

· 基础研究 ·

经颅超声刺激对帕金森小鼠运动功能及抗氧化能力的影响

王勇 任佰绪 吴书峰 钟琴 李小俚 路承彪

【摘要】目的 探讨经颅超声刺激(TUS)对帕金森病(PD)小鼠运动功能及抗氧化能力的影响。**方法** 选择近交系 C57BL 雄性小鼠 32 只,按照随机数字表法将其分为正常对照组、模型组、假超声刺激组、超声刺激组,每组 8 只。模型组、假超声刺激组、超声刺激组采用 1-甲基-4 苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)腹腔注射(20 mg/kg)制备 PD 模型,正常对照组给予生理盐水。造模成功后,采用 0.5 MHz、1 W/cm² 低强度聚焦超声波(LIFU)穿过超声刺激组小鼠颅骨刺激中脑黑质区,将超声探头置于假超声刺激组小鼠头皮上、关闭超声波。造模前、造模 2 周后、造模 5 周后对各组小鼠进行爬杆测试。造模 5 周后处死大鼠,测定全脑丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物(GSH-Px)含量。**结果** 造模前,各组小鼠运动功能评分之间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与组内造模前比较,模型组[(4.30 ± 1.19)分]、假超声刺激组[(4.40 ± 0.23)分]、超声刺激组[(4.80 ± 0.23)分]造模 2 周后运动功能评分显著降低($P < 0.05$),模型组[(5.12 ± 0.83)分]、假超声刺激组[(5.51 ± 1.21)分]造模 5 周后运动功能评分亦较低($P < 0.05$)。与组内造模 2 周后比较,超声刺激组造模 5 周后运动功能评分[(6.69 ± 1.11)分]显著升高($P < 0.05$)。与正常对照组比较,其余 3 组造模 2 周后运动功能评分较低($P < 0.05$),模型组、假超声刺激组造模 5 周后运动功能评分较低($P < 0.05$)。与模型组比较,超声刺激组造模 5 周后运动功能评分较高($P < 0.05$)。与假超声刺激组比较,超声刺激组造模 5 周后运动功能评分较高($P < 0.05$)。造模 5 周后,模型组[(10.2 ± 1.1) nmol/ml]、假超声刺激组[(9.4 ± 1.3) nmol/ml] MDA 含量较正常对照组[(4.5 ± 0.8) nmol/ml]显著升高($P < 0.05$),超声刺激组 MDA 含量[(6.8 ± 0.9) nmol/ml]较模型组、假超声刺激组降低($P < 0.05$)。造模 5 周后,模型组[(100.0 ± 35.4) U/mgprot]、假超声刺激组[(444.0 ± 24.9) U/mgprot] GSH-Px 酶活力水平较正常对照组[(1262.5 ± 53.0) U/mgprot]显著降低($P < 0.05$),超声刺激组[(1047.3 ± 77.8) U/mgprot] GSH-Px 酶活力水平较模型组、假超声刺激组升高($P < 0.05$)。**结论** TUS 可改善 PD 小鼠的运动功能,其机制可能与 TUS 增强其抗氧化能力有关。

【关键词】 经颅超声刺激; 帕金森病; 丙二醛; 谷胱甘肽过氧化物

The Effects of transcranial ultrasound stimulation on motor functioning and anti-oxidative capacity in mice with Parkinson's disease Wang Yong*, Ren Baixu, Wu Shufeng, Zhong Qing, Li Xiaoli, Lu Chengbiao. * Hebei Provincial Key Laboratory of Industrial Computer Control Engineering, Yanshan University, Qinhuangdao 066004, China

