

· 综述 ·

重复经颅磁刺激治疗缺血性脑卒中作用机制的研究进展

王猛 于涛

天津中医药大学第一附属医院综合康复科,天津 300381

通信作者:于涛,Email:dtoryutao@163.com

【摘要】缺血性脑卒中是因脑动脉狭窄或闭塞导致局部脑组织缺血、缺氧的神经细胞死亡的一类临床综合征,因缺血时间不同出现缺血中心区细胞坏死和缺血半暗带区的细胞凋亡。重复经颅磁刺激(rTMS)是一种新型无创、无痛的绿色疗法,其磁场刺激可有效穿透颅骨引起大脑皮质电信号的改变。研究发现,寻求rTMS针对缺血半暗带抑制细胞凋亡和促缺血区神经可塑性具有重要意义。本文对近年来rTMS治疗缺血性脑卒中机制的相关研究进行了综述,旨在阐明rTMS抗神经细胞凋亡和促神经可塑性的作用机制。

【关键词】重复经颅磁刺激;缺血性脑卒中;抗神经细胞凋亡;神经可塑性

基金项目:中医康复服务能力规范化建设项目(国家中医药管理局);天津市卫生计生行业高层次人才选拔培养工程-津门医学英才[(2017)18]

Funding:Standardization construction project of Traditional Chinese Medicine rehabilitation service capacity (National Administration of Traditional Chinese Medicine);Tianjin Health Industry High level Talents Selection and Training Project-Medical talents of Tianjin [(2017)18]

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.11.019

脑卒中是我国成年人致死、致残的首位病因,具有发病率高、致死率高、死亡率高和复发率高的特点^[1]。缺血性脑卒中(cerebral ischemic stroke, CIS)又称脑梗死(cerebral infarction, CI),是因脑动脉闭塞所引起的脑组织缺血缺氧的神经损伤,是最常见的脑卒中类型,常导致运动、语言、吞咽、感觉、认知等多种功能障碍。近期的流行病学调查显示,脑卒中患者中,脑梗死占69.6%、脑出血占23.8%、蛛网膜下腔出血占4.4%^[2],其中50~70%患者遗留有不同程度的残疾,严重致残率可达40%^[3]。CIS是一个多因素参与、多环节循环、多途径损伤的酶促级联反应过程,目前其病理机制主要是:自由基氧化损伤、炎症反应、兴奋性氨基酸毒性、血-脑脊液屏障损伤、细胞Ca²⁺超载及神经细胞凋亡等^[3]。

重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一种非侵入性的无创神经刺激技术,具有无痛、操作简便和安全可靠等优点。2005年以来,rTMS被逐步应用到脑卒中后运动功能康复治疗中^[4]。rTMS利用一定强度的时变磁场无创、无痛地在大脑皮质产生感应电场,从而影响大脑的电活动并调节神经兴奋性。研究认为,高频rTMS作用于患侧大脑半球的运动皮质,可进而引起细胞去极化,增强神经元的兴奋性^[5];低频rTMS作用于健侧大脑半球的运动皮质,可进而引起细胞超极化,抑制神经元的兴奋性^[6],起到平衡两侧大脑半球功能活动的作用。本文对近年来rTMS治疗CIS机制的相关研究进行了综述,旨在阐明rTMS抗神经细胞凋亡和促神经可塑性的作用机制。

rTMS抗神经细胞凋亡的机制

CIS根据缺血缺氧程度分为缺血中心区和缺血半暗带,缺血中心区的神经细胞因血流供应中断会导致能量耗竭和反应性氧化物质的过量产生,从而引发不可逆的坏死(病理性被动

死亡);缺血半暗带尚有侧枝血管的灌注并维持细胞的结构,但功能受损,若供血能及时恢复则可能被挽救,但随缺血时间的延长,神经细胞会出现细胞核的固缩、碎裂和细胞膜的皱缩等,最终导致细胞凋亡(病理性主动死亡)。神经细胞凋亡开始于缺血发作数小时后,主要见于缺血半暗带区。神经细胞凋亡主要是由B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)家族和半胱氨酸蛋白酶(Caspase)家族参与,细胞内外凋亡信号共同参与两个家族的细胞凋亡过程,两家族处于细胞凋亡调节过程的核心位置^[7]。

