

· “卫生健康事业发展70周年巡礼”专题 ·

阿尔茨海默病诊断标准的演变及意义

李瑜霞 陈观群 王蓉

100053 北京,首都医科大学宣武医院中心实验室(李瑜霞、王蓉),神经内科(李瑜霞、陈观群)

通信作者:王蓉, Email: wangrong@xwh.ccmu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.08.001

【摘要】阿尔茨海默病(AD)的诊断标准经历了从1984年最初的诊断标准到2018年基于A/T/N分类系统的AD研究框架的演变。诊断标准的不断更新,让人们更加了解AD这个疾病,也认识到了早期诊断和生物标记物的重要意义。AD是一个连续的疾病谱这一概念已经深入人心,生物标记物的纳入使得疾病的诊断不断前移。在AD临床前期早发现、早诊断、早干预,必将为AD的研究带来新的希望。

【关键词】阿尔茨海默病; 诊断; 轻度认知障碍; 主观认知下降

基金项目:国家重点研发计划项目(2018YFA0108503);中国博士后科学基金(2018M641414);北京市博士后科研资助项目(ZZ2019-12)

Evolution and significance of the diagnostic criteria for Alzheimer disease Li Yuxia, Chen Guanqun, Wang Rong

Central Laboratory, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China(Li YX, Wang R); Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China(Li YX, Chen GQ)
Corresponding author: Wang Rong, Email: wangrong@xwh.ccmu.edu.cn

【Abstract】The diagnostic criteria for Alzheimer Disease (AD) have evolved from the initial diagnostic criteria in 1984 to the research framework of AD based on ATN classification system in 2018. The constant updating of diagnostic criteria has made us more aware of the disease of AD, as well as early diagnosis and biomarkers. The concept that AD is a continuous disease spectrum has been deeply rooted in people's minds, and the inclusion of biomarkers has led to the advancement of disease diagnosis. Early detection, early diagnosis and early intervention in the early stage of AD will bring new hope for the study of AD.

【Key words】Alzheimer disease; Diagnosis; Mild cognitive impairment; Subjective cognitive decline

Fund programs: National Key Research and Development Project(2018YFA0108503); China Postdoctoral Science Foundation(2018M641414); Beijing Post-doctoral Research Funding Project(ZZ2019-12)

目前我国已经进入老龄化社会,截至2018年末,我国60岁以上的老年人口占总人口的17.9%。老年人口的增多导致痴呆的患病人数逐渐增多,我国是全世界痴呆人数最多的国家,目前我国60岁以上痴呆患者达1 000万~1 100万^[1-2],轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者约3 100万^[3],我国痴呆患者人数约占全球痴呆患者总数的25%^[4]。两项大样本、全国性的流行病学调查研究显示,当前我国65岁及以上人群痴呆患病率为5.14%~5.6%^[2,5]。农村人口中痴呆和阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)的患病率明显高于城市人口(痴呆:6.05%比4.40%, AD:4.25%比2.44%)^[5],女性的患病率高于男

性(男女比例为1.65)^[6]。我国痴呆患病率自1990年以后呈增长趋势,至2016年60岁以上人群痴呆患病率增长了5.6%,而全球平均患病率仅增加了1.7%,我国痴呆患病率呈上升趋势的可能原因是人类寿命的延长和诊断标准的进展,导致老年人数量的增加和痴呆患者的检出率增高^[7]。

AD是最常见的痴呆,占痴呆总数的60%~80%^[8],主要表现为情景记忆减退,语言表达能力下降,定向能力障碍,执行功能下降,以及视空间能力障碍等,严重到日常生活能力受损及独立性下降^[9]。然而AD发展到痴呆阶段是无法治愈的,并且诊疗所需花费巨大,给社会和家庭带来了巨大的经济负担^[10]。

因此,AD的早期诊断对于防治痴呆具有重要意义。本文将对AD的早期诊断演变过程及其意义进行综述。

一、1984年版AD诊断标准

1984年版的AD诊断标准是应用时间最长的AD诊断标准版本,这一诊断标准是由美国国立神经病学与语言障碍、卒中和阿尔茨海默病及相关疾病协会(the National Institute of Neurological and Communicative disorders and Stroke-Alzheimer Disease and Related Disorders Association, NINCDS-ADRDA)制定^[11]。概括地讲,这一版诊断标准主要是“排他性诊断”,首先要符合痴呆的诊断标准,诊断痴呆之后,一一排除其他原因导致的痴呆,最终诊断为AD的可能性大。然而确诊需要死后尸检,发现AD相关特征性病理改变,如 β 淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)沉积形成的老年斑和tau蛋白过度磷酸化形成的神经原纤维缠结。1984年版痴呆诊断标准,痴呆的诊断主要是基于临床检查,并且得到客观的神经心理量表的证实,临床诊断只能诊断“可能的AD”“很可能的AD”,而“确定的AD”需要死后尸检。该版AD诊断标准反映了当时人们对该病的认识程度,提出了诊断框架,得到了普遍采用,为后人的研究提供了有利的借鉴,但由于技术的局限性,还是存在许多需要改进之处的,随着人们对疾病的不断认识,检测手段的不断进步,对AD疾病的概念也发生了重大进展。

