



感觉刺激在阿尔茨海默病干预中的应用*

郭蓉霞¹⁾ 唐 敏²⁾ 王正春³⁾ 王 贺¹⁾ 李婉怡²⁾ 李 娟⁴⁾ 王钦文^{3)**}

(¹⁾ 宁波大学教师教育学院, 宁波 315211; (²⁾ 宁波市康复医院神经康复科, 宁波 315040;

(³⁾ 宁波大学医学部, 浙江省病理生理学技术研究重点实验室, 宁波 315211; (⁴⁾ 中国科学院心理研究所, 北京 100101)

摘要 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种神经退行性疾病。药物治疗是目前 AD 治疗的主要策略, 但仅起到延缓或减轻作用。本文旨在综述各种感觉刺激和多感官刺激对 AD 的影响, 并解释可能的机制, 为进一步研究提供新思路。对光刺激疗法、气味刺激疗法、声音刺激疗法、节律性刺激、多感官刺激进行了系统分析, 结果显示, 这些感觉和多感官刺激可以有效改善 AD 的病理状态, 唤起记忆, 改善认知和行为。

关键词 阿尔茨海默病, 光刺激疗法, 气味刺激治疗, 声音刺激疗法, 节律性刺激, 多感官刺激, 早期干预

中图分类号 Q2, Q4, R338

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0271

作为最常见的痴呆症, 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种逐渐进展的神经退行性疾病, 其病理特征在于神经炎斑块和神经原纤维缠结。目前, 全世界约有 5 000 万 AD 患者, 到 2050 年将增加到 1.52 亿^[1]。现阶段 AD 的主要药物治疗选择是胆碱酯酶抑制剂 (多奈哌齐、卡巴拉汀和加兰他敏) 和兴奋性氨基酸受体拮抗剂美金刚^[2]。药物疗法仍然是 AD 的主流治疗方法, 并取得了一定的效果。例如, 3 种乙酰胆碱酯酶抑制剂——利君沙胺、多奈哌齐和加兰他敏被广泛用于增强突触传递, 而美金刚通过使用 N-甲基-D-天门冬氨酸受体拮抗剂来减缓认知和行为下降的速度^[2], 改善患者的症状并延缓疾病进程。在此基础上, 采用各种新药物来缓解 AD 病理已经相继进行了研究和开发, 但其中大部分以失败告终。药物疗法通常不能逆转 AD 的病理变化, 并可能产生很大的副作用, 特别是对于老年人。然而, 这些药物并不能减缓神经元的损伤和阻止疾病的进展^[3], 因此, 需要寻找更有效的治疗方法。近年来, 越来越多的研究集中在 AD 药物治疗的补充和替代疗法上, 即非药物干预疗法。其中, 感觉刺激疗法作为非药物的一种干预方法, 具有操作简单、价格便宜、无副作用等优点, 更容易被广大患者所接受, 感觉刺激治疗通过改善神经保护、大脑可塑性、记忆和认知、

生理调节等方面作用, 可以显著提高 AD 患者的生活质量和治疗效果。本文对感觉刺激运用在 AD 患者的干预价值进行了综述, 以期将来 AD 的干预治疗提供思路。

感觉刺激 (sensory stimulation) 是指用于刺激感官以提高神经系统激活并减少负性情绪的各种技术和手段。感觉刺激的概念可能被不同的理论观点所阐释, 在 20 世纪 60 年代, 美国治疗师 Ayres 在神经科学、生物学、心理学和教育原理的基础上发展了感觉统合理论^[4], 该理论认为感觉整合过程使人类能够有效地与环境互动, 从而达到治疗的效果, 感觉刺激可以分为两种, 分别是单感官刺激和多感官刺激, 单感觉刺激包括声刺激疗法、嗅觉刺激疗法、触觉刺激疗法以及光照刺激疗法等。多感觉刺激通过同时刺激多个感官系统来提高记忆能力和情感状态^[5], 多感觉刺激包括多感官活动室 Snoezelen 和疗愈花园的设计以及虚拟现实

* 国家自然科学基金 (32171035), 宁波市康复医院院级科研基金 (2022KY02), 鄞州区级农业与社会发展科技项目 (2022AS025), 宁波市“科技创新2025”重大专项 (2019B10034), 浙江省病理生理学技术研究重点实验室开放基金 (202202) 和宁波大学王宽诚幸福基金资助。

** 通讯联系人。

Tel: 0574-87608922, E-mail: wangqinwen@nbu.edu.cn

收稿日期: 2023-07-10, 接受日期: 2023-09-22

(virtual reality, VR)。Snoezelen方法旨在直接刺激感官,而不是利用环境来丰富AD患者的活动,而疗愈花园是指与大自然的元素进行身体上的互动。

感觉刺激具有非侵入性、操作性强、零副作用和成本低的优点,已成为干预的理想选择,已有研究证明了感觉刺激可以改善患者的心理、认知、执行领域的功能并整体提高生活质量^[6],本文对目前AD的感觉刺激干预进行总结,以期AD干预提供有益的补充手段。

1 光刺激治疗改善AD患者的睡眠节律

研究表明,即使在疾病的早期阶段,AD患者的昼夜节律系统也会受到影响,并且这种功能障碍可能对其睡眠、情绪和认知功能有害。光是昼夜节律的强中枢调节剂,通过直接或间接影响对昼夜节律产生调节作用,可能对情绪和认知功能有益^[7]。

表1总结了光刺激对AD患者影响的以往研究结果。研究结果表明,光刺激治疗(light therapy, LT)可以调节睡眠节律。Ancoli-Israel等^[8]评估了4种不同光照模式(晚上亮光、早上亮光、晚上暗红光和白天睡眠限制)是否可以改善痴呆症患者的夜间睡眠质量、白天警觉性和昼夜节律。结果表明,治疗组的夜间睡眠质量和日间警觉性均无改善,而早晨的强光可能延缓养老院居民的昼夜节律,改善昼夜节律质量。Ancoli-Israel等^[9]的另一项研究也表明,早晨和晚上的亮光可以使晚上的睡眠更稳定。夜晚的光线也提高了昼夜活动节律的质量,并且持续了5 d以上。LT不仅可以调节痴呆症患者的昼夜节律,还可以改善痴呆症患者烦躁不安和抑郁的症状。Dowling等^[10]2007年的研究还表明,上午或下午的强光改善了AD患者的联想、抑郁、焦虑和异常运动行为,虽然在统计学上具有显著差异,但是变化幅度很小,可能不代表具有临床

