

经颅直流电刺激对阿尔茨海默病认知功能的研究进展

梁宝今^{1,2} 梁涛² 王晓文¹ 王思扬³ 汪悦^{1,4} 张晗^{1,5} 唐劲天^{1,6}

目前世界上有0.468亿阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者,预计2030年将增加到0.747亿人,2050年将增加到1.315亿人,此外,80岁及更老的人群在同时期将从14%增长到19%(0.392亿)^[1-2]。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。AD给患者及其家庭带来沉重的经济负担及社会负担^[3]。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,而且引起相应的不良反应。可替代药物治疗,低成本的治疗形式无疑是治疗阿尔茨海默病的研究重点^[4]。

近十年来,非侵入性的脑部刺激技术已经应用于AD疾病的治疗,两种主要的非侵入性的无痛脑部刺激技术如经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)及经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)可以改善AD疾病认知功能障碍。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,TMS可以增强或者抑制大脑皮质特定区域的兴奋性^[5]。tDCS相对于rTMS更有优势,其不良反应少,创伤少,可控性、易携带性及低价格,将来更有利于AD患者在家中进行治疗。tDCS通过在头皮释放微弱的电流调节神经细胞跨膜电位,导致去极化和超极化,从而改变大脑皮质的兴奋性^[6]。研究表明tDCS在健康人群,精神障碍疾病患者,认知功能障碍患者中可以改善认知功能。本文主要以tDCS对AD疾病认知功能的作用机制、临床应用进行综述,为其诊断和治疗提供依据。

1 tDCS的作用机制

1.1 tDCS调节大脑兴奋性的主要机制

AD疾病的神经生物学机制包括神经元兴奋性的改变,微血管的改变引起的脑血流量变化,由于淀粉样蛋白的累积所致的突触调节障碍,大脑网络连接的改变。tDCS可以通过调节膜的去极化或超极化,大脑血流量,大脑震荡活动性来改善AD^[7]。tDCS应用两个电极(阳极和阴极)释放的微弱电流刺激大脑皮质,通常使用大小为35cm²(5cm×7cm)的电

极片放置在头皮上,两个电极之间释放1—2mA的直流电流,电流密度为0.28—0.80A/m²,作用20—40min。微弱的电流释放到大脑皮质,改变浅静息膜电位状态,诱发神经元兴奋。阳极刺激诱发静息膜电位去极化,增加神经元放电频率提高神经兴奋性;阴极刺激诱发细胞膜超极化,减少神经元放电频率,降低神经兴奋性。尽管微弱电流不能诱发动作电位发生改变,最近体外研究报道直流电刺激可以诱导胞体与轴突之间的膜电位,引起神经兴奋性^[8]。

尽管tDCS的机制仍未被完全阐明,tDCS调节大脑兴奋性主要有以下机制:电流通过电极极性的方式调节兴奋性及修饰N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体导致突触性能的改变。大脑皮质的兴奋性在阳极附近增强,在阴极附近减弱,tDCS阳极和阴极对大脑皮质兴奋性的影响可以转换静息膜电位(去极化和超极化)。tDCS通过皮质内和皮质脊髓神经元的调节大脑的兴奋性,应用阳极刺激大鼠运动皮质,结果显示突触后兴奋电位持久增强^[9]。tDCS可能影响中枢神经系统中非神经元成分,研究发现阳极tDCS可以诱导大脑血管长时间舒张^[10],动物实验及人体实验阐明了tDCS刺激部位的神经可塑性作用及电流的分布,神经元自发放电现象以及对突触传入信号的反应影响着大脑皮质的兴奋性。

1.2 tDCS对突触可塑性的影响

tDCS可以修饰NMDA受体,改变γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid, GABA)活性及调节中间神经元,导致突触性能的改变^[11-12]。通过磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)观察到阳极tDCS诱导GABA浓度降低,GABA浓度与运动记忆和运动学习能力高度相关。此外,老年人群轴突萎缩,神经营养因子减少与学习和记忆的进程密切相关,神经营养因子与酪氨酸激酶B受体是突触可塑性调节和维持运动功能的重要因素。阳极tDCS作用于小鼠运动皮质区域可以显著提高神经营养因子及酪氨酸激酶B受体的水平^[13]。

tDCS对突触可塑性的生理影响包括长时程增强效应及

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2017.08.023

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,医学物理与工程研究所,北京,100084; 2 广西河池市人民医院心内科;

