N-甲基-D-天门冬氨酸受体与痛性糖尿病神经病变关系的研究进展

王佳超　综述　　蒋云　审校
北京医院神经内科/国家老年医学中心,北京市　100730

摘　要:痛性糖尿病神经病变(PDN)是糖尿病最常见的并发症之一,其发病机制尚未完全清楚。N-甲基-D-天门冬氨酸受体(NMDAR)是谷氨酸的离子型受体,其通过中枢敏化和突触可塑性的形成参与伤害性信息的传递,在炎性和神经病理性疼痛中发挥重要作用。1 型和 2 型糖尿病实验动物脊髓、脊神经节和周围神经的 NMDAR 活化水平升高,NMDAR 拮抗剂能够抑制其下游信使 MAPKs 的活化,并降低 PDN 的发生。GSK-3β 和 Caveolin-1 可能通过上调 NMDAR 及其下游信号通路的活化水平参与 PDN 的发生。本文将对 NMDAR 在 PDN 中作用机制的研究进展作一阐述。

关键词:痛性糖尿病神经病变;N-甲基-D-天门冬氨酸受体;丝裂原活化蛋白激酶;发病机制

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2016.03.022

痛性糖尿病神经病变(painful diabetic neuropathy, PDN)是糖尿病常见的并发症,约 1/3 糖尿病患者出现神经痛症状,表现为自发痛、触摸痛以及痛觉过敏,严重影响患者的日常生活[1,2]。目前 PDN 相关的慢性疼痛的发病机制尚不十分清楚,既往研究发现,脊神经节感觉神经元 Cav3.2 T 型电压门控型钙离子通道异常糖基化、T 型钙离子通道电流增加[3]、脊髓突触后钾氯共转运体 2 的下降、γ-氨基丁酸抑制功能的下降、脊髓中小胶质细胞的激活,以及兴奋性氨基酸功能的增加等均参与了 PDN 的发生[4]。其中,谷氨酸离子型受体 N-甲基-D-天门冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)的活化具有疼痛的中枢敏化作用[5],参与持续性疼痛的诱导和维持。

1　NMDAR 的结构与生物学功能

1.1　NMDAR 的结构与分布

NMDAR 是谷氨酸离子型受体的一个亚型,由 NR1、NR2(A、B、C 和 D)和 NR3(A、B)7 种亚基组成。只有不同亚型的 NR2 与 NR1 组成四聚体复合物后,才能有效地实现 NMDAR 的功能,即对离子具有一定强度的通透性。此外,NR1 和各亚型的 NR3 之间也能形成异聚体,但这种异聚体不能被谷氨酸或 NMDA 所激活,不能产生 Ca^{2+} 内流,故一般认为这种受体不参与疼痛机制的形成过程[6]。

NR1 广泛存在于大鼠中枢神经系统,主要分布于海马、小脑皮质和嗅球等。NR2 分布于整个脑,其亚单位的分布在生长发育过程中发生变化,胚胎时期主要表达 NR2B 和 NR2D;出生后 2 周,NR2A 开始部分替代 NR2B 直至大脑成熟;NR2A 在成年大脑的大部分区域都有表达[7];NR2B 主要分布于前脑[8]和海马;NR2C 主要分布于丘脑、嗅球和小脑;NR2D 主要分布于前脑和脑干。NR3A 主要分布于海马、皮质和中脑,NR3B 主要分布于脑干和脊髓的前角运动神经元[9]。在大鼠腰脊神经节上,几乎所有细胞均表达 NR1 亚基,此外还有少量细胞表达 NR2B、NR2C 和 NR2D[10]。NMDAR 在脊髓、脊神经节和周围神经均有表达,其在神经病理性疼痛的发生和发展中发挥重要作用。

1.2　NMDAR 的生物学功能

作为兴奋性氨基酸谷氨酸的一种离子型受体,NMDAR 的特性主要体现在:①既受配体门控,又受电压门控,且具有电压依赖的 Mg^{2+} 阻断作用;②NMDAR 激活后对 Na^{+}、K^{+}、Ca^{2+} 高度通透;③NMDAR 可诱导长时程增强作用、参与突触的可塑性。

