

额颞叶变性患者认知功能和嗅觉功能特点

豆玉超 李雨晴 纪勇 李攀 周玉颖

【摘要】 目的 总结额颞叶变性患者的认知功能和嗅觉功能特点。**方法** 纳入 2014 年 7 月至 2017 年 4 月天津市环湖医院收治的 52 例额颞叶变性患者,采用简易智能状态检查量表(MMSE)和蒙特利尔认知评价量表(MoCA)评估认知功能、神经精神科问卷(NPI)评估神经精神行为,T&T 嗅觉计定量检查(29 例)和嗅觉 fMRI(6 例)评估嗅觉功能,¹⁸F-脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)PET(6 例)评估脑组织葡萄糖代谢。**结果** 52 例患者认知功能障碍主要表现为执行功能障碍占 71.15%(37/52),脱抑制占 59.62%(31/52),淡漠占 44.23%(23/52),缺乏同情心占 40.38%(21/52),记忆力减退占 32.69%(17/52),口欲亢进占 25%(13/52),语言障碍占 3.85%(2/52)。MMSE 评分为 18(4, 20),MoCA 评分为 11(3, 15)且视空间与执行功能、注意力、语言功能、抽象力、延迟回忆、定向力评分均低于正常参考值;NPI 评分为 24(7, 39),主要表现为情感淡漠、易激惹、激越、情绪高涨/欣快。根据 T&T 嗅觉计定量检查识别域,嗅觉正常 1 例(3.45%),轻度嗅觉减退 12 例(41.38%),中度嗅觉减退 9 例(31.03%),重度嗅觉减退 5 例(17.24%),嗅觉丧失 2 例(6.90%);嗅觉 fMRI 显示,由低浓度至高浓度(0.10%、0.33%、1.00%)依次进行气体刺激时,患者对气味产生适应。¹⁸F-FDG PET 显示,对称性(2 例)或非对称性(4 例)额叶和(或)颞叶为主的葡萄糖低代谢。**结论** 额颞叶变性患者以执行功能障碍和神经精神行为异常多见,记忆障碍出现较晚;亦可出现嗅觉功能异常,但是嗅觉适应能力仍存在。神经心理学测验联合 ¹⁸F-FDG PET 有助于早期诊断与鉴别诊断。

【关键词】 额颞叶变性; 认知障碍; 嗅觉障碍; 神经心理学测验; 磁共振成像; 正电子发射断层显像术; 氟脱氧葡萄糖 F18

Cognitive and olfactory function profiles of frontotemporal lobar degeneration

DOU Yu-chao, LI Yu-qing, JI Yong, LI Pan, ZHOU Yu-ying

Department of Neurology, Tianjin Huanhu Hospital; Tianjin Key Laboratory of Cerebral Vascular and Neurodegenerative Diseases, Tianjin 300350, China

Corresponding author: ZHOU Yu-ying (Email: qiyong789@sina.cn)

【Abstract】 Objective To describe the cognitive and olfactory function profiles of frontotemporal lobar degeneration (FTLD). **Methods** A total of 52 FTLD patients admitted to Tianjin Huanhu Hospital from July 2014 to April 2017 were enrolled. Cognitive function was assessed by the Mini-Mental State Examination (MMSE) and Montreal Cognitive Assessment (MoCA), and neuropsychiatric behavior was assessed by Neuropsychiatric Inventory (NPI). Quantitative olfactory function was assessed by T&T olfactory meter and olfactory fMRI, and changes in glucose metabolism in brain tissues were assessed by ¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose (¹⁸F-PDG) PET. **Results** The cognitive dysfunction of 52 patients was mainly manifested as executive dysfunction (71.15%, 37/52), disinhibition (59.62%, 31/52), indifference (44.23%, 23/52), lack of empathy (40.38%, 21/52), memory loss (32.69%, 17/52), hyperstomia (25%, 13/52) and language disorder (3.85%, 2/52). MMSE score was 18 (4, 20), MoCA score was 11 (3, 15), and visuospatial and executive function, attention, language function, abstraction, delayed recall, and orientation were all lower than normal reference values. NPI score was 24 (7, 39), and the main manifestations were apathetic, irritable, excited, and high/euphoric. According to the T&T olfactory meter recognition domain, one case (3.45%) had normal sense of smell, 12 cases (41.38%) had mild hyposmia, 9 cases (31.03%) had moderate hyposmia, 5 cases (17.24%) had severe hyposmia, and 2 cases (6.90%) had anosmia. Olfactory fMRI

