

帕金森病认知障碍研究进展

谢祎 肖劲松

【中图分类号】 R742.5 R749.1 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2016)03-0216-05
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2016.03.022

帕金森病(Parkinson's Disease, PD)是中枢神经系统退行性疾病之一。运动症状有静止性震颤、肌强直、运动迟缓、姿势平衡异常,是PD诊断的主要依据^[1]。非运动症状主要包括神经心理障碍(抑郁、焦虑、认知障碍、注意力缺乏、淡漠等)、自主功能障碍(直立性低血压、便秘、心悸、多汗、膀胱功能障碍等)、感觉异常(疼痛、嗅觉障碍、视觉障碍等)、睡眠障碍(失眠、快动眼行为异常、不宁腿综合征、白天嗜睡等)^[2]。非运动症状可先于运动症状若干年出现^[3],对患者生活质量和健康状况的影响甚于运动症状,却往往被临床医生所忽视^[4]。

帕金森认知功能障碍(Parkinson's disease cognitive impairment, PDCI)属于非运动症状,是PD患者最重要和最常见的症状之一,给患者、家庭、公共卫生带来沉重负担。本研究就PDCI做简要阐述。

1 PDCI 流行病学和病理改变

PDCI包括轻度认知障碍(Parkinson's Disease - Mild Cognitive Impairment, PD - MCI)和痴呆(Parkinson's Disease - Dementia, PDD)^[5]。MCI即在日常生活能力保存的基础上有轻度记忆或认知功能损害但未达到痴呆诊断标准^[6-7]。PD - MCI以PD为病因,受损的认知领域有异质性^[8],发展为痴呆的几率大于认知正常者^[9]。

因研究方法有差异,流行病学结果不尽相同。Aarland等人对来自8项队列研究的1346例PD患者进行横断面流行病学研究,指出有25.8%合并MCI(95%CI 23.5~28.2),记忆损害最为常见(13.3%;11.6~15.3),其次是视空间(11.0%;9.4~13.0)和注意/执行功能受损(10.1%;8.6~11.9)^[10]。Aarland等人通过对171例PD患者和3062例非PD的对照组进行为期4.2年的纵向观察,发现PD患者有33%合并痴呆,比对照组高出5.9倍(95%CI,3.9~9.1)。其中高龄、H-Y分期>2期、简易精神状态评估(Mini Mental State Examination, MMSE)<29分是PD发展为痴呆的预测因素^[11]。中国PD患者认知主要受教育程度、血尿酸水平、年龄、H-Y分期和抑郁影响^[12]。

从诊断PD到发生PDD的中位时间为12.1年^[13],

MMSE平均每年减少1分^[14],病程早期认知下降速度较病程晚期慢^[15]。在病程早期发现认知下降并及时干预可提高患者生活质量,减少认知障碍带来的不良影响。

PDCI的病理基础存在争议,涉及广泛的神经部位和递质系统如皮质及皮质下、边缘系统的多巴胺、胆碱能、5-羟色胺和去甲肾上腺素能递质系统。病理检查显示黑质多巴胺功能进行性下降,Mejnert 基底核胆碱能细胞缺失、皮质和皮质下路易小体形成以及淀粉样斑块和神经原纤维缠结等病理表现^[16-17]。

2 PDCI 临床表现

PDCI主要影响执行功能、视空间、注意力、记忆和语言功能等认知领域,具有皮质下的特点。

2.1 执行功能

执行功能指有效启动并完成有目的活动的的能力,是控制从目标形成、动机形成直至成功完成的行为的认知过程。PD患者后髓板多巴胺能神经元严重受累,无意识行为出现异常,需要依赖前额叶皮质调节有意识行为进行代偿,导致患者无意识行为速度减慢^[18]。

一系列标准化的测试可以用来检测PD患者的执行功能,包括韦氏卡片分类测验(Wisconsin Card Sorting Test, WCST)、连线测验(Trial Making Test, TMT)、词语流畅性(word fluency, WF)等。Kudlicka等人在一项meta分析中发现早期、非痴呆、未行药物治疗的PD患者执行功能不同维度如语音流畅性、语意流畅性、语言交替流畅性、数字广度-逆向、韦氏卡片分类测验、连线测验等明显受损^[19]。

2.2 视空间

视空间知觉是指通过视觉信号对物体距离、形状、大小、方位等空间特性的知觉。PD患者视网膜节前多巴胺神经元缺失,视网膜神经纤维受损,早期即可出现视空间障碍如伸手拿物困难、物体运动速度与正常不符、辨距不良、空间抽象综合能力下降等^[20]。

