

# 经颅磁刺激在阿尔茨海默病应用中的研究进展

马家惠<sup>1,2</sup>, 王景信<sup>2</sup>

【关键词】 经颅磁刺激;阿尔茨海默病;并发症;机制;综述

【中图分类号】 R49;R749.16 【DOI】 10.3870/zgkf.2023.08.013

随着医疗及生活水平的发展,我国人口老龄化不断提高,而与高龄人口相关的中老年疾病发病率、患病率及致死率也随之不断提高<sup>[1]</sup>。根据世界卫生组织相关研究可知,神经退行性疾病的致死率甚或在不久后超过癌症,乃至成为排名第二的死亡原因<sup>[2]</sup>。而在诸多神经退行性疾病中,阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)尤为常见,并且容易导致病患痴呆以及残疾。阿尔茨海默病患者在不同阶段伴有不同的并发症,最常见的是认知功能障碍,其次还有记忆障碍、言语障碍、运动障碍和精神行为症状等,给居民和社会带来的经济负担日渐加重。

AD的传统治疗方法是药物治疗,但药物通常会出现不良反应且难以通过血脑屏障,并且药物与药物之间的相互作用也可能会发生不理想的治疗效果。所以药物治疗具有一定局限性<sup>[3-4]</sup>。近年来人们开始关注非药物干预的手段,经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)具有易于操作、副作用小以及效果良好等优点,越来越受到人们的青睐。TMS长期以来一直成功用于治疗抑郁症<sup>[5]</sup>,目前正被广泛用于阿尔茨海默病<sup>[6]</sup>、帕金森病以及其他痴呆病症<sup>[7-8]</sup>等诸多种神经退行性疾病,而且这种神经调控技术在多种神经系统疾病的治疗上取得了积极效果,许多研究者也使用了多种经颅磁刺激方案,并得到了临床验证。TMS提供了一种安全无创的技术,可调节皮层兴奋性、神经化学功能和神经元极化<sup>[9]</sup>。本文综述了TMS作为一种有效的无创神经调控技术,概述了对AD患者认知、记忆、言语、运动障碍以及精神行为等症的疗效作用以及TMS治疗这些并发症的机制机理。

## 1 TMS的简介及其作用

1985年,英国谢菲尔德大学的Anthony Barker

研制出第一台脉冲磁场,作用于大脑皮质并引起运动诱发电位(motor evoked potentials, MEP)。1987年,英国MAGSTIM启动生产TMS。次年,中国首台经颅磁刺激仪由武汉同济医院的廖家华教授成功开发制造。1992年,美国Cadwell研制出重复磁刺激仪。2008年,美国FDA批准经颅磁刺激用于严重抑郁症的治疗。

TMS基于法拉第电磁感应原理,将电磁场应用于预定的刺激靶点,其产生的感应电流可以致使皮质神经细胞动作电位发生变化,神经电生理活动因此受到影响。它涉及在大脑皮层附近应用时变化为高强度磁场,诱导局部电流,称为“涡流”,其与线圈中的电流方向相反<sup>[10]</sup>。当刺激线圈放置于M1区域附近时,强磁场会穿透头皮和颅骨,激活潜在的神经元和突触,从而影响脑功能<sup>[11]</sup>。TMS频率不同,所产生的调节作用也不同,高频TMS(high frequency-TMS,  $\geq 5$  Hz)增加皮层兴奋性<sup>[12]</sup>。低频TMS(low frequency-TMS,  $\leq 1$  Hz)降低皮层兴奋性。研究表明,刺激频率、刺激强度、刺激串时程、刺激脉冲数、刺激部位等是左右经颅磁刺激的最终疗效的主要因素。这种具有重复性、规律性、连续性的经颅磁刺激所带来的作用效应不止产生在刺激局部,还能够影响与其相邻的脑区甚至远隔脑区。已有研究表明,TMS可以使刺激区域神经更好发挥神经生理学(包括运动皮层和神经元活动)和神经化学功能<sup>[13-14]</sup>,TMS还可以调节生物标记物水平,进一步提高神经元功能。此外,TMS还可改善患者的神经分支、皮层兴奋性以及神经电生理活动<sup>[15]</sup>。

