综　述

DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003773

基于临床表现和病理学特征的阿尔茨海默病临床亚型研究进展

周　娟[1]，曾德阳[2]，刘小畅[2]，曾　燕[2]，黄招兰[3]，杨　学[4]，汪　星[5]，谭　伟[6]

（1.武汉科技大学公共卫生学院，武汉　430065；2.武汉科技大学脑科学先进技术研究院，武汉　430065；
3.武汉科技大学附属老年病医院消化内科，武汉　430065；4.武汉科技大学附属老年病医院神经外科，武汉　430065；
5.武汉科技大学附属老年病医院神经内科，武汉　430065；6.武汉科技大学附属老年病医院医学影像科，武汉　430065）

【摘　要】阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）是一种病理和临床表型异质性很强的神经退行性疾病，是最常见的痴呆病因，AD异质性给诊断、治疗及新药疗效评估带来了挑战。该综述基于临床表现、遗传学特征和病理学特征概述了AD主要临床亚型的最新进展，早发和迟发型AD临床亚型可能具有相同的症状，但其病因、发病年龄、表现方式、疾病进展以及相关疾病方面有所不同。典型AD和非典型AD在临床表现、病理特征和诊断标准上存在明显差异。基于影像和组学数据的AD亚型研究也取得了诸多研究进展，该综述也简要概括了AD分子病理异质性，深入理解这些异质性对于诊断、制定药物治疗策略和临床管理至关重要。

【关键词】阿尔茨海默病；异质性；临床亚型；分子病理；分子影像

【中图分类号】R741　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2024-11-30

Research advances in clinical subtypes of Alzheimer's disease based on clinical manifestations and pathological features

Zhou Juan[1], Zeng Deyang[2], Liu Xiaochang[2], Zeng Yan[2], Huang Zhaolan[3], Yang Xue[4], Wang Xing[5], Tan Wei[6]

(1. School of Public Health, Wuhan University of Science and Technology; 2. Brain Science and Advanced Technology Institute, Wuhan University of Science and Technology; 3. Department of Gastroenterology, Geriatric Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology; 4. Department of Neurosurgery, Geriatric Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology; 5. Department of Neurology, Geriatric Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology; 6. Department of Medical Imaging, Geriatric Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology)

【Abstract】 Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease with highly heterogeneous pathological and clinical manifestations, and it is the most common cause of dementia. This heterogeneity poses challenges for diagnosis, treatment, and evaluating novel pharmacological efficacy. This review summarizes the latest progress in the major clinical subtypes of AD based on clinical manifestations, genetic, and pathological features. Early-onset and late-onset AD clinical subtypes may share the same symptoms but differ in etiology, age of onset, mode of presentation, disease progression, and associated comorbidities. Typical and atypical AD differ significantly in clinical manifestations, pathological features, and diagnostic criteria. Research on AD subtypes based on imaging and omics data has also made considerable progress. This review also outlines the molecular pathological heterogeneity of AD. A deep understanding of these heterogeneities is crucial for diagnosis, the formulation of pharmacological treatment strategies, and clinical management.

【Key words】 Alzheimer's disease; heterogeneity; clinical subtype; molecular pathology; molecular imaging

阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）是一种病理和临床表现异质性很强的神经退行性疾病。其临床表现多样，涉及认知、语言、行为、日常生活和神经系统等多个方面，且随着病情的进展而逐渐加重。在病理学方面，主要表现为大脑中出现淀粉样蛋白（amyloid-beta，Aβ）沉积形成的老年斑和tau蛋白磷酸化导致的神经纤维缠结[1]。此外，AD病理常

作者介绍：周　娟，Email：201702600@huat.edu.cn，
研究方向：流行病与卫生统计学，老年病学，阿尔茨海默病。
通信作者：谭　伟，Email：tanwei63317@163.com。

基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：82371444、72174159）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250224.1146.006
（2025-02-25）

与路易体病、血管性脑损害、海马硬化等其他疾病病理特征共存，还伴有诸如嗜银颗粒病、TDP-43 颗粒等神经病理学改变[2-3]，这明显增加了 AD 的诊断难度，也凸显了对 AD 亚型深入研究的紧迫性。同时，典型 AD 和非典型 AD 在临床表现、病理特征和诊断标准上存在明显差异。鉴于 AD 的复杂性，深入研究其临床亚型对疾病的诊断和治疗意义重大。本文基于发病时间、临床表现、病理学特征重点探讨 AD 临床亚型的分类，旨在为临床实践提供指导，并为精准医疗提供科学基础。此外，本文将概述基于影像学和分子层面的 AD 亚型研究进展，为进一步理解 AD 的复杂性提供参考，推动 AD 的精准治疗和个性化医疗。

