

中西医结合疗法对阿尔茨海默病认知功能和精神行为的影响

梁瑞景¹, 梁瑞凯²

(1. 河北医科大学第一医院老年病科; 2. 河北省第八人民医院内分泌科, 河北 石家庄 050000)

【摘要】目的: 观察中西医结合疗法对阿尔茨海默病认知功能、精神行为的影响。**方法:** 200例阿尔茨海默病患者根据治疗方法分为对照组和观察组, 每组各100例。对照组口服多奈哌齐片, 观察组患者在对照组基础上加用复方苻蓉益智胶囊并联合针刺。对比两组治疗的临床效果、简易智能状态量表(MMSE)、日常生活能力(ADL)量表、阿尔茨海默病行为病理学量表(BEHAVE-AD)评分、尿阿尔茨海默病相关神经丝蛋白(AD7c-NTP)含量、单胺类递质水平及不良反应发生情况。**结果:** 观察组有效率高于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 观察组的认知能力MMSE、日常生活能力ADL评分高于对照组($P < 0.05$); 情感障碍、焦虑与恐惧、幻觉、日夜节律紊乱低于对照组($P < 0.05$), 但偏执和妄想观念、行为紊乱评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后3、6个月, 观察组患者的尿AD7c-NTP含量均低于对照组($t = 7.697, 24.130, P < 0.05$); 治疗后, 与对照组比较, 观察组患者的血清中神经递质5-HT、GAB均升高($t = -8.831, -8.105, P < 0.05$)。对照组不良反应发生率高于观察组($P = 0.030$)。**结论:** 中西医结合疗法更利于改善阿尔茨海默病患者的认知功能、日常生活能力、精神行为, 可能与降低尿AD7c-NTP含量、增加体内神经递质分泌有关。

【关键词】 阿尔茨海默; 认知功能; 精神行为; 尿AD7c-NTP; 单胺类递质; 中医西医结合疗法

【中图分类号】 R749.1 **【文献标志码】** A

Effects of integrated Traditional Chinese and Western medicine on cognitive function and mental behavior in Alzheimer's disease

LIANG Rui-jing¹, LIANG Rui-kai²

(1. Department of Geriatrics, the First Hospital of Hebei Medical University; 2. Department of Endocrinology, the Eighth People's Hospital of Hebei, Shijiazhuang 050000, Hebei, China)

【Abstract】 Objective: To observe the effects of integrated Traditional Chinese and Western medicine on cognitive function and mental behavior in Alzheimer's disease. **Methods:** A total of 200 patients with Alzheimer's disease were divided into control group and observation group according to the random number table method, 100 cases in each group. In the control group, donepezil tablets were taken orally. Patients in the observation group were added with compound Cistanche Yizhi capsule and combined with acupuncture on the basis of the control group. The clinical effect, MMSE, ADL, BEHAVING-AD, urinary Alzheimer's disease related neurofilament protein (AD7C-NTP), monoamine transmitter levels and adverse reactions of the two groups were compared. **Results:** The effective rate in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the MMSE and ADL scores of cognitive ability and daily life ability of the observation group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$), affective disorder, anxiety and fear, hallucination and disturbance of circadian rhythm were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$), but there were no statistically significant differences in the scores of paranoid and delusional concepts and behavioral disorders ($P > 0.05$). 3 months and 6 months after treatment, urine AD7C-NTP content in the observation group was significantly lower than that in the control group ($t = 7.697, 24.130, P < 0.05$). After treatment, the levels of 5-HT and GAB in the serum of the patients in the observation group were significantly higher than those in the control group ($t = -8.831, -8.105, P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the control group was significantly higher than that in the observation group ($\chi^2 = 4.735, P = 0.030$). **Conclusion:** The combination of Traditional Chinese and western medicine is more beneficial to the improvement of the cognitive function, daily life ability and mental behavior of Alzheimer's disease patients. It is speculated that the reason may be related to the decrease of urinary AD7C-NTP content and the increase of neurotransmitter secretion in the body.

