

# 帕金森病痴呆发病机制及其影响因素

赵琚<sup>1</sup>, 王洁<sup>2</sup>, 李阳<sup>2</sup>, 牛小媛<sup>2</sup>

1. 山西医科大学, 山西 太原 030001; 2. 山西医科大学第一医院神经内科, 山西 太原 030001

关键词: 帕金森病痴呆; 发病机制; 影响因素

中图分类号: R 742 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2015)02-0261-04

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种以运动障碍为特征的神经系统变性疾病,主要发生于中老年人群。随着 PD 运动症状治疗手段的不断完善,PD 的运动症状已经得到良好的控制,而 PD 的非运动症状愈来愈受到关注,认知功能障碍是 PD 常见的非运动症状。横断面调查研究显示,帕金森病痴呆(Parkinson's disease with dementia, PDD)的患病率约 22%~48%<sup>[1]</sup>,在疾病的终末期,约 80% 的患者会进展为痴呆<sup>[1]</sup>,而这将引起更高的病死率<sup>[2]</sup>,给照料者带来更为严重的心理负担,耗费更高的医疗成本<sup>[3-4]</sup>。随着近年对 PDD 研究的不断深入,研究者对 PDD 的发病机制以及影响因素进行了深入探讨。本文对近年来国内外 PDD 的相关研究结果进行了收集、整理,并就 PDD 发病机制以及影响因素进行系统的综述,以期作为 PDD 的预防、诊断及治疗提供更多的参考。

## 1 PDD 概念

PD 是迄今病因与发病机制尚不完全明确的一种神经系统变性疾病,该疾病多见于中老年人,其所导致的认知障碍症状严重影响中老年患者的生活质量,还具有进展性与致死性的特点<sup>[5]</sup>。在疾病的早期,即可合并认知功能障碍,但常常不易被发现,需要经详细的神经心理学测评甚至进行功能影像学检查才能被发现,随着疾病的进展,在 PD 患者中有相当一部分会出现明显的痴呆,亦被学界称之为 PDD。

## 2 PDD 的诊断

依据美国精神神经疾病诊断、统计手册(DSM-IV-TR)以及 2013 年欧洲神经病学联盟帕金森病诊断指南中的诊断标准<sup>[6-7]</sup>——“PDD 必须是直接由 PD 的病理生理改变所致的痴呆”。但是,目前学界对 PD 患者的痴呆是否由 PD 本身病理改变因素所导致尚难确定,认为其极可能与其他认知功能障碍疾病,如路易体痴呆(DLB)、阿尔茨海默病(AD)等相关。虽然,目前学界对 PDD 与 DLB 的相关性尚存有争议,但在临床中通常采用 PD 的痴呆表现与运动障碍症状出现的先后顺序和间隔时间来进行鉴别;若运动症状出现 1 年后发生认知异常,则可判定、诊断为 PDD;若认知功能障碍和运动症状在 1 年内先后发生,则优先诊断为 DLB<sup>[1,8]</sup>。

2007 年,因出现了 PDD 的潜在治疗方法,国际运动障碍协会特别小组(MDS-TF)拟定了国际通用的 PDD 诊断标准,其中 Level I 因不需要太多的神经心理学专业知识,简便、实用、省时而被临床医生广泛使用。之前的诸多临床试验均采用更适用于 AD(以近记忆力、计算力损害为主)的 DSM-IV 诊断标准,因 PDD 有其特有的认知域损害类型,以执行功能(包括计划、组织、思维、判断)、注意力、视空间障碍损害为主,此诊断标准并不适用于 PDD,在 DSM-IV 诊断标准中,记忆损害为必备条件,对 PDD 的诊断缺乏特异性,研究已经证实, MDS 的 PDD 诊断标准比 DSM-IV 诊断标准具有更高的敏感性,后者比前者漏诊了 22% 的病例,引起假阴性的主要因素为高龄、运动症状严重及缺乏精神行为症状<sup>[9]</sup>。

