

帕金森病伴轻度认知功能障碍的研究进展

顾嘉晨 金桃 桂雅星

310016 杭州, 浙江大学医学院附属邵逸夫医院神经内科

通信作者: 桂雅星, Email: guiyaxing@zju.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.02.020

【摘要】 帕金森病伴发的轻度认知功能障碍, 对患者的基本生活功能影响较小, 但往往会演变成帕金森痴呆, 从而显著影响患者的生存质量及预后。因此, 了解这一疾病, 并对其进行早期干预具有十分重要的意义。现从帕金森病轻度认知功能障碍的定义、临床表型、诊断标准、鉴别诊断、发病机制、危险因素及治疗等方面进行综述, 为相关研究提供参考。

【关键词】 帕金森病; 痴呆; 轻度认知功能障碍; 综述

Mild cognitive impairment in Parkinson disease Gu Jiachen, Jin Tao, Gui Yaxing

Department of Neurology, Sir Run Run Shaw Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310016, China

Corresponding author: Gui Yaxing, Email: guiyaxing@zju.edu.cn

【Abstract】 Although mild cognitive impairment associated with Parkinson disease does little effect on the basic living functions of patients, it often leads to Parkinson disease dementia, which significantly affects the quality of life and prognosis of patients. Therefore, it is of great significance to understand this disease and make early intervention. This article reviews the definition, clinical phenotype, diagnostic criteria, differential diagnosis, pathogenesis, risk factors and the treatment of mild cognitive impairment in Parkinson's disease, so as to provide references for relevant studies.

【Key words】 Parkinson disease; Dementia; Mild cognitive impairment; Review

帕金森病(Parkinson disease, PD)伴轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment in PD, PD-MCI)是PD患者出现的一种认知功能下降, 这种认知下降是与年龄阶段不相符合的, 但是并不影响患者的基本功能活动, 即使是在PD诊断的同时或者在首次接受多巴胺能治疗前也很常见^[1]。

PD患者中MCI的发病率很高, 平均为26.7% (18.9% ~ 38.2%), 且与帕金森痴呆(PD Dementia, PDD)的发生密切相关^[2]。因此, PD-MCI的早期诊断和干预具有相当大的意义, 有助于发现认知受损进展的潜在机制, 识别新的治疗靶点, 从而延缓甚至阻止PDD的发生, 最终改善患者生活质量和预后。

一、PD-MCI表型

PD-MCI是一个异质性实体, 涉及一系列认知领域的受损, 包括注意力及工作记忆能力、执行能力、语言能力、记忆力和视觉空间能力共5个领域^[3]。PD-MCI可以分为单认知领域受损型和多认知领域受损型。这两种类型各自又可以细分为遗忘型(记

忆功能受损)和非遗忘型(非记忆功能受损, 如执行能力受损)^[3]。

针对PD患者认知受损模式, 医学家提出了一个具有影响力的双重综合征假说(dual syndrome hypothesis)模型^[4]。他们发现了两种明确的认知受损表型: 额叶纹状体环路/执行功能受损表型和后皮质/视觉空间能力受损表型。

PD-MCI患者认知领域的受损大部分都是非遗忘型的, 这与以遗忘为主要表型的阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)有很大的区别。PD-MCI可能更多地呈现额叶认知功能受损表型, 包括执行能力和注意力/工作记忆受损^[5]。

究竟哪种表型的PD-MCI更容易转变成PDD仍不清楚。一些研究表明, 相对于额叶认知功能受损, 后部认知功能的受损, 例如视觉空间能力受损, 更能预示疾病正在往痴呆发展^[6-7]。后部认知功能受损可能与PD-MCI向痴呆快速进展有关, 而额叶认知功能受损可能预示着病情进展缓慢或者更好的预后^[7-8]。

二、PD-MCI的诊断

在文献综述和专家共识的基础上,国际帕金森和运动障碍协会(Movement Disorder Society, MDS)专门工作小组于2012年提出了PD-MCI的最新诊断标准,在确诊PD的基础上,共分为两级。Level I 诊断标准为简易诊断,包括:(1)有效的PD诊断量表(如MoCA评分)证实有整体认知功能的受损;(2)在有限的神经心理学测试(未涵盖所有5个认知领域或不能满足每一认知领域包含2项神经心理学测试)中出现2项以上的异常。2个条件满足1个即可。Level II 标准为精确诊断,必须同时满足以下两点:(1)5个认知领域均被涵盖及每个领域包含不少于2项的神经心理学测试项;(2)至少有2项神经心理学测试表现异常,可以为同一认知领域的2项测试,也可以是不同领域各有一项异常^[3]。

