· 病例报告 ·

一例额叶变异型阿尔茨海默病患者神经心理学和行为症状的临床分析

李攀[1]　权伟[2]　张惠红[1]　周玉颖[1]

[1]南开大学附属环湖医院,天津大学环湖医院,神经内科　300350;[2] 天津医科大学总医院神经外科　300052

通信作者:周玉颖,Email:qiying789@ sina. cn

【摘要】 虽然阿尔茨海默病的诊断标准已经建立,但临床症状差异很大,其特殊类型额叶变异型与行为变异型额颞叶痴呆在临床症状上非常相似,这为鉴别诊断带来了重大挑战。为此,我们报道1例患者表现为进行性认知障碍,早期显著的执行功能障碍行为异常,磁共振成像显示明显的额颞叶萎缩,初步诊断极易误诊为行为变异型额颞叶痴呆。然而,多模态功能神经影像学结果显示神经病理改变更倾向为可能的额叶变异型阿尔茨海默病。本研究表明,使用详细的神经心理测试、生物学标记物和多模态神经成像来识别这些非典型综合征,将有助于提高诊断和患者管理的准确性。

【关键词】 阿尔茨海默病;　额叶变异型阿尔茨海默病;　执行功能障碍;　行为障碍;　多模式影像学

基金项目:天津市自然科学项目(18JCQNJC11400);国家自然科学基金项目(81801076)

DOI:10. 3760/cma. j. cn101721-20210602-00030

英文题目

Li pan[1], *Quan Wei*[2], *Zhang Huihong*[1], *Zhou Yuying*[1]

[1]*Department of Neurology, Tianjin Huanhu Hospital Affifiliated to Nankai University, Tianjin University Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China*; [2]*Department of Neurosurgery, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China*

Corresponding author: Zhou Yuying, Email: yuying@ 163. com

【Abstract】 **Objective** Although the neuropathologic changes and diagnostic criteria for the neurodegenerative disorder Alzheimer's diseasehave been established, the clinical symptoms are very different largely. The clinical symptoms of its special type frontal lobe variant and behavioral variant frontotemporal dementia are very similar, which brings great challenges to the differential diagnosis. Therefore, we report a patient with progressive cognitive impairment, early significant executive dysfunction and abnormal behavior, and magnetic resonance imaging showed significant frontotemporal atrophy. It is easy to be misdiagnosed as behavioral variant frontotemporal dementia. However, multimodal functional neuroimaging results show that neuropathological changes are more likely to be frontal variant Alzheimer's disease. This study shows that the use of detailed neuropsychological tests, biological markers and multimodal neuroimaging to identify these atypical syndromes will help to improve the accuracy of diagnosis and patient management.

【Key words】 Alzheimer disease;　Frontal variant Alzheimer disease;　Executive dysfunction Behavioral disturbance;　Multimodal neuroimaging

Fund program: National Nature Science Foundation of China (81801076); Natural Science Foundation of Tianjin (18JCQNJC11400)

DOI:10. 3760/cma. j. cn101721-20210602-00030

额叶及其相关神经网络的破坏是神经退行性疾病的常见受累部位。由于额叶涉及广泛的认知、行为和运动过程,根据病理改变不同,其临床表现各异。最常见的是额颞叶痴呆的行为变异型(behavioral variant frontotemporal dementia, bv-FTD)和阿尔茨海默病的额叶变异型(frontal variant of Alzheimer's disease, fv-AD),这两种疾病的诊断和鉴别诊断特别具有挑战性。从疾病病程中识别 fv-AD 是诊断上的挑战,也是对这些患者管理上的迫切需要。现对我院1例最初被误诊为精神疾病的经病理证实的阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者的临床资料进行分析,旨在讨论 fv-AD 和 bv-FTD 的临床症状和实验室结果,fv-AD 患者易怒、偏执、胆小,而 fv-FTD 表现为冷漠、固执、思维僵化,这种人格差异有助于临床医生认识到在 fv-AD 的疾病进展、照顾者负担和治疗反应中与 bv-FTD 的不同之处。并讨论利用脑医生(脑医生磁共振影像处理软件,国家医疗器械二类认证)的脑结构精准分析识别认知障碍及定位病变部位作为临床辅助诊断的意义。

