

帕金森病的认知障碍

叶铮^{1,2,3}

1. 中国科学院心理研究所;中国科学院心理健康重点实验室,北京 100101
2. 中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心,上海 200031
3. 中国科学院大学心理系,北京 100049

摘要 帕金森病是仅次于老年痴呆的第二大神经退行性疾病。随着社会老龄化的加剧,帕金森病的患病率大幅提高。认知障碍等非运动症状是目前影响帕金森病患者生活质量的主要因素。帕金森病认知障碍的生物学机制目前尚不明确,临床上患病率高、识别率低,缺乏有效的治疗手段。本文将围绕帕金森病认知障碍的前沿热点问题,介绍相关神经科学和医学研究的最新进展,涵盖认知障碍的神经化学基础、风险基因、其他非运动症状的影响和生物标记物等。

关键词 帕金森病;认知障碍;神经化学;基因;非运动症状;生物标记物

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是中老年人常见的神经退行性疾病。中国 65 岁以上老年人的 PD 患病率约为 1.7%, 80 岁以上老年人则高达 4%。中国现有 270 多万 PD 患者,并以每年 10 万人的速度递增。

PD 不仅引起静止性震颤、肌强直、运动迟缓和姿势平衡障碍等运动症状,还伴随认知障碍、睡眠障碍、感觉障碍、焦虑抑郁等非运动症状。尽管临床诊断和治疗仍以运动症状为主,但认知障碍等非运动症状对患者生活质量和日常生活自理能力的影响更大。

PD 认知障碍的研究和治疗难点是临床异质性。一方面, PD 损伤多种认知功能,包括执行功能、工作记忆、语言、记忆和视觉空间功能。另一方面,无论是认知障碍的临床表现,还是从轻度认知障碍到痴呆的进展速度,患者间都存在很大的个体差异。造成这种异质性的生物学机制尚不清楚,可能是多巴胺、去甲肾上腺素、乙酰胆碱等多个神经化学系统的损伤累加造成的。目前,治疗手段非常有限。本文将从神经化学基础、风险基因、其他非运动症状的影响和生物标记物等角度介绍 PD 认知障碍的研究热点和最新进展。

1 PD 的认知障碍现状

1.1 患病率高识别率低

PD 认知障碍表现为注意、记忆、语言、视觉空间和执行功能等多个领域的功能异常。不同于老年痴呆, PD 认知障碍不是以健忘,而是以工作记忆损伤和执行功能异常为首要特征。根据严重程度分为 PD 轻度认知障碍和 PD 痴呆。

PD 认知障碍的识别可参考国际帕金森病和运动障碍病

协会(简称运动障碍病协会)2007 年发布的 PD 痴呆诊断标准^[1]和 2012 年发布的 PD 轻度认知障碍诊断标准^[2]。在临床实践中, PD 认知障碍的识别依赖于患者本人及家属的报告、临床医生的观察和简易的认知筛查量表。但最近有研究表明,无论是患者本人还是照顾者都无法准确地识别和报告患者在特定认知领域的功能异常^[3]。这一发现提示研究者和临床医生应谨慎对待患者本人及家属的报告,不能以主观报告作为诊断 PD 认知障碍的主要依据,应该寻求客观的认知功能检测指标和生物标记物。

认知障碍在 PD 患者中十分普遍。新发患者就有 26%~36% 出现轻度认知障碍。随着病情的发展,认知障碍逐渐加重,10 年内会有 46% 的患者进展为痴呆^[4],20 年内会有 83% 的患者进展为痴呆^[5]。即使在确诊时认知功能正常的患者,6 年后也会有 47% 出现不同程度的认知障碍^[6],给家庭和社会造成沉重的负担。因此,治疗 PD 认知障碍迫在眉睫。

1.2 缺乏有效的治疗手段

目前没有治愈 PD 的有效手段,临床上主要通过药物和手术治疗缓解运动症状。但现有的干预方式对认知障碍的治疗效果非常有限,甚至可能加重患者的认知功能异常。

药物治疗是 PD 最主要的治疗方式。运动障碍病协会于 2011 年系统地回顾了治疗 PD 认知障碍的现有药物,发现除治疗痴呆的胆碱酯酶抑制剂卡巴拉汀外,其他药物都缺乏充分的支持证据^[7]。2015 年,Goldman 等^[8]系统地回顾了前一综述发表以后完成的药物临床试验,没有发现可治疗 PD 痴呆的新药,治疗 PD 轻度认知障碍的新药均在临床试验中宣告失败(包括卡巴拉汀贴剂和单胺氧化酶 B 抑制剂雷沙吉兰)。

收稿日期:2017-08-15;修回日期:2017-08-24

基金项目:国家“千人计划”青年项目

作者简介:叶铮,研究员,研究方向为帕金森病认知障碍的神经生物学基础,电子信箱:yez@psych.ac.cn

引用格式:叶铮. 帕金森病的认知障碍[J]. 科技导报, 2017, 35(19): 49-55; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2017.19.006

