

帕金森认知障碍的研究进展



王欣桐¹, 李西^{1,2,*}

¹ 四川外国语大学英语学院/语言脑科学研究中心, 重庆 400031

² 成都师范学院外国语学院, 四川成都 611130

摘要: 帕金森疾病 (PD) 是中老年群体中最容易致残的疾病之一, 主要表现为语言障碍和非语言障碍等, 大大降低他们的生活质量。本文阐述了帕金森患者在非语言认知障碍, 如记忆衰退, 执行能力下降和注意力衰退的具体表现以及其背后的神经机制。结果发现, 帕金森患者的记忆方面主要表现为工作记忆出现衰退, 可能与大脑外侧额叶和顶叶皮质的损伤有关; PD 患者的执行能力 (即能够完成日常活动) 主要体现在身体难以保持平衡, 与其大脑皮质的体积和表面积减少有关; PD 患者的注意力容易发生转移且出现损伤问题, 与中脑多巴胺过度活跃、内侧额叶和外侧前额叶皮质等减少有关。根据 PD 患者的上述非语言认知障碍的表现, 本文还介绍了通过患者手部和语音两方面的诊断方法、运动症状与非运动症状的治疗以及步态干预的方法, 以期提高人们对 PD 患者的认识。

关键词: 帕金森疾病; 非语言认知障碍; 神经机制

DOI: [10.57237/j.mrf.2023.01.001](https://doi.org/10.57237/j.mrf.2023.01.001)

The Research Progress of Parkinson's Nonverbal Cognitive Impairment

Wang Xintong¹, Li Xi^{2,*}

¹ School of English/Language Brain Science Research Center, Sichuan International Studies University, Chongqing 400031, China

² School of Foreign Languages, Chengdu Normal University, Chengdu 611130, China

Abstract: Parkinson's disease (PD) is one of the most disabling diseases in the middle-aged and elderly population. The cognitive decline of the middle-aged and elderly, such as verbal disorder and nonverbal disorder, has severely impacted their life. This paper systematically expounds the specific manifestations of Parkinson's patients with nonverbal cognitive impairment, like memory impairment, executive ability impairment and attention impairment, as well as revealing the neural mechanism behind them. The result shows that the decline of working memory may be related to the damage of the lateral frontal lobe and parietal cortex. PD patients' executive ability is mainly reflected in their difficulty in keeping balance, which is related to the reduction of the volume and surface area of their cerebral cortex. The attention of PD patients is easily diverted and damaged, associating with the hyperactivity of dopamine in midbrain, the decrease of medial prefrontal cortex and lateral prefrontal cortex. Based on these nonverbal cognitive impairment of PD patients, this paper also introduces the diagnosis methods of PD through the patients' hands and voice, the treatment of motor symptoms and non-motor symptoms, and the gait intervention methods, so as to improve people's understanding of PD patients.

Keywords: Parkinson Disease; Nonverbal Cognitive Impairment; Neural Mechanism

基金项目: 成都师范学院在职攻读博士学位人员科研项目 (ZZBS2020-05).

*通信作者: 李西, lixil983@outlook.com

收稿日期: 2022-11-26; 接受日期: 2023-01-30; 在线出版日期: 2023-02-03

<http://www.medresfront.com>

1 引言

帕金森病(PD)是一种退行性神经系统疾病,包括运动和非运动的表现[1],是老年人群中致残的主要原因之一,它不仅影响运动功能,对认知功能的损伤也很突出。PD患病率随着年龄的增长而增加,60岁以上人群中约有1%的人患有PD[2]。据估计,到2030年左右,中国的PD患者数量将达到500万,约占世界PD患者总数的50%[3]。研究显示,大多数PD都是特发性的,但也有少数是已知的遗传和环境因素引起的[4]。

PD疾病的进展有较快和较慢的情况,其发展速度与患者的症状、症状进展速度和药物反应都密切相关[5]。例如,早期认知障碍、出现立位性低血压和对左旋多巴反应差的个体往往会有更快的速度发展为PD。