2.1 PDD 的筛查诊断程序 PDD 的诊断基于以下 5 个标准。

(1) PD: 所有患者需符合英国脑库原发性 PD 的诊断标准。(2) PD 的锥体外系症状出现在痴呆之前: 信息来自临床医生对病人或照料者的病史询问或辅助记录。(3) PD 相关的认知功能下降: 使用目前广泛被运用且可较全面评估认知功能的 MMSE 量表。(4) 认知功能障碍足以影响到患者的日常生活能力: 日常生活能力的下降并非由 PD 患者的运动症状或植物神经症状所引起,检查者可通过询问患者管理经济支出、使用家用电器、应对社会交往等情况进行判断,药丸问卷为询问患者每日服用帕金森病药物的种类及时间来判断,但其效度需进一步验证。(5) 一个以上认知域的损害: A. 注意力,临床医生可选择下列测试之一: MMSE 中的减 7 试验(嘱患者用 100 连续减去 7,因本试验旨在检测注意力,指令不能重复,当出现至少两次错误时认为异常);倒数月份试验(嘱患者从 12 月开始倒数月份,当出现忽略两个或两个以上月份、顺序错误或未在 90 s 内完成视为异常)。B. 执行能力,言语流畅性试验(评估检索特定信息的额叶相关决策能力的有效方法,当 60 s 内少于 9 个单词认为存在障碍);画钟试验(嘱患者画一个表盘,指针指到 10 点 10 分,当患者不能正确排放时间和/或指针未指到正确位置视为异常)。C. 视空间能力,MMSE 中的画五角形试验。D. 记忆损害,MMSE 中的三词回忆试验(在自由回忆中出现 1 个及以上词语的遗忘)。需要强调的是,记忆障碍并不是诊断 PDD 的必备条件,PDD 患者语言功能常保留。

2.2 支持 PDD 诊断的条件 存在以下行为症状中的一个或以上: 淡漠、抑郁、焦虑、幻觉、妄想、日间过度睡眠,可采用精神行为量表(NPI)量表进行评估,它包括了幻觉、抑郁、妄想及

淡漠,每个条目 $\geq 3$ 分为异常。不支持 PDD 诊断的条件:经头颅 CT 或核磁共振检查,存在局灶性神经功能缺损的证据;运动症状和痴呆发生的时间顺序及间隔不确定;精神错乱;存在抗胆碱能药物、多巴胺能药物,苯二氮草类药物等易引起认知功能下降药物的用药史;重度抑郁。

### 3 PDD 发病机制

PD 患者的认知功能障碍及其特有的痴呆均与神经系统退行性病变有一定的相关性。PD 的病理改变特点已为业界所熟知,黑质多巴胺能神经元缺失是 PD 最重要的病理性改变。目前普遍认为引起 PD 认知功能损害的机制如下。

**3.1 多巴胺能神经元介导的额叶-纹状体功能缺陷** 因 PD 的锥体外系症状为黑质纹状体的多巴胺能系统异常所致,过去曾推断痴呆与运动症状为相同病理改变引起,有学者研究认为,PDD 患者与未出现痴呆患者纹状体多巴胺含量的减少无差异,但 PDD 患者新皮质的多巴胺含量则较未出现痴呆 PD 患者减少得更为明显,这提示中脑皮质多巴胺含量变化在 PD 认知功能损害方面发挥着积极的作用<sup>[10]</sup>,而相关研究表明此种类型的认知功能障碍并不发展为痴呆。PD 的病理变化以一个可预测的顺序发生,从早期黑质纹状体路易小体的沉积到后期皮质的病理变化<sup>[11]</sup>,由此引起的认知功能改变包括纹状体额叶执行功能障碍及痴呆,因此形成了前者引起后者的假设,曾经认为执行功能障碍是 PDD 的重要临床表现。之前 Williams-Gray 等<sup>[12]</sup>描述了两种预后不同的认知功能障碍(前额叶的执行功能障碍和后头部皮质功能缺陷),尽管早期执行功能障碍是常见的,3.5 年后的随访发现,这种类型的患者并不发展为痴呆,而后部皮质缺陷型却发展为痴呆。儿茶酚-O-甲基转移酶(catechol-O-methyltransferase, COMT)基因多态性被认为影响着前额叶多巴胺浓度,而后续研究并未发现 COMT 基因多态性与 PDD 痴呆存在相关性<sup>[13]</sup>,进一步验证了上述理论。PDD 病理生理学机制仍被诸多学者认为是非多巴胺能神经元功能异常所致,但其神经解剖学、神经生化学机制至今尚未明确。

