·综 述·

路易体相关痴呆的诊断与治疗进展

李秋菊，王宇卉*
（上海市浦东新区浦南医院神经内科，上海 200125）

摘要：路易体相关痴呆主要包括路易体痴呆（DLB）和帕金森病痴呆（PDD），两者在神经病理学基础及临床表现方面有相当多的重叠，目前仍主要依据痴呆与运动症状出现的先后顺序进行区分，认知功能障碍发生于帕金森综合征运动症状之前的为DLB，发生于之后的为PDD，对此分类尚有许多争议。本文对DLB与PDD的关系、神经病理学、临床诊断标准以及药物治疗等多方面的进展进行综述。

关键词：路易小体；路易体痴呆（DLB）；帕金森病痴呆（PDD）；诊断；药物治疗
中图分类号：R742；R741.04；R741.05　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2018)07-0451-07
DOI：10.13683/j.wph.2018.07.004

Advances of diagnosis and pharmacotherapy in Lewy body dementias

LI Qiu-ju, WANG Yu-hui*
(*Department of Neurology, Shanghai Punan Hospital of Pudong New District, Shanghai 200125, China*)

Abstract: Dementia syndromes associated with Lewy body are subdivided into dementia with Lewy body (DLB) and Parkinson's disease dementia (PDD). Despite considerable neuropathological and clinical overlap, their diagnosis is based on the onset time of motor and cognitive symptoms. Generally, the dementia onset is preceding parkinsonism called as DLB, and the onset of cognitive impairment is after the onset of motor symptoms called as PDD, and there are still a lot of controversies about the nosology and pathogenesis of both syndromes. This article describes the clinical research progress of both DLB and PDD based on the clinical criteria, neuropathology and pharmacotherapy.

Key words: Lewy body; dementia with Lewy body (DLB); Parkinson's disease dementia(PDD); diagnosis; pharmacotherapy

路易小体（LB）由α-突触核蛋白（α-Syn）与泛素等其他蛋白聚集而成，在中枢神经系统内广泛分布，不仅是帕金森病（PD）的主要病理标志，也见于其他多种神经系统疾病，包括路易体痴呆（DLB）、阿尔茨海默病（AD）等。1980年，Kosaka首次提出了“路易体病（LBD）”的概念，近来被定义为路易体相关神经变性病或α-突触蛋白病，以囊括这些具有相同病理表现的疾病[1-3]。路易体相关痴呆主要包括路易体痴呆（DLB）和帕金森病痴呆（PDD），两者均表现为帕金森综合征和痴呆，DLB还具有独特的神经行为和认知特点，但在临床上未能得到全面诊断，对DLB和PDD、AD的关系也充满争议。研究发现，40%以上的AD患者脑内存在LB，说明AD和DLB有重叠，如何区分DLB和AD是临床诊断的主要问题[4]。国际DLB联盟2005年发布的“DLB诊断和管理共识第三版”[5]修订了诊断标准，增加了DLB诊断的敏感性，但临床实践中检出率仍不理想[6]，很多病例漏诊或误诊为AD。因此，国际DLB联盟2017年推出了“DLB诊断和管理共识第

收稿日期：2018-05-03；**修回日期：**2018-06-07
作者简介：李秋菊，住院医师，研究方向为认知功能障碍。
通信作者：王宇卉，科主任，主任医师，硕士研究生导师，研究方向为脑血管病及其他神经疾病。
基金项目：上海市浦东新区科技发展基金项目(编号：PKJ2014-Y27)。

四版”[7]。DLB 与 PDD 的区分只是人为地依据认知功能障碍与运动症状出现的先后顺序，典型的 PDD 以 PD 运动症状起病，几年甚至几十年后出现认知功能下降，诊断不难，但部分不典型患者的症状演变常介于二者之间，鉴别并不容易。有认为 PDD 和 DLB 属于 LBD 谱系的两端，两者的不同可能源于其相似病理的分布和程度差异[3, 8]；但两者既有共同点，也存在许多差异，是否为一个疾病实体仍有争议。本文对 DLB 与 PDD 的神经病理学、流行病学、诊断及治疗进展进行综述。

