

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.10.004

论著·临床

基于血管修复因子、神经递质探讨脑循环治疗仪联合美金刚治疗阿尔茨海默病机制

范彩芹,许海宁,何文杰,王星南,高莎莎,王国强,李俊飞

作者单位:046200 长治,北大医疗潞安医院神经内科

通信作者:范彩芹,E-mail:fancaiqin159@163.com

【摘要】目的 探讨脑循环治疗仪联合美金刚治疗阿尔茨海默病(AD)效果及对脑循环、血管修复因子的影响。**方法** 选取2018年1月—2021年1月北大医疗潞安医院神经内科收治AD患者111例临床资料,以随机数字表法分为对照组55例和研究组56例。对照组采取美金刚治疗,研究组在对照组基础上采取脑循环治疗仪治疗,均治疗1个月。比较2组治疗前后蒙特利尔认知量表(MoCA)、脑循环指标(左侧椎动脉、右侧椎动脉及基底动脉血流速度)、血管修复因子[血红素氧化酶-1(HO-1)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、MMP-2]、神经递质[S100B蛋白、 γ -氨基丁酸(GABA)、乙酰胆碱(Ach)]水平,以及不良反应发生情况。**结果** 治疗1个月后,研究组MoCA评分高于对照组($t/P=6.844/ < 0.001$);左侧椎动脉、右侧椎动脉及基底动脉血流速度大于对照组($t/P=6.233/ < 0.001$ 、 $10.110/ < 0.001$ 、 $5.661/ < 0.001$);血清HO-1、GABA、Ach水平高于对照组($t/P=5.791/ < 0.001$ 、 $5.664/ < 0.001$ 、 $4.150/ < 0.001$),MMP-9、MMP-2、S100B蛋白水平低于对照组($t/P=3.945/ < 0.001$ 、 $3.640/ < 0.001$ 、 $5.306/ < 0.001$);2组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 脑循环治疗仪联合美金刚应用于AD患者有助于改善微循环,恢复认知功能,机制可能与调节血管修复因子、神经递质有关,且安全性高。

【关键词】 阿尔茨海默病;美金刚;脑循环治疗仪;脑循环;血管修复因子;作用机制

【中图分类号】 R742 **【文献标识码】** A

Study on the mechanism of cerebral circulation therapeutic apparatus combined with memantine in treating Alzheimer's disease based on vascular repair factor and neurotransmitter Fan Caiqin, Xu Haining, He Wenjie, Wang Xingnan, Gao Shasha, Wang Guoqiang, Li Junfei. Department of Neurology, Lu'an Hospital, Peking University Medical College, Shanxi Province, Changzhi 046200, China

Corresponding author: Fan Caiqin, E-mail: fancaiqin159@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of cerebral circulation therapeutic apparatus combined with memantine on Alzheimer's disease (AD) and its influence on cerebral circulation and vascular repair factors. **Methods** From January 2018 to January 2021, 111 patients with AD were selected from the Department of Neurology, Lu'an Hospital, Peking University Medical College. They were randomly divided into a control group of 55 patients and a study group of 56 patients. The control group was treated with memantine, and the study group was treated with cerebral circulation therapeutic apparatus on the basis of the control group, both of which were treated for 1 month. The Montreal Cognitive Scale (MoCA), cerebral circulation indexes (left vertebral artery, right vertebral artery and basilar artery blood flow velocity), vascular repair factors [heme oxygenase-1 (HO-1), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2], neurotransmitter [S100B protein γ -Aminobutyric acid (GABA), acetylcholine (Ach)], and adverse reactions. **Results** After 1 month treatment, the MoCA score of the study group was higher than that of the control group ($t/P=6.844/ < 0.001$). The blood flow velocity of left vertebral artery, right vertebral artery and basilar artery was higher than that of the control group ($t/P=6.233/ < 0.001$, $10.110/ < 0.001$, $5.661/ < 0.001$). The levels of serum HO-1, GABA and Ach were higher than those in the control group ($t/P=5.791/ < 0.001$, $5.664/ < 0.001$, $4.150/ < 0.001$), and the levels of MMP-9, MMP-2, S100B protein were lower than those in the control group ($t/P=3.945/ < 0.001$, $3.640/ < 0.001$, $5.306/ < 0.001$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** The application of cerebral circulation therapeutic apparatus combined with memantine in AD patients is helpful to improve microcirculation and restore cognitive function. The mechanism may be related to regulating vascular repair factors and neurotransmitters, with high safety.