【Key words】 Alzheimer's; Disease Cognitive function; Mental behavior; Urinary AD7c-NTP; Monoamine transmitter; Integrative

阿尔茨海默病 (alzheimer's disease, AD) 是临床上中老年人常见的神经退行性疾病,发病隐匿,进行性加重,以异常堆积的老年斑和神经元纤维缠结为核心病理特征^[1],患者多见认知功能障碍、记忆丧失等征象,重者影响日常生活,导致疾病后期自理能力丧失。目前,现代医学认为 AD 的发病机制尚不明确,普遍认为与脑组织低代谢及低灌注、免疫功能缺陷、神经毒性损伤、炎症反应、自由基损伤等有关^[2]。多奈哌齐片是唯一可用于所有阶段(轻度、中度和重度)AD 患者的选择性胆碱酯酶抑制剂,可增加脑组织乙酰胆碱含量,在改善症状、延缓疾病发展方面有一定效果,但并不能有效逆转认知缺损、阻止 AD 的病理进程,且副作用较大,单纯用药效果不甚理想^[3]。随着人口老龄化的加重,临床上老年 AD 的发病率呈逐年上升的趋势,探究安全高效的治疗方案是当务之急,备受临床关注。近年来,中药作为治疗阿尔茨海默症的方法之一,具有多靶点、多方位的优势,且不良反应小^[4]。本研究探讨在盐酸多奈哌齐片应用的基础上,加以复方苻蓉益智胶囊和针刺等中西医结合疗法治疗阿尔茨海默病对其认知功能、精神行为、尿 AD7c-NTP 及单胺类递质的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2019 年 1 月至 2020 年 1 月河北医科大学第一医院收治的 200 例阿尔茨海默病患者为研究对象,本研究获得伦理委员会同意,患者及患者家属签署知情同意书。根据治疗方法分为对照组和观察组,每组各 100 例。纳入标准:(1) 年龄 60~85 岁,病程 6~35 个月,首次确诊患者;(2) 符合《精神障碍诊断和统计手册》^[5]、《老年呆病的诊断、辨证分型及疗效判定标准》^[6]中关于 AD 诊断标准,中医辨证为肾虚血瘀证;(3) 经 CT、MRI 等影像学诊断确诊;(4) 患者认知功能下降 ≥ 6 个月,且伴有反应迟钝,善忘,记忆力减退,语言涩滞,呆滞乏力,辨认错乱,双目无神,表情淡漠,面色晦暗,舌质紫黯,有瘀斑,苔薄白,脉弦细或涩。排除标准:(1) 中医证型不符者;(2) 患有严重抑郁症等其他精神疾病者;(3) 合并肿瘤、严重心肺、肝肾功能障碍、血液疾病、内分泌疾病、免疫系统疾病患者;(4) 存在活动性癫痫、脑外伤等可能影响认知功能的疾病者;(5) 药物禁忌症、无法耐受针灸、针灸穴位处存在损伤者;(6) 其他疾病导致痴呆者;(7) 近两周内有服用相关药物治疗可能影响结果判定者。两组在年龄、性别、

病程及 BMI 等一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者基线资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

资料	观察组 ($n=100$)	对照组 ($n=100$)	t/χ^2 值	P 值
男/女	53/47	55/45	0.081	0.776
年龄(岁)	70.26 \pm 5.33	70.48 \pm 5.24	0.294	0.769
病程(月)	17.20 \pm 4.42	17.16 \pm 4.30	0.065	0.948
BMI(kg/m ²)	22.26 \pm 0.77	22.34 \pm 0.75	0.744	0.458

1.2 治疗方法

1.2.1 对照组 睡前口服盐酸多奈哌齐片(重庆植恩药业有限公司),5 mg/次,1 次/d,4 周为 1 个疗程,连续治疗 6 个疗程。

1.2.2 观察组 在对照组基础上加用复方苻蓉益智胶囊联合针刺治疗:(1) 复方苻蓉益智胶囊(安徽誉隆亚东药业有限公司),1.2 g/次,3 次/d,4 周为 1 个疗程,连续治疗 6 个疗程。(2) 针刺取穴如下:百会、印堂、上星、太溪、水沟、肝俞、肾俞、悬钟、大椎、合谷、丰隆、足三里。操作:选用 0.30 mm \times 40 mm 一次性毫针,局部穴位常规消毒后,刺入穴位约 1.0~1.5 寸,得气后施以提插捻转平补平泻法,以患者感局部酸、胀、麻感为度,留针 30 min,1 次/d,3 次/周,4 周为 1 个疗程,连续治疗 6 个疗程。

