·综　　述·

Gamma 节律刺激在阿尔茨海默病治疗中的应用研究进展

朱耿　王晓理　周雨晴　曹熠程　刘智慧　商怀超*

（上海健康医学院医疗器械学院，上海 201318）

【摘要】 随着人口老龄化加剧，阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）作为痴呆的主要类型，因其高发病率与所造成的沉重社会负担而备受关注。AD发病机制尚未完全明确，现有药物治疗在疗效、可及性和经济负担等方面仍存在显著局限，非药物干预成为当前研究热点。Gamma节律作为大脑30～100 Hz神经振荡，与认知功能密切相关，其减弱是AD认知障碍的重要特征。Gamma节律刺激通过神经夹带效应增强大脑Gamma神经振荡，在AD干预中展现出巨大潜力。本文系统检索中国知网和Web of Science（WOS）核心数据库2015年1月1日至2025年6月30日的相关文献，围绕Gamma节律刺激治疗AD的研究进展进行综述。结果表明，Gamma节律刺激可通过减少β–淀粉样蛋白（amyloid β–protein, Aβ）沉积与tau蛋白过度磷酸化等多种途径发挥神经保护与认知改善作用，其中视听联合多模态刺激已进入Ⅲ期临床试验，居家干预安全性与依从性良好。但该领域仍存在参数不统一、机制未完全明确、临床效应可重复性不足、缺乏标准化验证体系等问题。未来需建立基于脑电图（electroencephalography, EEG）/定量脑电图（quantitative electroencephalography, qEEG）的神经夹带验证标准，规范刺激参数，研发精准可穿戴闭环设备，推进多模态协同干预，并深化分子与环路机制研究，以加速Gamma节律刺激从基础研究向AD临床规范化应用转化。

【关键词】 阿尔兹海默病；Gamma节律；光声刺激；神经夹带效应

【中图分类号】 R741.05；TH74 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11876/mimt202602016

Research progress of Gamma rhythmic stimulation for the treatment of Alzheimer's disease

*Zhu Geng, Wang Xiaoli, Zhou Yuqing, Cao Yicheng, Liu Zhihui, Shang Huaichao**

(School of Medical Institute, Shanghai University of Medicine & Health Science, Shanghai 201318, China)

【Abstract】 With the intensification of population aging, Alzheimer's disease (AD), as the main type of dementia, has attracted increasing attention due to its high incidence and heavy disease burden. The pathogenesis of AD remains unclear, and existing drug therapies still face significant limitations in terms of efficacy, accessibility, and economic burden. Therefore, non–pharmacological interventions have become a research hotspot. Gamma rhythm, a neural oscillation at 30 ~ 100 Hz in the brain, is closely related to cognitive function, and its attenuation is an important feature of cognitive impairment in AD. Gamma rhythmic stimulation enhances brain gamma oscillations through neural entrainment, showing great potential in AD intervention. This study systematically retrieved relevant literature from China National Knowledge Infrastructure database and Web of Science Core Collection from January 1, 2015 to June 30, 2025. It reviewed the researches of gamma rhythmic stimulation in the treatment of AD. The results show that gamma rhythmic stimulation exerts neuroprotective and cognitive–improving effects through multiple pathways, such as reducing amyloid β–protein (Aβ) deposition and tau hyperphosphorylation. Among them, audiovisual combined multimodal stimulation has entered phase III clinical trials, with good safety and compliance in home–

基金项目：国家自然科学基金（31401147）；上海市教育委员会2020年“上海高校青年教师培养资助计划”；2025年上海健康医学院师资人才百人库项目

第一作者：朱耿，女，博士研究生，讲师，研究方向：主要从事脑疾病在神经网络水平的机制及相关治疗方面的研究

通信作者：商怀超，男，硕士研究生，工程师，研究方向：生物医学工程

based interventions. However, several key issues remain to be addressed in this field, including inconsistent stimulation parameters, incompletely clarified mechanisms, insufficient reproducibility of clinical effects, and lack of a standardized verification system. In the future, it is necessary to establish a neural entrainment verification standard based on electroencephalography/quantitative electroencephalography(EEG/qEEG), standardize stimulation parameters, develop precise and wearable closed–loop devices, promote multimodal synergistic interventions, and deepen research on molecular and circuit mechanisms. These efforts will accelerate the translational application of gamma rhythmic stimulation from basic research to standardized clinical practice for AD.

