

额颞叶痴呆的发病机制与诊疗

陈琳, 韩振蕴, 林彬, 舒忻, 高珊珊
(北京中医药大学东方医院脑病科, 北京 100029)

【摘要】额颞叶痴呆(frontotemporal dementia, FTD)是一组以进行性行为、人格改变、失语为特征性表现的疾病。病理上称之为额颞叶变性。近些年来,随着科学和实验技术的不断发展与完善,对 FTD 各方面研究又有许多新进展。本文就其神经病理、影像及临床诊断治疗等方面的最新研究进展进行综述。

【关键词】额叶;颞叶;痴呆;进展

【中国图书分类法分类号】R749.1

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-11-08

Pathogenesis, diagnosis and treatment of frontotemporal dementia

CHEN Lin, HAN Zhenyun, LIN Bin, SHU Xin, GAO Shanshan

(Department of Neurology, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine)

【Abstract】Frontotemporal dementia (FTD) is a disease characterized by changes in behavior, erosion of personal relationship and aphasia. Pathologically, it is also named as frontotemporal lobe degeneration. In recent years, along with the continuous development and improvement of science and experimental technology, lots of new progresses of FTD were made in every aspect. The latest research progresses in neuropathology, medical image, clinical diagnosis and treatment were reviewed in this paper.

【Key words】frontal lobe; temporal lobe; dementia; progress

1 额颞叶痴呆(frontotemporal dementia, FTD)的历史演变

自 1892 年起, Arnold Pick 最先报告 1 例 FTD 患者, 随后 Alois Alzheimer 医师对其病理学特征进行描述。此后相当长时间内, FTD 一直被称为 Pick 病^[1]。直至 20 世纪 80 年代 Lund 和 Manchester 研究小组才提出了第 1 个 FTD 的诊断标准, 将那些具有额颞叶萎缩、并且行为和语言障碍的患者诊断为 FTD。1998 年 Neary 等^[2]全面修订了 FTD 的诊断标准, 将具有额颞叶萎缩、行为语言障碍的临床症候群的患者统一命名为额颞叶变性(frontotemporal lobe degeneration, FTLD), 并且依照行为和语言障碍的特异性, 又将其细分为 3 种临床类型: 行为异常型额颞叶痴呆(behavioral variant of frontotemporal dementia, bvFTD), 主要表现为显著的行为改变; 进行性非流利性失语(progressive non-fluent aphasia, PNFA), 主要表现为语法错误、非流利性语言; 语义性痴呆(semantic dementia, SD), 主要表现为丧失词义理解。近年来随着遗传学、

免疫组化、生物化学以及神经病理学等检查技术和方法的迅速发展, 对 FTLD 有了许多新的认识和理解^[3]。

2 临床分型

FTLD 的临床分型, 可根据其首发症状或者主要症状的不同分为两大类, 一类是 bvFTD, 一类是语言障碍型(分为 SD 和 PNFA 2 型)^[4]。此外, 临床及病理上还可以与运动神经元病及不典型帕金森病等重叠。这种分型主要是根据表现症状的不同而分类, 最近的研究发现 bvFTD、SD 和 PNFA 在患病率、好发年龄、性别分布、基因易感性以及其他退行性病变和神经病理学特征等方面都不相同, 因此, 这个命名分类系统亟需一个更加有效和准确的分型系统来更新。

2.1 bvFTD

bvFTD 是 FTLD 的最主要的临床亚型, 约占 50%。病人主要表现为人格障碍、情感隐匿、行为改变和执行功能损害, 并且患者常常缺乏自知能力, 即并不认为自己异常。bvFTD 根据其病理及临床表现不同, 又可分为 3 个临床类型: 脱抑制性型(主要表现为行为冲动鲁莽、无理性、各种失礼性行为)、情感淡漠型(不愿意参加社交活动, 放弃原有爱好, 自私缺乏同情心, 饮食异常)和刻板型(语言减少、内容刻板、行为重复)。

作者简介:陈琳, Email: chenlin2851@163.com,

研究方向: 中医脑病。

通信作者:韩振蕴, Email: tohazhenyun@yahoo.com.cn。

基金项目:教育部新世纪优秀人才支持计划资助项目; 北京市科技新星计划(A类)资助项目(编号: 2009A36)。

2.2 PNFA

PNFA 患者表现为进行性非流利性自发语言障碍,主要表现为进行性言语减少、不流利、找词困难、发音和命名障碍、语法错误,但患者自知力和理解力相对保留,并且极少出现行为及人格改变,临床可以区别 SD 及 bvFTD。

