经颅磁电脑病治疗仪治疗阿尔茨海默病的临床研究

唐强[1] 邹伟[2] 孙作东[3*] 邢艳丽[1] 于学平[2] 李康[4] 孙五一[5] 王文华[5] 刘波[1]
张立[1] 戴晓红[2] 侯艳[4]
[1]（黑龙江中医药大学附属第二医院 哈尔滨 150000）
[2]（黑龙江中医药大学附属第一医院 哈尔滨 150000）
[3]（黑龙江省亚欧脑科学研究院 哈尔滨 150090）
[4]（哈尔滨医科大学公共卫生学院 哈尔滨 150000）
[5]（哈尔滨奥博医疗器械有限公司 哈尔滨 150090）

摘要：

[目的] 评价经颅磁电脑病治疗仪（商品名：奥博阿尔茨海默治疗仪）治疗轻、中度阿尔茨海默病(Alzheimer disease，AD)的有效性及安全性。

[方法] 对 80 例轻、中度 AD[Hachinski 缺血量表评分≤4 分，痴呆程度（CDR=1.0）或（CDR=2.0）]患者进行了随机、安慰对照、多中心 8 周临床试验,其中治疗组和对照组各 40 例。所有入选病例均给予正规的内科基础治疗和规范化护理，治疗组使用经颅磁电脑病治疗仪进行治疗，对照组使用安慰经颅磁电脑病治疗仪进行模拟治疗。

[结果] 临床试验研究结果表明，治疗 8 周时,治疗组较对照组简易精神状态评价（MMSE）、阿尔茨海默认知评价（ADAS-Cog）和日常生活能力评价（ADL）分数显著改善（组间差异 P 依次<0.001、0.0001、0.05）。治疗 4 周时，MMSE 和 ADAS 分数已有提高(组间差异 P 依次<0.05、0.01)。两组均无不良反应。

[结论] 根据试验统计结果，经颅磁电脑病治疗仪治疗轻、中度阿尔茨海默病具有治疗效果，对患者的精神状态、认知行为和日常生活自理能力有较好的改善作用，且该治疗仪使用安全。

关键词：经颅磁电；阿尔茨海默病；电压门控钙离子通道；最佳靶点；脑细胞激活论
分类号：R454

Clinical study on Transcranial magnetoelectric encephalopathy treatment instrument treatmenting alzheimer’s disease

Tang Qiang[1] Zou Wei[2] Sun Zuodong[3*] Xing Yanli[1] Yu Xueping[2] Li Kang[4]
Sun Wuyi[5] Wang Wenhua[5] Liu Bo[1] Zhang Li[1] Dai Xiaohong[2] Hou Yan[4]
[1](Second Affiliated Hospital,Heilongjiang University of Chinese Medicine，Harbin, 150000, China)
[2] (First Affiliated Hospital,Heilongjiang University of Chinese Medicine，Harbin, 150000, China)
[3] (Ya’ou Brain Science Institute of Heilongjiang province，Harbin , 150090, China)

* 通讯作者：孙作东. E-mail: szd1966512@163.com

chinaXiv:201702.00002v1

[4] (School of public health,Harbin Medical University，Harbin, 150000, China)
[5] (Harbin Aobo Medical Apparatus Co.,Ltd, Harbin, 150090, China)

Abstract：

[Objective] Evaluate on the treatment efficacy and safety for transcranial magnetoelectric encephalopathy treatment instrument (brand name: AOBO Alzheimer’s Treatment Instrument) treatmenting mild to moderate alzheimer’s disease.

[Methods] Methods 80 patients with mild to moderate AD [Hachinski ischemia score less than 4 cent, degree of dementia (CDR=1.0) or (CDR=2.0)]were randomized, placebo controlled, multi center clinical trial for 8 weeks, including treatment group and control group, each of 40 case. All the patients were given regular basic medical treatment and standardized nursing care, The patients of treatment group were treated with Transcranial magnetoelectric encephalopathy treatment instrument, The patients of control group were simulated treated with Transcranial magnetoelectric encephalopathy treatment instrument.

