

doi: 10.3969/j.issn.1674-1242.2024.01.006

经颅磁刺激治疗阿尔茨海默病研究进展

富佳琦^{1,2}, 魏珍玉², 梁华征³, 钟萍^{1,2}

(1. 上海理工大学健康科学与工程学院, 上海 200093;

2. 上海市杨浦区市东医院神经内科, 上海 200438;

3. 蒙纳士苏州研究院, 江苏苏州 215127)

【摘要】 经颅磁刺激作为一种无创的神经刺激方法, 因其具有相对安全、无创的特点而成为目前治疗阿尔茨海默病的研究热点。该文首先介绍了经颅磁刺激原理; 然后分别介绍了经颅磁刺激对阿尔茨海默病整体认知功能及不同认知域的治疗效果; 接着分别分析了不同参数对整体认知功能治疗效果的影响; 最后总结了经颅磁刺激的治疗机制, 并探讨了可能的治疗方案。

【关键词】 经颅磁刺激; 阿尔茨海默病; 认知功能

【中图分类号】 R741.05

【文献标志码】 A

文章编号: 1674-1242 (2024) 01-0034-08

Research Progress of the Treatment of Transcranial Magnetic Stimulation on Alzheimer's Disease

FU Jiaqi^{1,2}, WEI Zhenyu², LIANG Huazheng³, ZHONG Ping^{1,2}

(1. School of Health Science and Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China;

2. Department of Neurology, Shidong Hospital, Yangpu District, Shanghai 200438, China;

3. Monash Suzhou Research Institute, Suzhou, Jiangsu 215127, China)

【Abstract】 Transcranial magnetic stimulation (TMS), as a non-invasive nerve stimulation method, has become a research hotspot for the treatment on Alzheimer's disease due to its relatively safe and non-invasive characteristics. Therefore, this paper first introduces TMS's principle. Secondly, analyzes TMS's therapeutic effects on the global cognitive function and different cognitive domains in Alzheimer's disease. TMS's different parameters on the global cognitive function also analyzes respectively. Finally, this paper summarizes TMS's therapeutic mechanism and discusses the possible treatment options in the future.

【Key words】 Transcranial Magnetic Stimulation; Alzheimer's Disease; Cognitive Function

0 引言

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 为

海马退行性变化和萎缩导致记忆力减退的一种常见神经退行性疾病。最新的数据表明, 到 2050 年全

收稿日期: 2023-08-25。

基金项目: 上海市杨浦区医学重点学科 (编号: 22YPZA07)。

作者简介: 富佳琦 (1999—), 女, 辽宁省铁岭市人, 硕士研究生, 从事脑血管研究。

通信作者: 钟萍, 女, 主任医师, 硕士生导师, 电话 (Tel.): 18117327480, 邮箱 (E-mail): zhpx2017@163.com。

球痴呆患病率将增加两倍，而AD正是痴呆的主要病因。AD正迅速成为21世纪最昂贵、最致命、最沉重的疾病之一^[1]。目前针对AD的药物治疗主要包括胆碱酯酶抑制剂（如多奈哌齐、加兰他敏、卡巴拉汀）、N-甲基-D门冬氨酸（NDMA）受体拮抗剂（如美金刚）和多巴胺能激动剂（如罗替戈汀）等，但药物治疗效果有限，不良反应多样，且只能延缓病情的发展^[2]。随着人口老龄化社会的到来和认知障碍病例的增加，对AD治疗方法的开发和改进需求激增。

经颅磁刺激（Transcranial Magnetic Stimulation, TMS）是一种基于电物理原理的非侵入性神经调节技术，已广泛应用于抑郁症、精神分裂症、创伤后应激障碍、多发性硬化症和帕金森病等神经精神性疾病^[3]。TMS的应用效果受多种因素的影响，如患者基线水平（包括年龄、受教育程度及疾病严重程度等）、刺激线圈类型、刺激频率、刺激位点、脉冲强度及治疗次数等。近年来大量研究提示TMS对AD具有潜在的治疗价值。因此，本文将系统地综述TMS对AD的治疗效果与潜在机制，以及治疗参数对临床疗效的影响。

