·标准与规范·

2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(四):认知障碍疾病的辅助检查

中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组
中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会

认知障碍疾病的辅助检查包括体液检查、影像学检查、电生理检查和基因检测等。选择适当的辅助检查可以有效辅助认知障碍疾病的诊断和鉴别诊断,监测疾病进程。

体液检测

体液标志物主要有三个来源:血液、尿液、脑脊液。以阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)为例,一个理想的生物学标志物应满足以下标准[1]:(1)反映 AD 中枢神经系统病理生理的基本特点,且经过尸检神经病理证实;(2)具有高敏感度和特异度(均 80% 以上);(3)对于早期 AD 诊断同样有效,并能确认 AD 的严重程度指导治疗;(4)高度可靠、非侵入性、易于检查、价格低廉。

一、血液检测

1. 认知障碍疾病病因诊断相关的血液检测指标:血液的检测目的包括:(1)揭示认知障碍疾病的病因;(2)发现潜在的危险因素;(3)发现存在的伴随疾病或并发症。患者的认知功能下降可能和代谢、感染、中毒等全身和(或)脑部疾病相关,血液检查可以为病因诊断提供重要参考依据。首次就诊的认知障碍患者应进行以下血液学检测:全血细胞计数、肝肾功能、甲状腺功能、甲状旁腺功能、电解质、血糖、叶酸、维生素 B_{12}、同型半胱氨酸、红细胞沉降率、HIV、梅毒螺旋体抗体、重金属、药物或毒物检测、肿瘤标志物、副肿瘤抗体、免疫全套,以及其他代谢和内分泌系统疾病。

2. AD 诊断相关的血液标志物:糖原合成酶激酶-3(glycogen synthase kinase-3, GSK3)在 AD 发病中起着重要的作用。在早期的 AD 患者中,GSK-3 水平明显升高[2](Ⅲ级证据)。血小板中也存在与脑内相同的裂解淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)的酶,由此产生少量 β-淀粉样蛋白(amyloid β, Aβ)多肽。AD 和轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者的血小板 APP 高分子量(相对分子质量 120 000 ~ 130 000)与相对分子质量(110 000)的比值减低,但在其他痴呆中无类似改变。其检测的敏感度和特异度达到 80% ~ 95%[3],而且低 APP 130∶110 比率与 AD 的严重程度和进展相关[4]。此外,有研究显示胆碱酯酶抑制剂治疗后,AD 患者 APP 130∶110 比率正常化[5],提示其可能作为疗效判定的指标(Ⅱ级证据)。

血浆中的 Aβ 也是 AD 患者一个重要的体液指标。家族性 AD 患者中血浆总 Aβ 或 $Aβ_{42}$ 水平增高[6](Ⅱ级证据)。散发性 AD 患者在初始阶段,血浆 $Aβ_{42}$ 水平较正常人增高,但随着时间的进展,在 AD 患者出现明显的认知功能障碍时血浆 $Aβ_{42}$ 水平及 $Aβ_{42}/Aβ_{40}$ 比值均下降[7](Ⅱ级证据),提示血浆 Aβ 测定水平虽然尚不能用于诊断,但根据其随时间的变化,可以辅助评估 AD 的进展和监测疗效。

其他与 AD 相关的血液标志物中,血浆蛋白酶 C1 抑制剂、胰腺激素原和纤维蛋白原 γ 链的特异度较高[8](Ⅱ级证据)。此外,血清中的 C 反应蛋白、抗胰凝乳蛋白酶、巨球蛋白、白介素和同型半胱氨酸等与炎症反应相关的标志物被认为可能是潜在的 AD 标志物[9](Ⅱ级证据)。与脂质代谢相关的低甘油磷脂(细胞膜完整性破坏引起)和鞘磷脂[10](Ⅱ级证据),低 24-脱氢胆固醇,高神经酰胺/神经鞘磷脂比值和脂质过氧化代谢异常[11](均为Ⅲ级证据)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.15.003

基金项目:国家自然科学基金(81530036);国家自然科学基金国家重大科研仪器研制项目(31627803);北京市医院管理局"使命"人才计划(SML20150801);北京学者;北京市科学技术委员会资助课题(Z161100000216137)

通信作者:贾建平,100053 北京,首都医科大学宣武医院神经疾病高创中心,神经内科;北京市老年认知障碍疾病重点实验室;首都医科大学神经变性病与记忆障碍疾病临床诊疗与研究中心;教育部神经变性病重点实验室;国家老年疾病临床医学研究中心;Email:jjp@ccmu.edu.cn

万方数据

也是AD潜在的标志物。

二、尿液检测

1. 认知障碍疾病病因诊断相关尿液检测指标：与血液检查相似，可对首次就诊的痴呆患者进行如下尿液检测以明确认知障碍的可能病因或发现伴随疾病：激素代谢产物、尿磷、尿钙、尿糖、尿液酸碱度、肌酐清除率、药物或毒物检测、重金属浓度检测等。同时，当患者血同型半胱氨酸明显升高时，需注意同时完善尿同型半胱氨酸，以及血和尿的氨基酸检测，以排除甲基丙二酸血症。

2. AD诊断相关的尿液标志物：研究报道，AD患者的AD7C神经丝蛋白（neural thread protein, NTP）与健康对照组比较差异有统计学意义[12]，其敏感度和特异度都很高，但这一发现还需进一步得到其他实验室的证据支持，而且这种方法要求样本蛋白预纯化，所以目前尚未通过FDA的批准（Ⅲ级证据）。

【推荐】

对所有首次就诊的认知障碍患者进行以下血液学检测有助于揭示认知障碍的病因、发现伴随疾病：全血细胞计数、肝肾功能、甲状腺功能、甲状旁腺功能、电解质、血糖、叶酸、维生素B_{12}、同型半胱氨酸、红细胞沉降率、HIV、梅毒螺旋体抗体、重金属、药物或毒物检测。（专家共识）

血液和尿液的标志物检测目前仍处于研究探索阶段，不作为痴呆与认知障碍的临床诊断的常规检查。（专家共识）

三、脑脊液检测

1. 认知障碍疾病病因诊断相关脑脊液检测指标：对血管炎、感染或脱髓鞘疾病疑似者需进行脑脊液（cerebrospinal fluid, CSF）细胞计数、蛋白质、葡萄糖和蛋白电泳分析检测。对疑似自身免疫性脑炎的患者应完善CSF自身免疫性脑炎抗体的检测。对疑似副肿瘤综合征的患者应完善CSF副肿瘤抗体的检测。一些特殊蛋白，如Aβ、总Tau蛋白、磷酸化Tau蛋白、14-3-3蛋白的检测，有助于了解痴呆病因，并一定程度上有助于鉴别不同痴呆亚型。

2. AD诊断相关的脑脊液标志物：为了准确诊断AD，在结合其他评估的基础上（病史、神经心理学评估和常规影像学检查排除继发性原因），至少应分析4种CSF生物标志物（$A\beta_{42}$、$A\beta_{42}$:$A\beta_{40}$、T-tau和P-tau_{181}）。

淀粉样蛋白（Aβ）聚集形成寡聚体、纤维和斑块是AD核心的分子病理机制。CSF淀粉样蛋白相关生物标志物主要包括$A\beta_{42}$和$A\beta_{40}$。在散发性AD患者中，CSF $A\beta_{42}$水平明显下降[13]，在MCI患者中，通过检测CSF $A\beta_{42}$诊断AD的平均特异度是64%，敏感度是81%[14]（Ⅰ级证据）。CSF $A\beta_{42}$:$A\beta_{40}$比值相较于$A\beta_{42}$降低能更显著地反映AD的病理变化[15]。CSF $A\beta_{42}$:$A\beta_{40}$用于诊断AD的敏感度为64%～88%，而特异度为70%～78%[14]（Ⅰ级证据）。当用CSF $A\beta_{42}$鉴别AD和非AD痴呆时，其平均特异度是75%，敏感度是63%。可能的解释是，中枢神经系统的其他神经退行性疾病和非退行性疾病也可以导致其显著下降，如路易体痴呆（Dementia with Lewy bodies, DLB）、克-雅病（Creutzfeldt-Jakob disease, CJD）、多系统萎缩（multiple system atrophy, MSA）、肌萎缩侧索硬化（amyotrophic lateral sclerosis, ALS）等。

脑脊液Tau蛋白的增多反映了AD患者大脑中轴索退行性变和神经纤维缠结的改变，释放了相关Tau蛋白至CSF中。在AD患者中，CSF T-tau的含量显著增加约300%，其敏感度和特异度达到80%～90%[16-17]（Ⅱ级证据）。但当与其他神经退行性疾病如额颞叶痴呆（frontotemporal dementia, FTD）或血管性痴呆（vascular dementia, VaD）相比时，检测AD患者CSF T-tau的水平其特异度只有50%～60%[13,18]。事实上，T-tau是从整体上反映了大脑皮质轴索的损害，在DLB、卒中、脑创伤和CJD患者中也可见。T-Tau极度升高提示CJD可能，CJD CSF中T-tau含量常高于AD，联合14-3-3蛋白检测，对CJD敏感度可达96%，特异度达84%[19]（Ⅱ级证据）。相比于T-tau，CSF P-tau的升高更能反映AD的病理生理改变，P-tau水平升高特异地提示脑内有神经纤维缠结形成。P-tau_{181}可以用来鉴别AD与FTD、DLB、VaD和抑郁等[20]（Ⅱ级证据）。由于AD源性MCI初期患者脑脊液P-tau的显著增高，因而P-tau可以作为该类疾病的早期标志物[21]。

在诊断时综合考虑4个脑脊液生物标志物$A\beta_{42}$、$A\beta_{42}$:$A\beta_{40}$、T-tau和P-tau_{181}至关重要。如果3个CSF生物标志物都异常，高度提示CSF的改变是由AD引起的[22]。联合应用$A\beta_{42}$和Tau预测MCI患者转换为AD的准确性已经达到80%以上[23]（Ⅰ级证据）。

