

· 帕金森病专题 ·

帕金森病伴发认知功能障碍患者的临床特点及其与睡眠障碍的关系

郭鹏 左丽君 连腾宏 扈杨 余舒扬 金朝 余秋瑾 刘丽 王瑞丹 李丹凝
朴英善 李丽霞 朱荣彦 丁杜宇 高俊华 赵慧 张巍

100050 首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心(郭鹏、左丽君、连腾宏、扈杨、余舒扬、金朝、余秋瑾、王瑞丹、李丹凝、朴英善、朱荣彦、丁杜宇、高俊华、张巍); 100050 首都医科大学附属北京天坛医院综合内科(刘丽、李丽霞、赵慧); 100050 首都医科大学附属北京天坛医院认知障碍性疾病科(张巍); 100050 国家神经系统疾病临床医学研究中心(张巍); 100069 北京, 教育部神经变性疾病重点实验室(张巍); 100053 北京脑重大疾病研究院帕金森病研究所(张巍); 100053 帕金森病研究北京市重点实验室(张巍)
通信作者: 张巍, Email: ttyzw@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.01.004

【摘要】目的 探讨帕金森病(PD)伴发认知功能障碍(CI)患者的临床特点及睡眠情况。**方法** 连续纳入 2014 年 5 月—2017 年 5 月就诊于北京天坛医院的 394 例 PD 患者, 按照 CI 程度将患者分为 PD 不伴认知功能障碍(PD-NCI)组(94 例, 23.86%)、PD 伴发轻度认知功能障碍(PD-MCI)组(177 例, 44.92%)及 PD 伴发痴呆(PDD)组(123 例, 31.22%)。收集患者的人口学资料, 采用蒙特利尔认知评估(MoCA)量表评价患者的认知功能, 比较 3 组患者总体认知功能及各认知领域情况; 采用视频多导睡眠图(v-PSG)评估患者的睡眠状况, 并对 PD 伴发 CI 患者的 MoCA 量表总分及各认知领域评分与 v-PSG 结果进行相关性分析。**结果** 3 组患者性别、起病年龄、受教育水平及病程差异均无统计学意义($P > 0.05$)。PD-NCI 组、PD-MCI 组和 PDD 组 MoCA 量表总分依次明显降低, 分别为(22.20 ± 4.99)分、(17.17 ± 4.36)分和(10.73 ± 4.85)分($F=143.146, P < 0.01$), 且 MoCA 量表各认知领域评分依次明显降低($P < 0.01$)。与 PD-NCI 组比较, PD-MCI 组总睡眠时间减少, 睡眠效率降低, 觉醒次数增加(均 $P < 0.05$); 与 PD-MCI 组比较, PDD 组总睡眠时间减少, 睡眠效率降低, 觉醒次数增加(均 $P < 0.05$)。PD 伴发 CI 的患者的睡眠效率与 MoCA 量表总分及视空间功能、执行功能、延迟回忆和注意力评分均呈正相关($P < 0.05$), 觉醒次数与 MoCA 量表总分及延迟回忆和注意力评分均呈负相关($P < 0.05$)。**结论** PD 患者 CI 发生率较高, 伴发 CI 的 PD 患者总体认知功能及各认知领域均明显受损, 总体睡眠时间减少, 睡眠效率降低, 觉醒次数增加, 并与总体认知功能及部分认知领域受损有关。

【关键词】 帕金森病; 认知功能障碍; 睡眠障碍

基金项目: 国家重点研发计划“重大慢性非传染性疾病防控研究”重点专项(2016YFC1306000; 2016YFC1306300); 国家重点研发计划政府间国际科技创新合作重点专项(YS2017YFGH001141); 国家自然科学基金项目(81571229); 北京市自然科学基金委员会-北京市教育委员会联合资助项目(KZ201610025030); 首都医科大学自然科学基金(PYZ2018077); 北京天坛医院 2015 年度青年科研基金(2015-YQN-14)

Clinical characteristics of patients with Parkinson disease accompanied with cognitive impairment and its relationship with sleep disorders

Guo Peng, Zuo Lijun, Lian Tenghong, Hu Yang, Yu Shuyang, Jin Zhao, Yu Qiujin, Liu Li, Wang Ruidan, Li Danning, Piao Yingshan, Li Lixia, Zhu Rongyan, Ding Duyu, Gao Junhua, Zhao Hui, Zhang Wei

Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China (Guo P, Zuo LJ, Lian TH, Hu Y, Yu SY, Jin Z, Yu QJ, Wang RD, Li DN, Piao YS, Zhu RY, Ding DY, Gao JH, Zhang W); Department of General Internal Medicine, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University (Liu L, Li LX, Zhao H); Department of Cognitive Disorders, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University (Zhang W); China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, Beijing 100050, China (Zhang W); Key Laboratory of Neurodegenerative Diseases, Capital Medical University, Ministry of Education, Beijing 100069, China (Zhang W); Center of Parkinson's Disease, Beijing Institute for Brain Disorders, Beijing 100053, China (Zhang W); Beijing Key Laboratory on Parkinson disease, Beijing 100053, China (Zhang W)

Corresponding author: Zhang Wei, Email: ttyzw@163.com

【Abstract】Objective To investigate the clinical characteristics of Parkinson disease (PD) patients accompanied with cognitive impairment (CI) and the sleeping status. **Methods** A total of 394 patients with

PD in Beijing Tiantan Hospital from May 2014 to May 2017 were enrolled. According to CI level, the patients were divided into PD without cognitive impairment (PD-NCI) group ($n=94$, 23.86%), PD with mild cognitive impairment (PD-MCI) group ($n=177$, 44.92%), and PD with dementia (PDD) group ($n=123$, 31.22%). The demographic data of the patients were collected and the cognitive function of the patients was evaluated by Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA). The general cognitive function and the cognitive domains of the three groups were compared. Sleep status was assessed by video polysomnography (v-PSG). The correlation between the total score of MoCA scale, cognitive domain score and the results of v-PSG in patients with PD and CI was analyzed. **Results** There was no statistical significance in the differences in gender, age of onset, education level and duration of disease among the 3 groups ($P > 0.05$). The total score of MoCA scale in PD-NCI group, PD-MCI group and PDD group decreased one by one (22.20 ± 4.99), (17.17 ± 4.36) and (10.73 ± 4.85) ($F=143.146$, $P < 0.01$). The scores of MoCA scale in each cognitive field were significantly decreased in turn ($P < 0.01$). Compared with PD-NCI group, PD-MCI group had less total sleep time, lower sleep efficiency and increased arousal frequency ($P < 0.05$). Compared with PD-MCI group, PDD group had less total sleep time, lower sleep efficiency and increased arousal frequency ($P < 0.05$). The sleep efficiency of PD-CI patients was positively correlated with the total score of MoCA scale, visual spatial function, executive function, delayed recall and attention score ($P < 0.05$). The number of arousal in PD-CI patients was negatively correlated with the total score of MoCA scale, delayed recall and attention score ($P < 0.05$). **Conclusions** The incidence of CI was higher in PD patients. The overall cognitive function and cognitive fields of PD patients with CI were significantly impaired. The total sleep time decreased, the sleep efficiency decreased, and the number of awakenings increased, which was related to the impairment of the overall cognitive function and some cognitive fields.

【Key words】 Parkinson disease; Cognitive impairment; Sleep disorders

Fund programs: Development Program of China(2016YFC1306000, 2016YFC1306300, YS2017YFGH001141); The National Natural Science Foundation of China (81571229); The Key Project of Natural Science Foundation of Beijing, China (B)(KZ201610025030); Natural Science Foundation of Capital Medical University (PYZ2018077); Youth Scientific Research Fund of Beijing Tiantan Hospital 2015 (2015-YQN-14)

帕金森病(Parkinson disease, PD)是常见的神经系统变性疾病,主要病理特征为路易小体,其主要成分是聚集和突变的 α -Synuclein。运动症状包括静止性震颤、运动迟缓、肌强直及姿势步态异常等,非运动症状包括认知障碍(cognitive impairment, CI)、睡眠障碍(sleep disorders, SD)、自主神经功能紊乱及感觉异常等。随着疾病进展,非运动症状成为影响患者生活质量的重要因素^[1]。CI和SD都是PD患者常见的非运动症状,可出现在病程的任何阶段,并随病情的进展而逐渐加重^[2-4]。对于PD患者而言,CI和SD之间关系及其机制的研究相对不足。本文研究PD伴发CI(PD-CI)患者的临床特点及其与SD的关系,为尽早识别和干预PD患者的SD及CI的加重提供临床依据。

