

·综述·

经颅磁刺激治疗抑郁症的研究进展

左成超,曹幻,王芙蓉

作者单位
华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科
武汉 430030
基金项目
国家自然科学基金面上项目(No. 81974218,81671064,81371222);
2018 年华中科技大学自主创新基金(No. 540-5003540062);
2019 年华中科技大学自主创新基金(No. 540-5003540083);
国家科技基础资源调查专项(No. 2018FY100900)
收稿日期
2020-04-15
通讯作者
王芙蓉
wangfurong.china@163.com

摘要 抑郁症是最常见的精神障碍性疾病,经颅磁刺激(TMS)是一种治疗抑郁症的安全、无创的神经调节技术,然而TMS作用的神经生物学机制仍不清楚,最佳参数也未系统地确定。本文综述了近年来TMS治疗抑郁症的临床试验和基础研究的主要发现。
关键词 抑郁症;经颅磁刺激;研究进展
中图分类号 R741;R749.05 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20200391
本文引用格式:左成超,曹幻,王芙蓉. 经颅磁刺激治疗抑郁症的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(5): 270-273.

抑郁症是一种反复发作的情感障碍性精神疾病,以持续情绪低落和认知功能障碍为主要临床特征,具有高患病率、高复发率、高自杀率、高致残率等特点^[1]。针对抑郁症目前有一系列的治疗方法,包括各种抗抑郁药物、几种有效的心理疗法和电休克疗法(electroconvulsive therapy, ECT)。目前抗抑郁药物仍然是治疗抑郁症的主要方法,然而并不是所有的患者对药物治疗均有反应。尽管近年来这些治疗方法有所改进,包括开发各种新型抗抑郁药物、实施有针对性的心理治疗和基于循证医学的ECT疗法,但仍有30%的患者治疗无效病情恶化^[2],因此,寻找更有效的替代疗法显得尤为必要。

经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)是一种有前途的脑刺激技术,以其无创、副作用小、操作简单等特点而易接受。早在2008年TMS就被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗重度抑郁症^[3]。尽管如此,TMS的作用机制仍不是很清楚,最佳方案仍未确定,近年来仍是临床和基础研究的热点^[4]。为了掌握TMS治疗抑郁症的临床和基础研究的最新动态,本文就TMS对抑郁症的治疗研究进展进行综述。

1 TMS的基本原理

TMS是利用快速时变磁场刺激大脑活动的基本过程^[2]。这种磁场通常是由连接线圈的刺激器产生,线圈被放置在大脑的特定区域,并以该区域作为刺激靶点。通过高压电流的迅速开关产生瞬时磁场,透过颅骨进入大脑,磁场在大脑中诱导电场,从而产生电刺激,使大脑中的神经细胞去极化。单个TMS脉冲的作用仅限于对局部皮质区域刺激的瞬时反应。而重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是脉冲在一段时间内以高或低频率反复作用于大脑。低频rTMS通常是指≤1 Hz的刺激,神经生理学研究表明,单次低频rTMS可导致局部皮质活动的短暂减少^[5]。高频rTMS指的是频率>1 Hz的刺激,通常使用5~20 Hz。高频rTMS可增加局部皮质神经细胞的兴奋性^[5],与

低频rTMS效果相反。除刺激频率之外,刺激强度、刺激时间长短、刺激序列间隔时间的差异也可能对疗效产生影响。

2 TMS治疗抑郁症的临床试验

治疗抑郁症最常见的刺激部位是背外侧前额叶皮质(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC),最常用的是给予左侧高频刺激(high-frequency left-side, HFL),而右侧则给予低频刺激(low-frequency right side, LFR)^[6],而最近的研究对于该刺激部位的选择则提供了新的依据。一项针对难治性抑郁(treatment-resistant depression, TRD)患者的神经影像学研究发现,左侧和右侧PFC分别与前扣带皮质(the subgenual anterior cingulate cortex, sACC)和后扣带皮质(the posterior cingulate cortex, PCC)有功能连接,而抑郁患者在sACC和PCC存在异常活动,因此这些双侧的PFC位点可能是有效的TMS治疗靶点^[7]。另一项对重度抑郁症患者(major depressive disorder, MDD)进行的随机对照研究也发现,从DLPFC对患者进行rTMS刺激可自上而下地控制杏仁核,诱导持久的连接和兴奋性变化。通过fMRI的神经网络功能连接的测量可预测和跟踪临床结果,优化治疗^[8]。基于MRI的神经导航技术则能够对刺激部位进行更准确的定位,提高rTMS的疗效。最近的一项随机、双盲、对照研究,利用MRI数据进行刺激点准确坐标定位,采用10 Hz、持续5 s、120个序列,即每天6 000个脉冲的高剂量rTMS能快速减少抑郁患者的自杀意念,减轻抑郁症状^[9]。