当然，在临床工作中还可能出现很多非典型的情况，如CSF仅表现为$A\beta_{42}$减低和（或）低比值$A\beta_{42}$:$A\beta_{40}$，而T-tau和P-tau_{181}是正常的，这种结果

万方数据

提示处于 AD 病理进程中间阶段的可能性。当 3 个关键生物标志物的 CSF 浓度都在正常范围内时，基本可以暂时排除 AD[22]。

相较于外周生物标志物，CSF 虽然可以更直接地反映颅内与 AD 相关的生化改变，但 CSF 从抽取到检测各个环节都可能对其最终结果产生误差和偏倚，这也是全球各个实验室 $A\beta_{42}$、$A\beta_{40}$ 等结果阈值不同的原因，故各发表的研究结果较难直接进行横向标准化比较。此外，AD 是一个从认知功能正常到痴呆一个逐渐发展过程，因此 AD 的生物标志物沿着特定曲线随着时间变化，患者在达到 CSF 截点前可能需要数年时间，所以对于临床前期的 AD 患者，当症状与 CSF 结果不符时，诊断时要格外谨慎。

【推荐】

推荐脑脊液检查为痴呆患者的常规检查。（专家共识）

对拟诊 AD 患者推荐进行 CSF T-tau、P-tau_{181} 和 $A\beta_{1-42}$ 检测。（B 级推荐）

对快速进展的痴呆患者推荐进行 CSF 14-3-3 蛋白、自身免疫性脑炎抗体、副肿瘤相关抗体检测。（B 级推荐）

影像学检查

神经影像学是排除其他可治疗性痴呆、辅助临床各种痴呆的诊断及鉴别的重要手段。

一、头颅 CT

头颅 CT（computed tomography, CT）扫描主要用于排除其他可治疗性疾病引起的痴呆，如肿瘤、血肿及脑积水等，对 VaD 的诊断辅助作用更为明显。AD 患者头颅 CT 可见脑萎缩，AD 患者的脑萎缩改变主要在颞叶、脑白质及脑灰质。颞叶（内侧颞叶）萎缩表现为颞叶脑沟增多、加深，颞中回变窄，鞍上池和环池增宽、侧脑室颞角扩大；脑白质萎缩显示第三脑室和侧脑室体部增宽；脑灰质普遍萎缩，可见双侧大脑半球脑沟增多、加深和脑裂增宽。有研究者[24]对 44 例经组织病理学检测诊断为 AD 患者，进行 CT 扫描随访观察证实，AD 患者有双侧侧脑室扩大，CT 显示双侧侧脑室横径 1 年增大≥3 cm，对确定 AD 诊断有意义（Ⅱ级证据），但传统 CT 难以准确显示海马结构，诊断痴呆的特异度并不高，临床主要用于疑似痴呆的筛查检查。

二、头颅 MRI

诊断痴呆必需的头颅磁共振（magnetic resonance imaging, MRI）序列有 3D-T_1 加权像、T_2 加权像、液体翻转成像（fluid attenuated inversion recovery, FLAIR）和 T_2 梯度回波序列（T2 * -gradient echo）。如没有 3D-T_1 加权像，可行冠状位的 T_1 替代。通过 MRI 可以显示内侧颞叶、海马等关键部位的萎缩。弥散加权成像技术（diffusion-weighted imaging, DWI）和 T_1 增强可以用于炎症、肿瘤导致痴呆患者的诊断和鉴别，如 DWI 显示血管性痴呆中的新发梗死灶，CJD 患者皮质和纹状体的异常。T_1 增强可显示年轻患者可能存在的感染（如单纯疱疹病毒性脑炎）或是炎症改变（血管炎、结节病和多发性硬化）等病因。

（一）阿尔茨海默病

目前 MRI 应用于 AD 的诊断主要检查技术有：结构核磁（structural MRI findings, sMRI），功能核磁（functional MRI, fMRI），和弥散加权成像技术（DWI）。

1. 结构核磁：结构核磁首先是除外可治疾病，如脑肿瘤、正常颅压脑积水，再次是显示 AD 相关的特异结构的改变。内侧颞叶，尤其是海马和内嗅皮质改变是结构核磁有关 AD 研究最经典的发现。海马容积缩小常作为 AD 诊断和判断疾病进展的指标之一，但不是最为敏感的影像标志物，因为在精神分裂症[25]和抑郁症[26]中也可有类似表现。67% ~ 100% 轻度 AD 患者有海马萎缩，其对轻中度 AD 诊断的敏感度及特异度为 85% 和 88%[27]（Ⅰ级证据）。在 7T 的磁场中，早期 AD 患者的海马 CA1 区顶部的神经纤维网和辐射层/腔隙层的分子结构受累[28]。辐射层的变薄在 APOE ε4 携带者中更明显，辐射层变薄提示转化为 AD 的风险增加[29]。AD 患者的内嗅皮质、小脑下脚、CA1、CA1-2 和全海马缩小，而遗忘型 MCI 患者的 CA1-2 亚区缩小，小脑下脚、CA1 缩小提示转化为 AD 的风险增高[30]。上述研究表明随着自动测量法的发展，海马亚区测量有利于 AD 的预测和早期临床诊断。

晚发 AD（发病年龄 >65 岁）在结构核磁的表现主要是内侧颞叶萎缩，海马和内嗅皮质是最早受累的部位。内侧颞叶萎缩在区分轻、中度 AD 与正常人的敏感度和特异度均 >85%[31]，且用于鉴别 AD 与 DLB、VaD 的敏感度和特异度均在 90% 以上[32]。荟萃分析表明结构核磁显示内侧颞叶萎缩对于提示 MCI 向 AD 的转化敏感度 73%，特异度 81%[33]。早发 AD（发病年龄 <65 岁）相比晚发 AD，内侧颞叶萎缩不明显，但是顶叶、颞叶外侧和额叶改变更加突出[34]。非典型 AD 患者首发症状以视空间、视知觉

万方数据

或是语言障碍为表现而非记忆障碍，多见于早发型 AD。非典型 AD 的内侧颞叶改变常常缺如，颞、顶叶皮质萎缩用于区分非典型 AD 与 FTD 的准确性比海马萎缩更高（81% 比 74%）[35]。

观察头颅 MRI 的脑皮质的动态变化也有助于 AD 的诊断。研究发现遗忘型 MCI 患者 2 年后颞、顶、额叶皮质的萎缩速度快于同龄人，以左侧颞叶皮质和海马旁回最为显著[36]。对转化为 AD 或 MCI 的患者进行 10 年随访发现，主要萎缩部位在内侧颞叶、扣带回后部、楔叶和额叶眶回[37]。

结构核磁中的灰质萎缩和 PET 显像的淀粉样蛋白负荷的关系是近来临床前 AD 的研究热点。淀粉样蛋白负荷过重的患者的脑萎缩的典型部位有内嗅皮质、颞中回、颞下回、顶下小叶和海马[38]，因此联合结构核磁和 PET 可以提高 AD 早期诊断的力度，但是健康人群出现单一高淀粉样蛋白负荷或是脑皮质萎缩都不是诊断 AD 的标志[39]。结构核磁中的影像生物标志物用于诊断和预测的准确性还有赖于测量标准的进一步统一。

2. 弥散加权成像（diffusion tensor imaging, DTI）：DTI 是最常用的弥散加权成像技术。描述白质微结构的参数还有各向异性（fractional anisotropy, FA）和平均扩散率（mean diffusivity, MD）。DTI 研究发现可能的 AD 患者存在胼胝体压部、上纵束和扣带回白质纤维改变。AD 的白质病变主要是与记忆相关的长束白质如穹窿、钩束和扣带回改变，额叶与颞叶相连接的白质纤维也有损害[40]，且扣带回白质纤维改变主要在前部和后部，与结构核磁、功能核磁和 PET 显像所示相符[41]。DTI 可以显示 AD 的早期改变，但应用于临床还有待于检查方法标准化[42]。

3. 功能核磁和脑灌注成像：功能核磁（functional MRI，fMRI）是通过探测脑血氧水平（blood oxygenation dependent level, BOLD）来研究脑区激活的技术。静息状态网络（Resting state networks）是指脑处于清醒状态但是未进行某项特殊活动时的序贯激活模式，以缺陷模式网络（default mode network, DMN）研究最多。研究静息状态网络连接就是定量研究不同脑区活动的时间关联，存在高度关联的不同区域则认为存在功能连接。功能连接的减少提示网络完整性下降。AD 早期存在 DMN 受损[43]。联合 PET 淀粉样蛋白显像，发现高淀粉样蛋白负荷的无症状患者存在 DMN 的破坏，提示相比认知功能的减退，内源性网络连接破坏是 AD 更早期病变的标志[44]。很多神经心理疾病和其他痴呆类型都存在 DMN 的改变，因此 DMN 变化对 AD 的诊断和预测价值有待研究。临床确诊 AD 的低灌注脑区主要集中在扣带回后部、颞顶叶和额叶皮质，以核磁为基础的动态敏感度对比（dynamic susceptibility contrast）和动脉自旋标记（arterial spin labeling）有助于 AD 与 FTD 的鉴别[45]，但是无法鉴别 AD 与 VaD[46]。

（二）血管性痴呆

VaD 的影像学改变包括脑血管病变及相关的脑萎缩。依据 VaD 的 NINDS-AIREN 诊断标准，通过影像学特点诊断 VaD 的可靠性为 40% ~60%（Ⅰ级证据）[47]。一些特征性血管病变影像，有助于提高对 VaD 识别率。如常染色体显性皮质下梗死和白质脑病（CADASIL）典型的 MRI 表现是在颞极、U 型纤维的顶部、外囊、岛叶区域 T_2 加权像上高信号，而在基底节、内囊、丘脑、脑桥区域多发局灶点状出血[48]。淀粉样血管变性是老年人脑叶出血最常见的原因，主要是淀粉样物质沉积于脑皮质表面和软脑膜的中小血管内膜和外膜，而深部灰质核团不受累。可能为淀粉样血管变性的诊断是至少 2 个脑叶的急性或是慢性出血，并且缺乏其他出血的原因[49]。

