

# SPECT 对阿尔茨海默病多奈哌齐 认知反应的早期预测

孙星 皇甫宇欢 万力 冯宁宁

**【摘要】 目的** 探讨单光子发射计算机断层(Single-photon emission computed tomography, SPECT)融合成像对阿尔茨海默病多奈哌齐认知反应的早期预测价值。**方法** 选择 2020 年 3 月 - 2022 年 11 月于本院采用多奈哌齐治疗的 125 例阿尔茨海默病患者作为研究对象,根据认知反应将全部患者分为反应良好组( $n = 62$ )和反应不佳组( $n = 63$ );比较 2 组不同认知反应患者相关生化指标水平及 SPECT 成像表现。**结果** 2 组一般资料比较未见明显差异( $P > 0.05$ );2 组丙二醛(Malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)、 $\beta$ -淀粉样蛋白( $\beta$ -Amyloid protein, A $\beta$ )水平比较均无明显差异( $P > 0.05$ );反应良好组 5-羟色胺(5-Hydroxytryptamine, 5-HT)水平低于反应不佳组( $P < 0.05$ );SPECT 成像显示,反应良好组患者灌注相对增加区域为左侧顶上小叶、右顶上小叶、左侧中央后回、右额上回,灌注减少区域为右眶内侧回及右胼胝体下回;反应不佳组患者灌注相对增加区域仅为左角及左顶上小叶,且成像后未见明显灌注相对减少区域;反应良好组 SPECT 成像显示大脑额叶 Z 轴分值明显低于反应不佳组( $P < 0.001$ ),后背侧扣带回皮质区(Dorsal posterior cingulate in the left side, 31L)灌注水平明显高于反应不佳组( $P < 0.05$ );阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者多奈哌齐治疗前后简易精神状态检查量表(Mini-mental state examination, MMSE)评分差值与 31L 灌注水平呈显著负相关( $r = -0.419, P < 0.05$ ),与大脑额叶竖轴(Z 轴)评分呈显著正相关( $r = 0.421, P < 0.05$ );多因素线性回归分析显示,大脑额叶 z 评分与 AD 患者多奈哌齐治疗后认知反应呈独立正相关( $t = 4.215, P < 0.001$ );31L 灌注水平与 AD 患者多奈哌齐治疗后认知反应呈独立负相关( $t = -4.078, P < 0.001$ )。**结论** 对基线额叶灌注的 SPECT 测量及观察 SPECT 具体灌注模式均可能有助于阿尔茨海默病多奈哌齐认知反应的早期预测。

**【关键词】** 阿尔茨海默病 认知反应 单光子发射计算机断层扫描 定量分析 多奈哌齐

**【中图分类号】** R742 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2023)05-0445-05

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1007-0478.2023.05.004

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)属于临床常见退行性神经疾病,可表现为记忆障碍、认知功能异常等情况,严重影响患者生活质量且为家庭带来巨大负担<sup>[1]</sup>。AD 发病具有隐匿性且治疗不及时可出现进行性加重<sup>[2]</sup>。有研究表明 AD 发病多与神经元纤维缠结及老年斑严重堆积相关<sup>[3]</sup>。随着药物研究的进一步深入,多奈哌齐在 AD 治疗方面应用逐渐增多,多奈哌齐属于乙酰胆碱酯酶抑制剂,进入机体后可提高乙酰胆碱酯水平,进而改善患者中枢神经系统的可塑性<sup>[4]</sup>。但是,有研究表明目前只有 30%左右的 AD 患者受益于多奈哌齐,部分患者用药后可出现嗜睡及胃肠道反应<sup>[5]</sup>,因此临床亟需采取一定方法对多奈哌齐认知反应进行预测与评

