

## 脑小血管病淡漠的研究现状

谢鸿阳 赵弘轶 夏翠俏 黄勇华

100700 北京,解放军总医院神经内科

通信作者:黄勇华, Email: huangyh@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.12.011

**【摘要】** 淡漠是以动机丧失为主要特征的一种严重危害身心健康的疾病。近年来研究发现,脑小血管病患者中淡漠的发生比例很高,严重影响患者的日常工作及生活。因脑小血管病淡漠发病过程和机制不明确,缺乏有效的治疗方式,近年来已成为研究的热点。现就淡漠的评估方法、脑小血管病患者淡漠的研究现状及治疗进行综述,以期更好地理解并干预脑小血管病患者的淡漠症状。

**【关键词】** 脑小血管病; 淡漠; 机制; 治疗; 综述

**基金项目:** 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金(320.6750.18456)

**Progress in apathy cerebral small vessel disease** Xie Hongyang, Zhao Hongyi, Xia Cuiqiao, Huang Yonghua  
Department of Neurology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100700, China  
Corresponding author: Huang Yonghua, Email: huangyh@163.com

**【Abstract】** Apathy is characterized by loss of motivation. It is a major disease that seriously endangers physical and mental health. Recent investigations have exhibited the high prevalence of apathy, which severely impacted daily work and life of patients with cerebral vessel disease. The specific process and mechanism of apathy are still unclear and the treatment of apathy is ineffective, so apathy of cerebral vessel disease has gradually become a hotspot. This article reviews the method of evaluation, progress and treatment of apathy in patients with cerebral vessel disease, in order to understand and intervene the symptoms of apathy better.

**【Key words】** Cerebral small vessel disease; Apathy; Mechanism; Treatment; Review

**Fund program:** Special fund for clinical research of Wu Jieping Medical Foundation (320.6750.18456)

淡漠一词从词源上看源于希腊语“pathos”,意思是失去激情。早在1991年就有学者对淡漠做出描述:主要表现为动机丧失综合征,但不能归因于情感异常、智能损害或意识水平下降等原因<sup>[1]</sup>。随着对淡漠研究的不断加深,将淡漠单纯定义为“动机障碍”受到了部分学者质疑,因为动机往往是对内心状态的心理学解释,很难去客观评价<sup>[2]</sup>。近年来更倾向于从行为障碍、认知活动减退以及情感障碍等3个维度描述淡漠的概念。

为协助临床工作,2018年专家修订了淡漠的诊断及治疗指南<sup>[3]</sup>。指南对淡漠诊断标准主要做了如下修订:(1)术语“动机”被“目标导向”所取代,与动机相比,目标导向更容易观察和描述;(2)临床实践中,很难将认知缺陷与行为缺陷分开,因为两者都可观察到活动减少,故将目标导向性行为与认知障碍列为同一维度症状;(3)越来越多的研究证实,社会交流能力受损是淡漠患者的重要临床表现<sup>[4-8]</sup>,

为此新增社会交流维度评价淡漠;(4)将因重大环境变化或重大事件所造成的类似淡漠的症状,如社会孤立、情感迟钝、自闭等,予以排除。

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是各种病因影响脑内小动脉及其远端分支、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉所导致的一系列临床、影像、病理综合征。磁共振成像(MRI)中主要表现为近期皮层下小梗死、推测为血管源性的腔隙、推测为血管源性脑白质高信号、血管周围间隙、脑微出血和脑萎缩<sup>[9-10]</sup>。我国CSVD患者发病率显著增高,部分文献报道脑白质高信号在社区老年人中患病率高达65.4%~72.1%<sup>[11]</sup>。早期临床表现多样,症状不典型,随着疾病进展,逐渐出现认知功能障碍、情感障碍等<sup>[12]</sup>,给患者及陪护者造成了极大负担。

许多研究指出淡漠是CSVD患者的主要精神症状之一<sup>[13-15]</sup>。近年来部分研究甚至发现,淡漠可能是CSVD患者最早期的临床表现,并对认知功能改

