



40 Hz 光闪烁刺激对阿尔茨海默病的影响*

王龙龙 魏语佳 李润泽 李双燕** 徐桂芝**

(河北工业大学电气工程学院, 省部共建电工装备可靠性与智能化国家重点实验室,
河北省生物电磁与神经工程重点实验室, 天津 310130)

摘要 阿尔茨海默病(AD)是一种以认知障碍为特征的神经退行性疾病, 不仅严重危害患者的身体健康, 还给患者家属和社会造成了沉重的负担。因此, 对其发病机理和诊断治疗方法的研究具有重要意义。近年来, 一种通过调控 γ 节律神经振荡活性的40 Hz光闪烁刺激治疗方法的研究在AD动物模型和人类患者身上取得了初步进展, 有望成为将来临床治疗和预防AD的备选方案, 因而得到了研究人员的广泛关注。基于此, 本文在介绍针对AD的40 Hz光闪烁刺激方案的基础上, 总结了其对AD模型动物和人类患者认知功能相关行为表现的影响, 综述了其改善AD病理症状的神经机理研究进展。最后, 探讨了该方案的局限性, 并进行了展望, 为今后发展针对AD等认知障碍疾病的物理疗法提供依据。

关键词 阿尔茨海默病, 40 Hz光闪烁, γ 振荡, 夹带效应, 认知功能

中图分类号 Q42, R385

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0461

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种进行性神经退行性疾病^[1-4], 其临床表现为记忆障碍、执行功能障碍、失语等认知功能障碍, 是最常见的痴呆类型。AD患者通常伴随不同程度的认知功能障碍, 日常生活能力的逐渐下降等问题, 不仅严重危害患者的健康和生活质量, 还给患者家庭带来沉重的负担。此外, AD还给全世界的医疗保健系统带来了巨大的经济负担。2015年, 全球用于AD的经济成本已超过0.9万亿美元^[1]。随着全球范围人口老龄化程度的加剧, 预计2050年时用于AD的经济成本会增至9.1万亿美元。AD的致病因素有多种^[5], 例如 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)沉积形成斑块^[6-7]和tau磷酸化积累形成神经原纤维缠结引起的神经元和突触的丧失^[8], 以及小胶质细胞和星形胶质细胞介导的大脑炎症等^[4]。此外, 与学习记忆等功能密切相关的 γ 节律(30~100 Hz)神经振荡活动异常^[4, 9-11]也与AD密切相关。目前, 针对AD的药物治疗仅能对半数患者起到暂时缓解的作用, 且疗效甚微^[2]。因此, 非药物疗法逐渐成为一种新的选择方案。近年来, 针对AD的非药物物理疗法得到广泛关注, 并取得良好的临床效果^[12-14]。Iaccarino等^[15]于2016年提出一种通过40 Hz的外部光闪烁刺激来改

善认知功能的方案, 该方案基于AD动物模型和人类患者 γ 节律活动异常的特点^[16], 将 γ 节律神经振荡作为作用靶点, 使用40 Hz的光闪烁刺激进行调控, 有效缓解了AD动物模型的病理特征。尽管在临床应用中, 这种非药物疗法仍然是一个相对较新的研究领域, 但该技术显示出良好的治疗效果。与传统治疗方法相比, 该方案具有无痛、无创、操作简便等优点, 为将来AD的治疗提供了一种重要选择^[17-18]。本文将针对治疗AD的40 Hz光闪烁刺激方案进行介绍, 总结其对AD动物模型和人类患者认知行为的作用效果, 讨论其改善AD病理特征的机制研究, 最后对该方案的局限性和未来发展方向进行总结, 以期今后40 Hz光闪烁刺激预防治疗AD方面的研究提供参考。

1 基于 γ 振荡调控的40 Hz光闪烁刺激方案

神经振荡是中枢神经系统电活动的节律性波

* 国家自然科学基金(51737003, 51677053), 河北省高等学校科学技术研究(QN2021043)和河北省引进留学人员(C20200315)资助项目。

** 通讯联系人。

李双燕 Tel: 022-60202460, E-mail: lishuangyan@hebut.edu.cn

徐桂芝 Tel: 022-60204409, E-mail: gxzu@hebut.edu.cn

收稿日期: 2022-09-26, 接受日期: 2022-11-27

动^[19-20],反映了神经元集群兴奋性和抑制性相互作用周期性变化。脑内的神经振荡活动按照频率从低到高一般划分为: δ (1~4 Hz)、 θ (4~12 Hz)、 β (12~30 Hz)、 γ (30~100 Hz),不同频率段的神经振荡在大脑执行不同功能活动中发挥作用。其中, γ 振荡是脑电活动中频率范围在30~100 Hz之间的高频快速振荡,通常被认为是由包含小白蛋白和生长抑素的锥体细胞-中间神经元网络的兴奋性和抑制性相互作用产生的^[21-22],在记忆编码、工作记忆、记忆检索等认知过程中发挥至关重要的作用^[21-26]。 γ 振荡还以相位同步等形式参与脑区间的信息交互^[23],以实现更复杂的认知功能。在涉及学习记忆的认知任务中,海马和新皮层等相关脑区 γ 振荡的功率会增加^[27],同时脑区之间的同步性也会增强^[28-30]。这些发现使研究人员做出假设,将 γ 节律神经振荡作为一种神经信息处理机制,在神经回路中能够选择性地传递感觉信息,配置神经回路,并形成功能性神经元集群,从而对感官处理,注意和记忆功能进行编码^[31-34]。因此, γ 振荡作为一个与认知相关的重要神经节律,在AD等认知障碍疾病中具有重要的研究价值。

