

## 经颅磁刺激促进脑卒中功能恢复的作用机制

刘佳琳<sup>1</sup>, 王帅<sup>2</sup>, 张立新<sup>1</sup>

1. 中国医科大学附属盛京医院康复中心, 辽宁 沈阳 110000; 2. 中山大学附属第一医院康复医学科, 广东 广州 510000

**【摘要】**近年来国内脑卒中发病率逐年上升,经颅磁刺激以其无痛、无创的治疗优势应用于脑卒中患者的康复治疗中,但目前其促进脑卒中后运动功能恢复的作用机制尚不完全明确,本文从其调节刺激部位脑血流量、调节大脑皮层兴奋性、调节大脑半球双相平衡模型、诱导长时程效应、调节突触可塑性和促进轴突再生、调节神经递质和激活神经通路、改善神经元微环境和调节干细胞增殖分化的研究做一综述,以为临床治疗提供参考。

**【关键词】**经颅磁刺激;脑卒中;运动功能;综述

**【中图分类号】**R318;R743.3

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2021)10-1279-06

## Mechanism of transcranial magnetic stimulation in promoting functional recovery in stroke

LIU Jialin<sup>1</sup>, WANG Shuai<sup>2</sup>, ZHANG Lixin<sup>1</sup>

1. Rehabilitation Center, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110000, China; 2. Department of Rehabilitation Medicine, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510000, China

**Abstract:** In recent years, the incidence of stroke has been increasing year by year in our country. Transcranial magnetic stimulation with the advantages of painless and non-invasive has been applied in the rehabilitation of patients with stroke. However, the mechanism of its promotion of motor function recovery after stroke still remains unclear. Herein the mechanisms of transcranial magnetic stimulation in promoting functional recovery in stroke are reviewed from several aspects, including the regulation of cerebral blood flow at the stimulation site, the regulation of excitability of the cerebral cortex, the regulation of biphasic equilibrium model of the cerebral hemisphere, the induction of long-term effects, the regulation of synaptic plasticity for promoting axon regeneration, the regulation of neurotransmitters for activating neural pathways, the improvement of neuronal microenvironment, and the regulation of stem cell proliferation and differentiation, thereby providing reference for clinical treatment.

**Keywords:** transcranial magnetic stimulation; stroke; motor function; review

### 前言

脑卒中是局部血液循环障碍所引起的神经功能缺损综合征,目前已经成为全球第二大致死原因,并且具有较高的致残率<sup>[1]</sup>。80%的脑卒中患者会遗留不同程度的运动障碍,极大地影响其日常生活活动,降低其生活质量,阻碍其重返社会。

1985年Barker等<sup>[2]</sup>引入的经颅磁刺激(Transcranial Magnetic Stimulation, TMS)是一种非侵入式的研究和治疗方法,利用随时间变化的磁场在中枢神经系统内产生感应电流,从而调节一系列脑内代谢和神经电活动<sup>[3]</sup>。本文详述的重复TMS(repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS)使用的是连续刺激,即刺激间隔逐渐缩短至10 ms<sup>[4]</sup>。rTMS对皮层兴奋性有调节作用,其作用时间长于刺激期,可以多种方式在运动和非运动脑区使用,对大脑活动具有局部和非局部效应<sup>[5]</sup>。rTMS模式包括传统的高频( $\geq 5$  Hz) rTMS(High Frequency-repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, HF-rTMS)和低频( $\leq 1$  Hz) rTMS(Low Frequency-repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, LF-rTMS)<sup>[5]</sup>,以及较新的刺激模式方案,如Theta节律爆发式刺激(Theta Burst Stimulation, TBS)和成对关联刺激<sup>[5-6]</sup>。近年来rTMS

**【收稿日期】**2021-04-19

**【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, 2019-KF-01-06);辽宁省公益科学基金(2016003001);2019年中国医科大学学校培育学科建设项目(112-3110119071)

**【作者简介】**刘佳琳,硕士,研究方向:磁刺激的康复应用, E-mail: 18842463503@163.com

**【通信作者】**张立新,主任医师,研究方向:磁刺激的康复应用, E-mail: zhanglx@sj-hospital.org

正越来越多地被用作促进脑损伤后康复的治疗干预手段<sup>[7]</sup>。本文就rTMS以及新刺激模式促进脑卒中后运动功能恢复的最新作用机制予以综述。

## 1 调节刺激部位脑血流量

Sallustio等<sup>[8]</sup>应用经颅多普勒超声检测rTMS引起的脑血流速度(Cerebral Blood Flow Velocity, CBFV)和脑血管反应性(Cerebrovascular Reactivity, CRV)改变,发现在健康测试者左侧大脑半球运动皮质(Motor Cortex, M1)区进行1 Hz的rTMS后,大脑中动脉的最大CBFV呈下降趋势,还发现LF-rTMS对健康人CRV有明显的调节作用,并推测由于急性脑卒中患者脑部自我调节受损,故rTMS对卒中患者产生作用与调节脑血流动力学有关。