变及疾病转归起到重要预测作用。现对淡漠的概念、CSVD患者淡漠的临床研究进展及治疗进行综述,以期更好地理解并及早干预CSVD患者的淡漠症状。

## 一、淡漠的评估

### (一)淡漠的评定量表

1. 淡漠评估量表(Apathy Evaluation Scale, AES): 该量表1991年由Marin<sup>[1]</sup>最先使用,分为18个项目,全面评估患者认知、行为、情感等方面。该量表包括自我报告(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。该量表没有明确的参考值,各研究定义范围从30~41.5分不等<sup>[16-17]</sup>。一项针对3个版本量表之间的分析指出<sup>[17]</sup>AES-I具有最高的灵敏度以及最强的阳性和阴性预测值。

2. 神经精神量表(Neuropsychiatric Inventory, NPI): 1994年由Cummings等<sup>[18]</sup>制定,为综合性量表,其中淡漠评定部分包括1个筛查问题及8个评估问题,总分为0~12分,分值越高表明情感淡漠越严重,临界值常被定为3~4分。部分临床研究表明,经治疗评分值降幅超过3分或30%被认为淡漠症状改善<sup>[19]</sup>。

3. 老年人抑郁量表(Geriatric Depression Scale, GDS): 1982年Yesavage等<sup>[20]</sup>设计了GDS量表,主要用于诊断和评估抑郁。但早在2004年Adams等<sup>[21]</sup>就发现量表中“更喜欢呆在家里”等6个条目评估淡漠有着更好的效度。2015年Hollocks等<sup>[15]</sup>最先将该量表应用于CSVD患者淡漠的评估,并证实有着较高的信度。考虑到认知功能对评估造成的影响,近年来在评估抑郁的24个条目中剔除了考察记忆的条目,缩减为23条,形成了常用于CSVD患者淡漠评估的GDS量表<sup>[22]</sup>。该量表在CSVD患者的研究中应用广泛,在评估淡漠的同时可以了解患者抑郁水平,方便研究中将两者关系进行对比分析。

用来评估淡漠的量表还包括淡漠量表(AI)、额叶系统行为量表(FrSBe),以及专门评估帕金森病患者淡漠水平的里尔淡漠评定量表(LARS),评估阿尔茨海默病患者淡漠水平的淡漠访谈和评价量表(DAIR)等。

### (二)淡漠的客观评价

许多学者认为淡漠评定量表临界值的确定缺乏客观依据<sup>[23]</sup>,这将影响淡漠诊断的准确性。为提供更为准确的客观标准,数字技术被引入淡漠的评估中<sup>[24]</sup>。通过运动传感器捕捉以及图像和音频后处

理,可以在真实条件下还原患者的日常行为,有助于早发现亚临床水平的淡漠。同样,数字技术还可以为我们提供额外的辅助信息,进一步提升相关量表的敏感性。

体动仪是目前常用的客观评价工具。Van Someren等<sup>[25]</sup>已经证实,它是健康老年人、阿尔茨海默病及帕金森病患者在自然条件下活动异常的重要评估工具。佩戴过程中持续异常的低水平活动,可能为淡漠的诊断提供重要依据,其活动指数越低,可能意味着淡漠的严重程度越高。David等<sup>[26]</sup>在阿尔茨海默病患者中证实了上述观点,他们发现NPI淡漠评分与平均活动指数呈负相关。但在CSVD患者中尚无探讨平均活动指数减低与淡漠评分之间相关性的研究。

其他数字技术包括视频识别、红外线感应装置、追踪技术等<sup>[27]</sup>,这些技术最初并非为评估淡漠而设计的,但在实际操作过程中可以客观评估检测者的日常活动,为淡漠的诊断提供了潜在的客观依据。

## 二、CSVD淡漠的影像研究

近年来随着影像学技术的兴起,CSVD患者淡漠的脑网络结构变化得到了越来越多的关注。根据部分文献报道,CSVD与较高水平的淡漠和抑郁相关,通常是由于对情绪调节至关重要的皮质-皮质下通路中断所致<sup>[28]</sup>。而这种机制,为应用DTI技术评估淡漠提供了重要依据。

