

# 阿尔茨海默病患者经颅磁刺激治疗的 meta 分析

梁宝今<sup>1,2</sup>, 王晓文<sup>1</sup>, 张晗<sup>1,3</sup>, 汪悦<sup>1,4</sup>, 梁涛<sup>2</sup>, 唐劲天<sup>1</sup>

1. 清华大学工程物理系粒子技术与辐射成像教育部重点实验室, 北京 100084
2. 河池市人民医院心血管内科, 河池 547000
3. 山东大学生命科学学院, 济南 250100
4. 佳木斯大学基础医学院, 佳木斯 154007

**摘要** 目前经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation)对阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)的疗效具有争议性。检索2015年12月以前Embase、medline、Cochrane Library、Ovid、Pubmed、Web of science、中国知网、万方医学网数据库,按照既定的纳入标准和排除标准查找rTMS治疗AD的临床随机对照试验。使用RevMan5.3软件,应用标准误均数差(standardised mean difference),95%可信区间(confidence interval)分析。共纳入5个随机对照试验进行meta分析,共223例患者,其中rTMS组137例,对照组86例,MMSE结果显示rTMS组疗效线显著优于对照组,( $SMD=1.05, 95\% CI: 0.21, 1.88, p=0.01, n=141$ ),亚组分析显示高频组( $>1 Hz$ )( $p=0.02$ )疗效优于低频组( $\leq 1 Hz$ )( $p=0.27$ );ADAS-cog结果显示rTMS治疗显著优于对照组,( $SMD=-0.71, 95\% CI: -1.04, -0.39, p<0.0001, n=168$ ),高频组( $>1 Hz$ )( $p<0.001$ )比低频组( $\leq 1 Hz$ )( $p=0.05$ )疗效更佳。分析结果显示rTMS对AD认知功能有显著改善效果,且高频治疗效果优于低频治疗,然而仅纳入5个研究,后期需要增大随机对照试验样本量验证上述结论。

**关键词** 阿尔兹海默病;经颅磁刺激;meta分析;随机对照试验

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)最严重的损害是由神经退行性病变引起的认知功能损害,包括进行性的记忆缺失、知觉减退、判断力和运动能力减弱<sup>[1]</sup>。目前,AD患者主要通过胆碱酯酶抑制剂进行主要的治疗,然而药物治疗不仅疗效不显著,而且引起相应的副作用。阿尔兹海默病严重影响了患者的日常生活质量,并且增加社会经济负担。随着老年人口的不断增长,寻找一种有效治疗阿尔兹海默病的手段迫在眉睫。近10年来,非侵入性的脑部刺激技术已经应用于AD疾病的治疗,包括经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)及经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)。TMS是一种无痛、非侵入的方式,经头皮将磁场脉冲输送至大脑皮层,从而调节大脑皮层的兴奋性。根据刺激参数(如持续的作用时间,刺激的强度,刺激的频率)的不同,rTMS可以增强或者抑制大脑皮层特定区域的兴奋性<sup>[2-3]</sup>,其易携带性及低价格更有利于AD患者在家中进行治疗。部分研究显示,非侵入性刺激技术作用于老年人群可以明显改善其认知功能<sup>[4-5]</sup>。然而,Boggio等<sup>[6]</sup>发现经颅磁刺激对AD病无明显效果,对于是否值得临床广泛应用亦尚存

争议。本研究通过meta分析方法探讨经颅磁刺激对阿尔兹海默病的疗效,旨在为其临床应用提供依据。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究资料

研究纳入标准:1)研究类型均符合临床随机对照试验(randomized controlled studies, RCTs);2)研究对象均为成年患者( $\geq 18$ 岁);3)引起认知功能障碍的原因仅为AD;4)应用简易精神状态检查表(mini mental status examination, MMSE)诊断阿尔兹海默病;5)研究中包括原始数据及对认知障碍治疗前后的结果;6)实验组干预措施为经颅磁刺激;7)研究中包括实验组(刺激组)和对照组(假刺激组)。

排除标准:1)认知功能障碍由其他疾病引起(帕金森疾病,中风后引起的认知功能障碍等);2)发表文献没有提供原始数据,如综述、meta分析、系统性综述、书信、病例报告。

