

·临床研究·

帕金森病痴呆和路易体痴呆在¹¹C-PIB PET/CT 脑显像及脑脊液检测中的差异分析

张宗鹏 吴锐先 郭佳 陆国秀 王治国 张国旭

北部战区总医院核医学科, 沈阳 110840

通信作者: 王治国, Email: wangzhiguo5778@163.com

【摘要】目的 通过¹¹C-匹兹堡化合物 B(PIB)PET/CT 显像及脑脊液中不同蛋白的检测, 分析帕金森病痴呆(PDD)和路易体痴呆(DLB)患者在影像学 and 生物标志物方面的差异。**方法** 选取 2011 年 6 月至 2018 年 2 月已被临床诊断为 PDD 患者 10 例(PDD 组), 其中男性 6 例、女性 4 例, 年龄 57~79(69.90±6.57)岁; DLB 患者 11 例(DLB 组), 其中男性 6 例、女性 5 例, 年龄 62~80(71.09±5.65)岁。使用¹¹C-PIB PET/CT 进行脑扫描, 分别测定额叶、顶叶、颞叶、枕叶、丘脑、纹状体与小脑的平均标准化摄取值(SUV_{mean})的比值。采用双抗夹心酶联免疫吸附法测定脑脊液中 tau 蛋白、β 淀粉样蛋白 42(Aβ₄₂)和丛生蛋白的浓度。2 组患者不同脑区相对于小脑的 SUV_{mean} 比值、脑脊液不同蛋白水平的比较, 均采用 *t* 检验。**结果** DLB 患者各脑区相对于小脑的¹¹C-PIB SUV_{mean} 的比值均高于 PDD 患者, 且 2 组在额叶(DLB 组: 1.52±0.28, PDD 组: 1.21±0.25)、纹状体(DLB 组: 1.46±0.26, PDD 组: 1.20±0.21)之间的差异有统计学意义(*t* = -2.596、-2.504, *P* = 0.018、0.022)。DLB 组的 tau 蛋白水平 [(582.7±304.50) ng/L] 高于 PDD 组 [(344.10±133.37) ng/L], 而 Aβ₄₂、丛生蛋白的水平 [(491.73±136.54) ng/L、(5219.45±1999.10) μg/L] 均低于 PDD 组 [(644.70±311.77) ng/L、(8358.30±3014.51) μg/L], 且 2 组之间 tau 蛋白和丛生蛋白的水平差异均有统计学意义(*t* = -2.283、2.838, *P* = 0.034、0.011)。**结论** PDD 和 DLB 在¹¹C-PIB PET/CT 脑显像及脑脊液检测中存在多项明显差异, 可为临床的鉴别诊断提供依据。

【关键词】 正电子发射断层显像计算机体层摄影术; 帕金森病痴呆; 路易体痴呆; 脑脊液; 匹兹堡化合物 B

基金项目: 辽宁省自然科学基金(20170540927)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.03.001

Analysis of the differences between Parkinsons disease dementia and dementia with Lewy bodies in ¹¹C-PIB PET/CT brain imaging and cerebrospinal fluid test

Zhang Zongpeng, Wu Ruixian, Guo Jia, Lu Guoxiu, Wang Zhiguo, Zhang Guoxu

Department of Nuclear Medicine, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110840, China

Corresponding author: Wang Zhiguo, Email: wangzhiguo5778@163.com

【Abstract】 Objective To analyze differences in the imaging and biomarkers of patients with Parkinson disease dementia(PDD) and those with dementia with Lewy bodies(DLB) by ¹¹C-pittsburgh compound B(PIB) PET/CT imaging and testing of different proteins in the cerebrospinal fluid. **Methods** A total of 10 PDD patients(PDD group) including six males and four females, aged 57-79 years(mean, 69.9±6.57 years) and 11 DLB patients(DLB group) including six males and five females, aged 62-80 years(mean, 71.09±5.65 years), clinically diagnosed from June 2011 to February 2018 were recruited to this study. Brain scans were performed using ¹¹C-PIB PET/CT to measure the mean standardized uptake value(SUV_{mean}) ratios of the frontal lobe, parietal lobe, temporal lobe, occipital lobe, thalamus, and striatum to cerebellum. The concentrations of tau, amyloid β-protein42(Aβ₄₂), and

cluster proteins in the cerebrospinal fluid were determined by double-antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. *T* test was used to compare the SUV_{mean} ratio of different brain regions to that of the cerebellum, as well as the protein levels of cerebrospinal fluid between the two groups.