对AD动物模型和人类患者的脑电信号研究表明, γ 节律的神经振荡活动存在异常。AD动物模型在执行空间记忆等认知任务时, γ 振荡明显异常^[35-37],包括hAPP-J20、ApoE4、5×FAD等多种典型AD小鼠模型在内的AD模型中, γ 振荡的活动功率显著降低。人类AD患者的脑电图(electroencephalogram, EEG)显示 γ 振荡出现明显的混乱现象,例如,静息态时AD患者的 γ 振荡活动强度及其与低频节律的耦合强度高于健康对照组^[38],而执行认知任务时,AD患者的 γ 振荡功率显著降低^[26]。此外,老年人的EEG中也出现了 γ 振荡功率下降的现象^[39]。这些临床研究中 γ 振荡异常与认知功能障碍的密切联系表明, γ 振荡异常可能是引起认知障碍的一种机制,而不仅仅是一种表象^[16]。基于此,研究人员^[40-42]提出 γ 振荡可能是认知障碍疾病的潜在诊断靶点,并试图通过调控 γ 振荡的活动强度,改善认知功能障碍^[43-45]。Cardin等^[46]通过光遗传技术以40 Hz的蓝光脉冲刺激驱动FS-PV中间神经元,有效增强了 γ 振荡的功率,表明通过外加的特定频率刺激能够显著增强对应频率的神经振荡活动。Rager和Singer^[47]采用外部可变频率(2~50 Hz)的非侵入性光闪烁刺激来调控猫的神经回路,结果发现猫的视网膜-丘脑-视觉皮

层系统对光闪烁刺激产生了对应频率的功率增强,即夹带效应。夹带效应被定义为“与外部刺激的节律同步”,即脑内神经振荡与外部刺激产生的一种同步化现象^[48],本质上是内生神经活动的动态特性受外在动态特性的调制,即外界节律通过反复重置内生振荡的相位,使神经元集群的活动逐渐趋于同步,并与外界刺激发生相位锁定,从而调节脑内的神经兴奋性节律振荡。这种夹带效应为外部刺激调控神经振荡提供了重要的可选择方案。此外,多项研究^[17, 49-50]表明,在清醒的人类健康受试者的EEG中也发现了视觉诱发的 γ 振荡夹带效应,并且视觉诱发的 γ 振荡似乎不仅限于视觉皮层,在顶叶和额叶等脑区也发现一定程度的响应。

基于这些模式化的视觉刺激对视觉皮层和额叶等脑区 γ 振荡的调控效果,Iaccarino等^[15, 51]设计出一种以特定频率闪烁的光刺激方案来对AD小鼠模型的神经振荡进行调控。结果发现,模拟 γ 振荡的40 Hz光闪烁刺激能够有效提升视觉皮层中40 Hz节律神经振荡的功率,调控锋电位的发放频率,同时有效改善AD小鼠模型的病理症状。而后续的研究^[52]也表明,40 Hz的光闪烁刺激在有效增强视觉皮层 γ 振荡活动强度的同时,还有效调控了海马的CA1、齿状回以及前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)等高阶认知脑区的 γ 振荡功率,并加强了这些脑区之间30~50 Hz节律振荡的同步性。更有研究^[51, 53]指出,光闪烁刺激对神经振荡的夹带效应具有频率特异性,频率为40 Hz时效果最为明显,而在20、80 Hz以及随机频率时则无明显效果。Lee等^[54]探究了适用于人类患者的最优刺激频率,并提出34~38 Hz的闪烁频率夹带效果最好。此外,使用亮度在300~1 200 lx范围,具有50%占空比的周期性方波(例如,对于40 Hz的频率,25 ms的周期中12.5 ms亮和12.5 ms暗)比10%或25%占空比能够更有效和更可靠地诱导夹带现象^[51]。这种特异的40 Hz的光闪烁刺激方案对视觉皮层以及海马等认知相关脑区的有效调控,将成为非侵入性的神经振荡调控的重要方案,也为将来AD的临床治疗和预防提供了一个重要的选择方案。

2 40 Hz光闪烁刺激对AD动物模型和患者认知行为的影响

40 Hz光闪烁刺激方案在多种AD动物模型的认知行为上表现出良好的治疗效果,其认知水平得

到有效改善, 其中效果最为显著的是检测空间学习和记忆水平的莫里斯水迷宫 (Morris water maze, MWM) 认知任务。多数研究^[52-53, 55-56]表明, 长期光闪烁刺激可以有效减少多种 AD 小鼠模型在 MWM 任务中的潜伏期时长, 同时保持游泳速度不变, 从而有效改善其空间学习能力。同时, 空间探索试验也表明, 刺激后小鼠的跨越平台次数和目标象限时间增多, 空间记忆功能得到改善。但是, 在新目标定位 (novel object location, NOL) 和新物体识别 (novel object recognition, NOR) 实验中都

