

• 临床研究 •

颈动脉内膜中层厚度与帕金森病认知功能障碍的相关性研究

彭利亚¹, 徐耀², 乔婷婷², 马灿灿², 陈兰兰^{2*}

¹蚌埠医科大学第一附属医院神经内科, 安徽 蚌埠 233004; ²苏北人民医院神经内科, 江苏 扬州 225001

[摘要] 目的: 探索颈动脉内膜中层厚度(carotid intima-media thickness, CIMT)和颈动脉斑块与帕金森病(Parkinson's disease, PD)患者认知障碍的相关性。方法: 根据蒙特利尔认知评价量表, 将225例PD患者分为3组: 认知功能正常(normal cognitive function, NC)组41例、轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)组76例和痴呆(Parkinson's disease with dementia, PDD)组108例。比较3组患者间临床资料及颈动脉超声等指标的差异, 使用多元线性回归分析PD认知障碍的影响因素。结果: 与NC组比较, MCI和PDD组的教育水平下降(P 均 < 0.05), Hoehn-Yahr分级、统一帕金森病评定量表第三部分(unified Parkinson disease rating scale-III, UPDRS-III)、汉密尔顿抑郁量表、匹兹堡睡眠质量指数量表、胱抑素C水平、CIMT、颈动脉斑块易损性积分上升(P 均 < 0.05)。回归分析显示教育水平高是PD认知障碍的保护因素($P < 0.001$), 而CIMT增厚、Hoehn-Yahr分级高是PD认知障碍的独立危险因素($P=0.002$ 、 $P=0.001$)。结论: 颈动脉粥样硬化与PD认知障碍存在相关性。

[关键词] 帕金森病; 认知障碍; 颈动脉粥样硬化; 颈动脉内膜中层厚度; 颈动脉斑块

[中图分类号] R742.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2025)03-389-07

doi: 10.7655/NYDXBNSN240636

Study on the correlation between carotid intima-media thickness and cognitive impairment in Parkinson's disease

PENG Liya¹, XU Yao², QIAO Tingting², MA Cancan², CHEN Lanlan^{2*}

¹Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical University, Bengbu 233004; ²Department of Neurology, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, China

[Abstract] **Objective:** To investigate whether carotid intima-media thickness (CIMT) and carotid plaque are associated with cognitive impairment in patients with Parkinson's disease (PD). **Methods:** According to the Montreal Cognitive Assessment Scale, 225 PD patients were divided into three groups: the normal cognitive function (NC) group ($n=41$), the mild cognitive impairment (MCI) group ($n=76$), and the Parkinson's disease with dementia (PDD) group ($n=108$). Clinical characteristics and carotid ultrasound parameters were compared among the groups. Multivariate linear regression analysis was used to identify factors influencing cognitive impairment in PD. **Results:** Compared with the NC group, the MCI and PDD groups showed lower education levels (all $P < 0.05$) and higher Hoehn-Yahr (H&Y) stage, unified Parkinson disease rating scale-III (UPDRS-III), Hamilton depression scale, Pittsburgh sleep quality index scale, cystatin C level, CIMT, carotid plaque detection rate, and carotid plaque vulnerability scores (all $P < 0.05$). Regression analysis showed that high education level was an independent protective factor for PD cognitive impairment ($P < 0.001$), while CIMT thickness ($P=0.002$) and high H&Y ($P=0.001$) stage were independent risk factors for PD cognitive impairment. **Conclusion:** Carotid atherosclerosis is associated with cognitive impairment in PD patients.

[Key words] Parkinson's disease; cognitive impairment; carotid atherosclerosis; carotid intima-media thickness; carotid plaque

[J Nanjing Med Univ, 2025, 45(03): 389-395]

[基金项目] 扬州市科技技术项目(YZ2022203)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: cllin82@sina.com (ORCID: 0000-0002-4563-6382)

认知障碍是帕金森病(Parkinson's disease, PD)最常见的非运动症状之一^[1],主要包括PD轻度认知功能障碍(Parkinson's disease with mild cognitive impairment, PD-MCI)和PD痴呆(Parkinson's disease with dementia, PDD)。超过40%的认知功能正常PD患者在6年内进展为PD-MCI^[2]。超过60%的晚期PD患者会进展为PDD^[3]。认知障碍影响PD患者的生活质量,增加照料者负担,增加了致残率和病死率。

