

帕金森认知障碍的临床研究进展

雒思成

石河子大学临床医学院, 新疆 石河子

收稿日期: 2026年4月28日; 录用日期: 2026年5月22日; 发布日期: 2026年5月29日

摘要

帕金森病认知障碍是帕金森病(Parkinson's disease, PD)最主要的非运动并发症之一, 涵盖帕金森病轻度认知障碍(Parkinson's disease-mild cognitive impairment, PD-MCI)至帕金森病痴呆(Parkinson's disease dementia, PDD)的完整疾病谱, 是决定患者临床预后、加重疾病负担与家庭照护压力的核心因素。多项Meta分析一致证实, PD-MCI在PD患者中的总体患病率达40%; 高龄、载脂蛋白E (apolipoprotein E, APOE) ϵ 4基因型、葡萄糖脑苷脂酶(glucocerebrosidase, GBA)基因突变、快速眼动睡眠行为障碍(rapid eye movement sleep behavior disorder, RBD)及神经精神症状等, 是PD患者认知功能进展的独立危险因素; 神经影像标志物、体液生物标志物及主观认知抱怨, 可实现PD认知障碍的早期预警。本文基于高等级循证医学证据, 系统梳理PD认知障碍的流行病学特征、病理生理机制、风险预测体系、评估诊断标准与临床管理策略的最新研究进展, 总结当前领域存在的核心局限, 旨在为PD认知障碍的临床规范化诊疗、高风险人群早期筛查与科研方向选择提供循证参考。

关键词

帕金森病, 认知障碍, 生物标志物, 早期识别, 临床管理

Research Advances in Cognitive Impairment in Parkinson's Disease

Sicheng Luo

School of Clinical Medicine, Shihezi University, Shihezi Xinjiang

Received: April 28, 2026; accepted: May 22, 2026; published: May 29, 2026

Abstract

Cognitive impairment in Parkinson's disease (PD-CI) is one of the most prominent non-motor complications of Parkinson's disease (PD). It covers the full disease spectrum from Parkinson's disease-mild cognitive impairment (PD-MCI) to Parkinson's disease dementia (PDD), and serves as a key

determinant of patients' clinical prognosis as well as a major contributor to elevated disease burden and family caregiving stress. Multiple meta-analyses have consistently demonstrated that PD-MCI has an overall prevalence of 40% among PD patients. Advanced age, apolipoprotein E (APOE) ϵ 4 genotype, glucocerebrosidase (GBA) gene mutations, rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD), and neuropsychiatric symptoms are independent risk factors for cognitive progression in PD patients. Neuroimaging biomarkers, humoral biomarkers, and subjective cognitive complaints (SCCs) enable the early warning of PD-CI. Based on high-level evidence-based medical evidence, this review systematically summarizes the latest research advances in the epidemiological characteristics, pathophysiological mechanisms, risk prediction systems, diagnostic evaluation criteria, and clinical management strategies of PD-CI, and outlines the key limitations in the current research field. This work aims to provide evidence-based references for the standardized clinical diagnosis and treatment of PD-CI, early screening of high-risk populations, and the selection of future research directions.

Keywords

Parkinson's Disease, Cognitive Impairment, Biomarkers, Early Identification, Clinical Management

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是全球第二大高发的神经退行性疾病,以黑质致密部多巴胺能神经元进行性丢失、 α -突触核蛋白异常聚集形成路易小体为核心病理特征,临床表型兼具静止性震颤、肌强直、运动迟缓等经典运动症状,以及情感障碍、认知损害、睡眠异常等广泛非运动症状[1]。其中,认知功能障碍是 PD 最具致残性的非运动表现,可贯穿疾病全程,甚至在前驱期与疾病确诊早期即可出现[2][3];其不仅会严重降低患者生活质量、显著增加家庭照护负担,更是预测 PD 患者不良临床结局与疾病快速进展的核心指标[3]。

流行病学数据显示,约 24%的 PD 患者在疾病确诊时已出现轻度认知损害(mild cognitive impairment, MCI) [4],随疾病进展,PD-MCI 的整体患病率可达 40% [5],最终超 80% 的晚期 PD 患者会进展为帕金森病痴呆(Parkinson's disease dementia, PDD) [4]。PD 相关认知损害具有显著的表型异质性:疾病早期多表现为与黑质纹状体变性相关的执行功能、注意力与工作记忆损害,而记忆、视空间功能的进行性缺损,是患者向痴呆转化的核心前兆[6][7],这种表型异质性,也为临床早期识别与风险分层带来了挑战[8][9]。

现有研究已证实,PD 认知损害的发生发展受多维度因素共同调控:除高龄、晚发型 PD、运动症状严重程度高等临床特征外[5],RBD、抑郁焦虑、淡漠、精神病性症状等神经精神症状,均是患者认知功能加速衰退的独立危险因素[10][11];遗传层面,APOE ϵ 4 等位基因与 GBA 基因突变,可显著增加 PD 患者认知下降与向痴呆转化的风险[12][13];同时,多模态神经影像、脑脊液与外周血生物标志物的相关研究进展,也为阐明 PD 认知损害的病理机制、实现疾病早期预警提供了重要支撑。

尽管 PD 认知损害的临床重要性已获学界广泛认可,但其潜在的病理生理机制尚未完全阐明,临床实践中仍普遍存在认知损害筛查识别不足、有效干预手段有限的问题。因此,系统梳理 PD 认知损害的临床特征、风险标志物体系与诊疗研究进展,对实现疾病的超早期预警、个体化干预与认知衰退延缓,具有重要的临床指导意义与科研价值。

