

- [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 Reg-

ulation 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,同时可合并锥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。

随地便溺及反社会活动等。③缺乏同情心:失去对他人感情的表达能力,同情心下降水平与额下回皮质萎缩程度相关。④强迫性行为:包括反复计数、踱步、鼓掌等。⑤饮食改变:饮食过量、不规律及饮食习惯改变。⑥认知损伤:在疾病早期认知损伤轻,逐渐认知功能逐渐下降,出现记忆力减低。

1.2 原发性进行性失语

在早期出现缓慢的进行性的语言功能改变,称为原发性进行性失语(PPA),是FTD另一重要方面。其中PPA又分为语义型痴呆(semantic dementia, SD)、进行性非流利性失语(progressive non-fluent aphasia, PNFA)和语音性失语(logopenic aphasia, LPA)三种亚型^[7]。

1.2.1 语义型痴呆 临床表现为对词语或物品知识的丧失、对单个单词理解的缺失、忘记物体或者人的名字、命名障碍、不能正确的使用词汇,进一步发展为阅读、书写以及表达的丧失。语言的这些变化一般是疾病的最初表现,行为变化在其后,行为表现与bvFTD类似^[8]。

1.2.2 进行性非流利性失语 主要表现为语言表达能力的丧失,言语迟钝,发音错误或改变,语法混乱。很少出现与bvFTD相似的症状^[9]。

1.2.3 语音性失语 主要表现为语音功能紊乱,词语检索能力障碍,语句重复能力的缺失。短期记忆力的减低也是重要的特征。与其他类型不同的是,在大部分的病例中,出现与AD相似的病理表现^[10]。

1.3 合并运动障碍综合征

合并运动障碍综合征综合征主要包括肌萎缩性脊髓侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)、运动神经元病(motor neurone disease, MND)、皮质基底节综合征(corticobasal syndrome, CBS)和进行性核上麻痹综合征(progressive supranuclear palsy syndrome, PSPS)。

FTD合并运动障碍综合征总体表现为疾病早期出现以FTD或运动障碍综合征其中一种为主,逐渐合并症状,疾病最终的发展是FTD而非运动障碍综合征。比如在FTD-MND早期出现FTD综合征的表现或MND临床症状;如果是bvFTD的临床症状,尽管出现妄想症表现,但是不会发展成为MND^[11]。在FTD-CBS常常呈现皮质和椎体外束功能紊乱的表现,皮质功能紊乱表现为肢体失用、皮质感觉丧失和肌阵挛,而椎体外束功能紊乱表现为

非对称性的运动不能-僵硬综合征等^[12]。

2 遗传和病理学

FTD大部分病例是散在性发病,目前认为是遗传基因和环境因素相互作用的结果。超过40%的患者具有家族遗传史,13.4%患者由常染色体突变致病^[3]。有6种基因的突变与遗传FTD相关,其中微管相关蛋白tau基因(microtubule-associated protein tau gene, MAPT)和颗粒蛋白前体基因(progranulin, GRN)是最常见的相关基因。病理上,MAPT突变导致编码的tau蛋白异常。临床上,MAPT的突变主要和bvFTD有关,以及合并CBS和极少数的PSPS。MAPT突变病人常常出现严重的中外侧颞叶萎缩,大部分是右侧。而GRN突变病理上与FTDL-TDP相关,临床上既与bvFTD和CBS相关,又在PPA中出现。其余4种基因分别是含缬酪蛋白(valosin-containing protein, VCP)基因、相互作用DNA结合蛋白(transactive response DNA-binding protein, TARDBP)、融合肉瘤基因(fused-in-sarcoma, FUS)、带电多胞体蛋白2B基因(charged multivesicular body protein 2B, CHMP2B)。最近发现在常染色体9上的一个新的核苷酸六聚体异常扩展与FTLD-MND有关^[13]。

