

无创神经调控技术辅助阿尔茨海默病治疗的中国专家共识

《无创神经调控技术辅助阿尔茨海默病治疗专家共识》编写组

摘要: 痴呆(dementia)是一种发病率高的以获得性认知功能损害为核心的综合征。遗忘型轻度认知障碍(aMCI)是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的早期阶段。近年来关于 AD 的大型药物临床试验屡屡宣告失败,而非药物治疗备受重视。无创神经调控是一类非侵入性脑刺激技术(NIBS),包括重复经颅磁刺激(rTMS)、经颅直流电刺激(tDCS)等,目前 rTMS、tDCS 在改善 AD 认知功能方面已取得一定进展,而且安全性高、靶向性好,故被认为是 AD 治疗的新契机。然而,目前尚缺乏对 rTMS、tDCS 相关研究的系统性总结与评价。本共识总结现有无创神经调控技术辅助 AD 治疗的研究证据,依据技术类别对 AD 痴呆期及 aMCI 适宜治疗方法作临床推荐,并对 rTMS 与 tDCS 的进一步优化进行展望。

关键词: 阿尔茨海默病; 轻度认知障碍; 无创神经调控; 重复经颅磁刺激; 经颅电刺激

中图分类号: R743.9 **文献标识码:** C **文章编号:** 1006-2963 (2023) 06-0387-08

痴呆(dementia)是一种以获得性认知功能损害为核心,导致患者生活、学习、工作和社会交往能力明显减退的临床综合征。阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是痴呆的主要类型,它是一种隐匿起病、进行性发展、致残乃至致死的神经退行性疾病,以记忆等认知受损、生活能力下降为主要表现, β 淀粉样蛋白沉积(老年斑)和 Tau 蛋白过度磷酸化(神经原纤维缠结)为其典型病理特征^[1]。AD 正在影响着世界范围约 5000 万人,预计 2050 年 AD 患病人数将达 1.5 亿^[2]。2021 年发表的我国一项大型流行病学调查结果显示, ≥ 60 岁老年人群中痴呆患者约 1507 万人,AD 患者 983 万人^[3]。遗忘型轻度认知障碍(amnesic mild cognitive impairment, aMCI)是 AD 的早期阶段,患者表现为与其年龄不相符的认知损害,而日常生活能力尚可。在 aMCI 阶段及时干预延缓其向痴呆转化,对 AD 患者进行有效治疗尤为重要。

近年来,关于 AD 的大型药物临床试验均因不良反应、中期疗效不达标等原因宣告失败^[4]。目前临床使用的 5 种通过美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的药

物对认知功能改善作用十分有限,更无法逆转 AD 持续进展^[5]。经 FDA 批准的新药 β 淀粉样蛋白抗体 Aduhelm(aducanumab)及我国上市的新药甘露特钠胶囊 GV-971,虽然临床试验提示有一定疗效^[5],但最终疗效仍有待验证。

目前,AD 的非药物治疗备受重视。多种非药物治疗法包括社会心理治疗、认知干预、运动疗法、物理疗法等被证实可促进 AD 康复^[6-8],其中物理疗法中的无创神经调控技术被认为是 AD 治疗新契机。世界神经调控学会将神经调控定义为通过侵入性或非侵入性技术,利用物理性或化学性手段改变神经系统信号传递,调节神经元及神经网络活动,引起特定脑功能改变的生物医学工程技术。针对 AD 的有创调控技术主要为深部脑刺激,虽然现有证据提示其可改善 AD 症状,但手术风险高且疗效尚不肯定^[9]。无创神经调控是一类非侵入性脑刺激技术(non-invasive brain stimulation, NIBS),主要包括重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)、经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)、经颅交流电刺激(transcranial alternating current stimulation, tACS)及耳迷走神经刺激(transcutaneous auricular vagus nerve stimulation, taVNS)等,其安全性高、费用低,因而具有广阔应用前景。现有 AD 治疗研究主要采用 rTMS 和 tDCS 两种技术,其在改善认知功能方面取得了一定的进展,具有一定临床参考价值。然而,目前尚缺乏对其相关研究的系统性总结与评价。

本共识总结现有无创神经调控技术辅助 AD 防治的研究证据,依据技术类别对 AD 痴呆期及

doi: 10.3969/j.issn.1006-2963.2023.06.001

基金项目: 国家重点研发计划(2022YFC3602603); 中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金/医科院临床转化基金(2019XK320048)

通信作者: 闫天翼(100081 北京理工大学生命学院), Email: yantianyi@bit.edu.cn; 方伯言(100144 首都医科大学附属北京康复医院神经康复中心), Email: fangboyanv@ccmu.edu.cn

aMCI 适宜治疗方法作临床推荐。对于循证证据等级高的治疗方法进行总结,供临床参考。对于证据等级尚不足的技术,总结其应用条件,以便规范临床使用及进一步研究,最后对无创神经调控技术应用前景进行展望。

