

- prospective cohort study[J]. J Foot Ankle Res, 2015, 8(1): 31.
- [32] Janssen CA, Oude Voshaar MAH, Ten Klooster PM, et al. Prognostic factors associated with early gout flare recurrence in patients initiating urate-lowering therapy during an acute gout flare[J]. Clin Rheumatol, 2019, 38(8):2233—2239.
- [33] Rome K, Erikson K, Otene C, et al. Clinical characteristics of foot ulceration in people with chronic gout[J]. Int Wound J, 2016, 13(2):209—215.
- [34] Xu J, Lin C, Zhang P, et al. Risk factors for ulceration over tophi in patients with gout[J]. Int Wound J, 2017, 14(4):704—707.
- [35] Höhne A, Ali S, Stark C, et al. Reduced plantar cutaneous sensation modifies gait dynamics, lower-limb kinematics and muscle activity during walking[J]. Eur J Appl Physiol, 2012, 112(11):3829—3838.
- [36] Rome K, Stewart S, Vandal AC, et al. The effects of commercially available footwear on foot pain and disability in people with gout: a pilot study[J]. BMC Musculoskeletal Disord, 2013, 14(1):278.
- [37] Brenton-Rule A, Dalbeth N, Edwards NL, et al. Experience of finding footwear and factors contributing to footwear choice in people with gout: a mixed methods study using a web-based survey[J]. J Foot Ankle Res, 2019, 12: 3.
- [38] Rome K, Frecklington M, McNair P, et al. Footwear characteristics and factors influencing footwear choice in patients with gout[J]. Arthritis Care Res, 2011, 63(11):1599—1604.
- [39] Frecklington M, Dalbeth N, McNair P, et al. Effects of a footwear intervention on foot pain and disability in people with gout: a randomised controlled trial[J]. Arthritis Res Ther, 2019, 21(1):104.
- [40] Stewart S, Dalbeth N, McNair P, et al. The effect of good and poor walking shoe characteristics on plantar pressure and gait in people with gout[J]. Clin Biomech, 2014, 29(10):1158—1163.
- [41] Yick KL, Tse LT, Lo WT, et al. Effects of indoor slippers on plantar pressure and lower limb EMG activity in older women[J]. Appl Ergon, 2016, 56:153—159.
- [42] 霍洪峰, 孟欢欢, 朱瑶佳, 等. 鞋垫类型对行走相关肌群肌电活动及足底压力的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2019, 34(4):440—446.
- [43] Kao JL, Hung JJ, Huang CH, et al. Giant tophi in the calf[J]. Intern Med, 2012, 51(3):335—336.
- [44] Fong DT, Pang KY, Chung MM, et al. Evaluation of combined prescription of rocker sole shoes and custom-made foot orthoses for the treatment of plantar fasciitis[J]. Clin Biomech, 2012, 27(10):1072—1077.

## ·综述·

# 路易体痴呆临床研究进展\*

刘 琪<sup>1</sup> 贾伟丽<sup>1</sup> 刘 畅<sup>1</sup> 张美美<sup>1</sup> 赵依双<sup>2</sup> 张玉梅<sup>2,3</sup>

路易体痴呆(dementia with Lewy bodies, DLB)是一种神经变性性痴呆,以细胞内路易体(Lewy bodies, LB)沉积为病理特点,临床表现为波动性认知功能障碍、视幻觉和帕金森综合征。这一疾病由Lewy等<sup>[1]</sup>于1912年首次报道。由于帕金森病(Parkinson disease, PD)患者晚期可发展为帕金森病痴呆(Parkinson's disease with dementia, PDD),且PDD患者中脑内也存在LB,故区别二者十分困难。有学者制定了1年原则,即若患者发生痴呆在锥体外系症状1年后则倾向于诊断为PDD,反之,痴呆发生于锥体外系症状前或者后1年

内则倾向于诊断为DLB<sup>[2]</sup>。近期也有学者提出DLB与PDD是同种疾病的不同进展形式<sup>[3]</sup>。此外,有研究在DLB患者发现老年斑(senile plaque, SP)和神经元纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT)沉积,提示DLB与阿尔兹海默病(Alzheimer disease, AD)存在相似性和联系<sup>[4]</sup>。