一、对象与方法

1. 研究对象:连续选取2014年5月—2017年5月就诊于北京天坛医院的PD患者394例,均符合1992年英国PD脑库原发性PD的诊断标准^[5]。根据认知功能障碍程度分为PD伴发痴呆(PDD)组和PD伴发轻度认知功能障碍(PD-MCI)组及PD不伴认知功能障碍(PD-NCI)组。PDD诊断标准符合国际运动障碍学会于2007年制定的很可能PDD的诊断标准^[6]。PD-MCI诊断标准符合2012年国际运动障碍协会发布的PD-MCI的诊断标准^[7]。

2. 方法:(1)一般资料收集:记录患者的人口学资料,包括性别、起病年龄、受教育水平及病程等。(2)认知功能评价:采用蒙特利尔认知评估(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)量表评估患者的认知功能。MoCA量表是一种快速、简便筛查PD患者CI

的工具,包括12个条目,涵盖7个认知领域:视空间与执行功能(5分)、命名(3分)、延迟回忆(5分)、注意力(6分)、语言(3分)、抽象能力(2分)和定向力(6分),总分0~30分。如果研究对象受教育年限 ≤ 12 年,则总分加1分,以校正文化程度所造成的偏倚。得分越高代表认知功能越好。(3)视频多导睡眠监测(v-PSG):采用日本光电(NIHONKOH DEN)多导睡眠图仪(型号1518K)对PD患者进行睡眠监测。睡眠监测前1周停用兴奋、催眠类药物,按平时睡眠时间提前1h进入睡眠监测室,由专科护士及技师向患者进行监测前宣教,熟悉睡眠监测环境、检查目的和方法,解除患者紧张心理。睡眠监测包括脑电图(根据国际10-20系统安装电极,分为C3、A2、C4-A1、O1-A2和O2-A1)、眼电图、心电图、鼾声、口鼻气流量(压力式及热敏式)、胸腹式呼吸、体位和指端血氧饱和度等。记录本研究涉及的睡眠相关指标,包括总睡眠时间、入睡潜伏期、快速眼动睡眠潜伏期、睡眠效率、觉醒次数、低通气次数、血氧饱和度下降次数和睡眠呼吸暂停低通气指数等指标^[6]。

3. 统计学方法:采用SPSS 20.0软件进行统计学分析。资料描述方法:计量资料呈正态分布者采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料用百分率表示。组间比较分析:计量资料的组间比较分析,若为正态分布资料,采用 t 检验,若为非正态分布资料,采用非参数检验。计数资料采用 χ^2 检验进行组间比较分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

二、结果

1. 3组患者人口学资料比较:见表1。394例PD患者中,PD-CI患者300例,占76.14%;其中PD-MCI

组患者 177 例, 占 44.92%, PDD 组患者 123 例, 占 31.22%。结果显示, 3 组在性别、起病年龄、受教育水平及病程上的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2. 3 组患者认知功能水平比较: 见表 2。结果表明, PD-MCI 组较 PD-NCI 组、PDD 组较 PD-MCI 组及 PDD 组较 PD-NCI 组 MoCA 量表的总分及各认知领域评分明显降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。

3. 3 组患者 v-PSG 指标的比较: 见表 3。PD-MCI、PD-NCI、PDD 3 组患者各有 34、19、53 例采用 PSG 进行监测。PD-MCI 组较 PD-NCI 组、PDD 组较 PD-MCI 组及 PDD 组较 PD-NCI 组总睡眠时间明显减少, 睡眠效率明显降低, 觉醒次数明显增多。

4. PD 合并 CI 患者认知水平与睡眠的相关性: 见表 4。PD 合并 CI 患者睡眠效率与 MoCA 量表总分及视空间与执行功能、延迟回忆和注意力的评分呈正相关; PD 合并 CI 患者觉醒次数与 MoCA 量表总分及延迟回忆的评分呈负相关。

讨论 本研究发现, PD-NCI 组、PD-MCI 组及 PDD 组在性别、起病年龄、受教育水平及病程方面差异无统计学意义, 提示这些因素与 PD 合并 CI 无明显关系。

