

## 阿尔茨海默病语言障碍的研究进展

王文迪<sup>1</sup> 孙培<sup>2</sup> 韩丰月<sup>2</sup> 屈传强<sup>2</sup>

<sup>1</sup>山东第一医科大学附属省立医院神经内科, 济南 250021; <sup>2</sup>山东大学附属省立医院神经内科, 济南 250021

通信作者: 屈传强, Email: quchuanqiang@sina.com

**【摘要】** 语言障碍是阿尔茨海默病(AD)的主要临床特征之一,并随着疾病的进展而不断加重,严重影响AD患者生活质量。AD作为一种可广泛累及大脑皮质的弥漫性萎缩变性疾病,存在较强异质性的特点,目前分为经典遗忘型、Logopenic失语、后皮质萎缩和额叶变异型四种类型,不同类型AD语言障碍的病理改变累及部位及临床表型也有所不同。本文对这四类AD语言障碍的病理改变、临床表现、影像学改变、生物标志物方面的研究进展进行综述,并探讨AD的诊断及治疗研究方向。

**【关键词】** 阿尔茨海默病; 语言障碍; Logopenic失语; 后皮质萎缩

**基金项目:** 国家自然科学基金(81771263);山东省重点研发计划(2019GSF108030)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20190801-01721

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是以进行性认知功能障碍和行为损害为特征的中枢神经系统退行性变性病,近年来该病发病率逐渐升高,全球估计有3 500万人患有AD或相关的痴呆症,并且随着预期寿命的延长,到2050年将增加到1.15亿。语言障碍是AD的主要症状之一,早期即可出现,表现为自发谈话、命名、阅读等方面的功能损害。AD病理改变可损害不同的网络途径,产生不同临床表型的语言障碍。

### 一、AD语言障碍的病理改变

AD的主要病理特征为脑内 $\beta$ 淀粉样蛋白(A $\beta$ )异常聚集、Tau蛋白过度磷酸化导致的神经元内纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT)形成及局部皮质不同程度的萎缩。国际工作组(IWG)于2014年修订了AD的诊断标准,即IWG-2诊断标准,除核心临床症状及影像学示局部皮质萎缩外,强调了分子生物标志物的重要性和必要性,包括PET分子神经影像和脑脊液中A $\beta$ 水平下降及Tau水平上升。

同时,从语言网络的角度分析,人类大脑具有独特的网络结构,语言是由丰富的脑皮质及白质纤维连接组成的复杂网络<sup>[1]</sup>。AD病理改变可能以语言网络为传播途径和损害目标,不同的亚型损害不同的网络途径<sup>[2]</sup>,且语言网络中的进行性病理改变在AD的无症状期和局部萎缩之前就已存在。AD患者在症状前期出现相关区域的淀粉样蛋白沉积,并促使Tau和NFT形成,且扩散至额叶、顶叶、枕叶等语言功能区及语言网络<sup>[3]</sup>,产生不同临床表现的障碍。因此有研究认为,语言相关神经元的丢失、局部皮质的萎缩所导致的临床表型与NFT的分布和密度密切相关,而不是淀粉样斑块的<sup>[4]</sup>。目前淀粉样蛋白沉积与NFT相互关系的研究众多,但确切的机制尚未阐明,明确两者相互关系有助于加快治疗AD的新型药物研究进展,是AD病理改变研究领域一项极具挑战性的课题。

