

# 帕金森病认知障碍康复的研究进展

李学平<sup>1</sup> 吴鸣<sup>1</sup> 秦汉<sup>2</sup> 蔡宁宁<sup>3</sup> 陈苏徽<sup>1</sup> 王慧<sup>1</sup> 崔俊才<sup>1</sup> 刘磊<sup>1</sup>

<sup>1</sup>中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)康复医学科,合肥 230001; <sup>2</sup>安徽省第二人民医院康复医学科,合肥 230001; <sup>3</sup>南昌大学抚州医学院护理与康复学院,抚州 344000

通信作者:吴鸣,Email:ahslywm@163.com

**【摘要】**近年来针对帕金森病非运动症状(尤其是认知障碍)的康复越来越受到关注。当前临床针对帕金森病认知障碍常用的康复手段包括运动训练、认知训练、非侵入性脑刺激、虚拟现实技术等。本文就帕金森病认知障碍的病理生理机制及常用康复技术予以简要综述,为临床治疗提供参考资料。

**【关键词】**帕金森病; 认知障碍; 痴呆; 康复

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2024.03.017

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种与年龄相关的异质性多系统脑部疾病,患者通常伴有运动症状和非运动症状<sup>[1]</sup>。认知障碍是PD患者常见的一种非运动症状,包括PD轻度认知障碍(PD-mild cognitive impairment, PD-MCI)和PD痴呆(PD-dementia, PDD)<sup>[2]</sup>。相关流行病学调查发现,20%~33%的患者在诊断PD时已出现PD-MCI,而高达57%的PD患者在最初诊断后的5年内陆续出现PD-MCI<sup>[3-4]</sup>。虽然PD-MCI并非一定发展为PDD,但在PD-MCI持续1年的患者中,由PD-MCI发展为PDD的占比高达59%<sup>[5]</sup>。PD认知障碍具有高度异质性,通常涉及注意力、执行功能、视觉空间功能、语言和记忆力等,严重影响患者生活自理能力。虽然一些药物可改善PD患者认知障碍,但其治疗效果往往有限且存在副作用,因此积极寻求非药物治疗手段以减轻PD患者认知障碍具有重要意义。现就PD认知障碍康复治疗的相关研究进展予以综述,以期临床治疗PD患者提供策略及理论依据。

## PD 认知障碍的病理生理机制

关于PD认知障碍的病理生理机制目前尚未阐明,许多潜在的病理生理学理论部分解释了PD认知障碍,包括:①神经递质异常减少——相关研究发现,与没有痴呆的PD患者比较,PDD患者的中脑边缘多巴胺能神经元退化更显著,其乙酰胆碱酯酶的活性也明显降低<sup>[6-7]</sup>。McGuigan等<sup>[8]</sup>的一项对照研究发现,多巴胺能药物能改善PD患者的认知障碍。②皮质路易体的存在——PDD的主要神经病理学相关因素是路易体,通常在皮质和边缘脑区中存在<sup>[9]</sup>。在没有阿尔兹海默病病理改变的情况下,PD患者脑部(尤其是额叶和扣带回区)路易体的病变程度与认知障碍的严重程度相关。有研究对22例PDD死亡患者尸检后发现,其中20例PDD患者脑皮质发现有明显的路易体<sup>[10]</sup>。③伴随的血管病变——PD认知障碍患者往往表现为广泛性脑淀粉样血管病变。通过动脉自旋磁共振技术检测PD-MCI患者的脑血流量发现,与健康受试者比较,PD-MCI患者后顶叶、顶枕交界处的血流量明显偏低<sup>[11]</sup>。④脑部组织结构改变——相关研究发现,PD-MCI患者的额叶、颞叶、顶叶以及海马、杏仁核、壳核的灰质体积减少,同时患者表现出广泛的脑白质损伤<sup>[12-13]</sup>。经功能性磁共振检查发现,存在认知障碍的PD

患者在静息状态时其脑连通性减弱,而在认知训练期间表现出脑功能连接增强及脑激活值增加<sup>[14]</sup>。⑤阿尔兹海默病样病理学改变——大量研究发现,作为阿尔兹海默病标志性病理变化的 $\beta$ -淀粉样蛋白斑块和tau神经原纤维缠结,均与PDD患者的认知能力具有负相关性<sup>[15]</sup>。与没有痴呆的PD患者比较,PDD患者往往能发现更多的 $\beta$ -淀粉样蛋白斑块及tau神经原纤维缠结<sup>[16]</sup>。上述因素可能在PD发生、发展过程中共存并相互影响,使得PD认知障碍发病机制极其复杂。

