【临床研究】　　·综 述·

帕金森病认知功能障碍生物标志物的研究进展

郑赟赟，王宇卉*
（上海市浦东新区浦南医院神经内科，上海 200125）

摘要：认知功能障碍是帕金森病（PD）最常见的一种致残性非运动症状，约 30% 的 PD 患者表现为轻度认知功能障碍（MCI），是痴呆的高危因素。确定与认知功能障碍相关的生物标志物有助于对痴呆高危人群的早期识别与干预。本文综述帕金森病痴呆和 PD-MCI 生物标志物的研究进展。

关键词：帕金森病（PD）；轻度功能障碍（MCI）；帕金森病痴呆（PDD）；生物标志物
中图分类号：R742；R741.04　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2018）08-0563-06
DOI：10.13683/j.wph.2018.08.012

Advances of biomarkers for cognitive impairment in Parkinson's disease

ZHENG Yun-yun, WANG Yu-hui*
(*Department of Neurology, Shanghai Punan Hospital of Pudong New District , Shanghai 200125, China*)

Abstract: Cognitive impairment is the most frequent non-motor symptoms of Parkinson's disease（PD）. Around 30% of the patients with PD experience mild cognitive impairment（MCI）, which is a high risk factor for the development of dementia. The identification of biomarkers associated with dementia would allow the early diagnosis and intervention of individuals at high risk for dementia. This review summarizes the research progress on the potential biomarkers assessed dementia and MCI in PD patients.

Key words: Parkinson's disease（PD）; mild cognitive impairment（MCI）; Parkinson's disease dementia（PDD）; biomarker

认知功能障碍是帕金森病（PD）最常见的一种致残性非运动症状[1]。据报道，PD 患者中帕金森病痴呆（PDD）的患病率超过 80%[2-3]。某些 PD 患者出现的认知功能减退，并不引起日常功能活动损害，称为 PD 轻度认知功能障碍（PD-MCI）[4]，患病率约为 18.9% ～ 38.2%[4-6]，其可出现于运动症状之前[7]，是 PDD 的危险因素。PD-MCI 可以累及不同的认知领域，出现不同形式的认知功能障碍[7-8]。目前对于帕金森病认知正常（PDCN）或帕金森病无痴呆（PDND）的患者，哪些容易出现认知功能障碍，哪种类型的 PD-MCI 发展为痴呆的风险更高，尚不清楚，研究者们试图寻找有助于临床鉴定的生物标志物。本文综述目前关于 PDD 和 PD-MCI 生物标志物的研究进展。

1　遗传学标志物

基因作为生物指纹的一部分，有助于预测痴呆的风险，但不能追踪 PD 患者认知功能障碍的发展过程，遗传因子更应被视为“预测标记”，而非真正的生物标志物[9]。

研究发现，载脂蛋白 E（*ApoE*）*ε4* 基因与淀粉样斑块增加有相关。横断面研究的荟萃分析显示，PDD 患者中 *ApoEε4* 携带者比例高[10]；纵向研究表明，

收稿日期：2018-05-15；**修回日期：**2018-06-11
作者简介：郑赟赟，主治医师，研究方向为脑血管病及认知功能障碍。
通信作者：王宇卉，科主任，主任医师，硕士生导师，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）。

ApoEε4 和 *ApoEε2* 与认知功能快速下降及 PDD 风险有关[11]。PD 患者中微管相关蛋白 tau 基因（*MAPT*）H1 单倍型与痴呆、认知功能下降、痴呆风险增加有关[12]；PDND 患者中 H1/H1 基因型与视觉、记忆功能预后较差有关[13]。编码 α- 突触核蛋白（α-Syn）的基因（*SNCA*）突变与早发性痴呆相关，但 PD 患者中该基因突变少见。一项针对 PD 患者的大型队列研究表明，认知功能障碍与 *ApoEε4* 等位基因相关，而与 *MAPT* 和 *SNCA* 基因无关[14]。葡萄糖脑苷脂酶（*GBA*）基因突变的 PD 患者痴呆、MCI 以及认知、记忆、视觉空间功能衰退的发病率明显增高；纵向研究也表明，*GBA* 基因突变与认知功能下降、PDD 的进展有关[15]。*GBA* 基因突变已成为痴呆最强的遗传学预测标志物。