Results The ratio of ^{11}C -PIB SUV_{mean} in each brain region relative to that in the cerebellum was higher in DLB patients than in PDD patients, and differences between the two groups in the frontal lobe(DLB group: 1.52 ± 0.28 , PDD group: 1.21 ± 0.25) and striatum(DLB group: 1.46 ± 0.26 , PDD group: 1.20 ± 0.21) were statistically significant($t=-2.596, -2.504, P=0.018, 0.022$). Tau levels in the DLB group(582.7 ± 304.50 ng/L) were higher than those in the PDD group(344.10 ± 133.37 ng/L); by contrast, levels of $A\beta_{42}$ and cluster proteins(491.73 ± 136.54 ng/L, 5219.45 ± 1999.10 μ g/L) in the DLB group were lower than those in the PDD group(644.70 ± 311.77 ng/L, 8358.30 ± 3014.51 μ g/L). Tau and cluster proteins showed statistically significant differences between the two groups($t=-2.283, 2.838, P=0.034, 0.011$). **Conclusion** PDD and DLB show many obvious differences during ^{11}C -PIB PET/CT brain imaging and cerebrospinal fluid testing, and these differences can provide a basis for clinical differential diagnosis.

【 Key words 】 Positron emission tomography computed tomography; Parkinson disease dementia; Dementia with Lewy bodies; Cerebrospinal fluid; Pittsburgh compound B

Fund program: Natural Science Foundation of Liaoning Province(20170540927)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.03.001

帕金森病(Parkinson disease, PD)作为第二大神经退行性疾病影响着全球约1%的60岁以上人群,其中约40%的患者会发展成为帕金森病痴呆(Parkinson disease dementia, PDD)。相比同龄健康者,PD患者发展成为PDD的风险高6倍^[1]。而路易体痴呆(dementia with Lewy bodies, DLB)是仅次于阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的第二常见的神经变性痴呆。DLB较PDD更为常见,二者在临床表现上均有PD综合征、痴呆、自主神经异常等症状。国际通用的临床鉴别方法通常依据“一年法则”,即认知损害,如先于PD症状或在其发作一年之内出现,通常诊断为DLB;若认知损害出现在PD确诊一年之后,则为PDD^[2-3]。但因二者症状有较多相同之处,且部分患者临床症状不典型,症状演变常介于二者之间,诊断过程持续时间较长,不利于早期诊断、早期干预治疗,从而错过最佳治疗时期,临床实践中鉴别诊断的特异性低。DLB和PDD的病理特征均为路易体的形成,但 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, $A\beta$)在脑组织中的沉积和脑脊液中 $A\beta$ 蛋白、tau蛋白、丛生蛋白的水平也不同程度的与这两种疾病有关。采用 ^{11}C 标记的匹兹堡化合物B(pittsburgh compound B, PIB)进行PET显像,可检测 $A\beta$ 在脑内的分布情况。本研究通过分析PDD和DLB在 ^{11}C -PIB

PET/CT脑显像及脑脊液检测中存在的差异,旨在为临床提供对二者进行鉴别诊断的依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取我院2011年6月至2018年2月临床诊断为PDD的患者10例(PDD组),其中男性6例、女性4例,年龄57~79(69.90 ± 6.57)岁;DLB患者11例(DLB组),其中男性6例、女性5例,年龄62~80(71.09 ± 5.65)岁。纳入标准:①已被临床诊断为DLB或PDD;②具备足够的视力和听力水平,可独立完成相应的心理测试;③看护人能够提供有效的痴呆症状相关信息。排除标准:①严重抑郁症患者;②近几年有药物滥用史或大量饮酒史;③精神分裂症、分裂情感性障碍、躁郁症和有电休克治疗史;④过去5年内有肿瘤史。纳入的所有患者均进行系统的病史采集、专科查体及简易智能状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)的测试。所有患者或家属均签署了知情同意书。