颈动脉粥样硬化是与中老年人缺血性脑卒中密切相关的慢性血管炎性疾病。颈动脉内膜中层厚度(carotid intima-media thickness, CIMT)增加是颈动脉粥样硬化的早期表现,随后颈动脉斑块逐渐形成,继而形成颈动脉狭窄。CIMT和颈动脉斑块,特别是易损性斑块,与认知功能障碍和阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)密切相关,是认知能力下降的可逆危险因素^[4-5]。动脉粥样硬化可通过多种途径导致AD患者认知能力下降,包括 β 淀粉样蛋白产生过多和清除障碍、神经炎症和氧化应激等^[5]。

不同于AD,PD认知障碍与颈动脉粥样硬化的研究很少。因此,本研究旨在通过比较不同认知功能PD患者的CIMT和颈动脉斑块情况,分析颈动脉粥样硬化与PD认知障碍的相关性。

1 对象和方法

1.1 对象

连续招募2020年10月—2022年11月于苏北人民医院就诊的原发性PD患者。纳入标准:①符合2015年国际帕金森病和运动障碍学会制定的PD临床诊断标准;②年龄50~80岁;③未接受脑深部电刺激治疗;④患者或家属对本研究内容知情同意。排除标准:①脑血管病、药物、代谢、肿瘤、脑炎、脑外伤等引起的帕金森综合征或帕金森叠加综合征;②合并血管性痴呆、AD等其他影响认知功能的疾病;③正在服用可能对认知能力有影响的药物;④因颈动脉狭窄行颈动脉内膜剥脱术或颈动脉支架植入术者;⑤不能配合完成量表评估及检查者。本研究获得苏北人民医院伦理委员会的批准(批件号:2019092),所有纳入的患者均签署知情同意。

1.2 方法

1.2.1 基线资料收集

收集患者的基线资料,包括年龄、性别、身高、体重、病程、教育水平、吸烟史、饮酒史、抗PD药物的种类和剂量、收缩压和舒张压。计算体重指数(body mass index, BMI)和左旋多巴等效剂量

(levodopa equivalent dose, LEDD)。收集空腹血液检测指标,包括甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、空腹血糖和胱抑素C。

1.2.2 量表评估

使用统一帕金森病评定量表(unified Parkinson disease rating scale, UPDRS)第三部分和Hoehn and Yahr(H&Y)分级评估运动症状;使用非运动症状问卷(non-motor symptoms questionnaire, NMSQ)评估非运动症状;使用汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)和汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评估精神状态;使用匹兹堡睡眠质量指数量表(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)评估睡眠状况;使用帕金森病自主神经症状量表(scales for outcomes in Parkinson's disease for autonomic symptoms, SCOPA-AUT)评估自主神经功能。各项量表均由2名经验丰富的神经内科医师在PD患者开期完成。

1.2.3 颈动脉超声检查

采用美国GE公司生产的LOGIQ E9彩色多普勒超声诊断仪进行颈动脉超声检查。CIMT是指颈动脉中膜外膜交界面和管腔内膜交界面的间距。测定颈总动脉、颈动脉分叉处、颈内动脉(internal carotid artery, ICA)近侧壁和远侧壁左右两侧的CIMT,计算12个位点的CIMT平均值。颈动脉斑块定义为内膜中层厚度(intima-media thickness, IMT)>1.5 mm或侵入到动脉管腔中至少0.5 mm或周围IMT绝对值的50%的局灶性结构。评估斑块易损性^[6]:斑块形状规则为0分,形状不规则为1分;斑块高回声为0分,混合回声为1分,低回声为2分;溃疡性斑块为1分;管腔狭窄<50%为0分,管腔狭窄50%~69%为1分,管腔狭窄70~90%为2分,管腔狭窄>90%为3分。分别计算每一处斑块的易损性评分,将其相加即为颈动脉斑块易损性积分。测定并记录ICA的收缩期峰值速度(peak systolic velocity, PSV)和舒张末期速度(end diastolic velocity, EDV)。所有颈动脉超声的检查和结果评估均由1位经验丰富的超声科医师独立完成。