**3.2 与蛋白相关的后头部皮质及边缘系统路易小体形成** PDD 患者皮质及边缘系统路易小体与 PDD 患者认知功能障碍密切相关。研究发现部分脑区皮质路易小体的密度与认知功能障碍显著相关<sup>[14]</sup>,在逐步线性回归分析中,扣带回路易小体的数量、颞叶皮质神经元纤维缠结与 PDD 的发生也具有相关性,当排除采用 CERAD class C 诊断标准确定有 AD 病理改变的 PD 患者后,认知障碍下降的严重程度与皮质路易小体数量的相关性变得更为显著,额中回皮质路易小体的数量对认知功能障碍更具有预测性,这个实验首次证明了 PD 患者 $\alpha$ -突触核蛋白相关路易小体与非 AD 病理改变引起的认知功能障碍相关。另外一项来自美国的研究纳入了 140 例 PD 患者,包括无认知功能障碍的患者和痴呆发生在运动症状出现 2 年后的 PDD 患者。采用多元逻辑斯蒂回归分析法对基因库中的尸检信息及神经纤维缠结、老年斑、路易小体和路易体神经突的半定量信息进行分析,探讨其各自与痴呆的关系,结果表明有 28.6% 的 PD 患者合并 AD 的病理学改变,其中 89.5% 为痴

呆患者,提示皮质路易小体的形成与帕金森病痴呆最为相关<sup>[15]</sup>。皮质路易小体的形成及神经元营养障碍被认为是 $\alpha$ 突触核蛋白及泛素蛋白的特异性抗体发生了免疫组织化学反应引起的,一项关于 $\alpha$ 突触核蛋白的免疫组化研究提示皮质路易小体的形成对 PDD 的发生起着重要作用<sup>[16]</sup>,用 $\alpha$ 突触核蛋白来检测皮质路易小体的形成具有较高的敏感性及特异性,敏感度为 91%,特异度为 90%。部分 PDD 患者中合并 AD 的病理改变,很可能是 $\alpha$ 突触核蛋白加速了 tau 蛋白和 $\beta$ 淀粉样蛋白的沉积。2011 年的一项研究通过定量评估病理学改变的方式认为路易小体及 AD 病理改变的联合作用与 PDD 的发生最为相关,虽然在细胞模型中可以观察到 $\alpha$ 突触核蛋白促进 tau 蛋白及 $\beta$ 淀粉样蛋白的聚集,但这种联合作用尚需进一步证实<sup>[17]</sup>。Hurtig 等<sup>[16]</sup>通过 $\alpha$ 突触核蛋白抗体检测到的 PD 患者皮质路易小体与 AD 病理改变相比,皮质路易小体与痴呆的关系具有更高的敏感度和特异度。一项研究表明与不合并 AD 病理改变的 PDD 相比,合并 AD 病理改变的 PDD 患者发病及死亡年龄晚,进展为痴呆的速度更快,运动症状与痴呆之间的时间间隔短,PDD 在无 AD 病理改变的情况下仍会进展。提示 $\alpha$ 突触核蛋白在 PDD 的发生发展过程中起着主导作用。

