

重复经颅磁刺激在意识障碍促醒中的临床应用 与作用机制的研究进展

张丽霞¹, 韩文秀¹, 庞涛¹, 白安娜², 闫金玉³, 樊灏桢^{4a}, 郝利霞^{4b}

【关键词】 重复经颅磁刺激; 意识障碍; 昏迷; 最小意识状态; 植物状态; 促醒

【中图分类号】 R49; R651.15 【DOI】 10.3870/zgkf.2024.05.011

重度颅脑损伤患者经救治后常遗留有不同程度的意识障碍(disorder of consciousness, DoC), 给康复护理及家庭和社会造成了沉重负担。近年来, 神经调控技术因能更直接介导觉醒和意识的神经回路^[1], 在神经康复促醒领域得到了广泛应用和发展。经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)作为关键技术, 具有无创、无痛和副作用较小的优势, 已被部分研究应用于 DoC 的促醒康复领域。

TMS 利用电磁感应产生磁脉冲, 脉冲磁场无衰减的穿越头皮和颅骨, 在大脑临近皮层功能区域的神经组织产生环形感应电流, 引起神经细胞兴奋性变化, 进而调节脑组织相应生理过程。根据刺激脉冲不同, TMS 分为单脉冲、双脉冲、重复脉冲(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)以及 θ 节律爆发式四种刺激模式。rTMS 在作用于大脑皮层时, 除影响刺激部位的皮层功能外, 对远隔皮层区域的功能、生理和生化也具有一定的调节效应^[2]。并且, 其生物学效应在刺激终止后仍可延续, 因此具备重塑脑网络功能结构的能力。TMS 在 DoC 的治疗上多数采用了这一模式^[3], 因此, 本文章主要对 rTMS 刺激模式进行探讨。

1 意识障碍及其产生机制概述

DoC 是由于各种严重的脑部损伤, 导致意识清晰度降低或完全丧失的现象, 其特征为觉醒度下降和意识内容改变。国际上将意识状态主要划分为五大类: 昏迷(coma)、最小意识状态(minimally conscious

state, MCS)、无反应觉醒综合征(unresponsive wakefulness syndrome, UWS)/植物状态(vegetative state, VS)、闭锁综合征、脑死亡五个部分。本文所述意识障碍主要指昏迷、植物状态及最小意识状态。

关于 DoC 的确切发病机制, 目前尚无明确共识。传统观点认为, 脑干上行性网状激活系统(ascending reticular activating system, ARAS)是维持觉醒状态的关键成分, 大脑皮质通过 ARAS 接受体内外各种不同类型的刺激以维持大脑皮质的觉醒状态。2010 年, Schiff 提出了“中央环路模型”假说概念, 该假说认为, 大脑皮质-纹状体-丘脑-大脑皮质间的有效联系是意识存在的基础, 而丘脑是调节觉醒的重要部分^[4]。Schiff 对一名患 MCS 六年的患者进行了丘脑区域的脑深部电刺激, 治疗后患者意识状况显著改善, 证实了中央环路假说的有效性^[1]。近年来, 随着电生理以及影像学的发展, “脑网络学说”逐渐兴起, 该学说强调大脑中的神经元并非孤立存在, 而是通过错综复杂的网络相互连接, 构建出高度集成且动态调控的神经环路。默认模式网络(default model network, DMN)与执行控制网络(executive control network, ECN)已被证明在 DoC 中有不同的改变。DMN 主要包括内侧前额叶皮质、后扣带皮层、楔前叶、后顶叶和颞顶叶等解剖区域构成, 一些研究表明, 该解剖区域损伤程度与意识障碍的严重程度成正比^[5], 且患者的意识水平与该区域功能连接的完整性显著相关^[6]。ECN 主要包括双侧背外侧前额叶、腹外侧前额叶、外侧顶叶、背内侧前额叶等区域, 有关研究表明, 该区域的连接性越强, 患者在处理注意力、执行功能任务以及工作记忆方面的能力也越强^[7]。DMN 在生理上与 ECN 网络是反相关的, 在功能上与之竞争^[7]。研究表明, 各种意识受损现象与 ECN 与 DMN 之间的连接性减弱存在关联^[8]。因此, 在理解 DoC 的病理生理时, 功能网络和结构网络之间是互补的, 将两者相结合来理解意识障碍是十分必要的。