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2021.11.009

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:81801076)

作者单位:300350 天津市环湖医院神经内科 天津市脑血管与神经变性重点实验室

通讯作者:周玉颖,Email:qiyong789@sina.cn

showed that patients developed adaptation to odor when olfactory stimulation with gas concentration was successively from low to high (0.10%, 0.33%, 1.00%). ^{18}F -FDG PET showed symmetric (2 cases) or asymmetric (4 cases) predominance of the frontal and/or temporal lobes. **Conclusions** In FTLD patients, executive dysfunction and neuropsychiatric behavior abnormalities were more common, while memory impairment appeared later. Abnormal olfactory function may also occur, but olfactory adaptation still exists. Neuropsychological test combined with ^{18}F -FDG PET is helpful for early diagnosis and differential diagnosis.

【Key words】 Frontotemporal lobar degeneration; Cognition disorders; Olfaction disorders; Neuropsychological tests; Magnetic resonance imaging; Positron - emission tomography; Fluorodeoxyglucose F18

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China for Young Scientists (No. 81801076).

Conflicts of interest: none declared

额颞叶变性(FTLD)是以痴呆症状和运动症状为特点的神经营养病,影像学主要表现为进行性额叶和(或)颞叶萎缩^[1],占全部痴呆类型的20%,仅次于阿尔茨海默病和路易体痴呆(DLB)^[2]。额颞叶变性的主要类型包括额颞叶痴呆伴运动神经元病(FTD-MND)、语义变异型原发性进行性失语(svPPA)、行为异常型额颞叶痴呆(bvFTD)、非流利性变异型原发性进行性失语(nfvPPA)、皮质基底节变性(CBD)等^[3]。然而仅依靠临床和影像学表现对额颞叶变性进行早期诊断及与其他类型痴呆鉴别诊断仍有困难,因此,探究新的生物学标志物和辅助检查显得极为重要。本研究回顾总结天津市环湖医院诊断与治疗的52例额颞叶变性患者的认知功能和嗅觉功能特点,以期对疾病早期诊断与鉴别诊断提供新的视角。

资料与方法

一、临床资料

1. 纳入标准 (1)额颞叶变性的诊断标准符合1998年Neary等^[4]的额颞叶变性临床诊断标准以及2011年Rascovsky等^[5]修订的额颞叶变性诊断标准。(2)由至少2位富有临床经验的神经内科医师诊断为很可能的(probable)额颞叶变性。

2. 排除标准 (1)无法配合完成神经心理学测验。(2)既往有肿瘤、颅脑创伤、中毒、癫痫病史等。(3)合并心、肝、肺、肾功能障碍。(4)合并精神病。

3. 一般资料 选择2014年7月至2017年4月在天津市环湖医院神经内科门诊就诊的额颞叶变性患者共52例,男性21例,女性31例;年龄45~73岁,平均(63.71±6.14)岁;发病年龄42~73岁,平均(61.42±6.02)岁;受教育程度2~15年,平均(9.32±

4.11)年;病程0.50~6.00年,中位病程2.00(1.27, 3.27)年;既往存在痴呆家族史9例(17.31%),合并高血压12例(23.08%)、冠心病5例(9.62%)、糖尿病6例(11.54%)、高脂血症15例(28.85%),甲状腺疾病病史1例(1.92%)、缺血性卒中病史2例(3.85%),吸烟史8例(15.38%)、饮酒史4例(7.69%);认知功能障碍表现为执行功能障碍占71.15%(37/52),脱抑制占59.62%(31/52),淡漠占44.23%(23/52),缺乏同情心占40.38%(21/52),记忆力减退占32.69%(17/52),口欲亢进占25%(13/52),语言障碍占3.85%(2/52);27例(51.92%)病程中出现非特异性症状,包括失眠占48.08%(25/52)、焦虑占13.46%(7/52)、幻觉占9.62%(5/52)、妄想占5.77%(3/52)。

