

## 帕金森病运动障碍与脑小血管病的研究进展

王小军 彭慧渊

广州中医药大学附属中山中医院, 广东 中山 528400

通信作者: 彭慧渊

**【摘要】** 帕金森病是一种以黑质多巴胺能神经元选择性丢失为病理特征的神经退行性疾病, 运动障碍是其特征性的表现之一。脑小血管病是指因颅内小动脉和微血管的结构和功能改变所引起的一系列临床、影像综合征。近期研究发现两者通常存在共患病的情况, 合并脑小血管病的帕金森病患者运动障碍更加显著, 然而此类患者却未得到临床工作者的足够重视。本文就帕金森病患者运动障碍与脑小血管病的相关临床研究进展进行综述。

**【关键词】** 帕金森病; 脑小血管病; 运动障碍; 预防; 进展

**【中图分类号】** R742.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110 (2022) 05-0628-05

**基金项目:** 国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设科研专项(编号: JDZX2015296); 中山市社会公益与基础研究项目(编号: 2021B1065)

### Advances in the research of cerebral small vessel disease and motor dysfunction in Parkinson's disease

WANG Xiaojun, PENG Huiyuan

Zhongshan Hospital of Chinese Medicine Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine, Zhongshan 528400, China

Corresponding author: PENG Huiyuan

**【Abstract】** Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease with the pathological hallmark of selective loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra, with motor dysfunction as one of its characteristic manifestations. Cerebral small vessel disease (CSVD) is a series of clinical and imaging syndromes caused by structural and functional changes in the small intracranial arteries and microvasculature. Recent studies have found comorbid between the PD and CSVD, and Parkinson's disease patients with combined CSVD show more significant motor impairment. However, This group of patients has not received sufficient attention from clinical workers. In this paper, we review the progress of clinical research related to movement disorders and cerebral small vessel disease in the patients with Parkinson's disease.

**【Key words】** Parkinson's disease; Cerebral small vessel disease; Motor dysfunction; Prevention; Progression

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的中老年慢性神经退行性疾病, 主要临床表现为动作迟缓、姿势平衡障碍、静止性震颤等运动症状和认知改变等非运动症状<sup>[1]</sup>。有研究表明 2030 年我国帕金森病患者人数将达到 500 万<sup>[2]</sup>, 其中以轻度运动障

碍为主要表现的患者占 49% ~ 53%<sup>[3-4]</sup>, 随着病程进展其运动症状也将更加明显。

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是各种病因影响颅内微小血管所导致的一系列临床、影像综合征, 其症状可与帕金森病重叠。主

DOI: 10.12083/SYSJ.220429

收稿日期 2022-03-01 本文编辑 张喜民

本文引用信息: 王小军, 彭慧渊. 帕金森病运动障碍与脑小血管病的研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2022, 25(5): 628-632. DOI: 10.12083/SYSJ.220429

**Reference information:** WANG XiaoJun, PENG HuiYuan. Advances in the research of cerebral small vessel disease and motor dysfunction in Parkinson's disease[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2022, 25(5): 628-632. DOI: 10.12083/SYSJ.220429

要影像学表现为脑白质高信号 (white matter hyperintensity, WMH)、腔隙性梗死 (lacunar infraction, LI) 与腔隙灶 (lacunes)、脑微出血 (cerebral microbleed, CMB)、血管周围间隙扩张 (enlarged perivascular spaces, EPVS)、脑萎缩 (cerebral atrophy)<sup>[5]</sup>, 研究显示约 76% 的帕金森病患者可合并脑小血管病<sup>[6]</sup>。然而脑小血管病对帕金森病运动功能损害的影响仍未明确, 本文就近年来的相关临床研究, 对伴有脑小血管病的帕金森病患者运动障碍的进展作一综述。

## 1 脑小血管病病理在帕金森病发展中的影响

脑小血管病是指颅内穿支动脉、毛细血管、小静脉等多种结构和功能的改变<sup>[7]</sup>, 大部分 CSVD 是散发性的, 与高血压和其他血管危险因素相关, 但