（三）路易体痴呆

DLB 的皮质萎缩可能包括颞、顶、额叶和内侧岛叶，也有严格限于额叶和顶叶萎缩的类型[32]。与 AD 相比，DLB MRI 的典型标志是相比同等病情 AD，内侧颞叶相对保留，并且经病理证实，敏感度 91%，特异度 94%[50]。因此诊断标准提出相对保留的内侧颞叶更支持 DLB 的诊断。与 AD 相比，DLB 皮质下结构如壳核萎缩明显，而尾状核无显著改变[51]。DLB 的萎缩比 AD 更集中于中脑、下丘脑和 meynert 基底神经核而非海马和颞顶叶皮质[52]。这些改变对于早期患者的鉴别意义不明，而且 AD 与 DLB 存在一定程度的重叠使得这些标志用于鉴别的效力减弱。

（四）额颞叶痴呆

FTD MRI 上表现为大脑非弥漫均匀萎缩，主要表现为额叶和前颞叶显著局限性萎缩，一般双侧对称，但 Pick 病可以不对称，通常为左侧优势半球萎缩明显，患者的顶叶、颞上回后 2/3 及枕叶常不受累，表现脑回变窄，两侧侧脑室前角和颞角扩大，其中呈“气球样”扩大是该病的影像学特征，锥体外系神经核（尤其是豆状核）、岛叶皮质和前胼胝体常受

万方数据

累，MRI T_2 加权像可显示受累脑皮质和白质区高信号有助于诊断 FTD（Ⅰ级证据）[53]。

行为变异型额颞叶痴呆（behavioural variant of frontotemporal dementia, bvFTD）表现为内侧颞叶、眶回-岛叶和颞叶前部皮质的萎缩，在 T_1 冠状位上表现为“刀边征”（knife-edge atrophy）。内侧颞叶受累以前部受累为主，即杏仁核受累而海马常常保留。但是该特征不是必须出现的[54]。有关 FTD 的大规模脑容积测量研究指出 FTD 应该分为四个亚型，额叶萎缩型（额叶为主型和额颞叶变异型）和颞叶萎缩型（颞叶为主型和颞额顶叶亚型）[54]。MRI 上明显的额叶萎缩或是非对称性的额叶萎缩，对于鉴别 FTD 与非 FTD 痴呆的敏感度为 71% 和特异度为 93%[55]。经病理证实的 MRI 显像发现对于鉴别 FTD 与 AD 最敏感的特点是前、下、外侧颞叶萎缩，敏感度 90% 以上，前部萎缩较后部萎缩明显，半球的非对称性萎缩对于鉴别 FTD 与 AD 的敏感度为 85%[56]。额颞叶非对称性萎缩常可见另外的 2 种额颞叶痴呆亚型：语义性痴呆和进行性非流利性失语症的患者。与 AD 相比，语义性痴呆患者的左侧颞叶萎缩病变范围较大，且萎缩病变范围可累及颞极、海马旁回和外侧颞叶[57]（Ⅱ级证据），而进行性非流利性失语则表现为明显的左侧额叶后部和岛叶萎缩为主[58]（Ⅱ级证据）。

（五）其他类型痴呆

T_1 矢状位上中脑萎缩、第三脑室的扩大、小脑上脚和额叶皮质萎缩提示进行性核上性麻痹（progressive superanuclear palsy, PSP）的诊断[59]。PSP 的 MRI 显示中脑和第三脑室周围区域的萎缩为其主要形态学改变，轴位显示中脑形态酷似蝴蝶状；矢状位可见中脑显著萎缩就像尖细的鸟嘴，称“鸟嘴征”，如其厚度 < 14 mm 时对诊断 PSP 有意义[60]（Ⅰ级证据）。使用线性测量 MR-帕金森指数（例如中脑、脑桥、小脑中脚和上脚）可以有效区分 PSP、帕金森病（Parkinson disease, PD）及 MSA[61]。亨廷顿病（Huntington's disease）早在发病前很多年就可以出现双侧纹状体的萎缩[62]。在 CJD 病例中 T_2 加权像和 FLAIR 像上可以见到典型的皮质或是纹状体的高信号，而 DWI 则可以显示在 T_2 加权像和 FLAIR 尚未显示的高信号[63]。在变异型 CJD 中由于丘脑背侧和内侧核受累则出现“曲棍征”[64]。

【推荐】

MRI 是进行痴呆诊断和鉴别诊断的常规检查；对痴呆疾病进行随访检查，MRI 有助于判别疾病预后和药物疗效。（A 级推荐）

三、功能显像

AD 患者早期即出现大脑局部血流及代谢活动的改变，后期才出现结构的变化，功能影像学检查有助于 AD 早期诊断。功能影像学检查包括单光子发射计算机体层显像技术（single-photon-emission computed tomography, SPECT）和正电子发射计算机体层显像技术（positron emission tomography, PET）。SPECT 和 PET 主要用于对结构影像学很难鉴别的诊断，可以增加临床诊断及结构影像的特异度。SPECT 和 PET 相比各有特点，PET 则因为分辨率高而有更高的敏感度。

（一）单光子发射计算机体层显像

可通过检测脑组织对亲脂性的示踪剂如 ^{99m}Tc-六甲基丙烯胺肟（^{99m}Tc-HMPAO HMPAO）或 N-异丙基-P-碘苯丙氨的摄取情况来评价相对脑血流灌注量。在一项临床试验中，灌注 SPECT 扫描阳性可以将 AD 诊断率提高到 92%，而 SPECT 扫描阴性使诊断率降低到 70%。当临床诊断为疑似 AD 时 SPECT 检查可提高诊断准确性，SPECT 阳性诊断 AD 概率为 84%；SPECT 阴性诊断 AD 概率为 52%[65]。

^{99m}Tc-HMPAO 多巴胺能 SPECT 影像有助于区分 AD 与 DLB，敏感度和特异度在 85% 左右，但是影像采集和分析方法会影响多巴胺能 SPECT 影像的判读[66]。比较临床诊断 DLB 与病理活检的敏感度是 75%，特异度是 42%，而 ^{123}I-FP-CIT 多巴胺能 SPECT 显像的敏感度和特异度分别是 88% 和 100%[67]，但是多巴胺能显像不能用于突触前多巴胺能缺乏疾病如帕金森痴呆（Parkinson disease with dementia, PDD）、MSA、PSP 等疾病与 DLB 的鉴别[68]。

对 134 例疑似 bvFTD 患者的前瞻性研究表明，额叶、前颞叶或是额颞叶在 SPECT/PET 中的低灌注或低代谢与 2 年后临床诊断的相比，敏感度 90%，特异度 75%[58]。使用 SPECT 前后脑血流比值（额上回内侧/颞叶内侧）对于区分行为 bvFTD 和 AD 的敏感度为 87%，特异度为 96%（早发型 AD）或是 80%（晚发型 AD）[69]。经病理证实，额叶脑血流的减少在 FTD 较 AD 更普遍，具有诊断价值（敏感度 80%，特异度 65%）[70]。

（二）正电子发射计算机体层显像技术

1. 葡萄糖代谢显像：2-氟-2-脱氧-D-葡萄糖（^{18}F-FDG）是目前最常用于探测人体内葡萄糖代谢的示踪剂。FDG-PET 显像敏感度和特异度要高于

万方数据

SPECT。AD患者的低代谢或是低灌注区域主要集中在扣带回后部和楔前叶,痴呆相同程度的AD患者,早发型AD较晚发型AD低灌注或是低代谢程度更严重,早发AD患者病变区域主要集中在顶叶、枕叶和额叶及皮质下区域[71]。有关FDG-PET的5项病例对照研究发现,FDG对于鉴别正常人与AD的准确性在93%,敏感度96%,特异度90%[72]。临床结合PET显像可以提高诊断的准确性。44例经病理证实的不同程度的认知障碍患者结合FDG-PET显像,诊断的敏感度84%,特异度是74%,高于单纯临床诊断(敏感度76%,特异度是58%)[73]。荟萃分析证实在基线时MCI患者的FDG-PET显像表现为类似AD样表现,预测向AD转换的敏感度为89%,特异度为85%[33]。

研究表明与AD相比,DLB患者表现为内侧枕叶明显的低灌注或是低代谢,而颞顶叶低代谢和低灌注在二者中都很常见[74]。一项对比FDG-PET和活检结果的研究发现枕叶尤其是初级视觉皮质低代谢对于区分DLB和AD的敏感度是90%,而特异度是80%[75]。但是枕叶低代谢非DLB特异表现,在AD晚期也可见[76]。McKeith诊断标准认为SPECT/PET显像中广泛的枕叶低灌注或是低代谢支持DLB诊断,但是缺乏足够特异度证据作为核心诊断标准[77]。在FDG-PET显像中DLB与AD患者相比其扣带回皮质相对保留(扣带回"孤岛征"),但是临床价值尚未明确[78]。

2. 分子显像

(1)淀粉样蛋白显像

Aβ淀粉样物质显像的标志物可分为以^{11}C标记和^{18}F标记两类示踪剂。[^{11}C]-6-OH- BTA-1,又称匹茨堡化合物B(^{11}C-PIB),是一种硫黄素T的衍生物,能特异度的与β样淀粉蛋白斑块结合,但不与弥漫性斑块或纤维原缠结结合。研究表明PIB-PET区分MCI和健康对照的敏感度为75%,FDG-PET为54%,二者合用准确率为90%[79]。对65例AD和45例FTD患者^{11}C-PIB显像发现,78%AD患者阳性而仅有17%FTD患者阳性[80]。对于AD,^{11}C-PIB显像在敏感度方面优于FDG-PET(89%比73%)[80]。对12例已知病理结果的AD患者,^{11}C-PIB的准确性优于FDG分别为(97%比87%)[81]。但^{11}C标记半衰期只有20 min,一定程度上限制了其应用。