一、细胞外凋亡信号

CIS的病理进程是一个动态的、复杂的过程,自由基损伤、细胞Ca²⁺超载、兴奋性氨基酸毒性(excitatory amino acid, EAA)、炎症反应、血脑屏障破坏等均可导致神经细胞的凋亡,其中EAA和血脑屏障破坏属于细胞外的凋亡信号。

(一)rTMS抑制兴奋性氨基酸的作用机制

谷氨酸(glutamate, Glu)是中枢神经系统内含量最高、分布最广、作用最强的一种兴奋性氨基酸递质,正常细胞内的谷氨酸高于细胞间隙1000倍,缺血5 min后,细胞间隙Glu会升高5~20倍;缺血20 min, Glu则会升高达20~200倍^[8]。Glu的大幅度升高会激活代谢型谷氨酸受体[即N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体],导致细胞内Ca²⁺超载/激活Ca²⁺依赖性蛋白酶,进而引起神经细胞凋亡^[8]。江山等^[9]采用氧气葡萄糖剥夺法制作体外缺血缺氧细胞模型,结果发现,低频(1 Hz)rTMS可显著降低细胞外液Glu的浓度和兴奋性氨基酸的毒性,从而减少神经细胞的凋亡。

(二)rTMS保护血脑屏障的作用机制

水通道蛋白(aquaporins, AQP)主要表达于胶质细胞、室管膜细胞、脉络丛、下丘脑视上核、穹窿下器等,在脑组织的水盐代谢和渗透压平衡调节中具有重要作用。AQP-9主要分布

于脑室周围器官 (circumventricular organs, CVOs) 的神经胶质原纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 阳性的星形胶质细胞 (astrocyte, Ast) 中, 参与脑脊液循环调节。GFAP 是 Ast 特有的骨架蛋白, 其表达量的多少可以反映 Ast 的活化状态^[10]。研究发现, 脑缺血会导致 AQP-4 和 GFAP 表达上调, Ast 足突肿胀后会出现血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 损伤, 激活并释放炎性物质, 导致神经细胞凋亡^[11]。刘沛等^[12]采用高频 (20 Hz) rTMS 治疗脑梗死大鼠, 结果发现, rTMS 可通过下调 AQP-4/9 和 GFAP 蛋白来减少神经细胞的凋亡, 从而改善神经细胞微环境。马玉娟等^[13]研究也发现, 高频 (20 Hz) rTMS 可通过下调脑梗死大鼠 GFAP 来减少神经细胞的凋亡数量, 该研究认为, 高频 rTMS 具有保护 BBB 的作用, 可以抑制神经细胞凋亡。

二、细胞内凋亡信号

Bcl-2 和 Caspase 的两大家族主要通过线粒体介导途径和内质网应激通路来实现神经细胞凋亡, 线粒体被多种促细胞凋亡信号转导分子激活后, 会释放细胞色素 C、凋亡诱导因子等引起细胞凋亡; 细胞内 Ca^{2+} 紊乱和自由基可激活内质网应激反应, 引起未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR), UPR 启动促凋亡通路可引起细胞凋亡。

(一) rTMS 调控 Bcl-2 家族的作用机制

Bcl-2 家族分为抗凋亡蛋白和促凋亡蛋白两大类, 而研究比较透彻的是 Bcl-2 (抗凋亡蛋白) 和 Bax (促凋亡蛋白), 二者表达的高低直接决定了神经细胞的凋亡和存活^[14]。Yoon 等^[15]的研究发现, 高频 (10 Hz) rTMS 治疗脑缺血大鼠 14 d 后, Bcl-2/Bax 的比值会显著增加, 而神经细胞凋亡会显著减少; 赵秀秀等^[16]的研究发现, 高频 (20 Hz) rTMS 可通过促进 CIS 大鼠的 Bcl-2 蛋白水平和抑制 Bax 蛋白水平来降低细胞凋亡数量, 即高频 rTMS 可通过调节 Bcl-2 家族蛋白的表达来抑制神经细胞凋亡。