以丘脑底核为靶点的脑深部电刺激(手术治疗)是药物治疗的补充。过去认为脑深部电刺激对认知功能影响甚微。Parsons等^[9]对1990—2006年涉及612名PD患者的28项脑深部电刺激研究进行荟萃分析发现,电刺激丘脑底核会损害语言和执行功能。这一发现得到了Witt等^[10]的多中心研究的支持。最近Alomar等^[11]专门就脑深部电刺激后语言和言语功能的不良反应进行了荟萃分析,发现8%接受单侧刺激的PD患者和32%接受双侧刺激的PD患者出现了言语和语言功能障碍。目前还不清楚这种损害的机制,Daniels等^[12]指出,患者的年龄、运动症状的严重程度、多巴胺类抗PD药物的剂量、电极的植入位置和刺激参数等都是认知损害的风险因素。

认知功能训练是近年来备受关注的非药物、非侵入性干预手段。相关研究有很多,其中严格遵循随机对照试验标准的却很少。Leung等^[13]在1109项相关研究中,仅发现7项符合试验标准。基于这7项研究的荟萃分析表明,认知训练能在一定程度上改善患者的执行功能、工作记忆和加工速度,但不能改善注意、记忆、视觉空间功能或整体认知能力,也无法提高生活质量或日常生活自理能力^[13]。Leung等指出,现有研究存在很多问题,如受试者样本量偏小(仅15~73人),训练模式(计算机化的训练还是纸笔训练,个体训练还是团体训练)和时长(单次训练的时间,整个疗程的长度)差异较大。此外,现有研究多以临床早期认知功能正常的PD患者为试验对象,而不是更需要治疗的PD认知障碍患者,不能不说是一大缺陷。这个领域有待证实的问题包括:认知训练能否有效提高患者的日常生活自理能力;训练效果能否持久;认知功能差、痴呆风险高的患者能否从训练中获益;认知训练如何与药物和手术治疗,以及其他康复手段配合。

2 PD 认知障碍的神经化学基础

工作记忆损伤和执行功能异常是PD认知障碍的早期特征。这些认知障碍的神经化学机制十分复杂。有些源于PD导致的多巴胺不足,能通过服用多巴胺类抗PD药物得到改善,如工作记忆、任务切换等;有些源于药物治疗导致的多巴胺过量,如反转学习、风险决策等;还有些受去甲肾上腺素能、五羟色胺能或胆碱能系统的调控,与多巴胺无关,如反应抑制、冲突解决等。目前,研究较为充分的是工作记忆和反应抑制的神经化学基础。

2.1 多巴胺与工作记忆

工作记忆是在秒级的时间尺度上加工和存储信息的能力,是语言、决策和问题解决等高级认知功能的基础。工作记忆损伤会使患者思维僵化、刻板。工作记忆的神经基础是外侧前额叶。当外界刺激消失后,前额叶的锥体细胞会以持续放电的形式表征该刺激的视觉特征(如颜色、形状)、空间位置和持续时间,甚至是复杂的视觉模式和抽象类别(如猫/狗、面孔/场景),实现对外界刺激的短时记忆。

多巴胺是工作记忆的神经化学基础。在非人灵长类实验中,损耗大脑多巴胺或阻断前额叶的多巴胺D1受体体会引起工作记忆损伤;给予多巴胺D1受体激动剂能改善由多巴胺损耗引起的工作记忆损伤。在PD患者中,给予左旋多巴、多巴胺D1/D2受体激动剂或D2/D3受体激动剂都能改善部分PD患者(尤其是原本工作记忆较差的患者)的工作记忆^[14]。但具体的生物学机制尚不清楚。Durstewitz等^[15]的双稳态理论认为,工作记忆受多巴胺D1家族受体和D2家族受体的共同调控:D1家族受体介导多巴胺的持续释放,阻止与当前任务无关的信息进入工作记忆,确保已经进入工作记忆的信息得到稳定的存储;D2家族受体介导多巴胺的瞬态释放,允许与当前任务有关的新信息进入工作记忆,从而更新工作记忆中的旧信息^[15]。也就是说,左旋多巴和多巴胺D1受体激动剂可能增强工作记忆的稳定性,多巴胺D2受体激动剂可能增强工作记忆的灵活性。这一理论得到脑片膜片钳实验和健康成人药物实验的支持,但还有待在PD患者中验证。

2.2 去甲肾上腺素、五羟色胺和反应抑制

反应抑制即抑制不恰当的动作或言语反应,可能是克制一个想做还没做的动作(一句想说还没说的话),也可能是终止一个正在做的动作(一句正在说的话)。反应抑制损伤会使患者自制力差、行事冲动。健康成人的磁共振成像研究和皮层脑电图研究一致表明,反应抑制的神经基础是腹外侧前额叶。