1 文献检索与研究选择

在 PubMed、Embase、Cochrane Library、web of science、中国期刊全文数据库(CNKI)及万方数据库,检索从建库到 2021 年 8 月 24 日期间发表的将无创神经调控技术用于 AD 和 MCI 治疗的国内外文献。中文检索词:重复经颅磁刺激、经颅直流电刺激、经颅交流电刺激、迷走神经刺激、经颅超声刺激、阿尔茨海默病、轻度认知障碍;英文检索词:repetitive transcranial magnetic stimulation 或 rTMS、transcranial direct current stimulation 或 tDCS、transcranial alternating current stimulation 或 tACS、vagus nerve stimulation 或 VNS、transcranial ultrasound stimulation 或 tUS、Alzheimer's disease 或 AD、amnesic mild cognitive impairment 或 aMCI。检索策略:治疗技术之间为“OR(或)”,AD 和 MCI 两种疾病之间为“OR(或)”,治疗技术与疾病之间为“AND”。

由从事无创调控治疗技术和临床研究工作的研究者,对满足上述入选标准的所有文献进行初步阅读,两人意见不同时听取第三方意见以达成一致。随机伪刺激对照研究、开放性试验均入选,排除以方案形式发表的文献、综述、述评及仅给予单次治疗的不足以供临床参考的研究或个案报道。共筛选出相关文献 20 篇,包括 rTMS 在 AD 中应用 8 篇,在 aMCI 中应用 4 篇;tDCS 在 AD 中应用 5 篇,aMCI 中应用 3 篇。

综合文献搜索结果,rTMS 和 tDCS 治疗 AD 和 MCI 的证据相对充分,包含了证据等级高的随机对照研究,具有一定临床参考价值,tACS、tVNS、tUS 方面尚缺乏满足纳入标准的临床试验资料。因此,本共识针对 AD 痴呆期和 aMCI 两个阶段,对 rTMS 和 tDCS 的应用方法进行推荐,对不同文献采用的治疗方法,以其刺激靶点的不同进行方案归类,临床具体使用建议根据患者情况而定。

2 rTMS 和 tDCS 及其用于 AD 和 MCI 治疗共识推荐

2.1 rTMS rTMS 是现有无创神经调控治疗技

术中最常用的一种。2019 年 10 月,国家卫生健康委员会发布的“国家精神医学中心设置标准”和“国家精神区域医疗中心设置标准”中,均已将 rTMS 纳入关键技术清单^[10]。

2.1.1 原理概述:rTMS 主要根据电磁感应原理,通过脉冲电流在线圈内产生磁场,透过头皮和颅骨作用于大脑皮层,产生局部微弱电流,改变皮层电活动及神经细胞兴奋性,进而起到治疗作用^[11]。rTMS 引起的电流改变可以触发受刺激区神经元发生去极化,产生动作电位,影响刺激区及相关脑区功能。rTMS 可以诱导神经可塑性改变,对神经活动产生较为持久的影响^[12-13]。

2.1.2 操作方法:进行 rTMS 治疗前,应选定刺激靶点和参数,并选用适当的刺激线圈。

(1)刺激靶点:AD 和 MCI 患者认知功能受损,因而常选择认知功能核心皮层区,包括前额叶背外侧(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)、颞叶及顶叶皮层节点作为刺激靶点。常用定位方法包括脑电电极定位和神经导航定位两种。前者根据刺激区和国际脑电 10-20 电极排列的对应关系来确定。后者基于头部磁共振结构图像或功能图像定位,该方法能够考虑脑结构或功能的个体化差异。基于结构图像,利用神经导航设备构建三维头部模型,通过近红外荧光球进行定位,使导航系统中虚拟线圈与刺激线圈相对应,重建的三维头模与患者头部对应,进而确定头皮刺激点。基于功能图像的神经导航可实现依据脑功能个体化特征定位刺激靶点,较基于结构图像导航更加科学,现已初步用于 AD 治疗^[14]。

(2)刺激频率:低频刺激(≤ 1 Hz)抑制皮层兴奋性,高频刺激(≥ 5 Hz)则增强皮层兴奋性。对于 AD 和 aMCI 患者,通过高频刺激可增强皮层兴奋性,提高局部脑区活动及脑区间连接,改善认知功能。临床实际应用中,抑制刺激靶点活动通常采用 1 Hz,兴奋刺激靶点活动则常采用 5 Hz、10 Hz 及 20 Hz。

(3)刺激强度:rTMS 治疗所用刺激强度通常根据静息运动阈值(resting motor threshold, RMT)的百分比来确定,通常为 80%~120% RMT,高强度刺激采用 100%~120% RMT,低强度采用 80%~100% RMT。部分患者可能测不出 RMT,可用活动运动阈值(active motor threshold, AMT)代替。运动阈值是反映大脑皮层兴奋性的指标。阈值越高皮层兴奋性越低,越低则皮层兴奋性越高。

RMT 测定方法:首先应用银(Ag)/氯化银(AgCl)盘状电极,正负极分别置于右侧拇短展肌肌腱和肌腹上,地线贴手腕处。嘱患者保持舒适体位、头部不动并放松肢体,进行单脉冲 TMS 刺激,线圈置于被检肌肉对侧第一运动皮质的手代表区(M1 区),记录电极置于对侧拇短展肌肌腹上,保持线圈紧贴头皮并与其成切线,以连续 10 次刺激中 5 次引出波幅 50 μV 的靶肌运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)所需的最小刺激强度作为 RMT 值^[15]。

