

· 基础研究 ·

减重步行训练对脊髓损伤大鼠干细胞移植后神经细胞诱导分化的影响

董春磊 王宝兰 李忠伟 谢冲 赵学飞 杨春生 张小宁

【摘要】目的 探讨骨髓间充质干细胞(BMSCs)移植联合减重步行训练对脊髓损伤(SCI)大鼠神经功能恢复的影响。**方法** 选取 Sprague-Dawley(SD)雄性大鼠,采用改良的简易打击装置制作 T₁₁ 完全性 SCI 模型,将 SCI 造模成功的 40 只大鼠根据干预方法的不同按随机数字表法分为干细胞移植组、减重步行训练组、联合治疗组(干细胞移植联合减重步行训练)和对照组(不做任何干预处理),每组 10 只大鼠。SCI 手术 1 周后,对干细胞移植组及联合治疗组大鼠进行干细胞移植。取传至第 3 代的 BMSCs,移植前 1 天用 5-乙炔基-2'-脱氧尿嘧啶核苷(Edu)标记,移植后减重步行训练组及联合治疗组进行减重步行训练,其余 2 组进行自由活动。分别于 SCI 后第 1、2、3、4 和 5 周,通过 BBB(Basso-Beattie-Bresnahan)运动功能评分来判断运动功能恢复情况;于 SCI 第 5 周,应用免疫组化染色及免疫荧光染色的方法检测神经特异性标志物神经元特异性烯醇化酶(NSE)、微管相关蛋白(MAP-1 β)及波形蛋白(VIM)的阳性表达,观察移植细胞的存活、分化及损伤部位神经纤维的恢复情况。**结果** ① BBB 运动功能评分显示,SCI 手术第 2 周联合治疗组 BBB 评分为[(6.60 \pm 0.97)]分,明显高于其余 3 组;干细胞移植组和减重步行训练组的 BBB 运动功能评分分别为[(5.00 \pm 0.67)和(4.80 \pm 0.63)]分,均高于对照组,但组间差异无统计学意义($P>0.05$)。术后第 3 周,干细胞移植组的 BBB 运动功评分为[(8.00 \pm 0.67)]分,高于减重步行训练组[(6.80 \pm 0.79)分],组间差异有统计学意义($P<0.05$)。② 免疫组化染色法显示,有不同程度的神经特异性标志物(NSE、MAP-1 β 、VIM)阳性细胞充填于各组大鼠的 SCI 组织中,通过半定量分析法读取各组大鼠脊髓组织中阳性表达半定量值,联合治疗组分别为[(4.72 \pm 0.19)、(4.50 \pm 0.22)和(4.62 \pm 0.27)]分,明显高于其余 3 组,组间差异有统计学意义($P<0.05$)。③ 免疫荧光染色法显示,联合治疗组神经特异性标志物(NSE、MAP-1 β 、VIM)荧光表达明显强于其余 3 组,同时可见明显的神经纤维增生和分化。**结论** 干细胞移植结合减重步行训练可有效促进 SCI 大鼠神经功能的恢复,且效果明显优于单纯干细胞移植组和减重步行训练组。

【关键词】 脊髓损伤; 干细胞移植; 减重步行训练

Body weight supported treadmill training on nerve cells differentiation after stem cells transplantation in rats of spinal cord injury Dong Chunlei*, Wang Baolan, Li Zhongwei, Xie Chong, Zhao Xuefei, Yang Chunsheng, Zhang Xiaoning. *Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China

Corresponding author: Zhang Xiaoning, Email: zxn-1960@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of bone marrow stem cells (BMSCs) transplantation combined with body weight supported treadmill training on neural functional recovery of rats with spinal cord injury. **Methods** T₁₁ complete spinal cord injury (SCI) was introduced into 40 Sprague-Dawley male rats using an improved simple device, imitating the Allen method. The rats were randomly divided into a stem cell transplantation group, a body weight support treadmill training group, a combined treatment group and a control group, each of 10 assigned according to a random number table. One week after the SCI operation, stem cell transplantation was performed on the rats in the stem cell transplantation group and the combined treatment group. One day before their transplantation, the third passage BMSCs were labeled with 5-ethynyl-2'-deoxyuridine (Edu). The rats in body weight support treadmill training group and combined treatment group were re-

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2015.05.001

基金项目:新疆医科大学第一附属医院科研奖励基金(2010YFY30)

作者单位:830000 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院神经内科(董春磊、张小宁、赵学飞),康复医学科(王宝兰、杨春生),外科(李忠伟、谢冲)

