

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2026.03.019

✦ 临床医学研究 ✦

经颅微电流刺激辅助治疗阿尔茨海默病患者的疗效

闻燕, 李江花, 王悦, 陈嘉琳, 缴精精

(河北中石油中心医院老年医学科, 河北 廊坊 065000)

【摘要】目的: 探讨经颅微电流刺激(CES)辅助治疗阿尔茨海默病(AD)的疗效。**方法:** 选取 120 例 AD 患者为研究对象, 依据治疗方案不同将患者分为对照组和观察组, 每组各 60 例。对照组患者予以多奈哌齐治疗; 观察组患者予以 CES 联合多奈哌齐治疗, 疗程均为 8 周。比较两组患者临床疗效、认知功能[简易精神状态量表(MMSE)及 AD 评定量表认知分量表(ADAS-cog)评分]、精神行为症状[AD 行为病理学量表(BEHAVE-AD)评分]、日常生活能力[日常生活活动力量表(ADL)评分]及血清 β 淀粉样蛋白($A\beta_{1-42}$)、磷酸化 tau 蛋白(P-tau)和脑源性神经营养因子(BDNF)水平。**结果:** 观察组患者治疗总有效率高于对照组(88.33% vs. 73.33%, $P < 0.05$)。治疗 8 周后, 观察组患者 ADAS-Cog 及 BEHAVE-AD 评分、血清 $A\beta_{1-42}$ 及 P-tau 水平低于对照组($P < 0.05$); MMSE 及 ADL 评分、BDNF 水平高于对照组($P < 0.05$)。**结论:** CES 辅助治疗 AD 能提高疗效, 改善患者认知功能, 其机制可能与调控血清 $A\beta_{1-42}$ 、P-tau 和 BDNF 水平有关。

【关键词】 阿尔茨海默病; 经颅微电流刺激; 认知功能; β 淀粉样蛋白; 磷酸化 tau 蛋白

【中图分类号】 R741.02 **【文献标志码】** A

Effects of cranial electrotherapy stimulation as an adjuvant therapy in patients with alzheimer's disease

WEN Yan, LI Jiang-hua, WANG Yue, CHEN Jia-lin, JIAO Jing-jing

(Department of Geriatric Medicine, Hebei Petro China Central Hospital, Langfang 065000, Hebei, China)

【Abstract】Objective: To evaluate the clinical efficacy of cranial electrotherapy stimulation (CES) as an adjuvant therapy for alzheimer's disease (AD). **Methods:** A total of 120 AD patients were allocated into two groups according to different treatment methods, 60 cases in each group. The control group was treated with Donepezil treatment, and the observation group was treated with CES combined with Donepezil. The treatment course for both groups was 8 weeks. Assessments were conducted before and after treatment using a battery of standardized scales, including the Mini-Mental State Examination (MMSE), the Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog), the Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale (BEHAVE-AD), and the Activities of Daily Living (ADL) scale, to evaluate cognitive function, behavioral and psychological symptoms, and daily living activities, respectively. Serum levels of β -amyloid₁₋₄₂ ($A\beta_{1-42}$), phosphorylated tau protein (P-tau), and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) were also measured and compared between the two groups. **Results:** The total effective rate in the observation group was higher than that in the control group (88.33% vs. 73.33%, $P < 0.05$). Post-treatment, the scores on the ADAS-Cog and BEHAVE-AD scales, and serum levels of $A\beta_{1-42}$ and P-tau in observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$), and the scores on the MMSE, ADL scales, and BDNF levels were higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Adjunctive use of CES in AD treatment can enhance cognitive function and improve overall clinical efficacy. The underlying mechanism may be associated with the modulation of serum $A\beta_{1-42}$, P-tau, and BDNF levels.

