

· 综述 ·

强制性运动疗法促进脑梗死后神经功能重塑的研究现状及展望

张备 白玉龙

强制性运动疗法 (constraint-induced movement therapy, CIMIT) 是一种通过限制健侧肢体活动、强制使用患侧肢体达到预防和纠正“习得性废用” (learned non-use), 促进患肢功能恢复的一种康复治疗方法^[1]。自上世纪 80 年代以来, 该疗法已开始应用于脑卒中康复治疗, 是一种较为安全的康复治疗手段^[2]。近年来 CIMIT 在小儿脑瘫、失语症、患肢痛、局部痉挛等疾病的治疗中也取得显著疗效^[3]。然而关于 CIMIT 促进脑梗死后功能恢复及神经重塑方面的研究目前仍未取得较大突破。本文通过简要介绍 CIMIT 的起源与发展, 并对相关文献报道进行分析, 以探讨 CIMIT 促进脑梗死后神经功能重塑的可能分子生物学机制, 为 CIMIT 临床应用提供更确凿证据。

CIMIT 研究起源与发展

人们很早就发现动物运动皮质受损后会表现出与人类发生脑卒中后类似的偏瘫, 之后患肢功能逐渐恢复, 但即便患肢功能已完全恢复, 但实验动物仍倾向于使用健肢。Taub 等^[4-5]在 1963 ~ 1976 年期间进行了一系列动物实验, 通过去除猴子一侧肢体感觉传入神经后, 发现猴子可以用健肢很好地适应实验环境, 在未限制健肢使用前, 健肢与患肢无法协调使用, 猴子如果使用患肢可能会摔跤或失去食物, 因此它们“学会”不再使用患肢; 而通过限制健肢使用后, 猴子为了生存, 它们必须想办法喝水、进食, 导致其使用患肢的“动机”明显增强, 从而促使患肢功能恢复。因此 Taub 提出了“习得性废用”理论, 即患侧肢体因神经损伤而产生运动抑制, 健侧肢体为弥补患侧肢体功能缺失而强化使用, 最终导致患侧肢体废用, 这是 CIMIT 的理论基础, 它可以很好地解释脑梗死后偏瘫侧肢体废用的全过程^[4-5]。大量研究表明, “习得性废用”广泛存在于脑梗死偏瘫患者中^[6]; 患者经过正确、系统康复训练后, 可有效避免“习得性废用”的发生或矫正已出现的“习得性废用”, 所以脑梗死偏瘫患者有必要进行 CIMIT 治疗。目前大量临床研究已证实, CIMIT 对脑卒中后偏瘫患者功能恢复具有显著疗效^[7-9]。但由于缺乏大样本随机对照研究, 即使最新的 Meta 分析仍无法对 CIMIT 在脑卒中上肢康复中的作用给出确切结论^[10]。

CIMIT 促神经重塑的分子机制研究现状

目前有大量临床证据表明 CIMIT 在脑卒中患者康复中具有重要作用, 但关于其治疗机制的研究鲜见报道。现有研究大多采用影像学手段, 如功能性磁共振 (functional magnetic resonance imaging, fMRI)、正电子发射型计算机断层显像 (positron emission

tomography, PET) 等, 主要观察治疗前、后脑功能区激活变化情况, 而涉及分子细胞学层面的研究仍相当少见。目前已有部分研究开始尝试在分子生物学水平观察 CIMIT 对脑卒中 (特别是脑梗死) 后功能恢复的影响, 此类研究大多将大鼠制成大脑中动脉梗死 (middle cerebral artery occlusion, MCAO) 模型, 研究热点主要集中在基质细胞衍生因子-1 (stromal cell-derived factor-1, SDF-1)、勿动蛋白 A (neurite outgrowth inhibitor A, Nogo-A)、Ras 同源蛋白/激酶 (Ras homologue/GTPases, Rho/Rho 激酶) 以及 DNA 甲基化水平等。

一、基质细胞衍生因子-1 及其受体 (SDF-1/CXCR4)

