

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.06.011

神经系统疾病专题

丁苯酞联合尼麦角林治疗非痴呆型血管性认知功能障碍患者的疗效及作用机制探讨

陶伟, 许光霞, 王爱滨, 张卓, 孟庆玲, 刘啸, 张子斌

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目(2014WS0306)

作者单位: 252600 山东聊城, 山东第一医科大学附属聊城二院神经内科一病区

通信作者: 陶伟, E-mail: 24983236@qq.com



【摘要】目的 探讨丁苯酞联合尼麦角林治疗非痴呆型血管性认知功能障碍(VCIND)的临床疗效及可能作用机制。**方法** 选择2018年7月—2021年2月山东第一医科大学附属聊城二院神经内科一病区收治的VCIND患者107例为研究对象,采用随机数字表法分为试验组54例、对照组53例。在常规治疗及认知功能训练的同时,对照组给予尼麦角林片治疗,试验组给予丁苯酞联合尼麦角林治疗。治疗6个月,比较2组认知功能、血清炎症因子、氧化应激、神经相关生长因子等指标。**结果** 治疗6个月后,试验组患者简易精神状态量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分高于对照组($t=6.117, 4.018, P<0.001$)。血清白介素-6(IL-6)、C-反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平低于对照组($t=4.216, 2.863, 4.351, P<0.05$)。丙二醛(MDA)水平低于对照组,超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平高于对照组($t=3.857, 10.196, 5.876, P<0.001$)。血清脑源性神经生长因子(BDNF)、血管内皮生长因子(VEGF)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平高于对照组($t=5.176, 8.466, 3.831, P<0.001$)。**结论** 丁苯酞联合尼麦角林治疗有助于改善VCIND患者认知功能,可能与拮抗炎性反应、调节神经相关生长因子等因素有关。

【关键词】 非痴呆型血管性认知功能障碍; 丁苯酞; 尼麦角林; 炎症因子; 氧化应激; 神经生长因子

【中图分类号】 R743.9

【文献标识码】 A

The efficacy and mechanism of butylphthalide combined with nimergoline in the treatment of non-dementia type vascular cognitive impairment patients Tao Wei, Xu Guangxia, Wang Aibing, Zhang Zhuo, Meng Qingling, Liu Xiao, Zhang Zibin. The Second Hospital of Liaocheng Affiliated to Shandong First Medical University, Shandong Province, Liaocheng 252600, China

Funding program: Shandong Provincial Medical and Health Science and Technology Development Plan Project (2014WS0306)

Corresponding author: Tao Wei, E-mail: 24983236@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the clinical efficacy and possible mechanisms of butylphthalide combined with nimergoline in the treatment of non-dementia type vascular cognitive impairment (VCIND). **Methods** One hundred and seven VCIND patients admitted to the Neurology Department of Liaocheng Second Hospital, Shandong First Medical University from July 2018 to February 2021 were selected as the study subjects. They were randomly divided into an experimental group of 54 cases and a control group of 53 cases using a random number table method. In addition to routine treatment and cognitive function training, the control group was treated with nimergoline tablets, while the experimental group was treated with butylphthalide combined with nimergoline. After 6 months of treatment, two groups were compared in terms of cognitive function, serum inflammatory factors, oxidative stress, and nerve related growth factors. **Results** After 6 months of treatment, the scores on the Mini Mental State Scale (MMSE) and Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) in the experimental group were higher than those in the control group ($t=6.117, 4.018, P<0.001$). The level of serum interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were lower than that of the control group ($t=4.216, 2.863, 4.351, P<0.05$). The level of malondialdehyde (MDA) was lower than that of the control group, and the levels of superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px) were higher than that of the control group ($t=3.857, 10.196, 5.876, P<0.001$). The serum levels of brain derived nerve growth factor (BDNF), vascular endothelial growth factor (VEGF), and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) were higher in the control group than in the control group ($t=5.176, 8.466, 3.831, P<0.001$). **Conclusion** The combination of butylphthalide and nimergoline treatment can help improve cognitive function in

VCIND patients, which may be related to factors such as antagonizing inflammatory reactions and regulating nerve related growth factors.

