doi:10.11659/jjssx.11E019068

·综 述·

帕金森病认知障碍与海马改变的研究进展

封 霞[1],李 叶[1],郑昱洁[1],蒲 敏[1],罗 娜[1],姜祺澜[1],伍丽娜[2] (1.成都医学院2016级临床医学专业本科,四川 成都 610500;2.成都医学院人体解剖与组织胚胎学教研室,四川 成都 610500)

[摘 要] 帕金森病是中老年高发的神经系统退行性疾病,认知障碍是其常见的非运动症状之一,随着神经退行性过程的进展,其严重性逐渐增加。帕金森病认知障碍以工作记忆损伤和执行功能异常为首要特征,给患者家庭和社会带来沉重的负担。本文就帕金森病认知能力下降与海马结构和功能改变的关系以及相关机制进行综述,以期更深入地认识帕金森病认知障碍,为其治疗提供新的思路。

[关键词] 帕金森病;认知障碍;海马;中枢神经系统;退行性疾病

[中图分类号] R741.02 [文献标识码] A [收稿日期] 2019-11-13

Advances in the study of cognitive impairment and hippocampal changes in Parkinson′s disease

FENG Xia[1],LI Ye[1],ZHENG Yu-jie[1],PU Min[1],LUO Na[1],JIANg Qi-lan[1],WU Li-na[2] (1.2016 Clinical Medicine Undergraduate,Chengdu Medical College,Chengdu Sichuan 610500,China;2.Department of Human Anatomy and Histoembryology,Chengdu Medical College,Chengdu Sichuan 610500,China)

Abstract: Parkinson′s disease is a neurodegenerative disease in the central nervous system with high incidence in middle and old age. Cognitive impairment is one of the common non-motor symptoms, and its severity gradually increases with the progress of neurodegenerative process. Cognitive impairment in Parkinson′s disease, which is characterized by impaired working memory and abnormal executive function, places a heavy burden on families and society. This paper reviews the relationship between cognitive decline in Parkinson′s disease and changes in hippocampal structure and function and the related mechanisms, so as to further understand the cognitive impairment in Parkinson′s disease and to provide new ideas for its treatment.

Keywords: Parkinson′s disease; cognitive impairment; hippocampus; central nervous system; degenerative disease

帕金森病(parkinson's disease,PD)是一种以中脑黑质多巴胺能神经元变性和缺失为病理特征的中枢神经系统变性疾病,除了典型的运动症状之外,常伴发多种非运动症状。其中,认知功能障碍是PD最常见的非运动症状之一,根据严重程度分为帕金森病轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment in PD,PD-MCI)和帕金森病痴呆(dementia in PD,PD-D)两类。PD认知障碍表现为注意力、记忆、语言、视觉空间和执行功能等多个领域的功能异常,给患者家庭和社会造成沉重负担,已成为人们日益关注的社会问题。既往神经学研究提示,海马在人类学习和记忆中发挥着重要作用[1-3]。目前也有很多证据表明海马结构和功能改变与神经系统疾病中的认知功能障碍有着密切联系[4-6],尤其是海马结构和功能受损可能导致PD患者出现认知情感障碍以及记忆力受损[7]。本文将从海马结构改变、神经生物学指标、遗传易感基因、治疗手段方面多角度阐述海马改变与PD认知障碍的研究热点和最新进展,以期对PD认知障碍获得更深入的认识。

1 PD认知障碍与海马体积改变

神经影像学研究可以为PD认知功能障碍提供有力的病理生理学依据,利用MRI扫描测量海马体积是研究PD患者海马体积变化的常用手段。Mihaescu等[8]指出PD-MCI和PD-D患者脑结构中均可发现海马萎缩现象。也有研究表明,尽管老年PD-D患者在痴呆发生前即存在海马萎缩,但是其萎缩程度明显低于痴呆发生后的PD-D患者,且痴呆发生后PD-D患者海马体积下降极为明显[9]。还有研究认为存在海马萎缩的PD患者即使不伴随痴呆症状,仍然常常存在某些特殊的非运动功能障碍,即执行功能、记忆功能、