患者女性,71岁,主因"性格改变4年、记忆力减退3年,

加重 3 个月”于 2011 年 7 月 11 日就诊天津市环湖医院痴呆门诊。患者于 4 年前,因姐姐在帮助患者搬家时擅自搬动了东西,患者丈夫发现患者反应出超乎寻常的举动,并随之与姐姐疏远、不再来往。1 年后其丈夫发现患者经常重复问一些问题、总在找东西、有时有被窃妄想。就诊 3 月前这些症状自发加重,出现时间定位困难,学习新技能困难,而且逐渐失去了做事的能力,需要一步一步的指导来完成简单家务,比如做饭、使用洗衣机。逐渐开始不认人,总把姐姐当成女儿。变得易怒。既往否认高血压、糖尿病、冠心病和其他慢性病。否认吸烟、饮酒史;否认毒物接触史;否认疫区接触史。家族遗传病史中其哥哥死于类似痴呆症的症状,具体诊断不明。父母已经去世,未被发现患有痴呆症。患者因精神症状首诊当地精神科,予舍曲林(50 mg/d)、舒必利(200 mg/d)、阿普唑仑(0.6 mg/d)治疗,后加用胞二磷胆碱(0.6 g/d),治疗效果不佳,半年后转诊天津市环湖医院痴呆诊疗中心。首诊一般内科查体:体温 36.1℃,脉搏 95 次/min,呼吸 17 次/min,血压 129/88 mmHg(1 mmHg=0.133 kKa)。发育正常,营养中等,查体合作,全身皮肤黏膜无黄染,浅表淋巴结未触及肿大,头颅五官无畸形,口唇无紫绀,颈软,气管居中,甲状腺不大,双侧颈动脉搏动对称,未及血管杂音。胸廓无畸形,双肺呼吸音清,未闻及干湿啰音,心律齐,心音有力,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹软,无压痛,肝脾肋下未触及,双下肢不肿。神经科查体:神志清楚,语言流畅,记忆力、计算力、定向力减退,双侧瞳孔等大(左:右=3 mm:3 mm)、等圆,光反应(+),眼动充分,无眼震,无复视,双侧鼻唇沟对称,伸舌居中,颈软,四肢肌力 V 级,肌张力正常,腱反射(++),双侧 Babinski 征(-),双侧浅感觉对称,双侧共济稳准。

辅助检查及诊断:首诊头 MRI:提示对称性的双侧额叶、颞叶萎缩,双侧脑室对称性扩大。冠状位显示双侧海马中、重度萎缩(图 1)。相关化验及检查:空腹血糖:4.98 mmol/L;血脂:甘油三酯:2.14 mmol/L ,总胆固醇:5.74 mmol/L,高密度脂蛋白胆固醇:1.17 mmol/L,低密度脂蛋白胆固醇:3.45 mmol/L;血液 3 项:铁蛋白:96.9 μg/L,叶酸:12 nmol/L, 维生素 B12:79.4 nmol/L;甲功 3 项:三碘甲状腺原氨酸:2.27 pmol/L,四碘甲状腺原氨酸:102.9 pmol/L,促甲状腺激素 2.81 mU/L;同型半胱氨酸:11.3 μmol /L;血常规、尿常规、便常规、凝血四项、超敏 C 反应蛋白、肝肾功能、心肌酶、血电解质、免疫全项(甲肝、乙肝、丙肝、梅毒及 HIV)、风湿免疫抗体、抗核抗体等均未见异常。脑脊液 β 淀粉样肽(amyloid beta peptide, Aβ)1-42:207.00 ng/L (正常值>500 ng/L),载脂蛋白 E(apolipoprotein E, APOE)基因型:e3/e4。胸部 X 片、腹部超声、泌尿系超声、心动超声未见急性期病变;颈部血管超声提示颈部动脉硬化,附壁斑块;经颅多普勒未见明显血管狭窄;神经心理量表评估首诊及随访结果见表 1。脑医生人工智能影像分析显示脑部灰质体积明显下降,且左侧额叶、颞叶及顶叶皮层较对侧出现明显的萎缩(图 2,3)。多模式分子影像学检查 18-氟-2-脱氧-D-葡萄糖正电子发射断层扫描(^{18}F-FDG PET/CT)结果提示双侧额叶、额叶外侧皮层、顶叶、岛叶、扣带回、楔前叶、双侧尾状核代谢减低(图 4A)。11-碳-匹兹堡正电子发射断层扫描(^{11}C-PIB PET/CT)结果提示:双侧额叶及顶叶、部分颞叶、枕叶淀粉样蛋白沉积(图 4B),结合临床症状诊断为 AD、额叶变异型可能性大。