显示改善效果不明显^[52]。然而, 最近的一项研究^[55]将视觉刺激与听觉刺激应用于青年 5×FAD 小鼠后, 发现在 NOL 和 NOR 测试中的行为表现得到改善, 空间学习记忆得到提升。此外, 40 Hz 光闪烁刺激结合运动能够有效改善 3×Tg-AD 小鼠的逃避任务表现, 提高空间学习记忆和长期记忆功能^[56]。表 1 为基于 40 Hz 光闪烁刺激形成的治疗方案在不同的 AD 动物模型认知任务的改善效应。这些结果提示了 40 Hz 光闪烁刺激的长期作用对改善认知功能的整体潜力。

Table 1 Effects of 40 Hz light flicker stimulation on cognitive tasks in AD model animals
表1 40 Hz光闪烁刺激及改进方案对 AD模型动物认知任务的作用

行为学任务	动物模型	刺激方案	结果	参考文献
莫里斯水迷宫 (MWM)	CK-p25	40 Hz光刺激42 d, 1 h/d	潜伏期减少, 跨越平台次数和目标象限时间增多; 空间学习和记忆功能得到改善	[52]
	P301S/5×FAD	40 Hz光刺激22 d, 1 h/d		
	5×FAD	40 Hz声刺激7 d, 1 h/d		[55]
	2VO	40 Hz光刺激14 d, 1 h/d		[53]
	3×Tg-AD	40 Hz光刺激结合运动3个月, 40~50 min/d		[56]
	成年/C57BL/6J	40 Hz光刺激7 d, 1 h/d	潜伏期无变化, 跨越平台次数目标象限时间不变; 空间学习和记忆功能不变	[52]
	老年C57BL/6J	40 Hz光刺激5周, 1 h/d	潜伏期减少, 跨越平台次数和目标象限时间无变化; 空间学习有所改善, 但记忆功能没有改善	
逃避任务	3×Tg-AD	40 Hz光刺激结合运动3个月, 40~50 min/d	进入暗处所需的时间减少, 空间学习记忆和长期记忆得到改善	[56]
新物体定位 (NOL)	5×FAD	40 Hz声刺激7 d, 1 h/d	新物体识别指数增加; 短期记忆改善	[55]
新物体识别 (NOR)	5×FAD	40 Hz声刺激7 d, 1 h/d	新物体识别指数增加; 短期记忆改善	
	CK-p25/ P301S	40 Hz光刺激42 d, 1 h/d 40 Hz光刺激22 d, 1 h/d	对新对象的偏好不显著; 短期记忆无变化	[52]

40 Hz 光闪烁刺激不仅在 AD 动物模型中开展了大量实验, 也已经开始在人类患者中的临床实验中进行探索性的初步研究, 且取得令人满意的结果。Jones 等^[17]分析了无癫痫家族病史的健康被试处于不同频率的光闪烁刺激时的 EEG, 发现频率为 40 Hz 时, 光闪烁刺激的夹带效应最明显, 同时多个脑区的 γ 振荡功率也得到显著提升。Zhang 等^[18]发现 40 Hz 光闪烁刺激在增强 40 Hz 节律振荡活动强度的同时, 显著改善了健康被试与 AD 相关的 EEG 微状态指标, 包括覆盖范围、过渡持续时间和 Lempel-Ziv 复杂度等。Zibrandtsen 等^[57]检查了年龄对 40 Hz 光闪烁刺激夹带效应的影响, 结果发现年龄对诱导的 γ 振荡活动影响较小, 且没有对夹带效应的诱导幅度或空间分布产生影响。这一事

实在肯定 40 Hz 光闪烁刺激能够有效夹带 γ 振荡的同时, 也对未来治疗老龄 AD 患者的临床应用具有重要意义。

为了验证光闪烁长期刺激的耐受性和安全性, He 等^[58]让 10 名由 AD 引起的轻度认知障碍患者接受 40 Hz/d 的光闪烁和声音刺激 1 h, 持续 4 周或 8 周。结果表明, 刺激方案安全、可靠, 并且患者在治疗后表现出初步的免疫和网络效应, 排除了安全性、依从性和耐受性的潜在担忧, 进一步促进了 40 Hz 光闪烁刺激在 AD 治疗中的临床应用。而结合了 40 Hz 声光刺激的感官刺激模式也已表明能够有效改善 AD 患者的睡眠质量^[59], 调节昼夜节律紊乱^[60], 所有受试者在较长的治疗期间 (1 h/d, 60 d) 都表现出良好的耐受性。此外, 40 Hz 的红

光^[61]、紫光^[62]和蓝光^[63]的光闪烁刺激也能够健康被试的枕叶区域产生夹带效应,并且产生独特的光生物神经调节效应。结合昼夜节律和不同颜色的40 Hz光闪烁刺激可能具有更好的效果^[64]。

