

帕金森病运动亚型及认知功能的研究进展

但佳惠 王相明 张月辉

637000 南充, 川北医学院临床医学系(但佳惠); 617000 攀枝花市中心医院神经内科(王相明、张月辉)

通信作者: 张月辉, Email: zyh18096306699@169.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.02.013

【摘要】 帕金森病患者在疾病中晚期常合并认知障碍, 严重影响其社会功能和生活质量。根据运动症状的差异可将帕金森病患者进行运动分型, 不同运动亚型患者的认知障碍的发生率以及认知受损亚型存在一定差异, 其中神经递质网络失调起到关键作用。文章回顾近年来对帕金森病运动亚型和认知功能的神经递质网络研究, 对帕金森病运动亚型分型、不同运动亚型与认知障碍相关性以及神经递质学说方面进行综述。

【关键词】 帕金森病; 运动亚型; 认知障碍; 胆碱能学说; 综述

Research progress of motor subtypes and cognitive function in Parkinson disease Dan Jiahui, Wang Xiangming, Zhang Yuehui

Department of Clinical Medicine, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China (Dan JH); Department of Neurology, Panzihua Central Hospital, Panzihua 617000, China (Wang XM, Zhang YH)

Corresponding author: Zhang Yuehui, Email: zyh18096306699@169.com

【Abstract】 Parkinson disease patients often have cognitive impairment in the middle and late stage of the disease, which seriously affects their social function and quality of life. According to the differences in motor symptoms, Parkinson disease patients can be divided into motor types. There are differences in the incidence of cognitive impairment and cognitive impairment in different motor subtypes, among which the neurotransmitter network disorder plays a key role. This paper reviews the research of neurotransmitter network on motor subtypes and cognitive function in Parkinson disease in recent years, and reviews the classification of motor subtypes in Parkinson disease, the correlation between different motor subtypes and cognitive impairment, and neurotransmitter theory.

【Key words】 Parkinson disease; Motor types; Cognitive impairment; Cholinergic theory; Review

帕金森病(Parkinson disease, PD)是一种老年人常见的神经退行性疾病, 运动症状是其主要的临床表现, 随着对其研究的深入, 发现非运动症状在PD病程中具有不可忽略的作用。有学者提出, 非运动症状应该被认为是PD概念的组成部分, 其从一种运动疾病的开始到结束都有不同的表现, 认知障碍是最为常见的非运动症状之一^[1]。流行病学研究表明, 在PD患者中, 认知障碍的患病率高达40%, 这部分患者生活质量更差, 需要更多的照料及社会医疗支出, 因此对PD患者的认知障碍应注重预警及早期诊断^[2-3]。

目前, 有研究发现在PD的不同运动亚型中, 认知障碍的发生率以及认知受损亚型存在一定差异, 在姿势不稳-步态困难型患者中认知受损更严重^[4]。

相关神经递质学说认为, 姿势不稳-步态困难型与认知障碍具有共同的神经功能受损通路^[5]。本文主要从PD运动亚型分型、不同运动亚型与认知障碍相关性以及发病机制方面进行综述。

一、PD的运动亚型

1. 运动亚型的分型标准: PD临床表现多样, 涉及全身多个系统受累, 不同患者临床特征、疾病进展速度以及预后都存在一定差异性。Alonso等^[6]于1986年首次将这种差异性概括为PD的异质性, 并提出了PD亚型的概念。当前对PD亚型分型所采用的两大主流方法, 一是基于临床观察PD异质性的经验分类法, 其次是基于临床变量的聚类分析法, 现临床研究中最常用的就是根据运动表型不同经验分类法^[7]。Jankovic等^[8]在1990年比较全面地

将PD按照运动症状进行分型,根据UPDRS评分的第Ⅱ、Ⅲ部分计算震颤评分及姿势步态评分,采用比率法(震颤评分/姿势步态评分)将PD分为3型,比值 >1.5 为震颤型(tremor-dominant, TD型)、 <1.0 为姿势步态异常型(postural instability and gait difficulty, PIGD型)、 $1.0 \sim 1.5$ 为不确定型;并对PD分型进行了大量临床试验研究的验证,证明PD运动亚型之间存在一定生物学差异^[9-10]。Connolly和Lang^[11]基于上述研究结果,结合最新研究,提出新的分型标准,其中比值 >2.0 为TD型, <0.5 为PIGD型, $0.5 \sim 2.0$ 为运动迟缓-肌强直型(bradykinesia with slowness and impaired dexterity, BSID型),这是目前国际上比较通用的PD运动亚型分型。

