

· 基础研究 ·

高频重复经颅磁刺激对短暂全脑缺血大鼠学习记忆能力及海马长时程增强的影响

何晓阔 刘慧华 燕铁斌

【摘要】目的 观察高频重复经颅磁刺激(rTMS)对全脑缺血再灌注大鼠空间记忆能力及海马长时程增强(LTP)的影响,探讨rTMS是否通过增强LTP促进模型大鼠空间记忆能力的恢复。**方法** 雄性Wistar大鼠83只,5只测定磁刺激运动诱发电位静息阈值,将余78只大鼠按随机数字表法分成正常组、模型组(制作脑缺血再灌注模型)和rTMS组(制作脑缺血再灌注模型,然后给予rTMS治疗)。用四血管夹闭法制作全脑缺血再灌注10 min模型;术后第3天开始给予rTMS(10 Hz,静息阈值,刺激5 s),每天2次,连续刺激14 d;分别在术前、术后3 d、术后17 d(即rTMS治疗14 d)后,用Morris水迷宫检测大鼠空间学习记忆能力,电生理检测大鼠在体海马穿通纤维到齿状回颗粒细胞层(PP-DG)电刺激诱发电位(兴奋性突触后电位、群峰电位)及 θ 波短脉冲群电刺激LTP诱导幅度的变化。**结果** 术后第3天,模型大鼠PP-DG通路LTP诱发电位幅度较正常组显著降低,模型组与rTMS组间差异无统计学意义($P>0.05$);治疗14 d后,PP-DG通路LTP诱发电位幅度正常组、模型组和rTMS组之间组间差异有统计学意义($P<0.05$);Morris水迷宫实验显示大鼠定位航行逃避潜伏期和空间探索在原平台所在象限时间及穿越平台位置时间的组间差异有统计学意义($P<0.01$),rTMS组逃避潜伏期显著缩短($P<0.01$);rTMS组在原平台所在象限时间及穿越平台时间较模型组明显增多($P<0.01$)。**结论** 高频rTMS能促进全脑缺血再灌注后大鼠空间学习记忆能力的恢复,其作用主要是通过增强海马LTP的诱导幅度,原因可能与rTMS能调节海马环路中间神经元功能状态及长期高频rTMS可增强神经递质的释放有关。

【关键词】 经颅磁刺激; 脑缺血; 空间学习记忆; 长时程增强

The influence of high frequency, repetitive transcranial magnetic stimulation on long-term potentiation in the hippocampus and on spatial learning and memory after global cerebral ischemia HE Xiao-kuo, LIU Hui-hua, YAN Tie-bin. Department of Rehabilitation Medicine, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China

Corresponding author: YAN Tie-bin, Email: dryan@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of repeated high frequency transcranial magnetic stimulation (rTMS) on spatial learning and memory function, and on long-term potentiation (LTP) after global cerebral ischemia and reperfusion, and to explore the mechanisms involved. **Methods** Eighty-three male Wistar rats were studied. Five were tested to determine their average motor threshold (T_m). The others were divided into a normal control group, a cerebral ischemia and reperfusion model group and an rTMS group. Cerebral ischemia was induced with the four vessel occlusion method for 10 minutes. The rTMS treatment protocol (10 Hz stimulation for 5 s at the resting threshold, twice a day) was applied over a 2-week period from day 3 post-operation. The Morris water maze test was performed to observe spatial learning and memory at post-operation day 2 and day 4. The field excitatory postsynaptic potentials, population spike and the magnitude of long-term potentiation (LTP) induced by theta burst electric stimulation were recorded from the perforant path to the dentate gyrus (PP-DG). **Results** At post-operation day 3, rats in the untreated cerebral ischemia and reperfusion model group exhibited a significant decrease in the magnitude of the PP-DG LTP as compared to the normal group. No significant difference in LTP was found between the model group and the rTMS group. After the 2 weeks of treatment the LTP levels in the rTMS treated group were significantly higher than in the two untreated groups. In the Morris water maze testing, the average escape latency in the rTMS group was significantly shorter than that of the cerebral ischemia and reperfusion model group (which was not treated). In the probe trials, the time in the original quadrant of the platform and the time of crossing the platform were both significantly less for the rTMS-treated rats than for those not treated. **Conclusions** High frequency rTMS can improve

spatial learning and memory after global cerebral ischemia and reperfusion by enhancing the LTP induced in the hippocampus. High frequency rTMS might exert this beneficial effect by modulating the function of intermediate neurons in the hippocampal neuronal network and by promoting neurotransmitter release.

