

## 磁场促进神经修复的作用机制及其参数的研究进展

陈丹莹,张立新

中国医科大学盛京医院康复中心, 辽宁 沈阳 110000

**【摘要】**磁场在神经再生与修复方面应用广泛,如今热议的话题是磁场的各种参数对治疗效果的影响,以及其作用机制。本文综述近年来有关磁场治疗参数及其在神经修复机制方面的文献,其中,机制部分主要包括离子通道、干细胞分化及细胞通路3个方面,参数部分包括强度、频率和时间等,以期为临床应用提供相关依据。

**【关键词】**磁场;神经修复;参数;综述

**【中图分类号】**R312

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2018)07-0822-06

### Advances on the mechanism for promoting nerve repair by magnetic field and its related parameters

CHEN Danying, ZHANG Lixin

Rehabilitation Center of Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110000, China

**Abstract:** Magnetic field is widely used in the nerve regeneration and repair. The effects of various parameters of magnetic field on treatment outcome and its mechanism on nerve repair are hot topics at present. By referring to some recent literatures, the treatment parameter of magnetic field and its mechanism on nerve repair are reviewed to provide a basis for the clinical application of magnetic field. The mechanism involves ion channel, stem cell differentiation and cellular pathways, and the related parameters include intensity, frequency and time.

**Keywords:** magnetic field; nerve repair; parameter; review

### 前言

磁疗法是一种利用磁场,从而作用于人体穴位、局部或者全身,来达到治疗疾病的目的。磁场不仅能够影响人体电流分布、荷电微粒的运动,而且还会影响膜系统的通透性和生物高分子的磁矩取向等,在生理生化上对细胞进行改变,在表观上能够产生局部消肿、镇痛、促进机体血液及淋巴循环、提高骨密度等作用。理论上,根据磁场强度和方向的变化,可将磁场大致分为静磁场、交变磁场和脉冲磁场。在神经、运动、心血管、内分泌和免疫系统中,磁场都有着积极的作用。在临床上,磁疗能够消肿消炎、促进骨折愈合、改善血液循环、增加组织血流量,并且加速损伤神经的华勒氏变性和促进其再生。已有文

献证实在低频磁场作用下,能够减轻脑缺血大鼠神经细胞损伤;用旋磁或脉冲磁场处理大鼠脑梗死模型,其能够缩小梗死灶、改善神经功能评分<sup>[1-3]</sup>;低频率低强度磁场还可以促进半离断的脊髓损伤大鼠感觉运动功能的恢复<sup>[4-5]</sup>。本研究对磁场在神经修复方面的实验参数、可能机制、研究进展进行探讨,尤其对磁场在离子通道、干细胞分化及细胞通路3个方面的作用机制部分做一综述,以期为临床应用提供可靠的依据。

### 1 磁场对神经再生的作用机制

#### 1.1 磁场对离子通道的影响

Piacentini等<sup>[6]</sup>在极低频弱磁场对神经干细胞分化影响机制研究中发现,1 mT、50 Hz电磁场可以通过上调钙离子( $\text{Ca}^{2+}$ )通道的表达和功能,增加神经干细胞分化为神经元的数量。Prina-Mello等<sup>[7]</sup>在研究恒定磁场对原代皮层神经元细胞的影响时,也发现细胞内钙离子浓度的变化;Yeh等<sup>[8]</sup>在研究恒定磁场对小龙虾神经索的影响时,发现恒磁场可以增加其兴奋性突触后电位,并且这一突触后电位是钙离子依赖性的。磁场的作用,可以使神经元和胶质细胞