三、PD-MCI、PDD、AD及路易体痴呆的关系

与认知正常的PD患者相比,PD-MCI患者有明显的脑萎缩,这与PDD患者相似,主要萎缩部位为海马、前额叶、枕叶及顶叶^[9]。纵向研究进一步表明,在未达到痴呆程度的PD患者中,一种类似于AD模式的脑萎缩(主要萎缩部位为海马、内侧颞叶及顶颞皮质)与认知受损密切相关^[10]。此外,其余众多研究也显示,认知受损的PD患者有海马的萎缩^[11-12]。鉴于海马萎缩是AD最标志性的病理特征,提示PD相关认知障碍与AD有重叠部分,PD-MCI及PDD可能是PD基础上AD病理发展的结果。

PDD和路易体痴呆(dementia with Lewy bodies, DLB)究竟是否为同一疾病实体是一直以来争论的热点,直到后来提出了“一年规则”,PDD被定义为在PD确诊1年后出现的痴呆,相反,早于PD或在PD的第1年之内出现的痴呆则为DLB。PD-MCI是在确诊PD的基础上出现轻度认知受损而诊断的,但认知症状相较于运动症状更为隐匿,这使得PD-MCI与早期DLB的鉴别变得尤为困难。有研究对比了PDD及DLB患者MCI阶段的差异,发现DLB-MCI患者的额叶相关认知功能受损更为严重^[13]。最近的影像学研究也表明,与PDD患者相比,DLB患者额叶区域有更严重的萎缩和淀粉样蛋白的沉积^[14]。在视觉及语言记忆方面,DLB-MCI患者的表现比PD-MCI患者更差^[13],尽管记忆受损似乎是AD最突出的表现,但这也是DLB最常见的表现,且相比于PDD,DLB的记忆受损领域更为广泛^[15]。有一影

像学研究显示,DLB患者内侧颞叶萎缩的程度低于AD,但高于PDD^[16]。此外,一项形态学分析显示,与PDD患者相比,DLB患者除颞叶萎缩更为明显外,顶枕区萎缩也更为严重^[17],这可能是DLB-MCI患者视觉空间表现较PD-MCI患者差的原因。

虽然目前PD相关认知受损、DLB及AD之间的关系还不明朗,但相信随着对认知受损潜在机制的逐步了解,这一问题终将得到解决。

四、PD-MCI可能的机制

1. β -淀粉样蛋白(A β)与 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -syn): 以往认为PD相关认知受损主要由 α -syn导致,但近期一项基于帕金森病进展标志物倡议(Parkinson Progression Markers Initiative, PPMI)数据库的研究认为,是A β 加上其与 α -syn的相互作用共同导致了认知受损^[18]。另一项同样基于PPMI数据库的研究经过2年的随访,也证实了基线A β 水平对于认知受损的预测作用^[19]。因此,PD患者认知受损可能最先由A β 蛋白相关病理改变引起,其次是A β 和 α -syn之间的相互作用,而并非 α -syn单独作用的结果。印证了“PD-MCI及PDD是PD基础上AD病理发展的结果”这一观点。

α -syn聚集体的沉积位点也具有一定的意义。轴突首先被累及可能是PD重要的早期标志。在PDD中优先被累及的神经元,其轴突形态往往会发生改变,例如基底节的胆碱能神经元及中缝核的5-羟色胺能神经元往往同时在PDD中受损,均呈现出细长而复杂的分支轴突^[20-21]。此外,生理情况下, α -syn在突触前末梢聚集,但在PD和DLB中,往往整个突触都有沉积^[22]。

