

# 脑白质高信号与帕金森病认知功能障碍研究进展

胡方方 张尊胜 杨新新

**【摘要】** 帕金森病是中老年人群常见的神经变性病,认知功能障碍是其最常见的非运动症状,严重影响患者生活质量。认知功能障碍与多种因素有关,如脑白质高信号,且脑白质高信号是帕金森病认知功能障碍的重要病理改变。本文从神经元通路、脑白质体积变化和扩散张量成像方面阐述脑白质高信号与帕金森病认知功能障碍之间的关系,为早期诊断帕金森病提供新的方向。

**【关键词】** 帕金森病; 认知障碍; 磁共振成像; 综述

## Research progress of relationship between white matter hyperintensity and cognitive impairment in Parkinson's disease

HU Fang-fang, ZHANG Zun-sheng, YANG Xin-xin

Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, Jiangsu, China

Corresponding author: ZHANG Zun-sheng (Email: 13913473179@163.com)

**【Abstract】** Parkinson's disease (PD) is a common neurodegenerative disease in the elderly, of which cognitive impairment is the most common non-motor symptom (NMS) affecting the life quality of patients. Cognitive impairment is associated with many factors, and white matter hyperintensity (WMH) is an important pathological change of cognitive impairment in PD. In this paper, we will explain the relationship between WMH and cognitive impairment in PD by the perspective of neuronal pathway, white matter volume change and diffusion tensor imaging (DTI), to provide a new direction for the early diagnosis of PD.

**【Key words】** Parkinson disease; Cognition disorders; Magnetic resonance imaging; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81671269) and "Six Peaks of Talents" Support Program of Jiangsu Province, China (No. 2015-WSN-064).

帕金森病(PD)是中老年人群常见的神经变性病,主要病理学特征为黑质多巴胺能神经元缺失和路易小体(LB)形成,临床症状除运动迟缓、肌强直、静止性震颤和姿势步态异常等运动症状外,常伴认知功能障碍、睡眠障碍、抑郁和自主神经功能障碍等非运动症状(NMS)<sup>[1-3]</sup>,其中,认知功能障碍临床最为常见,表现为轻度认知损害(MCI)和帕金森病痴呆(PDD)<sup>[4]</sup>,且程度随疾病进展而逐渐加重,严重影响患者生活质量。研究显示,有30%~35%的早期帕金森病患者存在认知功能障碍,其中20%为轻度认知损害<sup>[2-3,5-7]</sup>。帕金森病认知功能障碍与多种因素相关,如发病年龄、病情严重程度和体位性低

血压等<sup>[6]</sup>。帕金森病认知功能障碍可继发于多种途径,如脑组织路易小体增多、多巴胺能和非多巴胺能神经递质系统功能障碍、颅内血管病变、脑白质高信号(WMH)、脑容积改变和灰质萎缩<sup>[8-9]</sup>。脑白质高信号作为帕金森病认知功能障碍的重要病理改变,逐渐受到临床关注<sup>[10-11]</sup>。流行病学研究显示,脑白质高信号在正常老年人群中发生率为30%~55%,帕金森病患者脑白质高信号发生率高于正常老年人群<sup>[12]</sup>。此外,帕金森病痴呆又可使帕金森病进展加速和病残率升高,因此,对帕金森病认知功能障碍的早期诊断和早期干预尤为重要。本文拟就脑白质高信号与帕金森病认知功能障碍的研究进展进行综述。

### 一、脑白质高信号的定义

脑白质高信号在MRI上表现包括两种类型,即深部白质高信号(DWMH)和脑室周围白质高信号(PWMH),前者主要发生于皮质下,影响皮质下短纤

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2017.11.012

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81671269);  
江苏省“六大人才高峰”资助项目(项目编号:2015-WSN-064)

作者单位:221002 徐州医科大学附属医院神经内科

通讯作者:张尊胜(Email:13913473179@163.com)

