

·综述·

帕金森病相关病理演变研究进展

刘旺,赵虹,夏兆云,刘慧瑛,陆征宇

作者单位
上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院神经内科
上海 200437
基金项目
上海中医药大学杏林中青年人才培养项目(No. RY411.14.08);
上海中医药大学高峰高原学科临床人才专项(No. KY11.1.20.83)
收稿日期
2020-08-06
陆征宇
lu.zhengyu@shutcm.edu.cn

摘要 帕金森病(PD)是一种好发于中老年人的神经系统变性疾病,以往观点认为其主要病理改变发生在中脑黑质区。2003年,德国神经病学家Braak提出PD的Braak病理分级,认为PD的病理改变并不局限于黑质区,而是起始于延髓及嗅球,并按照延髓-中脑-新皮质的顺序不断向上呈阶段性发展。该分级不仅解释了PD患者在运动症状显现之前即有嗅觉减退、自主神经功能障碍、睡眠障碍等非运动症状的出现,也为PD患者晚期出现幻觉、抑郁、认知障碍等症状提供了病理基础,对患者的早期诊断治疗以及延缓疾病进展、改善预后都具有重要意义。本文拟就近年来相关Braak病理分级的深入研究作一综述。

关键词 帕金森病;病理;路易小体; α -突触核蛋白

中图分类号 R741;R742.5 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20200807

本文引用格式:刘旺,赵虹,夏兆云,刘慧瑛,陆征宇. 帕金森病相关病理演变研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17(3): 148-151.

1 帕金森病概述

帕金森病(Parkinson disease, PD)是好发生于中老年人的神经系统变性疾病,临床表现以静止性震颤、肌强直、运动迟缓和姿势平衡障碍等运动症状为主。据流行病学调查,中国55岁以上人群中PD患病率为1%,65岁以上人群为1.7%,且患病率与年龄呈正相关^[1]。PD病理改变主要是黑质-纹状体通路上的多巴胺能神经元变性坏死,脑内残存的多巴胺能神经元细胞质内路易小体的形成,其主要成分是 α -突触核蛋白。现代研究发现,在PD的疾病进展过程中,多数患者还会出现嗅觉障碍、自主神经功能异常、精神心理障碍、认知功能障碍等非运动症状,这些表现与黑质相关的病理改变并不相符。2003年,德国神经病学家Braak^[2]根据PD患者 α -突触核蛋白异常沉积的不同受累部位,提出了PD的Braak病理分级。该分级不仅解释了PD患者在运动症状显现之前即有嗅觉减退、自主神经功能障碍、睡眠障碍等非运动症状的出现,也为PD患者晚期出现幻觉、抑郁、认知障碍等症状提供了病理基础。

2 Braak病理分级

根据Braak的研究,PD的关键病变在出现躯体运动功能障碍之前相当长的时间就开始发展,并且认为PD的病理改变并不局限于黑质区,而是起始于延髓及嗅球,并按照延髓-中脑-新皮质的顺序不断向上呈阶段性发展^[2]。因此Braak根据研究不同受累部位和病理特征的病理切片,将PD的整个病理演变过程分为6个阶段,见表1。

2.1 第1阶段

Braak病理分级提示PD的第一个病理变化出现在嗅觉结构中的嗅球区,而第1阶段的病理改变主要位于延髓背部舌咽神经(IX)与迷走神经(X)运动神经核,并由此处逐步出现有其他灰质核参与

的病理改变,主要的病理改变表现出向上进展的过程,最终到达新皮质^[2]。

2.1.1 嗅球区 嗅球呈扁卵圆形,位于大脑半球额叶眶面和筛骨板之间,是大脑皮质的一部分。由嗅粘膜双极细胞的中枢突起组成的嗅神经大多数纤维终止于嗅球前端,因此嗅球可视为嗅神经的终止核,是嗅觉的初级中枢。当嗅球及嗅觉传导通路受损时则会出现嗅觉障碍^[3]。

PD患者中嗅觉障碍发生率约为45.0%~96.7%^[4]。1975年,Ansari等^[5]首次发现并报告了PD患者的嗅觉阈值明显高于正常对照组的实验结果,由此推测PD患者可能存在嗅觉障碍。Braak认为,嗅觉障碍可能作为PD患者的首发症状出现,并贯穿于疾病发展的始终^[2]。一项关于诱导形成PD小鼠模型的实验研究发现小鼠嗅觉功能减退早于运动症状的发生,并在成功诱导小鼠模型2周时,发现小鼠嗅球区 α -突触核蛋白沉积,远远早于其运动症状发生的时间(成功诱导形成小鼠模型后4周)^[6]。这充分论证了Braak的观点,即PD嗅觉障碍与 α -突触核蛋白首先沉积在嗅球部有关。