2.3 SD

SD 患者表现为进行性流利性失语合并相关的失认症。进行性流利性失语表现为患者找词困难、物品常识丧失、命名障碍和理解力受损,但患者言语表达流畅;失认症表现为不同程度的面孔失认,可伴有远期记忆的非特异性缺失,疾病后期可能会出现脱抑制和强迫行为。SD 根据颞叶萎缩严重程度,可分为左颞叶型和右颞叶型;理解障碍患者常有明显的左侧颞叶萎缩,面孔失认及行为异常患者常出现右颞叶萎缩。

2.4 其他

上述 3 个主要亚型与进行性核上性麻痹 (progressive supranuclear palsy, PSP)、皮质基底节变性 (corticobasal degeneration, CBD) 以及额颞叶痴呆-运动神经元病 (frontotemporal dementia with motor neuron disease, FTD-MND) 在临床表现和病理学特征上与 FTLD 密不可分^[9]。PSP、CBD、FTD-MND 在临床上均可出现与 PNFA、bvFTD 相似的症状,如淡漠、去抑制、固执等在疾病过程中逐渐明显,并且在病理学上,其细胞内包涵体也呈 tau 蛋白阳性,并且是以 4R-tau 蛋白为主,而 FTLD 患者中也发现一些符合这 3 种疾病的诊断标准的患者。

3 神经病理学

3.1 FTLD 神经病理学分型

FTLD 患者的神经影像学图像表现为脑部明显的额颞叶局限性萎缩,组织病理学显示有大量神经元丢失、胶质增生,有助于早期临床诊断及鉴别。PNFA 的神经影像学常出现左侧额叶半球的非对称性萎缩,大脑外侧裂附近的语言区^[10]也常常受累。而 SD 影像学则出现双侧前颞叶和下颞叶新皮质的萎缩,特别是嗅觉周围皮质,并常表现为左侧的不对称性萎缩。

在此之前,根据细胞内包涵体的成分的不同,将 FTLD 分为 tau 蛋白阳性和阴性两类,每类又有各自的亚型,其中 tau 蛋白阳性的包涵体,称 FTLD-tau 或 tau 蛋白病;大部分的 FTLD 为异常泛素蛋白阳性的包涵体,又称作 FTLD-U^[6]。2006 年,有学者在对大部分的散发性和遗传性的 FTLD-U 的研究中发现了 TDP-43 的结合蛋白^[7],并建议将含有这种蛋白的 FTLD 单独命名,即 FTLD-TDP^[8],也称 TDP-43 蛋白病。2009 年又有学者发现了编码肉瘤融合基因,这种基因可以引起家族性的肌萎缩侧索硬化,随后有学者将 FUS 抗体应用于 tau/TDP-43 包涵体阴性的 FTLD 中,结果发现这些 FTLD 存在有 FUS 免疫组化阳性。故 Mackenzie 等^[9]指出应将这种病理改变归于 FTLD 的一种新亚型,即 FTLD-FUS。故目前 FTLD

的主要分子病理学亚型包括 FTLD-tau、FTLD-TDP 和 FTLD-FUS。

3.1.1 FTLD-tau 亚型 tau 蛋白为一种细胞骨架蛋白,可促进微管形成,维持细胞微管的稳定性。根据其外显子和剪切部位的不同,tau 蛋白可形成 6 种不同的 tau 蛋白异构体^[10],其中 3R-tau (tau-3 repeat) 和 4R-tau (tau-4 repeat) 多见。FTLD-3Rta 多与以往被称作“Pick 病”相关;FTLD-4Rta 有时与 PSP、CBD 有相似的临床病理表现^[11]。

3.1.2 FTLD-TDP 亚型 FTLD-TDP 是 FTLD 最常见的一种病理亚型。其主要蛋白是 TDP-43,它是一种高度保守的核蛋白,参与调节转录和剪切。根据 TDP-43 阳性神经元的含量等的不同,又可进一步分为 3 型,FTLD-U1 型与 SD 密切相关;FTLD-U2 型与 bvFTD 和 FTD-MND 密切相关;FTLD-U3 型则与 bvFTD 和 PNFA 密切相关。最近研究发现 TDP-43 蛋白的丝氨酸残基 S409 和 S410 的磷酸化是 FTLD-TDP 和其他所有 TDP-43 蛋白病共有的特征,但这种磷酸化是病理性的,对在生理状态下的核内 TDP-43 并不染色。除此之外,病理性的 TDP-43 还可通过裂解产生 1 个约 25 ku C 末端片段^[12],这种 C 末端片段可能与增加蛋白聚集及细胞内毒性作用有关。

