

轻度行为损害的临床评估方法研究进展

邵园 王建 朱俊 王永军

518000 深圳市康宁医院 深圳市精神卫生中心老年认知障碍科

通信作者: 王永军, Email: wangyj1931@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.07.013

【摘要】 研究发现轻度行为损害(MBI)将来发展为痴呆的风险极高,可作为痴呆的早期阶段。探讨MBI的临床评估方法,有助于临床医生及早识别出MBI,进一步有利于延缓痴呆的发生发展。现对MBI的临床评估方法以及各自的优缺点进行概述,旨在引起临床医生的重视,并为临床实践提供更规范、全面、合理的评估方案。

【关键词】 轻度行为损害; 评估; 综述

基金项目: 深圳市医疗卫生三名工程伦敦国王学院项目(SZSM201812052); 广东省自然科学基金(2020A1515011469)

Research progress on clinical evaluation methods of mild behavioral impairment Shao Yuan, Wang Jian, Zhu Jun, Wang Yongjun

Department of Geriatric Cognitive Disorder, Shenzhen Mental Health Center, Shenzhen Kangning Hospital, Shenzhen 518000, China

Corresponding author: Wang Yongjun, Email: wangyj1931@163.com

【Abstract】 Studies have found that the risk of mild behavioral impairment (MBI) developing into dementia in the future is extremely high and can be regarded as the early stage of dementia. Exploring the clinical evaluation methods of MBI can help clinicians identify MBI earlier and delay the occurrence and development of dementia. This paper gives an overview of clinical evaluation methods of MBI and the advantages and disadvantages between every method, in order to attract the attention of clinicians and provide a more standardized, comprehensive and reasonable evaluation plan for clinical work.

【Key words】 Mild behavioral impairment; Evaluation; Review

Fund programs: King's College London Program of the Sanming Project of Medical and Health in Shenzhen (SZSM201812052); Guangdong Natural Science Foundation (2020A1515011469)

轻度行为损害(mild behavioral impairment, MBI)是指50岁以后首次出现的以精神、行为症状为主,而没有严重认知损害的综合征^[1]。Taragano等^[1]研究表明,MBI患者发展为额颞叶痴呆的概率为44.5%,发展为阿尔茨海默病的概率为22.7%。随后提出MBI可能是额颞叶痴呆的早期阶段^[2],及早识别MBI可帮助延缓痴呆的发生发展。尽管MBI概念的提出已有十余年,但目前仍没有标准的评估方法为临床提供方向,以致临床医生不能及时识别MBI。现重点从神经心理学量表评估、神经影像学评估、实验室评估3个方面作简要概述,以全面评估MBI的精神行为症状及认知功能,尽早识别MBI。希望引起临床医生的重视,合理地应用于临床。

一、MBI概述

1. MBI与轻度认知障碍的区别:轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)主要表现为认知功能受损,但无日常生活能力下降,伴或不伴有精神行为异常,可作为阿尔茨海默病性痴呆的早期阶段^[3]。在MCI阶段进行早诊断、早治疗,可取得良好疗效^[4]。除此之外,主观认知功能下降也被认为是痴呆的一个高危因素,利于痴呆的早期识别预防。

2018年, Taragano等^[5]研究发现,早期以MBI为主要表现的患者71.5%发展为了痴呆,MBI和MCI均存在的患者59.6%发展成了痴呆,而MCI的患者仅37.8%发展成了痴呆,提示MBI比MCI发展为痴呆的风险更高。近年也有学者提出,MBI可作为认知正常老年人将来出现认知功能下降的标志^[6]。

对 MBI 患者及早识别干预,将明显延缓痴呆的发生发展。

2. MBI 诊断标准: MBI 的诊断标准于 2016 年由国际阿尔茨海默病研究及治疗协会(International Society to Alzheimer's Research and Treatment, ISTAART) 提出^[7]。标准为 50 岁以后首次出现,至少持续 6 个月,表现为动机下降、情感不协调、冲动控制障碍、社交退缩、感知或思维内容异常,严重影响患者社会功能,并排除其他躯体疾病所致。

目前国际统一应用 ISTAART 诊断标准,与临床表现和评估量表相辅相成,为我们提供了标准的参考依据。同时,将 MBI 作为单独的疾病发布诊断标准,这就提醒临床医生应意识到 MBI 的重要性,具有重要意义。

