



**专家简介:**张巍,主任医师,教授,博士研究生导师;北京天坛医院神经病学中心认知障碍性疾病科常务副主任(主持工作)、老年病学教研室主任,首都医科大学老年医学系副主任;主持国家自然科学基金及各级课题近20项,承担国际合作项目、国家“十三五”规划项目等10余项;主编和参编专著11部;担任中华医学会老年医学分会委员,中国老年学与老年医学学会脑认知与健康分会副主任委员;荣获中央保健先进个人、美国NIH最佳科学研究奖、教育部及省市科技进步奖5项。Email: ttyzw@163.com

## 阿尔茨海默病的诊断进展

张伟娇,张巍

(首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心,北京 100070)

**[摘要]** 阿尔茨海默病(AD)是老年期痴呆的最常见的原因,目前已有多个AD诊断标准,各标准之间存在差异,各有优劣。总结和比较各标准有助于临床医生及科研人员在不同情况下选择适合的标准用于诊断。随着AD诊断标准的演变,AD的病理生理学过程和生物学标志物的作用日益受到关注,对临床诊治和科学研究均具有重要意义。

**[关键词]** 阿尔茨海默病;诊断技术和方法;生物标记;综述

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2020.02.002

**Advances in the diagnosis of alzheimer's disease** Zhang Weijiao, Zhang Wei (Department of Neurology Center for Cognitive, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China)

**[Abstract]** Alzheimer's disease (AD) is the most common type of dementia in the elderly. There are several diagnostic criteria of AD, which are different among the each other. Each criterion of AD has its own advantages and disadvantages. It is helpful for clinicians and researchers to select suitable criteria in different situations by summarizing and comparing various criteria. As the diagnostic criteria of AD is developing, the increasing awareness of pathophysiological process and role of biological markers is of great significance for clinical diagnosis and scientific research.

**[Keywords]** Alzheimer disease; Diagnostic techniques and procedures; Biomarkers; Review

随着人口老龄化进程的日益加速,老年期痴呆的发病率日益攀升。至2018年,全球共有痴呆患者5000余万<sup>[1]</sup>,其中约1200万在中国。阿尔茨海默病(AD)是老年期最常见的认知障碍类型,约总数的

60%,严重损害患者的日常生活能力和生活质量,给照料者和社会带来沉重的照护负担及经济损失。早在1907年,Alois Alzheimer教授发表了首篇关于AD的论文,但直到1984年才首次出现了AD的诊断标

**基金项目:**国家重点研发计划项目(2016YFC1306300,2016YFC1306000);国家重点研发计划-欧盟地平线2020计划合作项目(2017YFE0118800-779238);国家自然科学基金面上项目(81970992,81571229,81071015,30770745);北京市教育委员会科技发展计划重点项目(KZ201610025030);北京市自然科学基金重点项目(4161004);北京市自然科学基金面上项目(7082032);首都临床特色应用研究(Z12110700100000,Z121107001012161);北京市中医药科技发展资金项目(JJ2018-48);北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划资助项目(2009-3-26);北京脑重大疾病研究院项目(BIBD-PXM2013\_014226\_07\_000084)

**作者简介:**张伟娇,硕士研究生,Email:jessie\_zhang1992@126.com

准。随着AD诊断标准的演变,AD的病理生理学过程和生物学标志物的作用日益受到关注。到目前已有多个AD诊断标准,各标准之间存在差异,各有优劣。本文对各标准进行总结和比较,帮助临床医生及科研人员在不同情况下选择适合的标准用于临床诊治和科学研究。

## 1 AD诊断标准的演变

**1.1 NINCDS-ADRDA标准** 1984年,由美国神经语言障碍与卒中研究所(NINCDS),阿尔茨海默病与相关疾病协会(ADRDA)联合工作组共同制定了第一个AD的诊断标准<sup>[2]</sup>,即NINCDS-ADRDA标准,此标准填补了AD诊断的空白,在很长的一段时间里为AD的诊断做出了巨大的贡献。