## 2 TMS有效改善阿尔茨海默病的相关症状

2.1 认知功能障碍 背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)是额叶皮质一皮质下环路的关键区域,其主要影响到人体注意、记忆以及情绪等认知功能。故而当前进行TMS认知治疗时,执行者通常会选择DLPFC为靶点。基于此,有学者在患者的背外侧前额叶皮层区域分别给予真假1Hz的TMS,结果显示,接受真实TMS的患者在2周治疗结

基金项目:河南省重点研发与推广专项(科技攻关)项目(222102310657)

收稿日期:2022-08-24

作者单位:1.新乡医学院,河南新乡453003;2.郑州大学附属郑州中心医院康复科,郑州450001

作者简介:马家惠(2000-),女,在读研究生,主要从事康复医学与理疗学方面的研究。

通讯作者:王景信, Kfkwangjxbs@163.com

束时表现出明显的记忆改善<sup>[16]</sup>。Hsu 等<sup>[17]</sup>利用荟萃分析得出结论,即在通过 TMS 治疗之后,AD 患者的空间认知功能、时间认知功能等综合定向力得到明显提高。有研究表明给实验组患者进行为期 4 周的 TMS 联合认知训练治疗后<sup>[18]</sup>,与对照组相比,实验组的患者认知功能和行为有明显改善。有学者研究表明 TMS 使 AD 患者认知功能相关脑区的神经活动得到了改善<sup>[19]</sup>,对 AD 患者的认知功能进行调节,同时节律性的 TMS 兴奋了局部大脑皮层,通过突触可塑性原理改变了神经元的微环境,从而改变了局部大脑区域的自发活动,可能达到延缓甚至逆转 AD 进展的作用。另外有学者进行了一项双盲随机对照试验<sup>[20]</sup>,将 TMS 应用于有轻度认知障碍患者的左背侧前额叶皮层,随机分配 24 名患者接受连续 4 周的真或假 TMS。结果表明,与基线相比,蒙特利尔认知评估分数显著提高,低频波动振幅(amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF 值)在治疗结束时和治疗后 1 个月显著增加。由此可见,高频 TMS 可以有效地改善轻度认知障碍患者的认知功能,并改变认知相关大脑区域的自发大脑活动。并且脑血流减少是导致 AD 患者认知障碍的重要因素,而高频刺激可以增加脑血流,因此,高频刺激在缓解认知功能障碍方面比低频刺激更加有效。

**2.2 记忆功能障碍** 记忆的形成与皮层网络中锥体细胞之间突触连接的不断完善有关,AD 认知功能障碍以广泛的长期记忆损害为特征<sup>[21]</sup>。在人体长期记忆的信息巩固中,海马和相关颞区起着关键作用,而 AD 会对患者的海马和相关颞区造成影响,通常会导致其患者在早期出现情节记忆障碍<sup>[22]</sup>。最近的研究表明,记忆丧失也可归因于记忆过程基础上的大规模网络的功能障碍,由皮质-皮质连接的紊乱引起。值得注意的是,最近的一项神经影像学研究表明,言语记忆与 AD 患者额顶叶认知控制网络反应受损有关<sup>[23]</sup>。有学者研究结果证实,20Hz 的 TMS 治疗可以防止长期记忆功能的下降<sup>[24]</sup>。Turriziani 等<sup>[25]</sup>在第 1 组实验中,让患者在左、右背外侧前额叶皮层上分别接受假性和真性 1Hz 的 TMS;在第 2 组实验中,另一组 AD 患者在为期 2 周的治疗中,对右侧 DLPFC 进行了假性 1Hz TMS 治疗;结果显示与右侧假性 TMS 相比,右侧真性 TMS 明显改善了记忆功能,左侧真性 TMS 与左侧假性 TMS 相比,记忆性能没有变化。Cotelli 等<sup>[26]</sup>发现经颅磁刺激患者左侧顶叶皮层神经元,轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者的短期记忆得到明显恢复。另有动物实验证明,经颅磁刺激通过突触可塑性原理,使 AD 模型大鼠的空间学习记忆

功能发生明显提升,并可以修复其记忆障碍。另有文献指出经颅 TMS 不仅可以有效改善 AD 患者的记忆功能<sup>[16]</sup>,并且具有长期疗效,因此 TMS 是一个很有潜力的治疗 AD 记忆功能的辅助手段。