与^{11}C标记相比^{18}F具有较长的半衰期,约为110 min。目前已经用于临床的有^{18}F-FDDNP、^{18}F-PIB、^{18}F-Florbetapir(也称为^{18}F-AV-45,商品名Amyvid)、^{18}F-Flutemetamol(商品名Vizamyl)和^{18}F-Florbetaben(也称为^{18}F-BAY94-9172或^{18}F-AV-1,商品名Neuraceq)。^{18}F-FDDNP因其与底物的结合特异度低,既可结合淀粉样斑块也能结合神经纤维缠结故停用。目前后三种新型^{18}F标记分子示踪剂即:^{18}F-Florbetapir、^{18}F-Flutemetamol和^{18}F-Florbetaben已经先后于2012、2013和2014年获得FDA批准应用于临床。对32例受试者进行^{11}C-PIB和Florbetapir的PET显像研究,发现二者效力相当[79]。Florbetaben对于区分AD的敏感度80%~100%,特异度为90%~91%[81-82]。Flutemetamol显像在对AD、MCI和健康对照组,结果诊断AD的敏感度为93%,特异度为93%[83]。Flutemetamol显像与^{11}C-PIB显像吻合率100%。因此不同示踪剂对于AD诊断的敏感度和特异度类似,均在90%左右。

VaD的Aβ淀粉样物质显像今后可能用于混合性痴呆(AD与VaD混合)与AD、VaD的鉴别。此外淀粉样血管病与^{11}C-PIB的结合率也很高,可以作为淀粉样血管病与其他小血管病变导致脑出血的识别[84]。部分DLB患者病理显示脑内也有少量淀粉样蛋白沉积,因此淀粉样蛋白PET对区分AD与DLB的准确度不及其他类型痴呆。临床中选择增加针对单胺转运体的示踪剂如:Ⅱ型囊泡单胺转运体显像剂[^{18}F]AV-133有助于提高AD与DLB鉴别。淀粉样蛋白PET可以有效区分AD和FTD,尤其是在年轻患者中。^{11}C-PIB和Florbetaben均可有效区分AD与FTD[85]。

(2)Tau蛋白显像

AD是最常见的Tau蛋白病变,但是进行性核上性麻痹(PSP)、皮质基底节变性(CBD)、慢性创伤性脑病(CTE)以及各种额颞叶变性(FTLD)[如进行性非流利性失语症(PPA)和行为变异型额颞叶型痴呆(bvFTD)等]都存在脑内Tau蛋白的异常沉积。Tau蛋白显像的标志物有[^{18}F]FDDNP、[^{11}C]PBB3、[^{18}F]T807、[^{18}F]T808、喹啉衍生物:THK-523、THK-5105、THK-5117以及荧光能量共振转移(FRET)。

[^{18}F]FDDNP是首个Tau蛋白PET显像示踪剂,但缺点是选择性低,可同时结合神经纤维缠结和老年斑[86]。与其相似的[^{11}C]PBB3是可以用于活体的Tau蛋白示踪剂,对Aβ也有结合[87]。[^{18}F]T807和[^{18}F]T808对Tau的亲和力约是Aβ的27倍[88],具有较好的选择性和穿透性。[^{18}F]T807显示的Tau蛋白沉积与疾病的严重程度相关[77],严重

万方数据

AD 中的滞留明显高于轻度 AD 和 MCI 患者[89]。

新一代的 Tau 蛋白 PET 示踪剂为^{18}F 标记 THK 系列喹啉衍生物([^{18}F]THK-523、[^{18}F]THK-5105 和[^{18}F]THK-5117),对 AD 中 Tau 的选择性结合明显高于 Aβ[90]。[^{18}F]-THK5105、[^{18}F]-THK5117 与 Tau 的亲和力约是 Aβ 的 25 倍[91]。THK523 不能与 CBD、PSP 和 Pick 病等 Tau 病理中的 Tau 结合,可作为 AD 的特异度生物标志物[92],THK-5117 是三者中最好的显示剂,可以用于轻、中、重度 AD 的显像[90]。

FRET 通过以细胞为基础的生物感受装置定量检测荧光能量共振转移来测量 Tau 聚集的能力。它基于 Tau 病理改变可通过解剖联系来传递的假说,Tau 蛋白只有在病理状态下聚集时才会出现 FRET 信号。不仅可以在活体内无创显示 Tau 蛋白病变,还可以用于 Tau 蛋白靶向药物疗效的评估[93]。

(3)Aβ 与 Tau 的 PET 显像的对比

Aβ PET 显像广泛而弥散,在认知正常的人群中亦可出现 Aβ PET 显像阳性。类似情况在 Tau PET 显像中少见。Aβ PET 显像与痴呆严重程度关联较弱,而 Tau PET 显像最初局限于内侧颞叶,随着疾病的进展逐渐向新皮质扩散,与脑组织的萎缩相匹配[94]。

(4)小神经胶质细胞激活的 PET 显像

除了 Aβ 和 Tau PET 显像,显示小神经胶质细胞激活的分子显像探针技术已经用于 PET 显像。最常使用的 PET 探针是^{11}C-(R)-PK11195,显示 AD[95]和 MCI 患者[96]较正常对照保留增多。

【推荐】

功能影像不作为痴呆常规诊断检查,但对临床可疑患者可选用 SPECT 和 PET 检查以提高诊断的准确率。(B 级推荐)

电生理检查

一、脑电图(electroencephalogram,EEG)

脑电图对于痴呆的诊断、鉴别诊断和预测具有一定价值。多种痴呆亚型如 AD、DLB、PD 相关痴呆,均可出现全脑弥漫性慢波。AD 患者 90% 可有 EEG 异常,表现为 α 节律减慢、不规则、消失或波幅下降,并可出现广泛性 θ 波,期间混有 δ 波活动。采用多元相位同步化指标诊断早期 AD 患者的准确性高达 94%[97](Ⅲ级证据)。EEG 对大多数痴呆亚型的鉴别诊断缺乏特异度,但根据 CJD 患者周期性尖慢复合波的特征性脑电图改变,其诊断的敏感度和特异度可达 66% 和 74%[98](Ⅰ级证据)。EEG 波谱分析和标准化低分辨率脑电磁层析成像(sLORETA)分析可鉴别 AD 与 VaD、FTD 的 EEG 节律及振荡活动的差异[99-100](Ⅱ级证据)。

定量脑电图(QEEG)较常规 EEG 对痴呆诊断的敏感度更高,尤其在痴呆早期和 MCI 阶段[101]。研究显示 QEEG 诊断 AD 的敏感度和特异度分别为 72% ~98% 和 81% ~100%[102-103](Ⅱ级证据)。采用 QEEG 预测 MCI 患者发展为 DLB 的敏感度和特异度均接近 100%[104](Ⅱ级证据)。EEG 的功率和一致性分析可以帮助鉴别 AD 和 PD 相关痴呆[105],采用综合 EEG 标志物预测 PD-MCI 进展为 PD 相关痴呆的敏感度和特异度可达 82% 和 78%[106](Ⅱ级证据)。然而 QEEG 的不同参数或技术方法可能影响痴呆诊断率。

目前 EEG 对痴呆诊断的敏感度和特异度范围差异大,作为常规认知功能损害个体的初筛评价方法的证据不足[107](Ⅰ级证据)。根据 EEG 数据分析得出的乙酰胆碱指数、相位滞后指数等参数有望成为诊断痴呆的新指标[108]。

二、诱发电位和事件相关电位

相对 EEG,诱发电位(evoked potential,EP)和事件相关电位(event-related potential,ERP)在痴呆诊断中的应用尚不成熟。但作为检测认知减退较敏感的方法,EP 及 ERP 对于痴呆的诊断仍有潜在临床价值。AD 患者常存在视通路神经元变性,使其视觉诱发电位异常。闪光视觉诱发电位(FVEP)P2 潜伏期在 AD 患者中可选择性延长,对 AD 诊断准确度为 62%(敏感度 80%,特异度 53%)[109](Ⅱ级证据)。P300 是出现于低概率刺激后 300 ms 左右的正向电位,其波幅与注意力有关,潜伏期与任务相对难度有关。AD 患者 P300 波常表现为潜伏期延长及波幅降低[110](Ⅱ级证据)。P300 潜伏期延长对诊断 AD 及 MCI 的灵敏度及特异度均达 80%,结合心理学测试及临床评估后灵敏度可达 96%,特异度仍达 80%[111](Ⅲ级证据)。P300 波在 DLB 患者中特异度地表现为"波形梯度倒置"(上升支出现小负波),可有效鉴别 DLB 及其他类型痴呆(Ⅲ级证据)[112]。

【推荐】

EEG 对于鉴别正常老化和痴呆、或不同类型的痴呆具有一定辅助诊断价值。(专家共识)

定量脑电图(QEEG)、诱发电位和事件相关电位对于鉴别不同类型的痴呆有一定帮助。(B 级推荐)

万方数据

对于疑诊 CJD 的患者,应该进行 EEG 检查。(A 级推荐)

基因检测

遗传因素在多种认知障碍疾病中发挥重要作用,在具有阳性家族史或早发性痴呆患者中检测相关致病基因具有重要意义。目前已确认位于 14、1、21 号染色体上的早老素 1 基因(presenilin 1, PSEN1)、早老素 2(presenilin 2, PSEN2)基因、淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)基因为家族性 AD 致病基因;其中 PSEN1 基因突变占 75% ~80%,APP 基因突变占 15% ~20%,PSEN2 基因突变不足 5%[113];国内对 32 个 AD 家系研究显示 PSEN1 突变率约为 15.2%,临床表型主要为早发型 AD,外显率极高;APP 突变率为 6.1%;PSEN2 突变在亚洲很少报道,部分已报道突变位点致病性需要进一步验证[114]。约 50% 的 FTD 患者有可疑家族史,但仅 10% 的患者呈常染色体显性遗传[115]。已被证实的 FTD 致病基因有[116]:位于 17 号染色体的微管相关蛋白 Tau 基因[117](MAPT)和前颗粒体蛋白基因[118](PGRN),位于 9 号染色体的开放阅读框 72 基因(C9orf72)六核苷酸重复扩增[119], VCP、CHMP2B、TARDBP、FUS 等[116]。家族性 FTD 患者中存在 MAPT 基因突变的占 10% ~ 32%[120-121](Ⅱ级证据)、PGRN 基因突变约占 23%[120](Ⅱ级证据),散发性 FTD 患者 Tau 基因突变率约为 4%[121](Ⅱ级证据)。合并帕金森样症候群的 FTD 常伴 MAPT、PGRN 基因突变[122];C9ORF72 六核苷酸重复扩增[119]和 FTD 合并 ALS 的发病相关。家族性 CJD 和 FFI 致病基因为 PRNP[123]。伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病(CADASIL)与 Notch3 基因突变有关[124]。