## 1 DLB的流行病学

DLB约占全部痴呆的10%—20%。在老年性痴呆患者(发病年龄大于65岁)中的发病仅次于AD<sup>[5]</sup>。

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2021.03.023

\*基金项目:国家重点研发项目分课题(SQ2018YFC200065-02)

1 首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心,北京市,100070; 2 首都医科大学附属北京天坛医院康复医学科; 3 通讯作者  
第一作者简介:刘琪,女,硕士,住院医师; 收稿日期:2020-01-28

DLB多发于70—85岁,在大于75岁痴呆人群中占5%,患病率0.02—33.3/1000人,发病率3.5/100,000人每年<sup>[6]</sup>。研究报道DLB比PDD临床发病早5年(DLB患者发病年龄77岁,PDD患者发病年龄82岁);且DLB患者中男性约占70%(PDD男性患者为49%)<sup>[7]</sup>。此外,有学者发现:结合疾病进展,约有20%—25%痴呆患者通过尸检确诊为DLB,可见这一疾病漏诊率较高<sup>[1,7]</sup>。猜测原因可能与PDD、AD的临床表现叠加有关。

## 2 DLB相关基因

即使DLB患者多为散发,但已有报道发现其也存在家族聚集倾向<sup>[8]</sup>,提示基因变异也许是DLB发病的危险因素。由于基因突变导致的DLB约占全部的36%<sup>[9]</sup>。但由于DLB易误诊、漏诊且常和AD等共病,故DLB家族的遗传谱系获取较难,因此目前多数对DLB基因相关研究的对象为散发型DLB<sup>[9-10]</sup>。

一项关于DLB的全基因组关联分析(genome-wide association study, GWAS)共纳入1743例DLB患者(1324由死后尸检确诊)和4453对照组,发现三个基因突变与DLB的发病显著存在关联,分别是与PD发病相关的(alpha-synuclein, SNCA)、(glucocerebrosidase, GBN)和与AD相关的(Apolipoprotein, APOE)。此外BCL7C/STX1B和GABRB3等也被证实与DLB相关<sup>[9]</sup>。

### 2.1 SNCA

SNCA参与编码 $\alpha$ 突触核蛋白,与DLB发病相关但具体机制不明。有学者猜测SNCA通过干扰细胞膜结合活性使突触核蛋白的聚集导致DLB;此外SNCA与LB在神经元中聚集这一过程也存在着高度联系<sup>[11]</sup>。

SNCA基因的p.Ala53Thr及p.Glu46Lys位点突变已被发现于PDD和DLB患者中<sup>[12]</sup>。此外,单核苷酸多态性研究显示PD发病相关rs356182位点突变与DLB发病无关,而rs7681440位点与DLB相关<sup>[13]</sup>。rs7681440位点是SNCA的负调控因子RP11-67M1.1的数量性基因座。可通过增加SNCA的表达从而导致DLB的发病<sup>[9]</sup>。

### 2.2 APOE

APOE与AD和DLB发病存在相关性,但与AD相比APOE的多态性和血管因素对DLB发病影响相对较小<sup>[9]</sup>。此外,APOE并非PD的致病基因,提示此基因是痴呆的影响因素。

APOE编码脂蛋白E,此蛋白负责脂蛋白的结合、运输和受体介导的内吞作用<sup>[14]</sup>。APOE通过影响 $\alpha$ 突触核蛋白的聚集和清除导致AD。近期研究发现此基因还可通过Tau蛋白磷酸化、神经重塑和神经免疫途径致病。APOE主要有两个位点突变(rs429358、rs7412),其中 $\epsilon$ 4型变异是DLB的危险因素<sup>[15]</sup>。且 $\epsilon$ 4型DLB患者比基因正常组更早死亡<sup>[16]</sup>。此外,

$\epsilon$ 2型的保护作用在DLB患者中影响较小<sup>[17]</sup>。

但也有学者提出APOE对DLB的影响是因为此病与AD共病较多<sup>[18]</sup>。且目前对 $\epsilon$ 4型变异与有LB而无 $\alpha$ 突触核蛋白的DLB发病的相关性尚未研究。

### 2.3 GBA

GBA基因纯合子突变会导致戈谢病,而此基因的杂合子突变与PD(OR=5.43)和DLB(OR=8.28)发病相关<sup>[19]</sup>。研究发现GBA突变的PD患者发生认知障碍的风险高2.4倍<sup>[19]</sup>。此外GBA突变的DLB患者发病和死亡时间更早<sup>[10]</sup>,提示此基因与LBD的关系。