2. 运动亚型的研究进展:将PD分为不同的运动亚型可以更好地理解疾病的病理生理机制、进展模式,判断预后以及制订针对不同亚型的治疗方案,使PD的管理更加精细化^[12]。研究表明,TD型患者较PIGD型患者具有更缓慢的疾病进展和更良好的预后,可以将TD型作为PD良性预后的一个指标^[8, 13-14]。PIGD型较TD型具有更早的神经病理发展、更多的非运动症状负担,在认知障碍方面尤为突出^[15]。Lee等^[16]提出,PD运动亚型的分型并不能代表PD患者不同质的个体,这项研究纳入325例PD患者,对其随访4年后发现基线时为TD型的患者在随访过程中向PIGD型患者转变,并且通过随访¹²³I FP-CIT SPECT图像评估纹状体去多巴胺能神经支配情况,发现TD型患者在疾病早期去多巴胺能神经支配较PIGD型患者更加迅速,推测其疾病进展速度更快。虽然该研究结果表明TD型作为PD的一个良好预后指标具有争议性,但基于运动特征的分型是可以反映疾病不同的临床阶段和进展特征,对判断病情及制订治疗方案也具有一定指导性。对于PD运动亚型的分型,目前仍需要大量前瞻性的研究去证明其准确性是否能够代表不同质的个体以及各亚型之间的临床特征、预后情况。在今后的临床研究中更多地将PD亚型概念引入,可能会是研究疾病病因、进展及判断预后的有用工具。

二、不同运动亚型的认知功能研究

1. 各运动亚型的认知功能:PD不同运动亚型的患者在运动症状、认知功能以及非运动症状之间存在一定差异。PIGD型认知受损明显高于其他亚型,认知功能障碍进展更快,PD痴呆发生率更高。Jankovic等^[8]将PD按照运动症状进行分型,同时也对各运动亚型的临床特征进行了初步探讨,发

现在TD型和PIGD型患者中认知功能存在明显差异性,PIGD型患者认知障碍的发生率明显高于其他亚组,认知功能较TD型患者受损严重。Alves等^[17]在一项纳入245例PD患者的前瞻性随访研究中发现,在疾病病程中持续的TD型患者认知功能处于一个稳定的状态,在随访的8年时间里未进展为痴呆;而PIGD型患者在基线时认知功能明显低于TD型,且在随访结束后有65%的患者发展为痴呆;由TD型转变为PIGD型的部分患者约50%发展为痴呆,且认知功能评分下降率较转变前明显增加,说明在这一部分患者中认知功能的下降速度明显高于其他亚型。病程中运动亚型的转变提示着认知功能的下降以及预测痴呆的发生,且PIGD型患者病情进展与PD痴呆是否具有共同或平行的神经病理学特征。van Der Heeden等^[18]的研究也证实了上述观点,并且进一步发现PIGD型患者症状的严重程度与认知功能障碍进展相关,症状越重,认知功能越差,随访过程中认知功能障碍进展越快,并提出是否可以将姿势不稳-步态困难型作为PD疾病进展和预判认知功能状态的指标。李静等^[4]注意到运动亚型与认知功能之间的相关性,进行3年随访研究也得到相同的结果;而在Lee等^[16]和Ren等^[19]的研究中并未发现不同运动亚型患者的认知功能存在差异。综合以上研究发现,存在差异可能有以下几个原因。(1)目前对于PD运动亚型的分型标准尚未统一,以上研究所采取的分型方法尚不一致,可能会造成实验结果偏倚;(2)在上述研究中所纳入研究队列的患者病程存在较大差异,在Lee等^[16]和Ren等^[19]的研究中纳入患者的平均病程分别为6~7个月和1年,均属于较早期的PD患者。研究表明,病程长是PD痴呆的独立危险因素,对于病程10年的患者,痴呆发生率高达75%^[20]。

2. 运动性认知的提出:老年神经退行性疾病可分为两大类,即以认知障碍为主的阿尔茨海默病和以运动障碍为主的PD,但同一疾病常同时出现两种功能障碍,如以运动障碍为主的PD常合并认知功能受损。Jacques Paillard提出运动性认知的概念,认为认知和行为之间存在着千丝万缕的联系,即心理活动在躯体运动中有着重要作用^[21]。步态就是典型的运动性认知表现,有目的的步态不再是一种自动的运动活动,步态的完成不仅需要躯体的运动参与,整个过程需要执行功能、注意力、记忆力以及视觉空间能力等多个认知领域的参与,步态出现异常同时也涉及认知功能受损^[22-23]。应用运动性认