【Key words】 Vascular cognitive impairment-no dementia; Butylphalide; Nicergoline; Inflammatory factors; Oxidative stress; Nerve growth factor

血管性痴呆是因多种原因所致脑血管病变引起的认知功能障碍综合征,已成为我国老年致残、致死的三大疾病之一。非痴呆型血管认知功能障碍(vascular-cognitive impairment no-dementia, VCIND)是血管性痴呆的前期阶段,积极治疗能够阻断诱发血管性痴呆的进程,改善认知功能^[1-2]。研究表明,尼麦角林可通过阻断 α 受体和扩张血管而发挥治疗作用^[3];丁苯酞胶囊能够降低花生四烯酸和细胞内钙离子浓度,抑制谷氨酸释放,清除氧自由基,提高抗氧化酶活性,可以改善缺血区域脑循环,抑制神经细胞凋亡^[4]。两者均为《中国卒中后认知障碍防治研究专家共识》推荐用药,联合治疗痴呆效果值得肯定^[5]。相关研究表明,VCIND为一种炎症反应浸润性疾病,同时脑组织缺血缺氧也会损伤神经相关生长因子^[6-7]。抑制炎症反应、挽救受损神经相关生长因子是治疗VCIND的关键“靶点”。本研究观察丁苯酞联合尼麦角林治疗VCIND患者疗效及对血清炎症因子、氧化应激及神经相关生长因子的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择2018年7月—2021年2月山东第一医科大学附属聊城二院神经内科一病区收治的VCIND患者107例,根据随机数字表法分为试验组54例、对照组53例。试验组男29例,女25例,年龄56~76(66.7 ± 8.2)岁;受教育年限5~19(6.5 ± 1.1)年;合并疾病:原发性高血压25例,糖尿病14例,冠心病9例,卒中史16例。对照组男32例,女21例,年龄54~75(65.1 ± 8.2)岁;受教育年限4~20(6.7 ± 1.4)年;合并疾病:原发性高血压20例,糖尿病10例,冠心病6例,卒中史11例。2组VCIND患者一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准(20180520),患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①均符合2011年中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组协作组《血管性认知障碍诊治指南》^[8] VCIND相关诊断标准;②年龄 ≥ 50 岁;③意识清楚,交流能力基本正常。(2)排除标准:①合并其他影响认知功能的神经系统疾病者;②认知功能严重影响日常生活者;③血管性痴呆者;④合并严重心、肝、肾等脏器功能障碍者;⑤病历

资料缺失或中途退出者。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组:给予常规对症治疗及认知功能训练。同时给予口服尼麦角林片(石药集团恩必普药业有限公司)10 mg/次,3次/d,连续治疗6个月。

1.3.2 试验组:在对照组基础上同时给予丁苯酞(石药集团恩必普药业有限公司)0.2 g/次,3次/d,尼麦角林(辉瑞制药有限公司)10 mg/次,3次/d,连续治疗6个月。

1.4 观察指标与方法 治疗前、治疗6个月,比较2组认知功能、炎症因子、氧化应激指标、神经相关生长因子。(1)认知功能:包括简易精神状态量表(MMSE)^[9]、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)^[10],两表满分均为30分,MMSE评分 < 27 分、MoCA评分 < 26 分,则定义为认知功能障碍。(2)炎症因子:采集患者空腹静脉血4 ml,3 000 r/min离心10 min(离心半径10 cm)取血清,酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清C反应蛋白(CRP)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。严格按照试剂盒说明书进行操作。(3)氧化应激指标:采用黄嘌呤氧化酶法测定超氧化物歧化酶(SOD),硫代巴比妥酸法测定丙二醛(MDA),二巯基双硝基苯甲酸(DTNB)法测定谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px),严格按照试剂盒说明书进行操作。(4)神经相关生长因子:采用ELISA法检测脑源性神经生长因子(BDNF)、血管内皮生长因子(VEGF)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平,均严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.5 统计学分析 采用双盲法录入数据,使用SPSS 25.0统计软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料用频数或率(%)表示,组间比较采用独立样本卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者治疗前后认知功能比较 2组治疗前MMSE、MoCA评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗6个月后,2组MMSE、MoCA评分均高于本组治疗前($P < 0.01$),且试验组MMSE、MoCA评分高于对照组($P < 0.01$),见表1。