1.2 PET/CT扫描

应用美国GE公司MINItrace回旋加速器和TRACELab FXc合成装置制备 ^{11}C -PIB。使用美国GE公司Discovery VCT TM PET/CT进行头部扫描,对PET图像进行衰减校正,数据迭代重建后

进行图像融合,分别得到横断位、矢状位和冠状位图像及融合图像。采用美国GE公司Advantage Workstation工作站进行图像后处理。¹¹C-PIB注射剂量均为3.7 MBq/kg,注射后40 min开始扫描,PET采集条件为三维模式,5 min/帧,共4帧。CT扫描条件为电压120 kV,电流300 mA,旋转时间1.0 s/r,层厚3.75 mm,矩阵512×512。扫描过程中确保头部摆正不动。图像由2名核医学科主治医师共同判读阅片,意见不一致时经协商达成一致。分别测定患者的额叶、顶叶、颞叶、枕叶、丘脑和纹状体的平均标准化摄取值(mean standardized uptake value, SUV_{mean}),并计算以上6个部位分别与小脑¹¹C-PIB SUV_{mean}的比值(称为SUV_{mean}比值)。

1.3 脑脊液的检测

对患者行腰椎穿刺术,抽取脑脊液2 mL于无菌的聚丙烯酰胺试管中,置于冰上,于4℃ 3500 r/min(半径15 cm)离心15 min,分装于-80℃冰箱中冻存待检。从采集标本到存入冰箱在4 h内完成,避免反复冻融。采用双抗夹心酶联免疫吸附

试剂盒(比利时Innogenetics NV公司)测定脑脊液中tau蛋白、Aβ₄₂和丛生蛋白的浓度。

1.4 统计学分析

应用SPSS 18.0软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,在方差齐的条件下,PDD和DLB患者的临床资料、不同脑区相对于小脑的¹¹C-PIB SUV_{mean}比值、脑脊液不同蛋白水平的比较,均采用两独立样本t检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料及检查结果

表1列出了21例受试者的基本信息,包括性别、年龄、MMSE评分、PD症状持续时间及痴呆确诊持续时间。由表2可见,2组患者在年龄和MMSE评分方面差异无统计学意义。因临床诊断参考了“一年法则”,故在PD症状的持续时间方面有较大差异,但从表1中也能看到有多例患者并不符合“一年法则”,如第3、8和15号患者。

表1 21例患者的临床诊断和基本信息

Table 1 Clinical diagnosis and basic information of 21 patients

序号	临床诊断	性别	年龄(岁)	MMSE评分(分)	帕金森病症状持续时间(年)	痴呆确诊时间(年)
1	PDD	男	69	27	8.6	2.3
2	PDD	男	72	19	10.8	3.5
3	PDD	男	67	24	4.3	3.8
4	PDD	男	74	21	13.2	3.9
5	PDD	男	57	22	5.6	1.1
6	PDD	男	73	23	12.3	4.5
7	PDD	女	76	20	18.9	5.9
8	PDD	女	62	25	3.8	2.8
9	PDD	女	79	17	15.9	5.8
10	PDD	女	70	18	7.1	2.9
11	DLB	男	63	18	2.4	2.6
12	DLB	男	62	16	1.5	0.7
13	DLB	男	80	11	3.6	3.3
14	DLB	男	69	15	3.1	3.0
15	DLB	男	73	26	2.6	1.1
16	DLB	男	78	20	5.1	7.6
17	DLB	女	71	29	3.9	5.0
18	DLB	女	76	24	4.3	6.2
19	DLB	女	68	24	3.2	5.0
20	DLB	女	70	19	4.7	5.8
21	DLB	女	72	17	4.5	7.0