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金项目(2020MS08049); 内蒙古自治区卫生健康委 2022 年度医疗卫生科技计划项目(202201254)

收稿日期: 2023-10-30

作者单位: 1. 内蒙古医科大学, 呼和浩特 010050; 2. 内蒙古航天医院康复医学科, 呼和浩特 010050; 3. 内蒙古医科大学第二附属医院康复医学科, 呼和浩特 010050; 4. 内蒙古医科大学附属医院 a 消化内科, b. 康复医学科, 呼和浩特 010050

作者简介: 张丽霞(1995-), 女, 硕士研究生, 主要从事神经康复方面的研究。

通讯作者: 郝利霞, haolixia15@163.com

2 rTMS 在 DoC 促醒中的临床应用研究

rTMS 介导大脑皮质兴奋性改变与刺激频率有一定关联,虽然有研究发现低频($\leq 1\text{Hz}$)rTMS 也有促醒作用^[9],但大量研究证实高频($\geq 5\text{Hz}$)rTMS 提高意识水平的疗效更明确^[10],不同类型的 DoC 患者,接受 rTMS 治疗后的患者的意识恢复情况存在差异。MCS 患者的恢复效果明显优于昏迷和植物状态患者,一些 MCS 可能会随着时间的推移自行恢复,并且, MCS+患者在语言网络方面表现出更高的代谢活性与静息态功能连接^[11-12]。这些研究表明,意识障碍类型是影响治疗效果的关键因素。以下将探讨 rTMS 在不同类型意识障碍中的临床促醒应用。

2.1 rTMS 在昏迷患者的临床应用 昏迷是指高级神经中枢功能严重受损,导致患者完全失去意识的状态。昏迷患者无法唤醒,无法进行有目的的活动,也无法对外界刺激作出反应。昏迷持续时间因个体差异而异,及时的促醒对患者的意识恢复至关重要。王永彬等^[13]对 98 例脑卒中后昏迷的患者的初级运动皮层区予以 3 Hz 的 rTMS 治疗 2 周,结果发现患者的格拉斯哥昏迷量表评分(glasgow coma scale, GCS)及修订版昏迷恢复量表评分(the coma recovery scale-revised, CRS-R)显著改善,神经功能缺损评分显著降低,且 rTMS 组疗效明显高于对照组。孙杰等^[14]对 38 例重症脑损伤后昏迷的患者予以左侧背外侧前额叶区域 15Hz rTMS 治疗后发现,脑电图记录的平均功率及慢波比治疗前显著降低,这一研究证明重症脑损伤后 rTMS 治疗可改善昏迷患者的脑功能状态。在一项对 76 例重度颅脑损伤昏迷患者的研究中,研究者对左侧额叶背外侧区予以 10Hz, 80% 静息运动阈值(resting motor threshold, rMT), 间歇时间 10s, 治疗时间长 20min, 每日 1 次,持续 4 周的治疗后发现,患者的 CRS-R 评分、GCS 评分较治疗前显著升高,脑电图、体感诱发电位及脑干听觉诱发电位评分降低,大脑中动脉血流速度明显增多^[15]。综上所述,高频 rTMS 在治疗重度颅脑损伤昏迷患者方面效果显著,能够提高患者的觉醒意识,改善脑血流动力学和神经电生理状况。