Zong等<sup>[9]</sup>用经典的光凝血栓法成功地诱发了大鼠感觉运动皮层的缺血性卒中梗死,并且在卒中后3 h至第5天对梗死侧给予持续5 min的TBS,接着通过甲酚紫染色标记的脑切片和数据分析显示,TBS治疗在卒中后第21天显著缩小了梗死体积,但是在第5天对梗死区体积与对照组相比没有显著影响。Wu等<sup>[10]</sup>对相同的缺血性卒中模型进行持续性TBS(continuous Theta Burst Stimulation, cTBS)治疗后也发现梗死区体积缩小,梗死区周围血管内径和CBFV显著增加。

类似的实验还有Caglayan等<sup>[11]</sup>通过动物实验发现20 Hz HF-rTMS刺激后脑梗死体积显著减小,并且再灌注15、30、45和60 min后脑缺血核心区和半暗带上方的局部脑血流量(Cerebral Blood Flow, CBF)显著增加。Takekawa等<sup>[12]</sup>选取18例出血性和15例缺血性脑卒中患者,探究rTMS治疗后上肢运动功能改善与脑灌注改变的关系,实验结果提示1 Hz rTMS刺激后患者上肢运动功能的改善与额叶上、中区脑灌注的改变有关。另有学者发现10 Hz rTMS可引起急性缺血性卒中患者的双侧血流动力学发生显著改变,而皮质梗死患者的双侧血流动力学改变不明显且同步性较差,这提示rTMS对不同类型脑卒中患者的CBF变化影响不同<sup>[13]</sup>。

## 2 调节大脑皮层兴奋性

rTMS作为一种无创脑刺激技术,可以瞬时调节大脑皮层的兴奋性,它使用极短的高强度磁场来诱导电流,从而使皮质小区域的神经元去极化<sup>[6]</sup>。Simis等<sup>[14]</sup>测试和比较10 Hz rTMS和1 mA经颅直流电刺激(Transcranial Direct Current Stimulation, TDCS)对运动皮质兴奋性的影响,结果显示HF-rTMS后的运动诱发电位(Motor Evoked Potential, MEP)波幅明显高于阳极采用TDCS后的MEP波幅,并且HF-rTMS明显增加了皮质脊髓兴奋性,而TDCS 20 min才产生相反的效应。

rTMS还根据刺激的频率诱导皮层区域的促进( $\geq 5$  Hz)或抑制( $\leq 1$  Hz)<sup>[5]</sup>。高频兴奋大脑皮质,下调皮质抑制;而低频抑制了大脑皮质,下调了皮质兴奋。

例如Guo等<sup>[15]</sup>采用10 Hz rTMS刺激损伤侧半球初级运动皮质,发现对比常规治疗(针灸和抗血小板聚集药物治疗),结合弥散张量成像(Diffusion Tensor Imaging, DTI)评估皮质脊髓束的各向异性(Fractional Anisotropy, FA)结果分析,HF-rTMS能更好地调节同侧的皮质脊髓束和兴奋运动相关的灰质皮质来改善缺血性卒中患者的上肢运动功能。而Ueda等<sup>[16]</sup>将频率为1 Hz的rTMS应用于非损伤侧半球手指的主要运动区,结果发现LF-rTMS刺激侧即损伤对侧中央后回的程度和强度明显降低。程度是指与其他大脑区域直接连接的数量,程度越小意味着与解剖网络中其他大脑区域的结构性连接越少;而低强度表示该节点与网络中的其他节点连接较弱。

而TBS中间歇性TBS(intermittent Theta Burst Stimulation, iTBS)常被认为发挥“兴奋”大脑皮质作用,cTBS则相对是“抑制”大脑皮质作用<sup>[17]</sup>。Vékony等<sup>[18]</sup>比较iTBS和cTBS对左侧和右侧背外侧前额叶皮质的工作记忆的影响,通过辨别能力指数衡量发现iTBS刺激后的工作记忆成绩有所提高,而cTBS刺激中没有观察到这种影响。

这种上调或下调皮层兴奋性的能力,以及它的高时间分辨率,表明TMS可能是一种有用的工具,可以操纵皮层网络<sup>[6]</sup>。TMS可激活不同水平的神经元,不仅引起生物效应,还影响局部和相关的远端皮层功能,实现皮层功能的区域性重建,并且在执行和抑制运动反应时,TMS诱导的运动皮层神经元反应及其向周围皮层区域的传播可能会根据任务需求而发生功能变化<sup>[19]</sup>。

