

盐酸美金刚联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病 女性患者的临床研究

夏海琴,朱桂东,夏 花,陈晓敏,何颖凯

(丽水市第二人民医院精神科,浙江 丽水 323000)

[摘要]目的 探究盐酸美金刚联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病(AD)女性患者的疗效及其精神行为症状(BPSD)、血清相关因子的影响。方法 选择2020年7月至2023年6月于我院治疗的女性AD患者120例,依据随机数字表法分为联合组($n=60$)、对照组($n=60$)。对照组行多奈哌齐治疗,联合组行盐酸美金刚和多奈哌齐联合治疗。观察并分析治疗前后两组患者的BPSD、智力及认知功能[分别采用阿尔茨海默病病理行为评定量表(BEHAVE-AD)、简易智力状态检查量表(MMSE)、阿尔茨海默病评估量表认知量表(ADAS-Cog)评估]以及血清脑源性神经营养因子(BDNF)、胶原蛋白三螺旋重复蛋白1(CTHRC1)及组织金属蛋白酶抑制剂3(TIMP3)的水平。结果 治疗后,联合组 BEHAVE-AD 评分、ADAS-Cog 评分及血清 CTHRC1 水平低于对照组,差异有统计学意义(t 值介于5.541~27.989之间, $P<0.001$),MMSE 评分及血清 BDNF、TIMP3 水平高于对照组,差异有统计学意义(t 值介于4.201~6.579之间, $P<0.001$);联合组总有效率大于对照组,差异有统计学意义(96.67% vs. 85.00%, $\chi^2=4.863$, $P<0.05$)。两组不良反应发生率差异无统计学意义(10.00% vs. 6.67%, $\chi^2=0.433$, $P>0.05$)。结论 盐酸美金刚联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病女性患者可有效改善其精神行为症状、智力及认知功能,纠正异常血清 CTHRC1、BDNF、TIMP3 水平,疗效显著且安全可靠。

[关键词]女性;阿尔茨海默病;盐酸美金刚;多奈哌齐;精神行为症状;血清相关因子

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2026.02.012

[中图分类号]R173

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2026)02-0086-06

Clinical study on treatment of female patients with Alzheimer's disease with memantine hydrochloride combined with donepezil

XIA Haiqin, ZHU Guidong, XIA Hua, CHEN Xiaomin, HE Yingkai

(Department of Psychiatry, The Second People's Hospital of Lishui City, Zhejiang Lishui 323000, China)

[Abstract] **Objective** To explore therapeutic effect of memantine hydrochloride combined with donepezil on Alzheimer's disease (AD) in female patients and its influence on behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) and serum-related factors of the female AD patients. **Methods** A total of 120 female patients with AD who were treated in our hospital from July 2020 to June 2023 were selected and divided into combination group ($n=60$) and control group ($n=60$) in random number table method. The female patients in the control group were treated with donepezil only, while the female patients in the combination group were treated with memantine hydrochloride combined with donepezil. Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale (called BEHAVE-AD in simple) was used to evaluate BPSD, Mini-Mental State Examination (MMSE) was used to evaluate intelligence level and Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog) was used to evaluate cognitive function of the patients before and after treatment. In addition, the serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), collagen triple helix repeat protein 1 (CTHRC1) and tissue metalloproteinase inhibitor 3 (TIMP3) of the patients in the two groups were detected before and after treatment. All results were analyzed and compared between the two groups. **Results** After treatment, the scores in BEHAVE-AD and ADAS-Cog and serum CTHRC1 level of the patients in the combination group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($t=5.541-27.989$, all $P<0.001$), while the score in MMSE and the serum BDNF and TIMP3 levels were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($t=4.201-6.579$, all $P<0.001$). The total effective rate in the combination group was greater than that in the control group, and the difference was statistically significant (96.67% vs. 85.00%, $\chi^2=4.863$, $P<0.05$). There was no statistically significant difference

[收稿日期]2024-11-07

[基金项目]浙江省基础公益研究计划(LGF22H090055)

[作者简介]夏海琴(1991—),女,主治医师,主要从事精神科相关疾病诊断与治疗研究。

[通讯作者]朱桂东,主任医师。

in incidence of adverse reactions between the two groups (10.00% vs. 6.67%, $\chi^2 = 0.433, P > 0.05$). **Conclusion** Memantine hydrochloride combined with donepezil can effectively improve BPSD, intelligence level and cognitive function of the female AD patients, correct their abnormal serum levels of CTHRC1, BDNF and TIMP3, with significant curative effect, high safety and high reliability.

