

重复经颅磁刺激对脊髓损伤大鼠运动功能的影响

吴卫卫¹ 黄国志^{1,2}

摘要

目的:研究重复经颅磁刺激(rTMS)对脊髓损伤大鼠运动功能的影响并探讨其可能机制。

方法:48只SD大鼠随机分为正常对照组、脊髓损伤对照组、脊髓损伤高频磁刺激组、脊髓损伤低频磁刺激组,每组各12只。利用重物撞击法制作T10脊髓损伤模型。磁刺激组于手术后24h开始给予刺激,高频组频率为10Hz,低频组频率为1Hz,均为阈上(120%阈值)刺激,500个脉冲,每日1次,连续8周,脊髓损伤对照组给予假刺激。分别于术后第1天及连续8周每周进行1次BBB行为学评分、检测运动诱发电位(MEP),并于第2周、第4周、第8周处死部分大鼠后应用HE染色观察脊髓组织形态学变化、应用免疫组织化学法检测神经丝蛋白(NF-200)表达的变化。

结果:正常组BBB评分高于脊髓损伤各组,治疗组BBB评分高于脊髓损伤对照组,高频组BBB评分高于低频组,差异均有显著性意义($P<0.035$);脊髓损伤治疗组运动诱发电位检出率高于对照组,低于正常组($P<0.043$);神经丝蛋白表达脊髓损伤磁刺激组较对照组明显升高,差异有显著性意义($P<0.020$),高频组较低频组高, $P<0.020$ 。

结论:重复经颅磁刺激可以促进脊髓损伤大鼠运动功能的恢复,其机制可能与促进轴突再生有关。

关键词 重复经颅磁刺激;脊髓损伤;运动诱发电位;神经丝蛋白

中图分类号:R651.2, R493 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2011)-03-0215-06

Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on locomotor function of rats with spinal cord injury/WU Weiwei, HUANG Guozhi/Chinese Journal of Rehabilitation Medicine,2011,26(3): 215—220

Abstract

Objective: To investigate the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation(rTMS) on locomotor function of rats with spinal cord injury(SCI) and its mechanism.

Method: Weight drop SCI model was made at T10 segment with modified impactor device. Forty-eight rats were randomly divided into four groups: high frequency rTMS group, low frequency rTMS group, SCI control group and normal control group. Stimulation group received up-threshold(120%) rTMS daily for 8 weeks. Basso Beatti and Bresnahan(BBB) locomotor scores were recorded weekly. Motor evoked potential(MEP) was detected once weekly, Neurofilament-200(NF-200) was detected with immunofluorescence staining in SCI lesion at the 2nd, 4th and 8th week respectively.

Result: The BBB scores in stimulation groups improved compared with that in SCI control group($P<0.035$). The detected rates of MEP in stimulation groups were higher than that in SCI control group($P<0.043$). NF-200 markers up-expressed in stimulation groups($P<0.020$).

Conclusion: rTMS can improve the locomotor function of rats with incomplete SCI, which may result from up-expression of NF-200.

Author's address Department of Rehabilitation Medicine of Guangdong Province, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, 510280

Key word repetitive transcranial magnetic stimulation;spinal cord injury;motor evoked potentials;neurofilament protein

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2011.03.004

1 南方医科大学附属珠江医院康复医学科,广州,510280; 2 通讯作者

作者简介:吴卫卫,女,硕士,住院医师; 收稿日期:2010-03-11

脊髓损伤是一种严重的中枢神经系统损伤的疾病,损伤后中枢神经再生困难,造成脊髓损伤平面以下的运动功能障碍,目前对其认识还不够深入,治疗仍缺少有效的手段。寻找新的治疗方式成为研究热点,重复经颅磁刺激是一种无创无痛的治疗方式,对脊髓损伤运动功能的改善有一定的作用^[1-2]。近年来国内外已经陆续做过一些研究,有人用高频重复经颅刺激治疗,有人用低频治疗,本实验分别用高频和低频刺激大鼠,观察两种刺激是否都能改善脊髓损伤大鼠的运动功能及其作用是否有差异,并观察治疗多长时间的效果比较明显。