也有一小部分与遗传性疾病相关<sup>[8-9]</sup>。脑小血管病是一类以血脑屏障破坏和慢性神经炎症反应为典型病理表现的脑血管疾病<sup>[10]</sup>, 有研究表明帕金森病的发病机制除了线粒体功能损害、氧化应激、神经炎症之外, 可能还包含 CSVD<sup>[11]</sup>。脑小血管病和帕金森病都为年龄相关性疾病, 且有神经炎症反应的共同病理机制, 表明 CSVD 可能通过介导神经系统的炎症反应影响帕金森病的进程。在纹状体静止性腔隙性梗死小鼠模型中, 纹状体缺血 24 h 后黑质出现炎症反应, 梗死后 6 d 在既往神经炎症区域出现了明显的多巴胺能神经元的死亡<sup>[12]</sup>。这些均表明脑小血管病可能是帕金森病发展的重要影响因素。帕金森病运动障碍与脑小血管病各亚型的关系及潜在机制见表 1。

表 1 帕金森病运动障碍与 CSVD 亚型的关系及潜在机制

Table 1 Relationship and potential mechanisms of motor dysfunction between CSVD subtypes and Parkinson's disease

亚型	部位	运动障碍特点	潜在机制
脑白质高信号	深部白质、脑室旁、额枕叶	轴向运动损害、步态障碍、姿势不稳	降低纹状体亚区和后壳核中多巴胺转运体的可用性、损害黑质纹状体通路的功能
腔隙性梗死/腔隙灶	基底节区、纹状体	姿势步态障碍	降低多巴胺的代谢、梗死区神经纤维的轴突变性而导致黑质的继发性损伤
脑微出血	脑叶	僵直、运动迟缓	淀粉样蛋白沉积
血管周围间隙	基底节区	冻结步态、震颤	降低纹状体中多巴胺能转运体可利用率
脑萎缩	双侧枕叶、颞顶叶、黑质	运动障碍、冻结步态、步态缺陷	纹状体、黑质的潜在损害以及原发皮质的功能障碍

## 2 脑小血管病与 PD 运动障碍的关系

**2.1 PD 运动障碍合并脑白质高信号** 脑白质高信号按部位可分为深部白质高信号 (deep white matter hyperintensities, DWMH) 和脑室周围高信号 (periventricular hyperintensities, PVH)<sup>[13]</sup>。对帕金森病合并 WMH 的研究较早, 在上世纪 90 年代就有学者发现帕金森病患者 PVH 的发病率和范围就明显高于健康组, PVH 会加剧帕金森病的病程进展<sup>[14]</sup>。随后的多项研究表明 WMH 与帕金森病患者的轴向运动损害<sup>[15-18]</sup>存在相关。

在一项纳入 1 759 例患者的多中心前瞻性纵向队列研究中, 研究者根据 UPDRS III 评分将帕金森病患者分为姿势不稳步态障碍型 (postural instability gait difficulty, PIGD) 和震颤主导型 (tremor dominant, TD), 2 组比较发现 PIGD 型帕金森病患者 WMH 负担较 TD 型更明显<sup>[19]</sup>。在随后的研究中也得

出了类似结论<sup>[20]</sup>。WAN 等<sup>[15]</sup>发现轴向运动与额枕叶 DWMH 密切相关, 认为这两个区域神经纤维束的损伤可能在轴向运动损伤中起重要作用。CHEN 等<sup>[21]</sup>在一项纳入 431 例受试者的横断面研究中发现, 帕金森病患者 WMH 的严重程度与运动迟缓、僵直严重程度呈正相关, 而与基底节区 PVS 无明显关系。TODA 等<sup>[22]</sup>通过测量 PD 患者的 10 m 步行实验和双重任务行走实验, 发现 PVH 总分与步行速度、步幅显著相关。在上述研究中, 研究者仅评估了帕金森病患者 WMH 和运动表型之间的关系, 但对帕金森病患者多巴胺能可利用性没有纳入评估。

BOHNEN 等<sup>[23]</sup>利用单胺转运体 PET 显像和头颅 MRI 对处于帕金森病早期的 73 例患者进行评估, 相较于运动迟缓评分, WMH 负担与轴向运动评分相关性更强, 而与强直或震颤评分未发现明显相关。研究认为 WMH 评分是帕金森病患者发生姿势步态障

