.基础研究.

## 经颅直流电刺激对认知损害模型大鼠学习、 记忆功能的影响

戴有勇<sup>1</sup> 严国强<sup>1</sup> 石珊<sup>2</sup> 杨辉<sup>1</sup> 赵春印<sup>1</sup> 肖端<sup>1</sup> 陈卓铭<sup>1</sup> <sup>1</sup>暨南大学,暨南大学附属第一医院康复医学科,广州 510630; <sup>2</sup>广东省佛山市顺德区大良社区卫生服务中心,佛山 528300 通信作者:陈卓铭,Email;zm120tchzm@qq.com

【摘要】目的 观察经颅直流电刺激(tDCS)对认知损害模型大鼠学习、记忆能力及海马皮质神经细胞形态的影响,并探讨大鼠认知功能损害行为学特征与海马 CA1 区颗粒层厚度的相关性。方法 采用随机数字表法将 30 只 SD 大鼠分为观察组、模型组及对照组,每组 10 只大鼠。通过腹腔注射东莨菪碱将观察组、模型组大鼠制成认知损害动物模型,对照组大鼠则同期注射生理盐水。制模后观察组大鼠给予 tDCS 干预,模型组、对照组大鼠电极放置方法同观察组,但期间不予电刺激,3 组大鼠均连续干预 16 d。待干预结束后采用穿梭箱及 Morris 水迷宫实验检测各组大鼠行为学变化;于制模后第 30 天时各组大鼠均断头取脑,观察其海马及皮质神经元形态学改变,同时测量海马颗粒层厚度。结果 干预后观察组被电击次数[(60.5±6.67)次/min]较模型组[(145.8±19.31)次/min]显著减少(P<0.05),寻找平台时间[(50.4±3.68)s]较模型组[(91.9±3.09)s]显著缩短(P<0.05),穿越 D 象限平台次数[(23.3±3.56)次/分]较模型组[(15.3±3.43)次/分]显著增加(P<0.05)。与对照组比较,模型组海马 CA1 区颗粒层厚度[(93.47±1.07)μm]显著减少(P<0.05);与模型组比较,观察组海马 CA1 区颗粒层厚度[(95.17±1.49)μm]明显增加(P<0.05)。经相关性分析发现,实验大鼠海马 CA1 区颗粒层厚度与被电击次数、寻找平台时间具有负相关性(P<0.05),与穿越 D 象限平台次数具有正相关性(P<0.05)。结论 腹腔注射东莨菪碱能导致大鼠认知功能受损,其受损程度可能与海马 CA1 区颗粒层厚度具有一定相关性;tDCS 可改善认识损害模型大鼠学习、记忆功能,其作用机制可能与促进海马皮质神经元结构恢复、增加海马颗粒层厚度有关。

【关键词】 经颅直流电刺激; 海马皮质厚度; 认知损害; 学习记忆; 大鼠

基金项目: 国家重点研发计划资助(2020YFC2005700)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2023.01.001

# Transcranial direct current stimulation can improve the learning and memory of rats modeling cognitive impairment

Dai Youyong<sup>1</sup>, Yan Guoqiang<sup>1</sup>, Shi Shan<sup>2</sup>, Yang Hui<sup>1</sup>, Zhao Chunyin<sup>1</sup>, Xiao Duan<sup>1</sup>, Chen Zhuoming<sup>1</sup>

Department of Rehabilitation, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, China; <sup>2</sup>Daliang Community Health Service Center, Foshan 528300, China

