

Pearls Publishing, 2018.

- [20] van Sorge NM, Yuki N, Jansen MD, et al. Leukocyte and complement activation by GM1-specific antibodies is associated with acute motor axonal neuropathy in rabbits [J]. J Neuroimmunol, 2007, 182(1-2): 116-123.
- [21] Kuwabara S, Sekiguchi Y, Misawa S. Electrophysiology in Fisher syndrome [J]. Clin Neurophysiol, 2016, 128(1): 215.
- [22] Umapathi T, Tan EY, Kokubun N, et al. Non-demyelinating, reversible conduction failure in Fisher syndrome and related disorders [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012, 83(9): 941-948.
- [23] Lyu RK, Chang KH, Chu CC, et al. Sensory conduction study in fisher syndrome: patterns of abnormalities and their clinical correlation [J]. Eur Neurol, 2013, 70(1): 27-32.
- [24] Lyu RK, Chu CC, Kuo HC, et al. Motor conduction findings in Fisher syndrome [J]. Eur Neurol, 2013, 70(5-6): 276-280.
- [25] Khadilkar SV, Yadav RS, Patel BA. Miller Fisher Syndrome [J]. Neuromuscul Dis, 2018, 531-534.
- [26] Lo Y, Ratnagopal P. Transcranial magnetic stimulation studies in the Miller Fisher syndrome: evidence of corticospinal tract abnormality [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001, 71(2): 210-214.
- [27] Lo YL, Fook-Chong S, Chan LL, et al. Electrophysiological evidence of cerebellar fiber system involvement in the Miller Fisher syndrome [J]. J Neurol Sci, 2010, 288(1): 49-53.
- [28] Dagklis IE, Sotirios P, Varvara T, et al. Miller-Fisher Syndrome: Are Anti-GAD Antibodies Implicated in Its Pathophysiology? [J]. Case Rep Neurol Med, 2016, 2016: 1-3.
- [29] Goldberg-Stern H, Melamed E, Gadoth N. Abnormal evoked potentials in Miller-Fisher syndrome: further evidence of combined peripheral and central demyelination [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1994, 57(4): 506.

内皮型一氧化氮合酶与蛛网膜下腔出血的研究进展

李雪莹¹ 综述 赵迎春¹, 陈晟² 审校

1. 南京医科大学附属上海松江中心医院神经内科, 上海市 201699

2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科, 上海市 200025

摘要: 内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的产物一氧化氮,具有舒张血管和抑制炎症细胞的浸润等生理作用。蛛网膜下腔出血后,内皮型一氧化氮合酶表达下调、功能紊乱、一氧化氮(NO)消耗加剧,修复eNOS并促进其磷酸化有助于抑制细胞凋亡,促进血管新生,减轻血管痉挛,从而达到防治蛛网膜下腔出血后早期脑损伤和减轻脑血管痉挛的作用。

关键词: 内皮型一氧化氮合酶;蛛网膜下腔出血;早期脑损伤;脑血管痉挛

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2018.04.021

颅内血管破裂,血液流入蛛网膜下腔引起相应临床症状,被称为蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH),可分为外伤性和自发性。临床上自发性SAH比较常见。SAH死亡率极高,约40%的患者在初次出血后48 h内死亡,存活的患者中有半数遗留永久性残疾^[1,2]。以往认为迟发型脑血管痉挛(delayed cerebral vasospasm, DCV)是SAH最严重的并发症,和患者的预后直接关系。但新的研究显示,早期脑损伤(early brain injury,

EBI)与患者预后也密切相关。EBI指的是从初次出血那一刻起到DCV发生前脑组织发生的一系列变化^[3]。内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的产物一氧化氮(nitric oxide, NO)有较强的舒张血管和抑制炎症细胞的浸润等生理作用,可能会改善SAH患者的神经功能障碍。在内皮细胞中,NO主要由eNOS合成,但NO性质活泼,研究难度大,遂通过研究其合成酶来达到研究目的。现就近年来eNOS与SAH,主要是eNOS与