在临床应用中,Cognito Therapeutics公司开发的一种通过40 Hz非侵入性刺激来治疗AD的创新数字疗法在轻度认知功能损害和AD患者中获得了积极结果,同时显示出良好的安全性和耐受性。这种非侵入性神经刺激器械也已获得美国食品药品监督管理局(FDA)突破性医疗器械认定,用于治疗AD相关认知功能症状。这些研究结果都表明,40 Hz光闪烁刺激在人类被试上也能够夹带 γ 振荡,并有效改善相关的认知障碍,为进一步促进40 Hz光闪烁刺激在AD等神经系统疾病中的临床应用提供了支持。

3 40 Hz光闪烁刺激改善AD症状的可能机制

40 Hz的光闪烁刺激在有效提升视觉皮层以及海马等多个认知脑区 γ 振荡功率、改善认知行为障碍的同时,还能有效改善AD的病理特征。40 Hz光闪烁长期作用能够有效降低AD小鼠模型的A β 和tau水平,减少小胶质细胞介导的炎症应答,增强基因和蛋白质的表达,促进神经元中突触传递和细胞内转运,从而起到神经保护作用,改善AD病症。

在A β 沉积形成斑块的AD小鼠模型(5 $\times$ FAD)研究中,40 Hz的光闪烁刺激不仅能够有效降低视觉皮层A β 斑块负荷的大小和数量,还能有效减少A β 斑块的形成^[15]。Shen等^[65]的研究进一步表明,40 Hz的光闪烁可能增加了淀粉样前体蛋白(APP)在浆膜上的锚定,以进行非淀粉样蛋白的进程,然后与KCC2(一种神经元特异性的K⁺-Cl⁻协同转运蛋白)发生物理作用,维持突触表面GABA_A受体 α 1的水平,以减少A β 的生成。值得注意的是,短时的光闪烁刺激对A β 的作用是短暂的,刺激持续1 h,作用将持续12~24 h。因此需要每天刺激1 h,并在1周或更长时期产生累积的作用,以改善A β 斑块负荷。

在另一种tau神经纤维缠结的AD小鼠模型(Tau P301S)中,连续7 d(1h/d)的40 Hz光闪烁刺激有效调节了神经元和突触蛋白的磷酸化状态,减少了磷酸化的tau蛋白水平^[15]。这表明光闪烁刺激的保护作用会泛化到其他病原蛋白,而不仅仅针对

一种病理。Yao等^[66]的研究也表明,40 Hz光闪烁长期作用30 d后,改善了APP/PS1小鼠的昼夜节律紊乱,减少了下丘脑中的tau水平。

同时,40 Hz光闪烁刺激还能够改善小胶质细胞介导的炎症反应。Iaccarino等^[15]的研究表明,40 Hz的光闪烁刺激能够上调5 $\times$ FAD小鼠视觉皮层中与吞噬作用和迁移/细胞黏附的相关基因,改变小胶质细胞的形态,包括增大小胶质细胞体的直径,增多其数量等,从而减缓小胶质细胞介导的神经炎症,同时还能促进小胶质细胞对A β 斑块的吞噬和摄取作用,减少A β 斑块的形成,降低A β 斑块水平。而Adaikkan等^[52]的研究表明,6周的光闪烁刺激能够降低CK-p25和P301S小鼠模型的干扰素反应基因CD40等神经免疫反应的关键调节因子,进而降低神经炎症指标,包括减少小胶质细胞数量和细胞之间的距离,恢复小胶质细胞至稳态等。这种神经炎症的减少有益于神经退行性疾病的恢复。长期光闪烁刺激引起的小胶质细胞反应的不同可能与AD致病因素有关。5 $\times$ FAD小鼠的小胶质细胞形态变化,可能是由于小胶质细胞对增加的A β 斑块进行吞噬作用的需求;在CK-p25和P301S小鼠模型中,光闪烁刺激减少了小胶质细胞体的大小及其炎症反应,这有助于减少突触修剪和小胶质细胞介导的神经元死亡,从而发挥神经保护作用。此外,Zhu等^[67]也发现40 Hz光闪烁刺激减少了焦虑样小鼠的小胶质细胞数量。小胶质细胞的反应方式可能反映出长期的光闪烁刺激参与小胶质细胞状态变化以改善炎症反应。

此外,长期光闪烁刺激还可以提供全面的神经保护,减少神经元和突触的损伤。Adaikkan等^[52]通过对CK-p25和P301S小鼠进行长期的光闪烁刺激,发现其V1、海马以及PFC等多个大脑区域内神经元和突触的损伤都有所恢复。这种神经元和突触丧失的减少,表明神经元向变性程度较低的方向转化。同时,长期的刺激还引起细胞保护蛋白质的上调和DNA损伤的减少,使得神经元向退化程度较低的状态转变。Park等^[56]的研究还表明,40 Hz光闪烁与运动相结合有效改善了3 $\times$ Tg-AD小鼠的Ca²⁺和线粒体中的H₂O₂等活性氧的稳态,抑制了海马体细胞凋亡,减少了Bax、细胞色素c、半胱天冬酶3等促凋亡因子,改善了抗凋亡因子Bcl-2的减少,显示出全面的神经保护作用。

