

帕金森病痴呆相关临床研究进展

杨仕林 吴云成

【摘要】 帕金森病是临床常见的神经变性病,以运动症状和非运动症状为主要临床特征。帕金森病痴呆是其中常见的非运动症状,发生率和病残率较高,治疗效果不理想。近年国际上关于帕金森病痴呆的基础与临床研究取得新进展。本文拟从临床视角对帕金森病痴呆的流行病学特征、神经心理学特征、预测因素、诊断及药物治疗进展进行综述,以期有助于推动国内帕金森病痴呆的研究。

【关键词】 帕金森病; 痴呆; 综述

Progress of clinical research of Parkinson's disease dementia

YANG Shi-lin, WU Yun-cheng

Department of Neurology, Shanghai General Hospital, Shanghai 200080, China

Corresponding author: WU Yun-cheng (Email: yunchw@medmail.com.cn)

【Abstract】 Parkinson's disease (PD) is a common neurodegenerative disease, characterized by typical motor symptoms and various non-motor symptoms (NMS). Parkinson's disease dementia (PDD) is one common NMS, with high prevalence, disability rate, and poor response to treatment. Recently there have been increasingly new findings in clinical and experimental studies on PDD. This review focuses on its epidemiology, neuropsychological characteristics, predictive factors, diagnosis and pharmacotherapy from clinical perspective so as to promote its research in China.

【Key words】 Parkinson disease; Dementia; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81371410, 81671251) and Crossing Program between Medicine and Industry Supported by Shanghai Jiaotong University (No. YG2014MS31).

帕金森病(PD)是临床常见的神经变性病,主要临床特征为运动迟缓、肌张力增高、静止性震颤等核心运动症状以及嗅觉减退、便秘、抑郁症状、快速眼动睡眠期行为障碍(RBD)和认知功能障碍等非运动症状(NMS)^[1-3]。帕金森病痴呆(PDD)是一种严重致残性非运动症状,给患者及其家庭和社会带来严重经济和心理负担,显著增加患者被送往养护院的概率和病死率;经校正运动症状因素后,帕金森病痴呆仍使帕金森病病死率增加1倍^[4]。本文拟从临床角度分别就帕金森病痴呆流行病学和神经心理学特征、预测因素、诊断及治疗方面研究进展进行阐述。

需特别指出的是,帕金森病痴呆曾认为是与路易体痴呆(DLB)不同的疾病,不管是临床实践还是临床研究大多将二者区分开。临床鉴别诊断原则为痴呆出现的先后顺序,即帕金森综合征发病1年后出现痴呆者诊断为帕金森病痴呆,反之则诊断为路易体痴呆。然而,越来越多的研究显示,二者在临床特征、神经病理学方面存在重叠,可能是同一种疾病即路易体病(Lewy body disease)的两种表现形式^[5-6]。本文将帕金森病痴呆作为一个独立疾病实体进行阐述。

一、流行病学特征

Aarsland等^[7]的流行病学调查显示,有24%~31%的帕金森病患者发生帕金森病痴呆;在所有类型痴呆中,帕金森病痴呆占3%~4%;65岁及以上人群中帕金森病痴呆患病率为0.2%~0.5%。一项来自澳大利亚悉尼的多中心前瞻性临床研究结果显示,136例最终经病理明确诊断的帕金森病患者随访5年后约有28%、随访15年后约48%、随访20年

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2017.02.003

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81371410);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81671251);上海交通大学“医工交叉研究基金”资助项目(项目编号:YG2014MS31)

作者单位:200080 上海交通大学附属第一人民医院神经内科

通讯作者:吴云成 (Email: yunchw@medmail.com.cn)

后约 83% 最终进展为帕金森病痴呆^[8]。另一项前瞻性临床研究也得出类似结论: 帕金森病发病 10 年后约 28% 进展为帕金森病痴呆, 发病 17 年后约 78% 进展为帕金森病痴呆; 帕金森病患者发病 4 年后进展为痴呆的风险较性别和年龄相匹配的非帕金森病人增加 3 倍^[9]。此外, Reid 等^[10]的研究显示, 帕金森病患者进展为帕金森病痴呆的时间约为 70 岁, 而与帕金森病发病时间无关。