1 材料与方法

1.1 试验材料

48只雌性SD大鼠(广东省实验动物中心),体重250g左右,随机分为4组,脊髓损伤对照组、脊髓损伤高频磁刺激组、脊髓损伤低频磁刺激组、正常对照组,每组12只。正常对照组不做任何处理,其余3组利用改良的脊髓打击器制作脊髓损伤大鼠模型,将40g重锤从30cm落下打击T10造成脊髓损伤。

脊髓损伤模型制作:大鼠以3.6%水合氯醛10ml/kg腹腔注射麻醉,俯卧位固定,背部剃毛备皮,常规消毒,大鼠棘突的最高点在第13胸椎,以此为标志向上数3个胸椎确定T10棘突位置,以此为中心做后背部正中切口,咬除T10棘突和两侧椎板至关节突,充分暴露硬脊膜,将打击器与脊髓接触金属头轻轻接触T10节段脊髓正中,使40g重锤放在撞击器滑竿30cm处落下,大鼠鼠尾出现痉挛性摆动,双下肢及躯体回缩扑动,表明造模成功。逐层缝合椎旁肌肉和皮肤。术后保温24h,每只大鼠皮下补液5ml,肌肉注射青霉素80000U,2次/d,连续3d,如果出现血尿继续注射抗生素,直至血尿消失。人工排尿2—3次/d。

1.2 重复经颅磁刺激及参数

YRDCCY-I型磁刺激仪(武汉依瑞德医疗设备新技术有限公司生产),圆形刺激线圈,直径为166mm,脉冲磁场峰值强度为3T。造模后第2天实验组大鼠清醒状态下置于固定器中,圆形线圈磁场中心置于大鼠前囟上方,每日行阈上刺激(制作模型前,测量每只大鼠运动阈值,磁场最大强度为3T,阈

值一般在最大强度的45%—60%之间,用120%阈值刺激),高频组频率为10Hz,低频组频率为1Hz,每日500个脉冲。高频组刺激为刺激1s,间歇5s,每个序列10个脉冲,共50个序列;低频组为刺激3s,间歇3s,每个序列3个脉冲,共167个序列,连续刺激8周。脊髓损伤对照组置于固定器中将线圈翻转90°给予假刺激。正常组未给予任何处理。

1.3 神经行为学评分

采用BBB(Basso, Beattie and Bresnahan)评分进行大鼠神经功能评定,后肢全瘫为0分,完全正常为21分,两者之间根据功能分别定为0—21分。所有实验大鼠于造模后第1天及连续8周每周用BBB法进行1次行为学评分。由2位熟悉评分标准的非实验人员观察记录,取其平均分。

1.4 运动诱发电位检测

采用YRDEE-1肌电诱发电位仪(武汉依瑞德医疗设备新技术有限公司生产)进行运动诱发电位检测。各组于造模后第1天及连续8周每周BBB评分后检测1次运动诱发电位,以3.6%水合氯醛10ml/kg麻醉,腰背、腹部及双下肢胫前肌除毛,将地线用生理盐水打湿绑在大鼠腰腹部,接收电极置于右(左)侧胫前肌,刺激线圈置于左(右)前囟,测量运动诱发电位。

1.5 免疫组织化学和HE染色

脊髓损伤对照组、脊髓损伤高频组、脊髓损伤低频组、正常组均于术后第2周、第4周每组各处死3只大鼠取材,第8周时处死剩余6只大鼠做免疫组织化学和HE染色,以3.6%水合氯醛10mg/kg腹腔内麻醉,充分暴露心脏,经升主动脉插管,剪开右心耳,快速冲生理盐水500ml,然后用4%多聚甲醛固定后完整地取出脊髓,取损伤段脊髓组织约1cm,20%蔗糖、30%蔗糖梯度脱水,待标本沉底后做脊髓纵行20μm厚冰冻切片。切片后第2天做免疫组化或者放入-20℃冰箱冻存。将切片从-20℃冰箱中取出,室温放置30min,胎牛血清封闭1h,PBS洗3遍,每遍5min,加NF-200IgG1(Chemicon公司,1:100稀释),4℃冰箱过夜,PBS洗3遍,每遍5min,加入山羊抗小鼠二抗(sc-2005,1:100稀释),37℃恒温箱孵育2h,PBS洗3遍,每遍5min,加DAB(中杉金桥生物技术有限公司)显色约3—10min,自来水彻底冲洗终止

