

重视后部皮质萎缩诊断新标准

杨 柳 李轩宇 韩 瓌

摘 要 该标准提出后部皮质萎缩 (posterior cortical atrophy, PCA) 分类框架以提高不同研究设定中对其定义的一致性。经文献综述、国际多学科工作组的成立及 4 次会面、基于网络进行的 PCA 症状频率及概念定量问卷调查,最后达成 PCA 共识。3 个层次的 PCA 分类框架包含了症状及疾病水平的描述。分类层次 1 定义了核心临床、认知、神经影像特征及相应排除标准。分类层次 2 描述除 PCA 核心症状外,是否同时存在其他神经退行性综合征的核心特征。分类层次 3 基于可获得的病理生理生物学标志物,针对 PCA 综合征潜在病因提供了更正式的决策。附加的症状学层次的描绘旨在针对综合征严重度进行阶段定义及在 PCA 频谱内进行表型异质性特征描述。专家就 PCA 核心临床影像学综合征的定义达成了共识,该共识是对先前单中心 PCA 诊断标准进行精炼、发展、延伸的结果,未对其进行大规模修改或重述。该 PCA 诊断框架及术语适用于多种研究背景,为未来多学科协同工作奠定了基础。

关键词 后部皮质萎缩 阿尔茨海默病 临床影像学综合征 病理生理学 生物学标志物

中图分类号 R74

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.03.040

后部皮质萎缩 (posterior cortical atrophy, PCA) 由 Frank Benson 等于 1988 年提出,用以描述由于后部皮质发生神经退行性变,出现早期视觉障碍的患者。典型 PCA 发病年龄为 55 ~ 65 岁,表现为多种视知觉症状,如在视觉引导下说明、定位、抓取物品的能力下降;可同时存在计算、读写、运用能力缺陷。尽管最初情景记忆、洞察力相对保留,PCA 进展最终会引起更为广泛的认知功能障碍。

先前数个单中心制定了 PCA 诊断标准或针对个体研究的纳入标准^[1~5]。PCA 被统一识别并描述为典型与非典型 AD^[6,7]。其基于单中心,并未经广泛研讨与验证;为 AD 病理生理生物学标志物发展前所制定,未包含表现为 PCA 症状但 AD 病理生理生物学标志物阴性的个体;此外,不同诊断标准之间的核心

特征存在不一致性,Tang Wai 标准中排除了伴有早期帕金森病、幻觉的患者;而 Mendez 标准中规定疾病早期语言流利性相对保留^[1,2]。PCA 有时用于临床描述(症状水平)术语,有时用于诊断(疾病水平)。部分研究人员将 PCA 看作 AD 的不典型类型(视觉变异型^[8]),但病理生理证据证实许多病理改变均可导致 PCA 综合征^[3]。综上所述,现有的标准对未来研究的支撑基础不足。该研究旨在达成关于 PCA 综合征的共识性意见,提出多层次 PCA 分类框架,用于不同的研究背景^[9]。

对文献进行综述后,临床专家与研究者随即成立了 PCA 工作组,经数次会面及网上在线问卷调查后修订了 PCA 研究标准^[10]。

一、PCA 分类框架

基于对 PCA 综合征核心临床及认知特征的识别,加上支持性神经影像证据,建立起以神经退行性病变为基础,聚焦于后部皮质表面问题的分类层次 1。核心特征还包括隐匿起病、逐渐进展。排除标准与其他可引起认知功能障碍的病因。层次 2 制定了纯 PCA 或同时满足 PCA 综合征及其他神经退行性综合征核心的诊断标准(无生物学标志物证据)。层次 3 基于病理生理标志物,对 PCA 综合征潜在病因进行了更正式的确证。

1. 分类层次 1——PCA 综合征的核心特征:PCA 是一种临床影像学综合征,以视觉处理及其他后部认知功能进行性减退为核心特征,早期记忆及语言功能

基金项目:国家自然科学基金资助项目(31371007、81430037、61633018);国家重点研发计划项目(2016YFC1306300);老年重大疾病关键技术研究项目(20170026);北京市自然科学基金资助项目(7161009);北京市科委首都市民健康培育项目(Z161100002616020);首都医科大学基础临床合作项目(16JL-L08);中国科学院心理所行为科学重点实验室开放基金资助项目;顺义区卫生和计划生育委员会基金资助项目

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院神经内科(杨柳、李轩宇、韩瓌);北京脑重大疾病研究院阿尔茨海默病研究所(韩瓌);国家老年疾病临床医学研究中心(韩瓌)