Corresponding author: Chen Zhuoming, Email: zm120tchzm@qq.com

[Abstract] Objective To observe any effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) on learning, memory ability and the morphology of neurons in the hippocampus and cortex of rats with cognitive impairment, and also to seek any correlation between the rats' behavior and the thickness of the granular layer in the CA1 region of the hippocampus. Methods Thirty Sprague-Dawley rats were randomly divided into an observation group, a model group and a control group, each of 10. Cognitive impairment was induced in the observation and model groups by intraperitoneal injection of scopolamine, while the control group was injected with saline solution over the same period of time. After successful modeling, the observation group was given tDCS, while the model and control groups were connected with electrodes but not given any electrical stimulation. After 16 consecutive days of treatment, behavioral changes of each group were quantified using a shuttle box and a Morris water maze. On the 30th day after the modeling, the brains were collected to observe any changes in the morphology of the hippocampal and cortical neurons. The thickness of the hippocampal granular layer was also measured. Results In the observation group the average rate of electrical impulses after the intervention [ (60.5±6.67)/min] was significantly less than in the model group [ (145.8±19.31)/min], while the time to find a platform was significantly shorter. The rats of the observation group also crossed the D quadrant of the platform significantly more quickly than the model group, on average. Compared with

the control group, the granular layer in the CA1 region of the hippocampus  $[(93.47\pm1.07)\,\mu\mathrm{m}]$  was significantly thinner on average than in the model group but compared with the model group, the observation group had significantly thicker layers  $[95.17\pm1.49)\,\mu\mathrm{m}]$  on average. The thickness was negatively correlated with the number of shocks and the time to find the platform, but positively correlated with the number of crossings of the platform in the D quadrant. **Conclusions** The degree of impairment generated by intraperitoneal injection of scopolamine correlates with the thickness of the CA1 granular layer of the hippocampus, at least in rats. tDCS can improve the learning and memory of such rats. Its mechanism may be related to promoting structural recovery of hippocampal cortical neurons and increasing the thickness of the granular layer.

[Key words] Transcranial direct current stimulation; Hippocampal cortex; Cognitive impairment; Learning; Memory

Funding: A National Key Research and Development Project (2020YFC2005700)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2023.01.001

认知功能损害(cognitive impairment)是指由各种原因引起的学习、记忆功能减退以及人格、行为改变等认知障碍,患者主要表现为记忆力及语言能力下降、反应迟钝、理解及判断力减退等[1]。经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation,tDCS)是一种非侵袭性脑刺激技术,通过将一定强度的直流电导人脑组织,能对皮质神经元等细胞组织产生兴奋或抑制作用,从而达到治疗目的[2-3]。目前有大量研究报道,tDCS对阿尔茨海默病(Alzheimer disease,AD)患者的认知功能具有改善作用,但治疗机制尚未明确[4],推测与改善脑灌注、促进神经髓鞘生长等方面有关[5]。基于此,本研究拟通过制备认知损害大鼠模型并予以tDCS干预,以进一步探讨tDCS对认知损害大鼠行为学的影响以及认知损害行为学特征与海马皮质厚度间的相关性。

## 材料与方法

### 一、实验动物及主要试剂

选取清洁级昆明种雄性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠 30 只,体质量(250±10)g,由南方医科大学实验动物中心提供。所有大鼠在人组前均予以适应性喂养 1 周,期间饲以标准饲料,自主饮水,饲养环境温度保持 22~25℃,12 h/12 h明暗周期交替。主要实验试剂包括东莨菪碱注射液、10%水合氯醛、多聚赖氨酸、苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色试剂盒、乙醇、二甲苯、甲醛及蔗糖等。

#### 二、分组及模型制作

采用随机数字表法将 30 只 SD 大鼠分为观察组、模型组及对照组,每组 10 只大鼠。模型组、观察组大鼠均按照 1.8 mg/kg 体重标准腹腔注射东莨菪碱注射液制作认知损害大鼠模型<sup>[6]</sup>,对照组大鼠则同期注射相同质量的生理盐水。采用 Morris 水迷宫-定位航行实验检查大鼠的学习及记忆功能,如大鼠入水游泳90 s内仍未找到水池中的站台或未能爬上站台则表示