目前关于CSVD患者抑郁的网络研究较多,主要发现胼胝体体部及膝部、右侧前扣带回、双侧额枕下束、钩状束和放射冠中各向异性分数(FA)值减少<sup>[29]</sup>。考虑到淡漠和抑郁有着相似的临床表现,因此推测这些区域可能与淡漠的形成也有一定关联,部分研究针对这些连接束进行了系统分析。Hollocks等<sup>[15]</sup>应用SCANS队列并进行了扩充,共纳入120例CSVD患者,同时匹配了300例对照组。通过建立结构方程模型,探索淡漠、抑郁、认知功能、平均扩散率(MD)值及FA值之间的相互关联。发现FA值及MD值是更高水平的淡漠、更差认知功能的预测因子,与抑郁无明显相关性。为进一步明确特定认知领域对结构方程的影响,将执行功能、记忆和处理速度分别单独建立结构方程模型分析,上述结论并未发生改变。该研究还发现在控制抑郁因素后,FA值及MD值变化主要集中在前脑区域如双侧辅助运动前区、前扣带回、胼胝体、穹窿、钩状/下额枕束、丘脑前辐射(包括部分外囊前肢),也包括部分顶叶和颞叶。上述部位受累表明边缘-皮质-丘脑-

纹状体环路参与了CSVD患者的淡漠。但既往文献报道,这些区域与处理速度也密切相关<sup>[30]</sup>。控制处理速度后,上述结论未发生明显变化,因此证实该环路参与了淡漠的发生。参与淡漠的网络结构与某些认知功能,如处理速度、执行功能等存在重叠,因此作者推测淡漠可能不是痴呆的危险因素,而是脑白质网络损害的早期症状<sup>[30]</sup>。

Tay等<sup>[31]</sup>在2019年发表的一项研究印证了上述观点。该研究沿用RUN DMC队列,纳入331例CSVD患者,通过MRI构建脑网络结构,对淡漠与CSVD间的相关性进行了探讨。研究采用路径分析证实了脑白质高信号、腔隙性梗死与淡漠存在相关性,这种相关性在控制全局效率后不再显著;全局效率与淡漠存在相关性,且控制了脑白质高信号及腔隙性梗死后仍然显著。因此证明了CSVD相关的影像标志物导致脑白质网络损害,进而产生淡漠,两者并非直接关联。此外,该研究发现淡漠组的网络密度更稀疏,在整体和局部范围内的整合程度都较低。网络的密度稀疏反映了脑内整体连通性变差,整体效率降低反映了大脑结构之间的远程连接丧失,而局部效率降低反映了相邻结构之间的短程连接减少<sup>[32]</sup>。在局部网络分析中,淡漠组在双侧辅助运动区-左中扣带回-左前扣带回的拓扑簇出现了显著差异,在控制抑郁因素后,异常的拓扑簇增加至5个,还包括左侧丘脑-额叶-纹状体环路、左侧颞叶环路、右侧脑岛及额下回环路和右侧枕颞环路。这提示淡漠和抑郁可能存在着相似的白质网络损害。这些环路所涉及的异常部位与Hollocks等<sup>[15]</sup>的研究是一致的。

Lisiecka-Ford等<sup>[33]</sup>对114例CSVD患者的研究,进一步证实了淡漠和某些区域拓扑簇的相关性。以多巴胺投射纤维为主导的奖励网络的效率与淡漠评分呈负相关,运动或视觉网络则无明显相关性。该研究同时也指出扣带回皮质也是额叶-纹状体环路的重要成分,它将腹侧纹状体的奖赏系统以及对任务启动非常重要的额叶区域间连接起来<sup>[34]</sup>。

上述研究中发现淡漠涉及的脑网络结构范围较小,与认知功能相比更容易早期出现临床症状,因此淡漠可能并非CSVD患者的并发症,更可能是早期表现,这为我们CSVD患者的诊断及预后的评估提供了重要思路。

