XXXX DOI:

心血管自主神经在α-突触核蛋白病诊断中的价值及研究进展

王一淳,王 含
(中国医学科学院北京协和医院神经科,北京 100730)

【摘 要】心血管自主神经功能障碍是α-突触核蛋白病的常见早期表现,尤以神经原性直立性低血压最为突出。本文系统梳理了其生理调节机制和病理分布特点,并从临床表现、流行病学及生理学、神经生物化学和影像学等方面进行了综述,旨在提高对心血管自主神经功能障碍在该类疾病中价值的认识,以提升临床早期识别、鉴别诊断与转归预测能力,并为未来精准诊疗提供依据。

【关键词】α-突触核蛋白病;心血管自主神经功能障碍;直立性低血压;生理基础;病理改变;评估
【中图分类号】R741 【文献标志码】A

Diagnostic value and research progress of cardiovascular autonomic dysfunction in α-synucleinopathies

Wang Yichun, Wang Han
(*Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College*)

【**Abstract**】Cardiovascular autonomic dysfunction is a common early manifestation of α-synucleinopathies, particularly neurogenic orthostatic hypotension. This article systematically reviews the physiological mechanisms underlying cardiovascular autonomic regulation and the pathological distribution patterns of this dysfunction. It also reviews the relevant literature on clinical manifestations, epidemiology, physiology, neurobiochemistry, and imaging. The aim is to improve understanding of the value of cardiovascular autonomic dysfunction in α-synucleinopathies, thereby enhancing early clinical recognition, differential diagnosis, and outcome prediction, and providing a basis for precision diagnosis and treatment in the future.

【**Key words**】α-synucleinopathies; cardiovascular autonomic dysfunction; orthostatic hypotension; physiological basis; pathological change; assessment

α-突触核蛋白病(α-synucleinopathies)是一组以α-突触核蛋白异常聚集为共同病理特征的神经退行性疾病,主要包括帕金森病(Parkinson's disease, PD)、路易体痴呆(dementia with Lewy bodies, DLB)、多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA)和纯自主神经衰竭(pure autonomic failure, PAF)。这类疾病的临床表现具有高度异质性,PD以运动症状为核心,DLB突出表现为认知功能障碍,MSA表现为帕金森综合征、小脑性共济失调与自主神经功能障碍的组合,而PAF则表现为相对单纯的自主神经损害。这些疾病的临床诊断依赖典型症状,但此时神经退行性病变已进展至一定阶段;加之缺乏延缓病程的有效手段,治疗面临巨大挑战。因此,早期生物标志物近年来成为研究热点,以期深入理解α-突触核蛋白病的病理机制、发现早期诊断标志物及潜在治疗靶点。

在诸多临床候选标志物中,学界对自主神经的认识由来已久,早在Braak H等[1]分期理论提出之初就已发现,病理改变在疾病极早期(1期)即可累及迷走神经背核、肠道神经系统等自主神经结构。近年来,自主神经作为生物标志物的地位尤为凸显,特别是心血管自主神经功能障碍,已被正式纳入多项诊断标准体系,既用于前驱期的早期识别,也用于辅

作者介绍:王一淳,Email:wangyichundoctor@163.com;
研究方向:运动障碍疾病。
通信作者:王 含,Email:wanghan4179@pumch.cn。
基金项目:国家自然科学基金面上资助项目(编号:82171255);北京协和医院中央高水平医院临床科研专项资助项目(编号:2022-PUMCH-B-018)。

助明确诊断。例如，症状性直立性低血压（symptomatic orthostatic hypotension）和神经原性直立性低血压（neurogenic orthostatic hypotension，nOH）可使前驱期PD的患病风险分别增加3.2倍和18.5倍[2-3]；nOH被列为支持MSA诊断的核心自主神经特征之一，迟发性nOH还是拟诊前驱期MSA的3项核心诊断标准之一[4]；在DLB的诊断体系中，直立性低血压（orthostatic hypotension，OH）及nOH被归类为“支持性临床特征”，也被视为前驱期DLB的核心临床特征之一[5]。然而，临床上对自主神经相关评估重视程度不够，即便是最为常见的心血管自主神经功能障碍也存在评估不充分、诊断不规范等问题。因此，本综述旨在梳理心血管自主神经功能障碍在α-突触核蛋白病诊断中的价值及研究进展，以期提高对该问题的认识，推动该领域的临床诊疗规范化。

1 心血管自主神经调节的生理基础和病理改变

1.1 生理基础

心血管自主神经系统通过交感与迷走神经活动的协调维持血压和心率稳定，其中压力感受性反射是快速调节的核心机制[6]，神经内分泌系统及肾脏水钠调节则参与较长期的血压稳态维持[7-8]。交感神经主要增强心脏活动并促进外周血管收缩，迷走神经主要减慢心率。这些反应同时受到循环体液因子及下丘脑[9]、边缘系统和大脑皮质等高级中枢的调控[10]。相关中枢、节前或节后通路受损均可导致心血管自主神经功能障碍，为生理学、神经生物化学和影像学评估提供了依据。

1.2 病理改变

不同α-突触核蛋白病的自主神经病理分布各有侧重[11]。PD和DLB常有显著的心脏交感神经节后纤维损伤，同时也存在中枢自主神经结构受累[10]；DLB的延髓自主神经核团损伤可能参与血压调节障碍[12]。MSA则主要累及中枢及节前自主神经结构，延髓交感调控核团和相关神经内分泌系统的损伤均可能参与OH的发生[10,13-14]。PAF主要表现为外周自主神经损害，但部分患者随后可进展为MSA、PD或DLB[10]。这些分布差异是利用节后交感神经相关指标辅助鉴别诊断的病理学基础，但各疾病间仍存在重叠。

