

神经病学

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.002735

帕金森病伴认知障碍与脑小血管病的临床研究进展

张瀚文, 魏文石

(复旦大学附属华东医院神经内科、华东医院认知障碍中心, 上海 200040)

【摘要】认知障碍是帕金森病(Parkinson disease, PD)因致残性高而备受关注的非运动症状之一。大量研究发现脑小血管病与PD合并认知障碍的病理及发病机制密切相关。本文就PD患者认知障碍与脑小血管病相关研究进展进行综述。

【关键词】帕金森病; 认知障碍; 脑小血管病

【中图分类号】R741.5

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-12-22

Advances in clinical research of Parkinson disease combined with cognitive impairment and cerebral small vessel disease

Zhang Hanwen, Wei Wenshi

(Department of Neurology, Center for Cognitive Impairment, Huadong Hospital Affiliated to Fudan University)

【Abstract】Parkinson disease(PD) combined with cognitive impairment has attracted much attention due to its high disability. A large number of studies have found that cerebral small vessel disease is closely related to the pathology and pathogenesis of PD combined with cognitive impairment. This article reviews the advances in the relative research of cognitive impairment and cerebral small vessel disease in patients with PD.

【Key words】Parkinson disease; cognitive impairment; cerebral small vessel disease

帕金森病(Parkinson disease, PD)是一种慢性进行性神经变性疾病,主要临床表现为静止性震颤、肌强直、动作迟缓、姿势平衡障碍等运动症状,以及嗅觉减退、睡眠障碍、自主神经功能紊乱、认知功能减退等非运动症状(non-motor symptoms, NMS)。认知功能障碍作为PD患者常见且致残性高的非运动症状之一^[1-2],在疾病早期其患病率为20%~30%^[3],并且根据一项前瞻性研究,高达80%的PD患者会在起病20年内进一步发展为痴呆,极大地影响了PD患者的疾病进展及生活质量^[3-4]。

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是临床常见的与年龄相关的脑血管疾病,其起病隐匿、发展缓慢,临床上常缺乏特异性表现,患者可出现认知功能下降、精神情感改变、步态障碍、吞咽及排尿功能异常等。随着神经影像学

技术的进步,人们对CSVD的认识显著提高,CSVD的诊断率也明显升高。目前最重要的检测手段是神经影像学技术,根据磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)影像特征可分为5种不同亚型,分别为腔隙性脑梗死(lacunar infarction, LI)/腔隙灶(lacunae)、脑白质高信号(white matter hyperintensities, WMH)、脑微出血(cerebral microbleeds, CMBs),扩大的血管周围间隙(enlarged perivascular space, EPVS)和脑萎缩(cerebral atrophy)^[5]。相关流行病学调查研究表明,超过60%的新发PD患者存在较高的血管风险负荷,而血管风险负荷恰恰与PD患者的运动症状和认知功能密切相关。有研究表明,PD患者伴发脑小血管病的比例可高达76%^[6]。虽然已有大量研究发现导致阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者出现认知及总体功能下降的一项重要因素是CSVD,鲜有研究明确CSVD也是导致PD患者出现认知功能障碍的关键因素之一。本文主要回顾近年来相关的临床研究,对PD合并认知损害的发生率及其与脑小血管病各亚型之间的关系等方面进行综述,期望对PD认知障碍获得更深入的认识。

作者介绍:张瀚文, Email: Zhw19950512@163.com,

研究方向: 神经病学。

通信作者:魏文石, Email: weishiw1999@163.com。

基金项目:上海市卫健委健康老龄化专项资助项目(编号:2020YJZX 0109)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210106.1411.004.html>

(2021-01-08)