【**Key words**】 Alzheimer's disease; Gamma rhythm; Visuoauditory stimulation; Neural entrainment

痴呆是因大脑发生结构上的改变或代谢性疾病造成的进行性智能衰退。阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）是痴呆的主要类型，在全球老龄化背景下，AD患者数量急剧攀升，给个人、家庭和社会带来沉重的负担[1-2]。AD病因及发病机制尚不完全明确，可能是由遗传、环境、老龄、代谢、头部外伤史、雌激素缺乏等多因素参与，通过多种途径所致的慢性复杂病理过程。已有证据表明，β–淀粉样蛋白（amyloid β–protein, Aβ）的异常聚集所形成的斑块在AD的发病中起着至关重要的作用，同时tau蛋白磷酸化累积所形成的神经原纤维缠结也是一个重要原因，此外，胆碱能神经炎症、基因突变也是引发AD的可能机制。

尽管针对AD的药物研发持续推进，如2024年获得国家药品监督管理局批准进入我国的仑卡奈单抗（Lecanemab）[3]，但是无论是传统的对症药物还是新兴的对因药物，现有疗法在疗效、可及性和经济负担等方面仍存在显著局限。因此，非药物治疗策略日益受到重视。近年来研究发现，大脑中存在频率30 ~ 100 Hz的Gamma（γ）节律，在认知功能如记忆编码中发挥重要作用，其减弱与AD患者的认知障碍密切相关[4-6]。麻省理工学院蔡立慧团队[7-8]于2016年开创性地报道了40 Hz（属于γ频段）的光刺激能够减少Aβ聚集，从而达到治疗AD的作用。除光刺激之外，还有其他形式的Gamma节律刺激如听触觉刺激或非侵入性脑刺激（如经颅电刺激、磁刺激），也被证明可以增强大脑神经节律活动，从而达到治疗AD的效果。由此可见，Gamma节律刺激已成为治疗AD的一个极具前景的研究方向。

然而，Gamma节律刺激治疗AD领域仍存在诸多关键问题尚未解决。例如，Gamma节律刺激影响Aβ和tau病理、神经炎症、突触可塑性及神经网络功能的具体机制及其确切的下游信号通路尚不完全明确；不同刺激模态（光、声、电、磁）、不同参数（频率、强度、时长、模式）在动物模型和人类中的效果差异显著，目前尚不清楚何种方案最优，以及是否存在个体化需求。基于此，本文在介绍Gamma节律刺激原理和治疗机制的基础上，综述Gamma节律刺激在AD治疗中的研究进展，总结和比较不同刺激方案对动物模型和人类患者的作用效果，讨论分析当前研究的挑战和争议，探讨未来发展方向，以期为该领域的研究和临床应用提供参考。

1 资料与方法

本研究以中国知网与Web of Science（WOS）核心数据库为文献检索平台，检索时间为2015年1月1日至2025年6月30日，采用“主题”检索模式。中文文献检索式为：主题=（“阿尔茨海默”or“阿尔茨海默病”or“阿尔茨海默症”）and（“40 Hz”或“Gamma刺激”），共获取5篇中文期刊论文，起始时间为2021年且大部分为综述性论文。英文文献检索式为：TS=(Alzheimer's disease) and TS=(‘Gamma rhythmic stimulation’ or ‘40–Hz stimulation’ or ‘40 Hz stimulation’)，初步检索出英文期刊论文110篇，其中，综述性论文20篇，一般研究性论文85篇，其他论文5篇。从2015年至今文章量呈现逐年上升的趋势。经过严格筛选，排除重复和内容不符的文献，并手动加入3篇，最终纳入49篇相关文献。纳入标准包括：①研究主题明确涉及Gamma节律刺激对AD的干预作用；②研究类型涵盖模式动物或临床试验、综述。排除标准包括：数据不完整的会议摘要、预印本或短讯等。文献筛选流程见图1。