【Key words】 Transcranial magnetic stimulation; Cerebral ischemia; Spatial learning; Memory; Long-term potentiation

脑卒中后,损伤的神经功能部分能够自发恢复,这种自发恢复的能力称为脑的可塑性^[1]。动物实验及临床观察证实,给予动物或患者丰富环境训练^[2]、功能性电刺激^[3]等康复训练能够促进脑的可塑性,改善卒中后的脑功能恢复。Lazzaro 等^[4]的研究显示卒中后脑损伤区域及其周边区域的兴奋性持续降低,且长时程增强(long-term potentiation, LTP)诱导幅度也明显降低。LTP 作为突触可塑性的功能学指标,能够反映突触传递效率的变化,决定突触可塑性的调节程度^[5]。Castel-Lacanal 等^[6]的研究显示:能提高 LTP 诱导幅度的治疗技术对脑卒中后功能恢复具有促进作用。

重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)^[7]作为一种无创脑刺激技术已广泛应用于神经、精神等疾病,如严重焦虑、抑郁等,并取得了明显的治疗效果。据文献报道^[8-10],脑卒中患者使用 rTMS 可以促进功能恢复,但其产生疗效的机制尚不完全清楚。Ogiue-Ikeda 等^[11]的动物实验提示,高频 rTMS 可以增强健康大鼠海马 LTP 诱导的幅度,且这种增强作用具有强度依赖性,即只在一定磁刺激强度范围内起增强作用。本研究旨在进一步探讨这种能够增强 LTP 诱导的高频 rTMS 刺激参数能否增强卒中后学习和记忆功能的恢复,为推动 rTMS 的临床应用提供实验依据。

材料与方法

一、实验主要设备

采用英国 Magstim 公司生产的经颅磁刺激仪(Rapid2,最大刺激强度 2.3 T);风冷刺激线圈,“8”字形(线圈内径 40 mm,外径 90 mm)。用肌电图仪(英国产)记录运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)。电生理实验在中山大学北校区电生理实验室进行,细胞外放大器为美国 A-M Systems 1700 型,单通道记录,滤波范围 0.1 ~ 10 000 Hz,增益 10 K;模数转换器为美国 MDC Axon 1440 型;刺激隔离器为以色列 Iso-Flex;数据记录及分析软件:美国 MDC, Axon pClamp 10 软件包;脑立体定位仪及开颅钻:美国 Stoelting 51603 双臂脑立体定位仪及软轴型颅钻;刺激记录电极均为美国 A-M Systems 生产。使用淮北正华 Morris 水迷宫系统评测大鼠空间学习记忆能力。

二、实验动物及分组

SPF 级雄性 Wistar 大鼠 83 只(由中山大学动物实验中心提供),220 ~ 250 g;随机数字表法抽取 5 只大鼠用磁刺激记录下肢股二头肌静息运动诱发电位阈值(rest motor evoked potential threshold, RMT),余 78 只大鼠按随机数字表法分为正常组、模型组和 rTMS 组,每组 26 只;每组再分为 2 个亚组(术后 3 d 亚组、术后 17 d 亚组),每个亚组 13 只,其中 5 只做电生理实验,8 只做行为学评定。动物实验及 rTMS 治疗均在中山大学北校区动物实验中心进行。实验过程中动物死亡、不能完成相应实验时重新制作模型补充。

三、大鼠全脑缺血再灌注模型的制作

采用改良的四血管夹闭法(four vessels occlusion, 4VO)^[12]制作大鼠全脑缺血再灌注模型。将 Wistar 大鼠麻醉(10% 水合氯醛,0.35 ml/100 g)后固定在脑立体定位仪上,调整耳杆位置,使用门齿杆下压鼠脑,使头前屈,轻提鼠尾使颈部充分伸直头前屈抬高第一颈椎;在枕骨下第一颈椎棘突上做纵行切口,分离双侧颈部肌肉暴露双侧第一颈椎横突上的翼孔,孔下有椎动脉通过,使用单极电凝插入翼孔烧灼闭塞椎动脉,缝合皮肤;大鼠取仰卧位,颈部正中切口,仔细分离双侧颈总动脉,用外科缝线穿过颈总动脉宽松打结(不结扎颈总动脉),将线头埋入皮下,缝合伤口;术后大鼠放入笼中,禁食,自由饮水;24 h 后,大鼠清醒状态固定于鼠板上,剪开颈部皮肤缝合口,拉出套在颈总动脉上的缝线,轻牵拉双侧颈总动脉,用动脉夹夹闭双侧颈总动脉,15 s 内大鼠出现意识丧失、瞳孔散大、光反射消失、翻正反射消失,视为 4VO 模型成功,夹闭 10 min 后剪去缝线,缝合皮肤,每笼饲养 5 只大鼠。共制作成功 63 只 4VO 模型大鼠。

