



神经调控技术在阿尔茨海默病认知障碍研究中的应用*

张安琪^{1)**} 王玲^{1,2,3)**} 王宁²⁾ 杨佳佳^{1,2,3)} 郑晨光^{1,2,3)***} 明东^{1,2,3)}

(¹⁾ 天津大学医学工程与转化医学研究院, 天津 300072; (²⁾ 天津大学精密仪器与光电子工程学院, 天津 300072;

(³⁾ 天津市脑科学与神经工程重点实验室, 天津 300072)

摘要 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是发生于老年和老年前期的中枢神经系统退行性疾病, 其临床主要表现为进行性认知障碍。目前针对 AD 尚无有效的治疗方法, 药物治疗只能延缓其病情进展, 治疗效果有限, 且常伴随副作用。近些年, 神经调控作为一种可以靶向刺激调节目标脑区活动的方法受到广泛关注, 逐渐被应用于 AD 的治疗和研究, 包括无创的经颅磁刺激、电刺激以及有创的脑深部电刺激、光遗传刺激等。本文从作用效果、作用机制、刺激脑区、刺激参数等方面对这四种典型的神经调控方法在 AD 的应用研究现状进行综述, 为今后神经调控应用于临床治疗 AD 提供新思路。

关键词 阿尔茨海默病, 认知障碍, 神经调控, 重复经颅磁刺激, 经颅直流电刺激, 脑深部电刺激, 光遗传学

中图分类号 Q42

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0631

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种进行性神经退行性疾病, 是老年人中最常见的痴呆类型。AD 的发病率和致死率正在迅速增加, 2018 年全球痴呆症患者率约为 5 000 万人, 预计到 2050 年将增加两倍^[1], 且 AD 和其他形式的痴呆症现已跻身全球十大死因之列^[2]。最新的研究表明, 中国有 1 507 万 60 岁及以上的痴呆症患者, 其中 AD 患者有 983 万人^[3]。AD 的病理特征为大脑皮层萎缩并伴有 β 淀粉样蛋白 ($A\beta$) 沉积和神经纤维缠结, 大量记忆性神经元数目减少以及老年斑的形成。AD 患者的主要临床特征为进行性认知障碍, 认知障碍是指一个人在记忆、学习新事物、集中注意力或做出影响日常生活的决定方面存在困难。AD 早期主要的认知障碍表现为记忆力下降, 随着疾病进展逐渐出现更严重的记忆障碍、执行功能衰退、视觉空间感知障碍等, 严重影响患者的生活质量^[4]。现今, AD 的药物治疗存在一些不良的效果且疗效有限^[4-5], 目前依然没有出现能够从根本上减缓或逆转 AD 病理进程的药物^[6], 寻找有效治疗 AD 的新方法已成当务之急。

神经调控作为一种非药物治疗方法为改善 AD 认知障碍提供了新的研究方向, 神经调控是通过电、磁、光等刺激来调节神经系统功能, 从而达到

治疗疾病的目的^[7]。利用不同的刺激手段和作用参数, 神经调控可以调节神经元及其周围神经网络的活动, 因此, 神经调控技术既是研究神经环路、解析脑功能的重要工具, 又可以是治疗神经系统疾病的有效手段。经颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS) 和经颅直流电刺激 (transcranial direct current stimulation, tDCS) 作为常用的无创调控手段, 具有操作简单、安全等优势, 越来越多地应用于临床治疗。有许多研究表明, TMS 和 tDCS 在神经退行性疾病中有积极作用, 有望改善患者的记忆和认知过程^[8-9]。此外, 脑深部电刺激 (deep brain stimulation, DBS) 和光遗传学技术是侵入性神经调控方法, 可实现目标脑区或特异细胞类型的精准调控, 目前多应用于神经环路和病理机制的研究^[10]。近年来, 这些神经调控技术已逐渐应用于 AD 的治疗和机制研究, 本文

* 国家自然科学基金 (T2322021, 82271218, 82202797, 82371886), 天津市自然科学基金 (20JCZDJC00540) 和中国博士后科学基金 (2022M712365) 资助项目。

** 并列第一作者。

*** 通讯联系人。

Tel: 13602046924, E-mail: cgzheng@tju.edu.cn

收稿日期: 2022-12-31, 接受日期: 2023-04-18

从作用机制、目标脑区、刺激参数对上述几种神经调控技术在改善AD认知障碍研究现状和发展前景进行综述,为今后神经调控应用于治疗AD患者提供新思路。

1 基于无创神经调控技术的临床研究现状

1.1 基于重复经颅磁刺激 (rTMS) 的临床研究现状

TMS是基于法拉第电磁感应原理,通过刺激线圈产生脉冲磁场并穿透颅骨到达皮质,继而调控皮质兴奋性,从而发挥作用的神经调控技术^[11]。根据TMS刺激脉冲的模式不同,主要分为单脉冲、成对脉冲、重复脉冲等,其中目前最常用的是重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)。rTMS是指在一段时间内以相同强度向目标脑区传送多个脉冲序列^[12]。目前, rTMS已经被批准用于治疗重度抑郁症和强迫症,且广泛应用于包括中风、偏头痛、痴呆等神经系统类疾病^[13]。

近年来,许多临床研究表明, rTMS是治疗AD认知功能障碍的有效方法,但其对AD患者的治疗效果受到刺激靶区、刺激频率、刺激维持时间等参数的影响(表1)。Meta分析结果表明,大多数rTMS参数设置都显著提高了AD患者整体认知功能^[14-15]。对于刺激靶区, rTMS常用的是与AD早期工作记忆和特定执行功能衰退有关的背外侧前额叶皮质 (dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC),刺激其可以改善AD患者记忆和认知功能^[16-17]。此

外,海马脑区是与记忆功能相关的重要脑区之一,虽然TMS不能直接刺激位于深层的海马体,但有研究发现以与海马区功能连接程度最高的左侧顶叶皮质作为治疗靶点可以改善AD患者认知功能,尤其是记忆能力^[18-19]。除了单一位点刺激,还有研究进行了rTMS多位点刺激,但结果不尽相同。有研究将刺激左侧DLPFC与刺激六个脑区进行比较发现两种方案在改善认知功能等方面无差异^[20],但有分析结果显示多靶点刺激比单靶点治疗效果好^[21-22]。对于刺激频率,为了保证安全性, rTMS刺激方案一般分为高频和低频。高频 (> 5 Hz)会增加皮层兴奋性,低频 (< 1 Hz)会抑制皮质兴奋性,基于两种不同刺激方案都有研究显示rTMS可以改善AD患者认知能力^[23-24], Meta分析结果显示其治疗效果高频优于低频^[22, 25-27]。对于刺激时间,有分析结果显示长期rTMS (超过5次)比短期rTMS (少于3次)对AD患者认知功能的改善有更好的作用^[21],超过10次比少于10次的效果更好^[22],进一步有研究显示5~30次rTMS的效果可以持续4~12周^[16]。