通讯作者:韩瓌,教授,博士生导师,主任医师,电子信箱:hanying@xwh.ccmu.edu.cn

相对保留;后部脑皮质萎缩^[11]。PCA 的核心临床、认知及(可选的支持性)神经影像特征按照网上在线调查的(递减)频率进行排列。(1)临床特征包括:隐匿起病;逐渐进展;主要表现为早期视觉障碍伴/不伴其他后部认知损害表现。(2)认知特点包括:①早期出现或目前存在至少3项下述特征伴/不伴日常生活能力受损证据;空间感知觉受损;同时性失认;物品感知觉受损;结构性失用;环境失认;动眼失用;穿衣失用;视觉性共济失调;失读;左右失认;失算;肢体失用(非肢体动力学);面孔失认;失写;同向性视野缺损;手指失认;②同时必须满足以下特点:顺行性记忆相对保留;运动及非视觉性语言功能相对保留;执行功能相对保留;行为及人格相对保留。(3)神经影像特点包括:磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)/¹⁸F-标记的氟脱氧葡萄糖正电子发射断层成像(¹⁸F-labeled fluorodeoxyglucose positron emission tomography, FDG-PET)/单光子发射计算机断层显像(single-photon emission computed tomography, SPECT)上顶枕叶/枕颞叶萎缩、低代谢或低灌注。(4)排除标准包括:存在可以解释上述症状的脑肿瘤或其他占位病变证据;存在可以解释上述症状的包括局灶性脑卒中在内的明显的脑血管病变证据;存在视觉传入(如视神经、视交叉、视束)病变证据;存在其他可引起认知受损的疾病(如肾衰竭)。

临床特点及排除标准将 PCA 定义限定于神经退行性疾病范围内。后部皮质失功能与其他认知域相对保留之间的反差为 PCA 认知特点描述的关键要素,旨在将 PCA 同以下疾病鉴别:典型(遗忘型)AD(情景记忆);少词型原发性进行性失语(logopenic-variant primary progressive aphasia, lvPPA;语言);额颞叶痴呆,该 AD 表型之前被描述为额叶变异型 AD,行为变异型 AD,或失执行 AD(主要表现为执行功能、行为及人格受损)。临床、认知、排除标准(先前讨论的神经影像标准)很大程度上同现有的单中心定义一致^[1,2]。

2. 分类层次 2——纯 PCA,有其他特征的 PCA (PCA 叠加):在分类层次 2 中,所有个体必须满足核心临床影像学综合征标准(层次 1),对纯 PCA/PCA 叠加的划分基于其是否满足额外的 lvPPA,皮质基底节综合征(corticobasal syndrome, CBS),或其他神经退行性疾病的核心临床诊断标准。纯 PCA 必须满足临床影像 PCA 综合征的核心标准(层次 1),同时不满足其他任何神经退行性综合征的核心临床标准。

PCA 叠加必须满足临床影像 PCA 综合征核心标准(层次 1),同时至少满足 1 个其他神经退行性综合征的核心临床标准。如诊断 PCA 叠加路易体痴呆(DLB)需要满足 DLB 联盟提出(McKeith 等, 2005)的诊断标准,必须表现出两个及以上的 DLB 的核心特征(A)及一个及以上的支持性特征(B):(A)核心特征包括:波动性认知功能障碍,尤其是注意力与警觉性;反复出现的生动的视幻觉;自发的帕金森症状。(B)支持性特征包括:快动眼睡眠期行为障碍;神经安定类药物极度敏感;SPECT 或 PET 提示基底核多巴转运体摄取减低。诊断 PCA 叠加皮质基底核综合征(CBS)满足 Armstrong 等(2013)提出的改良版 CBS 诊断标准,诊断很可能的 CBS 要求非对称性呈现:(a)肢体强直或少动;(b)肢体肌张力障碍;(c)肌阵挛中的 2 条(d)口面部失用或肢体失用;(e)皮质感觉缺陷;(f)异己手综合征中的 2 条。诊断叠加可能的 CBS 则要求临床表现对称,满足 a~c 中的 1 条 + d~f 中的 1 条。