1.3 观察指标

(1) 治疗前、治疗后采用简易智能状态量表 (mini-mental state examination, MMSE)、日常生活活动量表 (activities of daily living, ADL) 分别对认知能力、日常生活能力进行评价。MMSE 量表主要包括地点定向力、注意力及计算力、视空间、即刻记忆、时间定向力、语言、延迟记忆等 7 个方面,共 30 项题目,总分为 0~30 分,评分越低,认知障碍越严重;ADL 总分 100 分,根据患者对 14 项日常生活的能力的完成程度给予 1~4 分评价,评分越高,日常生活能力越好。(2) 治疗前后采用阿尔茨海默病行为病理学量表 (behavioral pathology in Alzheimer's disease scale, BEHAVE-AD)^[7] 对精神行为症状进行评价,主要根据情感障碍、焦虑与恐惧、幻觉、日夜节律紊乱、偏执和妄想观念、行为紊乱等症状的严重程度给予 0~3 分评价,评分越高,精神行为症状越严重。(3) 治疗前、治疗后 3 个月、6 个月采用酶联免疫吸附实验 ELISA 法测定尿阿尔茨海默相关的神经丝蛋白 (AD7C-NTP) 含量。(4) 治疗前后采用荧光光度法检测血清中 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 含量;采用酶联免疫吸附实验 ELISA 测定血清中 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 含量。试剂盒购于依科赛生物科技有限公司,操作严格按

照说明书进行。(5)记录用药过程中胃肠道不适、恶心、呕吐、肌肉痉挛、头痛、头晕等不良反应的发生情况。

1.4 疗效判断

临床控制^[6]:神志清醒,症状、体征基本消失,认知功能基本正常,生活可自理,可从事一般社会活动,MMSE 量表分值降低率(治疗后 MMSE 量表评分-治疗前 MMSE 量表评分)/治疗前 MMSE 量表评分×100% > 90%;显效:患者症状、体征明显改善,认知反应一般,生活可自理,MMSE 量表分值降低率 70%~90%;有效:症状、体征、认知功能等有所好转,MMSE 量表分值降低率 40%~70%;无效:达不到有效标准。总有效率=(临床控制+显效+有效)/总例数×100%。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件分析数据。计数资料以率及百分比[n(%)]表示,组间比较采用χ²检验或 Fisher 精确检验;计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间对比用独立样本 t 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者有效率比较

观察组的有效率高于对照组,差异有统计学意义(P < 0.05)。见表 2。

2.2 两组患者认知能力 MMSE、日常生活能力 ADL 评分比较

治疗前,两组患者的认知能力 MMSE、日常生活能力 ADL 评分比较,差异无统计学意义(P >

0.05);治疗后,观察组的认知能力 MMSE、日常生活能力 ADL 评分高于对照组,差异有统计学意义(P < 0.05)。见表 3。

表 2 两组患者疗效对比[n(%)]

组别	临床控制	显效	有效	无效	有效率
对照组(n=100)	17(17.00)	30(30.00)	35(35.00)	18(18.00)	82.00
观察组(n=100)	26(26.00)	45(45.00)	23(23.00)	6(6.00)	94.00
χ ² 值					6.818
P 值					0.009

表 3 两组患者认知能力 MMSE、日常生活能力 ADL 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	MMSE		ADL	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=100)	16.35±3.22	21.92±1.50*	37.63±2.84	42.24±3.10*
观察组(n=100)	16.41±3.15	28.06±2.45*#	38.10±2.62	47.53±2.26*#
t 值	-0.133	-21.373	-1.216	-13.789
P 值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