α-突触核蛋白参与突触前囊泡相关复合物的组装[15]，其异常聚集与自主神经损伤的具体关系仍未完全明确。Orimo S等[16]发现，心脏交感神经远端轴突中的α-突触核蛋白聚集可早于神经纤维丢失发生，提示可能存在由远端轴突起始的逆行性退变。Braak H等[1]的病理分期显示，迷走神经背核可在PD早期受累，为前驱期自主神经症状提供了病理学依据。体优先/脑优先假说进一步提示，路易体病可能具有不同的病理起始部位和累及顺序[17-18]，但具体传播路径仍需进一步验证。

2 α-突触核蛋白病的心血管自主神经临床表现和流行病学

2.1 临床表现

α-突触核蛋白病心血管自主神经受累最常见的表现是nOH，即由卧位转为立位后3 min内，收缩压持续下降至少20 mmHg和（或）舒张压持续下降至少10 mmHg，且满足心率变异性/收缩压变异性比值<0.5 bpm/mmHg[19]。根据站立后血压下降的时间特征，直立性低血压可分为经典型、延迟型、初始型和延迟血压恢复型（表1）[19]。症状包括头晕，通常在站立后不久出现，也可能稍有延迟才出现。此外也可出现视觉障碍、思维混乱、涉及头部、颈部和肩部的疼痛（衣架式头痛）、腰部或臀部疼痛、呼吸急促，或仅感嗜睡等[20]。部分患者可无临床症状，或仅在晨起、餐后、运动后及环境温度升高时出现症状。此外，50%~60%的nOH患者合并仰卧位高血压（supine hypertension，SH），即仰卧位5 min后收缩压≥140 mmHg和（或）舒张压≥90 mmHg[21]。部分患者还可出现餐后低血压（postprandial hypotension，PPH）（进餐后75 min内收缩压较餐前下降>20 mmHg）[22]，以及血压昼夜节律异常（夜间血压不降反升，呈非杓型或反杓型）[19]。上述多种血压异常形式常同时存在，增加了治疗的复杂性。

2.2 流行病学

PD患者OH的患病率因研究而异，Velseboer DC等[23]纳入的单项研究报道的患病率为9.6%～64.9%；经荟萃分析后，Velseboer DC等[23]和Wang H等[24]得到的合并患病率分别为30.1%和33.1%。单项研究间的差异可能与诊断标准、评估方法及人群构成有关。诊断标准方面，Palma JA等[25]在同一组210例PD患者中发现，采用20/10 mmHg与30/15 mmHg血压下降界值时，OH患病率分别为50%和30%，说明判定界值可明显影响估计结果。评估方法方面，主动站立试验与

表1 基于直立后血压下降时间的直立性低血压分类

类型	时间特征	血压下降幅度
经典型	站立后30 s至3 min	收缩压下降≥20 mmHg和（或）舒张压下降≥10 mmHg
延迟型	站立后>3 min	收缩压下降≥20 mmHg和（或）舒张压下降≥10 mmHg
初始型	站立后0~30 s	收缩压下降≥40 mmHg和（或）舒张压下降≥20 mmHg
延迟血压恢复型	血压下降持续至站立后30 s以后，但在3 min时恢复正常	一过性收缩压下降≥20 mmHg和（或）舒张压下降≥10 mmHg

倾斜试验、客观血压测量与症状报告，以及测量时点、观察时长和服药时间的差异，均可能影响检出率；人群方面，患者年龄、病程、疾病分期及神经原性与非神经原性OH的构成不同，也可能增加研究间异质性[26-27]。Wenning GK等[4]报道的我国及欧美数据显示，MSA患者中nOH的患病率为56.7%～78.0%，而PAF的主要临床表现为OH[28]。Isik AT等[29]的荟萃分析显示，DLB患者OH的患病率为50.8%。SH方面，Moss Lopes PR等[30]的荟萃分析显示，α-突触核蛋白病患者SH的总体患病率为30.4%，其中PD为28.3%、MSA为31.1%、DLB为48.7%。PPH方面，Pavelić A等[31]的系统综述和荟萃分析显示，PD患者PPH的合并患病率为53.2%，显著高于健康对照组（23.5%）；MSA患者中PPH更为突出，患病率达70.4%。Isik AT等[32]报道DLB患者中PPH的患病率为89.4%，显著高于健康老年对照人群的51.7%。关于昼夜节律异常的文献相对少见，Franzen K等[33]在有相应评估结果的27例患者中，85.2%存在非杓型或反杓型血压模式，其中PD组为81.8%（18/22），MSA组为100%（5/5）。4种疾病的心血管自主神经症状患病率见表2。

3 心血管自主神经的评估方法、应用和进展

心血管自主神经评估的核心任务，是从最初“是否存在自主神经损害”的定性层面，深入到“损害发生在哪个环节”的定位层面。这一跨越依赖三大方法学体系的协同：生理学、神经生物化学和影像学。它们分别从不同维度切入，共同构建起完整的诊断框架。

3.1 生理学

3.1.1 心血管自主神经反射试验（cardiovascular autonomic reflex tests，CARTs） CARTs是评估心血管自主神经功能的经典生理学方法，源于Valsalva试验、呼吸性窦性心律不齐及直立性血压反应的研究[35-37]。常用方法包括深呼吸心率差、Valsalva比值、30/15比值和直立性血压反应[38]。其中，前3项主要评估心脏迷走神经功能，直立性血压反应及Valsalva试验中的血压变化主要评估交感缩血管功能。各项方法的操作要点、参考值及异常提示意义见表3。

