

基于Web of Science的阿尔茨海默症伴抑郁症状的文献计量学分析

向璐*, 马健, 杨超, 郭娟, 廖利平, 李金秀#

吉首大学医学院, 湖南 吉首

收稿日期: 2023年12月23日; 录用日期: 2024年1月16日; 发布日期: 2024年1月23日

摘要

目的: 分析近5年阿尔茨海默症(Alzheimer's disease)伴抑郁症状的研究现状和发展趋势, 为国内外相关研究提供参考。方法: 计算机检索Web of Science核心数据库, 纳入2018~2022年发表的有关AD伴抑郁症状的英文文献, 使用CiteSpace 6.1R6软件分别进行国家、机构、作者分析和关键词分析。结果: 共纳入2655篇文献, 美国的发文量最多, 其次是中国; 主要研究机构为高等院校; 代表作者是HERRMANN, 高频关键词有Alzheimer's disease、dementia、depression、mild cognitive impairment等。该领域包含18个关键词聚类结果, 演化路径可归纳为病理机制和影像学表现时期、危险因素和不良健康结局时期、干预治疗时期。结论: AD伴抑郁症状的研究热度逐年上升, 机构、研究者之间可进一步加强合作, 研究热点涉及AD伴抑郁症状的病理机制、危险因素、不良健康结局, AD伴抑郁症状的干预与治疗是未来的发展趋势。

关键词

阿尔茨海默症, 抑郁, 文献计量学, 可视化分析

Bibliometric Analysis of Alzheimer's Disease with Depressive Symptoms Based on Web of Science

Lu Xiang*, Jian Ma, Chao Yang, Juan Guo, Liping Liao, Jinxiu Li#

School of Medicine, Jishou University, Jishou Hunan

Received: Dec. 23rd, 2023; accepted: Jan. 16th, 2024; published: Jan. 23rd, 2024

*第一作者。

#通讯作者

文章引用: 向璐, 马健, 杨超, 郭娟, 廖利平, 李金秀. 基于 Web of Science 的阿尔茨海默症伴抑郁症状的文献计量学分析[J]. 临床医学进展, 2024, 14(1): 1085-1093. DOI: 10.12677/acm.2024.141156

Abstract

Objective: To analyze the current research status and development trend of Alzheimer's disease (AD) with depressive symptoms in the past 5 years, and to provide reference for domestic and international related research. **Methods:** A computerized search of the Web of Science core database was performed to include English-language literature on AD with depressive symptoms published from 2018 to 2022, and the data were processed using CiteSpace 6.1R6 software, with country, institution, author analysis and keyword analysis performed separately. **Results:** A total of 2655 documents were included, The United States has the highest number of publications, followed by China; the main research institutions are institutions of higher learning; the representative author was HERRMANN, and the high-frequency keywords were Alzheimer's disease, dementia, depression, mild cognitive impairment, etc. The field contains 18 keyword clustering results, and the evolutionary path can be categorized into the period of pathological mechanisms and imaging manifestations, the period of risk factors and adverse health outcomes, and the period of intervention and treatment. **Conclusion:** The research fever of AD with depressive symptoms is increasing year by year, and the cooperation between institutions and researchers can be further strengthened, and the research hotspots involve the pathological mechanisms, related risk factors, and adverse health outcomes of AD with depressive symptoms; the intervention and treatment of AD with depressive symptoms are the future development trend.

Keywords

Alzheimer's Disease, Depressive, Bibliometrics, Visual Analysis

Copyright © 2024 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

阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD), 是全球发病率最高的痴呆症类型, 会导致进行性记忆丧失、认知缺陷、行为改变和其他神经精神症状[1], 常因起病隐匿而易被忽视。据统计, 目前我国 60 岁及以上 AD 患者已达 983 万, 在痴呆症中占比 65.2%, 且发病率持续上升[2]。抑郁症状主要表现为对事物的兴趣降低、缺乏主动性、活动减少, AD 患者抑郁发生率可达 60% [3]。抑郁症状不仅会加重 AD 患者的认知衰退和日常活动障碍, 还会降低患者的生活质量、加重照顾者的照顾负担, 使患者得不到预期医疗效果 [3] [4] [5]。因此, 分析 AD 伴抑郁症状患者的研究热点对于深入开展该人群的研究具有重要意义。本研究以 CiteSpace 的可视化分析为基础, 对近 5 年 AD 伴抑郁症状的文献进行回顾性分析, 了解 AD 伴抑郁症状的研究现状, 深入探究研究热点和发展趋势, 旨在为 AD 伴抑郁症状领域未来的发展提供借鉴。

