

适用于中国人群的阿尔茨海默病筛查和诊断框架



田金洲¹ 解恒革² 秦斌³ 樊东升⁴ 时晶¹ 肖卫忠⁴ 倪敬年¹ 魏明清¹ 卢涛⁵
王鲁宁² 王荫华⁶ 代表中国老年保健协会阿尔茨海默病分会研究小组

¹北京中医药大学东直门医院脑病科 100700; ²解放军总医院南楼神经科, 北京 100853;

³北京医院神经内科 100730; ⁴北京大学第三医院神经内科 100191; ⁵北京中医药大学生命科学学院 100029; ⁶北京大学第一医院神经内科 100034

通信作者: 田金洲, Email: jztian@hotmail.com

【摘要】 阿尔茨海默病诊断无中国标准, 采用国际标准因语言环境等因素影响, 我国痴呆诊断率低且漏诊率高。本研究小组利用神经心理学、神经影像学、分子生物学、临床神经病学等知识和技术, 对阿尔茨海默病诊断涉及的记忆、语言、视空间、执行、行为和功能以及磁共振成像内侧颞叶视觉评分等检测技术及其最佳阈值和诊断价值进行了系统研究, 并通过小组专家共识方式, 建立了适用于中国人群的阿尔茨海默病筛查和诊断框架, 改善了我国阿尔茨海默病的诊断率和准确度。其中, 一个临床病理学模式的操作标准性能达到了同类技术的领先水平, 使诊断敏感度提高 15%, 筛查记忆损害的敏感度和特异度分别提高 18.1% 和 11.6%, 检出内侧颞叶萎缩的敏感度提高 24.5%, 漏诊率下降 34.5%; 一个临床生物学模式的操作标准将诊断标准下的最新分子影像学 and 分子生物学诊断参数整合到框架中, 推动我国阿尔茨海默病早期诊断技术迈向国际先进水平。该框架是原则性的诊断标准与操作性的诊断参数相结合的产物, 适用于我国临床环境, 对阿尔茨海默病早发现、早诊断、早治疗具有重要意义。

【关键词】 痴呆; 阿尔茨海默病; 筛查和诊断; 框架

基金项目: 中国工程院咨询研究项目(2017-ZD-06); 教育部/国家外国专家局高等学校学科创新引智计划(B08006); 教育部长江学者和创新团队发展计划(阿尔茨海默病)(IRT0810)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.02.005

The diagnostic framework for screening Alzheimer's disease in the Chinese population

Tian Jinzhou¹, Xie Hengge², Qin Bin³, Fan Dongsheng⁴, Shi Jing¹, Xiao Weizhong⁴, Ni Jingnian¹, Wei Mingqing¹, Lu Tao⁵, Wang Luning², Wang Yinhua⁶; The Research Group of Alzheimer's Disease Chinese

¹Neurology Center, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; ²Department of Geriatric Neurology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ³Department of Neurology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China; ⁴Department of Neurology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; ⁵School of Life Sciences, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; ⁶Department of Neurology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: Tian Jinzhou, Email: jztian@hotmail.com

【Summary】 Criteria for diagnosis of Alzheimer's disease (AD) is not available in China. The international criteria is not a proper choice due to issues such as translation and lead to low diagnostic rate and high rate of missed diagnosis. The research group of Alzheimer's Disease Chinese (ADC) reviewed knowledge and techniques in neuropsychology, neuroimaging, molecular biology, and clinical neurology, and systematically studied the detection techniques such as memory, language, visuospatial, executive function, and medial temporal lobe visual scores on MRI, and their optimal threshold and diagnostic value for the diagnosis of AD. Through a systematic review and consensus meeting, a diagnostic framework for screening AD in the Chinese population was established. Among these methods, an operational standard for clinical pathology models increased the diagnostic sensitivity by 15%. The sensitivity and specificity of screening memory impairment increased by 18.1% and 11.6%, respectively. The sensitivity of screening medial temporal lobe atrophy increased by 24.5% and missed diagnosis was decreased by 34.5%. An operational standard for clinical biology models, incorporating the latest molecular imaging and molecular biology

techniques, has enabled the early diagnosis of AD in China. The framework combines a principled diagnostic guideline with an operational screening protocol, which is applicable to all clinical settings and of great significance for the early detection, early diagnosis and early treatment of AD.

【Key words】 Dementia; Alzheimer’s disease; Screening and diagnostic; Framework
Fund programs: China Academy of Engineering’s Consulting Research Project (2017-ZD-06); Ministry of Education/National Foreign Experts Bureau’s Higher Education Discipline Innovation Initiative (B08006); Minister of Education’s Cheung Kung Scholar and Innovation Team Development Programme (Alzheimer’s Disease) (IRT0810)
DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.02.005

阿尔茨海默病(AD)是最常见的痴呆原因,也是老年人最常见的致死原因。全球65岁以上老年人群中AD患病率为4%~7%,占有痴呆原因的60%~80%,且随年龄而增长,平均每增加6.1岁,其患病率增加1倍^[1]。过去15年,在美国65岁以上老年人中,艾滋病、卒中、心脏病、前列腺癌、乳腺癌的病死率均有下降,唯有AD升高了71%^[2]。现有药物只能短期改善症状,不能延缓其发展^[3-5]。因此,早发现、早诊断、早治疗是AD防治的重要策略。

然而,AD诊断无中国标准,采用国际标准则因语言文化环境不相同、生物标志物检测技术不统一和医疗资源配置不均衡等因素影响,包括AD在内的我国痴呆就诊率仅26.9%,临床漏诊率高达76.8%,在社区约93%痴呆病例未被检出,接受规范化治疗率仅21.3%,使我国痴呆诊治总体水平落后于高收入国家^[6-8]。因此,研发适用于我国人群的AD痴呆筛查技术和操作标准是我们必须解决的关键科学问题。

为此,我们研究小组基于一个多中心在线登记系统(软件著作权号:2014SR015590)的受试者信息[总计5 396例,其中AD 1 470例,其他痴呆1 434例,轻度认知损害(MCI) 916例,认知正常1 576例],以美国AD痴呆核心临床标准[美国国家衰老研究所和阿尔茨海默病协会(NIA-AA),2011年]为主要依据^[9],结合新近的研究标准[阿尔茨海默病诊断的研究标准第1版国际研究小组(IWG-1),2007年;IWG-2,2014年]^[12-13],利用神经心理学、神经影像学、分子生物学、临床神经病学等知识和技术,对痴呆筛查涉及的认知、行为、功能和AD病因诊断进行了系统研究,并通过小组专家共识方式,建立了适用于中国人群的AD筛查和诊断框架,为临床环境下的AD筛查和诊断提供实践指导。

框架结构

本框架包括特定的痴呆综合征和病因学筛查,不包括病史和检查无特异性的痴呆综合征,也不包括有AD生物学证据但尚未出现症状或轻度症状阶段的个体,如MCI。

一、特定的痴呆综合征
根据AD核心标准(NIA-AA,2011年)^[9],AD痴呆诊断首先应符合痴呆诊断标准,同时要求具备以下特征:(1)隐匿起病,有明确的认知功能逐渐恶化史;(2)病史和检查证实早期的和最显著的认知损害分类之一(遗忘症状和非遗

忘症状);(3)符合排除标准。该核心标准是对以往标准的重要更新^[10],以病史和检查证实的临床表现特征为主要依据,具有高度特异度和中度敏感度,适用于我国所有医院临床环境。神经病理学研究显示,以该标准诊断“很可能”AD痴呆的敏感度和特异度分别为65.6%和95.2%,诊断“可能的”AD痴呆的敏感度和特异度分别达79.5%和94.0%,且在额颞叶变性(FTLD)与早发型AD患者的甄别中特异度高^[11]。

二、特定的AD病因证据
结合AD诊断的研究标准(IWG-1,2007年;IWG-2,2014年)^[12-13],应从以下AD病理生理变化证据或生物标志物考虑:(1)携带1种致病性AD基因突变[早老素基因(PSEN1)、PSEN2或淀粉样前体蛋白基因(APP)等];(2)脑脊液(CSF)或血浆Aβ₁₋₄₂减少和/或总tau蛋白(t-tau)或磷酸化tau蛋白(p-tau)增加;(3)正电子发射断层显像(PET)显示Aβ₁₋₄₂和/或tau滞留增加;(4)磁共振成像(MRI)显示内侧颞叶或海马萎缩和/或PET显示氟代脱氧葡萄糖(FDG)下降,可以增加AD临床诊断的确定性水平。某些AD诊断标准[如《精神障碍诊断与统计手册(第五版)》(DSM-V),2013年]描述的重度和轻度神经认知障碍病因学证据仅限于家族史或AD致病基因突变^[14],可能会影响其使用的广泛性,故未作为该框架的主要依据。