**3.3 上行单胺能系统变化** 有研究表明,PD 患者蓝斑核受损明显,且 PDD 患者蓝斑神经元缺乏以及去甲肾上腺素耗竭更为严重,托莫西汀(去甲肾上腺素能再摄取抑制剂)治疗后,PDD 患者的认知功能有所改善<sup>[18]</sup>,提示去甲肾上腺素能损害为 PDD 可能的发病机制。但亦有研究表明,新皮质与海马的去甲肾上腺素浓度大幅降低,但 PDD 与不伴痴呆的 PD 患者比较却无统计学差异。

**3.4 上行胆碱能通路的损害** 有学者认为,上行胆碱能通路的损害对 PDD 的发生、发展起着重要作用。PD 患者存在 Meynert 核神经元以及基底节区神经元等皮质下结构改变<sup>[19]</sup>。近年研究发现<sup>[20]</sup>,PD 患者大脑皮质亦存在胆碱能神经元、Meynert 核神经元缺失,且与其痴呆严重程度有显著的相关性,神经影像学证实 PDD 患者全脑皮质胆碱能摄取较正常对照下降约 21%~30%,在扣带回后部、额叶、顶叶及颞叶胆碱能摄取较非帕金森病痴呆患者下降得更为明显<sup>[21]</sup>。Dubois 等<sup>[22]</sup>进行的一项双盲交叉试验,分别对 32 例没有智力及记忆力损害迹象的 PD 患者和 32 例健康对照者施以阈下剂量的抗胆碱能药物,结果健康对照组未出现认知功能的恶化而 PD 组却出现了明显的记忆力下降,提示无认知功能障碍的 PD 患者即存在神经元功能的代偿,进而推断,PDD 患者多巴胺能神经元受损,会影响 PD 患者的执行功能障碍,但不是导致痴呆的原因。

胆碱能损害可导致患者额叶功能、记忆力损害;去甲肾上腺素神经元损害则会导致患者注意力受损;5-羟色胺神经元的受损,则可以导致 PD 患者出现抑郁<sup>[23]</sup>。

## 4 PDD 影响因素

PD 患者的年龄、受教育程度、震颤型、UPDRS III 抑郁等均为 PDD 的相关影响因素<sup>[24-25]</sup>。

**4.1 年龄与受教育年限等因素** 在既往的研究中,年龄早已

经被学界确定为 PDD 影响因素,且不同年龄的 PD 患者痴呆发生率也不相同,<50 岁者 PDD 发生率几乎为零,>80 岁者,则高达 69%。PD 发病年龄较大者,其发生 PDD 的危险也远高于发病年龄较小者<sup>[24-25]</sup>。另外研究还发现,痴呆组患者受教育程度低于非痴呆组,进而说明受教育程度与 PD 患者认知障碍有直接关系。究其原因可能因受教育程度较高者多从事更多的脑力劳动,其神经细胞处于较活跃状态,大脑新皮质突触密度增加,神经储备增加,进而代偿了认知功能下降区域神经细胞的功能<sup>[26]</sup>。Martin 等<sup>[27]</sup>对 PD 患者进行了代表高阶功能性技能的医疗决策能力的测评,结果发现 PD 轻度认知功能损害组较对照组在理解治疗同意标准存在显著差异,PDD 患者在理解、推理、鉴别方面均受损。研究结果提示,决策能力在 PD 轻度认知功能损害阶段即受损,在 PDD 阶段受损更为严重,如上所述,代表执行功能的判断、推理、决策能力主要与多巴胺能相关且并不导致痴呆,受教育程度越高,患者的抽象思维能力越强,患者可通过推理等方式在神经心理测评中得到较为满意的分数。

**4.2 运动因素** 陈彤等<sup>[24]</sup>证实 PD 症状与 PDD 有相关关系。UPDRS III 评分则与 PDD 呈显著正相关关系,这也进一步提示:运动性症状的严重程度为 PDD 的独立危险因素。Alves 等<sup>[28]</sup>则认为,震颤型 PD 在疾病的发展过程中,则可以转化为姿势步态型 PD;同时,患者还会伴有认知功能的迅速下降问题;但是,一般震颤型 PD 患者不发生痴呆;其具体机制尚未明确,这极可能与非震颤型 PD 患者发生痴呆的病理部位与震颤型不一致有关。由于 PD 的病理改变与 DLB 或其他 PD 叠加综合征可能出现相互重叠,因此,在进行 PDD 诊断时,可能包括部分 DLB 或其他 PD 叠加综合征。