2. 帕金森病认知障碍的流行病学与临床表型特征

明确 PD 认知障碍的流行病学分布规律与临床表型特征, 是开展疾病风险分层、机制探索与精准诊疗的前提与基础。帕金森病认知障碍(Parkinson's disease cognitive impairment, PD-CI)涵盖从 PD-MCI 到 PDD 的连续疾病谱, 是 PD 病程中最具临床意义的非运动并发症, 其流行病学特征呈现出显著的病程相关性与人群异质性。基于国际帕金森病和运动障碍学会(International Parkinson and Movement Disorder Society, MDS)诊断标准的荟萃分析显示, PD-MCI 的整体合并患病率达 40%, 其中多域损害亚型占比达 31%, 显著高于单域损害亚型[5]; 在新发初治的 PD 患者中, 疾病确诊时 PD-MCI 的患病率已达 24%, 且该比例随疾病进展逐年升高, 确诊 5 年内的 PD 患者认知损害发生率较基线可出现显著上升[4] [14]。长期随访数据证实, PD 患者痴呆的年转化率约为 10%, 病程 10 年以上的患者 PDD 患病率超 75%, 最终 80% 的晚期 PD 患者会进展为痴呆[4]。此外, 人群分层研究显示, 合并 RBD、携带 GBA 基因突变及 APOE ϵ 4 等位基因的男性 PD 患者, 是 PD-CI 的超高危人群, 需重点开展认知功能的定期筛查与随访[15] [16]。

PD-CI 的临床表型具有高度异质性, 核心认知损害模式遵循“双综合征假说”可分为两大亚型[7] [17]。其中, 额纹状体型以执行功能、注意力与工作记忆损害为核心, 是早期 PD-MCI 最常见的表型, 与黑质纹状体多巴胺能通路变性密切相关, 临床多表现为思维迟缓、任务转换困难、信息处理速度下降[7] [18]; 而后皮质型以视空间功能、情景记忆与语言功能损害为主要特征, 是 PDD 的核心前兆表型, 与非多巴胺能通路变性及阿尔兹海默病样病理改变相关, 提示患者具有更高的痴呆转化风险[19]。依据 MDS 诊断标准, PD-MCI 可进一步分为单域损害与多域损害亚型, 其中 77.8% 的 PD-MCI 患者存在多认知域损害, 相较单域损害者具有更快的认知衰退速度[4]。此外, PD-CI 常与抑郁、淡漠、精神病性症状等神经精神症状共病, 认知损害程度与精神症状严重程度呈显著正相关, 会进一步加剧患者的功能残疾与疾病负担[20] [21]。

3. 帕金森病认知障碍的核心病理生理机制

PD 认知障碍高度异质性的临床表型与预后差异, 本质上由其复杂的病理生理机制决定, 阐明疾病发生发展的核心通路, 是寻找治疗靶点、实现精准干预的关键。PD-CI 的发生发展是多病理通路协同作用的结果, 并非单纯由黑质纹状体多巴胺能神经元丢失介导, 而是涉及神经递质系统失衡、特征性蛋白病异常聚集、中枢神经炎症级联反应与肠道菌群-脑轴调控紊乱等多维度病理生理改变, 上述改变共同驱动了患者认知功能的进行性衰退[22] [23]。

3.1. 多神经递质系统失衡

多神经递质系统失衡是 PD-CI 发生的核心始动机制。其中, 中脑皮质多巴胺能通路(背侧尾状核-背外侧前额叶皮层)的进行性变性, 是 PD 早期执行功能、注意力损害的核心病理基础, 与黑质外脑区多巴胺能神经元的进行性丢失密切相关[4]。胆碱能系统损伤在认知衰退进程中发挥关键作用: 基底前脑胆碱能神经元进行性退变, 可导致全脑皮层、尤其是后皮质区域出现胆碱能去神经支配, 该病理改变在新发初治 PD 患者中即可出现, 其介导的靶皮层进行性萎缩, 是 PD-MCI 向 PDD 转化的核心介导因素[19] [24]。此外, 蓝斑核去甲肾上腺素能神经元的路易小体病理改变与神经元丢失, 可进一步加剧患者的注意力与执行功能损害, 构成 PD-CI 发生发展的重要病理环节[25]。

3.2. 特征性蛋白病异常聚集与共病理叠加

特征性蛋白病异常与共病理叠加, 是 PD-CI 进展的核心驱动因素。 α -突触核蛋白的病理性聚集, 以及其从脑干向边缘系统、新皮层的顺行性播散, 是 PD-CI 发生的原发病理基础, 血浆 α -突触核蛋白水平

与 PD 患者认知损害程度呈显著正相关[26]。同时,阿尔茨海默病样共病理是 PD 患者认知加速衰退的重要诱因:约半数 PD 患者存在脑内 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)沉积,脑脊液 A β 42 水平降低、A β /总 tau 比值下降的患者,表现出更快的认知衰退速度与更高的痴呆转化风险,这一效应在 APOE ϵ 4 等位基因携带者中更为显著[27]-[29]。

此外,大脑结构与功能网络的广泛破坏、类淋巴系统清除功能障碍、睡眠障碍介导的神经毒性放大、胰岛素抵抗等代谢异常,均可进一步加剧上述病理过程,共同构成 PD-CI 复杂的病理生理调控网络[30]-[32]。

