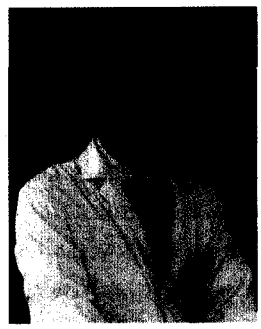
专家述评

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001274



语义性痴呆的研究进展

郭起浩，陈科良
（复旦大学附属华山医院神经内科，上海 200040）

【摘 要】语义性痴呆属于额颞叶变性的一种重要亚型，典型症状包括命名障碍和词语理解障碍，但复述、自发语言等相对完好。神经影像学检查可见以颞叶为主的双侧半球不对称脑萎缩，并存在广泛的功能和结构连接的受损。由于语义性痴呆患者具有自发的、特征性的语义功能损害，它一直是语义记忆的神经机制研究的重要疾病模型。

【关键词】语义性痴呆；额颞叶变性；命名障碍
【中图分类号】R R749.1+5 【文献标志码】A 【收稿日期】2017-03-31

Recent progress in semantic dementia

Guo Qihao, Chen Keliang
(Department of Neurology and Institute of Neurology, Huashan Hospital, Shanghai Medical College, Fudan University)

【Abstract】Semantic dementia(SD), one of the main variants of frontotemporal lobar degeneration, presents specific language disturbances with impaired naming and word comprehension but a fluent and grammatically correct speech. Patients with SD show bilateral, though typically asymmetrical, atrophy of the anterior temporal lobe, and widespread damage of brain functional and anatomical connectivity. Because SD is characterized by a gradual and modality-independent loss of semantic knowledge, it is considered important disease model of the neural mechanism research of semantic memory.

【Key words】semantic dementia; frontotemporal lobar degeneration; anomia

作者介绍：郭起浩，博士，教授、主任医生、博导。中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组委员、中华老年医学会老年神经病学组委员、中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专委会委员。*BMC neurology*(IF=2.0)杂志副主编，中华神经医学杂志编委，中华神经科杂志通讯编委。编制或引进修订神经心理测验 40 余项，使轻度认知损害(MCI)与血管性认知损害(VCI)的识别与判断标准更具有可操作性与国际可比性。系统研究与报道中国人群的语义性痴呆、麻痹性痴呆、桥本氏脑病、血管性认知损害等非 AD 痴呆类型的认知特征与影像学特征。受邀参与国际上针对血管性认知损害诊断分类的专家共识编写。其间参与完成国内大部分抗痴呆药物的临床试验与认知障碍领域指南编写。主持或参与国家自然科学基金、973 课题、国家重点研发计划、中美合作、中日合作等科研项目 10 余项。迄今已经发表中文核心期刊论文 80 余篇，SCI 论文 50 余篇（其中第一或通讯作者 31 篇）。出版专著 2 本（《往事的痕迹》、《神经心理评估》），译著 2 本（《性趣探密》、《细胞叛逆者》），参编专著 11 本。Email:dr.guoqihao@126.com。

基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：81171019）。
优先出版：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170516.1135.030.html (2017-05-16)

语义性痴呆(semantic dementia, SD)又叫语义型原发性进行性失语(semantic variant of primary progressive aphasia, svPPA)，是一种以隐袭的、逐渐进展的语义记忆障碍为最显著表现的临床综合征，神经解剖特征为以颞叶为主的两半球不对称萎缩，属于额颞叶变性(frontotemporal lobar degeneration, FTLD)的一种亚型[1]。

1 流行病学

目前关于 SD 的流行病学研究较少，多是根据 FTLD 流行病学研究推断，而国内尚无准确的 SD 流行病学研究。研究报道 SD 在人群中的患病率约为 1.1 例/10 万[2]，在 30~64 岁人群中发病率约为 0.1 例/10 万，65 岁及以上人群中年发病率为 3.9 例/10 万[3]。

根据文献[4]和本院神经内科记忆门诊的随访资料，SD 患者平均发病年龄约 60 岁，范围为 40~79 岁。患者男女比例相同。5%~10%的 FTLD 患者有家族史，但各亚型家族史的比例不相同：SD 家族史比例低于其他类型，约为 2%。而在我们的 100 余例 SD 患者队列中未发现具有明确家族史的患者。

