·综述·

非典型阿尔茨海默病的研究进展

王玥 徐运 朱晓蕾
南京大学医学院附属鼓楼医院神经内科,南京 210008
通信作者:朱晓蕾,Email:zhuquelee@126.com

【摘要】 非典型阿尔茨海默病(AD)是不以记忆障碍为首发或主要临床表现的AD亚型。由于其症状的非典型性,往往导致诊断延误,严重影响患者的生存和预后。本文围绕非典型AD的流行病学、临床表现、诊断策略及其影像与生物标志物的研究进展进行综述,旨在为优化非典型AD的早期诊断及治疗提供参考。

【关键词】 阿尔茨海默病; 非典型阿尔茨海默病; 临床表现; 生物标志物
基金项目:江苏省自然科学基金面上项目(BK20231120);南京市卫生科技发展重点项目(ZKX22025)
DOI:10.3760/cma.j.cn115354-20250308-00125

Recent advance in atypical Alzheimer's disease

Wang Yue, Xu Yun, Zhu Xiaolei
Department of Neurology, Affiliated Drum Tower Hospital, Medical School, Nanjing University, Nanjing 210008, China
Corresponding author: Zhu Xiaolei, Email: zhuquelee@126.com

【**Abstract**】 Atypical Alzheimer's disease (AD) is a AD subtype that does not manifest memory impairment as the initial or main clinical feature. Its atypical symptoms often lead to delayed diagnosis, which seriously affects the survival and prognosis of patients. This article reviews the latest studies focusing on the epidemiology, clinical manifestations, diagnostic criteria, imaging and biomarkers of atypical AD, aiming to provide references for optimizing the diagnosis and treatment strategies of atypical phenotypes.

【**Key words**】 Alzheimer's disease; Atypical Alzheimer's disease; Clinical manifestation; Biomarker
Fund program: General Project of Natural Science Foundation in Jiangsu Province (BK20231120); Key Project of Health Science and Technology Development in Nanjing (ZKX22025)
DOI:10.3760/cma.j.cn115354-20250308-00125

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)是一种起病隐匿、进行性发展的神经退行性疾病。典型AD最常见的临床表现是缓慢进展的记忆障碍,最终演变为以遗忘为主的、多认知域的痴呆。但有研究表明,部分AD患者也可首先或主要表现出多种非遗忘性症状,包括语言障碍、视觉感知困难、执行功能下降或行为改变等,即非典型AD[1]。这些症状的非典型性往往会导致诊断延误,使患者无法及时获得针对性的治疗。因此,正确认识和深入理解非典型AD,有助于丰富AD疾病谱系,对理解AD疾病全貌、优化诊断及治疗策略具有重要意义。本文围绕非典型AD的流行病学、临床表现、诊断策略及其影像与生物标志物的研究进展进行综述,旨在为优化非典型AD的早期诊断与治疗提供参考。

一、流行病学

非典型AD因临床症状的多样性,不同研究报道的发病率差异较大。一项360例AD门诊患者的统计数据显示,8%~13%的AD患者存在视觉或运动困难,7%~9%存在语言困难,2%存在行为或执行功能障碍[1]。在一项对80例早发性AD患者进行的为期25年的随访分析中,约29%的早发性AD患者为非典型AD,而其在晚发性AD患者中的发生率仅为6%,提示非典型AD可能在65岁以下AD患者中占比更高[2]。非典型AD的死亡率也显著高于典型AD,如一项包含2 081例经生物标志物确诊的AD患者的大型回顾性队列研究显示,非典型AD患者的中位生存期较典型AD患者缩短近1年,且前者的死亡风险较后者增加了31%[3]。

二、临床表现

非典型AD可根据首发或主要临床表现分为后皮质萎缩(posterior cortical atrophy,PCA)-AD、原发性进行性失语症(primary progressive aphasia,PPA)、行为/执行功能障碍

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House

(behavioral/dysexecutive variant,BD)-AD和运动功能障碍型AD,分别表现出视空间和视知觉障碍、语言障碍、执行功能下降或行为改变等症状。

(一)PCA-AD

PCA是一种以视觉处理及其他后皮质功能进行性衰退为主要特征的临床和神经影像学综合征,AD是PCA最常见的神经病理学基础[4]。PCA-AD的发病年龄较早,患者通常于50~65岁发病,约占早发性AD患者的13%,其中女性患病率高于男性,且女性在首次就诊时的平均简易精神状态检查量表评分低于男性[5-6]。

与典型AD患者早期表现为工作能力和记忆下降不同,PCA-AD患者的主要临床表现为视空间和视知觉障碍,核心症状包括构式性运动障碍、空间知觉缺陷、动作失认、计算力缺失、失读症、失写症、物体知觉缺陷、肢体失用症、穿衣失用症、左右定向障碍、环境失认症、视觉性失用症、同向性视野缺损、手指失认症、眼动失用症、统觉性面容失认症,另外还有不同比例的顺行记忆受损、执行功能受损、行为受损和非视觉语言与言语受损等[6]。在PCA-AD早期阶段,某些认知功能(如记忆、执行功能和语言技能)可能相对保留,但随着病情进展,这些功能也会逐渐恶化。