CARTs可反映自主神经系统在生理负荷下的反射功能及储备能力。相关研究提示，α-突触核蛋白病患者普遍存在心血管自主神经功能障碍。

CARTs异常在MSA患者中尤为突出。Leys F等[39]发现，在存在nOH的多系统萎缩帕金森型（multiple system atrophy-parkinsonian type，MSA-P）患者中，高达90.9%的患者Valsalva试验Ⅱ期血压超射消失，100%的患者Ⅳ期血压超射消失，深呼吸试验亦严重受损，提示交感与副交感功能均显著受损。在PAF患者中，副交感功能损害同样显著。Chiaro G等[40]对171例PAF患者的分析显示，其深呼吸心率差中位数仅为3 bpm，Valsalva比值中位数仅1.19，75%的患者存在异常Valsalva比值。Koay S等[41]也报道了类似结果，并进一步指出PAF患者的深呼吸心率差显著低于MSA和路易体病（Lewy body disease，LBD）患者（P=0.001），提示PAF患者的副交感功能损害可能更为显著。Cicero CE等[42]发现，PD患者呼气/吸气比值（expiratory/inspiratory ratio，E/I比值）异常率达19.1%，且与病程无相关性，提示副交感功能可能在疾病早期即已受累，但临床意义尚不明确。

心率变异性（heart rate variability，HRV）研究则揭示了更为复杂的调节模式。HRV是指逐次心跳间期（R-R间期）的微小波动，反映窦房结受自主神经调控的实时状态。HRV检测通过连续记录心电图，自动提取R-R间期并进行时域或频域分析，以量化心脏自主神经张力。一般来说，HRV增高提示自主神经调节功能灵活、代偿能力良好；HRV降低则反映自主神经损害或调控能力下降。根据记录时长，HRV可分为短时程和长时程。然而，HRV的临床应用面临挑战。Gibbons CH等[43]使用常规10 s心电图未发现HRV与PD严重度相关，而Arnao V等[44]采用24 h长时程记录后发现，Hoehn-Yahr分期（Hoehn and Yahr stage，H&Y）1～2期PD患者的所有5 min节段正常心搏间期标准差均值（mean of the standard deviation of all normal-to-normal intervals for all 5-min segments，SDNNI）显著降低。10 s与24 h记录在采样时长及所评估指标方面存在差异，可能影响结果的可比性，提示解读HRV研究时需结合研究目的、记录方案及具体指标。

从疾病谱来看，MSA和PAF常表现为较广泛、显著的CARTs异常，PD早期异常相对较轻，DLB则可与PD和MSA重叠，但上述差异主要是群体层面的倾向，个体诊断鉴别能力有限。尽管前述研究提示4种α-突触核蛋白病在CARTs和HRV指标上存在一定差异，这些指标的鉴别能力会随病程进展及自主神经损害加重而下降。Leys F等[39]对11例

表2 不同α-突触核蛋白病中心血管自主神经症状的患病率（%）

心血管自主神经表现	PD	MSA	DLB	PAF
OH/nOH	30.1~33.1[23-24]	中国：63.5；欧美：56.7~78.0[4]	50.8[29]	100[28]
SH	28.3[30]	31.1[30]	48.7[30]	48[34]
PPH	53.2[31]	70.4[31]	89.4[32]	–

注：–，文献报道有限

MSA-P和11例PD患者(均存在nOH)进行专家盲法评估,总体诊断准确率仅58.46%,评估者间一致性极低(κ=0.01),2组所有CARTs指标差异均无统计学意义。该结果表明,一旦出现OH,尤其是nOH成为共同临床表现,常规CARTs已难以可靠区分MSA-P与PD。Leys F等[45]的系统综述进一步指出,常规心血管自主神经试验在疾病晚期的鉴别价值有限。因此,CARTs更适合用于确认心血管自主神经功能障碍及评估其严重程度,不宜在疾病晚期作为区分PD、MSA、DLB和PAF的单独依据。

主动站立试验操作简便,适合门诊初步筛查OH;完整CARTs通常需在自主神经功能实验室内标准化完成,HRV可作为心血管自主神经调节功能的辅助评估指标,但其结果易受记录时长、呼吸、活动及药物等因素影响,目前更适用于辅助评估或研究,不宜作为鉴别诊断的单独依据。

在资源投入方面,卧立位血压及心率测量所需设备简单;完整CARTs则涉及连续心电与逐搏血压监测、标准化操作及专业判读,设备投入和人员时间投入较大。因此,上述方法的临床应用应根据评估目的分层选择。

近年来研究发现,CARTs具有一定的预后预测评估价值。Koay S等[41]发现,PAF患者基线深呼吸心率差≥10 bpm,以及头高位倾斜试验(head-up tilt test,HUTT)中单位时间内血压下降较小,与未来向MSA或LBD转化的风险增加相关。Kim JS等[46]的研究则显示,OH在早期PD患者与中晚期PD患者间无显著差异,提示自主神经功能障碍可能与运动症状的进展不平行,削弱了其作为疾病进展标志物的价值。另一方面,Cicero CE等[42]发现,反映副交感功能的30/15比值异常与PD合并轻度认知障碍显著相关,比值比(odds ratio,OR)=2.83,提示心脏反射试验可能与认知功能存在关联,但作为独立预后标志物的价值仍需进一步验证。