本框架将AD定义为:符合痴呆诊断标准,存在与临床特征一致的AD病理生理变化证据,且不能用其他脑疾病或系统性疾病来更好地解释。痴呆临床特征为AD筛查和诊断的核心特征,与临床特征一致的AD病理生理变化证据为支持特征,痴呆的其他病因或伴随病变(如血管病变)为排除标准(表1)。该框架包括两个操作标准,即一个由临床症状和内侧颞叶萎缩(MTA)构成的临床病理学模式的操作标准(BWG-1)和一个由临床症状和生物标志物构成的临床生物学模式的操作标准(BWG-2)^[15-16],前者适用于AD痴呆临床筛查和诊断,后者适用于AD早期临床筛查和药物临床试验等研究目的。

操作标准

一、临床病理学模式的AD操作标准(BWG-1)^[15]
该标准由痴呆临床特征和AD病理证据以及排除标准所构成,所有数据均来自于说普通话的汉族人群^[17-26]。第1条,确认有早期的和显著的记忆减退且逐渐进展病史。第

表1 阿尔茨海默病筛查和诊断框架

框架结构	诊断标准	评估领域和分界值	调整值
核心特征	1. 隐袭起病, 有明确的认知逐渐恶化史	• 病史: 经问诊、照料者报告或医生观察证实	6 个月以上
		• 记忆: DSR ≤10.5 分(共 56 分) 或 HVL T ≤15.5 分(共 36 分)	年龄 50~64 岁, ≤12.5 分 年龄 65~74 岁, ≤9.5 分 年龄 75~84 岁, ≤5.0 分 年龄 50~64 岁, ≤18.5 分 年龄 65~74 岁, ≤15.5 分 年龄 75~84 岁, ≤14.5 分
	2. 早期的和显著的认知损害证据分类之一(遗忘症状和非遗忘症状)	• 视空间: TMT-A ≥98.5 s(共 150 s) • 执行: TMT-B ≥188.5 s(共 300 s) • 语言: BNT-30 ≤21.5 分(共 30 分)	年龄 50~64 岁, ≥80.5 s 年龄 65~74 岁, ≥90.5 s 年龄 ≥75 岁, ≥101.5 s 年龄 50~64 岁, ≥150.5 s 年龄 65~74 岁, ≥165.5 s 年龄 ≥75 岁, ≥199.5 s 教育 ≤9 年, ≤19.5 分 教育 >9 年, ≤21.5 分
	3. 伴有或不伴有总体认知功能损害	• 综合认知: MMSE ≤26 分(共 30 分)	大学, ≤26 分 中学, ≤24 分 小学, ≤23 分 文盲, ≤22 分
	4. 工作或日常生活能力下降	• 功能: ADL ≥16 分(共 56 分)	轻度, ≥16 分 中度, ≥25 分 重度, ≥30 分
支持特征	具备 AD 病理生理变化证据或生物标志物之一	• MRI 示 MTA (MTA 得分 ≥1.5 分) 或 HVA (HV ≤1.96 cm ³) • PET 示 Aβ 沉积, 额、颞、顶叶和纹状体最突出, 或 • PET 示 FDG 代谢, 额、顶叶联合区域最突出, 或 • PET 示 tau 沉积, 广泛的新皮质(顶叶、额叶)最突出, 或 • 脑脊液或血浆 Aβ ₁₋₄₂ 降低或 tau 增加或 tau/Aβ ₁₋₄₂ 比值异常, 或 • AD 常染色体显性突变(如 APP、PSEN1、PSEN2)	年龄 50~64 岁, ≥1.0 分 年龄 65~74 岁, ≥1.5 分 年龄 75~84 岁, ≥2.0 分 左侧 HV ≤1.926 cm ³ 右侧 HV ≤2.012 cm ³
排除标准	痴呆的其他病因或伴随病变(如血管病变)	• 其他病因: VaD 或 DLB 或 FTD/PPA, 其他精神障碍或重度情感障碍 • 可逆原因: 代谢、激素、感染、中毒及药物滥用	

注: AD 为阿尔茨海默病; DSR 为延迟故事回忆; HVL T 为霍普金斯词语学习测试; TMT 为连线测试; BNT-30 为波士顿命名测试-30 项; MMSE 为简易精神状态检查; ADL 为日常生活活动量表; MRI 为磁共振成像; MTA 为内侧颞叶萎缩; HVA 为海马体积缩小; HV 为海马体积; PET 为正电子发射断层显像; Aβ 为 β 淀粉样蛋白; FDG 为 ¹⁸F-2-氟-2-脱氧-D-葡萄糖; Aβ₁₋₄₂ 为 Aβ₁₋₄₂ 肽; APP 为淀粉样前体蛋白基因; PSEN 为早老素基因; VaD 为血管性痴呆; DLB 为路易体痴呆; FTD 为额颞叶痴呆; PPA 为原发性进行性失语

2 条, 检查证实存在早期显著的情节记忆和至少 1 项其他认知领域损害。第 3 条, 检查证实存在总体认知功能损害。第 4 条, 检查证实与认知损害有关的日常生活能力下降。上述 4 条构成痴呆的诊断标准(参考“痴呆筛查和评估框架”)。第 5 条, 结构 MRI 冠状位 T₁ 加权像证实存在海马体积缩小(HVA)或内侧颞叶萎缩(MTA)作为支持性特征。第 6 条, 排除标准, 包括痴呆的其他病因或伴随病变(如血管病变)以及其他可逆原因。

一项符合美国国立神经病、语言交流障碍和卒中研究所-阿尔茨海默病及相关疾病学会(NINCDS-ADRDA)“很可能”AD 标准的遗忘型痴呆患者(676 例)的研究显示, BWG-1 操作标准诊断 AD 痴呆的敏感度为 83.23%, 特异度为 88.61%, 阳性预测值为 72.56%, 阴性预测值为 94.59%^[15], 比 AD 研究标准(IWG-1)敏感度提高 15% 而特异度等同^[27]。其中, 临床模式(记忆减退)(197 例)的敏感度和特异度分别为 87% 和 89%, 比 AD 研究标准(IWG-1)分别提高 44% 和

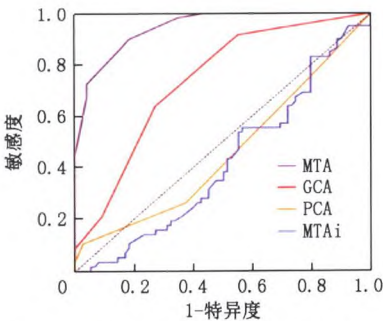
8%。临床(记忆减退)+病理模式(内侧颞叶萎缩)(479 例)的敏感度和特异度分别为 87% 和 89%, 与 AD 诊断的研究标准(IWG-1)等同。我国指南认为该标准“采用本土化认知、功能和影像技术参数, 对典型 AD 有可接受的诊断敏感度和特异度”^[28-29]。需要说明的是:

1. 采用 MRI 冠状位 T₁ 加权像显示 MTA 视觉评分作为典型 AD 诊断的常规检测技术已有广泛共识^[13, 30]。MTA 在 AD 中的发生率为 100%^[31], 区分 AD、路易体痴呆(DLB)、FTLD 各病理组的准确度为 86%~97%^[32]。路易体痴呆联盟(DLBC)的新版 DLB 诊断标准(DLBC-2017)将“内侧颞叶体积相对保留”作为与 AD 鉴别的特征^[33], 反证了 MTA 对 AD 的诊断价值。MTA 视觉评分简便易行, 是临床上评估内侧颞叶结构(海马、杏仁核、海马旁回与海马杏仁核复合体)的有效方法(图 1), 与海马体积测量有很好的相关性, 已被广泛用于 AD 临床诊断^[34-35]。MRI 冠状位 T₁ 加权像显示 HVA (测定值 ≤1.96 cm³)可有效区分正常对照、遗忘型轻度认知



图1 阿尔茨海默病(AD)患者与正常认知者的内侧颞叶视觉评分比较(MRI冠状位T₁加权像),图1A~1E示内侧颞叶视觉评分逐渐增加 1A 正常认知者[内侧颞叶萎缩(MTA)评分=0] 1B AD患者从脉络裂增加(MTA评分=1) 1C AD患者颞下角增宽(MTA评分=2) 1D AD患者海马高度变矮(MTA评分=3) 1E AD患者海马高度消失(MTA评分=4)

损害(aMCI)和AD($P=0.001$)^[24-25],校正的海马体积(≤ 0.48 cm³)对AD的分类准确度为79%,敏感度为74%,特异度为100%,分辨力高(AUC=0.90)^[36]。相比之下,海马体积测量在绝大多数医院还不是常规报告,故我们推荐了易用性和实用性更好的MTA测定值。全脑皮层萎缩量表(GCA)评分、后皮层(包括楔前叶、后扣带回、顶叶)萎缩量表(PCA)评分、皮质下白质病变评分以及内侧颞叶萎缩指数(MTAi)的诊断价值有限(图2)。