1 PD 患者认知功能损害的流行病学

认知功能减退作为 PD 较为常见的非运动症状,分为帕金森病轻度认知功能障碍(Parkinson disease with mild cognitive impairment,PD-MCI)和帕金森病痴呆(Parkinson disease with dementia,PDD)。PD-MCI 作为介于帕金森病认知功能正常与 PDD 之间的阶段,是 PD 患者最终发展为痴呆的危险因素^[7-8]。根据国际运动障碍协会发布的关于 PD-MCI 诊断和分级标准,可根据损害的认知域类型和数量将 PD-MCI 分为单域非遗忘型、多域非遗忘型、单域遗忘型和多域遗忘型。目前非痴呆 PD 患者 PD-MCI 患者患病率为 25%~30%,多为非遗忘型^[9-10],症状主要为学习能力下降、记忆力减退和注意力分散等。2017 年, Pedersen KF 等^[11]对 PD 患者进行 5 年随访,结果显示 65 岁及以上的患者 5 年后累积发生 PD-MCI 的发生率为 41.3%。2020 年的一项荟萃分析,共计纳入 7 053 例 PD 样本,发现合并轻度认知障碍的 PD 患者约占 40%^[12]。PD 患者最常见执行功能损害主要表现为单个功能障碍。Svenningsson P 等^[13]研究指出,60 岁以上的 PD 患者中 20%~25% 伴有认知功能障碍。2015 年, Pigott K 等^[14]对 141 例 PD 患者进行长达 6 年的纵向随访,发现基线时具有正常认知功能的受试者约有 50% 在发病 6 年内出现认知功能损害。考虑由于研究对象、样本量、对认知功能的评估方式及诊断标准等研究方法的差异,在各研究中 PD 患者伴发认知功能损害的发生率可能不同。

2 PD 认知功能损害的发病机制

PD 认知障碍的发病机制至今仍不明确,可能为氧化应激、线粒体功能损害、神经递质改变等病理机制促进淀粉样蛋白沉积与微血管病变,从而降低 PD 患者认知功能。脑小血管结构功能受损、血脑屏障损害和破坏在与年龄相关的神经退行性疾病病理过程中起关键作用。2019 年,一项关于 PD 患者脑血流功能的研究发现 PD 认知障碍组神经血管耦合异常,推测神经血管单元功能障碍可能是 PD 和 CSVD 的共同病理生理机制^[15]。多项研究证明 PD 患者可以伴发 CSVD,且检出比例高达 76%。CSVD 各亚型在 PD 患者脑内的出现率和分布部位各有不同,并且部分亚型的发生可能存在相关性,比如 WML 常出现在 EPVS 周围^[16],合并 CMBs 的 PD 患者脑白质病变更加严重^[17]。根据 Zhang G 等^[18]的报道,50 岁以上的 PD 患者脑内纹状体区无症状性 LI 的检出率为 50%。PD 患者出现 WMH 多分布于皮质下和侧脑室旁,检出率约 40%^[19]。PD 患者脑 SWI 检测出 CMBs 者占 15.79%~17.7%^[20],主要分布在脑深部灰质和幕下结构。EPVS 多出现在基底节区、半卵圆中心等部位,因其在 PD 患者中的相关研究较少,

因此出现率尚不明确^[21]。

3 脑小血管病与 PD 认知障碍的关系

3.1 PD 认知障碍合并腔隙性脑梗死/腔隙灶

MRI 可观察到新发皮质下小梗死多为直径 < 20 mm 的圆形、卵圆形或管状病灶,而腔隙灶一般为直径 3~15 mm 位于基底节或白质内的含少量脑脊液的小空腔^[22]。弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)呈现高信号的急性腔隙性梗死灶中有 28%~94%^[23]之后可发展成腔隙,其不确定性可能建立在对腔隙的界定、随访时间的长短等因素上。除此之外, DWI 也会有较大急性腔隙性梗死灶完全消失的可能性,抑或仅遗留白质高信号改变。

现有研究并未对 LI、腔隙灶两者进行明确区分,而研究方向多集中于两者对运动症状的研究,关于对 PD 患者认知障碍的研究更是少之又少。有纵向研究^[24]及横断面研究^[25]发现 40%~50% 的 50 岁以上 PD 患者伴有无症状 LI (striatal silent lacunar infarction, SSLI),与 PD 患者运动症状严重程度、Hoehn-Yahr 分期可能相关,推测其损伤机制可能因为病程早期出现在纹状体处 SSLI 破坏了黑质纹状体的纤维束。Malek N 等^[26]对 1 759 例多中心前瞻性纵向队列研究,观察其中 882 例伴有认知功能受损的 PD 患者的结构脑成像,发现有 23.7% 的患者伴有皮质下小梗死或腔隙灶。对此的解释可能是,只有 LI 累及重要神经功能区域时,PD 患者才会出现姿势不稳、步态障碍、言语流畅度下降等与认知障碍同时发生。Reed BR 等^[27]的研究推测认知障碍可能与 LI 出现在丘脑、基底节区和额颞叶区域,通过影响前额-丘脑下回路导致执行功能、记忆信息处理功能和整体认知功能受损。目前国内研究普遍接受导致认知功能障碍并非单一部位损害,但是具体关键部位尚不清楚。