(二) rTMS 抑制 Caspase 家族的作用机制

半胱氨酸天冬氨酸酶 (Caspase) 家族分为三个亚型: I 型 (凋亡始动者) 包括 Caspase-2、Caspase-8、Caspase-9、Caspase-10; II 型 (凋亡执行者) 包括 Caspase-3、Caspase-6、Caspase-7; III 型 (反应调节者) 包括 Caspase-12、Caspase-13、Caspase-14 等^[17], 其中 Caspase-3 是凋亡的最终执行蛋白。Gao 等^[18]的研究发现, 高频 (20 Hz) rTMS 治疗 CIS 大鼠 7 d 后, 可升高梗死部位的糖代谢, 并通过下调 Caspase-3 和 Bax 蛋白水平、上调 Bcl-2 蛋白水平来抑制细胞凋亡。李嫚等^[19]的研究则发现, 低频 (0.5 Hz) rTMS 可抑制脑梗死大鼠 Caspase-3 蛋白的表达, 并促进其 Bcl-2 的表达, 进而减少缺血半暗带区的神经细胞凋亡。胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factors-1, IGF-1) 是在神经系统中发挥重要作用的细胞因子, 通过与 IGF-1 受体 (IGF-1 receptor, IGF-1R) 结合后介导促有丝分裂和抗凋亡作用^[20], 张子英等^[21]的研究发现, rTMS 可通过抑制 IGF-1R 途径中 Caspase-3 蛋白的表达来抗神经凋亡, 但其刺激参数仍需进一步优化。

rTMS 促神经可塑性的作用机制

CIS 的重要恢复机制是大脑功能重建和神经可塑性。神经可塑性是神经系统为适应内外环境变化而在结构和功能上发生改变的一种能力, 是神经系统损伤后修复的生理基础。神经

可塑性的重要形式是神经干细胞增殖、神经元再生和突触的可塑性改变。脑卒中后海马齿状回、侧脑室下区和颞叶皮质等部位中的神经干细胞会大量增殖和分化, 并迁移至缺血区域以补充神经元^[22]; 此外, 梗死区域的反应性星形胶质细胞通过重编程以促进神经再生^[23]。

一、rTMS 促进神经干细胞的增殖和迁移的作用机制

神经干细胞 (neural stem cells, NSCs) 包括内源性 NSCs 和外源性 NSCs, 目前治疗的关键是激活内源性 NSCs, 巢蛋白 (nestin) 是 NSCs 的特异性标志蛋白, 其高表达可能预示着内源性 NSCs 的激活; Brdu 是一种胸腺嘧啶核苷酸类似物, 可掺入新合成的 DNA 中, 并随细胞分裂进入子细胞, 从而标记新生细胞^[22]。李嫚等^[19]的研究发现, CIS 大鼠经低频 (0.5 Hz) rTMS 治疗 24 h 后, 其 Nestin 阳性细胞数量显著增多, 该结果也表明, rTMS 可激活神经干细胞, 使其增殖、分化、迁移至病灶区, 并促进神经可塑性。有研究通过检测 Brdu 和 Nestin 阳性细胞发现, rTMS 可促进 CIS 大鼠的神经干细胞增殖和迁移, 并改善其运动感觉功能^[24-26]。石海杉等^[27]应用不同频率 (1 mHz/11 mHz/10 Hz) rTMS 治疗脑缺血大鼠, 结果显示, 3 种频率的 rTMS 均可改善神经缺损功能, 且 10 Hz 的 rTMS 可显著提高 Brdu/Nestin 阳性细胞的数量。黄国付等^[28]的研究发现, 低频 (0.5 Hz) rTMS 可促进多唾液酸神经细胞黏附分子 (Polysialic acid nerve cells adhere molecule, PSA-NCAM) 与 PSA-NCAM/5-溴脱氧尿嘧啶 (5-bromodeoxy-uridine, BrdU) 的表达, 且 rTMS 后, 大鼠梗死部位的皮质、海马颗粒下层 (subgranular zone, SGZ)、室管膜下区 (subventricular zone, SVZ) 等区域的神经干细胞增殖明显, 并可见神经干细胞由 SGV 迁移至梗死皮质区域。

细胞基质衍生因子 1 α (stromal cell-derived factor 1 α , SDF-1 α) 是由缺血半暗带活化的星形胶质细胞和内皮细胞分泌的, 基质细胞衍生因子受体 (Cxc chemokine receptor 4, CXCR4) 是 G 蛋白偶联受体家族成员之一。研究表明, SDF-1 α /CXCR4 可调节脑损伤后内源性 NSCs 的迁移, 并参与神经再生或者神经血管重建^[29]。邓雨果等^[30]的研究发现, 高频 (10 Hz) rTMS 可显著增加缺血区域 SDF-1 和 CXCR4 的表达, 伴有患侧 SVZ 的 BrdU⁺/DCX⁺ 细胞增加, 表现出内源性 NSCs 的激活、增殖、迁移。SDF-1 α 的释放受微小核糖核酸 (microRNA, miRNA) 的调节, miRNA 参与细胞的转录后调节, 在细胞增殖、分化、凋亡、代谢、胚胎发育等一系列生命过程中起重要作用^[31]。miR-106b 家族在胚胎干细胞来源的神经干细胞 miRNA 表达谱中明显高表达, 主要编码三种成熟 miRNA, 即 miR-25、miR-93 和 miR-106b, 其下游调控蛋白是 p21、p57, 共同调控神经干细胞增殖^[32]。近期研究证明, rTMS 可通过调节 miRNA 的表达进而激活在体 NSCs 的增殖和离体 NSCs 的增殖分化^[33-34]。