[基金项目] 成都医学院省级大学生创新创业训练项目(201613705012);四川省教育厅自然科学基金(17ZB0138)

[通信作者] 伍丽娜,E-mail:191748606@qq.com

视觉空间的辨别能力等障碍[10-11]。Kandiah 等[12]对轻度 PD 患者采用 MRI 脑检查和认知评估发现,海马体积是其在超过 2 年后进展为 PD-MCI 和 PD-D 的重要预测因子,代谢减退与脑萎缩存在重要关联。González-Redondo 等[13]在 PD-MCI 和 PD-D 患者中观察到的海马代谢减退区域被海马萎缩区域所取代也证实了这一观点。除了常规 MRI 扫描,一些研究采用液体衰减反转恢复(fluid attenuated inversion recovery,FLAIR)序列扫描、快速自旋回波 T1 加权成像(fast spin echo T1 weighted imaging,FSE T1WI)及快速自旋回波 T2 加权成像(fast spin echo T2 weighted imaging,FSE T2WI)序列扫描成像等更直观地显示了认知障碍患者的海马结构变化区域,指出 PD、癫痫等神经退行性疾病伴认知障碍患者的海马体积均出现萎缩,且单侧/双侧海马病变侧显示信号增强[14-16]。Wang 等[17]采用 MRI 序列检测情绪障碍和精神病患者的不同脑区,发现海马区呈 T2 加权和 FLAIR 异常高信号,并伴有海马萎缩。因此,通过 MRI 对海马区域结构变化进行检测将是评估 PD 患者认知障碍发生发展的关键。

2 PD 认知障碍与海马电生理的变化

海马突触可塑性被认为是海马依赖的学习记忆的基础,海马的突触可塑性包括长时程增强、长时程抑制、短时程增强、突触去长时程增强等。短时程的突触可塑性被认为在短时记忆中起着重要作用,长时程的突触可塑性被认为在长时记忆中发挥着重要作用。有研究通过 PD 模型小鼠发现,海马突触可塑性不足可导致记忆缺失、嗅觉丧失、情绪异常等,这些认知功能障碍同时伴有海马持续性长时程增强的作用[18]。也有研究指出,给予 PD 模型大鼠重复脑电刺激能诱导短时程增强、突触去长时程增强,可有效促进大鼠的空间认知和突触可塑性,提高脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor,BDNF)和突触蛋白水平[19],提示突触可塑性表现形式也可以是短时程增强和突触去长时程增强。

3 PD 认知障碍与海马神经递质改变

3.1 多巴胺系统

目前普遍认为 PD 认知障碍与其导致的多巴胺分泌不足显著相关,给予多巴胺类抗 PD 药物不仅可以提高 PD 患者的运动能力,也可以改善其认知功能。然而近年来也有研究指出,多巴胺类药物也可能加重 PD 患者的认知功能障碍,且该机制与海马改变有密切的关联[20]。Gyorfi 等[20]指出即使在 PD 的早期阶段,海马的结构和功能也有可能发生改变,轻微的认知损伤也可发生在早期阶段,多巴胺类药物能在改善运动的同时,通过改变海马多巴胺能水平的神经网络而对认知功能产生不良影响,从腹侧被盖区上行的多巴胺通路也支配海马结构并调节海马依赖功能,如空间记忆。Thurm 等[21]利用虚拟空间导航任务,在交叉药物开/关设计中研究了 PD 患者空间记忆的多巴胺能调制。Bonato 等[22]研究 PD 大鼠模型抑郁表型发现,吡格列酮可通过减弱 6-羟基多巴胺(6-OHDA)对大鼠海马神经发生的损伤而发挥神经保护作用,这可能与其抗抑郁作用有关。这些研究为多巴胺类药物在 PD 中对海马 - 纹状体功能的调节提供了新的线索。