神经振荡的研究表明,40 Hz的光闪烁刺激能够有效调控海马、PFC等AD相关脑区的 γ 振荡功

率^[52]。Khachatryan等^[68]还发现, 40 Hz光刺激期间执行简单的认知任务不仅对 γ 夹带的程度有积极影响, 还促进 γ 夹带传播到其他神经区域, 包括深部神经区域, 如海马体等许多AD疗法的主要靶点, 并且在这些区域还具有保留效果。40 Hz长期光闪烁刺激还恢复了神经振荡之间的协同作用, 恢复了CA1脑区的 θ 相位和低 γ 振幅(30~55 Hz)之间的相位幅值耦合^[53]。同时增强了记忆相关的核心大脑区域的活动强度和功能连接^[63]。

然而, 也有研究^[69]表明连续10 d的40 Hz光闪烁刺激并没有改善轻至中度AD患者的A β 负荷指标。但实验并没有排除乙酰胆碱酯酶抑制剂(多奈哌齐)对大脑神经生理状况的可能负面影响。研究结果提示可能需要更长时间的治疗来诱导A β 的清除。

这些发现表明, 40 Hz光闪烁长期刺激能够通过夹带效应在大脑中提供全面的神经保护作用, 从而有效降低AD动物模型的A β 斑块、tau水平以及小胶质细胞介导的炎症应答等与AD有关的病理特征。这种通过调控神经振荡的非侵入性物理刺激方案对于改善AD等神经系统疾病的临床治疗具有广阔的应用前景。

4 总结与展望

本文介绍了针对AD的40 Hz光闪烁刺激方案, 综述了其改善AD动物模型和人类患者认知行为表现的研究, 归纳了其改善AD病理特征的机理研究进展。40 Hz的光闪烁刺激在有效增强视觉皮层 γ 振荡活动强度的同时, 还有效调控了海马前额叶皮层等高阶认知脑区的 γ 振荡功率, 并加强了这些脑区之间 γ 振荡的同步性。在认知行为表现的研究中, 40 Hz的光闪烁刺激方案能够有效改善AD小鼠模型的空间认知功能, 同时在人类患者的初步临床实验中也取得令人满意的结果。其可能的机制是40 Hz的光闪烁刺激通过降低A β 和tau水平, 减少小胶质细胞介导的炎症应答, 增强基因和蛋白质的表达, 促进神经元中突触传递和细胞内转运, 从而起到神经保护作用, 使得AD的病理特征得到改善。

尽管基于外部40 Hz光闪烁刺激的治疗方案作为AD的治疗和预防方法已经在临床上取得了初步的成效, 但该方法也存在相应的局限性。一方面, 该刺激在细胞和分子水平上的潜在机制尚未完全阐明。例如小胶质细胞介导的炎症反应、A β 斑块和

tau磷酸化的减少并不能完全描述AD的病理机制, 这些蛋白质分子的减少并不一定会导致AD症状的改善。尤其是小胶质细胞虽然可能有助于清除A β 以及释放神经保护性生长因子, 但也会引起炎症损伤^[70], 造成AD病症加剧。另一方面, 长期的光闪烁刺激是否会引发癫痫等副作用还尚不清楚, 且对于AD患者是否存在特定的 γ 振荡活性缺陷以及AD是具有 γ 振荡活性缺陷还是过量仍存在争议。一些研究^[38, 71]报道了AD患者的 γ 振荡功率增加, 且 γ 振荡同步与AD严重程度之间没有显著相关性。AD的神经生理学是复杂的, 其特征可能是整个网络中的障碍与正常神经通路的缺陷。尽管Huang等^[72]提供了一种可能的光闪烁刺激改善海马 γ 振荡活动的神经回路机制, 即起源于视网膜并包含腹侧膝状体和团聚核的双突触视觉回路。但目前还无法直接应用到人类的临床实验中, 还需要进一步的研究。

尽管可能存在局限性, 但基于40 Hz光闪烁刺激的疗法在小鼠模型中显示出了良好的效果。未来研究的领域应包括刺激模式的优化、刺激参数的改进以及更多具有认知机制的研究, 以证明该方案的临床疗效。在AD的物理刺激模式治疗中, 结合声光等多种刺激模式可能要比单一刺激更有效果。同时, 多种光源的刺激模式也是值得探究的, 不同颜色的光不仅可以发挥40 Hz的闪烁频率对 γ 振荡的夹带效应, 还可以发挥特殊波长光的神经调节作用。因此, 多方式融合的刺激模式值得进一步的研究以探索出更为有效果的治疗方案。此外, 40 Hz光闪烁刺激在小鼠脑内诱导 γ 振荡需要1 h的持续刺激, 而人类脑内引起的响应持续时间通常相对较短, 需要进行长期治疗, 因此可能会伴随安全性、依从性等问题。未来的研究将需要在人类患者中确定刺激的潜在效应和副作用, 以优化相关的刺激参数, 制定相关诊断标准, 提升安全性与可靠性。更重要的是深入探究AD患者 γ 振荡活动异常的机理, 可以通过确定 γ 振荡活动异常与A β 等病理学之间的因果关系假设, 促进非侵入性刺激调控神经振荡改善AD病症的发展。

参 考 文 献

- [1] Tahami Monfared A A, Byrnes M J, White L A, *et al.* The humanistic and economic burden of Alzheimer's disease. *Neurol Ther*, 2022, 11(2): 525-551
- [2] James B D, Bennett D A. Causes and patterns of dementia: an update in the era of redefining Alzheimer's disease. *Annu Rev*

