

·综述·

血管性认知障碍 Binswanger 型的多模态生物标志物研究进展

韩晓慧¹, 刘伟²

作者单位
1. 山东中医药大学
第一临床医学院
济南 250199
2. 山东中医药大学
济南 250199
收稿日期
2022-05-17
通讯作者
刘伟
lw_1369@163.com

摘要 血管性认知障碍的主要形式是脑小血管疾病,而 Binswanger 病是小血管疾病的一个子集。Binswanger 病有一系列特征,是一种谱系障碍,易与其他类型的血管性认知障碍或神经退行性疾病重叠。从临床、神经心理学、影像学、脑脊液研究中获得的多模态生物标记物有助于早期识别这一亚组,揭示其潜在的病理机制,指明未来的治疗方向。
关键词 血管性认知障碍;Binswanger;多模态生物标志物;炎症病理机制
中图分类号 R741;R741.02;R743 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20220451
本文引用格式:韩晓慧, 刘伟. 血管性认知障碍 Binswanger 型的多模态生物标志物研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2023, 18(5): 288-291.

Research Progress on Biomarkers in the Binswanger Type of Vascular Cognitive Impairment
HAN Xiao-hui¹, LIU Wei². 1. First Clinical Medical College of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250199, China; 2. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250199, China
Abstract Small vessel disease is the most common form of vascular cognitive impairment. Binswanger's disease is a type of small vessel disease characterized by a series of features that overlap with other types of vascular cognitive impairment or neurodegenerative diseases. Multimodal biomarkers markers obtained from clinical and neuropsychological testing, imaging techniques, and cerebrospinal fluid can help identify Binswanger's disease, reveal its underlying pathological mechanisms, and indicate future treatment directions.
Keywords vascular cognitive impairment; Binswanger; multimodal biomarkers; inflammatory pathological mechanisms

血管性认知功能障碍 (vascular cognitive impairment, VCI)是指由脑血管病的危险因素、显性脑血管病(脑梗死和脑出血等)及非显性脑血管病(白质疏松等)引起的一组包括轻度认知损害到痴呆的综合征^[1]。Binswanger 病(Binswanger's disease, BD)又叫皮质下动脉硬化性脑病,属于 VCI 的一个亚型,是一种影响皮质下结构的进行性脑小血管病,其特征为白质广泛损伤、执行功能障碍、血脑屏障破坏、步态不稳和尿失禁,常伴高血压及其他血管危险性疾病^[2]。随着人口老龄化社会的发展,血管性疾病发病率增加,VCI 患者的数量将会持续增长^[3],而它的一大亚型 BD 也将呈上涨趋势,目前我们面临的挑战就是将这一亚组早期识别出来以建立更同质人群的治疗。

BD 极易与神经变性疾病、正常老化及其他类别血管性认知障碍混淆。比如 BD 和阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)经常共病,AD 是发生于老年和老年前期、以进行性认知功能障碍和行为损害为特征的中枢神经系统退行性疾病,临床表现以记忆受损为主,不仅累及神经元,也可出现脑白质病变^[4],磁共振成像显示大脑皮质萎缩、脑室扩大,脑脊液 A β 降低,Tau 升高。一系列的生物标记物可以提高 BD 诊断的准确性。近年来的研究从临床、影像学、病理以及神经心理学方面,为 BD 确定了多

模态疾病标记物^[5],包括执行功能障碍、白质高信号、N-乙酰天冬氨酸水平降低、血脑屏障通透性升高、脑脊液/血液白蛋白比率升高、基质金属蛋白酶 2 指数降低。

1 执行功能障碍及其他临床特征

BD 患者常有程度不同的认知功能障碍,最常受影响的认知功能障碍是执行功能与处理速度。执行功能是个体在实现目标时使用的最优化的认知神经机制的反映,需要多个认知加工过程协同参与,是认知活动中最复杂的一部分^[6],所有认知领域中,执行功能对环境和生理压力最敏感^[7]。研究发现,用快速筛查认知功能障碍的量表对 BD 患者进行评估,发现 BD 患者的简易精神状态检查 (Mini-Mental State Examination, MMSE)通常正常,而蒙特利尔认知评估量表 (Montreal Cognitive Assessment, MoCA)不正常^[8],可能是由于 MoCA 量表测定的领域包括执行功能,而 MMSE 量表偏重于测试记忆功能。Akiyuchi 等^[9]进行了一个随访 30 月的前瞻性队列研究,发现 BD 组的平均执行时间比正常组更长,和其他小血管疾病组之间没有显著差异,统一帕金森病评定量表-运动部分 (Unified Parkinson Disease Rating Scale-Motor Section, UP-DRSM)评分明显高于正常组和白质病变组