## PD 认知障碍的康复治疗

### 一、运动训练

目前,采用运动训练预防认知障碍越来越受到临床关注。有规律的运动训练可增强神经突触可塑性、促进血管生成及神经发生,并对认知功能具有保护作用<sup>[17]</sup>。相关研究表明,不同形式的运动(包括有氧、抗阻、协调运动等)对PD患者认知功能均具有积极影响。Marusiak等<sup>[18]</sup>通过一项随机对照试验发现,8周中等强度的有氧间歇训练可改善PD患者的执行功能。David等<sup>[19]</sup>研究发现,每周进行2次60~90 min,持续24个月的渐进抗阻训练可改善PD患者的注意力及记忆力。此外协调性训练也对PD患者的执行功能具有积极影响<sup>[20]</sup>。但不同形式的运动改善PD患者认知障碍的机制可能有所不同。有动物实验发现,有氧运动对PD小鼠神经元及线粒体具有保护作用,并能激活谷氨酸能信号蛋白(如N-甲基-D-天冬氨酸和突触后密度蛋白等),抗阻运动能增加蛋白激酶C $\alpha$ 、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 及白介素1 $\beta$ 表达<sup>[21]</sup>;而协调性运动通常涉及机体前庭系统,能改善空间认知功能,并且前庭系统在解剖学上与内侧颞叶及顶颞皮质网络具有广泛联络<sup>[22]</sup>,这些均可能是导致PD患者认知功能改善的机制。上述研究结果还表明,运动训练虽然可以改善PD患者的认知障碍,但改善内容仅局限于某些认知领域,因此未来需进一步研究不同类型运动组合对PD患者认知功能的影响。此外,对运动训练的强度、持续时间以及PD患者认知功能改善在运动训练停止后能否维持仍需进一步探索。

### 二、认知训练

认知训练是基于重复执行认知任务会促使认知功能改善的理论,通过纸笔练习或计算机辅助游戏训练以提高患者在特

定认知领域中的表现。相关研究发现,认知训练可减轻 PD 患者的认知障碍程度,并阻止有轻度主观认知障碍的非痴呆 PD 患者转换为 PD-MCI 或 PDD<sup>[23]</sup>。推测其作用机制可能是认知训练能增强 PD 患者额叶与颞叶间的大脑功能连接,诱导 PD 患者大脑局部白质微观结构发生变化,从而改善认知功能<sup>[24-25]</sup>。认知训练主要包括传统的纸笔认知训练和计算机辅助认知训练。计算机辅助认知训练是目前最常用的方法,与传统的纸笔认知训练比较,计算机辅助认知训练在改善 PD 患者的执行功能、注意力方面更具优势<sup>[26]</sup>。Sinforiani 等<sup>[27]</sup>通过试点研究发现,计算机辅助认知训练可改善 PD-MCI 患者的语言流畅性、空间记忆及执行功能,并在 6 个月后的随访时发现疗效仍在持续。韩小改等<sup>[28]</sup>研究发现,与传统认知训练比较,计算机辅助认知训练在改善 PD-MCI 患者的视空间、执行功能及注意力方面更为显著。此外,一项针对 PDD 患者的研究发现,计算机辅助认知训练可能对 PDD 患者认知功能有益,但由于该研究样本量较小且未能获得统计学差异,因此未能得出明确结果<sup>[29]</sup>。但 van Balkom 等<sup>[30]</sup>的一项双盲随机对照试验发现,持续 8 周的计算机辅助认知训练并没有减轻 PD 患者的主观认知障碍。因此,未来需开展更多的临床研究去验证认知训练改善 PD 患者认知功能的有效性。