估。SPECT 具有良好的脑血流灌注显像特异性及灵敏性,同时 SPECT 成像成本相对较低;雷哲等<sup>[6]</sup>研究发现 SPECT 脑血流灌注显像联合 NeuroGamTM 软件对于 AD 患者认知功能障碍有一定的评估作用。本研究为进一步探讨 SPECT 对阿尔茨海默病多奈哌齐认知反应的早期预测价值,将本院接受多奈哌齐治疗的 125 例阿尔茨海默病患者作为研究对象,观察不同认知反应患者显像差异,具体研究结果如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2020 年 3 月 - 2022 年 11 月于本院采用多奈哌齐治疗的 125 例阿尔茨海默病患者作为研究对象,根据认知反应将全部患者分为认知反应良好组( $n = 62$ )和认知反应不佳组( $n = 63$ )。本实验设计已由医院伦理学委员会审核,并与患者本人或其家属签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①符合阿尔兹海默病<sup>[7]</sup>诊断且家属自愿接受相关诊疗的患者;②年龄在 50 岁以上的患者;③经规范化多奈哌齐治疗的患者。排除标准:①同时接受其他抗阿尔兹海默病药物治疗或胆碱酯酶抑制剂等影响中枢神经系统药物治疗的患者;②临床资料不完整或中途退出管理的患者;③合并严重头部外伤、鼻窦综合征、慢性阻塞性肺病、消化性溃疡或上消化道出血等患者;④有酒精或毒品使用史患者;⑤既往或正在接受非甾体抗炎药、抗胆碱能药、卡马西平、地塞米松、苯巴比妥或酮康唑的患者。

1.3 干预方案 2 组患者被纳入研究后均收集其年龄、受教育年限、性别、病程、正常工作年限、血脂异常、脑血管疾病、糖尿病、吸烟、心理和神经病史等基线特征数据。(1)认知行为学评估:由同组医师采用简易精神状态检查量表(Mini-mental state examination, MMSE)<sup>[8]</sup>对全部患者进行认知行为学评估,MMSE 主要包括延迟记忆、语言、即刻记忆、视空间、计算力、注意力、时间及地点定向力等方面,评分范围为 0~30 分,得分越高表示认知功能障碍越轻。将治疗前后 MMSE 差值作为评估标准,差值 2~6 分为反应良好组,其他为反应不佳组;(2)SPECT 基线:全部患者均于认知行为学评估 2 周后给予 SPECT 检查。嘱患者仰卧位,留置肝素冲洗后的静脉导管,然后将 18F-氟代脱氧葡萄糖(Fluorodeoxyglucose, FDG) 0. 11 MBq/kg 注入静脉导管中;注射 0. 5 h 后采用双头西门子 SPECT 机器(Symbia T6, Erlangen, Germany)采集脑 SPECT 基线,设置缩放系数为 1. 78,利用 Chang s 衰减校正滤波反投影和 Butterworth 滤波器进行图像重建;(3)数据及图像处理:使用 MATLAB 7. 10. 0 统计参数映射比较认知反应良好、认知反应不佳 2 组患者脑 SPECT 基线和服药 5 h 后 SPECT 表现;每位患者的脑灌注 SPECT 图像均计算平均值并进行共配准;所有图像均通过等量全局计数对剂量进行校正,其中解剖位置区域划分按照 BioImage Suite 进行<sup>[9]</sup>。

1.4 观察指标 比较 2 组不同认知反应患者 SPECT 定量分析指标。(1)血清生化指标水平:嘱患者抽取晨起空腹静脉血 5 mL 并采用购自美国贝克曼库尔特有限公司的多功能全自动生化分析仪(AU5800)进行检测,具体检测内容包括丙二醛(Malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)、β-淀粉样蛋白(β-Amyloid

protein, Aβ)、5-羟色胺(5-Hydroxytryptamine, 5-HT)水平,其中丙二醛水平采用硫代巴比妥酸显色法测量;(2)SPECT 成像相关指标水平:采集并记录 SPECT 成像过程中 Z 轴分值,对比 2 组于基线扫描相比后灌注相对增加及减少区域。

1.5 统计学处理 使用软件 SPSS 23. 0,符合正态分布的计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数、频数(*n*)或百分率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;采用多因素 Logistic 回归模型比较不同指标水平差异,并利用 Pearson 分析其相关性;以 *P* < 0. 05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访 2 组一般资料比较 2 组患者各项基线资料比较不存在明显差异(*P* > 0. 05)(表 1)。

