

原发性进行性失语

杨晓娜 王荫华*

[关键词] 原发性进行性失语; 痴呆; 综述

中图分类号: R749.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-9771(2002)07-0398-03

原发性进行性失语(primary progressive aphasia,

PPA) 首先由 Mesulam 于 1982 年描述, 他报道了 6 例慢性进行性语言功能障碍, 但不伴其他认知功能或行为异常的病例^[1]。目前国外已有 100 多例病例报道, 尸解病理学报道已接近 60 例, 我国也有个别病例报道。该病缓慢隐袭起病, 最初仅表现为进行性语言功能障碍, 失语类型多种多样, 最常见的早期表现为命名不能^[2], 无记忆或其他认知功能异常及人格行为改变, 日常生活活动正常, 随病情进展可出现其他认知及行为异常, 最终发展为严重失语和痴呆。影像学可见左侧或双侧额、颞叶萎缩或功能减低。病理常见左侧外侧裂周围非特异性改变, 如神经元脱失、胶质细胞增生、皮层海绵样变性, 部分病理改变类似 Pick 病或 Alzheimer 病(AD)。病因及发病机制尚不明确。大量文献提示, PPA 与 Pick 病、AD、皮质基底节变性(corticobasal degeneration, CBD)、额叶痴呆(frontal lobe dementia, FLD)、运动神经元病(motor neuron disease, MND)、Creutzfeldt Jakob 病(CJD)等变性性痴呆性疾病在临床及病理上相互重叠、关联。目前认为本病属于脑变性性非 AD 痴呆性疾病。

1 临床特点

该病为老年前期发病, Mesulam 统计的发病年龄为 55—65 岁, 平均 59 岁, 男性: 女性= 2:1, 多为散发性发病, 少数为家族性, 病程 3—15 年, 语言障碍可单独存在 1—15 年^[3,4]。该病最突出的临床表现为进行性失语^[2], 包括语言的运用和理解障碍, 在出现其他认知功能障碍及行为异常前, 失语作为唯一症状存在。Weintraub, Rubin 及 Mesulam 建议将单纯语言障碍持续 2 年以上作为 PPA 诊断标准之一^[5]。

PPA 的失语类型多种多样, 多数学者将其分为流利性和非流利性失语两大类^[5,8]。非流利性失语^[3,6]临床较多见, 表现为言语费力、迟疑、失语法、电报式语言、语音错语、复述困难, 理解力多正常, 此型失语包括

Broca 失语^[7,8]、经皮层运动性失语^[9]等; 流利性失语表现为: 单词理解力障碍、命名障碍较重, 语义错语, 可有失算、观念运动性失用, 句法、语音正常^[6], 有学者将进行性流利性失语称为“语义性痴呆”(Semantic Dementia)。语义性痴呆最初用于描述一组流利性失语、理解障碍伴视空间功能障碍性疾病, 在以后的临床应用中也逐渐用来定义无视空间功能缺陷的流利性失语, 即 PPA 流利性失语亚型^[3,6,7]。流利性失语包括经皮质感觉性失语、传导性失语^[10]、Wernick 失语^[11]。其他失语类型还有完全性失语、命名性失语、纯词聋等^[12]。

早期最常见的语言障碍为命名困难^[3,4], 表现为健忘, 想不起熟人的名字, 对生物或非生物物体命名困难, 流利性及非流利性 PPA 患者中均可见。找词困难^[3,7]也是常见的临床表现, 因找词困难可造成赘述、语言简化、空洞性语言, 此时语法、复述、听理解多正常。语言障碍另一常见表现为失语法症, 语句短(电报式语言)、缺乏功能词、句法结构错乱, 临床类似运动性失语; 理解正常, 言语流利性减退, 严重时只能说出单词或单字^[5,8]。流利性 PPA 患者可有理解力障碍^[3,13], 出现语义错语、空洞语言、赘述等。阅读及书写功能早期多正常, 但随病情进展可逐渐减退。PPA 后期可发展为完全性失语, 理解力、阅读、书写及命名均严重受损, 但患者可通过姿势来表达, 部分患者最终可表现为缄默, 但日常生活能力可保留, 有文献报道 1 例患者出现缄默后仍可与电脑下国际象棋。非流利性失语对诊断 PPA 具有特异性, 与其他脑变性性疾病鉴别时语音性失语较语义性失语更有意义。