针对与 PD 认知功能有关的神经递质缺陷相关基因的研究发现，参与多巴胺（DA）代谢的儿茶酚 -O- 甲基转移酶（COMT）基因 *Val158Met* 的多态性与执行、注意力差有关，但与痴呆无关[15]。尚无研究评估与 PDD 或 PD-MCI 患者乙酰胆碱（ACh）代谢相关的基因，未发现烟碱受体亚基 α-4 基因多态性与 PDCN 患者的认知功能明显相关；也尚未发现参与同型半胱氨酸（Hcy）代谢的基因与 PD 认知功能间有关联，但白介素（IL）-17A 和脑源性神经营养因子基因多态性与整体认知和延迟回忆较差有关[9]。

2 生物化学标志物

2.1 脑脊液（CSF）

已对 PD 患者 CSF 中 β 淀粉样蛋白（Aβ）、tau 蛋白和 α-Syn 进行了研究。多项研究发现，PDD 患者 CSF 中 Aβ 水平较健康者和 PDND 患者降低，$A\beta_{42}$ 水平正常或略有下降[16]；低水平的 $A\beta_{42}$ 与患者长期认知功能下降有关[17]，与 PDND 患者发展为痴呆和注意力缺陷的进程以及执行功能、记忆、整体认知功能恶化有关[16]。

PD 和 PDD 患者中 CSF tau 蛋白浓度差异很小。与 PDCN 患者相比，PD-MCI 患者总 tau 蛋白（T-tau）偏高或无差异，异常磷酸化 tau 蛋白（P-tau）两者相似。研究报道，与 T-tau 水平相比，CSF 中的 P-tau 水平可以更好地鉴别 PD / PDD 和阿尔茨海默病（AD）[18]。PDND 患者 Aβ 和 $A\beta_{42}$ /T-tau 比例较低与某些认知功能障碍相关，包括注意力和工作记忆、执行功能、记忆力、音位和语言流畅性等。

研究发现，PDD 与 PDND 患者 CSF 中的总 α-Syn 相似，但 PDD 患者 CSF 中寡聚 α-Syn 更高，较高的总 α-Syn 水平与新发 PD 患者认知功能下降更快相关[19]。

2.2 血液和尿液

研究提示，PD 患者血浆 Hcy 水平增高与痴呆和认知预后差有关[20]，但 Hcy 水平增高与 PD-MCI、PDD 及神经心理学表现的关联尚未见相关研究报道。

研究显示，血浆 C 反应蛋白、尿酸（UA）、维生素 D（VitD）和转甲状腺素蛋白水平，PDD 和 PDND 患者无差异[9]。PDND 患者血浆 UA 水平较低与整体认知功能、注意力和记忆力更差相关[21]；VitD 水平较高者语言流畅性和记忆力更好；IL-6、肿瘤坏死因子、干扰素 -γ 诱导蛋白 10 水平高者认知功能更差。此外，血浆表皮生长因子和胰岛素样生长因子水平低对患者痴呆和认知功能进行性下降有一定的预测价值[9]。

异常的脂质过氧化在 PD 及其他神经变性病的发病中起一定作用。研究发现，PD-MCI 患者血浆磷脂水平高于 PDCN 患者[22]；也有研究发现，在无 *GBA* 基因突变情况下，PD-MCI 或 PDD 患者的神经酰胺水平也高于 PDCN 患者[23]。

与针对血浆样本的研究一致，尿液样本中 UA 水平较低与神经心理学表现较差相关[21]。

3 神经影像学标志物

3.1 分子成像标志物

选用相应探针，通过单光子发射型计算机断层扫描（SPECT）或正电子发射型计算机断层显像（PET），可以全面、准确地反映神经递质的改变及特殊病理标志物的特征，在认知功能障碍的鉴别诊断中发挥重要作用。

3.1.1 多巴胺（DA）能成像

DA 系统分子成像作为认知功能障碍严重程度的生物标志物已得到广泛应用，最常用的是 DA 能配体结合 DA 转运蛋白（DAT）或囊泡单胺转运蛋白，用于检测 DA 能神经元功能的 ^{18}F-DOPA PET 主要测量纹状体氨基酸脱羧酶活性。横断面研究并未发现 PDD 患者 DA 成像与认知功能障碍间存在关联，然而小样本研究提示，路易体痴呆（DLB）患者认知功能障碍的严重程度与神经精神症状及 DA 丢失程度有关 [24]。因此，目前 DA 成像主要用于区分 DLB 和 AD[16]。