基质细胞衍生因子-1 (SDF-1) 是一种趋化蛋白, 由基质细胞分泌, 在全身各部位广泛表达。它的唯一受体是 CXC 趋化因子受体 4 (CXCR4), 同时也是一种 G 蛋白偶联受体, 在细胞表面及细胞内部均有表达。在成人大脑皮质及海马中, 可检测到 SDF-1 mRNA 和 CXCR4 mRNA 共同表达, 说明两者在神经元联系及神经调节中发挥一定功能^[11]。通过研究大鼠 MCAO 模型发现, CXCR4 mRNA 在一段时间内持续上调, 提示它对脑缺血后修复具有潜在作用^[11]。Shichinohe 等^[12]和 Wang 等^[13]采用不同方法都验证了将骨髓间质干细胞移植入脑梗死区域后, 局部 SDF-1/CXCR4 在神经修复方面均发挥重要促进作用。赵传胜等^[14]研究证实, 在脑缺血 7 d 后给予为期 2 周的 CIMIT 干预, 可促进大鼠运动功能显著改善, 且大鼠脑内 SDF-1 蛋白表达明显升高, 表明 CIMIT 治疗后大鼠神经功能恢复可能与上调 SDF-1 蛋白有关; 同时还发现经 CIMIT 治疗后, 大鼠室管膜下区由 5-溴脱氧尿嘧啶核苷 (BrdU) 标记的内源性神经干细胞明显增加。有学者认为 SDF-1 可能作为一种趋化因子吸引内源性神经干细胞移行并黏附, 归巢在受损部位, 从而促进损伤修复。在另一方面, 他们使用 siRNA 抑制 SDF-1 基因表达, 并观察到 SDF-1 基因沉默后, 会消除 CIMIT 治疗后海马齿状回区神经干细胞的增殖效应, 这从另一个角度证明了 SDF-1/CXCR4 在 CIMIT 治疗中具有重要作用^[15]。

二、勿动蛋白 (Nogo-A)

勿动蛋白 (Nogo) 基因共表达三种蛋白, 包括 Nogo-A、Nogo-B 和 Nogo-C。Nogo 通过 Nogo-66 与受体 NgR (Nogo receptor) 结合, 向下游传递信号。NgR 是一种髓鞘相关糖蛋白 (myelin associated glycoprotein, MAG), 与 Nogo 结合可介导某些细胞间髓磷脂与神经元相互作用, 抑制神经元生长^[16]。相关研究证实, 使用 Nogo 中和抗体或特异性敲除 Nogo-A 基因对神经轴突再生及生长均具有明显促进作用^[17-18]。如有动物实验通过向脑梗死大鼠模型鞘内注射 Nogo-A 中和抗体, 结果发现实验组大鼠患肢抓握功能恢复情况明显优于对照组^[19]。上述研究结果均表明 Nogo-A 是一种轴突再生抑制因子。

戚其学等^[20]对脑梗死大鼠模型给予 CIMIT 干预, 并观察干预前、后 Nogo-A 水平变化情况, 发现对照组缺血侧大脑皮质 Nogo-A 水平明显高于假手术组和 CIMIT 组, 且 CIMIT 组行为学

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2012.010.019

基金项目: 上海卫生局科研课题 (2009-250), 闸北区卫生重点项目 (2011ZD07), 上海市科委自然科学基金 (12ZR1404000)

作者单位: 200040 上海, 复旦大学附属华山医院康复医学科

通信作者: 白玉龙, Email: baiyl@sohu.com

评分(平衡木实验失误率)明显低于对照组,表明 CIMT 治疗可能通过降低 Nogo-A 蛋白表达,促进脑缺血后皮质脊髓束再生及神经功能恢复。

三、Ras 同源蛋白/激酶(Rho/Rho 激酶)