其他认知功能如记忆、视空间功能、人格、行为、判断推理能力在 PPA 早期均正常^[1,3,8]。患者日常生活活动正常或只出现与语言障碍有关的异常。随病情进展, 可有视空间技能、推理等认知功能改变, 人格行为变化, 出现精神症状, 情绪不稳、淡漠、脱抑制等, 运动障碍包括运动减少或过多、持续症、震颤、肌阵挛等^[9], 最终发展为全面痴呆。有学者认为 PPA 是全面性痴呆的先兆^[3,14]。

Konstantine 等采用 Meta 分析的方法研究了 PPA 的神经心理学特点^[15]。总结较常用的神经心理学检查有: Boston 命名试验(BNT)、韦氏成人智能检查(WAIS-

基金项目: 国家“十五”攻关课题(No. 2001BA 703B22)

作者单位: 100034 北京市, 北京大学第一医院神经内科。作者简介: 杨晓娜(1975), 女, 在读医学博士生, 主要研究方向: 老年性痴呆的临床和基础研究。* 责任作者: 王荫华。

R)、韦氏记忆检查(WMS-R)、Boston 诊断性失语检查(BDAE)、标记测验(Token Test)、Wisconsin 卡片排列测验(WCST)、Rey-Osterrieth 复杂图(ROCF)、简易精神状态检查表(MMSE)等。BNT 对于发现 PPA 命名障碍有意义, 标记测验^[16]及 BDAE 对口语理解障碍敏感。测试结果显示, 多数 PPA 患者理解力正常, WCST、ROCF 结果在正常范围。PPA 的神经心理学特点为口语技能受累最重, 其次是延迟回忆、认知灵活性、概括记忆、注意力受损, 最后是执行功能受损。

2 神经解剖

影像学发现, 约 56% 患者病变局限于左半球, 其余为双侧半球病变, 病变多在额颞部^[3], 少数有顶叶受累, 但未发现单纯顶叶及枕叶病变者^[4]。MRI 或 CT 发现, PPA 患者选择性左侧外侧裂周围区域萎缩^[8, 17], 单侧选择性颞上回萎缩是 PPA 的特异性影像学改变^[18]。SPECT、PET 可在 MRI 发现结构性改变之前发现半球不对称性额颞部功能异常(灌注或代谢减低)^[11], 具有较高敏感性, 可用于 PPA 的早期诊断^[17]。Abe 等研究发现, 非流利性失语患者 MRI 显示左侧外侧裂周围萎缩, 相应区域 SPECT 低灌注; 流利性失语患者 MRI 显示左侧颞叶、海马、海马旁回萎缩, 相应区域 SPECT 低灌注^[9]。部分 PPA 患者影像学提示双侧额颞部质结构或功能异常, 但以左侧为著^[5, 9, 17], 这可以解释 PPA 患者后期出现的额叶功能改变, 也提示 PPA 的某些症状与非优势半球病变有关^[17, 20]。

Westbury^[4]总结了 16 例尸解病理, 其中 3 例诊断 AD, 2 例诊断 Pick 病, 1 例诊断 CJD, 6 例发现皮质第 II、III 层海绵样变性, 4 例未发现病理改变, 提示 PPA 病理改变的多样性。PPA 最常见的病理学改变为局灶非特异性变性, 即神经元脱失、神经胶质增生、轻度皮质层海绵样改变, 尤其皮质第 II、III 层, 以左侧外侧裂周围多见, 其次为左侧额颞部, 也可见双侧性病变, 符合无显著组织学改变的痴呆(dementia lacking distinctive histology, DLHD)的诊断。此类病理改变约占所有尸解病理的 60%^[1, 3, 5, 8, 9, 21]。约 20% 病理改变类似 AD: 局部如额颞皮层、海马、内嗅皮层神经纤维缠结。个别病理报道皮层局限性淀粉样沉积或老年斑^[9]。与 AD 典型病理特点相比, AD 病变分布广泛而 PPA 病变分布较局限。另有部分病理改变类似 Pick 病, 如气球样细胞或 Pick 细胞、Pick 小体^[8, 9, 13, 21], 主要分布在左侧额顶颞叶皮层, 还可见于基底节及脑干核团, 除个别报道外, 海马较少见分布^[8], 这点不同于典型 Pick 病, 因此部分学者将 PPA 归为 Pick 综合征或 Pick 病变型^[13, 24, 23]。Jose Antonio 报道 1 例 PPA 尸解病理, 发现左侧颞叶 Gallyas 阳性神经胶质细胞胞浆内包涵体、Tau 蛋白及泛素免疫反应均为阳性, 病理特点类似多系统萎缩(mul-