2.2 rTMS 在植物状态患者的临床应用 植物状态由多种病因导致的弥漫性皮层损伤引起,不同于昏迷的是其丘脑下部及脑干功能基本保存,表现为能自动睁眼、有睡眠-醒觉周期,认知功能丧失及无意识活动。植物状态是目前 rTMS 在意识障碍临床研究中应用最多的一种类型。在最近的一项研究中,24 名获得性颅脑损伤后植物状态的患者接受了左侧后顶叶皮质的高频 rTMS 治疗后,有 20 位患者对 rTMS 刺激表现

出一定程度的反应,其中,8 位患者逐渐恢复意识,进入最小意识状态,2 位患者的运动和疼痛评分提高,6 位患者的眼球追踪能力改善^[16]。在刺激频率上,尽管多数研究采用高频 rTMS 取得了显著的治疗成果,但仍有一些研究表明,低频 rTMS 同样具备促醒作用,如范颖洁等^[17]对 54 例植物状态患者进行为期 6 周的针灸联合背外侧前额叶区 0.5Hz 的 rTMS 治疗后发现,治疗组患者的 CRS-R 评分、脑电图分级相较于治疗前显著提高,且明显优于对照组。目前,诸多关于植物状态患者的高频 rTMS 研究结果显示,rTMS 能够引发大脑关键神经电生理活动的改变。例如,章良翔等^[18]对脑外伤后植物状态的患者予以右背外侧前额叶皮层 20Hz 的 rTMS,治疗 6 周后发现,患者的 CRS-R 评分,脑电图分级、脑干听觉诱发电位、体感诱发电位分级整体均较治疗前明显改善。Ge 等^[19]对植物状态患者的右背外侧前额叶皮层进行 10Hz 的 rTMS 治疗也得出同样结论。Shen 等^[20]使用 20 Hz 高频 rTMS 刺激颅脑损伤后 1~3 个月植物状态患者的初级运动皮层区后,患者的意识水平改善,推测可能机制为 rTMS 诱导了大脑中重要的神经电生理变化,从而改善大脑皮层兴奋性变化。Jang 等^[21]对植物状态患者进行右背外侧前额叶 10Hz 的 rTMS 后,利用弥散张量束成像(diffusion tensor tractography, DTT)进行检查,结果发现患者右前额叶皮层的神经纤维束体积增多。此外,患者从持续植物状态恢复至最小意识状态。这些研究结果揭示,对植物状态患者实施 rTMS 治疗,可诱导大脑关键神经电生理变化,调节突触可塑性,改善神经功能,进而促使患者意识恢复。

2.3 rTMS 在最小意识状态患者的临床应用 MCS 患者虽然存在严重的意识改变,但其行为活动证明其对自身及周围环境具有很小但明确的认知。目前,rTMS 在最小意识状态的研究较少,但疗效最好。朱希等基于磁共振功能成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)的研究中,对 24 例意识障碍患者(其中植物状态 18 例, MCS 6 例)右侧背外侧前额叶区进行 10Hz rTMS 治疗后发现,7 例意识障碍患者的顶叶、前额叶神经元活动的一致性和同步性程度较前提高,最小意识组较植物状态组改善更明显,推测高频右侧背外侧前额叶区高频 rTMS 有助于意识恢复^[22]。夏小雨等^[21]对 32 例颅脑外伤后最小意识状态患者进行左侧背外侧前额叶皮层 10Hz 的 rTMS 治疗后发现,患者的 CRS-R 评分提升明显^[23]。一项针对脑出血后最小意识状态患者的研究发现,右背外侧前额叶 10Hz 的 rTMS 能够促进受损的脑干上行网状激活系统恢复。这些结果表明,rTMS 对 MCS 患者的意