2.2 2 组血清生化指标水平比较 2 组 MDA, SOD, Aβ 水平比较均无明显差异(*P* > 0. 05);反应良好组 5-HT 水平低于反应不佳组(*P* < 0. 05)(表 2)。

2.3 2 组 SPECT 成像表现比较 SPECT 成像显示,反应良好组患者灌注相对增加区域为左侧顶上小叶、右顶上小叶、左侧中央后回、右额上回,灌注减少区域为右眶内侧回及右胼胝体下回;反应不佳组患者灌注相对增加区域仅为左角及左顶上小叶,且成像后未见明显灌注相对减少区域。反应良好组

表 1 2 组基线资料比较

基线资料	反应良好组 ( <i>n</i> = 62)	反应不佳组 ( <i>n</i> = 63)	统计值	<i>P</i>
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	73. 51 ± 6. 62	74. 03 ± 6. 65	0. 438	0. 662
性别[ <i>n</i> (%)]				
男	19(30. 65)	18(28. 57)	0. 064	0. 799
女	43(69. 35)	45(71. 43)		
病程( $\bar{x} \pm s$ , 年)	2. 33 ± 0. 41	2. 35 ± 0. 39	0. 279	0. 780
治疗时间( $\bar{x} \pm s$ , 周)	14. 91 ± 2. 72	14. 93 ± 2. 75	0. 041	0. 968
文化程度[ <i>n</i> (%)]				
高中及以上	3(4. 84)	2(3. 17)	0. 391	0. 833
初中	29(46. 77)	31(49. 21)		
小学	30(48. 39)	30(47. 62)		
基础疾病[ <i>n</i> (%)]				
糖尿病	11(17. 74)	10(15. 87)	0. 288	0. 825
冠心病	17(27. 42)	18(28. 57)		
高血压病	12(19. 35)	11(17. 46)		
高脂血症	22(35. 48)	24(38. 10)		
身体质量指数(Body mass index, BMI)( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	22. 24 ± 0. 59	22. 25 ± 0. 57	0. 096	0. 923

表 2 2 组血清生化指标水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	MDA( $\mu\text{mol/L}$ )	SOD(U/mL)	A $\beta$ (ng/L)	5-HT(ng/mL)
反应良好组	62	1.93 $\pm$ 0.46 $\Delta$	79.39 $\pm$ 7.12 $\Delta$	71.45 $\pm$ 6.31 $\Delta$	52.92 $\pm$ 5.39*
反应不佳组	63	1.97 $\pm$ 0.44	80.15 $\pm$ 7.20	72.69 $\pm$ 6.52	55.31 $\pm$ 6.04

注:与反应不佳组比较,\* $P<0.05$ , $\Delta P>0.05$

SPECT 成像大脑额叶 Z 轴分值明显低于反应不佳组( $P<0.001$ ),31L 灌注水平明显高于反应不佳组( $P<0.05$ )(表 3)。

表 3 2 组 SPECT 成像表现比较( $\bar{x} \pm s$ )

成像相关指标	反应良好组 ( $n=62$ )	反应不佳组 ( $n=63$ )	$t$	$P$
枕叶 z 评分(分)	1.01 $\pm$ 0.36	1.03 $\pm$ 0.38	0.302	0.763
颞叶 z 评分(分)	1.38 $\pm$ 0.25	1.42 $\pm$ 0.29	0.826	0.410
顶叶 z 评分(分)	1.52 $\pm$ 0.43	1.46 $\pm$ 0.45	0.762	0.447
大脑额叶 z 评分(分)	0.96 $\pm$ 0.33	1.39 $\pm$ 0.41	6.464	0.000
8R 灌注水平 (mSv/MBq)	55.94 $\pm$ 5.69	54.97 $\pm$ 5.71	0.951	0.343
23L 灌注水平 (mSv/MBq)	54.36 $\pm$ 5.74	53.29 $\pm$ 5.77	1.039	0.301
31L 灌注水平 (mSv/MBq)	63.91 $\pm$ 6.20	60.46 $\pm$ 6.35	3.073	0.003