国外研究显示 PD 合并 CI 发生率为 0~81%^[8]。各研究结果差异较大, 其原因可能与观察的患者群

体不同有关。在本研究纳入的 394 例 PD 患者中, 按照国际运动障碍学会 PD-MCI 和 PDD 的诊断标准进行判断, 符合 PD-MCI 的患者 177 例, 占就诊患者的 44.92%, 符合 PDD 的患者 123 例, 占就诊患者的 31.22%, PD-MCI 和 PDD 患者共 300 例, 占就诊患者的 76.14%, 表明 PD 患者 CI 的发生率高。因此, 应加强对 PD 患者 CI 的认识与研究, 对于改善患者的临床症状、提高其生活质量具有重要临床意义。

随着病情的发展, PD 患者的 CI 逐渐加重, 10 年内 46% 的患者进展为痴呆^[9], 20 年内 83% 的患者进展为痴呆^[10], 给家庭和社会造成沉重的负担。本研究发现, PD-MCI 组较 PD-NCI 组、PDD 组较 PD-MCI 组总体认知功能评分及视觉空间和执行功能、命名、延迟回忆、注意力、语言、抽象及定向力多认知领域的评分均显著减低, 表明 PD 患者的 CI 越重, 其总体认知功能及以上认知领域的损害越重, 其原因可能包括: (1) 神经递质紊乱: 既往研究表明, 在 PD 较早阶段, DA 神经递质水平降低与 PD-MCI 有关, 黑质 DA 能神经元缺失导致纹状体 DA 递质系统紊乱, 而纹状体和额叶之间在解剖上具有紧密的联系, 这可能是 PD 患者出现 CI 的原因之一^[11]。随着疾病进展, PD 的病理变化——路易小体出现在大脑皮层及

表 1 3 组患者人口学资料的比较

| 组别 | 例数 | 男性 [例数(%)] | 起病年龄(岁, $\bar{x} \pm s$) | 受教育水平 | | 病程(年, $\bar{x} \pm s$) |
|--------------|-----|------------|---------------------------|---------------|---------------|-------------------------|
| | | | | 初中及以下 [例数(%)] | 高中及以上 [例数(%)] | |
| PD-NCI 组 | 94 | 51(54.26) | 59.92 ± 9.74 | 45(47.87) | 49(52.13) | 3.99 ± 0.38 |
| PD-MCI 组 | 177 | 88(49.72) | 60.39 ± 10.95 | 78(44.06) | 99(55.94) | 4.77 ± 0.41 |
| PDD 组 | 123 | 63(51.22) | 61.11 ± 12.2 | 56(45.53) | 67(54.47) | 5.23 ± 0.93 |
| χ^2/F 值 | | 0.506 | 0.957 | | 4.985 | 0.402 |
| P 值 | | 0.776 | 0.620 | | 0.485 | 0.818 |

表 2 3 组 PD 患者 MoCA 量表评分的比较 [分, $M(P_{25}, P_{75})$]

| 组别 | 例数 | 总分 | 视空间与执行功能 | 命名 | 延迟回忆 | 注意力 | 语言 | 抽象能力 | 定向力 |
|----------|-----|-------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|
| PD-NCI 组 | 94 | 23(19, 26) | 4(2, 5) | 3(2, 3) | 2(1, 3) | 6(4, 6) | 2(2, 3) | 1(1, 2) | 6(5, 6) |
| PD-MCI 组 | 177 | 17(14, 20) ^a | 2(1, 3) ^a | 3(2, 3) ^a | 1(0, 2) ^a | 4(3, 5) ^a | 2(1, 3) ^a | 1(0, 1.5) ^a | 5(4, 6) ^a |
| PDD 组 | 123 | 10(8, 14) ^{ab} | 0(0, 1) ^{ab} | 2(1, 3) ^{ab} | 0(0, 0) ^{ab} | 3(2, 4) ^{ab} | 1(0, 2) ^{ab} | 0(0, 0) ^{ab} | 4(2, 5) ^{ab} |
| Z 值 | | 143.146 | 103.263 | 20.349 | 74.318 | 72.423 | 40.085 | 49.990 | 53.691 |
| P 值 | | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 |

