

重复经颅磁刺激结合穿梭箱训练对脑梗死恢复期大鼠认知功能的影响*

曾妍¹ 温红梅^{1,3} 孙瑞芳¹ 李超¹ 张健² 曾佩珊¹ 陈洁梅¹

摘要

目的:比较重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)单独或与穿梭箱训练结合对短暂性大脑中动脉闭塞(transient middle cerebral artery occlusion, tMCAO)大鼠恢复期认知功能的影响。

方法:60只雄性SD大鼠经tMCAO术后,根据神经功能评分分为5组:rTMS刺激组(n=7)、训练组(n=8)、rTMS结合训练组(n=7)、对照组(n=7)、假手术组(n=6),于术后7天开始进行20Hz rTMS和/或穿梭箱训练,术后第1、7、14、21、28天进行改良神经功能缺陷程度评分(mNSS),术后第28天进行Morris水迷宫实验。

结果:第28天时rTMS结合训练组($P<0.001$)与rTMS刺激组($P<0.05$)的mNSS评分均低于对照组。水迷宫实验第1—5天训练组及对照组平均逃避潜伏期较假手术长($P<0.05$),第3天rTMS结合训练组的平均逃避潜伏期较rTMS组及训练组短($P<0.05$)。对照组穿越平台次数较假手术组少($P<0.05$),rTMS结合训练组穿越平台次数较rTMS组、训练组及对照组多($P<0.05$)。

结论:rTMS结合穿梭箱训练可以改善脑梗死恢复期大鼠的认知功能,效果优于单一的rTMS刺激或训练。

关键词 重复经颅磁刺激;短暂性大脑中动脉闭塞;恢复期;认知功能

中图分类号:R743.3,R493 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2019)-04-0397-06

Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with shuttle-box training on cognitive function in rats with transient middle cerebral artery occlusion at the recovery stage/ZENG Yan,WEN Hongmei,SUN Ruifang,et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2019, 34(4): 397—402

Abstract

Objective: To compare the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) alone or in combination with shuttle-box training on the cognitive function in rats with transient middle cerebral artery occlusion (tMCAO) at the recovery stage.

Method: Sixty male Sprague-Dawley rats after tMCAO were divided into 5 groups according to Bederson score: rTMS group (n=7), training group (n=8), rTMS combined with training group (n=7), control group (n=7) and sham group (n=6). 20Hz rTMS and/or shuttle-box training were started on the 7th day after the operation. Each group was assessed with mNSS on day 1,7,14,21,28 and Morris water maze test was carried out on the 56th day after operation.

Result: The mNSS scores of the rTMS combined with training group ($P<0.001$) and the rTMS group ($P<0.05$) on the 28th day were lower than those of the control group. The escape latency in the training group and control group was longer than that in the sham group at the first to fifth day of the water maze test ($P<0.05$), and the escape latency in the rTMS combined with training group on the 3rd day was shorter than that in the rTMS group and training group ($P<0.05$). The times of crossing the platform in the control group were less

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2019.04.006

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(81672259,81472156)

1 中山大学附属第三医院康复医学科,广州市天河区,510000; 2 中山大学附属第一医院神经内科; 3 通讯作者
作者简介:曾妍,女,硕士研究生; 收稿日期:2018-10-23

than that in the sham group ($P<0.05$), and the times of crossing platform in the rTMS combined with training group were more than that of the rTMS group, training group and control group ($P<0.05$).

Conclusion: rTMS combined with shuttle-box training can improve cognitive function of the tMCAO rats at recovery stage, and the effect is better than rTMS or training alone.

Author's address Dept. of Rehabilitation, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, 510000

Key word repetitive transcranial magnetic stimulation; transient middle cerebral artery occlusion; recovery stage; cognitive function