2. 神经递质: 特定神经递质的减少也可能是PD-MCI发病机制中的一部分。研究表明,基底节及皮质胆碱能神经元的丢失与PD相关认知受损密切相关^[21];额叶和颞叶胆碱乙酰转移酶活性的降低与路易小体的出现及认知受损相关^[23]。已证实在用抗胆碱能药物治疗PD运动症状时,会对患者额叶执行功能及记忆有一定的损害^[24]。此外,应用胆碱酯酶抑制剂维持脑内乙酰胆碱水平,对PDD及DLB患者认知有明显改善作用,进一步证实了乙酰胆碱在PD患者认知功能受损方面的作用^[25]。

去甲肾上腺素能通路对认知功能也存在一定的影响。去甲肾上腺素可能有整合各脑区活动的作用^[26],并且蓝斑作为脑内肾上腺素最主要的来源,往往表

现十分严重的 α -syn 沉积^[27],这可能是直立性低血压的基础,而这种低血压常见于伴有认知障碍的PD患者。

多巴胺与认知之间的相互作用还不是很清楚。有研究认为多巴胺转运体(dopamine transporter, DAT)相应配体的吸收程度能够预测PD早期的认知损害^[19],且多巴胺对额叶相关认知功能具有一定的改善作用^[24]。也有研究指出视觉空间和记忆功能等后部认知功能受损并不能被多巴胺药物改善^[28],例如近期一项药物试验表明,PD-MCI患者服用雷沙吉兰后认知功能并未得到改善^[29]。

五、PD-MCI的预测因素

(一)临床危险因素

1. PD转变为PD-MCI的危险因素:(1)高龄;(2)语言流利测试表现不佳;(3)男性;(4)姿势异常步态障碍(postural instability and gait disorder, PIGD)为主的运动症状表型。PIGD为主的运动表型往往预示着认知受损的快速进展,而以静止震颤为主的运动表型,则相对表现出对认知功能的保护作用^[30];(5)快动眼睡眠期行为障碍(RBD),RBD能作为PD-MCI的预测因子,可能是因为在神经递质改变、皮质路易小体的出现、脑代谢异常、皮质活动减慢、基因突变及神经炎症等方面,这两种疾病存在许多相似之处^[31];(6)PD的非运动症状,如抑郁、焦虑和嗅觉减退等;(7)共病,包括代谢综合征和脑小血管病;此外,高血压、高血糖和高血脂都已分别被报道为认知功能受损的相关危险因素;(8)更长的平均睡眠时间。

2. PD-MCI转变为PDD的相关危险因素:(1)高龄;(2)PIGD为主的PD运动表型;(3)非遗忘型MCI表型,主要包括以语言流利度、思维灵活性或视觉空间能力受损为主的表型^[32-33];(4)后部皮质/视觉空间受损表型;(5)神经精神症状,包括抑郁、焦虑等,可能早于MCI出现^[34]。

(二)生物学标志

尽管生物学标志例如脑脊液蛋白及磁共振成像等确实是PD-MCI排除标准的组成部分,但并不属于当前PD-MCI定义的一部分。随着对PD-MCI了解的增加,以及更多相关临床试验的开展,它们在未来或许有着重要的地位。

1. 脑脊液:脑脊液中A β 的降低往往预示着其在脑内的沉积^[35]。PD患者在出现认知功能受损之

前便可出现脑脊液中A β 蛋白的减低,这可以作为PD-MCI的一项预测指标^[19]。同时,A β 的降低可能与MCI转变为痴呆有密切的关联^[36-38]。Tau蛋白与PD-MCI的关系较不明朗。有研究指出,相比于认知功能正常的PD患者(PD with normal cognitive function, PD-NC),PD-MCI患者脑脊液tau蛋白会有轻度增高^[39],且较高的脑脊液内tau蛋白与命名能力及记忆力的下降有关^[37,40]。但也有研究表明,在疾病早期阶段,认知受损与PD患者脑脊液内tau蛋白含量无关^[41]。

2. 放射性配体成像:放射性配体成像可以深入了解PD-MCI的认知受损机制,并可能作为临床有用的PD-MCI生物标志物发挥潜在作用。氟代脱氧葡萄糖(FDG)-PET成像发现,PD-MCI患者广泛皮质区域存在葡萄糖代谢减低,而小脑及脑干相应区域有代谢增高表现,可能为代偿性表现^[42]。近期发现在DAT-SPECT成像中,尾状核的摄取减少能够预测PD患者的认知功能下降,尤其是与年龄和脑脊液标志物一起分析时,预测准确度更高^[19]。淀粉样蛋白的相应配体可能会对检测PD-MCI有帮助,因为已有研究证明了淀粉样蛋白与认知功能呈负相关性^[43],且PD患者基线时脑脊液淀粉样蛋白的降低对MCI的发生具有预测作用^[36]。