PD的发病机理是黑质多巴胺能神经元死亡。解释PD神经病理学进展的最广泛引用的模型是布拉克假说[6]。该模型表明PD始于延髓和嗅球(1期和2期)。这种早期病理学与运动障碍发病前出现的症状有关,如快速眼动睡眠行为障碍(个体失去正常的快速眼动睡眠麻痹,并在睡觉时身体表现出梦境)和嗅觉下降。在第3和第4阶段,病理进展至黑质致密部和其他中脑和基底前脑结构。这些区域的病理学与典型的PD运动症状有关。PD通常在这个阶段被诊断出来。Galbiati[7]等人认为,超过90%的特发性快速眼动睡眠行为障碍患者最终发展为突触核蛋白相关的神经退行性疾病,通常为帕金森病或相关疾病(路易体痴呆、多系统萎缩)。

PD患者的认知能力普遍下降,包括记忆力、注意力、视觉空间能力、语言和执行功能等问题。

本文将重点介绍PD患者的非语言认知能力障碍的表现和成因,为读者科普有关PD疾病的常识,从而能够更加理性看待PD疾病。此外,本文还介绍了近年来PD疾病的诊断方法、治疗与干预以及康复方法,丰富大家对PD疾病的认识。

2 帕金森非语言认知障碍表现及其成因

PD的常见症状,除了典型的运动问题外,还存在认知障碍。认知缺陷是PD的常见症状之一。要想减少PD给患者带来的各种不便,必须先了解患者认知障碍的各种表现,然后对症下药,尽力减少生理和心理上的痛苦。PD患者的认知程度呈直线下降趋势,表现为语言方面和

非语言方面。本文主要阐述PD患者的记忆、执行能力和注意力等非语言方面的认知障碍表现和成因。

2.1 记忆力

工作记忆的异常表现是认知障碍问题的核心内容。PD患者在早期会表现为记忆衰退,很有可能会出现迷路的现象。PD患者对于日期方面的记忆会有选择性障碍,他们会保持对过去时间内容的记忆,却分不清事件发生的前后。随着病情的逐渐恶化,在PD病后期,患者可能会表现为痴呆,智力严重下降。

Owen[8]等人指出,健康人的工作记忆任务涉及皮质下皮质网络,包括双侧尾状皮质、背侧和腹外侧前额叶和顶叶皮质。而外侧额叶和顶叶皮质以及基底节对于需要操作和更新的工作记忆任务是必要的[9]。因此PD患者的记忆受损很大程度上与大脑的外侧额叶和顶叶皮质的减少有关。

Choi[10]等学者有表示,静息态功能核磁共振成像可以呈现工作记忆中涉及的回路。他们在健康的被试中使用静息状态功能核磁共振成像,发现背侧尾状核在功能上与背外侧和腹外侧前额叶皮质以及顶叶结合区相连的区域均与工作记忆的功能有关。因此,尾状核连接的变化可能是PD病工作记忆功能障碍的基础。

Bezdicek[11]等人研究表明PD病记忆障碍存在检索缺陷和联想缺陷两种缺陷。他们实验证明PD的检索缺陷是由注意力或者执行功能障碍介导的记忆缺陷而形成的,而联想缺陷则跟海马体与注意力控制相关的楔前叶之间的连接中断有关。海马体与楔前叶之间相互作用,能够协调神经信号,从而加强大脑记忆功能。一旦这种协调中断,则会引起严重的记忆障碍。

2.2 执行能力

执行缺陷和行为改变在PD病早期阶段很常见。PD发病年龄与执行功能的表现独立相关。然而,PD的行为改变可能不受发病年龄的影响[12]。

PD的运动症状包括运动迟缓、静息性震颤、僵直和姿势不稳[1]。姿势的稳定性需要感觉、知觉、运动和认知过程的整合和协调[13]。因此,由于执行功能在运动输出的预期和规划中的作用,很难将平衡控制与认知分开。

