

经颅磁刺激治疗阿尔茨海默病的研究进展

陈思宇¹, 刘可智^{2*}, 张 辉¹, 易春艳¹, 杨 群¹

(1. 南充市身心医院, 四川 南充 637000;

2. 西南医科大学附属医院, 四川 泸州 646000

* 通信作者: 刘可智, E-mail: 375767644@qq.com

【摘要】 阿尔茨海默病(AD)是当今最常见的一种神经系统退行性疾病,影响老年人记忆、注意力、语言、行为和智力等,导致患者认知功能逐渐丧失,损害其正常的社会功能。经颅磁刺激(TMS)是一种使用磁场刺激神经细胞的非侵入性神经电生理技术,广泛应用于各种神经精神疾病的治疗。目前TMS对AD的治疗已成为研究热点之一。本文对TMS治疗AD的现状与研究进展进行综述。

【关键词】 经颅磁刺激;阿尔茨海默病;刺激参数;认知功能

中图分类号:R749

文献标识码:B

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2017.05.022

Advances in the treatment of Alzheimer's disease by transcranial magnetic stimulation

Chen Siyu¹, Liu Kezhi^{2*}, Zhang Hui¹, Yi Chunyan¹, Yang Qun¹

(1. Nanchong Physical and Mental Hospital, Nanchong 637000, China;

2. The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

* Corresponding author: Liu Kezhi, E-mail: 375767644@qq.com

【Abstract】 As one of the most common neurological degenerative diseases, Alzheimer's disease(AD) could affect the function of the elderly in many aspects, such as memory, attention, language, behavior and intelligence, leading to gradual loss of cognitive function, and destroy the patient's the normal social function. Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a non-invasive neuroelectrophysiological technique which is used to stimulate nerve cells by magnetic fields. TMS is widely used in the treatment of various neuropsychiatric disorders. At present, the therapeutic effect of TMS on AD has become a research hotpot in the field of neuropsychiatry. This article reviewed the current status and research progress of TMS treatment on AD.

【Keywords】 Alzheimer's disease; Transcranial magnetic stimulation; Stimulus parameters; Cognitive function

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种以认知功能障碍及人格改变为主、多发于老年人的进行性神经系统退行性疾病。影响老年人记忆、注意力、语言、行为和智力等多方面功能,扰乱甚至阻碍其日常生活^[1]。美国慈善组织AD患者协会调查结果显示,60%~80%的老年人罹患痴呆症是由AD所致。国际阿尔茨海默病联合会估计,到2030年,全球AD患者将增至7562万,到2050年,增至13546万^[2]。预测数据说明,随着世界人口平均寿命的增加和老龄人口的增多,AD对老年人身心健康的危害及其造成的疾病负担日趋严重。经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)是由Barker等^[3-5]于1985年首次提出的一种物理治疗技术,具有连续、可调节、重复刺激的特点和无痛无创伤的物理特性,广泛应用于躯体疼痛障碍、中风、多发性硬化症和帕金森氏病等神经精神疾病的治疗和研究。有研究显示,TMS在提高轻中度AD患者大脑皮质

兴奋性、改善其认知功能等方面已取得一定的效果,已成为临床治疗AD的辅助手段。本文将近年TMS治疗AD的研究现状和进展综述如下。

1 刺激点位的选择

TMS是一种使用磁场刺激神经细胞的非侵入性治疗方式。它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、无创伤等优点。

比较公认的对认知功能有改善的刺激部位多集中在前额叶背外侧区,选择刺激前额区可以改善情绪、抑郁和认知功能。研究显示^[6-7],刺激左侧前额叶背外侧皮层后,AD患者听力、理解能力有很大改善,并至少持续8周,患者的动作命名功能也有所提高,但对物体命名功能无影响。高频刺激中、重度AD患者双侧前额叶背外侧皮层后,动作命名和物体命名功能均有所改善。也有研究显示^[8],刺激左前额叶背外侧皮层能改善患者的执行功能,对其他

认知功能没有改善。Eliasova 等^[9]研究显示,刺激 AD 患者右侧额下回,患者的注意力和反应速度都有显著改善。刺激点位多选择前额区,可能是海马和额叶皮层部位与认知功能密切相关,在神经系统退行性病变中神经元兴奋性降低。TMS 通过易化神经元,产生运动皮质神经兴奋的作用^[10],提高神经元的兴奋性,从而改善部分认知功能。

