

脑白质病变与帕金森病伴认知功能障碍发生的相关性*

彭泽艳¹,董舒阳¹,周华东^{2△}

(1.蚌埠医学院研究生院,安徽蚌埠 233030;2.陆军军医大学大坪医院野战外科研究所神经内科,重庆 400042)

[摘要] **目的** 探讨脑白质病变(WML)与帕金森病(PD)患者认知功能障碍的相关性。**方法** 纳入 60 岁以上的 PD 患者 412 例,收集患者年龄、临床特征和磁共振 WML 影像学资料,并进行认知功能障碍的神经心理学评估。WML 的严重程度按 Fazekas 视觉模拟评分法分为 0~3 级。认知功能障碍分为轻度认知功能障碍(MCI)和痴呆。根据 PD 患者的认知功能状态,分为 PD 认知功能正常组(PD-NC 组, $n=329$)、帕金森轻度认知功能障碍组(PD-MCI 组, $n=46$)及帕金森痴呆组(PDD, $n=37$)。探讨 PD 患者认知功能障碍的危险因素,以及 WML 严重程度与 PD 患者认知功能障碍之间的关系。**结果** 在调整了混杂因素后,多因素 Logistics 回归分析结果显示 PD 患者的年龄、病程、低教育水平、高血压、糖尿病、高脂血症、UPDRS part III 评分及改良 H&Y 分期数值及 WML 是 PD 发生认知功能障碍的危险因素($P<0.05$)。同时 Logistics 回归分析结果显示,WML Fazekas 3 级与 PD-MCI 明显相关($OR=2.52,95\%CI:1.83\sim3.21$),同时 WML Fazekas 2 级及 Fazekas 3 级均与 PDD 明显相关(2 级, $OR=2.27,95\%CI:1.58\sim2.89$;3 级, $OR=2.86,95\%CI:1.94\sim3.87$)。**结论** WML 是 PD 患者的认知功能障碍一种重要的危险因素,同时 WML 的严重程度与 PD 患者的认知功能障碍存在明显相关性。

[关键词] 帕金森病;脑白质病变;认知功能障碍**[中图分类号]** R741**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)24-3146-05

Correlation between cerebral white matter lesions and occurrence of

Parkinson's disease complicating cognitive impairment*

PENG Zeyan¹, DONG Shuyang¹, ZHOU Huadong^{2△}

(1. Postgraduate School, Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233030, China; 2. Department of Neurology, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Army Military Medical University, Chongqing 400042, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between the cerebral white matter lesions (WML) and cognitive impairment in the patients with Parkinson's disease (PD). **Methods** Four hundreds and twelve patients with PD aged more than 60 years old were included in this study. The data of age, clinical characteristics and MRI of WML were collected, and the neuropsychological evaluation of cognition function impairment was performed. The severity of WML was divided into the grade 0-3 according to the Fazekas visual analogue scale. The cognitive function impairment was divided into the mild cognitive impairment (MCI) and dementia. According to the cognitive function status of the PD patients, the cases were divided into the PD with normal cognitive function group (PD-NC group, $n=329$), PD with mild cognitive impairment group (PD-MCI group, $n=46$) and PD dementia group (PDD group, $n=37$). The risk factors of cognitive impairment in PD patients and the relationship between the severity of WML and cognitive impairment in the PD patients were investigated. **Results** After adjusting the confounding factors, the multivariate Logistic regression analysis results showed that the age, disease course, low educational level, hypertension, diabetes, hyperlipidemia, UPDRS part III score, improved H&Y staging value and WML were the risk factors of cognitive impairment in PD ($P<0.05$). Meanwhile the Logistic regression analysis results indicated that the Fazekas grade 3 of WML was significantly correlated with PD-MCI ($OR=2.52,95\%CI:1.83-3.21$), meanwhile the Fazekas grade 2 and 3 of WML all were correlated with PDD (grade 2, $OR=2.27,95\%CI:1.58-2.89$; grade 3, $OR=2.86,95\%CI:1.94-3.87$). **Conclusion** WML is an important risk factor for cognitive function impairment in PD patients. And the severity of WML has significant correlation with the cognitive function impairment occurrence in PD patients.