由于发病年龄较早且症状不典型,PCA-AD易被误诊为其他疾病。在鉴别诊断时,PCA-AD应重点与PCA型路易体痴呆(dementia with Lewy bodies,DLB)、PCA型皮质基底节变性(corticobasal degeneration,CBD)及PCA型朊蛋白病等加以区分。PCA-DLB患者通常可见视觉幻觉,该特征对于鉴别PCA-AD与PCA-DLB具有一定价值[7-8]。PCA-CBD患者常表现为较典型的运动障碍及症状的不对称性,而PCA型朊蛋白病患者则多表现为神经系统症状进展迅速且显著加重。此外,因为PCA-AD的高焦虑发病率(45%~64%)和高抑郁发病率(42%~55%),许多PCA-AD患者在疾病早期易被误诊为抑郁、焦虑等[9]。

(二)PPA

PPA是以进行性语言功能损害为特征的神经退行性疾病,其主要的潜在病理机制包括AD和额颞叶变性(frontotemporal lobar degeneration,FTLD)。一项对97例PPA患者的尸检研究结果显示,约44%的PPA患者的主要神经病理机制为AD,同时值得注意的是,AD相关PPA患者的语言网络损害常表现为左半球颞顶叶交界区的萎缩,且其语言相关皮质区域内的神经原纤维缠结密度明显高于典型AD患者在对应Braak分期下的相应脑区[10]。

PPA可分为3种主要临床亚型:非流畅/语法障碍型PPA(nonfluent/agrammatic variant PPA,nfvPPA)、语义型PPA(semantic variant PPA,svPPA)和词汇型PPA(logopenic variant PPA,lvPPA)。nfvPPA以语法结构破坏、言语费力及语音错误为特征,病理多与tau蛋白病(如皮质基底节变性或进行性核上性麻痹)相关;svPPA的核心表现为词汇理解和命名障碍,与TDP-43-C型病理高度相关;lvPPA则主要表现为词汇提取障碍和句子复述困难,且约70%的患者归因于AD相关的神经病理学改变[10-12]。此外,在精神行为症状方面,svPPA的抑郁发病率为44%~78%,焦虑发病率为41%~56%;nfvPPA的抑郁发病率为33%~57%,焦虑发病率为26.7%~36.0%[9]。

在流行病学方面,一项包含了所有PPA亚型患者的研究显示,绝大多数PPA患者的发病年龄在70岁以下,其中女性约占49%,这与早发性神经退行性病变特征相一致[13]。另外,PPA亚型分布存在人群差异:svPPA在英语国家更常见,而lvPPA在非英语人群中的诊断率较低[10]。

(三)BD-AD

BD-AD是一种以显著行为异常和执行功能障碍为主要特征的AD类型。不同于典型AD,其症状更侧重于认知控制、计划、组织等高级脑功能的损害,并伴有行为改变[14-15]。BD-AD患者通常于65岁之前发病,男性略多于女性[16]。BD-AD可以进一步细分为行为变异型、执行功能障碍型以及混合型。行为变异型BD-AD主要表现为早期出现行为异常,如冷漠、社交退缩、情绪波动或不适当行为。该类患者可能不会表现出典型的记忆丧失,而是更多地涉及社会行为和个人性格的变化。执行功能障碍型BD-AD患者主要表现为多任务处理、计划和项目执行困难。根据氟代脱氧葡萄糖(fludeoxyglucose,FDG)-PET低代谢模式,执行功能障碍型BD-AD可分为3种亚型:左侧为主型、右侧为主型和双侧顶叶为主型,其中左侧为主型患者在言语流畅性任务中的表现较差,右侧为主型患者在视觉能力任务中的表现较差且处理认知灵活性任务的表现不佳,双侧顶叶为主型患者主要表现为认知灵活性和抑制控制障碍,工作记忆相对保留且临床进展较慢[17]。另外,某些BD-AD患者可能同时表现出显著的行为变化和严重的执行功能障碍,即混合型BD-AD,这类患者的情况更为复杂,需要综合评估以明确诊断[18]。

BD-AD与行为变异型额颞叶痴呆(behavioral variant frontotemporal dementia,bvFTD)有重叠表现,二者均可表现为显著行为改变和执行功能障碍,如冷漠和去抑制等。目前研究表明,BD-AD患者可能出现比bvFTD患者更明显的行为改变,与bvFTD患者主要表现为社会人格变化、伴明显刻板强迫行为及早期相对保留了其他认知域等不同的是,BD-AD患者的认知症状往往早于行为改变出现,且冷漠、妄想和幻觉等精神行为症状更常见[15,19]。另外,bvFTD患者更多地表现为前额叶、岛叶萎缩,而BD-AD患者则以双侧颞顶区萎缩为主,额叶萎缩程度相对较轻[15,20]。

