

## · 方案与建议 ·

中国帕金森病轻度认知障碍的诊断和  
治疗指南(2020版)<sup>☆</sup>

中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组  
中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组

【关键词】帕金森 轻度认知障碍 诊断 治疗 指南

认知功能障碍是帕金森病(Parkinson disease, PD)较为常见的非运动症状之一,包括帕金森病轻度认知障碍(mild cognitive impairment in PD, PD-MCI)和帕金森病痴呆(Parkinson disease dementia, PDD),其中PD-MCI是PDD的独立危险因素<sup>[1]</sup>。PD-MCI发病率高,并可在PD早期出现。流行病学研究显示PD-MCI的患病率高达40%<sup>[2]</sup>,在新诊断的PD患者中发病率达30%<sup>[2]</sup>,PD-MCI每年进展为痴呆的几率为6%~15%。PD患者认知功能障碍进展至PDD时,已严重影响患者社会功能及生活质量,因此,PD-MCI早期诊断及早期干预具有重要的临床意义。

近年,PD-MCI日益受到关注,然而,我国尚缺乏专门针对PD-MCI患者的诊断和治疗指南,临床医生对PD-MCI的认识不足,也缺乏相应的诊疗规范及指引。为规范我国PD-MCI的诊疗实践并促进其临床及机制研究,专家组依据国内外相关文献和临床研究结果,制定了我国PD-MCI诊断和治疗指南,以期更好地指导临床实践,规范

PD-MCI的诊断和治疗。

## 1 PD-MCI的概念

PD-MCI为PD认知功能正常和PDD之间的中间状态,随时间发展可向PD认知功能正常或PDD双向转化<sup>[3]</sup>。PD-MCI5年内向PDD进展的转化率约39%~50%,而11%~27.8%PD-MCI患者认知功能转归正常<sup>[4]</sup>。PD-MCI是指PD患者主观感觉到认知功能下降,或存在照料者报告,或临床医师观察到的主观认知功能下降,且经神经心理测试证实存在客观认知功能损害,但其认知功能障碍严重程度未达到PDD的标准,尚不影响患者独立的日常生活能力<sup>[5]</sup>。

当PD患者主观感觉到认知功能减退,而神经心理测试结果显示认知功能正常时,被定义为PD主观认知减退(subjective cognitive decline, SCD)或PD主观认知主诉(subjective cognitive complaints, SCC),两者为同一概念<sup>[6]</sup>。PD-SCD被认为是PD认知障碍的临床前期阶段,长期随访研究显示,PD-SCD转化为PDD的风险显著高于无主观认知下降的PD患者<sup>[7]</sup>。

## 2 PD-MCI病理特征及发病机制

尸检病理研究提示PD认知障碍患者皮层同时存在 $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -synuclein,  $\alpha$ -Syn)广泛沉积、阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)样的病理改变及皮层下微血管病变等其中一种或多种复合的病理改变,其中AD主要病理特征为 $\beta$ -淀粉样蛋白( $\beta$ -amyloid, A $\beta$ )沉积和神经纤维

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2021.01.001

<sup>\*</sup> 国家重点研发计划资助项目(编号:2017YFC1310200);国家自然科学基金(编号:81671275, 81974195, 82071419)

执笔者:王丽娟,冯淑君,聂坤

通信作者:王丽娟,广东省人民医院(广东省医学科学院)神经科,广东省神经科学研究所,邮编:510080, E-mail:wljgd68@163.com;陈生弟,上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科,帕金森病诊疗研究中心,邮编:200025, E-mail:chensd@rjh.com.cn;陈海波,北京医院神经内科,国家老年医学中心,邮编:100730, E-mail:chenhbneuro@263.net

缠结<sup>[8-9]</sup>。研究显示,超过 1/3 的 PD 患者在皮质有  $\beta$  淀粉样蛋白(A $\beta$ )沉积,但该蛋白沉积可能只是一个中间过程或结局,还需要更多的分子机制研究。一项尸检研究显示<sup>[10]</sup>,近 60% PDD 患者病理上存在路易小体和 A $\beta$  斑块,而同时存在路易小体、A $\beta$  斑块及神经纤维缠结三种病理改变的患者仅占 3%。同时合并有 A $\beta$  斑块及路易小体沉积的 PD 患者的认知功能恶化更快,生存期更短。

PD-MCI 发病机制目前尚未完全明确。除了上述  $\alpha$ -Syn 和 A $\beta$  蛋白异常沉积继发的突触损伤外,神经递质传递障碍在 PD-MCI 的发病机制中亦起到重要作用。其中皮层、Meynert 基底核乙酰胆碱能受损可能与后部皮层相关认知障碍有关,如视空间功能障碍、言语流畅性等;中脑-皮层通路的多巴胺能受损主要与执行功能障碍有关;蓝斑去甲肾上腺素能受损可能与警觉性、认知灵活性下降等有关;中缝核 5-羟色胺能受损可能与情绪障碍、幻觉等有关<sup>[11]</sup>。此外,脑微血管病变和低灌注导致的脑白质损害在 PD 认知障碍发病机制中可能也起到了重要作用<sup>[12]</sup>。

### 3 PD-MCI 的危险因素

临床研究发现,年龄大、男性、教育程度低、运动症状严重、伴有嗅觉减退、抑郁、快速眼动期睡眠行为障碍等非运动症状,与 PD-MCI 的发生相关<sup>[13]</sup>,这些危险因素的把握有助于临床医师判断。

### 4 PD-MCI 的临床特点

PD 的临床症状包括运动症状和非运动症状两部分,其中认知障碍是 PD 常见的非运动症状之一。在 PD 病程中,轻度认知障碍可出现于疾病早期,甚至早于运动障碍出现。PD-MCI 通常隐匿起病,缓慢进展,随着病情进展,PD-MCI 可逐渐进展为 PDD。PD-MCI 存在明显的临床异质性,可表现为记忆力、注意力及工作记忆、执行功能、语言能力及视空间能力中单个或多个认知域受损。这与 AD 源性 MCI 不同,后者主要表现为近期记忆力下降。

根据受损认知域的不同可对 PD-MCI 进行亚

型分型,可分为单认知域遗忘型 MCI 和单认知域非遗忘型 MCI、多认知域遗忘型 MCI 和多认知域非遗忘型 MCI。PD-MCI 患者中以多认知域受损亚型较为多见。既往研究显示,PD-MCI 中非遗忘型 MCI 比遗忘型 MCI 更为常见<sup>[14-15]</sup>,LANSCAPE 研究报告单认知域非遗忘型在 PD-MCI 中占比 39.4%,而多认知域遗忘型占比 30.5%,多认知域非遗忘型占比 23.4%,单认知域遗忘型仅占 6.7%。而较为近期的几项研究结果则相反,显示 PD-MCI 中遗忘型较非遗忘型更为常见,多认知域遗忘型占比达 39.1%,而多认知域非遗忘型占比 33.3%<sup>[2,16]</sup>。2012 年国际运动障碍协会(Movement Disorder Society, MDS)协作组提出,遗忘型和非遗忘型的分类并不能确切反映出 PD-MCI 的认知损害特点,建议按其受损的具体认知域进行精细分类,以便对每个亚型更好地进行研究,分类举例:PD-MCI 单认知域受损(执行功能)、PD-MCI 多认知域受损(记忆力、视空间功能)<sup>[5]</sup>。