然而,极少数 FTD-U 的患者其 TDP-43 免疫反应呈现阴性。并且有研究发现,在少数其他疾病患者的脑组织中,TDP-43 免疫化学染色反应呈现阳性,如阿尔茨海默病、路易体痴呆、帕金森病-肌萎缩侧索硬化叠加综合征等。因此,对于 TDP-43 蛋白病还需要深入的研究以明确其机理及作用。

3.1.3 FTLD-FUS 亚型 早前由于对 FTLD 的病理蛋白认识不足,将一些 FTLD-TDP 之外使泛素阳性、TDP-43 阴性的病理类型成为非典型 FTLD-U (aFTLD-U),近年研究发现在部分 FTLD-U 患者中存在 FUS 蛋白的基因突变,随后,将 FUS 抗体应用于 aFTLD-U 中,发现 FUS 免疫组化阳性。因此将 FTLD-FUS 作为 FTLD 的 1 个单独的亚型分类。从 aFTLD-U 患者死后脑组织中提取蛋白进行免疫组化也证实不溶性 FUS 蛋白水平的增加^[13]。目前,对于 FTLD-FUS 的具体致病机制还不是很明确,FUS 基因突变导致 FUS 蛋白从细胞核内异常地迁移至细胞质内形成不溶性的聚集物可能是其致病途径,但还有待于进一步的研究以明确。

3.2 最新进展

最新研究发现,一段延展的己烷核苷酸 GGGGCC 在基因 C9ORF72 的非编码区不断重复是导致 FTLD 的一个重要因素^[14]。己烷核苷酸 GGGGCC 在基因 C9ORF72 的不断重复,在大部分有 FTD/ALS 表现型和基于 TDP-43 病变相结合的家庭性疾病中可以被识别。对临床相似情况的研究发现,C9ORR72 的重复扩展已经成为导致家族性 FTLD 和家族性肌萎缩侧索硬化症的最常见的基因变异,其比率分别达到 11.7% 和 23.5%。这种重复扩展导致了一段可供选择的相连接的 C9ORF72 转录的缺失,并且导致了核 RNA 病源的形成,这就解释了很多疾病的形成机制是 FTLD 神经病理学的一

个重大突破。

3.3 神经影像学

MRI/CT 检查显示 FTLD 患者脑部主要为额叶和颞叶的明显萎缩,动态影像学检测可见萎缩进行性加重^[5]。bvFTD 主要表现为额叶、岛叶、扣带回前部、颞叶前部萎缩,特别是在大脑非优势半球^[6];PNFA 主要表现为非对称性左侧额叶半球萎缩,可累及大脑外侧裂附近的语言区;SD 的影像学表现为双侧前额叶和下额叶新皮质的萎缩,尤其可累及嗅觉周围皮质,也可表现为不对称的萎缩,颞叶内侧的海马系统则结构相对正常^[7]。其相对应的皮质区域第二层神经元缺失,胶质细胞增生,微空泡变性,海绵样变等,神经元和胶质多见 tau 的沉积,泛素免疫组织化学染色法可见不同的包涵体,即前面论述过的各种主要包涵体,并以此来区分各个亚型。正电子发射断层成像术、单光子发射计算机断层成像术可以检测额颞叶皮质的局部代谢程度以及血流情况,以此区别其他痴呆性疾病,相关研究表明 FTLD 患者额叶、颞叶前部、扣带回、钩回、脑岛、基底节壳核及苍白球、丘脑中部等糖代谢减低且明显呈不对称性,多左侧为重^[8]。弥散张量成像可以通过检测到不同的白质损害来辅助对 FTLD 不同临床亚型进行鉴别诊断。

4 诊断标准

FTLD 诊断标准有很多种,主要的 4 种分别是 1994 年发表的 Brun 标准^[9],1998 年发表的 Neary 等^[2]标准,2001 年发表的 McKhann 等^[20]标准,以及 2011 年最新提出的 Rascovsky^[21]标准,目前临床上应用最广的是 Neary 等^[2]标准。