2 病理

在 FTLD 中，SD 的组织病理学基础是最好定义的。病理

检查中，大约 75%的病例符合 TAR DNA -结合蛋白 43(TAR DNA-binding protein 43，TDP-43)病理的 C 型[5]。这个亚型的特点是大脑皮质表层(主要是Ⅱ层和Ⅲ层)存在大量长扭曲的 TDP-43 染色阳性营养障碍神经突触，少量神经元胞质包涵体和很少或根本没有神经核内包涵体。少数 SD 病例有其他组织病理学和分子关联，包括其他亚型的 TDP-43 蛋白病理[6]、编码微管相关 tau 蛋白病理[7]、经典 Pick 病[6]和阿尔茨海默病病理[5]。

3 病因与发病机制

SD 的病因和发病机制尚不明确。少量研究报道了可能与 SD 发病相关的基因，大多数为病例报道[7-8]。Short 等[9]发现 SD 患者载脂蛋白 E(apolipoprotein E，APOE)ε4 等位基因频率较行为变异型额颞叶痴呆(behavioural variant frontotemporal dementia，bvFTD，31.3% vs. 14.8%)和正常人(31.3% vs. 11.1%)显著增高。Borroni 等[10]检测了 352 位 FTLD 患者的骨髓细胞触发受体蛋白 2(triggering receptor expressed on myeloid cells 2，TREM2)基因，发现 2 位 SD 患者存在 TREM2 Q33X 位点突变和 1 位存在 S116C 位点突变，提示 TREM2 基因可能是SD 的风险基因。

SD 的发病机制可能是由于多种因素导致的 TDP-43 或 tau 等蛋白在脑内异常沉积，引起选择性神经破坏。异常蛋白质导致选择性神经破坏的机制有很多假设。毒性蛋白沿轴突传递、突触失调或营养支持受损，都会导致病变沿轴突传播。另外异常蛋白质也可能自己在神经元之间传播。如果 TDP-43 或 tau 等蛋白功能丧失或毒性功能增强影响语义“中心”，那么整个语义网络可能被快速破坏[11]。

4 临床表现及神经心理学评估

SD 患者临床症状核心是语义功能的障碍[1,12]，典型表现为命名障碍、单个词语理解障碍、对象知识受损、朗读单词出现规则化错误和表层失读。在谈话中，这些损害可能不能在早期立即被患者家属发现，因为起初语义障碍只影响不太常见的词语和对象，正常谈话并不依赖于每一个词的理解。

患者自发语言的特点是找词困难，而语音和语法相对正常[13]。SD 患者在命名测验中表现差，并随着疾病进展呈现特殊模式。在疾病早期，患者将目标对象可以命名为语义相近的名称(如，公鸡——“鸭子”)，后来命名成为范畴内更熟悉的名称(如，公鸡——“鸡”)，随后为上级范畴名称(如，公鸡——“动物”)，在晚期就没有任何信息(如，公鸡——“我不知道”)。有时还会拐弯抹角说出部分知识(如，公鸡——“它会打鸣”)。患者词语产生的能力显著下降，不论是列举指定首字母的词语还是一个特定范畴的词语[14]。随着病情的进展，许多患者只剩下几个典型的表达，并在理解上出现“词聋”。

患者对词语的复述几乎总是完美的，但复述对象的知识显著受损。当被要求描述复述的对象时，患者所回答的定义要么是广义的，要么是支离破碎的细节，或不能说出定义(例如，“请复述词语，河马”“好的，河马”“请描述下河马是什么”“动物”或者“不知道是什么”)。非语言语义测试表现也可见患者对象知识的受损，如金字塔和棕榈树测试(要求患者在两个图片中选择与目标图片语义更加相关的一个)、对象图片和它们特征性声音匹配、人造物品和典型应用模式匹配等[1]。而进行性非流利失语患者通常显示了相反受损的模式，即复述受损，对象知识保留[15]。

