

高龄老年体位性低血压患者并发神经退行性疾病的临床研究

柳欣,冯美江,鲁翔

摘要 目的:了解80岁及以上高龄高血压患者体位性血压改变与神经退行性并发症的相关性。**方法:**对28所三级甲等医院门诊和(或)住院的高血压患者开展联合问卷调查,年龄80~105岁。测量其坐位、卧位和直立位3 min内血压值,并收集其病史、用药史及生活习惯等相关资料。**结果:**共1562例纳入本研究。分为体位性低血压(OH)组387例,非体位性低血压(NO H)组1175例;OH患病率为24.8%(387例)。OH组较NOH组易并发神经退行性疾病。**Logistic**回归分析结果显示,阿尔茨海默病及帕金森病与OH的患病率呈正相关。**结论:**高龄高血压患者中OH患病率较高,且并发神经退行性疾病的高龄高血压患者易并发OH。

关键词 高龄;体位性低血压;神经退行性疾病

中图分类号 R741;R741.02;R742 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2018.08.005

Clinical Study of the Changes of Postural Blood Pressure and Neurodegenerative Disease in Elderly Patients with Hypertension LIU Xin, FENG Mei-jiang, LU Xiang. Department of Geriatric Medicine, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China

Abstract Objective: To investigate the correlation between postural blood pressure changes and the complications of neurodegenerative diseases in elderly patients over 80 years old who were diagnosed with hypertension. **Methods:** A multicenter cross-sectional study was conducted among very old patients (≥ 80 years) with hypertension using questionnaire-based surveys at 28 Grade A tertiary Hospitals. A total of 1562 subjects aged between 80 and 105 were enrolled in this study. Blood pressures were measured in the sitting position, the supine position and the upright position within 3 minutes of standing. **Results:** In a total of 1562 subjects, 387 patients were diagnosed with orthostatic hypotension (OH), the other 1175 patients were diagnosed with non-orthostatic hypotension (NOH). The prevalence of OH was 24.8%. OH patients had higher rates suffering from neurodegenerative diseases than NOH patients. The results of a logistic regression analysis indicated that Alzheimer's disease and Parkinson's disease were both positively correlated with the prevalence of OH. **Conclusion:** The prevalence of OH is high in elderly hypertensive patients over 80 years old. Elderly hypertensive patients complicated with neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease are likely to develop OH.

Key words elderly; orthostatic hypotension; neurodegenerative diseases

体位性低血压(orthostatic hypotension, OH)是指受多种因素影响,由于患者体位改变所导致低血压状态。OH与年龄正相关性,高血压、糖尿病、体重指数等也可增加OH的发病风险^[1]。不同老年人群OH患病率有较大差异,社区老年人群OH患病率17.7%~34.0%^[2-4],养老院高龄老人为18.0%^[5],65岁以上老人OH患病率约为15%,而75岁以上高达30%~50%^[6]。合并糖尿病的老年患者OH患病率为30.5%^[7],合并脑血管疾病的为20.0%~24.0%^[8],而合并帕金森病的为49.7%^[9]。徐加加等^[10]研究发现,卧位收缩压、立位即刻血压、卧位心率、立位2 min心率等为高血压合并OH发病的影响因素。Fedorowski等^[11]在一项33346例

患者的研究中发现,OH是冠心病、糖尿病的独立危险因素。然而关于高龄OH合并神经退行性疾病的研究鲜有报道。本研究调查分析了28所三甲医院 ≥ 80 岁高龄高血压患者,了解其OH患病率及与并发症特别是神经退行性疾病的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究对象资料来源于《三级甲等医院高龄老人高血压的诊疗现状及其体位相关性调查》(www.lngxy.com),以全国各大主要城市三甲医院住院和(或)门诊的高龄高血压人群为研究对象。入选标准:年龄 ≥ 80 岁,确诊高血压(含已规律服用降压

作者单位

南京医科大学第二附属医院老年科
南京 210011

基金项目

北京力生心血管健康基金项目(No. BJLS-GYJJ2016003)