Corresponding author: Lu Chengbiao, Email: johnlu9000@hotmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of transcranial ultrasound stimulation (TUS) on the motor functioning and anti-oxidative capacity of mice with Parkinson's disease (PD). **Methods** Thirty-two inbred C57BL male mice were randomized into a normal control group, a model group, a sham TUS group and a TUS group ($n = 8$ for each group) according to a random number table. A PD model was induced in the mice of the model, sham TUS and TUS groups by injecting 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) at 20 mg/kg intraperitoneally, while those in the normal control group were given saline. Low intensity (1 W) focused ultrasound (LIFU) at a frequency of 0.5 MHz was then applied to stimulate the nigra region, except for the mice in the sham TUS group, which were treated with the same procedure but with no ultrasound output. A pole climbing test was carried out before, 2 weeks and 5 weeks after the injection of the MPTP. After 5 weeks the animals were sacrificed and the whole brain ma-

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2015.07.003

基金项目:国家自然科学基金(31070938; 81271422);河北省应用基础研究计划重点基础研究(12966119D)

作者单位:066004 秦皇岛,河北省燕山大学工业计算机控制重点实验室(王勇、吴书峰、路承彪);长江大学医学院(钟琴、任佰绪、路承彪);北京师范大学认知神经科学与学习国家重点实验室(李小俚)

通信作者:路承彪, Email: johnlu9000@hotmail.com

malondialdehyde (MDA) and glutathione peroxidase (GSH-Px) content were measured. **Results** No significant differences in pole climbing scores were observed among the four groups before the MPTP injections. However, the average value decreased significantly to (4.30 ± 1.19) , (4.40 ± 0.23) and (4.80 ± 0.23) for the model, sham TUS and TUS groups respectively 2 weeks after the injection. It then rose to (5.12 ± 0.83) and (5.51 ± 1.21) for the first two groups 3 weeks later, but was still lower than before the injection. After 5 weeks the TUS group's average score was significantly higher than 3 weeks earlier and than that of the model group and the sham TUS group. Compared with the control group, the other groups' average scores were all lower 2 weeks after MPTP injection, and those of the model and the sham TUS groups remained so 5 weeks after the injection. Five weeks after the injection, the average MDA content of the model group (10.2 ± 1.1 nmol/ml) and the sham TUS group (9.4 ± 1.3 nmol/ml) were significantly higher than the normal control group (4.5 ± 0.8 nmol/ml), as well as the TUS group (6.8 ± 0.9 nmol/ml). However, GSH-Px enzyme activity in the model group (100 ± 35.4 U/mgprot) and the sham TUS group (444 ± 24.9 U/mgprot) was significantly lower than that in the normal control group (1262.5 ± 53 U/mgprot), together with the TUS group (1047.3 ± 77.8 U/mgprot). **Conclusion** TUS can improve motor function in PD, at least in mice. This may be due to its anti-oxidative capacity.

【Key words】 Ultrasound; Parkinson's disease; Motor function; Antioxidants; Brain

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种神经系统退行性疾病,临床表现为肌肉僵直、静止性震颤、运动迟缓等。PD的致病原因通常与中脑黑质纹状体路径中多巴胺(dopamine, DA)能神经元氧化应激反应、自由基过度产生有关^[1,2]。经颅超声刺激(transcranial ultrasound stimulation, TUS)是一种利用低强度聚焦超声波(low intensity focused ultrasound, LIFU)穿过颅骨作用于神经组织、对神经元产生生物机械效应,从而引起一系列生理生化反应的无损伤脑调控技术^[3,4]。有研究表明,TUS可以减少神经递质 GABA^[5],增加神经递质 DA 与五羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)的细胞外含量。此外,还有研究发现,TUS可促进大脑皮质神经突生长(neurite extension),通过抑制 GSK-3 β 活性^[6],诱发海马神经元活动和同步振荡^[7]。有关 TUS 对中脑黑质纹状体路径中 DA 能神经元抗氧化能力影响的研究尚较为鲜见。本研究选取近交系 C57BL/6J 小鼠 32 只,制备 PD 模型后,采用 TUS 刺激中脑黑质区,旨在探讨其对小鼠体内自由基及内源性抗氧化剂的影响。