**2.3 言语功能障碍** 根据美国神经病学、语言障碍和卒中—老年痴呆和相关疾病学会工作组(NINCDS-ADRDA)制定的阿尔茨海默病诊断标准<sup>[27]</sup>;可以看出,部分 AD 患者会出现一定的言语功能障碍。目前,TMS 已初步用于 AD 患者言语功能障碍的研究。龚倩等<sup>[28]</sup>在实验中联合采用改善认知功能药物、经颅磁刺激及语言康复训练,治疗 4 个月后发现门诊患者简易智力状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)评分从 12 分增加到 14 分,其中,显著提升的主要是复述和阅读的评分。TMS 配合言语康复,被认为能够提高语言功能,并可提高 AD 患者的命名准确性以及听觉理解功能。Cotelli 等<sup>[29]</sup>研究认为,高频 TMS(即 20Hz)刺激患者左侧背外侧前额叶皮层可显著提高 AD 患者对句子的理解能力,即是成为治疗 AD 患者语言功能的潜在干预手段。Ahmed 等<sup>[30]</sup>提出,低频 TMS 通过抑制特定的右侧大脑皮层区域可以明显增强 AD 患者的命名功能和语言功能。吴越等<sup>[31]</sup>也认为,TMS 治疗后,相比对照组,AD 患者的阿尔兹海默病评定量表—认知(Alzheimer's disease assessment scale-cognition section, ADAS-Cog)、语言和记忆的评分明显改善。可见,针对表现出语言功能障碍的 AD 患者,TMS 可明显对其语言功能产生有益影响。

**2.4 运动功能障碍** 据报道,15%~50%的 AD 患者有一系列运动症状和体征,包括自主运动缓慢(运动迟缓)。运动功能障碍在痴呆症中密切相关,事实上,运动功能障碍尤其是步态减慢,可能早于认知症状,它代表一种风险因素(运动认知风险/MCR 综合征)<sup>[32]</sup>,而且运动受限和跌倒使痴呆症的后期阶段复杂化,这导致负面健康结果和患者每年的总护理成本高<sup>[33]</sup>。痴呆相关运动障碍的范围很广,在疾病过程中会发生变化,这取决于病因和疾病的阶段<sup>[34]</sup>。现在新的证据表明,运动和认知功能障碍可能源于同一大脑网络的退化。Tommaso 等<sup>[35]</sup>在实验中发现,在 AD 组运动功能障碍与脑淀粉样病变直接相关。此外,经颅磁刺激方案还证实了 AD 患者胆碱能传递的中断<sup>[36]</sup>以及与脑淀粉样变性的相关性<sup>[37]</sup>,这初步表明了阿尔茨海默病中胆碱能传递障碍与运动功能障碍之间的联系。淀粉样蛋白介导的胆碱能系统退化可能是造成阿尔茨海默病相关运动损伤的原因。尽管有临床观察,但只有少数研究对阿尔茨海默病的自主运动异常进行了定量

评估<sup>[38-39]</sup>。

**2.5 精神行为症状** AD不仅会对患者的认知功能造成损伤,还常常会致使患者出现不同程度的痴呆行为和**精神症状**(behavioral and psychological symptoms of dementia, BPSD)<sup>[40]</sup>。不同阶段的AD患者,BPSD的发病率高达90%<sup>[41]</sup>。痴呆行为和**精神症状**不止会对病患的生活质量和健康安全造成负面影响,而且给家庭成员和护理人员带来严重的心理和护理负担<sup>[42]</sup>。痴呆的行为和精神症状的主要表现是幻觉、躁动、妄想和行为障碍,这是患者自我伤害的重要原因<sup>[43]</sup>。目前,新型抗精神病药物是治疗痴呆的行为和精神症状患者的主要选择。然而,由于器质性脑病和身体功能老化等因素,AD患者的代谢功能和排泄能力减弱,药物累积可能增加治疗风险。因此,治疗实践中应为痴呆的行为和精神症状患者提供综合干预手段,包括物理治疗和心理行为治疗。有研究表明TMS治疗4周后,患者的精神行为症状评分明显减低<sup>[44]</sup>。有学者在实验后的简易精神状态评分中发现,高频TMS组AD患者的简易智力状态检查量表从治疗前的 $14.22 \pm 3.55$ 增加到治疗2周的 $14.67 \pm 2.22$ 和治疗4周的 $17.33 \pm 3.11$ ,而低频TMS组分别为 $14.19 \pm 3.47$ 、 $14.28 \pm 3.41$ 和 $14.49 \pm 2.79$ ,与治疗前比较可发现,治疗后,高频TMS组患者的简易智力状态检查量表评分显著提高,而低频TMS组患者的简易智力状态检查量表评分并无明显变化<sup>[45]</sup>,因此,通过高频TMS治疗才可以对阿尔茨海默病患者的行为和精神症状进行有效改善。就治疗机制而言,高频TMS有效提高了大脑的皮质兴奋性,使得大脑的局部代谢水平得以改善,并改变脑血流和葡萄糖代谢,影响大脑区域及其相互作用的区域,此外,TMS的治疗效果与神经递质及其在大脑中传输的影响有关,还与不同脑区的多种受体,以及对神经递质的表达有关<sup>[46]</sup>。