在各种临床试验中,rTMS治疗的各种参数,包括脉冲数、频率、刺激强度、刺激持续时间和序列间隔等,并不统一,各种参数的最佳选择并未系统地确定。对不同强度rTMS效应的研究表明,刺激强度80%的运动阈值产生激活,100%时出现对侧激活,120%时双侧前额叶激活^[10]。大部分最新临床试验将120%的运动阈值作为最佳刺激强度。一项纳入1 754例抑郁患者的荟萃分析比较了5、10、15、20四组不同序列数的rTMS疗效,结果表明,治疗序列数

增加与抑郁症状的改善显著相关。此项研究还发现,每天总脉冲数在1 200~1 500之间时,能够达到高频rTMS的最佳抗抑郁效果^[11]。FDA在2018年给出的推荐治疗方案为,采用“8”字线圈对左侧DLPFC进行高频刺激,刺激强度为120%静息运动阈值,刺激频率10 Hz,每个序列持续4 s,共75个序列,序列间隔26 s,脉冲总数3 000个^[3]。较短的脉冲时间结合较长的时间间隔可最大限度地提高安全性。

近年来,相对于传统的重复刺激技术,衍生出了多种新的治疗模式,包括θ波脉冲刺激(theta burst stimulation, TBS)^[12]、加速的rTMS(accelerated rTMS, arTMS)^[13,14]等。间歇性θ波脉冲刺激(intermittent TBS, iTBS)是一种较新的rTMS形式,可在3 min内完成,而标准的10 Hz rTMS治疗周期为37.5 min。TBS产生的刺激类似于大脑θ和γ振荡节律。荟萃分析表明,TBS治疗重度抑郁症有明显的疗效^[15]。一项纳入414例重度抑郁症患者的随机多中心临床试验对比iTBS与FDA批准的标准rTMS治疗,结果发现iTBS治疗在减轻抑郁症状、自我评估报告和治疗反应和缓解率等方面都有显著的效果^[16]。arTMS是另一种新的磁刺激模式。研究表明,使用arTMS可以更快地改善抑郁症状。Holtzheimer等^[17]对患者进行了为期2 d的15个疗程的arTMS治疗,在2 d后观察到明显的抗抑郁作用,并持续了3周和6周的随访。其他一些研究也表明,使用大剂量的rTMS不会产生明显的副作用。Fitzgerald等^[13]采用随机对照试验对比了arTMS与传统rTMS的疗效,结果表明arTMS与传统rTMS疗效相当,并且接受arTMS的患者在前2周抑郁症状明显改善。

3 TMS治疗抑郁症的动物实验研究

动物实验研究为阐明TMS的分子机制提供了大量的依据,这些研究采用各种不同的抑郁模型来探索TMS治疗的潜在机制,包括慢性不可预见性温和应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)模型、强迫游泳模型、嗅球切除(olfactory bulbectomy, OB)模型等。Wang等^[18]应用15 Hz的高频rTMS治疗CUMS处理的大鼠发现,慢性应激引起的行为学改变与细胞增殖减少及BDNF和Bcl-2/Bax蛋白水平的表达减少有关,同时rTMS显著上调CUMS引起的海马大麻素I型受体(cannabinoid type I receptor, CB1)表达的减少,促进海马神经细胞的增殖,改善抑郁行为,而应用CB1受体拮抗剂则可以阻断这些神经保护作用。这种神经保护作用也得到Tasset等^[19]的证实,他们发现经TMS处理后,Caspase-3和脂质过氧化产物的生成恢复到正常水平,表明rTMS对大鼠的氧化损伤有显著的抑制作用。Feng等^[20]采用大鼠CUMS模型,观察慢性rTMS治疗(21 d)抑郁的远期疗效,结果显示,在停止rTMS治疗2周后,与CUMS大鼠相比,慢性rTMS治疗显著逆转小鼠的快感缺乏行为,增加了海马细胞增殖、BDNF蛋白水平、ERK1/2的磷酸化,表明高频rTMS可能具有持久的效应。Kim等^[21]则在CUMS模型中观察rTMS对大鼠的前额叶和海马GABA水平的影响,结果提示慢性rTMS治疗抑郁动物模型的代谢反应存在特异性和区域性差异。笔者之前的研究表明,连续5 d的强迫游泳后小

