

进行性核上性麻痹与行为异常型额颞叶痴呆患者 认知-精神行为及 ^{18}F -FDG PET 显像特征研究

王盼 张惠红 王艳 张淼 陈媛 徐小林 周玉颖

【摘要】 目的 研究进行性核上性麻痹(PSP)患者认知功能、精神行为症状以及不同脑区葡萄糖代谢特点,并与行为异常型额颞叶痴呆(bvFTD)患者进行比较。**方法** 纳入经 36 个月以上随访最终确诊为 PSP(PSP 组, 20 例)和 bvFTD(bvFTD 组, 65 例)患者,通过简易智能状态检查量表(MMSE)和蒙特利尔认知评价量表(MoCA)、日常生活活动力量表(ADL)以及神经精神科问卷(NPI),分别对认知功能、日常生活活动能力和神经精神行为症状进行评价。bvFTD 组(18 例)和 PSP 组(17 例)中疑似病例进一步行 ^{18}F -FDG PET 以明确诊断,同时比较两组不同脑区葡萄糖代谢存在的差异。**结果** PSP 组患者 MMSE 评分($P = 0.046$)和 MoCA 评分($P = 0.009$)均高于 bvFTD 组;MoCA 量表各分项评分,PSP 组患者命名($P = 0.038$)、语言功能($P = 0.006$)、抽象思维($P = 0.011$)、延迟回忆($P = 0.001$)和定向力($P = 0.004$)评分均高于 bvFTD 组,视空间能力与执行功能、注意力评分组间差异无统计学意义。两组患者 ADL 评分和 NPI 评分差异均无统计学意义。NPI 量表各分项比较,PSP 组 16 例(88.89%)、bvFTD 组 63 例(96.92%)存在一项或多项神经精神行为症状,PSP 组激越/攻击($P = 0.015$)、易激惹/情绪不稳($P = 0.036$)发生率低于 bvFTD 组,而抑郁/心境恶劣($P = 0.024$)、情感淡漠/漠不关心($P = 0.047$)发生率高于 bvFTD 组。 ^{18}F -FDG PET 显像两组均表现为额叶、岛叶、尾状核代谢减低,PSP 组同时伴有丘脑、中脑低代谢。**结论** 早期 PSP 患者即存在明显的认知功能障碍及精神行为异常,结合 ^{18}F -FDG PET 显像,有助于与 bvFTD 早期鉴别诊断。

【关键词】 核上麻痹,进行性; 额颞叶痴呆; 认知障碍; 精神障碍; 正电子发射断层显像术

Characteristics of cognitive-neuropsychiatric behavioural features and ^{18}F -FDG PET images in progressive supranuclear palsy and behavioral variant frontotemporal dementia

WANG Pan, ZHANG Hui-hong, WANG Yan, ZHANG Miao, CHEN Yuan, XU Xiao-lin, ZHOU Yu-ying
Department of Neurology, Tianjin Huanhu Hospital; Huanhu Hospital Affiliated to Nankai University,
Tianjin 300350, China

Corresponding author: ZHOU Yu-ying (Email: zhouyy_hhyy@163.com)

【Abstract】 Objective To compare the characteristic of cognitive function, behavioral and psychological symptoms and different cerebral glucose metabolism between patients with progressive supranuclear palsy (PSP) and behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD). **Methods** Twenty PSP patients and 65 bvFTD patients were recruited after follow-up for more than 36 months. The Mini-Mental State Examination (MMSE) and Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Activities of Daily Living Scale (ADL) and Neuropsychiatric Inventory (NPI) were used to evaluate the degree of cognitive impairments, the abilities of daily living, and behavioral and psychological symptoms, respectively. Part of the atypical patients, including 18 bvFTD and 17 PSP, were examined by ^{18}F -FDG PET to analyze the difference of cerebral glucose metabolism between 2 groups. **Results** The MMSE scores ($P = 0.046$) and MoCA scores ($P = 0.009$) were higher in PSP group than bvFTD group. A detail analysis of MoCA sub-item showed the scores of naming ($P = 0.038$), language ($P = 0.006$), abstraction ($P = 0.011$), delayed recall ($P = 0.001$) and

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2020.09.010

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:81901101);天津市自然科学基金资助项目(项目编号:19JJCQNJC10400);天津市津南区科技计划项目(项目编号:20171515)

作者单位:300350 南开大学附属环湖医院 天津市环湖医院神经内科

通讯作者:周玉颖,Email:zhouyy_hhyy@163.com

orientation ($P = 0.004$) were higher in PSP group than those in bvFTD group, while the score of executive function/visuospatial ability and attention had no difference between both 2 groups. And there was no significant difference in ADL score and NPI score between 2 groups. In respect of the 12 items of NPI, the 16 PSP patients (88.89%) and 63 bvFTD patients (96.92%) had one or more neuropsychiatric behavior symptoms, respectively. The incidence of agitation ($P = 0.015$) and irritability ($P = 0.036$) was significantly lower in PSP group than in bvFTD group, while the incidence of apathy ($P = 0.047$) and depression ($P = 0.024$) was higher than in bvFTD group. The ^{18}F -FDG PET imaging of all the patients in 2 groups presented decreased metabolism in frontal lobe, insular lobe and caudate nucleus, and PSP group also showed hypometabolism in thalamus and midbrain. **Conclusions** The PSP patients showed obvious cognitive impairment and psychological symptoms, combined with ^{18}F -FDG PET imaging, which were helpful for distinguishing PSP from bvFTD.

【Key words】 Supranuclear palsy, progressive; Frontotemporal dementia; Cognition disorders; Mental disorders; Positron-emission tomography

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China for Young Scientists (No. 81901101), Tianjin Natural Science Foundation (No. 19JCQNJC10400), and Jinnan District Science and Technology Project of Tianjin (No. 20171515).

