

·综述·

经颅直流电刺激用于治疗阿尔茨海默病的研究进展

张凤霞¹ 郑彩霞¹ 黄晓琳^{1,2}

经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)是指通过微弱电流(通常电流强度1—2mA)来调节神经功能,是一种非药物、非侵入性、安全有效的大脑刺激技术。而阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种老龄人群中常见的中枢神经系统变性病,目前病因及发病机制尚未阐明,更缺乏有效的治疗措施。当前国内外研究已使用tDCS改善AD功能或缓解症状,虽然为数不多但值得关注。为更好地推广tDCS在临床AD康复中的应用,本篇就tDCS在AD中的应用现状及可能作用机制综述如下。

1 tDCS治疗AD的现状

阿尔茨海默病是最常见的老年期痴呆,约占痴呆病例的50%—70%^[1];临床表现为记忆及其他认知功能不断恶化,日常生活能力进行性减退,并可出现各种神经精神症状和行为障碍,这给患者及其家人带来了沉重的精神及经济负担。并且,随着人类社会老龄化发展,AD发病率、患病率将逐渐增加,对当今社会提出了严峻的挑战^[2]。然而,目前临床上用于治疗AD的药物并不能阻止疾病的进程,费用昂贵并具有一定的局限性和不良反应^[3]。因此,寻找安全有效的替代或辅助治疗方法越来越受到医学界关注。近十几年来,tDCS已经广泛用于神经精神疾病,如卒中^[4]、阿尔茨海默病^[5]、抑郁症^[6]、帕金森病^[7]、精神分裂症^[8]等。

tDCS一般含有两个不同的电极(阳极和阴极)及其供电电池设备,外加一个控制软件设置刺激类型的输出。可设置三种刺激方式,即阳极刺激、阴极刺激和伪刺激。通常认为阳极刺激能增强刺激部位神经元的兴奋性,而阴极刺激相反,伪刺激作为一种对照刺激,但极性与神经元的兴奋性并不是绝对的关系,还受其他因素(如刺激部位和强度)的影响^[9-10]。在设置参数时,目前文献报道通常电流(从阳极流向阴极)强度为1—2mA,单次治疗时间为6—30min(通常为20min),电极片的放置(一般刺激靶区域放置一电极为刺激电极,另一电极为参考电极,多放置于眶额回区,或者在以上基础上放置颅外电极降低不必要干扰)和大小(一般刺激靶区域电极片较小,另一参考电极片较大)尚未统一。当电流在两个电极间流动时,能引起电极间皮质兴奋性可逆性变化^[11],并且可产

生神经可塑性变化^[12]。由于AD患者早期主要表现为情景记忆障碍,现有的研究主要集中在轻中度AD的认知功能领域,仅一文献报道了tDCS对AD神经精神行为症状的影响。

1.1 tDCS对AD认知功能的作用

AD患者认知功能呈进行性下降,早期主要表现为记忆障碍,而情景记忆损害最早且最严重。与之相对应的,MRI检查显示大脑萎缩,尤其是内侧颞叶(与情景记忆密切相关)及内嗅皮质萎缩,是AD最早、最敏感的指征,受累亦最严重;其次是额叶及顶叶。PET检查也表明颞顶叶的活性降低^[13]。鉴于此,tDCS着重研究了对情景记忆的影响,并且刺激区域多选择颞叶(对记忆的巩固起重要作用)和前额叶背外侧区(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC,对记忆编码、工作记忆及执行控制功能起重要作用)^[12]。从2008年开始,Boggio和Ferrucci先后运用tDCS进行单次刺激试验。前者的研究报告阳极tDCS(anodal tDCS—AtDCS, 2mA, 30min, 0.06mA/m²)作用于AD患者左侧颞叶/前额叶背外侧后^[14],显著增强了患者视觉再认记忆能力(visual recognition memory, VRT),并且颞叶刺激后的效果强于前额叶(分别为18.03%和13.80%);而后的研究^[15]表明,AtDCS(1.5mA, 15min, 0.06mA/m²)置于AD患者双侧颞顶叶能增强患者的词语再认记忆测试(word recognition task, WRT),并且效果可与胆碱酯酶类抑制剂相媲美。因tDCS单次刺激后患者的记忆力改善,为进一步挖掘其长期疗效,2012年Boggio和Ferrucci两个中心合作并进行tDCS重复刺激研究^[16]。他们发现5天的重复AtDCS(双侧颞叶, 2mA, 30min/d, 0.06mA/m²)能提高VRT,并且治疗效应持续至少4周。这与Boggio^[14]之前的研究结果相似,即AtDCS能提高VRT。另外,AtDCS(DLPFC, 1.5mA, 15min, 0.043mA/m²)治疗1天能提高健康老龄人群和遗忘型轻度认知损害老龄患者的现存情景记忆和减缓记忆下降^[17]。然而,最近有研究^[18]表明,tDCS(左侧颞叶, 2mA, 30min, 0.06mA/m², 6次/10天)并不能改善AD受试者的听觉词语测试。