### 二、AD各亚型的语言障碍特点

#### (一)经典遗忘型AD

经典遗忘型AD以进行性加重的情景记忆障碍为主要特征,与海马及颞叶内嗅区的萎缩相关。经典遗忘型AD语言障碍往往较记忆受损晚出现,并且语言障碍的表现和严重程度,与NFT的分布和密度密切相关。目前病理诊断标准采用Braak分期对NFT进行评价,最新指南精简为4期:1期:无NFT;2期: Braak I/II: NFT主要见于内嗅皮质及其周边区域;3期: Braak III/IV: NFT更多见于海马和杏仁核,并可延及皮质联合区;4期: Braak V/VI: NFT广泛分布于皮质联合区,最终侵犯皮质运动和感觉区。经典遗忘型AD语言障碍病变遵循从内嗅-海马进展到周边皮质区域的Braak模式<sup>[5]</sup>,即典型AD的NFT初始出现于内嗅皮质及海马,后逐渐延及皮质联合区,对应影像学上首先出现海马萎缩,导致情景记忆障碍,后逐渐发展为弥漫大脑皮质的广泛性萎缩,累及更多语言网络,尤其是语义网络,因此语言障碍逐渐加重。

在AD患者中,大多数的静息状态磁共振研究都集中在默认模式网络(default-mode network, DMN)上。这些研究表明,DMN区域之间的连接断开,最常见的是海马体、楔前叶和后扣带皮质区域<sup>[6]</sup>。而Mascali等<sup>[7]</sup>研究发现,AD患者的功能连接改变超出了DMN,扩展到其他大脑网络,如语言网络。AD患者语言网络的静息状态磁共振研究一致报道了后颞叶语言区域(如左侧颞中回)较低的静息状态功能连接,而额叶前部语言区域(左侧额下回)产生的结果不太一致,有的研究显示功能连接被保留,或被改变。另外DeVaughn等<sup>[8]</sup>认为,支持情景记忆和语义知识是相互关联的认知结构,网络首先处理物理或感官特征,而后则将传入的刺激与通过存储在语义网络中的过去学习获得的现有信息进行匹配。因此,后期提供了更深入的处理。在AD患者

中,可能因为深度处理的减少,从而导致语义网络障碍。

因此,经典遗忘型 AD 语言障碍主要表现为语义、语用的损害。语义功能是理解抽象语音单位的内容所必需的。在早期阶段,表现为找词困难,伴有赘词,复杂句子理解障碍,轻度的命名障碍,对动词的命名障碍比对名词的命名障碍严重<sup>[9]</sup>,因语义加工是层级型,名词的词级多于动词,所以当患者对物体命名困难时,往往可说出名词的上义词,而层级较少的动词较难说出。并出现书写障碍,以字词错写为主。中期时,AD 病理改变逐渐扩展,额颞叶皮质萎缩更加广泛,从而语义、语用功能受损更加严重,对答不切题,言语内容空洞,迂回言语及代替词使用增多,并且出现明显的阅读和理解障碍,命名障碍加重。晚期时,患者语言功能各方面均严重障碍,词汇量明显减少,讲无意义言语,答非所问,伴有言语流利度下降,复述能力明显减退,书写能力接近完全丧失,只能无规则涂划。

#### (二) Logopenic 失语(Logopenic variant PPA, LvPPA)

Norise 等<sup>[10]</sup>通过分析脑脊液符合 AD 病理 A $\beta$  水平降低的 23 例 PPA 患者,发现 21 (91%) 例为 LvPPA 表征患者。2014 年 IWG 将 LvPPA 定义为 AD 的一种亚型并提出相应的诊断标准:除核心临床症状外,生物标志物方面需存在 FDG-PET 左侧额顶叶或顶叶皮质显著低灌注、低代谢,结构 MRI 显示左侧后外侧裂区或顶叶皮质显著萎缩,及脑脊液中 A $\beta$  水平下降和 Tau 水平上升。而且 NFT 为违反 Braak 模式的非典型不对称分布<sup>[11]</sup>,即 NFT 缠结和斑块总数大于经典遗忘型,主要分布于在与语言网络相关如额顶叶皮质区域,而非由内嗅皮质及海马延及。