4.1 Neary 等^[2]诊断标准

Neary 等^[2]诊断标准临床应用最为广泛,包括 bvFTD、PNFA 和 SD 3 个诊疗标准,每个诊疗标准都由各自核心诊断特征、各自支持诊断特征和共同的 FTLD 特征组成,其中核心诊断特征必须具备。但是 Neary 等^[2]诊断标准存在不足,对早期患者诊断标准过于严苛,临床症状繁多,可操作性差,使用不便。2009 年,有学者对已确诊的 FTLD 患者研究发现,在起病初期,仅有约 1/2 患者出现隐匿起病、逐渐进展,早期出现社会交往能力下降,行为失范,情感淡漠,自知力丧失这 5 项诊断的核心症状,随着病情逐步进展,这个比例仅上升了 23%即共有 73%的患者出现所有的核心症状,有近 1/4 的患者只出现其中一部分的核心症状;并且近 1/4 的患者从未出现感情淡漠。值得指出的是,Neary 等^[2]诊断标准未纳入的日常生活活动能力受损,却有近 73%的患者都出现^[2]。因此,如果严格按照 Neary 等^[2]的诊断标准进行诊断,将出现漏诊的情况,同时,该标准的支持诊断特征中有些则很少出现,比如强迫运用行为以及除了缄默之外的语言障碍(刻板言语、模仿言语、持续性言语),故其临床价值有限。因此应该对先有的诊断标准进行修订,以提高 FTLD 的临床诊断的操作性及敏感性。

4.2 FTDC 诊断标准

Rascovsky 等^[21]最新提出的诊断标准——FTDC 诊疗标准,提出分级诊断,分为“可能的”、“很可能”、“确诊”3 级。“可能的”bvFTD 指临床 6 大特征冷漠或迟钝、去抑制、缺乏同情、刻板或强迫性行为、饮食异常、执行功能障碍,需要占 3 个或 3 个以上;“很可能”bvFTD 行为障碍标准增加了功能残疾和特异性神经影像学改变;“确诊”bvFTD 增加了病理或基因突变。而这些都提高了 FTLD 的诊断敏感性,具有很强的可操作性,但仍需临床进一步验证。

5 治疗

5.1 治疗分型

FTLD 的治疗,目前主要药物治疗及人工护理,同时为提高患者的生活质量,相关的职业治疗和语言治疗等多学科的综合治疗是非常有帮助并且是非常重要的。药物方面,目前尚无任何药物被美国食品与药品管理局批准应用于 FTLD 患者的治疗。目前,主要是以对症治疗为主,并不能预防疾病、减慢病程或者改善预后,亟需循证医学论证的治疗药物及方法。主要药物分为精神药物和促认知药物,精神药物主要有两大类,即 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)再摄取抑制剂和非经典抗精神病药物。

5.1.1 精神药物 目前有研究表明,FTLD 患者存在 5-HT 缺损,出现控制脱抑制、重复刻板动作以及饮食行为异常,故此异常行为的 FTLD 患者可首选^[23]5-HT 再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI);有报道称 5-HT 拮抗再摄取抑制剂类药物如曲唑酮对行为异常亦有效^[24]。而非经典抗精神病药物主要应用于 SSRI 治疗的行为障碍,如难治性行为异常、情绪亢奋、自我评价过高等,但是有嗜睡、体质量增加、药源性帕金森病等不良反应,患者可能对锥外体系不良反应更加敏感,因此临床应用应谨慎。有报道称非经典抗精神病药物对嫉妒、躯体化等妄想可能有效,临床可考虑应用。疾病后期,FTLD 患者由于中额叶受累,更多地表现为淡漠和退缩,行为异常症状则不再明显。而此时部分患者的运动障碍症状较为显著,故应停用非经典抗精神病药物。

5.1.2 促认知药物 目前研究表明,FTLD 患者并未出现胆碱能功能损害,因此胆碱酯酶抑制剂(cholinesterase inhibitor, ChEI)通常无效,而美金刚虽初步临床试验有效,仍需临床大规模研究。目前尚无有效的药物治疗 FTLD 患者出现的执行能力损害、自我控制能力减弱等认知障碍的症状。目前很少进行有关于 SD 和 PNFA 的治疗方面的研究。但是有资料显示,SD 兼有强迫行为的患者,可考虑尝试 5-HT 再摄取抑制剂。同样,SD 和 PNFA 患者不存在胆碱能功能损害,故 ChEI 亦无效。

尽管对治疗 FTLD 药物的疗效安全性进行了小范围的探索性的研究,但仍需大规模的临床试验,并且规范统一诊疗标准及疗效评价标准,以实现更加规范、科学的研究。

5.2 我国诊疗现状

目前我国有关 FTLD 的流行病学研究较少。目前相关报道及文章仅有数十例^[25],究其原因,与医务工作者对该疾病的认识不足,相关神经心理学培训较少以及缺乏神经病理学诊断有关。与国外相比,我国对 FTLD 的研究尚处在起步阶段,相关研究主要集中于临床而不是神经病理和基因学方面,缺乏统一的临床评测量表,治疗方面也缺乏经验。因此,亟需加大人们对 FTLD 的认识,加强医务工作者相关专业培训,建立统一有效的临床评测体系,从而提高诊疗水平,造福患者。

