

文章编号:1003-2754(2019)04-0312-05

帕金森病患者血清外泌体与脑白质结构改变和认知功能损害的关联性研究

梁海云¹, 王良², 杜秀兰¹, 张茂¹

摘要: **目的** 探讨帕金森病患者血清外泌体和脑白质结构改变与认知功能损害的关联性。**方法** 选取 2013 年 1 月-2015 年 12 月海口市第四人民医院收治的 60 例帕金森病患者和 20 例同期健康人群,分为认知功能正常组(PD-N)、轻度认知功能障碍组(PD-M)、痴呆组(PDD)和取同时期健康体检者 20 例作为对照组,评估帕金森患者病情,比较各组的认知功能评分,测量脑白质神经纤维各向异性分数和血清 TNF- α 、 α -突触核蛋白含量。**结果** (1)帕金森病患者 UPDRS 及 Hoehn-Yahr 分级随认知功能障碍加重,病情呈逐渐加重趋势($P < 0.05$),中晚期帕金森病患者认知功能障碍的比例显著高于早期组($P < 0.05$);(2)不同区域脑白质 FA 值和帕金森认知功能呈显著负相关($P < 0.05$);(3)血清 α -突触核蛋白浓度水平和帕金森认知功能呈显著正相关($P < 0.05$)。**结论** 认知功能损害在帕金森患者中高发,早期患者可通过敏感度较高的 MoCA 量表进行筛查;利用磁共振弥散张量成像技术检查胼胝体膝部及左侧扣带前束白质损害,以及检测血清外泌体 α -突触核蛋白浓度水平改变,对于诊断帕金森病认知功能障碍具有一定的临床价值。

关键词: 帕金森病; 外泌体; 认知功能; 弥散张量成像; 脑白质

中图分类号:R742.5 文献标识码:A

Relevance of exosomes with structural changes of white matter and cognitive impairment in patients with Parkinson's disease LIANG Haiyun, WANG Liang, DU Xiulan, et al. (Department of Neurology, Haikou Fourth People's Hospital, Haikou 571100, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between changes of serum exosome and white matter structure and cognitive impairment in Parkinson's disease. **Methods** Sixty patients with Parkinson's disease and 20 healthy People in Haikou Fourth People's Hospital from January 2013 to December 2015 were divided into normal cognitive function group (PD-N), mild cognitive impairment group (PD-M), dementia group (PDD) and 20 healthy people in the same period as control group. The condition of Parkinson's disease was evaluated, the cognitive function scores of each group were compared, and the white matter nerve fibers, anisotropic fraction, serum TNF-alpha and alpha-synuclein content were measured. **Results** (1) UPDRS and Hoehn-Yahr classification of Parkinson's disease patients gradually increased with the aggravation of cognitive impairment ($P < 0.05$). The proportion of cognitive impairment in middle and late stage Parkinson's disease patients was significantly higher than that in early stage group ($P < 0.05$). (2) There was a significant negative correlation between FA value of white matter and Parkinson's cognitive function in different regions ($P < 0.05$). (3) The level of serum alpha-synuclein was positively correlated with Parkinson's cognitive function ($P < 0.05$). **Conclusion** Cognitive impairment is high in Parkinson's disease. Early patients can be screened by MoCA scale with high sensitivity. Detection of white matter impairment in the genu of corpus callosum and left anterior cingulate tract by diffusion tensor imaging and changes of serum exosome alpha-synuclein concentration are valuable for the diagnosis of cognitive impairment in Parkinson's disease.

