



化学和物理干预治疗阿尔茨海默病的机制*

潘召韬^{1,2)} 马宇涛²⁾ 肖彪²⁾ 林苏扬²⁾ 高君妍²⁾ 单江晖²⁾ 储超扬²⁾沈巍¹⁾ 谢凯^{1)**} 李丽萍^{1,2)**}

(1) 宁波大学医学院附属医院康复科, 宁波 315211; 2) 宁波大学医学院生理与药理学科, 宁波 315211)

摘要 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种常见的以进行性认知障碍和记忆减退为主要特征的中枢神经退行性疾病, 发病人数多, 波及范围广, 已成为老年医学中最严峻的问题之一。临床上 AD 的药物治疗效果有限, 且存在一定的局限性与副作用。目前, 物理干预 AD 的治疗方法正逐渐受到人们的关注和重视, 研究表明, 物理干预如嗅觉干预、光疗法、脑电刺激、声光刺激、温度干预等能通过提高神经发生、神经保护、调控神经元兴奋性和可塑性、提高脑血流量、改善代谢、减少 A β 沉积和 Tau 蛋白过度磷酸化等, 从而改善 AD 症状与认知功能。本文综述了不同物理干预对 AD 的作用机制以及疗效, 为物理干预用于实施预防和延缓 AD 提供理论基础。

关键词 阿尔茨海默病, 嗅觉干预, 光疗法, 脑电刺激, 声光刺激, 温度干预

中图分类号 R74

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0425

根据世界卫生组织的定义, 痴呆症是一种慢性或进行性综合征, 通常是认知功能出现严重衰退超过正常衰老的过程, 它影响记忆、思考、定向、理解、计算、学习、语言和判断能力。认知能力损伤通常伴有情感控制能力、社会行为和动机衰退, 或晚于上述几种状况出现。目前全世界有 5 000 万人患有痴呆症, 随着人口老龄化, 预计到 2050 年将增加两倍多, 而阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是痴呆的主要类型, 占有痴呆病例的 50%~75%, 主要发病人群是 60 岁以上老年人, 而 65 岁后老年人发病率每 5 年大约翻一番^[1]。AD 患者在临床上表现为记忆力下降、认知障碍、语言障碍、学习能力下降等特点。AD 的主要病理特征是 β 淀粉样蛋白 (amyloid β , A β) 寡聚体在细胞外沉积形成的老年斑和 Tau 蛋白被过度磷酸化并在细胞内积累形成的神经原纤维缠结^[2]。根据既往研究, AD 的发病机制主要包括突触丢失^[3]、胆碱能神经元损伤^[4]、A β 积累和 Tau 蛋白磷酸化^[5]、神经血管和前庭丢失等假说^[6]。目前临床上针对 AD 的药物治疗选择非常有限, 而且药物干

预仅暂时性缓解病症, 不能逆转 AD 的病理, 并且对老年人有很大的副作用^[7]。因此, 近年来非药物的物理干预用于缓解和改善 AD 的研究越来越受到重视。本文就嗅觉干预、光疗法、声光刺激、脑电刺激、温度干预 5 个方面进行综述, 为物理干预作为预防和延缓 AD 提供新的思路。

1 嗅觉干预

嗅觉系统是通往大脑的主要感官通道之一。研究表明, AD 患者的嗅觉功能在早期阶段就发生恶

* 国家自然科学基金 (82001155), 浙江省自然科学基金 (LY23H090004), 浙江省省属高校基本科研业务费专项资金 (SJLY2023008), 浙江省医药卫生科技计划 (2022KY1144), 浙江省中医药科技计划 (2023ZL162), 宁波大学教研项目 (JYX-MXZD2021029), 浙江省大学生科技创新活动计划 (新苗人才计划) (2022R405A045), 宁波大学“大学生科技创新计划” (2022SRIP1901, 2022SRIP1912) 和宁波大学王宽诚幸福基金资助。

** 通讯联系人。

李丽萍 Tel: 0574-87609594, E-mail: liliping@nbu.edu.cn

谢凯 Tel: 0574-87035543, E-mail: xiekai88@126.com

收稿日期: 2022-09-05, 接受日期: 2022-11-22

化,嗅觉功能异常是最可能预示AD发生的早期预警标记^[8]。嗅觉功能恶化可能与病理性A β 和高度磷酸化Tau蛋白在嗅觉上皮(olfactory epithelium, OE)和内嗅皮层(entorhinal cortex, EC)等区域积累有关^[9]。嗅觉系统存在神经发生,鼻嗅觉受体神经元可终生再生,OE存在嗅觉感受器表达、神经发生和神经退化,嗅球(olfactory bulb, OB)也存在突触发生和神经发生^[10]。鼻和OB中的嗅觉神经元可能为研究神经退行性疾病的发病机制提供了一个窗口。因此,针对嗅觉系统的康复治疗也可能成为防治AD的有效手段之一。

在嗅觉刺激中,气味信号转导发生在嗅纤毛中,它始于气味分子与嗅觉感受器的结合,引发了由腺苷酸环化酶III(adenylate cyclase III, AC3)产生的第二信使cAMP介导的一系列分子事件^[11]。气味诱导的纤毛cAMP增加,产生了一个由Na⁺和Ca²⁺携带的转导电流,正电荷电流通过环状核苷酸门控通道进入细胞内,随后负电荷Cl⁻通过由Ca²⁺激活的氯离子通道流出细胞外,最终细胞内因去极化产生动作电位,兴奋传递到OB,使OB神经元兴奋性增强,这种增强是由钙依赖性电导的降低而导致^[10]。同时,OE中包含的微绒毛支持细胞在其中也发挥了一系列作用,它们产生了神经营养和神经调节分子(如内源性大麻素、胰岛素和ATP),从而参与神经保护和神经发生^[12]。一项研究将36只Sprague-Dawley大鼠随机分为训练组、伪训练组和空白对照组,在四臂径向迷宫中训练组的大鼠必须在每次同时呈现的两种气味(分别代表正面和负面提示)之间进行选择,只有选择了代表正面提示的气味后,才能获得水奖励,进行嗅觉辨别训练(20次/d),持续3d,每天持续到10次试验后,训练组的大鼠至少有80%选择了代表正面提示的气味,结果表明大部分训练组的大鼠学会了对本次气味的辨别。研究还发现,嗅觉辨别训练诱导了内源性神经营养因子尤其是脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的产生,并激活额叶皮层神经营养因子的信号转导^[13]。同样的,另一项研究也选用Sprague-Dawley大鼠进行了与上述相同的实验,结果表明嗅觉辨别训练诱导

大鼠嗅觉梨状皮质锥体神经元兴奋性增加和突触传递增加,后超极化和成对脉冲减少,增强了大鼠的学习和记忆能力^[14]。嗅觉辨别训练也会导致大鼠梨状皮质锥体神经元顶端树突棘密度增加^[15]。其次,一项研究以C57BL/6J小鼠为研究对象进行了嗅觉辨别学习训练,小鼠随机分为训练组、伪训练组和空白对照组,每组6只,每天接触一对气味剂,试验200次/d,持续14d,训练组在选中代表奖励的气味后给予水奖励,伪训练组则随机给予水奖励,空白对照组仅暴露在净化空气中,结果发现嗅觉辨别学习训练能提高脑部成熟新生颗粒细胞(granule cells, GCs)的树突棘密度,利用光遗传标记显示嗅觉训练加强了嗅觉皮层(olfactory cortex, OC)到海马区新生GCs之间的突触连接,增强了兴奋性信号的输入^[16]。另一项研究将注射A β_{1-42} 寡聚体造模的急性AD大鼠暴露在黑松精油蒸汽中,15 min/d,持续21d,发现黑松精油的刺激可降低A β 对大脑的毒性作用和氧化应激。用径向臂迷宫和Y迷宫进行行为测试后发现黑松精油刺激减轻了A β 诱导的记忆障碍,表明芳香精油疗法在治疗AD上具有神经保护和促智作用^[17]。此外,临床试验研究数据表明熟悉或特定的气味可唤起过往的记忆,使AD患者表现出更快的记忆诱导、更短的记忆检索时间、更好的心理时间旅行和更具体的情感体验,提示气味可以作为AD患者唤起记忆的线索^[18]。芳香疗法对AD患者睡眠障碍有积极作用,还能通过抑制乙酰胆碱酯酶的作用和降低海马区氧化损伤,从而改善记忆障碍^[19]。以非侵入性方式在皮肤表面放置6种潜在的刺激电极,通过产生小的电子脉冲进入大脑嗅觉神经元区域,刺激嗅觉神经元兴奋,可以缓解并阻止AD患者症状的进一步恶化,表明嗅觉区域非侵入性电刺激疗法也是治疗AD策略之一^[20]。

综上,通过对嗅觉的气味辨别训练或对嗅觉区域进行非侵入性电刺激,均可以诱导并增强嗅觉神经元的兴奋性,从而改善AD的症状(图1)。因此,对嗅觉系统的干预也成为研究治疗AD症状的重要干预策略之一。

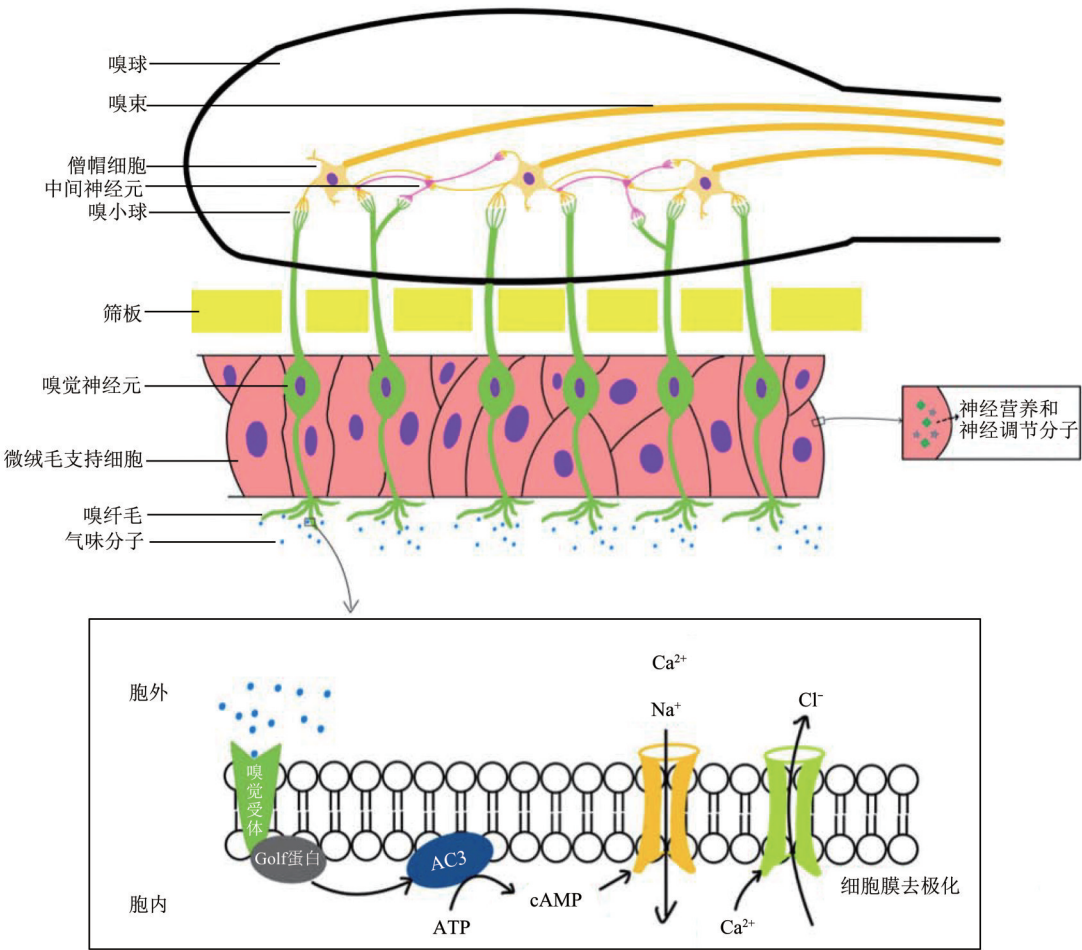


Fig. 1 The mechanism of olfactory intervention in the treatment of Alzheimer's disease
图1 嗅觉干预治疗阿尔茨海默病的作用机制