2. 资料与方法

2.1. 数据来源与检索策略

以 Web of science 为数据源, 选择“Science Citation Index Expanded”引文索引, 为确保检索结果全面准确, 多次预检验后确定检索式为(TS = (Alzheimer's disease OR senile dementia OR presenile dementia)) AND TS = (depression OR depressive symptoms), 文献发表时间从 2018-01-01 至 2022-12-31。

2.2. 纳入标准与排除标准

纳入标准：① 与 AD 伴抑郁症状相关的期刊论文；② 语种为英文；③ 全文收录于 Web of Science 核心数据库。排除标准：① 会议摘要、社论材料、病例报告、书刊篇章等；② 信息不全的文献；③ 重复发表文献；④ 与研究主题无关的文献。

2.3. 数据处理

将所有文献以纯文本格式导出，并在 CiteSpace 6.1R6 软件中进行格式转化。时间段选择为 2018 年 1 月~2022 年 12 月，时间切片为 1 年，根据需要调整阈值，图谱裁剪的修正算法为修剪切片网络，分别以作者，机构，国家和关键词为节点进行知识图谱绘制与可视化分析。

3. 结果

3.1. 文献一般情况与国家发文量

本研究共纳入 2655 篇文献。2018~2022 年，AD 伴抑郁症状领域发文量分别为 431、463、523、649、589 篇。共有 95 个国家在该领域发表论文，发文量前 10 位的国家分别为美国(823 篇)、中国(463 篇)、英国(226 篇)、意大利(175 篇)、加拿大(169 篇)、德国(161 篇)、西班牙(145 篇)、法国(133 篇)、澳大利亚(132 篇)、日本(110 篇)。

3.2. 研究机构分布

对研究机构进行可视化分析得到 299 个节点和 629 条连线，网络密度为 0.0141。2018~2022 年，共有 298 所机构在该领域发表了相关文献，发文量前 10 的机构见表 1。发文量最多的是多伦多大学(62 篇)，2019 年该校发文 14 篇，年发文量增长最快。首都医科大学作为我国研究机构位列第 7，共发表了 34 篇文章。

Table 1. Top 10 institutions in the field of Alzheimer's patients with depressive symptoms

表 1. 阿尔茨海默症患者伴抑郁症状领域发文量前 10 的机构

序号	机构	所属国家	发文量(篇)
1	University of Toronto (多伦多大学)	加拿大	62
2	Harvard Medical School (哈佛医学院)	美国	59
3	University of California, San Francisco (加利福尼亚大学旧金山分校)	美国	52
4	King's College London (伦敦国王学院)	英国	44
5	University College London (伦敦大学学院)	英国	42
6	University of Melbourne (墨尔本大学)	澳大利亚	39
7	Capital Medical University (首都医科大学)	中国	34
8	University of California, Los Angeles (加利福尼亚大学洛杉矶分校)	美国	31
9	University of Columbia (哥伦比亚大学)	加拿大	31
10	Karolinska Institute (卡罗林斯卡学院)	瑞典	28

3.3. 发文作者分析

对发文作者进行可视化分析得到 301 个节点和 558 条连线，网络密度为 0.0124。2018~2022 年，共有

301 位作者在 AD 伴抑郁症状领域发表了相关文献，最具代表性的作者是 HERRMANN，其次是 BENNETT 和 ISMAIL。根据普莱斯定律[6]可算出，发文量 ≥ 4 的作者为该领域的杰出研究者，共 84 位，见图 1，并在一定程度上形成了以 HERRMANN、CLARE、SCHELTHENS、FISCHER 等为中心的部分研究团队。



Figure 1. Author of distinguished research in the field of Alzheimer’s with depressive symptoms
图 1. 阿尔茨海默症伴抑郁症状领域杰出研究作者图