认知损害大鼠模型制作成功。

#### 三、制模后干预

各组大鼠分别于制模后第7~22 天(共16 d)给予相应干预,其中观察组大鼠给予tDCS治疗,选用直径2 mm 的圆柱形塑料管制作刺激电极(阳极),管内填充由生理盐水浸润的海绵及金属导线,用牙科水泥将刺激电极固定于大鼠左侧颞区部位(保证电极导电端与皮肤充分接触),参考电极(负极)固定于大鼠后枕部,电刺激强度设置为0.7 mA,每天刺激1次,每次持续约30 min,连续干预16 d<sup>[7]</sup>。模型组及对照组大鼠亦同期按照上述方法放置电极,但不给予电刺激。于制模后第23~29 天(共7 d)各组大鼠均继续给予穿梭箱及 Morris 水迷宫训练,于制模后第29 天时收集各组大鼠行为学检测数据。

#### 四、行为学检测

- 3 组大鼠于制模当天、制模后第 23 天时均给予穿 梭箱及 Morris 水迷宫训练,均连续训练 7 d,在训练结 束时收集各组大鼠行为学数据。具体检测方法如下。
- 1.穿梭箱实验:本研究所用穿梭箱由暨南大学中心实验室提供,该箱底部有电栅装置,通电后会电击大鼠足部,即产生非条件刺激,箱顶部配置蜂鸣器,可产生条件刺激。训练时将大鼠放在箱内一侧,蜂鸣5s后给予电刺激,大鼠受到电刺激后会逃到另一侧,电击蜂鸣声会自动停止,记录大鼠在蜂鸣期间每分钟被电击次数。
- 2. Morris 水迷宫实验:本研究所用 Morris 水迷宫设备由暨南大学中心实验室提供,该设备由直径180 cm、高50 cm、深30 cm的圆形水池组成,并根据东、南、西、北四个方位将水池分为 A、B、C、D 共4 个象限。将平台置于 D 象限中心距水面以下0.5 cm处,池内液体用染料染成黑色,水池四周及顶部均有照明装置,摄像系统置于水池上方中央,整个实验过程注意保持周围环境安静。将大鼠头朝池壁随机放入 A、B、C、D 任一象限起始位置处,记录大鼠入水后找到平台的

时间,如大鼠在 60 s 内仍未找到平台,则引导大鼠游到平台并在平台上停留 10 s。待上述定位航行训练结束后将平台撤除,各组大鼠再进行 60 s 的空间探索训练,记录大鼠穿越原平台位置的次数。

#### 五、脑组织病理观察及海马皮质厚度测量

于制模后第 30 天时采用脊椎脱臼法处死各组大鼠并取脑,将切开的皮质向后钝性剥离,沿海马边缘钝性剥离海马组织,经恒冷(-25℃)冰冻切片机包埋及连续冠状切片,取海马与齿状回互包平面切片,片厚5 μm。将切片置于磷酸盐缓冲液(phosphate buffered solution,PBS)中,并放入 4 ℃冰箱中备用。运用体视学的方法选取脑组织切片进行 HE 染色,然后置于光学显微镜下观察并进行病理学分析。根据文献[8]介绍的方法精确测量各组大鼠海马 CA1 区颗粒层厚度,重复测量 4 次,结果取平均值进行分析。

#### 六、统计学分析

本研究所得计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用 SPSS 27.0版统计学软件包进行数据分析,计量资料多组间比较采用单因素方差分析,相关性分析选用 Spearman 检验,P<0.05表示差异具有统计学意义或具有显著相关性。

### 结 果

#### 一、各组大鼠行为学观察结果比较

对各组大鼠穿梭箱实验结果比较后发现,制模后第 29 天时模型组大鼠被电击次数 [(145.8 ± 19.31)次/min]较对照组 [(59.7 ± 4.14)次/min]显著增加(P < 0.05),观察组大鼠被电击次数 [(60.5 ± 6.67)次/min]较模型组显著减少(P < 0.05),且观察组在干预后的被电击次数亦较干预前 [(145.4 ± 23.06)次/min]显著减少(P < 0.05)。