脑缺血损伤后星形胶质细胞 (astrocyte, AST) 的反应是把双刃剑, 既有利又有害^[35], 过度活化 AST 易形成胶质疤痕进而抑制轴突再生, 影响神经功能恢复^[36], 激活的 AST 对于神经干细胞的增殖分化有重要的促进作用^[37]。侯蓓蓓等^[38]研究也发现, 低频 rTMS 可通过促进梗死海马结构 AST 的活化和神经再生来恢复神经功能。

二、rTMS 促进神经细胞再生的作用机制

脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 是维持和保护神经细胞活性和再生的重要神经营养因

子,且是神经生长因子(Nerve growth factor, NGF)家族的成员之一,其广泛分布中枢神经系统,可促进神经细胞的发育、分化和成熟。BDNF与细胞膜表面受体酪氨酸激酶受体B(tyrosine kinase receptor B, TrkB)结合可形成BDNF-TrkB信号复合体,具有维持神经元再生,促使前体细胞和新生神经元的分化成熟的作用^[39]。基于BDNF/TrkB信号通路,近期研究证明,采用高频rTMS刺激CIS大鼠额顶叶区梗死灶,可促进其梗死部位BDNF、TrkB蛋白的表达,进而实现梗死区域的神经细胞再生^[40-42]。

目前的研究已证实,cAMP-PKA/pCREB信号通路是神经再生的重要途径之一,环腺苷酸(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)可激活cAMP依赖性蛋白激酶A(protein kinase A, PKA),与PKA的调节亚基PKAr结合,活性PKA催化亚基进入核内后,可使CAMP反应元件结合蛋白(cAMP response element-binding protein, CREB)磷酸化,进而与相关基因的CREB结合,调节BDNF、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)多种靶基因的转录和表达,从而促进神经再生^[43]。黄国付等^[44]的研究表明,低频(0.5 Hz) rTMS可促进CIS大鼠PKA蛋白的表达,并辅助神经细胞再生和功能恢复;而赵秀秀等的^[45]研究也发现,高频(20 Hz) rTMS可促进脑缺血大鼠p-CREB、BDNF、VEGF、Nestin的表达。本课题组认为,以上研究结果证实并完善了PKA-pCREB信号通路的神经再生恢复机制。

三、rTMS促进神经元突触可塑性的作用机制

突触(synapse)作为神经功能联系和信号传递的重要部位,神经递质贮存在突触前膜的突触囊泡内,以出胞的形式向突触间隙释放^[46]。突触素(synaptophysin, SYN)作为一种突触囊泡蛋白,与突触的结构和功能有着密切的联系,SYN是突触囊泡特异性膜通道的组成成分,可作为代表性的结构蛋白反映神经出芽情况以及大脑皮质对缺血缺氧性损伤的神经轴突可塑性^[47]。近期的研究发现,CIS后SYN免疫阳性物减少,rTMS促使缺血区域SYN蛋白的表达,以刺激神经轴突的可塑性恢复^[48]。生长相关蛋白-43(growth associated protein-43, GAP-43)是一种特异性与神经细胞发育和再生相关的膜脂蛋白,被作为突触生长的标志物;突触后致密区(postsynaptic density, PSD)是突触后信号转导和整合的结构基础,其主要蛋白成分是PSD-95,PSD-95可通过不同区域与NMDA受体及相关蛋白组成复合物,与NMDA受体组成的复合物实现突触再生、突触可塑性。赵秀秀等^[49]的研究发现,高频(20 Hz) rTMS可促使脑梗死大鼠的GAP-43和PSD-95表达,进而促进神经元突触再生和可塑性。