一般认为阳极tDCS和阴极tDCS的作用相反,而Khedr等^[19]的一项随机双盲对照研究却不完全认同,他们的试验分为3组,阳极组、阴极组及伪刺激组(tDCS, 左侧DLPFC区,

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2017.09.023

1 华中科技大学同济医学院附属同济医院康复医学科,武汉,430030; 2 通讯作者
作者简介:张凤霞,女,博士研究生; 收稿日期:2016-03-19

2mA, 25min, 0.08mA/m², 10天/2周), 前两组均提高了MMSE评分, 但仅阴极刺激组提高了韦氏智商测试的操作智商(performance IQ)评分。这与另一项脑卒中所致失语症的康复研究^[20]相似, 阴极刺激较阳极及伪刺激能更大程度地提高患者的语言功能。因此, 电极极性与认知功能变化的不一致, 这可能与认知功能受丰富的脑连接有关, 阴极刺激过程中可能出现刺激脑区与其他大脑相关区域联系增加^[9]。

以上研究显示, tDCS可能对轻度AD患者情景记忆及智能的康复作用, 并且具有长时效应, 但关于阴极和阳极刺激对认知功能的疗效差异还需要更多的研究。

1.2 tDCS联合认知训练在AD认知康复中的应用

虽然AD的认知功能是逐渐进展的, 并影响到各种认知功能如语言、定向力、执行功能, 但是有些认知功能一直到疾病晚期仍然相对保留并具有一定程度的功能可塑性^[21]。因此可以进行特殊的康复训练来挖掘患者的残留功能。如前文所述tDCS可改善AD学习记忆能力等, 而认知训练也可增强认知功能^[22], 但作用有限^[23]; 而且, 如果没有非侵入性脑刺激(包括tDCS), 那么认知训练的作用需要几周或者几个月才可能浮现^[24]。如果将两者结合, 可能会更大程度地加强认知康复的疗效, 这也符合目前AD综合康复^[25-26]理念, 也是临床上治疗AD的新趋势。Cotelli等^[27]第一次将tDCS和个性化计算机认知训练相结合(随机双盲对照研究), 期望能更大程度提高记忆力, 但并未发现联合AtDCS(左侧DLPFC区, 2mA, 25min, 0.08mA/m², 10次/2周)与记忆训练能增加面孔-名字联想记忆训练(face-name associations memory)的效果, 即tDCS对记忆训练并无辅助作用^[27]。而另外一项研究^[28]继续探索tDCS与认知训练之间的联系。他们对一例60岁男性, 伴有轻度痴呆的患者进行个案研究, 发现AtDCS(左侧DLPFC区, 2mA, 20min/d, 0.06mA/m², 10次/2周)联合认知训练与单纯进行认知训练相比, 虽然不能提高患者的认知训练效果, 但能减慢认知下降的速度, 并且使患者的总体认知训练功能维持近3个月^[28]。这与Martin等^[29]的研究结论相似, 即虽然认知训练起主要作用, 但是tDCS有远期增强认知训练治疗效果。另外, 一个案例系列研究^[30]报道AtDCS(额极区, 2mA, 20min)结合认知训练与只行认知训练相比, 能更有效地改善轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者脑功能连接及学习记忆功能。