3.2 5-羟色胺(5-HT)系统

国内外许多实验已经证实海马中 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,5-HT)系统可以参与 PD 认知障碍的调节。Han 等[23]测定大鼠抑郁样反应发现,激活或阻断海马中 5-HT7 受体可以改变海马谷氨酸神经元的活性,进而降低或增加边缘和边缘相关脑区的多巴胺和 5-HT 水平。Liu 等[24]发现 5-HT6 受体在 PD 相关抑郁中的作用可能由不同的神经化学机制介导,海马背侧是参与这些作用的重要部位。Lee 等[25]指出 6-OHDA 损伤大鼠由于多巴胺能系统的破坏可导致海马 5-HT 减少,从而产生抑郁表现。因此,海马中 5-HT 系统的改变可能在 PD 认知障碍的调节中发挥重要作用。

4 PD 认知障碍与海马内遗传易感基因

4.1 α-突触核蛋白

α-突触核蛋白是由核蛋白基因编码的一种突触前神经元蛋白,与 PD 密切相关。有研究认为,α-突触核蛋白沉积和海马胆碱能系统退化相互作用可能导致 PD 患者发生痴呆[26]。细胞外 α-突触核蛋白的积累可能通过形成“孔状结构”改变神经元膜,这将导致离子稳态的改变。也有研究显示,α-突触核蛋白可快速与海马膜结合,导致膜电导增加以及钙离子的流入,细胞内钙离子的增加促进突触小泡大量释放,引起钙离子稳态的破坏和突触小泡的耗竭,进一步促进海马神经元质膜的穿孔及突触毒性的形成[27]。综上,α-突触核

蛋白的这一作用途径也可能是其损伤 PD 患者海马神经元及突触,促进 PD 认知障碍发生的关键步骤。

4.2 富含亮氨酸重复激酶 2

富含亮氨酸重复激酶 2(leucine-rich repeat kinase 2,LRRK2)突变是遗传性 PD 最常见的原因,通常与路易氏体病理有关,大多数的 LRRK2 敲除和过表达模型证实了 LRRK2 可调节轴突生长,在调节突触囊泡转运中发挥作用[28]。LRRK2 的第一个鸟嘌呤核苷酸交换因子可以通过调节肌动蛋白聚合来影响突起生长,使用 LRRK2 敲除动物的原代海马神经元显示增强的突起分支[29]。Sweet 等[30]通过对小鼠 PD 模型海马 CA1 区突触的电生理分析发现,LRRK2 的过度表达通过突触后机制提高了基底突触的效率,并干扰抑郁,且海马参与 PD 的非运动症状形成是由 LRRK2 所介导的。

4.3 PTEN 诱导激酶 1

PTEN 诱导激酶 1(PTEN induced putative kinase 1,PINK 1)基因的纯合或杂合突变与早发性 PD 有关。有研究用电生理学方法证明,PINK 1 功能丧失导致海马内自发谷氨酸介导的突触事件逐渐增加,但不影响长时程增强[31]。也有研究通过电生理和荧光技术证明了缺乏 PINK 1 可导致海马兴奋性传递和神经递质释放增加[32],这可能是导致 PD 患者认知功能下降的原因。

5 PD 认知障碍治疗的研究

PD-MCI 在 PD 早期即可出现,极大地降低了患者的生活质量,并给患者家庭和社会带来沉重的负担。应用多种干预措施治疗 PD 认知障碍,可以延缓其发展为 PD-D 的进程,改善 PD 的预后。