Robo属于细胞粘附分子(cell adhesion molecules, CAMs)免疫球蛋白超家族成员,为跨膜受体蛋白。研究表明,大脑皮质Robo2可促进皮质神经元的树突分支,而转染Robo的细胞株可促进Robo阳性神经元突起的再生^[50]。RhoA是小分子RhoGTP酶家族成员之一,激活RhoA,通过其下游的Rho激酶调节肌动蛋白的活动,可引起轴突生长锥的崩解,抑制轴突出芽和生长^[51]。杨云凤等^[52]的研究发现,低频(1 Hz) rTMS可通过上调Robo2和下调RhoA蛋白水平来促进神经轴突的再生,并完善神经突触的重塑。

总结与展望

rTMS作为一种无创并引起颅脑内动作电位改变的绿色疗

法,其临床中针对运动、言语、认知、吞咽等多种功能障碍的疗效突出,因此rTMS治疗脑卒中的恢复机制是目前研究的热点问题。近年来,针对rTMS的作用机制的研究主要集中于抗神经细胞凋亡、神经干细胞增殖、迁移和神经元突触的再生、重塑,而仅仅局限于单一的分子水平,并确切地证实或阐明rTMS作用机制的分子信号通路。目前,丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路是生物体内重要的信号转导系统之一,在哺乳动物细胞中,MAPK亚族主要包括细胞外信号调节蛋白激酶(Extracellular signal regulated kinase1/2, ERK1/2)、c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)、p38,并分别参与细胞增殖、分化、转化和凋亡的调节^[53]。因此,深入研究剖析MAPK信号转导通路,检测各亚族通路中的关键分子蛋白,以及完善rTMS治疗CIS的抗神经细胞凋亡和神经再生重塑机制是亟待解决的问题。

参考文献

- [1] 王陇德,刘建民,杨弋,等.我国脑卒中防治仍面临巨大挑战——《中国脑卒中防治报告2018》概要[J].中国循环杂志,2019,34(2):105-119.DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2019.02.001.
- [2] 孙海欣,王文志.中国60万人群脑血管病流行病学抽样调查报告[J].中国现代神经疾病杂志,2018,18(2):83-88.DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2018.02.002.
- [3] 王维治,罗祖明.神经病学.5版.北京:人民卫生出版社,2003:122.
- [4] Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, et al. Anti-spastic effect of low-frequency rTMS applied with occupational therapy in post-stroke patients with upper limb hemiparesis[J]. Brain Inj, 2011, 25(5):496-502. DOI:10.3109/02699052.2011.559610.
- [5] Lee JH, Kim SB, Lee KW, et al. Factors associated with upper extremity motor recovery after repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke patients[J]. Ann Rehabil Med, 2015, 39(2):268-276. DOI:10.5535/arm.2015.39.2.268.
- [6] Blesneag AV, Slavoaca DF, Popa L, et al. Low-frequency rTMS in patients with subacute ischemic stroke: clinical evaluation of short and long-term outcomes and neurophysiological assessment of cortical excitability[J]. J Med Life, 2015, 8(3):378-387.
- [7] 董雅洁,高维娟. Bcl-2、Bax、Caspase-3在细胞凋亡中的作用及其关系[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(21):4828-4830. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2012.21.123.
- [8] 邱红霞,陈惟昌.缺血性脑损伤的分子机制[J].基础医学与临床,1998,18(2):15-19.DOI:10.16352/j.issn.1001-6325.1998.02.004.
- [9] 江山,李娅娜,王会会,等.低频经颅磁刺激对缺血缺氧脑损伤大鼠学习记忆及体外培养缺血缺氧神经细胞谷氨酸释放的影响[J].中国康复医学杂志,2019,34(12):1397-1402. DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2019.12.002.
- [10] 宋锐锋,唐一鹏,洪庆涛.抗RhoA对脑缺血再灌注小鼠海马星形胶质细胞GFAP表达的影响[J].北京中医药大学学报,2002,25(3):45-48.DOI:10.3321/j.issn.1006-2157.2002.03.015.
- [11] 张昊,刘佰运,茆翔.抗坏血酸对创伤性脑损伤的保护作用[J].安徽医科大学学报,2015,50(12):1734-1738.DOI:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2015.12.006.
- [12] 刘沛,刘宝斌.重复磁刺激右侧大脑中动脉闭塞模型大鼠脑梗死区微环境及神经功能的变化[J].中国组织工程研究,2015,19(27):4333-4338.DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.2015.27.013.
- [13] 马玉娟,黄杰,方征宇,等.不同强度20 Hz重复经颅磁刺激对脑梗

