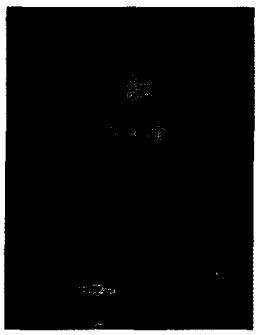
专家述评

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001283



额颞叶变性的异质性

贾建军，孙　璇

（中国人民解放军总医院南楼神经内科，北京　100853）

【摘　要】额颞叶变性（frontotemporal lobar degeneration，FTLD）是一组常见的痴呆症候群，尤其是在小于 65 岁的患者中。它包括一组以进行性行为异常、执行功能障碍或语言损害为主要特征的神经退行性疾病。因其潜在基因和病理的多样性，FTLD 表现为多种临床表型，且其临床和神经影像表现呈现不同程度的重叠。额颞叶变性临床、基因、病理的异质性为早期正确诊断、精准治疗疾病提出了极大挑战。

【关键词】额颞叶变性；异质性；行为变异型额颞叶痴呆；语义性痴呆；进行性非流利性失语

【中图分类号】R744.5　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2017-04-05

Heterogeneity of frontotemporal lobar degeneration

Jia Jianjun，Sun Xuan

（*Department of Geriatric Neurology，Chinese PLA General Hospital*）

【Abstract】Frontotemporal lobar degeneration（FTLD） is a common form of dementia，particularly in patients younger than 65 years. It contains a group of neurodegenerative diseases characterized by progressive deficits in behaviour，executive function，or language. Diverse underlying genetic and neuropathological causes give rise to the frontotemporal dementia clinical phenotype with overlapping symptoms and neuroimaging findings. The clinical，genetics and pathological heterogeneity of FTLD pose a great challenge for early accurate diagnosis and treatment of disease.

【Key words】frontotemporal lobar degeneration; heterogeneity；behavioral variant frontotemporal dementia；semantic dementia；progressive non-fluent aphasia

作者介绍：贾建军，主任医师、教授，总医院“百位名医”。国家及北京市自然科学基金评审专家；中国老年医学学会常委，认知障碍专业委员会主任委员；中华医学会老年医学分会神经病学组副组长；北京医学会神经病学分会痴呆及认知障碍学组副组长；全军认知障碍及痴呆学组组长；中华医学会神经病学分会痴呆及认知障碍学组委员；中国医师协会认知障碍专业委员会委员；中国微循环学会神经变性专业委员会常委；*The scientific world journal* 副主编、*Alzheimer disease and dementia* 中文版编委、*JNNP* 中文版编委、《中华老年心脑血管病杂志》副主编、《中华老年医学杂志》编委。长期从事老年脑血管病、老年情感障碍及老年变性病的研究。发表科研论文 80 余篇，其中 SCI 收录 8 篇，主编专著《老年认知功能障碍的防治》。先后主持并负责 10 项国家、军队及教育部医药卫生科研课题，为国家“863”计划-《阿尔茨海默病早期诊断的临床指南》课题的第一负责人。牵头编写了我国 3 项关于认知障碍的“专家共识”。所主持的《老年性痴呆诊断的生物学指标及脑 PET 成像研究》获解放军总医院医疗成果一等奖及军队医疗成果二等奖。享受军队优秀专业技术人才岗位津贴。Email：jiajianjun301@126.com。

优先出版：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170516.1148.048.html（2017-05-16）

额颞叶变性（frontotemporal lobar degeneration，FTLD）是 65 岁以前早发性痴呆的常见原因，临床表现为额颞叶痴呆（frontotemporal dementia，FTD），是一组以进行性精神行为异常、执行功能障碍和语言损害为主要特征的痴呆症候群[1]。它是继阿尔茨海默病和路易体痴呆之后，第 3 位常见导致痴呆的原因[2]。FTLD 起病隐匿，早期额叶和（或）颞叶皮层选择性受累，而大脑后部皮质相对保留，这种损伤模式决定了 FTLD的临床表现特点，故以 FTD 来形容这一临床综合征。又因其虽然可表现为多种临床亚型，但有相似的病理基础，故用 FTLD 描述这一类病理综合征。虽然人们在一个多世纪以前已经认识到这种疾病，但直到过去数年才对 FTLD 潜在的遗传和病理机制有了相对深入的了解。