3.3. 中枢神经炎症级联反应

中枢神经炎症级联反应是 PD-CI 进展的核心放大机制,与 α -突触核蛋白病理形成恶性循环,直接驱动认知功能衰退。异常聚集的 α -突触核蛋白可通过 TLR4 等受体激活脑内小胶质细胞,使其向促炎表型极化,释放 IL-1 β 、TNF- α 等炎症介质,损伤前额叶、海马等认知相关脑区的神经元与突触结构[33]-[35]。PD 患者尸检与 PET 成像证实, PDD 患者脑内小胶质激活、T 细胞浸润显著增强,高痴呆风险的早期 PD 患者脑内神经炎症水平与认知损害程度呈正相关[35] [36]。GBA 等 PD-CI 高危基因突变可通过 STING 通路进一步放大炎症级联反应[37],持续炎症还会破坏血脑屏障、加剧病理蛋白清除障碍,形成从蛋白聚集到炎症放大,再到神经元损伤的正反馈循环,推动 PD-MCI 向 PDD 转化[38]。

3.4. 肠道菌群 - 脑轴调控紊乱

肠道菌群 - 脑轴紊乱是 PD-CI 发生发展的关键外周驱动因素,通过免疫、神经、代谢三条核心通路介导认知功能衰退。PD-MCI 与 PDD 患者存在特征性肠道菌群结构失调,表现为菌群多样性下降、促炎菌丰度升高而产短链脂肪酸(SCFAs)的抗炎菌丰度显著降低,且菌群异常程度与认知损害严重程度呈正相关[39] [40]。紊乱的菌群可破坏肠屏障完整性,诱发全身慢性炎症,加剧中枢神经炎症级联反应;同时可促进肠神经系统内 α -突触核蛋白错误折叠,并通过迷走神经逆行播散至海马、前额叶等认知相关脑区[41]-[43]。此外,菌群代谢产物 SCFAs 的异常,可通过调控神经递质合成、血脑屏障完整性加重神经元损伤,是 PD-CI 潜在的早期预警与干预靶点[41] [44]。

4. 帕金森病认知障碍的危险因素与早期预警标志物

基于 PD 认知障碍的病理生理机制,精准识别疾病的高危因素与早期预警标志物,是实现疾病前驱期干预、延缓痴呆转化的核心环节。PD-CI 的发生发展具有显著的个体异质性,精准识别可干预危险因素与高特异性早期预警标志物,是实现 PD-CI 前驱期干预、延缓痴呆转化、改善患者长期预后的核心环节,也是当前 PD 临床与基础研究的重点方向。MDS 已明确将风险分层与标志物筛查纳入 PD-CI 的标准化诊疗框架,强调多维度指标联合评估的临床应用价值。

PD-CI 的危险因素可分为不可干预因素、疾病相关因素与可干预因素三大类。在不可干预因素中,高龄与晚发型 PD 是 PD-CI 最强的预测因子,基于大样本前瞻性队列的 Meta 分析证实,年龄每增长 1 岁,PD 患者的认知损害风险升高 7%,晚发年龄是患者向痴呆转化的核心风险因素[45];男性 PD 患者的额叶执行功能损害更为显著,合并 RBD 的男性患者认知衰退速度显著快于女性患者[16];遗传因素是 PD-CI 的核心风险来源,其中 APOE ϵ 4 等位基因可使 PD 患者的痴呆转化风险升高 3.57 倍,GBA 基因突变携带者的风险升高 1.76 倍,同时携带两种风险基因型的患者风险高达 5.19 倍[12] [46],上述遗传标志物可在疾病确诊初期即实现痴呆高风险人群的精准分层,是 PD-CI 早期预警的核心遗传指标。此外,MAPT H1/H1 基因型、COMT Val158Met 多态性等,也被证实与 PD 患者的认知加速衰退相关,可作为风险分层的补充

指标[45] [47]。在疾病相关因素中,姿势不稳-步态障碍(postural instability-gait disorder, PIGD)运动亚型、更高的 Hoehn-Yahr 分期与 UPDRS III 运动评分,均是 PD-CI 的独立预测因子[45] [48]; RBD 是 PD-CI 最强的非运动预测因子,合并 RBD 的 PD 患者痴呆转化风险升高 3.72 倍,其不仅可作为 PD-CI 的独立预警指标,还可联合认知量表进一步提升高风险人群的识别效能[45] [49]。抑郁、焦虑、淡漠、视幻觉等神经精神症状,以及直立性低血压等自主神经功能障碍,也被证实可显著加速 PD 患者的认知衰退进程[21] [50]。在可干预危险因素中,2 型糖尿病与胰岛素抵抗、体力活动不足、脑白质高信号负荷等血管危险因素,均与 PD-CI 的发生发展密切相关,其中糖化血红蛋白 $\geq 7\%$ 的 PD 患者,认知损害风险升高 4.25 倍 [32] [51] [52]。

目前 PD-CI 的早期预警标志物已形成完善的多模态评估体系。在神经影像标志物中,基于扩散张量成像的血管周围间隙指数(diffusion tensor imaging-along the perivascular-space, DTI-ALPS)可反映脑类淋巴系统的清除功能,PD-MCI 患者的该指数显著低于认知正常患者,且基线低水平可预测患者纵向认知衰退与疾病进展;基底前脑萎缩、后皮质进行性萎缩、黑质神经黑色素敏感序列异常,均是 PD-CI 的早期结构影像标志物[53]。在体液标志物中,脑脊液 A β 42 水平降低、A β /总 tau 比值下降,是 PD 患者痴呆转化的核心体液标志物,在疾病早期即可出现异常[54] [55]; 采用高灵敏度检测技术的血浆 α -突触核蛋白水平,与 PD 患者认知损害程度呈显著正相关,可有效区分 PD 认知正常、MCI 与痴呆表型[26]。在临床与神经电生理标志物中,主观认知抱怨(subjective cognitive complaints, SCCs)在 PD 患者中的患病率达 36%,认知正常的 PD 患者若合并 SCCs,后续认知下降的风险比达 2.71,是临床便捷的初筛指标[48]; 脑电图 theta 功率升高、alpha 功率降低,以及多导睡眠监测的 REM 睡眠无肌张力增高(REM sleep without atonia, RSWA),也被证实可有效预测 PD 患者的认知功能恶化[56]。