**4.3 血尿酸因素** 刘娜、Annamaki 等<sup>[29-30]</sup>则分别对 PD 患者的血尿酸水平进行相关的研究后发现,PD 患者的血尿酸水平均较正常值低,并存在于 PD 患者病程的各个阶段,推断低血尿酸水平则可能是老年 PD 发病的潜在危险因素,这与我们之前的研究结果相一致<sup>[31]</sup>。俱西驰等<sup>[32]</sup>的研究则提出 PD 早期时患者体内血尿酸水平就呈降低趋势,当 PD 患者体内血尿酸进一步降低时,PD 患者的认知功能障碍则变得更为严重,进而得出血尿酸在 PD 患者的认知功能减退发生机制发挥着重要作用的结论,该学者还认为血尿酸可能会在 PD 中发挥着比预想更为重要的作用,提高血尿酸水平对改善 PD 患者的认知功能、记忆能力以及语言流畅能力均可能发挥着重要的促进作用。因此,通过测定 PD 患者的血尿酸水平,可对 PD 患者的认知功能障碍风险进行早期预测与判定。通过调整 PD 患者的膳食结构,在一定范围内合理、适当的提升 PD 患者的血尿酸水平,可以达到延缓或预防 PDD 的发生与发展的作用<sup>[33]</sup>。刘娜<sup>[29]</sup>、唐春林<sup>[34]</sup>等认为 PD 患者的认知功能障碍与低浓度的血尿酸存在着明显的相关性,当 PD 患者血尿酸浓度降低后,其机体对氧自由基毒性损害的阻止作用进一步减弱;由于 PD 患者体内自由基增多后促使细胞结构与功能发生不同程度的改变,进而引起黑质 DA 大量变性坏死,最终导致 PD 患者出现认知功能障碍<sup>[35]</sup>。然而新近的一项基于西班牙 PD 患者的大样本前瞻性临床研究却得出血尿酸水平与 PDD 无关

的结论。张玉虎等<sup>[36]</sup>对 PD 患者的认知功能与血尿酸水平进行了系统的研究,也认为血尿酸浓度降低与 PD 可能存在着相关性,但与 PD 认知障碍则无明显相关性。在目前普遍认为氧化应激损伤学说为认知功能障碍的发病机制这一大背景下,由于 PD 轻度认知功能损害的病理学基础存在异质性,很可能其并不是 PDD 的过度状态或痴呆前状态<sup>[20,37]</sup>,后头部的病理改变可能与氧化应激无关。

**4.4 其他因素** 同型半胱氨酸(HCY):段盼<sup>[38]</sup>、马强等<sup>[39]</sup>在对 PD 认知功能障碍的研究过程中发现,高 HCY 血症不仅是心脑血管病的危险因素,同时,与 PD 患者认知功能障碍有一定的关系。高 HCY 可导致认知障碍,且在几乎所有的 PDD 患者均可发现,高 HCY 可通过促进颈部动脉粥样硬化的形成,来进一步促使氧自由基与过氧化氢的生成,进而激活 N-甲基-D-天冬氨酸,并诱导海马神经元凋亡,最终影响神经传导速度等机制,而损害到 PD 患者的认知功能<sup>[40]</sup>。而抑郁是 PD 患者常见的非运动性症状,很多患者因抑郁而引发认知障碍,这极可能与患者在抑郁时蓝斑核心与中缝核 5-羟色胺等神经递质代谢水平明显降低有关系<sup>[25,29]</sup>。Chen-Plotkin 等<sup>[41]</sup>进行的 PDD 标记物探索试验发现,PDD 组较 PD 不并痴呆组血浆表皮生长因子(EGF)水平低,在混合 PD-PDD 队列中,可预测 79%的进展率,大部分低 EGF 水平的 PD 患者进展为 PDD,同时,在两年后的随访中发现,血浆 EGF 水平与包括语义流畅性、执行功能在内的认知功能相关,EGF 可作为预测 PD 患者认知功能水平的标志物,但仍需进一步的验证。