### 3 TMS治疗阿尔茨海默病的作用机制

**3.1 改变大脑皮质兴奋性** 两种最典型的TMS治疗方案是低频和高频经颅磁刺激,早期研究表明低频刺激引起抑制性作用,通常应用于治疗抑郁症等精神疾病,当靶点于背外侧前额叶皮质时,高频经颅磁刺激可引起兴奋性作用。多项研究表明,与健康个体相比,AD患者的静息和经颅磁刺激运动阈值降低(表明更高的皮质兴奋性)<sup>[6]</sup>。其中一些研究发现AD的兴奋性增加及其与认知的负相关,但总体结果不一致<sup>[47]</sup>。初步研究还表明,背外侧前额叶皮质兴奋性与AD的认知负相关,与神经精神症状正相关。TMS在AD的对症治疗中显示出前景<sup>[17,48]</sup>。TMS的干预可能不局

限于调节皮质兴奋性或抑制性,但对皮质神经生理学有复杂影响,包括增强神经可塑性<sup>[49]</sup>。所以TMS对皮质兴奋性的影响还需要进一步研究。

**3.2 改善脑组织血流及代谢水平** 已知AD病理机制包括脑结构的萎缩改变和脑血流灌注异常,原发性的低灌注可导致脑结构萎缩,局部脑组织的低灌注在发病机制中起着重要作用<sup>[50]</sup>。高频TMS使局部大脑皮质血流灌注增加,缓和了局部血流灌注后导致的胆碱能神经元受损情况,从而延缓认知功能障碍进展。Dressler等<sup>[51]</sup>使用功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)证实了颞上经颅磁刺激可增加刺激部位皮质的脑灌注。Paus等<sup>[52]</sup>使用刺激参数为10s的连续脉冲序列,以10Hz频率、强度为磁刺激仪最大输出强度40%的高频TMS,并使用正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)测量脑血流指数,结果发现TMS脉冲数与刺激部位脑血流指数呈正相关。

**3.3 增加神经递质及神经营养因子** AD患者大脑中乙酰胆碱酯酶活性升高,神经递质水平降低<sup>[53]</sup>。近期,研究团队发现,抑制患者产生神经元内 $\beta$ -淀粉样蛋白、提高 $\beta$ -淀粉样蛋白脑内清除效率是TMS缓解AD认知障碍的原因,该研究显示,高频TMS治疗组与对照组相比,AD模型小鼠的物体识别记忆和空间记忆得到了明显的改善。有关小鼠实验表明,TMS治疗增加了乙酰胆碱酯酶和乙酰胆碱转移酶活性,并增加脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)免疫反应性细胞的数量,可显著改善学习和记忆功能<sup>[54]</sup>。有研究证明,不同频率的TMS均可通过改善神经胶质细胞发育、促进髓鞘修复、改善神经递质代谢等途径改善认知及记忆功能。

