

中国多中心主观认知下降纵向研究 ——SILCODE 方案

王晓妮 赵 忠 韩 璿

摘要 阿尔茨海默病是引起痴呆最常见的病因之一,早期诊断十分重要。目前,一部分主观认知下降(subjective cognitive decline, SCD)被认为是AD临床前期的指征,具有较高的认知下降风险。因为SCD具有异质性,并且受多种因素影响,明确SCD对AD临床前期的诊断价值,并识别源于AD的SCD对实现AD的早期诊疗十分重要。因此,本文将系统性描述中国多中心主观认知下降纵向研究方案,从而为SCD研究提供框架。

关键词 主观认知下降 阿尔茨海默病 多中心 纵向研究

中图分类号 R74 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.04.002

人口老龄化使痴呆发生率在我国乃至全球范围内快速增长,其中阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是引起痴呆最常见的病因之一。截至2016年,全球195个国家患有AD及其他痴呆的人数已达4000万^[1]。预计到2050年,中国仅AD痴呆患者将从600万增长至2800万,带来极大的社会和家庭负担^[2]。而目前即使是针对AD痴呆前期即轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)阶段治疗的药物研发结果也基本都是阴性的,因此越来越多的研究者把目光放在更早期的阶段——AD临床前期^[3]。AD的病理生理过程包括淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)和tau蛋白在大脑中的沉积,以及相继产生的神经变性,均可在症状出现前几十年发生^[4]。这一长达几十年的漫长临床前期进展过程给我们提供了宝贵的、以延迟或阻止临床痴呆发生为目标的AD超早期干预时间窗。

主观认知下降(subjective cognitive decline, SCD)指患者感到自我认知水平较前下降,但客观神经心理学检查未达到MCI或痴呆,近来被认为是AD

临床前期的指征^[5]。这类人群通常会主动寻求医学帮助,干预相对容易且费用较少。但SCD具有异质性,多种原因如正常老化、精神疾病、其他神经疾病、药物滥用等均可能引起SCD,并且研究发现多种因素如受教育程度、性别、载脂蛋白E(apolipoprotein E, ApoE)基因型等可影响SCD人群中A β 沉积的阳性率^[6]。因此明确SCD对AD临床前期的诊断价值,并寻找可精确定位、定量这一人群中AD临床前期诊断的因素,对AD超早期诊断和治疗至关重要。

体液检查、神经影像和分子影像等技术的发展,为研究SCD提供了方法。淀粉样蛋白正电子发射型计算机断层显像(positron emission computed tomography, Amyloid-PET)可以在活体内观察到脑内A β 沉积,已被纳入AD诊断和研究标准^[4]。tau-PET可活体观察tau蛋白的沉积,其二代示踪剂可高选择性的结合tau蛋白磷酸化以后形成的双螺旋丝(paired helical filaments, PHF),从而为研究提供了可靠的方法。随着3.0T磁共振机器的广泛应用,神经影像包括结构磁共振、弥散张量成像和静息态功能磁共振在AD的研究和诊断中发挥着越来越重要的作用,其分析手段的发展更是为深入全面的进行AD脑机制的研究提供了方法。

韩璿教授于2017年成立了国家老年疾病临床医学研究中心(首都医科大学宣武医院)-中国AD临床前期联盟,目前已有180家医院、高校和科研院所加盟^[7]。通过与德国合作,借鉴德国DELCODE(DZNE longitudinal cognitive impairment and dementia study)研究在国内发起了SILCODE研究(sino longitudinal

基金项目:国家重点基础研究发展计划(“973计划”)项目(2016YFC1306300);国家自然科学基金资助项目(61633018);北京市自然科学基金资助项目(7161009)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院神经内科(王晓妮、韩璿);650032 昆明,云南省第一人民医院神经内科(赵忠);100069 北京脑重大疾病研究院阿尔茨海默病研究所(韩璿);100053 北京,国家老年疾病临床医学研究中心(首都医科大学宣武医院)-中国AD临床前期联盟(韩璿)(注:王晓妮、赵忠为共同第一作者)

通讯作者:韩璿,主任医师,教授,博士生导师,电子邮箱:hanying@xwh.ccmu.edu.cn

study on cognitive decline)——国内首个多中心 SCD 纵向研究队列 (clinicaltrail 注册号: NCT03370744), 研究流程图见图 1^[8,9]。本队列的研究目的为明确 SCD 对 AD 临床前期的诊断价值和认知下降的预

