

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.01.017

盐酸多奈哌齐联合综合康复训练对老年痴呆患者认知功能、事件相关电位及血清 BDNF、IGF-1 的影响 *

王 唯¹ 卓益民² 厚玉姣¹ 石晓静¹ 吉王琦¹ 韩 易^{1Δ}

(1 中国人民解放军海军特色医学中心神经内科 上海 200050; 2 中国人民解放军海军特色医学中心急诊科 上海 200050)

摘要 目的:探讨盐酸多奈哌齐联合综合康复训练对老年痴呆患者认知功能、事件相关电位及血清脑源性神经营养因子(BDNF)、胰岛素样生长因子 1(IGF-1)的影响。**方法:**选取 2017 年 3 月~2020 年 3 月期间来我院接受治疗的 120 例老年痴呆患者,根据随机数字表法分为对照组(n=60,盐酸多奈哌齐治疗)和联合组(n=60,盐酸多奈哌齐联合综合康复训练治疗)。对比两组疗效,治疗前、治疗 3 个月后的认知功能评分、事件相关电位、血清 BDNF 和 IGF-1 水平变化,以及治疗期间不良反应发生情况。**结果:**联合组的临床总有效率为 91.67%,高于对照组的 70.00%($P<0.05$)。两组治疗 3 个月后日常生活能力评估量表(ADL)、临床痴呆量表(CDR)评分降低,且联合组低于对照组($P<0.05$);简易精神状态量表(MMSE)评分升高,且联合组高于对照组($P<0.05$)。两组治疗 3 个月后 N1 潜伏期、P2 潜伏期均缩短,P3 波幅均升高,且联合组治疗 3 个月后 P2 潜伏期短于对照组,P3 波幅高于对照组($P<0.05$);两组治疗 3 个月后 N1 潜伏期比较未见统计学差异($P>0.05$)。联合组治疗 3 个月后 BDNF 水平高于对照组($P<0.05$);两组治疗 3 个月后 IGF-1 水平比较未见统计学差异($P>0.05$)。对照组与联合组不良反应发生率对比无统计学差异($P>0.05$)。**结论:**老年痴呆患者在盐酸多奈哌齐基础上联合综合康复训练,认知功能可得到明显改善,同时还可调节患者事件相关电位及血清 BDNF、IGF-1 水平。

关键词:盐酸多奈哌齐;综合康复训练;老年痴呆;认知功能;事件相关电位;BDNF;IGF-1

中图分类号:R749.16;R493 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)01-99-04

Effects of Donepezil Hydrochloride Combined with Comprehensive Rehabilitation Training on Cognitive Function, Event-Related Potential and Serum BDNF, IGF-1 in Patients with Senile Dementia*

WANG Wei¹, ZHUO Yi-mir², HOU Yu-jiao¹, SHI Xiao-jing¹, JI Wang-qī¹, HAN Yi^{1Δ}

(1 Department of Neurology, Naval Characteristic Medical Center of Chinese People's Liberation Army, Shanghai, 200050, China;

2 Department of Emergency, Naval Characteristic Medical Center of Chinese People's Liberation Army, Shanghai, 200050, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of donepezil hydrochloride combined with comprehensive rehabilitation training on cognitive function, event-related potential and serum brain derived neurotrophic factor (BDNF), insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in patients with senile dementia. **Methods:** 120 patients with senile dementia who were treated in our hospital from March 2017 to March 2020 were selected, they were divided into control group (n=60, donepezil hydrochloride treatment) and combination group (n=60, donepezil hydrochloride combined with comprehensive rehabilitation training treatment) according to random number table method. The efficacy, cognitive function scores, event-related potential and serum BDNF, IGF-1 before and 3 months after treatment, and the occurrence of adverse reactions during treatment of the two groups were compared. **Results:** The total effective rate of the combination group was 91.67%, which was higher than 72.92% of the control group ($P<0.05$). The scores of activities of daily living (ADL) assessment scale, clinical dementia rating (CDR) in both groups decreased, and the combination group was lower than the control group ($P<0.05$), the scores of Mini Mental State Scale (MMSE) increased, and the combination group was higher than that of the control group ($P<0.05$). N1 latency and P2 latency shortened, P3 amplitude increased in the two groups at 3 months after treatment, and the P2 latency in the combination group was shorter than that in control group at 3 months after treatment, P3 amplitude was higher than that in control group ($P<0.05$), there was no significant difference in N1 latency between the two groups at 3 months after treatment ($P>0.05$). The level of BDNF in the combination group at 3 months after treatment was significantly higher than that in control group ($P<0.05$), there was no significant difference in IGF-1 level of the two groups at 3 months after treatment ($P>0.05$). There was no statistical difference in the incidence of adverse reactions between control group and combination group ($P>0.05$). **Conclusion:** Combined with comprehensive rehabilitation training on the basis of donepezil hydrochloride, the cognitive function of patients with senile dementia can be significantly

