

重复经颅磁刺激对中枢神经系统小胶质细胞的影响及其研究进展

王姗姗^{1,2} 田峻² 舒晴² 贾绍辉¹ 胡艳²

¹武汉体育学院,武汉 430079; ²武汉大学中南医院,武汉 430062

通信作者:胡艳,Email:392062395@qq.com

【摘要】 重复经颅磁刺激(rTMS)作为一种新型神经调控技术,常用于中枢神经系统疾病的康复治疗,其主要作用机制是通过抑制或激活目标皮质区域的神经活动进而发挥治疗效应;而小胶质细胞介导的慢性炎症参与多种神经系统疾病的病理过程。本文重点介绍 rTMS 在中枢神经系统疾病中的应用,并总结其对小胶质细胞的影响以及目前研究存在的问题和进展。

【关键词】 小胶质细胞; 重复经颅磁刺激; 脑卒中; 帕金森病

基金项目:国家自然科学基金项目(82202808)

Funding: National Natural Science Foundation of China (82202808)

DOI:10.3760/cma.j.cn421666-20231208-00980

小胶质细胞是目前已知的神经组织中唯一来源于中胚层的细胞,在中枢神经系统定植后,它们仍保持自我更新能力,从而使中枢神经系统中小胶质细胞占比稳定维持在 5%~12% 水平^[1]。当大脑微环境稳定时,小胶质细胞处于“静止”或“静息”状态,其胞体较小且分支向四面八方延伸,可监测及维持中枢神经系统的正常功能。当大脑微环境发生改变时,小胶质细胞将转化为“活化”状态,其活化表型主要包括 M1 型及 M2 型,其中 M1 型细胞能释放炎症因子, M2 型细胞则参与炎症的消退^[2]。在急性神经退行性疾病中,小胶质细胞表型通常发生改变并释放炎症介质^[3]。这些急性炎症反应对神经细胞存活通常是有益的,可减轻脑内继发性损伤,促使受损组织修复。而小胶质细胞介导的慢性炎症反应参与多种慢性神经变性疾病病理过程,如在慢性炎症发生、发展环节中,小胶质细胞被长时间激活,随后持续释放一系列炎症介质,能诱发氧化应激反应并导致神经组织损伤^[4]。

重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一种通过电磁感应诱发电流来刺激大脑的无创治疗技术。当前 rTMS 被广泛应用于治疗睡眠障碍、脑卒中、抑郁症等神经系统疾病,但其分子效应机制仍未明确。近期有实验发现 rTMS 的治疗作用在很大程度上归因于减少神经炎症、改变血脑屏障通透性、促进神经元存活等方面^[5]。由于脑损伤会诱发小胶质细胞产生炎症反应,且在不同环境下具有保护、修复或加重神经损伤的双重作用,因此研究 rTMS 如何调控小胶质细胞对促进脑损伤后修复具有重要意义。

小胶质细胞的生理功能

小胶质细胞是高度可塑性细胞,容易受多种因素影响,包括细菌细胞壁脂多糖、杀虫剂、错误折叠蛋白、空气污染物等^[6]。Toll 样受体、甲酰胺受体、补体受体等都是小胶质细胞免疫识别受体,均参与小胶质细胞炎症反应^[7]。小胶质细胞主要通过 3 种基本机制发挥作用,第一种是利用它们的“传感

器”来检测环境变化,这些感觉器官由多种基因编码,并表达一组独特的转录本编码蛋白,用于感知内源性配体和微生物^[8];第二种是“生理管家”功能,对中枢神经系统发育至关重要,包括迁移到损伤部位、突触重塑、维持髓鞘稳态等^[9];第三种是对伤害性刺激的保护机制,包括病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)和损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs),当 PAMPs、DAMPs 与小胶质细胞的模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)结合时,能触发一系列细胞内级联反应,促使相关激酶和下游转录因子激活,导致炎症介质产生和其他细胞反应。中枢神经系统中的小胶质细胞具有神经损害和神经保护双重效应,具体作用类型取决于它们的活化状态。小胶质细胞活化是一个复杂的生物过程,促炎细胞因子来源于病原体以及受损细胞的碎片,它们能激活处于静息状态的小胶质细胞并释放促炎细胞因子,如白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6、一氧化氮和蛋白酶等,从而导致神经组织损伤^[10-11]。而 IL-4、IL-10 及转化生长因子- β 等具有神经保护作用,能释放多种抗炎因子,包括 FIZZ1(found in inflammatory zone 1)、精氨酸酶 1、Ym1、CD206、胰岛素样生长因子 1 等^[12-13]。不同于外周巨噬细胞,随着时间延长,小胶质细胞参与神经毒性的基因通路下调,而参与神经保护的基因通路上调^[14]。

