

阿尔茨海默病治疗进展

朱 亭¹, 韦玉栋¹, 尚进林^{2*}

¹长治医学院研究生院, 山西 长治

²长治医学院和平附属医院神经内科, 山西 长治

收稿日期: 2023年2月6日; 录用日期: 2023年3月1日; 发布日期: 2023年3月8日

摘要

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)是一种以认知障碍、人格和行为改变为特征的进行性神经退行性疾病, 到目前为止, 没有发现可以治愈AD或者有效逆转疾病发生发展的药物, 药物治疗、非药物治疗等仅能够缓解症状和减慢疾病进程。本文围绕AD的药物治疗与非药物治疗进展进行综述。

关键词

阿尔兹海默病, 治疗, 药物治疗, 非药物治疗

Progress in the Treatment of Alzheimer's Disease

Ting Zhu¹, Yudong Wei¹, Jinlin Shang^{2*}

¹Graduate School, Changzhi Medical College, Changzhi Shanxi

²Department of Neurology, Heping Affiliated Hospital of Changzhi Medical College, Changzhi Shanxi

Received: Feb. 6th, 2023; accepted: Mar. 1st, 2023; published: Mar. 8th, 2023

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease characterized by cognitive impairment, personality and behavioral changes. So far, no drugs have been found that can cure AD or effectively reverse the occurrence and development of the disease. Drug treatment, non-drug treatment, etc. can only alleviate symptoms and slow down the disease process. This article reviews the progress of drug treatment and non-drug treatment of AD.

*通讯作者。

Keywords

Alzheimer's Disease, Treatment, Pharmaceutical Treatment, Non-Pharmaceutical Treatment

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

AD 是 65 岁以上人群认知障碍或痴呆的最常见原因。目前没有发现可以治愈 AD 的药物[1], AD 的神经病理学表现为神经变性、神经损失、神经原纤维缠结和 β -淀粉样蛋白(A β)斑块的发展[2]。病因尚不明确, 主要与基因跟环境相关。根据《2021 年世界阿尔茨海默病报告》全世界有 5500 多万人患有认知症。随着每天患病人数的增长, 这一数字变得更加惊人, 预计到 2030 年将达到 7800 万。仅需三秒钟, 全球就会增加一名 AD 患者。由于对患者本人、患者亲人以及护理系统的影响, 它已成为世界医疗行业最大的难题之一, 关于 AD 的治疗一直是一个热点。

2. 药物治疗

2.1. 胆碱酯酶抑制剂(ChEIs)

ChEIs 神经递质增强治疗是一种经临床验证的治疗轻中度 AD 的方法[3]。ChEIs 有效抑制酶的水解作用, 使得胆碱能更好发挥作用; 多奈哌齐、卡巴拉汀和加兰他敏是目前批准用于治疗轻度至中度 AD 症状的三种 ChEIs; 最近, 这种治疗也被扩展到严重 AD 患者[3]。相关文献[4] [5] [6]表明 ChEIs 的研究质量良好, 对认知、日常生活活动、行为和总体临床评级显示出有益的影响。

2.2. N-甲基-D-天冬氨酸(N-Methyl-D-Aspartate, NMDA)受体拮抗剂

美金刚是属于 NMDA 受体拮抗剂的一种药物, 非竞争性且亲和力中等[3]。其机制与降低谷氨酸引起的神经元兴奋毒性有关, 同时允许神经递质谷氨酸通过 NMDA 受体介导学习和记忆[3]。在临床试验中, 与对照组相比, 美金刚对中度至重度 AD 患者有益, 主要体现在认知、行为、日常生活能力等。虽然美金刚目前仅被批准用于中度到晚期的 AD, 但有研究的临床前结果提示了在早期疾病阶段的有益作用: 在神经元丢失和行为障碍发生之前, 给予模型小鼠持续 4 个月治疗, 结果证明了长期的美金刚治疗减少了 CA1 神经元的丢失, 部分改善了运动障碍, 该研究支持对早期或轻度 AD 的美金刚进行彻底的评估[7]。