Key words: Parkinson's disease; Exosomes; Cognitive function; Diffusion tensor imaging; White matter

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的神经退行性疾病,以震颤、僵硬和运动迟缓症状为特征性表现^[1,2],由于位于纹状体的黑质和轴突投影中的多巴胺能神经元细胞体的减少所致。目前认为,精神障碍、认知障碍和睡眠障碍等非运动症状会导致患者生活质量下降或残疾。既往研究证实,脑白质病变可导致与智能活动相关的神经环路阻断,进而诱发阿尔兹海默病^[3,4],但脑白质病变与帕金森患者认知功能的关联尚不明确。磁共振弥散张量成像(DTI)能定量测量脑白质微结构,在活体评估白质的完整性^[5,6],当脑白质损伤改变了轴突的方

向同一性,脑白质的部分各向异性(FA)值将会降低。有研究指出,帕金森病痴呆患者脑白质结构变化比非痴呆患者更甚^[7,8],提示脑白质病变可能在帕金森病认知功能损害方面发挥了重要作用。外泌体(exosomes)是一种由细胞主动分泌到胞外的膜性

收稿日期:2018-10-07;修订日期:2018-11-30

作者单位:(1.海口市第四人民医院神经内科,海南海口 571100;2.海口市人民医院神经内科,海南海口 570208)

通讯作者:梁海云, E-mail:185771392@qq.com

囊泡小体,多项研究指出外泌体在神经系统神经元之间、神经元与神经胶质细胞间的通信作用,证实其在帕金森病等神经退行性疾病进展中起到重要作用。因此,本文探讨不同认知功能损害帕金森病患者血清外泌体和脑白质结构改变与认知功能损害的关联性,以期为临床诊治提供一定参考。现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

1.1.1 帕金森病组 共纳入2013年1月-2015年12月海口市第四人民医院神经内科门诊或住院的帕金森病患者60例,年龄(64.7 ± 6.9)岁,男性32例,女性28例。A. 入组标准:符合2013年欧洲神经病学联盟帕金森病诊断指南的诊断标准。(1)运动迟缓;(2)至少具备下列症状中一项:静止性震颤、肌强直、姿势平衡障碍;(3)具备下列3项条件者:病情逐渐加重、左旋多巴治疗有显效、病程4y或以上。B. 排除标准:(1)帕金森综合征(包括:脑血管病、神经系统炎症、代谢性疾病、中毒、脑外伤、颅内肿瘤等原因所致);(2)合并重要脏器疾病(心脏病、肝肾疾病等);(3)既往曾接受过脑深部电极刺激、立体定向脑深部核团毁损等外科治疗的原发性帕金森病患者;(4)合并严重精神疾病者;(5)无法进行核磁共振扫描者;(6)抑郁自评量表标准分 ≥ 50 者。C. 分组:依据帕金森患者的认知功能状态分成3组。(1)帕金森病认知功能正常组(PD-N);(2)帕金森病合并轻度认知功能障碍组(PD-M);(3)帕金森病痴呆组(PDD)。

1.1.2 对照组 选择同时期健康对照20例,性别、年龄及文化背景等资料与帕金森病组相匹配,按上述排除标准剔除不合标准对照组成员,对照组采用简明精神状态量表进行心理评估,评分不低于26分。

1.2 方法 本研究采用问卷调查与临床检查相结合的方式,全体患者及健康对照组人员均经知情同意告知,并签字确认。

1.2.1 一般信息调查 主要包含受调查者的个人背景资料-即年龄、性别、民族、发病时间、治疗经历及效果等。

1.2.2 采用《统一帕金森病评分量表(UPDRS)》和《帕金森病Hoehn-Yahr(修正)分级量表》对全部帕金森患者病情进行评估。

1.2.3 采用中文版《简易智力状态检查量表(MMSE)》评估帕金森病组和对照组的认知功能状态^[9,10]。该量表包括以下11项:时间定向力、注意力及计算力、语言理解力、即刻记忆、短程记忆、物体命名、言语复述、阅读理解、语言表达及图形描画共11项,共30项题目,每项回答正确得1分,回答错

误或答不知道评0分,量表总分范围为0~30分。测验成绩与文化水平密切相关,正常界值划分标准为:未受教育者 < 17 分,受教育年限低于6y者 < 20 分,受教育年限6y以上者 < 24 分,提示受试者有认知功能受到损害。

