

·论著·

帕金森病患者甲状腺激素水平与认知功能的相关性研究

毕书荣¹, 田玉玲², 陈香莲¹, 兰子庆¹

作者单位

1. 山西医科大学第一临床医学院
太原 0300012. 山西医科大学第一医院神经内科
太原 030001

收稿日期

2023-05-10

通讯作者

田玉玲

tyl6727@163.com

摘要 目的: 比较帕金森痴呆(Parkinson's disease with dementia, PDD)与非帕金森痴呆(Parkinson's disease without dementia, nPDD)患者临床资料及甲状腺功能的差异性,并探讨PD患者甲状腺激素水平与不同认知域的相关性。**方法:** 收集38例PDD组及50例nPDD组,均完成UPDRS-III评分、H-Y分级、MMSE、MoCA(北京版)、ADL、HAMA、HAMD量表的评估,所有参与者进行游离三碘甲腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺激素(TSH)水平的测定。比较2组间一般临床资料及甲状腺激素水平的差异性,分析甲状腺激素水平与各临床资料及不同认知域的相关性。**结果:** 与nPDD组相比,PDD组患者的UPDRS-III评分更高,PDD组的左旋多巴等效日剂量更高、受教育年限时间较短,ADL、HAMA、HAMD评分均较nPDD组更高($P<0.05$);2组的TSH、FT3、FT4水平无明显差异($P>0.05$)。在PD患者中TSH水平与性别呈正相关($r=0.294, P<0.01$),与HAMA评分呈负相关($r=-0.246, P<0.05$);FT3水平与年龄($r=-0.293, P<0.01$)、性别($r=-0.320, P<0.01$)呈负相关,与MoCA总分、($r=0.391, P<0.01$)、视空间与执行功能($r=0.630, P<0.01$)、语言($r=0.222, P<0.05$)、延迟记忆($r=0.307, P<0.01$)呈正相关。控制混杂因素变量后,多元回归分析示FT3水平与视空间与执行功能呈正相关($P<0.01$)。**结论:** PDD患者较nPDD患者的受教育年限时间更短、症状严重程度更重、左旋多巴等效日剂量更大,日常生活能力更差、焦虑抑郁程度也更高。PDD患者和nPDD患者间的TSH、FT3、FT4水平无明显差异。PD患者低FT3水平与更差的认知功能相关,尤其是视空间与执行功能。

关键词 帕金森病;帕金森病痴呆;甲状腺激素;认知功能

中图分类号 R741;R744.8 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20230341

本文引用格式: 毕书荣, 田玉玲, 陈香莲, 兰子庆. 帕金森病患者甲状腺激素水平与认知功能的相关性研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2024, 19(5): 272-275, 295.

Correlation Between Thyroid Hormone Level and Cognitive Function in Parkinson's Disease

BI Shurong¹, TIAN Yuling², CHEN Xianglian¹, LAN Ziqing¹. 1. The First Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 2. Department of Neurology, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Abstract Objective: To compare differences in clinical data and thyroid function between patients with Parkinson's disease with dementia (PDD) and those without dementia (nPDD), and to explore correlation between thyroid hormone levels and different cognitive domains in PD patients. **Methods:** Clinical and thyroid function data were collected from 38 PDD and 50 nPDD patients. All participants completed the assessments including UPDRS-III score, H-Y staging, MMSE, MoCA (Beijing version), ADL, HAMA, and HAMD scales. The levels of free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4), and thyroid hormone (TSH) were measured in all participants. The differences in general clinical data and thyroid hormone levels between the two groups were compared, and the correlation between thyroid hormone levels and clinical data and different cognitive domains was analyzed. **Results:** Compared to the nPDD group, patients in the PDD group had higher UPDRS-III scores, higher equivalent daily dose of Levodopa, shorter education duration, and higher ADL, HAMA, and HAMD scores ($P<0.05$). There were no significant differences in TSH, FT3, and FT4 levels between PDD and nPDD patients ($P>0.05$). In PD patients, TSH levels were positively correlated with gender ($r=0.294, P<0.01$), and negatively correlated with HAMA scores ($r=-0.246, P<0.05$); FT3 levels were negatively correlated with age ($r=-0.293, P<0.01$) and gender ($r=-0.320, P<0.01$), and positively correlated with MoCA total score ($r=0.391, P<0.01$), visuospatial and executive function ($r=0.630, P<0.01$), language ($r=0.222, P<0.05$), and delayed memory ($r=0.307, P<0.01$). After adjusting for confounding variables, multiple regression analysis showed that FT3 levels were positively correlated with visuospatial and executive function ($P<0.01$). **Conclusion:** PDD patients had shorter educational duration, more severe symptoms, higher equivalent daily dose of levodopa, poorer daily life abilities, and higher levels of anxiety and depression compared to nPDD patients. There were no significant differences in TSH, FT3, and FT4 levels between PDD and nPDD patients. Lower FT3 levels in PD patients were associated with worse cognitive function, particularly in visuospatial and executive function.