2　NMDAR 与 PDN

大量研究表明,NMDAR 功能亢进在中枢敏化和突触可塑性的形成中发挥核心作用,其参与了伤

基金项目:人事部回国启动基金(BJ-2008-133)
收稿日期:2016-03-07;**修回日期**:2016-06-20
作者简介:王佳超(1990-),女,硕士研究生。
通讯作者:蒋云(1969-),女,主任医师,副教授,博士,主要从事糖尿病神经病变的研究。

害性信息的传递及触摸痛和痛觉过敏的发生。Rodon 等[11]发现链脲霉素(streptozocin, STZ)腹腔注射4周后,糖尿病大鼠腰段脊髓后角中NR1的磷酸化水平上调。应用NMDAR抑制剂硫酸镁不仅抑制NR1的磷酸化,也可减轻糖尿病大鼠的疼痛。糖尿病神经病变或神经损伤所致的神经痛与脊髓中初级传入神经末梢谷氨酸的释放增加、α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor, AMPAR)活化和代谢型谷氨酸受体的增多有关[12-15]。虽然谷氨酸主要在突触后膜介导神经兴奋性传递,但在脊髓后角中,突触前膜的NMDAR可上调初级传入神经末梢神经递质(如谷氨酸和P物质等)的释放,并可通过μ-阿片受体介导长时程增强效应的发生[16]。当NMDAR被激活时,NMDAR介导的Ca^{2+}内流可激活信号转导的级联反应,调节突触形成、修饰及删除等功能[17]。

蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)通过促进蛋白质磷酸化,激活酪氨酸激酶的信号级联反应,进而调控NMDAR的功能[18]。在外周组织损伤或炎性反应诱发的痛觉过敏中,Aδ纤维和C纤维的突触前神经末梢释放大量兴奋性神经递质谷氨酸和P物质,直接或间接地激活突触后膜NMDAR,使离子通道对Ca^{2+}高度渗透,大量Ca^{2+}内流,激活细胞内Ca^{2+}依赖性的PKC,被激活的PKC从细胞质转运到细胞膜后,继续促进NMDAR磷酸化,如此形成正反馈。此外,NMDAR被激活后,细胞内增加的Ca^{2+}还可与钙调蛋白(calmodulin, CaM)结合成有活性的Ca^{2+}/CaM复合物,激活一氧化氮合成酶,产生大量一氧化氮(nitric oxide, NO),NO通过激活鸟苷酸环化酶,刺激环磷酸鸟苷的生成,进一步激活许多重要的蛋白激酶,启动一系列生化级联反应,增加伤害性刺激信号的传入,形成中枢敏化,导致痛觉过敏。

3 NMDAR相关信号参与PDN

3.1 MAPK

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)包括细胞外调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK, ERK1/2)、c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)以及p38,能对多种细胞生长因子和促有丝分裂物质做出反应,将胞外信号转导致细胞核内,影响细胞的增殖和分化。虽然MAPK在正常脊髓中活化水平很低,但在神经损伤或伤害性刺激诱导细胞应激后,MAPK可被激活[19]。Daulhac 等[20]报道STZ诱导的1型糖尿病大鼠腰段脊髓后角中NMDAR依赖的MAPK活化水平明显升高。

近年研究发现,STZ诱导的糖尿病大鼠脊髓和脊神经节(dorsal root ganglia, DRG)中ERK的磷酸化水平上调,鞘内注射选择性ERK抑制剂可预防PDN,并且其预防痛觉过敏的作用与脊髓后角神经元中ERK1/2的活化状态呈负相关[21]。Jacqueline等[22]报道ERK磷酸化水平的上调与突触前膜P物质的释放增加有关。应用治疗糖尿病神经痛的药物加巴喷丁可能通过抑制DRG中ERK的磷酸化进而缓解糖尿病性神经痛[23]。Dauch 等[24]和Choi等[25]发现,10周db/db小鼠脊髓后角I-III区突触前感觉神经元的P物质表达增加,突触后感觉神经元和局部星形细胞的ERK1/2磷酸化水平增加,NR1亚单位的磷酸化水平显著升高。NMDAR抑制剂MK801可以预防机械性痛觉过敏的发生,并且抑制ERK的磷酸化。