知就可以解释PD的PIGD型与认知障碍之间极强的相关性。刘佳和王鲁宁^[24]提出,要重视对运动性认知的研究,单一研究老年神经退行性疾病的运动或认知已经不足以揭示疾病的特点及发病机制。目前,国内对运动性认知的研究还处于起步阶段,在未来PD的研究中可重视对运动性认知的探讨,其有望成为研究PD认知障碍发病机制探讨的切入点。

三、PD认知障碍的发病机制

1. 神经递质学说: PD认知障碍的发病机制研究尚不清楚,目前主要有病理学层面的皮层 α -突触核蛋白的广泛沉积及阿尔茨海默病样病理学特征造成的神经突触损伤、脑微血管病变和低灌注导致的脑白质损害以及神经递质传递功能障碍引起神经递质网络失调^[25]。参与PD认知障碍的神经递质系统主要有以下四方面。(1)额-纹状体通路的多巴胺能受损主要导致执行功能障碍;(2)Meynert基底核、桥脚核乙酰胆碱能受损造成后皮质认知缺陷,即视觉空间、语义流畅性受损;(3)蓝斑去甲肾上腺素能受损累及注意力障碍及认知灵活性;(4)中脑中缝核血清素能与情绪障碍、幻觉等有关^[26]。根据双重综合征假说,早期PD的认知缺陷主要由额-纹状体多巴胺能介导的执行功能障碍导致;而晚期PD痴呆的发生是以胆碱能网络受损为主要表现,如注意力、记忆力及视空间功能受损,提示广泛的神经递质网络失调^[27]。因此,多巴胺能和胆碱能功能障碍在PD认知障碍中起到关键作用。

2. 多巴胺能学说: PD的主要病理改变为黑质多巴胺能神经元的大量变性丢失,黑质-纹状体通路多巴胺递质失调导致疾病的发生,其中中脑-皮层多巴胺水平显著降低是PD执行功能障碍的生化基础,主要包括额-纹状体通路和中皮层通路。

执行功能是一个涵盖多种认知能力的总称,包括解决问题、规划/排序、规则转换、任务转换、工作记忆操纵和反应抑制^[28]。前额叶皮层与执行功能相关,其通过不同区域的皮层-纹状体多巴胺能通路完成相关任务。Chung等^[29]的研究发现,与认知功能正常患者相比,轻度认知障碍患者的尾状核、前壳核和腹侧纹状体的多巴胺能减退与注意力、工作记忆、执行功能直接相关。Au等^[30]的研究发现,背外侧和腹外侧前额叶皮层与纹状体和丘脑之间的连接参与了设置移动和工作记忆任务的完成,表明纹状体多巴胺能减退在PD患者执行功能障碍中有很大作用。但长期随访研究表明纹状体多巴胺能减退并不影响认知功能的下降或认知状态^[29]。

PD患者执行障碍依赖的多巴胺能回路并不止局限于额-纹状体通路,中皮质的多巴胺能通路也发挥重要作用,该通路主要起源于中脑腹侧被盖区,并延伸至新皮层和岛叶^[31]。Christopher等^[32]的PET成像研究证实,PD患者的认知障碍与岛叶皮层中多巴胺能受体减少相关,且与执行功能受损密切相关。基于体素的MRI研究表明,岛叶皮质的萎缩与PD痴呆的发生密切相关^[33]。额-纹状体和中皮质的多巴胺能神经网络功能障碍是如何相互作用导致PD患者的执行障碍,具体机制尚不清楚,需要进一步的研究明确,但多巴胺能递质网络参与PD认知障碍的发生可能为PD患者认知治疗提供新的方案。

3. 胆碱能学说: 大量的临床研究提示步态与认知的发展存在极强相关性,有研究者推测PD姿势不稳-步态困难型与认知障碍是否存在相似或共同的病理生理机制?但具体机制尚不明确,目前常用胆碱能神经网络功能障碍解释这一现象。乙酰胆碱是一种广泛存在于神经轴突末梢的神经递质,在脑内主要有3条胆碱能投射通路。(1)基底前脑神经元:包括伏隔核、Meynert基底核,主要投射到大脑皮质(如颞叶和额叶)和古皮质区域,特别是海马和杏仁核。(2)桥脚核-被盖部复合体:其投射90%脑干运动中枢的胆碱能纤维到丘脑。(3)一些数量较少的自主胆碱能神经元^[34]。

