

耳穴贴压联合盐酸多奈哌齐治疗卒中后淡漠综合征疗效观察

段洁¹, 石含峰²

(1. 武汉市中医医院, 武汉 430010; 2. 武汉市中西医结合医院, 武汉 430030)

【摘要】 目的 观察耳穴贴压联合盐酸多奈哌齐治疗卒中后淡漠综合征的临床疗效及其对患者血清同型半胱氨酸(Hcy)和白介素-6(IL-6)水平的影响。**方法** 将 70 例卒中后淡漠综合征患者随机分为对照组和观察组, 每组 35 例。两组均根据病情采用基础治疗, 对照组予口服盐酸多奈哌齐治疗, 观察组在对照组口服药物治疗基础上予耳穴贴压治疗。比较两组治疗前后修订版淡漠评估量表(MAES)评分和改良 Barthel 指数(MBI)的变化。比较两组治疗前后血清 Hcy 和 IL-6 的水平。比较两组临床疗效。**结果** 经治疗, 观察组总有效率高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 MAES 评分均降低 ($P < 0.05$), 且观察组 MAES 评分低于对照组 ($P < 0.05$); 两组 MBI 评分均升高 ($P < 0.05$), 且观察组 MBI 评分高于对照组 ($P < 0.05$)。对照组治疗后血清 Hcy 和 IL-6 水平无明显变化 ($P > 0.05$); 观察组治疗后血清 Hcy 和 IL-6 水平均降低 ($P < 0.05$), 且均低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 在基础治疗下, 耳穴贴压联合盐酸多奈哌齐治疗卒中后淡漠综合征疗效优于盐酸多奈哌齐治疗, 可改善患者淡漠症状, 提高日常生活活动能力, 降低血清 Hcy 和 IL-6 水平。

【关键词】 耳穴贴压; 盐酸多奈哌齐; 中风后遗症; 淡漠综合征

【中图分类号】 R246.6 **【文献标志码】** A

DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2022.12.1171

Efficacy Observation of Auricular Point Sticking and Donepezil Hydrochloride for Post-stroke Apathy Syndrome
DUAN Jie¹, SHI Hanfeng². 1. Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430010, China; 2. Wuhan Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine, Wuhan 430030, China

[Abstract] Objective To observe the clinical efficacy of auricular point sticking combined with Donepezil hydrochloride in treating post-stroke apathy syndrome and its impact on the patient's serum levels of homocysteine (Hcy) and interleukin-6 (IL-6). **Method** Seventy patients with post-stroke apathy syndrome were randomly allocated to a control group and an observation group, with 35 cases in each group. Basic intervention was offered to both groups. In addition, the control group was given oral Donepezil hydrochloride for treatment, and the observation group received the control group's oral medication plus auricular point sticking. Before and after the treatment, the modified apathy evaluation scale (MAES) and modified Barthel index (MBI) scores were compared, as well as the serum levels of Hcy and IL-6. Clinical efficacy was also compared between the two groups. **Result** After the treatment, the total effective rate was higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The MAES score dropped after the intervention in both groups ($P < 0.05$) and was lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$); the MBI score increased in both groups ($P < 0.05$) and was higher in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The serum levels of Hcy and IL-6 did not show significant changes after the intervention in the control group ($P > 0.05$); the serum levels of Hcy and IL-6 declined after the treatment in the observation group ($P < 0.05$) and were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Based on the basic intervention, auricular point sticking plus Donepezil hydrochloride can produce more significant efficacy than Donepezil hydrochloride alone in treating post-stroke apathy syndrome; it can improve the patient's apathy symptoms, enhance their activities of daily living, and down-regulate the serum levels of Hcy and IL-6.