[Results] Clinical trial results show, after treated for 8 weeks, Compared with the control group, the treatment group’s score of MMSE、ADAS-Cog and ADL improved significantly (difference between groups is P<0.001、0.0001、0.05). When treated 4 weeks, the score of MMSE and ADAS has been improved.There was no adverse reaction in the two groups.

[Conclusions] The test statistical results proved, Transcranial magnetoelectric encephalopathy treatment instrument has good therapeutic effect for treatment mild to moderate alzheimer’s disease. It can improve the mental state, cognitive behavior and self-care ability of daily life, and it is used safety.

Keywords： Transcranial magnetoelectric; Alzheimer’s disease; voltage-gated Ca2+ channels; best target; The theory of brain cell activation

阿尔茨海默病(Alzheimer disease,AD)，即老年性痴呆，是一种主要表现为认知功能障碍、日常生活能力丧失及精神行为异常的神经元退行性变疾病，目前尚没有任何一种真正有效的药物能够阻止与延缓此类疾病的发展[1]，而AD患病率逐渐增加，又使探索AD的治疗成为了世界脑科学家们的热点。

哈尔滨奥博医疗器械有限公司依据 “脑细胞激活论[2]”所研制的专利产品[3]（发明专利号：ZL2009I0071875、X）——经颅磁电脑病治疗仪（商品名：奥博阿尔茨海默治疗仪[4]，TME），是基于经颅电（TES）脑功能康复治疗仪[5,6]核心技术，集成了经颅磁刺激技术（TMS）对AD进行康复治疗的非介入式物理治疗仪，仪器在通过TES激活核心区域神经元群的同时，通过TMS刺激大脑皮层功能区，充分兼顾了递质能神经元全脑分布和颅骨高阻抗的事实。

TME 也可理解成内源性神经递质调控技术，本文就是临床上应用 TME 对治疗轻、中度 AD 患者的安全性与有效性的评价，有关数据也是 2014 年被国家药监部门认可并作为认证注册经颅磁电脑病治疗仪（商品名：奥博阿尔茨海默

治疗仪）的部分临床依据，TME 注册号：黑食药监械（准）字 2014 第 2260036 号。

1　临床资料和方法

1.1　研究对象

（1）AD 患者一般资料：

多中心、随机、安慰剂对照、多中心的临床研究，共 80 例。治疗组（使用经颅磁电脑病治疗仪者）40 例，男性 13 例，女性 27 例，年龄 50～75(59.93±7.22)岁，简易精神状态评价(MMSE) 评分为 10～22(17.35±2.89)分，阿尔茨海默评价（ADAS）评分为 19～45(29.53±6.72)分；对照组（使用经颅磁电脑病治疗仪模型者）40 例，男性 16 例，女性 24 例，年龄 50～78(62.48±7.73)岁, MMSE 评分为 11～23(17.48±2.94)分，ADAS 评分为 20～45(31.70±7.42)分。治疗组和对照组性别、年龄及 MMSE、ADAS 评分无明显差异。

