

· 论著 ·

间歇性爆发性 θ 波刺激治疗改善老年人群认知功能的 Meta 分析

王艺达 周娇娇 刘超猛 汪晓 张庆娥

100088 首都医科大学附属北京安定医院 国家精神疾病医学中心 国家精神心理疾病临床医学研究中心 精神疾病诊断与治疗北京市重点实验室

通信作者: 张庆娥, Email: zqe81@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.10.002

【摘要】目的 通过 Meta 分析探究间歇性爆发性 θ 波刺激(iTBS)对老年人认知功能的改善效果。**方法** 检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网、万方数据库、维普网及中国临床试验注册中心,检索时限为建库至 2024 年 7 月 19 日,通过检索词搜集相关随机对照试验。使用 Review Manager 5.4 软件进行 Meta 分析。**结果** 最终纳入 12 篇文献,共计 458 例老年受试者,其中试验组 231 例,对照组 227 例。Meta 分析结果显示, iTBS 可改善老年人的整体认知功能[标准化均数差(SMD)=0.68, 95%CI=0.35 ~ 1.01, $P < 0.001$],记忆力(SMD=0.68, 95%CI=0.26 ~ 1.10, $P=0.001$)、视空间功能(SMD=0.56, 95%CI=0.22 ~ 0.90, $P=0.001$)、语言功能(SMD=0.41, 95%CI=0.11 ~ 0.70, $P=0.008$)、注意力功能(SMD=0.81, 95%CI=0.41 ~ 1.22, $P < 0.001$)。对于各类人群的分析显示, iTBS 能够改善阿尔茨海默病人群(SMD=0.69, 95%CI=0.32 ~ 1.06, $P < 0.001$)、脑血管病人群(SMD=1.19, 95%CI=0.78 ~ 1.59, $P < 0.001$)的认知功能。**结论** iTBS 对老年人的整体认知功能、记忆力、视空间功能、语言功能和注意力功能具有显著改善作用,同时 iTBS 可以改善阿尔茨海默病患者及脑血管病患者的认知功能,对于健康人群和抑郁症人群的改善有限。

【关键词】 老年人; 认知; Meta 分析; 间歇性爆发性 θ 波刺激

基金项目: 首都卫生发展科研专项(首发 2022-3-2124); 高层次公共卫生技术人才建设项目培养计划(学科骨干-02-38)

Effects of intermittent theta burst stimulation on cognitive function in older adults: a Meta-analysis Wang Yida, Zhou Jiaojiao, Liu Chaomeng, Wang Xiao, Zhang Qing'e

Beijing Anding Hospital, Capital Medical University & National Center for Mental Disorders & National Clinical Research Centre for Mental Disorder & Beijing Key Laboratory for Mental Disorders, Beijing 100088, China

Corresponding author: Zhang Qing'e, Email: zqe81@126.com

【Abstract】Objective To explore the effect of intermittent theta burst stimulation (iTBS) on cognitive function in older adults through meta-analysis. **Methods** Randomized controlled trials were collected in PubMed, Embase, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure, WanFang Data, VIP and Chinese Clinical Trial Registry website, the search period was from database establishment to July 19, 2024. Meta-analysis was performed using Review Manager 5.4. **Results** A total of 12 papers were included, totaling 458 elderly subjects, including 231 in experimental group and 227 in control group. Meta-analysis showed that iTBS improved overall cognitive function [standardized mean difference (SMD)=0.68, 95%CI (0.35, 1.01), $P < 0.001$], memory [SMD=0.68, 95%CI (0.26, 1.10), $P=0.001$], visuospatial function [SMD=0.56, 95%CI (0.22, 0.90), $P=0.001$], language function [SMD=0.41, 95%CI (0.11, 0.70), $P=0.008$], and attention function [SMD=0.81, 95%CI (0.41, 1.22), $P < 0.001$] in older adults, and the differences were statistically significant. Analysis for various populations showed that iTBS improved cognitive function in patients with Alzheimer's disease [SMD=0.69, 95%CI (0.32, 1.06), $P < 0.001$], and cerebrovascular disease [SMD=1.19, 95%CI (0.78, 1.59), $P < 0.001$] with statistical differences. **Conclusions** iTBS can improve overall cognitive function, memory, visuospatial function, language function, and attention function in older adults. Meanwhile, iTBS can improve cognitive function in patients with Alzheimer's disease and cerebrovascular disease, with limited improvement in healthy and depressive disorder populations.

【Key words】 Aged; Cognition; Meta-analysis; Intermittent theta burst stimulation

Fund programs: Capital Health Development and Research Fund (CFH2022-3-2124); High-level Public Health Technical Talent Building Project (Discipline Backbone-02-38)

rTMS 是一种较为成熟的非侵入性的神经调控技术,它通过刺激线圈形成磁场从而在大脑表面形成感应电流,这种感应电流可以对大脑产生长时程增强或者长时程抑制的作用,从而调节大脑的功能^[1]。目前的研究发现,这些调节效果的变化与刺激的强度、频率、持续时间以及刺激的位置有关,频率在 5~20 Hz 的刺激往往会产生长时程的增强作用,这通常会改善患者的情绪、行为功能^[2];而频率低于 5 Hz 的刺激治疗往往与脑血流的减少相关,从而抑制大脑皮层的兴奋性^[3]。间歇性爆发性 θ 波刺激 (intermittent theta burst stimulation, iTBS) 能模拟大脑正常的放电模式并允许在更短的时间内以相似的刺激强度传递更多刺激,从而以相对较高的精度上调皮层表面区域的兴奋性^[4]。目前研究证明 iTBS 可用于改善 PD^[5]、抑郁症^[6]、精神分裂症^[7]等疾病,这些疾病往往会合并认知功能障碍。近年多项研究表明 iTBS 可以改善老年患者的认知功能,包括认知功能的各个领域(执行功能^[8]、记忆力^[9]、视空间^[10]、注意力^[11]等)。

iTBS 对老年人不同认知功能的作用结果一直存在争议,既往国内外缺少该领域的基于随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)的 Meta 分析。Pabst 等^[12]同时纳入了青年患者以及老年患者,但文章仅纳入了 2 篇关于老年人群的 RCT 研究,结果显示 iTBS 对于患者的执行功能、记忆力、注意力、语言以及情绪控制等领域未得到显著的改善,但对于运动技能可能存在一定的改善能力;研究中纳入的 RCT 之间存在显著的异质性,尤其是在刺激位置和刺激参数上。许多研究使用的小样本量($n < 30$)可能导致统计效力不足,这限制了结论的普遍适用性,同时影响了结果的可靠性和效应的检验。因此,本研究通过纳入老年人群的 RCT,采用 Meta 分析的方法评估 iTBS 对老年人群各个认知领域的影响。