3. MBI 评估现状: 目前对 MBI 的评估多限于量表评估,其生物学标志物研究较少,但探讨精神行为症状与认知功能下降之间关系的研究较多。多数的研究结果倾向于精神行为症状增加将来患痴呆的风险^[8],可作为痴呆的早期阶段^[6],与 MBI 的研究一致^[8]。因此可以从痴呆的早期生物学标志物中,选取更适合 MBI 的临床评估方法。

二、MBI 神经心理量表评估

神经心理评估主要依靠各种神经心理量表来实现,是 MBI 评估最重要的内容,主要包括精神行为症状、认知功能和日常生活能力 3 个方面的评估。

(一) 精神行为症状量表评估

1. MBI-C 量表: MBI 患者表现以精神性病症状为主,因此需要重点评估精神行为症状。2016 年 ISTAART 发布 MBI 诊断标准后,制作了 MBI-checklist (MBI-C) 帮助评估 MBI 症状及严重程度^[9]。该列表由家人或知情者回答超过 6 个月以上的症状,包含 34 个条目,分属 5 个方面内容: 动机缺乏、情感不协调、冲动控制障碍、社交退缩、感知或思维异常。具体如下: (1) 动机缺乏维度有 6 个条目,包括认知、行为和情感淡漠等。(2) 情感不协调维度有 6 个条目,其中 4 个抑郁样特征(心境低落、快感缺乏、无望、自责自罪)和焦虑、惊恐。(3) 冲动控制障碍维度有 12 个条目,包含易激惹、攻击性、冲动性、鲁莽、意志活动增强等。(4) 社交退缩维度包含 5 个问题来评估患者敏感性、同理心、洞察力。(5) 感知或思维异常维度包含 5 个问题来评估敏感多疑、夸大、幻听、幻视等情况。根据得分分为轻、中、重度 3 种程度。

有学者研究认为 MBI-C 的截断值取 6.5 可以在

MCI 患者中将 MBI 区分出来^[10],截断值取 8.5 可以在主观认知下降患者中将 MBI 区分出来^[11],并具有良好的敏感度和特异度。

MBI-C 根据 MBI 的诊断标准设计,能够全面评估 MBI 患者的症状,有助于更好、更早识别筛查出 MBI。MBI-C 的开发使 MBI 有了量化的评估工具,便于临床使用,更利于研究者用于科学研究。目前已被翻译为西班牙语^[12]、意大利语^[13]。我国也已经翻译并汉化,即中文版轻度行为损害列表,敏感度达到 86.96%,特异度 86.00%^[14]。不过 MBI-C 只是一系列清单,尚不算严格意义上的量表。该列表目前应用相对较少,其信效度仍需进一步验证。

2. 神经精神科量表(Neuropsychiatric Inventory, NPI): 对于 MBI 精神行为症状的评估,NPI 也是一个很好的工具。NPI 是由 Cummings 等^[15]为痴呆患者开发的评估精神行为症状的量表。评价 12 个常见痴呆的精神行为症状(幻觉、妄想、激动/攻击性、焦虑、抑郁、欣快、淡漠、脱抑制、异常动作、食欲紊乱、睡眠和夜间行为紊乱)。汉化版 NPI 量表 Cronbach's α 系数为 0.851,分半系数为 0.83,总分重测信度为 0.86,具有良好信效度^[16]。

NPI 使用简便,为半结构化访谈,对抑制性症状和淡漠性症状的鉴别提供了方法^[17]。在许多西方国家被广泛应用于临床,信效度良好。但是 NPI 评估种类仍有限,不足以全面了解精神行为症状的特征。另外,NPI-Q 问卷版容易受到知情者或照料者主观的影响^[18],在使用时应注意区分。

3. MBI-C 与 NPI 量表比较: MBI-C 可用于筛选 MBI 患者并评价其严重程度。相较于 NPI 而言,MBI-C 包括更多的项目,更为准确全面;另一方面,对于因教育水平较低而无法配合完成认知量表筛查的患者,MBI-C 可以通过知情者如家属等来对可疑对象做出评估,从而提高早期痴呆的检出率^[19]。但是中国目前关于 MBI 报道较少,MBI-C 尚无大规模临床研究和应用。

(二) 认知功能量表评估

MBI 大多转化为额颞叶痴呆,其认知功能评估应重点放在执行力及语言功能这两个认知域。MBI 患者认知功能损害轻微或无认知损害,所以应选择极其敏感的量表。推荐用蒙特利尔认知功能评估(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)、临床痴呆量表(Clinical dementia rating, CDR)或画钟测验(Clock drawing task, CDT)。