现代一种外周假说认为外界致病因子能够通过嗅神经进入大脑,损伤嗅球及以上的嗅觉通路,引起嗅觉障碍症状,继而引起中脑黑质中多巴胺能神经元的变性死亡,导致PD的运动症状,从环境因素方面解释了病理改变首先出现在嗅球部的原因^[7]。同时有研究提出移行假说,认为 α -突触核蛋白可通过神经连接从嗅球部移行至其他嗅觉相关的神经,如嗅球、前嗅核、嗅结节、梨状皮质、内嗅区前部及眶额皮质等部位,加重嗅觉障碍,证明了Braak病理分级中从嗅球部到新皮质区病理演变方向的合理性^[8,9]。

2.1.2 迷走神经背核 迷走神经背核位于灰翼内侧部的深处,核上界平延髓髓纹阶段,下界在下橄榄核下方。背核上段支配腹部脏器和肺的平滑肌,

表1 PD相关病理演变的阶段

病理阶段	受累部位	病理特征	典型临床表现
第1阶段	嗅球区和延髓	嗅球、延髓背部舌咽神经(IX)与迷走神经(X)运动神经核损伤。	出现嗅觉障碍、便秘等症状。
第2阶段	延髓和脑桥被盖	第1阶段病理改变 + 巨细胞核、尾侧核、中缝核和蓝斑核损伤。	出现自主神经功能障碍、睡眠障碍等症状。
第3阶段	中脑	第2阶段病理改变 + 中脑损伤,特别是黑质致密部受损。	出现典型运动症状。
第4阶段	基底神经节和边缘系统	第3阶段病理改变 + 基底前脑损伤。 皮质受累局限于中间皮质和异生皮质,新皮质不受影响。	出现抑郁等情感障碍症状。
第5阶段	新皮质	第4阶段病理改变 + 前额区及高级感觉联合区受损。	出现认知障碍症状。
第6阶段	新皮质	第5阶段病理改变 + 新皮质运动前区的一级感觉联合区受损,可有初级感觉区和初级运动区的轻度受累。	运动症状和非运动症状完全表现出来。

核的中段支配心肌的平滑肌,下段支配气管、支气管和食管等的平滑肌^[3]。当迷走神经背核受损时,可出现相应部位的自主神经功能障碍。

按照Braak的观点,PD患者处于分级初期, α -突触蛋白的异常沉淀与路易小体的形成相对较少,故自主神经功能障碍等非运动症状亦不多见,临床上主要以吞咽困难、流涎、便秘等症状居多^[2]。有研究发现在PD早期食管括约肌功能就受到影响,吞咽障碍不仅会在疾病晚期出现,轻度口咽部和食管功能症状在早期PD中也很常见,这些症状标志着PD的前驱期^[10];便秘是PD患者最常见的自主神经功能障碍之一,甚至在运动症状出现之前就可出现。70%~80%的PD患者有便秘现象,究其原因可能是由于黑质多巴胺能神经元丢失、支配食管上段到直肠间的副交感神经核及迷走神经细胞的变性坏死并出现路易小体所致,这与Braak分级的病理变化相吻合^[11]。

2.2 第2阶段

随着病情的发展, α -突触蛋白不仅在第1阶段的受损部位日益累积,并且逐步扩散造成巨细胞核、尾侧核、中缝核和蓝斑等部位的损伤。值得关注的是,Braak强调在分级前两个阶段中脑的灰质核(尤其是黑质)不受影响^[2]。

2.2.1 网状巨细胞核和脑桥网状尾侧核 网状巨细胞核存在于延髓上段和脑桥的中下段;脑桥网状尾侧核存在于脑桥上段,由网状巨细胞核直接延续而来。这些网状运动核接受某些脑神经感觉核和脊髓纤维,再把上述各部传来的冲动进行综合后,又经传出纤维传至脊髓和脑的各部,以调节肌张力和姿势,是锥体外系中的重要组成部分;另一方面,这又是内脏活动传导通路上的中转站^[3]。当上述核团受损时,意味着第1阶段所述自主神经功能障碍症状相继出现并加重,并成为出现运动症状的前提条件。