### 三、非侵入性脑刺激

目前针对 PD 认知障碍患者的非侵入性脑刺激主要包括经颅电刺激和重复经颅磁刺激。

1. 经颅电刺激:主要包括经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)和经颅交流电刺激。目前临床主要选用 tDCS 改善 PD 认知障碍。tDCS 通过在两电极(阴极、阳极)间的头皮处施加微弱电流刺激,能发挥神经调节作用。PD-MCI 患者的执行功能障碍与多巴胺缺失有关,tDCS 可通过皮质纹状体谷氨酸能通路诱导尾状核中的多巴胺释放,进而改善 PD 患者的执行功能<sup>[31]</sup>。相关功能性磁共振研究发现,将 tDCS 阳极置于 PD 患者背外侧前额叶皮质区,发现能增强额叶、顶叶及梭状回神经网络的连接性<sup>[32]</sup>。Bueno 等<sup>[33]</sup>将 tDCS 阳极置于 PD 患者左侧背外侧前额叶皮质区,阴极置于右眶额叶皮质区,电流强度为 2 mA,每次治疗 20 min,经治疗 2 次后发现 tDCS 可改善 PD 患者的语言流畅性及执行功能。Firouzi 等<sup>[34]</sup>研究发现,采用 tDCS 刺激初级运动皮质区可增强 PD-MCI 患者的内隐运动序列学习能力。此外 Del 等<sup>[35]</sup>通过一项随机交叉试验发现,每次 30 min,每周治疗 5 d,持续 2 周的经颅交流电刺激也可改善 PD 患者的认知功能。

2. 重复经颅磁刺激:经颅磁刺激是一种局灶性脑刺激技术,通过在线圈周围产生电磁场,从而暂时提高或抑制大脑局部区域神经元的兴奋性。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是指应用一系列定时重复的经颅磁刺激脉冲来调节神经组织兴奋性和大脑皮质功能<sup>[36]</sup>。相关研究发现,PD 患者的认知障碍与背外侧前额叶皮质及尾状核的激活水平减弱有关<sup>[37]</sup>。Alkhasli 等<sup>[38]</sup>研究发现,采用 rTMS 刺激 PD 患者左侧背外侧前额叶皮质区可诱导尾状核中内源性多巴胺释放,恢复纹状体内多巴胺水平,并促使大脑认知网络发生改变。Jiang 等<sup>[39]</sup>一项荟萃分析表明,采用 rTMS 多次刺激背外侧前额叶皮质区能显著改善 PD 患者的整体认知功能及执行功能。间歇性  $\theta$  短阵脉冲刺激(intermittent theta burst stimula-

tion, iTBS)是 rTMS 的一种新型刺激模式。近年来 iTBS 被逐渐应用于治疗 PD 患者认知功能障碍。Trung 等<sup>[40]</sup>一项随机对照试验发现,采用 iTBS 刺激左侧前额叶背外侧皮质区(每天 2 次,持续 3 d)可改善 PD-MCI 患者的整体认知功能及视觉空间功能。He 等<sup>[41]</sup>研究发现, iTBS 不仅能改善 PD-MCI 患者的整体认知功能,并且在 3 个月后随访时发现疗效仍在持续。

目前非侵入性脑刺激研究多以 PD-MCI 患者为观察对象,鲜见针对 PDD 患者的疗效报道;同时关于非侵入性脑刺激的治疗参数尚未达成共识,还需开展更多高质量的临床研究进一步探索。

### 四、虚拟现实技术及其他

虚拟现实技术(virtual reality, VR)是指通过计算机模拟现实环境的技术,用户可通过人机界面与虚拟环境进行交互。VR 作为一种新型康复手段,可让患者参与并沉浸在虚拟世界的活动中,同时患者也能从虚拟世界中获得反馈,从而提高其对康复训练计划的积极性及依从性。相关研究发现,在 VR 训练期间 PD 患者通过观察其行为可能会激活镜像神经元系统,而该系统与机体运动、言语及认知神经回路等密切相关,故有助于改善患者认知功能<sup>[42]</sup>。另外 VR 还可能通过增加脑功能连接来改善患者认知功能,如有功能性磁共振研究发现,PD 患者经 VR 认知训练后其视觉空间功能显著改善,可能与增强额、枕叶功能连接有关,而记忆及言语功能改善则可能与楔前叶的功能连接增强有关<sup>[43-44]</sup>。Maggio 等<sup>[45]</sup>将 20 例 PD-MCI 患者随机分为实验组及对照组,实验组给予每周 3 次,每次 60 min,持续 8 周的 VR 训练,对照组则在相同时间内进行传统的纸笔认知训练,结果表明实验组患者在执行功能及视觉空间能力方面的改善情况均显著优于对照组。Maidan 等<sup>[46]</sup>研究发现,与仅进行跑步机训练比较,在 VR 模拟下的跑步机训练更有利于提高 PD 患者的注意力。随着技术进步,除了定制的 VR 系统之外,游戏结合 VR 训练也被引入作为 PD 患者认知障碍康复的工具。Hajebrahimi 等<sup>[47]</sup>研究发现,基于 VR 的游戏训练在改善 PD 患者认知功能及运动症状方面均优于传统运动疗法,提示基于 VR 的游戏训练可能是治疗 PD 患者认知障碍的一个新方向。