## 5 展望

综上所述,PD 是临床常见的神经系统变性疾病,而 PDD 也是 PD 患者最易发生的非运动症状。高龄、锥体外系症状严重、教育程度较低及较低的血尿酸水平极可能是 PDD 的危险因素。因此,PDD 的发病机制及其影响因素也成为该领域学者研究的热点,这将为全面研发治疗 PDD 的有效药物及进行现阶段提倡的疾病的修饰治疗提供更多的参考。

## 参考文献

- [1] 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.
- [2] Xu J, Gong DD, Man CF, et al. Parkinson's disease and risk of mortality: meta-analysis and systematic review[J]. *Acta Neurol Scand*, 2014, 129(2):71-79.
- [3] Lee DR, McKeith I, Mosimann U, et al. Examining carer stress in dementia; the role of subtype diagnosis and neuropsychiatric symptoms[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2013, 28(2):135-141.
- [4] Vossius C, Larsen JP, Janvin C, et al. The economic impact of cognitive impairment in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2011, 26(8):1541-1544.
- [5] Goldmann Cross R, Siderowf A, Hurtig HI. Cognitive impairment in Parkinson's disease and dementia with lewy bodies: a spectrum of disease[J]. *Neurosignals*, 2008, 16(1):24-34.
- [6] American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual*

