

阿尔茨海默病重复经颅磁刺激治疗的研究进展

林亚可, 孙婷婷, 黄亚楠综述, 潘永惠审校

摘要: 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种起病隐匿且进行性发展的慢性神经系统退行性疾病,以记忆障碍、语言功能障碍为主要症状。目前AD发病机制尚不明确,药物治疗AD尚未取得良好效果,这迫使我们寻找治疗AD的新方法。现有研究表明重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)治疗可以改善AD患者的认知能力、神经精神症状等临床表现,这为AD患者的治疗提供了新的思路。探索其改善AD患者临床表现背后的机制,也有助于我们进一步了解AD的发病机制。本文整理了AD患者的病理变化及临床表现特点,同时总结rTMS治疗AD的研究进展,以期探索AD的发病机制及治疗提供新思路。

关键词: 阿尔茨海默病; 重复经颅磁刺激; 认知障碍; A β 淀粉样蛋白; 突触可塑性; 神经炎症

中图分类号:R749.1⁺6

文献标识码:A

Research progress on repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment of Alzheimer's disease LIN Yake, SUN Tingting, HUANG Yanan, et al. (Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a chronic neurodegenerative disease that occurs insidiously and progresses over time. Its main symptoms include memory and language impairments. The pathogenesis of AD remains unclear, and drug treatment for AD is still unsatisfactory, pointing to the need for a new approach to treating this disease. Existing research has shown that repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) can improve the cognitive and neuropsychiatric symptoms of patients with AD, which provides a new idea for the treatment of AD. Exploring the mechanism of rTMS improving the clinical manifestations of patients with AD can promote our understand of the pathogenesis of AD. This article summarized the pathological changes and clinical features of AD as well as research progress on rTMS in the treatment of AD, aiming to provide new ideas for studying the pathogenesis and treatment of AD.

Key words: Alzheimer's disease; Repetitive transcranial magnetic stimulation; Cognitive impairment; Amyloid beta; Synaptic plasticity; Neuroinflammation

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最常见的痴呆症类型,其特征是认知功能在多个领域的渐进性损害,包括记忆、语言、情感、执行能力,并最终影响独立生活的能力^[1]。根据认知障碍的程度,阿尔茨海默病分为临床前期、轻度期和痴呆期。最初和最常见的症状是发作性短期记忆丧失,之后是解决问题、判断、执行等能力受损。在早期阶段,执行能力的损害从轻微到严重不等,其次是语言障碍和视空间能力受损。神经精神症状如淡漠、躁动等在中晚期常见^[2]。

1 阿尔茨海默病的发病机制

AD典型的病理特征为细胞外 β 淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)沉积形成的老年斑(senile plaques, SPs)和细胞内Tau蛋白过度磷酸化引起的神经纤维缠结^[3]。目前,AD的发病机制尚不明确,本文将从A β 的异常沉积、Tau蛋白过度磷酸化、神经炎症等方面介绍AD可能的发病机制。

1.1 A β 异常沉积 A β 在AD的病程中发挥重要作用,A β 的异常沉积导致脑内大量老年斑形成,其可以直接作用于神经元,产生毒性作用,也可以激活脑内的小胶质细胞和星形胶质细胞,产生炎症因子并诱导神经系统的慢性炎症反应。激活的小胶质细胞在AD的早期可以吞噬突触^[4]。有两种A β 聚合物直接作用于斑块的形成和诱导的神经毒性:A β 40和A β 42。A β 40/A β 42的聚集导致离子通道阻塞,钙稳态改变,线粒体氧化应激增加,能量代谢和葡萄糖调节减弱,从而导致神经健康恶化,最终

收稿日期:2022-12-30;修订日期:2023-02-23

基金项目:国家自然科学基金项目(82071549);黑龙江省自然科学基金重点项目(ZD2019H006);黑龙江省教育科学“十三五”规划重点课题(GJB1319086)

作者单位:(哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科,黑龙江 哈尔滨 150001)