* 基金项目:上海市自然科学基金项目(15ZR1414600)

作者简介:王唯(1987-),女,本科,主治医师,从事阿尔兹海默症方向的研究,E-mail: mofaweibao1018@163.com

Δ 通讯作者:韩易(1975-),女,博士,副主任医师,从事神经系统疾病方向的研究,E-mail: 1748648584@qq.com

(收稿日期:2021-06-19 接受日期:2021-07-13)

improved. At the same time, it can also adjust the event-related potential and the levels of serum BDNF and IGF-1.

Key words: Donepezil hydrochloride; Comprehensive rehabilitation training; Senile dementia; Cognitive function; Event-related potential; BDNF; IGF-1

Chinese Library Classification(CLC): R749.16; R493 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)01-99-04

前言

老年痴呆以失语、视空间技能损害、记忆障碍、人格和行为改变以及执行功能障碍等全面性痴呆表现为特征,病因迄今未明,是临床上常见的神经系统退行性疾病^[1]。老年痴呆通常伴有认知功能下降和日常生活能力减弱,病情发展至后期还可出现精神症状或行为障碍。目前临床上有关该病的治疗主要以阻止疾病进展、改善患者临床症状为主^[2]。盐酸多奈哌齐是治疗老年痴呆的常用药物^[3],但近临床实践证实,盐酸多奈哌齐治疗老年痴呆患者认知功能方面效果有限^[4]。现临床多提倡联合非药物治疗方式辅助干预,综合康复训练是针对患者临床症状进行改善的一种训练方式,有研究表明老年痴呆患者经综合康复训练后,认知功能可得到一定程度的改善^[5]。此次研究以盐酸多奈哌齐联合综合康复训练治疗老年痴呆患者,观察其疗效以及对患者认知功能、事件相关电位及血清脑源性神经营养因子(BDNF)、胰岛素样生长因子 1(IGF-1)的影响,旨在为老年痴呆的临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2017 年 3 月~2020 年 3 月期间来我院接受治疗的 120 例老年痴呆患者,本研究为前瞻性研究,患者家属均知晓本研究方案且签署了同意书,此次研究经我院伦理学委员会批准进行。纳入标准:(1)参考《2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(十):痴呆精神行为症状鉴别诊断和治疗》^[6],临床表现为不同程度的记忆障碍、视空间技能损害、执行功能障碍以及人格和行为改变等症;(2)认知损害程度为轻度痴呆和中度痴呆;(3)年龄 ≥ 60 岁;(4)对本研究治疗方案耐受者。排除标准:(1)近 2 个月内应用精神类药物治疗者;(2)合并心肝肾等脏器功能不全者;(3)合并精神类疾病;(4)未能完成本次研究,中途退出治疗者。所有患者根据随机数字表法分为联合组、对照组各 60 例,其中对照组男 33 例,女 27 例;病程 1~5 年,平均 (3.07 ± 0.82) 年;年龄 60~82 岁,平均 (72.16 ± 3.92) 岁。联合组男 35 例,女 25 例;病程 10 个月~6 年,平均 (3.22 ± 0.94) 年;年龄 62~85 岁,平均 (72.38 ± 4.72) 岁。两组一般资料对比无差异($P>0.05$)。