有研究发现在下丘脑、交感神经系统、副交感神经系统、肾上腺髓质和支配心脏、肠和盆腔的神经丛等自主神经调节区的神经节都出现PD相应的神经病理改变,如神经细胞变性坏死、路易小体形成,继而出现相应部位的自主神经功能障碍:①心血管系统:直立性低血压、心率异常;②消化系统:流涎、吞咽困难、便秘;③泌尿系统:尿路刺激症状;④性功能障碍;⑤排汗功能障碍;⑥体温调节及其他自主神经功能障碍^[12]。也有研究表明,随着疾病进展,路易小体在受损部位日益累积可能是自

主神经功能紊乱进行性加重的主要原因,这与braak病理分级的观点一致^[13]。

2.2.2 延髓中缝核和蓝斑核 延髓中缝核存在于延髓全长,位于中线两侧的狭长地带;蓝斑核主要存在于脑桥上段,从三叉神经运动核水平向上延伸至中脑下丘平面^[3]。蓝斑核是快速动眼睡眠形成的直接中枢,黑质与快速动眼睡眠的形成也有密切关系。脑桥蓝斑核去甲肾上腺素能神经元的丢失可能会造成患者快速动眼睡眠减少、中缝核内5-羟色胺能神经元的丢失可能会造成患者慢波睡眠减少,继而导致不同程度的睡眠障碍^[14]。

大量研究发现PD患者较典型发作的快速动眼睡眠行为障碍症状,不仅可出现在PD进展过程中,且有18%~22%的患者可发生于运动症状出现的数年前^[15-17]。同时,有研究提示快速动眼睡眠行为障碍很可能并非独立的睡眠障碍性疾病,而是与 α -突触核蛋白相关神经变性疾病(如PD、多系统萎缩及路易体痴呆等)的临床症状组成部分,与某些调控睡眠的低位脑干核团(如蓝斑核、中缝核等)的变性坏死有关,与Braak病理分级第2阶段的病理演变一致^[18-21]。脑干 α -突触核蛋白蓄积假说也支持Braak病理分级,指出PD患者在出现运动症状数年前就存在脑干中 α -突触核蛋白和路易小体的蓄积^[22]。

2.3 第3阶段

紧接着病理损伤继续向上发展, α -突触核蛋白在上述部位逐渐沉积的同时,开始在中脑生成积累,特别是造成黑质致密部的损伤^[2]。中脑下承脑桥,上接间脑。黑质是在大脑脚底与中脑被盖之间的一灰质团块,见于中脑全长^[3]。黑质主要与端脑的新纹状体有往返纤维联系,是锥体外系中重要的一环,它通过网状结构控制对侧脊髓前脚,调节肌张力。因而黑质有病变时,对侧肢体可表现为肌张力增高和震颤,即患者常见的半身震颤性麻痹^[3]。

研究表明PD患者运动症状的产生主要是由于黑质致密部多巴胺能神经元选择性进行性减少所引起的,且至少减少70%才会出现临床运动症状^[23,24]。也就是说当第3阶段的病理损伤刚开始时,一些轻微的、不对称的运动功能减退可能就早于典型临床症状几年出现,可称之为临床前期^[25]。临床前期的患者存在PD的病理改变标志,如黑质中 α -突触核蛋白的生成和神经元缺失,但未出现能临床诊断PD的运动症状^[26]。随着年龄增加,铁代谢异常、体质量减轻、体内氧化磷酸化产物异常、端粒缩短

等原因引起路易小体在多巴胺神经元内沉积增多,导致运动症状愈发明显,PD患者病情进展增快^[27-30]。

2.4 第4阶段

到了第4阶段, α -突触核蛋白在黑质区不断沉积的同时,将沿着黑质-纹状体通路继续向上蔓延,出现在基底神经节、边缘系统的许多结构中。但 Braak 强调,该阶段并未发现新皮质的病理改变^[2]。

2.4.1 基底神经节 通常认为基底神经节包括尾状核、豆状核、杏仁核、黑质、丘脑底核等。基底神经节有重要的运动调节功能,它对随意运动的稳定、肌紧张的控制、本体感觉传入冲动信息的处理都有关系,参与精巧运动的形成^[3]。当黑质-纹状体通路出现病理损伤,患者在第3阶段出现的运动症状会进一步加重,出现面具脸、慌张步态、肌强直等表现。