作者简介: 段洁 (1990—), 女, 护师, Email: duan36629218@163.com

[Key words] Auricular point sticking; Donepezil hydrochloride; Post-stroke sequelae; Apathy syndrome

淡漠综合征 (apathy syndrome, AS) 是以目的性行为减少、目的性认知下降及情绪减退为主要表现, 以动机缺乏为核心特征的一种情感障碍综合征^[1]。AS 并非由智能障碍、情绪烦恼、意识水平降低所导致, 多发生于脑血管病、阿尔兹海默病、帕金森病等常见神经系统疾病患者^[2]。卒中患者 AS 的发生率约为 20%~55%^[3], 会加重患者功能损伤, 严重影响神经功能及日常生活能力的恢复, 增加家庭及社会负担^[4]。因此, 及早发现和及时治疗卒中后 AS 很有必要。目前, 中枢兴奋剂、胆碱酯酶抑制剂、多巴胺能类药物的疗效尚不明确^[5]。耳穴贴压在改善卒中后抑郁^[6]、焦虑^[7]等方面有一定疗效, 操作简单, 患者接受度高, 但耳穴贴压治疗卒中后 AS 临床研究较少。本研究采用耳穴贴压联合盐酸多奈哌齐治疗卒中后 AS, 观察疗效及其对血清同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 和白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 水平的影响。

1 临床资料

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月至 2021 年 3 月在武汉市中医医院收治住院的卒中后 AS 患者 70 例, 采用随机数字表法分为对照组和观察组, 每组 35 例。试验期间, 对照组有 1 例因病情变化退出研究, 最终完成病例为 34 例。对照组中男 18 例, 女 16 例; 年龄 40~69 岁, 平均 (55±9) 岁; 病程 37~116 d, 平均 (75.97±24.24) d; 脑梗死 22 例, 脑出血 12 例; 神经功能缺损评分 1~9 分, 平均 (4.82±2.87) 分; 吸烟 17 例, 饮酒 19 例; 高血压病 23 例, 糖尿病 15 例, 冠心病 9 例。观察组中男 16 例, 女 19 例; 年龄 40~70 岁, 平均 (55±9) 岁; 病程 30~115 d, 平均 (75.37±25.86) d; 脑梗死 21 例, 脑出血 14 例; 神经功能缺损评分 1~8 分, 平均 (4.57±2.60) 分; 吸烟 14 例, 饮酒 16 例; 高血压病 26 例, 糖尿病 17 例, 冠心病 11 例。两组性别、年龄、病程、卒中类型、神经功能缺损评分、吸烟和饮酒情况、慢性基础病情况比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准^[8]

已确诊为卒中。卒中后出现与年龄、学历水平不相符的动机丧失; 目的性行为活动减少 (缺乏努力、依

赖他人及对环境刺激缺乏行为应答)、目的性认知活动减少 (缺乏兴趣及对个人问题的关注)、情感反应减少 (情感缺失、对外界刺激缺乏情绪反应); 上述症状带来明显的苦恼, 对工作及社交形成障碍; 并非由躯体疾病、残疾、意识障碍、药物等造成。

1.3 纳入标准

①符合上述诊断标准, 且修订版淡漠评估量表 (modified apathy evaluation scale, MAES) 评分 >14 分; ②意识清楚, 生命体征平稳, 病情稳定, 表达沟通能力可; ③依从性好, 能配合治疗; ④年龄 40~70 岁; ⑤本人或监护人同意参加本研究并签署知情同意书。

1.4 排除标准

①既往有精神障碍性疾病者; ②合并其他中风后遗症者; ③妊娠或哺乳期者; ④合并严重的心、肺、肾等脏器功能不全者; ⑤耳穴贴压部位有感染、溃疡和瘢痕者; ⑥已参加其他临床研究者。

1.5 脱落和剔除标准

①出现严重不良反应者; ②自行退出或自行接受其他治疗者, 或未按本研究既定方案接受治疗者; ③试验期间病情突然加重者; ④临床资料缺失者。

2 治疗方法

两组均依据病情予基础治疗, 如营养神经、改善脑循环、控制血压与血糖、调脂稳斑、抗血小板聚集、常规康复训练等。两组分别按如下方法治疗 2 个月。

2.1 对照组

予睡前口服盐酸多奈哌齐 (江苏豪森药业股份有限公司, 国药准字 H20030472), 每次 5 mg, 每日 1 次。

2.2 观察组

在对照组口服药物基础上, 予耳穴贴压治疗。取神门、皮质下、心、肝和交感。常规消毒耳廓后, 一手固定耳廓, 另一手持镊将粘有王不留行籽的胶布贴于耳穴上。每日每穴按压 5~8 次, 每次按压 2 min, 以产生酸、麻、胀、痛等感觉为宜。每日 1 次, 两耳交替。

