

重复经颅磁刺激对海马依赖性学习记忆影响的实验研究进展

郑书林¹ 刘秋生² 张 驰¹ 杨 敏^{1,3}

无创、无痛的重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是经颅磁刺激的一种应用方式,rTMS因其重复、连续、有规律的刺激会对大脑产生一种持续长时程的后续影响^[1],在临床治疗中已成为了一种治疗手段^[2-4]。在近年来的临床治疗中发现rTMS改善认知障碍的疗效确切^[5],而且在基础动物实验中也发现rTMS可以提高不同认知障碍相关的动物模型或正常动物的海马依赖性学习记忆能力,但其影响机制尚不清楚。在动物实验的研究过程中主要通过显微技术、电生理技术、蛋白组学、生物化学、基因组学等手段来了解TMS对海马依赖性学习记忆的影响机制,本文就如上几个方面对近几年相关动物实验研究做简要综述。

1 显微及超显微结构的变化

神经系统的结构和功能的可塑性被认为是神经康复的基础,实验中发现rTMS可以对神经系统的结构产生影响。刘传玉等^[6]用0.5Hz rTMS(强度为70%最大输出强度,每天2次,连续刺激30个脉冲,间隔8h,为期4周)的rTMS刺激脑梗死模型大鼠的患侧大脑半球,刺激组的学习记忆能力较模型组有所提高,在光学显微镜下发现海马CA3区rTMS组的锥体细胞顶的树突总长度长于对照组,通过透射电镜对海马CA3区观察发现刺激组较模型组的PSD厚度增宽、突触间隙变窄、穿孔性突触百分比有所提高且差异具有显著性意义,可见rTMS可能是通过促进海马树突和突触结构可塑性来提高学习记忆能力,这可能是rTMS提高海马依赖性学习记忆的形态学基础。研究还发现用1Hz rTMS(强度0.5T,总共10天,每次刺激10min)刺激双侧颈动脉血管闭塞的血管痴呆模型大鼠的矢状缝中心点后电镜观察刺激组较其余对照组突触形态更有规律,突触后膜只是稍微增厚,突触间隙可清晰识别,说明rTMS对突触结构可能还有保护作用^[7]。在对不同强度的rTMS研究中用频率1Hz的不同强度的rTMS刺激老龄大鼠,线圈的中心对齐中线,线圈距离头皮1cm,在1Hz 110%平均静息运动阈值强度中发现相对对照组缩窄的、变形的细胞核减少,线粒体也较完整,突触的密度和PSD的厚

度也增加,但在1Hz 150%平均静息运动阈值强度组却是相反的结果,说明rTMS的刺激强度对神经系统结构变化有重要意义^[8]。由此可见低频rTMS可能是通过改变神经系统的显微及超显微结构来影响学习记忆能力,但在刺激强度上1Hz选择110%平均静息运动阈值强度可能是更好的选择。

2 电生理的变化

2.1 突触可塑性的调节

学习记忆在大脑中的相关的重要脑区有海马^[9]、前额叶皮质^[10]、丘脑^[11]等,其中海马突触可塑性被认为是海马依赖的学习记忆的基础,海马的突触可塑性包括:长时程增强(long term potentiation,LTP)、长时程抑制(long term depression,LTD)、短时程增强、突触去长时程增强等。短时程的突触可塑性被认为在短时记忆中起着重要作用,长时程的突触可塑性被认为在长时记忆中发挥着重要作用^[12]。

2.1.1 长时程增强:LTP/LTD是突触长时程可塑性的重要表现形式。压力、性激素、年龄等都可以影响LTP/LTD^[12]。LTP被认为是学习记忆的重要生理指标之一,它是指高频刺激传入神经纤维后引起突触效能的持续性增强。在Dong等^[13]实验中通过抑制突触后 α -氨基-3-羟基-5-甲基-异恶唑-4-丙酸受体的内容作用来防止LTP衰变,从而将其转化为非破坏性LTP,可以使正常动物的记忆保留持续的时间更长,并减少了阿尔茨海默病鼠模型的记忆丧失,由此可见LTP对于记忆的保存可能也有重要意义。在实验中发现rTMS是可以成功诱导LTP,对双侧颈总动脉结扎脑缺血大鼠模型予以10Hz的rTMS(10个序列,每个序列30个脉冲,120%静息运动阈值,为期28d)刺激,刺激大鼠MI区(前囟向右旁开0.5cm),电生理结果显示刺激后于rTMS组患侧海马CA1区记录到的兴奋性突触后电位的波幅均较高频刺激前兴奋性突触后电位波幅显著提高,即表明检测海马CA1区的长时程增强较未行rTMS的血管痴呆大鼠显著提高,说明高频的rTMS可以通过提高海马CA1区的LTP来提高大鼠的学习记忆能力^[14]。

