

定量脑电图在血管性痴呆中的应用进展

纪青灼 程为平 马 莉 程光宇 张 奇

摘 要 血管性痴呆 (vascular dementia, VaD) 是痴呆的第二大病因, 并且其发生率呈现不断上升的趋势。目前认为, VaD 具有潜在的可防治性, 早期发现和预防具有重要的意义, 但临床上仍缺乏客观有效、易于推广的检测手段。定量脑电图 (quantitative electroencephalogram, qEEG) 技术因其无创、敏感、性价比高等特点已成为认知障碍研究的热点。目前, 国内外研究者对 VaD 的定量脑电图研究主要在功率谱分析、脑电同步性、非线性分析及诱发脑电信号的定量分析等方面。本文针对 qEEG 在 VaD 中的应用进展进行综述。

关键词 血管性痴呆 认知障碍 定量脑电图 相对功率比

中图分类号 R74 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.03.004

血管性痴呆 (vascular dementia, VaD) 是指由脑血管病变引起脑损害而导致的痴呆, 患者常表现为执行功能的受损, 并伴有表情淡漠、焦虑、抑郁等精神症状。目前, VaD 是痴呆的第二大病因, 但随着全球老龄化的发展, VaD 可能将会成为全球第一大痴呆类型, 严重影响人们的生活质量。VaD 病因复杂, 症状表现多样, 临床诊断存在一定困难, 尚缺乏客观有效的评价指标。近年来, 定量脑电图 (quantitative electroencephalogram, qEEG) 因其无创、可重复、易采集、性价比高等特点显示出可观的潜力, 在 VaD 的应用研究方面取得了一定的成果。qEEG 可将常规脑电图的基本要素通过函数模型转换为各种量化参数, 从而提高 EEG 诊断的准确性。笔者就 qEEG 在 VaD 中的应用进展进行综述, 主要包括功率谱分析、脑电同步性、非线性分析及诱发脑电信号的定量分析等方面。

一、自发脑电信号

1. 功率谱分析: 功率谱分析是目前应用最广泛的 qEEG 技术, 其采用快速傅里叶转换 (fast fourier transformation, FFT), 将原始脑电信号随时间的变化转换成脑电功率随频率的变化, 进而得到各个频带脑波的分布及其变化情况。Neto 等^[1]与 Schleiger 等^[2]的研究证实, 血管性认知障碍患者的 qEEG 常表现为慢波

(δ 波和 θ 波) 的弥漫性增加及快波 (α 波和 β 波) 的活性降低, 可能与大脑神经元代谢降低、神经纤维传导速度变慢及神经元退化变性和缺失有关。因此, 国内外研究者将相对功率比引入 VaD 的研究中。相对功率比变异度小, 较稳定, 可反映出各个频带脑波的分布、比例及波幅变化情况。VaD 的研究中常应用的相对功率比包括 TAR (θ/α)、DAR (δ/α)、ADR (α/δ)、 $\delta + \theta$ 与 $\alpha + \beta$ 的功率比 (DTABR) 及脑电图空间对称指数 (spatial hemispheric brain symmetry index, sBSI) 等。近年来研究显示, TAR、DAR 及 ADR 三者对 VaD 的诊断具有较好的敏感度和特异性^[3-5]。而目前最常应用 DTABR 值量化脑电的慢化, 反映各频带脑波的比例、变化情况及脑功能的损害程度。研究显示, VaD 患者的 MoCA 及 MMSE 评分与 DTABR 值具有明显的负相关性, DTABR 值的大小提示了认知障碍的严重程度^[7]。值得注意的是, VaD 患者的左侧脑部 DTABR 值显著高于右侧对称区域, 与 VaD 患者左侧皮质多见缺血损伤的病理特点相吻合^[6,8]。sBSI 是衡量脑电图脑对称性的指标, 能够很敏感地评估两侧半球在频率分布及波幅大小方面的差异。合并 VaD 的脑梗死患者的 sBSI 值显著升高及受试者操作特征 (receiver operating characteristic curve, ROC) 曲线分析表示其可作为 VaD 的诊断指标应用在临床中^[9]。