AMT 测定方法:对 M1 区进行 TMS 刺激,让被试在 10%~20% 范围内收缩侧拇短展肌,连续 10 次刺激中有 5 次可诱发波幅 200 μV 的 MEP 强度即可作为 AMT。

(4)刺激线圈:磁刺激线圈包括圆形线圈、8 字形线圈、深部刺激线圈等多种。8 字形线圈因聚焦性较好,常用于 rTMS 治疗和 RMT、AMT 测定。深部线圈可影响到颅内 5~6 cm 深的区域,用于刺激较深的脑区如内侧前额叶。

2.1.3 推荐方案:具体见表 1。

(1)AD 痴呆期患者

方案一:以 DLPFC 为刺激靶点。采用国际脑电 10-20 系统定位左侧或右侧 DLPFC,如已采集了患者的磁共振结构图像,可采用神经导航定位;如均不具备上述条件,可采用手运动区向前 5 cm 的方法定位 DLPFC。

A:刺激左侧 DLPFC,频率 20 Hz,强度 80% RMT,每次 1200 个脉冲,1 次/d,每周 5 次,连续 4 周,共 20 次^[16]。

B:刺激左侧 DLPFC,频率 20 Hz,强度 100% RMT,每次 2000 个脉冲,1 次/d,每周 5 次,连续 4 周,共 20 次^[17]。

C:刺激双侧 DLPFC,先右后左,频率 20 Hz,强度 90~100% RMT,每次 2000 个脉冲,1 次/d,连续 5 次,共 5 次^[18]。

方案二:以双侧后部顶叶皮层(脑电 10-20 系统 P3/P4)和颞叶皮层后部(脑电 10-20 系统 T5/T6)为刺激靶点,频率 20 Hz,强度 100% RMT,每次 4000 个脉冲,1 次/d,每周 5 次,连续 6 周,共 30 次^[19]。

方案三:以大脑后部中线部位的楔前叶为刺激靶点,可基于患者磁共振结构图像进行神经导航定位;频率 20 Hz,强度 100% RMT,每次 1600 个脉冲,每周 5 次,连续两周,之后的 1 个月内可继续采

用相同参数进行每周 1 次的巩固治疗,共 14 次^[20]。

方案四:以双侧角回为刺激靶点,可基于患者磁共振结构图像采用神经导航定位;刺激先左后右,刺激频率 40 Hz,强度 40% RMT,每次 2400 个脉冲(每侧 1200 个),每周 3 次,连续 4 周,共 12 次治疗。研究显示此方案对于认知功能的增强效果可延续 8 周^[21]。

方案五:基于 AD 患者存在多个脑网络异常的特点,可进行额-颞-顶多靶点刺激,使用 H2 型深部刺激线圈,在确定左侧运动皮层并通过向中外侧方向倾斜线圈测量 RMT 后,线圈居中并沿鼻-鼻线向前移动 6 cm;刺激频率 10 Hz,强度 120% RMT,每次 840 个脉冲,1 次/d,每周 3 次,连续 4 周,继续可以进行每周 1 次连续 4 个月的巩固治疗,共 28 次^[22]。

方案六:对患者进行静息态功能磁共振成像(fMRI)检查,以记忆功能核心脑区海马为种子区(MNI 中心坐标: $x = -24, y = -18, z = -18$),基于静息态 fMRI 图像分析与海马功能连接显著的左侧顶叶皮层团块,以其内相关性最为显著的像素坐标为刺激靶点;刺激频率 10 Hz,强度 100%~110% RMT,每次 800 个脉冲,1 次/d,每周 5 次,连续 2 周,共 10 次^[14]。

推荐意见:现有采用 rTMS 刺激 DLPFC 治疗 AD 的证据相对较多,故优先推荐(方案一)。以顶叶为靶点的刺激方式可参照方案二至四。如单一靶点无效,推荐进行多靶点联合刺激(方案五)。方案六基于个体 fMRI 图像确定刺激靶点,较基于结构像定位靶点更加精准,但需具备 fMRI 检查和图像分析基础,可供有相应条件的单位参考使用。

(2)aMCI 期患者

方案一:以左侧 DLPFC(脑电 10-20 系统 F3)为刺激靶点,刺激频率 10 Hz,强度 110%~120% RMT。

A:每次 2000 个脉冲,1 次/d,每周 5 次,连续 2 周,共 10 次^[23]。

B:每次 3000 个脉冲,1 次/d,每周 5 次,连续 2 周,共 10 次^[24]。

方案二:刺激双侧 DLPFC(脑电 10-20 系统 F3 和 F4),频率 20 Hz,强度 80% RMT,先左后右,每次 1200 个脉冲(每侧 600 个),每周 5 次,连续 8 周,共 40 次^[25]。

表 1 AD 和 aMCI rTMS 治疗方案^[14,16-26]