($P<0.05$)。

此外,BD患者还有其他一些临床特征,如多有“小卒中”或短暂性脑缺血发作史,总是伴随高血压,其他血管危险因素也很常见,比如糖尿病、高脂血症、吸烟、睡眠呼吸暂停综合征和心房颤动,体格检查常发现不对称反射亢进和轻度帕金森综合征。

2 脑白质病变

BD患者在磁共振T₂加权成像和液体衰减反转恢复(FLAIR)序列检查中,表现为皮质下和脑室周围高信号,即白质高信号(white matter hyperintensities, WMHs)^[10]。但白质高信号发生在许多神经疾病患者中,特别是具有血管危险因素(如高血压)的受试者中^[11],还经常出现在正常老年人中,这经常会混淆BD的诊断。用于评估脑白质纤维束完整性的扩散张量成像(Diffusion Tensor Imaging, DTI)可通过识别早期阶段FLAIR上正常的潜在变化组织,发挥重要价值^[12]。DTI最常用的指标分数各向异性(Fractional Anisotropy, FA)、平均扩散率(Mean Diffusivity, MD),它量化了体素内水分子运动的平均限制,异常扩散的区域被认为有成为白质高信号的风险^[13]。

Fu等^[14]的研究发现,与对照组相比,BD组患者广泛脑白质出现显著的FA值降低,MD值增高。陈宇等^[15]的对照研究发现在侧脑室前、后角及半卵圆中心区域,BD患者组与对照组的FA值差异有统计学意义($P<0.05$);Jang等^[16]的一个对照研究发现BD患者广泛白质区域出现较低的FA值,而单纯的AD患者仅额顶区出现较低的FA值。

所有BD患者都表现出脑白质损伤,常位于脑室周围和深部。然而,反过来是不正确的,并不是所有白质改变的患者都患有BD病,如研究发现的其它脑小血管病患者、AD患者或正常老年人都会出现白质高信号,这就需要联合其他生物标志物,早期准确诊断BD,排除其他疾病。

3 白蛋白比率

在许多诊断为VCI的患者中发现脑脊液/血清白蛋白比率升高,可能是由于血脑屏障通透性增加,白蛋白从血清渗入脑脊液。此外,有研究在VCI患者的脑脊液中还发现了其他几种蛋白水平升高,包括神经丝蛋白和髓鞘碱性蛋白^[17]。Blennow等^[18]的一个对照研究发现BD组的脑脊液/血清白蛋白比值比对照组显著增加[(7.4±2.8) v.s. (5.3±2.0), $P<0.001$]。Taheri等^[19]的一个对照研究发现BD组的白蛋白指数高于多发性腔隙性梗死组、脑白质疏松症组,且显著高于脑白质疏松症组($P<0.05$)。综上,BD患者的白蛋白指数会改变,通过计算脑脊液/血清白蛋白比值可测得,需联合其他生物标志物以提高诊断的准确性。

4 血脑屏障渗透率

BD患者的血脑屏障渗透率升高,导致循环分子和蛋白质外渗,对大脑产生毒性和促炎作用^[20],越来越多的研究发现,血脑屏障功能紊乱可能在血管性认知障碍的发病机制中起重要作用,血脑屏障功能障碍甚至被证明是认知功能障碍的独立生物

标志物^[21]。血脑屏障通透性是一种生理现象,健康状态即存在,随着年龄和疾病而增加^[22],而病理情况下,血脑屏障组成成分的结构或功能紊乱可能会导致其通透性增加,动态对比增强磁共振成像(Dynamic Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging, DCE-MRI)是一种较新的技术,可测量各种水平的血脑屏障渗漏,包括常规成像不可见的水平^[23],已有研究证明,使用DCE-MRI测量血脑屏障渗漏具有中等至极佳的再现性^[24]。Huisa等^[25]为期几年的前瞻队列研究发现,BD组的血脑屏障通透性显著高于对照组($P<0.001$)。Taheri等^[26]发现,BD组的血脑屏障渗透率值与多发性腔隙性梗死组相似。综上,BD病患者的血脑屏障渗透率会改变,可通过DCE-MRI测量,需联合其他生物标志物以提高诊断的准确性。