不同rTMS参数将对LTP产生影响。Ahmed等^[15]用总脉冲数450脉冲,刺激强度50%的1Hz、8Hz、15Hz不同频率的

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2019.01.023

1 西南医科大学附属医院康复科,四川泸州,646000; 2 泸州市中医医院; 3 通讯作者

作者简介:郑书林,女,硕士研究生,住院医师; 收稿日期:2017-07-30

rTMS刺激正常小鼠,15Hz组的为5s持续的6个序列,每15s重复1次,每个序列75个脉冲,1Hz组的为450个脉冲连续刺激7.5min,8Hz组的为持续9.5s的6个序列,每17s重复1次,每个序列75个脉冲,线圈直接放在小鼠的头颅上面,在刺激前、刺激1h后、刺激3天后评估,结果为1Hz、8Hz的小鼠的LTP是低于对照组,小鼠记忆也受到损害,而15Hz的小鼠的LTP明显高于对照组,提高了小鼠记忆。但Wang等^[16]用rTMS的频率分布为1Hz、10Hz、15Hz的每天刺激5s,50个脉冲刺激年轻阿尔茨海默病模型小鼠,线圈直接放在小鼠头颅上方并且直接与头皮接触,进行一天一次,连续4周的刺激,结果表明TMS以频率依赖方式增强了LTP改善了阿尔茨海默病模型小鼠空间学习缺陷。TMS的刺激方案一般包括:刺激的强度、频率、脉冲数、重复次数、刺激时间、间隙时间及刺激的总时间等,两实验结果可以看出频率相似却造成不同的结果,可能是由于两者选择的rTMS的刺激方案除频率外,脉冲数、刺激时间及刺激总时间不同,次之还可能是因为动物模型的选择不同,那是否如Ahmed等^[15]的研究所言,1Hz和8Hz的刺激会损害动物的学习记忆呢,在Yang等^[7]的研究中1Hz的刺激血管痴呆大鼠的实验中实验组诱导出了更多的LTP,对照两实验,可以看出动物模型的选择不同,刺激时间不同,取样时间不同,在Ahmed等^[15]的研究中调整取样时间后是否会有不同的结果,对比其他的实验可以看出Ahmed等^[15]的取样时间过早。由此可见不能仅仅从不同的频率来比较实验结果。

2.1.2 短时程增强、突触去长时程增强:短时程增强和突触去长时程增强都是突触可塑性表现形式,有研究认为短时程增强与空间编码有关^[17],也有研究认为短时程增强可能是短时记忆的候选机制,突触去长时程增强可能与学习记忆灵活性相关。实验研究发现5Hz的rTMS(每天20个序列,每个序列20个脉冲数,每个序列间隔20s,总共400个脉冲数,为期14天的刺激)刺激正常Wistar鼠的头皮上方2cm,线圈中心点位于矢状缝中心点,可诱导出短时程增强、突触去长时程增强、LTP,这与用Morris水迷宫反映大鼠的空间学习、记忆和学习记忆的逆转学习、记忆显著增强的结果相应,结果表明rTMS可能是通过提高LTP、短时程增强、突触去长时程增强等来提高学习记忆能力^[18]。

2.2 神经元兴奋性的调节

rTMS对神经元兴奋性的改变涉及多种离子通路的调节^[19],离子通路是调节神经元兴奋性的基础。

2.2.1 钙离子通道:海马神经元的兴奋性与年龄相关的认知功能障碍密切相关^[20]。随着年龄的增长,老年小鼠海马神经元的兴奋性会受到损害,表现为后超极化波幅的增加和静息电位的超极化,海马CA1-PNS注射的APS的数量显著降低,且钙离子流量增加^[21]。这种神经元兴奋性的改变在衰老加

