

重复经颅磁刺激治疗幻肢痛的临床疗效研究

徐德毅¹ 周雪莹¹ 方 赫¹ 王黔艳¹

摘要

目的:采用fMRI中心理生理交互作用(PPI)分析与已知“疼痛矩阵”存在有效连接的大脑表层皮质部位并作为刺激区,为重复经颅磁刺激(rTMS)治疗幻肢痛提供一种新的确立靶点的方法。

方法:24例上肢截肢患者随机分为试验组和对照组各12例。试验组行任务态fMRI扫描,以前扣带回为感兴趣区进行PPI分析,与之存在有效连接的区域中选表层皮质的脑区作为靶点进行rTMS,对照组常规选取M1区。治疗前后进行疼痛评估。

结果:PPI结果显示前扣带回与左侧中央后回、双侧岛叶呈正共变性,与左侧后扣带回、左侧背外侧前额叶(DLPFC)呈负共变性。其中与DLPFC共变性最显著,试验组以此作为治疗靶点。两组治疗后疼痛评分均显著低于治疗前($P<0.05$);治疗前两组评分无显著差异,治疗后试验组疼痛评分均显著低于对照组($P<0.05$)。

结论:对与前扣带回(ACC)有显著共变性的DLPFC进行rTMS治疗可显著缓解截肢后的幻肢痛,提示基于患者个体的可塑性特征,针对性地对有关脑区进行靶向治疗可能达到更为显著的治疗效果。

关键词 幻肢痛;重复经颅磁刺激;功能磁共振;心理生理交互作用;背外侧前额叶

中图分类号:R441.1.R493 **文献标识码:**B **文章编号:**1001-1242(2018)-08-0945-05

幻肢痛(phantom limb pain, PLP)指截肢患者经常或偶尔感到被切除的肢体仍然存在,且伴有不同程度、不同性质的疼痛^[1-2]。可在截肢后立即发生,也可以在截肢后数年发生。据报道,约50%—80%的截肢患者伴有不同程度的幻肢痛^[3]。该类疼痛是难以缓解和药物抵抗的持续疼痛,严重影响患者的生活质量,一直是临床难以解决的难题^[4]。近年来神经科学的相关研究表明幻肢痛与“大脑皮质功能重塑”密切相关,并且一些基于皮质功能重塑的康复治疗方法显示出较好的临床疗效^[5-7]。

目前,重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)已被广泛应用于神经病理性疼痛的治疗,其刺激靶点一般选择初级运动皮质^[8-9]。这种靶点选择方法简单易行,但缺乏个体针对性,这可能也是rTMS只对部分患者有效或者疗效不持久、疼痛易反复的原因^[10]。我们认为,rTMS干预的靶点,应该基于患者个体的可塑性特征之上,唯有针对性地对有关脑区进行干预才能达到预期的治疗效果。

既往许多神经功能影像研究一致地揭示了一组与感觉和情绪相关的脑区作为疼痛感知的基质。这些区域包括前扣带回、岛叶、次级躯体感觉皮质(S2)和丘脑,它们统称为“疼痛矩阵”^[11-12]。由于疼痛矩阵的脑区,除了感觉皮质外都

处于脑的深层位置,rTMS无法对这些深部区域产生直接有效的刺激。而近年来有研究指出,对于与目标脑区存在有效功能连接的部位进行间接刺激,也能产生相应的生理效应。例如刺激与海马存在功能连接的皮质区,可产生与直接刺激海马区域相似的增强联想记忆能力的效果^[13]。基于以上,我们采用功能磁共振中的心理生理交互作用(psychophysiological interaction, PPI)分析模型来探寻大脑中与已知“疼痛矩阵”存在有效连接的大脑表层皮质部位,以此作为刺激靶点,运用rTMS来治疗创伤性上肢截肢患者术后幻肢痛。本研究旨在为rTMS治疗幻肢痛提供一种新的确立靶点的方法,为这类治疗干预提供更为坚实的理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:外伤后上肢截肢患者,近肩关节截肢;伴有幻肢痛;基础疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)3—10分;自愿接受4周治疗和检查;年龄>18岁。**排除标准:**因非外伤原因截肢;截肢残肢端破溃感染;复杂区域疼痛综合征患者;任何可能影响幻肢痛病程的疾病,如癌症、免疫性疾病、需要透析治疗的肾功能不全等;因其他原因引起的疼痛如糖尿病周围神经病变、颈椎病、腰椎病、神经根炎等;妊

