

重视主观认知下降的非药物干预

韩 璿 盛 灿

〔作者简介〕 韩璿,首都医科大学宣武医院神经内科主任医师,教授,博士生导师。担任国家老年疾病临床医学研究中心(首都医科大学宣武医院)-中国AD临床前期联盟主席,首都医科大学宣武医院神经精神疾病国际合作研究中心主任,北京认知神经科学学会第一届理事长,中华医学会放射学分会磁共振学组委员。从事神经内科医疗、教学、科研工作30余年,具备扎实的神经内科理论知识和丰富的临床工作经验。2000年10月经中华人民共和国国家教育委员会选派,赴法国里尔大学地区医疗中心 Roger Salengro 医院神经病学系与记忆中心深造,师从阿尔茨海默病研究领域国际著名专家 Florence Pasquier 教授(该教授是AD国际诊断标准 NINCDS-ADRDA2007版、2010版、2014版及 VASCOG2014 版制定者之一)。2008年起主要从事AD临床诊疗和认知障碍的神经影像学研究工作,目前作为亚洲唯一受邀代表加入主观认知下降概念启动组(subjective cognitive decline initiative, SCD-1)写作组,参与制定SCD特征临床指南。迄今共发表专业论文近200篇,其中SCI收录论文78篇。主要研究成果发表在国际权威期刊《Theranostics》(IF:8.063)、《Science Bulletin》(IF:6.277)、《Alzheimer's Research & Therapy》(IF:6.142)、《Radiology》(IF:7.608)、《JN》(IF:6.074)、《NI》(IF:5.812)、《CC》(IF:5.437)等,引起国内外研究者关注。担任国家重点研发项目“阿尔茨海默病早期诊断新技术研发”子课题组长,分别主持、参与国家自然科学基金资助重点项目各1项,主持国家自然科学基金资助项目(面上项目)两项。目前担任《中国临床医学影像》杂志常务编委,《中华神经科》、《医学研究生学报》、《中华神经医学》等国内外多家学术期刊编委。

摘要 阿尔茨海默病是引起老年痴呆的最常见病因,在临床症状出现之前的数十年,大脑已出现AD特异性的病理生理学改变。主观认知下降(subjective cognitive decline, SCD)被认为是临床前期AD最早出现的症状,即患者自身感觉认知水平较前下降,但不伴有客观的认知功能损害。目前,AD尚无靶向的药物干预手段,在疾病早期,尤其是SCD阶段积极开展非药物干预逐渐成为研究热点。非药物干预的方式很多,包括冥想、音乐治疗、生活方式调整、认知训练、光刺激、功能性食品和益生菌补充等。非药物干预具有经济适用、不良反应小、人群可推广性等特点,可成为早期AD的优先防治策略。

关键词 阿尔茨海默病 主观认知下降 非药物干预

中图分类号 R743

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.02.001

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种以进行性的认知功能障碍和行为损害为特征的中枢神经系统疾病,是老年期最常见的痴呆类型。研究认为,AD是一个连续的病理生理学过程,在临床症状出现前的数十年,AD患者的大脑内即可出现特征性的病理改变,如淀粉样蛋白沉积、神经原纤维缠结等^[1]。目前,由于AD痴呆阶段尚无特效的药物干预手段,因此,研究者逐渐将AD的诊断前移至轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)阶段和临床前期(preclinical AD)阶段,以期在疾病早期进行诊断和干预,阻止或延缓疾病进展^[2,3]。

2014年, Jessen等^[4]在主观认知下降概念启动组(subjective cognitive decline initiative, SCD-1)提出了AD临床前期SCD的概念框架,即患者主观感觉自身的认知水平较前下降,但是客观的神经心理学检查没有达到MCI或痴呆的程度,并且这种认知下降是持续存在的,与急性事件无关,并非由焦虑抑郁或其他可引起认知功能减退的疾病所导致。SCD被认为是AD的风险因素,研究发现,SCD具有类似于AD的病理改变,如脑内淀粉样蛋白沉积,白质纤维损害,海马、内嗅皮质等脑区的灰质萎缩^[5-7]。纵向研究也发现,3年内SCD进展为MCI或痴呆的风险高达40%~62%^[8]。以上研究表明,SCD很可能是修饰AD疾病进程的重要“时间窗”和实现早期AD靶向干预的关键环节。