注:MTA为内侧颞叶萎缩;GCA为全脑皮层萎缩量表;PCA为后皮层萎缩量表;MTAi为内侧颞叶萎缩指数

图2 基于MRI的内侧颞叶视觉评分量表在阿尔茨海默病痴呆与正常认知者的鉴别中的受试者工作特征曲线

2. 内侧颞叶视觉评分与年龄相关,MTA的年龄校正值是<75岁者2分或以上,≥75岁者3分或以上,诊断AD的敏感度和特异度分别为81%和67%,且与记忆减退显著相关^[37]。但在75岁以上美国人中使用该标准的漏诊率高达51.85%^[38-39],在意大利人中的特异度仅为67%,而且漏诊率为18%^[40],在中国人中的漏诊率高达40%^[26]。我们研究的受试者工作特征(ROC)曲线提示,MTA最佳分界值为平均1.5分,经585例受试者验证,采用年龄调整值区别正常认知[临床痴呆分级量表(CDR)=0.0]、aMCI(CDR=0.5)和AD(CDR≥1.0)的平均敏感度和特异度分别为84.5%和79.1%,漏诊率为15.5%(表2)^[26]。由此可见,我们的MTA分界值比国外年龄校正值低了1.0分,敏感度提高24.5%,漏诊率降低34.5%^[38],但尚待更广泛的跨区域验证。

然而,临床诊断为AD痴呆的患者中,10%~30%在尸检时未显示AD神经病理学变化^[41]。由此推测这个临床病理学模式的诊断标准(BWG-1)主要适用于典型AD即海马型

遗忘综合征,对于非典型或非遗忘型AD可能不适用^[12-14],对早期AD和年轻患者欠敏感,易致假阴性。虽未经病理学或跨区域验证,但对于不能承受高额的PET检查费用或不愿意接受介入性生物学检查或限于基因测序伦理学困扰的患者来说,仍不失为一种可行的选择。

二、临床生物学模式的AD操作标准(BWG-2)^[16]

AD生物标记主要有两大类,一类是病因学标志物如Aβ和tau;另一类是神经变性标志物如FDG-PET和MTA。该标准由痴呆临床特征和AD分子标志物以及排除标准所构成,除痴呆临床特征筛查数据来自于我们的研究外,分子标志物数据主要引自他人的研究,涉及分子影像学 and 分子生物学(脑脊液、血液及基因检测)两大领域,是目前AD尤其是不典型或极早阶段AD(如MCI)的特殊诊断指标。

1. 分子影像学。¹¹C-匹兹堡化合物B-PET(PiB-PET)可以在MRI未发现神经变性脑萎缩时显示AD脑内Aβ沉积,以额、颞、顶叶和纹状体最为突出^[42-43]。情节记忆损害与海马Aβ沉积有相关性^[44-45],PiB摄取增多与Aβ病理分布一致^[45]。¹⁸F-2-氟-2-脱氧-D-葡萄糖PET(FDG-PET)也可以在MRI未发现神经变性脑萎缩时显示包括后扣带回和楔前叶皮层在内的颞顶叶联合区域FDG代谢下降,额叶随病情进展而加重^[43]。海马、后扣带回、楔前叶FDG代谢率低下与PiB-PET的Aβ沉积增多呈负相关(表3和表4)^[46]。

这两种技术诊断AD病例的一致率高达94%^[46]。比较而言,PET显示PiB摄取在AD早期即达到峰值,在AD进展过程中没有明显变化(图3),FDG则随AD进展而持续恶化^[47]。以AD临床标准为对照,PiB-PET诊断AD痴呆的敏感度为94%(83%~100%),特异度为56%(46%~88%)^[48]。以AD病理诊断为对照,FDG-PET的敏感度为93%,明显高于临床标准(63%~75%);特异度为63%,明显低于临床标准(100%)^[49]。两项技术都具有潜在的预测价值,PiB-PET预测MCI进展为AD痴呆的敏感度和特异度分别为94%和56%或低于50%^[50-51]。采用视觉评估法,FDG-PET预测MCI进展为AD痴呆的敏感度和特异度分别为89%和58%,预测进展为任何形式痴呆的敏感度和特异度分别为67%和50%;采用标准摄取值比率(SUVr),FDG-PET预测MCI进展为AD痴呆的敏感度和特异度分别为87%和51%^[52]。

可见,由于两项技术的特异度都较低^[48-54],在认知正常对照组、MCI患者、AD痴呆患者和非AD神经变性病患者中,Aβ-PET阳性率分别为26.3%、65.9%、100%和23.8%^[54],

表2 基于MRI的内侧颞叶视觉评分量表对鉴别阿尔茨海默病与正常认知的诊断价值

来源	年龄组(岁)	分界值(分)	敏感度(%)	特异度(%)	漏诊率(%)	约登指数	PPV(%)	NPV(%)
Tian 等 ^[26]	总体	1.5	84.5	79.1	15.5	0.636	56.1	94.2
	50~64	1.0	92.3	68.4	7.7	0.607	36.1	96.7
	65~74	1.5	90.4	85.2	9.6	0.756	49.8	96.7
	75~84	2.0	70.8	82.3	29.2	0.538	42.1	90.3
Scheltens 等 ^[37]	总体	2.5	60.0	95.6	40.0	0.556	74.8	88.7
	≤75	2.0	70.7	95.5	29.3	0.662	63.4	91.5
	>75	3.0	40.7	74.6	59.3	0.153	25.1	80.5

注:PPV为阳性预测值;NPV为阴性预测值

表3 阿尔茨海默病所致轻度认知损害或痴呆的分子影像学诊断参数

标志物(示踪剂)	临床阶段	判断界值			敏感度(%)	特异度(%)
		SUVR	DVR	视觉评分		
FDG-PET	MCI	<0.99 ^[51]			87	52
	痴呆			2~3级 ^[49]	93	63
Aβ-PET(PiB)	MCI		>1.49		96	42
	痴呆	>1.40	>1.20 ^[53]		94	56
tau-PET(¹⁸ F-AV-1451)	MCI	>1.34			62	91
	痴呆	>1.34			90	91
		>1.27 ^{a[54]}			97	88

注:FDG为¹⁸F-2-氟-2-脱氧-D-葡萄糖;PET为正电子发射断层显像;Aβ为淀粉样蛋白;PiB为匹兹堡化合物B;tau为微管相关蛋白;¹⁸F-AV-1451为1种tau示踪剂;MCI为轻度认知损害;SUVR为标准摄取比率;DVR为分布容积比;*与所有非阿尔茨海默病神经变性痴呆的鉴别阈值,其他阈值均为正常对照、MCI、阿尔茨海默病痴呆之间的鉴别

表4 不同痴呆病因的脑FDG代谢异常特征比较

痴呆病因	不同脑区区域FDG代谢异常特征							
	双侧后颞顶部	扣带回后部	扣带回前部	额叶	颞叶前部	基底节	初级感觉运动皮层	初级视觉及联合皮层
AD	↓	↓	保留	轻度↓(重度阶段↓更明显)	相对保留	保留	保留	保留
DLB	↓	↓	变异大	轻度↓(重度阶段↓更明显)	变异大	↓(尾状核)	保留	↓枕叶内侧皮层(初级视觉皮层)
PCA	↓	↓	保留	保留	保留	保留	保留	↓枕叶外侧皮层(视觉联合皮层)
FTD	初期保留,后期↓	初期保留,后期↓	↓	↓	↓	变异大或保留	变异大或保留	保留
CBD	保留或不对称性↓	不对称性↓	↓	不对称性↓	保留	不对称性↓	不对称性↓	保留

注:FDG为¹⁸F-2-氟-2-脱氧-D-葡萄糖;AD为阿尔茨海默病;DLB为路易体痴呆;PCA为后皮层萎缩,在IWG-2标准中为非典型AD的1个亚型,即后皮层萎缩变异型;FTD为额颞叶痴呆;CBD为皮质基底节变性;↓表示代谢率下降,通常取Z分>1.64分或2分为低代谢标准,>3分为严重低代谢标准

在50到90岁正常认知者中,Aβ阳性率随年龄增长而从10%上升至44%^[55]。采用视觉评估法,76%的AD患者、38%的MCI患者和14%的健康对照的Aβ-PET呈阳性(¹⁸F-AV-45)(图3)。采用标准摄取值(SUV),84%的AD患者、45%的MCI患者和23%健康对照的Aβ-PET呈阳性(¹⁸F-AV-45)^[56]。FDG等神经变性损害也发生在非AD老年人(表5)^[57],鉴别MCI与正常对照的效力也非常有限^[58],且在MCI与正常对照老人分类中,两种技术诊断病例的一致率仅为54%^[46]。过低的特异度导致假阳性风险过高,提示在MCI阶段谨慎使用的必要性^[51]。