Lacour[14]研究表明,在健康的成年人中,即使是

安静的姿势也需要认知输入来保持平衡, 随着正常的衰老或有疾病的情况下, 需要增加皮质结构来维持平衡。但随着年龄的增长, 维持平衡所需的皮质结构系统的功能会丧失, 导致 30% 的 65 岁以上的成年人每年出现跌倒现象[15]。

轻度行为障碍 (MBI) 是一种神经行为综合征, 其特征是在晚年出现持续的神经精神症状 (NPS), 作为一种发生认知能力下降和痴呆的风险状态[16]。轻度行为障碍加快了轻度认知障碍 (MCI) 的老年人发展为痴呆的速度[17]。

Ismail Z [16]等人用神经影像学分析后, 发现轻度行为障碍的 PD 患者的右侧颞叶中皮层体积变薄和减小, 且其体积越小, 患者的认知能力越差。所以, 轻度行为障碍可作为监测老年人认知衰退和痴呆的风险的标志。

Yoon, E [18]等人对健康老人的大脑皮质区域和有轻度行为障碍的 PD 患者的大脑皮质区域进行了比较, 如下图所示

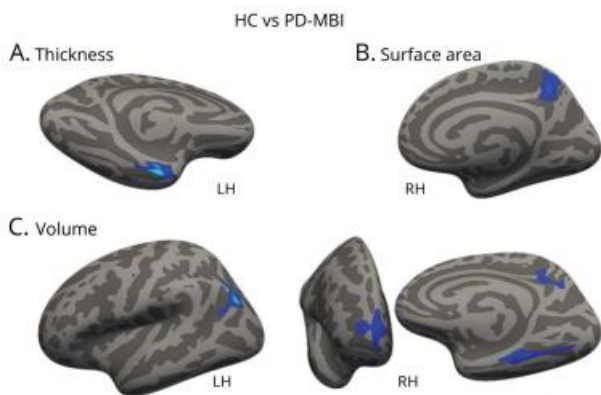


图 1 健康老人的大脑皮质区域和有轻度行为障碍的 PD 患者的大脑皮质区域对比图

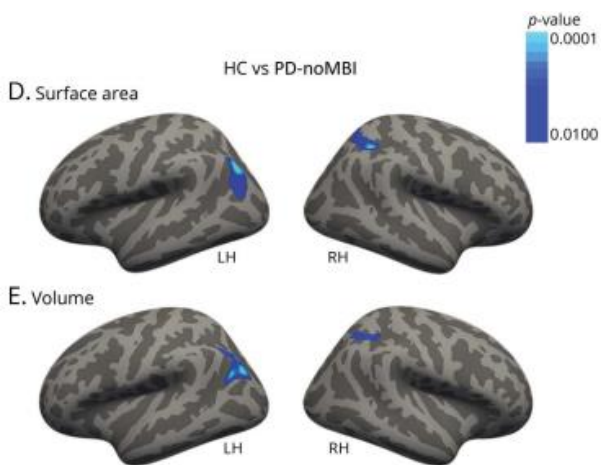


图 2 健康老人的大脑皮质区域和没有轻度行为障碍 (MBI) PD 患者的大脑皮质区域对比图

由图一可知, 伴有轻度行为障碍 (MBI) 的 PD 患者大脑的 (A) 厚度、(B) 体积、(C) 表面积等不同区域均出现皮质萎缩。与健康对照组 (HC) 相比, PD-MBI 组左侧海马旁皮质变薄, 右侧楔前叶体积和表面积减小, 右侧舌皮质和外侧额极体积减小。由图二可知, 与健康组相比, 没有轻度行为障碍 (MBI) PD 患者 (PD-noMBI) 左下顶叶和右上顶叶的 (D) 体积和 (E) 表面积减少。由以上两个图表对照可知, 轻度行为障碍可作为监测老年人认知衰退和痴呆的风险的标志。