### 三、CSCD淡漠与认知功能

近年来Markus等<sup>[35-36]</sup>对CSVD患者淡漠与认知功能的关系进行了一系列研究。一项纳入了196

例CSVD患者及300名健康老年人的病例对照研究,发现CSVD组淡漠的发病率较对照组显著升高,而抑郁的发病率则无明显差别<sup>[35]</sup>。淡漠与总体认知功能、执行功能与反应速度均有直接关联,与记忆及空间定位呈间接关联,这提示淡漠的发生可能与执行功能损害有着共同的机制。2020年该团队又继续对CSVD患者淡漠与痴呆的相关性进行了研究(SCANS和RUN DMC两个队列)<sup>[36]</sup>,发现最终进展为痴呆的患者,基线水平的淡漠评分更高,淡漠评分与痴呆风险呈显著正相关。进一步将淡漠加入痴呆预测模型,发现淡漠将提升模型的拟合度。SCANS队列还进一步分析了淡漠评分的变化与痴呆风险的关联,单因素分析中,两者未见相关性,但多因素分析中却发现了两者存在正相关性,表明淡漠评分的改变可能只对特定亚群的痴呆患者起着预测作用。但SCANS研究样本量较小,无法进一步行亚组分析,未来需要更大样本量来进一步分析。夏振西等<sup>[37]</sup>也对我国CSVD患者淡漠及脑白质高信号间的相关性进行了研究,共纳入67例CSVD患者,其中23例发生淡漠综合征,其淡漠程度(AES-C得分)与白质高信号严重程度及认知功能(ADAS-cog得分)均呈正相关。

在CSVD患者中,淡漠与认知功能减退存在显著相关性,随着淡漠评分增高,痴呆风险明显增加。因此淡漠的检测作为一种非侵入、廉价的方法,将对识别CSVD患者痴呆症风险起着极为重要的作用。同时,作为CSVD患者重要症状之一,对社区人群的淡漠筛查可为及早发现CSVD提供重要依据。

### 四、CSVD淡漠的机制

部分研究通过影像学证实了淡漠患者某些特定的脑白质网络出现了明显改变<sup>[15, 31, 33]</sup>。但关于发病机制的研究仍主要集中在神经系统变性病及健康人群中,针对CSVD的研究相对较少。

前额叶-纹状体环路异常作为CSVD患者淡漠的主要机制,在上述研究中得到证实<sup>[31]</sup>。基底节(特别是腹侧部分,包括苍白球和腹侧纹状体)、前扣带回、腹内侧前额叶的一部分(通常被称为内侧眶前叶皮质)之间的联系对决策奖赏至关重要<sup>[38-39]</sup>。一项针对阿尔茨海默病患者的研究指出淡漠形成由3种与基底节相关的环路异常引起的,一是涉及腹内侧前额叶、腹侧纹状体和杏仁核的情感处理环路;二是涉及前额叶皮质外侧和尾状核背侧环路,该环路主要负责为目标导向行为的计划制定;三是“自我激活缺陷”,难以自行发起行动或想法,可能与双侧

苍白球及前额叶皮质内部损伤相关<sup>[2]</sup>。这些环路的损害在阿尔茨海默病患者中可能由灰质核团损伤引起,在CSVD患者中更可能是由于白质连接中断,网络结构异常而引起的,但目前尚无高级别证据进一步验证该观点。作为前额叶-纹状体环路重要的神经递质,多巴胺也在淡漠的发生中起重要作用。该区域网络连接减少反映了腹侧纹状体到前额叶多巴胺投射纤维的去神经化,而多巴胺效用正是增强为奖励而努力的心愿<sup>[40-41]</sup>。