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2019.08.013

1 华中科技大学同济医学院附属梨园医院,湖北省武汉市,430077

作者简介:徐德毅,男,主治医师;收稿日期:2018-11-05

妊娠期妇女;影响患者对参与研究知情同意的神经精神疾病;有TMS或磁共振禁忌,如植入心脏起搏器、颅内植入金属、有耳蜗植入物等;合并其它严重躯体疾病,研究者认为不适合参加研究的;有出血倾向或正服用抗凝药。所有纳入患者均获得了书面知情同意。该研究获得当地研究机构伦理审查委员会的批准。

根据上述标准选取2015年7月—2017年9月华中科技大学同济医学院附属梨园医院康复科收治的因外伤上肢截肢伴有幻肢痛患者24例。其中男性10例,女性14例,发病年龄29—44岁。本研究采用随机对照研究设计,信封随机法将纳入患者分为试验组和对照组,每组12例。所有的患者均为上肢近肩关节处截肢,其中对照组左侧上肢截肢5例,右侧上肢截肢7例,TMS组左侧上肢截肢4例,右侧上肢截肢8例。各组在性别、年龄、病程、疼痛评分上无显著性差异($P>0.05$),具有可比性(表1)。

表1 干预前受试者一般资料

组别	例数	年龄(岁)	性别		病程(年)	VAS评分
			男	女		
试验组	12	34.58±6.40	6	6	3.90±2.84	6.00±1.71
对照组	12	35.67±4.54	7	5	4.19±3.00	5.83±1.95

所有患者中,只有2例有长期止痛药用史,fMRI扫描前12小时内停用了止痛药,以降低服药对于fMRI结果的影响,入组后仅有零星镇痛剂摄入。另有2例患者在入组前报告有零星镇痛剂摄入,fMRI扫描前2周以及入组后均未使用任何药物镇痛。

1.2 功能磁共振成像(fMRI)扫描

本研究的重点在于确定与已知“疼痛矩阵”存在有效连接的大脑表层皮质脑区。截肢后刺激体表某些区域可能诱发幻肢感,这些区域称之为触发区。任务态fMRI施加刺激于触发区诱发幻肢痛感,通过心理生理交互作用(psychophysiological interaction, PPI)可分析在幻肢痛状态下与“疼痛基质”有交互效应的特定脑区。

首先进行各个患者幻肢痛体表触发区的确立。根据Grüsser等^[4]的研究方法,使用标准化程序在分布于身体的57个标准部位使用机械性(棉签、针刺)刺激。刺激部位在面部有10个,上半身有23个,下半身24个。受试者须指出他们感觉到的刺激部位,并描述感觉的质量和强度。对刺激诱发幻肢感的区域记录为触发区。在触发区再用电刺激进行测试是否会引起幻肢感,选择可以显著引起幻肢感的区域作为任务态fMRI刺激的区域。

采用美国GE MR750磁共振系统进行fMRI扫描。用专门的衬垫固定被试头部,防止患者无意识晃动,并提醒患者在磁共振仪器内身体保持不动,从而减少头动对数据质量的影响。扫描采用隔层扫描的单激发平面回波序列(echo pla-

nar imaging, EPI),层数=43,FOV=220×220mm,TR=2000ms,翻转角=90°,扫描层厚=3.2mm,体素大小3×3×3mm³。在fMRI扫描时在选定的触发区施加电刺激任务,刺激电流为产生幻肢感电流最低阈值的两倍,使受试者感觉强烈但不痛苦。

电刺激任务采用组块设计,在“刺激”和“静息”两种状态下完成,即刺激—静息—刺激—静息—刺激—静息—刺激—静息,每个状态30s。最后使用快速扰相梯度回波脉冲序列行横轴位全脑扫描。