测价值,并建立针对 SCD 人群的早期诊断和转化预测模型,笔者希望这一队列的建立能有助于生物学标志物模型验证及 AD 临床前期研究标准等一系列流程在国内传播实施。

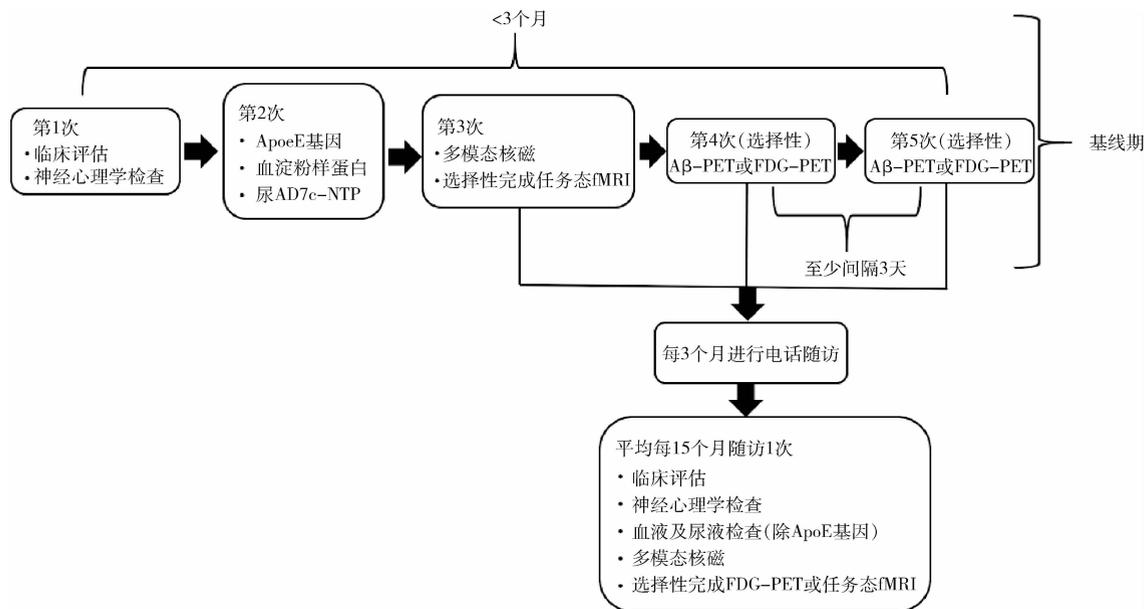


图 1 SILCODE 研究流程图

Aβ - PET. 淀粉样蛋白正电子发射型计算机断层显像; FDG - PET. 葡萄糖代谢正电子发射型计算机断层显像; fMRI. 功能磁共振

一、SCD 临床评估

1. SCD 的临床特征: 隐匿起病, 逐渐进展。若符合 SCD - plus 诊断框架, 可增加其 AD 临床前期的可能性^[5]。此外, 既往研究认知下降主诉是否持续、主诉严重程度及 SCD 病例来源 (社区 vs 医院) 等特征均可能影响 SCD 人群未来发生 AD 的风险^[10-12]。

2. SCD 神经心理学检查: 神经心理学检查包括多个认知域 (记忆、语言、执行和计划功能、注意力等) 的主诉检查、总体认知评价、不同认知域检查、神经精神症状评估及日常生活能力评估。总体认知评价推荐使用蒙特利尔认知评估量表 (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), 对于低教育老年人可采用基础版 MoCA。认知域评估需至少包括记忆、语言和执行功能, 可使用听觉词语学习测验评估记忆, 动物词语流畅性和波士顿命名评估语言, 形状连线测验评估执行功能。焦虑抑郁评估采用汉密尔顿焦虑抑郁量表或老年抑郁量表进行量化评价。精神症状评估采用神经精神量表。同时, 研究中还可加入睡眠评估等检查。

二、SCD 实验室检查

1. 常规实验室检查: AD 临床前期 SCD 患者无特异性改变, 主要用于鉴别诊断及研究。包括血常规、

血糖、血脂、肝脏和肾脏功能相关检查、叶酸、维生素 B₁₂、甲状腺功能相关检查、HIV 和梅毒筛查等用以除外其他可以导致认知下降的疾病。研究中也加入免疫信息如 C 反应蛋白、白介素等。

2. 基因检测: ApoEε4 等位基因是目前所知散发型 AD 最强的风险基因, 研究发现携带 ApoEε4 的 SCD 较非携带者有更高的痴呆转化风险和 Aβ 沉积^[13]。ApoE 基因分型将有助于发现 AD 临床前期 SCD 患者。