速的一种自发性AD小鼠模型中也得到了同样的结果^[22]。而连续14d高频的25Hz(20个序列,每个序列50个连续脉冲,每个序列间隔20s,最大刺激强度1.26T)的rTMS刺激老龄小鼠,线圈放置在小鼠颅骨上方1cm处,全细胞膜片钳记录显示钙离子流较假刺激组减小,显著改善了老年小鼠上述海马区神经元兴奋性的缺陷,而之前的研究已经证实钙离子通路和后超极化、静息电位密切相关,结果表明高频25Hz的rTMS可能通过改变电压门控钙离子通路来调节神经元兴奋性改善了老年小鼠认知障碍^[21]。

2.2.2 钾离子通路:在阿尔茨海默病中细胞内的淀粉样蛋白 β 会抑制大电导钙激活钾(large conductance calcium-activated potassium, BK)通道,而导致皮质兴奋性的增加。Wang等^[16]用rTMS的频率分布为1Hz、10Hz、15Hz的每天刺激5s,50个脉冲刺激年轻阿尔茨海默病模型小鼠,线圈直接放在小鼠头颅上方并且直接与头皮接触,进行1次/d,连续4周的刺激,通过PCR检测、Homer1a敲除技术等发现,rTMS可能通过提高阿尔茨海默病模型小鼠的Homer1a依赖性和非依赖性的BK通道激活,从而降低皮质兴奋性,而降低兴奋性会导致淀粉样蛋白 β 降低从而提高小鼠的学习记忆能力,在此实验中运用BK通道活化剂异戊酸(Iso),诱导出了更大的LTP,证实BK通路可能也参与rTMS诱导LTP的生成过程中^[16],可见这也可能是rTMS提高阿尔茨海默病模型小鼠学习记忆能力的作用机制。

3 蛋白质组学、生物化学

3.1 脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)及N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR)

BDNF有神经可塑性、神经保护的作用,可促进少突胶质前体细胞增殖分化和髓鞘形成,在突触的生长和重塑中发挥着重要作用^[23]。BDNF通过TrkB和P75调节突触产生LTP,参与突触的可塑性过程中^[24]。而rTMS可能通过此途径提高突触可塑性。在实验中用低频的不同强度rTMS刺激15个月正常老化的大鼠,免疫组化、RT-PCR结果显示低频低强度(110%平均静息运动阈值强度,1Hz, LIMS)的rTMS上调了突触蛋白SYN、GAP43、PSD95的表达,同时蛋白印迹分析、RT-PCR的结果显示BDNF和TrkB的表达增加。SYN、GAP43、PSD95是突触可塑性标记代表突触结构变化。表明低频低强度rTMS可能是通过激活BDNF-TrkB途径,上调突触标记,改变结构突触可塑性进一步逆转空间认知功能障碍^[8]。Wang等^[25]在探讨rTMS的预处理的作用中,用0.5Hz rTMS(每天20个序列,每个序列10个脉冲,每个脉冲间隔2—3s)在血管性痴呆大鼠造模前进行预刺激,结果显示rTMS的预处理也能够进一步提高BDNF、TrkB和SYN的表达