2.3. 抗氧化剂

氧化应激在 AD 中起着至关重要的作用, 活性氧与细胞机制之间的失衡可能导致氧化应激的出现, 导致细胞死亡和组织损伤, 并引发神经退行性疾病, 活性氧对神经元构成重大威胁。抗氧化剂因具有清除活性氧的能力, 成为对抗 AD 的可行候选者[8] [9]。

2.3.1. 维生素 E

维生素 E 不仅具有强大的抗氧化能力, 而且还有神经保护、抗炎和降低胆固醇, 以及影响基因表达和可能导致的 AD 病理[10]。一份关于 AD 患者的荟萃分析报告显示, AD 患者血浆中维生素 E 水平降低

[11]。一项前瞻性研究分析了 140 名认知正常的参与者长达 8 年的跟踪调查数据, 结果表明血清维生素 E 水平较高的受试者发生认知损害的风险较低[12]。然而, 另有一项研究对 980 名未患 AD 的受试者平均随访 4 年, 结果表明摄入维生素 E 与 AD 的风险降低无关[13]。维生素 E 并不是对所有患者都具有同等的抗氧化作用。只有在那些维生素能降低血液谷胱甘肽氧化和血浆脂质氧化的人中, 它才能改善阿尔茨海默病。维生素 E 的悖论在于, 它对某些患者有效, 但对其他患者无效[14]。

2.3.2. 银杏叶提取物(*Ginkgo biloba* Extract, GBE)

GBE 同样具有抗氧化、抗炎和抗凋亡能力, 不仅如此, 还有保护线粒体功能障碍、淀粉样蛋白生成和 A β 聚集以及调节离子稳态和 tau 蛋白的磷酸化的功能[15]。Verma 等人证实, GBE 提高了海马和大脑皮层的谷胱甘肽水平和谷胱甘肽过氧化物酶活性, 同时降低了氧化型谷胱甘肽水平和谷胱甘肽 S-转移酶活性[16]。一项共纳入 117 名患者的为期 24 周的随机、安慰剂对照、双盲研究表明银杏叶提取物 761 和多奈哌齐在治疗轻中度阿尔茨海默病方面的疗效无统计学差异[17]。一项共 828 受试者的研究, 与仅服用 ChEIs 的患者相比, 接受联合治疗的患者在 12 个月的随访中简易精神状态检查量表评分有显著差异, 结果表明, GBE 可能为已经接受 ChEIs 治疗的 AD 患者提供一些额外的认知益处[18]。银杏叶提取物与包括 ChEIs 在内的经典抗 AD 药物的联合应用可能是提高 AD 治疗效果的一种途径。

2.4. 抗精神病药

由于约 30%~50% 的 AD 患者伴有抑郁、焦虑等神经精神症状, 一些抗精神病药物也常作为 AD 患者的伴随用药[19]。对于具有攻击性或伴有严重幻觉的患者, 通常会开抗精神病药物。传统的抗精神病药物如氟哌啶醇会引起严重的锥体外系症状损害和镇静。因此, 可能会发生跌倒、跌倒相关骨折和认知功能恶化。非典型抗精神病药物有较少的锥体外系症状副作用, 可能是首选的短期管理行为。然而, 老年非典型抗精神病药物使用者患痴呆的中风和死亡风险增加是一个值得关注的问题[20] [21]。一项回顾性研究显示: 与对照组相比, 在开奥氮平和利培酮的患者中发现了显著的死亡风险[22]。但在一项 18 个月的队列研究中, 我们发现长期服用抗精神病药物的中国老年患者的死亡率没有增加[23]。总之, 在老年患者中, 任何给药都可能既有帮助也有伤害, 必须在已知疗效的情况下考虑药物的安全性, 谨慎使用抗精神病药物 [21]。