1 神经病理学

DLB 和 PDD 的病理改变既有重叠，又有差异，两者均为皮质和皮质下 LB/α-Syn 与 β 淀粉样蛋白（Aβ）和 tau 蛋白沉积等 AD 相关病理的混合，α-Syn 聚集始于突触前，通过影响轴突传递诱导神经变性[4]。LB/α-Syn、Aβ 与 tau 蛋白等病理变化间具有一定的协同作用，Aβ 可能会加速部分患者的 α-Syn 聚集，但两种疾病的相关病变（LB/α-Syn、Aβ、tau 蛋白）的数量和分布模式又有不同（表 1）[3]。

PD 患者 α-Syn 除存在于黑质，引起运动障碍外，还存在于嗅球、迷走神经核与分支、蓝斑及其他脑干神经核[9]，导致嗅觉丧失、便秘和自主神经功能紊乱、警觉性改变以及快动眼睡眠行为障碍（RBD）等非运动症状[10]。这些症状在 PDD 和 DLB 都很常见，并可能在出现运动或认知症状前多年出现[11-12]。

DLB 的 α-Syn 病变主要以脑干为主导，累及边缘叶和新皮质。脑干病变影响黑质、迷走神经核和舌咽神经、网状核和蓝斑；边缘叶病变发生于杏仁核、旁嗅皮质和扣带回；皮质病变见于颞叶和顶叶等区域。边缘叶和新皮质的 α-Syn 病变与 DLB 特征性临床表现有关，并可与 PDD 和 PD 鉴别[8]。AD 病变通常在 DLB 和 PDD 中共存，导致认知功能障碍，并可掩盖 DLB 的神经行为学特征[4]。DLB 中，皮质和纹状体中 Aβ 更高，且 LB/α-Syn 更高，尤其在颞叶和顶叶皮质，tau 蛋白也增加[3]。这些变化可能解释，与 PDD 相比，DLB 认知功能障碍在疾病早期发作，且对多巴胺能药物治疗反应不佳。

2 流行病学与危险因素

在 65 岁以上人群中，DLB 患者约占 1% ～ 2%，在 75 岁以上痴呆患者中约为 5%[13]，占新发痴呆患者的 3.8%[6]，男女患者比为 1.9 ： 1[14]。中国农村 DLB 的患病率为总人口的 1.05%，痴呆患者中为 10.1%[15]。10 年以上 PD 患者中 PDD 的累积患病率为 75%[16]，20 年以上者中为 83%[17]，PD 患者中每年约 10% 会发生痴呆[18]。DLB 的年发病率为 3.5/10 万，PDD 为 2.5/10 万[14]。

PDD 和 DLB 均与年龄高度相关，年龄越大越易发生痴呆[19]。DLB 和 PDD 主要为散发性，但遗传因素也可能参与。全基因组关联分析已确认了与 PD、PDD/DLB 相关的 5 个基因，即葡萄糖脑苷脂酶（GBA）、富亮氨酸重复受体激酶 2（LRRK2）、微管相关蛋白 tau（MAPT）、清道夫受体 B2（SCARB2）和

表 1 DLB 和 PDD 的神经病理学改变

Table 1 Neuropathological changes in DLB and PDD

病理类型	DLB	PDD
路易小体 /α-Syn	进展性 LB 和不同严重程度和分布的 Aβ 和 tau 蛋白沉积	与 DLB 类似
Aβ	皮质和纹状体处更严重和广泛	皮质和纹状体处不太严重和广泛
Tau 蛋白	皮质和纹状体处更高，尤其是颞叶内侧皮质	皮质和纹状体处低
皮质路易小体	颞叶和枕叶皮质、海马更高	弥漫性或局灶性
海马 α-Syn	CA2 段受累更频繁、更严重	CA2/3 段更常受累
中脑黑质神经元丢失	背外侧黑质致密部优先	更严重，中背侧黑质致密部优先
脑桥脚胆碱能神经元丢失	阴性	有幻觉的 PDD 阳性
皮质 5-HT_{1A} 受体结合密度	更高	较低