1.3 fMRI数据预处理和PPI模型分析确定TMS治疗靶点

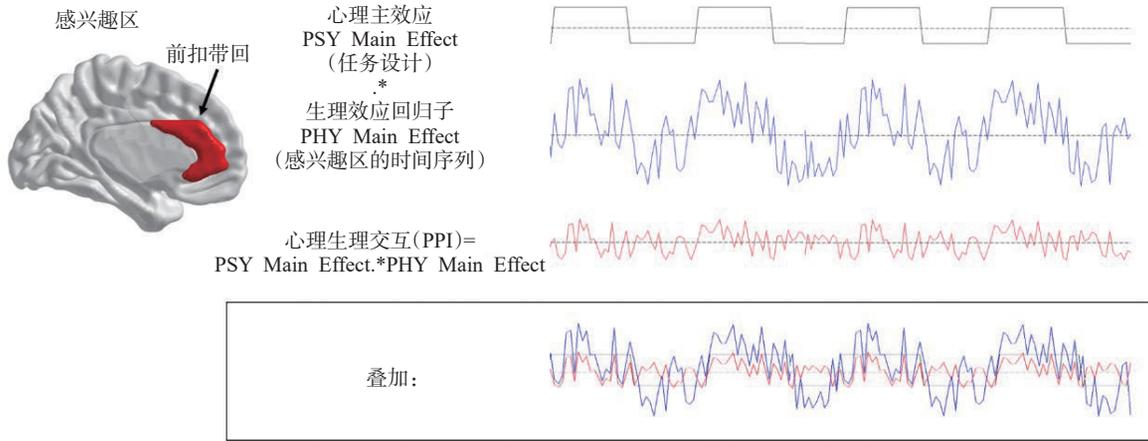
fMRI数据处理和分析采用Matlab环境下的SPM8软件包(<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>)。所有左侧截肢患者fMRI图像沿y轴翻转。fMRI数据预处理过程包括:①剔除每个患者前10个时间点数据;②时间层校正;③头动校正;④使用标准EPI模板进行空间标准化;⑤平滑(平滑核6mm)。

本研究感兴趣区选取前扣带回(anterior cingulate cortex, ACC),既往研究显示在单侧上肢截肢患者中,幻肢痛相关的疼痛网络变化主要发生在ACC^[15]。选取左侧ACC为种子区域使用PPI进行连接分析,见图1。PPI为心理效应回归子与生理效应回归子的交互效应,即PPI=PSY main effect.*PHY main effect。其中心理效应回归子为任务设计与血流动力学函数HRF的卷积,生理效应回归子为指定感兴趣区的时间序列。而后我们建立一个包含了这三种回归子的第一层广义线性模型:①从ACC脑区提取的去卷积bold信号;②任务相关的激活;③前两者的交互效应。该交互效应的个体统计检验将显示出一系列与ACC脑区功能共变的脑区,即在幻肢痛的情况下,表现出与ACC有效连接性的脑区。在第二层广义线性模型中,我们将在组水平定位出与ACC存在有效连接的区域(随机效应, $P<0.001$,未校正)。最后,我们将从这些候选区域挑选出处于大脑表层皮质的脑区作为rTMS干预的靶点。

1.4 治疗方法

患者坐位,采用Maglite Compact磁刺激器(日本光电4000型肌电诱发电位仪,线圈直径12cm,峰值刺激强度1.2T,脉冲时限100μs),试验组对上述PPI模型确定的靶点脑区进行刺激。对照组选取常规治疗部位,对侧大脑皮质初级运动皮质区(primary motor cortex area, M1)手代表区作为靶刺激点。采用脑电图10/20系统电极帽辅助刺激部位的定位。静息运动阈值(resting motor threshold, RMT)为10次中最少有5次能诱发50μV以上运动诱发电位的最小强度(第一骨间背侧肌)。线圈与头皮相切,刺激强度为90%RMT,10Hz频率,每次治疗使用20个治疗序列,每个序列连续刺激5s,序列间隔25s,每次治疗总量共计1000次刺激脉冲。疗程共4周,每周治疗5天。所有治疗均由同一名康复