地氯雷他定

5-羟色胺 2A 受体(5HT_{2A}R)是 5-羟色胺受体家族中 5HT₂ 受体的一种亚型, 其拮抗剂已在临床上作为抗精神病药物用于缓解精神病。临床一线抗过敏药物地氯雷他定为 5HT_{2A}R 的选择性拮抗剂, 有效地改善了 AD 的病理。通过促进小胶质细胞 A β 的吞噬和降解来减少淀粉样斑块的沉积, 还能抑制神经炎症, 研究表明 5HT_{2A}R 拮抗剂在治疗 AD 方面具有很大前景并强调了地氯雷他定在治疗该疾病的潜力[1]。

2.5. 免疫治疗

一般来说, 针对可溶性 A β 的抗体药物可能只在 AD 进展的早期阶段发挥作用, 最好是在因突触功能或认知障碍而出现明显影响之前使用, 以提高抗体药物的治疗效果。目前, 药物不可能逆转患者的脑损伤或认知障碍, 因此, 对有症状的 AD 患者可能没有明显效果[24]。

阿杜那单抗(Aducanumab ADU)——FDA 批准用于治疗早期阿尔兹海默病的单克隆抗体

ADU 主要与 A β 淀粉样蛋白聚集物(可溶性和不溶性)结合, 它是一种重组人 IgG1 抗体, 这将标志着药物开发领域的一个转折点, 因为自 2003 年以来, 还没有任何药物被批准用于治疗 AD [25]。在早期阿尔兹海默病中的第三阶段研究中, 接受大剂量 ADU 的患者在调整后的平均临床痴呆症评分中显示出 22%

的改善,照顾者的痛苦减少了 84%。通过日常生活功能量表和神经精神病学问卷的评估显示,与安慰剂组相比,功能衰退减缓了 40%,行为变化比基线分数减少了 87%。

2.6. 干细胞治疗

基于干细胞的治疗是治疗各种疾病的一种很有前途的方法,包括神经退行性疾病[26]。干细胞治疗通过原位移植或再生丢失的神经元来重建中枢神经系统的完整性,缓解 AD 患者认知功能的恶化。人体产生的四种干细胞是:胚胎干细胞、诱导多能干细胞、间充质干细胞和神经干细胞。这些细胞具有独特的特性,具有以不同方式用于干细胞治疗领域的潜力[2]。在一项研究中,将新生大鼠海马区的神经干细胞移植到 AD 大鼠体内后,产生新的胆碱能神经元,大鼠智力得到改善。骨髓间充质干细胞可能成为治疗干细胞治疗的潜在策略。骨髓间充质干细胞具有跨越血脑屏障(BBB)的能力,并具有向损伤脑组织高效迁移的能力。但是,干细胞治疗可能存在伦理问题,不受控制的细胞发育和肿瘤形成的风险以及免疫原性排斥的风险[27]。

2.7. 纳米生物技术

目前纳米技术的进展显示了克服递送活性候选药物的局限性的前景。通过减缓活性分子在血脑屏障的渗透,纳米药物传递系统显示了靶向各种治疗位点和蛋白质的潜力,从而提高了它们的生物利用度。近年来,广泛的纳米载体,如乳剂、聚合物、金属基载体、脂质载体、碳纳米管、固体脂质载体等进行了修饰,以制备缓释和增强疗效的有效治疗药物[28]。

纳米颗粒

血脑屏障是一种非常特殊和选择性的半渗透单元,它将大脑与血液循环分离,所以药物要穿过这道屏障进入大脑是相当艰巨的。纳米颗粒有助于药理学分子通过血脑屏障的有效运输,从而显著增加药物作用,使得药物的代谢和效果得到改善;纳米颗粒通过促进位点定向延长药物释放和作用,降低毒性,提高生物利用度,与正常用药相比,这最终会提高神经保护效率。在基于纳米技术的高效诊断和治疗神经退行性疾病方面具有巨大的潜力,目前正在进行大量的研究以便将这项技术从实验室带到床边,需要适当处理与纳米颗粒相关的药代动力学、代谢和毒性等几个重要特征,因此这一领域还需要更多的临床研究[29]。