识恢复具有重要作用,并且,相比于植物状态患者,MCS患者在rTMS治疗后呈现出明显的大脑区域连接增强及脑网络变化。

2.4 rTMS的联合促醒方案 目前,大多数促醒研究联合了其他促醒手段,较多研究表明,联合应用其他促醒方案相比单独应用经颅磁刺激对意识障碍患者的促醒疗效更佳。常见的rTMS联合治疗方案有:rTMS联合正中神经刺激^[24],rTMS联合高压氧治疗等^[15]。近年来,研究者们不断探索不同类型的联合治疗方案在治疗DoC中的潜力,一些研究表明,对意识障碍患者施以音乐或感官刺激干预,可促使患者意识状况改善。例如,宓洪挺等^[25]对52例颅脑损伤后意识障碍患者进行高频rTMS联合音乐治疗的研究发现,音乐联合高频rTMS促进意识障碍患者的意识恢复,并且节奏感强烈的打击乐联合高频rTMS组在促醒方面的疗效明显高于节奏舒缓的管弦乐联合高频rTMS组。陈肇璨等^[26]发现对大面积脑梗后意识障碍患者进行rTMS联合听、视、嗅、味、痛、温度觉等刺激,患者GCS、神经功能缺损评分明显改善,促醒效果明显。这些联合治疗方案为DoC患者的促醒提供了新的治疗途径,有望为临床治疗带来更多可能性,但在方案选择、联合治疗机制方面,目前仍缺乏充分的研究依据。

3 rTMS促进意识障碍恢复的可能机制

rTMS能提高脑损伤后意识障碍患者的行为学水平,在意识恢复中起着重要作用^[27],但其具体的作用机制仍需深入研究。文献已经报道的重复经颅磁刺激改善意识障碍患者意识功能的可能机制有以下方面。

3.1 调节脑血流量 脑内缺血缺氧导致葡萄糖代谢降低及有氧代谢中止是意识障碍产生的重要原因。研究发现,rTMS可提高损伤半球的葡萄糖代谢并抑制细胞凋亡^[28],促进内皮细胞形态改变和新血管生成^[29]。神经成像数据也表明,对意识障碍患者的运动皮层进行rTMS后,血氧水平依赖性信号及脑血流均发生改变^[30-31],患者的脑血流显著增加。

3.2 调节突触可塑性及神经递质释放 大脑的正常功能依赖于兴奋性和抑制性之间的稳态平衡。在调控意识过程中,氨基酸轴与单胺轴发挥着关键作用。谷氨酸和天冬氨酸是主要兴奋性递质, γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)和甘氨酸是抑制性递质。氨基酸轴失衡学说指出,脑损伤早期大量兴奋性递质谷氨酸的产生导致脑部损害,为了减少脑部的氧耗量,抑制性神经递质GABA开始分泌使大脑处于抑制状态^[32],进而导致DoC。研究表明,rTMS能够调节谷氨酸和GABA的平衡,改变突触可塑性,产生类似长

时程增强(long term potentiation, LTP)和长时程抑制(long term depression, LTD)的神经突触可塑性改变^[33],通过间接增加GABA效能、恢复突触反馈功能、提高突触代谢以及帮助建立神经元内结构来修复中断的神经环路。单胺轴包括多种神经递质,如多巴胺、去甲肾上腺素和5-羟色胺等。单胺类失衡可能与递质功能受损、递质耗竭或递质作用区域受到抑制有关。研究发现,rTMS能够提高内源性多巴胺浓度^[34],从而改善脑功能。此外,rTMS还可通过AMPA(α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑丙酸)和NMDA(N-甲基-D-天冬氨酸)受体诱导LTP效应,上调脑内一氧化氮合酶基因表达等途径调节神经活性^[35]。

3.3 调节神经营养因子的表达及影响神经干细胞增殖分化 神经营养因子对于神经元的存活、分化、再生以及突触传递具有关键意义。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)在神经环路形成以及神经可塑性调节中发挥了重要作用^[36]。相关研究结果表明,低强度rTMS(rMT 110%, 1 Hz)作用于BDNF-酪氨酸激酶受体B(TrkB),即BDNF-TrkB通路,可通过上调突触蛋白表达水平而增加突触数量,高强度rTMS(rMT为150%, 1 Hz)则相反,下调突触蛋白表达水平而减少突触数量^[37]。最近的一项研究报告发现,20 Hz rTMS显著促进神经再生,同时BDNF和磷酸化TrkB蛋白水平升高^[38]。此外,相关研究表明,rTMS诱导的神经营养因子(如BDNF)表达上调对海马细胞增殖及神经干细胞分化具有显著促进作用^[39]。