1. MoCA量表: MoCA是2005年由Nasreddine等^[20]专门为筛查MCI创建的认知评估工具。量表简洁易懂,涉及的认知域全面,包括记忆力、注意力、视空间和执行能力、计算力和语言感知。MoCA量表敏感性高,具有很好的信效度。相比于简易智能状态量表(Mini-mental State Examination, MMSE), MoCA把更多的权重放在执行功能、抽象能力、回忆以及注意力计算力方面,同时也强调语言功能。MoCA可在MMSE的正常范围内筛查出轻微认知损害患者,体现了MoCA在MBI认知评估方面的价值。

但MoCA对文盲与低教育老人的适用性差,许多直接翻译而来的MoCA版本不一定适合我国人群^[21],如命名测试题中的动物在人们日常生活中较少出现,记忆力测验中“教堂、天鹅绒”不太符合我国国情,分界值难以标准化。我国也进行了多个小细节的改版,但信效度有待进一步研究。

2. CDR量表: CDR对痴呆患者认知功能和社会功能损害的严重程度进行临床分级。采用临床半定式访谈患者和知情者来获得信息,评估受试者6个方面的表现(记忆、定向、解决问题、社区事务、家庭生活、生活自理),敏感性极强^[22],可用于MBI患者的认知功能评估。虽然CDR受“天花板效应”和“地板效应”影响小,易于标化,可重复测定,但因耗时长,受教育年限、语种等因素的影响,其作为痴呆早期诊断的筛查工具仍有争议^[23]。

3. CDT量表: CDT是广泛应用的量表,评分系统尚不统一。分为两种,一种要求受试者在空白的纸上画一幅几点几分的钟,反映执行功能;另一种是要求受试者模仿已画好的钟,反映结构能力。

通常认为,要求在空白纸上画钟的CDT,需整合空间组织、数字次序、时间概念等多方面的功能,反映执行功能,这主要是额叶的功能^[24]。MBI患者多进展为额颞叶痴呆,主要表现也是额叶的异常,因此推荐此种CDT用于MBI的认知评估。CDT操作简单方便,仅需1 min就可以完成,敏感性极强,可用于早期痴呆的认知功能评估^[22],因此可用于MBI患者的认知功能评估。但是CDT能反映的认知域较少,不能全面反映患者认知功能。因此可用于MBI的初步筛查,对于筛查出有问题的患者再进行详细的认知功能评估。

(三)日常生活能力量表评估

日常生活能力主要通过日常生活能力(Ability of Daily Life, ADL)量表进行评估,量表包括6项躯体生活自理量表和8项工具性日常生活能力量表,在

痴呆诊断中的敏感度为82.5%,特异度为89.1%^[24]。但是MBI患者通常日常生活能力没有受损,因此多用于鉴别排除诊断,评估患者是MBI、MCI还是已经达到痴呆的程度。

(四)神经心理量表评估注意事项

神经心理量表是MBI筛查、诊断及量化的得力工具,甚至在影像结构变化之前便可筛查出来。使用量表评估,可帮助临床医生规范化、量化、统一化。但是,世界上没有敏感性、特异性均100%的量表。所有的筛查量表都未考虑到老年人的视力、听力、肢体残障等缺陷,量表评估受到一定的限制。因此推荐结合神经影像学评估及实验室评估进行综合评估。

三、MBI神经影像学评估

2013年Jack等^[25]在*Lancet*发表的一篇文章,认为认知功能障碍是一个渐进性的过程,在认知衰退出现前2~15年之内就已经出现神经递质以及功能影像学方面的异常。也就是说,功能影像学的损害往往出现较早。所以,可采用神经影像学方法(比如PET或MRI)评估MBI。

(一)PET评估

PET可检测患者 β 淀粉样蛋白及tau蛋白含量、葡萄糖代谢改变,脑血流、多巴胺转运蛋白、5-HT受体、乙酰胆碱酯酶等在脑内的活性^[26]。一项最新PET检查研究发现,在认知功能完好的MBI患者脑内存在 β 淀粉样蛋白沉积,但无tau蛋白及神经退行改变^[27],据此推测PET检查发现 β 淀粉样蛋白沉积可能是MBI的特异性标记。但是PET检查其他生物标志物的研究仍为空白,需要后续进一步广泛研究。