3. 脑脊液检测: AD 患者脑脊液中 T - tau 和 P - tau 蛋白增加, Aβ42 含量下降^[14]。其中脑脊液 Aβ42/Aβ40 比值对于 AD 诊断的敏感度及特异性均优于脑脊液 Aβ42, 脑脊液 P - tau/Aβ42 比值对于脑内病理性斑块的存在具有较高的敏感度与特异性。但一项多中心 SCD 研究发现, 不同 SCD 队列之间脑脊液 Aβ42 含量和阳性率存在差异, 脑脊液标志物的界值有待进一步探索^[15]。

4. 尿阿尔茨海默病相关神经丝蛋白 (AD7c - NTP): AD7c - NTP 是神经丝蛋白中的一种, 研究发现尿 AD7c - NTP 在 AD 痴呆患者中上升, 并且对诊断 AD 痴呆具有较好的敏感度和特异性^[16]。同时其

与脑内淀粉样蛋白沉积之间也具有相关性^[17]。但其在AD临床前期SCD人群中的变化和对AD超早期的识别能力尚未明确。

三、SCD影像学检查

1. 结构磁共振成像:临床阅片上,AD临床前期SCD患者无特异性改变,主要用于排除颅内占位、感染和脑血管病等其他中枢神经系统疾病。基于体素的研究则发现SCD患者相较于正常对照左侧内嗅皮质厚度减少^[18]。进一步发现Aβ阳性的SCD人群较Aβ阴性的SCD人群内侧颞叶体积减少^[19]。采集参数详见中国脑成像联盟网站(www.abimaging.org)。

2. 弥散张量成像:本课题组通过构建白质网络发现SCD患者较NC全局效率和局部效率显著下降,且核心节点之间的连接强度下降^[20]。但与MCI及AD痴呆患者不同,SCD患者关键节点“富人俱乐部结构”仍然保留^[21]。采集参数详见中国脑成像联盟网站(www.abimaging.org)。

3. 功能磁共振成像:本课题组比较了SCD患者与正常对照功能活动,发现SCD患者双侧顶下小叶、右侧枕上回、颞下回、枕下回和小脑后叶ALFF值增加,显示这些脑区功能活动增加^[22]。并进一步发现结合低频振幅和频段低频振幅可以更好地区分正常对照和SCD人群^[23]。条件允许的单位也可以采用任务态功能磁共振成像,如以内嗅皮质嗅觉行为学功能为核心的特异性任务范式设计,以检测病理性蛋白导致的早期脑损伤^[24]。采集参数详见中国脑成像联盟网站(www.abimaging.org)。

4. ¹⁸氟标记脱氧葡萄糖-PET(¹⁸fluorodeoxyglucose-PET, ¹⁸FDG-PET):AD患者主要表现为颞顶联合区、楔前叶和扣带回后部低代谢,而在SCD人群中葡萄糖低代谢主要位于脑室周围^[25]。

5. β淀粉样蛋白PET(beta-amyloid PET, Aβ-PET):Aβ沉积阳性的被试对自我记忆能力更不自信,且程度与右内侧颞叶、前扣带回、右楔前叶和后扣带回Aβ沉积相关^[26]。Meta分析发现SCD人群Aβ阳性率波动在12%~43%^[27]。推荐考虑AD临床前期的SCD患者完成该项检查。

6. tau-PET:杏仁核、内嗅皮质、海马旁回、梭状回、顶下小叶的tau蛋白沉积可有效鉴别AD痴呆与正常对照,准确率达93%^[28]。研究发现AD临床前期(Aβ沉积阳性)出现楔前叶、杏仁核、颞上沟、内嗅皮质、梭状回、顶下小叶、颞下回和颞中回tau蛋白沉积的增加。tau-PET在AD临床前期的SCD患者中

的改变有待进一步研究,推荐Aβ-PET阳性的SCD患者完成该项检查。

四、SCD诊断标准

SCD诊断标准:(1)与之前正常状态比较,自我感觉持续的认知功能下降,且与急性事件无关。(2)经年龄、性别、受教育年限校正后,标准认知测试正常,未达到MCI诊断标准,MCI诊断标准参考Jak/Bondi的MCI神经心理学诊断标准^[29]。SCD诊断流程图见图2。

