

## 论著·循证医学

## 经颅磁刺激对阿尔茨海默病患者认知功能及伴痴呆的行为精神症状疗效的meta分析

王毅<sup>1</sup>, 程诚<sup>1</sup>, 沈红艳<sup>1</sup>, 高红艳<sup>1</sup>, 戴悦宁<sup>2</sup>, 易正辉<sup>3</sup>

1. 上海市嘉定区精神卫生中心精神科, 上海 201806; 2. 上海中医药大学岳阳临床医学院中西医临床医学, 上海 201203; 3. 上海交通大学医学院附属精神卫生中心精神科, 上海 200030

**[摘要]** **目的**·系统评价经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)对阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者认知功能及伴痴呆的行为精神症状(behavioral and psychological symptoms of dementia, BPSD)的疗效。**方法**·检索2019年11月2日以前的中国知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库、PubMed、Embase、The Cochrane Library及中国和美国临床试验注册中心等9个数据库的所有文献。英文以“Alzheimer's disease”“transcranial magnetic stimulation”和“randomize controlled trial”为主题词进行检索,并检索自由词;中文以“阿尔茨海默病”“经颅磁刺激”“随机对照试验”为主题词进行检索。按照预先制定的纳入和排除标准,筛选文献。使用RevMan 5.3软件,以标准化均数差(standardized mean difference, SMD)为效应值,区间估计使用95%置信区间(confidence interval, CI)进行统计分析;应用GradeProfile 3.2.2软件进行证据质量等级评价。**结果**·共纳入23篇文献。在改善认知功能方面:阿尔茨海默病疾病评估量表-认知子量表评价结果提示,高频TMS组效应值 $SMD=-0.64$  (95%CI -0.89~-0.40,  $P=0.000$ ),低频组效应值 $SMD=-0.58$  (95%CI -1.12~-0.05,  $P=0.030$ );Grade证据质量等级显示,高频组为极低质量,低频组为低质量。使用简易智力状态检查量表评价认知功能时,根据TMS频率的高低、数值及治疗的次数分为3个亚组进行,结果提示,高频TMS组效应量 $SMD=1.30$  (95%CI 0.76~1.85,  $P=0.000$ ),低频组疗效无统计学意义,Grade证据质量等级显示高频组和低频组均为极低质量;5 Hz组效应量 $SMD=3.99$  (95%CI 0.81~7.16,  $P=0.010$ ),Grade证据质量等级为极低质量;治疗次数>40次且≤60次组效应量 $SMD=3.28$  (95%CI 1.67~4.90,  $P=0.000$ ),Grade证据质量等级为极低质量。在改善BPSD方面:使用神经精神量表评价,结果无统计学意义,Grade证据质量等级为极低质量。使用AD病理行为症状量表评价分析显示,高频组效应量 $SMD=-0.83$  (95%CI -1.06~-0.60,  $P=0.000$ ),低频TMS疗效无统计学意义;Grade证据质量等级显示,高频组结果为低质量,低频组结果为极低质量。**结论**·TMS能够改善AD患者的认知功能,且高频要优于低频,证据质量等级较低;而对AD患者的BPSD是否有效尚需进一步的研究。未来应纳入更多高质量的临床多中心随机对照研究来评价TMS对AD的疗效和安全性,为临床实践提供指导。

**[关键词]** 阿尔茨海默病;经颅磁刺激;认知功能;伴痴呆的行为精神症状;meta分析;随机对照试验

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.07.014 **[中图分类号]** R 749.1<sup>6</sup> **[文献标志码]** A

## Meta-analysis of efficacy of transcranial magnetic stimulation for the treatment of cognitive function and behavioral and psychological symptoms of dementia in patients with Alzheimer's disease

WANG Yi<sup>1</sup>, CHENG Cheng<sup>1</sup>, SHEN Hong-yan<sup>1</sup>, GAO Hong-yan<sup>1</sup>, DAI Yue-ning<sup>2</sup>, YI Zheng-hui<sup>3</sup>

1. Department of Psychiatry, Jiading Mental Health Center, Shanghai 201806, China; 2. Clinical Medicine of Traditional Chinese and Western Medicine, Yueyang Clinical Medical College, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 3. Department of Psychiatry, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

**[Abstract]** **Objective**·To evaluate the efficacy of transcranial magnetic stimulation (TMS) on cognitive function and behavioral and psychological of dementia (BPSD) in Alzheimer's disease (AD) patients. **Methods**·Nine databases including China National Knowledge Infrastructure (CNKI), WanFang, VIP, Chinese Biomedical Literature Database (CBM), PubMed, Embase, the Cochrane Library and Chinese and American Clinical Trial Center were searched before November 2, 2019. English was searched with the topics of “Alzheimer's disease” “transcranial magnetic stimulation” and “randomize controlled trial”, and free words were retrieved. Chinese was searched with the topics of “阿尔茨海默病”“经颅磁刺激”“随机对照试验”. According to the pre-established inclusion and exclusion criteria, the literatures were screened. RevMan 5.3 software was used. The standardized mean difference (SMD) was used as the effect value, and 95% confidence interval (CI) was used for interval estimation. Gradeprofile 3.2.2 software was used to evaluate the quality of evidence. **Results**·A total of 23 articles were included. In improving cognitive function, the evaluation results of AD Assessment Scale-

**[基金项目]** 上海市嘉定区卫生健康委员会第五批医学重点学科建设精神病学方向(2020-jdyxzdxx-17);上海市嘉定区卫生和计划生育委员会科研课题(2019-KY-22)。

**[作者简介]** 王毅(1983—),男,主治医师,学士;电子信箱:wang19831027@126.com。

**[通信作者]** 易正辉,电子信箱:E-mail:yizhenghui1971@163.com。

**[Funding Information]** Psychiatry Direction of the Fifth Batch of Medical Key Disciplines Construction of Shanghai Jiading District Health Commission (2020-jdyxzdxx-17); Research Project of Health and Family Planning Commission of Jiading District of Shanghai (2019-KY-22)。

**[Corresponding Author]** YI Zheng-hui, E-mail:yizhenghui1971@163.com。

**[网络首发]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2045.R.20210629.1612.024.html> (2021-06-30 10:09:14)。

Cognitive suggest that *SMD* of high frequency TMS group was  $-0.64$  (95%*CI*  $-0.89 - -0.40$ ,  $P=0.000$ ), *SMD* of low frequency TMS group was  $-0.58$  (95%*CI*  $-1.12 - -0.05$ ,  $P=0.030$ ). The Grade of evidence quality was very lower and lower respectively. When using Mini-Mental State Examination to evaluate cognitive function, it was divided into three subgroups according to TMS frequency (high or low, value) and treatment times. The results showed that *SMD* in high frequency TMS group was  $1.30$  (95% *CI*  $0.76-1.85$ ,  $P=0.000$ ), but no significant difference was found in low frequency group. The Grade of evidence quality were both very lower. In 5 Hz group, *SMD* was  $3.99$  (95%*CI*  $0.81-7.16$ ,  $P=0.010$ ) and the Grade evidence quality grade was very low. In the group of treatment times  $>40$  and  $\leq 60$ , *SMD* was  $3.28$  (95%*CI*  $1.67-4.90$ ,  $P=0.000$ ) and the Grade evidence quality grade was very low. In the aspect of improving BPSD, the Neuropsychiatric Inventory was used to evaluate, and the result was no statistically significant. The Grade evidence quality grade was very low. Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Scale showed that *SMD* of high frequency group was  $-0.83$  (95%*CI*  $-1.06 - -0.60$ ,  $P=0.000$ ), and there was no significance in low frequency group. The Grade evidence quality grade were low and very low respectively.

**Conclusion** TMS could improve the cognitive function of patients with AD, and high frequency was better than low frequency. The quality of evidence was lower. Whether the BPSD of AD patients were effective needs further research. In the future, more high-quality clinical multicenter randomized controlled trials should be included to study the efficacy and safety of TMS in the treatment of AD, so as to provide guidance for clinical practice.