二、2007年IWG-1版AD诊断标准

2007年国际工作组(International Working Group, IWG)对1984版NINCDS-ADRDA诊断标准进行了修订,发布了新的AD科研用诊断标准^[12]。这一版诊断标准提出,AD是一个连续的疾病过程,分为AD临床前期(preclinical AD)、AD前驱期(prodromal AD)、AD痴呆期(AD dementia)3个阶段,AD前驱期也就是MCI阶段。2007年IWG-1版诊断标准首次将生物标记物纳入AD诊断标准,这将AD的诊断由临床病理诊断转变成了一个临床生物学诊断。这些生物标记物包括脑脊液的A β 、总tau蛋白、磷酸化的tau蛋白,正电子发射型计算机断层显像(PET)、结构磁共振扫描等。此外这一版诊断标准还强调了情景记忆损害是AD重要的临床特征。2007年IWG-1版诊断标准的提出推动了AD的早发现、早诊断、早治疗,生物标记物的引入极大地提高了人们对疾病的认识,然而也存在一定的不足之处。

三、2010年IWG版AD诊断标准

2010年IWG再次对IWG-1诊断标准进行了更

新,并发表在*Lancet Neurology*杂志上^[13]。这一版AD诊断标准主要适用于科研机构,建议将AD和AD病理区分开。AD是一个临床疾病过程,包括AD痴呆前期和AD痴呆期;而AD病理是指在死后尸检发现由于A β 沉积形成的老年斑、tau蛋白过度磷酸化形成的神经原纤维缠结、神经元脱失、突触脱失、脑淀粉样血管病等AD相关的病理改变。大量研究显示,AD和AD病理并不是同时出现的。既往研究发现,存在AD病理改变时并不一定出现AD相关的临床症状^[14-15],而出现AD相关的认知下降症状和精神行为异常不一定存在AD特异性病理改变^[16]。既往研究还证明在AD临床症状出现之前20年已经出现了相关的病理生理改变,然而这些很难被发现^[17]。2010年IWG版诊断标准进一步将生物标记物分为病理生理标记物(如脑脊液A β 、tau蛋白水平,淀粉样蛋白PET显像)和定位标记物[如结构磁共振、氟脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG)-PET]。此外,这一版AD诊断标准还提出了一些新的概念,如典型AD、不典型AD、混合型AD、无症状高危状态AD及症状前AD等。这一版诊断标准较前更加细致,更加适合科学研究工作。

四、2011年NIA-AA版AD诊断标准

美国国立老化研究所和阿尔茨海默病协会(National Institute on Aging-Alzheimer Association, NIA-AA)发表了新的诊断标准,这一诊断标准建立了3个工作组,分别为AD临床前期、MCI和AD痴呆阶段提出了诊断建议^[18-20];并且正式提出了AD临床前期的概念性框架和用于研究的标准^[20]。与1984年发布的AD诊断标准相比,显著不同之处在于将潜在疾病状态的生物标志物纳入诊断标准,并将疾病的不同阶段正式化。生物标志物是在体内测量并反映疾病相关病理生理过程的特定特征的生理、生化、解剖参数。2011年NIA-AA版AD诊断标准将其生物标记物为两大类:(1)A β 积聚的生物标志物,即淀粉样蛋白PET显像中的异常示踪剂滞留和脑脊液A β_{42} 水平降低。(2)神经元变性或损伤的生物标志物,包括脑脊液总tau蛋白和磷酸化tau蛋白升高;颞顶叶皮层FDG-PET上FDG摄取减少;结构磁共振在特定的脑区如内侧和外侧颞叶以及内侧和外侧顶叶皮层的萎缩^[21]。

此外,在修订的NIA-AA标准中,对AD的病理生理过程和由此导致的各种临床可观察到的综合征进行了语义和概念上的区分。对表示疾病的不同定性和定量临床表达的综合征定义为AD-C,而作为该