GBA变异减少了溶酶体酶, $\beta$ -葡萄糖脑苷脂酶( $\beta$ -glucocerebrosidase, Gcase)的活性。Gcase活性减少加剧了溶酶体内 $\alpha$ 突触核蛋白的沉积,由于溶酶体的减少使更多的蛋白发生沉积,形成恶性循环。有研究通过DLB与AD、FTD对比发现,Gcase在DLB患者脑脊液中显著减少,从而验证上述机制<sup>[20]</sup>。

## 3 DLB病理改变

对于突触核蛋白病,病理分类是由蛋白聚集的细胞而不是区域决定的<sup>[21]</sup>,如 $\alpha$ 突触核蛋白如果沉积在少突胶质细胞包涵体中则考虑多系统萎缩,沉积在LB中则诊断DLB。有学者也通过分区细化了DLB的分类:脑干型、边缘系统型和皮质型<sup>[22]</sup>。DLB患者中还存在其他病理改变如血管改变、tau蛋白的沉积<sup>[23,65]</sup>。

### 3.1 LB与DLB

LB是一种胞浆内的嗜伊红圆形小体,是 $\alpha$ 突触核蛋白由可溶性变为不溶性异常聚集而成。LB只沉积在神经元的胞质,分布于患者的大脑皮质及皮质下核团。LB可导致线粒体损伤和碎片,最终使细胞凋亡<sup>[24]</sup>。有学者猜测此过程开始于肠道神经系统,而后才发展到中枢神经系统<sup>[25]</sup>。对于中枢系统,LB首先沉积在舌咽、迷走神经和网状系统中,然后沉积于脑干和边缘系统,最后向上进入皮质。有学者通过对DLB患者临床演变进行追踪并制定了六期分期系统:1、2阶段的特征为自主神经系统和嗅觉功能的障碍;3、4阶段特征为睡眠和运动障碍;5、6阶段由情绪和认知功能障碍占主导地位<sup>[25]</sup>。但目前LB的沉积顺序仍未有相关解释。

有学者通过尸检发现大于60岁以上的人中约10%存在LB的沉积,且多数人生前无DLB或PD的相关症状,提示LB也许可以被视为与年龄相关的正常变体<sup>[26]</sup>。

### 3.2 DLB与其他神经变性病的重叠

如前所述,DLB患者大脑病理学也会存在淀粉样 $\beta$ 斑块、Tau蛋白等沉积。一项研究表明,61%的DLB患者的尸检病理学分析也可诊断为阿尔茨海默病<sup>[27]</sup>。 $\alpha$ 突触核蛋白和泛素可沉积在脑干核、杏仁核、基底神经节、边缘系统、皮质

(主要在2,3,5,6层,额顶颞叶)及外周自主神经系统<sup>[28]</sup>。

4 DLB的临床表现

1996年Mckeith首次制定了第一个DLB诊断标准,于2005年,2017年更新了两版。其中2005年的标准使用最频繁<sup>[29]</sup>(表1)。

LBD三个核心临床特征为:波动性的认知功能障碍、反复发作的视幻觉(visual hallucinations, VHs)及帕金森综合征。但上述表现是常见病发展到一定阶段才会出现的症状。早期通过一些非特异性症状可怀疑此病:如嗅觉减退和便秘。与AD相比,DLB睡眠障碍更常见<sup>[30]</sup>。快速眼动期睡眠行为障碍(rapid eye movement sleep behaviour disorder, RBD)是DLB相对典型的早期症状,可在痴呆或运动症状产生前很多年发生<sup>[31]</sup>。一项对RBD患者追踪近4年的研究显示,这些患者中约45%符合PD及DLB的诊断标准<sup>[32]</sup>。RBD的病因可能为LB在脑中网状激活系统中的各种核团中的沉积及延髓胆碱能通路障碍<sup>[33]</sup>。

