

# 进行性非流利性失语及其研究进展

车蒙 综述 曹云鹏 审校

中国医科大学附属第一医院神经内科,辽宁省沈阳市 110001

**摘要:** 进行性非流利性失语 (PNFA) 是一种以语言功能损害为主要特征的神经系统变性病,是原发性进行性失语 (PPA) 3 种常见分型中的一种。PNFA 起病隐匿且症状多样,影像学及相关语言量表结合临床表现对 PNFA 诊断及鉴别诊断具有重要作用。本文拟从 PNFA 的临床表现、影像学表现、语言学相关检测等方面进行综述。

**关键词:** 进行性非流利性失语; 语言功能; 量表

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.02.017

原发性进行性失语 (primary progressive aphasia, PPA) 是以语言功能下降为主要表现,以神经系统变性疾病为主要致病原因的一组临床综合征,包括进行性非流利性失语 (progressive non-fluent aphasia, PNFA)、语义性痴呆 (semantic dementia, SD) 和 Logopenic 型失语 (Logopenic progressive aphasia, LPA), 其中 PNFA 也称非流利性失语 (non-fluent variant of primary progressive aphasia, nvPPA) 或语法性失语 (agrammatic variant of primary progressive aphasia, naPPA)。相关流行病学调查显示,PNFA 的发病率约为 2.2 ~ 3.5/万。通过随机挑选与额颞叶变性 (frontotemporal lobar degeneration, FTLD) 相关的尸检病例进行研究发现,约 45% 的病例存在 PPA, 其中近半数 PNFA。PNFA 病因学研究主要以 FTLD 病理研究为基础。

## 1 PNFA 的异常表现

### 1.1 PNFA 的病理机制及临床表现

目前认为有多种机制可导致 PPA, 其中一种常见的机制与 Tau 蛋白聚集病理学累积相关,目前病理学机制认为 Tau 是导致神经变性的主要因素,由 Tau 导致的神经变性疾病统称为“原发性 Tau 蛋白病”(例如额颞叶痴呆 Tau 相关,即为 FTD-Tau)<sup>[1]</sup>。另一种常见的机制即为 TDP-43 的积聚,TDP-43 是由 TARDBP 基因编码的细胞蛋白,有 4 个亚型 (A, B, C, D), 该蛋白的在某些情况下与基因突变有关。其中 PNFA 最常见与 FTD-4RTau 蛋白有关,也有报道称 PNFA 病理中存在 TDP-43-A 型,PNFA 可表现为孤立、进行性的运动语言障

碍,伴或不伴有语法障碍,并在脑部语言相关区域出现解剖性损伤<sup>[2]</sup>。临床上推测以运动语言障碍为 PNFA 主要表现或孤立存在运动语言障碍的病例可能与 Tau 有关,以语法障碍为主的 PNFA 可能与 TDP-43-A 有关。

PNFA 的临床表现以言语费力、言语不流利且伴有高度的语言结构简化,表达与理解上的语法障碍,不同程度的命名不能,但单个词理解能力相对保留为特点<sup>[3]</sup>。言语费力主要表现为言语的缓慢而吃力,语法失用主要表现为患者所说的句子短小简略及语法语素缺失。PNFA 患者的语速显著减慢,每分钟的单词数较正常人明显减少,约每分钟 45 个单词,并且期间伴有长时间停顿等言语缓慢而不稳定的现象<sup>[4]</sup>。引起 PNFA 言语费力与不流利的原因主要有两种:语法障碍和言语失用 (apraxia of speech, AOS)。语法障碍主要包括语法错误和语法缺失。

AOS 属于一种运动语言障碍,主要表现为语音速率减慢、发音失真、发出词间音节或多音节词表达障碍,究其原因主要是规划与编程功能受损,可为 PNFA 最初临床表现<sup>[5]</sup>。患者言语中有不协调的发音错误,如失真、缺失、替换、插入及语音置换等,患者言语韵律与言语流畅性也可受损。早在 1990 年初,已有学者描述了一种叫做“进行性构音障碍”的综合征。患者主要表现为发音错误、言语声律障碍及 AOS<sup>[6]</sup>。Chapman 等<sup>[7]</sup> 为其命名“进行性孤立性运动语言障碍”。言语失用症的诊断基于不正常的体素持续时间和节段间期,声音响度和

