

· 指南·共识·规范 ·

无创性脑刺激同步认知训练治疗认知障碍患者研究 进展及技术规范

中华医学会神经病学分会神经调控协作组

摘要: 认知障碍指记忆、语言、计算、视空间、执行、理解判断等大脑高级智能加工过程出现异常,当上述认知域有2项或2项以上受累并影响个体的日常或社会能力时可考虑为痴呆。阿尔茨海默病(AD)是老年人痴呆的最常见病因。痴呆造成全球健康问题,中国更是痴呆最为严重的国家。认知障碍的药物治疗疗效有限,探索有效的非药物治疗方案迫在眉睫。认知障碍的非药物治疗方法主要包括无创性脑刺激(NIBS)及认知训练,二者联合应用可能提高对认知障碍的疗效。该文总结了近年来NIBS同步认知训练治疗认知障碍患者的相关研究,探讨联合治疗的方法和疗效,为认知障碍的综合治疗方案提供临床依据和技术规范。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(3): 219-225]

关键词: 阿尔茨海默病; 认知障碍; 无创性脑刺激; 认知训练; 技术规范

中图分类号: R741

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.03.002

Noninvasive brain stimulation combined with cognitive training in patients with cognitive impairment: Research advances and technical specifications

Neuromodulation Cooperative Group, Chinese Medical Association Neurology Branch

Corresponding author: WANG Yu-Ping, Email: wangyuping@xwhosp.org

Abstract: Cognitive impairment refers to abnormalities in the processing of advanced brain intelligence such as memory, language, calculation, visual space, execution, comprehension, and judgment, and the possibility of dementia can be considered when two or more of the above cognitive domains are involved and affect an individual's daily living and social competence. Alzheimer's disease is the most common cause of dementia in the elderly. Dementia poses a global health problem, and China is the country with the most severe conditions of dementia. Pharmacotherapy for cognitive impairment has a limited clinical effect, and it is urgent to explore effective non-pharmaceutical regimens. Non-pharmaceutical treatment methods for cognitive impairment mainly include noninvasive brain stimulation (NIBS) and cognitive training, and a combination of these two treatment methods may improve the treatment outcome of cognitive impairment. This article summarizes recent studies on NIBS combined with cognitive training in the treatment of patients with cognitive impairment, discusses the methods and efficacy of combined treatment, and provides a clinical basis and technical specifications for comprehensive treatment regimens for cognitive impairment.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2021, 48(3):219-225]

Keywords: Alzheimer's disease; cognitive impairment; noninvasive brain stimulation; cognitive training; technical specifications

认知是机体获取和应用知识的智能加工过程,包括记忆、视空间、执行、语言、计算和理解判断等方面。认知

障碍指与上述学习记忆以及思维判断有关的大脑高级智能加工过程出现异常,当上述认知域有2项或2项以上受

收稿日期:2021-05-08;修回日期:2021-06-12

通信作者:王玉平, Email: wangyuping@xwhosp.org

累并影响个体的日常或社会能力时,可考虑为痴呆。阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是老年人痴呆的最常见病因,AD患者的主要表现为认知功能下降、精神行为异常以及日常生活能力减退等,随着年龄的增长AD的发病率显著增加。据报道,中国每个AD病人的年社会经济成本为19 144.36美元,2015年总成本为1 677.4亿美元,预计2030年总成本将达到5 074.9亿美元,2050年总成本将达到1.89万亿美元^[1]。痴呆造成全球健康问题,中国痴呆相关成本居高不下且迅速增长。目前AD药物治疗主要应用乙酰胆碱酯酶抑制剂(如多奈哌齐、石杉碱甲)和N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂(如美金刚),这些药物仅仅改善疾病症状,但不能改变疾病进程,且部分患者不能耐受药物不良反应。因此,探索有效的非药物治疗方案迫在眉睫。认知功能障碍的非药物治疗方法主要包括无创性脑刺激(noninvasive brain stimulation, NIBS)及认知训练,二者联合应用可能提高对认知障碍的疗效^[2-3]。本文总结了近年来NIBS联合认知训练治疗认知障碍患者的相关研究,探讨联合治疗的方法和疗效,为认知障碍的综合治疗方案提供临床依据和技术规范。