在动物模型中,这两种类型的反应抑制都与多巴胺无关,且在神经化学上是完全分离的:终止功能受去甲肾上腺素能系统的调控,克制功能受五羟色胺能系统的调控。

在人类患者中,情况就比较复杂。克制功能只受五羟色胺能系统的调控。在要求等待和克制的任务中,与健康老年人相比,PD患者腹外侧前额叶的激活较弱,行为表现较差。给予五羟色胺再摄取抑制剂西酞普兰会增强患者腹外侧前额叶的激活,改善部分患者的克制功能,对病情较重的患者尤为有效^[16]。终止功能则与去甲肾上腺素和五羟色胺都有关,可能还间接受到多巴胺能系统的调控。在要求终止动作的任务中,与健康老年人相比,PD患者腹外侧前额叶的激活较弱,腹外侧前额叶-纹状体之间的功能连接较弱,行为表现较差。给予去甲肾上腺素再摄取抑制剂托莫西汀不仅会增强患者腹外侧前额叶的激活,还会增强腹外侧前额叶-纹状体之间的功能连接,改善部分患者的终止功能,对年龄较大、病情较重的患者尤为有效^[17]。托莫西汀目前作为治疗PD轻度认知障碍的药物已进入临床试验。尽管给予左旋多巴不会改善反应抑制,但给予多巴胺/去甲肾上腺素再摄取抑制剂盐酸哌甲酯往往比单纯用去甲肾上腺素再摄取抑制剂的干预效果更加明显,提示多巴胺可能会间接增强反应抑制。

3 基因对PD认知障碍的影响

PD是基因、环境和老龄化等多种因素共同作用的结果。

已经确定了18个与PD相关的基因,但很少有研究关注这些基因(如*LRRK2*、*SNCA*)与PD认知障碍的关系。实际上,PD患者认知功能衰退的程度和速度有很大的个体差异。部分患者在疾病早期就出现轻度认知障碍,并迅速进展为痴呆。相关基因在PD认知障碍的发生过程中起什么作用;如何根据患者的基因型实施针对性的临床试验和个性化的长期管理,这些问题正吸引着越来越多的研究者。

3.1 *LRRK2*基因

*LRRK2*基因是研究最多的PD风险基因之一,位于人类染色体12q12,负责编码富含亮氨酸重复的蛋白激酶-2。*LRRK2*基因突变会引起*LRRK2*激酶活性上升和细胞凋亡,*LRRK2*蛋白在自身磷酸化或底物磷酸化后会产生毒性,导致PD的产生。*LRRK2*基因突变的PD患者具有PD典型的病理和临床表现。在病理上,脑干和新皮层出现路易小体,黑质-纹状体通路多巴胺能神经元缺失。在临床上,发病晚、进展慢,多以静止性震颤和运动迟缓为首发症状,左旋多巴治疗反应良好。

*LRRK2*基因最常见、研究最多的突变是G2019S。G2019S突变在德系犹太人群和北非人群中较为常见(20%~40%),在亚洲人群中极为罕见(<0.1%)。Healy等^[18]的多中心研究发现,G2019S突变不会加重患者整体认知能力的衰退,反而会降低痴呆的风险。G2019S突变的PD患者有23%出现痴呆,而无此突变的患者有72%出现痴呆。此外,G2019S突变的非痴呆PD患者2年内进展为痴呆的比例也小于无此突变的患者^[18]。这一发现得到了其他研究的支持,包括一项涉及1638名中国PD患者的队列研究^[19]。

目前还不清楚G2019S突变是否会影响到执行功能、工作记忆等特定的认知功能。现有的研究样本量偏小,结果也不一致。例如,Thaler等^[20]在一个德系犹太人样本(30人)中发现,G2019S突变会损害执行功能^[20];但在另外两个独立的德系犹太人样本(19—38人)中却发现,G2019S突变不会影响执行功能或工作记忆。

在中国大陆、台湾地区和新加坡的汉族PD患者中,*LRRK2*基因最常见的突变是G2385R(6%~10%)和R1628P(7%)。但极少有研究探索这两种突变与PD认知障碍的关系,目前仅有一项韩国的研究。未来中国学者应更关注G2385R、R1628P等在汉族PD患者中发生率高的突变,确定这些突变与认知功能的关系,进而研发针对中国PD患者的新的治疗手段。

3.2 *SNCA*基因

*SNCA*基因位于人类染色体4q21-q23,负责编码 α -突触核蛋白。 α -突触核蛋白是路易小体的主要成分。*SNCA*基因突变会引起 α -突触核蛋白聚集,产生神经毒性,损害突触功能,导致PD的产生。在病理上,*SNCA*基因突变的PD患者除路易小体外还有皮质海绵样的改变。在临床上,发病早、进展快,痴呆发生率高,提示*SNCA*基因突变会损害PD患者的整体认知能力。

*SNCA*基因有3种常见的突变(A53T、A30P和E46K),其中研究最多的是A53T突变。A53T突变多见于希腊和意大利的高加索人种,在亚洲人群中十分罕见(约1%)。目前几乎没有研究直接探讨*SNCA*基因突变与PD认知障碍的关系。

3.3 *GBA*基因

*GBA*基因位于人类染色体1q21,负责编码葡萄糖脑苷脂酶。*GBA*基因突变会导致戈谢病,部分戈谢病患者具有帕金森综合征的临床表现,包括发病早,无明显的静止性震颤,左旋多巴治疗反应差等。在病理上,*GBA*基因突变的PD患者会在边缘系统和新皮层出现路易小体。