**【收稿日期】**2017-11-28

**【基金项目】**国家自然科学基金青年基金(81101462);辽宁省自然科学基金(201602875);辽宁省公益科学基金项目(2016003001)

**【作者简介】**陈丹莹,硕士;研究方向:神经损伤和物理治疗干预,E-mail: 562338824@qq.com

**【通信作者】**张立新,博士,教授,主任医师,研究方向:神经损伤和物理治疗干预,E-mail: zhanglx@sj-hospital.org

内钙离子浓度增加,而这可能与增加N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA受体)通道亚型 NR1、NR2A-C、NR2D、NR2B 有关<sup>[7,9]</sup>。同时,在磁场抑制毒性物质引起的凋亡研究中,Ben Yakir-Blumkin等<sup>[10]</sup>用L型钙通道阻滞剂硝苯地平,大部分阻止了磁场对于细胞的保护作用,因此磁场也可以通过此通道影响 $\text{Ca}^{2+}$ ,从而进一步激活下游发挥其抗凋亡作用。有研究表明突触后增多的 $\text{Ca}^{2+}$ 可以激活 $\alpha$ 钙离子钙调蛋白激酶II( $\alpha$  Calmodulin-dependent Protein Kinaseii,  $\alpha$ CaMKII),从而激活3种形式的神经可塑性:长时程增强(Long-Term Potentiation, LTP)、短时程增强(Short-Term Potentiation, STP)和长时程抑制(Long-term Depression, LTD)<sup>[11]</sup>。将新生鼠背根神经节神经元暴露于脉冲电磁场(50 Hz、1 mT),可以检测到细胞内增加的脑源性神经营养因子(Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF)和 $\text{Ca}^{2+}$ ,而当将其培养在无钙培养液里时,却部分抑制了这两者的增加,因此磁场作用的BDNF增加是 $\text{Ca}^{2+}$ 依赖性的<sup>[12]</sup>。

不仅是 $\text{Ca}^{2+}$ ,磁场对钾离子( $\text{K}^+$ )和钠离子( $\text{Na}^+$ )通道也有一定影响。程立君等<sup>[13]</sup>选用的几种有代表性的不同强度和频率的磁场,用全细胞膜片钳技术记录神经元的钠通道和钾通道,从其对钠通道电流-电压曲线的影响状况来看,通过对钠通道激活和失活过程的促进,磁场能够增强神经元钠通道电流。相对于钾离子通道,磁场的暴露能够使延迟整流钾通道的激活曲线向去极化方向移动,增加半数激活电压,所以,不同强度和不同频率的磁场是抑制延迟整流钾通道的激活过程的。并且,静磁场激活 $\text{K}^+$ 和 $\text{Na}^+$ 通道的同时,细胞内ATP消耗和细胞内pH值也有所增加,代表磁场也可以通过影响 $\text{K}^+$ 和 $\text{Na}^+$ 增加细胞内的代谢<sup>[14]</sup>。此外,也有学者在研究脉冲磁场对海马神经元离子通道的作用时发现,脉冲磁场能够延缓海马神经元钠电流的激活并且加速其失活,并能够抑制快速失活的瞬时 $\text{K}^+$ 通道电流和缓慢失活的慢 $\text{K}^+$ 通道电流的激活<sup>[15]</sup>。

## 1.2 磁场可以改变干细胞分化能力

很多实验表明体外培养的骨髓间充质干细胞在极低频磁场暴露下,经过检测表达的神经特异性标记物,如神经元分化标记物微管相关蛋白2,发现电磁场可以使骨髓间充质干细胞往神经细胞方向分化,形成突触连接和脉冲突触后电流<sup>[16-19]</sup>。在研究低频电磁场对体外胚胎神经干细胞增殖和其分化的影响中, Ma等<sup>[21]</sup>对胚胎神经干细胞进行了50Hz、不同强度、不同暴露时间的低频电磁场刺激,发现磁场能

调节细胞的与分化有关的基因表达,但是不能影响细胞增殖分化为神经元和星形细胞的百分比。那么,磁场是通过什么改变干细胞的分化能力呢? Ma等<sup>[21]</sup>对经典瞬时性感受器电位1(Transient Receptor Potential Canonical 1, TRPC1)在干细胞分化与磁场的关系中研究发现,极低频电磁场刺激可以增加TRPC1的表达,而且,抑制其表达后,促神经分化的基因表达减少了。此外,早期生长反应蛋白1(Early Growth Response Protein1, Egr1)也是磁场影响的重要转录因子之一。有研究表明Egr1的超表达结合极低频磁场的暴露可以增加与分化有关的蛋白的含量,当Egr1基因敲除时,磁场诱导的神经元分化就被抑制了<sup>[22]</sup>。