治疗和随访:停用舒必利、阿普唑仑和胞磷胆碱等药物治疗,采用舍曲林(辉瑞制药有限公司,国药准字号 H10980141)50 mg/d 口服,以改善抑郁和焦虑情绪;美金刚(丹麦灵北药厂,国药准字号 J20130003)5 mg, 1 次/d 口服,逐渐加量至 10 mg 1 次/d 口服;安理申(卫材药业有限公司,国药准字 H20070181)2.5 mg,1 次/每晚口服,逐渐加量至 5 mg, 1 次/每晚口服。6 个月随访时,阳性精神行为症状改善 1 分,表现为易激惹症状缓解,简易认知功能评估量表评分改善 3 分,主要表现为定向力改善。然而在后期随访中患者认知功能和日常生活能力继续缓慢恶化,诊断 3 年后出现穿着打扮和独自行走困难。

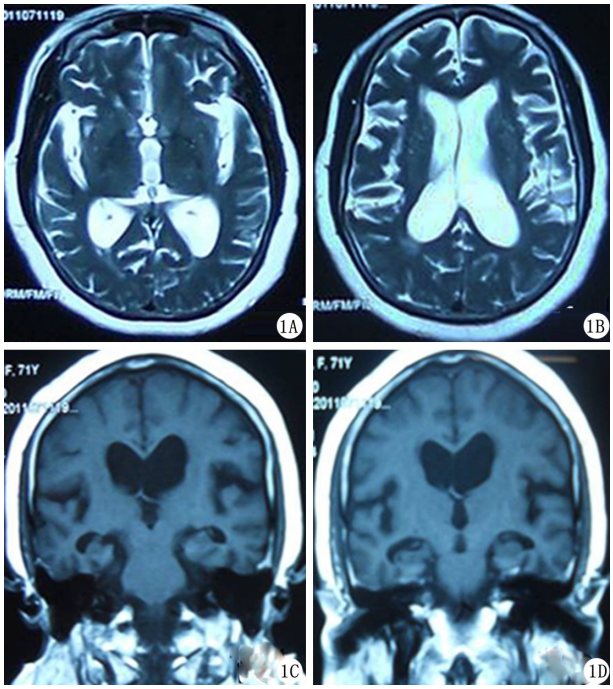


图 1 额叶变异型阿尔茨海默病患者头 MRI 图像 1A、1B:T2 加权水平 MRI 显示对称性的双侧额叶、颞叶萎缩,双侧脑室对称性扩大。1C、1D:T1 加权水平冠状位显示轻中度萎缩

Fig. 1 Selected MRI images of the frontal variant of Alzheimer's disease patient's brain. 1A、1B: T2-weighted horizontal MRI images revealed almost symmetrical atrophy in the frontotemporal lobes, and a symmetric enlargement of the bilateral lateral ventricle. 1C、1D: T1-weighted coronal sections at the level of the hippocampusshowed moderate to severe atrophy of the bilateral hippocampal formation.