通信作者:潘永惠,E-mail:aigui1993@126.com

导致神经细胞死亡^[5]。

1.2 Tau 蛋白过度磷酸化 某些类型神经元的异常 Tau 病变是散发性阿尔茨海默病发病机制的关键。这些 Tau 病变将持续到阿尔茨海默病的终末期,不会得到缓解^[6]。当 Tau 蛋白与释放的激酶接触时,它会被过度磷酸化。它的过度磷酸化导致其被低聚。小管亚基分解后转换成大块的 Tau 丝,进一步聚集成神经纤维缠结(NFTs)。这些 NFTs 在神经元细胞质和突起中是纤维状的、高度不溶性的斑块,导致神经元之间通信和信号处理的异常,最终导致神经元凋亡^[7]。

1.3 神经炎症 神经炎症在 AD 发病的早期起着关键作用,是整个 AD 病程中最早改变的病理机制之一。小胶质细胞和星形胶质细胞是神经炎症的关键细胞。在生理条件下,它们对神经传递和突触稳态很重要^[8]。在 AD 中参与神经炎症的主要是小胶质细胞^[9]。研究表明,小胶质细胞具有许多生理上的、非炎症性的功能,这些功能对成人中枢神经系统的发育和神经可塑性的调节至关重要^[10]。突触可塑性是突触连接强度在神经活动过程中的可调节性,即突触结构和传递效能的改变。结构改变包括形态结构的改变、新连接形成、新突触成熟等;传递效能改变即突触间传递效率提高或者抑制,包括长时程增强(long-term potentiation, LTP)和长时程抑制(long-term depression, LTD)^[11]。现有研究表明,在 AD 患者及 AD 小鼠模型中均存在突触可塑性的损伤^[12,13]。

2 重复经颅磁刺激与阿尔茨海默病的临床研究进展

2.1 rTMS 与 AD 概述 据估计,目前 65 岁及以上的美籍人有 650 万患有阿尔茨海默症。到 2060 年,这一数字可能会增加到 1 380 万^[14];我国 65 岁及以上人群痴呆患病率为 5.14%,轻度认知障碍患病率高达 20.8%,据此推算,我国老年人群中约有 800 余万痴呆患者,约 2 500 万轻度认知障碍患者^[15]。AD 已成为全球重要的公共卫生问题。据 2019 年《世界阿尔茨海默病报告》,全球 AD 患者人数已高达 5 000 万,预计 2050 年将增加至 15 200 万^[16]。美国食品药品监督管理局(FDA)批准了 6 种治疗 AD 的药物。其中 5 种治疗方案——多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏、美金刚以及美金刚与多奈哌齐联合使用——可以暂时改善 AD 的症状,但不能改变 AD 潜在的大脑变化及疾病的进程^[14]。

rTMS 是一种新的治疗手段,是指在同一刺激部位连续发放相同强度的脉冲,利用短暂、重复的高强度脉冲磁场作用于大脑特定区域来调节神经活动,可通过电磁感应诱导神经元超极化或去极化^[17]。

2.2 rTMS 对 AD 患者的治疗效果

2.2.1 rTMS 对 AD 患者认知功能的治疗效果

研究表明,轻、中度 AD 患者在 4 周高频 rTMS 结合认知训练治疗后即刻及治疗结束 4 周后患者相关量表评分和认知能力均有显著改善^[18]。此外,研究表明,rTMS 联合认知训练对患者认知能力的改善效果要优于单独的认知训练^[19]。然而,Meta 分析表明,认知训练与高频 rTMS 联合使用并不比单独使用高频 rTMS 效果更好^[20]。Li 的研究不仅表明高频 rTMS 治疗可以改善患者的认知能力,还在治疗前后测量了反映皮质可塑性的运动诱发电位(MEP),证实了 AD 患者的认知改善与皮质可塑性的改善有关^[13]。最近的一项 Meta 分析表明,高频和低频 rTMS 均可改善 AD 患者的认知能力^[21]。

2.2.2 rTMS 对 AD 患者神经精神症状的治疗效果

研究表明,AD 患者经过 rTMS 治疗后,神经精神症状相关量表评分改善^[18]。2020 年一项 Meta 分析包括 10 项研究,其中 7 项研究涉及 AD 患者。分析结果表明,rTMS 能够在治疗后的早期改善 AD 患者的精神行为症状^[22]。