2.4 AD 患者多奈哌齐治疗前后 MMSE 差值与 SPECT 成像特征的相关性分析 AD 患者多奈哌齐治疗前后 MMSE 差值与 31L 灌注水平呈显著负相关( $r=-0.419,P<0.05$ ),与大脑额叶 z 评分呈显著正相关( $r=0.421,P<0.05$ )(图 1~2)。

2.5 AD 患者多奈哌齐治疗后认知反应的多因素回归分析 多因素线性回归分析显示,大脑额叶 z 评分与 AD 患者多奈哌齐治疗后认知反应呈独立正相关( $t=4.215,P<0.001$ );31L 灌注水平与 AD 患者多奈哌齐治疗后认知反应呈独立负相关( $t=-4.078,P<0.001$ )(表 4)。

3 讨论

阿尔兹海默病的发病机制尚未完全明确,目前对于阿尔兹海默病认知行为异常分别有 Tau 蛋白的过度磷酸化、载脂蛋白 E4 及淀粉蛋白级联假说三种解释<sup>[10]</sup>;有研究者认为在阿尔茨海默病的发生

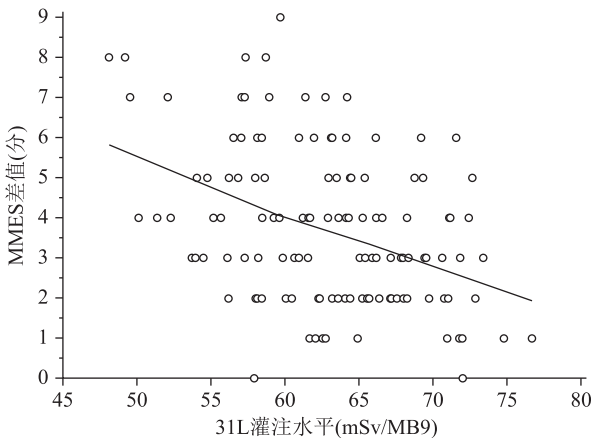


图 1 AD 患者多奈哌齐治疗前后 MMSE 差值与 31L 灌注水平的相关性分析

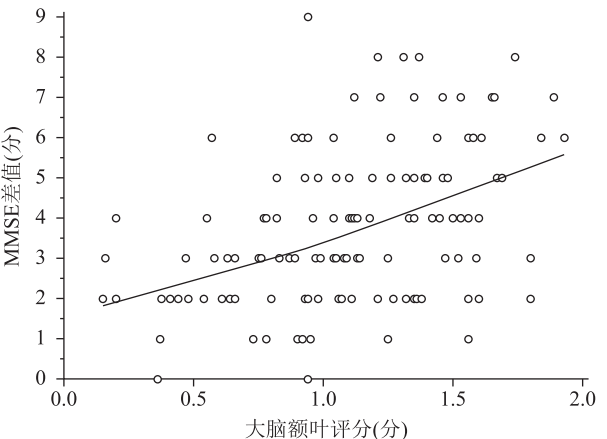


图 2 AD 患者多奈哌齐治疗前后 MMSE 差值与大脑额叶 z 评分的相关性分析

过程中胆碱能神经的退行性病变是关键因素<sup>[11]</sup>,因此可通过改善机体内乙酰胆碱递质水平进行治疗。多奈哌齐作为一种高选择性乙酰胆碱酯酶抑制剂,对于胆碱能神经细胞传导有较好加强作用<sup>[12]</sup>,还可帮助中枢神经系统中突触联系,从而增加神经元之

表 4 AD 患者多奈哌齐治疗后认知反应的多因素回归分析

因素	未标准化系数		标准化系数 Beta	$t$	显著性	95.0%置信区间		共线性统计	
	B	标准错误				下限	上限	容差	VIF
常量	7.992	2.424		3.297	0.001	3.193	12.792		
5HT	0.011	0.026	0.033	0.418	0.677	-0.041	0.063	0.974	1.027
大脑额叶 z 评分	1.609	0.382	0.336	4.215	$<0.001$	0.854	2.365	0.935	1.069
31L 灌注水平	-0.105	0.026	-0.329	-4.078	$<0.001$	-0.156	-0.054	0.914	1.094