4.1 视幻觉

DLB患者的幻觉常为详细、反复的VHs,以人或动物为对象的静音图像,如坚信别人在床下,DLB患者清醒时能回忆起幻觉。它是区分PD和DLB最主要的症状,PD产生的幻觉常由药物引起<sup>[34]</sup>。与AD相比,DLB患者VH的发生率更高,且VH和DLB患者痴呆的严重程度相关<sup>[35-36]</sup>。VH疾病末期,一些患者会发展为药物难治的妄想和围绕幻觉构建的偏执狂。VH发生的原因与枕叶视皮质、视神经的LB沉积和眼球本身多巴胺能传递的丢失有关<sup>[37]</sup>。

4.2 波动性认知功能障碍

相比与AD,DLB患者的短期记忆障碍不突出,在视觉空间、注意力和执行缺陷认知领域更明显。有学者发现74%的病理性确诊的DLB患者存在早期视空间损伤,但AD患者只有45%<sup>[35]</sup>。视空间缺陷可表现为在驾驶、行走、测量距离时难以判断距离。医生可通过画钟试验检测到空间缺陷:DLB患者绘制的数字常局限于时钟的一侧,且间隔不均匀。谵妄可能是DLB的前驱症状,学者认为谵妄和痴呆可能是认知障碍进程发展的不同阶段<sup>[38]</sup>。DLB患者认知波动性常为波动性的警觉和注意力症状,表现为:忽然凝视,类似于失神发作;短暂的注意力不集中;发作性的白天嗜睡等,上述表现被认为是LB沉积于胆碱能通路所引起<sup>[27]</sup>。

4.3 运动症状

DLB患者最初可表现为进行性认知功能减退而不伴运动症状,且约14%DLB患者从未有过运动症状<sup>[39]</sup>。与PD相比,仅约45%DLB患者有震颤症状,且多为双侧同时起病。研究发现有震颤症状的DLB患者对多巴胺能药物反应较好<sup>[81]</sup>。与震颤相比,DLB患者轴性症状如姿势不稳等发生率更高,然而多巴胺能药物对轴性症状改善效果不明显<sup>[40]</sup>。

除上述症状外,抗精神病药物过度敏感效应(neuroleptic hypersensitivity)、情绪变化、自主功能障碍等也为DLB的支持症状<sup>[41]</sup>。抗精神病药物过度敏感效应指使用抗精神病药物后运动和认知症状的恶化,与剂量无关。DLB患者的情绪症状可表现为抑郁、冷漠和焦虑。自主功能障碍表现为体位性低血压、心动过速、便秘和勃起功能障碍。

表1 2005年Mckeith等制定的路易体痴呆(DLB)诊断标准

| 项目                | 内容                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 必要特征 <sup>a</sup> | 痴呆,渐进性认知功能下降,影响到正常的社交和工作能力;认知障碍以注意力、执行功能和视空间缺陷最为突出,在疾病早期显著的或持续的记忆下降并非必需的,但通常出现在疾病的进展过程中                                                                                                                                  |
| 核心特征 <sup>b</sup> | 波动性的认知功能障碍;主要表现为注意力和警觉性随时间显著变化;反复发作的形象生动的视幻觉;自发的帕金森综合征                                                                                                                                                                   |
| 提示特征 <sup>c</sup> | 快速动眼期睡眠行为障碍;镇静药物高度敏感;PECT或PET显示基底节区多巴胺转运体摄取减少                                                                                                                                                                            |
| 支持特征 <sup>d</sup> | 反复的摔倒或晕厥;短暂的、无法解释的意识丧失;严重的自主神经功能障碍,如体位性低血压、尿失禁;其他形式的幻觉;系统性妄想;抑郁;头颅CT或者MRI提示内侧额叶结构相对正常;SPECT或PET提示枕叶代谢普遍减低;心肌造影提示碘苄胍摄取减低;脑电图提示慢波,颞叶出现短暂尖波                                                                                 |
| 不支持特征             | 出现脑血管病的局灶性神经系统体征或脑影像学证据;检查提示出现其他可导致类似临床症状的躯体疾病或脑部疾病;痴呆严重时才出现帕金森综合征样表现                                                                                                                                                    |
| 症状发生的时间顺序         | DLB的痴呆症状通常发生在类似PD的运动症状之前或同时发生,帕金森病痴呆应该是在PD的基础上发生痴呆。在临床实践中,应选择最合适的术语,有时可以使用总称如路易小体疾病,研究中区别DLB和帕金森病痴呆通常采用“1年原则”,即帕金森综合征1年内出现痴呆为DLB,1年后为帕金森痴呆,也有一些研究采用其他时间间隔,但会使研究间的比较困难,在一些临床病理的研究或临床试验中,通常会纳入临床亚型,称为路易体病或 $\alpha$ 突触核蛋白病 |