1 AD 临床亚型

1.1 基于发病时间分类的 AD 临床亚型

根据发病时间和遗传特点，AD 可分为早发型 AD（early-onset AD，EOAD）和晚发型 AD（late-onset AD，LOAD），EOAD 通常在 65 岁之前出现，而 LOAD 则多见于 65 岁及以上的个体。以下对 EOAD 和 LOAD 的发病率、临床特征、病因、病理和影像学特征进行了比较。

EOAD 约占所有 AD 病例的 1%~5%，具有很高的遗传性，遗传率在 90%~100%[4-6]。其遗传模式分为孟德尔遗传（Mendelian EOAD，mEOAD）和非孟德尔遗传（non-Mendelian EOAD，nmEOAD）。mEOAD 由特定基因突变引起，遗传风险因素包括编码淀粉样前体蛋白（amyloid precursor protein，APP）、早老素-1（recombinant presenilin 1，PSEN1）和早老素-2（recombinant presenilin 2，PSEN2）的基因[7]，占 EOAD 病例的 10% 及所有 AD 病例的 0.5%，表现为常染色体显性遗传模式，症状通常在 30~50 岁出现，早于 nmEOAD[7-9]，而 nmEOAD 则通常表现为散发性，与载脂蛋白（apolipoprotein E，ApoE）ε4 等位基因和其他罕见变异相关。EOAD 发病年龄通常在 30~50 岁，伴随着非典型症状和高度临床异质性[10]，表现出更为严重的临床症状，其认知下降早且疾病进展较快。且在非记忆功能方面的衰退速度更快，即注意力、语言以及视觉空间和执行功能的损害更严重。在生活方式和健康风险因素方面，虽然先前研究表明，只有少数与生活方式相关风险因素（如饮酒、维生素 D 缺乏和社会隔离）与 EOAD 的风险增加明显相关[11-12]。在病理学方面，Aβ 和 tau 蛋白的沉积的同时[13]，较少观察到 TDP-43 病理、海马硬化和血管损伤[7,14]。在影像学方面，EOAD 患者可能更早地出现脑萎缩，且灰质萎缩范围更为广泛，涉及海马、颞叶、楔前叶、扣带回及额叶下皮层等新皮质区域[15]。

LOAD 占大约 95%~98% 的 AD 病例，通常为散发，大多数患者没有家族史[16-17]。但最近的研究表明 LOAD 具有 70%~80% 的遗传性[18]。尽管在基线认知表现、认知衰退轨迹和生存时间方面，EOAD 与 LOAD 存在差异，但两者具有相似的临床特征[19]。LOAD 主要表现为记忆功能减退[20]，病情进展相对缓慢。LOAD 是一种由多种风险因素共同影响的疾病，包括与年龄相关的可修正风险因素（心血管疾病、创伤性脑损伤及多种生活方式因素）和遗传风险因素[21]。其中 ApoE 基因的等位基因变异是 LOAD 最重要的遗传风险因素，ε4 等位基因携带者与非 ε4 携带者相比，患 AD 的概率明显增加，且在 60~70 岁发病区间影响力较大[22]。在病理学方面，同样存在 Aβ 和 tau 蛋白的沉积[13]，但 LOAD 患者的脑脊液（cerebrospinal fluid，CSF）中 Aβ42 的水平明显高于 EOAD，这表明 LOAD 的病理沉积相对较轻。此外，与 EOAD 相比，LOAD 患者的 C 反应蛋白、肌酐和血尿素氮等生物学指标明显更高[7,14]。在影像学方面，LOAD 患者的内侧颞叶萎缩更为明显[23]。此外，脑葡萄糖代谢的分布差异在 EOAD 和 LOAD 之间尤为明显，具体而言，EOAD 患者在顶叶、额叶、楔前叶及扣带回皮质区域显示出更为严重的代谢减退[24]。相比之下，LOAD 患者的主要代谢降低区域集中在颞叶和边缘叶[25]。

这些临床表现、认知区域损害特点、病理学特征及影像学差异对于早期识别和区分 EOAD 和 LOAD 至关重要，为 AD 的临床诊断和药物研究提供了重要线索。如图 1 总结了基于发病时间的 EOAD 和 LOAD 的区别。