表 1 对照组与试验组 VCIND 患者治疗前后 MMSE、MoCA 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Tab. 1 Comparison of MMSE and MoCA scores between the control group and the experimental group VCIND patients before and after treatment

组 别	例数	MMSE 评分				MoCA 评分			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	53	21.86 ± 1.72	25.34 ± 1.86	12.874	<0.001	22.02 ± 2.58	24.36 ± 3.12	4.208	<0.001
试验组	54	21.45 ± 1.64	28.31 ± 1.45	23.028	<0.001	21.32 ± 2.62	26.54 ± 2.46	10.673	<0.001
t 值		1.262	6.117			1.392	4.018		
P 值		0.210	<0.001			0.167	<0.001		

2.2 2 组患者治疗前后血清炎性因子比较 2 组治疗前血清 IL-6、CRP、TNF- α 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 6 个月后,2 组血清 IL-6、CRP、TNF- α 水平低于本组治疗前($P < 0.001$),且试验组血清 IL-6、CRP、TNF- α 水平低于对照组($P < 0.01$),见表 2。

表 2 对照组与试验组 VCIND 患者治疗前后血清炎性因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of serum inflammatory factor levels between the control group and the experimental group VCIND patients before and after treatment

组 别	时间	IL-6 (ng/L)	CRP (mg/L)	TNF- α (ng/L)
对照组	治疗前	20.14 ± 4.23	9.75 ± 1.62	21.42 ± 4.30
(n=53)	治疗后	16.32 ± 3.48	7.47 ± 1.54	18.45 ± 4.23
试验组	治疗前	21.02 ± 4.32	10.12 ± 2.12	22.45 ± 4.12
(n=54)	治疗后	13.45 ± 3.56	6.56 ± 1.74	15.24 ± 3.36
t/P 对照组内值		5.077/ <0.001	7.426/ <0.001	3.585/ 0.001
t/P 试验组内值		9.937/ <0.001	8.735/ <0.001	9.938/ <0.001
t/P 治疗后组间值		4.216/ <0.001	2.863/ 0.005	4.351/ <0.001

2.3 2 组患者治疗前后氧化应激指标比较 2 组治疗前 MDA、SOD、GSH-Px 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 6 个月后,2 组 MDA 低于本组治疗前, SOD、GSH-Px 高于本组治疗前($P < 0.01$),且试验组患者 MDA 低于对照组, SOD、GSH-Px 高于对照组($P < 0.01$),见表 3。

表 3 对照组与试验组 VCIND 患者治疗前后血清氧化应激指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of serum oxidative stress indicators before and after treatment between the control group and the experimental group of VCIND patients

组 别	时间	MDA ($\mu\text{mol/L}$)	SOD ($\mu\text{mol/L}$)	GSH-Px (U/L)
对照组	治疗前	25.34 ± 4.21	8.61 ± 1.25	59.13 ± 6.45
(n=53)	治疗后	22.45 ± 4.36	10.32 ± 1.06	64.36 ± 5.12
试验组	治疗前	26.15 ± 4.16	8.47 ± 1.32	58.26 ± 6.35
(n=54)	治疗后	19.24 ± 4.25	12.45 ± 1.10	70.24 ± 5.23
t/P 对照组内值		3.472/ <0.005	7.591/ <0.001	4.621/ <0.001
t/P 试验组内值		8.534/ <0.001	17.004/ <0.001	10.700/ <0.001
t/P 治疗后组间值		3.857/ <0.001	10.196/ <0.001	5.876/ <0.001

