

·综述·

脑小血管病伴淡漠研究进展

曾慧钊* 李浩* 李金标* 崔立谦*[✉] 范玉华*

【摘要】 淡漠是脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)常见的神经精神症状,可导致患者生活质量下降,致残率增加、自杀率升高以及照顾者负担加重。然而,CSVD伴淡漠的诊治未被充分认识并且被严重低估。本文对CSVD伴淡漠的概念、流行病学特征、神经影像机制、评估与诊断、与抑郁和认知功能的关系、治疗等进行综述。已有研究显示CSVD伴淡漠的发生机制可能涉及前额叶-基底神经节环路的白质纤维损害以及脑网络功能障碍;CSVD伴淡漠参与介导认知功能损害,而不是由抑郁介导,且淡漠可能增加痴呆的发生风险;多巴胺类药物及神经调控技术在CSVD伴淡漠的治疗中具备前景。

【关键词】 脑小血管病 淡漠 抑郁 神经影像 认知功能 多巴胺类药物 神经调节技术 重复经颅磁刺激

【中图分类号】 R743

【文献标识码】 A

Progress in small cerebral small vessel disease with apathy. ZENG Huixing, LI Hao, LI Jinbiao, CUI Liqian, FAN Yuhua. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University; Guangdong Provincial Key Laboratory of Diagnosis and Treatment of Major Neurological Diseases; National Key Clinical Department and Key Discipline of Neurology, Guangzhou 510080, China. Tel: 020-87755766.

【Abstract】 Apathy is a common neuropsychiatric symptoms in cerebral small vessel disease (CSVD), which may lead to poor quality of life, high disability and suicide rates, and high burdens for relatives. However, CSVD with apathy is seriously underrecognized. This paper reviews the concept, epidemiology, neuroimaging mechanism, assessment and diagnosis, relationship with depression and cognitive function, and treatment of apathy in patients with CSVD. It has been concluded that apathy may be related to the damage of white matter fibers in the prefrontal basal ganglia circuit and the dysfunction of brain network. Moreover, apathy leads to cognitive impairment, increasing the occurrence of dementia. For the treatment of apathy in CSVD, dopaminergic drugs and neuromodulation techniques are promising.

【Key words】 Cerebral small vessel disease Apathy Depression Neuroimaging mechanism Cognitive function Dopaminergic drugs Neuromodulation techniques rTMS

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)指各种病因影响脑内小动静脉等所致临床、影像、病理综合征^[1-2],临床主要依靠近期皮质下小梗死(recent small subcortical infarct, RSSI)、推测为血管源性的腔隙(lacunar infarction, LI)、推测为血管源性的脑白质高信号(white matter hyperintensity, WMH)、血管周围间隙(perivascular space, PVS)、脑微出血(cerebral microbleed, CMB)等影像学特征进行诊

断^[3-4]。CSVD临床表现包括急性卒中症状、慢性认知功能下降、步态障碍以及神经精神症状等。淡漠作为与CSVD相关的常见神经精神症状之一受到越来越多的关注^[5]。淡漠可导致患者生活质量下降,致残率增加、自杀率升高以及照顾者负担加重,也是认知功能下降与痴呆转化的重要危险因素^[6-7]。然而CSVD伴淡漠的诊治未被充分认识。本文根据近期研究进展,对CSVD伴淡漠的诊治进行综述。

1 淡漠的概念

早期研究认为淡漠仅仅是神经精神疾病中的一种症状^[8],是疾病导致的某种亚型人格改变。后续研究定义淡漠是涉及多维度症状的神经精神综合征,是指动机缺乏导致

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2023.03.010

* 中山大学附属第一医院神经科,广东省重大神经疾病诊治研究重点实验室,国家临床重点专科和国家重点学科(广州 510080)

[✉] 通信作者(E-mail:cuiliqian@mail.sysu.edu.cn)

目标导向性行为、认知功能以及情感反应的减弱甚至消失^[9]。淡漠不仅见于精神疾病,如重度抑郁症、精神分裂症,也可继发于神经系统疾病,如阿尔茨海默病、帕金森病、卒中中等^[10]。此外,抗抑郁药物如选择性5-HT再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)也可能诱发淡漠^[11]。