通信作者:张小宁,Email:zxn-1960@163.com

ceived body weight support treadmill training, while the other two groups were not given any training. At the 1st, 2nd, 3rd, 4th and 5th week after SCI modeling, Basso-Beattie-Bresnahan (BBB) movement function score was used to evaluate the motor function recovery of all rats. At the 5th week after SCI, immunohistochemical staining and immunofluorescence staining was applied to detect neural specific markers including the neuron specific enolase (NSE), microtubule associated protein (MAP-1 β) and vimentin (VIM). The survival and differentiation of the transplanted cells, as well as the nerve fiber recovery in the lesion were also observed. **Results** The average BBB score of the combined treatment group was (6.60 \pm 0.97) at the 2nd week after SCI operation, significantly higher than the other 3 groups, while that of the stem cell transplantation group and the body weight support treadmill training group was (5.00 \pm 0.67) and (4.80 \pm 0.63) respectively, both higher than that of the control group but without significant differences ($P > 0.05$). In the third week after modeling, however, the value of the stem cell transplantation group rose to (8.00 \pm 0.67), significantly higher than that of the body weight support treadmill training group (6.80 \pm 0.79). The immunohistochemical staining showed that a variable degree of neural specific markers (NSE, MAP-1 β , VIM) positive cells were observed in the SCI tissues of all groups, with those in the combined treatment group significantly higher than the other 3 groups. The immunofluorescence also found significantly higher fluorescence expression of neural specific protein markers including NSE, MAP-1 β and VIM in the combined treatment group than the rest group, with obvious proliferation and differentiation of nerve fibers. **Conclusions** Stem cell transplantation combined with partial body weight supported treadmill training can effectively promote the recovery of neural function of rats with spinal cord injury, and the effect is better than solely stem cell transplantation or the weight loss training.

【Key words】 Spinal cord injuries; Stem cell transplantation; Bodyweight supported treadmill training

脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI) 是临床常见病、多发病,致残率高,干细胞移植是修复 SCI 最有应用前景的治疗方法之一,其中骨髓间充质干细胞 (bone marrow stem cells, BMSCs) 具有强大自我复制和向多胚层组织分化的能力,局部移植可促进 SCI 修复^[1,2];研究亦证实,康复治疗对 SCI 的恢复效果较好,尤其是减重步行训练能明显改善运动功能^[3]。而目前减重步行训练与干细胞移植联合应用于治疗 SCI 的研究尚少见报道。本研究将减重步行训练应用于 BMSCs 移植后的 SCI 大鼠,观察其神经细胞诱导分化及运动功能恢复情况,旨在探索 SCI 的修复机制。

材料与方法

一、实验动物模型制备及分组

选取健康清洁级 Sprague-Dawley (SD) 雄性大鼠 45 只 (由新疆医科大学动物饲养中心提供),其中 2 只大鼠鼠龄 1 个月,体重约 120 g,用于干细胞培养;余 43 只大鼠鼠龄 2 个月,体重 290 ~ 320 g,用 10% 水合氯醛 (0.3 g/kg 体重) 行大鼠腹腔注射麻醉,以胸₁₁胸椎为中心切开皮肤和肌肉,暴露胸₁₀ ~ 胸₁₂ 胸椎棘突;向两侧钝性分离暴露椎板,咬除胸₁₁ 胸椎棘突和椎板以及部分胸₁₀、胸₁₂ 胸椎棘突和椎板,充分暴露脊髓;模仿 Allen 法采用改良的简易打击装置制作 SCI 动物模型^[4],打击时用 5 g 砝码 (柄端向下) 从高度 16 cm 处通过试管自由下落,对大鼠脊髓进行定量打击;完全性 SCI 模型造模成功时,可见大鼠双后肢

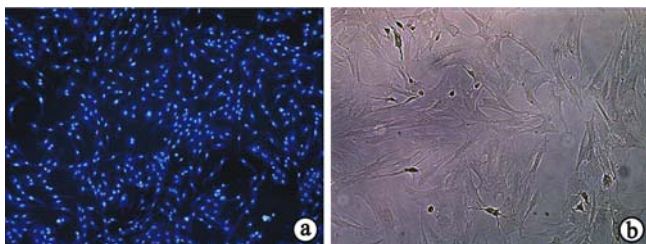
抽动、甩尾,随后完全松弛^[4],打击区脊髓硬脊膜可见明显充血。用生理盐水冲洗伤口,逐层缝合肌肉、皮肤。用 BBB (Basso-Beattie-Bresnahan) 运动功能评分^[5]标准判定造模是否成功, < 4 分视为造模成功标准。