1 非药物治疗

1.1 认知训练

认知训练是基于神经可塑性理论^[4]设计的,针对人的认知能力进行科学测评及系统化训练。研究显示,认知训练可以调节神经元的兴奋性,诱导塑性变化(内在可塑性),进一步支持了突触可塑性和学习能力^[5]。认知训练一般采用认知神经科学研究中所使用的标准化实验范式进行测评项目和训练项目的设计,实现了对注意力、感知觉、记忆力、思维力、情绪能力、认知灵活性等多种认知能力的测评和训练功能,并通过精心设计的不同训练课程指导使用者进行针对性训练。

研究证明认知训练可以改善认知障碍患者的认知功能,尤其是记忆领域^[6]。医务人员指导或基于计算机的认知训练目前已被用于改善健康老年人、临床前阶段、轻度认知障碍阶段和痴呆阶段患者的认知功能和认知储备,不仅可以在药物治疗基础上为痴呆患者提供更多获益,而且有望成为痴呆前阶段患者和痴呆风险人群的早期干预和预防手段。

然而,认知训练的临床应用和疗效仍然存在一定的限制,其一是认知障碍患者对于密集和耗时的认知训练的依从性存在差异^[7];其二是认知训练的短期获益仅局限于训练领域,其他认知领域无明显变化^[8]。由于这些限制,故仍需要继续提高认知训练的临床适用性和有效性。

1.2 NIBS

用于治疗认知障碍的NIBS主要包括经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)和经颅电刺激

(transcranial electrical stimulation, tES)。

1.2.1 TMS TMS的基本原理是变化的磁场产生感应电场。这种感应电场在受刺激的介质产生的电流密度是和其电导率成正比的。在人体组织中,神经组织的电导率比较大,而在肌肉和骨骼电导率比较小,因而TMS在肌肉和骨骼几乎不产生感应电流,而在神经系统则产生较大的感应电流。这样的电流如果超过神经细胞的刺激阈值则就会产生兴奋性或者抑制性的效果。

单脉冲TMS可以使神经细胞膜去极化从而引发动作电位。以特定的频率和强度发送TMS脉冲串称为重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS),它可以诱导脑兴奋性的改变并有持久的后效应,因此被认为可以诱导神经可塑性^[9]。单脉冲TMS的即时后效应通常可以作为行为任务表现或者皮质兴奋性的量度,如运动诱发电位或者TMS诱发电位的平均波幅。rTMS的每日疗程会产生累积效应,由此形成用于疾病治疗的刺激方案。

rTMS在既往研究中显示出对认知障碍患者的总体认知水平和命名、听理解、记忆等认知领域的改善作用^[10-11]。研究发现,rTMS效应取决于刺激时大脑活动的状态^[12],并且可能难以改变严重认知障碍患者的神经可塑性^[13]。

1.2.2 tES 另一种常用的NIBS是tES,它通过在两个或多个头皮电极之间传递微弱的电流而发挥作用。tES最常见的形式是经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS),它采用1~2 mA的恒定电流来创建电梯度,通过分别使阳极或阴极附近的神经元静息膜电位去极化或超极化来间接调节皮质兴奋性^[14]。目前已有许多研究报道了tDCS对记忆、语言、执行等认知功能的改善作用,并已逐渐应用于临床各种神经精神疾病的治疗^[15-16]。

tES的其他形式包括经颅交流电刺激(transcranial alternating current stimulation, tACS)和经颅随机噪声刺激(transcranial random noise stimulation, tRNS)。tACS的电流以特定频率迅速交替以产生皮质振荡,而tRNS应用全波段电流谱通过随机共振来增强内源性节律^[17]。研究发现,tACS可能提升认知功能障碍患者和健康人群的认知功能,并具有频率特异性^[18-19]。而tRNS对认知功能的改善仍缺乏证据。