二、神经心理学特征

帕金森病患者普遍存在认知功能障碍, 甚至见于临床新诊断的帕金森病患者^[11-13]。有些轻度认知损害(MCI)不能被临床常用的简易智能状态检查量表(MMSE)检出。Aarsland 等^[12]以临床新诊断的不伴认知功能障碍的帕金森病患者作为研究对象, 进行神经心理学测验, 结果显示, 18.9% 符合轻度认知损害诊断标准, 其中 2/3 为非遗忘型轻度认知损害(naMCI), 余 1/3 为遗忘型轻度认知损害(nMCI)。帕金森病患者执行功能、视空间能力和记忆力等认知功能减退, 表现为数字符号转换测验(DSST)、数字广度测验(DS)、威斯康辛卡片分类测验(WCST)、伦敦塔测验(TOL)、韦氏成人智力量表相似性测验(WAIS Similarities Test)、听觉词语学习测验(AVLT)、韦氏记忆量表 III 面孔即刻识别测验(WMS III Faces Immediate Recognition Test)、线方向判定测验(JLO)、Boston 命名测验(BNT)等评分减少。帕金森病评价量表-认知分量表(PD-CRS)用于全面评价帕金森病患者认知功能, 可以反映额叶-纹状体环路和大脑后部皮质功能状态。Pagonabarraga 等^[14]采用 PD-CRS 量表评价帕金森病患者认知功能, 与正常对照者和不伴认知功能障碍的帕金森病患者相比, 帕金森病轻度认知损害患者交替词语流畅性测验(VFT)和延迟回忆测验评分减少, 表明额叶-纹状体环路功能障碍, 帕金森病痴呆患者画钟测验(CDT)和对证命名测验(Confrontation Naming Test)评分减少, 表明大脑后部皮质相关功能障碍。提示帕金森病轻度认知损害进展为帕金森病痴呆的过程可能是在逐渐加重的额叶-纹状体环路功能障碍基础上再出现大脑后部皮质功能障碍的过程。

帕金森病认知功能障碍存在一定异质性, Kehagia 等^[15]提出双重综合征假说(dual syndrome hypothesis), 将帕金森病认知功能障碍分为两大类: 一类以计划、工作记忆和执行功能障碍为主, 一类以注意力、语义性词语流畅性和视空间能力障碍为

主。前者与额叶-纹状体环路功能障碍有关, 且多巴胺水平下降; 后者与颞叶和大脑后部皮质功能障碍有关, 且胆碱水平下降。研究显示, 早期(帕金森病发病后 5~10 年)发生帕金森病痴呆和晚期(帕金森病发病 10 年后)发生帕金森病痴呆的认知损害模式相似, 但痴呆出现前, 前者较后者言语功能障碍更严重^[10]。唐毅等^[16]比较帕金森病痴呆和阿尔茨海默病痴呆患者神经心理学特征, 发现帕金森病痴呆患者更易出现执行功能和视空间能力障碍, 而二者记忆力无明显差异。此外, 帕金森病痴呆患者精神症状更常见且更严重。

希望未来有更多、更大规模的前瞻性研究可以更好地阐述帕金森病患者认知功能改变脉络, 并借助多种神经影像学方法, 进一步研究其认知功能改变的神经解剖学基础。

三、预测因素

帕金森病患者不仅认知功能障碍存在异质性, 而且认知功能下降速度也存在较大差异。准确预测帕金森病患者认知功能下降速度和帕金森病痴呆发生风险, 有助于临床诊断和评价预后。帕金森病痴呆的预测因素主要包括临床特征、脑脊液标志物和基因检测。

