

·论著·

早发型帕金森病患者体位性低血压的危险因素

柳竹¹, 苏东宁¹, 刘亘梁¹, 王雪梅¹, 王展¹, 马惠姿¹, 冯涛^{1,2,3}

作者单位
1.首都医科大学
附属北京天坛医
院运动障碍性疾
病科
北京 100070
2.国家神经系统
疾病临床医学研
究中心
北京 100070
3.北京脑重大疾
病研究院帕金森
病研究所
北京 100070
基金项目
国家自然科学基金青
年科学基金项目
(No. 81901833);
北京市科学技术
委员会首都临床
特色应用研究青
年项目(No. Z18
1100001718059)
收稿日期
2022-04-12
通讯作者
冯涛
bxbkys@sina.
com

摘要 目的:本研究旨在探讨早发型帕金森病(EOPD)患者发生体位性低血压(OH)特征、可能的危险因素,以及OH对运动症状和非运动症状的影响。**方法:**入组131例EOPD患者。记录患者基本信息,进行各项运动及非运动症状临床量表的评估。测量并记录患者在急性美多巴冲击试验服药前、服药1、2、3 h后卧立位血压测试,MDS-UPDRS Ⅲ运动症状评分,计算左旋多巴改善率。根据是否出现OH分为OH组和非OH组,比较2组的基本临床数据、各量表评分,分析OH的可能危险因素。**结果:**入组的131例EOPD患者纳入OH组69例,纳入无OH组62例。总OH发生率为52.7%,服药前OH发生率为25.8%,服药后为39.7%($P<0.05$)。OH组患者病程更长,卧位高血压、剂末现象的发生率更高,左旋多巴最大改善率更高,姿势步态异常得分更高(均 $P<0.05$);OH组患者的冻结步态问卷(FOGQ)、Cleveland便秘评分系统(CCS)和帕金森病日常生活质量问卷调查(PDQ-39)量表评分得分更高(均 $P<0.05$);*Logistic*回归分析显示卧位高血压($OR=11.057, P=0.000$)和便秘($OR=1.170, P=0.019$)是EOPD患者发生OH的高危因素。**结论:**OH是EOPD患者的常见自主神经受损表现,服用左旋多巴药物后更易发生。左旋多巴药物可使EOPD患者卧立位收缩压下降。卧位高血压和便秘是EOPD患者发生OH的高危因素。建议对PD患者进行服用抗PD药物后1~2 h的卧立位试验,明确卧位高血压及OH情况,辅助专科医生制定合适的治疗方案。

关键词 帕金森病;早发型帕金森病;体位性低血压;急性左旋多巴冲击试验;危险因素

中图分类号 R741;R741.02;R742;R742.5 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20220321

本文引用格式:柳竹, 苏东宁, 刘亘梁, 王雪梅, 王展, 马惠姿, 冯涛. 早发型帕金森病患者体位性低血压的危险因素[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17(6): 328-332.

Risk Factors of Orthostatic Hypotension in Early-Onset Parkinson's Disease LIU zhu¹, SU Dong-ning¹, LIU Gen-liang¹, WANG Xue-mei¹, WANG Zhan¹, MA Hui-zi¹, FENG Tao^{1,2,3}. 1. Center for Neurodegenerative Disease, Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China; 2. China National Clinical Research Center for Neurological Disease, Beijing 100070, China; 3. Parkinson's Disease Center, Beijing Institute for Brain Disorder, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Abstract Objective: To investigate the features and potential risk factors of orthostatic hypotension (OH) in early-onset Parkinson's disease (EOPD) and examine its influence on motor and non-motor function. **Methods:** For this study, 131 EOPD patients were enrolled. Basic patient information and a comprehensive set of clinical features including both motor and non-motor symptoms were recorded. Patient lying to standing blood pressure (BP) was measured during the acute levodopa challenge test at pre-drug and 1, 2, and 3 hours post-drug; the MDS-UPDRS Ⅲ score was recorded, and the motor response was calculated. Patients were divided based on occurrence of OH into the OH group or non-OH group. Patient demographics and clinical features were compared between the 2 groups, and the risk factors for OH were analyzed. **Results:** The 131 EOPD patients included 69 with OH and 62 without. The prevalence of OH was 52.7%. OH group patients showed a longer disease course, higher incidence of supine hypertension and wearing-off, better motor response to levodopa, and higher scores of postural instability and gait difficulty (all $P<0.05$). OH group patients exhibited higher scores in the freezing of gait questionnaire (FOGQ), Cleveland constipation score (CCS), and Parkinson's disease questionnaire 39 (PDQ-39), and the difference was statistically significant (all $P<0.05$). *Logistic* regression analysis revealed that risk factors for OH in EOPD patients were supine hypertension ($OR=11.057, P=0.000$) and constipation ($OR=1.170, P=0.019$). **Conclusion:** OH is a common manifestation of autonomic impairment in EOPD patients and is more likely to occur after levodopa use. Levodopa can decrease supine and standing systolic BP in EOPD patients. Supine hypertension and constipation are risk factors for OH in EOPD patients. We recommend assessing supine hypertension and OH in PD patients by performing lying to standing tests 1-2 hours after taking anti-Parkinsonian drugs to assist physicians in planning appropriate treatment.