间信息交流<sup>[13]</sup>,有望为阿尔兹海默病的治疗提供新思路。但是,迄今为止阿尔兹海默病患者对多奈哌齐的反应灵敏度及服药后认知行为情况尚不能通过临床或药物遗传学方面进行可靠预测。本研究结果显示,反应良好组 5-HT 水平低于反应不佳组,差异具有统计学意义。5-HT 作为一种中枢神经广泛分布的神经递质,对于患者食欲、情感、记忆、学习、睡眠等均有重要意义。多奈哌齐不仅可以改善基底节胆碱能神经元情况,也可改善马齿状回新生神经元情况,对于神经生长及递质传递均有积极意义。有研究结果发现 5-HT 在反应良好与反应不佳组区别明显,有望参与多因素分析对多奈哌齐认知反应进行早期预测。

SPECT 将多排螺旋电子计算机断层扫描(Computed tomography,CT)与 SPECT 进行结合,一方面拥有 CT 诊断方面的图像优势;另一方面也具有 SPECT 精准功能图像的优势。二者相互结合弥补了单纯 SPECT 分辨率及解剖定位方面的缺陷<sup>[14]</sup>,是一种功能强大的现代医学计算机成像系统。2008 年 Hidekazu Kanetaka 等<sup>[15]</sup>研究发现对基底前脑无名质的磁共振成像(Magnetic resonance imaging,MRI)分析和对基线额叶灌注的 SPECT 测量的联合研究可能有助于预测阿尔茨海默病患者对多奈哌齐治疗的反应。Supatporn Tepmongkol 等<sup>[16]</sup>也于 2019 年对多奈哌齐给药后 SPECT 具体情况进行了研究,最终发现多奈哌齐给药 4 h 后患者 SPECT 可出现早期灌注变化。但是,目前对于阿尔兹海默病患者多奈哌齐认知反应与 SPECT 早期预测方面未进行深入探讨,基于此本研究以认知反应进行分组,详细分析 SPECT 与多奈哌齐认知反应的相关性。

SPECT 成像显示,反应良好组与反应不佳组灌注增加及减少区域不同;其次反应良好组 SPECT 成像大脑额叶 Z 轴分值明显低于反应不佳组,31L 灌注水平明显高于反应不佳组。上述结果表明 SPECT 对胆碱能系统损伤严重程度可作出响应,同时对于额叶皮质功能情况也可有响应<sup>[17-18]</sup>。既往研究提出胆碱能系统是重要的约束 AD 患者注意力的系统,多数 AD 患者存在注意力缺陷,同时其基底节可出现胆碱能神经元损伤;其次额叶是注意力加工的重要场所,而胆碱能投射可帮助控制额叶加工<sup>[19-20]</sup>,因此对于额叶功能的改善是多奈哌齐的治疗重点,而 SPECT 对于大脑额叶的检查将有助于

评估治疗效果。SPECT 灌注增加多由 18F-氟代脱氧葡萄糖(Fluorodeoxyglucose,FDG)脑代谢减少导致,而 18F-FDG 脑代谢减少可归因于突触功能异常或神经元大量丢失,影响局部区域对 FDG 需求量及摄取量<sup>[21]</sup>。本研究结果显示,2 组 31L 灌注水平存在明显差异,分析其原因为 AD 患者语言、阅读、沟通能力障碍多与皮质功能异常相关,2 组在 31L 区域存在灌注水平差异,在一定程度可反映 AD 认知功能改善情况。反应不佳组水平降低可能与高级功能障碍恢复情况相关。