分类层次 2 为广泛的纯症状性定义的 PCA(层次 1)和对不同临床—生物实体(由生物学标志物证据证实)的疾病水平描述——疾病水平(层次 3)之间的缓冲带,由在体生物学标志物、死后尸检病理数据、临床意见、研究实用性所共同促成。PCA 叠加分类可以捕捉由混合病理或中重度皮质下血管疾病所致表现为额外特征的患者。很多情况下无法获取在体生物学标志物;只有少数疾病可找到病理生理标志物,仅 AD 和 FTD 诊断标准纳入了病理生理标志物。国际工作组诊断标准(international working group criteria, IWG2)^[7]并未提供临床表现和 PCA 一致但无活体生物学标志物者的正式分类标准。最终,工作组提出纯 PCA 和 PCA 叠加概念,用以提高研究纳入标准的一致性、精炼无生物学标志物证据时的 PCA 样本,促进研究纳入缺乏直接潜在病理生理标志物的患者。当存在生物学标志物证据时,则直接按照层次 3 进行分类。

3. 分类层次 3——疾病导致的 PCA:分类层次 3 提供了疾病水平的 PCA 描述,反映了可获取的潜在病理证据。(1)可归因于 AD 的 PCA 诊断标准(PCA-AD):根据 IWG2 诊断标准(Dubois 等, 2014)诊断 PCA-AD(包括非典型 AD),要求满足 PCA 综合征(分类层次 1) + 活体 AD 病理证据(至少有下述 1 项):脑脊液 A β 1-42 水平下降及 T-tau/P-tau 水平增加;淀粉样 PET 示踪剂滞留增加;存在 AD 常

染色体显性基因突变(PSEN1/PSEN2/APP)。如果尸检证实 AD,则可诊断为确证的 PCA-AD。(2)可归因于路易体疾病(Lewy body disease, LBD)的诊断标准(PCA-LBD):由于目前尚缺乏 LBD 分子生物学标志物,不能活体诊断 PCA-LBD。对于满足 DLB 临床诊断标准的 PCA-混合患者,如果 AD 生物学标志物阴性,则诊断为很可能的 PCA-LBD。如果尸检证实 LBD,则诊断为确证的 PCA-LBD。若患者存在混合或多种病理改变则可以考虑其他疾病(如 PCA-AD/LBD)。(3)可归因于皮质基底核变性(cortico-basal degeneration, CBD)的诊断标准(PCA-CBD):由于目前尚缺乏 CBD 分子生物学标志物,不能活体诊断 PCA-CBD。对于满足 CBS 临床诊断标准的 PCA-混合患者,如果 AD 生物学标志物阴性,则诊断为很可能的 PCA-CBD。如果尸检证实 CBD,则诊断为确证的 PCA-CBD。(4)可归因于朊蛋白病的诊断标准(PCA-Prion):目前存在朊蛋白病的生物学标志物,但尚未纳入诊断标准中。等其纳入则可对 PCA-Prion 进行活体诊断。如果尸检证实朊蛋白病或者检测出一种已知的朊蛋白病基因类型,则诊断为确证的 PCA-朊蛋白。

对 PCA-AD 的定义与 IWG2 对 AD 的定义一致,要求同时存在恰当的临床表型及同 AD 病理表现一致的病理生理标志物^[7,12,13]。然而,目前仅 AD 和朊蛋白病有病理生理标志物,对 PCA-LBD 和 PCA-CBD 的活体诊断有待于生物学标志物的发展。当患者满足所有相关核心临床诊断标准,同时 AD 生物学标志物阴性时,则可考虑诊断为“很可能的 PCA-LBD”及“很可能的 PCA-CBD”。因 AD 为 PCA 最常见潜在病因,当缺乏其他诊断特征时,优先考虑诊断为 AD^[2,3,14-18]。

分类系统提供了 PCA 症状及疾病水平的定义,用于各种研究环境中。然而,基于既往及将来各种研究环境的考虑,工作组认为有必要就共识内容进行额外描述,如按照疾病严重程度进行分期及 PCA 表型异质性描述。

二、PCA 分期

随着病情进展,对其不同阶段进行描绘可促使 PCA 术语延伸。前驱期/怀疑的/可能的 PCA,主要指出现轻度后部皮质功能缺陷,受损程度轻微或者症状 <3 项,不满足先前 PCA 核心诊断标准的个体。在 PCA 演变中,本阶段可能会在回顾性研究中被识别,只有日后进展到 PCA 诊断的患者可以被明确诊断为

PCA 前驱期。其他情况下,则首先考虑“怀疑的 PCA”“可能的 PCA”。前驱期 PCA 概念的提出源于假设,即部分前驱期 AD(IWG 标准^[12];出现临床症状但工具性日常生活能力保留)可能为 PCA 的临床早期阶段。