图1 心理生理交互作用 (PPI) 分析模型



治疗师进行,对治疗师未设盲,而所有被试不知分组。

1.5 疼痛评估

治疗前后采用基础疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)和简化Mc-Gill疼痛问卷量表(SF-MPQ)进行疼痛评估。VAS评分范围0—10分。如以厘米为单位的视觉描述,0cm表示无疼痛,10cm表示可能的最大疼痛。这种量表已被广泛用于评估疼痛作为结果的研究中,并且其有效性和可重复性已被证实^[16]。SF-MPQ分为疼痛分级指数、视觉模拟评分法评分和现时疼痛强度评分三部分。疼痛分级指数分为感觉类和情感类两项,包括0分无痛、1分轻微疼痛、2分中度疼痛、3分严重疼痛四个等级,总分为感觉类和情感类得分的总分。评估均由一名不参与分组和治疗的专业人员进行。

1.6 统计学分析

采用SPSS 22统计软件包进行统计分析。数据以均数±标准差表示。治疗前基线数据计量资料采用独立样本t检验,计数资料采用 χ^2 检验。两组患者治疗前后疼痛评分结果比较采用配对t检验,治疗后两组患者疼痛评分比较采用独立样本t检验。 $P<0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 PPI分析结果

本研究选取左侧前扣带回为种子区域,使用PPT进行连接分析。结果发现其与左侧中央后回、双侧岛叶呈正共变性,与左侧后扣带回、左侧背外侧前额叶呈负共变性(图2),尤其与左侧背外侧前额叶(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)之间的负共变性最为显著,即DLPFC激活增强,ACC激活减弱。根据PPI分析结果,本研究试验组选取左侧背外侧前额叶进行高频rTMS治疗。

2.2 疼痛评分

两组患者治疗前SF-MPQ分值比较无显著差异($P>0.05$);治疗后试验组SF-MPQ评分显著低于对照组($P<0.05$);治疗前后比较,两组治疗后疼痛评分均显著低于治疗前($P<0.05$)。见表2。

3 讨论

本研究结果显示治疗前通过PPI分析筛选靶点脑区,对与ACC有显著共变性的DLPFC进行高频rTMS(10Hz)治疗,与常规运动皮质M1区刺激相比,可显著缓解截肢后的幻

图2 心理生理交互作用(PPI)分析结果

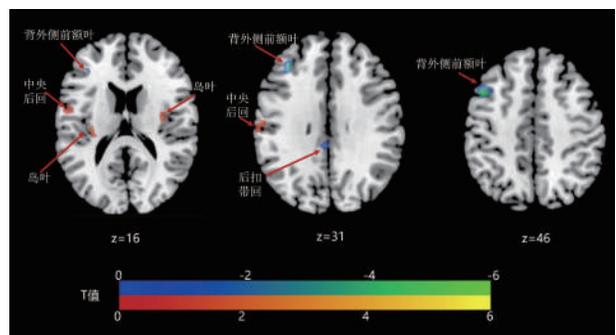


表2 两组患者简化Mc-Gill疼痛问卷量表(SF-MPQ)评分结果 ($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	SF-MPQ评分		P	T
		治疗前	治疗后		
试验组	12	33.50±6.95	19.25±7.02 ^{①②}	0.000	11.456
对照组	12	32.50±6.90	25.67±4.83 ^①	0.013	8.583
P		0.727	0.016		
T		-0.354	2.608		