患者	方案	频率 (Hz)	强度 (%RMT)	靶点	治疗方法	参考文献 ^a		疗效		
						文献	样本量	改善 认知域	有效节点	
AD	一	A	20	80	左侧 DLPFC	1200 个脉冲 1 次/d, 每周 5 次, 连续 4 周共 20 次	2015 年 Wu 等 ^[16]	54	总体认知	治疗结束有效, 未随访
		B	20	100	左侧 DLPFC	2000 个脉冲 1 次/d, 每周 5 次, 连续 4 周共 20 次	2011 年 Cotelli 等 ^[17]	10	语言功能	治疗结束及 8 周后均有效
		C	20	90~100	双侧 DLPFC	2000 个脉冲 1 次/d, 连续 5 次	2012 年 Ahmed 等 ^[18]	45	总体认知	治疗结束及 12 周后均有效
	二	20	100	顶叶 (P3/P4) 及颞叶 (T5/T6)	4000 个脉冲 1 次/d, 每周 5 次, 连续 6 周共 30 次	2017 年 Zhao 等 ^[19]	30	总体认知	治疗结束及 6 周后均有效	
	三	20	100	楔前叶	1600 个脉冲 每周 5 次, 连续两周, 之后 1 个月每周 1 次巩固, 共 14 次	2018 年 Koch 等 ^[20]	14	情景记忆	治疗结束有效, 未随访	
	四	40	40	双侧角回	2400 个脉冲 每周 3 次, 连续 4 周共 12 次	2022 年 Liu 等 ^[21]	37	总体认知	治疗结束及 8 周后均有效	
MCI	一	A	10	110~120	左侧 DLPFC	2000 个脉冲 1 次/d, 每周 5 次, 连续 2 周共 10 次	2018 年 Padala 等 ^[23]	9	总体认知	治疗结束有效, 未随访
		B	10	110~120	左侧 DLPFC	3000 个脉冲 1 次/d, 每周 5 次, 连续 2 周共 10 次	2015 年 Drumond 等 ^[24]	34	总体认知	治疗结束及 4 周后均有效
		二	20	80	双侧 DLPFC	1200 个脉冲 每周 5 次, 连续 8 周共 40 次	2013 年 韩克艳等 ^[25]	40	总体认知	治疗结束有效, 未随访
	三	10	90	右侧额下回	2250 个脉冲 1 次/d, 连续 2 d 共 2 次	2014 年 Eliasova 等 ^[26]	10	思维速度	治疗结束有效, 未随访	
	五	10	120	额-颞-顶	840 个脉冲 1 次/d, 每周 3 次, 连续 4 周, 之后 4 个月每周 1 次巩固, 共 28 次	2020 年 Letizia 等 ^[22]	30	总体认知	治疗结束有效, 8 周随访无效	
	六	10	100~110	左侧顶叶	800 个脉冲 1 次/d, 每周 5 次, 连续 2 周共 10 次	2021 年 Jia 等 ^[14]	69	总体认知	治疗结束有效, 未随访	

注: AD: 阿尔茨海默病; aMCI: 轻度认知障碍; rTMS: 重复经颅磁刺激; RMT: 静息运动阈值; ^a 循证证据为随机对照试验 (RCT); DLPFC: 背外侧前额叶

方案三: 以右侧额下回为刺激靶点, 基于磁共振结构图像进行神经导航定位; 刺激频率 10 Hz, 强度 90% RMT, 每次 2250 个脉冲, 1 次/d, 连续 2 d, 共 2 次, 研究提示该方案治疗 2 次即可改善思维速度^[26]。

推荐意见: 将上述 rTMS 方案应用于 aMCI 治疗, 刺激 DLPFC 治疗的证据相对充分, 故优先推荐 DLPFC 作为刺激靶点, 操作方法参照方案一; 如患者情况允许长时程治疗, 可参照方案二; 刺激额下回的方法 (方案三), 因尚缺乏多次治疗证据仅做备选, 可在刺激 DLPFC 无效时尝试。然而, 由于缺乏随访数据, 尚不明确治疗效果持续时间, 临床应谨慎参考。

2.1.4 注意事项: (1) rTMS 使用强磁脉冲, 体内有心脏起搏器、人工耳蜗等金属植入物者不宜使

用。治疗前需确保颅内没有金属物及电子植入物, 移除珠宝等金属物或头部佩戴的磁性物体 (含有磁共振兼容的深部电极或其他安全金属物例外)。

(2) rTMS 高频 (10~25 Hz) 刺激有诱发癫痫的风险^[27], 有癫痫病史者慎用。治疗前应避免使用中枢神经系统兴奋药物, 以提高治疗安全性。对于正在服用如中枢神经系统兴奋药、氨茶碱、麻黄碱等药物者, 高频 rTMS 刺激可能降低癫痫发作阈值, 增加发作风险, 应根据具体情况 (如服用中枢神经系统兴奋药种类等因素), 综合考虑风险和获益后酌情使用 rTMS。如治疗过程中发生癫痫发作, 应立即停止治疗并妥善处理。对于癫痫患者, 建议在接受 rTMS 治疗前对其所使用药物进行评估。