非痴呆型血管性认知障碍 (vascular cognitive impairment no dementia, VCIND) 是 VaD 发生前的一个可干预阶段, 及时、准确地评价 VCIND 患者的认知障碍程度对延缓 VCIND 进展为 VaD 具有极为重要的意义。有通过智能算法的 qEEG 研究检测发现

基金项目: 黑龙江省自然科学基金资助项目 (面上项目) (H2018063); 黑龙江省自然科学基金资助项目 (LH2021H091); 黑龙江省中医药科研项目 (ZHY19-021)

作者单位: 150040 哈尔滨, 黑龙江中医药大学 (纪青灼); 150040 哈尔滨, 黑龙江中医药大学附属第一医院 (程为平、马莉、程光宇、张奇)

通信作者: 张奇, 电子信箱: 1255257434@qq.com

VCIND 组患者主要以轻、中度异常为主, VaD 组较 VCIND 组的重度患者更多, 并且 VCIND 组患者多表现为正常波形或者背景改变, 而 VaD 组患者多表现为背景改变及大量异常波(尖波、棘波)并存^[10]。另有研究发现 VCIND 与 VaD 的 DTABR 比值及成对脑对称性指数(pairwise derived brain symmetry index, pdBSI)存在显著差异, 言语流畅性与 DTABR 比值可作为 VCIND 的独立诊断预测因子与 VaD 鉴别^[11]。

2. 脑电同步性: 大脑高级功能的实现需要神经网络各个脑区活动整合, 依赖于各神经网络区域的同步化震荡及完整性^[12]。脑功能网络的异常变化可导致认知障碍患者 EEG 信号的异常。Vecchio 等^[13]应用小世界(SW)分析方法发现, VaD 患者与健康人比较, 呈现更有序的低频结构(SW 值较低), 在低频和高频 α 节律中呈现更多的随机组织(更高的 SW 值), 可能与丘脑-皮质通路的中断导致远隔脑区之间网络通信的效率降低有关, 经血管病理学的研究已得到了证实。

相干性是反映大脑两个部位之间 EEG 信号同步性的指标, 评估解剖通路特征的脑区之间的功能联系。多发性梗死性痴呆(multiple infarct dementia, MID)患者的 α 波相干性显著下降, δ 波相干性增加, 以弥漫性为主, 与 MID 患者弥漫性深部脑白质病变导致的脱髓鞘及皮质下断裂密切相关。而 VaD 患者的左侧颞顶叶-枕叶区域 α 波的相干性显著降低则可能是由于视觉皮质之间的联系更易遭受血管损伤引起的。这种由于皮质-皮质网络功能不足造成的神经病理过程可被定义为“断离综合征”^[14]。因此, 脑电信号的相干性下降可反映皮质网络的破坏并且有助于提示痴呆患者病理解剖部位。焦磊磊^[15]基于同步似然(synchronization likelihood, SL)算法的研究发现, 脑卒中后认知障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)患者经过康复治疗, δ 波 SL 指数较治疗前显著降低, α 波 SL 指数显著增高, 提示患者治疗后脑功能区之间的连通性增强, 证实了脑电图 SL 算法指标可作为脑卒中后认知功能改善的量化指标。

3. qEEG 的非线性分析: 多项证据表明, 脑电信号是由非线性耦合、交互作用的神经元细胞群产生的。近年来脑电非线性分析已广泛地应用于认知障碍的研究。Jeong 等^[16]等采用脑电的有限关联维数(D_2)和正 Lyapunov 指数(L_1)评估 AD 和 VaD 的非线性脑电活动发现, VaD 患者的 D_2 和 L_1 值相对高于 AD 患者和正常对照者, 且 D_2 值分布不均匀。并且