①与治疗前相比, $P<0.05$;②与对照组相比, $P<0.05$ 。

肢痛,并且治疗中未发生严重的不良反应。本研究为rTMS治疗幻肢痛提供一种新的确立靶点的方法。

严重肢体创伤截肢后疼痛是失传入性神经病理性疼痛的一种,表现为药物抵抗和难以缓解的疼痛,伴随或不伴随幻肢痛。目前,皮质功能重塑是广为接受的幻肢痛病理机制。截肢后由于失传入大脑发生可塑性变化。如截肢对侧大脑皮质面部代表区扩大,深入到被截断的手的功能代表区^[17]。研究发现截肢后伴有幻肢痛的患者,大脑皮质存在明显的功能重塑,而不伴有幻肢痛的截肢患者中,则未发现明显的重塑^[18]。TMS以不同频率的脉冲磁场对脑组织进行连续作用,在脑内诱发出垂直于磁场的感应电流,促使神经细胞去极化,并引起大脑功能暂时的兴奋或抑制(高频可提高皮质兴奋性,低频可抑制皮质兴奋性),最终可引起长期的皮质可塑性变化^[19]。这种非侵入性神经调控技术为幻肢痛的治疗提供了新的方式。既往研究中TMS治疗大多是对运动皮质进行刺激。这种靶点选择方法简单易行,但同时缺乏个体针对性,这可能也是rTMS只对部分患者有效或者是疗效不持久、疼痛易反复的原因^[10]。我们认为,作为rTMS干预的靶点,应该基于患者个体的可塑性特征之上,唯有针对性地对有关脑区干预或抑制才能达到预期的治疗效果。

既往研究一致地将一组与感觉和情绪相关的脑区包括前扣带回、岛叶、次级躯体感觉皮质(S2)和丘脑,统称为“疼痛矩阵”。本研究中感兴趣区选取的是“疼痛矩阵”中的前扣带回。在单侧上肢截肢患者中,幻肢痛相关的疼痛网络变化主要发生在前扣带回^[15]。本研究PPI结果显示DLPFC与ACC存在最显著的负共变性连接关系,即DLPFC激活增强,ACC激活减弱。既往研究一致认为高频rTMS(>1Hz)作用原理在于高频磁刺激可以提高大脑皮层的兴奋性^[20-21],本研究采用10Hz高频rTMS对DLPFC进行靶向治疗,增强其兴奋性,则可抑制ACC的兴奋性,达到缓解疼痛的效果。本研究结果亦显示这种靶向磁刺激治疗也表现出较常规M1区刺激更为显著的缓解疼痛的疗效。疼痛本身引起的感觉和情绪变化都受认知功能的调节。神经功能影像学研究发现认知功能对疼痛的调节牵涉到前额叶皮质的不同区域,尤其是DLPFC。既往DLPFC的rTMS治疗多用于抑郁和情绪障碍疾病,表现出积极的治疗作用^[22]。而DLPFC与疼痛环路的关系早有研究。研究表明可能存在一个以DLPFC为核心的痛觉—认知调节系统^[23]。DLPFC可协调认知通路与“疼痛矩阵”之间的相互作用,或通过痛觉下行抑制通路,直接发挥对疼痛的促进或抑制作用^[24-26]。它已被作为经颅电刺激/磁刺激镇痛的一个新的研究靶点。有研究发现慢性腰背痛患者的DLPFC灰质体积较正常人显著减少,而对DLPFC进行治疗,慢性腰背痛可缓解,而DLPFC的灰质体积亦可有部分恢复^[27-28]。Borckardt JJ等研究发现对慢性神经病理性疼痛患

者进行左侧DLPFC高频rTMS治疗3天,可有效地提高患者的热痛阈和机械痛阈,提示DLPFC可能参与或影响镇痛神经回路^[29]。DLPFC在幻肢痛的rTMS治疗中也有应用研究。Grammer等对一例右侧上肢截肢的幻肢痛患者进行初级感觉皮质和DLPFC的rTMS治疗,结果显示该患者VAS评分从4分降到了1分,也支持rTMS是治疗幻肢痛的有效方式^[30]。

综上所述,本研究为rTMS治疗幻肢痛提供一种新的确立靶点的方法,结果证实对与ACC有显著共变性的DLPFC进行rTMS治疗与常规M1区刺激相比,可显著缓解截肢后的幻肢痛,提示基于患者个体的可塑性特征之上,针对性地对有关脑区进行靶向治疗可能达到更为显著的治疗效果。