3.1.2 ACh 成像

PET 研究显示，胆碱能状态可能是 PDD 的一个生物标记物。最广泛使用的两种 PET 示踪剂是 ACh 类似物 [^{11}C]4- 乙酰氧基 -N- 甲基哌（[^{11}C] MP4A）和 [^{11}C] 甲基 - 哌啶 -4- 醛基丙酸盐（[^{11}C] PMP），PET 显示，其在基底节和基底前核中活性最高，皮质中最低。PDND 患者皮质乙酰胆碱酯酶（AChE）活性显著降低，尤其在枕叶二级皮质区；PDD 患者皮质 AChE 水平降低程度大于 AD 患者 [25]。研究发现，PDD 和 DLB 的胆碱能丧失程度相似，新诊断的 DLB 患者也存在不同程度的胆碱能功能障碍 [26]。

3.1.3 淀粉样蛋白成像

^{11}C 标记的示踪剂匹兹堡化合物 B 可准确反映淀粉样蛋白的存在，但其是否可用于评估路易体疾病中常见的弥漫性淀粉样斑块仍存在争议 [27]。横断面研究显示，PDCN 患者 Aβ 阳性率较低，与年龄相近的正常人相似；PDD 和 DLB 患者 Aβ 阳性率为 30% ～ 50%，高于正常人群，同时 PDND 患者 Aβ 阳性结果与随后认知功能下降的风险较高相关 [28]。因此，Aβ 成像可能有助于评估未来 PD 患者认知功能下降的风险。

3.1.4 tau 蛋白成像

示踪剂 ^{18}F flortaucipir 对 tau 蛋白聚集较 Aβ 更具特异性 [29]，tau 蛋白主要存在于伴痴呆的路易体疾病患者中，但初步研究显示，这些患者中 tau 蛋白成像阳性率相对较低，示踪剂摄取的解剖分布不一致 [30]，需进一步深入研究。由于可对 AD 患者进行活体 tau 蛋白成像，分子显像剂或许将成为 PDD 和 DLB 的变革性研究工具。

3.2 结构影像学标志物

3.2.1 大脑灰质改变

结构性 MRI 研究主要集中于使用大脑皮质体积或厚度测量灰质萎缩情况。与 PDCN 和健康者相比，PDD 患者所有脑叶皮质体积均减小，伴边缘结构（海马、杏仁核、内嗅皮层）、基底前脑黑质和皮质下结构（尾状核，壳核和丘脑）的萎缩 [9, 31]。PD-MCI 患者的许多相同脑区域灰质萎缩明显，但程度大多小于 PDD 患者。

与 PD-MCI 患者相比，PDD 患者前扣带回、内嗅和眶额叶皮质、海马旁、颞极、楔前叶，梭形和舌面区域的皮质厚度减小；随访期间发展为痴呆的 PD 患者右中央前回、额前回、前扣带回皮质厚度减小，及前额叶区、岛叶、尾状核和海马体中灰质体积减少，预示这些可能是认知功能下降的标志 [16]。结构影像学研究证实，PD-MCI 患者的灰质体积或皮质厚度（如额叶、颞叶、顶叶、枕叶以及扣带回）较健康者减小，但 PD-MCI 和 PDCN 患者间并不一致，可能与 PD-MCI 受试者年龄、严重程度等特征或成像方法和分析不同有关。

PDCN 患者皮质较对照组变薄，一些早期、新发 PD 也存在 MCI，其患病率为 20% ～ 30%。虽然新发 MCI 的 PD 患者基线 MRI 可能与 PDCN 相似，但 18 个月内 PD-MCI 患者额叶和颞叶皮质变薄加重 [32]。PD-MCI 患者左楔前叶区域皮质较 PDCN 者变薄；顶壁、外侧枕叶、颞叶、前扣带回和上额叶等区域皮质较健康者变薄，说明早期 PD 患者的认知功能下降也与大脑结构性变化有关。