四、模型大鼠 RMT 测定及高频 rTMS 干预

RMT 测定:术后第 3 天按随机数字表法抽取 5 只 4VO 模型大鼠,20% 乌拉坦(0.6 ml/100 g)麻醉后固定于脑立体定位仪上,调整耳杆及门齿杆高度使前囟及人字缝在同一高度,用同芯针电极在大鼠双侧股二头肌记录,“8”字形线圈平行放置于大鼠头皮上,中心对准大鼠双耳连线中点,用 60% 刺激强度逐渐移动线圈直至仅在对侧股二头肌记录到 MEP;调整输出强度至 MEP 幅值不再增加,确定为最大 MEP,逐渐减小刺激强度至引出的 MEP 为最大 MEP 波幅的 5%,将该刺

激强度设为 RMT。

高频 rTMS 治疗: 大鼠清醒状态下固定头部, 将圆形线圈中心线对准人字缝, 线圈中心放置在前囟和人字缝中间, 阈值强度, 刺激频率 10 Hz, 连续刺激 5 s, 间隔 30 s, 重复 6 次。每天 2 次, 连续治疗 14 d。

五、大鼠海马穿通纤维到颗粒细胞层 (perforant path-dentate gyrus, PP-DG) 的 LTP 诱导

术后第 3 天和术后第 17 天每组分别抽取 5 只大鼠, 用 20% 乌拉坦 (0.6 ml/100 g) 麻醉后固定于脑立体定位仪上, 正中切开头部皮肤, 分离皮下组织, 暴露颅骨表面; 使用双氧水去除颅骨表面软组织, 充分暴露前囟及人字缝, 使其在同一高度; 以前囟为基点, 确定刺激电极 (前囟后 7 mm, 人字缝外 4.2 mm)、记录电极 (前囟后 4 mm, 人字缝外 2.2 mm) 位置; 用开颅钻 (钻头直径 1.0 mm) 钻开颅骨至软膜, 进针深度为软膜下记录电极 3.0 mm、刺激电极 3.5 mm; 用 0.1 ms 方波电流 (0.3 mA) 刺激, 间隔 30 s, 调整刺激电极及记录电极位置至群峰电位 (population spike, PS) 波幅最大; 连续记录 20 min 稳定波形后, 调整刺激强度, 记录输入-输出曲线 (I-O 曲线), 以产生 50% 最大 PS 的刺激强度作为基强度; 连续记录 20 min 后, 使用 θ 节律强直电刺激 (theta burst) 诱导 PP-DG 的 LTP。theta burst 参数: 6 个间隔为 10 s 的刺激序列, 每个序列包含 6 个 θ 节律电刺激, 每个 θ 节律包含 3 个频率为 400 Hz、波宽为 0.1 ms 的方波的强直电刺激, 以 theta burst 电刺激 60 min 后 PS 波幅与基强度 PS 波幅的比值作为 LTP。

六、Morris 水迷宫实验和空间探索实验

采用 Morris 水迷宫定位航行和空间探索实验^[12]测试大鼠空间学习、记忆能力。圆形水池直径 150 cm, 高 60 cm, 池壁、池底黑色, 在池壁上四等分水池, 依次为 I、II、III、IV 象限; 各象限池壁贴有不同图形标识, 在 II 象限放置一个直径为 12 cm, 高度为 25 cm 的黑色圆形站台; 加水至水深超过站台 1 cm, 水温保持 22 ~ 26 °C, 室内光线恒定; 迷宫上方有摄像机同步记录大鼠运动轨迹; 使用自带视频分析系统进行运动轨迹分析。术后第 3 天及第 17 天起, 每组随机抽取 8 只大鼠完成实验。

定位航行实验^[13]: 将大鼠依次从各象限标识处入水训练, 各象限训练时间最长为 120 s。如果大鼠在规定时间内找到平台, 记录从入水到上平台时间; 如果 120 s 内没有找到平台, 则记为 120 s, 由操作者帮助其上平台; 大鼠均在平台上呆 30 s, 休息 10 s 后进行下一象限试验。每天 1 次, 连续训练 4 d, 记录由各象限入水至上平台时间, 第 5 天后转入空间探索实验。

