

·综述·

阿尔茨海默病的功能障碍病理机制及康复治疗研究进展*

廖伶艺^{1,2} 高长越² 高 强^{1,3}

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD),又称老年性痴呆,是一种慢性神经退行性疾病,起病缓慢并随时间推移而恶化^[1]。据世界卫生组织统计,AD是导致痴呆的主要原因,约占60%—70%,多发于65岁以上的老年人群,且85岁以上人群的发病率接近1/3^[2]。AD早期表现为短期记忆丧失,随病程进展可出现认知、记忆、言语及精神障碍等,最终导致生活不能自理和长期卧床,对家庭和社会造成沉重的负担,是中国老龄化社会面临的重大疾病之一。AD的主要病理表现为 β 样淀粉蛋白(amyloid-beta, A β)沉积形成的神经炎症性斑(neuritic plaque, NP)、神经元缠结(neurofibrillary tangles, NFT)和神经元丢失。到目前为止,鲜有方法可以阻止或逆转AD病程的进展,各种治疗方法都还在探索中。为改善患者的功能状态、日常生活活动能力(activity of daily living, ADL)和生存质量,AD的康复治疗也是该领域的研究重点和热点^[3]。本文以“阿尔茨海默病”、“老年性痴呆”、“康复”、“Alzheimer's disease”、“Rehabilitation”等关键词,查阅万方数据、维普资讯、PubMed及CNKI期刊全文数据库系统2015年1月—2019年10月的相关文献,现就AD相关功能障碍的病理机制及康复治疗研究进展综述如下。

1 AD的功能障碍病理机制

1.1 AD学习与记忆障碍的机制探讨

学习与记忆障碍是AD患者最常见的一种功能障碍类型,与多种AD病理机制相关,如海马损伤、A β 沉积、神经炎症反应及突触功能障碍等。

1.1.1 海马损伤:海马是大脑边缘系统的一部分,由海马体及其临近颞叶区的齿状回和下托组成,也包括海马旁回内部的内嗅区。长期行为研究表明,海马中发生的功能和结构变化,如长时程增强(long-term potentiation, LTP)和突触重塑^[4],在学习和记忆中起着至关重要的作用^[5]。海马是最早受到AD病理改变侵蚀的部位,在AD早期和轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)阶段,海马体及内嗅区即受到A β 沉积和NFT的影响,同时,海马亚区尤其是内嗅区II

层出现大量神经元丢失^[6]。

1.1.2 淀粉样蛋白斑块假说及神经原纤维缠结假说:淀粉样蛋白斑块假说表明,A β 沉积会导致神经功能改变,并最终导致AD患者的认知功能下降^[7]。A β 是大脑中纤维状类淀粉蛋白斑块沉积的主要成分,由42个氨基酸(A β 1-42)组成,是 β -和 γ -分泌酶切割人类淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, A β PP)的结果,具有很强的聚集性,可自动在神经元外聚集形成沉积^[8]。A β 沉积被认为是早期神经毒性中间体,在AD的突触功能障碍中起关键作用,其会阻断海马的LTP,损害啮齿动物的空间记忆。主要由A β 沉积组成的NP是AD大脑中的重要病理标志,长期以来一直被认为与中枢神经元的逐步丧失有关^[6]。但最近的研究发现,突触功能障碍才是AD早期发生空间记忆丧失的原因^[9]。突触活性增大可导致A β 沉积增加,换言之,海马体过度活跃可能是驱动A β 沉积的因素之一。功能磁共振研究表明,A β 沉积增加越多,海马激活越多,且这种激活与记忆力下降相关,提示了A β 在连接海马激活和记忆中的关键作用。有证据表明,老年啮齿动物的海马CA3区过度活跃与衰老相关的记忆障碍存在关联^[10]。此外,A β 沉积的存在与神经元中细胞内钙水平和细胞凋亡的失衡也有关联^[11],其诱导的氧化应激被认为是神经元变性和凋亡以及随后出现记忆障碍的原因之一。

神经原纤维缠结假说则提出,tau蛋白过度磷酸化后能与其他蛋白质配对结合,产生NFT并瓦解神经元的运输系统,与突触和神经元丢失相关,也可导致认知功能下降及记忆障碍^[12]。