2.4.2 边缘系统 边缘系统皮质是生物进化过程中的古老部分,包括种系发生上比较古老的异生皮质和中间皮质。情绪表达作为边缘系统的主要功能之一,一般认为扣带回、颞叶、包括海马和杏仁核是情绪行为的反应中枢。自新皮质开始,情绪表达过程中发出的神经冲动,依次传入海马、穹隆、扣带回皮质、新皮质各区、海马回、海马,该传导路径称为闭合性 Papez 环路。当环路遭到破坏时,可出现情绪紊乱^[3]。

PD 患者出现的抑郁症状以情绪低落、兴趣减退、注意力下降、食欲下降、懒动为主。以往认为 PD 抑郁是一种继发于运动障碍的心因性反应,是患者因 PD 运动症状导致社会功能减退和社会地位下降所产生的情感障碍。但近年来大量研究指出 PD 抑郁可能是前扣带回、颞叶、丘脑等边缘系统-基底节-丘脑皮质折返环路的损伤而导致的一种器质性疾病,且与原发性抑郁在一定程度上存在相同脑内结构的病理变化^[31-33]。现代功能成像认为 PD 伴抑郁患者的发病机制主要与该环路上的多巴胺、5-羟色胺和去甲肾上腺素递质和神经元丢失以及前额叶-边缘系统核团萎缩病变有关^[34-36]。值得一提的是,脑内 5-羟色胺能神经元主要存在于脑中缝核,蓝斑核是去甲肾上腺素能神经元的起源处,其神经纤维都分布到前额叶皮质和边缘系统^[37,38]。这不仅解释了部分患者的抑郁症状先于运动症状出现的原因,也与 Braak 病理分级相符合。

2.5 第5阶段

随着 PD 病程的进一步进展,病程发展进入第5阶段。此时 Braak 在 PD 患者的新皮质发现有 α -突触核蛋白的出现和沉积,尤其是在额叶的前额区及高级感觉联合区明显^[2]。额叶的功能主要与躯体运动功能、语言功能、智能及情感活动有关。前额区位于额上、中、下回的前部及眶回。前额区为额桥束的主要发源地,不仅是皮质-脑桥-小脑-红核-网状结构-脊髓通路的起点,也参与构成皮质-脑桥-小脑-红核-丘脑-皮质运动区的环路,主要与精神活动和肌肉协同运动有关^[3]。当前额区病变时,常可产生额叶性精神障碍症状,主要表现为情感淡漠或盲目欣快、智能低下、记忆力(特别是近记忆力)丧失等认知障碍症状。而额叶执行功能损害被认为是 PD 最突出的认知损害^[39]。

PD 认知功能障碍的诊断标准将其划分为 PD 轻度认知功能

障碍(mild cognitive impairment in PD, PD-MCI)和帕金森痴呆(dementia with Parkinson's disease, PDD)^[40,41]。PD 认知功能障碍可继发于多种途径,如多巴胺能神经递质系统功能障碍、脑组织路易小体增多、颅内血管病变、脑容积改变和灰质萎缩^[42,43]。一项病理学研究在患者脑组织中检测到 β -淀粉样蛋白、 α -突触核蛋白、tau 蛋白、路易小体,并进一步发现 β -淀粉样蛋白沉积、路易小体相关病理改变、tau 蛋白分期均与 PDD 相关,提示路易小体相关病理改变和阿尔茨海默病样病理改变共同为 PDD 最相关的病理学机制^[44]。也有研究发现,与正常人相比,PD 患者存在脑萎缩,且脑萎缩主要发生在边缘系统和前额叶区域,提示这些区域的萎缩可能与 PD 患者发生痴呆有关,与 Braak 分级相符^[45]。

2.6 第6阶段

至此进入分级的最后阶段,之前所说部位病理损害严重,黑质-纹状体通路上的多巴胺能神经元消耗殆尽, α -突触核蛋白继续在新皮质向上累积,新皮质运动前区的一级感觉联合区受损,可有初级感觉区和初级运动区的轻度受累^[2]。

此阶段 PD 患者已处于疾病晚期,各症状均完全表现且相互影响。如翻身困难一定程度上导致患者睡眠障碍,运动症状可能会增加患者心理负担,加重患者焦虑、抑郁症状,而心理因素也会加重患者的一系列运动症状。震颤、肌强直、便秘、失眠等困扰极大影响患者的生活质量。尤其在晚期路易小体累积到新皮质导致患者出现精神认知症状,患者自理能力受到严重影响,加重生活负担。