3.4 改变神经环路和调节脑网络 经颅磁刺激基于电磁感应原理在体外生成脉冲磁场,磁场刺激大脑皮质产生感应电流,进而影响神经细胞膜电位和相关神经环路活动。高频rTMS对大脑皮质具有兴奋效应,低频rTMS具有抑制效应。雌二醇对皮质兴奋性的调节具有重要作用,相关研究表明,高频rTMS可能对血清中雌二醇水平产生影响,且该水平与男性DoC患者的临床治疗效果呈正相关^[40]。另外,rTMS所诱导的电场不仅单独作用于刺激部位的皮质回路,对远侧脑网络也有一定的调节作用^[41],因此,rTMS具有重大潜力来调整神经回路并重塑脑网络功能结构。

4 总结

目前,虽然越来越多的研究显示rTMS可能有助于DoC患者的意识恢复,但缺乏可靠证据证明其确切疗效。主要原因如下:①研究样本量小,部分研究未设对照组,导致结论不可靠;②疗程次数少,可能影响治疗效果;③疗效评估主要依赖主观量表,存在主观偏

倚。多模态评估方法成本高,普及程度受限。因此,rTMS在DoC治疗中的应用仍处于探索阶段,无标准化方案。大样本、随机对照试验对于评估rTMS疗效至关重要,有助于制定高效治疗方案促进患者康复。