1.1.3 神经发生减少:海马神经发生的减少与AD引起的学习与记忆障碍密切相关,增加神经发生可改善实验动物的空间学习、消退学习和正常物体识别^[13]。AD转基因小鼠模型研究表明,AD对成年海马神经发生的调控具有深远的影响,其可导致神经祖细胞的生成逐渐减少,并抑制神经元的分化和成熟,从而导致记忆障碍的发生^[14]。

1.1.4 炎症机制:尽管AD的主要神经病理学特征是A β 沉积、NFT及神经元丢失,但炎症过程在AD的发病机制中具

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2022.06.022

*基金项目:四川大学华西医院学科卓越发展1·3·5工程临床研究孵化项目(2020HXFH051)

1 四川大学华西医院康复医学中心,康复医学四川省重点实验室,四川省成都市,610041; 2 陆军军医大学大坪医院康复理疗科;

3 通讯作者

第一作者简介:廖伶艺,女,硕士研究生; 收稿日期:2020-03-09

有基础性作用。与AD神经炎症相关的炎症成分包括脑细胞(如小胶质细胞和星形胶质细胞、补体系统)产生的细胞因子和趋化因子^[15],细胞因子在AD的炎症和抗炎过程中起着关键作用。白细胞介素1(interleukin, IL-1)的过度表达是炎症发生的一个重要因素,它可产生许多导致功能障碍和神经元死亡的反应,从而引发学习与记忆功能障碍,神经炎症中的IL-6和肿瘤坏死因子 α 也有类似的作用。相反,其他细胞因子如IL-1受体拮抗剂、IL-4、IL-10和转化生长因子- β 可以抑制促炎细胞因子的产生及其作用,从而保护大脑^[15]。流行病学研究表明,非甾体抗炎药治疗可降低AD的发病风险,但在临床试验中效果并不理想^[16]。此外,促炎反应可通过多酚来抵消,补充类似天然化合物也为AD提供了一条新的治疗途径^[17]。

1.1.5 胆碱能机制:乙酰胆碱能改变神经元的兴奋性及突触前神经递质的释放并协调神经元组放电^[18]。在AD小鼠中,胆碱能突触传递损伤可导致空间记忆丧失^[9]。在AD患者中,空间记忆障碍与兴奋性谷氨酸末端减少有关^[19]。转基因小鼠研究表明,CA1海马突触丧失会降低空间信息获取的能力^[20]。尽管以上研究均表明突触功能障碍与学习记忆障碍相关,但目前尚不清楚大脑中成千上万的突触中哪些在AD早期发生退化以及这种选择性退化是否会直接导致空间记忆丧失^[9]。

因此,AD导致学习与记忆障碍的机制十分复杂,是多种病理改变共同作用的结果,在后续治疗过程中应进行综合考虑,选择最优干预方案。

1.2 AD相关失语的机制探讨

如前所述,AD主要以进行性记忆障碍为特征,既往认为语言症状与AD无关,但近期研究表明,当AD病理特征延伸到皮层时,可导致言语障碍^[21]。典型的AD患者在疾病早期表现为失忆性失语,随后发展为经皮层感觉性失语^[22],与原发进行性失语症(primary progressive aphasia, PPA)相关^[23]。脑脊液检测及正电子发射型计算机断层显像(positron emission computed tomography, PET)研究发现,AD相关PPA产生的机制可能为tau蛋白的过度磷酸化和错误折叠形成NFT,并在大脑中表现为非典型的不对称分布,损害言语脑区;或A β 沉积形成的淀粉样斑块在大脑左半球分布过多导致^[24]。因此,可将生物标志物检测作为AD相关PPA鉴别的一种手段。

1.3 AD相关抑郁的机制探讨

抑郁是AD最常见的神经精神症状之一^[25],高达50%的AD患者在病程中会出现抑郁症或临床显著的抑郁症状^[26-27],继而增加行为障碍的风险,并加速功能衰退。与其相关的潜在神经生物学机制包括下丘脑-垂体轴激活、糖皮质激素分泌过多及海马体积减小^[28]。同时,也有研究提出,

AD相关的抑郁症与神经营养素(特别是脑源性神经营养因子)下调、神经炎症途径激活、促炎性细胞因子和C反应蛋白分泌增加及皮质淀粉样物质负荷增加相关,所有这些因素最终都可导致神经变性^[28]。但抑郁症是AD病因的危险因素还是前驱症状仍存在争议^[28]。