收稿日期:2018-07-10;修回日期:2018-12-08

作者简介:车蒙 (1991-),女,硕士,主要从事痴呆与认知障碍疾病的研究。

通信作者:曹云鹏 (1963-),男,教授,主任医师,博士生导师,主要从事痴呆与认知障碍疾病的研究。E-mail:ypencao@yahoo.com。

声调的不均匀,语调的异常,声音失真和替换,特别体现在长句和语调复杂的表达上,从而导致了语音错误。元音的相对持续时间和强度的变化以及阅读过程中的停顿是 PNFA 最显著的特征。还有其他定性特点有助诊断言语失用:言语、音节重复,探索语言,费力语言,语言起始困难,言语与呼吸协调异常等。AOS 也可成为隐匿进展性疾病的标志,当 AOS 患者突出或唯一呈现神经系统变性病征象时,称为原发性进行性言语失用(primary progressive AOS, PPAOS)<sup>[8]</sup>。其解剖学原因主要为运动语言结构控制下的复杂肌群协调障碍。目前研究表明,至少有两种原因导致 PNFA 患者大量的语音错误:一是运动系统负责协调并清楚表达语音的部分出现障碍,即 AOS;二是语音体系中负责抽象语音和讲话者语言规则的部分出现障碍。AOS 可在 PNFA 中无其他语言损伤相关证据的情况下单独出现,也可合并肢体的不自主运动如进行性核上性麻痹综合征(progressive supranuclear palsy syndrome, PSPS)和皮质综合征(corticobasal syndrome, CBS)。

## 1.2 PNFA 的影像学表现

本病 MRI 显示明显萎缩集群主要集中在左半球,特别是在壳核<sup>[9]</sup>、前中脑岛、额中回、额上回及颞中回、颞下回。PNFA 患者的皮质萎缩主要发生在左半球的前外侧裂,包括颞盖、岛叶等区。随着疾病进展,萎缩延伸至左侧背外侧前额叶皮质和左侧颞叶皮质上部,可延伸至眶部和前扣带回区域,向后沿着外侧裂延伸至顶叶。PNFA 特征性语法障碍与左侧额叶皮质下部萎缩有关,此前有相关研究表明,此大脑区域与句子加工过程有关。每分钟自发言语的流畅性与左侧额叶和颞叶皮质上部的萎缩有关,说明句法错误与语言流畅性相关<sup>[10]</sup>。

而在 FDG-PET 中可见低代谢集群集中在双侧尾状核、左侧丘脑、颞中回及颞上回、岛叶/额上回、岛盖部、眶侧回及额中回。也可见左侧额叶下部区域包括额叶颞盖及前侧岛叶萎缩,还可延伸至左侧前额叶及颞叶上部。语言流畅性的降低主要与 Broca 区背侧部损害有关,语法失用主要与额叶下部及缘上回的损害有关。这些联系也可在 FDG-PET 上可见后额岛叶区域及前侧额叶代谢降低中得到证实。进行性言语失用中,优势运动前区和辅助运动区低代谢。优势运动前区损害与言语失用相关,随着疾病进展远处也可波及,如顶叶下部和后颞叶皮质。语法失用型波及范围更广,包括眶

部、三角部、颞盖部以及颞上回和顶叶下部。语言产生得分主要与从额下回和前脑岛到前运动区和补充运动区以及尾状核和壳核连接处区域的白质相关。句子理解和产生方面的异常主要与上纵束和弓状纤维的累及相关。运动语言评分与上纵束和弓状纤维的完整性相关。