（2）诊断标准：

所有 AD 患者均符合《神经病学》[7] 及《美国精神障碍诊断统计工作手册》（第四版）(DSM-Ⅳ)中的 AD 诊断标准[8]。

（3）纳入病例标准：

① 符合阿尔茨海默病 DSM-Ⅳ诊断标准；

② Hachinski 缺血量表评分≤4 分；

③ 痴呆程度为轻度（CDR=1.0）或中度（CDR=2.0）；

④ 年龄在 50～80 岁之间：男女均可；所有患者均签署知情同意书。

（4）排除标准：

① Hachinski 缺血量评分表（HIS）评分为 5～6 分的混合性痴呆和≥7 分的血管性痴呆，Cornell 抑郁量表评分大于等于 8 分；

② 重度（CDR=3.0）和可疑痴呆(CDR=0.5)患者；

③ 并有心、脑、肝、肾和造血系统等严重原发疾病、精神病患者；

④ 年龄在 50 岁以下或 80 岁以上者；

⑤ 正参加其他项目的临床试验者；

⑥ 治疗前进行安全性指标检测严重异常者（实验室指标超过正常上线 20%者）；

⑦ 不能耐受仪器治疗者，出现严重副反应者，过敏体质者；

⑧ 不依从设计方案规定者。

1.2　试验方法

（1）试验单位

临床研究负责单位黑龙江中医药大学附属第二医院，临床研究参加单位黑龙江中医药大学附属第一医院，统计分析单位哈尔滨医科大学公共卫生学院。

（2）试验方法

经颅磁电脑病治疗仪和经颅磁电脑病治疗仪模型机外观、治疗方法相同，均由哈尔滨奥博医疗器械有限公司提供。

由经过专门培训的医护人员操作。严格按照产品《研究者手册》载明的方法，选择治疗部位，固定治疗终端，设置治疗参数。根据入选病例的分组情况，选择采用标准治疗模式（有正常的治疗剂量输出）或模拟治疗模式（实际没有治疗剂量输出）对患者进行治疗。每天治疗 2 次，每次 30min，两次治疗之间间隔 10min 以上。连续治疗 7 天为 1 个疗程，治疗 8 个疗程。

（3）疗效判定

① 主要指标：简易精神状态评价（MMSE）、临床痴呆评价（CDR）、阿尔茨海默评价（ADAS-Cog）；

② 次要指标：日常生活能力测评(ADL：Barthel 指数)。

（4）安全性评价

治疗前（0 周）、治疗结束（8 周）各检查一次，方法：

① 一般体格检查；

② 血常规、尿常规、肝功能、肾功能检查；

③ 心电图检查。

（5）统计学分析

采用 SAS9.1.3 统计分析软件，主要疗效评价同时对 FAS 和 PPS 两种数据集进行计算，安全性评价对 SAS 数据集进行分析。

2 结果

本试验 PPS 分析结果与 FAS 分析结果接近，故只列出 FAS 分析的统计结果。

2.1 治疗前、治疗中、治疗后 MMSE、ADAS、CDR 及 ADL 评分。

见表 1、表 2 和表 3。

表 1 治疗组与对照组，治疗前各量表

评分结果（x ± s，分）、检验统计量（t值）及P值

组别	例数	MMSE	ADAS	CDR	ADL
治疗组	40	17.35±2.89	29.53±6.72	1.33±0.47	77.63±14.50
对照组	40	17.48±2.94	31.70±7.42	1.35±0.48	74.75±13.63
检验统计量		-0.192	-1.375	-0.234	0.914
P		0.8482	0.1731	0.8159	0.3637

表2 治疗组与对照组，治疗4周后各量表

评分结果（x ± s，分）、检验统计量（t值）及P值

组别	例数	MMSE	ADAS	CDR	ADL
治疗组	40	17.95±3.01	28.73±6.56	1.29±0.48	78.25±14.30
对照组	40	17.65±2.89	31.65±7.57	1.34±0.50	74.63±13.22
检验统计量		0.455	-1.846	-0.457	1.177
P		0.6506	0.0687	0.6486	0.2428

表 3 治疗组与对照组，治疗 8 周后各量表

评分结果（x ± s，分）、检验统计量（t值）及P值

组别	例数	MMSE	ADAS	CDR	ADL
治疗组	40	18.93±3.37	27.78±7.35	1.19±0.46	79.25±14.08
对照组	40	17.75±3.05	31.68±7.76	1.31±0.49	74.75±13.06
检验统计量		1.634	-2.308	-1.174	1.482
P		0.1062	0.0237	0.2440	0.1423

2.2 认知功能（用 MMSE 评分）

疗效观察显示，治疗后治疗组较对照组 MMSE 评分有很明显提高(P < 0.001)，见表 5；且在治疗 4 周时 MMSE 评分已有明显改善(P< 0.05)，见表 4。

表 4 治疗组与对照组，治疗 4 周（治疗中-治疗前）后各量表差值
评分结果(x ± s ,分)、检验统计量（t值）及P值

组别	例数	MMSE	ADAS	CDR	ADL
治疗组	40	0.60±0.96	-0.80±0.99	0.00±0.00	0.63±2.82
对照组	40	0.18±0.84	-0.05±1.24	0.00±0.00	-0.13±2.65
检验统计量		2.109	-2.988		1.226
P		0.0382	0.0038		0.2239