Conflicts of interest: none declared

进行性核上性麻痹(PSP)是一种临床较为常见的非典型帕金森综合征,是由4个重复区的tau蛋白(4R tau)异常聚集所导致的具有独特病理学特征的4R tau蛋白相关疾病,其核心病理改变为脑干神经核团、基底神经节及额叶皮质出现的神经原纤维缠结(NFTs)和(或)神经毡细丝(NTs)。PSP典型临床表型为理查森型(PSP-RS),以姿势与步态异常、中轴肌张力异常、核上性眼肌麻痹为特征;还包括帕金森综合征型(PSP-P)、步态冻结型(PSP-PGF)、言语障碍型(PSP-SL)和额叶症状型(PSP-F)等多种非典型临床变异表型。PSP与阿尔茨海默病(AD)、行为异常型额颞叶痴呆(bvFTD)、帕金森病(PD)等神经变性病在临床表现上有很多相似性,例如PSP-F首先表现为bvFTD的临床特点,即人格、行为和认知功能减退等额叶皮质症状,数年后才出现PSP-RS的相关症状。目前尚无治疗bvFTD的有效药物,而针对tau蛋白病的药物可能对PSP患者的临床症状有一定改善作用^[1],因此对PSP的早期诊断即显得尤为重要。 ^{18}F -FDG PET对PSP与其他神经变性病的诊断、鉴别诊断和疾病进展程度判定具有重要价值^[2]。既往研究发现,PSP患者中脑、双侧丘脑、尾状核、双侧前额叶葡萄糖代谢减低,bvFTD患者双侧额颞叶皮质、尾状核存在不对称性代谢减低^[2-3],但有关PSP与bvFTD患者 ^{18}F -FDG PET不同脑区代谢特征的比较研究较为少见;另外,既往针对PSP运动障碍方面的研究较多,而对其认知功能和精神行为症状的文献报道大多为个案,缺乏系统研究^[4-5]。本

研究拟从认知功能、精神行为症状、不同脑区葡萄糖代谢等方面系统评估PSP的临床特点,并与bvFTD进行比较,以期对PSP的早期诊断提供线索。

对象与方法

一、研究对象

1. 纳入标准 (1)PSP的诊断符合1996年美国国立神经病学与卒中研究所及国际进行性核上性麻痹协会(NINDS-SPSP)诊断标准^[6],并根据国际运动障碍学会(MDS)PSP协作组2017年发表更新的PSP诊断标准^[1]进行亚型分析,入组患者均经长期随访(36~72个月)最终临床确诊。(2)bvFTD符合Neary等^[7]及国际行为异常型额颞叶痴呆标准联合会(International Consensus Criteria for Behavioural Variant Frontotemporal Dementia)2011版诊断标准^[8]的很可能bvFTD,可以完成认知功能测评。(3)本研究经患者或其法律监护人同意并签署知情同意书,所有程序均遵循天津市人体试验委员会指定的伦理学标准,并经天津市环湖医院道德伦理委员会审核批准。

2. 排除标准 (1)有明确药物或酒精滥用史。(2)同时合并美国精神障碍诊断与统计手册第4版(DSM-IV)^[9]中精神病史,如精神分裂症、抑郁症等。(3)颅脑创伤、帕金森综合征、癫痫或其他能够影响认知功能的神经系统疾病。(4)头部MRI显示存在局灶性病变,包括关键部位梗死,如角回、海马、扣带回,有多个梗死灶[Hachinski缺血评分(HIS)≥

7 分^[10]或者明显脑白质疏松病变(Fazekas 分级 2~3 分^[11])。 (5)可引起神经功能障碍的神经系统疾病或严重内科疾病,包括肺性脑病、肝性脑病、肾性脑病、高血压不稳定期、急性心肌梗死、不稳定型心绞痛、活动性消化性溃疡、严重贫血、甲状腺功能减退症、严重糖尿病、严重营养不良等。 (6)生物学标志物检测提示存在其他神经系统退行性变。 (7)排除病情严重或伴意识障碍、严重失语等各种原因无法完成神经心理学测验者。

3. 一般资料 选择 2010 年 4 月至 2019 年 12 月就诊于天津市环湖医院神经内科认知障碍门诊的 PSP 患者(PSP 组)20 例以及 bvFTD 患者(bvFTD 组)65 例,均符合纳入与排除标准。其中 35 例非典型患者(17 例 PSP 及 18 例 bvFTD)于就诊期间行¹⁸F-FDG PET 检查以进一步明确诊断。

二、研究方法

1. 一般资料收集 记录入组患者的一般情况,包括性别、年龄、受教育程度、病程、体重指数(BMI)、吸烟史、饮酒史、痴呆家族史等,以及是否伴有糖尿病、高血压、冠心病、脑血管病等病史。

2. 神经心理学测验 所有患者均由经过规范化培训、操作熟练的神经内科医师进行神经心理学测验,测评者间一致性良好,组内相关系数(ICC)为 0.975。 (1)认知功能评价:简易智能状态检查量表(MMSE)^[12]测试项目包括时间地点定向力、瞬时记忆、注意力、计算力、延迟回忆、语言功能、视空间能力共 7 个认知域,总评分 30 分,分值越低代表认知功能受损越严重,评分 21~26 分为轻度痴呆、10~20 分为中度痴呆、<10 分为重度痴呆。蒙特利尔认知评价量表(MoCA)^[13]分为注意力、执行功能、记忆力、语言功能、视空间能力、抽象思维、计算力和定向力共 8 个认知域,总评分 30 分,分值越低代表认知功能受损越严重,评分 <26 分提示存在认知功能障碍,对于受教育程度 ≤ 12 年的患者,评分 +1 分以校正受教育程度的偏倚。 (2)日常生活活动能力评价:采用日常生活活动能力量表(ADL)^[14]对患者日常生活活动能力进行评价,包括基本日常生活活动能力量表(BADL, 11 项)和工具性日常生活活动能力量表(IADL, 9 项),总评分 80 分,评分越高,代表日常生活活动能力越差。 (3)神经精神行为评价:采用神经精神科问卷(NPI)^[15]评价神经精神行为症状,所测项目为妄想、幻觉、激越/攻击、抑郁/心境恶劣、焦虑、情绪高涨/欣快、情感淡漠/漠不关心、脱抑