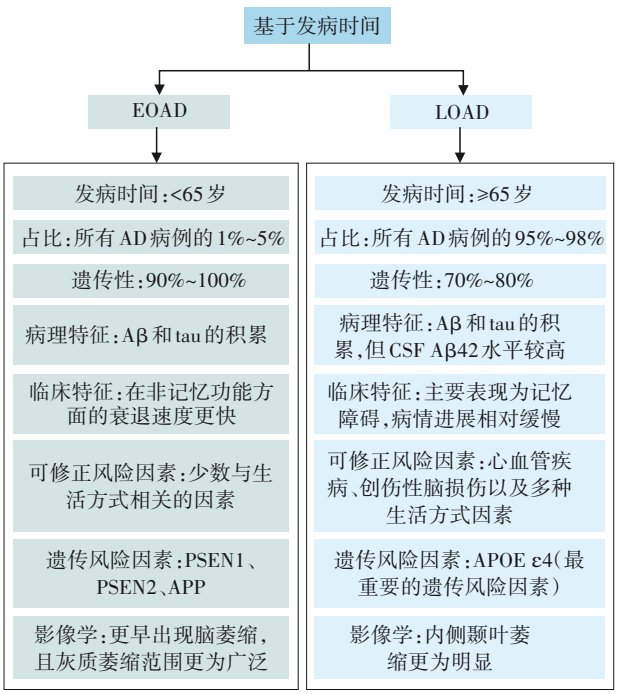


图 1 EOAD 和 LOAD 的区别

1.2 基于临床特征分类的 AD 临床亚型

1.2.1 典型 AD 在临床诊疗中，典型 AD 常常作为非典型症状的参考[26]。典型 AD 多以记忆力减退为首发和主要表现，其神经病理学标志为 Aβ 斑块和神经纤维缠结的沉积。神经影像学通常表现为内侧颞叶萎缩，特别是海马体和周围结构的萎缩。脑代谢成像表明，患者的代谢下降主要集中在颞叶和枕叶，其中颞叶内侧的代谢下降最为明显[27]。

1.2.2 非典型性 AD 22%~64% 的 EOAD 和 25%~50% 的 LOAD 患者可能表现出非遗忘型的非典型临床特征，这些特

征涵盖了语言障碍、视觉空间功能受损、执行功能下降、行为异常以及运动功能失调等多个方面，且发病年龄较早，进展较快[13,28-30]。在经过尸检确认的AD样本中，21.4%的患者出现非典型临床特征[31]，这些非典型症状与较小的年龄、男性、较低的APOE ε4基因携带率、较轻的痴呆程度、较高的抑郁评分、尸检时Braak分期较低以及认知能力下降较慢有关[31]。尽管非典型AD的临床表现不同，但其病理学特征与典型AD相似，也以Aβ斑块和神经纤维缠结为标志。非典型AD的影像学特征与特定的临床表现相对应，表现可能包括除内侧颞叶外的其他脑区萎缩，如后皮质萎缩（posterior cortical atrophy，PCA）的顶枕叶皮质萎缩[32]。

非典型AD以非记忆障碍为主要临床特征，以下讨论了7种非典型AD亚型：少词型原发性进行性失语（logopenic variant of primary progressive aphasia，lvPPA）、PCA-AD、行为变异型AD（behavioural variant AD，bvAD）、执行功能障碍变异型AD（dysexecutive AD，dAD）、皮质基底综合征（cortical basal syndrome，CBS）、脑淀粉样血管病（cerebral amyloid angiopathy，CAA）和边缘主导型遗忘性神经退行性综合征（limbic-predominant amnestic neurodegenerative syndrome，LANS），其中LANS为首次讨论。

1.2.2.1 lvPPA lvPPA是AD的1个亚型，主要表现为单字提取障碍和短语复述障碍，患者出现找词困难，但没有语法缺失或错误[33-34]。lvPPA患者的认知损害不仅表现为语言功能方面，还可能表现出非语言功能损害，如部分患者可出现冷漠、易怒、焦虑等行为方面的改变[35]。其病理学改变主要涉及大脑语言处理区域的tau蛋白沉积和脑组织萎缩[36-37]，进一步产生弥漫性的Aβ分布[20]。影像学检查显示，lvPPA患者常伴随着左侧颞叶和顶叶的特定区域萎缩[38]。由于lvPPA是一种进行性神经退行性疾病，目前的治疗策略主要集中在非药物治疗和对症治疗上，包括语言治疗和认知刺激，尤其是针对词汇提取能力的训练，以帮助患者维持和提高语言能力。