在研究磁场与分化能力机制时,很多人采用PC12细胞。PC12细胞株来源于一种可移植的鼠嗜铬细胞瘤,该细胞对神经生长因子(Neural Growth Factor, NGF)有可逆的神经元显形反应,在含NGF培养条件中,分散的PC12细胞能够在培养3 d后停止分裂,并逐渐分化为具有交感神经元特征的细胞,开始长出神经突起。Jung等<sup>[23]</sup>研究发现低频磁场可以通过增加相应微管蛋白(如 $\alpha$ -和 $\beta$ -tubulins)或组成神经丝蛋白的表达(如外周蛋白、神经内分泌蛋白、NGF),增强NGF诱导的PC12细胞向神经元样细胞分化。另外,通过对PC12细胞进行不同强度和持续时间的极低频磁场刺激,反应性活性氧簇和 $\text{Ca}^{2+}$ 的改变可能是磁场作用于细胞的原动力<sup>[24]</sup>。但值得注意的是,在培养海马神经元短暂暴露于磁场后,Hirai等<sup>[25]</sup>检测到降低的MAP2,也就是说这一变化不利于神经元定向分化以及突触形成,但是该研究还发现磁场暴露组与对照组在形态学和细胞结构上没有显著差异。另外,对于在体脊髓损伤的大鼠做磁场刺激后,虽然损伤面积有所减少,也没有发现MAP2的增加,因此该文作者推测损伤面积减少并不是神经元迁移造成的<sup>[26]</sup>。

## 1.3 磁场与细胞通路

王彦永等<sup>[27]</sup>研究发现磁场强度为0.76 T和1.14 T、频率为1 Hz的脉冲磁场不仅有促进原代神经元突起生长的作用,并且能够上调突触素的表达。对于突触素表达增加的原因, Ma等<sup>[28]</sup>发现与BDNF-TrkB-MAPK/ERK和BDNF-TrkB-PI3K/Akt通路激活有关,为研究不同强度磁刺激对培养的大鼠海马神经元的突触可塑性的影响,对其分别进行频率为1 Hz、强度为1.14 T或1.55 T的磁场刺激,发现低频磁刺激可以调节海马神经元的突触可塑性、上调突触素、生长相关蛋白(Growth Associated Protein-43, GAP43)和兴奋性突触



后密集区蛋白(Postsynaptic Density Protein 95, PSD95)基因表达,并且激活BDNF-TrkB-MAPK/ERK和BDNF-TrkB-PI3K/Akt通路,实验还发现低强度(1.14 T)磁场作用更明显。Yang等<sup>[29]</sup>发现暴露在1 mT低频磁场刺激下的小脑颗粒神经元细胞,可以显著增加其 $\gamma$ -氨基丁酸电流(GABA电流),通过蛋白激酶C(Protein Kinase C, PKC)激活剂乙酸豆塞外佛波酯(Phorbol-12-Myristate-13-Acetate, PMA)和阻滞剂Bisindolylmaleimide(Bis)或二十二碳六烯酸(DHA)可以增加或减少磁场引起的GABA电流,并且通过Western blot分析,在加入EP1受体拮抗剂后,细胞内的磷酸化PKC显著升高。因此,该实验证实50 Hz磁场可以显著增加神经元GABA介导的电流,而且还推测这是通过EP1受体介导的PKC通路发挥的作用。此外,还有研究表明Reelin信号通路与神经元突触可塑性<sup>[30]</sup>、大脑新皮质发育与形成有重要的作用<sup>[31-32]</sup>。Hemmati等<sup>[32]</sup>发现电磁场能够通过影响大脑皮层Reelin蛋白及Dab1来影响Reelin信号通路,从而影响大脑皮质的发育与神经元的迁移。另外,也有研究证实不仅对神经元,而且对星形胶质细胞,脊髓损伤区域星形胶质细胞迁移和胶质瘢痕的形成可以通过ERK1/2信号通路介导<sup>[28,33]</sup>。对于小胶质细胞,电磁场暴露可以通过STAT3/JAK1、JAK2通路增加它的活性和炎症相关蛋白<sup>[34]</sup>。此外,脉冲磁场也可以通过激活MEK-ERK1/2信号通路,从而增加PC12细胞的神经突出形成<sup>[35]</sup>。