二、研究方法

1. 神经心理学测验 由2位经过专业培训的神内科医师进行神经心理学测验。(1)认知功能:采用简易智能状态量表(MMSE)和蒙特利尔认知评价量表(MoCA)评估认知功能。MMSE量表包括定向力(10分)、记忆力(3分)、注意力和计算力(5分)、回忆能力(3分)、语言功能(9分)共5项内容,总评分为30,评分<26为存在认知功能障碍,受教育程度≤12年者评分加1用于校正偏倚。MoCA量表包括视空间与执行功能(5分)、命名能力(3分)、注意力(6分)、语言功能(3分)、延迟回忆(5分)、抽象力(2分)、定向力(6分)共7项内容,总评分为30,评分<26为存在认知功能障碍,受教育程度≤12年者评分加1以校正偏倚。(2)神经精神行为:采用神经精神科问卷(NPI)评估神经精神行为。该问卷包括妄想、幻觉、激越、抑郁、焦虑、情绪高涨/欣快、情感淡漠、脱抑制、易激惹、异常运动行为、睡眠、食欲和进食障碍共12项内容,每项评分为12,总评分为

144, 评分越高、神经精神行为障碍越严重。

2. 嗅觉功能评估 (1) T&T 嗅觉计定量检查: 采用 T&T 嗅觉计定量检测试剂盒(日本第一药品产业株式会社), 将 5 种嗅素(苯乙醇、甲基环戊烯酮、异戊酸、十一烷酸内酯、粪臭素)各稀释 10 倍, 并选择 ($10 \times 10^{-6} \sim 100$)/5 ml 共 8 种浓度, 分别以 5、4、3、2、1、0、-1、-2 表示, 其中 0 为正常阈值、5 为最高浓度、-2 为最低浓度。以 15.00 cm × 0.70 cm 的无味滤纸前端蘸 1 cm 长度的嗅素液, 置于患者前鼻孔下方 1~2 cm 处, 嗅闻 2~3 次, 依次由低浓度至高浓度进行检测^[6]。首先测试检知阈(能刚感觉到有气味, 但不能分辨到底为何气味时的浓度作为嗅觉的检知阈), 再测试识别阈(以刚能够分辨气味的浓度作为嗅觉的识别阈), 根据识别阈将嗅觉功能分为 6 级, < -1.00 为嗅觉亢进, -1.00 ~ 1.00 为嗅觉正常, > 1.00 ~ 2.50 为轻度嗅觉减退, > 2.50 ~ 4.00 为中度嗅觉减退, > 4.00 ~ 5.50 为重度嗅觉减退, > 5.50 为嗅觉丧失。(2) 嗅觉 fMRI 检查: 采用美国 Emerging Tech Trans LLC 公司生产的嗅觉刺激器, 精确控制不同气味源转换, 以薰衣草溶液(0.10%、0.33%、1.00%)挥发气体作为刺激试剂, 依次由低浓度至高浓度进行刺激, 每种浓度连续刺激 5 次, 刺激时间为 6 s。于任务态行嗅觉 fMRI 检查, 采用德国 Siemens 公司生产的 Trio Tim 3.0T MRI 扫描仪和 32 通道头部线圈。受试者呈仰卧位, 固定头部, 闭眼状态, 采用多次激发回波平面成像(MB-EPI)分别于 3 种重复时间(500、1000 和 3000 ms)下行血氧水平依赖性 fMRI (BOLD-fMRI)。随后采用英国 UCL Wellcome Trust Centre 中心开发的 SPM8 软件包进行图像处理与分析, 对预处理后的嗅觉 BOLD 图像按照事件相关设计参数建立激活模型, 以评估各脑区像素激活情况, 生成 SPM.BAT 数据集文件; 利用 SPM8 分析以双侧初级嗅觉皮质(POC)为兴趣区(ROI)内的激活体素数。

3. ¹⁸F-FDG PET 显像 采用德国 Siemens 公司生产的 EXACT HR+ 型 PET/CT 扫描仪, 示踪剂 ¹⁸F-脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)由美国 CTI 公司生产的 RDS 111 型回旋加速器及其配置的化学合成模块自行制备, 放射化学纯度和标记率 > 99%。检测前控制患者血糖 < 6.70 mmol/L, 静脉注射 ¹⁸F-FDG 370 ~ 740 MBq, 静息 50 min 后, 先行头部 CT 扫描以衰减校正, 随后采用三维模式采集 PET 数据。PET 数据处理采用有序子集最大似然法(OSEM)方式迭代重建为 128 ×