来提高血管性痴呆大鼠神经保护、促进突触可塑性来进一步提高血管痴呆大鼠的学习记忆能力。

NMDA受体的减少和功能的减退将会降低LTP的诱导^[26],实验发现rTMS可通过提高NMDA受体表达来增加突触可塑性来提高学习记忆能力。Shang等^[18]用5Hz rTMS(每天20个序列,每个序列20个脉冲数,每个序列间隔20s,总共400个脉冲数,为期14天的刺激)刺激正常大鼠,LTP明显增加,Western blot检测结果表明BDNF、海马突触标记蛋白SYP和NR2B(NMDA受体亚基)的表达通过磁刺激显著增加。说明5Hz的rTMS可能是通过提高BDNF、诱导NR2B的表达的增加来提高突触的传递从而提高正常大鼠的学习记忆能力。Tan等^[27]用低频1Hz的rTMS(总共400脉冲数,20个序列,每个序列20个脉冲数,每个序列间隔10s,100%的平均静息阈值,为期14天)刺激A β 1-42诱导的毒性大鼠模型,线圈中心位于颅骨中心,实验结果发现刺激拯救了A β 1-42导致的海马LTP的损伤。ELISA结果显示低频rTMS显著提高神经营养因子(BDNF、NGF)含量,蛋白印迹结果分析显示,rTMS能明显提高NMDA受体亚基包括NR1,NR2A和NR2B的表达,表明参与rTMS的NMDA受体亚基包括NR1,NR2A和NR2B表达。但在Zhang等^[28]的用5Hz rTMS(总共200脉冲,20个序列,每个序列10个脉冲数,每个序列间隔2s,120%的平均静息阈值,1周5天,为期4周)刺激血管痴呆大鼠,线圈中心位于矢状缝中心点,蛋白印迹结果NR1,NR2B、血管内皮生长因子升高,然而NR2A各组之间差异却不具有显著性意义。两者的结果不同可能是因为rTMS的参数不同、所用的动物模型不同等。对于rTMS发挥作用的具体亚基有待进一步研究。不同的蛋白受体的改变是否是因为频率设置的不同,还是因为所选择的动物模型的不同,有待进一步的研究。但从实验结果可以得出NMDAR受体的表达可能密切参与rTMS改变动物学习记忆能力的机制中。

3.2 细胞凋亡因子

Yang等^[7]用低频1Hz rTMS(强度0.5T,刺激10d,每次刺激10min)刺激血管痴呆模型大鼠后,海马CA1区bcl基因相关蛋白(Bax)表达降低,Bcl-2表达增加,电镜结果表明海马CA1区突触结构损伤明显减轻。在Li等^[29]用电针联合1Hz低频(每次刺激1min,每分钟大约20脉冲,2次/d,8h/1次,刺激强度为70%的最大输出量,为期14d)治疗脑梗塞后大鼠中,低频增加B细胞淋巴瘤/白血病基因(Bcl-2)的表达,降低caspase-3的表达。且与对照组相比低频联合电针效果更显著。caspase-3是细胞凋亡过程中的最终执行蛋白,Bax促进细胞凋亡,Bcl-2参与提高细胞存活,如上结果表明rTMS可能通过抑制细胞凋亡,保护神经细胞,减少神经细胞损害来提高动物的学习记忆能力,且与电针的联合治疗可以更显著提高大鼠的学习记忆能力。由此可见对于血管痴呆大鼠低

频可能是通过调节细胞凋亡因子的表达来影响学习记忆能力,且联合治疗的效果更显著。

3.3 蛋白激酶A-环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(protein kinase A - cyclic adenosine monophosphate response element binding protein,PKA-CREB,pCREB)

pCREB可以调节下游的BDNF、VEGF、bcl-2的基因表达,而VEGF、BDNF可使Nestin表达增加,用5Hz高频的rTMS(频率为20Hz,强度为33%最大输出强度,刺激脉冲持续5s,间歇60s,每个序列100个脉冲,共10个序列,每天刺激1次,连续7d)刺激脑梗塞模型大鼠的患侧大脑半球,应用H98阻止蛋白激酶A(protein kinase A,PKA)将CREB磷酸化为其活化形式即pCREB,通过H98+rTMS的实验组与rTMS组的实验结果差异得出rTMS可能是通过PKA-CREB信号通路来提高BDNF、血管内皮生长因子的表达来促进神经干细胞增殖来达到进一步促进神经细胞增殖,和通过该通路来抑制细胞凋亡,促进海马神经元的存活,提高学习记忆能力^[30-31]。对于脑梗塞高频可能是通过影响PKA-CREB来提高学习记忆能力。

3.4 雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)和eIF-4E

mTOR参与mRNA的翻译过程,mTOR的激活调节相应的mRNA翻译的启动,mTOR及其信号通路调节着神经元存活、分化、轴突、树突、突触的生长。eIF-4E位于mTOR信号通路的下游是mRNA翻译的调节因子。低频1Hz(连续的总脉冲数600的持续10min的强度为0.5T的磁刺激)和高频5Hz(20个序列,每个序列30个脉冲的刺激)的rTMS刺激血管痴呆大鼠10天,线圈位置都位于矢状缝中心,刺激后结果发现mTOR和eIF-4E的蛋白表达明显增加,且rTMS刺激后海马CA1区的神经的存活较对照组较多,表明mTOR和eIF-4E可能与rTMS刺激血管痴呆大鼠后空间学习记忆能力提高有关系^[32],而且在该实验中低频组和高频组的mTOR、eIF-4E蛋白的表达与学习记忆能力没有显著差距。由此可见上诉两组参数设置的rTMS刺激血管痴呆大鼠在学习记忆的提