5.1 提高海马中脑源性神经营养因子水平

Wang 等[33]通过对 97 例 PD 患者和 102 名健康对照者的血清 BDNF 脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor,BDNF)的检测和重复性神经心理测查发现,PD 患者存在广泛的认知障碍和 BDNF 减少,得出 BDNF 的减少与 PD 认知障碍有关的结论。Ledreux等[34]指出,抗 PD 药物雷沙吉兰及其主要代谢物氨基茚哚可以通过提高 PD 大鼠模型海马中的 BDNF 水平来发挥神经保护作用,且能够使大鼠认知方面的行为缺陷明显减少。有研究表明,PD 患者的黑质区域存在过量的铁沉积[35-36]。Lei 等[37]用铁螯合剂 CQ 治疗 PD,提高了海马 BDNF 水平,同时减轻了脑萎缩,降低了脑内铁含量,获得了认知障碍逆转。Paillard 等[38]报道有氧体育锻炼能激活神经营养因子的释放,同时诱导一些细胞因子产生对神经的保护作用,促进血管生成,从而促进神经发生和突触生成,改善记忆和认知功能。

5.2 干细胞治疗

有研究指出,通过调节内源性神经干细胞或利用外源性干细胞促进 PD 模型大鼠海马突触重塑,或将成为改善 PD 认知障碍的有效手段[39]。Schwerk 等[40]通过对 PD 模型大鼠行骨髓间充质干细胞移植,发现间充质干细胞可保护多巴胺水平,上调外周抗炎细胞因子,增加海马和室下区的神经发生,并增强记忆功能。

5.3 脑深部电刺激

脑深部电刺激(deep brain stimulation,DBS)是一项经颅发送电脉冲到特定目标进行干预的神经外科术式,目前已成为治疗 PD 运动障碍的公认办法,然而应用 DBS 治疗 PD 在认知和情绪等相关问题中发挥的作用尚无定论。近来一些研究表明,对于 PD 患者而言,DBS 仅对 DBS 术后轻度认知问题的发生有一定作用,对抑郁、痴呆等认知障碍的发生没有非常明显的作用,但报道一致认为 DBS 确实会造成患者语言流利性的缺陷[41-43]。DBS 对 PD 的最常见治疗靶点是底丘脑核(subthalamic nucleus,STN),Aybek 等[44]发现 STN-DBS 术后转化为 PD-D 的患者术前就已经出现了比未转化为 PD-D 的患者更为明显的海马萎缩,由此推测 STN-DBS后痴呆的发展与疾病自身的进程相关,而与 STN-DBS 无关。甚至有研究指出 DBS 有效抑制了海马 DA 神经元丢失,不仅有益于改善运动症状,还可以减少 PD-D 的发生[45]。由此可见,DBS 在有效治疗 PD 运动障碍的同时,尽管可能导致患者语言流利性缺陷等轻度认知问题,但不会导致 PD-D 等严重认知障碍,并且可能通过发挥对海马神经元的保护作用而抑制 PD-D 的发生。

6 展望

目前,PD 认知障碍已越来越引起人们的重视,临床医生不仅要控制 PD 患者的运动功能障碍,还要关注其非运动功能障碍的发生,及早识别出 PD 患者的认知障碍症状,认识其发生发展的具体过程,并进行积极的干预,以提高 PD 患者的生活质量,改善预后。早期的 PD 认知障碍患者中海马结构及与海马相关的神

经生物学指标、遗传易感基因已开始发生变化,研究这些变化对早期识别 PD 认知障碍及探究其在 PD 认知障碍发生发展中的具体机制具有重要的意义。尽管对“PD 认知障碍治疗”的研究仍处于摸索阶段,但是关于海马及其重要作用的研究已经取得了一定的进展,整合这些研究成果,必将为 PD 认知障碍的研究提供新的实验方向和理论参考依据。

[参考文献]

[1] Berdugo-Vega G, Arias-Gil G, López-Fernández A, et al. Increasing neurogenesis refines hippocampal activity rejuvenating navigational learning strategies and contextual memory throughout life[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 135. doi: 10.1038/s41467-019-14026-z.

[2] Valdés Hernández MC, Clark R, Wang SH, et al. The striatum, the hippocampus, and short-term memory binding: volumetric analysis of the subcortical grey matter's role in mild cognitive impairment[J]. Neuroimage Clin, 2020, 25: 102158. doi: 10.1016/j.nicl.2019.102158.