*GBA*基因最常见的突变是N370S和L444P,其中N370S是德系犹太人群最常见的突变,L444P是中国人最最常见的突变。这两种突变对整体认知能力的影响十分明显。一项涉及790名PD患者的研究表明,*GBA*基因突变(主要是L444P和N370S)患者发生痴呆的比例为48%,而这个比例在散发性PD患者中一般为24%~31%^[21]。Winder-Rhodes等^[22]历时10年的追踪研究表明,*GBA*基因突变的PD患者在确诊后46个月内就会出现整体认知能力的明显衰退,而无此突变的患者则需要82个月^[22]。上述发现得到了中国人队列研究和荟萃分析的支持^[23]。

*GBA*基因突变与执行功能和工作记忆的损伤尤为相关。Mata等^[24]的多中心研究发现,*GBA*基因突变(主要是L444P和N370S)的PD患者不仅整体认知能力较差,在工作记忆、执行功能和视觉空间任务中的表现也比无此突变的PD患者差^[24]。

由于样本量有限,绝大多数研究没有区分*GBA*基因的突变类型。只有Cilia等^[25]在一项涉及2764名PD患者的队列研究中比较了L444P突变和N370S突变对认知障碍的影响,研究发现L444P突变比N370S突变的PD患者具有更大的痴呆风险^[25]。这一发现为未来实施精细的大型队列研究提供了思路。

3.4 *COMT*基因

*COMT*基因位于人类染色体22q11.1-q11。它负责编码的儿茶酚氧位甲基转移酶是多巴胺的主要代谢酶,也是前额叶细胞外多巴胺水平的重要调节机制。Val等位基因的表达会将*COMT*酶活性提高38%,使前额叶细胞外多巴胺水平下降。因此,基因型Val/Val、Val/Met、Met/Met的酶活性依次降低,而前额叶细胞外多巴胺水平依次上升。在中国和其他亚洲人群中,Val等位基因占主导地位(约70%),基因型也以Val/Val为主(约50%)。

没有证据表明*COMT*基因会影响PD患者的整体认知能力或痴呆患病率。研究者大多聚焦在*COMT*基因对工作记忆和执行功能等前额叶功能的调控作用。在健康成人中,Val等位基因的表达会使前额叶的多巴胺维持在较高的水平,有利于工作记忆和执行功能。在PD患者中,多巴胺水平与前额叶功能的关系不再是简单的线性,而是呈倒U型的曲线,*COMT*基因与前额叶功能的关系也更加复杂。Williams-Gray

等^[26]历时 10 年的队列研究发现, *COMT* 基因与病程之间存在交互作用: 在疾病早期(从刚刚确诊到确诊后 1.6 年), *Met* 等位基因的表达会损害前额叶的执行功能; 但随着病情的发展, *Met/Met* 基因型的 PD 患者的执行功能逐渐改善; 到疾病晚期, 基因型就不再影响执行功能^[26]。随后 Nombela 等^[27]发现, *COMT* 基因与多巴胺类抗 PD 药物的剂量之间也存在交互作用: *Met/Met* 基因型的 PD 患者在低剂量条件下比在高剂量条件下前额叶激活更强, *Val/Val* 基因型的 PD 患者在高剂量条件下比在低剂量条件下前额叶激活更强, 前额叶激活强有利于执行功能^[27]。遗憾的是, 目前还没有研究探讨 *COMT* 基因与病程、药物剂量的三重交互作用, 但这个问题很有临床意义。

3.5 APOE 基因

APOE 基因位于人类染色体 19q13.2。它负责编码的载脂蛋白 E 与脂质代谢的调节、中枢神经系统的生长发育和损伤修复有关, 与 β -淀粉样蛋白沉积直接相关。*APOE* 基因有 3 种等位基因 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 和 $\epsilon 4$, 其中 $\epsilon 4$ 等位基因会增加老年痴呆的风险, $\epsilon 2$ 等位基因则对老年痴呆有预防保护作用。由于 β -淀粉样蛋白不是 PD 典型的病理变化, *APOE* 基因很可能在 PD 和老年痴呆的发生过程中扮演了极为不同的角色, 但其机制尚不明确。

有关 $\epsilon 4$ 等位基因与 PD 认知障碍的研究较多, 但结果很不一致。Mata 等^[28]发现, $\epsilon 4$ 等位基因的表达会损害 PD 患者的整体认知能力和记忆、语言、执行功能、工作记忆等多种认知功能^[28]。Nombela 等^[27]发现, $\epsilon 4$ 等位基因的表达会降低 PD 患者颞叶和顶叶的激活, 从而影响记忆编码^[27]。但也存在相反的研究结果。例如, Federoff 等^[29]发现, $\epsilon 2$ 和 $\epsilon 4$ 等位基因的表达都不影响 PD 患者的整体认知能力^[29]。Williams-Gray 等^[4]和 Kurz 等^[30]的追踪研究也都没有发现 $\epsilon 4$ 等位基因与 PD 患者 5~12 年内的整体认知能力衰退有关。