微管相关蛋白tau对AD的诊断价值与Aβ类似^[59-61]。

所不同的是,tau-PET内侧颞叶区域示踪剂(¹⁸F-AV-1451)滞留增加与情景记忆损害、总体认知下降以及神经原纤维缠结的tau病理Braak分期相关^[61],具有发展为治疗反应监测指标的潜力^[62]。不过,与AD早期即出现明显的Aβ沉积不同(图3),tau示踪剂对临床前或极早期AD并不敏感^[54]。使用基于对照的阈值(SUV_R=1.34)诊断AD痴呆的敏感度和特异度分别为96.8%(95%CI 92.0%~99.1%)和87.9%(95%CI 81.9%~92.4%)。使用约登指数衍生分界值(SUV_R=1.27)区分所有非AD神经变性病的敏感度和特异度分别为96.8%(95%CI 92.0%~99.1%)和87.9%(95%CI 81.9%~92.4%)^[54]。tau靶向的分子影像学显示的示踪剂滞

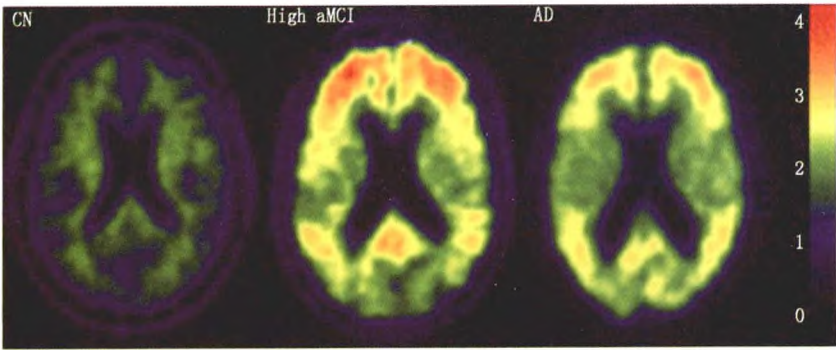


图3 典型的¹¹C-匹兹堡化合物B-正电子发射断层显像(PiB-PET)受试者影像 图中的色标条表示皮质色素到小脑滞留的比例,CN为正常者的比例,High aMCI为遗忘型轻度认知损害的高比例,AD为阿尔茨海默病痴呆时的比例

留不同空间分布还可用于鉴别同属于 tau 蛋白病的进行性核上性麻痹(PSP)、皮质基底节变性(CBD)等少见病因^[63]。但这些仍处于探索阶段,报道的样本量也相对较小。

PET显示的新皮层 tau 沉积增加与其诱导的内侧颞叶结构和 Aβ 扫描阳性率以及从正常老化到痴呆的临床特征密切相关,通常 Aβ 阳性(A⁺)出现最早,其后是 tau 阳性(T⁺)或内侧颞叶结构萎缩等神经变性(N⁺)。因此,通常根据这些生物标志物发生异常的时间顺序,判断AD的病理生理变化阶段(从1期到7期),全部阳性(A⁺T⁺N⁺)的图像提示AD痴呆的最严重阶段(图4)^[62,64-70]。

2. 分子生物学。美国阿尔茨海默病神经影像学初步行动计划(ADNI)推荐了定义轻度AD病例的脑脊液生物标志物分界值: Aβ₁₋₄₂浓度为192 pg/ml,敏感度和特异度分别为96.4%和76.9%,准确率为87.0%(AUC为0.913); t-tau浓度为93 pg/ml,敏感度和特异度分别为69.6%和92.3%,准确率为80.6%(AUC为0.831); tau/Aβ₁₋₄₂比值为0.39,敏感度和特异度分别为85.7%和84.6%,准确率为85.2%(AUC为0.917)(表5)^[36,71-72]。

实际上,全球范围内脑脊液 Aβ 和 tau 的诊断阈值至今并未取得共识^[73-83], Aβ₁₋₄₂为183~523 pg/ml, t-tau为145~759 pg/ml, p-tau为66~187 pg/ml; 而且检测技术也不一致,先前有酶联免疫吸附法(ELISA)^[74]、双酶底物循环扩增法

(ELISA-DESCA)^[76],新近又有夹心免疫分析(xMAP tau/Aβ₁₋₄₂)等^[80-81]。再者,单纯使用 Aβ₁₋₄₂的特异度低(<663 pg/ml,敏感度和特异度分别为94.8%和66.0%),而单纯使用 t-tau 的敏感度低(>184 pg/ml,敏感度和特异度分别为56.8%和92.6%), t-tau/Aβ₁₋₄₂比值>0.215区别轻中度AD与认知正常的敏感度达94.8%,特异度为77.7%^[73]。此外, tau/Aβ₁₋₄₂比值也不尽相同,且脑淀粉样血管病(CAA)患者脑脊液 Aβ₁₋₄₀、t-tau 含量和 t-tau/p-tau 比值均高于AD,有可能是CAA的生物标志物^[82]。

最近开发的两种免疫检测技术可使血液微量生物标志物定量测定成为可能^[83-86]。一种是免疫磁减量技术(IMR)检测血浆 Aβ₁₋₄₂和 tau,采用分界值 Aβ₁₋₄₂×tau>382.68(pg/ml)²,以“很可能”AD诊断标准为对照,敏感度和特异度分别达96%和90%,准确率为92%,且分界值不受年龄影响(表6)^[85]。另一种是免疫沉淀与光谱测定结合技术(IP-MS)检测血浆复合生物标志物(将 APP₆₆₉₋₇₁₁/Aβ₁₋₄₂和 Aβ₁₋₄₀/Aβ₁₋₄₂标准化评分按预定的1:1比例组合),采用分界值0.376,以 PiB-PET 为对照,敏感度和特异度分别达96.7%和81.0%,准确率为90.2%。使用 Aβ-PET 作为 Aβ⁺/Aβ⁻状态的分类标准,血浆复合生物标志物和脑脊液 Aβ₁₋₄₂显示出相同的准确度(80.4%),AUC分别为83.8%和87.4%。使用脑脊液 Aβ₁₋₄₂作为分类标准,血浆复合生物标志物也显示出相同的准确度(80.4%),AUC为87.6%^[86](图5,表7)。这些结果表明,3种不同类型的 Aβ 相关生物标志物(血浆、脑脊液和PET成像)彼此高度相关,血浆 Aβ 生物标志物在个体水平上预测脑 Aβ 负荷具有潜在价值。与现有技术相比,这些血浆生物标志物具有成本效益和可推广的优势,可实现更广泛的临床检测和有效的群体筛选。但与汉语版认知筛查和诊断阈值匹配的AD生物标志物异常阈值和检测分析过程的标准化操作规程尚待建立。

此外,基因检测也是AD临床筛查不可缺少的重要手

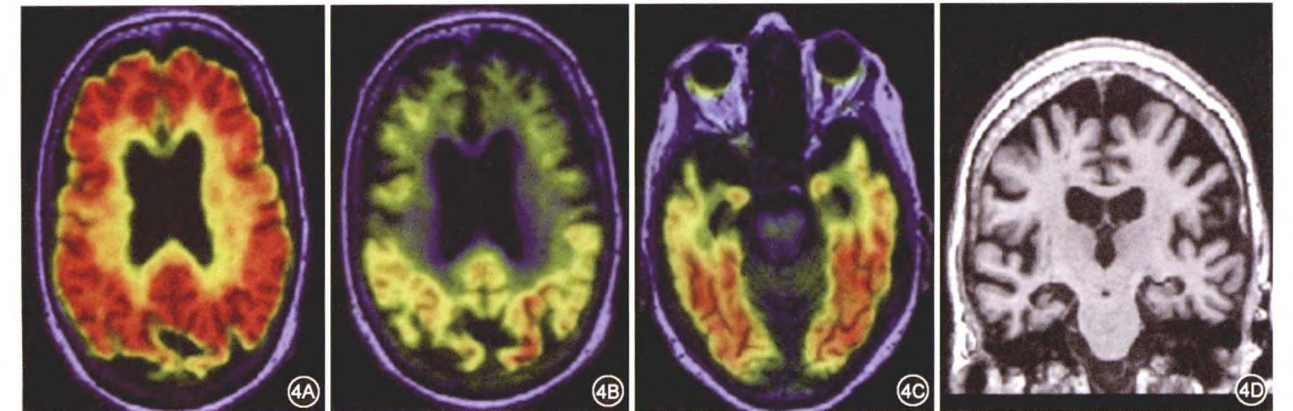


图4 阿尔茨海默病痴呆生物标志物谱 1例患有遗忘性痴呆的75岁女性,生物标志物β淀粉样蛋白阳性、tau阳性、内侧颞叶结构萎缩等神经变性阳性,生物标志物模式为A⁺T⁺N⁺ 4A 异常的匹兹堡化合物B-正电子发射断层显像(PiB-PET) 4B、4C 异常的tau-PET 4D 磁共振成像示皮质和内侧颞叶萎缩