[3] Hashimoto M, Araki Y, Takashima Y, et al. Hippocampal atrophy and memory dysfunction associated with physical inactivity in community-dwelling elderly subjects: the Sefuri study[J]. Brain Behav, 2016, 7(2): e00620. doi: 10.1002/brb3.620.

[4] Saghafi S, Ferguson L, Hogue O, et al. Histopathologic subtype of hippocampal sclerosis and episodic memory performance before and after temporal lobectomy for epilepsy[J]. Epilepsia, 2018, 59(4): 825-833. doi: 10.1111/epi.14036.

[5] Tezer F, Xasiyev F, Soylemezoglu F, et al. Clinical and electrophysiological findings in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis, based on the recent histopathological classifications[J]. Epilepsy Res, 2016, 127: 50-54. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2016.08.012.

[6] Diederich K, Bastl A, Wersching H, et al. Effects of different exercise strategies and intensities on memory performance and neurogenesis[J]. Front Behav Neurosci, 2017, 11: 47. doi: 10.3389/fnbeh.2017.00047.

[7] Györfi O, Nagy H, Bokor M, et al. Insights into the structure and function of the hippocampal formation: relevance to Parkinson's disease[J]. Ideggyogy Sz, 2018, 71(1-2): 15-24. doi: 10.18071/isz.71.0015.

[8] Mihaescu AS, Masellis M, Graff-Guerrero A, et al. Brain degeneration in Parkinson's disease patients with cognitive decline: acoordinate-based meta-analysis[J]. Brain Imaging Behav, 2019, 13: 1021-1034. doi: 10.1007/s11682-018-9922-0.

[9] Hall JM, Lewis SJG. Neural correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease: a review of structural MRI findings[J]. Int Rev Neurobiol, 2019, 144: 1-28. doi: 10.1016/bs.irn.2018.09.009.

[10] Hashimoto M, Araki Y, Takashima Y, et al. Hippocampal atrophy and memory dysfunction associated with physical inactivity in community-dwelling elderly subjects: the Sefuri study[J]. Brain Behav, 2016, 7(2): e00620. doi: 10.1002/brb3.620.

[11] Mak E, Su L, Williams GB, et al. Differential atrophy of hippocampal subfields: a comparative study of dementia with lewy bodies and Alzheimer disease[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2016, 24(2): 136-143. doi: 10.1016/j.jagp.2015.06.006.

[12] Kandiah N, Zainal NH, Narasimhalu K, et al. Hippocampal volume and white matter disease in the prediction of dementia in Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2014, 20(11): 1203-1208. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.08.024.

[13] González-Redondo R, García-García D, Clavero P, et al. Grey matter hypometabolism and atrophy in Parkinson's disease with cognitive impairment: a two-step process[J]. Brain, 2014, 137(Pt 8): 2356-2367. doi: 10.1093/brain/awu159.

[14] Keller SS, O'Muircheartaigh J, Traynor C, et al. Thalamotemporal impairment in temporal lobe epilepsy: a combined MRI analysis of structure, integrity, and connectivity[J]. Epilepsia, 2014, 55(2): 306-315. doi: 10.1111/epi.12520.

[15] Papma JM, Smits M, de Groot M, et al. The effect of hippocampal function, volume and connectivity on posterior cingulate cortex functioning during episodic memory fMRI in mild cognitive impairment[J]. Eur Radiol, 2017, 27(9): 3716-3724. doi: 10.1007/s00330-017-4768-1.

[16] Vanli Yavuz EN, Bilgiç B, Matur Z, et al. Comparison of cognitive parameters between bilateral and unilateral hippocampal sclerosis[J]. Noro Psikiyatr Ars, 2016, 53(3): 199-204. doi: 10.5152/npa.2016.14862.