3.6 MAPT 基因

MAPT 基因位于人类染色体 17q21.2。它负责编码的神经元微管相关 tau 蛋白与增强微管稳定性、维持神经轴突的正常运输有关。尽管 tau 蛋白的过度磷酸化聚集不是 PD 典型的病理变化, 但 *MAPT* 基因的 H1/H1 基因型会增加罹患 PD 的风险。

有关 H1 等位基因与 PD 认知障碍的研究不多, 结果也不一致。Williams-Gray 等^[4]的追踪研究表明, H1/H1 基因型的 PD 患者的整体认知能力衰退更快, 更容易进展为痴呆。但 Mata 等^[28]的结果与之相反, 发现 H1 等位基因的表达并不影响 PD 患者的整体认知能力或任何特定领域的认知功能^[28]。

4 非运动症状对 PD 认知障碍的影响

其他非运动症状的出现可能加重 PD 认知障碍。目前研究较多的是睡眠障碍、嗅觉减退、抑郁、淡漠和体位性低血压对 PD 认知障碍的影响, 但得到较多证据支持的只有睡眠障碍(特别是快速眼动期睡眠行为障碍)的影响。

4.1 睡眠障碍

睡眠-觉醒障碍是 PD 和其他神经退行性疾病的征兆。在 PD 患者中, 各种睡眠障碍十分普遍, 包括快速眼动期睡眠行为障碍(39%~46%)、失眠(30%~59%)、不宁腿综合征(3%~21%)、日间嗜睡(20%~60%)和睡眠呼吸障碍(15%~76%)等。Pushpanathan 等^[31]对 16 项相关研究进行荟萃分析发现, 睡眠障碍会损害 PD 患者的执行功能、记忆和整体认知能力^[31]。Pushpanathan 等的研究没有区分睡眠障碍的类型。实际上, 与其他睡眠障碍相比, 快速眼动期睡眠行为障碍与 PD 认知障碍关系更为密切。Anang 等^[32]的追踪研究发现, 基线期出现快速眼动期睡眠障碍将大大增加 PD 患者在 4 年内进展为痴呆的风险, 但基线期的日间嗜睡或失眠并不会增加痴呆的风险^[32]。

目前, 还不清楚快速眼动期睡眠行为障碍或其他睡眠障碍是通过何种生物学机制影响了认知功能。有待解决的问题很多, 例如: 睡眠障碍在 PD 轻度认知障碍或痴呆的发生过程中起什么作用; 睡眠障碍是否是导致认知障碍的直接因素; 睡眠障碍的治疗手段(如治疗嗜睡的定时光疗法)能否同时改善 PD 患者的认知功能。

4.2 嗅觉减退

嗅觉功能减退也是 PD 的征兆。高达 90% 的 PD 患者存在嗅觉减退, 且嗅觉减退的程度与病情的严重程度相关。Domellöf 等^[33]历时 10 年的追踪研究发现, 在新发 PD 患者中, 基线期出现嗅觉减退将大大增加患者的痴呆风险。确诊后 10 年内, 嗅觉减退的 PD 患者 46% 进展为痴呆, 而嗅觉正常的患者仅为 21%^[33]。嗅觉减退可能与记忆和执行功能的损伤尤为相关^[34], 但需要进一步的验证。

总的来说, 有关嗅觉减退和 PD 认知障碍的研究偏少, 证据也不够充分, 更重要的是, 缺乏对生物学机制的探讨。例如: 嗅觉减退的病理生理基础是什么; 是否与 α -突触核蛋白的异常聚集或单胺类神经系统的功能异常有关。

4.3 淡漠和抑郁

淡漠(8%~40%)和抑郁(14%~40%)都是 PD 临床早期常见的神经精神症状。没有充分证据说明淡漠或抑郁会影响 PD 认知障碍。尽管个别研究发现淡漠和抑郁会损害 PD 患者的整体认知能力, 以及执行功能、工作记忆和语言等多种认知功能^[35], 但这些研究样本量偏小, 结果也不一致, 且缺乏对生物学机制的探讨。

4.4 体位性低血压

体位性低血压是自主神经系统功能紊乱的表现, 在 PD 患者中发生率约为 4%~60%。体位性低血压与 PD 认知障碍的关系正成为新的研究热点, 但现有研究偏少, 研究设计不够严谨, 研究结果很不一致。例如, Allcock 等^[36]发现有体位性低血压的 PD 患者在整体认知能力上与没有体位性低血压的患者相似, 但在持续注意和情景记忆上的表现更差。但 Allcock 等没有匹配两组 PD 患者在年龄和多巴胺类抗 PD 药物剂量上的差异。Hohler 等^[37]的研究结果与 Allcock 等的相