### 1.2 评价指标

认知功能评价结果采用阿尔兹海默病认知功能评估量表(Alzheimer's disease assessment scale-cognitive, ADAS-

收稿日期:2016-02-22;修回日期:2016-12-12

作者简介:梁宝今,硕士研究生,研究方向为非侵入性刺激技术治疗神经性疾病,电子信箱:liangbaoj@126.com;唐劲天(通信作者),教授,研究方向为非侵入性刺激技术治疗神经性疾病,电子信箱:tangjt@mail.tsinghua.edu.cn

引用格式:梁宝今,王晓文,张晗,等.阿尔兹海默病患者经颅磁刺激治疗的meta分析[J].科技导报,2017,35(9):95-99;doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2017.09.012

cog), 简易精神状态检查表。

### 1.3 检索策略

采用计算机检索 1978 年 1 月—2015 年 12 月 Embase、medline、Ovid、Pubmed、Web of science、中国知网、万方医学网数据库。英文检索词为“Alzheimer’s disease”or“dementia”or“mild cognitive impairment”or“AD”or“MCI”、“transcranial magnetic stimulation”or“repetitive transcranial magnetic stimulation”or“brain stimulation”or“TMS”or“rTMS”。中文检索词为“阿尔茨海默病”或“老年痴呆”或“轻度认知障碍”或“AD”或“MCI”、“经颅磁刺激”或“重复经颅磁刺激”或“脑刺激”或“TMS”或“rTMS”。

### 1.4 文献筛选

由 2 位研究者分别独立检索文献,并阅读题目及摘要,对符合纳入标准和排除标准的文献进行全文检索及评价,意见不一致的通过请教专家,讨论决定。

### 1.5 资料提取

制定“文献信息提取表”,由 2 位研究者分别提取和录入资料,并相互核对。资料提取内容包括原始研究基本信息、

患者特征、干预措施、刺激作用部位、作用时间、测量指标。以上过程意见不一致时请教专家解决。

### 1.6 数据分析

使用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件对提取的数据进行 meta 分析。对连续性变量使用标准误均数差(standardised mean difference, SMD)及其 95% 可信区间(confidence interval, CI)。p<0.1 或 I<sup>2</sup>>50% 时,纳入研究具有较大的异质性。当各研究具有统计学异质性时,则采用随机效应模型进行 meta 分析;同质研究采用固定效应模型进行 meta 分析,应用亚组分析确定异质性来源。

## 2 结果

### 2.1 纳入研究的信息

从以上数据库中共获取 94 篇相关文献,按照纳入标准及排除标准进行筛选,最终共纳入 5 个研究包括 223 位阿尔茨海默病患者。2 个研究分别使用高频和低频经颅磁刺激治疗阿尔茨海默病患者,其他则使用高频治疗。5 个纳入研究的信息见表 1。

表 1 meta 分析纳入研究的基本资料

Table 1 Baseline characteristics of trials included in meta-analysis

纳入研究	国家	年龄		疾病程度	病例数		试验组刺激参数		退访	疗效指标	结局
		刺激组	对照组		试验组	对照组	刺激部位	刺激频率/Hz			
Lee <sup>[7]</sup>	韩国	72.1±7.6	70.3±4.8	轻度 AD	13	6	背外侧前额叶和顶叶	10	0	MMSE, ADAS-COG, GDS	记忆及语言有显著改善
				中度 AD	5	2	背外侧前额叶和顶叶	10	1	MMSE, ADAS-COG, GDS	记忆及语言有显著改善
Cotelli <sup>[8]</sup>	意大利	71.2±6.1	74.4±3.8	AD	5	5	背外侧前额叶	20	0	MMSE	句子的理解能力得到明显改善,且效果持续 8 周。
Ahmed <sup>[9]</sup>	埃及	65.9±5.9	68.3±4.9	轻度至中度 AD	10	6	背外侧前额叶	20	0	MMSE, GDS	高频组比低频组更能提高 MMSE 和 GDS 分数,在中度至重度 AD 中认知功能改善更明显,并且可以持续 3 个月。
				轻度至中度 AD	11	5	背外侧前额叶	1	0	MMSE, GDS	
				重度 AD	5	2	背外侧前额叶	20	0	MMSE, GDS	
				重度 AD	4	2	背外侧前额叶	1	0	MMSE, GDS	
尹刚 <sup>[10]</sup>	中国	68.5±4.8	68.7±4.8	AD	30	30	前额叶背外侧	20	0	MMSE, ADAS-COG, MoCA	认知功能的恢复有明显作用
吴越 <sup>[11]</sup>	中国	66.8±9.3	68.5±6.6	AD	26	14	前额叶	20	0	ADAS-Cog 总分、语言因子分数、记忆因子	可改善 AD 患者的认知功能,高频刺激的效果更佳
				AD	28	14	背外侧	1	0	记忆因子	