## 2 治疗参数有效性的选择

在磁场治疗中,最重要的3个参数为强度(单位为特斯拉, T)、频率(单位为赫兹, Hz)和时间,其中时间包括治疗时机和治疗持续时间,其中研究最多的为磁场的强度。

### 2.1 磁场强度

在磁场对周围神经损伤的研究中, Suszynski等<sup>[36]</sup>对坐骨神经损伤的大鼠进行相同频率不同磁场强度的变量磁场刺激(20~80 mT, 40 Hz; 80~150 mT, 40 Hz; 150~300 mT, 40 Hz), 结果发现强度最大组神经再生密度最高, 可见稍高强度磁场的刺激对周围神经损伤后再生有重要作用。Balassa等<sup>[37]</sup>为研究长时程低频率磁场(0.5和3 mT, 50 Hz)对发育中的脑突触功能的作用, 通过在发育的两个重要阶段——分别是孕两周和新生3 d, 对发育中大鼠进行为期7 d的低频磁场暴露。通过分析海马和新皮质脑片的细胞外诱发电位来评定细胞的兴奋性和可塑性, 结果发现在这个频率下, 随着磁场强度的增加, 细胞的兴奋性和可塑性平稳地升高, 实验证明无论是在胎鼠

还是新生鼠脑片中, 低强度磁场均对发育的神经元细胞功能的突触可塑性有积极作用。Prina-Mello等<sup>[7]</sup>研究恒定磁场对原代神经元的影响时, 分别用0.1、0.5、0.75、1、2、5 T强度作用于神经元, 发现随着磁场强度的增加, 细胞外调节激酶(Extracellular Regulated Kinase, ERK)细胞通路的激活在0.75 T时达到最大, 并且这一强度产生的细胞通路级联反应能够刺激细胞分裂与分化。此外, 利用50 Hz脉冲电磁场刺激脊髓背根神经元, 强度分别为0.1、1、10和100 mT, 在作用的第1天和第3天检测BDNF mRNA的表达情况, 发现1 mT磁场可以最大限度地增加BDNF mRNA表达<sup>[19]</sup>; 在研究高磁场强度刺激对神经干细胞增殖和分化的影响中, Meng等<sup>[19]</sup>分别用3、4、6、8、10 T磁场强度作用于神经干细胞, 实验结果提示想要显著地提升神经干细胞的生长活力, 需要将磁场强度控制在4 T左右。磁场强度的变化会影响生存凋亡情况, 如在研究低强度永磁磁场对皮质神经元细胞生长与凋亡影响的实验中, 44.8 mT强度磁场会降低细胞凋亡, 而90.6、182.1 mT强度则增加细胞凋亡, 所以磁场强度的变化会对细胞的作用效果产生影响<sup>[9]</sup>。

为探究磁场强度与神经再生关系的机制, 张展翊等<sup>[38]</sup>从细胞活力和 $Ca^{2+}$ 浓度( $[Ca^{2+}]_i$ )方面探讨了不同强度磁场对小鼠原代海马神经元突触的影响, 对离子浓度的检测发现两种强度磁场刺激均引起 $[Ca^{2+}]_i$ 的增加, 而与对照组比, 1.48 T组 $[Ca^{2+}]_i$ 增加更显著( $P < 0.01$ ), 但细胞活力却出现一定程度下降。 $[Ca^{2+}]_i$ 轻度升高能促进细胞增殖, 使细胞活力增强, 因此作者推测磁场刺激对1.11 T强度组细胞的促生长作用也可能是由于促进了 $Ca^{2+}$ 内流, 使 $[Ca^{2+}]_i$ 轻度上升。而1.48 T刺激强度可能偏大, 对细胞膜或细胞器造成部分损伤, 从而使细胞膜通透性增加或细胞内钙库(如内质网)释放 $Ca^{2+}$ 增加, 造成钙超载, 从而部分激活核酸内切酶, 产生氧自由基, 加速细胞内ATP消耗等而导致细胞许多成分的破坏, 引发部分神经元凋亡。

### 2.2 磁场频率和时间

Chen等<sup>[39]</sup>为了研究旋磁场对中枢神经再生的影响, 早期将断头的涡虫暴露于旋磁中, 发现能够增加与神经再生有关的蛋白表达。另外, 本实验还发现分别用0.02、0.05、0.10、0.40、0.55 T旋磁强度和3.6、6.0、8.0、12.0 Hz旋磁频率分别刺激断头的涡虫, 发现0.02 T和6.0 Hz的旋磁刺激后, 涡虫拥有最高的中枢再生率和最短的平均再生时间。对比5 Hz和20 Hz正弦交变磁场(8 mT)对新生大鼠中脑神经干细胞向