研究发现JNK的活化参与外伤性、炎性和糖尿病性痛觉过敏的发生。Zhuang 等[26]报道,结扎大鼠L5脊神经能够诱导L5-DRG中JNK的激活,脊神经节中注入JNK抑制剂D-JNK-1可以阻止脊神经结扎引起的疼痛,提示DRG中JNK的活化参与外伤后神经痛的发生。大鼠足底注射辣椒素或内皮素-1可迅速诱发热痛觉过敏,注射JNK抑制剂SP600125后可预防热痛觉过敏的发生[27,28]。STZ诱导的糖尿病大鼠脊髓和DRG中JNK的磷酸化水平上调,给予JNK抑制剂SP600125可抑制JNK的磷酸化,同时也可显著减轻大鼠的机械性痛觉过敏[20]。国内报道,应用加巴喷丁可减少初级感觉神经元中JNK及其磷酸化的表达,并可减轻糖尿病神经痛大鼠的机械性痛觉过敏[29]。Chen 等[30]研究发现,谷氨酸可增加初级神经元中JNK的磷酸化水平。脊髓中JNK的激活需要NMDAR参与[31]。另外,文献报道星形胶质细胞中JNK的活化由脊髓后角神经元中的NMDAR介导,参与神经痛的发生[32,33]。

p38也参与外伤后神经痛、炎性疼痛及糖尿病神经痛的发生[34]。皮下注射辣椒素产生疼痛的同时可以引起注射周围皮肤p38表达增加,使用p38抑制剂SB203580则可起到镇痛作用[35]。在持续的术后痛、周围神经痛、中枢神经痛及STZ诱导的

糖尿病性神经痛等的动物模型中，可观察到脊髓后角的小胶质细胞中 p38 的磷酸化水平上调[36]。Price 等[37]报道 STZ 糖尿病大鼠，经 p38 抑制剂 SB239063 灌胃可预防神经传导速度的降低。柯昌斌等[38]发现随病程延长，糖尿病大鼠脊神经节和脊髓 p38 的磷酸化水平逐渐升高，病理性疼痛加重；给予 p38 抑制剂 SB203580 能够改善病理性疼痛，但 NMDAR 表达未受影响，给予 NMDAR 抑制剂 MK-801，NMDAR 和 p38 表达均被抑制，提示 NMDAR 位于 p38MAPK 通路上游，NMDAR 是 p38 重要的激活因素。

以上研究均表明 MAPK 家族可能是 NMDAR 的下游信号，与 NMDAR 共同参与 PDN 的发生与发展。

3.2　GSK-3β

糖原合成激酶-3（glycogen synthase kinase-3，GSK-3）是具有多种功能的丝氨酸/苏氨酸激酶，主要参与糖原的分解合成，调控神经元生长、增殖及分化等。GSK-3β 能够影响突触可塑性，调控神经元 NMDAR 和 AMPAR 的运输及功能。近来研究发现，在瑞芬太尼诱导的大鼠痛觉过敏模型中，脊髓后角 NR1 和 NR2B 活化水平上调，GSK-3β 激酶活性增强。GSK-3β 抑制剂 TDZD 可降低瑞芬太尼引起的热痛敏和机械痛敏，并下调 NR1 和 NR2B 的表达[39]；GSK-3β 不仅能调控 NMDAR 的转运，还可促进神经元突触前膜谷氨酸突触囊泡的释放[40]。GSK-3β 可能通过上调 NMDAR 及其下行通路的活性参与 PDN 的发生。

3.3　Caveolin-1

陷窝蛋白-1（caveolin-1）是细胞膜微囊的主要蛋白，参与胞质转运、信号转导等过程。有研究显示，在前扣带回灰质的神经元中，caveolin-1 通过促进 NR2B 及其下游的 ERK/CREB 信号通路的激活使得前扣带回灰质神经元敏化、行为敏化，进而参与慢性神经痛[41]。另外，国内有研究发现 caveolin-1 表达下降可能通过加剧 TLR4/MyD88 依赖性通路介导炎症瀑布反应参与糖尿病周围神经病的发生[42]。

综上所述，NMDAR 及其相关信使参与痛性糖尿病神经病变的发生和发展，其机制的探讨可能为 PDN 的治疗提供新靶点。

参　考　文　献

[1] Abbott CA, Malik RA, van Ross ER, et al. Prevalence and Characteristics of Painful Diabetic Neuropathy in a Large Community-Based Diabetic Population in the U. K. Diabetes Care, 2011, 34(10): 2220-2224.

[2] Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, et al. Diabetic Neuropathy: Mechanisms to Management. Pharmacol Ther, 2008, 120(1): 1-34.