术后给予青霉素约 20 万 IU/只,肌肉注射,连续 3 d,预防感染;术后膀胱按压协助排尿,每日 3 ~ 5 次,直至形成反射性排尿为止。实验过程中共有 3 只大鼠死亡 (主要原因为尿潴留和感染),再次遵循随机原则予以补充。最终将造模成功大鼠 40 只根据干预方法的不同按随机数字表法分为干细胞移植组 (单纯行干细胞移植)、减重步行训练组 (单纯行减重步行训练)、联合治疗组 (行干细胞移植联合减重步行训练) 和对照组 (不给予任何干预处理),每组 10 只大鼠。本研究获得新疆医科大学第一附属医院动物伦理委员会批准。

二、干细胞移植

1. 移植细胞的标记:无菌条件下取同种异体雄性 SD 大鼠 2 只 (鼠龄 1 个月,体重约 120 g) 的股骨和胫骨,用含有 20% 胎牛血清 (fetal bovine serum, FBS) 的 L-DMEM 培养基冲洗骨髓腔,吹打均匀后计数,按 5×10^7 个/ml 的浓度接种到培养皿中,置培养箱中培养,48 h 后首次换液,弃去未贴壁细胞,以后每 4 日换液 1 次,培养 7 d 时见大量团簇状聚集的梭形细胞;当细胞生长达到 90% 融合时,进行分离传代,至第 3 代时,去除非贴壁的骨髓造血干细胞,得到纯化的 BMSCs^[6]。可见细胞形态趋于均一,以梭

形细胞为主,类似成纤维细胞形态,部分为三角形、星形或多角形,部分呈漩涡状或鱼尾纹状,细胞排列紧密(图 1)。移植前 1 d,用浓度为 $50 \mu\text{m}^5$ 的-乙炔基-2' 脱氧尿嘧啶核苷(5-ethynyl-2'-deoxyuridine, Edu)完全生长液标记 BMSCs,移植前用毛细吸管轻轻反复吹打分离细胞,制作单细胞悬液,用磷酸盐缓冲(phosphate buffer saline, PBS)生理盐水洗涤细胞,调整浓度为 $1 \times 10^6/\mu\text{l}$ 备移植用。



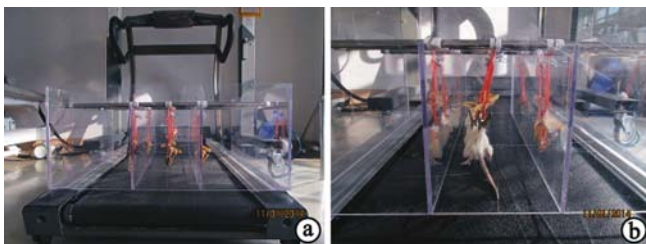
注:图 a 为已培养和分离至第 3 代的 BMSCs ($\times 50$);图 b 为 Edu 标记 BMSCs,细胞核呈淡黄绿色 ($\times 100$)

图 1 培养和分离至第 3 代且标记的 BMSCs 镜下观

2. BMSCs 移植:SCI 大鼠模型制作成功后 1 周,对干细胞移植组和联合治疗组沿原手术切口行干细胞移植,用微量进样器斜行刺入受损脊髓头、尾两端,各缓慢注射 Edu 标记的 BMSCs 悬液 $5 \mu\text{l}$,明胶海绵封闭注射孔^[6]。

三、动物行为学观察

SCI 造模前 3 ~ 5 d,将减重步行训练组和联合治疗组大鼠放置于活动平板上,让其适应活动平板的运动。BMSCs 移植后第 2 天,开始针对这 2 组大鼠进行减重步行训练。该装置为长方体,四周镶上透明亚克力板,便于观察;在装置的纵向镶上两块低于周围高度的亚克力板,将跑道均分为 3 个跑道,将硬度较强的四根铁棒横向固定于装置上端。准备宽约 1 cm,长约 40 cm 的束带,固定于铁棒上,束带的另一端连接夹子,通过调节束带的长短控制大鼠的负重,夹子分别将夹住大鼠的项背部和腰骶部,将大鼠放置于活动平板上,当活动平板向后滑动时,大鼠四肢将被迫持续向前行走(图 2)。平板上方的悬吊装置用于减轻大鼠体重^[7]。跑台速度为 $8 \text{ m}/\text{min}$,训练装置采用自制的减重