*P < 0.05,与治疗前比较;#P < 0.05,与对照组比较。

2.3 两组患者阿尔茨海默病行为病理学量表(BEHAVE-AD)评分比较

治疗前,两组患者情感障碍、焦虑与恐惧、偏执和妄想观念、行为紊乱、幻觉及日夜节律紊乱等 BEHAVE-AD 评分比较,差异无统计学意义(P > 0.05)。治疗后,观察组的情感障碍、焦虑与恐惧、幻觉、日夜节律紊乱低于对照组(P < 0.05);但偏执和妄想观念、行为紊乱评分比较,差异无统计学意义(P > 0.05)。见表 4。

表 4 两组患者阿尔茨海默病行为病理学量表(BEHAVE-AD)评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	情感障碍		焦虑与恐惧		偏执和妄想观念		行为紊乱		幻觉		日夜节律紊乱	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=100)	1.45±0.25	0.77±0.12*	0.85±0.17	0.45±0.10*	2.25±0.35	1.39±0.23*	2.34±0.16	2.23±0.12*	1.64±0.33	0.90±0.24*	2.34±0.21	0.65±0.19*
观察组(n=100)	1.47±0.30	0.35±0.09*#	0.83±0.21	0.24±0.05*#	2.22±0.34	1.36±0.25*	2.32±0.20	2.25±0.08*	1.60±0.35	0.32±0.07*#	2.35±0.17	0.44±0.03*#
t 值	0.512	28.000	0.740	18.783	0.615	0.883	0.781	1.387	0.832	23.200	0.370	10.917
P 值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

*P < 0.05,与治疗前比较;#P < 0.05,与对照组比较。

2.4 两组患者 AD7c-NTP 含量比较

治疗后 3 个月、6 个月,观察组患者的 AD7c-NTP 含量均低于对照组,差异有统计学意义(P < 0.05)。见表 5。

2.5 两组患者单胺类递质水平比较

治疗后,观察组患者的血清中神经递质 5-HT、GABA 升高比对照组更加明显(P < 0.05)。见表 6。

表 5 两组患者 AD7c-NTP 含量比较($\bar{x} \pm s$,U/mL)

组别	治疗前	治疗 3 个月	治疗 6 个月
对照组(n=100)	68.25±14.39	58.32±10.46*	42.77±7.84*
观察组(n=100)	68.17±15.20	46.05±12.03*#	21.10±4.38*#
t 值		0.038	7.697
P 值		>0.05	<0.05

*P < 0.05,与治疗前比较;#P < 0.05,与对照组比较。

表6 两组患者单胺类递质水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	5-HT(ng/mL)		GABA(μ mol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=100)	45.71 \pm 7.23	54.40 \pm 9.02*	19.60 \pm 2.23	25.34 \pm 3.30*
观察组(n=100)	44.68 \pm 8.04	67.23 \pm 11.39*#	19.57 \pm 2.30	30.27 \pm 5.11*#
t值	0.953	-8.831	0.094	-8.105
P值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

* $P < 0.05$,与治疗前比较; # $P < 0.05$,与对照组比较。

2.6 两组不良反应比较

对照组患者用药期间出现不良反应17(17.00)例,包括胃肠道不适4例,恶心、呕吐6例,肌肉痉挛2例,头痛、头晕5例;观察组出现不良反应7(7.00)例,包括胃肠道不适2例,恶心、呕吐2例,肌肉痉挛1例,头痛、头晕2例。两组不良反应发生率比较,差异有统计学意义($P = 0.030$)。

3 讨论

AD属于中医学“善忘”“呆病”等范畴,病位主要在脑,发病与肾最为密切。患者多因人至老年,脏腑功能渐衰,髓海亏虚、气血不足,致痰瘀内生、痹阻脑窍,脑髓失养而发^[8]。复方苻蓉益智胶囊中制首乌专入肝肾,功可滋补肝肾、补益精血、生髓健脑;肉苻蓉长于补肾填精、益精养血;漏芦滑利通降,为苦寒之品,长于清热解毒、活血散瘀;荷叶升散清香,功可升发清阳、散瘀化湿;地龙功可清热利尿、通经活络;诸药合用,升降合宜,补中有泻,且温而不燥,补而不滞,共奏益肾填精、健脑填髓、化痰消浊之效,使脑窍得养,疾病得治。现代药理研究发现,复方苻蓉益智胶囊能够通过改善脑组织血液低灌注状态、抗氧化、抑制大脑胆碱酯酶的活性等途径发挥改善认知功能的作用^[9],从而减轻AD患者思维迟钝、喜怒不定、焦虑、恐惧、健忘等症状,改善患者预后。