2 TMS 治疗 AD 的参数

在 AD 治疗方面,关于 TMS 刺激频率强度、时间和周期的报道不一,相对于低频刺激,高频刺激 TMS 对 AD 患者认知功能具有更明显的改善作用。Ahmed 等^[11]分别采用高频(20 Hz)、低频(1 Hz)和伪刺激对三组轻度到中度 AD 患者双侧 DLPFC 区域进行刺激,顺序为先右侧后左侧,每天接受 20 个序列的 TMS 刺激,间隔时间为 25s(90% MT)和 30 s(100% MT),共刺激 5 天,并在刺激前、刺激结束后 1 个月、结束后 3 个月分别进行简易精神状态评价量表(Mini - Mental State Examination, MMSE)、工具性日常生活活动力量表(Instrumental Activities of Daily Living, IADL)、老年抑郁量表(Geriatric Depression Scale, GDS)评定。结果显示,与低频刺激和伪刺激相比,高频刺激在改善患者的认知功能方面更有优势。李立群等^[12]采用高频刺激(20 Hz)对 AD 患者的研究结果显示,TMS 刺激左、右侧 DLPFC, AD 患者数字符号测验和连线测验 A 时间均减少。综合多项研究^[13-14],高频 TMS 对轻度和中度 AD 的疗效是肯定的,这可能与高频刺激导致局部代谢、血流增加,更有利于提高神经元的兴奋性有关。

3 效果评价工具

采用神经心理学量表评价 TMS 治疗前后患者认知功能的变化。常用的量表包括蒙特利尔认知评价量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)、阿尔茨海默病评定量表认知分量表(Alzheimer's Disease Assessment Scale - cognitive subscale, ADAS - cog)、MMSE 等。也有采用临床疗效总评量表(Clinical Global Impression, CGI)、阿尔茨海默病行为病理评定量表(Behavioral Pathology in Alzheimer's disease, BEHAVE - AD)、汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)、GDS 等评定患者临床总体症状及其合并的精神症状及情绪问题。

4 TMS 与功能影像的结合

Devi 等^[15]纳入的 12 例 AD 患者在 2 周内接受

4 个周期双侧 DLPFC 的高频重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS),治疗前、治疗结束时、治疗结束 4 周后,在患者进行认知操作任务时同步进行功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)检测,其中 8 人完成了研究,fMRI 结果显示,与治疗前相比,治疗结束时及治疗结束 4 周后患者的 Broca 区在进行认知任务时均出现了更强的激活作用。Bentwich 等^[16]的研究显示,通过磁共振精确定位后的 TMS 刺激对 AD 的治疗可能更有优势。部分影像学研究^[17]显示,AD 患者存在皮质血流量下降及糖代谢异常。Eisenegger 等^[18]采用正电子发射 X 射线断层扫描(positron emission computed Tomography, PET)研究显示,基于靶点部位的低频 TMS 刺激可增加皮质血流量。Kito 等^[19]研究显示,TMS 可以增加 DLPFC、腹正中前额皮质等多个脑区的皮质血流量。Siebner 等^[20]借助 PET 技术,研究显示 rTMS 刺激(5 Hz)可增加运动皮层的血流量和葡萄糖代谢率。Müller 等^[21]研究表明,TMS 影响皮质血流量的机制可能与神经元代谢增加有关,并认为这可能是 TMS 发挥治疗作用的机制之一。

TMS 与脑影像技术的结合,一方面有利于借助脑影像技术实现 TMS 的精准刺激,从而实现对不同类型患者治疗的针对性和精准化;另一方面有利于更好地研究 TMS 治疗 AD 的作用机制。