制、易激惹/情绪不稳、异常运动行为、睡眠/夜间行为、食欲和进食障碍共计 12 项,每项依据发作频率(1~4 分)、严重程度(1~3 分)、引起照料者的苦恼程度(0~5 分)进行评分,总评分 144 分,评分越高,神经精神行为障碍越严重。因不同患者 NPI 各项评分差异较大,故仅对该项症状是否存在进行比较,项目评分 ≥ 1 分则该项症状存在,<1 分为该项症状不存在^[16]。

3. 影像学评价 (1)扫描设备:MRI 检查采用荷兰 Philips 公司生产的 Philips Achieva 3.0 T 超导型 MRI 扫描仪。¹⁸F-FDG PET 检查采用美国 GE 公司生产的 Discovery LS PET/CT 扫描仪,¹⁸F-FDG 为 CTI RDS111 型回旋加速器及化学合成模块自行制备,放化纯 > 96%。 (2)评价方法:入组患者均接受头部 MRI 检查,其中 35 例临床症状不典型和初步诊断不明确的患者,进一步行¹⁸F-FDG PET 检查。PET 检查前需禁食 > 6 h 且血糖水平 < 6.70 mmol/L,然后经静脉注射¹⁸F-FDG 185~370 MBq,于安静、避光环境中休息 40 min 开始采集图像数据。PET 数据经低剂量 CT 进行衰减校正、迭代法重建后与同机 CT 图像进行融合,获得冠状位、横断面、矢状位图像。由两名有经验的核医学科医师采用盲法读片,重点观察额叶、颞叶、顶叶、枕叶、扣带回、丘脑、基底节、岛叶、中脑等脑区的放射性摄取程度及分布;以小脑半球放射性摄取为正常对照,以冠状位、矢状位及横断面任意两个切面和两个层面放射性减低视为异常。

4. 统计分析方法 采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据处理与分析。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。呈正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不同组间采用两独立样本的 *t* 检验;呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,组间比较行 Mann-Whitney *U* 检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、社会人口学资料

PSP 组 20 例患者中包括 12 例 PSP-RS 和 8 例 PSP-F,其中 6 例以额叶症状发病,表现为性格改变、多疑、饮食习惯改变、淡漠等,初始诊断为 bvFTD,随访期间出现垂直性凝视麻痹、中轴肌张力增高等症状,结合¹⁸F-FDG PET 中脑葡萄糖低代谢等表现,综合考虑更正诊断为 PSP-F。bvFTD 组 65 例患者均表

表 1 PSP 组与 bvFTD 组患者社会人口学资料的比较**Table 1.** Comparison of demographic analysis between PSP group and bvFTD group

观察指标	bvFTD 组 (n=65)	PSP 组 (n=20)	χ^2 或 t 值	P 值
性别[例(%)]			0.001	0.976
男性	29(44.62)	9(45.00)		
女性	36(55.38)	11(55.00)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	65.31 \pm 1.00	67.20 \pm 2.11	0.881	0.381
受教育程度($\bar{x} \pm s$, 年)	8.83 \pm 0.51	10.53 \pm 1.17	1.490	0.140
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	23.89 \pm 0.47	23.32 \pm 0.84	0.582	0.562
发病至就诊时间($\bar{x} \pm s$, 年)	2.19 \pm 0.18	3.15 \pm 0.50	2.256	0.027
吸烟[例(%)]	17(26.15)	9(45.00)	2.558	0.110
饮酒[例(%)]	10(15.38)	2(10.00)	—	0.723
痴呆家族史[例(%)]	11(16.92)	4(20.00)	—	0.745
高血压[例(%)]	18(27.69)	5(25.00)	0.056	0.813
糖尿病[例(%)]	20(30.77)	0(0.00)	—	0.002
冠心病[例(%)]	8(12.31)	0(0.00)	—	0.189

—, Fisher exact probability, Fisher 确切概率法。Two-independent-sample t test for comparison of age, education, BMI and time from onset to visit, and χ^2 test for comparison of others, 年龄、受教育程度、BMI 和发病至就诊时间的比较采用两独立样本的 t 检验, 其余各项的比较采用 χ^2 检验。bvFTD, behavioral variant frontotemporal dementia, 行为异常型额颞叶痴呆; PSP, progressive supranuclear palsy, 进行性核上性麻痹; BMI, body mass index, 体重指数

现为性格改变、精神行为异常等。对两组患者患病时间和罹患糖尿病比例进行比较, PSP 组发病至就诊时间长 ($P = 0.027$)、糖尿病所占比例低 ($P = 0.002$), 组间差异具有统计学意义; 而性别、年龄、受教育程度、BMI、吸烟史、饮酒史、痴呆家族史、高血压、冠心病等项资料组间差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$, 表 1)。

二、认知功能及日常生活活动能力评价

对两组患者认知功能比较, PSP 组患者 MMSE 评分 ($P = 0.046$) 和 MoCA 评分 ($P = 0.009$) 均高于 bvFTD 组; MoCA 量表各分项评分, PSP 组患者命名 ($P = 0.038$)、语言功能 ($P = 0.006$)、抽象思维 ($P = 0.011$)、延迟回忆 ($P = 0.001$) 和定向力 ($P = 0.004$) 评分均高于 bvFTD 组, 视空间能力与执行功能、注意力评分与 bvFTD 组差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$, 表 2)。两组患者日常生活活动能力评价, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 2)。

三、神经精神行为评价

两组共计 83 例患者完成 NPI 问卷测试, PSP 组 18 例、bvFTD 组 65 例, NPI 评分组间差异无统计学意义 (17.68 ± 1.75 对 13.28 ± 3.03 ; $t = 1.192$, $P =$