位于 19 号染色体上载脂蛋白 E ε4(ApoE ε4)等位基因作为易感基因与散发型 AD 相关联[125]。同时 ApoE ε4 基因型也是 MCI 向 AD 转化的危险因素[126]。需要重视的是 ApoE ε4 携带者不一定会成为 AD 患者,且在其他一些痴呆(如 FTD、DLB)中 ApoE ε4 携带率也很高。因此,APOE 基因的检测不能作为痴呆诊断的依据。随着全基因组关联分析(GWAS)及靶向捕获高通量测序的广泛开展,多个 AD、FTD 相关风险基因被报道。AD 其他风险基因包括 SORL1、CLU、CR1、HLA-DRB5/HLA-DRB1、HTR7、NMNAT3、OPCML 等[127-129]。

对痴呆人群中不加选择地进行突变基因的筛查,其阳性率低,花费较高。而对具有明确家族史的痴呆病例、早发的散发性病例及特殊临床表型的病例,根据临床表型对候选基因进行筛查有助于提高检出率。靶向捕获二代测序具有高通量、准确性好、阳性率高等特点,已在临床逐渐应用。候选基因检测阴性者可根据情况考虑全基因或全外显子测序。

【推荐】

有明确痴呆家族史的痴呆患者应进行基因检测以帮助诊断。(A 级推荐)

推荐对有明确痴呆家族史的个体尽早进行基因检测以明确是否携带致病基因,利于早期干预。(专家共识)

ApoEε4 基因型检测可用于 MCI 患者危险分层,预测其向 AD 转化的风险。(B 级推荐)

基因诊断应该在专业的、有资质的检测机构进行,以确保检测的准确性。(专家共识)

其他检测

组织活检能提供组织学诊断,是确诊的金标准。例如肝活检对 Wilson 病,皮肤肌肉活检对 CADASIL、Lafora 小体疾病和线粒体肌病,CJD 患者鼻黏膜活检检测朊蛋白等。

脑组织活检是痴呆临床诊断过程中最后的选择方法,其原因如下:(1)脑组织活检确诊率不高,有研究报道其确诊率为 57%[130];(2)脑组织活检可能存在严重并发症,包括麻醉意外、出血、感染、甚至死亡。所以决定脑组织活检应取决于对临床风险和获益评估,并取得患者家属同意。脑组织尸体解剖检查对痴呆的确诊有很大帮助。血管性认知功能损害的确诊也需要最终的病理诊断。然而对于 VaD 的病理检查尚缺乏统一的标准[130]。DLB 的病理改变中,发现"路易小体"是确诊的必备条件,同时还可以见神经纤维缠结[131]。Pick 痴呆的确诊需要大体病理显示额颞叶萎缩及组织病理证实有 Pick 小体及膨胀的 Pick 细胞[132]。混合性痴呆是指具备 2 种单纯性痴呆的病理变化,如 AD、VaD 或其他类型痴呆[133]。

最新研究发现鼻黏膜上皮活检检测朊蛋白有助于 CJD 的诊断,其敏感度为 97% ~100%,特异度为 100%[134]。此外,已发现嗅觉黏膜 Tau 病理与 AD 和 MCI 患者具有高度相关性[135](Ⅱ级证据)。

【推荐】

对于临床上罕见的痴呆类型,无法用非创伤性技术手段明确诊断时可以采用病理活检。(专家

万方数据

共识)

出现痴呆或认知功能损害,可以选择嗅觉黏膜作为活检部位。(专家共识)

执笔:贾建军(解放军总医院神经内科);彭丹涛(中日友好医院神经内科);王延江(第三军医大学大坪医院神经内科);张杰文(郑州大学人民医院神经内科)

统稿:唐毅(首都医科大学宣武医院神经内科);侯婷婷(首都医科大学宣武医院神经内科)

专家委员会成员(按照姓氏笔画为序):于恩彦(浙江省人民医院精神卫生科);王延江(第三军医大学大坪医院神经内科);吕佩源(河北省人民医院神经内科);纪勇(天津市环湖医院神经内科);杜怡峰(山东大学附属省立医院神经内科);李焰生(上海交通大学附属仁济医院神经内科);汪凯(安徽医科大学第一附属医院神经内科);张杰文(郑州大学人民医院神经内科);陈晓春(福建医科大学附属协和医院神经内科);武力勇(首都医科大学宣武医院神经内科);罗本燕(浙江大学医学院附属第一医院神经内科);周爱红(首都医科大学宣武医院神经内科);屈秋民(西安交通大学第一附属医院神经内科);贾建平(首都医科大学宣武医院神经疾病高创中心;神经内科);贾建军(解放军总医院神经内科);高晶(北京协和医院神经科);郭起浩(复旦大学附属华山医院神经内科);唐牟尼(广州市脑科医院神经内科);唐毅(首都医科大学宣武医院神经内科);章军建(武汉大学中南医院神经内科);彭丹涛(中日友好医院神经内科);谭兰(青岛市市立医院神经内科);魏翠柏(首都医科大学宣武医院神经内科)

参 考 文 献

[1] Consensus report of the Working Group on: "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease". The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and the National Institute on Aging Working Group[J]. Neurobiol Aging, 1998, 19(2): 109-116.

[2] Hye A, Kerr F, Archer N, et al. Glycogen synthase kinase-3 is increased in white cells early in Alzheimer's disease[J]. Neurosci Lett, 2005, 373(1): 1-4. DOI: 10.1016/j.neulet.2004.10.031.

[3] van de Grind WA, van Hof P, van der Smagt MJ, et al. Slow and fast visual motion channels have independent binocular-rivalry stages[J]. Proc Biol Sci, 2001, 268(1465): 437-443. DOI: 10.1098/rspb.2000.1380.

[4] Baskin F, Rosenberg RN, Iyer L, et al. Platelet APP isoform ratios correlate with declining cognition in AD[J]. Neurology, 2000, 54(10): 1907-1909.

[5] Borroni B, Colciaghi F, Pastorino L, et al. Amyloid precursor protein in platelets of patients with Alzheimer disease: effect of acetylcholinesterase inhibitor treatment[J]. Arch Neurol, 2001, 58(3): 442-446.

[6] Scheuner D, Eckman C, Jensen M, et al. Secreted amyloid beta-protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease[J]. Nat Med, 1996, 2(8): 864-870.

[7] Oh ES, Troncoso JC, Fangmark TSM. Maximizing the potential of plasma amyloid-beta as a diagnostic biomarker for Alzheimer's disease[J]. Neuromolecular Med, 2008, 10(3): 195-207. DOI: 10.1007/s12017-008-8035-0.

[8] Chiam JT, Dobson RJ, Kiddle SJ, et al. Are blood-based protein biomarkers for Alzheimer's disease also involved in other brain disorders? A systematic review[J]. J Alzheimers Dis, 2015, 43(1): 303-314. DOI: 10.3233/JAD-140816.

[9] O'Bryant SE, Xiao G, Barber R, et al. A serum protein-based algorithm for the detection of Alzheimer disease[J]. Arch Neurol, 2010, 67(9): 1077-1081. DOI: 10.1001/archneurol.2010.215.

[10] Mapstone M, Cheema AK, Fiandaca MS, et al. Plasma phospholipids identify antecedent memory impairment in older adults[J]. Nat Med, 2014, 20(4): 415-418. DOI: 10.1038/nm.3466.

[11] Praticò D, Clark CM, Liun F, et al. Increase of brain oxidative stress in mild cognitive impairment: a possible predictor of Alzheimer disease[J]. Arch Neurol, 2002, 59(6): 972-976.

[12] De La Monte SM, Wands JR. The AD7c-NTP neuronal thread protein biomarker for detecting Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2001, 3(3): 345-353.

[13] Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease[J]. Lancet Neurol, 2003, 2(10): 605-613.

[14] Ritchie C, Smailagic N, Noel-Storr AH, et al. Plasma and cerebrospinal fluid amyloid beta for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI)[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, (6): CD008782. DOI: 10.1002/14651858.CD008782.pub4.

[15] Lewczuk P, Lelental N, Spitzer P, et al. Amyloid-β 42/40 cerebrospinal fluid concentration ratio in the diagnostics of Alzheimer's disease: validation of two novel assays[J]. J Alzheimer's Dis, 2015, 43(1): 183-191. DOI: 10.3233/JAD-140771.

[16] Portelius E, Westman-Brinkmalm A, Zetterberg H, et al. Determination of beta-amyloid peptide signatures in cerebrospinal fluid using immunoprecipitation-mass spectrometry[J]. J Proteome Res, 2006, 5(4): 1010-1016. DOI: 10.1021/pr050475v.

[17] Blennow K, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2009, 18(2): 413-417. DOI: 10.3233/JAD-2009-1177.

[18] Shaw LM, Korecka M, Clark CM, et al. Biomarkers of neurodegeneration for diagnosis and monitoring therapeutics[J]. Nat Rev Drug Discov, 2007, 6(4): 295-303. DOI: 10.1038/nrd2176.

[19] Van Everbroeck B, Quoilin S, Boons J, et al. A prospective study of CSF markers in 250 patients with possible Creutzfeldt-Jakob disease[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003, 74(9): 1210-1214.