编码 α-Syn 的 *SNCA* 基因 [20]。载脂蛋白 E（*APOE*）*ε4* 基因也与 DLB 和 PDD 有关 [21]。PD 患者 *GBA* 基因、*LRRK2* 基因突变更常见，而 *SNCA* 基因突变少见，由 *GBA* 和 *SNCA* 基因突变所致的 PD 患者出现认知功能障碍和 DLB 临床特征的可能性较大 [4]。

3　诊断

PDD 的诊断标准侧重于评估认知功能障碍及其对功能的影响 [18]。在 PD 发生典型痴呆阶段，可能存在精神障碍、睡眠、运动和自主神经功能障碍症状。诊断的难点在于确定功能障碍是否由认知改变引起，而不单是 PD 运动特征的进展。然而，DLB 的主要临床问题是与 AD 鉴别。DLB 的临床诊断标准于 1996 年制定 [22]，2005 年更新 [5]，建议通过“1 年规则”区分 DLB 和 PDD，即：帕金森综合征 1 年内出现痴呆为 DLB，1 年后为 PDD。这种区别很主观，且有时可能很难判断哪种症状先出现。因此，很多专家提出以下观点：若患者痴呆症状出现早且为疾病的突出症状，考虑为 DLB；若患者的认知功能障碍伴随典型的 PD 症状出现，并逐渐加重，则考虑为 PDD。由于 DLB 和 PDD 的临床特征和病理学存在很多重叠，其区分一直受到质疑。2017 年再次修订了 DLB 诊断标准 [7]，首次明确区分了临床特征与生物标志物，将临床特征分为必要特征、核心特征与支持性特征，生物标志物分为提示性与支持性生物标志物。新版诊断标准仍以痴呆为必要条件，在波动性认知功能障碍、视幻觉和帕金森综合征这三大临床特征外，另将 RBD 提升为核心临床症状。

3.1　临床特征

DLB 的核心临床症状包括波动性认知功能障碍、视幻觉、帕金森综合征及 RBD；还包括反复摔倒或晕厥、短暂的无法解释的意识丧失、严重的自主神经功能障碍、其他形式的幻觉、系统性妄想、抑郁、嗅觉减退、嗜睡、对抗精神病药物高度敏感等表现。波动性认知功能障碍是临床诊断的重要依据，在 DLB 早期出现且逐渐进展，表现为无任何先兆下，患者突然出现注意力、警觉力下降，如注意力不集中、凝视、意识模糊、断续语言，可持续数分钟到数天，异常与正常交替出现。PDD 与 DLB 的临床特征虽均为痴呆、帕金森综合征、视幻觉与 RBD，但两者的特征仍有许多不同（表 2）[4]。

PDD 和 DLB 的早期诊断至关重要。PD 患者的轻度认知功能障碍（MCI）阶段 [11-12] 已确定，目前正在研究前驱性 DLB[23]。DLB 和 PD 患者中嗅觉丧失和便秘非常多见，并可在认知功能障碍或运动症状出现的多年前发生，但这些症状无特异性。RBD 是 PDD 或 DLB 的强力预测因子，进展为 PDD 或 DLB 的 MCI 认知特征各不相同：某些患者有视觉空间和执行功能轻度障碍，其他则表现为遗忘 [24]，波动性

表 2　DLB 和 PDD 的的临床特征

Table 2　Clinical features of DLB and PDD

临床特征	DLB	PDD
主要临床特征		
症状发生的时间顺序	痴呆症状通常发生在帕金森综合征之前或同时发生	运动症状通常先于痴呆 1 年或数年发生
痴呆	认知功能障碍以注意力、执行功能和视空间功能障碍最为突出 记忆障碍在发病早期通常不显著，但通常随病情进展而或伴有 AD 时出现	与 DLB 类似
波动性认知功能障碍	主要表现为注意力和警觉性随时间的显著变化	可能出现
幻觉	反复发作的形象生动的视幻觉，常自发性	经常出现，多在左旋多巴治疗后出现
帕金森综合征	症状多变，程度较轻，震颤少见，平衡更差	当出现痴呆时运动症状通常较严重
RBD	更常见于男性；可能先于 DLB	更常见于男性；可能先于 PDD
支持性临床特征	日间嗜睡；短暂性意识丧失；对抗精神病药物高度敏感；自主神经功能障碍，如直立性低血压、尿失禁、便秘；嗅觉减退、跌倒、其他形式幻觉、系统性妄想、淡漠、焦虑和抑郁	