1. 临床特征 帕金森病痴呆与年龄高度相关, 年龄越大、越易发生痴呆^[11, 17]。研究显示, 75 岁后诊断为帕金森病的患者更易进展为帕金森病痴呆, 其风险较 75 岁前诊断为帕金森病的患者约增加 4.80 倍^[10]。流行病学调查显示, 高受教育程度可以降低阿尔茨海默病发病风险^[18]。认知储备理论认为, 个人处理任务的差异造成其对抗大脑病理改变或年龄相关改变能力的个体差异。相同理论也可用于帕金森病痴呆。高受教育程度是帕金森病患者认知功能下降的保护因素, 受教育程度越低、帕金森病进展为帕金森病痴呆的风险越高^[19]。与震颤为主型帕金森病患者相比, 非震颤为主型帕金森病患者认知功能下降速度更迅速、进展为帕金森病痴呆的风险更高(增加 4.10 倍)^[17]。一项前瞻性临床研究将不伴认知功能障碍的帕金森病患者分为震颤为主型、中间为主型、姿势不稳步态障碍为主型 3 组, 随访 8 年后发现, 姿势不稳步态障碍为主型帕金森病患者进展为帕金森病痴呆的风险最高, 震颤为主型或中间为主型向姿势不稳步态障碍为主型的转换可以加速认知功能下降速度并增加帕金森病痴呆发生风险, 震颤为主型帕金森病患者无一

例进展为帕金森病痴呆^[20],提示帕金森病患者姿势不稳和步态障碍与痴呆可能存在某些共同神经病理学基础。存在词语流畅性障碍的帕金森病患者较无词语流畅性障碍的患者发病后 3.50 年更易进展为帕金森病痴呆,其风险比(*RR*)为 9.400(95%CI: 2.000~44.800,*P*=0.002);进一步分层分析显示,这种高风险仅与语义性词语流畅性障碍有关(*RR*=9.500,95%CI: 1.900~47.500;*P*=0.008),而与语音性词语流畅性障碍无关联性;两个交叉五边形临摹测验评分较低(<2分)的帕金森病患者较评分较高(2分)的患者发病 3.50 年后进展为帕金森病痴呆的风险增加(*RR*=5.200,95%CI: 1.900~14.100;*P*=0.002)^[17]。语义性词语流畅性障碍与颞叶功能障碍有关,而图形临摹障碍提示视空间能力障碍,与大脑后部皮质功能障碍有关,表明颞叶和大脑后部皮质受累从某种程度上预示帕金森病痴呆的发生。另一项研究显示,反映边缘系统和大脑后部皮质功能的 Rey 听觉词语学习测验、语义性词语流畅性测验和剪影测验(Silhouettes Test)评分减少是帕金森病痴呆的预测因素^[21]。近年对帕金森病嗅觉障碍的研究逐渐增多,研究显示,嗅觉减退可以作为帕金森病进展为帕金森病痴呆的独立预测因素^[22]。该项研究以不伴认知功能障碍的帕金森病患者作为研究对象,严重嗅觉障碍[嗅棒识别测验(OSIT)评分≤4分]患者 3 年后出现更明显的额叶、枕叶和大脑内侧低代谢,以及更严重的运动障碍和认知功能障碍;进一步行多因素 Logistic 回归分析显示,严重嗅觉障碍是帕金森病进展为帕金森病痴呆的独立预测因素(*OR*=18.700,95%CI: 3.100~425.200;*P*=0.020)。快速眼动睡眠期行为障碍主要表现为快速眼动睡眠期骨骼肌失迟缓状态的缺失,患者可以将生动的梦境表现出来。一项前瞻性临床研究结果显示,伴快速眼动睡眠期行为障碍的帕金森病患者进展为帕金森病痴呆的风险增加:发病后 2 年进展为痴呆的风险为 15%、发病后 4 年为 45%,而不伴快速眼动睡眠期行为障碍的帕金森病患者无一例进展为帕金森病痴呆^[23]。另一项前瞻性临床研究亦显示,伴症状性快速眼动睡眠期行为障碍(非亚临床)的帕金森病患者进展至帕金森病痴呆的风险较高,其风险比(*HR*)为 14.100^[24]。多项研究显示,帕金森病轻度认知损害患者发病后 2~5 年进展为帕金森病痴呆的风险为 19%~62%,不伴轻度认知损害的帕金森病患者为 0%~20%^[25-27]。一项为