神经元方向分化的影响时,培养10 d后,发现20 Hz的磁场效应更为显著<sup>[40]</sup>。

有研究表明减少的NGF有利于坐骨神经早期的神经再生。Longo等<sup>[41]</sup>的实验中,坐骨神经损伤的大鼠进行脉冲磁场暴露后,可以减少NGF水平和活化程度。但是,也有研究表明将脉冲磁场暴露时间延长到3周,则会阻碍神经再生并且增加氧化应激<sup>[20]</sup>。

在溶血卵磷脂所致的SD大鼠胼胝体脱髓鞘后,分别予电磁场暴露7、14、28 d,观察到电磁场可以显著减少脱髓鞘范围并且增加髓鞘碱性蛋白在损伤范围的表达,电磁场还可以增加巢蛋白(Nestin)和5-溴脱氧尿嘧啶核苷(5-Bromo-2-deoxyUridine, BrdU)阳性细胞,提示在脱髓鞘条件下,电磁场有助于髓鞘的修复,并且发现对暴露7 d和14 d的大鼠,其BrdU和Nestin阳性细胞数量与对照组有明显差异,而28 d组并无明显差异,初步推测7~14 d为有效的治疗时间长度<sup>[42]</sup>。

### 3 总结与展望

本文综述近几年相关文献,在离子影响、细胞分化影响和细胞通路影响3个方面,对磁场关于神经再生的影响机制进行了初步探讨。在这3方面,磁场对细胞的影响是多种多样的,并且也不是相互独立的,比如 $\text{Ca}^{2+}$ 受磁场影响在细胞内的聚集,会影响下游细胞通路的改变,从而影响蛋白质合成,进而影响了细胞分化。其次,磁场强度与频率会显著影响细胞再生能力与活力,并且在在体与离体之间,最适强度与频率是不同的,不同的文献报道也不同,所以仍需要更系统和更全面的实验证实。还有,对于离体实验,以往的文献大都对正常细胞进行磁场暴露,但如果将细胞进行一定程度的伤害,在活力减低的情况下,磁场是否还会有作用、是否还是通过上述途径影响再生仍需进一步研究。

在文献复习中,笔者还发现在干细胞移植治疗中,巧妙地结合磁场的磁性,能够有利于干细胞移植成功率。此前有研究表明,可以利用磁铁标记的干细胞,使其在磁场作用下能更有效地到达大鼠脑缺血部位,并更多地减少缺血脑组织的面积<sup>[43-44]</sup>。此外,在脊髓损伤的研究中,也发现磁场及超顺磁氧化铁颗粒标记细胞的移植联合作用有利于运动功能和缺血梗死的恢复。因此,为使更多的细胞迁移至损伤区域,可以通过利用外加磁场作用于铁标记的干细胞来增加细胞移植的效率<sup>[45-48]</sup>。