碍的独立危险因素。随后多项研究<sup>[16-17,24]</sup>进一步发现脑白质高信号可能通过影响纹状体多巴胺转运体的可用性,从而介导帕金森病患者的相关运动障碍,同时有研究表明 DWMH 可能通过影响非多巴胺能运动通路或突触后黑质纹状体通路进而改变帕金森病患者的轴向运动功能<sup>[18]</sup>。但也有研究显示 WMH 与帕金森病严重程度和运动表型无明显相关性<sup>[25-26]</sup>。这可能与样本量过少、纳入人群病情较重、多巴胺能耗竭严重存在一定关系。

在遗传性脑小血管病方面, RAMIREZ 等<sup>[27]</sup>研究表明,携带 NOTCH3 变异的帕金森病患者的 WMH 体积增加了一倍,但是在震颤、步态上无相关性。就目前而言,多数研究表明 WMH 对帕金森患者的运动功能显现出了不利影响,尤其是在轴向运动等方面,同时发现 WMH 可能导致帕金森病患者对多巴胺能的利用率下降,需要更高的多巴胺能剂量控制运动症状。

**2.2 PD 运动障碍合并腔隙性梗死/腔隙灶** 腔隙性梗死是指在 MRI 下观察到的直径 < 20 mm 的类圆形病灶,而腔隙灶直径一般在 3 ~ 15 mm,有研究表明在扩散加权成像上表现为高信号的急性腔隙性梗死约有 28% ~ 94% 演变成为腔隙<sup>[28]</sup>,在目前的研究中尚未对两者进行明确区分。CHEN 等<sup>[21]</sup>研究发现基底节腔隙灶的数量与 PD 患者的姿势步态障碍显著相关,随后的一项大规模横断面研究也得到了一致的结论<sup>[22-29]</sup>。ZHANG 等<sup>[30]</sup>发现相较于对照组,1 a 后纹状体无症状性腔隙性梗死 (striatal silent lacunar infarction, SSLI) 的帕金森病患者的运动障碍更明显,其黑质平均弥散峰度成像、多巴胺能剂量、UPDRS 评分、Hoehn-Yahr 分期明显高于对照组。这些结果表明腔隙性梗死可能通过影响多巴胺的代谢进而影响 PD 患者的运动功能。基于纹状体和黑质的解剖关系,推测帕金森病患者的 SSLI 可能通过影响梗死区的神经纤维束的轴突变性而导致黑质的慢性继发性损伤,加速运动障碍的进展。

**2.3 PD 运动障碍合并脑微出血** 脑微出血在 T<sub>2</sub> 加权梯度回波序列成像上表现为点状低信号的小斑点,与高血压、年龄、糖尿病等危险因素相关<sup>[31]</sup>。年龄和白质改变与帕金森病患者的 CMBs 相关,但是在 CMBs 对帕金森病运动功能的影响关注较少。

KIM 等<sup>[32]</sup>将血管性帕金森症和帕金森病患者的 CMBs 做了对比,发现 90.9% 的帕金森病患者中的 CMBs 数目都在 3 个以下,明显少于血管性帕金森症患者,而且在形态上也有所差别。在帕金森病患者

中,相较于无 CMBs 患者,合并 CMBs 的帕金森病患者的 WMH、LI 更为常见,但在 UPDRS 评分或 Hoehn-Yahr 分期上无明显差异。研究显示 CMBs 的数量与导致帕金森病患者的僵直、运动迟缓症状显著相关<sup>[33]</sup>。而另一项研究显示,帕金森病 PIGD 型患者的 CMBs 与对照组在脑叶区的分布表现出显著差异,表明脑叶微出血可能是影响 PD 患者姿势、步态的原因之一,有学者认为这可能与脑叶表面的淀粉样蛋白沉积相关<sup>[34]</sup>。

**2.4 PD 运动障碍合并血管周围间隙扩张** 血管周围间隙扩张是指脑内小血管周围充满液体的线状或卵圆形间质空腔,其信号强度与脑脊液相似<sup>[7]</sup>。关于 PVS 对帕金森病患者的影响,各研究的结论不尽相同。由于黑质纹状体变性是帕金森病的核心病理特征,基底节 PVS 扩大可能比其他部位 PVS 对临床表现的影响更明显,这也与临床研究具有一致性<sup>[35]</sup>。