除了rTMS本身的刺激参数,患者的自身情况和是否结合认知训练也会影响治疗效果。有Meta分析表示受教育程度较高以及轻中度AD患者分别比受教育程度较低和严重痴呆症患者更有可能从rTMS中受益^[22]。此外,有临床研究结果显示, rTMS同时进行认知训练可以改善AD患者认知障碍^[28-30],且Meta分析也表示rTMS同时进行认知训练比仅使用rTMS效果更好^[22]。

Table 1 The summary of clinical studies on rTMS improving cognitive impairment in AD patients

表1 关于rTMS改善AD患者认知功能障碍的临床研究总结

实验对象	刺激靶点	刺激频率	结论	文献
20名AD患者	左侧DLPFC	10 Hz	改善AD患者的情感冷漠、认知和日常生活功能的某些方面	[17]
19名AD患者	左侧顶叶皮质	20 Hz	改善AD患者与左侧顶区和海马体之间的网络连接相关的基于熟悉的认知	[18]
69名AD患者	左侧顶叶皮质	10 Hz	改善AD患者的认知功能,尤其是记忆功能	[19]
19名AD患者	左侧DLPFC和6个不同脑区 (Broca区、Wernicke区、双侧DLPFC、双侧顶叶躯体感觉联合皮层)	5 Hz	AD患者治疗3周后同样都能改善认知功能、行为和功能,并且效果能够维持4周以上	[20]
研究1: 24名AD患者; 研究2: 14名AD患者	左侧和右侧DLPFC	1 Hz	改善AD患者的再记忆功能	[23]
23名AD患者	左侧DLPFC	10 Hz	在改善AD患者认知功能的同时,调节脑电功能的连通性	[24]
30名AD患者	顶叶及后部	20 Hz	改善了AD患者的认知功能、记忆和语言水平,尤其是在AD的轻度阶段	[28]

续表1

实验对象	刺激靶点	刺激频率	结论	文献
34名AD患者	Broca区; Wernicke区; 左、右DLPFC; 左、右顶下小叶 (每次3个脑区)	10 Hz	rTMS和认知训练相结合显著改善AD患者的认知状态, 其机制可能是TMS诱导的皮质可塑性	[29]
131名AD患者	Broca区; Wernicke区; 左、右DLPFC; 左、右顶下小叶 (每次3个脑区)	10 Hz	对AD患者进行了6周的TMS治疗和认知训练, [30]干预结束后有85%的受试者客观认知表现显著改善	

AD: 阿尔茨海默病; rTMS: 重复经颅磁刺激; DLPFC: 背外侧前额叶皮质。

综上所述, rTMS有助于改善AD患者的认知障碍, 临床常用DLPFC为靶点, 研究结果表明, 进行长期高频刺激效果更好, 还可以与认知训练结合进行治疗。但由于rTMS治疗AD的临床研究数量较少, 存在个体差异性, 对于目前得到的结果需要进一步验证, 且临床试验中rTMS治疗AD尚无统一的方案。未来需要继续探究rTMS刺激部位、刺激频率对其改善AD认知功能疗效的影响, 以及探究针对每个患者量身定制rTMS治疗方案的可能性。

1.2 基于tDCS的临床研究现状

tDCS是通过在头皮上释放微弱的电流 (1~2 mA), 引起细胞跨膜电位的超极化或去极化, 从而调节大脑皮质兴奋性的神经调控技术^[12]。tDCS相比rTMS空间分辨率低, 但其价格更便宜, 携带方便, 操作相对容易, 可以在患者家中使用^[8]。目前研究表明, tDCS已被应用于许多神经退行性疾病和精神障碍疾病的治疗中^[31-32]。

近年来, 一些临床研究发现tDCS能改善AD患者的记忆和认知功能 (表2), 但tDCS对AD患者的治疗效果受多种参数影响, 包括刺激极性、刺激次数和刺激部位等^[33-36]。对于刺激极性, tDCS诱导的效应以极性特异性方式调节。根据极性不同, 可将tDCS分为阳极经颅直流电刺激 (anodal transcranial direct current stimulation, atDCS) 和阴

极经颅直流电刺激 (cathodal transcranial direct current stimulation, ctDCS)。atDCS使神经元发生去极化反应, 增加皮层兴奋性; ctDCS使神经元发生超极化反应, 降低皮层兴奋性, 此效应与细胞膜静息电位变化有关^[37]。一项Meta分析结果显示, 与假刺激组相比, atDCS刺激组AD患者简易精神状态检查量表评分有显著改善, 而ctDCS刺激组没有^[38]; 但另一项Meta分析结果表示与假刺激相比, atDCS刺激组AD评估量表评分没有显著差异, 可能是研究数量较少导致的^[39]。对于刺激次数, 有Meta分析指出, 相比于重复多次的tDCS治疗, 单次对AD患者的认知功能改善更显著^[40]。对于刺激部位, 不同的研究聚焦于不同的脑区。Meta分析表明, 相比于刺激左侧DLPFC, 刺激颞叶皮质能更显著的改善AD患者的认知功能^[40], 双颞叶tDCS刺激组较双额叶tDCS刺激组和假刺激组患者工作记忆任务准确度显著提高^[41]。

与rTMS相同, tDCS也可以结合认知训练对AD患者认知障碍进行改善。有结果显示, tDCS联合工作记忆训练组和联合对照认知训练组的患者延迟回忆与逻辑记忆能力明显提高^[42], 且对多个脑区进行atDCS刺激并联合认知训练发现, 相比假手术组, 刺激组改善了AD患者整体认知功能^[43]。除此之外, 有Meta分析显示学历高的患者认知功能改善更明显^[40]。

Table 2 The summary of clinical studies on tDCS improving cognitive impairment in AD patients