通过多个变量之间线性或非线性数学模型及数量关系式的建立对 AD 多奈哌齐认知反应进行早期预测,最终发现 AD 患者多奈哌齐治疗前后 MMSE 差值与 31L 灌注水平呈显著负相关,与大脑额叶 z 评分呈显著正相关。大脑额叶 z 评分与 AD 患者多奈哌齐治疗后认知反应呈独立正相关;31L 灌注水平与 AD 患者多奈哌齐治疗后认知反应呈独立负相关。分析其原因为 18F-FDG 具有优良的物理性能,对于脑组织成像摄取效率好,且清除速度快,因其靶/本底比值高,不同组织之间对比效果较好<sup>[22]</sup>。大脑额叶被认为是大脑默认模式网络(Default mode network,DMN)的重要部分<sup>[23]</sup>;SPECT 显示,与反应不佳组比较,反应良好组 z 评分存在明显降低,这主要可能与多奈哌齐治疗后 DMN 氧气供应良好或血液储备相对充足有关。多因素线性回归分析也提示,利用更优质的统计学分析、基础资料筛查、影像学检查等工具预测 AD 治疗认知反应是有可能的,其中 SPECT 因其优秀的成像表现及分辨率对 AD 多奈哌齐认知反应有早期预测效果。

综上所述,对基线额叶灌注的 SPECT 测量及观察 SPECT 具体灌注模式均可能有助于阿尔茨海默病多奈哌齐认知反应的早期预测,这一研究结果有望为阿尔兹海默病个性化治疗提供依据。

## 参 考 文 献

- [1] Soria LJ, González HM, Iéger GC. Alzheimer's disease[J]. Handb Clin Neurol,2019,167:231-255.
- [2] Liss JL,Seleri Assunção S,Cummings J,et al. Practical recommendations for timely, accurate diagnosis of symptomatic Alzheimer's disease (MCI and dementia) in primary care: a review and synthesis[J]. J Intern Med,2021,290(2):310-334.
- [3] Lee JH,Yang DS,Goulbourne CN,et al. Faulty autolysosome acidification in Alzheimer's disease mouse models induces autophagic build-up of A $\beta$  in neurons, yielding senile plaques[J]. Nat Neurosci,2022,25(6):688-701.

- 难治性癫痫患者认知功能、血清 GFAP 及 NSE 水平的影响价值分析[J]. 中国医学工程, 2022, 30(10): 89-92.
- [12] 周宾, 冯涛, 刘晓, 等. 铁皮石斛多糖对癫痫大鼠认知功能及海马神经元凋亡的影响[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2021, 28(5): 370-375.
- [13] Li YL, Liu F, Zhang YY, et al. NMDAR1- $\alpha$ -pannexin1 signal pathway in the trigeminal ganglion contributed to orofacial ectopic pain following inferior alveolar nerve transection [J]. Neuroscience, 2021(466): 77-86.
- [14] Chen K, Yang LN, Lai C, et al. Role of grina/nmdara1 in the central nervous system diseases [J]. Curr Neuropharmacol, 2020, 18(9): 861-867.
- [15] 孙丽, 冯铁为, 李敬孝. 抗痫灵对癫痫大鼠脑电图及海马 NMDAR1 表达的影响[J]. 中医药信息, 2012, 29(4): 89-90.
- [16] Langeh U, Singh S. Targeting S100B protein as a surrogate biomarker and its role in various neurological disorders[J]. Curr Neuropharmacol, 2021, 19(2): 265-277.
- [17] Eriksson H, Löwhagen hendén P, Rentzos A, et al. Acute symptomatic seizures and epilepsy after mechanical thrombectomy[J]. Epilepsy Behav, 2019, 104: 31526644.
- [18] Rawat C, Kukal S, Dahiya UR, et al. Cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors: future therapeutic strategies for epilepsy management[J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 197.
- [19] 云永利, 陈萍, 杨蕾, 等. S100B 抑制剂减少颞叶内侧癫痫模型鼠海马中的 COX-2、IL-1 $\beta$  的表达[J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(6): 1056-1060, 1096.
- [20] Jin Baozhe, 金保哲, Li Wuxiong, 等. 丙戊酸在颅脑损伤大鼠伤灶局部抗炎作用与机制[C]. 2017.

