

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230347

· 论 著 ·

非致残性缺血性脑血管事件患者早期淡漠与认知和情感障碍的相关性

高 昕¹, 杜冰滢¹, 谷正盛¹, 孙 旭¹, 蔡 晨², 毕晓莹^{1*}

1. 海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院神经内科, 上海 200433

2. 海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院特需诊疗科, 上海 200433

[摘要] **目的** 探究非致残性缺血性脑血管事件(NICE)患者早期淡漠与认知和情感障碍的关系。**方法** 选择2021年6月至2022年12月海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院收治的NICE患者244例,男156例、女88例,年龄为(63.1±9.7)岁。根据入院时淡漠评估量表-临床医师版(AES-C)评分分为淡漠组(评分≥33分, n=64)和非淡漠组(评分<33分, n=180)。收集患者的人口学资料、血液检测结果和影像学检查结果。根据影像学检查结果,将病因分为短暂性脑缺血发作和轻型卒中,后者再进行Org 10172急性卒中治疗试验(TOAST)分型;使用Fazekas量表对白质损伤进行评分。于发病2周内完成匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、听觉语词学习测验(AVLT)、数字广度测验(DST)、数字符号转换测验(DSST)、数字连线测验(TMT)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)等评估。比较两组患者之间一般资料和各指标的差异,采用多因素logistic回归分析确定早期淡漠的影响因素。**结果** NICE患者早期淡漠的发生率为26.2%(64/244)。与非淡漠组相比,淡漠组患者的年龄较大,而BMI和受教育年限较低(均 $P<0.05$);两组患者的性别、吸烟史、饮酒史、高血压病史差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。入院时首次血液检测结果显示两组患者甲状腺激素水平差异无统计学意义,影像学评估结果显示两组患者的病因差异无统计学意义(均 $P>0.05$);Fazekas量表评分结果提示,淡漠组患者的脑白质损伤程度明显高于非淡漠组($P=0.004$)。认知功能检测结果提示,淡漠组患者认知障碍(MoCA总分<26分)发生率高于非淡漠组[46.1%(83/180) vs 59.4%(38/64), $P=0.047$]。淡漠组患者的语言功能、流畅性、抽象能力、延迟回忆和定向能力明显减退(均 $P<0.05$),两组视空间与执行功能、命名能力、注意力差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。此外,淡漠组PSQI、HAMA、HAMD得分高于非淡漠组,且睡眠障碍、焦虑和抑郁的发生率高于非淡漠组(均 $P<0.05$)。多因素logistic回归分析结果显示,HAMD得分、年龄和TMT-A用时为NICE后早期淡漠的危险因素(均 $P<0.05$)。**结论** 早期淡漠的NICE患者认知障碍发生率更高,且更易出现睡眠障碍、焦虑状态和抑郁状态。HAMD得分、年龄和TMT-A用时为NICE后早期淡漠的危险因素。

[关键词] 非致残性缺血性脑血管事件; 淡漠; 认知障碍; 睡眠障碍; 抑郁; 焦虑

[引用本文] 高昕, 杜冰滢, 谷正盛, 等. 非致残性缺血性脑血管事件患者早期淡漠与认知和情感障碍的相关性[J]. 海军军医大学学报, 2024, 45(1): 8-15. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230347.

Correlation between early apathy and cognitive and emotional impairment in patients with non-disabling ischemic cerebrovascular events

GAO Xin¹, DU Bingying¹, GU Zhengsheng¹, SUN Xu¹, CAI Chen², BI Xiaoying^{1*}

1. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

2. Department of VIP Medicine, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To investigate the association between cognitive and emotional impairment and early apathy in patients with non-disabling ischemic cerebrovascular events (NICE). **Methods** A total of 244 NICE patients, 156 males

[收稿日期] 2023-06-21 [接受日期] 2023-09-27

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金(82101563), 军事医学创新工程专项(17CXZ002), 应用基础研究项目(22BJZ05). Supported by National Natural Science Foundation of China (82101563), Special Fund for Military Medical Innovation Project (17CXZ002), and Applied Basic Research Project (22BJZ05).

[作者简介] 高昕, 硕士生. E-mail: gaixin_97@163.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31166666, E-mail: bixiaoying2013@163.com