病理上,神经元和神经胶质细胞的改变与tau蛋白、TAR-DNA结合蛋白-43(TDP-43)、融合肉瘤(FUS)相关,这构成了FTD的病理谱^[14]。最常见的类型是FTLD-TDP,是泛素和过度磷酸化的中介DNA结合蛋白43KD过度积聚。其次是FTLD-tau,微管相关蛋白tau的异常积累。最少见的是FTLD-FUS,与融合肉瘤免疫反应包含物相关^[14]。FTLD-tau出现在一半的bvFTD和极少数的PNFA,在FTD-MND和SD中没有发现,相对的,有GRN突变的病人没有语言失用的表现^[15]。

3 神经影像学

神经影像学的发展大大提高了FTD的早期确诊和分型诊断,为下一步的治疗奠定了基础。目前主要的神经影像学检查分为结构影像,如CT、MRI和功能影像学,分别对FTD的脑组织萎缩特点和灌注/基础代谢进行鉴别。下面对不同FTD亚型的影像学特点进行介绍。

3.1 行为异常额颞叶型痴呆

bvFTD结构影像表现为额叶和前颞叶萎缩,而功能影像表现为额叶和前颞叶灌注不足和基础代谢减低。研究表明bvFTD神经影像学表现在优势

半球(大部分是右侧半球),包括前内侧额叶、直回、额上回,以及前扣带回、前岛叶和丘脑的萎缩^[16]。萎缩一般是对称的,但是右侧比左侧严重(右侧多为优势半球)。随着疾病的进展,在相同的区域萎缩更明显,包括后面的岛叶、颞叶和顶叶^[17]。

尽管萎缩在行为异常额颞叶型痴呆常见,但是仍有一部分没有萎缩的表现。这部分病人由于仅有临床症状而没有任何的有效的影像学表现,因此很难与进展型区别开来。

3.2 原发性进行性失语

PPA 的影像学主要表现为外侧裂周围区域的萎缩和低灌注/代谢减低。不同的亚型影像学表现也各不相同。

3.2.1 语义型痴呆 SD 是额颞型痴呆中临床表现和神经影像学表现最一致的类型。SD 表现为前颞叶显著萎缩或低灌注/代谢减退。大多数病人出现非对称性的萎缩和基础代谢率的减低,主要影响前侧和底部颞叶,尤其是颞极、鼻周皮质、前梭状回、海马和杏仁核。有纵向影像学研究发现,萎缩出现在右侧颞叶的后部和上部,常常涉及颞叶相邻区域和类似的右侧颞叶区域^[18]。

3.2.2 进行性非流利性失语 PNFA 影像学显示左后额叶岛叶明显萎缩或低灌注/代谢减退。在进行性非流利性失语早期,萎缩出现在左侧的额下回、岛叶和前运动区皮质是关键区域。纵向研究发现,PNFA 病人脑部萎缩首先出现背外侧额叶皮质,然后是前颞上叶,进而是眶额和扣带回区,最后沿外侧裂到达顶叶^[14]。

3.2.3 语音性失语 LPA 影像学显示左后大脑外侧裂或顶叶明显萎缩或低灌注/代谢减退。萎缩出现在左侧外侧裂后部周围区域,常常涉及颞顶联合区域。萎缩常涉及颞下回区域,向上逐渐蔓延至顶叶,向前逐渐沿外侧裂蔓延至额叶^[19]。

3.3 合并运动障碍综合征

FTD-MND/ALS 只有有限的影像学研究,在早期出现前内侧额叶基础代谢率的减低,同时在额叶的涉及运动和前运动区基础代谢率减低。FTD-CBS 通常是额顶叶和岛叶萎缩(左侧较右侧明显)。最近的对 CBS 不同病理类型研究发现,CBS 和 PSPS 主要在额叶萎缩^[20]。