2.4 2 组患者治疗前后神经相关生长因子比较 2 组治疗前血清 BDNF、VEGF、IGF-1 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 6 个月后,2 组治疗后血清 BDNF、VEGF、IGF-1 水平高于同组治疗前($P < 0.01$),且试验组血清 BDNF、VEGF、IGF-1 水平高于对照组($P < 0.01$),见表 4。

表 4 对照组与试验组 VCIND 患者治疗前后神经相关生长因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of nerve related growth factor content between the control group and the experimental group VCIND patients before and after treatment

组 别	时间	BDNF (ng/ml)	VEGF (ng/L)	IGF-1 (ng/L)
对照组	治疗前	21.75 ± 4.16	227.12 ± 23.52	59.34 ± 8.52
(n=53)	治疗后	24.36 ± 4.43	267.34 ± 24.43	71.43 ± 9.24
试验组	治疗前	21.32 ± 4.21	223.52 ± 25.12	57.45 ± 8.45
(n=54)	治疗后	28.45 ± 3.72	304.12 ± 20.36	78.24 ± 9.15
t/P 对照组内值		3.127/ <0.001	8.634/ <0.001	7.003/ <0.001
t/P 试验组内值		9.326/ <0.001	18.317/ <0.01	12.266/ <0.001
t/P 治疗后组间值		5.176/ <0.001	8.466/ 0.005	3.831/ <0.001

2.5 2 组不良反应比较 2 组均未发生胃肠道反应及其他系统等不良事件。

3 讨 论

VCIND 约占血管性认知障碍的 26.1%,多发于 65 岁以上老年群体。若不及时治疗,2 年、5 年进展为血管性痴呆高达 40%、46%^[11]。早期积极治疗能够逆转 VCIND 进展,阻断不可逆血管性痴呆发生。尼麦角林具有 α 受体阻滞和血管扩张的作用,能选择性地阻滞 α 肾上腺受体,舒张脑血管,促进脑细胞能量代谢;也能拮抗血小板聚集,缓解脑血管损伤;还可抑制神经元突触乙酰胆碱酯酶活性,促进脑血管神经递质转换,改善认知功能^[12]。本研究中,对照组患者 MMSE、MoCA 评分均高于治疗前,与周玉兰等^[13]文献报道类似。

丁苯酞是从芹菜籽中提取的人工合成消旋体,能够增加血液灌注,改善脑血管微循环,抑制脑实质损伤;能通过减少花生四烯酸的代谢途径,阻断酯类代谢与转化,降低细胞中钙离子浓度;也可通过抗氧化、抑

制谷氨酸、保护线粒体等途径,拮抗神经损伤^[14],是一个能够从多靶点改善微循环、保护血脑屏障的药物^[15-16]。丁苯酞、尼麦角林可通过不同的作用机制与路径,发挥协同作用,发挥更好的治疗效果。林攀等^[17]研究报道,丁苯酞胶囊联合尼麦角林治疗有助于改善血管性痴呆患者 MMSE、提高生活自理能力。本研究通过比较 2 组 MMSE、MoCA 评分,与其文献报道基本相似。