2 光疗法

2.1 光生物调节

光生物调节 (photobiomodulation, PBM) 主要指利用低能量的光照射组织细胞, 使组织细胞中线粒体的光受体吸收红色光至近红外光 (620~1 100 nm) 光子, 从而产生有益的作用^[21]。细胞色素 c 氧化酶 (cytochrome c oxidase, CCO) 是 PBM 发挥作用的基本分子, CCO 是线粒体呼吸电子传递链的第 4 个酶复合物, 发挥催化氧气还原为水的作用, 意味着 CCO 和所有需氧细胞中代谢能量的产生密切相关, 且 CCO 具有两个血红素 (a 和 a₃) 和两个铜中心 (CuA 和 CuB), 具有红色光 (620~680 nm) 和红外光 (760~825 nm) 的光谱吸

收峰^[22]。此外, 作为细胞内主要的光感受器, CCO 对光的吸收并不局限于波长 620~680 nm 和 760~825 nm, 对更长的近红外光如波长 1 064 nm、1 068 nm 和 1 072 nm 也具有吸收峰。而近红外光对患神经认知障碍的大脑产生有益的作用^[21]。

脑血流量障碍、神经血管功能障碍和脑氧合降低已被认为是 AD 的一个重要特征^[23]。在 PBM 的应用中, CCO 吸收光子并发生光氧化后, 诱发 CCO 上调, 增加耗氧量和 ATP 产生, 从而改善代谢功能, 并促进一氧化氮释放和线粒体膜电位增加^[24]。同时, 在 CCO 吸收光子并增加线粒体膜的通透性后, 活性氧会短暂增加, 从而激活与神经保护和细胞存活相关的线粒体信号通路^[25]。此外, PBM 治疗促进一氧化氮释放, 导致血管舒张、血

液循环加快和脑血流量增加^[26]。相关研究表明,作为一种非侵入性的脑PBM形式,经颅近红外激光刺激会导致人脑中CCO的光氧化,引起氧化CCO上调,并触发血流动力学改变,诱导人前额的CCO、氧合血红蛋白浓度(oxyhemoglobin, HbO₂)和总血红蛋白浓度(total hemoglobin concentration, HbT)等血流动力学参数显著增加^[27]。PBM通过影响人的脑电生理活动,增强老年人的神经认知功能,从而对抗与衰老或血管疾病相关的认知衰退^[28]。PBM通过激活蛋白激酶B上Ser9残基磷酸化,然后与糖原合酶激酶3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK3 β)的N端位点结合,抑制GSK3 β 活性,从而保护细胞免受损伤和凋亡,发挥神经保护作用^[29]。PBM还通过抑制环加氧酶2(cyclooxygenase 2, COX-2)和调节核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路,发挥抗炎作用^[30]。PBM通过细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)-cAMP反应元件结合蛋白(cyclic AMP response element binding protein, CREB)通路,上调BDNF水平,促进树突结构和突触发生,改善神经元连接和突触传递^[31]。一项动物研究使用年轻(4月龄)和老年(20月龄)雄性Wistar大鼠进行激光二极管(波长为810 nm、功率100 mW)的慢性经颅治疗,随机分为年轻激光组($n=7$)、年轻对照组($n=8$)、老年激光组($n=8$)和老年对照组($n=7$)四组。年轻/老年激光组连续58 d接受经颅近红外激光治疗,每日激光治疗总能量为15 J,照射时间为150 s,通量为535.7 J/cm²,年轻/老年对照组则关闭激光接受安慰剂治疗,结果表明慢性经颅PBM显著增强了年轻大鼠大脑皮层的代谢途径,尤其是兴奋性神经传递和氧化代谢,而且老年大鼠代谢途径可以恢复至年轻大鼠水平^[32]。D-半乳糖(D-galactose, DG)的慢性给药已被用于诱导大脑氧化应激和认知功能障碍,以模拟啮齿类动物的自然衰老^[33]。因此,一项研究将成年雄性BALB/c小鼠随机分为对照组(注射生理盐水, $n=12$)和衰老诱导组(注射500 mg/kg DG, $n=60$),探索经颅低水平激光治疗对DG诱导的小鼠线粒体功能障碍、细胞凋亡和认知障碍的影响。注射DG诱导的衰老小鼠分别给予4 J/cm²或8 J/cm²、2次/d、3 d/周、持续6周的红色光(波长660 nm)和近红外光(波长810 nm)激光治疗(最大输出功率200 mW、功率密度4.75 W/cm²和10 Hz脉冲波),发现4 J/cm²和

8 J/cm²的红色光和近红外光治疗均可改善衰老引起的线粒体功能障碍和细胞凋亡,通过巴恩斯迷宫和What-Where-Which任务进行评估发现8 J/cm²红色光和近红外光治疗显著缩短DG小鼠的潜伏期,而相同波长4 J/cm²对DG小鼠的行为无显著性影响,提示8 J/cm²的红色光和近红外光治疗明显改善DG小鼠空间记忆和情景记忆^[34]。此外,PBM还具有抗炎作用。为了评估低水平激光照射(low-level laser irradiation, LLI)对A β 诱导的大鼠海马神经毒性的治疗作用,对A β 寡聚体诱导的成年雄性Sprague-Dawley大鼠进行LLI治疗,使用808 nm连续波的二极管激光器,大脑皮层组织水平接受剂量为15 J/cm²,海马水平约为5.0 J/cm²,2 min/d,持续5 d,结果显示LLI治疗缓解A β 诱导的线粒体自噬,降低氧化损伤,抑制反应性胶质细胞增生、促炎因子产生和Tau过度磷酸化等神经变性,从而减轻了A β 诱导的行为缺陷^[35]。PBM还可以治疗老年大鼠的空间记忆和神经炎症。年轻(4月龄)和老年(20月龄)雄性Wistar大鼠每天接受激光二极管经颅照射治疗(波长810 nm、功率100 mW),颅部照射5个点(30 s/点,总计15 J能量、时长150 s),持续58 d,结果显示老年PBM组大鼠的空间记忆恢复至年轻对照组大鼠水平,同时PBM降低了老年大鼠单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白介素-5(interleukin-5, IL-5)水平,提示接受PBM治疗明显改善的老年大鼠的空间记忆和神经炎症^[36]。

临床研究发现,PBM对脑血流量(cerebral blood flow, CBF)和CCO有积极的影响^[28, 37-38]。对平均年龄为72岁健康老年妇女(25名)进行经颅发光二极管(large electronic display, LED)治疗(波长627 nm、功率密度70 mW/cm²、能量密度10 J/cm²),额顶区4个点,30 s/点,每周2次,连续4周,结果显示,LED治疗后试验者左侧大脑中动脉收缩期速度增加25%、舒张期速度增加30%、基底动脉收缩期速度增加17%、舒张期速度增加25%,三侧大脑动脉搏动指数和阻力指数下降,提示LED治疗改善了健康老年妇女大脑和基底动脉的血液流量^[37]。另一项对年龄在49~90岁患认知下降风险和主观记忆抱怨参与者(21名)给予经颅红外光刺激(transcranial infrared laser stimulation, TILS)治疗(功率3.4 W、功率密度250 mW/cm²、积能量密度60 J/cm²、照射面积13.6 cm²),

4 min/次, 1次/周, 持续5周, 采用持续注意精神运动警戒任务 (psychomotor vigilance task, PVT)、工作记忆使用延迟匹配样本 (delayed matching-to-sample, DMS) 记忆检索任务测量、脑电图 (electroencephalogram, EEG) 和功能磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 评估 TILS 对认知的影响, 结果显示, TILS 可增加静息状态脑电图的 α 、 β 和 γ 功率, 并促进了前额叶血氧水平依赖性 fMRI 反应, 所有参与者的反应时间、正确试验次数和失误次数都有所改善, 且老年者在 DMS 和 PVT 任务中测出认知改善中的效果比年轻者更明显, 治疗期间没有出现不良反应, 提示非侵入性 TILS 方法可能增强老年人的神经认知功能^[28]。年龄在 18~85 岁健康的成年参与者 (68 名) 接受近红外光谱刺激右前额叶皮层激光治疗 (波长 1 064 nm、功率 3.4 W、功率密度 250 mW/cm²、能量密度 120 J/cm²、面积 13.6 cm²) 8 次, 1 min/次, 结果显示, 治疗组在激光刺激期间线粒体 CCO 显著增加, 刺激后氧合血红蛋白显著增加, 脱氧血红蛋白减少, 激光诱导的代谢和血液动力学效应与年龄呈负相关, 治疗期间没有不良反应, 提示 TILS 增强年轻和年长健康成人的线粒体功能和脑血管脑氧合^[38]。

总之, PBM 可以缓解 A β 诱导的广泛病理, 包括线粒体功能障碍、氧化应激、神经炎症、神经元凋亡和 Tau 磷酸化等。在动物模型中观察到 PBM 具有神经保护、神经调节、增强代谢途径、调节线粒体功能、调节细胞凋亡、增强抗氧化能力、抗炎作用、降低淀粉样蛋白毒性等作用。临床研究发现 PBM 可以改善老年人的电生理活动和注意力、学习记忆等行为功能。动物和临床研究均表明 PBM 对大脑的代谢和血流动力学有很积极的影响。此外, 目前没有记录 PBM 治疗对健康老年人和脑损伤患者的大脑活动产生不利影响。因此, PBM 在治疗衰老引起的认知缺陷具有很好的前景。

2.2 光热疗法

在应用于 AD 的众多治疗方法中, 光热疗法 (photothermal therapy, PTT) 由于其时间和空间可控性而受到越来越多的青睐。应用的光热材料可以增强对 A β 聚集的调控, 从而对 AD 产生治疗效果^[39]。光热材料是通过 PTT 调节 A β 聚集的纳米材料, 吸收光子的能量并将其转化为热量。研究表明长波近红外光 (near infrared right, NIR) 更适合用于治疗深层脑部的 A β ^[40]。由于 A β 的形成高度依