3.5 神经递质

乙酰胆碱(Acetylcholine,Ach)是海马依赖的学习记忆中重要的神经递质,调节突触的传递、海马的神经兴奋性,胆碱能系统的功能损害会导致认知功能障碍^[33]。血管性痴呆的胆碱能系统也发生了紊乱,用0.5Hz的rTMS(1.33T,2个序列,每个序列30次,每个序列间隔8h,连续治疗28d)刺激血管痴呆模型大鼠,线圈位置位于大鼠头部上方,线圈与双侧大脑半球水平,实验结果发现rTMS作用后血管痴呆模型大鼠AChE和ChAT显著增强、海马CA1区胆碱酯酶阳性纤维密集,密度明显增加,表明血管痴呆大鼠模型的学习记忆能

力的增加可能与rTMS调节了胆碱能系统,提高胆碱能系统的活性有关^[34]。对于血管痴呆大鼠低频的rTMS可能是通过影响ACh的表达来影响。

3.6 其他相关因子

张靖慧等^[35]的研究中对脑梗塞大鼠予以10Hz的rTMS(10个序列,每个序列30个脉冲,中间间隔50s,120%静息运动阈值,每次治疗8min,治疗5天),线圈放置在患侧大脑半球,结果发现刺激组qRT-PCR结果显示海马区IL-1 β mRNA表达增加,且rTMS组患侧海马iNOS、TNF β mRNA炎性介质没有增加。刘黎明等^[36]将高频10Hz rTMS(12个序列,每个序列100个脉冲,每个序列间隔30s,30%最大输出强度,每天1次,为期2周)刺激血管痴呆大鼠,线圈平面与顶骨平行,线圈中心对准大鼠矢状缝的中央点,组织能提高srGAPs蛋白在血管痴呆大鼠海马组织中的表达水平。张运康等^[37]的研究表明低频0.5Hz rTMS(60个脉冲,每天1次,为期2周,脉冲峰值强度1.44T)刺激脑出血大鼠,将线圈中心准确对于右侧头颅中央,水平放置在大鼠颅骨上方,治疗后大鼠的空间学习记忆能力的增加,血肿周围的GAP-43表达上调。

4 基因组学

高频的rTMS通过诱导突触可塑性基因的改变来提高学习记忆能力。予以老龄小鼠5Hz,20%强度的rTMS和5Hz,30%强度的不同强度的rTMS刺激(共2段,每段10串,每串50个脉冲,每段间隔20s,为期2周),刺激后取小鼠海马RNA,将RNA逆转录为单链的cDNA,利用PCR array反应分析rTMS对塑性基因的影响,发现rTMS诱导了突触可塑性基因的改变,且5Hz不同强度的rTMS诱导突触可塑性基因有所不同,这与Morris水迷宫5Hz不同强度rTMS刺激后老年小鼠的空间学习记忆提高的不同结果相应^[38]。这与Ma等^[8]的研究结果相呼应,在rTMS刺激方案的设定中,刺激强度的设定也是一重要因素。在5Hz的刺激方案中稍高强度的刺激效果更佳,而在1Hz的刺激方案中相对低的强度效果更好,由此可见不同频率的设定需要具体怎样的强度刺激因刺激方案而定,不能一概而论。

5 展望

从上述的研究中可以得出在探讨rTMS提高动物学习记忆的研究中,就频率而言:低频rTMS可能是通过改变神经系统的显微及超显微结构来影响学习记忆能力,高频和低频都可能会对LTP的诱导产生影响,在蛋白组学方面低频和高频都有发挥着各自的机制,在不同强度的高频的刺激下基因发生了不同的变化。从上述的研究中可以得出仅仅从频率来概括有所局限,一个刺激方案的设计中,除了频率外,刺激脉冲数、时间、刺激强度都是影响因素,总而言之从动物实验的