1.2.4 采用《蒙特利尔认知评估量表(MoCA)》对患者认知功能损害进行评估^[9,10] MoCA量表分别从交替连线测验、视空间与执行功能(立方体、钟表)、命名、记忆、注意、句子复述词语流畅性、抽象、延迟回忆和定向这11项检查内容对人的8个认知领域(包括注意与集中、执行功能、记忆、语言、视结构技能、抽象思维、计算和定向力)进行评估。如果受试者受教育年限不足12y,则在测试结果上加1分用来校正受教育程度的偏倚,得分越高认知功能越好。评分低于26分时代表受试者已发生认知功能损害。全部测试由受试者自己独立完成。

1.2.5 磁共振弥散张量成像(Diffusion tensor imaging, DTI) 采用GE 3.0 T核磁共振仪进行头部检查,对全部检测对象进行头部核磁共振常规序列和弥散张量成像序列扫描。DTI序列包含16个方向,共采集(44×16)层,轴位扫描层面平行于前、后联合的连线(AC-PC线)。DTI数据在AW 4.4计算机工作站上运用Functool图像分析软件包进行数据处理,对不同感兴趣脑区(region of interest, ROI)的脑白质神经纤维进行各向异性分数(fractional anisotropy, FA)值的测量,包括:额(顶、颞、枕)叶白质、胼胝体膝部、胼胝体压部、前(后)扣带束等脑区双侧对称部位选取ROI。

1.2.6 60例帕金森病患者和20例健康对照组,于晨起后空腹状态用EDTA及抗凝管经肘正中静脉抽取外周静脉血6毫升,血液标本采集30min内经高速离心机1400转/min,4℃离心15min,取上清液存放于-80℃冰箱,以备酶联免疫吸附实验(Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测。应用ELISA测定血清TNF- α 及 α -突触核蛋白含量,检测试剂盒由上海希美化学有限公司提供,所有操作均参照说明书。

1.3 统计学分析 所有研究数据采用SPSS 19.0软件进行分析和处理。计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析。计数资料采用例数(%)表示,组间比较采用Pearson χ^2 检验。采用Spearman秩相关分析指标之间的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同认知功能状态帕金森患者及对照组一般情况 PD-N组、PD-M组、PDD组及对照组在年龄和性别分布之间的差异无统计学意义($P >$

0.05); PD-N 组、PD-M 组和 PDD 组帕金森患者在不同认知功能状态分组间的病程年限的差异无统计学意义($P > 0.05$); 帕金森病组患者统一的帕金森病评定量表(UPDRS)评分分别为 PD-N 组(31.3 ± 11.2)分、PD-M 组(44.2 ± 14.5)分、PDD 组(57.4 ± 16.2)分,显示患者 UPDRS 随认知功能障碍加重病情呈逐渐加重趋势($P < 0.05$)。Hoehn-Yahr 分级分别为 PD-N 组(2.3 ± 0.8)级、PD-M 组(2.9 ± 0.8)级、PDD 组(3.7 ± 0.9)级,显示患者 Hoehn-Yahr 分级随认知功能障碍加重病情呈逐渐加重趋势($P < 0.05$)(见表 1)。