目前,国内外开展的一系列药物临床试验均宣告失败,越来越多的研究者将目光投向非药物干预的领

基金项目:国家重点研发计划项目(2016YFC1306300);国家自然科学基金资助重点项目(61633018);国家自然科学基金青年科学基金资助项目(81801052)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院

通讯作者:韩璿,电子邮箱:hanying@xwh.ccmu.edu.cn

域。首先,由于SCD的临床症状极轻微,因此与药物干预比较,在人群中积极开展非药物干预的接受度更高。其次,SCD人群的异质性很大,在这个阶段给予AD相关的药物治疗,其疗效无法保证,甚至会产生很多不良反应。再次,针对SCD开展非药物干预具有一定的理论依据,基于神经可塑性和脑与认知的储备原理,特定的非药物干预手段可通过对大脑结构和功能的改变以达到维持和提高认知功能的作用。另外,有关AD的流行病学研究发现,世界范围内大约1/3 AD患者的发病可归因于一些危险因素,如低教育水平、中年期肥胖、中年高血压、糖尿病、吸烟等^[8]。痴呆的一级预防也强调,通过改善生活方式、降低危险因素可减少AD和其他类型痴呆的发生率,这就为AD高风险人群提供了潜在的干预策略。因此,在AD的临床前期,尤其是SCD阶段开展非药物干预,可将治疗的时间窗进一步前移,很可能有效阻止或延缓疾病进展,具有重要的临床意义。

一、身心疗法与SCD

SCD不仅增加痴呆的风险,也与睡眠障碍、焦虑、抑郁等神经精神疾病相关。反之,慢性应激状态、情绪及睡眠障碍又可进一步加速认知功能减退和神经退行性变^[9]。因此,针对这些神经心理危险因素进行干预,不仅能够提高患者的精神愉悦和幸福感,同时有助于延缓认知功能下降。目前,研究最广泛的身心疗法包括冥想和音乐治疗,身心疗法主要基于放松的策略。研究发现,冥想和音乐治疗均可降低患者压力,缓解抑郁、焦虑情绪,提高参与者的幸福感和生活质量,从而进一步改善患者的认知功能^[10]。

冥想治疗正日益成为AD患者管理策略中一种迅速发展的、具有应用前景的非药物干预手段。冥想是指将个人的注意力有意地集中于当下,强调个体以接受的、开放的、不加批判的态度来对待当下的内心体验,而不试图改变它们。一般来说,冥想是一种复杂的高级神经认知活动,通过一系列情感和注意力调节策略实现对大脑生理及神经心理的调节,以达到有效缓解压力、改善负性情绪、减轻参与者的孤独体验、提升主观幸福感的目的。此外,一系列研究证实,冥想对改善认知功能也有积极的效果,尤其是提升注意力和记忆力。冥想包括许多练习项目,其中KK(Kirtan Kriya)冥想因其简单、易掌握的优势特别适用于老年人。既往研究发现KK冥想是一种经济、实用的认知干预方式,有助于改善SCD患者的认知功能,尤其是记忆力,并且这种认知获益可维持至少6个月。

另外,冥想也可减轻SCD患者的焦虑和抑郁情绪。一项基于正念减压疗法的初步研究发现,通过冥想干预后,伴有显著焦虑情绪的SCD患者可有效缓解担忧并提高记忆功能。冥想疗法的潜在神经机制可能与特定脑区的结构和功能改变有关。例如,利用结构MRI,Holzel等发现经过8周的冥想治疗后,健康参与者左侧海马、扣带回后部、颞顶叶联合区等灰质体积显著增加。而一项基于单光子发射计算机断层成像术(single photon emission computed tomography, SPECT)的研究显示,为期8周的冥想干预可有效提高SCD患者的认知功能以及前额叶、额上回、顶上小叶的脑血流量比率。此外,相关研究也证实,专业冥想者的前额叶、扣带回、岛叶、颞顶联合区的葡萄糖代谢水平也增高^[11]。因此,冥想治疗之所以能够提高认知功能,一方面主要通过调节精神-心理状态,如减轻焦虑、抑郁,改善睡眠质量等;另一方面通过增加脑的灰质体积和葡萄糖代谢水平来提高脑与认知的储备能力。