人物知识受损是 SD 的普遍特征，首先影响人物命名能力，然后影响人脸或名字的相关信息，最终影响辨认某人是否熟悉或著名[16]。有研究表明，人物知识是表征在右侧颞叶，右侧颞叶萎缩更显著的 SD 患者几乎总有人物知识的受损。在左侧和右侧 SD 患者的临床研究中[17]，左侧颞叶萎缩更显著的患者首诊时语言相关受损更严重，命名障碍和理解障碍更常见，相比之下，右侧颞叶萎缩更显著的患者人物识别、社会能力受损和洞察力下降更常见。

SD 患者的社会认知能力下降[18]。心理理论测验是用以评估受试者推测他人心理状态的能力，是常用的社会认知评估任务，包括意图归因测试、错误信念任务和眼神阅读测试等。Duval 等采用多种心理理论测验评估 SD 患者的认知和情感心理理论，发现患者推断意图、信念和情感状态的能力显著受损[18]。

尽管 SD 患者行为异常通常早期不突出，但随着疾病进展通常变得明显，包括迷恋性、思维偏执、专注于游戏和谜题、易怒和失抑制、食物偏好改变、吃奇怪的食物、情感理解和响应丧失等[19]。这些症状与 bvFTD 症状谱十分重叠，可能与疾病进展至颞叶外区域，尤其是眶额皮层有关。其他神经体征(锥体外系体征和肌萎缩)可能会出现于晚期[6]。

与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease，AD)相比，SD 患者的情景记忆、定向力、计算力和逻辑能力保留[1,12,20]。但需要注意的是，患者对测试指导语的理解是一个问题，甚至是任何要求口语输入输出的测验都可能受到影响。当患者疾病进展至中重度时，可能因为不能理解指导语而无法完成测验。

5 神经影像学表现

结构磁共振显示 SD 患者选择性前下颞叶萎缩，且有明显的不对称性，多数患者以左侧为主(图 1)，部分患者以右侧为主(图 2)[21]。颞极、梭状回和中间颞叶结构萎缩最为明显，显示明显的前后梯度，颞极刀锋样萎缩，而后颞叶和外侧裂区相对正常。虽然左侧 SD 和右侧 SD 最初主要累及前颞叶，但有研究表明左侧梭状回是 SD 语义损害的关键脑区，而非颞极[22-23]。随着疾病进展，SD 患者脑萎缩逐渐累及对侧半球，左侧 SD 呈现进行性的右侧前颞叶萎缩，而右侧 SD 呈现右侧眶额和前扣带回及广泛的左侧皮质进行性萎缩[24]。

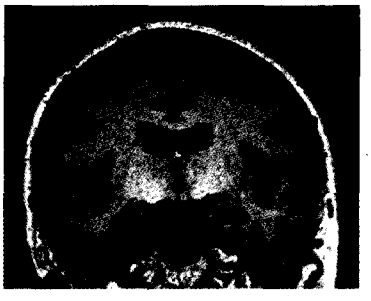


图 1 典型左侧 SD 患者脑萎缩图像

Fig.1 Typical image of encephalatrophy of patients with SD in left anterior temporal lobe

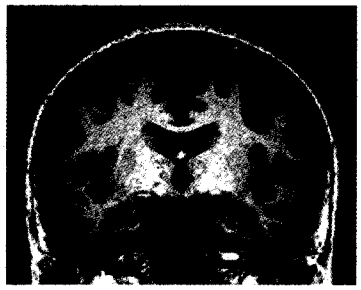


图 2 典型右侧 SD 患者脑萎缩图像

Fig.2 Typical image of encephalatrophy of patients with SD in right anterior temporal lobe

有趣的是，SD 存在严重海马萎缩，萎缩的半球偏侧性和前后不对称性更明显，左侧海马和海马前部萎缩更显著，但不论是全海马还是海马各亚区灰质体积均无法显著区别 SD 与 AD[25]。海马是情景记忆的一个关键节点，但 SD 患者的情景记忆相对保留，而情景记忆受损是 AD 患者的典型临床表现。最近研究可能解释了这个现象。Ranganath 和 Ritchey 综述了 2 个重要的记忆系统：前颞叶系统和后内侧系统[26]。前颞叶系统包括边缘和颞极皮层，主要涉及语义知识表征、社会认知和情感加工，后内侧系统包括后扣带回、楔前叶和外侧顶叶，主要涉及情景记忆。而海马前部与前颞叶系统连接，海马后部与后内侧系统连接，可能 SD 患者前颞叶系统损伤严重而后内侧系统相对完好，故语义记忆损伤严重而情景记忆相对保留[27]。