1 TMS的工作原理及应用

TMS激发设备由一个或两个铜线圈制成，电流流过放置在头皮上的铜线圈从而产生感应电场，以无创方式产生一个简短的磁脉冲，从头皮表面到估计深度，使轴突去极化，激活神经元以瞬间调节大脑活动^[4]。TMS之所以成为功能神经科学研究的一种独特工具，有如下几个原因：可选择性地激活或抑制特定的皮质结构，从而导致功能的短暂扰动；会诱导皮层功能的长期改变，以研究功能性大脑的可塑性，以及不同认知状态下大脑可塑性的变化；TMS已被开发为可能的认知功能调节剂，具有在健康和疾病状态下作为认知增强剂的潜力。

TMS根据刺激模式不同，一般可分为单脉冲经颅磁刺激（Single-pulse TMS, sTMS）、双脉冲经颅磁刺激（Pair-pulse TMS, pTMS）、爆发模式脉冲刺激（Theta Burst Stimulation, TBS）和重复经颅磁刺激（Repetitive TMS, rTMS），其中sTMS和pTMS主要用于病理生理学研究，而rTMS主要

用于治疗研究^[5]。

rTMS最早通过高频刺激左背外侧前额叶（Left-dorsolateral Prefrontal Cortex, L-DLPFC）来治疗耐药性抑郁症，后又批准用于治疗偏头痛。在后续的研究中发现高频rTMS靶向背外侧前额叶（Dorsolateral Prefrontal Cortex, DLPFC）治疗青年和年轻成年孤独症患者具有良好的临床效果^[6]。随着rTMS研究的不断深入，目前人们在抑郁症、精神分裂症、成瘾、创伤后应激障碍、疼痛、偏头痛、中风、自闭症、多发性硬化症和帕金森病等方面均开展了非常广泛的rTMS研究。

2 rTMS在AD患者认知功能中的应用

AD的特征是多个认知域功能下降，其所导致的认知障碍或神经行为症状的严重程度足以对日常生活造成明显的功能影响。1996年，Perretti等^[7]发表了第一篇关于rTMS技术影响AD患者大脑皮层神经兴奋性的文章，为AD的治疗打开了一扇新的大门。在之后的20多年里，大量研究表明rTMS治疗AD有积极的效果。

2.1 整体认知功能

AD以进行性认知功能障碍和行为损害为特点，认知评估量表是疾病诊断与临床疗效评估的重要措施之一。常见的认知评估量表包括简易智力状态检测量表（Mini-mental State Examination, MMSE）、蒙特利尔认知评估量表（Montreal Cognitive Assessment, MoCA）、阿尔茨海默病评定量表（Alzheimer's Disease Assessment Scale, ADAS）和艾登布鲁克认知测试-III（Addenbrooke's Cognitive Examination-III, ACE-III）等。其中，MoCA是一项主要用来评估轻度认知功能损害（mild Cognitive Impairment, MCI）的测评工具，相比MMSE具有更高的特异性和敏感性；ADAS是评估AD的主要量表之一；ACE-III则在识别早期AD方面有良好的灵敏度和特异度。

Li等^[8]使用高频rTMS治疗AD，治疗结果显示，无论是MMSE的认知指标还是AD评定量表一认知部分（Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive section, ADAS-Cog）指标，rTMS治疗组均表现出对整体认知功能的良好治疗效果。Jia

等^[9]应用MMSE量表进行了相关研究, Leocani等^[10]应用ADAS-Cog评估量表进行了相关研究, 研究结果均表明rTMS可改善AD患者的整体认知功能。Zhang等^[11]将28例AD患者分为rTMS联合认知训练组($n=15$)和假刺激联合认知训练组($n=13$), 对L-DLPFC施以10Hz的刺激频率, 治疗4周(5次/周), 结果发现rTMS治疗组的ACE-III量表评分改善显著。Teselink等^[12]通过荟萃分析研究, 提示rTMS对AD患者认知功能的改善有效。另一项纳入了14项研究(共有513名AD患者)的荟萃分析结果也提示rTMS对AD患者整体认知功能的改善有效^[13]。rTMS与经颅直流电刺激均为神经调控技术, Chu等^[14]运用网络Meta分析方法, 比较了两者对AD患者整体认知功能的改善情况, 共纳入1070名患者, 结果表明rTMS在改善AD患者整体认知功能方面比经颅直流电刺激更有效, 且对轻度AD患者的疗效更明显。