¹⁸F-FDG PET结果显示发生痴呆的患者后皮质代谢显著下降^[20],SPECT也得出相似的结论^[21],说明后皮质功能障碍也许是认知损害的早期显著特征。PD患者视空间功能和语言记忆受损较阿尔兹海默病(Alzheimer's Disease, AD)患者更快^[22]。测评视空间功能的方法有线段方向判定试验(Judgment of Line Orientation, JOLO)、画钟测验

(Clock Drawing Test, CDT)以及格林宁格视空间推理智力测验(the subtest Visuospatial Reasoning of the Groningen Intelligence Test, GIT)等^[23]。

2.3 注意力^[23]

注意力指人的心理活动指向和集中于某种事物的能力。Muslimovic 等人进行一项为期 3 年的前瞻对照研究,纳入新诊断的 PD 患者 89 例,既往 PD 诊断 52 例,健康对照 64 例,发现新诊断的 PD 患者的注意力在诊断后的 3 年内显著下降。评价注意力的方法有连线测验 B(Trail Making Test-part B, TMT-B)、斯普鲁色词测验 C(Stroop Color Word Test part C, SCWT-C)和数字广度测验(forward and backward digit span, DIGSP-FW/BW)等。

2.4 记忆力

PD 患者的再认、回忆和顺行性记忆都有损害,随病程有增加趋势^[24]。Leplow 等人发现 PDD 和老年性痴呆的记忆受损具有可比性,主要表现为瞬时记忆和短时记忆受损,长时记忆相对保留^[25]。Lewis 纳入 3 组患者,分别为帕金森病伴执行功能损害患者 PDE、帕金森病无认知功能损害患者 PDNE、健康对照组 HC,发现 PDE 组工作记忆较另外 2 组明显受损^[26],说明 PD 患者记忆受损可以促进执行功能受损。

常用的记忆评价方法有 Rey 听觉语言学习测验(Rey Auditory Verbal Learning Test, RAVLT)、Rivermead 行为记忆测验-逻辑记忆(Rivermead Behavioural Memory Test-Logical Memory subtest, RBMT-LM)、Wechsler 记忆量表 III-面部再认(Wechsler Memory Scale-III Faces Recognition subtest)等^[23]。

2.5 语言功能

PD 语言障碍主要表现为语言流畅性下降、语音障碍、语义障碍、自发语言障碍、复述障碍、阅读理解障碍和命名障碍。

Muslimovic 等人发现 PD 患者语言功能明显受损,在 3 年随访期内受损程度无明显改变^[24]。Saxena 等人分析 PD 患者音频频谱,同时以 BOLD 记录大脑局部血流情况,发现 PD 患者的声音强度明显减低、发音起始时间延迟、鼻辅音受损,与第一运动区脑血流下降、喉肌功能障碍,不能协调发音功能相关^[27]。因此,对于 PD 患者应综合分析语言功能障碍是发音肌肉的运动障碍还是认知障碍引起。语言功能评价方法有波士顿命名测验(Boston Naming Test, BNT)^[23]、等级命名(Graded Naming Test, GNT)^[28]。

3 PDCI 诊断

3.1 PD-MCI 的诊断标准^[28]

目前 PD-MCI 诊断主要依据 2012 年国际运动障碍协会(Movement Disorder Society, MDS)制定的 PD-MCI 诊断标准(表 1~3),包括简易评价和全面评价,前者临床常用,后者复杂耗时主要用于科研。

