

· 综述 ·

重复经颅磁刺激治疗阿尔茨海默病的研究进展

胡卫红 李惠

201108 上海交通大学医学院附属精神卫生中心

通信作者: 李惠, Email: lihuindyxs@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.06.014

【摘要】 阿尔茨海默病(AD)是一种多发于老年的退行性神经系统疾病,目前机制不明,治疗手段有限。药物治疗因较多不良反应而受到一定限制,因此物理疗法与认知干预成为患者容易接受的治疗方法。近年来一些研究显示重复经颅磁刺激对AD的认知功能和精神行为症状有一定的改善作用,故现对有关进展作一综述。

【关键词】 阿尔茨海默病; 认知功能; 重复经颅磁刺激; 精神行为症状; 综述

Progress on repetitive transcranial magnetic stimulation for Alzheimer disease Hu Weihong, Li Hui
Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201108, China
Corresponding author: Li Hui, Email: lihuindyxs@163.com

【Abstract】 Alzheimer disease (AD) is a kind of degenerative nervous system disease in elderly patients, with unclear mechanism and limited treatment. Drug therapy is limited by kinds of adverse reactions, so physiotherapy and cognitive intervention becomes a more acceptable treatment for patients. In recent years, some studies show that repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) can improve the cognitive function, behavior, and psychological symptoms of AD to some extent. Therefore, it is proposed to make a summary of the relevant progress here.

【Key words】 Alzheimer disease; Cognitive function; Repetitive transcranial magnetic stimulation; Psychological behavioral symptoms; Review

阿尔茨海默病(AD)是一种多发生于老年的中枢神经系统变性疾病,病理特征主要为A β 沉积、神经元纤维缠结及神经元丢失,临床主要表现认知功能进行性衰退,生活料理能力下降,并伴有一定的精神行为症状。尽管近几十年来进行了广泛而深入的研究,但AD的病因仍至今未明,也缺乏有效的治疗手段,给家庭和社会带来了极大的疾病负担。

重复经颅磁刺激(rTMS)是基于电磁场理论的无创脑神经刺激技术,通过改变大脑皮质的感应电流来改变大脑皮质神经元的动作电位,进而影响脑内物质代谢及神经电生理活动,具有深部刺激、不良反应少与无创伤等优点^[1]。其中低频刺激(≤ 1.0 Hz)能够降低皮层的兴奋性,而高频刺激(> 1.0 Hz)能够增加皮层的兴奋性。刺激初级运动皮层能够改善运动功能,而刺激前额叶能够改善心境、抑郁及认知功能^[2]。2014年抑郁症、神经疼痛被欧洲rTMS治疗指南作为A级水平(疗效肯定)推荐^[3]。但近年来越来越多的文献报道rTMS对AD的认知功能和精神行为症状也有一定的改善作用,故本文拟对近年

来有关进展作一综述。

一、rTMS对AD认知功能的作用

1. 不同治疗参数对AD认知功能的作用: 不同治疗参数的设置如刺激频率、刺激部位会对治疗效果产生不同影响。Ahmed等^[4]将45例AD患者分为高频刺激组(20 Hz)、低频刺激组(1 Hz)及伪刺激组,均给予连续5 d刺激(1次/d),部位为双侧前额叶背外侧(DLPFC),并在刺激前后进行MMSE、操作性日常生活量表(IADL)、老年抑郁量表(GDS)评分,结果显示高频刺激组轻中度AD的MMSE、IADL、GDS评分比低频刺激组和伪刺激组有显著改善。国内刘艳华等^[5]将160例轻中度AD随机分为5 Hz组、15 Hz组及伪刺激组,每次治疗0.5 h,每周5次,治疗持续12周,部位为双侧DLPFC,结果显示5 Hz组认知改善要显著好于15 Hz组。可见不同刺激频率会产生不一样的治疗效果,高频刺激改善认知更显著。最近一篇Meta分析也显示高频刺激能有效改善轻中度AD的认知功能^[6]。

rTMS刺激部位不同可能也会对不同认知领域

产生作用。Eliasova等^[7]研究发现高频rTMS刺激AD患者右额下回,可显著改善注意力和反应速度。Labomira等^[8]通过10 Hz rTMS刺激AD患者右额下回和右颞上回,患者连线测验A和B均得到改善,说明执行功能也得到改善。Cotelli等^[9]通过对遗忘型轻度认知损害患者左顶叶皮质进行2周高频刺激后,发现患者的联想记忆能力明显改善,并能持续约24周。2018年Koch等^[10]的一项随机、双盲、伪刺激对照研究发现,通过高频刺激楔前叶,早期AD患者的情景记忆得到显著改善,而非其他认知领域。不过,目前大多数研究仍聚焦于DLPFC,因其有广泛纤维与其他脑区相联系,参与较多认知任务。如高频刺激DLPFC可显著改善AD患者的命名及言语障碍,增强听觉理解能力及定向力等^[11]。