2.2 语言功能

语言功能受损是AD的主要特征之一, 动作命名实验、听觉句子理解通常被用来评估患者功能受损程度。Cotelli^[15-17]课题组2006—2011年发表了3篇关于rTMS治疗AD的研究。2006年, 课题组在意大利布雷西亚的研究所对15名AD患者的双侧DLPFC应用高频rTMS, 结果显示患者动作命名的准确性明显改善^[16]。2008年, 课题组发现中度至重度AD组的改善情况优于轻度AD组^[17]。2011年, 课题组招募了10名AD患者并将他们随机分为两组, 对第一组给予4周rTMS刺激方案, 对第二组给予2周安慰假刺激治疗后再给予2周rTMS刺激治疗。在治疗2周时, 结果提示与治疗前相比, 两组在听觉句子理解方面的正确反应百分比有所提高, 并且第一组的提高幅度显著优于第二组。但在治疗4周时, 虽然与基线相比, 两组在听觉句子理解方面的正确反应百分比都有所改善, 但两组之间无显著性差异^[15]。Roumpea等^[18]在一名75岁女性轻度AD患者的双侧DLPFC上运用高频rTMS治疗3周, 发现命名准确度有所提高。有学者^[19]发现, 只在L-DLPFC上给予rTMS和多位点联合认知训练的rTMS治疗可以有效改善轻度/早期阶段

AD患者的语言功能。总体而言, rTMS对AD患者的语言功能有改善效果, 但目前研究的样本量太少, 有待开展更多的研究。

2.3 记忆功能

楔前叶被认为是早期AD记忆障碍的关键区域。Koch等^[20]的研究结果表明, 楔前叶的高频rTMS是一种有前途的非侵入性治疗方法, 可改善AD患者的记忆功能。一项针对10名AD患者的研究^[21]也发现rTMS对改善患者记忆功能有疗效, 具体表现为记忆编码性能显著提高和语义步态双任务性能提高。在一项为期2周的随机双盲实验^[22]中, 对14例早期AD患者实施高频rTMS, 结果发现对楔前叶实施rTMS治疗在情景记忆方面有所改善, 但在其他认知领域没有明显改善; 同时通过脑电信号分析发现患者中脑区的神经活动增加, β 波段振荡增强, 中脑区与内侧额叶区之间的功能连接发生了改变。Mayer等^[23]对12名AD受试者的L-DLPFC实施了10次rTMS(10Hz, 20分钟, 2000次脉冲/天, 110%MT), 治疗前和治疗后30天的评估结果进一步表明高频rTMS可以显著改善AD患者的记忆功能。另外, 在Turriziani等^[24]的研究结果中发现低频rTMS对AD患者的记忆功能也有着良好的治疗作用。Zhang等^[11]根据ACE-III量表中记忆分域的结果认为, 联合认知训练的高频rTMS对AD患者的记忆功能具有较好的治疗效果。一项针对50例AD患者的研究^[25]发现, 20Hz的rTMS联合认知训练的治疗对人脸名称记忆的作用受基线认知状态的影响, 受损较少的患者会得到更大的改善。rTMS对AD患者记忆功能的疗效得到了大部分研究的支持, 但不同的研究之间存在很大的异质性, 如rTMS刺激的频率、联合认知训练的选择及评估方法等。

2.4 执行功能

在临床中, 通常使用连线测试(Trail Making Test, TMT)和Stroop试验评估AD患者的执行功能。TMT有A和B两个子量表, TMT-A主要测试AD患者的视空间能力和书写运动速度, TMT-B主要测试AD患者的处理速度和认知灵活度。Padala等^[26]将10Hz的rTMS应用于L-DLPFC, 虽然在

rTMS和假刺激组发现TMT-A、TMT-B指标与基线相比均发生了显著变化,但两组之间的比较没有意义。Budak等^[27]将20Hz的rTMS应用于双侧DLPFC,却发现rTMS组在注意力、执行功能、行为状态、体力活动水平和生活质量方面存在统计学差异,研究表明rTMS对大脑默认模式网络、执行控制网络和背侧注意网络有影响,可改善AD患者的认知功能。Chou等^[28]发现,针对右侧额下回的高频rTMS可显著改善AD患者的执行功能。可见,针对rTMS对AD患者执行功能改善方面的研究结果存在不一致性,有待进行更多的研究。