收稿日期

2018-05-10

通讯作者

鲁翔

luxiang66@njmu.edu.cn

药),所有参与调研者均知情同意。排除标准:不愿签署知情同意书者;继发性高血压;假性高血压;已确诊的稳定期恶性肿瘤患者;各种慢性疾病的急性期、危重期或终末期。该项目已通过中国临床试验注册中心注册,注册号:ChiCTR-OOB-15006421。从2014年12月9日至2017年9月20日,全国共40个研究中心授权入组,28个中心录入数据入组病例。目前共入组病例1612例,数据完整且符合本研究要求的1562例,年龄80~105岁,平均(87.1±3.9)岁,身体质量指数(body mass index, BMI)(23.9±3.3)kg/m²;男1085例,年龄(87.4±4.0)岁;女477例,平均(86.4±3.7)岁。

1.2 方法

1.2.1 调查方法

采取问卷调查形式在全国多中心开展调查研究,调访员经统一培训,采用水银柱血压计测量血压。血压测量方法严格按照中国高血压指南要求^[12]。体位性血压测量方法:患者安静状态下坐位(双腿下垂)测量坐位血压,改为平卧至少10 min后测卧位血压,最后患者直立后3 min内测得立位血压。测量患者体重(穿单衣测量,精确到0.1 kg)及身高(脱鞋测量,精确到0.1 cm),并通过问卷调查表进行并发症及用药情况等调查。调查资料采用EpiDataV3.1软件进行双轨录入并比对、修正,直至双份录入的数据完全一致。在统计分析前将数据逐条核查,必要时向各中心研究者发送疑问表,直至所有疑问得以解决或修正。

1.2.2 OH及并发症诊断标准

患者由平卧位转为直立位3 min内收缩压下降 ≥ 20 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)和(或)舒张压下降 ≥ 10 mmHg^[13]。收缩性OH(OH-S)指患者由卧位转为立位3 min内收缩压下降 ≥ 20 mmHg,舒张性OH(OH-D)指患者由卧位转为立位3 min内舒张压下降 ≥ 10 mmHg。糖尿病诊断依据中国糖尿病指南^[14](含长期口服药物或注射胰岛素治疗者);冠心病诊断依据患者既往冠状动脉造影结果(含已放置冠状动脉支架并服药治疗者);脑卒中为既往头颅影像学检查明确有出血或缺血性卒中;阿尔茨海默病诊断依据《中国精神障碍分类与诊断标准(第3版)》中阿尔茨海默病相关诊断标准;帕金森病诊断参照人民卫生出版社出版的第七版《神经病学》中帕金森病诊断标准;充血性心力衰竭、高脂血症、视网膜病变等慢性疾病诊断均借鉴患者既往诊查结果及此次就诊时临床医师评估确诊。

1.3 统计学处理

采用SPSS V11.5软件处理数据。连续性变量以($\bar{x}\pm s$)进行统计描述,分类变量以频数和构成比(%)进

行描述。OH的影响因素分析中,单因素分析采用 t 检验、 χ^2 检验完成;多因素分析采用Logistic回归分析,单因素分析中 $P<0.10$ 的变量被纳入多因素模型采用逐步回归法进行变量筛选。所有的假设检验为双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 OH患病率

根据是否存在OH,将全部患者分为OH组387例,NOH组1175例。OH组男276例(71.3%),BMI(24.1±3.5)kg/m²;NOH组男809例(68.9%),BMI(23.9±3.3)kg/m²,2组性别比例及BMI差异无统计学意义($\chi^2=0.835, P=0.361; t=1.096, P=0.273$)。