空间探索实验^[13]: 撤去平台, 将大鼠由第 IV 象限

入水, 记录 120 s 内大鼠运动轨迹, 分析其在第 II 象限的时间比率和穿越平台所在位置的时间。

七、统计学分析

实验数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 用 SPSS 13.0 版统计学软件包进行正态分布检验、方差齐性检验, 采用单因素方差分析进行组间比较, q 检验进行组间两两比较, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

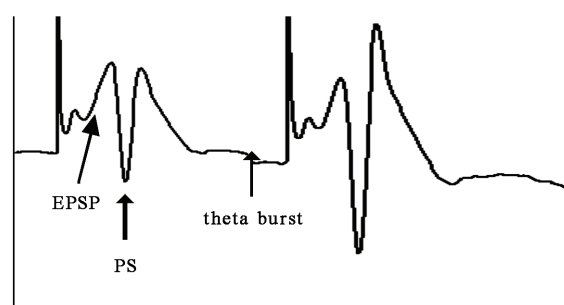
结 果

一、RMT 检测

参考文献^[14], 测得磁刺激运动诱发电位最大 MEP 波幅 5% 的磁刺激强度为 RMT, 4VO 模型大鼠麻醉状态下 RMT 为 44% 最大输出强度。

二、在体海马 PP-DG 通路诱发电位及 LTP 诱导实验

利用方波刺激海马穿通纤维, 低强度刺激时出现正向单突触后动作电位 (excitatory postsynaptic potential, EPSP), 反映兴奋性突触传递增强; 随着刺激强度的增大可见其上叠加一负向群峰电位 (population spike, PS), 主要为海马齿回颗粒细胞所产生的动作电位的总和。详见图 1。



注: 斜箭头示 EPSP, 粗直箭头示 PS; 细直箭头示使用 theta burst 电刺激后, 诱发电位 EPSP 斜率和 PS 波幅增高

图 1 大鼠电刺激穿通纤维后在海马颗粒细胞记录的诱发电位图

三、rTMS 对 4VO 大鼠海马 LTP 诱导幅度的变化率比较

术后各组大鼠自发性活动减少, 食欲降低, 大多于 1 周内好转。大鼠在体海马 PP-DG 通路 LTP 诱导实验显示, 术后第 3 天, 模型组和 rTMS 组大鼠的 LTP 诱导幅度明显低于正常组 ($P < 0.01$), 但模型组与 rTMS 组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 术后第 17 天模型组大鼠 LTP 较术后第 3 天增高 ($P < 0.01$), 但仍低于同时间点正常组, 详见表 1。

从表 1 可见, 高频 rTMS 干预后, rTMS 组及模型组 LTP 诱导幅度虽仍较正常组低, 但均较术后第 3 天增高 ($P < 0.01$), 且 rTMS 组较模型组 LTP 增高的差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

表 1 各组大鼠 LTP 诱导幅度的变化率比较(%, $\bar{x} \pm s$)

组别	只数	术后 3 d 亚组	术后 17 d 亚组
正常组	5	198.5 ± 24.8	192.4 ± 25.9
模型组	5	115.2 ± 19.3 ^a	129.7 ± 22.6 ^{ab}
rTMS组	5	116.4 ± 20.1 ^a	146.9 ± 26.5 ^{ab}

注:与正常组同时时间点比较,^a $P < 0.01$;与组内术后 3 d 亚组比较,^b $P < 0.01$

四、rTMS对 4VO 大鼠空间学习及记忆能力的影响

每个亚组在每个时间点有 8 只大鼠做水迷宫实验,模型成功后 3 d 进行水迷宫实验。术后第 3 天大多数模型大鼠不能完成水迷宫实验,表现为水中运动减少,静止不动,各亚组动物死亡率增高明显,其中模型组死亡 6 只,rTMS组死亡 7 只,故水迷宫实验主要以术后第 17 天以后的测试为准。

术后 17 d 开始 Morris 水迷宫实验,第 1~4 天为定位航行逃避潜伏期变化,干预第 2~4 天模型组大鼠找到平台所用时间(即逃避潜伏期)与正常组的比较,定位航行逃避潜伏期时间延长,组间差异有统计学意义($P < 0.01$),而 rTMS 组较模型组逃避潜伏期缩短($P < 0.01$),即正常组 < rTMS 组 < 模型组;Morris 水迷宫实验第 5 天为空间探索实验,撤去第 II 象限平台后,各组从对侧象限入水,大鼠穿越原平台所在位置时间的组间比较,差异有统计学意义模型组($P < 0.05$),而大鼠穿越平台时间低于正常组($P < 0.01$),rTMS 组较模型组大鼠穿越原平台所在象限时间增多($P < 0.01$),即正常组 > rTMS 组 > 模型组。详见表 2。