2.3 注意力

许多 PD 患者面临持续的注意力障碍。注意力包括对理解过程的认知控制, 对学习很重要, 注意力障碍可能是造成行为障碍的原因之一。这一领域是一种机制, 以一种只有预期刺激到达意识的方式, 在大脑皮层中呈现双侧抑制性感觉之间趋向竞争性相互作用, 它可以是目标导向的, 也可以是刺激驱动的, 也可以是基于空间的或基于对象的。注意力是初级感觉皮层神经活动的调节者, 包括初级甚至次级皮层。

在 PD 患者表现为僵硬的注意力集中, 导致对变化的明显厌恶。PD 患者通常表现为难以在不同的刺激物之间转移注意力。这种缺陷使得他们在运动、学习以及认知等方面带来巨大的不便。PD 患者的注意力无法集中, 不可避免地出现运动方面的障碍, 如步伐僵硬、身体颤抖和摔跤等问题。PD 患者的注意力急速下降, 也会对他们在阅读、书写等学习方面产生消极的影响。

Madureira 等人[19]运用建模方法探索了 PD 患者的注意力缺陷背后的神经机制。他发现中脑多巴胺的低活性导致注意力转移困难, 而中脑多巴胺过度活跃阻碍了注意力集中的巩固。经过建模, 他发现中脑多巴胺水平的变化改变了丘脑皮质环路中的注意聚焦机制: 当中脑多巴胺活动水平显著降低时, 由于强烈关注特定刺激而难以转移注意力。在这种情况下, 作为注意力集中基础的刺激选择将被破坏, 导致认知僵化, 并对推理能力产生负面影响。当中脑多巴胺水平的增加可能导致注意力不集中: 一旦丘脑神经元之间的竞争没有胜利者, 注意力就不会明显集中在任何特定的刺激上, 从而产生分心。

在 PD 患者中, 连接纹状体与额叶和前额叶区域 (即前扣带回、内侧额叶和外侧前额叶皮质) 的联系回路和边缘回路的多巴胺耗竭破坏, 通常被认为是注

意力和执行功能受损的主要原因[20]。这些区域由大量神经细胞组成, 这些细胞在额叶皮质、顶叶皮质和边缘皮质形成一个巨大的网络。所以, 注意力的损伤与这些区域中皮质的减少息息相关。

3 PD 非语言认知障碍的诊断、康复与治疗

3.1 诊断

嗅觉受损和胆碱能核 4 (Ch4) 体积减少都预示着 PD 病 (PD) 患者更大的认知能力下降[21]。嗅觉受损是由胆碱能基底前脑功能障碍导致的胆碱能去神经支配的临床指标, 因此, 它预示着胆碱能基底前脑核及其靶区更大的体积损失, 即神经退行性变。因此, 嗅觉可作为认知能力衰退预测的重要因素。

现有可对 PD 进行诊断的方法是利用 PET-CT 显像设备监测多巴胺能神经元是否减少[22]。PD 病理涉及以下几个方面[23]: 多巴胺能神经元变性缺失导致能量代谢降低; 多巴胺能神经元缺失导致多巴胺合成降低; 突触前膜多巴胺转运体 (Dopamine transporter, DAT) 的改变; 突触后膜多巴胺受体 (Dopamine receptor, DR) 的改变等。根据以上几个方面, PET-CT 显像技术能根据放射性示踪迹显示 PD 的代谢情况, 从而判断患者是否患有 PD 疾病的风险。

3.1.1 通过手部动作诊断

研究发现, PD 患者早期会出现书写障碍, 故对于手部的灵活性测试是诊断 PD 的一个重要指标。谭言丹等[24]提出了基于深度学习的 PD 病诊断方法。他们提出了基于手绘图早期诊断 PD 的方案。研究发现, 患者只需要向医生提交自己手绘的 spiral 图即可诊断是否患有 PD 疾病。这一研究可实现远程诊断 PD 疾病, 极大提高诊断效率。

3.1.2 通过语音诊断

有研究证明, 90% 的 PD 患者会出现声带紊乱, 声音障碍被认为是 PD 最早出现的征兆之一。所以, 根据患者的声带震动情况是诊断 PD 疾病的重要依据。张颖等 [22] 提出一种利用加权梅尔倒谱系数 (Weighted-MFCC) 提取患者的声纹特征, 且运用深度学习中的深度学习网络 (DNN) 识别出 PD 患者和