1.2.2.2 PCA-AD PCA-AD以视觉功能障碍为主要表现，如在无眼部疾病情况下出现视觉功能障碍、构图障碍、视野缺损及定向障碍[39-40]。PCA的发病过程具有隐匿性，患者病情呈渐进性恶化趋势，初期认知损害主要表现为视觉功能障碍，可能伴有或不伴有其他认知域的损害。PCA通常由AD病理改变引起，但也可能与皮质基底变性、朊病毒病和路易体病相关[13,39,41]。PCA-AD的影像学特征主要为顶枕叶萎缩，而颞叶内侧萎缩不明显，tau蛋白主要分布在后部皮质区域，而Aβ则在PCA-AD大脑中呈现弥散性分布[20]。目前没有特效药物可以治愈PCA，胆碱酯酶抑制剂只能用于缓解PCA[39]。因此，迫切需要有效的治疗方法来改善PCA患者的日常功能和生活质量。

1.2.2.3 bvAD bvAD是一种较为罕见、早发的非典型AD亚型，其特点是患者早期就出现明显的人格特征、执行功能和行为障碍。与典型AD相比，平均发病年龄较早，记忆功能相对较好但执行功能更差，显示出更严重的神经精神症状和其他行为缺陷[42-44]。bvAD的病理特征主要与AD相关，包括Aβ斑块和神经纤维缠结的沉积的形成。在影像学特征方面，bvAD患者在额叶和前颞叶的萎缩方面表现得更为明显[20,44]。bvAD的药物治疗如胆碱酯酶抑制剂主要用于改善认知功能，而非典型抗精神病药如奥氮平和利培酮常用于缓解bvAD患者的精神和行为症状，但可能会加重认知损害[45-46]。非药物治疗包括认知训练、行为干预、环境调整和照料者心理支持。综上所述，bvFTD尚无根治方法，需根据患者的具体症状和需求制定个体化方案。

1.2.2.4 dAD dAD是EOAD的一种临床表型，其核心特征是执行功能的逐渐退化，早期无明显的行为特征[47-48]。与bvAD相比，dAD在早期认知受损更严重，尤其是在工作记忆方面，而bvAD则以行为障碍为主要表现[20]。与典型的遗忘型AD相比，dAD通常发病年龄更年轻、新皮层tau病理水平更高、病程更短，且无典型记忆障碍[20,49]。在病理学特征上，其Aβ沉积呈现弥漫性分布[20]。影像学特征方面，dAD主要表现为额颞叶萎缩，而dAD和bvAD均显示出低代谢特征。目前dAD的治疗方法主要集中在缓解症状而非根治疾病。

1.2.2.5 CBS CBS与皮质基底变性（corticobasal degeneration，CBD）病理学相关，主要影响大脑皮层和基底节区域，导致运动功能障碍和感觉异常，症状常不对称[50-51]，如肢体僵硬、失用症、语言障碍、肌阵挛、感知丧失以及异肢感现象[52]。认知损害涉及执行、视空间和语言功能。值得注意的是，CBS可能由多种病理引起，15%~50%的CBS病例可归因于AD[53-54]。尸检和神经影像学研究发现，CBS-AD的枕叶和颞顶叶体积损失较大，而上额叶区域相对保留[55-56]。总的来说，CBS和PCA都涉及肢体失用和视空间功能障碍，且都涉及大脑皮层的萎缩，但CBS更侧重于运动障碍和感觉异常，而PCA则主要表现为视空间功能的障碍。此外，CBS的语言功能障碍也与lvPPA存在交叉，但CBS的语言障碍涉及多种症状，而LvPPA的语言障碍主要集中在单词检索和复述困难上。这些特征有助于在临床和研究中对CBS进行更精确的诊断和分类。目前尚无有效治疗CBS病情的方法，但许多症状可以通过药物控制，非药物治疗包括物理治疗、语言治疗、神经心理治疗等。

1.2.2.6 CAA CAA是一种普遍存在的神经退行性疾病，其明显特征是脑内微血管中Aβ沉积，通常与脑内出血和认知功能障碍有关[57-58]。CAA临床表现常有脑出血、认知功能障碍、快速进展性痴呆、脑淀粉样发作等不同亚型。Aβ异常沉积是其与AD的共同病理基础，至少10%~40%的老年患者的大脑中存在CAA，并且有高达80%的AD患者中并存CAA[59]。CAA常与多种痴呆共病，导致其认知损害涉及多个方面，包括情节记忆、语义记忆、执行功能、注意力以及整体认知功能的下降[60]。CAA影像学表现主要为皮质-皮质下大的或微小的出血灶、脑白质病变和脑萎缩，可单独或同时出现[61]。鉴于CAA的不可逆性，当前治疗策略主要集中于预防出血性并发症和规避诱发因素。而面对共病脑梗死、冠心病或心房颤动的CAA患者，需依据临床影像学结果对CAA