注:a.诊断可能或很可能DLB所必需的;b.诊断很可能DLB需要2个核心特征,可能的DLB需要1个核心特征;c.至少1个核心特征加上至少1个提示特征可诊断很可能的DLB,缺乏核心特征,仅1个或以上的提示特征可考虑诊断可能的DLB,无核心特征不能诊断很可能的DLB;d.通常存在,但并不提高诊断的特异性;DLB:路易体痴呆;PD:帕金森病



## 5 药物治疗

目前尚无对DLB的有效药物治疗方法。症状性治疗药物针对症状单一,且其副作用会加重其他症状,故也应谨慎使用。DLB疾病修饰作用药物的临床试验尚在进行,这些试验致力于改善胆碱能和5-羟色氨酸能通路,增加Gcase活性以及减少 $\alpha$ 突触核蛋白聚集<sup>[42]</sup>。

### 5.1 胆碱酯酶抑制剂

随机对照研究和meta分析已证实胆碱酯酶抑制剂可改善患者的幻觉、妄想和淡漠,但会恶化锥体外系症状<sup>[43-44]</sup>。多奈哌齐和卡巴拉汀是治疗DLB认知症状的1类证据<sup>[45]</sup>,其中多奈哌齐对DLB患者认知改善最有效<sup>[43]</sup>。且通过心理评估研究发现,多奈哌齐的剂量为10mg/day时对认知有显著改善<sup>[46]</sup>,加兰他敏对RBD的资料有限。

美金刚作为一种n-甲基-D-天门冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体拮抗剂,常用于改善AD患者的认知。随机对照研究发现美金刚可减轻DLB和PDD患者的行为症状,但这种作用对PDD患者更有效<sup>[47]</sup>。美金刚对DLB患者的效果尚存在争议:一些meta分析和临床研究发现此药对DLB患者的认知改善无明显作用<sup>[43-44]</sup>。但有学者发现虽然美金刚对MMSE的评分无改善,但可改善RBD症状<sup>[48]</sup>。此外,虽没有报道说明美金刚可加重精神症状,但一项研究过程中发现3个DLB患者在治疗后出现妄想和幻觉的加重<sup>[49]</sup>。

### 5.2 多巴胺能药物

仅32%—50%DLB患者通过卡比多巴、左旋多巴治疗运动症状有所改善,多巴胺能药物的有效性也可作为PDD和DLB的鉴别之一<sup>[50]</sup>。但是这种有效性存在个体差异,有学者认为这种差异性可能是由于LB脑中分布区域及程度的不同造成的<sup>[34]</sup>。且运动症状的严重程度似乎并未与多巴胺能、胆碱能、去甲肾上腺素能、血清素能系统的缺陷程度相关,这一理论也可以解释左旋多巴治疗的有限性<sup>[51]</sup>。

### 5.3 抗精神病药物

因DLB患者的抗精神病药物过度敏感效应,抗精神病药物会加重锥体外系症状和增加脑血管不良反应风险的副作用,因此在抗胆碱酯酶抑制剂及左旋多巴无效,且VHs严重影响日常生活时才应考虑<sup>[52]</sup>,且只能小剂量和单药应用<sup>[53]</sup>。经典抗精神病药氟哌啶醇禁用;二代如利培酮、奥氮平应尽量避免;非典型抗精神病药氯氮平、喹硫平对纹状体多巴胺能D2受体拮抗少因而降低了锥体外系风险,可应用<sup>[54]</sup>。因氯氮平诱导发生中性粒细胞减少症的副作用,故二者中喹硫平为首选。

很多证据表明5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)2A受体在腹侧视觉通路神经传导中的作用<sup>[55]</sup>。匹莫沙林是一种非典型抗精神病药,可高度选择性拮抗5-HT2A受体,已被批准用于治疗PD精神病。匹莫沙林对运动症状无恶化,其

安全性高可早期及长期应用。一项病例对照研究证实给予匹莫沙林40mg/天可显著改善PD患者精神及睡眠症状<sup>[56]</sup>。但尚无对DLB的研究<sup>[42]</sup>。此外,约33%患者的运动症状改善伴随着精神症状的恶化以视幻觉的产生最为严重<sup>[57]</sup>。