健康人, 增强诊断的准确率。

3.2 治疗与干预

PD 病是一种具有快速和缓慢进展形式的异质性疾病。治疗是根据症状表现而对应下药的, 包括药理学方法 (通常是左旋多巴制剂与其他药物一起服用或不服用) 和非药理学方法 (如运动和物理、职业和言语治疗)。诸如深部脑刺激和左旋多巴卡比多巴肠内混悬液治疗等方法可以帮助患有药物抵抗性震颤、药物消退时症状恶化和运动障碍的患者[5]。

3.2.1 运动症状的治疗

PD 运动症状的药物疗法主要基于多巴胺, 左旋多巴制剂、多巴胺激动剂和单胺氧化酶-B (MAO-B) 抑制剂是有用的初始治疗方法[25]。但药物治疗也会产生不少的副作用。研究表明, 超过 40% 的口服多巴胺激动剂 (罗哌尼罗、普拉克索) 患者出现冲动控制障碍 (例如, 赌博、强迫性消费、异常性行为和饮食行为、强迫性药物使用、嗜好) [26]。尽管出现了严重的相关不良事件, 如冲动控制障碍, 但有时多巴胺激动剂不能停止使用。

MAO-B 抑制剂和多巴胺激动剂在整个病程中每天给药 1 至 3 次 (取决于药物、配方), 而左旋多巴则需要随着时间的推移更频繁地给药。邻苯二酚-O-甲基转移酶抑制剂和 MAO-B 抑制剂阻断降解多巴胺的酶, 延长左旋多巴的益处。对于严重停药期和延迟起效的个体, 皮下注射阿朴吗啡和吸入左旋多巴可用于更快地获得药物反应[5]。

近年来, 不少先进方法也用于治疗 PD 患者的运动症状, 如深部脑刺激、MRI 引导聚焦超声和左旋多巴卡比多巴肠内混悬液治疗等。但使用这些方法之前必须进行专业中心评估, 以确定患者资格, 执行程序, 并管理正在进行的药物和设备优化 (例如, 在脑深部刺激中编程刺激参数或肠内悬浮液的滴定剂量)。这些方法对 PD 患者有用, 这些患者有药物反应性运动症状, 但有对药物调整无反应的并发症, 如间歇期或运动障碍。脑深部刺激和以丘脑为靶点的聚焦超声可以减少药物难治性震颤[5]。

3.2.2 非运动症状的治疗

大多数用于治疗非运动症状的药物通过多巴胺以外的神经递质发挥作用。非运动性症状的最佳治疗方

案的选择基于疗效和不良反应的可能性。具有抗胆碱能特性的药物可能会改善尿功能障碍或流涎，但会导致困惑和幻觉，尤其是在认知障碍患者中。类似地，苯二氮卓类药物可能有助于睡眠或焦虑，但可能会恶化认知功能[5]。

除了药物治疗外，物理治疗、职业治疗和言语治疗（对言语和吞咽）也是有用的。可对 PD 患者进行步态和平衡训练进行干预治疗。治疗干预可以帮助维持或改善运动症状、平衡、步态和功能，并为解决声音功能减退和吞咽困难提供策略，大大改善患者的生活质量[27]。

3.3 干预

步态和平衡受到影响，甚至在疾病早期也会影响日常活动能力。PD 患者的运动学习受损，其特征是纹状体功能恶化导致学习巩固和转移减少[28]。为了进行补偿，PD 患者使用替代性神经回路，通常包括注意力、感官刺激和视觉。PD 患者依赖于代偿性前额叶执行注意来控制步态。但仅仅是依靠前额叶执行机制并不能很好地调整 PD 患者的步态动作，因为 PD 患者的认知能力急速下降，导致他们的执行能力和注意力下降，大大地限制 PD 患者步态补偿性执行控制的效率[29]。