## 2.2 MMSE

磁刺激治疗阿尔茨海默病可改善认知功能,磁刺激组与对照组差异有显著性意义( $SMD=1.05$ ,  $95\%CI:0.21, 1.88$ ,  $p=0.01$ ,  $n=141$ )。meta分析结果具有异质性( $p<0.001$ ,  $I^2=72\%$ ) (图1),为了寻找异质性的来源及可以影响经颅磁刺激对AD影响的潜在因素,本研究根据磁刺激频率进行亚组分析,分为低频( $<1\text{ Hz}$ )和低频( $>1\text{ Hz}$ )。从频率亚组分析中我们可以看出高频组( $>1\text{ Hz}$ )( $p=0.02$ ,  $SMD=1.25$ ,  $CI=0.17\sim 2.32$ )比

低频组( $\leq 1\text{ Hz}$ )( $p=0.27$ ,  $SMD=0.52$ ,  $CI=-0.4\sim 1.44$ ) (图2)疗效更佳。

## 2.3 ADAS-cog

3个实验以ADAS-cog结局指标进行分析,结果磁刺激治疗阿尔茨海默病可改善其认知功能,与对照组相比,其差异有统计学意义( $SMD=-0.71$ ,  $95\%CI:-1.04, -0.39$ ,  $p<0.0001$ ,  $n=168$ ),结果具有同质性( $p=0.73$ ,  $I^2=0\%$ ) (图3),高频组( $>1\text{ Hz}$ ) ( $p<0.001$ )比低频组( $\leq 1\text{ Hz}$ ) ( $p=0.05$ ) (图4)疗效更佳。

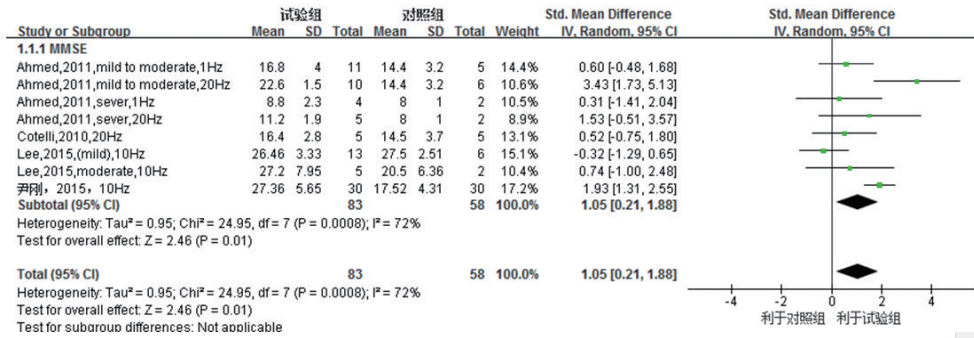


图1 森林图:经颅磁刺激对阿尔茨海默病患者MMSE量表的影响

Fig. 1 Forest plots: Effect of transcranial magnetic stimulation on MMSE in patients with Alzheimer's disease