收稿日期:2018-01-31;修回日期:2018-07-07

作者简介:李雪莹(1992-),女,硕士研究生在读,主要从事脑血管病研究。

通信作者:赵迎春(1965-),男,教授,硕士生导师,主要从事脑血管病和帕金森病研究。Email:zhaoyingchun9077@163.com。

EBI 和脑血管痉挛 (cerebrovascular spasm, CVS) 关系的研究进展做一综述。

1 eNOS 的生物学特性

eNOS 的分子大小为 134 kb, 其 C 端还原酶域包含与还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)、黄素腺嘌呤二核苷酸 (flavin adenine dinucleotide, FAD)、核黄素-5-磷酸 (flavin mononucleotide, FMN) 的结合位点, N 端氧化酶域包含四氢生物蝶呤 (tetrahydrobiopterin, BH4) 和左旋精氨酸的结合位点^[4]。eNOS 可以催化左旋精氨酸产生 NO。一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 是 NO 生产的限速酶, 共分为 3 种亚型: I 型称为神经元型 NOS (neuronal NOS, nNOS), 主要存在于中枢神经系统的神经细胞; II 型称为诱导型 NOS (inducible NOS, iNOS), 主要存在于巨噬细胞和中性粒细胞; III 型称为内皮型 NOS (endothelial NOS, eNOS), 主要存在于内皮细胞和平滑肌细胞。eNOS 和 nNOS 能在组织中固有表达, 所以又称固有型 NOS (constitutive NOS, cNOS)。eNOS 的活性受 Ca^{2+} 浓度的调控, 当胞内 Ca^{2+} 浓度升高时, Ca^{2+} 诱导钙调蛋白与 eNOS 二聚体结合, 激活 eNOS 使 NO 生成增加^[5]。内皮细胞亦可响应血流刺激, 通过调控 eNOS 的表达, 促进血管舒张剂 NO 的释放, 进而调节血管舒张。同时, 研究也发现, 血流剪切力可使 eNOS 磷酸化而诱导 NO 的释放增加, 从而起到抑制血小板聚集和黏附、防止血栓形成、抑制血小板诱导的生长因子释放、减轻平滑肌细胞增殖及基质产生的作用^[6]。

此外, PI3K/Akt 信号通路和 eNOS 的磷酸化与激活关系密切^[7]。Akt 及其下游靶分子 eNOS 的磷酸化是内皮细胞合成 NO 的重要途径^[8]。eNOS 的 Ser1117 为 Akt 的磷酸化位点^[9]。Akt 可通过磷酸化该位点使其激活^[5], 生成 NO, 维持血管内皮的正常功能。

2 eNOS 与 SAH

2.1 eNOS 的基因多态性

研究表明, eNOS 的基因多态性与蛛网膜下腔出血相关。人类的 eNOS 基因位于染色体 7p35-p36 区, 包括 26 个外显子, 全长 21 kb。eNOS 存在多个基因多态性位点, 其中研究较多的是 T786C 和 G894T 等位点。Paschoal 等^[10]的 meta 分析显示, T786C 的基因多态性与脑血管系统动脉瘤有关。等位基因 C 可能与自发性 SAH 后的迟发性脑

缺血有关^[11]。Song 等^[12]的研究表明 T786C 上的基因多态性与 SAH 的易感性或 SAH 后的脑血管痉挛有关。但 Krschek 等^[13]的研究表明, T786C、G894T 和内含子-4 上 27 bp 的重复序列, 这三种 eNOS 的基因多态性, 对颅内动脉瘤患者是否会发生 SAH 并无提示作用。徐亮等^[14]的研究提示, NOS 基因 G894T 多态性可能是 SAH 发病的危险因子之一, GT + TT 基因型与不良预后密切相关。研究结果之间的差异性可能与地域和人种有关。所以, 对 eNOS 基因多态性的深入研究, 或许将来可为蛛网膜下腔出血预防和预后判断提供有价值的参考。

2.2 eNOS 与 SAH 后早期脑损伤

SAH 后早期脑损伤大致可以分为如下几个方面: 在 SAH 的急性期, 微血管显现了多种病理变化, 如微血管痉挛、微血栓形成、自我调节功能失调和血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 损伤, 这些改变可能与脑血流量 (cerebral blood flow, CBF) 降低密切相关^[15]。

此外炎症反应也参与了 SAH 后的脑损伤, 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素 1 β (IL-1 β)、白介素 6 (IL-6) 和 NF- κ B 在 SAH 急性期显著升高^[13]。炎症因子 TNF- α 能下调 eNOS 的表达, 并直接导致内皮细胞的凋亡增加, 但 TNF- α 下调 eNOS 的过程中较少的受到 NF- κ B 通路的影响^[16]。