3. 非药物治疗

除药物治疗外,对 AD 患者进行非药物治疗以提高患者和照顾者的生活质量也同样重要[30]。

3.1. 音乐疗法

音乐治疗是一种心理、社会、行为和创造性干预,专业的治疗师利用音乐制作和语言来支持和增强患者的情感表达、自我意识以及与他人联系和沟通的能力[31]。音乐治疗可以是接受性的,例如听音乐,也可以是参与性的,例如演奏乐器或唱歌[31][32]。个性化治疗很重要,科技进步使音乐治疗的个性化变得更加容易;痴呆症护理单位能够以相对较低的成本在便携式媒体播放器上提供个性化 CD 或音乐播放列表[32]。通过降低皮质醇水平对情绪表达、人际关系和非认知症状的积极影响,从而减少老年痴呆症患者的焦虑、抑郁症状,并在较小程度上减少攻击性等行为症状[33]。

3.2. 运动疗法

2020 年世界卫生组织提议:老年人至少需要 1 周有 3 天运动,各种中强度甚至更高的多类型、多成分活动,以增强功能能力。运动作为一种温和的应激源,通过减少氧化损伤和改善抗氧化防御系统,改

善与年龄相关的损伤及线粒体功能,并诱导氧化还原重塑[34]。对啮齿动物的研究一直表明,运动和认知能力的下降可以通过定期的体育活动来延缓或逆转[35]。对运动结果的荟萃分析表明,耐力、力量训练可以改善老年人的身体和认知功能,当有机会参与运动康复项目时,认知受损的人与认知完好的人一样受益[36]。

3.3. 针灸疗法

针灸已被公认为中医的重要治疗手段,同时也被世界公认为一种补充和替代疗法,中国长期以来一直使用针灸治疗神经系统疾病,包括AD、帕金森病、卒中后和睡眠障碍,在临床实践中,针灸治疗已被证实可以改善AD的进展,针刺治疗AD的分子机制是针刺下调A β 积累、减轻神经炎症、减少神经元凋亡、改善线粒体活动、增强突触可塑性、降低tau蛋白磷酸化水平等[37]。

3.4. 回忆疗法

回忆是一种心理社会干预[38]。每一位AD患者都会有自己不想忘记的人生片段,但是由于疾病,不得不忘记那些曾经。回忆疗法侧重于帮助AD患者从生活中重温积极的过去经历,回忆可以带来积极的心理健康,增强自尊,提高沟通技巧。它也有助于为死亡做准备,增加人与人之间的互动,为未来做准备,并评估过去的生活,证据表明,如果有效使用,它可以帮助个人保持自我价值感、身份感和个性[38]。回忆疗法是一种非药理学的护理方法,在AD实践中得到支持,由医疗保健专业人员充当促进者,帮助人们回忆过去的经历,这些经历可能与他们的生活、工作、亲人等有关,通常在具体提示的帮助下,包括相册、家庭和熟悉的物件、乐曲和保存的录音等,尽量让家庭照顾者越来越多地参与到回忆疗法中[39]。

3.5. 艺术疗法

艺术治疗可以成为进展性AD患者的可靠伴侣,作为一般治疗措施的辅助手段[40]。还被用作一种治疗形式,不仅可以纠正AD患者的残疾,还可以激发患者的能力[41]。艺术疗法的优势在于改善认知功能,包括信息处理、视觉空间注意和情景记忆,并且通过刺激视觉皮层增强和鼓励患者的剩余能力,此外,它可以为患者以及护理者提供一个自我表达的机会,使他们能够描述自己的想法和情绪。这些疗法的接受者还可以通过绘画、绘画和其他创造性项目来分享记忆[33]。