5. 帕金森病认知障碍的评估诊断与临床管理策略

基于 PD 认知障碍的风险分层与早期预警,建立规范化的评估诊断流程与全病程管理策略,是改善患者长期预后、减轻疾病负担的最终临床落脚点。PD-CI 的规范化评估诊断与个体化全程管理,是延缓疾病进展、改善患者生活质量、减轻家庭照护负担的核心环节。当前 MDS 已建立 PD-CI 的标准化诊断框架与管理原则,强调早期筛查、精准分层、多学科综合干预的诊疗理念,旨在实现从 PD-MCI 到 PDD 的全病程科学管控。

PD-CI 的评估诊断需遵循“筛查-综合评估-分层诊断-病因鉴别”的标准化流程,MDS 制定的 PD-MCI 与 PDD 诊断标准,是当前国际通用的诊断金标准[57] [58]。在临床初筛阶段,蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)与帕金森病认知评定量表(Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale, PDCRS)对 PD-MCI 具有最优的筛查效度[59] [60],可有效识别早期认知损害;而简易精神状态检查(Mini-Mental State Examination, MMSE)对 PD 特征性的额叶执行功能损害敏感性不足,不推荐作为 PD 认知损害的单一筛查工具[4]。SCCs 是重要的临床初筛指标,31.9%的 PD 患者将认知问题列为最困扰自身的五大症状之一,基线 SCCs 可显著预测患者后续认知相关功能障碍的发生[48] [61]。在综合诊断阶段,需完成全面的神经心理评估,评估内容必须覆盖 MDS 推荐的五大核心认知域(执行功能、注意力/工作记忆、记忆、视空间功能、语言),每个认知域至少完成 2 项专项测试,以此区分单域/多域损害亚型,以及额纹状体型、后皮质型认知损害表型,为患者的预后分层与干预方案制定提供循证依据[4] [17]。同时需完善病因鉴别诊断,区分多巴胺能药物相关认知波动、抑郁介导的假性认知损害、脑血管病共病等继发因素,可结合多模态神经影像、脑脊液生物标志物辅助实现精准诊断[55]。

PD-CI 的临床管理需遵循“全病程、个体化、多学科、非药物优先”的核心原则,目前尚无获批的疾病修饰治疗药物,临床干预的核心目标为延缓认知衰退、改善患者功能状态、有效管控伴随症状。非药

物干预是 PD-MCI 阶段的一线治疗方案，也是 PD-CI 全程管理的基石，临床推荐基于患者认知损害亚型开展个体化干预。其中，靶向认知康复训练优先选择 MDS 推荐的执行功能、注意力专项训练，计算机辅助与虚拟现实训练方案可显著提升训练依从性，可显著改善 PD 患者的执行功能与日常生活能力；有氧运动推荐每周 ≥ 150 分钟的中等强度训练，可通过改善脑灌注、减轻神经炎症延缓认知衰退，同时可阻断“抑郁 - 体力活动不足 - 认知损害”的恶性循环[51] [62]。同时需对睡眠障碍进行规范化管控，对 RBD、阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)的有效干预，可减少睡眠异常介导的认知毒性放大，持续气道正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)治疗是合并 OSA 患者的一线治疗方案，对患者的注意力、执行功能具有明确的改善作用[56] [63]。此外，针对背外侧额叶的重复经颅磁刺激等神经调控技术，也为 PD-MCI 患者的认知改善提供了循证支持的补充选择[64]。药物治疗以对症支持为主，需遵循“低剂量起始、缓慢滴定、严格规避抗胆碱能药物”的核心原则；胆碱酯酶抑制剂(卡巴拉汀、多奈哌齐)是 PDD 患者认知症状的一线治疗药物，可有效改善患者整体认知功能与日常生活能力[1] [3]；针对伴随的精神症状，优先选择匹莫范色林等对认知功能影响更小的非典型抗精神病药物，避免进一步加重认知损害，同时需优化多巴胺能药物治疗方案，最大限度减少药物对认知功能的不良影响[1] [11]。

PD-CI 的长期管理需依托由神经科、神经心理科、康复科、精神科等多学科组成的诊疗团队，对高风险患者每 6 个月复查认知功能，普通患者每年完成 1 次全面的认知功能评估，同时同步管控可干预危险因素，最终实现从疾病早期预警到终末期照护的全周期规范化管理[8] [62]。

当前 PD-CI 的评估诊断在临床实践中仍面临诸多落地挑战。其一为筛查工具的可及性与适用性不足：尽管 MoCA 与 PDCRS 具有良好的筛查效度，但 PDCRS 操作流程复杂、耗时较长，难以在门诊常规开展；MoCA 受教育程度影响显著，缺乏针对低教育水平人群、本土化的常模与校正标准，而基层临床仍普遍使用对执行功能损害敏感性不足的 MMSE 作为单一筛查工具，导致早期 PD-MCI 的漏诊率居高不下。其二为全面神经心理评估的可及性严重不足：MDS 推荐的五大认知域全面评估需专业神经心理医师完成，而国内多数地市级医院、绝大部分基层医疗机构均无专职神经心理科人员，无法完成规范的认知域分层评估与亚型诊断。其三为生物标志物的临床转化与普及难度大：脑脊液检测属于有创操作，患者接受度低，多模态神经影像、高灵敏度血浆标志物检测仅在三甲医院可开展，且缺乏统一的检测标准与临床判读规范，难以在基层推广。