表 2 PSP 组与 bvFTD 组患者认知功能和日常生活活动能力的比较(评分)**Table 2.** The comparison of cognitive function and activities of daily living between bvFTD group and PSP group (score)

观察指标	bvFTD 组 (n=65)	PSP 组 (n=20)	t 或 Z 值	P 值
MMSE($\bar{x} \pm s$)	15.66 \pm 0.97	19.55 \pm 1.42	2.025	0.046
MoCA($\bar{x} \pm s$)	10.23 \pm 0.84	14.80 \pm 1.48	2.658	0.009
视空间能力与执行功能($\bar{x} \pm s$)	1.60 \pm 0.18	1.90 \pm 0.30	0.831	0.408
命名($\bar{x} \pm s$)	1.54 \pm 0.14	2.15 \pm 0.24	2.109	0.038
注意力($\bar{x} \pm s$)	2.94 \pm 0.27	3.75 \pm 0.45	1.484	0.142
语言功能($\bar{x} \pm s$)	0.52 \pm 0.11	1.15 \pm 0.18	2.819	0.006
抽象思维 [$M(P_{25}, P_{75})$]	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 1.00)	2.531	0.011
延迟回忆 [$M(P_{25}, P_{75})$]	0.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00, 1.75)	3.177	0.001
定向力($\bar{x} \pm s$)	2.71 \pm 0.25	4.20 \pm 0.40	2.997	0.004
ADL($\bar{x} \pm s$)	33.03 \pm 1.54	34.21 \pm 2.99	0.363	0.717

Mann-Whitney U test for comparison of abstraction and delayed recall, and two-independent-sample t test for comparison of others, 抽象思维和延迟回忆的比较采用 Mann-Whitney U 检验, 其余各项的比较采用两独立样本的 t 检验。bvFTD, behavioral variant frontotemporal dementia, 行为异常型额颞叶痴呆; PSP, progressive supranuclear palsy, 进行性核上性麻痹; MMSE, Mini-Mental State Examination, 简易智能状态检查量表; MoCA, Montreal Cognitive Assessment, 蒙特利尔认知评价量表; ADL, Activities of Daily Living Scale, 日常生活活动能力量表

0.237)。NPI 问卷各分项比较, PSP 组和 bvFTD 组有 16 例 (88.89%) 和 63 例 (96.92%) 患者存在一项或多项神经精神行为症状, 其中 PSP 组激越/攻击 ($P = 0.015$)、易激惹/情绪不稳 ($P = 0.036$) 发生率低于 bvFTD 组, 但抑郁/心境恶劣 ($P = 0.024$)、情感淡漠/漠不关心 ($P = 0.047$) 发生率高于 bvFTD 组, 两组妄想、幻觉、焦虑、情绪高涨/欣快、脱抑制、异常运动行为、睡眠/夜间行为、食欲和进食障碍发生率差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$, 表 3)。

四、不同脑区葡萄糖代谢评价

¹⁸F-FDG PET 检查结果显示, 18 例 bvFTD 患者葡萄糖代谢减低脑区主要分布于双侧额叶、颞叶、岛叶、基底节 (图 1a), 17 例 PSP 患者则以额叶、岛叶、尾状核、丘脑和中脑葡萄糖代谢降低为主 (图 1b, 1c; 表 4)。

讨 论

PSP 是一种临床误诊率较高的神经变性病, 约有 20% 的 PSP 患者存在明显的精神行为和认知功能障碍而被误诊为痴呆, 尤其是额颞叶痴呆 (FTD)。

表 3 PSP 组与 bvFTD 组患者精神行为异常发生率的比较 [例(%)]**Table 3.** The difference of the incidence of behavioral and psychological symptoms between patients with PSP and bvFTD [case (%)]

观察指标	bvFTD 组 (n = 65)	PSP 组 (n = 18)	χ^2 值	P 值
妄想	19(29.23)	2(11.11)	—	0.139
幻觉	19(29.23)	1(5.56)	—	0.059
激越/攻击	39(60.00)	5(27.78)	5.876	0.015
抑郁/心境恶劣	24(36.92)	12(66.67)	5.078	0.024
焦虑	26(40.00)	5(27.78)	0.900	0.343
情绪高涨/欣快	8(12.31)	2(11.11)	—	1.000
情感淡漠/漠不关心	42(64.62)	16(88.89)	3.946	0.047
脱抑制	19(29.23)	2(11.11)	—	0.139
易激惹/情绪不稳	43(66.15)	7(38.89)	4.375	0.036
异常运动行为	25(38.46)	3(16.67)	2.995	0.084
睡眠/夜间行为	27(41.54)	7(38.89)	0.041	0.840
食欲和进食障碍	32(49.23)	5(27.78)	2.626	0.105

—, Fisher exact probability, Fisher 确切概率法。bvFTD, behavioral variant frontotemporal dementia, 行为异常型额颞叶痴呆; PSP, progressive supranuclear palsy, 进行性核上性麻痹

Respondek 等^[17]对 100 例 PSP 患者的尸检结果发现, PSP-RS 初始诊断准确率约为 66.7%, 而 PSP-F 仅为 10%。据 Kaat 等^[18]报告, 在 28 例表现为额叶症状的 PSP 患者中分别被误诊为痴呆[13 例(46.43%)]和精神疾病[6 例(21.43%)], 仅 2 例(7.14%)确诊为 PSP。本研究有 8 例以精神行为、认知功能障碍发病的 PSP 患者, 6 例初次诊断为 bvFTD, 发病 5~6 年后出现典型运动症状方更正诊断。因此, 临床医师应意识到早期评估认知-精神行为的必要性及重要性。

