

多系统萎缩患者直立性低血压的临床特点及相关因素分析

刘 丽 李丽霞 张铁梅 张 巍

摘 要 **目的** 研究多系统萎缩(MSA)患者直立性低血压(OH)的临床特点和危险因素。**方法** 回顾性选择2014年1月~2019年1月在首都医科大学附属北京天坛医院住院的MSA患者327例,研究MSA伴OH患者的临床特点,分析MSA伴OH患者与不伴OH患者的性别组成、发病年龄、病程、MSA分型及一系列实验室指标差异有无统计学意义;并将MSA伴OH与上述因素进行Pearson相关性分析。**结果** 在327例MSA患者中,195例(59.6%)存在OH,其中有头晕症状者103例,4例患者反复晕厥发作;卧立位收缩压差值 ≥ 50 mmHg者16例,最大差值为88mmHg;立位收缩压 ≤ 80 mmHg者15例,立位收缩压 ≤ 70 mmHg者5例,最低立位血压为65/44mmHg。与MSA不伴OH组比较,MSA伴OH组TG水平更低(1.26 ± 0.62 mmol/L vs 1.54 ± 0.87 mmol/L, $P < 0.05$)。相关性分析显示,MSA患者OH与TG水平($r = -0.184$, $P = 0.001$)显著相关。**结论** MSA患者普遍存在OH, TG水平减低是MSA患者伴发OH的独立危险因素。

关键词 多系统萎缩 直立性低血压 甘油三酯 自主神经功能障碍

中图分类号 R544

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.02.031

Analysis of Clinical Characteristics and Risk Factors of Orthostatic Hypotension in Patients with Multiple System Atrophy. Liu Li, Li Lixia, Zhang Tiemei, et al. Department of General Internal Medicine, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Abstract **Objective** To study the clinical characteristics and risk factors of orthostatic hypotension(OH) in patients with multiple system atrophy (MSA). **Methods** A retrospective study was conducted on 327 patients with MSA hospitalized in Beijing Tiantan Hospital from January 2014 to January 2019, and patients were divided into MSA with OH group and MSA without OH group. The clinical characteristics of MSA patients with OH were studied. The gender, duration of disease, age of onset, types of MSA and a body of laboratory index of MSA with OH and MSA without OH were analyzed. The correlation between MSA with OH and the above factors was analyzed. **Results** (1) Among 327 patients with MSA, 195 cases (59.6%) had OH, 103 had dizziness, 4 had recurrent syncope attacks, 16 patients supination orthostatism blood difference ≥ 50 mmHg and the maximum difference was 88mmHg, 15 patients orthostatic systolic pressure ≤ 80 mmHg, 5 had orthostatic systolic pressure (≤ 70 mmHg) and the lowest orthostatic blood pressure was 65/44mmHg. (2) TG level of MSA with OH patients was significantly lower (1.26 ± 0.62 mmol/L vs 1.54 ± 0.87 mmol/L, $P < 0.05$) than MSA without OH patients. (3) The correlation analysis showed that OH was associated with TG level ($r = -0.184$, $P = 0.001$). **Conclusions** OH is very common in MSA patients. Decreased TG level is the independent risk factors for OH in MSA patients.

Key words Multiple system atrophy; Orthostatic hypotension; TG; Autonomic nerve dysfunction

基金项目:国家重点研发计划重点专项基金资助项目(2016YFC1306300,2016YFC1306000);国家重点研发计划-欧盟地平线2020计划合作项目(2017YFE0118800-779238);国家自然科学基金资助项目(面上项目)(81571229,81071015,30770745);国家自然科学基金资助项目重点项目(81030062);北京市教育委员会科技发展计划重点项目(KZ201610025030);北京市自然科学基金资助重点项目(4161004,kz200910025001);北京市自然科学基金资助项目(面上项目)(7082032);国家重点基础研究发展计划项目(2011CB504100);国家科技重大专项基金资助项目(2011ZX09102-003-01);中国科学技术部国家关键技术研究及开发项目(2013BAI09B03);首都临床特色应用研究(Z12110700100000、Z121107001012161);北京市中医药科技发展基金资助项目(JJ2018-48);北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划资助项目(2009-3-26);北京脑重大疾病研究院基金资助项目(BIBD-PXM2013_014226_07_000084);北京市属高等学校创新团队建设与教师职业发展计划项目(IDHT20140514);北京市优秀人才培养项目(20071D0300400076);北京市保健科研课题资助项目(京15-2);首都医科大学基础-临床科研合作基金资助项目(2015-JL-PT-X04,14JL5,10JL49);首都医科大学校自然科学基金资助项目(PYZ2018077);首都医科大学附属北京天坛医院青年科研基金资助项目(2015-YQN-14,2015-YQN-15,2015-YQN-17)