tiple systemic atrophy, MSA), 不同于以往 PPA 病理所见^[24]。另有一些病理表现与 FLD、CBD、MND 相似。有时在同一病理中类似 AD 及 Pick 病的特异性改变可与非特异性病理改变并存。

3 诊断

Mesulam 于 2001 年^[3]提出最新 PPA 诊断标准为:

①隐袭性起病, 逐渐进展, 神经心理学语言功能测试表现为找词困难、命名障碍或词语理解障碍; ②发病 2 年内只出现与语言障碍有关的日常生活行为问题; ③发病前语言功能正常(发展性阅读困难除外); ④病史、日常生活活动调查或神经心理学检查证实, 病初 2 年无明显淡漠、脱抑制、近事健忘、视空间功能障碍、视觉辨认缺陷或感觉运动功能障碍; ⑤病初 2 年可有失算及观念运动性失用, 可有轻度结构性障碍和持续症, 但视空间功能障碍及脱抑制不会影响日常生活活动; ⑥其他认知领域可在发病 2 年后出现障碍, 整个病程中语言功能障碍最突出且进展最快; ⑦影像学检查无脑卒中或脑肿瘤等特殊病因。

4 与其他痴呆性疾病的关系

PPA 病理与临床表现和许多痴呆性疾病存在重叠交叉, 大量文献证明 PPA 与 AD、Pick 病、FLD、CBD、CJD 等有关。

4.1 PPA 与 AD PPA 多在老年前期发病, 平均发病年龄为 59 岁, 而 AD 多在老年期发病(65 岁以后)。PPA 失语表现多样, 命名障碍最突出, 语言流利性表达及复述能力下降, 语音错语和失语法多见, 以非流利性失语为主; 而 AD 多为流利性失语, 语义错语多见, 理解障碍较突出^[3, 5, 7, 14]。经皮质运动性失语 PPA 多见而 AD 中尚无报道, 可作为区分 PPA 的特征性失语类型与 AD 相鉴别^[13]。AD 以记忆减退及其他认知功能减退为主要表现, 判断力、自知力、日常生活能力下降; 与 AD 相比, PPA 患者记忆相对好, 后期才出现以上异常^[3, 5, 13]。PPA 患者语言障碍可通过姿势、动作代偿而让人理解, AD 患者由于其他认知功能障碍一般不能做到^[13]。在影像学改变上, PPA 为单侧或双侧半球不对称性萎缩, AD 为双侧半球广泛对称性萎缩。部分 PPA 病理改变符合 AD, 但分布局限。对 PPA 患者进行 ApoE 基因型测定发现, ApoEε4 等位基因不是 PPA 患病的危险因素, 这点有别于 AD^[25]。

4.2 PPA 与 Pick 病 Pick 病是以额叶功能障碍为特点的痴呆性疾病, 早期多有人格及行为改变, 社会活动能力衰退, 也可表现为选择性语言障碍, 较认知减退多见, 病程中伴有不同程度的 Kliver-Bucy 综合征表现(不停探索周围环境、不可抑制的冲动、情绪变化明显、多食及性活动增加), 早期即可以出现缄默^[23]。主要病理改变为嗜银包涵体(Pick 小体)和弥漫性气球样神

神经元(Pick 细胞)^[14]。虽然 Pick 病强调早期人格改变,失语少见,但有研究发现,有些早期诊断为 PPA 的患者病理诊断符合 Pick 病^[21]。现在普遍认为,病理未发现 Pick 小体,即便临床表现相似亦不能诊断 Pick 病^[22]。PPA 病理改变可有 Pick 小体和气球样神经元,但部位局限于左侧额颞皮层,且不具备 Pick 病典型海马区及齿状核区病变或病变非常局限,应考虑为 Pick 病的变异型或归于 Pick 综合征^[8,13,22]。