表 5 基于尸检的阿尔茨海默病脑脊液 Aβ 和 tau 水平的 ROC 曲线参数^[72]

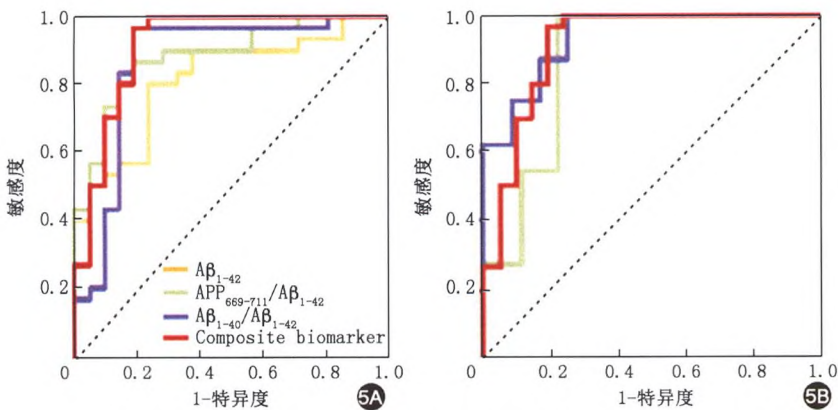
项目	AUC	分界值	敏感度 (%)	特异度 (%)	准确度 (%)	PPV (%)	NPV (%)
Aβ ₁₋₄₂	0.913	192 ^a	96.4	76.9	87.0	81.8	95.2
tau	0.831	93 ^a	69.6	92.3	80.6	90.7	73.8
p-tau _{181p}	0.753	23 ^a	67.9	73.1	70.4	73.1	67.9
tau/Aβ ₁₋₄₂	0.917	0.39	85.7	84.6	85.2	85.7	84.6
p-tau/Aβ ₁₋₄₂	0.856	0.10	91.1	71.2	81.5	77.3	88.1
LR _{TAA} Model	0.942	0.34	98.2	79.5	89.9	85.7	97.2

注:Aβ为β淀粉样蛋白;ROC为受试者操作特征;Aβ₁₋₄₂为Aβ₁₋₄₂肽;p-tau_{181p}为苏氨酸181位点磷酸化的tau;LR_{TAA} model为逻辑回归模型;AUC为曲线下面积;^a单位pg/ml;PPV为阳性预测值;NPV为阴性预测值

表 6 基于 AD 诊断标准 (NIA-AA, 2011 年) 的“很可能”AD 血浆 Aβ 和 tau 水平的 ROC 曲线参数

项目	AUC	分界值	敏感度 (% , 95%CI)	特异度 (% , 95%CI)	阳性似然比	阴性似然比	准确度 (% , 95%CI)	年龄依赖性 ^c
Aβ ₁₋₄₂	0.92 ^a	— ^b	89 (79~98)	90 (82~96)	8.60	0.12	90 (84~94)	是
tau	0.97 ^a	>25.41	89 (79~98)	94 (88~99)	13.76	0.11	92 (87~96)	否
Aβ ₁₋₄₂ /tau	0.95 ^a	>0.61	83 (72~94)	94 (88~99)	12.78	0.18	90 (84~94)	否
Aβ ₁₋₄₂ ×tau	0.98 ^a	>382.68	96 (89~100)	90 (83~96)	9.22	0.05	92 (87~97)	否

注:AD为阿尔茨海默病;NIA-AA为美国国家衰老研究所和阿尔茨海默病协会;Aβ为β淀粉样蛋白;ROC为受试者操作特征;Aβ₁₋₄₂为Aβ₁₋₄₂肽;AUC为曲线下面积;^aP<0.001;^b分界值是年龄的函数;^c没有采用弃一法交叉验证方法[leave-one-out (LOO) cross-validation]获得分界值(根据文献[85]重新制作)



注:Aβ₁₋₄₂为β淀粉样蛋白₁₋₄₂肽;Aβ₁₋₄₀为β淀粉样蛋白₁₋₄₀肽;APP₆₆₉₋₇₁₁为淀粉样前体蛋白₆₆₉₋₇₁₁;Composite biomarker为复合生物标志物(APP₆₆₉₋₇₁₁/Aβ₁₋₄₂和Aβ₁₋₄₀/Aβ₁₋₄₂标准化评分按预定的1:1比例组合)

图 5 血浆生物标志物在阿尔茨海默病(AD)诊断中的性能比较 5A 各种血浆生物标志物诊断AD的受试者操作特征(ROC)曲线分析 5B 总体、AD和非AD组中复合生物标志物的 ROC 曲线分析,绿色线条表示的是复合生物标志物诊断AD的 ROC 曲线,蓝色线条表示的是复合生物标志物诊断非AD的 ROC 曲线,红色线条表示的是总体

段。早发家族性AD病例中,68%与APP、PSEN1或PSEN2基因突变有关^[87],其中60%是PSEN1基因突变^[88]。每个家庭成员有50%概率携带突变基因,携带者的AD发病风险超过95%^[87]。散发型AD的病因迄今不清楚,一般认为是遗传和环境因素共同作用所致。遗传因素也可改变AD易感性,但并不直接致病。载脂蛋白E(ApoE)ε4等位基因是已知最重要的晚发型AD相关遗传因素,ApoE ε4基因型的存在可增加AD的发病风险,但与疾病发生和发展的相关性不明确。病理学研究认为,ApoE ε4基因型至少部分调节了AD患者CAA、脑动脉硬化和脑白质脱失在脑内分布和程度,与没有ε4等位基因或1个ε4等位基因型携带者相比,2个ε4

基因型(ε4/ε4型)携带者的枕叶Aβ₁₋₄₀沉积所致CAA最严重^[89-90]。以病理诊断为参考,ApoE ε4预测AD诊断的敏感度和特异度分别为65%和68%,提示ε4携带者更可能发展为AD^[91]。MCI女性ε3/ε4携带患者的AD相关生物标志物如脑脊液tau水平和tau/Aβ比值显著高于男性携带者^[92],55~70岁之间MCI女性ε3/ε4携带者发展为AD的风险显著高于男性携带者^[93]。因此,ε3/ε4对相对年轻的女性AD风险评估具有潜在的参考价值。但考虑到临床诊断标准的准确度,不支持其作为诊断指标使用^[91]。

筛查流程

AD筛查和诊断框架既有诊断指南的一般原则,又有实施方案的具体条件,是将原则性的诊断指南与操作性的筛查方案相结合的产物,是满足我国AD临床筛查需求的一种创新的实践指导模式,适用于我国所有医院临床环境而非社区。

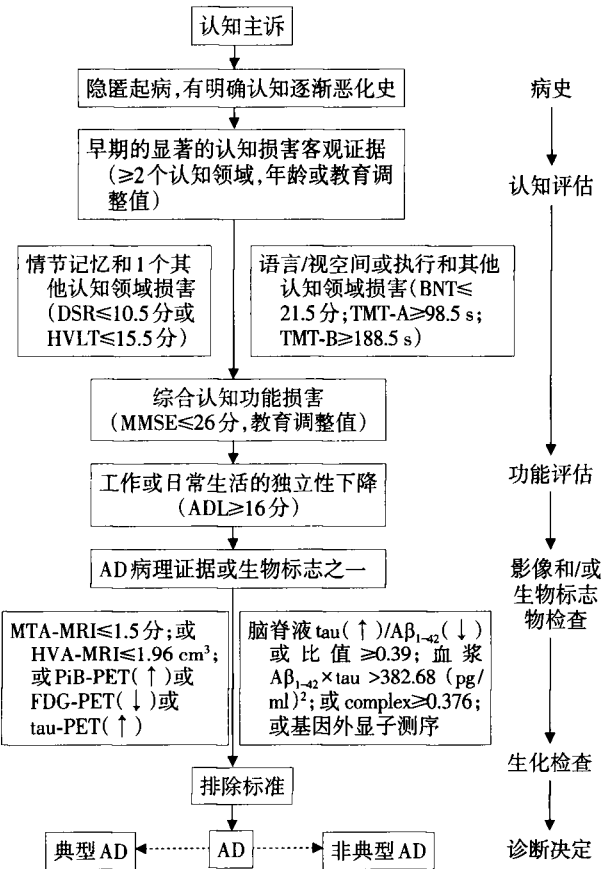
根据上述AD筛查和诊断框架,我们制订了一个AD筛查和诊断标准化流程(图6),涵盖从认知主诉到临床评估和生物标志物检测,直至诊断决定的全过程。其中,临床症状评估仍然是AD筛查的首选方法,AD病理生理变化证据或生物标志物检测是AD筛查的必要补充。