2.2 中晚期帕金森病与早期之间认知功能状态分布情况 我们根据帕金森病患者 Hoehn-Yahr 分级,将 60 例帕金森患者分为两组,即早期帕金森病组:Hoehn-Yahr 分级 1~2 级,共 30 例(男性 17 例,女性 13 例);中晚期帕金森组:Hoehn-Yahr 分级 3~5 级,30 例(男性 15 例,女性 15 例)。两组性别比较差异有统计学意义($\chi^2 = 22.94, P < 0.05$)。对比两组之间认知功能损害的差异,结果(见表 2)。在早期帕金森病组中,50.0% 患者认知功能正常,34.5% 患者伴有轻度认知功能损害,11.3% 患有帕金森痴呆;而中晚期帕金森病组中,16.7% 患者认知功能正常,30.0% 患者伴有轻度认知功能损害,51.3% 患有帕金森痴呆。中晚期组帕金森痴呆者所占比例显著高于早期组,两组差异有统计学意义($P < 0.05$);而中晚期组认知功能正常者所占比例显著低于早期组,两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 不同认知功能状态帕金森患者和健康对照组 MoCA 总分和 MMSE 总分比较 帕金森病组《蒙特利尔认知评估量表(MoCA)》总分分别为:PD-N 组(22.2 ± 4.2)分、PD-M 组(19.2 ± 5.1)分、PDD 组(15.9 ± 5.2)分,显示患者 MoCA 总分随认知功能障碍加重病情呈逐渐下降趋势,差异有统计学意义($P < 0.05$)。帕金森病组《简易智力状态检查量表(MMSE)》总分分别为:PD-N 组(25.3 ± 2.8)分、PD-M 组(24.3 ± 4.8)分、PDD 组(21.7 ± 5.9)分,显示患者 MMSE 总分随认知功能障碍加重病情呈逐渐下降趋势,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组 MoCA 和 MMSE 总分相比帕金森病组均呈显著下降趋势,差异有统计学意义($P < 0.05$)。以 MMSE 量表作为帕金森患者认知功能评估标准时,60 例患者中 24 例异常,占帕金森患者总数的 40.0%;以 MoCA 量表作为帕金森患者认知功能评估标准时,60 例患者中 45 例异常,占帕金森患者总数的 75.0%。在 36 例 MMSE 总分正常的帕金森患者中,有 21 例 MoCA 总分异常,占 MMSE 总分正常的帕金森患者 58.3%。此结果提示在对帕金森患者认知功能损害

进行评估时,MoCA 量表筛查的敏感性要优于 MMSE 量表,而后的特异性则可能更高(见表 3)。

2.4 不同认知功能状态帕金森患者和健康对照组脑白质 FA 值变化 与对照组比较,帕金森病痴呆组(PDD)和帕金森病合并轻度认知功能障碍组(PD-M)患者的左额叶白质、右额叶白质及双侧前扣带束白质的 FA 值下降;PD-M 组的左额叶白质和胼胝体膝部的 FA 值下降;PD-N 组的左枕叶白质和左前扣带束的 FA 值下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。PDD 组左扣带前束和胼胝体压部白质的 FA 值低于 PD-M 组、PD-N 组和对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。通过比较发现 PD-M 组右额叶、右后扣带束及胼胝体膝部等脑区白质的 FA 值低于 PD-N 组相依区域的 FA 值,将这两组有统计学差异的脑白质区域 FA 值、患者 UPDRS 评分和 Hoehn-Yahr 分级结果纳入 Logistic 回归方程,结果显示胼胝体膝部脑白质 FA 值的下降仍然具有统计学意义($P < 0.05$)。通过比较发现 PDD 组左枕叶、左前扣带束及胼胝体压部等脑区白质的 FA 值低于 PD-N 组相依区域的 FA 值,将这两组有统计学差异的脑白质区域 FA 值、患者 UPDRS 评分和 Hoehn-Yahr 分级结果纳入 Logistic 回归方程,结果显示左侧扣带前束脑白质 FA 值的下降仍然具有统计学意义($P < 0.05$)。不同区域脑白质与帕金森认知功能状态的 Spearman 相关性分析结果如下:左额叶($r = -0.343, P < 0.05$)、右额叶($r = -0.393, P < 0.05$)、左枕叶($r = -0.231, P < 0.05$)、左扣带前束($r = -0.396, P < 0.05$)、右扣带前束($r = -0.241, P < 0.05$)、胼胝体压部($r = -0.236, P < 0.05$)(见表 4)。