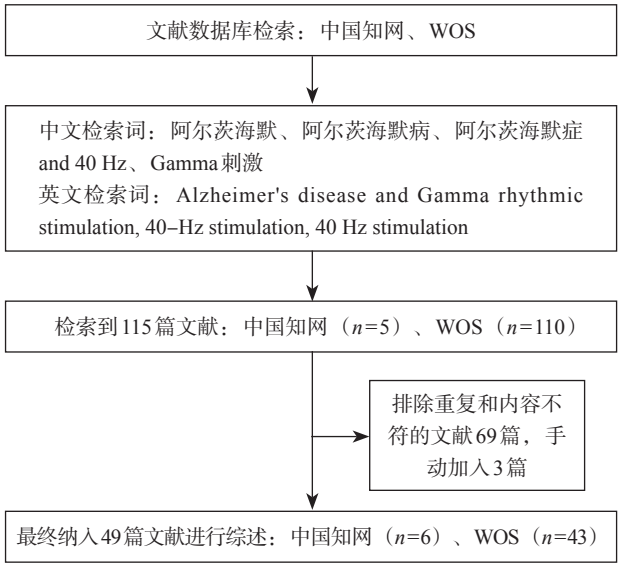


图1 文献筛选流程

2 结果

2.1 Gamma节律刺激的原理和治疗机制

Gamma节律是中枢神经系统30 ~ 100 Hz的周期性电活动，由神经元集群兴奋性与抑制性相互作用形成，在记忆编码等高级认知过程中起关键作用。研究显示，Gamma节律减弱与AD认知障碍密切相关[4-6]。据此，一些外部刺激被设计用以增强AD患者的Gamma节律，以期达到干预AD的效果[9]。该方法的依据原理是夹带效应，其本质是两个独立振荡系统通过相互调节形成共同周期的过程，在神经科学中即大脑神经振荡系统与外部刺激系统（光、声、电、磁等）的节律同步。夹带效应在神经科学中的应用最早由Rager和Singer[10]于1998年报道。他们发现在非侵入性光闪烁（2 ~ 50 Hz）刺激下，猫的视网膜–丘脑–视觉皮层系统的相对应频率的功率得到了增强。

Gamma节律刺激治疗AD的机制是通过刺激改善患者的大脑神经电活动，而神经电活动的改变通常被视为神经病理状态的下游表现，并非初始病因。深入研究Gamma节律刺激诱导的神经化学与分子通路，将为优化刺激策略（如靶向特定分子通路）、开发联合疗法以及预测个体化治疗反应提供坚实的理论基础，从而推动Gamma节律刺激从实验性干预向有效临床治疗方案的转化。早期的研究[11-14]结果表明该刺激可通过增强神经网络同步性、促进Aβ清除与减少tau蛋白病理负担、抑制神经炎症、增强类淋巴系统功能等多种关联途径发挥作用。近年来相关研究重点转向揭示这些宏观效应的精确分子与神经化学基础[15-16]。例如，2024年温州医科大学与澳门科技大学的联合研究[15]发现，在初级视觉皮层（primary visual cortex, V1）中，40 Hz光闪烁能够上调平衡核苷转运体–2（equilibrative nucleoside transporter–2, ENT–2）介导的腺苷信号通路，这是其诱发特定睡眠模式（如慢波睡眠增加）的关键神经化学机制。这一发现揭示了Gamma节律刺激调节睡眠的特异性分子靶点。同年，南方科技大学侯圣陶教授团队[16]揭示了Gamma节律刺激作用于海马齿状回（dentate gyrus, DG）的精细机制：40 Hz光闪烁能特异性激活海马DG区的小白蛋白（Parvalbumin, PV）阳性中间神经元，进而增强γ–氨基丁酸（γ–aminobutyric acid, GABA）能抑制性信号，而GABA能信号在介导Gamma节律刺激促神经发生效应中起到核心作用。

用于AD治疗的Gamma节律刺激频率范围为30 ~ 100 Hz，主要分为3类：重复经颅磁刺激、经颅交流电刺激和感觉刺激。其中经颅交流电刺激和感觉刺激可被用于居家干预。

2.2 重复经颅磁刺激治疗AD应用进展

重复经颅磁刺激（repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS）是一种无创、无电极的脑刺激技术，借助持续的短时磁脉冲，在神经组织内诱导感应电流，其优势在于能够在特定节律下靶向特定大脑区域。20余年来，rTMS被广泛应用于神经、精神、心理等多个领域，其中Gamma节律rTMS在AD患者中的应用成为研究热点。在AD动物模型[17]中，Gamma节律rTMS被证明可通过激活cAMP/PKA/CREB信号通路抑制细胞凋亡，减少促凋亡蛋白（Caspase–3、Bax）表达并上调抗凋亡蛋白（Bcl–2）水平，从而改善空间学习记忆缺陷及海马区形态异常；而在临床研究[18-21]中，Gamma节律rTMS（常用频率包括1 Hz、10 Hz、20 Hz、40 Hz）已被证实可显著改善AD患者的整体认知功能如注意力、执行功能等和日常生活能力，部分研究报道其治疗效果可持续长达8周，为患者的功能维持提供了重要支持。

rTMS的干预效果依赖于刺激参数，例如刺激的频率、强度、时长以及干预周期等[22]。其中，有关刺激频率的争议较大，不仅是 γ 频段的刺激被证明有效果，甚至有研究表明 10 Hz的治疗方案更易产生积极疗效。尽管目前rTMS在AD治疗中的应用已取得一定进展，但不同研究中参数设置的异质性、长期疗效的数据追踪不足等问题仍有待解决，未来需通过标准化临床试验明确最优干预方案。