2 AD康复评定及治疗的研究进展

2.1 康复评定

2.1.1 总体症状评定:针对AD的总体症状,常采用总体衰退量表(global deterioration scale, GDS)、临床痴呆评定量表(clinical dementia rating, CDR)及严重损害量表(severe impairment battery, SIB)等进行评定。GDS可用于全面评估痴呆的认知功能并按其严重程度进行分级,从无认知功能减退到极重度认知功能减退共分为7期。CDR可用于描述痴呆严重程度和痴呆的诊断,0分为正常,0.5分为MCI,1分以上为痴呆(1、2、3分分别为轻、中、重度痴呆)。SIB是评测严重痴呆患者(中重度AD)的认知和行为特征的工具,也可用于药物疗效评价和痴呆长期随访评定。

2.1.2 认知功能评定:在AD的临床诊断、筛查和疗效判定中,常采用简易精神状态检查(mini mental state examination, MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)、阿尔茨海默病评定量表—认知子量表(Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale, ADAS-Cog)进行评定。MMSE由11个问题组成,用于评定认知功能的五个方面(定向力、记忆力、注意力和计算力、回忆力、语言能力),可根据文化程度水平结合评定结果对患者认知功能障碍严重程度进行分级,常作为认知障碍的检查或用于AD的筛查^[29]。MoCA是加拿大Charles LeMoyne医院神经科临床研究中心Nasreddine等^[30]根据临床经验并参考MMSE的认知项目设置和评分标准而制定的,在其基础上提高了认知功能障碍评定的敏感性,主要用于MCI和轻度AD的筛查。而ADAS-Cog适合轻中度AD的检测,被认为是评估抗痴呆治疗疗效的金标准,由12个项目组成,评定功能包括记忆力、定向力、语言、执行功能和注意力等,可全面评估AD的认知功能^[31]。

2.1.3 精神行为评定:AD患者多伴有精神行为症状,临床上常采用神经精神问卷(neuropsychiatric inventory, NPI)或阿尔茨海默病行为病理评定量表(rating scale of the behavioral pathology in Alzheimer's disease, BEHAVE-AD)进行评定。NPI分为症状部分评分和苦恼部分评分,可评估AD患者的12种精神行为症状,包括症状出现的频率和严重程度,用于明确患者的精神行为症状严重程度^[32]。近期研究表明,汉化版NPI是评估AD患者神经精神症状的有效且可靠的工具^[33]。BEHAVE-AD则是一个比较简短的量表,包括症

状评定和总体评定两部分,能比较全面、有效地评定痴呆患者的行为和精神症状,目前在国际上已被广泛采用^[34-35]。国内对汉化版BEHAVE-AD进行了信度和效度研究,重测信度为0.96,与BPRS相比的平行效度为0.475,有较好的信度和效度,值得推广和应用^[36]。

2.1.4 日常生活活动能力与社会参与评定:日常生活活动能力包括基本性日常生活活动能力(basic activity of daily living, BADL)和工具性日常生活活动(instrumental activity of daily living, IADL)。BADL和IADL分别指照顾自己的能力和独立生活所需的能力。对于AD患者,日常生活活动能力评定强调由于认知功能障碍所致的ADL下降,而非其他原因引起,如脑卒中引起的肢体瘫痪或骨折^[37]。同时,AD导致的功能障碍在一定程度上会影响患者的社会参与能力,在《关于功能、残疾和健康的国际分类》(international classification of functioning, disability and health, ICF)的表述中,参与受限是指个体投入生活环境中可能体验到的困难,可通过ICF社会活动和参与维度简表进行评定^[38]。ADL及社会参与评定是制定护理和康复方案及评定药物疗效和康复练习效果的重要参考指标。