**3.4 改善突触重塑及脑功能网络** 突触重塑的定义是指突触结构与其功能的变化。它是一种在个体发育过程中,个体因内部环境或是外部环境等因素的改变而做出对应的适应性改变的普遍现象,而该变化一旦发生异常,就会致使个体罹患AD等神经系统疾病。AD患者大脑存在突触功能受损甚至丢失,意味着患者大脑白质神经纤维束完整性不良,经过TMS治疗,促进皮质白质纤维束修复生长。长时程增强(long-term potentiation, LTP)是一种与学习和记忆细胞相关的神经生理现象,而突触活动的实现可以通过诱发这一现象发生来达成。LTP样皮质可塑性受损与长期记忆效率较低有关,实验研究表明,神经病理改变损害突触可塑性和记忆能力。有结果显示,低强度TMS能够促进突触蛋白的合成,利于神经元的生长发育;高强度TMS会造成神经元及突触的损伤,也许还伴随

有突触结构重建、神经元修复的发生。突触素(synaptophysin, SYN)也许是 TMS 诱导突触结构变化的关键因素<sup>[55]</sup>。其次,有学者发现 TMS 结合认知训练增加了认知相关大脑区域的功能连接,这显示了 TMS 可能存在有关神经元机制的益处<sup>[56]</sup>。影像学研究也表明,AD 的发病机制可能与多个脑网络损害有关<sup>[57]</sup>。TMS 可能通过对脑网络的调控作用改善 AD 患者的认知功能,但还需要更进一步的研究<sup>[58]</sup>。

#### 4 总结与展望

TMS 作为一种新型非侵入性神经调控技术,已广泛应用于各种神经系统疾病的评估与治疗中,TMS 对大脑的作用取决于靶点、频率、脉冲数、刺激部位等刺激参数。近年来,研究显示 TMS 对延缓 AD 有积极作用,其主要通过增加脑血流量、减少胆碱能神经元损伤、改善突触重塑等途径。此外,靶神经元的突触经过高频 TMS 可以增加其可塑性和连接性,不仅产生长时间增强效应,而且可以改变突触传递效率,改善阿尔茨海默病后大脑皮质兴奋性,从而改善大脑功能状态,提高认知、记忆、言语、运动和精神行为障碍等功能。

但目前也存在一些局限性,TMS 治疗 AD 的研究大多是小样本、单中心研究,并且存在头痛、颈部疼痛、头皮疼痛和头皮烧灼感等相关副作用。今后,仍需开展大样本、多中心、动物模型临床验证的随机对照试验,以明确其疗效与机制,并进一步明确其最佳刺激参数。TMS 表现出的潜在优势,为 AD 的预防、评估和治疗提供了更完善的策略<sup>[59]</sup>。随着脑电图、脑磁图、正电子发射断层成像以及机器人神经导航系统等技术的成熟,未来有望进行更深入的机制研究,为 TMS 治疗 AD 的并发症提供切实有力的依据,TMS 治疗 AD 一定会有更加广阔的前景。