此外,BD-AD患者除了有行为改变和执行功能障碍这类主要临床表现外,少部分患者还有词汇检索困难表现[14]。尽管与典型AD患者相比,BD-AD患者的早期记忆力相对保留,但随着病情的进展,其他认知功能如注意力、信息处理速度等也可能受到影响[16]。BD-AD的诊断需要综合考虑临床病史、神经心理学评估情况、影像学检查结果以及生物标志物检查结果。

(四)运动功能障碍型AD

皮质基底节综合征(corticobasal syndrome,CBS)是一种以不对称的运动障碍和认知缺陷为主要特征的神经退行性疾病,其核心临床特征包括肢体僵硬、运动迟缓、肌张力障碍、肌阵挛、失用症等[1]。CBS相对罕见,有研究表明其全球患病率为0.83~25例/10万人[21]。根据不同病理基础,CBS可

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House

分为AD相关型(CBS-AD)和非AD相关型(CBS-non-AD)。

与典型AD患者相比,CBS-AD患者表现出显著的运动功能障碍,其中肢体失用发生率高达90%,肌阵挛发生率可达81%,步态异常发生率可达70%[22]。在认知方面,CBS-AD患者早期即可出现语言障碍(如混合型进行性失语症),而绝大多数CBS-AD患者的记忆障碍则多在疾病进展中后期出现,早期即出现记忆障碍的CBS-AD患者比例不足25%[22-23]。与CBS-non-AD患者相比,CBS-AD患者更常表现为词汇-语义障碍和词汇检索困难,而CBS-non-AD患者则以运动语言障碍、句法复杂性减少以及较为严重的运动症状(如构音障碍)为主要表现[24-25]。

(五)重叠表现

尽管每种非典型AD均具有独特的临床表型,但临床上也可见其与其他AD亚型或其他痴呆类型产生重叠表现。有研究显示,PCA-AD和PPA临床亚型间存在临床和神经解剖学层面的显著重叠:仅25%的患者表现为单纯语言或视觉症状,大多数患者的临床症状在2个认知域均存在不同程度的重叠,这种症状重叠与神经病理改变具有高度相关性——语言优势组主要表现为顶枕叶、额叶显著萎缩,而视觉优势组则以左侧顶颞叶联合区及额叶萎缩更为显著,且二者均伴有tau蛋白沉积区域的解剖学重叠[26]。

此外,PCA-AD和CBS-AD均可导致肢体失用症和视空间功能障碍,BD-AD和PPA患者均常见词汇提取障碍等语言功能损害[14,16,27]。这些证据表明,非典型AD可能构成一个连续疾病谱系而非独立表型分类体系。因此,通过整合神经心理学评估(包括执行功能、视空间能力和语言流利度检测等)、神经影像学特征(如结构MRI、FDG-PET代谢模式等)以及生物标志物分析等多维度数据,方能实现非典型AD的精准临床分型及个体化干预策略制定[26]。

三、诊断策略

美国国家老龄化研究所与阿尔茨海默病协会(National Institute of Aging-Alzheimer's Association, NIA-AA)和国际工作组(International Working Group, IWG)目前均已制定了包含生物标志物的AD诊断标准。在2024年NIA-AA发布的最新标准中,强调了生物标志物在早期诊断、治疗选择和疗效监测中的关键作用。该标准将生物标志物分为3类:核心标志物、反映AD非特异性病理过程的标志物和非AD共病理性的标志物,其中核心生物标志物(包括$A\beta_{42}$、淀粉样蛋白PET和p-tau217、p-tau181、p-tau231等)可作为独立诊断AD的依据[28]。IWG的最新标准强调了临床表型与生物标志物的联合应用在疾病诊断中的价值,认为AD的确诊是临床-生物学的,需同时满足具备AD特异性临床表型和相关病理性生物标志物的双重证据,即AD的诊断不仅需依赖典型或已知非典型的临床表现,还需特异性生物标志物异常的证据[29]。因此,对于非典型AD的诊断,先需要依赖生物标志物检测确认AD的病理改变,再依据其主要或首发临床表现进一步判定是否为非典型AD,如PPA主要表现为语法生成困难,PCA-AD则聚焦于视觉空间功能受损,BD-AD强调早期出现的行为改变和执行功能缺陷,而CBS-AD则表现出不对称的运动障碍和认知缺陷。此外,还可采用多种神经心理及精神量表系统评估患者的认知、行为和情绪功能状态,从而提供更为个性化的医疗支持。