针对上述挑战，需建立“基层初筛 - 上级医院精准诊断”的分级评估体系：基层医疗机构推广基于 SCCs、PDCRS、MoCA 简版的 10 分钟快速筛查流程，制定低教育水平人群的校正标准，实现高风险人群的初步识别；地市级及以上医院建立 PD 认知评估中心，配备专职神经心理人员，完成五大认知域的全面评估与亚型诊断；同时推动血浆 α -突触核蛋白等无创体液标志物的检测标准化，制定适合基层的影像标志物判读简易流程，通过远程会诊、区域医疗中心帮扶模式，提升基层医院的精准诊断能力。

6. 总结与展望

PD-CI 作为 PD 最具致残性的非运动并发症，贯穿疾病前驱期至晚期的全病程，是决定患者长期临床预后、生活质量与照护负担的核心因素。本文基于现有高等级循证医学证据，系统梳理了 PD-CI 的流行病学特征、高度异质性的临床表型、多维度病理生理机制、可干预危险因素与早期预警标志物体系，以及规范化评估诊断流程与全病程管理策略，明确了当前 PD-CI 诊疗领域的核心研究进展与现存关键瓶颈。

当前，PD-CI 的临床诊疗与基础研究仍面临诸多关键挑战：其亚型特异性的病理生理机制尚未完全阐明，本文提及的 DTI-ALPS 影像标志物、血浆 α -突触核蛋白等体液指标，仍缺乏大样本多中心研究验证与基层临床普及的标准化流程；目前尚无获批的 PD-CI 疾病修饰治疗药物，基层临床实践中仍普遍存在认知损害筛查不足、干预不规范的核心问题，多数基层医疗机构尚未建立基于 MDS 标准的 PD 认知障

碍常规筛查流程。

未来,需进一步聚焦 PD-CI 的精准分型与病理治疗靶点挖掘,重点开展后皮质型认知损害亚型的特异性病理机制研究;推动多模态标志物联合筛查体系的临床转化,验证 DTI-ALPS、血浆 α -突触核蛋白等指标在基层临床的应用价值,开发适合中国人群的 PD-CI 简易风险预测模型;开展基于疾病亚型的疾病修饰治疗大样本临床试验,推广 PD-CI 多学科全程管理模式,强化 2 型糖尿病、体力活动不足等可干预危险因素的早期筛查与综合管控,最终实现 PD-CI 的超早期预警、个体化精准干预与全周期科学管理,切实改善 PD 患者的长期临床结局与生活质量。

参考文献

- [1] Weintraub, D., Aarsland, D., Biundo, R., Dobkin, R., Goldman, J. and Lewis, S. (2022) Management of Psychiatric and Cognitive Complications in Parkinson's Disease. *British Medical Journal*, **379**, e068718. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068718>
- [2] Getz, S.J. and Levin, B. (2017) Cognitive and Neuropsychiatric Features of Early Parkinson's Disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, **32**, 769-785. <https://doi.org/10.1093/arclin/acx091>
- [3] Rektorova, I. (2019) Current Treatment of Behavioral and Cognitive Symptoms of Parkinson's Disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, **59**, 65-73. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.02.042>
- [4] Yang, J., Pourzinal, D., Byrne, G.J., McMahon, K.L., Copland, D.A., O'Sullivan, J.D., et al. (2023) Global Assessment, Cognitive Profile, and Characteristics of Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, **38**, e5955. <https://doi.org/10.1002/gps.5955>
- [5] Baiano, C., Barone, P., Trojano, L. and Santangelo, G. (2020) Prevalence and Clinical Aspects of Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Movement Disorders*, **35**, 45-54. <https://doi.org/10.1002/mds.27902>
- [6] Ryman, S.G. and Poston, K.L. (2020) MRI Biomarkers of Motor and Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, **73**, 85-93. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.10.002>
- [7] Hirano, S. (2021) Clinical Implications for Dopaminergic and Functional Neuroimage Research in Cognitive Symptoms of Parkinson's Disease. *Molecular Medicine*, **27**, Article No. 40. <https://doi.org/10.1186/s10020-021-00301-7>
- [8] Deng, X., Mehta, A., Xiao, B., Ray Chaudhuri, K., Tan, E. and Tan, L.C. (2025) Parkinson's Disease Subtypes: Approaches and Clinical Implications. *Parkinsonism & Related Disorders*, **130**, Article 107208. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2024.107208>
- [9] Goldman, J.G., Holden, S.K., Litvan, I., McKeith, I., Stebbins, G.T. and Taylor, J. (2018) Evolution of Diagnostic Criteria and Assessments for Parkinson's Disease Mild Cognitive Impairment. *Movement Disorders*, **33**, 503-510. <https://doi.org/10.1002/mds.27323>
- [10] Maggi, G., Trojano, L., Barone, P. and Santangelo, G. (2021) Sleep Disorders and Cognitive Dysfunctions in Parkinson's Disease: A Meta-Analytic Study. *Neuropsychology Review*, **31**, 643-682. <https://doi.org/10.1007/s11065-020-09473-1>
- [11] Lenka, A., Hegde, S., Arumugham, S.S., Singh, P., Yadav, R. and Pal, P.K. (2023) Cognitive Correlates of Visual and Minor Hallucinations in Parkinson's Disease. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, **50**, 44-48. <https://doi.org/10.1017/cjn.2021.507>
- [12] Szwedo, A.A., Dalen, I., Pedersen, K.F., Camacho, M., Bäckström, D., Forsgren, L., et al. (2022) GBA and APOE Impact Cognitive Decline in Parkinson's Disease: A 10-Year Population-Based Study. *Movement Disorders*, **37**, 1016-1027. <https://doi.org/10.1002/mds.28932>
- [13] Thaler, A., Livne, V., Rubinstein, E., Omer, N., Faust-Socher, A., Cohen, B., et al. (2024) Mild Cognitive Impairment among LRRK2 and GBA1 Patients with Parkinson's Disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, **123**, Article 106970. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2024.106970>
- [14] Weintraub, D., Caspell-Garcia, C., Simuni, T., Cho, H.R., Coffey, C.S., Aarsland, D., et al. (2020) Neuropsychiatric Symptoms and Cognitive Abilities over the Initial Quinquennium of Parkinson Disease. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, **7**, 449-461. <https://doi.org/10.1002/acn3.51022>
- [15] Jozwiak, N., Postuma, R.B., Montplaisir, J., Latreille, V., Panisset, M., Chouinard, S., et al. (2017) REM Sleep Behavior Disorder and Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Sleep*, **40**, zsx101. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx101>
- [16] Oltra, J., Segura, B., Uribe, C., Monté-Rubio, G.C., Campabadal, A., Inguanzo, A., et al. (2021) Sex Differences in Brain Atrophy and Cognitive Impairment in Parkinson's Disease Patients with and without Probable Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Journal of Neurology*, **269**, 1591-1599. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10728-x>
- [17] Devignes, Q., Bordier, C., Viard, R., Defebvre, L., Kuchcinski, G., Leentjens, A.F.G., et al. (2021) Resting-State Functional