2 脑小血管病伴淡漠的发生率

目前研究报告的CSVD伴淡漠发生率在17.4%~52.0%,波动范围较大,可能与淡漠判断标准、样本量以及研究人群的选择有关。依据老年抑郁量表(geriatric depression scale, GDS)中淡漠因子评估CSVD患者的研究发现,52.0%患者存在淡漠^[5];而以淡漠评估量表(aphathy evaluation scale, AES-C)得分34分为界值,在331例CSVD患者中发现17.4%的患者存在淡漠^[12]。此外,国内研究发现CSVD淡漠患病率为37.33%,且大多数在认知-行为方面表现出目标导向活动的减少(78.57%),其次是社交互动(64.28%)和情绪(51.78%)障碍^[13]。总体而言,脑小血管病伴淡漠的发生率处于较高水平。

3 脑小血管病伴淡漠的神经影像机制

现有研究证实CSVD中WMH、LI与淡漠密切相关,而RSSI、CMB、PVS等影像学标志与淡漠的关系仍有待探索。一项研究将皮层脑梗死、多发脑梗死、皮层下脑梗死患者伴淡漠的情况进行对比,发现皮层下脑梗死患者的淡漠发生率更高^[14]。存在深部白质LI患者的淡漠评分是不存在LI患者的1.7倍^[15],合并WMH患者出现淡漠的风险是未合并WMH患者的1.62倍^[16]。一项汇总4081例CSVD患者的meta分析显示WMH越严重,淡漠发生风险越高^[5]。弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)研究提示CSVD伴淡漠患者存在胼胝体、前扣带回区域的部分各向异性(fractional anisotropy, FA)值降低^[5]。基于DTI成像的脑网络研究也发现CSVD伴淡漠与奖赏网络以及全脑网络的连接效率下降相关^[12, 17]。目前CSVD中小血管病变与淡漠相关的理论模型主要有两个:前额叶-基底节环路假说与脑网络损伤假说。

3.1 前额叶-基底节环路假说 该假说认为前额叶-基底节环路调控目标导向性行为,而皮层下小血管病变可以损伤该环路的白质纤维,直接导致淡漠^[18]。

3.2 脑网络损伤模型假说 该假说认为CSVD患者中小血管病变可以引起脑网络功能障碍而导致淡漠。局部病变(比

如LI)位于淡漠相关网络中的关键节点时造成节点效率下降与网络功能障碍,弥漫性病变(比如WMH)广泛性损失白质纤维连接,导致相应脑网络连接效率下降^[19]。此外,在跨神经元变性的作用下,白质纤维束损伤可以导致相连皮质萎缩,累及淡漠相关脑区时也可表现为淡漠^[19-20]。

近来有研究从病因学角度提出“血管性淡漠”的假说,认为CSVD相关因素如心血管疾病、高血压、WMH、CMB等,与淡漠的发生有关,但这一术语的提法目前存在一定争议^[21]。

4 淡漠综合症的评估与诊断

4.1 淡漠综合征评估

4.1.1 量表评估 分为单维度淡漠评估量表和多维度淡漠评估量表^[22]。前者包括AES、神经精神症状问卷(neuropsychiatric inventory, NPI)及GDS等。AES包括自我报告(AES-S)、亲属或护理人员报告(AES-I)、临床医师报告(AES-C)3个版本,总分0~72分,分值越高说明淡漠程度越严重,但AES没有明确的参考值。NPI总分为0~12分,分值越高代表淡漠越严重,临界值常被定为3~4分。GDS虽然是抑郁评估量表,但近年来也被应用于评估淡漠及二者的对比分析,GDS-3A^[23]是GDS-15的淡漠分量表,灵敏度、特异度较高,可作为筛查老年人淡漠的有效工具。有研究将15种淡漠评估量表进行比较分析,认为AES与NPI可靠性较高^[23]。多维度淡漠评估量表有淡漠症状评估量表(aphathy inventory, AI)、里尔淡漠症状评估量表(Lille apathy rating scale, LARS)、维度淡漠分级量表(dimensional apathy scale, DAS)等。AI将淡漠分为情绪迟钝、缺乏主动性、缺乏兴趣3个维度,LARS分为好奇心、情绪反应、启动行为和自我意识4个维度,DAS则分为认知、情感、行为3个维度。单维度评估量表具有特异性,而多维度评估量表具有全面性,且能有效区分淡漠与抑郁症状,在临床中可根据实际情况选择恰当的评估工具^[22]。