4 生物标记物

近年来,遗传学和神经病理学的研究为 FTD 病

人的生物标记物检测提供了基础,生物标记物的研究成为 FTD 诊断和鉴别诊断的重要研究方向。

4.1 在血浆中的标记物

研究表明,超过 45% 的患者具有明显的家族遗传史,并且超过 15% 的病人有可供鉴别的突变基因,血样中的 DNA 检测成为重要的生物标记物^[21]。

除了突变基因以外,病理学的改变也作为生物标记物检测。血浆分析表明,一半的 bv-FTD 和四分之一的 AD 病人 TDP-43 升高,TDP-43 决定它将会是重要的生物标记物^[22]。

GRN 突变的 FTD 病人导致血浆颗粒蛋白前体增加,在遗传性的 FTD 中,血浆颗粒蛋白前体的水平相对于对照组升高。但是,血浆颗粒蛋白在 FTD 病人和含有突变基因的无症状患者,并且颗粒蛋白的水平在没有 GRN 突变的病人与对照组不能区分^[23]。这限制了 FTD-TDP 型病人生物标记物的应用。

已经证实的 FTD 生物标记物包括鸟尿素样神经内分泌前体、载脂蛋白 E、视黄醇结合蛋白、触珠蛋白、嗜铬粒蛋白 B 等。在这些当中,半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C、载脂蛋白 E、触珠蛋白、甲状腺素运载蛋白在 AD 中也有相似的改变。嗜铬粒蛋白 B 是一个 FTD-TDP 潜在的标记物,同时它也可以增加 ALS 的风险^[21]。

4.2 在脑脊液中的标记物

脑脊液(cerebrospinal fluids, CSF)中的 β -淀粉样蛋白(amyloid- β 2-42, A β 1-42)在 FTD 相对于对照组减低,但相对于 AD 减低不明显。而 A β 2-42 在 FTD 中减低不明显,AD 中却明显减低,同时 FTD 中的 A β 1-38 减低,但 AD 减低不明显。同时结合三种生物标记物可以更好地诊断和区分 FTD 和 AD^[24]。

磷酸化的 tau 蛋白(P-tau)在 AD 和 FTD、tau 蛋白相关 AD 升高,是 FTD 潜在的生物标记物。在一项典型的 FTD 病人的临床研究中,P-tau 相对于对照组和 AD 病人增加。在另外一项研究中发现,FTD 病人的脑脊液中 T-tau 蛋白和 P-tau 相对于对照组升高,并且 FTD-tau 蛋白阳性组相对于阴性组升高明显。因此,在一些有 FTD 相关症状的病人,一份正常的脑脊液 AD 生物标记物图谱可以排除 AD 从而确诊 FTD^[25]。

脑脊液中的生物标记物也已经在 FTD 和相关疾病中深入研究。但是,它们的准确性和病理学意

义需进一步研究。

5 结论和展望

近年来对 FTD 诊断技术和方法的不断进步,对 FTD 的早期诊断和鉴别诊断取得了巨大的进展。尤其是影像学技术的发展,结合遗产学和病理学的发现,为 FTD 的临床提供了技术支持。但是,仍然有许多问题进一步研究,如对于影像学表现不典型病人的诊断和合并其他类型疾病的诊断评价,同时生物标记物作为一个新的方向仍需继续研究,为临床诊断提供更确切的证据。最终,为 FTD 的诊断提供一个全方位的诊断模式。