综合征基础的病理生理过程定义为AD-P。AD分为无症状的AD临床前期(preclinical AD)、AD源性MCI期(MCI due to AD)和AD源性痴呆(AD dementia)3个阶段。研究表明,淀粉样病变和神经退行性病变不是同时发生^[22],A β 病理学被认为是在漫长的临床前阶段首先发展起来的^[23]。大约30%的认知正常的老年受试者有一定程度的AD-P,其中许多人符合AD的神经病理学标准,尽管没有明显的认知症状^[24-26]。Donohue等^[27]的研究结果表明,认知正常老年人的淀粉样蛋白病理学不是正常衰老的良性现象,而是一种进展性神经退行性疾病的一部分。许多研究表明,有淀粉样蛋白病理证据的认知正常个体比没有淀粉样蛋白病理证据者认知衰退更快^[28-31],向有症状的AD源性痴呆转化的风险更高^[28,32]。与健康人群相比,临床前AD患者在调整协变量后死亡风险增加($RR=6.2, 95\%CI=1.1\sim 35.0; P=0.040$)^[28]。临床前AD在认知正常的老年人中很常见,与未来认知能力下降和死亡率有关。因此,临床前AD可能是一个重要的治疗干预目标^[28]。AD临床前期概念的提出极大地推动了AD诊断的前移,为临床病理机制研究及药物治疗研究向临床前阶段前移提供了依据。

五、2014年IWG-2版AD诊断标准

2014年IWG进一步修订了AD诊断标准,这一诊断标准被称为IWG-2诊断标准^[33]。这一研究诊断标准考虑到了之前IWG诊断标准的优势和局限性,提出了改进诊断框架的建议。在这些改进的基础上,AD的诊断可以简化,需要存在适当的临床AD表型(典型或非典型)和与AD病理存在相一致的病理生理标记物,简而言之就是,需要有AD典型的情景记忆受损和AD相关的生物标记物证据即可诊断。AD的生物标记物可以分为诊断性生物标记物和进展性生物标记物。脑脊液A β 、总tau、磷酸化tau蛋白,淀粉样蛋白PET,AD致病基因称为AD的诊断性标记物。AD的进展性生物标志物,包括结构磁共振和FDG-PET。该诊断标准还详细阐述了AD的非典型形式、混合型和临床前状态的具体诊断标准。

六、2018年基于A/T/N分类系统的AD研究框架

2018年NIA-AA根据A/T/N分类系统^[34]提出了AD的研究框架。该研究框架主要用于指导AD的观察性和干预性研究,是基于AD潜在的神经病理过程,不再依据临床症状,所以体现的是AD的生物学定义。A指A β 沉积相关的生物标记物,包括脑

脊液A β_{1-42} 下降,A $\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比例下降或A β -PET阳性;T指tau相关的生物标记物,包括脑脊液磷酸化tau升高,tau-PET阳性;N指反映神经退行性变/神经元损伤相关的生物标记物,包括结构磁共振,FDG-PET,脑脊液总tau升高。只有A的证据,没有T的证据,被称为AD病理改变;同时具备A和T的证据,则被定义为AD。脑脊液中磷酸化的tau是AD特异性的病理改变,而总tau是非特异性的,总tau也可以在脑外伤、脑卒中等情况下升高,因此只能反映神经受损情况。此外,研究框架还考虑到目前生物标记物技术发展的现状,仅根据临床症状的严重程度对AD分为了6个阶段,第一阶段无认知异常症状,客观检查在正常范围内,不知情者证实;第二阶段有轻微认知下降,但客观检查正常范围内,可有认知下降的主诉,可以有知情者证实(不是必需条件),工具性、日常生活能力不受损,主观认知下降(subjective cognitive decline, SCD)就处于这一阶段;第三阶段MCI阶段;第四阶段轻度痴呆阶段;第五阶段中度痴呆阶段;第六阶段重度痴呆阶段^[35]。基于生物标记物的早期诊断,让人们更清楚地认识疾病,更早地预防疾病。

诊断标准的不断更新,让人们更加了解AD这个疾病,也认识到了早期诊断的重要意义。目前关于AD的研究已经前移到了AD临床前期,SCD越来越受到学者的关注。2014年德国教授Frank Jessen统一了SCD的概念,即患者主观感觉认知水平较前下降,但客观检查却没有达到MCI或者痴呆的诊断标准,这种认知下降是持续存在的,与急性事件无关,并排除其他疾病导致的^[36]。其特征包括主观记忆而非其他认知域下降;在5年内起病;发病年龄 ≥ 60 岁;存在与SCD相关的担心(担忧);感觉较同龄组其他人表现差;得到知情者的证实、有ApoE4基因型的证据或有AD生物标记物证据^[36]。只有得到AD生物标记物证据才能被称为是AD临床前期。目前国内外已经有很多学者研究SCD,并发现在SCD阶段已经出现了脑结构、脑功能、脑代谢的异常,有的已经出现了AD相关的病理改变^[37-40]。因此,SCD阶段可能是治疗AD较好的时间窗。