2.2 康复治疗技术

2.2.1 运动疗法:运动疗法是指利用器械、徒手或患者自身力量,通过某些运动方式(主动或被动运动等)使患者获得全身或局部运动功能、感觉功能恢复的训练方法,主要包括有氧训练、肌力训练、平衡训练等训练方法。对AD患者而言,运动被认为是一种生活方式干预,流行病学和大型前瞻性试验都证明运动有助于降低AD发病率^[35,39]。一项对随机对照试验进行的系统评价表明,与对照组相比,采取有氧训练的人群在注意力和处理速度、执行功能和记忆改善方面表现出显著的改善^[40]。一项为期14年的德国人口研究表明有规律体育活动的受试者患MCI和AD的风险降低,并且在神经心理学测试方面表现更好^[41]。各种纵向队列研究表明,中年时期的体力活动可防止老年人认知能力下降和痴呆^[42]。但这类研究并不能排除其他影响AD风险的潜在因素,包括基因及其他相关的健康生活方式。因此,虽然许多研究表明,运动有助于降低认知能力障碍,但其机制尚不明确,且运动类型和干预持续时间也不一致,对临床应用的指导作用有限,仍需更高质量的随机试验以确定运动是否可以预防和治疗AD及具体的实施方案。

2.2.2 认知治疗:认知治疗是AD康复治疗中最为重要的一种干预疗法,基于补偿和恢复的不同理论构造,主要分为认知刺激、认知康复和认知训练。认知刺激通常是娱乐性的,涉及非特定的认知活动,通常在社交环境(小组)中进行,例如小组定向任务^[43]。大量的观察性研究发现,丰富的社交网络、较高的工作复杂度和体育锻炼可以延缓AD发病^[44]。即

使是高龄人群,积极参与精神、身体和社会活动也能将AD的发病时间推迟1年以上^[44]。补偿是认知康复的基础,通常是根据个体化的目标,针对明显的功能障碍,提高AD患者的日常生活能力,例如开发记忆系统或环境提示以帮助患者独立记住自己的药物^[45]。而认知训练的前提是可恢复性,主要通过强化的认知训练建立或恢复大脑的认知储备,从而提供更好的抵抗神经病理学的能力^[46]。在操作上被定义为在特定的认知过程中进行重复练习的标准化训练。研究表明,记忆训练会使MCI患者脑功能成像发生显著神经变化,提示MCI患者的大脑可能保持高度可塑性,且认知干预可能对MCI治疗有效^[47]。但既往有关AD患者认知行为干预疗法的研究都存在一定的局限性,例如样本量太小、缺乏安慰剂对照及随访研究,其有效性仍待大样本高质量试验进行验证。

2.2.3 音乐疗法:音乐疗法是以心理治疗的理论和方法为基础,运用音乐特有的生理、心理效应,使患者在音乐治疗师的共同参与下,通过各种专门设计的音乐行为,经历音乐体验,达到消除心理障碍,恢复或增进身心健康的目的。既往研究表明,主动音乐治疗和个体化被动音乐治疗可能会减少中至重度痴呆患者的精神行为症状^[48]。但一项多中心、随机对照试验结果显示,在标准护理中添加音乐疗法对AD患者的精神行为症状无显著影响^[49]。因此,后续有必要进一步研究标准护理与不同类型音乐干预相结合对AD患者精神行为症状的影响。

2.2.4 传统康复技术:除了以上治疗技术以外,传统康复技术如电针、针灸、穴位按摩等也被应用于AD治疗中^[50]。一项随机对照试验表明耳穴贴压和推拿治疗可改善AD患者的疼痛、焦虑和抑郁症状^[51]。此外,既往研究已经表明针灸可有效地改善AD患者的认知功能^[52],但由于缺乏严格的随机和足够的样本量,仍然没有足够的证据证明针灸的有效性。

2.2.5 神经调控技术:神经调控技术可以调节许多神经精神疾病的认知功能,初步研究表明,脑刺激对AD有很好的疗效^[53]。神经调控技术分为有创性脑刺激(invasive brain stimulation, IBS)和无创性脑刺激(non-invasive brain stimulation, NIBS)。IBS包括深部脑刺激和有创性迷走神经刺激,而NIBS包括经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)、经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)、经颅交流电刺激、电休克治疗和磁惊厥治疗等。相较于IBS而言,NIBS无创、便捷、可操作性强且副作用小,因此,在康复领域多采用NIBS进行治疗。但NIBS在AD治疗中的靶区尚未统一,因与AD早期工作记忆和特定执行功能衰退相关,大多数研究采用前额叶背外侧皮质(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)作为刺激靶点^[54]。除此之外,也有研究将Broca区、Wernicke区或顶叶体感联合皮层等作为潜在刺激区。