1.2.4 临床分组

采用蒙特利尔认知评价量表(Montreal cognitive assessment scale, MoCA)评估认知功能。MoCA总分为30分,如果学历不超过12年,则在MoCA的总得分中加1分。MoCA评分 ≥ 26 分的患者纳入PD

认知功能正常(normal cognition, NC)组, $20 < \text{MoCA}$ 评分 < 26 分的患者纳入 MCI 组, MoCA 评分 ≤ 20 分的患者则纳入 PDD 组。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计分析。正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用方差分析, 3 组间两两比较通过 Bonferroni 校正法调整了 P 值。非正态分布的计量资料以中位数(四分位数) [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 3 组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。计数资料以频数(百分比) [$n(\%)$] 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用多元线性回归分析 PD 认知障碍的独立影响因素。将 PD 患者的 MOCA 评分作为因变量。既往报道, 与认知障碍相关的可逆血管相关危险因素包括收缩压水平、空腹血糖水平、吸烟状况、LDL-C 和甘油三酯水平^[7]。将多元线性回归分析结果中与 PD 认知相关的因素及既往报道对认知相关的血管危险因素定义为多变量模型的自变量。进一步采用单变量和多变量线性回归模型评估 CIMT 与 MoCA、CIMT 与 MoCA 各认知域之间的关系, 并记录 β 系数和标准误差 (standard error, SE)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 PD-NC 组、PD-MCI 组和 PDD 组患者的基线资料比较

共招募 324 例 PD 患者, 根据入排标准, 最终纳入 225 例。年龄 (68.3 ± 6.4) 岁, 其中男 133 例 (59.1%)。根据 MoCA 评分, 患者分为 3 组: PD-NC 组 41 例, PD-MCI 组 76 例, PDD 组 108 例。

PD-NC 组、PD-MCI 组和 PDD 组的教育水平呈逐渐下降趋势, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。组间比较发现, PDD 组的胱抑素 C 水平明显高于 PD-NC 组和 PD-MCI 组 ($P=0.033, P=0.034$), PD-NC 组与 PD-MCI 组的胱抑素 C 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。3 组的年龄、性别、病程、BMI、LEDD、收缩压、舒张压、吸烟史及饮酒史、甘油三酯、总胆固醇、HDL-C、LDL-C 及空腹血糖水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1)。

2.2 PD-NC 组、PD-MCI 组和 PDD 组的运动及非运动症状比较

PDD 组的 H&Y 分级 ($P=0.003, P=0.016$)、UPDRS-III ($P < 0.001, P=0.002$)、HAMD ($P=0.001, P=0.004$)、PSQI ($P=0.001, P=0.019$) 明显高于 PD-NC 组和 PD-MCI 组; PD-NC 组与 PD-MCI 组在 H&Y 分

级、UPDRS-III、HAMD、PSQI 评分上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。3 组患者的 NMSQ、SCOPA-AUT 及 HAMA 评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1)。

2.3 PD-NC 组、PD-MCI 组和 PDD 组颈动脉超声指标比较

PD-NC 组、PD-MCI 组和 PDD 组的 CIMT 呈增高趋势 ($P < 0.001$)。PD-NC 组、PD-MCI 组和 PDD 组颈动脉斑块易损性积分呈逐步升高趋势, 其中 PD-MCI 组和 PDD 组显著大于 PD-NC 组 ($P=0.020, P=0.006$), 但 PDD 组与 PD-MCI 组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。3 组在颈动脉斑块的检出率、ICA-PSV、ICA-EDV 上差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1)。

2.4 PD 认知障碍影响因素的多元线性回归分析

将 PD 患者的 MoCA 评分作为因变量, 将单因素分析提示与 PD 患者认知障碍相关的因素包括教育水平、胱抑素 C、H&Y 分级、UPDRS-III、HAMD、PSQI、CIMT、颈动脉斑块易损性积分, 以及常见的与认知障碍相关的因素包括年龄、性别作为自变量进行多元线性回归。结果发现教育水平高 ($P < 0.001$)、CIMT 增厚 ($P=0.002$) 和 H&Y 分级高 ($P=0.001$) 是 PD 患者认知障碍的独立危险因素 (表 2)。