[20] Grossman M, Farmer J, Leight S, et al. Cerebrospinal fluid profile in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease[J]. Ann Neurol, 2005, 57(5): 721-729. DOI: 10.1002/ana.20477.

[21] Schönknecht P, Pantel J, Hunt A, et al. Levels of total tau and tau protein phosphorylated at threonine 181 in patients with incipient and manifest Alzheimer's disease[J]. Neurosci Lett, 2003, 339(2): 172-174.

[22] Molinuevo JL, Blennow K, Dubois B, et al. The clinical use of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's disease diagnosis: a consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative[J]. Alzheimers Dement, 2014, 10(6): 808-817. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.03.003.

[23] Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, et al. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment[J]. JAMA, 2009, 302(4): 385-393. DOI: 10.1001/jama.2009.1064.

[24] Jobst KA, Smith AD, Szatmari M, et al. Detection in life of confirmed Alzheimer's disease using a simple measurement of medial temporal lobe atrophy by computed tomography[J].

万方数据

Lancet, 1992,340(8829):1179-1183.

[25] Steen RG, Mull C, McClure R, et al. Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies[J]. Br J Psychiatry, 2006, 188:510-518. DOI:10.1192/bjp.188.6.510.

[26] Arnone D, McIntosh AM, Ebmeier KP, et al. Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: systematic review and meta-regression analyses[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2012, 22(1):1-16. DOI:10.1016/j.euroneuro.2011.05.003.

[27] Chetelat G, Baron JC. Early diagnosis of Alzheimer's disease: contribution of structural neuroimaging[J]. Neuroimage, 2003,18 (2):525-541.

[28] Kerchner GA, Deutsch GK, Zeineh M, et al. Hippocampal CA1 apical neuropil atrophy and memory performance in Alzheimer's disease[J]. Neuroimage, 2012, 63(1): 194-202. DOI: 10. 1016/j. neuroimage. 2012. 06. 048.

[29] Liu CC, Liu CC, Kanekiyo T, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy[J]. Nat Rev Neurol, 2013,9(2):106-118. DOI: 10. 1038/nrneurol. 2012. 263.

[30] Apostolova LG, Dutton RA, Dinov ID, et al. Conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer disease predicted by hippocampal atrophy maps[J]. Arch Neurol, 2006,63(5):693-699. DOI:10.1001/archneur.63.5.693.

[31] Scheltens P, Fox N, Barkhof F, et al. Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia:beyond exclusion[J]. Lancet Neurol, 2002,1(1):13-21.

[32] Burton EJ, Barber R, Mukaetova-Ladinska EB, et al. Medial temporal lobe atrophy on MRI differentiates Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies and vascular cognitive impairment: a prospective study with pathological verification of diagnosis[J]. Brain, 2009,132(Pt 1):195-203. DOI:10.1093/brain/awn298.

[33] Yuan Y, Gu ZX, Wei WS. Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography, single-photon emission tomography, and structural MR imaging for prediction of rapid conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment: a meta-analysis[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2009,30(2):404-410. DOI:10.3174/ajnr.A1357.

[34] Canu E, Frisoni GB, Agosta F, et al. Early and late onset Alzheimer's disease patients have distinct patterns of white matter damage[J]. Neurobiol Aging, 2012,33(6):1023-1033. DOI: 10. 1016/j. neurobiolaging. 2010. 09. 021.

[35] Whitwell JL, Jack CR, Przybelski SA, et al. Temporoparietal atrophy: a marker of AD pathology independent of clinical diagnosis[J]. Neurobiol Aging, 2011,32(9):1531-1541. DOI: 10. 1016/j. neurobiolaging. 2009. 10. 012.

[36] Yao Z, Hu B, Liang C, et al. A longitudinal study of atrophy in amnestic mild cognitive impairment and normal aging revealed by cortical thickness[J]. PLoS One, 2012,7(11):e48973. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0048973.

[37] Tondelli M, Wilcock GK, Nichelli P, et al. Structural MRI changes detectable up to ten years before clinical Alzheimer's disease[J]. Neurobiol Aging, 2012,33(4):825. e25-36. DOI: 10. 1016/j. neurobiolaging. 2011. 05. 018.

[38] Liu Y, Mattila J, Ruiz MÁ, et al. Predicting AD conversion: comparison between prodromal AD guidelines and computer assisted PredictAD tool[J]. PLoS One, 2013,8(2):e55246. DOI:10.1371/journal.pone.0055246.

[39] Bourgeat P, Chételat G, Villemagne VL, et al. Beta-amyloid burden in the temporal neocortex is related to hippocampal atrophy in elderly subjects without dementia[J]. Neurology, 2010,74 (2):121-127. DOI:10.1212/WNL.0b013e3181c918b5.

[40] Naggara O, Oppenheim C, Rieu D, et al. Diffusion tensor imaging in early Alzheimer's disease[J]. Psychiatry Res, 2006, 146(3):243-249. DOI:10.1016/j.pscychresns.2006.01.005.

[41] Catheline G, Periot O, Amirault M, et al. Distinctive alterations of the cingulum bundle during aging and Alzheimer's disease[J]. Neurobiol Aging, 2010,31(9):1582-1592. DOI: 10. 1016/j. neurobiolaging. 2008. 08. 012.

[42] Clerx L, Visser PJ, Verhey F, et al. New MRI markers for Alzheimer's disease: a meta-analysis of diffusion tensor imaging and a comparison with medial temporal lobe measurements[J]. J Alzheimer's Dis, 2012,29(2):405-429. DOI: 10. 3233/JAD-2011-110797.

[43] Jacobs HI, Radua J, Lückmann HC, et al. Meta-analysis of functional network alterations in Alzheimer's disease: toward a network biomarker[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2013,37(5): 753-765. DOI:10.1016/j.neubiorev.2013.03.009.

[44] Sperling RA, Laviolette PS, O'Keefe K, et al. Amyloid deposition is associated with impaired default network function in older persons without dementia[J]. Neuron, 2009,63(2):178-188. DOI:10.1016/j.neuron.2009.07.003.

[45] Du AT, Jahng GH, Hayasaka S, et al. Hypoperfusion in frontotemporal dementia and Alzheimer disease by arterial spin labeling MRI[J]. Neurology, 2006,67(7):1215-1220. DOI: 10.1212/01.wnl.0000238163.71349.78.

[46] Schuff N, Matsumoto S, Kmiecik J, et al. Cerebral blood flow in ischemic vascular dementia and Alzheimer's disease, measured by arterial spin-labeling magnetic resonance imaging[J]. Alzheimer's Dement, 2009,5(6):454-462. DOI:10.1016/j.jalz.2009.04.1233.

[47] Guermazi A, Miaux Y, Rovira-Cañellas A, et al. Neuroradiological findings in vascular dementia [J]. Neuroradiology, 2007, 49(1):1-22. DOI:10.1007/s00234-006-0156-2.

[48] Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, et al. Cadasil[J]. Lancet Neurol, 2009, 8(7):643-653. DOI:10.1016/S1474-4422(09)70127-9.

[49] Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, et al. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria[J]. Neurology, 2001,56(4):537-539.

[50] Migliaccio R, Agosta F, Rascovsky K, et al. Clinical syndromes associated with posterior atrophy: early age at onset AD spectrum [J]. Neurology, 2009,73(19):1571-1578. DOI: 10. 1212/WNL.0b013e3181c0d427.

[51] Cousins DA, Burton EJ, Burn D, et al. Atrophy of the putamen in dementia with Lewy bodies but not Alzheimer's disease: an MRI study[J]. Neurology, 2003, 61(9):1191-1195.

[52] Whitwell JL, Weigand SD, Shiung MM, et al. Focal atrophy in dementia with Lewy bodies on MRI: a distinct pattern from Alzheimer's disease[J]. Brain, 2007,130(Pt 3):708-719. DOI:10.1093/brain/awl388.

[53] Boccardi M, Laakso MP, Bresciani L, et al. The MRI pattern of frontal and temporal brain atrophy in fronto-temporal dementia [J]. Neurobiol Aging, 2003,24(1):95-103.

[54] Whitwell JL, Przybelski SA, Weigand SD, et al. Distinct anatomical subtypes of the behavioural variant of frontotemporal dementia: a cluster analysis study[J]. Brain, 2009,132(Pt 11): 2932-2946. DOI:10.1093/brain/awp232.

[55] Varma AR, Adams W, Lloyd JJ, et al. Diagnostic patterns of regional atrophy on MRI and regional cerebral blood flow change on SPECT in young onset patients with Alzheimer's disease, frontotemporal dementia and vascular dementia[J]. Acta Neurol Scand, 2002,105(4):261-269.

[56] Likeman M, Anderson VM, Stevens JM, et al. Visual assessment of atrophy on magnetic resonance imaging in the diagnosis of pathologically confirmed young-onset dementias[J]. Arch Neurol, 2005,62(9):1410-1415. DOI:10.1001/archneur.62.9.1410.

[57] Galton CJ, Patterson K, Graham K, et al. Differing patterns of

万方数据

temporal atrophy in Alzheimer's disease and semantic dementia [J]. Neurology, 2001, 57(2): 216-225.

[58] Mendez MF, Shapira JS, McMurtray A, et al. Accuracy of the clinical evaluation for frontotemporal dementia[J]. Arch Neurol, 2007, 64(6): 830-835. DOI: 10.1001/archneur.64.6.830.

[59] Lehmann M, Rohrer JD, Clarkson MJ, et al. Reduced cortical thickness in the posterior cingulate gyrus is characteristic of both typical and atypical Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2010, 20(2): 587-598. DOI: 10.3233/JAD-2010-1401.

[60] Schulz JB, Skalej M, Wedekind D, et al. Magnetic resonance imaging-based volumetry differentiates idiopathic Parkinson's syndrome from multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy[J]. Ann Neurol, 1999, 45(1): 65-74.

[61] Quattrone A, Nicoletti G, Messina D, et al. MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy from Parkinson disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy[J]. Radiology, 2008, 246(1): 214-221. DOI: 10.1148/radiol.2453061703.