3.2 PD 认知障碍合并脑白质高信号

脑白质改变通常与衰老过程相关,影像学表现为脑室旁和(或)半卵圆中心的斑点或斑片状 CT 低密度影、T2W 和 FLAIR 高信号改变,且边界模糊,多对称分布在大脑两侧。

大量研究证实 WMH 与 PD 患者运动功能受损和认知障碍有密切关系。Sunwoo MK 等^[28]的一项纵向研究表明 WMH 负担是 PD 患者认知功能减退及进展为痴呆的一个重要预测指标。Ham JH 等^[29]的研究指出病程初期伴发 WMH 的 PD 患者较无 WMH 的患者更易出现认知功能减退,且认知功能衰退的进程也会缩短。除此之外,WMH 在伴发痴呆的 PD 患者中的出现比例明显高于不伴发痴呆的 PD 患者及健康人群。正如 CSVD 不同亚型间对 PD 病人认知功能影响有差异,WMH 分布在脑内的部位不同,功能受损的认知领域也略有不同。据报道,额叶深部 WMH 可能通过损害皮质基底节环路从而降低 PD 患者执行能力及语意流畅度^[30]。而额颞区

WMH可能影响额叶皮质下环路及颞叶内侧边缘-间脑记忆系统,导致PD患者的视空间记忆力、注意力、学习能力下降^[31]。其他研究表明PDD和PD-MCI患者均具有较高的血管危险因素发生率,并且出现在额叶、顶叶和枕叶区域的脑室周围和深部的比例更大^[32]。韩国的横向研究与纵向研究均提示WMH可以作为PD患者早期出现认知功能减退的敏感预测因素^[28]。有趣的是,最近一项来自DeNoPa队列的研究对纳入的108位PD患者进行为期24个月的观察研究,得出的结论却是不能确定整体或局部WMH负荷作为新发PD患者认知能力下降的预测指标,但在PD患者病程晚期认知功能下降则发挥较为重要的作用^[3]。

之前的研究显示高血压、糖尿病、吸烟和高龄等是WMH的经典危险因素。Shen Y等^[33]的研究表明低叶酸水平是PD患者脑白质病变的危险因素,但是与其他经典血管疾病危险因素无相关性。有研究表明在PD动物模型中补充叶酸可通过减少氧化应激起到神经保护作用^[34]。

3.3 PD认知障碍合并脑微出血

脑微出血是脑内微小血管病变引起的以微小出血为主要特点的脑实质亚临床损害。影像学上将T2梯度回波(T2 weighted imaging, T2WI)或磁敏感加权成像(susceptibility-weighted imaging, SWI)序列上大小均一的圆形或卵圆形的直径<10 mm的低信号病灶定义为CMBs^[35],多发生于皮质-皮质下交界处、大脑半球深部及脑干和小脑等部位。

大量研究报道,CMBs发生在合并认知功能障碍的PD人群中的频率较高,伴有痴呆的PD患者CMBs的被检出率高至26.1%~36.6%^[36-37]。在一项基于亚洲人群PD患者合并CMBs的研究中,中国人群的发生率为16%^[20],韩国为17.7%~21%^[34,38],日本为14.5%~17.4%^[39-40]。与无痴呆的PD患者和

健康人群相比,PD患者CMBs更常见。在一项大型研究中发现,脑叶CMBs患者认知受损表现为信息处理速度和执行能力下降,而深部区CMBs对认知功能的影响较小^[41]。Werring DJ等^[35]研究发现CMBs患者执行功能障碍发生率明显增高,并且logistic回归分析显示CMBs是执行功能障碍的独立危险因素,且CMBs多见于额叶及基底节,推测该病理机制可能是CMBs参与破坏前脑基底投射到皮质的胆碱能纤维^[42]。但也有部分研究显示CMBs与原发性PD患者的认知无明显相关性^[37],因此目前尚无确切结论。

3.4 PD认知障碍合并血管周围间隙扩张

脑内血管周围间隙(perivascular spaces, PVS)在MRI常规序列上不可见,仅扩大的血管周围间隙(enlarged perivascular spaces, EPVS)可被显示。MRI观察到垂直切面(如基底节)时PVS呈圆形,平行切面(如额叶侧面、颞顶叶皮质下白质)时又呈线样^[21]。生理性周围间隙扩大出现在任何年龄阶段均可视为合理存在,但数目过多则应判作异常。