注:a 为减重训练器及活动平板;b 为大鼠正在进行减重步行训练

图 2 减重步行训练装置

装置,减重量为大鼠体重的 20% ~ 40%^[8]。训练方案:每次训练 10 min,每日 1 次,每周连续 6 d。

分别于大鼠 SCI 前和 SCI 后第 1 天及 SCI 后第 1、2、3、4 和 5 周,采用国际常规使用的 BBB 评分方法对每组大鼠进行运动功能评定,评定时间统一为上午 11 时。

四、检测方法

SCI 造模术后 4 周,将各组大鼠予以深度麻醉后处死取脊髓移植区标本。常规脱水、石蜡包埋、连续切片,片厚度约为 $3 \sim 4 \mu\text{m}$,从每只大鼠的脊髓切片中随机抽取 6 张,通过免疫组化染色法及免疫荧光染色法进行检测。

1. 免疫组化染色:①烤片;②脱蜡、水化;③去除内源性过氧化物酶;④柠檬酸抗原修复液进行修复;⑤血清封闭;⑥滴加一抗,神经元特异性烯醇化酶(neuron specific etlolase, NSE) 1:300、微管相关蛋白(microtubule associated proteins-1 β , MAP-1 β) 1:400 和波形蛋白(vimentin, VIM) 1:600, $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱过夜;⑦滴加二抗;⑧二氨基联苯胺(diaminoben zidine, DAB)溶液显色;⑨苏木素染色,盐酸乙醇返蓝;⑩脱水、透明,中性树脂胶封片。

2. 免疫荧光染色:①烤片;②脱蜡、水化;③去除内源性过氧化物酶;④柠檬酸抗原修复液进行修复;⑤血清封闭;⑥滴加一抗, NSE 1:100, MAP-1 β 1:200, VIM 1:300;⑦避光滴加荧光二抗异硫氰酸荧光素(fluorescein isothiocyanate, FITC) 1:200;⑧避光滴加二脒基苯基吲哚(diamidino phenyl indole, DAPI)复染液;⑨ PBS 生理盐水封片,于倒置荧光显微镜下观察并拍照。

五、统计学方法

使用 SPASS 17.0 版统计软件进行统计学分析处理,所有计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用方差分析,多组均数比较用单因素方差分析(LDS 法)。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

结 果

一、各组大鼠治疗前、后运动功能评定

各组实验大鼠 SCI 后连续 5 周进行 BBB 运动功能评分,经分析后发现,4 组大鼠术前 BBB 评分均为 21 分,术后各组大鼠后肢均成弛缓性瘫痪,爬行动作完全依靠前肢,后肢运动功能及神经功能呈逐渐恢复的趋势,且各组之间恢复的速度及程度因治疗方案的不同出现明显差异性。联合治疗组大鼠 BBB 评分于 SCI 后第 2、3、4 和 5 周,明显高于同时点其余 3 组,且差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。术后第 2 周,干细胞移植组和减重步行训练组的 BBB 评分均明显高于对照组,组间差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);干细胞

表 1 各组大鼠 SCI 前、后不同时间点 BBB 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	只数	损伤前	损伤后第 1 周	损伤后第 2 周	损伤后第 3 周	损伤后第 4 周	损伤后第 5 周
对照组	10	21.00 ± 0.00	2.30 ± 0.68	3.60 ± 0.70 ^{abc}	5.50 ± 0.85 ^{abc}	7.60 ± 0.70 ^{abc}	9.10 ± 0.88 ^{abc}
干细胞移植组	10	21.00 ± 0.00	2.30 ± 0.48	5.00 ± 0.67 ^{ad}	8.00 ± 0.67 ^{acd}	10.50 ± 0.97 ^{acd}	12.90 ± 0.74 ^{acd}
减重步行训练组	10	21.00 ± 0.00	2.40 ± 0.52	4.80 ± 0.63 ^{ad}	6.80 ± 0.79 ^{abd}	8.80 ± 0.79 ^{abd}	11.30 ± 0.95 ^{abd}
联合治疗组	10	21.00 ± 0.00	2.40 ± 0.70	6.60 ± 0.97 ^{bcd}	10.60 ± 0.84 ^{bcd}	13.00 ± 0.67 ^{bcd}	15.50 ± 0.97 ^{bcd}

注:与联合治疗组同时时间点比较,^a $P < 0.05$;与干细胞移植组同时时间点比较,^b $P < 0.05$;与减重步行训练组同时时间点比较,^c $P < 0.05$;与对照组同时时间点比较,^d $P < 0.05$