目前研究认为,SDF-1 和 Nogo-A 蛋白均可通过激活下游 Rho/Rho 激酶系统发挥作用^[11, 21]。Rho 激酶是 Ras 超家族中的小分子量蛋白亚群之一,具有 GTP 酶活性。它是真核细胞内重要的信号转导分子,同时也是许多膜表面受体(如 G 蛋白偶联受体、酪氨酸激酶受体、细胞因子受体和黏附分子受体等)的下游效应蛋白。Rho 蛋白有两种形式,包括非活性二磷酸鸟苷(GDP)结合形式和活性三磷酸鸟苷(GTP)结合形式;在细胞信号转导通路中作为“分子开关”作用于细胞骨架或其靶蛋白而发挥多种生物学效应。Rho 激酶是目前研究较为清楚的下游靶效应分子,能接受上游信号(如溶血磷脂酸、血小板衍生生长因子、胰岛素等)而活化,并介导下游一系列磷酸化/脱磷酸化反应^[22]。

肌动蛋白(actin)是细胞骨架微丝的重要成分,肌动蛋白-肌球蛋白形成应力纤维,在神经轴突生长导向中具有关键作用。肌动蛋白结构受 Rho 激酶调控。Rho A 活化后能激活其下游主要效应分子 Rho A 相关激酶(ROCK),提高肌球蛋白磷酸酶活性,促进肌球蛋白磷酸化,从而导致应力纤维形成,生长锥塌陷,使神经轴突生长受到抑制。Rac1 和 Cdc42 均属 Rho 激酶家族,均能加速神经轴突生长,其中 Rac1 通过激活其效应蛋白丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(p21 activated kinase 1,PAK1)促进板状伪足形成,Cdc42 则能促进丝状伪足形成^[21]。上述研究结果均表明 Rho 激酶能通过调节生长锥内细胞骨架重组来改变神经生长方向^[11]。体外实验表明 Rho 激酶抑制剂能缓解轴突再生抑制现象,相关临床研究也证实 Rho 激酶抑制剂能促进轴突再生和运动功能恢复^[23]。在此基础上,翟志永等^[24]通过对脑缺血再灌注大鼠模型进行 CIMT 治疗,并观察干预前、后 Rho 激酶变化,发现 CIMT 组 Rho 激酶表达量在实验进行 14 d 和 21 d 时均明显低于对照组和假手术组,且 CIMT 组大鼠运动记忆功能(Morris 水迷宫试验)改善幅度明显优于其他两组,提示 CIMT 促脑缺血再灌注大鼠神经功能改善的作用机制可能与下调 Rho 激酶水平有关。

四、DNA 甲基化

DNA 甲基化是一种在 DNA 碱基上添加甲基基团的化学修饰现象。在哺乳动物中,甲基化主要发生在多核苷酸链的胞嘧啶 5' 位上,与基因转录活性及功能表达有关。在所有脊椎动物中几乎都存在 DNA 胞嘧啶 5' 位甲基化能下调基因表达的现象^[25]。安研等^[26]报道了 CIMT 对 MCAO 大鼠海马区新生细胞和 DNA 甲基化水平的影响,发现实验组大鼠经 CIMT 治疗后,其 DNA 甲基化维持在正常水平,与假手术组无明显差异,而模型组甲基化则明显低于正常水平;同时还发现实验组大鼠海马区新生细胞存活数量及功能恢复程度均明显优于模型组,提示 CIMT 提高 DNA 甲基化水平可能与新生神经细胞存活有关,至于其具体作用机制目前尚未明确。

上述基础研究大都采用目前国内、外常用的 CIMT 治疗方案,即在造模成功 7 d 后开始限制健肢使用,整个干预周期通常为 2~3 周。同时有另一些研究显示,早期进行 CIMT 治疗并不利于脑缺血区功能恢复。如槐雅萍等^[27-28]于大鼠脑缺血模型

制作后 24 h 时介入 CIMT 干预,发现健肢固定组局部微管相关蛋白-2(microtubule-associated protein 2,MAP-2)和神经细胞黏附因子(nervous cell adhesion molecule,NCAM)水平均显著低于患肢固定组及未固定组,患肢固定组上述指标则显著低于未固定组,故提出肢体制动或过度使用对 MAP-2 和 NCAM 表达不利,其中以过度使用患肢的影响作用尤为明显。Debow 等^[29]研究显示,CIMT 能导致脑缺血大鼠脑内局部皮质温度升高而加重脑损害。Muller 等^[30]研究比较了注射脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor,BDNF)及 CIMT 治疗光化学诱导脑缺血大鼠模型的疗效,结果显示 BDNF 治疗组大鼠运动功能恢复情况明显优于 CIMT 治疗组和 BDNF 联合 CIMT 治疗组,并且 CIMT 治疗组疗效甚至比造模对照组还差,其采用的 CIMT 方案是制模后立即用石膏固定健肢 1~2 周,间接反映出过早介入 CIMT 可能不利于病情恢复。