[3] Orestes P, Osuru HP, McIntire WE, et al. Reversal of neuropathic pain in diabetes by targeting glycosylation of Ca(V)3.2 T-type calcium channels. Diabetes, 2013, 62(11): 3828-3838.

[4] Lee-Kubli CA, Calcutt NA. Painful neuropathy: mechanisms. Handb Clin Neurol, 2014, 126: 533-557.

[5] Woolf CJ. Central sensitization: uncovering the relation between pain and plasticity. Anesthesiology, 2007, 106(4): 864-867.

[6] Inturrisi CE. The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain and morphine tolerance. Minerva Anestesiol, 2005, 71(7-8): 401-403.

[7] 吴涛，王忱. NMDA 受体亚基的研究进展. 医学综述，2009，15(6)：819-821.

[8] 何焰鹏，刘国荣，王宝军，等. N-甲基-D-天冬氨酸受体 NR2B 亚基与学习记忆关系研究进展. 国际神经病学神经外科学杂志，2013，40(4)：338-341.

[9] Chatterton JE, Awobuluyi M, Premkumar LS, et al. Excitatory glycine receptors containing the NR3 family of NMDA receptor subunits. Nature, 2002, 415(6873): 793-798.

[10] Ma QP, Hargreaves RJ. Localization of N-methyl-D-aspartate NR2B subunits on primary sensory neurons that give rise to small-caliber sciatic nerve fibers in rats. Neuroscience, 2000, 101(3): 699-707.

[11] Rondón LJ, Privat AM, Daulhac L, et al. Magnesium attenuates chronic hypersensitivity and spinal cord NMDA receptor phosphorylation in a rat model of diabetic neuropathic pain. J Physiol, 2010, 588(21): 4205-4215.

[12] Zhang HM, Chen SR. Effects of activation of group III metabotropic glutamate receptors on spinal synaptic transmission in a rat model of neuropathic pain. Pan HL Neurosci, 2009, 158(2): 875-884.

[13] Li JQ, Chen SR, Chen H, et al. Regulation of increased glutamatergic input to spinal dorsal horn neurons by mGluR5 in diabetic neuropathic pain. J Neurochem, 2009, 112(1): 162-172.

[14] Wang XL, Zhang HM, Chen SR, et al. Altered synaptic input and GABAB receptor function in spinal superficial dorsal horn neurons in rats with diabetic neuropathy. J Physiol, 2007, 579(3): 849-861.

[15] Zhou HY, Chen SR, Chen H, et al. Functional plasticity of group II metabotropic glutamate receptors in regulating spinal excitatory and inhibitory synaptic input in neuropathic pain. J

Pharmacol Exp Ther, 2011, 336(1): 254-264.

[16] Zhou HY, Chen SR, Chen H, et al. Opioid-induced long-term potentiation in the spinal cord is a presynaptic event. J Neurosci, 2010, 30(12): 4460-4466.

[17] Wu ZZ, Chen SR, Pan HL. Transient receptor potential vanilloid type 1 activation down-regulates voltage-gated calcium channels through calcium-dependent calcineurin in sensory neurons. J Biol Chem, 2005, 280(18): 18142-18151.

[18] Chert BS, Roche KW. Regulation of NMDA receptors by phosphorylatjon. Neuropharmacology, 2007, 53(3): 362-368.

[19] Crown ED. The role of mitogen activated protein kinase signaling in microglia and neurons in the initiation and maintenance of chronic pain. Exp Neurol, 2012, 234(2): 330-339.

[20] Daulhac L, Mallet C, Courteix C, et al. Diabetes-Induced Mechanical Hyperalgesia Involves Spinal Mitogen-Activated Protein Kinase Activation in Neurons and Microglia via N-Methyl-D-aspartate-Dependent Mechanisms. Mol Pharmacol, 2006, 70(4): 1246-1254.

[21] Daulhac L, Maffre V, Mallet C, et al. Phosphorylation of spinal N-methyl-d-aspartate receptor NR1 subunits by extracellular signal-regulated kinase in dorsal horn neurons and microglia contributes to diabetes-induced painful neuropathy. Eur J Pain, 2011, 15(2): 169.

[22] Dauch JR, Yanik BM, Hsieh W, et al. Neuron-astrocyte signaling network in spinal cord dorsal horn mediates painful neuropathy of type 2 diabetes. Glia, 2012, 60(9): 1301-1315.