目前针对 SD 功能连接的研究较少。Guo 等[28]研究发现，SD 患者双侧前部颞叶和全脑其他区域的功能连接有广泛降低（包括和原始皮层、联合皮层等）。Farb 等[29]研究了 SD 患者执行网络、默认网络、显著网络及情感相关的脑功能网络的变化情况，发现边缘系统内的部分功能连接有降低，而前额叶的部分连接增高，且此改变与患者的情感淡漠、行为异常正相关。Agosta 等[30]从图论角度分析了 SD 患者全脑功能网络拓扑属性的变化，发现 SD 患者脑功能网络的节点度、集群系数和全局效率更低，而连锁度更高，可能意味着患者脑网络的整合度、信息传输效率更低，且可能存在一些异常连接。

磁共振弥散张量成像研究显示 SD 患者部分脑白质束弥散各向异性降低、弥散度（平均、径向、法向弥散度）增高，提示白质束的完整性受到损害[31-34]。基于全脑白质范围的研究揭示，患者白质异常区域主要涉及前部颞叶，并向背侧及后部延伸，影响到额叶腹侧区域；也涉及钩状束、弓状束/上纵束、下纵束[31-34]，有研究报道下额枕束、胼胝体、放射冠、内囊和扣带区域也有损害[31]。部分研究比较了受损白质和萎缩灰质区域的关系，显示两者大部分相邻[31-32,34]，但损伤范围的相对大小各研究结论并不一致。Lam 等[33]对 SD 患者的白质改变进行了随访，研究发现基线时 SD 患者白质异常仅局限在左半球，包括扣带区域、上纵束、下纵束和钩状束，一年后白质异常则进展到下额枕束、胼胝体压部，而左侧颞叶区域进展较少，这可能是由于左侧颞叶相应区域损伤严重的地板效应所致。

总之，SD 灰质脑萎缩的结构磁共振研究已较成熟，但脑功能连接、结构连接研究尚在起步阶段，但对患者脑萎缩偏侧化未进一步分组，且脑连接改变和认知行为障碍相关分析仍较缺乏。

6 诊断与鉴别诊断

根据 2011 年的 SD 诊断标准[12]，诊断 SD 必须先符合原发性进行性失语（primary progressive aphasia，PPA）的诊断，然后区分语义变异型。

PPA 的诊断标准：必须符合下列 3 项临床特征：①最主要的临床特征是语言障碍；②语言障碍是影响日常生活的主要原因；③失语是疾病首发或早期阶段最主要的损害。必须排除下列 4 项临床特征：①损害可以由其他非退行性神经系统疾病或其他疾病解释；②认知障碍可以由精神科疾病解释；③早期显著的情景记忆、视觉记忆和视空间能力障碍；④早期显著的行为异常。

SD 的诊断标准：

临床诊断：必须符合下列 2 项核心特征：①对证命名障碍；②单个词语理解障碍。至少符合下列 4 个临床特征中的 3 个：①对象知识受损，特别是不熟悉的、低频率的对象；②表层失读或失写；③复述能力保留；④自发语言保留（语法和言语运动）。

影像学诊断的 SD：必须符合下列 2 项标准：①符合临床诊断的 SD；②影像学表现至少符合下列 2 项中的 1 项：a.颞叶前部显著萎缩；b.SPECT 或 PET 显示颞叶前部显著低灌注或低代谢。

病理确诊的 SD：满足临床诊断标准（标准 1）和下列标准 2 或标准 3：①符合临床诊断的 SD；②组织病理学显示特异神经退行性病理（如 FTLD-tau、FTLD-TDP、AD 或其他）；③存在已知的致病基因突变。