表2 关于tDCS改善AD患者认知功能障碍的临床研究总结

实验对象	刺激靶点	刺激参数	结论	文献
研究1: 26名AD患者; 研究2: 18名AD患者	左额颞叶皮层	研究1: atDCS/sham, 2 mA, 20 min, 10 d; 研究2: atDCS/sham, 2 mA, 20 min, 10 d/月, 8个月	atDCS干预在短期和长期都能有效地延缓AD在特定神经生理域和神经生理活动上的进展	[36]
17名AD患者	双侧DLPFC、双侧颞叶皮层	atDCS/sham, 2 mA, 20 min	双颞叶tDCS刺激组较双额叶tDCS刺激组和假刺激组患者工作记忆任务准确度显著提高	[41]

续表2				
实验对象	刺激靶点	刺激参数	结论	文献
201名AD患者	左侧LTC	atDCS-WMT/sham atDCS-WMT/atDCS-CCT, 2 mA, 20 min, 12次	3组患者的认知功能均有提高, 联合干预组的延迟回忆与逻辑记忆能力明显提高	[42]
36名AD患者	Broca区、Wernicke区、双侧DLPFC、双侧顶叶躯体感觉联合皮层 (每次3个脑区)	atDCS+CS/sham+CS, 2 mA, 30 min, 12次	atDCS联合认知训练组患者整体认知功能得到改善, 脑电活动改变, 认知能力的变化与脑电测量大脑活动的变化有关	[43]

AD: 阿尔茨海默病; tDCS: 经颅直流电刺激; DLPFC: 背外侧前额叶皮质; atDCS: 阳极经颅直流电刺激; CS: 认知刺激; WMT: 工作记忆训练; CCT: 对照认知训练; LTC: 外侧颞皮质。

综上所述, tDCS可增强AD患者的认知功能, 对AD的治疗具有巨大的潜力。现今的研究结果显示使用单次atDCS刺激颞叶皮质更能显著的改善AD患者的认知功能, 与认知训练的结合和针对患者情况的不同治疗方案也许会成为提高疗效的新方向, 但目前利用tDCS治疗AD的研究患者样本数量较少, 数据的异质性较高, 最佳刺激模式还有待设计并通过样本量更大的研究进行检验。

1.3 rTMS和tDCS的比较及面临的挑战

基于rTMS和tDCS的非侵入式神经调控方法作为一种安全、新型的治疗技术已经广泛应用于许多疾病的治疗。对于治疗AD患者, rTMS和tDCS都可以改善其认知障碍^[44], 最近的一些Meta分析对这两种治疗方式改善AD认知的疗效进行了分析。其中一项分析表示, rTMS更显著地改善了AD患者的整体认知功能和神经精神症状^[45]。轻度认知障碍是AD的前痴呆阶段, 每年约有22%的轻度认知障碍患者发展成AD^[46]。有研究表明, 这两种神经调控方法对AD患者的治疗效果可能比轻度认知障碍患者更好, 且高频rTMS在改善整体认知方面比atDCS更有效^[9]。另外一项研究对使用TMS和tDCS来缓解AD和轻度认知障碍患者认知障碍的研究的刺激参数和方法进行了偏倚风险评估, 发现在TMS参数范围内划定的范围似乎是有效的, 但对tDCS的有效性提出了质疑^[47]。最新的一项Meta分析结果也表明, rTMS是治疗AD患者一般认知功能的有效方法, 而tDCS对AD患者的认知功能无明显治疗作用^[48]。

尽管上述研究显示, rTMS和tDCS对AD患者认知障碍具有一定的改善作用, 但这种新型的治疗方法还面临许多挑战。比如, 目前没有明确证据支持这些方法可以改变AD的生理病理基础从而阻止病理进程, 且非侵入式的脑刺激存在很多局限性, 例如刺激精度低、效应大小不一, 考虑到AD患者

依从性较差的问题, 使用非侵入刺激的方式患者可能很难积极地参与相应的康复治疗^[8]。除此之外, 虽然大部分研究的刺激靶区为DLPFC, 但AD中哪个脑区为最佳靶点, 尚未达成共识^[12], 且刺激参数不统一, 因此临床中没有完善的治疗共识供参考。现今已报道的研究中, 患者样本小、数据异质性较高, 未来需要更大样本的多中心、双盲、随机对照研究来探索神经调控疗法的最优刺激组合模式和参数, 探索无创神经调控的关键作用机制, 为更加有效地应用于临床治疗AD提供帮助。

2 基于有创神经调控技术的研究现状

2.1 基于DBS的研究现状

DBS是通过立体定向技术将刺激电极植入脑内靶点, 通过脉冲发生器发出电脉冲给予靶区的神经活动电刺激从而改善患者的症状^[49]。在过去的10年间, DBS的应用在AD动物模型和临床患者中均显示出一定的积极作用^[50], 且在DBS应用于AD临床治疗中的决策分析模型表明, DBS比标准治疗更有效和更具成本效益^[51]。但与其他电刺激技术相比, DBS是一种具有多种风险的侵入性技术, 包括大手术中出血、感染或其他副作用, 而且DBS治疗AD尚处探索阶段。然而, 作为一种比非侵入方法具有更高时间和空间分辨率的神经调控技术, DBS的应用从脑功能网络层面在明确改善AD认知功能最佳刺激靶区和相关作用机制方面揭示了一系列重要发现。

为了确定DBS的最佳刺激靶点, 许多研究利用AD模型鼠来探究其治疗效果(表3)。DBS可以被用于调节与认知有关的特定神经环路^[10], 包括与记忆和认知相关的胆碱能神经元系统和Papez环路。许多研究表明, 记忆神经环路损伤会导致AD等痴呆症^[52], 目前对DBS的动物研究主要以胆碱能神经元系统中的Meynert基底核(nucleus basalis

of Meynert, NBM) 和 Papez 环路中穹窿、内嗅皮层为靶点进行实验。NBM 发出广泛的胆碱能神经投射到大脑新皮层和海马, 参与认知和记忆功能^[53]。以 NBM 为刺激靶点, 发现 NBM-DBS 可以改善 AD 大鼠的记忆力^[54], 减少了海马和皮层神经元的凋亡^[55]。经典的 Papez 环路主要由内嗅皮层、海马、丘脑前核、乳头体、扣带回及其连接构成, 与情景记忆和空间记忆有关系, 其中穹窿是连