赖于温度, 局部温度的变化会大大影响 A β 的聚集, 因此已经探索了各种光热材料用于 AD 的治疗, 比如金纳米材料^[41]。金纳米材料, 如金纳米颗粒 (Au nanoparticles, AuNPs)、金纳米棒 (Au nanorods, AuNRs) 和金纳米层 (Au nanospheres, AuNSs), 是目前研究最广泛的用于 PTT 的等离子体纳米材料^[41]。利用 AuNPs 与短 A β 肽制备的 A β -AuNPs 偶联物可以沉淀析出 A β 聚集体, 再通过高强度飞秒脉冲激光照射可以快速提高 AuNPs 的温度, 导致其表面周围形成蒸气纳米气泡 (vapor nanobubbles, VNBs), 并在很短的时间之内 VNBs 剧烈坍塌并引起高压冲击波, 从而破坏 A β 聚集体^[42]。而与 AuNPs 相比, 聚乙二醇化的 AuNRs (AuNRs-pegylated, AuNRs-PEG) 不仅显示出较低的细胞毒性, 而且表现出更强的表面离子共振效应^[43]。在 800 nm 飞秒激光的照射下, AuNRs-PEG 表面产生的瞬态机械力可破坏预先形成的 A β 原纤维, 导致 A β 原纤维断裂成只具有较少 β 折叠结构的小片段^[44]。同时, 带负电荷的脂质稳定的 AuNRs 有两个作用: 一方面可以通过阴离子脂质体以静电相互作用选择性地与阳离子 A β 序列结合, 从而抑制 A β 原纤维的形成; 另一方面, 在应用 800 nm 近红外光照射 2 min 后, 可以通过吸收近红外光产生局部热点促进成熟 A β 原纤维的热溶解, 使其分解成更小的碎片^[45]。此外, 具有近红外光吸收特性的 AuNSs 已被用于调节纤维状 A β 的形成以及纤维状 A β 沉积物的解离。在近红外光的照射下, 钌复合物修饰的穿甲素 (Pen) 肽负载 PEG 稳定的 AuNSs (Ru@Pen@PEG-AuNSs) 不仅抑制了 A β 的聚集, 而且有效地破坏了 A β 原纤维, 从而阻止了 A β 诱导的细胞凋亡, 并恢复神经突生长和分支^[46]。此外, 等离子体光热特性的金属纳米材料 (如银三角纳米片、Fe₃O₄ 纳米粒子) 也已被应用于 A β 原纤维的快速溶解。相关研究表明, 在近红外光的照射下, 银三角纳米片可以在 1 h 内降解 A β 原纤维^[47]。通过将氮化碳 (C₃N₄) 纳米点锚定在 Fe₃O₄@介孔二氧化硅纳米球上, 并用苯并噻唑苯胺修饰, 开发了一种具有螯合金属离子和靶向治疗能力的智能纳米系统, 在近红外光的照射下可以诱导 A β 聚集和分解成熟的 A β 原纤维^[48]。

综上所述, 光热材料可以在激光的照射下通过局部温度的快速升高来解离 A β 原纤维或破坏 A β 聚集体, 从而减轻 A β 诱导的神经毒性, 并改善认知障碍。因此, 光诱导产生的局部热量用于靶向分解

A β 聚集体, 是利用光热治疗AD的主要机制。

3 声光刺激

伽马(γ)波是人类大脑中最快的脑电波, 由大量神经元发出同步电脉冲产生, 形成共振频率为25~100 Hz, 其中研究40 Hz对大脑活动的影响最为广泛。有证据显示在海马体中经常出现 γ 节律, γ 波在人类物体表征、视觉特征绑定以及高级认知功能中发挥作用, 提示 γ 波段同步参与各种认知功能的基本过程^[49]。一项研究将轻度至中度AD患者随机分配到积极治疗组($n=14$)和假手术组($n=8$), 积极治疗组接受了40 Hz视觉和听觉刺激, 1 h/d, 为期6个月, 假手术组则暴露于高频(90 Hz以上)刺激, 结果发现, 40 Hz刺激疗法可以恢复皮质 γ 振荡, 并成功地改善轻度至中度AD患者睡眠质量和日常生活活动能力^[50]。

利用侵入性光遗传学手段将光纤植入5×FAD/PV-Cre小鼠视觉皮层, 再给予不同频率光刺激, 1 h/d, 持续7 d, 结果发现, 40 Hz光刺激可以使小胶质细胞由静息态转变为吞噬态, 并降低了视觉皮层中53.22% A β_{1-40} 和44.62% A β_{1-42} , 而以8 Hz或其他随机频率刺激均不能降低A β 水平, 提示光刺激治疗效果与光刺激的频率有一定的关联^[51]。40 Hz光闪烁刺激使小胶质细胞突起长度减少, 胞体直径增加, 免疫染色显示细胞体与A β 共定位的小胶质细胞数量比对照组增加近两倍, 提示40 Hz光刺激诱导的小胶质细胞形态变化可增强其的吞噬活性^[52]。非侵入性40 Hz频率光闪烁刺激AD小鼠, 1 h/d, 持续7 d, 结果显示, 40 Hz光闪烁刺激诱导 γ 振荡, 并减少淀粉样斑块和磷酸化的Tau蛋白, 增强神经保护因子释放, 减少神经元损伤和小胶质细胞诱导的炎症反应; 40 Hz光闪烁刺激Tau模型的P301S小鼠(8月龄)和CK-p25小鼠(6~9月龄), 1 h/d, 分别持续22 d和42 d, 发现改善突触功能、增强神经保护因子、减少神经元的DNA损伤和减缓炎症反应, 提示40 Hz视觉刺激可以改善神经退行性疾病症状^[53]。线粒体ATP敏感型钾离子通道和呼吸链活性损伤会加重AD症状。研究发现40 Hz闪烁光刺激可改善线粒体ATP敏感型钾离子通道结构和功能、线粒体呼吸链酶活性(复合物I和IV)、线粒体膜电位($\Delta\psi_m$)并减少线粒体活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生, 提示光刺激影响线粒体钾离子通道和呼吸链^[54]。40 Hz听觉刺激可诱40 Hz听觉稳态反应(auditory

steady-state response, ASSR)和 γ 振荡, 有助于改善认知功能和语言学习记忆能力^[55]。研究使用5×FAD小鼠进行了1 h/d, 为期7 d的40 Hz听觉刺激, 发现40 Hz听觉刺激可以使小鼠听觉皮层和海马中的淀粉样蛋白(尤其是可溶性和不溶性A β_{1-42})显著减少, 小胶质细胞数量和突起分枝显著增加, 并改善5×FAD小鼠的识别能力和空间记忆能力^[56]。40 Hz听觉刺激显著增加了APP/PS1小鼠听觉皮层和海马CA1区反应性星形胶质细胞的数量, 提高血管直径, 促进大脑听觉皮层、海马区的血液流动以及低密度脂蛋白受体相关蛋白1(low density lipoprotein receptor-related protein 1, LRP1)介导大脑脉管系统转胞吞作用, 从而减少淀粉样蛋白负荷, 提示40 Hz听觉刺激促进淀粉样蛋白的清除^[57]。此外, 在Tau病变、5×FAD和APP/PS1小鼠模型进行40 Hz听觉刺激后发现高度磷酸化的Tau形成的神经缠结显著减少, 表明40 Hz听觉刺激也能一定程度改善Tau蛋白沉积, 并且这种有益效应并非限于某一种AD动物模型^[58-59]。在临床试验中, 对轻中度AD患者进行40 Hz光闪烁刺激, 1 h/d, 2次/d(早、晚各一次), 连续10 d, 发现40 Hz光疗没有降低AD患者的皮质淀粉样蛋白负荷, 提示可能短期(10 d)视觉刺激治疗效果不显著^[60]。另一项研究对轻、中、重度AD患者进行40 Hz听觉刺激干预, 通过圣路易斯大学心理状态(SLUMS)测试、情绪评定量表和行为观察评估发现, 40 Hz听觉刺激治疗对轻至中度AD患者精神症状改善效果最大, 并随着治疗时间延长可使患者的认知能力增强^[61]。

相关研究还探索了40 Hz视觉和听觉的双重组合刺激疗法。发现与单一视觉或听觉刺激相比, 视觉和听觉组合刺激产生的治疗效果更好, 引发更激烈的小胶质细胞反应、清除更多的淀粉样斑块以及更显著认知能力的恢复^[57]。视听觉组合刺激使P301S突变Tau模型小鼠脑皮质层小胶质细胞数量显著增加, 内侧前额叶皮层和新皮层斑块数目和体积均显著减少, 脑萎缩减少, 并改善大脑认知功能^[56]。基于光和声音的伽玛感觉刺激疗法, Cognito Therapeutics公司推出了一款便携的头戴式Cognito设备, AD患者通过该设备接受40 Hz视听觉双重刺激治疗, 1 h/d, 持续6个月, 而安慰剂组的AD患者则接受虚假刺激, 经过两组间的比较分析发现治疗组的AD患者大脑白质(white matter)萎缩速度明显减少。鉴于白质连接大脑广阔区域,

预防或减少大脑白质萎缩可能会减少AD的进展。此外,阿尔茨海默病神经影像研究所(Alzheimer's Disease Neuroimaging Institute, ADNI)数据库收集了200名AD患者和400名被诊断为轻度认知障碍患者的定期脑部扫描影像,将接受Cognito设备治疗的数据与ADNI数据库的数据进行了比较分析,发现接受为期6个月Cognito设备治疗的AD患者白质体积增加(0.38 ± 0.82)%,而ADNI数据库同周期的AD患者白质体积减少(2.45 ± 0.40)% ($P < 0.004$),提示为期6个月伽玛感觉刺激疗法可以有效地减少白质萎缩^[62]。在2022年阿尔茨海默病协会国际会议(Alzheimer's Association International Conference, AAIC)上,Cognito Therapeutics公司首席科学官Mihaly Hajos博士也指出,Cognito设备是安全的、耐受性良好的,可很好地融入患者的日常生活,且长期每日伽玛感觉刺激可以保持认知功能、减少脑萎缩和改善睡眠质量^[62]。视听觉组合刺激可将伽马频率夹带的有益效果延伸到前额叶皮层等大脑主要感觉区域之外,使前额叶皮层区斑块显著减少,进而产生更深层次、更广泛的作用,而仅听觉或视觉的单一刺激无法引发前额叶皮层区斑块的清除反应^[56]。对42名轻度AD患者进行40 Hz声光刺激,1 h/d、连续3个月,发现40 Hz声光刺激增加了AD患者默认模式网络、中间视觉网络的连接性功能,改善昼夜节律和睡眠质量,提高人脸名称关联延迟回忆测试表现,减缓海马萎缩和心室扩张,提示40 Hz声光刺激可缓解AD疾病发展^[57]。另一项临床试验对10名轻度AD患者进行了40 Hz视听觉刺激,1 h/d,连续2个月,结果显示,刺激后肿瘤坏死因子样弱凋亡诱导因子(tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis, TWEAK)、转化生长因子 α (transforming growth factor- α , TGF- α)、巨噬细胞炎症蛋白1 β (macrophage inflammatory protein 1 beta, MIP1 β)和IL-5显著下降,患者的默认模式网络功能连接也有所改善^[63]。总之,40 Hz视听觉组合刺激通过诱发 γ 振荡,改善AD病理症状,并减缓记忆障碍。

综上所述,40 Hz诱发 γ 振荡改善AD病理症状主要是通过增加小胶质细胞吞噬活性,增强血管舒张和提高跨内皮细胞的胞吞作用,进而清除病理性蛋白,减缓AD病理症状,并改善记忆障碍。而且40 Hz视听觉组合刺激治疗效果优于单一视觉或听觉干预的效果。从AD模型小鼠和AD患者中获得

的研究数据表明,接受40 Hz视听觉刺激治疗后,表现出神经变性和脑萎缩减少、突触密度增加、昼夜节律正常化、认知功能改善,提示40 Hz视听觉刺激干预有望成为改善AD的新疗法。