注: 与 PD-NCI 比较, ^a $P < 0.01$; 与 PD-MCI 比较, ^b $P < 0.01$

表 3 3 组 PD 患者 v-PSG 指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 总睡眠时间 (min) | 入睡潜伏期 (min) | REM 睡眠潜伏期 (min) | 睡眠效率 (%) | 觉醒次数 (次) | 低通气次数 (次) | 血氧饱和度下降次数(次) | AHI 指数 (分) |
|----------|----|-----------------|---------------|-----------------|--------------|--------------|-------------|----------------|---------------|
| PD-NCI 组 | 34 | 372.99 ± 97.89 | 9.86 ± 0.90 | 159.53 ± 24.83 | 72.77 ± 3.01 | 16.68 ± 1.71 | 3.85 ± 0.65 | 59.65 ± 19.15 | 21.69 ± 4.35 |
| PD-MCI 组 | 19 | 351.39 ± 108.27 | 15.80 ± 12.86 | 155.54 ± 36.07 | 71.18 ± 3.71 | 24.62 ± 5.27 | 8.75 ± 6.95 | 139.91 ± 15.04 | 29.47 ± 12.45 |
| PDD 组 | 53 | 294.70 ± 80.54 | 31.76 ± 8.20 | 191.65 ± 41.94 | 53.72 ± 1.68 | 30.22 ± 1.17 | 2.00 ± 1.01 | 36.85 ± 15.21 | 15.44 ± 1.40 |
| F 值 | | 8.195 | 1.067 | 0.266 | 20.635 | 2.506 | 1.652 | 0.720 | 1.924 |
| P 值 | | < 0.001 | 0.354 | 0.768 | < 0.001 | 0.090 | 0.202 | 0.494 | 0.152 |

注: v-PSG: 视频多导睡眠图; REM: 快速眼动睡眠; AHI: 睡眠呼吸暂停低通气指数

表4 PD-CI患者MoCA量表总分及各认知领域评分与v-PSG指标的相关性分析

| 项目 | 总睡眠时间 | | 睡眠效率 | | 觉醒次数 | |
|----------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|
| | r值 | P值 | r值 | P值 | r值 | P值 |
| MoCA量表总分 | 0.397 | 0.160 | 0.362 | 0.004 | -0.122 | 0.044 |
| 视空间与执行功能 | 0.095 | 0.747 | 0.068 | 0.018 | 0.249 | 0.518 |
| 命名 | 0.483 | 0.080 | 0.331 | 0.248 | 0.553 | 0.123 |
| 延迟回忆 | 0.495 | 0.072 | 0.459 | 0.039 | -0.124 | 0.025 |
| 注意力 | 0.414 | 0.141 | 0.345 | 0.028 | 0.116 | 0.767 |
| 语言 | 0.414 | 0.141 | 0.345 | 0.226 | 0.252 | 0.512 |
| 抽象能力 | 0.441 | 0.114 | 0.468 | 0.091 | 0.125 | 0.749 |
| 定向力 | 0.410 | 0.145 | 0.362 | 0.204 | 0.022 | 0.955 |

皮层下认知相关核团,导致胆碱能神经递质系统受损,可能与PDD有关^[12]。(2)PD患者脑内可出现阿尔茨海默病样病理改变,包括以 β 淀粉样蛋白为主要成分的神经炎性斑、以过度磷酸化tau为主要成分的神经元纤维缠结可能参与PD的CI,特别是晚期PDD的发生与进展^[13]。

SD是PD-CI患者常见的临床表现。本研究发现,伴有CI的PD患者的SD明显重于不伴CI的PD患者,主要表现为总睡眠时间减少、睡眠效率降低及觉醒次数增加。随着PD患者CI的加重,SD也随之加重,可能与患者睡眠相关脑区及其神经递质系统同时受累有关。例如,DA能神经递质系统是PD患者最早且受损最明显的递质系统,随着CI的加重,DA能神经元的丢失更明显,而DA能神经元通过分泌DA与纹状体和连接丘脑等睡眠相关脑区的神经轴突发生广泛的联系,以此调节睡眠,因此,DA能神经元变性丢失可严重影响睡眠,可导致总睡眠时间减少、睡眠效率降低及觉醒次数增加。