在单项认知域受损中,执行功能受损最为常见,占比 20%以上,注意力及工作记忆、视空间能力受损亦较为常见<sup>[15,17]</sup>。其中执行功能受损是 PD-MCI 患者中最为特征性的认知损害,与额叶-纹状体环路的完整性破坏有关,临床主要表现为认知灵活性、计划、概念的形成、工作记忆以及学习能力等受损。由于执行功能障碍会严重影响患者的社会行为,故临床主诉最为常见,一般表现为较难完成日常及常规任务,尤其在执行较为复杂的任务,需整合有一定次序的多个步骤时,执行功能损害尤为突出。PD-MCI 患者记忆功能的损害主要表现为短时记忆与瞬间记忆受损,长时记忆受损不明显,另外与数字相关的记忆功能,如数字顺序记忆和数字计算能力保持相对完整。PD-MCI 患者视空间障碍可表现为视觉运动速度变慢,视觉记忆力下降、以及视觉综合分析能力、运动协调能力和空间抽象能力下降。PD-MCI 患者的语言命名及语义理解能力在疾病早期可保持完整,但其语言的组织能力和流畅性会受到一定程度的影响。

### 推荐意见:

①应详细询问病史,了解 PD 患者运动症状和认知障碍的发生时间先后,了解认知障碍的具体表现,了解认知功能障碍对日常生活能力的影响。

②推荐对患者进行一般体检和神经系统检查,以便排除其他系统疾病及神经系统疾病伴发的认知障碍。

## 5 PD-MCI 的辅助检查

PD-MCI 目前仍缺乏公认的理想诊断标志物,单项生物标志物的诊断敏感性和特异性不理想。神经心理评估是 PD-MCI 诊断的重要辅助检查,其中认知功能评估可为 PD-MCI 的认知功能损害程度提供客观证据。体液标志物及影像学检查、脑电图、事件相关电位检查可为判断 PD-MCI 的转归和预后提供一定参考价值,联合检测多种生物标志物可能提高预测价值,是将来研究的潜在方向。

### 5.1 神经心理评估

**5.1.1 整体认知功能评估** 推荐以下临床测量学特征(效度和信度)较为理想的三个量表用于评价 PD 整体认知功能:蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)、帕金森病认知功能评定量表(Parkinson disease cognitive rating scale, PD-CRS)、Mattis 痴呆评定量表-2 (Mattis dementia rating scale-2, MDRS-2)。PD 简易精神状态量表(mini-mental Parkinson, MMP)和 PD 致残量表-认知分量表(scales for outcomes in Parkinson disease-cognition, SCOPA-COG)是专门为评价 PD 患者认知功能而设计的量表,但两者量表中记忆力检查的权重过高,而执行功能、视空间能力等认知域评价的权重不够。简易精神状态检查(mini-mental state examination, MMSE)为临床上广为应用的整体认知功能筛查量表,但其对 PD 执行功能、视空间功能障碍的检测不够敏感。可考虑使用 MMP、SCOPA-COG 和 MMSE 作为 PD 整体认知功能评估量表,但使用时需注意量表的缺点,谨慎解释评价结果<sup>[5, 18]</sup>。

**5.1.2 针对各个认知域的详细评估** 为了解 PD 患

者认知损害累及的具体认知域并对 PD-MCI 进行亚型分型,需对患者进行记忆力、执行功能、注意力、语言及视空间能力 5 个认知域的认知功能进行详细评估,推荐用于 PD 各认知域评估的量表见表 1<sup>[5]</sup>。

**5.2 体液标志物** 大多数研究发现,PD-MCI 患者脑脊液中 A $\beta$ <sub>42</sub> 水平低于认知正常的 PD 患者,且脑脊液中低水平的 A $\beta$ <sub>42</sub> 与 PD 患者认知功能恶化相关,可作为预测 PD-MCI 向 PDD 转化的独立预测因子。而 PD-MCI 患者脑脊液中总 tau(t-tau)或磷酸化 tau(p-tau)水平研究尚无一致性结果。但有研究显示,脑脊液中 A $\beta$ <sub>42</sub> 与 t-tau 比值(A $\beta$ <sub>42</sub>/t-tau)降低与 PD 执行功能、注意力、记忆力等认知功能下降有关,对预测 PD 认知障碍发生有一定价值<sup>[19]</sup>。目前大多数研究提示脑脊液中总 a-Syn(t-a-Syn)与 PD-MCI 患者认知功能下降无明确相关性,仍需进一步研究明确<sup>[20-21]</sup>;脑脊液中寡聚体 a-Syn(o-a-Syn)与 PD 认知功能的相关研究较少,一项纵向随访研究显示<sup>[20]</sup>,PD 患者脑脊液中 o-a-Syn 水平升高,而 t-a-Syn 水平下降,因此 o-a-Syn/t-a-Syn 比值对 PD 认知障碍的诊断和预测作用值得未来进一步研究。

目前针对 PD-MCI 外周血标志物研究尚较少。有研究报道,外周血中尿酸浓度降低与 PD 患者认知功能恶化及 PD-MCI 发生有关<sup>[22-23]</sup>。PD-MCI 患者血浆中磷脂水平高于认知正常的 PD 患者<sup>[24]</sup>。低水平的表皮生长因子、胰岛素样生长因子对 PD 患者认知功能下降有一定预测价值<sup>[22]</sup>。这些初步的研究结果尚需要进一步研究确认。

### 5.3 神经影像学检查

**5.3.1 头颅磁共振检查** 磁共振(magnetic resonance, MR)平扫检查对于排除卒中、中毒、脑炎等病因继发的帕金森综合征具有重要作用。而针对 PD-MCI,其头颅 MR 的结构和功能的改变有一定的临床参考价值。

**5.3.1.1 结构性改变** 包括灰质和白质的结构改变。可采用基于体素的形态学分析法(voxel-based morphometry, VBM)和皮层厚度分析(cortical thickness analysis)等方法分析 PD 患者灰质结构

改变。与正常对照或认知正常的 PD 患者相比, PD-MCI 患者可出现海马、杏仁核(边缘系统)的灰质体积下降,且灰质萎缩与认知功能下降相关,海马的容积下降对 PD-MCI 或 PDD 的发生有一定的预测价值<sup>[22,25]</sup>。

分析 PD 患者白质结构改变可采用弥散张量成像(diffusion tensor imaging,DTI)检查。与认知正常的 PD 患者或正常对照相比,PD-MCI 患者可出现胼胝体、扣带回、放射冠、上纵束及下纵束等纤维束的白质微结构改变;前瞻性研究提示白质微结构损伤与 PD-MCI 的发生及认知功能恶化有关<sup>[26-28]</sup>。