小胶质细胞在中枢神经系统疾病中的作用

一、阿尔茨海默症

淀粉样斑块和神经原纤维缠结是阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)的两个重要特征。近年来研究表明,在 AD 的病理发展过程中,神经炎症对机体认知及记忆具有调节作用^[15]。炎症反应在 AD 中被反复证实,如使用 PET 对由单核吞噬细胞大量表达的外周苯二氮卓受体进行活体成像,发现与健康人比较,轻中度 AD 患者其小胶质细胞被大量激活,提示小胶质细胞

表型改变可作为 AD 的早期病理标志之一^[16]。此外有研究者发现轻度认知障碍患者其脑脊液中 TNF- α 水平升高, TNF- β 水平降低^[17], 因此调控小胶质细胞从 M1 向 M2 极化, 发挥其在 AD 病理过程中的保护作用, 是治疗 AD 的重要策略之一^[18]。另外有学者发现小胶质细胞的激活通常发生在 AD 发病之前, 此时小胶质细胞对 AD 具有预防作用, 包括清除 β 淀粉样蛋白 (β amyloid protein, A β)、抑制 tau 蛋白过度磷酸化和产生神经营养因子等, 从而延缓 AD 症状出现^[19]。然而当 AD 病情加重时, 被激活的小胶质细胞数量及炎症标志物含量均持续增加, 并导致神经退行性变^[20-21]。

二、帕金森病

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是临床上常见的神经退行性疾病, 好发于老年群体, 患者临床表现主要包括静止性震颤、运动迟缓、肌强直、姿势步态障碍等。脑黑质致密部多巴胺能神经元丢失和细胞内蛋白 α -突触核蛋白聚集是其重要病理特征^[22]。神经炎症在 PD 发生、发展中具有重要作用, 而小胶质细胞介导的持续炎症能导致氧化应激及线粒体功能障碍, 最终促使多巴胺能神经组织变性^[23]。有研究发现活化的小胶质细胞可分泌多种炎症介质, 这些细胞因子通过 MHC-II 途径介导新抗原呈递给 CD4+ T 细胞, 能导致细胞增殖变性, 促使多巴胺能神经元死亡^[24]。有学者在 PD 小鼠模型及 PD 患者大脑中发现了活化的小胶质细胞数量及促炎细胞因子 (如 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α) 含量明显升高^[25], 这些特异性升高的炎症因子可作为早期诊断 PD 及判断疾病进展的潜在标志物。另一方面, 小胶质细胞的神经保护作用在小鼠实验中已得到证实, 如小胶质细胞在清除神经元释放的 α -突触核蛋白方面具有重要作用^[26]。

三、脑卒中等其他疾病

有研究表明^[27], 急性缺血性脑卒中后, 其炎症过程分为 3 个阶段: 在急性期阶段小胶质细胞主要清除坏死的细胞; 亚急性期阶段活性氧产生会促使细胞凋亡、细胞黏附分子表达以及小胶质细胞激活, 此时小胶质细胞的作用与炎症消退有关; 晚期阶段小胶质细胞能释放营养因子, 促进神经、突触发生及血管生成等。在大脑中动脉闭塞 (middle cerebral artery occlusion, MCAO) 小鼠模型中, 将培养的小胶质细胞移植到缺血脑组织中, 可减轻脑缺血损伤程度, 促进受损功能恢复^[28]。小胶质细胞是缺氧、缺血性脑损伤后炎症反应的早期关键介质, 并且在损伤后 24 h 内极化为主要的促炎表型^[29], 提示早期干预可能会影响缺血性脑损伤后小胶质细胞的表型极化, 有助于改善功能结局。