材料与方法

一、实验动物及设备

选取近交系 C57BL/6J 雄性小鼠 32 只,体重 16~20 g,6~7 周龄,由北京军事医学科学实验动物中心提供。小鼠安静环境饲养,自由摄食饮水,给予人工昼夜节律光照(光照与黑暗时间均为 12 h)。主要试剂包括:1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)产自 Sigma-Aldrich 上海分公司,丙二醛(malondialdehyde, MDA)测试盒、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)测试盒、考马斯亮蓝试剂盒

均购自南京建成生物工程研究所。主要仪器包括:UT350 型超声脉冲器、51900 型单臂数显三维脑立体定位仪、ELX800 型酶标仪均购自美国,Neofuge 13R 型离心机购自中国。

二、分组及模型制备

采用随机数字表法将 32 只近交系 C57BL/6J 小鼠分为正常对照组、模型组、假超声刺激组、超声刺激组,每组 8 只。正常对照组给予生理盐水,常规饲养 5 周;模型组、假超声刺激组、超声刺激组小鼠均采用 MPTP 腹腔注射(20 mg/kg)制备 PD 模型,每日 1 次,共 7 次。停药 1 周后,采用爬杆测试验证 PD 模型是否制备成功,爬杆测试操作分减少至参照标准的 70%~90%提示造模成功^[8]。一般情况下,LIFU 产生生物机械效应但不引起热效应的超声强度应控制在 0.5 W/cm^2 左右^[9],过高剂量的超声刺激会造成组织损伤^[10]。将超声刺激组小鼠固定于三维立体定位仪上,在其头皮上放置中心频率 0.5 MHz、功率 1 W、聚长度 30~50 mm 的可聚焦超声探头,发射频率为 1 kHz 的超声波脉冲,刺激小鼠中脑黑质区约 10 min,每日 1 次,连续 3 周。将假超声刺激组小鼠固定于三维立体定位仪上,在其头皮上放置超声探头、关闭超声波,每日 1 次,连续 3 周。

三、运动功能评定

造模前、造模 2 周后(注射 MPTP 后 1 周)、造模 5 周后(超声治疗 3 周后),采用爬杆测试对小鼠进行运动协调性评分,将直径 2.5 cm 的泡沫塑料小球固定于 1 根长 60 cm、直径 1 cm 的木杆顶端,木杆上缠两层纱布防滑。将小鼠放置于球顶,分别记录小鼠爬完杆长上 1/2、下 1/2 及全长所需的时间。3 s 内完成上述任一动作计 3 分,6 s 内完成任一动作计 2 分,超过 6 s 完成任一动作计 1 分。

四、抗氧化能力相关指标评定

造模 5 周后处死小鼠,沿颅骨中间线将其大脑完整、快速取出,清洗、称重,混合生理盐水,制成 10% 匀浆,3000 r/min 离心 15 min 后,取上清液 -20 ℃ 保存。

1. MDA 含量测定:取 0.1 ml 上清液,按 MDA 试剂盒说明加样后,95 ℃ 水浴 40 min,冷却后以 3500 r/min 离心 10 min,取上清液于波长 532 nm 处测吸光度(optical density, OD)值。MDA 含量 = (测定 OD 值 - 对照 OD 值) ÷ (标准 OD 值 - 空白 OD 值) × 标准品浓度 ÷ 待测样本蛋白浓度,其中标准品浓度为 10 nmol/ml,待测样本蛋白浓度通过考马斯亮蓝试剂盒测定。

2. GSH-Px 酶活力测定:取 0.1 ml 脑组织上清液,稀释至 1% 浓度,分别进行酶促反应与显色反应,混匀后在室温下静置 15 min,于波长 412 nm 处测定 OD 值。GSH-Px 酶活力 = (非酶管 OD 值 - 酶管 OD 值) ÷ (标准 OD 值 - 空白 OD 值) × 标准品浓度 × 稀释倍数 ÷ 反应时间 ÷ 取样量 ÷ 待测样本蛋白浓度,其中标准品浓度为 20 μmol/l、稀释倍数 5、反应时间 5 min、取样量 0.2 ml。