4. 结论

AD是最常见的痴呆症,是医学和社会领域的一个重要问题,影响到被诊断者、其亲属和社会。尽管人们努力治疗这种神经认知障碍,但目前没有可以有效治愈的方法,尚有的治疗手段只能减缓AD的发展。就目前来看,单一的药物靶点可能不足以针对AD的治疗,多功能药物的研究可能是一个更好的策略。现在较好的治疗方案是综合、个体化的治疗,加上完善的护理,有可能减轻症状,延缓疾病的发生发展。AD的危险因素很多来自不健康的生活方式和慢性疾病,是可以通过运动、营养、改变生活方式等早期干预延缓发病的。

参考文献

- [1] Lu, J., Zhang, C., Lv, J., *et al.* (2021) Antiallergic Drug Desloratadine as a Selective Antagonist of 5HT_{2A} Receptor Ameliorates Pathology of Alzheimer's Disease Model Mice by Improving Microglial Dysfunction. *Aging Cell*, **20**, e13286. <https://doi.org/10.1111/ace1.13286>
- [2] Srivastava, S., Ahmad, R. and Khare, S.K. (2021) Alzheimer's Disease and Its Treatment by Different Approaches: A Review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **216**, Article ID: 113320. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113320>

- [3] Chu, L.W. (2012) Alzheimer's Disease: Early Diagnosis and Treatment. *Hong Kong Medical Journal*, **18**, 228-237.
- [4] Birks, J. (2006) Cholinesterase Inhibitors for Alzheimer's Disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 1, CD005593. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005593>
- [5] Hansen, R.A., Gartlehner, G., Webb, A.P., *et al.* (2008) Efficacy and Safety of Donepezil, Galantamine, and Rivastigmine for the Treatment of Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Interventions in Aging*, **3**, 211-225.
- [6] Qaseem, A., Snow, V., Cross, J.T., *et al.* (2008) Current Pharmacologic Treatment of Dementia: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Annals of Internal Medicine*, **148**, 370-378. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-148-5-200803040-00008>
- [7] Stazi, M. and Wirths, O. (2021) Chronic Memantine Treatment Ameliorates Behavioral Deficits, Neuron Loss, and Impaired Neurogenesis in a Model of Alzheimer's Disease. *Molecular Neurobiology*, **58**, 204-216. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02120-z>
- [8] Irshad, M. and Chaudhuri, P.S. (2002) Oxidant-Antioxidant System: Role and Significance in Human Body. *Indian Journal of Experimental Biology*, **40**, 1233-1239.
- [9] Nair, S., Rocha-Ferreira, E., Fleiss, B., *et al.* (2021) Neuroprotection Offered by Mesenchymal Stem Cells in Perinatal brain Injury: Role of Mitochondria, Inflammation, and Reactive Oxygen Species. *Journal of Neurochemistry*, **158**, 59-73. <https://doi.org/10.1111/jnc.15267>
- [10] Jiang, Q. (2014) Natural Forms of Vitamin E: Metabolism, Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities and the Role in Disease Prevention and Therapy. *Free Radical Biology & Medicine*, **72**, 76-90. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.03.035>
- [11] La Fata, G., Weber, P. and Mohajeri, M.H. (2014) Effects of Vitamin E on Cognitive Performance during Ageing and in Alzheimer's Disease. *Nutrients*, **6**, 5453-5472. <https://doi.org/10.3390/nu6125453>
- [12] Mangialasche, F., Solomon, A., K reholt, I., *et al.* (2013) Serum Levels of Vitamin E Forms and Risk of Cognitive Impairment in a Finnish Cohort of Older Adults. *Experimental Gerontology*, **48**, 1428-1435. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2013.09.006>