rTMS 对小胶质细胞的影响

rTMS 的基本工作原理是磁刺激器线圈能产生随时间变化的磁场, 这种脉冲磁场能几乎无衰减地透过头皮和颅骨组织, 在大脑皮质运动区产生感应电流, 并影响局部神经组织兴奋性。目前研究认为低频 rTMS (<1 Hz) 能降低神经细胞兴奋性, 抑制皮质活动; 高频 rTMS (≥ 5 Hz) 能提高神经细胞兴奋性, 增强皮质活动^[30]。胶质细胞数量在成人大脑中占比较大, 在数量及多样性方面均远超神经元。由于每一种胶质细胞都能直接或间接地对电刺激做出反应, 故 rTMS 对胶质细胞能产生明显的生物学效应。

一、抑制小胶质细胞活化

双环己酮草酰二脞 (cuprizone, CPZ) 是一种铜离子螯合剂, 可靶向性损伤少突胶质细胞并诱导大脑多个脑区出现可修复的脱髓鞘病变。此外, CPZ 暴露的小鼠的大脑病变部位还会出现星形胶质细胞增生及小胶质细胞活化。用含 0.2% CPZ 的饲料喂养 C57BL/6 小鼠 4~6 周, 可诱导小鼠脑部出现急性脱髓鞘病变。持续 4 周的深部 rTMS 干预能有效阻断 CPZ 喂养小鼠的行为学改变、髓鞘崩解及少突胶质细胞丢失, 同时还能抑制损伤部位的小胶质细胞活化, 并调节相应脑区的炎症细胞因子 (如 IL-1 β 、IL-6 和 IL-10) 表达^[31]。另有研究发现, 早期给予 rTMS 治疗能抑制 AD 模型小鼠小胶质细胞活化, 并减小其密度及胞体体积, 有效预防 AD 小鼠对新事物及新位置的长期记忆能力下降^[32]。采用高频 rTMS 对 MCAO 模型小鼠进行干预, 发现能显著减少缺血纹状体中小胶质细胞数量^[33]。针对 PD 模型大鼠的研究也获得类似结果, 如持续 4 周的 rTMS 干预能显著减少激活的小胶质细胞数量, 并抑制其活化^[34]。

间歇性快速短阵脉冲刺激 (intermittent theta-burst stimulation, iTBS) 是一种较新的 rTMS 治疗模式, 相较于传统的 rTMS, iTBS 单次治疗时间只需 3 min。有研究发现, iTBS 治疗 20 min 就能降低特异性小胶质细胞标记物 Iba-1 的免疫反应性^[35]。上述研究均证实了 rTMS 对颅脑损伤具有治疗作用。但对肺炎链球菌脑膜炎模型观察后发现, iTBS 干预能进一步加剧神经炎症期间的小胶质细胞活化, 导致 M1 型小胶质细胞标志物表达增加, 从而加重炎症程度或延长炎症时间, 并对神经再生机制产生负面影响^[36]。由于该研究采用每天 4 次、连续 2 d 的短刺激方案, 与那些对神经发生具有积极影响的刺激方案差异较大, 提示不同磁刺激方案的疗效各异, 需根据治疗目标合理选择。

有研究采用脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI) 诱导的大鼠疼痛模型来探讨 rTMS 的疼痛调节作用以及与脊髓中神经胶质细胞表达间的关系, 结果显示在 SCI 大鼠 L_{4,5} 水平的背角及腹角处观察到 Iba-1 高表达; 而采用 25 Hz rTMS 治疗 8 周后, 发现 Iba-1 表达水平降低了约 30%, 表明 rTMS 对 SCI 后的疼痛调节作用可能与小胶质细胞有关^[37]。在抑制小胶质细胞激活的同时, rTMS 还通过减少纤维化、抑制炎症反应以及促进星形胶质细胞瘢痕产生来实现脊髓瘢痕的形成, 且 rTMS 对瘢痕形成的有益作用即使在治疗结束后的数月内仍持续存在^[38]。上述研究均证实了 rTMS 的神经修复作用, 并为临床转化奠定了基础。