[17] Wang X, Yang Y, Wang X, et al. MRI findings and early diagnosis of general paresis of the insane[J]. Neurol Res, 2014, 36(2): 137-142. doi: 10.1179/1743132813Y.0000000273.

[18] Rial D, Castro AA, Machado N, et al. Behavioral phenotyping of Parkin-deficient mice: looking for early preclinical features of Parkinson's disease[J]. PLoS One, 2014, 9(12): e114216. doi: 10.1371/journal.pone.0114216.

[19] Shang Y, Wang X, Shang X, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation effectively facilitates spatial cognition and synaptic plasticity associated with increasing the levels of BDNF and synaptic proteins in Wistar rats[J]. Neurobiol Learn Mem, 2016, 134: 369-378. doi: 10.1016/j.nlm.2016.08.016.

[20] Gyorfi O, Nagy H, Bokor M, et al. Behavioural aspects of a modified crosstalk between basal ganglia and limbic system in Parkinson's disease[J]. Neuropsychopharmacol Hung, 2016, 18(2): 87-92.

[21] Thurm F, Schuck NW, Fauser M, et al. Dopamine modulation of spatial navigation memory in Parkinson's disease[J]. Neurobiol Aging, 2016, 38: 93-103. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.10.019.

[22] Bonato JM, Bassani TB, Milani H, et al. Pioglitazone reduces mortality, prevents depressive-like behavior, and impacts hippocampal neurogenesis in the 6-OHDA model of Parkinson's disease in rats[J]. Exp Neurol, 2018, 300: 188-200. doi: 10.1016/j.expneurol.2017.11.009.

[23] Han LN, Zhang L, Sun YN, et al. Serotonin7 receptors in the lateral habenular nucleus regulate depressive-like behaviors in the hemiparkinsonian rats[J]. Brain Research, 2016, 1644: 79-87. doi: 10.1016/j.brainres.2016.05.016.

[24] Liu KC,Li JY,Tan HH,et al. Serotonin receptors in the dorsal hippocampus regulate depressive-like behaviors in unilateral 6-hydroxydopamine-lesioned Parkinson's rats[J]. Neuropharmacology,2015,95:290 - 298. doi:10.1016/j.neuropharm.2015.03.031.

[25] Lee M,Ryu YH,Cho WG,et al. Relationship between dopamine deficit and the expression of depressive behavior resulted from alteration of serotonin system[J]. Synapse,2015,69(9):453 - 460. doi:10.1002/syn.21834.

[26] Longhena F,Faustini G,Varanita T, et al. Synapsin III is a key component of α-synuclein fibrils in Lewy bodies of PD brains[J]. Brain Pathol,2018,28(6):875 - 888. doi:10.1111/bpa.12587.

[27] Pacheco CR,Morales CN,Ramírez AE,et al. Extracellular α-synuclein alters synaptic transmission in brain neurons byperforating the neuronal plasma membrane[J]. Neurochem,2015,132(6):731 - 741. doi:10.1111/jnc.13060.

[28] Thaler A,Kliper E,Maidan I, et al. Cerebral imaging markers of GBA and LRRK2 related Parkinson's disease and their first-degree unaffected relatives[J]. Brain Topogr,2018,31(6):1029 - 1036. doi:10.1007/s10548 - 018 - 0653 - 8.

[29] Pan PY,Li X,Wang J,et al. Parkinson's disease-associated LRRK2 hyperactive kinase mutant disrupts synaptic vesicle trafficking in ventral midbrain neurons [J]. Neurosci,2017,37(47):11366 - 11376. doi:10.1523/JNEUROSCI.0964 - 17.2017.

[30] Sweet ES,Saunier-Rebori B,Yue Z,et al. The Parkinson's disease-associated mutation LRRK2-G2019S impairs synaptic plasticity in mouse hippocampus[J]. J Neurosci,2015,35(32):11190 - 11195. doi:10.1523/JNEUROSCI.0040 - 15.2015.