2.5 情绪

AD患者常表现淡漠,这主要与大脑中的额叶功能障碍和低多巴胺能状态有关,对额叶实施重复磁刺激可改善低多巴胺能状态。Padala等^[29]对伴有淡漠的AD老年患者($n=20$)进行了一项为期4周的rTMS或假刺激治疗(5天/周),治疗参数设置为10Hz、120%运动阈值和每次治疗3000个脉冲,必要时降低运动阈值。与假刺激治疗相比,rTMS的临床疗效总评量表评分有显著改善。虽然Bagattini等^[25]的研究通过老年抑郁量表评分得出了rTMS对AD患者心理情绪具有积极作用,但一项Meta分析发现rTMS治疗组和假刺激对照组对AD患者心理情绪的作用不存在统计学差异(SMD为-0.13,95%CI为-0.57~0.31, $P=0.56$)^[13]。在一项针对54例存在行为和心理症状的AD患者的研究^[30]中,除给予标准的抗精神病药物治疗外,治疗组还每周5天接受20Hz的rTMS治疗,持续4周,对照组接受假rTMS治疗,结果发现标准的抗精神病药物联合rTMS治疗可显著改善AD患者常伴的行为与心理情绪症状。

2.6 日常生活能力

与正常人群相比,轻中度AD患者的日常生活能力并未受到明显损害,但如果不及时干预,随着病情的发展,最终将影响患者的日常生活能力。Padala等^[26]的研究表明,rTMS可改善AD患者的日常生活能力。一项针对20名患有AD的老年退伍军人进行的前瞻性随机双盲假对照研究^[26],进一步表明rTMS可安全用于AD患者,可改善AD患

者的步态速度,增强身体机能并降低跌倒的风险,提高AD患者的生存率。另一项针对50例轻度至中度AD患者的随机双盲研究^[31]发现,当对AD患者的楔前叶给予重复刺激时,AD患者的日常生活能力指标发生了明显的改善。但目前的研究仍然存在样本量少和研究间异质性大的问题。

3 rTMS的不同参数对整体认知功能的影响

rTMS是在保持刺激强度不变的基础上,对选定的大脑皮质部位给予重复、连续、有规律的TMS脉冲刺激。在rTMS治疗AD的方案中涉及多种参数,如线圈类型、刺激频率、刺激位点及刺激次数等。

3.1 线圈类型

rTMS的线圈类型不同,产生的临床效果也不相同。线圈类型主要包括8字形线圈、圆形线圈、H形线圈等。在一项纳入了14项临床研究的Meta分析^[13]中发现,有10项研究明确说明选用的是8字形线圈,1项研究使用的是H形线圈,5项研究未言明线圈类型。与8字形线圈和圆形线圈相比,H形线圈虽然应用较少,但它可对更深和更宽的结构进行去极化,可能具有更有意义的临床应用。Leocani等^[32]对30名AD患者随机使用H形线圈或假线圈刺激,结果表明,H形线圈的rTMS对AD患者的安全性良好,并且可对AD患者的认知功能产生有益的影响。虽然8字形线圈在应用过程中表现出了相对安全可靠的效果,但H形线圈可能具有更有意义的临床应用。

3.2 刺激频率

rTMS按照刺激频率不同可划分为高频刺激和低频刺激。依据指南文献,小于或等于1Hz的为低频rTMS刺激,大于或等于5Hz的为高频rTMS刺激^[33]。rTMS不同的刺激频率对大脑皮质的影响不同,通常使用低频刺激会抑制皮质兴奋性,使用高频频率则会促进皮质兴奋性^[34]。研究认为大脑皮质兴奋性下降可导致认知功能下降,因此调节大脑皮质兴奋性可促进神经功能重组,实现认知功能的恢复^[35]。在Jiang等^[36]的研究中,10Hz rTMS相对于2Hz rTMS对AD患者ADAS量表评分和日常生活活动评分的改善效果更加显著。以往的研究认为高频rTMS会带来更好的治疗效果,但对于高频

的具体参数大不相同。有研究发现, 10Hz rTMS 比 20Hz rTMS 对 AD 患者整体认知功能的改善更明显 (SMD 为 0.29, 95% CI 为 0.01~0.57, $P=0.04$)^[13]。