[Key words] Alzheimer's disease; Memantine; Cerebral circulation function therapy instrument; Cerebral circulation;

Vascular repair factor; Mechanism

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 好发于老年人, 调查显示, 我国 65 岁以上人群认知功能障碍发病率为 7.8%, 其中 AD 发病率为 4.8%, 具有病情隐匿、发展缓慢、致残率高等特点^[1-2]。美金刚是治疗 AD 的常用药物, 可选择性阻断 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 型谷氨酸受体, 增加脑内谷氨酸浓度, 拮抗神经毒性, 延缓神经退行性病变进程^[3]。脑循环治疗仪是新型物理疗法, 主要是通过扩张脑血管、增加脑血流量等途径恢复神经功能, 起到治疗疾病的目的。目前脑循环治疗仪在脑梗死、血管性痴呆等神经内科疾病中已有相关应用^[4-5]。近年研究表明, AD 发生发展与脑微循环障碍、胆碱能神经元丧失、炎症反应等有关, 调控上述机制有望提高 AD 治疗效果^[6]。现从脑循环、血管修复因子、神经递质等方面分析脑循环治疗仪联合美金刚治疗 AD 的作用机制, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2018 年 1 月—2021 年 1 月北大医疗潞安医院神经内科收治 AD 患者 111 例, 以随机数字表法分为对照组 55 例和研究组 56 例。2 组临床资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。本研究经医院伦理委员会审核批准 (20180215), 患者家属知情同意并签署知情同意书。

表 1 对照组与研究组 AD 患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data of AD patients in the control group and the study group

项目	对照组 (n=55)	研究组 (n=56)	χ^2/t 值	P 值
男/女(例)	27/28	25/31	0.221	0.638
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	68.03 \pm 3.23	66.95 \pm 4.98	1.353	0.179
体质量指数($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	20.12 \pm 0.68	19.89 \pm 0.86	1.561	0.121
病程($\bar{x} \pm s$, 月)	15.52 \pm 4.33	16.68 \pm 5.12	1.288	0.201
病情程度				
轻度	29(52.73)	26(46.43)	0.440	0.507
[例(%)] 中度	26(47.27)	30(53.57)		
诱因				
基因	5(9.10)	7(12.50)	0.335	0.563
[例(%)] 生活方式	48(87.27)	50(89.29)	0.108	0.742
环境	20(36.36)	17(30.36)	0.451	0.502
吸烟[例(%)]	26(47.27)	28(50.00)	0.083	0.774
饮酒[例(%)]	22(40.00)	17(30.36)	1.132	0.287
糖尿病[例(%)]	16(29.10)	13(23.21)	0.497	0.481
高血压[例(%)]	18(32.73)	20(35.71)	0.110	0.740
家族遗传史[例(%)]	5(9.10)	3(5.36)	0.155	0.694

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: 符合 AD 诊断标准^[7], 首次发病, 记忆力减退, 其他认知能力减退, 认

知衰退足以影响社会功能; 蒙特利尔认知量表 (MoCA) 评分 18 ~ 26 分。(2) 排除标准: 研究药物或仪器不耐受; 重要脏器器质性病变; 其他病因 (脑外伤、脑肿瘤) 所致认知障碍; 药物、酒精滥用史; 近 2 周内接受促智药物; 临床资料缺失。