二、调控小胶质细胞极化

小胶质细胞可通过多种方式影响疾病的发生、发展过程。当炎症因子破坏血脑屏障后大量入脑, 通过炎症瀑布效应导致神经元损伤是中枢神经系统疾病发生、发展的关键环节。目前研究表明, rTMS 并不会影响正常健康大鼠运动皮质或海马区的小胶质细胞数量^[39]; 但 10 Hz rTMS 干预能显著增加 MCAO 小鼠模型脑梗死周围区 CD206+M2 型小胶质细胞数量, 抑制诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 表达及 M1 型小胶质细胞数量, 提示 rTMS 能通过调控小胶质细胞表型极化以减轻炎症程度^[40]。Luo 等^[41] 研究也表明 rTMS 能抑制 M1 型小胶质细胞活化, 并增强梗死周边区 M2 型小胶质细胞活化; 更进一步研究发现 rTMS 组的 iNOS2、TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 表达水平均显著低于对照组和假刺激组, 提示 rTMS 可促进相关梗死

脑区功能恢复,其作用机制与抑制小胶质细胞 M1 极化,促进 M2 极化,降低炎症反应程度有关^[42]。此外在 SCI 早期给予 iTBS 干预可有效降低 M1 型小胶质细胞表达占比,提高 M2 型表达占比^[43]。上述研究均表明 rTMS 能通过调控小胶质细胞表型极化,减弱继发性炎症反应,抑制大脑皮质神经元凋亡,进而发挥神经保护作用,但关于 rTMS 的最佳刺激参数仍需深入探讨。

三、相关信号通路

值得注意的是,rTMS 对细胞的影响还可能因细胞类型不同而各异,并受到各种刺激参数的影响,包括脉冲强度、频率及持续时间等。有研究发现,25 Hz rTMS 可能通过激活 PI3K/Akt/GLT-1 信号通路,抑制 3xTg-AD 小鼠海马齿状回区(dentate gyrus, DG)小胶质细胞活化,并降低 IL-6、IL-1 β 及 TNF- α 水平^[44]。针对 MCAO 小鼠给予 10 Hz rTMS 干预,发现能显著增加小胶质细胞 let-7b-5p 水平,并证实 HMGA2 是 let-7b-5p 的靶蛋白,而 HMGA2 及其下游 NF- κ B 信号通路均能被 rTMS 抑制^[40]。rTMS 除了作用于 NF- κ B 信号通路外,同时还能抑制 STAT6 的活化,进而促进小胶质细胞抗炎极化,且在体内、外均观察到能显著促进抗炎细胞因子产生^[4]。有研究对慢性压迫性疼痛(chronic constriction injury, CCI)大鼠模型进行高频 rTMS 干预,发现 rTMS 可能通过阻断 P2X4-BDNF-KCC2 通路,下调小胶质细胞活性及功能,增强抑制性递质的抑制作用,降低神经兴奋性,进而抑制中枢敏化,缓解疼痛^[45],同时也提示 P2X4-BDNF-KCC2 通路可能是改善神经病理性疼痛的重要靶点。通过 KEGG 富集分析,发现 iTBS 能通过抑制 TLR4/NF κ B/NLRP3 信号通路,改变小胶质细胞 M1/M2 亚型平衡^[41]。此外有学者证明 iTBS 治疗可能通过激活 NR2B-CaMK II 通路,上调 GluR1 表达,抑制小胶质细胞激活,从而改善空间认知功能^[46]。上述研究均表明 rTMS 可能通过多种机制影响小胶质细胞活化,进而减轻神经损伤。此外还有许多重要信号通路待发现,需进一步探讨大脑各种病理生理过程与小胶质细胞激活间的相关性。