[Key words] female; Alzheimer's disease; memantine hydrochloride; donepezil; mental and behavioral symptoms of dementia; serum-related factor

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)为病因不详的退行性神经系统疾病,是痴呆发生的主要病理因素,可能是受男女间大脑发育、激素差异以及女性携带载脂蛋白 E ϵ 4 (apolipoprotein gene E ϵ 4, APOE ϵ 4)基因者具有更高的发病风险等因素的影响,女性 AD 的发病率明显高于男性,故临床探究有效治疗女性 AD 的方法意义重大^[1-2]。目前,对于 AD 的发病机制的研究尚处于假说阶段,故临床难以针对病因治疗,也无明确推荐的治疗药物^[3]。多奈哌齐可抑制分解胆碱酯酶,提高神经中枢乙酰胆碱水平,增强神经传导功能,临床常应用于轻中度 AD 的治疗^[4]。盐酸美金刚可拮抗兴奋性氨基酸受体,阻断其结合中枢兴奋性氨基酸,减轻两者结合产生的神经毒性,保护神经元,对于改善中重度 AD 患者症状具有一定疗效^[5]。而在女性 AD 患者的治疗上,多数研究认为联合使用非典型抗精神病药物有助于提高疗效,抑制疾病进展^[6]。AD 患者多具有精神行为症状 (behavioral and psychological symptoms of dementia, BPSD),且不同严重程度 AD 患者其 BPSD 表现也各不相同^[7]。研究证明,女性 AD 的发生及进展过程中,部分血清相关因子发挥着至关重要的作用,掌握女性 AD 患者 BPSD 及血清相关因子水平,对于评价其疾病的严重程度及临床疗效具有积极意义^[8]。本研究旨在探索盐酸美金刚联合多奈哌齐联合治疗女性 AD 患者的疗效,同时分析其对 BPSD、血清相关因子的影响,以期对女性 AD 的治疗及预后评估提供思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究纳入 2020 年 7 月至 2023 年 6 月我院治疗的女性 AD 患者 120 例,依据随机数字表法分为联合组(n=60)、对照组(n=60)。纳入标准:①符合 AD 诊断标准^[9]的患者;②阿尔茨海默病病理行为评定量表 (Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease

Rating Scale, BEHAVE-AD)评分 ≥ 8 分者;③汉密尔顿抑郁量表评分 ≤ 17 分者;④女性患者;⑤知情同意者。排除标准:①其他神经系统疾病者;②30 天内使用抗精神疾病药物者;③中重度 AD 患者;④入院前使用抗 AD 药物、滥用神经精神类药物及本研究药物过敏者;⑤合并严重听觉、视觉、语言及肢体运动障碍者;⑥其他因素导致痴呆者;⑦肝肾功能异常者;⑧合并恶性肿瘤者;⑨依从性差者。我院伦理学委员会已批准本研究(202010501)。

1.2 治疗方法

1.2.1 对照组

对照组行多奈哌齐治疗。盐酸多奈哌齐:以 5mg/天为初始剂量,睡前口服,1 次/天,使用 4 周,然后改用 10mg/天剂量。行 12 周治疗。

1.2.2 联合组

联合组行盐酸美金刚和多奈哌齐联合治疗。盐酸美金刚:1~7 天、8~14 天、15~21 天、22 天~疗程结束剂量分别为 5mg/天、10mg/天、15mg/天、20mg/天,均口服,其中,1~14 天晨起服用 1 次;15~21 天分别于晨起、睡前各服用 5mg、10mg;22 天~疗程结束分别于晨起、睡前各服用 10mg。盐酸多奈哌齐同对照组。行 12 周治疗。

1.3 观察指标

1.3.1 BPSD、智力及认知功能

治疗前及治疗 12 周后,观察两组 BPSD、智力及认知功能。分别以 BEHAVE-AD 量表^[10]、简易智力状态检查量表 (Mini-Mental State Examination, MMSE)^[11]、阿尔茨海默病评估量表认知量表 (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale, ADAS-Cog)^[12]评价 BPSD、智力、认知功能。

1.3.2 血清相关因子

治疗前及治疗 12 周后,采集两组患者清晨空腹静脉血,提取血清,观察两组血清脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、胶原