综上所述,随着AD诊断标准的不断发展,人们对于AD的认识也不断进步,AD是一个连续的疾病谱这一概念已经深入人心,生物标记物的纳入使得疾病的诊断不断前移。在AD临床前期早发现、早诊断、早干预,必将为AD的研究带来新的希望。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文献收集及综述撰写为李瑜霞,部分文献收集为陈观群,论文修订及审校为王蓉

参 考 文 献

- [1] Wu YT, Ali GC, Guerchet M, et al. Prevalence of dementia in mainland China, Hong Kong and Taiwan: an updated systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Epidemiol*, 2018. DOI: 10.1093/ije/dyy007.
- [2] Huang Y, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211-224. DOI: 10.1016/S2215-0366(18)30511-X.
- [3] Jia J, Zhou A, Wei C, et al. The prevalence of mild cognitive impairment and its etiological subtypes in elderly Chinese[J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10(4): 439-447. DOI: 10.1016/j.jalz.2013.09.008.
- [4] Collaborators GBDD. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(1): 88-106. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30403-4.
- [5] Jia J, Wang F, Wei C, et al. The prevalence of dementia in urban and rural areas of China[J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10(1): 1-9. DOI: 10.1016/j.jalz.2013.01.012.
- [6] Chan KY, Wang W, Wu JJ, et al. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990-2010: a systematic review and analysis[J]. *Lancet*, 2013, 381(9882): 2016-2023. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60221-4.
- [7] Jia L, Quan M, Fu Y, et al. Dementia in China: epidemiology, clinical management, and research advances[J]. *Lancet Neurol*, 2019. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30290-x.
- [8] Garre-Olmo J. Epidemiology of Alzheimer's disease and other dementias[J]. *Rev Neurol*, 2018, 66(11): 377-386. DOI: 10.33588/rn.6611.2017519.
- [9] Sabayan B, Sorond F. Reducing Risk of Dementia in Older Age[J]. *JAMA*, 2017, 317(19): 2028. DOI: 10.1001/jama.2017.2247.
- [10] Jia J, Wei C, Chen S, et al. The cost of Alzheimer's disease in China and re-estimation of costs worldwide[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(4): 483-491. DOI: 10.1016/j.jalz.2017.12.006.
- [11] 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. DOI: 10.1212/wnl.34.7.939.
- [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. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(11): 1118-1127. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70223-4.
- [14] Aizenstein HJ, Nebes RD, Saxton JA, et al. Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly[J]. *Arch Neurol*, 2008, 65(11): 1509-1517. DOI: 10.1001/archneur.65.11.1509.
- [15] Ogeng'o JA, Cohen DL, Sayi JG, et al. Cerebral amyloid beta protein deposits and other Alzheimer lesions in non-demented elderly east Africans [J]. *Brain Pathol*, 1996, 6(2): 101-107.
- [16] Bennett DA, Schneider JA, Arvanitakis Z, et al. Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies[J]. *Neurology*, 2006, 66(12): 1837-1844. DOI: 10.1212/01.wnl.0000219668.47116.e6.
- [17] Visser PJ, Tijms B. Brain Amyloid Pathology and Cognitive Function: Alzheimer Disease Without Dementia?[J]. *JAMA*, 2017, 317(22): 2285-2287. DOI: 10.1001/jama.2017.6895.
- [18] Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, et al. Introduction to the recommendations from the national institute on aging-Alzheimer's association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3): 257-262. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.004.
- [19] 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.
- [20] Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of 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): 280-292. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.003.
- [21] Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics[J]. *Science (New York, NY)*, 2002, 297(5580): 353-356. DOI: 10.1126/science.1072994.
- [22] Ingelsson M, Fukumoto H, Newell KL, et al. Early Abeta accumulation and progressive synaptic loss, gliosis, and tangle formation in AD brain[J]. *Neurology*, 2004, 62(6): 925-931. DOI: 10.1212/01.wnl.0000115115.98960.37.
- [23] Jack CR Jr, Lowe VJ, Weigand SD, et al. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2009, 132(Pt 5): 1355-1365. DOI: 10.1093/brain/awp062.
- [24] Chen LW. Age, neuropathology, and dementia[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(11): 1118. DOI: 10.1056/NEJMc091346.
- [25] Knopman DS, Parisi JE, Salviati A, et al. Neuropathology of cognitively normal elderly[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2003, 62(11): 1087-1095. DOI: 10.1093/jnen/62.11.1087.
- [26] Price JL, Morris JC. Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease[J]. *Ann Neurol*, 1999, 45(3): 358-368.
- [27] Donohue MC, Sperling RA, Petersen R, et al. Association Between Elevated Brain Amyloid and Subsequent Cognitive Decline Among Cognitively Normal Persons[J]. *JAMA*, 2017, 317(22): 2305-2316. DOI: 10.1001/jama.2017.6669.
- [28] Vos SJ, Xiong C, Visser PJ, et al. Preclinical Alzheimer's disease and its outcome: a longitudinal cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(10): 957-965. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70194-7.