反应,酒精梯度脱水,二甲苯透明,中性树胶封片。

HE染色:苏木素染5min,自来水冲洗,盐酸酒精分化10s,自来水冲洗10min,伊红7min,水洗一下,梯度酒精脱水,二甲苯透明,中性树胶封片。

1.6 图像与统计学分析

采用Image-Pro Plus 5.0图像处理与分析系统进行图像分析,NF-200免疫组化染色,每块组织在400倍光镜下随机取20个视野。实验数据采用SPSS 13.0软件进行分析,BBB评分用重复测量方差分析,NF-200用析因方差分析法,各时间点组间比较用单因素方差分析,多重比较用LSD法,运动诱发电位检出阳性率用Fisher精确检验法,各组时间点比较用Cchran Q法。

2 结果

2.1 BBB评分

大鼠行为学评分,正常组为21分,分值最高且稳定无变化。经重复测量方差分析,结果显示第1天、第1周时对照组、高频组、低频组间比较差异均无显著性意义($P>0.05$)。第2、4、8周时对照组与高频组比较差异有显著性意义($P<0.05$),对照组与

低频组比较差异有显著性意义($P<0.05$),高频组与低频组比较差异有显著性意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 脊髓组织形态

大体观察:各组硬脊膜均完整,正常组脊髓完整光滑,脊髓损伤组损伤处可见脊髓表面黄染,脊髓明显狭窄。

400倍光镜下观察:正常组脊髓组织结构清晰完整,未见肿胀改变,神经元形态正常,核圆,可见核仁;脊髓损伤对照组脊髓组织结构疏松,可见空洞形成,神经元大量坏死。脊髓损伤高频组、低频组可见脊髓组织较为疏松,胶质细胞增生,部分神经细胞肿胀。见图1。

2.3 免疫组化

正常组神经纤维排列最密集,脊髓损伤对照组神经纤维排列最稀疏,仅见很少且短的神经纤维;脊髓损伤磁刺激组神经纤维密集程度介于正常组与脊髓损伤对照组之间,高频组较低频组神经纤维排列稍密集。见图2。

NF-200阳性纤维占总面积百分比经析因方差分析显示:组间比正常组与其余3组比较($P=0.000$)差异均有显著性意义,第2周时脊髓损伤3组比较差

表1 各组不同时间重复经颅磁刺激对大鼠神经功能的影响(BBB评分)

($\bar{x}\pm s$)

各时间点	鼠数	对照组	高频组	低频组	正常组	F	P
第1天	12	0.00±0.00	0.08±0.29	0.08±0.29	21.00±0.00	31584.67	0.000
第1周	12	2.17±0.94	2.75±0.87	2.50±0.67	21.00±0.00	1978.60	0.000
第2周	12	4.83±1.19	6.75±1.14	5.75±1.22	21.00±0.00	669.53	0.000
第3周	9	7.11±1.05	8.67±1.32	8.22±1.09	21.00±0.00	378.84	0.000
第4周	9	8.67±1.32	12.11±0.78	11.11±0.93	21.00±0.00	323.77	0.000
第5周	6	10.00±0.63	13.67±0.82	12.83±0.75	21.00±0.00	322.82	0.000
第6周	6	11.00±0.63	14.33±0.82	13.33±1.03	21.00±0.00	206.98	0.000
第7周	6	12.67±0.82	15.50±1.05	14.00±1.14	21.00±0.00	85.35	0.000
第8周	6	13.83±0.75	16.33±1.03	15.00±1.10	21.00±0.00	83.67	0.000
F		264.45	240.70	161.104	—	72.598 ^①	0.000 ^①
P		0.000	0.000	0.000	—		

①交互效应

图1 术后8周各组大鼠脊髓组织

(HE, ×400)