#### 【参考文献】

- [1] 任汝静,殷鹏,王志会,等. 中国阿尔兹海默病报告[J]. 诊断学理论与实践,2021,20(4):317-337.
- [2] Gammon K. Neurodegenerative disease: Brain windfall[J]. Nature,2014,515(7526):299-300.
- [3] Sharma K. Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics (Review)[J]. Mol Med Rep,2019,20(2):1479-1487.
- [4] Esumi S, Ushio S, Zamami Y. Polypharmacy in Older Adults with Alzheimer's Disease[J]. Medicina,2022,58(10):1445-1445.
- [5] Sonmez AI, Camsari DD, Nandakumar AL, et al. Accelerated TMS for Depression: A systematic review and meta-analysis[J]. Psychiatry Res,2019,273:770-781.
- [6] 蒋孝翠,苏清伦,赵秦,等. 间歇性 $\theta$ 短阵脉冲经颅磁刺激联合动作观察疗法对轻、中度阿尔兹海默病患者认知功能的影响[J]. 中国康复,2022,37(11):660-664.
- [7] Begemann MJ, Brand BA, Çur ç i t-Blake B, et al. Efficacy of non-invasive brain stimulation on cognitive functioning in brain disorders: a meta-analysis[J]. Psychol Med,2020,50(15):2465-2486.
- [8] 李雅静,朱玉连. 经颅磁刺激联合磁共振波谱在脑卒中康复领域的应用进展[J]. 中国康复,2022,37(11):693-697.
- [9] Klomjai W, Katz R, Lackmy-Vallée A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS) [J]. Ann Phys Rehabil Med,2015,58(4):208-213.
- [10] Bolognini N, Ro T. Transcranial magnetic stimulation: disrupting neural activity to alter and assess brain function[J]. J Neurosci,2010,30(29):9647-9650.
- [11] Chail A, Saini R K, Bhat PS, et al. Transcranial magnetic stimulation: A review of its evolution and current applications[J]. Industrial psychiatry journal, 2018,27(2):172-180.
- [12] Fried PJ, Jannati A, Davila-Pérez P, et al. Reproducibility of Single-Pulse, Paired-Pulse, and Intermittent Theta-Burst TMS Measures in Healthy Aging, Type-2 Diabetes, and Alzheimer's Disease[J]. Front Aging Neurosci,2017,9:263-263.
- [13] Weise K, Numssen O, Thielscher A, et al. A novel approach to localize cortical TMS effects[J]. Neuroimage,2020,209:116486.
- [14] Velioglu HA, Hanoglu L, Bayraktaroglu Z, et al. Left lateral parietal rTMS improves cognition and modulates resting brain connectivity in patients with Alzheimer's disease: Possible role of BDNF and oxidative stress[J]. Neurobiol Learn Mem,2021,180:107410.
- [15] Heath A, Taylor JL, McNERNEY MW. rTMS for the treatment of Alzheimer's disease: where should we be stimulating[J]. Expert Rev Neurother,2018,18(12):903-905.
- [16] Turriziani P, Smirni D, Mangano GR, et al. Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Right Dorsolateral Prefrontal Cortex Enhances Recognition Memory in Alzheimer's Disease[J]. J Alzheimers Dis. 2019,72(2):613-622.
- [17] Hsu WY, Ku Y, Zanto TP, et al. Effects of noninvasive brain stimulation on cognitive function in healthy aging and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Neurobiol Aging,2015,36(8):2348-2359.
- [18] Zhang F, Qin Y, Xie L, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training improves cognitive function and cortical metabolic ratios in Alzheimer's disease[J]. J Neural Transm. 2019,126(8):1081-1094.
- [19] 秦琳梓. 重复经颅磁刺激对阿尔兹海默病患者认知功能及神经活动影响的影像学[D]. 西南医科大学,2020.
- [20] Yuan LQ, Zeng Q, Wang D, et al. Neuroimaging mechanisms of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of amnesic mild cognitive impairment: a double-blind randomized sham-controlled trial[J]. Neural Regen Res. 2021,16(4):707-713.
- [21] Zhou Q, Poo MM. Reversal and consolidation of activity-induced synaptic modifications[J]. Trends Neurosci,2004,27(7):378-383.
- [22] Hebscher M, Voss JL. Testing network properties of episodic memory using non-invasive brain stimulation[J]. Curr Opin Behav