4 脑电刺激

脑电刺激技术可以调节多种神经精神疾病的认知功能。相关研究表明,脑电刺激对AD具有可喜的治疗效果^[64]。因此,脑电刺激技术正越来越多地被用于改善AD和相关痴呆症状的研究。脑电刺激可分为侵入性脑刺激(invasive brain stimulation, IBS)和非侵入性脑刺激(non-invasive brain stimulation, NIBS)。IBS包括深部脑刺激(deep brain stimulation, DBS)和侵入性迷走神经刺激(invasive vagus nerve stimulation, iVNS),而NIBS包括重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)、经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)、经颅交流电刺激(transcranial alternating current stimulation, tACS)等,其中研究得最广泛的两种干预措施是rTMS和tDCS。

4.1 侵入性脑刺激

DBS是将刺激电极直接植入大脑,再向周围脑组织施加电流的一种侵入性电刺激。利用DBS治疗AD的常见脑部靶点包括穹窿^[65]、内嗅皮层^[66]、斜角带垂直部(vertical division of diagonal band, VDB)^[67]等。在动物研究中发现,利用DBS对Rett综合征(Rett syndrome, RTT)小鼠的穹窿进行慢性刺激(频率130 Hz、60 μ s脉冲,1 h/d)后,增加神经元数量和提高神经发生,并减轻神经病理的负担,从而提高RTT小鼠在Morris水迷宫中的空间学习记忆能力和新物体识别中的辨别能力^[68]。同时,相关临床研究显示,6名AD患者接受双侧穹窿慢性DBS刺激治疗(频率130 Hz、电压3.0~3.5 V),在一年的随访中发现患者内嗅区和海马区中记忆回路神经活动增强,提示DBS治疗有利于提高记忆能力^[69]。此外,目前未见对人类内嗅区进行DBS慢性刺激的研究,但对啮齿类的AD模型动物双侧内嗅区给予长期(持续25 d, 7 h/d, 5 d/周)DBS慢性刺激(频率130 Hz、电流50 μ Amp、脉冲90 μ s)后,发现啮齿类动物神经发生增加,且A β 斑块负荷减少^[70]。研究发现,嗅内皮层DBS(EC-DBS)治疗可以改善AD小鼠EC层II至海马CA1的突触连接的缺陷及诱导海马区

的神经发生,进而改善认知功能^[71]。EC-DBS治疗可减少早期(6月龄)AD小鼠背侧海马、前额叶皮层和杏仁核中的A β 斑块负荷,但对6月龄后的AD小鼠并没显著性的治疗效果,表明EC-DBS可能仅对治疗早期AD发挥作用^[66]。斜角带垂直部DBS(VDB-DBS)治疗也已被证明可以挽救海马齿状回(dentate gyrus, DG)中胆碱能神经元突触密度的减少^[67]。尽管普遍认为DBS是安全且耐受性良好,但因侵入创伤而存在的无法预料的风险和可能发生神经或心理副作用,如对AD患者的丘脑前核进行双侧DBS治疗癫痫时产生抑郁的副作用^[72],因此应谨慎使用DBS,尤其是早期AD患者不提倡使用。

iVNS是将电极连接到大脑左侧迷走神经,并与植入左胸区域的脉冲发生器连接,通过脉冲发生器向迷走神经提供可编程的电刺激,从而调节大脑网络活动。研究发现,iVNS通过海马穿刺通路CA3区域上的蓝斑(locus coeruleus, LC)和 β 肾上腺素受体发挥作用,以增强突触传递、神经可塑性和长时程增强(long-term potentiation, LTP),从而提高认知功能^[73]。10名AD患者接受持续3个月的iVNS治疗,其中7名经过AD评估量表认知分量表(Alzheimer's disease assessment scale cognitive section, ADAS-Cog)评估有改善效果(中位改善3.0分),9名经过简易精神状态检查(mini-mental state examination, MMSE)评估有改善效果(中位改善1.5分),提示iVNS对认知具有改善作用^[74]。基于这一发现,研究人员又招募17名AD患者进行了1年iVNS治疗,其中7名患者的ADAS-Cog评分有所提高,12名患者的MMSE评分有所提高,12名患者在临床医生访谈的变化印象(clinicians' interview-based impression change, CIBIC)中有所改善^[75],而且iVNS刺激周期越长产生疗效越理想^[75]。不同的iVNS刺激强度会产生差异的疗效。接受iVNS的AD大鼠在中等强度的刺激下表现出最大的记忆增强,并随着刺激强度增加表现出倒U形剂量反应曲线,在人类治疗中也出现类似的剂量反应关系^[73]。

综上所述,作为脑电刺激的方法,DBS和iVNS用于治疗AD,均可在一定程度上改善AD患者的认知障碍和记忆能力,但是二者作为侵入性治疗,在长期应用中都存在一定的风险和副作用,应谨慎选用。

4.2 非侵入性治疗

经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)是一种非侵入性脑电刺激形式,通过位于头皮上的线圈传递短而强的电流脉冲,产生能穿透皮肤和颅骨的磁场,并在大脑皮层中产生电流,从而刺激或抑制线圈下方的一小块大脑区域。rTMS是以特定频率施加一系列强度相同的多个脉冲。在运动皮层中,rTMS能够调节皮质兴奋性并诱导持久的神经可塑性变化^[76]。rTMS治疗可减少A β 肽的产生,提高神经元可塑性,并减少神经元的凋亡,从而有益于AD患者认知功能的改善^[77]。轻中度AD患者参加一项rTMS治疗双盲随机对照试验,经过ADAS-Cog、MMSE、蒙特利尔认知评估(Montreal cognitive assessment, MoCA)和世界卫生组织-加利福尼亚洛杉矶大学听觉词语学习测试(World Health Organization-University of California-Los Angeles Auditory Verbal Learning Test, WHO-UCLA AVLTL)进行评估后发现,rTMS治疗对轻度AD患者认知、记忆和语言方面改善作用显著,而对中度AD患者在认知能力等方面的改善很小或不显著,提示rTMS对轻度AD患者疗效优于中度AD患者^[78]。不同频率的rTMS治疗效果不同。低频rTMS抑制刺激区神经元的活动,而高频rTMS则兴奋刺激区神经元的活动^[79]。临床试验发现,20 Hz rTMS比10 Hz或1 Hz rTMS更好地改善AD患者的认知功能和日常生活自理能力,提示高频rTMS比低频rTMS产生更有效治疗效果^[80]。rTMS对不同脑区的治疗效果不同。经过对94名轻中度AD患者进行rTMS治疗后,发现刺激左侧前额叶背外侧皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)比右侧或双侧有更明显的认知改善效果^[81]。另一项随机对照临床试验显示同时对大脑多个区域高频rTMS治疗比单一区域更能改善AD患者的认知功能^[82]。

经颅电刺激(transcranial electric stimulation, tES)是放置在头皮上的两个或多个电极之间传递微弱的刺激电流。tES最常见的形式是tDCS,即施加恒定电流(通常为1~2 mA)以产生电梯度,通过增加阳极附近神经元的静息膜电位(去极化)或降低阴极附近神经元的静息膜电位(超极化)来间接调节大脑皮层神经元的兴奋性^[83]。已有研究表明,tDCS通过改变皮层神经元的兴奋性,可调节大脑中的神经元可塑性,减轻神经病理症状,从而改善AD患者的认知障碍^[84]。tDCS诱导的运动皮

层兴奋性变化是由 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) 和膜去极化介导产生^[85]。正常人大脑运动皮层区经过阳极 tDCS 导致抑制性神经递质 γ -氨基丁酸 (gamma-aminobutyric acid, GABA) 浓度显著降低^[86], 而阴极 tDCS 刺激导致谷氨酸显著降低, 提示正负极的 tDCS 可调控不同神经递质释放^[87]。健康老年人经过阳极 tDCS 治疗后, 显著降低 GABA 水平和静息态大脑网络功能耦合, 提示接受 tDCS 抑制大脑功能效率^[88]。此外, tDCS 作用产生急性效应 (刺激期间) 和后效应 (刺激后) 依赖于不同的作用机制, 其中急性效应依赖于钠通道和钾通道, 而后效应依赖于 NMDAR、GABA 和钙通道^[87]。BDNF 是一种对大脑中神经元的可塑性起着重要作用的神经营养因子, 有研究显示 tDCS 可增加 AD 患者 BDNF 水平^[89]。阳极 tDCS 刺激诱导 BDNF 启动子 I 的表观遗传修饰, 如增加组蛋白 3 在赖氨酸 9 处的乙酰化 (H3K9ac), 从而增强 BDNF 外显子 I 和 IX 的 mRNA 及 BDNF 蛋白质表达^[90]。BDNF 启动子 I 处的组蛋白乙酰化已被证明影响 LTP 和长期记忆^[91]。此外, tDCS 与重复的低频突触激活 (low frequency synaptic, LFS) 结合会触发 BDNF 前体 (proBDNF) 和蛋白酶的共同释放, 蛋白酶可能会促进 proBDNF 裂解为成熟的 BDNF, 成熟的 BDNF 诱导的酪氨酸激酶受体 B (tyrosine kinase receptor B, TrkB) 激活, 促进初级运动皮层 LTP, 从而通过增强突触可塑性, 提高认知和记忆功能^[92]。突触 NMDAR 在海马 CA1 区域的 LTP 中起关键作用, 有研究显示 tDCS 诱导的 LTP 还依赖于 NMDAR 激活^[93]。

tACS 是以特定的频率在给定的刺激强度 (即峰-峰幅度) 下, 将以正弦波在电极之间交替的电流传递到脑部区域, 从而调节大脑皮层区域的活动, 并将目标区域大量潜在神经元的放电活动引入到施加的外源性频率, 通过施加的电流改变神经元的跨膜电位, 从而提高神经夹带活性^[94]。与 tDCS 通过调节神经元兴奋性从而发挥作用不同, tACS 在认知或感觉-运动过程中直接与正在进行的神经元活动相互作用, 进而引起大脑网络振荡的夹带同步, 诱导突触可塑性, 从而调节认知过程^[95]。对 AD 模型大鼠进行 tACS 刺激, 结果显示 tACS 改善 AD 大鼠脑内 A β 诱导的记忆损伤和辨别能力下降, 表明 tACS 可以对抗 A β 诱导的记忆障碍^[96]。对 5 $\times$ FAD 小鼠进行了 tACS 刺激, 发现刺激导致兴奋性

突触后电位显著增加^[97]。tACS 会影响 AD 小鼠模型突触传递的持久增强^[97]。临床研究对轻中度 AD 患者进行靶向刺激双侧颞叶 (尤其是内嗅皮质) 的 tACS 疗法, 1 h/d、为期 4 周, 发现治疗后患者的磷酸化 Tau 蛋白和小胶质细胞活化显著降低, 但脑内 A β 负荷无显著性改变, 提示 tACS 疗法仅可以改善部分 AD 病理^[98]。另一项在内侧顶叶皮层和楔前叶区域上施加 tACS 治疗, 结果显示, 治疗组的瑞氏听觉性语言学习测验 (Rey auditory verbal learning test, RAVLT) 总回忆、长时间延迟回忆分数和人脸名称关联得分均提高, 且皮质内胆碱能神经传递的网络连接增强, 提示 tACS 显著改善 AD 患者记忆能力^[99]。

综上所述, rTMS 和 tDCS 都是通过调节大脑中神经元活动和兴奋性来减轻神经病理症状, 从而达到治疗 AD 的目的。tACS 不是改变神经元的兴奋性, 而是通过夹带和共振效果将大量的神经元群体纳入局部振荡网络, 改变区域执行的内部计算和更广泛的大脑网络活动, 从而调节认知功能。虽然 rTMS 和 tDCS 都是对大脑连接和活动产生影响, 但两种技术在作用机制上有所区别, 即 rTMS 可以直接诱导动作电位, 而 tDCS 只能增加皮层神经元的静息膜电位; 不过两种技术的局限性都是电流无法到达大脑深部区域, 只能在大脑皮层中发挥作用。

