

· 临床研究 ·

## 帕金森病患者夜间高血压的临床特征及影响因素

李丽霞<sup>1</sup>, 刘丽<sup>1</sup>, 连腾宏<sup>2</sup>, 郭鹏<sup>2</sup>, 丁杜宇<sup>2</sup>, 李丹凝<sup>2</sup>, 张伟娇<sup>2</sup>, 关惠盈<sup>2</sup>, 张巍<sup>3,4,5\*</sup>

(首都医科大学附属北京天坛医院:<sup>1</sup> 综合内科,<sup>2</sup> 神经病学中心,北京 100070;<sup>3</sup> 国家神经系统疾病临床医学研究中心,北京 100070;<sup>4</sup> 北京脑重大疾病研究院帕金森病研究所,北京 100053;<sup>5</sup> 北京帕金森病重点实验室,北京 100053)

**【摘要】 目的** 探讨帕金森病(PD)患者伴发夜间高血压(NH)的特点及相关影响因素。**方法** 连续收集2017年1月至2020年1月于北京天坛医院住院的150例PD患者,对患者进行24h动态血压监测,按照是否伴有NH将PD患者分为两组:PD伴发NH(PD-NH)组和PD不伴发NH(PD-nNH)组。记录患者的人口学资料,采用帕金森病自主神经症状量表(SCOPA-AUT)评价患者的自主神经症状。记录入组患者全天、白天及夜间的收缩压标准差和相应时段的舒张压标准差。行超声心动图检查,记录患者的左心房内径、左室舒张末期内径、左室后壁厚度、舒张末期室间隔厚度及左室射血分数。采用SPSS 21.0软件进行数据分析。**结果** 150例PD患者中,96例伴发NH。与PD-nNH组相比,PD-NH组患者合并高血压的患者多,SCOPA-AUT总分高( $P<0.05$ )。PD-NH组全天收缩压标准差、晚间收缩压标准差及晚间舒张压标准差明显高于PD-nNH组患者( $P<0.05$ )。PD-NH组患者舒张末期室间隔厚度、左室后壁厚度均明显大于PD-nNH组患者( $P<0.05$ )。logistic回归分析结果显示晚间收缩压标准差( $OR=1.160, 95\%CI\ 1.010\sim1.332, P=0.035$ )和舒张末期室间隔厚度( $OR=1.589, 95\%CI\ 1.059\sim2.384, P=0.025$ )是PD-NH的独立影响因素。**结论** PD伴发NH的发生率高,晚间收缩压标准差增大、舒张末期室间隔厚度增高是PD-NH的独立影响因素。

**【关键词】** 帕金森病;夜间高血压;血压变异性;舒张末期室间隔厚度

**【中图分类号】** R742.5;R544.1

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.02.018

## Clinical characteristics and influencing factors of nocturnal hypertension in patients with Parkinson's disease

LI Li-Xia<sup>1</sup>, LIU Li<sup>1</sup>, LIAN Teng-Hong<sup>2</sup>, GUO Peng<sup>2</sup>, DING Du-Yu<sup>2</sup>, LI Dan-Ning<sup>2</sup>, ZHANG Wei-Jiao<sup>2</sup>, GUAN Hui-Ying<sup>2</sup>, ZHANG Wei<sup>3,4,5\*</sup>

(<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, <sup>2</sup>Neurology Center, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China; <sup>3</sup>National Clinical Research Center for Neurological Diseases, Beijing 100070, China; <sup>4</sup>Center of Parkinson's Disease, Beijing Institute for Brain Disorders, Beijing 100053, China; <sup>5</sup>Beijing Key Laboratory of Parkinson's Disease, Beijing 100053, China)