综上所述,AD筛查和诊断框架在结构上主要有核心特征(即特定的痴呆综合征)和支持特征(即特定的病因学证

表 7 复合生物标志物诊断 AD 性能的 ROC 曲线分析^[86]

组别	AUC(95%CI)	敏感度 (%)	特异度 (%)	准确度 (%)	分界值
总体	0.916(0.828~1.000)	96.7	81.0	90.2	0.376
AD	0.869(0.688~1.000)	100.0	77.8	93.5	0.376
非 AD	0.938(0.840~1.000)	87.5	83.3	85.0	0.376

注:AD 为阿尔茨海默病;ROC 为受试者操作特征;AUC 为曲线下面积;从 ROC 分析计算 AUC 值,并通过应用复合生物标志物 (APP₆₆₉₋₇₁₁/Aβ₁₋₄₂ 和 Aβ₁₋₄₀/Aβ₁₋₄₂ 标准化评分按预定的 1:1 比例组合,APP₆₆₉₋₇₁₁ 为淀粉样前体蛋白₆₆₉₋₇₁₁,Aβ₁₋₄₂ 为 β 淀粉样蛋白₁₋₄₂ 肽, Aβ₁₋₄₀ 为 β 淀粉样蛋白₁₋₄₀ 肽)的共同分界值(0.376)计算灵敏度、特异度和准确度



注:AD 为阿尔茨海默病;DSR 为延迟故事回忆,总分为 56 分;HVLIT 为霍普金斯词语学习测试,总分为 36 分;BNT 为波士顿命名测试,总分为 30 分;TMT 为连线测试;MMSE 为简易精神状态检查,总分为 30 分;ADL 为日常生活活动量表,总分为 56 分;MTA 为内侧颞叶萎缩;MRI 为磁共振成像;HVA 为海马体积萎缩;PiB 为匹兹堡化合物 B;PET 为正电子发射断层显像;Aβ₁₋₄₂ 为 β 淀粉样蛋白₁₋₄₂ 肽;complex 为 App/Aβ₁₋₄₀/Aβ₁₋₄₂ 复合物

图 6 适用于中国人群的 AD 筛查和诊断标准化流程

据)以及排除标准,在操作上有临床模式、临床病理模式和临床生物模式。临床模式主要基于特定的病史和临床评估证据,可以满足目前 AD 临床筛查和诊断的基本需求(参考《适用于中国人群的痴呆筛查和评估框架》^[94])。临床病理模式是在临床模式基础上增加神经病理证据,临床生物模式是在临床模式基础上增加分子生物学证据,可以提高 AD

病例定义的确定性水平。

然而,(1)AD 生物标志物有些特异度较低(如 Aβ 或 FDG),有些敏感度较低(tau 或 MTA),单一使用存在假阳性或漏诊风险,联合使用 APP₆₆₉₋₇₁₁/Aβ₁₋₄₂ 或 Aβ₁₋₄₀/Aβ₁₋₄₂ 或复合生物标志物有更好的预测能力^[86],联合使用 PiB-PET/HVA-MRI 对 AD、aMCI 及正常对照有更好的临床诊断分类能力^[95]。(2)AD 生物标志物发生异常通常有时间先后顺序:脑脊液 Aβ₁₋₄₂; Aβ-PET; 脑脊液 tau; tau-PET; FDG-PET 和 MTA-HVA 或 MTA-MRI;随后是临床症状^[96]。在痴呆诊断之前,脑脊液 Aβ₁₋₄₂ 完全异常大约需要 5~10 年或更长时间。相比之下,随着痴呆被诊断的时间延长,脑脊液 t-tau 和 p-tau 异常程度逐渐加重,从发病到严重痴呆的时间大约 7 年^[97]。此外,(3)PET 是一种高成本的检查,我国仅有少数单位正式开展,常规开展脑脊液 Aβ 和 tau 检查的单位也极少,血液 Aβ 和 tau 检查在大陆地区尚未开展,这些检查及其分析过程的标准化操作规程以及我国语言环境相适应的阈值都未建立。因此,我们建议临床症状评估仍然是 AD 筛查的首选方法;加入异常生物标志物并参考发生异常的时间顺序,可提高 AD 临床诊断的准确度;采用本土化认知、影像、生物阈值可减少诊断性偏差;因地制宜选择适用的筛查模式可改善 AD 标准的易用性和有用性。

毫无疑问,AD 诊断从临床病理模式到临床生物模式是一个漫长的过程,其用意正如《美国 NIA-AA 研究框架:迈向生物学定义的阿尔茨海默病》所说的那样^[62]，“试图创建一种通用语言,研究人员可以通过该语言生成并测试关于不同病理过程(由生物标志物表示)和认知症状之间的相互作用的假设”,以提高 AD 早期筛查和诊断率。但这个假设还有许多不确定性因素困扰着我们,在成为 AD 筛查和诊断的常规技术之前,还有很长的路要走。祈望读者提出宝贵意见,以便我们进一步修改和完善。

参 考 文 献

[1] Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2015[R/OL].[2018-09-01].http://www.worldalzreport2015.org.
[2] Alzheimer's Association. 2015 Alzheimer's disease facts and figures[J]. Alzheimers Dement, 2015,11(3): 332-384.
[3] Farlow M, Anand R, Messina J, et al. A 52-week study of the efficacy of rivastigmine in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease[J]. Eur Neurol, 2000, 44(4): 236-241. DOI: 10.1159/000008243.
[4] Winblad B, Wimo A, Engedal K, et al. 3-year study of donepezil therapy in Alzheimer's disease: effects of early and continuous therapy[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2006,21 (5-6):353-363. DOI: 10.1159/000091790.
[5] Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2004, 291(3): 317-324. DOI: 10.1001/jama. 291.3.317.
[6] 张振馨,陈霞,刘协和,等.北京、西安、上海、成都四地区痴呆患者卫生保健现状调查[J].中国医学科学院学报,