尽管有大量 FTLD 的相关研究，但目前有许多问题仍未阐明，包括散发性 FTLD 的病因。这其中部分是由于 FTLD 临床表现、发病年龄和疾病进展速度的异质性所致。此外，许多患者临床表现相似，但潜在的的神经病理改变各异，大部分患者缺乏确切的临床病理联系。同时部分临床表现与其他神经综合征重合，使疾病的诊断更为复杂。FTLD 其在基因、病理和临床表现等方面的异质性对早期诊断和精准治疗提出

了很大挑战。

1 流行病学

FTLD的患病率为 3%~26%[2-3]，但目前临床医生对 FTLD 普遍认识不足，常存在漏诊或误诊，故其实际患病率可能更高。典型的 FTLD 是一类早发性痴呆，平均发病年龄在 60 岁左右[4]。事实上，其起病年龄跨度广泛，有 20 多岁起病的患者，亦有 25%~30%的患者在 65 岁后起病[2,5]。同时，患者的生存期差异也很大，虽然从出现症状到去世平均生存期为 8 年，但疾病进展可以非常迅速也可以很缓慢，生存期分布从不到 2 年到 20 余年不等[6]，合并有运动神经元病（motor neuron disease，MND）的患者生存期最短，平均只有 3 年[6-7]。上述差异都反映了 FTLD 潜在的病理改变不同。

2 临床表现

临床表现方面，目前 FTLD 主要分为 3 种临床综合征[1]。行为变异型额颞叶痴呆（behavioural variant of FTD，bvFTD）最常见，约可见于 50%的 FTLD 患者。患者早期以行为、性格改变和执行功能障碍为主要表现，散发性和家族性 bvFTD 的临床表现无明显区别[8]。以语言障碍为主的综合征包括语义性痴呆（semantic dementia，SD）和进行性非流利性失语（progressive non-fluent aphasia，PNFA）。SD 患者言语流利，但存在进行性词汇理解障碍和命名障碍[9]。PNFA 患者主要表现为言语失用和（或）语法缺失，及单词输出障碍。此外，FTLD 患者可合并出现其他运动障碍如 MND，或帕金森综合征表现如进行性核上性麻痹（progressive supranuclear palsy，PSP）和皮质基底节综合征（corticobasal syndrome，CBS）。而 MND、PSP 和 CBS 又分别含有 4 种、7 种和 4 种临床表型[10-11]。

由此可见，由于潜在遗传、病理的多样性，导致 FTLD 临床表现各异。且由于部分病理改变可见于多种临床亚型，故上述部分临床特点在不同的临床综合征可相互重叠出现。当 FTLD 的 3 种主要临床综合征和 MND、PSP 或 CBS 重叠出现，行为和认知的改变可以在运动症状之前、之后或同时出现[12]。这在实际工作中常给诊断带来困难，在新症状出现时需考虑是否要修正诊断，诊断不断改动也会给患者及其家人带来很大困惑。因此我们推荐使用重叠的诊断以帮助阐明这种情况，如 bvFTD-MND；对早期出现 MND 症状，后期又符合 bvFTD 诊断标准的患者可以用 MND-bvFTD 表示。

3 基 因

10%~27%的 FTLD 患者有常染色体显性遗传家族史，基因的异质性表现在 FTLD 包含多种突变基因[13]。其中，bvFTD 具有阳性家族史的患者可达 30%~50%，其次是 PNFA 患者，SD 有家族史的患者最少[13]。主要的基因突变包括微管相关蛋白-tau（microtubule-associated protein tau，MAPT）、颗粒蛋白前体（progranulin，PGRN）和常染色体 9 开放阅读框 72（chromosome 9 open reading frame 72，C9orf72）六核苷酸重复扩增[14]。C9orf72 约可见于 25%的家族性 FTLD，是 MND 最常见的基因突变[15]，MAPT 和 PGRN 基因突变各占家族性 FTLD 的 5%~20%[16]。