对各组大鼠 Morris 水迷宫实验结果比较后发现,制模后第 29 天时模型组大鼠寻找平台时间 [  $(91.7\pm 2.91)$ s] 较对照组 [  $(48.9\pm 1.73)$ s] 明显延长 ( P<0.05),观察组寻找平台时间 [  $(50.4\pm 3.68)$ s] 较模型组

显著缩短(P<0.05),且观察组此时寻找平台时间亦较干预前[(94.2±3.09)s]显著缩短(P<0.05);制模后第29天时模型组大鼠穿越 D 象限平台次数[(14.7±2.31)次/min]较对照组[(23.0±3.16)次/min]显著减少(P<0.05),观察组穿越 D 象限平台次数 [(23.3±3.56)次/min]较模型组明显增多(P<0.05),且观察组此时穿越 D 象限平台次数亦较干预前[(13.8±2.35)次/min]明显增多(P<0.05)。具体数据见表 1。

表 1 制模后第 29 天时各组大鼠行为学观察结果比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	只数	穿梭箱实验 被电击次数 (次/min)	Morris 水迷宫 寻找平台时间 (s)	穿越 D 象限 平台次数 (次/min)
模型组				
干预前	10	137.6±16.1	91.9±3.1	$15.3 \pm 3.4$
干预后	10	$145.0 \pm 19.3$	91.7±2.9	14.7±2.3
对照组				
干预前	10	59.7±4.1a	$49.6 \pm 1.6^{a}$	24.2±2.8 <sup>a</sup>
干预后	10	60.7±4.1 <sup>a</sup>	$48.9 \pm 1.7^{a}$	23.0±3.2 <sup>a</sup>
观察组				
干预前	10	$145.4 \pm 23.0$	94.2±3.1	$13.8 \pm 2.4$
干预后	10	$60.5 \pm 6.7^{ab}$	$50.4 \pm 3.7^{ab}$	$23.3 \pm 3.6^{ab}$

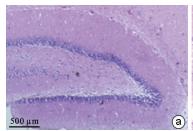
注:与模型组相同时间点比较, aP<0.05; 与组内干预前比较, P<0.05

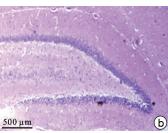
#### 二、各组大鼠 HE 染色结果分析

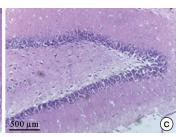
各组大鼠 HE 切片经显微镜观察后发现,对照组海马结构大致正常,细胞排列紧密且整齐有序(图1a),模型组海马神经元排列紊乱且层次模糊,可见胞膜断裂、胞质减少、胞核固缩,甚至出现空泡变性(图1b),观察组海马神经细胞数量明显增多,结构紧密、排列整齐且层次丰富,同时神经细胞胞体较大,胞浆丰富,细胞核清晰,核仁明显(图1c)。

#### 三、各组大鼠海马 CA1 区颗粒层厚度比较

与对照组海马 CA1 区颗粒层厚度[(96.62±2.27)  $\mu$ m]比较,模型组海马 CA1 区颗粒层厚度[(93.47±1.07) $\mu$ m]显著减少(P<0.05),观察组海马 CA1 区颗粒层厚度[(95.17±1.49) $\mu$ m]则无显著差异(P>0.05);与模型组比较,观察组海马 CA1 区颗粒层厚度明显增加(P<0.05)。







注:a 为对照组,可见海马结构大致正常,细胞排列紧密且整齐有序;b 为模型组,可见海马神经元排列紊乱且层次模糊;c 为观察组,可见海马神经细胞数量明显增多,结构紧密、排列整齐且层次丰富,神经细胞胞体较大,胞浆丰富,核仁明显

四、大鼠行为学结果与海马 CA1 区颗粒层厚度相 关性分析

将每组大鼠最后一次行为学检查结果分别与海马CA1区颗粒层厚度进行相关性分析,发现大鼠每分钟电击次数与海马颗粒层厚度具有显著负相关性(r=-0.561,P<0.05);寻找平台时间与海马颗粒层厚度具有显著负相关性(r=-0.621,P<0.01);每分钟穿越D象限平台次数与海马颗粒层厚度具有显著正相关性(r=0.540,P<0.01)。具体见图2。