3.2.2 大脑白质变化

PD 患者认知功能障碍与胼胝体等白质结构异常有关，存在白质高信号（WMH）及白质微结构完整性改变。PDD 和 PD-MCI 患者胼胝体体积显著减小，

且与区域特异性认知功能相关[33]。PD 认知功能障碍患者存在 MRI-T_2 加权成像的 WMH 增加，PD-MCI 患者总 WMH 和脑室周围 WMH 显著高于 PDCN 者，并与整体认知功能、执行功能及 CSF $A\beta_{42}$ 低相关[34]。

研究显示，弥散张量成像研究中，各向异性分数（FA）降低或平均扩散率（MD）增加可表示白质传导束微结构改变。与 PDND 或健康者相比，PDD 患者中广泛存在 FA 降低，影响放射冠前部和上部、胼胝体底部和体部，以及前下额枕叶、钩突和上纵束；与健康者相比，PD-MCI 和 PDD 患者中出现 FA 降低和 MD 增加，提示 PD 患者的痴呆和 MCI 与广泛白质微结构改变有关[35]。PD-MCI 患者双侧顶叶区域 FA 降低，但不伴有灰质体积减少，表明 PD 认知功能障碍中白质损害可能先于灰质萎缩[36]。因此，FA 和 MD 可能对 PD 认知功能障碍的检测有一定帮助。

3.3 功能影像学标志物

3.3.1 磁共振波谱分析（MRS）

MRS 可对体内某些代谢产物进行定量分析，反映脑内不同成分的完整性，如 N- 乙酰天冬氨酸（NAA）反映神经元，胆碱化合物（Cho）反映细胞膜，肌酸（Cr）反映能量代谢等。PDD 患者 NAA 较少，PD-MCI 患者枕叶 NAA/Cr 比值较 PDND 患者低，与其视觉空间、工作记忆功能较差相关。PDD 和 PD-MCI 患者扣带回皮质 NAA/Cr、Cho/Cr 比值分别低于对照组，与其短时记忆及执行功能和知觉有关[37]。PD-MCI 患者背外侧前额叶皮质和 PDD 患者海马 NAA 水平降低，分别与其额叶功能和语言功能呈正相关[9]。需要进行纵向研究以确定这些改变是否可以预测 PD 向痴呆转化或确定 PD-MCI 亚型。

3.3.2 脑灌注代谢成像

局部脑血流（rCBF）和葡萄糖消耗（氟代脱氧葡萄糖摄取）可通过 SPECT 和 PET 测量。研究发现，PDD 和 PD-MCI 患者的某些脑区域，如额叶、顶叶、颞叶、枕叶和扣带回皮质、基底节、丘脑和小脑等 rCBF 和代谢降低，其中 PDD 患者的低代谢更广泛，特别是后部大脑皮质区，提示，PDD 的进展与后扣带回和尾状核低代谢有关[38]。

3.3.3 功能性磁共振成像（fMRI）

fMRI 显示，PD-MCI 患者在执行工作或任务期间，前扣带皮质、尾状核、内侧和背外侧前额叶皮质、左中央前回的活动明显弱于 PDCN 患者， 而 PDCN 患者与健康者相似，提示，这些改变与 PD 执行功能障碍有关[39]。基于现有研究结果可以推测，后皮质区 rCBF 和氟代脱氧葡萄糖摄取减少似乎是 PDD 一个有价值的标志物[9]。

4 神经生理学标志物

PDD 患者脑电图慢活动增加，表现为 δ 波（1 ～ 4 Hz）和 θ 波（4 ～ 8 Hz）出现频率增加。与 PDCN 患者相比，PD-MCI 患者额区 θ 波活动增加，右颞区 α 波活动（8 ～ 10 Hz）降低[40]。脑电波频率低与患者认知功能、注意力、执行功能、言语流畅性、长期记忆力不良有关，背景节律慢的 PDND 患者发展成痴呆和认知功能障碍的概率更高[41]。

脑磁图可测量远距离节律性活动和同步振荡活动，分辨率更高，但价格较贵，临床使用受限。除了 δ 波相对功率广泛增加和 α、β 波功率降低外，PDD 患者远距离半球内双侧额颞和颞内的同步振荡活动减少，而低频振荡活动与认知功能障碍间有明确关联[42]。

5 小结与展望

无论从临床还是病理学角度，PDD 和 PD-MCI 都具有异质性，不同生物标志物联合，对发现痴呆和 MCI 进展成痴呆的风险可能有更好的灵敏度和特异性[9]。遗传信息有助于检测有痴呆高风险的 PD 患者，但并不能确定认知功能下降的概率和时间；其他生物标志物检测旨在疾病演变过程中早期发现痴呆，尤其是识别出那些短中期痴呆风险高的 PD-MCI 患者。需要进行多学科纵向研究，联合不同 PET 研究、多模式 MRI、经典和现代神经生理学方法，以及神经元网络等更先进的分析方法，早期识别认知功能障碍和痴呆高危人群。

参考文献：

[1] 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.