2.3 经颅交流电刺激治疗AD应用进展

经颅交流电刺激（transcranial alternating current stimulation, tACS）是一种无创脑刺激技术，通过头皮电极向大脑施加微弱的电流刺激。Gamma节律tACS应用于AD已成为研究热点[23]。在AD动物模型[24]中，Gamma节律tACS被证明能够改善记忆，增强Gamma振荡，降低Aβ水平。在临床研究[25–27]中，有结果表明Gamma 节律tACS（多采用40 Hz频率）可增加Gamma频谱功率，能降低AD患者脑内tau蛋白负荷，改善情景记忆、工作记忆等认知功能，且靶向楔前叶、颞叶等特定脑区时效果更显著。tACS具有设备简易、操作便捷、刺激强度温和、无癫痫及头痛等严重不良反应、安全性高等特点，因此具备理想的居家应用可行性。研究[28]结果证明居家式tACS干预具有安全性和可行性，与脑锻炼联合使用可延长认知改善效果的维持时间。tACS的干预效果也受频率、强度、电极位置、刺激时长等参数影响[29]。采用个性化方法如皮层活动映射、头皮地形分布和计算模型等指导靶点区域和刺激剂量的选择，有可能在将来的应用中变得尤为重要。

2.4 感觉刺激治疗AD应用进展

感觉刺激是指通过外界特定的感官输入（如视觉、听觉、触觉等），作用于人体相应的感官系统，以调控大脑神经振荡活动，调节神经功能，最终实现认知改善与病理损伤缓解的一种干预方式[30]。应用于AD治疗的感觉刺激，其主要刺激频段多为Gamma节律，通过神经振荡夹带效应，辅助改善AD相关的认知障碍和神经病理异常[8]。

视觉刺激是以光闪烁为主要形式的感觉刺激，在AD非药物治疗中被广泛应用[31–32]。通过发光二极管（light emitting diode, LED）灯提供不同频率（主要为32 ~ 40 Hz）、亮度及颜色（白光、红光等）的光闪烁信号，对AD小鼠或患者进行每日1 ~ 2 h的干预，研究结果显示，该刺激在动物模型中可显著减少Aβ和磷酸化tau蛋白沉积[7,33]，在人类受试者中则可改善认知功能和大脑功能连接[34–36]。听觉刺激以40 Hz正弦波或方波为主，通过耳机等设备输入，可避免视觉刺激可能引起的视疲劳和癫痫发作风险。对AD小鼠或患者进行每日1 ~ 2 h的刺激，结果证明，可在额叶等脑区诱导Gamma振荡反应[37]，辅助调节大脑神经活动，且与视觉刺激联合应用时的干预效果更优[38–39]。触觉刺激通过振动信号作用于触觉系统，通常与听觉刺激联合使用。针对AD患者进行40 Hz振动的触觉联合低频声音刺激，每次30 min，每周2次。研究结果表明，该联合刺激可改善AD患者尤其是轻中度患者的认知功能，且具有良好的耐受性，适合长期干预。目前AD感觉刺激治疗的主要发展方向是结合两种及以上感官刺激，其中以视听联合刺激最为常见。例如，Cognito Therapeutics公司研发的专用干预设备，通过眼罩提供40 Hz光闪烁、耳机提供40 Hz声音刺激，用于AD患者每日1 h的居家干预[40]。此外，也可在视听联合基础上进一步整合触觉刺激，形成多模态刺激方案。

2.5 不同Gamma节律刺激类型在动物模型中的结果比较

Gamma节律神经调控疗法在多种AD动物模型中展现出显著的治疗潜力。尽管不同的研究采用的动物模型（如APP/PS1、SAMP8、5XFAD等）和刺激方案存在差异，但大多数研究表明Gamma节律刺激能够改善学习和记忆能力，并且其分子层面的机制主要为病理清除和神经保护。tACS和rTMS的治疗效果是通过神经电生理路径主导的，通过海马Theta–Gamma耦合（theta–gamma coupling, TGC）改善记忆编码。感觉刺激的治疗效果是通过“神经—免疫—血管”路径主导的，更多涉及小胶质细胞表型转换和神经血管单元重组。值得关注的是，“运动+光刺激”组合效果优于单一干预，暗示躯体感觉输入可能放大Gamma夹带效率。数据还揭示了时间–效应规律，即治疗的周期越长，效果越稳定。例如，相比7 h方案，28 h的tACS能更持久地降低海马Aβ，神经炎症缓解早于Aβ清除，这对临床试验设计具有重要启示意义。见表1。