维;后者与脑深部小血管毗邻,影响皮质间联系纤维<sup>[13-14]</sup>。深部白质高信号和脑室周围白质高信号病理改变不同,前者提示脑缺血;后者提示慢性脑供血不足,但无明显缺血证据。尽管二者均与执行功能相关,但是由于解剖学部位和病理学特点不同,其对认知功能障碍的影响也不尽相同,深部白质高信号与轻度认知损害密切相关,脑室周围白质高信号与认知功能障碍进展速度相关<sup>[14]</sup>。Mak等<sup>[13]</sup>研究显示,帕金森病认知功能障碍与脑室周围白质高信号相关,而与深部白质高信号无明显关联性,究其原因,可能是由于深部白质高信号仅影响皮质-皮质间短的弓形“U”纤维,这种“U”纤维在近皮质区较为密集。

## 二、脑白质高信号与帕金森病认知功能障碍的关系

1. 脑白质体积与帕金森病认知功能障碍 帕金森病认知功能障碍包括轻度认知损害和帕金森病痴呆,轻度认知损害被认为是进展至痴呆的过渡阶段,研究显示,约50%的轻度认知损害最终进展为痴呆<sup>[15-16]</sup>,因此,早期诊断轻度认知损害有助于阻止其向痴呆进展。目前研究主要集中于灰质病变,特别是前额叶皮质病变参与帕金森病认知功能障碍。近年研究显示,白质萎缩特别是额顶区萎缩可能参与帕金森病认知功能障碍,涉及执行功能、记忆力和言语功能。Wen等<sup>[17]</sup>对42例帕金森病患者进行为期18个月的随访,结果显示,12例出现轻度认知损害,头部MRI可见前额叶体积缩小,与Lee等<sup>[18]</sup>的扩散张量成像(DTI)研究结果相一致:与认知功能正常的帕金森病患者和无进展的帕金森病轻度认知损害患者相比,进展为帕金森病痴呆的患者前额叶体积缩小,推测前额叶体积缩小可能与轴突损害有关;他们还发现,帕金森病轻度认知损害与额叶功能相关,包括注意力、工作记忆和执行功能等。更有意义的是,该项研究还显示,低于基线水平的额叶体积是预测帕金森病轻度认知损害的重要影像学指标。脑白质高信号导致帕金森病认知功能障碍的原因有多种,目前尚未完全阐明。动物实验显示,脑缺血导致 $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -Syn)寡聚化,加重帕金森病患者脑组织病理改变<sup>[19]</sup>;此外,脑缺血加重已存在的细胞微观结构破坏<sup>[10]</sup>,导致前额叶皮质下神经环路损害而发生认知功能障碍。

2. 脑白质胆碱能通路 with 帕金森病认知功能障碍 脑白质高信号除通过影响 $\alpha$ -Syn代谢而致帕金

森病认知功能障碍外,还可以影响脑白质胆碱能通路<sup>[6,20-21]</sup>。近年研究侧重于采用胆碱能通路高信号评分(CHIPS)特异性评价脑白质中胆碱能纤维损害程度,而非简单针对脑白质损害程度进行主观评价或对脑白质体积进行测量,从而更准确、客观地评价帕金森病患者认知功能。Park等<sup>[22]</sup>研究显示,帕金森病痴呆患者CHIPS评分与认知功能障碍程度呈正相关,CHIPS评分越高、进展为痴呆的可能性越大;此外,该项研究还发现,帕金森病、路易体痴呆(LBD)和阿尔茨海默病(AD)患者的胆碱能通路受损机制相似,认知功能障碍尤其是言语障碍与脑白质高信号密切相关。脑白质高信号导致痴呆的原因,考虑可能与路易小体形成有关,但 $\beta$ -淀粉样蛋白( $A\beta$ )的作用亦不容忽视<sup>[23]</sup>,这是由于脑白质高信号可以引起 $A\beta$ 清除障碍<sup>[24]</sup>。脑白质高信号对帕金森病和路易体痴呆的作用机制较阿尔茨海默病复杂;胆碱能通路损害对帕金森病的影响程度较阿尔茨海默病严重,尤其在疾病早期阶段<sup>[25]</sup>。上述基于CHIPS评分的研究结果表明,无论何种类型的痴呆,胆碱能通路均受到损害,此为胆碱酯酶抑制剂对阿尔茨海默病、路易体痴呆和帕金森病痴呆均有效的原因<sup>[26]</sup>。推测脑白质高信号影响帕金森病认知功能障碍的可能机制为脑白质高信号破坏皮质与皮质间或额叶皮质下神经网络,阻断走行于扣带回内侧和外囊外侧的胆碱能纤维。