1.3 治疗方法 2 组患者入院后均接受改善脑微循环、抗氧化、营养神经等对症治疗。对照组采取美金刚 (德国 Rottendorf Pharma GmbH) 治疗, 第 1 周晨起服用 5 mg, 第 2 周早晚各服用 5 mg, 第 3 周晨起服用 10 mg、晚上服用 5 mg, 第 4 周早晚各服用 10 mg; 研究组在对照组基础上采取脑循环治疗仪 (上海仁和医疗设备公司, CVFT-010M 型) 治疗, 将电极片粘贴至两耳侧乳突, 通电产生交变电磁场以无创方式穿透脑屏障, 形成仿生电流刺激脑顶核, 治疗模式 3, 强度 80 ~ 125, 频率 75 ~ 150, 强度比值 1.5 ~ 3.0, 20 min/次。2 组均治疗 1 个月。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 认知、记忆功能测定: 治疗前后采用 MoCA 量表进行评估^[8], 涉及执行功能、注意与集中、抽象思维、视结构技能、语言、记忆、计算力和定向力等维度, 总分 30 分, 分值越高认知功能越好, 为避免学习效应, 使用 MoCA7.2 和 MoCA7.3 两种版本交替测量。

1.4.2 脑循环指标检测: 治疗前后采用放射性同位素示踪法测定左侧椎动脉、右侧椎动脉及基底动脉血流速度。

1.4.3 血清血管修复因子检测: 治疗前后于患者空腹状态下抽取肘静脉血 2 ml, 静置 20 min, 离心取上清液待测。采用酶联免疫吸附法测定血清血红素氧化酶-1 (HO-1)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、MMP-2, 试剂盒购自武汉赛培生物科技有限公司。

1.4.4 血清神经递质检测: 上述血清, 采用放射免疫沉淀法测定血清 S100B 蛋白、 γ -氨基丁酸 (GABA)、乙酰胆碱 (Ach), 试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司。

1.4.5 不良反应: 记录治疗期间不良反应发生情况, 包括意识混沌、幻觉、脑部高氧等。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 22.0 软件包处理数据。符合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, 组内比较采用配对 t 检验; 计数资料以频数或率 (%) 表示, 组间比较行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例脱落情况 研究组脱落 3 例(自愿退出 1 例,自行更换治疗方案 2 例),对照组脱落 2 例(自愿退出 1 例,继发脑梗死退出 1 例)。

2.2 2 组治疗前后 MoCA 评分比较 治疗前对照组与研究组 MoCA 评分比较,差异无统计学意义 [(19.13 ± 0.52) 分 vs. (19.25 ± 0.41) 分, $t/P = 1.320/0.190$], 治疗 1 个月后,研究组 MoCA 评分高于对照组 [(22.71 ± 2.02) 分 vs. (20.24 ± 1.68) 分, $t/P = 6.844/ <0.001$]。

2.3 2 组治疗前后脑循环指标比较 治疗前 2 组脑循环指标比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 1 个月后研究组左侧椎动脉、右侧椎动脉及基底动脉血流速度均大于对照组 ($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 对照组与研究组治疗前后脑动脉血流速度比较 ($\bar{x} \pm s, \text{cm/s}$)

Tab. 2 Comparison of cerebral circulation indexes between the control group and the study group before and after treatment

组别	时间	左侧椎动脉	右侧椎动脉	基底动脉
对照组 ($n = 53$)	治疗前	25.15 ± 4.67	23.95 ± 4.08	27.03 ± 3.42
	治疗后	27.30 ± 4.92	27.52 ± 4.69	30.31 ± 4.45
研究组 ($n = 53$)	治疗前	25.33 ± 4.58	24.41 ± 3.77	25.98 ± 4.79
	治疗后	33.33 ± 5.04	36.78 ± 4.74	35.62 ± 5.18
t/P 对照组内值		2.361/0.020	4.275/ <0.001	4.334/ <0.001
t/P 研究组内值		8.791/ <0.001	15.284/ <0.001	10.225/ <0.001
t/P 治疗后组间值		6.233/ <0.001	10.110/ <0.001	5.661/ <0.001

2.4 2 组治疗前后血清血管修复因子比较 治疗前 2 组血清血管修复因子比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 1 个月后研究组血清 HO-1 水平高于对照组, MMP-9、MMP-2 水平低于对照组 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 3 对照组与研究组治疗前后血清血管修复因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of serum vascular repair factors between the control group and the study group before and after treatment