4.3 PPA 与 FLD FLD 是以人格及行为改变为主要特点的临床综合征,诊断上依赖进行性出现的各种异常行为症状而非神经心理学检查。FLD 的人格及行为异常多表现为淡漠、持续症、注意力障碍、自知力缺乏,其次为定向障碍、负性人格、判断力减退,失语少见^[6]。PPA 早期无以上改变,后期可以出现,但仍以语言障碍最为突出。持续症是 FLD 区别于 PPA 的特点之一。FLD 脑萎缩多以双侧对称性额叶为主,而 PPA 多为单侧或双侧不对称性脑萎缩,以额颞多见。有研究发现 PPA 患者颞叶绝对体积小于 FLD 患者^[11]。Pick 病及 FLD60% 有家族史,呈常染色体显性遗传。现已证实 PPA 亦与第 17 对染色体相关的额颞痴呆(FTDP-17)有关^[25]。

4.4 PPA 与 CBD CBD 以进行性运动异常为主要表现,常见非对称性锥体外系表现,如肌强直、震颤、肌阵挛、凝视麻痹、皮层感觉障碍、异己手综合征及失用症等,认知障碍相对较少,有人认为痴呆是 CBD 的常见表现。CBD 可单纯表现为构音障碍,语言功能多正常,部分病例可出现语言功能障碍^[23]。CBD 是 Pick 综合征的一部分^[13]。发病年龄两者无显著性差异^[22]。病理表现类似 Pick 病,可有 Pick 小体、气球样细胞、局灶皮质萎缩、神经元脱失、胶质细胞增生及皮层海绵样变性^[23]。

4.5 PPA 与 CJD CJD 可单纯表现为失语,发病较突然,1 年内可迅速发展为严重痴呆。运动异常多见肌阵挛、惊恐发作、共济失调等。脑电图可见周期性发放的棘慢复合波。病变部位弥散,大脑皮层、小脑、脑干、脊髓等均可见严重海绵样变性,朊蛋白(PrP)阳性。早期须与 PPA 鉴别^[3]。

对于 PPA 的疾病分类,目前公认的是:PPA 是一类痴呆性疾病^[3]。由于病理和临床表现与许多其他变性痴呆相互重叠,有学者将 PPA 与 FLD、CBD、MND 等一起归于 Pick 综合征^[13]。2001 年制定的额颞痴呆(frontotemporal dementia, FTD) 诊断标准中,进行性非流利性失语及语义性痴呆被列为其中的两个亚型^[27]。FTDP-17 家系的共同的临床特点为行为异常、失语、帕金森综合征样表现,进一步证实了 PPA 与以上疾病的

关系。但 Mesulam^[3] 认为,将 FLD 和 PPA 笼统地称为 FTD 可能会造成混淆,这种分类过多依赖于病理表现,而在许多情况下即使同一基因变异性疾病,临床与病理并不完全相符,根据临床症状和体征将 PPA 列为独立的综合征以区别于其他痴呆性疾病更为恰当。他还提出 PPA 可能是仅次于 AD、FLD、帕金森相关性痴呆和 Lewy 体痴呆的第 5 大变性性痴呆。

5 治疗

目前尚未发现 PPA 的特异性治疗方法。Louis 等提示,语言功能锻炼可利用脑的可塑性通过非优势半球的代偿功能改善失语症状^[17],对于 PPA 的药物治疗尚无相关研究报道。

6 PPA 未来的研究方向

PPA 未来的研究方向包括从流行病学、语言学、影像学及分子生物学等方面比较 PPA 与 AD、Pick 病、FLD 等痴呆性疾病的区别及联系;随功能影像学技术的广泛应用,可进一步揭示 PPA 与其他痴呆性疾病生物学病因以及语言与大脑之间的关系。此外,应继续探索 PPA 可行的药物及非药物治疗方法。

[参考文献]