PSP 虽然被归类为运动障碍性疾病, 但也是引起痴呆的神经变性病之一^[19], 2017 年国际运动障碍学会 PSP 协作组将认知功能异常改变评估纳入 PSP 诊断依据, 且提出额叶症状、语言障碍等可能是 PSP 诊断的特征之一^[1]。Pilotto 等^[20]对 99 例 PSP 患者的随访研究结果显示, 在初始诊断时存在痴呆的比例约为 40%, 随访 3 年后痴呆患者比例可增至 80%, 其中 90% 呈 bvFTD 表型。本研究结果显示, PSP 组患者 MMSE 评分和 MoCA 评分均高于 bvFTD 组, PSP 组患者总体认知功能障碍程度较 bvFTD 组轻, 这可能与 bvFTD 较 PSP 皮质损害更明显有关。进一步分析发现, PSP 患者受损认知域主要集中于视空间能力与执行功能、语言功能、抽象思维、延迟回忆等领域, 其执行功能、语言功能、抽象思维、延迟回忆等

功能障碍与 bvFTD 存在交叉。在 Brown 等^[21]所观察的 300 例 PSP 患者中, 认知功能障碍比例高达 80%, 其中以语言功能和记忆力受损最为常见也最为严重; 研究证实 PSP 患者认知功能主要表现为执行功能、语言功能、记忆力和视空间能力障碍^[22]。对 PSP 与 bvFTD 患者认知-行为差异进行的对比研究显示, PSP 患者认知功能障碍为皮质下痴呆, 表现为低效率回忆、语言功能及执行功能障碍; 与 bvFTD 患者在执行功能、记忆力、语言功能、定向力障碍等方面存在交叉, 特别是二者执行功能障碍表现的重叠率高达 81%^[4]。PSP 与 bvFTD 患者认知功能变化的特点可能与二者在早期纹状体-额叶环路和(或)前额叶皮质受累有关^[23], 与本研究^{18F}-FDG PET 显像二者均存在额叶、基底节葡萄糖代谢减低的结果相一致。除额叶及基底节外, bvFTD 患者同时还伴有颞叶、顶叶低代谢, 而 PSP 患者颞叶、顶叶受累较轻, 这也从解剖层面解释了 PSP 患者命名、语言功能、抽象思维及定向力受损程度较轻的原因。

目前, 研究者较少关注 PSP 患者病程中所出现的精神症状, 事实上 PSP 患者在疾病早期即出现明显的精神行为症状, 甚至可作为首发症状^[24]。本研究通过 NPI 问卷评估发现, PSP 组患者存在一项或多项神经精神行为症状的比例高达 88.89%, 其中抑郁/心境恶劣、情感淡漠/漠不关心的发生率明显高于 bvFTD 组。与本研究结果相似的一些研究亦发现, 淡漠是 PSP 和 bvFTD 患者较为常见的精神行为症状之一^[18,25], 推测与前额叶-基底节环路受损^[26-27]和(或)额叶及岛叶皮质退化有关^[28-29], 这些脑区也是本研究中两组患者出现葡萄糖代谢减低的部位。然而, 在 Yatabe 等^[30]的研究中 PSP 患者 NPI 评分以及各分项评分与 FTD 患者之间并无明显差异。由于该研究未对 FTD 患者进行亚型分类, 样本一致性较差且样本量偏小(10 例 PSP、13 例 FTD), 而本研究 FTD 组所纳入的病例均为 bvFTD 患者且样本量相对较大, 这可能是造成结果不一致的原因。另外, 本研究结果显示, PSP 组患者激越/攻击、易激惹/情绪不稳发生率均低于 bvFTD 组, 与 Mukherjee 等^[31]的研究结果基本相符, 可能也是 bvFTD 患者就诊潜伏期较短的原因之一。以上结果提示: 精神行为症状在 PSP 患者中的发生率较高, 疾病早期是否出现抑郁/心境恶劣、情感淡漠/漠不关心、激越/攻击、易激惹/情绪不稳等症状可能有助于 PSP 与 bvFTD 的鉴别诊断。