SAH 急性期脑缺血再灌注启动氧化应激, 而释放出蛛网膜下腔的血红蛋白裂解产物又加重氧化应激, 参与血管平滑肌及内皮损伤、BBB 破坏, 脑血管痉挛和细胞凋亡等多个病理过程^[17]。临床与动物模型研究中发现, SAH 后的氧化应激与 eNOS 的功能紊乱 (同型二聚体解偶联) 密不可分。eNOS 的解偶联加重了氧化应激并加剧了 NO 的消耗, 从而引发多种并发症, 如微血栓、神经元凋亡以及活性氧的释放^[18, 19]。

脑神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 是一种具有保护脑神经、修护脑损伤功能的保护因子, 亦可促进血管新生。BDNF 可以通过激活 PI3K/Akt/eNOS/NO 信号通路以促进内皮细胞增殖形成新生血管^[20]。黄伟等^[21]的实验研究表明, BDNF 在脑损伤中是通过 Akt/eNOS 通路发挥保护神经作用, 并推测 BDNF 是通过 PI3K/Akt/eNOS 通路来抑制细胞凋亡, 发挥修复作用。Kallistatin 是一种丝氨酸蛋白酶抑制剂, 可以通过激

活 Akt/eNOS 信号通路增加 eNOS 的表达,提高 NO 的生物利用度,减轻氧化应激和内皮细胞的凋亡^[22]。

2.3 eNOS 与 SAH 后脑血管痉挛

脑血管痉挛是自发性 SAH 最常见的高危并发症之一,常引起局部脑组织严重缺血或迟发性缺血性脑损害,甚至导致脑梗死,成为 SAH 致死和致残的主要原因^[23]。CVS 主要发生于蛛网膜下腔中血凝块环绕的血管,且痉挛程度与出血量密切相关。SAH 后 CVS 分为两种:一是 SAH 后破入脑脊液中的血液对脑血管的机械性刺激所致的暂时性或早发性 CVS;二是持续时间较长的、目前机制尚未明确的持续性 CVS 或称为迟发性 CVS (delayed cerebral vasospasm, DCV)^[24]。

微血管的痉挛主要发生在小动脉,其收缩比例较大动脉更大^[25]。可直接导致 CBF 降低,从而加重 SAH 后 EBI 及神经元凋亡坏死^[26]。微血栓的形成由血小板介导。血管损伤和活性出血会导致血小板聚集黏附,最终形成微血栓。血小板聚集多发生于缺乏灌注的微血管。血小板聚集的损伤机制包括:①机械性阻塞及五羟色胺和血小板源性生长因子等生物化学物质收缩微血管导致脑血流灌注降低;②损伤血管内皮导致进一步聚集释放基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase, MMP-9) 等胶原酶破坏 BBB;③与淋巴细胞黏附于微血管,进一步加重炎症损伤等^[15]。微血栓仅发生于痉挛微血管而不发生于正常微血管,且微血管痉挛程度越重,微血栓越多,并与局部脑损伤显著相关^[27]。

高血糖会引起 eNOS 和 iNOS 的调节异常,加剧 SAH 后的脑血管痉挛,直接影响 SAH 预后。黄体酮也可能通过激活 PI3K/Akt 信号通路使 eNOS 表达上调,从而防治 SAH 引发的 CVS,减轻细胞凋亡,起到神经保护作用^[28]。Chang 等^[29]通过建立 SAH 动物模型,给予牛蒡子苷元干预可激活 PI3K/Akt/eNOS 信号通路抑制内皮素-1 释放,从而减轻 SAH 后 CVS。重组促红细胞生成素能够磷酸化 Akt/eNOS,起到对抗 SAH 后 CVS 的保护作用^[30]。根据 Matthew 等^[31]和 Takashi 等^[32]的研究发现,辛伐他汀亦可通过磷酸化 Akt/eNOS,增加脑血管的 eNOS 蛋白,使内源性 NO 生成增多,从而减弱血管痉挛,改善神经功能预后。另外,黄芩素可能通过另一与 eNOS 相关的信号通路——Erk5/KLF2/eNOS 信号通路减轻神经损伤,减弱 CVS^[33]。相反, Sabri 等^[34]在 eNOS 基因敲除小鼠身上的实验结果