本研究仍存在一些缺陷。由于截肢患者数量较少,纳入标准中对于受试者的长期用药史、幻肢痛的治疗史以及截肢时间未进行严格限定,虽然在研究过程中尽量减少药物的影响,但是上述因素可能对结果科学性还产生一些影响。本研究样本量也仍较小,需要更大样本、更严谨设计的临床研究进一步验证。此外,DLPFC与幻肢痛这种失传入的神经病理性疼痛的具体关系还有待进一步研究,有可能揭示出DLPFC参与认知与疼痛调节的更多神经生物学机制。

参考文献

- [1] Jensen TS, Krebs B, Nielsen J, et al. Phantom limb, phantom pain and stump pain in amputees during the first 6 months following limb amputation[J]. *Pain*, 1983, 17(3): 243—56.
- [2] Subedi B, Grossberg GT. Phantom limb pain: mechanisms and treatment approaches[J]. *Pain Res Treat*, 2011, 2011: 864605.
- [3] Hsu E, Cohen SP. Postamputation pain: epidemiology, mechanisms, and treatment[J]. *J Pain Res*, 2013, 6(default):121—136.
- [4] Weeks SR, Anderson-Barnes VC, Tsao J W. Phantom limb pain: theories and therapies[J]. *Neurologist*, 2010, 16(5):277.
- [5] Andoh J, Milde C, Tsao JW, et al. Cortical plasticity as a basis of phantom limb pain: Fact or fiction?[J]. *Neuroscience*, 2017:S0306452217308096.
- [6] Leung A, Donohue M, Xu R, et al. rTMS for suppressing neuropathic pain:a meta-analysis[J]. *J Pain*, 2009, 10:1205—1216.
- [7] Yilmaz B, Kesikburun S, Yasar E, et al. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on refractory neuropathic pain in spinal cord injury[J]. *J Spinal Cord Med*, 2014, 37:397—400.
- [8] Malavera A, Silva FA, Fregni F, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for phantom limb pain in landmine victims: A double-blinded, randomized, sham-controlled trial[J]. *Journal of Pain*, 2016, 17(8):911—918.
- [9] Ahmed MA, Mohamed SA, Sayed D. Long-term antalgic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex and serum beta-endorphin in patients with phantom pain[J]. *Neurol Res*, 2011; 33:953—958.
- [10] Nguyen JP, Nizard J, Keravel Y, et al. Invasive brain stim-