目前，人们对使用有氧运动和经颅直流电刺激（tDCS）治疗 PD 患者的步态康复越来越感兴趣。研究

证明，有氧运动可以显著增加 PD 患者的前额叶皮层（PFC）活动，并改善患者的时空步态参数和前额叶认知功能[30]。给 PD 患者同时刺激前额叶皮层（PFC）和初级运动皮层后，执行功能得到改善，步态冻结降低，PD 患者灵活性能得到增强[31]。经颅直流电刺激（tDCS）是一种低成本的非侵入性脑刺激方法，通过头皮电极引导一个恒定的低振幅电流，它调节皮层[36]和皮层下大脑区域的兴奋性。阳极经颅直流电刺激（tDCS）的作用机制包括增加神经元兴奋性，调节皮层和皮层下区域的氧气供应[32]和神经元突触强度。在前额叶皮层（PFC）上应用一次阳极经颅直流电刺激（tDCS）已被证明可以改善 PD 患者的功能灵活性和工作记忆[33]。在有氧运动中加入阳极经颅直流电刺激（tDCS），能够具有良好的耐受性，对 PD 患者患者的步态变异性、处理速度和行走执行控制有直接的积极影响[34]。

虚拟现实（VR）技术已成为研究和修复 PD 患者步态和平衡障碍的一个非常有前途的手段，因为它允许用户参与丰富且高度个性化的复杂环境。在神经康复中使用虚拟现实的目的是在受控实验室或临床环境中唤起或训练大脑和行为反应，这些反应类似于现实世界中发生的反应。VR 技术的一个关键特征是沉浸感，即用户完全融入虚拟环境的程度[35]。

VR 技术用于理解 PD 患者的损伤的具体例子如表 1 所示[36]。

表 1 VR 用于理解 PD 损伤的示例

虚拟现实的类型	模式	应用
沉浸式的	HMD 与运动跟踪和/或用户步态和生理状态的其他客观测量相结合	在现实生活中的不安全或过于繁琐的实验，例如恐高症范式，以安全评估焦虑对 PD 患者步态和平衡的影响。结合步态和平衡的客观测量，以及其他生理测量，如皮肤导电性和心率变异性。操纵多传感器反馈。
半沉浸式	操作脚踏板在虚拟走廊中导航	结合神经成像技术（fMRI）或 DBS 手术来研究；PD 患者步态缺陷和 FOG 的病理生理学基础；能够呈现环境或认知触发因素，已知这些因素会加剧现实生活中的步态障碍。
非沉浸式	虚拟投影走道	结合移动神经成像（EEG/fNIRS）研究 PD 患者步态和 FOG 的病理生理学基础；避免障碍物，减少因绊倒障碍物而跌倒的风险；无需口头指示就能控制步态；可以使用安全带。

VR 技术可从以下几个方面改善 PD 患者的步态皮平衡（Canning, Allen & Nackaerts, et al, 2020）。第一，为了改善步进振幅对称性，可以在虚拟现实操纵感觉运动的偶然性，以便 PD 患者在视觉上被认为比实际实现的运动范围小的目标，从而训练他们的运动系统在随后的试验中产生更大的运动。此外，VR 技术可以使得客观的行为结果、生理测量以及移动神经成像都可以在高度受控和安全的实验室环境中收集，同时参与者感觉自己仿佛在现实生活场景中行走。第二，VR

技术可以模拟在临床环境中过于危险或繁琐的情况。例如，如果让易跌倒的 PD 患者在升高的平台上进行步态和平衡任务以引发焦虑太危险，但沉浸式 VR 技术提供了一个机会，可以在参与者安全留在地面的同时诱发类似的恐惧反应。第三，PD 患者存在本体觉障碍、前庭觉障碍、凝视障碍、认知障碍和知觉障碍，这些障碍会影响他们的步态和平衡能力。VR 技术提供了操纵感觉反馈的独特能力，以便研究 PD 步态和平衡中多传感器-运动失配的影响。综上所述，尽管 VR 技术用