表1 Gamma节律刺激对AD动物模型的作用效果

刺激类型	关键参数	治疗周期	动物模型	核心结果	参考文献
tACS	40 Hz，每天20 min	7～28天	APP/PS1	改善记忆，增强Gamma振荡，海马Aβ下调28天>7天	Wu等[41]
tACS（局部）	40 Hz，每天20 min	21天	APP/PS1	改善记忆，改善海马–前额叶环路的异常Gamma振荡	Wu等[24]
rTMS	5 Hz，每天400 s	14天	SAMP8	改善记忆，凋亡蛋白下调，抗凋亡蛋白上调，激活cAMP/PKA/CREB信号通路	Bao等[17]
光	40 Hz（60 W），1 h	单次干预	5XFAD	Aβ下调，小胶质细胞吞噬增多	Iaccarino等[7]
视听	40 Hz，每天1 h		5XFAD	皮层中的脑脊液流入和组织间液流出增多，血管活性肠肽能中间神经元通过调节动脉搏动性来促进类淋巴清除淀粉样蛋白	Murdock等[11]
视听	40 Hz，1 h	7天	5XFAD	改善记忆，淀粉样蛋白沉积降低，小胶质细胞、星形胶质细胞和血管系统的激活反应变化显著	Martorell等[42]
视听	40 Hz，每天1 h	6周	P301S/CK–p25	改善记忆，突触功能增强，神经保护因子上调，神经元DNA损伤降低，小胶质细胞的炎症反应降低	Adaikkan等[43]
运动+光	40 Hz，每天30～50 min	12周	3xTg–AD	改善记忆，Aβ下调，tau蛋白下调，线粒体功能增强，细胞凋亡指标降低	Park等[44]
视听	40 Hz，每天1 h，听觉（65 dB），视觉（160～780 lux），脉冲宽度12.5 ms（对应40 Hz的50%占空比）	8天	5XFAD	导航任务中海马CA3和CA1区的神经元协同性活动增强	Paulson等[33]

注：AD为阿尔茨海默病；tACS为经颅交流电刺激；Aβ为β–淀粉样蛋白；rTMS为重复经颅磁刺激。

2.6 不同Gamma节律刺激在人类临床试验中的结果比较

动物模型研究累积的证据加速了Gamma节律刺激向人类临床应用转化。临床探索主要经历了3个阶段。①安全性验证阶段（2018年—2022年）：单模态刺激证实每日≤1 h干预耐受性良好，不良事件发生率<5%；②多模态协同阶段（2023年至今）：视听联合刺激因跨感官神经夹带增效成为主流，Cognito Therapeutics公司的GammaSense系统更推进至Ⅲ期试验；③个体化剂量探索阶段（2016年至今）：刺激时长从单次扩展至6个月，揭示时间累积效应，即≥3个月的干预方案能稳定改善阿尔茨海默病合作研究–日常生活活动量表（Alzheimer's disease cooperative study–activities of daily living scale, ADCS–ADL）评分或延缓海马区萎缩。见表2。

3 总结与展望

Gamma节律刺激作为一种非侵入式神经调控技术，在AD干预领域具有重要研究价值与临床转化前景。该干预方法可改善认知功能、增强大脑Gamma振荡，并对Aβ、tau蛋白病理、神经炎症及突触可塑性等关键环节发挥调控作用。本文围绕Gamma节律刺激在AD中的作用机制、实验证据、临床转化现状及现存问题进行系统梳理，旨在为该技术的优化与推广应用提供参考。

尽管Gamma节律刺激展现出良好的应用潜力，但其临床转化仍面临诸多争议与技术瓶颈。不同研究结果存在明显差异，部分研究[47]未能重复出诱导内源性Gamma振荡、降低Aβ沉积等阳性效应，甚至引发动物回避行为。采用高频掩蔽的光刺激方案[48]虽可缓解视觉不适，却会抑制枕叶神经夹带及跨脑区传播，进一步验证神经夹带可能是Gamma节律刺激发挥治疗效应的关键机制。神经夹带失败可能与刺激参数的设置密切相关。研究[49]表明，光的色温、光源面积和照度都对脑波夹带响应有着显著的影响。此外，多数临床试验未通过脑电图（electroencephalography, EEG）或定量脑电图（quantitative electroencephalography, qEEG）实时验

表2 Gamma节律刺激对AD患者的作用效果

刺激类型	刺激参数	治疗周期	受试者情况	核心结果	参考文献
tACS	40 Hz，每天1 h，周一至周五，单电极的最大强度为2 mA，总强度为4 mA；设备：Starstim SS32	持续2周或4周	轻中度AD（n=15）	情景记忆增强，Gamma振荡增强，颞叶血流灌注增多	Sprugnoli等[25]
rTMS	40 Hz，单次30 min，每周3次；设备：Magstim	持续4周	疑似AD（n=37）	认知增强，Gamma振荡增强，灰质体积增多，角回–额叶功能连接增强	Liu等[19]
光闪烁	40 Hz的LED灯泡，约1 800 lux, 每天2 h（早晚各1 h）；设备：ISO–TECH ILM 1335	持续10天	AD（Aβ下调，n=6）	皮质Aβ无变化（没有进行夹带验证）	Ismail等[35]
听觉	40 Hz，每次30 min	每周2次，持续6周	轻、中、重度AD（n=6、6、6）	SLUMS、观察性情绪评定量表评分以及行为得到改善，且轻中度好于重度（没有进行夹带验证）	Clements–Cortes等[38]
听觉	40 Hz，每次30 min，每周5次；设备：Sound Oasis VTS 1000	持续1年	AD（n=3）	认知能力维持，情绪状态增强（没有进行夹带验证）	Clements–Cortes等[39]
视觉+听觉	视觉：40 Hz，LED白光，390 ~ 400 lux；听觉：68 dB，1 ms方波，间隔25 ms，每天1 h；设备：Neltner Labs和SB2920–C6	持续3个月	轻度AD（n=15）	Gamma振荡增强，海马萎缩降低，神经网络功能连接增强，记忆增强，日常活动改善	Chan等[45]
视觉+听觉	视听：40 Hz，每天1 h；设备：Cognito Therapeutics的GammaSense系统	持续4周或8周	注意力缺失的轻度AD（n=10）	Gamma振荡增强，神经网络功能连接增强，CSF免疫因子水平改变，Aβ和tau蛋白无显著变化	He等[40]
视觉+听觉	40 Hz，每天1 h；设备：Cognito Therapeutics的GammaSense系统	持续6个月	轻中度AD（n=14）	Gamma振荡增强，ADCS–ADL改善，依从性达到93%	Cimenser等[46]