## 3 调节大脑半球双相平衡模型

关于脑卒中后功能恢复的模型,目前有两种假设。一种模型为替代模型,即在这种模型中,残留网络中的活动代替了受损区域失去的功能,也就是说健侧大脑半球的活动可能有助于卒中后的功能恢复<sup>[20]</sup>。例如Wang等<sup>[21]</sup>选取21例脑缺血和9例脑出血患者健侧大脑半球M1区分别对比HF-rTMS和LF-rTMS刺激后的疗效,结果发现HF-rTMS通过调节对侧皮质的可塑性,在促进重度脑卒中偏瘫患者运动康复方面优于LF-rTMS刺激,这一实验证实了健侧大脑半球代偿也许在卒中患者的恢复中起关键作用。

另一种模型为半球间竞争模型,这个模型假设大脑的两个半球之间存在“相互制衡”的关系。而脑卒中导致的一侧大脑半球的受损破坏了这种平衡,即一侧

受影响的大脑半球对未受影响的大脑半球的抑制减少,继而导致未受影响的大脑半球对受影响的大脑半球的抑制增加。例如在运用rTMS治疗缺血性卒中患者时,Urushidani等<sup>[22]</sup>在1 Hz rTMS刺激后,使用功能性近红外光谱技术在患侧大脑半球观察到一种优势激活模式。这说明rTMS通过调节大脑半球间的不平衡抑制来解除大脑功能的单侧抑制,而正是这种非受损侧大脑半球对受损侧半球的单侧抑制严重阻碍了脑梗死患者运动功能的恢复。同时Engelhardt等<sup>[23]</sup>试验也验证了此假设,他们得出1 Hz频率的rTMS可降低大脑下层区域的兴奋性,还增加对侧大脑半球的兴奋性。

但是这两种模式对于单个脑卒中患者最佳的rTMS治疗是抑制性还是兴奋性的观点相反。大脑半球间的竞争模型认为通过阻断未受损大脑半球对受损大脑半球的抑制有利于脑卒中的受损侧的运动功能恢复;而替代模型认为这样的策略将适得其反,因为它将干扰未受损半球的补偿活动。故Di Pino等<sup>[24]</sup>提出“双相平衡”恢复模型,他们引入了一个新概念-结构保留度,即脑卒中后神经通路和联接所保留的程度,他们认为结构保留度的高低决定了半球间竞争模型是否优于替代模型:当结构保留度高时,运用半球间竞争模型比替代模型更有利恢复;而结构保留度低时,运用替代模型比半球间竞争模型更有利恢复。

#### 4 诱导长时程效应

临床治疗发现,rTMS的疗效在治疗后至少持续3个月,而急性期单疗程rTMS刺激可促进持续1年的上肢功能改善<sup>[25]</sup>。这说明rTMS可以在人脑中引起持续时间超过刺激期本身的后效<sup>[26]</sup>,这种效果被认为与长时程增强(long-Term Potentiation, LTP)和长时程抑制(long-Term Depression, LTD)突触可塑性有关<sup>[27]</sup>。当rTMS与高兴奋性状态同步时,rTMS诱导的人皮质脊髓LTP可塑性增强,当rTMS与低兴奋性状态同步时,rTMS诱导的人皮质脊髓LTD可塑性增强<sup>[28]</sup>。研究表明内流的钙离子浓度的变化会引起大脑皮质LTP和LTD<sup>[29]</sup>,N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-Methyl D Aspartate Receptor, NMDAR)可能通过激活钙-钙调蛋白依赖性激酶,引起钙离子浓度改变,从而参与LTP的形成。Yang等<sup>[30]</sup>实验表明患有血管性痴呆(Vascular Dementia, VD)的大鼠NMDAR1蛋白水平明显降低,海马CA3-CA1区突触LTP波幅降低,但经过1 Hz rTMS治疗2周后大鼠LTP波幅升高,此研究结果表明低频rTMS治疗通过增加NMDAR1表达进而部分减轻VD模型大鼠海马LTP损伤。同样地,Stefan等<sup>[31]</sup>发现在NMDAR拮抗剂右美沙芬的影响下,单脉冲rTMS诱发的MEP幅值的增加被阻断,同

时已知右美沙芬是一种可以阻断LTP的受体拮抗剂。因此推测rTMS可能通过增加NMDAR的表达诱导类似LTP效应的MEP幅值升高。同时Fujiki等<sup>[32]</sup>还推测rTMS作用的长时程效应可能涉及到离实际磁流区域很远的可塑性相关信号通路的激活。