与 AD 及正常对照者比较, 其不同皮质间的相干性最低, 证明了其解剖及功能的不对称性。因此, 是病因的异质性引起了 VaD 患者非线性测量结果的不均匀分布。熵是评价脑电信号非线性动力学特性的关键概念, 可度量时间序列的不确定性和不规则性。分形维数(fractal dimension, FD)反映复杂形体占有空间的有效性, 可量化复杂形体的不规则性。AL-qazzaz 等^[17]采用脑电信号置换熵(PerEn)和 FD 等非线性特征对 VaD 和脑卒中相关轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者的不规则度和复杂性进行检验, 得出 VaD 和脑卒中相关 MCI 患者的不规则度和复杂性显著低于健康对照组, 提示痴呆患者的脑电中背景活动的弥漫不规则性。

4. 其他 qEEG 技术: 目前, 对多通道 EEG 信号的分析较少, 通过多通道 EEG 信号的研究, 使多个导联的信息相互联系, 反映相应脑区的整体功能, 获得更全面、丰富的脑功能信息。娄武涛等^[18]对 VaD 患者与正常老年人两组受试者的脑电信号进行多通道线性描述符(有效场强 Σ , 场强变化率 Φ 和空间复杂度 Ω)的分析, 相对于平静状态, 在任务状态下的 VaD 患者的描述符的变化率要明显低于正常老年人, 提示 VaD 患者脑功能的衰退, 不能有效地激活相应脑区神经元完成相应脑区的任务。脑电超慢涨落图(enkephalofluorograph, EFG)分析技术采用多重频谱分析及非线性处理方法, 提取脑电信号中的超慢涨落信息显示脑内神经递质活动。吴玉冰等^[19]应用 EFG 分析技术探讨主诉记忆力减退的 VCIND 患者脑内神经递质活动的变化, 发现主诉记忆力减退的 VCIND 人群脑内神经递质谷氨酸、5-羟色胺活动显著异常。对中枢重要神经递质活动情况的研究, 有助于探讨 VCIND 患者的颅内神经递质变化特征及其可能的机制, 对诊治 VCIND 有重要临床意义。

二、诱发脑电信号

诱发脑电信号与自发脑电信号的定量分析不同, 是在给予特定的诱发刺激及认知任务状态下观测脑电信号的定量变化, 获得伏期、相位、振幅、空间分布等信息, 为 VaD 诊断提供依据。

1. 视觉诱发电位: 为探讨早期 VaD 患者大脑功能连接的改变, Xu 等^[20]研究了视觉奇球任务时早期 VaD 患者与正常人的定向连接差异。早期 VaD 患者与正常对照组比较, 顶-额连接性和半球间连接性显著降低, 提示了与 VaD 早期的病理改变如脑血管损伤导致的白质损伤有关。

2. 嗅觉诱发电位: 气味觉的检测被认为有助于痴呆的早期鉴别诊断。Seal 等^[21]应用串行减法的气味检测任务来区分 AD 与 VaD 以及非痴呆的受试者。采用闭眼和睁眼静息状态的 qEEG 比较, 可将 93% 的病例正确分类为痴呆或非痴呆。几乎所有的 AD 和 VaD 患者可在气味检测记录的 qEEG 下正确分类 (95%), 而 qEEG 连续减法下正确分类阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 和 VaD 占痴呆组的 91%。这些结果对痴呆患者诊断的准确性有重要意义。