[2] 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.

[3] 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.

[4] 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.

[5] Gasca-Salas C, Estanga A, Clavero P, *et al*. Longitudinal assessment of the pattern of cognitive decline in non-demented patients with advanced Parkinson's Disease[J]. J Parkinson's Dis, 2014, 4(4): 677-686.

[6] Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes OB, *et al*. Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study[J]. J Am Med Assoc Neurol, 2013, 70(5): 580-586.

[7] 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.

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

[9] 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.

[10] Williams-Gray CH, Goris A, Saiki M, *et al*. Apolipoprotein E genotype as a risk factor for susceptibility to and dementia in Parkinson's disease[J]. J Neurol, 2009, 256(3): 493-498.

[11] Morley JF, Xie SX, Hurtig HI, *et al*. Genetic influences on cognitive decline in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2012, 27(4): 512-518.

[12] Seto-Salvia N, Clarimon J, Pagonabarraga J, *et al*. Dementia risk in Parkinson disease: disentangling the role of MAPT haplotypes[J]. Arch Neurol, 2011, 68(3): 359-364.

[13] Winder-Rhodes SE, Hampshire A, Rowe JB, *et al*. Association between MAPT haplotype and memory function in patients with Parkinson's disease and healthy aging individuals[J]. Neurobiol Aging, 2015, 36(3): 1519-1528.

[14] Mata IF, Leverenz JB, Weintraub D, *et al*. APOE, MAPT, and SNCA genes and cognitive performance in Parkinson disease[J]. J Am Med Assoc Neurol, 2014, 71(11): 1405-1412.

[15] Brockmann K, Srulijes K, Pflederer S, *et al*. GBA-associated Parkinson's disease: reduced survival and more rapid progression in a prospective longitudinal study[J]. Mov Disord, 2015, 30(3): 407-411.

[16] Siderowf A, Aarsland D, Mollenhauer B, *et al*. Biomarkers for cognitive impairment in Lewy body disorders: status and relevance for clinical trials[J]. Mov Disord, 2018, 33(4): 528-536.

[17] Alves G, Lange J, Blennow K, *et al*. CSF Abeta42 predicts earlyonset dementia in Parkinson disease[J]. Neurology, 2014, 82(20): 1784-1790.

[18] Parnetti L, Tiraboschi P, Lanari A, *et al*. Cerebrospinal fluid biomarkers in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies[J]. Biol Psychiatry, 2008, 64(3): 850-855.

[19] Compta Y, Valente T, Saura J, *et al*. Correlates of cerebrospinal fluid levels of oligomeric and total-a-synuclein in premotor, motor and dementia stages of Parkinson's disease[J]. J Neurol, 2015, 262(4): 294-306.

[20] Song IU, Kim JS, Park IS, *et al*. Clinical significance of homocysteine (hcy) on dementia in Parkinson's disease (PD)[J]. Arch Gerontol Geriatr, 2013, 57(3): 288-291.

[21] Annanmaki T, Pessala-Driver A, Hokkanen L, *et al*. Uric acid associates with cognition in Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2008, 14(7): 576-578.

[22] Li Z, Zhang J, Sun H. Increased plasma levels of phospholipid in Parkinson's disease with mild cognitive impairment[J]. J Clin Neurosci, 2015, 22(8): 1268-1271.

[23] Mielke MM, Maetzler W, Haughey NJ, *et al*. Plasma ceramide and glucosylceramide metabolism is altered in sporadic Parkinson's disease and associated with cognitive impairment: a pilot study[J]. PLoS One, 2013, 8(9): e73094-e73094.