**5.3.1.2 功能性改变** 功能性磁共振(functional MRI,fMRI)可用于检测 PD-MCI 患者静息状态或执行任务时的局部脑区神经元活性及不同脑区之间功能的关联性。静息状态时,PD-MCI 患者可出现右侧额下回、扣带回后部等脑区间功能连接增加,可能是认知功能损害的代偿表现<sup>[29-30]</sup>。进行工作记忆或执行功能训练任务时,PD-MCI 患者可出现前扣带回、尾状核、前额叶皮质的激活减弱<sup>[22]</sup>。

质子磁共振波谱分析(proton magnetic resonance spectroscopy,p-MRS)可用于检测脑内某些特定的代谢产物变化,如 N-乙酰天冬氨酸盐(N-acetylaspartate,NAA)、胆碱(choline,Cho)和肌酸(creatine,Cr),从而反映神经元、细胞膜完整性和能量代谢情况。PD-MCI 患者可出现枕叶 NAA/Cr 比值下降,扣带回后补 Cho/Cr 比值升高<sup>[22,31]</sup>。

**5.3.2 正电子发射计算机断层扫描(PET)及单光子发射计算机断层成像(SPECT)检查** 可考虑采用匹兹堡化合物(Pittsburgh compound-B, PiB)-PET 评估 PD-MCI 患者 A $\beta$  负荷或采用多巴胺转运体(dopamine transporter,DAT)-PET/SPECT 评估黑质-纹状体多巴胺能通路损害情况。<sup>18</sup>F-FDG-PET 研究显示,PD 患者枕叶、顶叶下部的葡萄糖摄取减少,且与认知功能下降有关,可预测认知障碍的发生。另外可采用 SPECT 评估 PD-MCI 患者的脑血流灌注情况,研究显示 PD-MCI 患者皮层,尤其是顶叶、颞叶,可出现局部的脑血流灌注下降<sup>[32]</sup>。

目前针对 PD-MCI 患者的 PET 及 SPECT 研

表 1 PD 各认知域评估量表推荐

认知域	推荐量表名
注意力及工	韦氏成人智力量表-IV(或早期版本)字母数字排序
作记忆力	韦氏成人智力量表-IV(或早期版本)编码或其他替换任务,书面或口述 连线测验 数字广度倒推或数字排序 Stroop 字色干扰测验
执行能力	10 分画钟测验 威斯康星卡片分类测验 伦敦塔测验-Drexel 版,或剑桥 Stockings(CANTAB)
语言	语言流畅性测验,如字母流畅性(COWAT 或类似测验)、分类流畅性(动物、超市或类似的)或交替流畅性任务(若使用最优标准化版本)。因这些测验关系密切,故不应使用一项以上的语言流畅性测验来满足 MCI 标准中两项评估异常的标准; 韦氏成人智力量表-IV(或早期版本)相似性测验 对立命名任务,如波士顿命名测验(或适用于 PD 的简版)或分级命名测验
记忆力	有延迟回忆或再认的词汇学习测验,例如 Rey 听觉词语学习测验、加利福尼亚词语学习测验、霍普金斯词语学习测验及选择性提醒测验 散文回忆测验加延迟回忆,例如韦氏记忆量表-IV 逻辑记忆分测验(或早期版本)或 River-mead 行为记忆测验分段回忆分测验
视空间能力	简版视空间记忆测验-修正版(BVMT-R) Benton 直线定向判断 Hooper 视觉组织测验 时钟复制(例如 Royall CLOX)

究不多, PET及 SPECT 检查对 PD-MCI 诊断的临床价值尚不确定, 可用于进行临床科学研究<sup>[22]</sup>。

**5.4 神经电生理检查** 脑电图 (electroencephalography, EEG) 可用于检测 PD-MCI 患者的脑电背景活动和节律变化。与认知正常的 PD 患者相比, PD-MCI 患者可出现额区的  $\theta$  波活动增加及颞区  $\alpha$  波活动减少等表现<sup>[22, 32-33]</sup>。

事件相关电位 (event-related potentials, ERPs) 反映认知事件刺激时患者的皮层反应, 其中 P300 可作为检测认知功能的客观指标。PD-MCI 患者可出现 P300 波幅降低或潜伏期延长等表现<sup>[34-35]</sup>。

**5.5 基因检测** 目前研究报告了一些基因的多态性位点与 PD 认知功能及 PD-MCI 的发生有关, 如携带 APOE e4 等位基因的 PD 患者执行功能比非携带者差<sup>[36]</sup>; PD 患者中, COMT 基因 Val158Met 位点上基因型为 met/met 的患者执行功能差于基因型为 val/val 的患者<sup>[37-38]</sup>。GBA 基因多态性亦与 PD 认知障碍存在相关性<sup>[22]</sup>。

#### 推荐意见:

①推荐 PD 患者采用适用的神经心理量表进行整体认知功能评估; 有条件的医疗单位可对 PD-MCI 患者进行执行功能、工作记忆及注意力、视空间、语言及记忆力 5 个认知域的详细认知评估。

②推荐对 PD-MCI 的患者应进行血常规、肝肾功能、甲状腺功能、叶酸、维生素 B<sub>12</sub>、梅毒抗体、艾滋病抗体等血液学检查, 排查其他疾病继发的认知障碍;

③结合患者意愿, 有条件的医疗单位可考虑行脑脊液 A $\beta$ 42 检测。

④应进行头颅 MR 检查, 包括 T<sub>1</sub>WI、T<sub>2</sub>WI、FLAIR 序列, 有条件的情况下可考虑进行 VBM、DTI 序列检查和功能磁共振检查。对没有条件进行 MR 检查的单位, 亦可进行 CT 检查。

⑤推荐 PD-MCI 患者行脑电图检查; 有条件的医疗单位应进行事件相关电位检查。

⑥目前尚无足够证据推荐 PD-MCI 患者作常规基因检测。

## 6 PD-MCI 的诊断

目前 PD-MCI 诊断仍主要基于临床诊断, 参考 2012 年 MDS 发表的 PD-MCI 诊断标准<sup>[5]</sup>, 依据患者临床表现、适用的神经心理评估等辅助检查, 进行两种模式的诊断, 即简略评估模式和综合评估模式, 依据这两种模式均可以诊断 PD-MCI, 但两者的诊断确信程度及临床特征描述程度有所不同。

**必备条件:** 根据中国帕金森病诊断标准 (2016 版)<sup>[39]</sup>确诊 PD, 患者主诉或被观察者发现在 PD 的基础上出现认知功能的下降, 隐匿起病, 经神经心理学测试证实有认知损害的证据, 认知损害尚不足以影响日常生活功能独立性。