资料与方法

1. 检索策略:检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网、万方数据库、维普网、中国临床试验注册中心,检索形式为主题词+自由词,中文检索词为(“经颅磁刺激”或“经颅磁刺激治疗”或“爆发性 θ 波刺激”或“间歇性爆发性 θ 波刺激”)和(“老年人”或“老年人群”或“老年人群体”)和(“认知”或“认知功能”或“认知功能障碍”或“改善认知”)和(“随机对照”或“RCT”或“随机”);英文检索词从 MeSH Database 上获得,为(“theta burst stimulation” OR “iTBS” OR “intermittent

theta burst stimulation” OR “transcranial magnetic stimulation” OR “TMS”) AND (“elder” OR “aged” OR “aging”) AND (“cognitive enhancement” OR “neuroenhancement” OR “brain enhancement”)。英文数据库以 PubMed 为例,通过检索式(“theta burst stimulation” OR “iTBS” OR “intermittent theta burst stimulation” OR “transcranial magnetic stimulation” OR “TMS”) AND (“elder” OR “aged” OR “aging”) AND (“cognitive enhancement” OR “neuroenhancement” OR “brain enhancement”) 进行检索,检索时限为建库至 2024 年 7 月 19 日。

2. 文献纳入标准和排除标准:(1)纳入标准。根据“PICOS”原则制定纳入标准,包括:①研究对象为老年人群,年龄大于 60 岁;②试验组干预措施为 iTBS+基础治疗;③对照组干预措施为基础治疗+普通经颅磁刺激或基础治疗+伪刺激;④结局指标为各项认知功能评分;⑤试验类型为 RCT。(2)排除标准。①综述、Meta 分析、研究内容不一致;非 RCT、会议论文、评论、综述和观察性研究;③试验设计不严谨或者无法提取有效数据。

3. 文献筛选与数据提取方法:由 2 名研究人员(第一作者和第二作者)根据纳入和排除标准独立筛选文献、提取资料并互相核对,对有分歧的研究,通过与通信作者讨论来决定是否纳入。提取文献中的人口学资料、iTBS 刺激参数、iTBS 刺激位置、试验组以及对照组的干预措施、结局指标以及认知功能量表测评结果变化值,对没有直接报道结果的研究,通过提取基线、干预终点和随访终点的信息计算测评结果。

4. 纳入文献偏倚风险评价:2 名研究人员分别根据 Cochrane 偏倚风险评估工具^[13]对纳入的研究进行质量评价,评价内容包括随机序列的生成、分配隐藏、受试者和研究者设盲、评估者设盲、结果数据的完整性、选择性报道研究结果和其他偏倚来源。根据准则对每个条目做出“低风险偏倚”“高风险偏倚”和“不清楚”的判定,对有差异的研究通过与第三作者讨论进行裁决。利用软件 Review Manager 5.4 汇总评估结果。

5. 统计学方法:使用 Review Manager 5.4 进行 Meta 分析,采用 Q 检验分析研究的异质性,使用 I^2 来衡量异质性的程度,其中 $I^2 > 50\%$ 为存在异质性;采用随机效应模型进行 Meta 分析,疗效效应量采用标准化均数差(standardized mean difference, SMD)和 95% 置信区间(confidence interval, CI)表示,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。根据 GRADE (Grading

of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) 系统^[14], 对各个结局指标的证据质量进行评定。基于 RCT, 可能会有 5 个因素导致证据质量降低, 包括研究的局限性、不一致性、间接性、不精确性和发表偏倚。依据这些因素, 证据质量可被分类为高、中、低或极低 4 个等级。本研究使用 GRADE profiler 3.6 软件进行评估。

结 果

1. 检索结果: 通过数据库检索获得相关文献共 23 726 篇, 其中中文文献 467 篇, 英文文献 23 259 篇, 经过逐步筛查后数据库中共 12 篇文献(11 篇英文文献和 1 篇中文文献)^[15-26] 纳入最终分析。文献筛选过程见图 1。纳入的研究均为 RCT, 研究发表时间为 2015—2024 年, 涉及试验组 231 例、对照组 227 例, 共计 458 例受试者, 均为老年患者, 测评时间点为基线、干预终点和随访终点, 入选文献的基本信息见表 1。

2. 偏倚分析评价结果: 在纳入的 12 篇文献中, 其中 9 篇文献^[15, 17, 19-25] 描述了产生随机分配序列的方法, 3 篇文献^[16, 18, 26] 未进行相关描述; 有 10 篇文献^[15, 17-19, 21-26] 中为隐蔽分配, 其余 2 篇文献^[16, 20] 未进行相关描述; 11 篇文献对研究者和受试者设盲, 采用旋转线圈、低强度刺激以及安慰剂线圈等方式进行对照组伪刺激, 有 1 篇文献^[25] 未描述具体的设盲方法, 采取无刺激方式; 3 篇文献^[16, 18, 20] 对于结局盲法进行了评价, 9 篇文献^[15, 17, 19, 21-26] 未进行评价; 9 篇文献^[15-21, 23, 26] 不存在失访, 1 篇文献^[24] 存在 13 例受试者失访, 故将其评为“高风险”, 2 篇文献^[22, 25] 存在失访, 均描述了失访情况; 所有试验不存在选

择性报道结果的偏倚来源; 2 篇文献^[15, 20] 因为样本量小, 在其他偏倚中被评为“高风险”, 其余文献无其他潜在偏倚来源。具体偏倚分析结果可见图 2、3。

3. 整体认知功能: 7 篇文献^[17-18, 21-23, 25-26] 中报道了整体认知功能的研究结果, 研究对象共 316 例, 各研究之间存在异质性($I^2=69\%$, $P=0.004$), 结果显示, 与对照组比较, iTBS 能改善老年人的整体认知功能($SMD=0.84$, $95\%CI=0.42 \sim 1.27$, $P<0.001$), 见图 4。敏感性分析结果显示, 曾鹏等^[17] 的研究可能是引起异质性的原因, 剔除掉这项研究后, 共 6 篇文献, 246 例受试者被纳入分析, 各研究之前无异质性($I^2=38\%$, $P=0.15$)。采用非固定效应模型分析结果显示, 与对照者比较, iTBS 能改善老年人的整体认知功能($SMD=0.68$, $95\%CI=0.35 \sim 1.01$, $P<0.001$), 见图 5。

4. 执行功能: 7 篇文献^[15-16, 19-22, 25] 中报道了执行功能的研究结果, 研究对象共 203 例, 各研究之间存在异质性($I^2=72\%$, $P=0.001$)。结果显示, 与对照者比较, iTBS 不能改善老年人的执行功能($SMD=-0.08$, $95\%CI=-0.63 \sim 0.48$, $P=0.79$), 见图 6。敏感性分析结果显示, Wu 等^[25] 的研究可能是引起异质性的原因, 剔除掉这项研究后, 共 6 篇文献, 161 例受试者被纳入分析, 各研究之前无异质性($I^2=0\%$, $P=0.50$)。采用非固定效应模型分析结果显示, 与对照组比较, iTBS 不能改善老年人的执行功能($SMD=-0.28$, $95\%CI=-0.59 \sim 0.04$, $P=0.08$), 见图 7。