NINCDS-ADRDA标准应用临床表现及简单的辅助检查将AD进行“分层式”“排除性”诊断。“分层式”即将AD分为很可能的AD、可能的AD,最后通过病理可诊断为确诊的AD。“排除性”诊断即患者须满足符合ICD-10或DSM-IV-R痴呆的诊断标准,其次疾病须满足AD的发展规律,且排除其他疾病导致的痴呆。NINCDS-ADRDA标准还给出了支持标准和排除标准。此标准强调了AD临床表现的特征性,对于典型AD和进入中晚期的AD具有良好的诊断效力。但是,NINCDS-ADRDA标准无特异性指标,故特异性低,例如,其区分AD患者及正常老人的特异性为69%<sup>[3]</sup>,区别AD和其他类型痴呆的特异性为23%<sup>[4]</sup>,且患者必须满足痴呆的诊断标准才可能诊断AD,可导致患者错失了早诊断及早治疗的机会。随着对AD地深入探索,NINCDS-ADRDA标准已不能满足临床及科研的需求。

**1.2 IWG-1标准** 随着AD相关生物学标志物的作用被认可,在2007年,多国AD专家组成的国际工作组(IWG)发表了IWG-1<sup>[5]</sup>诊断标准。时隔20余年的这次修改引入了很多新的研究成果,从此AD生物学标志物的地位得到了认可,同时强调了AD病程的连续性。

与NINCDS-ADRDA标准不同的是,该标准强调了疾病的“连贯性”和“统一性”。连贯性,即AD是一个具有连续性病理生理过程的疾病,在出现临床表现之前就已经存在病理生理的改变,故将AD分为临床前期、痴呆前期和痴呆期。“统一性”即IWG-1标准对AD各个阶段均适用,没有将诊断标准进行“分层式”切割。

在IWG-1诊断标准中,患者无须满足痴呆的诊

断标准,而将重点放在了核心症状,即6个月或以上不断进展的记忆损害,具有情景记忆受损的客观证据,记忆损害可以是独立的,也可以与AD其他的认知障碍相关。特别强调了情景记忆损害的核心地位。

IWG-1诊断标准首次引入了AD的生物学标志物,包括核磁(MRI)显示内侧颞叶的萎缩、脑脊液(CSF)中 $\beta$ 淀粉样蛋白( $A\beta$ )42下降或总tau(T-tau)或磷酸化tau(P-tau)的升高。2-氟-2脱氧-D-葡萄糖正电子发射型计算机断层成像(PET)的变化及携带常染色体显性遗传的致病基因。

**1.3 NIA-AA标准** 在2011年,美国国立老化研究院(NIA-AA)对NINCDS-ADRDA标准进行修订,发布了NIA-AA<sup>[6-8]</sup>标准,除了再次强调疾病的连续性外,保留了“分层式”诊断,增加了“分级式”诊断。

NIA-AA标准融合了IWG-1与NINCDS-ADRDA标准,凸显了以临床表现为基础、生物学标志物为“上层建筑”的模式,继续强调AD是一个以病理生理改变为开端、逐渐发展至临床症状的连续性过程,保留了NINCDS-ADRDA的“分层式”诊断,分为中度可能、高度可能及不太可能;同时增加了“分级式”诊断,分为AD临床前阶段<sup>[6]</sup>、AD源性轻度认知障碍(MCI)<sup>[7]</sup>AD痴呆阶段<sup>[8]</sup>。AD临床前阶段的诊断是及早治疗的前提,为临床干预赢得了更多的机会。

NIA-AA将临床前期分为3步,第1步是 $A\beta$ 的沉积,脑脊液中 $A\beta$ 42水平下降,淀粉样斑块PET阳性,此阶段为1种生物学标志物阳性。第2步是出现神经退行性变,出现神经元损伤的标志物阳性,如T-tau、FDG-PET代谢变化、功能核磁的改变,此阶段可出现2种生物学标志物阳性。第3步出现轻微的认知障碍,合并2种生物学标记阳性。因此在出现临床表现之前可通过生物学标志物的检测进行早期诊断。