3. 事件诱发电位: 事件诱发电位 (event-related potentials, ERP) 是一种大脑对给予各种刺激时产生的相关生物电活动变化的诱发电位。P300 是目前 ERP 中应用于认知功能检查最广泛的一种神经电生理方法。其中, P300 潜伏期延迟可反映痴呆患者认知功能障碍。并且 P300 的平均反应时间 (average reaction time, ART) 是一项判断认知功能障碍程度的敏感指标, 其与认知加工过程的“反应”阶段有关。王蕾^[22]通过比较健康对照组、MCI 组、AD 组、VaD 组的 ERP 的数据特点发现, AD、VaD、MCI 组与 NC 组比较, ART 显著延长, 反映了不同病因起病的痴呆患者在认知加工过程中均有异常。并且 AD 和 VaD 患者的潜伏期越延长与认知障碍程度呈显著负相关。多项国外研究也证明这一点, 对 VaD 患者做“奇球”范式反应的听觉刺激时, 平均 ERP 的 N200/P300 峰潜伏期表现为延长^[23]。错配负性 (MMN) 反映了在信息处理的前期阶段的自动检测机制, 与感觉记忆和认知缺陷有关。Jiang 等^[24]应用听觉偏差-标准-反向奇球范式反应比较轻度 VaD 患者、轻度 AD 患者和健康对照组的 MMN。结果显示, 两组患者与对照组 MMN 波幅均值均明显下降, 轻度 VaD 患者 MMN 波峰潜伏期明显短于对照组和 AD 患者。这些被认为是“神经同步”的生物学标志物, 可揭示 VaD 相关脑血管病变的特征与神经生理机制异常之间的关系。

三、qEEG 在鉴别诊断中的应用

老年人的认知障碍疾病种类繁多, 但临床中各种痴呆疾病却未有客观指标进行鉴别。目前, 多项研究表明, 应用 qEEG 技术可准确地将 VaD 与正常人或者其他痴呆疾病鉴别^[25]。Al-Qazzaz 等^[26]采用自动独立分量分析 (AICA) 和小波变换 (WT) 相结合的新技术对 VaD 患者、MCI 脑卒中患者和健康受试者在工作记忆 (WM) 任务中进行测试, 结果显示, VaD 和 MCI 患者脑电信号的变化为 δ 、 θ 和 γ 相对功率活性的增加以及 α 和 β 的降低。并且 α_1/α_2 和 θ/γ 的比

值可作为 VaD 与 MCI 及健康人鉴别的可靠指标。Al-Qazzaz 等^[27]在后续的研究中发现使用 FNPAQR 降维技术从 MCI 和 VaD 患者脑电背景活动中提取的谱熵 (SpecEn)、排列熵 (PerEn) 和 Tsallis 熵 (TsEn), 能够持续地提高 VaD、MCI 患者和正常对照的鉴别力, 可以作为鉴别 VaD 和 MCI 患者的有效特征选择。

Babiloni 等^[28]应用低分辨率电磁断层成像 (low-resolution electromagnetic tomography, LORETA) 技术发现与 AD 组比较, VaD 组广泛分布的 δ 和 θ 功率增加, 而两侧枕叶 α_1 减少, 在 VaD 组中分布的 θ 波主要异常, 而在轻度 AD 组中分布未见异常, 这与 Wu 等^[29]的研究结果一致。VaD 与 AD 的主要表现差异是 VaD 与 AD 比较认知波动更大。人们认为这是警戒水平控制的恶化造成的。Tsuno 等^[30]对 AD 患者、VaD 患者及健康老年人从完全警觉到入睡第 2 阶段的 EEG 进行观察发现, VaD 患者波动高于 AD 患者和对照组。证实了 VaD 患者的较大认知波动可能源自警戒控制水平下降, 导致认知功能损害波动增加。