接海马和乳头体等区域的重要解剖结构。以穹窿为靶点对 AD 模型鼠进行长期 DBS 治疗后, 大鼠脑皮层和海马中的 A β 斑块沉积显著减少^[56]。以内嗅皮层为靶点对 AD 模型鼠进行 DBS 发现小鼠海马区和皮质中的 tau 的磷酸化减少、tau 寡聚体的积累减少^[57-58]、A β 斑块沉积减少^[59]。综上, 啮齿类动物 AD 模型在 DBS 后, 其认知行为、神经活动、病理特征得到有效缓解。

Table 3 The summary of research on DBS improving cognitive impairment in AD model rats or mice

表3 关于DBS改善AD模型鼠认知功能障碍的研究总结

研究对象	刺激靶点	结论	文献
模拟AD胆碱能神经支配的记忆障碍大鼠模型	NBM	调节GABA和谷氨酸系统的变化并改善AD大鼠模型的记忆力	[54]
APP/PS1小鼠	NBM	AD小鼠海马区 and 大脑皮层中的可溶性A β_{40} 和A β_{42} 表达显著下降, 乙酰胆碱增加, 激活神经营养因子释放, 减少海马和皮层神经元的凋亡	[55]
TgF344大鼠	穹窿	AD大鼠脑皮层和海马中的A β 斑块沉积减少, 星形胶质细胞和小胶质细胞活化以及神经元的丢失减少	[56]
3×Tg小鼠	内嗅皮层	AD小鼠的tau磷酸化和tau寡聚体积累减少, 突触蛋白表达增加并通过溶酶体降解促进tau自噬	[57]
3×Tg小鼠	内嗅皮层	AD小鼠皮层和海马中 β 淀粉样斑块显著减少, tau蛋白和磷酸化tau蛋白的含量减少, DG中的神经发生增加	[58]
TgCRND8小鼠	内嗅皮层	AD小鼠海马区和皮质中的A β 斑块显著减少	[59]

AD: 阿尔茨海默病; DBS: 脑深部电刺激; NBM: Meynert基底核; GABA: γ 氨基丁酸; DG: 齿状回。

与动物实验类似, 目前对 AD 患者的临床 DBS 治疗靶点主要集中于 NBM 和穹窿。有研究发现, NBM-DBS 对 AD 患者的感觉记忆具有积极影响^[60]。慢性的穹窿 DBS 可以稳定或减缓一些 AD 患者的记忆衰退^[50], 可以改善严重 AD 患者的认知表现、精神状态和社会表现^[61], 而且有研究发现电刺激穹窿和胼胝体下区会使 48%AD 患者产生记忆闪回^[62]。

综上, 作用于实验动物和临床患者的 DBS 都显示出一定的改善效应, 且对认知功能相关环路的刺激结果为明确 AD 认知障碍在脑功能网络层面的治疗靶点提供了新思路。但大部分研究, 尤其是临床研究均以小样本量进行, 且大多对海马脑区直接施加电刺激的研究并未显现出优势, 反而会引起记忆功能的中性或负性影响^[63]。因此, DBS 对 AD 治疗效果及其作用机制尚不明确, 如何选择治疗的最优靶点和电刺激参数也是有待进一步探究的关键问题。

2.2 基于光遗传学的研究现状

虽然 DBS 可以直接作用于神经组织, 但细胞特异性低, 而将遗传学与光学相结合的光遗传技术

可以直接作用于神经元。光遗传学使用遗传学手段, 常以病毒工具或者转基因动物为载体, 将光敏感基因载入到特定神经细胞中, 在细胞上形成光敏蛋白, 光敏蛋白能够被不同波长的光刺激激活, 引起神经元的兴奋或抑制, 从而精确地控制特定神经元及神经环路的活动^[64]。光遗传学具有高时间特异性、高空间特异性以及高细胞类型特异性的特点。近年来, 许多研究通过光遗传学激活不同的神经元, 在个体行为方面缓解学习和记忆功能, 从神经网络和神经元层面改善 AD 模型病理性特征并揭示 AD 的发病机制 (表4)。

神经细胞以突触的形式互联, 形成神经细胞网络, 神经元群体以特定的节律同步放电, 来实现特定的认知功能。近年的研究表明, 利用光遗传刺激不同靶点可以从神经网络层面改善 AD 认知障碍。突触功能障碍会造成学习记忆障碍, AD 模型动物参与空间记忆编码和提取的海马 CA3 区中突触受损, Yang 等^[65]利用光遗传刺激 CA3 锥体神经元可以显著恢复 APP/PS1 小鼠 (AD 转基因模型) 受损的短期空间记忆, 并且增强了突触的密度、强度和突触的可塑性。突触通过神经递质传递信息, 神经

递质是由神经元产生并分泌的化学物质,通过突触间隙扩散引起下游神经元的兴奋或抑制,AD状态下兴奋性和抑制性神经递质的平衡受损。有研究显示光遗传激活谷氨酸能神经元和GABA能神经元可以改善AD鼠认知和记忆功能^[66-68]。神经节律是神经元群体间有节律的同步性电活动,与认知等高级脑功能有关。参与记忆和认知最重要的脑区之一的海马体中,神经节律主要包括theta节律(4~12 Hz)、gamma节律(25~100 Hz)等^[69],且小清蛋白(parvalbumin, PV)细胞在协调海马theta和gamma节律起着至关重要的作用^[70]。Etter等^[71]用40 Hz对内侧隔核PV神经元进行光遗传学刺激可恢复AD模型小鼠海马的慢gamma节律幅度和相位-幅度耦合,并改善小鼠的空间记忆能力。然而,与调节海马PV神经元不同,光遗传激活基底前脑PV神经元后观察到淀粉样蛋白的浓度增加^[72]。

除了从神经网络层面改善AD认知障碍,一些研究结果显示可以利用光遗传直接刺激与记忆相关的印迹细胞,即从神经元层面影响AD记忆功能。Semon^[73]于二十世纪初期提出了描述记忆本质的印迹细胞,指出“印迹(engram)”是记忆的载体,由学习引起的持久性物理或化学变化,印迹细胞则是构成印迹的关键部分。利用光遗传学技术,研究人员发现印迹细胞倾向于重复性活动以同步、协调的方式进行工作,不同群体的印迹细胞组成不同类型的同步性活动以呈现记忆^[74]。当经历一件事情时,相关印迹细胞被激活,经过记忆巩固过程