移植组和减重步行训练组之间,无明显统计学意义($P > 0.05$)。术后第 3 周开始,干细胞移植组的 BBB 评分高于减重步行训练组,且组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。具体数据详见表 1。

二、免疫组化及免疫荧光染色法检测

各组大鼠免疫组化染色可见 NSE、MAP-1 β 、VIM 呈不同程度及不同范围的阳性表达,胞浆呈浅黄、棕黄、棕褐色,充填于各组大鼠的 SCI 区(图 3)。

通过半定量分析法,在高倍镜下阳性细胞数百分比及染色强度的深浅计分,至少 5 个不同视野,取均值。神经特异性标志物 NSE、MAP-1 β 、VIM 在联合治疗组阳性表达明显高于其他各组,干细胞移植组阳性表达高于其他两组,减重步行训练组阳性表达高于对照组,组间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 2。

免疫荧光染色可见神经特异性标志物 NSE、MAP-1 β 、VIM 在对照组、减重步行训练组、干细胞移植组和联合治疗组中荧光强度及密度逐渐增强,细胞胞质呈蓝色,胞质周围呈红色荧光表达,部分如蜘蛛,突起呈

表 2 各组大鼠脊髓组织神经特异性标志物阳性表达半定量值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	NSE	MAP1- β	VIM
对照组	10	3.48 ± 0.19 ^{abc}	3.52 ± 0.22 ^{abc}	3.32 ± 0.19 ^{abc}
干细胞移植组	10	4.20 ± 0.25 ^{acd}	4.16 ± 0.21 ^{acd}	4.06 ± 0.19 ^{acd}
减重步行训练组	10	3.88 ± 0.25 ^{abd}	3.82 ± 0.20 ^{abd}	3.76 ± 0.16 ^{abd}
联合治疗组	10	4.72 ± 0.19 ^{bcd}	4.50 ± 0.22 ^{bcd}	4.62 ± 0.27 ^{bcd}

注:与联合治疗组同时时间点比较,^a $P < 0.05$;与干细胞移植组同时时间点比较,^b $P < 0.05$;与减重步行训练组同时时间点比较,^c $P < 0.05$;与对照组同时时间点比较,^d $P < 0.05$

放射状,部分呈星状突起,轮廓清晰,结构排列紊乱,相互缠结,形成致密的网状结构,可见明显的神经纤维增生,尤其以联合治疗组荧光表达最强,如图 4 所示。

讨 论

本研究结果表明,减重步行训练能够促进干细胞移植后的 SCI 鼠神经细胞的诱导分化,对 SCI 鼠运动及神经功能恢复,与单一疗法比较,具有显著的优势。本研究通过 BBB 运动功能评分观察发现,SCI 大鼠术