**【Abstract】 Objective** To explore the characteristics and influencing factors in patients with Parkinson's disease (PD) complicated with nocturnal hypertension (NH). **Methods** From January 2017 to January 2020, a total of 150 PD patients admitted to Beijing Tiantan Hospital were consecutively recruited. The patients received 24-hour ambulatory blood pressure (BP) monitoring and were divided into PD with NH (PD-NH) group and PD with no NH (PD-nNH) group. The patient's demographic data was recorded, and the scales for outcomes in Parkinson's disease-autonomic (SCOPA-AUT) was used to evaluate the patient's autonomic symptoms. The standard deviations of systolic BP and diastolic BP in the daytime, at night and during the whole day were collected. Echocardiography was performed, and data were recorded of the left atrium diameter, the left ventricular end-diastolic diameter, the left ventricular posterior wall thickness, end-diastolic interventricular septal thickness and left ventricular ejection fraction. SPSS statistics 21.0 was used for data analysis. **Results** Among 150 PD patients, 96 were complicated with NH. Compared with the PD-nNH group, more patients had hypertension and higher SCOPA-AUT score in the PD-NH group ( $P<0.05$ ). The standard deviations of all-day systolic BP, night-time systolic BP and night-time diastolic BP in the PD-NH group were significantly higher than those in the PD-nNH group ( $P<0.05$ ). The

收稿日期: 2020-05-10; 接受日期: 2020-09-18

**基金项目:** 国家重点研发计划项目(2016YFC1306000, 2016YFC1306300); 国家重点研发计划-欧盟地平线 2020 计划合作项目(2017YFE0118800-779238); 国家自然科学基金面上项目(81970992, 81571229, 81071015, 30770745); 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重点项目(4161004); 北京市自然科学基金面上项目(7082032); 北京市中医药科技发展资金项目(JJ2018-48); 首都临床特色应用研究项目(Z121107001012161)

**通信作者:** 张巍, E-mail: tityzw@163.com

end-diastolic interventricular septal thickness and the left ventricular posterior wall thickness in PD-NH group were significantly greater than those in PD-nNH group ( $P<0.05$ ). Logistic regression analysis showed that the standard deviation of night-time systolic BP ( $OR=1.160$ ,  $95\%CI\ 1.010-1.332$ ,  $P=0.035$ ) and the end-diastolic interventricular septal thickness ( $OR=1.589$ ,  $95\%CI\ 1.059-2.384$ ,  $P=0.025$ ) were independent influencing factors of PD-NH. **Conclusion** The incidence of NH is high in PD patients. The increased standard deviation of systolic BP at night and the increase of end-diastolic interventricular septal thickness are independent influencing factors of PD-NH.

**【Key words】** Parkinson's disease; nocturnal hypertension; blood pressure variability; end-diastolic interventricular septal thickness

*This work was supported by the National Key Research and Development Program of China (2016YFC1306000, 2016YFC1306300), the National Key Research and Development Program of China-European Commission Horizon 2020 (2017YFE0118800-779238), the National Natural Science Foundation of China (81970992, 81571229, 81071015, 30770745), the Key Technology Research and Development Program of Beijing Municipal Education Commission (KZ201610025030), the Key Project of Natural Science Foundation of Beijing (4161004), the Natural Science Foundation of Beijing (7082032), Project of Scientific and Technological Development of Traditional Chinese Medicine in Beijing (JJ2018-48), and Capital Clinical Characteristic Application Research Program (Z121107001012161).*

*Corresponding author: ZHANG Wei, E-mail: ttyyzw@163.com*

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是常见的神经变性疾病,人口老龄化进程的加速使 PD 的发病率日益增高。PD 患者除了静止性震颤、肌强直、运动迟缓和步态姿势异常等运动症状外,还存在多种非运动症状,包括睡眠障碍、神经精神症状、自主神经功能障碍及感觉异常等<sup>[1]</sup>。血压异常是 PD 患者自主神经功能障碍重要的临床表现,包括夜间高血压 (nocturnal hypertension, NH)、血压昼夜节律异常及体位性低血压等<sup>[2]</sup>。目前,对 PD 伴发 NH (PD-NH) 的研究较少。本研究探讨 PD-NH 患者的临床特征、NH 与自主神经损害的关系及其对 PD 患者血压变异性及心脏结构的影响,寻找 PD 患者夜间血压异常的可能影响因素。