认知功能障碍和幻觉很少先于 DLB 的整体特征。

3.2 生物标志物

DLB 和 PDD 的生物标志物研究主要涉及影像学、脑脊液（CSF）检查、基因学及神经电生理等领域，二者之间存在差异，有助于鉴别诊断（表 3）[4]。虽然无法直接对大脑中的 α-Syn 进行影像或生物化学检测，但影像学可以提供间接证据。MRI、单光子发射型计算机断层显像（SPECT）和正电子发射型计算机断层显像（PET）等影像学方法可从结构和功能多方面进行评估。

DLB 和 PDD 的 MRI 检查均可表现为轻微脑萎缩，两种差异并不显著。DLB 的内侧颞叶轻度萎缩，结构相对保留，AD 的内侧颞叶萎缩较明显，尤以海马体为著 [25]。用多巴胺转运体（DAT）分子作配体进行 SPECT 检查显示，DLB 患者的尾状核 DAT 对配体的摄取较 AD 和正常人降低，壳核更少 [7]。氟代脱氧葡萄糖（^{18}F-FDG）-PET（即 FDG-PET）检查发现，DLB 患者枕叶低灌注，常累及视觉皮质、视觉联合皮质和楔前叶，可与 AD 相鉴别 [26]。“扣带回岛征”是在中扣带回或后扣带回中保持正常摄取，是 DLB 的另一 FDG-PET 特征 [27]。以匹兹堡复合物 B 为示踪剂的 ^{11}C-PIB-PET 成像显示，超过 50% 的 DLB 患者脑内淀粉样蛋白沉积增加，且较 PDD 严重，但用于与 AD 鉴别价值不大 [28]。DLB 和 PDD 患者心肌 ^{131}I- 间碘苄胍（MIBG）摄取率下降，提示心交感神经系统受损，也有助于 DLB 的诊断 [29]。

DLB 和 PDD 患者 CSF 中 $A\beta_{42}$ 水平下降，DLB 患者有时伴 tau 或 p-tau 蛋白水平增加 [4]。异常低的 $A\beta_{42}$ 或 tau/p-tau 蛋白水平升高与认知功能快速下降有关，PD 患者 CSF 中 $A\beta_{42}$ 水平下降则渐进性认知功能下降的风险更高 [30]。与 AD 患者相比，DLB 或 PDD 患者 CSF 中 α-Syn 水平可能略有下降 [31]。

DLB 脑电图检查可见背景波幅降低、颞区 α 波减少和阵发性慢波，通常早于 AD，但目前尚不能作为鉴别诊断用 [32]。

4 治疗

目前对于 PDD、DLB 尚无特效疗法，主要是对症治疗，以控制症状、改善患者生活质量及延长寿命，起到延缓病情进展的作用，所以应早期识别和诊断。首先需详细评估认知、行为、睡眠、运动和自主神经症状，早期行综合治疗，对病程进行科学的全程管理，包括有效的药物治疗和非药物治疗，后者还包括有氧功能锻炼、科学的膳食营养管理、患者和照料者的教育及关怀等。

药物治疗的目标主要为改善症状，包括运动症状、认知症状及精神症状三个方面，应根据目标症状及其严重程度来选择药物，详见表 4[4]。DLB 和 PDD 患者往往存在多种相关症状，通常需要使用多种药物，如用于改善认知功能的乙酰胆碱酯酶抑制剂（AChEI）、用于治疗抑郁的选择性 5- 羟色胺再摄取抑制剂（SSRI）、用于治疗帕金森综合征的左旋多巴等，以及用于控制幻觉的非典型抗精神病药物等，