最近的一项研究<sup>[35]</sup>发现,基底节血管周围间隙 (basal ganglia enlarged perivascular spaces, BG-PVS) 数量更多的 PD 患者中,其年龄越高,CSVD 总负担也更重。相较于 BG-PVS 评分低的 PD 患者,评分较高者纹状体中多巴胺转运体的利用率下降更为明显,需要更高剂量的多巴胺能药物控制症状,发生冻结步态的风险也越高。同样有研究表明 BG-PVS 与震颤评分显著相关<sup>[15]</sup>,而另一项横断面研究中则显示出不同结果<sup>[21]</sup>。SCHWARTZ 等<sup>[36]</sup>研究表明,苍白球周围血管病变与帕金森病 Hoehn-Yahr 分期显著相关。

**2.5 PD 运动障碍合并脑萎缩** 脑小血管病所致的脑萎缩是指与外伤和脑梗死等局灶性损伤无关的脑体积减少<sup>[7]</sup>。有多项研究显示脑萎缩可能和 PD 患者的轻度行为障碍有关,表明脑萎缩对 PD 患者的运动功能产生不利影响。

FILIPPI 等<sup>[37]</sup>研究表明,相较于轻度运动障碍型的 PD 患者,中重度运动障碍患者的皮质呈弥漫性萎缩,以双侧枕叶、颞叶和顶叶最明显。随访发现基线特征和 1 a 内的皮质变薄与运动症状的长期进展有关。在一项 4.5 a 的随访研究发现,脑萎缩明显加剧了帕金森病患者的运动障碍进展<sup>[38]</sup>。TESSITORE 等<sup>[39]</sup>发现皮质后区灰质体积丢失与冻结步态评分显著相关。在一项顺义社区队列研究中<sup>[40]</sup>,研究者利用功能磁共振成像软件 FSL 对全脑体积进行测量,发现丘脑萎缩可显著影响老年人的步行速度,但是在 PD 患者中的影响仍需进一步探讨。MAHSA 等<sup>[41]</sup>研究结果表明黑质萎缩、WMH 负荷对 PD 患者运动功能



障碍显著相关,并可引起明显的步态缺陷,这两者的病变对运动的影响具有叠加性。脑萎缩加剧帕金森病患者运动障碍的机制可能与潜在的纹状体及黑质功能损害、原发皮质的功能障碍相关<sup>[37]</sup>。

帕金森病是最常见的老年神经退行性疾病之一,65岁以上人群发病率约2%<sup>[42]</sup>。运动障碍作为帕金森病典型的临床表现,随着时间推移而呈渐进性加重,最终可导致患者失去活动能力。约76%的帕金森病患者可能合并脑小血管病,但目前对两者之间的关联性研究尚无明确定论<sup>[43]</sup>。目前的研究主要集中在脑白质高信号对帕金森病的影响(如增加其发病风险<sup>[44]</sup>、加重运动障碍等),但对其他脑小血管病亚型的关注较少。研究表明CSVD的存在促进了帕金森病的临床进展<sup>[45-46]</sup>,由此推测进一步加强对脑小血管病的管理,可能对延缓帕金森病的进展有帮助。但目前多数研究针对两者间的关系进行探讨,尚无对脑小血管病进行针对性干预的临床报道,且对其病理机制尚未明确,大多数研究者认为炎症反应可能在脑小血管病和帕金森病两者间起到桥梁作用,这其中涉及到了炎症介质的产生、血脑屏障的破坏、免疫细胞的活化、病理产物的沉积、小血管病低灌注导致的氧化应激以及类淋巴系统等相关过程<sup>[47-52]</sup>。因此未来还需要大型前瞻性队列研究进一步探讨脑小血管病对帕金森病发展进程的影响,以及相关基础实验来明确其作用的具体机制。