【Key words】 Alzheimer's disease; Cranial electrotherapy stimulation; Cognitive function; β -amyloid; Phosphorylated tau protein

阿尔茨海默病(alzheimer's disease, AD)是一种常见的神经退行性疾病, 以进行性认知功能减退为核心症状, 并可伴随精神行为异常, 导致患者日常生活能力下降, 是老年痴呆的主要原因^[1]。据统计, 全

球约有 5 000 万人受 AD 影响, 且随着人口老龄化, 其发病率不断上升, 预计到 2050 年全球范围内 AD 的发病率增加 1 倍^[2]。目前, 临床常使用多奈哌齐作为一线治疗药物, 虽有效缓解症状, 延缓患者认知

丧失,但不能逆转疾病进展,疗效常欠佳^[3]。因此,探寻有效的辅助治疗手段,对 AD 患者有着重要意义。经颅微电流刺激(cranial electrotherapy stimulation, CES)是一种非侵入性脑刺激技术,可通过调节脑电活动等方式来促进神经可塑性,包括增强突触功能与调节与学习记忆相关的神经环路,从而延缓疾病的进展^[4-5]。临床研究^[6]表明, CES 能够改善老年人认知功能,是轻度认知障碍的有效干预手段。但目前关于 CES 用于 AD 干预的临床研究尚缺乏。本研究旨在探讨 CES 辅助治疗 AD 的疗效及可能的机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 1 月至 2024 年 12 月河北中石油中心医院收治的 120 例 AD 患者为研究对象,依据治疗方案不同分为对照组和观察组,每组各 60 例。本研究经医院伦理委员会批准,患者及其家属知情

同意。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。纳入标准:(1)参照指南^[7]诊断为 AD;(2)年龄 60~80 岁;(3)11 分 \leq 简易精神状态量表(MMSE)评分 \leq 26 分;(4)近 4 周内未使用过任何 AD 治疗药物;(5)能完成各项量表评估。排除标准:(1)有其他疾病导致的认知减退;(2)其他病因所致痴呆;(3)有颅脑手术史;(4)严重心肝肾功能不全;(5)严重精神障碍;(6)对多奈哌齐过敏或有 CES 禁忌证。

1.2 方法

对照组患者予以盐酸多奈哌齐片(天津力生制药)口服治疗,5 mg/次,1 次/d。在对观察组患者在对对照组基础上予以 CES 治疗:将 CES 治疗仪(美国 American Neuro-fitness 公司)电极夹置于患者双侧耳垂,电流强度调整至患者感到舒适且耳垂出现轻微针刺感(电流强度 $<500 \mu\text{A}$),30 min/次,1 次/d,5 d/周。两组患者均连续治疗 8 周。

表 1 两组患者一般资料比较 $[\bar{x}\pm s, n(\%)]$

组别	性别		年龄(岁)	受教育年限(年)	病程(年)	MMSE 评分(分)
	男	女				
观察组($n=60$)	32(53.33)	28(46.67)	70.23 \pm 6.25	11.17 \pm 3.06	2.52 \pm 0.67	16.12 \pm 2.94
对照组($n=60$)	34(56.67)	26(43.33)	69.78 \pm 5.74	11.31 \pm 2.89	2.48 \pm 0.71	15.75 \pm 2.87
t/χ^2 值	0.135		0.411	0.258	0.317	0.698
P 值	0.714		0.682	0.797	0.752	0.487

1.3 观察指标

(1)临床疗效:以 MMSE 评分改善率作为疗效判定标准。改善率 $>20\%$ 为显效;改善率 $10\% \sim 20\%$ 为有效;改善率 $<10\%$ 为无效。MMSE 评分改善率=(治疗后 MMSE 评分-治疗前 MMSE 评分)/治疗前 MMSE 评分 $\times 100\%$;总有效率=显效率+有效率。(2)认知功能:治疗前及治疗 8 周后采用 MMSE 和 AD 评定量表认知分量表(ADAS-cog)评分评估。其中 MMSE 为 0~30 分,评分越高表明患者认知功能越好^[8];ADAS-cog 为 0~75 分,分值越高表明认知功能障碍越严重^[9]。(2)精神行为症状和日常生活能力:治疗前及治疗 8 周后分别采用 AD 行为病理学量表(BEHAVE-AD)评分及日常生活活动能力量表(ADL)评分评估。其中 BEHAVE-AD 为 0~75 分,分值越高提示越严重的精神行为症状^[10];ADL 总分为 100 分,分数越低说明患者日常生活活动能力越差^[11]。(3)血清学指标:治疗前及治疗 8 周后采集空腹静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心分离血清,采用酶联免疫吸附法检测血清 β 淀粉样蛋白($\text{A}\beta$)₁₋₄₂、磷酸化 tau 蛋白(P-tau)和脑源