- 2004;26(2):116-121.
- [7] Chen R, Hu Z, Chen RL, et al. Determinants for undetected dementia and late-life depression[J]. Br J Psychiatry, 2013,203(3):203-208. DOI: 10.1192/bjp.bp.112.119354.
- [8] 田金洲,解恒革,秦斌,等.中国简短认知测试在痴呆诊断中的应用指南[J].中华医学杂志,2016,96(37):2945-2959. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.37.001.
- [9] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2011,7(3):263-269. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.005.
- [10] McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease[J]. Neurology, 1984,34(7):939-944.
- [11] Harris JM, Thompson JC, Gall C, et al. Do NIA-AA criteria distinguish Alzheimer's disease from frontotemporal dementia? [J]. Alzheimers Dement, 2015,11(2):207-215. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.04.516.
- [12] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria[J]. Lancet Neurol, 2007, 6(8): 734-746. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70178-3.
- [13] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria [J]. Lancet Neurol, 2014, 13(6): 614-629. DOI: 10.1016 / S1474-4422(14)70090-0.
- [14] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5) [M / OL]. [2018-09-01]. <http://www.dsm5.org>.
- [15] Tian J, Shi J, Wei M, et al. Diagnostic accuracy of the operational criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease (Beijing version) [J]. Alzheimers Dement, 2014, 10(4 Suppl): S724.
- [16] 田金洲.中国痴呆诊疗指南(2017年版)[M].北京:人民卫生出版社,2018: 21-23.
- [17] Shi J, Wei M, Tian J, et al. The Chinese version of story recall: a useful screening tool for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease in the elderly[J]. BMC Psychiatry, 2014, 14: 71. DOI: 10.1186/1471-244X-14-71.
- [18] Shi J, Tian J, Wei M, et al. The utility of the Hopkins verbal learning test (Chinese version) for screening dementia and mild cognitive impairment in a Chinese population[J]. BMC Neurol, 2012,12: 136. DOI: 10.1186/1471-2377-12-136.
- [19] Wei M, Shi J, Li T, et al. Diagnostic accuracy of the Chinese version of the trail-making test for screening cognitive impairment[J]. J Am Geriatr Soc, 2018, 66(1): 92-99. DOI: 10.1111/jgs.15135.
- [20] 解恒革,田金洲,王鲁宁,等.中国记忆体验专家共识[J].中华内科杂志, 2014, 53(12): 1002-1006. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2014.12.020.
- [21] 郭起浩,洪震,史伟雄,等.Boston命名测验在识别轻度认知损害和阿尔茨海默病中的作用[J].中国心理卫生杂志, 2006,20(2):81-84.
- [22] Shi J, Wei MQ, Tian J, et al. Sensitivity and specificity of Boston naming test for discriminating MCI and AD from NC [J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2018,In press.
- [23] 张振馨,洪霞,李辉.北京城乡 55 岁或以上居民简易智能状态检查测试结果的分布特征[J].中华神经科杂志,1999, 32(3):149. DOI: 10.3760/j.issn:1006-7876.1999.03.006.
- [24] 张立苹,田金洲,时晶,等.轻度认知损害海马结 MR 定量与波谱的研究[J].实用放射学杂志,2011,27(6): 823-829. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2011.06.002.
- [25] Shi J, Tian JZ, Zhang LP, et al. The differential diagnosis of amnesic mild cognitive impairment and AD dementia by hippocampal volume measurement with MR in Chinese population[J]. Alzheimers Dement, 2015, 11(7):420-421. DOI: 10.1016/j.jalz.2015.06.388.
- [26] Tian J, Wei MQ, Shi J, et al. Diagnosing Alzheimer's dementia by new cutoffs of medial temporal-lobe atrophyvisual rating scales on MRI. Chicago: Alzheimer's Association International Conference (AAIC), 2018.
- [27] de Jager CA, Honey TE, Birks J, et al. Retrospective evaluation of revised criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease using a cohort with post-mortem diagnosis[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2010, 25(10): 988-997. DOI: 10.1002 / gps.2448.
- [28] 田金洲.中国痴呆诊疗指南(2017年版)[M].北京:人民卫生出版社,2018: 17-28.
- [29] 国家食品药品监督管理总局药品审评中心.中药新药用于痴呆的临床研究技术指导原则[S/OL].[2018-09-01]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=286>.
- [30] Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2011,7(3):270-279. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.008.
- [31] Barber R, Gholkar A, Scheltens P, et al. Medial temporal lobe atrophy on MRI in dementia with Lewy bodies[J]. Neurology, 1999,52(6):1153-1158.
- [32] Harper L, Fumagalli GG, Barkhof F, et al. MRI visual rating scales in the diagnosis of dementia: evaluation in 184 post-mortem confirmed cases[J]. Brain, 2016, 139(Pt 4): 1211-1225. DOI: 10.1093/brain/aww005.
- [33] 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. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004058.
- [34] Harper L, Barkhof F, Fox NC, et al. Using visual rating to diagnose dementia: a critical evaluation of MRI atrophy scales [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015, 86(11): 1225-1233. DOI: 10.1136/jnnp-2014-310090.
- [35] Mak HK, Qian W, Ng KS, et al. Combination of MRI hippocampal volumetry and arterial spin labeling MR perfusion at 3-Tesla improves the efficacy in discriminating Alzheimer's disease from cognitively normal elderly adults[J]. J Alzheimers Dis, 2014, 41(3): 749-758. DOI: 10.3233 / JAD-131868.
- [36] Jack CR, Vemuri P, Wiste HJ, et al. Evidence for ordering of Alzheimer disease biomarkers[J]. Arch Neurol, 2011, 68(12): 1526-1535. DOI: 10.1001/archneurol.2011.183.
- [37] Scheltens P, Leys D, Barkhof F, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1992, 55(10): 967-972.
- [38] Jack CR, Petersen RC. Structural imaging approaches to Alzheimer's disease[M]// Daffner S. Early diagnosis of

- Alzheimer's disease. Totowa (NJ): Humana, 2000: 127-148.
- [39] Barkhof F, Fox NC, Bastos-Leite AJ, et al. Neuroimaging in dementia[M]. Heidelberg: Verlag, 2011.
 - [40] Bresciani L, Rossi R, Testa C, et al. Visual assessment of medial temporal atrophy on MR films in Alzheimer's disease: comparison with volumetry[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2005,17(1):8-13.
 - [41] Nelson PT, Head E, Schmitt FA, et al. Alzheimer's disease is not "brain aging": neuropathological, genetic, and epidemiological human studies[J]. *Acta Neuropathol*, 2011, 121(5): 571-587. DOI: 10.1007/s00401-011-0826-y.
 - [42] Leinonen V, Alafuzoff I, Aalto S, et al. Assessment of beta-amyloid in a frontal cortical brain biopsy specimen and by positron emission tomography with carbon 11-labeled Pittsburgh compound B[J]. *Arch Neurol*, 2008, 65(10): 1304-1309. DOI: 10.1001/archneur.65.10.noc80013.
 - [43] Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(1): 119-128. DOI: 10.1016 / S1474-4422(09)70299-6.
 - [44] Mormino EC, Kluth JT, Madison CM, et al. Episodic memory loss is related to hippocampal-mediated beta-amyloid deposition in elderly subjects[J]. *Brain*, 2009, 132(Pt 5): 1310-1323. DOI: 10.1093/brain/awn320.
 - [45] Tsoi K, Chan JY, Hirai H, et al. Cognitive tests to detect dementia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*, 2015, 175(9): 1450-1458. DOI: 10.1001 / jamainternmed. 2015.2152.
 - [46] Li Y, Rinne JO, Mosconi L, et al. Regional analysis of FDG and PIB-PET images in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008,35(12):2169-2181. DOI: 10.1007/s00259-008-0833-y.
 - [47] Kadir A, Almkvist O, Forsberg A, et al. Dynamic changes in PET amyloid and FDG imaging at different stages of Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(1): 198. e1-14. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.06.015.
 - [48] Anand K, Sabbagh M. Amyloid imaging: poised for integration into medical practice[J]. *Neurotherapeutics*, 2017,14(1):54-61. DOI: 10.1007/s13311-016-0474-y.
 - [49] Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Hanson M, et al. FDG PET imaging in patients with pathologically verified dementia[J]. *J Nucl Med*, 2000,41(11):1920-1928.
 - [50] Zhang S, Han D, Tan X, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG and 11 C-PIB-PET for prediction of short-term conversion to Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment[J]. *Int J Clin Pract*, 2012,66(2):185-198. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02845.x.
 - [51] Hatashita S, Yamasaki H. Diagnosed mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease with PET biomarkers of beta amyloid and neuronal dysfunction[J]. *PLoS One*, 2013,8 (6):e66877. DOI: 10.1371/journal.pone.0066877.
 - [52] Martínez G, Vernooij RW, Fuentes PP, et al. 18F PET with florbetapir for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI)[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017,11: CD012216. DOI: 10.1002/14651858.CD012216.pub2.
 - [53] Villeneuve S, Rabinovici GD, Cohn-Sheehy BI, et al. Existing Pittsburgh compound-B positron emission tomography thresholds are too high: statistical and pathological evaluation [J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 7): 2020-2033. DOI: 10.1093 / brain / awv112.
 - [54] Ossenkoppele R, Rabinovici GD, Smith R, et al. Discriminative accuracy of [18F] flortaucipir positron emission tomography for Alzheimer disease vs other neurodegenerative disorders[J]. *JAMA*, 2018,320(11):1151-1162. DOI: 10.1001 / jama.2018.12917.
 - [55] Jansen WJ, Ossenkoppele R, Knol DL, et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2015, 313(19): 1924-1938. DOI: 10.1001/jama.2015.4668.
 - [56] Johnson KA, Sperling RA, Gidicsin CM, et al. Florbetapir (F18-AV-45) PET to assess amyloid burden in Alzheimer's disease dementia, mild cognitive impairment, and normal aging[J]. *Alzheimers Dement*, 2013,9(5 Suppl):S72-83. DOI: 10.1016/j.jalz.2012.10.007.
 - [57] Kovacs GG, Milenkovic I, Wöhrer A, et al. Non-Alzheimer neurodegenerative pathologies and their combinations are more frequent than commonly believed in the elderly brain: a community-based autopsy series[J]. *Acta Neuropathol*, 2013, 126(3):365-384. DOI: 10.1007/s00401-013-1157-y.
 - [58] Lowe VJ, Kemp BJ, Jack CR, et al. Comparison of 18F-FDG and PiB PET in cognitive impairment[J]. *J Nucl Med*, 2009,50 (6):878-886. DOI: 10.2967/jnumed.108.058529.
 - [59] Wood H. Alzheimer disease: [11C]PBB3--a new PET ligand that identifies tau pathology in the brains of patients with AD [J]. *Nat Rev Neurol*, 2013,9(11):599. DOI: 10.1038/nrneurol. 2013.216.
 - [60] Harada R, Okamura N, Furumoto S, et al. [(18F)THK-5117 PET for assessing neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 42(7): 1052-1061. DOI: 10.1007/s00259-015-3035-4.
 - [61] Schöll M, Lockhart SN, Schonhaut DR, et al. PET imaging of tau deposition in the aging human brain[J]. *Neuron*, 2016,89 (5):971-982. DOI: 10.1016/j.neuron.2016.01.028.
 - [62] Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(4): 535-562. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.02.018.
 - [63] Perez-Soriano A, Arena JE, Dinelle K, et al. PBB3 imaging in Parkinsonian disorders: evidence for binding to tau and other proteins[J]. *Mov Disord*, 2017,32(7):1016-1024. DOI: 10.1002/ mds.27029.
 - [64] Cho H, Choi JY, Hwang MS, et al. In vivo cortical spreading pattern of tau and amyloid in the Alzheimer disease spectrum[J]. *Ann Neurol*, 2016,80(2):247-258. DOI: 10.1002/ana.24711.
 - [65] Schwarz AJ, Yu P, Miller BB, et al. Regional profiles of the candidate tau PET ligand 18F-AV-1451 recapitulate key features of Braak histopathological stages[J]. *Brain*, 2016, 139 (Pt 5):1539-1550. DOI: 10.1093/brain/aww023.
 - [66] Phillips JS, Das SR, McMillan CT, et al. Tau PET imaging predicts cognition in atypical variants of Alzheimer's disease [J]. *Hum Brain Mapp*, 2018, 39(2): 691-708. DOI: 10.1002 / hbm.23874.
 - [67] Schöll M, Ossenkoppele R, Strandberg O, et al. Distinct 18F-AV-1451 tau PET retention patterns in early-and late-onset Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2017, 140(9): 2286-2294. DOI: 10.1093/brain/awx171.
 - [68] Nasrallah IM, Chen YJ, Hsieh MK, et al. 18F-Flortaucipir PET/MRI correlations in nonamnestic and amnestic variants of Alzheimer disease[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(2): 299-306. DOI: 10.2967/jnumed.117.194282.
 - [69] Xia C, Makaretz SJ, Caso C, et al. Association of in vivo [18F]