四、影像与生物标志物的最新研究进展

AD的诊断依赖于多种标志物,包括影像与生物标志物。典型与非典型AD在神经病理学特征的严重程度及分布区域方面存在差异,因此,不同临床表型AD在影像或生物标志物方面呈现出各自的特异性,这些特异性标志物为不同临床表型AD的早期识别与鉴别诊断提供了重要依据。

(一)影像标志物

AD影像标志物包括结构MRI、FDG-PET、淀粉样蛋白PET及tau-PET等。结构MRI发现典型AD以内侧颞叶萎缩为主,随病情进展累及联合皮层,而非典型AD则在症状相关脑区表现为特异性萎缩,且疾病早期海马结构相对完整[1]。不同临床表型AD的FDG-PET在代谢异常模式上同样表现出显著差异,如典型AD多见后扣带回、楔前叶与顶叶联合区低代谢,而非典型AD则在视觉、语言或运动相关皮层表现为区域性低代谢[30-31]。淀粉样蛋白PET具有高度敏感性和特异性,可用于明确是否存在AD病理改变,其临床诊断价值显著,但由于典型与非典型AD均显示出相似的淀粉样蛋白沉积模式,故其难以区分不同临床表型。tau-PET不仅可以在Braak分期对应的脑区反映tau蛋白的异常积聚,还能够反映出各临床表型对应脑区的特异性损害,其结果与结构MRI所示局部萎缩及FDG-PET所示代谢下降高度一致,为AD表型的机制研究提供了分子层面证据[32-33]。此外,近年来逐渐发展的多模态神经影像学方法,通过联合结构MRI、FDG-PET、淀粉样蛋白PET及tau蛋白PET等技术,可实现脑代谢活动与解剖结构的跨模态特征融合,在AD的诊断分期、临床表型鉴别、预后评估等方面展现出显著优势,为个体化干预提供了更为精准的影像标志物[34]。

1. PCA-AD:PCA-AD的影像学特征与典型AD存在显著差异。结构MRI观察结果显示,PCA-AD患者早期主要表现为双侧顶枕叶灰质萎缩,并伴有顶枕沟增宽,该特征对于PCA-AD与典型AD的鉴别具有较高的特异性和敏感性[4]。另外,与典型AD患者早期即表现出明显的颞叶内侧萎缩不同的是,PCA-AD患者海马体积在疾病早期相对稳定,但随着病程进展可见颞叶后部萎缩及侧脑室后角扩张[4,35]。此外,tau-PET可发现PCA-AD患者tau蛋白异常沉积主要分布于枕顶叶,异常沉积程度与视觉空间功能障碍程度密切相关[32];淀粉样蛋白PET显示PCA-AD患者皮质中淀粉样蛋白沉积模式与典型AD高度一致;FDG-PET显示PCA-AD患者大脑后部皮质低代谢[6]。另外值得一提的是,有研究应用弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)分析发现,PCA-AD患者的丘脑后辐射各向异性分数(fractional anisotropy, FA)显著低于典型AD患者,而胼胝体体部FA较典型AD也呈类似差异,这表明后部白质损伤可能是PCA-AD的早期标志,甚至在灰质萎缩前即可出现[36]。这一研究结果提示DTI参数可能可以作为PCA-AD早期诊断及分型的影像标志物,且特异性较高。

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House

2. PPA：PPA不同临床亚型的影像学特征存在显著差异。有研究者应用结构MRI观察发现，PPA各亚型的皮层萎缩主要表现为左半球大于右半球的不对称性，且萎缩进展主要发生在语言网络内，其中nfvPPA以左侧额下回和岛叶萎缩为主，svPPA以双侧前颞叶萎缩为主，lvPPA则以左侧后上颞回和顶下小叶萎缩为主[12]。PPA不同临床亚型的皮层萎缩速率也存在差异，nfvPPA的额叶萎缩进展较快，而svPPA的颞叶萎缩在早期更为显著[37]。目前，一项最新研究开发了一套视觉评定量表，用于评估PPA患者结构MRI所示的皮层萎缩模式，结果显示，左侧前颞叶萎缩评分可有效区分svPPA与其他亚型，且准确性较高[38]。此外，还有研究者通过tau蛋白PET观察到PPA患者语言网络中的tau蛋白沉积，lvPPA患者左半球（语言优势侧）颞顶叶tau蛋白病理显著，nfvPPA患者tau蛋白病理主要集中于前额叶白质和皮下灰质结构，svPPA患者tau蛋白病理主要集中在前内侧颞叶，同时还发现[^{18}F]AV-1451 tau-PET的摄取模式可以对PPA不同临床亚型进行鉴别诊断，并具有较高的准确性[18,39-41]。另外，淀粉样蛋白PET研究发现lvPPA的淀粉样蛋白阳性率为86%，nfvPPA和svPPA则分别为20%和16%[13]。同时Sintini等[42]的研究指出，在视觉和语言变异体中皮层萎缩率和tau蛋白积累的变化速率存在差异，这表明PPA不同临床表型可能有不同的疾病进展机制。