3 中国人民解放军医学院; 4 佳木斯大学基础医学院; 5 山东大学生命科学学院; 6 通讯作者

作者简介:梁宝今,女,硕士研究生; 收稿日期:2015-12-22

长时程抑制效应,长时程增强效应与长时程抑制效应的失衡也许是导致学习功能和记忆功能障碍的原因^[14]。tDCS的后效应主要通过NMDA受体调节的长时程增强效应和长时程抑制效应参与突触的可塑性调节,药理学证据表明tDCS通过改变细胞内突触后膜钙离子浓度引起的NMDA受体的修饰。Stagg等^[15]对tDCS在大脑皮质中的神经生理及影像学研究中提出tDCS通过调节皮质神经元进而调节突触的强度。尽管经颅磁刺激和经颅直流电刺激都可以调节突触可塑性,但是目前尚没有阐述其与突触可塑性直接关系的临床研究和基础研究,通常以长时程增强效应和长时程抑制效应作为调节突触可塑性观察指标。大部分的研究都集中在tDCS对运动皮质的影响,而其他皮质功能区的机制有待探讨。

2 tDCS在AD患者上的临床应用

2.1 tDCS对AD记忆再认能力的影响

记忆功能主要与大脑皮质神经元突触相关,阿尔茨海默病大鼠中神经轴突萎缩,神经营养因子的缺乏,导致突触可塑性受抑制,而tDCS可以修饰NMDA受体,改变 γ -氨基丁酸活性及调节中间神经元,导致突触性能的改变,从而改善记忆功能。直流电导致膜电位的改变,进而影响神经元信号的释放,阳极tDCS在AD患者中通常能改善记忆及词汇的再认能力,以及工作记忆能力。在动物研究方面,重复使用tDCS治疗可以保护AD大鼠的空间学习和记忆功能,主要的作用机制与调节突触可塑性有关。Yu等^[16]使用阳极tDCS 100 μ A和200 μ A电刺激时作用于AD大鼠顶部,水迷宫实验显示大鼠运动具有更短的潜伏期及更多的交叉路径,并且体内NMDA受体表达增强以及神经营养因子BDNF增多。认知干预可以缓解阿尔茨海默病的认知功能障碍^[17]。Ferrucci等^[18]报道tDCS能提高AD患者记忆再认功能,阳极tDCS能显著改善记忆再认功能,阴极tDCS能够降低词汇再认的精确度,tDCS对视觉注意力的改善没有效果,认为阳极tDCS有特定的改善记忆再认的能力。

2.2 tDCS参数及刺激部位对AD的影响

越来越多基于机制的研究表明在健康人群和患者中tDCS作为一种干预手段在提高认知功能和运动功能方面具有巨大的潜力。部分研究致力于tDCS对大脑皮质不同位置在AD疾病的疗效,tDCS作用于各个大脑皮质区域,包括运动皮质、背外侧前额皮质区、额下回、小脑区。其中左侧颞叶皮质调节记忆功能,前额叶背外侧皮质调节执行功能。

Boggio等^[19-21]对15例轻至重度AD患者左侧前额叶背外侧区与左侧颞叶皮质施加阳极2mA tDCS,4周后发现AD患者的视觉再认能力有明显的改善。Hsu WY等^[22]在meta分析中发现1—2mA tDCS刺激6—30min对于老年人和AD

患者的认知功能的恢复有效。Meinzer M等^[23]在利用阳极直流电(1mA,20min)刺激轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者左侧额叶区,发现tDCS可以降低额叶区的皮质兴奋性,并改善言语流畅度、辨别能力及学习能力。视觉再认能力、言语流畅度、辨别能力和学习能力的改善可能是tDCS通过调节皮质神经元进而调节突触的强度,通过改变细胞内突触后膜钙离子浓度引起的NMDA受体的修饰,改变 γ -氨基丁酸活性及调节突触性能,从而改善大脑皮质功能。