Tay等<sup>[31]</sup>以及Hollocks等<sup>[15]</sup>的研究均提及了双侧辅助运动区连接异常,这表明双侧辅助运动区的连通性在动机行为中起着至关重要的作用。这与健康人群中淡漠的研究是一致的,研究发现淡漠程度越高,辅助运动区和扣带回的募集就越少,完成任务所付出的努力程度越高<sup>[42]</sup>。它同时还是顶叶-前运动网络的重要组成部分,该网络被认为是运动执行前,传导运动意识和目的的网络。只有当辅助运动区将与运动意识和目的相关的信息直接传递到顶区,且神经活动达到一定阈值时,才会产生行为。而CSVD损害了该区域白质联系纤维,使神经活动难以达到阈值从而产生行为动机下降<sup>[42]</sup>。

在CSVD患者中也发现存在下额枕束的结构功能异常<sup>[15,31]</sup>。下额枕束从额盖发出,向后穿过岛叶,经过后颞叶,最后终止于枕叶<sup>[43]</sup>。目前缺乏临床证据证明该传导束直接参与CSVD患者淡漠的发病<sup>[15]</sup>。但Stanton等<sup>[44]</sup>发现,在神经退行性疾病患者中,脑岛及扣带回萎缩与淡漠的发生密切相关,可能是由下额枕束结构及功能异常导致的。

### 五、CSVD淡漠的治疗

作为一种常见的精神异常,同抑郁一样,非药物治疗常被列为一线干预措施。但这些措施没有在临床上广泛开展,缺少大规模的临床试验,尤其是对CSVD患者淡漠的非药物治疗更是缺乏高级别的临床证据支持。2019年Manera等<sup>[45]</sup>发表了针对神经系统变性病患者淡漠的非药物治疗的专家共识。该共识对不同种类疾病提出了十余种心理干预措施,包括艺术治疗、认知干预、动机访谈等,并对每种治疗方案提出了具体操作流程,为今后对淡漠的心理干预提供了指导性意见。

药物治疗也是一项重要干预措施。CSVD患者淡漠的药物治疗目前尚无试验开展,但神经系统变性病患者淡漠的药物试验正在进行。前额叶-皮质纹状体环路损害作为淡漠的重要病理改变<sup>[31]</sup>,成为治疗淡漠的靶点。多巴胺受体激动剂可以部分改

善淡漠的临床症状,尤其对帕金森病患者而言。在一项针对帕金森病患者的研究中,应用多巴胺D2/D3受体激动剂吡贝地尔(60 mg/d),经过12周随访后,淡漠分数降低了34.6%<sup>[46]</sup>。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。2017年Theleritis等<sup>[47]</sup>对阿尔茨海默病患者哌醋甲酯治疗淡漠的5项临床试验进行了系统综述,发现治疗后大部分患者淡漠评分均有显著降低。2020年van Dyck等<sup>[48]</sup>对阿尔茨海默病患者应用哌醋甲酯治疗淡漠的机制进行了介绍,文章指出该药物最初是治疗注意力缺陷多动障碍(attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD)的常用药物,可以通过增强儿茶酚胺量及活性,从而起到改善动机的作用。同时它还通过阻断多巴胺转运体、增加纹状体内多巴胺含量来增强动机及相关行为。为改善CSVD患者淡漠的预后,今后可能需要大范围的多中心、随机、对照试验寻找有效的治疗方案。

### 六、展望

随着我国人口老龄化日趋严重,CSVD的发病率将会逐渐升高,如何早期诊断、早期干预,降低致残率,减少社会经济负担是当今面临的重大健康问题。近年来多项研究均表明CSVD患者淡漠的发病率显著高于健康老年人<sup>[35-37]</sup>,且淡漠对CSVD患者早期诊断、预测未来痴呆风险具有一定的临床价值。但目前,针对淡漠病理生理机制、脑网络改变以及治疗都存在诸多亟待解决的问题。相信未来随着对相关领域进行更深入的研究,包括高质量的临床试验、分子生物学及影像学研究,将进一步加深对CSVD淡漠的理解。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 构思设计及论文撰写为谢鸿阳,文献调研与整理为夏翠俏,论文修订为赵弘轶、黄勇华