性神经营养因子(BDNF)水平。(4)不良反应发生情况:包括恶心呕吐、头晕、一过性头痛等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 24.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者临床总有效率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=4.357, P=0.037$)。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较 $[n(\%)]$

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组($n=60$)	16(26.67)	37(61.66)	7(11.67)	53(88.33)
对照组($n=60$)	9(15.00)	35(58.33)	16(26.67)	44(73.33)

2.2 两组患者认知功能比较

治疗前,两组患者 MMSE 及 ADAS-cog 评分

比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 8 周后,两组患者 MMSE 评分均提升($P<0.05$),且观察组高于对照组($P<0.05$); ADAS-cog 评分均降低($P<0.05$),且观察组低于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者认知功能比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	MMSE 评分		ADAS-cog 评分	
	治疗前	治疗 8 周后	治疗前	治疗 8 周后
观察组($n=60$)	16.12±2.94	22.59±3.65 ^①	40.78±8.24	32.28±6.67 ^①
对照组($n=60$)	15.75±2.87	20.12±3.14 ^①	40.17±9.36	34.72±6.38 ^①
t 值	0.698	3.974	0.379	2.048
P 值	0.487	<0.001	0.705	0.043

① $P<0.05$,与同组治疗前比较。

2.3 两组患者精神行为症状和日常生活能力比较

治疗前,两组患者 BEHAVE-AD 及 ADL 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 8 周后,两组患者 BEHAVE-AD 评分均降低($P<0.05$),且观察组

低于对照组($P<0.05$);ADL 评分均升高($P<0.05$),且观察组高于对照组($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者精神行为症状和日常生活能力比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	BEHAVE-AD 评分		ADL 评分	
	治疗前	治疗 8 周后	治疗前	治疗 8 周后
观察组($n=60$)	29.16±3.74	22.36±2.89 ^①	33.67±6.12	52.38±7.41 ^①
对照组($n=60$)	28.78±3.89	24.12±3.11 ^①	32.72±5.89	46.96±6.85 ^①
t 值	0.545	3.211	0.866	4.160
P 值	0.587	0.002	0.388	<0.001

① $P<0.05$,与同组治疗前比较。

2.4 两组患者血清学指标比较

治疗前,两组患者 $A\beta_{1-42}$ 、P-tau 及 BDNF 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 8 周后,两组患者血清 $A\beta_{1-42}$ 、P-tau 水平均降低($P<0.05$),且观察组低于对照组($P<0.05$);BDNF 水平均升高($P<0.05$),且观察组高于对照组($P<0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者血清学指标比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	$A\beta_{1-42}$		P-tau		BDNF	
	治疗前	治疗 8 周后	治疗前	治疗 8 周后	治疗前	治疗 8 周后
观察组($n=60$)	161.76±45.37	112.36±30.48 ^①	204.65±51.78	132.68±42.73 ^①	4.52±1.28	7.21±1.47 ^①
对照组($n=60$)	158.62±43.29	125.62±33.51 ^①	201.79±53.41	151.73±44.65 ^①	4.61±1.09	6.67±1.38 ^①
t 值	0.388	2.267	0.298	2.388	0.415	2.075
P 值	0.700	0.025	0.766	0.019	0.679	0.040

① $P<0.05$,与同组治疗前比较。

2.5 两组患者不良反应发生情况比较

两组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.901$, $P=0.343$)。见表 6。

表 6 两组患者不良反应发生情况比较[n (%)]

组别	恶心呕吐	头晕	一过性头痛	合计
观察组($n=60$)	3(5.00)	2(3.33)	2(3.33)	7(11.66)
对照组($n=60$)	2(3.33)	2(3.33)	0(0.00)	4(6.66)

3 讨论

AD 是老年痴呆最主要的类型,在人口老龄化趋势下,其发病率持续攀升,对家庭及社会构成沉重负担^[12]。目前,临床 AD 治疗以药物干预为主,但仅能改善患者症状,起到缓解作用,无法逆转病情进展,疗效常欠理想,且长期应用存在明显不良反应,故非药物治疗手段开始受到关注。