PCA:进展期的第 2 阶段,同分类层次 1 中对 PCA 的定义完全一致(即满足分类层次 1 所列的临床,认知,神经影像即排除标准)。前驱期 PCA 不一定等同于 MCI,PCA 也不一定等同于痴呆。许多 PCA 患者在 McKhann 等^[6]所列的 5 个认知域中暂时仅表现为 1 个认知域受损(即视空间受损,记忆、推理、语言、人格/行为保留)。此期患者可能不符合痴呆正式分类标准,因此,诊断为何种痴呆为先决条件,即很可能的 AD,可能的 AD,或可能的 AD 伴 AD 病理生理标志物证据。

晚期 PCA:用于描述符合或已经符合 PCA 诊断标准,但因疾病进展导致其他认知功能受损(如,情景记忆,语言,执行功能、行为、人格)的患者。典型表现包括:①原发性主诉为视觉伴/不伴非视觉后部皮质失功能,其他认知功能相对保留,但记忆、语言、执行、和(或)行为/人格障碍进展并显著受损;②1 个或多个视觉伴/不伴非视觉后部皮质功能受损,但临床病史和(或)其他证据提示后部皮质功能缺陷为原发性主诉(即患者在已经可以被诊断为 PCA 的早期阶段未表现/未接受评估)。

三、PCA 疾病谱内的异质性

PCA 疾病谱内存在相当大的异质性。PCA 异质性应概念化为多维度表型空间而非一系列不同亚型^[4,19-22]。双顶叶(背侧)变异型:早期显著进展性视空间功能障碍,格茨曼综合征(Gerstmann syndrome)、巴林特综合征(Balint syndrome)特征,肢体失用,或忽视^[7]。枕颞叶(腹侧)变异型:早期、明显的、进展性视知觉功能或物品、符号、单词、面孔的视觉性识别功能受损。包括表现为进展性知觉性面孔失认的患者^[23]。初级视觉(尾侧)变异型:较前两种少见,以初级视觉障碍、基本感知能力受损、双枕叶萎缩为特征。同双顶叶或枕颞叶变异型早期累及联合皮质相比,由于其初级视觉皮质早期受累,表现为此类初级视觉变异型的 PCA 患者在临床与表型上常不同于“典型 AD”。

优势顶叶型:视觉主诉为核心特征。并非所有患者在其原始主诉中都会明确涉及视觉问题,可能主要表现为其他后部皮质功能受损,如计算、拼写、运用。

此类表现常同双顶叶萎缩相关,优势侧/左侧后部皮质相对累及更多。需要满足“视觉伴/不伴其他后部皮质功能早期明显受累”,出现3个及以上表现为“非视觉”的认知功能障碍(如失算、失写、失用)。

四、展 望

该共识提出了 PCA 分类框架,从症状到疾病水平对 PCA 进行了描述,用于不同研究背景。分类层次1(PCA 临床影像学综合征)为先前单中心 PCA 诊断标准的提炼与升华,分类层次2(纯 PCA/PCA 叠加)、分类层次3(PCA - AD, PCA - LBD, PCA - CBD, PCA - Prion)为其延伸,旨在增加不同研究背景下 PCA 概念的实用性与规范性。

PCA 研究领域仍存在许多挑战。需要理解个体常见潜在病理背后的表型异质性的来源与驱动因素。例如,非典型 AD 专业研究领域(professional interest area, PIA)的成员推动了到目前为止对 PCA 危险基因因素进行的最大分析,改变了已知 AD 危险因素风险剖面、可能同视觉系统发生相关的新基因位点^[24]。目前提议的 PCA 共识诊断标准可能完善了典型遗忘型 AD^[6,7]和其他非典型 AD 综合征(如 lvPPA^[25])的共识诊断标准,以提高未来异质性研究的稳健性和可重复性,有利于阐明疾病进展和侵袭的基本机制。尽管综合征和病理之间的关系没其他疾病(如额颞叶痴呆)复杂,PCA 同相关综合征(如 CBS)的分界线需要通过定量调查进一步研究。如,44 例患者中 30% 存在运动障碍(定义为非对称性的左上肢僵直),但其均满足现有的 PCA 临床诊断标准。CBS 患者的视空间及视知觉障碍也可用于预测 AD 病理。进一步的实际目标为建立 PCA 患者试验相关的认知筛查、神经心理学检测、认知结局测量手段选择的通用框架。需要特别阐明 PCA 患者的情景记忆评估。如前所述,在编码和检索上有明确视觉需求的记忆测试(如 Rey - Osterrieth 图片复制)不太适合,包括有视觉需求暗示的测验,如配对词语的联合学习,因其需要脑力想象。两个交替的约束性的词语选择再记忆测验可用于评估 PCA 患者的情景记忆。对可选择的度量进行评估有助于对 PCA 和典型遗忘型 AD 间进行关键区别的技术优化(包括建立与量化),即“早期明显视觉障碍伴顺行性记忆相对保留”。