- 死大鼠神经行为学及胶质纤维酸性蛋白的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2012,34(2):85-88. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2012.02.002.
- [14] Cao G, Minami M, Pei W, et al. Intracellular Bax translocation after transient cerebral ischemia; implications for a role of the mitochondrial apoptotic signaling pathway in ischemic neuronal death[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2001, 21(4):321-333. DOI:10.1097/00004647-200104000-00001.
 - [15] Yoon KJ, Lee YT, Han TR. Mechanism of functional recovery after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the subacute cerebral ischemic rat model: neural plasticity or anti-apoptosis[J]? Exp Brain Res, 2011, 214(4):549-556. DOI:10.1007/s00221-011-2853-2.
 - [16] 赵秀秀, 韩肖华, 黄晓琳, 等. 高频重复经颅磁刺激对大鼠脑梗死后学习记忆功能及 pCREB、bcl-2、bax 表达的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2012, 27(12):1087-1092. DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2012.12.001.
 - [17] 袁长青, 丁振华. Caspase 的结构与功能[J]. 国外医学分子生物学分册, 2002, 24:146-151. DOI:10.3870/j.issn.1672-8009.2002.03.006.
 - [18] Gao F, Wang S, Guo Y, et al. Protective effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in a rat model of transient cerebral ischaemia: a microPET study[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010, 37(5):954-961. DOI:10.1007/s00259-009-1342-3.
 - [19] 李嫚. 脑梗死后康复治疗最佳时间窗及其机理的研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2011. DOI:10.7666/d.d186572.
 - [20] 高微, 吴伟, 周凯丽, 等. 胰岛素样生长因子 1 在神经系统变性病中的作用[J]. 中风与神经疾病杂志, 2019, 36(4):377-379.
 - [21] 张子英, 闫莹莹, 申利坊. 重复经颅磁刺激通过 IGF-1R 途径改善脑梗死恢复期大鼠学习记忆功能[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(6):496-500. DOI:ISSN1007-3949(2020)28-06-0496-05.
 - [22] 袁娅金, 张桂仙, 冉利, 周宁娜. 脑卒中后神经可塑性相关信号通路的研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(1):106-108. DOI:10.3969/j.issn.1009-0126.2020.01.029.
 - [23] Horgusluoglu E, Nudelman K, Nho K, et al. Adult neurogenesis and neurodegenerative diseases: a systems biology perspective[J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2017, 174(1):93-112. DOI:10.1002/ajmg.b.32429.
 - [24] 张靖慧, 韩肖华, 黄晓琳, 等. 高频重复经颅磁刺激对急性脑梗死大鼠运动感觉功能及神经干细胞增殖的影响[J]. 神经损伤与功能重建, 2012, 7(05):327-330+335. DOI:10.3870/sjsscj.2012.05.005.
 - [25] 辜建伟, 吴碧华, 张小东, 等. 重复经颅磁刺激对脑缺血后神经干细胞增殖和迁移的影响[J]. 川北医学院学报, 2012, 27(4):318-322. DOI:10.3969/j.issn.1005-3697.2012.04.004.
 - [26] 张小乔, 李鹏, 严洁, 等. 重复经颅磁刺激对脑梗死大鼠梗死侧皮质内源性神经干细胞激活、增殖的影响[J]. 卒中与神经疾病, 2012, 19(2):76-79+100. DOI:10.3969/j.issn.1007-0478.2012.02.003.
 - [27] 石海杉, 吴文, 徐建兰, 等. 不同频率磁刺激对局部脑缺血再灌注大鼠海马内源性神经干细胞激活、增殖的影响[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(1):10-13. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2015.01.004.
 - [28] 黄国付, 黄晓琳. 电针结合重复经颅磁刺激对局灶性脑缺血大鼠内源性神经干细胞迁移的影响[J]. 中国中医急症, 2010, 19(11):1899-1902. DOI:10.3969/j.issn.1004-745X.2010.11.036.
 - [29] Ardelit AA, Bhattacharyya BJ, Belmadani A, et al. Stromal derived growth factor-1 (CXCL12) modulates synaptic transmission to imma-
ture neurons during post-ischemic cerebral repair[J]. Exp Neurol, 2013, 248:246-253. DOI:10.1016/j.expneurol.2013.06.017.
 - [30] 邓雨果. 重复经颅磁刺激通过 SDF-1 α /CXCR4 轴影响脑缺血大鼠内源性神经干细胞迁移及功能恢复的实验研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2017. DOI:10.7666/d.D01309532.
 - [31] Fasanaro P, Greco S, Ivan M, et al. MicroRNA: emerging therapeutic targets in acute ischemic diseases[J]. Pharmacol Ther, 2010, 125(1):92-104. DOI:10.1016/j.pharmthera.2009.10.003.
 - [32] Chen H, Qian K, Tang ZP, et al. Bioinformatics and microarray analysis of microRNA expression profiles of murine embryonic stem cells, neural stem cells induced from ESCs and isolated from E8.5 mouse neural tube[J]. Neurol Res, 2010, 32(6):603-613. DOI:10.1179/174313209X455691.
 - [33] Guo F, Han X, Zhang J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation promotes neural stem cell proliferation via the regulation of MiR-25 in a rat model of focal cerebral ischemia[J]. PLoS One, 2014, 9(10):e109267. DOI:10.1371/journal.pone.0109267.
 - [34] Liu H, Han XH, Chen H, et al. Repetitive magnetic stimulation promotes neural stem cells proliferation by upregulating MiR-106b in vitro[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2015, 35(5):766-772. DOI:10.1007/s11596-015-1505-3.
 - [35] Karve LP, Taylor JM, Crack PJ. The contribution of astrocytes and microglia to traumatic brain injury[J]. Br J Pharmacol, 2016, 173(4):692-702. DOI:10.1111/bph.13125.
 - [36] Sajja VS, Hlavac N, VandeVord PJ. Role of Gliain Memory Deficits Following Traumatic Brain Injury: Biomarkers of Glia Dysfunction[J]. Front Integr Neurosci, 2016, 10:7. DOI:10.3389/fnint.2016.00007.
 - [37] 幸华杰, 李梦桃, 宋青, 等. 神经干细胞分化调控机制的研究进展[J]. 解剖学报, 2014, 45(1):140-144. DOI:10.3969/j.issn.0529-1356.2014.01.027.
 - [38] 侯蓓蓓. 低频重复经颅磁刺激对脑梗死大鼠学习记忆功能及星形胶质细胞活化的影响[D]. 重庆: 西南医科大学, 2016.
 - [39] Luo J, Zheng HQ, Zhang LY, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves functional recovery by enhancing neurogenesis and activating BDNF/TrkB signaling in ischemic rats[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(2):455. DOI:10.3390/ijms18020455.
 - [40] Peng JJ, Sha R, Li MX, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation promotes functional recovery and differentiation of human neural stem cells in rats after ischemic stroke[J]. Exp Neurol, 2019, 313:1-9. DOI:10.1016/j.expneurol.2018.12.002.
 - [41] 马玉娟. 高频重复经颅磁刺激对脑梗死大鼠的影响研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2011. DOI:10.7666/d.d190201.
 - [42] 刘霖. 高频重复经颅磁刺激对全脑缺血大鼠海马 LFPs 及 BDNF/TrkB 的影响[D]. 南充: 川北医学院, 2017.
 - [43] Nomura S, Bouhadana M, Morel C, et al. Noradrenalin and dopamine receptors both control cAMP-PKA signaling throughout the cerebral cortex[J]. Front Cell Neurosci, 2014, 8:247. DOI:10.3389/fncel.2014.00247.
 - [44] 黄国付, 黄晓琳. 电针结合重复经颅磁刺激对局灶性脑缺血大鼠蛋白激酶表达的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2010, 25(5):401-404. DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2010.05.004.
 - [45] 赵秀秀, 韩肖华, 黄晓琳, 等. 高频重复经颅磁刺激对脑缺血后海马 BDNF、VEGF 和 Nestin 表达的影响[J]. 神经损伤与功能重建, 2013, 8(6):431-434. DOI:10.3870/sjsscj.2013.06.011.