注：AD为阿尔茨海默病；tACS为经颅交流电刺激；rTMS为重复经颅磁刺激；LED为发光二极管；Aβ为β–淀粉样蛋白；SLUMS为圣路易斯大学精神状态检查；CSF为集落刺激因子；ADCS–ADL为阿尔茨海默病合作研究–日常生活活动量表。

证目标脑区γ频段夹带效果，难以区分真实生物学效应与安慰剂效应，另外，关键刺激参数报道不完整，也导致不同研究之间可比性与可重复性较差，从而制约技术的规范化发展。

未来，Gamma节律刺激向临床应用转化，需在标准化、设备研发、多模态融合、伦理与安全等方面系统推进。①建立神经夹带效应标准化验证体系：将EEG/qEEG实时监测纳入临床试验的强制性验证指标，在评估认知、行为或病理结局前，确认目标脑区，实现稳定、可重复的Gamma振荡夹带，提高研究可靠性。②推动刺激参数规范化与透明化：系统研究频率、强度、占空比、波形、色温、光照面积等关键参数都会对夹带效果产生影响，建立开放共享的参数数据库，提升跨设备、跨研究结果的可比性与可重复性，可为最优刺激方案的确立提供支撑。③研发精准化、可穿戴式闭环刺激设备：开发集成实时脑电监测的闭环调控系统，依据个体神经反馈动态调整刺激参数，提升Gamma夹带的稳定性与有效性；推动便携式、低负担可穿戴设备研发，满足长期居家干预与临床推广需求。④探索多模态协同与多靶点联合干预：开展光、声、电等多模态刺激的协同研究，优化跨脑区、多靶点调控策略，进一步提升对AD病理损伤与神经网络功能的改善效果。⑤强化机制研究与伦理安全评估：深入阐明Gamma节律刺激调控AD病理进程与神经网络功能的分子及环路机制；系统评估长期干预的视觉安全性、神经适应性及潜在不良反应，同时完善伦理审查与安全规范。

综上所述，当前Gamma节律刺激治疗AD领域存在的研究争议，并非是对该技术方向的否定，而

是为机制解析与技术优化指明了方向。本研究通过梳理Gamma节律刺激的效应证据、争议焦点与技术瓶颈，明确神经夹带是其发挥作用的核心环节，并从验证标准、参数规范、设备研发、机制研究等方面提出系统性改进策略，可为后续研究设计与临床试验开展提供参考。受限于现有研究间参数异质性、样本量及验证方法差异，本研究尚无法对最优刺激方案形成确定性结论，相关结论仍需未来大样本、标准化、长时程的临床试验进一步验证与完善。

[参 考 文 献]

[1] Ren R, Qi J, Lin S, et al. The China Alzheimer report 2022 [J]. Gen Psychiatry, 2022, 35(1): e100751.

[2] Tay L X, Ong S C, Tay L J, et al. Economic burden of Alzheimer's disease: a systematic review [J]. Value Health Reg Issues, 2024, 40: 1–12.

[3] van Dyck C H, Swanson C J, Aisen P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease [J]. N Engl J Med, 2023, 388(1): 9–21.

[4] Herrmann C S, Demiralp T. Human EEG gamma oscillations in neuropsychiatric disorders [J]. Clin Neurophysiol, 2005, 116(12): 2719–2733.

[5] Dai Z P, Wen Q, Wu P, et al. γ neuromodulations: unraveling biomarkers for neurological and psychiatric disorders [J]. Mil Med Res, 2025, 12(1): 32.

[6] Deng Q, Wu C, Parker E, et al. Mystery of gamma wave stimulation in brain disorders [J]. Mol Neurodegener, 2024, 19(1): 96.