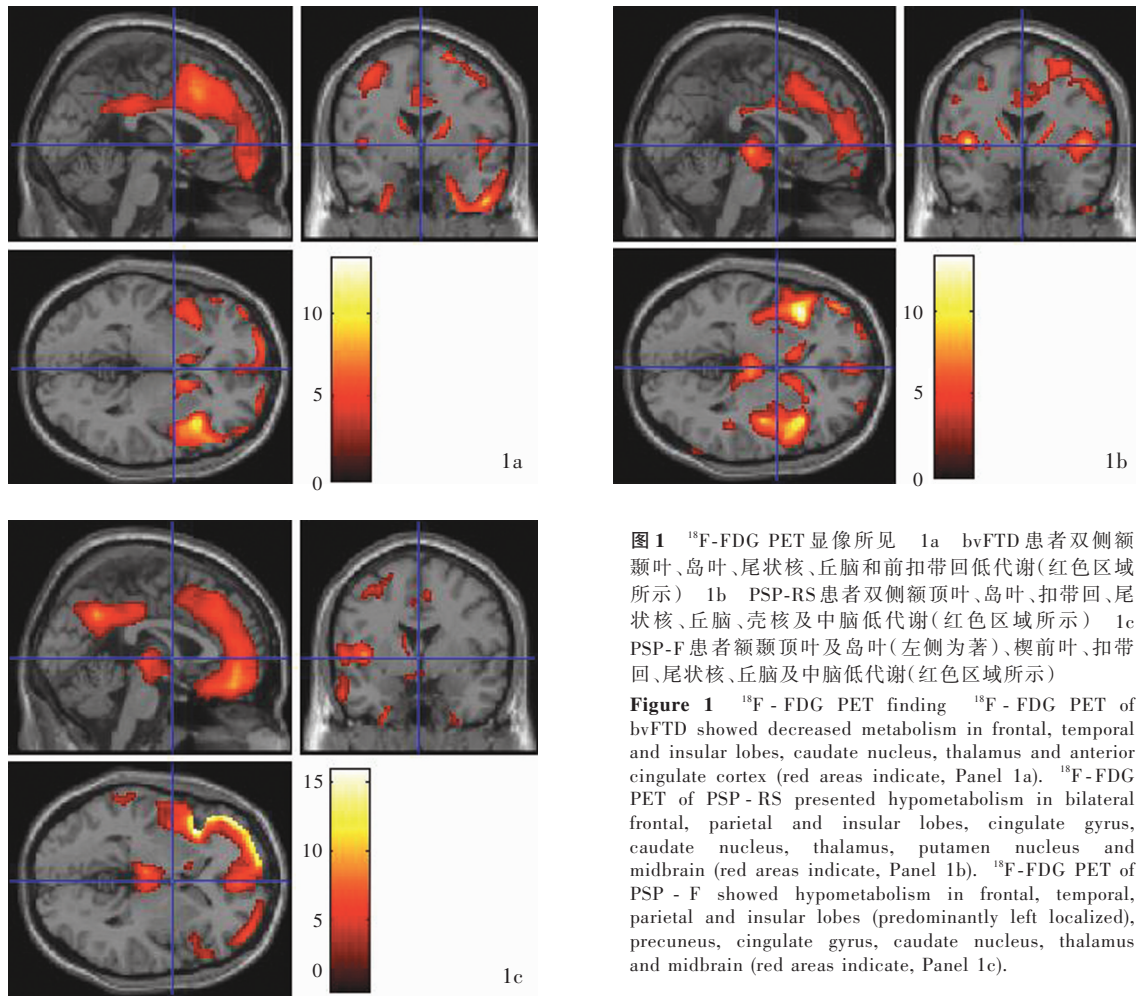


图1 ¹⁸F-FDG PET 显像所见 1a bvFTD 患者双侧额颞叶、岛叶、尾状核、丘脑和前扣带回低代谢(红色区域所示) 1b PSP-RS 患者双侧额顶叶、岛叶、扣带回、尾状核、丘脑、壳核及中脑低代谢(红色区域所示) 1c PSP-F 患者额颞顶叶及岛叶(左侧为著)、楔前叶、扣带回、尾状核、丘脑及中脑低代谢(红色区域所示)

Figure 1 ¹⁸F - FDG PET finding ¹⁸F - FDG PET of bvFTD showed decreased metabolism in frontal, temporal and insular lobes, caudate nucleus, thalamus and anterior cingulate cortex (red areas indicate, Panel 1a). ¹⁸F-FDG PET of PSP - RS presented hypometabolism in bilateral frontal, parietal and insular lobes, cingulate gyrus, caudate nucleus, thalamus, putamen nucleus and midbrain (red areas indicate, Panel 1b). ¹⁸F-FDG PET of PSP - F showed hypometabolism in frontal, temporal, parietal and insular lobes (predominantly left localized), precuneus, cingulate gyrus, caudate nucleus, thalamus and midbrain (red areas indicate, Panel 1c).

表 4 PSP 组与 bvFTD 组部分患者不同脑区葡萄糖低代谢发生率的比较[例(%)]

Table 4. The glucose hypometabolism in different brain regions in patients with PSP and bvFTD [case (%)]

脑区	bvFTD 组(n = 18)	PSP 组(n = 17)	脑区	bvFTD 组(n = 18)	PSP 组(n = 17)
额叶	18(100.00)	16(94.12)	前扣带回	4(22.22)	8(47.06)
颞叶	15(83.33)	9(52.94)	后扣带回	1(5.56)	0(0.00)
顶叶	6(33.33)	3(17.65)	基底节	12(66.67)	16(94.12)
岛叶	17(94.44)	15(88.24)	丘脑	2(11.11)	14(82.35)
枕叶	0(0.00)	0(0.00)	中脑	0(0.00)	16(94.12)

bvFTD, behavioral variant frontotemporal dementia, 行为异常型额颞叶痴呆; PSP, progressive supranuclear palsy, 进行性核上性麻痹

既往研究对 ¹⁸F-FDG PET 影像在不同痴呆亚型与帕金森综合征中的差异进行对比,表明这一检查方法对神经变性病具有较好的鉴别诊断价值^[2,32]。本研究 bvFTD 与 PSP 患者的 ¹⁸F-FDG PET 葡萄糖代谢图型存在明显差异,前者以额颞叶、岛叶等皮质低代谢为主,同时可伴有部分尾状核受累^[33-34],而 PSP 患者呈现额叶、岛叶、中脑、丘脑、尾状核代谢减低。葛璟洁等^[35]对复旦大学附属华山医院(10 例)

和中国医学科学院北京协和医院(13 例)的 PSP 患者进行 ¹⁸F-FDG PET 显像研究,结果显示上海地区和北京地区的 PSP 患者均存在中脑、丘脑、尾状核、额叶葡萄糖代谢减低。国外的多项研究结果亦表明,上述脑区葡萄糖代谢异常可能与 PSP 额叶-皮质下环路异常相关^[3,23],该环路从额叶皮质发出,经纹状体和黑质投射到丘脑,再经丘脑返回额叶^[36],这些部位也是 tau 蛋白沉积的主要部位。尤其是中

脑、丘脑葡萄糖代谢减低对早期鉴别 PSP 与 bvFTD 具有重要价值,这也从解剖学角度为其特征性的运动障碍和核上性眼肌麻痹提供了合理解释。因此笔者认为,PSP 患者早期即使未出现明显的锥体外系及眼球运动障碍,中脑、丘脑葡萄糖低代谢也对后期进展为 PSP 具有预测作用,有助于将 PSP 诊断窗口前移,从而选择合理的治疗方案,改善预后。