- ulation for the treatment of neuropathic pain[J]. *Nature Reviews Neurology*, 2011, 7(12):699—709.
- [11] Apkarian AV, Baliki MN, Geha PY. Towards a theory of chronic pain[J]. *Prog Neurobiol*, 2009, 87(2):81—97.
- [12] X Moisset, D Bouhassira. Brain imaging of neuropathic pain[J]. *Neuroimage*, 2007, 37(1):S80—S88.
- [13] Wang JX, Rogers LM, Gross EZ, et al. Targeted enhancement of cortical-hippocampal brain networks and associative memory[J]. *Science*, 2014, 345(6200):1054—7.
- [14] Grüsser SM, Mühlnickel W, Schaefer M, et al. Remote activation of referred phantom sensation and cortical reorganization in human upper extremity amputees[J]. *Exp Brain Res*, 2004, 154(1):97—102.
- [15] Seo CH, Park CH, Jung MH, et al. Preliminary investigation of pain-related changes in cerebral blood volume in patients with phantom limb pain[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2017, 98(11):2206—2212.
- [16] Fregni F, Boggio PS, Lima MC, et al. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury [J]. *Pain*, 2006, 122:197—209.
- [17] Maciver K, Lloyd DM, Kelly S, et al. Phantom limb pain, cortical reorganization and the therapeutic effect of mental imagery[J]. *Brain*, 2008, 131(8):2181—2191.
- [18] 刘立捷, 冯岚, 吉晓丽, 等. 幻肢痛与大脑皮质功能重塑[J]. *中华护理杂志*, 1999, 34(10):634—635.
- [19] Dayan E, Censor N, Buch ER, et al. Noninvasive brain stimulation: from physiology to network dynamics and back [J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16(7):838—844.
- [20] André-Obadia N, Peyron R, Mertens P, et al. Transcranial magnetic stimulation for pain control. Double-blind study of different frequencies against placebo, and correlation with motor cortex stimulation efficacy[J]. *Clin Neurophysiol*, 2006, 117(7):1536—1544.
- [21] Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research[J]. *Clin Neurophysiol*, 2009, 120:2008—2039.
- [22] Perera T, George MS, Grammer G, et al. The clinical TMS society consensus review and treatment recommendations for TMS therapy for major depressive disorder[J]. *Brain Stimul*, 2016, 9(3):336—346.
- [23] Seminowicz DA, Moayed M. The dorsolateral prefrontal cortex in acute and chronic pain[J]. *J Pain*, 2017, 18(9):1027—1035.
- [24] Atlas LY, Wager TD. How expectations shape pain[J]. *Neurosci Lett*, 2012, 520(2):140—148.
- [25] Jensen KB, Berna C, Loggia ML, et al. The use of functional neuroimaging to evaluate psychological and other non-pharmacological treatments for clinical pain[J]. *Neurosci Lett*, 2012, 520(2):156—164.
- [26] Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, et al. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density[J]. *J Neurosci*, 2004, 24(46):10410—10415.
- [27] Seminowicz DA, Wideman TH, Naso L, et al. Effective treatment of chronic low back pain in humans reverses abnormal brain anatomy and function[J]. *J Neurosci*, 2011, 31(20):7540.
- [28] Borckardt JJ, Smith AR, Reeves ST, et al. A pilot study investigating the effects of fast left prefrontal rTMS on chronic neuropathic pain[J]. *Pain Med*, 2010, 10(5):840—849.
- [29] Grammer GG, Williamsjoseph S, Cesar A, et al. Significant reduction in phantom limb pain after low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the primary sensory cortex[J]. *Mil Med*, 2015, 180(1):126—128.

(上接第 页)

- [23] Fortin DA, Srivastava T, Dwarakanath D, et al. BDNF activation of CaM-kinase kinase via TRPC channels induces the translation and synaptic incorporation of GluA1 containing calcium permeable AMPARs[J]. *J Neurosci*, 2012, 32(24): 8127—8137.
- [24] Li X, Wolf ME. Brain-derived neurotrophic factor rapidly increases AMPA receptor surface expression in rat nucleus accumbens[J]. *Eur J Neurosci*, 2011, 34(2):190—198.
- [25] Jourdi H, Kabbaj M. Acute BDNF treatment upregulates GluR1-SAP97 and GluR2-GRIP1 interactions: implications for sustained AMPA receptor expression[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2):e57124.
- [26] 梁慧英, 林阳阳, 燕铁斌, 等. 电针对血管性痴呆大鼠海马组织 GluA1 和 CaMK II 表达及其磷酸化的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2014, 9(36):657—661.
- [27] 李清云, 徐小林. 白藜芦醇对血管性痴呆大鼠认知功能及突触可塑性的影响[J]. *河北医科大学学报*, 2018, 39(6):623—627.
- [28] Zhu ZW, Xu Q, Zhao ZY, et al. Spatiotemporal expression of PSD-95 in Fmr1 knockout mice brain[J]. *Neuropathology*, 2011, 31(3):223—229.
- [29] Gandhi RM, Kogan CD, Messier C, et al. Visual-spatial learning impairments are associated with hippocampal PSD-95 protein dysregulation in a mouse model of fragile X syndrome[J]. *Neuroreport*, 2014, 25(4):255—261.
- [30] 李斐斐, 杨珺, 杨文丹, 等. 电针百会、大椎、肾俞穴对 SAMP8 小鼠学习记忆与海马 CA1 区神经元突触的影响[J]. *中国康复理论与实践*, 2017, 23(11):1278—1283.
- [31] 张业贵, 丁艳霞, 侯良芹. 针药结合对慢性脑缺血大鼠大脑皮质 BDNF、TrkB 及 VEGF 表达的影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2013, 18(4):376—381.