#### 5 调节突触可塑性,促进轴突再生

随着神经调节技术的迅速发展,rTMS技术对神经再生的影响越来越受到人们的关注。众所周知,突触可塑性的调节在发挥神经元电路功能中有着重要的作用。Lenz等<sup>[33]</sup>最近发现10 Hz重复性磁刺激(repetitive Magnetic Stimulation, rMS)对兴奋性突触的影响主要发生在培养的海马CA1锥体神经元的近端树突,进而分析rMS可能诱导神经元特异性兴奋性突触的可塑性。有研究表明低频电磁场可以增强突触前神经末梢(主要是P/Q亚型)钙通道表达,进而使钙内流增加,而钙会触发胞吞作用,促进囊泡内吞,从而促进突触的增强,进一步调节神经元的发育、轴突分支和细化<sup>[34]</sup>。另外Ca<sup>2+</sup>内流触发的突触信号通路被认为是调节抑制性突触后支架动力学<sup>[35]</sup>。这与Lenz等<sup>[33]</sup>实验结论相一致,他们同样认为rTMS以钙调磷酸酶依赖的方式重塑抑制性突触。

已知卒中后的功能障碍与树突状细胞和突触蛋白的丢失密切相关,Zong等<sup>[9]</sup>研究了TBS对大鼠光性血栓形成(Photothrombotic, PT)卒中树突状细胞和突触损伤的影响。发现接受TBS治疗的PT卒中大鼠表现出高密度的突触颗粒,这表明TBS后处理可以预防卒中所致的突触丢失。相应地,他们还探讨TBS对PT卒中诱导的神经元变性的影响。他们在脑部切片上用微管相关蛋白2(Microtubule-Associated Protein2, MAP2)标记,MAP2是评估神经元损伤的灵敏指标。通过共聚焦显微镜和定量分析显示,PT卒中组大鼠MAP2荧光强度较低,MAP2弥散较大,反映了梗死区周围神经元的树突损伤。相比之下,接受TBS治疗的PT卒中大鼠的树突异常形态明显减少。这些证据表明,TBS治疗后可显著抑制PT卒中所致的突触损伤和梗死区周围神经元的变性。

根据变塑性理论,在某些情况下(如神经损伤),突触的形态和功能会随着时间的推移而改变,从而突触的连接强度也会改变。因此,为了最大限度地利用突触的特征或现象,rTMS可以增加使残留神经纤维建立连接的机会,从而影响功能结果<sup>[36]</sup>。研究表明低强度磁刺激(1.14 Tesla, 1 Hz)促进更广泛的树突和轴突分支,使突触密度增加,突触后密度(Postsynaptic Density Protein, PSD)增厚,上调突触素、生长相关蛋白43和PSD95的表达。相反,高强度的磁刺激(1.55 Tesla, 1 Hz)似



乎是有害的,它会减少树突和轴突分支,造成明显的结构损伤,包括PSD变薄、突触减少和突触结构紊乱<sup>[37]</sup>。这些发现表明rTMS在调节中枢神经系统的突触传递和可塑性中发挥着十分显著的作用。

## 6 调节神经递质,激活神经通路

神经营养因子是神经系统发育、存活、执行功能和再生的关键调节因子,对特定神经元发挥着极大的影响作用<sup>[38]</sup>。在缺血性卒中后,神经干细胞可以增殖并迁移到受损的脑区,在内源性恢复中起关键作用。据报道脑源性神经营养因子通过其受体原肌球蛋白相关激酶B(Tropomyosin-related Kinase B, TrkB)促进神经干细胞迁移和增殖<sup>[39]</sup>。Luo等<sup>[40]</sup>发现20 Hz rTMS和常规iTBS显著增强了同侧室下区和梗死周围纹状体的神经发生水平,数据显示梗死周围纹状体中Ki67/双皮质素(Doublecortin, DCX)、Ki67/巢蛋白(Nestin)和Ki67/NeuN阳性细胞明显增加,并且伴随这些有益作用的是脑源性神经营养因子(Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF)和磷酸化TrkB蛋白水平的升高。故推测rTMS通过促进BDNF/TrkB途径的神经发生和激活来促进功能恢复,还从数据中得知常规20 Hz rTMS在增强缺血性卒中大鼠神经发生方面优于iTBS。