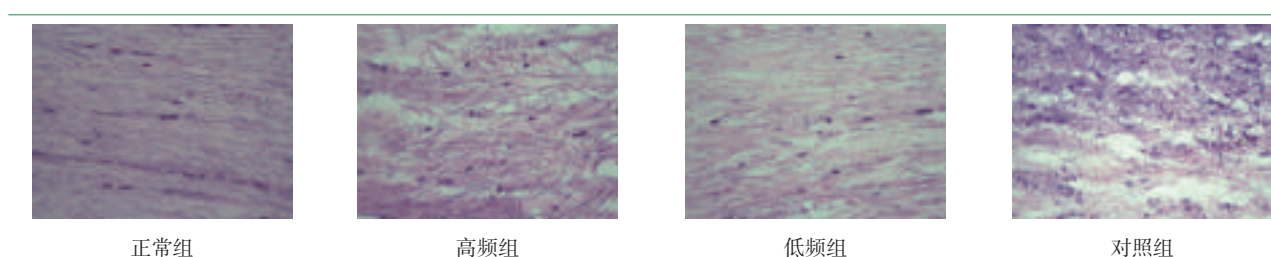
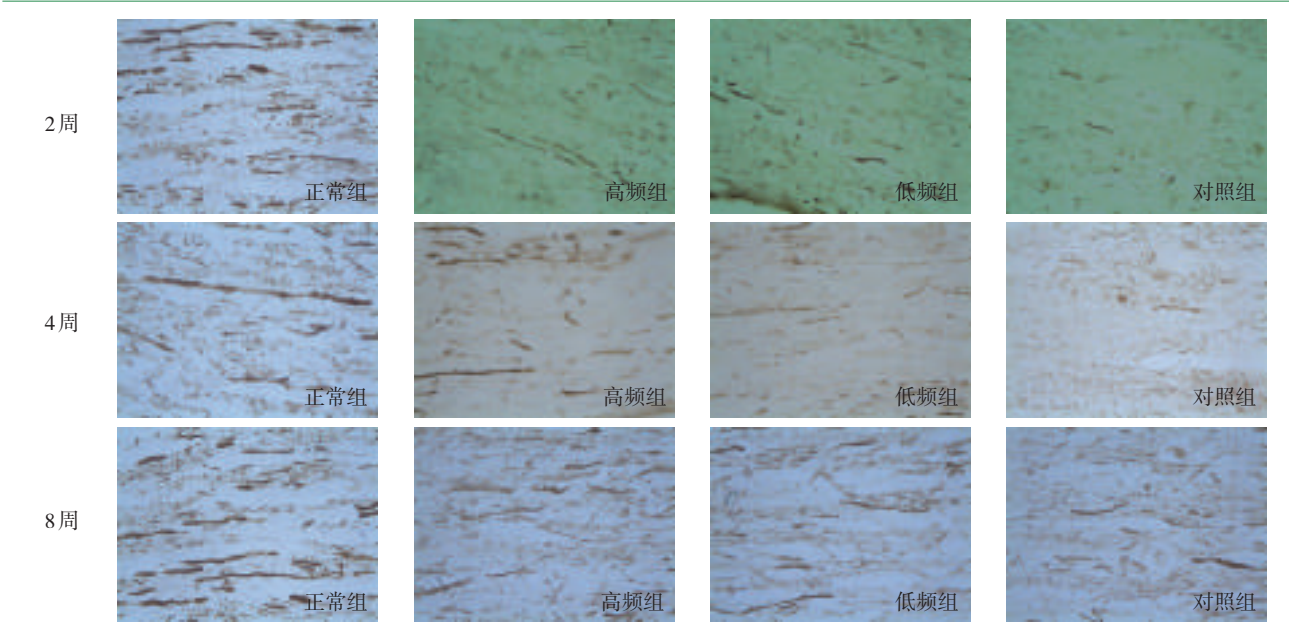


图2 术后2周、4周、8周各组大鼠NF-200

(×400)



异无显著性意义($P>0.05$),第4周时高频组与对照组比较($P=0.003$)差异有显著性意义,低频组与对照组比较($P=0.020$)差异有显著性意义,高频组与低频组比较($P=0.194$)差异无显著性意义,第8周时高频组与对照组比较($P=0.000$)差异有显著性意义,低频组与对照组比较($P=0.000$)差异有显著性意义,高频组与低频组比较($P=0.013$)差异有显著性意义。见表2。

2.4 运动诱发电位

正常组运动诱发电位潜伏期最短,波幅最大;脊髓损伤对照组运动诱发电位潜伏期最长,波幅最小,几乎不可见;脊髓损伤高频组、低频组潜伏期较正常组长,脊髓损伤对照组短,波幅较正常组明显减小。