(3) rTMS 治疗过程中可能会出现头痛、刺痛感、耳鸣, 头痛考虑与头部肌肉紧张性收缩有关, 这

些现象往往为暂时性且可逆,在患者可耐受的情况下无需特殊处理。

(4)rTMS 脉冲传递会产生轻微头皮触击感和咔嚓声,应在治疗前向患者介绍和解释治疗过程,消除紧张情绪。

(5)rTMS 可能对听力有暂时的影响,治疗过程中可戴耳罩以保护听力。

(6)rTMS 刺激靶点为前额叶时,应告知患者治疗期间避免使用含有铁磁颗粒的眼妆或进行头皮纹身,这两种情况可能会导致面部疼痛;有头皮纹身患者,则不建议进行此治疗。

(7)治疗师应密切观察,如患者出现明显副作用,如急性情绪发作、呕吐、眩晕等,立即停止治疗并妥善处理。

2.2 tDCS

2.2.1 原理概述:tDCS 通过阳极和阴极两种表面电极将恒定低强度直流电(1~2 mA)传入大脑,进而调节皮层神经元活动。tDCS 通过改变膜电位极性引起静息膜电位超极化或去极化,从而调节皮层兴奋性。阳极刺激增加皮层兴奋性,阴极刺激则降低皮层兴奋性,刺激结束后皮质兴奋性改变可持续 1 到数小时。tDCS 还可通过调节突触微环境来影响其可塑性^[28]。tDCS 对于皮层兴奋性的调节依赖于膜极化水平,而刺激后效应主要是基于皮层内突触的活动。

tDCS 电流的密度及其空间分布是影响治疗效果的重要因素。传统 2 通道 tDCS 采用刺激电极和参考电极各 1 个,电流在二者之间形成回路,峰值出现于二者之间,并且 tDCS 刺激电极长度较长(通常为 4~7 cm),严重限制刺激的精确性。高精度 tDCS(high-definition tDCS, HD-tDCS)通常采用多个电极,包括 1 个中心电极和多个辅助电极,将辅助电极放置在中心电极周围与其形成局部回路,电流局限于中心电极,由此提升刺激的精确性和深度,更有助于改善治疗效果^[29]。

2.2.2 操作方法:对于 AD 和 aMCI 患者,tDCS 刺激电极通常放置于认知功能受损相关的核心脑区。一般推荐电极电流密度小于 0.057 mA/cm²,治疗中要求阻抗小于 10 Ω,导电介质推荐使用生理盐水,放置电极前清洗头皮以减少阻抗,单次刺激时间为 20~40 min。HD-tDCS 的操作略有不同,常用模式设有 5 个独立通道,1 个中心电极置于目标刺激点,周围排列 4 个极性相反的辅助电

极,中心电极为阳极时兴奋(1 阳 4 阴),为阴极时抑制(1 阴 4 阳),如此将电流限制在外环电极范围内,增加刺激聚焦性。

2.2.3 推荐方案:具体见表 2。

(1)AD 痴呆期患者

方案一:以左侧 DLPFC 为刺激靶点,根据脑电 10-20 系统 F3 电极点定位。

A:阳极置于左侧 DLPFC,阴极置于右侧三角肌,刺激强度 2 mA,每次 25 min,1 次/d,每周 5 次,连续 2 周,共 10 次^[30]。

B:阳极置于左侧 DLPFC,阴极置于右侧眶上,刺激强度 2 mA,每次 25 min,1 次/d,每周 5 次,连续 2 周,共 10 次^[31]。

C:阳极置于左侧 DLPFC,阴极置于右侧眶上(脑电 10-20 系统 Fp2),刺激强度 2 mA,每次 20 min,1 次/d,每周 5 次,连续 2 周,共 10 次,治疗期间可联合记忆训练^[32]。

方案二:

A:短疗程:tDCS 阳极置于左侧颞叶(脑电 10-20 系统 T3),阴极置于右侧额极(脑电 10-20 系统 Fp2),刺激强度 2 mA,每次 20 min,2 次/d,连续 6 d,共 12 次^[33];

B:长疗程:采用相同方法,每月刺激 10 次,连续 8 个月,共 80 次,对记忆功能亦有改善效果^[34]。

推荐意见:方案一和方案二均为单靶点刺激,操作简易。临床可根据患者具体情况,选用短疗程或长疗程治疗。但鉴于现有研究无随访资料或随访发现无明确疗效,临床应用应谨慎。

(2)aMCI 患者

方案一:以左侧 DLPFC 为刺激靶点,根据脑电 10-20 系统 F3 电极点定位。

A:阳极置于左侧 DLPFC,阴极置于右侧眶上,刺激强度 2 mA,每次 30 min,1 次/d,每周两次,连续 5 周,共 10 次^[35]。

B:阳极置于左侧 DLPFC,阴极置于对侧三角肌,刺激强度 2 mA,每次 30 min,1 次/d,连续 5 d,共 5 次^[36]。

C:阳极置于左侧 DLPFC,阴极置于右侧 DLPFC,刺激强度 2 mA,每次 30 min,1 次/d,每周 2 次,连续 3 周共 6 次^[37]。

推荐意见:采用方案一的几项研究均以左侧 DLPFC 为刺激靶点,虽然治疗结束后有效,但未进行随访,且样本量小,供临床谨慎参考。

表 2 AD 和 aMCI 患者 tDCS 治疗方案^[30-37]