### 5.4 其他治疗

与AD相比,DLB患者的焦虑、抑郁和冷漠症状更为严重,发生率约占30%—60%,5-HT神经通路的阻断可能是其发生机制<sup>[58]</sup>。然而对DLB患者抑郁治疗的研究较少,选择性5-HT再摄取抑制剂如西酞普兰和米氮常被用于治疗抑郁,但这些药物可加重RBD且导致白天嗜睡<sup>[59]</sup>。

体位性低血压可给予物理治疗,对于严重体位性低血压,米多君、氟氢可的松、屈昔多巴可适当应用<sup>[60]</sup>。排尿功能异常由于逼尿肌过度兴奋引起,肌松药如达非那新、曲司氯铵、奥昔布宁可考虑使用,但可能会恶化患者的认知<sup>[61]</sup>。对于嗜睡和白天睡眠过多患者可适当使用莫达非尼<sup>[62]</sup>。

DLB的平均生存期为4.7年,PDD的平均生存期为3.8年<sup>[7]</sup>。有研究对AD和DLB患者进行神经心理评估发现,DLB患者简易精神状态量表评分平均每年减少2.1分,而AD患者为1.6分每年,PDD患者1.8分每年,提示DLB的认知障碍发展速度较AD快<sup>[63]</sup>。此外DLB发生跌倒、精神错乱和肺炎的风险更高<sup>[64]</sup>,这使得DLB的花费及护理负担更高,预后更差<sup>[5]</sup>。

## 参考文献

- [1] Stahnisch FW, Koehler PJ. Three 20th-century multiauthored handbooks serving as vital catalyzers of an emerging specialization: a case study from the history of neurology and psychiatry[J]. J Nerv Ment Dis, 2012, 200(12): 1067—1075.
- [2] Lippa CF, Duda JE, Grossman M, et al. DLB and PDD boundary issues: diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers[J]. Neurology, 2007, 68(11): 812—819.
- [3] Berg D, Postuma RB, Bloem B, et al. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2014, 29(4): 454—462.
- [4] Fogaem C, Manckoundia P. Lewy body disease: clinical and pathological "overlap syndrome" between synucleinopathies (Parkinson disease) and tauopathies (Alzheimer disease)[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2018, 18(5): 24.
- [5] Mueller C, Ballard C, Corbett A, et al. The prognosis of dementia with Lewy bodies[J]. Lancet Neurol, 2017, 16(5): 390—398.
- [6] Savica R, Grossardt BR, Bower JH, et al. Incidence of dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia[J]. JAMA Neurol, 2013, 70(11): 1396—1402.
- [7] Savica R, Grossardt BR, Bower JH, et al. Survival and causes of death among people with clinically diagnosed