5 温度干预

体温是已知的最古老的代谢读数, 健康老化与核心体温变化有关。体温调节障碍常常出现在老年人, 随着年龄的增长, 平均体温逐渐降低, 产生的热量越来越少, 身体维持其核心温度的能力开始下降, 即体温调节机制效率逐渐减弱。老年人体温调节能力的丧失可能部分归因于棕色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT) 的活性随着年龄的增长而逐渐降低^[100]。有研究证据表明, 老年人中逐渐发展的关键代谢障碍可能导致 AD 发病^[101]。体温调节障碍与 AD 发病率呈指数的增长, 提示通过对体温干预调节可能改善 AD。

热中性是指动物在环境温度的某一范围内, 除了基础代谢产生的能量外, 不需要通过生热作用产生额外的热量来维持其核心温度 (如小鼠核心温度约为 28°C; 人体的核心温度大约在 36.5~37.5°C, 人直肠测量体温最接近此范围)。在热中性区, 在不进行任何体力活动的情况下, 哺乳动物通过新陈代谢产生足够的热量对抗体温调节失效造成的体温

下降,从而维持预定的体温。通过维持热中性环境干预,可能改善AD小鼠或患者的认知体征和神经病理学。当将3×Tg-AD小鼠暴露在28℃(小鼠的热中性区在26~34℃左右)的温暖环境中7 d后,小鼠直肠的平均温度升高了0.95℃,通过执行对象识别任务试验和明暗箱实验(light-dark transtition test)评估发现热中性环境干预可恢复3×Tg-AD小鼠的识别记忆功能^[102]。为探索温度对Tau磷酸化的作用,将26周龄2型糖尿病db/db小鼠置于34~35℃的通风培养箱中1 h,db/db小鼠的直肠温度恢复到对照组温度,检测发现表位AT8、CP13、PHF1和AT180的Tau磷酸化位点被完全消除^[103]。老年人骨骼肌功能减退,通过热疗法使骨骼肌功能增强和线粒体能量代谢。一项临床研究将23名志愿者进行脉冲短波透热疗法(800脉冲/s,脉冲持续400 μs),2 h/d,持续10 d,使肌内温度升高了(4.2±0.29)℃,结果显示热处理可减轻人体骨骼肌的萎缩,并防止线粒体功能丧失^[104]。AD脑部血流量减少和血脑屏障功能障碍,通过被动加热可改善脑血流量。在一项研究中,18名志愿者被分入热疗组(热水浸泡以保持直肠温度≥38.5℃,60 min/次,1次/d,持续8周,n=9)和对照组(假手术,n=9),结果显示,热疗改善了皮肤微血管功能,改善血流介导的扩张、增加脉搏波速度、减少颈动脉内膜厚度,有利于维持脑血流和血脑屏障功能^[105]。此外,根据体温测量,15~20 min的桑拿浴足以将人体核心温度从原先的37℃升高到大约38~40℃^[106]。一项针对2 000多名健康男性的前瞻性研究表明,高频率的桑拿浴(4~7次/周)可以降低AD以及其他痴呆的风险^[107]。神经元树突标志物Drebrin蛋白急剧减少是AD和相关认知障碍主要病理特征之一,热中性环境引起的体温升高导致Drebrin表达升高^[102]。Drebrin是一种与丝状-肌动蛋白结合的成束蛋白,对突触可塑性、树突棘形成发挥作用^[108]。Drebrin通过丝状-肌动蛋白与神经微管之间结合或解聚,调节记忆功能^[109]。在突触可塑性中,DrebrinA通过调节肌动蛋白的骨架结构,从而影响树突棘的形态^[110]。Drebrin与肌动蛋白构成的Drebrin-肌动蛋白复合物,促进树突棘形成,利于维持突触的正常功能^[111]。Drebrin通过

抑制星形胶质细胞的活化,从而有效抑制炎症因子和补体的分泌,使Drebrin在抑制Aβ生成或加速Aβ降解的过程中发挥重要的作用。此外,在热中性环境下,核心体温的升高引起血脑屏障(blood brain barrier, BBB)有关的转运蛋白——LRP1的大量增加,进而大幅度下调大脑皮质中不溶性Aβ₄₂水平^[102]。LRP1还介导BBB外腔侧的可溶性Aβ的内化降解^[112],通过与磷脂酰肌醇结合网格蛋白组装蛋白(phosphatidylinositol-binding clathrin assembly, PICALM)、Rab5和Rab11小GTP酶共同调节的跨BBB的Aβ胞吐作用,使Aβ透过BBB的腔侧进入血液中,被BBB相关周细胞(pericytes)清除^[113]。

此外,核心体温降低会导致Tau过度磷酸化^[102]。BAT是哺乳动物的主要产热组织,通过刺激BAT产热维持体温,可以纠正体温调节和代谢缺陷,进而阻断低温诱导的Tau过度磷酸化^[114]。老年C57BL/6J小鼠放置于4℃冷暴露,持续24 h,结果显示老年小鼠大脑皮质中的Tau磷酸化明显增加(其可溶性Tau pThr181和pThr231显著升高)^[101]。将3×Tg-AD小鼠放置于4℃冷暴露,持续24 h,结果发现增加小鼠大脑皮质Tau磷酸化、可溶性Aβ蛋白浓度和造成突触蛋白丢失^[115]。老年(15月龄)3×Tg-AD小鼠进行4℃冷暴露,4 h/d,5次/周,持续4周,发现反复短期冷暴露可以增强BAT产热和改善葡萄糖耐量,还可以保护小鼠免受低温诱导的Tau过度磷酸化。反复短期冷暴露的小鼠BAT中沉默调节蛋白3(silencing regulatory protein 3, SIRT3)增加。SIRT3是一种在禁食或冷暴露条件下在BAT线粒体中表达的蛋白质,短期反复冷暴露有效地刺激了BAT产热^[116]。AD小鼠进行4℃冷暴露,3 h/d、持续3 d,发现冷暴露可以对抗AD诱导的脂质代谢变化,提示短暂冷暴露干预对AD的潜在保护作用^[117]。

温度干预对不同模型AD小鼠的作用效果总结于表1。热中性环境主要通过增加Drebrin含量,减少大脑皮质中的不溶性Aβ,而反复短期4℃冷暴露诱导BAT产热,改善体温调节和代谢缺陷,阻断低温诱导的Tau过度磷酸化,提示纠正体温调节缺陷对AD可能有一定的治疗作用。

Table 1 Effects of temporary in mouse models of Alzheimer’s disease
表1 温度对阿尔茨海默病模型小鼠干预的作用效果

品系	月龄	干预方式	评估方法	治疗效果	参考文献
db/db	6.5	热中性, 34°C, 1 h	SDS-PAGE, 并用以下抗体鉴定: AT8、CP13、PHF1和Total Tau	Tau过度磷酸化减少	[118]
ob/ob	6.5	热中性, 35°C, 1h	SDS-PAGE和蛋白质免疫印迹	Tau过度磷酸化减少	[119]
C57BL6/129SvJ	6、18	4°C冷暴露, 急性24 h	蛋白质免疫印迹、qRT-PCR	Tau过度磷酸化增加	[114]
3×Tg-AD	20	热中性, 28°C, 1周	蛋白质免疫印迹、HPLC、ELISA和qRT-PCR	淀粉样蛋白减少, 突触蛋白增加, 记忆障碍和焦虑均减轻	[102]
3×Tg-AD	12	4°C冷暴露, 急性24 h	蛋白质免疫印迹、HPLC、ELISA和qRT-PCR	Tau过度磷酸化增加, 淀粉样前蛋白(APP)增加, 突触蛋白减少	[102]
3×Tg-AD	15	4°C冷暴露, 4 h/d, 连续5 d	GTT、蛋白质免疫印迹、ELISA、qRT-PCR、甘油三酯测定	Tau过度磷酸化减少, 葡萄糖代谢和产热增加	[116]

db/db: 瘦素受体缺陷小鼠; C57BL6/129SvJ: 烟酰胺核苷酸转氢酶基因外显子7~11缺陷小鼠; 3×Tg-AD: APP/PS1/Tau转基因小鼠; SDS-PAGE: SDS聚丙烯酰胺凝胶电泳; qRT-PCR: 实时定量逆转录聚合酶链反应; HPLC: 高效液相色谱; ELISA: 酶联免疫吸附测定; GTT: 葡萄糖耐量测试。

6 展 望

虽然在药物治疗方面已经进行了大量的研究,但目前针对AD的药物治疗只能在一定程度上减轻临床症状,无法阻止或逆转病理进程。目前临床上AD治疗药物主要包括乙酰胆碱酯酶抑制剂和N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂等,这些药物对轻中度认知障碍患者有一定缓解效果,但不同个体的药物治疗效果也参差不齐。根据《2019阿尔茨海默病患者家庭生存状况调研报告》显示,63.71%的患者因为疗效不明显而停药。此外,药物治疗可能带来腹泻、肌肉痉挛、乏力、恶心、呕吐和失眠等副作用,会大大降低患者用药的依从性。2018年4月首都医科大学发布的《阿尔兹海默症在中国以及世界范围内疾病负担的重新评估》显示,中国约有1 000万AD患者,平均每人治疗花费13万元/年,这意味着巨大的经济负担可能会让许多患者主动放弃药物治疗^[120]。因此相对安全、负担成本小、副作用少的物理干预可能会更加受到大部分患者的青睐。目前研究发现,嗅觉干预可以诱导并增强嗅觉神经元的兴奋性,光疗法可以促进脑血流量和能量代谢、降低炎症和氧化应激水平、抑制细胞凋亡

等,声光刺激可以激活小胶质细胞吞噬活性、增强血管舒张和跨内皮细胞的胞吞作用,脑电刺激可以调节大脑中的神经元活动和兴奋性,温度干预可以改善体温调节和代谢缺陷等(图2),因此这些物理干预有望改善脑能量代谢、增强神经元可塑性、抗炎症和氧化作用等,进而预防和减缓AD的发生,改善认知能力。国家卫健委发布的《阿尔茨海默病的诊疗规范(2020年版)》指出及早治疗和延缓疾病特别是早期疾病的进展是AD治疗的重要原则^[121]。而物理干预很可能是预防和治疗AD早期阶段以及预防早期痴呆的有效方法。此外,单一因素物理干预作用治疗效果有限,如何使物理干预刺激效果最大化,如探索多个物理干预联合作用的效果,其疗效可能不止是单一物理干预简单叠加的效果,可能产生出协同的效应。同时,各个物理干预之间参数,刺激方式选择(同时叠加、依次叠加或间歇性叠加)等还需进行系统的研究论证。目前仍无一个公认且广泛的治疗AD体系,非药物治疗在临床上应用已发挥出其独具的优势,但仍需不断的进一步完善才能迎接已经来临的老龄化社会的挑战。