表 3 DLB 和 PDD 的生物标志物

Table 3 Biomarkers of DLB and PDD

	DLB	PDD
PET/SPECT	基底节区 DAT 摄取减少	诊断非必须，除非先前未诊断 PD
MIBG 成像	摄取减低	
多导睡眠监测	证实 RBD；能识别其他睡眠问题，例如阻塞性睡眠呼吸暂停、睡眠中周期性肢体动作	
MRI	内侧颞叶结构相对保留，而 AD 的内侧颞叶萎缩较明显	
脑电图	主要为后部慢波活动，伴有前 α/θ 周期性波动	-
$A\beta_{42}$, tau, p-tau（CSF）	$A\beta_{42}$ 减少、tau 或 p-tau 蛋白增加提示合并 AD	
α-Syn（CSF）	DLB 或 PDD 患者 α-Syn 水平降低，但与正常人和 AD 患者有很大重叠，并不能协助诊断	

其中某些药物之间可能存在相互作用。一般来说，症状性治疗药物应从低剂量开始，根据目标症状和不良反应进行剂量滴定。一次最好引入一种新药，以便清楚地观察获益和不良反应，经过合理试用后无明显疗效应及时停止，以减少药物相互作用的可能性。

5　小结与展望

DLB 和 PDD 是具有 LB 病理的神经认知障碍类型，对于它们的关系认识不一。二者在临床特征、遗传、病理生理学、神经影像学和形态学特征方面有很多重叠，但也存在不少差异。其临床特征均为帕金森综合征和进行性认知功能障碍或痴呆，但迄今除认知功能障碍和运动障碍出现的时间顺序（1 年规则）外，两种疾病间尚缺乏明确而客观的鉴别；有提出这两种疾病融合或可能变成一种疾病的观点[33]。运动障碍协会（MDS）专家小组提出的修订版特发性 PD 临床定义认为：存在帕金森综合征的 DLB 是“PD 的 DLB 亚型”[34]，然而该定义可能混淆而不是澄清两者间的区别因而遭到批评[35]。有报道早在 PD 诊断前 6 年认知功能减退就已开始[36]，因此 1 年的时间段可能不是鉴别诊断这两种疾病的最佳方法[35]。已显示几种遗传标记物是 DLB 和 /（或）PDD 的风险因子，两种疾病之间存在一些差异，但推荐基因检测用于两种疾病间的临床诊断和鉴别似乎为时过早。根据目前的神经影像学和神经病理学资料，DLB 和 PDD 可能都是 LBD 的亚型 / 表型

表 4　DLB 和 PDD 的症状性治疗药物

Table 4　Symptomatic treatment of DLB and PDD

症状	药物	注意事项
认知功能障碍		
健忘、注意力不集中、波动性	AChEI：多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏	AChEI 的耐受性可能会因胃肠道不良反应受到限制；降低共用药物的抗胆碱能效应
	美金刚	耐受性好，但作用小
淡漠、主动性降低、精神运动迟滞	抗抑郁药：SSRI、5- 羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂（SNRI）等	有时会提高左旋多巴和 /（或）AChEI 的作用
	兴奋剂：莫达非尼	三环类抗抑郁药可能会引起直立性低血压等不良反应
运动障碍		
运动迟缓、步态缓慢、肌张力增高、震颤	左旋多巴 / 卡比多巴	幻觉、焦虑、激越、嗜睡
	多巴胺受体激动剂：罗匹尼罗	DLB、PDD 患者幻觉风险高
神经精神症状		
幻觉、妄想	AChEI	作用较小
	氯氮平	需要定期监测血细胞计数
	利培酮、奥氮平、阿立哌唑	黑框警告，神经阻滞剂恶性综合征风险
	喹硫平	黑框警告，短效，剂量范围大
	哌马色林	6 周的随机对照研究提示有效，缺乏上市后安全性数据
激越、失眠	非典型抗精神病药物	黑框风险
	曲唑酮、加巴喷丁、托吡酯、丙戊酸	缺乏随机对照研究的证据，但广泛应用于 AD 等
抑郁	氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、西酞普兰	PD 患者中 SSRI 类药物的耐受性可能较三环类抗抑郁药好
焦虑	帕罗西汀、舍曲林	PD 患者中随机对照研究研究很少
	丁螺环酮	因可能增加意识模糊和跌倒风险，不推荐使用苯二氮䓬类药物
RBD	褪黑素、氯硝西泮	–
日间过度嗜睡	兴奋剂：莫达非尼	–
自主神经功能障碍		
直立性低血压	氟氢可的松、米多君	体液潴留、水肿