[23] Zhang JL, Yang JP, Zhang JR, et al. Gabapentin reduces allodynia and hyperalgesia in painful diabetic neuropathy rats by decreasing expression level of Nav1.7 and p-ERK1/2 in DRG neurons. Brain Res, 2013, 1493(1): 13-18.

[24] Dauch JR, Bender DE, Luna-Wong LA, et al. Neurogenic factor-induced Langerhans cell activation in diabetic mice with mechanical allodynia. J Neuroinflamm, 2013, 10: 64.

[25] Choi EK, Yeo JS, Park CY, et al. Inhibition of reactive oxygen species down regulates the MAPK pathway in rat spinal cord after limb ischemia reperfusion injury. Int J Surg, 2015, 22: 74-78.

[26] Zhuang ZY, Wen YR, Zhang DR, et al. A peptide C-jun N-terminal Kinase (JNK) Inhibitor blocks mechanical allodynia after spinal nerve ligation: respective roles of JNK activation in Primary sensory neurons and spinal astroeytes for neuropathic development and maintenance. J Neurosci, 2006, 26(13): 3551-3560.

[27] Doya H, Ohtori S, Fujitani M, et al. c-Jun N-terminal kinase activation in dorsal root ganglion contributes to pain hypersensitivity. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 335(1): 132-138.

[28] Motta EM, Calixto JB, Rae GA. Mechanical hyperalgesia induced by endothelin-1 in rats is mediated via phospholipase C, protein kinase C, and MAP kinases. Exp Biol Med, 2006, 231(6): 1141-1145.

[29] 冯荧娣,倪桂莲,汪利琼,等. 加巴喷丁对糖尿病性神经痛大鼠机械痛敏和背根神经节神经元 JNK 及 P-JNK 表达的影响. 医学研究杂志, 2013, 42(10): 68-72.

[30] Chen RW, Qin ZH, Ren M, et al. Regulation of c-Jun N-terminal kinase, p38 kinase and AP-1 DNA binding in cultured brain neurons: roles in glutamate excitotoxicity and lithium neuroprotection. J Neurochem, 2003, 84(3): 566-575.

[31] Guo RX, Zhang M, Liu W, et al. NMDA receptor are involved in upstream of the spinal JNK activation in morphine antinociceptive tolerance. Neurosci Lett, 2009, 467(2): 95-99.

[32] Sanna MD, Ghelardini C, Galeotti N. Activation of JNK pathway in spinal astrocytes contributes to acute ultra-low-dose morphine thermal hyperalgesia. Pain, 2015, 156(7): 1265-1275.

[33] Wang W, Mei XP, Wei YY, et al. Neuronal NR2B-containing NMDA receptor mediates spinal astrocytic c-Jun N-terminal kinase activation in a rat model of neuropathic pain. Brain Behav Immun, 2011, 25(7): 1355-1366.

[34] 李紫薇,刘功俭. 炎性痛大鼠背根神经节中 p38 丝裂原活化蛋白激酶激活调节嘌呤 2X3 受体对痛觉过敏的影响. 国际麻醉学与复苏杂志, 2015, 36(2): 102-105.

[35] Yamdeu RS, Shaqura M, Mousa SA, et al. p38 Mitogen-activated protein kinase activation by nerve growth factor in primary sentry neurons upregulates u-opioid receptors to enhance opioid responsiveness toward better pain control. Anesthesiology, 2011, 114(1): 150-161.

[36] Huang L, Gao YJ, Wang J, et al. Shifts in cell-type expression accompany a diminishing role of spinal p38-mapkinase activation over time during prolonged postoperative pain. Anesthesiology, 2011, 115(6): 1281-1290.

[37] Price SA, Agthong S, Middlemas AB, et al. Mitogen-activated protein kinase p38 mediates reduced nerve conduction velocity in experimental diabetic neuropathy: interactions with aldose reductase. Diabetes, 2004, 53(7): 1851-1856.

[38] 柯昌斌,黄晓霞,李元涛,等. 脊髓 NMDA 受体在大鼠糖尿病神经病理性痛中的作用. 中华麻醉学杂志, 2009, 29(5): 423-426.

[39] 李依泽,王超,汤晓红,等. 糖原合成酶激酶-3β 在瑞芬太尼诱发大鼠脊髓背角神经元 NMDA 受体微小兴奋性突触后膜电流中的作用. 中华麻醉学杂志, 2013, 33(5): 558-560.