**[Key words]** Alzheimer's disease (AD); transcranial magnetic stimulation (TMS); cognitive function; behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD); meta-analysis; randomized controlled trial (RCT)

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种慢性退行性神经系统变性疾病, 起病隐匿, 进行性加重, 早期以记忆障碍为主要临床表现。90% 的 AD 患者伴有痴呆的行为精神症状 (behavioral and psychological symptoms of dementia, BPSD)<sup>[1]</sup>, 主要包括幻觉、妄想、异常行为及情绪改变等, 治疗起来比较复杂, 一般以药物治疗 (包括抗痴呆药物、第二代抗精神病药物、抗抑郁药物等) 为基础, 辅以非药物治疗。经颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS) 是一种神经调控技术, 高频 TMS ( $>1$  Hz) 可以增加脑皮质兴奋性, 低频 TMS ( $\leq 1$  Hz) 则抑制脑皮质兴奋性。TMS 是目前比较热门的非药物治疗技术, 不同频率的 TMS 对 AD 患者的疗效及安全性尚存在争议。研究<sup>[2-3]</sup>显示, TMS 频率的高低会影响疗效, 频率越高, 疗效越好。也有研究<sup>[4]</sup>发现, 并不是频率越高越好, 频率为 5 Hz 时作用最强, 安全性较高。而 Santos 等<sup>[5]</sup>研究发现, TMS 在“命名任务”上与伪刺激的疗效差异无统计学的意义, 提示 TMS 在这一认知领域可能无效。鉴于此, 有必要开展一项系统评价, 评估 TMS 对 AD 患者认知功能及 BPSD 的疗效, 以便了解 TMS 是否值得在治疗 AD 患者的临床工作中推广和使用。

## 1 资料与方法

### 1.1 检索策略

本研究检索了中国知网 (China National Knowledge Infrastructure, CNKI)、万方、维普 (VIP)、中国生物医学文献数据库 (Chinese Biomedical Literature Database, CBM)、PubMed、Embase、The Cochrane Library、中国及美国临床试验注册中心 9 个数据库。检索时间为建库至 2019 年 11 月 2 日的所有文献。英文检索以 “Alzheimer's disease” “transcranial magnetic stimulation” 和 “randomized controlled trial” 为主题词进行检索, 并检索自由词; 中

文检索以 “阿尔茨海默病” “经颅磁刺激” “随机对照试验” 为主题词进行检索。

### 1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准: ①研究类型: 随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 单盲、双盲或非盲均可。②研究对象: AD 患者, 采用《中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版》(Chinese Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorder-3, CCMD-3)、《国际疾病及有关健康问题分类第 10 版》(International Classification of Diseases-10, ICD-10)、《精神障碍诊断与统计手册 (第 4 版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition, DSM-IV) 或美国国立神经病语言障碍卒中研究所和阿尔茨海默病及相关疾病学会 (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, NINCDS-ADRDA) 的诊断标准。③干预措施: 试验组为 TMS, 对照组为伪/假刺激或无刺激。④结局指标: 主要结局指标为 TMS 对 AD 患者认知功能的改善程度, 次要结局指标为 TMS 对 AD 患者 BPSD 的改善程度。

排除标准: ①非 RCT。②英文及中文以外的语言。③研究对象为血管性痴呆、帕金森痴呆、路易体痴呆、额颞叶痴呆等神经认知障碍性疾病。

### 1.3 文献质量评价与资料提取

按照 Cochrane 系统评价手册 5.1.0 中 RCT 质量评价方法, 对纳入的文献进行方法学质量评价, 主要包括以下 6 个方面: 随机方法、分配隐藏、盲法和结果评价、数据的完整性、选择性报告以及其他偏倚风险。评价结果分为高偏倚风险、低偏倚风险或不清楚风险。本研究由 2 位研究者独立提取和录入资料, 制定 “文献信息提取表”,

相互核对。资料提取内容包括原始研究的基本信息、患者特征、干预措施、刺激部位、治疗次数、评价方法等,遇到意见不一致时请第3位高年资者裁决。

#### 1.4 统计学分析

使用Cochrane协作网提供的RevMan 5.3软件对提取的数据进行meta分析。对连续型变量使用标准化均数差(standardized mean difference, SMD)为效应值,区间估计使用95%置信区间(confidence interval, CI)。采用 $Q$ 检验和 $I^2$ 法来识别研究间是否具有异质性。当 $P<0.1$ 或 $I^2>50\%$ 时,提示各研究之间存在统计学异质性,应用敏感性分析、亚组分析确定异质性来源,并寻找异质性原因。确实找不到异质性原因且差异又在可接受范围内的,可选择随机效应模型,否则选择固定效应模型。

#### 1.5 证据质量评级

使用Gradeprofile 3.2.2软件对结果进行证据质量等级评价,主要从以下5个因素评价:研究的局限性、研究结

果不一致、间接性、结果不精确和报告有偏倚。将证据质量分为高质量(进一步研究也不可能改变疗效评估结果的可信度)、中等质量(进一步研究很可能影响该疗效评估结果的可信度,且可能改变该评估结果)、低质量(进一步研究极有可能影响该疗效评估结果的可信度,且该评估结果很可能改变)和极低质量(任何疗效评估结果都很不确定)4个等级,来观察研究结果的可靠性和准确性。

## 2 结果

### 2.1 检索结果

本研究共检索出相关文献313篇,经去重,排除综述、系统评价、评论、动物实验等文献(剩143篇),通过阅读摘要排除研究内容不吻合或干预措施/对照措施不一致的文献(剩100篇),浏览全文,排除非RCT、实验设计不严谨或实验方法不吻合、研究未完成或提取不到数据的文献(剩25篇),排除结局指标不一致文献2篇,最终纳入meta分析文献23篇。具体过程见图1。