NIBS中,最为常用的是tDCS和TMS两项技术。tDCS是一种非侵入性的,利用恒定、低强度直流电调节大脑皮层神经元活动的技术^[55]。一项基于AD大鼠的研究表明,在大脑额叶皮层上应用阳极tDCS可改善大鼠认知功能^[56],这可能是tDCS对皮层下网络中广泛分布的调节作用及神经元保护作用的结果^[57],并且这种改善可持续2个月。然而近期另一项3xTgAD小鼠研究指出,tDCS不能改善其行为缺陷或减轻AD神经病理特征的发展^[58]。因此,tDCS改善AD认知功能的机制尚未探明,其有效性也具有争议。而TMS可通过产生磁场,穿透颅骨、脑膜,在脑组织中产生电流,非侵入性地刺激大脑皮层,从而影响神经系统的活性和功能表现。一项小鼠研究表明,利用TMS激活Broca垂直对角带,可减轻胆碱能突触传递的衰减,有效地保护AD小鼠免受模式分离相关空间记忆损伤^[10]。一方面,研究结果显示rTMS可诱导海马源性神经营养因子的表达,具有显著的神经保护和认知前效应^[59]。另一方面,TMS可增强海马LTP,降低皮层兴奋性,从而降低A β 水平,这些由TMS触发的相关过程的级联可改善3xTgAD小鼠的学习记忆功能^[60]。

除基础研究以外,越来越多的研究开始将神经调控技术作为治疗AD的新方法进行临床研究,尤其是rTMS和tDCS。最近的meta分析表明,高频rTMS刺激左侧DLPFC和低频rTMS刺激右侧DLPFC可改善记忆功能;高频rTMS刺激右侧额下回可提高执行功能;且连续rTMS疗程产生的疗效可持续12周^[61]。另一项meta分析则表明,阳极tDCS刺激额叶皮层可显著改善轻到中度AD患者的认知功能,且单次刺激即有显著疗效^[62]。因此,rTMS和tDCS是改善AD和MCI患者认知功能的有前途的工具。现将近年来使用这两种神经调控技术的相关参数总结如下(表1),为临床治疗提供参考^[53]。

表1 神经调控技术在AD康复治疗中的应用

技术名称	刺激工具	刺激靶区	常用频率(Hz)	常用强度	刺激时间(min)
rTMS	磁刺激线圈: 8字形/圆形	L/R-DLPFC Broca区	20 10	90%—110% MT	20—30
tDCS	电极:阳极	双侧额区 L-DLPFC	\	1.5—2mA	15—30

2.2.6 其他康复治疗技术:除了以上康复治疗技术外,许多其他治疗技术也被用于AD的治疗,如多感官刺激、自我管理小组干预、二元多分量干预、全身振动训练、动物辅助技术、言语治疗等,但相关研究数量较少,且证据等级较低,故不在此文中进行综述。

3 小结

迄今为止,AD导致认知障碍、学习记忆障碍及抑郁等功能障碍的机制尚未完全探明。现有证据表明,海马功能、A β

沉积、NFT、神经发生、神经炎症反应及突触功能障碍等均与AD生理病理机制相关。以其病理表现为基础,关于AD的发病机制形成了以A β 为中心的生成与清除失衡学说以及以tau蛋白为中心的过度磷酸化学说,AD治疗药物及技术的研发也多根据这两种学说开展。最近,aducanumab^[63]和九期一(甘露特钠,代号:GV-971)^[64]均通过临床测验,准备应用于临床治疗中,但其具体疗效仍有待长期应用和观察。

在康复领域内,现有康复评定技术主要针对AD患者的认知功能、精神行为及日常生活活动能力进行量表评定,缺乏客观评定指标。后续研究可进一步探索及开发相关客观评定工具,为量化康复治疗效果提供依据。

而在康复治疗方法的选择上,可将运动疗法、神经调控技术、认知行为干预作为AD患者的首选康复治疗方法,进行重点研究。其中,具体运动处方的设置(运动种类、时间、强度、频率及注意事项等)、神经调控技术参数选择(仪器、线圈、刺激区域、频率、强度、时间等)以及认知行为干预的具体治疗方案都应在未来研究中逐步探明,针对不同阶段的AD患者形成标准化流程,更好地将其应用于临床治疗中。其他辅助康复治疗方法,如针灸、音乐疗法等也需进一步研究明确其治疗效果,探索最优治疗方案。