4.1.2 客观评估 有学者认为淡漠评估量表临界值的确定缺乏客观依据,影响淡漠诊断的准确性^[24],因此,数字技术被引入到淡漠的评估中。穿戴式电子设备(如体动仪、红外线感应装置、追踪技术等)可通过记录患者的行为活动能力等指标间接反映淡漠水平,活动指数越低,可能表明淡漠越严重。但这类评估方法仍处于起步研究阶段,尚未引入临床实践^[25]。此外,兴趣游戏在神经认知功能障碍患者的淡漠评估中具备前景,其可以量化和识别患者的兴趣,辨别是否存在淡漠^[26]。

4.2 淡漠综合征诊断 2008年欧洲精神病学协会首次制定了淡漠综合征的诊断标准,提出患者在行为、认知和情绪中的任意两个领域表现出动机减弱的症状,且症状持续时间>4周,造成日常功能受损时可以诊断为淡漠综合征^[27]。但在临床与研究中发现,“动机减弱”作为一种内在的心理活动,难以被客观衡量^[18]。因此,后续研究逐渐提出将情感反应的钝化(反应时间延长)与扁平化(情感波动减弱)或者目的性行为的数量变化作为淡漠的评估指标^[18]。此外,社交功能损害也是淡漠的重要临床表现之一^[28]。在此基础上,相关领域专家小组对诊断标准进行了修订^[29]:①观察指标从“动机减弱”变更为目标导向性行为的减少;②三个症状维度从认知、行为、情感变更为社交、情感、认知-行为。我国学者已将此诊断标准翻译成中文版^[30]。

此外,2019年国际中枢神经系统临床试验和方法学会淡漠工作组针对神经认知功能障碍中淡漠制定了诊断标准共识,与上述诊断标准不同的是社交维度未能纳入该诊断标准,因为淡漠工作组认为没有足够的证据支持社交维度是该类患者的独立领域^[31]。因此,对于CSVD合并认知功能障碍的患者,诊断淡漠需注意诊断标准的选择。

4.3 淡漠综合征分型 淡漠综合征的分型尚无统一标准。有研究在理论上假设前额叶-基底节环路的不同部位损伤可表现为不同的临床特征,据此可将淡漠分为情绪型、认知型、行为(自动激活)型^[18]。情绪型主要累及眶内侧前额叶、腹侧纹状体区域,表现为情感反应迟钝、奖赏敏感性降低;认知型主要累及背外侧前额叶、基底节背侧联合区域,表现为执行功能以及认知反应下降;行为(自动激活)型患者主要累及包括尾状核与内侧苍白球在内的基底节联络区与边缘区,表现为自主活动减少,被问及时常诉思想空虚,但症状可被外界强烈刺激短暂逆转。

淡漠的病变部位还涉及前额叶-基底节环路区域外的顶叶外侧皮质^[32],这类患者同样表现为目标导向性行为减少,其潜在机制是内在需求向外部行动的转化过程受阻,被认为是另一种亚型(自愿型)^[33]。然而有研究指出血管类病变伴淡漠患者的病灶部位与其症状并无明显的一致性^[34],与其理论假设并不相符。

5 淡漠与抑郁及认知功能关系

淡漠与抑郁有相互重叠的特征,如愉悦感和精力减弱,但二者不同,区分二者在临床工作中十分重要。

5.1 淡漠与抑郁的区别 在CVSD中,淡漠更常见,抑郁并不多见。淡漠主要是一种中性心境,更多为“动机障碍”,而抑

郁更多是负性心境,多呈现各种消极情绪,有明显情感上的痛苦,为“情绪障碍”。在轻度认知功能障碍患者中,淡漠症状和决策能力^[35]、语言流畅度^[36]相关,而抑郁症状和即时记忆、延时记忆相关^[36]。淡漠和抑郁的评估量表有所不同。二者的神经机制亦不相同,可根据白质微观结构和功能的相对关系来区分。