2.5 CIMT 与 MoCA 的关系

单变量分析提示, CIMT 和 MoCA 之间呈显著相关 ($\beta=-0.752, P < 0.001$)。校正血管危险因素并没有降低 CIMT 和 MoCA 之间的相关性 ($\beta=-0.757, P < 0.001$)。校正教育水平略降低了 CIMT 和 MoCA 之间的相关性 ($\beta=0.566, P < 0.001$)。校正 PD 患者的 H&Y 也略降低 CIMT 和 MoCA 之间的相关性 ($\beta=-0.316, P < 0.001$, 表 3)。

2.6 患者认知功能亚领域与 CIMT 的相关性分析

单变量分析提示, PD 患者的 CIMT 与视空间与执行功能 ($\beta=-0.675, P < 0.001$)、注意力 ($\beta=-0.678, P < 0.001$)、延迟回忆能力 ($\beta=-0.609, P < 0.001$) 明显相关。校正血管危险因素并没有降低 CIMT 与这 3 个认识领域的相关性。校正教育水平和 H&Y 略降低了 CIMT 与这 3 个认识领域的相关性 (表 3)。

3 讨 论

本研究发现, PD 认知障碍的患者具有教育水平低、运动及非运动症状重、CIMT 增厚的特点, 且 CIMT 增厚是 PD 患者认知障碍的独立预测指标。此发现支持了亚临床动脉粥样硬化与 PD 认知功能相关的假设, 并提示预防动脉粥样硬化疾病可能会延缓 PD 认知功能的下降。

表1 PD-NC组、PD-MCI组和PDD组患者的一般资料比较

Table 1 Comparison of clinical data of patients in the PD-NC group, PD-MCI group, and PDD group

Variable	PD-NC group(n=41)	PD-MCI group(n=76)	PDD group(n=108)	P
Male[n(%)]	26(63.4)	46(60.5)	61(56.5)	0.710
Age[years, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	67.0(64.0, 72.5)	69.0(64.3, 73.0)	69.0(66.0, 74.0)	0.255
Disease course[years, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	4.0(2.0, 7.0)	4.3(2.0, 7.0)	5.0(3.0, 7.0)	0.797
Education level[years, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	12(9, 12)	9(7, 11)*	5(0, 9)**	<0.001
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	22.91 ± 2.79	23.09 ± 2.84	23.39 ± 3.30	0.648
LEDD[mg, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	375.0(300.0, 475.0)	437.6(256.3, 600.0)	375.0(200.0, 543.8)	0.351
SBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	121.0 ± 13.8	122.7 ± 13.5	121.6 ± 14.8	0.806
DBP[mmHg, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	66.6 ± 9.4	69.0 ± 9.1	68.2 ± 9.1	0.398
Smoking status[n(%)]	9(22.0)	17(22.4)	18(16.7)	0.576
Drinking history[n(%)]	10(24.4)	19(25.0)	19(17.6)	0.419
Triglyceride[mmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	1.1(0.9, 1.4)	1.1(0.8, 1.4)	1.0(0.8, 1.4)	0.381
Total cholesterol[mmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	3.8(3.3, 4.4)	3.8(3.3, 4.4)	4.0(3.4, 4.6)	0.485
HDL-C[mmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	1.1(1.0, 1.4)	1.2(1.1, 1.4)	1.3(1.1, 1.5)	0.077
LDL-C[mmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	2.2(1.8, 2.6)	2.2(1.7, 2.7)	2.3(1.8, 3.0)	0.542
Glucose level[mmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	4.9(4.5, 5.4)	4.8(4.5, 5.4)	4.9(4.6, 5.6)	0.543
Cystatin C(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	0.9 ± 0.3	0.9 ± 0.3	1.0 ± 0.3**	0.008
H&Y score[M(P ₂₅ , P ₇₅)]	2.0(1.0, 2.0)	2.0(1.5, 2.5)	2.5(1.5, 3.0)**	0.001
UPDRS-III score[M(P ₂₅ , P ₇₅)]	16.0(9.0, 32.0)	20.0(14.0, 32.0)	30.0(20.0, 42.0)**	<0.001
NMSQ score[M(P ₂₅ , P ₇₅)]	8.0(6.5, 12.5)	10.0(7.0, 13.0)	11.0(8.0, 13.8)	0.058
SCOPA-AUT score[M(P ₂₅ , P ₇₅)]	12.0(7.0, 12.5)	14.0(10.0, 17.0)	15.0(10.0, 20.8)	0.113
HAMA score[M(P ₂₅ , P ₇₅)]	9.0(7.0, 16.0)	12.0(8.0, 15.8)	12.0(9.0, 15.0)	0.154
HAMD score[M(P ₂₅ , P ₇₅)]	8.0(4.0, 12.0)	8.0(5.0, 13.0)	13.0(8.0, 18.3)**	<0.001
PSQI score[M(P ₂₅ , P ₇₅)]	6.0(4.0, 10.0)	6.0(4.0, 12.0)	9.0(7.0, 12.0)**	0.001
MoCA score[M(P ₂₅ , P ₇₅)]	27.0(26.0, 28.0)	23.0(21.0, 24.0)*	12.0(9.0, 15.0)**	<0.001
CIMT[mm, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	0.6(0.5, 0.7)	0.8(0.7, 1.0)*	0.9(0.7, 1.1)**	<0.001
ICA plaque[n(%)]	21(51.2)	46(60.5)	75(69.4)	0.102
Ultrasound score of ICA plaque[M(P ₂₅ , P ₇₅)]	0(0, 1)	1(0, 3)*	2(0, 3)*	0.006
ICA-PSV(cm/s, $\bar{x} \pm s$)	64.8 ± 13.8	62.6 ± 15.4	61.5 ± 16.1	0.549
ICA-EDV(cm/s, $\bar{x} \pm s$)	24.4 ± 5.0	23.4 ± 7.1	22.0 ± 8.1	0.170