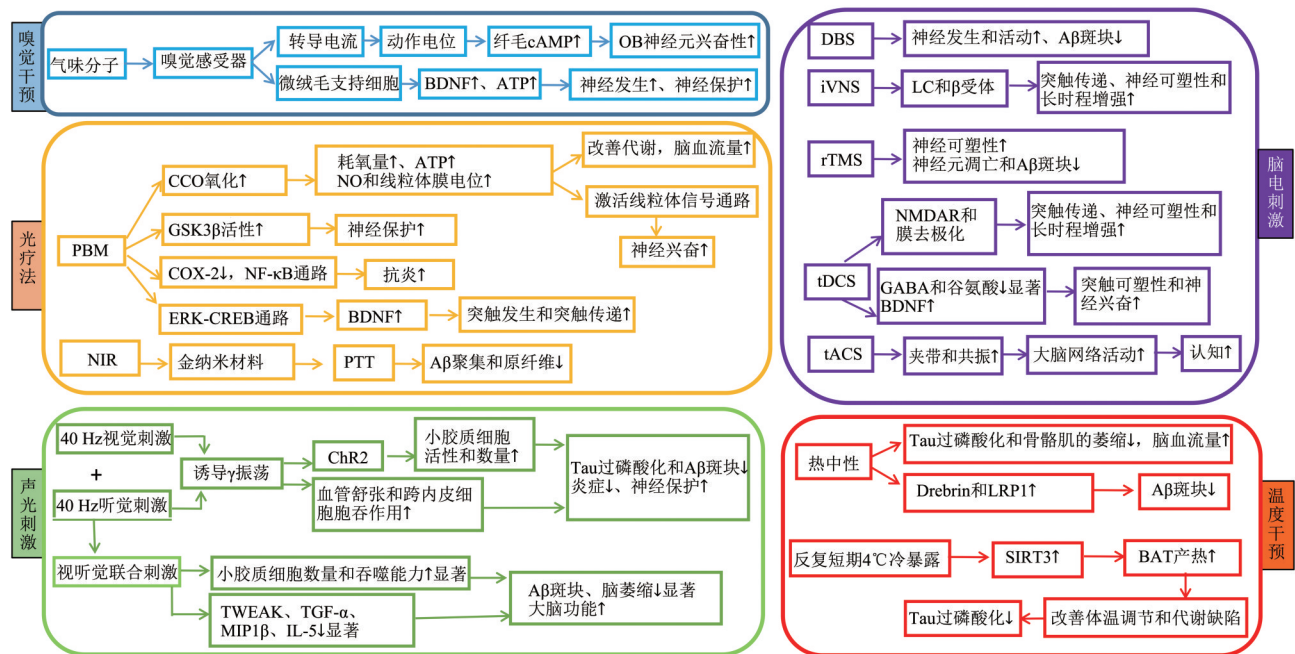


Fig. 2 The mechanism of chemical and physical intervention in the treatment of Alzheimer's disease

图2 化学和物理干预治疗阿尔茨海默病的作用机制

参 考 文 献

- [1] Soria Lopez J A, González H M, Léger G C. Alzheimer's disease. *Handb Clin Neurol*, 2019, **167**: 231-255
- [2] Takeda S. Progression of Alzheimer's disease, tau propagation, and its modifiable risk factors. *Neurosci Res*, 2019, **141**: 36-42
- [3] Hosseini S, Arefian E, Rakhsh-Khorshid H, *et al.* A meta-analysis of gene expression data highlights synaptic dysfunction in the hippocampus of brains with Alzheimer's disease. *Sci Rep*, 2020, **10**(1): 8384
- [4] Cavado E, Grothe M J, Colliot O, *et al.* Reduced basal forebrain atrophy progression in a randomized Donepezil trial in prodromal Alzheimer's disease. *Sci Rep*, 2017, **7**(1): 11706
- [5] Serrano-Pozo A, William C M, Ferrer I, *et al.* Beneficial effect of human anti-amyloid-beta active immunization on neurite morphology and tau pathology. *Brain*, 2010, **133**(Pt 5): 1312-1327
- [6] Previc F H. Vestibular loss as a contributor to Alzheimer's disease. *Med Hypotheses*, 2013, **80**(4): 360-367
- [7] Eggenberger P, Bürgisser M, Rossi R M, *et al.* Body temperature is associated with cognitive performance in older adults with and without mild cognitive impairment: a cross-sectional analysis. *Front Aging Neurosci*, 2021, **13**: 585904
- [8] Vasavada M M, Wang J, Eslinger P J, *et al.* Olfactory cortex degeneration in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*, 2015, **45**(3): 947-958
- [9] Khan U A, Liu L, Provenzano F A, *et al.* Molecular drivers and cortical spread of lateral entorhinal cortex dysfunction in preclinical Alzheimer's disease. *Nat Neurosci*, 2014, **17**(2): 304-311
- [10] Dibattista M, Pifferi S, Menini A, *et al.* Alzheimer's disease: what can we learn from the peripheral olfactory system?. *Front Neurosci*, 2020, **14**: 440
- [11] Kleene S J. The electrochemical basis of odor transduction in vertebrate olfactory cilia. *Chem Senses*, 2008, **33**(9): 839-859
- [12] Henriques T, Agostinelli E, Hernandez-Clavijo A, *et al.* TMEM16A calcium-activated chloride currents in supporting cells of the mouse olfactory epithelium. *J Gen Physiol*, 2019, **151**(7): 954-966
- [13] Naimark A, Barkai E, Matar M A, *et al.* Upregulation of neurotrophic factors selectively in frontal cortex in response to olfactory discrimination learning. *Neural Plast*, 2007, **2007**: 13427
- [14] Cohen Y, Reuveni I, Barkai E, *et al.* Olfactory learning-induced long-lasting enhancement of descending and ascending synaptic transmission to the piriform cortex. *J Neurosci*, 2008, **28**(26): 6664-6669
- [15] Knafo S, Libersat F, Barkai E. Olfactory learning-induced morphological modifications in single dendritic spines of young rats. *Eur J Neurosci*, 2005, **21**(8): 2217-2226
- [16] Lepousez G, Nissant A, Bryant A K, *et al.* Olfactory learning promotes input-specific synaptic plasticity in adult-born neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, **111**(38): 13984-13989
- [17] Postu PA, Sadiki F Z, El Idrissi M, *et al.* Pinus halepensis essential oil attenuates the toxic Alzheimer's amyloid beta (1-42)-induced memory impairment and oxidative stress in the rat hippocampus. *Biomed Pharmacother*, 2019, **112**: 108673
- [18] El Haj M, Gandolphe M C, Gallouj K, *et al.* From nose to memory:

- the involuntary nature of odor-evoked autobiographical memories in Alzheimer's Disease. *Chem Senses*, 2018, **43**(1): 27-34
- [19] Takeda A, Watanuki E, Koyama S. Effects of inhalation aromatherapy on symptoms of sleep disturbance in the elderly with dementia. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, **2017**: 1902807
- [20] Cakmak Y O, Nazim K, Thomas C, *et al.* Optimized electrode placements for non-invasive electrical stimulation of the olfactory bulb and olfactory mucosa. *Front Neurosci*, 2020, **14**: 581503
- [21] Cardoso F D S, Gonzalez-Lima F, Gomes Da Silva S. Photobiomodulation for the aging brain. *Ageing Res Rev*, 2021, **70**: 101415
- [22] Karu T I, Kolyakov S F. Exact action spectra for cellular responses relevant to phototherapy. *Photomed Laser Surg*, 2005, **23**(4): 355-361
- [23] Shang J, Yamashita T, Zhai Y, *et al.* Strong impact of chronic cerebral hypoperfusion on neurovascular unit, cerebrovascular remodeling, and neurovascular trophic coupling in Alzheimer's disease model mouse. *J Alzheimers Dis*, 2016, **52**(1): 113-126
- [24] Pruitt T, Wang X, Wu A, *et al.* Transcranial photobiomodulation (tPBM) with 1,064-nm laser to improve cerebral metabolism of the human brain *in vivo*. *Lasers Surg Med*, 2020, **52**(9): 807-813
- [25] Waypa G B, Smith K A, Schumacker P T. O₂ sensing, mitochondria and ROS signaling: the fog is lifting. *Mol Aspects Med*, 2016, **47-48**: 76-89
- [26] Lee H I, Lee S W, Kim S Y, *et al.* Pretreatment with light-emitting diode therapy reduces ischemic brain injury in mice through endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanisms. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, **486**(4): 945-950
- [27] Wang X, Tian F, Reddy D D, *et al.* Up-regulation of cerebral cytochrome-c-oxidase and hemodynamics by transcranial infrared laser stimulation: a broadband near-infrared spectroscopy study. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, **37**(12): 3789-3802
- [28] Vargas E, Barrett D W, Saucedo C L, *et al.* Beneficial neurocognitive effects of transcranial laser in older adults. *Lasers Med Sci*, 2017, **32**(5): 1153-1162
- [29] Liang J, Liu L, Xing D. Photobiomodulation by low-power laser irradiation attenuates A β -induced cell apoptosis through the Akt/GSK3 β / β -catenin pathway. *Free Radic Biol Med*, 2012, **53**(7): 1459-1467
- [30] Lim W, Kim J, Kim S, *et al.* Modulation of lipopolysaccharide-induced NF- κ B signaling pathway by 635 nm irradiation via Heat shock protein 27 in human gingival fibroblast cells. *Photochem Photobiol*, 2013, **89**(1): 199-207
- [31] Hamblin M. Photobiomodulation for Alzheimer's disease: has the light dawned?. *Photonics*, 2019, **6**(3): 77
- [32] Dos Santos Cardoso F, Dos Santos J C C, Gonzalez-Lima F, *et al.* Effects of chronic photobiomodulation with transcranial near-Infrared laser on brain metabolomics of young and aged rats. *Mol Neurobiol*, 2021, **58**(5): 2256-2268
- [33] Pourmemar E, Majdi A, Haramshahi M, *et al.* Intranasal cerebrolysin attenuates learning and memory impairments in D-galactose-induced senescence in mice. *Exp Gerontol*, 2017, **87**: 16-22
- [34] Salehpour F, Ahmadian N, Rasta S H, *et al.* Transcranial low-level laser therapy improves brain mitochondrial function and cognitive impairment in D-galactose-induced aging mice. *Neurobiol Aging*, 2017, **58**: 140-150
- [35] Lu Y, Wang R, Dong Y, *et al.* Low-level laser therapy for beta amyloid toxicity in rat hippocampus. *Neurobiol Aging*, 2017, **49**: 165-182
- [36] Cardoso F D S, De Souza Oliveira Tavares C, Araujo B H S, *et al.* Improved spatial memory and neuroinflammatory profile changes in aged rats submitted to photobiomodulation therapy. *Cell Mol Neurobiol*, 2021, **42**(6): 1875-1886
- [37] Salgado A S I, Zângaro R A, Parreira R B, *et al.* The effects of transcranial LED therapy (TCLT) on cerebral blood flow in the elderly women. *Lasers Med Sci*, 2014, **30**(1): 339-346
- [38] Saucedo C L, Courtois E C, Wade Z S, *et al.* Transcranial laser stimulation: mitochondrial and cerebrovascular effects in younger and older healthy adults. *Brain Stimul*, 2021, **14**(2): 440-449
- [39] Ruff J, Hassan N, Morales-Zavala F, *et al.* CLPFFD-PEG functionalized NIR-absorbing hollow gold nanospheres and gold nanorods inhibit β -amyloid aggregation. *J Mater Chem B*, 2018, **6**(16): 2432-2443
- [40] Ma M, Liu Z, Gao N, *et al.* Near-infrared target enhanced peripheral clearance of amyloid- β in Alzheimer's disease model. *Biomaterials*, 2021, **276**: 121065
- [41] Li M, Guan Y, Zhao A, *et al.* Using Multifunctional peptide conjugated Au nanorods for monitoring β -amyloid aggregation and chemo-photothermal treatment of Alzheimer's disease. *Theranostics*, 2017, **7**(12): 2996-3006
- [42] Xiong R, Raemdonck K, Peynshaert K, *et al.* Comparison of gold nanoparticle mediated photoporation: vapor nanobubbles outperform direct heating for delivering macromolecules in live cells. *ACS nano*, 2014, **8**(6): 6288-6296
- [43] Ruff J, Hassan N, Morales-Zavala F, *et al.* CLPFFD-PEG functionalized NIR-absorbing hollow gold nanospheres and gold nanorods inhibit β -amyloid aggregation. *J Mater Chem B*, 2018, **6**(16): 2432-2443
- [44] Lin D, He R, Li S, *et al.* Highly efficient destruction of amyloid- β fibrils by femtosecond laser-induced nanoexplosion of gold nanorods. *ACS Chem Neurosci*, 2016, **7**(12): 1728-1736
- [45] Sudhakar S, Santhosh P B, Mani E. Dual role of gold nanorods: inhibition and dissolution of A β fibrils induced by near IR laser. *ACS Chem Neurosci*, 2017, **8**(10): 2325-2334
- [46] Yin T, Xie W, Sun J, *et al.* Penetratin peptide-functionalized gold nanostars: enhanced BBB permeability and NIR photothermal treatment of Alzheimer's disease using ultralow irradiance. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, **8**(30): 19291-19302
- [47] Sudhakar S, Mani E. Rapid dissolution of amyloid β fibrils by silver nanoplates. *Langmuir*, 2019, **35**(21): 6962-6970
- [48] Gong L, Zhang X, Ge K, *et al.* Carbon nitride-based nanocaptor: an intelligent nanosystem with metal ions chelating effect for