作者单位:100070 首都医科大学附属北京天坛医院综合内科(刘丽、李丽霞、张铁梅);100070 首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心认知障碍性疾病科(张巍)

通讯作者:张巍,电子信箱:ttyzw@163.com

多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA)是一组成年期散发的进行性神经变性疾病,临床表现为不同程度的自主神经功能障碍、对左旋多巴类药物反应不良的帕金森综合征、小脑性共济失调和锥体束征等临床症状和体征。临床上将 MSA 分为以帕金森样症状为突出表现的(MSA parkinsonism variant, MSA-P)亚型和以小脑型共济失调症状为突出表现的(MSA cerebellar variant, MSA-C)亚型^[1]。各型 MSA 均有不同程度的自主神经功能障碍,泌尿生殖功能障碍是其最常见的症状,其次为直立性低血压(orthostatic hypotension, OH)^[2,3]。目前认为,严重、全面的自主神经功能衰竭是 MSA 患者不良预后的最重要因素^[4,5]。研究 MSA 患者自主神经功能障碍的危险因素可能是探索 MSA 发病机制的潜在突破口。本研究通过分析 MSA 患者 OH 的相关因素,旨在为明确 MSA 的发病机制提供线索。

对象与方法

1. 研究对象:(1)纳入 MSA 患者:按照 2008 年 Gilman 等^[1]提出的第 2 版诊断标准将 MSA 分为可能、很可能和确诊 3 个等级的诊断。本研究纳入的所有患者均未行病理检查,为临床很可能的 MSA 患者。排除标准:排除原发性帕金森病、继发性帕金森综合征、遗传性帕金森综合征;排除家族性高脂血症、甲状腺功能异常、服用降脂药物者;排除肿瘤、感染、自身免疫病、重要脏器功能不全者;排除糖尿病植物神经病变、药物、脱水等其他因素引起 OH 者。回顾性选择 2014 年 1 月~2019 年 1 月在笔者医院住院的 MSA 患者 327 例,其中男性 174 例(53.2%),女性 153 例(46.8%)。患者年龄 36~83 岁,平均年龄 59.7 ± 8.1 岁,平均发病年龄 56.5 ± 8.2 岁。病程 1 个月~10 年,平均病程 3.1 ± 2.0 年。MSA-P 型 148 例(45.3%),MSA-C 型 179 例(54.7%)。(2)研究分组:根据卧立位血压试验或直立倾斜试验结果判定患者有无 OH,将纳入的患者分为 MSA 伴 OH 组和 MSA 不伴 OH 组。

2. 收集临床资料:(1)收集一般资料:收集整理所有患者临床病历资料及化验、检查,包括住院次数、年龄、性别、起病年龄、病程、主诉、现病史、既往史、用药情况等。(2)记录实验室指标:血常规、肝肾功能、血糖、血脂 4 项[包括甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]、糖化血红蛋白、尿酸、血浆

白蛋白、血浆球蛋白、红细胞沉降率等。(3)记录卧立位血压试验结果:患者至少卧床 30min 以上,首先测定卧位基础血压和心率,然后迅速站立,立即测血压和心率,此后每隔 1min 测量 1 次立位血压和心率,5min 测量最后 1 次。评定标准:仰卧位变为站立位后 3min 内收缩压下降至少 30mmHg 或者舒张压下降至少 15mmHg,即为卧立位血压试验阳性。未达到 OH 诊断标准者择日复测^[1]。(4)记录直立倾斜试验检查结果。