[1] Mesulam MM. Slowly progressive aphasia without generalization [J]. Ann Neurol, 1982, 11: 592—598.
 [2] 高素荣. 失语症[M]. 北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1993.
 [3] Mesulam MM. Primary progressive aphasia[J]. Ann Neurol, 2001, 49(4): 425—432.
 [4] Westbury C, Bub D. Primary progressive aphasia: a review of 112 cases[J]. Brain Lang, 1997, 60(3): 381—406.
 [5] Weintraub S, Mesulam MM. Primary progressive aphasia longitudinal course, neuropsychological profile, and language features[J]. Arch Neurol, 1990, 47: 1329—1335.
 [6] Hodges JR. Frontotemporal dementia (Pick's disease): clinical features and assessment[J]. Neurol, 2001, 56(11 Suppl 4): S6—10.
 [7] Kertesz A. Primary progressive aphasia: the future of neurolinguistic and biologic characterization[J]. Brain Lang, 2000, 71: 116—119.
 [8] Sakurai Y. Progressive aphemia in a patient with Pick's disease: a neuropsychological and anatomic study[J]. J Neurol Sci, 1998, 159(2): 156—161.
 [9] Mimura M, Oda T, Tsuchiya K. Corticobasal degeneration presenting with nonfluent primary progressive aphasia: a clinicopathological study[J]. J Neurol Sci, 2001, 183(1): 19—26.
 [10] Hachisuka K, Uchida M, Nozaki Y, et al. Primary progressive aphasia presenting as conduction aphasia[J]. J Neurol Sci, 1999, 167(2): 137—141.
 [11] Andersen C, Dahl C, Almkvist O, et al. Bilateral temporal lobe volume reduction parallels cognitive impairment in progressive aphasia[J]. Arch Neurol, 1997, 54(10): 1294—1299.
 [12] Otsuki M, Soma Y, Sato M, et al. Slowly progressive pure word deafness[J]. Eur Neurol, 1998, 39(3): 135—140.

(下转第 448 页)

2.3.1 早期(软瘫期) 以训练躯干为主,主要是床上翻身训练,以腰脊旋转为主。上身在先,下体在后,以腰为主导,腰脊用力旋转,肩背及上肢向体前上方尽力伸,下肢随上体运动而动,运动顺序是髋、膝、踝。

2.3.2 痉挛期 主要是将太极拳的“挤劲”引入康复训练。患者 Bobath 握手,前伸或上举,尽最大可能将双肘伸直,身体前伸至极限,使肢体尽可能地放长。

2.3.3 偏瘫恢复期 可根据不同的功能障碍,选择不同的运动方法,如站桩、单势、内劲训练等。我们特别推荐“云手”这一拳势。

3 太极拳运动对康复医师的要求

在训练中医生的手不离开患者的手或身体部位,

细心体会患者的用力模式,灵活运用“沾、粘、连、随”等太极拳方法,诱发患者潜能和引导患者活动。太极拳训练,特别强调动作缓慢,通过慢练调整身法、修正错误,“催僵化柔”。训练指导者应让患者全身放松,注意力集中于正确的运动形式,抑制错误的运动形式,适当示范,让患者体会到“劲”的感觉,反复学习。

太极拳刚柔相济、快慢相间,使身心和肢体各部位得到平衡的锻炼。经过临床观察,我们发现太极拳训练对中枢神经系统损伤后偏瘫恢复期的康复很有帮助。

(收稿日期: 2002-04-22)

(上接第 400 页)

[13] Lal V, Prabhakar S. Primary progressive aphasia: a case report [J]. Neurol India, 1999, 47(2): 139—141.

[14] Karbe H, Kertesz A, Polk M. Profiles of language impairment in primary progressive aphasia [J]. Arch Neurol, 1993, 50(2): 193—201.

[15] Zakzanis KK, Konstantine K. The neuropsychological signature of primary progressive aphasia [J]. Brain Lang, 1999, 15, 70(1): 70—85.

[16] 王荫华, 牛建平. 标记测验(Token Test)与左侧大脑半球损害所致的各型失语的关系[J]. 中国康复理论与实践, 2000, 2: 49—61.

[17] San Pedro EC, Deutsch G, Liu HG, et al. Frontotemporal decreases in rCBF correlate with degree of dysnomia in primary progressive aphasia [J]. J Nucl Med, 2000, 41(2): 228—233.