2 康调联效

康调联效是将认知康复训练与NIBS神经调控技术联合,通过同步online设计应用于患者的治疗方法。近年来,研究者将认知训练与NIBS同时应用于认知障碍患者的治疗,以提高对认知功能的改善作用。

2.1 TMS同步认知训练

近年来,TMS同步认知训练治疗认知障碍患者相关研究归纳于表1。

表1 TMS同步认知训练相关研究

研究	认知障碍程度	认知评分	年龄/岁	例数	刺激部位	刺激频率	刺激强度	脉冲数	刺激持续时间	认知训练认知域	训练时长	疗程	疗效评估工具	疗效	不良反应
2013 年 Rabey JM 等 ^[2]	轻-中度AD	MMSE: 18~24; CDR: 1	72.6 ± 8.9	15	Broca 区、Wernicke 区、R-DLPFC 和 L-DLPFC、R-pSAC 和 L-pSAC	10 Hz	90%~110%MT	400 或 500/脑区×3 个脑区	7~15 min/脑区×3 个脑区	Broca 区:句法和语法任务;Wernicke 区:词汇理解和分类; R-DLPFC 和 L-DLPFC:动作命名、对象命名、空间记忆任务(形状、颜色、字母); R-pSAC 和 L-pSAC:空间注意任务(形状和字母)	45~60 min	共 54 次,强化阶段(1 次/d, 5 次/周, 6 周)+维持阶段(2 次/周, 3 个月)	ADAS-cog、CGIC、NPI	ADAS-cog、CGIC 显著改善, NPI 无显著改善	无
2016 年 Rabey JM 等 ^[20]	轻-中度AD	ADAD-Cog: 20.5 ± 1.3; MMSE: 22.2 ± 0.5	—	30	同上	10 Hz	90%~110%MT	1300	—	同上	1 h	5 d/周×6 周	ADAS-Cog、MMSE	ADAS-Cog、MMSE 显著改善	一过性头痛和疲劳
2016 年 Lee J 等 ^[21]	轻-中度AD	MMSE: 18~26; CDR: 1~2	71.6 ± 6.8	26	同上	10 Hz	90%~110%MT	1200	7~15 min/脑区×3 个脑区	同上	1 h	5 d/周×6 周	ADAS-Cog、MMSE、GDS、CGIC	在单词回忆、单词识别、定向、命名对象和手指、命令等 ADAS-cog 子域上有显著改善;轻度组记忆和语言改善	无
2017 年 Nguyen JP 等 ^[24]	MCI、轻度AD、中重度AD	—	61~84	10	同上	10 Hz	100%MT	1300	—	同上	<1 h	5 d/周×5 周	ADAS-Cog、MMSE、Du-bois 评分、the 额叶功能评定表、Stroop 颜色测试、Tinetti 步态评估量表、冷漠评分、Zarit 照顾者负担量表、依赖评分	结束时(D45)所有认知功能均显著改善(尤其在顶叶区和语言区 W+B);治疗结束后 6 个月(M6), ADAS-Cog 评分恢复到基线值,但最佳应答者仍有明显改善。另一个主要结果是在 D45 和 M6 时的冷漠和依赖评分改善。	一过性疲惫
2019 年 Zhang F 等 ^[22]	轻-中度AD	MMSE: 19.83 ± 5.10 (假治疗组)、20.53 ± 4.17 (真治疗组)	69.0 ± 8.19	28	DLPFC、LTL	10 Hz	100%MT	1000 × 2	10 min × 2	记忆任务、注意力任务、数学计算、敏捷训练、语言任务、逻辑思维任务	1 h	5 d/周×4 周	量表: ADAS-cog、ACE-III、MMSE、ADL、NPI; 影像学: MRI、MRS	左侧 DLPFC 是比左侧 LTL 更好的刺激区域。轻-中度AD患者认知功能和神经精神行为得到显著改善,但日常生活能力没有明显改善。认知功能的改善与左侧 DLPFC 的 NAA/Cr 比值有关。	头皮轻微刺痛、刺激区域周围轻度肌肉收缩
2020 年 Sabbagh M 等 ^[23]	轻-中度AD	MMSE: 18~26; CDR: 1~2	60~90	109	Broca 区、Wernicke 区、R-DLPFC 和 L-DLPFC、R-pSAC 和 L-pSAC	10 Hz	90%~110%MT	1300	7~15 min/脑区×3 个脑区	Broca 区:句法和语法任务;Wernicke 区:词汇理解和分类; R-DLPFC 和 L-DLPFC:动作命名、对象命名、空间记忆任务(形状、颜色、字母); R-pSAC 和 L-pSAC:空间注意任务(形状和字母)	1 h	5 d/周×6 周	ADAS-Cog、CGI-C	ADAS-Cog ≤ 30 的轻-中度AD患者从治疗中获益。	头痛、头皮不适、颈部疼痛/僵硬、疲劳