尽管提议的分类框架不会直接解决上述问题,但可提高对研究间不同结果的解释能力,增加 AD 临床试验的质量,为未来多学科协同工作提供基础。同时该诊断标准的可靠性、敏感度与特异性,尤其是建立

不同分类层次间的定量关系需要在实践中进行验证。该分类层次系统在出现可归因于非 AD 和混合病理 PCA 的新生物学标志物与临床证据后很可能需要更新与修订。

参考文献

- Mendez MF, Ghajarania M, Perryman KM. Posterior cortical atrophy: clinical characteristics and differences compared to alzheimer's disease [J]. *Dement Geriatr Cogn*, 2002, 14(1): 33 - 40
- Tangwai DF, Graffradford NR, Boeve BF, *et al*. Clinical, genetic, and neuropathologic characteristics of posterior cortical atrophy [J]. *Neurology*, 2004, 63(7): 1168 - 1174
- Renner JA, Burns JM, Hou CE, *et al*. Progressive posterior cortical dysfunction: a clinicopathologic series [J]. *Neurology*, 2004, 63(7): 1175 - 1180
- Mcmonagle P, Deering F, Berliner Y, *et al*. The cognitive profile of posterior cortical atrophy [J]. *Neurology*, 2006, 66(3): 331 - 338
- Kas A, De Souza LC, Samri D, *et al*. Neural correlates of cognitive impairment in posterior cortical atrophy [J]. *Brain*, 2011, 134(5): 1464 - 1478
- 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
- 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
- Kaeser PF, Ghika J, Borruat FX. Visual signs and symptoms in patients with the visual variant of Alzheimer disease [J]. *BMC Ophthalmol*, 2015, 15(1): 1 - 7
- Crutch SJ, Schott JM, Rabinovici GD, *et al*. Consensus classification of posterior cortical atrophy [J]. *Alzheimers Dement*, 2017, Epub ahead of print
- Crutch SJ, Manja L, Schott JM, *et al*. Posterior cortical atrophy [J]. *Arch Neurol*, 2012, 45(7): 789 - 793
- Crutch SJ, Lehmann M, Warren JD, *et al*. The language profile of posterior cortical atrophy [J]. *J Neurol Neurosur Ps*, 2013, 84(4): 460 - 466
- 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
- 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
- Alladi S, Xuereb J, Bak T, *et al*. Focal cortical presentations of Alzheimer's disease [J]. *Brain*, 2007, 130(10): 2636 - 2645
- Seguin J, Formaglio M, Perret - Liaudet A, *et al*. CSF biomarkers in posterior cortical atrophy [J]. *Neurology*, 2011, 76(21): 1782 - 1788

(下转第 171 页)

mentations for the management of adults with diabetes [J]. Diabetes Care, 2014, 37(Suppl 1):S120-S143

- 5 Coppell KJ, Kataoka M, Williams SM, *et al.* Nutritional intervention in patients with type 2 diabetes who are hyperglycaemic despite optimized drug treatment - Lifestyle Over and Above Drugs in Diabetes (LOADD) study: randomised controlled trial [J]. BMJ, 2010, 341: e3337
- 6 DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes; Dose Adjustment for Normal Eating (DAFNE) randomised controlled trial [J]. BMJ, 2002, 325(7367):746
- 7 Delahanty LM, Nathan DM, Lachin JM, *et al.* Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes. Association of diet with glycated hemoglobin during intensivetreatment of type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial [J]. Am J Clin Nutr, 2009, 89(2):518-524
- 8 Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, *et al.* Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010 [J]. Diabetes Care, 2012, 35(6):434-445
- 9 Evert AB, Boucher JL, Cypress M, *et al.* Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes [J]. Diabetes Care, 2014, 37(Suppl 1):S120-S143
- 10 Franz MJ, MacLeod J, Evert A, *et al.* Academy of nutrition and dietetics Nutrition Practice Guideline for type 1 and type 2 diabetes in adults: systematic review of evidence for medical nutrition therapy effectiveness and recommendations for integration into the nutrition care process [J]. J Acad Nutr Diet, 2017, 117(10):1660-1679
- 11 Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice bulletin No. 180: gestational diabetes mellitus [J]. Obstet Gynecol, 2017, 130(1):e17-e37
- 12 Yu D, Zheng W, Cai H, *et al.* Long-term diet quality and risk of type 2 diabetes among urban chinese adults [J]. Diabetes Care, 2017, pii: dc171626
- 13 Li Y, Wang DD, Ley SH, *et al.* Time trends of dietary and lifestyle

factors and their potential impact on diabetes burden in China [J]. Diabetes Care, 2017, 40(12):1685-1694