CES 是一种无创物理疗法,通过微弱的电流调节大脑的功能状态,改变皮层兴奋性、增强神经可塑性及改善脑部血液循环来发挥作用,在抑郁症、焦虑症及睡眠障碍等多种精神疾病治疗中有着广泛应用。近年研究^[13-14]证实,CES 是认知功能障碍的有效康复手段。微电流刺激能调节神经元的电活动,提升突触的传递效率,增强大脑前额叶皮质的兴

奋水平,改善执行功能;电流刺激可促进大脑内多巴胺、去甲肾上腺素等神经递质的释放与利用,这些物质直接参与注意力、记忆形成等认知功能的调控;规律的电刺激还可改善脑部血流,影响脑网络功能连接,帮助大脑更高效地处理信息,从而为认知功能的提升提供生理基础。吕有良等^[15]研究表明,CES 能够改善抑郁症患者认知功能;Thakur 等^[16]将 CES 用于围绝经期女性的干预中,发现其具有增强认知功能的作用。本研究结果显示,与单纯多奈哌齐治疗相比,CES 联合多奈哌齐治疗能够提升患者 MMSE 评分和总有效率($P<0.05$),降低 ADAS-cog 评分($P<0.05$),表明 CES 对 AD 有效,能够改善认知功能,提高疗效。从机制上分析,CES 能够通过调节大脑皮层的兴奋水平,优化脑部血流灌注,促进神经细胞的重塑与修复,并调控相关神经递质的平衡等机制而改善 AD 患者认知功能^[17],进而联合多奈哌齐可提升疗效。

本研究结果显示,治疗后观察组患者 BEHAVE-AD 评分低于对照组($P<0.05$),表明 CES 辅助治疗能够改善精神行为症状,原因可能与电刺激调节脑神经电活动,调控相关神经递质的平衡而改善情绪行为的作用有关^[18-19]。本研究结果还显示,CES 辅助治疗能提升患者 ADL 评分,改善患者

日常生活能力,可能得益于患者认知功能的提升。

研究^[20]证实,在AD的病理进程中,A β 的沉积与Tau蛋白的异常过度磷酸化是关键性的始动因素。血液A β ₁₋₄₂和P-tau水平随AD病情进展而持续上升,可作为其早期诊断与疗效判定的重要参考依据^[21]。BDNF具有营养神经、促进神经元修复的作用。研究^[22]表明,脑内BDNF表达下调可能参与了AD的发病。还有研究^[23]显示,轻度认知障碍患者及BD患者血清BDNF水平表达下降,血清BDNF或许可作为AD诊断的潜在指标。本研究结果显示,CES辅助治疗能降低AD患者血清A β ₁₋₄₂和P-Tau水平,提升BDNF水平,提示可能是其发挥疗效的作用机制之一。此外,本研究中加用CES不会增加患者不良反应,说明CES有着良好安全性。

综上,CES辅助治疗能够提升AD患者认知功能,改善精神行为症状和日常生活能力,提升疗效,机制可能与调控血清A β ₁₋₄₂、P-Tau和BDNF水平有关。

参考文献

[1] Borsa L, Dubois M, Sacco G, *et al.* Analysis the link between periodontal diseases and Alzheimer's disease: a systematic review[J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2021, 18(17): 9312.

[2] Beata BK, Wojciech J, Johannes K, *et al.* Alzheimer's disease-biochemical and psychological background for diagnosis and treatment[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(2): 1059.

[3] 张思琪, 马帅, 杨添淞, 等. 孙氏头针腹针联合盐酸多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的临床观察[J]. *针刺研究*, 2024, 49(5): 506—511.

[4] Wang X, Xia P, Song J, *et al.* Cranial electrotherapy stimulation alleviates depression-like behavior of post-stroke depression rats by upregulating GPX4-mediated BDNF expression [J]. *Behavioural Brain Research*, 2023, 437: 114117.

[5] Wooten T, Sansevere KS, Siqueira S, *et al.* Evaluating the efficacy of cranial electrotherapy stimulation in mitigating anxiety-induced cognitive deficits[J]. *International Journal of Psychophysiology*, 2024, 202: 112388.