VCIND 是血管性认知功能障碍的前期阶段,早期识别及预防治疗对于阻断认知功能受损至关重要。血脑屏障受损,缺血缺氧所致炎性细胞过度激活,是导致血管性认知障碍的主要原因。IL-6、CRP 可通过影响神经细胞与胶质细胞损伤认知功能。TNF- α 能够通过介导核转录因子 κ B (NF- κ B) 信号通路与 DNA 主动去甲基化转录记忆效应,持续加重炎症反应^[18-19]。VCIND 患者血清 IL-6、CRP、TNF- α 异常升高,且与痴呆严重程度呈正相关^[20-21]。氧化应激介导的神经细胞损伤与细胞凋亡是 VCIND 发病的重要机制。MDA 是反映氧自由基生成与脂质过氧化程度的有效指标,SOD 则是清除体内自由基的一种抗氧化酶,GSH-Px 是机体广泛存在的一种过氧化物分解酶^[2]。丁苯酞、尼麦角林均具有抗氧化应激、抑制炎症因子浸润的作用,也可改善血液循环、减轻炎症反应^[22-24]。本研究中,试验组患者血清 IL-6、CRP、TNF- α 水平低于对照组,MDA 水平低于对照组,SOD、GSH-Px 水平高于对照组,说明丁苯酞、尼麦角林联合应用,可通过某种协同机制,更好地抑制 VCIND 患者炎症因子浸润和氧化应激程度。

认知功能障碍其内在机制为神经细胞因子、神经血管相关生长因子受损,导致脑组织神经元凋亡。BDNF 是一种分布于机体海马皮质区的神经递质,可通过调节神经祖细胞、天冬氨酸蛋白水解酶活性,促进受损神经功能恢复^[25]。VEGF 为一种血管生成肽,能够促进脑组织缺血区血管内皮细胞增生与修复^[26]。IGF-1 可通过促进海马血管和神经再生、增强神经突触传递等途径,改善认知功能^[27]。基础研究表明,尼麦角林能够提高血管性痴呆模型大鼠海马组织 VEGF、低氧诱导因子-1 α 表达,改善慢性脑缺血血管性痴呆病理损伤^[28]。丁苯酞有效成分为丁苯酞,最大特点在于能够保护线粒体、促进脑部微血管再生、修复受损神经功能^[29-30]。二者联合应用能够发挥协同效果,这也是试验组患者血清 BDNF、VEGF、IGF-1 水平高于对照组的主要原因。

总之,本研究结果表明,丁苯酞联合尼麦角林治疗

可能通过降低血清炎症因子(IL-6、CRP、TNF- α)水平,调节氧化应激指标(MDA、SOD、GSH-Px),提高血清神经相关生长因子(BDNF、VEGF、IGF-1)水平,实现改善患者认知功能的目的。至于丁苯酞联合尼麦角林影响血清炎症因子、氧化应激、神经血管相关因子的作用机制与路径,仍需要作进一步研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

陶伟:课题设计与实施、论文撰写;许光霞:提出研究思路、论文审核;王爱滨:资料收集与整理;张卓、刘啸:数据统计学分析;孟庆玲:课题实施;张子斌:文献调研及整理,论文撰写