进行精确分型，从而精准指导抗栓治疗方案的制定。

1.2.2.7 LANS LANS是一种缓慢进展的遗忘性神经退行性综合征，隐匿发病，病程2年及以上[62]。认知损害特点涉及记忆功能受损，尤其是与年龄相关的海马萎缩和语义记忆受损。在病理学特征上，LANS与TDP-43病理学改变相关，而AD以Aβ沉积和神经纤维缠结为特征[62]。LANS的影像学特征包括不成比例的海马萎缩和边缘代谢低下[62]。LANS的治疗目前仍处于探索阶段，缺乏明确的治疗指南，诊断需依据核心、标准和高级支持性特征综合判断。因此，治疗方案应依据患者具体情况，制定针对性的个体化治疗计划。

本文基于临床表现、认知分域损害特点、病理学特征、影像学表现以及诊断治疗特点这几个维度归纳了7种非典型AD临床亚型的特点，见表1。通过这些维度的综合分析，可以更深入地理解AD的异质性，以及不同亚型之间的差别。总结来说，对AD异质性的认识不仅有助于提高诊断的准确性，而且对于个性化治疗策略的制定、临床试验的设计以及未来治疗靶点的识别都具有重要意义。

2 基于影像和组学数据的AD病理和分子亚型研究

基于MRI的广泛观察，研究者们已经共同确定了4种基于tau病理和脑萎缩区域的AD亚型，可分为典型、边缘主导型、海马保留型和轻度萎缩型[63]。典型AD以海马和颞叶的高tau负荷及萎缩为特征，发生频率为55%；边缘型表现为内嗅皮层高tau负荷；海马保留型以额顶萎缩为主；而轻度萎缩型患者的灰质保存较好，后3者的发生频率分别为21%、17%和15%[63]。不同亚型认知轨迹差异明显，海马保留AD的认知功能下降速率最快[63]。

有研究基于多中心功能磁共振影像，揭示了4种具有不同脑网络损伤模式的AD亚型，并系统评估了不同亚型在功能连接、脑萎缩和认知能力上的差异[64]。每个亚型对应1个特定的代表性脑网络，分别为前额叶网络、默认网络、扣带回相关网络和基底神经节相关网络[64]。这些不同的脑网络亚型对应不同的脑萎缩模式，反映了潜在的不同病理机制。

有研究通过对609名参与者的脑脊液进行蛋白质组学分析[65-66]，将AD患者聚类为5种AD分子亚型。这些分子亚型展现了各自的特异性，包括神经元增生、先天免疫异常激活、RNA失调、脉络丛功能障碍和血脑屏障功能障碍，呈现出不同的遗传特征、临床结局、生存时间以及脑皮质萎缩特征。此外，有研究使用患者尸检大脑样本的转录组序列数据，分析了差异基因表达模式，并总结出了3大类AD分子亚型[67]。这些分子亚型的发现，为AD的异质性提供了新的分子层面的证据，并可能揭示不同的病理生理机制。值得注意的是，这些分子亚型研究主要基于患者死后的脑组织或者脑脊液样本。因此，尽管这些发现在基础研究中具有重要意义，但因样本来源问题，暂不能直接应用于临床诊断和干预措施的开发。

3 小结与展望

综上所述，AD在病理特征、脑萎缩模式及临床表现等方面展现出明显的异质性，这些异质性的存在使得AD的亚型分类变得复杂，但根据发病时间、临床症状表现或影像和组学数据，AD可以被划分为不同的亚型。这种分类有助于更

表1 非典型AD临床亚型的特点

项目	临床表现	认知阈损害特点	病理学特征	影像学特征
lvPPA	以单字提取和短语重复困难为主要特征的进行性语言障碍	语言功能损害以及冷漠、易怒、焦虑等行为方面的改变	通常与AD病理相关，主要涉及大脑语言处理区域的tau蛋白沉积和脑组织萎缩	伴随着左侧颞叶和顶叶的特定区域萎缩
PCA	视觉功能障碍、构图障碍、视野缺损以及定向障碍，隐匿起病、逐渐进展	视觉功能障碍，可能伴有或不伴有其他认知域的损害	通常由AD病理改变引起，但也可能与皮质基底变性、朊病毒病和路易体病相关	顶枕叶萎缩，而颞叶内侧萎缩不明显
bvAD	早期就出现明显的人格特征、执行功能和行为障碍	早期行为上的改变，与典型AD相比，记忆功能相对更好，执行功能更差	主要与AD相关，包括Aβ斑块和神经纤维缠结的沉积的形成	额叶和前颞叶的萎缩方面表现得更为明显
dAD	执行功能的逐渐退化，且在早期阶段无明显的行为特征	语言、执行功能障碍	Aβ沉积呈现弥漫性分布	主要表现为额颞叶萎缩
CBS	主要包括运动功能障碍和感觉异常，伴随非对称性症状	执行功能、视空间和语言功能障碍	可能由多种病理引起，15%~50%的CBS病例可归因于AD	枕叶和颞顶叶体积损失更大，而上额叶区域相对保留
CAA	常有脑出血、认知功能障碍、快速进展性痴呆、脑淀粉样发作等不同亚型，与AD共病	情节记忆、语义记忆、执行功能、注意力以及整体认知功能的下降	Aβ异常沉积是CAA和AD的共同病理基础	皮质下大的或微小的出血灶、脑白质病变和脑萎缩，可单独或同时出现
LANS	一种缓慢进展的遗忘性神经退行性综合征，隐匿性发病	记忆功能受损，尤其是与年龄相关的海马萎缩和语义记忆受损	与TDP-43病理学改变相关	不成比例的海马萎缩和边缘代谢低下