五、统计学分析

采用 SigmaStat v3.5 统计学软件进行数据处理,所得结果采用($\bar{x} \pm s$)形式表示,组间比较采用方差分析(analysis of variance, ANOVA), $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

一、各组小鼠不同时间点的运动功能评分情况

小鼠每次腹腔注射 MPTP 后,均出现全身震颤、竖尾、竖毛等症状,30 min 后恢复。造模前,正常对照组、模型组、假超声刺激组、超声刺激组小鼠运动功能评分之间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与组内造模前比较,模型组、假超声刺激组、超声刺激组造模 2 周后运动功能评分显著降低($P < 0.05$),模型组、假超声刺激组造模 5 周后运动功能评分亦较低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与组内造模 2 周后比较,超声刺激组运动功能评分显著升高($P < 0.05$)。与正常对照组比较,模型组、假超声刺激组、超声刺激组造模 2 周后运动功能评分较低($P < 0.05$),模型组、假超声刺激组造模 5 周后运动功能评分较低($P < 0.05$)。与模型组比较,超声刺激组造模 5 周后运动功能评分较高($P < 0.05$)。造模 5 周后,超声刺激组运动功能评分显著高于假超声刺激组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 1。

二、各组小鼠脑组织中 MDA 含量及 GSH-Px 酶活力水平

造模 5 周后,模型组、假超声刺激组 MDA 含量较正常对照组显著升高($P < 0.05$);超声刺激组 MDA 含量较模型组、假超声刺激组低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。造模 5 周后,模型组、假超声刺激组 GSH-Px 酶活力水平较正常对照组显著降低($P < 0.05$);超声刺激组 GSH-Px 酶活力水平较模型组、假超声刺激组高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 2。

表 1 各组小鼠不同时间点的运动功能评分(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	造模前	造模 2 周后	造模 5 周后
正常对照组	8	6.50 ± 1.06	6.80 ± 1.24	6.30 ± 0.56
模型组	8	6.35 ± 1.21	4.30 ± 1.19 ^{a,c}	5.12 ± 0.83 ^{ac}
假超声刺激组	8	6.87 ± 1.13	4.40 ± 0.23 ^{ac}	5.51 ± 1.21 ^{ac}
超声刺激组	8	6.73 ± 1.01	4.80 ± 0.23 ^{ac}	6.69 ± 1.11 ^{bdc}

注:与组内造模前比较,^a $P < 0.05$;与组内造模 2 周后比较,^b $P < 0.05$;与正常对照组造模后同时间点比较,^c $P < 0.05$;与模型组造模后同时间点比较,^d $P < 0.05$;与假超声刺激组造模后同时间点比较,^e $P < 0.05$

表 2 各组小鼠脑组织中 MDA 含量及 GSH-Px 酶活力水平($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MDA 含量 (nmol/ml)	GSH-Px 酶活力 (U/mgprot)
正常对照组	8	4.5 ± 0.8	1262.5 ± 53.0
模型组	8	10.2 ± 1.1 ^a	100.0 ± 35.4 ^a
假超声刺激组	8	9.4 ± 1.3 ^a	444.0 ± 24.9 ^a
超声刺激组	8	6.8 ± 0.9 ^{bc}	1047.3 ± 77.8 ^{bc}

注:与正常对照组比较,^a $P < 0.05$;与模型组比较,^b $P < 0.05$;与假超声刺激组比较,^c $P < 0.05$

讨 论

本研究发现,小鼠注射 MPTP 后,其爬杆测试评分下降,自由基含量上升,内源性抗氧化剂水平下降。利用 TUS 在小鼠脑黑质区作用 3 周后,其爬杆测试评分升高,自由基含量减少,内源性抗氧化剂水平增加,提示 TUS 可以提高 PD 小鼠的抗氧化能力,改善其运动功能。