3.3 刺激位点

刺激位点是影响 rTMS 治疗效果的主要因素之一。以往大部分研究认为 DLPFC 在 AD 神经网络中起着重要作用, 其中又以 L-DLPFC 为主。例如, 在 Zhang^[11]、Bagattini^[25]、Padala^[26]、Jia^[9]、Li^[8] 等的研究中都选用 L-DLPFC 作为刺激位点。除了单位点刺激, 部分研究还会选择多位点联合刺激, 如 Leocani^[10]、Vecchio^[37] 等的研究。有研究发现, 单独刺激 L-DLPFC (SMD 为 0.84, 95% CI 为 0.08~1.59, $P=0.03$) 相比多位点刺激 L-DLPFC (SMD 为 0.39, 95% CI: 0.08~0.69, $P=0.01$) 对整体认知功能更有效^[13]。

3.4 刺激次数

刺激次数指在整个研究过程中, 患者所接受的 rTMS 或假刺激的次数。Cotelli^[15]、Koch^[20]、Leocani^[10]、Jia^[9] 等研究中的 rTMS 治疗次数都少于 20 次, Padala^[26]、Zhang^[11]、Bagattini^[25] 等研究中的 rTMS 治疗次数则均为 20 次, 而 Li^[8]、Vecchio^[37] 等研究中的 rTMS 治疗次数都多于 20 次。当使用次数为 20 次时, rTMS 对 AD 患者整体认知功能的改善效果最显著 (SMD 为 0.61, 95% CI 为 0.28~0.95, $P=0.0003$); 当使用次数累计超过 20 次时, 效果较为显著 (SMD 为 0.39, 95% CI 为 0.07~0.70, $P=0.02$); 当使用次数累计少于 20 次时, 则不具有统计学差异 (SMD 为 0.23, 95% CI 为 -0.05~0.52, $P=0.11$)^[13]。

4 rTMS 对 AD 治疗机制的研究

4.1 抑制 A β 沉积

A β 沉积和过度磷酸化 Tau 蛋白引起的突触前和突触后功能障碍及神经元丢失是 AD 的主要发病机制^[38]。Lin 等^[39] 对 4 ~ 5 月龄具有明显的淀粉样变性和认知缺陷的 5xFAD 小鼠施加高频 rTMS, 结果发现, rTMS 治疗有效地阻止了 5xFAD 小鼠对新物体和地点的长期记忆下降。更重要的是, 在 5xFAD 小鼠模型中, rTMS 治疗显著提高了脑清除通路 (包括脑实质的淋巴系统和脑膜淋巴管) 的引

流效率。在经过 rTMS 处理的 5xFAD 小鼠的前额皮质和海马中, 也观察到 A β 沉积的显著减少、小胶质细胞和星形胶质细胞活化的抑制, 以及 c-原癌基因蛋白表达升高所表明的神经元活性下降的预防。

4.2 调节神经炎症

越来越多的临床和实验研究证明了神经炎症在 AD 发病机制中的作用。Hong 等^[40] 在研究中发现, 经 rTMS 处理后, 星形胶质细胞培养基中肿瘤坏死因子- α 的浓度从 57.7ng/L 下降到 23.0ng/L, 而抗炎介质白细胞介素-10 的浓度从 99.0ng/L 上升到 555.1ng/L, 提示 rTMS 处理可抑制神经炎症的发生与发展。Li 等^[41] 在 5xFAD 小鼠模型中发现, rTMS 可抑制小胶质细胞的活化, 并可降低白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- α 的水平, 调节 PI3K/Akt/NF- κ B 的信号传导。