针灸疗法作为一种传统的非药物疗法,副作用小、耐受性好,易于接受。相关研究^[10]发现,通过针刺相关穴位疏通经络、调畅气血,可多途径改善AD症状。因AD病位在脑,正所谓“头者精明之府”,本研究取穴以阳经和头颈部为主,百会为位于头部督脉的腧穴,印堂、上星均为头部穴位,针刺之可清利头目、安神定志、醒脑开窍;太溪是肾经原穴,针刺可充养脑髓、补益肾精;肝俞、肾俞针刺可滋补肝肾、填精生髓,充养脑窍;悬钟为八会穴之髓会,针刺可益肾填精、补髓益智;大椎针刺可开窍醒神,补肾生髓;针刺合谷、丰隆可行气活血、开窍醒脑;足三里为扶正培元之要穴,针刺可调补脾肾,生化气血,充养脑髓;诸穴合用,共奏益肾填精、补髓益智、化痰通络、醒脑开窍之功。动物实验研究^[11]证实,针刺百会、

大椎、足三里穴对AD模型大鼠学习记忆能力提升有良好效果,可降低AD大鼠海马组织细胞内 β -AP蛋白表达水平,对治疗AD大鼠有效;同时,研究^[12]显示针刺可通过降低脑内蛋白沉积、增加脑内乙酰胆碱含量、减轻氧化应激反应等方面减轻神经元的损伤,促进记忆能力的恢复。本研究结果显示,观察组治疗后AD患者认知能力、日常生活能力、精神行为改善均更明显($P < 0.05$),观察组的有效率高于对照组($P < 0.05$),说明口服多奈哌齐片基础上,加用复方苻蓉益智胶囊并联合针刺治疗AD有较好的治疗效果。

AD7c-NTP作为从AD患者脑脊液中分离出的一种神经丝蛋白,其含量与痴呆程度成正相关,是AD患者诊断和预后的关键指标^[13]。本研究AD患者尿液中AD7c-NTP水平有不同程度的升高,证实AD7c-NTP含量变化与AD病情有关,与王琳等^[14]报道结果一致。随着患者症状的好转,尿液中AD7c-NTP水平逐渐降低,以观察组患者降低程度更明显,进一步说明,与常规应用多奈哌齐片相比,加用复方苻蓉益智胶囊联合针刺更利于降低尿液中AD7c-NTP水平。

大量基础研究^[15]证实,AD患者认知能力、记忆能力、学习能力等衰退与神经递质的含量密切相关。5-HT于中枢神经系统中广泛分布,在参与调节机体学习、记忆、睡眠、情感和食欲等方面发挥关键作用,其含量降低被证实可一定程度上损伤大脑记忆^[16-17];GABA及其受体的减少会导致患者的海马锥体体神经元细胞损伤,影响大脑记忆、学习和判断能力^[18]。本研究发现,AD患者血清中5-HT、GABA均呈异常低表达状态,说明AD患者出现认知功能相关神经元退化,从而引起神经功能损伤,与张慧敏等^[19]报道结果一致。本研究结果显示,观察组患者血清中5-HT、GABA升高程度更明显,提示中西医结合治疗更利于提高神经递质水平,修复受损的神经元,减轻神经功能损伤,从而更利于促进AD患者记忆能力、认知能力的恢复。另外,本研究结果显示,观察组患者不良反应发生率更低,提示中西医结合治疗可充分发挥药针结合的优势,发挥联合治疗效果,更加安全可靠,具有良好的应用前景。

综上所述,中西医结合治疗AD具有理想的效果,安全可靠,具有广阔的应用前景,值得临床借鉴。

参考文献

- [1] Gabriela V, Daniela V, Robert R, et al. Regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted(RANTES) levels in the peripheral blood of patients with Alzheimer's disease[J]. Neural Regeneration Research, 2021, 16(4): 775-779.