LvPPA 患者在左后上颞区语言网络,下顶叶、前额叶区域以及额顶叶网络中减少连通性,但较少累及与情景记忆障碍有关的区域,如海马等<sup>[12]</sup>,失语是该亚型的最主要症状。LvPPA 的核心特征包括自发言语中的单词检索能力受损,以及重复已保存于记忆环境中句子和短语的能力受损。LvPPA 的临床特征可能源于语音回路的紊乱,语音回路是工作记忆模型的一个组成部分,负责口头编码信息的短期表征,即语音信息的储存和复述<sup>[13]</sup>。语音的短期维持过程与左侧后上颞叶及下顶叶区相关,这与 LvPPA 疾病的核心解剖区相对应。因此,LvPPA 亚型语言功能障碍主要为词语输出能力减退,因此出现命名障碍,复述障碍,导致语言停顿、不流利,发现词汇使用错误而频繁停顿,而语法、发音功能相对保留。此外,Beales 等<sup>[14]</sup>研究对比了语义变异型 PPA 患者与 LvPPA 患者句子重复能力,并对数字广度能力进行了分析,以探索错误模式和相关性。结果显示语义变异 PPA 的参与者在句子重复和数字广度方面表现得比 LvPPA 的参与者表现得更好,语义变异型 PPA 在复述句子中的错误主要表现在句子中间组成成分,而 LvPPA 的错误主要表现在句子结尾及语音错误。基于此发现,也可使用此句子重复任务区分语义变异型 PPA 及 LvPPA。

与 LvPPA 患者相比,额颞叶痴呆中非流利性失语患者也可以出现语言缓慢和停顿,但他们的单词输出是无序的,

以运动语言错误及语法障碍为显著特征。并且影像学表现也有所不同,主要为明显的额颞叶局限性萎缩,组织病理学显示神经元和神经胶质细胞的改变与 Tau 蛋白、TAR-DNA 结合蛋白(TDP-43)、融合肉瘤(FUS 蛋白)相关,主要对应 MAPT,GRN 和 C9orf72 基因的突变<sup>[15]</sup>。

#### (三) 后皮质萎缩(posterior cortical atrophy, PCA)

PCA 以进行性视觉空间功能损害为主要症状,记忆力及语言功能损害较轻,是 AD 的变异型<sup>[16]</sup>。PCA 患者常见的损伤模式包括:枕颞顶区灰质萎缩;双侧胼胝体及上、下纵束的影像学改变;枕叶与视觉网络、楔前叶和后扣带之间的功能连接减少。脑网络的静息状态功能连接的改变伴随着疾病的恶化从枕部延伸到额顶叶和额纹状体区域,这可能是通过白质连接发生的,因而损害及言语网络结构<sup>[17]</sup>。

在疾病早期,大部分患者的语言功能相对保留,随着病情进展,以顶叶-枕叶皮质的为主的萎缩进行性加重,产生相应的语言障碍。PCA 患者语言障碍最常见的原因是无法找到适当的语音词汇,从而表现出命名障碍及音位流畅性下降。Crutch 等<sup>[18]</sup>将 PCA 患者的语言技能与 LvPPA 患者和健康对照者的语言技能进行比较,结果表明,PCA 患者在复述、单词检索和言语流畅性、自发言语方面均出现更明显缺陷,具体可表现为句子的复述困难、同义词理解障碍、无法判断句子语法正误、自发言语的语速减慢和词频降低。

#### (四) 额叶变异型 AD

额叶变异型 AD 是一种以额叶症状如精神行为异常和认知功能障碍为主要表现的非典型 AD。NFT 集中于额叶,神经影像学示双侧额颞叶萎缩,以左侧为主。早期表现为固执、妄想等个性改变及行为异常的额叶受累症状,随着疾病的进展可出现语言表达困难、发音费力、单词查找困难、用词失规范、语义性错语等非流利性失语的表现。