- Connectivity in Frontostriatal and Posterior Cortical Subtypes in Parkinson's Disease-Mild Cognitive Impairment. *Movement Disorders*, **37**, 502-512. <https://doi.org/10.1002/mds.28888>
- [18] Curtis, A.F., Masellis, M., Camicioli, R., Davidson, H. and Tierney, M.C. (2019) Cognitive Profile of Non-Demented Parkinson's Disease: Meta-Analysis of Domain and Sex-Specific Deficits. *Parkinsonism & Related Disorders*, **60**, 32-42. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.10.014>
- [19] van der Zee, S., Kanel, P., Gerritsen, M.J.J., Boertien, J.M., Slomp, A.C., Müller, M.L.T.M., *et al.* (2022) Altered Cholinergic Innervation in De Novo Parkinson's Disease with and without Cognitive Impairment. *Movement Disorders*, **37**, 713-723. <https://doi.org/10.1002/mds.28913>
- [20] Montagnese, M., Vignando, M., Ffytche, D. and Mehta, M.A. (2022) Cognitive and Visual Processing Performance in Parkinson's Disease Patients with vs without Visual Hallucinations: A Meta-Analysis. *Cortex*, **146**, 161-172. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2021.11.001>
- [21] Meng, D., Jin, Z., Wang, Y. and Fang, B. (2023) Longitudinal Cognitive Changes in Patients with Early Parkinson's Disease and Neuropsychiatric Symptoms. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **29**, 2259-2266. <https://doi.org/10.1111/cns.14173>
- [22] Chen, X. and Zhang, Y. (2024) A Review of the Neurotransmitter System Associated with Cognitive Function of the Cerebellum in Parkinson's Disease. *Neural Regeneration Research*, **19**, 324-330. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.379042>
- [23] Owens-Walton, C., Jakabek, D., Power, B.D., Walterfang, M., Hall, S., van Westen, D., *et al.* (2021) Structural and Functional Neuroimaging Changes Associated with Cognitive Impairment and Dementia in Parkinson's Disease. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, **312**, Article 111273. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2021.111273>
- [24] Labrador-Espinosa, M.A., Silva-Rodríguez, J., Reina-Castillo, M.I., Mir, P. and Grothe, M.J. (2023) Basal Forebrain Atrophy, Cortical Thinning, and Amyloid- β Status in Parkinson's Disease-Related Cognitive Decline. *Movement Disorders*, **38**, 1871-1880. <https://doi.org/10.1002/mds.29564>
- [25] McDonald, C., Newton, J.L. and Burn, D.J. (2016) Orthostatic Hypotension and Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Causation or Association? *Movement Disorders*, **31**, 937-946. <https://doi.org/10.1002/mds.26632>
- [26] Zhu, Z., Cordato, D., Chen, R., Xu, Y.H., Shulruf, B. and Chan, D.K.Y. (2025) Plasma Alpha-Synuclein Predicts Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Neurology*, **272**, Article No. 124. <https://doi.org/10.1007/s00415-024-12871-7>
- [27] Fereshtehnejad, S.M., Zeighami, Y., Dagher, A. and Postuma, R.B. (2017) Clinical Criteria for Subtyping Parkinson's Disease: Biomarkers and Longitudinal Progression. *Brain*, **140**, 1959-1976. <https://doi.org/10.1093/brain/awx118>
- [28] Paul, K.C., Rausch, R., Creek, M.M., Sinsheimer, J.S., Bronstein, J.M., Bordelon, Y., *et al.* (2016) APOE, MAPT, and COMT and Parkinson's Disease Susceptibility and Cognitive Symptom Progression. *Journal of Parkinson's Disease*, **6**, 349-359. <https://doi.org/10.3233/jpd-150762>
- [29] Mihaescu, A.S., Valli, M., Uribe, C., Diez-Cirarda, M., Masellis, M., Graff-Guerrero, A., *et al.* (2022) Beta Amyloid Deposition and Cognitive Decline in Parkinson's Disease: A Study of the PPMI Cohort. *Molecular Brain*, **15**, Article No. 79. <https://doi.org/10.1186/s13041-022-00964-1>
- [30] Wood, K.H., Nenert, R., Miften, A.M., Kent, G.W., Sleyster, M., Memon, R.A., *et al.* (2024) Diffusion Tensor Imaging-Along the Perivascular-Space Index Is Associated with Disease Progression in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, **39**, 1504-1513. <https://doi.org/10.1002/mds.29908>
- [31] Carvalho de Abreu, D.C., Pieruccini-Faria, F., Son, S., Montero-Odasso, M. and Camicioli, R. (2024) Is White Matter Hyperintensity Burden Associated with Cognitive and Motor Impairment in Patients with Parkinson's Disease? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **161**, Article 105677. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2024.105677>
- [32] Zeidan, O., Jaragh, N., Tama, M., Alkhalifa, M., Alqayem, M. and Butler, A.E. (2025) The Influence of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes on Cognitive Decline and Dementia in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 8078. <https://doi.org/10.3390/ijms26168078>
- [33] Zhu, B., Park, J., Coffey, S.R., Russo, A., Hsu, I., Wang, J., *et al.* (2024) Single-Cell Transcriptomic and Proteomic Analysis of Parkinson's Disease Brains. *Science Translational Medicine*, **16**, eabo1997. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abo1997>
- [34] Zhang, W., Xiao, D., Mao, Q. and Xia, H. (2023) Role of Neuroinflammation in Neurodegeneration Development. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, Article No. 267. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01486-5>
- [35] Kouli, A., Camacho, M., Allinson, K. and Williams-Gray, C.H. (2020) Neuroinflammation and Protein Pathology in Parkinson's Disease Dementia. *Acta Neuropathologica Communications*, **8**, Article No. 211. <https://doi.org/10.1186/s40478-020-01083-5>
- [36] Kouli, A., Spindler, L.R.B., Fryer, T.D., Hong, Y.T., Malpetti, M., Aigbirio, F.I., *et al.* (2024) Neuroinflammation Is