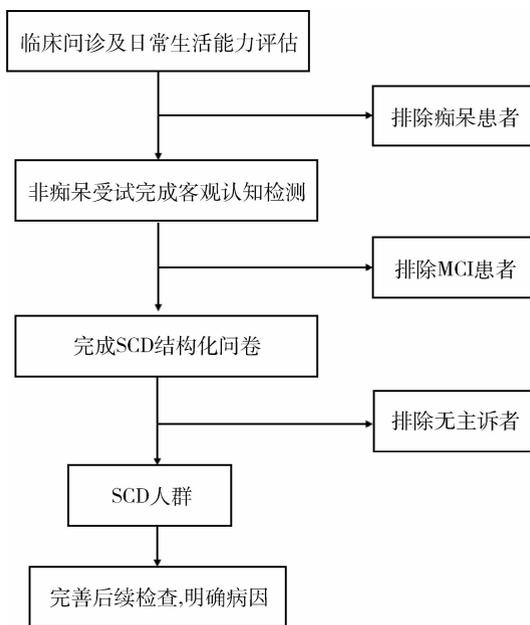


图2 SCD诊断流程图

MCI. 轻度认知障碍; NC. 正常对照; SCD. 主观认知下降; AD. 阿尔茨海默病

AD临床前期SCD诊断标准/SCD-plus诊断标准:在满足SCD诊断标准基础上,需满足以下条件:①主观感觉记忆下降而非其他认知功能下降;②发病时间<5年;③起病年龄≥60岁;④对认知减退存在担忧;⑤自我感觉记忆力较同龄人差;⑥认知下降得到知情者的证实;⑦携带载脂蛋白Eε4等位基因(ApoEε4);⑧有AD生物学标志物的证据。其中第4条是诊断SCD-plus的必要条件,第8条是诊断AD临床前期SCD的必要条件。

五、展望

综上所述,随着对AD认识的逐渐加深和技术手段的发展,越来越多的研究聚焦于AD临床前SCD。但由于SCD的异质性,围绕“如何早期诊断和预测向AD进展的SCD”这一主题,仍有许多亟待解决的问题。(1)目前用于诊断的金标准主要是Aβ-PET和

脑脊液检查,但前者有辐射且昂贵,后者为有创检查,无法大规模普及。因此急需通过神经心理学检查、实验室检查、影像学检查,对比分析和联合应用各种生物学标志物,发展临床简便易行的超早期 AD 检测新方法。(2)仍需进一步明确风险基因及其他危险因素在 SCD 人群中的作用机制。(3)需大样本纵向研究明确 SCD 作为 AD 的临床前期指征,其生物学标志物损害特征预测正常老年人→SCD→MCI→AD 转化的规律;同时,国内外 SCD 之间的差异尚未明确,未来可进一步通过多中心纵向队列的跨文化比较,实现 AD 临床前期 SCD 诊疗的国际化。最后,由于我国的 AD 研究起步较晚,临床实践中很多神经科、老年科及精神科医生对 SCD 这一概念缺乏系统的认识,对 AD 的印象还停留在痴呆期。笔者希望通过 SILCODE 研究的实施,加强对 SCD 相关知识的普及和进一步规范诊断流程。

参考文献

- GBD 2016 Neurology Collaborators. 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
- Jia J, Wei C, Chen S, *et al*. The cost of Alzheimer's disease in China and re-estimation of costs worldwide[J]. *Alzheimers & Dementia*, 2018, 14(4): 483–491
- Honig LS, Vellas B, Woodward M, *et al*. Trial of solanezumab for mild dementia due to Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(4): 321–330
- Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, *et al*. NIA–AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers & Dementia*, 2018, 14(4): 535–562
- 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 & Dementia*, 2014, 10(6): 844–852
- Zhang J, Zhou W, Cassidy RM, *et al*. Risk factors for amyloid positivity in older people reporting significant memory concern[J]. *Compr Psychiatry*, 2018, 80: 126–131
- 韩瓔, 陈观群. 中国 AD 临床前期联盟: 开启我国阿尔茨海默病临床研究新时代[J]. *医学研究杂志*, 2018, 47(7): 1–4
- Jessen F, Spottke A, Boecker H, *et al*. Design and first baseline data of the DZNE multicenter observational study on predementia Alzheimer's disease (DELCODE) [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2018, 10(1): 15
- Li X, Wang X, Su L, *et al*. Sino longitudinal study on cognitive decline (SILCODE): protocol for a Chinese longitudinal observational study to develop risk prediction models of conversion to mild cognitive impairment in individuals with subjective cognitive decline[J]. *BMJ*