对同一组内不同时间点之间检测出的运动诱发电位阳性率进行比较,除了正常组不变外(100%),其余各组内不同时间点之间差异均有显著性意义(P 值分别为0.001,0.001,0.042)。对同一时间点不同组间的阳性率进行比较除了第8周外($P=0.143$),各个时间点内组间差异均有显著性意义($P<0.005$)。见表3。

3 讨论

脊髓损伤导致的运动功能障碍严重影响脊髓损

伤患者的生存质量,给患者家庭和社会带来沉重负担,目前发现虽然成熟中枢神经细胞的再生困难,但脊髓损伤后存在自发可塑性和活动以来的可塑性变化^[3-4],脊髓的可塑性是脊髓损伤恢复的重要机制之一^[5]。重复经颅磁刺激是一种无创性的新技术,可以对大脑皮质产生感应电流,改变皮质神经细胞的动作电位,可以使脊髓产生长时程的可塑性^[6]。

脊髓损伤后,脊髓损伤节段以下的运动、感觉等信号不能够传入大脑皮质,导致大脑皮质发生剧烈的变化,其兴奋性也会发生改变。有研究表明脊髓损伤后大脑皮质的兴奋性降低^[7],还有研究表明大脑皮质的兴奋性升高^[8]。Anne等^[9]证明高频10Hz重复经颅磁刺激可以改善脊髓损伤大鼠的运动功能。张新等^[10]的研究表明,低频重复经颅磁刺激可以改善脊髓损伤大鼠的运动功能。得出不同结论的原因可能与不同研究者研究的脊髓损伤的时期不同,或者采用的实验仪器、实验方法等不同有关。一般认为高频可以提高大脑皮质兴奋性,低频可以降低大脑皮质兴奋性^[11-12]。本实验与前人证明高频与低频均可以改善脊髓损伤运动功能结论一致,其机制可能与促进轴突增长有关。由于经颅磁刺激作用于大脑皮质,对机体产生了非常复杂的生物学机制,目前其改善脊髓损伤运动方面研究还不是很深入,其高

表2 重复经颅磁刺激对大鼠脊髓NF-200表达的影响 (x±s,%)

组别	第2周	第4周	第8周	合计	F	P
例数	12	9	6			
对照组	4.45 ± 0.33	3.95 ± 0.25	4.01 ± 0.86	4.11 ± 0.64	0.530	0.606
高频组	4.72 ± 0.35	4.93 ± 0.09	6.29 ± 0.32	5.56 ± 0.81	37.039	0.000
低频组	4.38 ± 0.13	4.61 ± 0.48	5.44 ± 0.45	4.97 ± 0.62	8.175	0.009
正常组	8.05 ± 0.75	8.05 ± 0.13	8.25 ± 0.33	8.15 ± 0.25	0.876	0.449
合计	5.40 ± 1.62	5.39 ± 1.67	6.00 ± 1.64	5.69 ± 1.64		
F	151.415	127.725	65.211	11.409	56.575 ^①	0.000 ^①
P	0.000	0.000	0.000	0.000	4.736 ^②	0.001 ^②

①主效应;②交互效应

表3 重复经颅磁刺激对运动诱发电位潜伏期的影响 (x±s, ms)

组别	时间								
	第1天	第1周	第2周	第3周	第4周	第5周	第6周	第7周	第8周
正常组	n=12	n=12	n=12	n=9	n=9	n=6	n=6	n=6	n=6
	6.68 ± 0.36	6.70 ± 0.36	6.77 ± 0.25	6.67 ± 0.35	6.76 ± 0.28	6.70 ± 0.37	6.67 ± 0.33	6.63 ± 0.46	6.63 ± 0.46
高频组	n=0	n=0	n=0	n=0	n=3	n=3	n=3	n=4	n=4
	-	-	-	-	63.27 ± 7.31	53.00 ± 10.86	52.20 ± 14.43	44.20 ± 11.07	16.10 ± 6.30
低频组	n=0	n=0	n=0	n=0	n=3	n=3	n=3	n=4	n=4
	-	-	-	-	80.00 ± 4.13	64.53 ± 24.27	60.60 ± 27.79	51.15 ± 25.22	35.60 ± 16.53
对照组	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=2
	-	-	-	-	-	-	-	-	49.60 ± 15.27