本研究OH患病率为24.8%(387/1562),男性25.4%(276/1085),女性23.3%(111/477),差异无统计学意义($\chi^2=0.835, P=0.361$)。各人群单纯OH-D患病率均高于单纯OH-S,其中男性14.1%(153/1085) v.s 5.8%(63/1085)($\chi^2=41.645, P=0.000$);女性18.0%(68/377) v.s 4.0%(15/377)($\chi^2=38.030, P=0.000$);总体人群14.1%(221/1562) v.s 5.0%(78/1562)($\chi^2=75.630, P=0.000$)。收缩压及舒张压均降低的患病率男5.5%(60/1085),女7.4%(28/377),总人群5.6%(88/1562),见表1。

2.2 合并症对OH患病率的影响

2组充血性心力衰竭、视网膜病变患者的比例差异无统计学意义($P>0.05$);OH组合并糖尿病、阿尔茨海默病和帕金森病患者的比例高于NOH组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 OH患者药物联用情况

不同降压药的使用对OH发生率影响差异无统计学意义($P>0.05$),见表3。

2.4 OH相关危险因素

将单因素分析中 $P<0.1$ 的变量纳入多因素模型,Logistic回归分析显示,高龄高血压人群的OH患病率与卧位收缩压及舒张压呈正相关,与立位收缩压及舒张压呈负相关。OH与阿尔茨海默病、帕金森病呈正相关,差异有统计学意义($P<0.05$),见表4。

3 讨论

本研究历时3年,总计纳入1562例临床数据,分析结果表明,OH的总患病率为24.8%,高于既往报道^[8]。与Freud等^[9]的结论不同,本研究中不论总体、男性还是女性人群OH-D患病率均高于OH-S。舒张压的产生取决于外周血管弹性阻力,随着年龄增长血管弹性

表1 2组患者血压比较(mmHg, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	卧位血压		立位血压		坐位血压	
		收缩压	舒张压	收缩压	舒张压	收缩压	舒张压
NOH组	1175	138.7±18.6	73.0±11.2	138.7±18.2	74.0±11.0	139.3±19.2	74.0±11.9
OH组	387	142.0±15.7	78.3±9.7	126.5±17.1	67.9±9.2	134.6±16.7	74.2±10.4
t值		-3.199	-8.324	10.702	9.977	4.244	4.054
P值		0.001	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表2 2组患者合并慢性疾病情况[例(%)]

组别	例数	糖尿病	充血性心力衰竭	视网膜病变	阿尔茨海默病	帕金森病
NOH组	1175	337(28.7)	62(5.3)	30(2.6)	6(0.5)	8(0.7)
OH组	387	134(34.6)	26(6.7)	12(3.1)	9(2.3)	20(5.2)
χ^2 值		4.884	1.138	0.334	10.083	33.295
P值		0.027	0.286	0.564	0.001	0.000

表3 2组患者降压药使用情况[例(%)]

组别	例数	利尿剂	ARB	ACEI	β 受体阻滞剂	钙通道阻滞剂
NOH组	1175	125(10.6)	465(39.6)	80(6.8)	242(20.6)	550(46.8)
OH组	387	37(9.6)	149(38.5)	32(8.3)	83(21.4)	172(44.4)
χ^2 值		0.364	0.309	0.933	0.128	0.655
P值		0.546	0.578	0.334	0.720	0.418

注:ARB:血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂;ACEI:血管紧张素转化酶抑制剂

表4 OH相关危险因素分析

危险因素	B值	Wald/ χ^2 值	OR值	95%CI值	P值
坐位					
收缩压	0.021	1.535	1.021	0.988~1.056	0.215
舒张压	-0.037	2.881	0.964	0.924~1.006	0.090
卧位					
收缩压	0.164	62.890	1.178	1.131~1.227	0.000
舒张压	0.583	179.618	1.792	1.645~1.951	0.000
立位					
收缩压	-0.198	99.444	0.821	0.789~0.853	0.000
舒张压	-0.535	170.438	0.586	0.540~0.635	0.000
糖尿病	0.410	1.304	1.506	0.746~3.043	0.254
阿尔茨海默病	1.582	8.892	0.531	1.720~13.760	0.003
帕金森病	2.093	24.515	0.423	3.541~18.564	0.000