5 MMP-2指数

BD患者基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)水平异常。基质金属蛋白酶是一个由26种蛋白酶组成的家族,MMPs通过损伤突触功能、破坏血脑屏障、参与神经炎症在中枢神经系统中发挥作用^[27]。脑中的MMPs分为两组:一直存在的组成酶和在损伤重塑中的表达酶,组成酶主要包括MMP-2和MMP-14,它们维持正常的细胞外基质;表达酶主要是MMP-3和MMP-9,在损伤阶段急性诱导或在组织修复期间延迟诱导。腰椎穿刺可以测定释放到脑脊液中的MMP-2,将脑脊液和血液中的MMP-2指数化,即MMP-2指数。Candelario-Jalil等^[28]的研究发现,与对照组相比,整个VCI患者组MMP-2比值显著降低,MMP-3活性升高($P<0.01$),而MMP-9指数不存在负相关。此外,Jajal等^[29]发现在一个有高血压卒中倾向的BD大鼠动物模型中MMP-3、MMP-9增加。综上,BD患者MMPs水平异常,MMP-2指数会降低,需联合其他生物标志物,用多模态生物标志物早期准确诊断BD,排除其他疾病。此外,基质金属蛋白酶家族的其他因子比如MMP-3、MMP-9有待进一步探索其研究价值。

6 N-乙酰天冬氨酸

N-乙酰天冬氨酸(N-acetylaspartate, NAA)是一种广泛存在于中枢神经系统中的代谢物,主要存在于神经元内,其浓度降低通常反映神经元结构损伤或功能障碍^[30]。研究发现,NAA的水平在多种神经系统疾病中会发生变化,包括和认知功能障碍也存在关联,¹H质子磁共振波谱成像(¹H-MRS)可无创测定缺血灶中NAA的含量^[31]。郑欣等^[32]研究发现,在白质高信号区,BD患者组较对照组的N-乙酰天冬氨酸/总肌酸(NAA/Cr)比值显著下降,在正常白质区,BD患者的NAA/Cr值也降低。Gasparovic等^[33]将60例疑似VCI患者分为BD组、多发性梗死组、混合性痴呆组和脑白质疏松症组,发现BD组的代谢物水平和神经心理学评分最低,且NAA与神经心理学测试分数之间有显著的相关性。综上,NAA对BD的早期预测、潜在病理机制、诊断有重要价值,但由于目前对NAA的研究较少,且NAA降低存在于多种神经系统疾病中,应联合其他疾病标志物对BD进行更精准的诊断,揭示其潜在的病理机制以促进未来的靶向治疗。

7 多模态生物标志物

单一的生物标志物对BD病的诊断有敏感性,但不具有特异性,不能准确诊断BD,而多模态生物标志物是上述生物标志物的有机组合,可以提高诊断的准确性,排除其他易混淆疾病。Rosenberg等^[34]取62例VCI患者的疾病标记物,进行平均2年的随访。用两种机器学习算法分别取疾病标志物的不同组合诊断BD,与最终的临床诊断相比,都显示了很好的诊断效果。机器学习算法Binswanger疾病评分(Binswanger disease score, BDS)发现BD组与非BD组的高血压、步态异常、白蛋白比率、平均通透性、MMP-2指数、NAA水平,差异有统计学意义。高BDS组与低BDS组相比,执行功能量表得分更低,白蛋白比率更高,血脑屏障通透性更高,MMP-2指数更低,NAA水平更低。机器学习算法探索性因子分析(exploratory factor analysis, EFA)显示,执行功能、NAA对因素1有贡献,白蛋白比率是决定因素2的主要因子,血脑屏障通透性(平均Ki)、logMMP-2指数对因素2有一定贡献,因素2(白蛋白比率、MMP-2指数和BBB通透性)与BD的临床诊断最接近。随后招募的43例血管性认知障碍和痴呆(Vascular Cognitive Impairment and Dementia, VCID)患者的队列被用作一个“测试”组^[35],取生物标志物计算SIVD-BD的概率。在诊断BD方面,机器算法逻辑回归(logistic regression, LR)和随机森林(random forest, RF)比EFA或BDS表现更好,执行功能障碍、白蛋白指数、血脑屏障通透性、MMP-2指数、NAA在LR和RF诊断中存在且有重要意义,且NAA是诊断分类的最佳变量。