期 16 年的前瞻性随访研究显示,约 91% 的帕金森病轻度认知损害患者最终进展为帕金森病痴呆^[28]。

2. 脑脊液生物学标志物 脑组织广泛分布 α -突触核蛋白(α -Syn)相关病理改变是帕金森病痴呆的神经病理学基础,此外,约 50% 的帕金森病痴呆患者脑组织含有大量 β -淀粉样蛋白(A β)沉积和 tau 蛋白相关神经原纤维缠结(NFTs)^[29]。因此,目前用于预测帕金森病痴呆的脑脊液生物学标志物主要包括 α -Syn、A β 和 tau 蛋白。(1) α -Syn: 研究显示,帕金森病和路易体痴呆患者脑脊液 α -Syn 水平降低^[30]。一项前瞻性临床研究显示,帕金森病进程中 α -Syn 水平呈现动态演变过程,其中总 α -Syn 和 α -Syn 寡聚体水平逐渐升高、磷酸化 α -Syn 水平逐渐降低,提示脑脊液 α -Syn 表达变化可以反映帕金森病进程^[31]。一项前瞻性临床研究显示,低水平 α -Syn 预示帕金森病患者认知功能保留^[32]。然而,脑脊液 α -Syn 表达变化对帕金森病痴呆的预测作用尚待更多前瞻性临床研究进一步探讨。(2)A β 和 tau 蛋白: 一项为期 1 年的随访研究显示,帕金森病患者脑脊液 A β ₄₂ 水平下降预示更迅速的认知功能降低,脑脊液总 tau 蛋白或磷酸化 tau 蛋白水平与认知损害速度无显著关联性^[33]。与此相反,另一项研究显示,帕金森病患者脑脊液磷酸化 tau 蛋白水平增加或磷酸化 tau 蛋白/A β ₄₂ 比值增加均可预测记忆力、执行功能等认知功能降低^[34]。在另一项为期 18 个月的前瞻性临床研究中,将脑脊液 A β 表达变化、神经心理学测验和大脑皮质厚度 3 项指标结合,可以准确预测认知功能降低和痴呆风险^[21]。

3. 基因检测 CamPaIGN 研究结果显示,微管相关蛋白 tau 基因(*MAPT*)H1 单倍型突变可以加速帕金森病患者认知损害速度,易进展为帕金森病痴呆^[35]。与不携带葡萄糖脑苷脂酶基因(*GBA*)突变的帕金森病患者相比,携带该基因突变的帕金森病患者认知功能降低,表现在 MMSE 评分、记忆力和视空间能力等认知域,推测 *GBA* 基因突变是帕金森病患者认知功能障碍的独立预测因素^[36]。一项前瞻性队列研究显示,*GBA* 基因突变不仅能够预测帕金森病患者运动症状加重风险,而且能够增加进展为帕金森病痴呆的风险(*RR*=5.450,95%CI: 1.810~16.40;*P*=0.003)^[37]。载脂蛋白 E(*ApoE*)是阿尔茨海默病易感基因,而帕金森病痴呆患者脑组织存在阿尔茨海默病样病理改变,包括神经原纤维缠结和神经炎症斑[NPs,亦称老年斑(SPs)]^[29]。一项前瞻性

临床研究显示,携带 *ApoEε4* 等位基因的帕金森病患者随访 5 年后痴呆发生率并未增加^[38]。*ApoEε4* 等位基因对帕金森病痴呆的预测作用尚待更大规模的前瞻性临床研究进一步探讨。

四、诊断

由于帕金森病痴呆患者早期认知损害最显著的认知域并非记忆力,故无论是患者、照料者还是临床医师均易忽视或低估认知损害,此时,客观的神经心理学测验即显得十分重要。目前,帕金森病痴呆的诊断标准主要是国际运动障碍学会(MDS)于 2007 年公布的帕金森病痴呆临床诊断标准^[39]:必须满足英国帕金森病学会脑库帕金森病临床诊断标准,痴呆出现于帕金森综合征后,至少有 2 个认知域(注意力、执行功能、视空间能力、记忆力)损害,且这种认知功能障碍严重影响日常生活活动能力。在临床实践中,帕金森病痴呆与路易体痴呆的鉴别诊断主要根据痴呆出现的先后顺序,即帕金森综合征发病 1 年后出现痴呆者诊断为帕金森病痴呆,反之则诊断为路易体痴呆。而 2015 年国际运动障碍学会公布的帕金森病临床诊断标准并未将早期出现痴呆作为绝对排除标准或仅为警示征象(red flags)^[40],提示既往诊断为路易体痴呆的患者也可以归为帕金森病痴呆。“一年规则”是否应该摒弃,国际尚存争论。