此外,现有研究普遍存在研究数量少、样本量小等局限性,仍然需要更多高质量的研究进一步探索AD相关病理生理改变与其症状及功能障碍之间的关系,以达到精准康复的目标。

参考文献

- [1] Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease[J]. Eur J Neurol, 2018, 25(1):59—70.
- [2] Tsai LH, Madabhushi R. Alzheimer's disease: a protective factor for the ageing brain[J]. Nature, 2014, 507(7493): 439—440.
- [3] Dautel A, Eckert T, Gross M, et al. Multifactorial intervention for hip and pelvic fracture patients with mild to moderate cognitive impairment: study protocol of a dual-centre randomised controlled trial (OF-CARE)[J]. BMC Geriatr, 2019, 19(1):125.
- [4] Matsuzaki M, Honkura N, Ellis-Davies GC, et al. Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines[J]. Nature, 2004, 429(6993):761—766.
- [5] Squire LR. Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans[J]. Psychol Rev, 1992, 99(2):195—231.
- [6] Heggland I, Kvello P, Witter MP. Electrophysiological characterization of networks and single cells in the hippocampal region of a transgenic rat model of Alzheimer's disease[J]. Eneuro, 2019, 6(1): ENEURO.0448-17.2019.
- [7] Leal SL, Landau SM, Bell RK, et al. Hippocampal activation is associated with longitudinal amyloid accumulation