3 小结

Braak 自 2003 年提出的 Braak 病理分级挑战了人们以往认为的以 α -突触核蛋白为主要成分的路易小体最先出现在中脑的观点,而认为其首先出现于低位脑干及嗅球区,之后不断累积和向上发展,自此该分级引起了巨大的关注和反响。该分级不仅为 PD 奠定了合理的病理生理学基础,而且为 PD 的早期诊断和晚期防治方面指明方向。因此,嗅觉检测辅助诊断^[46]、中西医结合治疗早期非运动症状^[47]具有广大的前景。提早发现患者情感认知障碍并积极治疗,可以起到极大的延缓病情发展的作用^[48,49]。随着对 Braak 病理分级的研究不断深入,PD 临床病理演变过程逐渐明确。充分了解各阶段病理演变特征并加以运用,积极寻找临床前期诊断指标、关注非运动症状发展将成为今后研究和诊疗 PD 的新方向。

参考文献

- [1] 吕传真. 神经病学[M]. 第3版. 上海: 上海科学技术出版社, 2015.
- [2] Braak H, Del Tredici K, Rüb K, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease[J]. Neurobiol Aging, 2003, 24: 197-211.
- [3] 芮德源, 陈立杰. 临床神经解剖学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- [4] Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW, et al. Prevalence of smell loss in parkinson's disease -- a multicenter study[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2009, 15: 490-494.
- [5] Ansari KA, Johnson A. Olfactory function in patients with Parkinson's

disease[J]. *Chronic Dis*, 1975, 28: 493-497.

[6] Liu Y, Sun JD, Song LK, et al. Environment-contact administration of rotenone: A new rodent model of Parkinson's disease[J]. *Behav Brain Res*, 2015, 294: 149-161.

[7] Hawkes CH, Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis[J]. *Neuropathol App Neurobiol*, 2007, 33: 599-614.

[8] Rey NL, Petit GH, Bousset L, et al. Transfer of human α -synuclein from the olfactory bulb to interconnected brain regions in mice[J]. *Acta Neuropathologica*, 2013, 126: 555-573.

[9] Silveiramoriyama L, Holton JL, Kingsbury A, et al. Regional differences in the severity of Lewy body pathology across the olfactory cortex[J]. *Neurosci Lett*, 2009, 453: 77-80.

[10] Noyce AJ, Silveira-Moriyama L, Gilpin P, et al. Severe dysphagia as a presentation of Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2012, 27: 457-458.

[11] Cersosimo MG, Benarroch EE. Pathological correlates of gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2012, 46: 559-564.

[12] Verbaan D, Marinus J, Visser M, et al. Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2007, 69: 333-341.

[13] Guo X, Song W, Chen K, et al. Disease duration-related differences in non-motor symptoms: A study of 616 Chinese Parkinson's disease patients[J]. *J Neurol Sci*, 2013, 330: 32-37.

[14] Keisuke S, Masayuki M, Tomoyuki M, et al. Sleep Disturbances Associated with Parkinson's Disease[J]. *Parkinsons Dis*, 2011, 2011: 219056.

[15] Kumru H, Santamaria J, Tolosa E, et al. Relation between subtype of Parkinson's disease and REM Sleep behavior disorder[J]. *Sleep Med*, 2007, 8: 779-783.

[16] Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, et al. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder[J]. *Neurology*, 2009, 72: 1296-1300.

[17] Sinforiani E, Pacchetti C, Zangaglia R, et al. REM behavior disorder, hallucinations and cognitive impairment in Parkinson's disease: a two-year follow up[J]. *Mov Disord*, 2010, 23: 1441-1445.

[18] Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, et al. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder[J]. *Neurology*, 2009, 72: 1296-1300.

[19] Alex IDR, Bergareche A, Campos V. Sleep disorders in Parkinson disease[J]. *Neurologist*, 2011, 17: S38.

[20] Comella CL. Sleep disorders in Parkinson's disease: An overview[J]. *Mov Disord*, 2010, 22: S367-S373.

[21] Iranzo A. Sleep-wake changes in the premotor stage of Parkinson disease[J]. *J Neurol Sci*, 2011, 310: 283-285.

[22] Grinberg LT, Rueb U, Alho AT, et al. Brainstem pathology and non-motor symptoms in PD[J]. *J Neurol Sci*, 2010, 289: 81-88.

[23] Baba M, Nakajo S, Tu PH, et al. Aggregation of alpha-synuclein in Lewy bodies of sporadic Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies[J]. *Am J Pathol*, 1998, 152: 879-884.