目前已确定 50 余种 MAPT 致病突变。平均起病年龄是 55 岁，约 50%的患者起病时小于 50 岁[17]。虽然 MAPT 携带者起病年龄较 PGRN 或 C9orf72 基因突变患者小，但其年龄跨度广泛，从 20 余岁至 80 余岁不等[17]。MAPT 相关 FTLD 的典型临床表现是 bvFTD，部分患者在疾病后期可伴帕金森样症状，或表现出类似 SD 患者特点的语言功能障碍[18]。MAPT 突变患者显著的行为特征是去抑制行为和强迫性、刻板性行为。虽然患者也出现典型的执行功能障碍，但难以与 PGRN 或 C9orf72 突变患者区分。

现已确认有 82 种 PGRN 致病突变。平均发病年龄较 MAPT 携带者晚，为 59~65 岁，但整体年龄分布广泛，为 35~89 岁。PGRN 携带者临床表现多变，且基因突变与临床综合征关系不明确。约 66%的 PGRN 基因突变见于 bvFTD 患者，33%的 PGRN 基因突变与 PNFA 相关[19]。GRN 相关 bvFTD 的特征与散发性 bvFTD 相似，但淡漠和社会退缩表现更为突出[17]。患者还常见神经精神症状如妄想、幻觉等[20]。此外，相较于 MAPT 和 C9orf72 携带者，PGRN 患者在早期常出现明显的语言障碍，多为 PNFA 患者。

C9orf72 携带者的起病年龄跨度极大，为 21~83 岁[21]。典型的 C9orf72 携带者的临床表现是 bvFTD、MND 或 bvFTD 合并 MND。显著的行为特征包括淡漠、去抑制行为和缺乏同情[22]。相较于 PGRN 和 MAPT 基因突变的患者，C9orf72 携带者语言功能障碍相对罕见。但与它们相似的是，部分患者早期可出现明显的记忆障碍，使患者极易被误诊为早发性 AD[22]。

此外，FTLD 还包括其他基因突变如 TAR DNA 结合蛋白（transactive response DNA binding protein，TARDBP）、VCP（valosin containing protein）、CHMP2B（multivesicular body protein 2B）和 FUS（fused in sarcoma）等，但上述基因突变仅见于不到 5%的 FTLD 患者。

在临床实际工作中应对有明确常染色体显性遗传家族史的患者进行基因筛查。MAPT 或 PGRN 基因缺陷通常见于常染色体显性遗传的 bvFTD，怀疑家族性 PNFA 的患者可进行 PGRN 基因筛查。对 SD 患者进行基因筛查意义较小，大部分 SD 患者为散发性，只有小部分患者可能存在 MAPT 基因突变或 C9orf72 六核苷酸重复扩增。

4 病 理

FTLD的 3 种临床综合征及特殊运动亚型 MND、PSP 和 CBS 有共同的病理基础，其主要表现为选择性额叶和(或)颞叶皮层萎缩，同时有神经元丢失、神经细胞胶质增生和异常聚集沉积的蛋白质。FTLD 是一组神经病理异质性疾病，其主要的病理亚型可分为 3 类，即 MAPT、TDP-43 蛋白或 FUS 蛋白病变，对应的病理亚型分别为 FTLD-tau、FTLD-TDP 和 FTLD-FUS。仅有极少数 FTLD 患者仅有泛素阳性或 p62 阳性包涵体，或无包涵体[23]。