或 LBD 谱系的两端，其中 DLB 更接近较严重的 AD 侧，而偶发性 LBD(iLBD) 则位于较轻的起始端。该谱系内的演变可能如下：iLBD → PD 不伴痴呆 (PD / ND) → PDD → DLB →伴 AD 的 DLB(DLB/AD) → AD[3]。也有认为 DLB 和 PDD 可能是与 PD 和 AD 共有遗传风险特征的不同疾病。

诊断标准的修订及生物标志物的使用可能有助于更早、更准确地诊断 DLB 和 PDD，但诊断准确性仍然有限。目前的治疗方法有限，主要是针对特定症状，药物的选择需要慎重，以避免其他领域的损害加重。需要广泛的前瞻性临床和病理研究，更好地阐明 PDD 和 DLB 之间的关系，识别常见的遗传和环境风险因素，并提高对疾病发病机制的理解及开发新的治疗靶点。

参考文献：

[1] Barker RA, Williams-Gray CH. Review: the spectrum of clinical features seen with alpha synuclein pathology[J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2016, 42(1): 6-19.

[2] Gomperts SN. Lewy body dementias: dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia[J]. Continuum (Minneap Minn), 2016, 22(2 Dementia): 435-463.

[3] Jellinger KA. Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease-dementia: current concepts and controversies[J]. J Neural Transm (Vienna), 2018, 125(4): 615-650.

[4] Galasko D. Lewy body disorders[J]. Neurol Clin, 2017, 35(2): 325-338.

[5] 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.

[6] Vann Jones SA, O'Brien JT. The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review of population and clinical studies[J]. Psychol Med, 2014, 44(4): 673-683.

[7] McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, *et al*. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium[J]. Neurology, 2017, 89(1): 88-100.

[8] Toledo JB, Gopal P, Raible K, *et al*. Pathological alpha-synuclein distribution in subjects with coincident Alzheimer's and Lewy body pathology[J]. Acta Neuropathol, 2016, 131(3): 393-409.

[9] Braak H, Del Tredici K. Neuropathological staging of brain pathology in sporadic Parkinson's disease: separating the wheat from the chaff[J]. J Parkinsons Dis, 2017, 7(s1): S71-S85.

[10] Walker Z, Possin KL, Boeve BF, *et al*. Lewy body dementias[J]. Lancet, 2015, 386 (10004): 1683-1697.

[11] Fengler S, Liepelt-Scarfone I, Brockmann K, *et al*. Cognitive changes in prodromal Parkinson's disease: a review[J]. Mov Disord, 2017, 32(12): 1655-1666.

[12] Aarsland D, Creese B, Politis M, *et al*. Cognitive decline in Parkinson disease[J]. Nat Rev Neurol, 2017, 13(4): 217-231.

[13] Hogan DB, Fiest KM, Roberts JI, *et al*. The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review[J]. Can J Neurol Sci, 2016, 43(Suppl 1): S83-S95.

[14] Savica R, Grossardt BR, Bower JH, *et al*. Incidence of dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia[J]. J Am Med Assoc Neurol, 2013, 70(11): 1396-1402.

[15] Yue W, Wang XD, Shi Z, *et al*. The prevalence of dementia with Lewy bodies in a rural area of China[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2016, 29: 72-77.

[16] Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease[J]. J Neurol Sci, 2010, 289(1-2): 18-22.