[18] Sinnatamby R, Antoun NA, Freer CE, et al. Neuroradiological findings in primary progressive aphasia: CT, MRI and cerebral perfusion SPECT [J]. Neuroradiology, 1996, 38(3): 232—238.

[19] Abe K, Ukita H, Yanagihara T. Imaging in primary progressive aphasia [J]. Neuroradiology, 1997, 39(8): 556—559.

[20] 李传玲, 王荫华. 右大脑半球在语言活动中的作用 [J]. 中

国康复理论与实践, 1997, 3(4): 176—179. [21] Kertesz A. The pathology and nosology of primary progressive aphasia [J]. Neurol, 1994, 44(11): 2065—2072.

[22] Kertesz A, Davidson W. Clinical and pathological overlap between frontotemporal dementia, primary progressive aphasia and corticobasal degeneration: the Pick complex [J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 1999, 10(Suppl 1): 46—49.

[23] Kertesz A, Martinez-Lage P. The corticobasal degeneration syndrome overlaps progressive aphasia and frontotemporal dementia [J]. Neurol, 2000, 14, 55(9): 1368—1375.

[24] Molina JA, Probst A. Primary progressive aphasia with glial cytoplasmic inclusions [J]. Eur Neurol, 1998, 40(2): 71—77.

[25] Mesulam MM. Apolipoprotein E genotypes in primary progressive aphasia [J]. Neurol, 1997, 49(1): 51—55.

[26] Foster NL, Wilhelmsen K. Frontotemporal dementia and Parkinsonism linked to chromosome 17: A consensus conference [J]. Ann Neurol, 1997, 41: 706—715.

[27] Price CC, Kelly L. Clinical diagnosis of frontotemporal dementia (FTD) [J]. Am Academy Neurol, 2001.

(收稿日期: 2002-05-16 修回日期: 2002-06-14)

(上接第 439 页) 上、前方移位,通常下端上移 1—3cm,缓解了脊髓的牵拉紧张,恢复脊髓血运,并可见正常搏动。

手术切断终丝时,一定要判定准确。终丝一般位于中央,直接续于脊髓圆锥,较粗,有的表面充血,电刺激无肌电反应,切断部位应在内终丝的最低点,如同时有外终丝紧张,也应一并切断松解。对粘连较重,与神经融合的疤痕组织及巨大脂肪瘤难以充分分离,可行次全切除术,以避免损伤神经^[3,5]。

目前手术治疗为 TCS 唯一有效的治疗方法,是防止症状加重,病情发展的有效手段,同时也是提高康复疗效的关键。关于手术适应症和手术时期的选择,我们认为,一旦确诊脊柱裂脊髓栓系综合征者,皆应尽早手术治疗。

对于已经出现排尿、排便功能障碍,应注意防止泌尿系统感染及尿潴留,加强排尿功能训练,有条件的提倡间歇性导尿。对于下肢肌力减弱,运动功能障碍,肢体挛缩、畸形,除必要的手术矫形外,也应根据障碍水

平给以长下肢支具或短下肢支具,或辅以拐杖,以恢复站立、行走功能。

[参考文献]

[1] 榊原建彦. 脊髓係留症候群の診断と治療 [J]. 整形外科, 1986, 37: 1927—1943.

[2] 纪树荣, 崔寿昌, 张建立, 等. 小儿脊柱裂脊髓栓系综合征手术疗法 [J]. 中华小儿外科杂志, 1994, 15(2): 105.

[3] 郭惠才, 赵宗位, 郭爽, 等. 小儿脊髓膜膨出术后尿失禁的手术治疗 [J]. 中华小儿外科杂志, 1996, 17(4): 229—231.

[4] 鲍文公, 魏明发, 蒋先惠. 脊髓膨出的显微外科治疗 [J]. 中华小儿外科杂志, 1992, 13(3): 129—139.

[5] 小柳泉, 岩崎喜信, 飛驒一利, 等. 腰仙部脂肪腫を伴った係留脊髓. 臨床症状と外科治療成績 [J]. 脊椎脊髓, 1997, 10(7): 683—688.

(收稿日期: 2002-03-11 修回日期: 2002-03-25)