综上,多种生物标志物的联合,对诊断BD有更大的优势,已经有研究用机器学习算法组成不同多模态生物标志物模型诊断BD病,取得了良好的诊断预测效果。

8 总结

BD属于小血管性认知障碍的一个亚型,有一系列特征,起病隐匿,进展缓慢,为早期的追踪干预提供了基础。BD极易与血管性认知障碍其他亚型以及神经退行性疾病重叠,比如腔隙性梗死、AD及白质病变。在这几种疾病早期中,单一的生物标志物都会发生变化,如执行功能障碍、大脑白质病变、血脑屏障通透性升高、代谢物NAA降低、MMP-2指数降低、白蛋白指数升高。为了排除其他疾病,提高BD诊断的准确性,可联合各种生物标志物组成多模态生物标记物,比如Rosenberg团队用多模态疾病标志物建立BDS量表以及其他几种优化的机器学习算法,与最终临床诊断相比,显示了很好的诊断效果。

除了在鉴别诊断中的关键作用,这些疾病标记物还为揭示BD潜在的病理机制及未来的治疗试验提供了方向。比如血脑屏障通透性改变、MMP-2指数变化、白蛋白指数这些生物标志物的改变,为潜在的炎性机制奠定了基础。越来越多的人也认识到很多神经系统疾病,包括小血管性疾病、神经退行性疾病,炎症治疗可能是一个有效的尝试,如有研究用米诺环素治疗类似VCI的动物模型,取得了良好效果。此外,BD的这些生物标志物相互联系,如有研究测量了侧脑室上方白质区域的脑代谢

产物,发现NAA与执行功能评分($P=0.003$)和总体神经心理学测试得分评分($P=0.015$)显著相关^[33]。

本综述对BD多模态生物标志物的研究进行了初探,目前对这些生物标志物的认识、利用程度不等,比如对NAA的研究就比较少,这可能受到各种检测条件的影响,随着未来各种新技术的开发,对每种生物标志物的研究更加深入,期待未来选择出诊断BD更优化、更精准的多模态组合。

参考文献

[1] 罗利俊,陈玲,万梅,等. 血管性认知功能障碍的危险因素及卒中单元综合治疗的临床分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15: 81-83, 90. DOI:10.16780/j.cnki.sjssgncj.2020.02.005.

[2] Huisa BN, Rosenberg GA. Binswanger's disease: toward a diagnosis agreement and therapeutic approach[J]. Expert Rev Neurother, 2014, 14: 1203-1213. DOI: 10.1586/14737175.2014.956726

[3] 张晓倩, 孟祥水. 多模态功能MRI对血管性认知障碍的研究进展[J]. 国际医学放射学杂志, 2019, 42: 59-61, 98. DOI:10.19300/j.2019.Z6079.

[4] Wang SS, Zhang Z, Zhu TB, et al. Myelin injury in the central nervous system and Alzheimer's disease[J]. Brain Res Bull, 2018, 140: 162-168. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2018.05.003

[5] Rosenberg GA, Wallin A, Wardlaw JM, et al. Consensus statement for diagnosis of subcortical small vessel disease[J]. Cereb Blood Flow Metab, 2016, 36: 6-25. DOI: 10.1038/jcbfm.2015.172

[6] 薛翠萍, 郅淑燕, 李伟, 等. 经颅直流电刺激联合认知训练对脑损伤患者执行功能康复疗效的研究[J]. 中国康复医学杂志, 2021, 36: 149-154. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2021.02.004.

[7] Rabin JS, Perea RD, Buckley RF, et al. Global white matter diffusion characteristics predict longitudinal cognitive change independently of amyloid status in clinically normal older adults[J]. Cereb Cortex, 2018, 29: 1251-1262. DOI: 10.1093/cercor/bhy031.