Keywords Parkinson's disease; Parkinson's disease with dementia; thyroid hormone; cognitive function

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种临床异质性较强的疾病,以中脑黑质多巴胺能神经元变性和丢失为特征病理表现,引起一系列运动症状和非运动症状^[1]。甲状腺功能障碍是一种相对常见的疾病,多巴胺能系统与下丘脑-垂体-甲状腺轴有相互作用,多巴胺可上调促甲状腺素释放激素的产生,同时抑制促甲状腺激素和甲状腺激素的产生,多巴胺能神经元的退化可导致PD患者甲状腺激素水平失调^[2]。一项队列研究发现在PD患者的甲状腺相关疾病包括甲状腺功能减退症、甲状腺功能亢进症、甲状腺炎的发生率均高于对照人群^[3]。高达83%的PD患者可能受到不同程度认知功能障碍的影响,早期PD患者的认知功能受损主要表现为执行功能障碍,且其认知受损会随着疾病的进展和多巴胺能药物的使用而波动^[4]。甲状腺激素对于维持正常的大脑功能有重要作用,体内甲状腺激素水平的改变会影响认知功能^[5,6]。临床关注PD患者甲状腺功能并给予相应的干预措施对疾病的预后具有重要意义。为排除甲状腺相关疾病本身对认知功能的影响,本研究选取甲状腺功能正常的PD患者,探讨不伴甲状腺相关疾病的帕金森痴呆(Parkinson's disease with dementia, PDD)和非帕金森痴呆(Parkinson's disease without dementia, nPDD)患者的甲状腺激素水平的差异,分析甲状腺激素水平与PD患者不同认知域的相关性。

1 材料与方法

1.1 一般资料

收集2021年10月至2023年1月在山西医科大学第一医院神经内科住院部确诊的原发性PD患者88例。收集所有患者的年龄、性别、病程等一般临床资料,采集PD患者的疾病症状相关评估信息,包括统一帕金森病评定量表第3部分(Unified Parkinson disease rating Scale part3, UPDRS-III)、Hoehn-Yahr(H-Y)分级、左旋多巴等效日剂量(levodopa equivalent daily dose, LEDD)。纳入标准:符合英国脑库制定的PD诊断标准^[7],入院期间病情较稳定;甲状腺相关指标值在正常值范围内。排除标准:临床上诊断为帕金森叠加综合征、血管性帕金森综合征、药物性帕金森综合征等其他帕金森综合征;阿尔茨海默病、路易体痴呆、额颞叶痴呆等其他认知障碍性疾病;有甲状腺功能亢进症、甲状腺功能减退症等相关疾病;服用可能影响甲状腺激素水平的药物;严重的精神疾病不能配合。本研究已获得山西医科大学第一医院医学伦理委员会批准,所有受试者按照要求规范签署相关知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 认知评估 所有受试者通过专业的神经心理测评医师完成神经心理学及认知评估,包括简易精神状态检查量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)北京版、日常生活能力评定(activities of daily living, ADL)、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)。其中MoCA评估量表包括视空间与执行、命名、注意、语言、抽象思维、延迟记忆、定向7个认知域。根据中国帕金森痴呆诊断标准将PD患者分为PDD组和nPDD组^[8]:PDD组38例,男性15例,女性23例,平均年龄为(64.32±7.75)岁;nPDD组50例,男性28例,女性22例,平均年龄为(63.44±8.87)岁。

1.2.2 甲状腺功能相关指标测定 所有受试者均在入院后次日清晨空腹抽取静脉血,测定游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)、促甲状腺激素(thyrotropin, TSH)水平。FT3正常范围为3.1~6.8 pmol/L, FT4正常范围为10~23 pmol/L, TSH正常范围为0.27~4.2 μIU/mL。