参 考 文 献

- [1] Kelley RE, El-Khoury R. Frontotemporal dementia. *Neurol Clin*, 2016, 34(1): 171-181.
- [2] Waldo ML. The frontotemporal dementias. *Psychiat Clin North Am*, 2015, 38(2): 193-209.
- [3] Cerami C, Scarpini E, Cappa SF, et al. Frontotemporal lobar degeneration: Current knowledge and future challenges. *J Neurol*, 2012, 259(11): 2278-2286.
- [4] Knopman DS, Roberts RO. Estimating the number of persons with frontotemporal lobar degeneration in the us population. *J Mol Neurosci*, 2011, 45(3): 330-335.
- [5] Bott NT, Radke A, Stephens ML, et al. Frontotemporal dementia: Diagnosis, deficits and management. *Neurodegenerat Dis Manag*, 2014, 4(6): 439-454.
- [6] Henry JD, Phillips LH, von Hippel C. A meta-analytic review of theory of mind difficulties in behavioural-variant frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, 2014, 56(8): 53-62.
- [7] Kirshner HS. Frontotemporal dementia and primary progressive aphasia, a review. *Neuropsychiat Dis Treat*, 2014, 10: 1045-1055.
- [8] Barton C, Ketelle R, Merrilees J, et al. Non-pharmacological management of behavioral symptoms in frontotemporal and other dementias. *Current neurol Neurosci Reports*, 2016, 16(2): 14-27.
- [9] Grossman M. The non-fluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia. *Lancet Neurol*, 2012, 11(6): 545-555.
- [10] Magnin E, Teichmann M, Martinaud O, et al. [specificities of the logopenic variant of primary progressive aphasia]. *Review Neurol*, 2015, 171(1): 16-30.
- [11] Devenney E, Vucic S, Hodges JR, et al. Motor neuron disease-frontotemporal dementia: A clinical continuum. *Expert Review Neurotherapeut*, 2015, 15(5): 509-522.
- [12] Huey ED, Ferrari R, Moreno JH, et al. Fus and tdp43 genetic variability in ftd and cbs. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(5): e9-e17.
- [13] Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J. Parkinsonism, movement disorders and genetics in frontotemporal dementia. *Nature Reviews Neurol*, 2016, 12(3): 175-185.
- [14] 王丽玲,王刚,陈生弟. 额颞叶变性的遗传学研究进展. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2010, 37(4): 340-345.
- [15] Grossman M. Biomarkers in frontotemporal lobar degeneration. *Curr Opin Neurol*, 2010, 23(6): 643-648.
- [16] Lashley T, Rohrer JD, Mead S, et al. Review: An update on clinical, genetic and pathological aspects of frontotemporal lobar degenerations. *Neuropathol Applied Neurobiol*, 2015, 41(7): 858-881.
- [17] Pasquier F. New behavioural variant ftd criteria and clinical practice. *Revue Neurol*, 2013, 169(10): 799-805.
- [18] Shim H, Ly MJ, Tighe SK. Brain imaging in the differential diagnosis of young-onset dementias. *Psychiat Clin North Am*, 2015, 38(2): 281-294.
- [19] Diehl-Schmid J, Onur OA, Kuhn J, et al. Imaging frontotemporal lobar degeneration. *Curr Neurol Neurosci Reports*, 2014, 14(10): 489-513.
- [20] Karageorgiou E, Miller BL. Frontotemporal lobar degeneration: A clinical approach. *Seminars Neurol*, 2014, 34(2): 189-201.
- [21] Oeckl P, Steinacker P, Feneberg E, et al. Neurochemical biomarkers in the diagnosis of frontotemporal lobar degeneration: An update. *J Neurochemist*, 2016, 10(1111): 1-9.
- [22] Buratti E. Functional significance of tdp-43 mutations in disease. *Adv Genet*, 2015, 91: 1-53.
- [23] Petkau TL, Leavitt BR. Progranulin in neurodegenerative disease. *Trends Neurosci*, 2014, 37(7): 388-398.
- [24] Bibl M, Gallus M, Welge V, et al. Cerebrospinal fluid amyloid-beta 2-42 is decreased in Alzheimer's, but not in frontotemporal dementia. *J Neural Trans*, 2012, 119(7): 805-813.
- [25] Fontana F, Siva K, Denti MA. A network of rna and protein interactions in fronto temporal dementia. *Frontiers Mol Neurosci*, 2015, 8(9): 1-30.