2. rTMS治疗AD的长期效果: Ahmed等^[4]的研究中给予轻中度AD患者连续5次高频刺激,认知改善效果可维持3个月。Rutherford等^[12]2015年报道了rTMS治疗AD的短、长期效果。该研究分为两个阶段:第一阶段为双盲交叉设计,4周内进行13次治疗,每次治疗2 000个脉冲、强度90%~100%运动阈值、双侧DLPFC,同时物体和动作命名训练。第二阶段为开放性研究,对第一阶段的6例早期AD患者每3个月进行10次治疗(2周内),结果显示两个阶段真刺激组的MoCA、阿尔茨海默病认知评定量表(ADAS-cog)评分均较伪刺激组有显著改善,但这种治疗效应也只维持数周。作者指出若结合认知训练,治疗效应可能会维持更长。

3. rTMS结合认知训练(rTMS-COG)对AD的效果: Bentwich等^[13]探讨了rTMS结合认知训练对AD的治疗作用,研究人员利用核磁共振成像对rTMS刺激位点进行精确定位,刺激位点包括前额叶皮质(90%MT)、顶叶躯体感觉联合皮质区域(110%MT);刺激时间每次45 min,每次20个序列,持续时间2 s,刺激频率10 Hz;6例轻中度AD患者在接受rTMS刺激的同时接受认知训练,疗程6周;使用ADAS-cog、MMSE、临床总体印象量表(CGI)、HAMD、神经精神症状问卷(NPI)在治疗前、第6周、第20周进行评估。结果显示,治疗后AD患者的ADAS-cog评分有显著改善,效果持续20周。除NPI无明显变化外,其他评定指标均有不同程度的改善。但该研究例数太少,且未采用盲法。2013年Rabey等^[14]将病例数增加到15例,并采用盲法,刺激参数同Bentwich等^[13]的研究,结果发现ADAS-cog、临床总体印象变化量表(CGIC)评分明显改善。2016年Rabey和Dobronevsky^[15]又进一步报道,每周5次,共6周30次的rTMS-COG

治疗,是一项有效、安全的治疗方式,能使30例轻中度AD中的80%认知得到明显改善,60% ADAS-cog评分改善2分,治疗效应至少持续9个月,部分能维持1年以上。Lee等^[16]也进行了类似研究,将27例轻中度AD被随机分为治疗组(18例)和伪刺激组(8例),1例脱落。治疗组患者接受rTMS真刺激+认知训练,伪刺激组无认知训练;rTMS刺激频率10 Hz,强度90%~110%,每周5次,持续6周;刺激位点为DLPFC、顶叶躯体感觉联合皮质区、Broca区及Wernicke区;在治疗前、首次治疗后、治疗结束第6周分别进行ADAS-cog、MMSE、CGIC评估。结果显示,与伪刺激组比较,治疗组ADAS-cog评分显著改善,MMSE和CGIC评分也有明显改善。亚组分析显示,认知训练对轻度AD的记忆和语言改善更明显。以上研究显示,rTMS-COG能更大程度改善轻中度AD的认知功能,且能使治疗效应维持更长时间。但以上研究样本数均较少,尚需更大样本的随机双盲对照研究来验证。

4. rTMS联合胆碱酯酶抑制剂治疗AD的效果: 过婷等^[17]2016年发表了一项rTMS联合多奈哌齐治疗AD的临床对照研究。52例轻、中度AD患者随机分为研究组和对照组各26例,研究组采用rTMS联合多奈哌齐治疗,对照组单用多奈哌齐治疗。两组患者分别在治疗前及治疗4周、8周、12周后进行ADAS-Cog、MMSE、日常生活能力量表(ADL)评定,于治疗前及治疗12周后进行事件相关电位P300检测。通过实验室检查和临床观察评定不良反应。治疗12周后研究组ADAS-Cog评分、ADL评分明显低于对照组,MMSE评分明显高于对照组;P300潜伏期明显低于对照组、波幅明显高于对照组。该研究表明rTMS辅助多奈哌齐治疗AD,能有效改善患者的认知功能和日常生活能力,延缓大脑功能衰退,安全性高,且疗效优于单用多奈哌齐。2017年Zhao等^[18]的一项随机双盲对照研究也显示rTMS联合胆碱酯酶抑制剂能更有效改善AD患者的学习与记忆,特别是早期AD。