1.3 统计学处理

采用SPSS 26.0软件对全部数据进行统计学分析,符合正态分布的计量资料以(均数±标准差)表示, *t*检验,不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数)表示, Mann-Whitney *U*检验;计数资料以例表示, χ^2 检验;采用 Pearson 相关性分析(正态分布)和 Spearman 相关性分析(非正态分布)探讨PD患者甲状腺水平相关指标与一般临床资料以及不同认知域的相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组临床资料比较

与nPDD组相比,PDD组患者的UPDRS-III评分更高,PDD组的LEDD更高、受教育年限时间较短,ADL、HAMA、HAMD评分均较nPDD组更高(均 $P<0.05$);性别、年龄、病程、H-Y分级、FT3、FT4、TSH差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表1。

2.2 甲状腺激素水平和临床资料的相关性

对所有PD患者的FT3、FT4、TSH与其临床资料之间进行相关性分析发现,TSH水平与性别呈显著正相关($r=0.294, P=0.005$),与HAMA评分呈显著负相关($r=-0.246, P=0.021$);FT3水平与年龄($r=-0.293, P=$

0.006)、性别($r=-0.320, P=0.005$)呈显著负相关,与MoCA总分呈正相关($r=0.391, P<0.01$);TSH、FT3、FT4与PD的病程、H-Y分级、UPDRS-III评分、LEDD均无相关性(均 $P>0.05$),见表2。

2.3 甲状腺激素水平和各认知域的相关性

为进一步探讨甲状腺激素水平和PD患者不同认知域的相关性,对所有PD患者的TSH、FT3、FT4与MoCA中各认知域之间进行相关性分析发现,FT3与视空间与执行功能($r=0.630, P<0.01$)、语言($r=0.222, P=0.038$)、延迟记忆($r=0.307, P=0.004$)呈正相关,而TSH和FT4与各认知域之间均无相关性(均 $P>0.05$),见表3。

2.4 FT3和各认知域的相关性

因考虑到甲状腺激素水平与年龄、性别、LEDD相关,故而进一步采用多元线性回归分析,在控制年龄、性别、LEDD变量后,发现FT3水平与视空间执行功能呈正相关($P<0.01$)。

3 讨论

认知功能受损是PD患者常见的临床表现,并随着疾病的进展逐渐加重^[4]。Simon-Gozalbo等^[9]的研究报道PD伴有认知障碍的患者年龄更大、受教育程度更低、临床症状更重,且较不伴认知障碍的PD患者表现出更多的神经精神症状。本研究发现PDD组患者较nPDD组的受教育年限时间短、LEDD高,UPDRS-III评分及焦虑抑郁评分也高。Baiano等^[10]的研究发现PD认知功能障碍与较高的LEDD相关,这与本研究得出的结果相符合。现有流行病学证据表明,甲状腺相关疾病与帕金森的发病风险有密切联系,甲状腺功能减退症和甲状腺功能亢进症均会增加PD的发病风险,且伴有甲状腺疾病的PD患者的症状也相对较重^[2,3]。甲状腺疾病的氧化应激、甲状腺激素水平改变引起的代谢紊乱、脑血流量改变以及一些相同的基因改变如LRRK2、MAPT等可能是引起甲状腺疾病患者PD风险增加的因素^[11]。完整的甲状腺功能对于正常发育和终生认知功能的保持至关重要^[12],任何年龄的甲状腺功能异常都会导致认知能力下降,尤其是老年人^[13]。张琛等^[14]发现,与认知功能正常的PD患者相比较,认知

表1 PDD组与nPDD组临床资料比较

组别	例数	男/女	年龄/ [岁, ($\bar{x}\pm s$)]	病程/ [年, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	H-Y分级/ ($\bar{x}\pm s$)	UPDRS-III评 分/[分, ($\bar{x}\pm s$)]	LEDD/ [mg/d, ($\bar{x}\pm s$)]	受教育年限/ [年, ($\bar{x}\pm s$)]
nPDD组	50	28/22	63.44±8.87	4(1, 6)	2.12±0.59	26.06±10.70	431.67±273.41	10.68±2.77
PDD组	38	15/23	64.32±7.75	3.5(2, 5)	2.37±0.76	31.16±13.41	560.68±297.03	6.89±4.75
$\chi^2/t/z$ 值		2.360	0.484	0.483	1.734	1.984	2.112	-4.380
P值		0.124	0.629	0.629	0.087	0.049	0.038	<0.001