结构名称	体积（cm ^{3}）	体积值参考范围	占颅内体积比
白质总体积	385.45	322.66-521.3	31.2%
灰质总体积	410.08 ↓	461.19-653.53	33.19%
脑脊液总体积	1.38	0.65-1.47	0.11%
颅内总体积	1235.61	1130.1-1829.96	100.0%

图 2　脑医生人工智能全脑信息影像分析显示脑部灰质体积明显下降

Fig. 2 The whole brain information imaging analysis by Doctor Brain artificial intelligence software showed that the volume of gray matter in the brain decreased significantly

结构名称	厚度(mm)	参考范围(mm)
左侧大脑皮层额上回	2.4 ↓	2.5-2.8
左脑额中回下部和上部	1.72 ↓	2.1-2.4
左脑额下回后部	1.93 ↓	2.2-2.6
左脑额下回三角部	1.85 ↓	2.1-2.5
左脑额下回眶部	2.13 ↓	2.2-2.8
左脑眶额部皮质外侧	2.16 ↓	2.4-2.7
左脑中线部	2.11	2.1-2.6
左脑中央前区	2.4	2.3-2.8
左脑旁中央小叶	2.34	2.1-2.7
左脑额极	2.43	2.2-3.0
左脑顶叶下回	1.96 ↓	2.1-2.6
左脑顶叶上回	1.91	1.9-2.3
左脑缘上回	2.04 ↓	2.2-2.6
左脑中央后回	1.82	1.8-2.2
左脑楔前叶	1.97 ↓	2.1-2.5
左脑颞下回	2.3 ↓	2.6-2.9
左脑颞中回	2.11 ↓	2.6-3.0
左脑颞上回	2.21 ↓	2.4-2.9
左脑梭状回	2.46 ↓	2.5-2.9
左脑颞横回	2.23	1.8-2.7
左脑嗅内区皮质	2.38 ↓	2.9-4.0
左脑颞极	3.22	3.1-4.0
左脑海马旁回	1.77 ↓	2.0-3.0
左脑枕叶外侧	1.97	1.9-2.3
左脑舌回	1.81	1.7-2.1
左脑楔状叶	1.88	1.6-2.0
左脑距状旁回	1.48	1.3-1.7
左脑前扣带回下部	2.57	2.4-3.0
左脑前扣带回上部	2.35	2.2-3.0
左脑后扣带回（顶叶）	2.27	2.2-2.8
左脑峡部（顶叶）	2.42	1.9-2.7
右侧大脑皮层额上回	2.12 ↓	2.5-2.8
右脑额中回下部和上部	1.67 ↓	2.1-2.4
右脑额下回后部	1.92 ↓	2.2-2.7
右脑额下回三角部	1.75 ↓	2.2-2.5

图 3　脑医生人工智能脑皮层影像分析显示左侧额叶、颞叶及顶叶皮层较对侧出现明显的萎缩

Fig. 3 The cortical imaging analysis by Doctor Brain artificial intelligence software showed that the left frontotemporal and parietal cortex were significant atrophy as compared with the contralateral cortex.