- and cognitive decline[J]. *Elife*, 2017, 6:e22978.
- [8] Niemantsverdriet E, Valckx S, Bjerke M, et al. Alzheimer's disease CSF biomarkers: clinical indications and rational use[J]. *Acta Neurol Belg*, 2017, 117(3): 591—602.
- [9] Zhu H, Yan H, Tang N, et al. Impairments of spatial memory in an Alzheimer's disease model via degeneration of hippocampal cholinergic synapses[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1):1676.
- [10] Haberman RP, Colantuoni C, Koh MT, et al. Behaviorally activated mRNA expression profiles produce signatures of learning and enhanced inhibition in aged rats with preserved memory[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12):e83674.
- [11] Zolezzi JM, Lindsay CB, Serrano FG, et al. Neuroprotective effects of ferruginol, jatrophone, and junicedric acid against amyloid-beta injury in hippocampal neurons[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 63(2):705—723.
- [12] Ballard C, Gauthier S, Corbett A, et al. Alzheimer's disease[J]. *Lancet*, 2011, 377(9770):1019—1031.
- [13] Sahay A, Scobie KN, Hill AS, et al. Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to improve pattern separation[J]. *Nature*, 2011, 472(7344):466—470.
- [14] Zeng Q, Zheng M, Zhang T, et al. Hippocampal neurogenesis in the APP/PS1/nestin-GFP triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Neuroscience*, 2016, 314: 64—74.
- [15] Rubio-Perez JM, Morillas-Ruiz JM. A review: inflammatory process in Alzheimer's disease, role of cytokines[J]. *Scientific World Journal*, 2012, 2012:756357.
- [16] Hoozemans JJ, Veerhuis R, Rozemuller AJ, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase in Alzheimer's disease[J]. *Curr Drug Targets*, 2003, 4(6):461—468.
- [17] Huang W, Li Z, Zhao L, et al. Simvastatin ameliorate memory deficits and inflammation in clinical and mouse model of Alzheimer's disease via modulating the expression of miR-106b[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 92:46—57.
- [18] Picciotto MR, Higley MJ, Mineur YS. Acetylcholine as a neuromodulator: cholinergic signaling shapes nervous system function and behavior[J]. *Neuron*, 2012, 76(1):116—129.
- [19] Ittner LM, Ke YD, Delerue F, et al. Dendritic function of tau mediates amyloid-beta toxicity in Alzheimer's disease mouse models[J]. *Cell*, 2010, 142(3):387—397.
- [20] Scheff SW, Price DA, Schmitt FA, et al. Synaptic alterations in CA1 in mild Alzheimer disease and mild cognitive impairment[J]. *Neurology*, 2007, 68(18):1501—1508.
- [21] Bredesen DE. metabolic profiling distinguishes three subtypes of Alzheimer's disease[J]. *Aging (Albany NY)*, 2015, 7(8):595—600.
- [22] Shinagawa S. Language symptoms of Alzheimer's disease[J]. *Brain Nerve*, 2016, 68(5):551—557.
- [23] Rogalski EJ, Khayum B. A life participation approach to primary progressive aphasia intervention[J]. *Semin Speech Lang*, 2018, 39(3):284—296.
- [24] Mesulam MM. Primary progressive aphasia and the left hemisphere language network[J]. *Dement Neurocogn Disord*, 2016, 15(4):93—102.
- [25] Orgeta V, Tabet N, Nilforooshan R, et al. Efficacy of antidepressants for depression in Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis[J]. *J Alzheimer's Dis*, 2017, 58(3):725—733.
- [26] Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, et al. The construct of minor and major depression in Alzheimer's disease[J]. *Am J Psychiatry*, 2005, 162(11):2086—2093.
- [27] Yu Y, Li Z, Lin Y, et al. Depression affects intrinsic brain activity in patients with mild cognitive impairment[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13:1333.
- [28] Mdawar B, Ghossoub E, Khoury R. Selective serotonin reuptake inhibitors and Alzheimer's disease[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(1):41—46.
- [29] Hunt HA, Van Kampen S, Takwoingi Y, et al. The comparative diagnostic accuracy of the Mini Mental State Examination (MMSE) and the General Practitioner assessment of Cognition (GPCOG) for identifying dementia in primary care: a systematic review protocol[J]. *Diagn Progn Res*, 2017, 1:14.
- [30] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53(4):695—699.
- [31] Kueper JK, Speechley M, Montero-Odasso M. The Alzheimer's disease assessment scale- cognitive subscale (ADAS-Cog): modifications and responsiveness in pre-dementia populations. A narrative review[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 63(2):423—444.
- [32] Jecmenica-Lukic M, Pekmezovic T, Petrovic IN, et al. Use of the neuropsychiatric inventory to characterize the course of neuropsychiatric symptoms in progressive supranuclear palsy[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2018, 30(1):38—44.
- [33] Chen S, Lin K, Wang H, et al. Reliability and structural validity of the Chinese version of the Neuropsychiatric Inventory, Nursing Home version[J]. *Psychogeriatrics*, 2018, 18(2):113—122.
- [34] Reisberg B, Monteiro I, Torossian C, et al. The BEHAVE-AD assessment system: a perspective, a commentary on new findings, and a historical review[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2014, 38(1—2):89—146.
- [35] Ringman JM, Schneider L. Treatment options for agitation in dementia[J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2019, 21(7):30.
- [36] 盛建华, 陈美娟, 高之旭, 等. 阿尔茨海默病病理行为评分表信度和效度[J]. *临床精神医学杂志*, 2001, 11(2):75—77.
- [37] Cintra F, Cintra MTG, Nicolato R, et al. Functional decline in the elderly with MCI: Cultural adaptation of the ADCS-ADL scale[J]. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2017, 63(7):590—599.
- [38] Abdi S, Spann A, Borilovic J, et al. Understanding the care and support needs of older people: a scoping review and categorisation using the WHO international classifica-