组别	MMSE评分/ [分, ($\bar{x}\pm s$)]	MoCA评分/ [分, ($\bar{x}\pm s$)]	ADL评分 [分, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	HAMA评分/ [分, ($\bar{x}\pm s$)]	HAMD评分/ [分, ($\bar{x}\pm s$)]	FT3/[pmol/ L, ($\bar{x}\pm s$)]	FT4/[pmol/ L, ($\bar{x}\pm s$)]	TSH/[μ IU/ mL, ($\bar{x}\pm s$)]
nPDD组	27.68±1.29	21.10±2.77	21(20, 24)	8.34±5.96	8.28±6.31	4.66±0.80	14.42±3.08	2.03±0.88
PDD组	20.79±4.46	14.92±4.20	24(21, 31)	10.92±5.50	11.92±7.26	4.59±0.87	15.01±3.25	2.01±1.04
$\chi^2/t/z$ 值	-9.247	-7.866	2.858	2.080	2.512	-0.392	0.868	-0.070
P值	<0.001	<0.001	0.004	0.041	0.014	0.696	0.388	0.945

表2 甲状腺激素水平和临床资料的相关性

临床特征	TSH		FT3		FT4	
	r	P	r	P	r	P
年龄	0.036	0.741	-0.293	0.006	-0.078	0.470
性别	0.294	0.005	-0.320	0.005	-0.065	0.545
病程	-0.027	0.806	-0.010	0.926	-0.194	0.071
H-Y分级	-0.041	0.705	-0.129	0.232	0.131	0.224
UPDRS-III评分	-0.165	0.124	-0.152	0.159	0.113	0.296
LEDD	-0.069	0.522	0.103	0.341	-0.041	0.706
MoCA评分	-0.050	0.645	0.391	<0.001	-0.061	0.574
ADL评分	-0.056	0.602	-0.197	0.065	0.099	0.357
HAMA评分	-0.246	0.021	0.019	0.863	-0.051	0.636
HAMD评分	-0.205	0.055	0.013	0.904	-0.051	0.640

表3 甲状腺激素水平和各认知域的相关性

不同认知域	TSH		FT3		FT4	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
视空间与执行	-0.107	0.322	0.630	<0.001	-0.028	0.796
命名	-0.195	0.069	0.089	0.412	0.080	0.457
注意	0.086	0.426	0.116	0.282	-0.109	0.314
语言	-0.037	0.730	0.222	0.038	0.004	0.971
抽象思维	0.013	0.906	0.090	0.403	-0.045	0.678
延迟记忆	-0.083	0.444	0.307	0.004	-0.040	0.711
定向	0.058	0.592	0.105	0.332	-0.062	0.567

表4 FT3水平和各认知域的相关性

不同认知域	系数	标准化系数	<i>t</i>	<i>P</i>	95%CI
视空间与执行	0.378	0.564	5.901	<0.001	0.251 ~ 0.506
命名	-0.025	-0.022	-0.223	0.824	-0.251 ~ 0.200
注意	-0.046	-0.074	-0.711	0.479	-0.173 ~ 0.082
语言	0.106	0.106	1.050	0.297	-0.095 ~ 0.308
抽象思维	-0.135	-0.123	-1.215	0.228	-0.356 ~ 0.086
延迟记忆	0.036	0.062	0.636	0.527	-0.077 ~ 0.149
定向	0.051	0.069	0.635	0.527	-0.110 ~ 0.213

功能障碍组的PD患者FT3水平低,TSH水平高。本研究结果未显示nPDD患者和PDD患者间的TSH、FT3、FT4水平有明显差异性,这一结论与Choi等^[15]所得的结果是一致的。

本研究汇总所有PD患者的甲状腺功能指标,将其与人口学资料和临床资料进行相关性分析,发现甲状腺激素水平与年龄、性别有相关性,而与PD的病程、H-Y分级、UPDRS-III评分无显著相关性。有报道显示,甲状腺相关疾病发病率具有明显的年龄和性别依赖性,甲状腺功能障碍在老年患者和女性中发生的频率更高,且女性发生认知功能障碍的风险更高^[5,16]。Umehara等^[17]的研究表明,FT3水平与PD患者疾病严重程度呈负相关,在Tan等^[18]的研究中也得出一样的结论,且其还发现FT4水平与UPDRS运动评分呈负相关。然而,本研究中并未观察到甲状腺激素与PD患者的疾病严重程度相关,可能与就诊患者处于疾病晚期的占比相对小,症状相对较轻,未表现出明显的疾病症状的相关性。甲状腺激素的分泌过程中受到多巴胺能系统调节,且多巴胺对TSH的分泌具有急性抑制作用,因此治疗PD的多巴胺能药物会影响甲状腺激素水平^[11,19],但在本研究中尚未观察到甲状腺激素水平与LEDD之间的相关性。