Key words Parkinson disease; early onset Parkinson disease; orthostatic hypotension; acute levodopa challenge test; risk factors

直立性低血压(orthostatic hypotension, OH)是 α -突触核蛋白病的常见自主神经系统受损症状,比较突出的表现在帕金森病(Parkinson's disease, PD)中^[1]。OH可增加PD患者的跌倒、认知功能下降等风险,且常在临床诊疗过程中被忽视^[2]。与典型的晚发型PD患者不同,早发型帕金森病(early onset Parkinson's disease, EOPD)患者起病年龄小、疾病进展缓慢、病程较长、对多巴胺能药物反应良好^[3,4]。发病年龄是PD非运动性亚型的病理生理学中的因素^[5]。发病年龄越大,非运动性PD表型越严重,自主神经系统的损害越大^[6,7]。因此,探讨EOPD患者OH的发生率和临床特征具有重要意义。

多巴胺能药物是另一个OH效应因素,大剂量的左旋多巴药物更易于导致患者出现OH^[8,9]。EOPD普遍对左旋多巴药物反应良好更有可能出现左旋多巴的副作用。但目前为止关于EOPD服药后OH的研究非常有限。本研究有助于完善对PD患者发生OH尤其是发生药物后OH的机制探索。

1 资料与方法

1.1 一般资料

连续观察2018年1月至2019年6月我科收治的EOPD患者131例,根据国际帕金森病和运动障碍学会2015年帕金森病临床诊断标准^[10],符合临床确诊PD,首次出现临床症状的发病年龄 ≤ 50 岁^[11],排除继发性帕金森综合征、帕金森叠加征或多巴反应肌张力障碍,排除入组前即诊断有高血压病、糖尿病、肾功能不全等可能造成自主神经系统损害的疾病。患者知晓研究内容,患者或家属签署知情同意书。本研究已通过首都医科大学附属北京天坛医院伦理委员会审核(No. KY2016-028-01)。

1.2 方法

1.2.1 临床信息收集 包括性别、发病年龄、病程、现使用药物情况、体质指数等。

1.2.2 量表测评 由2名运动障碍专科医生测评运动功能及非运动功能量表。运动功能量表包括:运动障碍疾病协会修订统一帕金森病评定量表(MSD-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MDS-UPDRS)、剂末现象问卷(wearing-off questionnaire-19, WOQ-19)、冻结步态问卷(Freezing of Gait Questionnaire, FOGQ)。非运动功能量表包括:简易精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)、蒙特利尔认知评估

(montreal cognitive assessment, MoCA)、汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)、改良淡漠评定量表(modified apathy evaluation scale, MAES)、帕金森病冲动与强迫控制障碍问卷(questionnaire for impulsive compulsive disorders, QUIP)、匹茨堡睡眠质量指数量表(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)、快速眼动睡眠期行为障碍问卷(REM sleep behavior disorder screening questionnaire, RBDSQ)、自主神经症状量表(scale for outcomes in Parkinson's disease-autonomic, SCOPA-AUT)、Cleveland便秘评分系统(cleveland constipation scoring system, CCS)、帕金森病日常生活质量问卷调查(39-item Parkinson's Disease Questionnaire, PDQ-39)。