Compared with the PD-NC group, *P < 0.05; compared with the PD-MCI group, #P < 0.05. BMI: body mass index; LEDD: levodopa equivalent dose; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; HDL-C: high density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low density lipoprotein cholesterol; H&Y: Hoehn and Yahr; UPDRS: unified Parkinson disease rating scale; NMSQ: non-motor symptoms questionnaire; SCOPA-AUT: scales for outcomes in Parkinson's disease for autonomic symptoms; HAMA: Hamilton anxiety scale; HAMD: Hamilton depression scale; PSQI: Pittsburgh sleep quality index; MoCA: Montreal cognitive assessment scale; CIMT: carotid intima-media thickness; ICA: internal carotid artery; PSV: peak systolic velocity; EDV: end diastolic velocity.

表2 PD认知障碍影响因素的多元线性回归分析

Table 2 Multivariate analysis for factors of cognitive function in PD

Factor	MoCA		
	β	SE	P
Education level	0.289	0.068	<0.001
CIMT	-0.593	1.574	0.002
H&Y	-0.120	0.302	0.001

流行病学研究发现,动脉粥样硬化指标(如基

线CIMT值)与中老年人群的认知能力下降以及轻度认知障碍和痴呆风险相关,CIMT是中老年人认知功能下降的独立预测因素^[8]。此外,CIMT与AD、血管性痴呆之间也存在显著关联^[4-5,9]。一项前瞻性研究显示,CIMT和斑块指数与AD认知功能下降存在联系。在轻中度AD患者中,CIMT较大的患者认知功能下降更快^[10]。在动物模型中诱导颈动脉钙化和CIMT增厚,可引起海马变性。CIMT的进展可导致海马体积减少^[11]。在AD动物模型和AD患者中,

表3 CIMT与MoCA、亚认知领域的关系的多元线性回归分析

Table 3 Multivariate analysis for association between CIMT, MoCA and each cognitive domain

Factor	MoCA			Executive function			Attention			Delayed recall		
	β	SE	<i>P</i>	β	SE	<i>P</i>	β	SE	<i>P</i>	β	SE	<i>P</i>
Unadjusted CIMT	-0.752	1.516	<0.001	-0.675	0.431	<0.001	-0.678	0.465	<0.001	-0.609	0.460	<0.001
CVRF	-0.757	1.519	<0.001	-0.676	0.428	<0.001	-0.680	0.470	<0.001	-0.611	0.462	<0.001
Education level	0.566	0.085	<0.001	0.483	0.023	<0.001	0.518	0.024	<0.001	0.406	0.024	<0.001
H&Y	-0.316	0.462	<0.001	-0.215	0.121	0.003	-0.240	0.130	0.002	-0.290	0.117	0.001
CVRF+education level+H&Y	-0.599	1.581	<0.001	-0.565	0.473	<0.001	-0.543	0.509	<0.001	-0.501	0.516	<0.001

CVRF: cardiovascular risk factors, including systolic blood pressure, glucose level, smoking status, low-density lipoprotein cholesterol, and triglyceride level.