表明,敲除 eNOS 能够显著减轻 SAH 后的 CVS,减少超氧化物的产生,预防微血栓的形成,减少神经元变性,其机制可能与 eNOS 的解偶联有关。N-甲基-D-天冬氨酸受体 (NMDA 受体) 阻滞剂——美金刚,可以保护血脑屏障的完整性,并通过改善 eNOS 的功能紊乱 (减少 eNOS 的解偶联,下调 eNOS 的磷酸化水平) 来扩张血管,减轻 CVS^[35]。这两项实验结果似乎与其他研究结果之间存在一定的矛盾与冲突,也为深入研究 SAH 后 eNOS 与 NO 的神经血管作用提出了新的问题。

3 结语

目前对于 SAH 的治疗主要是调控血压,降低高颅压,使用抗纤溶药物,对破裂的动脉瘤进行外科手术和血管内治疗。这些治疗方案虽然对 SAH 患者起到了积极的作用,但对患者预后的改善并不理想。SAH 后如何进一步控制病情发展,改善其神经功能障碍,一直是研究的热点。eNOS 与 SAH 后早期脑损伤及脑血管痉挛相关,随着对 SAH 的研究不断深入, eNOS 及其下游信号分子 NO 等调控因子,在 SAH 中的病理作用进一步阐明。目前已有若干与 eNOS 及其相关信号通路相对应的药物正在研究或已经进入临床前期研究。但是 SAH 及其并发症的相关机制非常复杂,且会互相影响,因此, eNOS 及其相关信号通路等仍需进一步深入研究。

参 考 文 献

- [1] Zhang YH, Wang TH. The role of BDNF in brain ischemia pulmonary edema [J]. Sichuan Da Xue Xue Bao Med Sci Ed, 2012, 43 (6): 893-896.
- [2] Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke, 2012, 43 (6): 1711-1737.
- [3] Wang Z, Shi XY, Yin J, et al. Role of autophagy in early brain injury after experimental subarachnoid hemorrhage [J]. J Mol Neurosci, 2011, 28 (6): 252-256.
- [4] Qian J, Fulton D. Post-translational regulation of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelium [J]. Front Physiol, 2013, 4: 1-11.
- [5] Andrade FA, Restini CB, Grando MD, et al. Vascular relaxation induced by C-type natriuretic peptide involves the Ca^{2+} /NO-synthase/NO pathway [J]. PloS One, 2014, 9 (5): e95446.
- [6] Bharath LP, Mueller R, Li Y, et al. Impairment of autoph-