意义的发现。Van Hoof等^[11]的研究结果显示了长期高强度蓝光和黄光对AD患者的冷漠行为、意识障碍、躁动行为、抑郁或悲伤行为和焦虑行为的影响,表明高强度蓝光照射可以显著改善睡眠节律和躁动,而黄光没有这种效果。Yamadera等^[12]报告,与晚期AD相比,强光对早期AD简易智力状态检查量表(Mini Mental State Evaluation, MMSE)评分的影响更有益。研究人员将这种差异归因于与晚期AD相比,早期在视网膜原途径和视交叉上核中观察到的损伤减少。

一项动物实验发现,蓝色光照射可以减少AD小鼠脑部的 β 淀粉样蛋白(A β)堆积,同时降低脑内炎性标志物的水平,这可能有助于减少神经炎斑块的形成^[13]。另一项研究显示,蓝光照射可以通过抑制c-Jun N端激酶(JNK)信号通路来减少A β 引起的神经毒性^[14]。这些研究结果表明,LT可能通过调节炎性反应和神经毒性过程,对神经炎斑块和神经原纤维缠结的形成和发展产生一定的影响。LT或是一种稳定细胞代谢的有希望的方法,主要通过激活线粒体呼吸链,导致ATP产生增加和转录因子激活^[12, 15-16]。进而达到治疗AD的作用。

LT主要可以改善AD患者的睡眠节律,进而可以改善其烦躁不安的情绪,但是研究只是在统计学上有改善,在临床上效果很小,几乎没有临床意义,可能是由于不同研究的被试处在不同的AD阶段,LT对于早期AD患者的作用更加显著,因此可以对早期AD患者进行LT以改善其睡眠和情绪。然而,LT也可能加重AD患者的昼夜节律紊乱,而且LT也受季节的影响,白天的光强度会影响LT的效果。Burns等^[17]表明LT在冬季可能更有效。未来的研究还应侧重于探索有效的照明器件参数和照明时间。

Table 1 Light stimulation therapy and its impact on AD patients

表1 光刺激治疗对AD患者的影响

作者	发表 年度	被试信息		刺激方式	持续 时间	测量工具	结果	参考 文献
		数量(男:女); 平均年龄	MMSE; 平均受教育年数					
Ancoli-Israel等	2002	实验组 77(19:58); 12.8 $\pm$ 8.8; 不设控制组	85.7 $\pm$ 7.3 —	晚间强光, 早晨亮光, 傍晚暗红光和 白天睡眠限制	18 d	昼夜节律记录仪; EEG	增加对早晨强光的暴露可以 延迟活动节律的顶峰时间, 并使昼夜节律更加稳定	[8]

续表1									
作者	发表 年度	被试信息			刺激方式	持续 时间	测量工具	结果	参考 文献
		数量(男:女); 平均年龄							
		MMSE; 平均受教育年数							
Ancoli-Israe等	2003	实验组	92(29:63); 5.7±4.0;	82.3±7.6 13.8±3.3	早晨强光、早晨暗 红光、晚上亮光	10 d	昼夜节律记录 仪; EEG	早晨和晚上的亮光可以使晚 上的睡眠更稳定。夜晚的光 线也提高了昼夜活动节律的 质量, 并且持续了5 d以上	[9]
不设控制组									
Dowling等 ¹⁾	2007	实验组	53; 7±7;	84±10 —	上午或下午强光照 射和室内光照	10周	NPI-NH	早晨或下午的强光都可以改 善AD患者的激动/和抑郁/烦 躁不安	[10]
		控制组	17; —;	— —					
Van Hoof等 ²⁾	2009	实验组	16(12:4); —;	86.3±7.6 —	高强度光: 偏蓝光、 和偏黄光	4月	GIP; 鼓膜温度 测量	高强度偏蓝光照射可以显著 改善AD患者的烦躁不安和增 加鼓膜温度的范围, 而偏黄 光没有这种效果	[11]
		控制组	10(3:7); —;	84.4±5.7 —					
Yamadera等	2000	MSD	17; 4.4±2.1;	79.9 —	亮光治疗	4周	MMSE; 昼夜节律活动图	亮光疗法改善了早期ATD的 昼夜节律紊乱, 然后改善了 认知状态	[12]
		QMD	17; 13.6±3.6;	79.9 —					
Burns等	2009	实验组	22(6:16); 6.9±5.3;	84.5±1.7 —	亮光疗法、标准光 治疗	2周	MMSE; CSDD; CRBRS; MOUSEPAD	积极治疗的人可以减少躁 动, 并且睡眠得到改善, 冬 季治疗效果更佳	[17]
		控制组	26(10:16); 5.1±5.6;	82.5±1.5 —					

¹⁾ 实验组与控制组被试总数为70, 男女比例13 : 57。²⁾ 实验组16例被试中, 阿尔茨海默病 (AD) 10例, 血管性痴呆 (VaD) 5例, 混合型痴呆 (MX) 1例; 控制组10例被试中, AD 6例, VaD 1例, MX 3例。GIP: 荷兰老年精神病学行为观察量表 (Groninger Interactional Psychogeriatric Scale); MMSE: 简易精神状态检查 (Mini-Mental State Examination); CSDD: 康奈尔抑郁评定量表 (Cornell Scale for Depression in Dementia); CRBRS: 克莱顿皇家行为评定量表 (Crichton Royal Behavior Rating Scale); MOUSEPAD: 曼彻斯特和牛津大学老年痴呆心理评估量表 (Manchester and Oxford Universities Scale for the Psychological Assessment of Dementia); NPI-NH: 神经精神症状评定量表-养老院版 (The Neuropsychiatric Inventory-Nursing Home); EEG: 脑电图 (electroencephalogram); MSD: 中度痴呆患者 (the moderately demented patients); QMD: 可疑痴呆患者 (the questionable demented patients)。

2 气味刺激治疗改善AD患者的记忆能力

AD 患者的嗅觉功能受到不同程度的损害。在AD 的早期, 内嗅海马下丘脑复合体发生变性, 特别是嗅觉前核, 表现出许多神经原纤维缠结, 内嗅区受损, 经嗅区有效切断了海马体与大脑皮层之间的连接, 扰乱了高级嗅觉任务所需的信号因子信息^[18], 嗅觉功能障碍与语言学习和记忆能力下降相关。