(二)MRI评估

目前有关MBI患者颅脑MRI特异性标记研究非常少。Lang等^[28]通过种子分析研究帕金森病合并MBI患者皮层连接性之间的关系,结果表明,帕金森病患者中MBI-C量表得分高者与皮质纹状体连接性改变有关,特别是在尾状核头部和皮质区域之间。尾状核楔前叶连接与整体行为和认知评分均独立相关^[8]。但由于此研究样本量较小,尚不能明确上述脑网络是否可作为MBI的特异性标记。颅脑MRI评估包括额顶叶萎缩评估、内侧颞叶萎缩评估、全脑皮层萎缩评估以及脑白质损害评估。由于MBI患者大多发展为额颞叶痴呆,因此应高度关注额顶叶评估。内侧颞叶和白质损害的评估主要用于鉴别及排除诊断。如果出现额顶叶萎缩,一定要注意MBI的可能,需要结合量表及实验室检查等全面评估患者。

1. Koedam Score 额顶叶萎缩评定量表^[29]: 评估额顶叶萎缩包括矢状位、冠状位和横断位。矢状位主要根据后扣带沟、顶枕沟的宽度以及楔前叶是否萎缩来评估。横断位和冠状位主要根据后扣带沟和顶叶脑沟的宽度来评估。该量表将额顶叶萎缩4个等级, 分级如下: 0级, 无萎缩; 1级, 轻度萎缩; 2级, 中度萎缩; 3级, 重度萎缩。

2. 内侧颞叶萎缩评定量表(MTA-Scale)^[30]: 通常在脑桥前面水平选择一层通过海马体部的层面, 观察脉络膜裂的增宽、颞角扩大以及海马结构高度的变化。分级如下: 0级, 没有萎缩; 1级, 仅有脉络膜裂的增宽; 2级, 同时伴有侧脑室颞角的扩大; 3级, 海马体积中度缩小; 4级, 海马体积重度缩小。其中, ≤ 75 岁者, MTA评分为2级或更高为异常; > 75 岁者, MTA评分为3级或更高为异常。

3. 全脑皮层萎缩评定量表(GCA-Scale)^[31]: 是对整个大脑的皮层萎缩进行评估。分级如下: 0级, 没有皮层萎缩; 1级, 轻度皮层萎缩, 脑沟增宽; 2级, 中度萎缩, 脑回体积缩小; 3级, 重度萎缩, “刀刃样”萎缩。

4. 脑白质损害评定量表Fazekas Scale 评级^[32]: 脑白质损害评定法(Fazekas-Scale)被证实可全面反映整个大脑白质病变。分级如下: FS-0级, 无改变(正常); FS-1级, 斑点状(可多个), 但对于老年人属正常; FS-2级, 斑块状, 早期融合(桥形成); FS-3级, 斑片状, 大片状融合。

四、MBI实验室评估

1. 脑脊液检查评估: 目前关于MBI患者脑脊液的生物标志物研究尚查不到相关文献。但是从2014年发布的IWG-2痴呆诊断标准可以看出, 痴呆诊断标志物包括: 脑脊液A β_{1-42} 、PET淀粉样物质。疾病进展标志物包括: tau蛋白、颞叶海马萎缩、PET/SPECT-FDG检查异常^[31]。因此可以检测MBI患者脑脊液的上述生物标志物并进行追踪, 来研究与将来发展为痴呆的关系。

2. 血液实验室评估: MBI发病危险因素知之甚少, 基因多态性研究也非常少。国内最新研究表明, ApoE $\epsilon 2$ 等位基因携带者患有MBI的比例较低, 携带 $\epsilon 4$ 的MBI患者倾向于有更严重的临床症状^[19]。通过提高对MBI早期识别和危险因素发现, 有助于预测未来MCI甚至AD发生, 从而实现痴呆的早期干预。

另外, 根据MBI的概念及诊断标准, 可借用MCI及痴呆的早期生物学标志物进行筛查。在血液实验室评估中, 可通过神经元烯醇化酶(neuron specific

enolase, NSE)水平评估神经细胞的损伤程度^[34]。NSE是参与糖酵解途径的烯醇化酶中的一种, 存在于神经组织和神经内分泌组织中。NSE升高代表神经细胞的丢失和死亡, 可以在一定程度上反映MBI患者脑内神经细胞的损伤程度, 将来可研究NSE是否可作为MBI的特异性标志物。