3. 头颅磁共振技术:基于体素的形态学测量方法(voxel-based morphometry, VBM),此方法将每个大脑记录到同一标准模板,平滑图像,最后在体素的基础上对比各个大脑图像体积差异。相比于以往绘制感兴趣区域(region of interest, ROI)的方法,VBM更方便,耗时短,但缺点是对伪影更敏感^[44]。应用VBM的研究发现,与PD-NC患者相比,PD-MCI患者在基底节和丘脑区域存在灰质的减少,并证实了基底节部灰质的减少对于PD相关认知受损具有预测作用^[45]。

弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI),是弥散加权成像的一种特殊类型,通过计算水分子的平均扩散率(mean diffusivity, MD)及部分各向异性指数(fractional anisotropy, FA)来产生神经束图像。研究发现,与PD-NC患者相比,PD-MCI患者在基底节、丘脑及内嗅区皮质的MD降低,并且这是PD患者认知受损的有力预测指标^[45]。另外,屏状核与同侧眶部之间白质纤维密度的减低可能与PD患者认知受损有相关性^[46]。

静息态功能磁共振成像(resting-state functional MRI, rs-fMRI), 依赖于脑血流和神经元激活耦合这一事实依据, 在静息状态下对大脑的功能及其连接进行成像。研究认为 PD-MCI 患者认知受损后扣带回后部与特定脑区的功能连接会有所增强, 且会有新出现的前额皮质-小脑环路功能连接, 可能是大脑启动的一种代偿机制。但如果发现扣带回后部皮质与相应脑区功能连接的降低, 则可能预示着 PD-MCI 正在向 PDD 发展^[47]。还有研究表明, PD-MCI 患者早期会表现出右侧额下回岛盖部功能活跃增强及枕部区域功能活跃降低, 并可能与认知功能持续恶化有关^[48]。动态功能连接(dynamic functional connectivity, DFC) 分析最近也被应用于 PD-MCI 的研究, 结果显示, 相比健康人群, PD-MCI 患者在脑功能网络低连接状态的平均驻留时间更短, 躯体运动及认知控制区间的网络连接明显降低, 这可能对未来早期识别认知受损提供帮助^[49]。

4. 其他: 近期发现血液中表皮生长因子、AD 易感基因 COMT 及听觉事件相关电位 P300 的检测等均与 PD-MCI 有一定相关性。

六、治疗

1. 药物治疗: 目前还没有专门针对 PD-MCI 改善认知的药理治疗方法, 尽管这是一个活跃的研究领域。最近一项托莫西汀(选择性多巴胺重吸收抑制剂) 的药物试验证明其对 PD 患者决策、注意力和计划能力有改善作用^[50], 这也支持了去甲肾上腺素通路在 PD-MCI 中的潜在作用。

PD 疾病相关的治疗试验目前正在进行中, 最终目的是减缓疾病发展。最新治疗靶点包括溶酶体通路^[51] 及对抗 α -syn 的免疫治疗^[52]。正在开发中的药物及现有药物的重利用(如胆碱酯酶抑制剂) 是否能减缓 PD 患者的认知受损, 这一命题还有待检验。

2. 非药物治疗: 关于认知训练改善 PD 患者认知能力的报道屡见不鲜, 但最近一项荟萃分析指出, 许多这方面的文章都在方法论上出了一些问题^[53], 同样的, 经颅脑电刺激及磁刺激的治疗效果也还不明确, 这些干预措施的有效性还有待进一步的证实。

运动干预在改善 PD 患者认知结果方面看起来更有前途。大量研究已经报道适度的有氧运动对 PD-MCI 患者整体认知有明显的改善作用, 并且大规模的随机对照试验正在进行^[54], 目的是准确评估物理干预在预防或减缓 PD 相关认知受损方面的