1.2.3 急性左旋多巴冲击试验 患者经心电图、肝肾功能、皮肤检查、眼压测定等排除禁忌症。试验前12 h停用左旋多巴、复方多巴及其他抗PD药物,试验前72 h停用多巴胺能受体激动剂。采用阶梯式给药方法予左旋多巴/苄丝肼(美多芭,上海罗氏制药公司),一般采用患者日常使用左旋多巴的单次剂量或略增加,剂量可依次为50/12.5 mg、100/25 mg、150/37.5 mg、200/50 mg;如果小剂量即可达30%临床改善率,则不再进行下一剂量,否则逐渐增加剂量,直至200/50 mg。晨起空腹服药,服药前予多潘立酮10 mg以减轻胃肠道不良反应。由2名未参加患者筛选的神经科医生采用MDS-UPDRS第Ⅲ部分评价服药前及服药后1 h、2 h和3 h临床改善率,最大改善率%=(服药前评分-服药后最低评分)/服药前评分 $\times 100\%$ 。

1.2.4 血压测量 在急性左旋多巴冲击试验服药前(关期基础测评)及服药后1、2、3 h进行血压测量。使用自动血压计(Omron HEM-7312)在左臂心脏位置进行血压测量。每条血压记录测量2次,并取其平均值。卧立位试验:患者在床边仰卧位休息5 min后,记录其血压和心率;随后嘱患者在床旁站立,记录其站立即刻和1、2、3和5 min时的血压和心率;记录站立时最低的血压值。卧立位血压最大差值/mmHg=卧位血压-立位血压最低值。

1.2.5 诊断标准 卧位高血压:在仰卧位休息至少5 min后测量的收缩压(systolic blood pressure, SBP) ≥ 140 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)和/或舒张压(diastolic blood pressure, DBP) ≥ 90 mmHg^[12,13]。体位性低血压:由仰卧位变为直立位后3 min内SBP持续下降至少20 mmHg或DBP持续下降10 mmHg^[2]。排除脱水、急

性失血、药物(如降压药和抗抑郁药)、心输出量减少(如缩窄性心包炎、心肌病和主动脉瓣狭窄)、内分泌疾病(如肾上腺功能不全和嗜铬细胞瘤)和血管过度扩张(如系统性肥大症和类癌综合征)^[4]。本研究中EOPD患者在急性左旋多巴冲击试验前进行卧立位试验发现OH,诊断为服药前OH;在冲击试验过程中任一测量时间点进行卧立位试验发现OH,诊断为服药后OH;服药前或服药后任一时间发现OH的EOPD患者为总OH;并此作为OH分组标准。

1.3 统计学处理

应用SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布以及方差齐性的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本均数 t 检验或重复测量方差分析;不符合正态分布计量资料用M(95% CI)表示,采用两成组资料秩和检验。计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验;不同时点OH的发生率采用McNemar 配对卡方分析。采用正向逐步法Logistics 回归,分析EOPD的OH风险分层。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共入组 EOPD 患者 131 例,平均年龄(50.52 ± 8.60)岁,平均病程(8.02 ± 5.33)年,平均起病年龄(42.50 ± 8.11)岁;根据是否出现OH,纳入OH组 69 例,无OH组 62 例。9 例患者(7.1%)有症状,包括头晕、黑矇、晕厥前兆,症状患者均为OH 阳性。与无OH组相比,OH组的EOPD患者的病程更长,卧位高血压、剂末现象的发生率更高,左旋多巴最大改善率更高,姿势步态异常得分更高(均 $P<0.05$);其他临床资料差异无统计学意义(均 $P>0.05$),见表1。

2.2 急性左旋多巴冲击试验服药前后OH发生率及血压变化

完成服药前或服药后卧立位血压测试的EOPD患者共131例,总OH发生率为52.7%(69/131);完成服药前卧立位试验的EOPD患者共128例,服药前OH发生率为25.8%(33/128);完成服药后卧立位试验的共126例,服药后OH发生率为39.7%(50/126);McNemar’s