表 1 额颞叶变性患者 MoCA 量表各项分评分

Table 1. MoCA subitem score of FTLD patients

认知域	正常参考值	评分 [$M(P_{25}, P_{75})$]
视空间与执行功能	5	1.00(1.00, 3.00)
命名能力	3	1.00(1.00, 4.00)
注意力	6	4.00(1.00, 5.00)
语言功能	3	0.50(0.50, 1.50)
抽象力	2	0.00(0.00, 0.75)
延迟回忆	5	1.50(0.00, 3.00)
定向力	6	2.00(1.00, 5.00)

128 矩阵, 行 5 mm 的高斯平滑, 最终获得体素约 2.44 mm 的图像(横断面、冠状面和矢状位)。

结 果

本组 52 例患者, 认知功能方面, MMSE 评分 5 ~ 28, 中位评分 18(4, 20); MoCA 评分 1 ~ 27, 中位评分 11(3, 15), 且视空间与执行功能、注意力、语言功能、抽象力、延迟回忆和定向力评分均低于正常参考值(表 1)。神经精神行为方面, NPI 评分为 0 ~ 79, 中位评分为 24(7, 39), 主要表现为情感淡漠占 55.77%(29/52), 其次依次为易激惹占 50%(26/52)、激越占 46.15%(24/52), 情绪高涨/欣快最少, 占 13.46%(7/52)。

本组有 29 例患者行 T&T 嗅觉计定量检查, 检知域为 -2.00 ~ 5.00, 中位值 2.00(2.00, 3.60); 识别域为 -1.40 ~ 6.00, 中位值为 4.40(3.50, 5.10)。根据识别域, 嗅觉正常 1 例(3.45%), 其检知域为 -1, 识别域为 -2; 嗅觉功能异常者 28 例(96.55%), 其中轻度嗅觉减退 12 例(41.38%)、中度嗅觉减退 9 例(31.03%)、重度嗅觉减退 5 例(17.24%)、嗅觉丧失 2 例(6.90%), 主观嗅觉测试表明额颞叶变性患者大多存在嗅觉功能异常。本组有 6 例患者行嗅觉 fMRI 检查, 气体刺激浓度为 0.10% 时未检测到双侧初级嗅觉皮质的激活体素, 刺激浓度增至 0.33% 时双侧初级嗅觉皮质激活体素数量明显增加, 但刺激浓度持续增至 1.00% 时未检测到双侧初级嗅觉皮质的激活体素, 表明气体刺激浓度由低至高依次进行嗅觉刺激时, 额颞叶变性患者可对气味产生适应, 提示其嗅觉适应能力仍存在(图 1)。

本组有 6 例患者行 ¹⁸F-FDG PET 显像, 表现为对称性(2 例)或非对称性(4 例)额叶和(或)颞叶为主的葡萄糖低代谢, 伴皮质下核团(杏仁核、海马、尾