注: TMS: 经颅磁刺激; AD: 阿尔茨海默病; MMSE: 简易精神状态检查量表; CDR: 临床痴呆分级量表; L-、R-DLPFC: 左侧、右侧背外侧额叶皮质; L-、R-pSAC: 左侧、右侧顶叶体感联合皮质; MT: 运动阈值; ADAS-cog: AD 评价量表—认知分表; CGIC: 临床总体印象变化量表; NPI: 神经精神量表; GDS: 老年抑郁量表; MCI: 轻度认知障碍; LTL: 左侧额叶外侧; ACE-III: Addenbrooke 认知功能检查量表 III; ADL: 日常生活能力量表; MRI: 磁共振成像; MRS: 磁共振波谱成像; NAA/Cr: 乙酰天冬氨酸/肌酸

2.1.1 适应证 rTMS同步认知训练适用于认知功能障碍的患者,尤其推荐用于轻度AD患者的治疗。既往研究^[2,20-23]中,患者年龄在60~90岁,简易精神状态检查量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)评分为18~26分,临床痴呆分级量表(Clinical Dementia Rating, CDR)评分为1~2分。

rTMS同步认知训练的治疗方法可以提高轻—中度AD患者语言、定向、记忆等领域的认知功能,并可能具有长期效应^[2,20-23]。其中, Lee等^[21]研究结果显示在治疗后轻度AD患者获得了记忆和语言功能的改善,而对中度AD患者疗效不明显。Zhang等^[22]研究发现rTMS同步认知训练不仅可以改善认知障碍患者的认知功能,还可以减轻精神行为症状,但不能改善患者的日常生活能力。此外,一项研究^[24]将依据累及认知域数目划分的轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者、轻度AD患者以及中重度AD患者均纳入研究对象, MMSE评分为12~26分,结果显示rTMS同步认知训练治疗结束时认知障碍患者的认知功能得到改善,在治疗结束后6个月认知功能恢复到基线值,但最佳应答者仍有明显改善,并且同步治疗对患者的冷漠和依赖症状的改善具有长期作用。

2.1.2 禁忌证 合并颅内感染、颅内肿瘤或其他严重神经系统疾病者;合并心、肝、肺和肾脏等严重疾病的患者;严重的精神疾病患者、癫痫患者;有心脏起搏器、冠脉支架和动脉瘤夹等金属内置物者,及有人工植入耳蜗等铁磁材料者;有磁疗不良反应或治疗时出现血压、心率、呼吸明显变化者;治疗部位有开放性创口、感染者;有视听觉障碍者;孕妇。

2.1.3 rTMS方案 刺激部位:取决于欲改善的认知域。改善语言功能——Broca区、Wernicke区;改善长期记忆、判断、执行功能——左侧及右侧背外侧前额叶皮质(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC);改善空间定向功能——左侧及右侧顶叶体感联合皮质(parietal somatosensory association cortices, pSAC)等。

相关参数:rTMS一般采用的频率为10 Hz,强度为运动阈值的90%~110%,每个脉冲串持续时间为2~5 s,每个脑区的刺激包含20个脉冲串(即400~1000个脉冲/脑区),每个脑区刺激时间为7~15 min,每次刺激2~3个脑区。