5 TMS 治疗 AD 的作用机制

虽然 TMS 在治疗轻度、中度 AD 上已取得一定的效果,成为临床治疗 AD 的辅助手段。但对于其作用机制目前尚未完全清楚,可能的机制有以下三点:①TMS 促进脑皮质血流和糖代谢。影像学研究显示 AD 患者的皮质血流量和糖代谢下降,而 TMS 可以增加靶位皮质血流,使用 1 Hz 的强度刺激,血流增加 12% ~ 20%^[22]。血流增加可改善脑部血液循环,为脑代谢增加提供物质基础。顾正天等^[23]比较了不同频率 TMS 对急性脑梗死患者静脉溶栓治疗的影响,研究结果显示,TMS 可明显降低脑梗死患者溶栓治疗后的卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分,说明其有明显的减轻缺血再灌注损伤的作用,且强度在 5 Hz 时效果最明显。Siebner 等^[24]研究显示,高频(2 Hz)刺激可引起刺激区、辅助运动区尾部、额叶中部的扣带回前方及右侧中央前回的扣带回前区皮质的局部脑葡萄糖代谢率的升高,葡萄糖代谢增加能产生更多的 ATP,降低局部 pH 值,有利于减轻缺血再灌注损伤,

加快神经功能修复。②TMS 可以提高大脑皮质神经元细胞的可塑性和连接性。AD 患者大脑功能连接异常,表现为额顶叶之间的功能连接下降,脑叶内的功能连接上升。研究显示^[25],TMS 可改变靶神经元细胞的突触可塑性和连接性,增加神经元细胞自身重塑和恢复功能连接的能力,其表现为长时程增强和长时程抑制效应。③TMS 提高大脑皮质兴奋性。AD 患者大脑皮质兴奋性降低,TMS 低频(≤ 1 Hz)刺激能降低大脑皮质的兴奋性,而高频(> 1 Hz)能提高大脑皮质的兴奋性。高频刺激有利于易化局部神经元的活动、提高神经元的效率、影像脑功能的代谢活动,从而改善刺激部位神经生化代谢物质的水平^[26]。这也可能是高频 TMS 刺激对 AD 具有更明显的治疗作用的原因。Liao 等^[27]在一篇 Meta 分析中汇总了 94 例轻度至中度 AD 患者,结果显示高频刺激比低频刺激改善 AD 患者认知功能的效果明显。

6 小 结

虽然 TMS 刺激能显著提高 AD 患者的认知功能,改善 AD 的症状,在 AD 治疗方面有重要的价值,但是在临床研究和运用中还存在以下问题:①TMS 治疗 AD 的效果取决于刺激的频率、强度、时程、周期和部位以及线圈类型等各种因素,但上述因素至今尚未有统一标准^[28]。②既往文献报道的临床研究多是病例报告或小样本随机对照研究,研究范围亦较窄,疗效评价指标不够全面且缺乏长期跟踪。③TMS 与功能影像(CT、核磁和心电图等)和药物以及其他治疗方式(运动、电脑游戏等)结合的研究数量有限,也需进一步的高质量研究。

综上所述,尽管 TMS 在 AD 的治疗中已经有了不少研究和临床应用,但关于其治疗参数设置、刺激模式与刺激部位的选择、适用的患者等方面仍有许多问题尚待进一步研究,且关于 TMS 的治疗机制也需进一步阐明。但 TMS 作为一种无创的新型治疗技术,在轻度、中度 AD 治疗与辅助治疗方面已显示出了一定的疗效。在未来 TMS 治疗 AD 的研究方面,还需多中心、大样本、高质量的随机对照研究,以在刺激频率、强度、时间、周期和部位等方面帮助建立统一的治疗标准。同时,应探讨 TMS 与药物、心理干预等方法联合治疗 AD 的可能性,以为 AD 患者提供更多的治疗选择,最大可能地促进 AD 患者整体功能的恢复。另外,也要充分利用功能影像和神经电生理技术,拓展 TMS 与功能影像等其他方式相结合的研究,以更好地阐明 TMS 的作用机制,为