患者	方案	强度 (mA)	靶点(阳极/阴极)	治疗方法	参考文献			疗效		
					文献	循证证据	样本量 (例)	认知域	有效节点	
AD	一	A	2	左侧 DLPFC/ 右侧三角肌	25 min 1 次/d, 每周 5 次, 连续 2 周共 10 次	2014 年 Cotelli 等 ^[30]	RCT	36	记忆力	治疗结束与 12 周后均有效
		B	2	左侧 DLPFC/ 右侧眶上	25 min 1 次/d, 每周 5 次, 连续 2 周共 10 次	2014 年 Khedr 等 ^[31]	RCT	34	总体认知	治疗结束有效, 未随访
		C	2	左侧 DLPFC/ 右侧眶上	20 min 1 次/d, 每周 5 次, 连续 2 周共 10 次	2015 年 Penolazzi 等 ^[32]	开放性	1	总体认知	治疗结束及 3 个月随访均有效
	二	A	2	左侧颞叶/ 右侧额极	20 min 2 次/d, 连续 6 d 共 12 次	2016 年 Bystad 等 ^[33]	开放性	1	总体认知	治疗结束有效, 未随访
		B	2	左侧颞叶/ 右侧额极	30 min 每月 10 次, 连续 8 个月共 80 次	2017 年 Bystad 等 ^[34]	开放性	1	总体认知	治疗结束及 8 周后均有效
		C	2	左侧 DLPFC/ 右侧眶上	30 min 每周两次共 10 次	2019 年 Gomes 等 ^[35]	RCT	58	总体认知	治疗结束有效, 未随访
aMCI	一	A	2	左侧 DLPFC/ 右侧眶上	30 min 1 次/d, 连续 5 d 共 5 次	2018 年 Cruz 等 ^[36]	开放性	5	总体认知	治疗结束有效, 未随访
		B	2	左侧 DLPFC/ 右侧眶上	30 min 每周 2 次, 连续 3 周 共 6 次	2016 年 Yun 等 ^[37]	RCT	16	记忆力	治疗结束有效, 未随访
		C	2	左侧 DLPFC/ 右侧 DLPFC	30 min 每周 2 次, 连续 3 周 共 6 次	2016 年 Yun 等 ^[37]	RCT	16	记忆力	治疗结束有效, 未随访

注: AD: 阿尔茨海默病; aMCI: 轻度认知障碍; tDCS: 经颅直流电刺激; DLPFC: 背外侧前额叶; RCT: 随机对照试验

2.2.4 注意事项

(1) 进行 tDCS 治疗时, 如使用海绵橡胶电极, 不要让电极直接接触患者皮肤, 应使用含有电解质的介质(如盐水、凝胶或膏状物)润湿海绵, 治疗中保持海绵湿润。

(2) 电极尽量避免伤口, 并避免置于不平整(如疤痕)或有炎症的皮肤区域。

(3) 进行 tDCS 治疗使用较高强度电流时, 少数情况下电极会产生皮肤损伤及接触性皮炎, 应提前告知被试者如有不适立即报告。Poreisz 等^[38] 2007 年报道了 102 例被试者共 567 个 tDCS 治疗相关不良反应, 包括轻度刺痛感(70.6%)、中度疲劳(35.3%)、轻微痒觉(30.4%)、头痛(11.8%)、恶心(2.9%)和失眠(0.98%), 但均属于轻微不良反应, 无需特殊处理。

(4) tDCS 应用于有大脑金属植入物者应谨慎。金属植入物可能会影响脑内电流流动, 导致电刺激过程中局部电流过于集中而引起脑损伤。临床是否使用可依据金属物所在头部位置、大小等情况判断。

综上, 既往研究提示, 以 rTMS 和 tDCS 为代表的无创神经调控技术可改善 AD 临床治疗疗效。然而, 现有操作方案存在样本量小、随机伪刺激对照研究较少、部分研究缺乏随访的局限, 有待更多大样本、随机对照、进行随访的研究。

rTMS 和 tDCS 在 AD 的应用仍然有很大改善空间。基于个体脑功能分析进行靶点定位有望实现更为精准的刺激, 进一步改善治疗效果^[14]; 鉴于 AD 与多个脑网络与脑区的异常有关, 基于脑影像学研究结果进行多靶点刺激有望提升治疗效率和疗效^[39]。将 rTMS 和 tDCS 联合或与其他非调控治疗方法结合可能会产生协同效应, 增强治疗效应。应用闭环实时刺激, 根据患者神经信号实时变化自适应调整刺激参数, 可使治疗参数设置更为合理^[40]。新技术的研发可能会带来新的应用, 例如无创刺激皮层下深部结构的时间干扰电刺激(temporally interfering electrical stimulation, TEIS), 其将两组不同频率高频电流输入脑内, 于交叉部位形成低频调制干扰场, 影响深部脑区。TEIS 可在不影响皮层活动的情况下刺激到深部结构, 控制小鼠活动^[41]。该技术尚处于研究阶段, 用于 AD 治疗有待验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。
执笔者: 方伯言、王丽、闫天翼