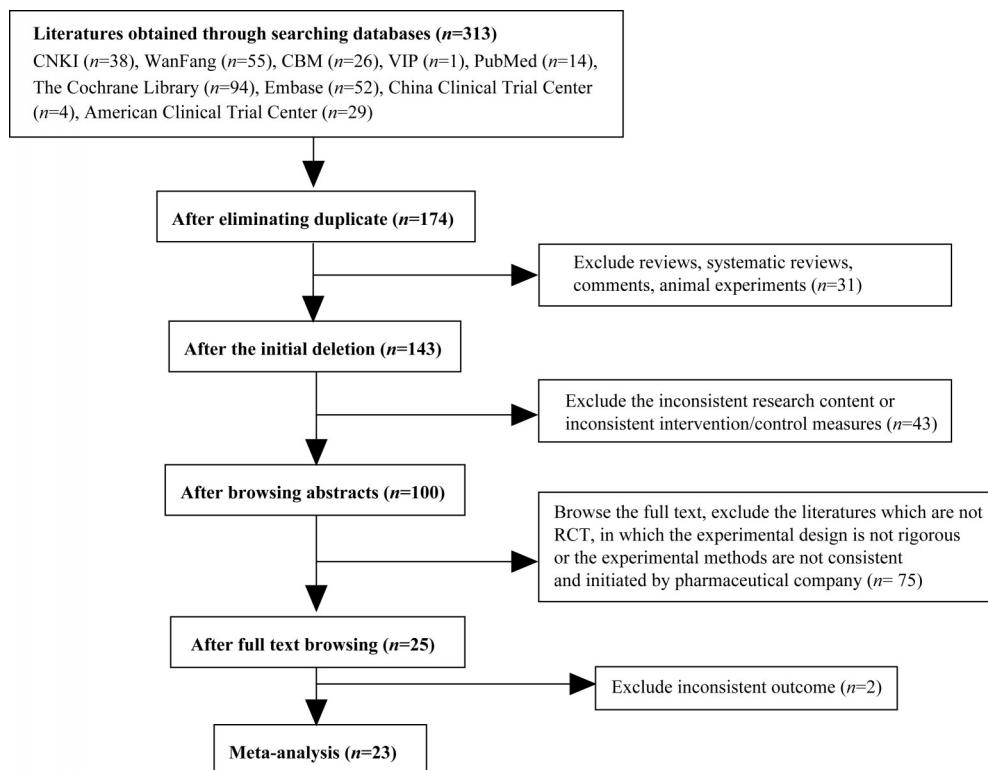


图1 文献筛选流程图

Fig 1 Flow chart of literature inclusion

### 2.2 纳入文献基本情况

本研究共纳入23篇文献,共纳入患者1477例,平均

样本数为68例,文献基本情况见表1。

表1 纳入文献信息基本情况

Tab 1 Basic information of the selected literatures

Literature	Intervention method (Exp/Con)	Stimulation site	Number of treatment	Assessment scale	n (Exp/Con)	Outcome/score (Exp/Con)
Cotelli <sup>[6]</sup> , 2008	TMS 20 Hz / sham stimulate	DLPFC	20 times	MMSE	5/5	(16.40±2.80)/(14.50±3.70)
Ahmed <sup>[7]</sup> , 2012	TMS 20 Hz / sham stimulate	DLPFC	5 times	MMSE	10/6	(22.60±1.50)/(14.40±3.20)
	TMS 1 Hz / sham stimulate				11/5	(16.80±4.00)/(14.40±3.20)
	TMS 20 Hz / sham stimulate				5/2	(11.20±1.90)/(8.00±1.00)
	TMS 1 Hz / sham stimulate				4/2	(8.80±2.30)/(8.00±1.00)
Yang <sup>[4]</sup> , 2014	(Donepezil+TMS 5 Hz) / Donepezil	Left prefrontal lobe	20 times	NPI	20/18	(16.69±6.62)/(23.44±5.49)
Rutherford <sup>[8]</sup> , 2015	TMS 20 Hz / sham stimulate	Bilateral DLPFC	8 times	ADAS-Cog	6/10	(22.67±9.46)/(25.70±10.62)
Yin <sup>[9]</sup> , 2015	(Oxiracetam+TMS 20 Hz) / Oxiracetam	Bilateral DLPFC	80 times	MMSE	30/30	(27.36±5.65)/(17.52±4.31)
Wu <sup>[10]</sup> , 2015	(Risperidone+TMS 20 Hz) / (Risperidone+sham stimulate)	DLPFC	20 times	BEHAVE-AD, ADAS-Cog	26/26	BEHAVE-AD: (9.08±4.27)/(11.96±4.18)
						ADAS-Cog: (24.16±5.21)/(27.65±5.24)
Wu <sup>[2]</sup> , 2015	TMS 20 Hz / sham stimulate	Bilateral DLPFC	20 times	ADAS-Cog	26/28	(20.10±5.20)/(27.90±10.20)
	TMS 1 Hz / sham stimulate				28/28	(23.10±5.30)/(27.90±10.20)
Guo <sup>[11]</sup> , 2016	(Donepezil+TMS 15 Hz) / (Donepezil+ sham stimulate)	Bilateral DLPFC	20 times	MMSE, ADAS-Cog	26/26	MMSE: (22.70±4.20)/(20.30±4.30)
						ADAS-Cog: (21.60±5.40)/(24.70±5.20)
Lee <sup>[12]</sup> , 2016	TMS 10 Hz / sham stimulate	DLPFC and parietal lobe	30 times	MMSE, ADAS-Cog	13/6	MMSE: (25.62±3.33)/(26.67±2.16)
					5/2	(19.40±3.98)/(18.00±5.66)
					13/6	ADAS-Cog: (16.31±6.40)/(18.17±4.54)
					5/2	(27.20±7.95)/(30.00±9.90)
Wu <sup>[13]</sup> , 2016	(Olanzapine+TMS 15 Hz) / (Olanzapine+ sham stimulate)	Left DLPFC	20 times	MMSE, BEHAVE- AD	32/32	MMSE: (16.30±3.50)/(14.50±3.80)
						BEHAVE-AD: (12.10±4.10)/(14.60±5.30)
Fang <sup>[14]</sup> , 2017	(Galanthamine+rTMS) / Galanthamine	Bilateral DLPFC	18 times	MMSE	22/21	(7.80±0.42)/(3.57±0.13)
Liu <sup>[15]</sup> , 2017	TMS 15 Hz / sham stimulate	Bilateral DLPFC	60 times	MMSE, NPI	60/60	MMSE: (21.76±2.21)/(17.55±2.02)
	TMS 5 Hz / sham stimulate				60/60	(26.63±1.03)/(17.55±2.02)
	TMS 15 Hz / sham stimulate				60/60	NPI: (17.52±1.98)/(19.86±2.02)
	TMS 5 Hz / sham stimulate				60/60	(15.72±1.00)/(19.86±2.02)
Liu <sup>[16]</sup> , 2017	TMS 10 Hz / sham stimulate	Left DLPFC	10 times	MMSE, NPI	12/10	MMSE: (18.91±2.87)/(18.25±4.36)
						NPI: (18.17±2.91)/(17.62±3.37)
Liang <sup>[17]</sup> , 2017	(Conventional therapy+TMS 10 Hz) / conventional therapy	Bilateral prefrontal lobe	20 times	MMSE	34/34	(21.11±4.28)/(17.73±4.22)
			40 times			(27.19±4.56)/(23.49±5.01)
Wu <sup>[18]</sup> , 2017	TMS 10 Hz / sham stimulate	Bilateral DLPFC	20 times	MMSE, BEHAVE- AD	24/24	MMSE: (16.89±4.30)/(13.92±3.68)
	TMS 1 Hz / sham stimulate				24/24	(14.50±4.13)/(13.92±3.68)
	TMS 10 Hz / sham stimulate				24/24	BEHAVE-AD: (10.12±3.31)/(13.29±4.07)
	TMS 1 Hz / sham stimulate				24/24	(12.87±4.16)/(13.29±4.07)
Xu <sup>[19]</sup> , 2017	(Olanzapine+TMS 15 Hz) / Olanzapine	Bilateral DLPFC	20 times	MMSE, BEHAVE- AD	40/40	MMSE: (22.60±1.01)/(19.45±0.77)

Continued Tab

Literature	Intervention method (Exp/Con)	Stimulation site	Number of treatment	Assessment scale	n (Exp/Con)	Outcome/score (Exp/Con)
						BEHAVE-AD: (6.02±3.72)/(10.53±2.56)
Zou <sup>[20]</sup> , 2017	TMS 10 Hz / sham stimulate	Right DLPFC	10 times	MMSE	6/3	(26.30±2.60)/(27.70±1.50)
Koch <sup>[21]</sup> , 2018	HF TMS / sham stimulate	PC	10 times	MMSE	14/14	(27.30±1.60)/(26.70±2.60)
Ni <sup>[22]</sup> , 2019	(Oxiracetam+Olanzapine+TMS 20 Hz) / (Oxiracetam+Olanzapine+sham stimulate)	Left DLPFC	20 times	BEHAVE-AD, ADAS-Cog	36/36	BEHAVE-AD: (9.08±4.27)/(11.96±4.18)
						ADAS-Cog: (24.16±5.21)/(27.65±5.24)
Sheng <sup>[23]</sup> , 2019	(Hyperbaric oxygen chamber +TMS 15 Hz) / Hyperbaric oxygen chamber	Bilateral frontal and temporal lobes	25 times	MMSE	42/38	(26.17±5.37)/(20.45±3.11)
Sun <sup>[24]</sup> , 2019	(Donepezil+TMS 15 Hz) / Donepezil	Bilateral DLPFC	20 times	MMSE	41/41	(22.90±4.30)/(20.30±4.20)
Wang <sup>[25]</sup> , 2019	(Quetiapine+TMS 5 Hz) / Quetiapine	Bilateral DLPFC	36 times	NPI	50/50	(13.28±1.65)/(15.67±1.98)
Zhang <sup>[26]</sup> , 2019	(Conventional therapy+TMS 5 Hz) / (conventional therapy+sham stimulate)	Bilateral DLPFC	28 times	MMSE, NPI	98/98	MMSE: (27.68±1.91)/(22.97±2.02)
						NPI: (13.69±1.13)/(19.69±1.02)

**Note:** Exp—experimental group; Con—control group; DLPFC—dorsolateral prefrontal cortex; MMSE—Mini-Mental State Examination; rTMS—repetitive transcranial magnetic stimulation; NPI—Neuropsychiatric Inventory; ADAS-Cog—Alzheimer’s Disease Assessment Scale-Cognitive; BEHAVE-AD—Behavioral Pathology in Alzheimer’s Disease Scale; HF—high frequency; PC—precuneus.