3.1.2 动态血压监测(ambulatory blood pressure monitoring,ABPM) 总体来说,虽然CARTs作为经典的心血管自主神经评估方法具有其独特性,但因其操作繁琐、灵敏度低、缺乏统一的正常参考值及脱离日常状态等局限性,临床应用受到限制。因此,其他简便易行、可量化的评估工具逐渐受到重视,例如ABPM。ABPM通过24 h连续血压记录,全面评估血压水平、昼夜节律及变异性,能够发现诊室血压测量难以发现的异常,包括SH、夜间高血压、非杓型血压及PPH等。Palma JA等[47]对57例nOH患者(35例MSA、14例PD、8例PAF)的ABPM研究显示,67%的患者存在SH,且与左心室肥厚、脑白质高信号等靶器官损害及心血管事件风险增加显著相关。Tanaka R和Hattori N[48]指出,反杓型血压模式在PD中的发生率高达56%,并与认知功能下降密切相关。因此,ABPM适合评估日常活动状态下的血压变化,并可用于调整治疗方案及随访血压控制情况。

然而,ABPM指标在疾病鉴别诊断方面特异性有限。Vichayanrat E等[49]在ABPM期间结合日记及站立试验,以HUTT为参照、以收缩压下降>20 mmHg为判定条件,检出OH的敏感性和特异性分别为82%和100%。但MSA患者与合并自主神经衰竭的PD患者在夜间血压下降异常方面无显著差异,提示该方法有助于识别OH,但其区分PD与MSA的能力有限。而无自主神经衰竭的PD患者异常昼夜血压模式的发生比例显著较低(48%vs. 96%,P<0.05),提示昼夜血压异常主要取决于是否存在自主神经衰竭,而非其背后的具体疾病类型。在MSA亚型研究中,Lazzeri G等[50]对9例MSA-P及11例多系统萎缩小脑型(multiple system atrophy-cerebellar type,MSA-C)患者的研究显示,两亚型在静息血压心率、体位性血压下降幅度、SH患病率等方面差异均无统计学意义。此外,SH、PPH等其他自主神经衰竭特征在预测疾病转化中

表3 4项常用心血管自主神经反射试验的操作要点及结果解读

方法	操作要点	正常参考值或判定标准	异常提示意义
深呼吸心率差	以6次/min的频率深呼吸,吸气、呼气各5 s,计算吸气时最快心率与呼气时最慢心率的差值	通常>15 bpm,随年龄增加而下降	差值减小提示心脏迷走神经功能受损
Valsalva比值	对测压管吹气,维持40 mmHg压力持续15 s,计算动作后最长R-R间期与动作中最短R-R间期的比值	通常>1.21	比值降低提示心脏迷走神经功能受损,结合逐搏血压监测,Ⅱ期晚期血压恢复及Ⅳ期血压超射减弱或消失可提示交感神经功能异常
30/15比值	从卧位快速主动站起,计算约第30个心搏附近最长R-R间期与约第15个心搏附近最短R-R间期的比值	正常年轻人通常>1.04	比值降低提示心脏迷走神经介导的体位性心率反应减弱
直立性血压反应	测量卧位基础血压,主动站立后1、3 min分别测量血压,也可采用直立倾斜试验	站立3 min内持续收缩压下降≥20 mmHg和(或)舒张压下降≥10 mmHg为OH阳性[19,28]	阳性提示OH,是否存在神经原性交感功能损害需结合心率反应及其他检查判断

注:前3项数值沿用传统Ewing参考界值[38],实际判读应考虑年龄及检测方案,并优先采用实验室相应参考值;直立性血压反应采用OH诊断标准[19,28]

的作用尚未得到广泛研究[45]。

因此，现有生理学研究提示α-突触核蛋白病普遍存在心血管自主神经受累，有助于提高认识水平和早期识别能力，但在鉴别诊断方面的价值有限，在预后预测方面有待进一步研究。

3.2 神经生化

在静息、平卧、放松的状态下，血液中的去甲肾上腺素（norepinephrine，NE）几乎全部来源于交感神经节后神经元末梢。它在神经冲动到达后从突触囊泡中释放，其中一小部分“溢漏”到血液循环中，因此血浆NE可反映交感神经节后末梢的功能状态。血浆NE检测是通过高效液相色谱-电化学检测等方法对血液中儿茶酚胺类物质进行定量分析的技术[51]。Carrozzo G等[52]在标准化条件下对279名受试者（健康人及α-突触核蛋白病患者）进行检测，发现2次连续卧位NE测量值差异无统计学意义（P=0.645），说明使用单次卧位NE测量具有可行性。Goldstein DS等[53]通过同时检测血浆3，4-二羟基苯丙氨酸（3，4-dihydroxyphenylalanine，DOPA）、NE、3，4-二羟基苯乙二醇（3，4-dihydroxyphenylglycol，DHPG）和3，4-二羟基苯乙酸（3，4-dihydroxyphenylacetic acid，DOPAC）发现，大多数MSA患者的4种儿茶酚胺类物质水平均正常，而大多数PAF患者均降低，反映PAF的节后交感功能受损。Shannon J等[54]对117例患者（54例PAF、63例MSA）进行研究，报道MSA患者卧位NE（203.0±13.5）pg/mL高于PAF患者（91.4±8.5）pg/mL，且立位后NE升高程度与正常对照相比差异无统计学意义。Koay S等[51]对合并OH的PD和MSA患者进行卧位NE检测及比较，发现PD组的NE水平低于MSA组[158（154~190）pg/mL vs. 256（240~303）pg/mL，P=0.040]，提示PD有节后受累。2022年国际运动障碍学会（Movement Disorder Society，MDS）的MSA诊断标准中指出，以卧位血浆NE>100 pg/mL作为支持MSA诊断的指标，鉴别MSA与伴nOH的PD的敏感性为36%、特异性为100%，鉴别MSA与PAF的敏感性为82%~100%、特异性为75%~100%[4]。综上，卧位NE可为鉴别MSA与PAF/PD提供辅助依据，但其效能取决于比较对象，并受到数值重叠、药物及检测条件的影响，尤其在MSA与PD鉴别中，敏感性较低，不能单凭NE结果排除MSA。