神经元的发育与甲状腺激素有密切关联,甲状腺功能不全会引起认知功能障碍,包括视觉注意、执行功能、语言和记忆等方面^[9]。本研究发现FT3与MoCA总

分呈正相关,与视空间执行功能、语言、延迟记忆呈正相关,去除混杂因素后显示FT3只与视空间与执行功能呈正相关。这与Zhang等^[20]的研究结果表明低水平的FT3与更差的执行功能相关结论一致,而Grigorova等^[21]的研究表明FT3水平在正常范围内的升高则可能会对执行功能产生负面影响。目前对于FT3对认知功能影响的机制不完全清楚,有研究认为FT3可通过影响中枢神经系统的胶质细胞功能进而影响认知功能^[22],也有动物实验研究发现甲状腺激素的缺乏可通过炎症依赖性机制刺激海马神经元自噬,诱导神经元凋亡引起学习记忆能力下降^[23]。Chaalal等^[24]的研究表明补充T3可以改善大鼠的认知功能,并使海马体中参与突触可塑性和记忆功能的细胞信号通路正常化。因此,临床上对于PD患者甲状腺功能的筛查有重要意义。本研究结果显示TSH和FT4与各认知域无相关性,而Choi等^[15]的研究发现FT4与注意力、视觉空间和执行功能障碍呈负相关,也有研究发现,血清TSH浓度下降是老年人认知障碍的生物标志物^[13]。结论不同的原因可能与地区种族的差异、样本量的大小等因素有关,未来需进行更多的研究。

以上研究结果表明,在甲状腺功能正常范围内,PD患者的认知功能与甲状腺激素有相关性,FT3水平越低患者的认知功能越差,尤其是视空间与执行功能。因此,临床上应注重早期对PD患者进行甲状腺功能筛查,针对患者的甲状腺功能尽早给予相应的干预

immunity in health and disease[J]. *Cell Res*, 2020, 30: 492-506.

[48] Stanley D, Mason LJ, Mackin KE, et al. Translocation and dissemination of commensal bacteria in post-stroke infection[J]. *Nat Med*, 2016, 22: 1277-1284.

[49] Benakis C, Brea D, Caballero S, et al. Commensal microbiota affects ischemic stroke outcome by regulating intestinal $\gamma\delta$ T cells[J]. *Nat Med*, 2016, 22: 516-523.

[50] Xu K, Gao X, Xia G, et al. Rapid gut dysbiosis induced by stroke exacerbates brain infarction in turn[J]. *Gut*, 2021.

[51] Zhong C, Lu Z, Che B, et al. Choline Pathway Nutrients and Metabolites and Cognitive Impairment After Acute Ischemic Stroke[J]. *Stroke*, 2021, 52: 887-895.

[52] Zhu C, Li G, Lv Z, et al. Association of plasma trimethylamine-N-oxide levels with post-stroke cognitive impairment: a 1-year longitudinal study[J]. *Neurol Sci*, 2020, 41: 57-63.

[53] Peng F, Jeong S, Ho A, et al. Recent progress in plasmonic

nanoparticle-based biomarker detection and cytometry for the study of central nervous system disorders[J]. *Cytometry A*, 2021, 99: 1067-1078.

[54] Montellano FA, Ungethüm K, Ramiro L, et al. Role of Blood-Based Biomarkers in Ischemic Stroke Prognosis: A Systematic Review[J]. *Stroke*, 2021, 52: 543-551.

[55] Sandokji I, Greenberg JH. Plasma and Urine Biomarkers of CKD: A Review of Findings in the CKiD Study[J]. *Semin Nephrol*, 2021, 41: 416-426.

[56] Król-Grzymała A, Sienkiewicz-Szłapka E, Fiedorowicz E, et al. Tear Biomarkers in Alzheimer's and Parkinson's Diseases, and Multiple Sclerosis: Implications for Diagnosis (Systematic Review)[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23.

[57] Goldoni R, Dolci C, Boccalari E, et al. Salivary biomarkers of neurodegenerative and demyelinating diseases and biosensors for their detection[J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 76: 101587.

(本文编辑:王晶)

(上接第275页)

措施对患者的疾病预后具有重要意义。

参考文献

[1] Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review[J]. *JAMA*, 2020, 323: 548-560.