- synucleinopathies with parkinsonism: a population-based study [J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(7): 839—846.
- [8] Nervi A, Reitz C, Tang MX, et al. Familial aggregation of dementia with Lewy bodies [J]. *Arch Neurol*, 2011, 68(1): 90—93.
- [9] Guerreiro R, Ross OA, Kun-Rodrigues C, et al. Investigating the genetic architecture of dementia with Lewy bodies: a two-stage genome-wide association study [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(1): 64—74.
- [10] Nalls MA, Duran R, Lopez G, et al. A multicenter study of glucocerebrosidase mutations in dementia with Lewy bodies [J]. *JAMA Neurol*, 2013, 70(6): 727—735.
- [11] Kramer ML, Schulz-Schaeffer WJ. Presynaptic Alpha-synuclein aggregates, not Lewy bodies, cause neurodegeneration in dementia with Lewy bodies [J]. *J Neurosci*, 2007, 27(6): 1405—1410.
- [12] Singleton AB, Farrer M, Johnson J, et al. Alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease [J]. *Science*, 2003, 302(5646): 841.
- [13] Guella I, Evans DM, Szu-Tu C, et al. alpha-synuclein genetic variability: A biomarker for dementia in Parkinson disease [J]. *Ann Neurol*, 2016, 79(6): 991—999.
- [14] Cacace R, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited [J]. *Alzheimers Dement*, 2016, 12(6): 733—748.
- [15] Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families [J]. *Science*, 1993, 261(5123): 921—923.
- [16] Keogh MJ, Kurzawa-Akanbi M, Griffin H, et al. Exome sequencing in dementia with Lewy bodies [J]. *Transl Psychiatry*, 2016, 6: e728.
- [17] Berge G, Sando SB, Rongve A, et al. Apolipoprotein E epsilon2 genotype delays onset of dementia with Lewy bodies in a Norwegian cohort [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85(11): 1227—1231.
- [18] Tsuang D, Leverenz JB, Lopez OL, et al. APOE epsilon4 increases risk for dementia in pure synucleinopathies [J]. *JAMA Neurol*, 2013, 70(2): 223—228.
- [19] Creese B, Bell E, Johar I, et al. Glucocerebrosidase mutations and neuropsychiatric phenotypes in Parkinson's disease and Lewy body dementias: Review and meta-analyses [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2018, 177(2): 232—241.
- [20] Gegg ME, Schapira AHV. The role of glucocerebrosidase in Parkinson disease pathogenesis [J]. *FEBS J*, 2018, 285(19): 3591—3603.
- [21] Wakabayashi K, Miki Y. Multi-organ distribution of alpha-synuclein pathology in dementia with lewy bodies [J]. *Brain Nerve*, 2018, 70(5): 489—500.
- [22] Marui W, Iseki E, Kato M, et al. Pathological entity of dementia with Lewy bodies and its differentiation from Alzheimer's disease [J]. *Acta Neuropathol*, 2004, 108(2): 121—128.
- [23] Harding AJ, Broe GA, Halliday GM. Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe [J]. *Brain*, 2002, 125(Pt 2): 391—403.
- [24] Stefanis L. Alpha-Synuclein in Parkinson's disease [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2(2): a009399.
- [25] Goedert M, Jakes R, Spillantini MG. The synucleinopathies: twenty years on [J]. *J Parkinsons Dis*, 2017, 7(s1): S51—S69.
- [26] Dickson DW, Fujishiro H, DelleDonne A, et al. Evidence that incidental Lewy body disease is pre-symptomatic Parkinson's disease [J]. *Acta Neuropathol*, 2008, 115(4): 437—444.
- [27] Schneider JA, Arvanitakis Z, Yu L, et al. Cognitive impairment, decline and fluctuations in older community-dwelling subjects with Lewy bodies [J]. *Brain*, 2012, 135(Pt 10): 3005—3014.
- [28] McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium [J]. *Neurology*, 2017, 89(1): 88—100.
- [29] McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium [J]. *Neurology*, 2005, 65(12): 1863—1872.
- [30] Chwiczek L, Breitve M, Hynninen M, et al. Higher frequency and complexity of sleep disturbances in dementia with lewy bodies as compared to Alzheimer's disease [J]. *Neurodegener Dis*, 2016, 16(3-4): 152—160.
- [31] Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE, et al. Inclusion of RBD improves the diagnostic classification of dementia with Lewy bodies [J]. *Neurology*, 2011, 77(9): 875—882.
- [32] Genier Marchand D, Montplaisir J, Postuma RB, et al. Detecting the cognitive prodrome of dementia with lewy bodies: a prospective study of REM sleep behavior disorder [J]. *Sleep*, 2017, 40(1): doi: 10.1093/sleep/zsw014.
- [33] Boeve BF, Silber MH, Saper CB, et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease [J]. *Brain*, 2007, 130(Pt 11): 2770—2788.
- [34] Jellinger KA. Dementia with lewy bodies and Parkinson's disease-dementia: current concepts and controversies [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2018, 125(4): 615—650.
- [35] Tiraboschi P, Salmon DP, Hansen LA, et al. What best differentiates Lewy body from Alzheimer's disease in early-stage dementia? [J]. *Brain*, 2006, 129(Pt 3): 729—735.
- [36] Ballard C, Pigott M, Johnson M, et al. Delusions associ-