此外音乐疗法也可改善 PD 患者的认知障碍。如有研究发现,音乐疗法可改善 PD 患者的执行功能、注意力、记忆力及言语功能<sup>[48]</sup>。推测其机制可能与促进纹状体系统多巴胺释放,激活小脑-丘脑-皮质网络以及诱导神经可塑性改变有关<sup>[49]</sup>。但音乐疗法的效果因人而异,同时患者对音乐的偏好也会影响疗效,并且在音乐疗法停止后患者认知功能改善往往会迅速消失。

### 结语

当前临床针对 PD 认知障碍患者多以药物治疗为主,但效果并不理想,亟待改进干预手段。本文总结了近年来针对 PD 认知障碍常用的康复干预技术,以期为临床治疗提供参考。目前关于 PD 认知障碍治疗的临床研究大多为小样本且普遍采用单一干预方案,对 PD 认知障碍的病理生理机制也未完全阐明,因此未来需进一步扩大样本量并探索非药物干预的联合治疗,同时也需对 PD 认知障碍的发生机制进行深入探讨,以明确其病理生理特点,为临床医师制订 PD 认知障碍患者的康复干预方案提供依据。



## 参 考 文 献

- [1] Aarsland D, Batzu L, Halliday GM, et al. Parkinson disease-associated cognitive impairment[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 47. DOI: 10.1038/s41572-021-00280-3.
- [2] Corallo F, De Cola MC, Buono LV, et al. Observational study of quality of life of Parkinson's patients and their caregivers[J]. *Psychogeriatrics*, 2017, 17(2): 97-102. DOI: 10.1111/psyg.12196.
- [3] Lawson RA, Yarnall AJ, Duncan GW, et al. Stability of mild cognitive impairment in newly diagnosed Parkinson's disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88(8): 648-652. DOI: 10.1136/jnnp-2016-315099.
- [4] Goldman JG, Vernaleo BA, Camicioli R, et al. Cognitive impairment in Parkinson's disease: a report from a multidisciplinary symposium on unmet needs and future directions to maintain cognitive health[J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2018, 4: 19. DOI: 10.1038/s41531-018-0055-3.
- [5] Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes OB, et al. Natural course of mild cognitive impairment in Parkinson disease: A 5-year population-based study[J]. *Neurology*, 2017, 88(8): 767-774. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003634.
- [6] Schrag A, Siddiqui UF, Anastasiou Z, et al. Clinical variables and biomarkers in prediction of cognitive impairment in patients with newly diagnosed Parkinson's disease: a cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(1): 66-75. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30328-3.
- [7] Zach H, Dirks MF, Roth D, et al. Dopamine-responsive and dopamine-resistant resting tremor in Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2020, 95(11): e1461-e1470. DOI: 10.1212/WNL.00000000000010316.
- [8] McGuigan S, Zhou SH, Brosnan MB, et al. Dopamine restores cognitive motivation in Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2019, 142(3): 719-732. DOI: 10.1093/brain/awy341.
- [9] Halliday GM, Leverenz JB, Schneider JS, et al. The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2014, 29(5): 634-650. DOI: 10.1002/mds.25857.
- [10] Bohnen NI, Muller ML, Kotagal V, et al. Heterogeneity of cholinergic denervation in Parkinson's disease without dementia[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012, 32(8): 1609-1617. DOI: 10.1038/jcbfm.2012.60.
- [11] Shang S, Wu J, Chen YC, et al. Aberrant cerebral perfusion pattern in amnesic mild cognitive impairment and Parkinson's disease with mild cognitive impairment: a comparative arterial spin labeling study[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2021, 11(7): 3082-3097. DOI: 10.21037/qims-20-1259.
- [12] Li QQ, Wu K, Xu JL, et al. White matter damage in patients with mild cognitive impairment in Parkinson's disease[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2022, 12(2): 1290-1298. DOI: 10.21037/qims-21-579.
- [13] Donzuso G, Monastero R, Cicero CE, et al. Neuroanatomical changes in early Parkinson's disease with mild cognitive impairment: a VBM study, the Parkinson's Disease Cognitive Impairment Study (PaCoS)[J]. *Neurol Sci*, 2021, 42(9): 3723-3731. DOI: 10.1007/s10072-020-05034-9.
- [14] Suo X, Lei D, Li N, et al. Brain functional network abnormalities in Parkinson's disease with mild cognitive impairment[J]. *Cereb Cortex*, 2022, 32(21): 4857-4868. DOI: 10.1093/cercor/bhab520.