蛋白三螺旋重复蛋白 1(collagen triple helix repeat containing protein 1,CTHRC1)及组织金属蛋白酶抑制剂 3(tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 3, TIMP3)水平。血清 BDNF、CTHRC1、TIMP3 以酶联免疫吸附法检测。

1.3.3 不良反应

观察两组恶心呕吐、腹泻、头晕、疲倦等不良反应发生情况。

1.3.4 疗效评价标准

本研究疗效评价标准参考相关文献^[9]制定。无效:患者行为能力量表评分降低率<25%或增加;进步:患者行为能力量表评分降低率≥25%且<50%;显著进步:患者行为能力量表评分降低率≥50%且<75%;痊愈:患者行为能力量表评分降低率≥75%。总有效(例数)=进步(例数)+显著进步(例数)+痊愈(例数)。

1.4 统计学方法

本研究数据采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。计数资料以例数(n)和百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。计量资料均符合正态分布,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料描述

治疗前,两组患者在年龄、病程、体重指数(body mass index,BMI)等计量资料,以及文化程度等计数资料方面的基线数据比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患者基线资料比较[n(%), $\bar{x} \pm s$]

Table 1 Comparison of baseline data of the female AD patients between the two groups [n(%), $\bar{x} \pm s$]

变量	联合组(n=60)	对照组(n=60)	χ^2/t	P
年龄(岁)	65.84±6.73	65.95±6.76	0.089	0.929
病程(年)	7.24±0.75	7.19±0.73	0.370	0.712
BMI(kg/m ²)	22.49±2.54	22.42±2.51	0.152	0.880
文化程度			0.479	0.787
初中及以上	45(75.00)	48(80.00)		
小学	12(20.00)	10(16.67)		
文盲	3(5.00)	2(3.33)		

2.2 两组患者的 BEHAVE-AD 评分情况

治疗后,联合组患者行为紊乱($t=24.980$)、幻觉($t=21.483$)、情感障碍($t=26.496$)、攻击行为($t=28.579$)、偏执妄想观念($t=14.719$)、焦虑和恐惧($t=27.929$)、日夜节律紊乱($t=30.673$)及 BEHAVE-AD 总分($t=27.989$)均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.001$),见表 2。

表 2 两组患者 BEHAVE-AD 评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of score in BEHAVE-AD of the female AD patients between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

项目	联合组(n=60)	对照组(n=60)	t	P
行为紊乱				
治疗前	8.27±0.85	8.24±0.82	0.197	0.844
治疗后	0.34±0.04*	0.60±0.07*	24.980	<0.001
幻觉				
治疗前	1.27±0.14	1.25±0.13	0.811	0.419
治疗后	0.35±0.04*	0.55±0.06*	21.483	<0.001
情感障碍				
治疗前	1.38±0.15	1.35±0.14	1.133	0.260
治疗后	0.51±0.06*	0.88±0.09*	26.496	<0.001
攻击行为				
治疗前	3.06±0.31	3.02±0.30	0.718	0.474
治疗后	0.35±0.04*	0.68±0.08*	28.579	<0.001
偏执、妄想观念				
治疗前	3.78±0.39	3.76±0.36	0.292	0.771
治疗后	1.32±0.15*	1.78±0.19*	14.719	<0.001
焦虑和恐惧				
治疗前	0.86±0.09	0.84±0.08	1.287	0.201
治疗后	0.16±0.02*	0.29±0.03*	27.929	<0.001
日夜节律紊乱				
治疗前	3.02±0.44	3.00±0.41	0.258	0.797
治疗后	0.38±0.04*	0.77±0.09*	30.673	<0.001
总分				
治疗前	21.64±2.32	21.45±2.29	0.452	0.653
治疗后	3.41±0.37*	6.05±0.63*	27.989	<0.001

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.3 两组患者的 MMSE、ADAS-Cog 评分情况

治疗后,联合组患者 MMSE 评分高于对照组,ADAS-Cog 评分低于对照组,差异有统计学意义(t 值分别为 6.579、11.333, $P<0.001$),见表 3。

表 3 两组患者 MMSE、ADAS-Cog 评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of scores in MMSE and ADAS-Cog of the female AD patients between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

项目	联合组(n=60)	对照组(n=60)	t	P
MMSE 评分				
治疗前	19.27±2.23	19.32±2.26	0.122	0.903
治疗后	26.75±2.90*	23.47±2.55*	6.579	<0.001
ADAS-Cog 评分				
治疗前	28.07±3.16	27.98±3.13	0.157	0.876
治疗后	13.29±1.57*	16.84±1.85*	11.333	<0.001