【参考文献】

- [1] Schiff ND. Recovery of consciousness after brain injury: a meso-circuit hypothesis[J]. *Trends Neurosci*, 2010, 33(1): 1-9.
- [2] Fan J, Zhong Y, Wang H, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation improves consciousness in some patients with disorders of consciousness[J]. *Clin Rehabil*, 2022, 36(7): 916-925.
- [3] Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018)[J]. *Clin Neurophysiol*, 2020, 131(2): 474-528.
- [4] Schiff ND, Giacino JT, Kalmar K, et al. Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury[J]. *Nature*, 2007, 448(7153): 600-603.
- [5] Fernández-Espejo D, Soddu A, Cruse D, et al. A role for the default mode network in the bases of disorders of consciousness[J]. *Ann Neurol*, 2012, 72(3): 335-343.
- [6] Coulborn S, Taylor C, Naci L, et al. Disruptions in Effective Connectivity within and between Default Mode Network and Anterior Forebrain Mesocircuit in Prolonged Disorders of Consciousness[J]. *Brain Sci*, 2021, 11(6):749.
- [7] Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(9): 2349-2356.
- [8] Lemaire JJ, Pontier B, Chaix R, et al. Neural correlates of consciousness and related disorders: From phenotypic descriptors of behavioral and relative consciousness to cortico-subcortical circuitry[J]. *Neurochirurgie*, 2022, 68(2): 212-222.
- [9] 吕超, 费舟, 胡学安, 等. 低频重复经颅磁刺激对颅脑损伤后植物状态患者的促醒作用[J]. *中国医药导报*, 2016, 13(17): 69-72.
- [10] Huang W, Chen Q, Liu J, et al. Transcranial Magnetic Stimulation in Disorders of Consciousness: An Update and Perspectives [J]. *Aging Dis*, 2023, 14(4): 1171-1183.
- [11] Yu J, Meng F, He F, et al. Metabolic Abnormalities in Patients with Chronic Disorders of Consciousness[J]. *Aging Dis*, 2021, 12(2): 386-403.
- [12] Thibaut A, Bodien YG, Laureys S, et al. Minimally conscious state "plus": diagnostic criteria and relation to functional recovery [J]. *J Neurol*, 2020, 267(5): 1245-1254.
- [13] 王永彬, 贾彦迅, 刘旭, 等. 重复经颅磁刺激联合中药点舌疗法在脑卒中后昏迷促醒中的应用研究[J]. *长春中医药大学学报*, 2022, 38(5): 522-525.
- [14] 孙杰, 万健. 重症脑损伤昏迷患者重复经颅磁刺激治疗前后的局部脑电图平均功率和慢波功率变化情况[J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(16): 2270-2272.
- [15] 李华俊. 高频重复经颅磁刺激结合高压氧治疗重度颅脑损伤昏迷患者的疗效观察[J]. *中国老年保健医学*, 2021, 19(1): 55-58.
- [16] 龚秋文. 经颅磁刺激在无反应患者中的应用[J]. *中国康复*, 2023, 38(8): 497.
- [17] 范颖洁, 聂斌, 曾科学. 针灸联合重复经颅磁刺激改善持续植物状态患者意识障碍的临床观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2022, 31(17): 2410-2417.
- [18] 章良翔, 倪莹莹, 邓丽霞, 等. 高频 rTMS、脑仿生电及其序贯治疗脑外伤持续植物状态患者的临床观察[J]. *中国康复*, 2021, 36(1): 21-25.
- [19] Ge X, Zhang Y, Xin T, et al. Effects of 10 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in the vegetative state[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(3): 206.
- [20] Shen L, Huang Y, Liao Y, et al. Effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over M1 for consciousness recovery after traumatic brain injury[J]. *Brain Behav*, 2023, 13(5): 29-37.
- [21] Jang SH, Kwon YH. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on the ascending reticular activating system in a patient with disorder of consciousness: a case report[J]. *BMC Neurol*, 2020, 20(1):37.
- [22] 朱希, 江文字, 王文盛, 等. 重复经颅磁刺激对严重意识障碍患者的临床及影像学研究[J]. *现代医学与健康研究电子杂志*, 2019, 3(3): 49-50.
- [23] 夏小雨, 白洋, 杨艺, 等. 颅脑外伤后微意识状态重复经颅磁刺激促醒治疗的研究[J]. *临床神经外科杂志*, 2020, 17(1): 11-15.
- [24] 蒙象强, 熊琪, 陈庚发, 等. 经颅磁刺激联合正中神经电刺激干预不同年龄段慢性意识障碍的效果[J]. *中国康复理论与实践*, 2023, 29(8): 940-947.
- [25] 宓洪挺, 吕晓, 李新科. 不同情绪特征的音乐联合经颅磁刺激对意识障碍患者神经功能恢复的评估[J]. *中国康复*, 2023, 38(8): 483-485.
- [26] 陈肇臻, 陈凌飞, 刘赞. 多感官刺激促醒联合经颅磁治疗对大面积脑梗死患者意识障碍的觉醒效果观察[J]. *中华保健医学杂志*, 2021, 23(5): 462-464.
- [27] Li Y, Li L, Huang H. Effect of non-invasive brain stimulation on conscious disorder in patients after brain injury: a network meta-analysis[J]. *Neurol Sci*, 2023, 44(7): 2311-2327.
- [28] Gao F, Wang S, Guo Y, et al. Protective effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in a rat model of transient cerebral ischaemia: a micro PET study[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010, 37(5): 954-961.
- [29] Zong X, Li Y, Liu C, et al. Theta-burst transcranial magnetic stimulation promotes stroke recovery by vascular protection and neovascularization [J]. *Theranostics*, 2020, 10(26): 12090-12110.
- [30] Rudas J, Martínez D, Castellanos G, et al. Time-Delay Latency of Resting-State Blood Oxygen Level-Dependent Signal Related to the Level of Consciousness in Patients with Severe Consciousness Impairment[J]. *Brain Connect*, 2020, 10(2): 83-94.
- [31] Kinney KR, Hanlon CA. Changing Cerebral Blood Flow, Glucose Metabolism, and Dopamine Binding Through Transcranial Magnetic Stimulation: A Systematic Review of Transcranial Mag-