中后期的AD具有一定特征性临床表现,NIA-AA不仅保留了“分层式”,在AD相关MCI和AD痴呆期中也保留了“排除式”诊断,即均须满MCI/痴呆的诊断标准;其次是否遵循AD的发展特征,排除其他原因导致的MCI/痴呆,总结为核心临床症状+生物学标志物+排除标准,根据生物学标志物阳性的数量进行诊断的可能性分层。

**1.4 IWG-2标准** 2014年,IWG对IWG-1标准做出了修订,发布了IWG-2<sup>[9]</sup>标准,该标准延续了IWG-1的“连贯性”和“统一性”,对生物学标志物进

行了分类,将生物学标志物分为诊断标志物及进展标志物,同时对非典型 AD 及混合性 AD 做出了解释。

不同于 NIA-AA 标准将生物学标志物分为上游标志物和下游标志物,IWG-2 标准将生物学标志物分为诊断标志物及进展标志物,即明确生物学标志物的效力不同。与 AD 特异性相关的指标为诊断标志物,包括 CSF $\beta$ 42 降低、且 T-tau 或 P-tau 升高,淀粉样蛋白 PET 显示示踪剂滞留增加,存在 AD 常染色体显性异常突变(Presenilin 1, PSEN1/Presenilin 2, PSEN2/amyloid precursor protein, APP)。其他不具有特异性、但可反映疾病进展程度的指标为进展标志物。IWG-2 标准提升了 tau 的诊断地位。研究发现  $\beta$ 42 与 T-tau 或 P-tau 的结合具有好的诊断特异性。此外,脑脊液生物标志物的联合分析为 AD 和其他退行性痴呆的鉴别诊断提供了最佳的准确性<sup>[10-12]</sup>,且与尸检病理诊断具有良好的一致性。特别是,T-tau 与  $\beta$ 42 的比值是区分 AD 与额颞叶变性的最佳生物标志物<sup>[11-13]</sup>,与遗传学或尸检相比,该标准对 AD 确诊的特异性达到 96.6%<sup>[10]</sup>。

在临床上,IWG-2 标准明确给出了典型 AD 与非典型 AD 的诊断标准,其中非典型 AD 包括后部变异型 AD(后皮质萎缩)、少词变异型 AD(logopenic 失语)、额部变异型 AD 及 DOWN 综合征变异型 AD。对典型 AD 和非典型 AD 进行了明显的区分。总结为典型 AD/非典型 AD 的临床表现 + 生物学标志物 + 排除标准。没有复杂的“分层”、“分级”和“排除”标准,这套标准简洁明了。但是,该标准太过于依赖生物学标志物,如不能获得标志物的结果则不能诊断。因而在临床应用中存在短板。

1.5 基于 AD 生物学定义的 AT(N)框架 自 2011 年以来,越来越多的研究强调了淀粉样蛋白和 tau PET 的作用,MRI、FDG-PET 及 CSF T-tau 等检测手段均可反映神经变性。随着生物学标志物的演变,2018 年 NIA-AA 对其 2011 年提出的 NIA-AA 诊断标准进行了更新,提出了基于 AD 生物学定义的 AT(N)框架<sup>[14]</sup>,在不考虑临床表现的情况下,采用生物学标志物对 AD 的连贯性进行了新的定义。

此次诊断标准更新仍然强调 AD 为一连贯的病理生理学过程,是神经病理学变化的总合,因此,应通过生物学标志物和尸检、而不是通过临床症状进行定义。此次更新提出,AD 的神经病理学变化通常没有任何症状。30% ~ 40% 无认知障碍的老年人尸检出现 AD 的神经病理学变化<sup>[15-17]</sup>,并且有相似