## 讨 论

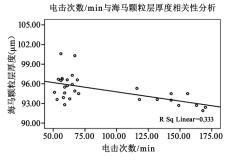
本研究针对认知损害模型大鼠左侧颞区给予 tDCS 干预,连续干预 16 d<sup>[7]</sup>,同时采用穿梭箱、Morris 水迷宫 进行空间学习及记忆测试,发现干预后观察组大鼠被电 击次数减少,寻找平台时间缩短,穿越 D 象限平台次数 增多,海马 CA1 区颗粒层厚度明显增加,表明 tDCS 干预可明显改善认知损害大鼠的学习、记忆功能<sup>[9]</sup>。

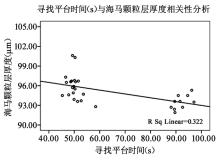
随着我国人口老龄化进程不断加剧,AD发病率也在不断增高,已引起社会各界广泛关注[1],针对AD的防治也已成为国内、外神经康复领域研究的热点。据相关文献报道,大脑组织中的乙酰胆碱(acetylcholine,Ach)主要储存于胆碱能神经元囊泡中,也是迄今为止发现的与记忆行为功能关系最紧密的神经递质[10],所以本研究通过腹腔注射抗乙酰胆碱能药物东莨菪碱制作认知损害大鼠模型。因为研究表明,该药物能透过血脑屏障破坏大脑胆碱能神经元,经病理学观察发现实验大鼠海马颗粒层增生受限甚至萎缩、细胞壁破坏、核固缩等,从而诱发实验大鼠记忆障碍及行为学改变[11]。本研究结果显示模型组大鼠寻找平台时间延长,空间记忆能力减退,进一步证实其学习、记忆等认知功能受损。

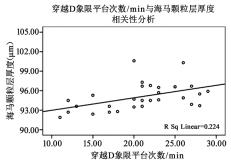
tDCS 是一种无创脑刺激技术,通过电极片向颅内导入微弱直流电并作用于大脑皮质,已有大量研究证

实 tDCS 可调节大脑多个功能区兴奋性[4],促使大脑 发生可塑性改变,从而改善 AD 患者注意力、记忆力、 逻辑思维能力及语言功能。Kim 等[7] 报道,将重复 tDCS 作用于 AD 模型大鼠能引起海马区组织学改变, 这可能也是 AD 模型大鼠学习、记忆等行为学表现明 显改善的重要原因,为 AD 治疗提供了新思路。由于 不同参数(包括刺激靶点、电流强度、刺激次数、电刺 激时间及电刺激面积等)的 tDCS 的疗效作用各异,故 设置正确、合理的刺激参数对保证 tDCS 疗效具有重要 意义。李闻字等[3]对 AD 患者不同部位给予 tDCS 刺 激并观察其记忆能力变化,发现tDCS 阳极刺激左侧颞 区能显著提高患者记忆能力。本研究在上述基础上并 参照文献[7]报道内容,将 tDCS 阳极固定于 AD 模型 大鼠左侧颞区,参考电极(负极)固定于后枕部,选择 刺激电极与参考电极非对称放置模式,能减少颅骨及 头皮组织的分流,提高刺激靶区的电流密度[12];同时 本研究还采用较小面积的刺激电极及较大面积的参考 电极, 有助于 tDCS 的空间聚焦性的显著提高[13]。 Toni等[14]采用不同强度的 tDCS 刺激 AD 模型大鼠,发 现 500~700 µA 为较佳的电刺激强度,且鲜见该强度 tDCS 刺激导致脑组织损伤的相关报道。本研究采用 700 μA 的 tDCS 作用于 AD 模型大鼠,通过病理学观 察亦未发现电刺激部位神经细胞出现明显损伤,且神 经细胞形态完整、排列规则,与对照组大鼠形态学观察 结果类似。另外tDCS的疗效还取决于刺激时间,如有 文献报道持续 3 min 以上的 tDCS 干预才会产生效 果[5],且电刺激时间越长、产生的刺激效果越显著,但 tDCS 刺激时间太长则会影响治疗效率,且患者也会感 到不适,通常建议 20~30 min 为官,故本研究将tDCS 刺激时间控制在 30 min 左右,连续刺激16 d作为一个 疗程,以确保获得明显的刺激效果。