疗程:每周刺激5 d(1次/d),疗程为4~6周,可在上述强化阶段后增加3个月(2 d/周)的维持阶段^[2]。

2.1.4 认知训练方案 训练任务:与rTMS刺激脑区相对应,包括句法和语法任务、词汇理解和分类、动作命名、对象命名、空间记忆任务(形状、颜色、字母)、空间注意任务(形状和字母)等。

疗程:与rTMS相同,每次训练时长为45~60 min。

2.1.5 疗效评估 工具:对患者的疗效监测,可以与患

者的定期认知功能评价相结合。通常采用经过信效度检验的量表进行,一般采用AD评价量表—认知分表(Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale, ADAS-cog)作为主要评价指标,其他量表还有Addenbrooke认知功能检查量表Ⅲ(Addenbrooke's Cognitive Examination Ⅲ, ACE-Ⅲ)、简易智力状态检查量表(Mini-mental State Examination, MMSE)、蒙特利尔认知评定量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)、日常生活能力量表(Activity of Daily Living Scale, ADL)和神经精神量表(Neuropsychiatric Inventory, NPI)等。此外,还可采用影像学及电生理学工具如功能磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)、经颅磁刺激同步脑电图(transcranial magnetic stimulation-electroencephalography, TMS-EEG)等进行评价。一项研究^[22]采用磁共振波谱分析(magnetic resonance spectroscopy, MRS)检测治疗后乙酰天冬氨酸/肌酸(N-acetylaspartate/creatine, NAA/Cr)、肌醇/肌酸(myoinositol/creatine, mI/Cr)和胆碱/肌酸(choline/creatine, Cho/Cr)水平变化,分析其与认知功能水平变化之间的关系,发现认知功能的改善与左侧DLPFC的NAA/Cr比值有关。另一方面也可以通过训练任务本身的成绩变化来评估治疗效果,从而科学调整训练方案。

随访:通常监测患者基线水平、治疗结束后1周内以及治疗结束后6周~6个月3个阶段的认知功能情况,以便了解治疗的短期效应和长期效应。

2.1.6 不良反应 既往研究未出现与治疗方法有关的重大不良反应,轻微不良反应包括一过性头痛和疲劳、头皮轻微刺痛或刺激区域周围轻度肌肉收缩、颈部疼痛或僵硬等^[20,22-24]。所有轻微不良反应均为一过性,治疗结束后缓解,无需特殊处理。

2.2 tES同步认知训练

近年来,tES同步认知训练治疗认知障碍患者相关研究归纳于表2。

2.2.1 适应证 tES同步认知训练适用于MCI以及轻—中度AD患者的治疗。既往研究^[25-28]中患者平均年龄在60~76岁,平均MMSE评分为14~27分,或者MoCA评分为7~25分。研究表明,tES同步认知训练可以有效提升认知障碍患者的记忆和语言领域的认知功能,并且疗效可以持续较长时间。

2.2.2 禁忌证 使用植入式电子装置如心脏起搏器的患者;治疗区域有带有金属部件的植入器件者;发热、电解质紊乱或生命体征不稳定者;急性大面积脑梗死或有颅内压增高的患者;存在严重心脏疾病或其他内科疾病的患者;进行去颅骨减压等手术未进行颅骨修补的患者;有出血倾向的患者;局部皮肤损伤或炎症患者;刺激区域有痛觉过敏的患者;孕妇及儿童;癫痫发作期患者;有视听觉障碍患者。