1.2 治疗方法

对照组给予盐酸多奈哌齐片(国药准字 H20183417,浙江华海药业股份有限公司,规格:按 $C_{24}H_{29}NO_3 \cdot HCl$ 计 5 mg)治疗,口服,初始剂量为 5 mg/次,1 次/d,服用 1 个月后剂量增加至 10 mg/次,1 次/d。联合组则给予盐酸多奈哌齐联合综合康复训练治疗,盐酸多奈哌齐治疗方案同对照组。综合康复训练治疗方案具体如下:(1)评估:患者入院后由专业医师查阅患者病历资料,为患者制定个性化康复训练方案。(2)记忆力训练:采用定向力训练的方法,与患者一起回忆往事(1 次/周),使用

地图类辅助物让患者记忆所在位置并进行寻找(15 min/次),采用上述方法增强患者对时间、地点、人物的认知概念。(3)注意力训练,增强患者对特定事物的关注度。(4)运动功能训练,30 min/次,3 次/周。(5)语言功能训练,指导患者反复阅读、描述(60 min/次)。两组治疗时长均为 3 个月。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效判定 总有效率=显效率+有效率。其中显效:记忆障碍、执行功能障碍以及人格和行为改变等临床症状消失,神智清醒,且能进行简单的社会活动;有效:基本能完成简单生活活动,但稍迟钝,上述临床症状显著缓解或消失;无效:病情未缓解,生活无法自理,症状未好转^[6]。

1.3.2 量表评分 采用日常生活能力评估量表(ADL)^[7]、CDR^[8]、简易精神状态量表(MMSE)^[9]评价两组患者治疗前、治疗 3 个月后的生活自理能力、痴呆症状以及认知功能。其中 ADL 包括躯体生活自理能力量表、工具使用能力量表,总分 56 分,分数越高生活自理能力越差。CDR 为 0~3 分,其中重度痴呆为 3 分,中度痴呆为 2 分,轻度痴呆为 1 分,0 分为健康。MMSE 包含了 5 个维度,即定向力、记忆力、回忆能力、语言能力和计算力,分值 0~30 分,分数越高认知功能越好。

1.3.3 事件相关电位 采用 NDI-092 型事件相关电位仪(上海海神医疗电子仪器厂生产)检测两组患者治疗前、治疗 3 个月后的 N1、P2 潜伏期与 P3 波幅。

1.3.4 血清 BDNF、IGF-1 检测 采集两组患者的肘静脉血 4 mL,采血时间分别为治疗前、治疗 3 个月后的清晨,室温下静置 30 min,4℃,离心半径 12 cm,3500 r/min 离心 16 min,然后取上清液放入低温冰箱中冻存备用。采用双抗体夹心酶联免疫法检测 BDNF、IGF-1 水平,操作严格按说明书(美国 R&D 公司)进行。

1.3.5 安全性评价 记录期间两组患者治疗不良反应发生的情况。

1.4 统计学方法

此次研究所得数据应用 SPSS 23.0 软件来分析。计量资料如各量表评分等以均数 $\pm$ 标准差表示,比较采用 t 检验。计数资料如性别等以例数及(%)表示,比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较

经过治疗,对照组有效 26 例、显效 16 例,临床总有效率为 70.00%(42/60);联合组经治疗,有效 35 例、显效 20 例,临床总有效率为 91.67%(55/60),联合组的临床总有效率高於对照组($P<0.05$),详见表 1。

2.2 两组 ADL、CDR、MMSE 评分比较

两组治疗前 ADL、CDR、MMSE 评分比较未见统计学差异

($P>0.05$), 两组治疗 3 个月后 ADL、CDR 评分降低, MMSE 评分升高($P<0.05$); 与对照组相比, 联合组治疗 3 个月后的 ADL、

表 1 两组疗效比较[例(%)]

Table 1 Comparison of curative effects between the two groups [n(%)]

Groups	Remarkable effect	Effective	Invalid	Total effective rate
Control group (n=60)	16 (26.67)	26 (43.33)	18 (30.00)	42 (70.00)
Combination group (n=60)	20 (33.33)	35 (58.33)	5 (8.33)	55 (91.67)
χ^2		9.090		
P		0.003		

表 2 两组 ADL、CDR、MMSE 评分比较 ($\bar{x}\pm s$, 分)Table 2 Comparison of scores of ADL, CDR and MMSE between the two groups ($\bar{x}\pm s$, scores)