- Linked to Dementia Risk in Parkinson's Disease. *Brain*, **147**, 923-935. <https://doi.org/10.1093/brain/awad322>
- [37] Wang, R., Sun, H., Cao, Y., Zhang, Z., Chen, Y., Wang, X., *et al.* (2024) Glucosylceramide Accumulation in Microglia Triggers STING-Dependent Neuroinflammation and Neurodegeneration in Mice. *Science Signaling*, **17**, eadk8249. <https://doi.org/10.1126/scisignal.adk8249>
- [38] Boyd, R.J., Avramopoulos, D., Jantzie, L.L. and McCallion, A.S. (2022) Neuroinflammation Represents a Common Theme Amongst Genetic and Environmental Risk Factors for Alzheimer and Parkinson Diseases. *Journal of Neuroinflammation*, **19**, Article No. 223. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02584-x>
- [39] Clasen, F., Yildirim, S., Arıkan, M., Garcia-Guevara, F., Hanoğlu, L., Yılmaz, N.H., *et al.* (2025) Microbiome Signatures of Virulence in the Oral-Gut-Brain Axis Influence Parkinson's Disease and Cognitive Decline Pathophysiology. *Gut Microbes*, **17**, Article 2506843. <https://doi.org/10.1080/19490976.2025.2506843>
- [40] Zhang, R., Ding, N., Feng, X. and Liao, W. (2025) The Gut Microbiome, Immune Modulation, and Cognitive Decline: Insights on the Gut-Brain Axis. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1529958. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1529958>
- [41] Kalyanaraman, B., Cheng, G. and Hardy, M. (2024) Gut Microbiome, Short-Chain Fatty Acids, Alpha-Synuclein, Neuroinflammation, and ROS/RNS: Relevance to Parkinson's Disease and Therapeutic Implications. *Redox Biology*, **71**, Article 103092. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103092>
- [42] Wang, Q., Luo, Y., Ray Chaudhuri, K., Reynolds, R., Tan, E. and Pettersson, S. (2021) The Role of Gut Dysbiosis in Parkinson's Disease: Mechanistic Insights and Therapeutic Options. *Brain*, **144**, 2571-2593. <https://doi.org/10.1093/brain/awab156>
- [43] Yang, Y., Stewart, T., Zhang, C., Wang, P., Xu, Z., Jin, J., *et al.* (2024) Erythrocytic α -Synuclein and the Gut Microbiome: Kindling of the Gut-Brain Axis in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, **39**, 40-52. <https://doi.org/10.1002/mds.29620>
- [44] Tan, A.H., Lim, S.Y. and Lang, A.E. (2022) The Microbiome-Gut-Brain Axis in Parkinson Disease—From Basic Research to the Clinic. *Nature Reviews Neurology*, **18**, 476-495. <https://doi.org/10.1038/s41582-022-00681-2>
- [45] Guo, Y., Liu, F.T., Hou, X.H., *et al.* (2021) Predictors of Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Journal of Neurology*, **268**, 2713-2722. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09757-9>
- [46] Trompeta, C., Gasca-Salas, C., Rodríguez-Rojas, R., Fernández-Rodríguez, B., Clarimón, J., García-Cañamaque, L., *et al.* (2025) Apolipoprotein E Genotypes and Amyloid Burden Associated with Cognitive Decline in Non-Demented Parkinson's Disease Patients: A Preliminary Analysis. *Journal of the Neurological Sciences*, **473**, Article 123510. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2025.123510>
- [47] Bäckström, D., Eriksson Domellöf, M., Granåsen, G., Linder, J., Mayans, S., Elgh, E., *et al.* (2018) Polymorphisms in Dopamine-Associated Genes and Cognitive Decline in Parkinson's Disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, **137**, 91-98. <https://doi.org/10.1111/ane.12812>
- [48] Siciliano, M., Tessitore, A., Morgante, F., Goldman, J.G. and Ricciardi, L. (2024) Subjective Cognitive Complaints in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Movement Disorders*, **39**, 17-28. <https://doi.org/10.1002/mds.29649>
- [49] Hlavnička, J., Mana, J., Bezdicek, O., Čihák, M., Havlík, F., Škrabal, D., *et al.* (2025) Four Questions to Predict Cognitive Decline in de novo Parkinson's Disease. *npj Parkinson's Disease*, **11**, Article No. 91. <https://doi.org/10.1038/s41531-025-00958-5>
- [50] D'Iorio, A., Maggi, G., Vitale, C., Trojano, L. and Santangelo, G. (2018) "Pure Apathy" and Cognitive Dysfunctions in Parkinson's Disease: A Meta-Analytic Study. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **94**, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.08.004>
- [51] Timblin, H., Rahmani, E., Ryczek, C.A., Hill, C.R. and Jones, J.D. (2022) Physical Inactivity Links Depressive Symptoms and Cognitive Functioning among Individuals with Parkinson's Disease. *Neuropsychology*, **36**, 505-512. <https://doi.org/10.1037/neu0000837>
- [52] Reheman, M., Buch, S., He, N., Huang, P., Yu, Q., Wang, X., *et al.* (2025) White Matter Hyperintensity Tissue Property Spatial Variations as a Function of Cognitive Status in Parkinson's Disease. *NeuroImage*, **312**, Article 121236. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2025.121236>
- [53] Biondetti, E., Santin, M.D., Valabrègue, R., Mangone, G., Gaurav, R., Pyatigorskaya, N., *et al.* (2021) The Spatiotemporal Changes in Dopamine, Neuromelanin and Iron Characterizing Parkinson's Disease. *Brain*, **144**, 3114-3125. <https://doi.org/10.1093/brain/awab191>
- [54] Liu, T., Zuo, H., Ma, D., Song, D., Zhao, Y. and Cheng, O. (2023) Cerebrospinal Fluid GFAP Is a Predictive Biomarker for Conversion to Dementia and Alzheimer's Disease-Associated Biomarkers Alterations among De Novo Parkinson's Disease Patients: A Prospective Cohort Study. *Journal of Neuroinflammation*, **20**, Article No. 167.