and 88 females, aged (63.1 ± 9.7) years, admitted to The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University) from Jun. 2021 to Dec. 2022 were enrolled. Based on the apathy evaluation scale-clinician version (AES-C) scores at admission, patients were categorized into apathy group (score ≥ 33 , $n=64$) and non-apathy group (score < 33 , $n=180$). Demographic data, blood test results, and imaging data were collected. According to the imaging examination results, the etiology was divided into transient ischemic attack and mild stroke, and the latter was further classified using the Trial of Org 10172 Acute Stroke Treatment (TOAST). The Fazekas scale was used to evaluate the white matter damage. Within 2 weeks of symptom onset, assessments including the Pittsburgh sleep quality index (PSQI), Montreal cognitive assessment (MoCA), auditory verbal learn test (AVLT), digit span test (DST), digit symbol substitution test (DDST), trail making test (TMT), Hamilton depression rating scale (HAMD), and Hamilton anxiety rating scale (HAMA) were conducted. The differences of the general information and indicators between the 2 groups were compared, and multivariate logistic regression analysis was performed to identify factors influencing apathy. **Results** The incidence of early apathy in NICE patients was 26.2% (64/244). Compared with the non-apathy group, the patients in the apathy group were older, and had lower body mass index (BMI) and lower level of education (all $P < 0.05$). There were no significant differences in gender, smoking, alcohol consumption, or history of hypertension between the 2 groups (all $P > 0.05$). The results of the first blood test at admission indicated that there was no significant difference in thyroid hormone levels between the 2 groups ($P > 0.05$), and the imaging evaluation results showed that there was no difference in the etiology between the 2 groups (all $P > 0.05$). The results of Fazekas score showed that the degree of white matter injury in the apathy group was significantly higher than that in the non-apathy group ($P = 0.004$). The cognitive function test results indicated that the apathy group had a significantly higher prevalence of cognitive impairment (MoCA total score < 26) than that in the non-apathy group (46.1% [83/180] vs 59.4% [38/64], $P = 0.047$). The language function, verbal fluency, abstraction, delayed recall, and orientation of the patients in the apathy group were significantly decreased (all $P < 0.05$), while no significant differences were found in visuospatial/executive function, naming, or attention between the 2 groups (all $P > 0.05$). Furthermore, the apathy group had higher PSQI, HAMA, and HAMD scores compared to the non-apathy group, accompanied by significantly prevalences of sleep disorders, anxiety, and depression (all $P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis revealed that HAMD score, age, and the completion time of TMT-A were risk factors of apathy after NICE (all $P < 0.05$). **Conclusion** Patients with early apathy have a higher prevalence of cognitive impairment and are more susceptible to sleep disorders, anxiety, and depression. HAMD score, age, and the completion time of TMT-A are risk factors of early apathy after NICE.

[**Key words**] non-disabling ischemic cerebrovascular events; apathy; cognitive impairment; sleep disorder; depression; anxiety

[**Citation**] GAO X, DU B, GU Z, et al. Correlation between early apathy and cognitive and emotional impairment in patients with non-disabling ischemic cerebrovascular events[J]. Acad J Naval Med Univ, 2024, 45(1): 8-15. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230347.

淡漠是一种情感障碍综合征, 包括情感、行为和认知方面的障碍, 其核心特征是缺乏动力导致目标导向行为减少^[1-2]。神经精神相关疾病是卒中后常见的并发症, 约有 1/3 的卒中后患者会发生淡漠^[1,3]。1991 年 Marin 等^[4]提出了淡漠的诊断标准。淡漠与更严重的认知功能损害、更高的抑郁和焦虑发生率有关^[1], 但因与卒中后抑郁有着相似的症状, 卒中后淡漠尚未被充分研究。Lopatkiewicz 等^[5]研究发现, 卒中后早期淡漠而非抑郁症状与卒中后更差的结局有关, 强调了独立于抑郁症状识别淡漠症状的重要性。非致残性缺血性脑血管事件 (non-disabling ischemic cerebrovascular events, NICE) 包括短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attack,

TIA) 与轻型卒中, 在全部缺血性脑血管病中的比例及其流行病学趋势逐年升高, 是人群中常见的脑血管病类型^[6]。本研究旨在探讨 NICE 患者早期淡漠的患病率及早期淡漠与认知能力、睡眠状态和情绪障碍的关系, 为提高临床医师对 NICE 后早期淡漠的重视程度及识别能力提供帮助。

1 对象和方法

1.1 研究对象 本研究为前瞻性研究。选择 2021 年 6 月至 2022 年 12 月海军军医大学 (第二军医大学) 第一附属医院收治的 244 例 NICE 患者。纳入标准: (1) 入院时美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institutes of Health stroke scale, NIHSS) 评分 ≤ 3 分;

(2) 年龄 >45 岁且 <80 岁; (3) NICE首次发作; (4) 急性期卒中, 发病后1周内入院; (5) Hachinski缺血指数量表(Hachinski ischemic scale, HIS)评分 ≥ 7 分。排除标准: (1) 无法有效地完成认知评估(如全面性失语、严重视力障碍等); (2) 有器质性精神障碍史; (3) 既往存在血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)以外的认知障碍相关病史; (4) 有自身炎症性疾病或自身免疫病史; (5) 有恶性肿瘤病史; (6) 伴有严重的肝或肾功能障碍; (7) 有抑郁、焦虑及淡漠等神经精神系统疾病史; (8) 有睡眠障碍病史或正在服用睡眠药物; (9) 拒绝参与研究。本研究经海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院伦理委员会审批(CHEC2021-102), 所有参与者均签署知情同意书。