先前的研究共同证实了 rTMS 在治疗 AD 方面的潜力。然而,即使是 rTMS 对 AD 的治疗效果已被多项研究证实;其作用机制尚不完全清楚,制约了该技术在临床中的应用。表 1 为重复经颅磁刺激治疗与阿尔茨海默病的临床研究进展总结。

3 rTMS 与 AD 的基础研究进展

3.1 rTMS 可以减少 A β 沉积

Lin 的研究证明 rTMS 治疗显著减少了内侧前额叶皮质和海马背侧神经元内的 A β 沉积。这一数据表明,rTMS 治疗有效缓解了 5xFAD 小鼠脑内病理的 A β 沉积。进一步探讨 rTMS 减少 A β 沉积的机制发现,rTMS 可提高脑膜淋巴系统的引流效率^[23]。脑引流机制已被提出在大脑清除 A β 中发挥重要作用,而脑膜淋巴管的损伤被认为加重了 A β 在 AD 脑内的积累^[24]。

在 Chen 的研究中,认为 rTMS 减少 A β 沉积的机制可能与 β 连环蛋白信号通路的激活有关。该研究证明了在 A β 1-42 制备的小鼠模型中,GSK-3 β 、p-Tau、p- β -连环蛋白水平上升,这将导致脑内 β -连环蛋白信号通路受到抑制,而在 rTMS 治疗之后,上

述3个指标水平下调,p-GSK-3 β 、Tau、 β -连环蛋白水平上升,证明了rTMS对小鼠 β -连环蛋白信号通路的激活作用^[25]。 $A\beta$ 是由APP在酶的分解下产生的,另一研究检测了 $A\beta$ 及APP在小鼠海马中的表达。结果显示,rTMS治疗显著降低了 $A\beta$ 和APP的表达^[26]。

综上,rTMS治疗可通过提高脑膜淋巴系统清除效率、激活 β -连环蛋白信号通路、降低 $A\beta$ 相关基因表达达到减少 $A\beta$ 沉积的作用,改善AD脑内的神经健康。

3.2 神经炎症激活受抑制

3.2.1 抑制小胶质细胞的激活 IBA-1为反应性小胶质细胞的标记物,一项研究通过检测IBA-1的蛋白水平,以确定海马区域的神经炎症反应。在AD组,海马齿状回(DG)存在大量的 $A\beta$ 沉积,小胶质细胞激活。rTMS治疗后,AD-rTMS组DG区、皮质内 $A\beta$ 沉积和IBA-1荧光强度降低,提示rTMS通过减少 $A\beta$ 斑块沉积抑制小胶质细胞活性^[23]。

3.2.2 直接抑制神经炎症因子表达 小胶质细胞的激活导致促炎细胞因子的释放,如TNF- α 和IL-6,从而导致神经元损伤。因此,研究人员进一步检测TNF- α 和IL-6在海马和皮质中的表达。实验结果表明,rTMS治疗降低了IL-6和TNF- α 等促炎细胞因子的水平。也就是说,rTMS抑制了促炎细胞因子的释放,改善了脑环境,为缓解AD的病理症状提供了良好的基础^[27]。

3.2.3 调节PI3K/Akt/NF- κ B信号通路 TNF- α 等促炎细胞因子可与细胞膜上的受体结合,激活一系列细胞内级联反应,如PI3K/Akt信号通路,该通路在调节核因子- κ B(nuclear factor-kappa B,NF- κ B)向核转移中发挥重要作用。随后,NF- κ B与DNA结合诱导产生促炎细胞因子,进而诱导神经元发生神经炎症。研究发现,rTMS可以影响AD小鼠的PI3K/Akt/NF- κ B信号通路,从而降低TNF- α 的释放,抑制神经炎症反应,减轻AD病理^[27]。

总的来讲,rTMS治疗可从细胞、细胞因子、信号通路水平,共同调节神经炎症水平。

3.3 rTMS可以调节突触可塑性 2021年的一项临床研究表明在6周rTMS治疗之后,发现AD患者的认知改善可能与皮质可塑性的变化有关^[13]。rTMS治疗之后突触可塑性的变化可能与以下几个方面有关。