- <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02843-5>
- [55] Delgado-Alvarado, M., Gago, B., Navalpotro-Gomez, I., Jiménez-Urbieta, H. and Rodriguez-Oroz, M.C. (2016) Biomarkers for Dementia and Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, **31**, 861-881. <https://doi.org/10.1002/mds.26662>
- [56] Dijkstra, F., de Volder, I., Viaene, M., Cras, P. and Crosiers, D. (2022) Polysomnographic Predictors of Sleep, Motor, and Cognitive Dysfunction Progression in Parkinson's Disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, **22**, 657-674. <https://doi.org/10.1007/s11910-022-01226-2>
- [57] Litvan, I., Goldman, J.G., Tröster, A.I., Schmand, B.A., Weintraub, D., Petersen, R.C., *et al.* (2012) Diagnostic Criteria for Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Movement Disorder Society Task Force Guidelines. *Movement Disorders*, **27**, 349-356. <https://doi.org/10.1002/mds.24893>
- [58] Weintraub, D., Tröster, A.I., Marras, C. and Stebbins, G. (2018) Initial Cognitive Changes in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, **33**, 511-519. <https://doi.org/10.1002/mds.27330>
- [59] 邵文丽, 赵羚, 吴凡, 等. 蒙特利尔认知评估量表在老年神经认知障碍中的诊断价值[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(16): 3551-3554.
- [60] 薛晓帆, 吴志悦, 黄安琪, 等. 中国人群帕金森病轻度认知障碍综合认知域评估量表的筛选及诊断效度分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2024, 41(5): 402-407.
- [61] Weintraub, D., Marras, C., Amara, A., Anderson, K.E., Chahine, L.M., Eberly, S., *et al.* (2024) Association between Subjective Cognitive Complaints and Incident Functional Impairment in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, **39**, 706-714. <https://doi.org/10.1002/mds.29725>
- [62] Litvan, I., Kieburz, K., Tröster, A.I. and Aarsland, D. (2018) Strengths and Challenges in Conducting Clinical Trials in Parkinson's Disease Mild Cognitive Impairment. *Movement Disorders*, **33**, 520-527. <https://doi.org/10.1002/mds.27345>
- [63] Bu, S., Liu, W., Sheng, X., Jin, L. and Zhao, Q. (2025) Hyperbaric Oxygen Therapy Improves Motor Symptoms, Sleep, and Cognitive Dysfunctions in Parkinson's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, **54**, 187-200. <https://doi.org/10.1159/000542619>
- [64] 周雯君, 林玮佳, 郑得忠. 移动智能认知训练联合重复经颅磁刺激对帕金森患者认知能力的影响[J]. 哈尔滨医药, 2026, 46(1): 82-84.