后印迹细胞被事件相关的线索再次激活,从而实现记忆提取^[75]。近年来,关于AD印迹细胞的研究揭示了早期AD记忆障碍是由于记忆提取损伤^[76]。Roy等^[77]和Perusini等^[78]的研究在情景恐惧实验范式下,通过光遗传病毒标记了恐惧记忆相关的印迹细胞,光激活这些印迹细胞能够诱导记忆提取,使早期AD小鼠产生与对照组小鼠相同程度的恐惧记忆行为。他们的研究都证明,早期AD模型中负责编码原始记忆的印迹细胞在记忆提取时没有被正确地重新激活。此外,Roy等^[77]的研究还发现,早期AD小鼠的海马齿状回(dentate gyrus, DG)印迹细胞树突棘密度低。然而,光遗传诱导DG印迹细胞长时程增强后,不仅可以恢复DG印迹细胞的树突棘密度,还可以恢复自然提取线索引起的记忆提取能力。以上利用光遗传学方法,以AD印迹细胞为靶点的研究帮助我们重新审视已知的AD病理机制,为AD病理下记忆形成和提取过程的研究提供了全新的视角。

综上所述,光遗传学在神经科学研究中尤其是在AD治疗和探究其机制方面有广泛的用途。相比传统电刺激和药物等方式,光遗传学特异性更强、灵敏性更好、更精准,可以帮助研究人员从神经网络和神经元层面深入阐释AD的发病机制,明确AD的损伤脑区,有助于为实现无创调控的高效作用提供有效靶点,开发出更具针对性的有效治疗措施。

Table 4 The summary of studies on optogenetics improving cognitive impairment in AD model mice
表4 关于光遗传改善AD模型鼠认知功能障碍的研究总结

研究对象	刺激靶点	结论	文献
APP/PS1小鼠	CA3锥体神经元	AD鼠受损的短期空间记忆恢复,增强突触的密度和可塑性,激活星形胶质细胞	[65]
注射Aβ小鼠	DG谷氨酸能神经元	AD小鼠工作记忆和短期记忆改善	[67]
APP/PS1小鼠	CA1 GABA能神经元	诱导AD小鼠自噬,减轻神经炎症和Aβ片段水平,改善其记忆功能	[68]
J20-AD小鼠	内侧隔核PV神经元	AD鼠的海马慢gamma节律幅度和相位-幅度耦合恢复,小鼠的空间记忆能力改善	[71]
5×FAD小鼠	基底前脑PV神经元	AD鼠额叶皮质区域的Aβ ₁₋₄₂ 增加,内侧前额叶皮层和中隔核中的淀粉样蛋白斑块增加	[72]
APP/PS1小鼠	DG印迹细胞	AD鼠恢复恐惧记忆,且光遗传诱导DG印迹细胞长时程增强后,可以恢复DG印迹细胞的树突棘密度和自然提取线索引起的记忆提取能力	[77]
APP/PS1小鼠	DG印迹细胞	AD鼠恢复恐惧记忆,且在记忆形成阶段与提取阶段表达基因共定位减少,说明早期AD模型鼠中编码记忆的印迹细胞在记忆提取时没有正确地重新激活	[78]

AD: 阿尔茨海默病; DG: 齿状回; GABA: γ-氨基丁酸; PV: 小清蛋白。

3 总结与展望

AD是现今威胁全球健康的重大问题之一,迄今为止,大量分子靶向药理学临床试验的失败促使

研究者的目光转向非药物治疗手段。神经调控技术作为一种新型的干预策略,为研究者提供了新方向。rTMS和tDCS作为非侵入式神经调控技术,因其安全、无创等特点已经在临床试验中取得了良好

的疗效,但现有研究样本量小、评价指标不统一,最佳刺激参数和作用靶点等刺激策略有待进一步明确。相比非侵入的神经调控方法,侵入式的DBS和光遗传技术能直接作用于神经组织甚至单类型神经元,具有很高的空间和时间分辨率,对多刺激靶点的研究为AD认知功能障碍的治疗方法和作用机制研究提供了新思路。未来的研究除了增加患者和动物研究的样本之外,可以聚焦于利用DBS和光遗传学的精准调控特点,深入探究AD的发病机制,从而确定AD治疗的最佳靶点,并以此为基础进行侵入或非侵入式的治疗。综上,神经调控对AD机制和治疗的研究及其在临床的应用还有很多挑战,但其拥有良好的应用前景,随着相关研究的深入和技术的发展,神经调控技术有望成为治疗AD的有效手段。

致谢 感谢SciDraw.io提供大脑和神经元图片。

参 考 文 献

- [1] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, *et al.* Alzheimer's disease. *Lancet*, 2021, **397**(10284): 1577-1590
- [2] WHO. World Health Statistics Overview 2019: Monitoring Health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva: WHO, 2019: 1-120
- [3] Ren R, Qi J, Lin S, *et al.* The China Alzheimer report 2022. *Gen Psychiatr*, 2022, **35**(1): e100751
- [4] Alzheimer's Association. 2021 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*, 2021, **17**(3): 327-406
- [5] Tatulian S A. Challenges and hopes for Alzheimer's disease. *Drug Discov Today*, 2022, **27**(4): 1027-1043
- [6] Cummings J, Lee G, Zhong K, *et al.* Alzheimer's disease drug development pipeline: 2021. *Alzheimers Dement (N Y)*, 2021, **7**(1): e12179
- [7] Krames E S, Peckham P H, Rezai A R, *et al.* What is neuromodulation. *Neuromodulation*. Cambridge: Academic Press, 2009: 3-8
- [8] Sanches C, Stengel C, Godard J, *et al.* Past, present, and future of non-invasive brain Stimulation approaches to treat cognitive impairment in neurodegenerative diseases: time for a comprehensive critical review. *Front Aging Neurosci*, 2020, **12**: 578339
- [9] Chu C S, Li C T, Brunoni A R, *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 Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2021, **92**(2): 195-203
- [10] Lozano A M, Lipsman N. Probing and regulating dysfunctional circuits using deep brain stimulation. *Neuron*, 2013, **77**(3): 406-424
- [11] Barker A T. An introduction to the basic principles of magnetic nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol*, 1991, **8**(1): 26-37
- [12] Chang C H, Lane H Y, Lin C H. Brain stimulation in Alzheimer's disease. *Front Psychiatry*, 2018, **9**: 201
- [13] Iglesias A H. Transcranial magnetic stimulation as treatment in multiple neurologic conditions. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2020, **20**(1): 1
- [14] Xie Y, Li Y, Nie L, *et al.* Cognitive enhancement of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Cell Dev Biol*, 2021, **9**: 734046
- [15] Wei Z, Fu J, Liang H, *et al.* The therapeutic efficacy of transcranial magnetic stimulation in managing Alzheimer's disease: a systemic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci*, 2022, **14**: 980998
- [16] Chou Y H, Ton That V, Sundman M. A systematic review and meta-analysis of rTMS effects on cognitive enhancement in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2020, **86**: 1-10
- [17] Padala P R, Boozer E M, Lensing S Y, *et al.* Neuromodulation for apathy in Alzheimer's disease: a double-blind, randomized, sham-controlled pilot study. *J Alzheimers Dis*, 2020, **77**(4): 1483-1493
- [18] Velioglu H A, Hanoglu L, Bayraktaroglu Z, *et al.* Left lateral parietal rTMS improves cognition and modulates resting brain connectivity in patients with Alzheimer's disease: possible role of BDNF and oxidative stress. *Neurobiol Learn Mem*, 2021, **180**: 107410
- [19] Jia Y, Xu L, Yang K, *et al.* Precision repetitive transcranial magnetic stimulation over the left parietal cortex improves memory in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, sham-controlled study. *Front Aging Neurosci*, 2021, **13**: 693611
- [20] Alcalá-Lozano R, Morelos-Santana E, Cortes-Sotres J F, *et al.* Similar clinical improvement and maintenance after rTMS at 5 Hz using a simple vs. complex protocol in Alzheimer's disease. *Brain Stimul*, 2018, **11**(3): 625-627
- [21] Lin Y, Jiang W J, Shan P Y, *et al.* The role of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*, 2019, **398**: 184-191
- [22] Wang X, Mao Z, Ling Z, *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation for cognitive impairment in Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol*, 2020, **267**(3): 791-801
- [23] Turriziani P, Smirni D, Mangano G R, *et al.* Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex enhances recognition memory in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2019, **72**(2): 613-622
- [24] Guo Y, Dang G, Hordacre B, *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex modulates electroencephalographic functional connectivity in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*, 2021, **13**: 679585