- [13] Luchsinger, J.A., *et al.* (2003) Antioxidant Vitamin Intake and Risk of Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*, **60**, 203-208. <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/783735>
- [14] Lloret, A., Bad a, M.-C., Mora, N.J., *et al.* (2009) Vitamin E Paradox in Alzheimer's Disease: It Does Not Prevent Loss of Cognition and May Even Be Detrimental. *Journal of Alzheimer's Disease*, **17**, 143-149. <https://doi.org/10.3233/JAD-2009-1033>
- [15] Singh, S.K., Srivastav, S., Castellani, R.J., *et al.* (2019) Neuroprotective and Antioxidant Effect of Ginkgo Biloba Extract against AD and Other Neurological Disorders. *Neurotherapeutics*, **16**, 666-674. <https://doi.org/10.1007/s13311-019-00767-8>
- [16] Verma, S., Ranawat, P., Sharma, N., *et al.* (2019) Ginkgo Biloba Attenuates Aluminum Lactate-Induced Neurotoxicity in Reproductive Senescent Female Rats: Behavioral, Biochemical, and Histopathological Study. *Environmental Science and Pollution Research*, **26**, 27148-27167. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-05743-5>
- [17] Mazza, M., Capuano, A., Bria, P., *et al.* (2006) Ginkgo Biloba and Donepezil: A Comparison in the Treatment of Alzheimer's Dementia in a Randomized Placebo-Controlled Double-Blind Study. *European Journal of Neurology*, **13**, 981-985. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01409.x>
- [18] Canevelli, M., Adali, N., Kelaiditi, E., *et al.* (2014) Effects of Ginkgo Biloba Supplementation in Alzheimer's Disease Patients Receiving Cholinesterase Inhibitors: Data from the ICTUS Study. *Phytomedicine*, **21**, 888-892. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2014.01.003>
- [19] Wilkins, T.L. and Sambamoorthi, U. (2011) Antidepressant Use, Depression, Lifestyle Factors, and New-Onset Diabetes. *International Clinical Psychopharmacology*, **26**, 159-168. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e328342ce31>
- [20] Carson, S., McDonagh, M.S. and Peterson, K. (2006) A Systematic Review of the Efficacy and Safety of Atypical Antipsychotics in Patients with Psychological and Behavioral Symptoms of Dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*, **54**, 354-361. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.00566.x>
- [21] Schneider, L.S., Dagerman, K.S. and Insel, P. (2005) Risk of Death with Atypical Antipsychotic Drug Treatment for Dementia: Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *JAMA*, **294**, 1934-1943. <https://doi.org/10.1001/jama.294.15.1934>
- [22] Phiri, P., Engelthaler, T., Carr, H., *et al.* (2022) Associated Mortality Risk of Atypical Antipsychotic Medication in Individuals with Dementia. *World Journal of Psychiatry*, **12**, 298. <https://doi.org/10.5498/wjp.v12.i2.298>
- [23] Chan, T.-C., Luk, J.K.-H., Shea, Y.-F., *et al.* (2011) Continuous Use of Antipsychotics and Its Association with Mortality and Hospitalization in Institutionalized Chinese Older Adults: An 18-Month Prospective Cohort Study. *International Psychogeriatrics*, **23**, 1640-1648. <https://doi.org/10.1017/S104161021100175X>