以上研究表明, tDCS可能会影响认知训练的效果, 但目前的研究结果不一致, 还有待进一步研究。值得注意的是目前的研究表明在认知训练时予以tDCS效果更佳^[5, 12]。

1.3 tDCS对AD精神行为症状的作用

淡漠症是AD患者最常见的神经精神症状^[31], 随着病情进展, 70%及以上的AD患者会出现。淡漠症不仅会加重患者的日常生活能力和认知功能损害等, 而且会加重照料者和

托管机构的负担^[32]。而tDCS可能减轻神经精神疾病的症状, 促进患者的康复^[33]。近年的一项随机双盲对照试验研究显示^[31], 将AtDCS(2mA, 20min/d, 0.06mA/m²)置于中度AD患者左侧DLPFC区, 进行每周3次连续2周共6次的刺激后, 神经精神症状量表(neuropsychiatric inventory, NPI)、抑郁症状评分均无改善, 显示阳极tDCS对淡漠症无效。因为该项研究选择的受试者大部分症状严重, 对药物治疗反应差, 所以tDCS可能更适合治疗较轻度AD患者的淡漠症, 或者需要增强tDCS电流强度才能起效。除淡漠症外, AD还会出现抑郁、幻听、激越和妄想等精神行为症状(behavioral and psychological symptoms of dementia, BPSD); 虽然目前的研究暂未报道tDCS对AD这些BPSD的作用, 但是目前已有研究^[34-35]表明重复经颅磁刺激对AD精神行为症状的改善作用, tDCS和重复经颅磁刺激同样作为非侵入性脑刺激, tDCS是否能改善AD其他的BPSD, 未来还需要继续研究。

2 tDCS发挥治疗作用的可能机制

AD的神经生物学机制包括A β 沉积和tau蛋白过度磷酸化引起的突触调节异常, 脑微血管病变引起的脑血流及神经兴奋性改变, 退化的神经递质传递系统引起的神经调节功能障碍, 脑神经元震荡活性改变及神经网络连接变化等。而tDCS能调节神经元活性及脑震荡活性、神经递质传递、脑血流量, 具有突触和非突触后作用并能改变脑功能连接模式^[36]。同时, 痴呆动物模型研究表明, 重复AtDCS能改善痴呆大鼠的学习记忆^[37-38], 如增加大脑皮质和海马中的乙酰胆碱含量^[38]或增加海马神经元胞质中尼氏体数量^[37]。因而, 这些基础研究为tDCS改善AD的认知水平提供了一定的基础理论依据。

2.1 tDCS对大脑皮质兴奋性及电生理的影响

tDCS以微弱极化直流电作用于大脑皮质, 通过阈下刺激引起神经元兴奋性增加, 进而调节神经网络的活性而发挥作用。AD患者脑电图(electroencephalogram, EEG)上会出现很多慢波活动和 α_2 、 β 等快波活动减少^[39], Ferrucci的研究^[40]报道AtDCS增强AD患者枕部半球间的 γ 频带(快活动), 相反阴极tDCS增强其 δ 慢活动; 而Myeongseop等^[41]发现tDCS能增强正常受试者 β 快活动而使受试者的认知启动更有效。这些为不久后研究tDCS影响AD的脑电活动打下理论基础。最近的一项研究^[42]记录到阳极tDCS(双侧颞顶叶, 1.5mA, 15min)在改善WRT的同时, 能使异常的颞顶枕叶脑电图活动“正常化”。对于大脑兴奋性的研究, Lesemann等^[43]发现tDCS刺激后能增强AD患者成对关联刺激引起的运动诱发电位。而Khedr等人的研究^[19]结果中, tDCS刺激后MEP并无明显变化; 但是, 用事件相关电位(event-related potentials, ERP)检测, 发现tDCS能降低AD患者P300的潜伏期和反应时间。以上结果表明, tDCS可能影响AD患者的脑电