1.2 患者资料收集 收集所有患者的年龄、性别、BMI、受教育年限、吸烟史、饮酒史、高血压病史等资料, 影像学检查结果, 以及甲状腺激素水平等血液检测结果。吸烟史定义为吸烟6个月以上, 且每天吸烟10支以上。饮酒史定义为饮酒6个月以上, 且每周摄入酒精量至少210 g。高血压病的诊断标准参照《中国高血压防治指南(2018年修订版)》^[7]。根据影像学检查结果, 将病因分为TIA和轻型卒中, 后者再通过Org 10172急性脑卒中治疗试验(Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, TOAST)分型进一步进行病因学分类; 由2名专业的神经科医师独立采用Fazekas量表对患者脑白质损伤程度进行评分(0分: 正常; 1分: 轻度; 2分: 中度; 3分: 重度)。

1.3 相关量表评估 入院时使用淡漠评估量表-临床医师版(apathy evaluation scale-clinician version, AES-C)对所有患者进行淡漠症状评定, 将入院时AES-C评分 ≥ 33 分定义为NICE后早期淡漠^[8]。发病2周内完成其他量表的评价。

认知评估包括总体认知能力、记忆功能、注意力、执行功能、语言功能、视空间、信息加工速度等方面。使用的认知评估量表包括:

(1) 蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA), 评估总体认知功能, 其中包括视空间与执行功能、命名、记忆、注意、语言、定向等子认知域, MoCA总分 <26 分认为存在认知障碍; (2) 听觉语词学习测验(auditory verbal

learn test, AVLT), 评估患者记忆功能, 包括瞬时回忆(N1、N2、N3)、短延迟回忆(N4)、长延迟回忆(N5)、线索回忆(N6)和再认(N7);

(3) 数字广度测验(digit span test, DST), 分为正序和倒序2个部分, 分别反映被试的注意力和工作记忆力; (4) 数字符号转换测验(digit symbol substitution test, DSST), 通过记录患者90 s内完成的个数反映患者的信息加工速度及执行功能; (5) 数字连线测验(trail making test, TMT), 分为TMT-A、TMT-B, 主要测试患者的执行功能。

使用匹兹堡睡眠质量指数量表(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)评估患者睡眠质量, 评分 >7 分认为存在睡眠障碍^[9]。采用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression rating scale, HAMD)和汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety rating scale, HAMA)评估患者的抑郁和焦虑情绪, 其中HAMA评分 >7 分认为有焦虑状态, HAMD评分 >8 分认为有抑郁状态, 得分越高抑郁和焦虑症状越严重。采用日常生活能力量表(activity of daily living scale, ADL)评估患者的日常生活能力, ADL评分 >26 分为日常生活能力下降。

研究中所有量表均由两位经过专业化培训及经过一致性评价的医师对患者进行评估, 按照规范操作完成。

1.4 统计学处理 采用SPSS 26.0软件进行统计学分析。服从正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 非正态分布计量资料以中位数(下四分位数, 上四分位数)表示, 组间比较采用非参数检验。计数资料以例数和百分数表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以早期淡漠为因变量, 将单因素分析中 $P < 0.1$ 的变量作为自变量, 进行多因素logistic回归分析。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 一般资料比较 共纳入244例NICE患者, 其中非淡漠组180例(73.8%), 淡漠组64例(26.2%)。如表1所示, 与非淡漠组相比, NICE后早期淡漠组患者的年龄较大($P = 0.003$), 而BMI($P = 0.024$)和受教育年限($P = 0.037$)则较低; 两组患者的性别、吸烟史、饮酒史和高血压病史差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。入院时首次血液检测结果提示, 两组患者

三碘甲状腺原氨酸 (triiodothyronine, T3)、甲状腺素 (thyroxine, T4)、游离三碘甲状腺原氨酸 (free triiodothyronine, fT3)、游离甲状腺素 (free thyroxine, fT4) 和促甲状腺激素 (thyroid

stimulating hormone, TSH) 水平差异无统计学意义 (均 $P>0.05$)。此外, 两组患者 ADL 评分差异无统计学意义 ($P=0.591$), 而淡漠组患者的脑白质损伤 Fazekas 量表评分高于非淡漠组 ($P=0.004$)。

表 1 淡漠组与非淡漠组 NICE 患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general data of patients with NICE between apathy group and non-apathy group