2.3 纳入文献的质量评价

对纳入的文献进行质量评价，有 9 篇文献质量较高，剩下的文献均达到中度偏倚风险。如图 2 所示，“+”表示

达标，“-”表示未达标，“?”表示文献中未描述或者不清楚此项内容。图 3 为纳入研究的文献偏倚各项占比总结图。

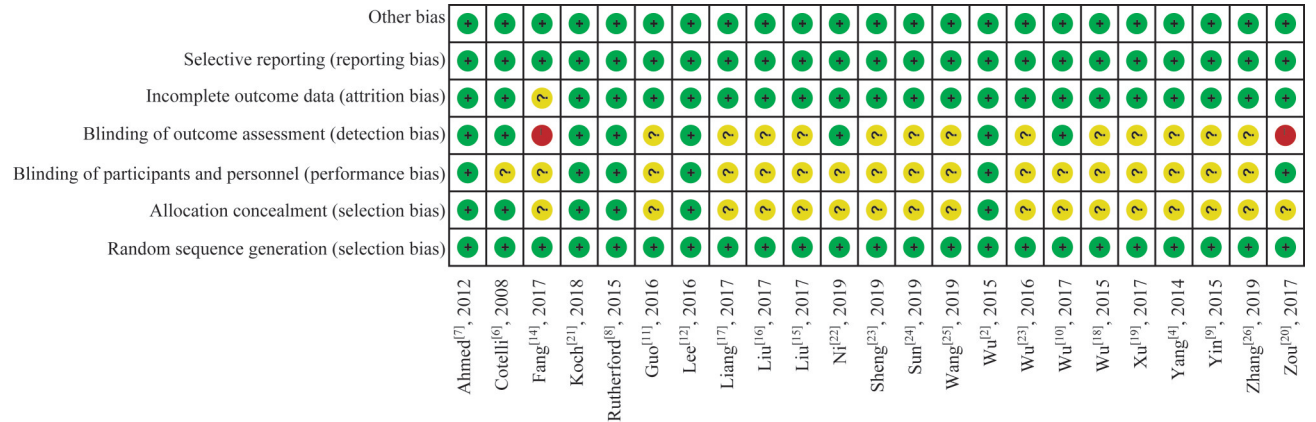


图2 纳入文献的风险偏倚表  
Fig 2 Risk bias table of the included literatures

2.4 统计分析结果

2.4.1 TMS对AD认知功能的疗效

(1) 使用ADAS-Cog评价的结果 7 篇文献<sup>[2,8,10-12,22,26]</sup>被纳入，试验组 167 人，对照组 163 人。经初步分析发现，各研究间异质性较强，无法合并。经敏感性分析发现张恒等<sup>[26]</sup>的研究未通过，我们推测可能是由于频率不同导致。根据频率的高低，将各研究分为高频组(>1 Hz)和低频组(≤1 Hz)进行亚组分析，结果显示高频组研究异质性仍较

大( $P=0.000$ 及 $I^2=96\%$ )，再次进行敏感性分析发现张恒等<sup>[26]</sup>的研究仍存在显著异质性，遂予以剔除。剔除后各研究间无统计学异质性( $P=0.890$ 及 $I^2=0\%$ )，采用固定效应模型进行分析。结果(图 4)显示，高频组效应量  $SMD=-0.64$  (95%CI -0.89~-0.40,  $P=0.000$ )；低频组效应量  $SMD=-0.58$  (95%CI -1.12~-0.05,  $P=0.030$ )。Grade 证据质量等级显示，高频组为极低质量，低频组为低质量(表 2)。

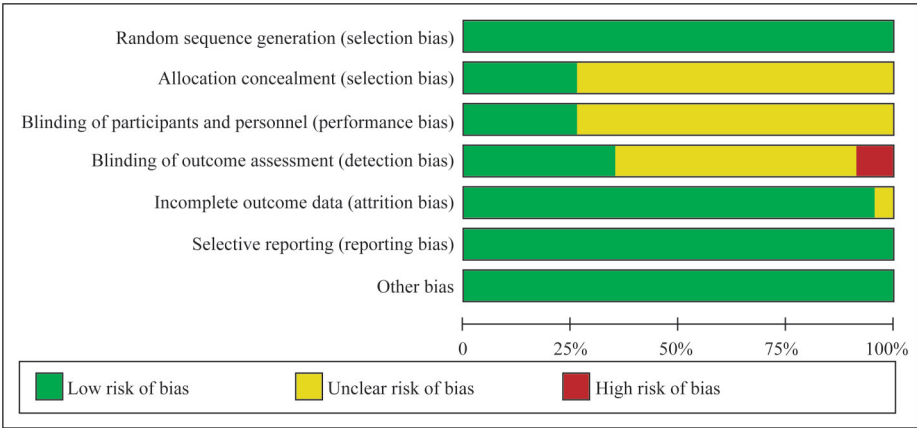


图3 文献的偏倚风险总结图  
Fig 3 Summary chart of bias risk of the included literatures

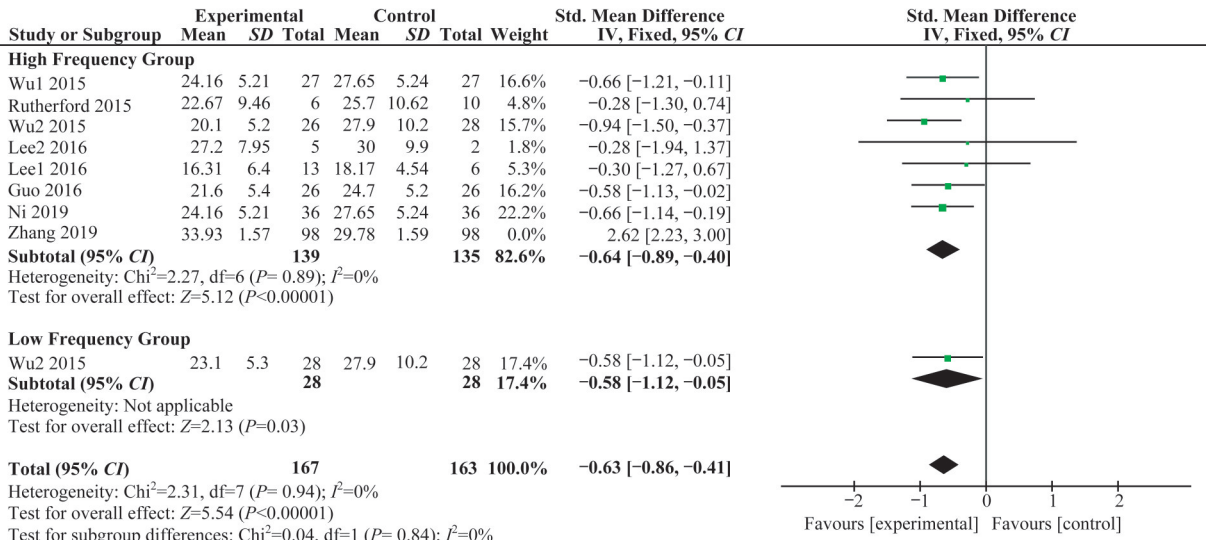


图4 使用 ADAS-Cog 评价 TMS 对 AD 患者认知功能疗效的森林图  
Fig 4 Forest plot: the efficacy of TMS on cognitive function of AD patients using ADAS-Cog