作用, 为日后 PD-MCI 的治疗提供依据。

综上所述, PD-MCI 作为一种临床疾病, 在理解个体和人群的 PD 进展方面具有重要作用, 未来需要对 PD-MCI 的进展进行更多的纵向研究。同时, 要试着将可靠的生物学标志物同 PD-MCI 的诊断标准结合起来, 追求更精确的诊断。尽早识别 PD 相关认知受损有助于疾病的早期干预, 并为更好的临床试验及结果测量提供条件, 最终总结出阻止 PD-MCI 进展的方法。

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 论文设计、修订为顾嘉晨、桂雅星, 文献查阅及论文撰写为顾嘉晨、金桃

参 考 文 献

- [1] Muslimovic D, Post B, Speelman JD, et al. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2005, 65(8): 1239-1245. DOI: 10.1212/01.wnl.0000180516.69442.95.
- [2] Litvan I, Aarsland D, Adler CH, et al. MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI[J]. *Mov Disord*, 2011, 26(10): 1814-1824. DOI: 10.1002/mds.23823.
- [3] Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines[J]. *Mov Disord*, 2012, 27(3): 349-356. DOI: 10.1002/mds.24893.
- [4] Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis[J]. *Neurodegener Dis*, 2013, 11(2): 79-92. DOI: 10.1159/000341998.
- [5] Wen MC, Ng A, Chander RJ, et al. Longitudinal brain volumetric changes and their predictive effects on cognition among cognitively asymptomatic patients with Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21(5): 483-488. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2015.02.014.
- [6] Olde Dubbelink KT, Schoonheim MM, Deijen JB, et al. Functional connectivity and cognitive decline over 3 years in Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2014, 83(22): 2046-2053. DOI: 10.1212/wnl.0000000000001020.
- [7] Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort[J]. *Brain*, 2009, 132(Pt 11): 2958-2969. DOI: 10.1093/brain/awp245.
- [8] Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Llebaria G, et al. Parkinson's disease-cognitive rating scale: a new cognitive scale specific for Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2008, 23(7): 998-1005. DOI: 10.1002/mds.22007.
- [9] Weintraub D, Doshi J, Koka D, et al. Neurodegeneration across stages of cognitive decline in Parkinson disease[J]. *Arch Neurol*, 2011, 68(12): 1562-1568. DOI: 10.1001/archneurol.2011.725.
- [10] Weintraub D, Dietz N, Duda JE, et al. Alzheimer's disease