- Public Health, 2019, **40**(1): 65-84
- [3] Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: causes and treatment. *Molecules*, 2020, **25**(24): 5789
 - [4] Rabbito A, Dulewicz M, Kulczyńska-Przybik A, *et al.* Biochemical markers in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(6): 1989
 - [5] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, *et al.* Alzheimer's disease. *Lancet*, 2021, **397**(10284): 1577-1590
 - [6] 孙丽文, 唐孝威, 胡应和. β 淀粉样肽在阿尔茨海默症发病中的分子机制. *生物化学与生物物理进展*, 2007, **34**(1): 18-24
Sun L W, Tang X W, Hu Y H. *Prog Biochem Biophys*, 2007, **34**(1): 18-24
 - [7] Mucke L, Selkoe D J. Neurotoxicity of amyloid β -protein: synaptic and network dysfunction. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, **2**(7): a006338
 - [8] Das M, Maeda S, Hu B, *et al.* Neuronal levels and sequence of tau modulate the power of brain rhythms. *Neurobiol Dis*, 2018, **117**: 181-188
 - [9] Calsolaro V, Edison P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: current evidence and future directions. *Alzheimers Dement*, 2016, **12**(6): 719-732
 - [10] Guillon J, Attal Y, Colliot O, *et al.* Loss of brain inter-frequency hubs in Alzheimer's disease. *Sci Rep*, 2017, **7**(1): 10879
 - [11] Kazim S F, Seo J H, Bianchi R, *et al.* Neuronal network excitability in Alzheimer's disease: the puzzle of similar versus divergent roles of amyloid β and Tau. *eNeuro*, 2021, **8**(2): ENEURO.0418-20.2020
 - [12] Heath A, Taylor J L, Mcnerney M W. rTMS for the treatment of Alzheimer's disease: where should we be stimulating?. *Expert Rev Neurother*, 2018, **18**(12): 903-905
 - [13] Bobola M S, Chen L, Ezeokeke C K, *et al.* Transcranial focused ultrasound, pulsed at 40 Hz, activates microglia acutely and reduces A β load chronically, as demonstrated *in vivo*. *Brain Stimul*, 2020, **13**(4): 1014-1023
 - [14] Liu C, Han T, Xu Z, *et al.* Modulating gamma oscillations promotes brain connectivity to improve cognitive impairment. *Cereb Cortex*, 2021, **32**(12): 2644-2656
 - [15] 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
 - [16] Struber D, Herrmann C S. Modulation of gamma oscillations as a possible therapeutic tool for neuropsychiatric diseases: a review and perspective. *Int J Psychophysiol*, 2020, **152**: 15-25
 - [17] Jones M, Mcdermott B, Oliveira B L, *et al.* Gamma band light stimulation in human case studies: groundwork for potential Alzheimer's disease treatment. *J Alzheimers Dis*, 2019, **70**(1): 171-185
 - [18] Zhang Y, Zhang Z, Luo L, *et al.* 40 Hz light flicker alters human brain electroencephalography microstates and complexity implicated in brain diseases. *Front Neurosci*, 2021, **15**: 777183
 - [19] Buzsaki G, Logothetis N, Singer W. Scaling brain size, keeping timing: evolutionary preservation of brain rhythms. *Neuron*, 2013, **80**(3): 751-764
 - [20] Byron N, Semenova A, Sakata S. Mutual interactions between brain states and Alzheimer's disease pathology: a focus on gamma and slow oscillations. *Biology*, 2021, **10**(8): 707
 - [21] 王静, 李小隼, 邢国刚, 等. Gamma 神经振荡产生机制及其功能研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2011, **38**(8): 688-693
Wang J, Li X L, Xing G G, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2011, **38**(8): 688-693
 - [22] Buzsaki G, Wang X J. Mechanisms of gamma oscillations. *Annu Rev Neurosci*, 2012, **35**: 203-225
 - [23] Fries P. Rhythms for cognition: communication through coherence. *Neuron*, 2015, **88**(1): 220-235
 - [24] Sahal V S. How close are we to understanding what (if anything) γ oscillations do in cortical circuits?. *J Neurosci*, 2016, **36**(41): 10489-10495
 - [25] Dvorak D, Radwan B, Sparks F T, *et al.* Control of recollection by slow gamma dominating mid-frequency gamma in hippocampus CA1. *PLoS Biol*, 2018, **16**(1): e2003354
 - [26] Murty D V, Manikandan K, Kumar W S, *et al.* Stimulus-induced gamma rhythms are weaker in human elderly with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Elife*, 2021, **10**: e61666
 - [27] Bauer A R, Debener S, Nobre A C. Synchronisation of neural oscillations and cross-modal influences. *Trends Cogn Sci*, 2020, **24**(6): 481-495
 - [28] Bosman C A, Schoffelen J M, Brunet N, *et al.* Attentional stimulus selection through selective synchronization between monkey visual areas. *Neuron*, 2012, **75**(5): 875-888
 - [29] Rohenkohl G, Bosman C A, Fries P. Gamma synchronization between V1 and V4 improves behavioral performance. *Neuron*, 2018, **100**(4): 953-963.e953
 - [30] Yamamoto J, Suh J, Takeuchi D, *et al.* Successful execution of working memory linked to synchronized high-frequency gamma oscillations. *Cell*, 2014, **157**(4): 845-857
 - [31] 库逸轩. 工作记忆的认知神经机制. *生理学报*, 2019, **71**(1): 173-185
Ku Y X. *Acta physiologica Sinica*, 2019, **71**(1): 173-185
 - [32] Lundqvist M, Rose J, Herman P, *et al.* Gamma and beta bursts underlie working memory. *Neuron*, 2016, **90**(1): 152-164
 - [33] Miller E K, Lundqvist M, Bastos A M. Working memory 2.0. *Neuron*, 2018, **100**(2): 463-475
 - [34] Singer W. Neuronal oscillations: unavoidable and useful?. *Eur J Neurosci*, 2018, **48**(7): 2389-2398
 - [35] Booth C A, Witton J, Nowacki J, *et al.* Altered intrinsic pyramidal neuron properties and pathway-specific synaptic dysfunction underlie aberrant hippocampal network function in a mouse model of tauopathy. *J Neurosci*, 2016, **36**(2): 350-363
 - [36] Gillespie A K, Jones E A, Lin Y H, *et al.* Apolipoprotein E4 causes age-dependent disruption of slow gamma oscillations during hippocampal sharp-wave ripples. *Neuron*, 2016, **90**(4): 740-751
 - [37] Mably A J, Colgin L L. Gamma oscillations in cognitive disorders. *Curr Opin Neurobiol*, 2018, **52**: 182-187
 - [38] Wang J, Fang Y, Wang X, *et al.* Enhanced gamma activity and cross-frequency interaction of resting-state electroencephalographic oscillations in patients with Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*, 2017, **9**: 243
 - [39] Murty D, Manikandan K, Kumar W S, *et al.* Gamma oscillations weaken with age in healthy elderly in human EEG. *NeuroImage*, 2020, **215**: 116826
 - [40] 白杨, 杨佳佳, 郑晨光. Gamma 节律: 认知障碍疾病的潜在诊断靶点. *生物化学与生物物理进展*, 2020, **47**(6): 523-537