3.4. 关键词分析

3.4.1. 关键词共现分析

关键词为文章内容的高度凝练，可反映该领域的研究热点，关键词出现频次越高，说明该研究点越受关注。该领域包含 301 个关键词，频次 ≥ 200 的共 12 个，见表 2。中介中心性可表明网络中经过该节点的最短路径的数量。中介中心度越大表示该关键词与其他关键词之间的关联越多，属于研究领域的核心[7]。

Table 2. High frequency keywords and central statistics of Alzheimer’s disease with depressive symptoms
表 2. 阿尔茨海默症伴抑郁症状领域高频关键词及中心性统计

序号	关键词	频次	中心性
1	Alzheimer’s disease (阿尔茨海默症)	1512	0.88
2	Dementia (痴呆)	609	0.14
3	Depression (抑郁)	582	0.08
4	Mild cognitive impairment (轻度认知障碍)	417	0.03
5	Risk (风险)	256	0.02
6	Older adult (老年人)	234	0.03

续表

7	Parkinson's disease (帕金森病)	230	0.03
8	Neuropsychiatric symptom (神经精神症状)	228	0.04
9	Prevalence (患病率)	213	0.04
10	Cognitive impairment (认知损害)	210	0.04
11	Association (关联)	208	0.01
12	Impairment (损害)	204	0.02

3.4.2. 关键词聚类分析

聚类分析是按照关键词间距离的亲疏程度将其自动分类，对关键词聚类分析可以发现该领域的研究热点与前沿。根据对数似然率算法得到的知识图谱包含 383 个节点和 448 条连线，密度为 0.0061，获得 18 个聚类，见图 2。聚类结果可分 5 类：聚类#1、#6、#10、#15、#17 代表病理机制和神经影像学；聚类#7、#8、#9、#12 代表不良健康结局；聚类#2、#4、#5、#13、#14 代表危险因素；聚类#0、#3、#11 代表认知功能与生活质量。聚类#16 代表主要研究机构为国家研究院。

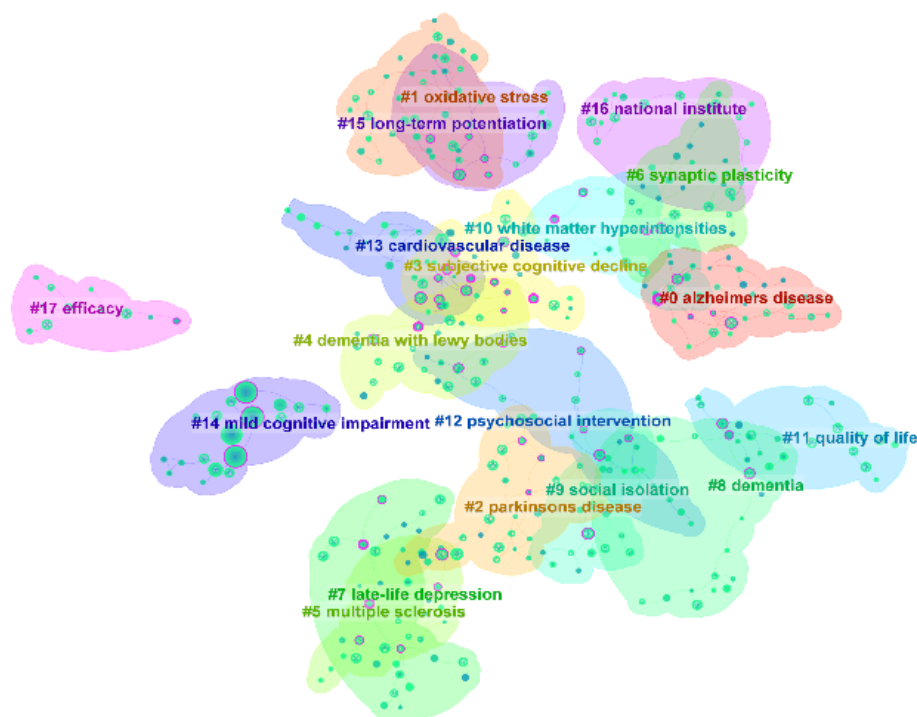


Figure 2. Keywords cluster map of Alzheimer's disease with depressive symptoms

图 2. 阿尔茨海默症伴抑郁症状领域关键词聚类图

3.4.3. 关键词时间线演变

在关键词聚类图的基础上获得时间线图，见图 3。可将伴抑郁症阿尔茨海默症患者的研究归纳为 2 个时期，分别为：(1) 2018~2020 年，此阶段 AD 伴抑郁症状领域研究主要关注其发病机制和神经影像学。(2) 2021~2022 年，此阶段该领域主要关注其可能产生的不良健康结局和干预措施。