- pattern of brain atrophy predicts cognitive decline in Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2012, 135 (Pt 1): 170-180. DOI: 10.1093/brain/awr277.
- [11] Apostolova L, Alves G, Hwang KS, et al. Hippocampal and ventricular changes in Parkinson's disease mild cognitive impairment[J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(9): 2113-2124. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.06.014.
- [12] Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, et al. Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls[J]. *Brain*, 2004, 127 (Pt 4): 791-800. DOI: 10.1093/brain/awh088.
- [13] Yoon JH, Lee JE, Yong SW, et al. The mild cognitive impairment stage of dementia with Lewy bodies and Parkinson disease: a comparison of cognitive profiles[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2014, 28(2): 151-155. DOI: 10.1097/WAD.000000000000007.
- [14] Gomperts SN, Rentz DM, Moran E, et al. Imaging amyloid deposition in Lewy body diseases[J]. *Neurology*, 2008, 71(12): 903-910. DOI: 10.1212/01.wnl.0000326146.60732.d6.
- [15] Park KW, Kim HS, Cheon SM, et al. Dementia with Lewy Bodies versus Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease Dementia: A Comparison of Cognitive Profiles[J]. *J Clin Neurol*, 2011, 7(1): 19-24. DOI: 10.3988/jcn.2011.7.1.19.
- [16] Tam CW, Burton EJ, McKeith IG, et al. Temporal lobe atrophy on MRI in Parkinson disease with dementia: a comparison with Alzheimer disease and dementia with Lewy bodies[J]. *Neurology*, 2005, 64(5): 861-865. DOI: 10.1212/01.WNL.0000153070.82309.D4.
- [17] Beyer MK, Larsen JP, Aarsland D. Gray matter atrophy in Parkinson disease with dementia and dementia with Lewy bodies[J]. *Neurology*, 2007, 69(8): 747-754. DOI: 10.1212/01.wnl.0000269666.62598.1c.
- [18] McMillan CT, Wolk DA. Presence of cerebral amyloid modulates phenotype and pattern of neurodegeneration in early Parkinson's disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016, 87(10): 1112-1122. DOI: 10.1136/jnnp-2015-312690.
- [19] Schrag A, Siddiqui UF, Anastasiou Z, et al. Clinical variables and biomarkers in prediction of cognitive impairment in patients with newly diagnosed Parkinson's disease: a cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(1): 66-75. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30328-3.
- [20] Hale MW, Lowry CA. Functional topography of midbrain and pontine serotonergic systems: implications for synaptic regulation of serotonergic circuits[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2011, 213(2-3): 243-264. DOI: 10.1007/s00213-010-2089-z.
- [21] Perry EK, Curtis M, Dick DJ, et al. Cholinergic correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease: comparisons with Alzheimer's disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1985, 48(5): 413-421. DOI: 10.1136/jnnp.48.5.413.
- [22] Schulz-Schaeffer WJ. The synaptic pathology of alpha-synuclein aggregation in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia[J]. *Acta Neuropathol*, 2010, 120(2): 131-143. DOI: 10.1007/s00401-010-0711-0.
- [23] Bohnen NI, Müller ML, Kotagal V, et al. Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2010, 133(Pt 6): 1747-1754. DOI: 10.1093/brain/awq079.
- [24] Cooper JA, Sagar HJ, Doherty SM, et al. Different effects of dopaminergic and anticholinergic therapies on cognitive and motor function in Parkinson's disease. A follow-up study of untreated patients[J]. *Brain*, 1992, 115 (Pt 6): 1701-1725. DOI: 10.1093/brain/115.6.1701.
- [25] Rolinski M, Fox C, Maidment I, et al. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012(3): CD006504. DOI: 10.1002/14651858.CD006504.pub2.
- [26] Sara SJ. The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10(3): 211-223. DOI: 10.1038/nrn2573.
- [27] Del Tredici K, Braak H. Dysfunction of the locus coeruleus-norepinephrine system and related circuitry in Parkinson's disease-related dementia[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84(7): 774-783. DOI: 10.1136/jnnp-2011-301817.
- [28] Lee AC, Harris JP, Calvert JE. Impairments of mental rotation in Parkinson's disease[J]. *Neuropsychologia*, 1998, 36(1): 109-114. DOI: 10.1016/S0028-3932(97)00017-1.
- [29] Weintraub D, Hauser RA, Elm JJ, et al. Rasagiline for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: A placebo-controlled trial[J]. *Mov Disord*, 2016, 31(5): 709-714. DOI: 10.1002/mds.26617.
- [30] Keener AM, Paul KC, Folle A, et al. Cognitive Impairment and Mortality in a Population-Based Parkinson's Disease Cohort[J]. *J Parkinsons Dis*, 2018, 8(2): 353-362. DOI: 10.3233/JPD-171257.
- [31] Lin YQ, Chen SD. RBD: a red flag for cognitive impairment in Parkinson's disease[J]. *Sleep Med*, 2018, 44: 38-44. DOI: 10.1016/j.sleep.2018.01.006.
- [32] 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.
- [33] Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, et al. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia[J]. *Mov Disord*, 2006, 21(9): 1343-1349. DOI: 10.1002/mds.20974.
- [34] Stella F, Radanovic M, Balthazar ML, et al. Neuropsychiatric symptoms in the prodromal stages of dementia[J]. *Curr Opin Psychiatry*, 2014, 27(3): 230-235. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000050.
- [35] Strozzyk D, Blennow K, White LR, et al. CSF Abeta 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study[J]. *Neurology*, 2003, 60(4): 652-656. DOI: 10.1212/01.WNL.0000046581.81650.D0.
- [36] Alves G, Lange J, Blennow K, et al. CSF Aβ42 predicts early-onset dementia in Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2014, 82(20): 1784-1790. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000425.
- [37] Siderowf A, Xie SX, Hurtig H, et al. CSF amyloid (beta) 1-42 predicts cognitive decline in Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2010, 75(12): 1055-1061. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181f39a78.