PD 作为一种运动性功能障碍疾病,病理变化主要为黑质致密部 DA 能神经元特征性缺失^[11]。氧化应激是细胞产生自由基的能力与清除能力之间不匹配所导致的细胞学后果。自由基的产生及清除能力下降可能会导致脂质过氧化、线粒体功能紊乱及 DNA 受损,引发神经退行性疾病^[12-13]。当氧自由基攻击生物膜中的不饱和脂肪酸时,将会引起脂质过氧化,从而产生 MDA,测定 MDA 含量可以间接反应自由基的生成变化。GSH-Px 是机体内广泛存在的过氧化物分解酶之一,主要作用为催化还原型谷胱甘肽转变为氧化型谷胱甘肽,使有毒的过氧化物被还原为无毒的羟基化合物,从而保护细胞膜的结构及功能不受过氧化物干扰

及损伤,测定 GSH-Px 酶活力水平可以反映机体的抗氧化剂水平。

有研究表明,超声波穿过颅骨刺激脑组织的最佳吸收频率为 0.2~0.7 MHz,功率为 0.5 W^[14-15]。由于超声换能器的电声转化效率较低,传播过程中存在衰减问题,所以本研究所用的超声换能器中心频率为 0.5 MHz,功率为 1 W。TUS 可以调节大脑功能,不引起任何组织损伤^[16]。TUS 作为一种新型非侵入性的脑刺激模式,与其他非侵入性脑刺激技术比较,具有精细的空间分辨率和深度控制优势,如诱发海马的神经元活动及同步振荡^[7]。

TUS 对 MPTP 小鼠模型行为的改善作用,提示 TUS 有神经保护作用及潜在的 PD 治疗可能性。TUS 对 PD 小鼠的保护作用与其减少黑质 DA 神经元的氧化应激损伤程度有关^[13,17]。本研究发现,TUS 减弱了经 MPTP 处理导致的抗氧化酶活性下降,且 MDA 水平也有不同程度的下降。目前尚不清楚 TUS 抗氧化应激的作用机制,推测其与脑源性神经营养因子的作用有关。有研究提示,脑神经营养因子水平降低可能与 PD 的发病机制存在一定关联^[18]。基础研究表明,经颅聚焦超声可增加小鼠脑组织脑源性神经营养因子蛋白的表达水平^[19]。此外,有研究报道,TUS 可通过激活整合素受体信号,增加大鼠脑部星形胶质细胞脑源性神经营养因子及血管内皮生长因子水平,显著降低毒性铝导致的脑损害(髓鞘丢失和细胞凋亡)程度^[20]。由此可看出,TUS 可通过促进脑源性神经营养因子分泌,增强抗氧化应激功能,提高神经元生存率^[21-23]。

有研究发现,TUS 可促进成年海马神经元再生^[19]。采用能增加血脑屏障通透性的经颅聚焦超声治疗后,机体背侧海马齿状回的细胞增殖能力显著增强,新生神经元数目增加,表明 TUS 能促进海马神经组织再生^[24]。TUS 促进成年海马神经元再生与 PD 之间的关系尚有待进一步探讨。有研究报道,糖原合成酶与 PD 的病理机制密切相关^[25-26]。TUS 可能是通过抑制糖原合成酶活性,从而促进大脑皮质神经元生长^[6]。TUS 的促神经元生长作用,可能是其改善 PD 的关键机制之一。临床上,经颅超声已被证明有助于诊断 PD。黑质的高回声是特发性 PD 的征象之一^[27]。此外,TUS 促进溶栓和血管再通已被广泛应用于脑卒中患者的治疗中。与标准的静脉溶栓治疗比较,超声溶栓方法具有较早的血管再通率及较高的临床痊愈率^[28-29]。此外,有研究表明,TUS 可能是干预抑郁障碍的替代疗法之一^[19]。将 TUS 作用于头皮后额叶皮质能显著改善慢性疼痛患者的情绪、减轻其疼痛^[30]。