结 语

rTMS 是一种具有广泛应用前景的物理治疗手段,有大量研究证实 rTMS 在缓解吞咽困难、失语、运动功能障碍及慢性疼痛等方面具有重要作用,但其确切的细胞及分子作用机制仍需探讨。不同的刺激方案、疾病模型以及体内、外实验结果均表明 rTMS 可能通过调控小胶质细胞来影响疾病进展,无论是通过降低小胶质细胞的反应性,还是通过增加髓鞘化以及促进小胶质细胞抗炎极化,rTMS 均被证实是治疗中枢神经系统疾病的一种有效手段。尽管相关的研究仍存在争议,但更多的实验数据表明,应用 rTMS 有助于促进神经保护及修复,减轻疾病症状。关于小胶质细胞与其他免疫或非免疫细胞间的相互作用以及与促炎和抗炎介质间的相互影响,值得更深入探讨。

参 考 文 献

[1] Lawson LJ, Perry VH, Dri P, et al. Heterogeneity in the distribution and morphology of microglia in the normal adult mouse brain [J]. *Neuroscience*, 1990, 39(1): 151-170. DOI: 10.1016/0306-4522(90)90229-w.

[2] Pawelec P, Ziemka NM, Sypecka J, et al. The impact of the CX3CL1/CX3CR1 axis in neurological disorders [J]. *Cells*, 2020, 9(10): 2277. DOI: 10.3390/cells9102277.

[3] 贾怡斌, 王冠一, 康恩铭, 等. 创伤性脑损伤神经炎症环境中小胶质细胞的作用及其对神经再生修复的意义 [J]. *中华神经医学杂志*, 2021, 20(7): 733-737. DOI: 10.3760/ema.j.cn115354-20200717-00573.

[4] Luo J, Feng Y, Li M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation improves neurological function and promotes the anti-inflammatory polarization of microglia in ischemic rats [J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 878345. DOI: 10.3389/fncel.2022.878345.

[5] Zong X, Li Y, Liu C, et al. Theta-burst transcranial magnetic stimulation promotes stroke recovery by vascular protection and neovascularization [J]. *Theranostics*, 2020, 10(26): 12090-12110. DOI: 10.7150/thno.51573.

[6] Lull ME, Block ML. Microglial activation and chronic neurodegeneration [J]. *Neurotherapeutics*, 2010, 7(4): 354-365. DOI: 10.1016/j.nurt.2010.05.014.

[7] Doens D, Fernández PL. Microglia receptors and their implications in the response to amyloid β for Alzheimer's disease pathogenesis [J]. *Neuroinflammation*, 2014, 11: 48. DOI: 10.1186/1742-2094-11-48.

[8] Hickman SE, Kingery ND, Ohsumi TK, et al. The microglial sensome revealed by direct RNA sequencing [J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16(12): 1896-1905. DOI: 10.1038/nn.3554.

[9] Zhan Y, Paolicelli RC, Sforzini F, et al. Deficient neuron-microglia signaling results in impaired functional brain connectivity and social behavior [J]. *Nat Neurosci*, 2014, 17(3): 400-406. DOI: 10.1038/nn.3641.

[10] Glass CK, Saijo K, Winner B, et al. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration [J]. *Cell*, 2010, 140(6): 918-934. DOI: 10.1016/j.cell.2010.02.016.

[11] Liddelow SA, Barres BA. Reactive astrocytes: production, function, and therapeutic potential [J]. *Immunity*, 2017, 46(6): 957-967. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.06.006.

[12] Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(3): 787-795. DOI: 10.1172/JCI59643.

[13] Tang Y, Le W. Differential roles of M1 and M2 microglia in neurodegenerative diseases [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(2): 1181-1194. DOI: 10.1007/s12035-014-9070-5.

[14] Hickman SE, Kingery ND, Ohsumi TK, et al. The microglial sensome revealed by direct RNA sequencing [J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16(12): 1896-1905. DOI: 10.1038/nn.3554.

[15] 庄丽英, 张志珺. 神经炎症与阿尔茨海默病 [J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2012, 21(7): 664-665. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2012.07.030.