在所有 FTLD 患者中，FTLD-tau 病理改变占 36%~50%[24-26]。其中，Pick 病约占近 30%的 FTLD-tau 病变[25,27]，PSP 约占 31%，CBS 约占 35%[25]。FTLD-tau 病变主要与 MAPT 基因突变相关。MAPT 基因突变可形成不同类型的 tau 蛋白包涵体如 Pick 小体、神经纤维缠结等，见于额颞叶皮质、海马、皮质下核团，有时可见于小脑、脑干和脊髓[28]。神经纤维缠结、簇状星形胶质细胞和线团样少突胶质细胞是 PSP 和 CBS 等 4R tau 病变的主要特点[28]。

FTLD-TDP 是 FTLD 第 2 种主要的病理亚型，TDP-43 蛋白含泛素阳性包涵体，约 50%的 FTLD 患者中可见 TDP-43 蛋白病变[25-26]。根据包涵体的形态和分布，FTLD-TDP 可以进一步分为 4 种病理亚型[29-30]，其中 ABC 3 种亚型与 FTLD 密切相关。A 型富含神经元胞质内包涵体和营养不良性轴突，最常见于 PGRN 基因突变的患者，见于 50%的 PNFA，25%的可疑 CBS，和少部分 bvFTD 患者；B 型的病理改变以神经元胞质内包涵体为主，主要见于有 C9orf72 六核苷酸重复扩增的 FTLD-MND 患者；C 型的病理改变富含营养不良性轴突，见于 90%的 SD 患者或右侧型 bvFTD。

此外，FTLD 还可见 FUS 蛋白病变，与 FTLD-FUS 病变相关的 bvFTD 约占所有 FTLD 的 10%[31]。FUS 蛋白包含 526 个氨基酸，主要参与 DNA 修复和调控 RNA 剪切过程[32]。16 号染色体 FUS 基因突变参与了 FTD 和 ALS 谱系疾病的临床病理致病过程[33]。

5 神经影像

经典的 FTLD 患者表现为额叶和(或)颞叶非对称性萎缩，同时在早期各个临床综合征可表现出不同脑区受累特点。目前临床工作中最常用的影像方法是仍是结构 MRI。

早期轻度 bvFTD 多累及右侧大脑半球的额叶和边缘系统，即前扣带回、额叶岛回、内侧额叶、眶额叶、海马、纹状体和丘脑[34]。随着疾病的进展，弥漫的萎缩会逐渐累及侧面的额叶结构以及颞叶后部和顶叶前部[35]。但由于 FTLD-tau、FTLD-TDP 和 FTLD-FUS 均可导致 bvFTD，故各个病理亚型临床表现亦不相同。PGRN 基因突变的 bvFTD 患者多表现为非对称性额叶、颞叶和下顶叶萎缩，而 MAPT 基因突变的患者多表现为相对对称的前内侧颞叶和眶额回萎缩[42-43]。相较于 FTLD-tau 和 FTLD-TDP 患者，FUS 病理改变的 FTLD 患者有类似上述的额叶边缘系统萎缩模式，但是尾状核萎缩更明显[41]。综上，有研究提出了 bvFTD 的 4 种影像分型：与 MAPT 突变相关的颞叶萎缩为主型；与 PGRN 基因突变相关的额颞顶叶同时受累型，CBS 患者也可表现为该特点；以额叶萎缩为主型和额颞叶萎缩为主型[36-37]。但用上述影像分型作为 bvFTD 潜在病理改变的生物标志物有待进一步证实。

SD 可见双侧非对称性前下颞叶萎缩，以左侧颞叶萎缩为主的患者以单词理解障碍为主要特点，右侧颞叶萎缩为主的患者主要表现为行为改变[38-39]。左侧颞叶变异型 SD 的发生率是右侧颞叶变异型的 3 倍。前下颞叶早期易受累部位包括颞极、颞下回、内嗅皮层前部、梭状回、杏仁核和海马[40]。随着疾病进展，病变逐渐向前累及眶额叶、额叶下部、岛叶和前扣带皮层，以及后部的颞顶叶区域[41]。