《无创神经调控技术辅助阿尔茨海默病治疗专家共识》编写组成员(按姓氏汉语拼音顺序排序): 曹燕翔(首都医科大学附属北京安定医院精神科)、陈刚(淮安市第三人民医院精神科)、陈忠(山东省精神卫生中心精神科)、狄政莉(西安市中心医院精

经内科)、方伯言(首都医科大学附属北京康复医院神经康复中心)、方继良(中国中医科学院广安门医院放射科)、顾雪村(北京市普仁医院神经内科)、贾海岭(河北省精神卫生中心)、李殿友(上海交通大学医学院附属瑞金医院神经外科)、李猛(郑州市第八人民医院精神科)、李婷(中国医学科学院生物医学工程研究所)、李雪静(淮安市第二人民医院康复科)、刘爱贤(首都医科大学附属北京康复医院神经外科)、刘春燕(首都医科大学宣武医院神经内科)、刘平(中国人民解放军海军总医院神经内科)、吕继辉(北京老年医院老年科)、吕学玉(中国中医科学院广安门医院心理科)、孟凡刚(首都医科大学附属北京天坛医院功能神经外科)、齐志刚(首都医科大学宣武医院放射科)、荣培晶(中国中医科学院针灸研究所)、邵延坤(吉林大学中日联谊医院神经内科)、覃文军(东北大学计算机科学与工程学院)、谭淑平(北京回龙观医院精神科)、唐毅(首都医科大学宣武医院神经内科)、王丽(北京理工大学生命学院)、王彬(太原理工大学信息与计算机学院)、王海燕(北京市朝阳区第三医院精神科)、王含(北京协和医院神经内科)、王慧芳(山西医科大学第一医院神经内科)、王荔(山西医科大学附属第二医院神经内科)、王萍芝(山西白求恩医院康复科)、王涛(华中科技大学同济医学院附属协和医院神经内科)、王智民(首都医科大学附属北京安定医院神经调控科)、巫嘉陵(天津市环湖医院神经内科)、肖卫忠(北京大学第三医院神经内科)、徐斌(首都医科大学附属复兴医院神经内科)、徐鹏(电子科技大学生命科学院)、闫天翼(北京理工大学生命学院)、袁华(四川大学华西医院康复科)、袁俊亮(北京大学第六医院神经内科)、张萍(河北省精神卫生中心心理科)、张晓鸣(北京回龙观医院临床心理科)、张新乔(首都医科大学附属北京安定医院老年科)、张云淑(河北省精神卫生中心)、赵建功(北京市东城区第一人民医院康复科)、赵倩华(复旦大学附属华山医院神经内科)。

参考文献:

[1] Long JM, Holtzman DM. Alzheimer's disease: An update on pathobiology and treatment strategies[J]. Cell, 2019, 179(2): 312-339.

[2] Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease[J]. Eur J Neurol, 2018, 25(1): 59-70.

[3] Jia LF, Du YF, Chu L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in

adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study [J]. Lancet Public Health, 2020, 5(12): e661-e671.