表1 EOPD患者OH组与无OH组基本临床资料比较

项目	OH组(69例)	无OH组(62例)	t/ χ^2 /Z值	P值
基本信息				
年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	51.40±8.20	49.34±8.11	-1.542	0.126
性别(男/女)/例	43/26	36/26	0.247	0.619
体质指数/(cm/kg ² , $\bar{x}\pm s$)	23.09±3.77	24.31±4.08	1.728	0.087
卧位高血压/[例(%)]	47(68.12)	19(30.65)	18.651	0.000
药物治疗				
LEU/[mg/d, M(95% CI)]	550(466,682)	475(325,650)	-0.737	0.461
美多芭/[mg/d, M(95% CI)]	375(300,550)	300(300,400)	-1.944	0.052
金刚烷胺/[mg/d, M(95% CI)]	200(200,300)	200(200,300)	-0.580	0.562
多巴胺激动剂/[mg/d, M(95% CI)]	75(75,150)	75(75,150)	-1.941	0.052
MAO B抑制剂/[mg/d, M(95% CI)]	0.75(0.50,1.00)	1.00(1.00,1.00)	0.000	1.000
卡左双多巴控释/[mg/d, M(95% CI)]	150(75,300)	150(150,225)	-0.419	0.676
苯海索/[mg/d, M(95% CI)]	6(6,8)	6(6,10)	-0.905	0.366
临床特征				
病程/[年, M(95% CI)]	8(7,10)	6(5,8)	-2.413	0.016
起病时间/[岁, $\bar{x}\pm s$]	42.86±8.22	42.10±8.04	-0.516	0.596
MDS-UPDRS III				
关期/[分, M(95% CI)]	47(38,50)	39(34,44)	-1.709	0.087
开期/[分, M(95% CI)]	22(21,28)	22.5(17,28)	-0.145	0.884
最大改善率[% , M(95% CI)]	42.9(34.5,52)	32(23.8, 41.9)	-2.085	0.037
姿势步态异常/[分, M(95% CI)]	5(5,8)	3(3,5)	-2.381	0.017
震颤/[分, M(95% CI)]	6(5,11)	6(5,10)	-0.720	0.471
运动并发症				
异动/[例(%)]	25(36.23)	14(22.58)	2.911	0.088
剂末现象/[例(%)]	39(82.98)	27(62.79)	4.680	0.031

注:LEU-每日左旋多巴等效剂量;MDS-UPDRS III-新版世界运动障碍学会帕金森病综合评量表第3部分;MAO B:单胺氧化酶B

检验显示,差异有统计学意义($P<0.05$)。

在OH组,服药前及服药后1、2、3 h,OH的发生率分别为25.8%(33/128)、27.8%(35/126)、24.6%(31/126)和15.0%(15/100);服药后1 h和2 h的OH发生率差异无统计学意义($P>0.05$),服药后3 h的OH发生率较前2个小时明显下降($P<0.05$)。

OH组患者在左旋多巴冲击实验中,服药前,卧立位血压的最大差值中位数SBP为16 mmHg,DBP为6 mmHg;服药后,卧立位血压的最大差值中位数SBP为25 mmHg,DBP为10 mmHg。左旋多巴冲击实验中,服药前后对比,服药后较服药前下降最大值中位数SBP为27 mmHg,DBP为21 mmHg。

无OH组患者在左旋多巴冲击实验中,服药前,卧立位血压的最大差值中位数SBP为5 mmHg,DBP为0 mmHg;服药后,卧立位血压的最大差值中位数SBP为8 mmHg,DBP为1 mmHg。左旋多巴冲击实验中,服药前后对比,服药后较服药前下降最大值中位数SBP为14 mmHg,DBP为13 mmHg。

急性左旋多巴冲击试验服药前后血压变化见表2。

2.3 OH和无OH患者的运动和非运动功能量表评分

急性左旋多巴冲击试验服药后,与无OH组相比,

OH组的FOGQ、CCS和PDQ-39量表评分得分更高(均 $P<0.05$),见表3。

2.4 EOPD伴有OH的危险因素

采用正向逐步法进行Logistic回归,分析EOPD患者的OH风险因素。结果显示经过年龄、病程、性别、MDS-UPDRS III校正后,卧位高血压($OR=11.057$, $P=0.000$)和便秘($OR=1.170$, $P=0.019$)是EOPD患者发生OH的高危因素,见表4。

3 讨论

既往关于PD患者发生OH的频率和风险因素的研究大多数集中在新发或未用药的患者,通常是轻微的且无药物影响,OH的发生率为14%~54%^[9],但在口服左旋多巴后OH的发生率却鲜有研究。抗PD药物是OH的危险因素,对于有血压调节系统功能障碍的PD患者更是需要警惕其降低血压的作用^[15]。多种抗PD药物可通过外周和中枢机制降低仰卧和站立血压,这可能加剧甚至导致OH^[2]。本研究发现EOPD患者服药前OH发生率为25.8%,服药后为39.7%,左旋多巴药物可明显增加EOPD患者OH的发生率($P<0.05$);EOPD患者服用左旋多巴药物后的严重程度也较服药