最初,病理学研究认为EPVS不能明确反映脑实质的损伤,因而被认为缺乏临床意义。有研究表明在健康的老年人和患有大脑SVD的人中,EPVS与认知功能降低有关,但也有些研究报告称EPVS与认知功能障碍没有关联,推测这些研究之间的差异可能是与样本量小和评估EPVS方法的异质性相关。Hilal S等^[43]对奥地利卒中预防家庭研究(ASPS-Fam)、波美拉尼亚健康研究(SHIP)、鹿特丹研究(RS)、新加坡痴呆流行病学研究(EDIS)和中国香港亚临床脑损伤风险指数研究(CU-RISK)5项基于人群的大型研究进行了荟萃分析,最终共纳入3575人,未发现EPVS与整体认知功能之间有趋势或边界关联。同时还发现大脑的4个区域EPVS与认知功能也无关联。MacLulich AMJ等^[44]研究提示RSSL可能

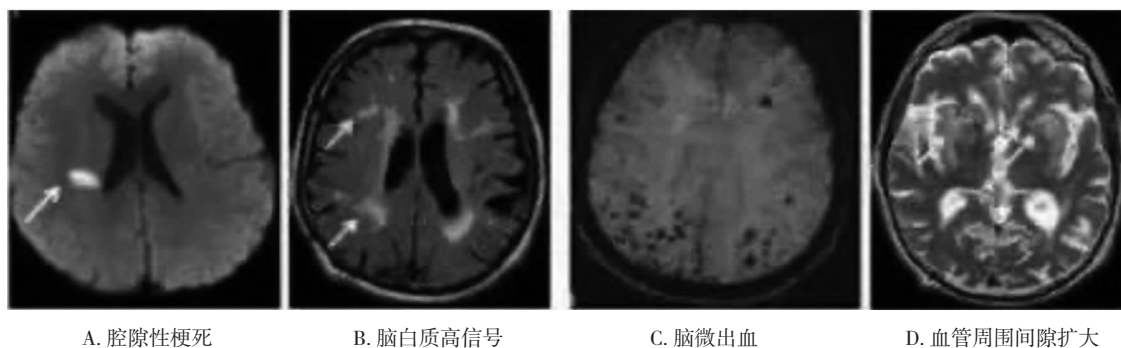


图1 脑小血管病典型磁共振影像学表现

表1 PD认知障碍合并CSVD亚型常见部位及认知功能域的相关性

亚型	常见部位	可能相关的认知功能域
腔隙性脑梗死与腔隙灶	额叶、基底节区、丘脑	执行功能、记忆、信息处理
脑白质高信号	脑室周围、额颞叶、深部皮质	视空间、执行能力、记忆、注意力、学习能力、语义流畅度
脑微出血	脑叶	信息处理、执行能力
血管周围间隙扩张	尚不明确	整体认知功能

降低 PD 患者对左旋多巴的反应性,说明脑内发现 EPVS 可能会影响 PD 患者的预后。目前 EPVS 增多与认知障碍的关系在 PD 患者中尚无报道,需要进一步大样本的临床观察及随访进行深入研究。

4 治 疗

目前,对于合并 CSVD 的 PD 患者认知功能减退的治疗多参考 AD 等其他类型痴呆,包括药物治疗和非药物治疗。2019 年,一项荟萃分析证明多奈哌齐治疗 AD 具有显著疗效,临床上推荐使用多奈哌齐改善 CSVD 相关认知功能障碍^[45]。而美金刚、卡巴拉汀、盐酸托莫西汀等治疗痴呆的药物虽能认知损害和痴呆有轻度治疗作用,但对于伴有 CSVD 的 PD 患者认知障碍的改善临床效果证据不足,仍需多中心、大样本临床试验的进一步证实^[46]。非药物治疗手段包括经颅直流电刺激、认知康复训练可改善 PD 患者认知功能,但临床疗效仍需进一步验证^[47]。

5 结 语

认知障碍和痴呆是公认的 PD 不断发展的神经退行性过程的后果,患者在执行功能、注意力、记忆、语言、视觉空间等领域出现功能异常,其生活质量和预后受到严重影响,同时也给家庭和社会带来沉重负担。尽管目前对于 PD 伴认知障碍与脑小血管病的研究逐渐增多,但其病理机制仍未明确,且在对 CSVD 进行干预是否有利于改善 PD 认知障碍症状及延缓疾病进展等方面尚无临床研究报道。因此,未来还需完善大型前瞻性研究以及相关的基础实验来明确脑小血管病与 PD 认知功能障碍的联系及作用的具体机制,为 PD 患者诊疗和改善预后提供线索和思路。