音乐疗法有两种,分别是接受性音乐治疗和主动性音乐治疗。接受性音乐治疗是参与者倾听治疗者的歌声或特定的唱片音乐;而主动性音乐疗法包括参与者通过自己唱歌、在小型乐器上演奏或者进行音乐即兴表演而参与音乐创造^[12]。既往许多研究发现,规律的音乐治疗可显著提高痴呆患者的记忆力,并改善他们的情绪、提升社会功能。针对认知正常老年人的研究发现,音乐疗法可提高记忆力、执行功能,并降低痴呆的风险。同样,Innes等^[13]研究证实倾听音乐对SCD患者的主观记忆功能和客观认知表现均有积极效果。同时,音乐练习可减轻应激、压力、情绪障碍,提高生活质量,在患者群体中具有很好的接受度,适于在人群中推广应用。值得注意的是,默认网络(default mode network, DMN)是音乐疗法作用的重要脑网络,音乐可能通过刺激网络内的功能连接从而提高认知障碍患者的记忆功能^[14]。

二、生活方式与SCD

研究发现,一些与生活方式有关的危险因素,包括高血压、糖尿病、肥胖、缺乏体育运动、饮食方式、吸烟等,被认为与认知障碍和痴呆的发病有关。Lourida等研究证实健康的生活方式,如戒烟、规律的体育运动、健康饮食和适度饮酒,可降低一般人群甚至较高风险基因携带者的痴呆风险。除了有主观认知减退的主诉,SCD患者也表现出神经精神症状和生活质量下降,如抑郁风险增高、睡眠质量减退、营养缺乏和压

力管理能力下降等^[15]。因此,越来越多的证据表明,基于生活方式的干预很可能成为阻止或延缓AD进展的有效干预手段,SCD患者可通过改善生活方式而获益。

纵向研究发现,较高水平的体育锻炼与认知障碍的风险降低有关。经常参加体育锻炼的人较久坐不动者晚年出现认知功能下降的风险降低。体育锻炼具有神经保护作用,可能与降低淀粉样蛋白水平、维持神经突触的可塑性、调节记忆相关的信号分子等有关。一项针对小鼠的研究发现,体育锻炼可通过减少氧化应激和阻止海马结构受损,防止记忆力减退^[16]。目前,体育锻炼对SCD的积极作用也得到了证实。一项随机对照试验表明,对SCD患者进行为期24周的体育锻炼,经过长达18个月的随访后,干预组受试者的认知功能表现出中等程度的提高。另一项高质量的随机对照试验也揭示了12周的体育运动联合精神疗法可显著提高SCD的整体认知功能^[17]。

越来越多的研究证实,健康的饮食模式可延缓或阻止认知功能下降。目前,地中海饮食是非药物干预的研究热点。地中海饮食提倡多吃水果、蔬菜、豆类、谷物、鱼,较少摄入红肉和家禽,以橄榄油作为主要的食用油,要求食物的加工程度低^[18]。这种健康的饮食模式可能通过降低心血管疾病的风险间接地减少痴呆的发生率。许多流行病学和临床研究均提示,长期坚持地中海饮食模式可有效降低认知障碍和痴呆的风险。原因可能是:(1)地中海饮食可减轻大脑萎缩、降低AD相关的病理改变,并提高局部脑区的葡萄糖代谢水平^[18-20]。(2)地中海饮食可影响肠道微生物的组成以及菌群代谢产物的成分,而肠道微生物被证实与AD的发病相关^[21]。地中海饮食疗法对SCD的有效性也得到相关研究的证实。一项大型的观察性研究共纳入51529例年龄范围在40~75岁的美国男性,结果指出,长期坚持地中海饮食模式可降低主观的记忆减退^[22]。其他营养物质,如维生素D、 $\omega-3$ 多不饱和脂肪酸、黄酮类、丁香油酚、蜂王浆等也被认为有助于阻止认知功能下降。然而,这些营养物质与SCD的相关性仍不明确。