频与低频促进轴突增长的具体机制可能不同,但目前还没有确切的证据,有待进一步研究。

BBB 评分是评定大鼠神经功能常用的方法之一,从本实验可以看出,第1周时脊髓损伤对照组、低频组、高频组评分无明显差异。至第2周可以看出低频组、高频组较脊髓损伤对照组神经功能有所好转,且高频组较低频组评分高,差异有显著性意义,提示重复经颅磁刺激在脊髓损伤大鼠自发恢复的基础上,可以促进脊髓损伤大鼠神运动功能的恢复。第3周时高频与低频差异无显著性意义,说明低频也有作用,可能除频率外其他参数也有作用,例如强度,阈上刺激强度与低频联合应用是否也能提高大脑皮质的兴奋性;以及刺激时间,刺激时间更长是否是使其产生生理效应与累积效用更长等都有待进一步研究。至第4周可以看出高频组较低频组神经功能有所好转,说明高频较低频治疗效果更好。高频组较低频组治疗效果好可能与很多刺激参数有关,刺激频率、刺激强度、刺激时间、治疗天数等各个参数的具体作用都没有研究清楚,其联合作用更是有待研究。随着时间的延长,治疗组的评分明显高于对照组,说明治疗时间越长效果越佳。

电生理检测是评价脊髓损伤程度的常用措施之一,经颅磁刺激运动诱发电位是近年来常用的手段,

其波幅和潜伏期的变化可以反映运动传导通路的受损程度^[13]。本实验由于引出运动诱发电位的大鼠数量太少,无法做定量的统计学分析,只做了检测出运动诱发电位阳性率的定性分析,初步说明了运动诱发电位在一定程度上可以反映脊髓的功能状态,但是在实际应用中运动诱发电位潜伏期和波幅存在的差异仍可能有意义。

中枢神经系统突触结构和功能的可塑性是神经运动功能恢复的基础。成年哺乳动物脊髓损伤后神经再生主要指轴突的再生,神经丝蛋白是反映轴突再生功能的特异性指标。神经丝蛋白NF-200是构成神经轴突细胞骨架的主要成分,在轴浆运输等一系列与脊髓损伤修复相关的病理变化中发挥着重要作用^[14]。神经丝蛋白(neurofilament, NF)依据分子量不同分为三种: NF-68、NF-140 和 NF-200,其中NF-200仅存在于轴突,故NF-200染色可以显示轴突的变化。动物运动功能的恢复与轴突再生情况相关^[15],本实验结果与这个结论相一致。治疗到4周治疗组轴突增长才较对照组明显,高频组与低频组间差异无显著性意义,与2周、4周时BBB评分结果不一致,可能与本实验只是观察NF-200表达多少,而未观察增多的NF-200是否成功穿过胶质瘢痕与靶细胞形成功能性的连接有关。

综上所述,脊髓组织形态、BBB评分、运动诱发电位和NF-200从不同方面反映脊髓损伤的情况和修复情况。重复经颅磁刺激对皮质的影响取决于许多参数,如刺激频率、刺激量、刺激强度、刺激时间、间歇时间、治疗时间等。其中频率是一个关键参数,本实验初步得出了高频较低频能更好地改善运动功能,其机制可能与高频可以更好地改善大脑皮质兴奋性有关,此外刺激模式同样影响其作用^[16],低频也有改善的作用,是否低频与高强度、长时间刺激联合应用也能表现出兴奋作用有待进一步研究。还可能与累积效应有关^[17]。中枢神经系统是一个整体,当脊髓损伤时,不但大脑皮质兴奋性发生改变,整个中枢神经系统都有可能发生生理病理变化。有研究表明经颅磁刺激可以使乙酰胆碱水平提高^[18],而乙酰胆碱可以改善脊髓损伤运动功能。经颅磁刺激的生理效应十分复杂,其具体效用与参数有关。本实验初步说明了经颅刺激高频与低频均可以促进脊髓损伤大鼠神经功能的恢复,改善脊髓损伤运动功能,而且高频较低频更明显。