**排除标准:** 根据 MDS 诊断标准诊断为 PDD, 存在认知损害的其他原发性病因, 存在可以显著影响认知功能测试的 PD 相关的其他症状。

简略评估模式简单易行, 便于临床筛查, 但不能对 PD-MCI 进行亚型分型。其诊断要求适用于 PD 的整体认知功能评价量表存在异常或至少 2 组有限的神经心理学量表存在异常。

综合评估模式较详尽, 更适用于临床科学研究。其诊断要求采用正规全面的神经心理学测验, 包含 PD-MCI 相关的执行功能、工作记忆及注意力、视空间、语言及记忆力 5 个认知领域, 且每个领域至少包含两项测验, 必须存在两项测验异常 (低于正常标准的 1~2 个标准差), 即单一认知领域中的两项异常, 或不同认知领域中的两项异常, 综合评估模式可均等地评估所有认知域, 提高敏感度和确信度, 且可进行 PD-MCI 亚型的分类。推荐用于 PD 各认知域评估的量表详见表 1。

#### 推荐意见:

①PD-MCI 的诊断应建立在明确的 PD 诊断基础上。

②PD-MCI 的诊断应基于客观的认知评估结果, 需排除 PDD。

③可根据临床需求及客观条件采用简略评估或综合评估模式进行 PD-MCI 诊断。推荐采用适用的整体认知功能评估量表对所有 PD 患者进行

简略评估。推荐有临床研究需求或有条件的医疗单位对 PD-MCI 患者进行认知功能的综合评估,包括执行功能、工作记忆及注意力、视空间、语言及记忆力 5 个认知域,且每个认知域至少采用 2 个不同的量表。

④ 推荐对 PD-MCI 患者进行 1 年以上的随访,以明确 PD-MCI 转归和预后。

## 7 PD-MCI 的治疗推荐

PD 运动症状的治疗可参考《中国帕金森病治疗指南(第四版)》<sup>[40]</sup>。PD-MCI 中认知功能障碍的治疗分为药物治疗和非药物治疗。

本指南根据国内外相关研究、指南、共识等文献,针对 PD-MCI 现有干预措施进行了总结。在循证医学原则指导下,证据等级和推荐强度标准参考国际指南、常用标准及牛津循证医学中心证据分级和推荐强度系统,并结合我国国情和可操作性而制定(见表 2)<sup>[41]</sup>。需要注意的是,循证医学证据只是治疗决策中的一个参考依据,临床工作中仍需根据患者个体化需求,综合考虑干预手段的可获得性、价格以及安全性、患者个体化需求、治疗目标等其他因素制定治疗方案。

### 7.1 药物治疗

#### 7.1.1 胆碱酯酶抑制剂

7.1.1.1 卡巴拉汀 卡巴拉汀胶囊 3~12 mg/d 已被证实对 PDD 治疗有效<sup>[42-43]</sup>(1 级证据)。而对于 PD-MCI,一项纳入 28 例患者双盲、交叉设计的随

机对照试验(randomized controlled trial, RCT)显示卡巴拉汀透皮贴剂 4.6~9.5 mg/d 治疗 PD-MCI 患者,其临床整体印象、整体认知功能方面的疗效有优于安慰剂的趋势,但未达统计学差异<sup>[44]</sup>(2 级证据),卡巴拉汀对 PD-MCI 的疗效有待大型 RCT 进一步明确。

7.1.1.2 多奈哌齐 一项探讨多奈哌齐 5 mg/d 对 PD 非痴呆患者精神症状及认知功能疗效的双盲的 RCT 显示,多奈哌齐未能改善 PD 精神症状(主要终点指标),但可改善简易智力状态检查量表(MMSE)及韦氏记忆量表评分(次要终点指标)<sup>[45]</sup>(2 级证据),多奈哌齐对 PD-MCI 的疗效有待进一步研究明确。

7.1.1.3 加兰他敏 加兰他敏 8 mg 每天两次治疗 PDD 可能有效<sup>[46]</sup>(2 级证据)。而一项双盲 RCT 显示,加兰他敏缓释剂 16~24 mg/d 对 PD 非痴呆患者的记忆、注意力、执行功能、视空间及语言能力多个认知域未显示出改善作用<sup>[47]</sup>(2 级证据)。加兰他敏对 PD-MCI 的疗效有待大型 RCT 进一步明确。

**推荐意见:**卡巴拉汀透皮贴剂及多奈哌齐对改善 PD-MCI 的认知功能可能有效,但缺乏高级别的循证证据(B 级推荐),确切疗效有待进一步研究明确;加兰他敏缓释剂改善 PD-MCI 认知功能尚缺乏确切证据(B 级推荐),有待进一步临床研究。临床上可结合患者个体化需求考虑使用胆碱酯酶抑制剂治疗。

表 2 证据等级、推荐强度标准

治疗措施的证据等级
1 级:多项同质的随机对照试验的系统评价;单项随机对照试验(95%可信区间较窄);全或无病案研究
2 级:多项同质的队列研究的系统评价,或设计良好的非随机对照试验;单项队列研究、质量欠佳的随机对照试验(如随访率小于 80%);结局研究或生态学研究
3 级:多项同质的病例对照研究的系统评价;单项病例对照研究
4 级:病例系列研究、质量欠佳的队列研究和病例对照研究
5 级:未经明确讨论或基于生理学基础研究或“第一原则”的专家意见
治疗措施的推荐强度
A 级:基于一致的 1 级证据
B 级:基于一致的 2 级或 3 级证据或者一定条件下有效的 1 级证据
C 级:基于 4 级证据或者一定条件下有效的 2 级或 3 级证据
D 级:基于 5 级证据或者任何级别的不一致或无结论性的证据

**7.1.2 雷沙吉兰** 有三项双盲的 RCT 研究评估雷沙吉兰对 PD 认知功能的影响,但结果不一致。其中一项 RCT 研究结果显示雷沙吉兰 1 mg/d 组与安慰剂组的 SCOPA-COG 评分无统计学差异,雷沙吉兰未能改善 PD-MCI 患者的整体认知功能<sup>[48]</sup>(1 级证据)。另两项 RCT 研究探讨了雷沙吉兰对 PD 非痴呆患者的执行功能、注意力、记忆力、视空间能力及语言能力的疗效,其中一项研究结果显示雷沙吉兰 1 mg/d 可改善 PD 非痴呆患者的执行功能和注意力(1 级证据)<sup>[49]</sup>,而另一项研究结果显示雷沙吉兰组与安慰剂对照组上述五个认知域的认知测试结果无统计学差异(1 级证据)<sup>[50]</sup>。

**推荐意见:** 雷沙吉兰可改善 PD 运动症状,但尚无充分证据表明雷沙吉兰对 PD-MCI 整体认知功能有改善作用(A 级推荐)。雷沙吉兰对执行功能和注意力可能有改善作用(B 级推荐),有待更大样本量的 RCT 进一步研究证实。

**7.1.3 美金刚** 两项 RCT 研究评价美金刚 20 mg qd 对 PDD 整体临床疗效,主要评价指标为临床整体印象改变评分(clinical global impression of change,CGIC),但两项研究结果并不一致,其中一项研究报道的大型 RCT 结果显示美金刚未能改善 PDD 患者的 CGIC 评分(1 级证据)<sup>[51]</sup>,而另一项研究报告美金刚虽然不能改善 CGIC 评分,但对情景记忆与注意力的改善与安慰剂有统计学差异(2 级证据)<sup>[52-53]</sup>。尚缺乏美金刚在 PD-MCI 患者人群中的相关疗效研究。