Groups	ADL		CDR		MMSE	
	Before treatment	3 months after treatment	Before treatment	3 months after treatment	Before treatment	3 months after treatment
Control group (n=60)	34.57 $\pm$ 4.41	23.96 $\pm$ 4.45 ^a	1.67 $\pm$ 0.22	1.31 $\pm$ 0.24 ^a	21.32 $\pm$ 0.54	23.82 $\pm$ 0.63 ^a
Combination group (n=60)	33.95 $\pm$ 5.36	12.91 $\pm$ 3.21 ^a	1.63 $\pm$ 0.25	0.98 $\pm$ 0.17 ^a	21.28 $\pm$ 0.49	24.59 $\pm$ 0.54 ^a
t	0.619	13.953	0.893	13.485	0.425	-7.188
P	0.538	0.000	0.412	0.000	0.672	0.000

Note: a compared with before treatment, $P<0.05$.

2.3 两组事件相关电位指标比较

两组治疗 3 个月后 N1 潜伏期、P2 潜伏期均缩短, P3 波幅均升高, 且联合组治疗 3 个月后 P2 潜伏期短于对照组, P3 波

幅高于对照组($P<0.05$), 两组治疗 3 个月后 N1 潜伏期未见统计学差异($P>0.05$), 详见表 3。

表 3 两组事件相关电位指标比较 ($\bar{x}\pm s$)Table 3 Comparison of event-related potentials between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

Groups	N1 latency(ms)		P2 latency(ms)		P3 amplitude(μ v)	
	Before treatment	3 months after treatment	Before treatment	3 months after treatment	Before treatment	3 months after treatment
Control group (n=60)	105.70 $\pm$ 9.95	98.83 $\pm$ 7.87 ^a	284.51 $\pm$ 17.88	247.31 $\pm$ 13.56 ^a	5.46 $\pm$ 0.43	9.43 $\pm$ 0.41 ^a
Combination group (n=60)	105.38 $\pm$ 10.69	97.95 $\pm$ 10.74 ^a	285.63 $\pm$ 15.92	211.29 $\pm$ 14.25 ^a	5.52 $\pm$ 0.32	13.25 $\pm$ 0.39 ^a
t	0.152	0.458	0.324	12.687	0.776	46.771
P	0.880	0.648	0.747	0.000	0.440	0.000

Note: a compared with before treatment, $P<0.05$.

2.4 两组 BDNF、IGF-1 水平比较

两组治疗前 BDNF、IGF-1 水平比较未见统计学差异($P>0.05$), 两组治疗 3 个月后 BDNF、IGF-1 水平均升高($P<0.05$), 并且联合组治疗 3 个月后的 BDNF 水平较对照组高($P<0.05$), 但治疗 3 个月后的 IGF-1 水平在两组间未见统计学差异($P>0.05$), 详见表 4。

2.5 两组不良反应发生率比较

联合组发生不良反应 6 例, 包括腹泻 2 例, 肌肉痉挛、乏力、恶心呕吐和失眠各 1 例。对照组则为 7 例, 包括腹泻、肌肉痉挛各 2 例, 乏力、恶心呕吐和失眠各 1 例。所有患者症状轻微, 观察 1-2 d 后自行缓解。对照组 (11.67%)、联合组 (10.00%)

不良反应发生率对比无统计学差异($\chi^2=0.086$, $P=0.769$)。

3 讨论

随着我国人口老龄化进程的加快, 老年痴呆的发病率呈递增趋势。据以往报道研究结果表明^[10], 65 岁以上老年群体中老年痴呆的发病率约为 2%~5%, 而在 85 岁以上的老年群体中老年痴呆的发病率高达 50%。老年痴呆发病机制复杂, 在众多发病原因中, 大脑中枢胆碱能神经系统受到严重损害在老年痴呆的发病过程中发挥重要作用^[11-13]。而胆碱能神经系统又与人的学习、记忆功能密切相关, 当其受到严重损害时会导致患者认知功能障碍, 无法顺利进行正常的社交、学习活动^[14-16]。基础^[17]

表 4 两组 BDNF、IGF-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of BDNF and IGF-1 levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Groups	BDNF(ng/mL)		IGF-1(μ g/mL)	
	Before treatment	3 months after treatment	Before treatment	3 months after treatment
Control group(n=60)	12.16 $\pm$ 2.39	14.54 $\pm$ 1.31 ^a	154.53 $\pm$ 15.48	173.28 $\pm$ 16.20 ^a
Combination group(n=60)	12.14 $\pm$ 2.29	16.93 $\pm$ 1.27 ^a	154.60 $\pm$ 16.56	174.14 $\pm$ 15.25 ^a
t	0.042	9.075	0.021	0.268
P	0.967	0.000	0.983	0.789

Note: a compared with before treatment, $P < 0.05$.