表2 tES同步认知训练相关研究

研究	认知障碍程度	认知评分	年龄/岁	例数	阳极部位	阴极部位	电极面积	刺激频率	电流大小	刺激持续时间	认知训练认知域	训练时长	疗程	疗效评估工具	疗效	不良反应
tDCS																
2014年 Cotelli M等 ^[25]	轻-中度AD	MMSE: 20.1±2.4	76.6±4.6	36	L-DLP-FC	右侧三角肌	25 cm ²	—	2 mA	25 min	记忆任务	25 min	1次/d×5 d/周,持续2周	FNAT	关联记忆改善,持续3个月	无
2015年 Meinzer M等 ^[27]	MCI	MMSE: 27.17±1.34	67.44±7.27	36	左额下回	右侧眶上区	—	—	1 mA	20 min	语义任务	11 min	1次	显性语义词检索任务; fMRI	任务表现显著改善。治疗可以降低静息态fMRI任务相关的前额叶超敏性	无
2017年 Costa V等 ^[26]	中度AD	MMSE: 14.27	67	1	右侧角回和缘上回	左侧眶上区	35 cm ²	—	2 mA	30 min	语言任务	23 min	5 d	命名、名词和动词的听理解任务	动词听理解改善,持续2周	无
tACS																
2020年 Kehler L等 ^[28]	MCI或轻-中度痴呆	MoCA: 7~25	70±7(真治疗组); 68±8(假治疗组)	17	L-DLP-FC	右侧眶上区	—	40 Hz	-0.75 mA~+0.75 mA	30 min	记忆和空间定向任务	30 min	2次/d×5 d/周,持续4周	WMS-IV、MADRS	WMS-IV评分明显提高,效果可持续1个月	—

注:tES:经颅电刺激;tDCS:经颅直流电刺激;AD:阿尔茨海默病;MMSE:简易精神状态检查量表;L-DLPFC:左侧背外侧前额叶皮质;FNAT:面部-名字联想记忆任务;MCI:轻度认知障碍;fMRI:功能磁共振;WMS-IV:韦氏记忆量表IV;MADRS:蒙哥马利抑郁评定量表。

2.2.3 tES方案 阳极部位:与欲提升的认知功能有关。记忆功能——左侧DLPFC;语言功能——右侧角回、缘上回或者左额下回。

阴极部位:对侧眶上区或三角肌。

相关参数:tDCS电极面积为25~35 cm²,采用1~2 mA的直流电流。tACS应用-0.75 mA~+0.75 mA的交流电流,频率为6 Hz、7 Hz、40 Hz^[28]。每次治疗刺激20~30 min。

疗程:每周刺激5 d(1~2次/d),共刺激1~4周。

2.2.4 认知训练方案 训练任务:与tES刺激脑区相对应,包括记忆、语言、空间定向等相关训练。

疗程:与tES相同,每次训练时长为20~30 min。

2.2.5 疗效评估 工具:tES与认知训练同步治疗研究,采用的疗效评估工具有认知量表和fMRI。认知量表主要与治疗领域有关,除常用的ADAS-cog、MMSE、MoCA等认知量表外,既往研究^[25-28]还采用如韦氏记忆量表IV(Wechsler Memory Scale IV, WMS-IV)、蒙哥马利抑郁评定量表(Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS)、面部-名字联想记忆任务(face-name association memory task, FNAT)、显性语义词检索任务、名词和动词的命名和听理解任务等对患者不同认知方面进行评价。一项研究^[27]除了认知量表外,还采用了fMRI对患者进行检查,结果发现tDCS与认知训练同步治疗可以降低静息

态fMRI任务相关的前额叶超敏性。

随访:通常在基线、治疗结束后、治疗结束后2周~1个月、治疗结束后3个月、治疗结束后6个月进行认知评估,以了解同步治疗方案的疗效。

2.2.6 不良反应 tES与认知训练同步治疗认知障碍患者的研究中,未发现明确的不良反应^[18,25-27]。在单独应用tES治疗认知障碍患者的研究中,不良反应有皮肤刺痛或发痒、头痛、眩晕^[28-30]。建议控制电流强度在2 mA以内,并保持电极的湿润状态以减少产热,避免皮肤灼伤。

3 小结

目前认知障碍的药物治疗遇到了瓶颈,单一非药物治疗的效果有限。根据目前的研究,NIBS与认知训练同步应用能够有效提高认知障碍患者的认知功能,可能成为认知障碍性疾病有前景的无创治疗方案之一。然而,NIBS与认知训练同步应用治疗认知障碍患者的研究仍较少,尤其是tACS和tRNS等新技术,并且缺乏大规模多中心临床研究的证据支持。进一步大规模、多中心、高质量、新技术的临床研究将会有效推进认知障碍治疗水平的提升。