5. 记忆力: 5 篇文献^[16, 21-24] 中报道了记忆力的研究结果, 研究对象共 180 例, 各研究之间存在异质性($I^2=75\%$, $P=0.003$)。结果显示, 与对照组比较, iTBS 能改善老年人的记忆功能($SMD=0.98$, $95\%CI=0.32 \sim 1.64$,

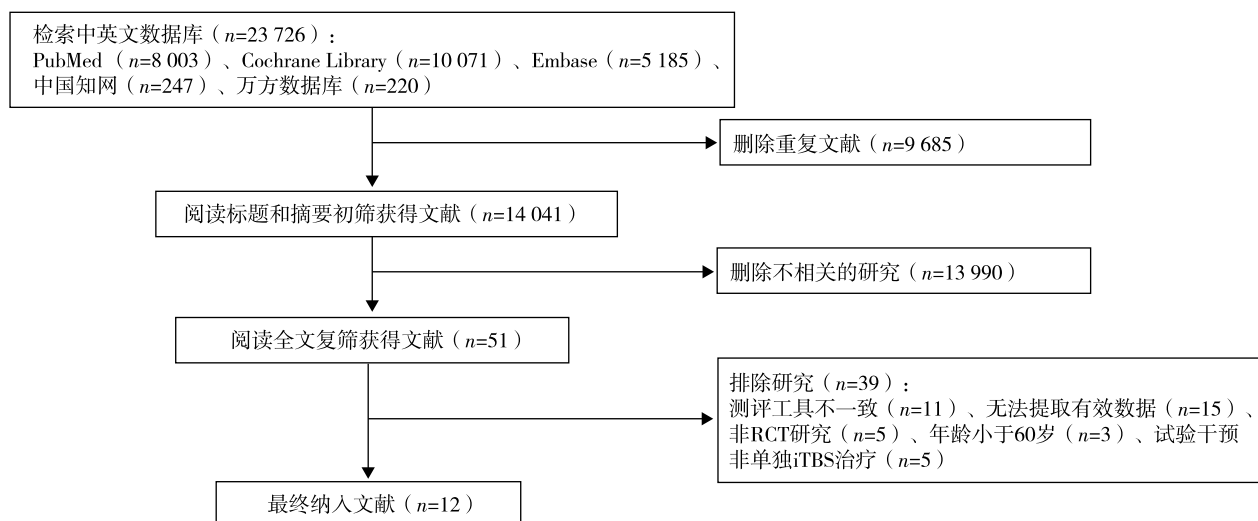


图 1 文献筛选流程及结果

表 1 纳入分析的 12 篇文献的基本信息

第一作者	发表年份	例数		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)		受教育年限(年, $\bar{x} \pm s$)		干预措施		刺激位置	刺激强度	刺激次数	人群
		试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组				
Cristiancho ^[15]	2020	11	11	66.4 ± 3.0	66.4 ± 3.0	15.4 ± 2.7	15.4 ± 2.7	iTBS	无	左侧 DLPFC	70%AMT	20	抑郁症
CrÉpon ^[16]	2015	10	10	70.2 ± 5.5	未报告	未报告	未报告	iTBS	安慰剂线圈	PFC	80%AMT	1	健康人群
曾鹏 ^[17]	2022	35	35	63.7 ± 4.8	64.1 ± 5.0	未报告	未报告	iTBS	普通经颅磁	左侧 DLPFC	110%MT	42	脑血管病
Leblhuber ^[18]	2022	18	10	78.6 ± 1.76	未报告	未报告	未报告	iTBS	旋转线圈	mPFC	80%AMT	未报告	阿尔茨海默病
Cristiancho ^[19]	2023	8	9	67 ± 5	66 ± 5	16 ± 2	16 ± 3	iTBS	旋转线圈	左侧 DLPFC、右侧 DLPFC	120%RMT	30	抑郁症
Hill ^[20]	2020	7	7	71.07 ± 5.11	未报告	未报告	未报告	iTBS	旋转线圈	左侧 DLPFC	80%AMT	2	健康人群
Lang ^[21]	2020	20	21	68.43 ± 8.4	68.76 ± 8.3	12.9 ± 2.6	13.7 ± 2.3	iTBS	旋转线圈	左侧 DLPFC	80%AMT	6	帕金森病
Li ^[22]	2022	28	30	69.5 ^a	66.0 ^a	未报告	未报告	iTBS	旋转线圈	左侧 DLPFC	100% RMT	10	脑血管病
Tsai ^[23]	2020	15	15	60.13 ± 14.1	56.23 ± 12	11.27 ± 5.4	13.64 ± 1.9	iTBS	安慰剂线圈	左侧 DLPFC	80%AMT	10	脑血管病
Wu ^[24]	2022	24	23	66.46 ± 8.25	66.35 ± 7.99	9.71 ± 4.65	9.52 ± 4.08	iTBS	安慰剂线圈	左侧 DLPFC	80%AMT	14	阿尔茨海默病
Wu ^[25]	2024	20	22	66.80 ± 8.84	65.32 ± 7.31	10.25 ± 3.34	10.00 ± 3.32	iTBS	无	左侧 DLPFC	70%RMT	14	阿尔茨海默病
Yu ^[26]	2024	25	25	64.6 ^c	58.7 ^a	8 ± 4	8 ± 5	iTBS	旋转线圈	左侧 DLPFC	80%AMT	20	脑血管病

注: iTBS 间歇性爆发性 θ 波刺激; DLPFC 背外侧前额叶皮层; PFC 前额叶皮层; mPFC 前扣带皮层; AMT 活动运动阈值; RMT 静息运动阈值; ^a 研究报告均值

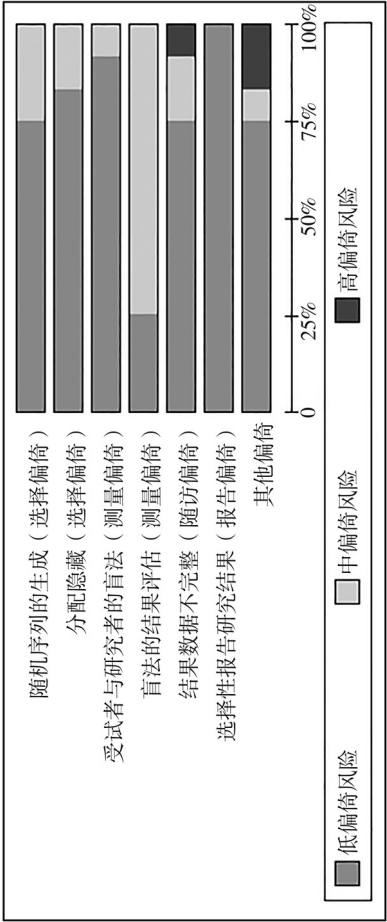


图 2 纳入分析的 12 篇文献整体偏倚结果

$P=0.003$), 见图 8。敏感性分析结果显示, CrÉpon 等^[16]的研究可能是引起异质性的原因, 剔除掉这项研究后, 共 4 篇文献, 160 例受试者被纳入分析, 各研究之间无异质性($I^2=40\%$, $P=0.17$)。采用非固定效应模型分析结果显示, 与对照组比较, iTBS 能改善老年人的记忆力($SMD=0.68$, $95\%CI=0.26 \sim 1.10$, $P=0.001$), 见图 9。