组别	时间	HO-1 ($\mu\text{g/L}$)	MMP-9 (g/L)	MMP-2 (g/L)
对照组 ($n = 53$)	治疗前	8.96 ± 3.23	19.08 ± 4.42	14.50 ± 2.21
	治疗后	24.33 ± 5.56	16.45 ± 2.33	12.28 ± 2.34
研究组 ($n = 53$)	治疗前	10.01 ± 2.48	17.72 ± 5.91	14.62 ± 2.13
	治疗后	30.22 ± 4.89	14.34 ± 3.12	10.65 ± 2.27
t/P 对照组内值		17.727/ <0.001	3.931/ <0.001	5.115/ <0.001
t/P 研究组内值		27.583/ <0.001	3.785/ <0.001	9.544/ <0.001
t/P 治疗后组间值		5.791/ <0.001	3.945/ <0.001	3.640/ <0.001

2.5 2 组治疗前后血清神经递质比较 治疗前 2 组

血清神经递质比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 1 个月后研究组血清 GABA、Ach 水平高于对照组, S100B 蛋白水平低于对照组 ($P < 0.01$), 见表 4。

表 4 对照组与研究组治疗前后血清神经递质比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of serum neurotransmitters between the control group and the study group before and after treatment

组别	时间	S100B 蛋白 ($\mu\text{g/L}$)	GABA ($\mu\text{mol/L}$)	Ach (nmol/L)
对照组 ($n = 53$)	治疗前	0.70 ± 0.22	19.86 ± 3.55	22.20 ± 2.34
	治疗后	0.55 ± 0.15	25.57 ± 4.38	26.68 ± 4.12
研究组 ($n = 53$)	治疗前	0.68 ± 0.24	20.21 ± 2.96	20.96 ± 4.08
	治疗后	0.41 ± 0.12	31.12 ± 5.63	30.48 ± 5.24
t/P 对照组内值		4.204/ <0.001	7.511/ <0.001	7.012/ <0.001
t/P 研究组内值		7.530/ <0.001	12.836/ <0.001	10.727/ <0.001
t/P 治疗后组间值		5.306/ <0.001	5.664/ <0.001	4.150/ <0.001

2.6 2 组不良反应比较 研究组不良反应总发生率为 7.55%, 低于对照组的 9.43%, 但 2 组比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.121, P = 0.728$), 见表 5。

表 5 对照组与研究组不良反应比较 [例(%)]

Tab. 5 Comparison of adverse reactions between the control group and the study group

组别	例数	幻觉	意识混沌	脑部高氧	总发生率 (%)
对照组	53	2(3.77)	3(5.66)	0	9.43
研究组	53	2(3.77)	1(1.89)	1(1.89)	7.55

3 讨论

AD 属获得性脑变性疾病,其发病率占痴呆总数的 60% ~ 70%, 表现为行为障碍、思维障碍,随着病情进展,诱发精神异常、人格障碍、神经受损,危及患者身心健康^[9-10]。AD 发病机制复杂,尚无特效治疗手段,多以促智药物为主,如美金刚,可作用于 NMDA 受体,阻碍钙离子内流,保护神经功能,改善临床症状,但长期应用不良反应明显,效果有限,无法有效遏制 AD 进展,建议联合其他疗法。

脑循环治疗仪是新型脑病功能康复综合治疗系统,利用数字频率合成技术产生仿真生物电作用于机体头、额、顶、枕部,刺激中枢神经系统,影响脑内代谢及神经电活动,发挥神经功能保护作用。黄龙英等^[11]研究发现,补脾培元益智针法联合脑循环电刺激仪可改善血管性痴呆患者认知功能、精神状态及脑电图异常程度分级。陈世振等^[12]研究报道,认知功能训练结合脑循环治疗仪可增加轻度血管性痴呆患者脑血流量,改善认知功能,效果确切,与本研究结果相符。脑微循环障碍是 AD 重要病理改变,相关研究证实,AD