3.3.1 促进脑内神经递质的释放 Jin的研究

在给予AD小鼠高频rTMS治疗之后,神经递质检测结果显示,rTMS可使AD小鼠脑内多巴胺浓度增加,随后进行了体外实验,发现在体外条件下 $A\beta$ 42培养的小鼠海马细胞经高频rTMS处理后,多巴胺水平升高。因此认为,rTMS可能会影响多巴胺能通路,随着多巴胺的释放增加而触发多巴胺能通路的激活^[28]。

3.3.2 促进神经营养因子的分泌 神经营养因子的水平是表征神经系统健康的一个指标,是学习、记忆和认知功能的关键因素。在rTMS前后检测两种经典的神经营养因子-脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor,BDNF)和神经生长因子(nerve growth factor,NGF)在脑组织中的水平,发现rTMS可以提升BDNF或BDNF和NGF的水平^[25,26]。进一步研究发现,在rTMS治疗之后的AD小鼠中,BDNF相关信号下游通路TrkB水平显著升高,提示BDNF参与了rTMS对AD小鼠的治疗^[26]。

3.3.3 促进突触相关蛋白的分泌 突触可塑性相关蛋白(PSD95)在海马学习记忆功能中起重要作用。2021年的一项研究表明,与对照组相比,AD小鼠脑内凋亡神经元的比例增加,然而,对于rTMS处理的小鼠,凋亡细胞的比例明显受到抑制,证明了rTMS对AD小鼠脑组织的保护作用。为了探索其可能的机制,研究者检测了miR567-NEUROD2-PSD95轴的变化,发现AD模型的建立诱导了miR-567的表达,导致NEUROD2和PSD95表达被抑制,而rTMS处理抑制了miR-567的表达,上调了NEUROD2和PSD95的表达。NEUROD2和PSD95对大脑海马区的发育非常重要。因此认为,miR-567/NEUROD2/PSD95轴的变化可能提供了rTMS抗AD作用的初步解释^[29]。

上述研究表明,rTMS可以通过促进脑内神经递质的释放、促进神经营养因子及突触相关蛋白的分泌调节突触可塑性,进而起到改善认知功能的作用。

3.4 调节神经网络振荡 γ 振荡在记忆等认知功能方面发挥着重要作用。在AD动物模型和AD患者中都观察到异常的 γ 振荡^[30]。2018年的一项研究,对SD大鼠双侧海马背侧齿状回注射 $A\beta$ 1-42制备AD动物模型,之后对大鼠进行rTMS治疗,研究发现rTMS改善了 $A\beta$ 大鼠的行为表现,增强了 γ 振荡,表明rTMS可以对抗 $A\beta$ 诱导的工作记忆以及 γ 振荡功能障碍,对工作记忆有潜在的改

善作用^[31]。另一项研究,也验证了上述结论。此外,还提到了 θ 振荡的变化。 θ 振荡可以在各种认知任务中观察到, θ 振荡可能与工作记忆和认知控制等有关^[32]。该研究发现在5xFAD小鼠的海马穿通通路(PP)和齿状回(DG)区域的 θ 、 γ 振荡明显减弱。而在rTMS治疗之后,海马穿通通路(PP)和齿

状回(DG)区域 θ 波段功率显著增加,在DG区域 γ 振荡在rTMS治疗后明显增强^[33]。这些结果表明rTMS可能改善了A β 诱导的 γ 振荡功能障碍,从而对工作记忆产生潜在的益处。