6. 视空间功能: 6 篇文献^[16, 18, 21-23, 25]中报道了视空间功能的研究结果, 研究对象共 216 例, 各研究之间不存在异质性($I^2=33\%$, $P=0.19$)。采用非固定效应模型分析结果显示, 与对照组比较, iTBS 能改善老年人的视空间功能($SMD=0.56$, $95\%CI=0.22 \sim 0.90$, $P=0.001$), 见图 10。

7. 语言功能: 5 篇文献^[16, 21-23, 25]中报道了语言功能的研究结果, 研究对象共 180 例, 各研究之间不存在异质性($I^2=0\%$, $P=0.41$)。采用非固定效应模型分析结果显示, 与对照组比较, iTBS 能改善老年人的语言功能($SMD=0.41$, $95\%CI=0.11 \sim 0.70$, $P=0.008$), 见图 11。

8. 注意力功能: 5 篇文献^[16, 21-24]中报道了注意力功能的研究结果, 研究对象共 180 例, 各研究之间存在异质性($I^2=57\%$, $P=0.05$)。结果显示, 与对照组比较, iTBS 能改善老年人的注意力功能($SMD=0.62$, $95\%CI=0.15 \sim 1.10$, $P=0.01$), 见图 12。敏感性分析结果显示, Lang 等^[21]的研究可能是引起异质性的原因, 剔除掉这 1 项研究后, 共 4 篇文献, 119 例受

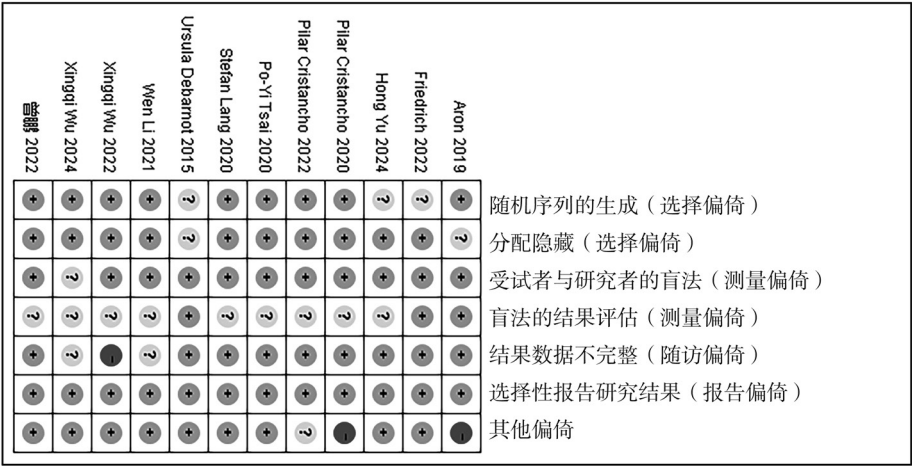
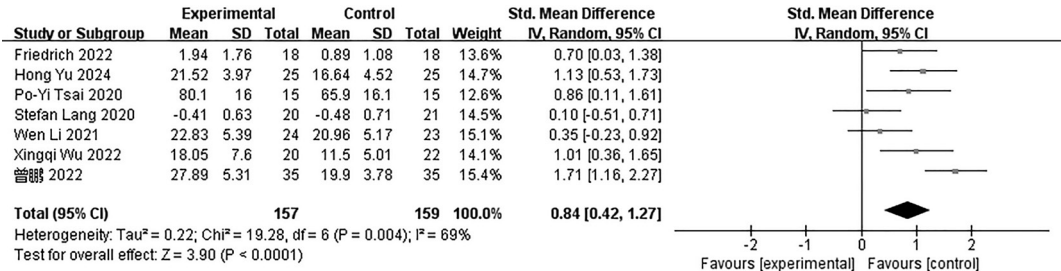
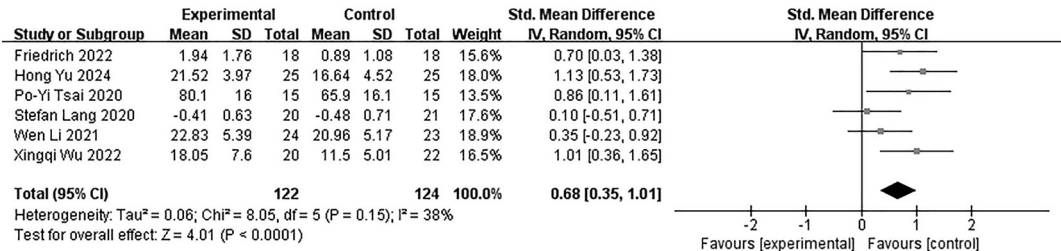


图 3 纳入分析的 12 篇文献个体偏倚结果



注: iTBS 间歇性爆发性 θ 波刺激

图 4 敏感性分析前 iTBS 改善老年人群整体认知功能的 Meta 分析森林图



注: iTBS 间歇性爆发性 θ 波刺激

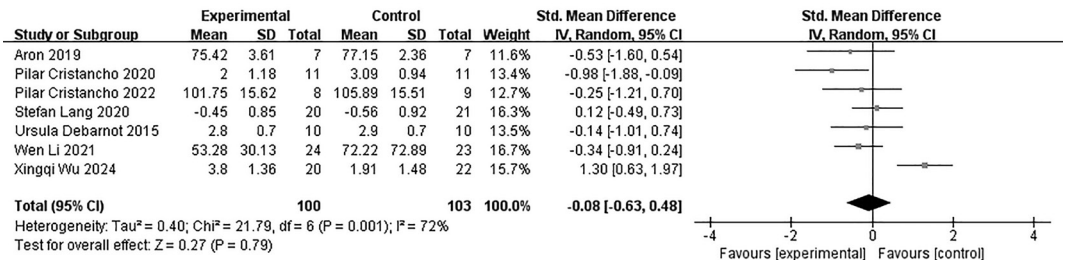
图 5 敏感性分析后 iTBS 改善老年人群整体认知功能的 Meta 分析森林图

试者被纳入分析,各研究之间无异质性($I^2=48\%$, $P=0.15$)。采用非固定效应模型分析结果显示,与对照组比较, iTBS 能改善老年人的注意力功能($SMD=0.81$, $95\%CI=0.41 \sim 1.22$, $P<0.001$), 见图 13。