表2 Grade 证据质量等级评价表

Tab 2 Quality of evidence graded by the GRADE system

Outcome	Limitation in design	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Quality
Cognitive function—assessed by ADAS-Cog						
Subgroup						
HF	Serious	No	No	Serious	Likely	⊕⊕⊕⊕very low
LF	Serious	No	No	No	Likely	⊕⊕⊕⊕low
Cognitive function—assessed by MMSE						
Subgroup 1						
HF	Serious	Serious	No	Serious	Likely	⊕⊕⊕⊕very low
LF	Serious	No	No	Serious	Likely	⊕⊕⊕⊕very low
Subgroup 2						
1 Hz	Serious	No	No	Serious	Likely	⊕⊕⊕⊕very low
5 Hz	Serious	Serious	No	Serious	Likely	⊕⊕⊕⊕very low
10 Hz	Serious	No	No	Serious	Likely	⊕⊕⊕⊕very low
15 Hz	Serious	Serious	No	Serious	Likely	⊕⊕⊕⊕very low
20 Hz	Serious	No	No	Serious	Likely	⊕⊕⊕⊕very low
Subgroup 3						

Continued Tab

≤5 times	No	No	No	Serious	Likely	⊕⊕⊕⊕low
>5 times and ≤10 times	Serious	No	No	Serious	Likely	⊕⊕⊕⊕very low
>10 times and ≤20 times	Serious	Serious	No	Serious	Likely	⊕⊕⊕⊕very low
>20 times and ≤30 times	Serious	Serious	No	Serious	Likely	⊕⊕⊕⊕very low
>30 times and ≤40 times	Serious	No	No	No	Likely	⊕⊕⊕⊕low
>40 times and ≤60 times	Serious	Serious	No	Serious	Likely	⊕⊕⊕⊕very low
>60 times and ≤80 times	Serious	No	No	No	Likely	⊕⊕⊕⊕low
BPSD—assessed by NPI	Serious	Serious	No	Serious	Likely	⊕⊕⊕⊕very low
BPSD—assessed by BEHAVE-AD						
Subgroup						
HF	Serious	No	No	No	Likely	⊕⊕⊕⊕low
LF	Serious	No	No	Serious	Likely	⊕⊕⊕⊕very low

Note: LF—low frequency.

(2) 使用 MMSE 评价的结果 共纳入 17 篇文献 [6-7,9,11-21,23-24,26]，试验组 652 人，对照组 617 人。经初步分析发现，各研究间异质性较强 ( $I^2=93\%$ ,  $P=0.000$ )，敏感性分析未探测到显著影响异质性的原因，需进行亚组分析进一步探讨。根据 TMS 频率的高低、数值及治疗的次数进行亚组分析。

高频 TMS 和低频 TMS 的亚组分析：高频组 16 篇 [6-7,9,11-13,15-21,23-24,26]，低频组 2 篇 [7,18]，另有一篇文献 [14]

采用高低频 TMS 联合干预，既不属于高频组，也不属于低频组，予以剔除。各研究间存在统计学异质性 ( $I^2=92\%$ ,  $P=0.000$ )。经随机效应模型合并分析 (图 5) 显示，高频组效应量  $SMD=1.30$  (95%CI 0.76~1.85,  $P=0.000$ )，低频组效应量  $SMD=0.25$  (95%CI -0.23~0.73,  $P=0.310$ )，说明高频 TMS 能够改善 AD 患者的认知功能，而低频 TMS 无效。Grade 证据质量等级显示高频组和低频组均为极低质量 (表 2)。

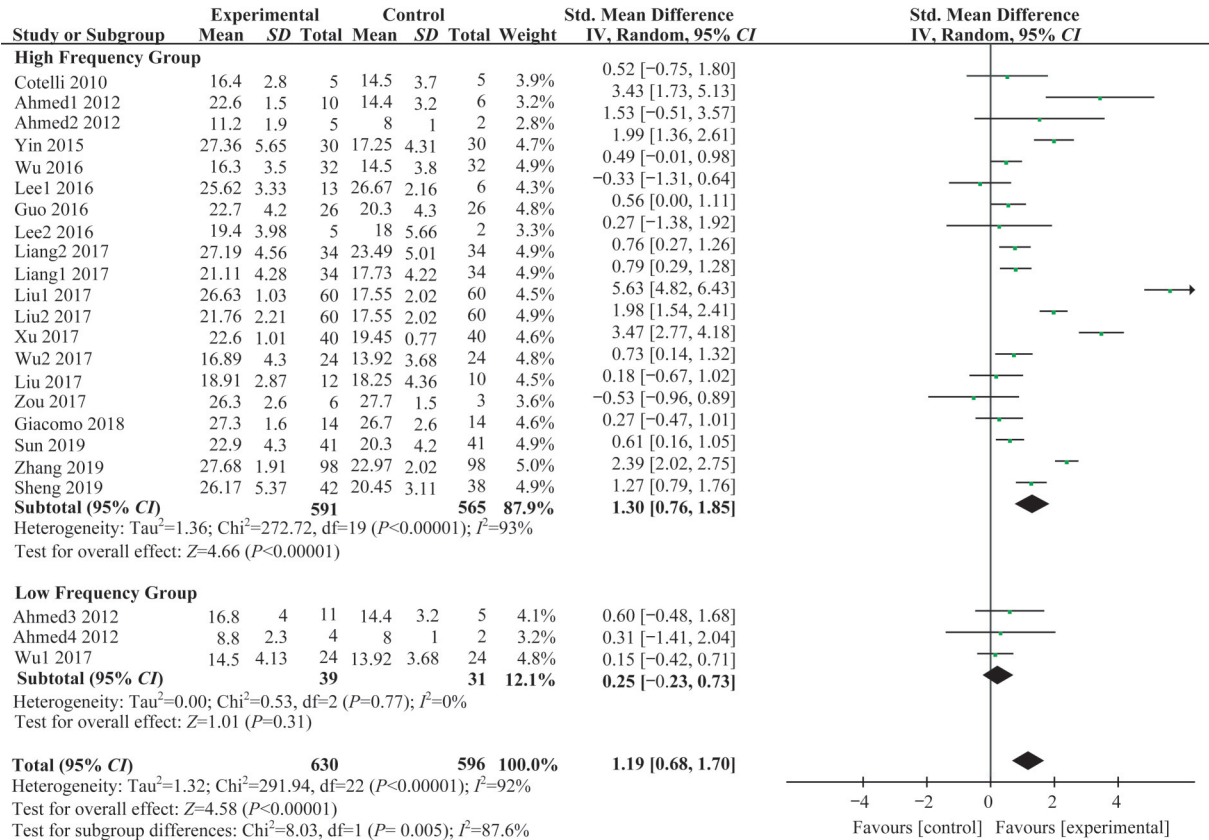


图5 使用 MMSE 评价高低频 TMS 对 AD 患者认知功能疗效的森林图

Fig 5 Forest plot: the efficacy of high and low frequency TMS subgroups on cognitive function of AD patients using MMSE

不同频率TMS之间的亚组分析：1 Hz组2篇<sup>[7,18]</sup>、5 Hz组2篇<sup>[15,26]</sup>、10 Hz组5篇<sup>[12,16-18,20]</sup>、15 Hz组6篇<sup>[11,13,15,19,23-24]</sup>和20 Hz组3篇<sup>[6-7,9]</sup>。2篇<sup>[14,21]</sup>文献未纳入，原因是无法区分具体的刺激频率。经异质性检验存在统计学异质性 ( $I^2=93\%$ ,  $P=0.000$ )，采用随机效应模型进行分析。结果 (图6) 显示，1 Hz组效应量  $SMD=$