活性。

2.2 tDCS对脑内神经递质、营养因子和受体的影响

AD的发病机制之一是高浓度谷氨酸(Glutamate, Glu)神经毒性学说,而tDCS不会诱发Glu聚集或毒性。有证据^[44]表明:阳极tDCS能提高神经元谷氨酸受体(如NMDA受体)的敏感性,同时降低 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)的聚集,而对Glu的浓度改变影响不大;而阴极tDCS降低NMDA受体的敏感性,同时降低GABA(11.1%±6.8%)和Glu(19.1%±5.3%)的浓度。另外,通过调节NMDA受体活性等可产生长期增强(long-term potentiation, LTP)或长期抑制样(long-term depression, LTD)的改变^[44],而这是学习及记忆的基础,也是tDCS的主要作用机制之一^[12]。如强度为1mA的tDCS作用3min能诱发刺激后效应^[45],而连续刺激5天,刺激效应可维持4周^[16]。还有研究^[46]表明tDCS能促进脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)基因的表达,因而可能缓解A β 沉积引起的BDNF含量下降^[47]。因此,tDCS可能通过引起神经递质、神经营养因子的含量变化和相关受体的活性变化来发挥作用。

2.3 tDCS对大脑皮质神经可塑性和功能连接的影响

脑功能连接的神经可塑性动态变化是认知功能、运动及行为过程的基础,因而病理性的可塑性与神经精神疾病相关。tDCS一方面改变病理的可塑性,另一方面促进生理的可塑性;从而缓解神经精神疾病的症状和增强康复疗效^[33]。Meinzer等^[48]进行MCI人群的阳极tDCS(左侧腹侧额下回,1mA, 20min)研究,磁共振功能成像显示脑功能连接趋向“正常化”,并且患者的认知功能改善^[30]。因此,tDCS能缓解认知功能障碍,并且能逆转病理性脑活动和脑功能连接。

2.4 tDCS对靶位脑皮质血流的影响

近红外光脑成像技术(functional near infrared spectroscopy, fNIRS)和动脉自旋标记技术(arterial spin labeling, ASL)显示tDCS可改变刺激脑区局部脑血流量(regional cerebral blood flow, rCBF)。fNIRS显示AtDCS能显著增加氧合血红蛋白(HbO₂)含量^[49]。ASL显示阳、阴极刺激时均可增加rCBF,分别为17.1%、5.6%;而刺激后仅AtDCS增加脑血流量,CtDCS降低脑血流量^[50]。因此,tDCS可能通过改变AD患者的脑血流量来增强脑功能。

3 安全性及不良反应

有研究应用MRI观察安全模式下tDCS刺激后30min和1h大脑的变化,发现大脑并没有出现脑组织、血脑屏障破坏及脑组织结构改变等现象^[51]。Nitsche^[52]的研究并未发现tDCS刺激后血清特异性神经元烯醇化酶(一项敏感性神经元损伤标志物)的聚集。另外,tDCS与其他非侵入性脑刺激技术如经颅电刺激和经颅磁刺激不同,tDCS不是通过阈上

刺激引起神经元放电,所以不会诱发癫痫^[53]。然而,刺激局部仍可能会出现不良反应,按照发生率依次有瘙痒、麻刺感、头痛、火烧感和不适感,虽然阳极刺激和伪刺激组比较这些不良反应并无显著性差异,但是瘙痒、麻刺感在阳极刺激组中更常见^[54-55]。在AD患者中,发现兴奋刺激组中出现灼烧感、麻刺感^[31]、瘙痒、头痛和头晕^[19];而其他文献报道无不良反应^[14,28]或未报道不良反应^[15]。尽管tDCS刺激过程中会出现这些不良反应,但是大量的动物和人类研究证据和理论性知识表明目前的tDCS方案是安全的,具有较好耐受性^[54-55]。因此,tDCS是一种相对安全的经颅刺激技术。