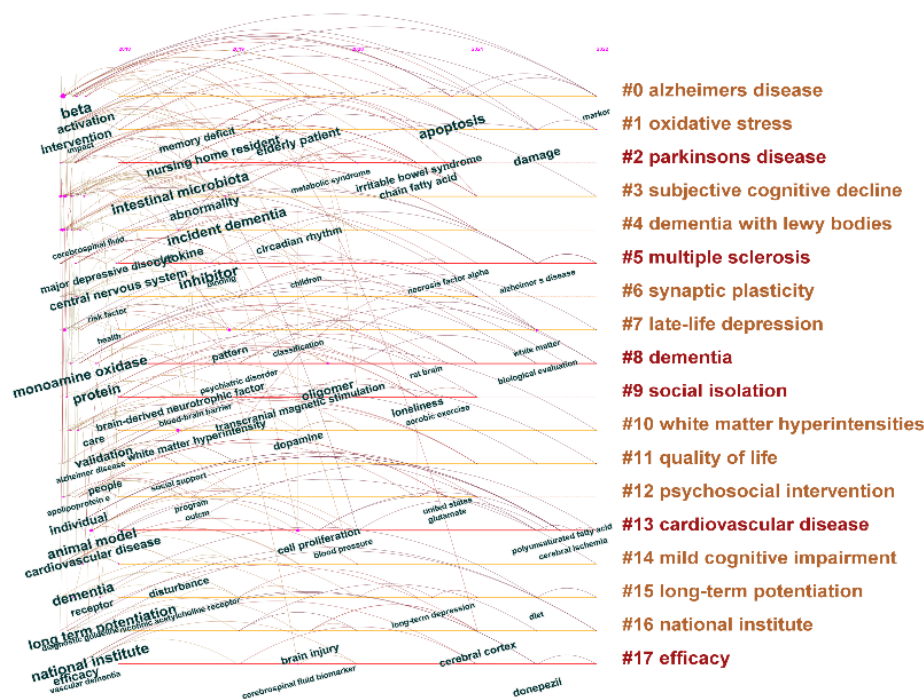


Figure 3. Time line distribution of Alzheimer's disease with depressive symptoms
 图 3. 阿尔茨海默症伴抑郁症状领域关键词时间线分布

4. 讨论

4.1. 研究现状

AD 伴抑郁症状领域的发文量在 2022 年稍有回落，但总体呈现平稳增长的趋势。美国在该领域发表论文数量最多，HERRMANN 为 AD 伴抑郁症状领域的代表学者，他主要关注 AD 晚年情感障碍、行为障碍和认知的药物治疗[8]。该领域的研究作者及机构主要集中在高校，且在一定范围内形成了部分合作团队，哈佛医学院分别与 52 所机构存在合作，合作网络最为庞大。伦敦国王学院与 45 所研究机构有合作，该校在机构合作中起到的桥梁作用最大。虽然形成了部分研究团队，但大多数研究者、机构之间的合作较分散，提示应进一步加强合作，扩大合作范围，以拓展该领域研究的广度和深度。

4.2. 研究热点

根据高频关键词共现及聚类分析可将 AD 伴抑郁症状领域的研究热点归纳为 3 个方面。

4.2.1. 病理机制及影像学表现

AD 和抑郁症的发病机制尚不完全清楚，但遗传因素在两者中都有一定作用[9]，有抑郁症或 AD 家族史的人患病风险比正常人群更高，且伴抑郁症状的 AD 患者往往会表现出更严重的淀粉样 β 蛋白沉积、5-羟色胺受体和 5-羟色胺转运蛋白结合的丧失[10]、氧化应激和胆碱能系统功能障碍[11] [12]。此外，近年来研究者们还提出了如单胺能和谷氨酸能传递改变、神经可塑性缺陷、海马体萎缩等发病机制[13] [14] [15]。神经影像学方面，脑成像标记检查能发现 AD 伴抑郁患者大脑皮质 - 皮质下网络的结构性损伤[16]，功能成像主要显示出额叶和颞叶区域的异常[17]。