- Sci,2020,32;35-42.
- [23] Dhanjal NS, Wise RJ. Frontoparietal cognitive control of verbal memory recall in Alzheimer's disease[J]. *Ann Neurol*,2014,76(2):241-251.
- [24] Lin Y, Jin J, Lv R, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the brain's drainage efficiency in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2021,9(1):1-18.
- [25] Turriziani P, Smirni D, Mangano GR, et al. Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Right Dorsolateral Prefrontal Cortex Enhances Recognition Memory in Alzheimer's Disease[J]. *J Alzheimers Dis*,2019,72(2):613-622.
- [26] Binnewijzend MAA, Schoonheim MM, Sanz-Arigita E, et al. Resting-state fMRI changes in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. *Neurobiology of aging*, 2012, 33(9):2018-2028.
- [27] 贾建平,王荫华,李焰生,等. 中国痴呆与认知障碍诊治指南(二): 痴呆分型及诊断标准[J]. *中华医学杂志*,2011,91(10):651-655.
- [28] 龚倩,田思思,帅贤海,等. 经颅磁刺激联合言语康复治疗阿尔茨海默病 Logopenic 型进行性失语一例[J]. *中华精神科杂志*,2021,54(4):315-319.
- [29] 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.
- [30] Khedr EM, Ahmed MA, Darwish ES, Ali AM. The relationship between motor cortex excitability and severity of Alzheimer's disease: a transcranial magnetic stimulation study[J]. *Neurophysiol Clin*,2011,41(3):107-113.
- [31] 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.
- [32] Callisaya ML, Ayers E, Barzilai N, et al. Motoric Cognitive Risk Syndrome and Falls Risk: A Multi-Center Study[J]. *J Alzheimers Dis*,2016,53(3):1043-1052.
- [33] Montero-Odasso M, Pieruccini-Faria F, Bartha R, et al. Motor phenotype in neurodegenerative disorders: Gait and balance platform study design protocol for the Ontario Neurodegenerative Research Initiative (ONDRI) [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 59(2):707-721.
- [34] Allali G, Annweiler C, Blumen HM, et al. Gait phenotype from mild cognitive impairment to moderate dementia: Results from the GOOD initiative[J]. *Eur J Neurol*,2016,23(3):527-541.
- [35] Schirinzi T, Di Lorenzo F, Sancesario GM, et al. Amyloid-Mediated Cholinergic Dysfunction in Motor Impairment Related to Alzheimer's Disease[J]. *J Alzheimers Dis*,2018,64(2):525-532.
- [36] Di Lazzaro V, Oliviero A, Tonali PA, et al. Noninvasive in vivo assessment of cholinergic cortical circuits in AD using transcranial magnetic stimulation[J]. *Neurology*,2002,59(3):392-397.
- [37] Martorana A, Esposito Z, Di Lorenzo F, et al. Cerebrospinal fluid levels of A $\beta$ 42 relationship with cholinergic cortical activity in Alzheimer's disease patients[J]. *J Neural Transm (Vienna)*,2012,119(7):771-778.
- [38] Roalf DR, Rupert P, Mechanic-Hamilton D, et al. Quantitative assessment of finger tapping characteristics in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease[J]. *J Neurol*,2018,265(6):1365-1375.
- [39] Suzumura S, Osawa A, Maeda N, et al. Differences among patients with Alzheimer's disease, older adults with mild cognitive impairment and healthy older adults in finger dexterity[J]. *Geriatr Gerontol Int*,2018,18(6):907-914.
- [40] Cerejeira J, Lagarto L, Mukaetova-Ladinska EB. Behavioral and psychological symptoms of Dementia[J]. *Front Neurol*,2012,3:73.
- [41] Tanaka H, Hashimoto M, Fukuhara R, et al. Relationship between dementia severity and behavioural and psychological symptoms in early-onset Alzheimer's disease [J]. *Psychogeriatrics*, 2015,15(4):242-247.
- [42] Sahin Cankurtaran E. Management of behavioral and psychological symptoms of dementia[J]. *Noro psikiyatri arsivi*,2014,51(4):303-312.
- [43] Pinto T, Lanctôt KL, Herrmann N. Revisiting the cholinergic hypothesis of behavioral and psychological symptoms in dementia of the Alzheimer's type[J]. *Ageing Res Rev*, 2011, 10(4):404-412.
- [44] Zhang F, Qin Y, Xie L, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training improves cognitive function and cortical metabolic ratios in Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2019,126(8):1081-1094.
- [45] Jiang W, Wu Z, Wen L, et al. The Efficacy of High- or Low-Frequency Transcranial Magnetic Stimulation in Alzheimer's Disease Patients with Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia [J]. *Adv Ther*,2022,39(1):286-295.
- [46] Bashir S, Uzair M, Abualait T, et al. Effects of transcranial magnetic stimulation on neurobiological changes in Alzheimer's disease (Review). *Mol Med Rep*. 2022;25(4):109-109.
- [47] Ferreri F, Vecchio F, Vollero L, et al. Sensorimotor cortex excitability and connectivity in Alzheimer's disease: A TMS-EEG Co-registration study[J]. *Hum Brain Mapp*,2016, 37(6):2083-2096.
- [48] Rajji TK. Transcranial Magnetic and Electrical Stimulation in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Review of Randomized Controlled Trials[J]. *Clin Pharmacol Ther*,2019,106(4):776-780.
- [49] Kumar S, Zomorodi R, Ghazala Z, et al. Effects of repetitive paired associative stimulation on brain plasticity and working memory in Alzheimer's disease: a pilot randomized double-blind-controlled trial[J]. *Int Psychogeriatr*.2023,35(3):143-155.
- [50] 凌华威,张泳,丁蓓,等. 基于体素分析的三维动脉自旋标记成像在阿尔茨海默病脑血流灌注中的应用研究[J]. *诊断学理论与实践*,2012,11(4):370-374.
- [51] Dressler D, Voth E, Feldmann M, et al. Safety aspects of transcranial brain stimulation in man tested by single photon emission-computed tomography[J]. *Neurosci Lett*,1990, 119(2):153-155.
- [52] Paus T, Jech R, Thompson CJ, et al. Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method