中华医学会神经病学分会神经调控协作组成员(按姓氏拼音排序):安东梅(四川大学华西医院神经内科);

陈玲(中山大学附属第一医院神经内科);陈浩博(广州市第一人民医院神经内科);曹学兵(华中科技大学同济医学院附属协和医院神经内科);崔桂云(徐州医科大学附属医院神经内科);丁晶(复旦大学附属中山医院神经内科);冯涛(首都医科大学附属北京天坛医院神经内科);郭毅(深圳市人民医院神经内科);黄勇华(解放军总医院第七医学中心神经内科);管强(同济大学附属同济医院神经内科);刘军(上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科);刘学东(空军军医大学第一附属医院神经内科);刘艺鸣(山东大学齐鲁医院神经内科);刘春燕(首都医科大学宣武医院神经内科);龙小艳(中南大学湘雅医院神经内科);梁战华(大连医科大学附属第一医院神经内科);马敬红(首都医科大学宣武医院神经内科);孟祥红(深圳大学总医院癫痫中心);苏闻(北京医院神经内科);宋毅军(天津医科大学总医院神经内科);田书娟(河北医科大学第一医院神经内科);王玉平(首都医科大学宣武医院神经内科);王赞(吉林大学第一医院神经内科);王琳(北京协和医院神经内科);王梦阳(首都医科大学三博脑科医院神经内科);王青(南方医科大学珠江医院神经内科);汪凯(安徽医科大学第一附属医院神经内科);万志荣(航天中心医院神经内科);邬剑军(复旦大学附属华山医院神经内科);吴云成(上海交通大学附属第一人民医院神经内科);薛峥(华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科);谢安木(青岛大学附属医院神经内科);叶钦勇(福建医科大学附属协和医院神经内科);杨新玲(新疆医科大学第二附属医院神经内科);周波(四川省人民医院心身医学中心);张玉虎(广东省人民医院神经内科);张麟伟(中日友好医院神经内科);张扬(南京大学附属鼓楼医院神经内科);张雄(温州医科大学附属第二医院神经内科);朱红灿(郑州大学第一附属医院神经内科);钟镝(哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科);郑鹏(重庆医科大学附属第一医院)。