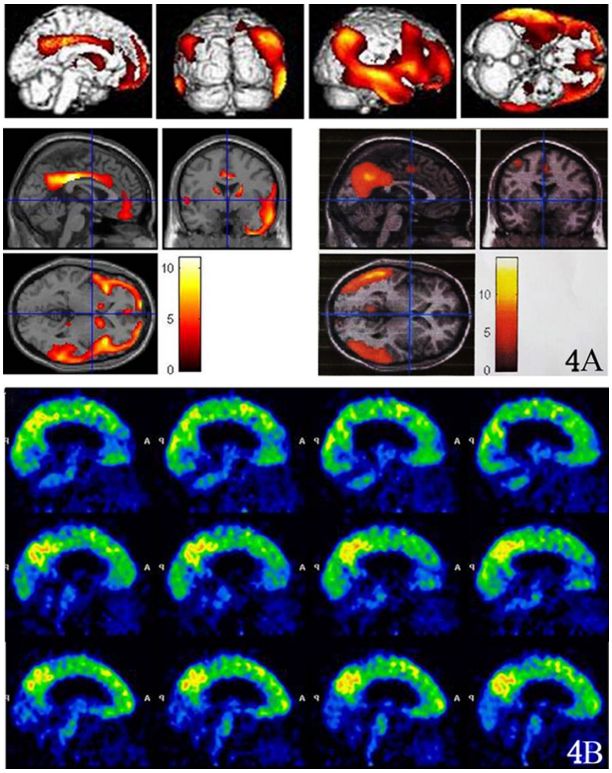


图 4　额叶变异型阿尔茨海默病患者 PET/CT 检测结果。4A：^{18}F-FDGPET/CT 结果提示双侧额叶、额叶外侧皮层、顶叶、岛叶、扣带回、楔前叶、双侧尾状核代谢减低 。4B：^{11}C-PIB PET/CT 结果提示：双侧额叶及顶叶、部分颞叶、枕叶淀粉样蛋白沉积

Fig. 4 Results of PET/CT in patients with frontal variant of Alzheimer ' s disease. 4A: 18F-FDG PET/CT images showed hypometabolism in the bilateral frontal lobe, the lateral cortex of temporal lobe, parietal lobe, insula, cingulate, precuneus and bilateral caudate nucleus. 4B: 11C- PIB PET/CT displayed that the amyloid plaque deposits were mainly in the brain regions of bilateral frontal and parietal lobes, part in the bilateral temporal and occipital lobes.

讨论：与 AD 相比，fv-AD 发病年龄较早，一般在 65 岁以前，患者早期记忆力及视空间功能相对保留，而以强迫行为、脱抑制、注意力及执行功能等额叶功能障碍为突出表现，发病年龄和起病形式通常符合 bv-FTD 诊断标准[1]。本资料的患者临床表现为早期显著的行为障碍（妄想、淡漠、易激惹和社交技能丧失）、执行功能障碍和情绪障碍，这些症状足以提示 bvFTD 的初步诊断，从而导致临床误诊。但我们注意到，fv-AD 患者的执行功能障碍重于行为症状，而 bvFTD 患者既表现出显著的行为症状，也表现出日益严重的执行功能障碍，并伴有更严重的神经精神问题和更重的照顾者负担。[18]F-FDG PET/CT 和[11]C-PIB PET/CT 功能成像评估脑代谢和检测淀粉样肽分布，为潜在的病理生理机制提供支持证据。

AD 诊断标准用于 fv-AD 和 bv-FTD 的鉴别诊断特异度低，故早期极易误诊[2]。研究数据显示，大约 34% 诊断为 AD 的患者中，其临床表现符合非 AD 的诊断标准[3]；同时尸检病理研究结果也证实，在临床诊断为额颞叶变性（frontotemporal lobar degeneration，FTLD）患者中，7%～32% 具有 AD 病理或叠加其他类型痴呆病理改变，约 18% 痴呆患者同时具有 AD 和 FTLD 的病理特征[4]。曾经公认为 FTLD 特征性病理蛋白的 TDP-43 在 AD 患者脑内出现率越来越高，亦被证实与 AD 病变密切相关[5]。Fv-AD 患者虽有典型突出的行为症状，部分患者可伴发记忆力和后皮质功能障碍，临床的异质性和病理的多样性使得 fv-AD 成为 AD 各亚型中最难明确定义和获得统一诊断标准的非典型 AD 综合征[6]。