我国每年新发的脑卒中病例超过240万,其中脑梗死患者占76%^[1-2],脑梗死常导致运动功能和进行性认知功能等障碍。研究表明^[3],30%以上的脑卒中患者在发病3个月内出现认知障碍,与无认知障碍的患者相比,存在认知障碍的患者在其他受损功能的恢复上也受到严重影响,但目前针对脑卒中后认知功能障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)的治疗手段仍有限。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一种非侵入性的神经刺激技术,其作用在刺激结束后可维持1—2h,已被逐渐用于PSCI的治疗^[4]。目前临床上有rTMS联合认知功能训练改善脑卒中患者认知功能的研究^[5],但其作用机制尚不明确。本研究假设,rTMS结合即刻认知功能训练对认知功能的改善具有易化作用,效果优于单独的刺激或训练。为此,本研究比较了重复经颅磁刺激与认知功能训练单一治疗或联合治疗对短暂性大脑中动脉闭塞(transient middle cerebral artery occlusion, tMCAO)大鼠恢复期认知功能的影响,为rTMS临床应用方案提供理论依据,为进一步研究机制打下基础。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物:SPF级雄性SD大鼠60只,体重240—260g,由广东省中医药大学动物实验中心提供,许可证号:SCXK(粤)2013-0034,所有动物均饲养于中山大学(生命科学学院中药与海洋药物实验室)SPF级实验环境中,许可证号:SYXK(粤)2014-0020,采用已消毒颗粒型大鼠饲料喂养,饮用消毒灭菌水,环境温度控制在20—25℃。

1.1.2 主要仪器与试剂:XR-XC105型水迷宫视频分析系统(上海欣软信息科技有限公司),CCY-I型磁场刺激仪(武汉依瑞德医疗设备新技术有限公

司),XR-XC105型穿梭实验视频分析系统(Shuttle-box system)(上海欣软信息科技有限公司),4—0硅胶包被线栓[直径(0.37 ± 0.02)mm](深圳瑞沃德生命科技有限公司),10%水合氯醛(国药集团化学试剂有限公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 大鼠短暂性大脑中动脉闭塞(transient middle cerebral artery occlusion, tMCAO)动物模型制备:参考Longa等^[6]的方法,将大鼠予以10%水合氯醛(4ml/kg)腹腔注射麻醉,局部备皮消毒,颈部正中切口2—2.5cm,分离左侧颈总动脉(common carotid artery, CCA),沿CCA向上分离颈外动脉(external carotid artery, ECA),结扎CCA及ECA近心端。用微动脉夹夹闭CCA远心端,于CCA两端之间近结扎线处剪一切口,将线栓的硅胶侧从切口插入,用缝线轻打活结,取下动脉夹,继续缓慢插入线栓至感觉有阻力,将CCA远心端的缝线扎紧,剪线缝合手术切口并消毒,栓塞90min后将线栓拔出^[7]。假手术组大鼠用10%水合氯醛麻醉后只暴露、分离、结扎CCA及ECA,不插入线栓。

1.2.2 模型评价与动物分组:采用改良的Bederson评分^[8]方法进行神经功能评分。神经功能评分1—3分的大鼠纳入本研究。60只雄性SD大鼠tMCAO术后,根据神经功能评分及死亡率(60只大鼠术后评分不在1—3分或死亡的被排除)最终随机入组为:rTMS刺激组($n=7$)、训练组($n=8$)、rTMS结合训练组($n=7$)、对照组($n=7$)、假手术组($n=6$)。

1.2.3 改良神经功能缺陷评分(modified neurological severity scores, mNSS):该评分包括运动功能、感觉功能和反射缺失3大项,共计18小项^[9]。未能完成该项检查或反射缺失计1分,18—10分为严重损伤,9—5分为中度损伤,4—1分为轻度损伤,在术后第1、7、14、21、28天评分。

1.2.4 重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS):采用YRD CCY-I型磁场刺激仪,选择直径为60mm的圆形刺激线圈,脉冲磁场强度为3.5T。模型制备成功后的第7天起对rTMS刺激组及rTMS结合训练组大鼠进行刺激。大鼠清醒状态下置于自制固定器中,使其在刺激过程中保持安静舒适,圆形线圈中心位于梗死侧大脑额顶叶皮层体表投影区,即位于左眼后眦与左耳前缘连线中点水平,线圈平面与头皮相切。刺激参数参考Gao等^[10]的研究,频率为20Hz,强度为33%最大输出强度,刺激脉冲持续5s,间歇60s,共10个序列,每天刺激1次,刺激时间为11min,连续21天。

1.2.5 穿梭箱训练:采用XR-XC105型穿梭实验视频分析系统,穿梭箱内部(226×213×350)mm,底部设不锈钢栅栏,使用电击作为非条件刺激,电击动物足底。顶部设噪声发生器(铃声)及两侧各有一光源作为条件刺激。适应5min消除探究反射后予光声刺激5s,给予电击10s,电流强度为10mA,间隔30s后进入下一轮。若在光声刺激5s内大鼠逃向对侧安全区,则为主动回避反应,系统自动停止当次训练;如果在光声刺激5s内大鼠未逃向安全区,则给予电流刺激10s,在电击后逃向安全区为被动回避反应阳性,否则为无反应。每只大鼠重复训练20轮,训练大鼠的学习记忆能力及执行决策能力^[11-12]。术后第7天开始对入组rTMS结合训练组和训练组的大鼠进行训练,每天训练1次,训练时间为11—12min,连续训练21天,其中rTMS结合训练组在rTMS刺激结束后立即进行训练。