综上所述,TUS 可改善 PD 小鼠的运动功能,其机制可能与 TUS 增强其抗氧化能力有关。TUS 具有无

创、安全等优势,可作为特异性评估脑功能、调节并治疗脑部疾病的新方法之一^[31]。

参 考 文 献

- [1] Hauser DN, Hastings TG. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease and monogenic parkinsonism[J]. *Neurobiol Dis*, 2013, 51(3):35-42.
- [2] Przedborski S. Pathogenesis of nigral cell death in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2005, 11(6):S3-S7.
- [3] Tyler WJ. The mechanobiology of brain function[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13(12): 867-878.
- [4] Tyler WJ. Noninvasive neuromodulation with ultrasound? A continuum mechanics hypothesis[J]. *Neuroscientist*, 2011, 17(1): 25-36.
- [5] Yang PS, Kim H, Lee W, et al. Transcranial focused ultrasound to the thalamus is associated with reduced extracellular GABA levels in rats[J]. *Neuropsychobiology*, 2011, 65(3): 153-160.
- [6] Ren C, Li JM, Lin X. LIPUS enhance elongation of neurites in rat cortical neurons through inhibition of GSK-3 β [J]. *Biomed Environ Sci*, 2010, 23(3): 244-249.
- [7] Tufail Y, Matyushov A, Baldwin N, et al. Transcranial pulsed ultrasound stimulates intact brain circuits[J]. *Neuron*, 2010, 66(5): 681-694.
- [8] Rozas G, López-Martín E, Guerra MJ, et al. The overall rod performance test in the MPTP-treated-mouse model of Parkinsonism[J]. *J Neurosci Methods*, 1998, 83(2): 165-175.
- [9] 叶红晖, 夏永梅, 孙涛. 低频超声治疗对进展性脑梗死预防作用的研究[J]. *中国社区医师(医学专业)*, 2011, 15(13): 32-32.
- [10] O'Brien WD. Ultrasound-biophysics mechanisms[J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2007, 93(1): 212-255.
- [11] Yabuki Y, Ohizumi Y, Yokosuka A, et al. Nobiletin treatment improves motor and cognitive deficits seen in MPTP-induced Parkinson model mice[J]. *Neuroscience*, 2014, 259(2): 126-141.
- [12] Ischiropoulos H, Beckman JS. Oxidative stress and nitration in neurodegeneration: cause, effect, or association[J]. *J Clin Invest*, 2003, 111(2): 163-169.
- [13] Hald A, Lotharius J. Oxidative stress and inflammation in Parkinson's disease: is there a causal link[J]. *Exp Neurol*, 2005, 193(2): 279-290.
- [14] White PJ, Clement GT, Hynynen K. Local frequency dependence in transcranial ultrasound transmission[J]. *Physics Med Biol*, 2006, 51(9): 2293.
- [15] King RL, Brown JR, Newsome WT, et al. Effective parameters for ultrasound-induced in vivo neurostimulation[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2013, 39(2): 312-331.
- [16] Yoo SS, Bystritsky A, Lee JH, et al. Focused ultrasound modulates region-specific brain activity[J]. *Neuroimage*, 2011, 56(3): 1267-1275.
- [17] Kidd PM. Parkinson's disease as multifactorial oxidative neurodegeneration: implications for integrative management[J]. *Altern Med Rev*, 2000, 5(6): 502-529.
- [18] Scalzo P, Kümmer A, Bretas TL, et al. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with motor impairment in Parkinson's disease[J]. *J Neurol*, 2010, 257(4): 540-545.
- [19] Tsai SJ. Transcranial focused ultrasound as a possible treatment for