另一项研究也支持了此结论,Niimi等<sup>[41]</sup>选取34例脑出血和28例脑缺血患者在接受常规康复疗法(塑形技术和重复的任务练习)的基础上每日接受1 Hz的rTMS刺激,而另外14例脑出血和9例脑缺血患者只接受为期14 d的常规康复疗法。结果显示,rTMS加康复疗法可使proBDNF血清水平略有下降,而单纯康复疗法可使proBDNF血清水平略有升高。此外,2周后血清基质金属蛋白酶-9(Matrix Metalloproteinase-9, MMP-9)表达水平在rTMS加康复治疗组患者明显升高,但在单独康复疗法组患者中表达水平下降。考虑到proBDNF是成熟形式BDNF的前体蛋白,在细胞外蛋白酶如MMP-9的作用下转化为BDNF。基于上述变化,得出单纯康复疗法可降低成熟BDNF/总BDNF的比例,而rTMS加康复治疗患者的成熟BDNF/总BDNF比例略有上升。提示LF-rTMS可激活proBDNF向成熟BDNF的转化,而这种变化增强了康复疗法改善上肢偏瘫的效果。

细胞外信号调节激酶1/2(extracellular signal-regulated kinase1/2, ERK1/2)通路是细胞分化和增殖的重要途径,P38通路是细胞受到外界刺激产生应激反应时参与细胞分化的途径。Cui等<sup>[42]</sup>在使用10 Hz rTMS治疗缺血性卒中大鼠中,5 d后发现rTMS可激活经典促分裂素原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)信号通路中的P38和ERK1/2的磷酸化,进而提出rTMS可能通过激活MAPK通路参与神经发

生、炎症反应、胶质细胞重编程和轴突引导。

戈蕾等<sup>[43]</sup>探究了头针和0.5 Hz rTMS联合治疗对改善脑梗死大鼠神经功能的影响,实验结果显示rTMS组和联合治疗组蛋白激酶A(Protein Kinase A, PKA)和磷酸化环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(cAMP Response Element-Binding Protein, CREB)相对表达量对比卒中模型组均升高,从而推测其机制可能通过激活PKA/CREB信号通路发挥改善神经功能作用。

Li等<sup>[44]</sup>对rTMS诱导急性缺血性卒中后对侧皮质-小脑通路进行初步研究,他们选取急性缺血性卒中后4 d左右的患者,在其患侧初级运动区进行为期10 d的5 Hz rTMS治疗,收集的DTI数据显示rTMS治疗后构成皮质-桥脑-小脑-皮质环的神经束包括对侧皮质脊髓束、桥交叉束、小脑中脚、对侧小脑上脚、对侧内侧丘系、同侧小脑下脚分数FA均较治疗前明显增加,同时胼胝体和对侧扣带的FA也较假治疗组明显增加。这些研究表明rTMS可能通过调节不同神经递质,激活神经传导通路来提高脑卒中后的运动功能。

## 7 改善神经元微环境

众所周知,缺血性卒中发作后会释放促炎细胞因子,由此产生强有力的促炎状态会介导局部神经炎症,从而进一步导致脑卒中后神经功能的恶化<sup>[45]</sup>。Zong等<sup>[9]</sup>发现至少有11种促炎细胞因子在PT卒中后第21天显著高于对照组水平,包括睫状神经营养因子(Ciliary Neurotrophic Factor, CNTF)、CX3C趋化因子配体1、干扰素- $\gamma$ 、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 和白细胞介素(Interleukin, IL)组,但是他们注意到经TBS连续5 d的治疗在第21天有效地减少梗死灶周围脑区多种促炎细胞因子的表达,而不是第5天,并且通过将小胶质细胞的极化状态从有毒的M1表型转变为保护性的M2表型,减少过度的小胶质细胞激活。同时研究结果还表示TBS抑制反应性星形胶质细胞增生和胶质瘢痕的形成,并诱导星形胶质细胞表型从神经毒性的A1型转变为神经保护性的A2型。

此研究组还观察到PT卒中后因氧化应激造成的梗死区周围皮质蛋白中烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate, NADPH)氧化酶活性和锰超氧化物歧化酶水平显著升高,经TBS治疗后这些影响可以有效地被减弱。他们采用线粒体红色荧光探针对线粒体膜电位进行测定,测定结果表明PT卒中引起了线粒体膜明显崩塌。与对侧半球相比,PT卒中同侧大脑半球含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-9(CysteinyI aspartate specific proteinase, Caspase-9)和含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-3(CysteinyI aspartate specific

proteinase, Caspase-3)裂解的免疫活性升高,同时在卒中后21 d发现TBS对Caspase-9和Caspase-3的激活有明显的抑制作用,但在卒中后第5天没有产生显著效果。由此得出,PT卒中后给予TBS治疗能有效地保护线粒体膜完整性并抑制卒中后梗死区皮质内线粒体固有凋亡通路的激活及延迟性凋亡细胞死亡。