于临床评估仍处于起步阶段,但它为深入了解 PD 患者步态和平衡障碍的病理生理过程提供了多种途径,用于研究目的和临床评估。

4 总结与展望

随着人口老龄化加速,预计 2035 年中国将步入超老龄社会,PD 疾病的患病率日益增高。本文梳理了 PD 疾病的常见的非语言方面的认知障碍的主要表现(如记忆衰退、执行能力下降、和注意力异常)和成因,以及对应的诊断、康复和治疗方法,加强人们对 PD 疾病的认知。PD 疾病的神经机理错综复杂,其发病机制与生物标记物、结合人工智能技术的早期识别与诊断、结合虚拟现实技术的治疗与康复都亟待更多研究。有效的早期诊断和治疗对提高 PD 患者的生活质量具有重要意义。

参考文献

- [1] Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79 (4): 368 - 376.
- [2] Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of parkinson's disease. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria)*: 1996) 2017; 124 (8): 901-905.
- [3] Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, et al. The economic cost of brain disorders in europe. *European journal of neurology* 2012; 19 (1): 155-162.
- [4] Kouli A, Torsney KM, Kuan WL. Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. In: Stoker TB, Greenland JC, eds. *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects* [Internet]. Brisbane, Australia: Codon Publications; 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536722/>. Accessed September 6, 2019. doi: 10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018.ch1
- [5] Armstrong M J, Okun M S. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review [J]. *JAMA The Journal of the American Medical Association*, 2020, 323 (6): 548.
- [6] Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003; 24 (2): 197-211. doi: 10.1016/S0197-4580 (02)00065-9.
- [7] Galbiati A, Verga L, Giora E, Zucconi M, Ferini-Strambi L. The risk of neurodegeneration in REM sleep behavior disorder: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Sleep Med Rev*. 2019; 43: 37-46. doi: 10.1016/j.smrv.2018.09.008
- [8] Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R., & Bullmore, E. (2005). Nback working memory paradigm: A meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human Brain Mapping*, 25 (1), 46e59. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.20131>.
- [9] Barbey, A. K., Colom, R., Paul, E. J., & Grafman, J. (2014). Architecture of fluid intelligence and working memory revealed by lesion mapping. *Brain Structure & Function*, 219 (2), 485e494. <http://dx.doi.org/10.1007/s00429-013-0512-z>.
- [10] Choi, E. Y., Yeo, B. T. T., & Buckner, R. L. (2012). The organization of the human striatum estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, 108 (8), 2242e2263. <http://dx.doi.org/10.1152/jn.00270.2012>.
- [11] Bezdicek O, Ballarini T, Buschke H, et al. Memory impairment in Parkinson's disease: The retrieval versus associative deficit hypothesis revisited and reconciled.[J]. *Neuropsychology*, 2019, 33 (3): 391-405.
- [12] Li S, Ou R, Yuan X, et al. Executive dysfunctions and behavioral changes in early drug-naïve patients with Parkinson's disease [J]. *Journal of Affective Disorders*, 2018, 243: 525-530.
- [13] Tangen GG, Engedal K, Bergland A, Moger TA, Mengshoel AM. Relationships between balance and cognition in patients with subjective cognitive impairment, mild cognitive impairment, and Alzheimer disease. *Phys Ther*. 2014; 94 (8): 1123-1134.
- [14] Lacour M, Bernard-Demanze L, Dumitrescu M. Posture control, aging, and attention resources: models and posture-analysis methods [Review]. *Neurophysiol Clin*. 2008; 38 (6): 411 - 421.
- [15] Sturnieks DL, St George R, Lord SR. Balance disorders in the elderly [Review]. *Neurophysiol Clin*. 2008; 38 (6): 467-478.
- [16] Ismail Z, Smith EE, Geda Y, et al. Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimers Dement* 2016; 12: 195-202.
- [17] Cano J, Chan V, Kan CN, et al. Mild behavioral impairment: prevalence in clinical setting and cognitive correlates. *Alzheimers Dement* 2018; 14: P639-P640.
- [18] Yoon, E. J., Ismail, Z., Hanganu, A., Kibreab, M., Hammer, T., Cheetham, J.,... & Monchi, O. (2019). Mild behavioral impairment is linked to worse cognition and brain atrophy in Parkinson disease. *Neurology*, 93 (8), e766-e777.
- [19] Madureira D Q M, Carvalho L A V, Cheniaux E. Attentional Focus Modulated by Mesothalamic Dopamine: Consequences in Parkinson's Disease and Attention Deficit Hyperactivity Disorder [J]. *Cognitive Computation*, 2010, 2 (1): 31-49.