其他生活方式相关的因素,如吸烟、社会活动、饮酒、睡眠质量等,也被证实与痴呆的风险相关。总之,坚持一个健康的生活方式对降低AD和其他类型痴呆的发生率意义重大。

三、认知训练与SCD

认知训练是指针对特定认知域(如记忆、注意、

执行功能等)进行的一系列重复的标准化的任务,目的是通过训练提高认知功能、增加认知储备,包括传统的基于纸笔化的认知训练和基于计算机化的认知训练,后者可以针对患者的认知水平选择训练难度,并根据训练表现进行动态调整,从而实现适应性的训练效果^[23,24]。认知训练的理论依据是神经可塑性,通过接受各种外界刺激进而调整大脑的结构和功能^[25]。许多研究已证实,认知训练可提升MCI和痴呆患者的认知功能^[26,27]。

研究也发现认知训练可以提高SCD人群的认知功能。例如,14例来自社区的SCD被试总共接受了10节的认知训练课程(每节课2小时),结果提示这些被试的整体认知功能和词语记忆均得到提高。另一项随机对照研究发现,经过多策略的记忆训练后,SCD患者的词语延迟回忆、视空间再认、流畅性测试显著提高,表明认知训练可同时改善特定认知域及其他没有经过训练的认知域的功能。此外,认知训练可以减轻患者的孤独感,缓解焦虑、抑郁情绪。更重要的是,部分认知训练的效果不是短暂的,可维持相当长的一段时间。值得注意的是,教育程度也可影响认知训练的效果。研究发现对于低教育水平的人,认知训练在提高整体认知功能方面更为有效。综上所述,对于SCD人群,认知训练可作为一种有效的非药物干预手段。

四、功能性食品与SCD

功能性食品,一般定义为具有特定营养保健功能的食品,可提高人体健康状态,降低某些疾病的患病风险。许多功能性食品,如多酚类、黄酮类化合物等,具有抗A β 聚集、抗衰老、抗氧化应激和抗炎的作用^[28]。一些研究表明,摄取含黄酮类丰富的食物可通过抑制AD病理以达到有效提高痴呆患者认知功能的作用。

自然界中的多胺类物质,特别是亚精胺和精胺,也被证实与记忆力下降有关。研究发现,海马等脑区的多胺类水平降低的程度与记忆力下降是平行的。此外,随着年龄增长,多胺类水平也发生相应变化,这种含量变化集中在与记忆相关的脑结构,如海马、内嗅皮质、鼻周皮质、前额叶等,提示多胺类系统的功能异常可能引起认知功能障碍,适当补充营养性的多胺类物质可能会阻止年龄或疾病相关的记忆力减退。基于动物模型的实验证实,对衰老的果蝇喂养亚精胺能够抑制年龄相关的记忆力减退。对于健康的中年男性,食用富含多胺类的物质可提高血液中亚精胺的

含量。一项随机、双盲、安慰剂对照的临床试验发现,与安慰剂组比较,接受亚精胺治疗的 SCD 患者记忆力得到提高,并且具有很好的耐受性^[29]。多胺类改善认知功能的潜在机制可能与神经元的内在调节、心脏保护以及抗炎作用有关。

此外,功能性食品也与肠道微生态系统具有密切联系。研究发现,功能性食品能够影响肠道微生物的组成、促进有益菌群的生长以及调节肠道黏膜的免疫系统,而肠道微生物的重塑,可进一步影响认知功能。