## 2 PNFA 语言学相关检测

语言学相关检测是除影像学外语言功能损伤重要的诊断依据,也是病情发展的重要指示工具。检测主要针对语言损伤的各个方面如语言的流利性、言语失用、语法、命名、单词理解、复述、阅读拼写能力等进行评估,可对 PNFA 的诊断起到重要作用。

### 2.1 语言流利性相关检测

常见的语言流利性相关检测主要有西方失语量表(Western Aphasia Battery, WAB)、汉语失语症检查表(ABC 法)、波士顿诊断失语量表(Boston Diagnostic Aphasia Examination, BDAE)、语言流畅性测试(Verbal Fluency Tests)等, WAB 中自发性语言题目中的问答及图片描述可用于评估患者言语流利性<sup>[11]</sup>。汉语失语症检查表(ABC 法)中自发性谈话及“狗叼走衣服”的图片也可用于评估患者语言流利性。BDAE 中自发性语言流利性可通过让患者在指定时间内描述其著名的“饼干盗窃”图片并对患者的描述结果进行录音从而分析患者的语言流利性<sup>[7]</sup>,该测试要求受试者在规定时间内尽可能多地描述图片中的内容,在受试者沉默 10 s 后可予以提示,但应适度,以求能让受试者不间断表达。语言流畅性测试(Verbal Fluency Tests)要求受试者在一定时间内以一定规则自发说出一定数量的词语并避免重复(如以某个字母开头的词或说出几种动物的名称等),考察受试者语音及语义流畅性<sup>[12]</sup>。语言流利性是 PNFA 临床表现突出特点及 PNFA 与 PPA 其他亚型的临床鉴别要点,语言流利性相关测试对 PNFA 诊断与鉴别诊断具有重要意义。

### 2.2 语法相关检测

常见的语法相关检测主要有悉尼语言量表(The Sydney Language Battery, SYDBAT)、语法接受评估(Test for the Reception of Grammar, TROG)、西北动词和句子评估(Northwestern Assessment of Verbs and Sentences, NAVS)、西北字谜测试(Northwestern Anagram Test, NAT)等。SYDBAT 是一种考察单个词处理能力的一种快速、简单的标准认知功能量表,主要针命名、单个词的理解、单个词的重复等

关键特征,而 PNFA 患者一般在句法、重复多音节词、理解复杂语法结构方面存在缺陷,而在单个词理解方面表现良好。有研究证实,SYDBAT 可成功识别 PPA 样本中 85% 的 PNFA 病例,因此,SYDBAT 对 PPA 亚型的鉴别诊断具有重要意义<sup>[13]</sup>。TROG 是一组句子-图片匹配任务,主要考察受试者对不同类型及复杂性的句式结构的解释说明能力,曾有研究通过 TROG 与 SYDBAT 结合证明 PSP 患者失语严重程度与 PNFA 相似<sup>[20]</sup>。NAVS 可用于检测失语症患者的句法缺陷,为临床诊断、治疗方案的制定提供帮助,理论上可为心理语言模型提供信息<sup>[14]</sup>。NAT 是一种评估句法的测验,当病人不能用完整的语言措施来进行测试时,可用 NAT 来评估受试者的语法能力,可有效识别患者的语法能力缺陷,传统评估语句产生的方法,一般为图片描述、自发语言样本分析或其他一些方法。这需要患者具有一定的找词能力、运动语言、单个词理解及工作记忆能力,这对于 PNFA 等一些 PPA 患者来说存在困难。NAT 通过对句子结构的评估可以减少患者的这些缺陷所带来的影响。