参考文献

- [1] Stephan BCM, Minett T, Muniz-Terrera G, et al. Neuropsychological profiles of vascular disease and risk of dementia: Implications for defining vascular cognitive impairment no dementia (VCI-ND) [J]. Age Ageing, 2017, 46(5): 755-760. DOI: 10. 1093/ageing/afx016.
- [2] 黄芳, 丁玲, 陈旭. 尼莫地平联合高频重复经颅磁刺激治疗皮层下非痴呆型血管性认知障碍的临床疗效研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(2): 155-159. DOI: 10. 14009/j. issn. 1672-2124. 2021. 02. 047.
- [3] 陈晨, 汪凯. 尼麦角林在脑血管病中的应用[J]. 中国卒中杂志, 2020, 15(11): 1239-1243. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-5765. 2020. 11. 014.
- [4] Niu XL, Jiang X, Xu GD, et al. DL-3-n-butylphthalide alleviates vascular cognitive impairment by regulating endoplasmic reticulum stress and the Shh/Ptch1 signaling-pathway in rats [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(8): 12604-12614. DOI: 10. 1002/jcp. 27332.
- [5] 中国卒中学会卒中后认知障碍研究圆桌会议专家组. 中国卒中后认知障碍防治研究专家共识 [J]. 中国卒中杂志, 2020, 15(2): 15-166. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-5765. 2020. 02. 010.
- [6] 肖妹云, 岑怡, 孝玲. 杞鹿健肾颗粒对 VCIND 患者认知功能和血管炎症因子影响的临床研究[J]. 阿尔茨海默病及相关病, 2020, 3(2): 118-122. DOI: 10. 3969/j. issn. 2096-5516. 2020. 02. 006.
- [7] Schipke CG, Menne F, Pubow S, et al. Value of a panel of 6 serum biomarkers to differentiate between healthy controls and mild cognitive impairment due to alzheimer disease [J]. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2020, 34(4): 318-324. DOI: 10. 1097/WAD. 0000000000000397.
- [8] 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组协作组. 血管性认知障碍诊治指南[J]. 中华神经科杂志, 2011, 44(2): 142-147. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1006-7876. 2011. 02. 017.
- [9] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state" a practical method for grading the cognitive state of patients for clinician [J]. J Psychiat Res, 1975, 12(3): 189-198. DOI: 10. 1016/0022-3956(75)90026-6.
- [10] Wong GK, Ngai K, Lam SW, et al. Validity of the Montreal Cognitive Assessment for traumatic brain injury patients with intracranial hemorrhage [J]. Brain Inj, 2013, 27(4): 394-398. DOI: 10. 3109/02699052. 2012. 750746.
- [11] Iadecola C, Duering M, Hachinski V, et al. Vascular cognitive impairment and dementia: JACC Scientific Expert Panel [J]. J Am Coll