动脉粥样硬化引起的脑灌注不足和缺氧加速了 β 淀粉样蛋白的产生^[12];动脉粥样硬化通过影响血脑屏障、血管周围通路和淋巴通路以及酶降解而减少脑内 β 淀粉样蛋白的清除;动脉粥样硬化导致的神经血管单元的破坏导致氧化应激,产生神经炎症反应^[13-14]。 β 淀粉样蛋白过量产生、清除降低及氧化应激加速了 β 淀粉样蛋白沉积,这在AD和血管性痴呆患者中发挥着重要作用^[15]。

颈动脉粥样硬化和PD之间关系的研究较少,有研究发现PD患者中存在CIMT增厚及卒中风险增高,CIMT与PD疾病进展存在相关性^[16],但未见CIMT与PD认知相关的报道。本研究发现,CIMT与PD整体认知功能具有明显相关性。CIMT越厚的PD患者,认知功能越差,且CIMT增厚是PD认知障碍的独立危险因素,提示颈动脉硬化与PD认知存在关联。在对亚认知领域分析时,本研究结果显示,CIMT对视空间与执行功能、注意力和延迟回忆能力的影响更大。此外,CIMT与PD认知之间的关系与常见血管危险因素(包括年龄、性别、血压、血糖、LDL-C、BMI、吸烟)无关。校正血管危险因素并没有减弱CIMT与PD认知之间的相关性。

本研究显示,在对教育程度进行调整后,CIMT与整体认知功能、视空间与执行功能、注意力和延迟回忆能力存在缓冲关联。教育在保护人们免受认知障碍中一直起着关键作用^[17]。较高的教育水平可能会增加认知储备,即在大脑出现病变的情况下仍能维持较好认知功能的适应能力,从而缓冲危险因素对认知的影响。与这观点一致,本研究结果表明,教育水平高是PD认知障碍的独立保护因素。

本研究提示H&Y分级是PD认知障碍的独立影响因素,与既往研究报道一致^[18]。在对H&Y分级进行调整后,CIMT与整体认知功能、视空间与执行功

能、注意力和延迟回忆能力之间的相关性略降低。H&Y分级代表PD患者的运动症状,与PD病程病情进展密切相关,说明PD认知障碍与运动症状严重程度及病情进展密切相关。

研究发现,颈动脉斑块与老年人的认知功能障碍有关,颈动脉斑块数量与MoCA整体认知功能、记忆和语义流畅性显著相关^[19]。在认知功能正常的成年人中,颈动脉斑块与脑脊液的 $A\beta_{42}$ 、 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 、p-tau/ $A\beta_{42}$ 和T-tau/ $A\beta_{42}$,及认知能力下降之间存在显著相关性,提示AD病理在颈动脉斑块与认知变化相关性中可能发挥重要作用^[20]。在AD患者中,颈动脉斑块与脑脊液中p-tau水平显著有关,提示颈动脉斑块形成可能会加速 $A\beta_{42}$ 沉积^[12]。颈动脉易损斑块是炎症和内皮功能障碍的标志,而炎症和内皮功能障碍与认知功能障碍之间存在密切联系^[21]。外周炎症可增加 α 突触核蛋白寡聚体的作用并加剧PD小鼠的认知障碍^[22],故推测颈动脉易损斑块或许与PD认知障碍相关。但未见既往颈动脉斑块与PD认知相关的研究报告。本研究中,不同认知功能PD患者间颈动脉斑块数量未见明显差异,但MoCA越低的PD患者,其颈动脉斑块易损性评分越高,这说明了外周炎症与PD认知障碍的相关性。多因素分析未见颈动脉斑块易损性积分与PD患者MoCA的相关性,考虑可能与本研究样本量较小有关。