比例的老年人具有异常的淀粉样蛋白的生物学标志物<sup>[18-26]</sup>。遗忘型多认知域痴呆既不敏感也不特异<sup>[27]</sup>,故认知症状不是定义 AD 的理想方式。2011 年 NIA-AA 标准将生物学标志物分为淀粉样蛋白和 tau 相关的神经变性,把 tau 与神经变性分为一类。但是,越来越多的研究发现,在非 AD 条件下,经典的 AD 脑区也会出现神经变性,所以,在此次更新中,将 tau 与非特异性神经变性进行区分<sup>[28]</sup>。

AT(N)框架中的 A 代表聚集的  $\beta$  或相关病理状态,包括 CSF  $\beta$ 42 或 CSF  $\beta$ 42/ $\beta$ 40 及淀粉样蛋白 PET。T 代表聚集的 tau(神经元纤维缠结)或相关病理状态,包括 CSF P-tau 及 tau PET。N 代表神经变性或神经元损伤,包括 MRI、FDG-PET 和 CSF T-tau。根据此框架(表 1),AD 连续体为任何 A + 组合,AD 为 A + T + 组合,AD 伴随可疑非 AD 的病理变化为 A + T-(N) +。非 AD 的病理变化为 A-T + (N)-、A-T-(N) + 和 A-T + (N) +。因此,在此次更新中,不需要临床表现、仅凭借辅助检查即可诊断。此次更新旨在为研究人员提供交流语言,应用其检验不同病理过程和认知症状之间的关系,并不适用于一般的医疗实践。

表 1 阿尔茨海默病(AD)生物学标志物分类<sup>[14]</sup>

AT(N)框架	生物学标志物类别	
A-T-(N)-	正常 AD 生物学标志物	
A + T-(N)-	AD 的病理变化	AD 连续体
A + T + (N)-	AD	
A + T + (N) +	AD	
A + T-(N) +	AD 伴疑似非 AD 的病理变化	
A-T + (N)-	非 AD 病理表现	
A-T-(N) +	非 AD 病理表现	
A-T + (N) +	非 AD 病理表现	

## 2 各 AD 标准的应用状况

截止目前,NINCDS-ADRDA 标准被引用 22 138 次,IWG-1 标准被引用 2 470 次,NIN-AA 标准被引用 4 700 次,IWG-2 标准被引用 1 104 次。在 Web of Science 上近 5 年及半年内的使用次数(表 2),NIA-AA 最多,NINCDS-ADRDA 次之。在近 5 年中,借助生物学标志物的发展,NIA-AA 对一般临床医疗和科研的贡献逐渐扩大。NIA-AA 标准诊断很可能 AD 的特异性为 95.2%,敏感性为 65.6%。但 1984 年提出的 NINCDS-ADRDA 标准仍然非常适用。其一,在生物学标志物缺如或不详的情况下,该标准仍

然可用于诊断;其二,以病理检查为金标准来检测 NINCDS-ADDEA 标准,很可能 AD 的诊断敏感度为 83%~98%<sup>[4,29-30]</sup>。加入生物学标志物的新标准提高了诊断的特异性,但敏感性较 NINCDS-ADRDA 无明显提升<sup>[31]</sup>。

表 2 各 AD 诊断标准的引用及使用次数

AD 诊断标准	引用次数	近 5 年使用次数	半年内使用次数
NINCDS-ADRDA	22 138	647	28
IWG-1	2 470	454	16
NIA-AA	4 700	894	80
IWG-2	1 104	274	13

2018 年,《中国认知障碍与痴呆指南》<sup>[31]</sup>推荐,临床 AD 诊断可依据 NINCDS-ADRDA 和 NIA-AA 进行诊断。如有条件,进行分子影像检查和脑脊液检测,可依据 NIA-AA 和 IWG-2 进行诊断。在我国,只有少数三级甲等医院和科研机构能够完成 CSF A $\beta$ 42、T-tau、P-tau、淀粉样蛋白 PET、tau PET 及 AD 致病基因等检查<sup>[32]</sup>,大部分医院仍应用 NINCDS-ADRDA 标准及 NIA-AA 的核心症状及排除标准。