- agy in endothelial cells prevents shear-stress-induced increases in nitric oxide bioavailability [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2014, 92(7): 605-612.
- [7] Yoshitomi H, Xu Q, Gao M, et al. Phosphorylated endothelial NOS Ser1177 via the PI3K/ Akt pathway is depressed in the brain of stroke-prone spontaneously hypertensive rat [J]. *Stroke Cerebrov Dis*, 2011, 20(5): 406-412.
- [8] Tschopp O, Yang ZZ, Brodbeck D, et al. Essential role of protein kinase B γ (PKB γ /Akt3) in postnatal brain development but not in glucose homeostasis [J]. *Development*, 2005, 132(13): 2943-2954.
- [9] Liu S. The ROCK signaling and breast cancer metastasis [J]. *Mol Biol Rep*, 2011, 38(2): 1363-1366.
- [10] Paschoal EH, Yamaki VN, Teixeira RK, et al. Relationship between endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and natural history of intracranial aneurysms: meta-analysis [J]. *Neurosurg Rev*, 2016 [Epub ahead of print].
- [11] Hendrix P, Foreman PM, Harrigan MR, et al. Endothelial nitric oxide synthase polymorphism is associated with delayed cerebral ischemia following neurismal subarachnoid hemorrhage [J]. *World Neurosurg*, 2017, 101: 514-519.
- [12] Song MK, Kim MK, Kim TS, et al. Endothelial Nitric Oxide Gene T-786C Polymorphism and Subarachnoid Hemorrhage in Korean Population [J]. *Korean Med Sci*, 2006, 21(5): 922-926.
- [13] Krisecek B, Kasuya H, Akagawa H, et al. Using endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms to identify intracranial aneurysms more prone to rupture in Japanese patients [J]. *Neurosurgery*, 2006, 105(5): 717-722.
- [14] 徐亮,张世明. 内皮一氧化氮合酶基因 G894T 多态性与动脉瘤性蛛网膜下腔出血的相关性研究 [J]. *中华神经外科杂志*, 2010, 26(5): 422-425.
- [15] 宋锦宁,安吉洋. 蛛网膜下腔出血后早期脑损伤及神经保护治疗的研究进展 [J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2013, 34(6): 695-703.
- [16] 郭瑞威,杨丽霞,郭传明,等. 内皮型一氧化氮合酶在 TNF- α 和 Ang II 致内皮细胞凋亡中的作用 [J]. *昆明医学院学报*, 2006, 2: 13-17.
- [17] Chrissobolis S, Miller AA, Drummond GR, et al. Oxidative stress and endothelial dysfunction in cerebrovascular disease [J]. *Front Biosci*, 2011, 16: 1733-1745.
- [18] Sabri M, Ai J, Marsden PA, et al. Simvastatin re-couples dysfunctional endothelial nitric oxide synthase in experimental subarachnoid hemorrhage [J]. *PloS One*, 2011, 6(2): e17062.
- [19] Sabri M, Ai J, Knight B, et al. Uncoupling of endothelial nitric oxide synthase after experimental subarachnoid hemorrhage [J]. *Cereb Blood Flow Metab*, 2011, 31(1): 190-199.
- [20] 王雅丹,胡豫,孙春艳,等. Akt、ERK1/2 活化在脑源性神经营养因子促血管新生中的作用 [J]. *中国病理生理杂志*, 2007, 23(5): 833-838.
- [21] 黄伟,朱继,熊海兵,等. 脑源性神经营养因子经 Akt/eNOS 通路在大鼠蛛网膜下腔出血后早期脑损伤中的表达 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2013, 39(5): 300-303.
- [22] Shen B, Gao L, Hsu YT, et al. Kallistatin attenuates endothelial apoptosis through inhibition of oxidative stress and activation of Akt-eNOS signaling [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 299(5): 1419-1427.
- [23] Rabinstein AA, Lanzino G, Wijedicks EF. Multidisciplinary management and emerging therapeutic strategies in aneurysmal subarachnoid haemorrhage [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9: 504-519.
- [24] Vatter H, Weidauer S, Konczalla J, et al. Time course in the development of cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage: clinical and neuroradiological assessment of the rat double hemorrhage model [J]. *Neurosurgery*, 2006, 58: 1190-1197.
- [25] Sun BL, Zheng CB, Yang MF, et al. Dynamic alterations of cerebral pial microcirculation during experimental subarachnoid hemorrhage [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2009, 29(2): 235-241.
- [26] Sabri M, Ai J, Lakovic K, et al. Mechanisms of microthrombi formation after experimental subarachnoid hemorrhage [J]. *Neuroscience*, 2012, 224: 26-37.
- [27] Sabri M, Ai J, Lakovic K, et al. Mechanisms of microthrombosis and microcirculatory constriction after experimental subarachnoid hemorrhage [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2013, 115: 185-192.
- [28] Chang CM, Su YF, Chang CZ, et al. Progesterone Attenuates Experimental Subarachnoid Hemorrhage-Induced Vasospasm by Upregulation of Endothelial Nitric Oxide Synthase via Akt Signaling Pathway [J]. *Bio Med Res Int*, 2014, 2014: 207616.
- [29] Chang CZ, Wu SC, Chang CM, et al. Arctigenin, a Potent Ingredient of *Arctium lappa* L, Induces Endothelial Nitric Oxide Synthase and Attenuates Subarachnoid Hemorrhage-Induced Vasospasm through PI3K/Akt Pathway in a Rat Model [J]. *Bio Med Res Int*, 2015, 2015: 490209.
- [30] Santhanam AV, Smith LA, Akiyama M, et al. Role of Endothelial NO Synthase Phosphorylation in Cerebrovascular Protective Effect of Recombinant Erythropoietin During Subarachnoid Hemorrhage-Induced Cerebral Vasospasm [J]. *Stroke*, 2005, 36(12): 2731-2737.
- [31] McGirt MJ, Lynch JR, Parra A, et al. Simvastatin Increases Endothelial Nitric Oxide Synthase and Ameliorates Cerebral Vasospasm Resulting From Subarachnoid Hemorrhage [J].