1.2.6 Morris水迷宫实验:Morris水迷宫水池直径160cm、高50cm,水深22cm,水温控制在22—26℃,水池分为4个象限,在水池壁各个象限中点分别贴有4个不同形状的标记作为参照物并保持固定。选第三象限正中放置高20cm,直径12cm的平台,没入

水面以下2cm。实验开始前1天将大鼠放入水迷宫进行适应;实验连续进行6天,第1—5天为定位航行实验,将大鼠由第一至第四象限面朝池壁的标记放入水中,记录大鼠找到水下平台的时间,即平均逃避潜伏期;第6天为空间探索实验,撤去平台,将大鼠从第一象限放入水中,记录其在60s内穿越原平台位置的次数^[13]。水迷宫实验在脑梗死后第28天进行,评估大鼠空间学习和记忆能力。

1.3 统计学分析

应用SPSS 23.0进行数据分析,对所有数据进行正态性检验,mNSS评分及定位航行实验的结果采用重复测量设计的方差分析,若存在交互效应则进行重复测量设计的简单效应分析,若无交互效应则对每个时间点进行单因素方差分析;空间探索实验的结果采用单因素方差分析,不符合方差分析的采用秩和检验。

2 结果

2.1 改良神经功能缺陷评分

mNSS结果经重复测量方差分析存在交互效应($F=9.875, P<0.001$),进行重复测量设计的简单效应分析。tMCAO术后各时间点各组大鼠mNSS评分与假手术组相比均有显著差异($P<0.001$)。随着观察时间延长,各组大鼠的mNSS评分均逐渐改善($P<0.001$),tMCAO模型各组在第1、7、14、21天的评分无明显差异($P>0.05$),第28天时rTMS结合训练组($P<0.001$)与rTMS刺激组($P<0.05$)的mNSS评分均优于对照组,见表1。

2.2 Morris水迷宫实验结果

2.2.1 定位航行实验结果:每日平均逃避潜伏期经重复测量设计方差分析不存在交互效应($F=0.396, P>0.05$),对各个时间点进行单因素方差分析。各组大鼠的平均逃避潜伏期随时间逐渐缩短($F=13.858$,

表1 脑梗死大鼠改良神经功能缺陷评分情况

($\bar{x}\pm s$,分)

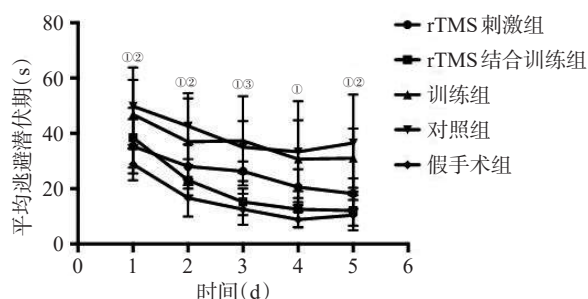
时间	假手术组(n=6)	对照组(n=7)	训练组(n=8)	rTMS组(n=7)	rTMS结合训练组(n=7)
第1天	0.67±0.47	10.14±0.83 ^①	10.13±0.78 ^①	9.86±1.12 ^①	10.14±0.83 ^①
第7天	0.00±0.00	7.29±1.38 ^①	7.13±0.78 ^①	6.57±0.90 ^①	7.86±0.83 ^①
第14天	0.00±0.00	6.43±0.90 ^①	6.25±0.83 ^①	5.43±0.73 ^①	5.71±0.45 ^①
第21天	0.00±0.00	5.57±1.05 ^①	5.13±0.60 ^①	4.86±0.64 ^①	4.85±0.83 ^①
第28天	0.00±0.00	5.14±0.99 ^①	4.38±0.48 ^①	3.71±0.70 ^{①②}	3.28±0.45 ^{①③}

①与同时点假手术组相比 $P<0.001$;与同时点对对照组相比:② $P<0.05$,③ $P<0.001$ 。

$P<0.001$),水迷宫实验第1—5天训练组及对照组平均逃避潜伏期较假手术长($P<0.05$),第3天rTMS结合训练组的平均逃避潜伏期较rTMS组及训练组短($P<0.05$),见图1。