和临床试验^[18]均证明,盐酸多奈哌齐可改善老年痴呆的症状,提高学习记忆能力。主要是因为盐酸多奈哌齐具有抑制乙酰胆碱分解活动的特异性效果,从而使部分脑组织内的乙酰胆碱表达水平提高了。然而单独使用盐酸多奈哌齐治疗改善认知功能的效果有限,且长期应用药物治疗患者依从性差,故而不少学者提出联合应用非药物干预治疗老年痴呆。

本研究的综合康复训练是针对老年痴呆患者制定的一种康复训练方案,是依据患者具体情况进行的个性化治疗^[19,20]。本研究结果显示,相比于单纯的药物治疗,联合治疗在改善老年痴呆患者生活自理能力、痴呆症状以及认知功能方面效果更为显著。可能与综合康复训练可以从多方面刺激大脑损伤修复以及大脑的代偿功能,进而获得更好的治疗效果有关。事件相关电位是机体在受到刺激后大脑皮层出现的诱发性电位变化,其中 P2 潜伏期、N1 潜伏期、P3 波幅的变化完全依赖于刺激的物理性质,可反映神经传入这一整合过程,是表示大脑认知功能的客观性指标^[21]。本研究中盐酸多奈哌齐联合综合康复训练可有效调节患者事件相关电位,其中综合康复训练利用中枢神经系统的可塑性,通过不断加强训练将刺激传导至脑部神经,进行系统重建,促进患者神经功能恢复,进而有效调节患者事件相关电位^[22-23]。

BDNF 是一种蛋白质,具有神经营养作用,其在神经细胞的存活以及修复、突触可塑性、神经细胞发生发展等方面优势显著^[24-26]。IGF-1 又被称作生长调节素 C,IGF-1 可以使脑内 A β 的清除增加,减少神经元的凋亡^[27-29]。有动物研究表明,存在 IGF-1 过度表达的转基因小鼠其大脑体积明显增大,同时髓鞘、神经元含量也明显增加^[30]。本研究中联合组治疗 3 个月后 BDNF 水平高于对照组,但两组 IGF-1 水平比较未见统计学差异。提示盐酸多奈哌齐联合综合康复训练可有效提高血清中 BDNF 的含量,可能与患者神经功能恢复,机体可恢复 BDNF 的正常分泌有关,但有关该治疗方案对 IGF-1 的影响仍需进一步研究。

综上所述,老年痴呆患者在盐酸多奈哌齐基础上联合综合康复训练,其痴呆症状有所缓解、认知功能明显改善,治疗方案还可调节患者事件相关电位及血清 BDNF、IGF-1 水平。本研究尚存在样本量偏小、观察时间较短等不足,后续研究中将通过开展多中心调查、扩大样本量,延长观察时间等措施弥补不足,以期获取更为准确的数据。

参考文献(References)

[1] Wanleenuwat P, Iwanowski P, Kozubski W. Alzheimer's dementia: pathogenesis and impact of cardiovascular risk factors on cognitive