更好地对患者进行精准化、个体化治疗提供参考。

参考文献

- [1] Anand R, Gill KD, Mahdi AA. Therapeutics of Alzheimer's disease: past, present and future [J]. *Neuropharmacology*, 2014, 76: 27 - 50.
- [2] Alzheimer's Association. 2015 Alzheimer's disease facts and figures [J]. *Alzheimers Dement*, 2015, 11(3): 332 - 384.
- [3] Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non - invasive magnetic stimulation of human motor cortex [J]. *Lancet*, 1985, 325 (8437): 1106 - 1107.
- [4] Hsu WY, Cheng CH, Liao KK, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor functions in patients with stroke: a meta - analysis [J]. *Stroke*, 2012, 43 (7): 1849 - 1857.
- [5] 王奎, 邹礼梁, 陈建尔, 等. 重复经颅磁刺激在脑卒中康复治疗中的研究进展 [J]. *中国康复*, 2015, 30(3): 177 - 180.
- [6] Cotelli M, Calabria M, Manenti R, et al. Improved language performance in Alzheimer disease following brain stimulation [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82(7): 794 - 797.
- [7] Cotelli M, Manenti R, Cappa SF, et al. Transcranial magnetic stimulation improves naming in Alzheimer disease patients at different stages of cognitive decline [J]. *Eur J Neurol*, 2008, 15 (12): 1286 - 1292.
- [8] Rektorova I, Megova S, Bares M, et al. Cognitive functioning after repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with cerebrovascular disease without dementia: a pilot study of seven patients [J]. *J Neurol Sci*, 2005: 157 - 161.
- [9] Eliasova I, Anderkova L, Marecek R, et al. Non - invasive 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.
- [10] Sasaki N, Kakuda W, Abo M. Bilateral high - and low - frequency rTMS in acute stroke patients with hemiparesis: a comparative study with unilateral high - frequency rTMS [J]. *Brain Inj*, 2014, 28(13 - 14): 1682 - 1686.
- [11] 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.
- [12] 李立群, 陈立勇. 重复经颅磁刺激对阿尔茨海默病影响的对照研究 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2014, 35(7): 970 - 971.
- [13] 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.
- [14] 吴越, 徐文炜, 刘晓伟, 等. 不同频率重复经颅磁刺激对阿尔茨海默病患者认知功能的影响 [J]. *实用医学杂志*, 2015, 31 (10): 1624 - 1627.
- [15] Devi G, Voss HU, Levine D, et al. Open - label, short - term, repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with Alzheimer's disease with functional imaging correlates and literature review [J]. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 2014, 29(3): 248 - 255.
- [16] 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.
- [17] Chen JJ, Rosas HD, Salat DH. The relationship between cortical blood flow and sub-cortical white-matter health across the adult age span[J]. *PLoS one*, 2013, 8(2): e56733.
- [18] Eisenegger C, Treyer V, Fehr E, et al. Time-course of "off-line" prefrontal rTMS effects - a PET study[J]. *Neuroimage*, 2008, 42(1): 379-384.
- [19] Kito S, Hasegawa T, Koga Y. Cerebral blood flow ratio of the dorsolateral prefrontal cortex to the ventromedial prefrontal cortex as a potential predictor of treatment response to transcranial magnetic stimulation in depression [J]. *Brain Stimul*, 2012, 5(4): 547-553.
- [20] Siebner HR, Peller M, Wiloeh F, et al. Lasting cortical activation after repetitive TMS of the motor cortex: a glucose metabolic study [J]. *Neurology*, 2000, 54(4): 956-963.
- [21] Müller MB, Toschi N, Kresse AE, et al. Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2000, 23(2): 205-215.
- [22] Siebner HR, Peller M, Wiloeh F, et al. Lasting cortical activation after repetitive TMS of the motor cortex a glucose metabolic study [J]. *Neurology*, 2000, 54(4): 956-963.
- [23] 顾正天, 卢建新, 张守成, 等. 不同频率重复经颅磁刺激对急性脑梗死患者静脉溶栓治疗的影响[J]. *临床神经病学杂志*, 2011, 24(5): 345-348.
- [24] Siebner HR, Peller M, Bartenstein P, et al. Activation of frontal premotor areas during suprathreshold transcranial magnetic stimulation of the left primary sensorimotor cortex: a glucose metabolic PET study[J]. *Hum Brain Mapp*, 2001, 12(3): 157-167.
- [25] Thickbroom GW. Transcranial magnetic stimulation and synaptic plasticity: experimental framework and human models [J]. *Exp Brain Res*, 2007, 180(4): 583-593.
- [26] Preston G, Anderson E, Silva C, et al. Effects of 10 Hz rTMS on the neural efficiency of working memory [J]. *J Cogn Neurosci*, 2010, 22(3): 447-456.
- [27] Liao X, Li 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.
- [28] 郝宏莹, 邵明. 重复经颅磁刺激在神经科的临床应用研究进展[J]. *广州医学院学报*, 2014, 42(2): 107-110.

(收稿日期:2017-06-19)

(本文编辑:陈霞)