[62] Weir DW, Sturrock A, Leavitt BR. Development of biomarkers for Huntington's disease[J]. Lancet Neurol, 2011, 10(6): 573-590. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70070-9.

[63] Young GS, Geschwind MD, Fischbein NJ, et al. Diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery imaging in Creutzfeldt-Jakob disease: high sensitivity and specificity for diagnosis[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2005, 26(6): 1551-1562.

[64] Collie DA, Summers DM, Sellar RJ, et al. Diagnosing variant Creutzfeldt-Jakob disease with the pulvinar sign: MR imaging findings in 86 neuropathologically confirmed cases[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2003, 24(8): 1560-1569.

[65] Jagust W, Thisted R, Devous MD Sr, et al. SPECT perfusion imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease: a clinical-pathologic study[J]. Neurology, 2001, 56(7): 950-956.

[66] McKeith I, O'Brien J, Walker Z, et al. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase Ⅲ, multicentre study[J]. Lancet Neurol, 2007, 6(4): 305-313. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70057-1.

[67] Walker Z, Jaros E, Walker RW, et al. Dementia with Lewy bodies: a comparison of clinical diagnosis, FP-CIT single photon emission computed tomography imaging and autopsy[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007, 78(11): 1176-1181. DOI: 10.1136/jnnp.2006.110122.

[68] Klein JC, Eggers C, Kalbe E, et al. Neurotransmitter changes in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia in vivo [J]. Neurology, 2010, 74(11): 885-892. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181d55f61.

[69] Sjögren M, Gustafson L, Wikkelsö C, et al. Frontotemporal dementia can be distinguished from Alzheimer's disease and subcortical white matter dementia by an anterior-to-posterior rCBF-SPET ratio[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2000, 11(5): 275-285. DOI: 10.1159/000017250.

[70] McNeill R, Sare GM, Manoharan M, et al. Accuracy of single-photon emission computed tomography in differentiating frontotemporal dementia from Alzheimer's disease[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007, 78(4): 350-355. DOI: 10.1136/jnnp.2006.106054.

[71] Rabinovici GD, Furst AJ, Alkalay A, et al. Increased metabolic vulnerability in early-onset Alzheimer's disease is not related to amyloid burden[J]. Brain, 2010, 133(Pt 2): 512-528. DOI: 10.1093/brain/awp326.

[72] Bohnen NI, Djang DS, Herholz K, et al. Effectiveness and safety of 18F-FDG PET in the evaluation of dementia: a review of the recent literature[J]. J Nucl Med, 2012, 53(1): 59-71. DOI: 10.2967/jnumed.111.096578.

[73] Jagust W, Reed B, Mungas D, et al. What does fluorodeoxyglucose PET imaging add to a clinical diagnosis of dementia? [J]. Neurology, 2007, 69(9): 871-877. DOI: 10.1212/01.wnl.0000269790.05105.16.

[74] Teune LK, Bartels AL, de Jong BM, et al. Typical cerebral metabolic patterns in neurodegenerative brain diseases[J]. Mov Disord, 2010, 25(14): 2395-2404. DOI: 10.1002/mds.23291.

[75] Minoshima S, Foster NL, Sima AA, et al. Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation[J]. Ann Neurol, 2001, 50(3): 358-365.

[76] Ishii K, Sasaki M, Kitagaki H, et al. Reduction of cerebellar glucose metabolism in advanced Alzheimer's disease[J]. J Nucl Med, 1997, 38(6): 925-928.

[77] Villemagne VL, Fodero-Tavoletti MT, Masters CL, et al. Tau imaging: early progress and future directions[J]. Lancet Neurol, 2015, 14(1): 114-124. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70252-2.

[78] Lim SM, Katsifis A, Villemagne VL, et al. The 18F-FDG PET cingulate island sign and comparison to 123I-beta-CIT SPECT for diagnosis of dementia with Lewy bodies[J]. J Nucl Med, 2009, 50(10): 1638-1645. DOI: 10.2967/jnumed.109.065870.

[79] Ghimire GP, Oh TJ, Liou K, et al. Identification of a cryptic type Ⅲ polyketide synthase (1, 3, 6, 8-tetrahydroxynaphthalene synthase) from Streptomyces peucetius ATCC 27952[J]. Mol Cells, 2008, 26(4): 362-367.

[80] Rabinovici GD, Rosen HJ, Alkalay A, et al. Amyloid vs FDG-PET in the differential diagnosis of AD and FTLD[J]. Neurology, 2011, 77(23): 2034-2042. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31823b9c5e.

[81] Rowe CC, Ackerman U, Browne W, et al. Imaging of amyloid beta in Alzheimer's disease with 18F-BAY94-9172, a novel PET tracer: proof of mechanism[J]. Lancet Neurol, 2008, 7(2): 129-135. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70001-2.

[82] Barthel H, Gertz HJ, Dresel S, et al. Cerebral amyloid-β PET with florbetaben (18F) in patients with Alzheimer's disease and healthy controls: a multicentre phase 2 diagnostic study[J]. Lancet Neurol, 2011, 10(5): 424-435. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70077-1.

[83] Vandenberghe R, Van Laere K, Ivanoiu A, et al. 18F-flutemetamol amyloid imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: a phase 2 trial[J]. Ann Neurol, 2010, 68(3): 319-329. DOI: 10.1002/ana.22068.

[84] Johnson KA, Gregas M, Becker JA, et al. Imaging of amyloid burden and distribution in cerebral amyloid angiopathy[J]. Ann Neurol, 2007, 62(3): 229-234. DOI: 10.1002/ana.21164.

[85] Leyton CE, Villemagne VL, Savage S, et al. Subtypes of progressive aphasia: application of the International Consensus Criteria and validation using β-amyloid imaging[J]. Brain, 2011, 134(Pt 10): 3030-3043. DOI: 10.1093/brain/awr216.

[86] Shin J, Lee SY, Kim SH, et al. Multitracer PET imaging of amyloid plaques and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease [J]. Neuroimage, 2008, 43(2): 236-244. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.07.022.

[87] Maruyama M, Shimada H, Suhara T, et al. Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls[J]. Neuron, 2013, 79(6): 1094-1108. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.07.037.

[88] Chien DT, Szardenings AK, Bahri S, et al. Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand [F18]-T808 [J]. J Alzheimers Dis, 2014, 38(1): 171-184. DOI: 10.3233/JAD-130098.

[89] Xia CF, Arteaga J, Chen G, et al. [(18)F]T807, a novel tau positron emission tomography imaging agent for Alzheimer's disease[J]. Alzheimer's Dement, 2013, 9(6): 666-676. DOI:

万方数据

10.1016/j.jalz.2012.11.008.

[90] Okamura N, Furumoto S, Harada R, et al. Novel 18F-labeled arylquinoline derivatives for noninvasive imaging of tau pathology in Alzheimer disease[J]. J Nucl Med, 2013,54(8):1420-1427. DOI:10.2967/jnumed.112.117341.

[91] Newberg AB, Arnold SE, Wintering N, et al. Initial clinical comparison of 18F-florbetapir and 18F-FDG PET in patients with Alzheimer disease and controls[J]. J Nucl Med, 2012,53(6):902-907. DOI:10.2967/jnumed.111.099606.

[92] Fodero-Tavoletti MT, Okamura N, Furumoto S, et al. 18F-THK523:a novel in vivo tau imaging ligand for Alzheimer's disease[J]. Brain, 2011,134(Pt 4):1089-1100. DOI:10.1093/brain/awr038.

[93] Kfoury N, Holmes BB, Jiang H, et al. Trans-cellular propagation of Tau aggregation by fibrillar species[J]. J Biol Chem, 2012,287(23):19440-19451. DOI:10.1074/jbc.M112.346072.

[94] Whitwell JL, Josephs KA, Murray ME, et al. MRI correlates of neurofibrillary tangle pathology at autopsy: a voxel-based morphometry study[J]. Neurology, 2008,71(10):743-749. DOI:10.1212/01.wnl.0000324924.91351.7d.

[95] Tomasi G, Edison P, Bertoldo A, et al. Novel reference region model reveals increased microglial and reduced vascular binding of ^{11}C-(R)-PK11195 in patients with Alzheimer's disease[J]. J Nucl Med, 2008,49(8):1249-1256. DOI:10.2967/jnumed.108.050583.

[96] Okello A, Edison P, Archer HA, et al. Microglial activation and amyloid deposition in mild cognitive impairment:a PET study[J]. Neurology, 2009,72(1):56-62. DOI:10.1212/01.wnl.0000338622.27876.0d.

[97] Knyazeva MG, Jalili M, Brioschi A, et al. Topography of EEG multivariate phase synchronization in early Alzheimer's disease[J]. Neurobiol Aging, 2010,31(7):1132-1144. DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2008.07.019.

[98] Zerr I, Pocchiari M, Collins S, et al. Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease[J]. Neurology, 2000,55(6):811-815.

[99] Wu L, Wu L, Chen Y, et al. A promising method to distinguish vascular dementia from Alzheimer's disease with standardized low-resolution brain electromagnetic tomography and quantitative EEG[J]. Clin EEG Neurosci, 2014,45(3):152-157. DOI:10.1177/1550059413496779.

[100] Caso F, Cursi M, Magnani G, et al. Quantitative EEG and LORETA:valuable tools in discerning FTD from AD?[J]. Neurobiol Aging, 2012,33(10):2343-2356. DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2011.12.011.

[101] Giannakopoulos P, Missonnier P, Kövari E, et al. Electrophysiological markers of rapid cognitive decline in mild cognitive impairment[J]. Front Neurol Neurosci, 2009,24:39-46. DOI:10.1159/000197898.

[102] Robinson DJ, Merskey H, Blume WT, et al. Electroencephalography as an aid in the exclusion of Alzheimer's disease[J]. Arch Neurol, 1994,51(3):280-284.

[103] Schreiter-Gasser U, Gasser T, Ziegler P. Quantitative EEG analysis in early onset Alzheimer's disease:a controlled study[J]. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1993,86(1):15-22.