从临床和生物学角度看来，关注痴呆患者的自然病程至

关重要,可以通过全面的神经心理学测量来定量分析。最近的一项研究也表明,一旦考虑 fv-AD 和 bv-FTD 的鉴别诊断,明显的执行功能障碍和相对较轻的行为障碍更支持 fv-AD 诊断,而不是 FTLD[7]。然而,值得注意的是,随着 AD 病情进展,其特有的神经病理分布将更加广泛,更多地累及额叶,有望导致更明显的额叶症状。Fv-AD 和 bv-FTD 临床症状存在叠加:Fv-AD 表现为易怒、偏执、性格胆小,可伴有妄想和攻击性行为;患者丧失巩固新记忆和物体知识的能力,语言上可能更多地出现找词困难和语义性错语[8]。bv-FTD 表现为冷漠、固执、思维僵化,行为和情感缺乏同理心;不像其他额颞叶痴呆表型,最初没有语言功能障碍,进行性语言退化可能发生在 bv-FTD 的晚期;与 fv-AD 相比,bv-FTD 的执行功能更差,性格变化比 fv-AD 患者更常见,可表现出脱抑制,不恰当的社交行为,从而造成与照顾者之间紧张地关系[8]。

两种变性痴呆在疾病早期阶段表现出来的临床特征重叠性和诊断不确定性,启发了我们探讨功能影像学在 fv-AD 和 bv-FTD 鉴别诊断中的价值。在整个疾病进展过程中,观察到不同类型功能的保留和受损,表明选择性认知系统或大脑区域的参与。这些功能损伤与影像学上显示的特定的皮层萎缩模式相关,预示着病理类型的特定解剖分布[9]。典型 AD 最具代表的病理改变神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles,NFTs)始于边缘系统和颞顶脑区,表现为遗忘型记忆力障碍,仅在晚期才进展至额叶和枕叶皮层,表现为精神行为异常和视觉功能障碍,这种病理性损伤的进展顺序一旦偏离原有轨道,即可成为解释 fv-AD 非典型症状的基石[10]。众所周知,典型 AD 患者脑内的 NFTs 主要聚集于内嗅皮质、边缘系统和颞顶脑区,Johnson 等[10]通过病理分析发现,确诊的 fv-AD 患者 NFTs 则主要集中分布于额叶皮层,与典型 AD 相比,高达数十倍之多。而 Aβ 病理改变在两种不同 AD 综合征患者的额叶脑区却无明显分布上的差异。而这种分离性病理改变强烈提示 NFTs 可能导致了 fv-AD 患者额叶功能障碍。新近 AD 诊断标准将生物标志物引入核心诊断框架,将 AD 从临床病理实体转移到临床生物学实体,使得 AD 能够通过支持性生物标志物进行诊断和鉴别诊断[1,11]。脑脊液中 Aβ1-42 的降低以及总 tau 蛋白或过度磷酸化的 tau 蛋白的增加已经成为区分 AD 与认知正常或 FTLD 的潜在生物标志物。该组合使 AD 诊断的灵敏度和特异性分别达到 90%~95%[1] 和 90%[1]。同样,识别相对常见的遗传风险变异,如 APOE,将为确定神经退行性疾病的发展风险提供参考信息。我们在 fv-AD 患者中发现了 APOEε4 等位基因的存在,这是发生 AD 的主要危险因素,但在 bv-FTD 患者出现率相对降低,利于诊断的准确性[12]。

尽管 fv-AD 目前尚无统一诊断标准,但神经科学专家通过临床实践提出采用神经心理量表结合多模式影像学技术[如脑医生脑结构精准分析(脑医生磁共振影像处理软件,国家医疗器械二类认证)、功能核磁、PET-CT 等]、脑脊液生化标志物测定及基因筛查有助于 fv-AD 与 bv-FTD、其他非典型 AD 的鉴别诊断[13]。虽然尚未对 fv-AD 进行随机临床试验,但乙酰胆碱酯酶抑制剂(多奈哌齐、利斯的明和加兰他明)和 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗药美金刚已被证明对典型 AD 有效,可作为临床医生对 fv-AD 的经验性用药[14]。

表 1 额叶变异型阿尔茨海默病患者神经心理量表评估首诊及随访结果(分)

The neuropsychological test scores of first diagnosis and follow-up for patient with frontal lobular variant Alzheimer´s disease (score)