Variable	Non-apathy group $N=180$	Apathy group $N=64$	Statistic	P value
Age/year, $M(Q_L, Q_U)$	63 (56, 70)	69 (61, 72)	$Z=2.955$	0.003
Female, n (%)	66 (36.7)	22 (34.4)	$\chi^2=0.108$	0.743
Smoking, n (%)	82 (45.6)	28 (43.8)	$\chi^2=0.126$	0.418
Alcohol intake, n (%)	62 (34.4)	22 (34.4)	$\chi^2=0.000$	0.992
BMI/($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$), $\bar{x}\pm s$	25.0 ± 3.8	23.8 ± 3.2	$t=-2.273$	0.024
Education/year, $M(Q_L, Q_U)$	12 (9, 15)	9 (9, 12)	$Z=-2.090$	0.037
Hypertension, n (%)	120 (66.7)	49 (76.6)	$\chi^2=2.172$	0.141
T3/($\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	1.6 (1.4, 1.7)	1.6 (1.4, 1.8)	$Z=-0.393$	0.694
T4/($\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	97.7 (87.5, 110.4)	104.1 (92.0, 113.7)	$Z=-1.318$	0.188
fT3/($\text{pmol}\cdot\text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	4.55 (4.12, 5.20)	4.56 (4.15, 4.96)	$Z=-0.664$	0.507
fT4/($\text{pmol}\cdot\text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	17.36 (15.52, 19.42)	17.53 (16.50, 19.86)	$Z=-0.870$	0.384
TSH/($\text{mIU}\cdot\text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	1.91 (1.25, 2.71)	1.65 (0.97, 2.68)	$Z=-1.585$	0.113
ADL score, $M(Q_L, Q_U)$	20 (20, 20)	20 (20, 23)	$Z=0.305$	0.591
Fazekas score, $M(Q_L, Q_U)$	2 (1, 2)	2 (1, 3)	$Z=-2.858$	0.004

NICE: Non-disabling ischemic cerebrovascular events; BMI: Body mass index; T3: Triiodothyronine; T4: Thyroxine; fT3: Free triiodothyronine; fT4: Free thyroxine; TSH: Thyroid stimulating hormone; ADL: Activity of daily living scale; $M(Q_L, Q_U)$: Median (lower quartile, upper quartile).

2.2 病因比较 如表 2 所示, 通过影像学检查结果对 NICE 患者的病因进行分类, 淡漠组和非淡漠组患者病因类型差异无统计学意义 ($\chi^2=2.746$, $P=0.747$)。其中 TIA 患者占 NICE 患者总数的 8.2%。TOAST 分型提示, 轻型卒中患者中小动脉闭塞 (small artery occlusion, SAO) 患者占比最

高, 为 53.3%; 其次为大动脉粥样硬化 (large-artery atherosclerosis, LAA) 患者, 占 32.0%; 心源性栓塞 (cardioembolism, CE)、不明原因 (stroke of undetermined etiology, SUE) 和其他原因 (stroke of other determined etiology, SOE) 患者分别占 1.2%、2.0% 和 3.3%。

表 2 淡漠组与非淡漠组 NICE 患者病因比较

Tab 2 Comparison of etiology of patients with NICE between apathy group and non-apathy group

Group	N	TIA	LAA	SAO	CE	SUE	SOE
Non-apathy group	180	16 (8.9)	59 (32.8)	92 (51.1)	2 (1.1)	5 (2.8)	6 (3.3)
Apathy group	64	4 (6.2)	19 (29.7)	38 (59.4)	1 (1.6)	0	2 (3.1)
Total	244	20 (8.2)	78 (32.0)	130 (53.3)	3 (1.2)	5 (2.0)	8 (3.3)

NICE: Non-disabling ischemic cerebrovascular events; TIA: Transient ischemic attack; LAA: Large artery atherosclerosis; SAO: Small artery occlusion; CE: Cardioembolism; SUE: Stroke of undetermined etiology; SOE: Stroke of other determined etiology.

2.3 认知功能及相关认知域比较 如表 3 所示, 淡漠组与非淡漠组 NICE 患者认知障碍发生率分别为 59.4% 和 46.1%, 差异有统计学意义 ($P=0.047$)。淡漠组患者 MoCA 总分及语言功

能、流畅性、抽象能力、延迟回忆、定向能力得分低于非淡漠组 (均 $P<0.05$), 但两组视空间与执行功能、命名能力、注意力得分差异无统计学意义 (均 $P>0.05$)。AVLT 结果显示, 淡漠组瞬时回忆

(N1+N2+N3)、短延迟回忆(N4)、长延迟回忆(N5)得分低于非淡漠组(均 $P<0.05$),而两组线索回忆(N6)、再认(N7)得分差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。注意功能评估结果显示,淡漠组DST正序得分和DST倒序得分低于非淡漠

组,并且淡漠组DSST 90 s内完成数量少于非淡漠组(均 $P<0.05$)。此外,执行功能评估结果显示,淡漠组TMT-A用时和TMT-B用时长于非淡漠组(均 $P<0.05$)。

表3 淡漠组与非淡漠组NICE患者认知功能及认知域比较

Tab 3 Comparison of cognitive function and cognitive domain of patients with NICE between apathy group and non-apathy group