五、展望

既往研究证实,肠道菌群失调与 AD 的病理改变,如淀粉样蛋白沉积等密切相关。AD 患者的肠道微生物的多样性发生显著变化,如厚壁杆菌、双歧杆菌水平下降,拟杆菌含量升高等。因此,补充特定的益生菌很可能是改善 AD 患者认知功能的有效干预方式^[30]。一项基于人群的研究发现,针对 AD 患者进行为期 12 周的乳酸菌联合双歧杆菌的干预后,反映整体认知功能的简易精神状态检查量表 (mini-mental state examination, MMSE) 得分显著提高,提示补充特定的益生菌具有改善认知功能的潜力^[31]。然而,目前尚无针对 SCD 人群肠道微生物的研究,未来可进一步探索 AD 超早期人群肠道微生态的改变并明确补充益生菌对这部分人群的干预疗效。

近年来,研究发现光刺激也可作为一种认知功能的调节器。光照能够通过视觉和非视觉的途径来调节认知功能。在非视觉路径中,光照首先通过皮质下结构和边缘系统,然后实现对皮质功能的调节。光照密度也可调节海马结构的可塑性,进一步影响认知功能。基于小鼠的研究也发现,将小鼠暴露在非侵入性的 40Hz 闪光下可减少脑内淀粉样蛋白沉积^[32]。此外,研究者发现,听觉刺激也有助于淀粉样蛋白的清除。Hampton^[33]强调通过联合视觉和听觉刺激可能具有更佳的改善认知功能效果。因此,在未来的研究中,可尝试利用光照和声音实现对 SCD 人群的干预。

目前,绝大多数研究集中于探索单一干预模式的疗效,由于 AD 是一种病因复杂的、发病机制尚不明确的疾病,且临床前期 SCD 人群具有较高的异质性,因此,提倡针对多种危险因素的多领域干预具有十分重大的意义。此外,当前研究多是对某种非药物干预的短期效应评价,而忽略了对其远期干预疗效的评估。因此,今后研究应重视多种干预模式的联合应用,并积极开展纵向研究以评估干预的长期效应。

参考文献

- Dubois B, Hampel H, Feldman HH, *et al.* Preclinical Alzheimer's disease: definition, natural history, and diagnostic criteria [J]. *Alzheimer's Dement*, 2016, 12(3): 292-323
- 韩纛, 孙宇. 阿尔茨海默病早期诊断标志物研究进展 [J]. *医学研究杂志*, 2016, 45(8): 1-4
- 韩纛, 陈观群. 中国 AD 临床前期联盟: 开启我国阿尔茨海默病临床研究新时代 [J]. *医学研究杂志*, 2018, 47(7): 1-4
- Jessen F, Wolfsgruber S, Wiese B, *et al.* AD dementia risk in late MCI, in early MCI, and in subjective memory impairment [J]. *Alzheimer's & Dement*, 2014, 10(1): 76-83
- Snitz BE, Weissfeld LA, Cohen AD, *et al.* Subjective cognitive complaints, personality and brain amyloid-beta in cognitively normal older adults [J]. *Am J Geriatr Psychia*, 2015, 23(9): 985-993
- Li XY, Tang ZC, Sun Y, *et al.* White matter degeneration in subjective cognitive decline: a diffusion tensor imaging study [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(34): 54405-54414
- Schultz SA, Oh JM, Kosciak RL, *et al.* Subjective memory complaints, cortical thinning, and cognitive dysfunction in middle-aged adults at risk for AD [J]. *Alzheimer's Dementia: Amsterdam, Netherlands*, 2015, 1(1): 33-40
- Norton S, Matthews FE, Barnes DE, *et al.* Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data [J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(8): 788-794
- Yuen K, Rashidi-Ranjbar N, Verhoeff N, *et al.* Association between sleep disturbances and medial temporal lobe volume in older adults with mild cognitive impairment free of lifetime history of depression [J]. *JAD*, 2019, 69(2): 413-421
- Innes KE, Selfe TK, Khalsa DS, *et al.* Effects of meditation versus music listening on perceived stress, mood, sleep, and quality of life in adults with early memory loss: a pilot randomized controlled trial [J]. *JAD*, 2016, 52(4): 1277-1298
- Chetelat G, Mezenge F, Tomadesso C, *et al.* Reduced age-associated brain changes in expert meditators: a multimodal neuroimaging pilot study [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 10160
- Li HC, Wang HH, Chou FH, *et al.* The effect of music therapy on cognitive functioning among older adults: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Am Med Direct Assoc*, 2015, 16(1): 71-77
- Innes KE, Selfe TK, Khalsa DS, *et al.* Meditation and music improve memory and cognitive function in adults with subjective cognitive decline: a pilot randomized controlled trial [J]. *JAD*, 2017, 56(3): 899-916
- Peck KJ, Girard TA, Russo FA, *et al.* Music and memory in Alzheimer's disease and the potential underlying mechanisms [J]. *JAD*, 2016, 51(4): 949-959
- Wei YC, Huang LY, Chen CK, *et al.* Subjective cognitive decline in the community is affected at multiple aspects of mental health and life quality: a cross-sectional study of the community medicine of Keelung Chang Gung Memorial Hospital [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*, 2019, 9(1): 152-162
- Rossi Dare L, Garcia A, Alves N, *et al.* Physical and cognitive training are able to prevent recognition memory deficits related to amyloid