- Bai Y, Yang J J, Zheng C G. *Prog Biochem Biophys*, 2020, **47**(6): 523-537
- [41] Mcdermott B, Porter E, Hughes D, *et al*. Gamma band neural stimulation in humans and the promise of a new modality to prevent and treat Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2018, **65**(2): 363-392
- [42] Traikapi A, Konstantinou N. Gamma oscillations in Alzheimer's disease and their potential therapeutic role. *Front Syst Neurosci*, 2021, **15**: 782399
- [43] Kim T. Can gamma entrainment of the brain rhythms prevent or alleviate Alzheimer's disease?. *J Transl Med*, 2021, **9**(4): 231-233
- [44] 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
- [45] Liu C, Han T, Xu Z, *et al*. Modulating gamma oscillations promotes brain connectivity to improve cognitive impairment. *Cereb Cortex*, 2022, **32**(12): 2644-2656
- [46] Cardin J A, Carlén M, Meletis K, *et al*. Driving fast-spiking cells induces gamma rhythm and controls sensory responses. *Nature*, 2009, **459**(7247): 663-667
- [47] Rager G, Singer W. The response of cat visual cortex to flicker stimuli of variable frequency. *Eur J Neurosci*, 1998, **10**(5): 1856-1877
- [48] 张雪, 袁佩君, 王莹, 等. 知觉相关的神经振荡-外界节律同步化现象. *生物化学与生物物理进展*, 2016, **43**(4): 308-315
Zhang X, Yuan P J, Wang Y, *et al*. *Prog Biochem Biophys*, 2016, **43**(4): 308-315
- [49] Herrmann C S. Human EEG responses to 1-100 Hz flicker: resonance phenomena in visual cortex and their potential correlation to cognitive phenomena. *Exp Brain Res*, 2001, **137**(3-4): 346-353
- [50] Nguyen K T, Liang W K, Muggleton N G, *et al*. Human visual steady-state responses to amplitude-modulated flicker: latency measurement. *J Vis*, 2019, **19**(14): 14
- [51] 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
- [52] 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
- [53] Zheng L, Yu M, Lin R, *et al*. Rhythmic light flicker rescues hippocampal low gamma and protects ischemic neurons by enhancing presynaptic plasticity. *Nat Commun*, 2020, **11**(1): 3012
- [54] Lee K, Park Y, Suh S W, *et al*. Optimal flickering light stimulation for entraining gamma waves in the human brain. *Sci Rep*, 2021, **11**(1): 16206
- [55] 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
- [56] Park S S, Park H S, Kim C J, *et al*. Physical exercise during exposure to 40-Hz light flicker improves cognitive functions in the 3xTg mouse model of Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*, 2020, **12**(1): 62
- [57] Zibrandtsen I C, Agger M, Kjaer T W. Gamma entrainment in a large retrospective cohort: implications for photic stimulation therapy for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2020, **75**(4): 1181-1190
- [58] 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
- [59] 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
- [60] Chan D, Suk H J, Jackson B, *et al*. Gamma frequency sensory stimulation in probable mild Alzheimer's dementia patients: results of a preliminary clinical trial. *medRxiv*, 2021, **90**: S93-S94
- [61] Sahin L, Figueiro M G. Flickering red-light stimulus for promoting coherent 40 Hz neural oscillation: a feasibility study. *J Alzheimers Dis*, 2020, **75**(3): 911-921
- [62] Noda Y, Takano M, Hayano M, *et al*. Photobiological neuromodulation of resting-state EEG and steady-state visual-evoked potentials by 40 Hz violet light optical stimulation in healthy individuals. *J Pers Med*, 2021, **11**(6): 557
- [63] Lin Z, Hou G, Yao Y, *et al*. 40-Hz blue light changes hippocampal activation and functional connectivity underlying recognition memory. *Front Hum Neurosci*, 2021, **15**: 739333
- [64] Figueiro M G, Leggett S. Intermittent light exposures in humans: a case for dual entrainment in the treatment of Alzheimer's disease. *Front Neurol*, 2021, **12**: 625698
- [65] Shen Q, Wu X, Zhang Z, *et al*. Gamma frequency light flicker regulates amyloid precursor protein trafficking for reducing β -amyloid load in Alzheimer's disease model. *Aging Cell*, 2022, **21**(3): e13573
- [66] Yao Y, Ying Y, Deng Q, *et al*. Non-invasive 40-Hz light flicker ameliorates Alzheimer's-associated rhythm disorder via regulating central circadian clock in Mice. *Front Physiol*, 2020, **11**: 294
- [67] Zhu H, Guo Y, Huang A, *et al*. HDAC3-regulated PGE2 production by microglia induces phobic anxiety susceptibility after stroke and pointedly exploiting a signal-targeted gamma visual stimulation new therapy. *Front Immunol*, 2022, **13**: 845678
- [68] Khachatryan E, Wittevröngel B, Reinartz M, *et al*. Cognitive tasks propagate the neural entrainment in response to a visual 40 Hz stimulation in humans. *Front Aging Neurosci*, 2022, **14**: 1010765
- [69] 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
- [70] Wang W Y, Tan M S, Yu J T, *et al*. Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in Alzheimer's disease. *Ann Transl Med*, 2015, **3**(10): 136
- [71] Başar E, Femir B, Emek-Savaş D D, *et al*. Increased long distance event-related gamma band connectivity in Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin*, 2017, **14**: 580-590
- [72] Huang X, Huang P, Huang L, *et al*. A visual circuit related to the nucleus reuniens for the spatial-memory-promoting effects of light treatment. *Neuron*, 2021, **109**(2): 347-362