- tion of functioning, disability and health framework (ICF) [J]. *BMC Geriatr*, 2019, 19(1):195.
- [39] Cass SP. Alzheimer's disease and exercise: a literature review[J]. *Curr Sports Med Rep*, 2017, 16(1):19—22.
- [40] Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM, et al. Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials[J]. *Psychosom Med*, 2010, 72(3):239—252.
- [41] Sattler C, Erickson KI, Toro P, et al. Physical fitness as a protective factor for cognitive impairment in a prospective population-based study in Germany[J]. *J Alzheimer's Dis*, 2011, 26(4):709—718.
- [42] Kulmala J, Solomon A, Kareholt I, et al. Association between mid- to late life physical fitness and dementia: evidence from the CAIDE study[J]. *J Intern Med*, 2014, 276(3):296—307.
- [43] Woods B, Aguirre E, Spector AE, et al. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, (2): CD005562.
- [44] Paillard-Borg S, Fratiglioni L, Xu W, et al. An active lifestyle postpones dementia onset by more than one year in very old adults[J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 31(4):835—842.
- [45] Bahar-Fuchs A, Clare L, Woods B. Cognitive training and cognitive rehabilitation for persons with mild to moderate dementia of the Alzheimer's or vascular type: a review[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2013, 5(4):35.
- [46] Liberati G, Raffone A, Olivetti Belardinelli M. Cognitive reserve and its implications for rehabilitation and Alzheimer's disease[J]. *Cogn Process*, 2012, 13(1):1—12.
- [47] McEwen SC, Siddarth P, Rahi B, et al. Simultaneous aerobic exercise and memory training program in older adults with subjective memory impairments[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 62(2):795—806.
- [48] Sakamoto M, Ando H, Tsutou A. Comparing the effects of different individualized music interventions for elderly individuals with severe dementia[J]. *Int Psychogeriatr*, 2013, 25(5):775—784.
- [49] Raglio A, Bellandi D, Baiardi P, et al. Effect of active music therapy and individualized listening to music on dementia: a multicenter randomized controlled trial[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2015, 63(8):1534—1539.
- [50] Peng W, Zhou J, Xu M, et al. The effect of electroacupuncture combined with donepezil on cognitive function in Alzheimer's disease patients: study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2017, 18(1):301.
- [51] Rodriguez-Mansilla J, Gonzalez Lopez-Arza MV, Varela-Donoso E, et al. The effects of ear acupressure, massage therapy and no therapy on symptoms of dementia: a randomized controlled trial[J]. *Clin Rehabil*, 2015, 29(7): 683—693.
- [52] Feng Q, Bin LL, Zhai YB, et al. Long-term efficacy and safety of electroacupuncture on improving MMSE in patients with Alzheimer's disease[J]. *Zhongguo Zhen Jiu*, 2019, 39(1):3—8.
- [53] Chang CH, Lane HY, Lin CH. Brain stimulation in Alzheimer's disease[J]. *Front Psychiatry*, 2018, 9:201.
- [54] Lin Y, Jiang WJ, Shan PY, et al. The role of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurol Sci*, 2019, 398:184—191.
- [55] Nissim NR, O'shea A, Indahlastari A, et al. Effects of transcranial direct current stimulation paired with cognitive training on functional connectivity of the working memory network in older adults[J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11:340.
- [56] Yu SH, Park SD, Sim KC. The effect of tDCS on cognition and neurologic recovery of rats with Alzheimer's disease[J]. *J Phys Ther Sci*, 2014, 26(2):247—249.
- [57] Kim SJ, Kim BK, Ko YJ, et al. Functional and histologic changes after repeated transcranial direct current stimulation in rat stroke model[J]. *J Korean Med Sci*, 2010, 25(10):1499—1505.
- [58] Gondard E, Soto-Montenegro ML, Cassol A, et al. Transcranial direct current stimulation does not improve memory deficits or alter pathological hallmarks in a rodent model of Alzheimer's disease[J]. *J Psychiatr Res*, 2019, 114: 93—98.
- [59] Yulug B, Hanoglu L, Khanmammadov E, et al. Beyond the therapeutic effect of rTMS in Alzheimer's disease: a possible neuroprotective role of hippocampal BDNF? : a minireview[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2018, 18(17):1479—1485.
- [60] Wang F, Zhang Y, Wang L, et al. Improvement of spatial learning by facilitating large-conductance calcium-activated potassium channel with transcranial magnetic stimulation in Alzheimer's disease model mice[J]. *Neuropharmacology*, 2015, 97:210—219.
- [61] Chou YH, Ton That V, Sundman M. A systematic review and meta-analysis of rTMS effects on cognitive enhancement in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2020, 86:1—10.
- [62] Cai M, Guo Z, Xing G, et al. Transcranial direct current stimulation improves cognitive function in mild to moderate Alzheimer disease: a meta-analysis[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2019, 33(2):170—178.
- [63] Chiao P, Bedell BJ, Avants B, et al. Impact of reference and target region selection on amyloid PET SUV ratios in the phase 1b PRIME study of aducanumab[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(1):100—106.
- [64] Wang X, Sun G, Feng T, et al. Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression[J]. *Cell Res*, 2019, 29(10): 787—803.