### 参 考 文 献

- [1] Marin RS. Apathy: a neuropsychiatric syndrome[J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 1991, 3(3): 243-254. DOI: 10.1176/jnp.3.3.243.
- [2] Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits[J]. Cereb Cortex, 2006, 16(7): 916-928. DOI: 10.1093/cercor/bhj043.
- [3] Robert P, Lanctot KL, 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. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2018.07.008.
- [4] Sockeel P, Dujardin K, Devos D, et al. The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease[J]. J Neurol

- Neurosurg Psychiatry, 2006, 77(5): 579-584. DOI: 10.1136/jnnp.2005.075929.
- [ 5 ] Chang SW, Fagan NA, Toda K, et al. Neural mechanisms of social decision-making in the primate amygdala[ J ]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112(52): 16012-16017. DOI: 10.1073/pnas.1514761112.
- [ 6 ] Starkstein SE, Leentjens AF. The nosological position of apathy in clinical practice[ J ]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008, 79(10): 1088-1092. DOI: 10.1136/jnnp.2007.136895.
- [ 7 ] Lockwood PL, Hamonet M, Zhang SH, et al. Prosocial apathy for helping others when effort is required[ J ]. Nat Hum Behav, 2017, 1(7): 0131. DOI: 10.1038/s41562-017-0131.
- [ 8 ] Apps MA, Rushworth MF, Chang SW. The anterior cingulate gyrus and social cognition: tracking the motivation of others[ J ]. Neuron, 2016, 90(4): 692-707. DOI: 10.1016/j.neuron.2016.04.018.
- [ 9 ] 胡文立, 杨磊, 李譞婷, 等. 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. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2021.07.013.
- [ 10 ] Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, 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. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8.
- [ 11 ] Han F, Zhai FF, Wang Q, et al. Prevalence and Risk Factors of Cerebral Small Vessel Disease in a Chinese Population-Based Sample[ J ]. J Stroke, 2018, 20(2): 239-246. DOI: 10.5853/jos.2017.02110.
- [ 12 ] 黄勇华, 赵弘轶. 脑小血管病研究新理念[ J ]. 中国现代神经疾病杂志, 2019, 19(7): 461-465. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2019.07.002.
- Huang YH, Zhao HY. New concept in the study of cerebral small vessel disease[ J ]. Chin J Contemp Neurol Neurosurg, 2019, 19(7): 461-465.
- [ 13 ] Tay J, Lisiecka-Ford DM, Hollocks MJ, et al. Network neuroscience of apathy in cerebrovascular disease[ J ]. Prog Neurobiol, 2020, 188: 101785. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2020.101785.
- [ 14 ] Moretti R, Cavressi M, Tomietto P. Gait and Apathy as Relevant Symptoms of Subcortical Vascular Dementia[ J ]. Am J Alzheimers Dis Other Demen, 2015, 30(4): 390-399. DOI: 10.1177/1533317514550329.
- [ 15 ] Hollocks MJ, Lawrence AJ, Brookes RL, et al. Differential relationships between apathy and depression with white matter microstructural changes and functional outcomes[ J ]. Brain, 2015, 138(Pt 12): 3803-3815. DOI: 10.1093/brain/awv304.
- [ 16 ] Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale[ J ]. Psychiatry Res, 1991, 38(2): 143-162. DOI: 10.1016/0165-1781(91)90040-v.
- [ 17 ] Clarke DE, Reekum RV, Simard M. Apathy in dementia: an examination of the psychometric properties of the apathy evaluation scale[ J ]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2007, 19(1): 57-64. DOI: 10.1176/jnp.2007.19.1.57.