[40] Clayton EL, Sue N, Smillie KJ, et al. Dynamin I phosphorylation by GSK3 controls activity-dependent bulk endocytosis of synaptic vesicles. Nat Neurosci, 2010, 13(7): 845-851.

[41] Yang JX, Hua L, Li YQ, et al. Caveolin-1 in the Anterior Cingulate Cortex Modulates Chronic Neuropathic Pain via Regulation of NMDA Receptor 2B Subunit. Neurosci, 2015, 35(1): 36-52.

[42] 孟庆胜,纪健,张丽娟,等. TLR4/MyD88 依赖性通路和 Caveolin-1 的表达与 2 型糖尿病神经病变患者炎症状态的相关性. 临床麻醉学杂志, 2015, 31(5): 449-453.

额颞叶痴呆的诊断研究进展

陈芳莲[1],韩召利[2]　综述　　雷平[2]　审校

1. 天津医科大学总医院神经外科/天津市神经病学研究所,天津市　300052

2. 天津医科大学总医院保健医疗部(老年病科)/天津市老年病学研究所,天津市　300052

摘　要:额颞叶痴呆(FTD)是额颞叶萎缩相关的一组以认知损伤、行为异常、语言障碍为主要表现同时可合并其他运动障碍的临床综合征。以临床表现分为 3 型:行为异常型、原发性进行性失语型以及合并运动障碍综合征型。在遗传病理学研究发现 FTD 发生主要微管相关蛋白 tau 基因等 6 种基因的变异有关,而与之相关的 tau 蛋白等病理相关蛋白构成了 FTD 病理谱。神经影像学和生物标记物作为目前研究的热点,为 FTD 的诊断提供了新的思路。通过血浆和脑脊液中基因及相关病理蛋白标记物研究,为未来 FTD 诊断开辟新的方向。

关键词:额颞叶痴呆;行为异常型额颞叶痴呆;原发性进行性失语;语义型痴呆;进行性非流利性失语

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2016.03.023

额颞叶痴呆(frontotemporal dementia, FTD)是与额颞叶萎缩相关的一组以认知损伤、行为异常、语言障碍为主要表现,同时可合并椎体外系和运动神经元病的临床综合征[1]。流行病学发现,FTD 是引起年轻型痴呆(<65 岁)主要类型[2]。一般发病年龄 45~65 岁,约占总发病率的 60% 以上,大于 65 岁发病约 30%,而小于 45 岁不足 10%,从痴呆确诊到死亡平均约 3~4 年时间[3,4]。FTD 在神经病理、临床表现等方面具有多样性,合并其他疾病发病,在各类型之间及某一类型不同发展阶段的表现相互交叉重叠,临床诊断十分复杂。近年来,为明确 FTD 的诊断,对 FTD 的临床表型分类、病理学、神经影像以及生物标记物进行深入研究,形成了对 FTD 的综合诊断的趋势。本文通过目前各种诊断方法发展的综合分析,来阐释 FTD 诊断方法,也为将来的诊断研究指明方向。

1　临床表现和分型

FTD 的临床表现复杂多样,根据不同的临床表现目前主要分为 3 类临床表型:行为异常型额颞叶痴呆(behavioral variant frontotemporal dementia, bvFTD)、原发性进行性失语(primary progressive aphasia, PPA)和合并运动障碍综合征[5]。

1.1　行为异常型额颞叶痴呆

bvFTD 是 FTD 中最常见的亚型。bvFTD 患者主要表现为性格和行为习惯的改变。主要包括 6 个方面[6],①冷漠和懒惰:超过 85% 的病人出现早期的冷漠和懒惰,表现消极和缺乏自发主动性,对兴趣丧失和自发性行动减低。②失抑制:是最具特征的症状,多出现在疾病的晚期,表现为社会准则相悖的行为,出现偷窃等犯罪行为,甚至裸身游荡、

收稿日期:2016-04-28;**修回日期**:2016-06-12

作者简介:陈芳莲(1976-),女,主管技师,学士学位,主要从事老年神经系统疾病神经损伤后的诊断及神经功能恢复的机制及流式细胞检测技术的研究。

通讯作者:雷平(1974-),男,主任医师,博士学位,主要从事神经损伤分子生物学、脑损伤致认知功能障碍的分子机制研究及基因干预策略及老年神经损伤与退变疾病领域的研究。E-mail:leiping1974@163.com。