[8] Dong Y, Sharma VK, Chan BP, et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) is superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of vascular cognitive impairment after acute stroke[J]. Neurol Sci, 2010, 299: 15-18. DOI: 10.1016/j.jns.2010.08.051.

[9] Akiyuchi I, Budka H, Shirakashi Y, et al. MRI features of Binswanger's disease predict prognosis and associated pathology[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2014, 1: 813-821. DOI: 10.1002/actn.123.

[10] Raz N, Yang Y, Dahle CL, et al. Volume of white matter hyperintensities in healthy adults: contribution of age, vascular risk factors, and inflammation-related genetic variants[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1822: 361-369. DOI: 10.1016/j.bbdis.2011.08.007.

[11] Li X, Ma C, Sun X, et al. Disrupted white matter structure underlies cognitive deficit in hypertensive patients[J]. Eur Radiol, 2016, 26: 2899-2907. DOI: 10.1007/s00330-015-4116-2.

[12] Benjamin P, Zeestraten E, Lambert C, et al. Progression of MRI markers in cerebral small vessel disease: Sample size considerations for clinical trials[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2016, 36: 228-240. DOI: 10.1038/jcbfm.2015.113.

[13] Soares JM, Marques P, Alves V, et al. A hitchhiker's guide to diffusion tensor imaging[J]. Front Neurosci, 2013, 7: 31. DOI: 10.3389/fnins.2013.00031.

[14] Fu Z, Iraj A, Caprihan A, et al. In search of multimodal brain alterations in Alzheimer's and Binswanger's disease[J]. Neuro Image Clinical, 2020, 26: 1937-1942. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.101937.

[15] 陈宇, 刘勇, 宋震宇. 皮层下动脉硬化性脑病患者的3.0-T磁共振DTI技术FA值与认知功能障碍相关性分析[J]. 西南医科大学学报, 2017, 40: 463-467. DOI:10.3969/j.issn.2096-3351.2017.05.011.

[16] Jang H, Kwon H, Yang JJ, et al. Correlations between gray matter and white matter degeneration in pure Alzheimer's disease, pure subcortical vascular dementia, and mixed dementia[J]. Scientific Reports, 2017, 7: 9541-9546. DOI: 10.1038/s41598-017-10074-x.

[17] Jonsson M, Zetterberg H, Rolstad S, et al. Low cerebrospinal fluid sulfatide predicts progression of white matter lesions: The LADIS study