针对大脑皮质不同的位置tDCS对AD疗效的不同,临床上可以对特定部位进行刺激,同时,也应考虑到刺激区域所能接收到的最大刺激强度及刺激范围以改善特定的大脑皮质功能。应用fMRI发现tDCS可以增强皮质—皮质间、皮质—皮质下的神经活性,EEG研究发现刺激运动皮质区,可增强运动前区、运动区、感觉运动区的功能性连接,此外,刺激前额叶可增加其血流灌注并伴有丘脑血流功能性的降低^[24]。

Cotelli等^[25]使用2mA阳极直流电刺激36例AD患者大脑皮质前额叶背外侧结合运动训练,每天刺激25min,每周5次,共2周,结果记忆测试分数得到提高。记忆功能的改善可以持续到刺激结束12周,可能阳极提高大脑皮质兴奋性及与神经元神经递质的调节有关。Khedr等^[26]使用2mA阴极、阳极直流电刺激34例AD患者大脑皮质前额叶背外侧,每天刺激25min,每周5次,共2周,结果简易精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)分数得到提高。然而国外对tDCS的临床研究的样本量较小,缺少安慰剂对照组,目前仍然没有国际公认普遍接受的刺激参数,尽管tDCS的研究具有局限性,但是tDCS的临床效果特别是刺激后效应是值得肯定的,将来需要纳入更大样本含量,对多个刺激部位进行研究,为临床的广泛使用奠定基础。

实验表明应用1mA阴极和阳极直流电刺激作用于运动皮质有着相反的作用效果,1mA的阴极和阳极刺激分别抑制和增强大脑皮质的兴奋性^[27]。有趣的是,2mA的阴极刺激却可以增强大脑皮质的兴奋性或者没有任何效应,2mA的阳极刺激可以增强大脑皮质兴奋性。这些差异可能与神经元钙离子的流动及神经递质的释放有关^[28]。Wiethoff等^[28]发现应用2mA阳极和阴极直流电刺激大脑运动皮质时,阴极和阳极有相似的效应。然而,Brunoni等^[29]发现2mA阳极刺激左侧额颞区可以显著提高图片命名的精确度,然而阴极刺激没有任何改善。命名能力的改善可能是由于阳极导致神经元细胞发生去极化,有利于位于胞体和树突的突触发挥长时程增强效应。

2.3 tDCS结合认知训练对AD患者的影响

随着tDCS调节大脑皮质兴奋性及突触可塑性研究的深入,tDCS对AD的作用具有不一致性的研究结果也越来越

多。在睡眠状态中阳极 tDCS 作用于前额叶背外侧皮质可以改变大脑的连通性^[30]。这也许可以为 AD 患者睡眠状态大脑电图提供诊断价值,但是由于刺激部位的限制,并不能直接刺激海马区及颞叶内侧结构区域。tDCS 与训练相结合可以增强突触可塑性,改善阿尔茨海默病的行为障碍及记忆功能障碍。Cheng 等^[31]应用认知训练及工作记忆训练结合 tDCS 干预治疗 AD 患者 12 周,每周 3 次,结果与对照组相比,ADAS-Cog 分数显著提高。使用 2mA 20min 直流电流结合计算机任务训练作用于 AD 患者左背外侧前额叶区,结果患者的工作记忆、再记忆、语言流利度及执行功能均有改善^[4]。