[104] Bonanni L, Perfetti B, Bifolchetti S, et al. Quantitative electroencephalogram utility in predicting conversion of mild cognitive impairment to dementia with Lewy bodies[J]. Neurobiol Aging, 2015,36(1):434-445. DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2014.07.009.

[105] Fonseca LC, Tedrus GM, Carvas PN, et al. Comparison of quantitative EEG between patients with Alzheimer's disease and those with Parkinson's disease dementia[J]. Clin Neurophysiol, 2013,124(10):1970-1974. DOI:10.1016/j.clinph.2013.05.001.

[106] Gu Y, Chen J, Lu Y, et al. Integrative Frequency Power of EEG Correlates with Progression of Mild Cognitive Impairment to Dementia in Parkinson's Disease[J]. Clin EEG Neurosci, 2016,47(2):113-117. DOI:10.1177/1550059414543796.

[107] Jelic V, Kowalski J. Evidence-based evaluation of diagnostic accuracy of resting EEG in dementia and mild cognitive impairment[J]. Clin EEG Neurosci, 2009,40(2):129-142. DOI:10.1177/155005940904000211.

[108] van Straaten EC, den Haan J, de Waal H, et al. Disturbed phase relations in white matter hyperintensity based vascular dementia: an EEG directed connectivity study[J]. Clin Neurophysiol, 2015,126(3):497-504. DOI:10.1016/j.clinph.2014.05.018.

[109] Coburn KL, Arruda JE, Estes KM, et al. Diagnostic utility of visual evoked potential changes in Alzheimer's disease[J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2003,15(2):175-179. DOI:10.1176/jnp.15.2.175.

[110] Hedges D, Janis R, Mickelson S, et al. P300 Amplitude in Alzheimer's Disease:A Meta-Analysis and Meta-Regression[J]. Clin EEG Neurosci, 2016,47(1):48-55. DOI:10.1177/1550059414550567.

[111] Parra MA, Ascencio LL, Urquina HF, et al. P300 and neuropsychological assessment in mild cognitive impairment and Alzheimer dementia[J]. Front Neurol, 2012,3:172. DOI:10.3389/fneur.2012.00172.

[112] Bonanni L, Franciotti R, Onofrj V, et al. Revisiting P300 cognitive studies for dementia diagnosis:Early dementia with Lewy bodies (DLB) and Alzheimer disease (AD)[J]. Neurophysiol Clin, 2010,40(5-6):255-265. DOI:10.1016/j.neucli.2010.08.001.

[113] Wu L, Rosa-Neto P, Hsiung GY, et al. Early-onset familial Alzheimer's disease (EOFAD)[J]. Can J Neurol Sci, 2012,39(4):436-445.

[114] Jiao B, Tang B, Liu X, et al. Mutational analysis in early-onset familial Alzheimer's disease in Mainland China[J]. Neurobiol Aging, 2014,35(8):1957.e1-6. DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2014.02.014.

[115] Rohrer JD, Guerreiro R, Vandrovcova J, et al. The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration[J]. Neurology, 2009,73(18):1451-1456. DOI:10.1212/WNL.0b013e3181bf997a.

[116] Farlow JL, Foroud T. The genetics of dementia[J]. Semin Neurol, 2013,33(4):417-422. DOI:10.1055/s-0033-1359313.

[117] Poorkaj P, Bird TD, Wijsman E, et al. Tau is a candidate gene for chromosome 17 frontotemporal dementia[J]. Ann Neurol, 1998,43(6):815-825. DOI:10.1002/ana.410430617.

[118] Moreno F, Indakoetxea B, Barandiaran M, et al. "Frontotemporoparietal" dementia: clinical phenotype associated with the c.709-1G>A PGRN mutation[J]. Neurology, 2009,73(17):1367-1374. DOI:10.1212/WNL.0b013e3181bd82a7.

[119] DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS[J]. Neuron, 2011,72(2):245-256. DOI:10.1016/j.neuron.2011.09.011.

[120] Cohn-Hokke PE, Elting MW, Pijnenburg YA, et al. Genetics of dementia:update and guidelines for the clinician[J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2012,159B(6):628-643. DOI:10.1002/ajmg.b.32080.

[121] Stanford PM, Brooks WS, Teber ET, et al. Frequency of tau mutations in familial and sporadic frontotemporal dementia and other tauopathies[J]. J Neurol, 2004,251(9):1098-1104. DOI:10.1007/s00415-004-0489-x.

[122] Park HK, Chung SJ. New perspective on parkinsonism in frontotemporal lobar degeneration[J]. J Mov Disord, 2013,6(1):1-8. DOI:10.14802/jmd.13001.

万方数据

[123] Jeong BH, Kim YS. Genetic studies in human prion diseases[J]. J Korean Med Sci, 2014, 29(5): 623-632. DOI: 10.3346/jkms.2014.29.5.623.
[124] Joutel A, Vahedi K, Corpechot C, et al. Strong clustering and stereotyped nature of Notch3 mutations in CADASIL patients[J]. Lancet, 1997, 350(9090): 1511-1515. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)08083-5.
[125] Genin E, Hannequin D, Wallon D, et al. APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance[J]. Mol Psychiatry, 2011, 16(9): 903-907. DOI: 10.1038/mp.2011.52.
[126] Devanand DP, Pelton GH, Zamora D, et al. Predictive utility of apolipoprotein E genotype for Alzheimer disease in outpatients with mild cognitive impairment[J]. Arch Neurol, 2005, 62(6): 975-980. DOI: 10.1001/archneur.62.6.975.
[127] Lambert JC, Heath S, Even G, et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease[J]. Nat Genet, 2009, 41(10): 1094-1099. DOI: 10.1038/ng.439.
[128] Lambert JC, Ibrahim-Verbaas CA, Harold D, et al. Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease[J]. Nat Genet, 2013, 45(12): 1452-1458. DOI: 10.1038/ng.2802.
[129] Reitz C, Cheng R, Rogaeva E, et al. Meta-analysis of the association between variants in SORL1 and Alzheimer disease[J]. Arch Neurol, 2011, 68(1): 99-106. DOI: 10.1001/archneurol.2010.346.
[130] Warren JD, Schott JM, Fox NC, et al. Brain biopsy in dementia[J]. Brain, 2005, 128(Pt 9): 2016-2025. DOI: 10.1093/brain/awh543.
[131] McKeith IG. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the Consortium on DLB International Workshop[J]. J Alzheimers Dis, 2006, 9(3 Suppl): 417-423.
[132] Frederick J. Pick disease: a brief overview[J]. Arch Pathol Lab Med, 2006, 130(7): 1063-1066. DOI: 10.1043/1543-2165(2006)130[1063:PDABO]2.0.CO;2.
[133] Jellinger KA, Attems J. Neuropathological evaluation of mixed dementia[J]. J Neurol Sci, 2007, 257(1-2): 80-87. DOI: 10.1016/j.jns.2007.01.045.
[134] Orrú CD, Bongianni M, Tonoli G, et al. A test for Creutzfeldt-Jakob disease using nasal brushings[J]. N Engl J Med, 2014, 371(6): 519-529. DOI: 10.1056/NEJMoa1315200.
[135] Attems J, Jellinger KA. Olfactory tau pathology in Alzheimer disease and mild cognitive impairment[J]. Clin Neuropathol, 2006, 25(6): 265-271.

（收稿日期：2018-01-24）
（本文编辑：朱瑶）

第十三届全国幽门螺杆菌及消化疾病诊治暨第二届全国幽门螺杆菌与胃肠生态中西医整合高峰论坛征文通知

第十三届全国幽门螺杆菌及消化疾病诊治临床论坛暨第二届全国幽门螺杆菌与胃肠生态中西医整合高峰论坛将于2018年8月3至5日在北京龙城温德姆酒店（北京昌平区昌平路317号）举行。大会已经邀请到樊代明院士等数十位国内外知名中西医专家到会做专题报告和学术交流。本次论坛将聚焦幽门螺杆菌研究的热点问题和争议问题，以学术讲座、病例交流的形式进行。

本次论坛核心内容为：（1）幽门螺杆菌治疗新路径进展；（2）全国中西医整合治疗幽门螺杆菌相关“病-症”共识及解读；（3）幽门螺杆菌相关疾病诊治典型病例分享。其中，有奖论文征文是本次论坛的核心内容之一，优秀论文经中华医学会《中华医学杂志》、中国中西医结合学会《中国中西医结合消化杂志》、北京医学会《北京医学杂志》审核合格者，可在相应期刊发表。现面向全国青年医生，征集优秀论文。

征文内容：主要内容契合本次论坛核心内容，面向临床，主要包括幽门螺杆菌治疗新路径（包括中医中药，益生菌及胃黏膜保护剂等在幽门螺杆菌根除治疗中的应用）有关研究及进展，以及幽门螺杆菌（特别是难治性幽门螺杆菌）根除治疗典型病例分享。

征文要求：（1）未在杂志上公开发表过的论文；（2）格式按中华医学会系列杂志论文规范格式，论文全文或摘要均可，较详细的中英文摘要不超过800字。请作者注明手机、邮编、单位、科室、通信地址；（3）本次征文全部采用电子投递，Email：hplt2006@163.com；gaowenhi@163.com；（4）投稿截止时间：2018年6月3日；（5）凡被评为优秀论文的第一作者需到会参加优秀论文评比赛。

评比办法：优秀论文评委会由中华医学杂志编委、北京医学杂志编委和国内知名消化专家组成论文评委会，所有投稿论文经过二审一评制度后，根据论文及演讲情况评出一、二、三等优秀论文。大会分别向《中华医学杂志》，《中国中西医结合消化杂志》和《北京医学杂志》推荐，优秀论文编入第十三届幽门螺杆菌论坛临床论文集中，并颁发证书。

通知查询：电子版有奖征文通知登录以下网站查询：《中国幽门螺杆菌信息中心》网站（www.hpylori.cn 和 www.diagoso.net）以及北京医学会网站 www.bjyxh.org.cn。

万方数据