本实验结果显示,经干预后观察组大鼠被电击次数减少,寻找平台时间缩短,穿越 D 象限平台次数增多,







注:电击次数/ $\min$ 、寻找平台时间与海马颗粒层厚度具有负相关性(P<0.05);穿越 D 象限平台次数/ $\min$  与海马颗粒层厚度具有正相关性(P<0.05)

图 2 大鼠行为学结果与海马 CA1 区颗粒层厚度相关性分析

海马 CA1 区颗粒层厚度明显增加,表明 tDCS 干预可 显著改善认知损害大鼠的学习、记忆功能,其作用机制 考虑与促进大脑功能重塑有关。首先,tDCS 可改变大 脑皮质及皮质下区域局部脑血流量(regional cerebral blood flow, rCBF)[15], 在阳极 tDCS 作用下, 局部血流 量会明显增加[5],为记忆相关脑区(如额颞叶、海马区 等)提供更多营养供给,能在一定程度上减缓神经元 凋亡速度,从而改善学习记忆功能。其次,作用于大鼠 皮质的 tDCS 能影响机体 5-羟色胺、γ-氨基丁酸、缓激 肽等神经递质释放[16],诱发环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)及 Ca2+水平改变,从而调控 神经元兴奋性并达到治疗目的。还有研究报道,tDCS 能促进海马细胞增殖,因而对认知功能改善具有促进 作用[17]。本研究通过进一步相关性分析发现,AD 模 型大鼠学习、记忆等认知功能改善与海马 CA1 区颗粒 层厚度具有显著相关性,这可能也是本研究中 AD 模 型大鼠经tDCS干预后其海马颗粒层出现明显修复、突 触可塑性增强的重要原因[18-20]。

综上所述,本研究发现腹腔注射东莨菪碱能导致实验大鼠空间位置学习及记忆功能下降,可能归因于大脑胆碱能神经元受损并引起海马结构异常,从而诱发学习、记忆功能障碍;tDCS干预可促进 AD 模型大鼠认知功能改善,可能与恢复海马颗粒层厚度、促进大脑功能重塑有关,但其确切作用机制还有待进一步探索。后续研究可结合脑电生理技术、功能磁共振等手段探究 tDCS 的脑神经作用机制,并不断优化 tDCS 刺激参数以进一步提高 AD 等患者的认知功能。

#### 参考文献

- [1] Brisa S, Esther J, Carla T, et al. Cognitive impairment in bipolar disorder; treatment and prevention strategies [J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2017, 20(8);670-680. DOI; 10.1093/ijnp/pyx032.
- [2] 王静,路承彪,李小俚.经颅直流微电刺激及其对认知功能的调控 [J].中华物理医学与康复杂志,2014,36(5):391-393.DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2014.05.020.
- [3] 李闻字,李江,王强,等. 经颅直流电刺激和重复经颅磁刺激治疗脑卒中后认知功能障碍的研究进展[J]. 中华物理医学与康复杂志,2022,44(4):369-372. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.04.019.
- [4] Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation [J]. Neuroscientist, 2011, 17(1):37-53.
- [5] 黄倩,林一聪,王玉平.经颅直流电刺激在认知障碍/痴呆治疗中的研究进展[J].中华医学杂志,2018,98(21):1720-1722.DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.21.020.
- [6] Hafez HS, Ghareeb DA, Saleh SR, et al. Neuroprotective effect of ipriflavone against scopolamine-induced memory impairment in rats [J]. Psychopharmacology, 2017, 234 (20): 3037-3053. DOI: 10.1007/ s00213-017-4690-x.
- [7] Kim MS, Koo H, Han SW, et al. Repeated anodal transcranial direct