**推荐意见:** 美金刚对 PD-MCI 的疗效尚缺乏研究证据(D 级推荐),有待进一步研究确定。

**7.1.4 其他药物** 一项小型 RCT 研究探讨了肌酸联合辅酶 Q10 治疗对改善非痴呆 PD 患者认知功能的疗效,结果显示肌酸联合辅酶 Q10 治疗对 MoCA 评分改善优于安慰剂组<sup>[54]</sup>(2 级证据)。

一项随机对照研究报告,多奈哌齐、丁苯酞、奥拉西坦及银杏叶提取物四种药物联合治疗(“鸡尾酒”疗法)对 PD 痴呆患者的 MoCA 评分改善优于多奈哌齐单药治疗<sup>[55]</sup>(2 级证据)。目前尚缺乏丁苯酞针对 PD-MCI 人群的疗效研究。丁苯酞对 PD 认知障碍的作用有待进一步研究明确。

国内有一项小样本研究显示胞二磷胆碱可改善 PD-MCI 患者的 MoCA 评分,提示胞二磷胆碱可能可延缓 PD-MCI 患者认知功能下降速度(3 级证据)。国内有两项小样本研究显示艾地苯醌对 PD-MCI 患者的认知功能可能有改善作用(4 级证据)。国内有一项小样本研究显示银杏叶可改善 PD-MCI 患者的 MMSE 和 MoCA 评分(4 级证据)。国内有两项小样本研究显示尼莫地平可改善 PD 认知障碍患者的 MMSE 或 MoCA 评分(4 级证据)。

一项小样本研究显示,奥拉西坦可改善 PDD 和血管性痴呆患者的言语流畅性测试评分<sup>[56]</sup>(3 级证据)。目前尚缺乏奥拉西坦针对 PD-MCI 人群的疗效研究。

**推荐意见:**

①初步研究显示艾地苯醌、胞二磷胆碱、银杏叶提取物和尼莫地平对 PD-MCI 患者认知功能可能有改善作用(C 级推荐),但缺乏高级别的循证证据,确切疗效有待进一步研究明确。

②药物联合治疗(“鸡尾酒”疗法)改善 PD-MCI 认知功能可能有效,如肌酸联合辅酶 Q10 治疗,或联合使用丁苯酞、奥拉西坦及银杏叶提取物治疗(C 级推荐),但缺乏高级别的循证证据,确切疗效有待进一步研究明确。

③其他治疗方法有待进一步研究。

**7.2 非药物治疗** 近年来,PD 认知障碍的非药物治疗手段受到越来越多的关注,包括认知训练(cognitive training,CT)、重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation,rTMS)、经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation,tDCS)、舞蹈、有氧运动等。但普遍来说,目前 PD 认知障碍非药物治疗研究多为小样本、低质量研究,其确切疗效有待将来进一步大样本、高质量研究确定。

**7.2.1 认知训练** 认知训练是指通过对不同认知域和认知加工过程的训练来提升认知功能、增加认知储备。认知训练可以针对记忆、注意和执行加工过程等一个或多个认知域开展训练,可以采用纸笔式或计算机化的训练形式<sup>[57]</sup>。一项开放标签的随机对照研究显示,持续 4 周的计算机化的认知

训练联合运动功能康复对 PD-MCI 患者的 MMSE 及 MoCA 评分的改善优于单纯的运动功能康复<sup>[58]</sup> (2 级证据)。一项随机双盲对照试验研究显示,持续 6 周的计算机化的注意力训练可改善 PD 患者的注意力<sup>[59]</sup> (2 级证据)。另一项随机双盲对照试验显示,持续 4 周的基于多媒体软件及纸笔的联合认知训练可改善非痴呆 PD 患者的注意力、信息处理速度、执行功能、记忆等认知功能<sup>[60]</sup> (2 级证据)。还有一项研究报道,纸笔式针对性认知训练可提高 PD-MCI 患者的定势转换能力<sup>[61]</sup> (2 级证据)。

**推荐意见:** 较为一致的证据显示认知训练可改善 PD 患者的认知功能,其中针对执行功能、注意力和工作记忆能力的认知训练可能改善 PD-MCI 患者相应认知域的认知功能,推荐有条件的医疗单位对 PD-MCI 患者进行认知训练(B 级推荐)。

**7.2.2 经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)** tDCS 是一项新兴的非侵入性神经调控技术,它可能通过调节突触可触性、参与炎症调控和调节局部血流量等多种途径改善认知功能。一项小样本随机对照双盲试验报告了左侧及右侧背外侧前额叶皮质 (dorsal lateral prefrontal cortex, DLPFC) 的 tDCS 对 PD-MCI 患者认知障碍的治疗作用,结果显示左侧及右侧 DLPFC 刺激后执行功能测试结果均优于对照组 (假刺激组) (2 级证据)<sup>[62]</sup>。

有三项随机对照试验探讨了在基于计算机技术的认知训练基础上,联合左侧 DLPFC tDCS 治疗对 PD-MCI 患者的注意力、执行功能、视空间、语言及记忆力多个认知域的作用,结果显示 tDCS 联合认知训练治疗可改善 PD-MCI 患者的注意力、记忆力及执行功能 (均为 2 级证据)<sup>[63-65]</sup>。而一项随机对照试验显示,物理治疗基础上联合左侧 DLPFC tDCS 治疗可改善 PD-CRS 评分及言语流畅性评分 (2 级证据)<sup>[66]</sup>。

**推荐意见:** 左侧 DLPFC tDCS 可改善 PD-MCI 患者的执行功能及注意力,有条件的医疗单位可考虑对 PD-MCI 患者进行左侧 DLPFC tDCS 治疗或 tDCS 联合认知训练治疗 (B 级推荐)。

**7.2.3 重复经颅磁刺激治疗(repetitive transcranial**

magnetic stimulation, rTMS) rTMS 亦是一种非侵入性神经调控技术,它基于电磁感应与电磁转换原理,其线圈磁场产生感应电流刺激神经元引发系列生理、生活活动<sup>[67]</sup>。一项随机对照双盲试验结果显示双侧 DLPFC 高频 (20 Hz) rTMS 治疗未能改善 PD-MCI 患者的总体认知功能 (2 级证据)<sup>[68]</sup>。最近一篇 meta 分析报告, rTMS 未能改善 PD 的总体认知功能,需要扩大样本进一步研究<sup>[69]</sup>。另一项随机双盲对照试验评估双侧 DLPFC 高频 (25 Hz) rTMS 治疗对非痴呆 PD 患者执行功能的作用,结果显示右侧 DLPFC rTMS 可改善伦敦塔测试结果,而左侧 DLPFC rTMS 无类似改善作用 (2 级证据)<sup>[70]</sup>。