## 1 对象与方法

本研究通过首都医科大学附属北京天坛医院伦理委员会审批,并征得患者同意,签署了参加临床研究的知情同意书。

### 1.1 研究对象

连续收集 2017 年 1 月至 2020 年 1 月就诊于北京天坛医院神经病学中心的 PD 患者。PD 纳入标准:根据 2015 年国际运动障碍协会 (The Movement Disorder Society, MDS) 公布的修订版 PD 最新诊断标准<sup>[3]</sup>,入选临床确诊的 PD 患者和临床可能的 PD 患者。NH 诊断标准:根据 2018 年欧洲心脏病学会/欧洲高血压学会指南<sup>[4]</sup>,NH 的诊断标准是:24 h 动态血压监测显示夜间平均收缩压  $\geq 120$  mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 和 (或) 夜间平均舒张压  $\geq 70$  mmHg。排除标准:因各种原因导致的不能配合或不愿配合完成 24 h 动态血压监测及相关量表评测;合并急慢性精神性疾病、神经肌肉病、中枢神经

系统感染性疾病;合并急性心肌梗死、心房颤动、心肌炎及重度心脏瓣膜性疾病;合并严重肺脏、肝脏、肾脏或血液系统、消耗性疾病。

### 1.2 方法

1.2.1 记录临床信息 根据上述入选标准及排除标准连续纳入临床确诊 PD 患者及临床可能的 PD 患者共 150 例。记录入选患者的一般人口学资料,包括性别、年龄、病程等。记录有无高血压病、糖尿病及冠心病等病史。根据患者每日服用抗 PD 药物的情况<sup>[5]</sup>,计算左旋多巴等效剂量。

1.2.2 评价临床症状 采用 Hoehn-Yahr 分期评价 PD 患者的病情程度。采用统一帕金森病量表第Ⅲ部分 (unified Parkinson's disease rating scale Ⅲ, UPDRS Ⅲ) 评价患者的运动症状。根据临床表现将 PD 患者分为震颤型、强直型和混合型,计算每组各临床分型的比例。采用帕金森病自主神经症状量表 (the scales for outcomes in Parkinson's disease - autonomic, SCOPA-AUT) 评价患者的自主神经症状。

1.2.3 动态血压监测 采用德国生产的 24 h 动态血压监测仪 (型号 MOBIL-O-GRAPH) 对患者进行 24 h 动态血压监测。动态血压监测当天,患者按照昼夜时间进行作息,继续按照以往的服药情况服用抗 PD 药物及降压药物,保持日常生活活动不受影响。在日间 (6:00 点~22:00 点),30 min 记录 1 次血压;在夜间 (22:00 点~6:00 点),60 min 记录 1 次血压。记录全天、白天及夜间的收缩压标准差和相应时段的舒张压标准差。如果患者 24 h 动态血压监测的记录时间不足 22 h 或无效记录大于总血压记录 20% 者,则剔除或者重新做 24 h 动态血压监测。按照是否伴有 NH 将 PD 患者分为 PD-NH 组和 PD 不伴发 NH (PD with no NH, PD-nNH) 组。

1.2.4 心脏超声 采用美国 GE 公司生产的 LogicE9 超声诊断仪进行心脏超声检查。患者取左侧卧位,采用经胸骨旁左心室长轴切面,测量患者左心房内经(left atrial diameter, LAD)、左室舒张末期内经(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)、左室后壁厚度(left ventricular posterior wall thickness, LVPWT) 及舒张末期室间隔厚度 (end-diastolic interventricular septal thickness, IVSd)。采用 Simpson 法测量左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。计量资料符合正态分布且方差齐,采用均数±标准差 ( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用 *t* 检验;不符合正态分布采用中位数(四分位数间距) [ $M(Q_1, Q_3)$ ]表示,组间比较采用非参数检验。计数资料以例数(百分率)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。 $P<0.05$  为差

异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者人口学特征比较

入组 150 例 PD 患者中,96 例伴发 NH(PD-NH 组),NH 发生率为 64%;54 例不伴发 NH(PD-nNH 组)。2 组患者人口学资料及相关临床资料比较见表 1。PD-NH 组合并高血压的患者多于 PD-nNH 组,SCOPA-AUT 总分高于 PD-nNH 组,2 组比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。