[17] Hely MA, Reid WG, Adena MA, *et al*. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years[J]. Mov Disord, 2008, 23(6): 837-844.

[18] 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.

[19] Boot BP, Orr CF, Ahlskog JE, *et al*. Risk factors for dementia with Lewy bodies: a case-control study[J]. Neurology, 2013, 81(9): 833-840.

[20] Bras J, Guerreiro R, Darwent L, *et al*. Genetic analysis implicates APOE, SNCA and suggests lysosomal dysfunction in the etiology of dementia with Lewy bodies[J]. Hum Mol Genet, 2014, 23(23): 6139-6146.

[21] Tsuang D, Leverenz JB, Lopez OL, *et al*. APOE epsilon4 increases risk for dementia in pure synucleinopathies[J]. J Am Med Assoc Neurol, 2013, 70(2): 223-228.

[22] McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, *et al*. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international

workshop[J]. Neurology, 1996, 47(5): 1113-1124.

[23] Kemp J, Philippi N, Phillipps C, *et al*. Cognitive profile in prodromal dementia with Lewy bodies[J]. Alzheimers Res Ther, 2017, 9(1): 19-19.

[24] Papagno C, Trojano L. Cognitive and behavioral disorders in Parkinson's disease: an update. I: cognitive impairments[J]. Neurol Sci, 2018, 39(2): 215-223.

[25] Koikkalainen J, Rhodius-Meester H, Tolonen A, *et al*. Differential diagnosis of neurodegenerative diseases using structural MRI data[J]. Neuroimage Clin, 2016, 11: 435-449.

[26] Minoshima S, Foster NL, Sima AA, *et al*. Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation[J]. Ann Neurol, 2001, 50(3): 358-365.

[27] Graff-Radford J, Murray ME, Lowe VJ, *et al*. Dementia with Lewy bodies: basis of cingulate island sign[J]. Neurology, 2014, 83(9): 801-809.

[28] Petrou M, Dwamena BA, Foerster BR, *et al*. Amyloid deposition in Parkinson's disease and cognitive impairment: a systematic review[J]. Mov Disord, 2015, 30(7): 928-935.

[29] Tiraboschi P, Corso A, Guerra U P, *et al*. (123) I-2beta-carbomethoxy-3beta-(4-iodophenyl)-N-(3-fluoropropyl) nortropane single photon emission computed tomography and (123) I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in differentiating dementia with lewy bodies from other dementias: A comparative study[J]. Ann Neurol, 2016, 80(3): 368-378.

[30] Abdelnour C, van Steenoven I, Londos E, *et al*. Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarkers predict cognitive decline in lewy body dementia[J]. Mov Disord, 2016, 31(8): 1203-1208.

[31] 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.

[32] Cromarty RA, Elder GJ, Graziadio S, *et al*. Neurophysiological biomarkers for Lewy body dementias[J]. Clin Neurophysiol, 2016, 127(1): 349-359.

[33] Friedman JH. Dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia: become the same disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2018, 46(Suppl 1): S6-S9.

[34] Postuma RB, Berg D. The new diagnostic criteria for Parkinson's disease[J]. Int Rev Neurobiol, 2017, 132: 55-78.

[35] Boeve BF, Dickson DW, Duda JE, *et al*. Arguing against the proposed definition changes of PD[J]. Mov Disord, 2016, 31(11): 1619-1622.

[36] Darweesh SKL, Wolters FJ, Postuma RB, *et al*. Association between poor cognitive functioning and risk of incident parkinsonism: the Rotterdam Study[J]. J Am Med Assoc Neurol, 2017, 74(12): 1431-1438.

（责任编辑：赵绪韬）

广 告 索 引

封二　2018 年(第 35 届)全国医药工业信息年会
封三　辰欣药业股份有限公司
前插 1　上海和黄药业有限公司
前插 2　山东罗欣药业集团股份有限公司
前插 3　《世界临床药物》征订信息
前插 4　江苏豪森药业股份有限公司
前插 5　合肥立方制药股份有限公司