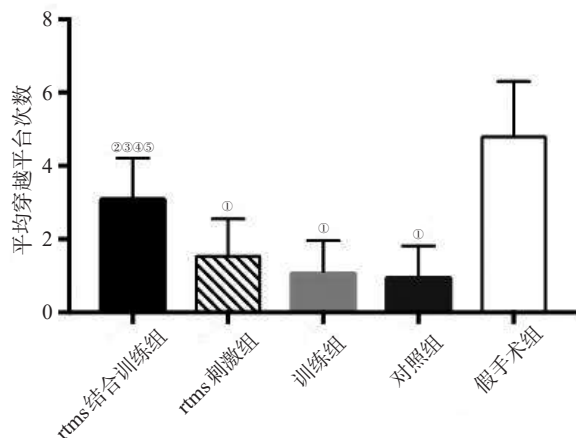
2.2.2 空间探索实验结果:各组水迷宫实验穿越平台次数经正态分布及方差齐性检验,符合正态分布及方差齐性($P>0.1$),采用单因素方差分析。各组穿越平台次数较假手术组少($P<0.05$),rTMS结合训练组较rTMS组、训练组及对照组多($P<0.05$),见图2。

图1 术后28天脑梗死大鼠平均逃避潜伏期



训练组、对照组与假手术组相比,① $P<0.05$;rTMS组、rTMS结合训练组与对照组相比,② $P<0.05$;rTMS结合训练组与rTMS组及训练组相比,③ $P<0.05$ 。

图2 脑梗死大鼠1min内穿越原平台位置次数



与假手术组相比,① $P<0.001$,② $P<0.05$;与对照组相比,③ $P<0.05$;与训练组相比,④ $P<0.05$;与rTMS组相比,⑤ $P<0.05$ 。

3 讨论

作为近年来新兴的非侵入性脑刺激技术,rTMS已被广泛应用于多种疾病的诊断和治疗,如抑郁症、脑卒中、帕金森病等^[14-16],临床上也逐渐将rTMS作

为PSCI的治疗手段之一^[17]。Lu等^[18]的研究表明,rTMS能改善脑卒中患者的认知和记忆功能,且治疗效果持续2个月。另外,在基础实验研究方面,Guo等^[4]对SD大鼠的tMCAO模型进行10Hz的rTMS干预,并用水迷宫实验检测认知功能,发现rTMS组大鼠的认知功能较对照组有显著改善。

目前关于rTMS干预脑梗死后认知功能障碍的动物实验研究多数集中于脑梗死后急性期(24h后)且干预时间较短,一般不超过7—14天^[10,19]。然而在临床上,将rTMS应用于急性期脑卒中患者通常是不可行的。此外,一般认为受损大脑在急性期非常容易受到过度激发^[20-21],Risødal等^[22]使用大脑中动脉闭塞大鼠模型的研究表明,急性期(大脑中动脉闭塞后24h)的训练增加了组织损伤,延迟训练(闭塞后7天)能获得更好的效果,说明脑卒中急性期应用rTMS可能是不利的。我们既往研究表明,脑梗死后恢复期28—56天的大鼠始终存在认知功能障碍^[23]。本研究对tMCAO术后7天的大鼠进行较长时间的rTMS干预,并观察对恢复期认知功能障碍的影响,为本研究的一个创新点,为临床上脑梗死恢复期患者认知障碍的rTMS治疗提供了实验依据。

在临床的实际应用中有时会将rTMS与传统的常规治疗相结合。有研究表明rTMS刺激18名健康受试者的M1或S1可以加强对侧手臂运动任务的训练效果,增强感觉运动能力的学习,表明rTMS可以改变皮层兴奋性,从而有可能增强后续的训练和学习效果^[24]。刘远文等^[25]对脑卒中患者试验组左侧前额叶背外侧区(DLPFC)予以10Hz rTMS刺激及认知功能训练,对照组仅给予认知功能训练,结果表明高频rTMS联合认知功能训练可以改善脑卒中患者的执行功能障碍,且疗效优于单一的认知功能训练。目前尚未有rTMS结合其他训练干预脑梗死后认知功能障碍的动物实验研究。本研究将缺血90min后再灌注的大鼠tMCAO模型作为干预对象进行rTMS及训练处理,为本实验的另一创新点,也为深入研究机制打下基础。