Stroke, 2002, 33(12): 2950-2956.

- [32] Sugawara T, Ayer R, Jadhav V, et al. Simvastatin Attenuation of Cerebral Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage in Rats Via Increased Phosphorylation of Akt and Endothelial Nitric Oxide Synthase [J]. J Neurosci Res, 2008, 86(16): 3635-3643.
- [33] Li Q, Chen Y, Zhang X, et al. Scutellarin attenuates vasospasm through the Erk5-KLF2-eNOS pathway after subarachnoid hemorrhage in rats [J]. J Clin Neurosci, 2016, 34:

264-270.

- [34] Sabri M, Ai J, Lass E, et al. Genetic elimination of eNOS reduces secondary complications of experimental subarachnoid hemorrhage [J]. Cereb Blood Flow Metab, 2013, 33(7): 1008-1014.
- [35] Huang CY, Wang LC, Shan YS, et al. Memantine Attenuates Delayed Vasospasm after Experimental Subarachnoid Hemorrhage via Modulating Endothelial Nitric Oxide Synthase International [J]. J Mol Sci, 2015, 16(6): 14171-14180.

经颅磁刺激在共济失调中的研究进展

陈国杰¹, 陈国英² 综述 石小毛², 周琳³ 审校

1. 郑州大学第一附属医院, 河南省郑州市 450052

2. 湖南省人民医院老年医学部, 湖南省长沙市 410005

3. 中南大学湘雅医院老年病科神经内科, 湖南省长沙市 410008

摘要: 经颅磁刺激 (TMS) 是一种研究神经功能的非侵入式技术, 其具有精准的定位能力和高组织穿透能力。而共济失调是一大类病因复杂的疾病, TMS 在共济失调研究中具有独特优势。本文就 TMS 的原理, 以及其在共济失调诊断、发病机制和治疗等方面的应用作一综述。

关键词: 经颅磁刺激; 共济失调

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2018.04.022

经颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS) 是一种新的研究神经功能的无创技术, 目前主要应用在耳鸣, 癫痫, 脑卒中, 抑郁症, 精神分裂症疾病的研究中, 其安全性和有效性已初步得到了临床验证^[1,2]。

共济失调是一种表现为小脑受累和精细运动受损的运动功能缺陷性疾病。近年来, 多项应用 TMS 在研究共济失调的发病机制、不同类型共济失调的 TMS 参数、以及共济失调的诊疗等方面都取得了一定进展^[3,4]。

1 TMS 的原理

TMS 是由 Barker 等^[5] 于 1985 年发明的一种研究神经生理的非侵入式刺激的方法。与传统的电刺激不同, 磁场分布不受组织电阻率影响, 且高频

变化磁场不受组织深度影响, 当变化的电流通过线圈时, 变化的磁场在组织中产生感应电流。肌肉骨骼电阻大, 产生的感应电流微弱; 神经组织电阻小, 当感应电流的强度超过神经组织兴奋的阈值时, 神经元去极化, 进而影响神经细胞代谢。

TMS 由最初的单脉冲 TMS (single TMS, sTMS) 和双脉冲 TMS (paired TMS, pTMS) 发展出重复性 TMS (repeated TMS, rTMS)^[6]。在刺激时程上, rTMS 相当于 sTMS 的简单叠加; 在刺激频率上, rTMS 可分为高频 rTMS 和低频 rTMS 两种, 高频 rTMS 刺激 (5 ~ 25 Hz) 能提高神经细胞兴奋性, 提高皮质的兴奋性和增强皮质的功能; 而低频 rTMS 刺激 (<1 Hz) 则降低神经细胞兴奋性, 抑制皮质的活动^[7]。在刺激间隔上, rTMS 可以分为短刺激间隔 rTMS 和长刺

基金项目: 湖南省科技厅重点研发计划 - 应用基础研究重点项目 (2016JC2060)

收稿日期: 2018-01-08; **修回日期:** 2018-04-15

作者简介: 陈国杰 (1985-), 男, 医学博士, 主要从事染色体结构和胃肠道神经系统研究。

通信作者: 周琳 (1970-), 女, 医学博士, 副教授, 硕士生导师, 主要从事阿尔兹海默病等神经退行性疾病研究。E-mail: zhoulun90117@sina.com。