### 3 参考文献

- [1] 张杨,蒋森,刘娜,等.早期帕金森病患者步态特征定量分析[J].中国实用神经疾病杂志,2021,24(24):2145-2151. DOI:10.12083/SYSJ.2021.24.014.
- [2] LI G, MA J, CUI S, et al. Parkinson's disease in China: a forty-year growing track of bedside work [J]. *Transl Neurodegener*, 2019, 22(8). DOI:10.1186/s40035-019-0162-z.
- [3] DE PABLO-FERNÁNDEZ E, LEES A J, HOLTON J L, et al. Prognosis and Neuropathologic Correlation of Clinical Subtypes of Parkinson Disease [J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76(4):470-479. DOI:10.1001/jamaneurol.2018.4377.
- [4] FERESHTEHJAD S, ZEIGHAMI Y, DAGHER A, et al. Clinical criteria for subtyping Parkinson's disease: biomarkers and longitudinal progression [J]. *Brain*, 2017, 140(7):1959-1976. DOI:10.1093/brain/awx118.
- [5] 丁园,赵中.脑小血管病患者步态障碍的研究进展[J].中国实用神经疾病杂志,2020,23(14):1267-1272. DOI:10.12083/SYSJ.2020.14.286.
- [6] SONG I, LEE J, KWON D, et al. Parkinson's disease might increase the risk of cerebral ischemic lesions [J]. *Int J Med Sci*, 2017, 14(4):319-322. DOI:10.7150/ijms.18025.
- [7] WARDLAW J M, SMITH E E, BIESELS G J, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration [J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(8):822-838. DOI:10.1016/S1474-4422(13)70124-8.
- [8] DI DONATO I, BIANCHI S, DE STEFANO N, et al. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) as a model of small vessel disease: update on clinical, diagnostic, and management aspects [J]. *BMC Med*, 2017, 15(41). DOI:10.1186/s12916-017-0778-8.
- [9] CHARIDIMOU A, PANTONI L, LOVE S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts [J]. *Int J Stroke*, 2016, 11(1):6-18. DOI:10.1177/1747493015607485.
- [10] WARDLAW J M, SMITH C, DICHGANS M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(7):684-696. DOI:10.1016/S1474-4422(19)30079-1.
- [11] PAOLINI PAOLETTI F, SIMONI S, PARNETTI L, et al. The Contribution of Small Vessel Disease to Neurodegeneration: Focus on Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease and Multiple Sclerosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4958). DOI:10.3390/ijms22094958.
- [12] RODRIGUEZ-GRANDE B, BLACKABEY V, GITTENS B, et al. Loss of substance P and inflammation precede delayed neurodegeneration in the substantia nigra after cerebral ischemia [J]. *Brain Behav Immun*, 2013, 29:51-61. DOI:10.1016/j.bbi.2012.11.017.
- [13] SCHELTENS P, BARKHOF F, LEYS D, et al. A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging [J]. *J Neurol Sci*, 1993, 114(7). DOI:10.1016/0022-510x(93)90041-v.
- [14] PICCINI P, PAVESE N, CANAPICCHI R, et al. White matter hyperintensities in Parkinson's disease. Clinical correlations [J]. *Arch Neurol*, 1995, 52(2):191-194. DOI:10.1001/archneur.1995.00540260097023.
- [15] WAN Y, HU W, GAN J, et al. Exploring the association between Cerebral small-vessel diseases and motor symptoms in Parkinson's disease [J]. *Brain Behav*, 2019, 9(4):e1219. DOI:10.1002/brb3.1219.
- [16] JEONG S H, LEE H S, JUNG J H, et al. White Matter Hyperintensities, Dopamine Loss, and Motor Deficits in De Novo Parkinson's Disease [J]. *Mov Disord*, 2021, 36(6):1411-1419. DOI:10.1002/mds.28510.
- [17] LEE Y, KO J, CHOI Y E, et al. Areas of white matter hyperintensities and motor symptoms of Parkinson disease [J]. *Neurology*, 2020, 95(3):e291-e298. DOI:10.1212/WNL.00000000000009890.
- [18] ARENA J E, CERQUETTI D, ROSSI M, et al. Influence of white matter MRI hyper-intensities on acute l-dopa response in patients with Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 24:126-128. DOI:10.1016/j.parkreldis.2016.01.017.
- [19] MALEK N, LAWTON M A, SWALLOW D M A, et al. Vascular disease and vascular risk factors in relation to motor features and cognition in early Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2016, 31(10):1518-1526. DOI:10.1002/mds.26698.
- [20] SHEN Y, DONG Z, PAN P, et al. Association of homocysteine, folate, and white matter hyperintensities in Parkinson's patients with different motor phenotypes [J]. *Neurol Sci*, 2019, 40(9):1855-1863. DOI:10.1007/s10072-019-03906-3.
- [21] CHEN H, WAN H, ZHANG M, et al. Cerebral small vessel disease may worsen motor function, cognition, and mood in Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2021, 83:86-92. DOI:10.1016/j.parkreldis.2020.12.025.
- [22] TODA K, IJIMA M, KITAGAWA K. Periventricular White