beta neurotoxicity[J]. *Behav Brain Res*, 2019, 365:190 - 197

17 Barnes DE, Santos - Modesitt W, Poelke G, *et al.* The Mental Activity and eXercise (MAX) trial: a randomized controlled trial to enhance cognitive function in older adults[J]. *JAMA Inte Med*, 2013, 173(9):797 - 804

18 Luciano M, Corley J, Cox SR, *et al.* Mediterranean - type diet and brain structural change from 73 to 76 years in a Scottish cohort[J]. *Neurology*, 2017, 88(5):449 - 455

19 Gu Y, Brickman AM, Stern Y, *et al.* Mediterranean diet and brain structure in a multiethnic elderly cohort[J]. *Neurology*, 2015, 85(20):1744 - 1751

20 Merrill DA, Siddarth P, Raji CA, *et al.* Modifiable risk factors and brain positron emission tomography measures of amyloid and tau in nondemented adults with memory complaints[J]. *Ame J Geriatr Psychiat*, 2016, 24(9):729 - 737

21 Krznaric Z, Vranesic Bender D, Mestrovic T. The Mediterranean diet and its association with selected gut bacteria[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2019, 22(5):401 - 406

22 Bhushan A, Fondell E, Ascherio A, *et al.* Adherence to Mediterranean diet and subjective cognitive function in men[J]. *Eur J Epidemiol*, 2018, 33(2):223 - 234

23 Zhang H, Wang J, Sun T, *et al.* A randomized controlled trial of combined executive function and memory training on the cognitive and noncognitive function of individuals with mild cognitive impairment: study rationale and protocol design[J]. *Alzheimer's Dement (New York, NY)*, 2018, 4:556 - 564

24 Klimova B. Computer - based cognitive training in aging[J]. *Front Aging Neurosci*, 2016, 8:313

25 D'Antonio J, Simon - Pearson L, Goldberg T, *et al.* Cognitive training and neuroplasticity in mild cognitive impairment (COG - IT): protocol for a two - site, blinded, randomised, controlled treatment trial[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(8):e028536

26 Weng W, Liang J, Xue J, *et al.* The transfer effects of cognitive training on working memory among Chinese older adults with mild cognitive impairment: a randomized controlled trial[J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11:212

27 Okamura H, Otani M, Shimoyama N, *et al.* Combined exercise and cognitive training system for dementia patients: a randomized controlled trial[J]. *Dement Geriatr Cogn Disor*, 2018, 45(5 - 6):318 - 325

28 You M, Pan Y, Liu Y, *et al.* Royal jelly alleviates cognitive deficits and beta - amyloid accumulation in APP/PS1 mouse model via activation of the cAMP/PKA/CREB/BDNF pathway and inhibition of neuronal apoptosis[J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10:428