- current stimulation induces neural plasticity-associated gene expression in the rat cortex and hippocampus[J].Restor Neurol Neurosci, 2017, 35(2):137-146.DOI:10.3233/RNN-160689.
- [8] 夏春波,秦小云,蒋常文,等.大鼠海马解剖与脑立体定位[J].中国医疗前沿,2009,4(21);27.DOI:10.3969/j.issn.1673-5552.2009. 21.019.
- [9] Maejima H, Kanemura N, Kokubun T, et al. Exercise enhances cognitive function and neurotrophin expression in the hippocampus accompanied by changes in epigenetic programming in senescence-accelerated mice[J]. Neurosci Lett, 2018, 665; 67-73. DOI: 10.1016/j. neulet.2017.11.023.
- [10] Riga D, Kramvis I, Koskinen MK, et al. Hippocampal extracellular matrix alterations contribute to cognitive impairment associated with a chronic depressive-like state in rats [J]. Sci Transl Med, 2017, 9 (421);8753.DOI;10.1126/scitranslmed.aai8753.
- [11] 裘毅敏,李士通,江继宏,等.腹腔注射东茛菪碱诱发大鼠谵妄模型[J].第二军医大学学报,2010,31(6):694-695.DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.00694.
- [12] Masurkar AV, Srinivas KV, Brann DH, et al. Medial and lateral entorhinal cortex differentially excite deep versus superficial CA1 pyramidal neurons[J].Cell Rep,2017,18(1):148-160.DOI:10.1016/j.celrep.2016.12.012.
- [ 13 ] West GL, Konishi K, Diarra M, et al. Impact of video games on plasticity of the hippocampus [ J ]. Mol Psychiatry, 2018, 23 (7): 1566-1574. DOI: 10.1038/mp.2017.155.
- [14] Toni N, Schinder AF. Maturation and functional integration of new granule cells into the adult hippocampus [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2015, 8(1); 18903. DOI: 10.1101/cshperspect.a018903.
- [ 15 ] Pelletier R, Higgins J, Bourbonnais D.Addressing neuroplastic changes in distributed areas of the nervous system associated with chronic musculoskeletal disorders[J]. Phys Ther, 2015, 95(11):1582-1591. DOI: 10.2522/ptj.20140575.
- [16] Bindman LJ, Lippold OC, Redfearn JW. The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat during current floe and in the production of long-lasting after-effects [J]. J Physiol, 1964, 172: 369-382.DOI; 10.1113/jphysiol.1964.sp007425.
- [17] Wu L, Guo D, Liu Q, et al. Abnormal development of dendrites in a-dult-born rat hippocampal granule cells induced by cyclophosphamide [J]. Front Cell Neurosci, 2017, 11: 171. DOI: 10. 3389/fncel. 2017. 00171.
- [18] 王怡然,李伟,蒋江灵,等.经颅直流电刺激对精神分裂症认知功能的影响:一项双盲随机对照试验的 4 周随访[J].神经疾病与精神卫生,2018,18(4):229-234. DOI: 10.3969/j. issn. 1009-6574. 2018.04.001.
- [19] Ladenbauer J, Ladenbauer J, Külzow N, et al. Promoting sleep oscillations and their functional coupling by transcranial stimulation enhances memory consolidation in mild cognitive impairment [J]. J Neurosci, 2017, 37 (30): 7111-7124. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0260-17.2017.
- [20] Murugaraja V, Shivakumar V, Sivakumar PT, et al. Clinical utility and tolerability of transcranial direct current stimulation in mild cognitive impairment [J]. Asian J Psychiatr, 2017, 30(1):135-140. DOI: 10. 1016/j.ajp.2017.09.001.

(修回日期:2022-10-12)

(本文编辑:易 浩)