4 展望

以上综述从tDCS的应用发展现状及tDCS作用机制、临床应用的安全性方面,初步显示了tDCS应用于AD患者的前景。但是,目前tDCS治疗老年性痴呆的研究数量较少且较局限^[33]:①尽管AD患者主要表现为记忆障碍,但还可表现为定向力、语言、注意力、执行功能等认知功能障碍,并可出现抑郁、焦虑的精神症状。现有的研究已经证明tDCS可改善健康受试者的视空间工作记忆^[56]、图片命名^[57-58]、注意力及执行功能^[59],以及焦虑、抑郁等精神症状^[33]。未来是否可将上述研究中用于健康患者的刺激参数经过适当调整,来改善AD的认知功能障碍及精神症状,还需进一步研究。另外,进行多脑区协同刺激^[60]或者选择个性化功能障碍脑区刺激^[61],制定合理科学的治疗方案,可能使患者获益更大。②影响tDCS疗效的因素诸多,除了刺激部位,还有其他刺激参数可能会影响作用效果,如电流强度^[37]、电极大小^[62]、电极形状(1×1传统电极片和4×1高分辨率电极^[63])和刺激时机^[5]等。③目前治疗AD的康复方法还有高压氧^[64]、电针^[65]、经颅磁刺激、深部脑刺激^[66]等,如何选择最佳治疗方案或者进行有机的结合,以期从不同的作用机制来最大限度的挖掘患者的康复潜能,仍是未来的研究方向。④评估指标的不统一,客观评估指标的缺乏。如能结合经颅磁刺激、脑电图、功能性磁共振成像或单光子发射计算机断层成像术和正电子发射断层成像术等^[67],有助于客观评估tDCS的效果和作用机制。总之,寻找更大程度改善患者认知功能及精神症状的治疗和评估方案仍是未来研究的方向。

参考文献

- [1] 崔增伟,陈继彬. 阿尔茨海默病流行病学特征及危险因素研究进展[J]. 慢性病学杂志,2014(1):52—57.
- [2] 2015 Alzheimer's disease facts and figures[J]. Alzheimer's & Dementia,2015,11(3):332—384.
- [3] Nardone R, Bergmann J, Christova M, et al. Effect of transcranial brain stimulation for the treatment of Alzheimer disease: A review[J]. International Journal of Alzheimer's Dis-