2.2 2 组患者血压变异性比较

PD-NH 组全天收缩压标准差、晚间收缩压标准差及晚间舒张压标准差明显高于 PD-nNH 组,组间差异有统计学意义( $P<0.05$ ;表 2)。

2.3 2 组患者心脏结构功能比较

PD-NH 组患者舒张末期室间隔厚度、左室后壁厚度均明显大于 PD-nNH 组患者( $P<0.05$ ;表 3)。

表 1 2 组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups

| Item                                                | PD-NH group ( <i>n</i> = 96) | PD-nNH group ( <i>n</i> = 54) | <i>P</i> value |
|-----------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|----------------|
| Male [ <i>n</i> (%) ]                               | 53(55.21)                    | 24(44.44)                     | 0.206          |
| Age (years, $\bar{x}\pm s$ )                        | 63.26±12.12                  | 64.40±10.68                   | 0.549          |
| Duration [years, $M(Q_1, Q_3)$ ]                    | 5.00(2.00,7.00)              | 4.00(2.00,5.00)               | 0.096          |
| Hypertension [ <i>n</i> (%) ]                       | 45(46.88)                    | 16(32.65)                     | 0.039          |
| Diabetes [ <i>n</i> (%) ]                           | 22(22.92)                    | 8(14.81)                      | 0.234          |
| Coronary heart disease [ <i>n</i> (%) ]             | 15(15.63)                    | 5(9.26)                       | 0.271          |
| Levodopa-equivalent daily dose [mg, $M(Q_1, Q_3)$ ] | 325.00(53.13,556.25)         | 325.00(109.38,500.00)         | 0.970          |
| Hoehn-Yahr stage [ $M(Q_1, Q_3)$ ]                  | 2.00(1.50,3.00)              | 2.00(1.50,2.37)               | 0.106          |
| UPDRSⅢ score [points, $M(Q_1, Q_3)$ ]               | 26.00(18.00,36.25)           | 24.50(13.25,36.75)            | 0.361          |
| Clinical type [ <i>n</i> (%) ]                      |                              |                               |                |
| Tremor                                              | 22(22.92)                    | 16(29.63)                     | 0.364          |
| Rigidity-bradykinesia                               | 31(32.29)                    | 15(27.77)                     | 0.565          |
| Mixed                                               | 43(44.79)                    | 23(42.59)                     | 0.795          |
| SCOPA-AUT score [points, $M(Q_1, Q_3)$ ]            | 15.00(9.50,22.00)            | 11.00(6.00,18.00)             | 0.017          |

PD-NH: Parkinson’s disease with nocturnal hypertension; PD-nNH: Parkinson’s disease with no nocturnal hypertension; UPDRS: unified Parkinson’s disease rating scale; SCOPA-AUT: the scales for outcomes in Parkinson’s disease-autonomic.

表 2 2 组患者血压变异性比较

Table2 Comparison of blood pressure evaluations between two groups [mmHg,  $M(Q_1, Q_3)$  ]

| Item      | PD-NH group ( <i>n</i> = 96) | PD-nNH group ( <i>n</i> = 54) | <i>P</i> value |
|-----------|------------------------------|-------------------------------|----------------|
| SD of SBP |                              |                               |                |
| All day   | 14.60(11.80,17.20)           | 11.90(10.10,14.60)            | 0.003          |
| Daytime   | 13.20(10.50,16.30)           | 11.20(10.00,14.60)            | 0.065          |
| Nighttime | 11.30(8.30,14.40)            | 8.50(6.40,10.50)              | 0.000          |
| SD of DBP |                              |                               |                |
| All day   | 10.00(8.30,11.60)            | 9.60(7.70,10.70)              | 0.065          |
| Daytime   | 9.50(8.00,11.60)             | 9.50(7.50,11.20)              | 0.238          |
| Nighttime | 8.70(6.60,10.50)             | 7.40(6.70,8.30)               | 0.016          |

SD: standard deviation; PD-NH: Parkinson’s disease with nocturnal hypertension; PD-nNH: Parkinson’s disease with no nocturnal hypertension; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure. 1mmHg=0.133 kPa.