4.3 减少细胞凋亡, 增强突触可塑性

Jiang 等^[36] 发现, 25 Hz rTMS 可以改善 3xTg-AD 模型小鼠的认知功能, 增强突触可塑性, 减少神经元丢失和细胞凋亡。当对 3xTg-AD 模型小鼠给予 PI3K/Akt 抑制剂 LY294002 后, 3xTg-AD 模型小鼠的认知功能和神经元损伤未得到改善, 表明 rTMS 的保护作用可能与激活 PI3K/Akt/GLT-1 通路有关。Bao 等^[42] 将 40 只 SAMP8 小鼠随机分为 SAMP8 组 ($n=20$) 和 rTMS 治疗组 (rTMS+SAMP8, $n=20$), 另取 20 只同系正常老龄 SAMR1 小鼠作为对照组 ($n=20$)。采用 Morris 水迷宫和 Y 迷宫实验检测大鼠空间学习记忆能力; 采用苏木精-伊红 (HE) 染色和原位缺口末端标记法 (TUNEL) 观察大鼠皮层与海马神经元的变化; 采用 Western Blot 和 RT-PCR 检测信号通路相关蛋白。结果发现, rTMS 可显著改善大鼠空间学习记忆障碍及海马区形态异常, 减少神经元凋亡和促凋亡蛋白 (Caspase-3 和 Bax) 的表达, 并增加抗凋亡蛋白 (Bcl-2) 的表达。此外, rTMS 还可以激活 cAMP/PKA/CREB 信号通路。结果表明, rTMS 可能是通过激活 cAMP/PKA/CREB 信号通路抑制细胞凋亡, 从而改善 AD 小鼠的认知障碍的。

5 结论

rTMS 已有 30 多年的发展历史, 大量的科研及

临床试验都证明了其有效性与安全性。2008年,美国食品药品监督管理局批准 rTMS 用于治疗药物难治性抑郁症。目前 rTMS 已用于难治性脑功能疾病的治疗。本文系统地综述了 rTMS 对 AD 患者认知功能的疗效, rTMS 不同的刺激参数对临床疗效的影响及可能存在的作用机制。虽然目前的研究得出了一些积极的结论,即 rTMS 对 AD 患者的整体认知功能具有良好的治疗效果,但在不同认知域间存在一定的差异。目前 rTMS 治疗 AD 的刺激参数在不同的研究中是不同的,在线圈类型、刺激频率、刺激部位等方面存在很大的异质性。

rTMS 是一种有前景的 AD 神经调控治疗方法,但存在临床研究数量相对少、研究样本量小、随访时间短等局限性; rTMS 的刺激参数对其治疗效果有非常大的影响,但目前在刺激参数方面的研究非常少,同时在机制探讨方面的研究相对缺乏。基于此,积极开展多中心大样本长期随访的临床研究并积极探讨 rTMS 治疗 AD 的机制是非常有必要的。

参考文献

- [1] SCHELTENS P, DE STROOPER B, KIVIPELTO M, *et al.* Alzheimer's disease[J]. *Lancet*, 2021, 397 (10284): 1577-1590.
- [2] KOCH G, MOTTA C, BONNI S, *et al.* Effect of rotigotine vs placebo on cognitive functions among patients with mild to moderate alzheimer disease:a randomized clinical trial[J]. *JAMA Network Open*, 2020, 3 (7): e2010372.
- [3] 葛瑶, 方子寒, 张一平, 等. 非药物疗法防治阿尔茨海默症的研究进展[J]. *湖北中医药大学学报*, 2023, 25 (2): 126-129.
GE Yao, FANG Zihan, ZHANG Yiping, *et al.* Research progress of non-drug therapy for the prevention and treatment of Alzheimer's disease [J]. *Journal of Hubei University of Chinese Medicine*, 2023, 25 (2):126-129.
- [4] 邓琴琴, 王梦阳. 重复经颅磁刺激治疗药物难治性癫痫的临床研究进展[J]. *临床神经病学杂志*, 2021, 34 (1): 62-64.
DENG Qinqin, WANG Mengyang. Clinical research progress of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of drug-resistant epilepsy [J]. *Chinese Journal of Clinical Neurology*, 2021, 34(1):62-64.
- [5] 刘鸿鑫, 严兴科. 重复经颅磁刺激改善 AD 患者认知障碍的研究进展[J]. *中外医学研究*, 2023, 21 (9): 164-168.
LIU Hongxin, YAN Xingke. Research progress of repetitive transcranial magnetic stimulation in improving cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease [J]. *Chinese and Foreign Medical Research*, 2023, 21(9):164-168.
- [6] AMEIS S H, BLUMBERGER D M, CROARKIN P E, *et al.* Treatment of executive function deficits in autism spectrum disorder with repetitive transcranial magnetic stimulation:a double-blind, sham-controlled, pilot trial[J]. *Brain Stimul*, 2020, 13 (3): 539-547.
- [7] PERRETTI A, GROSSI D, FRAGASSI N, *et al.* Evaluation of the motor cortex by magnetic stimulation in patients with Alzheimer disease[J]. *J Neurol Sci*, 1996, 135 (1): 31-37.
- [8] LI X, QI G, 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.
- [9] JIA Y, XU L, YANG K, *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]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2021, 13: 693611.
- [10] LEOCANI L, DALLA C G, COPPI E, *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation with H-coil in Alzheimer's disease:a double-blind, placebo-controlled pilot study[J]. *Frontiers in Neurology*, 2020, 11: 614351.
- [11] 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]. *Journal of Neural Transmission (Vienna,Austria :1996)*, 2019, 126 (8): 1081-1094.
- [12] TESELINK J, BAWA K K, KOO G K, *et al.* Efficacy of non-invasive brain stimulation on global cognition and neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment:a Meta-analysis and systematic review[J]. *Ageing Res Rev*, 2021:1872-9649.
- [13] 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]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2022, 14: 980998.
- [14] CHU C S, LI C T, BRUNONI A R, *et al.* Cognitive effects and acceptability of non-invasive brain stimulation on Alzheimer's disease and mild cognitive impairment:a component network Meta-analysis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2021, 92(2): 195-203.
- [15] COTELLI M, CALABRIA M, MANENTI R, *et al.* Improved language performance in Alzheimer's disease following brain stimulation[J]. *Journal of Ngy, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2011, 82 (7): 794-797.
- [16] COTELLI M, MANENTI R, CAPPAS F, *et al.* Effect of transcranial