- AV-1451 tau pet imaging results with cortical atrophy and symptoms in typical and atypical Alzheimer disease[J]. *JAMA Neurol*, 2017,74(4):427-436. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.5755.
- [70] Marks SM, Lockhart SN, Baker SL, et al. Tau and β -amyloid are associated with medial temporal lobe structure, function, and memory encoding in normal aging[J]. *J Neurosci*, 2017,37(12):3192-3201. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3769-16.2017.
- [71] Pontecorvo MJ, Devous MD, Navitsky M, et al. Relationships between flortaucipir PET tau binding and amyloid burden, clinical diagnosis, age and cognition[J]. *Brain*, 2017,140(3):748-763. DOI: 10.1093/brain/aww334.
- [72] Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka M, et al. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects[J]. *Ann Neurol*, 2009, 65(4):403-413. DOI: 10.1002/ana.21610.
- [73] Kanai M, Matsubara E, Isoe K, et al. Longitudinal study of cerebrospinal fluid levels of tau, A beta1-40, and A beta1-42 (43) in Alzheimer's disease: a study in Japan[J]. *Ann Neurol*, 1998,44(1):17-26. DOI: 10.1002/ana.410440108.
- [74] Andreasen N, Minthon L, Davidsson P, et al. Evaluation of CSF-tau and CSF-Abeta42 as diagnostic markers for Alzheimer disease in clinical practice[J]. *Arch Neurol*, 2001, 58(3):373-379.
- [75] Shoji M, Matsubara E, Murakami T, et al. Cerebrospinal fluid tau in dementia disorders: a large scale multicenter study by a Japanese study group[J]. *Neurobiol Aging*, 2002,23(3):363-370.
- [76] Hu YY, He SS, Wang X, et al. Levels of nonphosphorylated and phosphorylated tau in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients: an ultrasensitive bienzyme-substrate-recycle enzyme-linked immunosorbent assay[J]. *Am J Pathol*, 2002, 160(4):1269-1278. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)62554-0.
- [77] Sunderland T, Linker G, Mirza N, et al. Decreased beta-amyloid1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease[J]. *JAMA*, 2003,289(16):2094-2103. DOI: 10.1001/jama.289.16.2094.
- [78] Shea YF, Chu LW, Zhou L, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease in Chinese patients: a pilot study[J]. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 2013, 28(8):769-775. DOI: 10.1177/1533317513504615.
- [79] Zwan M, van Harten A, Ossenkoppele R, et al. Concordance between cerebrospinal fluid biomarkers and [11C]PIB PET in a memory clinic cohort[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 41(3):801-807. DOI: 10.3233/JAD-132561.
- [80] Forlenza OV, Radanovic M, Talib LL, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease: diagnostic accuracy and prediction of dementia[J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2015,1(4):455-463. DOI: 10.1016/j.dadm.2015.09.003.
- [81] Mo Y, Stromswold J, Wilson K, et al. A multinational study distinguishing Alzheimer's and healthy patients using cerebrospinal fluid tau/A β 42 cutoff with concordance to amyloid positron emission tomography imaging[J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2017,6: 201-209. DOI: 10.1016/j.dadm.2017.02.004.
- [82] Charidimou A, Friedrich JO, Greenberg SM, et al. Core cerebrospinal fluid biomarker profile in cerebral amyloid angiopathy: a meta-analysis[J]. *Neurology*, 2018, 90(9):e754-e762. [2018-09-01]. <http://n.neurology.org/content/90/9/e754.full>. [published online ahead of print January 31, 2018]. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005030.
- [83] Kaneko N, Nakamura A, Washimi Y, et al. Novel plasma biomarker surrogating cerebral amyloid deposition[J]. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 2014,90(9):353-364.
- [84] Lue LF, Guerra A, Walker DG. Amyloid beta and tau as Alzheimer's disease blood biomarkers: promise from new technologies[J]. *Neurol Ther*, 2017, 6(Suppl 1): 25-36. DOI: 10.1007/s40120-017-0074-8.
- [85] Lue LF, Sabbagh MN, Chiu MJ, et al. Plasma levels of A β 42 and tau identified probable Alzheimer's dementia: findings in two cohorts[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 226. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00226.
- [86] Nakamura A, Kaneko N, Villemagne VL, et al. High performance plasma amyloid- β biomarkers for Alzheimer's disease[J]. *Nature*, 2018, 554(7691): 249-254. DOI: 10.1038/nature25456.
- [87] Loy CT, Schofield PR, Turner AM, et al. Genetics of dementia [J]. *Lancet*, 2014, 383(9919): 828-840. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60630-3.
- [88] Raux G, Guyant-Maréchal L, Martin C, et al. Molecular diagnosis of autosomal dominant early onset Alzheimer's disease: an update[J]. *J Med Genet*, 2005, 42(10): 793-795. DOI: 10.1136/jmg.2005.033456.
- [89] Tian J, Shi J, Bailey K, et al. Association between apolipoprotein E ϵ 4 allele and arteriosclerosis, cerebral amyloid angiopathy, and cerebral white matter damage in Alzheimer's disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75(5):696-699.
- [90] Tian J, Shi J, Bailey K, et al. Relationships between arteriosclerosis, cerebral amyloid angiopathy and myelin loss from cerebral cortical white matter in Alzheimer's disease[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2004,30(1):46-56.
- [91] Mayeux R, Saunders AM, Shea S, et al. Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. Alzheimer's disease centers consortium on apolipoprotein E and Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 1998,338(8):506-511. DOI: 10.1056/NEJM199802193380804.
- [92] Altmann A, Tian L, Henderson VW, et al. Sex modifies the APOE-related risk of developing Alzheimer disease[J]. *Ann Neurol*, 2014,75(4):563-573. DOI: 10.1002/ana.24135.
- [93] Neu SC, Pa J, Kukull W, et al. Apolipoprotein E genotype and sex risk factors for Alzheimer disease: a Meta-analysis[J]. *JAMA Neurol*, 2017,74(10):1178-1189. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.2188.
- [94] 田金洲,解恒革,秦斌,等. 适用于中国人群的痴呆筛查和评估框架[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(12): 894-900. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.12.004.
- [95] Jack CR, Lowe VJ, Senjem ML, et al. 11C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment[J]. *Brain*, 2008,131(Pt 3):665-680. DOI: 10.1093/brain/awn336.
- [96] Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers[J]. *Lancet Neurol*, 2013,12(2): 207-216. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70291-0.
- [97] McDade E, Bateman RJ. Tau positron emission tomography in autosomal dominant Alzheimer disease: small windows, big picture[J]. *JAMA Neurol*, 2018,75(5):536-538. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.4026.

(收稿日期:2018-09-11)

(本文编辑:沈志伟)