9. AD 人群: 3 篇文献^[18, 24-25]中报道了关于 AD 人群认知功能的研究结果, 研究对象共 120 例, 各研究之间不存在异质性($I^2=0\%$, $P=0.67$)。采用非固定效应模型分析结果显示, 与对照组比较, iTBS 能改善 AD 人群的认知功能($SMD=0.69$, $95\%CI=0.32 \sim 1.06$, $P<0.001$), 见图 14。

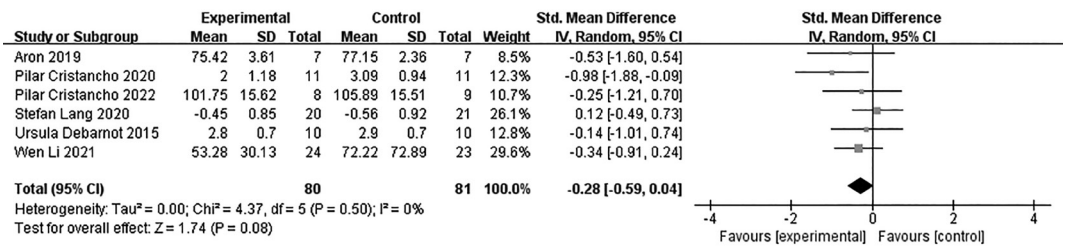
10. 脑血管病人群: 4 篇文献^[17, 22-23, 26]中报道了关于脑血管病人群认知功能的研究结果, 研究对象共 197 例, 各研究之间不存在异质性($I^2=41\%$, $P=0.16$)。采用非固定效应模型分析结果显示, 与对照组比较, iTBS 能改善脑血管病人群的认知功能($SMD=1.19$, $95\%CI=0.78 \sim 1.59$, $P<0.001$), 见图 15。

11. 健康人群: 2 篇文献^[16, 20]中报道了关于健康人群认知功能的研究结果, 研究对象共 34 例, 各研究之间不存在异质性($I^2=0\%$, $P=0.58$)。采用非固定效应模型分析结果显示, 与对照组比较, iTBS 不



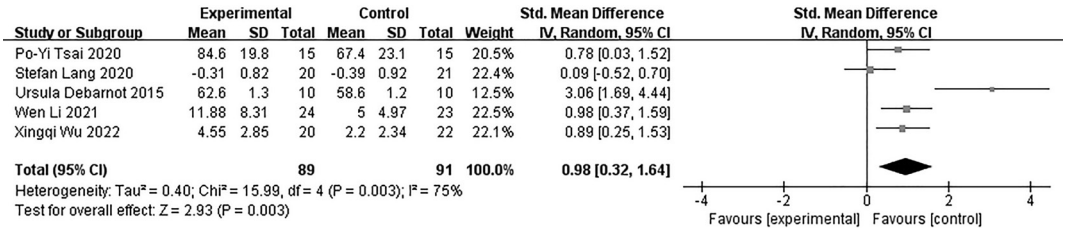
注: iTBS 间歇性爆发性 θ 波刺激

图 6 敏感性分析前 iTBS 改善老年人群执行功能的 Meta 分析森林图



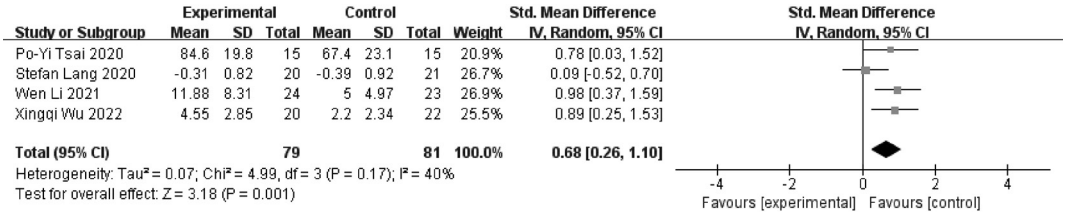
注: iTBS 间歇性爆发性 θ 波刺激

图 7 敏感性分析后 iTBS 改善老年人群执行功能的 Meta 分析森林图



注: iTBS 间歇性爆发性 θ 波刺激

图 8 敏感性分析前 iTBS 改善老年人群记忆力的 Meta 分析森林图



注: iTBS 间歇性爆发性 θ 波刺激

图 9 敏感性分析后 iTBS 改善老年人群记忆力的 Meta 分析森林图

能改善健康人群的认知功能($SMD=-0.29$, $95\%CI=-0.97 \sim 0.38$, $P=0.39$), 见图 16。

12. 抑郁人群: 2 篇文献^[15, 19]中报道了关于抑郁人群认知功能的研究结果, 研究对象共 39 例, 各研究之间不存在异质性($I^2=16\%$, $P=0.27$)。采用非固定效应模型分析结果显示, 与对照组比较, iTBS 不能改善抑郁人群的认知功能($SMD=-0.64$, $95\%CI=-1.35 \sim 0.08$, $P=0.08$), 见图 17。

13. 敏感性分析: 在探究 iTBS 对老年人群整体认知功能、执行功能、记忆力、注意力功能等方面有无改善效果方面, 各研究之间异质性较明显, 敏感性

分析结果显示, 曾鹏等^[17]、Wu 等^[25]、CrÉpon 等^[16]、Lang 等^[21]的研究可能是引起异质性的原因, 在剔除该研究后, 其他研究之间无异质性。

14. GRADE 证据等级: GRADE 评价结果显示, 视空间功能和语言功能的证据水平为高质量, 整体认知功能、记忆力和注意力功能的水平为中等, 执行功能为低质量, 见表 2。对于各个人群的认知功能影响的 GRADE 评价结果显示, 对健康人群、脑血管病的研究为中等质量, 对于 AD、抑郁症人群研究的水平为低质量, 见表 3。