[16] Cagnin A, Brooks DJ, Kennedy AM, et al. In-vivo measurement of activated microglia in dementia [J]. *Lancet*, 2001, 358(9280): 461-467. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)05625-2.

[17] Hansen DV, Hanson JE, Sheng M. Microglia in Alzheimer's disease [J]. *Cell Biol*, 2018, 217(2): 459-472. DOI: 10.1083/jcb.201709069.

[18] Yao K, Zu HB. Microglial polarization: novel therapeutic mechanism against Alzheimer's disease [J]. *Inflammopharmacology*, 2020, 28(1): 95-110. DOI: 10.1007/s10787-019-00613-5.

[19] Hamelin L, Lagarde J, Dorothée G, et al. Early and protective microglial activation in Alzheimer's disease: a prospective study using 18F-DPA-714 PET imaging [J]. *Brain*, 2016, 139(4): 1252-1264. DOI: 10.1093/brain/aww017.

- [20] Fan Z, Brooks DJ, Okello A, et al. An early and late peak in microglial activation in Alzheimer's disease trajectory [J]. *Brain*, 2017, 140(3): 792-803. DOI: 10.1093/brain/aww349.
- [21] Martin E, Boucher C, Fontaine B, et al. Distinct inflammatory phenotypes of microglia and monocyte-derived macrophages in Alzheimer's disease models; effects of aging and amyloid pathology [J]. *Aging Cell*, 2017, 16(1): 27-38. DOI: 10.1111/acel.12522.
- [22] Wang W, Song N, Jia F, et al. Genomic DNA levels of mutant alpha-synuclein correlate with non-motor symptoms in an A53T Parkinson's disease mouse model [J]. *Neurochem Int*, 2018, 114: 71-79. DOI: 10.1016/j.neuint.2018.01.006.
- [23] 张列, 刘瑞洁, 裴春颖. 神经炎症在帕金森病中的作用及治疗前景 [J]. *国际免疫学杂志*, 2021, 44(3): 296-300. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2021.03.011.
- [24] De Lella Ezcurra AL, Chertoff M, Ferrari C, et al. Chronic expression of low levels of tumor necrosis factor-alpha in the substantia nigra elicits progressive neurodegeneration, delayed motor symptoms and microglia/macrophage activation [J]. *Neurobiol Dis*, 2010, 37(3): 630-640. DOI: 10.1016/j.nbd.2009.11.018.
- [25] Imamura K, Hishikawa N, Sawada M, et al. Distribution of major histocompatibility complex class II-positive microglia and cytokine profile of Parkinson's disease brains [J]. *Acta neuropathologica*, 2003, 106(6): 518-526. DOI: 10.1007/s00401-003-0766-2.
- [26] George S, Rey NL, Tyson T, et al. Microglia affect alpha-synuclein cell-to-cell transfer in a mouse model of Parkinson's disease [J]. *Mol Neurodegener*, 2019, 14(1): 34. DOI: 10.1186/s13024-019-0335-3.
- [27] 吴文倩, 徐衡, 赵守财, 等. 小胶质细胞在脑缺血中的作用 [J]. *国际脑血管病杂志*, 2017, 25(1): 91-94. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2017.01.012.
- [28] Kim JY, Choi GS, Cho YW, et al. Attenuation of spinal cord injury-induced astroglial and microglial activation by repetitive transcranial magnetic stimulation in rats [J]. *J Korean Med Sci*, 2013, 28(2): 295-299. DOI: 10.1254/jphs.94.203.
- [29] Serdar M, Kempe K, Rizazad M, et al. Early pro-inflammatory microglia activation after inflammation-sensitized hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats [J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 237. DOI: 10.3389/fncel.2019.00237.
- [30] Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014-2018) [J]. *Clin Neurophysiol*, 2020, 131(2): 474-528. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.11.002.
- [31] Yang L, Su Y, Guo F, et al. Deep rTMS mitigates behavioral and neuropathologic anomalies in cuprizone-exposed mice through reducing microglial proinflammatory cytokines [J]. *Front Integr Neurosci*, 2020, 14: 556839. DOI: 10.3389/fnint.2020.556839.