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.4 两组患者的血清 BDNF、CTHRC1、TIMP3 水平情况

治疗后,联合组患者血清 CTHRC1 水平低于对照组,血清 BDNF、TIMP3 水平均高于对照组,差异有统计学意义(t 值分别为 5.541、6.092、4.201, $P<0.001$),见表 4。

表 4 两组患者血清 BDNF、CTHRC1、TIMP3 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of serum BDNF,CTHRC1 and TIMP3 levels of the female AD patients between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

项目	联合组(n=60)	对照组(n=60)	t	P
BDNF(ng/mL)				
治疗前	7.06±0.73	7.11±0.74	0.373	0.710
治疗后	10.85±1.26*	9.57±1.03*	6.092	<0.001
CTHRC1(μ g/L)				
治疗前	46.38±4.91	46.32±4.89	0.067	0.947
治疗后	34.76±3.64*	38.65±4.04*	5.541	<0.001
TIMP3(ng/mL)				
治疗前	0.41±0.05	0.42±0.05	1.095	0.276
治疗后	0.53±0.07*	0.48±0.06*	4.201	<0.001

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.5 两组患者的临床疗效、不良反应情况

联合组患者总有效率大于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.863,P<0.05$),见表 5。联合组发生恶心呕吐、腹泻各 2 例,头晕、疲倦各 1 例,不良反应发生率为 10.00%;对照组发生恶心呕吐、腹泻、头晕、疲倦各 1 例,不良反应发生率为 6.67%,两组不良反应发生率差异无统计学意义($\chi^2=0.433,P>$

0.05)。

表 5 两组患者临床疗效比较[n(%)]

Table 5 Comparison of clinical efficacy of the female AD patients between the two groups [n(%)]

项目	联合组(n=60)	对照组(n=60)	χ^2	P
无效	2(3.33)	9(15.00)	4.863	0.027
进步	15(25.00)	20(33.33)	1.000	0.317
显著进步	20(33.33)	18(30.00)	0.153	0.696
痊愈	23(38.33)	13(21.67)	3.935	0.047
总有效	58(96.67)	51(85.00)	4.863	0.027

注:总有效(例数)=进步(例数)+显著进步(例数)+痊愈(例数)。

3 讨论

3.1 盐酸美金刚、多奈哌齐治疗 AD 女性患者的优势

中枢胆碱能神经细胞功能渐进性减退、丧失及乙酰胆碱水平低下与女性 AD 的发生关系密切^[13]。多奈哌齐可经降低乙酰胆碱酯酶活性抑制中枢乙酰胆碱降解,从而提高中枢乙酰胆碱水平,维持神经递质受体及 Ca^{2+} 活性,增强中枢胆碱能神经细胞功能及中枢神经传导功能,纠正局部微循环障碍,缓解中枢炎症反应,抑制淀粉样变,改善 AD 女性患者症状^[4]。研究发现,中枢兴奋性氨基酸结合 N-甲基-D-天门冬氨酸(N-Methyl-D-spartic acid,NMDA)受体产生的神经毒性可导致神经细胞损伤或凋亡,致使 AD 发生并推动其进展^[14]。盐酸美金刚可高度亲和 NMDA 受体,抑制 NMDA 受体结合中枢兴奋性氨基酸产生神经毒性物质,从而保护神经细胞,提高 AD 女性患者高级中枢功能,达到治疗 AD 的目的^[5]。盐酸美金刚还可抑制炎症反应,有效抑制炎症因子过度激活,避免高级中枢损伤^[15]。

3.2 盐酸美金刚联合多奈哌齐对 AD 女性患者 BPSD、疗效的影响

本研究治疗后,联合组 MMSE 评分、总有效率高于对照组,联合组 BEHAVE-AD 评分、ADAS-Cog 评分低于对照组,说明与多奈哌齐治疗 AD 女性患者相比较,联合组疗法不但对于患者的 BPSD、智力及认知功能具有更佳的改善作用,还可提高疗效。尽管多奈哌齐治疗 AD 女性患者具有一定优势,但因乙酰胆碱需进入突触间隙方可影响突触后膜,发