2.5 不同认知功能状态帕金森患者和健康对照组血清 TNF- α 及 α -突触核蛋白对比 对 60 例帕金森病患者和 20 例正常对照组血清 TNF- α 及 α -突触核蛋白含量进行统计学比较。帕金森病各组(PD-N、PD-M、PDD)血清 TNF- α 及 α -突触核蛋白浓度水平均显著高于正常对照组($P < 0.05$);PD-N、PD-M 及 PDD 组组间两两比较均有统计学差异,随患者认知功能损害逐渐加重呈递增状态。对 60 例帕金森病患者血清 α -突触核蛋白浓度与帕金森认知功能状态分级进行 Spearman 等级相关分析,结果如下:帕金森认知功能正常($r = 0.446, P < 0.05$)、帕金森病合并轻度认知功能障碍($r = 0.492, P < 0.05$)、帕金森痴呆($r = 0.432, P < 0.05$)。血清 TNF- α 浓度与帕金森认知功能状态分级进行 Spearman 等级相关分析,结果如下:帕金森认知功能正常($r = 0.382, P < 0.05$)、帕金森病合并轻度认知功能障碍($r = 0.414, P < 0.05$)、帕金森痴呆($r = 0.378, P < 0.05$)(见表 5)。

表1 不同认知功能状态帕金森患者及对照组一般资料对比

项目	对照组(n=20)	PD-N(n=20)	PD-M(n=20)	PDD(n=20)	P值
性别(男)[例(%)]	10	11	11	10	0.978
年龄(岁)	62.5 ± 5.2	63.7 ± 6.3	64.4 ± 5.8	66.2 ± 6.4	0.263
病程(y)	/	4.8 ± 2.6	5.3 ± 3.2	6.1 ± 4.8	0.529
UPDRS评分(分)	/	31.3 ± 11.2	44.2 ± 14.5	57.4 ± 16.2	<0.001
Hoehn-Yahr分级(级)	/	2.3 ± 0.8	2.9 ± 0.8	3.7 ± 0.9	<0.001

注:PD-N代表帕金森病认知功能正常组;PD-M代表帕金森病轻度认知功能障碍组;PDD代表帕金森痴呆组

表2 中晚期帕金森病与早期之间认知功能状态分布情况的比较

帕金森病分期	PD-N(n=20)	PD-M(n=20)	PDD(n=20)	P值
早期[例(%)]	15(50.0)	11(34.5)	4(11.3)	0.002
中晚期[例(%)]	5(16.7)*	9(30.0)	16(51.3)*	

注:PD-N代表帕金森病认知功能正常组;PD-M代表帕金森病轻度认知功能障碍组;PDD代表帕金森痴呆组。中晚期帕金森病与早期之间的差异有统计学意义 * P < 0.05

表3 不同认知功能状态帕金森患者和健康对照组 MoCA 总分和 MMSE 总分对比

项目	对照组(n=20)	PD-N(n=20)	PD-M(n=20)	PDD(n=20)	P值
MoCA总分(分)	26.1 ± 2.6	22.2 ± 4.2	19.2 ± 5.1	15.9 ± 5.2	<0.001
MMSE总分(分)	28.6 ± 1.7	25.3 ± 2.8	24.3 ± 4.8	21.7 ± 5.9	<0.001

表4 不同认知功能状态帕金森患者和健康对照组脑白质 FA 值对比

部位	对照组(n=20)	PD-N(n=20)	PD-M(n=20)	PDD(n=20)	P值
额叶白质	左	0.522 ± 0.087	0.491 ± 0.051	0.472 ± 0.082	0.012
	右	0.496 ± 0.074	0.472 ± 0.103	0.466 ± 0.078	0.426
顶叶白质	左	0.482 ± 0.089	0.474 ± 0.071	0.463 ± 0.077	0.314
	右	0.465 ± 0.078	0.467 ± 0.093	0.456 ± 0.075	0.935
颞叶白质	左	0.513 ± 0.084	0.481 ± 0.071	0.464 ± 0.083	0.052
	右	0.488 ± 0.075	0.462 ± 0.083	0.442 ± 0.068	0.039
枕叶白质	左	0.453 ± 0.094	0.475 ± 0.066	0.438 ± 0.076	0.176
	右	0.474 ± 0.084	0.462 ± 0.087	0.452 ± 0.075	0.463
前扣带束	左	0.536 ± 0.099	0.473 ± 0.088	0.454 ± 0.079	0.002
	右	0.466 ± 0.088	0.445 ± 0.076	0.432 ± 0.069	0.036
后扣带束	左	0.454 ± 0.074	0.464 ± 0.086	0.451 ± 0.077	0.820
	右	0.484 ± 0.075	0.464 ± 0.082	0.477 ± 0.084	0.815
胼胝体膝部	0.722 ± 0.085	0.715 ± 0.091	0.684 ± 0.089	0.699 ± 0.082	0.517
胼胝体压部	0.796 ± 0.102	0.764 ± 0.083	0.731 ± 0.092	0.689 ± 0.095	0.004