表2总结了气味刺激治疗对AD 患者影响的以往研究结果。研究表明, 气味刺激治疗 (olfactory therapy) 可以改善AD 患者的记忆能力。Glachet等^[19]研究了气味刺激治疗是否可以影响AD 患者对过去事件的记忆和对未来的想象, 他们用各种味道的香薰治疗AD 患者, 并根据患者的气味评分, 每个AD 患者选择最合适的香薰进行刺激, 结果表

明气味刺激治疗使AD 患者对过去事件的记忆和对未来事件的想象更加具体。这一结果与气味增强自传特异性的能力与嗅球和边缘系统之间的神经元接近有关^[20]。此外, 气味诱发的自传性记忆与杏仁核-海马复合体的激活有关^[21], 它参与特定和情感记忆的检索。Glachet等^[22-23]的另外两项研究也表明气味刺激治疗对AD 患者的记忆有积极影响。与没有气味刺激治疗的记忆相比, 气味刺激治疗使AD 患者嗅觉唤起的自传体记忆更具体, 并伴随更多主观体验的复苏感。此外, 气味刺激治疗对AD 患者的许多方面都有积极影响, 如改善激动症状、睡眠障碍、行为和心理状态等。Takeda等^[24]研究发现, 芳香疗法对AD 患者的睡眠障碍有积极效果。Fujii等^[25]发现, 在AD 患者治疗中使用薰衣草香气可有效改善痴呆症的行为和心理症状, 并且该方法是安全的。Jimbo等^[26]用芳香药物治疗,

发现芳香疗法具有改善认知功能的潜力^[27],是一种有效的非药物治疗法,特别适用于中度AD患者。在气味刺激治疗前后,功能性磁共振成像(fMRI)数据显示出嗅觉皮层和颞叶的显著激活^[28],而颞叶内侧与嗅觉功能相关^[29]。

气味刺激治疗具有神经保护作用,可减少A β 对大脑的毒性影响,是缓解神经功能障碍的有效工具^[30]。气味刺激治疗过程,嗅觉皮层、海马、杏仁核、外侧皮质、嗅球和梨状皮质等多个相互连接的脑区直接参与其中并被激活^[31]。fMRI显示,气味刺激显著激活了杏仁核和海马,而海马与记忆功能相关。边缘系统中的杏仁核也是情绪调节和记忆的重要脑区。另一项研究表明,嗅觉线索记忆激活了边缘系统和颞叶脑区,如中颞回、双侧上颞回和

颞顶皮质,并且激活了前嗅叶皮层、扣带小脑回和右侧岛叶等边缘叶区域^[32],因此,气味可用作唤起记忆的有力工具。

气味刺激治疗治疗是一种安全有效的AD治疗手段,可以用来改善AD患者的记忆能力,主要是由于气味刺激治疗可以刺激嗅球和边缘系统之间的神经元,并且可以激活杏仁核-海马复合体嗅觉皮层和颞叶,而这些生理机制与记忆相关,进而可以改善AD患者的记忆。气味刺激治疗治疗尤其适用于重度AD患者,并且每个AD患者可能对气味刺激治疗有不同的反应,因此需要根据患者的喜好和耐受性进行个体化治疗。与患者及其护理者合作,了解他们的喜好,并根据情况调整气味刺激治疗的类型和强度。

Table 2 Olfactory stimulation therapy and its impact on AD patients

表2 气味刺激治疗对AD患者的影响

作者	发表年度		被试信息		刺激方式	持续 时间	测量工具	结果	参考 文献
			数量(男:女); 平均年龄	MMSE; 平均受教育年数					
Glachet等	2020	实验组	24(6:18);	85.12 $\pm$ 5.68	柠檬、橘子、香草、肉桂、巧克力、咖啡、叶子和桃子味	2次	MMSE; TEMPau; SAM	嗅觉刺激对AD患者对过去事件的记忆和对未来的想象有积极影响	[19]
			20.29 $\pm$ 2.58;	9.88 $\pm$ 2.09					
		控制组	24(4:21);	84 $\pm$ 8.5					
Glachet等	2019	实验组	25(22:3);	82.0 $\pm$ 7.34	肉桂香薰	2次	MMSE; Grober Buschke	接受嗅觉刺激的阿尔茨海默病患者在自传记忆在中更具特异性,并伴随更多主观体验的重现	[22]
			19.32 $\pm$ 3.68;	10.36 $\pm$ 2.55					
		控制组	23(18:5);	80.91 $\pm$ 9.87					
Glachet等	2018	实验组	25(7:18);	73.32 $\pm$ 6.86	巧克力味香薰	2次	MMSE; Grober Buschke	实验组表现出更高的唤醒程度、主观重现和更多积极的记忆	[23]
			8.64 $\pm$ 2.84;	—					
		控制组	27(8:19);	71.56 $\pm$ 8.13					
Takeda等	2017	实验组	19(10:9);	80.7 $\pm$ 9.1	薰衣草,薰衣草和甜橙混合物;柏树和松油混合物精油	2 d	身体测振仪; NPI	嗅觉刺激对老年痴呆睡眠障碍症状有积极作用	[24]
			6.0 $\pm$ 6.5;	—					
		不设控制组							
Fujii等	2008	实验组	14(5:9);	77 $\pm$ 10	薰衣草精油	3月	MMSE; NPI; 巴氏指数	薰衣草香气可有效改善痴呆症的行为和心理症状	[25]
			9 $\pm$ 8;	—					
		控制组	14(5:9);	80 $\pm$ 11					
Jimbo等	2009	实验组	17(2:15);	83.6 $\pm$ 6.4	迷迭香和柠檬油;薰衣草和香橙精油	28 d	GBSS-J; HDS-R; TDAS	芳香疗法具有改善认知功能的潜力	[26]
			—;	—					
		控制组	11(0:11);	84.5 $\pm$ 8.3					
			—;	—					

MMSE: 简易精神状态检查 (Mini-Mental State Examination); TEMPau: 过去记忆测试 (Test Episodic de Mémoire du Passe); SAM: 自我评估人体模型 (Self-Assessment manik in); Grober Buschke: 老年痴呆评估; NPI: 神经精神症状量表 (Neuropsychiatric Inventory); GBSS-J scale: 戈特弗里斯-布雷恩-斯蒂恩量表 (the Japanese version of the Gottfries, Brane, Steen (GBS) Scale); HDS-R: 长谷川认知量表修订版 (the revised version of Hasegawa's dementia scale); TDAS: 老年痴呆评估量表 (Touch Panel-type Dementia Assessment Scal)。