3. 统计学方法:应用 SPSS 19.0 统计学软件对数据进行统计分析。符合正态分布计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。计数资料以例数(n)和百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关性检验进行相关性分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. MSA 伴 OH 患者临床特点:327 例 MSA 患者中,195 例有 OH,占 59.6%;其中,190 例因卧立位血压试验阳性而诊断,5 例因直立倾斜试验阳性而诊断。不伴 OH 者 132 例,占 40.4%。MSA 伴 OH 的患者中,有头晕症状者 103 例(52.8%),其中 4 例患者有反复晕厥发作;卧立位收缩压差值 ≥ 50 mmHg 共 16 例,最大差值为 88mmHg;立位收缩压 ≤ 80 mmHg 者 15 例,立位收缩压 ≤ 70 mmHg 者 5 例,最低立位血压为 65/44mmHg。

2. MSA 伴 OH 组和 MSA 不伴 OH 组一般资料及实验室指标的比较:在 MSA 伴 OH 患者中,男性 107 例,女性 88 例,两组 OH 发生率比较差异无统计学意义($107/174$ vs $88/153$, $P > 0.05$);MSA-P 型患者 90 例,MSA-C 型患者 105 例,两型 OH 发生率比较差异无统计学意义($90/148$ vs $105/179$, $P > 0.05$)。与 MSA 不伴 OH 组比较,MSA 伴 OH 组 TG 水平更低(1.26 ± 0.62 mmol/L vs 1.54 ± 0.87 mmol/L, $P < 0.05$);两组在年龄、病程、TC、HDL-C 及 LDL-C 水平等方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$,表 1)。

3. MSA 患者 OH 影响因素的 Pearson 相关性分析:笔者将性别、年龄、病程、MSA 分型及实验室指标进行 Pearson 相关性分析,结果显示 OH 与 TG 呈负相关($r = -0.184$, $P < 0.05$),与性别、年龄、病程、MSA 分型、TC、HDL-C、LDL-C 等实验室指标的相关性比较,差异无统计学意义(表 2)。

表 1 MSA 伴 OH 与 MSA 不伴 OH 组一般资料及实验室指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	病程 (年)	发病年龄 (岁)	住院次数 (次)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL - C (mmol/L)	HDL - C (mmol/L)
MSA 不伴 OH 组	132	60.00 ± 8.70	3.00 ± 2.00	57.00 ± 8.70	1.20 ± 0.63	4.28 ± 0.91	1.54 ± 0.87	2.62 ± 0.76	1.16 ± 0.26
MSA 伴 OH 组	195	59.20 ± 7.60	3.17 ± 2.00	56.20 ± 7.70	1.16 ± 0.57	4.17 ± 0.80	1.26 ± 0.62 *	2.56 ± 0.73	1.19 ± 0.27
t/χ^2		-0.634	0.833	-0.871	-0.479	-1.160	-3.376	-0.662	0.966
<i>P</i>		0.526	0.405	0.384	0.632	0.247	0.001	0.508	0.335

组别	<i>n</i>	血糖 (mmol/L)	血尿酸 (μmol/L)	白蛋白 (g/L)	血红蛋白 (g/L)	球蛋白 (g/L)	白细胞计数 (×10 ⁹ /L)	血小板计数 (×10 ⁹ /L)	红细胞沉降率 (mm/H)
MSA 不伴 OH 组	132	4.95 ± 1.19	289.30 ± 79.00	40.60 ± 2.90	135.00 ± 15.20	24.70 ± 3.20	6.01 ± 1.55	209.20 ± 54.00	10.65 ± 9.74
MSA 伴 OH 组	195	4.76 ± 0.88	283.20 ± 84.30	40.20 ± 2.90	133.60 ± 15.90	24.00 ± 3.30	5.78 ± 1.70	203.30 ± 50.00	9.44 ± 7.78
t/χ^2		-0.662	-0.660	-1.363	-0.807	-1.970	-1.660	-1.010	-1.644
<i>P</i>		0.508	0.510	0.174	0.420	0.050	0.098	0.313	0.101

与 MSA 不伴 OH 组比较, * $P < 0.05$

表 2 MSA 患者伴 OH 与一般资料及实验室指标的 Pearson 相关性分析

相关性	住院次数	男性	年龄	病程	发病年龄	MSA - C 型	TC	TG	HDL - C
<i>r</i>	-0.027	0.040	-0.035	0.046	-0.048	-0.027	-0.064	-0.184	0.053
<i>P</i>	0.632	0.466	0.526	0.405	0.384	0.628	0.247	0.001	0.335