- [15] Compta Y, Parkkinen L, O'Sullivan SS, et al. Lewy- and Alzheimer-type pathologies in Parkinson's disease dementia: which is more important? [J]. *Brain*, 2011, 134(5): 1493-1505. DOI: 10.1093/brain/awr031.
- [16] Kotzbauer PT, Cairns NJ, Campbell MC, et al. Pathologic accumulation of  $\alpha$ -synuclein and A $\beta$  in Parkinson disease patients with dementia[J]. *Arch Neurol*, 2012, 69(10): 1326-1331. DOI: 10.1001/archneurol.2012.1608.
- [17] Gomes-Osman J, Cabral DF, Morris TP, et al. Exercise for cognitive brain health in aging: A systematic review for an evaluation of dose[J]. *Neurol Clin Pract*, 2018, 8(3): 257-265. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000460.
- [18] Marusiak J, Fisher BE, Jaskólska A, et al. Eight weeks of aerobic interval training improves psychomotor function in patients with Parkinson's disease-randomized controlled trial[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(5): 880. DOI: 10.3390/ijerph16050880.
- [19] David FJ, Robichaud JA, Leurgans SE, et al. Exercise improves cognition in Parkinson's disease: the PRET-PD randomized, clinical trial[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(12): 1657-1663. DOI: 10.1002/mds.26291.
- [20] de Oliveira RT, Felipe LA, Bucken Gobbi LT, et al. Benefits of exercise on the executive functions in people with Parkinson disease: a controlled clinical trial[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2017, 96(5): 301-306. DOI: 10.1097/PHM.0000000000000612.
- [21] Oroszi T, Geerts E, de Boer SF, et al. Whole body vibration improves spatial memory, anxiety-like behavior, and motor performance in aged male and female rats[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 13: 801828. DOI: 10.3389/fnagi.2021.801828.
- [22] Hitiér M, Besnard S, Smith PF. Vestibular pathways involved in cognition[J]. *Front Integr Neurosci*, 2014, 8: 59. DOI: 10.3389/fnint.2014.00059.
- [23] van Balkom TD, Berendse HW, van der Werf YD, et al. COGTIPS: a double-blind randomized active controlled trial protocol to study the effect of home-based, online cognitive training on cognition and brain networks in Parkinson's disease[J]. *BMC Neurol*, 2019, 19(1): 179. DOI: 10.1186/s12883-019-1403-6.
- [24] Díez-Cirarda M, Ojeda N, Pena J, et al. Increased brain connectivity and activation after cognitive rehabilitation in Parkinson's disease: a randomized controlled trial[J]. *Brain Imaging Behav*, 2017, 11(6): 1640-1651. DOI: 10.1007/s11682-016-9639-x.
- [25] Vriend C, van Balkom TD, Berendse HW, et al. Cognitive training in Parkinson's disease induces local, not global, changes in white matter microstructure[J]. *Neurotherapeutics*, 2021, 18(4): 2518-2528. DOI: 10.1007/s13311-021-01103-9.
- [26] Bernini S, Panzarasa S, Barbieri M, et al. A double-blind randomized controlled trial of the efficacy of cognitive training delivered using two different methods in mild cognitive impairment in Parkinson's disease: preliminary report of benefits associated with the use of a computerized tool[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2021, 33(6): 1567-1575. DOI: 10.1007/s40520-020-01665-2.
- [27] Sinforiani E, Banchieri L, Zucchella C, et al. Cognitive rehabilitation in Parkinson's disease[J]. *Arch Gerontol Geriatr Suppl*, 2004, 9: 387-391. DOI: 10.1016/j.archger.2004.04.049.
- [28] 韩小改, 李学, 李林忆, 等. 计算机辅助认知训练对帕金森病患者认知功能的影响[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2019, 22(16): 1826-1832. DOI: 10.12083/SYSJ.2019.16.306.
- [29] Folkerts AK, Dorn ME, Roheger M, et al. Cognitive stimulation for individuals with parkinson's disease dementia living in long-term care: preliminary data from a randomized crossover pilot study[J]. *Parkinsons*