抑郁的药物治疗通常为SSRI、5-羟色胺与去甲肾上腺素再摄取抑制剂、三环类抗抑郁药,而淡漠的药物治疗仍处于探索阶段。需要注意的是,SSRI可能导致淡漠的发生与恶化。2020年一项有关SSRI相关淡漠的横断面研究表明,接受SSRI治疗的患者比未服用SSRI的患者具有更高的淡漠评分^[11]。但是,SSRI相关的淡漠症状可逆转,当停药或降低剂量时,淡漠评分显著改善^[37]。因此在临床实践中需谨慎选择药物。

5.2 脑小血管病伴淡漠、抑郁与认知功能的关系 CSVD是血管性认知功能障碍的主要原因,所致的皮质下型占40%~60%^[38]。近年来众多研究证据表明,淡漠参与介导CSVD的认知功能损伤,而并非由抑郁介导。2017年一项研究纳入了196例CSVD患者与300名正常对照,发现淡漠严重程度与执行功能/信息处理速度、记忆/定向能力呈负相关,而抑郁严重程度与认知功能损伤无关^[6]。2020年一项研究同时在两个独立的CSVD前瞻性队列中评估了淡漠、抑郁与全因性痴呆的关系^[7],最终进展为痴呆患者的淡漠评分高于非痴呆患者,且淡漠评分可以预测痴呆转化,淡漠进展也导致全因性痴呆风险增加,而两组患者的抑郁评分差异无统计学意义。2020年夏振西等^[39]研究提出CSVD患者淡漠严重程度与WMH严重程度及认知功能均呈正相关,与抑郁无明显相关。值得注意的是,多数抑郁评估量表包括淡漠的评估内容,上述研究采用因子分析的方法对量表进行了调整,使淡漠与抑郁的评估独立进行,避免二者作为混杂因素相互干扰。

CVSD伴淡漠与认知功能损害存在相关性,且可能增加痴呆的发生。因此,早期识别淡漠可为尽早识别及预防痴呆提供临床指导价值。

6 脑小血管病伴淡漠的治疗

目前关于CSVD伴淡漠的治疗缺乏高级别的研究证据支持,且没有针对CSVD患者淡漠的药物治疗试验,而针对神经系统变性疾病患者淡漠的药物治疗试验正在进行。小样本的临床研究以及病例报告初步显示,以多巴胺能药物、胆碱能药物为主的药物治疗以及神经调控技术、运动行为治

疗等非药物手段对淡漠有一定疗效。

6.1 药物治疗 多巴胺依赖的奖赏敏感性降低与动机缺陷是淡漠发生发展的重要基础^[40]。因此,改善多巴胺水平可能是淡漠治疗的潜在靶点。多巴胺受体激动剂(如吡贝地尔)可以一定程度改善淡漠,这已在帕金森病患者中得到验证^[41]。哌醋甲酯作为另一种针对该环路的药物近年来受到了更多的关注。哌醋甲酯既往用于治疗注意缺陷多动障碍,但具体机制尚不清楚,近年来因其部分改善淡漠症状而受到关注,推测其通过增强去甲肾上腺素的作用,或阻断多巴胺转运蛋白以增加纹状体中细胞外突触间隙的多巴胺浓度,来改善动机及相关行为^[42]。

此外,胆碱能系统功能障碍也与淡漠的发生发展密切相关。应用胆碱酶抑制剂的研究发现其可轻微降低神经系统变性患者的淡漠评分^[43]。其他药物如奈非西坦^[44]、莫达非尼^[45]等也有证据表明对淡漠有效,但研究结果尚存争议。目前,尚没有一种药物在淡漠的治疗中具有显著优势,因此针对CSVD伴淡漠的临床药物还有待更具说服力的研究。