3 声音刺激治疗对AD患者的影响

在感觉刺激中音乐疗法 (music therapy, MT) 在痴呆干预领域已得到较广泛的应用, MT是让患者实现神经心理、认知功能和社会行为改善的一种低成本的重要方法。表3总结了音乐刺激治疗对AD患者影响的以往研究结果。

MT可以分为主动式MT和被动式MT。主动式MT是指患者参与歌唱和音乐演奏等; 被动式MT是指通过让患者聆听音乐, 引领患者进行沟通和交流的过程^[33]。唱歌是主动式MT中广泛应用的一种治疗技术。Sato等^[34]让10名AD患者用卡拉OK演唱他们最喜欢的歌曲, 结果显示6个月MT后, 患者回忆经历所用时间缩短, 神经症状改善。其次, 音乐可以是欢快的、悲伤的、舒缓的或者热情的, 不同类型的音乐刺激对AD患者有不同的影响。Garcia等^[35]研究表明, 情感音乐可以唤起AD患者的记忆。研究也显示, AD患者熟悉或喜欢的音乐可以有效改善他们的记忆和语言能力^[36]。此外, Arroyo-Anllo等^[37]表明, 与不熟悉的音乐相比, 使用熟悉的音乐可以更有效地提高AD患者的自我意识。此外, MT可以改善AD患者的焦虑和抑郁、激越症状、攻击性等症状, 在接受MT后, AD患者表现出积极参与活动且表现出更多的积极行为(如说话、微笑或随节奏移动)和较少的消极行为(如走路、坐着不安、对他人表现出攻击性), 并且证明MT增强了AD患者成就感和归属感^[38]。Guetin等^[39]研究了MT对轻度至中度AD患者焦虑和抑郁的影响。经过24周的治疗, 治疗组AD患者的焦虑和抑郁症状显著改善, 并且持续效果可达8周。Svansdottir等^[40]对38名中度和重度AD患者进行了为期6周的MT, 发现MT组AD患者的攻击性和焦虑症状显著减少, 并且有4周的

持续效果。Suzuki等^[41]对10名AD患者进行了为期10周的MT, 根据老年人多维观察量表的结果, 易怒性得分显著降低, 表明MT可以降低AD患者的易怒水平。以上研究表明, MT对改善AD患者的情绪具有积极作用, 并且有一定的持续效果, 但是效果持续时间不一致, 可能与AD患者的发病程度和治疗时间有关。

音乐对AD的治疗具有重要作用。AD患者在音乐和非音乐刺激中的感知和处理方式与健康老年人存在差异^[42]。虽然AD患者可能面临记忆障碍, 但他们仍保留着处理音乐和识别熟悉歌曲的能力^[43]。音乐刺激可以激活多个脑区, 并增强大脑的可塑性。研究发现, AD患者在听他们喜欢的音乐后能够激活辅助运动区, 并增加不同脑区之间的功能连接^[44-45]。此外, 音乐还可以引发大脑中与学习和记忆相关的神经网络振荡的同步^[46], 这种同步可能有助于产生持久的音乐记忆。音乐刺激还可以促使释放多种化学物质, 如兴奋性神经递质、皮质醇、睾酮和雌激素^[46], 并影响与这些物质相关的受体基因和相关蛋白的表达, 这些化学物质可能对改善AD患者的状态起到作用^[47]。例如, 雌激素可以减少A β 的沉积, 从而保护神经细胞免受损伤。此外, 音乐刺激还可以引发多巴胺的释放, 这是一种与情绪相关的神经递质^[45]。

音乐刺激对于AD患者具有积极的影响。它们可能改善音乐记忆、促进大脑可塑性, 并通过调节化学物质的释放来改善患者的情绪和认知功能。音乐刺激治疗可以改善患者的认知和情绪, 并且不同的音乐可以对AD的治疗起到不同的效果, 因此在使用MT疗AD时可以采用不同的音乐针对性的进行治疗而且可以看到, 使用MT治疗的时间越长, 效果持续的时间也越长, 所以可以将MT融入AD患者的日常生活中, 可以起到持续性的效果。

Table 3 Sound stimulation therapy and its impact on AD patients
表3 声音刺激治疗对AD患者的影响

作者	发表 年度	被试信息		刺激方式	持续时间	测量 工具	结果	参考 文献
		数量 (男:女); 平均年龄 MMSE; 平均受教育年数						
Sato等	2015	实验组	10(4:6); 78.1±7.0 19.1±3.9 13.0±3.4	歌唱训练	6月	MMSE; RCPM; RBMT	患者回忆经历所用时间 缩短, 神经症状改善	[34]
		控制组	10(2:8); 77.0±6.1 20.9±3.5 10.5±3.4					

续表3

作者	发表年度	被试信息	刺激方式	持续时间	测量工具	结果	参考文献
		数量 (男:女); 平均年龄 MMSE; 平均受教育年数					
MeilanGarcia等	2012	实验组 25; 80.68±5.79 14.6±8.31; -	HM, SM, NS, CS, NM (听)	30 min次	自传式记忆问卷调查	诱发记忆的是与音乐相关的情感	[38]
不设控制组							
Arroyo-Anllo等	2013	实验组 20(18:2); 74.38±3.56 19.30±3.68; 3.32±0.41	听熟悉的歌曲 听不熟悉的歌曲	3月	SC得分	使用熟悉的音乐可以更有效地提高AD患者的自我意识	[37]
		控制组 20(19:1); 75.15±4.23 19.90±2.93; 3.25±0.6					
Gueti等	2009	实验组 15(2:13); 85.28±6 19.88±4.4; -	偏好的音乐 (听)	24周	汉密尔顿量表; 老年抑郁量表	音乐疗法组在焦虑和抑郁方面取得了显著改善	[39]
		控制组 15(6:9); 86.98±5.2 20.78±3.4; -					
Svansdottir等	2006	实验组 20; - -; -	(听、唱、跳舞) 熟悉的音乐	6周	BEHAVE-AD	MT组AD患者的攻击性和焦虑症状显著减少	[40]
		控制组 18; - -; -					
Suzuki等	2007	实验组 8(1:7); 89.50±4.45 15.75±5.65; -	听熟悉的音乐	3月	MSE; GBS; BEHAVE-AD	MT可以降低AD患者的易怒水平	[41]
		控制组 8; 82.75±7.70 15.50±6.39; -					