[6] 史昊楠, 谢瑛, 桂沛君, 等. 经颅微电流刺激对老年轻度认知功能障碍的效果[J]. *中国康复理论与实践*, 2022, 28(3): 346—349.

[7] 中国痴呆与认知障碍写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018中国痴呆与认知障碍诊治指南(二): 阿尔茨海默病诊治指南[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(13): 971—977.

[8] Li H, Jia J, Yang Z. Mini-mental state examination in elderly Chinese: a population-based normative study [J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2016, 53(2): 487—496.

[9] Wessels AM, Andersen SW, Dowsett SA, *et al.* The integrated Alzheimer's disease rating scale (iADRS) findings from the EXPEDITION3 trial[J]. *The Journal of Prevention of Alzheimer's*

mer's Disease, 2018, 5(2): 134—136.

[10] Reisberg B, Auer SR, Monteiro IM. Behavioral pathology in Alzheimer's disease (BEHAVE-AD) rating scale[J]. *International Psychogeriatrics*, 1997, 8: 301—308.

[11] Pashmdarfard M, Azad A. Assessment tools to evaluate Activities of Daily Living (ADL) and Instrumental Activities of Daily Living (IADL) in older adults: a systematic review[J]. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, 2020, 34: 33.

[12] 王浩, 李娜, 俞佳男, 等. 2003—2017年浙江省阿尔茨海默病发病和死亡趋势分析[J]. *预防医学*, 2022, 34(3): 227—231, 239.

[13] Grover S, Fayzullina R, Bullard BM, *et al.* A meta-analysis suggests that tACS improves cognition in healthy, aging, and psychiatric populations[J]. *Science Translational Medicine*, 2023, 15(697): eabo2044.

[14] Melese DM, Aragaw A, Mekonen W. The effect of Vagus nerve stimulation (VNS) on seizure control, cognitive function, and quality of life in individuals with drug-resistant epilepsy: a systematic review article[J]. *Epilepsia Open*, 2024, 9(6): 2101—2111.

[15] 吕有良, 朱俊芳, 王芳, 等. 经颅微电流刺激联合本森放松技术在首发抑郁症患者中的临床应用[J]. *海南医学*, 2024, 35(8): 1096—1101.

[16] Thakur N, Sharma N, Kaur S, *et al.* Effect of cranial electrostimulation on cognition in perimenopausal women: randomized control study[J]. *Climacteric*, 2026, 29(1): 85—90.

[17] Tedla JS, Sangadala DR, Reddy RS, *et al.* High-definition transcranial direct current stimulation and its effects on cognitive function: a systematic review [J]. *Cerebral Cortex*, 2023, 33(10): 6077—6089.

[18] Pinyopornpanish K, Soontornpun A, Wongpakaran T, *et al.* Impact of behavioral and psychological symptoms of Alzheimer's disease on caregiver outcomes[J]. *Scientific Reports*, 2022, 12: 14138.

[19] 张颖, 于小琪, 卢福昌, 等. 基于神经递质和肠道菌群探讨露甘露特纳胶囊联合盐酸多奈哌齐片治疗轻中度阿尔茨海默病的疗效[J]. *现代生物医学进展*, 2024, 24(20): 3870—3872.

[20] 穆斌, 胡金雅, 王杰, 等. 老年阿尔茨海默病病人血清Tau蛋白、 β 淀粉样蛋白水平与脑电图参数的相关性[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(23): 4360—4363.

[21] Janelidze S, Mattsson N, Palmqvist S, *et al.* Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease: relationship to other biomarkers, differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer's dementia [J]. *Nature Medicine*, 2020, 26(3): 379—386.

[22] Gao L, Zhang Y, Sterling K, *et al.* Brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease and its pharmaceutical potential [J]. *Translational Neurodegeneration*, 2022, 11(1): 4.

[23] 李泽美, 郭君萍, 张小兰, 等. 外周血脑源性神经营养因子与阿尔茨海默病关联性的Meta分析[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2023, 32(1): 87—94.

(收稿日期: 2025-09-25

修回日期: 2025-12-03)