与 SD 相同，PNFA 的非对称性萎缩也是以左侧大脑半球为主，且早期累及额叶下部和脑岛[42]。随着病情进展，逐渐累及颞叶上部、额叶中上回和顶叶前部及对侧大脑半球的前额叶和颞叶[41]。

综上所述，结构影像已证实 FTLD 的影响表现早期有其各自的特点，^{18}F-氟脱氧葡萄糖（^{18}F-fluorodeoxyglucose，^{18}F-FDG）标记的正电子发射计算机断层显像（positron emission tomography，PET）也证实了与结构萎缩模式类似的 FTLD 患者脑葡萄糖代谢改变[43]。然而，仍有很多患者不完全符合上述特点，不同病理亚型的影像表现之间也存在重合，这些都反映了 FTLD 潜在基因和病理的异质性。

除此之外，分子影像在 FTLD 的诊断及鉴别诊断中的作用也日益凸显。目前，Aβ 淀粉样蛋白 PET 显像在临床已可用于 FTLD 和 AD 的鉴别诊断，且有较高的敏感性和特异性。由于 AD 和 FTLD 部分患者症状重合，仅依靠临床表现易误诊，但 11C-PIB-PET 可以特异性标记 Aβ 淀粉样斑块，作为 AD 的诊断依据，而 FTLD 缺乏相应病理表现[44]。然而，淀粉样蛋白显像无法鉴别 FTLD 患者 tau 和 TDP-43 阳性病变。因此，可以标记上述病变的活体示踪剂对 FTLD 的诊疗将起到不可估量的作用。

PET tau 蛋白分子标记物是近年最有潜力的生物标记物，它的应用有利于 FTLD 的早期诊断及与其他神经退行性疾病的鉴别，同时可辅助鉴别不同病理亚型，亦可用于对疾病全程 tau 蛋白病变聚集演化的过程进行分级，并可作为评估针对 FTLD-tau 治疗效果的方法，这些都为未来针对不同病理亚型患者提供精准治疗奠定了基础[45]。现已有用 ^{18}F-

AV-1451 PET 研究 MAPT 突变携带者 tau 蛋白病变的相关研究[46]，但仍需纵向和经尸检确认的研究进一步确认这种新型影像模式的可靠性。

6 未来发展方向

虽然 FTLD 相关研究在过去 5~10 年取得了显著进步，使人们从各个方面重新认识了此类疾病。但由于其基因、病理、临床表现等方面高度异质性，在疾病早期正确鉴别诊断 FTLD 仍存在很大挑战。

FTLD 的异质性提示疾病的发生同时存在多种致病机制，因此未来的治疗策略可能类似高血压、癌症或 HIV/AIDS，对多个靶点同时进行干预。未来的研究努力应主要集中在 3 个方面：①对 FTLD 临床前期的表现特点进行深入了解，提高早期正确诊断疾病的可能性，尽可能在早期干预减少不可逆的神经损伤；②寻找可靠的生物标记物探测疾病病理基础；③探索潜在病理生理机制以制定治疗策略，预防和延缓疾病进展。

参 考 文 献

[1] 中华医学会老年医学分会老年神经病学组额颞叶变性专家. 额颞叶变性专家共识[J]. 中华神经科杂志，2014，47(5)：351-356.

[2] Vieira RT，Caixeta L，Machado S，et al. Epidemiology of early-onset dementia：a review of the literature[J]. Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health，2013，9(1)：88-95.

[3] Hogan DB，Jetté N，Fiest KM，et al. The prevalence and incidence of frontotemporal dementia：a systematic review[J]. Canadian Journal of Neurological Sciences/Journal Canadien des Sciences Neurologiques，2016，43(s1)：96-109.

[4] Forman MS，Farmer J，Johnson JK，et al. Frontotemporal dementia：clinicopathological correlations[J]. Annals of Neurology，2006，59(6)：952-962.

[5] Onyike CU，Diehlschmid J. The epidemiology of frontotemporal dementia[J]. International Review of Psychiatry，2013，25(2)：130-137.