- [2] Wang P, Sui HJ, Li XJ, *et al.* Melatonin ameliorates microvessel abnormalities in the cerebral cortex and hippocampus in a rat model of Alzheimer's disease [J]. *Neural Regeneration Research*, 2021, 16(4):787-794.
- [3] Ragab GH, Bahgat EA. Development of HPLC method coupled with fluorescence detection for simultaneous determination of donepezil HCl and trazodone HCl in spiked human plasma and tablets dosage forms [J]. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 2019, 77(4):286-294.
- [4] 石江伟, 庄朋伟. 中医药调整脑内微环境改善阿尔兹海默病引发认知损伤作用效果及生物学机制研究进展 [J]. *天津中医药*, 2020, 37(4):475-480.
- [5] 李功迎, 宋思佳, 曹龙飞. 精神障碍诊断与统计手册第 5 版解读 [J]. *中华诊断学电子杂志*, 2014, 2(4):310-312.
- [6] 中华全国中医学会老年医学会和中华全国中医学会内科学会. 老年呆病的诊断、辨证分型及疗效评定标准 (讨论稿) [J]. *中医杂志*, 1991, Doi:10.13288/j.11-2166/r.1991.02.036.
- [7] 田金洲, 解恒革, 秦斌, 等. 适用于中国人群的阿尔茨海默病筛查和诊断框架 [J]. *中华内科杂志*, 2019, 58(2):91-101.
- [8] 张利平, 彭静. 清心益智汤对于改善阿尔茨海默病患者生活质量、认知水平以及 SOD、MDA 等生化指标的作用分析 [J]. *陕西中医*, 2018, 39(5):593-595.
- [9] 陈国超, 张根明, 陈璐, 等. 复方苻蓉益智胶囊的临床应用及实验研究进展 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(5):510-512.
- [10] 屈红艳, 邢文文, 李璐, 等. 针灸调节阿尔茨海默病患者线粒体 SIRT3 机制初探 [J]. *陕西中医*, 2019, 40(2):244-246.
- [11] 张玉瑶, 王吉锡, 刘洋, 等. 针刺“百会”、“大椎”、“足三里”穴对 AD 模型大鼠学习记忆能力及海马组织内 β -AP 蛋白表达水平的影响 [J]. *黑龙江医学*, 2012, 36(4):267-269.
- [12] 钱颖, 邵钰柔, 卢圣锋, 等. 中医药治疗阿尔茨海默症的研究进展 [J]. *南京中医药大学学报*, 2019, 35(6):761-766.
- [13] 方堃, 张玉蓉, 王芳, 等. 尿 AD7c-NTP 联合尿甲醛、血清 S100B 在 AD 早期诊断中的价值及与认知水平的相关性 [J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(1):113-116.
- [14] 王琳, 杜广清, 齐琳. 复方脑肽节苷脂联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默症的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(8):1907-1910.
- [15] 陈晶菁, 张利林, 张玉林, 等. VitB12 及叶酸对伴高同型半胱氨酸血症的 AD 患者血清神经递质、细胞因子水平及认知功能的影响 [J]. *卒中与神经疾病*, 2020, 27(3):362-364.
- [16] 赵姝, 李克深. 益智醒脑方联合西医治疗对阿尔茨海默病患者脑脊液炎症因子及神经递质的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 2018, 34(5):699-702.
- [17] Lalut J, Payan H, Davis A, *et al.* Rational design of novel benzisoxazole derivatives with acetylcholinesterase inhibitory and serotonergic 5-HT4 receptors activities for the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Scientific reports*, 2020, Doi:10.1038/s41598-020-59805-7.
- [18] Vladimirs P, Karina N, Ines A, *et al.* GABA-containing compound gammapyrone protects against brain impairments in Alzheimer's disease model male rats and prevents mitochondrial dysfunction in cell culture [J]. *Journal of Neuroscience Research*, 2019, 97(6):708-726.
- [19] 张慧敏, 赵彦玲, 华元元, 等. 喹硫平联合多奈哌齐对阿尔茨海默病患者认知功能及单胺类递质水平的影响 [J]. *国际精神病学杂志*, 2020, 47(2):316-318.

(收稿日期:2020-10-05

修回日期:2020-11-09)