五、治疗原则

帕金森病患者出现认知行为改变后,临床医师应首先根据临床病史、体格检查、实验室检查、神经心理学测验和必要的神经影像学检查综合判断是帕金森病自然病程进展还是其他因素所致,如药物不良反应、水电解质紊乱、感染和抑郁症状等。存在认知损害潜在风险的药物如抗胆碱能药物、多巴胺能受体激动剂、苯二氮草类药物等,临床医师应特别关注。目前,帕金森病痴呆的主要治疗方法是药物治疗,包括胆碱酯酶抑制剂和美金刚。帕金森病痴呆患者大脑皮质胆碱能水平下降,甚至比阿尔茨海默病患者更显著^[41],这可能是胆碱酯酶抑制剂治疗有效的生物化学基础。关于胆碱酯酶抑制剂对帕金森病痴呆的治疗效果,目前有 2 项大规模临床试验。一项研究纳入 541 例帕金森病痴呆患者,予卡巴拉丁 12 mg/d,连续治疗 24 周,主要终点指标为阿尔茨海默病评价量表-认知分量表(ADAS-Cog)和临床总体印象改变(CGIC),次要终点指标为 MMSE 量表、神经精神科问卷(NPI)、CDT 测验、VFT 测验和

注意力测验,结果显示:与安慰剂组相比,卡巴拉丁组无论是主要终点指标还是次要终点指标均有所改善;卡巴拉丁组药物不良事件(如恶心、呕吐)发生率高于安慰剂组;尽管卡巴拉丁组有 10% 患者表现出震颤加重,但是两组统一帕金森病评价量表(UPDRS)运动功能评分无显著差异^[42]。另一项研究纳入 550 例帕金森病痴呆患者,予多奈哌齐(5 或 10 mg/d),连续治疗 24 周,尽管多奈哌齐组与安慰剂组主要终点指标(ADAS-Cog 和 CGIC 评分)无显著差异,但多奈哌齐组次要终点指标中的 MMSE 评分高于安慰剂组,执行功能和注意力亦优于安慰剂组;控制相关因素后再次分析显示,多奈哌齐 10 mg/d 组主要终点指标较安慰剂组改善,多奈哌齐 5 mg/d 组与安慰剂组无明显差异;多奈哌齐组药物不良反应高于安慰剂组,但这些不良反应均较轻微^[43]。一项大规模临床试验显示,美金刚(20 mg/d,连续 24 周)与安慰剂相比并不能增加 MMSE 评分,亦不能减少 NPI 评分,但可以减少 CGIC 评分^[44]。另一项更大规模的临床试验则得出相反结论,美金刚(20 mg/d,连续 24 周)在 CGIC、NPI 及其他神经心理学测验评分方面并未显示出明显优势^[45]。一项纳入 10 项临床试验的系统评价结果显示,胆碱酯酶抑制剂(卡巴拉丁和多奈哌齐)和美金刚均可轻微改善帕金森病患者 CGIC 评分,但仅胆碱酯酶抑制剂可以改善患者认知功能;尽管卡巴拉丁不良反应较多,但均较轻微,故上述药物总体安全性较高^[46]。因此,临床医师在充分评价药物治疗效益和风险后,可以给帕金森病痴呆患者加用胆碱酯酶抑制剂或美金刚,并定期随访。