SD 的鉴别诊断包括其他亚型的 PPA、bvFTD 和 AD[12]。然而，严重的语义记忆受损，包括词语知识受损，而语言结构和流畅性相对完好，通常能将 SD 与其他可能的诊断区别开。虽然 AD 伴有语义障碍，但它不像 SD 那样是主要特征。

7 治疗

与 FTLD 的其他亚型一样，目前尚无任何一种药物被美国食品药品管理局（Food and Drug Administration，FDA）批准应用于 SD 患者的治疗。现阶段对 SD 患者的治疗以对症治疗为主，属于经验性治疗。由于 SD 患者不存在胆碱能系统缺陷，胆碱酯酶抑制药对其无效。而另一类改善认知功能的药物，谷氨酸介导阻滞剂（美金刚），仅有小样本开放性研究显示其可改善 SD 患者皮质网络的代谢活动，SD 患者接受美金刚治疗可能获益[35]。因此，对 SD 患者和他们的照料者，信息和支持是至关重要的。另外，环境和药理干预可能有助于行为症状的管理。对于 SD 的易怒、焦虑和奇特的饮食行为可采用选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂治疗[1]。

8 预后

SD 发病后逐渐进展，目前的治疗无法改变疾病进程或改善预后。有研究报道认为，SD 患者诊断到死亡的中位生

存时间是 12 年[1]。

参 考 文 献

[1] Hodges JR, Patterson K. Semantic dementia: a unique clinicopathological syndrome[J]. Lancet Neurol, 2007, 6(11): 1004-1014.

[2] Garre-Olmo J, Genis Batlle D, del Mar Fernandez M, et al. Incidence and subtypes of early-onset dementia in a geographically defined general population[J]. Neurology, 2010, 75(14): 1249-1255.

[3] Borroni B, Alberici A, Grassi M, et al. Is frontotemporal lobar degeneration a rare disorder? Evidence from a preliminary study in Brescia county, Italy[J]. J Alzheimers Dis, 2010, 19(1): 111-116.

[4] Hodges JR, Mitchell J, Dawson K, et al. Semantic dementia: demography, familial factors and survival in a consecutive series of 100 cases [J]. Brain, 2010, 133(Pt 1): 300-306.

[5] Grossman M. Primary progressive aphasia: clinicopathological correlations[J]. Nat Rev Neurol, 2010, 6(2): 88-97.

[6] Ostberg P, Bogdanovic N. Semantic dementia with lower motor neuron disease showing FTLD-TDP type 3 pathology(sensu Mackenzie) [J]. Neuropathology, 2011, 31(3): 271-279.

[7] Bessi V, Bagnoli S, Nacmias B, et al. Semantic dementia associated with mutation V363I in the tau gene[J]. J Neurol Sci, 2010, 296 (1-2): 112-114.

[8] Piaceri I, Pradella S, Cupidi C, et al. Association of the variant Cys139Arg at GRN gene to the clinical spectrum of frontotemporal lobar degeneration[J]. J Alzheimers Dis, 2014, 40(3): 679-85.

[9] Short RA, Graff-Radford NR, Adamson J, et al. Differences in tau and apolipoprotein E polymorphism frequencies in sporadic frontotemporal lobar degeneration syndromes[J]. Arch Neurol, 2002, 59(4): 611-615.

[10] Borroni B, Ferrari F, Galimberti D, et al. Heterozygous TREM2 mutations in frontotemporal dementia[J]. Neurobiol Aging, 2014, 35 (4): 934 e7-10.

[11] Seeley WW, Crawford RK, Zhou J, et al. Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks[J]. Neuron, 2009, 62(1): 42-52.

[12] Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants[J]. Neurology, 2011, 76(11): 1006-1014.

[13] Adlam AL, Patterson K, Rogers TT, et al. Semantic dementia and fluent primary progressive aphasia: two sides of the same coin?[J]. Brain, 2006, 129(Pt 11): 3066-3080.

[14] Hodges JR, Graham N, Patterson K. Charting the progression in semantic dementia: implications for the organisation of semantic memory [J]. Memory, 1995, 3(3-4): 463-495.