- [38] Bäckström DC, Eriksson Domellöf M, Linder J, et al. Cerebrospinal Fluid Patterns and the Risk of Future Dementia in Early, Incident Parkinson Disease[J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72(10): 1175-1182. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.1449.
- [39] Yu SY, Zuo LJ, Wang F, et al. Potential biomarkers relating pathological proteins, neuroinflammatory factors and free radicals in PD patients with cognitive impairment: a cross-sectional study[J]. *BMC Neurol*, 2014, 14: 113. DOI: 10.1186/1471-2377-14-113.
- [40] Compta Y, Martí MJ, Ibarretxe-Bilbao N, et al. Cerebrospinal tau, phospho-tau, and beta-amyloid and neuropsychological functions in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2009, 24(15): 2203-2210. DOI: 10.1002/mds.22594.
- [41] Mollenhauer B, Zimmermann J, Sixel-Döring F, et al. Monitoring of 30 marker candidates in early Parkinson disease as progression markers [J]. *Neurology*, 2016, 87(2): 168-177. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002651.
- [42] Blum D, la Fougère C, Pilotto A, et al. Hypermetabolism in the cerebellum and brainstem and cortical hypometabolism are independently associated with cognitive impairment in Parkinson's disease[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018. DOI: 10.1007/s00259-018-4085-1.
- [43] Lerche S, Wurster I, Röben B, et al. Parkinson's disease: evolution of cognitive impairment and CSF A β 1-42 profiles in a prospective longitudinal study[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019, 90(2): 165-170. DOI: 10.1136/jnnp-2018-318956.
- [44] Ashburner J. Computational anatomy with the SPM software[J]. *Magn Reson Imaging*, 2009, 27(8): 1163-1174. DOI: 10.1016/j.mri.2009.01.006.
- [45] Schulz J, Pagano G, Fernández Bonfante JA, et al. Nucleus basalis of Meynert degeneration precedes and predicts cognitive impairment in Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2018, 141(5): 1501-1516. DOI: 10.1093/brain/awy072.
- [46] Arrigo A, Calamuneri A, Milardi D, et al. Claustral structural connectivity and cognitive impairment in drug naïve Parkinson's disease[J]. *Brain Imaging Behav*, 2018. DOI: 10.1007/s11682-018-9907-z.
- [47] Zhan ZW, Lin LZ, Yu EH, et al. Abnormal resting-state functional connectivity in posterior cingulate cortex of Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2018, 24(10): 897-905. DOI: 10.1111/ens.12838.
- [48] Wang Z, Jia X, Chen H, et al. Abnormal Spontaneous Brain Activity in Early Parkinson's Disease With Mild Cognitive Impairment: A Resting-State fMRI Study[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1093. DOI: 10.3389/fphys.2018.01093.
- [49] Díez-Cirarda M, Strafella AP, Kim J, et al. Dynamic functional connectivity in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment and normal cognition[J]. *Neuroimage Clin*, 2018, 17: 847-855. DOI: 10.1016/j.nicl.2017.12.013.
- [50] Kehagia AA, Housden CR, Regenthal R, et al. Targeting impulsivity in Parkinson's disease using atomoxetine[J]. *Brain*, 2014, 137(Pt 7): 1986-1997. DOI: 10.1093/brain/awu117.
- [51] Lindholm D, Pham DD, Cascone A, et al. c-Abl Inhibitors Enable Insights into the Pathophysiology and Neuroprotection in Parkinson's Disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2016, 8: 254. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00254.
- [52] Schenk DB, Koller M, Ness DK, et al. First-in-human assessment of PRX002, an anti-synuclein monoclonal antibody, in healthy volunteers[J]. *Mov Disord*, 2017, 32(2): 211-218. DOI: 10.1002/mds.26878.
- [53] Leung IH, Walton CC, Hallock H, et al. Cognitive training in Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis[J]. *Neurology*, 2015, 85(21): 1843-1851. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002145.
- [54] Van Der Kolk NM, De Vries NM, Penko AL, et al. A remotely supervised home-based aerobic exercise programme is feasible for patients with Parkinson's disease: results of a small randomised feasibility trial[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89(9): 1003-1005. DOI: 10.1136/jnnp-2017-315728.

(收稿日期: 2018-12-24)

(本文编辑: 戚红丹)