运动训练和 tDCS 对于阿尔茨海默病的恢复有着相似的作用机制,主要是通过去极化改变大脑皮质兴奋性及提高突出可塑性实现。tDCS 的持续效应与突触 NMDA 受体有关,受体数量增多,突出可塑性越强,记忆恢复更明显。尽管通过阳极 tDCS 刺激以及学习训练可以增加 AD 患者大脑皮质兴奋性,从而使系统保持在正常的功能范围之内,但是最近的一项系统性回顾分析表明 tDCS 可以调节多种认知功能,但是其结果具有不一致性。例如, Boggio 等^[19]发现阳极 tDCS 作用 5d 后,对视觉再认功能有明显好转,并且这一效应持续了 4 周。然而, Cotelli 等^[25]对 AD 患者使用 2 周 tDCS 治疗加上认知训练,3 个月后命名配对实验中并没有出现显著性的差异。无创性的神经刺激治疗方式仍然存在争议^[31]。目前 tDCS 对记忆和学习功能的机制尚未完全清楚, tDCS 联合认知训练对日常生活质量的评估疗效尚需更多的临床研究进行验证。

3 tDCS 安全性及局限性

尽管 tDCS 并没有诱导神经元动作电位而仅仅是使用微弱电流进行调节兴奋性,还应该考虑其治疗的安全性。tDCS 的安全性主要与电流密度相关,如电流强度的比值和电极的大小,如果 tDCS 通过与皮肤接触产生电化学物质,可能会出现皮肤刺激现象。应用 tDCS 治疗 AD 病具有较少不良反应,短暂轻微的不良反应包括头痛,电极位置头皮瘙痒、刺痛感、皮肤发红,但是仅仅在刺激刚开始出现,刺激结束后也随之消失。然而类似的不良反应也会出现在假刺激组中^[32]。在动物研究及临床试验中 tDCS 并没有导致组织病理学的改变^[33]。另外, tDCS 比 TMS 作用于安慰剂组的刺激持续时间更短,仅需要 30—40s。短时间的刺激不会对大脑皮质产生调节作用,更有助于作为临床随机双盲实验的对照^[11]。Tremblay 等^[31]发现一种刺激参数同时也能调节其他认知功能。对前额进行 tDCS 治疗,单个认知任务可能与多个认知功能调节有关系。这使得要阐明 tDCS 针对单一任务疗效的机制变得更加困难。

4 展望

tDCS 技术可改善 AD 认知功能,低价及易携带等特点使得其治疗上更具有竞争力。考虑到参与者的个性化,刺激参数的不同,治疗的效果差异,有必要发展个体化的电刺激设备。此外,电流从头皮转移到大脑皮质是否能有效地到达神经组织还需要考虑一些不可控因素,包括皮肤阻力、颅骨阻力、颅内结构阻力(血管、脑脊液、脑膜)及脑组织阻力,比如由于脑萎缩导致大脑皮质厚度变化,这些解剖学上的改变可能也会导致头皮刺激位置及电流密度峰值的改变,可能会导致 tDCS 在应用时疗效发生改变。

参考文献

- [1] Russo P, Kisialiou A, Lamonaca P, et al. New Drugs from Marine Organisms in Alzheimer's Disease[J]. Mar Drugs, 2015, 14(1):5.
- [2] Godyń J, Jończyk J, Panek D, et al. Therapeutic strategies for Alzheimer's disease in clinical trials[J]. Pharmacol Rep, 2016, 68(1):127—138.
- [3] Suemoto CK, Apolinario D, Nakamura-Palacios EM, et al. Effects of a non-focal plasticity protocol on apathy in moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, sham-controlled trial[J]. Brain Stimul, 2014, 7(2):308—313.
- [4] 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.
- [5] Rubens MT, Zanto TP. Parameterization of transcranial magnetic stimulation[J]. J Neurophysiol, 2012, 107(5):1257—1259.
- [6] Mahdavi S, Yavari F, Gharibzadeh S, et al. Modeling studies for designing transcranial direct current stimulation protocol in Alzheimer's disease[J]. Front Comput Neurosci, 2014, (8):72.
- [7] Hansen N. Action mechanisms of transcranial direct current stimulation in Alzheimer's disease and memory loss[J]. Front Psychiatry, 2012, (3):48.
- [8] Rahman A, Reato D, Arlotti M, et al. Cellular effects of acute direct current stimulation: somatic and synaptic terminal effects[J]. J Physiol, 2013, 591(10):2563—2578.
- [9] Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, et al. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions[J]. Brain Stimul, 2012, 5(3):175—195.
- [10] Merzagora AC, Foffani G, Panyavin I, et al. Prefrontal hemodynamic changes produced by anodal direct current stimulation[J]. Neuroimage, 2010, 49(3):2304—2310.