爆发脉冲刺激 (theta burst stimulation, TBS) 是 rTMS 的另一种刺激模式,是一种固定频率脉冲嵌套在另一种固定频率脉冲中的刺激模式。一项随机对照试验结果显示,左侧 DLPFC 高频 TBS (50 Hz) 可改善 PD-MCI 患者整体认知功能,主要归因于视空间功能的改善 (2 级证据)<sup>[71]</sup>。另一项随机对照双盲试验显示,左侧 DLPFC 高频 TBS (50 Hz) 单次刺激不能改善执行功能和工作记忆测试 (2 级证据)<sup>[72]</sup>。

**推荐意见:** 右侧 DLPFC 高频 rTMS 可能有助于改善 PD 认知障碍患者执行功能 (B 级推荐); rTMS 对改善 PD 整体认知功能尚缺乏确切证据 (B 级推荐),有待进一步临床研究;左侧 DLPFC 高频 TBS 刺激对改善 PD-MCI 患者整体认知功能可能有效 (B 级推荐)。rTMS 治疗 PD 认知障碍靶点、参数尚不一致,确切疗效有待高质量研究进一步确定。

**7.2.4 有氧运动** 有两项随机对照试验探讨了有氧运动 (卧式运动踏车) 对 PD 患者认知功能的影响,结果均显示,与仅进行日常活动的对照者相比,卧式运动踏车可改善 PD 患者的执行功能 (2 级证据)<sup>[73-74]</sup>,有一项卧式运动踏车的非随机对照试验也得出类似结果 (3 级证据)<sup>[75]</sup>。一项小样本随机对照试验结果显示,跑步机训练可改善 PD 患者的额叶功能评定量表 (frontal assessment battery, FAB) 评分,即改善执行功能 (2 级证据)。

**推荐意见:**有氧运动对改善 PD 患者执行功能可能有效,推荐 PD-MCI 患者进行适当的有氧运动,如卧式运动踏车(B级推荐)或跑步机训练(C级推荐),确切疗效有待高质量研究进一步确定。

**7.2.5 舞蹈** 一项对照试验探讨了探戈训练对 PD 患者整体认知功能及视空间能力的影响,结果提示 12 周的探戈训练可改善 PD 患者视空间能力,但不能改善整体认知功能(4 级证据)<sup>[76]</sup>;而另一项随机对照试验结果提示探戈训练有改善 MoCA 评分的趋势,但差异未达到统计学意义(3 级证据)<sup>[77]</sup>。

**推荐意见:**探戈训练对改善 PD 患者视空间功能可能有帮助(C 级推荐),对整体认知功能改善有待进一步研究(C 级推荐),确切疗效有待高质量研究进一步确定。

#### 参与讨论专家名单(按姓氏笔画排序):

万新华(中国医学科学院北京协和医院)、王丽娟(广东省人民医院)、王坚(复旦大学附属华山医院)、王含(中国医学科学院北京协和医院)、王青(南方医科大学珠江医院)、王春喻(中南大学湘雅二院)、王振福(解放军总医院第二医学中心)、王晓平(上海交通大学附属同仁医院)、王涛(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、王铭维(河北医科大学第一医院)、叶民(南京医科大学附属明基医院)、叶钦勇(福建医科大学附属协和医院)、乐卫东(四川省人民医院)、冯涛(首都医科大学附属天坛医院)、刘卫国(南京脑科医院)、刘艺鸣(山东大学齐鲁医院)、刘春风(苏州大学附属第二医院)、刘军(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、刘振国(上海交通大学医学院附属新华医院)、卢宏(郑州大学第一附属医院)、卢晓东(杭州师范大学附属医院)、田玉玲(山西医科大学第一医院)、孙圣刚(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、孙相如(北京大学附属第一医院)、朱晓冬(天津医科大学总医院)、杨任民(安徽中医药大学)、杨新玲(新疆医科大学第二附属医院)、肖勤(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、邹海强(中国人民解放军南部战区总医院)、吴云成(上海交通大学医学院附属第一人民医院)、吴逸雯(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、张玉虎(广东省人民医院)、张克忠(南京医科大学第一附属医院)、张宝荣(浙江大学医学院附属第二医院)、张振涛(武汉大学人民医院)、张振馨(中国医学科学院北京协和医院)、吴卓华(广州医科大学附属第一医院)、许二赫(首都医科大学宣武医院)、陈生弟(上海交通大学医学

院附属瑞金医院)、陈先文(安徽医科大学附属第一医院)、陈伟(上海交通大学医学院附属第九人民医院)、陈玲(中山大学附属第一医院)、陈彪(首都医科大学宣武医院)、陈海波(北京医院)、陈蕾(天津市环湖医院)、邵明(广州医科大学附属脑科医院)、沈岳飞(广西医科大学第一附属医院)、苏闻(北京医院)、罗晓光(深圳市人民医院)、罗蔚锋(苏州大学附属第二医院)、承欧梅(重庆医科大学附属第一医院)、金莉蓉(复旦大学附属中山医院)、胡兴越(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)、郭纪锋(中南大学附属湘雅医院)、徐评议(广州医科大学附属第一医院)、顾平(河北医科大学第一医院)、唐北沙(中南大学附属湘雅医院)、高中宝(中国人民解放军总医院第二医学中心)、陶恩祥(中山大学孙逸仙纪念医院)、黄卫(南昌大学附属第二医院)、商慧芳(四川大学华西医院)、梁秀龄(中山大学附属第一医院)、梁战华(大连医科大学附属第一医院)、崔桂云(徐州医科大学附属医院)、彭国光(重庆医科大学附属第一医院)、焦玲(贵州医科大学附属医院)、蒋雨平(复旦大学附属华山医院)、程焱(天津医科大学总医院)、谢安木(青岛大学附属医院)、靳令经(同济大学附属同济医院)、蔡晓杰(北京医院)、薛崢(华中科技大学同济医学院附属同济医院)

#### 参考文献

- [1] 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(1): 45-54.
- [2] MONASTERO R, CICERO CE, BASCHI R, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: the Parkinson's disease cognitive study(PACOS)[J]. *J Neurol*, 2018, 265(5): 1050-1058.
- [3] GOLDMAN JG, HOLDEN SK, LITVAN I, et al. Evolution of diagnostic criteria and assessments for Parkinson's disease mild cognitive impairment[J]. *Mov Disord*, 2018, 33(4): 503-510.
- [4] CAMMISULI DM, CAMMISULI SM, FUSI J, et al. Parkinson's disease-mild cognitive impairment(PD-MCI): A Useful Summary of Update Knowledge[J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11: 303.
- [5] LITVAN I, GOLDMAN JG, TROSTER AI, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines[J]. *Mov Disord*, 2012, 27(3): 349-356.
- [6] KJELDSEN PL, DAMHOLDT MF. Subjective cognitive complaints in patients with Parkinson's disease[J]. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2019, 140(6): 375-389.
- [7] GALTIER I, NIETO A, LORENZO JN, et al. Subjective cognitive decline and progression to dementia in Parkinson's disease: a long-term follow-up study[J]. *J Neurol*, 2019, 266(3): 745-