[6] Coyle-Gilchrist IT，Dick KM，Patterson K，et al. Prevalence，characteristics，and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes[J]. Neurology，2016，86(18)：1736-1743.

[7] Hodges J，Davies R，Xuereb J，et al. Survival in frontotemporal dementia[J]. Neurology，2003，61(3)：349-354.

[8] Le Ber I，Guedj E，Gabelle A，et al. Demographic，neurological and behavioural characteristics and brain perfusion SPECT in frontal variant of frontotemporal dementia[J]. Brain，2006，129(11)：3051-3065.

[9] Gornotempini ML，Dronkers NF，Rankin KP，et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia[J]. Annals of neurology，2004，55(3)：335-346.

[10] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 中国进行性核上性麻痹临床诊断标准[J]. 中华神经科杂志，2016，49(4)：272-276.

[11] Armstrong MJ，Litvan I，Lang AE，et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration[J]. Neurology，2013，80(5)：496.

[12] Devenney E，Vucic S，Hodges JR，et al. Motor neuron disease-frontotemporal dementia：a clinical continuum[J]. Expert Review of Neurotherapeutics，2015，15(5)：509-522.

[13] Woollacott IOC，Rohrer JD. The clinical spectrum of sporadic and familial forms of frontotemporal dementia[J]. Journal of Neurochemistry，2016，138(S1)：6-31.

[14] Le Ber I. Genetics of frontotemporal lobar degeneration：an update and diagnosis algorithm[J]. Revue neurologique，2013，169(10)：811-819.

[15] Dejesus-Hernandez M，Mackenzie I，Boeve B，et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS[J]. Neuron，2011，72(2)：245-256.

[16] Rademakers R，Neumann M，Mackenzie IR. Advances in understanding the molecular basis of frontotemporal dementia[J]. Nature Reviews Neurology，2012，8(8)：423-434.

[17] Snowden JS，Adams J，Harris J，et al. Distinct clinical and pathological phenotypes in frontotemporal dementia associated with MAPT，PGRN and C9orf72 mutations[J]. Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration，2015，16(7-8)：497.

[18] Benussi A，Padovani A，Borroni B. Phenotypic heterogeneity of monogenic frontotemporal dementia[J]. Frontiers in Aging Neuroscience，2015，7(171)：171.

[19] Davion S，Johnson N，Weintraub S，et al. Clinicopathologic correlation in PGRN mutations[J]. Neurology，2007，69(11)：1113.

[20] Momeni P，DeTucci K，Straub RE，et al. Progranulin(GRN) in two siblings of a Latino family and in other patients with schizophrenia[J]. Neurocase，2010，16(3)：273-279.

[21] Snowden JS，Rollinson S，Thompson JC，et al. Distinct clinical and pathological characteristics of frontotemporal dementia associated with C9ORF72 mutations[J]. Brain，2012，135(3)：693-708.

[22] Mahoney CJ，Beck J，Rohrer JD，et al. Frontotemporal dementia with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion：clinical，neuroanatomical and neuropathological features[J]. Brain，2012，135(3)：736.

[23] Mackenzie IR，Neumann M，Bigio EH，et al. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration：an update[J]. Acta neuropathologica，2010，119(1)：1-4.

[24] Baborie A，Griffiths TD，Jaros E，et al. Pathological correlates of frontotemporal lobar degeneration in the elderly[J]. Acta neuropathologica，2011，121(3)：365-371.

[25] Josephs KA, Hodges JR, Snowden JS, et al. Neuropathological background of phenotypical variability in frontotemporal dementia[J]. Acta neuropathologica, 2011, 122(2): 137-153.

[26] Sieben A, Van Langenhove T, Engelborghs S, et al. The genetics and neuropathology of frontotemporal lobar degeneration[J]. Acta neuropathologica, 2012, 124(3): 353-372.

[27] Barker WW, Luis CA, Kashuba A, et al. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank[J]. Alzheimer Disease & Associated Disorders, 2002, 16(4): 203-212.