上述实验涉及的动物模型及rTMS治疗参数(见表2)。

表1 重复经颅磁刺激治疗与阿尔茨海默病的临床研究进展总结

文献	治疗方案	实验结论	补充结论
Zhang,2019 ^[18]	10 Hz 重复经颅磁刺激治疗刺激左背外侧前额叶皮质(DLPFC),然后刺激左外侧颞叶(LTL),每天20 min,共4周	与对照组相比,重复经颅磁刺激治疗组的认知功能和行为在第1次治疗和治疗4周后显著改善,神经精神症状相关量表评分改善	左背外侧前额叶皮质中N-乙酰天冬氨酸/肌酸比值的变化与阿尔茨海默病评估量表(ADAS cog)认知量表的变化呈负相关
Bagattini,2020 ^[19]	20 Hz 重复经颅磁刺激治疗刺激左背外侧前额叶皮质(DLPFC),每周5次,共4周	重复经颅磁刺激治疗结合认知训练对联想记忆、视觉空间推理的改善优于单纯的认知训练治疗,且该治疗效果在治疗结束后8周仍然存在	受损程度越低、受教育程度越高的患者获益越大
Li,2021 ^[13]	背外侧前额叶皮质(DLPFC) 20 Hz 重复经颅磁刺激治疗,每周5 d,共6周	重复经颅磁刺激治疗6周后,认知能力略有改善	皮质可塑性的改善与观察到的认知变化相关

表2 rTMS治疗AD的基础研究动物模型及相关参数

文献	动物模型	实验参数
Lin,2021 ^[23]	5xFAD	20 Hz,连续14 d
Chen,2019 ^[25]	A β 1-42 制备的小鼠模型	1 Hz 或 10 Hz rTMS 治疗持续 14 d
Chen,2020 ^[26]	APP/PS1 小鼠	5 Hz rTMS 治疗 14 d
Li,2021 ^[27]	5xFAD	20 Hz 14 d
Jin,2021 ^[28]	A β 42 诱导的小鼠模型	1 Hz 或 20 Hz rTMS 治疗持续 14 d
Pang,2021 ^[29]	东莨菪碱诱导小鼠认知障碍模型	1 Hz 或 10 Hz rTMS 治疗

综上,AD可能的发病机制主要与A β 异常沉积、Tau蛋白过度磷酸化、神经炎症等病理变化有关。rTMS关于AD的基础研究证明其可以通过多种机制达到改善AD病理变化的效果。在临床研究中,rTMS已被证实可以改善AD患者的认知功能、精神行为症状等临床表现。目前关于AD的病理机制,rTMS治疗AD的机制仍不确切,未来需要更大样本的多中心、随机对照研究来探索rTMS治疗AD的关键作用机制,并进一步寻找rTMS最优刺激模式和参数,为治疗AD患者、改善AD患者生活质量提供更大的帮助。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。
作者贡献声明:林亚可、孙婷婷、黄亚楠负责撰

写论文、文献收集;潘永惠负责拟定写作思路、指导撰写论文并最后定稿。

[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] Kumar A, Sidhu J, Goyal A, et al. Alzheimer Disease [M]. Treasure Island (FL): StatPearls, 2022.
[3] Stoiljkovic M, Horvath TL, Hajós M. Therapy for Alzheimer's disease: Missing targets and functional markers [J]. Ageing Res Rev, 2021, 68(7): 101318.
[4] Goedert M. Alzheimer's and Parkinson diseases; The prion concept in relation to assembled A β , tau, and α -synuclein [J]. Science, 2015, 349(6248): 1255555.
[5] Eftekharzadeh B, Daigle JG, Kapinos LE, et al. Tau protein disrupts nucleocytoplasmic transport in Alzheimer's disease [J]. Neuron,