- major depression[J]. Med Hypotheses, 2015, 84(4): 381-383.
- [20] Yang FY, Lu WW, Lin WT, et al. Enhancement of neurotrophic factors in astrocyte for neuroprotective effects in brain disorders using low-intensity pulsed ultrasound stimulation[J]. Brain Stimul, 2014, 14(12): 1935.
- [21] Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression[J]. Arch Gen Psychiatry, 1997, 54(7): 597-606.
- [22] Chan SH, Wu CW, Chang AY, et al. Transcriptional upregulation of brain-derived neurotrophic factor in rostral ventrolateral medulla by angiotensin II: significance in superoxide homeostasis and neural regulation of arterial pressure[J]. Circ Res, 2010, 107(9): 1127-1139.
- [23] Howles GP, Qi Y, Johnson GA. Ultrasonic disruption of the blood-brain barrier enables in vivo functional mapping of the mouse barrel field cortex with manganese-enhanced MRI[J]. Neuroimage, 2010, 50(4): 1464-1471.
- [24] Scarcelli T, Jordão JF, O'reilly MA, et al. Stimulation of hippocampal neurogenesis by transcranial focused ultrasound and microbubbles in adult mice[J]. Brain stimul, 2013, 7(2): 304-307.
- [25] Duka T, Duka V, Joyce JN, et al. Alpha-Synuclein contributes to GSK-3 beta-catalyzed Tau phosphorylation in Parkinson's disease models[J]. FASEB J, 2009, 23(9): 2820-2830.
- [26] Nagao M, Hayashi H. Glycogen synthase kinase-3beta is associated with Parkinson's disease[J]. Neurosci Lett, 2009, 449(2): 103-107.
- [27] Berg D, Gaenslen A. Place value of transcranial sonography in early diagnosis of Parkinson's disease[J]. Neurodegener Dis, 2009, 7(5): 291-299.
- [28] Molina CA, Barreto AD, Tsivgoulis G, et al. Transcranial ultrasound in clinical sonothrombolysis (TUCSON) trial[J]. Ann Neurol, 2009, 66(1): 28-38.
- [29] Saguchi T, Onoue H, Urashima M, et al. Effective and safe conditions of low-frequency transcranial ultrasonic thrombolysis for acute ischemic stroke; neurologic and histologic evaluation in a rat middle cerebral artery stroke model[J]. Stroke, 2008, 39(3): 1007-1011.
- [30] Hameroff S, Trakas M, Duffield C, et al. Transcranial ultrasound (TUS) effects on mental states: a pilot study[J]. Brain Stimul, 2013, 6(3): 409-415.
- [31] Lee W, Kim H, Jung Y, et al. Image-guided transcranial focused ultrasound stimulates human primary somatosensory cortex[J]. Sci Rep, 2015, 5(3): 8743.

(修回日期:2015-04-10)

(本文编辑:凌 琛)

《中华物理医学与康复杂志》第七届编辑委员会组成名单

顾问: 许云影(加拿大) 吴宗耀 连倚南(中国台湾) 陈安民 南登崑 谭维溢

名誉总编辑: 郭正成

总编辑: 黄晓琳

副总编辑: 吴毅 李玲 郭铁成 顾新 窦祖林 燕铁斌

编辑委员: (按姓氏笔画排序)

尤春景 尹平 毛容秋 王伟 王刚 王彤 王强 王宁华 王冰水 王茂斌
 王亭贵(中国台湾) 王颜和(中国台湾) 邓复旦(中国台湾) 冉春风 冯珍 卢成皆(澳大利亚)
 刘宏亮 华桂茹 孙福成 朱珊珊 汤晓芙 牟翔 纪树荣 许晓冬 闫金玉 何成奇
 何成松 励建安 吴华 吴毅 宋为群 张长杰 张光宇 张志强 张继荣 张盘德
 李玲 李兴志 李红玲 李建军 李建华 李胜利 李晓捷 李常威(中国香港)
 朱愈(美国) 杨渝珍 肖农 陆再英 陈启明(中国香港) 周士枋 周谋望 岳寿伟
 林伟 范建中 郑光新 恽晓平 洪章仁(中国台湾) 倪国新 倪朝民 徐军 徐永健
 敖丽娟 袁华 贾子善 郭钢花 郭铁成 顾新 顾旭东 高晓平 梁英 梅元武
 黄真 黄东锋 黄晓琳 谢青 谢荣 谢欲晓 窦祖林 廖维靖 燕铁斌
 Bryan O'Young(美国) Sheila Purves(加拿大)