HM: 愉快音乐 (happy music); SM: 悲伤音乐 (sad music); NS: 无声音 (no sound); CS: 咖啡店的声音 (coffee shop sound); NM: 新音乐 (new music); MMSE: 简易精神状态检查 (Mini-Mental State Examination); RCPM: 雷文彩色递进矩阵测验 (Japanese Raven's Colored Progressive Matrices); RBMT: 利弗米德行为记忆测试 (Rivermead Behavioral Memory Test); SC: 自我意识 (self-consciousness); BEHAVE-AD: 阿尔茨海默病行为病理评定量表 (Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale); MSE: 心理状态量表 (Mental State Examination); GBS: 整体行为评定量表 (Global Behavioral Scale)。

4 节律刺激治疗改善AD患者焦虑水平、提高认知能力

节律性感觉刺激对于神经系统疾病和认知功能障碍的患者可能是有益的。Clements Cortes 等^[48]研究了40 Hz听觉刺激的节律性感觉刺激以及在轻度至中度AD患者中的效果。结果显示, 40 Hz听觉刺激对轻度至中度AD患者有很大的影响, 可以改善焦虑水平, 并提高认知能力。Van Deursen 等^[49]使用40 Hz的点击声刺激AD患者、轻度认知障碍患者和正常对照组, 研究了40 Hz稳态响应在这3组之间的差异, 结果显示40Hz稳态响与认知性能之间存在中等相关性。在病理学方面, Suk 等^[50]设计了一种非侵入性的40 Hz光闪烁对AD小鼠的影响, 结果显示该刺激减少了小鼠的视觉皮层中预沉积的A β 1-40和A β 1-42水平和减轻了沉积的斑块负荷。

节律刺激可以改善轻度至中度AD患者的焦虑水平、提高认知能力。另外, 在AD小鼠上的实验也显示了减少A β 1-40和A β 1-42沉积的效果。这些研究结果表明节律刺激可能是一种有潜力的治疗方法, 但仍需要进一步研究来验证其确切疗效。

5 多感觉刺激改善AD患者的认知和情感状态、减轻抑郁和焦虑等心理症状

单感觉刺激可以在某种程度上改善患者的AD患者的认知和行为功能。例如, 听觉刺激 (如音乐疗法) 可以帮助患者放松、减轻焦虑和抑郁, 同时提高注意力和记忆力。单感觉干预对AD的预防和治疗起着积极的作用, 然而, 单一感官刺激的效果很可能是有限的, 因为AD涉及多个感官通道以及整体的认知和神经系统功能。

目前已有证据表明, 多感觉刺激可以改善AD患者的认知和情感状态, 减轻抑郁和焦虑等心理症

状, 提高日常生活质量。多感官活动室 Snoezelen 和疗愈花园的设计, 结合了视觉、嗅觉、触觉和听觉, 可能在 AD 患者的日常护理中发挥重要作用。Snoezelen 方法应用于 AD 旨在直接刺激感官, 而不是利用环境来丰富 AD 患者的活动, 而疗愈花园是指与大自然元素进行身体上的互动^[51]。支持 Snoezelen 方法的研究表明, 感觉刺激干预在减少各种困难行为方面具有中等功效, 但是 Goto 等^[51]研究了多感官活动室 Snoezelen 和疗愈花园对 AD 患者行为的影响, 疗愈花园组表现出积极的变化, 而 Snoezelen 组受试者的反应更为消极。Rivasseau 等^[52]研究了疗愈花园中不同气味、颜色、质地和声音对改善 AD 患者认知障碍和心理行为的影响, 结果表明, 疗愈花园可以促进 AD 患者的人际关系和沟通, 提高认知能力。Gueib 等^[53]还表明, AD 患者的自我意识在多感官疗愈花园中得到了改善。本课题组设计自愿轮运动和非自愿跑步机结合声音视刺激对 AD 小鼠模型中神经再生和行为表现的影响, 结果显示 4 周的多因素干预可以显著减少 AD 小鼠的毒性蛋白并且促进了神经元的再生, 证明了多因素干预具有作为抗 AD 寡聚物神经毒性的非侵入性治疗策略的潜力^[54]。

VR 技术有助于创建一个多感官、动态和互动的虚拟环境, 与现实生活有更大的相似性。Park 等^[55]利用 VR 技术对痴呆患者进行游戏训练, 通过比较治疗前后结果显示, 认知能力下降的患者使用 VR 技术治疗后, 平衡量表、情绪和生活质量的得分均有显著提高。MT 可以恢复 AD 患者的情绪, 将 MT 与 VR 技术相结合可以使患者获得更多关注, 并达到良好的训练和治疗效果。在 VR 训练期间播放安静的音乐将帮助患者更好地沉浸在虚拟环境中。Optale 等^[56]对 36 名患者进行了 VR 视觉和听觉训练, 在舒缓和平静的背景音乐条件下进行 6 个月的干预后, 评估参与者的语言能力、认知能力和抑郁。结果表明, VR 训练显著改善了治疗组的认知功能、言语功能和记忆能力。

多感觉刺激在使用时需要仔细考虑实际应用场景、时间长度等因素。此外, 多感觉刺激一般不是独立的治疗方法, 它通常结合药物治疗、认知训练等其他治疗方法一起使用, 并且需要注意各种治疗方法之间的相互影响和协调。总之, 多感觉刺激是一种具有潜力的 AD 治疗方法, 它可以提高患者的记忆和认知功能, 减轻抑郁和焦虑等心理症状, 改善患者的日常生活质量。多感官治疗环境有利于

AD 患者的治疗, 但容易受到环境的限制, 患者还需要护理人员的看护, 增加了人力; VR 技术需要与计算机相结合, AD 患者在治疗使用前还需要一定的适应期, 对于认知能力下降的中重度 AD 患者可能会出现操作困难的情况。为了进一步全面评估 VR 技术对 AD 患者的临床益处、可接受性和参与度, 需要进一步与临床人群整合的随机对照试验, 未来的研究还应该集中在 VR 技术如何更好地融入 AD 患者的日常生活中, 比如智能手机智能电视等。