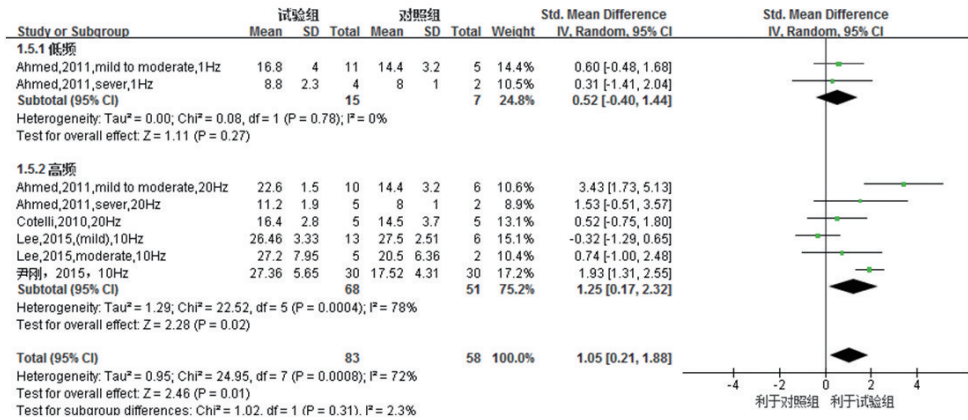


图2 森林图:对频率进行亚组分析

Fig. 2 Forest plots: Subgroup analysis was performed on frequency

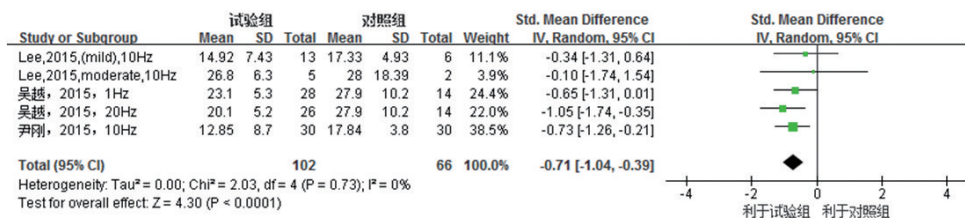


图3 森林图:经颅刺激对阿尔茨海默病患者患者ADAS-cog评分的影响

Fig. 3 Forest plots: Effect of transcranial magnetic stimulation on ADAS-cog in patients with Alzheimer's disease

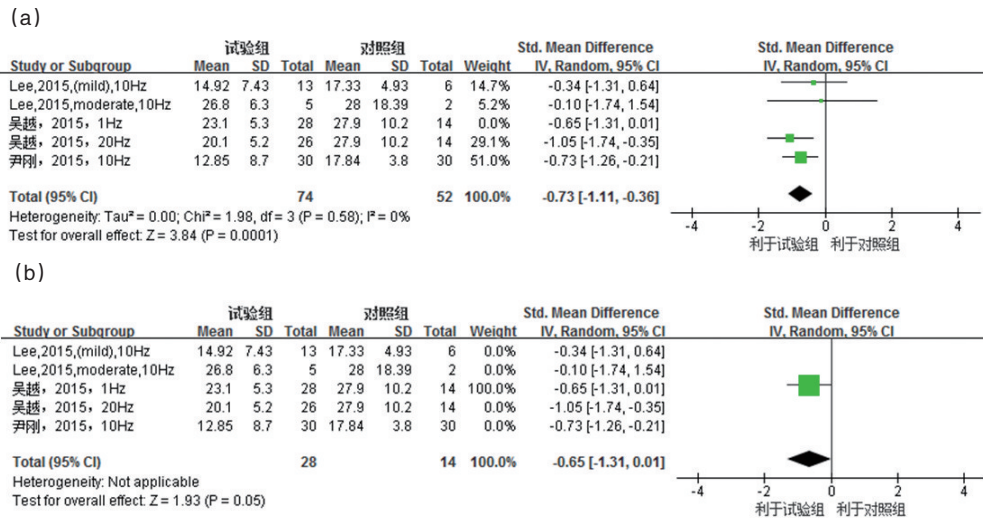


图4 磁刺激高频组(a)与低频组(b)对阿尔茨海默病患者的影响

Fig. 4 Forest plots: Effect of magnetic stimulation with high frequency group (a) and low frequency group (b) in patients with Alzheimer's disease