讨 论

各类脑血管疾病均可造成不同程度和形式的认知功能障碍,包括记忆能力下降、定向力障碍、空间结构障碍等^[15-17]。灵长类动物和啮齿类动物与学习和记忆密切相关的脑区是皮层海马环路,该环路起于内嗅区皮层,发出穿通纤维投射到海马齿状回颗粒细胞层,颗粒细胞发出苔藓纤维侧支投射至海马 CA3 区,CA3 锥体细胞通过谢弗侧支(Schaffer collateral)与 CA1 锥体细胞形成突触,记忆的形成依赖于该三突触环路内一系列分子级联,通过改变突触间结构和功能来实现,高频刺激传入纤维,记录相应突触后诱发电位的波幅在刺激后的幅值,以此反映突触功能可塑性的分子指

标——LTP。LTP 可长期保持,被认为和学习、记忆的形成和巩固密切相关^[18-20]。各种疾病及理化因素等造成模型动物学习记忆能力的降低均可导致海马 LTP 诱导幅度的降低,而能改善模型动物学习记忆能力的药物和技术可提高 LTP 的诱导幅度^[21-22]。

Morris 水迷宫试验被广泛用于学习记忆功能的研究,是一种检测啮齿类动物学习记忆能力的标准实验^[13]。认知功能减退患者存在海马结构的病变,文献及动物实验证实,水迷宫实验能敏感地发现各种损伤导致的啮齿类动物学习记忆能力的降低^[23]。

4VO 模型是目前国际公认的全脑缺血再灌注模型,该方法选择性造成海马损伤,但不影响大鼠的运动功能^[24]。由于海马在近期记忆的形成中起主要作用,模型动物表现出对近期事件的顺行性及逆行性遗忘,同时也很难形成新的空间记忆。研究显示 4VO 模型大鼠海马突触传递在 3 d 及 1 周后检测均较正常组降低,主要表现为 EPSP 斜率及 PS 波幅降低^[25]。全脑缺血模型主要选择性损伤海马 CA1 锥体细胞层,而内嗅区皮层及海马齿状回颗粒细胞层相对耐受 10 min 的缺血,不会产生明显的组织学损失,主要表现为突触传递功能和突触可塑性的降低(LTP 诱导能力的降低)^[26]。本研究也发现,在术后第 3 天及第 17 天检测海马 PP-DG 通路兴奋性突触传递及 LTP 诱导幅度均较正常组降低,且这种降低具有一定的自发性恢复能力,文献提示这种改变可能和突触后谷氨酸受体的敏感度降低相关^[27]。

经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)最早用于替代易产生疼痛和不适的电刺激技术,判断中枢运动传导通路的完整性。根据 Faraday 电磁感应原理,交变电场产生磁场,该磁场可无痛穿透头皮和颅骨,在与磁场相切的神经组织中产生感应电流。虽然磁刺激线圈下的兴奋性和抑制性神经环路会无选择性地均被刺激,但不同的刺激参数模式对皮层或皮层下神经活动将产生不同的影响,即不同频率的 rTMS 能够产生不同的生物学效应。传统上将 rTMS 分为低频(≤ 1 Hz)和低频(> 1 Hz)两种。一般认为,高频刺激可增强皮层 MEP 波幅,而低频刺激降低皮层 MEP 波幅。长期 rTMS 治疗不仅调节皮层兴奋性,同时对神经递质及神经环路中间神经元功能状态产生不同影响。

表 2 各组大鼠 Morris 水迷宫实验和空间探索实验比较(s, $\bar{x} \pm s$)

组别	只数	定位航行逃避潜伏期				穿越原平台位置时间
		第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天
正常组	8	76.35 ± 9.86	32.98 ± 8.23	27.41 ± 4.67	23.35 ± 5.16	46.01 ± 6.29
模型组	8	82.11 ± 10.39	55.74 ± 12.93 ^a	47.80 ± 10.92 ^a	39.61 ± 8.37 ^a	26.79 ± 11.26 ^a
rTMS组	8	79.88 ± 12.57	46.81 ± 11.94 ^{ab}	37.38 ± 11.23 ^{ab}	29.88 ± 9.16 ^{ab}	34.71 ± 9.03 ^{ab}