- Dis, 2018, 2018; 8104673. DOI: 10.1155/2018/8104673.
- [30] van Balkom TD, Berendse HW, van der Werf YD, et al. Effect of eight-week online cognitive training in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, controlled trial [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2022, 96: 80-87. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2022.02.018.
- [31] Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS) [J]. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128(1): 56-92. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.10.087.
- [32] Pereira JB, Junque C, Bartres-Faz D, et al. Modulation of verbal fluency networks by transcranial direct current stimulation (tDCS) in Parkinson's disease [J]. *Brain Stimul*, 2013, 6(1): 16-24. DOI: 10.1016/j.brs.2012.01.006.
- [33] Bueno MEB, do Nascimento Neto LI, Terra MB, et al. Effectiveness of acute transcranial direct current stimulation on non-motor and motor symptoms in Parkinson's disease [J]. *Neurosci Lett*, 2019, 696: 46-51. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.12.017.
- [34] Firouzi M, Van Herk K, Kerckhofs E, et al. Transcranial direct-current stimulation enhances implicit motor sequence learning in persons with Parkinson's disease with mild cognitive impairment [J]. *J Neuropsychol*, 2021, 15(3): 363-378. DOI: 10.1111/jnp.12231.
- [35] Del Felice A, Castiglia L, Formaggio E, et al. Personalized transcranial alternating current stimulation (tACS) and physical therapy to treat motor and cognitive symptoms in Parkinson's disease: a randomized cross-over trial [J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 22: 101768. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.101768.
- [36] Valero-Cabre A, Amengual JL, Stengel C, et al. Transcranial magnetic stimulation in basic and clinical neuroscience: a comprehensive review of fundamental principles and novel insights [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2017, 83: 381-404. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.10.006.
- [37] Monchi O, Stoessl AJ. Imaging neural correlates of mild cognitive impairment in Parkinson's disease [J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(8): 653-655. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70162-X.
- [38] Alkhasli I, Sakreida K, Mottaghy FM, et al. Modulation of fronto-striatal functional connectivity using transcranial magnetic stimulation [J]. *Front Hum Neurosci*, 2019, 13: 190. DOI: 10.3389/fnhum.2019.00190.
- [39] Jiang Y, Guo Z, McClure MA, et al. Effect of rTMS on Parkinson's cognitive function: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Neurol*, 2020, 20(1): 377. DOI: 10.1186/s12883-020-01953-4.
- [40] Trung J, Hanganu A, Jobert S, et al. Transcranial magnetic stimulation improves cognition over time in Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 66: 3-8. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2019.07.006.
- [41] He W, Wang JC, Tsai PY. Theta burst magnetic stimulation improves Parkinson's s-related cognitive impairment: a randomised controlled study [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2021, 35(11): 986-995. DOI: 10.1177/1545968321104131.
- [42] Mao H, Li Y, Tang L, et al. Effects of mirror neuron system-based training on rehabilitation of stroke patients [J]. *Brain Behav*, 2020, 10(8): e01729. DOI: 10.1002/brb3.1729.
- [43] Kang JM, Kim N, Lee SY, et al. Effect of cognitive training in fully immersive virtual reality on visuospatial function and frontal-occipital functional connectivity in predementia: randomized controlled trial [J]. *J Med Internet Res*, 2021, 23(5): e24526. DOI: 10.2196/24526.
- [44] Hajebrahimi F, Velioglu HA, Bayraktaroglu Z, et al. Clinical evaluation and resting state fMRI analysis of virtual reality based training in Parkinson's disease through a randomized controlled trial [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 8024. DOI: 10.1038/s41598-022-12061-3.
- [45] Maggio MG, De Cola MC, Latella D, et al. What about the role of virtual reality in Parkinson disease's cognitive rehabilitation? preliminary findings from a randomized clinical trial [J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2018, 31(6): 312-318. DOI: 10.1177/0891988718807973.
- [46] Maidan I, Rosenberg-Katz K, Jacob Y, et al. Disparate effects of training on brain activation in Parkinson disease [J]. *Neurology*, 2017, 89(17): 1804-1810. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004576.
- [47] Hajebrahimi F, Velioglu HA, Bayraktaroglu Z, et al. Clinical evaluation and resting state fMRI analysis of virtual reality based training in Parkinson's disease through a randomized controlled trial [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 8024. DOI: 10.1038/s41598-022-12061-3.
- [48] 郭巧珍, 郭卫娜, 李哲, 等. 音乐疗法在帕金森病中治疗的应用 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2022, 44(4): 377-380. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.04.021.
- [49] Lesiuk T, Bugos JA, Murakami B. A rationale for music training to enhance executive functions in Parkinson's disease: an overview of the problem [J]. *Healthcare*, 2018, 6(2): 35. DOI: 10.3390/healthcare6020035.

(修回日期: 2023-10-07)

(本文编辑: 易 浩)