六、结论

认知功能障碍是帕金森病常见的非运动症状之一,大多数患者至疾病晚期难以避免痴呆的发生。帕金森病认知功能障碍的神经心理学特征存在异质性,早期易出现与额叶-纹状体环路相关的认知域(如执行功能)损害,晚期更多以大脑后部皮质相关认知域(如视空间能力)损害为突出表现。帕金森病患者临床特征、脑脊液生物学标志物和基因检测可以有助于临床医师预测患者认知损害速度和痴呆发生风险,便于更好的临床处理和预后判断。帕金森病痴呆风险的分层不仅可以服务于临床实践,也有助于未来新药试验受试者的选择。然而,精确的危险分层还需借助更多、更高质量的前瞻性临床研究的结论。目前,帕金森病痴呆的治疗

药物十分有限,虽然胆碱酯酶抑制剂和美金刚在临床试验中证实有效,但其疗效远不能达到患者、家属和临床医师的预期。

参 考 文 献

- [1] Prakash KM, Nadkarni NV, Lye WK, Yong MH, Tan EK. The impact of non - motor symptoms on the quality of life of Parkinson's disease patients: a longitudinal study. *Eur J Neurol*, 2016, 23:854-860.
- [2] Wu Y, Le W, Jankovic J. Preclinical biomarkers of Parkinson disease. *Arch Neurol*, 2011, 68:22-30.
- [3] Zhu XY, Wu YC. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: evaluation and management. *Shi Jie Lin Chuang Yao Wu*, 2016, 37:12-20.[朱潇颖, 吴云成. 帕金森病非运动症状的评估及处理. *世界临床药物*, 2016, 37:12-20.]
- [4] Levy G, Tang MX, Louis ED, Côté LJ, Alfaró B, Mejia H, Stern Y, Marder K. The association of incident dementia with mortality in PD. *Neurology*, 2002, 59:1708-1713.
- [5] Gomperts SN. Lewy body dementias: dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia. *Continuum (Minneapolis)*, 2016, 22:435-463.
- [6] Kosaka K. Latest concept of Lewy body disease. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2014, 68:391-394.
- [7] Aarsland D, Zaccari J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2005, 20:1255-1263.
- [8] Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*, 2008, 23:837-844.
- [9] Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol*, 2003, 60:387-392.
- [10] Reid WG, Hely MA, Morris JG, Loy C, Halliday GM. Dementia in Parkinson's disease: a 20 - year neuropsychological study (Sydney Multicentre Study). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82:1033-1037.
- [11] Riedel O, Klotsche J, Spottke A, Deuschl G, Förstl H, Henn F, Heuser I, Oertel W, Reichmann H, Riederer P, Trenkwalder C, Dodel R, Wittchen HU. Frequency of dementia, depression, and other neuropsychiatric symptoms in 1449 outpatients with Parkinson's disease. *J Neurol*, 2010, 257:1073-1082.
- [12] Aarsland D, Bronnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G; Norwegian ParkWest Study Group. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology*, 2009, 72:1121-1126.
- [13] Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, 2005, 65:1239-1245.
- [14] Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Llebaria G, Garcia-Sanchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A. Parkinson's disease - cognitive rating scale: a new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2008, 23:998-1005.
- [15] Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis. *Neurodegener Dis*, 2013, 11:79-92.
- [16] Tang Y, Ji XJ, Xing Y, Zuo XM, Zhou AH, Jia JP. Comparison of cognitive functions and neuropsychiatric symptoms between patients with Parkinson's disease dementia and Alzheimer's disease. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2013, 93:2459-2462.[唐毅, 纪笑娟, 邢怡, 左秀美, 周爱红, 贾建平. 帕金森病痴呆与阿尔茨海默病的认知和精神行为症状比较. *中华医学杂志*, 2013, 93:2459-2462.]
- [17] Williams - Gray CH, Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain*, 2007, 130(Pt 7):1787-1798.
- [18] Stern Y. Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2006, 20(3 Suppl 2):69-74.
- [19] Poletti M, Emre M, Bonuccelli U. Mild cognitive impairment and cognitive reserve in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2011, 17:579-586.
- [20] Alves G, Larsen JP, Emre M, Wentzel-Larsen T, Aarsland D. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2006, 21:1123-1130.
- [21] Compta Y, Pereira JB, Ríos J, Ibarretxe-Bilbao N, Junqué C, Bargalló N, Càmara A, Buongiorno M, Fernández M, Pont-Sunyer C, Martí MJ. Combined dementia - risk biomarkers in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013, 19:717-724.
- [22] Takeda A, Baba T, Kikuchi A, Hasegawa T, Sugeno N, Konno M, Miura E, Mori E. Olfactory dysfunction and dementia in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*, 2014, 4:181-187.
- [23] Postuma RB, Bertrand JA, Montplaisir J, Desjardins C, Vendette M, Rios Romanets S, Panisset M, Gagnon JF. Rapid eye movement sleep behavior disorder and risk of dementia in Parkinson's disease: a prospective study. *Mov Disord*, 2012, 27:720-726.
- [24] Nomura T, Inoue Y, Kagimura T, Nakashima K. Clinical significance of REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Sleep Med*, 2013, 14:131-135.
- [25] Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord*, 2006, 21:1343-1349.
- [26] Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *JAMA Neurol*, 2013, 70:580-586.
- [27] Broeders M, de Bie RM, Velseboer DC, Speelman JD, Muslimovic D, Schmand B. Evolution of mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, 2013, 81:346-352.
- [28] Hobson P, Meara J. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease and its progression onto dementia: a 16-year outcome evaluation of the Denbighshire cohort. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2015, 30:1048-1055.
- [29] Irwin DJ, Lee VM, Trojanowski JQ. Parkinson's disease dementia: convergence of α - synuclein, tau and amyloid - β pathologies. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14:626-636.
- [30] Mollenhauer B, Locascio JJ, Schulz-Schaeffer W, Sixel-Döring F, Trenkwalder C, Schlossmacher MG. α - Synuclein and tau concentrations in cerebrospinal fluid of patients presenting with parkinsonism: a cohort study. *Lancet Neurol*, 2011, 10:230-240.
- [31] Majbour NK, Vaikath NN, Eusebi P, Chiasserini D, Ardah M, Varghese S, Haque ME, Tokuda T, Auinger P, Calabresi P, Parnetti L, El-Agnaf OM. Longitudinal changes in CSF alpha-synuclein species reflect Parkinson's disease progression. *Mov Disord*, 2016, 31:1535-1542.
- [32] Stewart T, Liu C, Ghingina C, Cain KC, Auinger P, Cholerton B, Shi M, Zhang J; Parkinson Study Group DATATOP Investigators. Cerebrospinal fluid alpha - synuclein predicts cognitive decline in Parkinson disease progression in the DATATOP cohort. *Am J Pathol*, 2014, 184:966-975.
- [33] Siderowf A, Xie SX, Hurtig H, Weintraub D, Duda J, Chen-Plotkin A, Shaw LM, Van Deerlin V, Trojanowski JQ, Clark C. CSF amyloid β_{1-42} predicts cognitive decline in Parkinson disease. *Neurology*, 2010, 75:1055-1061.