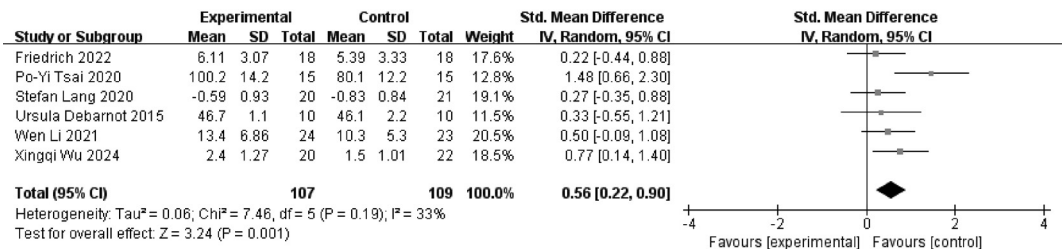


图 10 iTBS改善老年人群视空间功能的 Meta 分析森林图

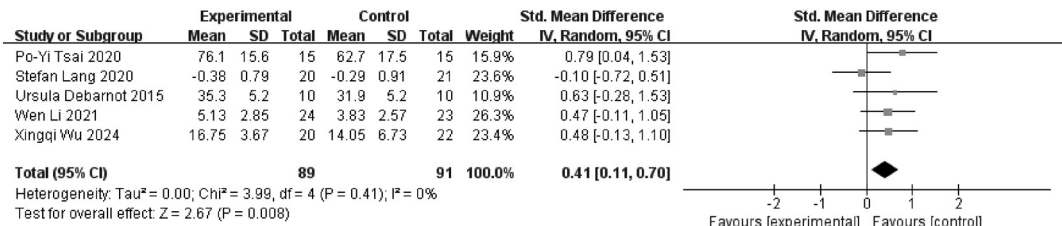


图 11 iTBS改善老年人群语言功能的 Meta 分析森林图

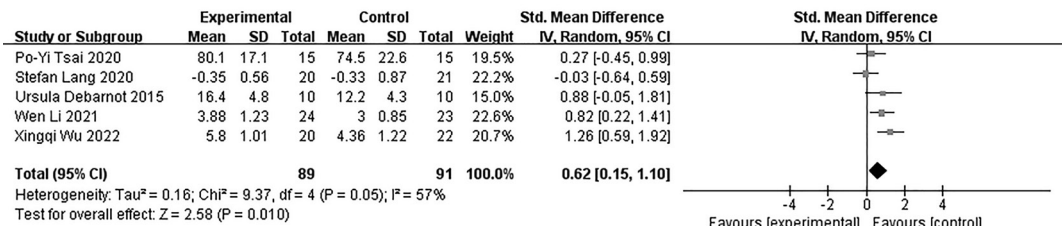


图 12 敏感性分析前 iTBS 改善老年人群注意力功能的 Meta 分析森林图

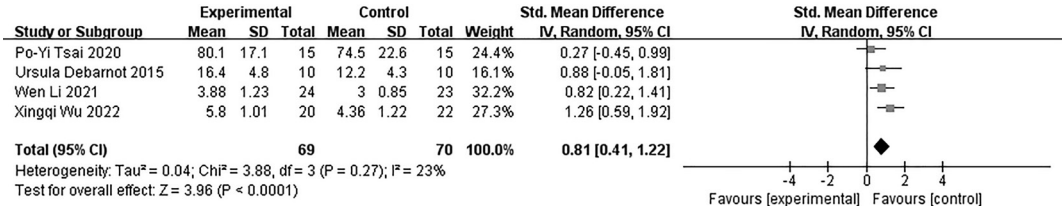
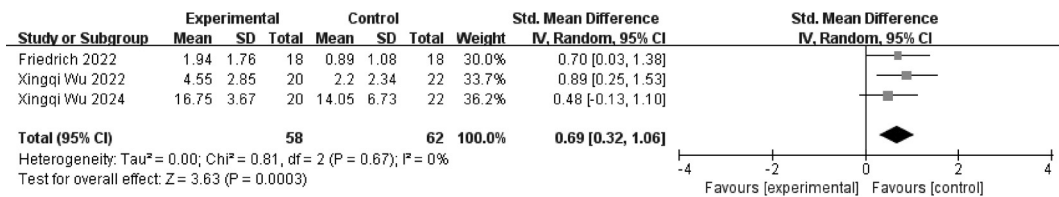
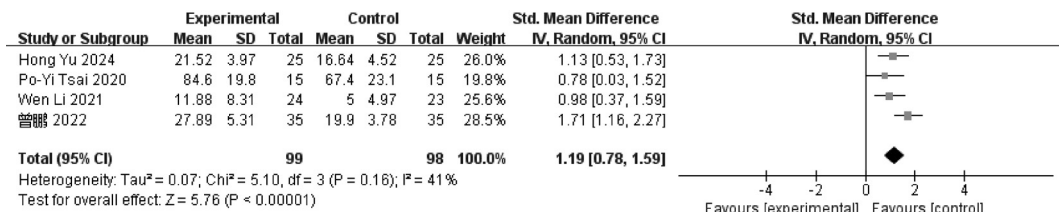


图 13 敏感性分析后 iTBS 改善老年人群注意力功能的 Meta 分析森林图



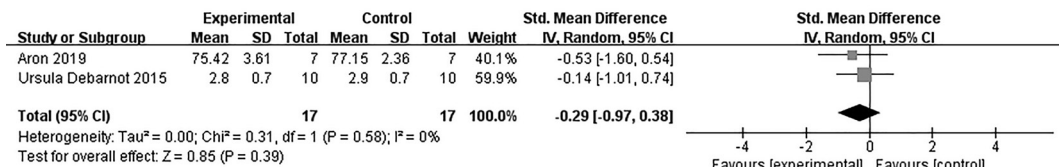
注: iTBS 间歇性爆发性 θ 波刺激; AD 阿尔茨海默病

图 14 iTBS 改善 AD 人群认知功能的 Meta 分析森林图



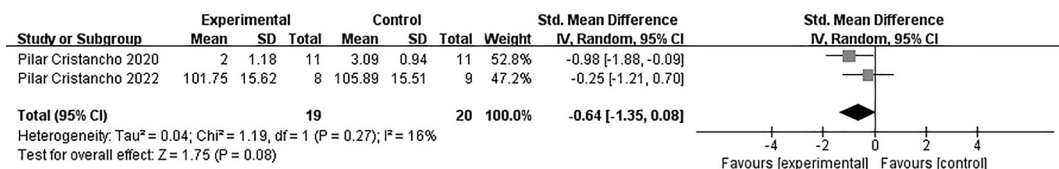
注: iTBS 间歇性爆发性 θ 波刺激

图 15 iTBS 改善脑血管病人认知功能的 Meta 分析森林图



注: iTBS 间歇性爆发性 θ 波刺激

图 16 iTBS 改善健康人群认知功能的 Meta 分析森林图



注: iTBS 间歇性爆发性 θ 波刺激

图 17 iTBS 改善抑郁人群认知功能的 Meta 分析森林图

讨 论

认知功能障碍是老年人群常见的症状,造成老年人认知功能下降的原因多样,包括 AD、血管性痴呆、抑郁症以及生理性减退等。尽管学者们在探索 A β 和 tau 等机制的药物以治疗认知功能障碍方面做出了大量努力,但效果并不如预期。相比之下,非药物治疗在改善认知功能上表现出了更为显著的效果。目前针对老年人认知功能改善的方式包括体育锻炼^[27]、认知刺激^[27]、认知训练^[28]、认知康复^[29]、音乐疗法^[30]和多领域干预^[31]等方式。然而,这些方法通常需要患者进行为期数月的密集治疗,对于老年人来说往往难以坚持,导致其在患者中的接受度和依从性较低。相较于其他非药物治疗, iTBS 的刺激时间短,持续疗程短,更易坚持。