注:表中,MMSE:简易智能状态检查量表;PDD:帕金森病痴呆;DLB:路易体痴呆。

2.2 不同脑区相对于小脑的¹¹C-PIB SUV_{mean} 比值

表3分别给出了PDD和DLB组的6处不同脑区(额叶、顶叶、颞叶、枕叶、丘脑、纹状体)相对于小脑的¹¹C-PIB SUV_{mean} 比值。DLB组各脑区的¹¹C-PIB SUV_{mean} 比值均高于PDD组, 2组之间额叶和纹状体的差异均有统计学意义。图1所示2例患者的PET/CT脑显像¹¹C-PIB脑分布图, 图中可见2例患者的额叶区对显像剂的摄取存在明显差异。

2.3 脑脊液的检测

由表4可见, DLB组的tau蛋白平均浓度高于PDD组, 而Aβ₄₂和丛生蛋白的平均浓度均低于PDD组, 且2组之间tau蛋白和丛生蛋白的浓度差异均有统计学意义。

3 讨论

一项基于MEDLINE和SCOPUS数据库的1585例患者的Meta分析指出, 对DLB诊断的灵敏度、特异度和准确率分别为60.2% (30.9~83.7%)、93.8% (83.8~97.6%)和79.7% (62.6~90.7%)^[4]。因此, 目前大约有20%的DLB的诊断是不准确的。且有患者在PD确诊的6年之前便可出现认知功能障碍, 所以“一年法则”也不是鉴别诊断PDD和DLB的最佳方法^[5]。有相关文献指出, 在两种疾病的早期阶段, DLB患者较PDD患者有更明显的认知功能障碍, 且与额叶和颞叶的机能障碍有关^[6]。近年来的研究表明, ¹¹C-PIB

与纤维性、弥漫性的淀粉体斑块均可结合, 且表现出较强的亲和力^[7]。弥漫性的淀粉体沉积不仅存在于AD和DLB患者的纹状体, 也可出现于DLB和淀粉样脑血管病患者的周边血管中^[8-9]。因此, 本研究采用¹¹C-PIB PET脑显像, 在6处不同脑区对PDD和DLB患者进行了对比, DLB患者各脑区的¹¹C-PIB SUV_{mean} 比值均高于PDD患者, 其中在额叶和纹状体中有显著差异。此结果说明DLB患者的淀粉体沉积较PDD患者更明显, 且在额叶和纹状体中尤为显著。目前的研究还不清楚淀粉体和路易体在病理上的结合是否加重了DLB患者记忆和认知方面的问题, 不过二者的结合却加快其痴呆的进程, 而在PDD患者脑中单独存在的路易体所导致的痴呆进程则相对缓慢^[10]。

PDD和DLB患者对¹¹C-PIB的摄取与脑脊液中Aβ₄₂的水平有关^[11]。体外研究结果表明, ¹¹C-PIB可与α突触核蛋白原纤维结合, 其亲和力高于Aβ₄₂, 且¹¹C-PIB不能与无Aβ斑块的DLB患者脑组织匀浆相结合, 这说明DLB患者脑中增加的¹¹C-PIB滞留与Aβ斑块高度相关^[12]。近期一项神经病理学的研究表明, 患者在痴呆发病前PD症状的持续时间与淀粉体斑块的密度呈负相关; 脑皮质的α突触核蛋白病理的严重程度与胆碱能神经的缺失程度呈正相关^[10], 而胆碱能和单胺能神经的缺失在DLB和PDD患者中均会导致认知障碍的发生。本研究中脑脊液检测结果表明, DLB

表2 2组患者临床资料的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of clinical data between the two groups($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	MMSE评分(分)	帕金森病症状持续时间(年)	痴呆确诊时间(年)
PDD组	10	69.90±6.57	21.60±3.20	10.05±5.06	3.65±1.50
DLB组	11	71.09±5.65	19.91±5.34	3.54±1.10	4.30±2.32
t值		-0.447	0.868	4.169	-0.754
P值		0.660	0.396	0.001	0.460