### 2.3 言语失用相关检测

言语失用(apraxia of speech, AOS)近两年由 Josephs 和他的同事们提出,是一种运动性语言障碍<sup>[15]</sup>。患者表现为进行性的言语失用或构音障碍。在上个世纪 90 年代被描述为“进行性失语症”、“进行性孤立性运动语言障碍”或“原发性进行性失用”。Josephs 和他的同事们发现,AOS 属于一种运动语言规划或编程的紊乱,区别于失语和构音障碍。AOS 的主要特点有:①整体语速变慢。②延长言语段间持续时间(可为语音、音节、单词或短语间,可能填补或包括侵入性非中央元音)。③语音失真或失真的语音替换增多、话语长度增加、发音词的发音复杂性增加。④词内音节切分 > 1 个音节。⑤声音失真。一些患者还可表现出轻微行为异常,执行功能障碍,肢体失用及帕金森综合征。

关于运动性言语能力的判断是基于 WAB 中所有的口语测试加上额外的口语测试包括元音延长语言任务,言语交替运动速率(如快速重复 puhpuh-puh...),言语连续运动速率(如快速重复“puhtuh-kuh”),单词和句子重复任务和对话的言语样本等<sup>[16]</sup>。

### 3 PNFA 患者的管理

目前对于 PNFA 仍无有效的治疗方法,但目前

已有文献表明,行为干预可使神经退行性疾病患者沟通功能持久和全面改善<sup>[17]</sup>。因此,关于安全和行为的教育支持管理对于患者和其照料者尤为重要。对 PNFA 患者进行言语和吞咽功能评估可优化沟通能力,加强对吞咽困难的筛查<sup>[18]</sup>。提供结构化环境可以帮助患者维持生活质量,比如保持相同的日常生活、不要移动家具等物品。随着疾病的进展,保留生理和认知活动、均衡饮食以及舒适和尊严将对患者更为重要。近日 Aimee 等<sup>[19]</sup>开发了一种针对 PPA 患者的团队治疗模型,包含失语症交流的专业培训及痴呆管理的系统指导,治疗过程由专业临床医师在语言病理学家及教授的监督指导下进行,该尝试已获得满意效果,增强患者对日常交流的自信,如可广泛推广,将为患者及其照料者提供有效帮助。目前关于 PNFA 的药物疗法仍仅限于对症治疗,使用药物来调节神经递质系统,主要是针对患者行为困难。最常见选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs),如西酞普兰或曲唑酮,可用于改善患者行为症状(抑制、焦虑易怒或冲动行为)。

### 4 总结与展望

迄今为止,PNFA 仍没有有效的治疗方法,对患者的日常生活、职业活动和社交功能等造成严重影响,降低患者生活质量。目前一些针对 FTD 的双眼、随机、对照试验已开展,但仍需进一步深入的研究来确定有效的治疗方法。关于 PNFA 的研究我国目前还存在很多空白,开展 PNFA 及其他痴呆相关语言学方面的研究,将推动痴呆相关研究与进展,从而使更多患者获益,减轻家庭及社会的负担。

#### 参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Mandelli ML, Welch AE, Vilaplana E, et al. Altered topology of the functional speech production network in non-fluent/agrammatic variant of PPA [J]. Cortex, 2018, 108: 252-264.
- [3] Amici S, Gorno-Tempini ML, Ogar JM, et al. An overview on Primary Progressive Aphasia and its variants [J]. Behav Neurol, 2006, 17(2): 77-87.
- [4] Grossman M. Linguistic Aspects of Primary Progressive Aphasia [J]. Annu Rev Linguist, 2018, 4: 377-403.
- [5] Tetzloff KA, Utianski RL, Duffy JR, et al. Quantitative A-