- [4] Yu TW, Lane HY, Lin CH. Novel therapeutic approaches for Alzheimer's disease: an updated review [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(15): 8208.
- [5] Graham WV, Bonito-Oliva A, Sakmar TP. Update on Alzheimer's disease therapy and prevention strategies [J]. Annu Rev Med, 2017, 68: 413-430.
- [6] Cummings J. New approaches to symptomatic treatments for Alzheimer's disease [J]. Mol Neurodegener, 2021, 16(1): 2.
- [7] 张菁华. 中医药治疗老年痴呆患者的研究进展 [J]. 医疗装备, 2020, 33(4): 203-204.
- [8] 吕继辉. 痴呆患者精神行为症状的非药物疗法 [J]. 北京医学, 2021, 43(7): 660-662, 666.
- [9] Luo YP, Sun YW, Tian XL, et al. Deep brain stimulation for Alzheimer's disease: stimulation parameters and potential mechanisms of action [J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13: 619543.
- [10] 孙志辉, 张妍, 郑重, 等. rTMS 临床治疗指南与 2019-nCoV 相关神经精神疾病治疗推荐 [J]. 中华卫生应急电子杂志, 2020, 6(3): 166-171.
- [11] Weiler M, Stieger KC, Long JM, et al. Transcranial magnetic stimulation in Alzheimer's disease: are we ready? [J]. eNeuro, 2020, 7(1): 235-219.
- [12] Chervyakov AV, Chernyavsky AY, Sinitsyn DO, et al. Possible mechanisms underlying the therapeutic effects of transcranial magnetic stimulation [J]. Front Hum Neurosci, 2015, 9: 303.
- [13] Li XX, Qi GQ, Yu C, et al. Cortical plasticity is correlated with cognitive improvement in Alzheimer's disease patients after rTMS treatment [J]. Brain Stimul, 2021, 14(3): 503-510.
- [14] Jia YL, Xu LY, Yang KH, et al. Precision repetitive transcranial magnetic stimulation over the left parietal cortex improves memory in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, sham-controlled study [J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13: 693611.
- [15] 王含, 王悦, 崔丽英. 不典型帕金森患者皮质脊髓束损害的电生理特点——三重刺激技术研究初探 [J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2015, 14(9): 655-659.
- [16] Wu Y, Xu WW, Liu XW, 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.
- [17] Cotelli M, Calabria M, Manenti R, et al. Improved language performance in Alzheimer's disease following brain stimulation [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2011, 82(7): 794-797.
- [18] 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.
- [19] Zhao JW, Li ZG, Cong YN, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation improves cognitive function of Alzheimer's disease patients[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(20): 33864-33871.
- [20] 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.
- [21] Liu CY, Han T, Xu ZX, et al. Modulating gamma oscillations promotes brain connectivity to improve cognitive impairment[J]. *Cereb Cortex*, 2022, 32(12): 2644-2656.
- [22] Leocani L, Dalla Costa G, Coppi E, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation with H-coil in Alzheimer's disease: a double-blind, placebo-controlled pilot study[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 614351.
- [23] Padala PR, Padala KP, Lensing SY, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for apathy in mild cognitive impairment: A double-blind, randomized, sham controlled, cross-over pilot study[J]. *Psychiatry Res*, 2018, 261: 312-318.
- [24] Drumond Marra HL, Myczkowski ML, Maia Memoria C, et al. Transcranial magnetic stimulation to address mild cognitive impairment in the elderly: a randomized controlled study[J]. *Behav Neurol*, 2015, 2015: 287843.
- [25] 韩克艳, 于鲁璐, 王岚, 等. 重复经颅磁刺激对老年人轻度认知损害影响的对照研究[J]. *临床精神医学杂志*, 2013, 23(3): 156-159.
- [26] 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.
- [27] 许毅, 李达, 谭立文, 等. 重复经颅磁刺激治疗专家共识[J]. *转化医学杂志*, 2018, 7(1): 4-9.
- [28] Reed T, Cohen Kadosh R. Transcranial electrical stimulation (tES) mechanisms and its effects on cortical excitability and connectivity[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2018, 41(6): 1123-1130.
- [29] Masina F, Arcara G, Galletti E, et al. Neurophysiological and behavioural effects of conventional and high definition tDCS[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 7659.
- [30] Cotelli M, Manenti R, Brambilla M, et al. Anodal tDCS during face-name associations memory training in Alzheimer's patients[J]. *Front Aging Neurosci*, 2014, 6: 38.
- [31] Khedr EM, Gamal NF, El-Fetoh NA, et al. A double-blind randomized clinical trial on the e Gamalof cortical direct current stimulation for the treatment of Alzheimer's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2014, 6: 275.
- [32] Penolazzi B, Bergamaschi S, Pastore M, et al. Transcranial direct current stimulation and cognitive training in the rehabilitation of Alzheimer disease: A case study[J]. *Neuropsychol Rehabil*, 2015, 25(6): 799-817.
- [33] Bystad M, Rasmussen ID, Abeler K, et al. Accelerated transcranial direct current stimulation in Alzheimer's disease: a case study[J]. *Brain Stimul*, 2016, 9(4): 634-635.
- [34] Bystad M, Rasmussen ID, Grønli O, et al. Can 8 months of daily tDCS application slow the cognitive decline in Alzheimer's disease? A case study[J]. *Neurocase*, 2017, 23(2): 146-148.
- [35] Gomes MA, Akiba HT, Gomes JS, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in elderly with mild cognitive impairment: A pilot study[J]. *Dement Neuropsychol*, 2019, 13(2): 187-195.
- [36] Cruz Gonzalez P, Fong KNK, Brown T. The effects of transcranial direct current stimulation on the cognitive functions in older adults with mild cognitive impairment: a pilot study[J]. *Behav Neurol*, 2018; 2018: 5971385.
- [37] Yun K, Song IU, Chung YA. Changes in cerebral glucose metabolism after 3 weeks of noninvasive electrical stimulation of mild cognitive impairment patients[J]. *Alzheimer Res Ther*, 2016, 8(1): 49.
- [38] Poreisz C, Boros K, Antal A, et al. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients[J]. *Brain Res Bull*, 2007, 72(4-6): 208-214.
- [39] Alagapan S, Riddle J, Huang WA, et al. Network-targeted, multi-site direct cortical stimulation enhances working memory by modulating phase lag of low-frequency oscillations[J]. *Cell Rep*, 2019, 29(9): 2590-2598.
- [40] Tanskanen JMA, Annika Ahtiainen A, Hyttinen JAK. Toward closed-loop electrical stimulation of neuronal systems: a review[J]. *bioelectricity*, 2020, 2(4): 328-347.
- [41] Grossman N, Bono D, Dedic N, et al. Noninvasive deep brain stimulation via temporally interfering electric fields[J]. *Cell*, 2017, 169(6): 1029-1041.

(收稿日期: 2022-6-14)

(本文编辑: 邹晨双)