Variable	Non-apathy group $N=180$	Apathy group $N=64$	Statistic	P value
MoCA				
Cognitive impairment, n (%)	83 (46.1)	38 (59.4)	$\chi^2=3.323$	0.047
Total score, $M(Q_L, Q_U)$	24.0 (21.0, 26.0)	22.5 (18.0, 25.0)	$Z=-2.788$	0.005
Visuospatial/executive score, $M(Q_L, Q_U)$	3 (2, 4)	3 (2, 4)	$Z=-0.790$	0.429
Naming score, $M(Q_L, Q_U)$	3 (3, 3)	3 (3, 3)	$Z=-0.279$	0.780
Attention score, $M(Q_L, Q_U)$	6 (5, 6)	5 (4, 6)	$Z=-1.314$	0.189
Language score, $M(Q_L, Q_U)$	2 (1, 3)	2 (1, 2)	$Z=-2.432$	0.015
Verbal fluency/ n , $M(Q_L, Q_U)$	16 (12, 20)	14 (11, 17)	$Z=-2.706$	0.007
Abstraction score, $M(Q_L, Q_U)$	1 (1, 2)	1 (1, 2)	$Z=-2.272$	0.023
Delayed recall score, $M(Q_L, Q_U)$	2 (1, 3)	1 (0, 2)	$Z=-2.535$	0.011
Orientation score, $M(Q_L, Q_U)$	6 (6, 6)	6 (5, 6)	$Z=-3.813$	<0.001
AVLT score				
$N1+N2+N3, \bar{x}\pm s$	15.40 ± 5.63	13.40 ± 6.22	$t=-2.241$	0.026
$N4, M(Q_L, Q_U)$	5 (3, 6)	3 (0, 6)	$Z=-2.612$	0.009
$N5, M(Q_L, Q_U)$	4 (2, 6)	3 (0, 5)	$Z=-2.919$	0.004
$N6, M(Q_L, Q_U)$	5 (2, 6)	3 (1, 6)	$Z=-1.539$	0.124
$N7, M(Q_L, Q_U)$	11 (10, 12)	11 (9, 12)	$Z=-1.413$	0.158
DST				
Forward score, $M(Q_L, Q_U)$	12 (10, 14)	12 (9, 13)	$Z=-2.468$	0.014
Reverse score, $M(Q_L, Q_U)$	6 (4, 8)	5 (3, 8)	$Z=-2.395$	0.017
DSST/ $n, M(Q_L, Q_U)$	30 (24, 37)	25 (16, 34)	$Z=-3.125$	0.002
TMT				
TMT-A time/ $s, M(Q_L, Q_U)$	62 (48, 76)	77 (60, 113)	$Z=-4.363$	<0.001
TMT-B time/ $s, M(Q_L, Q_U)$	151 (115, 189)	189 (138, 259)	$Z=-3.912$	<0.001

NICE: Non-disabling ischemic cerebrovascular events; MoCA: Montreal cognitive assessment; AVLT: Auditory verbal learn test; $N1+N2+N3$: Immediate recall; $N4$: Short delayed recall; $N5$: Long delayed recall; $N6$: Cued recall; $N7$: Recognition; DST: Digit span test; DSST: Digit symbol substitution test; TMT-A: Trail making test-A; TMT-B: Trail making test-B; $M(Q_L, Q_U)$: Median (lower quartile, upper quartile).

2.4 睡眠、焦虑和抑郁情况比较 如表4所示,淡漠组NICE患者PSQI、HAMA、HAMD得分高于非淡漠组(均 $P<0.01$)。PSQI结果提示,淡漠组与非淡漠组NICE患者睡眠障碍的发生率分别为46.9%与27.8%,淡漠组睡眠障碍的发生率高于非淡漠组,差异有统计学意义($P=0.005$)。同样,淡漠组焦虑和抑郁状态的发生率也高于非淡漠组(均 $P<0.05$)。

2.5 NICE患者早期淡漠的危险因素分析 结合研

究目的,将单因素分析中 $P<0.1$ 的PSQI评分、HAMA评分、HAMD评分、MoCA评分、Fazekas评分、年龄、BMI、受教育年限、DSST、TMT-A用时和TMT-B用时进行共线性检验,结果显示变量均无共线性,纳入多因素logistic回归模型,以是否发生早期淡漠为因变量,采用向前法分析,发现TMT-A用时($P=0.009$)、年龄($P=0.014$)、HAMD评分($P<0.001$)是NICE后早期淡漠的危险因素。见表5。

表4 淡漠组与非淡漠组 NICE 患者睡眠、抑郁和焦虑情况比较

Tab 4 Comparison of sleep, depression, and anxiety of patients with NICE between apathy group and non-apathy group

Group	N	Score, $M(Q_L, Q_U)$			Prevalence, n (%)		
		PSQI	HAMA	HAMD	Sleep disorder	Anxiety	Depression
Non-apathy group	180	5 (3, 8)	4 (2, 9)	4 (1, 8)	50 (27.8)	69 (38.3)	32 (17.8)
Apathy group	64	7 (3, 12)	8 (3, 15)	8 (3, 15)	30 (46.9)	36 (56.2)	30 (46.9)
Statistic		$Z = -2.629$	$Z = -3.436$	$Z = -4.693$	$\chi^2 = 7.814$	$\chi^2 = 6.182$	$\chi^2 = 21.090$
P value		0.009	0.001	<0.001	0.005	0.013	<0.001

NICE: Non-disabling ischemic cerebrovascular events; PSQI: Pittsburgh sleep quality index; HAMA: Hamilton anxiety rating scale; HAMD: Hamilton depression rating scale; $M(Q_L, Q_U)$: Median (lower quartile, upper quartile).