- 754.
- [8] ADLER CH, CAVINESS JN, SABBAGH MN, et al. Heterogeneous neuropathological findings in Parkinson's disease with mild cognitive impairment[J]. *Acta Neuropathol*, 2010, 120(6): 827–828.
- [9] WINER JR, MAASS A, PRESSMAN P, et al. Associations between tau, beta-amyloid, and cognition in Parkinson disease[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(2): 227–235.
- [10] KOTZBAUER PT, CAIRNS NJ, CAMPBELL MC, et al. Pathologic accumulation of alpha-synuclein and A $\beta$  in Parkinson disease patients with dementia[J]. *Arch Neurol*, 2012, 69(10): 1326–1331.
- [11] BRANDAO PRP, MUNHOZ RP, GRIPPE TC, et al. Cognitive impairment in Parkinson's disease: a clinical and pathophysiological overview[J]. *J Neurol Sci*, 2020, 419: 117177.
- [12] TANG H, GAO Y, ZHANG Q, et al. Chronic cerebral hypoperfusion independently exacerbates cognitive impairment within the pathogenesis of Parkinson's disease via microvascular pathologies[J]. *Behav Brain Res*, 2017, 333: 286–294.
- [13] YARNALL AJ, ROCHESTER L, BURN DJ. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease[J]. *Age Ageing*, 2013, 42(5): 567–576.
- [14] LITVAN I, ARSLAND 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.
- [15] KALBE E, REHBERG SP, HEBER I, et al. Subtypes of mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: evidence from the LANDSCAPE study[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016, 87(10): 1099–1105.
- [16] VASCONCELLOS LFR, PEREIRA JS, CHARCHAT-FICHMAN H, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Characterization and impact on quality of life according to subtype[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2019, 19(6): 497–502.
- [17] NIE K, GAO Y, MEI M, et al. The clinical characteristics and cognitive features of mild cognitive impairment in Parkinson's disease and the analysis of relevant factors[J]. *J Clin Neurosci*, 2019, 63: 142–148.
- [18] SKORVANEK M, GOLDMAN JG, JAHANSHAHI M, et al. Global scales for cognitive screening in Parkinson's disease: Critique and recommendations [J]. *Mov Disord*, 2018, 33(2): 208–218.
- [19] SCHRAG A, SIDDIQUI UF, 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 Neurol*, 2017, 16(1): 66–75.
- [20] JOHAR I, MOLLENHAUER B, ARSLAND D. Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Cognitive Decline in Parkinson's Disease [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2017, 132: 275–294.
- [21] HU X, YANG Y, and GONG D. Changes of cerebrospinal fluid A $\beta$ 42, t-tau, and p-tau in Parkinson's disease patients with cognitive impairment relative to those with normal cognition: a meta-analysis[J]. *Neurol Sci*, 2017, 38(11): 1953–1961.
- [22] 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.
- [23] PELLECCCHIA MT, SAVASTANO R, MOCCIA M, et al. Lower serum uric acid is associated with mild cognitive impairment in early Parkinson's disease: a 4-year follow-up study[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2016, 123(12): 1399–1402.
- [24] 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.
- [25] GAO Y, NIE K, HUANG B, et al. Changes of brain structure in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment analyzed via VBM technology[J]. *Neurosci Lett*, 2017, 658: 121–132.
- [26] WANG W, MEI M, GAO Y, et al. Changes of brain structural network connection in Parkinson's disease patients with mild cognitive dysfunction: a study based on diffusion tensor imaging [J]. *J Neurol*, 2020, 267(4): 933–943.
- [27] MINETT T, SU L, MAK E, et al. Longitudinal diffusion tensor imaging changes in early Parkinson's disease: ICICLE-PD study [J]. *J Neurol*, 2018, 265(7): 1528–1539.
- [28] GORGES M, MULLER HP, LIEPELT -SCARFONE I, et al. Structural brain signature of cognitive decline in Parkinson's disease: DTI-based evidence from the LANDSCAPE study[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2019, 12: 1756286419843447.
- [29] WANG Z, JIA X, CHEN H, et al. Abnormal spontaneous brain activity in early Parkinson's disease with mild cognitive impairment: a resting-state fMRI study[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1093.
- [30] ZHAN ZW, LIN LZ, YU EH, et al. Abnormal resting-state functional connectivity in posterior cingulate cortex of Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2018, 24(10): 897–905.
- [31] 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.
- [32] KALIA LV. Biomarkers for cognitive dysfunction in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2018, 46 (Suppl 1): S19–S23.