- [34] Liu C, Cholerton B, Shi M, Ghingina C, Cain KC, Auinger P; Parkinson Study Group DATATOP Investigators; Zhang J. CSF tau and tau/A β_{42} predict cognitive decline in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21:271-276.
- [35] Williams-Gray CH, Mason SL, Evans JR, Foltynie T, Brayne C, Robbins TW, Barker RA. The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84:1258-1264.
- [36] Alcalay RN, Caccappolo E, Mejia-Santana H, Tang M, Rosado L, Orbe Reilly M, Ruiz D, Ross B, Verbitsky M, Kisselev S, Louis E, Comella C, Colecher A, Jennings D, Nance M, Bressman S, Scott WK, Tanner C, Mickel S, Andrews H, Waters C, Fahn S, Cote L, Frucht S, Ford B, Rezak M, Novak K, Friedman JH, Pfeiffer R, Marsh L, Hiner B, Siderowf A, Payami H, Molho E, Factor S, Ottman R, Clark LN, Marder K. Cognitive performance of GBA mutation carriers with early-onset PD: the CORE-PD study. *Neurology*, 2012, 78:1434-1440.
- [37] Winder-Rhodes SE, Evans JR, Ban M, Mason SL, Williams-Gray CH, Foltynie T, Duran R, Mencacci NE, Sawcer SJ, Barker RA. Glucocerebrosidase mutations influence the natural history of Parkinson's disease in a community-based incident cohort. *Brain*, 2013, 136(Pt 2):392-399.
- [38] Williams-Gray CH, Goris A, Saiki M, Foltynie T, Compston DA, Sawcer SJ, Barker RA. Apolipoprotein E genotype as a risk factor for susceptibility to and dementia in Parkinson's disease. *J Neurol*, 2009, 256:493-498.
- [39] Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, Broe GA, Cummings J, Dickson DW, Gauthier S, Goldman J, Goetz C, Korczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, McKeith I, Olanow W, Poewe W, Quinn N, Sampaio C, Tolosa E, Dubois B. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2007, 22:1689-1707.
- [40] Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2015, 30:1591-1601.
- [41] Bohnen NI, Kaufer DI, Ivancov LS, Lopresti B, Koeppe RA, Davis JG, Mathis CA, Moore RY, DeKosky ST. Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study. *Arch Neurol*, 2003, 60:1745-1748.
- [42] Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, Durif F, Kulisevsky J, van Laar T, Lees A, Poewe W, Robillard A, Rosa MM, Wolters E, Quarg P, Tekin S, Lane R. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 2004, 351:2509-2518.
- [43] Dubois B, Tolosa E, Katzschlager R, Emre M, Lees AJ, Schumann G, Pourcher E, Gray J, Thomas G, Swartz J, Hsu T, Moline ML. Donepezil in Parkinson's disease dementia: a randomized, double-blind efficacy and safety study. *Mov Disord*, 2012, 27:1230-1238.
- [44] Aarsland D, Ballard C, Walker Z, Bostrom F, Alves G, Kossakowski K, Leroi I, Pozo-Rodriguez F, Minthon L, Londos E. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol*, 2009, 8:613-618.
- [45] Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, Destée A, Tolosa E, Kutzelnigg A, Ceballos-Baumann A, Zdravkovic S, Bladström A, Jones R; 11 018 Study Investigators. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2010, 9:969-977.
- [46] Wang HF, Yu JT, Tang SW, Jiang T, Tan CC, Meng XF, Wang C, Tan MS, Tan L. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86:135-143.