- enhanced magnetic targeting phototherapy of Alzheimer's disease. *Biomaterials*, 2021, **267**: 120483
- [49] Griffiths B J, Parish G, Roux F, *et al.* Directional coupling of slow and fast hippocampal gamma with neocortical alpha/beta oscillations in human episodic memory. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, **116**(43): 21834-21842
- [50] Cimenser A, Hempel E, Travers T, *et al.* Sensory-evoked 40-Hz gamma oscillation improves sleep and daily living activities in Alzheimer's disease patients. *Front Syst Neurosci*, 2021, **15**:746859
- [51] Iaccarino H F, Singer A C, Martorell A J, *et al.* Gamma frequency entrainment attenuates amyloid load and modifies microglia. *Nature*, 2016, **540**(7632): 230-235
- [52] Singer A C, Martorell A J, Douglas J M, *et al.* Noninvasive 40-Hz light flicker to recruit microglia and reduce amyloid beta load. *Nat Protoc*, 2018, **13**(8): 1850-1868
- [53] Adaikkan C, Middleton S J, Marco A, *et al.* Gamma entrainment binds higher-order brain regions and offers neuroprotection. *Neuron*, 2019, **102**(5): 929-943
- [54] Nazari M, Vajed-Samiei T, Torabi N, *et al.* The 40-Hz white light-emitting diode (LED) improves the structure-function of the brain mitochondrial KATP channel and respiratory chain activities in amyloid Beta toxicity. *Mol Neurobiol*, 2022, **59**(4): 2424-2440
- [55] Tanaka-Koshiyama K, Koshiyama D, Miyakoshi M, *et al.* Abnormal spontaneous gamma power is associated with verbal learning and memory dysfunction in schizophrenia. *Front Psychiatry*, 2020, **11**: 832
- [56] Martorell A J, Paulson A L, Suk H J, *et al.* Multi-sensory Gamma stimulation ameliorates Alzheimer's-associated pathology and improves cognition. *Cell*, 2019, **177**(2): 256-271.e222
- [57] Chan D, Suk H J, Jackson B, *et al.* Induction of specific brain oscillations may restore neural circuits and be used for the treatment of Alzheimer's disease. *J Intern Med*, 2021, **290**(5): 993-1009
- [58] Wu L, Cao T, Li S, *et al.* Long-term gamma transcranial alternating current stimulation improves the memory function of mice with Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*, 2022, **14**: 980636
- [59] Park M, Hoang G M, Nguyen T, *et al.* Effects of transcranial ultrasound stimulation pulsed at 40 Hz on A β plaques and brain rhythms in 5 $\times$ FAD mice. *Transl Neurodegener*, 2021, **10**(1): 48
- [60] Ismail R, Hansen A K, Parbo P, *et al.* The effect of 40-Hz light therapy on amyloid load in patients with prodromal and clinical Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis*, 2018, **2018**: 6852303
- [61] Clements-Cortes A, Ahonen H, Evans M, *et al.* Short-term effects of rhythmic sensory stimulation in Alzheimer's disease: an exploratory pilot study. *J Alzheimers Dis*, 2016, **52**(2): 651-660
- [62] Megerian J, Hajos M, Hempel E, *et al.* Feasibility, safety, and efficacy of gamma sensory stimulation as a novel therapeutic intervention for Alzheimer disease. *Neurology*, 2022, **98**(18 Supplement):1936
- [63] He Q, Colon - Motas K M, Pybus A F, *et al.* A feasibility trial of gamma sensory flicker for patients with prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* (NY), 2021, **7**(1): e12178
- [64] Benussi A, Cantoni V, Cotelli M S, *et al.* Exposure to gamma tACS in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, sham-controlled, crossover, pilot study. *Brain Stimul*, 2021, **14**(3): 531-540
- [65] Ponce F A, Asaad W F, Foote K D, *et al.* Bilateral deep brain stimulation of the fornix for Alzheimer's disease: surgical safety in the ADvance trial. *J Neurosurg*, 2016, **125**(1): 75-84
- [66] 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
- [67] Zhu H, Yan H, Tang N, *et al.* Impairments of spatial memory in an Alzheimer's disease model *via* degeneration of hippocampal cholinergic synapses. *Nat Commun*, 2017, **8**(1): 1676
- [68] Hao S, Tang B, Wu Z, *et al.* Forniceal deep brain stimulation rescues hippocampal memory in Rett syndrome mice. *Nature*, 2015, **526**(7573): 430-434
- [69] Jafari Z, Kolb B E, Mohajerani M H. Neural oscillations and brain stimulation in Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol*, 2020, **194**:101878
- [70] 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
- [71] Yang X, Yao C, Tian T, *et al.* A novel mechanism of memory loss in Alzheimer's disease mice *via* the degeneration of entorhinal-CA1 synapses. *Mol Psychiatry*, 2016, **23**(2): 199-210
- [72] Tröster A I, Meador K J, Irwin C P, *et al.* Memory and mood outcomes after anterior thalamic stimulation for refractory partial epilepsy. *Seizure*, 2017, **45**: 133-141
- [73] Adair D, Truong D, Esmaeilpour Z, *et al.* Electrical stimulation of cranial nerves in cognition and disease. *Brain Stimul*, 2020, **13**(3): 717-750
- [74] Sjögren M J, Hellström P T, Jonsson M A, *et al.* Cognition-enhancing effect of vagus nerve stimulation in patients with Alzheimer's disease: a pilot study. *J Clin Psychiatry*, 2002, **63**(11): 972-980
- [75] Merrill C A, Jonsson M A, Minthon L, *et al.* Vagus nerve stimulation in patients with Alzheimer's disease: additional follow-up results of a pilot study through 1 year. *J Clin Psychiatry*, 2006, **67**(8): 1171-1178
- [76] D'amico J M, Dongés S C, Taylor J L. High-intensity, low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation enhances excitability of the human corticospinal pathway. *J Neurophysiol*, 2020, **123**(5): 1969-1978
- [77] Huang Z, Tan T, Du Y, *et al.* Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation ameliorates cognitive function and synaptic plasticity in APP23/PS45 mouse model of Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*, 2017, **9**: 292
- [78] 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
- [79] 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. *Acta Neuropathol Commun*, 2021, **9**(1):102
- [80] 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
- [81] 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
- [82] 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
- [83] Buss S S, Fried P J, Pascual-Leone A. Therapeutic noninvasive brain stimulation in Alzheimer's disease and related dementias. *Curr Opin Neurol*, 2019, **32**(2): 292-304
- [84] Yamaguchi T, Moriya K, Tanabe S, *et al.* Transcranial direct-current stimulation combined with attention increases cortical excitability and improves motor learning in healthy volunteers. *J Neuroeng Rehabil*, 2020, **17**(1): 23
- [85] Liebetanz D, Nitsche M A, Tergau F, *et al.* Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*, 2002, **125**(Pt 10): 2238-2247
- [86] Bachtiar V, Near J, Johansen-Berg H, *et al.* Modulation of GABA and resting state functional connectivity by transcranial direct current stimulation. *eLife*, 2015, **4**: e08789
- [87] Stagg C J, Best J G, Stephenson M C, *et al.* Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. *J Neurosci*, 2009, **29**(16): 5202-5206
- [88] Antonenko D, Schubert F, Bohm F, *et al.* tDCS-induced modulation of GABA levels and resting-state functional connectivity in older adults. *J Neurosci*, 2017, **37**(15): 4065-4073
- [89] Yu T H, Wu Y J, Chien M E, *et al.* Transcranial direct current stimulation induces hippocampal metaplasticity mediated by brain-derived neurotrophic factor. *Neuropharmacology*, 2019, **144**: 358-367.
- [90] Podda M V, Cocco S, Mastrodonato A, *et al.* Anodal transcranial direct current stimulation boosts synaptic plasticity and memory in mice *via* epigenetic regulation of Bdnf expression. *Sci Rep*, 2016, **6**: 22180
- [91] Alarcón J M, Malleret G, Touzani K, *et al.* Chromatin acetylation, memory, and LTP are impaired in CBP^{+/-} mice: a model for the cognitive deficit in Rubinstein-Taybi syndrome and its amelioration. *Neuron*, 2004, **42**(6): 947-959
- [92] Fritsch B, Reis J, Martinowich K, *et al.* Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron*, 2010, **66**(2): 198-204
- [93] Rohan J G, Carhuatanta K A, McInturf S M, *et al.* Modulating hippocampal plasticity with *in vivo* brain stimulation. *J Neurosci*, 2015, **35**(37): 12824-12832
- [94] Chang C H, Lane H Y, Lin C H. Brain stimulation in Alzheimer's disease. *Front Psychiatry*, 2018, **9**: 201
- [95] Elyamany O, Leicht G, Herrmann C S, *et al.* Transcranial alternating current stimulation (tACS): from basic mechanisms towards first applications in psychiatry. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2020, **271**(1): 135-156
- [96] Zarifkar A H, Zarifkar A, Nami M, *et al.* Ameliorative effects of different transcranial electrical stimulation paradigms on the novel object recognition task in a rat model of Alzheimer's disease. *Galen Med J*, 2019, **8**: e1440
- [97] Jeong W H, Kim W I, Lee J W, *et al.* Modulation of long-term potentiation by Gamma frequency transcranial alternating current stimulation in transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *Brain Sci*, 2021, **11**(11): 1532
- [98] Dhaynaut M, Sprugnoli G, Cappon D, *et al.* Impact of 40 Hz transcranial alternating current stimulation on cerebral Tau burden in patients with Alzheimer's disease: a case series I. *J Alzheimers Dis*, 2022, **85**(4): 1667-1676
- [99] Benussi A, Cantoni V, Cotelli M S, *et al.* Exposure to gamma tACS in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, sham-controlled, crossover, pilot study. *Brain Stimul*, 2021, **14**(3): 531-540
- [100] Rui L. Brown and beige adipose tissues in health and disease. *Compr Physiol*, 2017, **7**(4): 1281-1306
- [101] Tournissac M, Vandal M, François A, *et al.* Old age potentiates cold-induced tau phosphorylation: linking thermoregulatory deficit with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2017, **50**: 25-29
- [102] Vandal M, White P J, Tournissac M, *et al.* Impaired thermoregulation and beneficial effects of thermoneutrality in the 3×Tg-AD model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2016, **43**: 47-57
- [103] El Khoury N B, Gratuze M, Petry F, *et al.* Hypothermia mediates age-dependent increase of tau phosphorylation in db/db mice. *Neurobiol Dis*, 2016, **88**: 55-65
- [104] Hafen P S, Abbott K, Bowden J, *et al.* Daily heat treatment maintains mitochondrial function and attenuates atrophy in human skeletal muscle subjected to immobilization. *J Appl Physiol* (1985), 2019, **127**(1): 47-57
- [105] Brunt V E, Eymann T M, Francisco M A, *et al.* Passive heat therapy improves cutaneous microvascular function in sedentary humans *via* improved nitric oxide-dependent dilation. *J Appl Physiol* (1985), 2016, **121**(3): 716-723
- [106] Zalewski P, Zawadka-Kunikowska M, Słomko J, *et al.* Cardiovascular and thermal response to dry-sauna exposure in healthy subjects. *Physiology Journal*, 2014, **2014**: 106049
- [107] Laukkanen T, Kunutsor S, Kauhanen J, *et al.* Sauna bathing is inversely associated with dementia and Alzheimer's disease in middle-aged Finnish men. *Age Ageing*, 2017, **46**(2): 245-249