其临床症状与行为异常型额颞叶痴呆相似,但语言障碍损害更重,语义的流畅性受到较大程度的损害,而音素的流畅性在额颞叶痴呆中受到更大的影响<sup>[19]</sup>。此外,额叶变异型 AD 的病理基础为淀粉样斑块沉积和 NFT,因此可由淀粉样蛋白 PET 区分,以及头颅 MRI 及 SPECT 示额顶叶的萎缩及放射性摄取减低,而额叶萎缩较行为变异型额颞叶痴呆轻<sup>[20]</sup>。利用语言障碍不同的临床表征,也可早期简单区分 AD 的额叶变异型及额颞叶痴呆。

#### 三、AD 语言障碍的治疗

AD 的传统治疗药物,主要有 N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂(NMDA 受体拮抗剂)美金刚,以及乙酰胆碱酯酶抑制剂(AChEI)如多奈哌齐改善患者认知障碍及语言障碍。针对 AD 的治疗要想获得显著和持久的疗效需从 AD 病因下手,而迄今为止靶向抗 A $\beta$  或者 Tau 蛋白的新药研究并未取得良好成果。但 AD 药物的临床试验表明早期患者可能更容易产生治疗效果,更强调了早期诊断的重要性。

有研究发现,经颅磁刺激(rTMS)可以通过刺激 Broca 区和 Wernicke 区等语言功能区,调节神经可塑性以及通过神经递质、营养因子等多种途径改善 AD 患者的语言障碍<sup>[21]</sup>。

Devi 等<sup>[22]</sup>发现, rTMS 治疗后, AD 患者波士顿诊断性失语症测验中口语和非口语能力均较基线期提高。任务态功能性磁共振成像(fMRI)提示语言功能区活化升高,说明 rTMS 用于 AD 患者改善语言功能有长期影响。

此外,言语康复软件的开发和 VR 技术的应用,为患者在家中坚持言语康复训练提供了有效途径,神经干细胞移植等治疗方法的研究也在如火如荼地进行。对于 AD 语言障碍的治疗方法,从传统药物治疗扩展到物理治疗再到日常生活中的训练,研究领域越来越广泛,研究在经历重重挫折中艰难前进,研究人员们任重而道远。