反,他们发现有体位性低血压的PD患者在整体认知能力上不如没有体位性低血压的患者,但Hohler等也没有匹配两组PD患者的年龄。Idiaquez等^[38]发现PD痴呆患者出现体位性低血压的比例高于非痴呆PD患者,但他们没有匹配两组患者在年龄和病情严重程度上的差异。Peralta等^[39]匹配了PD痴呆患者和非痴呆患者的年龄和病情的严重程度,发现体位性低血压的患病率在两组患者之间没有差异,但他们的样本量偏小(仅8名PD痴呆患者、10名PD非痴呆患者)。

未来的研究首先要厘清体位性低血压与PD认知障碍的关系,再探讨这种关系的生物学机制,比如:是同样的病理机制(如 α -突触核蛋白的异常聚集)引起了体位性低血压和认知障碍,还是反复发作的低血压引起的脑灌注不足和缺氧性损伤导致了特定脑区的功能损伤。

5 生物标记物

研究生物标记物的目的在于为PD和其他神经退行性疾病的诊断提供客观、灵敏的检测指标,尤其是能准确预测疾病进程(如5年内是否会进展为痴呆)或治疗效果(如某种药物能否改善特定患者的痴呆症状)的检测指标。尽管有不少学者关注PD的生物标记物,但专门研究PD认知障碍的生物标记物的并不多。

5.1 脑脊液标记物和脑影像标记物

Delgado-Alvarado等^[40]回顾了1990—2015年关于PD认知障碍的脑脊液和脑影像标记物的研究,认为有潜力的生物标记物包括脑脊液中的 $A\beta_{1-42}$ (β -淀粉样蛋白1-42)水平降低、血浆或血清中的表皮生长因子和胰岛素样生长因子或尿酸水平降低、正电子发射断层扫描(PET)的胆碱能代谢异常和磁共振成像扫描(MRI)的海马萎缩等。但Delgado-Alvarado等也指出,这些生物标记物的有效性还有待验证。

由于脑脊液能够直接反映脑组织的病理变化,脑脊液中的生物标记物是目前研究的焦点。Leaver等^[41]回顾了2015年以前关于PD认知障碍和脑脊液标记物的研究,认为脑脊液中的 $A\beta_{42}$ 水平降低是迄今为止获得支持证据最多的生物标记物,可预测PD患者的整体认知能力衰退。脑脊液中的其他生物标记物,无论是tau蛋白、 α -突触核蛋白、神经丝轻链还是心型脂肪酸结合蛋白的水平,都缺乏足够的支持证据。

除了有效性,临床上还要考虑生物标记物的采集难度和成本。采集脑脊液是有创风险的,PET有放射性且价格昂贵,难以被患者或高危人群广泛接受。更易获得的潜在的生物标记物包括血浆外泌体中的 α -突触核蛋白和tau蛋白水平,唾液中的 α -突触核蛋白和DJ-1蛋白水平,尿液中的 α -突触核蛋白、LRRK2蛋白和DJ-1蛋白水平等。未来研究应探讨生物标记物用于诊断或预测PD认知障碍的可能性。

5.2 寻找最优组合

目前形成的一个共识是:精准的预测几乎不可能由单一的检测指标来实现,应该寻找多种检测指标的最优组合。比如,PPMI项目(Parkinson's Progression Markers Initiative)^[42]探

索了利用脑脊液标记物和脑成像标记物预测PD认知障碍的可能性。从2010—2013年,PPMI项目追踪了390名新发PD患者,发现结合基线期脑脊液中的 $A\beta_{42}/t$ -tau比、突触前膜多巴胺转运体PET成像和临床指标(年龄、嗅觉功能评估、快速眼动期睡眠行为障碍评估)能使预测准确率达到80%。叶铮等^[43]探索了如何利用脑成像标记物和临床指标预测PD认知障碍的药物治疗效果。他们发现,结合弥散张量成像(DTI)和左旋多巴等效剂量(即多巴胺类抗PD药物的剂量)就能准确预测新药托莫西汀对每位患者的治疗效果,准确率达到80%~85%。这种寻找最优组合的思路不局限于特定的疾病或药物,可以用来解决多种神经退行性疾病中类似的问题。

6 结论

认知障碍正成为PD领域的研究热点。为改变临床上患病率高、识别率低、缺乏有效治疗手段的现状,近年来研究者从神经化学基础、风险基因、其他非运动症状的影响等多个角度探索PD认知障碍的生物学机制,致力于寻找能准确预测PD认知障碍的发展进程或治疗效果的生物标记物。本文着重介绍了人体研究的最新进展,由于篇幅所限,没有讨论动物研究的相关成果。

在理解和治疗PD认知障碍的道路上,人们离目标还很远,要做的还很多。除了PD认知障碍的神经化学基础,本文谈到的大部分研究结果都无法在短时间内直接向临床治疗转化。一个正在兴起的研究方向是探索电、磁刺激如何调控PD患者的认知水平,如用脑深部电刺激、重复经颅磁刺激或经颅直流电刺激等技术改善PD患者的认知障碍,或缓解其他抗PD治疗引起的认知障碍。这些神经调控技术既是前沿的科研工具又是潜在的治疗手段,不仅能揭示PD认知障碍的神经环路基础,还有助于研发新的治疗方案。这样的研究目前还很有限。期待心理学、神经病学和神经外科学等多个领域专家的跨界合作创造更多兼具科学意义和临床价值的研究成果。