- for studying connectivity of the human cerebral cortex[J]. *J Neurosci*, 1997, 17(9):3178-3184.
- [53] Tuzimski T, Petruczynik A. Determination of Anti-Alzheimer's Disease Activity of Selected Plant Ingredients. *Molecules*. 2022, 27(10):3222.
- [54] Zhang XQ, Li L, Huo JT, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function and cholinergic activity in the rat hippocampus after vascular dementia[J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(8):1384-1389.
- [55] 付蕊,徐桂芝,朱海军,等. 经颅磁刺激对学习记忆及大脑神经突触可塑性影响的研究进展[J]. *生物医学工程学杂志*, 2021, 38(4):783-789.
- [56] Qin Y, Zhang F, Zhang M, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training on resting-state brain activity in Alzheimer's disease[J]. *Neuroradiol J*. 2022, 35(5):566-572.
- [57] Agosta F, Pievani M, Geroldi C, et al. Resting state fMRI in Alzheimer's disease: beyond the default mode network [J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(8):1564-1578.
- [58] Wei L, Zhang Y, Wang J, et al. Parietal-hippocampal rTMS improves cognitive function in Alzheimer's disease and increases dynamic functional connectivity of default mode network[J]. *Psychiatry Res*. 2022, 315:114721.
- [59] Chou YH, Sundman M, Ton That V, et al. Cortical excitability and plasticity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis of transcranial magnetic stimulation studies[J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 79:101660.

• 外刊拾粹 •

## 大脑对 TAU 蛋白病理的恢复能力影响

阿尔茨海默病(AD)谱系中个体对 tau 蛋白病理的恢复机制尚不清楚。这项纵向研究调查了几种人口统计学、生物学和大脑结构因素在认知和大脑对 tau 蛋白病理的恢复能力中所起的作用。这项多中心研究纳入 5 个队列的患者。所有潜在受试者均接受 F-florotau PET (tau-PET) 扫描、结构 MRI 和包括简易精神状态检查(MMSE)在内的神经心理学评估。所选受试者均为淀粉样蛋白  $\beta$ (A $\beta$ ) 阳性,且在 tau-PET 检查时患有轻度认知障碍[MCI]( $n=152$ )或阿尔茨海默病痴呆[AD]( $n=219$ )的患者。采用脑脊液检查或 PET 检查测定 A $\beta$  水平。对数据进行分析,以确定几种人口统计学、生物学和大脑结构因素在产生认知以及用 PET 测量的大脑对 tau 蛋白病理的恢复力中的作用。共纳入 366 例患者,平均年龄 73.2 岁,平均随访 18 个月。其中 41.3% 诊断为 MCI, 58.7% 诊断为 AD 痴呆。分析发现较高的基线 tau-PET 水平和认知功能下降率(MMSE)之间存在关联,而认知功能下降率受到年龄( $P=0.032$ )、教育水平( $P=0.011$ )和颅内体积( $P=0.016$ )的不利影响。较大的皮质厚度与较慢的下降相关,且与 tau 蛋白负荷无关。高等教育改变了 tau 蛋白对皮质变薄的负面影响。结论:这项针对轻度认知障碍或阿尔茨海默病患者的研究发现,较高的教育水平可减缓认知衰退和 tau 蛋白病理的进展。

(张东云译)

Bocancea D, et al. Determinants of Cognitive and Brain Resilience to Tau Pathology: A Longitudinal Analysis[J]. *Brain*. 2023. doi: 10.1093/brain/awad100. Online ahead of print.

中文翻译 由 WHO 康复培训与研究合作中心(武汉)组织  
本期由陆军军医大学西南医院 刘宏亮教授主译编