- [33] HE X, ZHANG Y, CHEN J, et al. Changes in theta activities in the left posterior temporal region, left occipital region and right frontal region related to mild cognitive impairment in Parkinson's disease patients[J]. *Int J Neurosci*, 2017, 127(1): 66-72.
- [34] OZMUS G, YERLIKAYA D, GOKCEOGLU A, et al. Demonstration of early cognitive impairment in Parkinson's disease with visual P300 responses[J]. *Noro Psikiyatr Ars*, 2017, 54(1): 21-27.
- [35] HUNERLI D, EMEK-SAVAS DD, CAVUSOGLU B, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is associated with decreased P300 amplitude and reduced putamen volume[J]. *Clin Neurophysiol*, 2019, 130(8): 1208-1217.
- [36] SAMAT NA, ABDUL MURAD NA, MOHAMAD K, et al. Apolipoprotein E epsilon4: A biomarker for executive dysfunction among Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment[J]. *Front Neurosci*, 2017, 11: 712.
- [37] ZHANG Y, FENG S, NIE K, et al. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism influences prefrontal executive function in early Parkinson's disease [J]. *J Neurol Sci*, 2016, 369: 347-353.
- [38] BÄCKSTRÖM D, ERIKSSON DOMELLÖF M, GRANÅSEN G, et al. Polymorphisms in dopamine-associated genes and cognitive decline in Parkinson's disease[J]. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2018, 137(1): 91-98.
- [39] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病的诊断标准(2016版)[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(4): 268-271.
- [40] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南(第四版)[J]. *中华神经科杂志*, 2020, 53(12): 973-986.
- [41] UNIVERSITY CFE-BMO. Levels of Evidence[EB/OL].[2021-01-08]. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>.2009.
- [42] EMRE M, ARSLAND D, ALBANESE A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(24): 2509-2518.
- [43] GILADI N, SHABTAI H, GUREVICH T, et al. Rivastigmine (Exelon) for dementia in patients with Parkinson's disease[J]. *Acta Neurol Scand*, 2003, 108(5): 368-373.
- [44] MAMIKONYAN E, XIE SX, MELVIN E, et al. Rivastigmine for mild cognitive impairment in Parkinson disease: a placebo-controlled study[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(7): 912-918.
- [45] SAWADA H, OEDA T, KOHSAKA M, et al. Early use of donepezil against psychosis and cognitive decline in Parkinson's disease: a randomised controlled trial for 2 years[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89(12): 1332-1340.
- [46] LITVINENKO IV, ODINAK MM, MOGIL'NAYA VI, et al. Efficacy and safety of galantamine (reminyl) for dementia in patients with Parkinson's disease (an open controlled trial)[J]. *Neurosci Behav Physiol*, 2008, 38(9): 937-945.
- [47] GRACE J, AMICK MM, and FRIEDMAN JH. A double-blind comparison of galantamine hydrobromide ER and placebo in Parkinson disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80(1): 18-23.
- [48] WEINTRAUB D, HAUSER RA, ELM JJ, et al. Rasagiline for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: A placebo-controlled trial[J]. *Mov Disord*, 2016, 31(5): 709-714.
- [49] HANAGASI HA, GURVIT H, UNSALAN P, et al. The effects of rasagiline on cognitive deficits in Parkinson's disease patients without dementia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study[J]. *Mov Disord*, 2011, 26(10): 1851-1858.
- [50] FRAKEY LL, FRIEDMAN JH. Cognitive effects of rasagiline in mild-to-moderate stage Parkinson's disease without dementia [J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2017, 29(1): 22-25.
- [51] EMRE M, TSOLAKI M, BONUCCELLI U, et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(10): 969-977.
- [52] ARSLAND D, BALLARD C, WALKER Z, et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(7): 613-618.
- [53] WESNES KA, AARSLAND D, BALLARD C, et al. Memantine improves attention and episodic memory in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2015, 30(1): 46-54.
- [54] LI Z, WANG P, YU Z, et al. The effect of creatine and coenzyme Q10 combination therapy on mild cognitive impairment in Parkinson's disease[J]. *Eur Neurol*, 2015, 73(3-4): 205-211.
- [55] ZHANG C, ZANG Y, SONG Q, et al. The efficacy of a "cocktail therapy" on Parkinson's disease with dementia[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2019, 15: 1639-1647.
- [56] DYSKEN MW, KATZ R, STALLONE F, et al. Oxiracetam in the treatment of multi-infarct dementia and primary degenerative dementia[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1989, 1(3): 249-252.
- [57] 认知训练中国专家共识写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 认知训练中国专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(1): 4-8.
- [58] BERNINI S, ALLONI A, PANZARASA S, et al. A computer-

- based cognitive training in mild cognitive impairment in Parkinson's disease[J]. *NeuroRehabilitation*, 2019, 44(4): 555–567.
- [59] CERASA A, GIOIA MC, SALSONE M, et al. Neurofunctional correlates of attention rehabilitation in Parkinson's disease: an explorative study[J]. *Neurol Sci*, 2014, 35(8): 1173–1180.
- [60] PARIS AP, SALETA HG, DE LA CRUZ CRESPO MARAVER M, et al. Blind randomized controlled study of the efficacy of cognitive training in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2011, 26(7): 1251–1258.
- [61] COSTA A, PEPPE A, SERAFINI F, et al. Prospective memory performance of patients with Parkinson's disease depends on shifting aptitude: evidence from cognitive rehabilitation[J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2014, 20(7): 717–726.
- [62] DORUK D, GRAY Z, BRAVO GL, et al. Effects of tDCS on executive function in Parkinson's disease[J]. *Neurosci Lett*, 2014, 582: 27–31.
- [63] MANENTI R, COTELLI MS, COBELLI C, et al. Transcranial direct current stimulation combined with cognitive training for the treatment of Parkinson Disease: A randomized, placebo-controlled study[J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(6): 1251–1262.
- [64] BIUNDO R, WEIS L, FIORENZATO E, et al. Double-blind randomized trial of tDCS versus sham in Parkinson patients with mild cognitive impairment receiving cognitive training[J]. *Brain Stimul*, 2015, 8(6): 1223–1225.
- [65] LAWRENCE BJ, GASSON N, JOHNSON AR, et al. Cognitive training and transcranial direct current stimulation for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: A randomized controlled trial[J]. *Parkinsons Dis*, 2018, 2018: 4318475.
- [66] MANENTI R, BRAMBILLA M, BENUSSI A, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is improved by transcranial direct current stimulation combined with physical therapy [J]. *Mov Disord*, 2016, 31(5): 715–724.
- [67] 中国医师协会神经调控专业委员会电休克与神经刺激学组. 重复经颅磁刺激治疗专家共识[J]. *转化医学杂志*, 2018, 7(1): 4–9.
- [68] BUARD I, SCIACCA DM, MARTIN CS, et al. Transcranial magnetic stimulation does not improve mild cognitive impairment in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2018, 33(3): 489–491.
- [69] HE PK, WANG LM, CHEN JN, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) fails to improve cognition in patients with parkinson's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Int J Neurosci*, 2020: 1–14.
- [70] SROVNALOVA H, MARECEK R, KUBIKOVA R, et al. The role of the right dorsolateral prefrontal cortex in the Tower of London task performance: repetitive transcranial magnetic stimulation study in patients with Parkinson's disease[J]. *Exp Brain Res*, 2012, 223(2): 251–257.
- [71] TRUNG J, HANGANU A, JOBERT S, et al. Transcranial magnetic stimulation improves cognition over time in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 66: 3–8.
- [72] HILL AT, MCMODIE S, FUNG W, et al. Impact of prefrontal intermittent theta-burst stimulation on working memory and executive function in Parkinson's disease: A double-blind sham-controlled pilot study[J]. *Brain Res*, 2020, 1726.
- [73] SILVEIRA CRA, ROY EA, INTZANDT BN, et al. Aerobic exercise is more effective than goal-based exercise for the treatment of cognition in Parkinson's disease[J]. *Brain Cogn*, 2018, 122: 1–8.
- [74] MARUSIAK J, FISHER B, JASKÓLSKA A, et al. Eight Weeks of Aerobic Interval Training Improves Psychomotor Function in Patients with Parkinson's Disease—Randomized Controlled Trial[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(5): 880.
- [75] DUCHESNE C, LUNGU O, NADEAU A, et al. Enhancing both motor and cognitive functioning in Parkinson's disease: Aerobic exercise as a rehabilitative intervention[J]. *Brain Cogn*, 2015, 99: 68–77.
- [76] MCKEE KE, HACKNEY ME. The effects of adapted tango on spatial cognition and disease severity in Parkinson's disease[J]. *J Mot Behav*, 2013, 45(6): 519–529.
- [77] ROMENETS R, ANANG J, FERESHTEHNEJAD M, et al. Tango for treatment of motor and non-motor manifestations in Parkinson's disease—A randomized control study[J]. *Complement Ther Med*, 2015, 23: 175–184.

【中图分类号】R742.5 (收稿日期:2021-01-08)

【文献标识码】A (责任编辑:李立)