项目	首诊	半年	1 年	2 年
MoCA	11	11	13	9
MMSE	15	18	21	17
ADL	25	24	24	28
BNT	15	15	15	15
NPI	2	1	1	4
SDS	26	26	26	25
SAS	20	20	20	20
HAMD	2	2	2	1
缺血指数	0	0	0	0
NIHSS	0	0	0	0

注:MoCA:蒙特利尔认知评估量表;MMSE:简易精神状态检查;ADL:日常生活能力;BNT:波士顿命名量表;NPI:神经精神调查问卷;SDS:抑郁自评量表;SAS:焦虑自评量表;HAMD:汉密尔顿抑郁评定量表;NIHSS:美国国立卫生院神经功能缺损评分

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突,与厂家之间无利益冲突。

作者贡献 李攀:参与文章撰写;权伟、张惠红:直接参与工作支持;周玉颖:工作支持。

参 考 文 献

[1] 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.

[2] Warren JD, Fletcher PD, Golden HL. The paradox of syndromic diversity in Alzheimer disease [J]. Nat Rev Neurol, 2012, 8(8): 451-464. DOI: 10.1038/nrneurol.2012.135.

[3] Ikeda M, Ishikawa T, Tanabe H. Epidemiology of frontotemporal lobar degeneration [J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2004, 7(4): 265-8. DOI: 10.1159/000077151.

[4] Woodward M, Jacova C, Black SE, et al. Differentiating the frontal variant of Alzheimer's disease [J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2010, 25(7): 732-738. DOI: 10.1002/gps.2415.

[5] Tomé SO, Vandenberghe R, Ospitalieri S, et al. Distinct molecular patterns of TDP-43 pathology in Alzheimer´s disease: relationship with clinical phenotypes [J]. Acta Neuropathol Commun, 2020, 8(1): 61. DOI: 10.1186/s40478-020-00934-5.

[6] Lehingue E, Gueniat J, Jourdaa S, et al. Improving the diagnosis of the frontal variant of Alzheimer´s Disease with the DAPHNE Scale [J]. J Alzheimers Dis, 2021, 79(4): 1735-1745. DOI: 10.3233/JAD-201088.

[7] Woodward M, Brodaty H, Boundy K, et al. Does executive

impairment define a frontal variant of Alzheimer´s disease? [J].Int Psychogeriatr, 2010, 22 (8): 1280-1290. DOI: 10.1017/S1041610210001596.

[8] Sawyer RP, Rodriguez-Porcel F, Hagen M, et al. Diagnosing the frontal variant of Alzheimer´s disease: a clinician´s yellow brick road [J].J Clin Mov Disord, 2017, 4: 2. DOI: 10.1186/s40734-017-0052-4.eCollection 2017.

[9] Paquin V, Therriault J, Pascoal TA, et al. Frontal variant of Alzheimer Disease differentiated from frontotemporal dementia using in vivo amyloid and Tau imaging [J].Cogn Behav Neurol, 2020, 33 (4): 288-293. DOI: 10.1097/WNN.0000000000000251.

[10] Johnson JK, Head E, Kim R, et al. Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease [J]. Arch Neurol, 1999, 56(10): 1233-1239. DOI: 10.1001/archneur.56.10.1233.

[11] 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.

[12] Singleton EH, Pijnenburg YAL, Sudre CH, et al. Investigating the clinico-anatomical dissociation in the behavioral variant of Alzheimer disease [J]. Alzheimers Res Ther, 2020, 12(1): 148. DOI: 10.1186/s13195-020-00717-z.

[13] Singleton HE, Pijnenburg ALY, Sudre HC, et al. Investigating the clinico-anatomical dissociation in the behavioral variant of Alzheimer disease [J]. Alzheimers Res Ther, 2020, 12(1): 148. DOI: 10.1186/s13195-020-00717-z.

[14] Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive review on Alzheimer´s disease: causes and treatment [J].Molecules, 2020, 25(24): 5789. DOI: 10.3390/molecules25245789.

（收稿日期：2021-06-02）

（本文编辑：代小菊）