[15] Hodges JR, Martinos M, Woollams AM, et al. Repeat and Point: Differentiating semantic dementia from progressive non-fluent aphasia [J]. Cortex, 2008, 44(9): 1265-1270.

[16] Snowden JS, Thompson JC, Neary D. Knowledge of famous faces and names in semantic dementia[J]. Brain, 2004, 127(Pt 4): 860-72.

[17] Chan D, Anderson V, Pijnenburg Y, et al. The clinical profile of right temporal lobe atrophy[J]. Brain, 2009, 132(Pt 5): 1287-1298.

[18] Duval C, Bejanin A, Piolino P, et al. Theory of mind impairments in patients with semantic dementia[J]. Brain, 2012, 135 (Pt 1): 228-241.

[19] Rohrer JD, Warren JD. Phenomenology and anatomy of abnormal behaviours in primary progressive aphasia[J]. J Neurol Sci, 2010, 293(1-2): 35-38.

[20] Irish M, Bunk S, Tu S, et al. Preservation of episodic memory in semantic dementia: The importance of regions beyond the medial temporal lobes[J]. Neuropsychologia, 2016, 8150-8160.

[21] Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia[J]. Ann Neurol, 2004, 55(3): 335-346.

[22] Ding J, Chen K, Chen Y, et al. The left fusiform gyrus is a critical region contributing to the core behavioral profile of semantic dementia [J]. Front Hum Neurosci, 2016, 10: 215.

[23] Mion M, Patterson K, Acosta-Cabronero J, et al. What the left and right anterior fusiform gyri tell us about semantic memory[J]. Brain, 2010, 133(11): 3256-3268.

[24] Kumfor F, Landin-Romero R, Devenney E, et al. On the right side? A longitudinal study of left-versus right-lateralized semantic dementia[J]. Brain, 2016, 139(Pt 3): 986-998.

[25] La Joie R, Perrotin A, de La Sayette V, et al. Hippocampal subfield volumetry in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and semantic dementia[J]. Neuroimage Clin, 2013, 3: 155-162.

[26] Ranganath C, Ritchey M. Two cortical systems for memory-guided behaviour[J]. Nat Rev Neurosci, 2012, 13(10): 713-726.

[27] La Joie R, Landeau B, Perrotin A, et al. Intrinsic connectivity identifies the hippocampus as a main crossroad between Alzheimer's and semantic dementia-targeted networks[J]. Neuron, 2014, 81(6): 1417-1428.

[28] Guo CC, Gorno-Tempini ML, Gesierich B, et al. Anterior temporal lobe degeneration produces widespread network-driven dysfunction[J]. Brain, 2013, 136(Pt 10): 2979-2991.

[29] Farb NA, Grady CL, Strother S, et al. Abnormal network connectivity in frontotemporal dementia: evidence for prefrontal isolation[J]. Cortex, 2013, 49(7): 1856-1873.

[30] Agosta F, Galantucci S, Valsasina P, et al. Disrupted brain connectome in semantic variant of primary progressive aphasia[J]. Neurobiol Aging, 2014, 35(11): 2646-2655.

[31] Schwindt GC, Graham NL, Rochon E, et al. Whole-brain white matter disruption in semantic and nonfluent variants of primary progressive aphasia[J]. Hum Brain Mapp, 2013, 34(4): 973-984.

[32] Mahoney CJ, Malone IB, Ridgway GR, et al. White matter tract signatures of the progressive aphasias[J]. Neurobiol Aging, 2013, 34 (6): 1687-1699.

[33] Lam BY, Halliday GM, Irish M, et al. Longitudinal white matter changes in frontotemporal dementia subtypes[J]. Hum Brain Mapp, 2014, 35(7): 3547-3557.

[34] Acosta-Cabronero J, Patterson K, Fryer TD, et al. Atrophy, hypometabolism and white matter abnormalities in semantic dementia tell a coherent story[J]. Brain, 2011, 134(Pt 7): 2025-2035.

[35] Boxer AL, Lipton AM, Womack K, et al. An open-label study of memantine treatment in 3 subtypes of frontotemporal lobar degeneration [J]. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2009, 23(3): 211-217.

（责任编辑：冉明会）