研究中可以得出rTMS的作用机制贯穿了显微、超显微、电生理、蛋白组学、基因组学等各方面。

在动物实验研究中显微、超显微、电生理、蛋白组学、基因组学是我们常采用的研究手段,随着科技的进步,我们从显微结构到超显微结构,每种技术所观察到的结果不一样,使研究的层面更加丰富,显微、超显微技术更为直观的观察了树突、突触结果的改变,但究其改变原因,还是需要蛋白质组学及基因组学的研究。突触的可塑性、神经元细胞的兴奋性可以通过电生理技术直观的反映,但同样追究其改变原因,同样需要基因组学及蛋白组学的研究。基因组学的优势在于它是物质变化的根本,但缺陷在于基因组学上发生的改变,在蛋白上未有表达,这也是蛋白组学的优势所在,但蛋白表达了,基因上又是怎样的改变,需要基因组学的完善。可见不同的研究手段立足于不同的层面,测定的角度不同,但彼此是彼此的完善与支持,对于整体机制的过程的研究,需要不同的研究手段。

动物实验研究的目的是更好的为临床提供依据,在临床实践中存在的刺激方案多样、不统一,在动物实验中同样存在,在动物实验中rTMS刺激方案的选择方案中刺激方案多样:①在频率方面而言低频的话多选择0.5Hz和1Hz,在高频频率的选择中选择5Hz、10Hz、25Hz,若就频率对比,低频还是高频的效果更好,应该就具体的参数设计及动物模型来进行对比,单纯就高频还是低频对比过于绝对;②在刺激部位的选择上,小鼠头颅大小等的限制,刺激的部位直接放在颅骨上方,对大鼠而言,就不同的动物模型选择,若没有明确的健侧、患侧大脑半球的话,选择最多是矢状缝中心点,但线圈的直径大小不一,比鼠的头颅直径大,定点的可能性低,刺激的变化就可能不局限于刺激区域,这相对较临床实践中刺激中更不局限,是否是通过刺激其他部位来引起海马的改变、引起学习记忆的改变是不确切的,研究出一种更与临床使用类似的线圈或许更好;③文献中rTMS作用时间不一,有为期2周、1周、5天、4周、3天等时间不等,但在上述的实验中都是有效的,在一个治疗方案中,延长或缩短治疗时间是否会有不同的结果有待进一步研究,在同一种治疗方案的设定中,多久的治疗效果更好有待进一步研究;④在刺激方案的设定中,除了频率之外,强度的设定也是一重要因素。在文献中涉及的动物模型多样,包括了正常大鼠、老年小鼠、血管痴呆大鼠、阿尔茨海默病小鼠、脑梗塞模型,有一点可以肯定的是rTMS对不同的动物模型在提高学习记忆方面效果明确,但在不同的动物模型中使用机制是否有贯通性,有待进一步研究。从上述的研究中可以发现不同的刺激方案效果可能不一样,现在临床实践中rTMS刺激的疗效确切,但刺激方案不统一,在动物实验机制的探讨中可进一步设计不同的刺激方案时应更与临床贴合,探讨出可行的方案为临床提供理论依