有关磁场在神经修复方面的研究已经取得很多可喜的结果,并且有机会应用于临床,如对离子通道

与细胞通路的研究,可进行磁场与药物的联合治疗,从而增强磁场对组织的修复能力;同样,这样的联合治疗也可应用于体外促进细胞神经元方向的分化,为今后的移植打下基础。

### 【参考文献】

- [1] 文峻,屈学民,巨宏博,等. 脉冲电场和磁场对血液流变学特性的影响[J]. 中国临床康复, 2003, 7(24): 3290-3291.  
WEN J, QU X M, JU H B, et al. Effect of pulsed electric and magnetic fields on hemorheology property of blood[J]. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation, 2003, 7(24): 3290-3291.
- [2] 赵仑,赵德明,魏金河,等. 5 Hz和20 Hz磁场刺激对大鼠脑缺血影响的比较研究[J]. 航天医学与医学工程, 2001, 14(1): 41-44.  
ZHAO L, ZHAO D M, WEI J H, et al. A comparative study on the effects of 5 Hz and 20 Hz magnetic stimulation on cerebral ischemia in rats[J]. Space Medicine & Medical Engineering, 2001, 14(1): 41-44.
- [3] 赵仑,魏金河,严拱东,等. 极低频磁场刺激对大鼠急性脑缺血反应的影响[J]. 航天医学与医学工程, 1997, 10(4): 27-30.  
ZHAO L, WEI J H, YAN G D, et al. Effect of extremely low frequency magnetic field on brain ischemic reaction in rats[J]. Space Medicine & Medical Engineering, 1997, 10(4): 27-30.
- [4] DAS S, KUMAR S, JAIN S, et al. Exposure to ELF-magnetic field promotes restoration of sensori-motor functions in adult rats with hemisection of thoracic spinal cord[J]. Electromagn Biol Med, 2012, 31(3): 180-194.
- [5] CROWE M J, SUN Z P, BATTOCLETTI J H, et al. Exposure to pulsed magnetic fields enhances motor recovery in cats after spinal cord injury[J]. Spine, 2003, 28(24): 2660-2666.
- [6] PIACENTINI R, RIPOLI C, MEZZOGORI D, et al. Extremely low-frequency electromagnetic fields promote *in vitro* neurogenesis via upregulation of  $\text{Ca(v)1}$ -channel activity[J]. J Cell Physiol, 2008, 215(1): 129-139.
- [7] PRINA-MELLO A, FARRELL E, PRENDERGAST P J, et al. Influence of strong static magnetic fields on primary cortical neurons[J]. Bioelectromagnetics, 2006, 27(1): 35-42.
- [8] YEH S R, YANG J W, LEE Y T, et al. Static magnetic field exposure enhances neurotransmission in crayfish nervous system[J]. Int J Radiat Biol, 2008, 84(7): 561-567.
- [9] 张皓楠,王益民,孟庆楠,等. 永磁磁场对皮质神经元细胞生长与凋亡的影响[J]. 中国医学物理学杂志, 2013, 31(2): 4056-4058.  
ZHANG H N, WANG Y M, MENG Q N, et al. Permanent magnet magnetic field on cortex neuron cell growth and the influence of apoptosis[J]. Chinese Journal of Medical Physics, 2013, 31(2): 4056-4058.
- [10] BEN YAKIR-BLUMKIN M, LOBODA Y, SCHACHTER L, et al. Neuroprotective effect of weak static magnetic fields in primary neuronal cultures[J]. Neuroscience, 2014, 278(10): 313-326.
- [11] STEVENS C F, TONEGAWA S, WANG Y. The role of calcium-calmodulin kinase II in three forms of synaptic plasticity[J]. Curr Biol, 1994, 4(8): 687-693.
- [12] LI Y, YAN X, LIU J, et al. Pulsed electromagnetic field enhances brain-derived neurotrophic factor expression through L-type voltage-gated calcium channel- and Erk-dependent signaling pathways in neonatal rat dorsal root ganglion neurons[J]. Neurochem Int, 2014, 35(75): 96-104.
- [13] 程立君,李刚,林凌,等. 中等强度恒定磁场作用下的神经元钠通道特性[J]. 纳米技术与精密工程, 2010, 8(6): 559-564.