综上所述,TMS可能通过调节小胶质细胞和星型胶质细胞的极化状态,维持促炎/促氧化和抗炎/抗氧化之间的动态平衡来改善局部神经元微环境,以及保护线粒体的完整性和抑制梗死周围区线粒体的凋亡信号。同时他们的研究还提示了TMS的作用机制可能是由于其对卒中后迟发性凋亡损伤的慢性和持续性作用,特别是在以持续激活炎症和氧化应激为特征的晚期。

## 8 调节干细胞增殖分化

研究表明,脑卒中后仅产生更多的神经干细胞(Neural Stem cells, NSCs)不能帮助中枢神经系统的功能恢复,因血肿周围的神经干细胞大多分化为胶质细胞,胶质细胞聚集形成胶质瘢痕,无助于神经功能的恢复<sup>[46]</sup>。只有新形成的神经元与功能回路相连才有助于恢复神经功能,因此神经干细胞增殖分化为神经元是促进中枢神经系统功能恢复的关键<sup>[42]</sup>。Cui等<sup>[42]</sup>在对缺血性卒中大鼠进行10 Hz rTMS时发现rTMS诱导的神经细胞分化显著,胶质细胞聚集较少,并且新生神经元试图重新连接功能网络。因此他们认为rTMS很可能维持了NSCs的神经发生,并将它们极化成神经元,同时抑制了NSCs向胶质细胞转化的潜能。

Liu等<sup>[47]</sup>分别研究了10 Hz HF-TMS、1 Hz LF-TMS和iTBS对人诱导多能干细胞的体外神经元分化的影响,实验结果显示LF-TMS和iTBS增强了神经元核团的转录和表达;HF-TMS增加了囊泡性谷氨酸转运体2的转录;而iTBS促进了突触素和PSD95的转录。这有效地提示了LF-TMS和iTBS可促进人诱导多能干细胞成熟神经元的生成;HF-TMS可促进向谷氨酸能神经元分化;而iTBS可促进分化过程中突触的形成。此外,Wang等<sup>[48]</sup>研究了rTMS介导的人骨髓间充质干细胞自噬通量的作用机制。他们使用频率为50 Hz的不同强度的rTMS,每天刺激20 min,根据实验数据得出在强度为0.5 T组,HF-rTMS可通过NMDAR-Ca<sup>2+</sup>-ERK-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian Target of Rapamycin, mTOR)信号诱导骨髓间充质干细胞自噬,但在强度为1.0 T和1.5 T组中,自噬没有被激活。

以上各研究表明通过调节NSCs增殖分化也可能是rTMS减轻脑卒中后功能障碍的一个治疗机制。

## 9 结语与展望

在目前的临床实践中,由于一些机制在大多数研究中被用作理论基础,可能过于简单化,故TMS对脑卒中患者的临床影响仍然具有有限性和异质性。这些有限的效果可能是由于TMS没有以个性化的康复方式应用,不是根据患者的康复阶段或个体特征量身定做的。故了解其具体作用机制将为精准医疗提供基础,以便在每个脑卒中患者中实现最大治疗效果的功能恢复。