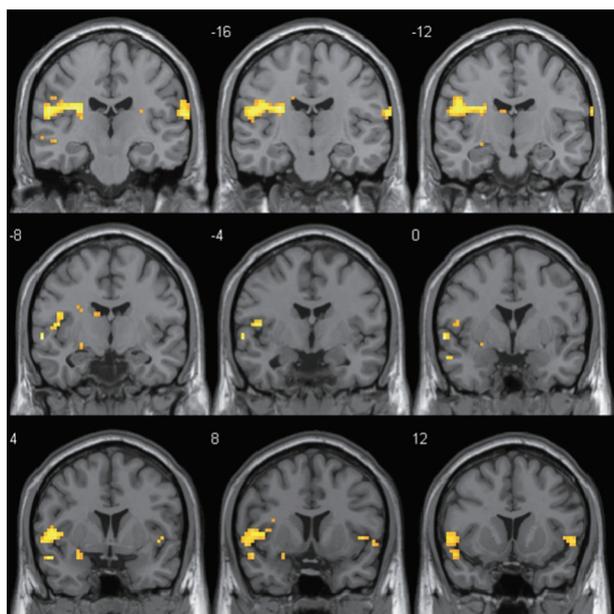
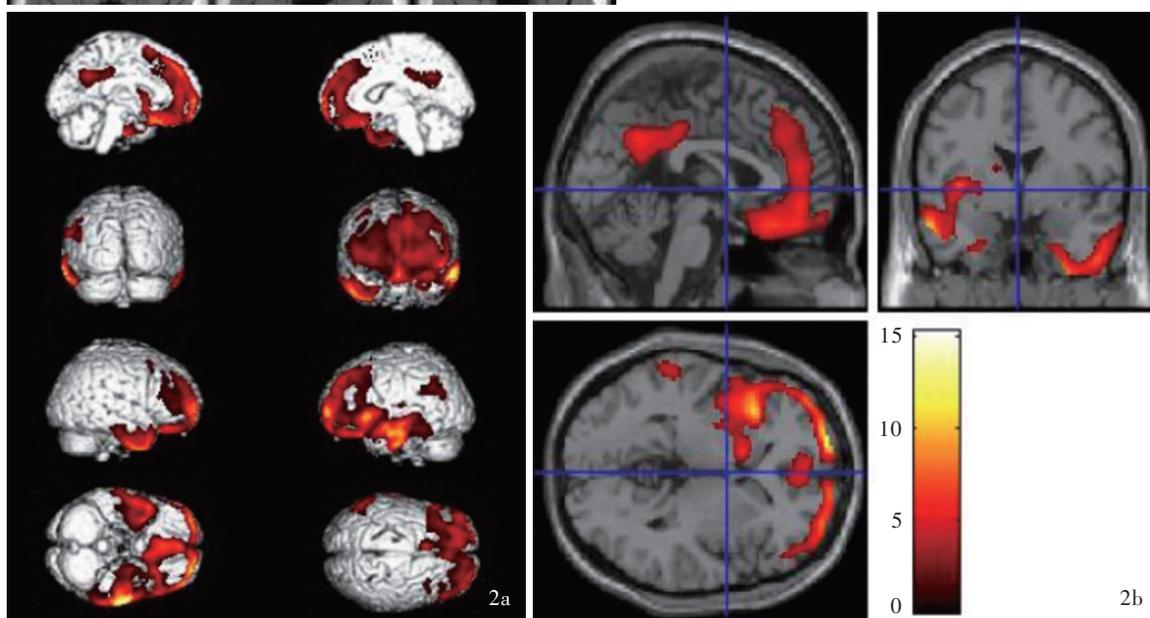


图1 额颞叶变性患者嗅觉fMRI显示,刺激浓度增至0.33%时双侧初级嗅觉皮质激活体素数明显增加(黄色区域所示) 图2 额颞叶变性患者¹⁸F-FDG PET显示,双侧额叶、扣带回、右侧额叶外侧、左侧岛叶和顶叶、左侧尾状核和壳核葡萄糖代谢减低(红色和黄色区域所示) 2a 三维重建¹⁸F-FDG PET 2b 矢状位、冠状位和横断面¹⁸F-FDG PET

Figure 1 Olfactory fMRI in patient with FTLT showed a significant increase in the number of activated voxels in the bilateral primary olfactory cortex when the stimulus concentration increased to 0.33% (yellow areas indicate). Figure 2 ¹⁸F-FDG PET of one FTLT patient showed reduced glucose metabolism (red and yellow areas indicate) in bilateral frontal, cingulate gyrus, right lateral temporal, left insula and parietal lobe, left caudate nucleus and putamen. 3D reconstruction ¹⁸F-FDG PET (Panel 2a). Sagittal, coronal and axial views of ¹⁸F-FDG PET (Panel 2b).



状核、纹状体、豆状核和下丘脑等)葡萄糖代谢减低(图2)。

讨 论

近年在痴呆的众多病因研究中,针对最常见病因阿尔茨海默病的研究较为深入,而另一重要病因额颞叶变性相关研究较少。额颞叶痴呆作为额颞叶变性的子集^[7],二者极易混淆,额颞叶痴呆系以精神行为异常、执行和语言功能障碍为主要表现的痴呆症候群,主要包括语义变异型原发性进行性失语、行为异常型额颞叶痴呆、非流利性变异型原发

性进行性失语;额颞叶变性不仅具有上述痴呆症状,还表现为运动障碍症状,包括额颞叶痴呆伴运动神经元病、皮质基底节变性、进行性核上性麻痹。额颞叶变性的临床、影像学 and 病理学特征呈现异质性,是导致痴呆的重要病因。有文献报道,额颞叶变性好发于45~65岁的中老年人,平均发病年龄为(62.55±9.22)岁^[8-9]。本研究患者平均发病年龄为(61.42±6.02)岁,通过MMSE和MoCA量表筛查发现绝大多数患者存在认知功能障碍,表现为视空间执行功能、注意力、语言功能、抽象力和延迟回忆等认知域降低,NPI问卷筛查显示神经精神行为异常