3. BD-AD：有研究通过结构MRI发现，BD-AD患者常表现为双侧颞顶叶区的进行性萎缩，而额叶受累程度相对较轻[15]。不同AD临床表型存在异质性的顶叶–额叶网络退行性变模式，可能是其临床表型多样性的神经生物学基础。此外，FDG-PET相关研究显示，BD-AD患者中与脑结构萎缩相对应区域的葡萄糖代谢降低，且不同亚型的tau蛋白沉积模式也与FDG-PET所见的低代谢分布特征高度吻合[16-17]。这一结果有助于研究者深入理解BD-AD及其亚型的神经变性基础及相关临床表现。

4. 运动功能障碍型AD：CBS-AD的结构MRI主要表现为不对称的额顶叶萎缩，且常累及颞顶联合区，这与典型AD早期累及内侧颞叶的特征形成鲜明对比，前者结构MRI所示的脑萎缩范围更广泛，涉及双侧颞顶叶皮层、中线顶叶皮层、辅助运动区、岛叶及基底节，这些区域与运动控制功能密切相关。另外，有研究还发现，与CBS-non-AD患者相比，CBS-AD和典型AD患者均表现出海马萎缩，但CBS-AD的FDG-PET结果表现为后部皮质不对称性代谢减退（包括外顶叶、颞叶及后扣带回），而典型AD则以双侧颞顶叶代谢减退为主[43-44]。此外，一项基于多模态PET/MRI的前瞻性横断面研究系统评估了CBS-AD患者的语言障碍特征，结果表明，伴有显著构音障碍的CBS-AD患者以左侧代谢减退模式为主，主要累及左侧额下回、前运动皮层及辅助运动区，而在语言流畅性方面，语义语言流利度与左侧颞上回、颞中回及颞下回的葡萄糖代谢相关，音素语言流利度则与左侧额下回（Broca区）及左侧中、下颞回的葡萄糖代谢相关[24]。

（二）生物标志物

近年来随着超灵敏检测技术（如单分子免疫检测、电化学发光免疫分析）的应用，Aβ、t-tau及p-tau等核心生物标志物已显示出极佳的诊断潜力，并在整个疾病过程中为临床决策提供信息[28,45]。Verde等[46]初步证明，脑脊液$A\beta_{40}$和p-tau181可能有助于区分非典型与典型AD。此外，反映神经炎症、突触功能障碍和神经元损伤等的生物标志物，如胶质纤维酸性蛋白、神经纤维丝轻链（neurofilament light chain，NfL）和炎症相关蛋白YKL-40等也备受关注[47]。同时，目前越来越多的研究倾向于采用p-tau217、p-tau231和胶质纤维酸性蛋白的联合检测策略，通过多指标综合分析，不仅可以提高早期诊断的敏感性，更能在不同AD临床表型间建立更明确的鉴别谱系，为个体化治疗提供依据。

1. PCA-AD：脑脊液生物标志物仍是目前区分PCA-AD和非AD病理的主要手段，与典型AD一致，PCA-AD患者脑脊液中$A\beta_{1-42}$水平显著降低，t-tau、p-tau水平升高。然而有研究显示，尽管脑脊液$A\beta_{1-42}$水平在非典型与典型AD中相当，但PCA-AD患者t-tau/p-tau值低于典型AD[48]。另外，一项国际多中心研究显示，81%的PCA-AD患者脑脊液Aβ阳性，而p-tau仅在65%的PCA-AD患者中呈阳性[6]。

2. PPA：PPA患者脑脊液中$A\beta_{42}$、t-tau/p-tau值变化有助于诊断PPA并区分不同临床亚型。一项国际多中心荟萃分析研究显示，在PPA各临床亚型中，lvPPA患者的Aβ阳性率最高（81.3%），nfvPPA的Aβ阳性率为20%，svPPA的Aβ阳性率为16%，且随年龄增长，Aβ阳性率在nfvPPA、svPPA中显著增加，但在lvPPA中近乎没有变化；另外，与Aβ阴性PPA亚组相比，Aβ阳性PPA亚组主要表现为左侧颞上/顶下区域的皮层萎缩，且重复评分较低[13]。此外还有研究发现，超过90%的Aβ阳性PPA患者存在tau蛋白沉积[39]。PPA患者血浆生物标志物对其临床亚型鉴别也有重要价值。这其中，尽管血浆Aβ、p-tau对AD与其他神经退行性疾病的鉴别更具特异性，但NfL在PPA临床亚型（尤其是lvPPA）的辅助诊断中展现出独特潜力[47]。有研究发现，nfvPPA、svPPA患者血清NfL水平显著高于lvPPA，其中nfvPPA患者的NfL水平最高，可能与其额叶–纹状体通路轴突损伤程度更显著相关[49]。这一研究结果为PPA临床亚型鉴别提供了生物学依据。