6 展 望

综上所述, 感觉刺激可以改善 AD 患者的认知、情绪以及行为症状, 但是不同的刺激所产生的效果有所不同。光刺激治疗主要可以改善 AD 患者的睡眠节律, 进而可以改善其烦躁不安的情绪, 但是研究只是在统计学上有改善, 临床效果很小, 几乎没有临床意义, 后续需要在临床上进行进一步的干预研究来探索光刺激治疗在 AD 患者干预的效果。气味刺激治疗是由于气味刺激治疗可以刺激嗅球和边缘系统之间的神经元, 并且可以激活杏仁核-海马复合体嗅觉皮层和颞叶, 进而改善 AD 患者的记忆, 并且气味刺激治疗尤其适用于重度 AD 患者。音乐刺激改善 AD 患者的音乐记忆、促进大脑可塑性, 并通过调节化学物质的释放来改善患者的情绪和认知功能。节律刺激可以改善轻度至中度 AD 患者的焦虑水平、提高认知能力。多感觉刺激则结合了单感觉刺激对 AD 患者的治疗效果更佳显著, 但是多感觉刺激在使用时需要仔细考虑实际应用场景、时间长度等因素, 克服需要增加人力的困难, 为 AD 的非药物干预提供支持。

目前越来越多的研究证实了, 利用感觉刺激和多感官刺激对记忆和改善 AD 患者的行为症状有益, 已经在 AD 患者得到验证, 并且研究证明了是安全和有效的。但是目前, 感觉刺激能对患者记忆和行为症状的改善作用的机制研究仍处于探索阶段。其次, 研究在干预时间上不一致。此外, 在评估患者改善症状缺乏统一的衡量标准。

感觉刺激干预方法易于实施, 未来的研究可能会将重点放在利用先进的 VR 技术为 AD 患者提供舒适的多感官刺激治疗环境, 以辅助 AD 的诊断。此外, 由于 AD 患者需要长期护理, 许多研究者致力于改善和丰富 AD 患者的生活环境。因此, 可以从多感官的角度为 AD 患者提供一个舒适的生活环

境。此外,感觉刺激方法易于实施,患者家属可以在AD患者的日常生活中融入感觉刺激的因素,比如放一些患者喜欢的音乐以及喜欢的香薰,有助于改善AD患者的生活质量,还可以减轻护理工作的负担。

参 考 文 献

- [1] 滕玉鸥,曹梦麟,郁彭,等.阿尔茨海默病药物研发进展.天津科技大学学报,2022,37(1): 1-10
Teng, Y E, Cao M L, Yu P, *et al.* Journal of Tianjin University of Science and Technology, 2022, 37(1): 1-10
- [2] Yiannopoulou K G, Papageorgiou S G. Current and future treatments in Alzheimer disease: an update. J Cent Nerv Syst Dis, 2020, 12: 1179573520907397
- [3] Fronza M G, Alves D, Praticò D, *et al.* The neurobiology and therapeutic potential of multi-targeting β -secretase, glycogen synthase kinase 3 β and acetylcholinesterase in Alzheimer's disease. Ageing Res Rev, 2023, 90: 102033
- [4] 李智慧,相玮,韩嘉琪,等.感觉刺激疗法干预老年痴呆患者睡眠障碍的研究进展.军事护理,2018,35(1): 49-52
Li Z, Xiang W, Han J, *et al.* Military Nursing, 2018, 35(1): 49-52
- [5] Schreuder E, Van Erp J, Toet A, *et al.* Emotional responses to multisensory environmental stimuli: a conceptual framework and literature review. Sage Open, 2016, 6(1): 2158244016630591
- [6] Yang H, Luo Y, Hu Q, *et al.* Benefits in Alzheimer's disease of sensory and multisensory stimulation. J Alzheimers Dis, 2021, 82(2): 463-484
- [7] Van Maanen A, Meijer A M, Van Der Heijden K B, *et al.* The effects of light therapy on sleep problems: a systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev, 2016, 29: 52-62
- [8] Ancoli-Israel S, Martin J L, Kripke D F, *et al.* Effect of light treatment on sleep and circadian rhythms in demented nursing home patients. J Am Geriatr Soc, 2002, 50(2): 282-289
- [9] Ancoli-Israel S, Gehrman P, Martin J L, *et al.* Increased light exposure consolidates sleep and strengthens circadian rhythms in severe Alzheimer's disease patients. Behav Sleep Med, 2003, 1(1): 22-36
- [10] Dowling G A, Graf C L, Hubbard E M, *et al.* Light treatment for neuropsychiatric behaviors in Alzheimer's disease. West J Nurs Res, 2007, 29(8): 961-975
- [11] Van Hoof J, Aarts M P J, Rense C G, *et al.* Ambient bright light in dementia: effects on behaviour and circadian rhythmicity. Build Environ, 2009, 44(1): 146-155
- [12] Yamadera H, Ito T, Suzuki H, *et al.* Effects of bright light on cognitive and sleep-wake (circadian) rhythm disturbances in Alzheimer-type dementia. Psychiatry Clin Neurosci, 2000, 54(3): 352-353
- [13] Iaccarino H F, Singer A C, Martorell A J, *et al.* Gamma frequency entrainment attenuates amyloid load and modifies microglia. Nature, 2016, 540(7632): 230-235
- [14] De Taboada L, Yu J, El-Amouri S, *et al.* Transcranial laser therapy attenuates amyloid- β peptide neuropathology in amyloid- β protein precursor transgenic mice. J Alzheimers Dis, 2011, 23(3): 521-535
- [15] Chung H, Dai T, Sharma S K, *et al.* The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. Ann Biomed Eng, 2012, 40: 516-533
- [16] Gao X, Xing D. Molecular mechanisms of cell proliferation induced by low power laser irradiation. J Biomed Sci, 2009, 16(1): 4
- [17] Burns A, Allen H, Tomenson B, *et al.* Bright light therapy for agitation in dementia: a randomized controlled trial. Int Psychogeriatr, 2009, 21(4): 711-721
- [18] Chen B, Zhong X, Mai N, *et al.* Cognitive impairment and structural abnormalities in late life depression with olfactory identification impairment: an Alzheimer's disease-like pattern. Int J Neuropsychopharmacol, 2018, 21(7): 640-648
- [19] Glachet O, El Haj M. Effects of olfactory stimulation on past and future thinking in Alzheimer's disease. Chem Senses, 2020, 45(4): 313-320
- [20] Larsson M, Willander J, Karlsson K, *et al.* Olfactory LOVER: behavioral and neural correlates of autobiographical odor memory. Front Psychol, 2014, 5: 312
- [21] Arshamian A, Iannilli E, Gerber J C, *et al.* The functional neuroanatomy of odor evoked autobiographical memories cued by odors and words. Neuropsychologia, 2013, 51(1): 123-131
- [22] Glachet O, Gandolphe M C, Gallouj K, *et al.* Effects of olfactory stimulation on autobiographical memory in Alzheimer's disease. Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil, 2018, 16(3): 311-320
- [23] Glachet O, El Haj M. Emotional and phenomenological properties of odor-evoked autobiographical memories in Alzheimer's disease. Brain Sci, 2019, 9(6): 135-148
- [24] Takeda A, Watanuki E, Koyama S. Effects of inhalation aromatherapy on symptoms of sleep disturbance in the elderly with dementia. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, 2017: 1902807
- [25] Fujii M, Hatakeyama R, Fukuoka Y, *et al.* Lavender aroma therapy for behavioral and psychological symptoms in dementia patients. Geriatr Gerontol Int, 2008, 8(2): 136-138
- [26] Jimbo D, Kimura Y, Taniguchi M, *et al.* Effect of aromatherapy on patients with Alzheimer's disease. Psychogeriatrics, 2009, 9(4): 173-179
- [27] Yoo H S, Jeon S, Chung S J, *et al.* Olfactory dysfunction in Alzheimer's disease- and Lewy body-related cognitive impairment. Alzheimers Dement, 2018, 14(10): 1243-1252
- [28] Borromeo S, Hernandez-Tamames J A, Luna G, *et al.* Objective assessment of olfactory function using functional magnetic resonance imaging (fMRI). IEEE Trans Instrum Meas, 2010, 59(10): 2602-2608
- [29] Yoshii F, Onaka H, Kohara S, *et al.* Association of smell identification deficit with Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale, Japanese version scores and brain atrophy in patients with dementia. Eur Neurol, 2019, 81(3-4): 145-151
- [30] Postu P A, Sadiki F Z, El Idrissi M, *et al.* Pinus halepensis essential oil attenuates the toxic Alzheimer's amyloid beta (1-42)-induced