据。其次在临床实验中选择单一治疗方式的概率较小,在动物实验中也可选择联合多种治疗方式。

参考文献

- [1] Klomjai W, Katz R, Lackmy-Vallée A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS)[J]. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 2015,58(4):208—213.
- [2] Volz LJ, Rehme AK, Michely J, et al. Shaping early reorganization of neural networks promotes motor function after stroke[J]. *Cerebral Cortex*, 2016,26(6):2882—2894.
- [3] Matsumoto H, Ugawa Y. Repetitive transcranial magnetic stimulation for parkinson's disease: a review[J]. *Brain and Nerve Shinkei Kenkyu no Shinpo*, 2017,69(3):219.
- [4] He H, Lu J, Yang L, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treating the symptoms of schizophrenia: A PRISMA compliant meta-analysis[J]. *Clinical Neurophysiology*, 2017,128(5):716—724.
- [5] Elder GJ, Taylor JP. Transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation: treatments for cognitive and neuropsychiatric symptoms in the neurodegenerative dementias?[J]. *Alzheimer's Research & Therapy*, 2014,6(5):74.
- [6] 刘传玉, 梅元武, 张小乔. 经颅磁刺激对脑梗死大鼠学习记忆与健侧海马锥体细胞树突和突触结构的影响[J]. *中华精神科杂志*, 2006, (02):115—118.
- [7] Yang HY, Liu Y, Xie JC, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on synaptic plasticity and apoptosis in vascular dementia rats[J]. *Behavioural Brain Research*, 2015,281:149—155.
- [8] Ma J, Zhang Z, Kang L, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) influences spatial cognition and modulates hippocampal structural synaptic plasticity in aging mice[J]. *Experimental Gerontology*, 2014,58:256—268.
- [9] Vannini P, Hanseeuw B, Munro CE, et al. Hippocampal hypometabolism in older adults with memory complaints and increased amyloid burden[J]. *Neurology*, 2017,88(18):1759—1767.
- [10] Sun Y, Yang Y, Galvin VC, et al. Nicotinic $\alpha 4\beta 2$ cholinergic receptor influences on dorsolateral prefrontal cortical neuronal firing during a working memory task[J]. *Journal of Neuroscience*, 2017,37(21):5366—5377.
- [11] Hallock HL, Wang A, Griffin AL. Ventral Midline Thalamus Is Critical for Hippocampal-Prefrontal Synchrony and Spatial Working Memory[J]. *Journal of Neuroscience*, 2016, 36(32):8372—8389.
- [12] Pinar C, Fontaine CJ, Triviño-Paredes J, et al. Revisiting the flip side: long-term depression of synaptic efficacy in the hippocampus[J]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2017,80:394—413.
- [13] Dong Z, Han H, Li H, et al. Long-term potentiation decay and memory loss are mediated by AMPAR endocytosis[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2015,125(1):234.
- [14] 周宁, 吴洪阳, 黄本荣, 等. 重复经颅磁刺激对脑缺血大鼠海马突触素表达及学习记忆的影响[J]. *神经损伤与功能重建*, 2015,10(1):5—7.
- [15] Ahmed Z, Wieraszko A. Modulation of learning and hippocampal, neuronal plasticity by repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) [J]. *Bioelectromagnetics*, 2006,27(4): 288—294.
- [16] Wang F, Zhang Y, Wang L, et al. Improvement of spatial learning by facilitating large-conductance calcium-activated potassium channel with transcranial magnetic stimulation in Alzheimer's disease model mice[J]. *Neuropharmacology*, 2015,97:210—219.
- [17] Anwar H, Li X, Bucher D, et al. Functional roles of short-term synaptic plasticity with an emphasis on inhibition[J]. *Current Opinion in Neurobiology*, 2017,43:71—78.
- [18] Shang Y, Wang X, Shang X, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation effectively facilitates spatial cognition and synaptic plasticity associated with increasing the levels of BDNF and synaptic proteins in Wistar rats[J]. *Neurobiology of Learning and Memory*, 2016,134:369—378.
- [19] Tan T, Xie J, Tong Z, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases excitability of hippocampal CA1 pyramidal neurons[J]. *Brain Research*, 2013,1520:23—35.
- [20] Oh MM, Simkin D, Disterhoft JF. Intrinsic hippocampal excitability changes of opposite signs and different origins in CA1 and CA3 pyramidal neurons underlie aging-related cognitive deficits[J]. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 2016, 10:52.
- [21] Wang HL, Xian XH, Wang YY, et al. Chronic high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves age-related cognitive impairment in parallel with alterations in neuronal excitability and the voltage-dependent Ca^{2+} current in female mice[J]. *Neurobiology of Learning and Memory*, 2015,118:1—7.
- [22] Wang HL, Xian XH, Song QY, et al. Age-related alterations of neuronal excitability and voltage-dependent Ca^{2+} current in a spontaneous mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Behavioural Brain Research*, 2017,321:209—213.
- [23] Kotłęga D, Peda B, Zembroń-Łacny A, et al. The role of brain-derived neurotrophic factor and its single nucleotide polymorphisms in stroke patients[J]. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 2017,51(3):240—246.