参 考 文 献

- [1] Delgado-Alvarado M, Gago B, Navalpotro-Gomez I, et al. Biomarkers for dementia and mild cognitive impairment in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2016, 31(6):861-881.
- [2] Winter Y, von Campenhausen S, Arend M, et al. Health-related quality of life and its determinants in Parkinson's disease: results of an Italian cohort study[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2011, 17(4):265-269.
- [3] Hanning U, Teuber A, Lang E, et al. White matter hyperintensities are not associated with cognitive decline in early Parkinson's disease: the DeNoPa cohort[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 69:61-67.
- [4] Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes OB, et al. Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study[J]. *JAMA Neurol*, 2013, 70(5):580-586.
- [5] 黄一宁. 中国脑小血管病诊治共识[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(10):838-844.
- [6] Song IU, Lee JE, Kwon DY, et al. Parkinson's disease might increase the risk of cerebral ischemic lesions[J]. *Int J Med Sci*, 2017, 14(4):319-322.
- [7] Hoogland J, Boel JA, de Bie RMA, et al. Mild cognitive impairment as a risk factor for Parkinson's disease dementia[J]. *Mov Disord*, 2017, 32(7):1056-1065.
- [8] Saredakis D, Collins-Praino LE, Gutteridge DS, et al. Conversion to MCI and dementia in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 65:20-31.
- [9] Weintraub D, Tröster AI, Marras C, et al. Initial cognitive changes in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2018, 33(4):511-519.
- [10] Wood KL, Myall DJ, Livingston L, et al. Different PD-MCI criteria and risk of dementia in Parkinson's disease: 4-year longitudinal study[J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2016, 2:15027.
- [11] Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes OB, et al. Natural course of mild cognitive impairment in Parkinson disease: a 5-year population-based study[J]. *Neurology*, 2017, 88(8):767-774.
- [12] Baiano C, Barone P, Trojano L, et al. Prevalence and clinical aspects of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a meta-analysis[J]. *Mov Disord*, 2020, 35(1):45-54.
- [13] Svenningsson P, Westman E, Ballard C, et al. Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers, and treatment[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(8):697-707.
- [14] Pigott K, Rick J, Xie SX, et al. Longitudinal study of normal cognition in Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2015, 85(15):1276-1282.
- [15] Gutteridge DS, Saredakis D, Badcock NA, et al. Cerebrovascular function during cognition in Parkinson's disease: a functional transcranial Doppler sonography study[J]. *J Neurol Sci*, 2020, 408:116578.
- [16] Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(5):483-497.
- [17] Yamada S, Saiki M, Satow T, et al. Periventricular and deep white matter leukoariosis have a closer association with cerebral microbleeds than age[J]. *Eur J Neurol*, 2012, 19(1):98-104.
- [18] Zhang G, Zhang Y, Zhang C, et al. Striatal silent lacunar infarction is associated with changes to the substantia nigra in patients with early-stage Parkinson's disease: a diffusion kurtosis imaging study[J]. *J Clin Neurosci*, 2016, 33:138-141.
- [19] Lee SJ, Kim JS, Lee KS, et al. The severity of leukoariosis correlates with the clinical phenotype of Parkinson's disease[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2009, 49(2):255-259.
- [20] He D, Liu CF, Chu L, et al. The risk factors and pattern of cerebral microbleeds in Parkinson's disease[J]. *Int J Neurosci*, 2017, 127(10):909-914.
- [21] Shibata K, Sugiura M, Nishimura Y, et al. The effect of small vessel disease on motor and cognitive function in Parkinson's disease[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2019, 182:58-62.