表现为情感淡漠、易激惹、激越、情绪高涨/欣快等。

阿尔茨海默病和额颞叶痴呆是导致老年人认知功能障碍和神经功能障碍的两种神经变性病。阿尔茨海默病好发于 ≥ 65 岁老年人,而额颞叶痴呆则是 < 65 岁人群痴呆的常见原因。尽管两种疾病最终均导致认知功能障碍,但二者日常生活活动能力的界定尚无确切标准,给临床诊断带来困扰^[10]。Tu 等^[11]认为,额颞叶痴呆患者记忆力和定向力均优于阿尔茨海默病。Cotelli 等^[12]通过比较额颞叶痴呆与阿尔茨海默病患者,发现额颞叶痴呆主要表现为额叶执行功能障碍。国内李攀等^[13]的研究显示,额颞叶痴呆和阿尔茨海默病患者均存在记忆力损害,但后者记忆力损害更明显且同时伴显著定向力障碍,而前者定向力则相对保留,该项研究还分析 MoCA 量表各分项评分结果,发现额颞叶痴呆患者执行功能、语言功能、抽象力明显下降,与本研究结果相一致。

国外研究显示,嗅觉减退与阿尔茨海默病密切相关,阿尔茨海默病早期即已存在嗅觉减退,因此认为,嗅觉减退可以作为阿尔茨海默病的早期诊断指标^[14]。Jobin 等^[15]的研究显示,嗅觉减退患者发展为轻度认知损害(MCI)的风险是嗅觉功能正常者的 1.50 倍。额颞叶痴呆患者可出现不同程度的嗅觉障碍,Alves 等^[16]比较不同类型痴呆研究发现,阿尔茨海默病和额颞叶痴呆患者均存在嗅觉障碍,但后者程度较轻,可保留部分感知气味的能力,但无法正确辨认气味类型。Silva 等^[17]的气味鉴别试验显示,额颞叶痴呆患者的嗅觉功能与阿尔茨海默病患者相似,均显著低于正常对照者,且痴呆严重程度与嗅觉识别能力呈负相关。Carnemolla 等^[18]发现,行为异常型额颞叶痴呆患者存在嗅觉障碍,早期易误诊为抑郁症,但抑郁症患者嗅觉功能较少受到影响,故嗅觉功能检测可避免误诊。Omar 等^[19]和 Piwnica-Worms 等^[20]的研究显示,与正常对照组相比,行为变异型额颞叶痴呆、进行性非流利性失语和语义性痴呆(SD)患者气味识别能力均明显降低,而三者之间差异无统计学意义。目前,国内关于额颞叶变性与嗅觉功能的研究较少,本研究 29 例患者采用 T&T 嗅觉计定量检查这一主观嗅觉测试,1 例(3.45%)嗅觉正常,12 例(41.38%)轻度嗅觉减退,9 例(31.03%)中度嗅觉减退,5 例(17.24%)重度嗅觉减退,2 例(6.90%)嗅觉丧失,表明额颞叶变性患者在嗅觉检知阈和识别阈方面均存在不同程度

异常;6 例患者进一步行嗅觉 fMRI 检查,由低浓度至高浓度(0.10%、0.33%、1.00%)依次进行气体刺激时对气味产生适应,提示额颞叶变性患者的嗅觉适应能力仍存在。

¹⁸F-FDG PET 显像显示,额叶和颞叶葡萄糖低代谢是额颞叶变性的特征性改变^[21-22]。¹⁸F-FDG PET 评估葡萄糖代谢改变可以有效反映神经元功能障碍,为不同痴呆类型的诊断特别是早期诊断提供有价值的互补信息。同时,¹⁸F-FDG PET 还可以用于疾病的分期诊断和鉴别诊断,由于脑组织葡萄糖低代谢模式与认知功能障碍类型和严重程度密切相关,且在不同神经变性病甚至同种疾病不同变异中各异^[23]。本研究有 6 例患者行¹⁸F-FDG PET 显像,可见对称性或非对称性额叶和(或)颞叶为主的葡萄糖低代谢改变,符合文献报道的额颞叶变性影像学特点。