本研究 Meta 分析结果表明, iTBS 对老年人的整体认知功能、记忆力、视空间功能、语言功能和注意力功能具有显著改善作用。这一发现与先前的研究结果一致,进一步证实了 iTBS 在神经调节和认知功能提升方面的潜力。经过 iTBS 治疗后,患者 BDNF 的表达增加^[32],神经元突触前后 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate, NMDAR)活性增强^[33],这些变化可能增强认知控制网络的神经可塑性,诱导神经功能大脑皮质产生长时程兴奋性电信号增加^[34],从而改善患者的认知功能。值得注意的是,虽然 iTBS 对执行功能的改善效果差异无统计学意义,但其在其他认知领域的积极作用表明, iTBS 仍然是一种有前景的干预手段。

本研究 Meta 分析结果表明, iTBS 可以改善 AD 和脑血管病人群的认知功能,这与既往的研究结果

表 2 iTBS 刺激对认知领域影响的 GRADE 评价结果

认知功能	文献篇数	偏倚风险	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚	证据等级
整体认知功能	6	严重 ^a	无	无	无	无	中等
执行功能	6	无	无	严重 ^b	严重 ^c	无	低
记忆力	4	无	无	无	严重 ^c	无	中等
视空间功能	6	无	无	无	无	无	高
语言功能	5	无	无	无	无	无	高
注意力功能	4	无	无	无	严重 ^c	无	中等

注：^a多数研究设计方法不明确；^b存在同一作者；^c样本量较小；iTBS 间歇性爆发性 θ 波刺激

表 3 iTBS 刺激对各个人群认知功能影响的 GRADE 评价结果

人群	文献篇数	偏倚风险	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚	证据等级
AD	3	无	无	严重 ^a	严重 ^b	无	低
脑血管病	3	无	无	无	严重 ^b	无	中等
健康人群	2	无	无	无	严重 ^b	无	中等
抑郁症	2	无	无	严重 ^a	严重 ^b	无	低

注：^a存在同一作者；^b样本量较小；iTBS 间歇性爆发性 θ 波刺激；AD 阿尔茨海默病

一致。对于 AD 患者来说，iTBS 能够延缓其海马灰质体积的萎缩^[25]，其诱导的左侧 DLFPC 皮质可塑性的长时程增强也可能是延缓认知功能下降的原因之一^[35]。而对于脑血管病人群来说，iTBS 能够减轻大脑内的慢性脱髓鞘改变、轴突损伤，并抑制了星形胶质细胞和小胶质细胞的激活，通过减轻胼胝体中的白质病变和神经炎症来改善血管性认知障碍患者的认知功能^[36]。但对于抑郁症人群和健康人群的认知功能改善不明显，这可能与纳入的 2 篇老年抑郁症人群的文献受试者数量过少有关，可能也与之之前在重度抑郁症临床试验中报道的高安慰剂反应有关^[37]。

本研究结果也存在一定局限性。首先，尽管本研究纳入了多个 RCT 研究，但样本量相对较小^[15, 20, 23]，且研究之间的异质性较高^[16, 21]，可能影响结果的广泛性和可靠性。其次，不同研究使用的认知评估工具不完全一致，这可能导致研究结果之间的可比性降低。此外，尽管 iTBS 在特定认知领域显示出显著效果，但其对不同患者群体(如健康人群、抑郁患者等)的影响仍需进一步探讨。未来的研究应重点关注以下几个方面：首先，进一步扩大样本量，尤其是大规模、多中心的 RCT 研究，以增强结果的统计学意义和普适性。其次，应统一认知功能的评估工具，以提高不同研究结果的可比性和一致性。此外，探索 iTBS 的长期效果及其在不同患者群体中的应用潜力也是未来研究的重要方向。

综上所述，本研究表明 iTBS 作为一种非侵入性的神经调节技术，具有显著改善老年人认知功能的潜力，尤其是在整体认知、记忆力、视空间功能等方面的效果尤为突出。尽管研究结果受限于样本量和认知评估工具不一致等因素，但这为未来的临床应用提供了重要的循证支持。随着进一步研究的深入，iTBS 有望成为认知功能障碍治疗的有效方法。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文章设计为王艺达，数据收集、整理及分析为王艺达、周娇娇，论文撰写为王艺达、周娇娇，数据解释为刘超猛，论文修订为刘超猛、汪晓，研究指导、论文修改为张庆娥

参 考 文 献

[1] Suppa A, Huang YZ, Funke K, et al. Ten years of theta burst stimulation in humans: established knowledge, unknowns and prospects[J]. Brain Stimul, 2016, 9(3): 323-335. DOI: 10.1016/j.brs.2016.01.006.

[2] Beynel L, Powers JP, Appelbaum LG. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on resting-state connectivity: a systematic review[J]. Neuroimage, 2020, 211: 116596. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2020.116596.

[3] Baur D, Galevska D, Hussain S, et al. Induction of LTD-like corticospinal plasticity by low-frequency rTMS depends on pre-stimulus phase of sensorimotor μ -rhythm[J]. Brain Stimul, 2020, 13(6): 1580-1587. DOI: 10.1016/j.brs.2020.09.005.

[4] Chung SW, Hill AT, Rogasch NC, et al. Use of theta-burst stimulation in changing excitability of motor cortex: a systematic review and meta-analysis[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2016, 63: 43-64. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.01.008.

[5] He W, Wang JC, Tsai PY. Theta burst magnetic stimulation improves parkinson's-related cognitive impairment: a randomised controlled study[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2021, 35(11): 986-995. DOI: 10.1177/1545968321104131.

[6] Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, et al. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial[J]. Lancet, 2018, 391(10131): 1683-1692. DOI: 10.1016/s0140-6736(18)30295-2.

[7] Tseng PT, Zeng BS, Hung CM, et al. Assessment of noninvasive brain stimulation interventions for negative symptoms of schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis[J]. JAMA Psychiatry, 2022, 79(8): 770-779. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2022.1513.

[8] Cheng CM, Juan CH, Chen MH, et al. Different forms of prefrontal theta burst stimulation for executive function of medication-resistant depression: evidence from a randomized sham-controlled study[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2016, 66: 35-40. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2015.11.009.

[9] Zhang B, Kan R, Woo TF, et al. Probing the effects of single-session iTBS on associative memory: a prospective, randomized, controlled cross-over study[J]. Brain Stimul, 2021, 14(4): 924-926. DOI: 10.1016/j.brs.2021.05.017.