- of Mental Disorders DSM-IV [M]. 4th eds. Text Revision (DSM-IV-TR). Washington DC: American Psychiatric Association, 2000; 78.
- [7] Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, et al. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease [J]. *Eur J Neurol*, 2013, 20(1): 16-34.
- [8] McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with lewy bodies: third report of the DLB Consortium [J]. *Neurology*, 2005, 65(12): 1863-1872.
- [9] Martinez-Martin P, Falup-Pecurariu C, Rodriguez-Blazquez C, et al. Dementia associated with Parkinson's disease: applying the Movement Disorder Society Task Force criteria [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2011, 17(8): 621-624.
- [10] Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, et al. Effect of psychiatric and other nonmotor symptoms on disability in Parkinson's disease [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2004, 52(5): 784-788.
- [11] Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, et al. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages) [J]. *J Neurol*, 2002, 249 Suppl 3: III/1-5.
- [12] Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CE, et al. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort [J]. *Brain*, 2007, 130(Pt 7): 1787-1798.
- [13] 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.
- [14] Mattila PM, Rinne JO, Helenius H, et al. Alpha-synuclein-immunoreactive cortical lewy bodies are associated with cognitive impairment in Parkinson's disease [J]. *Acta Neuropathol*, 2000, 100(3): 285-90.
- [15] Irwin DJ, White MT, Toledo JB, et al. Neuropathologic substrates of Parkinson disease dementia [J]. *Ann Neurol*, 2012, 72(4): 587-598.
- [16] Hurtig HI, Trojanowski JQ, Galvin J, et al. Alpha-synuclein cortical lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease [J]. *Neurology*, 2000, 54(10): 1916-1921.
- [17] Compta Y, Parkkinen L, O'Sullivan SS, et al. Lewy and Alzheimer-type pathologies in Parkinson's disease dementia: which is more important? [J]. *Brain*, 2011, 134(Pt 5): 1493-1505.
- [18] Weintraub D, Mavandadi S, Mamikonyan E, et al. Atomoxetine for depression and other neuropsychiatric symptoms in Parkinson disease [J]. *Neurology*, 2010, 75(5): 448-455.
- [19] Dalrymple-Alford JC, Livingston L, MacAskill MR, et al. Characterizing mild cognitive impairment in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2011, 26(4): 629-636.
- [20] Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis [J]. *Neurology*, 2010, 75(12): 1062-1069.
- [21] Silbert LC, Kaye J. Neuroimaging and cognition in Parkinson's disease dementia [J]. *Brain Pathol*, 2010, 20(3): 646-653.
- [22] Dubois B, Danzè F, Pillon B, et al. Cholinergic-dependent cognitive deficits in Parkinson's disease [J]. *Ann Neurol*, 1987, 22(1): 26-30.
- [23] 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.
- [24] 陈彤, 王鲁宁, 王振福, 等. 帕金森病痴呆相关影响因素分析 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2009, 9(5): 469-473.
- [25] Zhu K, van Hilten JJ, Marinus J. Predictors of dementia in Parkinson's disease: findings from a 5-year prospective study using the SCOPA-COG [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20(9): 980-985.
- [26] Sollinger AB, Goldstein FC, Lah JJ, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: subtypes and motor characteristics [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2010, 16(3): 177-180.
- [27] Martin RC, Okonkwo OC, Hill J, et al. Medical decision-making capacity in cognitively impaired Parkinson's disease patients without dementia [J]. *Mov Disord*, 2008, 23(13): 1867-1874.
- [28] Alves G, Fredriksen MW, Larsen JP, et al. Wearing-off symptoms in Parkinson's disease: the patient perspective: A nationwide survey in Norway [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2007, 13(Suppl): S117.
- [29] 刘娜. 帕金森病患者尿酸的改变及其与抑郁、焦虑的相关性 [J]. *实用临床医药杂志*, 2014, 18(15): 163-164.
- [30] Annamaki T, Muuronen A, Murros K, et al. Low plasma uric acid level in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2007, 22(8): 1133-1137.
- [31] 高生伟, 张炜, 侯志纵, 等. 老年帕金森病患者尿酸水平分析 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2013, 11(5): 567-569.
- [32] 俱西驰, 屈秋民, 王伟, 等. 血清尿酸水平与帕金森病认知功能障碍的关系 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2013, 33(1): 59-61.
- [33] Andreadou E, Nikolaou C, Gourmaras F, et al. Serum uric acid levels in patients with Parkinson's disease: their relationship to treatment and disease duration [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2009, 111(9): 724-728.
- [34] 唐春林. 老年帕金森病患者认知功能与尿酸等生化指标相关性分析 [J]. *亚太传统医药*, 2013, 9(10): 119-120.
- [35] González-Aramburu I, Sánchez-Juan P, Sierra M, et al. Serum uric acid and risk of dementia in Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20(6): 637-639.
- [36] 张玉虎, 甘蓉, 聂坤, 等. 帕金森病认知障碍与尿酸水平的相关性分析 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2013, 40(3): 216-219.
- [37] Adler CH, Caviness JN, Sabbagh MN, et al. Heterogeneous neuropathological findings in Parkinson's disease with mild cognitive impairment [J]. *Acta Neuropathol*, 2010, 120(6): 827-828.
- [38] 段盼, 罗华. 高同型半胱氨酸与帕金森病认知功能障碍的关系及机制 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2013, 21(4): 167-169.
- [39] 马强, 谷新医, 王久武, 等. 早期应用盐酸多奈哌齐对帕金森病伴轻度认知障碍的随机对照研究 [J]. *中国现代医生*, 2010, 48(16): 36, 43.
- [40] 李亚楠, 布娃加·吾守尔, 左热古力·艾拜都拉. 原发性高血压患者血清同型半胱氨酸、脂蛋白(a)及尿酸水平与颈动脉粥样硬化的关系 [J]. *新乡医学院学报*, 2014, 31(2): 134-136.
- [41] Chen-Plotkin AS, Hu WT, Siderouf A, et al. Plasma epidermal growth factor levels predict cognitive decline in Parkinson disease [J]. *Ann Neurol*, 2011, 69(4): 655-663.