二、rTMS对AD精神行为症状的作用

精神行为症状在AD很常见,也是给患者和家属带来痛苦,增加疾病负担的重要原因之一。目前有关rTMS治疗AD精神行为症状的研究较少。吴越等^[19]报道了一项rTMS治疗AD精神行为症状的随机、双盲、伪刺激对照研究。54例伴有精神行为症状的AD患者随机分为干预组($n=27$)和对照组($n=27$)。在常规抗精神病药物治疗的基础上,干预组采用20 Hz rTMS治疗,每周5天,共4周;刺激部位为左侧

DLPFC; 而对照组采用伪磁刺激治疗。评估者采用阿尔茨海默病行为病理学评定量表(Behave-AD)、ADAS-cog 等对患者分别在4周治疗期前后进行盲法评估。干预组的Behave-AD 总分及7个因子分中5个(活动障碍、昼夜节律、攻击性、情感障碍、焦虑和恐惧)、ADAS-cog 总分及4个因子分(记忆、语言、结构性练习、注意力)均显著低于对照组。干预组中精神行为症状改善的患者比例显著高于对照组(73.1%比42.3%)。而在Bentwich等^[13]的研究中,显示高频刺激对AD的精神行为症状无明显作用。因此,今后尚需更多的临床研究来论证rTMS对AD精神行为症状的作用。

三、rTMS的可能作用机制

1. rTMS对皮层兴奋性的调节及神经可塑性改变: 在rTMS作用下, 受刺激神经元周围离子平衡发生改变, 从而使神经兴奋性发生改变, 表现为突触可塑性改变。其中长时程电位(LTP)与长时程抑制(LTD)被认为是rTMS导致突触长度长时程改变的关键机制。LTP能增强突触长度维持数天、数周或数月, 而LTD能导致突触长度长时程减少。高频刺激能诱导兴奋性突触产生LTP, 而低频刺激则诱导产生LTD。rTMS作用的分子机制还涉及突触后N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体。NMDA受体含有钙离子通道, 静息状态时镁离子阻滞钙离子的进入, 当细胞膜处于去极化时, 镁离子的阻滞作用会消除, 钙离子会进入突触后神经元, 最终导致LTP的产生。其中早期LTP涉及突触长度改变, 晚期LTP与基因表达改变、蛋白合成有关, 能持续数小时、数天甚至数周。突触后钙离子快速、大量增加会诱导LTP, 而小而慢的钙离子进入会诱导LTD。持续的低频刺激抑制皮层的兴奋性, 而高频刺激会增加皮层的活动性^[20]。皮层的兴奋性还涉及GABA能神经元的活动。rTMS能调节抑制性神经网络。有报道10 Hz高频刺激能减少GABA能神经突触长度, 诱导抑制性突触产生LTD, 抑制GABA的传递, 导致皮层兴奋/抑制平衡改变^[21]。

2. rTMS的神经营养及保护作用: rTMS对脑源性神经营养因子(BDNF)有调节作用。BDNF涉及突触的可塑性、神经存活和再生。一些人体研究显示高强度rTMS会导致外周血BDNF上调, 动物研究也显示脑区BDNF也存在上调, 甚至在低强度时, 但不是所有脑区。高、低频对BDNF的影响取决于意识状态(觉醒还是麻醉)。高频刺激在动物觉醒时使BDNF上调, 但麻醉状态时是下调; 而低频刺激无论是觉醒还是麻醉状态时均不改变BDNF表达^[22]。

rTMS还能促进神经的发生、分化与重塑。高频刺激可使实验鼠海马齿状回神经发生增强, 使海马CA1区树突棘得到重塑。高频刺激还可促使局部脑缺血后下室区成年神经干细胞增殖。rTMS还可增加缺血区糖代谢、ATP水平及微管相关蛋白表达, 从而发挥神经保护作用^[20]。