[31] Crowley EK,Nolan YM,Sullivan AM. Neuroprotective effects of voluntary running on cognitive dysfunction in a-synuclein rat model of Parkinson's disease[J]. Neurobiol Aging,2018,65:60 - 68. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2018.01.011.

[32] Feligioni M,Mango D,Piccinin S,et al. Subtle alterations of excitatory transmission are linked to presynaptic changes in the hippocampus of PINK1-deficient mice[J]. Synapse,2016,70(6):223 - 230. doi:10.1002/syn.21894.

[33] Wang Y,Liu H,Zhang BS,et al. Low BDNF is associated with cognitive impairments in patients with Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord,2016,29:66 - 71. doi:10.1016/j.parkreldis.2016.05.023.

[34] Ledreux A,Boger HA,Hinson VK,et al. BDNF levels are increased by aminoindan and rasagiline in a double lesion model of Parkinson's disease[J]. Brain Res,2016,1631:34 - 45. doi:10.1016/j.brainres.2015.11.028.

[35] Costa-Mallen P,Gatenby C,Friend S,et al. Brain iron concentrations in regions of interest and relation with serum iron levels in Parkinson disease[J]. J Neurol Sci,2017,378:38 - 44. doi:10.1016/j.jns.2017.04.035.

[36] Wang JY,Zhuang QQ,Zhu LB,et al. Meta-analysis of brain iron levels of Parkinson's disease patients determined by postmortem and MRI measurements[J]. Sci Rep,2016,6:36669. doi:10.1038/srep36669.

[37] Lei P,Ayton S,Appukuttan AT,et al. Clioquinol rescues Parkinsonism and dementia phenotypes of the tau knockout mouse[J]. Neurobiol Dis,2015,81:168 - 175. doi:10.1016/j.nbd.2015.03.015.

[38] Paillard T,Rolland Y,de Souto Barreto P. Protective effects of physical exercise in Alzheimer's disease and Parkinson′s disease:a narrative review[J]. Clin Neurol,2015,11(3):212 - 219. doi:10.3988/jcn.2015.11.3.212.

[39] Li SH,Gao P,Wang LT,et al. Osthole stimulated neural stem cells differentiation into neurons in an Alzheimer′s disease cell model via up-regulation of microRNA-9 and rescued the functional impairment of hippocampal neurons in APP/PS1 transgenic mice[J]. Front Neurosci,2017,11:340. doi:10.3389/fnins.2017.00340.

[40] Schwerk A,Altschüler J,Roch M,et al. Adipose-derived human mesenchymal stem cells induce long-term neurogenic and anti-inflammatory effects and improve cognitive but not motor performance in a rat model of Parkinson′s disease [J]. Regen Med,2015,10(4):431 - 446. doi:10.2217/rme.15.17.

[41] Cernera S,Okun MS,Gunduz A. A review of cognitive outcomes across movement disorder patients undergoing deep brain stimulation[J]. Front Neurol,2019,10:419. doi:10.3389/fneur.2019.00419.

[42] Stypulkowski PH,Stanslaski SR,Giftakis JE,et al. Modulation of hippocampal activity with fornix deep brain stimulation[J]. Brain Stimulation,2017,10(6):1125 - 1132. doi:10.1016/j.brs.2017.09.002.

[43] Zhang XQ,Li L,Huo JT,et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function and cholinergic activity in the rat hippocampus after vascular dementia[J]. Neural Regen Res,2018,13(8):1384 - 1389. doi:10.4103/1673 - 5374.235251.

[44] Aybek S,Lazeyras F,Gronchi-Perrin A. Hippocampal atrophy predicts conversion to dementia after STN-DBS in Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord,2009,15(7):521 - 534. doi:10.1016/j.parkreldis.2009.01.003.

[45] Jakobs M,Lee DJ,Lozano AM. Modifying the progression of Alzheimer's and Parkinson's disease with deep brain stimulation[J]. Neuropharmacology,2019,23:107860. doi:10.1016/j.neuropharm.2019.107860.

(编辑:魏 源)