路易体痴呆症 (dementia with Lewy bodies, DLB) 是第二大最常见的神经退行性痴呆症, 在临床上容易被误诊和漏诊。脑电图在鉴别 DLB 与 AD、PDD 及 VaD 等方面具有较高的敏感度和特异性。Stylianoup 等^[31]研究发现, DLB 患者的主频变异性 (DFV) 与波动认知严重程度呈正相关。即使明显的临床表现还未表露时, 也能准确地区分 DLB 和其他疾病。额颞叶痴呆 (frontotemporal lobe dementia, FTD) 的病理特征为选择性的额叶和 (或) 颞叶进行性萎缩。Lindau 等^[32]研究认为, FTD 中典型的 qEEG 模式为 α 和 β 活性降低, 而慢波无变化, 这一点与 VaD 的慢波活性增强有所区别。同时, Gorsev 等^[33]研究发现, FTD 患者的 β 活性主要在额颞区和前颞区有明显减慢的趋势, 与其病理特征相一致。在帕金森病患者中, 帕金森病痴呆 (Parkinson disease with dementia, PDD) 的发生率为 24% ~ 31%。PDD 的整体慢活动 (δ 、 θ) 增多更为明显, 提示胆碱能系统受损可能是 PDD 患者认知功能障碍的重要危险因素, 并且 δ 与 θ 可作为预测帕金森病发展为痴呆的高危指标^[34]。

四、qEEG 的临床应用

临床常以 MMSE、MoCA 等量表作为脑功能康复观察指标, 但其结果易受患者主观因素影响, 现缺少一种客观指标评价针刺治疗对脑功能康复影响的指标。陈玉宝^[35]应用 qEEG 评价 VaD 患者针刺治疗疗效, VaD 患者接受针刺治疗 30 天后, α 波相对功率值

明显增加, θ 、 δ 频段相对功率值明显下降, 与针刺前比较差异有统计学意义, 说明针刺治疗有利于 VaD 患者脑电活动的改善, 并且证明 qEEG 可作为评价 VaD 针刺疗效的客观指标。临床和脑电图参数变化之间呈正相关, 可构成候选药物治疗 VaD 疗效的证明。有研究者通过 qEEG 证实了 N - Pep - 12 (一种肽类营养补充剂) 对 PSCI 患者的神经保护及改善认知的作用^[36]。qEEG 还可在临床中辅助治疗, 基于 qEEG 引导的神经反馈训练对两组 AD 患者及 VaD 患者都有显著效果, 治疗后大脑半球间一致性显著降低, θ 活性总体下降, 应用 qEEG 辅助临床治疗可成为未来研究主要方向^[37]。

五、展 望

综上所述, 应用 qEEG 可观测到 VaD 患者脑电波的慢化、脑电同步性、不规则度及复杂度的降低, 非线性指标的不规则分布及 P300 的延长等, 可为 VaD 的病理研究提供神经生理病理学依据。并且对于 VaD 的诊断及与其他痴呆的鉴别方面, qEEG 技术是一项灵敏的辅助手段, VaD 中种类繁多, 但目前对此方向的神经生理及鉴别研究较少, qEEG 有望在 VaD 中及与其他认知障碍疾病的鉴别诊断中发挥更大的作用。未来 qEEG 应在临床应用方面进行大样本试验深入研究, 并可结合其他神经生理学及动物实验进一步加深对 VaD 的理解, 为患者提供个体化有效的治疗, 并在临床推广。