- [32] Lin Y, Jin J, Lv R, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the brain's drainage efficiency in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2021, 9(1): 102. DOI: 10.1186/s40478-021-01198-3.
- [33] Caglayan AB, Beker MC, Caglayan B, et al. Acute and post-acute neuromodulation induces stroke recovery by promoting survival signaling, neurogenesis, and pyramidal tract plasticity [J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 144. DOI: 10.3389/fncel.2019.00144.
- [34] Bose S, Nag TC, Dey S, et al. Therapeutic potential of low-intensity magnetic field stimulation in 6-hydroxydopamine rat model of Parkinson's disease: from inflammation to motor function [J]. *Ann Neurosci*, 2023, 30(1): 11-19. DOI: 10.1177/09727531221117634.
- [35] Cacace F, Mineo D, Viscomi MT, et al. Intermittent theta-burst stimulation rescues dopamine-dependent corticostriatal synaptic plasticity and motor behavior in experimental Parkinsonism: possible role of glial activity [J]. *Mov Disord*, 2017, 32(7): 1035-1046. DOI: 10.1002/mds.26982.
- [36] Muri L, Oberhansli S, Buri M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation activates glial cells and inhibits neurogenesis after pneumococcal meningitis [J]. *PLoS ONE*, 2020, 15(9): e0232863. DOI: 10.1371/journal.pone.0232863.
- [37] Kim JY, Choi GS, Cho YW, et al. Attenuation of spinal cord injury-induced astroglial and microglial activation by repetitive transcranial magnetic stimulation in rats [J]. *J Korean Med Sci*, 2013, 28(2): 295-299. DOI: 10.3346/jkms.2013.28.2.295.
- [38] Chalfouh C, Guillou C, Hardouin J, et al. The regenerative effect of trans-spinal magnetic stimulation after spinal cord injury: mechanisms and pathways underlying the effect [J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(4): 2069-2088. DOI: 10.1007/s13311-020-00915-5.
- [39] Liebetanz D, Fauser S, Michaelis T, et al. Safety aspects of chronic low-frequency transcranial magnetic stimulation based on localized proton magnetic resonance spectroscopy and histology of the rat brain [J]. *J Psychiatr Res*, 2003, 37(4): 277-286. DOI: 10.1016/s0022-3956(03)00017-7.
- [40] Hong Y, Lyu J, Zhu L, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) protects against ischemic stroke by inhibiting M1 microglia polarization through let-7b-5p/HMGA2/NF-kB signaling pathway [J]. *BMC Neurosci*, 2022, 23: 49. DOI: 10.1186/s12868-022-00735-7.
- [41] Luo L, Liu M, Fan Y, et al. Intermittent theta-burst stimulation improves motor function by inhibiting neuronal pyroptosis and regulating microglial polarization via TLR4/NFkB/NLRP3 signaling pathway in cerebral ischemic mice [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 141. DOI: 10.1186/s12974-022-02501-2.
- [42] 方莹莹, 张靖慧. 重复经颅磁刺激对小鼠缺血性脑卒中急性期小胶质细胞极化的调控作用 [J]. *赣南医学院学报*, 2021, 41(6): 552-556. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5779.2021.06.002.
- [43] 蔡颖, 邱宝山, 廖梦诗, 等. 间歇性 theta 爆发式磁刺激对高血压大鼠脑干髓鞘及局部炎症反应的影响 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2020, 46(3): 129-134. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2020.03.001.
- [44] Cao H, Zuo C, Gu Z, et al. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation alleviates cognitive deficits in 3xTg-AD mice by modulating the PI3K/Akt/GLT-1 axis [J]. *Redox Biol*, 2022, 54: 102354. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102354.
- [45] 张秀娟. 高频重复经颅磁刺激对大鼠神经病理性疼痛的治疗效果及机制研究 [D]. 华中科技大学, 2019. DOI: 10.27157/d.cnki.ghzku.2019.002227.
- [46] 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.

(修回日期: 2024-07-12)

(本文编辑: 易浩)