重复经颅磁刺激可以促进大鼠运动功能的恢复,可能与促进轴突增长有关。高频刺激较低频刺激对脊髓损伤运动功能的改善更为明显,可能与高频较低频能更好地促进轴突增长,其具体通过何种机制促进轴突增长尚需进一步探讨,但可能除了频率的影响外,还与刺激强度、刺激持续时间、间歇时间等有关,与治疗的总时间与脊髓损伤的严重程度等可能都有关系,具体参数的调整及疗程的制定,还需进一步研究。

参考文献

- [1] 胡洁,宋为群.经颅磁刺激应用于运动功能障碍的研究进展[J].中国康复医学杂志,2009,24(6):570—572.
- [2] 潘钰,宋为群,王茂斌.磁刺激在脊髓损伤康复中的研究进展[J].中国康复医学杂志,2007,22(1):88—90.
- [3] Gulino R, Dimartino M, Casabona A, et al. Synaptic plasticity modulates the spontaneous recovery of locomotion after spinal cord hemisection[J]. Neurosci Res, 2007, 57(1):148—156.
- [4] Lynskey JV, Belanger A, Jung R. Activity-dependent plasticity in spinal cord injury[J]. J Rehabil Res Dev, 2008, 45(2): 229—240.
- [5] Curt A, Van Hedel HJ, Klaus D, et al. Recovery from a spinal cord injury: significance of compensation, neural plasticity, and repair[J]. J Neurotrauma, 2008, 25(6):677—685.
- [6] Thickbroom GW, Bymes ML, Edwards DJ, et al. Repetitive paired-pulse TMS at 1-wave periodicity markedly increases corticospinal excitability: a new technique for modulating synaptic plasticity[J]. Clin Neurophysiol, 2006, 117(1):61—66.
- [7] Lotze M, Laubis-Herrmann U, Topka H. Combination of TMS and fMRI reveals a specific pattern of reorganization in M1 in patients after complete spinal cord injury[J]. Restor Neurol Neurosci, 2006, 24(2):97—107.
- [8] Saturno E, Bonato C, Miniussi C, et al. Motor cortex changes in spinal cord injury: a TMS study[J]. Neurol Res, 2008, 30(10):1084—1085.
- [9] Poirrier AL, Nyssen Y. Repetitive transcranial magnetic stimulation improves open field locomotor recovery after low but not high thoracic spinal cord compression-injury in adult rats [J]. Neurosci Res, 2004, 75(2):253—261.
- [10] 张新,李建军,霍小林,等.重复经颅磁刺激对脊髓运动功能恢复的影响及其机制的实验研究[J].中国康复理论与实践,2008,14(3):228—230.
- [11] Kim YH, Min SJ, Ko MH, et al. Facilitating visuospatial attention for the contralateral hemifield by repetitive TMS on the posterior parietal cortex[J]. Neuroscience Letters, 2005, 382(3):280—285.
- [12] Boroojerdi B, Prager A, Muellbacher W, et al. Reduction of human visual cortex excitability using 1Hz transcranial magnetic stimulation[J]. Neurology, 2000, 54:1529—1531.
- [13] Wirth B, van Hedel HJ, Curt A. Ankle dexterity is less impaired than muscle strength in incomplete spinal cord lesion [J]. Neurol, 2008, 255(2):273—279.
- [14] Imm MD, Feldhoff PW, Feldhoff RC, et al. The administration of complement component C9 augments postischemic cerebral infarction volume in neonatal Rats[J]. Neurosci Lett 2002, 325(3):175—178
- [15] Hase T, Kawaguchi S, Hayashi H, et al. Spinal cord repair in neonatal rats: a correlation between axonal regeneration and functional recovery[J]. Eur J Neurosci, 2002, 15(6):969—974.
- [16] Fitzgerald PB, Hoy K, McQueen S, et al. Priming stimulation enhances the effectiveness of low-frequency right prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in major depression[J]. J Clin Psychopharmacol, 2008, 28(1):52—58.
- [17] Ziemann U, Corwell B, Cohen LG. Modulation of plasticity in human motor cortex after forearm ischemic nerve block[J]. J Neurosci, 1998, 18(3):1115—1123.
- [18] 黄晓琳,韩肖华,郭铁成,等.电针联合经颅磁刺激对急性脑缺血大鼠 VEGF 及其受体 Flk-1 表达的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2004,26(10):581—584.