表 1 PD-MCI 诊断标准

I 纳入标准
• 符合英国脑库标准确诊 PD)
• 病人、知情者或医师报告的认知能力逐渐下降)
• 正规神经心理测验或全脑认知量表(详见 III)受损
• 认知障碍不足以显著干扰独立功能,虽然复杂功能性任务出现轻微困难
II 排除标准
• 依据 MDS 工作小组推荐标准诊断为 PDD
• 认知障碍的其他优先解释(如瞻望、卒中、严重抑郁、代谢异常、药物副作用或脑外伤)
• 其他 PD 相关共病状况(如运动障碍或严重焦虑、抑郁、白天过度睡眠或精神病),由医师判断是否显著影响认知测验
III PD-MCI 诊断标准(一级/二级)
A 一级(简易评价)
• 用于 PD 的全脑认知量表出现受损或
• 有限的神经心理测验(即 5 个认知域中各认知域进行 1 个测验或评估 1-4 个认知域),至少 2 个测验受损
B 二级(全面评价)
• 5 个认知域中各认知域进行 2 个神经心理测验(注意力/工作记忆、执行、语言、记忆和视空间)
• 至少 2 个测验受损,可以是相同认知域的 2 个测验受损,或者 2 个不同认知域各 1 个测验受损
• 神经心理测验受损可表现为
——低于正常值 1 到 2 个标准差或
——连续认知测验显示认知显著下降或
——相比于病前水平认知显著下降
IV PD-MCI 分类(供选择,5 个认知域中各认知域评估 2 个测验,强烈建议用于临床研究)
• PD-MCI 单领域——单个认知域中 2 个测验异常(明确具体认知域),其它认知域未受损,或
• PD-MCI 多领域——2-5 个认知域(明确具体认知域)中至少 1 个测验异常

3.2 PDD 的诊断标准^[29]

目前尚没有公认的 PDD 的诊断标准,常用的为 Emre 等在 2007 年提出的诊断标准(表 4~5)。

4 PDCI 鉴别诊断

4.1 与路易体痴呆鉴别

路易体痴呆和帕金森痴呆具有相似的病理表现和临床特点,二者神经元胞浆内有路易小体形成,临床表现都包括认知功能障碍、精神病性症状(视幻觉)和运动障碍。但前者路易小体在纹状体分布较多,认知障碍和视幻觉表现更突出;后者黑质神经元丢失严重,运动障碍和震颤表现明显^[30-32]。临床上主要以痴呆和锥体外系症状出现的时间顺序对二者进行鉴别,即所谓的“1 年原则”:若痴呆在锥体外系症状 1 年后出现,倾向诊断为帕金森痴呆,若痴呆在锥体外系症状之前或者之后 1 年内出现,倾向诊断为路易体痴呆。路易体痴呆患者用多巴丝肼治疗运动症状效果不佳,也可作为鉴别的依据。

4.2 与额颞叶痴呆鉴别

表 2 5 个认知域的推荐测验示例及所需时间

认知域	神经心理测验	时间 (min)
注意/ 工作 记忆	韦氏成人智力测试(WAIS)-IV(或更早版本)字母数字排序	5
	韦氏成人智力测试(WAIS)编码-IV(或更早版本)或其他替代任务,手写或者口头连线测验	5
		5~10
	数字广度逆向或数字排序	5
	斯特鲁色词测验	5~10
执行 功能	威斯康星卡片分类测验(CST),或修订版CST(Nelson 修订)	15
	伦敦塔测验-Drexel 版本,或剑桥长筒袜测验(CANTAB)	10~15
	语言流畅性测验,如单词流畅性(COW-AT 或类似测验),分类流畅性(动物、超市或类似),或替换流畅性测验(标准版本)。因这些测验关联性强,MCI 诊断标准两个异常测验中只能包含一个语言流畅性异常;10 分画钟测验	5
语言	韦氏成人智力测试(WAIS)-IV(或更早版本)相似点	10~15
	对证命名,如波士顿命名(或已在 PD 证实的较短版本),或等级命名	5~15
记忆	延迟回忆和再认状况下词语表学习测验,如雷伊听觉词语学习测验,加利福尼亚词语学习测验,霍普金斯词语学习测验,选择性回忆测验	10~20
	延迟回忆状况下散文回忆测验,如 Wechsler 记忆量表-IV 逻辑记忆分测验(或更早版本)或 Rivermead 记忆测验图段落回忆分测验	10~15
	简明视空间记忆测验-修订(BVMT-R)	10~15
视空间	Benton 线段定位判断测验	5~10
功能	Hooper 视觉组织测验	10
	钟表复制测验(如 Royall 的 CLOX)	5

注:2 个极其相似的测验(如 2 个列表学习测验或两个故事回忆测验)在诊断 MCI 时不能算作两个异常测验;同样地,同 1 个测验中高度相关的分数(如词语表即刻和延迟回忆)在诊断 MCI 时不能算作 2 个异常测验。2 个高度相关的异常分数只能增加认知障碍存在的可信度。

表 3 全脑认知能力和预估病前智力的神经心理量表示例

评价	神经心理测验	预计时间,min
全脑认知	蒙特利尔认知评估 MoCA	10
	帕金森-临床评价量表 PD-CRS	15
	帕金森结局量表-认知 SCOPA-COG	15
	Mattis 痴呆评价量表 MDRS	20~30
预估病前智力	美国成人阅读测验 NART	5
	Wechsler 成人阅读测验 WTAR	5