- memory impairment and oxidative stress in the rat hippocampus. *Biomed Pharmacother*, 2019, **112**: 108673
- [31] Murray H C, Dieriks B V, Swanson M E V, *et al*. The unfolded protein response is activated in the olfactory system in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun*, 2020, **8**(1): 109
- [32] Arshamian A, Iannilli E, Gerber J C, *et al*. The functional neuroanatomy of odor evoked autobiographical memories cued by odors and word. *Neuropsychologia*, 2013, **51**(1): 123-131
- [33] Takahashi Y, Shindo S, Kanbayashi T, *et al*. Examination of the influence of cedar fragrance on cognitive function and behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer type dementia. *Neuro Psychopharmacol Rep*, 2020, **40**(1): 10-15
- [34] Satoh M, Yuba T, Tabei K, *et al*. Music therapy using singing training improves psychomotor speed in patients with Alzheimer's disease: a neuropsychological and fMRI study. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*, 2015, **5**(3): 296-308
- [35] García J J M, Iodice R, Carro J, *et al*. Improvement of autobiographic memory recovery by means of sad music in Alzheimer's disease type dementia. *Aging Clin Exp Res*, 2012, **24**: 227-232
- [36] Lyu J, Zhang J, Mu H, *et al*. The effects of music therapy on cognition, psychiatric symptoms, and activities of daily living in patients with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2018, **64**(4): 1347-1358
- [37] Arroyo-Anlló E M, Díaz J P, Gil R. Familiar music as an enhancer of self-consciousness in patients with Alzheimer's disease. *Biomed Res Int*, 2013, **2013**: 752965
- [38] Meilan Garcia J J, Iodice R, Carro J, *et al*. Improvement of autobiographic memory recovery by means of sad music in Alzheimer's disease type dementia. *Aging Clin Exp Res*, 2012, **24**: 227-232
- [39] Guetin S, Portet F, Picot MC, *et al*. Effect of music therapy on anxiety and depression in patients with Alzheimer's type dementia: randomised, controlled study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2009, **28**(1): 36-46
- [40] Svansdottir HB, Snaedal J. Music therapy in moderate and severe dementia of Alzheimer's type: a case-control study. *Int Psychogeriatr*, 2006, **18**(4): 613-621
- [41] Suzuki M, Kanamori M, Nagasawa S, *et al*. Music therapy-induced changes in behavioral evaluations, and saliva chromogranin A and immunoglobulin A concentrations in elderly patients with senile dementia. *Geriatr Gerontol Int*, 2007, **7**(1): 61-71
- [42] Clements-Cortes A, Ahonen H, Evans M, *et al*. Short-term effects of rhythmic sensory stimulation in Alzheimer's disease: an exploratory pilot study. *J Alzheimers Dis*, 2016, **52**(2): 651-660
- [43] Campanelli A, Rendace L, Parisi F, *et al*. Musical cognition in Alzheimer's disease: application of the Montreal Battery of Evaluation of Amusia. *Ann NY Acad Sci*, 2016, **1375**(1): 28-37
- [44] Drapeau J, Gosselin N, Gagnon L, *et al*. Emotional recognition from face, voice, and music in dementia of the Alzheimer type: Implications for music therapy. *Ann NY Acad Sci*, 2009, **1169**(1): 342-345
- [45] King J B, Jones K G, Goldberg E, *et al*. Increased functional connectivity after listening to favored music in adults with Alzheimer dementia. *J Pre Alzheimers Dis*, 2019, **6**: 56-62
- [46] Reinhart R M G, Nguyen J A. Working memory revived in older adults by synchronizing rhythmic brain circuits. *Nat Neurosci*, 2019, **22**(5): 820-827
- [47] Salimpoor V N, Benovoy M, Larcher K, *et al*. Anatomically distinct dopamine release during anticipation and experience of peak emotion to music. *Nat Neurosci*, 2011, **14**(2): 257-262
- [48] Clements-Cortes A, Ahonen H, Evans M, *et al*. Short-term effects of rhythmic sensory stimulation in Alzheimer's disease: an exploratory pilot study. *J Alzheimers Dis*, 2016, **52**(2): 651-660
- [49] Van Deursen J A, Vuurman E, van Kranen-Mastenbroek V, *et al*. 40-Hz steady state response in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*, 2011, **32**(1): 24-30
- [50] Suk H J, Buie N, Xu G, *et al*. Vibrotactile stimulation at gamma frequency mitigates pathology related to neurodegeneration and improves motor function. *Front Aging Neurosci*, 2023, **15**: 320
- [51] Goto S, Kamal N, Puzio H, *et al*. Differential responses of individuals with late-stage dementia to two novel environments: a multimedia room and an interior garden. *J Alzheimers Dis*, 2014, **42**(3): 985-998
- [52] Rivasseau Jonveaux T, Batt M, Fescharek R, *et al*. Healing gardens and cognitive behavioral units in the management of Alzheimer's disease patients: the Nancy experience. *J Alzheimers Dis*, 2013, **34**(1): 325-338
- [53] Gueib C, Pop A, Bannay A, *et al*. Impact of a healing garden on self-consciousness in patients with advanced Alzheimer's disease: an exploratory study. *J Alzheimers Dis*, 2020, **75**(4): 1283-1300
- [54] Li W Y, Gao J Y, Lin S Y, *et al*. Effects of involuntary and voluntary exercise in combination with acousto-optic stimulation on adult neurogenesis in an Alzheimer's mouse model. *Mol Neurobiol*, 2022, **59**(5): 3254-3279
- [55] Park M J, Kim D J, Lee U, *et al*. A literature overview of virtual reality (VR) in treatment of psychiatric disorders: recent advances and limitations. *Front Psychiatry*, 2019, **10**: 868
- [56] Optale G, Urgesi C, Busato V, *et al*. Controlling memory impairment in elderly adults using virtual reality memory training: a randomized controlled pilot study. *Neurorehabil Neural Repair*, 2010, **24**(4): 348-357