注: 表中, MMSE: 简易智能状态检查量表; PDD: 帕金森病痴呆; DLB: 路易体痴呆。

表3 2组患者不同脑区相对于小脑的¹¹C-PIB SUV_{mean} 比值($\bar{x}\pm s$)

Table 3 ¹¹C-PIB SUV_{mean} ratios in different brain regions relative to cerebellum in the two groups($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	额叶	顶叶	颞叶	枕叶	丘脑	纹状体
PDD组	10	1.21±0.25	1.17±0.29	1.12±0.22	1.16±0.17	1.06±0.21	1.20±0.21
DLB组	11	1.52±0.28	1.40±0.33	1.31±0.25	1.32±0.25	1.20±0.14	1.46±0.26
t值		-2.596	-1.628	-1.878	-1.657	-1.839	-2.504
P值		0.018	0.120	0.076	0.114	0.082	0.022

注: 表中, PIB: 匹兹堡化合物B; SUV_{mean}: 平均标准化摄取值; PDD: 帕金森病痴呆; DLB: 路易体痴呆。

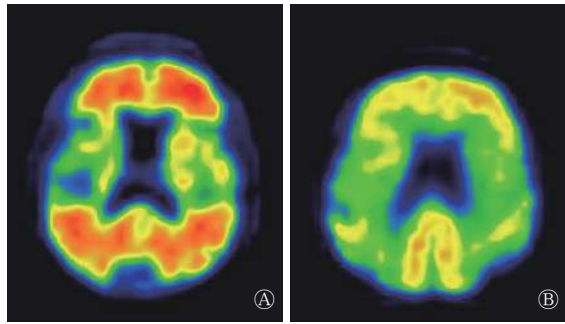


图1 DLB患者(男性, 69岁)和PDD患者(男性, 72岁)的¹¹C-PIB PET/CT脑显像图 图中, DLB患者(A)的额叶区对¹¹C-PIB的摄取显著高于PDD患者(B)。DLB: 路易体痴呆; PDD: 帕金森病痴呆; PIB: 匹兹堡化合物B。

Fig. 1 ¹¹C-PIB PET/CT brain imaging in patients with DLB (male, 69 years old) and patients with PDD (male, 72 years old)

表4 2组患者脑脊液中不同蛋白的检测结果($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Test results of different proteins in cerebrospinal fluid of patients in the two groups($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	tau蛋白(ng/L)	Aβ ₄₂ (ng/L)	丛生蛋白(μg/L)
PDD组	10	344.1±133.37	644.70±311.77	8358.30±3014.51
DLB组	11	582.7±304.50	491.73±136.54	5219.45±1999.10
t值		-2.283	1.481	2.838
P值		0.034	0.155	0.011

注: 表中, Aβ: β淀粉样蛋白; PDD: 帕金森病痴呆; DLB: 路易体痴呆。

患者的脑脊液中Aβ₄₂水平较PDD患者低, 但无明显区别, 而tau蛋白水平显著高于PDD患者。Parnetti等^[13]研究结果与本研究结果相似, 并指出tau蛋白水平与痴呆程度呈正相关。Bibi等^[14]研究结果不仅表明DLB和PDD患者脑脊液中Aβ₄₂水平均低于正常受试者(二者之间无明显区别, 且与本研究结果一致), 还进一步指出DLB患者脑脊液中氧化型Aβ₄₀显著增加, 而PDD患者未增加, 这提示DLB、PDD在认知障碍方面可能存在与氧化型Aβ₄₀有关的不同机制。

PDD和DLB的组织病理学标志物均为α突触核蛋白, 该蛋白也是路易体和路易神经元的主要组成部分^[15]。而丛生蛋白作为一种异质二聚体糖蛋白可参与到细胞多种生理功能中, 如细胞间相互作用、细胞存活与凋亡等^[16]。免疫组织化学分析结果表明, 丛生蛋白在路易体中可与α突触核蛋白共生; 在与路易体相关的痴呆中, 丛生蛋白的染色相较α突触核蛋白更深, 这表明丛生蛋白能够对抗α突触核蛋白的聚集^[17]。因此, 丛生蛋白可作为一