注:与正常组同时时间点比较,^a $P < 0.01$;与模型组同时时间点比较,^b $P < 0.01$

本研究显示,高频rTMS能够增强在体海马 LTP 诱导幅度;Ogiue-Ikeda 等^[11]报道,高频rTMS作用于在体鼠脑,可增强离体海马脑片兴奋性突触传递及 LTP 的诱导幅度,同时模型鼠的记忆能力得到增强,推测rTMS的这种作用主要是通过对中间神经元功能状态产生不同程度的影响来实现^[28-29]。

本研究采用 Morris 水迷宫实验检测rTMS治疗对 4VO 模型大鼠学习记忆能力的影响;定位航行实验中,模型组大鼠找到平台的平均时间明显长于正常组,说明 4VO 模型大鼠存在明显的空间记忆障碍;空间探索实验中,模型组大鼠在 II 象限所占的时间明显短于正常组,说明模型大鼠学习记忆能力减弱。模型组所走路线呈随机式,而正常组呈现为趋向式,说明模型组大鼠存在明显的空间学习和记忆障碍。海马内嗅皮层穿通纤维到齿状回颗粒细胞兴奋性突触传递的 LTP 结果显示,模型组大鼠 LTP 的诱导幅度明显降低,与文献报道一致^[30]。连续使用高频rTMS刺激 14 d 后,rTMS组动物 LTP 的诱导幅度和 Morris 水迷宫行为学检测指标均升高,进一步证明,海马 LTP 的诱导幅度与空间学习记忆能力呈正相关。高频rTMS能通过增强海马 LTP 的诱导幅度增强全脑缺血再灌注损伤后空间学习记忆能力的恢复。

Levkovitz 等^[29]使用 1、10 和 25 Hz 的rTMS作用于鼠脑,发现单次刺激后rTMS频率依赖性增强 PS 波幅,且这种作用不是通过改变突触后谷氨酸受体敏感性,而是通过调节齿状回 γ -氨基丁酸(γ -Aminobutyric Acid, GABA)能中间神经元功能状态来实现的;在其后续实验中,观察rTMS连续刺激 7 d(25 Hz)对海马穿通纤维到颗粒细胞诱发电位 LTP 的影响,结果显示,rTMS 增强了 LTP 的诱导。Zaghloul 等^[28]使用异常物体识别实验和海马脑片 LTP 测试 1、8 和 15 Hz 的rTMS对小鼠学习记忆能力的影响,发现 1 Hz 和 8 Hz 刺激后可抑制小鼠的记忆和识别能力,15 Hz 具有增强作用,这种增强作用随时间而减弱;同步记录海马 LTP 的结果显示,1 Hz 和 8 Hz rTMS抑制 LTP 诱导,15 Hz 可以增强 LTP 诱导,并认为rTMS的这种作用是通过改变神经兴奋性,降低 LTP 诱导阈值而增强 LTP。Mari 等^[31]分别使用 0.75 T(低于运动阈值)、1.0 T(高于运动阈值)rTMS,使用 25 Hz 连续 1 s,间隔 1 s 刺激 10 s,间隔 10 ~ 15 min,连续 4 次,连续刺激 7 d,结果显示,1.0 T 刺激对海马 CA1 区 LTP 不产生影响,0.75 T 刺激明显增强 LTP 诱导,但rTMS的强度不足以直接刺激深层海马,这种增强海马 LTP 的作用是通过促进基因及脑源性神经生长因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)和胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)表达,进而改变谷氨酸受体功能及结构状态起作用,因而

认为刺激频率、刺激强度对 LTP 的诱导同样重要。

总之,本研究证实,高频rTMS主要是通过调节海马齿状回中间神经元的功能状态来增强颗粒细胞兴奋性,促进 LTP,增强大鼠学习记忆能力;rTMS治疗后,可以使机体产生一系列神经递质调节基因及蛋白表达(如 BDNF 等)发生变化^[32-33],可促进损伤后功能恢复的过程和程度。