(2023-03-05 收稿)

## (上接第 448 页)

- [4] Wang H, Zong Y, Han Y, et al. Compared of efficacy and safety of high-dose donepezil vs standard-dose donepezil among elderly patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Expert Opin Drug Saf, 2022, 21(3): 407-415.
- [5] Valis M, Dlabkova A, Hort J, et al. The measured CSF/plasma donepezil concentration ratio but not individually measured CSF and plasma concentrations significantly increase over 24 h after donepezil treatment in patients with Alzheimer's disease [J]. Biomed Pharmacother, 2023: 114223.
- [6] 雷哲, 吴寒, 欧颖晖, 等. SPECT/CT 脑血流灌注显像联合 NeuroGamTM 软件在主观认知下降、轻度认知障碍和阿尔兹海默病中的临床应用[J]. 核技术, 2022, 45(2): 32-38.
- [7] 任汝静, 殷鹏, 王志会, 等. 中国阿尔兹海默病报告 2021[J]. 诊断学理论与实践, 2021, 20(4): 317-337.
- [8] Ip EH, Pierce J, Chen SH, et al. Conversion between the modified mini-mental state examination (3MSE) and the mini-mental state examination (MMSE) [J]. Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring, 2021, 13(1): e12161.
- [9] Scheinost D, Teisseyre TZ, Distasio M, et al. New open-source ictal SPECT analysis method implemented in bioImage suite [J]. Epilepsia, 2010, 51(4): 703-707.
- [10] 罗媛, 肖川, 林伟杰. STAT3 通路调控阿尔兹海默症大脑脂质代谢及星形胶质细胞活化的机制研究[J]. 岭南急诊医学杂志, 2022, 27(3): 208-211, 218.
- [11] 王刘清, 窦非, 王友军. 神经元钙信号系统异常与阿尔兹海默病的“钙假说”[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2022, 38(6): 689-698.
- [12] 尤一萍, 浦梦佳. 丁苯酞胶囊联合多奈哌齐对老年血管性痴呆患者细胞因子、MMP-9、Hcy 和 SOD 表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(8): 1899-1902.
- [13] 李倩, 马文颖, 汤凡字, 等. 多奈哌齐血药浓度及其代谢酶 CYP3 A4 基因多态性在轻中度阿尔兹海默病治疗中的应用 [J]. 临床神经病学杂志, 2022, 35(5): 366-369.
- [14] Valotassiou V, Malamitsi J, Papatrantaftayllou J, et al. SPECT and PET imaging in Alzheimer's disease [J]. Ann Nucl Med, 2018, 32(9): 583-593.
- [15] Kanetaka H, Hanyu H, Hirao K, et al. Prediction of response to donepezil in Alzheimer's disease: combined MRI analysis of the substantia innominata and SPECT measurement of cerebral perfusion [J]. Nucl Med Commun, 2008, 29(6): 568-573.
- [16] Tepmongkol S, Hemrungrojn S, Dupont P, et al. Early prediction of donepezil cognitive response in Alzheimer's disease by brain perfusion single photon emission tomography [J]. Brain Imaging Behav, 2019, 13(6): 1665-1673.
- [17] Giacobini E, Cuellar AC, Fisher A. Reimagining cholinergic therapy for Alzheimer's disease [J]. Brain, 2022, 145(7): 2250-2275.
- [18] 高启超, 李蔚然, 张升校, 等. 萝卜硫素对 AD 模型小鼠焦虑和恐惧记忆的影响及氧化应激机制 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2021, 30(5): 385-390.
- [19] Rong X, Jiang LW, Qu MJ, et al. Enhancing therapeutic efficacy of donepezil by combined therapy: a comprehensive review [J]. Curr Pharm Des, 2021, 27(3): 332-344.
- [20] 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, 121.
- [21] 李桂英, 吴晓燕, 邸彬, 等. 18F-FDG SPECT-CT 脑代谢显像鉴别不同神经变性痴呆的临床应用价值研究 [J]. 中国医学装备, 2018, 15(12): 71-74.
- [22] 王艳艳, 李晓霞, 夏欢, 等. 基于 PET/CT 探索阿尔兹海默病患者脑葡萄糖代谢与认知功能的相关性 [J]. 中国医药导报, 2021, 18(28): 152-155, 封 4.
- [23] 梁瑞景, 梁瑞凯. 中西医结合疗法对阿尔兹海默病认知功能和精神行为的影响 [J]. 川北医学院学报, 2021, 36(4): 454-458.

(2023-04-17 收稿)