[Key words] Parkinson disease; cerebral white matter lesions; cognitive function impairment

帕金森病(PD)和认知功能障碍是老年人群常见的、缓慢进展的神经退行性疾病,常在同一老年个体中发生^[1]。有研究显示,65岁以上的人群中PD的发生率为1.7%,认知功能障碍的发生率为5%~10%^[2-3]。随着中国老年人口的急速增加,PD和认知功能障碍的防治已成为老年医学研究中的重点课题。20%~25%的60岁以上的PD患者同时伴有认知功能障碍,其中约17%的PD患者伴有痴呆^[1]。目前PD患者认知功能障碍的病因及机制尚不完全清楚,其中高血压、糖尿病、血脂异常、吸烟、饮酒已经被证明与老年人群的PD、认知功能障碍发生有关。随着磁共振成像(MRI)的发展和广泛应用,脑白质病变(WML)与PD和认知功能障碍的关系引起了神经病学研究学者的关注。WML被认为是一种脑小血管疾病,通常在MRI的检查中可被观察到^[4],目前有不少研究已经证明WML与认知功能障碍的发生明显相关^[5]。有文献报道,在65岁以上的老年人群中,30%~55%的PD患者伴有WML^[6]。但是,目前仍少有文献研究WML对PD伴认知功能障碍发生所起的作用及相关作用机制。因此,本课题组对此进行研究,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2015年7月至2017年6月在大坪医院野战外科研究所神经内科住院的60岁以上的412例PD患者纳入研究,其中男223例,女189例,平均年龄(69.7±3.8)岁。纳入标准:年龄大于或等于60岁;被诊断为PD;头颅MRI影像学资料完整;能配合神经心理学测试。排除标准:有明确脑卒中、脑外伤及颅内肿瘤病史;有其他可能引起锥体外系症状及运动功能障碍的疾病;非PD的痴呆或认知功能下降;有其他可能影响认知功能的神经系统疾病,如颅内感染、中枢神经系统脱髓鞘疾病、一氧化碳中毒等;因失语或其他原因不能配合神经心理评估。本研究获陆军军医大学大坪医院野战外科研究所伦理委员会批准,所有研究对象签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床一般资料收集 入院后,收集所有纳入患者的年龄、性别、教育水平、BMI等基本资料,以及吸烟、饮酒情况,高血压、糖尿病、高脂血症、冠心病、颅内肿瘤、脑卒中等病史。

1.2.2 PD的诊断 PD的诊断依照我国2016年制定的PD临床诊断标准^[7]。具体如下:诊断PD基于3个核心运动症状,即必须存在运动迟缓,并且至少存在静止性震颤或肌强直2项症状中的1项;上述症状必须显而易见。对患者PD症状严重程度的判断基于统一PD评定量表第3部分(UPDRS part III,运动检

查)及改良Hoehn & Yahr分期(H&Y)^[8-9]。UPDRS part III量表共14项,每项按照相应症状严重程度不同为0~4分,无症状为0分,分数越高相应症状越重^[8]。改良H&Y分期按照症状严重程度不同分为1~5期共7个分期(包括1.5、2.5期),1期仅有单侧症状;1.5期有单侧症状及轴向(躯体)症状;2期有双侧症状但无平衡功能障碍;2.5期有轻度双侧症状,能从后拉测试中恢复;3期为轻至中度的双侧症状,存在姿势不稳,但能自理;4期为有严重的功能障碍,但站立和行走时不需要辅助;5期为卧床或需轮椅辅助。分期数值越高,表示PD症状越重^[9]。

1.2.3 认知功能的评估 认知功能障碍的神经心理学评估方法:(1)采用简易精神状态评价量表(MMSE)中文版评价PD患者的认知状态。MMSE量表共10项30分,低教育水平者(受教育年限小于6年)小于或等于20分,高教育水平者(受教育年限大于或等于6年)小于或等于24分,被诊断为认知功能障碍^[10]。(2)通过Barthel指数量表评价日常生活能力,共10项100分,分数越高代表患者独立生活能力越强,>60分表示有轻度功能障碍,41~60分为中度功能障碍,≤40分为重度功能障碍^[11]。本研究中,轻度认知功能障碍(MCI)的患者Barthel指数评分应大于60分。(3)使用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)对PD患者的各认知功能领域(注意力、执行力、记忆力、语言能力及视觉空间能力)进行评估^[12]。

1.2.4 WML的诊断 WML诊断标准:脑室旁和大脑深部区域在T2WI和FLAIR像呈高信号的斑块状或片状病变,并且排除留空信号^[13]。WML严重程度的分级诊断基于Fazekas视觉模拟评分法^[5],分为Fazekas 0~3级共4个等级。(1)0级表示无WML;(2)1级表示存在点状病灶:单个病灶直径小于或等于9 mm,或簇状病灶直径小于20 mm;(3)2级表示存在融合的病变,但病变中无桥状连接:单个病灶面积10~20 mm,或簇状病灶直径大于或等于20 mm;(4)3级表示存在融合的病变,但是单个或融合为病灶直径大于或等于20 mm。