- [11] Koops S, van den Brink H, Sommer IE. Transcranial direct current stimulation as a treatment for auditory hallucinations[J]. *Front Psychol*, 2015, (6):244.
- [12] Stagg CJ, Best JG, Stephenson MC, et al. Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(16):5202—5206.
- [13] Fritsch B, Reis J, Martinowich K, et al. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning[J]. *Neuron*, 2010, 66(2):198—204.
- [14] Freitas C, Mondragón-Llorca H, Pascual-Leone A. Noninvasive brain stimulation in Alzheimer's disease: systematic review and perspectives for the future[J]. *Exp Gerontol*, 2011, 46(8):611—627.
- [15] Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation[J]. *Neuroscientist*, 2011, 17:37—53.
- [16] Yu X, Li Y, Wen H, et al. Intensity-dependent effects of repetitive anodal transcranial direct current stimulation on learning and memory in a rat model of Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2015, (123):168—178.
- [17] Bergamaschi S, Arcara G, Calza A, et al. One-year repeated cycles of cognitive training (CT) for Alzheimer's disease[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2013, 25(4):421—426.
- [18] Ferrucci R, Mameli F, Guidi I, et al. Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease[J]. *Neurology*, (2008)71:493—498.
- [19] Boggio PS, Ferrucci R, Mameli F, et al. Prolonged visual memory enhancement after direct current stimulation in Alzheimer's disease[J]. *Brain Stimul*, 2012, 5(3):223—230.
- [20] Boggio PS, Khoury LP, Martins DC, et al. Temporal cortex direct current stimulation enhances performance on a visual recognition memory task in Alzheimer disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80(4):444—447.
- [21] Hansen N. Brain stimulation for combating Alzheimer's disease[J]. *Front Neurol*, 2014, (5):80.
- [22] 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.
- [23] Meinzer M, Lindenberg R, Phan MT, et al. Transcranial direct current stimulation in mild cognitive impairment: Behavioral effects and neural mechanisms[J]. *Alzheimers Dement*, 2015, 11(9):1032—1040.
- [24] Polanía R, Nitsche MA, Paulus W. Modulating functional connectivity patterns and topological functional organization of the human brain with transcranial direct current stimulation[J]. *Hum Brain Mapp*, 2011, 32(8):1236—1249.
- [25] 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.
- [26] Khedr EM, Gamal NF, El-Fetoh NA, et al. A double-blind randomized clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of Alzheimer's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2014, (6):275.
- [27] Monti A, Cogiamanian F, Marceglia S, et al. Improved naming after transcranial direct current stimulation in aphasia[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79(4):451—453.
- [28] Wiethoff S, Hamada M, Rothwell JC. Variability in response to transcranial direct current stimulation of the motor cortex[J]. *Brain Stimul*, 2014, 7(3):468—475.
- [29] Brunoni AR, Vanderhasselt MA. Working memory improvement with non-invasive brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex: a systematic review and meta-analysis[J]. *Brain Cogn*, 2014, (86):1—9.
- [30] Keeser D, Meindl T, Bor J, et al. Prefrontal transcranial direct current stimulation changes connectivity of resting-state networks during fMRI[J]. *J Neurosci*, 2011, 31(43):15284—15293.
- [31] Cheng CP, Chan SS, Mak AD, et al. Would transcranial direct current stimulation (tDCS) enhance the effects of working memory training in older adults with mild neurocognitive disorder due to Alzheimer's disease: study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2015, 16(1):479.
- [32] Tremblay S, Lepage JF, Latulipe-Loiselle A, et al. The uncertain outcome of prefrontal tDCS[J]. *Brain Stimul*, 2014, 7(6):773—783.
- [33] Fregni F, Liebetanz D, Monte-Silva KK, et al. Effects of transcranial direct current stimulation coupled with repetitive electrical stimulation on cortical spreading depression[J]. *Exp Neurol*, 2007, 204(1):462—466.