参 考 文 献

- [1] Johnston DG, Denizet M, Mostany R, et al. Chronic in vivo imaging shows no evidence of dendritic plasticity or functional remapping in the contralesional cortex after stroke. *Cereb Cortex*, 2012, 22: 92.
- [2] Dahlqvist P, Ronnback A, Bergstrom SA, et al. Environmental enrichment reverses learning impairment in the Morris water maze after focal cerebral ischemia in rats. *Eur J Neurosci*, 2004, 19: 2288-2298.
- [3] Yan T, Hui-Chan CW, Li LS. Functional electrical stimulation improves motor recovery of the lower extremity and walking ability of subjects with first acute stroke: a randomized placebo-controlled trial. *Stroke*, 2005, 36: 80-85.
- [4] Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, et al. Modulating cortical excitability in acute stroke: a repetitive TMS study. *Clin Neurophysiol*, 2008, 119: 715-723.
- [5] Levkovitz Y, Segal M. Aging affects transcranial magnetic modulation of hippocampal evoked potentials. *Neurobiol Aging*, 2001, 22: 255-263.
- [6] Castel-Lacanal E, Gerdelat-Mas A, Marque P, et al. Induction of cortical plastic changes in wrist muscles by paired associative stimulation in healthy subjects and post-stroke patients. *Exp Brain Res*, 2007, 180: 113-122.
- [7] Delvendahl I, Jung NH, Mainberger F, et al. Occlusion of bidirectional plasticity by preceding low-frequency stimulation in the human motor cortex. *Clin Neurophysiol*, 2010, 121: 594-602.
- [8] Seniow J, Bilik M, Lesniak M, et al. Transcranial magnetic stimulation combined with physiotherapy in rehabilitation of poststroke hemiparesis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurorehabil Neural Repair*, 2012, 26: 1072-1079.
- [9] Kirton A, Chen R, Friefeld S, et al. Contralesional repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic hemiparesis in subcortical paediatric stroke: a randomised trial. *Lancet Neurol*, 2008, 7: 507-513.
- [10] Ziemann U. Improving disability in stroke with rTMS. *Lancet Neurol*, 2005, 4: 454-455.
- [11] Ogiue-Ikeda M, Kawato S, Ueno S. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on long-term potentiation in rat hippocampus depends on stimulus intensity. *Brain Res*, 2003, 993: 222-226.
- [12] Barros CA, Ekuni R, Moro MA, et al. The cognitive and histopathological effects of chronic 4-vessel occlusion in rats depend on the set of vessels occluded and the age of the animals. *Behav Brain Res*, 2009, 197: 378-387.
- [13] Champagne D, Dupuy JB, Rochford J, et al. Apolipoprotein E knockout mice display procedural deficits in the Morris water maze: analysis of learning strategies in three versions of the task. *Neuroscience*, 2002, 114: 641-654.
- [14] Kim YH, Min SJ, Ko MH, et al. Facilitating visuospatial attention for the contralateral hemifield by repetitive TMS on the posterior parietal