6.2 非药物治疗 神经调控技术是一类非侵入性脑刺激技术。目前认为CSVD伴淡漠患者存在脑网络失连接以及功能障碍^[19]。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)可以调节神经元电活动,在长时程增强效应的作用下改变突触可塑性,从而诱导中断后脑网络的重连接^[46]。两项RCT研究分别评估rTMS在卒中后淡漠与阿尔茨海默病伴淡漠患者中的疗效。研究纳入13例卒中后淡漠患者,采用高频rTMS同时刺激左右内侧前额叶,发现rTMS治疗组患者的淡漠改善程度显著高于安慰剂组^[47]。另一项研究纳入20例阿尔茨海默病伴淡漠患者,采用高频rTMS刺激左侧前额叶,发现rTMS治疗组患者的AES-C评分平均下降11.0分,安慰剂组则无明显变化^[48]。2022年一项meta分析表明rTMS改善中枢神经系统器质性疾病患者的淡漠更具优势^[49]。经颅电刺激(cranial electrical stimulation, CES)是另一种非药物干预手段,可诱导突触可塑性改变及神经递质水平变化。目前使用CES治疗淡漠的研究较少,且未有研究将其应用于CSVD患者。2022年一项RCT研究表明,双侧前额叶经颅直流电刺激可有效改善精神分裂症患者的淡漠^[50]。我们推测神经调控技术治疗CSVD伴淡漠是可行的,但需要更多研究以证实。

运动疗法、正念训练、音乐干预等手段对淡漠具有一定的疗效^[51]。这类治疗方法可以通过改善患者所处环境和增加社交活动等方式发挥作用,尤其适用于认知和交流能力尚保留的患者。信息技术(information and communica-

tion technologies, ICT)干预是一种新兴治疗手段,包括虚拟现实、严肃游戏(训练认知或体能的电子游戏)、社交机器人等。与传统治疗方法相比,ICT干预更容易提高兴趣、增加动机、减少孤独感、改善情绪状态^[51]。

7 总结

综上所述,情感淡漠是CSVD中常见的神经精神症状,参与介导患者的认知功能损害,尽早识别淡漠可能对预防痴呆进展有临床意义。目前对于CSVD伴淡漠的发生机制尚未完全澄清,可能与前额叶-基底神经节环路异常以及脑网络功能障碍相关。同时,鉴于CSVD的异质性,根据CSVD的不同亚型开展相关神经影像机制的研究也具有重要意义。另一方面,CSVD伴淡漠的治疗缺乏共识,多巴胺类药物及神经调控技术具备治疗前景,今后可能需要积极开展多中心、随机、对照研究,明确CSVD伴淡漠的发病机制,寻找可靠有效的治疗方案。

参 考 文 献

- [1] 中国研究型医院学会脑小血管病专业委员会《中国脑小血管病诊治专家共识2021》编写组. 中国脑小血管病诊治专家共识2021[J]. 中国卒中杂志, 2021, 16(7): 716-726.
- [2] 陆正齐. 炎症、免疫与脑血管病的研究进展[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2021, 42(1): 11-16.
- [3] WARDLAW J M, SMITH E E, BIESELS G J, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(8): 822-838.
- [4] 王艳, 李艳芳, 杨可敏, 等. 卒中后认知障碍与软脑膜侧支循环的代偿程度及静脉溶栓治疗的相关性分析[J]. 重庆医科大学学报, 2022, 47(7): 796-801.
- [5] CLANCY U, GILMARTIN D, JOCHEMS A C C, et al. Neuropsychiatric symptoms associated with cerebral small vessel disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Psychiatry, 2021, 8(3): 225-236.
- [6] LOHNER V, BROOKES R L, HOLLOCKS M J, et al. Apathy, but not depression, is associated with executive dysfunction in cerebral small vessel disease[J]. PLoS One, 2017, 12(5): e0176943.
- [7] TAY J, MORRIS R G, TULADHAR A M, et al. Apathy, but not depression, predicts all-cause dementia in cerebral small vessel disease[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2020, 91(9): 953-959.
- [8] BOGART K R. Is apathy a valid and meaningful symptom or syndrome in Parkinson's disease? A critical review[J]. Health