表5 NICE 患者早期淡漠影响因素的多因素 logistic 回归分析

Tab 5 Multivariate logistic regression analysis on influencing factors of early apathy in patients with NICE

Variable	Regression coefficient	Standard error	Wald	P value	OR (95% CI)
TMT-A time	0.017	0.007	6.766	0.009	1.017 (1.004, 1.030)
Age	0.061	0.025	6.096	0.014	1.063 (1.013, 1.116)
HAMD score	0.119	0.030	15.497	<0.001	1.127 (1.062, 1.196)

NICE: Non-disabling ischemic cerebrovascular events; TMT-A: Trail making test-A; HAMD: Hamilton depression rating scale; OR: Odds ratio; CI: Confidence interval.

3 讨论

脑卒中后的认知障碍和抑郁症逐渐受到人们的重视,但卒中后淡漠受关注度却较低。与卒中后抑郁相比,淡漠更加强调对目标导向行为、认知或情感的缺乏。研究发现淡漠可能与卒中患者较差的认知功能(特别是注意力、工作记忆和推理能力)、较高的残疾率及较严重的抑郁状态相关^[1]。尚未有针对 NICE 这一特殊卒中患者群体淡漠的相关研究。一项 meta 分析发现,在老年人群中血管疾病与淡漠症状存在相关性^[10]。还有研究发现,卒中后淡漠患者认知功能受损明显,并且康复治疗效果更差^[11]。本研究结果显示, NICE 患者早期淡漠发生率为 26.2%,虽然淡漠患者的日常生活能力并无明显下降,但认知功能特别是执行功能受损严重,并且 NICE 后早期淡漠患者睡眠质量明显下降、焦虑和抑郁的发生率较高;同时,淡漠组与非淡漠组 NICE 患者的甲状腺激素水平无明显差异,排除了由甲状腺激素水平引起的淡漠情绪的影响。

本研究发现,淡漠组 NICE 患者 MoCA 得分明显低于非淡漠组,其认知障碍发生率更高,其中语言功能、流畅性、抽象能力、延迟回忆和定向能力均明显减退。Lopatkiewicz 等^[5]研究发现脑卒中后患者早期的淡漠症状而非抑郁症状与卒中后更差的结局有关。Zhao 等^[12]的队列研究发现卒中后淡漠可能增加卒中后轻度认知障碍(mild cognitive

impairment, MCI) 患者发展为痴呆的风险;而 Bock 等^[13]的前瞻性研究也发现社区成年人的淡漠可能是痴呆症的前兆,淡漠可以增加患痴呆症的风险。Connors 等^[14]的前瞻性研究发现 MCI 患者淡漠发生率升高,并与更差的临床结局有关。上述研究结果提示,卒中后淡漠的发生可能与认知障碍有关,尽早对淡漠症状进行干预可能是预防卒中后认知障碍的一个有效办法。本研究通过对 NICE 患者病因进行分类比较发现,淡漠组和非淡漠组患者的病因并无明显区别。影像学研究发现,淡漠与目标导向行为相关的特定大脑结构受损有关,如基底神经节和前额叶皮质^[15]。此外,整体脑萎缩和严重脑小血管病负担也与卒中后淡漠的发生显著相关^[16]。本研究中淡漠组患者的 Fazekas 评分明显高于非淡漠组,说明其白质损伤程度更高,这与之前的研究发现卒中后淡漠患者白质高信号的体积更大^[17]一致,提示脑白质损伤可能与 NICE 后早期淡漠有关。Mikami 等^[18]发现,与非淡漠组相比,淡漠组患者卒中后第 1 年的认知功能恢复和日常生活能力的恢复明显更慢;Withall 等^[19]的研究也发现,脑卒中后淡漠及淡漠伴抑郁的患者执行功能下降,痴呆发生率较高。淡漠与记忆功能、注意力、语言功能、视空间及信息加工速度、执行功能等方面的认知受损有关^[20]。本研究 AVLT 结果显示,相比于非淡漠组, NICE 后淡漠组患者瞬时回忆、短延迟回忆、长延迟回忆功能均明显下降,但其线索回忆和

再认功能并没有明显损伤。DST 和 DSST 评估发现 NICE 后早期淡漠患者的执行功能和注意功能明显下降,这可能与脑卒中后相关脑区连接受损有关。TMT 评估也发现 NICE 后早期淡漠患者 TMT-A 用时(反映视空间能力和书写运动速度)和 TMT-B 用时(反映处理速度和认知灵活度)明显延长。这些针对特定认知功能损伤的原因尚需深入研究。