- ease,2012,2012:1—5.
- [4] Raffin E, Siebner H R. Transcranial brain stimulation to promote functional recovery after stroke[J]. *Current Opinion in Neurology*,2014,27(1):54—60.
 - [5] Hsu W, 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]. *Neurobiology of Aging*,2015,36(8):2348-2359.
 - [6] Nitsche MA, Boggio PS, Fregni F, et al. Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): A Review[J]. *Experimental Neurology*,2009,219(1):14—19.
 - [7] Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease[J]. *Journal of the Neurological Sciences*,2006,249(1):31—38.
 - [8] Koops S, van den Brink H, Sommer IEC. Transcranial direct current stimulation as a treatment for auditory hallucinations[J]. *Frontiers in Psychology*,2015,6:244.
 - [9] Jacobson L, Koslowsky M, Lavidor M. tDCS polarity effects in motor and cognitive domains: a meta-analytical review[J]. *Experimental Brain Research*,2012,216(1):1—10.
 - [10] Parkin BL, Ekhtiari H, Walsh VF. Non-invasive human brain stimulation in cognitive neuroscience: A primer[J]. *Neuron*,2015,87(5):932—945.
 - [11] Stuss DT. The future of cognitive neurorehabilitation[J]. *Neuropsychological Rehabilitation*,2011,21(5):755—768.
 - [12] Prehn K, Floel A. Potentials and limits to enhance cognitive functions in healthy and pathological aging by tDCS [J]. *Front Cell Neurosci*,2015,9:355.
 - [13] 冯荣芳. 老年性痴呆诊疗学[M]. 河北科学技术出版社,2010.
 - [14] Boggio PS, Khoury LP, Martins DCS, et al. Temporal cortex direct current stimulation enhances performance on a visual recognition memory task in Alzheimer disease[J]. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*,2008,80(4):444—447.
 - [15] Ferrucci R, Mameli F, Guidi I, et al. Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease[J]. *Neurology*,2008,71(7):493—498.
 - [16] Boggio PS, Ferrucci R, Mameli F, et al. Prolonged visual memory enhancement after direct current stimulation in Alzheimer's disease[J]. *Brain Stimulation*,2012,5(3):223—230.
 - [17] Sandrini M, Brambilla M, Manenti R, et al. Noninvasive stimulation of prefrontal cortex strengthens existing episodic memories and reduces forgetting in the elderly[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*,2014,6(289).
 - [18] Bystad M, Grønli O, Rasmussen I D, et al. Transcranial direct current stimulation as a memory enhancer in patients with Alzheimer's disease: a randomized, placebo-controlled trial[J]. *Alzheimer's Research & Therapy*,2016,8(1).
 - [19] Khedr EM, Gamal NFE, El-Fetoh NA, et al. A Double-Blind Randomized Clinical Trial on the Efficacy of Cortical Direct Current Stimulation for the Treatment of Alzheimer' disease[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*,2014,6.
 - [20] You DS, Kim D, Chun MH, et al. Cathodal transcranial direct current stimulation of the right Wernicke's area improves comprehension in subacute stroke patients[J]. *Brain and Language*,2011,119(1):1—5.
 - [21] Berlucchi G. Brain plasticity and cognitive neurorehabilitation[J]. *Neuropsychological Rehabilitation*,2011,21(5SI):560—578.
 - [22] Bergamaschi S, Arcara G, Calza A, et al. One-year repeated cycles of cognitive training (CT) for Alzheimer's disease [J]. *Aging Clinical and Experimental Research*,2013,25(4):421—426.
 - [23] Bahar-Fuchs A, Clare L, Woods B. Cognitive training and cognitive rehabilitation for persons with mild to moderate dementia of the Alzheimer's or vascular type: a review[J]. *Alzheimers Research & Therapy*,2013,5(354).
 - [24] Parasuraman R, Mckinley RA. Using Noninvasive Brain Stimulation to Accelerate Learning and Enhance Human Performance[J]. *Human Factors: The Journal of the Human Factors and Ergonomics Society*,2014,56(5):816—824.
 - [25] 徐英,沈珍华,苏巍,等. 综合康复治疗对早中期阿尔茨海默病患者认知功能的影响[J]. *老年医学与保健*,2014,20(3):173—175.
 - [26] 张洁,马莉冰,李淑慧. 综合康复训练对老年性痴呆患者认知功能和日常生活能力的影响[J]. *山西医药杂志*,2015,44(7):785—787.
 - [27] Cotelli M, Manenti R, Brambilla M, et al. Anodal tDCS during face-name associations memory training in Alzheimer's patients[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*,2014,6(38):38.
 - [28] 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]. *Neuropsychological Rehabilitation*,2014,25(6):799—817.
 - [29] Martin DM, Liu R, Alonzo A, et al. Can transcranial direct current stimulation enhance outcomes from cognitive training? A randomized controlled trial in healthy participants[J]. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*,2013,16(09):1927—1936.
 - [30] Hampstead B, Gopinath K. Behavioral and fMRI changes associated with combined tDCS and cognitive rehabilitation in a case series of patients with mild cognitive impairment