(收稿日期:2016-12-07)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(三)

欧洲神经科学协会联盟

European Federation of Neurological Societies(EFNS)

帕金森病 Parkinson's disease(PD)

帕金森病评价量表-认知分量表

Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale(PD-CRS)

帕金森病轻度认知损害

Parkinson's disease with mild cognitive impairment (PD-MCI)

帕金森病生活质量量表

Parkinson's Disease Quality of Life Scale(PDQUALIF)

前运动区 premotor area(PMA)

轻度认知损害 mild cognitive impairment(MCI)

丘脑底核 subthalamic nucleus(STN)

丘脑腹中间核 ventral intermediate nucleus(Vim)

神经传导速度 nerve conduction velocity(NCV)

神经干/祖细胞 neural stem/progenitor cells(NSPCs)

神经精神科问卷 Neuropsychiatric Inventory(NPI)

神经炎性斑 neuritic plaques(NPs)

[老年斑 senile plaques(SPs)]

神经营养因子 neurotrophic factor(NTF)

神经原纤维缠结 neurofibrillary tangles(NFTs)

数字符号转换测验 Digital Symbol Substitution Test(DSST)

数字广度测验 Digit Span Test(DS)

糖化血红蛋白 glycosylated hemoglobin(HbA1c)

糖原合成酶激酶-3 β glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β)

体重指数 body mass index(BMI)

听觉词语学习测验 Auditory Verbal Learning Test(AVLT)

统一帕金森病评价量表

Unified Parkinson's Disease Rating Scale(UPDRS)

 α -突触核蛋白 α -synuclein(α -Syn)

威斯康辛卡片分类测验

Wisconsin Card Sorting Test(WCST)