- 2018,99(5):925-940.
- [6] Braak H, Del Tredici K. The preclinical phase of the pathological process underlying sporadic Alzheimer's disease[J]. *Brain*,2015,138(10):2814-2833.
- [7] Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, et al. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics[J]. *Int J Nanomedicine*,2019,14(7):5541-5554.
- [8] Hampel H, Caraci F, Cuello AC, et al. A path toward precision medicine for neuroinflammatory mechanisms in Alzheimer's disease[J]. *Frontiers in Immunology*,2020,11(3):456.
- [9] DeTure MA, Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease[J]. *Molecular Neurodegeneration*,2019,14(1):1-18.
- [10] Heneka MT, Carson MJ, Khoury JE, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease[J]. *The Lancet Neurology*,2015,14(4):388-405.
- [11] 邓洁,李仲铭,张航铭,等. 神经可塑性与认知功能关系研究进展[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*,2019,28(5):462-466.
- [12] 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(4):204-216.
- [13] 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 Stimulation*,2021,14(3):503-510.
- [14] 2022 Alzheimer's disease facts and figures[J]. *Alzheimers Dement*,2022,18(4):700-789.
- [15] 唐毅. 阿尔茨海默病中国负担及非药物治疗[C]. 2019 全国老年痴呆与认知障碍相关疾病学术大会论文摘要,2019:5-6.
- [16] Bhatt J, Comas Herrera A, Amico F, et al. The World Alzheimer Report 2019: Attitudes to dementia[C]. London: Alzheimer's Disease International,2019:1-166.
- [17] Mahoney JJ, Hanlon CA, Marshalek PJ, et al. Transcranial magnetic stimulation, deep brain stimulation, and other forms of neuromodulation for substance use disorders: review of modalities and implications for treatment[J]. *J Neurologic Sci*,2020,418(11):117149.
- [18] 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]. *J Neural Transmis*,2019,126(8):1081-1094.
- [19] Bagattini C, Zanni M, Barocco F, et al. Enhancing cognitive training effects in Alzheimer's disease: rTMS as an add-on treatment[J]. *Brain Stimulat*,2020,13(6):1655-1664.
- [20] Chu CS, Li CT, Brunoni AR, 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 Psychiatr*,2021,92(2):195-203.
- [21] Chou Y, That VT, 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(2):1-10.
- [22] Wang X, Mao Z, Yu X. The role of noninvasive brain stimulation for behavioral and psychological symptoms of dementia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neurologic Sci*,2020,41(5):1063-1074.
- [23] 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 Neuropathologica Communications*,2021,9(1):1-18.
- [24] Da Mesquita S, Fu Z, Kipnis J. The meningeal lymphatic system: a new player in neurophysiology[J]. *Neuron*,2018,100(2):375-388.
- [25] Chen X, Chen S, Liang W, et al. Administration of repetitive transcranial magnetic stimulation attenuates A β 1-42-induced Alzheimer's disease in mice by activating β -catenin signaling[J]. *Bio Med Res Int*,2019,2019(3):1431760.
- [26] Chen X, Dong GY, Wang LX. High-frequency transcranial magnetic stimulation protects APP/PS1 mice against Alzheimer's disease progress by reducing APOE and enhancing autophagy[J]. *Brain Behavior*,2020,10(8):e01740.
- [27] Li K, Wang X, Jiang Y, et al. Early intervention attenuates synaptic plasticity impairment and neuroinflammation in 5xFAD mice[J]. *J Psychiatric Res*,2021,136(4):204-216.
- [28] Choung JS, Kim JM, Ko MH, et al. Therapeutic efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in an animal model of Alzheimer's disease[J]. *Sci Rep*,2021,11(1):1-12.
- [29] Pang Y, Shi M. Repetitive Transcranial magnetic stimulation improves mild cognitive impairment associated with Alzheimer's disease in mice by modulating the miR-567/NEUROD2/PSD95 axis[J]. *Neuropsychiatric Dis Treatment*,2021,17:2151-2161.
- [30] Traikapi A, Konstantinou N. Gamma oscillations in Alzheimer's disease and their potential therapeutic role[J]. *Front Systems Neurosci*,2021,15(12):782399.
- [31] Bai W, Liu T, Dou M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation reverses A β 1-42-induced dysfunction in gamma oscillation during working memory[J]. *Curr Alzheimer Res*,2018,15(6):570-577.
- [32] Herweg NA, Solomon EA, Kahana MJ. Theta oscillations in human memory[J]. *Trends Cog Sci*,2020,24(3):208-227.
- [33] Wang S, Li K, Zhao S, et al. Early-stage dysfunction of hippocampal theta and gamma oscillations and its modulation of neural network in a transgenic 5xFAD mouse model[J]. *Neurobiol Aging*,2020,94(10):121-129.

引证本文:林亚可,孙婷婷,黄亚楠,等. 阿尔茨海默病重复经颅磁刺激治疗的研究进展[J]. *中馈与神经疾病杂志*,2023,40(7):601-605.