3. 脑白质高信号通过影响皮质功能参与帕金森病认知功能障碍 脑白质高信号不仅影响神经递质传递,而且影响灰质功能<sup>[27]</sup>。Ham等<sup>[14]</sup>的研究显示,帕金森病认知功能障碍患者皮质变薄,表现为深部白质高信号的帕金森病患者皮质受累范围更为广泛,包括整个额叶、部分颞顶叶;表现为脑室周围白质高信号的帕金森病患者仅部分额叶受累。多元线性回归分析显示,深部白质高信号相关皮质变薄与额叶痴呆具有相关性,而脑室周围白质高信号相关皮质变薄与额叶痴呆无明显关联性<sup>[14]</sup>。脑白质高信号导致皮质改变的原因可能存在以下几方面:(1)脑白质高信号是神经元缺失所致,即皮质变薄继发于脑白质高信号。(2)脑白质高信号是皮质病变的反映,即脑白质高信号继发于皮质病变。(3)脑白质高信号与皮质病变具有相同的病理生理学过程,可能继发于脑缺血。此外,亦有临床研究显示,帕金森病患者认知功能障碍与皮质厚度具有相关性<sup>[14]</sup>。

### 三、脑白质高信号与帕金森病认知功能障碍的 DTI 研究

大多数帕金森病影像学研究探讨帕金森病认知功能障碍相关脑区改变,主要集中于灰质萎缩研究,较少探讨白质完整性在帕金森病认知功能障碍中的作用。DTI 可以拓宽我们对脑白质高信号参与帕金森病认知功能障碍的理解<sup>[28]</sup>。

1. DTI 特点 DTI 已经成为近年帕金森病影像学研究热点。DTI 是一种探测脑组织内微观结构水分子扩散运动的定量 MRI 技术,对白质纤维束尤为敏感<sup>[29-31]</sup>,包括 2 项主要参数,即部分各向异性(FA)和平均扩散率(MD),用于测量白质完整性,其中,FA 值评价水分子扩散时各向异性程度或水分子定向扩散过程,反映白质纤维束的连贯性,FA 值越高、水分子沿一个轴方向的扩散越明显;MD 值评价水分子扩散速度,MD 值升高表明水分子扩散受到微观结构屏障物的限制(如细胞膜和大分子物质)、MD 值降低表明水分子扩散未受到限制<sup>[29-34]</sup>。白质纤维束 FA 值主要由神经丝和微管的细胞骨架及轴突膜决定。脑组织 FA 值异常在病理学上表现为神经元或神经胶质细胞缺失、神经胶质增生或脱髓鞘、白质完整性破坏<sup>[10]</sup>。

2. DTI 显示脑白质高信号与帕金森病认知功能障碍的关系 DTI 研究显示,帕金森病痴呆患者部分脑区(如扣带回、胼胝体、额叶、颞叶和枕叶)白质破坏明显<sup>[10, 35-36]</sup>,即上述脑区 FA 值降低<sup>[28]</sup>。Kamagata 等<sup>[29]</sup>的研究显示,与正常对照组相比,无痴呆的帕金森病患者脑白质 FA 值和 MD 值无明显变化,帕金森病痴呆患者白质纤维束 FA 值降低、MD 值升高,上述受影响的白质纤维束包括扣带回、胼胝体膝部、下额枕部纤维束、上纵束和下纵束,且均为双侧受损,与 Hattori 等<sup>[10]</sup>的研究结果一致。脑白质高信号可见于多种疾病,帕金森病患者脑白质存在路易小体异常,如路易神经突和路易轴突异常,这种路易小体异常的积累可能改变轴突结构,导致主要白质纤维束 FA 值降低<sup>[37-38]</sup>。路易小体异常是导致帕金森病患者认知功能障碍的另一原因。认知功能包括执行功能、记忆力、言语功能和视空间能力等,故帕金森病患者认知功能障碍表现各异,存在执行功能障碍和言语障碍的帕金森病患者前额叶 FA 值降低,存在记忆功能障碍的患者嗅束和海马旁皮质下白质 FA 值降低,存在视觉和知觉障碍的患者后部皮质下白质(如颞叶、枕叶和顶叶)FA