- CHENG L J, LI G, LIN L, et al. Characteristics of neuron sodium channel under moderate intensity static magnetic field [J]. *Nano-technology and Precision Engineering*, 2010, 8(6): 559-564.
- [14] NIKOLIC L, TODOROVIC N, ZAKRZEWSKA J, et al. Involvement of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> pump in fine modulation of bursting activity of the snail Br neuron by 10 mT static magnetic field [J]. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol*, 2012, 198(7): 525-540.
- [15] 林凌, 贾方荣, 李刚, 等. 脉冲磁场对神经元瞬时外向钾电流的影响 [J]. *光学精密工程*, 2008, 16(9): 1746-1751.
- LIN L, JIA F R, LI G, et al. Effect of pulsating magnetic fields on neuron transient outward potassium channel [J]. *Optics and Precision Engineering*, 2008, 16(9): 1746-1751.
- [16] BAI W F, XU W C, FENG Y, et al. Fifty-Hertz electromagnetic fields facilitate the induction of rat bone mesenchymal stromal cells to differentiate into functional neurons [J]. *Cytotherapy*, 2013, 15(8): 961-970.
- [17] SAFARI M, JADIDI M, BAGHIAN A, et al. Proliferation and differentiation of rat bone marrow stem cells by 400 muT electromagnetic field [J]. *Neurosci Lett*, 2016, 612: 1-6.
- [18] KIM H J, JUNG J, PARK J H, et al. Extremely low-frequency electromagnetic fields induce neural differentiation in bone marrow derived mesenchymal stem cells [J]. *Exp Biol Med*, 2013, 238: 923-931.
- [19] MENG D, XU T, GUO F, et al. The effects of high-intensity pulsed electromagnetic field on proliferation and differentiation of neural stem cells of neonatal rats *in vitro* [J]. *Journal of Huazhong University of Science and Technology*, 2009, 29(6): 732-736.
- [20] BAPTISTA A F, GOES B T, MENEZES D, et al. PEMF fails to enhance nerve regeneration after sciatic nerve crush lesion [J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2009, 14(4): 285-293.
- [21] MA Q, CHEN C, DENG P, et al. Extremely low-frequency electromagnetic fields promote *in vitro* neuronal differentiation and neurite outgrowth of embryonic neural stem cells *via* up-regulating TRPC1 [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0150923.
- [22] SEONG Y, MOON J, KIM J. Egr1 mediated the neuronal differentiation induced by extremely low-frequency electromagnetic fields [J]. *Life Sci*, 2014, 102(1): 16-27.
- [23] JUNG I S, KIM H J, NOH R, et al. Effects of extremely low frequency magnetic fields on NGF induced neuronal differentiation of PC12 cells [J]. *Bioelectromagnetics*, 2014, 35(7): 459-469.
- [24] MORABITO C, GUARNIERI S, FANO G, et al. Effects of acute and chronic low frequency electromagnetic field exposure on PC12 cells during neuronal differentiation [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2010, 26(6): 947-958.
- [25] HIRAI T, TANIURA H, GOTO Y, et al. Stimulation of ubiquitin-proteasome pathway through the expression of amidohydrolase for N-terminal asparagine (Ntan1) in cultured rat hippocampal neurons exposed to static magnetism [J]. *J Neurochem*, 2006, 96(6): 1519-1530.
- [26] LI Z, FANG Z Y, XIONG L, et al. Spinal cord injury-induced astrocyte migration and glial scar formation: effects of magnetic stimulation frequency [J]. *Indian J Biochem Biophys*, 2010, 47(6): 359-363.
- [27] 王彦永, 马琳, 马晓伟, 等. 经颅磁刺激对海马原代神经元突起生长的影响 [J]. *中国全科医学*, 2011, 14(18): 2051-2054.
- WANG Y Y, MA L, MA X W, et al. The influences of transcranial magnetic stimulation on the growth of hippocampus primary neuronal processes [J]. *Chinese General Practice*, 2011, 14(18): 2051-2054.
- [28] MA J, ZHANG Z, SU Y, et al. Magnetic stimulation modulates structural synaptic plasticity and regulates BDNF-TrkB signal pathway in cultured hippocampal neurons [J]. *Neurochem Int*, 2013, 62(1): 84-91.
- [29] YANG G, REN Z, MEI Y A. Exposure to 50 Hz magnetic field modulates GABAA currents in cerebellar granule neurons through an EP receptor-mediated PKC pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(10): 2413-2422.
- [30] 李晶金, 彭良玉, 旷昕. Reelin对突触可塑性的调节作用 [J]. *中南医学科学杂志*, 2014, 42(1): 94-96.
- LI J J, PENG L Y, KUANG X. The regulatory effect of Reelin on synaptic plasticity [J]. *Medical Science Journal of Central South China*, 2014, 42(1): 94-96.
- [31] 程琳, 孙瑞珍, 单智焱, 等. Reelin信号通路在大脑新皮质形成中的作用 [J]. *生理科学进展*, 2010, 54(5): 373-375.
- CHENG L, SUN R Z, SHAN Z Y, et al. Role of reelin signaling pathway in the development of the neocortex [J]. *Progress in Physiological Sciences*, 2010, 54(5): 373-375.
- [32] HEMMATI M, MASHAYEKHI F, FIROUZI F, et al. Effects of electromagnetic fields on reelin and Dab1 expression in the developing cerebral cortex [J]. *Neurol Sci*, 2014, 35(8): 1243-1247.
- [33] FANG Z Y, LI Z, XIONG L, et al. Magnetic stimulation influences injury-induced migration of white matter astrocytes [J]. *Electromagn Biol Med*, 2010, 29(3): 113-121.
- [34] HAO Y, YANG X, CHEN C, et al. STAT3 signalling pathway is involved in the activation of microglia induced by 2.45 GHz electromagnetic fields [J]. *Int J Radiat Biol*, 2010, 86(1): 27-36.
- [35] KUDO T A, KANETAKA H, SHIMIZU Y, et al. Induction of neuritogenesis in PC12 cells by a pulsed electromagnetic field *via* MEK-ERK1/2 signaling [J]. *Cell Struct Funct*, 2013, 38(1): 15-20.
- [36] SUSZYNSKI K, MARCOL W, SZAJKOWSKI S, et al. Variable spatial magnetic field influences peripheral nerves regeneration in rats [J]. *Electromagn Biol Med*, 2014, 33(3): 198-205.
- [37] BALASSA T, VARRO P, ELEK S, et al. Changes in synaptic efficacy in rat brain slices following extremely low-frequency magnetic field exposure at embryonic and early postnatal age [J]. *Int J Dev Neurosci*, 2013, 31(8): 724-730.
- [38] 张展翅. 对小鼠原代海马神经元突触可塑性相关蛋白和钙信号转导机制影响的研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2012.
- ZHANG Z C. Effects of magnetic stimulation on synaptic plasticity related proteins and calcium signal transduction mechanisms of primary hippocampal neurons in mice [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2012.
- [39] CHEN Q, LIN G M, WU N, et al. Early exposure of rotating magnetic fields promotes central nervous regeneration in planarian *Girardiasinensis* [J]. *Bioelectromagnetics*, 2016, 37(4): 244-255.
- [40] 李怡, 赵仑, 邢莹, 等. 5 Hz和20 Hz磁场对中枢神经干细胞分化的影响 [J]. *航天医学与医学工程*, 2002, 16(5): 374-376.
- LI Y, ZHAO L, XING X, et al. Effects of different frequency electromagnetic fields on the differentiation of midbrain neural stem cells [J]. *Space Medicine & Medical Engineering*, 2002, 16(5): 374-376.
- [41] LONGO F M, YANG T, HAMILTON S, et al. Electromagnetic fields influence NGF activity and levels following sciatic nerve transection [J]. *J Neurosci Res*, 1999, 55(2): 230-237.
- [42] SHERAFAT M A, HEIBATOLLAHI M, MONGABADI S, et al. Electromagnetic field stimulation potentiates endogenous myelin repair by recruiting subventricular neural stem cells in an experimental model of white matter demyelination [J]. *J Mol Neurosci*, 2012, 48(1): 144-153.
- [43] SONG M, KIM Y J, KIM Y H, et al. Using a neodymium magnet to target delivery of ferumoxide-labeled human neural stem cells in a rat model of focal cerebral ischemia [J]. *Hum Gene Ther*, 2010, 21(5): 603-610.