好地理解疾病的多样性，为个体化治疗提供依据，并促进针对性药物研究的发展。因此，深入研究AD的异质性对于提高诊断准确性、制定药物治疗策略和加强临床管理至关重要。而分子亚型研究对于病理生理学和临床异质性同样具有重要意义，深入研究这些分子亚型，有望在AD的早期诊断、精准治疗和预后评估中发挥关键作用，进而提升治疗效果和患者生活质量。

参 考 文 献

[1] Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease[J]. Curr Neuropharmacol, 2020, 18(11): 1106-1125.

[2] Badhwar A, Peggy McFall G, Sapkota S, et al. A multiomics approach to heterogeneity in Alzheimer's disease: focused review and roadmap[J]. Brain, 2020, 143(5): 1315-1331.

[3] Koychev I, Hofer M, Friedman N. Correlation of Alzheimer disease neuropathologic staging with amyloid and tau scintigraphic imaging biomarkers[J]. J Nucl Med, 2020, 61(10): 1413-1418.

[4] Mendez MF. Early-onset Alzheimer's disease: nonamnestic subtypes and type 2 AD[J]. Arch Med Res, 2012, 43(8): 677-685.

[5] Mantyh WG, Cochran JN, Taylor JW, et al. Early-onset Alzheimer's disease explained by polygenic risk of late-onset disease?[J]. Alzheimers Dement (Amst), 2023, 15(4): e12482.

[6] Andrade-Guerrero J, Santiago-Balmaseda A, Jeronimo-Aguilar P, et al. Alzheimer's disease: an updated overview of its genetics[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(4): 3754.

[7] Reitz C, Rogaeva E, Beecham GW. Late-onset vs nonmendelian early-onset Alzheimer disease: a distinction without a difference? [J]. Neurol Genet, 2020, 6(5): e512.

[8] Bateman RJ, Aisen PS, De Strooper B, et al. Autosomal-dominant Alzheimer's disease: a review and proposal for the prevention of Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Res Ther, 2011, 3(1): 1.

[9] Arber C, Belder CRS, Tomczuk F, et al. The presenilin 1 mutation P436S causes familial Alzheimer's disease with elevated Aβ43 and atypical clinical manifestations[J]. Alzheimers Dement, 2024, 20(7): 4717-4726.

[10] Tellechea P, Pujol N, Esteve-Belloch P, et al. Early- and late-onset Alzheimer disease: are they the same entity?[J]. Neurologia (Engl Ed), 2018, 33(4): 244-253.

[11] Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the lancet commission[J]. Lancet, 2020, 396(10248): 413-446.

[12] Deckers K, van Boxtel MPJ, Schiepers OJG, et al. Target risk factors for dementia prevention: a systematic review and Delphi consensus study on the evidence from observational studies[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2015, 30(3): 234-246.

[13] Sirkis DW, Bonham LW, Johnson TP, et al. Dissecting the clinical heterogeneity of early-onset Alzheimer's disease[J]. Mol Psychiatry, 2022, 27(6): 2674-2688.

[14] Spina S, La Joie R, Petersen C, et al. Comorbid neuropathological diagnoses in early versus late-onset Alzheimer's disease[J]. Brain, 2021, 144(7): 2186-2198.

[15] Möller C, Vrenken H, Jiskoot L, et al. Different patterns of gray matter atrophy in early- and late-onset Alzheimer's disease[J]. Neurobiol Aging, 2013, 34(8): 2014-2022.

[16] Boyle PA, Yu L, Wilson RS, et al. Person-specific contribution of neuropathologies to cognitive loss in old age[J]. Ann Neurol, 2018, 83(1): 74-83.