减退,当由卧位转为立位时,老年人更容易发生以舒张压降低为主的OH。本研究发现高龄高血压患者OH患病率与卧位收缩压及舒张压呈正相关,与立位收缩压及舒张压呈负相关。平卧位时回心血量增加,而血压调节机制障碍时可出现卧位血压异常升高,患者在由卧位转为直立位后血压调节不能快速有效的进行,从而导致血压下降过多。因此在对高龄高血压患者进行降压治疗时,更应注重对舒张压的监测与控制^[5]。

调查研究中,诊断为阿尔茨海默病和帕金森病等神经退行性疾病的高龄高血压患者样本较少,这可能与该类患者就诊依从性较差,或参与样本录入的合作单位多为老年科等有关。但并发此类疾病的患者发生

OH的比例较高,而合并糖尿病OH患病率也较高。当前国际前沿理论认为,阿尔茨海默病很可能被归类为3型糖尿病,因两者的致病机理极为相似,均涉及相关蛋白的异常折叠和聚集,很多研究甚至涉及到使用抗糖尿病药物来控制阿尔茨海默病的临床症状^[16,17]。本研究也表明,阿尔茨海默病、帕金森病和糖尿病患者并发OH的正相关,提示此类疾病可能在病理分析和药物研发方面有共通性。

3.1 神经退行性疾病与OH联合患病机理

糖尿病患者出现OH主要是由于迅速站立后,交感神经纤维受损使内脏血管床、肌肉及皮肤的血管不能适当的收缩使血液重新分配^[18]。其次糖尿病引发的

植物神经病变,当累及心血管植物神经时,颈动脉窦反射中枢受损,导致心脏及血管调节功能障碍,使患者由卧位转为立位时不能快速适应体位改变引起的血压变化,产生一过性脑缺血^[19]。

帕金森病最主要的病理改变是黑质纹状体多巴胺能神经元变性及残存神经元合成多巴胺能力下降,以致纹状体多巴胺不足^[20]。病变部位受损可造成自主神经系统功能紊乱,使压力反射功能异常,引发OH。另一方面,帕金森病患者服用的多巴丝肼中有效成分为左旋多巴,它可以引发中枢性直立性低血压,损伤肾素-醛固酮系统,阻碍直立位时血管紧张素的释放^[21]。

阿尔茨海默病存在大量神经病变,神经原纤维缠结、神经元减少、淀粉样血管变性等改变。病变血管主要位于软脑膜及脑皮质,此类血管病变累及压力反射系统功能,同样可能引发OH。

3.2 并发神经退行性疾病OH患者的治疗建议

常见的精神类药物和心血管药物与OH的发生有关^[22]。规律用药控制血压可降低OH的患病率^[23,24]。

目前对于OH并发神经退行性疾病尚无有效疗法,建议患者改变体位时动作尽量缓慢,避免长时间站立;适当增加水盐的摄入;减少可能导致OH的药物。使用弹力袜可以减少血液淤滞。非药物疗法效果不佳或患者症状较重,站立时血压<90/60 mmHg时可使用药物治疗,包括周围肾上腺能药物、盐皮质激素、前列腺素合成酶抑制剂、造血前期药和直接的血管收缩剂。但这些药物都有一定的副作用,其中以卧位高血压最常见,这是由于它们的非选择性升压作用引起的^[21]。

本研究也存在一定的局限性:因调查问卷设计及各调查单位就诊患者样本局限,仅有少量帕金森及阿尔茨海默病患者,而没有对其他神经退行性疾病进行研究。OH的定义及诊疗仍缺乏规范定义和论述。本研究对象局限于门诊或住院治疗的高龄患者,治疗依从性相对较好,因此得出的研究结论代表性可能有所欠缺。本研究仍在继续扩大样本录入的同时也在进行随访研究,并且将加入65~79岁相对低龄高血压组,及高龄正常血压组进一步对照研究。

参考文献

[1] Ricci F, Fedorowski A, Radico F, et al. Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: a meta-analysis of prospective

observational studies[J]. *European Heart J*, 2015, 36: 1609-1617.