患者多个脑组织(海马、基底节、额叶、颞叶)脑血流量及脑血容量均低于健康人群,以额叶部及颞顶部降低最为明显^[13]。亦有学者指出,AD 患者脑血流量减少程度与痴呆严重程度显著相关,一旦病情进展至晚期,可出现弥漫性对称血流减少^[14]。稳定、充足的脑血流供给是保证大脑生理功能的基础,一旦脑血流减少,便可引起脑功能障碍,表现为脑内神经递质异常表达。GABA、Ach、S100B 蛋白均为常见神经递质,在 AD 患者中均呈异常表达,可作为 AD 病情进展的重要评价指标^[15-17]。脑循环治疗仪将电极片粘贴至两耳侧乳突,无创引入小脑顶核,启动条件性中枢神经源神经保护,增加缺血脑组织血流量,稳定缺血半暗带神经元膜电位,降低脑组织细胞外谷氨酸含量,发挥脑保护作用,促进认知及记忆功能恢复;其还可扩张脑血管,降低血液黏稠度,减轻脑神经损害,增强脑源神经营养因子表达,稳定脑细胞内环境,达到保护神经功能的目的^[18-19]。同时 2 组并未出现严重不良反应,经对症处理后均得到缓解。

AD 患者脑微循环障碍除与缺血严重有关外,还涉及新生血管生成及侧支循环建立障碍^[20-21]。HO-1 是重要的抗氧化酶,一定范围内表达量升高有助于降低氧化应激损伤及炎症反应损伤,有学者指出,AD 患者 HO-1 含量较低^[22]。MMP-9、MMP-2 已被证实与缺血性脑损伤、动脉粥样硬化密切相关,动物及体外试验中均发现 AD 大鼠/患者血清 MMP-9、MMP-2 呈过表达^[23]。亦有学者指出 MMP 抑制剂可有效保护缺血性脑损伤,下调 MMP-9、MMP-2 水平有望延缓疾病进展,促进疾病转归^[24]。本研究结果发现,在美金刚治疗基础上加用脑循环治疗仪可促使生成修复性血管因子,增加病变区域侧支循环,控制 AD 进程,其机制考虑与扩张脑血管、释放神经递质有关,具体机制仍需进一步明确。

综上,脑循环治疗仪联合美金刚应用于 AD 患者有助于改善微循环,恢复认知功能,机制可能与调节血管修复因子、神经递质有关,且安全性高。但本研究仍存在样本量小、干预时间过短、未设单纯脑循环治疗仪组等不足,未来可扩大样本量,延长干预时间,增设单纯脑循环治疗仪组,为 AD 确定合理治疗方案提供科学依据。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

范彩芹、许海宁:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;何文杰、王国强:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;王星南:进行统计学分析;高莎莎、李俊飞:实施研究过程,资料搜集

整理,论文修改

参考文献

- [1] Villain N, Dubois B. Alzheimer's disease including focal presentations[J]. *Semin Neurol*, 2019, 39(2): 213-226. DOI: 10.1055/s-0039-1681041.
- [2] 杨云竣, 黄飏. 阿尔茨海默病与帕金森病的影像学研究进展[J]. *国际医学放射学杂志*, 2020, 43(1): 41-44. DOI: 10.19300/j.2020.Z17568.
- [3] Yang YJ, Huang B. Research progress of radiomics in Alzheimer's disease and Parkinson's disease[J]. *Intern J Med Radiol*, 2020, 43(1): 41-44. DOI: 10.19300/j.2020.Z17568.
- [4] 冯丽, 来芹美, 胡琳, 等. 美金刚联合脑磁治疗阿尔茨海默病痴呆的行为精神症状的疗效观察[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(2): 77-81. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.02.015.
- [5] Feng L, Lai QM, Hu L, et al. Memantine combined with brain electromagnetic therapy in the treatment of Alzheimer's disease with behavioral and psychological symptoms of dementia[J]. *Chin J Mod Med*, 2021, 31(2): 77-81. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.02.015.
- [6] 何琳琳, 杜文华, 崔宏建, 等. 针刺联合脑循环治疗仪治疗血管性痴呆的临床观察[J]. *中国社区医师*, 2022, 35(14): 24-25. DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2019.14.016.
- [7] He LL, Du WH, Cui HJ, et al. Clinical observation on vascular dementia treated by acupuncture combined with cerebral circulation therapeutic apparatus[J]. *Chin Commun Doct*, 2022, 35(14): 24-25. DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2019.14.016.
- [8] 董明华, 肖运昌. 丹参注射液联合脑循环治疗仪对脑梗死恢复期患者的治疗效果[J]. *中国社区医师*, 2021, 37(14): 29-30. DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2021.14.013.
- [9] Dong MH, Xiao YC. Exploration on the therapeutic effect of salvia miltiorrhiza injection combined with cerebral circulation therapeutic apparatus on convalescent patients with cerebral infarction[J]. *Chin Commun Doct*, 2021, 37(14): 29-30. DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2021.14.013.
- [10] Cortes-Canteli M, Iadecola C. Alzheimer's disease and vascular aging: JACC Focus Seminar[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 3(8): 942-951. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.10.062.
- [11] 贾建平, 陈生弟. *神经病学*[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 217-222.
- [12] 武冬冬, 杜危, 龙云飞, 等. 帕金森病患者主观认知减退的临床特征及其与情感症状的关系初探[J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55(3): 191-195. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20211221-00907.
- [13] Wu DD, Du W, Long YF, et al. Clinical characteristics of subjective cognitive decline in patients with Parkinson's disease and its relationship with affective symptoms: a preliminary study[J]. *Chin J Neurol*, 2022, 55(3): 191-195. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20211221-00907.
- [14] Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: causes and treatment[J]. *Molecules*, 2020, 8(24): 5789. DOI: 10.3390/molecules25245789.
- [15] Lloret A, Esteve D, Lloret MA, et al. When does Alzheimer's disease really start? the role of biomarkers[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 6(22): 5536. DOI: 10.3390/ijms20225536.