decline[J]. Postgrad Med, 2019, 131(7): 415-422

- [2] Formicola B, Cox A, Dal Magro R, et al. Nanomedicine for the Treatment of Alzheimer's Disease [J]. J Biomed Nanotechnol, 2019, 15(10): 1997-2024
- [3] Cui X, Guo YE, Fang JH, et al. Donepezil, a drug for Alzheimer's disease, promotes oligodendrocyte generation and remyelination [J]. Acta Pharmacol Sin, 2019, 40(11): 1386-1393
- [4] 王金东, 周田田, 陈晓芹, 等. 丙戊酸镁联合多奈哌齐治疗老年痴呆患者的临床效果研究[J]. 中国医药, 2020, 15(5): 699-703
- [5] 邵蕊, 李岱, 韩召利, 等. 基于老年综合评估的个体化康复训练对阿尔茨海默病患者认知功能、风险防范的影响 [J]. 天津医药, 2021, 49(8): 847-851
- [6] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(十): 痴呆精神行为症状鉴别诊断和治疗[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(17): 1290-1293
- [7] 夏怀华, 吕香梅, 姜红燕. 基于日常生活活动能力评估量表判断老年髋部骨折患者术后生存率的临床研究[J]. 护士进修杂志, 2019, 34(17): 1555-1558
- [8] 杨渊韩, 贾建军, John Morris. 临床痴呆评估量表的应用[J]. 中华老年医学杂志, 2018, 37(4): 365-366
- [9] Galea M, Woodward M. Mini-Mental State Examination (MMSE)[J]. Aust J Physiother, 2005, 51(3): 198
- [10] 仇成轩, 杜怡峰. 重视阿尔茨海默病和老年痴呆症的人群干预研究[J]. 山东大学学报(医学版), 2017, 55(10): 1-6, 20
- [11] Bostanciklioğlu M. The role of gut microbiota in pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. J Appl Microbiol, 2019, 127(4): 954-967
- [12] Soto-Mercado V, Mendivil-Perez M, Jimenez-Del-Rio M, et al. Multi-Target Effects of the Cannabinoid CP55940 on Familial Alzheimer's Disease PSEN1 E280A Cholinergic-Like Neurons: Role of CB1 Receptor[J]. J Alzheimers Dis, 2021, 82(s1): S359-S378
- [13] Pentz R, Iulita MF, Ducatenzeiler A, et al. Nerve growth factor (NGF) pathway biomarkers in Down syndrome prior to and after the onset of clinical Alzheimer's disease: A paired CSF and plasma study [J]. Alzheimers Dement, 2021, 17(4): 605-617
- [14] Choi JH, Lee EB, Jang HH, et al. Allium hookeri Extracts Improve Scopalamine-Induced Cognitive Impairment via Activation of the Cholinergic System and Anti-Neuroinflammation in Mice [J]. Nutrients, 2021, 13(8): 2890
- [15] Bekdash RA. The Cholinergic System, the Adrenergic System and the Neuropathology of Alzheimer's Disease[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(3): 1273

(下转第 112 页)

- cohort in Okinawa, Japan[J]. *Hypertens Res*, 2015, 38(3): 213-218
- [20] Chen X, Meng Y, Li J, et al. Serum uric acid concentration is associated with hypertensive retinopathy in hypertensive Chinese adults [J]. *BMC Ophthalmol*, 2017, 17(1): 83
- [21] Jia G, Habibi J, Kostick BP, et al. Uric acid promotes left ventricular diastolic dysfunction in mice fed a Western diet [J]. *Hypertension*, 2015, 65(3): 531-539
- [22] Yu FN, Shi YX, Cheng HY, et al. An observational study on the relationship between serum uric acid and hypertension in a Northern Chinese population aged 45 to 59 years [J]. *Medicine*; Baltimore, 2017, 96(17): e6773
- [23] Liu CW, Chen KH, Tseng CK, et al. The dose-response effects of uric acid on the prevalence of metabolic syndrome and electrocardiographic left ventricular hypertrophy in healthy individuals[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2019, 29(1): 30-38
- [24] Yogendra S, Vijaya P S, Sunita D, et al. Combinational effect of angiotensin receptor blocker and folic acid therapy on uric acid and creatinine level in hyperhomocysteinemia-associated hypertension[J]. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 2019, 66(5): 715-719
- [25] Rebora P, Andreano A, Triglion N, et al. Association between uric acid and pulse wave velocity in hypertensive patients and in the general population: a systematic review and meta-analysis [J]. *Blood Pressure*, 2020(3): 1-12
- [26] Sja'bani M, Alatas H, Mustofa M, et al. The effect of soursop supplement on blood pressure, serum uric acid and kidney function in prehypertensive patients for more than ten years in Javanese population of Indonesia [J]. *Journal of Hypertension*, 2018, 36(5): 130-133
- [27] Redon P, Maloberti A, Facchetti R, et al. Gender-related differences in serum uric acid in treated hypertensive patients from central and east European countries: findings from the blood pressure control rate and cardiovascular risk profile study [J]. *Journal of Hypertension*, 2019, 37(2): 380-388
- [28] Schein ASO, Patrícia M, Massier D, et al. C-reactive protein and blood pressure variability in type 2 hypertensive diabetic patients[J]. *Blood Pressure Monitoring*, 2019, 42(1): 41-50
- [29] De Becker B, Borghi C, Burnier M, et al. Uric acid and hypertension: a focused review and practical recommendations [J]. *J Hypertens*, 2019, 37(5): 878-883
- [30] Kanbay M, Girerd N, Machu JL, et al. Impact of uric acid on hypertension occurrence and target organ damage: insights from the STANISLAS cohort with a 20-year follow-up [J]. *Am J Hypertens*, 2020, 33(9): 869-878