3. BD-AD：目前尚缺乏针对BD-AD特异性生物标志物的前瞻性研究，现有的回顾性队列研究结果显示，BD-AD与典型AD在生物标志物方面未见显著差异，但生物标志物可有助于BD-AD与其他类似临床表现疾病的鉴别诊断[50]。

4. 运动功能障碍型AD：与典型AD相比，CBS-AD患者表现出独特的tau蛋白病理分布模式：患者顶叶–运动皮层区域的tau蛋白病理负担显著升高，颞叶（尤其是颞上回）中的tau蛋白病理负担相对较低。此外，CBS-AD患者的黑质神经元丢失情况较典型AD更为严重，这可能与CBS-AD患者容易出现帕金森样运动症状（如强直、运动迟缓和姿势不稳）的临床表现密切相关[22]。

五、结论与展望

非典型AD是AD疾病谱系的重要组成部分，并且其在65岁以下人群中的发病率较高，因此有必要提高临床医师对非典型AD的认识和重视。影像与生物标志物不仅有助于实现AD的精准诊断，还可辅助鉴别非典型AD的不同亚

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House

型，对于实现非典型AD的早期精准诊断、治疗策略优化及疾病进展延缓具有重要的临床意义。不过，目前相关临床试验多侧重于典型AD患者，非典型AD尚缺乏大样本、多中心、前瞻性队列研究，并且未来的研究应聚焦于非典型AD的精准分型、无创检测、多模态整合及表型特异性治疗策略开发等方面，通过技术创新和跨学科协作，实现非典型AD从症状管理向精准干预的有效转变。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 王玥：文献检索、文献整理、论文撰写；徐运：论文审阅修改、经费支持；朱晓蕾：论文选题、论文审阅修改、经费支持

参 考 文 献

[1] Graff-Radford J, Yong K, Apostolova LG, et al. New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers[J]. Lancet Neurol, 2021, 20(3): 222-234. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30440-3.

[2] Sarto J, Mayà G, Molina-Porcel L, et al. Evolution of clinical-pathological correlations in early-onset Alzheimer's disease over a 25-year period in an academic brain bank[J]. J Alzheimers Dis, 2022, 87(4): 1659-1669. DOI: 10.3233/JAD-220045.

[3] Bader I, Groot C, Van Der Flier WM, et al. Survival differences between individuals with typical and atypical phenotypes of Alzheimer disease[J]. Neurology, 2025, 104(10): e213603. DOI: 10.1212/WNL.0000000000213603.

[4] Firth NC, Primativo S, Marinescu RV, et al. Longitudinal neuroanatomical and cognitive progression of posterior cortical atrophy[J]. Brain, 2019, 142(7): 2082-2095. DOI: 10.1093/brain/awz136.

[5] Borruat FX. Posterior cortical atrophy: review of the recent literature[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2013, 13(12): 406. DOI: 10.1007/s11910-013-0406-8.

[6] Chapleau M, La Joie R, Yong K, et al. Demographic, clinical, biomarker, and neuropathological correlates of posterior cortical atrophy: an international cohort study and individual participant data Meta-analysis[J]. Lancet Neurol, 2024, 23(2): 168-177. DOI: 10.1016/S1474-4422(23)00414-3.

[7] Maia da Silva MN, Millington RS, Bridge H, et al. Visual dysfunction in posterior cortical atrophy[J]. Front Neurol, 2017, 8: 389. DOI: 10.3389/fneur.2017.00389.

[8] Holden SK, Bettcher BM, Pelak VS. Update on posterior cortical atrophy[J]. Curr Opin Neurol, 2020, 33(1): 68-73. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000767.

[9] Collins JD, Henley S, Suárez-González A. A systematic review of the prevalence of depression, anxiety, and apathy in frontotemporal dementia, atypical and young-onset Alzheimer's disease, and inherited dementia[J]. Int Psychogeriatr, 2023, 35(9): 457-476. DOI: 10.1017/S1041610220001118.

[10] Mesulam MM, Coventry C, Bigio EH, et al. Nosology of primary progressive aphasia and the neuropathology of language[J]. Adv Exp Med Biol, 2021(1281): 33-49. DOI: 10.1007/978-3-030-51140-1_3.

[11] Montembeault M, Brambati SM, Gorno-Tempini ML, et al. Clinical, anatomical, and pathological features in the three variants of primary progressive aphasia: a review[J]. Front Neurol, 2018, 9: 692. DOI: 10.3389/fneur.2018.00692.

[12] Roytman M, Chiang GC, Gordon ML, et al. Multimodality imaging in primary progressive aphasia[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2022, 43(9): 1230-1243. DOI: 10.3174/ajnr.A7613.