血浆NE检测主要用于辅助判断自主神经损害的节前或节后定位，以及评估PAF患者的表型转化风险；该检测需规范采血条件及专门的实验室平台，更适用于专科评估，难以作为一般门诊的快速筛查手段。

3.3 影像学

影像学评估主要依赖心脏^{123}I/^{131}I-间碘苄胍（metaiodobenzylguanidine，MIBG）显像，是心血管自主神经功能评估的重要补充。

MIBG显像是一种评估心脏节后交感神经功能的核医学技术，静脉注射的MIBG是去甲肾上腺素的类似物，可被交感神经末梢摄取并储存，其心脏摄取量反映节后交感神经元的密度和功能。通过计算早期和延迟显像的心脏/纵隔比值（heart-to-mediastinum ratio，H/M比值）及洗脱率进行半定量分析，延迟期H/M比值降低提示交感神经末梢摄取降低。

Pitton Rissardo J和Fornari Caprara AL[55]的综述指出，PD和DLB患者多表现为心脏MIBG摄取减低，而MSA患者通常表现为摄取相对保留或正常，这是MIBG鉴别LBD与MSA的重要依据。其病理基础在于PD和DLB主要累及心脏交感神经节后纤维，而MSA的自主神经病变主要位于中枢及节前结构。Orimo S等[56]的荟萃分析显示，延迟期H/M比值鉴别PD与其他神经变性性帕金森综合征的合并敏感性为89.7%，特异性为82.6%。但这一规律并非绝对，部分早期PD患者的MIBG摄取可正常，部分MSA患者也可出现摄取减低；心脏疾病、糖尿病及相关药物也可能干扰检查结果。因此，MIBG应作为支持性鉴别依据，而不能作为单独的诊断标准。

近年来，在疾病分型方面，MIBG作为外周神经受损的生物标志物，为PD的“体优先/脑优先”分型提供了客观依据[17]。Alves Do Rego C等[57]的前瞻性研究发现，MIBG显像正常联合泌尿生殖功能障碍是诊断MSA的最有效组合，而MIBG显像异常联合左旋多巴反应>30%或无OH则是诊断PD的最有效组合，诊断准确率可超过90%。

此外，MIBG在前驱期患者疾病转归方面也具有较高的预测价值。Park DG等[58]对40例孤立性快速眼动睡眠期行为障碍（isolated rapid eye movement sleep behavior disorder，iRBD）患者进行前瞻性随访，发现基线MIBG延迟期H/M比值<1.545可预测向LBD（PD和DLB）转化，敏感性为100%、特异性为92.9%；而血浆神经丝轻链（neurofilament light chain，NfL）水平>21.3 pg/mL则可预测向MSA转化，敏感性为100%、特异性为94.3%。这一研究表明，MIBG显像联合体液生物标志物具有预测前驱期患者转化轨迹的价值。

但MIBG显像的诊断价值及临床应用仍存在局限性。在可及性方面，该检查依赖核医学设备及放射性显像剂供应，国内心脏MIBG显像的开展仍相对有限，也制约了其临床推广。因此，MIBG更适合作为临床表现重叠时的支持性鉴别检查，其用于前驱期转归预测及常规重复随访的价值仍需进一步验证。

3.4 多模态整合评估及其他

上述方法虽然经典，但单一检查方法各有局限，因此有研究者将自然史、神经影像、实验室检查及心脏自主神经试验等进行多模态整合，该策略显示出可提升诊断效能的前景。Kim MS等[59]进一步将MIBG显像与胃排空检查联合应

用，发现体优先型PD患者胃排空延迟发生率显著高于脑优先型患者（90.0% vs. 37.5%），且MIBG洗脱率与胃排空时间呈正相关。Koay S等[41]对194例PAF患者的前瞻性队列研究发现，26%的患者在中位随访13年后进展为MSA或LBD。通过整合瞳孔功能、深呼吸心率变化及血浆NE等多模态指标，研究发现正常瞳孔反应、深呼吸心率差≥10 bpm及卧位NE≥200 pg/mL可预测向MSA或LBD转化，而发病年龄较轻、卧位NE水平更高的患者更倾向于进展为MSA。Chiaro G等[40]基于281例PAF患者的自然史队列（中位随访10年），同样报告了33%的转化率，并构建了多模态预测模型：男性、年龄较大、梦境演绎行为及卧位NE>200 pg/mL是进展为LBD的独立预测因素，而发病年龄较轻、膀胱功能障碍及导尿需求则与进展为MSA相关。2项研究共同提示，结合临床特征与多模态自主神经指标可有效识别PAF高转化风险患者并预测其转化轨迹，为未来早期干预提供依据。