表2 急性左旋多巴冲击试验服药前后血压变化(mmHg, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	卧位血压		立位血压	
			SBP	DBP	SBP	DBP
无OH组	95	用药前	124.87±14.75	80.26±11.18	124.09±14.80	84.36±8.44
	91	用药后1 h	118.63±14.69	74.65±10.99	116.77±13.70	78.00±9.36
	95	用药后2 h	118.17±15.53	72.78±11.35	116.07±14.95	75.75±9.52
	85	用药后3 h	119.07±16.69	74.02±12.07	118.89±14.23	77.66±9.00
OH组	33	用药前	136.55±19.46	88.75±14.18	124.15±19.37	85.27±15.25
	35	用药后1 h	126.73±19.32	80.40±17.46	110.55±24.35	75.55±18.97
	31	用药后2 h	121.85±16.78	75.65±11.89	107.27±21.00	72.69±16.36
	15	用药后3 h	122.47±17.34	76.78±13.49	109.76±18.72	75.02±15.18
F值			3.496	2.320	3.336	0.911
P值			0.016	0.079	0.020	0.451

表3 2组患者的功能量表评分比较[分, M(95% CI)或例(%)]

组别	例数	MMSE	MoCA	HAMA	HAMD	CCS	FOGQ
非OH组	62	28(27,29)	24(23,26)	11(8,15)	12(10,19)	4(1,7)	8.5(4,11)
OH组	69	27(27,29)	23(22,25)	9.5(8,14)	11(8,14)	8(6,10)	13(9,17)
χ^2/Z 值		−1.232	−1.477	−1.194	−0.357	−2.730	−2.272
P 值		0.218	0.140	0.721	0.233	0.006	0.023

组别	MAES	PSQI	RBDSQ	SCOPA-AUT	QUIP	PDQ-39
非OH组	16(13,20)	8(7,10)	2(2,4)	13(10,25)	16(43,24)	40(30,64)
OH组	15.5(9,20)	7(6,10)	3(2,6)	22(16,27)	13(41,94)	59(51,75)
χ^2/Z 值	−0.041	−1.521	−1.084	−1.505	0.012	−1.985
P 值	0.967	0.128	0.279	0.132	0.914	0.047

表4 EOPD患者发生OH的危险因素分析

项目	OR	95% CI		P值
		下限	上限	
年龄	1.049	0.977	1.125	0.187
性别	1.042	0.305	3.558	0.948
病程	0.968	0.853	1.100	0.620
MDS-UPDRS-III评分	1.009	0.973	1.047	0.629
最大改善率	1.005	0.977	1.033	0.737
卧位高血压	11.057	3.077	39.733	0.000
便秘	1.170	1.027	1.333	0.019
冻结步态	0.990	0.890	1.102	0.860

前增加,卧位血压差值较服药前下降更为明显,服药后的血压整体较服药前下降。既往研究发现抗PD药物诱发或加重OH的机制包括诱发心脏负性肌力作用、压力感受器反射损坏和外周水平的血管扩张,导致的低血压可能导致脑灌注不足,并引起与认知障碍和步态障碍有关的腔隙性脑梗死、晕厥并有摔伤的风险^[16]。抗PD药物还可以通过减少脑干内血管抑制区的活动,减少儿茶酚胺在中枢的释放^[17,18]。本研究中EOPD患者OH最可能发生在服用抗帕金森药物1或2 h后。因此,我们建议PD患者的OH测试应增加用抗PD药后,尤其是服药后1~2 h,以避免遗漏OH的诊断。

PD患者中同时伴有OH和卧位高血压的发生率为10%~31%^[2]。在本研究的EOPD患者中,35.88%(47/131)同时伴有OH和卧位高血压,与既往研究一致。2种相反的自主神经损伤表现同时出现,有学者认为,与不伴随OH的PD患者相比,伴有OH的PD患者的卧位血浆肾上腺素浓度较低和压力感受器受损,称之为“双重打击”假说^[19]。卧位高血压较难被检测到,因为血压通常是坐位测量,这可能导致医生根据单次的血压或OH测试做出错误的判断。因两者的高度重合,Klanbut等^[20]建议对合并有基础高血压的老年PD患者应密切评估是否存在OH。本研究也发现有卧位高血压的EOPD患者患有OH的风险极高。Espay AJ等^[2]建议,对同时患有卧位高血压和OH时的PD患者应优先处理OH,因为OH所产生的可能危险更高。

