ZHANG L, SPERRY L, et al. Target selection recommendations based on impact of deep brain stimulation surgeries on nonmotor symptoms of Parkinson's disease [J]. *Chin Med J*, 2015, 128(24): 3371-3380. DOI: 10.4103/0366-6999.171464.
- [46] FABRI M, COELHO M, GUEDES L C, et al. Acute response of non-motor symptoms to subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, 41: 113-117. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2017.05.003.
- [47] 李薇, 胡旭, 王涛, 等. 帕金森症与肠道微生物 [J]. *中国微生物生态学杂志*, 2017, 29(7): 844-849, 854. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201707024.
- LI W, HU X, WANG T, et al. Parkinson's disease and gut microbiota [J]. *Chinese Journal of Microecology*, 2017, 29(7): 844-849, 854. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201707024.
- [48] FRAZZITTA G, FERRAZZOLI D, FOLINI A, et al. Severe constipation in Parkinson's disease and in parkinsonisms: prevalence and affecting factors [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 621. DOI: 10.3389/fneur.2019.00621.
- [49] TITOVA N, CHAUDHURI K R. Nonmotor Parkinson's and future directions [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2017, 134: 1493-1505. DOI: 10.1016/bs.irm.2017.05.017.
- (收稿日期: 2020-03-06; 修回日期: 2020-06-12)
(本文编辑: 刘新蒙)

· 指南 · 共识 · 标准 ·

《特殊类型高血压临床诊治要点专家建议》中高血压合并急性冠脉综合征降压治疗推荐

1. 急性冠脉综合征患者, 如果 β -受体阻滞剂使用无禁忌, 最初降压治疗包括短效 β_1 -选择性受体阻滞剂并无内在拟交感活性 (酒石酸美托洛尔、比索洛尔)。通常于就诊 24 h 内开始口服药 (I A)。严重高血压或持续缺血患者, 可考虑静脉用 β -受体阻滞剂 (艾司洛尔) (II a B)。血流动力学不稳定患者或出现心力衰竭失代偿时, β -受体阻滞剂的使用应延迟至病情稳定 (I A)。

2. 急性冠脉综合征合并高血压患者, 应考虑使用硝酸酯类降低血压或缓解持续心肌缺血或肺淤血 (I C)。疑似右心室梗死患者和血流动力学不稳定患者, 应避免使用硝酸酯类。如果适宜, 最初治疗首选舌下含服或静脉用硝酸甘油, 随后可改为长效制剂。

3. 无左心室功能障碍或心力衰竭时, 如果 β -受体阻滞剂存在禁忌或不能耐受, 持续缺血的患者则可用非二氢吡啶类钙离子通道阻滞剂 (CCB) 代替, 如地尔硫草或维拉帕米。如果单纯 β -受体阻滞剂不能控制心绞痛或高血压, 合理使用血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 后可加用长效二氢吡啶类 CCB (II a B)。

4. 如果患者发生前壁心肌梗死, 血压持续升高, 出现左心室功能障碍或心力衰竭的证据, 或患糖尿病, 应该加用 ACEI (I A) 或血管素 II 受体拮抗剂 (ARB) (I A)。左心室射血分数保留和无糖尿病的较低危急性冠脉综合征患者, ACEI 可以考虑作为一线降压药物 (II a A)。

5. 心肌梗死后左心室功能障碍患者出现心力衰竭或糖尿病, 并已经接受 β -受体阻滞剂和 ACEI 治疗, 适用醛固酮受体拮抗剂, 但必须监测血清钾水平。血清肌酐水平升高 (男性 ≥ 2.5 mg/dl, 女性 ≥ 2.0 mg/dl) 或血钾升高 (≥ 5.0 mEq/L) 的患者, 应避免使用这些药物 (I A)。

6. 急性冠脉综合征患者出现心力衰竭 [纽约心脏病协会 (NYHA) 分级 III 级或 IV 级] 或慢性肾脏病患者估算肾小球滤过率 (eGFR) < 30 ml \cdot min $^{-1}$ (1.73 m 2) $^{-1}$, 袢利尿剂优于噻嗪类利尿剂。持续高血压患者, 用 β -受体阻滞剂、ACEI 和醛固酮受体拮抗剂血压仍未控制, 部分患者可以加用噻嗪类利尿剂以控制血压 (I B)。

7. 急性冠脉综合征患者血流动力学稳定, 血压目标值为 $< 140/90$ mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa) (II a C)。出院时血压目标值 $< 130/80$ mm Hg 是合理的选择 (II b C)。血压应该缓慢降低, 避免舒张压降至 < 60 mm Hg, 以免导致冠状动脉灌注降低并加重缺血。

参考文献: 中国中医药研究促进会中西医结合心血管病预防与康复专业委员会高血压专业委员会, 北京高血压防治协会, 中国高血压联盟, 等. 特殊类型高血压临床诊治要点专家建议 [J]. *中国全科医学*, 2020, 23(10): 1202-1234.