表5 治疗组与对照组，治疗8周（治疗后-治疗前）后各量表差值
评分结果(x ± s ,分)、检验统计量（t值）及P值

组别	例数	MMSE	ADAS	CDR	ADL
治疗组	40	1.58±1.53	-1.78±1.68	-0.14±0.32	1.63±3.47
对照组	40	0.28±1.45	-0.03±1.53	-0.04±0.17	0.00±3.00
检验统计量		3.895	-4.812	-1.734	2.242
P		0.0002	< 0.0001	0.0880	0.0278

2.3 阿尔茨海默评价（ 用 ADAS 评分）

治疗后治疗组较对照组 ADAS 评分有很明显提高(P < 0.0001)，见表 5；且在治疗 4 周时 ADAS 评分已有明显改善(P< 0.005) ，见表 4。

2.4 痴呆程度（ 用 CDR 评分）

治疗后治疗组较对照组 CDR 评分有一定提高(P= 0.0880)见表 5；且在治疗 4 周时 CDR 评分无改善，见表 4。继续用治疗仪治疗痴呆程度改善更为显著。

2.5 日常生活自理能力（ 用 ADL 评分）

治疗后治疗组较对照组 ADL 评分有很明显提高(P < 0.05)，见表 5；且在治疗 4 周时 ADL 评分无明显改善(P ＞0.05)，见表 4。

2.6 临床安全性

40 例治疗组和 40 例对照组中，未有不良反应和不良事件发生。使用经颅磁电脑病治疗仪期间, 所有患者生命体征平稳, 血、尿常规及血生化检查在治疗前后均无明显变化(P > 0.05) 。

本试验显示，经颅磁电脑病治疗仪能改善轻、中度认知功能障碍，在治疗4周时MMSE和ADAS的认知功能即出现一定的改善，8周时出现明显改善，表现为患者单词回忆、注意力、记忆力和计算力均有提高，与对照组相比有统计学差异。经颅磁电脑病治疗仪还能改善AD患者的生活自理能力，减轻痴呆程度。经颅磁电脑病治疗仪对AD患者进行了多中心、随机、安慰剂对照试验结果表明，8周治疗即能出现显著的治疗效果，统计学分析有显著差异，临床安全性高，无不良反应。

综上，根据试验统计结果，经颅磁电脑病治疗仪（商品名：奥博阿尔茨海默治疗仪）治疗轻、中度阿尔茨海默病具有治疗效果，对患者的精神状态、认知行为和日常生活自理能力有较好的改善作用，且该治疗仪使用安全[4] 。

3 讨论

阿尔茨海默病，困扰着全球近 3560 万人，且每年新增 460 万，仅中国就有 1000 万，80 岁以上的老人患病率达到 30%。遗憾的是，至今没有搞清楚 AD 的发病原因，也没有研制出真正有效的药物[9]，因此也产生了各类假说，如 β-淀粉样蛋白假说、Tau 蛋白假说（而 Tau 蛋白的病变又被认为发生在 Aβ 下游）、炎症假说、胆碱能假说等，这样对 AD 研究的主流方向主要集中在了 Aβ[10]。但自 1984 年 Glenner 和 Wong 从老年斑内纯化分离得到了 Aβ 并解读得到其蛋白序列至今，30 余年间全世界基于 Aβ 研发的药物全部失败。现有治疗 AD 的药物如胆碱酯酶抑制剂、NMDA 受体拮抗剂等，针对的不是已经发生了退行性变的胆碱能神经元，这可能是这类药物不能阻止或延缓病情恶化的一种解释，而在研治疗 AD 的药物也多指向了已经发生了退行性变的胆碱能神经元的上、下游事件 。β-淀粉样蛋白假说可能误导了主流科研方向。

基于“脑细胞激活论”假说研制的 TME，在 AD 临床上体现的有效性，支持了胆碱能假说[10]。胆碱能假说，即脑内胆碱能神经元减少，导致乙酰胆碱（ACh）合成、储存和释放减少，进而引起以记忆和识别功能障碍为主要症状的一系列临床表现。已有证据证明 ACh 的缺失是记忆障碍的主要原因，尽管可能不是唯一的原因。

胆碱能神经元的死亡，丢失的可能不仅仅是 Ach 一种神经递质，神经肽与神经递质是共存的[11-13]，神经肽适于调节缓慢而持久的功能变化，具有神经营养作用。TME 显效的主要原因可能激活了相应的递质能神经元，如胆碱能神经元，肽能神经元等。