综上所述,本研究采用神经心理学测验评估认知功能、T&T 嗅觉计定量检查和嗅觉 fMRI 评估嗅觉功能、¹⁸F-FDG PET 评估脑组织葡萄糖代谢,为额颞叶变性的诊断与鉴别诊断提供新的视角。但是由于本研究是对临床病例的回顾性描述性分析,且仅为单中心研究,未进行对照,对最终结果造成一定影响;未行 MMSE 量表各分项评分,未能全面分析各认知域;行嗅觉 fMRI 检查的样本量较小(仅 6 例),且未设置正常对照组,未能真正反映嗅觉刺激任务态下正常对照者与额颞叶变性患者的 fMRI 差异,未能明确揭示嗅觉功能检测在额颞叶变性诊断与鉴别诊断中的价值,因此,本研究尚存在一定的局限性。今后尚待开展大样本随机对照队列研究进一步证实。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Liu Q, Jia WL, Zhang MM, Liu C, Zhang YM. Clinical progress of frontotemporal lobe degeneration [J]. Zhongguo Yi Kan, 2020, 55:840-843. [刘琪, 贾伟丽, 张美美, 刘畅, 张玉梅. 额颞叶变性的临床研究进展[J]. 中国医刊, 2020, 55:840-843.]
- [2] Perry DC, Brown JA, Possin KL, Datta S, Trujillo A, Radke A, Karydas A, Kornak J, Sias AC, Rabinovici GD, Gorno-Tempini ML, Boxer AL, De May M, Rankin KP, Sturm VE, Lee SE, Matthews BR, Kao AW, Vossel KA, Tartaglia MC, Miller ZA, Seo SW, Sidhu M, Gaus SE, Nana AL, Vargas JNS, Hwang JL, Ossenkoppele R, Brown AB, Huang EJ, Coppola G, Rosen HJ, Geschwind D, Trojanowski JQ, Grinberg LT, Kramer JH, Miller BL, Seeley WW. Clinicopathological correlations in behavioural variant frontotemporal dementia [J]. Brain, 2017, 140: 3329-3345.
- [3] Mesulam MM, Weintraub S. Is it time to revisit the