值降低<sup>[39-40]</sup>。视觉信息一般通过两条并行的路径处理,即腹侧颞枕叶通路和背侧顶枕叶通路,二者均从初级视觉皮质延伸出来,但前者向下至颞叶视觉相关区域,后者向上至后顶叶皮质,发生帕金森病时两条通路均出现障碍<sup>[28, 41]</sup>。晚近研究显示,采用 DTI 检测帕金森病患者微弱脑白质变化时,MD 值较 FA 值更为敏感<sup>[31]</sup>。

3. DTI 其他参数与帕金森病认知功能障碍的关系 FA 值和 MD 值是 DTI 序列最具代表性的参数,其他还包括轴向扩散率(AD)和径向扩散率(RD)等。Auning 等<sup>[28]</sup>研究显示,嗅皮质下白质 RD 值和海马旁皮质下白质 RD 值在正常对照者、帕金森病患者和阿尔茨海默病患者中呈线性升高趋势,顶枕叶 RD 值在三者中呈线性降低趋势。此外,帕金森病患者 FA 值降低主要是由于 RD 值升高。RD 值变化可以归因于脱髓鞘改变,但并非最重要原因<sup>[30]</sup>。 $\alpha$ -Syn 聚集是帕金森病典型病理改变,神经胶质细胞的早期变化也为其病理学特征之一。小胶质细胞的激活伴随脱髓鞘改变,表明小胶质细胞可能参与引起 RD 值变化的过程,帕金森病痴呆患者 RD 值升高代表神经变性的早期阶段, $\alpha$ -Syn 聚集和小胶质细胞活化可能改变轴突纤维的致密性,从而引起 RD 值升高<sup>[42-43]</sup>。

4. MRI 与 DTI 在帕金森病认知功能障碍诊断中的比较 MRI 可以将认知功能相关皮质区域化,并标注 MRI 信号改变,与正常对照者和无痴呆的帕金森病患者相比,帕金森病痴呆患者头部 MRI 可见颞顶叶、嗅皮质、海马、前额叶皮质和后扣带回皮质萎缩,但白质纤维束影像学信息不丰富;DTI 序列可以探测到皮质下白质改变,从而显示出微观结构变化,因此,DTI 较 MRI 更有助于诊断帕金森病认知功能障碍<sup>[10-11]</sup>。

### 四、脑白质高信号相关危险因素及其治疗

帕金森病患者脑白质高信号的发病机制与大脑半球白质缺血性改变有关,表现为脑室周围深部白质、半卵圆中心、放射冠区脱髓鞘改变,室管膜层细胞缺失、神经胶质细胞反应性增生和轴突减少。有文献报道,脑白质高信号相关危险因素包括高龄、高血压和糖耐量异常(IGT)等<sup>[44]</sup>,深部白质高信号与高龄、高血压、糖尿病和吸烟相关,脑室周围白质高信号与动脉粥样硬化相关,而血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平与深部白质高信号和脑室周围白质高信号均相关<sup>[14]</sup>。此外,帕金森病导致的沃勒变性也



可能参与脑白质高信号的形成<sup>[45]</sup>,是否应行抗血小板治疗,目前仍无明确结论,尚待进一步深入研究。由于存在脑白质高信号的帕金森病患者更易进展为轻度认知损害和帕金森病痴呆,故对此类患者须定期随访。

综上所述,本文从神经元通路、白质体积、DTI 等方面阐述脑白质高信号与帕金森病认知功能障碍之间的关系,白质纤维束完整性破坏可能是加速帕金森病认知功能障碍的重要原因,DTI 作为一种新型影像学技术,具有无创性且易重复的优点,可以作为一种监测疾病进展的定量评价方法,全面、准确地评价脑白质改变,可以作为诊断帕金森病认知功能障碍的有效工具,为帕金森病诊断与鉴别诊断提供客观的影像学依据,从而有助于明确诊断帕金森病认知功能障碍。