额颞叶痴呆病因及发病机制不清,可能为神经元胞体特异性退行性变或轴索损伤继发胞体变化,影像学显示额颞叶萎缩。早期出现人格改变、言语障碍及行为异常临床表现,晚期出现智能衰退、遗忘、尿便失禁和缄默症。遗传学检查可发现多种 tau 蛋白基因编码区或 10 号内含子相关突变^[33]。随病情进展可出现运动不能、肌强直等帕金森综合症表现,一般对多巴丝肼治疗反应差,甚至使症状加重。

表 4 PDD 特征

I 核心症状
1 符合皇后广场脑库 PD 诊断标准
2 隐匿发生的痴呆综合症,缓慢进展,由病史、临床和精神检查诊断:
认知损害>1 个认知域
认知能力低于发病前水平
智力障碍足以影响患者日常生活活动能力
II 相关临床特征
认知特征:注意、执行、视空间、语言
行为特征:淡漠、情绪、幻觉、瞻望、白天过度睡觉
III 使诊断不能肯定的特征
•能够引起认知障碍的其他异常,如影像证实的相关血管疾病
•运动症状和认知症状之间的时间间隔未知
IV 提示其他疾病引起的精神障碍
• 只在其他状况下出现的认知和行为症状,如系统性疾病/药物中毒引起的意识模糊,重度抑郁
• 符合 NINDS-AIREN“可能的血管性痴呆”标准

表 5 很可能 PDD 和可能 PDD 诊断标准

很可能 PDD:
A 存在两项核心症状
B 相关临床特征:典型的认知损害至少波及 2~4 个认知域或具有≥1 项行为症状
C 无临床表现中的第Ⅲ种情况
D 无临床表现中的第Ⅳ种情况
可能 PDD:
A 存在两项核心症状
B 非典型认知损害(如流利性失语、单纯储存障碍的健忘)波及≥1 个认知域,有或无行为症状
C 具有≥1 项临床表现中的第Ⅲ种情况
D 无临床表现中的第Ⅳ种情况

4.3 与阿尔兹海默病鉴别

PDD 的认知障碍呈现波动性,多以皮质下痴呆为特征,突出表现为执行功能、注意力及视空间能力减退,记忆力障碍(回忆困难)及词汇表达流畅性下降,语言功能、定向力相对保留,而阿尔兹海默病以皮质性痴呆为主,以记忆损害(信息储存障碍,而非回忆困难)为主要临床特征,以及高级皮质功能障碍如失语、失用、失读、失认等,注意力和执行功能损害较轻^[34]。

4.4 与血管性痴呆鉴别

血管性痴呆多发生于脑卒中后 3 个月内,认知障碍特点是急剧恶化或呈阶梯样进展,临床表现及影像学证据有助于鉴别^[34]。

5 PDCI 治疗

PD 认知改变与神经系统多巴胺能、胆碱能、去甲肾上腺素能和谷氨酸等递质系统的紊乱有关,可通过调节递质治疗认知障碍。Rolinski 于 2012 年在一项 Cochrane 分析中纳入 6 项研究共计 1236 例,指出胆碱酯酶抑制剂对 PDD 患者的总体评估能力、认知功能、行为异常和日常生活活动量表有

积极的效果^[35]。EXPRESS 研究发现与安慰剂比较,利凡斯的明显著提高主要终点事件(总体认知和临床印象)和次要终点事件(注意力、执行功能、神经心理症状和日常活动)^[36]。通过回顾性对三项大规模、多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究中帕金森病测评量表(ADAS-cog)结果进行因素分析,Daniel Weintraub 发现利凡斯的明能提高 PDD 的记忆和语言功能^[37]。其他类型胆碱酯酶抑制剂如多奈哌齐^[38]、美金刚^[39]也有一定的作用。

6 深部脑电刺激

目前,DBS是公认的 PD 患者症状治疗的外科手段,是将刺激电极植入患者脑组织深部目标核团,通过脉冲发生器发出特定频率的电刺激,对靶点进行慢性刺激以达到治疗目的,具有更好的操作性和治疗效果^[40]。DBS 主要用来改善 PD 患者的运动症状,对非运动症状如自主神经系统异常、感觉异常、睡眠障碍、神经心理障碍也有影响^[41]。Parsons 通过 meta 分析指出 PD 患者在 DBS 后认知功能相对稳定,但在执行功能、语言学习、语言流畅性和记忆方面有下降^[42]。