五、展望

总之, MBI将来发展为痴呆的风险极高, 应得到重视。临床医生应在早期即进行MBI全面评估, 包括量表评估、神经影像学评估和实验室评估。而且临床医生必须掌握如何分析评估报告及其不足之处, 合理地将评估结果运用于临床, 避免单纯依靠分数进行诊断。另外, 神经影像学评估和实验室评估在MBI患者的研究非常少, 且不具有特异性, 需要今后深入研究MBI患者与健康人群或痴呆患者的差异, 从而寻找MBI的特异性标记。目前MBI尚没有一个成套的评估工具, 应尽早制定适用于我国MBI患者的评估方式, 建立中国人群诊断标准和信效度检验, 以期及早发现MBI, 及早干预、治疗, 提高老年人生活质量, 减轻家庭和社会的负担。

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 构思与设计为邵园、王建、朱俊; 论文撰写、修改为邵园; 论文审校及资助为王永军

参 考 文 献

- [1] Taragano FE, Allegri RF, Lyketsos C. Mild behavioral impairment: a prodromal stage of dementia [J]. *Dement Neuropsychol*, 2008, 2(4): 256-260. DOI: 10.1590/S1980-57642009DN20400004.
- [2] Taragano FE, Allegri RF, Krupitzki H, et al. Mild behavioral impairment and risk of dementia: a prospective cohort study of 358 patients [J]. *J Clin Psychiatry*, 2009, 70(4): 584-592. DOI: 10.4088/jcp.08m04181.
- [3] Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome [J]. *Arch Neurol*, 1999, 56(3): 303-308. DOI: 10.1001/archneur.56.3.303.
- [4] Association AS. 2018 Alzheimer's disease facts and figures [J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(3): 367-429. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.02.001.
- [5] Taragano FE, Allegri RF, Heisecke SL, et al. Risk of conversion to dementia in a mild behavioral impairment group compared to a psychiatric group and to a mild cognitive impairment group [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 62(1): 227-238. DOI: 10.3233/JAD-170632.
- [6] Creese B, Brooker H, Ismail Z, et al. Mild behavioral impairment as a marker of cognitive decline in cognitively normal older adults [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2019, 27(8): 823-834. DOI: 10.1016/j.jagp.2019.01.215.
- [7] Ismail Z, Smith EE, Geda Y, et al. Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment [J]. *Alzheimers Dement*, 2016, 12(2): 195-202. DOI: 10.1016/j.jalz.2015.05.017.