参 考 文 献

- [1] Brun A. Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type I neuropathol[J]. Arch Gerontol Geriatr, 1987, 6(3): 193-208.
- [2] Neary D, Snowden J S, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria[J]. Neurology, 1998, 51(6): 1546-1554.
- [3] Pickering-Brown S M. Review: recent progress in frontotemporal lobar degeneration[J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2010, 36(1): 4-16.
- [4] Munoz D G, Dickson D W, Bergeron C, et al. The neuropathology and biochemistry of frontotemporal dementia[J]. Ann Neurol, 2003, 54(s5): 24-28.
- [5] Lillo P, Hodges J R. Frontotemporal dementia and motor neuron disease: overlapping clinic pathological disorders[J]. J Clin Neurosci, 2009, 16(9): 1131-1135.
- [6] Baker M, Mackenzie I R, Pickering-Brown S M, et al. Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17[J]. Nature, 2006, 442(7105): 916-919.
- [7] Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, et al. TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 351(3): 602-611.
- [8] Mackenzie I R, Neumann M, Bigio E H, et al. Nomenclature for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: consensus recommendations[J]. Acta Neuropathol, 2009, 117(1): 15-18.
- [9] Mackenzie I R, Neumann M, Bigio E H, et al. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update[J]. Acta Neuropathol, 2010, 119(1): 1-4.
- [10] Andreadis A, Brown W M, Kosik K S. Structure and novel exons of the human tau gene[J]. Biochemistry, 1992, 31(43): 10626-10633.
- [11] Fu Y J, Nishihira Y, Kuroda S, et al. Sporadic four-repeat tauopathy with frontotemporal lobar degeneration, Parkinsonism, and motor neuron disease: a distinct clinicopathological and biochemical disease entity[J]. Acta Neuropathol, 2010, 120(1): 21-32.
- [12] Neumann M, Sampathu D M, Kwong L K, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis[J]. Science, 2006, 314(5796): 130-133.
- [13] Neumann M, Rademakers R, Roeber S, et al. A new subtype of frontotemporal lobar degeneration with FUS pathology[J]. Brain, 2009, 132(Pt11): 2922-2931.
- [14] DeJesus-Hernandez M, Mackenzie I R, Boeve B F, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9orf72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS[J]. Neuron, 2011, 72(2): 245-256.
- [15] Hornborg H, Geng J, Hodges J R, et al. Convergent grey and white matter evidence of orbitofrontal cortex changes related to disinhibition in behavioural variant frontotemporal dementia[J]. Brain, 2011, 134(Pt9): 2502-2512.
- [16] Krueger C E, Dean D L, Rosen H J, et al. Longitudinal rates of lobar atrophy in frontotemporal dementia, semantic dementia, and Alzheimer's disease[J]. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2010, 24(1): 43-48.
- [17] Seelaar H, Rohrer J D, Pijnenburg Y A, et al. Clinical, genetic and pathological heterogeneity of frontotemporal dementia: a review[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2011, 82(5): 476-486.
- [18] Jeong Y, Park K C, Cho S S, et al. Pattern of glucose hypometabolism in frontotemporal dementia with motor neuron disease[J]. Neurology, 2005, 64(4): 734-736.
- [19] No authors listed. Clinical and neurological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1994, 57(4): 416-418.
- [20] McKhann G M, Albert M S, Grossman M, et al. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Diseases[J]. Arch Neurol, 2001, 58(11): 1803-1809.
- [21] Rascovsky K, Hodges J R, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia[J]. Brain, 2011, 134(Pt 9): 2456-2477.
- [22] Piguet O, Hornberger M, Shelley B P, et al. Sensitivity of current criteria for the diagnosis of behavioral variant frontotemporal dementia[J]. Neurology, 2009, 72(8): 732-737.
- [23] Boxer A L, Boeve B F. Frontotemporal dementia treatment: current symptomatic therapies and implications of recent genetic, biochemical, and neuroimaging studies[J]. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2007, 21(4): 79-87.
- [24] Huey E D, Putnam K T, Grafman J A. A systematic review of neurotransmitter deficits and treatments in frontotemporal dementia[J]. Neurology, 2006, 66(1): 17-22.
- [25] Ren R J, Huang Y, Xu G, et al. History, present, and progress of frontotemporal dementia in China: a systematic review[J]. Int J Alzheimers Dis, 2012. doi: 10.1155/2012/587215 [Epub ahead of time].

(责任编辑:冉明会)