#### 参 考 文 献

- [1] Barnum CJ, Tansey MG. Neuroinflammation and non-motor symptoms: the dark passenger of Parkinson's disease? *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2012, 12:350-358.
- [2] Poletti M, Emre M, Bonuccelli U. Mild cognitive impairment and cognitive reserve in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2011, 17:579-586.
- [3] Mckinlay A, Grace RC, Dalrymple-Alford JC, Roger D. Cognitive characteristics associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2009, 28:121-129.
- [4] Zhang JY, Chan P, Xu EH. Attention must be paid to cognitive dysfunction in Parkinson's disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2017, 17:9-13. [张建芸, 陈彪, 许二赫. 应重视帕金森病认知功能障碍. *中国现代神经疾病杂志*, 2017, 17:9-13.]
- [5] Kandiah N, Narasimhalu K, Lau PN, Seah SH, Au WL, Tan LC. Cognitive decline in early Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2009, 24:605-608.
- [6] Kandiah N, Mak E, Ng A, Huang S, Au WL, Sitoh YY, Tan LC. Cerebral white matter hyperintensity in Parkinson's disease: a major risk factor for mild cognitive impairment. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013, 19:680-683.
- [7] Li SH, Chen HB. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2016, 16:319-323. [李淑华, 陈海波. 帕金森病轻度认知损害. *中国现代神经疾病杂志*, 2016, 16:319-323.]
- [8] Agosta F, Canu E, Stefanova E, Sarro L, Tomic A, Špica V, Comi G, Kostic VS, Filippi M. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is associated with a distributed pattern of brain white matter damage. *Hum Brain Mapp*, 2014, 35:1921-1929.
- [9] Lee SH, Kim SS, Tae WS, Lee SY, Lee KU, Jhoo J. Brain volumetry in Parkinson's disease with and without dementia: where are the differences? *Acta Radiol*, 2013, 54:581-586.
- [10] Hattori T, Orimo S, Aoki S, Ito K, Abe O, Amano A, Sato R, Sakai K, Mizusawa H. Cognitive status correlates with white matter alteration in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp*, 2012, 33:727-739.
- [11] Deng B, Zhang Y, Wang L, Peng K, Han L, Nie K, Yang H, Zhang L, Wang J. Diffusion tensor imaging reveals white matter changes associated with cognitive status in patients with Parkinson's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 2013, 28:154-164.
- [12] Xiong YY, Mok V. Age-related white matter changes. *J Aging Res*, 2011:ID617927.
- [13] Mak E, Dwyer MG, Ramasamy DP, Au WL, Tan LC, Zivadinov R, Kandiah N. White matter hyperintensities and mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neuroimaging*, 2015, 25:754-760.
- [14] Ham JH, Yun HJ, Sunwoo MK, Hong JY, Lee JM, Sohn YH, Lee PH. Topography of cortical thinning associated with white matter hyperintensities in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21:372-377.
- [15] 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.
- [16] Hanganu A, Bedetti C, Jubault T, Gagnon JF, Mejia-Constain B, Degroot C, Lafontaine AL, Chouinard S, Monchi O. Mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease is associated with increased cortical degeneration. *Mov Disord*, 2013, 28:1360-1369.
- [17] Wen MC, Ng A, Chander RJ, Au WL, Tan LC, Kandiah N. Longitudinal brain volumetric changes and their predictive effects on cognition among cognitively asymptomatic patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21:483-488.
- [18] Lee SH, Kim SS, Tae WS, Lee SY, Choi JW, Koh SB, Kwon DY. Regional volume analysis of the Parkinson disease brain in early disease stage: gray matter, white matter, striatum, and thalamus. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011, 32:682-687.
- [19] Unal-Cevik I, GURSOY-OZDEMIR Y, YEMISCI M, LULE S, GURER G, CAN A, MÜLLER V, KAHLE PJ, DALKARA T. Alpha-synuclein aggregation induced by brief ischemia negatively impacts neuronal survival in vivo: a study in [A30P] alpha-synuclein transgenic mouse. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2011, 31:913-923.
- [20] Sunwoo MK, Jeon S, Ham JH, Hong JY, Lee JE, Lee JM, Sohn YH, Lee PH. The burden of white matter hyperintensities is a predictor of progressive mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 2014, 21:922-928.
- [21] Yuan J, Wang H, Wan XH. Cognitive impairment in Parkinson's disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2017, 17:409-414. [袁晶, 王含, 万新华. 帕金森病相关认知功能障碍. *中国现代神经疾病杂志*, 2017, 17:409-414.]
- [22] Park HE, Park IS, Oh YS, Yang DW, Lee KS, Choi HS, Ahn KJ, Kim JS. Subcortical white matter hyperintensities within the cholinergic pathways of patients with dementia and parkinsonism. *J Neurol Sci*, 2015, 353:44-48.
- [23] Gomperts SN, Locascio JJ, Marquie M, Santarlasci AL, Rentz DM, Maye J, Johnson KA, Growdon JH. Brain amyloid and cognition in Lewy body diseases. *Mov Disord*, 2012, 27:965-973.
- [24] Grimmer T, Faust M, Auer F, Alexopoulos P, Förstl H, Henriksen G, Pernecky R, Sorg C, Yousefi BH, Drzezga A, Kurz A. White matter hyperintensities predict amyloid increase in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2012, 33:2766-2773.