[2] Cho YY, Kim B, Shin DW, et al. Graves' disease and the risk of Parkinson's disease: a Korean population-based study[J]. *Brain Commun*, 2022, 4: fca014.

[3] Kim JH, Lee HS, Ahn JH, et al. Association Between Thyroid Diseases and Parkinson's Disease: A Nested Case-Control Study Using a National Health Screening Cohort[J]. *J Parkinsons Dis*, 2021, 11: 211-220.

[4] Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18: 435-450.

[5] Baksi S, Pradhan A. Thyroid hormone: sex-dependent role in nervous system regulation and disease [J]. *Biol Sex Differ*, 2021, 12: 25.

[6] Liu YY, Brent GA. The Role of Thyroid Hormone in Neuronal Protection[J]. *Compr Physiol*, 2021, 11: 2075-2095.

[7] Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992, 55: 181-184.

[8] 王丽娟, 冯淑君, 聂坤. 中国帕金森病轻度认知障碍的诊断和治疗指南(2020版)[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2021, 47: 1-12.

[9] Simon-Gozalbo A, Rodriguez-Blazquez C, Forjaz MJ, et al. Clinical Characterization of Parkinson's Disease Patients With Cognitive Impairment[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 731.

[10] 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: 45-54.

[11] Mohammadi S, Dolatshahi M, Rahmani F. Shedding light on thyroid hormone disorders and Parkinson disease pathology: mechanisms and risk factors[J]. *J Endocrinol Invest*, 2021, 44: 1-13.

[12] Ritchie M, Yeap BB. Thyroid hormone: Influences on mood and cognition in adults[J]. *Maturitas*, 2015, 81: 266-275.

[13] Gan EH, Jagger C, Yadegarfar ME, et al. Changes in Serum Thyroid Function Predict Cognitive Decline in the Very Old: Longitudinal Findings from the Newcastle 85+ Study[J]. *Thyroid*, 2021, 31: 1182-1191.

[14] 张琛, 安军, 赵猛, 等. 姿势不稳一步态困难型帕金森病患者血清甲状腺激素水平与认知功能障碍的关系[J]. *山东医药*, 2021, 61: 61-63.

[15] Choi SM, Kim BC, Choi KH, et al. Thyroid status and cognitive function in euthyroid patients with early Parkinson's disease[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2014, 38: 178-185.

[16] Kerp H, Gassen J, Führer D. Age and Sex Influence Thyroid Hormone Effects in Target Tissues with Organ-Specific Responses[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2020, 128: 469-472.

[17] Umehara T, Matsuno H, Toyoda C, et al. Thyroid hormone level is associated with motor symptoms in de novo Parkinson's disease[J]. *J Neurol*, 2015, 262: 1762-1768.

[18] Tan Y, Gao L, Yin Q, et al. Thyroid hormone levels and structural parameters of thyroid homeostasis are correlated with motor subtype and disease severity in euthyroid patients with Parkinson's disease[J]. *Int J Neurosci*, 2021, 131: 346-356.

[19] Wingert TD, Hershman JM. Sinemet and thyroid function in Parkinson disease[J]. *Neurology*, 1979, 29: 1073-1074.

[20] Zhang H, Yang S, Zhu W, et al. Free Triiodothyronine Levels are Related to Executive Function and Scene Memory in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Without Diagnosed Thyroid Diseases[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2022, 15: 1041-1050.

[21] Grigorova M, Sherwin BB. Thyroid hormones and cognitive functioning in healthy, euthyroid women: a correlational study[J]. *Horm Behav*, 2012, 61: 617-622.

[22] Sawicka-Gutaj N, Zawalna N, Gut P, et al. Relationship between thyroid hormones and central nervous system metabolism in physiological and pathological conditions[J]. *Pharmacol Rep*, 2022, 74: 847-858.

[23] Mishra J, Vishwakarma J, Malik R, et al. Hypothyroidism Induces Interleukin-1-Dependent Autophagy Mechanism as a Key Mediator of Hippocampal Neuronal Apoptosis and Cognitive Decline in Postnatal Rats [J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58: 1196-1211.

[24] Chaalal A, Poirier R, Blum D, et al. Thyroid Hormone Supplementation Restores Spatial Memory, Hippocampal Markers of Neuroinflammation, Plasticity-Related Signaling Molecules, and β -Amyloid Peptide Load in Hypothyroid Rats[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56: 722-735.

(本文编辑:王晶)