- [20] Cools R, Rogers R, Barker RA, Robbins TW. Top-down attentional control in Parkinson's disease: salient considerations. *J Cogn Neurosci* 2010; 22: 848e59.
- [21] Barrett, M. J., Murphy, J. M., Zhang, J., Blair, J. C., Flanigan, J. L., Nawaz, H.,... & Druzgal, T. J. (2021). Olfaction, cholinergic basal forebrain degeneration, and cognition in early Parkinson disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 90, 27-32.
- [22] 张颖, 徐志京. 基于深度学习的帕金森患者声纹识别 [J]. *计算机工程与设计*, 2019, 40 (7): 7.
- [23] 崔丽莉, 程刚. PET/CT 对帕金森病早期诊断价值的研究 [J]. *中国临床医学影像杂志*, 2018, 29 (6): 4.
- [24] 谭言丹, 赵阳洋, 赵光财. 基于深度学习的帕金森病诊断 [J]. *计算机工程与设计*, 2021, 42 (8): 7.
- [25] Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al; Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Committee. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018; 33 (8): 1248-1266. doi: 10.1002/mds.27372.
- [26] Garcia-Ruiz PJ, Martinez Castrillo JC, Alonso-Canovas A, et al. Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: a multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85 (8): 840-844. doi: 10.1136/jnnp-2013-306787
- [27] Factor SA, Bennett A, Hohler AD, Wang D, Miyasaki JM. Quality improvement in neurology: Parkinson disease update quality measurement set: executive summary. *Neurology*. 2016; 86 (24): 2278-2283. doi: 10.1212/WNL.0000000000002670.
- [28] Marinelli L, Trompetto C, Canneva S, et al. Learning "How to Learn": Super Declarative Motor Learning Is Impaired in Parkinson's Disease. *Neural Plast* 2017; 2017: 3162087.
- [29] Nóbrega-Sousa P, Gobbi LTB, Orcioli-Silva D, Conceição NR da, Beretta VS, Vitória R. Prefrontal cortex activity during walking: effects of aging and associations with gait and executive function. *Neurorehabil Neural Repair*. 2020; 34: 915-924. doi: 10.1177/1545968320953824.
- [30] Fiorelli CM, Ciolac EG, Simieli L, et al. Differential acute effect of high-intensity interval or continuous moderate exercise on cognition in individuals with Parkinson's disease. *J Phys Act Health*. 2019; 16: 157-164. doi: 10.1123/jpah.2018-0189.
- [31] Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2006; 249: 31-38. doi: 10.1016/j.jns.2006.05.062
- [32] Nitsche M, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*. 2000; 527 (pt 3): 633-639.
- [33] Zheng X, Alsop DC, Schlaug G. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on human regional cerebral blood flow. *Neuroimage*. 2011; 58: 26-33. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.06.018.
- [34] Níbia Ribeiro Conceio, Gobbi L T B, Priscila Nóbrega-Sousa, et al. Aerobic Exercise Combined With Transcranial Direct Current Stimulation Over the Prefrontal Cortex in Parkinson Disease: Effects on Cortical Activity, Gait, and Cognition [J]. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 2021: 15459683211019344.
- [35] Rose T, Nam CS, Chen KB. Immersion of virtual reality for rehabilitation - Review. *Appl Ergon* 2018; 69: 153-161.
- [36] Canning, C. G., Allen, N. E., Nackaerts, E., Paul, S. S., Nieuwboer, A., & Gilat, M.. Virtual reality in research and rehabilitation of gait and balance in parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*, 2020.