CI和SD都是PD常见的非运动症状,二者之间可能存在相互影响的关系。SD可以是CI的一个临床症状,其又可以加重CI;同时,CI又通过神经生化异常等机制加重SD^[14]。然而,在PD相关研究中,大多仅注意了SD或CI,缺乏对二者之间关系的研究。本研究对PD-CI组v-PSG指标的相关因素进行了分析,结果显示,睡眠效率降低的PD患者认知功能下降更明显,表现在总体认知水平及视空间与执行功能、延迟回忆与注意力领域。并且,睡眠觉醒次数多的PD患者总体认知水平及延迟回忆受损更明显。本研究表明,PD合并CI患者总体睡眠时间减少,睡眠效率降低,觉醒次数增加,并与总体认知功能及部分认知领域明显受损有关。

综上所述,PD患者CI发生率高;PD患者年龄越大,CI越重;PD合并CI患者总体认知功能及各认知领域均明显受损;PD合并CI患者总体睡眠时间减少,睡眠效率降低,觉醒次数增加,并与总体认知功能及部分认知领域受损有关。SD和CI都是PD常

见的非运动症状,两者之间互相影响,因此,临床医师应高度关注PD合并CI患者的SD,早期认识和评估SD,及时进行干预和治疗,以延缓认知功能的衰退,提高患者的生活质量,减轻照护负担。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 构思与设计为郭鹏,数据收集为左丽君、连腾宏、扈杨、余舒扬、金朝、余秋瑾、刘丽、王瑞丹、李丹凝、朴英善、李丽霞、朱荣彦、丁杜宇、高俊华、赵慧,数据整理、数据分析与解释、论文撰写为郭鹏,论文修订与审校为张巍

参 考 文 献

- [1] Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 22 Suppl 1: S119-S122. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.004.
- [2] Martinez-Martin P. The importance of non-motor disturbances to quality of life in Parkinson's disease [J]. *J Neurol Sci*, 2011, 310(1/2): 12-16. DOI: 10.1016/j.jns.2011.05.006.
- [3] Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease [J]. *J Neurochem*, 2016, 139 Suppl 1: 318-324. DOI: 10.1111/jnc.13691.
- [4] Schrempf W, Brandt MD, Storch A, et al. Sleep disorders in Parkinson's disease [J]. *J Parkinsons Dis*, 2014, 4: 211-221. DOI: 10.3233/JPD-130301.
- [5] Diederich NJ, McIntyre DJ. Sleep disorders in Parkinson's disease: many causes, few therapeutic options [J]. *J Neurol Sci*, 2012, 314: 12-19. DOI: 10.1016/j.jns.2011.10.025.
- [6] Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2007, 22(12): 1689-1707. DOI: 10.1002/mds.21507.
- [7] Aarsland D, Londo E, Ballard C. Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies: different aspects of one entity [J]. *Int Psychogeriatr*, 2009, 21(2): 216-219. DOI: 10.1017/S1041610208008612.
- [8] Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes OB, et al. Natural course of mild cognitive impairment in Parkinson disease: A 5-year population-based study [J]. *Neurology*, 2017, 88(8): 767-774. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003634.
- [9] Williams-Gray CH, Mason SL, Evans JR, et al. The campaign study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84(11): 1258-1264. DOI: 10.1136/jnnp-2013-305277.
- [10] Hely MA, Reid WG, Adena MA, et al. The sydney multicenter study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years [J]. *Mov Disord*, 2008, 23(6): 837-844. DOI: 10.1002/mds.21956.
- [11] Biundo R, Weis L, Antonini A. Cognitive decline in Parkinson's disease: the complex picture [J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2016, 2: 16018. DOI: 10.1038/npjparkd.2016.18.
- [12] Silbert LC, Kaye J. Neuroimaging and cognition in Parkinson's disease dementia [J]. *Brain Pathol*, 2010, 20(3): 646. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2009.00368.x.
- [13] Leaver K, Poston KL. Do CSF biomarkers predict progression to cognitive impairment in Parkinson's disease patients? A systematic review [J]. *Neuropsychol Rev*, 2015, 25(4): 411-423. DOI: 10.1007/s11065-015-9307-8.
- [14] Rongve A, Boeve BF, Aarsland D. Frequency and correlates of caregiver-reported sleep disturbances in a sample of persons with early dementia [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2010, 58(3): 480-486. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2010.02733.x.

(收稿日期: 2018-04-02)

(本文编辑: 赵金鑫)