相关性	LDL - C	血糖	血尿酸	白蛋白	血红蛋白	白细胞	血小板	球蛋白	红细胞沉降率
<i>r</i>	-0.037	-0.093	-0.037	-0.076	-0.045	-0.092	-0.056	-0.109	0.003
<i>P</i>	0.508	0.092	0.510	0.174	0.420	0.098	0.313	0.050	0.954

讨 论

MSA 是一种少见的、原因不明的、进展相对快速的神经系统变性疾病,临床表现为多系统受累,少突胶质细胞内包涵体形成是此病的特征性病理改变。MSA 与帕金森病、路易体痴呆等同属于 α -突触核蛋白病的神经变性病,有相似的临床表现,但近期研究表明,MSA 关键性特征是早期出现严重的自主神经功能衰竭,自主神经功能障碍严重程度还是可能 MSA 和很可能 MSA 诊断之间最重要的区分点^[6]。MSA 病变主要累及初级运动皮质、锥体和锥体外系、脑干的自主神经中枢等,病变部位主要在黑质纹状体系统、橄榄体-脑桥-小脑系统和脊髓中间内外侧细胞柱和 Onuf's 核。这些部位的少突胶质细胞胞体内形成包涵体和神经元包涵体,破坏了髓鞘的完整性导致脱髓鞘,神经元受损导致自主神经功能损害症状的发生。

在 MSA 诊断标准中,OH 被定义为由仰卧位变为站立位 3min 内收缩压下降至少 30mmHg 或者舒张压下降至少 15mmHg^[1]。既往研究报道 OH 在 MSA 中的发生率为 43% ~ 75%^[3,7,8]。本研究中 MSA 患者 OH 发生率为 59.6%,与既往研究结果较为相符。OH 患者临床可表现在体位变动时出现头晕、视物模糊、行走不稳,严重者甚至出现晕厥。本研究中,52.8% 的 MSA 伴 OH 患者有头晕症状,4 例患者反复

出现体位性晕厥,16 例患者卧立位血压差值 > 50mmHg,立位血压 < 80mmHg 者 15 例,提示 OH 严重影响 MSA 患者生活质量、工作及生存。

人体大部分血管平滑肌仅受交感缩血管神经纤维的支配,只有部分血管除接受交感缩血管神经纤维支配外,还接受某些舒血管神经纤维的支配。交感缩血管神经纤维的节前神经元位于胸、腰段脊髓的中间外侧柱内,末梢释放乙酰胆碱,作用于椎旁神经节和椎前神经内的节后神经元胞体,引起节后神经元兴奋,节后神经元末梢释放的递质为去甲肾上腺素,与血管平滑肌 α 受体结合引起血管收缩。正常情况下,压力感受器介导的交感神经兴奋引起血管收缩维持立位血压,而这种血管收缩的代偿功能在 MSA 患者中是减弱或缺失的。神经病理研究认为下丘脑室旁核血管加压素神经元缺失及胸、腰髓侧角节前交感神经元变性均可能导致 MSA 患者出现 OH^[9]。

MSA 的病因及发病机制尚不清楚,既往研究显示 MSA 患者的血脂水平明显低于正常人群,并且,血脂降低在 MSA 早期即出现,与 MSA 病程无关,提示血脂变化可能是 MSA 的发病因素,而非继发性改变。MSA 发病机制可能与血脂代谢异常有关,尤其是 TG 和 HDL - C^[10,11]。已有研究指出,TG 和 HDL - C 水平减低可能与 MSA 发病相关^[12]。本研究结果显示 TG 水平减低是 MSA 伴 OH 的独立危险因素,提示

TG 水平减低可能与 MSA 发病相关, TG 可能在下丘脑室旁核血管加压素神经元缺失或胸、腰髓侧角节前交感神经元变性中发挥作用, 有待进一步研究来证实。

少突胶质细胞是中枢神经系统的髓鞘形成细胞, 髓鞘的主要成分是脂蛋白, 称髓磷脂, 包括髓鞘蛋白脂蛋白和髓鞘碱性蛋白等。适当的血脂成分及水平对维持髓鞘的正常结构和功能具有重要作用, 脂质稳态的失衡可能导致髓鞘结构和功能异常, 造成髓鞘不稳定、进而溶解和脱失^[13]。目前认为髓鞘的形态和功能异常是 MSA 的发病核心, 尸检研究发现, 髓鞘溶解可能是 MSA 早期的发病机制之一。髓鞘异常涉及 α -突触核蛋白、脂质转运体 ABCA8 及血脂稳态的破坏等多种因素。血清脂质水平下降可能是 MSA 发病的一个早期信号, 即脂质稳态的失衡可能是 MSA 发病的始动因素, 对 MSA 发病具有重要的预测作用。