- [29] Burnham SC, Bourgeat P, Dore V, et al. Clinical and cognitive trajectories in cognitively healthy elderly individuals with suspected non-Alzheimer's disease pathophysiology (SNAP) or Alzheimer's disease pathology: a longitudinal study[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(10): 1044-1053. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30125-9.
- [30] Petersen RC, Wiste HJ, Weigand SD, et al. Association of Elevated Amyloid Levels With Cognition and Biomarkers in Cognitively Normal People From the Community[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(1): 85-92. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.3098.
- [31] Mormino EC, Papp KV, Rentz DM, et al. Early and late change on the preclinical Alzheimer's cognitive composite in clinically normal older individuals with elevated amyloid beta[J]. *Alzheimers Dement*, 2017, 13(9): 1004-1012. DOI: 10.1016/j.jalz.2017.01.018.
- [32] Knopman DS, Jack CR Jr, Wiste HJ, et al. Short-term clinical outcomes for stages of NIA-AA preclinical Alzheimer disease[J]. *Neurology*, 2012, 78(20): 1576-1582. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182563bbe.
- [33] 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.
- [34] Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers[J]. *Neurology*, 2016, 87(5): 539-547. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002923.
- [35] Jack CR Jr, 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.
- [36] Jessen F, Amariglio RE, Van Boxtel M, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10(6): 844-852. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.01.001.
- [37] Kawagoe T, Onoda K, Yamaguchi S. Subjective memory complaints are associated with altered resting-state functional connectivity but not structural atrophy[J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 21: 101675. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.101675.
- [38] Yan T, Wang W, Yang L, et al. Rich club disturbances of the human connectome from subjective cognitive decline to Alzheimer's disease[J]. *Theranostics*, 2018, 8(12): 3237-3255. DOI: 10.7150/thno.23772.
- [39] Shu N, Wang X, Bi Q, et al. Disrupted Topologic Efficiency of White Matter Structural Connectome in Individuals with Subjective Cognitive Decline[J]. *Radiology*, 2018, 286(1): 229-238. DOI: 10.1148/radiol.2017162696.
- [40] Sun Y, Dai Z, Li Y, et al. Subjective Cognitive Decline: Mapping Functional and Structural Brain Changes-A Combined Resting-State Functional and Structural MR Imaging Study[J]. *Radiology*, 2016, 281(1): 185-192. DOI: 10.1148/radiol.2016151771.

(收稿日期: 2019-07-21)

(本文编辑: 赵金鑫)

· 消息 ·

欢迎订阅2020年《神经疾病与精神卫生》杂志

《神经疾病与精神卫生》杂志是神经、精神科学及精神卫生领域的学术性期刊,国内外公开发行人,2006年被中国科学技术信息研究所收录为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)。本刊坚持党的出版方针和卫生工作方针,遵循学科发展规律、适应市场需求规律,以提高杂志质量、扩大社会效益为使命,及时反映科学研究的重大进展,更好地促进国内外学术交流。主要读者对象为广大神经科学、精神科学及精神卫生领域中从事基础、临床医学、教学、科研的工作者及学生。报道内容包括相关各学科领先的教学、科研成果及临床诊疗经验。主要栏目有专家论坛(述评)、论著、英文原著、学术交流、短篇报道、综述、会议纪要、国内外学术动态等。

《神经疾病与精神卫生》杂志国内邮发代号为82-353,由北京市邮政局发行;国外发行代号BM1690,由中国国际图书贸易总公司发行。每期定价15.00元,全年180.00元。欢迎直接通过本社订阅。

银行汇款:开户行:中国建设银行建华支行 户名:《神经疾病与精神卫生》杂志社

账号:23001626251050500949

联系电话:(010)83191160 传真:(010)83191161