挥生物效能,故盐酸多奈哌齐作用的发挥需依赖正常的神经细胞突触功能,但因随 AD 的进展,患者神经细胞突触功能也随之降低或丧失,多奈哌齐治疗 AD 的疗效也逐渐降低^[16]。盐酸美金刚可抑制神经毒性物质生成,避免突触损伤,发挥与多奈哌齐的协同治疗作用^[17]。由于 APOE ϵ 4 基因可能对谷氨酸能系统、胆碱能系统影响更大,故多奈哌齐联合盐酸美金刚治疗女性 AD 患者可改善 AD 女性患者 BPSD、智力及认知水平,提高疗效^[18]。

3.3 盐酸美金刚联合多奈哌齐对 AD 女性患者血清 CTHRC1、BDNF、TIMP3 的影响

本研究治疗后,联合组血清 CTHRC1 水平低于对照组,血清 BDNF、TIMP3 水平均高于对照组,说明与多奈哌齐治疗 AD 女性患者相比较,联合组疗法对 AD 女性患者不但对高级中枢具有更好的保护作用,且可改善其血清 CTHRC1、BDNF、TIMP3 水平。神经细胞线粒体功能障碍可促进 β 淀粉样肽(A β)沉积于血管,引发血管淀粉样病变,导致相关中枢功能逐渐衰竭,致使 AD 发生^[19]。CTHRC1 为线粒体损伤蛋白,可经诱导脑组织淀粉样病变引发 AD 并推动其进展。CTHRC1 过表达可引发炎症免疫反应,导致神经组织炎症免疫损伤,参与 AD 进程^[20]。陈俊等^[21]证明,AD 组患者血清 CTHRC1 水平显著升高,且是影响 AD 发生的独立危险因素。BDNF 为神经保护因子,具有保护、修复神经细胞,促进神经细胞再生,调节神经可塑性等功能^[22]。BDNF 可有效避免前额叶、海马等区域功能损伤,其水平低下可导致认知功能异常改变^[23]。基质金属蛋白酶可促进 A β 生成及沉积,导致血管淀粉样病变^[24]。作为基质蛋白酶抑制剂,TIMP3 可抑制基质金属蛋白酶,避免中枢血管淀粉样病变发生,保护中枢正常功能^[25]。TIMP3 还可经作用于血管内皮生长因子受体维持中枢血管生成及抗血管生成机制间的动态平衡,避免中枢损伤^[25]。周慧敏等^[26]发现,TIMP3 低表达和 AD 患者认知功能降低有关,可作为临床诊断 AD 的辅助指标。本研究中,尽管经盐酸美金刚联合多奈哌齐治疗后 AD 女性患者血清 CTHRC1、BDNF、TIMP3 水平显著改善,但其机制并不清晰,推测其原因可能与两种药物能够保护 AD 女性患者的中枢系统,维持其中枢功能有关。此外,本研究中两组不良反应发生率无差异,且均相对较低,说明盐酸美金刚

联合多奈哌齐治疗 AD 女性患者具有较高的安全性。

本研究具有样本数少,研究时间短,未明确盐酸美金刚联合多奈哌齐对 AD 女性患者血清 CTHRC1、BDNF、TIMP3 水平影响的机制等不足,在一定程度上会影响结论可靠性,有待继续展开相关研究。综上所述,盐酸美金刚联合多奈哌齐治疗 AD 女性患者可有效改善其 BPSD、智力、认知功能,纠正异常血清 CTHRC1、BDNF、TIMP3 水平,疗效显著,安全可靠。

[参考文献]

- [1]Knopman D S, Amieva H, Petersen R C, et al. Alzheimer's disease[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 33.
- [2]董倩, 马青艳, 姜文慧, 等. 同伴关系与环境敏感性对青春期女性心理健康的影响及其相互作用的理论模型[J]. 中国妇幼健康研究, 2024, 35(2): 8-15.
- [3]Rostagno A A. Pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. Int J Mol Sci, 2022, 24(1): 107.
- [4]王爱花, 徐锐, 林荫. 重复经颅磁刺激联合盐酸多奈哌齐对阿尔茨海默病患者认知功能和血清炎症因子的影响[J]. 临床与病理杂志, 2023, 43(6): 1199-1205.
- [5]袁丹, 王海鹏, 王英鹏, 等. 美金刚联合盐酸多奈哌齐对阿尔茨海默病患者认知功能及神经递质的影响[J]. 脑与神经疾病杂志, 2022, 30(2): 71-75.
- [6]Athar T, Al Balushi K, Khan S A. Recent advances on drug development and emerging therapeutic agents for Alzheimer's disease[J]. Mol Biol Rep, 2021, 48(7): 5629-5645.
- [7]李冬梅. 经颅磁刺激联合药物治疗阿尔茨海默病改善患者认知功能、精神行为症状及神经递质的效果[J]. 中国临床医生杂志, 2023, 51(10): 1183-1185.
- [8]Graff-Radford J, Yong K X X, Apostolova L G, et al. New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers[J]. Lancet Neurol, 2021, 20(3): 222-234.
- [9]中国痴呆与认知障碍写作组, 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(二): 阿尔茨海默病诊治指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(13): 971-977.
- [10]Boada M, Tárraga L, Modinos G, et al. Behavioral pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale (BEHAVE-AD): Spanish validation. Neurologia[J]. 2006, 21(1): 19-25.