执笔人员:首都医科大学宣武医院神经内科:秦彤、郝文思、贾宇、周琪琳、杜佳琳;中日友好医院神经内科:周晓;安徽医科大学第一附属医院神经内科:吴兴启。

参考文献

- [1] JIA JP, WEI CB, CHEN SQ, et al. The cost of Alzheimer's disease in China and re-estimation of costs worldwide[J]. *Alzheimer's Dement*, 2018, 14(4): 483-491.
- [2] 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]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2013, 120(5): 813-819.
- [3] ELMASRY J, LOO C, MARTIN D. A systematic review of transcranial electrical stimulation combined with cognitive training [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2015, 33(3): 263-278.
- [4] GARLICK D. Understanding the nature of the general factor of intelligence: the role of individual differences in neural plasticity as an explanatory mechanism[J]. *Psychol Rev*, 2002, 109(1): 116-136.
- [5] SEHGAL M, SONG CH, EHLERS VL, et al. Learning to learn - intrinsic plasticity as a metaplasticity mechanism for memory formation[J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2013, 105: 186-199.
- [6] HU MY, WU XY, SHU XH, et al. Effects of computerised cognitive training on cognitive impairment: a meta-analysis[J]. *J Neurol*, 2021, 268(5): 1680-1688.
- [7] TURUNEN M, HOKKANEN L, BÄCKMAN L, et al. Computer-based cognitive training for older adults: determinants of adherence[J]. *PLoS One*, 2019, 14(7): e0219541.
- [8] BUTLER M, MCCREEDY E, NELSON VA, et al. Does cognitive training prevent cognitive decline? A systematic review[J]. *Ann Intern Med*, 2018, 168(1): 63-68.
- [9] KLOMJA W, KATZ R, LACKMY-VALLÉE A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS)[J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2015, 58(4): 208-213.
- [10] NARDONE R, TEZZON F, HÖLLER Y, et al. Transcranial magnetic stimulation (TMS)/repetitive TMS in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Acta Neurol Scand*, 2014, 129(6): 351-366.
- [11] TURRIZIANI P, SMIRNI D, ZAPPALÀ G, et al. Enhancing memory performance with rTMS in healthy subjects and individuals with mild cognitive impairment: the role of the right dorsolateral prefrontal cortex[J]. *Front Hum Neurosci*, 2012, 6: 62.
- [12] SILVANTO J, PASCUAL-LEONE A. State-dependency of transcranial magnetic stimulation[J]. *Brain Topogr*, 2008, 21(1): 1-10.
- [13] 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]. *J Neurol*, 2012, 259(1): 83-92.
- [14] NITSCHKE MA, LIEBETANZ D, ANTAL A, et al. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation--technical, safety and functional aspects[J]. *Suppl Clin Neurophysiol*, 2003, 56: 255-276.
- [15] GOMES MA, AKIBA HT, GOMES JS, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in elderly with mild cognitive impairment: a pilot study[J]. *Dement Neuropsychol*, 2019, 13(2): 187-195.
- [16] PARK J, OH Y, CHUNG K, et al. Effect of home-based transcranial direct current stimulation (tDCS) on cognitive function in patients with mild cognitive impairment: a study protocol for a randomized, double-blind, cross-over study[J]. *Trials*, 2019, 20(1): 278.
- [17] ANTAL A, HERRMANN CS. Transcranial alternating current and random noise stimulation: possible mechanisms[J]. *Neural Plast*, 2016, 2016: 3616807.

- [18] KEHLER L, FRANCISCO CO, UEHARA MA, et al. The effect of transcranial alternating current stimulation (tACS) on cognitive function in older adults with dementia[J]. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, 2020, 2020: 3649-3653.
- [19] KLINK K, PAßMANN S, KASTEN FH, et al. The modulation of cognitive performance with transcranial alternating current stimulation: a systematic review of frequency-specific effects[J]. Brain Sci, 2020, 10(12): 932.
- [20] RABEY JM, DOBRONEVSKY E. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) combined with cognitive training is a safe and effective modality for the treatment of Alzheimer's disease: clinical experience[J]. J Neural Transm (Vienna), 2016, 123(12): 1449-1455.
- [21] LEE J, CHOI BH, 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]. J Clin Neurol, 2016, 12(1): 57-64.
- [22] ZHANG FX, QIN YY, XIE LF, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training improves cognitive function and cortical metabolic ratios in Alzheimer's disease[J]. J Neural Transm (Vienna), 2019, 126(8): 1081-1094.
- [23] SABBAGH M, SADOWSKY C, TOUSI B, et al. Effects of a combined transcranial magnetic stimulation (TMS) and cognitive training intervention in patients with Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2020, 16(4): 641-650.
- [24] NGUYEN JP, SUAREZ A, KEMOUN G, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer's disease[J]. Neurophysiol Clin, 2017, 47(1): 47-53.
- [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] COSTA V, BRIGHINA F, PICCOLI T, et al. Anodal transcranial direct current stimulation over the right hemisphere improves auditory comprehension in a case of dementia[J]. NeuroRehabilitation, 2017, 41(2): 567-575.
- [27] 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.
- [28] 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's disease[J]. Front Aging Neurosci, 2014, 6: 275.
- [29] BYSTAD M, RASMUSSEN ID, GRØNLI O, et al. Can 8 months of daily tDCS application slow the cognitive decline in Alzheimer's disease? A case study[J]. Neurocase, 2017, 23(2): 146-148.
- [30] LADENBAUER J, LADENBAUER J, KÜLZOW N, et al. Promoting sleep oscillations and their functional coupling by transcranial stimulation enhances memory consolidation in mild cognitive impairment[J]. J Neurosci, 2017, 37(30): 7111-7124.

责任编辑:龚学民