- [11] 黄龙英,袁卫忠. 补脾培元益智针法联合脑循环电刺激仪对血管性痴呆患者认知功能及脑电图异常程度分级的影响[J]. 医疗装备,2019,32(21):6-7. DOI:10.3969/j.issn.1002-2376.2019.21.004.
- [12] 陈世振,陈康亮,范焯华,等. 认知功能训练联合脑循环治疗对轻度血管性痴呆的疗效[J]. 国际老年医学杂志,2020,41(2):76-79. DOI:10.3969/j.issn.1674-7593.2020.02.004.
Chen SZ,Chenn KL,Fan YH,et al. Effects of Cognitive Function Training Combined with Cerebral Circulation Therapy on Mild Vascular Dementia[J]. International Journal of Geriatrics,2020,41(2):76-79. DOI:10.3969/j.issn.1674-7593.2020.02.004.
- [13] 殷立新. 复方苻蓉益智胶囊联合阿魏酸钠治疗阿尔茨海默病疗效及对脑微循环和胆碱能神经递质的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2021,30(27):3061-3063,3078. DOI:10.3969/j.issn.1008-8849.2021.27.023.
- [14] 王红岩,张立军,洪梅,等. 阿尔茨海默病患者脑血流灌注参数与认知功能障碍的关系[J]. 中国临床医生杂志,2020,48(3):311-314. DOI:10.3969/j.issn.2095-8552.2020.03.018.
- [15] Delgado A,Cholevas C,Theoharides TC,et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease and beneficial action of luteolin[J]. Biofactors,2021,47(2):207-217. DOI:10.1002/biof.1714.
- [16] Czapski GA,Strosznajder JB. Glutamate and gaba in microglia-neuron cross-talk in Alzheimer's disease[J]. Int J Mol Sci,2021,28(21):11677. DOI:10.3390/ijms22111677.
- [17] Chaudhuri JR,Mridula KR,Rathnakishore C,et al. Association serum s100B protein in Alzheimer's disease: A case control study from South India[J]. Curr Alzheimer Res,2020,17(12):1095-1101. DOI:10.2174/1567205018666210119145104.
- [18] 董明华,肖运昌. 丹参注射液联合脑循环治疗仪对脑梗死恢复期患者的治疗效果[J]. 中国社区医师,2021,37(14):29-30. DOI:10.3969/j.issn.1007-614x.2021.14.013.
Dong MH,Xiao YC. Exploration on the therapeutic effect of salvia miltiorrhiza injection combined with cerebral circulation therapeutic apparatus on convalescent patients with cerebral infarction[J]. Chinese Community Doctors,2021,37(14):29-30. DOI:10.3969/j.issn.1007-614x.2021.14.013.
- [19] 郑昌胜,童庆好,王安江,等. 脑循环系统治疗仪联合阿立哌唑对女性精神分裂症患者认知和社会功能的影响[J]. 临床与病理杂志,2022,42(4):860-865. DOI:10.3978/j.issn.2095-6959.2022.04.014.
Zheng CS,Tong QH,Wang AJ,et al. Effects of cerebral circulation function therapy device combined with aripiprazole on cognitive and social function in female patients with schizophrenia[J]. Journal of Clinical and Pathological Research,2022,42(4):860-865. DOI:10.3978/j.issn.2095-6959.2022.04.014.
- [20] 陈小平,邢彦伟,闫朝霞,等. 阿尔茨海默病合并 2 型糖尿病模型小鼠海马血管损伤与认知改变[J]. 解剖学报,2021,52(6):863-869. DOI:10.16098/j.issn.0529-1356.2021.06.004.
Chen XP,Xing YW,Yan ZX,et al. Hippocampal vascular injury and cognitive impairment in a mixed mouse models of Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus[J]. Acta Anatomica Sinica,2021,52(6):863-869. DOI:10.16098/j.issn.0529-1356.2021.06.004.
- [21] 王紫薇,周西彬,邓菊,等. 苓桂术甘汤对阿尔茨海默病血脑屏障损伤的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(1):18-23. DOI:10.13422/j.cnki.syfjx20212404.