[7] Iaccarino H F, Singer A C, Martorell A J, et al. Gamma frequency entrainment attenuates amyloid load and modifies microglia [J]. Nature, 2016, 540(7632): 230–235.

[8] Park J M, Tsai L H. Innovations in noninvasive sensory stimulation treatments to combat Alzheimer's disease [J]. PLoS Biol, 2025, 23(2): e3003046.

[9] McDermott B, Porter E, Hughes D, et al. Gamma band neural stimulation in humans and the promise of a new modality to prevent and treat Alzheimer's disease [J]. J Alzheimers Dis, 2018, 65(2): 363–392.

[10] Rager G, Singer W. The response of cat visual cortex to flicker stimuli of variable frequency [J]. Eur J Neurosci, 1998, 10(5): 1856–1877.

[11] Murdock M H, Yang C Y, Sun N, et al. Multisensory gamma stimulation promotes glymphatic clearance of amyloid [J]. Nature, 2024, 627(8002): 149–156.

[12] Blanco-Duque C, Chan D, Kahn M C, et al. Audiovisual gamma stimulation for the treatment of neurodegeneration [J]. J Intern Med, 2024, 295(2): 146–170.

[13] 赵娜, 何生, 施立楠. 40 Hz节律刺激对阿尔茨海默病和认知功能的影响 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2024, 51(10): 2405–2417.

[14] 王龙龙, 魏语佳, 李润泽, 等. 40 Hz光闪烁刺激对阿尔茨海默病的影响 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2023, 50(10): 2365–2372.

[15] Zhou X, He Y, Xu T, et al. 40 Hz light flickering promotes sleep through cortical adenosine signaling [J]. Cell Res, 2024, 34(3): 214–231.

[16] Yan H, Wang Y, Deng X, et al. Parvalbumin interneuron–dependent hippocampal neurogenesis evoked by prolonged rhythmic light flicker [J]. Adv Sci, 2025, 12(37): e03017.

[17] Bao Z, Bao L, Han N, et al. rTMS alleviates AD-induced cognitive impairment by inhibiting apoptosis in SAMP8 mouse [J]. Aging, 2021, 13(24): 26034–26045.

[18] Qin T, Wang L, Xu H, et al. rTMS concurrent with cognitive training rewires AD brain by enhancing GM–WM functional connectivity: a preliminary study [J]. Cereb Cortex, 2024, 34(1): bhad460.

[19] Liu C, Han T, Xu Z, et al. Modulating gamma oscillations promotes brain connectivity to improve cognitive impairment [J]. Cereb Cortex, 2022, 32(12): 2644–2656.

[20] Saitoh Y, Hosomi K, Mano T, et al. Randomized, sham-controlled, clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation for patients with Alzheimer's dementia in Japan [J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14: 993306.

[21] Tao Y, Lei B, Zhu Y, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation decreases serum amyloid-β and increases ectodomain of p 75 neurotrophin receptor in patients with Alzheimer's disease [J]. J Integr Neurosci, 2022, 21(5): 140.

[22] Wei Z, Fu J, Liang H, et al. The therapeutic efficacy of transcranial magnetic stimulation in managing Alzheimer's disease: a systemic review and meta-analysis [J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14: 980998.

[23] De Paolis M L, Paoletti I, Zaccone C, et al. Transcranial alternating current stimulation (tACS) at gamma frequency: an up-and-coming tool to modify the progression of Alzheimer's Disease [J]. Transl Neurodegener, 2024, 13(1): 33.

[24] Wu L, Zhang W, Li S, et al. Transcranial alternating current stimulation improves memory function in Alzheimer's mice by ameliorating abnormal gamma oscillation [J]. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng, 2023, 31: 2060–2068.

[25] Sprugnoli G, Munsch F, Cappon D, et al. Impact of multisession 40 Hz tACS on hippocampal perfusion in patients with Alzheimer's disease [J]. Alzheimers Res Ther, 2021, 13(1): 203.

[26] Benussi A, Cantoni V, Cotelli M S, et al. Exposure to gamma tACS in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, sham-controlled, crossover, pilot study [J]. Brain Stimul, 2021, 14(3): 531–540.

[27] Uehara M A, Kalia S, Campuzano M G, et al. Cognitive and neuropsychiatric effects of 40 Hz tACS simultaneously with

cognitive exercises for dementia: a randomized, crossover, double–blind, sham–controlled study［J］. Medicina (Kaunas), 2025, 61(4): 757.

［28］Altomare D, Benussi A, Cantoni V, et al. Home–based transcranial alternating current stimulation (tACS) in Alzheimer's disease: rationale and study design［J］. Alzheimers Res Ther, 2023, 15(1): 155.

［29］Zhang X, Lv R, Sun Y, et al. The safety and effectiveness of 40 Hz γ–tACS in Alzheimer's disease: a meta–analysis［J］. J Alzheimers Dis, 2024, 102(2): 295–307.