本研究还发现患有OH的EOPD患者便秘评分较高,便秘的严重程度与用药后OH有明显相关性。70%~80%的PD患者有慢性便秘症状^[21]。小肠和大肠的运动和分泌是由胃肠道的交感和副交感神经系统控制,多巴胺可以减少胃移行运动复合体和胃肠道的活动^[22,23]。因此,在使用多巴胺类药物的PD患者中便秘的发生率较高^[24]。

参考文献

[1] 刘旺,赵虹,夏兆云,等. 帕金森病相关病理演变研究进展. 神经损伤与功能重建, 2022, 17: 148-151.

[2] Espay AJ, LeWitt PA, Hauser RA, et al. Neurogenic orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson's disease and related synucleinopathies: prioritisation of treatment targets[J]. Lancet Neurol, 2016, 15: 954-966.

[3] Frith J, Parry SW. New Horizons in orthostatic hypotension[J]. Age Ageing, 2017, 46: 168-174.

[4] 柳竹,冯涛,王雪梅,等. 早发型与晚发型帕金森病震颤特征比较[J]. 中国康复理论与实践, 2018, 24: 319-322.

[5] Sauerbier A, Jenner P, Todorova A, et al. Non motor subtypes and Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2016, 22: S41-46.

[6] Pagano G, Ferrara N, Brooks DJ, et al. Age at onset and Parkinson disease phenotype[J]. Neurology, 2016, 86: 1400-1407.

[7] Spica V, Pekmezovic T, Svetel M, et al. Prevalence of non-motor symptoms in young-onset versus late-onset Parkinson's disease[J]. J Neurol, 2013, 260: 131-137.

[8] Mehanna R, Jankovic J. Young-onset Parkinson's disease: Its unique features and their impact on quality of life[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2019, 65: 39-48.

[9] Hiorth YH, Pedersen KF, Dalen I, et al. Orthostatic hypotension in Parkinson disease: A 7-year prospective population-based study[J]. Neurology, 2019, 93: e1526-e1534.

[10] Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2015, 30: 1591-601.

[11] Mehanna R, Moore S, Hou JG, et al. Comparing clinical features of young onset, middle onset and late onset Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2014, 20: 530-534.

[12] Jordan J, Fanciulli A, Tank J, et al. 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.

[13] Fanciulli A, Jordan J, Biaggioni I, et al. Consensus statement on the definition of neurogenic supine hypertension in cardiovascular autonomic failure by the American Autonomic Society (AAS) and the European Federation of Autonomic Societies (EFAS) : Endorsed by the European Academy of Neurology (EAN) and the European Society of Hypertension (ESH)[J]. Clin Auton Res, 2018, 28: 355-362.

[14] Freeman R. Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension[J]. N Engl J Med, 2008, 358: 615-624.

[15] Freeman R, Abuzinadah AR, Gibbons C, et al. Orthostatic Hypotension: JACC State-of-the-Art Review[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72: 1294-1309.

[16] 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.

[17] Pathak A, Senard JM. Pharmacology of orthostatic hypotension in Parkinson's disease: from pathophysiology to management[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2004, 2: 393-403.

[18] Sinn DI, Gibbons CH. Pathophysiology and Treatment of Orthostatic Hypotension in Parkinsonian Disorders[J]. Curr Treat Options Neurol, 2016, 18: 28.

[19] Goldstein DS. Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities[J]. Lancet Neurol, 2003, 2: 669-676.

[20] Klanbut S, Phattanarudee S, Wongwiwatthanakut S, et al. Symptomatic orthostatic hypotension in Parkinson's disease patients: Prevalence, associated factors and its impact on balance confidence[J]. J Neurol Sci, 2018, 385: 168-174.

[21] Camilleri M. Gastrointestinal motility disorders in neurologic disease [J]. J Clin Invest, 2021, 131: e143771.

[22] Pfeiffer RF. Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease[J]. Neurotherapeutics, 2020, 17: 1464-1479.

[23] Schaeffer E, Berg D. Dopaminergic Therapies for Non-motor Symptoms in Parkinson's Disease[J]. CNS Drugs, 2017, 31: 551-570.

(本文编辑:唐颖馨)