- magnetic stimulation on action naming in patients with Alzheimer's disease[J]. *Archives of Neurology*, 2006, 63 (11): 1602-1604.
- [17] COTELLI M, MANENTI R, CAPPAS F, *et al.* Transcranial magnetic stimulation improves naming in Alzheimer's disease patients at different stages of cognitive decline[J]. *European Journal of Neurology*, 2008, 15 (12): 1286-1292.
- [18] ROUMPEA G, MARJANOVIĆ K, MLINARIĆ T, *et al.* Application of repetitive transcranial magnetic stimulation treatment benefits language performance in Alzheimer's disease: a case study[J]. *Brain Stimulation*, 2021, 14 (6): 1607-1608.
- [19] DI LAZZARO V, BELLA R, BENUSSI A, *et al.* Diagnostic contribution and therapeutic perspectives of transcranial magnetic stimulation in dementia[J]. *Clin Neurophysiol*, 2021, 132(10):2568-2607.
- [20] KOCH G, CINNERA A M, BONNI S, *et al.* Clinical effects of non-invasive cerebellar magnetic stimulation treatment combined with neuromotor rehabilitation in traumatic brain injury. A single case study[J]. *Functional Neurology*, 2015, 31(2):117-120.
- [21] BURHAN A, NAIDU A S, BLACK A, *et al.* The potential for bilateral high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (HF-rTMS) to modulate motoric-cognitive risk syndrome in older adults[J]. *Brain Stimulation*, 2019, 12 (2): 466-467.
- [22] KOCH G, BONNI S, PELLICCIARI M C, *et al.* Transcranial magnetic stimulation of the precuneus enhances memory and neural activity in prodromal Alzheimer's disease[J]. *Neuroimage*, 2018, 169: 302-311.
- [23] MAYER J T, MASSE C, CHOPARD G, *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation as an add-on treatment for cognitive impairment in Alzheimer's disease and its impact on self-rated quality of life and caregiver's burden[J]. *Brain Sciences*, 2021, 11 (6):740.
- [24] TURRIZIANI P, SMIRNI D, MANGANO G R, *et al.* Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex enhances recognition memory in Alzheimer's disease[J]. *Journal of Alzheimers Disease*, 2019, 72 (2): 613-622.
- [25] BAGATTINI C, ZANNI M, BAROCCO F, *et al.* Enhancing cognitive training effects in Alzheimer's disease:rTMS as an add-on treatment[J]. *Brain Stimul*, 2020, 13 (6): 1655-1664.
- [26] PADALA P R, BOOZER E M, LENSING S Y, *et al.* Neuromodulation for apathy in Alzheimer's disease:a double-blind, randomized, sham-controlled pilot study[J]. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 2020, 77 (4): 1483-1493.
- [27] BUDAK M, HANOGLU L. Effects of transcranial magnetic stimulation on Alzheimer's disease[J]. *European Geriatric Medicine*, 2017, 8: S244.
- [28] CHOU Y H, TON THAT V, SUNDMAN M. A systematic review and meta-analysis of rTMS effects on cognitive enhancement in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2020, 86: 1-10.
- [29] PADALA P R, PADALA K P, MAJAGI A S, *et al.* Neuromodulation for apathy in Alzheimer's disease:a double-blind, sham controlled, transcranial magnetic stimulation trial[J]. *Alzheimer's and Dementia*, 2018, 14 (7): 1022.
- [30] WU Y, XU W, LIU X, *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.
- [31] KOCH G A-O, CASULA E P, BONNI S, *et al.* Precuneus magnetic stimulation for Alzheimer's disease:a randomized, sham-controlled trial[J]. *Brain(Electronic)*, 2022, 145(11): 3776-3786.
- [32] 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]. *Frontiers in Neurology*, 2021, 11:614351.
- [33] 李质斌, 李翀, 徐泉, 等. 作用于神经振荡的节律性神经调控在临床运动康复中的应用 [J]. *中国康复医学杂志*, 2023, 38 (5) : 700-705.
- LI Zhibin, LI Chong, XU Quan, *et al.* Application of rhythmic neural regulation on nerve oscillations in clinical exercise rehabilitation [J]. *Chinese Journal of Rehabilitation Medicine*, 2023, 38 (5):700-705.
- [34] 马启寿, 李中元, 符卫卫, 等. 重复经颅磁刺激对恢复期脑卒中患者步行的效果 [J]. *中国康复理论与实践*, 2023, 29 (2) : 167-173.
- MA Qishou, LI Zhongyuan, FU Weiwei, *et al.* Effect of repeated transcranial magnetic stimulation on walking in convalescent stroke patients [J]. *Chinese Rehabilitation Theory and Practice*, 2023, 29 (2):167-173.
- [35] 李丹, 王婷婷, 申秋月. 间断性θ爆发式磁刺激对缺血性脑卒中后吞咽障碍患者吞咽功能、认知功能和皮质兴奋性的影响 [J]. *内科*, 2022, 17 (6) : 630-633.
- LI Dan, WANG Tingting, SHEN Qiuyue. Effects of intermittent theta burst magnetic stimulation on swallowing function, cognitive function and cortical excitability in patients with dysphagia after ischemic stroke [J]. *Internal Medicine*, 2022, 17(6):630-633.
- [36] JIANG Y, GUO Z, MCCLURE M A, *et al.* Effect of rTMS on Parkinson's cognitive function: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Neurology*, 2020, 20(1):377.
- [37] VECCHIO F, QUARANTA D, MIRAGLIA F, *et al.* Neuronavigated