- Open, 2019, 9(7): e028188
- Wolfsgruber S, Kleineidam L, Wagner M, *et al*. Differential risk of incident Alzheimer's disease dementia in stable versus unstable patterns of subjective cognitive decline[J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 54(3): 1135–1146
- Buckley RF, Maruff P, Ames D, *et al*. Subjective memory decline predicts greater rates of clinical progression in preclinical Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers & Dementia*, 2016, 12(7): 796–804
- Snitz BE, Wang T, Cloonan YK, *et al*. Risk of progression from subjective cognitive decline to mild cognitive impairment: the role of study setting[J]. *Alzheimers & Dementia*, 2018, 14(6): 734–742
- Moreno–Grau S, Rodriguez–Gomez O, Sanabria A, *et al*. Exploring APOE genotype effects on Alzheimer's disease risk and amyloid beta burden in individuals with subjective cognitive decline: the FundacioACE Healthy Brain Initiative (FACEHBI) study baseline results [J]. *Alzheimers & Dementia*, 2018, 14(5): 634–643
- Olsson B, Lautner R, Andreasson U, *et al*. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(7): 673–684
- Wolfsgruber S, Molinuevo JL, Wagner M, *et al*. Prevalence of abnormal Alzheimer's disease biomarkers in patients with subjective cognitive decline: cross-sectional comparison of three European memory clinic samples[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2019, 11(1): 8
- Zhang J, Zhang CH, Li RJ, *et al*. Accuracy of urinary AD7c–NTP for diagnosing Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 40(1): 153–159
- Zhang N, Zhang L, Li Y, *et al*. Urine AD7c–NTP predicts amyloid deposition and symptom of agitation in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 60(1): 87–95
- Meibeth D, Scheef L, Wolfsgruber S, *et al*. Cortical thinning in individuals with subjective memory impairment[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 45(1): 139–146
- Hu X, Teunissen CE, Spottke A, *et al*. Smaller medial temporal lobe volumes in individuals with subjective cognitive decline and biomarker evidence of Alzheimer's disease – data from three memory clinic studies[J]. *Alzheimers & Dementia*, 2019, 15(2): 185–193
- 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
- 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
- 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
- Yang L, Yan Y, Wang Y, *et al*. Gradual disturbances of the amplitude of low – frequency fluctuations (ALFF) and fractional ALFF in Alzheimer spectrum [J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 975

(下转第 33 页)

应激治疗通过纠正牙周局部 NF-κB 过度激活,能够在很大程度上减少对牙周组织的损伤。然而,药物治疗组 p-IκBα 和 p-NF-κB p65 的蛋白表达仍高于单纯牙周炎组,IκBα 表达仍低于单纯牙周炎组,说明心理应激拮抗治疗并未完全逆转心理应激造成的牙周炎龈组织中 NF-κB 过度激活。这提示牙周炎是一个复杂的病理生理过程,心理应激因素去除后,牙周炎局部环境可能还存在着其他影响 NF-κB 过表达的因素。比如,ROS 也可以激活牙周炎中的 NF-κB 信号,从而导致促炎细胞因子和趋化因子的表达,最终触发炎症反应和破骨细胞分化,导致牙周破坏^[16]。此外,动物实验也证实,慢性应激可通过抑制糖皮质激素受体-α 信号,介导 NF-κB 活性上调,最终表现为牙槽骨丧失,牙周带深度增加^[17]。

综上所述,笔者推测 NF-κB 信号通路是心理应激加重牙周炎的重要机制之一,心理应激可以诱导 NF-κB 的过表达,从而导致牙周炎的加重。在未来的研究中,笔者将继续深入探讨 NF-κB 是如何通过调节上、下游分子来介导心理应激加重牙周炎病变,从而为研究牙周炎的心理病因学发病机制及有效防治提供新的防治策略。

参考文献

- 1 Jaiswal R, Shenoy N, Thomas B. Evaluation of association between psychological stress and serum cortisol levels in patients with chronic periodontitis - Estimation of relationship between psychological stress and periodontal status[J]. J Indian Soc Periodontol, 2016, 20(4): 381-385
- 2 邓道坤,刘佳,杨久慧,等.心理应激对牙周炎组织氧化还原反应影响的动物实验研究[J].现代生物医学进展,2020,20(3):418-423
- 3 Zhao YJ, Li Q, Cheng BX, et al. Psychological stress delays periodontitis healing in rats; the involvement of basic fibroblast growth factor[J]. Mediators Inflamm, 2012, 2012:732902
- 4 Ambili R, Janam P, Saneesh Babu PS, et al. Differential expression of transcription factors NF-κB and STAT3 in periodontal ligament fibroblasts and gingiva of healthy and diseased individuals[J]. Arch O-