作为一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂,血清胱抑素C不仅是肾功能不全的生物标志物,也是炎症指标之一。血清胱抑素C与AD和卒中后认知障碍有密切相关性^[23]。既往研究提示,中晚期PD患者的平均血清胱抑素C水平显著高于早期PD患者,提示血清胱抑素C水平可能与PD的发生发展有关^[24]。此外,血清胱抑素C水平在MCI的PD患者中较认知正常的PD患者高,且胱抑素C与认知功能呈显著正相

关^[25],胱抑素C水平是PD患者认知功能障碍的预测因子。本研究结果与既往研究一致,MoCA越低的PD患者,血清胱抑素C水平越高,提示炎症越明显。同时相关分析研究结果提示,血清胱抑素C与CIMT存在正相关,即CIMT越高,血清胱抑素C水平越高。这可能部分解释颈动脉粥样硬化与PD认知障碍的相关性。

既往多个研究报道了常见血管危险因素与PD认知之间的关系。研究发现,年龄大、高血压与PD患者的认知功能密切相关^[26]。然而,并没有发现糖尿病、高胆固醇血症、高甘油三酯血症与PD认知之间的关系^[27]。本研究结果并没有发现PD不同认知功能组患者之间年龄或血压的差异。然而本研究样本量小,且记录的血压值为入院后第2天上午八点血压,并不能代表整体血压水平。

本研究为单中心回顾性研究,样本量较小,缺乏对照组,且为横断面研究,只能说明颈动脉粥样硬化与PD认知障碍之间的相关性,无法说明因果关系。此外,本研究未收集常见的与PD认知相关的影像学数据如白质病变、微出血等或基因数据如Apo E,故未能校正这些因素。除血清胱抑素C外,缺乏其他血清炎症指标,未能深入探讨CIMT与PD认知相关的可能炎症机制。然而,目前评估亚临床颈动脉粥样硬化与PD认知功能之间关系的研究很少。本研究将进一步纵向收集颈动脉粥样硬化和PD认知数据,以便将来继续评估这种关联。

综上所述,颈动脉粥样硬化与PD认知障碍密切相关。颈动脉粥样硬化与高血压、糖尿病、血脂异常和吸烟等密切相关,这些危险因素的管理可以预防和逆转颈动脉粥样硬化的发生进展。故本研究强化了检测PD患者颈动脉粥样硬化的重要性,可严密监测并控制CIMT明显增厚的PD患者,可能对延缓PD认知障碍进展有一定的作用。

利益冲突声明:

所有作者声明无利益冲突。

Conflict of Interests:

The authors declared no conflicts of interests.

作者贡献声明:

彭利亚负责研究设计、实施实验、论文撰写;徐耀、乔婷婷负责数据分析;马灿灿指导实验;陈兰兰负责实验设计与实验指导、论文审阅。

Author's Contributions:

PENG Liya was responsible for research design, conducting experiments, and paper writing; XU Yao and QIAO Tingting were responsible for data analysis; MA Cancan guided the exper-

iments; CHEN Lanlan was responsible for experimental design and guidance, as well as paper review.

[参考文献]

- [1] ZHONG Q Q, ZHU F. Trends in prevalence cases and disability - adjusted life - years of Parkinson's disease: findings from the global burden of disease study 2019[J]. *Neuroepidemiology*, 2022, 56(4): 261-270
- [2] PIGOTT K, RICK J, XIE S X, et al. Longitudinal study of normal cognition in Parkinson disease [J]. *Neurology*, 2015, 85(15): 1276-1282
- [3] SEVERIANO E SOUSA C, FABBRI M, GODINHO C, et al. Profile of cognitive impairment in late - stage Parkinson's disease[J]. *Brain Behav*, 2022, 12(4): e2537
- [4] LIN F, PA J, KARIM R, et al. Subclinical carotid artery atherosclerosis and cognitive function in older adults[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2022, 14(1): 63
- [5] XIE B J, SHI X R, XING Y, et al. Association between atherosclerosis and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Brain Behav*, 2020, 10(4): e01601
- [6] HAN R J, YAN Y H, DING Y F, et al. The correlation between collagen types and ultrasound feature score in evaluating the vulnerability of carotid artery plaque[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 756424
- [7] LIVINGSTON G, HUNTLEY J, SOMMERLAD A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the lancet commission[J]. *Lancet*, 2020, 396(10248): 413-446
- [8] DE ANDA-DURAN I, ALONSO C F, LIBON D J, et al. Carotid intima - media thickness and midlife cognitive function: impact of race and social disparities in the bogalusa heart study [J]. *Neurology*, 2022, 98(18): e1828-e1836
- [9] LIU X J, CHE P, XING M Y, et al. Cerebral hemodynamics and carotid atherosclerosis in patients with subcortical ischemic vascular dementia [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 741881
- [10] WANG W, NORBY F L, GEORGE K M, et al. Association of carotid intima-media thickness and other carotid ultrasound features with incident dementia in the ARIC-NCS[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(9): e020489
- [11] BARADARAN H, DEMISSIE S, HIMALI J J, et al. The progression of carotid atherosclerosis and imaging markers of dementia [J]. *Alzheimers Dement*, 2020, 6(1): e12015
- [12] KOUZUKI M, NAGANO M, SUZUKI T, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease are associated with carotid plaque score and hemodynamics in intra-