种脑脊液的生物标志物。本研究中PDD患者的脑脊液丛生蛋白浓度明显高于DLB患者。在过去几年中丛生蛋白被广泛研究, 基因组相关性研究结果表明, 丛生蛋白基因的一种变体与AD的患病风险有一定关联^[18]。另有研究结果表明, AD和PD患者的血浆和脑脊液的丛生蛋白水平较健康者有明显升高^[19-20], 尤其是PD患病2年以内的患者^[21]。进一步的研究结果证实, 丛生蛋白与脑皮质路易体的存在有关^[17]。

本研究的不足之处及改进的办法: ①样本量不够大, 导致无法对不同分期的PDD和DLB患者做进一步细化的比较, 有待于进一步积累病例。大样本将有助于提供更可靠的数据, 并能比较¹¹C-PIB在DLB、PDD患者不同脑区的分布差异及脑脊液检测方面更细微的差别, 明确其意义, 能为进一步行诊断效能评价提供数据支持。②研究对象中缺少健康对照组。若能结合对照组并加入其他神经退行性疾病分组, 如AD、PD等, 则有助于进一步对多种疾病进行更明确的鉴别诊断。③为减少受试者的受照射量, 扫描采用的是低剂量CT, 图像分辨率不足以区分同一脑区的不同部位, 因此测定的是某一脑区的SUV_{mean}。若能在各脑区基础上划分出一些重要的皮质功能区, 研究会更有意义。

综上所述, 我们对10例PDD患者和11例DLB患者进行了¹¹C-PIB PET/CT扫描和脑脊液不同蛋白的检测。两组患者在多项指标上存在统计学差异, 其中DLB患者在额叶、纹状体的¹¹C-PIB摄取比值和脑脊液tau蛋白浓度明显高于PDD患者, 而脑脊液丛生蛋白浓度则明显低于PDD患者。PDD和DLB在¹¹C-PIB PET/CT脑显像及脑脊液检测中存在多项明显差异, 可为临床的鉴别诊断提供依据。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展, 不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 张宗鹏负责研究命题的提出与设计、方法的建立、论文的撰写; 吴锐先负责实验的具体实施、数据的获取与分析; 郭佳、陆国秀负责研究命题的设计、方法的建立、论文的修订; 王治国、张国旭负责研究命题的设计和建立。

参 考 文 献

[1] Güntekin B, Hanoğlu L, Güner D, et al. Cognitive impairment in Parkinson's disease is reflected with gradual decrease of EEG