［30］陈晓, 赵翠, 吕中月, 等. 非侵入性多感官刺激治疗在阿尔茨海默病认知功能治疗中的应用进展［J］. 阿尔茨海默病及相关病杂志, 2024, 7(1): 77–81.

［31］马琦, 冯朋. 40 Hz 闪烁频率对阿尔茨海默病影响的研究进展［J］. 阿尔茨海默病及相关病杂志, 2024, 7(3): 226–230.

［32］刘素红, 王龙龙, 李双燕, 等. 40 Hz 光闪烁刺激对阿尔茨海默病大鼠工作记忆及海马– 前额叶神经电活动特性影响的研究［J］. 生物医学工程学杂志, 2025, 42(6): 1107–1114.

［33］Paulson A L, Zhang L, Prichard A M, et al. 40 Hz sensory stimulation enhances CA3–CA1 coordination and prospective coding during navigation in a mouse model of Alzheimer's disease［J］. Proc Natl Acad Sci U S A, 2025, 122(17): e2419364122.

［34］Hainke L, Dowsett J, Spitschan M, et al. 40 Hz visual stimulation during sleep evokes neuronal gamma activity in NREM and REM stages［J］. Sleep, 2025, 48(3): zsae299.

［35］Ismail R, Hansen A K, Parbo P, et al. The effect of 40–Hz light therapy on amyloid load in patients with prodromal and clinical Alzheimer's disease［J］. Int J Alzheimers Dis, 2018: 6852303.

［36］Agger M P, Danielsen E R, Carstensen M S, et al. Safety, feasibility, and potential clinical efficacy of 40 Hz invisible spectral flicker versus placebo in patients with mild–to–moderate Alzheimer's disease: a randomized, placebo–controlled, double–blinded, pilot study［J］. J Alzheimers Dis, 2023, 92(2): 653–665.

［37］Yang Y H, Chang H W, Chien C F, et al. Investigating the effects of 40 Hz sound stimulation on Alzheimer's disease pathways: modulation of amyloid–β 42 secretion, tau phosphorylation, phagocytosis, and autophagy［J］. J Alzheimers Dis, 2025, 106(1): 184–196.

［38］Clements–Cortes A, Ahonen H, Evans M, et al. Short–term effects of rhythmic sensory stimulation in Alzheimer's disease: an exploratory pilot study［J］. J Alzheimers Dis, 2016, 52(2): 651–660.

［39］Clements–Cortes A, Bartel L. Long–term multi–sensory gamma stimulation of dementia patients: a case series report［J］. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(23): 15553.

［40］He Q, Colon–Motas K M, Pybus A F, et al. A feasibility trial of gamma sensory flicker for patients with prodromal Alzheimer's disease［J］. Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions, 2021, 7(1): e12178.

［41］Wu L, Cao T, Li S, et al. Long–term gamma transcranial alternating current stimulation improves the memory function of mice with Alzheimer's disease［J］. Front Aging Neurosci, 2022, 14: 980636.

［42］Martorell A J, Paulson A L, Suk H J, et al. Multi–sensory gamma stimulation ameliorates Alzheimer's–associated pathology and improves cognition［J］. Cell, 2019, 177(2): 256–271.

［43］Adaikkan C, Middleton S J, Marco A, et al. Gamma entrainment binds higher–order brain regions and offers neuroprotection［J］. Neuron, 2019, 102(5): 929–943.

［44］Park S S, Park H S, Kim C J, et al. Physical exercise during exposure to 40–Hz light flicker improves cognitive functions in the 3xTg mouse model of Alzheimer's disease［J］. Alzheimers Res Ther, 2020, 12(1): 62.

［45］Chan D, Suk H J, Jackson B L, et al. Gamma frequency sensory stimulation in mild probable Alzheimer's dementia patients: Results of feasibility and pilot studies［J］. PLoS One, 2022, 17(12): e0278412.

［46］Cimenser A, Hempel E, Travers T, et al. Sensory–evoked 40–Hz gamma oscillation improves sleep and daily living activities in Alzheimer's disease patients［J］. Front Syst Neurosci, 2021, 15: 746859.

［47］Soula M, Martín–Ávila A, Zhang Y, et al. Forty–hertz light stimulation does not entrain native gamma oscillations in Alzheimer's disease model mice［J］. Nat Neurosci, 2023, 26: 570–578.

［48］Lo Y H, Ke S C, Tseng P. Invisible multi–luminaire 40 Hz flicker does not entrain human electroencephalography［J］. J Alzheimers Dis, 2025, 106(4): 1355–1359.

［49］赵越, 曾晶, 肖健, 等. 40 Hz白光经眼无创光疗的光参数对正常人脑波夹带的影响［J］. 中国激光医学杂志, 2023, 32(2): 61–67, 118–119.