- ral Biol, 2017, 82:19-26
- 5 Cui M, Li Q, Zhang M, et al. Long-term curcumin treatment antagonizes masseter muscle alterations induced by chronic unpredictable mild stress in rats[J]. Arch Oral Biol, 2014, 59(3):258-267
- 6 Lu H, Xu M, Wang F, et al. Chronic stress accelerates ligature-induced periodontitis by suppressing glucocorticoid receptor-α signaling[J]. Exp Mol Med, 2016, 48(3):e223
- 7 Kurgan S, Kantarci A. Molecular basis for immunohistochemical and inflammatory changes during progression of gingivitis to periodontitis[J]. Periodontol 2000, 2018, 76(1):51-67
- 8 Jha P, Das H. KLF2 in Regulation of NF-κB-mediated immune cell function and inflammation[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(11):2383
- 9 Wenhua S, Guoqing C, Weidong T, et al. Expression and effect of S100A9 in the periodontium of diabetic rats[J]. Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi, 2016, 34(4):419-422
- 10 Sun SC. The non-canonical NF-κB pathway in immunity and inflammation[J]. Nat Rev Immunol, 2017, 17(9):545-558
- 11 郭子君,齐晓丹. SIRT-1 和 NF-κB 在小细胞肺癌中的表达及其意义[J]. 医学研究杂志, 2016, 45(11):152-157
- 12 Kuebler U, Zuccarella-Hackl C, Arpagaus A, et al. Stress-induced modulation of NF-κB activation, inflammation-associated gene expression, and cytokine levels in blood of healthy men[J]. Brain Behav Immun, 2015, 46:87-95
- 13 Guo Y, Sun J, Li T, et al. Melatonin ameliorates restraint stress-induced oxidative stress and apoptosis in testicular cells via NF-κB/iNOS and Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. Sci Rep, 2017, 7:9599
- 14 Abu-Amer Y. NF-κB signaling and bone resorption[J]. Osteoporos Int, 2013, 24(9):2377-2386
- 15 Miao L, Zhan S, Liu J. Interleukin-12-mediated expression of matrix metalloproteinases in human periodontal ligament fibroblasts involves in NF-κB activation[J]. Biosci Rep, 2017, 37(6):BSR20170973
- 16 Liu C, Mo L, Niu Y, et al. The role of reactive oxygen species and autophagy in periodontitis and their potential linkage[J]. Front Physiol, 2017, 8:439
- 17 Lu H, Xu M, Wang F, et al. Chronic stress accelerates ligature-induced periodontitis by suppressing glucocorticoid receptor-α signaling[J]. Exp Mol Med, 2016, 48:e223

(收稿日期:2019-09-04)

(修回日期:2019-10-02)

(上接第8页)

- 24 Lu J, Wang X, Qing Z, et al. Detectability and reproducibility of the olfactory fMRI signal under the influence of magnetic susceptibility artifacts in the primary olfactory cortex[J]. Neuroimage, 2018, 178:613-621
- 25 Song IU, Choi EK, Oh JK, et al. Alteration patterns of brain glucose metabolism: comparisons of healthy controls, subjective memory impairment and mild cognitive impairment[J]. Acta Radiol, 2016, 57(1):90-97
- 26 Perrotin A, Mormino EC, Madison CM, et al. Subjective cognition and amyloid deposition imaging: a Pittsburgh compound B positron emission tomography study in normal elderly individuals[J]. Arch

- Neurol, 2012, 69(2):223-229
- 27 Biomarker Study Group, Aalten P, Aarsland D, et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a Meta-analysis[J]. JAMA, 2015, 313(19):1924-1938
- 28 Mattsson N, Insel PS, Donohue M, et al. Predicting diagnosis and cognition with ¹⁸F-AV-1451 tau PET and structural MRI in Alzheimer's disease[J]. Alzheimers & Dementia, 2019, 15(4):570-580
- 29 Bondi MW, Edmonds EC, Jak AJ, et al. Neuropsychological criteria for mild cognitive impairment improves diagnostic precision, biomarker associations, and progression rates[J]. J Alzheimers Dis, 2014, 42(1):275-289

(收稿日期:2019-08-22)
(修回日期:2019-10-04)