4.2.2. 相关危险因素

近期抑郁史、心脑血管疾病等是 AD 患者认知功能下降的主要危险因素[18]。AD 与抑郁之间存在交互

作用,即抑郁的老年人更易发生 AD,反之 AD 也会加重抑郁的症状,并形成恶性循环[5]。DOYOUNG 在一项长达 13 年半的研究中[19],随访调查了美国各地记忆诊所认知正常的老年人,直到他们被首次诊断为 AD,结果显示,在 10,739 人中,有 652 人在随访 55.3 个月出现了 AD,其中有近期抑郁症的老年人发生 AD 的风险更高。此外,心脑血管疾病会引起血管壁变化,导致灌注不足、缺血和脑缺氧,从而加速 AD 的发展。研究表明约 6%~47%的痴呆患者会同时发生心脑血管疾病[13]。此外丧偶、肥胖、苯二氮卓类药物、 β 受体阻滞剂及长期使用多巴胺激动剂也增加了 AD 患者的抑郁症状发展为抑郁症的可能[20] [21] [22]。

4.2.3. 可能的不良健康结局

AD 患者在面对外界刺激时的调节能力和反应弹性显著下降,这种变化会引起患者的多巴胺和去甲肾上腺素分泌减少、抑制性神经递质谷氨酸分泌增加[23] [24],造成疾病进展加速。此外,伴抑郁症状的 AD 患者由于自理能力严重下降和交流减少,往往遭受更严重的社会孤立和歧视。AD 患者较高水平的抑郁也将增加患者的自杀意念和企图[25]。此外,睡眠质量变差[26],照顾者压力和护理成本增加、活动能力受损、生活质量降低等都是 AD 伴抑郁症状可能产生的不良健康结局。

4.3. 研究前沿与发展趋势

对关键词时间线图综合分析可将研究前沿和发展趋势总结为两方面。

4.3.1. 药物治疗

目前尚无专门针对 AD 患者抑郁症状的治疗药物。传统抗抑郁药物能否用于 AD 患者的抗抑郁治疗,药物副作用及治疗安全性是学者们持续关注的方面。选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)可能可作为药物治疗 AD 患者抑郁症的首选[27],相比其他抗抑郁药物,SSRIs 的副作用较少,安全性高[28]。但目前也有部分研究认为 SSRIs 的治疗效果并不明显,在一项随机对照试验中,舍曲林、米氮平对改善 AD 患者的抑郁症状与安慰剂相比并无明显差异[29]。在 AD 患者中使用 SSRIs、三环类抗抑郁药或单胺氧化酶抑制剂时都有可能加重认知损害,因此应针对个体情况谨慎使用。未来研究可在现有部分研究的基础上,对药物治疗进行最佳证据的总结。

4.3.2. 非药物干预

现有针对 AD 患者抑郁症状的干预多集中在运动干预、心理干预、物理疗法等方面。运动锻炼能调节和重塑大脑的组织功能,定期系统的锻炼可有效改善患者的认知水平和行为症状,也能有效改善抑郁症状[30]。心理干预如回忆疗法、刺激疗法等也能在一定程度上改善 AD 患者的抑郁症状。经颅磁刺激(TMS)作为一种物理疗法,广泛用于临床精神病、神经疾病及康复领域[31],具有无痛无创,简便易操作的优点,被认为是治疗 AD 患者抑郁较理想的方法。但目前各证据的质量各不相同,干预效果受干预频次、周期、环境等多因素影响,对不同场景下干预措施的适用性、有效性是该领域未来值得探索的方向。