3 治疗效果

3.1 观察指标

3.1.1 MAES 评分^[9]

治疗前后分别以 MAES 评分评估患者淡漠症状严

重程度。MAES 评分为 0~42 分,大于 14 分判定为情感障碍。分值越高,表示淡漠症状越严重。

3.1.2 改良 Barthel 指数(modified Barthel index, MBI)评分^[10]

治疗前后分别以 MBI 评分评估患者日常生活活动能力。MBI 评分为 0~100 分,分值越低表示日常生活活动能力越差。

3.1.3 血清 Hcy 和 IL-6 水平

治疗前后分别抽取患者 10 mL 静脉血,提取血清后,采用循环酶法测定 Hcy 水平,采用酶联免疫吸附法测定 IL-6 水平。

3.1.4 不良反应发生情况

试验中观察两组患者不良反应发生情况。

3.2 疗效标准^[11]

临床治愈:症状基本消失,MAES 评分 \leq 14 分。

显效:症状显著改善,MAES 评分 $>$ 14 分且 MAES 评分减分率 \geq 50%。

有效:症状稍有改善,MAES 评分 $>$ 14 分,MAES 评分

表 1 两组治疗前后 MAES 和 MBI 评分比较

($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	MAES 评分		MBI 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	34	28.61 \pm 5.58	22.02 \pm 6.13 ¹⁾	47.67 \pm 9.30	54.35 \pm 10.77 ¹⁾
观察组	35	27.45 \pm 6.24	17.71 \pm 5.29 ¹⁾²⁾	44.77 \pm 8.62	65.71 \pm 14.66 ¹⁾²⁾

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较²⁾ $P<0.05$ 。

3.4.2 两组治疗前后血清 Hcy 和 IL-6 水平比较

两组治疗前血清 Hcy 和 IL-6 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组治疗后血清 Hcy 和 IL-6

减分率 \geq 20%且 $<$ 50%。

无效:症状改善不明显,甚至加重,MAES 评分减分率 $<$ 20%。

总有效率=[(临床治愈+显效+有效)例数/总例数] \times 100%。

3.3 统计学方法

采用 SPSS22.0 统计软件进行统计分析。计数资料比较用卡方检验。符合正态分布及方差齐性的计量资料以均数 \pm 标准差表示,比较采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料比较采用非参数检验。以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 两组治疗前后 MAES 和 MBI 评分比较

两组治疗前 MAES 和 MBI 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗后 MAES 评分降低、MBI 评分升高,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。观察组治疗后 MAES 评分低于对照组、MBI 评分高于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。详见表 1。

表 2 两组治疗前后血清 Hcy 和 IL-6 水平比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)		IL-6 (ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	34	15.78 \pm 4.39	13.70 \pm 3.59	92.44 \pm 24.35	83.25 \pm 24.85
观察组	35	16.02 \pm 4.53	10.34 \pm 3.16 ¹⁾²⁾	90.08 \pm 22.07	65.81 \pm 15.21 ¹⁾²⁾

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较²⁾ $P<0.05$ 。

3.4.3 两组临床疗效比较

观察组总有效率为 94.3%,高于对照组的 58.8%,差异具有统计学意义($\chi^2=12.18, P<0.05$)。详见表 3。

表 3 两组临床疗效比较

(例)

组别	例数	临床治愈	显效	有效	无效	总有效率/%
对照组	34	4	7	9	14	58.8
观察组	35	9	13	11	2	94.3 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P<0.05$ 。

水平与治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组治疗后血清 Hcy 和 IL-6 水平低于治疗前($P<0.05$),且均低于对照组($P<0.05$)。详见表 2。

3.5 不良反应

治疗过程中,对照组中腹泻 2 例,失眠 1 例,不良反应发生率为 8.8%;观察组中腹泻 1 例,乏力 1 例,不良反应发生率为 5.7%。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组不良反应程度均较轻微,无需进一步处理。