表 3 2 组患者心脏结构和功能比较

Table3 Comparison of cardiac structure and function between two groups  $[M(Q_1, Q_3)]$

| Item      | PD-NH group (n=96) | PD-nNH group (n=54) | P value |
|-----------|--------------------|---------------------|---------|
| LAD(mm)   | 32.00(30.00,35.00) | 31.00(29.00,35.00)  | 0.218   |
| IVSd(mm)  | 10.00(9.00,11.00)  | 9.00(8.00,9.00)     | 0.001   |
| LVEDD(mm) | 43.00(41.00,46.00) | 42.00(40.00,45.00)  | 0.219   |
| LVPWT(mm) | 10.00(9.00,10.00)  | 9.00(8.00,9.00)     | 0.008   |
| LVEF(%)   | 66.00(62.00,70.00) | 65.50(62.25,69.75)  | 0.741   |

PD-NH; Parkinson's disease with nocturnal hypertension; PD-nNH; Parkinson's disease with no nocturnal hypertension; LAD; left atrial diameter; IVSd; end-diastolic interventricular septal thickness; LVEDD; left ventricular end-diastolic diameter; LVPWT; left ventricular posterior wall thickness; LVEF; left ventricular ejection fraction.

2.4 PD-NH 影响因素的 logistic 回归分析

PD-NH 组和 PD-nNH 组间比较具有统计学差异的变量包括既往高血压、SCOPA-AUT 评分、全天收缩压标准差、晚间收缩压标准差、晚间舒张压标准差、舒张末期室间隔厚度、左室后壁厚度,将上述因素作为自变量,以有无 NH 作为因变量,采用进入的方式进行 logistic 回归分析。结果显示,晚间收缩压标准差 ( $OR=1.160,95\%CI\ 1.010\sim1.332,P=0.035$ ) 和舒张末期室间隔厚度 ( $OR=1.589,95\%CI\ 1.059\sim2.384,P=0.025$ ) 是 PD-NH 的独立相关因素(表 4)。二者的回归系数都是正值,提示晚间收缩压标准差增大、舒张末期室间隔厚度增高是 PD-NH 的独立影响因素。

3 讨论

在健康成年人中,血压特点通常呈昼高夜低的昼夜节律模式。近年来,在临床中广泛使用 24 h 动态血压监测,以更全面地评估血压状况,也产生了许多新的诊断和预后概念,包括 NH。自主神经功能受损可能是缺乏夜间血压下降机制的基础<sup>[6]</sup>。自主神经功能损害是 PD 常见的非运动症状之一<sup>[7]</sup>。Sharabi 等<sup>[8]</sup>研究发现,近半 PD 患者会出现 NH,同时该研究发现 NH 会增加 PD 患者罹患心血管疾病

的风险。本研究纳入的 150 例 PD 患者中,96 例患者伴发 NH。NH 在 PD 患者中的发生率很高,这种异常血压状态在 PD 患者的日常管理中较难发现,需要引起医师、患者及其家属的高度重视。

NH 在高血压患者中的发生率较高,甚至在诊室血压已达标的患者中普遍有夜间血压升高的情况存在,是影响动态血压达标的一个重要因素<sup>[9]</sup>。本研究也发现,PD-NH 组既往有高血压的患者多于 PD-nNH 组。因此,对于有高血压病史的 PD 患者不仅要关注其白天的血压,也应关注其夜间的血压状态。

当路易小体出现在下位脑干,如延髓的迷走神经背核时,PD 患者即表现出自主神经功能障碍。在 PD 患者出现运动症状之前,自主神经系统就可以受累<sup>[10]</sup>。Müller 等<sup>[11]</sup>研究发现,NH 是 PD 患者心血管自主神经功能受损的表现之一。目前,临床评估自主神经功能常用的是国际上广泛认可的 SCOPA-AUT 量表,其涵盖胃肠道、泌尿系统、心血管系统、生殖系统、体温调节及瞳孔调节症状共 6 个系统的评估。该量表分值越高,表示自主神经的功能障碍越严重。本研究采用 SCOPA-AUT 量表评价发现,PD-NH 组患者 SCOPA-AUT 总分明显高于 PD-nNH 组,提示 PD-NH 组患者自主神经损害更明