7 结论与展望

认知障碍分为 PDD 和 PD-MCI,病程早期即可出现,严重影响 PD 患者的生活质量,临床表现多样,主要累及皮质下功能,诊断可参考 MDS 标准,需要临床医生仔细辨别。目前认为 DBS 对总体认知是安全的,需要进一步研究认知改变机制,以更好地指导 DBS 的临床应用。

参 考 文 献

- [1] Janvin CC, Aarsland D, Larsen JP. Cognitive predictors of dementia in Parkinson's disease: a community-based, 4-year longitudinal study[J]. J Geriatr Psychiatry Neurol, 2005, 18(3): 149-154.
- [2] Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment [J]. The Lancet Neurology, 2009, 8(5): 464-474.
- [3] Tolosa E, Gaig C, Santamar J, et al. Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease[J]. Neurology, 2009, 72(7 Suppl): S12-S20.
- [4] Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, et al. The impact of Non-Motor symptoms on Health-Related quality of Life of patients with parkinson's disease[J]. Movement Disorders, 2011, 26(3): 399-406.
- [5] Caviness JN, Driver-Dunckley E, Connor DJ, et al. Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2007, 22(9): 1272-1277.
- [6] Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome[J]. Arch Neurol, 1999, 56(3): 303-308.
- [7] Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity [J]. J Intern Med, 2004, 256(3): 183-194.
- [8] Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease[J]. The Lancet Neurology,

- 2010, 9(12): 1200-1213.
- [9] Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, et al. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia[J]. Mov Disord, 2006, 21(9): 1343-1349.
- [10] 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.
- [11] Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, et al. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study [J]. Neurology, 2001, 56(6): 730-736.
- [12] 王晓君, 罗蔚峰, 王丽君, 等. 帕金森病患者认知功能与尿酸及相关因素分析[J]. 中华医学杂志, 2009, 89(23): 1633-1635.
- [13] Aarsland D, Kvaloy JT, Andersen K, et al. The effect of age of onset of PD on risk of dementia[J]. J Neurol, 2007, 254(1): 38-45.
- [14] Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, et al. The rate of cognitive decline in Parkinson disease[J]. Arch Neurol, 2004, 61(12): 1906-1911.
- [15] Evans JR, Mason SL, Williams-Gray CH, et al. The natural history of treated Parkinson's disease in an incident, community based cohort [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2011, 82(10): 1112-1118.
- [16] Zgaljardic DJ, Foldi NS, Borod JC. Cognitive and behavioral dysfunction in Parkinson's disease: neurochemical and clinico-pathological contributions[J]. J Neural Transm, 2004, 111(10/11): 1287-1301.
- [17] Sabbagh MN, Adler CH, Lahti TJ, et al. Parkinson disease with dementia: comparing patients with and without Alzheimer pathology[J]. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2009, 23(3): 295-297.
- [18] Dirnberger G, Jahanshahi M. Executive dysfunction in Parkinson's disease: a review[J]. J Neuropsychol, 2013, 7(2): 193-224.
- [19] Kudlicka A, Clare L, Hindle JV. Executive functions in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis [J]. Mov Disord, 2011, 26(13): 2305-2315.
- [20] Bohnen NI, Koeppe RA, Minoshima S, et al. Cerebral glucose metabolic features of Parkinson disease and incident dementia: longitudinal study[J]. J Nucl Med, 2011, 52(6): 848-855.
- [21] Nobili F, Abbruzzese G, Morbelli S, et al. Amnesic mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a brain perfusion SPECT study[J]. Mov Disord, 2009, 24(3): 414-421.
- [22] Johnson DK, Galvin JE. Longitudinal changes in cognition in Parkinson's disease with and without dementia [J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2011, 31(2): 98-108.
- [23] Muslimović D, Post B, Speelman JD, et al. Cognitive decline in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study[J]. J Int Neuropsychol Soc, 2009, 15(3): 426-437.
- [24] Whittington CJ, Podd J, Stewart-Williams S, et al. Memory deficits in Parkinson's disease[J]. J Clin Exp Neuropsychol, 2006, 28(5): 738-754.
- [25] Leplow B, Dierks C, Herrmann P, et al. Remote memory in Parkinson's disease and senile dementia[J]. Neuropsychologia, 1997, 35(4): 547-557.
- [26] Lewis SJ, Cools R, Robbins TW, et al. Using executive heterogeneity to explore the Nature of working memory deficits in Parkinson's disease[J]. Neuropsychologia, 2003, 41(6): 645-654.
- [27] Saxena M, Behari M, Kumaran SS, et al. Assessing speech dysfunction using BOLD and acoustic analysis in parkinsonism