5. 小结与展望

本研究利用 CiteSpace 对近 5 年 AD 伴抑郁症状领域的研究现状、热点、演化路径、发展趋势等进行了知识图谱的绘制与分析,可发现该领域的研究热度逐年上升,研究机构、研究者之间可进一步加强合作,AD 伴抑郁症状的病理机制与影像学表现、危险因素、不良健康结局是该领域的研究热点,AD 伴抑郁症状的药物治疗与非药物干预是该领域未来的发展趋势。中年晚期的抑郁症状,可能是 AD 早期阶段的一个进展指标,如果能进一步了解抑郁与认知的关系,就能为痴呆症筛查提供新的切入口。本研究仅检索了 Web of Science 核心数据库,可能存在文献纳入不全的局限性,后续研究可在纳入国内外其他数据库的基础上对该领域的研究进行更全面深入的分析。

基金项目

2021 年湖南省社科基金项目, 编号: 21YBA129; 吉首大学校级课题项目, 编号: Jdy22080。

参考文献

- [1] Scheltens, P., De Strooper, B., Kivipelto, M., *et al.* (2021) Alzheimer's Disease. *The Lancet*, **397**, 1577-1590. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4)
- [2] Ren, R., Qi, J., Lin, S., *et al.* (2022) The China Alzheimer Report 2022. *General Psychiatry*, **35**, e100751. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2022-100751>
- [3] 杨芙蓉, 凌格, 朱满旭, 等. 中医理论探析老年期痴呆与抑郁症的相关性[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(3): 1307-1310.
- [4] 邓泽南, 马秋平, 吴彬, 等. 阿尔茨海默病患者情绪障碍管理的最佳证据总结[J]. 中华护理杂志, 2021, 56(11): 1714-1720.
- [5] Kim, H., Jeong, W., Kwon, J., *et al.* (2021) Association between Depression and the Risk of Alzheimer's Disease Using the Korean National Health Insurance Service-Elderly Cohort. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 22591. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02201-6>
- [6] 普赖斯, D., 张季娅. 洛特卡定律与普赖斯定律[J]. 科学学与科学技术管理, 1984(9): 17-22.
- [7] Chen, C. (2004) Searching for Intellectual Turning Points: Progressive Knowledge Domain Visualization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **101**, 5303-5310. <https://doi.org/10.1073/pnas.0307513100>
- [8] Mintzer, J., Lanctôt, K.L., Scherer, R.W., *et al.* (2021) Effect of Methylphenidate on Apathy in Patients with Alzheimer Disease: The ADMET 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*, **78**, 1324-1332. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.3356>
- [9] Harerimana, N.V., Liu, Y., Gerasimov, E.S., *et al.* (2022) Genetic Evidence Supporting a Causal Role of Depression in Alzheimer's Disease. *Biological Psychiatry*, **92**, 25-33. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.11.025>
- [10] Holmes, C., Arranz, M., Collier, D., *et al.* (2003) Depression in Alzheimer's Disease: The Effect of Serotonin Receptor Gene Variation. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, **119B**, 40-43. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.10068>
- [11] Luca, M., Di Mauro, M., Di Mauro, M., *et al.* (2019) Gut Microbiota in Alzheimer's Disease, Depression, and Type 2 Diabetes Mellitus: The Role of Oxidative Stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2019**, Article ID: 4730539. <https://doi.org/10.1155/2019/4730539>
- [12] Lin, L., Zheng, L.J. and Zhang, L.J. (2018) Neuroinflammation, Gut Microbiome, and Alzheimer's Disease. *Molecular Neurobiology*, **55**, 8243-8250. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-0983-2>
- [13] Silva, M.V.F., Loures, C.M.G., Alves, L.C.V., *et al.* (2019) Alzheimer's Disease: Risk Factors and Potentially Protective Measures. *Journal of Biomedical Science*, **26**, Article No. 33. <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0524-y>
- [14] Muntsant, A. and Giménez-Llort, L. (2022) Crosstalk of Alzheimer's Disease-Phenotype, HPA Axis, Splenic Oxidative Stress and Frailty in Late-Stages of Dementia, with Special Concerns on the Effects of Social Isolation: A Translational Neuroscience Approach. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **14**, Article 969381. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.969381>
- [15] Dolotov, O.V., Inozemtseva, L.S., Myasoedov, N.F., *et al.* (2022) Stress-Induced Depression and Alzheimer's Disease: Focus on Astrocytes. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 4999. <https://doi.org/10.3390/ijms23094999>
- [16] Wenzler, S., *et al.* (2017) Integrated Biomarkers for Depression in Alzheimer's Disease: A Critical Review. *Current Alzheimer Research*, **14**, 441-452. <https://doi.org/10.2174/1567205013666160603011256>
- [17] Galts, C.P.C., Bettio, L.E.B., Jewett, D.C., *et al.* (2019) Depression in Neurodegenerative Diseases: Common Mechanisms and Current Treatment Options. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **102**, 56-84. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.04.002>
- [18] Leszek, J., Mikhaylenko, E.V., Belousov, D.M., *et al.* (2021) The Links between Cardiovascular Diseases and Alzheimer's Disease. *Current Neuropharmacology*, **19**, 152-169. <https://doi.org/10.2174/18756190MTA4dNjE52>
- [19] Kim, D., Wang, R., Kiss, A., *et al.* (2021) Depression and Increased Risk of Alzheimer's Dementia: Longitudinal Analyses of Modifiable Risk and Sex-Related Factors. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, **29**, 917-926. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.12.031>