CIMT 促神经重塑的分子机制研究展望

一、DNA 去甲基化水平

有研究报道 CIMT 可促使 MCAO 大鼠海马区 DNA 甲基化水平升高,提高新生细胞存活率。而 Wu 等^[31]研究结果表明,应激反应基因(growth arrest and DNA-damaging inducible protein 45 beta,Gadd45b)可被神经活动短暂激活,通过 DNA 去甲基化作用促进成年哺乳动物海马区神经再生。Gadd45b 被认为是成熟海马神经元中由神经活动诱发的一种即早基因,它将成熟神经元间的神经回路活动与 DNA 后天修饰及一些神经分泌因子(如 BDNF、成纤维细胞生长因子等)联系在一起^[32]。CIMT 要求强迫使用患侧肢体,是一种外源性针对患侧大脑的强烈刺激,从而诱发相应神经活动。至于 CIMT 是否通过 Gadd45b 调控 DNA 去甲基化水平、促进神经再生仍有待进一步考证。

二、脑源性神经营养因子

脑源性神经营养因子(BDNF)是一种神经营养因子,在保护神经元、维持病变神经元存活、促进受损神经元修复及促进神经轴突再生等方面均具有重要作用^[33],尤其是对脑缺血组织具有明确保护效应^[34]。王梦麟等^[35]研究表明,于大鼠脑梗死 24、48 h 后给予被动训练,可显著增强大鼠脑梗死灶周围 BDNF mRNA 表达,与假手术组比较分别提高约 19 和 21 倍;而在此之前(脑梗死 6 h 和 12 h 时)或之后(脑梗死 72 h 时)开始被动运动训练虽然也可提高 BDNF 表达,但相对假手术组提高幅度仅为 3 倍。前文已提及过早介入 CIMT 可能不利于功能恢复,故 CIMT 在大鼠脑缺血模型中的介入时间通常为制模后第 7 天^[20, 24, 26],该时间窗已显著超出制模后 24~48 h 范围,然而脑梗死大鼠经 CIMT 治疗后依然可取得明显疗效,故 CIMT 促脑梗死恢复的治疗机制是否与 BDNF 有关还值得商榷。

三、血管生成

肢体功能康复必然伴有脑相应功能区建立,脑功能区的建立必须有新的血液供应为基础。大量研究表明,康复训练能促进脑梗死灶周围血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)及其受体胎肝激酶(fetal liver kinase,FLK-1)和血管生成素(angiopoietin-1,Ang-1)及其特异性酪氨酸激酶受体表达^[36-38],有助于血管新生。脑卒中患者经 CIMT 治疗后,通过 fMRI 检查发现其脑区激活部位增多、范围更广^[39-40]。由于 fMRI 显像是依赖血氧浓度(blood oxygen-level dependent,BOLD)变化

而实现的,脑内出现新的激活区提示该区域血流增加,可能还伴有血管新生。上述研究结果均显示,促进血管新生、为新建立的神经网络提供营养支持可能也是 CIMT 的治疗机制之一。近年来有学者指出,神经源性营养因子可促进血管新生,血管源性生长因子也有神经营养作用^[41],提示 CIMT 在促进神经生长、神经突触形成过程中,可能也伴有新的血管形成。