[2] Rockwood MR, Howlett SE, Rockwood K. Orthostatic hypotension (OH) and mortality in relation to age, blood pressure and frailty[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2012, 54: 255-260.

[3] Hiitola P, Enlund H, Kettunen R, et al. Postural changes in blood pressure and the prevalence of orthostatic hypotension among home-dwelling elderly aged 75 years or older[J]. *J Hum Hypertens*, 2009, 23: 33-39.

[4] Freud T, Punchik B, Press Y. Orthostatic Hypotension and Mortality in Elderly Frail Patients: A Retrospective Cross-Sectional Study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94: e977.

[5] Kwok CS, Ong AC, Potter JF, et al. TIA, stroke and orthostatic hypotension: a disease spectrum related to ageing vasculature[J]. *Int J Clin Pract*, 2014, 68: 705-713.

[6] 刘虹, 祝燕, 黄卫东. 老年人体位性低血压的护理干预进展[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 2: 859-862.

[7] Bouhanick B, Meliani S, Doucet J, et al. Orthostatic hypotension is associated with more severe hypertension in elderly autonomous diabetic patients from the French Gerodiab study at inclusion[J]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, 2014, 63: 176-182.

[8] Valbusa F, Labat C, Salvi P, et al. Orthostatic hypotension in very old individuals living in nursing homes: the PARTAGE study[J]. *J Hypertens*, 2012, 30: 53-60.

[9] Allcock LM, Kenny RA, Mosimann UP, et al. Orthostatic hypotension in Parkinson's disease: association with cognitive decline[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2006, 21: 778-783.

[10] 徐加加, 林仲秋, 董凤英, 等. 老年人高血压患者合并体位性低血压的发生率及危险因素探讨[J]. *中国循环杂志*, 2017, 32: 989-993.

[11] Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, et al. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo Preventive Project) [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31: 85-91.

[12] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南2010[J]. *中华高血压杂志*, 2011, 19: 701-708, 709-743.

[13] Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome[J]. *Clin Auton Res*, 2011, 21: 69-72.

[14] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南2013[J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6: 447-498.

[15] 樊晓寒, 孙凯, 王建伟, 等. 中老年高血压人群体位性低血压发生率及相关危险因素[J]. *中华高血压杂志*, 2009, 17: 896-900.

[16] Baglietto-Vargas D, Shi J, Yaeger DM, et al. Diabetes and Alzheimer's disease crosstalk[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 64: 272-287.

[17] Kandimalla R, Thirumala V, Reddy PH. Is Alzheimer's disease a Type 3 Diabetes? A critical appraisal[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1863: 1078-1089.

[18] 彭妙官, 张琦, 邓雪峰, 等. 2型糖尿病患者体位性低血压的临床因素分析[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2010, 18: 889-892.

[19] 陈瑞. 针灸治疗糖尿病体位性低血压临床观察[J]. *中医药学刊*, 2005, 23: 2290-2291.

[20] 王琿, 唐荣华, 马育林, 等. 磁共振扩散张量成像及波谱分析在帕金森病早期诊断中的应用[J]. *神经损伤与功能重建*, 2015, 10: 46-49.

[21] 刘莹, 张本恕. 直立性低血压和帕金森病[J]. *国外医学神经病学神经外科分册*, 2004, 31: 319-322.

[22] Pepersack T, Gilles C, Petrovic M, et al. Prevalence of orthostatic hypotension and relationship with drug use amongst older patients[J]. *Acta Clin Belg*, 2013, 68: 107-112.

[23] 林仲秋, 张金霞, 冯国飞, 等. 老年高血压患者体位性低血压与降压治疗的关系[J]. *中老年医学杂志*, 2014, 33: 14-17.

[24] 林仲秋, 谢志泉, 王银玲, 等. 离退休老年人体位性低血压患病率[J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39: 457-462.

(本文编辑:唐颖馨)