- [11]Galea M, Woodward M. Mini-Mental State Examination (MMSE)[J]. *Aust J Physiother*, 2005, 51(3):198.
- [12]Kueper J K, Speechley M, Montero-Odasso M, et al. The Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Sub-scale (ADAS-Cog): Modifications and Responsiveness in Pre-Dementia Populations. A Narrative Review [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 63(2):423-444.
- [13]Balázs N, Bereczki D, Kovács T. Cholinesterase inhibitors and memantine for the treatment of Alzheimer and non-Alzheimer dementias [J]. *Ideggyogy Sz*, 2021, 74 (11-12):379-387.
- [14]王德端,莫双铭,邓利华. 盐酸美金刚联合尼莫地平治疗老年阿尔茨海默病患者的临床疗效观察[J]. *老年医学与保健*, 2022, 28(3):517-520.
- [15]Kaur A, Nigam K, Srivastava S, et al. Memantine nano-emulsion: a new approach to treat Alzheimer's disease [J]. *J Microencapsul*, 2020, 37(5):355-365.
- [16]Ogbodo J O, Agbo C P, Njoku U O, et al. Alzheimer's Disease: Pathogenesis and Therapeutic Interventions[J]. *Curr Aging Sci*, 2022, 15(1):2-25.
- [17]Saeedi M, Mehranfar F. Challenges and Approaches of Drugs Such as Memantine, Donepezil, Rivastigmine, and Aducanumab in the Treatment, Control and Management of Alzheimer's Disease[J]. *Recent Pat Biotechnol*, 2022, 16(2):102-121.
- [18]Serrano-Pozo A, Das S, Hyman BT. APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol*, 2021, 20(1):68-80.
- [19]程子昭,张兰. 线粒体功能障碍在阿尔茨海默病中的研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2023, 37(7):514.
- [20]Wang H, Dey K K, Chen P C, et al. Integrated analysis of ultra-deep proteomes in cortex, cerebrospinal fluid and serum reveals a mitochondrial signature in Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurodegener*, 2020, 15(1):43.
- [21]陈俊,郑锦豪,陈家良,等. 阿尔茨海默病患者血清 GGT、CTHRC1 表达水平检测及临床意义[J]. *天津医药*, 2023, 51(2):216-220.
- [22]Gao L, Zhang Y, Sterling K, et al. Brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease and its pharmaceutical potential[J]. *Transl Neurodegener*, 2022, 11(1):4.
- [23]张海辉,郭欣颖,孙宁,等. 剖宫产术后焦虑 抑郁女性血清脑源性神经营养因子和酪氨酸激酶受体 B 表达水平及临床意义[J]. *中国妇幼保健*, 2023, 38(19):3669-3673.
- [24]史晓玲,马小云,拜翠莲. 手足口病合并脑炎患儿血清和脑脊液中 MMP-9 和 TIMP-1 水平的临床价值分析[J]. *中国妇幼健康研究*, 2023, 34(5):16-24.
- [25]Park J H, Cho S J, Jo C, et al. Altered TIMP-3 Levels in the Cerebrospinal Fluid and Plasma of Patients with Alzheimer's Disease. *J Pers Med*, 2022, 12(5):827.
- [26]周慧敏,陈静,王御林,等. 阿尔茨海默病患者血清 Ang、TIMP3 水平与 β -淀粉样蛋白沉积及认知功能的关系[J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(4):416-420.
- [专业责任编辑:游 川]
[中文编辑:李晓雪;英文编辑:杨周岐]