四、其他研究方向

针对大脑可塑性的研究主要包括三个环节,分别是挽救受损神经细胞、促进损伤处神经再生以及外部环境对突触可塑性的影响。CIMT 主要作用于第二及第三环节。以前临床多采用 CIMT 治疗“习得性废用”已形成的患者,通过限制健肢、强迫患肢运动,达到促进功能恢复的目的。由于这些患者脑内梗死灶已形成且相对固定,病灶处神经再生缓慢甚至无再生,所以 CIMT 起效的机制很可能是将患肢的神经传导整合入健存的神经网络中,形成新的神经通路以控制患肢功能。当前提倡早期康复治疗,即是期望通过早期向病变中枢提供患肢神经活动电信号,以改善损伤区周围微环境,从而抑制缺血区周围半暗带内神经元进一步失用或死亡;但过早介入 CIMT 不但不能促进神经功能恢复,反而会加重神经组织损伤,为何早期 CIMT 疗效与普通康复训练不同,其确切机制值得进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] 赵军,张通. 强制性运动疗法的基础和临床研究进展. 中华神经科杂志,2005,38:198-200.
- [2] Ishida A, Ueda Y, Ishida K, et al. Minor neuronal damage and recovered cellular proliferation in the hippocampus after continuous unilateral forelimb restraint in normal rats. *J Neurosci Res*, 2011, 89:457-465.
- [3] 唐洲平,曾文高,廖完敏,等. 强制性使用运动疗法对成人脑卒中后上肢运动功能恢复影响的 Meta 分析. 中华物理医学与康复杂志,2010,32:198-201.
- [4] Taub E, Ellman SJ, Berman AJ. Deafferentation in monkeys: effect on conditioned grasp response. *Science*, 1966, 151:593-594.
- [5] Taub E. Movement in nonhuman primates deprived of somatosensory feedback. *Exerc Sport Sci Rev*, 1976, 4:335-374.
- [6] Sterr A, Freyvogel S, Schmalohr D. Neurobehavioral aspects of recovery: assessment of the learned nonuse phenomenon in hemiparetic adolescents. *Arch Phys Med Rehabil*, 2002, 83:1726-1731.
- [7] Dromerick AW, Edwards DF, Hahn M. Does the application of constraint-induced movement therapy during acute rehabilitation reduce arm impairment after ischemic stroke. *Stroke*, 2000, 31:2984-2988.
- [8] Dahl AE, Askin T, Stock R, et al. Short- and long-term outcome of constraint-induced movement therapy after stroke: a randomized controlled feasibility trial. *Clin Rehabil*, 2008, 22:436-447.
- [9] Wolf SL, Thompson PA, Winstein CJ, et al. The EXCITE stroke trial: comparing early and delayed constraint-induced movement therapy. *Stroke*, 2010, 41:2309-2315.
- [10] Shi YX, Tian JH, Yang KH, et al. Modified constraint-induced movement therapy versus traditional rehabilitation in patients with upper-extremity dysfunction after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*, 2011, 92:972-982.
- [11] 翟志永, 聂莹雪, 赵传胜. 强制性运动疗法对脑缺血后神经修复的作用及分子机制. 中国全科医学, 2008, 11:177-181.
- [12] Shichinohe H, Kuroda S, Yano S, et al. Role of SDF-1/CXCR4 system in survival and migration of bone marrow stromal cells after transplantation into mice cerebral infarct. *Brain Res*, 2007, 1183:138-147.
- [13] Wang Y, Deng Y, Zhou GQ. SDF-1alpha/CXCR4-mediated migration of systemically transplanted bone marrow stromal cells towards ischemic brain lesion in a rat model. *Brain Res*, 2008, 1195:104-112.