- analysis of Agrammatism in Agrammatic Primary Progressive Aphasia and Dominant Apraxia of Speech [J]. J Speech Lang Hear Res, 2018, 61: 2337-2346.
- [6] Broussolle E, Bakchine S, Tommasi M, et al. Slowly progressive anarthria with late anterior opercular syndrome: a variant form of frontal cortical atrophy syndromes [J]. J Neurol Sci, 1996, 144(1-2): 44-58.
- [7] Chapman SB, Rosenberg RN, Weiner MF, et al. Autosomal dominant progressive syndrome of motor-speech loss without dementia [J]. Neurology, 1997, 49(5): 1298-1306.
- [8] Josephs KA, Duffy JR, Strand EA, et al. Characterizing a neurodegenerative syndrome: primary progressive apraxia of speech [J]. Brain, 2012, 135(Pt 5): 1522-1536.
- [9] Bisenius S, Neumann J, Schroeter ML. Validating new diagnostic imaging criteria for primary progressive aphasia via anatomical likelihood estimation meta-analyses [J]. Eur J Neurol, 2016, 23(4): 704-712.
- [10] Bonner MF, Ash S, Grossman M. The new classification of primary progressive aphasia into semantic, logopenic, or non-fluent/agrammatic variants [J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2010, 10(6): 484-490.
- [11] Shewan CM, Kertesz A. Reliability and validity characteristics of the Western Aphasia Battery (WAB) [J]. J Speech Hear Disord, 1980, 45(3): 308-324.
- [12] Aita SL, Beach JD, Taylor SE, et al. Executive, language, or both? An examination of the construct validity of verbal fluency measures [J]. Appl Neuropsychol Adult, 2018, 1-11.
- [13] Tsapkini K, Vlahou CH, Potagas C. Adaptation and validation of standardized aphasia tests in different languages: Lessons from the Boston Diagnostic Aphasia Examination-Short Form in Greek [J]. Behav Neurol, 2010, 22(3-4): 111-119.
- [14] Cho-Reyes S, Thompson CK. Verb and sentence production and comprehension in aphasia: Northwestern Assessment of Verbs and Sentences (NAVS) [J]. Aphasiology, 2012, 26(10): 1250-1277.
- [15] Laforce R. Behavioral and language variants of frontotemporal dementia: a review of key symptoms [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2013, 115(12): 2405-2410.
- [16] 赵杰伟.原发性进行性失语语言学的量表诊断[J].国际神经病学神经外科学杂志, 2016, 43(5): 467-470.
- [17] Henry ML, Hubbard HI, Grasso SM, et al. Retraining speech production and fluency in non-fluent/agrammatic primary progressive aphasia [J]. Brain, 2018, 141: 1799-1814.
- [18] Finger EC. Frontotemporal Dementias [J]. Continuum (Minneapolis Minn), 2016, 22(2 Dementia): 464-489.
- [19] Mooney A, Beale N, Fried-Oken M. Group Communication Treatment for Individuals with PPA and Their Partners [J]. Semin Speech Lang, 2018, 39: 257-269.
- [20] Burrell JR, Ballard KJ, Halliday GM, et al. Aphasia in Progressive Supranuclear Palsy: As Severe as Progressive Non-Fluent Aphasia [J]. J Alzheimers Dis, 2018, 61: 705-715.

## 卒中后癫痫研究及治疗进展

左菁<sup>1</sup>, 宋慧杰<sup>2</sup> 综述 郑乃智<sup>1</sup> 审校

1. 青岛大学附属青岛市市立医院, 山东省青岛市 266011

2. 潍坊医学院, 山东省潍坊市 261053

**摘要:** 脑卒中发病率的增加导致卒中后癫痫(PSE)发病率也相应增加。PSE为卒中常见并发症,是老年人首发癫痫最常见病因,其发病机制复杂,至今仍未完全阐明。目前中枢神经系统兴奋与抑制的失衡是普遍接受的学说,包括炎症和突触网络的重塑,此外神经胶质细胞增生、神经递质及其受体的异常、遗传易感性、免疫和内分泌紊乱等也参与其中。尤其是免疫因素逐渐成为PSE研究的新方向。

**关键词:** 卒中后癫痫; 发病机制; 免疫; 治疗

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.02.018

收稿日期: 2018-06-13; 修回日期: 2018-11-30

作者简介: 左菁(1981-),女,主治医师,硕士在读,主要从事癫痫方面的研究。

通信作者: 郑乃智(1963-),男,主任医师,硕士研究生导师,医学博士,主要从事各种类型癫痫的研究。E-mail: zhengnaizhi2007@126.com。