综上所述,早期 PSP 患者即存在明显认知功能障碍及精神行为异常,在临床中工作应重视对 PSP 患者的认知及精神行为评估,结合 ^{18}F -FDG PET 显像更有助于其与 bvFTD 的早期鉴别。未来期待进一步扩大样本量,对不同 PSP 亚型患者的认知功能、精神行为特征,以及与其他神经变性病鉴别诊断进行研究。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Boxer AL, Yu JT, Golbe LI, Litvan I, Lang AE, Höglinger GU. Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches [J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16:552-563.
- [2] Nestor PJ, Altomare D, Festari C, Drzezga A, Rivolta J, Walker Z, Bouwman F, Orini S, Law I, Agosta F, Arbizu J, Boccardi M, Nobili F, Frisoni GB; EANM - EAN Task Force for the Prescription of FDG - PET for Dementing Neurodegenerative Disorders. Clinical utility of FDG - PET for the differential diagnosis among the main forms of dementia [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45:1509-1525.
- [3] Cui RX, Niu N, Zhang Y, Yuan J, Li F. Typical cerebral metabolic patterns in various types of dementia: an SPM analysis of ^{18}F -FDG PET images [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2014, 14:303-308. [崔瑞雪, 牛娜, 张颖, 袁晶, 李方. 不同类型痴呆脑代谢改变图型: ^{18}F -FDG PET 显像 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2014, 14:303-308.]
- [4] Kobylecki C, Jones M, Thompson JC, Richardson AM, Neary D, Mann DM, Snowden JS, Gerhard A. Cognitive - behavioural features of progressive supranuclear palsy syndrome overlap with frontotemporal dementia [J]. *J Neurol*, 2015, 262:916-922.
- [5] Morishima R, Bando M, Sunami Y, Isozaki E. Progressive supranuclear palsy - Richardson syndrome with visual attention disturbance (Holmes and Horrax) and ataxie optique (Garcin): a case report [J]. *Rinsho Shinkeigaku*, 2019, 59:730-735.
- [6] Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, Goetz CG, Golbe LI, Grafman J, Growdon JH, Hallett M, Jankovic J, Quinn NP, Tolosa E, Zee DS. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop [J]. *Neurology*, 1996, 47:1-9.
- [7] Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, Freedman M, Kertesz A, Robert PH, Albert M, Boone K, Miller BL, Cummings J, Benson DF. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria [J]. *Neurology*, 1998, 51:1546-1554.
- [8] Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, van Swieten JC, Seelaar H, Dopper EG, Onyike CU, Hillis AE, Josephs KA, Boeve BF, Kertesz A, Seeley WW, Rankin KP, Johnson JK, Gorno-Tempini ML, Rosen H, Prioleau-Latham CE, Lee A, Kipps CM, Lillo P, Piguet O, Rohrer JD, Rossor MN, Warren JD, Fox NC, Galasko D, Salmon DP, Black SE, Mesulam M, Weintraub S, Dickerson BC, Diehl-Schmid J, Pasquier F, Deramecourt V, Lebert F, Pijnenburg Y, Chow TW, Manes F, Grafman J, Cappa SF, Freedman M, Grossman M, Miller BL. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia [J]. *Brain*, 2011, 134:2456-2477.
- [9] Lewis G. DSM - IV: diagnostic and statistical manual of mental disorders [M]. 4th ed. APA: Washington, DC, 1994: 886.
- [10] Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, Du Boulay GH, McAllister VL, Marshall J, Russell RW, Symon L. Cerebral blood flow in dementia [J]. *Arch Neurol*, 1975, 32:632-637.
- [11] Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1987, 149:351-356.
- [12] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician [J]. *J Psychiatr Res*, 1975, 12:189-198.
- [13] Smith T, Gildeh N, Holmes C. The Montreal Cognitive Assessment: validity and utility in a memory clinic setting [J]. *Can J Psychiatry*, 2007, 52:329-332.
- [14] Eto F, Tanaka M, Chishima M, Igarashi M, Mizoguchi T, Wada H, Iijima S. Comprehensive activities of daily living (ADL) index for the elderly [J]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*, 1992, 29: 841-848.
- [15] Wang T, Xiao S, Li X, Wang H, Liu Y, Su N, Fang Y. Reliability and validity of the Chinese version of the neuropsychiatric inventory in mainland China [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2012, 27:539-544.
- [16] Zhang LL, Wang Y, Cheng Y, Zhang N. Characteristics of cognitive function, behavioral and psychological symptoms in patients with Alzheimer's disease versus behavioral variant frontotemporal dementia [J]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2017, 56: 903-908. [张丽玲, 王颖, 程焱, 张楠. 阿尔茨海默病与行为变异型额颞叶痴呆患者认知功能和精神行为症状的特点 [J]. *中华内科杂志*, 2017, 56:903-908.]
- [17] Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Ferguson LW, Rajput A, Chiu WZ, van Swieten JC, Troakes C, Al Sarraj S, Gelpi E, Gaig C, Tolosa E, Oertel WH, Giese A, Roeber S, Arzberger T, Wagenpfeil S, Höglinger GU; Movement Disorder Society - endorsed PSP Study Group. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: a retrospective multicenter study of 100 definite cases [J]. *Mov Disord*, 2014, 29:1758 - 1766.
- [18] Kaat LD, Boon AJ, Kamphorst W, Ravid R, Duivenvoorden HJ, van Swieten JC. Frontal presentation in progressive supranuclear palsy [J]. *Neurology*, 2007, 69:723-729.
- [19] Gao J. The differentiation of dementia [J]. *Zhonghua Lao Nian Yi Xue Za Zhi*, 2014, 33:1257-1259. [高晶. 重视痴呆的鉴别诊断 [J]. *中华老年医学杂志*, 2014, 33:1257-1259.]
- [20] Pilotto A, Gazzina S, Benussi A, Manes M, Dell'Era V, Cristillo V, Cosseddu M, Turrone R, Alberici A, Padovani A, Borroni B. Mild cognitive impairment and progression to dementia in progressive supranuclear palsy [J]. *Neurodegener Dis*, 2017, 17: 286-291.
- [21] Brown RG, Lacomblez L, Landwehrmeyer BG, Bak T, Utner I, Dubois B, Agid Y, Ludolph A, Bensimon G, Payan C, Leigh NP; NNIPPS Study Group. Cognitive impairment in patients with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy [J]. *Brain*, 2010, 133:2382-2393.