WML的检测采用3.0 T MRI进行头颅扫描(德国Siemens, MAGNETOM Verio 3.0T),自旋回波序列头部T1WI、T2WI、FLAIR轴位和T1WI矢状位扫描,T1WI重复时间(TR)450 ms,回波时间(TE)15 ms,T2WI TR 4 000 ms,TE 120 ms。所有患者进行横断面扫描,层厚3.0~6.0 mm,层间距0.3~0.6 mm,根据需要进行矢状面及冠状面扫描。所有MRI影像的WML诊断均由有经验的神经内科医师进行评估。

1.2.5 PD-MCI及PDD的诊断 PD-MCI和PDD

分别基于国际运动学会(MDS)于2012年及2007年制定的诊断标准^[14-15]。PD-MCI的诊断标准为:(1)患者被确诊为PD。(2)PD患者认知功能逐渐下降。(3)神经心理测验已确认患者认知缺陷。(4)认知功能障碍不足以干扰功能独立性,但可能在复杂的功能任务上存在少许困难^[14]。PDD的诊断标准为:(1)患者被确诊为PD。(2)患者痴呆在PD发病后1年出现。(3)智能减退并影响患者日常生活。(4)患者的认知功能评估注意力、执行力、记忆力及视觉空间能力中有2项下降^[15]。根据认知功能状态的不同,将纳入研究的PD患者分为PD认知功能正常组(PD-NC组, $n=329$)、PD伴轻度认知功能障碍组(PD-MCI组, $n=46$)及PD伴痴呆组(PDD组, $n=37$)。

1.2.6 观察指标 所有符合入组标准的PD患者均收集临床一般资料,进行认知功能评估,完善颅脑MRI检查,并进行PD-MCI、PDD和WML的诊断。

1.3 统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行数据分析,计数资料用率表示,组间比较采用 χ^2 检验,计量资料符合正态分布、方差齐的数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,不服从正态分布的使用非参数检验。使用多因素Logistic回归分析PD患者认知功能障碍的危险因素及WML严重程度与PD患者认知功能障碍之间的关系,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PD伴认知功能障碍的临床特点 与PD-NC组相比,PD-MCI组和PDD组患者年龄明显较高,PD病程明显较长,低教育水平、高血压、糖尿病、高脂血症、WML发生的比例明显较高,UPDRS part III评分及改良H&Y分期数值明显较高($P<0.05$),MMSE评分和Barthel指数评分较低($P<0.05$)。同时,PDD组与PD-NC组相比,BMI明显较高,见表1。

2.2 相关危险因素的Logistics回归分析 在调整了

年龄、BMI、PD病程、低教育水平、吸烟、高血压、糖尿病、高脂血症、UPDRS part III评分、改良H&Y分期及WML后,多因素Logistics回归分析结果显示年龄、PD病程、低教育水平、高血压、糖尿病、高脂血症、UPDRS part III评分、改良H&Y分期分值与PD-MCI和PDD明显相关,WML也与PD-MCI和PDD明显相关($OR:2.28,95\%CI:1.63\sim2.85;OR:2.59,95\%CI:1.64\sim3.37$)。同时,BMI、吸烟与PDD也明显相关,见表2。

2.3 WML与PD伴认知功能障碍的关系 与PD-NC组患者相比,PD-MCI组患者中WML Fazekas 3级的比例明显较高(19.6% vs. 5.5%, $P=0.001$),同时PDD组患者中WML Fazekas 2级及3级的比例也明显较高(21.7% vs. 7.3%, $P=0.003$;29.7% vs. 5.5%, $P=0.001$),见图1。