[17] Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, et al. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons[J]. Neurology, 2007, 69(24): 2197-2204.

[18] Gatz M, Reynolds CA, Fratiglioni L, et al. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease[J]. Arch Gen Psychiatry, 2006, 63(2): 168-174.

[19] Seath P, Macedo-Orrego LE, Velayudhan L. Clinical characteristics of early-onset versus late-onset Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Int Psychogeriatr, 2024, 36(12): 1093-1109.

[20] Polsinelli AJ, Apostolova LG. Atypical Alzheimer disease variants [J]. Continuum (Minneap Minn), 2022, 28(3): 676-701.

[21] Armstrong RA. Risk factors for Alzheimer's disease[J]. Folia Neuropathol, 2019, 57(2): 87-105.

[22] Davidson Y, Gibbons L, Pritchard A, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele frequency and age at onset of Alzheimer's disease[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2007, 23(1): 60-66.

[23] Frisoni GB, Pievani M, Testa C, et al. The topography of grey matter involvement in early and late onset Alzheimer's disease[J]. Brain, 2007, 130(Pt 3): 720-730.

[24] Kim EJ, Cho SS, Jeong Y, et al. Glucose metabolism in early onset versus late onset Alzheimer's disease: an SPM analysis of 120 patients [J]. Brain, 2005, 128(Pt 8): 1790-1801.

[25] Shiino A, Watanabe T, Kitagawa T, et al. Different atrophic patterns in early- and late-onset Alzheimer's disease and evaluation of clinical utility of a method of regional z-score analysis using voxel-based morphometry[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2008, 26(2): 175-186.

[26] Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, et al. Alzheimer disease [J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7: 33.

[27] Isella V, Licciardo D, Nastasi G, et al. Clinical and metabolic imaging features of late-onset and early-onset posterior cortical atrophy[J]. Eur J Neurol, 2022, 29(11): 3147-3157.

[28] 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.

[29] Jellinger KA. Pathobiological subtypes of Alzheimer disease[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2020, 49(4): 321-333.

[30] Kvello-Alme M, Bråthen G, White LR, et al. The prevalence and subtypes of young onset dementia in central Norway: a population-based study[J]. J Alzheimers Dis, 2019, 69(2): 479-487.

[31] Qiu YQ, Jacobs DM, Messer K, et al. Cognitive heterogeneity in probable Alzheimer disease: clinical and neuropathologic features[J]. Neurology, 2019, 93(8): e778-e790.

[32] Crutch SJ, Schott JM, Rabinovici GD, et al. Consensus classification of posterior cortical atrophy[J]. Alzheimers Dement, 2017, 13(8): 870-884.

[33] Rohrer JD. Structural brain imaging in frontotemporal dementia [J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1822(3): 325-332.

[34] 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.

[35] Henry ML, Gorno-Tempini ML. The logopenic variant of primary progressive aphasia[J]. Curr Opin Neurol, 2010, 23(6): 633-637.

[36] Ramanan S, Irish M, Patterson K, et al. Understanding the multidimensional cognitive deficits of logopenic variant primary progressive aphasia[J]. Brain, 2022, 145(9): 2955-2966.

[37] 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.

[38] Risacher SL, Saykin AJ. Neuroimaging in aging and neurologic diseases[J]. Handb Clin Neurol, 2019, 167: 191-227.

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

[40] de Andrade KM, Rodrigues CA, Watanabe PC, et al. Styloid process elongation and calcification in subjects with tmd: clinical and radiographic aspects[J]. Braz Dent J, 2012, 23(4): 443-450.

[41] Crutch SJ, Lehmann M, Schott JM, et al.Posterior cortical atrophy [J].Lancet Neurol, 2012, 11(2): 170-178.

[42] Perry DC, Brown JA, Possin KL, et al. Clinicopathological correlations in behavioural variant frontotemporal dementia[J]. Brain, 2017, 140 (12): 3329-3345.

[43] Bergeron D, Sellami L, Poulin S, et al. The behavioral/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: a case series with clinical, neuropsychological, and FDG-PET characterization[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2020, 49(5): 518-525.

[44] Dominguez Perez S, Phillips JS, Norise C, et al. Neuropsychological and neuroanatomical features of patients with behavioral/dysexecutive variant Alzheimer's disease (AD): a comparison to behavioral variant frontotemporal dementia and amnestic AD groups[J]. J Alzheimers Dis, 2022, 89(2): 641-658.

[45] Vigen CLP, Mack WJ, Keefe RSE, et al. Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with Alzheimer's disease: outcomes from CATIE-AD[J]. Am J Psychiatry, 2011, 168(8): 831-839.