胆碱能系统紊乱与PD认知障碍存在相关性。研究表明,基底前脑的Meynert核为人类的整个大脑皮质(主要为额顶叶)提供广泛的胆碱能神经支配、记忆编码中有重要作用,记忆受损主要与Meynert基底核胆碱能神经元的丧失和其投射到内侧颞叶结构的胆碱能通路障碍有关^[35]。神经病理学研究显示,在非痴呆的PD患者中,Meynert核细胞丢失约32%,在PD痴呆中丢失率上升到54%~70%,提示胆碱能的缺陷与认知功能受损密切相关^[36]。PD患者视空间功能障碍主要与枕-顶叶环路胆碱能纤维的退行性变有关^[37],对PD患者桥脚核的脑深部电刺激治疗可以改善部分患者的视空间功能^[38],表明胆碱能神经网络在视空间功能障碍中有重要作用。视空间功能障碍通常出现在疾病晚期,具有进行性,视幻觉的出现是提示发生PD痴呆的强有力的预测因子,其发生率约为70%^[39]。额-纹状体执行功能障碍与PD痴呆的发生并无关联^[40]。在PD患者的认知障碍中需更加重视胆碱能网络的失调,及早发现,避免PD痴呆的发生。

姿势不稳-步态困难主要是以轴向受累为主要

表现且对多巴胺药物治疗效果不佳。既往研究表明,胆碱系统的退化是造成姿势与步态障碍的主要原因,其中桥脚核和基底前脑Meynert核的胆碱能变性是目前的研究热点^[34]。Wilson等^[41]和Ray等^[36]的研究分别证实基底前脑胆碱能神经元的萎缩可以预测PD患者步态损伤和认知功能下降。Henderson等^[42]的研究表明,胆碱酯酶抑制剂可有效改善患者认知功能和步态稳定性。在外科手术治疗PD中对桥脚核的深部电刺激可以改善患者的轴向症状,电刺激状态下会引起胆碱能递质释放增加,改善患者姿势及步态障碍^[43]。目前,胆碱能系统功能无法通过简便可靠的方法进行评估,与姿势步态的关系研究仅限于理论知识以及相关间接证据支撑,尚未得到统一结论,相关研究较少,仍需要进一步实验证实。

通过对运动症状及认知障碍进行分型研究,李静等^[4]发现PIGD型患者认知受损主要累及视空间、延迟记忆力及语言,均提示胆碱能系统受损表现,表明PIGD型与认知障碍存在共同的病理生理机制。该研究纳入样本较少,并未完善PETCT验证,研究结果需进一步验证。随着分子影像技术的进步,现在可以定量评估PD患者基底前脑和桥脚核等结构的胆碱能功能^[44],但检查费用昂贵,在临床并未普及。目前,评估PD患者胆碱能受损情况仍是一大难题,导致临床用药受限。现寻找一种简便可靠、能反映胆碱能系统功能状态的临床检测方法可能是未来研究的方向。

综上,在PD的研究中引入运动亚型能更容易识别出胆碱能系统退化的患者,寻找简便及可靠的临床测量胆碱能功能的方法可能有利于对新的胆碱能治疗,改善认知功能和运动症状,提高患者的生活质量,降低致残率。

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 构思设计、论文撰写、文献整理为但佳惠,论文审校为张月辉、王相明