参考文献(References)

- [1] Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease[J]. *Movement Disorders*, 2007, 22(12): 1689-1707.
- [2] Litvan I, Goldman J G, Tröster A I, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement disorder society task force guidelines[J]. *Movement Disorders*, 2012, 27(3): 349-356.
- [3] Copeland J N, Lieberman A, Oravittanakul S, et al. Accuracy of patient and care partner identification of cognitive impairments in Parkinson's disease-mild cognitive impairment[J]. *Movement Disorders*, 2016, 31(5): 693-698.
- [4] Williams-Gray C H, Mason S L, Evans J R, et al. The campaign study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort[J]. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2013, 84(11): 1258-1264.
- [5] Hely M A, Reid W G, Adena M A, et al. The sydney multicenter study

- of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years[J]. *Movement Disorders*, 2008, 23(6): 837-844.
- [6] Pigott K, Rick J, Xie S X, et al. Longitudinal study of normal cognition in Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2015, 85(15): 1276-1282.
- [7] Seppi K, Weintraub D, Coelho M, et al. The movement disorder society evidence-based medicine review update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease[J]. *Movement Disorders*, 2011, 26(Suppl 3): S42-80.
- [8] Goldman J G, Weintraub D. Advances in the treatment of cognitive impairment in Parkinson's disease[J]. *Movement Disorders*, 2015, 30(11): 1471-1489.
- [9] Parsons T D, Rogers S A, Braaten A J, et al. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: A meta-analysis[J]. *Lancet Neurology*, 2006, 5(7): 578-588.
- [10] Witt K, Daniels C, Reiff J, et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: A randomised, multicentre study[J]. *Lancet Neurology*, 2008, 7(7): 605-614.
- [11] Alomar S, King N K, Tam J, et al. Speech and language adverse effects after thalamotomy and deep brain stimulation in patients with movement disorders: A meta-analysis[J]. *Movement Disorders*, 2017, 32(1): 53-63.
- [12] Daniels C, Krack P, Volkman J, et al. Risk factors for executive dysfunction after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease [J]. *Movement Disorders*, 2010, 25(11): 1583-1589.
- [13] Leung I H, Walton C C, Hallock H, et al. Cognitive training in Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis[J]. *Neurology*, 2015, 85(21): 1843-1851.
- [14] Costa A, Peppe A, Dell'Agnello G, et al. Dopamine and cognitive functioning in de novo subjects with Parkinson's disease: Effects of pramipexole and pergolide on working memory[J]. *Neuropsychologia*, 2009, 47(5): 1374-1381.
- [15] Durstewitz D and Seamans J K The dual-state theory of prefrontal cortex dopamine function with relevance to catechol-o-methyltransferase genotypes and schizophrenia[J]. *Biological Psychiatry*, 2008, 64(9): 739-749.
- [16] Ye Z, Alena E, Nombela C, et al. Selective serotonin reuptake inhibition modulates response inhibition in Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2014, 137(4): 1145-55.
- [17] Ye Z, Alena E, Nombela C, et al. Improving response inhibition in Parkinson's disease with atomoxetine[J]. *Biological Psychiatry*, 2015, 77(8): 740-748.
- [18] Healy D G, Falchi M, O'Sullivan S S, et al. Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of lrrk2-associated Parkinson's disease: A case-control study[J]. *Lancet Neurology*, 2008, 7(7): 583-590.
- [19] Wang C, Cai Y, Gu Z, et al. Clinical profiles of Parkinson's disease associated with common leucine-rich repeat kinase 2 and glucocerebrosidase genetic variants in Chinese individuals[J]. *Neurobiology of Aging*, 2014, 35(3): 725-726.
- [20] Thaler A, Mirelman A, Gurevich T, et al. Lower cognitive performance in healthy g2019s lrrk2 mutation carriers[J]. *Neurology*, 2012, 79(10): 1027-1032.
- [21] Neumann J, Bras J, Deas E, et al. Glucocerebrosidase mutations in clinical and pathologically proven Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2009, 132(7): 1783-1794.
- [22] Winder-Rhodes S E, Evans J R, Ban M, et al. Glucocerebrosidase mutations influence the natural history of Parkinson's disease in a community-based incident cohort[J]. *Brain*, 2013, 136(2): 392-399.
- [23] Zhang Y, Sun Q Y, Zhao Y W, et al. Effect of gba mutations on phenotype of Parkinson's disease: A study on Chinese population and a meta-analysis[J]. *Parkinson's Disease*, 2015, 2015: 916971.
- [24] Mata I F, Leverenz J B, Weintraub D, et al. Gba variants are associated with a distinct pattern of cognitive deficits in Parkinson's disease [J]. *Movement Disorders*, 2016, 31(1): 95-102.
- [25] Cilia R, Tunesi S, Marotta G, et al. Survival and dementia in gba-associated Parkinson's disease: The mutation matters[J]. *Annals of Neurology*, 2016, 80(5): 662-673.
- [26] Williams-Gray C H, Evans J R, Goris A, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the campaign cohort[J]. *Brain*, 2009, 132(Pt11): 2958-2969.
- [27] Nombela C, Rowe J B, Winder-Rhodes S E, et al. Genetic impact on cognition and brain function in newly diagnosed Parkinson's disease: Icicle-pd study[J]. *Brain*, 2014, 137(10): 2743-2758.
- [28] Mata I F, Leverenz J B, Weintraub D, et al. Apoe, mapt, and snca genes and cognitive performance in Parkinson disease[J]. *JAMA Neurology*, 2014, 71(11): 1405-1412.
- [29] Federoff M, Jimenez-Rolando B, Nalls M A, et al. A large study reveals no association between apoe and Parkinson's disease[J]. *Neurobiology of Disease*, 2012, 46(2): 389-92.
- [30] Kurz M W, Dekomien G, Nilsen O B, et al. Apoe alleles in Parkinson disease and their relationship to cognitive decline: A population-based, longitudinal study[J]. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 2009, 22(3): 166-170.
- [31] Pushpanathan M E, Loftus A M, Thomas M G, et al. The relationship between sleep and cognition in Parkinson's disease: A meta-analysis [J]. *Sleep Medicine Reviews*, 2016, 26: 21-32.
- [32] Anang J B, Gagnon J F, Bertrand J A, et al. Predictors of dementia in Parkinson disease: A prospective cohort study.[J]. *Neurology*, 2014, 83(14): 1253-1260.
- [33] Domellöf M E, Lundin K F, Edström M, et al. Olfactory dysfunction and dementia in newly diagnosed patients with Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2017, Epub ahead of print.
- [34] Morley J F, Weintraub D, Mamikonyan E, et al. Olfactory dysfunction is associated with neuropsychiatric manifestations in Parkinson's disease[J]. *Movement Disorders*, 2011, 26(11): 2051-2057.
- [35] den Brok M G, van Dalen J W, van Gool W A, et al. Apathy in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *Movement Disorders*, 2015, 30(6): 759-769.
- [36] Allcock L M, Kenny R A, Mosimann U P, et al. Orthostatic hypotension in Parkinson's disease: Association with cognitive decline[J]. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2006, 21(8): 778-783.
- [37] Hohler A D, Zuzúrrgui J R, Katz D I, et al. Differences in motor and cognitive function in patients with Parkinson's disease with and without orthostatic hypotension[J]. *International Journal of Neuroscience*, 2012, 122(5): 233-236.
- [38] Idiaquez J, Benarroch E E, Rosales H, et al. Autonomic and cognitive dysfunction in Parkinson's disease[J]. *Clinical Autonomic Research*, 2007, 17(2): 93-98.
- [39] Peralta C, Stampfer-Kountchev M, Karner E, et al. Orthostatic hypotension and attention in Parkinson's disease with and without dementia [J]. *Journal of Neural Transmission (Vienna)*, 2007, 114(5): 585-588.
- [40] Delgado-Alvarado M, Gago B, Navalpotro-Gomez I, et al. Biomarkers for dementia and mild cognitive impairment in Parkinson's disease[J].