- [108] Koganezawa N, Hanamura K, Sekino Y, *et al.* The role of drebrin in dendritic spines. *Mol Cell Neurosci*, 2017, **84**: 85-92
- [109] Liu Y, Xu Y F, Zhang L, *et al.* Effective expression of Drebrin in hippocampus improves cognitive function and alleviates lesions of Alzheimer's disease in APP (swe)/PS1 (Δ E9) mice. *CNS Neurosci Ther*, 2017, **23**(7): 590-604
- [110] Gordon-Weeks P R. The role of the drebrin/EB3/Cdk5 pathway in dendritic spine plasticity, implications for Alzheimer's disease. *Brain Res Bull*, 2016, **126**: 293-299
- [111] Liu Y, Xu Y, Zhang L, *et al.* Down-regulated Drebrin aggravates cognitive impairments in a mouse model of Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*, 2017, **18**(4): 800
- [112] Van Gool B, Storck S E, Reekmans S M, *et al.* LRP1 has a predominant role in production over clearance of A β in a mouse model of Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*, 2019, **56**(10): 7234-7245
- [113] Ma Q, Zhao Z, Sagare A P, *et al.* Blood-brain barrier-associated pericytes internalize and clear aggregated amyloid- β 42 by LRP1-dependent apolipoprotein E isoform-specific mechanism. *Mol Neurodegener*, 2022, **17**(1): 71
- [114] Tournissac M, Vandal M, François A, *et al.* Old age potentiates cold-induced tau phosphorylation: linking thermoregulatory deficit with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2017, **50**:25-29
- [115] Vandal M, White P J, Tournissac M, *et al.* Impaired thermoregulation and beneficial effects of thermoneutrality in the 3 $\times$ Tg-AD model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2016, **43**: 47-57
- [116] Tournissac M, Bourassa P, Martinez-Cano R D, *et al.* Repeated cold exposures protect a mouse model of Alzheimer's disease against cold-induced tau phosphorylation. *Mol Metab*, 2019, **22**:110-120
- [117] Xu Z, You W, Zhou Y, *et al.* Cold-induced lipid dynamics and transcriptional programs in white adipose tissue. *BMC Biol*, 2019, **17**(1): 74
- [118] El Khoury N B, Gratuze M, Petry F, *et al.* Hypothermia mediates age-dependent increase of tau phosphorylation in db/db mice. *Neurobiol Dis*, 2016, **88**: 55-65
- [119] Gratuze M, El Khoury N B, Turgeon A, *et al.* Tau hyperphosphorylation in the brain of ob/ob mice is due to hypothermia: importance of thermoregulation in linking diabetes and Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*, 2017, **98**: 1-8
- [120] Jia L, Du Y, Chu L, *et al.* Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study. *Lancet Public Health*, 2020, **5**(12): e661-e671
- [121] 陆林, 于欣, 李凌江, 等. 阿尔茨海默病的诊疗规范(2020年版). *全科医学临床与教育*, 2021, **19**(1): 4-6
- Lu L, Yu X, Li L J, *et al.* Clinical Education of General Practic, 2021, **19**(1): 4-6

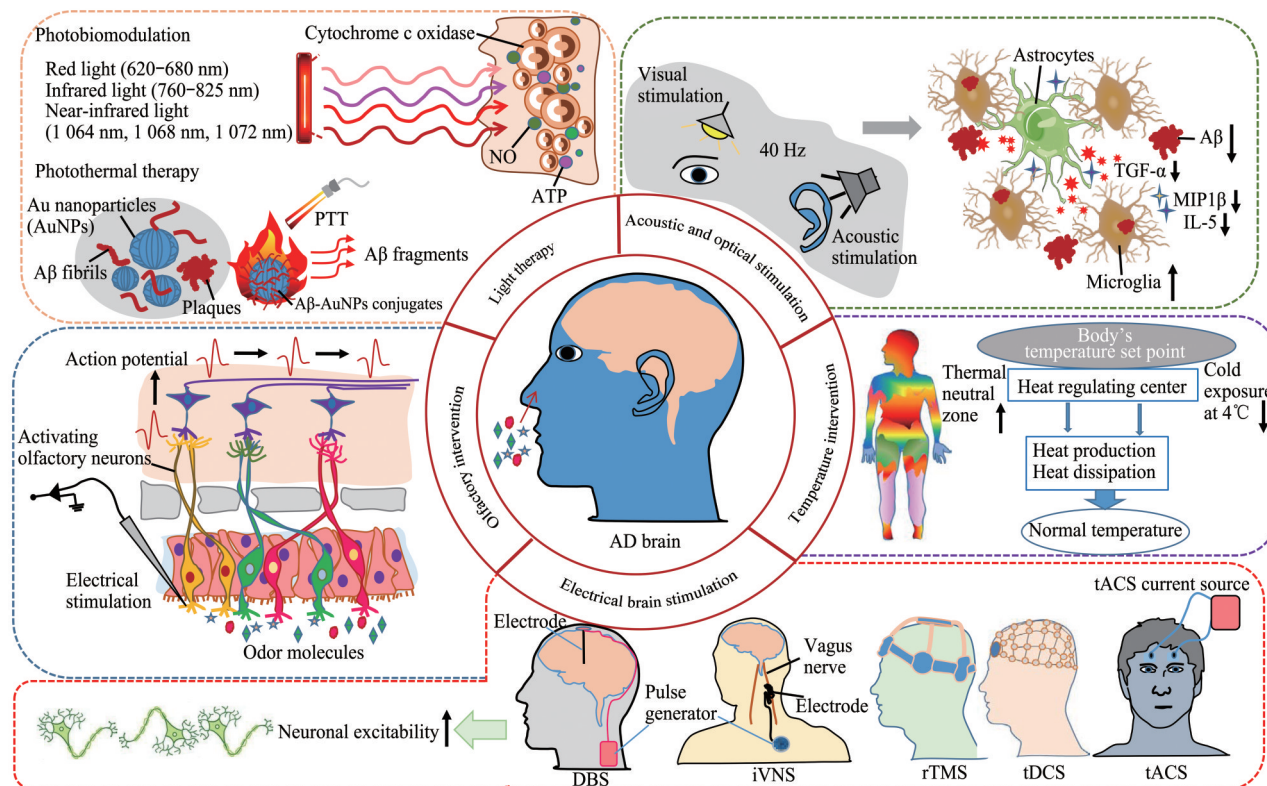
The Mechanism of Chemical and Physical Intervention on Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease*

PAN Zhao-Tao^{1,2)}, MA Yu-Tao²⁾, XIAO Biao²⁾, LIN Su-Yang²⁾, GAO Jun-Yan²⁾, SHAN Jiang-Hui²⁾,
CHU Chao-Yang²⁾, SHEN Wei¹⁾, XIE Kai¹⁾**, LI Li-Ping^{1,2)}**

⁽¹⁾Rehabilitative Department, the Affiliated Hospital of Medical School, Ningbo University, Ningbo 315211, China;

⁽²⁾Department of Physiology and Pharmacology, Ningbo University School of Medicine, Ningbo 315211, China)

Graphical abstract



* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (82001155), the Natural Science Foundation of Zhejiang Province (LY23H090004), the Fundamental Research Funds for the Provincial Universities of Zhejiang (SJLY2023008), the Medical Health Science and Technology Project of Zhejiang Provincial Health Commission (2022KY1144), Zhejiang Traditional Chinese Medicine Science and Technology Planning Project (2023ZL162), Ningbo University Teaching and Research Project (JYXMXZD2021029), College Students' Scientific and Technological Innovation Project (Xin Miao Talent Plan) of Zhejiang Province (2022R405A045), the Student Research, Innovation Program (SRIP) of Ningbo University (2022SRIP1901, 2022SRIP1912), and the K. C. Wong Magna Fund in Ningbo University.

** Corresponding author.

LI Li-Ping. Tel: 86-574-87609594, E-mail: liliping@nbu.edu.cn

XIE Kai. Tel: 86-574-87035543, E-mail: xiekai88@126.com

Received: September 5, 2022 Accepted: November 22, 2022

Abstract Alzheimer's disease (AD) is a common central neurodegenerative disease characterized by progressive cognitive impairment and memory loss. It has become one of the most serious problems in geriatric medicine with a large number of incidences and a wide range of effects. Clinical drug treatment of AD has limited effects, and there are certain limitations and side effects. At present, the treatment methods of chemical and physical intervention for AD are gradually attracting people's attention. Olfactory intervention stimulated by odor or electrode can enhance excitability and synaptic transmission of olfactory neurons. Therapy of photobiomodulation can raise cerebral blood flow, promote nerve excitation and neuronal plasticity. Photothermal therapy can be used to decompose of A β aggregates. γ oscillations induced by 40 Hz audiovisual stimulation is mainly targeted to decrease amyloid plaques. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) regulate neuronal activity and excitability in the brain by directly inducing action potentials and increasing the resting membrane potential of cortical neurons, respectively. Transcranial alternating current stimulation (tACS) modulates cognitive function through entrainment and resonance effects that bring large populations of neurons into local oscillating networks. Exposure to a thermoneutral environment can reduce insoluble A β while repeated short-term cold exposure at 4°C can block hypothermia-induced Tau hyperphosphorylation. Studies have shown that chemical and physical intervention such as olfactory intervention, light therapy, electrical brain stimulation, acoustic and optical stimulation, temperature intervention can improve metabolism by improving neurogenesis, neuroprotection, neuronal excitability, neuronal plasticity, cerebral blood flow, reducing A β deposition and Tau hyperphosphorylation to improve AD symptoms and cognitive function. This article reviews the mechanism and efficacy of different physical interventions on AD, so as to provide a theoretical basis for the implementation of physical interventions to prevent and delay AD.

Key words Alzheimer's disease, olfactory intervention, light therapy, electrical brain stimulation, acoustic and optical stimulation, temperature intervention

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0425