- ated with elevated muscarinic binding in dementia with Lewy bodies[J]. *Ann Neurol*, 2000, 48(6): 868—876.
- [37] Bodis-Wollner I. Retinopathy in Parkinson Disease[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2009, 116(11): 1493—1501.
- [38] Hsieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, et al. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2008, 63(7): 764—772.
- [39] McKeith IG, Ballard CG, Perry RH, et al. Prospective validation of consensus criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies[J]. *Neurology*, 2000, 54(5): 1050—1058.
- [40] Petrova M, Mehrabian-Spasova S, Aarsland D, et al. Clinical and neuropsychological differences between mild Parkinson's disease dementia and dementia with lewy bodies[J]. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2015, 5(2): 212—220.
- [41] Taylor JP, McKeith IG, Burn DJ, et al. New evidence on the management of Lewy body dementia[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(2): 157—169.
- [42] Velayudhan L, Ffytche D, Ballard C, et al. New therapeutic strategies for lewy body dementias[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2017, 17(9): 68.
- [43] Matsunaga S, Kishi T, Yasue I, et al. Cholinesterase inhibitors for lewy body disorders: a meta-analysis[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2016, 19(2): pyv086.
- [44] Stinton C, McKeith I, Taylor JP, et al. Pharmacological management of lewy body dementia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Psychiatry*, 2015, 172(8): 731—742.
- [45] Ukai K, Fujishiro H, Iritani S, et al. Long-term efficacy of donepezil for relapse of visual hallucinations in patients with dementia with Lewy bodies[J]. *Psychogeriatrics*, 2015, 15(2): 133—137.
- [46] Ikeda M, Mori E, Kosaka K, et al. Long-term safety and efficacy of donepezil in patients with dementia with Lewy bodies: results from a 52-week, open-label, multicenter extension study[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2013, 36(3—4): 229—241.
- [47] Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Memantine for Lewy body disorders: systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2015, 23(4): 373—383.
- [48] Larsson V, Engedal K, Aarsland D, et al. Quality of life and the effect of memantine in dementia with lewy bodies and Parkinson's disease dementia[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2011, 32(4): 227—234.
- [49] Wang HF, Yu JT, Tang SW, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(2): 135—143.
- [50] Molloy S, McKeith IG, O'Brien JT, et al. The role of levodopa in the management of dementia with Lewy bodies[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76(9): 1200—1203.
- [51] Alves G, Larsen JP, Emre M, et al. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2006, 21(8): 1123—1130.
- [52] Galasko D. Lewy body disorders[J]. *Neurol Clin*, 2017, 35(2): 325—338.
- [53] Boot BP. Comprehensive treatment of dementia with Lewy bodies[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2015, 7(1): 45.
- [54] Connolly BS, Fox SH. Drug treatments for the neuropsychiatric complications of Parkinson's disease[J]. *Expert Rev Neurother*, 2012, 12(12): 1439—1449.
- [55] Ballanger B, Strafella AP, van Eimeren T, et al. Serotonin 2A receptors and visual hallucinations in Parkinson disease[J]. *Arch Neurol*, 2010, 67(4): 416—421.
- [56] Fox SH. Pimavanserin as treatment for Parkinson's disease psychosis[J]. *The Lancet*, 2014, 383(9916): 494—496.
- [57] Goldman JG, Goetz CG, Brandabur M, et al. Effects of dopaminergic medications on psychosis and motor function in dementia with Lewy bodies[J]. *Mov Disord*, 2008, 23(15): 2248—2250.
- [58] Culo S, Mulsant BH, Rosen J, et al. Treating neuropsychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies: a randomized controlled-trial[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2010, 24(4): 360—364.
- [59] Tousi B. Diagnosis and management of cognitive and behavioral changes in dementia with lewy bodies[J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2017, 19(11): 42.
- [60] Gibbons CH, Schmidt P, Biaggioni I, et al. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension[J]. *J Neurol*, 2017, 264(8): 1567—1582.
- [61] Palma JA, Kaufmann H. Treatment of autonomic dysfunction in Parkinson disease and other synucleinopathies[J]. *Mov Disord*, 2018, 33(3): 372—390.
- [62] Lapid MI, Kuntz KM, Mason SS, et al. Efficacy, safety, and tolerability of armodafinil therapy for hypersomnia associated with dementia with lewy bodies: a pilot study[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2017, 43(5—6): 269—280.
- [63] Blanc F, Mahmoudi R, Jonveaux T, et al. Long-term cognitive outcome of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies: dual disease is worse[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2017, 9(1): 47.
- [64] Vardy E, Holt R, Gerhard A, et al. History of a suspected delirium is more common in dementia with Lewy bodies than Alzheimer's disease: a retrospective study[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2014, 29(2): 178—181.