- [46] 刘文贤,余茜.重复经颅磁刺激对脑梗死大鼠恐惧记忆和海马区突触素表达的影响[D].泸州:西南医科大学,2017.
- [47] 周宁,吴洪阳,黄本荣,等.重复经颅磁刺激对脑缺血大鼠海马突触素表达及学习记忆的影响[J].神经损伤与功能重建,2015,10(1):5-7.DOI:10.3870/sjsscj.2015.01.002.
- [48] 郑安洁,程焱,陶华英.重复经颅磁刺激对大鼠缺血脑组织中突触素表达及运动功能康复的影响[J].中华老年心脑血管病杂志,2012,14(6):644-647. DOI:10.3969/j.issn.1009-0126.2012.06.026.
- [49] 赵秀秀,韩肖华,黄晓琳,等.重复经颅磁刺激对脑梗死后海马 PSD-95 和 GAP-43 表达的影响及其机制研究[J].中国康复,2012,27(6):403-405. DOI:CNKI:SUN:ZLKF.0.2012-06-000.
- [50] Whitford KL, Marillat V, Stein E, et al. Regulation of cortical dendrite development by Slit-Robo interactions[J].Neuron,2002,33(1):47-61. DOI:10.1016/s0896-6273(01)00566-9.
- [51] Teng FY,Tang BL.Why do Nogo/Nogo-66 receptor gene knockouts result in inferior regeneration compared to treatment with neutralizing agents[J]? J Neurochem,2005,94(4):865-874. DOI:10.1111/j.1471-4159.2005.03238.x.
- [52] 杨云凤.磁刺激引起神经元突触生长及迁移的机制研究[D].南充:川北医学院,2012.
- [53] 陶昕,孟祥志,孙丽,等.MAPK 信号通路与神经系统损伤的研究进展[J].解剖科学进展,2010,16(6):574-577+582.DOI:10.16695/j.cnki.1006-2947.2010.06.011.