4 讨论

卒中后淡漠综合征(AS)的发生与年龄、性别、病变部位等因素相关,发病的结构基础可能与额叶-皮质下环路损伤有关。卒中患者年龄越大,发生AS的概率也越高;女性卒中患者AS发生率明显高于男性^[12]。王君等^[13]通过对152例急性脑梗死患者梗死部位及淡漠发生情况进行分析,发现额叶、基底节和脑桥病变是卒中后AS的独立危险因素。目前认为情感型AS的皮质区域定位为前额叶眶面和内侧面,认知型AS的皮质区域定位于前额叶外侧面,行为型AS则可能与内侧苍白球和边缘系统损害有关^[14-15]。额叶-皮质下环路损伤后,多巴胺、乙酰胆碱等主要神经递质传递受阻、水平失衡,进而引起AS^[16]。

盐酸多奈哌齐是第二代胆碱酯酶抑制剂,可逆性地抑制乙酰胆碱酯酶引起的乙酰胆碱水解,增加受体部位的乙酰胆碱含量,促进胆碱能神经传导,进而改善患者淡漠症状^[17]。WHYTE E M等^[18]亦认为盐酸多奈哌齐在改善缺血性卒中患者情感淡漠方面优于加兰他敏。

耳穴通过经络与脏腑和四肢百骸相关联,因此可通过刺激耳部穴位通经活络、调气血和平衡阴阳,以治疗疾病。现代医学发现,耳廓具有丰富的神经、血管和淋巴分布,刺激耳穴可调节自主神经功能和下丘脑-垂体系功能,通过神经-体液途径改善大脑功能状态,在纠正卒中后AS患者情感反应减少、目的性认知活动减少和目的性行为活动减少方面有良好的应用前景^[19-20]。耳穴神门是治神要穴,可调节大脑皮层功能,使皮层兴奋和抑制达到动态平衡状态;耳穴皮质下可补髓益脑,调节大脑皮质和皮质下自主神经中枢兴奋和抑制过程,可治疗神经衰弱、自主神经功能紊乱、神经官能症等;耳穴心可调节心血管系统及中枢神经系统功能,具有宁心安神、调和营血的功效;刺激耳穴肝可柔肝理气,解郁畅志;交感穴可调节交感和副交感神经系统,主治自主神经功能紊乱。诸耳穴相配,共奏平调阴阳、理气行血、开窍醒神之效。

本研究中采用的MAES量表包含14个条目,分别测评AS的认知、情感、行为3个方面,有较好的重测信度和内部一致性;以14分作为截断点,MAES的敏感性和特异性分别为66%和100%^[21]。故不少研究以MAES评分>14分作为AS的量化诊断依据,以MAES评分改变作为AS症状改善的主要评判依据^[22-23]。本研究中观

察组总有效率高于对照组;两组治疗后MAES评分均降低,且观察组低于对照组;两组MBI评分均升高,且观察组高于对照组。这提示耳穴贴压联合盐酸多奈哌齐能显著提高临床疗效,改善卒中后AS患者淡漠症状,提升日常生活活动能力。

Hcy是必需氨基酸甲硫氨酸代谢成半胱氨酸期间形成的含硫氨基酸,可通过氧化应激、内质网凋亡信号、核因子κB激活等一系列途径引起多巴胺神经元凋亡,导致多巴胺传递受损,进而引起AS^[23]。刘玉洁等^[24]发现,脑白质疏松症患者情感淡漠发生率高于健康受试者,其血清Hcy水平亦高于后者,且伴有情感淡漠的患者血清Hcy水平高于不伴情感淡漠的患者,从侧面证实了Hcy在AS发生中的重要作用。作为促炎因子,IL-6在卒中后高表达,导致炎症过程级联放大,造成边缘区5-羟色胺耗竭,出现抑郁、AS等情绪障碍。SPALLETTA G等^[25]发现,卒中急性期血清IL-6水平增高在抑郁、淡漠-动机缺乏的发病中起关键作用,可导致残疾率升高、预后不良。本研究中,对照组治疗后血清Hcy和IL-6水平无明显变化,观察组血清Hcy和IL-6水平均降低,且低于对照组。这表明耳穴贴压联合盐酸多奈哌齐可降低血清Hcy和IL-6水平,其作用机制可能与此相关。

综上所述,在基础治疗下,耳穴贴压联合盐酸多奈哌齐治疗卒中后淡漠综合征疗效优于盐酸多奈哌齐治疗,可改善患者淡漠症状,提高日常生活活动能力,降低血清Hcy和IL-6水平。