其他方法如迷走神经超声作为一种无创的床旁检查技术，近年来逐渐被用于通过观察迷走神经的形态结构来辅助临床鉴别诊断。Laucius O等[60]对60例PD患者和60例健康对照组的研究证实，PD患者双侧迷走神经横截面积（cross-sectional area，CSA）均小于健康对照组[右侧：（1.90 vs. 2.07）mm^2；左侧：（1.74 vs. 1.87）mm^2，均P<0.05]。相关性分析显示，右侧迷走神经CSA与31项自主神经症状评分量表（composite autonomic symptom score 31，COMPASS-31）评分呈正相关（r=0.257，P=0.047），左侧CSA与HRV指标中的相邻正常R-R间期差值均方根（root mean square of successive differences，RMSSD）呈负相关（r=−0.421，P=0.025）。这提示迷走神经超声可检测PD患者的迷走神经结构改变，且与自主神经功能障碍相关，有望成为评估PD早期自主神经受累的无创指标。该研究采用高分辨率超声系统及4～18 MHz高频线阵探头，并由2名检查者独立进行重复测量，表明该方法对设备分辨率及操作者经验具有一定要求，目前更适合在具备神经超声条件的专科中心开展，尚未成为常规筛查工具。

4 小结与展望

现有的评估手段从不同维度反映α-突触核蛋白病心血管自主神经功能状态，CARTs的核心价值在于确立“是否存在具有临床意义的自主神经功能损害”，测量卧位血浆NE水平可为区分节前与节后损害的关键生化指标，心脏MIBG显像则可视化心脏交感神经末梢，是鉴别PD与MSA的重要支持性影像手段。相关指标及研究阈值见表4。多模态整合策略通过联合临床特征、影像学、生理学及生化指标，在PAF转化预测中展现出良好效能，是实现个体化风险评估的重要方向。

临床评估可采用以下分层诊断流程：首先，通过卧立位血压及心率测量确认OH，结合家庭或动态血压监测了解伴随的SH及PPH[19]；其次，核查用药及容量状态，结合心率代偿反应判断是否具有神经原性特征，并排查糖尿病等继发原因[19,45]；随后，结合病程、神经系统体格检查及必要的头颅磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI），评估有无帕金森综合征、小脑性共济失调或认知障碍，以辅助α-突触核蛋白病的鉴别诊断。诊断仍不明确时，可根据临床需要及检查可及性补充CARTs、血浆NE或心脏MIBG显像，其结果应结合基础疾病综合解释[38,51,54-57]。对于以自主神经衰竭为主要表现、病因尚不明确的患者，应通过纵向随访关注中枢神经系统表现及疾病转归[40-41]。

基于上述评估手段的现状与局限，未来研究可从以下方向深入开展。首先，应进一步统一CARTs的操作流程与参考值，尤其应针对深呼吸心率差等受年龄影响明显的指标建立并验证年龄分层标准，同时规范呼吸频率、检测体位及药物使用。其次，可依托PAF纵向队列，整合临床特征、CARTs、卧位NE及MIBG等指标，采用机器学习构建并外部验证向MSA或LBD转化的个体化风险预测模型。最后，应

表4 α-突触核蛋白病表型转化相关研究阈值

指标及研究阈值	原始研究对象	原始研究结果	文献依据
深呼吸心率差≥10 bpm	194例初诊PAF队列，中位随访13年，50例发生表型转化	单因素logistic回归中与向MSA或LBD表型转化相关：OR=2.9，95%置信区间（confidence interval，CI）=1.5~5.4，P=0.001	[41]
卧位血浆NE≥200 pg/mL	194例初诊PAF队列，中位随访13年，50例发生表型转化	单因素logistic回归中与向MSA或LBD表型转化相关：OR=2.4，95%CI=1.5~3.9，P<0.001	[41]
卧位血浆NE>200 pg/mL	281例初诊PAF患者，中位随访10年，91例发生表型转化	多因素Cox回归中与向LBD表型转化独立相关：风险比（hazard ratio，HR）=1.84，95%CI=1.05~3.24，P=0.03	[40]
MIBG延迟期H/M比值<1.545	40例iRBD患者，中位随访2.92年，7例转化为LBD	在该队列中预测向LBD表型转化：敏感性100%，特异性92.9%	[58]
血浆NfL>21.3 pg/mL	40例iRBD患者，中位随访2.92年，4例转化为MSA	在该队列中预测向MSA表型转化：敏感性100%，特异性94.3%	[58]

注：上述阈值均来源于特定研究队列，不能作为个体诊断或表型转化的独立判定标准

通过纵向多模态研究阐明节前与节后自主神经损害的演变过程，以及其与运动、认知等症状进展的时序关系。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 王一淳：查阅文献、搜集数据、论文撰写；王含：框架指导、文献核对、论文修改

参 考 文 献

[1] Braak H, Del Tredici K, Rüb U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease[J]. Neurobiol Aging, 2003, 24(2): 197-211.

[2] Berg D, Postuma RB, Adler CH, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2015, 30(12): 1600-1611.

[3] Heinzel S, Berg D, Gasser T, et al. Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2019, 34(10): 1464-1470.

[4] Wenning GK, Stankovic I, Vignatelli L, et al. The movement disorder society criteria for the diagnosis of multiple system atrophy[J]. Mov Disord, 2022, 37(6): 1131-1148.

[5] McKeith IG, Ferman TJ, Thomas AJ, et al. Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies[J]. Neurology, 2020, 94(17): 743-755.

[6] Salman IM. Major autonomic neuroregulatory pathways underlying short- and long-term control of cardiovascular function[J]. Curr Hypertens Rep, 2016, 18(3): 18.

[7] Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses[J]. Nat Rev Neurosci, 2009, 10(6): 397-409.

[8] Schweda F. Salt feedback on the renin-angiotensin-aldosterone system[J]. Pflugers Arch, 2015, 467(3): 565-576.