- Psychol, 2011, 30(4): 386–400.
- [9] CHONG T T. Definition: Apathy[J]. Cortex, 2020, 128: 326–327.
- [10] HUSAIN M, ROISER J P. Neuroscience of apathy and anhedonia: a transdiagnostic approach[J]. Nat Rev Neurosci, 2018, 19(8): 470–484.
- [11] PADALA P R, PADALA K P, MAJAGI A S, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors-associated apathy syndrome: A cross sectional study[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(33): e21497.
- [12] TAY J, TULADHAR A M, HOLLOCKS M J, et al. Apathy is associated with large-scale white matter network disruption in small vessel disease[J]. Neurology, 2019, 92(11): e1157–e1167.
- [13] ZHÀO H, LIU Y, XIA Z, et al. Diagnosis and Assessment of Apathy in Elderly Chinese Patients With Cerebral Small Vessel Disease[J]. Front Psychiatry, 2021, 12: 688685.
- [14] GUPTA M, DASGUPTA A, KHWAJA G A, et al. Behavioural and psychological symptoms in poststroke vascular cognitive impairment[J]. Behav Neurol, 2014, 2014: 430128.
- [15] GROOL A M, VAN DER GRAAF Y, MALI W P, et al. Location and progression of cerebral small-vessel disease and atrophy, and depressive symptom profiles: the Second Manifestations of ARterial disease (SMART)-Medea study[J]. Psychol Med, 2012, 42(2): 359–370.
- [16] YAO H, TAKASHIMA Y, ARAKI Y, et al. Leisure-Time Physical Inactivity Associated with Vascular Depression or Apathy in Community-Dwelling Elderly Subjects: The Sefuri Study[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2015, 24(11): 2625–2631.
- [17] LISIECKA-FORD D M, TOZER D J, MORRIS R G, et al. Involvement of the reward network is associated with apathy in cerebral small vessel disease[J]. J Affect Disord, 2018, 232: 116–121.
- [18] LEVY R, DUBOIS B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits[J]. Cereb Cortex, 2006, 16(7): 916–928.
- [19] TAY J, LISIECKA-FORD D M, HOLLOCKS M J, et al. Network neuroscience of apathy in cerebrovascular disease[J]. Prog Neurobiol, 2020, 188: 101785.
- [20] LAMBERT C, BENJAMIN P, ZEESTRATEN E, et al. Longitudinal patterns of leukoaraiosis and brain atrophy in symptomatic small vessel disease[J]. Brain, 2016, 139(Pt 4): 1136–1151.
- [21] WOUTS L, MARIJNISSEN R M, OUDE VOSHAAR R C, et al. Strengths and Weaknesses of the Vascular Apathy Hypothesis: A Narrative Review[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2023, 31(3): 183–194.
- [22] 杨思, 宁丽, 吴佳芸. 痴呆患者情感淡漠评估工具的研究进展[J]. 中国护理管理, 2021, 21(6): 946–951.
- [23] BERTENS A S, MOONEN J E, DE WAAL M W, et al. Validity of the three apathy items of the Geriatric Depression Scale (GDS-3A) in measuring apathy in older persons[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2017, 32(4): 421–428.
- [24] CONNOR D J, SABBAGH M N, CUMMINGS J L. Comment on administration and scoring of the Neuropsychiatric Inventory in clinical trials[J]. Alzheimers Dement, 2008, 4(6): 390–394.
- [25] KÖNIG A, AALTEN P, VERHEY F, et al. A review of current information and communication technologies: can they be used to assess apathy?[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2014, 29(4): 345–358.
- [26] ZEGHARI R, MANERA V, FABRE R, et al. The "Interest Game": A Ludic Application to Improve Apathy Assessment in Patients with Neurocognitive Disorders [J]. J Alzheimers Dis, 2020, 74(2): 669–677.
- [27] ROBERT P, ONYIKE C U, LEENTJENS A F, et al. Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders[J]. Eur Psychiatry, 2009, 24(2): 98–104.
- [28] ANG Y S, LOCKWOOD P, APPS M A, et al. Distinct Subtypes of Apathy Revealed by the Apathy Motivation Index[J]. PLoS One, 2017, 12(1): e0169938.
- [29] ROBERT P, LANCTÔT K L, AGÜERA-ORTIZ L, et al. Is it time to revise the diagnostic criteria for apathy in brain disorders? The 2018 international consensus group[J]. Eur Psychiatry, 2018, 54: 71–76.
- [30] 王少朋, 赵弘轶, 王诺, 等. 卒中后淡漠综合征的研究进展[J]. 中国脑血管病杂志, 2019, 16(4): 207–212.
- [31] MILLER D S, ROBERT P, ERESHEFSKY L, et al. Diagnostic criteria for apathy in neurocognitive disorders[J]. Alzheimers Dement, 2021, 17(12): 1892–1904.
- [32] KOS C, VAN TOL M J, MARSMAN J B, et al. Neural correlates of apathy in patients with neurodegenerative disorders, acquired brain injury, and psychiatric disorders[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2016, 69: 381–401.
- [33] TUMATI S, MARTENS S, DE JONG B M, et al. Lateral parietal cortex in the generation of behavior: Implications for apathy[J]. Prog Neurobiol, 2019, 175: 20–34.
- [34] DOUVEN E, KÖHLER S, RODRIGUEZ M M F, et al. Imaging Markers of Post-Stroke Depression and Apathy: a Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Neuropsychol Rev, 2017, 27(3): 202–219.
- [35] BAYARD S, JACUS J P, RAFFARD S, et al. Apathy and