- Matter Lesions Influence Gait Functions in Parkinson's Disease [J]. *Eur Neurol*, 2019, 81 (3/4) : 120–127. DOI: 10.1159/000499908.
- [23] BOHNEN N I, MULLER M L T M, ZARZHEVSKY N, et al. Leucoaraiosis, nigrostriatal denervation and motor symptoms in Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2011, 134(8):2358–2365. DOI: 10.1093/brain/awr139
- [24] CHUNG S J, LEE Y H, YOO H S, et al. White matter hyperintensities as a predictor of freezing of gait in Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 66: 105–109. DOI:10.1016/j.parkreldis.2019.07.019.
- [25] SHIBATA K, SUGIURA M, NISHIMURA Y, et al. The effect of small vessel disease on motor and cognitive function in Parkinson's disease [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2019, 182: 58–62. DOI:10.1016/j.clineuro.2019.04.029.
- [26] HERMAN T, ROSENBERG-KATZ K, JACOB Y, et al. White Matter Hyperintensities in Parkinson's Disease: Do They Explain the Disparity between the Postural Instability Gait Difficulty and Tremor Dominant Subtypes?[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1):e55193. DOI:10.1371/journal.pone.0055193.
- [27] RAMIREZ J, DILLIOTT A A, BINNS M A, et al. Parkinson's Disease, NOTCH3 Genetic Variants, and White Matter Hyperintensities [J]. *Mov Disord*, 2020, 35 (11) : 2090–2095. DOI:10.1002/mds.28171.
- [28] MOREAU F, PATEL S, LAUZON M L, et al. Cavitation After Acute Symptomatic Lacunar Stroke Depends on Time, Location, and MRI Sequence [J]. *Stroke*, 2012, 43 (7) : 1837–1842. DOI:10.1161/STROKEAHA.111.647859.
- [29] CHEN H, ZHANG M, LIU G, et al. Effect of small vessel disease burden and lacunes on gait/posture impairment in Parkinson's disease[J]. *Neurol Sci*, 2020, 41(12):3617–3624. DOI:10.1007/s10072-020-04452-z.
- [30] ZHANG G, ZHANG C, ZHANG Y, et al. The effects of striatal silent lacunar infarction on the substantia nigra and movement disorders in Parkinson's disease: A follow-up study [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, 43:33–37. DOI:10.1016/j.parkreldis.2017.06.020.
- [31] ROOB G, SCHMIDT R, KAPPELLER P, et al. MRI evidence of past cerebral microbleeds in a healthy elderly population[J]. *Neurology*, 1999, 52(5):991–994. DOI:10.1212/WNL.52.5.991.
- [32] KIM J H, PARK J, KIM Y H, et al. Characterization of cerebral microbleeds in idiopathic Parkinson's disease[J]. *Eur J Neurol*, 2015, 22(2):377–383. DOI:10.1111/ene.12584.
- [33] CHEN H, WAN H, ZHANG M, et al. Cerebral small vessel disease may worsen motor function, cognition, and mood in Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2021, 83: 86–92. DOI:10.1016/j.parkreldis.2020.12.025.
- [34] KIM K J, BAE Y J, KIM J, et al. The Prevalence of Cerebral Microbleeds in Non-Demented Parkinson's Disease Patients [J]. *J Korean Med Sci*, 2018, 33 (46) : e289. DOI: 10.3346/jkms.2018.33.e289.
- [35] CHUNG S J, YOO H S, SHIN N, et al. Perivascular Spaces in the Basal Ganglia and Long-term Motor Prognosis in Newly Diagnosed Parkinson Disease [J]. *Neurology*, 2021, 96 (16) : e2121–e2131. DOI:10.1212/WNL.00000000000011797.
- [36] SCHWARTZ R S, HALLIDAY G M, SOH D, et al. Impact of small vessel disease on severity of motor and cognitive impairment in Parkinson's disease[J]. *J Clin Neurosci*, 2018, 58:70–74. DOI:10.1016/j.jocn.2018.10.029.
- [37] FILIPPI M, SARASSO E, PIRAMIDE N, et al. Progressive brain atrophy and clinical evolution in Parkinson's disease[J]. *Neuroimage Clin*, 2020, 28: 102374. DOI: 10.1016/j.nicl.2020.102374.