- [J]. Clinical Neurophysiology,2013,124(10):e123—e124.
- [31] 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 Stimulation,2014,7(2):308—313.
- [32] Mizrahi R, Starkstein SE. Epidemiology and management of apathy in patients with Alzheimer's disease[J]. Drugs & Aging,2007,24(7):547—554.
- [33] Kuo M, Paulus W, Nitsche MA. Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases[J]. Neuro Image,2014,85:948—960.
- [34] 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 Archives of Psychiatry,2015,27(5):280—288.
- [35] 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]. Journal of Neurology,2012,259(1): 83—92.
- [36] Hansen N. Action mechanisms of transcranial direct current stimulation in Alzheimer's disease and memory loss. [J]. Frontiers in Psychiatry,2012,3:48.
- [37] 俞雪鸿,温惠中,张运明,等. 重复经颅直流电刺激对阿尔茨海默大鼠学习记忆能力的影响[J]. 第三军医大学学报,2015(05):449—453.
- [38] Yu SH, Park SD, Sim KC. The effect of tDCS on cognition and neurologic recovery of rats with alzheimer's disease[J]. J Phys Ther Sci,2014,26(2):247—249.
- [39] Stam CJ, Montez T, Jones BF, et al. Disturbed fluctuations of resting state EEG synchronization in Alzheimer's disease [J]. Clinical Neurophysiology,2005,116(3):708—715.
- [40] Ferrucci R, Mameli F, Mrakic-Spota S, et al. EEG and cognitive effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) in patients with Alzheimer's disease[J]. Alzheimers & Dementia,2009,5(4):P257—P258.
- [41] Song M, Shin Y, Yun K. Beta-frequency EEG activity increased during transcranial direct current stimulation[J]. Neuro Report,2014,25(18):1433—1436.
- [42] Marceglia S, Mrakic-Spota S, Rosa M, et al. Transcranial direct current stimulation modulates cortical neuronal activity in Alzheimer's disease[J]. Frontiers in Neuroscience,2016, 10(134).
- [43] Lesemann A, List J, Floeel A. P 94. Influence of transcranial direct current stimulation on cortical plasticity and on cholinergic cortical activity in Alzheimer's disease[J]. Clinical Neurophysiology,2013,124(10):e110.
- [44] Roche N, Geiger M, Bussel B. Mechanisms underlying transcranial direct current stimulation in rehabilitation[J]. Annals of Physical and Rehabilitation Medicine,2015,58(4): 214—219.
- [45] Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation[J]. J Physiol,2000,527 Pt 3:633—639.
- [46] 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.
- [47] Yuan H, Tabarak S, Yu J, et al. Transcranial direct current stimulation in patients with Alzheimer's disease: Challenges and Responses[J]. Admet & Dmpk,2015,3(3).
- [48] Meinzer M, Lindenberg R, Phan MT, et al. Transcranial direct current stimulation in mild cognitive impairment: Behavioral effects and neural mechanisms[J]. Alzheimer's & Dementia,2015,11(9):1032—1040.
- [49] Merzagora AC, Foffani G, Panyavin I, et al. Prefrontal hemodynamic changes produced by anodal direct current stimulation[J]. Neuro Image,2010,49(3):2304—2310.
- [50] Zheng X, Alsop D C, Schlaug G. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on human regional cerebral blood flow[J]. Neuro Image,2011,58(1):26—33.
- [51] Nitsche MA, Niehaus L, Hoffmann KT, et al. MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex[J]. Clinical Neurophysiology,2004,115(10):2419—2423.
- [52] Nitsche MA, Nitsche MS, Klein CC, et al. Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex[J]. Clin Neurophysiol,2003,114(4):600—604.
- [53] Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation[J]. The Neuroscientist,2011,17(1): 37—53.
- [54] Nitsche MA, Paulus W. Transcranial direct current stimulation—update 2011[J]. Restor Neurol Neurosci,2011,29(6): 463—492.
- [55] Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008[J]. Brain Stimulation,2008,1(3):206—223.
- [56] Giglia G, Brighina F, Rizzo S, et al. Anodal transcranial direct current stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex enhances memory-guided responses in a visuospatial working memory task[J]. Funct Neurol,2014,29(3):189—193.