### 3 最新符合中国人的 AD 诊断框架

2019 年,基于汉语普通话人群,田金洲教授牵头制定了符合中国人的 AD 诊断框架<sup>[33]</sup>,分为由临床症状和内侧颞叶萎缩构成的临床病理学模式的 AD 操作标准和由临床症状和生物标志物构成的临床生物学模式的 AD 操作标准,前者适用于 AD 痴呆的临床筛查和诊断,后者适用于 AD 早期临床筛查和药物临床试验的研究目的。

基于汉族普通话人群,该标准明确了核心症状的具体衡量方法,包括记忆:延迟故事回忆(DSR)  $\leq 10.5$  分,霍普金斯词语学习测试(HVLT)  $\leq 15.5$  分;视空间:中国改良版连线试验 A(TMT-A)  $\geq 98.5$  s;执行:TMT-B 中国改良版的连线试验 B(TMT-B)  $\geq 188.5$  s;语言:波士顿命名测试(BNT) 30 项  $\leq 21.5$  分;综合认知:简易精神状态检查量表(MMSE)  $\leq 26$ ;功能:日常生活能力(ADL)量表  $\geq 16$  分。这一 AD 诊断框架量化了认知损害的标准,增加了临床操作的可行性。

### 4 小结

自 1984 年至今的 30 余年间,国际上出现了 4 个主要的诊断标准,其又可分为两类,其一为“分层式”“排除式”的 NINCDS-ADRDA 和 NIA-AA 标准;

其二为“统一式”的 IWG-1 和 IWG-2 标准。在 2018 年提出的 AT(N) 框架不考虑临床表现,为 AD 的诊断提供了新的思路,为科研带来崭新的曙光,可用于和其他生物学标志物进行对比和甄别。但是,大部分国内医院不能获取生物学标志物的信息,仅有少数三级甲等医院和科研机构能够完成相关检查,这对新的 AD 诊断标准的普及造成了困难,给 AD 的早期诊断及治疗带来挑战,因此,发现更简便、更易获取的诊断 AD 的生物学标志物迫在眉睫。

### 参考文献

- [1] ADI. Alzheimer's Disease International [R]. 2018.
- [2] 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.
- [3] KAZEE A M, ESKIN T A, LAPHAM L W, et al. Clinicopathologic correlates in Alzheimer disease; assessment of clinical and pathologic diagnostic criteria[J]. Alzheimer Dis Assoc Disord, 1993, 7(3): 152-164.
- [4] VARMA A, SNOWDEN J, LLOYD J, et al. Evaluation of the NINCDS-ADRDA criteria in the differentiation of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1999, 66(2): 184-188.
- [5] DUBOIS B, FELDMAN H H, 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.
- [6] SPERLING R A, AISEN P S, BECKETT L A, 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.
- [7] ALBERT M S, DEKOSKY S T, 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.
- [8] MCKHANN G M, KNOPMAN D S, 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.