-
- [20] Schliep, K.C., Barbeau, W.A., Lynch, K.E., *et al.* (2022) Overall and Sex-Specific Risk Factors for Subjective Cognitive Decline: Findings from the 2015-2018 Behavioral Risk Factor Surveillance System Survey. *Biology of Sex Differences*, **13**, Article No. 16. <https://doi.org/10.1186/s13293-022-00425-3>
- [21] Billioti de Gage, S., Moride, Y., Ducruet, T., *et al.* (2014) Benzodiazepine Use and Risk of Alzheimer's Disease: Case-Control Study. *BMJ*, **349**, g5205. <https://doi.org/10.1136/bmj.g5205>
- [22] Jia, L., Du, Y., Chu, L., *et al.* (2020) Prevalence, Risk Factors, and Management of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Adults Aged 60 Years or Older in China: A Cross-Sectional Study. *The Lancet Public Health*, **5**, e661-e671. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30185-7](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30185-7)
- [23] Morgese, M.G. and Trabace, L. (2019) Monoaminergic System Modulation in Depression and Alzheimer's Disease: A New Standpoint? *Frontiers in Pharmacology*, **10**, Article 483. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00483>
- [24] Yan, Z. and Rein, B. (2022) Mechanisms of Synaptic Transmission Dysregulation in the Prefrontal Cortex: Pathophysiological Implications. *Molecular Psychiatry*, **27**, 445-465. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01092-3>
- [25] Kulak-Bejda, A., Bejda, G. and Waszkiewicz, N. (2021) Mental Disorders, Cognitive Impairment and the Risk of Suicide in Older Adults. *Frontiers in Psychiatry*, **12**, Article 695286. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.695286>
- [26] Winer, J.R., Deters, K.D., Kennedy, G., *et al.* (2021) Association of Short and Long Sleep Duration with Amyloid- β Burden and Cognition in Aging. *JAMA Neurology*, **78**, 1187-1196. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.2876>
- [27] Elsworth, R.J. and Aldred, S. (2019) Depression in Alzheimer's Disease: An Alternative Role for Selective Serotonin Reuptake Inhibitors? *Journal of Alzheimer's Disease*, **69**, 651-661. <https://doi.org/10.3233/JAD-180780>
- [28] Huang, M., Liang, Y., Chen, H., *et al.* (2018) The Role of Fluoxetine in Activating Wnt/ β -Catenin Signaling and Repressing β -Amyloid Production in an Alzheimer Mouse Model. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **10**, Article 164. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00164>
- [29] Banerjee, S., Hellier, J., Romeo, R., *et al.* (2013) Study of the Use of Antidepressants for Depression in Dementia: The HTA-SADD Trial—A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of the Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness of Sertraline and Mirtazapine. *Health Technology Assessment*, **17**, 1-166. <https://doi.org/10.3310/hta17070>
- [30] Luan, X., Tian, X., Zhang, H., *et al.* (2019) Exercise as a Prescription for Patients with Various Diseases. *Journal of Sport and Health Science*, **8**, 422-441. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2019.04.002>
- [31] Burke, M.J., Fried, P.J. and Pascual-Leone, A. (2019) Transcranial Magnetic Stimulation: Neurophysiological and Clinical Applications. *Handbook of Clinical Neurology*, **163**, 73-92. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804281-6.00005-7>