参考文献

- [1] PAGONABARRAGA J, KULISEVSKY J. Apathy in Parkinson's disease[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2017, 133: 657-678.
- [2] BORTOLON C, MACGREGOR A, CAPDEVIELLE D, et al. Apathy in schizophrenia: a review of neuropsychological and neuroanatomical studies[J]. *Neuropsychologia*, 2018, 118: 22-33.
- [3] 李春, 赵高峰, 王新新, 等. 小卒中后情感淡漠发生率的动态变化及对患者生活质量的影响[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2020, 29(6): 511-516.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 王强, 郭阳, 刘瑶, 等. 耳穴贴压治疗脑卒中后抑郁的 Meta 分析[J]. *中国医药导报*, 2018, 15(4):103-107.
- [7] 张丽萍, 王茜, 韩超, 等. 柴胡龙骨牡蛎方联合耳穴贴压治疗卒中后焦虑临床观察[J]. *河北中医*, 2018, 40(8):1179-1182.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] AMINALROAYA R, MIRZADEH F S, HEIDARI K, *et al.* The validation study of both the modified Barthel and Barthel index, and their comparison based on rasch analysis in the hospitalized acute stroke elderly[J]. *Int J Aging Hum Dev*, 2021, 93(3):864-880.
- [11] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002:132.
- [12] CAEIRO L, FERRO J M, PINHO E, *et al.* Post-stroke apathy: an exploratory longitudinal study[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2013, 35(6):507-513.
- [13] 王君, 于治华, 王正则, 等. 脑梗死急性期淡漠预测因素的研究[J]. *中国康复理论与实践*, 2015, 21(8):934-938.
- [14] 徐磊, 喻明, 谭华. 缺血性卒中急性期情感淡漠的发生率及相关因素分析[J]. *天津医药*, 2017, 45(3):301-305.
- [15] MORETTI R, SIGNORI R. Neural correlates for apathy: frontal-prefrontal and parietal cortical-subcortical circuits[J]. *Front Aging Neurosci*, 2016, 8:289.
- [16] 彭丽锦. 脑白质疏松情感淡漠研究进展[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2020, 27(4):322-325.
- [17] CAROTENUTO A, REA R, TRAINI E, *et al.* The effect of the association between Donepezil and Choline Alfoscerate on behavioral disturbances in Alzheimer's disease: interim results of the ASCOMALVA trial[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 56(2):805-815.
- [18] WHYTE E M, LENZE E J, BUTTERS M, *et al.* An open-label pilot study of acetylcholinesterase inhibitors to promote functional recovery in elderly cognitively impaired stroke patients[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 26(3):317-321.
- [19] 谢珊, 吴华, 徐秋霞, 等. 耳穴贴压法对于脑卒中后抑郁伴失眠的临床效果与分析[J]. *国际精神病学杂志*, 2017, 44(6):1057-1059.
- [20] 高燕, 于波, 王英淑, 等. 耳穴压丸联合认知训练对脑卒中后认知障碍的影响[J]. *中国民间疗法*, 2019, 27(21):33-35.
- [21] 戚询中, 孙光涛, 高宁博, 等. 脑卒中后淡漠对神经功能康复的影响[J]. *黑龙江医药科学*, 2016, 39(2):33-34.
- [22] 吴莲, 何怡, 曹平. 大动脉粥样硬化型脑梗死急性期情感淡漠与血清甲状腺激素水平及卒中功能障碍的相关性[J]. *安徽医药*, 2020, 24(5):931-934.
- [23] 王竞达, 谭华. 脑梗死急性期情感淡漠与同型半胱氨酸相关性研究[J]. *医学理论与实践*, 2017, 30(12):1720-1721.
- [24] 刘玉洁, 高春岭, 徐磊, 等. 脑白质疏松症患者情感淡漠与同型半胱氨酸水平的关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(14):71-75.
- [25] SPALLETTA G, CRAVELLO L, IMPERIALE F, *et al.* Neuropsychiatric symptoms and interleukin-6 serum levels in acute stroke[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2013, 25(4):255-263.

收稿日期 2022-02-28