- [9] DUBOIS B, FELDMAN H H, JACOVA C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13 (6): 614-629.
- [10] BIAN H, VAN SWIETEN J C, LEIGHT S, et al. CSF biomarkers in frontotemporal lobar degeneration with known pathology[J]. *Neurology*, 2008, 70 (19 Pt 2): 1827-1835.
- [11] DE SOUZA L C, LAMARI F, BELLARD S, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of Alzheimer's disease from other cortical dementias [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82 (3): 240-246.
- [12] SCHOONENBOOM N S, REESINK F E, VERWEY N A, et al. Cerebrospinal fluid markers for differential dementia diagnosis in a large memory clinic cohort [J]. *Neurology*, 2012, 78 (1): 47-54.
- [13] BRYN M, PIRRAGLIA E, RICH K, et al. Prediction and longitudinal study of CSF biomarkers in mild cognitive impairment [J]. *Neurobiol Aging*, 2009, 30 (5): 682-690.
- [14] JACK C R, BENNETT D A, BLENNOW K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14 (4): 535-562.
- [15] BENNETT D A, SCHNEIDER J A, ARVANITAKIS Z, et al. Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies [J]. *Neurology*, 2006, 66 (12): 1837-1844.
- [16] PRICE J L, DAVIS P B, MORRIS J C, et al. The distribution of tangles, plaques and related immunohistochemical markers in healthy aging and Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 1991, 12 (4): 295-312.
- [17] KNOPMAN D S, PARISI J E, SALVIATI A, et al. Neuropathology of cognitively normal elderly [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2003, 62 (11): 1087-1095.
- [18] VAN HARTEN A C, SMITS L L, TEUNISSEN C E, et al. Preclinical AD predicts decline in memory and executive functions in subjective complaints [J]. *Neurology*, 2013, 81 (16): 1409-1416.
- [19] ROWE C C, ELLIS K A, RIMAJOVA M, et al. Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging [J]. *Neurobiol Aging*, 2010, 31 (8): 1275-1283.
- [20] ROWE C C, NG S, ACKERMANN U, et al. Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia [J]. *Neurology*, 2007, 68 (20): 1718-1825.
- [21] JACK C R, LOWE V J, SENJEM M L, 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.
- [22] JANSEN W J, OSSENKOPPELE R, KNOL D L, et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis [J]. *JAMA*, 2015, 313 (19): 1924-1938.
- [23] MINTUN M A, LAROSSA G N, SHELIN Y I, et al. [11C] PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease [J]. *Neurology*, 2006, 67 (3): 446-452.
- [24] AIZENSTEIN H J, NEBES R D, SAXTON J A, et al. Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly [J]. *Arch Neurol*, 2008, 65 (11): 1509-1517.
- [25] DONOHUE M C, JACQMIN-GADDA H, LE GOFF M, et al. Estimating long-term multivariate progression from short-term data [J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10 (5 Suppl): 400-410.
- [26] VAN HARTEN A C, VISSER P J, PIJNENBURG Y A, et al. Cerebrospinal fluid Abeta42 is the best predictor of clinical progression in patients with subjective complaints [J]. *Alzheimers Dement*, 2013, 9 (5): 481-487.
- [27] SERRANO-POZO A, QIAN J, MONSELL S E, BLACKER D, et al. Mild to moderate Alzheimer dementia with insufficient neuropathological changes [J]. *Annals of Neurology*, 2014, 75 (4): 597-601.
- [28] JACK C R JR, BENNETT D A, BLENNOW K, et al. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers [J]. *Neurology*, 2016, 87 (5): 539-547.
- [29] LIM A, TSUANG D, KUKULL W, et al. Clinico-neuropathological correlation of Alzheimer's disease in a community-based case series [J]. *J Am Geriatr Soc*, 1999, 47 (5): 564-569.
- [30] RANGINWALA N A, HYNAN L S, WEINER M F, et al. Clinical criteria for the diagnosis of Alzheimer disease: still good after all these years [J]. *Am J Geriatr Psychiat*, 2008, 16 (5): 384-388.
- [31] 中国痴呆与认知障碍写作组, 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. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(二): 阿尔茨海默病诊治指南 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98 (13): 971-977.
- [32] 周爱红, 唐毅, 贾建平, 等. 阿尔茨海默病诊断标准演变和分层次诊疗 [J]. *中国实用内科杂志*, 2017, 37 (8): 718-721.
- [33] 田金洲, 解恒革, 秦斌, 樊东升, 等. 适用于中国人群的阿尔茨海默病筛查和诊断框架 [J]. *中华内科杂志*, 2019, 58 (2): 91-101.