- [22] Santangelo G, Cuoco S, Pellecchia MT, Erro R, Barone P, Picillo M. Comparative cognitive and neuropsychiatric profiles between Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy [J]. *J Neurol*, 2018, 265:2602-2613.
- [23] Bigio EH, Brown DF, White CL 3rd. Progressive supranuclear palsy with dementia: cortical pathology [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1999, 58:359-364.
- [24] Zhang YP. Progressive supranuclear paralysis with mental symptoms as the first symptom: a case report and literature review [J]. *Zhong Feng Yu Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2016, 33: 273-275. [张燕平. 以精神症状为首发的进行性核上性麻痹 1 例报告并文献复习 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2016, 33:273-275.]
- [25] Perri R, Monaco M, Fadda L, Caltagirone C, Carlesimo GA. Neuropsychological correlates of behavioral symptoms in Alzheimer's disease, frontal variant of frontotemporal, subcortical vascular, and lewy body dementias: a comparative study [J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 39:669-677.
- [26] Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Strafella AP, Krack P. Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment [J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14:518-531.
- [27] Kvickström P, Eriksson B, van Westen D, Lätt J, Elfgren C, Nilsson C. Selective frontal neurodegeneration of the inferior fronto-occipital fasciculus in progressive supranuclear palsy (PSP) demonstrated by diffusion tensor tractography [J]. *BMC Neurol*, 2011, 11:13.
- [28] Stanton BR, Leigh PN, Howard RJ, Barker GJ, Brown RG. Behavioural and emotional symptoms of apathy are associated with distinct patterns of brain atrophy in neurodegenerative disorders [J]. *J Neurol*, 2013, 260:2481-2490.
- [29] Chen H, Zhao EJ, Zhang W, Lu Y, Liu R, Huang X, Ciesielski-Jones AJ, Justice MA, Cousins DS, Peddada S. Meta-analyses on prevalence of selected Parkinson's nonmotor symptoms before and after diagnosis [J]. *Transl Neurodegener*, 2015, 4:1.
- [30] Yatabe Y, Hashimoto M, Kaneda K, Honda K, Ogawa Y, Yuuki S, Matsuzaki S, Tuyuguchi A, Kashiwagi H, Ikeda M. Neuropsychiatric symptoms of progressive supranuclear palsy in a dementia clinic [J]. *Psychogeriatrics*, 2011, 11:54-59.
- [31] Mukherjee A, Biswas A, Roy A, Biswas S, Gangopadhyay G, Das SK. Behavioural and psychological symptoms of dementia: correlates and impact on caregiver distress [J]. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2017, 7:354-365.
- [32] Brajkovic L, Kostic V, Sobic - Saranovic D, Stefanova E, Jecmenica - Lukic M, Jesic A, Stojiljkovic M, Odalovic S, Gallivanone F, Castiglioni I, Radovic B, Trajkovic G, Artiko V. The utility of FDG - PET in the differential diagnosis of parkinsonism [J]. *Neurol Res*, 2017, 39:675-684.
- [33] Poljansky S, Ibach B, Hirschberger B, Manner P, Klunemann H, Hajak G, Marienhagen J. A visual [18F]FDG-PET rating scale for the differential diagnosis of frontotemporal lobar degeneration [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2011, 261: 433-446.
- [34] Vijverberg EG, Wattjes MP, Dols A, Krudop WA, Moller C, Peters A, Kerssens CJ, Gossink F, Prins ND, Stek ML, Scheltens P, van Berckel BN, Barkhof F, Pijnenburg YA. Diagnostic accuracy of MRI and additional [18F]FDG-PET for behavioral variant frontotemporal dementia in patients with late onset behavioral changes [J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 53:1287-1297.
- [35] Ge JJ, Wu P, Wu JJ, Wang J, Zhang HW, Li F, Guan YH, Cui RX, Zuo CT. ¹⁸F - FDG PET imaging for characteristics of cerebral glucose metabolism in patients with progressive supranuclear palsy [J]. *Zhonghua He Yi Xue Yu Fen Zi Ying Xiang Za Zhi*, 2015, 35:22-26. [葛璟洁, 吴平, 邬剑军, 王坚, 张慧玮, 李方, 管一晖, 崔瑞雪, 左传涛. 进行性核上性麻痹患者脑内葡萄糖代谢特点的 ¹⁸F-FDG PET 研究 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2015, 35:22-26.]
- [36] Fonseca LM, Mattar GP, Haddad GG, Goncalves AS, Miguel AQC, Guilhoto LM, Zaman S, Holland AJ, de Campos Bottino CM, Hoexter MQ. Frontal - subcortical behaviors during Alzheimer's disease in individuals with Down syndrome [J]. *Neurobiol Aging*, 2019, 78:186-194.

(收稿日期:2020-09-02)

(本文编辑:彭一帆)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国现代神经疾病杂志》编辑部关于稿件图表格式的要求

《中国现代神经疾病杂志》编辑部对来稿中的图表一律以其在正文中出现的先后次序连续编码。每幅图表应冠以图(表)题,并配以英文图(表)题目。图中内容采用中英文对照形式。说明性资料应以中英文对照格式置于图(表)下方注释中。

1. 表格 采用三横线表(顶线、表头线、底线)格式,如遇有合计和统计学处理内容(如 t 值、 P 值等),则在此行上面加一条分界横线;应使表中每一列数据的单位相同,有效位数一致。

2. 图片 (1)以计算机制图者应提供单张的原始图片(无箭头、无图号),以图形文件格式(.jpg)Email至编辑部(xdsjbbzz@263.net.cn)。(2)照片图要求有良好的清晰度和对比度,提供单张的原始图片(无箭头、无图号),以图形文件格式(.jpg)Email至编辑部。图中需标注的符号(包括箭头)请另纸标明,并注明图号及图的上下方向。(3)大体标本照片务必在图内有尺度标记。(4)病理图请提供单张的原始图片(无箭头、无图号),大小 8 cm × 6 cm,分辨率 300 dpi,以图形文件格式(.tif)Email至编辑部,并请另纸注明染色方法和放大倍数。