- [57] Fertonani A, Rosini S, Cotelli M, et al. Naming facilitation induced by transcranial direct current stimulation[J]. Behavioural Brain Research, 2010, 208(2): 311—318.
- [58] Fertonani A, Brambilla M, Cotelli M, et al. The timing of cognitive plasticity in physiological aging: a tDCS study of naming[J]. Frontiers in Aging Neuroscience, 2014, 6.
- [59] Sarkis RA, Kaur N, Camprodon JA. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): Modulation of Executive Function in Health and Disease[J]. Current Behavioral Neuroscience Reports, 2014, 1(2): 74—85.
- [60] Rabey JM, Dobronevsky E, Aichenbaum S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training is a safe and effective modality for the treatment of Alzheimer's disease: a randomized, double-blind study[J]. Journal of Neural Transmission, 2013, 120(5): 813—819.
- [61] Duecker F, de Graaf TA, Sack AT. Thinking caps for everyone? The role of neuro-enhancement by non-invasive brain stimulation in neuroscience and beyond[J]. Frontiers in Systems Neuroscience, 2014, 8: 71.
- [62] Ho K, Taylor JL, Chew T, et al. The effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) electrode size and current intensity on motor cortical excitability: evidence from single and repeated sessions[J]. Brain Stimulation, 2016, 9(1): 1—7.
- [63] Kuo H, Bikson M, Datta A, et al. Comparing cortical plasticity induced by conventional and high-definition 4×1 Ring tDCS: A neurophysiological study[J]. Brain Stimulation, 2013, 6(4): 644—648.
- [64] 袁良津, 施雪英. 高压氧联合盐酸多奈哌齐治疗老年期痴呆临床研究[J]. 安徽医学, 2010(08): 889—892.
- [65] Liang P, Wang Z, Qian T, et al. Acupuncture stimulation of Taichong (Liv3) and Hegu (LI4) modulates the default mode network activity in Alzheimer's disease[J]. Am J Alzheimers Dis Other Dement, 2014, 29(8): 739—748.
- [66] Hansen N. Brain stimulation for combating Alzheimer's disease[J]. Frontiers in Neurology, 2014, 5: 80.
- [67] Brunoni A R, Nitsche M A, Bolognini N, et al. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): Challenges and future directions[J]. Brain Stimulation, 2012, 5(3): 175—195.

· 综述 ·

体外震波治疗骨质疏松的研究进展*

时利军¹ 孙伟^{1,2} 高福强^{2,3}

骨质疏松症已成为严重影响老年人生存质量的疾病之一,药物并辅以物理、营养治疗等是目前治疗骨质疏松的主要方法。但是药物治疗周期长、费用高、患者依从性较差,很难在短时间内迅速提高骨密度及骨强度,而且还存在不良反应及安全问题。目前研究比较多的非药物治疗方法包括训练和生物物理学干预,如机械振动疗法、超声疗法以及低频脉冲电磁场疗法等,但是这些方法对促进骨重建以及改善骨微结构的作用十分有限,治疗骨质疏松的临床效果并不明显^[1-4]。体外震波疗法是一种应用于骨科领域的新型非侵入性治疗措

施,具有促进骨形成、诱导血管再生,刺激骨痂生长以及镇痛等多种生物学效应。该方法已经被证实在骨折、骨不连以及慢性软组织损伤性疼痛的治疗中取得了很好的临床效果并逐渐应用于早期股骨头缺血性坏死的治疗。动物实验研究也表明,体外震波能够促进局部骨生成、改善骨微结构、增加骨硬度,提高骨力学性能,为骨质疏松的治疗及预防骨质疏松性骨折提供了新思路。现将体外震波的生物学效应、作用机制及相关生物学效应在临床中的应用综述如下。

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2017.09.024

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(81372013);中日友好医院项目(2014-4-QN-29);中日友好医院青年科技英才计划(2014-QNYC-A-06)

1 北京大学中日友好临床医学院,北京,100029; 2 北京市中日友好医院骨关节外科; 3 通讯作者

作者简介:时利军,男,硕士研究生; 收稿日期:2016-08-02