- [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2014, 20(8): 855-861.
- [28] Litvan I, Goldman JG, Tröster 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.
- [29] Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease[J]. Movement Disorders, 2007, 22(12): 1689-1707.
- [30] Duda JE, Giasson BI, Mabon ME, et al. Novel antibodies to synuclein show abundant striatal pathology in Lewy body diseases[J]. Ann Neurol, 2002, 52(2): 205-210.
- [31] Aarsland D, Ballard C, Larsen JP, et al. A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2001, 16(5): 528-536.
- [32] Burn DJ, Rowan EN, Minett T, et al. Extrapyrarnidal features in Parkinson's disease with and without dementia and dementia with Lewy bodies: A cross-sectional comparative study[J]. Mov Disord, 2003, 18(8): 884-889.
- [33] Adamec E, Chang HT, Stopa EG, et al. Tau protein expression in front temporal dementias[J]. Neurosci Lett, 2001, 315(1): 21-24.
- [34] 王维治. 神经病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [35] Rolinski M, Fox C, Maidment I, et al. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 3(3): CD006504.
- [36] Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease[J]. N Eng J Med, 2004, 351(15): 2509-2518.
- [37] Weintraub D, Somogyi M, Meng X. Rivastigmine in alzheimer's disease and parkinson's disease dementia: an ADAS-cog factor analysis[J]. Am J Alzheimers Dis Other Dement, 2011, 26(6): 443-449.
- [38] Dubois B, Tolosa E, Katzschlager R, et al. Donepezil in parkinson's disease dementia: a randomized, double-blind efficacy and safety study[J]. Mov Disord, 2012, 27(10): 1230-1238.
- [39] Stubendorff K, Larsson V, Ballard C, et al. Treatment effect of memantine on survival in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: a prospective study[J]. BMJ Open, 2014, 4(7): e005158.
- [40] Benabid AL. Deep brain stimulation for Parkinson's disease[J]. Curr Opin Neurobiol, 2003, 13(6): 696-706.
- [41] Hwynn N, Ul-Haq I, Malaty IA, et al. Effect of deep brain stimulation on parkinson's nonmotor symptoms following unilateral DBS: A pilot study[J]. Parkinsons Dis, 2011, 9(16): 1-4.
- [42] Parsons TD, Rogers SA, Braaten AJ, et al. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis[J]. The Lancet Neurology, 2006, 5(7).

(2015-05-11 收稿 2015-06-23 修回)

• 投稿要求 •

《卒中与神经疾病》统计学要求

统计学符号:按照 GB3358. 1-2009《统计学词汇及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体排印。常用的有:(1)样本的算术平均数用英文小写(中位数用英文大写 M);(2)标准差用英文小写 s ;(3)标准误用英文小写 S_x ;(4) t 检验用英文小写 t ;(5) F 检验用英文大写 F ;(6)卡方检验用希腊文小写 χ^2 ;(7)相关系数用英文小写 r ;(8)自由度用希腊文小写 ν ;(9)概率用英文大写 P 。

统计学研究设计:应交代统计研究设计的名称和主要做法。如调查设计,实验设计,临床试验设计(应交代属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等)。

主要做法应围绕 4 个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明,尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

资料的表达与描述:用 $(\bar{x} \pm s)$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用 $M(QR)$ 表达呈偏态分布的定量资料。使用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;使用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;使用相对数时,分母不宜 < 20 ,要注意区分百分率与百分比。

统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件以及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单直线回归分析,对具有重复实验数据的回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计学分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

统计结果的解释和表达:当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时,应说明对比组之间的差异具有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)差异;应写明所用统计学分析方法的具体名称(如成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等)。统计量的具体值应明确给出,如 $t = 3.45$, $\chi^2 = 4.68$, $F = 6.79$ 等, P 值亦应尽可能给出具体值(如 $P = 0.0238$)。在使用不等式表示 P 值的情况下,一般选用 $P > 0.05$, $P < 0.05$ 和 $P < 0.013$ 种表达方式即可满足需要,无需再细分为 $P < 0.001$ 或 $P < 0.0001$ 。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,应再给出 95% 可信区间(95% CI)。