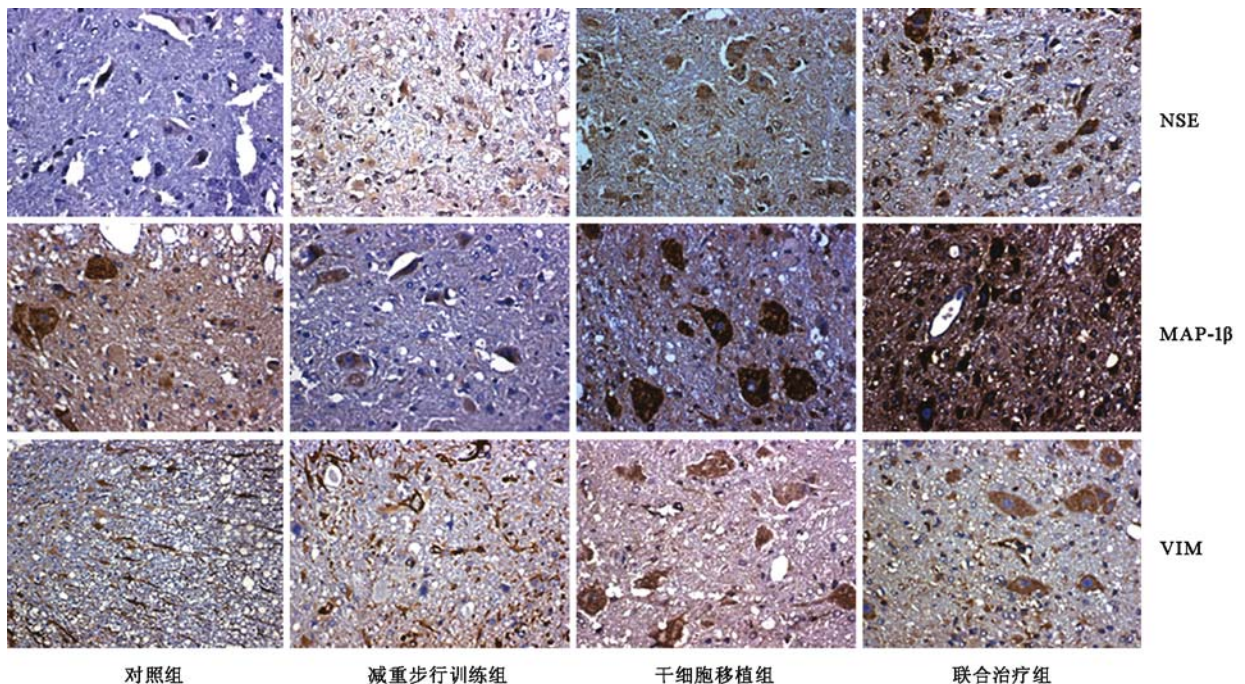


图 3 各组大鼠术后第 5 周脊髓组织神经特异性标志物 NSE、MAP-1 β 和 VIM 阳性表达(免疫组化染色, $\times 400$)