[13] Bergeron D, Gorno-Tempini ML, Rabinovici GD, et al. Prevalence of amyloid-β pathology in distinct variants of primary progressive aphasia[J]. Ann Neurol, 2018, 84(5): 729-740. DOI: 10.1002/ana.25333.

[14] Townley RA, Graff-Radford J, Mantyh WG, et al. Progressive dysexecutive syndrome due to Alzheimer's disease: a description of 55 cases and comparison to other phenotypes[J]. Brain Commun, 2020, 2(1): fcaa068. DOI: 10.1093/braincomms/fcaa068.

[15] Musa G, Slachevsky A, Muñoz-Neira C, et al. Alzheimer's disease or behavioral variant frontotemporal dementia? review of key points toward an accurate clinical and neuropsychological diagnosis[J]. J Alzheimers Dis, 2020, 73(3): 833-848. DOI: 10.3233/JAD-190924.

[16] Polsinelli AJ, Apostolova LG. Atypical Alzheimer disease variants [J]. Continuum (Minneap Minn), 2022, 28(3): 676-701. DOI: 10.1212/CON.0000000000001082.

[17] Corriveau-Lecavalier N, Machulda MM, Botha H, et al. Phenotypic subtypes of progressive dysexecutive syndrome due to Alzheimer's disease: a series of clinical cases[J]. J Neurol, 2022, 269(8): 4110-4128. DOI: 10.1007/s00415-022-11025-x.

[18] Montembeault M, Migliaccio R. Atypical forms of Alzheimer's disease: patients not to forget[J]. Curr Opin Neurol, 2023, 36(4): 245-252. DOI: 10.1097/WCO.0000000000001182.

[19] Singleton EH, Pijnenburg Y, 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.

[20] Johnen A, Bertoux M. Psychological and cognitive markers of behavioral variant frontotemporal dementia-A clinical neuropsychologist's view on diagnostic criteria and beyond[J]. Front Neurol, 2019, 10: 594. DOI: 10.3389/fneur.2019.00594.

[21] Lyons S, Trépel D, Lynch T, et al. The prevalence and incidence of progressive supranuclear palsy and corticobasal syndrome: a systematic review and Meta-analysis[J]. J Neurol, 2023, 270(9): 4451-4465. DOI: 10.1007/s00415-023-11791-2.

[22] Sakae N, Josephs KA, Litvan I, et al. Clinicopathologic subtype of Alzheimer's disease presenting as corticobasal syndrome[J]. Alzheimers Dement, 2019, 15(9): 1218-1228. DOI: 10.1016/j.jalz.2019.04.011.

[23] de Almeida IJ, Silagi ML, Parmera JB, et al. Language in corticobasal syndrome: a systematic review[J]. Dement Neuropsychol, 2021, 15(1): 16-27. DOI: 10.1590/1980-57642021dn15-010002.

[24] Parmera JB, de Almeida IJ, de Oliveira M, et al. Metabolic and structural signatures of speech and language impairment in corticobasal syndrome: a multimodal PET/MRI study[J]. Front Neurol, 2021, 12: 702052. DOI: 10.3389/fneur.2021.702052.

[25] de Almeida IJ, Silagi ML, Carthery-Goulart MT, et al. The

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House

discourse profile in corticobasal syndrome: a comprehensive clinical and biomarker approach[J]. Brain Sci, 2022, 12(12): 1705. DOI: 10.3390/brainsci12121705.

[26] Singh NA, Graff-Radford J, Machulda MM, et al. Atypical Alzheimer's disease: new insights into an overlapping spectrum between the language and visual variants[J]. J Neurol, 2024, 271 (6): 3571-3585. DOI: 10.1007/s00415-024-12297-1.

[27] Crutch SJ, Schott JM, Rabinovici GD, et al. Consensus classification of posterior cortical atrophy[J]. Alzheimers Dement, 2017, 13(8): 870-884. DOI: 10.1016/j.jalz.2017.01.014.

[28] Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup[J]. Alzheimers Dement, 2024, 20(8): 5143-5169. DOI: 10.1002/alz.13859.

[29] Dubois B, Villain N, Frisoni GB, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group[J]. Lancet Neurol, 2021, 20(6): 484-496. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00066-1.

[30] Herholz K, Haense C, Gerhard A, et al. Metabolic regional and network changes in Alzheimer's disease subtypes[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2018, 38(10): 1796-1806. DOI: 10.1177/0271678X17718436.

[31] Lau A, Beheshti I, Modirrousta M, et al. Alzheimer's disease-related metabolic pattern in diverse forms of neurodegenerative diseases[J]. Diagnostics (Basel), 2021, 11(11): 2023. DOI: 10.3390/diagnostics11112023.

[32] Rabinovici GD, Knopman DS, Arbizu J, et al. Updated appropriate use criteria for amyloid and tau PET: a report from the Alzheimer's association and society for nuclear medicine and molecular imaging workgroup[J]. Alzheimers Dement, 2025, 21 (1): e14338. DOI: 10.1002/alz.14338.