- [25] Liao X, Li G, Wang A, *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation as an alternative therapy for cognitive impairment in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *J Alzheimers Dis*, 2015, **48**(2): 463-472
- [26] Hsu W Y, Ku Y, Zanto T P, *et al.* Effects of noninvasive brain stimulation on cognitive function in healthy aging and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurobiol Aging*, 2015, **36**(8): 2348-2359
- [27] Cheng C P W, Wong C S M, Lee K K, *et al.* Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on improvement of cognition in elderly patients with cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2018, **33**(1): e1-e13
- [28] Zhao J, Li Z, Cong Y, *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation improves cognitive function of Alzheimer's disease patients. *Oncotarget*, 2017, **8**(20): 33864-33871
- [29] Brem A K, Di Iorio R, Fried P J, *et al.* Corticomotor plasticity predicts clinical efficacy of combined neuromodulation and cognitive training in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*, 2020, **12**: 200
- [30] 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. *Alzheimers Dement*, 2020, **16**(4): 641-650
- [31] Pellicciari M C, Miniussi C. Transcranial direct current stimulation in neurodegenerative disorders. *JECT*, 2018, **34**(3): 193-202
- [32] Fregni F, El-Hagrassy M M, Pacheco-Barrios K, *et al.* Evidence-based guidelines and secondary meta-analysis for the use of transcranial direct current stimulation in neurological and psychiatric disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2021, **24**(4): 256-313
- [33] Cammisuli D M, Cignoni F, Ceravolo R, *et al.* Transcranial direct current stimulation (tDCS) as a useful rehabilitation strategy to improve cognition in patients with Alzheimer's disease and Parkinson's disease: an updated systematic review of randomized controlled trials. *Front Neurol*, 2021, **12**: 798191
- [34] Majdi A, Van Boeckholdt L, Sadigh-Eteghad S, *et al.* A systematic review and meta-analysis of transcranial direct-current stimulation effects on cognitive function in patients with Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*, 2022, **27**(4): 2000-2009
- [35] Chen J, Wang Z, Chen Q, *et al.* Transcranial direct current stimulation enhances cognitive function in patients with mild cognitive impairment and early/mid Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Brain Sci*, 2022, **12**(5): 562
- [36] Gangemi A, Colombo B, Fabio R A. Effects of short- and long-term neurostimulation (tDCS) on Alzheimer's disease patients: two randomized studies. *Aging Clin Exp Res*, 2021, **33**(2): 383-390
- [37] Nitsche M A, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*, 2000, **527**(Pt 3): 633-639
- [38] Saxena V, Pal A. Role of transcranial direct current stimulation in the management of Alzheimer's disease: a meta-analysis of effects, adherence and adverse effects. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2021, **19**(4): 589-599
- [39] Inagawa T, Narita Z, Sugawara N, *et al.* A meta-analysis of the effect of multisession transcranial direct current stimulation on cognition in dementia and mild cognitive impairment. *Clin EEG Neurosci*, 2019, **50**(4): 273-282
- [40] Cai M, Guo Z, Xing G, *et al.* Transcranial direct current stimulation improves cognitive function in mild to moderate Alzheimer disease: a meta-analysis. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2019, **33**(2): 170-178
- [41] Liu C S, Herrmann N, Gallagher D, *et al.* A pilot study comparing effects of bifrontal versus bitemporal transcranial direct current stimulation in mild cognitive impairment and mild Alzheimer disease. *JECT*, 2020, **36**(3): 211-215
- [42] Lu H, Chan S S M, Chan W C, *et al.* Randomized controlled trial of TDCS on cognition in 201 seniors with mild neurocognitive disorder. *Ann Clin Transl Neurol*, 2019, **6**(10): 1938-1948
- [43] Andrade S M, Machado D, Silva-Sauere L D, *et al.* Effects of multisite anodal transcranial direct current stimulation combined with cognitive stimulation in patients with Alzheimer's disease and its neurophysiological correlates: a double-blind randomized clinical trial. *Neurophysiol Clin*, 2022, **52**(2): 117-127
- [44] Šimko P, Anna Kent J, Rektorova I. Is non-invasive brain stimulation effective for cognitive enhancement in Alzheimer's disease? An updated meta-analysis. *Clin Neurophysiol*, 2022, **144**: 23-40
- [45] Teselink J, Bawa K K, Koo G K, *et al.* Efficacy of non-invasive brain stimulation on global cognition and neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a meta-analysis and systematic review. *Ageing Res Rev*, 2021, **72**: 101499
- [46] Davis M, T O C, Johnson S, *et al.* Estimating Alzheimer's disease progression rates from normal cognition through mild cognitive impairment and stages of dementia. *Curr Alzheimer Res*, 2018, **15**(8): 777-788
- [47] Holczer A, Nemeth V L, Vekony T, *et al.* Non-invasive brain stimulation in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment-a state-of-the-art review on methodological characteristics and stimulation parameters. *Front Hum Neurosci*, 2020, **14**: 179
- [48] Gu L, Xu H, Qian F. Effects of non-invasive brain stimulation on Alzheimer's disease. *J Prev Alzheimers Dis*, 2022, **9**(3): 410-424
- [49] Okun M S. Deep-brain stimulation--entering the era of human neural-network modulation. *N Engl J Med*, 2014, **371**(15): 1369-1373
- [50] Luo Y, Sun Y, Tian X, *et al.* Deep brain stimulation for Alzheimer's disease: stimulation parameters and potential mechanisms of action. *Front Aging Neurosci*, 2021, **13**: 619543
- [51] Mirsaedi-Farahani K, Halpern C H, Baltuch G H, *et al.* Deep brain stimulation for Alzheimer disease: a decision and cost-effectiveness analysis. *J Neurol*, 2015, **262**(5): 1191-1197
- [52] Lv Q, Du A, Wei W, *et al.* Deep brain stimulation: a potential treatment for dementia in Alzheimer's disease (AD) and