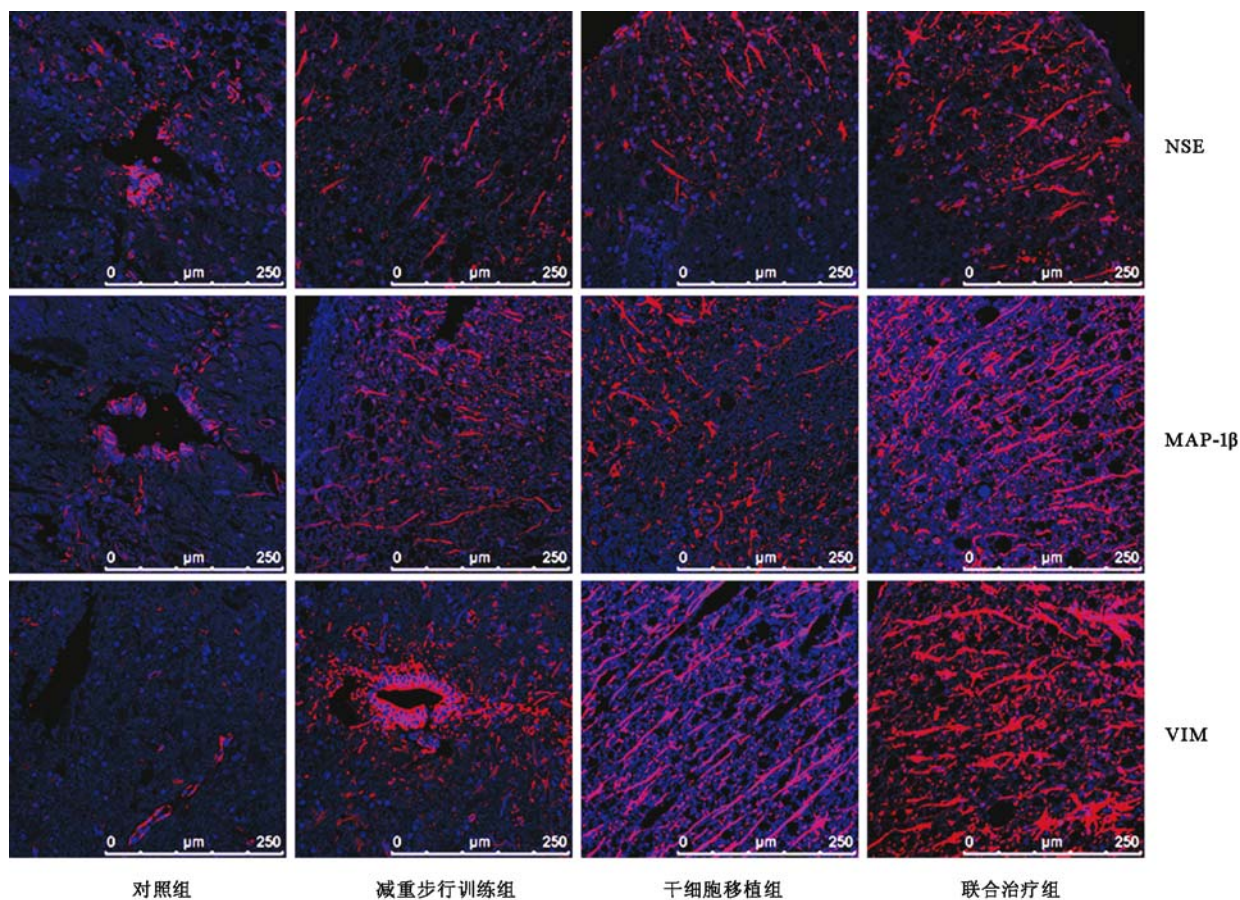


图 4 各组大鼠术后第 5 周脊髓组织神经特异性标志物的阳性表达(免疫荧光染色, $\times 400$)

后第 2 周联合治疗组的 BBB 评分明显高于其余 3 组,干细胞移植组和减重步行训练组 BBB 评分均高于对照组,但干细胞移植组与减重步行训练组间 BBB 评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后第 3 周,干细胞移植组的 BBB 评分高于减重步行训练组($P < 0.05$)。说明单纯干细胞移植组和减重步行训练组均能促进 SCI 大鼠后肢功能的恢复,但联合治疗可以更进一步加强后肢运动及神经功能的恢复,对 SCI 的治疗更加有效。

NSE、MAP-1 β 、VIM 是神经细胞特有的结构蛋白,对维护神经细胞的功能及神经组织的损伤修复发挥重要作用,也是神经细胞分化过程中的标志蛋白。NSE 作为神经元损伤的敏感性标志物应用于临床研究,存在于神经元和神经内分泌细胞内^[9];在实验研究中,MAP-1 β 亦经常被作为神经保护类药物促进神经髓鞘再生程度及神经元保护作用的衡量标准^[10-11];当中枢神经系统损伤继发胶质化反应时 VIM 再次表达,参与神经元的再生和神经损伤的修复^[12]。本研究通过免疫组化染色法及免疫荧光染色法检测神经特异性标志物 NSE、MAP-1 β 、VIM 在 SCI 术后第 5 周的表达,结果显示,免疫组化染色可见不同治疗组神经细胞特异性标志物 NSE、MAP-1 β 、VIM 呈不同着色

程度、不同数量的阳性表达,联合治疗组细胞着色程度及细胞数量均较其余 3 组明显;免疫荧光染色亦可见不同治疗组神经细胞特异性标志物 NSE、MAP-1 β 、VIM 荧光表达程度不同,联合治疗组红色荧光表达最强,说明神经细胞增生、分化最为明显。本研究结果提示,干细胞移植后进行减重步行训练能够促进 SCI 大鼠神经细胞的诱导分化,提高大鼠运动及神经功能恢复。

Harvey 和 Chopp^[13] 研究认为, BMSCs 细胞移植到中枢神经系统之后,可支持神经、血管再生和神经网络的重建,从而使损伤组织得以修复。而减重步行训练可以诱导皮质脊髓束的功能重塑,激活脊髓神经元^[14],可能的机制是减重训练促进脊髓内神经营养因子-3 及脑源性生长因子的表达和释放^[15],从而增强脊髓的可塑性,促进神经元回路的重组^[16-17]。本研究结果证实,干细胞移植及减重步行训练对 SCI 的恢复均有积极的促进作用,将两者联合应用,能够更加有效地促进神经细胞的诱导分化及神经功能的恢复。总而言之,该研究具有一定的临床指导意义,为 SCI 治疗提供新方法,为减重步行训练联合干细胞移植治疗 SCI 提供重要的实验理论依据。