- [44] RICE H E, HSU E W, SHENG H E, et al. Superparamagnetic iron oxide labeling and transplantation of adipose-derived stem cells in middle cerebral artery occlusion- injured mice [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2007, 188(4): 1101-1108.
- [45] 郑希, 李成鹏, 王顺和. 体外磁场定向迁移的间充质干细胞对脊髓损伤的治疗和GAP-43的表达[J]. *第三军医大学学报*, 2014, 56(12): 1284-1290.
- ZHENG X, LI C P, WANG S H. Effects of target delivery of bone marrow mesenchymal stem cells driven by magnetic field on a rat model of spinal cord injury and GAP-43 expression[J]. *Journal of Third Military Medical University*, 2014, 56(12): 1284-1290.
- [46] CHO H, CHOI Y K, LEE D H, et al. Effects of magnetic nanoparticle-incorporated human bone marrow-derived mesenchymal stem cells exposed to pulsed electromagnetic fields on injured rat spinal cord[J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2013, 60(6): 596-602.
- [47] PAL A, SINGH A, NAG T C, et al. Iron oxide nanoparticles and magnetic field exposure promote functional recovery by attenuating free radical-induced damage in rats with spinal cord transection[J]. *Int J Nanomed*, 2013, 8(2): 2259-2272.
- [48] VANECEK V, ZABLOTSKII V, FOROSTYAK S, et al. Highly efficient magnetic targeting of mesenchymal stem cells in spinal cord injury[J]. *Int J Nanomed*, 2012, 7(3): 3719-3730.

(编辑:黄开颜)