## 【参考文献】

- [1] CAMPBELL B C, DE SILVA D A, MACLEOD M R, et al. Ischaemic stroke[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 70.
- [2] BARKER A T, JALINOUS R, FREESTON I L. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex[J]. Lancet, 1985, 1(8437): 1106-1107.
- [3] 陈喆思, 刘浩, 白新刚, 等. 从神经调控角度探讨TMS治疗脑卒中后抑郁的机制[J]. 西南军医, 2017, 19(3): 272-274.  
CHEN Z S, LIU H, BAI X G, et al. To explore the mechanism of TMS in the treatment of post-stroke depression from the perspective of neuroregulation[J]. Journal of Military Surgeon in Southwest China, 2017, 19(3): 272-274.
- [4] ROSSINI P M, BURKE D, CHEN R, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I. F. C. N. Committee [J]. Clin Neurophysiol, 2015, 126(6): 1071-1107.
- [5] ROSSINI P M, CARAMIA M D. Central conduction studies and magnetic stimulation[J]. Curr Opin Neurol Neurosurg, 1992, 5(5): 697-703.
- [6] LUBER B, LISANBY S H. Enhancement of human cognitive performance using transcranial magnetic stimulation (TMS) [J]. Neuroimage, 2014, 85(3): 961-970.
- [7] ZHENG K Y, DAI G Y, LAN Y, et al. Trends of repetitive transcranial magnetic stimulation from 2009 to 2018: a bibliometric analysis[J]. Front Neurosci, 2020, 14: 106.
- [8] SALLUSTIO F, DI LEGGE S, RIZZATO B, et al. Changes in cerebrovascular reactivity following low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation[J]. J Neurol Sci, 2010, 295(1-2): 58-61.
- [9] ZONG X, DONG Y, LI Y Y, et al. Beneficial effects of theta-burst transcranial magnetic stimulation on stroke injury via improving neuronal microenvironment and mitochondrial integrity[J]. Transl Stroke Res, 2020, 11(3): 450-467.
- [10] WU C, LI M N, FENG Y W, et al. Continuous theta burst stimulation provides neuroprotection by accelerating local cerebral blood flow and inhibiting inflammation in a mouse model of acute ischemic stroke[J]. Brain Res, 2020, 1726: 146488.
- [11] CAGLAYAN A B, BEKER M C, 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.
- [12] TAKEKAWA T, KAKUDA W, UCHIYAMA M, et al. Brain perfusion and upper limb motor function: a pilot study on the correlation between evolution of asymmetry in cerebral blood flow and improvement in fugal-meyer assessment score after rTMS in chronic post-stroke patients[J]. J Neuroradiol, 2014, 41(3): 177-183.
- [13] KHALEEL S H, BAYOUMY I M, EL-NABIL L M, et al. Differential hemodynamic response to repetitive transcranial magnetic stimulation in acute stroke patients with cortical versus subcortical infarcts[J]. Eur Neurol, 2010, 63(6): 337-342.
- [14] SIMIS M, ADEYEMO B O, MEDEIROS L F, et al. Motor cortex-induced plasticity by noninvasive brain stimulation: a comparison between transcranial direct current stimulation and transcranial magnetic stimulation[J]. Neuroreport, 2013, 24(17): 973-975.