表5 不同认知功能状态帕金森患者和健康对照组血清 TNF-α 及 α-突触核蛋白对比

组别	对照组(n=20)	PD-N(n=20)	PD-M(n=20)	PDD(n=20)	P值
TTNF-α (ng/L)	84.44 ± 24.63	115.68 ± 11.21	166.35 ± 21.08	201.33 ± 25.85	<0.001
α-突触核蛋白 (ng/ml)	7.01 ± 1.56	15.43 ± 5.64	19.32 ± 6.73	22.26 ± 8.20	<0.001

3 讨论

帕金森病是临床常见的中枢神经系统退行性疾病,多发生于中老年人,随着老龄化社会的来临,我国帕金森病的发病情况呈逐年递增的趋势。帕金森病多随病程逐渐进展,不仅表现运动症状的进展,部分患者可伴发认知功能损害、睡眠障碍等非运动性症状的进展,造成家庭和社会负担日益加深^[11,12]。近年来关于帕金森病认知功能损害机制的研究日益深入,但仍未取得突破性进展,如何对帕金森病患者的认知功能状态做出更为准确的评估,对容易发生认知功能损害的患者进行筛查和鉴别,早期进行干预治疗,减少或推迟认知功能损害的发生成为研究的热点和前沿。研究显示富亮氨酸重复激酶 2 (Leucine-rich repeat kinase 2, LRRK2) 基因突变能够导致帕金森病的发生,越来越多的证据表明, LRRK2 可参与核内体形成过程,包括与 Ras 癌基因家族的 Rab5b 结合后调控 MVB 与细胞质膜的融合及外泌体分泌,该基因相关位点突变可导致细胞内的多泡体的异常聚集,并能够诱导生成大量包含有毒性 α -突触核蛋白的外泌体^[13]。通过外泌体的转运后毒性 α -突触核蛋白进入正常神经元细胞,导致神经元内毒性 α -突触核蛋白积聚以及小胶质细胞活化。活化的小胶质细胞又可产生富含肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等炎症因子的外泌体,加剧神经毒性,促进帕金森病进展^[14,15]。神经影像学的发展同样有了很大进展,通过磁共振弥散张量成像能够较准确的对脑白质的神经纤维完整性作出判断,为认知功能障碍的诊断提供了参考依据^[16,17]。

本研究中利用磁共振弥散张量成像技术对脑白质结构改变同帕金森病认知功能的损害的关系进行了探讨,结果显示帕金森患者并发痴呆之后其左额叶、右颞叶及双侧前扣带束白质的 FA 值下降,经 Logistic 回归分析胼胝体膝部脑白质可能具有特异性;并发轻度认知损害时左颞叶和胼胝体膝部的 FA 值下降,经过 Logistic 回归分析左侧扣带前束白质可能具有特异性;不同区域脑白质与帕金森认知功能状态的 Spearman 相关性分析结果提示其间存在负相关,上述结果提示帕金森患者认知功能损害越严重,上述相应部位脑白质的 FA 值降低越明显。

本研究还对不同认知功能状态帕金森病患者血清 TNF- α 及 α -突触核蛋白含量进行了比较,结果显示帕金森病各组血清 TNF- α 及 α -突触核蛋白浓度水平均显著高于正常对照组 ($P < 0.05$),并且随患者认知功能障碍的加重程度呈递增状态。如表 5 所示。对帕金森病患者血清 α -突触核蛋白浓度与帕金森认知功能状态分级进行 Spearman 等级相关分析结果显示帕金森患者认知功能损害越严重,血清 TNF- α 及 α -突触核蛋白含量升高越显著。两者之间成正相关。此结果中 α -突触核蛋白在外周血内含量升高能够反映出外泌体对帕金森病进展的影响。