[28] Van SJ, Spillantini MG. Hereditary frontotemporal dementia caused by Tau gene mutations[J]. Brain Pathology, 2007, 17(1): 63-73.

[29] Mackenzie IR, Neumann M, Baborie A, et al. A harmonized classification system for FTLD-TDP pathology[J]. Acta neuropathologica, 2011, 122(1): 111-113.

[30] Bang J, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia[J]. The Lancet, 2015, 386(10004): 1672-1682.

[31] Mackenzie IR, Munoz DG, Kusaka H, et al. Distinct pathological subtypes of FTLD-FUS[J]. Acta neuropathologica, 2011, 121(2): 207-218.

[32] Jr KT, Bosco DA, Leclerc AL, et al. Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis[J]. Science, 2009, 323(5918): 1205-1208.

[33] Van LT, Van dZJ, Sleegers K, et al. Genetic contribution of FUS to frontotemporal lobar degeneration[J]. Neurology, 2010, 74(5): 366-371.

[34] Seeley WW, Crawford R, Rascovsky K, et al. Frontal paralimbic network atrophy in very mild behavioral variant frontotemporal dementia [J]. Archives of Neurology, 2008, 65(2): 249-255.

[35] Schroeter ML, Raczka K, Neumann J, et al. Neural networks in frontotemporal dementia--a meta-analysis[J]. Neurobiology of Aging, 2008, 29(3): 418-426.

[36] Whitwell JL, Przybelski SA, Weigand SD, et al. Distinct anatomical subtypes of the behavioural variant of frontotemporal dementia: a cluster analysis study[J]. Brain, 2009, 132(11): 2932-2946.

[37] Whitwell JL, Weigand SD, Boeve BF, et al. Neuroimaging signatures of frontotemporal dementia genetics: C9ORF72, tau, progranulin and sporadics[J]. Brain, 2012, 135(3): 794.

[38] Mummery CJ, Patterson K, Wise RJS, et al. Disrupted temporal lobe connections in semantic dementia[J]. Brain, 1999, 122(Pt1): 61-73.

[39] Mummery CJ, Patterson K, Price CJ, et al. A voxel-based morphometry study of semantic dementia: relationship between temporal lobe atrophy and semantic memory[J]. Annals of neurology, 2000, 47(1): 36-45.

[40] Chan D, Fox NC, Scahill RI, et al. Patterns of temporal lobe atrophy in semantic dementia and Alzheimer's disease[J]. Annals of neurology, 2001, 49(4): 433-442.

[41] Rohrer JD, Warren JD, Modat M, et al. Patterns of cortical thinning in the language variants of frontotemporal lobar degeneration[J]. Neurology, 2009, 72(18): 1562-1569.

[42] Ogar JM, Dronkers NF, Brambati SM, et al. Progressive nonfluent aphasia and its characteristic motor speech deficits[J]. Alzheimer Disease & Associated Disorders, 2007, 21(s4): 23.

[43] Bohnen NI, Djang DS, Herholz K, et al. Effectiveness and safety of 18F-FDG PET in the evaluation of dementia: a review of the recent literature[J]. Journal of Nuclear Medicine Official Publication Society of Nuclear Medicine, 2012, 53(53): 59-71.

[44] Gordon E, Rohrer JD, Fox NC. Advances in neuroimaging in frontotemporal dementia[J]. Journal of Neurochemistry, 2016, 138(s1): 193.

[45] Tsai RM, Boxer AL. Therapy and clinical trials in frontotemporal dementia: past, present, and future[J]. Journal of Neurochemistry, 2016, 138(s1): 211-221.

[46] Ghetti B, Oblak AL, Boeve BF, et al. Invited review: Frontotemporal dementia caused by microtubule-associated protein tau gene (MAPT) mutations: a chameleon for neuropathology and neuroimaging [J]. Neuropathology & Applied Neurobiology, 2015, 41(1): 24.

（责任编辑：冉明会）