- [22] Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(8): 822–838.
- [23] 贾俊栋, 岳卫东. 脑小血管病研究进展[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2015, 15(2): 98–102.
- [24] Song IU, Kim YD, Cho HJ, et al. The effects of silent cerebral ischemic lesions on the prognosis of idiopathic Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013, 19(8): 761–763.
- [25] Hanna-Pladdy B, Jones K, Cabanban R, et al. Predictors of mild cognitive impairment in early-stage Parkinson's disease[J]. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2013, 3(1): 168–178.
- [26] Malek N, Lawton MA, Swallow DMA, et al. Vascular disease and vascular risk factors in relation to motor features and cognition in early Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2016, 31(10): 1518–1526.
- [27] Reed BR, Eberling JL, Mungas D, et al. Effects of white matter lesions and lacunes on cortical function[J]. *JAMA Neurol*, 2004, 61(10): 1545–1550.
- [28] Sunwoo MK, Jeon S, Ham JH, et al. The burden of white matter hyperintensities is a predictor of progressive mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease[J]. *Eur J Neurol*, 2014, 21(6): 922.
- [29] Ham JH, Lee JJ, Sunwoo MK, et al. Effect of olfactory impairment and white matter hyperintensities on cognition in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 24: 95–99.
- [30] Vesely B, Rektor I. The contribution of white matter lesions (WML) to Parkinson's disease cognitive impairment symptoms: a critical review of the literature[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 22S1: S166–S170.
- [31] Theilmann RJ, Reed JD, Song DD, et al. White-matter changes correlate with cognitive functioning in Parkinson's disease[J]. *Front Neurol*, 2013, 4: 37.
- [32] Shin J, Choi S, Lee HS, et al. Subcortical white matter hyperintensities within the cholinergic pathways of Parkinson's disease patients according to cognitive status[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83(3): 315–321.
- [33] Shen Y, Dong ZF, Pan PL, et al. Association of homocysteine, folate, and white matter hyperintensities in Parkinson's patients with different motor phenotypes[J]. *Neurol Sci*, 2019, 40(9): 1855–1863.
- [34] Haghdoost-Yazdi H, Fraidouni N, Faraji A, et al. High intake of folic acid or complex of B vitamins provides anti-Parkinsonism effect; no role for serum level of homocysteine[J]. *Behav Brain Res*, 2012, 233(2): 375–381.
- [35] Werring DJ, Frazer DW, Coward LJ, et al. Cognitive dysfunction in patients with cerebral microbleeds on T2*-weighted gradient-echo MRI[J]. *Brain*, 2004, 127(Pt10): 2265–2275.
- [36] Ham JH, Yi H, Sunwoo MK, et al. Cerebral microbleeds in patients with Parkinson's disease[J]. *J Neurol*, 2014, 261(8): 1628–1635.
- [37] Kim SW, Chung SJ, Oh YS, et al. Cerebral microbleeds in patients with dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia[J]. *A-JNR Am J Neuroradiol*, 2015, 36(9): 1642–1647.
- [38] Kim JH, Park J, Kim YH, et al. Characterization of cerebral microbleeds in idiopathic Parkinson's disease[J]. *Eur J Neurol*, 2015, 22(2): 377–383.
- [39] Daida K, Tanaka R, Yamashiro K, et al. The presence of cerebral microbleeds is associated with cognitive impairment in Parkinson's disease[J]. *J Neurol Sci*, 2018, 393: 39–44.
- [40] Yamashiro K, Tanaka R, Hoshino Y, et al. The prevalence and risk factors of cerebral microbleeds in patients with Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21(9): 1076–1081.
- [41] Poels MM, Ikram MA, van der Lugt A, et al. Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function: the Rotterdam scan study[J]. *Neurology*, 2012, 78(5): 326–333.
- [42] Yakushiji Y, Nishiyama M, Yakushiji S, et al. Brain microbleeds and global cognitive function in adults without neurological disorder[J]. *Stroke*, 2008, 39(12): 3323–3328.
- [43] Hilal S, Tan CS, Adams HHH, et al. Enlarged perivascular spaces and cognition: a meta-analysis of 5 population-based studies[J]. *Neurology*, 2018, 91(9): e832–e842.
- [44] MacLulich AMJ, Wardlaw JM, Ferguson KJ, et al. Enlarged perivascular spaces are associated with cognitive function in healthy elderly men[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75(11): 1519–1523.
- [45] Noufi P, Khoury R, Jeyakumar S, et al. Use of cholinesterase inhibitors in non-Alzheimer's dementias[J]. *Drugs Aging*, 2019, 36(8): 719–731.
- [46] Folch J, Busquets O, Etcheto M, et al. Memantine for the treatment of dementia: a review on its current and future applications[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 62(3): 1223–1240.
- [47] Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease: an evidence-based medicine review[J]. *Mov Disord*, 2019, 34(2): 180–198.

(责任编辑:唐秋姗)