综上所述,通过本研究我们发现认知功能损害在帕金森患者中发生率较高,通过 MoCA 量表检测能够对认知功能损害的帕金森患者进行筛查,敏感

度较高;磁共振弥散张量成像技术提示胼胝体膝部及左侧扣带前束白质损害在帕金森病认知功能障碍发生的诊断具有一定价值,血清外泌体内含有较高的 α -突触核蛋白,与帕金森病认知功能障碍发生具有一定关系。

[参考文献]

- [1] Halliday GM, Leverenz JB, Schneider JS, et al. The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease [J]. *Movement Disorders*, 2014, 29(5): 634-650.
- [2] Yarnall AJ, Breen DP, Duncan GW, et al. Characterizing mild cognitive impairment in incident Parkinson disease. The ICICLE-PD study [J]. *Neurology*, 2014, 82(4): 308-316.
- [3] Zheng L, Vinters HV, Mack WJ, et al. Differential effects of ischemic vascular disease and Alzheimer's disease on brain atrophy and cognition [J]. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2016, 36(1): 204-215.
- [4] Crystal HA, Schneider JA, Bennett DA, et al. Associations of cerebrovascular and Alzheimer's disease pathology with brain atrophy [J]. *Current Alzheimer Research*, 2014, 11(4): 309-316.
- [5] Thomas C, Frank QY, Irfanoglu MO, et al. Anatomical accuracy of brain connections derived from diffusion MRI tractography is inherently limited [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2014, 111(46): 16574-16579.
- [6] Meijer FJA, Bloem BR, Mhlknecht P, et al. Update on diffusion MRI in Parkinson's disease and atypical parkinsonism [J]. *Journal of the Neurological Sciences*, 2013, 332(1): 21-29.
- [7] 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 & Related Disorders*, 2013, 19(7): 680-683.
- [8] Shin J, Choi S, Lee J E, et al. Subcortical white matter hyperintensities within the cholinergic pathways of Parkinson's disease patients according to cognitive status [J]. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2012, 83(3): 315-321.
- [9] Pendlebury ST, Mariz J, Bull L, et al. MoCA, ACE-R, and MMSE versus the National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards neuropsychological battery after and stroke [J]. *Stroke*, 2012, 43(2): 464-469.
- [10] Hoops S, Nazem S, Siderowf AD, et al. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease [J]. *Neurology*, 2009, 73(21): 1738-1745.
- [11] Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes OB, et al. Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study [J]. *JAMA neurology*, 2013, 70(5): 580-586.
- [12] Aarsland D, Pahlhagen S, Ballard CG, et al. Depression in Parkinson disease-epidemiology, mechanisms and management [J]. *Nature Reviews Neurology*, 2012, 8(1): 35-47.
- [13] Schapansky J, Nardozi JD, LaVoie MJ. The complex relationships between microglia, alpha-synuclein, and LRRK2 in Parkinson's disease [J]. *Neuroscience*, 2015, 302: 74-88.
- [14] Chang C, Lang H, Geng N, et al. Exosomes of BV-2 cells induced by alpha-synuclein: important mediator of neurodegeneration in PD [J]. *Neurosci Lett*, 2013, 548: 190-195.
- [15] Irwin DJ, Lee VMY, Trojanowski JQ. Parkinson's disease dementia: convergence of [alpha]-synuclein, tau and amyloid-[beta] pathologies [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14(9): 626-636.
- [16] Zheng Z, Shemmashian S, Wijekoon C, et al. DTI correlates of distinct cognitive impairments in Parkinson's disease [J]. *Human Brain Mapping*, 2014, 35(4): 1325-1333.
- [17] Li C, Huang B, Zhang R, et al. Impaired topological architecture of brain structural networks in idiopathic Parkinson's disease: a DTI study [J]. *Brain Imaging and Behavior*, 2017, 11(1): 113-128.