0.25 (95%CI -0.23~0.73,  $P=0.310$ )，5 Hz组效应量  $SMD=$  3.99 (95%CI 0.81~7.16,  $P=0.010$ )，10 Hz组效应量  $SMD=$  0.51 (95%CI 0.18~0.84,  $P=0.003$ )，15 Hz组效应量  $SMD=$  1.38 (95%CI 0.59~2.16,  $P=0.000$ )，20 Hz组效应量  $SMD=$  1.82 (95%CI 0.77~2.86,  $P=0.000$ )。Grade 证据质量等级显示均为极低质量 (表2)。

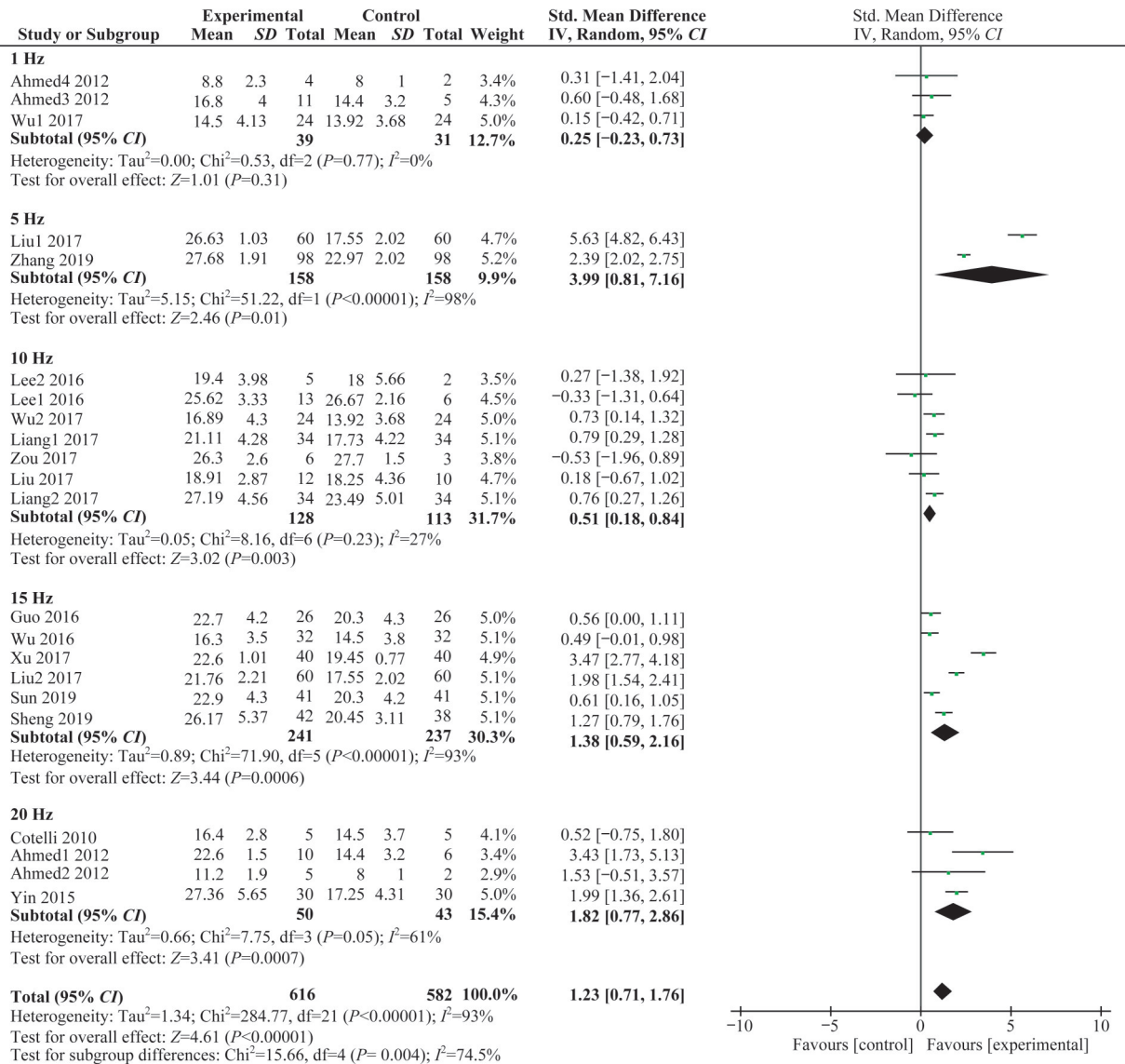


图6 使用MMSE评价不同频率TMS对AD患者认知功能疗效的森林图  
Fig 6 Forest plot: the efficacy of different frequency TMS subgroups on cognitive function of AD patients using MMSE

不同治疗次数之间的亚组分析：根据不同治疗次数分为7个亚组，经异质性检验存在统计学异质性 ( $I^2=92\%$ ,  $P=0.000$ )，采用随机效应模型进行分析。结果 (图7) 显示，治疗次数 $\leq 5$ 次组1篇<sup>[7]</sup>，效应量  $SMD=1.41$  (95%CI 0.04~2.78,  $P=0.040$ )；治疗次数 $>5$ 次且 $\leq 10$ 次组3篇<sup>[16,20-21]</sup>，效应量  $SMD=0.13$  (95%CI -0.39~0.65,  $P=0.630$ )；治疗次数 $>10$ 次且 $\leq 20$ 次组8篇<sup>[6,11,13-14,17-19,24]</sup>，效

应量  $SMD=0.95$  (95%CI 0.39~1.52,  $P=0.000$ )；治疗次数 $>20$ 次且 $\leq 30$ 次组2篇<sup>[12,23]</sup>，效应量  $SMD=0.48$  (95%CI -0.69~1.66,  $P=0.420$ )；治疗次数 $>30$ 次且 $\leq 40$ 次组1篇<sup>[17]</sup>，效应量  $SMD=0.76$  (95%CI 0.27~1.26,  $P=0.002$ )；治疗次数 $>40$ 次且 $\leq 60$ 次组2篇<sup>[15,26]</sup>，效应量  $SMD=3.28$  (95%CI 1.67~4.90,  $P=0.000$ )；治疗次数 $>60$ 次且 $\leq 80$ 次组1篇<sup>[9]</sup>，效应量  $SMD=1.99$  (95%CI 1.36~

2.61,  $P=0.000$ )。Grade 证据质量等级显示：治疗次数 $\leq 5$ 次组为低质量，其余均为极低质量（表2）。  
次组、治疗次数 $>30$ 次且 $\leq 40$ 次组和治疗次数 $>60$ 次且 $\leq 80$