- [38] ZEIGHAMI Y, FERESHTEHNEJAD S, DADAR M, et al. Assessment of a prognostic MRI biomarker in early de novo Parkinson's disease [J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 24: 101986. DOI:10.1016/j.nicl.2019.101986.
- [39] TESSITORE A, AMBONI M, CIRILLO G, et al. Regional Gray Matter Atrophy in Patients with Parkinson Disease and Freezing of Gait [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2012, 33 (9) : 1804–1809. DOI:10.3174/ajnr.A3066.
- [40] SU N, LIANG X, ZHAI F F, et al. The consequence of cerebral small vessel disease: Linking brain atrophy to motor impairment in the elderly[J]. *Hum Brain Mapp*, 2018, 39(11): 4452–4461. DOI:10.1002/hbm.24284.
- [41] DADAR M, GEE M, SHUAIB A, et al. Cognitive and motor correlates of grey and white matter pathology in Parkinson's disease[J]. *Neuroimage Clin*, 2020, 27: 102353. DOI:10.1016/j.nicl.2020.102353.
- [42] SIMON D K, TANNER C M, BRUNDIN P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology [J]. *Clin Geriatr Med*, 2020, 36 (1) : 1–12. DOI: 10.1016/j.cger.2019.08.002.
- [43] BERGKAMP M I, TULADHAR A M, VAN DER HOLST H M, et al. Brain atrophy and strategic lesion location increases risk of parkinsonism in cerebral small vessel disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 61: 94–100. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2018.11.010.
- [44] SONG I U, LEE J E, KWON D Y, et al. Parkinson's disease might increase the risk of cerebral ischemic lesions [J]. *Int J Med Sci*, 2017, 14(4):319–322. DOI:10.7150/ijms.18025.
- [45] STOJKOVIC T, STEFANOVA E, SOLDATOVIC I, et al. Exploring the relationship between motor impairment, vascular burden and cognition in Parkinson's disease [J]. *J Neurol*, 2018, 265(6):1320–1327. DOI:10.1007/s00415-018-8838-3.
- [46] MALEK N, LAWTON M A, SWALLOW D M, et al. Vascular disease and vascular risk factors in relation to motor features and cognition in early Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2016, 31(10):1518–1526. DOI:10.1002/mds.26698.
- [47] WUERFEL J, HAERTLE M, WAICZIES H, et al. Perivascular spaces-MRI marker of inflammatory activity in the brain? [J]. *Brain*, 2008, 131(Pt 9):2332–2340. DOI:10.1093/brain/awn171.
- [48] SHAHID M, KIM J, LEAVER K, et al. An increased rate of longitudinal cognitive decline is observed in Parkinson's disease patients with low CSF Aβ42 and an APOE ε4 allele [J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 127: 278–286. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.02.023.
- [49] HALL S, SUROVA Y, ÖHRFELT A, et al. Longitudinal Measurements of Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Parkinson's Disease [J]. *Mov Disord*, 2016, 31 (6) : 898–905. DOI: 10.1002/mds.26578.
- [50] VESELÝ B, REKTOR I. The contribution of white matter lesions (WML) to Parkinson's disease cognitive impairment symptoms: A critical review of the literature [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 22 Suppl 1: S166–S170. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.019.
- [51] RASMUSSEN M K, MESTRE H, NEDERGAARD M. The glymphatic pathway in neurological disorders [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17 (11) : 1016–1024. DOI: 10.1016/s1474-4422 (18) 30318-1.
- [52] BROWN R, BENVENISTE H, BLACK S E, et al. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease [J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(11): 1462–1473. DOI: 10.1093/cvr/cvy113.