[46] Sultzer DL, Davis SM, Tariot PN, et al. Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: phase 1 outcomes from the CATIE-AD effectiveness trial[J]. Am J Psychiatry, 2008, 165(7): 844-854.

[47] 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.

[48] Corriveau-Lecavalier N, Barnard LR, Lee J, et al. Deciphering the clinico-radiological heterogeneity of dysexecutive Alzheimer's disease[J]. Cereb Cortex, 2023, 33(11): 7026-7043.

[49] Smirnov DS, Galasko D, Hiniker A, et al. Age-at-onset and *APOE*-related heterogeneity in pathologically confirmed sporadic Alzheimer disease[J]. Neurology, 2021, 96(18): 2272-2283.

[50] Mendez MF, Moheb N, Desarzant RE, et al. The progressive acalculia presentation of parietal variant Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2018, 63(3): 941-948.

[51] Hassan A, Whitwell JL, Josephs KA. The corticobasal syndrome-Alzheimer's disease conundrum[J]. Expert Rev Neurother, 2011, 11(11): 1569-1578.

[52] Koga S, Josephs KA, Aiba I, et al. Neuropathology and emerging biomarkers in corticobasal syndrome[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2022, 93(9): 919-929.

[53] Alladi S, Xuereb J, Bak T, et al. Focal cortical presentations of Alzheimer's disease[J]. Brain, 2007, 130(Pt 10): 2636-2645.

[54] Sha SJ, Ghosh PM, Lee SE, et al. Predicting amyloid status in corticobasal syndrome using modified clinical criteria, magnetic resonance imaging and fluorodeoxyglucose positron emission tomography[J]. Alzheimers Res Ther, 2015, 7(1): 8.

[55] Graff-Radford J, Yong KXX, Apostolova LG, et al. New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers[J]. Lancet Neurol, 2021, 20(3): 222-234.

[56] Di Stefano F, Kas A, Habert MO, et al. The phenotypical core of Alzheimer's disease-related and nonrelated variants of the corticobasal syndrome: a systematic clinical, neuropsychological, imaging, and biomarker study[J]. Alzheimers Dement, 2016, 12(7): 786-795.

[57] Viswanathan A, Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy in the elderly[J]. Ann Neurol, 2011, 70(6): 871-880.

[58] Koemans EA, Chhatwal JP, van Veluw SJ, et al. Progression of cerebral amyloid angiopathy: a pathophysiological framework[J]. Lancet Neurol, 2023, 22(7): 632-642.

[59] Dörner M, Tyndall A, Hainc N, et al. Neuropsychiatric symptoms and lifelong mental activities in cerebral amyloid angiopathy-a cross-sectional study[J]. Alzheimers Res Ther, 2024, 16(1): 196.

[60] Planton M, Raposo N, Albucher JF, et al. Cerebral amyloid angiopathy-related cognitive impairment: The search for a specific neuropsychological pattern[J]. Rev Neurol (Paris), 2017, 173(9): 562-565.

[61] Charidimou A, Boulouis G, Edip Gurol M, et al. Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy[J]. Brain, 2017, 140(7): 1829-1850.

[62] Corriveau-Lecavalier N, Botha H, Graff-Radford J, et al. Clinical criteria for a limbic-predominant amnestic neurodegenerative syndrome [J]. Brain Commun, 2024, 6(4): fcae183.

[63] Ferreira D, Nordberg A, Westman E. Biological subtypes of Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Neurology, 2020, 94(10): 436-448.

[64] Chen PD, Yao HX, Tijms BM, et al. Four distinct subtypes of Alzheimer's disease based on resting-state connectivity biomarkers[J]. Biol Psychiatry, 2023, 93(9): 759-769.

[65] Tijms BM, Vromen EM, Mjaavatten O, et al. Cerebrospinal fluid proteomics in patients with Alzheimer's disease reveals five molecular subtypes with distinct genetic risk profiles[J]. Nat Aging, 2024, 4(1): 33-47.

[66] Tijms BM, Gobom J, Reus L, et al. Pathophysiological subtypes of Alzheimer's disease based on cerebrospinal fluid proteomics[J]. Brain, 2020, 143(12): 3776-3792.

[67] Neff RA, Wang MH, Vatansever S, et al. Molecular subtyping of Alzheimer's disease using RNA sequencing data reveals novel mechanisms and targets[J]. Sci Adv, 2021, 7(2): eabb5398.

（责任编辑：曾　玲）

本文引用格式：

周　娟，曾德阳，刘小畅，等. 基于临床表现和病理学特征的阿尔茨海默病临床亚型研究进展[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(4)：476-481.