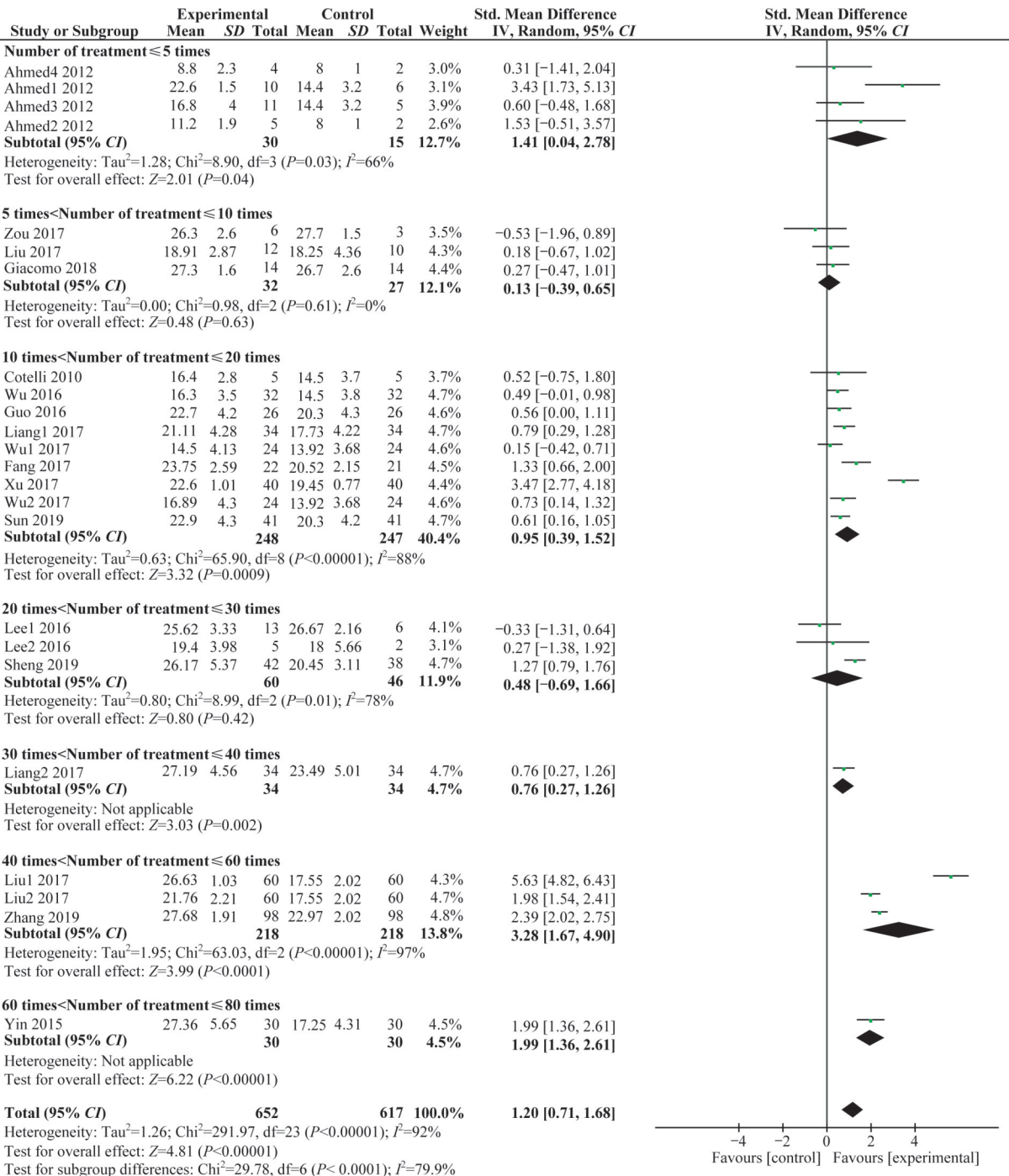


图7 使用MMSE评价TMS不同治疗次数对AD患者认知功能疗效的森林图  
Fig 7 Forest plot: the efficacy of different treatment times of TMS on cognitive function of AD using MMSE

2.4.2 TMS对AD患者BPSD的疗效

(1) 使用NPI评价的结果 4篇文献<sup>[4,16,25-26]</sup>被纳入，试验组180人，对照组176人。各研究间存在明显统计学异质性 ( $I^2=98\%$ ,  $P=0.000$ )，采用随机效应模型。结果（图8）显示，效应量  $SMD=-1.95$  (95%CI -4.27~0.37,

$P=0.100$ )，说明使用NPI评价TMS对AD患者BPSD的疗效，结果无统计学意义。Grade 证据质量等级显示为极低质量（表2）。

(2) 使用BEHAVE-AD量表评价的结果 6篇文献<sup>[10,13,18-19,22,26]</sup>被纳入，试验组和对照组均为280人。经

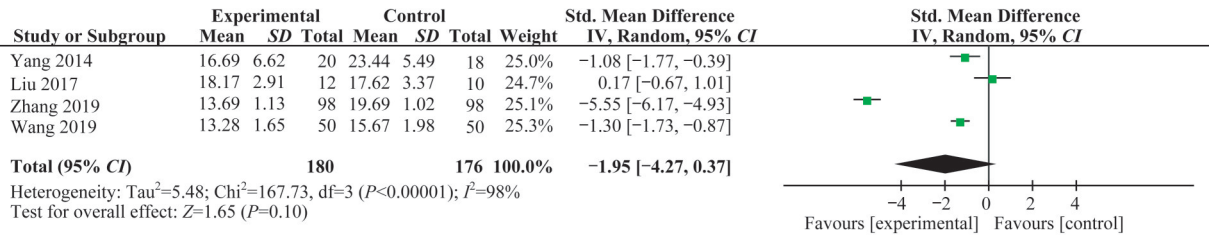


图8 使用NPI评价TMS对AD患者BPSD疗效的森林图  
Fig 8 Forest plot: the efficacy of TMS on the BPSD of AD using NPI

初步分析发现, 各研究间异质性较强, 无法合并。经敏感性分析, 张恒等<sup>[26]</sup>的研究影响较大, 我们推测可能是由于频率不同导致。根据频率高低进行亚组分析, 高频组张恒等<sup>[26]</sup>的研究仍未通过敏感性分析, 予以剔除。最终, 高频组5篇<sup>[10,13,18-19,22]</sup>, 低频组1篇<sup>[18]</sup>, 异质性检验显示存在统计学同质性 ( $I^2=46\%$ ,  $P=0.120$ ), 亚组分析

显示 (图9) 高频组效应量  $SMD=-0.83$  (95%CI -1.06~-0.60,  $P=0.000$ ); 低频组效应量  $SMD=-0.10$  (95%CI -0.67~0.47,  $P=0.730$ ), 说明使用BEHAVE-AD评价高频TMS对AD患者BPSD有疗效, 而低频TMS无统计学意义。Grade证据质量等级显示, 高频组结果为低质量, 低频组结果为极低质量 (表2)。

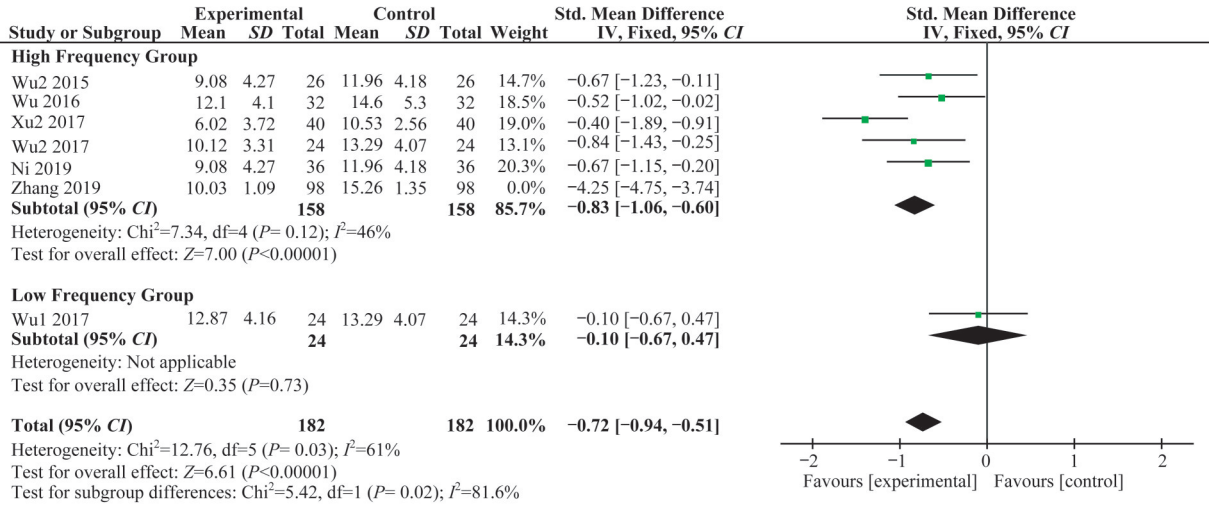


图9 使用BEHAVE-AD评价高低频TMS对AD患者BPSD疗效的森林图  
Fig 9 Forest plot: the efficacy of high and low frequency TMS on the BPSD of AD using BEHAVE-AD