表1 PD伴认知功能障碍的临床特点

项目	PD-NC组 ($n=329$)	PD-MCI组 ($n=46$)	PDD组 ($n=37$)
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	69.2 \pm 4.7	70.6 \pm 4.1 ^a	71.3 \pm 3.9 ^a
PD病程($\bar{x}\pm s$,年)	3.2 \pm 1.4	3.8 \pm 1.7 ^a	4.1 \pm 1.8 ^a
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	24.8 \pm 1.9	25.3 \pm 1.7	25.5 \pm 1.8 ^a
男性[n(%)]	179(54.4)	24(52.2)	20(54.1)
低教育水平[n(%)]	104(31.6)	22(47.8) ^a	20(54.1) ^a
吸烟[n(%)]	85(25.8)	17(37.0)	16(43.3) ^a
饮酒[n(%)]	78(23.7)	15(32.6)	14(37.8)
高血压[n(%)]	162(49.2)	31(67.4) ^a	26(70.3) ^a
糖尿病[n(%)]	135(41.0)	27(58.7) ^a	23(62.2) ^a
高脂血症[n(%)]	117(35.6)	24(52.2) ^a	20(54.1) ^a
冠心病[n(%)]	108(32.8)	21(45.7)	18(48.7)
腔隙性脑梗死[n(%)]	141(42.9)	25(54.4)	22(59.5)
WML[n(%)]	74(22.5)	19(41.3) ^a	24(64.9) ^a
UPDRSpart III评分($\bar{x}\pm s$,分)	20.8 \pm 9.6	24.6 \pm 9.3 ^a	25.7 \pm 9.4 ^a
改良H&Y分期($\bar{x}\pm s$,分)	1.7 \pm 0.6	1.9 \pm 0.5 ^a	2.1 \pm 0.8 ^a
MMSE评分($\bar{x}\pm s$,分)	28.5 \pm 2.1	21.7 \pm 1.6 ^a	18.4 \pm 1.3 ^a
Barthel指数评分($\bar{x}\pm s$,分)	95.1 \pm 3.7	76.8 \pm 4.4 ^a	49.3 \pm 4.2 ^a

^a: $P<0.05$,与PD-NC组比较

表2 PD伴认知功能障碍相关危险因素的Logistics回归分析

项目	PD-MCI组		PDD组	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
年龄	1.65(1.37~1.96)	0.024	2.03(1.61~2.42)	0.006
BMI	1.14(0.93~1.32)	0.078	1.39(1.15~1.58)	0.041
PD病程	1.52(1.26~1.81)	0.039	1.75(1.43~1.97)	0.018
低教育水平	1.59(1.30~1.98)	0.033	1.77(1.46~2.04)	0.017
吸烟	1.08(0.87~1.25)	0.114	1.44(1.18~1.73)	0.045
高血压	1.61(1.28~1.97)	0.029	1.89(1.52~2.31)	0.011
糖尿病	1.53(1.24~1.86)	0.035	1.85(1.59~2.07)	0.015
高脂血症	1.47(1.18~1.69)	0.042	1.72(1.50~1.94)	0.020
UPDRSpart III评分	1.76(1.39~2.09)	0.023	1.96(1.63~2.25)	0.009
改良H&Y分期	1.94(1.66~2.27)	0.014	1.98(1.71~2.38)	0.002
WML	2.28(1.63~2.85)	0.008	2.59(1.64~3.37)	0.001

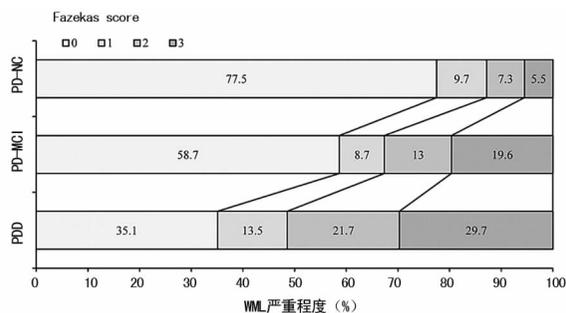


图 1 WML 程度与 PD 伴认知功能障碍的关系

2.4 WML 程度与 PD 伴认知功能障碍的 Logistics 回归分析 使用多因素 Logistics 回归分析研究 WML 变严重程度与 PD 患者认知功能障碍之间关系。在调整了年龄、BMI、PD 病程、低教育水平、吸烟、高血压、糖尿病、高脂血症、UPDRS part III 评分、H & Y 等级及 WML 后,Logistics 回归分析结果显示 WML Fazekas 3 级与 PD-MCI 明显相关($OR = 2.52$, $95\%CI: 1.83 \sim 3.21$),同时 WML Fazekas 2 级及 Fazekas 3 级均与 PDD 明显相关(2 级, $OR = 2.27$, $95\%CI: 1.58 \sim 2.89$; 3 级, $OR = 2.86$, $95\%CI: 1.94 \sim 3.87$),见表 3。