- [14] Zhao C, Wang J, Zhao S, et al. Constraint-induced movement therapy enhanced neurogenesis and behavioral recovery after stroke in adult rats. *Tohoku J Exp Med*, 2009, 218:301-308.
- [15] 戚其学, 赵珊珊, 聂莹雪, 等. SDF-1 基因沉默对脑缺血后强制性运动疗法调控海马齿状回神经发生过程的影响. 中国血液流变学杂志, 2009, 19:1-3, 9.
- [16] Giger RJ, Venkatesh K, Chivatakarn O, et al. Mechanisms of CNS myelin inhibition: evidence for distinct and neuronal cell type specific receptor systems. *Restor Neurol Neurosci*, 2008, 26:97-115.
- [17] Brosamle C, Huber AB, Fiedler M, et al. Regeneration of lesioned corticospinal tract fibers in the adult rat induced by a recombinant, humanized IN-1 antibody fragment. *J Neurosci*, 2000, 20:8061-8068.
- [18] Simonen M, Pedersen V, Weinmann O, et al. Systemic deletion of the myelin-associated outgrowth inhibitor Nogo-A improves regenerative and plastic responses after spinal cord injury. *Neuron*, 2003, 38:201-211.
- [19] Tsai SY, Markus TM, Andrews EM, et al. Intrathecal treatment with anti-Nogo-A antibody improves functional recovery in adult rats after stroke. *Exp Brain Res*, 2007, 182:261-266.
- [20] 戚其学, 李玉芬, 赵珊珊, 等. 强制性运动疗法对脑缺血后神经元轴突再生及 Nogo-A 蛋白水平影响的研究. 中国血液流变学杂志, 2008, 18:317-319, 340.
- [21] He Z, Koprivica V. The Nogo signaling pathway for regeneration block. *Annu Rev Neurosci*, 2004, 27:341-368.
- [22] 姚志红, 唐圣松. Rho GTPase 在信号转导和细胞骨架中的作用. 国际病理科学与临床杂志, 2009, 29:20-26.
- [23] Shibuya M, Hirai S, Seto M, et al. Effects of fasudil in acute ischemic stroke: results of a prospective placebo-controlled double-blind trial. *J Neurol Sci*, 2005, 238:31-39.
- [24] 翟志永, 聂莹雪, 赵传胜, 等. 强制性运动疗法对大鼠脑缺血再灌注后神经修复及 Rho 激酶表达的影响. 中国医科大学学报, 2008, 37:295-298.
- [25] Lister R, Pelizzola M, Downen RH, et al. Human DNA methylomes at base resolution show widespread epigenomic differences. *Nature*, 2009, 462:315-322.
- [26] 安研, 赵玫, 赵传胜, 等. 脑缺血后强制性运动疗法对海马新生神经细胞存活及对 DNA 甲基化总体水平的影响. 中国血液流变学杂志, 2010, 20:175-177, 236.
- [27] 槐雅萍, 贾子善, 宋华勤. 早期“强制性使用”对局灶性脑梗死大鼠大脑皮层微管相关蛋白-2 表达的影响. 中国康复医学杂志, 2005, 20:264-266.
- [28] 槐雅萍, 贾子善, 张立军. 早期强制性使用对局灶性脑梗死大鼠大脑皮层神经细胞黏附因子表达的影响. 中国康复医学杂志, 2005, 20:12-14.
- [29] Debow SB, McKenna JE, Kolb B, et al. Immediate constraint-induced movement therapy causes local hyperthermia that exacerbates cerebral cortical injury in rats. *Can J Physiol Pharmacol*, 2004, 82:231-237.
- [30] Muller HD, Hanumanthiah KM, Diederich K, et al. Brain-derived neurotrophic factor but not forced arm use improves long-term outcome af-