(上接第 102 页)

- [16] George AA, Vieira JM, Xavier-Jackson C, et al. Implications of Oligomeric Amyloid-Beta ($\alpha\text{A}\beta_{42}$) Signaling through $\alpha_7\beta_2$ -Nicotinic Acetylcholine Receptors (nAChRs) on Basal Forebrain Cholinergic Neuronal Intrinsic Excitability and Cognitive Decline[J]. *J Neurosci*, 2021, 41(3): 555-575
- [17] 梁搏纳. 盐酸多奈哌齐对阿尔茨海默病大鼠的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(5): 1060-1062
- [18] Pachón-Angona I, Refouvet B, Andrés R, et al. Donepezil + chromone + melatonin hybrids as promising agents for Alzheimer's disease therapy[J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2019, 34(1): 479-489
- [19] Lu Y, Zhou X, Cheng J, et al. Early Intensified Rehabilitation Training with Hyperbaric Oxygen Therapy Improves Functional Disorders and Prognosis of Patients with Traumatic Brain Injury[J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2021, 10(12): 663-670
- [20] 张洁, 马莉冰, 李淑慧. 综合康复训练对老年性痴呆患者认知功能和日常生活能力的影响[J]. *山西医药杂志*, 2015, 44(7): 785-787
- [21] 刘聪, 徐晓东, 戴好运, 等. 基于 N-back 认知任务的正常脑老化事件相关电位分析[J]. *生物医学工程学杂志*, 2017, 34(6): 824-830
- [22] 王素萍, 王里. 应用品管圈提升老年痴呆患者认知功能及早期康复训练研究[J]. *贵州医药*, 2015, (5): 476-477
- [23] 朱石英. 综合性康复训练对老年痴呆患者的影响分析 [J]. *反射疗法与康复医学*, 2020, 1(23): 121-123
- [24] 侯英娟, 马亚玲, 马亚峰, 等. 普拉克索联合补肾活血通络胶囊治疗老年帕金森病的临床疗效及对血清 5-HT、BDNF、S-100 β 水平的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(3): 528-531
- [25] Numakawa T, Odaka H. Brain-Derived Neurotrophic Factor Signaling in the Pathophysiology of Alzheimer's Disease: Beneficial Effects of Flavonoids for Neuroprotection [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5719
- [26] Huang H, Li W, Qin Z, et al. Physical exercise increases peripheral brain-derived neurotrophic factors in patients with cognitive impairment: A meta-analysis[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2021, 39(3): 159-171
- [27] Xu LZ, Li FY, Li BQ, et al. Decreased Levels of Insulin-Like Growth Factor-1 Are Associated with Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis [J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 82(3): 1357-1367
- [28] Ferreira ST. Brain insulin, insulin-like growth factor 1 and glucagon-like peptide 1 signalling in Alzheimer's disease[J]. *J Neuroendocrinol*, 2021, 33(4): e12959
- [29] Horvath A, Salman Z, Quinlan P, et al. Patients with Alzheimer's Disease Have Increased Levels of Insulin-like Growth Factor-I in Serum but not in Cerebrospinal Fluid [J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 75(1): 289-298
- [30] 崔利萍, 崔艳花, 刘晓东, 等. 清营汤对病毒性心肌炎小鼠炎症因子水平和 IGF-1 表达的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(22): 3508-3511