[9] Cox BF, Bishop VS. Neural and humoral mechanisms of angiotensin-dependent hypertension[J]. Am J Physiol, 1991, 261(4 Pt 2): H1284-H1291.

[10] Coon EA, Cutsforth-Gregory JK, Benarroch EE. Neuropathology of autonomic dysfunction in synucleinopathies[J]. Mov Disord, 2018, 33(3): 349-358.

[11] Spillantini MG, Goedert M. The alpha-synucleinopathies: Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy [J]. Ann N Y Acad Sci, 2000, 920: 16-27.

[12] Benarroch EE, Schmeichel AM, Low PA, et al. Involvement of medullary regions controlling sympathetic output in Lewy body disease [J]. Brain, 2005, 128(Pt 2): 338-344.

[13] Benarroch EE, Schmeichel AM, Low PA, et al. Depletion of ventromedullary NK-1 receptor-immunoreactive neurons in multiple system atrophy[J]. Brain, 2003, 126(Pt 10): 2183-2190.

[14] Benarroch EE. Paraventricular nucleus, stress response, and cardiovascular disease[J]. Clin Auton Res, 2005, 15(4): 254-263.

[15] Burré J, Sharma M, Tsetsenis T, et al. Alpha-synuclein promotes SNARE-complex assembly *in vivo* and *in vitro*[J]. Science, 2010, 329(5999): 1663-1667.

[16] Orimo S, Uchihara T, Nakamura A, et al. Axonal alpha-synuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease[J]. Brain, 2008, 131(Pt 3): 642-650.

[17] Horsager J, Andersen KB, Knudsen K, et al. Brain-first versus body-first Parkinson's disease: a multimodal imaging case-control study[J]. Brain, 2020, 143(10): 3077-3088.

[18] Borghammer P, Van Den Berge N. Brain-first versus gut-first Parkinson's disease: a hypothesis[J]. J Parkinsons Dis, 2019, 9(s2): S281-S295.

[19] 中国老年保健医学研究会晕厥分会，中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组，刘文玲，等. 直立性低血压诊断与处理中国多学科专家共识[J]. 中国循环杂志，2024，39(11)：1058-1069.
China Elderly Health Care Medical Research Association Syncope branch, Parkinson's Disease, Dyskinesia Group, Neurology Branch of Chinese Medical Association, et al. Chinese multidisciplinary expert consensus on diagnosis and management of orthostatic hypotension[J]. Chin Circ J, 2024, 39(11): 1058-1069.

[20] Pfeiffer RF. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease[J]. Neurotherapeutics, 2020, 17(4): 1464-1479.

[21] Fanciulli A, Göbel G, Ndayisaba JP, et al. Supine hypertension in Parkinson's disease and multiple system atrophy[J]. Clin Auton Res, 2016, 26(2): 97-105.

[22] Brignole M, Rivasi G, Fedorowski A. Mechanism-based therapy of non-cardiac *Syncope*: a practical guide[J]. Europace, 2024, 26(4): euae073.

[23] Velseboer DC, de Haan RJ, 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.

[24] Wang H, Zhang C, Xu DX. Prevalence and impact of orthostatic hypotension in Parkinson's disease: a systematic review andmeta-analysis[J]. Clin Auton Res, 2025, 35(6): 697-710.

[25] Palma JA, Gomez-Esteban JC, Norcliffe-Kaufmann L, et al. Orthostatic hypotension in Parkinson disease: how much you fall or how low you go? [J]. Mov Disord, 2015, 30(5): 639-645.

[26] Palma JA, Kaufmann H. Orthostatic hypotension in Parkinson disease[J]. Clin Geriatr Med, 2020, 36(1): 53-67.

[27] Wang LJ, Su XX, Zhu P, et al. Prevalence and incidence of orthostatic hypotension in patients with Parkinson's disease: an updated systematic review and meta-analysis[J]. Front Neurol, 2026, 17: 1751756.

[28] The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy[J]. Neurology, 1996, 46(5): 1470.

[29] Isik AT, Dost FS, Yavuz I, et al. Orthostatic hypotension in dementia with Lewy bodies: a meta-analysis of prospective studies[J]. Clin Auton Res, 2023, 33(2): 133-141.

[30] Moss Lopes PR, Westphal Filho FL, Mendes Filho FDSM, et al. Prevalence of supine hypertension in alpha-synucleinopathies: a systematic review and meta-analysis[J]. Mov Disord Clin Pract, 2025, 12(11): 1703-1713.

[31] Pavelić A, Krbot Skorić M, Crnošija L, et al. Postprandial hypotension in neurological disorders: systematic review and meta-analysis [J]. Clin Auton Res, 2017, 27(4): 263-271.

[32] Isik AT, Ontan MS, Dost FS, et al. Postprandial hypotension is more common than orthostatic hypotension in older adults with dementia with Lewy bodies: a cross-sectional study[J]. Hypertens Res, 2024, 47(10): 2840-2846.

[33] Franzen K, Fliegen S, Koester J, et al. Central hemodynamics and arterial stiffness in idiopathic and multiple system atrophy[J]. J Neurol, 2017, 264(2): 327-332.

[34] Garland EM, Gamboa A, Okamoto L, et al. Renal impairment of pure autonomic failure[J]. Hypertension, 2009, 54(5): 1057-1061.

[35] Jellinek EH. The Valsalva manoeuvre and antonio Valsalva (1666-1723)[J]. J R Soc Med, 2006, 99(9): 448-451.