- Cardiol, 2019, 73 (25): 3326-3344. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2019. 04. 034.
- [12] Wang BL, Zhong L, Qiao PP, et al. Clinical efficacy and safety of nicergoline combined with oxiracetam in the treatment of vascular cognitive impairment [J]. Pak J Pharm Sci, 2020, 33 (Suppl 1): 417-422.
- [13] 周玉兰, 罗少成, 吴盛华. 尼麦角林联合认知功能训练对非痴呆性血管性认知障碍患者脑血流及认知功能的影响 [J]. 医学理论与实践, 2019, 32 (4): 475-477. DOI: 10. 19381/j. issn. 1001-7585. 2019. 04. 003.
- [14] Tian A, Ma XC, Li H, et al. DI-3n-butylphthalide improves spatial learning and memory in rats with vascular dementia by reducing autophagy via regulation of the mTOR signaling pathway [J]. Exp Ther Med, 2020, 19 (3): 1940-1946. DOI: 10. 3892/etm. 2019. 8402.
- [15] 侯国园, 梁志刚, 孙旭文. 丁苯酞对缺血性脑卒中的保护机制及治疗研究进展 [J]. 医学综述, 2018, 24 (19): 3841-3846. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-2084. 2018. 19. 019.
- [16] 张应魏, 贝宁, 张润泽, 等. 丁苯酞联合马来酸桂哌齐特对急性脑梗死患者脑血流及神经功能相关指标水平的影响 [J]. 疑难病杂志, 2021, 20 (3): 217-221. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 03. 001.
- [17] 林攀, 姜明静. 丁苯酞胶囊联合尼麦角林治疗血管性认知障碍疗效观察 [J]. 慢性病学杂志, 2017, 18 (11): 1238-1239, 1242. DOI: 10. 16440/j. issn. 1674-8166. 2017. 11. 015.
- [18] Zhao ZD, Zhang ZQ, Li JJ, et al. Sustained TNF- α stimulation leads to transcriptional memory that greatly enhances signal sensitivity and robustness [J]. Elife, 2020, 9: e61965. DOI: 10. 7554/eLife. 61965.
- [19] 姚洁, 朱倩, 褚丽芳, 等. 脑卒中后并发血管性认知功能障碍与血清 PTEN/HDAC3 水平的关系及危险因素 [J]. 疑难病杂志, 2022, 21 (10): 1030-1034, 1046. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 10. 006.
- [20] 靳秀, 王圣海, 马晓佳, 等. 痴呆患者认知功能障碍与血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、Hcy、hs-CRP 和 IL-1RA 水平的相关性 [J]. 精神医学杂志, 2019, 32 (2): 111-114. DOI: 10. 3969 /j. issn. 2095-9346. 2019. 02. 008.
- [21] 刘进, 周杰, 李王文, 等. 不同剂量银杏叶提取物对血管性认知功能障碍大鼠认知功能和神经递质水平的影响 [J]. 疑难病杂志, 2021, 20 (2): 182-186. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 02. 016.
- [22] 赵鹏, 邵静, 吕建东, 等. 尼麦角林联合针刺对脑卒中患者吞咽、认知功能及炎症标志物的影响 [J]. 川北医学院学报, 2020, 35 (2): 217-275. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-3697. 2020. 02. 024.
- [23] 黄优, 陈海云, 何超明, 等. 丁苯酞对大鼠脑缺血再灌注损伤氧化应激炎症通路的影响 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2020, 41 (2): 201-205. DOI: 10. 7652/jdyxb202002009.
- [24] 孙宝莹, 王雅楠, 姚琳, 等. 存在糖调节受损的缺血性脑小血管病患者血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 与血管性认知障碍的相关性 [J]. 中国医药, 2022, 17 (8): 1168-1171. DOI: 10. 3760/j. issn. 1673-4777. 2022. 08. 011.
- [25] Stillman J, Marthin A, Miguez MJ, et al. Relationship between brain-derived neurotrophic factor and immune function during dietary supplement treatment of elderly with Alzheimer's dementia [J]. J Clin Transl Res, 2020, 5 (2): 68-75.
- [26] 秦艳霞, 刘再高, 郑杰, 等. 脑复康方联合高压氧治疗脑小血管病致认知功能障碍疗效及对血清 VEGF、BDNF、hs-CRP 的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27 (19): 2099-2011, 2012. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-8849. 2018. 19. 013.
- [27] Quinlan P, Horvath A, Nordlund A, et al. Low serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) level is associated with increased risk of vascular dementia [J]. Psychoneuroendocrinology, 2017, 86: 169-175. DOI: 10. 1016/j. psyneuen. 2017. 09. 018.
- [28] 王建伟, 金香兰, 刘雪梅, 等. 益肾化浊法对慢性脑缺血血管性痴呆大鼠脑细胞海马 HIF-1- α 和 VEGF 表达的影响 [J]. 环球中医药, 2015, 8 (4): 403-406. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-1749. 2015. 04. 005.
- [29] Tian A, Li W, Zai Q, et al. 3-N-Butylphthalide improves learning and memory in rats with vascular cognitive impairment by activating the SIRT1/BDNF pathway [J]. Mol Med Rep, 2020, 22 (1): 523-533. DOI: 10. 3892/mmr. 2020. 11106.
- [30] 赵洁, 朴翔宇, 吴悦. 丁苯酞联合阿替普酶治疗急性缺血性脑卒中的临床效果及对患者血清炎症因子及神经递质水平的影响 [J]. 中国医药, 2019, 14 (4): 553-557. DOI: 10. 3760 /j. issn. 1673-4777. 2019. 04. 019.

(收稿日期: 2023-02-27)

作者 · 编者 · 读者

《疑难病杂志》被评选为 2022 年度委管出版物主题宣传优秀报刊



2023 年 5 月 8 日, 国家卫生健康委宣传司关于 2022 年度委管出版物主题宣传工作的通报 (国卫宣传综便函[2023]34) 号文, 公布 2022 年度委管出版物主题宣传优秀成果, 共收到 33 家主办单位报送的 519 种主题宣传成果。经组织专家审评, 共推出 7 类 86 种优秀刊物和作品, 其中《疑难病杂志》被评选为主题宣传优秀报刊。