- Parkinson's disease dementia (PDD). *Front Neurosci*, 2018, **12**: 360
- [53] Chen Y S, Shu K, Kang H C. Deep brain stimulation in Alzheimer's disease: targeting the nucleus basalis of meynert. *J Alzheimers Dis*, 2021, **80**(1): 53-70
- [54] Lee J E, Jeong D U, Lee J, *et al.* The effect of nucleus basalis magnocellularis deep brain stimulation on memory function in a rat model of dementia. *BMC Neurol*, 2016, **16**: 6
- [55] Huang C, Chu H, Ma Y, *et al.* The neuroprotective effect of deep brain stimulation at nucleus basalis of meynert in transgenic mice with Alzheimer's disease. *Brain Stimul*, 2019, **12**(1): 161-174
- [56] Leplus A, Lauritzen I, Melon C, *et al.* Chronic fornix deep brain stimulation in a transgenic Alzheimer's rat model reduces amyloid burden, inflammation, and neuronal loss. *Brain Struct Funct*, 2019, **224**(1): 363-372
- [57] Akwa Y, Gondard E, Mann A, *et al.* Synaptic activity protects against AD and FTD-like pathology *via* autophagic-lysosomal degradation. *Mol Psychiatry*, 2018, **23**(6): 1530-1540
- [58] Mann A, Gondard E, Tampellini D, *et al.* Chronic deep brain stimulation in an Alzheimer's disease mouse model enhances memory and reduces pathological hallmarks. *Brain Stimul*, 2018, **11**(2): 435-444
- [59] Xia F, Yiu A, Stone S S D, *et al.* Entorhinal cortical deep brain stimulation rescues memory deficits in both young and old mice genetically engineered to model Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology*, 2017, **42**(13): 2493-2503
- [60] Durschmid S, Reichert C, Kuhn J, *et al.* Deep brain stimulation of the nucleus basalis of meynert attenuates early EEG components associated with defective sensory gating in patients with Alzheimer disease - a two-case study. *Eur J Neurosci*, 2020, **51**(5): 1201-1209
- [61] Mao Z Q, Wang X, Xu X, *et al.* Partial improvement in performance of patients with severe Alzheimer's disease at an early stage of fornix deep brain stimulation. *Neural Regen Res*, 2018, **13**(12): 2164-2172
- [62] Deeb W, Salvato B, Almeida L, *et al.* Fornix-region deep brain stimulation-induced memory flashbacks in Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2019, **381**(8): 783-785
- [63] Mankin E A, Fried I. Modulation of human memory by deep brain stimulation of the entorhinal-hippocampal circuitry. *Neuron*, 2020, **106**(2): 218-235
- [64] Barnett S C, Perry B A L, Dalrymple-Alford J C, *et al.* Optogenetic stimulation: understanding memory and treating deficits. *Hippocampus*, 2018, **28**(7): 457-470
- [65] Yang Q, Song D, Xie Z, *et al.* Optogenetic stimulation of CA3 pyramidal neurons restores synaptic deficits to improve spatial short-term memory in APP/PS1 mice. *Prog Neurobiol*, 2022, **209**: 102209
- [66] Robinson J, Manseau F, Ducharme G, *et al.* Optogenetic activation of septal glutamatergic neurons drive hippocampal theta rhythms. *J Neurosci*, 2016, **36**(10): 3016-3023
- [67] Wang K W, Ye X L, Huang T, *et al.* Optogenetics-induced activation of glutamate receptors improves memory function in mice with Alzheimer's disease. *Neural Regen Res*, 2019, **14**(12): 2147-2155
- [68] Zhang Z, Jing Y, Ma Y, *et al.* Driving GABAergic neurons optogenetically improves learning, reduces amyloid load and enhances autophagy in a mouse model of Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, **525**(4): 928-935
- [69] Mirzayi P, Shobeiri P, Kalantari A, *et al.* Optogenetics: implications for Alzheimer's disease research and therapy. *Mol Brain*, 2022, **15**(1): 20
- [70] Mondragón-Rodríguez S, Gu N, Manseau F, *et al.* Alzheimer's transgenic model is characterized by very early brain network alterations and β -CTF fragment accumulation: reversal by β -secretase inhibition. *Front Cell Neurosci*, 2018, **12**: 121
- [71] Etter G, Van Der Veldt S, Manseau F, *et al.* Optogenetic gamma stimulation rescues memory impairments in an Alzheimer's disease mouse model. *Nat Commun*, 2019, **10**(1): 5322
- [72] Wilson C A, Fouda S, Sakata S. Effects of optogenetic stimulation of basal forebrain parvalbumin neurons on Alzheimer's disease pathology. *Sci Rep*, 2020, **10**(1): 15456
- [73] Semon R W. *The Mneme*. London: G. Allen & Unwin Limited, 1921: 12-25
- [74] Ghandour K, Ohkawa N, Fung C C A, *et al.* Orchestrated ensemble activities constitute a hippocampal memory engram. *Nat Commun*, 2019, **10**(1): 2637
- [75] Josselyn S A, Tonegawa S. Memory engrams: recalling the past and imagining the future. *Science*, 2020, **367**(6473): eaaw4325
- [76] Bostancikioğlu M. An update on memory formation and retrieval: an engram-centric approach. *Alzheimers Dement*, 2020, **16**(6): 926-937
- [77] Roy D S, Arons A, Mitchell T I, *et al.* Memory retrieval by activating engram cells in mouse models of early Alzheimer's disease. *Nature*, 2016, **531**(7595): 508-512
- [78] Perusini J N, Cajigas S A, Cohensedgh O, *et al.* Optogenetic stimulation of dentate gyrus engrams restores memory in Alzheimer's disease mice. *Hippocampus*, 2017, **27**(10): 1110-1122