[36] Schaefer J, Lohff B, Dittmer JJ. Carl Ludwig's(1847) and Pavel Petrovich Einbrodt's(1860) physiological research and its implications for modern cardiovascular science: translator's notes relating to the English translation of two seminal papers[J]. Prog Biophys Mol Biol, 2014, 115(2/3): 154-161.

[37] Asahina M. Pure autonomic failure and acetylcholine: historical and current aspects[J]. Brain Nerve, 2014, 66(5): 539-550.

[38] Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy[J]. Br Med J(Clin Res Ed), 1982, 285(6346): 916-918.

[39] Leys F, Fanciulli A, Ndayisaba JP, et al. Cardiovascular autonomic function testing in multiple system atrophy and Parkinson's disease: an expert-based blinded evaluation[J]. Clin Auton Res, 2020, 30(3): 255-263.

[40] Chiaro G, Vichayanrat E, Koay S, et al. Pure autonomic failure: a natural history study of the Queen Square cohort[J]. Brain, 2026, 149(2): 606-619.

[41] Koay S, Vichayanrat E, Bremner F, et al. Multimodal autonomic biomarkers predict phenoconversion in pure autonomic failure[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2025, 12(11): 2170-2180.

[42] Cicero CE, Raciti L, Monastero R, et al. Cardiovascular autonomic function and MCI in Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2019, 69: 55-58.

[43] Gibbons CH, Simon DK, Huang ML, et al. Autonomic and electrocardiographic findings in Parkinson's disease[J]. Auton Neurosci, 2017, 205: 93-98.

[44] Arnao V, Cinturino A, Mastrilli S, et al. Impaired circadian heart rate variability in Parkinson's disease: a time-domain analysis in ambulatory setting[J]. BMC Neurol, 2020, 20(1): 152.

[45] Leys F, Wenning GK, Fanciulli A. The role of cardiovascular autonomic failure in the differential diagnosis of α-synucleinopathies[J]. Neurol Sci, 2022, 43(1): 187-198.

[46] Kim JS, Lee SH, Oh YS, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in mild and advanced Parkinson's disease[J]. J Mov Disord, 2016, 9(2): 97-103.

[47] Palma JA, Redel-Traub G, Porciuncula A, et al. The impact of supine hypertension on target organ damage and survival in patients with synucleinopathies and neurogenic orthostatic hypotension[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2020, 75: 97-104.

[48] Tanaka R, Hattori N. Abnormal circadian blood pressure regulation and cognitive impairment in α-synucleinopathies[J]. Hypertens Res, 2022, 45(12): 1908-1917.

[49] Vichayanrat E, Low DA, Iodice V, et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure and heart rate profiles in diagnosing orthostatic hypotension in Parkinson's disease and multiple system atrophy[J]. Eur J Neurol, 2017, 24(1): 90-97.

[50] Lazzeri G, Franco G, Difonzo T, et al. Cognitive and autonomic dysfunction in multiple system atrophy type P and C: a comparative study[J]. Front Neurol, 2022, 13: 912820.

[51] Koay S, Provitera V, Vichayanrat E, et al. Cardiovascular autonomic failure correlates with cutaneous autonomic denervation in PD and MSA[J]. Clin Auton Res, 2026, 36(1): 65-77.

[52] Carrozzo G, Miglis MG, Contin M, et al. Intrasubject reproducibility of supine norepinephrine plasma concentrations in patients with cardiovascular sympathetic failure[J]. Auton Neurosci, 2024, 256: 103216.

[53] Goldstein DS, Eisenhofer G, Garty M, et al. Implications of plasma levels of catechols in the evaluation of sympathoadrenomedullary function[J]. Am J Hypertens, 1989, 2(3 Pt 2): 133S-139S.

[54] Shannon J, Jordan J, Costa F, et al. The hypertension of autonomic failure and its treatment[J]. Hypertension, 1997, 30(5): 1062-1067.

[55] Pitton Rissardo J, Fornari Caprara AL. Cardiac ^{123}I-metaiodobenzylguanidine(MIBG) scintigraphy in Parkinson's disease: a comprehensive review[J]. Brain Sci, 2023, 13(10): 1471.

[56] Orimo S, Suzuki M, Inaba A, et al. ^{123}I-MIBG myocardial scintigraphy for differentiating Parkinson's disease from other neurodegenerative Parkinsonism: a systematic review and meta-analysis[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2012, 18(5): 494-500.

[57] Alves Do Rego C, Namer IJ, Marcel C, et al. Prospective study of relevance of ^{123}I-MIBG myocardial scintigraphy and clonidine GH test to distinguish Parkinson's disease and multiple system atrophy[J]. J Neurol, 2018, 265(9): 2033-2039.

[58] Park DG, Kim JY, Kim MS, et al. Neurofilament light chain and cardiac MIBG uptake as predictors for phenoconversion in isolated REM sleep behavior disorder[J]. J Neurol, 2023, 270(9): 4393-4402.

[59] Kim MS, Park DG, Shin IJ, et al. Gastric emptying time and its correlation with cardiac MIBG in body-first and brain-first subtype Parkinson's disease[J]. J Neurol, 2024, 272(1): 28.

[60] Laucius O, Drūteika J, Vanagas T, et al. Ultrasonography of the vagus nerve in Parkinson's disease: links to clinical profile and autonomic dysfunction[J]. Biomedicines, 2025, 13(9): 2070.

(收稿:2026-06-21;修回:2026-10-12;录用:2026-10-13)

(责任编辑:曾 玲)

本文引用格式:

王一淳,王含.心血管自主神经在α-突触核蛋白病诊断中的价值及研究进展[J].重庆医科大学学报,XXXX,XX(XX):1-8.