[24] Spillantini M. Alpha-synuclein in Lewy bodies[J]. *Nature*, 1997, 388: 839-840.

[25] Filippi L, Manni C, Pierantozzi M, et al. 123I-FP-CIT semi-quantitative SPECT detects preclinical bilateral dopaminergic deficit in early Parkinson's disease with unilateral symptoms[J]. *Nucl Med Commun*, 2005, 26: 421-426.

[26] Becker G, Müller A, Braune S, et al. Early diagnosis of Parkinson's disease[J]. *J Neurol*, 2002, 249: 40-48.

[27] Deng Q, Zhou X, Chen J, et al. Lower hemoglobin levels in patients with Parkinson's disease are associated with disease severity and iron metabolism[J]. *Brain Res*, 2017, 1655: 145-151.

[28] Cersosimo MG, Raina GB, Pellene LA, et al. Weight Loss in

Parkinson's Disease: The Relationship with Motor Symptoms and Disease Progression[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 1-6.

[29] Iglesias E, Pesini A, Garrido-Pérez N, et al. Prenatal exposure to oxidative phosphorylation xenobiotics and late-onset Parkinson disease[J]. *Ageing Res Rev*, 2018, 45: 24-32.

[30] Vera E, Bosco N, Studer L. Generating late-onset human iPSC-based disease models by inducing neuronal age-related phenotypes through telomerase manipulation[J]. *Cell Rep*, 2016, 17: 1184-1192.

[31] Taylor WD, MacFall JR, Payne ME, et al. Late-life depression and microstructural abnormalities in dorsolateral prefrontal cortex white matter[J]. *Am J Psychiatry*, 2004, 161: 1293-1296.

[32] Alexopoulos GS, Kiosses DN, Choi SJ, et al. Frontal white matter microstructure and treatment response of late-life depression: a preliminary study[J]. *Am J Psychiatry*, 2002, 159: 1929-1932.

[33] Matsui H, Nishinaka K, Oda M, et al. Depression in Parkinson's disease. Diffusion tensor imaging study[J]. *J Neurol*, 2007, 254: 1170-1173.

[34] Prediger RD, Matheus FC, Schwarzbald ML, et al. Anxiety in Parkinson's disease: A critical review of experimental and clinical studies[J]. *Neuropharmacology*, 2012, 62: 115-124.

[35] Remy P, Doder M, Lees A, et al. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system[J]. *Brain*, 2005, 128: 1314-1322.

[36] Erro R, Pappatà S, Amboni M, et al. Anxiety is associated with striatal dopamine transporter availability in newly diagnosed untreated Parkinson's disease patients[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18: 1034-1038.

[37] Huot P, Fox SH. The serotonergic system in motor and non-motor manifestations of Parkinson's disease[J]. *Expe Brain Res*, 2013, 230: 463-476.

[38] Zgaljardic DJ, Foldi NS, Borod JC. Cognitive and behavioral dysfunction in Parkinson's disease: neurochemical and clinicopathological contributions[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2004, 111: 1287-1301.

[39] Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2003, 2: 229-237.

[40] Caviness JN, Driver-Dunckley E, Connor DJ, et al. Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2007, 22: 1272-1277.

[41] Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2010, 22: 1689-1707.

[42] Agosta F, Canu E, Stefanova E, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is associated with a distributed pattern of brain white matter damage[J]. *Human Brain Mapping*, 2014, 35: 1921-1929.

[43] Lee SH, Kim SS, Tae WS, et al. Brain volumetry in Parkinson's disease with and without dementia: where are the differences?[J]. *Acta Radiol*, 2013, 54: 581-586.

[44] 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: 1493-1505.

[45] Nagano-Saito A, Washimi Y, Arahata Y, et al. Cerebral atrophy and its relation to cognitive impairment in Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2005, 64: 224-229.

[46] 樊毅. 帕金森病嗅觉改变的相关性研究[J]. *医学信息*, 2018, 31: 95-97.

[47] 张倩茹, 朱冬雨, 陆征宇, 等. 帕金森病患者排便障碍的中西医研究进展[J]. *健康教育与健康促进*, 2017, 12: 471-474.

[48] 邵明. 帕金森病的现代治疗与进展[J]. *神经损伤与功能重建*, 2007, 2: 359-361.

[49] 严嫚莉, 毛志娟, 李玲, 等. 综合康复对帕金森病患者的影响[J]. *神经损伤与功能重建*, 2016, 11: 506-508.

(本文编辑:王晶)