ter photothrombotic stroke and transiently upregulates binding densities of excitatory glutamate receptors in the rat brain. *Stroke*, 2008, 39: 1012-1021.

[31] Wu H, Sun YE. Reversing DNA methylation: new insights from neuronal activity-induced Gadd45b in adult neurogenesis. *Sci Signal*, 2009, 20: 17.

[32] Ma DK, Jang MH, Guo JU, et al. Neuronal activity-induced Gadd45b promotes epigenetic DNA demethylation and adult neurogenesis. *Science*, 2009, 323: 1074-1077.

[33] Varon SS, Conner JM, Kuang RZ. Neurotrophic factors: repair and regeneration in the central nervous system. *Restor Neurol Neurosci*, 1995, 8: 85-94.

[34] 付彬莎. 脑源性神经营养因子与脑损伤的研究现状. *医学综述*, 2011, 17: 1140-1142.

[35] 王梦嶸, 李嫚, 梅元武, 等. 不同时间窗被动运动对脑梗死大鼠脑源性神经生长因子及 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 基因表达的影响. *中华物理医学与康复杂志*, 2010, 32: 483-486.

[36] Marti HJ, Bernaudin M, Bellail A, et al. Hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression precedes neovascularization after ce-

rebral ischemia. *Am J Pathol*, 2000, 156: 965-976.

[37] 徐丽丽, 胡永善, 吴毅, 等. 运动训练对大鼠局部脑缺血再灌注后血管生成素及其受体表达的影响. *中国运动医学杂志*, 2008, 27: 568-570, 607.

[38] Zheng Q, Zhu D, Bai Y, et al. Exercise improves recovery after ischemic brain injury by inducing the expression of angiopoietin-1 and Tie-2 in rats. *Tohoku J Exp Med*, 2011, 224: 221-228.

[39] Murayama T, Numata K, Kawakami T, et al. Changes in the brain activation balance in motor-related areas after constraint-induced movement therapy: a longitudinal fMRI study. *Brain Inj*, 2011, 25: 1047-1057.

[40] Sheng B, Lin M. A longitudinal study of functional magnetic resonance imaging in upper-limb hemiplegia after stroke treated with constraint-induced movement therapy. *Brain Inj*, 2009, 23: 65-70.

[41] Raab S, Plate KH. Different networks, common growth factors: shared growth factors and receptors of the vascular and the nervous system. *Acta Neuropathol*, 2007, 113: 607-626.

(修回日期: 2012-08-30)

(本文编辑: 易 浩)

· 消息 ·

国际临床神经生理学联盟 (IFCN) 经颅磁刺激最新进展及临床应用高级研讨班 (武汉) 通知

经颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS) 是近年来发展十分迅速的临床神经生理学方法, 其基础研究已获得了巨大进展, 临床应用亦日益广泛。为了让国内同行进一步了解 TMS 研究与应用的国际规范和最新进展, 根据国际临床神经生理学联盟 (International Federation of Clinical Neurophysiology, IFCN) 的建议, 中华医学会神经病学分会肌电图与临床电生理学组和中国康复医学会电诊断专业委员会将于 2012 年 12 月 5 日 - 6 日在武汉联合举办“IFCN 经颅磁刺激最新进展及临床应用高级研讨班”。

作为 IFCN 的专题培训项目, 此次研讨班得到了 IFCN 的大力支持。IFCN 主席 Paolo Rossini 教授将亲自前来主讲, 同时我们还邀请了世界著名的临床神经生理学专家、美国国立卫生研究院 (NIH) 的 Leonardo Cohen 教授前来联袂授课。此次研讨班的主要内容包括: (1) Basics of TMS; (2) Different types of TMS patterns; (3) Applications of TMS for research in neurosciences; (4) Clinical applications of TMS for diagnosis; (5) Clinical applications of TMS for therapy。将采用讲座、现场示范和实习的方式, 全方位进行介绍, 力求让与会者真正了解该项方法的最新进展与规范化操作方法, 更好地应用于临床, 造福广大患者。

研讨班报到日期: 2012 年 12 月 4 日。

研讨班报到地点: 武汉市梅园宾馆【武汉市解放大道 1091 号 (同济医院旁), 电话: 027 - 83602060】。

研讨班地点: 武汉市解放大道 1095 号同济医院。

研讨班费用: 1000 元/人。食宿统一安排, 费用自理, 回单位报销。

热忱欢迎广大神经科、康复科、精神科及相关学科从事经颅磁刺激基础与临床研究工作的广大专业人员前来学习。国际一流的专家、精心安排的课程, 一定会让您不虚此行!

联系人: 卢祖能 (电话: 13995672166, E-mail: luzuneng@yahoo.com.cn); 郭铁成 (电话: 027 - 83662874; E-mail: pmr@tjh.tjmu.edu.cn)。

中华医学会神经病学分会肌电图与临床电生理学组 中国康复医学会电诊断专业委员会

TMS 高级研讨班回执 (复印有效)

姓 名		性别		年龄		职务/职称	
工作单位						联系电话	
地址/邮编						Email	
是否需要安排住宿:	是	否	是否需要安排单独住宿:		是	否	
是否需要订返程票:	是	否	机票	火车票	目的地: _____		