- magnetic stimulation combined with cognitive training for Alzheimer's patients:an EEG graph study[J]. *GeroScience*, 2022, 44 (1): 159-172.
- [38] 魏枫, 郭沈睿, 程维维, 等. 多靶点分子显像活体检测转基因阿尔兹海默病鼠脑神经病理变化 [J]. *中国临床医学影像杂志*, 2023, 34 (6) : 381-389.
- WEI Feng, GUO Shenrui, CHENG Weiwei, *et al.* Multi-target molecular imaging in vivo detection of brain neuropathological changes in transgenic Alzheimer's disease mice [J]. *Chin J Clinical Med Imaging*, 2023, 34(6):381-389.
- [39] 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): 102.
- [40] HONG Y, LIU Q, PENG M, *et al.* High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves functional recovery by inhibiting neurotoxic polarization of astrocytes in ischemic rats[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2020, 17 (1): 150.
- [41] LI K, WANG X, JIANG Y, *et al.* Early intervention attenuates synaptic plasticity impairment and neuroinflammation in 5xFAD mice[J]. *Journal of psychiatric research*, 2021, 136:204-216.
- [42] BAO Z, BAO L, HAN N, *et al.* rTMS alleviates AD-induced cognitive impairment by inhibiting apoptosis in SAMP8 mouse[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13 (24): 26034-26045.