29 Schwarz C, Stekovic S, Wirth M, *et al.* Safety and tolerability of spermidine supplementation in mice and older adults with subjective cognitive decline[J]. *Aging*, 2018, 10(1):19 - 33

30 Vogt NM, Kerby RL, Dill - McFarland KA, *et al.* Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):13537

31 Akbari E, Asemi Z, Daneshvar Kakhaki R, *et al.* Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in alzheimer's disease: a randomized, double - blind and controlled trial[J]. *Front Aging Neurosci*, 2016, 8:256

32 Iaccarino HF, Singer AC, Martorell AJ, *et al.* Gamma frequency entrainment attenuates amyloid load and modifies microglia[J]. *Nature*, 2016, 540(7632):230 - 235

33 Hampton T. For alzheimer pathology, light and sound stimulation may hold promise[J]. *JAMA*, 2019, 322(1):17 - 18

(收稿日期:2019 - 11 - 21)

(修回日期:2019 - 11 - 22)

(接第80页)

3 朱小丹,董若曦,陈燕,等.白藜芦醇对化疗所致大鼠卵巢损伤的保护作用[J].*医学研究杂志*,2019,48(4):96 - 99

4 Yeh J, Kim B, Liang YJ, *et al.* Mullerian inhibiting substance as a novel biomarker of cisplatin - induced ovarian damage[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 348(2):337 - 344

5 Pandir D, Kara O, Kara M. Protective effect of bilberry (Vaccinium myrtillus L.) on cisplatin induced ovarian damage in rat[J]. *Cytototechnology*, 2014, 66(4):677 - 685

6 Taskin MI, Yay A, Adali E, *et al.* Protective effects of sildenafil citrate administration on cisplatin - induced ovarian damage in rats[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2015, 31(4):272 - 277

7 Zhang H, Qin F, Liu A, *et al.* Electro - acupuncture attenuates the mice premature ovarian failure via mediating PI₃K/AKT/mTOR pathway[J]. *Life Sci*, 2019, 15(1):169 - 175

8 Sun XH, Su YP, He YL, *et al.* New strategy for in vitro activation of primordial follicles with mTOR and PI₃K stimulators[J]. *Cell Cycle*, 2015, 14(5):721 - 731

9 Grosbois J, Demeestere I. Dynamics of PI₃K and Hippo signaling pathways during in vitro human follicle activation[J]. *Hum Reprod*, 2018, 33(9):1705 - 1714

10 Choi J, Jo M, Lee E, *et al.* AKT is involved in granulosa cell autophagy regulation via mTOR signaling during rat follicular development and atresia[J]. *Reproduction*, 2013, 147(1):73 - 80

11 Xia N, Daiber A, Forstermann U, *et al.* Antioxidant effects of resveratrol in the cardiovascular system[J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(12):1633 - 1646

12 Li YR, Li S, Lin CC. Effect of resveratrol and pterostilbene on aging and longevity[J]. *BioFactors*, 2018, 44(1):69 - 82

13 Banu SK, Stanley JA, Sivakumar KK, *et al.* Resveratrol protects the ovary against chromium - toxicity by enhancing endogenous antioxidant enzymes and inhibiting metabolic clearance of estradiol[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2016, 303(15):65 - 78

14 Liu M, Yin Y, Ye X, *et al.* resveratrol protects against age - associated infertility in mice[J]. *Hum Reprod*, 2013, 28(3):707 - 717

15 Chen ZG, Luo LL, Xu JJ, *et al.* Effects of plant polyphenols on ovarian follicular reserve in aging rats[J]. *Biochem Cell Biol*, 2010, 88(4):737 - 745

16 Atli M, Enginustun Y, Tokmak A, *et al.* Dose dependent effect of resveratrol in preventing cisplatin - induced ovarian damage in rats: an experimental study[J]. *Reprod Biol*, 2017, 17(3):274 - 280

(收稿日期:2019 - 06 - 19)

(修回日期:2019 - 07 - 10)