### 3 讨论

本文目的是评估经颅磁刺激是否能改善阿尔茨海默病认知功能障碍,通过分析得出经颅磁刺激使AD患者MMSE评分表分数提高,ADAS-cog分数降低,可显著改善AD认知功能障碍,且高频磁刺激比低频磁刺激更能改善认知功能障碍。目前认为磁刺激是改善AD患者认知功能障碍的治疗方式<sup>[2,12]</sup>,本文的研究结果与其一致。迄今为止,经颅磁刺激治疗AD疾病的机制尚未被完全阐明,普遍接受的2种观点为:磁刺激改变大脑皮层兴奋性和突触可塑性<sup>[13]</sup>。高频磁刺激可以增加大脑皮层兴奋性,而低频磁刺激降低大脑兴奋性,从而影响大脑认知功能。随着年龄的增长及阿尔茨海默病的进展,AD患者海马区神经营养因子的丢失导致神经萎缩,另外由于β淀粉样蛋白及tau蛋白的不断累积导致突触功能受损及退化,进而加重认知功能障碍。Lee等<sup>[7]</sup>对27个AD患者进行研究,与假刺激组相比,治疗组在刺激结束时以及刺激结束6周后认知障碍有显著改善,在记忆及语言上亦有显著改善。Cotelli等<sup>[14]</sup>在2008年发现磁刺激作用于AD轻度组和轻度至中度组,左侧、右侧背外侧前额叶刺激均能改善行为命名能力,但轻度组不能改善事件命名能力,重复经颅磁刺激作用于背外侧前额叶可以改善命名能力,并且在AD晚期亦有效。这些结果表明重复经颅磁刺激可以影响大脑受损功能,对于认知复原是一个新方法。在大脑特定区域,TMS通过改变磁场诱导电流发生改变,不同的刺激参数可以增加或降低大脑皮层的兴奋性,刺激结束后,效应可持续数周甚至数月。Cotelli等<sup>[8]</sup>在2010年利用10 Hz磁刺激作用于AD患者,治疗后病人句子的理解能力得到明显改善,并且效果持续8周,认为rTMS也许是治疗AD语言障碍的一种有效方式。Sole-Padulle's等<sup>[15]</sup>通过临床试验发现磁刺激可以显著改善联想记忆能力。Ahmed等<sup>[9]</sup>发现高频组比低频组更能提

高MMSE得分,治疗时,磁刺激的安全性也应考虑在内。Marra等<sup>[16]</sup>在对AD患者进行磁刺激治疗时出现一系列副作用,如头痛、颈部疼痛、头皮痛、头皮烧灼感,但是随着刺激的进行,副作用逐步减轻甚至消失。尽管本文的分析与以往的研究结果相一致,但是由于低频组纳入的研究数量太少,只有2个,仍然需要更多低频刺激的随机对照试验纳入研究。此外,应纳入更多包含经颅磁刺激副作用的随机对照试验,分析磁刺激对AD病的副作用。

本文研究仅纳入已发表的文献,漏斗图分析显示呈不对称分布,提示可能存在发表偏倚,阴性结果的试验可能未发表,也可能与试验样本量偏少有关,因此,本研究存在发表偏倚的可能性较大,尚需更多高质量随机双盲试验加以证实。此外,由于目前磁刺激治疗阿尔茨海默病尚未广泛应用于临床,造成可供参考的临床数据不足。为了使研究更具有科学性,本文要求纳入的研究必须满足随机对照实验。由于本文仅纳入5个随机对照样本,并且2个研究为中文样本,存在一定的局限性。随着临床试验的不断开展,在后续研究中应纳入更多随机对照试验以探讨经颅磁刺激技术对阿尔茨海默病认知功能的影响。

### 4 结论

研究表明,经颅磁刺激能显著改善阿尔茨海默病的认知功能障碍,高频磁刺激与低频磁刺激更有效。下一步的研究中,需要纳入更多随机对照样本例数阐明磁刺激对阿尔茨海默病的疗效,为临床提供进一步的指导。

#### 参考文献 (References)

- [1] Scheltens P, Blennow K, Breteler M M, et al. Alzheimer's disease[J]. Lancet, 2016, 388(10043): 505-517.