参考文献

- Neto E, Allen EA, Aurlen H, *et al.* EEG spectral features discriminate between Alzheimer's and vascular dementia[J]. *Front Neurol*, 2015, 6: 25
- Schleiger E, Wong A, Read S, *et al.* Poststroke QEEG informs early prognostication of cognitive impairment[J]. *Psychophysiology*, 2017, 54(2): 301 - 309
- 吕英雷. 定量脑电图与老年首次卒中后认知功能的相关性研究[D]. 承德: 承德医学院, 2021
- 马国重, 何锦照, 马国奋. 定量脑电图与缺血性脑卒中后认知功能障碍相关性分析[J]. *黑龙江医药*, 2020, 33(3): 498 - 500
- 刘秀颖, 蓝瑞芳. 定量脑电图对急性脑卒中后认知障碍的预测价值[J]. *神经损伤与功能重建*, 2020, 15(11): 661 - 663, 678
- 徐清, 徐文炜, 张玉琦, 等. 定量脑电图在血管性痴呆中的应用[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(24): 6892 - 6894
- 李俊, 宋春杰, 马芸, 等. 定量脑电图在急性脑梗死后认知障碍患者中的应用价值研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2021, 29(11): 106 - 110
- 周成东, 刘兴高, 成平. 阿尔茨海默病和血管性痴呆的定量脑电图研究[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(5): 633 - 636
- 周足妹, 蒋启荣. 血管性认知障碍与脑梗死部位及定量脑电图的相关性[J]. *现代实用医学*, 2018, 30(11): 1451 - 1453
- Zhu H, Qiu J, Sun X, *et al.* Intelligent algorithm - based quantitative electroencephalography in evaluating cerebral small vessel disease complicated by cognitive impairment[J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022: 9398551
- Sheorajpanday RV, Marien P, Weeren A, *et al.* EEG in silent small vessel disease: sLORETA mapping reveals cortical sources of vascular cognitive impairment no dementia in the default mode network[J]. *J Clin Neurophysiol*, 2013, 30(2): 178 - 187
- Höller Y, Bathke AC, Uhl A, *et al.* Combining SPECT and quantitative EEG analysis for the automated differential diagnosis of disorders with amnesic symptoms[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 290
- Vecchio F, Miraglia F, Alú F, *et al.* Contribution of graph theory applied to EEG data analysis for Alzheimer's disease versus vascular dementia diagnosis[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 82(2): 871 - 879
- Living Popa L, Dragoş HM, Strilciuc Ş, *et al.* Added value of QEEG for the differential diagnosis of common forms of dementia[J]. *Clin EEG Neurosci*, 2021, 52(3): 201 - 210
- 焦磊磊. 脑卒中认知障碍患者治疗前后的脑电信号研究[D]. 烟台: 烟台大学, 2020
- Jeong J, Chae JH, Kim SY, *et al.* Nonlinear dynamic analysis of the EEG in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia[J]. *J Clin Neurophysiol*, 2001, 18(1): 58 - 67
- Al - Qazzaz NK, Ali SHBM, Ahmad SA, *et al.* Discrimination of stroke - related mild cognitive impairment and vascular dementia using EEG signal analysis[J]. *Med Biol Eng Comput*, 2018, 56(1): 137 - 157
- 娄武涛, 徐进, 盛恒松, 等. 血管性痴呆患者脑电信号的多通道线性描述符特征研究[J]. *西安交通大学学报*, 2011, 45(4): 121 - 125
- 吴玉冰, 李秋俐, 王磊, 等. 非痴呆性血管性认知功能障碍患者的脑电超慢涨落图表现[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2013, 16(20): 3 - 5
- Xu J, Lou W, Zhao S, *et al.* Altered directed connectivity in patients with early vascular dementia during a visual oddball task[J]. *Brain Topogr*, 2015, 28(2): 330 - 339
- Seal EC, van Hintum CJ, Pierson JM, *et al.* Quantitative electroencephalography in the differentiation of Alzheimer's disease and vascular[J]. *Inter J Neurosci*, 1998, 27(2): 115 - 126
- 王蕾. 事件相关电位在阿尔茨海默病和血管性认知障碍临床应用中的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2017
- Babiloni C, Arakaki X, Bonanni L, *et al.* EEG measures for clinical research in major vascular cognitive impairment: recommendations by an expert panel[J]. *Neurobiol Aging*, 2021, 103: 78 - 97
- Jiang S, Yan C, Qiao Z, *et al.* Mismatch negativity as a potential neurobiological marker of early - stage Alzheimer disease and vascular dementia[J]. *Neurosci Lett*, 2017, 647: 26 - 31
- Neto E, Biessmann F, Aurlen H, *et al.* Regularized lineardiscriminant analysis of EEG features in dementia patients[J]. *Front Aging Neurosci*, 2016, 8: 273
- Al - Qazzaz NK, Hamid Bin Mohd Ali S, Ahmad SA, *et al.* Automatic artifact removal in EEG of normal and demented individuals using ICA - WT during working memory tasks[J]. *Sensors (Basel)*, 2017, 17(6): 1326
- Al - Qazzaz NK, Ali S, Ahmad SA, *et al.* Classification enhancement for post - stroke dementia using fuzzy neighborhood preserving analysis with QR - decomposition[J]. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2017, 2017: 3174 - 3177