(修回日期:2022-10-15)

(本文编辑:阮仕衡)

· 外刊撷英 ·

Effects of rTMS on cognition and functional connectivity in subacute stroke patients

【Kim YW, Sohn MK. IBRO Rep, 2019, 6: S90.】

Objective To determine the mechanisms on cognitive improvement with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) over the left dorsolateral prefrontal cortex(L-DLPFC) in subacute stroke patients.

Methods Twenty-eight first-ever stroke patients with cognitive impairment were recruited. All subjects were randomly assigned to real or sham stimulation group and completed 10 sessions of rTMS for 2 weeks. 10 Hz of navigation rTMS were applied (5 s stimulation and 25 s resting, total 1500 pulses) on the L-DLPFC at 80% of resting motor threshold (rMT). At the time of baseline, 1 month and 3 months after stroke onset, all subjects received the Korean-mini mental state examination (K-MMSE), Korean-Montreal Cognitive Assessment (K-MOCA), Upper Fugl-Meyer Assessment (U-FMA), Korean-Modified Bathel Index (K-MBI), European Quality of life 5 Dimension (EQ-5D), Korean-Geriatric Depression Scale (K-GDS). In addition, the continuous performance test (CPT), vascular cognitive impairment harmonization standards (VCIHS), motor evoked potentials (MEP), event-related potentials (ERPs), resting state functional magnetic resonance imaging (RS fMRI) and diffusion tensor imaging (DTI) were completed at baseline and 3 months after stroke onset.

Results After the intervention period, the real stimulation group improved significantly in the K-MMSE, K-MOCA, K-MBI and K-GDS compared with sham stimulation group. And these effects lasted after three months in MOCA. There was no significant time $\times$ group effect among the U-FMA, EQ-5D, and CPT. Among the VCIHS parameters, Z-scores of executive and memory function showed higher delta value between baseline and 3months timepoints in rTMS group. The MEP showed higher TIME $\times$ GROUP interaction in the intracortical inhibition value on right hand. It suggests that there is beneficial effect on premotor cortical excitability of rTMS. The change of P300 amplitude on F3 and C3 was more increased in real stimulation group significantly only in the auditory Oddball paradigm. The RS fMRI analysis results showed more increased functional connectivity of Cingulate Gyrus, Supramarginal Gyrus, Cerebellum Crus2, Precentral gyrus, Middle temporal gyrus and Inferior temporal gyrus after stimulation compared with the sham group. Brain activation in the cingulum showed a tendency that after 3 months, fractional anisotropy (FA) and fiber number (FN) in real group were larger than sham group, however there was no significant effect. The relationship between the change of K-MOCA and fractional anisotropy of the cingulum was found positive correlation in all subjects.

Conclusions These results suggest that high frequency rTMS on the L-DLPFC improves cognitive function and functional network activity in subacute stroke. The rTMS seems to be a recommendable treatment in stroke patients with cognitive impairment.