- emotion-based decision-making in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Behav Neurol*, 2014, 2014: 231469.
- [36] JOHNSON J K, GROSS A L, PA J, et al. Longitudinal change in neuropsychological performance using latent growth models: a study of mild cognitive impairment[J]. *Brain Imaging Behav*, 2012, 6(4): 540-550.
- [37] PADALA P R, PADALA K P, MONGA V, et al. Reversal of SSRI-associated apathy syndrome by discontinuation of therapy [J]. *Ann Pharmacother*, 2012, 46(3): e8.
- [38] WALLIN A, ROMÁN G C, ESIRI M, et al. Update on Vascular Cognitive Impairment Associated with Subcortical Small-Vessel Disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 62(3): 1417-1441.
- [39] 夏振西, 黄敏莹, 赵弘轶, 等. 脑小血管病患者淡漠综合征的临床评定[J]. *中国卒中杂志*, 2020, 15(4): 354-359.
- [40] LE HERON C, MANOHAR S, PLANT O, et al. Dysfunctional effort-based decision-making underlies apathy in genetic cerebral small vessel disease[J]. *Brain*, 2018, 141(11): 3193-3210.
- [41] THOBOIS S, LHOMMÉE E, KLINGER H, et al. Parkinsonian apathy responds to dopaminergic stimulation of D2/D3 receptors with piribedil[J]. *Brain*, 2013, 136(Pt 5): 1568-1577.
- [42] VAN DYCK C H, ARNSTEN A F T, PADALA P R, et al. Neurobiologic Rationale for Treatment of Apathy in Alzheimer's Disease With Methylphenidate[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2021, 29(1): 51-62.
- [43] DEVOS D, MOREAU C, MALTÊTE D, et al. Rivastigmine in apathetic but dementia and depression-free patients with Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised clinical trial[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85(6): 668-674.
- [44] STARKSTEIN S E, BROCKMAN S, HATCH K K, et al. A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Efficacy Study of Nefiracetam to Treat Poststroke Apathy[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(5): 1119-1127.
- [45] LANCTÔT K L, AGÜERA-ORTIZ L, BRODATY H, et al. Apathy associated with neurocognitive disorders: Recent progress and future directions[J]. *Alzheimers Dement*, 2017, 13(1): 84-100.
- [46] LEFAUCHEUR J P, ALEMAN A, BAEKEN C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018)[J]. *Clin Neurophysiol*, 2020, 131(2): 474-528.
- [47] SASAKI N, HARA T, YAMADA N, et al. The Efficacy of High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Improving Apathy in Chronic Stroke Patients[J]. *Eur Neurol*, 2017, 78(1-2): 28-32.
- [48] PADALA P R, BOOZER E M, LENSING S Y, et al. Neuromodulation for Apathy in Alzheimer's Disease: A Double-Blind, Randomized, Sham-Controlled Pilot Study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 77(4): 1483-1493.
- [49] TAN S, LIN X, LIU Z, et al. Non-pharmacological intervention effects on apathy caused by central nervous system organic diseases: A network meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(35): e30467.
- [50] LISONI J, BALDACCI G, NIBBIO G, et al. Effects of bilateral, bipolar-nonbalanced, frontal transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on negative symptoms and neurocognition in a sample of patients living with schizophrenia: Results of a randomized double-blind sham-controlled trial[J]. *J Psychiatr Res*, 2022, 155: 430-442.
- [51] MANERA V, ABRAHAMS S, AGÜERA-ORTIZ L, et al. Recommendations for the Nonpharmacological Treatment of Apathy in Brain Disorders [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2020, 28(4): 410-420.

(收稿日期:2022-06-24)

(责任编辑:肖雅妮)