表 3 WML 程度与 PD 伴认知功能障碍的 Logistics 回归分析

WML Fazekas 分级	PD-MCI 组		PDD 组	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
0	1.00		1.00	
1	1.08(0.83~1.26)	0.104	1.15(0.92~1.34)	0.076
2	1.44(0.94~1.70)	0.056	2.27(1.58~2.89)	0.008
3	2.52(1.83~3.21)	0.001	2.86(1.94~3.87)	0.001

3 讨论

本研究结果显示,在中国老年人群中,WML 增加了 PD 伴认知功能障碍的发生风险,并且 WML 的严重程度与 PD 患者认知功能障碍的严重程度也有明显相关性。KANDIAH 等^[16]基于新加坡老年人群的研究结果显示,WML 是 PD 患者出现认知功能障碍的一种重要的独立危险因素。KOSHIMORI 等^[17]的研究结果显示,许多澳大利亚的 PD 患者都被发现同时存在 WML,尤其是在双侧的额叶及颞叶的皮质下部分,而这些部位与患者的执行能力和其他认知功能均有明显相关性。所以他们认为这些部位的 WML 对 PD 患者的认知功能障碍而言,是一种早期的病理基础。一项韩国的研究则发现,WML 体积的大小是 PD-MCI 向 PDD 转化的一种重要的预测指标^[18]。也有研究通过磁共振弥散张量(DTI)观察 PD 患者脑白质纤维完整性,结果显示脑白质纤维完整性破坏的严重程度与 PD 患者认知功能障碍的严重程度密切

相关^[19]。

关于 PD 伴认知功能障碍的其他危险因素,有研究进行了报道。一项美国的前瞻性研究对 141 名年龄为 62~73 岁的 PD 患者进行随访,结果显示认知功能正常的 PD 患者在随访 6 年的过程中大约有一半发展为 PD-MCI,而所有新发的 PD-MCI 在 5 年内均发展为 PDD。同时他们认为更差的 UPDRS 运动功能评分是 PD 患者出现认知功能障碍的预测指标^[20]。一项来自于挪威、英国、美国、西班牙、意大利的多中心研究纳入了 1 346 例 PD 患者,平均年龄为 67.5 岁,其中 25.8% 的 PD 患者被诊断为 PD-MCI,而 PD-MCI 患者最常见的症状为记忆力下降^[21]。目前有研究者认为 PD 患者的认知功能障碍也与年龄、低教育程度、PD 的病程长短、PD 患者运动功能及语言功能障碍的严重程度有关^[22]。还有部分研究还认为 PD-MCI 是 PDD 的一种重要危险因素,并且随 PD-MCI 的程度加重,PDD 的风险也随之增加^[23]。

WML 增加 PD 伴认知功能障碍发生的机制目前尚不完全清楚。有研究表明,血管危险因素与认知障碍的发生是密切相关的^[24]。而 WML 是一种小血管疾病,WML 的发生目前已被证实与高血压密切相关,并且与糖尿病和血脂异常等血管危险因素也有关系^[25]。本研究结果显示 WML 在中国老年 PD 患者中有较高的发生率,同时存在着较多的血管危险因素,所以 WML 与 PD 患者认知功能障碍的关系可能与血管危险因素有一定相关性。目前,WML 导致认知功能障碍的机制已被许多文献证实。其基本机制是 WML 造成脑白质纤维完整性破坏,使大脑皮质的各脑叶间联系发生中断,两侧大脑半球之间联系异常,与情感和思维相关的神经环路受到破坏^[26]。WML 与黑质纹状体中多巴胺的病理性损失也有关,从而加重 PD 患者的锥体外系症状^[6]。有研究证明,严重 PD 的运动功能症状与 PD 患者的认知功能障碍也明显相关^[20]。因此,WML 对神经环路的破坏和多巴胺病理性损失的影响,可能与 PD 患者的认知功能障碍有关。

此项研究仍存在一些局限性。(1)此研究为一项横断面研究,没有对 PD 伴认知功能障碍进行前瞻性研究,也没有能够进行 WML 对 PD-MCI 向 PDD 转化影响的研究。(2)本项目仅对 WML 的严重程度进行的分级,而没有按照 WML 部位进行分类研究,如 WML 可以分为脑室旁和大脑深部区域。(3)DTI 可以对脑白质纤维完整性进行更精准地观察,由于条件的限制,此项研究仅采用磁共振的 T2WI 和 FLAIR 像对 WML 进行观察。