- [2] Nevler N, Ash E L. TMS as a tool for examining cognitive processing [J]. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2015, 15(8): 52.
- [3] Ash E, Bregman N, Moore O, et al. Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers & Dementia*, 2014, 10(4): 450.
- [4] Hsu W, Ku Y, Zanto T P, et al. Effects of noninvasive brain stimulation on cognitive function in healthy aging and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neurobiology of Aging*, 2015, 36(8): 2348-2359.
- [5] Rutherford G A, Moussavi Z. RTMS as a treatment for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers & Dementia*, 2014, 10(4): 2285-2289.
- [6] Boggio P S, Valasek C A, Campanhã C, et al. Non-invasive brain stimulation to assess and modulate neuroplasticity in Alzheimer's disease[J]. *Neuropsychological Rehabilitation*, 2011, 21(5): 703-716.
- [7] Lee J, Choi B H, 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]. *Journal of Clinical Neurology*, 2016, 12(1): 57-64.
- [8] Cotelli M, Calabria M, Manenti R, et al. Improved language performance in Alzheimer disease following brain stimulation[J]. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2011, 82(7): 794-797.
- [9] Ahmed M A, Darwish E S, Khedr E M, et al. Effects of low versus high frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function and cortical excitability in Alzheimer's dementia[J]. *Journal of Neurology*, 2012, 259(1): 83-92.
- [10] 尹刚, 姚长江. 重复经颅磁刺激对阿尔茨海默病患者认知功能的影响[J]. *中国康复杂志*, 2015, 30(3): 174-176.
- Yin Gang, Yao Changjiang. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function in patients with Alzheimer's disease [J]. *Journal of Chinese Rehabilitation*, 2015, 30(3): 174-176.
- [11] 吴越, 徐文伟, 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.
- Wu Yue, Xu Wenwei, Liu Xiaowei, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation with different frequency on cognitive function in patients with Alzheimer's disease[J]. *Journal of Practical Medicine*, 2015, 31(10): 1624-1627.
- [12] 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]. *Journal of the Neurological Sciences*, 2014, 346(1/2): 318-322.
- [13] Pennisi G, Ferri R, Lanza G, et al. Transcranial magnetic stimulation in Alzheimer's disease: A neurophysiological marker of cortical hyperexcitability[J]. *Journal of Neural Transmission*, 2011, 118(4): 587-598.
- [14] Cotelli M, Manenti R, Cappa S F, et al. Transcranial magnetic stimulation improves naming in Alzheimer disease patients at different stages of cognitive decline[J]. *European Journal of Neurology*, 2008, 15(12): 1286-1292.
- [15] Sole-Padullés C. Repetitive transcranial magnetic stimulation effects on brain function and cognition among elders with memory dysfunction. A randomized sham-controlled study[J]. *Cerebral Cortex*, 2005, 16(10): 1487-1493.
- [16] Drumond Marra H L. Transcranial magnetic stimulation to address mild cognitive impairment in the elderly: A randomized controlled study[J]. *Behavioural Neurology*, 2015, 2015: 8-11.

## Repetitive transcranial magnetic stimulation for Alzheimer's patient: A meta-analysis

LIANG Baojin<sup>1,2</sup>, WANG Xiaowen<sup>1</sup>, ZHANG Han<sup>1,3</sup>, WANG Yue<sup>1,4</sup>, LIANG Tao<sup>2</sup>, TANG Jingtian<sup>1</sup>

1. Key Laboratory of Particle & Radiation Imaging, Ministry of Education; Tsinghua University, Beijing 100084, China

2. Department of Cardiology, People's Hospital of Hechi, Hechi 547000, China

3. College of Life Sciences, Shandong University, Jinan 250100, China

4. College of Basic Medicine, Jiamusi University, Jiamusi 154007, China

**Abstract** Recent studies have proved that repetitive transcranial magnetic stimulations (rTMS) could improve cognitive function in people with Alzheimer's disease (AD). However, it remains controversial in clinical effects. In this work, Embase, medline, Cochrane Library, Ovid, Pubmed, Web of science, and Chinese Database are searched for studies of rTMS treatment on AD patients with cognitive impairment published before 2015, and randomized studies with relevant primary outcomes of cognition are included. The outcome is expressed as the standardized mean difference (SMD) and 95% confidence interval (CI). Five studies, comprising a total sample size of 223 AD patients (137 from stimulation groups, 86 from control groups), are included in this meta-analysis. The effect of rTMS treatment on cognition is found in the outcome of MMSE (SMD=1.05, 95% CI:0.21,1.88,  $p=0.01$ ,  $n=141$ ). Subgroup analysis shows that high frequency stimulation ( $>1$  Hz) ( $p=0.02$ ) but not low frequency stimulation ( $\leq 1$  Hz) ( $p=0.27$ ) is significantly effective in improving cognition of AD patients. The outcome of ADAS-cog shows that rTMS treatment is significantly effective in improving cognition of AD patients (SMD=-0.71, 95% CI:-1.04,-0.39,  $p<0.0001$ ,  $n=168$ ). High frequency stimulation ( $>1$  Hz) ( $p<0.001$ ) is significantly effective compared to the low frequency stimulation ( $\leq 1$  Hz) ( $p=0.05$ ). Transcranial magnetic stimulation has significant therapeutic effect on cognitive function in Alzheimer's patients. High frequency stimulation is significantly effective compared to the low frequency stimulation. Due to the small number of studies included, more studies should be evaluated in AD patients in the future.

**Keywords** Alzheimer's disease; transcranial magnetic stimulation; meta-analysis; randomized controlled trial

(责任编辑 王媛媛)