- [8] Ismail Z, Gatchel J, Bateman DR, et al. Affective and emotional dysregulation as pre-dementia risk markers: exploring the mild behavioral impairment symptoms of depression, anxiety, irritability, and euphoria[J]. *Int Psychogeriatr*, 2018, 30(2): 185-196. DOI: 10.1017/S1041610217001880.
- [9] Ismail Z, Agüera-Ortiz L, Brodaty H, et al. The Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C): A rating scale for neuropsychiatric symptoms in pre-dementia populations[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 56(3): 929-938. DOI: 10.3233/JAD-160979.
- [10] Mallo SC, Ismail Z, Pereiro AX, et al. Assessing mild behavioral impairment with the Mild Behavioral Impairment-Checklist in people with mild cognitive impairment[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 66(1): 83-95. DOI: 10.3233/JAD-180131.
- [11] Mallo SC, Ismail Z, Pereiro AX, et al. Assessing mild behavioral impairment with the mild behavioral impairment checklist in people with subjective cognitive decline[J]. *Int Psychogeriatr*, 2019, 31(2): 231-239. DOI: 10.1017/S 1041610218000698.
- [12] Agüera-Ortiz LF, Lopez-Alvarez J, Del Nido-Varo L, et al. Mild behavioural impairment as an antecedent of dementia: presentation of the diagnostic criteria and the Spanish version of the MBI-C scale for its evaluation[J]. *Rev Neurol*, 2017, 65(7): 327-334.
- [13] Elefante C, Lattanzi L, Ismail Z, et al. Mild behavioral impairment: presentation of the diagnostic criteria and the Italian version of the MBI-Checklist[J]. *Riv Psichiatr*, 2019, 54(2): 59-66. DOI: 10.1708/3142.31246.
- [14] Cui Y, Dai S, Miao Z, et al. Reliability and validity of the Chinese version of the Mild Behavioral Impairment Checklist for screening for Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 70(3): 747-756. DOI: 10.3233/JAD-190113.
- [15] Cummings JL, Mega M, Gray K, et al. The Neuropsychiatric Inventory comprehensive assessment of psychopathology in dementia[J]. *Neurology*, 1994, 44(12): 2308-2314. DOI: 10.1212/wnl.44.12.2308.
- [16] 马万欣, 王华丽, L·Cummings J, 等. 神经精神科问卷知情者版中文译本的信效度[J]. *中国心理卫生杂志*, 2010, 24(5): 338-342. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2010.05.006.
Ma WX, Wang HL, L·Cummings J, et al. Reliability and validity of Chinese version of Neuropsychiatric Inventory-Questionnaire in patients with Alzheimer's disease[J]. *Chinese Mental Health Journal*, 2010, 24(5): 338-342.
- [17] 楚长彪, 贾建平. 痴呆精神病理的临床评定进展—神经精神量表(NPI)介绍[J]. *当代医学*, 2000, 6(12): 46-47.
- [18] 中华医学会精神医学分会老年精神医学组. 神经认知障碍精神行为症状群临床诊疗专家共识[J]. *中华精神科杂志*, 2017, 50(5): 335-339. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2017.05.004.
- [19] 温扬, 魏文石. 轻度行为损害的量表评估及与载脂蛋白E基因多态性的关系研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2021, 23(2): 140-143. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2021.02.008.
Wen Y, Wei WS. Relationship of mild behavioral impairment checklist-assessed mild behavioral impairment and apoE gene polymorphism[J]. *Clin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis*, 2021, 23(2): 140-143.
- [20] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53(4): 695-699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
- [21] 朱玉良, 其乐木格, 张国威. 轻度认知功能障碍患者评估量表的临床研究进展[J/CD]. *临床医药文献电子杂志*, 2018, 5(21): 193. DOI: 10.16281/j.cnki.joeml.2018.21.155.
- [22] Hoshino H, Takagi Y, Miyaoka H, et al. Clock drawing task as screening for cognitive impairment in the elderly population[J]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*, 1993, 30(9): 826-831. DOI: 10.3143/geriatrics.30.826.
- [23] 杨丽丽, 耿志伟, 贾红娟, 等. 临床痴呆评定在临床神经心理学研究中的应用[J]. *临床荟萃*, 2013, 28(4): 471-474. DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.2013.04.044.
- [24] 郭起浩, 秦震, 吕传真. 阿尔茨海默病认知功能量表述评[J]. *中华神经科杂志*, 2000, 33(3): 179-182.
- [25] Jack CR, Knopman D, 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.
- [26] 张慧玮, 左传涛, 管一晖. 重视大数据时代下阿尔茨海默病脑内异常蛋白沉积的多维度PET显像研究[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(1): 2-5. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20201216-00445.
Zhang HW, Zuo CT, Guan YH. Emphasizing multi-dimensional PET imaging of abnormal protein deposition in Alzheimer's disease in the era of big data[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 41(1): 2-5.
- [27] Lussier FZ, Pascoal TA, Chamoun M, et al. Mild behavioral impairment is associated with β -amyloid but not tau or neurodegeneration in cognitively intact elderly individuals[J]. *Alzheimers Dement*, 2020, 16(1): 192-199. DOI: 10.1002/alz.12007.
- [28] Lang S, Yoon EJ, Kibreb M, Kathol I, Cheetham J, Hammer T, et al. Mild behavioral impairment in Parkinson's disease is associated with altered corticostriatal connectivity[J]. *Neuroimage Clin*, 2020, 26: 102252. DOI: 10.1016/j.nicl.2020.102252.
- [29] Koedam EL, Lehmann M, van der Flier WM, et al. Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale[J]. *Eur Radiol*, 2011, 21(12): 2618-2625. DOI: 10.1007/s00330-011-2205-4.
- [30] 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. DOI: 10.1136/jnnp.55.10.967.
- [31] Pasquier F, Leys D, Weerts JG, et al. Inter- and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on MRI scans with hemispheric infarcts[J]. *Eur Neurol*, 1996, 36(5): 268-272. DOI: 10.1159/000117270.
- [32] Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1987, 149(2): 351-356. DOI: 10.2214/ajr.149.2.351.
- [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] Isgrò MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-Specific Enolase as a biomarker: biochemical and clinical aspects[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 867: 125-143. DOI: 10.1007/978-94-017-7215-0_9.

(收稿日期: 2021-01-12)

(本文编辑: 戚红丹)