参 考 文 献

- [1] Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(5): 464-474. DOI: 10.1016/s1474-4422(09)70068-7.
- [2] Monastero R, Cicero CE, Baschi R, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: the Parkinson's disease cognitive study (PACOS) [J]. *J Neurol*, 2018, 265(5): 1050-1058. DOI: 10.1007/s00415-018-8800-4.
- [3] 陈方政, 刘军. 重视帕金森病的认知障碍[J]. *中华神经科杂志*, 2020, 53(7): 481-484. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20200108-00021.
- [4] 李静, 胡晓飞, 周振华. 帕金森病运动亚型患者运动症状及认知功能进展特征: 3年纵向研究[J]. *第三军医大学学报*, 2020, 42(13): 1273-1278. DOI: 10.16016/j.1000-5404.202001202.
- [5] Li J, Hu XF, Zhou ZH. Progression characteristics of motor symptoms and cognitive function in patients with motor subtype of Parkinson's disease: a 3-year longitudinal study[J]. *Acta Acad Med Mil Tert*, 2020, 42(13): 1273-1278.
- [6] Alonso ME, Otero E, D'regules R, et al. Parkinson's disease: a genetic study[J]. *Can J Neurol Sci*, 1986, 13(3): 248-251. DOI: 10.1017/s0317167100036362.
- [7] Marras C, Chaudhuri KR. Nonmotor features of Parkinson's disease subtypes[J]. *Mov Disord*, 2016, 31(8): 1095-1102. DOI: 10.1002/mds.26510.
- [8] Jankovic J, Medermott M, Carter J, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group[J]. *Neurology*, 1990, 40(10): 1529-1534. DOI: 10.1212/wnl.40.10.1529.
- [9] Ren J, Pan C, Li Y, et al. Consistency and stability of motor subtype classifications in patients with de novo Parkinson's disease[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 637896. DOI: 10.3389/fnins.2021.637896.
- [10] Von Coelln R, Shulman LM. Clinical subtypes and genetic heterogeneity: of lumping and splitting in Parkinson disease[J]. *Curr Opin Neurol*, 2016, 29(6): 727-734. DOI: 10.1097/wco.0000000000000384.
- [11] Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review[J]. *JAMA*, 2014, 311(16): 1670-1683. DOI: 10.1001/jama.2014.3654.
- [12] Fereshtehnejad SM, Zeighami Y, Dagher A, et al. Clinical criteria for subtyping Parkinson's disease: biomarkers and longitudinal progression[J]. *Brain*, 2017, 140(7): 1959-1976. DOI: 10.1093/brain/awx118.
- [13] Van Rooden SM, Colas F, Martínez-Martín P, et al. Clinical subtypes of Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2011, 26(1): 51-58. DOI: 10.1002/mds.23346.
- [14] Eggers C, Pedrosa DJ, Kahraman D, et al. Parkinson subtypes progress differently in clinical course and imaging pattern[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e46813. DOI: 10.1371/journal.pone.0046813.
- [15] Lichter DG, Benedict RHB, Hershey LA. Importance of balance-gait disorder as a risk factor for cognitive impairment, dementia and related non-motor symptoms in Parkinson's disease[J]. *J Parkinsons Dis*, 2018, 8(4): 539-552. DOI: 10.3233/jpd-181375.
- [16] Lee JW, Song YS, Kim H, et al. Alteration of tremor dominant and postural instability gait difficulty subtypes during the progression of Parkinson's disease: analysis of the PPMI cohort[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 471. DOI: 10.3389/fneur.2019.00471.
- [17] Alves G, Larsen JP, Emre M, et al. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2006, 21(8): 1123-1130. DOI: 10.1002/mds.20897.