- [25] Petrou M, Kotagal V, Bohnen NI. An update on brain imaging in parkinsonian dementia. *Imaging Med*, 2012, 4:201-213.
- [26] 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.
- [27] Wen W, Sachdev PS, Chen X, Anstey K. Gray matter reduction is correlated with white matter hyperintensity volume: a voxel-based morphometric study in a large epidemiological sample. *Neuroimage*, 2006, 29:1031-1039.
- [28] Auning E, Kjærviik VK, Selnes P, Aarsland D, Haram A, Bjørnerud A, Hessen E, Esnaashari A, Fladby T. White matter integrity and cognition in Parkinson's disease: a cross-sectional study. *BMJ Open*, 2014, 4:E003976.
- [29] Kamagata K, Motoi Y, Tomiyama H, Abe O, Ito K, Shimoji K, Suzuki M, Hori M, Nakanishi A, Sano T, Kuwatsuru R, Sasai K, Aoki S, Hattori N. Relationship between cognitive impairment and white - matter alteration in Parkinson's disease with dementia: tract - based spatial statistics and tract - specific analysis. *Eur Radiol*, 2013, 23:1946-1955.
- [30] Theilmann RJ, Reed JD, Song DD, Huang MX, Lee RR, Litvan I, Harrington DL. White-matter changes correlate with cognitive functioning in Parkinson's disease. *Front Neurol*, 2013, 4:37.
- [31] Zheng Z, Shemmassian S, Wijekoon C, Kim W, Bookheimer SY, Pouratian N. DTI correlates of distinct cognitive impairments in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp*, 2014, 35:1325-1333.
- [32] Gallagher C, Bell B, Bendlin B, Palotti M, Okonkwo O, Sodhi A, Wong R, Buyan-Dent L, Johnson S, Willette A, Harding S, Ninman N, Kastman E, Alexander A. White matter microstructural integrity and executive function in Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc*, 2013, 19:349-354.
- [33] Koshimori Y, Segura B, Christopher L, Lobaugh N, Duff - Canning S, Mizrahi R, Hamani C, Lang AE, Aminian K, Houle S, Strafella AP. Imaging changes associated with cognitive abnormalities in Parkinson's disease. *Brain Struct Funct*, 2015, 220:2249-2261.
- [34] Deng YF, Luo X, Zeng WS, Chen WX, Chen DJ, Wang CL, Huang R. A preliminary study on diffusion tensor imaging of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Zhongguo Shen Jing Shen Ji Bing Za Zhi*, 2014, 40:489-493. [邓远飞, 罗筱, 曾文双, 陈文鑫, 陈德杰, 王成林, 黄嵘, 帕金森病认知障碍弥散张量成像初步研究. *中国神经精神疾病杂志*, 2014, 40:489-493.]
- [35] Chen B, Fan GG, Liu H, Wang S. Changes in anatomical and functional connectivity of Parkinson's disease patients according to cognitive status. *Eur J Radiol*, 2015, 84:1318-1324.
- [36] Kamagata K, Motoi Y, Abe O, Shimoji K, Hori M, Nakanishi A, Sano T, Kuwatsuru R, Aoki S, Hattori N. White matter alteration of the cingulum in Parkinson disease with and without dementia: evaluation by diffusion tensor tract-specific analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2012, 33:890-895.
- [37] Saito Y, Kawashima A, Ruberu NN, Fujiwara H, Koyama S, Sawabe M, Arai T, Nagura H, Yamanouchi H, Hasegawa M, Iwatsubo T, Murayama S. Accumulation of phosphorylated alpha-synuclein in aging human brain. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2003, 62:644-654.
- [38] Braak H, Sandmann-Keil D, Gai W, Braak E. Extensive axonal Lewy neurites in Parkinson's disease: a novel pathological feature revealed by alpha - synuclein immunocytochemistry. *Neurosci Lett*, 1999, 265:67-69.
- [39] Watson GS, Leverenz JB. Profile of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain Pathol*, 2010, 20:640-645.
- [40] Boller F, Passafiume D, Keefe NC, Rogers K, Morrow L, Kim Y. Visuospatial impairment in Parkinson's disease: role of perceptual and motor factors. *Arch Neurol*, 1984, 41:485-490.
- [41] Diederich NJ, Goetz CG, Stebbins GT. Repeated visual hallucinations in Parkinson's disease as disturbed external/internal perceptions: focused review and a new integrative model. *Mov Disord*, 2005, 20:130-140.
- [42] Klawiter EC, Schmidt RE, Trinkaus K, Liang HF, Budde MD, Naismith RT, Song SK, Cross AH, Benzinger TL. Radial diffusivity predicts demyelination in ex vivo multiple sclerosis spinal cords. *Neuroimage*, 2011, 55:1454-1460.
- [43] Song SK, Yoshino J, Le TQ, Lin SJ, Sun SW, Cross AH, Armstrong RC. Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain. *Neuroimage*, 2005, 26:132-140.
- [44] Yamawaki M, Wada - Isoe K, Yamamoto M, Nakashita S, Uemura Y, Takahashi Y, Nakayama T, Nakashima K. Association of cerebral white matter lesions with cognitive function and mood in Japanese elderly people: a population-based study. *Brain Behav*, 2015, 5:E00315.
- [45] Shin J, Choi S, Lee JE, Lee HS, Sohn YH, Lee PH. Subcortical white matter hyperintensities within the cholinergic pathways of Parkinson's disease patients according to cognitive status. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83:315-321.