- classification guidelines for primary progressive aphasia [J]? *Neurology*, 2014, 82:1108-1109.
- [4] Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, Freedman M, Kertesz A, Robert PH, Albert M, Boone K, Miller BL, Cummings J, Benson DF. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria [J]. *Neurology*, 1998, 51:1546-1554.
- [5] Rasovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, van Swieten JC, Seelaar H, Dopper EG, Onyike CU, Hillis AE, Josephs KA, Boeve BF, Kertesz A, Seeley WW, Rankin KP, Johnson JK, Gorno-Tempini ML, Rosen H, Prileau-Latham CE, Lee A, Kipps CM, Lillo P, Piguet O, Rohrer JD, Rossor MN, Warren JD, Fox NC, Galasko D, Salmon DP, Black SE, Mesulam M, Weintraub S, Dickerson BC, Diehl-Schmid J, Pasquier F, Deramecourt V, Lebert F, Pijnenburg Y, Chow TW, Manes F, Grafman J, Cappa SF, Freedman M, Grossman M, Miller BL. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia [J]. *Brain*, 2011, 134(Pt 9):2456-2477.
- [6] Tonacci A, Billeci L. Olfactory testing in frontotemporal dementia: a literature review [J]. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 2018, 33:342-352.
- [7] Coyle-Gilchrist IT, Dick KM, Patterson K, Vázquez Rodríguez P, Wehmann E, Wilcox A, Lansdall CJ, Dawson KE, Wiggins J, Mead S, Brayne C, Rowe JB. Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes [J]. *Neurology*, 2016, 86:1736-1743.
- [8] Younes K, Miller BL. Frontotemporal dementia: neuropathology, genetics, neuroimaging, and treatments [J]. *Psychiatr Clin North Am*, 2020, 43:331-344.
- [9] Peng DT. New international guidelines and consensus in the field of cognitive impairment [J]. *A Er Ci Hai Mo Bing Ji Xiang Guan Bing*, 2020, 3:174-176. [彭丹涛. 国际新近认知障碍领域指南及共识 [J]. 阿尔茨海默病及相关病, 2020, 3:174-176.]
- [10] Hernandez I, Fernandez MV, Tarraga L, Boada M, Ruiz A. Frontotemporal Lobar Degeneration (FTLD): review and update for clinical neurologists [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2018, 15:511-530.
- [11] Tu S, Spiers HJ, Hodges JR, Piguet O, Hornberger M. Egocentric versus allocentric spatial memory in behavioral variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 59:883-892.
- [12] Cotelli M, Manenti R, Brambilla M, Gobbi E, Ferrari C, Binetti G, Cappa SF. Cognitive telerehabilitation in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and frontotemporal dementia: a systematic review [J]. *J Telemed Telecare*, 2019, 25:67-79.
- [13] Li P, Zhou YY, Tian ZY, Lu D, Zhang HH, Liu S. Comparative analysis of cognitive function and neuropsychiatric behavior between Alzheimer's disease and frontotemporal dementia patients [J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2014, 47:610-616. [李攀, 周玉颖, 田志岩, 陆达, 张惠红, 刘帅. 额颞叶痴呆和阿尔茨海默病患者认知功能及神经精神行为比较 [J]. 中华神经科杂志, 2014, 47:610-616.]
- [14] Chen H, Ji DX, Yin JZ. Diagnostic value of olfactory function evaluation in different types of dementia [J]. *Guo Ji Yi Xue Fang She Xue Za Zhi*, 2019, 42:409-412. [陈红, 纪东旭, 尹建忠. 嗅觉功能评价在不同痴呆类型诊断中的价值 [J]. 国际医学放射学杂志, 2019, 42:409-412.]
- [15] Jobin B, Zahal R, Bussièrès EL, Frasnelli J, Boller B. Olfactory identification in subjective cognitive decline: a meta-analysis [J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 79:1497-1507.
- [16] Alves J, Petrosyan A, Magalhães R. Olfactory dysfunction in dementia [J]. *World J Clin Cases*, 2014, 2:661-667.
- [17] Silva MME, Viveiros CP, Kotsifas NJE, Duarte A, Dib E, Mercer PBS, Pessoa RR, Witt MCZ. Olfactory impairment in frontotemporal dementia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Dement Neuropsychol*, 2019, 13:154-161.
- [18] Camemolla SE, Hsieh JW, Sipione R, Landis BN, Kumfor F, Piguet O, Manuel AL. Olfactory dysfunction in frontotemporal dementia and psychiatric disorders: a systematic review [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2020, 118:588-611.
- [19] Omar R, Mahoney CJ, Buckley AH, Warren JD. Flavour identification in frontotemporal lobar degeneration [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84:88-93.
- [20] Piwnica-Worms KE, Omar R, Hailstone JC, Warren JD. Flavour processing in semantic dementia [J]. *Cortex*, 2010, 46:761-768.
- [21] Wang P, Zhang HH, Wang Y, Zhang M, Chen Y, Xu XL, Zhou YY. Characteristics of cognitive - neuropsychiatric behavioural features and ¹⁸F-FDG PET images in progressive supranuclear palsy and behavioral variant frontotemporal dementia [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2020, 20:813-820. [王盼, 张惠红, 王艳, 张淼, 陈嫻, 徐小林, 周玉颖. 进行性核上性麻痹与行为异常型额颞叶痴呆患者认知-精神行为及¹⁸F-FDG PET 显像特征研究 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2020, 20:813-820.]
- [22] Thijssen EH, La Joie R, Wolf A, Strom A, Wang P, Iaccarino L, Bourakova V, Cobigo Y, Heuer H, Spina S, VandeVrede L, Chai X, Proctor NK, Airey DC, Shcherbinin S, Duggan Evans C, Sims JR, Zetterberg H, Blennow K, Karydas AM, Teunissen CE, Kramer JH, Grinberg LT, Seeley WW, Rosen H, Boeve BF, Miller BL, Rabinovici GD, Dage JL, Rojas JC, Boxer AL; Advancing Research and Treatment for Frontotemporal Lobar Degeneration (ARTFL) investigators. Diagnostic value of plasma phosphorylated tau181 in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration [J]. *Nat Med*, 2020, 26:387-397.
- [23] Chételat G, Arbizu J, Barthel H, Garibotto V, Law I, Morbelli S, van de Giessen E, Agosta F, Barkhof F, Brooks DJ, Carrillo MC, Dubois B, Fjell AM, Frisoni GB, Hansson O, Herholz K, Hutton BF, Jack CR Jr, Lammertsma AA, Landau SM, Minoshima S, Nobili F, Nordberg A, Ossenkoppele R, Oyen WJG, Perani D, Rabinovici GD, Scheltens P, Villemagne VL, Zetterberg H, Drzezga A. Amyloid-PET and ¹⁸F-FDG-PET in the diagnostic investigation of Alzheimer's disease and other dementias [J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19:951-962.

(收稿日期: 2021-11-05)

(本文编辑: 柏钰)