- [J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2012, 34: 61-67. DOI: 10.1159/000341576.
- [18] Blennow K, Hampel H, Weiner M, et al. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease[J]. Nat Rev Neurol, 2010, 6: 131-144. DOI: 10.1038/nrneurol.2010.4.
- [19] Taheri S, Gasparovic C, Huisa BN, et al. Blood-brain barrier permeability abnormalities in vascular cognitive impairment[J]. Stroke, 2011, 42: 2158-63. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.611731.
- [20] Rosenberg GA. Extracellular matrix inflammation in vascular cognitive impairment and dementia[J]. Clin Sci, 2017, 131: 425-437. DOI: 10.1042/CS20160604.
- [21] Nation DA, Sweeney MD, Montagne A, et al. Blood - brain barrier breakdown is an early biomarker of human cognitive dysfunction[J]. Nat Med, 2019, 25: 270 - 276. DOI: 10.1038/s41591-018-0297-y.
- [22] Elwood E, Lim Z, Naveed H, et al. The effect of systemic inflammation on human brain barrier function[J]. Brain Behav Immun, 2017, 62: 35-40. DOI: 10.1016/j.bbi.2016.10.020.
- [23] Cramer SP, Larsson HBW. Accurate determination of blood-brain barrier permeability using dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI: a simulation and in vivo study on healthy subjects and multiple sclerosis patients[J]. Cereb Blood Flow Metab, 2014, 34: 1655-1665. DOI: 10.1038/jcbfm.2014.126.
- [24] Wong SM, Jansen JFA, Zhang CE, et al. Measuring subtle leakage of the blood-brain barrier in cerebrovascular disease with DCE-MRI: Test-retest reproducibility and its influencing factors[J]. Magn Reson Imaging, 2017, 46: 159-166. DOI: 10.1002/jmri.25540.
- [25] Huisa BN, Caprihan A, Thompson J, et al. Long-Term Blood-Brain Barrier Permeability Changes in Binswanger Disease[J]. Stroke, 2015, 46: 2413-8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009589.
- [26] Taheri S, Gasparovic C, Huisa BN, et al. Blood-brain barrier permeability abnormalities in vascular cognitive impairment[J]. Stroke, 2011, 42: 2158-2163. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.611731.
- [27] Singh D, Srivastava SK, Chaudhuri TK, et al. Multifaceted role of matrix metalloproteinases (MMPs)[J]. Front Mol Biosci, 2015, 13: 2-19. DOI: 10.3389/fmolb.2015.00019.
- [28] Candelario-Jalil E, Thompson J, Taheri S, et al. Matrix metalloproteinases are associated with increased blood-brain barrier opening in vascular cognitive impairment[J]. Stroke, 2011, 42: 1345-1350. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.600825.
- [29] Jalal FY, Yang Y, Thompson J, et al. Myelin loss associated with neuroinflammation in hypertensive rats[J]. Stroke, 2012, 43: 1115-1122. doi:10.1161/STROKEAHA.111.643080.
- [30] Rovira A, Alonso J. IH magnetic resonance spectroscopy in multiple sclerosis and related disorders[J]. Neuroimaging Clin N Am, 2013, 23: 459-74. DOI: 10.1016/j.nic.2013.03.005.
- [31] 曹琳玉, 丁虹琬, 姚开云, 等. N-乙酰天冬氨酸在中枢神经系统中的研究进展[J]. 药学学报, 2020, 55: 1754-1761. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2020-0022.
- [32] 郑欣, 李秀红, 张畔. 1H-MRS和扩散张量成像对皮质下动脉硬化性脑病的诊断价值和相关性研究[J]. 实用放射学杂志, 2020, 36: 13-16. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2020.01.004.
- [33] Gasparovic C, Prestopnik J, Thompson J, et al. 1H-MR spectroscopy metabolite levels correlate with executive function in vascular cognitive impairment[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2013, 84: 715-721. DOI: 10.1136/jnnp-2012-303878.
- [34] Rosenberg GA, Prestopnik J, Adair JC, et al. Validation of biomarkers in subcortical ischaemic vascular disease of the Binswanger type: approach to targeted treatment trials[J]. Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015, 86: 1324-1330. DOI: 10.1136/jnnp-2014-309421.
- [35] Barry Erhardt E, Pesko JC, Prestopnik J, et al. Biomarkers identify the Binswanger type of vascular cognitive impairment[J]. Cereb Blood Flow Metab, 2019, 39: 1602-1612. DOI: 10.1177/0271678X18762655.

(本文编辑:王晶)

(上接第287页)

- J Pain Res, 2020, 13: 927-936. DOI: 10.2147/JPR.S232081.
- [35] Wen B, Wang Y, Zhang C, et al. Efficacy of different interventions for the treatment of postherpetic neuralgia: a Bayesian network meta-analysis[J]. J Int Med Res, 2020, 48: 300060520977416. DOI: 10.1177/0300060520977416.
- [36] Clavo B, Martínez-Sánchez G, Rodríguez-Esparragón F, et al. Modulation by Ozone Therapy of Oxidative Stress in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: The Background for a Randomized Clinical Trial[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22: 2802. DOI: 10.3390/ijms22062802.
- [37] Erken HA, Genç O, Erken G, et al. Ozone partially prevents diabetic neuropathy in rats[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2015, 123: 101-105. DOI: 10.1055/s-0034-1389954.
- [38] Magalhaes FN, Dotta L, Sasse A, et al. Ozone therapy as a treatment for low back pain secondary to herniated disc: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Pain Physician, 2012, 15: E115-E129.
- [39] 卢展宏, 石显婷. 医用三氧治疗急性病毒性脑炎的临床观察[J]. 现代医院, 2010, 10: 71-72. DOI: 10.3969/j.issn.1671-332X.2010.05.036
- [40] 吴雪, 王延秀, 朱玲玲, 等. 臭氧自体血回输疗法对急性期带状疱疹的疗效及T淋巴细胞亚群的影响[J]. 中华疼痛学杂志, 2022, 18: 216-221. DOI: 10.3760/cma.j.cn101658-20200719-00132.

(本文编辑:王晶)