3 讨论

本研究系统评价了TMS对AD患者认知功能和BPSD的疗效, 纳入了23篇文献, 共1477例研究对象。结果显示, TMS能够改善AD患者的认知功能; 无论是使用ADAS-Cog还是MMSE评价, 均显示出高频TMS优于低频TMS, 与另外一篇meta分析<sup>[27]</sup>结果相类似。在BPSD方面, 使用NPI评价时, TMS组与对照组疗效差异无统计学意义; 而使用BEHAVE-AD评价时发现, 高频TMS能够改善AD患者的BPSD, 这与程健等<sup>[28]</sup>的一项meta分析结果有所不同, 他们的研究结果显示, 使用NPI评价时, TMS组与对照组疗效差异有统计学意义。这可能与量表自身特点有关: NPI所评估的症状种类有限, 难以全面了解AD患者的BPSD; 而BEHAVE-AD评估比较全

面。另外, 还可能与纳入研究的文献数量、质量等有关。我们构建的研究结果证据质量表发现, 它们的证据质量都很低, 这表明它们的效应量存在不确定性, 结果欠可靠。目前关于TMS治疗AD的具体机制仍未完全阐明, 文献<sup>[29]</sup>认为TMS通过改变大脑皮层的脑血流量, 增加脑组织的新陈代谢以及改变突触传递等机制发挥改善AD患者的认知功能; TMS通过调节脑内5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT)、 $\gamma$ -氨基丁酸 ( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA) 和N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate, NMDA) 神经递质及受体等机制, 改善AD患者的BPSD<sup>[16]</sup>。

本研究所纳入的AD人群病情跨度较大, 包含轻到重度, 绝大多数人群为轻中度患者, 重度患者人数较少, 应该考虑到病情严重程度所带来的结果不可靠性。根据

最初的研究设计,我们并没有对脱落率、不良反应进行分析,而在临床实践中这些与疗效密切相关,这也是本研究的一个不足之处,结果可能会误导临床实践。本次纳入的研究均为已发表的文献,而那些可能出现阴性结果,并未发表的文献,尚不能够获得。

综上所述,TMS能够改善AD患者的认知功能,且改善程度高频要优于低频,但是证据质量等级为极低或低质量;而对AD患者的BPSD是否有效尚需进一步的研究。未来应纳入更多高质量的临床多中心RCT来评价TMS对AD的疗效和安全性,为临床实践提供指导。

## 参·考·文·献

- [1] Chakraborty S, Lennon JC, Malkaram SA, et al. Serotonergic system, cognition, and BPSD in Alzheimer's disease[J]. *Neurosci Lett*, 2019, 704: 36-44.
- [2] 吴越,徐文伟,刘晓伟,等.不同频率重复经颅磁刺激对阿尔茨海默病患者认知功能的影响[J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(10): 1624-1627.
- [3] 姚子英.不同频率重复经颅磁刺激对阿尔茨海默病患者的影响[J]. *中国卫生标准管理*, 2018, 9(15): 57-59.
- [4] 杨娟娟,张若曦,方雅秀,等.重复经颅磁刺激对阿尔茨海默病患者精神行为症状的疗效分析[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2014, 14(5): 454-456.
- [5] Santos MDD, Cavenaghi VB, Mac-Kay APMG, et al. Non-invasive brain stimulation and computational models in post-stroke aphasic patients: single session of transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation. A randomized clinical trial[J]. *Sao Paulo Med J*, 2017, 135(5): 475-480.
- [6] Cotelli M, Manenti R, Cappa SF, et al. Transcranial magnetic stimulation improves Naming in Alzheimer disease patients at different stages of cognitive decline[J]. *Eur J Neurol*, 2008, 15(12): 1286-1292.
- [7] 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.
- [8] Rutherford G, Lithgow B, Moussavi Z. Short and long-term effects of rTMS treatment on Alzheimer's disease at different stages: a pilot study[J]. *J Exp Neurosci*, 2015, 9: 43-51.
- [9] 尹刚,姚长江.重复经颅磁刺激对阿尔茨海默病患者认知功能的影响[J]. *中国康复*, 2015, 30(3): 174-176.
- [10] Wu Y, Xu WW, Liu XW, 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.
- [11] 过婷,袁周玲,武曙燕,等.重复经颅磁刺激联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的临床对照研究[J]. *中国康复*, 2016, 31(1): 54-56.
- [12] 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.
- [13] 吴越,徐文伟,刘晓伟,等.奥氮平联合重复经颅磁刺激治疗阿尔茨海默病精神行为症状的疗效和安全性[J]. *医药导报*, 2016, 35(10): 1069-1072.
- [14] 方璟,邹成林,张海峰,等.重复经颅磁刺激联合加兰他敏治疗阿尔茨海默病的疗效观察[J]. *蚌埠医学院学报*, 2017, 42(8): 1025-1028.
- [15] 刘艳华,王丽娜,边艳辉,等.不同频率重复经颅磁刺激对于老年痴呆患者的认知能力与精神行为症状的影响[J]. *国际精神病学杂志*, 2017, 44(2): 263-266.
- [16] 刘新,侯前梅,赵晓琼,等.10 Hz重复经颅磁刺激对轻中度阿尔茨海默病患者的精神行为症状及注意执行的疗效观察[J]. *川北医学院学报*, 2017, 32(3): 376-379.
- [17] 梁卫峰,莫珠成.经颅磁刺激对阿尔茨海默症治疗的效果观察[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2017, 27(7): 79-80.
- [18] 吴越,徐文伟,刘晓伟,等.重复经颅磁刺激对阿尔茨海默病患者精神行为症状及认知功能的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2017, 39(2): 131-135.
- [19] 徐春朝.奥氮平联合重复经颅磁刺激治疗阿尔茨海默病精神行为症状[J]. *实用中西医结合临床*, 2017, 17(8): 19-20.
- [20] 邹扬.经颅磁刺激在神经变性疾病诊断和治疗中作用的初步研究[D].上海:上海交通大学,2017.
- [21] Koch G, Bonni S, Pellicciari MC, et al. Transcranial magnetic stimulation of the precuneus enhances memory and neural activity in prodromal Alzheimer's disease[J]. *Neuroimage*, 2018, 169: 302-311.
- [22] 倪立,华浩水,邵建峰,等.重复经颅磁刺激辅助治疗对轻中度阿尔采默氏病患者认知功能和精神行为症状的疗效[J]. *全科医学临床与教育*, 2019, 17(3): 216-219.
- [23] 盛威,杨雪,吕凌,等.经颅磁刺激联合高压氧治疗对轻度认知功能障碍患者的疗效观察[J]. *健康大视野*, 2019, (11): 52-53.
- [24] 孙全勇.应用重复经颅磁刺激治疗阿尔茨海默病的观察[J]. *医学美容美容*, 2019, 28(12): 29.
- [25] 王金东,周田田,陈晓芹,等.喹硫平联合经颅磁刺激治疗老年痴呆精神行为症状的临床效果[J]. *中国医药导报*, 2019, 16(17): 46-49.
- [26] 张恒,李荣霞,李佳.经颅磁刺激治疗阿尔茨海默病的临床疗效[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2019, 41(1): 18-22.
- [27] 梁宝今,王晓文,张晗,等.阿尔茨海默病患者经颅磁刺激治疗的meta分析[J]. *科技导报*, 2017, 35(9): 95-99.
- [28] 程健,吴文.高频重复经颅磁刺激治疗阿尔茨海默症效果的meta分析[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(15): 2539-2543.
- [29] Bentwich J, Dobronevsky E, Aichenbaum S, et al. Beneficial effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer's disease: a proof of concept study[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2011, 118(3): 463-471.

[收稿日期] 2020-09-15

[本文编辑] 包玲