- and extra-cranial arteries on ultrasonography [J]. *J Clin Neurosci*, 2018, 49: 32-36
- [13] AMIDFAR M, ASKARI G, KIM Y K. Association of metabolic dysfunction with cognitive decline and Alzheimer's disease: a review of metabolomic evidence [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2024, 128: 110848
- [14] WANG W, GOTTESMAN R F, MEYER M L, et al. Carotid intima-media thickness and amyloid- β deposition: the ARIC-PET study [J]. *J Alzheimers Dis*, 2022, 88(1): 17-22
- [15] AARSLAND D, BATZU L, HALLIDAY G M, et al. Parkinson disease-associated cognitive impairment [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 47
- [16] YAN L Y, HE Q F, LU M Y, et al. Association between carotid plaque and Parkinson's disease [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(5): 94
- [17] LÖVDÉN M, FRATIGLIONI L, MARIA GLYMOUR M, et al. Education and cognitive functioning across the life span [J]. *Psychol Sci Public Interest*, 2020, 21(1): 6-41
- [18] MARINUS J, ZHU K D, MARRAS C, et al. Risk factors for non-motor symptoms in Parkinson's disease [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(6): 559-568
- [19] LU Y, ZHU Y D, MA Y J, et al. Association of subclinical atherosclerosis and cognitive decline: a community-based cross-sectional study [J]. *BMJ Open*, 2022, 12(5): e059024
- [20] SUN C K, GUO F, OU Y N, et al. Association between carotid plaque and Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarkers and cognitive function in cognitively intact adults: the CABLE study [J]. *J Alzheimers Dis*, 2024, 100(1): 207-217
- [21] KUMAR NELSON V, JHA N K, NULI M V, et al. Unveiling the impact of aging on BBB and Alzheimer's disease: factors and therapeutic implications [J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 98: 102224
- [22] VITOLA P L, BALDUCCI C, BARONI M, et al. Peripheral inflammation exacerbates α -synuclein toxicity and neuropathology in Parkinson's models [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2021, 47(1): 43-60
- [23] THEEKE L A, LIU Y, WANG S, et al. Plasma proteomic biomarkers in Alzheimer's disease and cardiovascular disease: a longitudinal study [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(19): 10751
- [24] YANG C G, CAI S M, LIU C Y, et al. On the correlation between serum cystatin C and Parkinson's disease in the Chinese population: a promising biomarker? [J]. *J Integr Neurosci*, 2021, 20(2): 349-357
- [25] CHEN W W, CHENG X, ZHANG X, et al. The expression features of serum cystatin C and homocysteine of Parkinson's disease with mild cognitive dysfunction [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(16): 2957-2963
- [26] NICOLETTI A, LUCA A, BASCHI R, et al. Vascular risk factors, white matter lesions and cognitive impairment in Parkinson's disease: the PACOS longitudinal study [J]. *J Neurol*, 2021, 268(2): 549-558
- [27] PIERZCHLIŃSKA A, KWAŚNIAK - BUTOWSKA M, SŁAWEK J, et al. Arterial blood pressure variability and other vascular factors contribution to the cognitive decline in Parkinson's disease [J]. *Molecules*, 2021, 26(6): 1523

[收稿日期] 2024-06-24

(本文编辑: 戴王娟)