[33] Sintini I, Martin PR, Graff-Radford J, et al. Longitudinal tau-PET uptake and atrophy in atypical Alzheimer's disease[J]. Neuroimage Clin, 2019, 23: 101823. DOI: 10.1016/j. nicl. 2019. 101823.

[34] Putcha D, Eckbo R, Katsumi Y, et al. Tau and the fractionated default mode network in atypical Alzheimer's disease[J]. Brain Commun, 2022, 4(2): fcac055. DOI: 10.1093/braincomms/fcac055.

[35] Fumagalli GG, Basilico P, Arighi A, et al. Parieto-occipital sulcus widening differentiates posterior cortical atrophy from typical Alzheimer disease[J]. Neuroimage Clin, 2020, 28: 102453. DOI: 10.1016/j.nicl.2020.102453.

[36] Holden SK, Bettcher BM, Filley CM, et al. Posterior white matter integrity and self-reported posterior cortical symptoms using the Colorado Posterior Cortical Questionnaire[J]. Front Neurol, 2023, 14: 1072938. DOI: 10.3389/fneur.2023.1072938.

[37] Tippett DC, Keser Z. Clinical and neuroimaging characteristics of primary progressive aphasia[J]. Handb Clin Neurol, 2022, 185: 81-97. DOI: 10.1016/B978-0-12-823384-9.00016-5.

[38] Falgàs N, Sacchi L, Carandini T, et al. Utility of visual rating scales in primary progressive aphasia[J]. Alzheimers Res Ther, 2024, 16(1): 73. DOI: 10.1186/s13195-024-01442-7.

[39] Kang SH, Cho H, Shin J, et al. Clinical characteristic in primary progressive aphasia in relation to Alzheimer's disease biomarkers [J]. J Alzheimers Dis, 2021, 84(2): 633-645. DOI: 10.3233/JAD-210392.

[40] Cassinelli Petersen G, Roytman M, Chiang GC, et al. Overview of tau PET molecular imaging[J]. Curr Opin Neurol, 2022, 35(2): 230-239. DOI: 10.1097/WCO.0000000000001035.

[41] Fu L, Zhang J, Zhou K, et al. *In vivo* imaging of tau deposition in Alzheimer's disease using both [(18)F] -THK5317 and [(18)F] -S16: a pilot human study[J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14: 994750. DOI: 10.3389/fnagi.2022.994750.

[42] Sintini I, Graff-Radford J, Schwarz CG, et al. Longitudinal rates of atrophy and tau accumulation differ between the visual and language variants of atypical Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2023, 19(10): 4396-4406. DOI: 10.1002/alz.13396.

[43] Constantinides VC, Tentolouris-Piperas V, Paraskevas GP, et al. Hippocampal subfield volumetry in corticobasal syndrome of diverse underlying pathologies[J]. J Neurol, 2023, 270(4): 2059-2068. DOI: 10.1007/s00415-022-11538-5.

[44] Pardini M, Huey ED, Spina S, et al. FDG-PET patterns associated with underlying pathology in corticobasal syndrome[J]. Neurology, 2019, 92(10): e1121-e1135. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007038.

[45] Giampietri L, Belli E, Beatino MF, et al. Fluid biomarkers in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders: toward integrative diagnostic frameworks and tailored treatments [J]. Diagnostics (Basel), 2022, 12(4): 796. DOI: 10.3390/diagnostics12040796.

[46] Verde F, Aiello EN, Giacopuzzi Grigoli E, et al. CSF Aβ40 and P-Tau181 might differentiate atypical from typical AD phenotypes: preliminary evidence[J]. Neurodegener Dis, 2022, 22(2): 83-86. DOI: 10.1159/000526888.

[47] Dubois B, von Arnim C, Burnie N, et al. Biomarkers in Alzheimer's disease: role in early and differential diagnosis and recognition of atypical variants[J]. Alzheimers Res Ther, 2023, 15 (1): 175. DOI: 10.1186/s13195-023-01314-6.

[48] Yong K, Graff-Radford J, Ahmed S, et al. Diagnosis and management of posterior cortical atrophy[J]. Curr Treat Options Neurol, 2023, 25(2): 23-43. DOI: 10.1007/s11940-022-00745-0.

[49] Liampas I, Kyriakoulopoulou P, Karakoida V, et al. Blood-based biomarkers in frontotemporal dementia: a narrative review[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(21): 11838. DOI: 10.3390/ijms252111838.

[50] Vora N, Patel P, Marsool M, et al. Atypical Alzheimer's dementia: Addressing the subtypes, epidemiology, atypical presentations, diagnostic biomarkers, and treatment updates[J]. Dis Mon, 2025, 71(5): 101863. DOI: 10.1016/j.disamonth.2025.101863.

（收稿日期：2025-03-08）

（本文编辑：刘凯）

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究