另外，TME 的作用靶点也不仅仅局限于电压门控离子通道，如对 AD 的作用，还可能体现在外加的特定电磁场对老年斑主要成分 β-淀粉样多肽（Aβ）的核实现去荷化和 Tau 蛋白的去酸化，消除炎性反应，清除 Aβ 或阻断 Aβ 聚合，保护微管的组装和轴突转运系统[1]。

以上是 TME 对 AD 有效性的解释。

关于TME的安全性。生物磁电的新进展容许对中枢神经系统（CNS）进行无伤害激活，体现出研究和治疗方面的可能性，这种方法是基于脉动电磁场的外部应用，它以指数衰减的方式透过皮肤而使CNS特定区域兴奋。人脑十分骄贵，原则上是不可以直接给予高强度电磁刺激的。高强度的脑深部电刺激或高强度经颅磁刺激，相当于电休克疗法或磁休克疗法，对脑可能造成的远期伤害是不确定的，如应用脑深部电刺激术不当的后果相当于脑毁损术。TME的经颅磁与高压低频脉冲磁场相比，作用的目的、机理、强度不同，安全性也不同，是采用多匝数磁场发生器、多点位低频低强度交变磁场，直接作用的部位是“头”而非“脑”，对脑内靶点的刺激是柔性的，靶标是脑的皮质浅表层；TME的经颅电也是非介入式的，其穿越脑的核心区域神经元群也是微电流。这样，既避免了高强度脉冲电磁场可能对人脑造成的伤害，同时还可达到预期的治疗效果，还不受治疗环境的限制，安全无副作用，家庭和医院均可使用。

参考文献：

[1] 葛润.阿尔茨海默症的研究进展[J].中外医学研究,2014,12(9):155-157.

[2] 孙作东.脑细胞激活论[M].哈尔滨:黑龙江科学技术出版社,2016.

[3] 孙作东.经颅磁电脑病治疗仪[P]中国，ZL200910071875.X,2012-08-22.

[4] 世界首台阿尔茨海默治疗仪研制成功[J].科技与出版,2014,6:143.

[5] 焦明德,孙作东.奥博脑复康治疗仪对脑循环和脑功能的影响[J].医疗保健器具,1998,03:251-252.

[6] 田宁宁.奥博脑复康治疗仪在中风偏瘫患者中的应用[J].医疗装备,2009,09:68.
[7] 贾建平, 崔丽英, 王伟等. 神经病学.人民卫生出版社, 2008, 第六版: 217.
[8] 许贤豪. 神经免疫学. 湖北科学技术出版社, 2000, 327-333.
[9] 殷明.阿尔茨海默病治疗药物研发全面受挫及其思考[J].药学学报,2014,49(6):757-763.
[10] 韩济生.神经科学[M].第三版. 北京：北京大学医学出版社,2009:195-519.
[11] 董新文.神经肽和拟议递质在神经元内的共存[J].生理科学进展,1983,14(4):328-333.
[12] Hökfelt T, Ljungdahl A, Steinbusch H, et al. Immunohistochemical evidence of substance P-Like immunoreactivity in some 5-Hydroxytryptamine-containing neurons in the rat central nervous system[J].Neuroscience, 1978, 3:517-538.
[13] Bigon E, Boarato E, Bruni A, et al. Pharmacological effects of phosphatidylserine liposomes:The role of lysophosphatidylserine[J].Br.J.Pharmac,1979,67:611-616.

(通讯作者: 孙作东 E-mail:szd1966512@163.com)

作者贡献声明：

唐强，邹伟：提出研究思路，临床试验方案主设计人；
孙作东：提出研究思路及临床试验方案设计参与者，经颅磁电脑病治疗仪发明人，本文“前言”及“讨论”部分主要执笔人，负责论文起草及最终版本修订；
孙五一，王文华：经颅磁电脑病治疗仪发明人，本文“前言”及“讨论”部分执笔人之一；
邢艳丽，于学平：设计临床试验方案主要参与者及临床试验方案实施牵头人；
刘波，张立，戴晓红：临床试验方案实施者；
李康：设计临床试验方案主要参与者及数理统计分析负责人；
侯艳：临床试验数据统计分析。