本研究未发现 OH 与性别、病程、MSA 类型有明显相关性, 提示 OH 在不同性别、不同类型和不同疾病阶段的 MSA 患者中广泛存在。

综上所述, MSA 的病因和发病机制尚不明确, 治疗手段有限, 研究 MSA 发生、进展和预后的生物学标志物可为明确其发病机制和治疗策略提供依据。本研究发现 TG 是 MSA 伴 OH 的独立危险因素, 可能与 MSA 发病机制和预后有关, 需继续进行论证研究。本研究为单中心的回顾性研究, 病例数有限, 未来需扩大样本量进行前瞻性研究, 以证实本研究的结果。

参考文献

- 1 Gilman S, Wenning GK, Low PA, *et al.* Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy[J]. *Neurology*, 2008, 71(9):670-676
- 2 Iodice V, Lipp A, Ahlskog JE, *et al.* Autopsy confirmed multiple

- system atrophy cages: mayo experience and role of autonomic function tests[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83(4):453-459
- 3 Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, *et al.* Urinary dys - function and orthostatic hypotension in multiple system atrophy: which is the more common and earlier manifestation? [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiat*, 2000, 68(1):65-69
- 4 Figueira JJ, Singer W, Parsak A, *et al.* Multiple system atrophy: prognostic indicators of survival[J]. *Mov Disord*, 2014, 29(9):1151-1157
- 5 Wenning GK, Geser F, Kfiser F, *et al.* The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(3):264-274
- 6 Fanciulli A, Gregor K. Multiple - system atrophy[J]. *New Engl J Med*, 2015, 15(1):249-263
- 7 Wenning GK, Tison F, Seppi K, *et al.* Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS) [J]. *Mov Disord*, 2004, 19(12):1391-1402
- 8 王含, 崔丽英, 杜华, 等. 多系统萎缩患者 52 例的自主神经功能障碍与肛门括约肌肌电图的关系[J]. *中华神经科杂志*, 2006, 39(2):109-112
- 9 Coon EA, Cutsforth - Gregory JK, Benarroch EE. Neuropathology of autonomic dysfunction in synuclei - nopathies [J]. *Mov Disord*, 2018, 33(3):349-358
- 10 赵婷, 王娜, 陈亚楠, 等. 多系统萎缩患者血清生化指标水平分析[J]. *中华老年医学杂志*, 2019, 38(2):165-169
- 11 Cao B, Guo X, Chen K, *et al.* Serum lipid levels are associated with the prevalence but not with the disease progression of multiple system atrophy in a Chinese population [J]. *Neurol Res*, 2014, 36(2):150-156
- 12 张书语, 田杰, 史长河, 等. 血脂水平与多系统萎缩患病风险的相关性[J]. *中华神经病学杂志*, 2016, 49(3):232-236
- 13 Wong JH, Halliday GM, Kim WS. Exploring myelin dysfunction in multiple system atrophy[J]. *Exp Neurobiol*, 2014, 23(4):337-344

(收稿日期:2019-07-01)

(修回日期:2019-07-01)

热休克蛋白 70 在家族性腺瘤性息肉病中的表达及意义

沈晓东 张 天 宋 文

摘 要 目的 研究热休克蛋白 70(heat shock protein 70, HSP70) 在小鼠家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)发生、发展中的表达及意义。**方法** 采集 1~16 周 Apc^{Δ716/+}小鼠肠道标本, 通过体视显微镜观察、HE 染色、免疫组织化学染色、蛋白质免疫印迹分析及 RT-PCR 等实验方法明确各周龄小鼠肠道息肉发生、发展及息肉内 HSP70 的表达情况。**结果**

基金项目:沈阳医学院归国留学学科研启动基金资助项目(20175049)

作者单位:110034 沈阳二四二医院(沈阳医学院附属第三医院)急诊科(沈晓东), 普通外科(张天), 病理科(宋文)

通讯作者:沈晓东, 电子信箱:sxdwy@126.com