3. rTMS对AD模型的作用: 目前已报道的研究不多。Tan等^[23]报道A β 诱导的AD模型鼠经低频刺激后, 能逆转A β 诱导的神经营养因子(NGF、BDNF)和NMDA受体表达的减少, 并能改善顶叶记忆及增强LTP。Huang等^[24]研究发现APP23/PS45转基因模型鼠经过2周的低频刺激, 能显著改善其顶叶学习与记忆功能, 增强受损海马CA1区LTP; 此外还显著减少海马 β 淀粉样前体蛋白(APP)和C-末端片段以及APP裂解酶1(BACE1)。Ma等^[25]也观察到5 Hz、30%的最大输出刺激能增强SAMP8鼠的学习和记忆, 并与增强海马突触结构蛋白SYN、PSD95表达, 改善海马结构突触可塑性有关。可见rTMS改善AD认知也是通过增强LTP、提高神经营养因子及调节突触可塑性、降低A β 诱导的病理损伤等而实现。

四、小结与展望

AD的治疗目前手段有限, 药物治疗因较多的不良反应而受到一定限制, 因此物理疗法及认知干预成了不错的选择。rTMS是一种无创的神经刺激术, 已有的一些小样本研究显示高频刺激DLPFC能一定程度改善轻中度AD的认知功能, 若结合认知训练, 则效果维持更长。rTMS对AD精神行为症状的作用报道较少, 结论不一。目前rTMS尚未批准用于治疗AD, 故今后尚需统一刺激参数, 开展大样本的多中心、随机、双盲对照研究来进一步验证rTMS对AD的作用。rTMS的作用机制目前还了解不多, 可能与其对皮层兴奋性的调节、神经可塑性改变及神经营养与保护作用有关。今后可能尚需运用量子理论、磁遗传学等来进一步阐明其机理。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无任何利益冲突

作者贡献声明 论文撰写与修改为胡卫红, 论文审校为李惠

参 考 文 献

- [1] 柴宁, 王岚, 王学义. 重复经颅磁刺激治疗阿尔茨海默病的研究进展[J]. 中华精神科杂志, 2013, 46(2): 126-128. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2013.02.021.
Chai N, Wang L, Wang XY. Research Progress of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of Alzheimer's Disease[J]. Chin J Psychiatry, 2013, 46(2): 126-128.
- [2] Liao X, Lia G, Wang A, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an alternative therapy for cognitive impairment in