- [15] GUO Z W, JIN Y, PENG H T, et al. Ipsilesional high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation add-on therapy improved diffusion parameters of stroke patients with motor dysfunction: a preliminary DTI study[J]. *Neural Plast*, 2016: 6238575.
- [16] UEDA R, YAMADA N, ABO M, et al. Relationship between motor function improvements and white matter structure after low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation plus intensive occupational therapy in chronic subcortical stroke patients[J]. *Neuroreport*, 2019, 30(7): 485-490.
- [17] HU R P, ZHU Y L, TANG X W, et al. Continuous theta burst stimulation inhibits the bilateral hemispheres[J]. *Neurosci Lett*, 2017, 657: 134-139.
- [18] VÉKONY T, NÉMETH V L, HOLCZER A, et al. Continuous theta-burst stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex inhibits improvement on a working memory task[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14835.
- [19] YAMANAKA K, KADOTA H, NOZAKI D. Long-latency TMS-evoked potentials during motor execution and inhibition[J]. *Front Hum Neurosci*, 2013, 7: 751.
- [20] BIERNASKIE J, SZYMANSKA A, WINDLE V, et al. Bi-hemispheric contribution to functional motor recovery of the affected forelimb following focal ischemic brain injury in rats[J]. *Eur J Neurosci*, 2005, 21(4): 989-999.
- [21] WANG Q, ZHANG D, ZHAO Y Y, et al. Effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the contralesional motor cortex on motor recovery in severe hemiplegic stroke: a randomized clinical trial[J]. *Brain Stimul*, 2020, 13(4): 979-986.
- [22] URUSHIDANI N, KINOSHITA S, OKAMOTO T, et al. Low-frequency rTMS and intensive occupational therapy improve upper limb motor function and cortical reorganization assessed by functional near-infrared spectroscopy in a subacute stroke patient[J]. *Case Rep Neurol*, 2018, 10(2): 223-231.
- [23] ENGELHARDT M, PICHT T. 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex: impact on excitability and task performance in healthy subjects[J]. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*, 2020, 81(2): 147-154.
- [24] DI PINO G, PELLEGRINO G, ASSENZA G, et al. Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation[J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(10): 597-608.
- [25] GUAN Y Z, LI J, ZHANG X W, et al. Effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) after acute stroke: a one-year longitudinal randomized trial[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2017, 23(12): 940-946.
- [26] HUANG Y Z, LU M K, ANTAL A, et al. Plasticity induced by non-invasive transcranial brain stimulation: a position paper[J]. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128(11): 2318-2329.
- [27] TEGENTHOFF M, RAGERT P, PLEGER B, et al. Improvement of tactile discrimination performance and enlargement of cortical somatosensory maps after 5 Hz rTMS[J]. *PLoS Biol*, 2005, 3(11): e362.
- [28] BAUR D, GALEVSKA D, HUSSAIN S, et al. Induction of LTD-like corticospinal plasticity by low-frequency rTMS depends on pre-stimulus phase of sensorimotor  $\mu$ -rhythm[J]. *Brain Stimul*, 2020, 13(6): 1580-1587.
- [29] SIMONETTA-MOREAU M. Non-invasive brain stimulation (NIBS) and motor recovery after stroke[J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2014, 57(8): 530-542.
- [30] YANG H Y, LIU Y, XIE J C, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on synaptic plasticity and apoptosis in vascular dementia rats[J]. *Behav Brain Res*, 2015, 281: 149-155.
- [31] STEFAN K, KUNESCH E, BENECKE R, et al. Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation[J]. *J Physiol*, 2002, 543(Pt 2): 699-708.
- [32] FUJIKI M, YEE K M, STEWARD O. Non-invasive high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (hfrTMS) robustly activates molecular pathways implicated in neuronal growth and synaptic plasticity in select populations of neurons[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 558.
- [33] LENZ M, GALANIS C, MÜLLER-DAHLHAUS F, et al. Repetitive magnetic stimulation induces plasticity of inhibitory synapses[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10020.
- [34] SUN Z C, GE J L, GUO B, et al. Extremely low frequency electromagnetic fields facilitate vesicle endocytosis by increasing presynaptic calcium channel expression at a central synapse[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 21774.
- [35] MARSDEN K C, SHEMES A, BAYER K U, et al. Selective translocation of  $\text{Ca}^{2+}$ /calmodulin protein kinase IIalpha (CaMKIIalpha) to inhibitory synapses[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(47): 20559-20564.
- [36] ZHENG Y, MAO Y R, YUAN T F, et al. Multimodal treatment for spinal cord injury: a sword of neuroregeneration upon neuromodulation[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(8): 1437-1450.
- [37] MA J, ZHANG Z C, SU Y H, 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.
- [38] LEE J Y, KIM H S, KIM S H, et al. Combination of human mesenchymal stem cells and repetitive transcranial magnetic stimulation enhances neurological recovery of 6-hydroxydopamine model of parkinsonian's disease[J]. *Tissue Eng Regen Med*, 2020, 17(1): 67-80.
- [39] JANSSON L C, LOUHIVUORI L, WIGREN H K, et al. Brain-derived neurotrophic factor increases the motility of a particular N-methyl-D-aspartate/GABA-responsive subset of neural progenitor cells[J]. *Neuroscience*, 2012, 224: 223-234.
- [40] LUO J, ZHENG H Q, ZHANG L Y, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves functional recovery by enhancing neurogenesis and activating BDNF/TrkB signaling in ischemic rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2): 455.
- [41] NIIMI M, HASHIMOTO K, KAKUDA W, et al. Role of brain-derived neurotrophic factor in beneficial effects of repetitive transcranial magnetic stimulation for upper limb hemiparesis after stroke[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0152241.
- [42] CUI M C, GE H F, ZENG H, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation promotes neural stem cell proliferation and differentiation after intracerebral hemorrhage in mice[J]. *Cell Transplant*, 2019, 28(5): 568-584.
- [43] 戈蕾, 邹玉安, 王晓娜. 头针疗法联合重复经颅磁刺激对脑卒中大鼠神经功能的改善作用及对PKA/CREB信号通路的影响[J]. *中国比较医学杂志*, 2020, 30(10): 85-91.
- GE L, ZOU Y A, WANG X N. Effect of head-acupuncture therapy combined with repeated transcranial magnetic stimulation on the improvement of neurological function and PKA/CREB signaling pathway in stroke rats[J]. *Chinese Journal of Comparative Medicine*, 2020, 30(10): 85-91.
- [44] LI J, ZUO Z T, ZHANG X W, et al. Excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation induces contralesional cortico-cerebellar pathways after acute ischemic stroke: a preliminary DTI study[J]. *Front Behav Neurosci*, 2018, 12: 160.
- [45] GÜLKE E, GELDERBLUM M, MAGNUS T. Danger signals in stroke and their role on microglia activation after ischemia[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2018, 11: 1756286418774254.
- [46] QIN J, MA X, QI H Y, et al. Transplantation of induced pluripotent stem cells alleviates cerebral inflammation and neural damage in hemorrhagic stroke[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0129881.
- [47] LIU G, LI X M, TIAN S, et al. The effect of magnetic stimulation on differentiation of human induced pluripotent stem cells into neuron[J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(10): 4130-4141.
- [48] WANG X L, ZHOU X, BAO J, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation mediates autophagy flux in human bone mesenchymal stromal cells via NMDA receptor- $\text{Ca}^{2+}$ -extracellular signal-regulated kinase-mammalian target of rapamycin signaling[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 1225.

(编辑:陈丽霞)