- cortex. *Neurosci Lett*, 2005, 382: 280-285.
- [15] Volpe BT, Pulsinelli WA, Tribuna J, et al. Behavioral performance of rats following transient forebrain ischemia. *Stroke*, 1984, 15: 558-562.
- [16] Rahn KA, Slusher BS, Kaplin AI. Glutamate in CNS neurodegeneration and cognition and its regulation by GCPII inhibition. *Curr Med Chem*, 2012, 19: 1335-1345.
- [17] Schmage N, Bergener M. Global rating, symptoms, behavior, and cognitive performance as indicators of efficacy in clinical studies with nimodipine in elderly patients with cognitive impairment syndromes. *Int Psychogeriatr*, 1992, 4: S89-S99.
- [18] Mulder AB, Arts MP, Lopes DSF. Short- and long-term plasticity of the hippocampus to nucleus accumbens and prefrontal cortex pathways in the rat, in vivo. *Eur J Neurosci*, 1997, 9: 1603-1611.
- [19] Gilbert ME, Mack CM, Lasley SM. Chronic developmental lead exposure increases the threshold for long-term potentiation in rat dentate gyrus in vivo. *Brain Res*, 1996, 736: 118-124.
- [20] Curtis J, Errington M, Bliss T, et al. Age-dependent loss of PTP and LTP in the hippocampus of PrP-null mice. *Neurobiol Dis*, 2003, 13: 55-62.
- [21] Kealy J, Commins S. Frequency-dependent changes in synaptic plasticity and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression in the CA1 to perirhinal cortex projection. *Brain Res*, 2010, 1326: 51-61.
- [22] Wang M, Chen WH, Zhu DM, et al. Effects of carbachol on lead-induced impairment of the long-term potentiation/depotentiation in rat dentate gyrus in vivo. *Food Chem Toxicol*, 2007, 45: 412-418.
- [23] Oh DH, Kim BW, Choi M, et al. Changes in vascular endothelial growth factor (VEGF) induced by the Morris water maze task. *Mol Cells*, 2012, 33: 295-300.
- [24] Romanini CV, Schiavon AP, Ferreira ED, et al. Sildenafil prevents mortality and reduces hippocampal damage after permanent, stepwise, 4-vessel occlusion in rats. *Brain Res Bull*, 2010, 81: 631-640.
- [25] Aoyagi A, Saito H, Abe K, et al. Early impairment and late recovery of synaptic transmission in the rat dentate gyrus following transient forebrain ischemia in vivo. *Brain Res*, 1998, 799: 130-137.
- [26] Blomqvist P, Mabe H, Ingvar M, et al. Models for studying long-term recovery following forebrain ischemia in the rat. 1. Circulatory and functional effects of 4-vessel occlusion. *Acta Neurol Scand*, 1984, 69: 376-384.
- [27] Nomura I, Kato N, Kita T, et al. Mechanism of impairment of long-term potentiation by amyloid beta is independent of NMDA receptors or voltage-dependent calcium channels in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Neurosci Lett*, 2005, 391: 1-6.
- [28] Ahmed Z, Wieraszko A. Modulation of learning and hippocampal, neuronal plasticity by repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Bioelectromagnetics*, 2006, 27: 288-294.
- [29] Levkovitz Y, Marx J, Grisaru N, et al. Long-term effects of transcranial magnetic stimulation on hippocampal reactivity to afferent stimulation. *J Neurosci*, 1999, 19: 3198-3203.
- [30] Yoshioka M, Suda N, Mori K, et al. Effects of ibudilast on hippocampal long-term potentiation and passive avoidance responses in rats with transient cerebral ischemia. *Pharmacol Res*, 2002, 45: 305-311.
- [31] Ogiue-Ikeda M, Kawato S, Ueno S. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on long-term potentiation in rat hippocampus depends on stimulus intensity. *Brain Res*, 2003, 993: 222-226.
- [32] 彭力, 黄晓琳, 韩肖华. 电针结合经颅磁刺激对脑缺血大鼠不同脑区 NGF, BDNF 及 mRNA 的表达. *中国康复*, 2009, 24: 363-366.
- [33] 王菲, 耿鑫, 陶华英, 等. 重复经颅磁刺激对血管性痴呆大鼠海马 CA1 区 BDNF、NMDAR1、SYN 表达及超微结构的影响. *中国神经精神疾病杂志*, 2010, 7: 397-400.
- (修回日期: 2012-10-16)
(本文编辑: 汪 玲)

· 征稿 · 征订 ·

《中华物理医学与康复杂志》2013 年征订启事

《中华物理医学与康复杂志》是中华医学会主办的物理医学与康复(康复医学)专业的高水平学术期刊。本刊严格贯彻党和国家的卫生工作方针政策,本着理论与实践相结合、提高与普及相结合的原则,积极倡导百花齐放、百家争鸣;全面介绍物理治疗、物理医学与康复领域内领先的科研成果和新理论、新技术、新方法、新经验以及对物理因子治疗、康复临床、疗养等有指导作用,且与康复医学密切相关的基础理论研究,及时反映我国康复治疗、物理医学与康复、康复医学的重大进展;同时密切关注国际康复医学发展的新动向,促进国内外物理治疗、物理医学与康复的学术交流。

《中华物理医学与康复杂志》为月刊,大 16 开,内芯 80 页码,中国标准刊号:ISSN 0254-1424 CN 42-1666/R,邮发代号:38-391,每月 25 日出版;每册定价 15 元,全年 180 元整。热忱欢迎国内外物理治疗、物理医学与康复、康复医学领域以及神经内科、神经外科、骨科等相关科室的各级医务工作者踊跃订阅、投稿。订购办法:①邮局订阅:按照邮发代号 38-391,到全国各地邮局办理订阅手续。②直接订阅:通过邮局汇款至《中华物理医学与康复杂志》编辑部订购,各类订户汇款时务请注明所需的杂志名称及年、卷、期、册数等。编辑部地址:430030 武汉市解放大道 1095 号同济医院内《中华物理医学与康复杂志》编辑部;电话:(027)83662874;传真:(027)83663264;E-mail:cjpmr@tjh.tjmu.edu.cn;杂志投稿网址:www.cjpmr.cn。