[24] Siderowf A, Pontecorvo MJ, Shill HA, *et al*. PET imaging of amyloid with Florbetapir F 18 and PET imaging of dopamine degeneration with 18F-AV-133 (florbenazine) in patients with Alzheimer's disease and Lewy body disorders[J]. Bio Med Central Neurol, 2014, 14(1): 79-79.

[25] Shimada H, Hirano S, Shinotoh H, *et al*. Mapping of brain acetylcholinesterase alterations in Lewy body disease by PET[J]. Neurology, 2009,73(4): 273-278.

[26] Klein JC, Eggers C, Kalbe E, *et al*. Neurotransmitter changes in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia *in vivo*[J]. Neurology, 2010, 74(11): 885-892.

[27] Akhtar RS, Xie SX, Brennan L, *et al*. Amyloid-beta positron emission tomography imaging of Alzheimer's pathology in Parkinson's disease dementia[J]. Mov Disord Clin Pract, 2016, 3(4): 367-375.

[28] Donagby P, Thomas AJ, O'Brien JT. Amyloid PET imaging in Lewy body disorders[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2015, 23(1): 23-37.

[29] Pontecorvo MJ, Devous MD Sr, Navitsky M, *et al*. Relationships between flortaucipir PET tau binding and amyloid burden, clinical diagnosis, age and cognition[J]. Brain, 2017, 140(3): 748-763.

[30] Kantarci K, Lowe VJ, Boeve BF, *et al*. AV-1451 tau and β-amyloid positron emission tomography imaging in dementia with Lewy bodies[J]. Ann Neurol, 2017, 81(1): 58-67.

[31] Duncan GW, Firbank MJ, Yarnall AJ, *et al*. Gray and white matter imaging: a biomarker for cognitive impairment in early Parkinson's disease?[J]. Mov Disord, 2016, 31(1): 103-110.

[32] Mak E, Su L, Williams GB, *et al*. Baseline and longitudinal grey matter changes in newly diagnosed Parkinson's disease: ICICLEPD study[J]. Brain, 2015, 138(Pt 10): 2974-2986.

[33] Goldman JG, Bledsoe IO, Merkitch D, *et al*. Corpus callosal atrophy and associations with cognitive impairment in Parkinson disease[J]. Neurology, 2017, 88(13): 1265-1272.

[34] Compta Y, Buongiorno M, Bargallo N, *et al*. White matter hyperintensities, cerebrospinal amyloid-beta and dementia in Parkinson's disease[J]. J Neurol Sci, 2016, 367: 284-290.

[35] Melzer TR, Watts R, MacAskill MR, *et al*. White matter microstructure deteriorates across cognitive stages in Parkinson disease[J]. Neurology, 2013, 80(20): 1841-1849.

[36] Hattori T, Orimo S, Aoki S, *et al*. Cognitive status correlates with white matter alteration in Parkinson's disease[J]. Hum Brain Mapp, 2012, 33(3): 727-739.

[37] Nie K, Zhang Y, Huang B, *et al*. Marked N-acetylaspartate and choline metabolite changes in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2013, 19(3): 329-334.

[38] Garcia-Garcia D, Clavero P, Gasca Salas C, *et al*. Posterior parietooccipital hypometabolism may differentiate mild cognitive impairment from dementia in Parkinson's disease[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012, 39(11): 1767-1777.

[39] Ekman U, Eriksson J, Forsgren L, *et al*. Longitudinal changes in task-evoked brain responses in Parkinson's disease patients with and without mild cognitive impairment[J]. Front Neurosci, 2014, 8: 207-207.

[40] Babiloni C, Del Percio C, Lizio R, *et al*. Abnormalities of cortical neural synchronization mechanisms in subjects with mild cognitive impairment due to Alzheimer's and Parkinson's diseases: an EEG study[J]. J Alzheimers Dis, 2017, 59(1): 339-358.

[41] Bonanni L, Perfetti B, Bifolchetti S, *et al*. Quantitative electroencephalogram utility in predicting conversion of mild cognitive impairment to dementia with Lewy bodies[J]. Neurobiol Aging, 2015, 36(1): 434-445.

[42] Bosboom JL, Stoffers D, Wolters E, *et al*. MEG resting state functional connectivity in Parkinson's disease related dementia[J]. J Neural Transm, 2009, 116(2): 193-202.

（责任编辑：赵绪韬）