(收稿日期:2017-10-25)

## 欢迎订阅 2018 年《中国现代神经疾病杂志》

《中国现代神经疾病杂志》为国家卫生和计划生育委员会主管、中国医师协会主办的神经病学类专业期刊。办刊宗旨为:理论与实践相结合、普及与提高相结合,充分反映我国神经内外科临床科研工作重大进展,促进国内外学术交流。所设栏目包括述评、专论、论著、临床病理报告、应用神经解剖学、神经影像学、循证神经病学、流行病学调查研究、基础研究、临床研究、综述、临床医学图像、病例报告、临床病理(例)讨论、新技术新方法等。

《中国现代神经疾病杂志》为国家科技部中国科技论文统计源期刊,国内外公开发行。中国标准连续出版物号:ISSN 1672-6731;CN 12-1363/R。国际大 16 开型,彩色插图,48 页,月刊,每月 25 日出版。每期定价 15 元,全年 12 册共计 180 元。2018 年仍由邮政局发行,邮发代号:6-182。请向全国各地邮政局订阅,亦可直接向编辑部订阅(免邮寄费)。

编辑部地址:天津市津南区吉兆路 6 号天津市环湖医院 A 座二楼西区,邮政编码:300350。

联系电话:(022)59065611,59065612;传真:(022)59065631。网址:www.xdjb.org(中文),www.cjcn.org(英文)。