- delta responses during auditory discrimination[J/OL]. *Front Psychol*, 2018, 9: 170[2018-07-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5826339>. DOI: 10.3389/fpsyg.2018.00170.
- [2] McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: fourth consensus report of the DLB consortium[J]. *Neurology*, 2017, 89(1): 88–100. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004058.
- [3] Camargo CHF, Tolentino ES, Bronzini A, et al. Comparison of the use of screening tools for evaluating cognitive impairment in patients with Parkinson's disease[J]. *Dement Neuropsychol*, 2016, 10(4): 344–350. DOI: 10.1590/s1980-5764-2016dn1004015.
- [4] Rizzo G, Arcuti S, Copetti M, et al. Accuracy of clinical diagnosis of dementia with Lewy bodies: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89(4): 358–366. DOI: 10.1136/jnnp-2017-316844.
- [5] Darweesh SKL, Wolters FJ, Postuma RB, et al. Association between poor cognitive functioning and risk of incident parkinsonism: the Rotterdam study[J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(12): 1431–1438. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.2248.
- [6] Park KW, Kim HS, Cheon SM, et al. Dementia with Lewy bodies versus Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia: a comparison of cognitive profiles[J]. *J Clin Neurol*, 2011, 7(1): 19–24. DOI: 10.3988/jcn.2011.7.1.19.
- [7] Diner I, Dooyema J, Gearing M, et al. Generation of clickable Pittsburgh compound B for the detection and capture of β -amyloid in Alzheimer's disease brain[J]. *Bioconjug Chem*, 2017, 28(10): 2627–2637. DOI: 10.1021/acs.bioconchem.7b00500.
- [8] Lewczuk P, Riederer P, O'Bryant SE, et al. Cerebrospinal fluid and blood biomarkers for neurodegenerative dementias: an update of the Consensus of the Task Force on Biological Markers in Psychiatry of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2018, 19(4): 244–328. DOI: 10.1080/15622975.2017.1375556.
- [9] Johnson KA, Gregas M, Becker JA, et al. Imaging of amyloid burden and distribution in cerebral amyloid angiopathy[J]. *Ann Neurol*, 2007, 62(3): 229–234. DOI: 10.1002/ana.21164.
- [10] Ballard C, Ziabreva I, Perry R, et al. Differences in neuropathologic characteristics across the Lewy body dementia spectrum[J]. *Neurology*, 2006, 67(11): 1931–1934. DOI: 10.1212/01.wnl.0000249130.63615.cc.
- [11] Polivka J, Polivka J Jr, Krakorova K, et al. Current status of biomarker research in neurology[J]. *EPMA J*, 2016, 7(1): 14. DOI: 10.1186/s13167-016-0063-5.
- [12] Fodero-Tavoletti MT, Smith DP, McLean CA, et al. *In vitro* characterization of Pittsburgh compound-B binding to Lewy bodies[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(39): 10365–10371. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0630-07.2007.
- [13] Parnetti L, Tiraboschi P, Lanari A, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies[J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 64(10): 850–855. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.02.016.
- [14] Bibl M, Mollenhauer B, Esselmann H, et al. CSF amyloid- β -peptides in Alzheimer's disease, dementia with Lewy Bodies and Parkinson's disease dementia[J]. *Brain*, 2006, 129(5): 1177–1187. DOI: 10.1093/brain/awl063.
- [15] Vranová HP, Hényková E, Kaiserová M, et al. Tau protein, beta-amyloid₁₋₄₂ and clusterin CSF levels in the differential diagnosis of Parkinsonian syndrome with dementia[J]. *J Neurol Sci*, 2014, 343(1/2): 120–124. DOI: 10.1016/j.jns.2014.05.052.
- [16] Lidström AM, Hesse C, Rosengren L, et al. Normal levels of clusterin in cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease, and no change after acute ischemic stroke[J]. *J Alzheimers Dis*, 2001, 3(5): 435–442. DOI: 10.3233/JAD-2001-3501.
- [17] Sasaki K, Doh-ura K, Wakisaka Y, et al. Clusterin/apolipoprotein J is associated with cortical Lewy bodies: immunohistochemical study in cases with α -synucleinopathies[J]. *Acta Neuropathol*, 2002, 104(3): 225–230. DOI: 10.1007/s00401-002-0546-4.
- [18] Yu JT, Tan L. The role of clusterin in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis, and therapy[J]. *Mol Neurobiol*, 2012, 45(2): 314–326. DOI: 10.1007/s12035-012-8237-1.
- [19] Xing YY, Yu JT, Cui WZ, et al. Blood clusterin levels, rs9331888 polymorphism, and the risk of Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 29(3): 515–519. DOI: 10.3233/JAD-2011-111844.
- [20] Maarouf CL, Beach TG, Adler CH, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers of neuropathologically diagnosed Parkinson's disease subjects[J]. *Neurol Res*, 2012, 34(7): 669–676. DOI: 10.1179/1743132812Y.0000000063.
- [21] Přikrylová Vranová H, Mareš J, Hluštík P, et al. Tau protein and beta-amyloid₁₋₄₂ CSF levels in different phenotypes of Parkinson's disease[J]. *J Neural Transm*, 2012, 119(3): 353–362. DOI: 10.1007/s00702-011-0708-4.

(收稿日期: 2018-07-17)