- [24] Andero R, Choi DC, Ressler KJ. BDNF-TrkB receptor regulation of distributed adult neural plasticity, memory formation, and psychiatric disorders[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2014,122(1):169—192.
- [25] Wang F, Chang GM, Yu Q, et al. The neuroprotection of repetitive transcranial magnetic stimulation pre-treatment in vascular dementia rats[J]. Journal of Molecular Neuroscience, 2015,56(1):198—204.
- [26] McGregor C, Riordan A, Thornton J. Estrogens and the cognitive symptoms of schizophrenia: possible neuroprotective mechanisms[J]. Frontiers in Neuroendocrinology, 2017, 47:19—33.
- [27] Tan T, Xie J, Liu T, et al. Low-frequency (1Hz) repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) reverses A β 1-42-mediated memory deficits in rats[J]. Experimental Gerontology, 2013,48(8):786—794.
- [28] Zhang N, Xing M, Wang Y, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation enhances spatial learning and synaptic plasticity via the VEGF and BDNF-NMDAR pathways in a rat model of vascular dementia[J]. Neuroscience, 2015,311: 284—291.
- [29] Li M, Peng J, Song Y, et al. Electro-acupuncture combined with transcranial magnetic stimulation improves learning and memory function of rats with cerebral infarction by inhibiting neuron cell apoptosis[J]. Journal of Huazhong University of Science and Technology Medical Sciences, 2012,32(5):746—749.
- [30] 赵秀秀, 韩肖华, 张靖慧, 等. 高频重复经颅磁刺激对大鼠脑梗死后学习记忆功能及pCREB、bcl-2、bax表达的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2012, (12):1087—1092.
- [31] 赵秀秀, 韩肖华, 郭风, 等. 高频重复经颅磁刺激对脑缺血后海马 BDNF、VEGF 和 Nestin 表达的影响[J]. 神经损伤与功能重建, 2013,8(6):431—434.
- [32] Yang H, Shi O, Jin Y, et al. Functional protection of learning and memory abilities in rats with vascular dementia[J]. Restorative Neurology and Neuroscience, 2014,32(5):689—700.
- [33] Yakel JL. Nicotinic ACh receptors in the hippocampal circuit; functional expression and role in synaptic plasticity[J]. The Journal of Physiology, 2014,592(19):4147—4153.
- [34] 张小乔, 李鹏, 刘伟, 等. 重复经颅磁刺激对血管性痴呆大鼠学习记忆功能及海马胆碱能系统的影响[J]. 神经损伤与功能重建, 2014, (2):100—104.
- [35] 张靖慧, 方莹莹, 李娜. rTMS 对脑梗死大鼠记忆功能及海马 IL-1 的影响研究[J]. 中国康复, 2016,31(3):165—167.
- [36] 刘黎明, 李永丽, 官念, 等. 高频 rTMS 对血管认知障碍大鼠 srGAPs 表达的影响[J]. 中华临床医师杂志 (电子版), 2016,10(4):227—228.
- [37] 张运康, 陶连方. 经颅磁刺激对脑出血大鼠学习记忆能力及 GAP-43 表达的影响[J]. 神经损伤与功能重建, 2014,9(3):246, 248.
- [38] 李晓丽. 高频重复经颅磁刺激对老龄小鼠突触可塑性相关基因的影响[D]. 河北医科大学, 2013.
- [39] Carpenter LL, Aaronson ST, Clarke GN, et al. rTMS with a two-coil array: Safety and efficacy for treatment resistant major depressive disorder[J]. Brain Stimulation, 2017, 10 (5):926—933.

2018年本刊影响因子与总被引频次蝉联 国内保健医学类期刊第一名

据《2018年版中国科技期刊引证报告(核心版)》,2018年本刊影响因子、总被引频次、综合评价总分蝉联国内保健医学类期刊第一名之位,影响因子为1.290,总被引频次为3291,综合评价总分为83.8分。其中综合评价总分在中国科技核心期刊数据库收录的2029种自然科学类核心期刊中排名居第44位。感谢所有读者和作者对本刊的支持与厚爱!感谢本刊审稿专家团队、编委团队、主编团队的辛勤付出!衷心祝愿我们的学科每年都有新进步!

《中国康复医学杂志》编辑部