- 14 Lean M, Leslie W, Barnes A, *et al.* Primary care - led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open - label, cluster - randomised trial [J]. Lancet, 2017, epub ahead of print
- 15 Lin J, Zhuo XH, Bardenheier B, *et al.* Cost - effectiveness of the 2014 U. S. Preventive Services Task Force (USPSTF) recommendations for intensive behavioral counseling interventions for adults with cardiovascular risk factors [J]. Diabetes Care, 2017, 40(5):640-646
- 16 Bhupathiraju SN, Hu FB. One (small) step towards precision nutrition by use of metabolomics [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(3):154-155
- 17 Guertin KA, Moore SC, Sampson JN, *et al.* Metabolomics in nutritional epidemiology: identifying metabolites associated with diet and quantifying their potential to uncover diet - disease relations in populations [J]. Am J Clin Nutr, 2014, 100(1):208-217
- 18 Edmands WM, Ferrari P, Rothwell JA, *et al.* Polyphenol metabolome in human urine and its association with intake of polyphenol - rich foods across European countries [J]. Am J Clin Nutr, 2015, 102(4):905-913
- 19 Garg R, Brennan L, Price RK, *et al.* Using NMR - based metabolomics to evaluate postprandial urinary responses following consumption of minimally processed wheat bran or wheat aleurone by men and women [J]. Nutrients, 2016, 8(2):96
- 20 Gibbons H, McNulty BA, Nugent AP, *et al.* A metabolomics approach to the identification of biomarkers of sugar - sweetened beverage intake [J]. Am J Clin Nutr, 2015, 101(3):471-477
- 21 Garcia - Perez I, Posma JM, Gibson R, *et al.* Objective assessment of dietary patterns by use of metabolic phenotyping: a randomised, controlled, crossover trial [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(3):184-195

(收稿日期:2018-01-04)

(修回日期:2018-01-08)

(上接第 164 页)

- 16 Shakespeare TJ, Kaski D, Yong KXX, *et al.* Abnormalities of fixation, saccade and pursuit in posterior cortical atrophy [J]. Brain, 2015, 138(7):1976-1991
- 17 de Souza LC, Corlier F, Habert MO, *et al.* Similar amyloid - beta burden in posterior cortical atrophy and Alzheimer's disease [J]. Brain, 2011, 134(7):2036-2043
- 18 Rosenbloom MH, Alkalay A, Agarwal N, *et al.* Distinct clinical and metabolic deficits in PCA and AD are not related to amyloid distribution [J]. Neurology, 2011, 76(21):1789-1796
- 19 Lehmann M, Barnes J, Ridgway GR, *et al.* Basic visual function and cortical thickness patterns in posterior cortical atrophy [J]. Cereb Cortex, 2011, 21(9):2122-2132
- 20 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

- 21 Ridgway GR, Lehmann M, Barnes J, *et al.* Early - onset alzheimer disease clinical variants: multivariate analyses of cortical thickness [J]. Neurology, 2012, 79(1):80-84
- 22 Knibb JA, Woollams AM, Hodges JR, *et al.* Making sense of progressive non - fluent aphasia: an analysis of conversational speech [J]. Brain, 2009, 132(10):2734-2746
- 23 Grossi D, Soricelli A, Ponari M, *et al.* Structural connectivity in a single case of progressive prosopagnosia: the role of the right inferior longitudinal fasciculus [J]. Cortex, 2014, 56:111-120
- 24 Schott JM, Crutch SJ, Carrasquillo MM, *et al.* Genetic risk factors for the posterior cortical atrophy variant of Alzheimer's disease [J]. Alzheimers Dement, 2016, 12(8):862-871
- 25 Gorno - Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, *et al.* Classification of primary progressive aphasia and its variants [J]. Neurology, 2011, 76(11):1006-1014

(收稿日期:2017-06-23)

(修回日期:2017-06-29)