此研究结果显示,WML 是 PD 患者发生认知功能障碍的重要危险因素。通过控制 WML 可能对 PD

伴认知功能障碍的防治有重要作用。

参考文献

- [1] SVENNINGSSON P, WESTMAN E, BALLARD C, et al. Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers, and treatment[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(8):697-707.
- [2] ZHANG Z X, ROMAN G C, HONG Z, et al. Parkinson's disease in China: prevalence in Beijing, Xian, and Shanghai [J]. *Lancet*, 2005, 365(9459):595-597.
- [3] HUGO J G M, COGNITIVE I. Dementia and cognitive impairment: epidemiology, diagnosis, and treatment [J]. *Clin Geriatr Med*, 2014, 30(3):421-442.
- [4] HABES M, ERUS G, TOLEDO J B, et al. White matter hyperintensities and imaging patterns of brain ageing in the general population[J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 4):1164-1179.
- [5] PRINS N D, SCHELTENS P. White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update [J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11(3):157-165.
- [6] BOHNEN N I, ALBIN R L. White matter lesions in Parkinson disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2011, 7(4):229-236.
- [7] 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专业. 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.
- [8] HUGHES A J, DANIEL S E, 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(3):181-184.
- [9] GOETZ C G, POEWE W, RASCOL O, et al. Movement disorder society task force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations [J]. *Mov Disord*, 2004, 19(9):1020-1028.
- [10] LEES R, SELVARAJAH J, FENTON C, et al. Test accuracy of cognitive screening tests for diagnosis of dementia and multidomain cognitive impairment in stroke [J]. *Stroke*, 2014, 45(10):3008-3018.
- [11] WALES K, CLEMSON L, LANNIN N, et al. Functional assessments used by occupational therapists with older adults at risk of activity and participation limitations: a systematic review[J]. *PLoS One*, 2016, 11(2):e0147980.
- [12] PASI M, SALVADORI E, POGGESI A, et al. White matter microstructural damage in small vessel disease is associated with Montreal cognitive assessment but not with mini mental state examination performances: vascular mild cognitive impairment Tuscany study [J]. *Stroke*, 2015, 46(1):262-264.
- [13] SMITH E E. Leukoaraiosis and stroke[J]. *Stroke*, 2010, 41(10):S139-143.
- [14] LITVAN I, GOLDMAN J G, TRSTER A I, 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.
- [15] 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.
- [16] KANDIAH N, MAK E, NG A, et al. Cerebral white matter hyperintensity in Parkinson's disease: a major risk factor for mild cognitive impairment[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013, 19(7):680-683.
- [17] KOSHIMORI Y, SEGURA B, CHRISTOPHER L, et al. Imaging changes associated with cognitive abnormalities in Parkinson's disease[J]. *Brain Struct Funct*, 2015, 220(4):2249-2261.
- [18] SUNWOO M K, JEON S, HAM J H, et al. The burden of white matter hyperintensities is a predictor of progressive mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease[J]. *Eur J Neurol*, 2014, 21(6):e50-922.
- [19] CHEN Y S, CHEN M H, LU C H, et al. Associations among cognitive functions, plasma DNA, and white matter integrity in patients with Early-Onset Parkinson's Disease [J]. *Front Neurosci*, 2017(11):9.
- [20] PIGOTT K, RICK J, XIE S X, et al. Longitudinal study of normal cognition in Parkinson disease [J]. *Neurology*, 2015, 85(15):1276-1282.
- [21] AARSLAND D, BRONNICK K, WILLIAMS-GRAY C, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis[J]. *Neurology*, 2010, 75(12):1062-1069.
- [22] VASCONCELLOS L F, PEREIRA J S. Parkinson's disease dementia: Diagnostic criteria and risk factor review [J]. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2015, 37(9):988-993.
- [23] HOOGLAND J, BOEL J A, DE BIE R M, et al. Mild cognitive impairment as a risk factor for Parkinson's disease dementia[J]. *Mov Disord*, 2017, 32(7):1056-1065.
- [24] GORELICK P B, SCUTERI A, BLACK S E, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia a statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association[J]. *Stroke*, 2011, 42(9):2672-2713.
- [25] MAILLARD P, CARMICHAEL O T, REED B, et al. Cooccurrence of vascular risk factors and late-life white-matter integrity changes [J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(4):1670-1677.
- [26] FILLEY C M, FIELDS R D. White matter and cognition: making the connection[J]. *J Neurophysiol*, 2016, 116(5):2093-2104.