- [ 18 ] Cummings JL, Mega M, Gray K, et al. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia[ J ]. Neurology, 1994, 44(12): 2308-2314. DOI: 10.1212/wnl.44.12.2308.
- [ 19 ] Cummings JL, Nadel A, Masterman D, et al. Efficacy of metrifonate in improving the psychiatric and behavioral disturbances of patients with Alzheimer's disease[ J ]. J Geriatr Psychiatry Neurol, 2001, 14(2): 101-108. DOI: 10.1177/089198870101400211.
- [ 20 ] Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report[ J ]. J Psychiatr Res, 1982-1983, 17(1): 37-49. DOI: 10.1016/0022-3956(82)90033-4.
- [ 21 ] Adams KB, Matto HC, Sanders S. Confirmatory factor analysis of the geriatric depression scale[ J ]. Gerontologist, 2004, 44(6): 818-826. DOI: 10.1093/geront/44.6.818.
- [ 22 ] van Dalen JW, Van Wanrooij LL, Moll van Charante EP, et al. Apathy is associated with incident dementia in community-dwelling older people[ J ]. Neurology, 2018, 90(1): e82-e89. DOI: 10.1212/WNL.00000000000004767.
- [ 23 ] Connor DJ, Sabbagh MN, Cummings JL. Comment on administration and scoring of the Neuropsychiatric Inventory in clinical trials[ J ]. Alzheimers Dement, 2008, 4(6): 390-394. DOI: 10.1016/j.jalz.2008.09.002.
- [ 24 ] Robert PH, Mulin E, Mallea P, et al. REVIEW: Apathy diagnosis, assessment, and treatment in Alzheimer's disease[ J ]. CNS Neurosci Ther, 2010, 16(5): 263-271. DOI: 10.1111/j.1755-5949.2009.00132.x.
- [ 25 ] Van Someren EJ. Actigraphic monitoring of movement and rest-activity rhythms in aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease[ J ]. IEEE Trans Rehabil Eng, 1997, 5(4): 394-398. DOI: 10.1109/86.650297.
- [ 26 ] David R, Mulin E, Friedman L, et al. Decreased daytime motor activity associated with apathy in Alzheimer disease: an actigraphic study[ J ]. Am J Geriatr Psychiatry, 2012, 20(9): 806-814. DOI: 10.1097/JGP.0b013e31823038af.
- [ 27 ] 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. DOI: 10.1002/gps.4017.
- [ 28 ] White CL, McClure LA, Wallace PM, et al. The correlates and course of depression in patients with lacunar stroke: results from the secondary prevention of small subcortical strokes (SPS3) study[ J ]. Cerebrovasc Dis, 2011, 32(4): 354-360. DOI: 10.1159/000330350.
- [ 29 ] Brookes RL, Herbert V, Lawrence AJ, et al. Depression in small-vessel disease relates to white matter ultrastructural damage, not disability[ J ]. Neurology, 2014, 83(16): 1417-1423. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000882.
- [ 30 ] Tuladhar AM, Van Norden AGW, De Laat KF, et al. White matter integrity in small vessel disease is related to cognition[ J ]. Neuroimage Clin, 2015, 7: 518-524. DOI: 10.1016/j.nicl.2015.02.003.
- [ 31 ] Tay J, Tuladhar AM, Hollocks MJ, et al. Apathy is associated with large-scale white matter network disruption in small vessel disease[ J ]. Neurology, 2019, 92(11): e1157-e1167. DOI: 10.1212/WNL.00000000000007095.
- [ 32 ] Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems[ J ]. Nat Rev Neurosci, 2009, 10(3): 186-198. DOI: 10.1038/nrn2575.
- [ 33 ] Lisiecka-Ford DM, Tozer DJ, Morris RG, et al. Involvement of the reward network is associated with apathy in cerebral small vessel disease[ J ]. J Affect Disord, 2018, 232: 116-121. DOI: 10.1016/j.jad.2018.02.006.