- Alzheimer's Disease: A meta-analysis[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 48(2): 463-472. DOI: 10.3233/JAD-150346.
- [3] Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) [J]. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125(11): 2150-2206. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.05.021.
- [4] Ahmed MA, Darwish ES, Khedr EM, et al. Effects of low versus high frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function and cortical excitability in Alzheimer's dementia[J]. *J Neurol*, 2012, 259(1): 83-92. DOI: 10.1007/s00415-011-6128-4.
- [5] 刘艳华, 王丽娜, 边艳辉, 等. 不同频率重复经颅磁刺激对于老年痴呆患者的认知能力与精神行为症状的影响[J]. *国际精神病学杂志*, 2017, 44(2): 263-266. DOI: 10.13479/j.cnki.jip.2017.02.020.
- Liu YH, Wang L, Bian YH, et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation with different frequency on cognitive function and behavioral and psychological symptoms in patients with senile dementia[J]. *Journal of International Psychiatry*, 2017, 44(2): 263-266.
- [6] Cheng CKW, Wong CSM, Lee KK, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on improvement of cognition in elderly patients with cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2018, 33(1): e1-e13. DOI: 10.1002/gps.4726.
- [7] Eliasova I, Anderkova L, Marecek R, et al. Noninvasive brain stimulation of the right inferior frontal gyrus may improve attention in early Alzheimer's disease: A pilot study[J]. *J Neurol Sci*, 2014, 346(1/2): 318-322. DOI: 10.1016/j.jns.2014.08.036.
- [8] Lubomira A, Ilona E, Radek M, et al. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on attention and psychomotor speed in patients with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease [J]. *Clin Neurophysiol*, 2015, 126: e29-e50. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.10.197.
- [9] Cotelli M, Calabria M, Manenti R, et al. Brain stimulation improves associative memory in an individual with amnesic mild cognitive impairment[J]. *Neurocase*, 2012, 18(3): 217-223. DOI: 10.1080/13554794.2011.588176.
- [10] Koch G, Bonni S, Pellicciari MC, et al. Transcranial magnetic stimulation of the precuneus enhances memory and neural activity in prodromal Alzheimer's disease[J]. *Neuroimage*, 2018, 169: 302-311. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2017.12.048.
- [11] Gonsalvez I, Baror R, Fried P, et al. Therapeutic Noninvasive Brain Stimulation in Alzheimer's Disease[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2017, 14(4): 362-376. DOI: 10.2174/1567205013666160930113907.
- [12] Rutherford G, Lithgow B, Moussavi Z. Short and long-term effects of rTMS treatment on Alzheimer's disease at different stages: A pilot study[J]. *J Exp Neurosci*, 2015, 9(4): 43-51. DOI: 10.4137/JEN.S24004.
- [13] Bentwich J, Dobronevsky E, Aichenbaum S, et al. Beneficial effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer's disease: A proof of concept study[J]. *J Neural Transm(Vienna)*, 2011, 118(3): 463-471. DOI: 10.1007/s00702-010-0578-1.
- [14] Rabey JM, Dobronevsky E, Aichenbaum S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training is a safe and effective modality for the treatment of Alzheimer's disease: A randomized, double-blind study[J]. *J Neural Transm(Vienna)*, 2013, 120(5): 813-819. DOI: 10.1007/s00702-012-0902-z.
- [15] Rabey JM, Dobronevsky E. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) combined with cognitive training is a safe and effective modality for the treatment of Alzheimer's disease: Clinical experience[J]. *J Neural Transm(Vienna)*, 2016, 123(12): 1449-1455. DOI: 10.1007/s00702-016-1606-6.
- [16] Lee J, Hee BC, Oh E, et al. Treatment of Alzheimer's disease with repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *J Clin Neurol*, 2016, 12(1): 57-64. DOI: 10.3988/jcn.2016.12.1.57.
- [17] 过婷, 袁周玲, 武曙燕, 等. 重复经颅磁刺激联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的临床对照研究[J]. *中国康复*, 2016, 31(1): 54-56. DOI: 10.3870/zgkf.2016.01.015.
- Guo T, Yuan ZL, Wu SY, et al. Control study of Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with donepezil in treating patients with Alzheimer's disease[J]. *Chinese Journal of Rehabilitation*, 2016, 31(1): 54-56.
- [18] Zhao J, Li Z, Cong Y, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation improves cognitive function of Alzheimer's disease patients[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(20): 33864-33871. DOI: 10.18632/oncotarget.13060.
- [19] Wu Y, Xu W, Liu X, et al. Adjunctive treatment with high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the behavioral and psychological symptoms of patients with Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, sham-controlled study[J]. *Shanghai Arch Psychiatry*, 2015, 27(5): 280-288. DOI: 10.11919/j.issn.1002-0829.215107.
- [20] Chervyakov AV, Chernyavsky AY, Sinityn DO, et al. Possible mechanisms underlying the therapeutic effects of Transcranial Magnetic Stimulation[J]. *Front Hum Neurosci*, 2015, 9(303): 1-14. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00303.
- [21] Lenz M, Vlachos A. Releasing the cortical brake by non-invasive electromagnetic stimulation? rTMS induces LTD of GABAergic neurotransmission[J]. *Front Neural Circuits*, 2016, 10: 96. DOI: 10.3389/fncir.2016.00096.
- [22] Tang A, Thickbroom G, Rodger J. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the brain: Mechanisms from animal and experimental models[J]. *The Neuroscientist*, 2017, 23(1): 82-94. DOI: 10.1177/1073858415618897.
- [23] Tan T, Xie J, Liu T, et al. Low-frequency (1 Hz) repetitive transcranial magnetic stimulation(rTMS) reverses A β 1-42-mediated memory deficits in rats[J]. *Exp Gerontol*, 2013, 48(8): 786-794. DOI: 10.1016/j.exger.2013.05.001.
- [24] Huang Z, Tan T, Du Y, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation ameliorates cognitive function and synaptic plasticity in APP23/PS45 mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 292. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00292.
- [25] Ma J, Wang J, Lv C, et al. The role of hippocampal structural synaptic plasticity in repetitive transcranial magnetic stimulation to improve cognitive function in male SAMP8 mice[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(1): 137-144. DOI: 10.1159/000455982.

(收稿日期: 2018-02-26)

(本文编辑: 赵静姝)