穿梭箱训练是一种双向主动回避(two-way active avoidance, TWAA)训练,通常用于检测动物的学习记忆能力及执行决策能力。动物在刚开始接触电刺激时明显处于应激状态,Stark等^[26]研究发

现,动物在应激状态下受到的压力本身并不能决定其规避策略的形成。有研究表明,对海马(尤其是海马腹侧)活动的短暂抑制会干扰主动回避的学习^[27],海马区主要是处理学习、记忆等与认知功能有关任务的区域,表明TWAA训练可能与认知功能存在密切关系。动物在受到非条件刺激时逃向安全区,同时学习与条件刺激的关联,并逐渐形成主动条件反射,是一个不断强化学习记忆的过程。本研究中将穿梭箱训练作为认知功能训练,也是本研究创新点之一。

研究提示,脑的状态依赖性(brain state dependent)是决定rTMS诱导脑可塑性改变的一个关键因素^[28-29]。Jung等^[30]发现,兴奋性或抑制性磁刺激后即刻进行训练,均可强化运动学习,符合非稳态可塑性理论(non-homeostatic plasticity)。本研究表明,rTMS后即刻进行穿梭箱认知训练对认知功能改善效果较单独rTMS治疗及单独认知训练好,与临床研究结果一致^[25]。

20Hz的高频rTMS作用于患侧大脑半球,可引起长时程增强的作用,产生提高皮层兴奋性的后效,这一机制可能与双向突触可塑性的(bienenstock-cooper-munro, BCM)理论有关,该理论的一个基本原理是突触的近期活动情况影响其当前的反应水平^[31]。本实验中高频rTMS可能是通过改变突触可塑性,提高皮层兴奋性,加强后续认知功能训练的效果。有研究发现,TMS可以促进更广泛的树突和轴突分枝,上调轴突出芽标志物GAP-43的表达^[32]。同时TMS磁刺激区域附近的白质完整性较刺激前有提高^[33-34],有研究表明,白质损伤在脑血管病致认知功能损害中起重要作用^[35],rTMS可能促进神经网络结构的修复。

本实验初步验证了rTMS结合穿梭箱训练对脑梗死恢复期大鼠认知功能改善效果较单独rTMS治疗及单独训练好,但未能在多个时间点动态观察大鼠认知功能改善的情况,尚未能深入探讨相关机制。本研究提示临床上对于脑梗死后认知障碍的患者,可在rTMS刺激后立即对患者进行认知功能训练,对于患者的康复可能更加有效。我们下一步拟对rTMS与其他训练相结合对脑梗死恢复期认知功能影响的机制进行深入探讨。

参考文献

- [1] 孙海欣, 王文志. 我国脑卒中流行状况及其防控策略[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(12): 881—884.
- [2] 王文志. 中国卒中流行现状、发展趋势与防控策略[J]. 中华医学信息导报, 2018, 33(10): 19.
- [3] Al-Qazzaz NK, Ali SH, Ahmad SA, et al. Cognitive impairment and memory dysfunction after a stroke diagnosis: a post-stroke memory assessment[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2014, 10: 1677—1691.
- [4] Guo F, Lou J, Han X, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation ameliorates cognitive impairment by enhancing neurogenesis and suppressing apoptosis in the hippocampus in rats with ischemic stroke[J]. Front Physiol, 2017, 8: 559.
- [5] 李亚梅, 徐丽, 杨艳, 等. 重复经颅磁刺激对脑梗死后轻度认知功能障碍的影响及安全性研究[J]. 中国康复理论与实践, 2015, 21(10): 1128—1132.
- [6] Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats[J]. Stroke, 1989, 20(1): 84—91.
- [7] 孙巨, 温红梅, 李超, 等. 不同缺血再灌注时间对脑梗死大鼠运动及认知功能的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2017, 32(5): 495—500.
- [8] Zhang XX, He FF, Yan GL, et al. Neuroprotective effect of Cerebralcare Granule after cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. Neural Regen Res, 2016, 11(4): 623—629.
- [9] Gao Y, Chen T, Lei X, et al. Neuroprotective effects of polydatin against mitochondrial-dependent apoptosis in the rat cerebral cortex following ischemia/reperfusion injury[J]. Mol Med Rep, 2016, 14(6): 5481—5488.
- [10] Gao F, Wang S, Guo Y, et al. Protective effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in a rat model of transient cerebral ischaemia: a microPET study[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010, 37(5): 954—961.
- [11] 邢雪松, 吕威力, 曾亮, 等. 行为学训练对大鼠海马缺血后神经干细胞增殖的影响[J]. 解剖学杂志, 2016, 39(6): 660—663.
- [12] Datta S, Siwek DF, Huang MP. Improvement of two-way active avoidance memory requires protein kinase A activation and brain-derived neurotrophic factor expression in the dorsal hippocampus[J]. J Mol Neurosci, 2009, 38(3): 257—264.
- [13] 周娇娇, 阙建宇, 于雯雯, 等. Morris水迷宫检测动物学习记忆水平的方法学[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(24): 6274—6277.
- [14] Chou YH, Hickey PT, Sundman M, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor symptoms in Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Neurol, 2015, 72(4): 432—440.