- [18] van Der Heeden JF, Marinus J, Martinez-Martin P, et al. Postural instability and gait are associated with severity and prognosis of Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2016, 86(24): 2243-2250. DOI: 10.1212/wnl.0000000000002768.
- [19] Ren J, Hua P, Pan C, et al. Non-motor symptoms of the postural instability and gait difficulty subtype in de novo Parkinson's disease patients: a cross-sectional study in a single center[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2020, 16: 2605-2612. DOI: 10.2147/ndt.S280960.
- [20] Coelho M, Marti MJ, Sampaio C, et al. Dementia and severity of parkinsonism determines the handicap of patients in late-stage Parkinson's disease: the Barcelona-Lisbon cohort[J]. *Eur J Neurol*, 2015, 22(2): 305-312. DOI: 10.1111/ene.12567.
- [21] Clarac F, Massion J, Stuart DG. Reflections on Jacques Paillard (1920—2006)- a pioneer in the field of motor cognition[J]. *Brain Res Rev*, 2009, 61(2): 256-280. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2009.07.003.
- [22] Yogev-Seligmann G, Hausdorff JM, Giladi N. The role of executive function and attention in gait[J]. *Mov Disord*, 2008, 23(3): 329-342, quiz 472. DOI: 10.1002/mds.21720.
- [23] Amboni M, Barone P, Ippariello L, et al. Gait patterns in Parkinsonian patients with or without mild cognitive impairment[J]. *Mov Disord*, 2012, 27(12): 1536-1543. DOI: 10.1002/mds.25165.
- [24] 刘佳,王鲁宁. 重视老年神经退行性疾病运动性认知的研究[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(15): 1196-1197. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0376-2491.2018.15.015.
- [25] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病轻度认知障碍的诊断和治疗指南(2020版)[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2021, 47(1): 1-12. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2021.01.001.
- [26] Brandão PRP, Munhoz RP, Grippe TC, et al. Cognitive impairment in Parkinson's disease: a clinical and pathophysiological overview[J]. *J Neurol Sci*, 2020, 419: 117177. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117177.
- [27] Fling BW, Cohen RG, Mancini M, et al. Asymmetric pedunculopontine network connectivity in parkinsonian patients with freezing of gait[J]. *Brain*, 2013, 136(Pt 8): 2405-2418. DOI: 10.1093/brain/awt172.
- [28] Parker KL, Lamichhane D, Caetano MS, et al. Executive dysfunction in Parkinson's disease and timing deficits[J]. *Front Integr Neurosci*, 2013, 7: 75. DOI: 10.3389/fnint.2013.00075.
- [29] Chung SJ, Yoo HS, Oh JS, et al. Effect of striatal dopamine depletion on cognition in de novo Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2018, 51: 43-48. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2018.02.048.
- [30] Au WL, Zhou J, Palmes P, et al. Levodopa and the feedback process on set-shifting in Parkinson's disease[J]. *Hum Brain Mapp*, 2012, 33(1): 27-39. DOI: 10.1002/hbm.21187.
- [31] Floresco SB, Magyar O. Mesocortical dopamine modulation of executive functions: beyond working memory[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2006, 188(4): 567-585. DOI: 10.1007/s00213-006-0404-5.
- [32] Christopher L, Marras C, Duff-Canning S, et al. Combined insular and striatal dopamine dysfunction are associated with executive deficits in Parkinson's disease with mild cognitive impairment[J]. *Brain*, 2014, 137(Pt 2): 565-575. DOI: 10.1093/brain/awt337.
- [33] Lee H, Fell J, Axmacher N. Electrical engram: how deep brain stimulation affects memory[J]. *Trends Cogn Sci*, 2013, 17(11): 574-584. DOI: 10.1016/j.tics.2013.09.002.
- [34] Müller ML, Bohnen NI. Cholinergic dysfunction in Parkinson's disease[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2013, 13(9): 377. DOI: 10.1007/s11910-013-0377-9.
- [35] 李兵,李彦,聂坤,等. 胆碱能系统功能紊乱与帕金森病轻度认知功能障碍研究进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2017, 19(6): 659-661. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2017.06.028.
- [36] Ray NJ, Bradburn S, Murgatroyd C, et al. In vivo cholinergic basal forebrain atrophy predicts cognitive decline in de novo Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2018, 141(1): 165-176. DOI: 10.1093/brain/awx310.
- [37] 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.
- [38] Ricciardi L, Piano C, Rita Bentivoglio A, et al. Pedunculopontine nucleus stimulation in Parkinson's disease dementia[J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 77(8): e35-e40. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.07.027.
- [39] Biundo R, Weis L, Facchini S, et al. Cognitive profiling of Parkinson disease patients with mild cognitive impairment and dementia[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20(4): 394-399. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.01.009.
- [40] Bohnen NI, Albin RL. The cholinergic system and Parkinson disease[J]. *Behav Brain Res*, 2011, 221(2): 564-573. DOI: 10.1016/j.bbr.2009.12.048.
- [41] Wilson J, Yarnall AJ, Craig CE, et al. Cholinergic basal forebrain volumes predict gait decline in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2021, 36(3): 611-621. DOI: 10.1002/mds.28453.
- [42] Henderson EJ, Lord SR, Brodie MA, et al. Rivastigmine for gait stability in patients with Parkinson's disease (ReSPonD): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(3): 249-258. DOI: 10.1016/s1474-4422(15)00389-0.
- [43] Gratwicke J, Jahanshahi M, Foltynie T. Parkinson's disease dementia: a neural networks perspective[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 6): 1454-1476. DOI: 10.1093/brain/awv104.
- [44] Craig CE, Ray NJ, Müller M, et al. New developments in cholinergic imaging in Alzheimer and lewy body disorders[J]. *Curr Behav Neurosci Rep*, 2020, 7(4): 278-286. DOI: 10.1007/s40473-020-00221-6.

(收稿日期: 2021-07-05)

(本文编辑: 赵金鑫)