Wang ZW,Zhou XB,Deng J,et al. Mechanism of Lingui Zhugantang in Repairing Blood-brain Barrier Injury of Alzheimer's Disease[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae,2022,28(1):18-23. DOI:10.13422/j.cnki.syfjx20212404.
- [22] 王迎春,李延峰,王洪权,等. 调控血红素加氧酶-1 和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 2 通路治疗阿尔茨海默病的研究进展[J]. 中华老年医学杂志,2021,40(12):1504-1507. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2021.12.006.
Wang YC,Li YF,Wang HQ,et al. Research progress in targeting the Heme oxygenase-1/NOX 2 nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase pathway for the treatment of Alzheimer's disease[J]. Chinese Journal of Geriatrics,2021,40(12):1504-1507. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2021.12.006.
- [23] Ciccone L,Vandoooren J,Nencetti S,et al. Natural marine and terrestrial compounds as modulators of matrix metalloproteinases-2 (mmp-2) and mmp-9 in alzheimer's disease[J]. Pharmaceuticals (Basel),2021,24(2):86. DOI:10.3390/ph14020086.
- [24] 方迎艳,苏振宏,司文霞,等. 白藜芦醇治疗阿尔茨海默病的作用机制:基于网络药理学方法[J]. 南方医科大学学报,2021,41(1):10-19. DOI:10.12122/j.issn.1673-4254.2021.01.02.
Fang YY,Su ZH,Si WX,et al. Network pharmacology-based study of the therapeutic mechanism of resveratrol for Alzheimer's disease[J]. Journal of Southern Medical University,2021,41(1):10-19. DOI:10.12122/j.issn.1673-4254.2021.01.02.

(收稿日期:2022-07-04)

(上接 1013 页)

- [23] Van Lunteren M,Scharloo M,Ez-Zaitouni Z,et al. The impact of illness perceptions and coping on the association between back pain and health outcomes in patients suspected of having axial Spondyloarthritis: data from the SP ondyloArthritis caught early cohort[J]. Arthritis Care & Research,2018,70(12):1829-1839. DOI:10.1002/acr.23566.
- [24] Macfarlane GJ,Rotariu O,Jones GT,et al. Determining factors related to poor quality of life in patients with axial spondyloarthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSR-BR-AS)[J]. Annals of the Rheumatic Diseases,2020,79(2):202-208. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-216143.
- [25] Gossec L,Berenbaum F,Chauvin P,et al. Development and application of a questionnaire to assess patient beliefs in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis [J]. Clinical Rheumatology,2018,37(10):2649-2657. DOI:10.1007/s10067-018-4172-5.
- [26] Bech B,Primdahl J, Van Tubergen A, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the role of the nurse in the management of chronic inflammatory arthritis[J]. Annals of the Rheumatic Diseases,2020,79(1):61-68. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-215458.
(收稿日期:2022-08-01)