参 考 文 献

- [1] Karaoz E, Kabatas S, Duruksu G, et al. Reduction of lesion in injured rat spinal cord and partial functional recovery of motility after bone marrow derived mesenchymal stem cell transplantation[J]. Turk Neurosurg. 2012, 22(2):207-217.
- [2] Zietlow R, Lane EL, Dunnett SB, et al. Human stem cells for CNS repair[J]. Cell Tissue Res, 2008, 331(1):301-322.
- [3] 丁晓晶, 王瑾, 王红星, 等. 不同训练方式对脊髓损伤大鼠运动功能及神经肌肉形态学的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2011, 33(10):725-730.
- [4] 张小宁, 张起顺, 王宝兰, 等. 大鼠脊髓冲击伤模型制作方法的改良探索[J]. 中国临床神经科学, 2011, 19(3):302-306.
- [5] Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC. Graded histological and locomotor outcomes after spinal cord contusion using the NYU weight-drop device versus transection[J]. Exp Neurol, 1996, 139(2):244-256.
- [6] 张小宁, 张起顺, 王宝兰, 等. BMSC 定向分化为神经干样细胞后移植改善脊髓损伤大鼠的神经功能[J]. 中华器官移植杂志, 2011, 32(5):300-304.
- [7] 徐冬晨, 王红星, 雷晓婷, 等. 运动训练对脊髓损伤大鼠运动及神经功能恢复的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2010, 32(1):9-12.
- [8] 徐冬晨, 王红星, 王彤, 等. 大鼠部分重量支撑平板训练新模型在不完全性脊髓损伤运动功能改善中的应用[J]. 中国康复医学杂志, 2010, 25(8):721-724.
- [9] 王勇, 周成福, 鲍靖, 等. 大鼠急性脊髓损伤时NSE的表达及临床意义[J]. 黑龙江医药科学, 2012, 35(4):47-48.
- [10] 唐秀武, 刘金华. 蛇毒神经生长因子对鼠视网膜神经节. 细胞微管相关蛋白-1 β 的影响[J]. 眼科新进展, 2007, 27(11):808-812.
- [11] Xia P, Pan S, Cheng J, et al. Factors affecting directional migration of bone marrow mesenchymal stem cells to the injured spinal cord[J]. Neural Regen Res, 2014, 9(18):1688-1695.
- [12] Xia Y, Yan Y, Xia H, et al. Antisense vimentin cDNA combined with chondroitinase ABC promotes axon regeneration and functional recovery following spinal cord injury in rats[J]. Neurosci Lett, 2015, 590(1):74-79.
- [13] Harvey RL, Chopp M. The therapeutic effects of cellular therapy for functional recovery after brain injury[J]. Phys Med Rehabil Clin N Am, 2003, 14(1):143-151.
- [14] Wu M, Hornby TG, Landry JM, et al. A cable-driven locomotor training system for restoration of gait in human SCI[J]. Gait Posture, 2011, 33(2):256-260.
- [15] Vaynman S, Ying Z, Gómez-Pinilla F. Exercise induces BDNF and synapsin I to specific hippocampal subfields[J]. Neurosci Res, 2004, 76(3):356-362.
- [16] De Leon RD, See PA, Chow CH. Differential effects of low versus high amounts of weight supported treadmill training in spinally transected rats[J]. Neurotrauma, 2011, 28(6):1021-1033.
- [17] Beaumont E, Kaloustian S, Rousseau G, et al. Training improves the electrophysiological properties of lumbar neurons and locomotion after thoracic spinal cord injury in rats[J]. Neurosci Res, 2008, 62(3):147-154.

(修回日期:2015-02-13)

(本文编辑:汪玲)

· 外刊摘英 ·

Transcranial magnetic stimulation for motor symptoms in Parkinson's disease

BACKGROUND AND OBJECTIVE Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder affecting approximately one percent of the population older than 60 years of age and four percent of those over the age of 80. Current treatments include medical therapy, as well as surgical techniques, including deep brain stimulation. During the past two decades, repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) has been examined as a possible treatment for PD. This meta-analysis was designed to better understand the effects of (rTMS) on the motor symptoms of PD.

METHODS A literature search was conducted using multiple databases through June 30, 2014. Studies included those focused on PD and rTMS which were sham controlled and randomized. Motor symptoms were measured using the motor examination of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS).

RESULTS Twenty studies were included, for a total of 470 patients. The effect size of rTMS on the UPDRS was 0.46, a medium effect size in reducing motor symptoms ($P < 0.001$). The subgroup analysis found no significant differences in effect size between rTMS sites and between high-frequency and low-frequency rTMS. However, the treatment effects of high-frequency rTMS that targeted the primary motor cortex, as well as low frequency rTMS applied over other frontal regions, were both significant ($P < 0.001$ and $P = 0.008$, respectively). A meta-regression analysis revealed that a greater number of pulses per session or across sessions was associated with a greater treatment effect.

CONCLUSION This systematic review and meta-analysis suggests that repetitive transcranial magnetic stimulation can improve motor symptoms in Parkinson's disease, with key modulators of effect including stimulation site, frequency and number of pulses.

【摘自:Chou YH, Hickey PT, Sundman M, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor symptoms in Parkinson's disease. a systematic review and meta-analysis. JAMA Neurol, 2015 doi:10.1001/jamaneurol.2014.4380】