本研究发现, NICE 后早期淡漠患者的睡眠障碍发生率(46.9%)高于非淡漠患者(27.8%),其 PSQI 得分明显升高,提示早期淡漠患者睡眠质量明显下降。Hishikawa 等^[21]的研究表明,男性失眠与淡漠有关。Zhou 等^[22]的研究发现,阿尔茨海默病患者的睡眠障碍发生率高于健康老年人,且睡眠障碍会增加淡漠和抑郁的发生率。神经影像学研究发现脑桥梗死可能在淡漠的发展中起作用^[23],而脑桥参与睡眠觉醒周期,因此脑桥损伤可能是卒中后淡漠与睡眠障碍容易并发的原因。Cosin 等^[24]通过活动记录仪评估卒中患者早期睡眠/觉醒昼夜节律的改变情况,发现卒中患者睡眠觉醒节律的改变是卒中后淡漠的危险因素。以上研究提示临床医师应重视 NICE 后睡眠障碍和早期淡漠的关系,积极了解和改善 NICE 患者的睡眠状况,以预防 NICE 后淡漠的发生。

卒中后淡漠常被误诊为卒中后抑郁,情绪困扰是区分两者的关键。神经影像学研究显示卒中后淡漠的病变主要分布在右侧大脑半球皮质下区域,而卒中后抑郁主要与左侧大脑半球前部病变有关^[16]。此外卒中后焦虑的发生率也明显升高,卒中后焦虑可加重抑郁和认知障碍,并导致患者预后不佳^[16]。本研究发现, NICE 后早期淡漠组患者焦虑和抑郁的发生率均高于非淡漠组患者。有研究发现,出血性脑卒中急性期更容易发生淡漠,然而缺血性卒中在非急性期较容易发生淡漠^[25]。这提示卒中后淡漠或抑郁可能与不同的脑血管事件有关。

本研究通过多因素 logistic 回归分析发现 NICE 后早期淡漠可能与患者年龄、抑郁状态和 TMT-A 用时有关。年龄较大的 NICE 患者可能更容易发生淡漠。一项纵向研究发现,痴呆患者淡漠的发生率随着时间的推移而增加,但抑郁发生率保持相对稳定,淡漠(而不是抑郁)与痴呆严重程度和较差的认知功能有关^[26]。Batail 等^[27]通过 MRI 研究发现,左侧前扣带回是抑郁症患者淡漠严重程度的关键区

域,因此需重视 NICE 后抑郁症状与淡漠的区别与联系。TMT-A 主要检测患者的注意力和执行功能,本研究结果表明 TMT-A 用时与卒中后淡漠有关,提示 NICE 后患者的注意力下降可能预示淡漠的发生。

综上所述, NICE 后早期淡漠患者认知功能障碍发生率高,且更易出现睡眠障碍、焦虑状态和抑郁状态, HAMD 得分、年龄和 TMT-A 用时为 NICE 后早期淡漠的危险因素。这提示临床医师需更加重视 NICE 患者的情绪问题。本研究存在以下不足:首先,本研究为横断面研究,无法很好地解释 NICE 后淡漠与其他症状的因果关系;其次,本研究的样本量较小,今后需要扩大样本量以进一步明确 NICE 后淡漠与认知功能、睡眠、焦虑和抑郁的关系,为改善 NICE 患者的临床预后提供更多参考。

[参考文献]

- [1] HACKETT M L, KÖHLER S, O'BRIEN J T, et al. Neuropsychiatric outcomes of stroke[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(5): 525-534. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70016-X.
- [2] SACHDEV P S. Post-stroke cognitive impairment, depression and apathy: untangling the relationship[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2018, 26(3): 301-303. DOI: 10.1016/j.jagp.2017.12.002.
- [3] VAN DALEN J W, VAN CHARANTE E P M, NEDERKOORN P J, et al. Poststroke apathy[J]. *Stroke*, 2013, 44(3): 851-860. DOI: 10.1161/strokeaha.112.674614.
- [4] MARIN R S, BIEDRZYCKI R C, FIRINCIÖGULLARI 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.
- [5] LOPATKIEWICZ A M, PERA J, SLOWIK A, et al. Early apathetic, but not depressive, symptoms are associated with poor outcome after stroke[J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28(6): 1949-1957. DOI: 10.1111/ene.14785.
- [6] 周梦圆,陈玮琪,荆京,等.非致残性缺血性脑血管事件的流行病学及预后[J]. *中国卒中杂志*, 2018, 13(5): 473-476. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2018.05.012.
- [7] 中国高血压防治指南修订委员会,高血压联盟(中国),中华医学会心血管病学分会,等.中国高血压防治指南(2018年修订版)[J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(1): 24-56. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2019.01.002.
- [8] 周滢,张黎明,王怡丹,等.老年抑郁量表中淡漠分量表的测量学指标研究[J]. *中华现代护理杂志*, 2021, 27(28): 3854-3857. DOI: 10.3760/cma.j.cn115682-20210103-00019.