- Movement Disorders, 2016, 31(6): 861–881.
- [41] Leaver K and Poston K L Do csf biomarkers predict progression to cognitive impairment in Parkinson's disease patients? A systematic review [J]. Neuropsychological Review, 2015, 25(4): 411–423.
- [42] Schrag A, Siddiqui U F, Anastasiou Z, et al. Clinical variables and biomarkers in prediction of cognitive impairment in patients with newly diagnosed Parkinson's disease: A cohort study[J]. Lancet Neurology, 2017, 16(1): 66–75.
- [43] Ye Z, Rae C L, Nombela C, et al. Predicting beneficial effects of atomoxetine and citalopram on response inhibition in Parkinson's disease with clinical and neuroimaging measures.[J]. Human Brain Mapping, 2016, 37(3): 1026–1037.

Cognitive impairment in Parkinson's disease

YE Zheng^{1,2,3}

1. Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology; Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China
2. Center for Excellence in Brain Science and Intelligence Technology, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China
3. Department of Psychology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

Abstract Parkinson's disease is the second most common neurodegenerative disorder following Alzheimer's disease. As the world's population aging grows at an unprecedented rate, so does the population with Parkinson's disease. Cognitive impairment and other non-motor symptoms have become a major factor in decline of quality of life in Parkinson's patients. However, the biological mechanisms responsible for cognitive impairment in Parkinson's disease have not been identified with certainty. Cognitive impairment is common in Parkinson's patients but often not recognized in clinical practice. Efficacious therapies have to be developed for treating cognitive impairment in Parkinson's disease. This article is to review recent advances in neuroscience and medicine, from the neurochemical basis, genetic risk, and impact of other non-motor symptoms to biomarkers of Parkinson's cognitive impairment.

Keywords Parkinson's disease; cognitive impairment; neurochemistry; gene; non-motor symptoms; biomarker

(责任编辑 田恬)