- 28 Babiloni C, Binetti G, Cassetta E, *et al.* Mapping distributed sources of cortical rhythms in mild Alzheimer's disease. A multicentric EEG study[J]. *Neuroimage*, 2004, 22(1): 57–67
 - 29 Wu L, Wu L, Ying C, *et al.* A promising method to distinguish vascular dementia from Alzheimer's disease with standardized low-resolution brain electromagnetic tomography and quantitative EEG [J]. *Clin EEG Neurosci*, 2013, 45(3): 152–157
 - 30 Stylianou M, Murphy N, Peraza LR, *et al.* Quantitative electroencephalography as a marker of cognitive fluctuations in dementia with Lewy bodies and an aid to differential diagnosis[J]. *Clin Neurophysiol*, 2018, 129(6): 1209–1220
 - 31 Lindau M, Jelic V, Johansson SE, *et al.* Quantitative EEG abnormalities and cognitive dysfunctions in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2003, 15: 106–114
 - 32 Yener GG, Leuchter AF, Jenden D, *et al.* Quantitative EEG in frontotemporal dementia [J]. *Clin Electroencephalogr*, 1996, 27(2): 61–68
 - 33 Babiloni C, Del Percio C, Bordet R, *et al.* Effects of acetylcholines-terase inhibitors and memantine on resting-state electroencephalographic rhythms in Alzheimer's disease patients [J]. *Clin Neurophysiol*, 2013, 124: 837–850
 - 34 Tsuno N, Shigeta M, Hyoki K, *et al.* Fluctuations of source locations of EEG activity during transition from alertness to sleep in Alzheimer's disease and vascular dementia [J]. *Neuropsychobiology*, 2004, 50(3): 267–272
 - 35 陈玉宝. 针刺对血管性痴呆患者定量脑电图的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2012, 21(30): 3368–3369
 - 36 Popa LL, Iancu M, Livint G, *et al.* N-Pep-12 supplementation after ischemic stroke positively impacts frequency domain QEEG [J]. *Neurol Sci*, 2022, 43(2): 1115–1125
 - 37 Surmeli T, Eralp E, Mustafazade I, *et al.* Quantitative EEG neuro-metric analysis-guided neurofeedback treatment in dementia: 20 cases. How neurometric analysis is important for the treatment of dementia and as a biomarker? [J]. *Clinical Eeg Neurosci*, 2016, 47(2): 118–133
 - (收稿日期: 2022-03-29)
 - (修回日期: 2022-04-20)
-
- (上接第9页)
- 20 Jain A, Kratimenos P, Koutroulis I, *et al.* Effect of intranasally delivered rh-VEGF165 on angiogenesis following cerebral hypoxia-ischemia in the cerebral cortex of newborn piglets [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(11): 2356
 - 21 He W, Mei Q, Li J, *et al.* Preferential targeting cerebral ischemic lesions with cancer cell-inspired nanovehicle for ischemic stroke treatment [J]. *Nano Lett*, 2021, 21(7): 3033–3043
 - 22 Feng L, Dou C, Xia Y, *et al.* Neutrophil-like cell-membrane-coated nanozyme therapy for ischemic brain damage and long-term neurological functional recovery [J]. *ACS Nano*, 2021, 15(2): 2263–2280
 - 23 Hu L, Wang Y, Zhang Y, *et al.* Angiopep-2 modified PEGylated 2-methoxyestradiol micelles to treat the PC12 cells with oxygen-glucose deprivation/reoxygenation [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2018, 171: 638–646