- netic Stimulation-Positron Emission Tomography Literature[J]. *Pharmacol Rev*, 2022, 74(4): 918-932.
- [32] Opie GM, Foo N, Killington M, et al. Transcranial Magnetic Stimulation-Electroencephalography Measures of Cortical Neuroplasticity Are Altered after Mild Traumatic Brain Injury[J]. *J Neurotrauma*, 2019, 36(19): 2774-2784.
- [33] Cirillo G, Di Pino G, Capone F, et al. Neurobiological after-effects of non-invasive brain stimulation[J]. *Brain Stimul*, 2017, 10(1): 1-18.
- [34] Keck ME, Welt T, Müller MB, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system[J]. *Neuropharmacology*, 2002, 43(1): 101-109.
- [35] Brown JC, Higgins ES, George MS. Synaptic Plasticity 101: The Story of the AMPA Receptor for the Brain Stimulation Practitioner[J]. *Neuromodulation*, 2022, 25(8): 1289-1298.
- [36] Arévalo JC, Deogracias R. Mechanisms Controlling the Expression and Secretion of BDNF[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(5):789.
- [37] Shang Y, Wang X, Li F, et al. rTMS Ameliorates Prenatal Stress-Induced Cognitive Deficits in Male-Offspring Rats Associated With BDNF/TrkB Signaling Pathway[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2019, 33(4): 271-283.
- [38] Luo J, Zheng H, Zhang L, 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.
- [39] Caballero-Villarraso J, Medina FJ, Escribano BM, et al. Mechanisms Involved in Neuroprotective Effects of Transcranial Magnetic Stimulation[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2022, 21(7): 557-573.
- [40] He RH, Wang HJ, Zhou Z, et al. The influence of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on endogenous estrogen in patients with disorders of consciousness [J]. *Brain Stimul*, 2021, 14(3): 461-466.
- [41] Ferrarelli F, Phillips ML. Examining and Modulating Neural Circuits in Psychiatric Disorders With Transcranial Magnetic Stimulation and Electroencephalography: Present Practices and Future Developments[J]. *Am J Psychiatry*, 2021, 178(5): 400-413.

· 外刊拾粹 ·

干细胞培养和三维支架用于软骨修复

膝关节软骨组织自我修复能力较低,因缺乏血管系统和有限的祖细胞浸润,故治疗选择有限。本研究回顾了使用商业可用的无细胞吸收的支架,将培养/自体骨髓间充质干细胞(BM-MSCs)固定在支架上的一期试验的一年随访结果。这项前瞻性开放标签试验包括六名有膝关节软骨病变症状的患者。从骨髓中提取自体富含血小板的血浆(PRP)。将PRP应用于聚乙二醇和透明质酸(Chondrotissue)条带上,然后使用Tisseel纤维蛋白粘合剂将这种移植物粘附在病变处,六周后允许完全负重。主要结局测量指标是Lysholm膝关节评分量表(Lysholm评分)、膝关节损伤和骨关节炎结局评分(KOOS)和疼痛视觉模拟量表(VAS)。12个月时, Lysholm评分从平均53分提高到79.3分($P=0.03$),代表临床症状从差改善至一般。KOOS评分从平均47.8分提高到69.90分($P=0.03$)。VAS疼痛评分从34.3分降至20.8分($P=0.31$)。术后12个月MRI检查显示植入物固定和融合良好。结论:对膝关节软骨损伤患者的研究发现,使用三维支架结合培养的干细胞治疗,可以在12个月内改善功能和疼痛。(张金龙译)

Neckar P, et al. Treatment of Knee Cartilage by Cultured Stem Cells and Three-Dimensional Scaffold: A Phase I/IIa Clinical Trial. *Int Orthop*. 2023, 47(10):2375-2382

中文翻译由WHO康复培训与研究合作中心(武汉)组织
本期由四川大学华西医院何成奇教授主译编