The Application of Sensory Stimulation in The Intervention of Alzheimer ' s Disease*

GUO Rong-Xia¹⁾, TANG Min²⁾, WANG Zheng-Chun³⁾, WANG He¹⁾, LI Wan-Yi²⁾,
Li Juan⁴⁾, WANG Qin-Wen^{3)**}

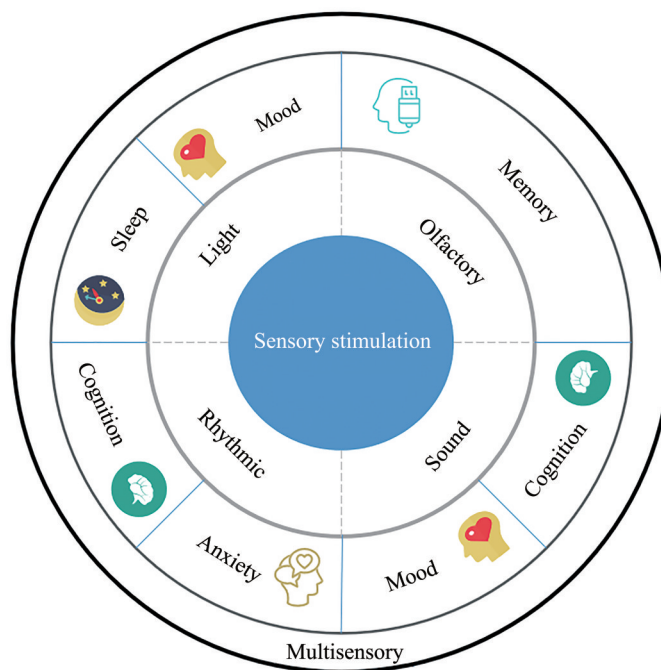
¹⁾School of Teacher Education, Ningbo University, Ningbo 315211, China;

²⁾Neurorehabilitation Department, Ningbo Rehabilitation Hospital, Ningbo 315040, China;

³⁾Zhejiang Key Laboratory of Pathophysiology, Health Science Center, Ningbo University, Ningbo 315211, China;

⁴⁾Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Graphical abstract



Abstract Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease, and drug therapy is currently the main strategy for AD treatment, but it only has a delaying or alleviating effect. This article aims to review the effects of various sensory stimulation and multisensory stimulation on AD, and explain possible mechanisms to provide new ideas for further research. The results show that light stimulation therapy mainly improves the sleep-wake cycle of

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (32171035), Science Foundation of Ningbo Rehabilitation Hospital (2022KY02), Agricultural and Social Development Science and Technology Project of Yinzhou District (2022AS025), Major Special Project of "Science and Technology Innovation 2025" in Ningbo City (2019B10034), Open Fund of Key Laboratory of Pathophysiology Techniques in Zhejiang Province (202202), and the K. C. Wong Magna Fund in Ningbo University.

** Corresponding author.

Tel: 86-574-87608922, E-mail: wangqinwen@nbu.edu.cn

Received: July 10, 2023 Accepted: September 22, 2023

AD patients, thereby improving their agitation and restlessness. However, some studies have shown only statistical improvement without significant clinical implications. This may be due to different stages of AD in the subjects studied. Light therapy has a more significant effect on early-stage AD patients, so light therapy can be used to improve their sleep and mood. However, light therapy may also exacerbate circadian rhythm disturbances in AD patients, and its effectiveness is influenced by seasonality, with daytime light intensity affecting its efficacy. Olfactory stimulation therapy is a safe and effective treatment for AD, mainly used to improve memory in AD patients. This is mainly because olfactory stimulation can stimulate neurons between the olfactory bulb and the limbic system, and activate the amygdala-hippocampus complex, olfactory cortex, and temporal lobe, which are physiologically related to memory, thereby improving memory in AD patients. Olfactory stimulation therapy is particularly suitable for severe AD patients, and each AD patient may have a different response to olfactory stimulation, so personalized treatment based on patient preferences and tolerability is needed. Sound stimulation therapy mainly involves music stimulation, which has positive effects on AD patients. It may improve music memory, promote brain plasticity, and improve patients' mood and cognitive function by regulating the release of chemicals. Music stimulation therapy can improve cognition and mood in patients with AD, and different types of music can have different effects on AD treatment. Therefore, targeted treatment using different music can be adopted in music therapy for AD, and it can be observed that the longer the duration of music therapy, the longer the duration of its effects. Therefore, music therapy can be integrated into the daily lives of AD patients to achieve long-lasting effects. Rhythm stimulation can improve anxiety levels and enhance cognitive abilities in mild to moderate AD patients. Multisensory stimulation mainly includes the design of multisensory activity rooms such as Snoezelen and therapeutic gardens, as well as dynamic and interactive virtual environments created by virtual reality (VR) technology, which integrate the therapeutic effects of single sensory stimulation. However, when using multisensory stimulation, factors such as practical application scenarios and duration need to be carefully considered.

Key words Alzheimer's disease, light therapy, olfactory therapy, music therapy, rhythmic stimulation, multisensory stimulation, early intervention

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0271