 - 24 Ghosh S, Sarkar S, Choudhury ST, *et al.* Triphenyl phosphonium coated nano-quercetin for oral delivery: neuroprotective effects in attenuating age-related global moderate cerebral ischemia reperfusion injury in rats [J]. *Nanomedicine*, 2017, 13(8): 2439–2450
 - 25 Maguire CA, Ramirez SH, Merkel SF, *et al.* Gene therapy for the nervous system: challenges and new strategies [J]. *Neurotherapeutics*, 2014, 11(4): 817–839
 - 26 Raper SE, Chirmule N, Lee FS, *et al.* Fatal systemic inflammatory response syndrome in an ornithine transcarbamylase deficient patient following adenoviral gene transfer [J]. *Mol Genet Metab*, 2003, 80(1–2): 148–158
 - 27 Niu S, Zhang LK, Zhang L, *et al.* Inhibition by multifunctional magnetic nanoparticles loaded with alpha-synuclein RNAi plasmid in a Parkinson's disease model [J]. *Theranostics*, 2017, 7(2): 344–356
 - 28 Nuñez MT, Chana-Cuevas P. New perspectives in iron chelation therapy for the treatment of neurodegenerative diseases [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2018, 11(4): 109
 - 29 Martin-Bastida A, Ward RJ, Newbould R, *et al.* Brain iron chelation by deferiprone in a phase 2 randomised double-blinded placebo-controlled clinical trial in Parkinson's disease [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1398
 - 30 You L, Wang J, Liu T, *et al.* Targeted brain delivery of rabies virus glycoprotein 29-modified deferoxamine-loaded nanoparticles reverses functional deficits in parkinsonian mice [J]. *ACS Nano*, 2018, 12(5): 4123–4139
 - 31 Briggs R, Kennelly SP, O'Neill D. Drug treatments in Alzheimer's disease [J]. *Clin Med (Lond)*, 2016, 16(3): 247–253
 - 32 Moussa-Pacha NM, Abdin SM, Omar HA, *et al.* BACE1 inhibitors: current status and future directions in treating Alzheimer's disease [J]. *Med Res Rev*, 2020, 40(1): 339–384
 - 33 Wang P, Zheng X, Guo Q, *et al.* Systemic delivery of BACE1 siRNA through neuron-targeted nanocomplexes for treatment of Alzheimer's disease [J]. *J Control Release*, 2018, 279: 220–233
 - 34 Zhou Y, Zhu F, Liu Y, *et al.* Blood-brain barrier-penetrating siRNA nanomedicine for Alzheimer's disease therapy [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(41): eabc7031
 - 35 Anraku Y, Kuwahara H, Fukusato Y, *et al.* Glycaemic control boosts glucosylated nanocarrier crossing the BBB into the brain [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1001
 - 36 Nair M, Jayant RD, Kaushik A, *et al.* Getting into the brain: potential of nanotechnology in the management of NeuroAIDS [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 103: 202–217
 - 37 Jayant RD, Atluri VS, Agudelo M, *et al.* Sustained-release nano-ART formulation for the treatment of neuroAIDS [J]. *Int J Nanomedicine*, 2015, 10: 1077–1093
 - 38 Kálász H, Nurulain SM, Veress G, *et al.* Mini review on blood-brain barrier penetration of pyridinium aldoximes [J]. *J Appl Toxicol*, 2015, 35(2): 116–123
 - 39 Zhang Y, He J, Shen L, *et al.* Brain-targeted delivery of obidoxime, using aptamer-modified liposomes, for detoxification of organophosphorus compounds [J]. *J Control Release*, 2021, 329: 1117–1128
 - (收稿日期: 2022-06-28)
 - (修回日期: 2022-07-18)