- [9] BUYSSE D J, REYNOLDS C F 3rd, MONK T H, et al. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research[J]. *Psychiatry Res*, 1989, 28(2): 193-213. DOI: 10.1016/0165-1781(89)90047-4.
- [10] VAN DER KLEI V M G T H, POORTVLIET R K E, BOGAERTS J M K, et al. Vascular disease and apathy symptoms in the very old: a cross-sectional and longitudinal meta-analysis of individual participant data[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2022, 37(12): 10.1002/gps.5831. DOI: 10.1002/gps.5831.
- [11] HARRIS A L, ELDER J, SCHIFF N D, et al. Post-stroke apathy and hypersomnia lead to worse outcomes from acute rehabilitation[J]. *Transl Stroke Res*, 2014, 5(2): 292-300. DOI: 10.1007/s12975-013-0293-y.
- [12] ZHAO J, JIN X, CHEN B, et al. Apathy symptoms increase the risk of dementia conversion: a case-matching cohort study on patients with post-stroke mild cognitive impairment in China[J]. *Psychogeriatrics*, 2021, 21(2): 149-157. DOI: 10.1111/psyg.12634.
- [13] BOCK M A, BAHORIK A, BRENOWITZ W D, et al. Apathy and risk of probable incident dementia among community-dwelling older adults[J]. *Neurology*, 2020, 95(24): e3280-e3287. DOI: 10.1212/wnl.00000000000010951.
- [14] CONNORS M H, TEIXEIRA-PINTO A, AMES D, et al. Apathy and depression in mild cognitive impairment: distinct longitudinal trajectories and clinical outcomes[J]. *Int Psychogeriatr*, 2023, 35(11): 633-642. DOI: 10.1017/S1041610222001089.
- [15] TAY J, MORRIS R G, MARKUS H S. Apathy after stroke: diagnosis, mechanisms, consequences, and treatment[J]. *Int J Stroke*, 2021, 16(5): 510-518. DOI: 10.1177/1747493021990906.
- [16] DOUVEN E, STAALS J, FREEZE W M, et al. Imaging markers associated with the development of post-stroke depression and apathy: results of the cognition and affect after stroke—a prospective evaluation of risks study[J]. *Eur Stroke J*, 2020, 5(1): 78-84. DOI: 10.1177/2396987319883445.
- [17] MARTINS-FILHO R K, RODRIGUES G, DA COSTA R F, et al. White matter hyperintensities and poststroke apathy: a fully automated MRI segmentation study[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2023, 52(4): 435-441. DOI: 10.1159/000526939.
- [18] MIKAMI K, JORGE R E, MOSER D J, et al. Incident apathy during the first year after stroke and its effect on physical and cognitive recovery[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2013, 21(9): 848-854. DOI: 10.1016/j.jagp.2013.03.012.
- [19] WITHALL A, BRODATY H, ALTENDORF A, et al. A longitudinal study examining the independence of apathy and depression after stroke: the Sydney Stroke Study[J]. *Int Psychogeriatr*, 2011, 23(2): 264-273. DOI: 10.1017/S1041610209991116.
- [20] MONTOYA-MURILLO G, IBARRETXE-BILBAO N, PEÑA J, et al. The impact of apathy on cognitive performance in the elderly[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2019, 34(5): 657-665. DOI: 10.1002/gps.5062.
- [21] HISHIKAWA N, FUKUI Y, SATO K, et al. Cognitive and affective functions associated with insomnia: a population-based study[J]. *Neurol Res*, 2017, 39(4): 331-336. DOI: 10.1080/01616412.2017.1281200.
- [22] ZHOU G, LIU S, YU X, et al. High prevalence of sleep disorders and behavioral and psychological symptoms of dementia in late-onset Alzheimer disease: a study in Eastern China[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(50): e18405. DOI: 10.1097/MD.00000000000018405.
- [23] TANG W K, CHEN Y K, LIANG H J, et al. Location of infarcts and apathy in ischemic stroke[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2013, 35(6): 566-571. DOI: 10.1159/000351152.
- [24] COSIN C, SIBON I, POLI M, et al. Circadian sleep/wake rhythm abnormalities as a risk factor of a poststroke apathy[J]. *Int J Stroke*, 2015, 10(5): 710-715. DOI: 10.1111/ijss.12433.
- [25] 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. DOI: 10.1007/s11065-017-9356-2.
- [26] CONNORS M H, TEIXEIRA-PINTO A, AMES D, et al. Distinguishing apathy and depression in dementia: a longitudinal study[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2023, 57(6): 884-894. DOI: 10.1177/00048674221114597.
- [27] BATAIL J M, COROUGE I, COMBÈS B, et al. Apathy in depression: an arterial spin labeling perfusion MRI study[J]. *J Psychiatr Res*, 2023, 157: 7-16. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2022.11.015.