表 4 PD-NH 影响因素的 logistic 回归分析

Table 4 Univariate analysis of influencing factors for PD-NH

| Item                              | B      | SE    | Wald 2 | OR    | 95%CI       | P value |
|-----------------------------------|--------|-------|--------|-------|-------------|---------|
| Hypertension                      | -0.156 | 0.437 | 0.127  | 0.856 | 0.363-2.016 | 0.722   |
| SCOPA-AUT score                   | 0.022  | 0.024 | 0.884  | 1.023 | 0.976-1.071 | 0.347   |
| All day standard deviation of SBP | 0.015  | 0.052 | 0.081  | 1.015 | 0.916-1.124 | 0.776   |
| Night standard deviation of SBP   | 0.148  | 0.070 | 4.430  | 1.160 | 1.010-1.332 | 0.035   |
| Night standard deviation of DBP   | 0.027  | 0.065 | 0.177  | 1.028 | 0.905-1.167 | 0.674   |
| IVSd                              | 0.463  | 0.207 | 5.005  | 1.589 | 1.059-2.384 | 0.025   |
| LVPWT                             | -0.029 | 0.227 | 0.017  | 0.971 | 0.622-1.515 | 0.897   |

PD-NH; Parkinson's disease with nocturnal hypertension; SCOPA-AUT; the scales for outcomes in Parkinson's disease-autonomic; SBP; systolic blood pressure; DBP; diastolic blood pressure; IVSd;end-diastolic interventricular septal thickness; LVPWT; left ventricular posterior wall thickness.

显。但进一步回归分析未发现 SCOPA-AUT 总分增高是 PD-NH 的独立影响因素,考虑 SCOPA-AUT 量表在评价 PD 是否伴发 NH 中的价值可能有限。

血压变异性是指在某段特定时间内血压的波动程度,其异常增高反映血压波动程度的增大。一般以特定时间段测量的血压读数平均值的标准差来表示血压的变异性。本研究结果显示,PD-NH 组全天收缩压标准差、晚间收缩压标准差及晚间舒张压标准差明显高于 PD-nNH 组,提示 PD-NH 患者血压变异性增大。进一步的回归分析发现,晚间收缩压标准差增大是 PD-NH 的独立影响因素。研究发现<sup>[12]</sup>,血压变异性增大与靶器官结构和功能损害及心脑血管事件密切相关,其对预后的影响独立于血压的绝对水平。血压变异性增大可增加对血管壁的剪切力,从而破坏血管,导致动脉粥样硬化的发生及进展,更易引起靶器官受损。因此,临床医师应重视 PD 伴发 NH 患者血压变异性增大导致的不良影响。

近年来已有大量研究显示,NH 对靶器官的危害性较日间高血压更显著,NH 导致心室重构、心脑血管疾病的发生率明显升高,并加速肾功能损伤及其组织病理损伤<sup>[13,14]</sup>。Abdalla 等<sup>[15]</sup>的研究纳入 1015 例研究对象,发现夜间血压升高与左心室质量增加具有相关性,左室肥厚的发生率也很高。左室肥厚是重要的心脏损害,左室肥厚的发生和严重程度对患者的预后也有重要意义。本研究发现,PD-NH 组患者舒张末期室间隔厚度、左室后壁厚度明显高于 PD-nNH 组患者。回归分析发现,舒张末期室间隔增厚也是 PD-NH 的独立影响因素之一,提示 NH 与 PD 患者左室肥厚的发生及进展密切相关,影响 PD 患者的预后。