- [15] Cao X, Deng C, Su X, et al. Response and remission rates following high-frequency vs. low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) over right dlpc for treating major depressive disorder: a meta-analysis of randomized, double-blind trials[J]. *Front Psychiatry*, 2018, 9: 413.
- [16] Li J, Zuo Z, Zhang X, 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.
- [17] Kim BR, Kim DY, Chun MH, et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognition and mood in stroke patients: a double-blind, sham-controlled trial[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2010, 89(5): 362—368.
- [18] Lu H, Zhang T, Wen M, et al. Impact of repetitive transcranial magnetic stimulation on post-stroke dysmnnesia and the role of BDNF Val66Met SNP[J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 761—768.
- [19] 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, 27(12): 1087—1092.
- [20] Mittmann T, Qu M, Zilles K, et al. Long-term cellular dysfunction after focal cerebral ischemia: in vitro analyses[J]. *Neuroscience*, 1998, 85(1): 15—27.
- [21] White BC, Sullivan JM, DeGracia DJ, et al. Brain ischemia and reperfusion: molecular mechanisms of neuronal injury[J]. *J Neurol Sci*, 2000, 179(S 1—2): 1—33.
- [22] Risedal A, Zeng J, Johansson BB. Early training may exacerbate brain damage after focal brain ischemia in the rat [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1999, 19(9): 997—1003.
- [23] 孙瑞芳, 温红梅, 曾妍, 等. 跑笼训练与技巧性取食训练对脑梗死恢复期大鼠认知功能的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2018, 33(4): 392—396,418.
- [24] Platz T, Adler-Wiebe M, Roschka S, et al. Enhancement of motor learning by focal intermittent theta burst stimulation (iTBS) of either the primary motor (M1) or somatosensory area (S1) in healthy human subjects[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2018, 36(1): 117—130.
- [25] 刘远文, 方杰, 姜荣荣, 等. 高频重复经颅磁刺激对脑卒中患者执行功能的影响[J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50(10): 745—750.
- [26] Stark H, Rothe T, Deliano M, et al. Dynamics of cortical theta activity correlates with stages of auditory avoidance strategy formation in a shuttle-box[J]. *Neuroscience*, 2008, 151(2): 467—475.
- [27] Wang J, Bast T, Wang YC, et al. Hippocampus and two-way active avoidance conditioning: Contrasting effects of cytotoxic lesion and temporary inactivation[J]. *Hippocampus*, 2015, 25(12): 1517—1531.
- [28] Hummel FC, Cohen LG. Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke?[J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5(8): 708—712.
- [29] Karabanov A, Ziemann U, Hamada M, et al. Consensus paper: probing homeostatic plasticity of human cortex with non-invasive transcranial brain stimulation[J]. *Brain Stimul*, 2015, 8(5): 993—1006.
- [30] Jung P, Ziemann U. Homeostatic and nonhomeostatic modulation of learning in human motor cortex[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(17): 5597—5604.
- [31] Bienenstock EL, Cooper LN, Munro PW. Theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity and binocular interaction in visual cortex[J]. *J Neurosci*, 1982, 2(1): 32—48.
- [32] 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.
- [33] Allendorfer JB, Storrs JM, Szaflarski JP. Changes in white matter integrity follow excitatory rTMS treatment of post-stroke aphasia[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2012, 30(2): 103—113.
- [34] Kozel FA, Johnson KA, Nahas Z, et al. Fractional anisotropy changes after several weeks of daily left high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex to treat major depression[J]. *J ECT*, 2011, 27(1): 5—10.
- [35] Duering M, Zieren N, Herve D, et al. Strategic role of frontal white matter tracts in vascular cognitive impairment: a voxel-based lesion-symptom mapping study in CADASIL[J]. *Brain*, 2011, 134(Pt 8): 2366—2375.