The Effect of 40 Hz Light Flicker Stimulation on Alzheimer's Disease*

WANG Long-Long, WEI Yu-Jia, LI Run-Ze, LI Shuang-Yan**, XU Gui-Zhi**

(State Key Laboratory of Reliability and Intelligence of Electrical Equipment, School of Electrical Engineering,

Key Laboratory of Bioelectromagnetic and Neural Engineering of Hebei Province, Hebei University of Technology, Tianjin 300130, China)

Abstract Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease characterized by cognitive impairment, which seriously endangers the health of patients, and imposes a heavy burden on the patient's family and society. Therefore, it is of great significance to study its pathogenesis, diagnosis, and treatment. Recently, the research on a therapeutic protocol of 40 Hz light flicker stimulation by regulating the activity of γ rhythmic neural oscillations has made preliminary progress in AD animal models and patients, and it is expected to become an alternative solution for clinical treatment and prevention of AD in the future. And, the therapy has received widespread attention from researchers. This paper presents a 40 Hz light flicker stimulation protocol for AD, and reviews recent reports on improving the cognitive performance of AD animal models and patients, as well as the progress of mechanism research. The 40 Hz light flicker stimulation effectively enhanced the power of γ oscillatory in the visual cortex and cognitively related brain regions such as the hippocampal prefrontal cortex. In the study of cognitive behavior, the 40 Hz light flicker stimulation effectively improved the performance of AD animal models and achieved preliminary satisfactory results in AD patients. The potential mechanism may be that the 40 Hz light flicker stimulation reduces A β and tau levels, decreases microglia-mediated inflammatory responses, enhances the expression of genes and proteins, and promotes synaptic transmission and intracellular transport in neurons, resulting in improved pathological characteristics of AD. Meanwhile, the limitations of this protocol are discussed and prospects are made to provide support for the future development of physical therapy for cognitive disorders such as AD.

Key words Alzheimer's disease, 40 Hz light flicker, gamma oscillation, entrainment, cognitive function

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0461

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (51737003, 51677053), Science and Technology Research Project for Colleges and Universities in Hebei Province (QN2021043), and the Introduction of Overseas Students in Hebei Province (C20200315).

** Corresponding author.

LI Shuang-Yan. Tel: 86-22-60202460, E-mail: lishuangyan@hebut.edu.cn

XU Gui-Zhi. Tel: 86-22-60204409, E-mail: gzxu@hebut.edu.cn

Received: September 26, 2022 Accepted: November 27, 2022