本研究探讨了 NH 对 PD 患者血压及心脏结构与功能的影响。然而,本研究结果来自单中心,样本量有限,期待未来进行多中心、大规模样本量的临床研究加以证实。

综上所述,本研究结果显示 PD-NH 的发生率高,应引起临床医师的重视。另外,晚间收缩压标准差增大与舒张末期室间隔厚度增加是 PD-NH 的独立影响因素。PD 患者伴发 NH 严重影响其预后,因此,建议对 PD 患者常规行 24 h 动态血压监测,以期实现对 PD-NH 的早发现、早治疗,改善 PD 患者的预后。

# 【参考文献】

[1] Pont-Sunyer C, Hotter A, Gaig C, *et al.* The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (the ONSET PD study) [J]. *Mov Disord*, 2015, 30(2): 229-237. DOI: 10. 1002/ mds. 26077.

[2] Kim JS, Lee SH, Oh YS, *et al.* Arterial stiffness and cardiovascular autonomic dysfunction in patients with Parkinson's disease [J]. *Neurodegener Dis*, 2017, 17(2-3): 89-96. DOI: 10. 1159/ 000450613.

[3] Postuma RB, Berg D, Stern M, *et al.* MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2015, 30(12): 1591-1601. DOI: 10. 1002/ mds. 26424.

[4] Cho MC. Clinical significance and therapeutic implication of nocturnal hypertension: relationship between nighttime blood pressure and quality of sleep [J]. *Korean Circ J*, 2019, 49(9): 818-828. DOI: 10. 4070/ kcj. 2019. 0245.

[5] Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, *et al.* Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2010, 25(15): 2649-2653. DOI: 10. 1002/ mds. 23429.

[6] Nakanishi K, Jin Z, Homma S, *et al.* Night-time systolic blood pressure and subclinical cerebrovascular disease: the cardiovascular abnormalities and brain lesions (CABL) study [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2019, 20(7): 765-771. DOI: 10. 1093/ ehjci/ jey221.

[7] Kulshreshtha D, Ganguly J, Jog M. Managing autonomic dysfunction in Parkinson's disease: a review of emerging drugs [J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2020, 25(1): 37-47. DOI: 10. 1080/ 14728214. 2020. 1729120.

[8] Sharabi Y, Goldstein DS. Mechanisms of orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson disease [J]. *J Neurol Sci*, 2011, 310(1-2): 123-128. DOI: 10. 1016/ j. jns. 2011. 06. 047.

[9] Maruhashi T, Kihara Y, Higashi Y. Perspectives on the management of hypertension in Japan [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2020, 21(10): 1179-1187. DOI: 10. 1080/ 14656566. 2020. 1724958.

[10] Jost WH. An update on the recognition and treatment of autonomic symptoms in Parkinson's disease [J]. *Expert Rev Neurother*, 2017, 17(8): 791-799. DOI: 10. 1080/ 14737175. 2017. 1345307.

[11] Müller B, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, *et al.* Autonomic and sensory symptoms and signs in incident, untreated Parkinson's disease: frequent but mild [J]. *Mov Disord*, 2011, 26(1): 65-72. DOI: 10. 1002/ mds. 23387.

[12] Vishram JK, Dahlöf B, Devereux RB, *et al.* Blood pressure variability predicts cardiovascular events independently of traditional cardiovascular risk factors and target organ damage: a LIFE substudy [J]. *J Hypertens*, 2015, 33(12): 2422-2430. DOI: 10. 1097/ HJH. 0000000000000739.

[13] Lin L, Zhang H, Yang J, *et al.* Nocturnal and circadian rhythm of blood pressure is associated with renal structure damage and function in patients with IgAN [J]. *Arch Med Res*, 2016, 47(1): 25-32. DOI: 10. 1016/ j. arcm. 2016. 01. 001.

[14] Oh J, Lee CJ, Kim IC, *et al.* Association of morning hypertension subtype with vascular target organ damage and central hemodynamics [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(2): e005424. DOI: 10. 1161/ JAHA. 116. 005424.

[15] Abdalla M, Caughey MC, Tanner RM, *et al.* Associations of blood pressure dipping patterns with left ventricular mass and left ventricular hypertrophy in blacks: the Jackson Heart Study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(4): e004847. DOI: 10. 1161/ JAHA. 116. 004847.