- [ 34 ] Shen J, Tozer DJ, Markus HS, et al. Network efficiency mediates the relationship between vascular burden and cognitive impairment: a diffusion tensor imaging study in UK Biobank[ J ]. *Stroke*, 2020, 51(6): 1682-1689. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.028587.
- [ 35 ] Lohner V, Hollocks MJ, Markus HS, et al. Apathy, but not depression, is associated with executive dysfunction in cerebral small vessel disease[ J ]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0176943. DOI: 10.1371/journal.pone.0176943.
- [ 36 ] Tay J, Morris RG, Markus HS, 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. DOI: 10.1136/jnnp-2020-323092.
- [ 37 ] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2020.04.005  
Xia ZX, Huang MY, Zhao HY, et al. Clinical Evaluation of Apathy in Patients with Cerebral Small Vessel Disease[ J ]. *Chin J Stroke*, 2020, 15(4): 354-359.
- [ 38 ] Adam, R, Leff A, Sinha N, et al. Dopamine reverses reward insensitivity in apathy following globus pallidus lesions[ J ]. *Cortex*, 2013, 49(5): 1292-1303. DOI: 10.1016/j.cortex.2012.04.013.
- [ 39 ] Manohar SG, Husain M. Human ventromedial prefrontal lesions alter incentivisation by reward[ J ]. *Cortex*, 2016, 76: 104-120. DOI: 10.1016/j.cortex.2016.01.005.
- [ 40 ] Chong TT, Bonnelle V, Manohar S, et al. Dopamine enhances willingness to exert effort for reward in Parkinson's disease[ J ]. *Cortex*, 2015, 69: 40-46. DOI: 10.1016/j.cortex.2015.04.003.
- [ 41 ] Carriere N, Besson P, Dujardin K, et al. Apathy in Parkinson's disease is associated with nucleus accumbens atrophy: a magnetic resonance imaging shape analysis[ J ]. *Mov Disord*, 2014, 29(7): 897-903. DOI: 10.1002/mds.25904.
- [ 42 ] Bonnelle V, Manohar S, Behrens T, et al. Individual differences in premotor brain systems underlie behavioral apathy[ J ]. *Cereb Cortex*, 2016, 26(2): 807-819. DOI: 10.1093/cercor/bhv247.
- [ 43 ] Martino J, Brogna C, Robles SG, et al. Anatomic dissection of the inferior fronto-occipital fasciculus revisited in the lights of brain stimulation data[ J ]. *Cortex*, 2010, 46(5): 691-699. DOI: 10.1016/j.cortex.2009.07.015.
- [ 44 ] Stanton BR, Leigh PN, Howard RJ, et al. Behavioural and emotional symptoms of apathy are associated with distinct patterns of brain atrophy in neurodegenerative disorders[ J ]. *J Neurol*, 2013, 260(10): 2481-2490. DOI: 10.1007/s00415-013-6989-9.
- [ 45 ] 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. DOI: 10.1016/j.jagp.2019.07.014.
- [ 46 ] Thobois S, Lhommée E, Klingler H, et al. Parkinsonian apathy responds to dopaminergic stimulation of D2/D3 receptors with piribedil[ J ]. *Brain*, 2013, 136(Pt 5): 1568-1577. DOI: 10.1093/brain/awt067.
- [ 47 ] Theleritis C, Siarkos K, Katirtzoglou E, et al. Pharmacological and Nonpharmacological Treatment for Apathy in Alzheimer Disease: A systematic review across modalities[ J ]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2017, 30(1): 26-49. DOI: 10.1177/0891988716678684.
- [ 48 ] van Dyck CH, Arnsten AFT, Padala PR, et al. Neurobiologic Rationale for Treatment of Apathy in Alzheimer's Disease With Methylphenidate[ J ]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2021, 29(1): 51-62. DOI: 10.1016/j.jagp.2020.04.026.

(收稿日期: 2021-07-12)  
(本文编辑: 戚红丹)

· 消息 ·

## 《神经疾病与精神卫生》杂志在线采编系统启用公告

为了更好地服务于广大读者、作者及审稿专家,方便查询论文信息、投稿、询稿及审稿,提高杂志工作效率,《神经疾病与精神卫生》编辑部已开通期刊采编系统。系统入口位于我刊官方网站([www.ndmh.com](http://www.ndmh.com))首页。作者投稿,请首先在本刊网站在线注册账号,以该账号登录稿件采编系统投稿,并可随时了解稿件编审进度。如您在操作中碰到任何问题,请与编辑部联系(010-83191160)。

本刊编辑部