#### 四、展望

当前,随着人口老年化逐渐加剧,AD 的发病率日益增高,AD 语言障碍严重影响老年人及其家人的生活质量。随着当代生化免疫学和医学影像学技术的迅速发展,并应用于语言障碍的病理机制的研究及诊断中,形成了“核心临床表现+生物标记物+神经影像学”的诊断模式,将患者特异性表现与生物标记物结合,提高了各型 AD 的诊断率,有利于 AD 的早期干预,并帮助我们设计更好的临床试验。但仍缺乏有效的治疗方法缓解痴呆中语言障碍症状,需要科研人员和医务工作者深入研究。随着 AD 从临床定义向生物学定义的转变,我们可以更好地发现危险因素、机制和治疗方法。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] Fujii M, Maesawa S, Ishiai S, et al. Neural Basis of Language: an overview of an evolving model[J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2016,56(7):379-386. DOI: 10.2176/nmc.ra.2016-0014.
- [2] Teng E, Yamasaki TR, Tran M, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in clinical subtypes of early-onset Alzheimer's disease[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2014, 37(5-6): 307-314. DOI: 10.1159/000355555.
- [3] Mattsson N, Insel PS, Nosheny R, et al. Emerging  $\beta$ -amyloid pathology and accelerated cortical atrophy[J]. *JAMA Neurol*, 2014,71(6):725-734. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.446.
- [4] Mesulam MM, Weintraub S, Rogalski EJ, et al. Asymmetry and heterogeneity of Alzheimer's and frontotemporal pathology in primary progressive aphasia[J]. *Brain*, 2014, 137(Pt 4):1176-1192. DOI: 10.1093/brain/awu024.
- [5] Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers[J]. *Lancet Neurol*, 2013,12(2):207-216. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70291-0.
- [6] Badhwar A, Tam A, Dansereau C, et al. Resting-state network dysfunction in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2017, 8: 73-85. DOI: 10.1016/j.dadm.2017.03.007.
- [7] Mascali D, DiNuzzo M, Serra L, et al. Disruption of semantic network in mild Alzheimer's disease revealed by resting-state fMRI[J]. *Neuroscience*, 2018, 371: 38-48. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2017.11.030.
- [8] DeVaughn S, Casaletto KB, Staffaroni AM, et al. Differential cognitive substrates of verbal episodic memory performance in semantic variant primary progressive aphasia and Alzheimer's disease[J]. *J Neuropsychol*, 2020, DOI: 10.1111/jnp.12200.
- [9] Robinson KM, Grossman M, White-Devine T, et al. Category-specific difficulty naming with verbs in Alzheimer's disease[J]. *Neurology*, 1996, 47(1): 178-182. DOI: 10.1212/wnl.47.1.178.
- [10] Norise C, Ungrady M, Halpin A, et al. Clinical correlates of Alzheimer's disease cerebrospinal fluid analytes in primary progressive aphasia[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 485. DOI: 10.3389/fneur.2019.00485.
- [11] Kawakatsu S, Kobayashi R, Hayashi H. Typical and atypical appearance of early-onset Alzheimer's disease: a clinical, neuroimaging and neuropathological study[J]. *Neuropathology*, 2017,37(2):150-173. DOI: 10.1111/neup.12364.
- [12] Whitwell JL, Jones DT, Duffy JR, et al. Working memory and language network dysfunctions in logopenic aphasia: a task-free fMRI comparison with Alzheimer's dementia[J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(3): 1245-1252. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.12.013.
- [13] LAA G, Irwin DJ, McMillan CT, et al. Clinical marker for Alzheimer disease pathology in logopenic primary progressive aphasia[J]. *Neurology*, 2017,88(24):2276-2284. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004034.
- [14] Beales A, Whitworth A, Cartwright J, et al. Profiling sentence repetition deficits in primary progressive aphasia and Alzheimer's disease: error patterns and association with digit span[J]. *Brain Lang*, 2019,194:1-11. DOI: 10.1016/j.bandl.2019.03.001.
- [15] DMA M, Snowden JS. Frontotemporal lobar degeneration: pathogenesis, pathology and pathways to phenotype[J]. *Brain Pathol*, 2017,27(6):723-736. DOI: 10.1111/bpa.12486.
- [16] Louwersheimer E, Keulen MA, Steenwijk MD, et al. Heterogeneous language profiles in patients with primary progressive aphasia due to Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2016,51(2):581-590. DOI: 10.3233/JAD-150812.
- [17] Agosta F, Mandic-Stojmenovic G, Canu E, et al. Functional and structural brain networks in posterior cortical atrophy: a two-centre multiparametric MRI study[J]. *Neuroimage Clin*, 2018,19:901-910. DOI: 10.1016/j.nicl.2018.06.013.
- [18] Crutch SJ, Lehmann M, Warren JD, et al. The language profile of posterior cortical atrophy[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013,84(4):460-466. DOI: 10.1136/jnnp-2012-303309.
- [19] Sawyer RP, Rodriguez-Porcel F, Hagen M, et al. Diagnosing the frontal variant of Alzheimer's disease: a clinician's yellow brick road[J]. *J Clin Mov Disord*, 2017, 4: 2. DOI: 10.1186/s40734-017-0052-4.
- [20] Ossenkoppele R, Pijnenburg YA, Perry DC, et al. The behavioural / dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features[J]. *Brain*, 2015,138(Pt 9):2732-2749. DOI: 10.1093/brain/awv191.
- [21] Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)[J]. *Clin Neurophysiol*, 2014,125(11): 2150-2206. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.05.021.
- [22] Devi G, Voss HU, Levine D, et al. Open-label, short-term, repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with Alzheimer's disease with functional imaging correlates and literature review[J]. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 2014, 29(3):248-255. DOI: 10.1177/1533317513517047.

(收稿日期:2019-08-01)

(本文编辑:朱瑶)