[10] Ngetich R, Jin D, Li W, et al. Enhancing visuospatial working memory performance using intermittent theta-burst stimulation

- over the right dorsolateral prefrontal cortex[J]. *Front Hum Neurosci*, 2022, 16: 752519. DOI: 10.3389/fnhum.2022.752519.
- [11] He X, Lan Y, Xu G, et al. Frontoparietal regions may become hypoactive after intermittent theta burst stimulation over the contralateral homologous cortex in humans[J]. *J Neurophysiol*, 2013, 110(12): 2849-2856. DOI: 10.1152/jn.00369.2013.
- [12] Pabst A, Proksch S, Médé B, et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of intermittent theta burst stimulation (iTBS) on cognitive enhancement[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022, 135: 104587. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2022.104587.
- [13] 谷鸿秋, 王杨, 李卫. Cochrane 偏倚风险评估工具在随机对照研究 Meta 分析中的应用[J]. *中国循证杂志*, 2014, 29(2): 147-148. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2014.02.017.
- [14] Gordon H Guyatt, Andrew D Oxman, Gunn E Vist, 等. GRADE: 证据质量和推荐强度分级的共识[J]. *中国循证医学杂志*, 2009, 9(1): 8-11. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2531.2009.01.005.
- [15] Cristancho P, Kamel L, Araque M, et al. ITBS to relieve depression and executive dysfunction in older adults: an open label study[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2020, 28(11): 1195-1199. DOI: 10.1016/j.jagp.2020.03.001.
- [16] Crépon U, Crépon B, Orriols E, et al. Intermittent theta burst stimulation over left BA10 enhances virtual reality-based prospective memory in healthy aged subjects[J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(8): 2360-2369. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.05.001.
- [17] 曾鹏, 钟凤元, 王璐, 等. 间歇性 θ 短阵脉冲刺激治疗缺血性脑卒中后重度抑郁的临床研究[J]. *中国医学创新*, 2022, 19(23): 129-133. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2022.23.030.
- Zeng P, Zhong FY, Wang L, et al. A clinical study of intermittent θ short burst stimulation of rapid pulses in the treatment of severe depression after ischemic stroke[J]. *Medical Innovation of China*, 2022, 19(23): 129-133.
- [18] Leblhuber F. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves cognitive performance parameters in patients with alzheimer's disease - an exploratory pilot study[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2022, 19(9): 681-688. DOI: 10.3390/nu13020361.
- [19] Cristancho P, Arora J, Nishino T, et al. A pilot randomized sham controlled trial of bilateral iTBS for depression and executive function in older adults[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2023, 38(1): e5851. DOI: 10.1002/gps.5851.
- [20] Hill AT, McModie S, Fung W, et al. Impact of prefrontal intermittent theta-burst stimulation on working memory and executive function in parkinson's disease: a double-blind sham-controlled pilot study[J]. *Brain Res*, 2020, 1726: 146506. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.146506.
- [21] Lang S, Gan LS, Yoon EJ, et al. Theta-burst stimulation for cognitive enhancement in parkinson's disease with mild cognitive impairment: a randomized, double-blind, sham-controlled trial[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 584374. DOI: 10.3389/fneur.2020.584374.
- [22] Li W, Wen Q, Xie YH, et al. Improvement of poststroke cognitive impairment by intermittent theta bursts: a double-blind randomized controlled trial[J]. *Brain Behav*, 2022, 12(6): e2569. DOI: 10.1002/brb3.2569.
- [23] Tsai PY, Lin WS, Tsai KT, et al. High-frequency versus theta burst transcranial magnetic stimulation for the treatment of poststroke cognitive impairment in humans[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2020, 45(4): 262-270. DOI: 10.1503/jpn.190060.
- [24] Wu X, Ji GJ, Geng Z, et al. Accelerated intermittent theta-burst stimulation broadly ameliorates symptoms and cognition in Alzheimer's disease: a randomized controlled trial[J]. *Brain Stimul*, 2022, 15(1): 35-45. DOI: 10.1016/j.brs.2021.11.007.
- [25] Wu X, Yan Y, Hu P, et al. Effects of a periodic intermittent theta burst stimulation in Alzheimer's disease[J]. *Gen Psychiatr*, 2024, 37(1): e101106. DOI: 10.1136/gpsych-2023-101106.
- [26] Yu H, Shu X, Zhou Y, et al. Intermittent theta burst stimulation combined with cognitive training improves cognitive dysfunction and physical dysfunction in patients with post-stroke cognitive impairment[J]. *Behav Brain Res*, 2024, 461: 114809. DOI: 10.1016/j.bbr.2023.114809.
- [27] Siu MY, Lee D. Effects of tai chi on cognition and instrumental activities of daily living in community dwelling older people with mild cognitive impairment[J]. *BMC Geriatr*, 2018, 18(1): 37. DOI: 10.1186/s12877-018-0720-8.
- [28] Savulich G, Piercy T, Fox C, et al. Cognitive training using a novel memory game on an ipad in patients with amnesic mild cognitive impairment (aMCI) [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2017, 20(8): 624-633. DOI: 10.1093/ijnp/pyx040.
- [29] Han JW, Son KL, Byun HJ, et al. Efficacy of the ubiquitous spaced retrieval-based memory advancement and rehabilitation training (USMART) program among patients with mild cognitive impairment: a randomized controlled crossover trial[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2017, 9(1): 39. DOI: 10.1186/s13195-017-0264-8.
- [30] Biasutti M, Mangiacotti A. Assessing a cognitive music training for older participants: a randomised controlled trial[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2018, 33(2): 271-278. DOI: 10.1002/gps.4721.
- [31] Hagořská M, Olekszyová Z. Impact of the combination of cognitive and balance training on gait, fear and risk of falling and quality of life in seniors with mild cognitive impairment[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2016, 16(9): 1043-1050. DOI: 10.1111/ggi.12593.
- [32] Stanojevic JB, Zeljkovic M, Dragic M, et al. Intermittent theta burst stimulation attenuates oxidative stress and reactive astrogliosis in the streptozotocin-induced model of Alzheimer's disease-like pathology[J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1161678. DOI: 10.3389/fnagi.2023.1161678.
- [33] Cai Y, Qiu B, Liao M, et al. Intermittent theta burst stimulation improves the spatial cognitive function of rats with chronic hypertension-induced cerebral small vessel disease[J]. *Neuroscience*, 2020, 437: 98-106. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2020.04.029.
- [34] Natale G, Pignataro A, Marino G, et al. Transcranial magnetic stimulation exerts "rejuvenation" effects on corticostriatal synapses after partial dopamine depletion[J]. *Mov Disord*, 2021, 36(10): 2254-2263. DOI: 10.1002/mds.28671.
- [35] Di Lorenzo F, Motta C, Bonni S, et al. LTP-like cortical plasticity is associated with verbal memory impairment in Alzheimer's disease patients[J]. *Brain Stimul*, 2019, 12(1): 148-151. DOI: 10.1016/j.brs.2018.10.009.
- [36] Wang D, Zhang X, Huang Z, et al. Theta-burst transcranial magnetic stimulation attenuates chronic ischemic demyelination and vascular cognitive impairment in mice[J]. *Exp Neurol*, 2025, 383: 115022. DOI: 10.1016/j.expneurol.2024.115022.
- [37] Razza LB, Moffa AH, Moreno ML, et al. A systematic review and meta-analysis on placebo response to repetitive transcranial magnetic stimulation for depression trials[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 81: 105-113. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.10.016.

(收稿日期: 2024-09-10)

(本文编辑: 王影)