The Application of Neuromodulation Technology in Cognitive Impairment of Alzheimer's Disease*

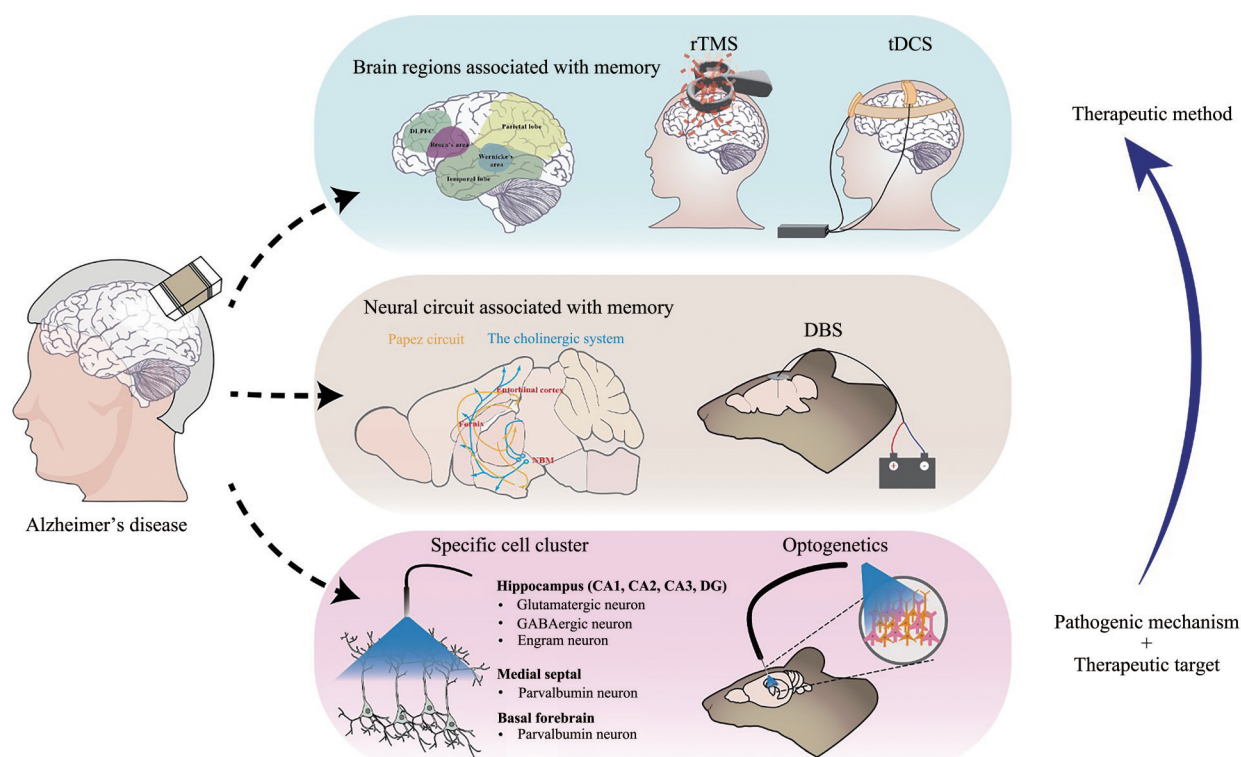
ZHANG An-Qi^{1)**}, WANG Ling^{1,2,3)**}, WANG Ning²⁾, YANG Jia-Jia^{1,2,3)},
ZHENG Chen-Guang^{1,2,3)***}, MING Dong^{1,2,3)}

⁽¹⁾Academy of Medical Engineering and Translational Medicine, Tianjin University, Tianjin 300072, China;

⁽²⁾School of Precision Instruments & Opto-electronics Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China;

⁽³⁾Tianjin Key Laboratory of Brain Science and Neural Engineering, Tianjin 300072, China)

Graphical abstract



Abstract Alzheimer's disease (AD) is a degenerative disorder of the central nervous system in the elderly and the pre-aging period, whose main clinical manifestation is progressive cognitive impairment. Till now, no treatment for AD has been found effective and the drugs can only delay the progression of the disease with limited

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (T2322021, 82271218, 82202797, 82371886), the Natural Science Foundation of Tianjin Municipality Foundation (20JCZDJC00540), and the China Post-doctoral Science Foundation (2022M712365).

** These authors contributed equally to this work.

*** Corresponding author.

Tel: 86-13602046924, E-mail: cgzheng@tju.edu.cn

Received: December 31, 2022 Accepted: April 18, 2023

efficacy, and often accompanied by side effects. In recent years, neuromodulation, as a method of targeting stimulation to regulate the activity of target brain regions, has gained much attention. It has been widely used in the treatment and research of AD. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) modulate cortical neuronal activity and excitability by changing neuronal membrane potential. Clinical studies have shown that these two non-invasive methods can improve cognitive impairment in AD patients to a certain extent. However, due to the low spatial accuracy and various effect sizes, the optimal stimulation target area, parameters and modes of these two methods have not been unified yet. Deep brain stimulation (DBS) can improve cognitive function in AD patients by regulating cognition-related neural circuits and optogenetics stimulation precisely regulates the activity of specific neurons and neural circuits through genetic and optical means. The research results of cognitive function related circuits and specific neurons by the two innovative methods provide a theoretical basis for identifying the injury mechanism of AD cognitive impairment and the therapeutic targets at the level of brain functional network. This paper reviews the application and research status of the above mentioned four typical neuromodulation methods from the aspects of effect, mechanism, stimulation of brain area and stimulation parameters, so as to provide new ideas for the application of neuromodulation in clinical treatment of AD in the future.

Key words Alzheimer's disease, cognitive impairment, neuromodulation, repetitive transcranial magnetic stimulation, transcranial direct current stimulation, deep brain stimulation, optogenetics

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0631