- [24] Ji, W., Gong, B., Jin, H., *et al.* (2021) Recent Progress towards Vaccines and Antibody-Based Therapies against Alzheimer's Disease. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, **21**, 3062-3072. <https://doi.org/10.2174/1389557521666210805110920>
- [25] Decourt, B., Boumelhem, F., Pope, E.D., *et al.* (2021) Critical Appraisal of Amyloid Lowering Agents in AD. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, **21**, 39. <https://doi.org/10.1007/s11910-021-01125-y>
- [26] Bang, O.Y. and Kim, J.-E. (2022) Stem Cell-Derived Extracellular Vesicle Therapy for Acute Brain Insults and Neurodegenerative Diseases. *BMB Reports*, **55**, 20-29. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2022.55.1.162>
- [27] Acharya, M.M., Christie, L.-A., Lan, M.L., *et al.* (2009) Rescue of Radiation-Induced Cognitive Impairment through Cranial Transplantation of Human Embryonic Stem Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **106**, 19150-19155. <https://doi.org/10.1073/pnas.0909293106>
- [28] Zhang, L., Zhao, P., Yue, C., *et al.* (2019) Sustained Release of Bioactive Hydrogen by Pd Hydride Nanoparticles Overcomes Alzheimer's Disease. *Biomaterials*, **197**, 393-404. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.01.037>
- [29] Cano, A., Turowski, P., Ettcheto, M., *et al.* (2021) Nanomedicine-Based Technologies and Novel Biomarkers for the Diagnosis and Treatment of Alzheimer's Disease: From Current to Future Challenges. *Journal of Nanobiotechnology*, **19**, 122. <https://doi.org/10.1186/s12951-021-00864-x>
- [30] Quail, Z., Carter, M.M., Wei, A., *et al.* (2020) Management of Cognitive Decline in Alzheimer's Disease Using a Non-Pharmacological Intervention Program: A Case Report. *Medicine*, **99**, e20128. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000020128>
- [31] Gold, K. (2014) But Does It Do Any Good? Measuring the Impact of Music Therapy on People with Advanced Dementia: (Innovative Practice). *Dementia*, **13**, 258-264. <https://doi.org/10.1177/1471301213494512>
- [32] Pavlicevic, M., Tsiris, G., Wood, S., *et al.* (2015) The "Ripple Effect": Towards Researching Improvisational Music Therapy in Dementia Care Homes. *Dementia*, **14**, 659-679. <https://doi.org/10.1177/1471301213514419>
- [33] Popa, L.-C., Manea, M.C., Velcea, D., *et al.* (2021) Impact of Alzheimer's Dementia on Caregivers and Quality Improvement through Art and Music Therapy. *Healthcare*, **9**, 698. <https://doi.org/10.3390/healthcare9060698>
- [34] Tung, B.T., Rodriguez-Bies, E., Thanh, H.N., *et al.* (2015) Organ and Tissue-Dependent Effect of Resveratrol and Exercise on Antioxidant Defenses of Old Mice. *Aging Clinical and Experimental Research*, **27**, 775-783. <https://doi.org/10.1007/s40520-015-0366-8>
- [35] Sampaio, A., Marques-Aleixo, I., Seabra, A., *et al.* (2021) Physical Exercise for Individuals with Dementia: Potential Benefits Perceived by Formal Caregivers. *BMC Geriatrics*, **21**, 6. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01938-5>
- [36] Heyn, P.C., Johnsons, K.E. and Kramer, A.F. (2008) Endurance and Strength Training Outcomes on Cognitively Impaired and Cognitively Intact Older Adults: A Meta-Analysis. *The Journal of Nutrition Health and Aging*, **12**, 401-409. <https://doi.org/10.1007/BF02982674>
- [37] Yin, W., Lv, G., Li, C., *et al.* (2021) Acupuncture Therapy for Alzheimer's Disease: The Effectiveness and Potential Mechanisms. *The Anatomical Record*, **304**, 2397-2411. <https://doi.org/10.1002/ar.24780>
- [38] Dempsey, L., Murphy, K., Cooney, A., *et al.* (2014) Reminiscence in Dementia: A Concept Analysis. *Dementia*, **13**, 176-192. <https://doi.org/10.1177/1471301212456277>
- [39] Mitchell, G. and Agnelli, J. (2015) Non-Pharmacological Approaches to Alleviate Distress in Dementia Care. *Nursing Standard*, **30**, 38-44. <https://doi.org/10.7748/ns.30.13.38.s45>
- [40] Deshmukh, S.R., Holmes, J. and Cardno, A. (2018) Art Therapy for People with Dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **9**, CD011073. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011073.pub2>
- [41] Rentz, D.M., Locascio, J.J., Becker, J.A., *et al.* (2009) Cognition, Reserve and Amyloid Deposition in Normal Aging. *Annals of Neurology*, **67**, 353-364. <https://doi.org/10.1002/ana.21904>