鼠表现出明显的抑郁样行为,并且抑郁状态可以持续4周,期间对干预组应用rTMS治疗后,观察到rTMS治疗明显减少抑郁样行为,进一步的电生理研究发现,rTMS可能是通过上调Homer1a的表达易化BK通道调节神经元的兴奋性来实现这一抗抑郁效应^[22]。Heath等^[23]最近在小鼠的OB抑郁模型中探索不同强度的rTMS的行为和神经生物学改变,发现中强度和高强度的rTMS均能改善OB模型小鼠的运动激越症状,而应用抗抑郁药氟西汀则没有改善,此外,两种强度的rTMS可能产生不同的神经生物学效应。

数项动物实验对rTMS刺激参数也进行了探索,Peng等^[24]比较了不同频率(1/5/10 Hz)和不同强度(0.84/1.26 T)组合对慢性应激大鼠抑郁的治疗作用,发现5 Hz和10 Hz组改善了抑郁行为,不同参数的rTMS的不同抗抑郁作用可能与PFC中星形胶质细胞Sirt1/MAO-A信号通路的表达相关。笔者最新的研究表明,15 Hz和25 Hz高频rTMS均改善了慢性应激抑郁小鼠的抑郁和焦虑样行为,高频rTMS通过抑制神经元死亡和凋亡、促进神经发生和突触可塑性发挥保护作用,两种频率rTMS可能分别侧重于上述效应的不同方面,而高频rTMS的神经保护作用可能与p11/BDNF/Homer1a信号通路相关^[25]。

4 TMS治疗抑郁症的可能机制

4.1 rTMS可以调节神经递质

5-羟色胺(5-hydroxy tryptamine, 5-HT)是参与下丘脑-垂体-肾上腺系统调节的重要兴奋性递质,大量的研究发现5-HT能系统在抑郁症中也起重要作用,因此,增加5-HT能神经传递被认为是rTMS抗抑郁作用的基础。研究表明,rTMS可以逆转重度抑郁症患者的状态依赖性改变和代谢改变^[26]。另一项研究表明,接受慢性rTMS治疗的大鼠下丘脑突触后5-HT1A受体敏感性降低,与SSRIs类抗抑郁药氟西汀和帕罗西汀在动物实验中的作用相似^[27]。临床前和临床试验,以及一些荟萃分析均表明多巴胺在重度抑郁症和其他形式的抑郁症的病理生理学中的作用。Pogarell等^[28,29]的研究发现rTMS显示出与右旋苯丙胺类似的纹状体多巴胺能效应,其他一些研究也表明,rTMS可以影响多巴胺的水平,从而改善抑郁症状。另一项研究发现,经rTMS治疗后,左前扣带回的N-乙酰天冬氨酸浓度升高,这种改变与患者认知功能的改善相关^[30]。此外,rTMS还能调控去甲肾上腺素和乙酰胆碱的水平^[31]。

4.2 rTMS可以促进海马神经发生和突触可塑性

研究表明,海马神经发生可能是rTMS的治疗机制之一^[32]。在成年,神经发生主要出现在海马齿状回的皮质下层及侧脑室的室管膜下区。Ueyama等^[33]的研究首次报道慢性rTMS对成年大鼠齿状回神经发生的影响,rTMS干预后大鼠齿状回亚颗粒祖细胞数量明显增多,但该研究采用的是健康成年大鼠。笔者最近的研究表明,15 Hz和25 Hz的rTMS能显著逆转CUMS引起的海马DG区和室管膜下区的神经发生减少,这一现象可能与rTMS的抗抑郁作用显著相关^[25]。动物实验证实,rTMS能诱导突触可塑性,包括长时程增强(long-term potentiation, LTP)和

长时程抑制(long-term depression, LTD)^[34]。rTMS 诱导的 LTP/LTD 与刺激频率相关,低频 rTMS 会产生 LTD,而高频 rTMS 则产生 LTP。rTMS 诱导 LTP 的分子机制可能与突触后膜的谷氨酸 NMDA 受体相关。Liu 等^[35]对大鼠给予连续单一应激后进行高频 rTMS 治疗,前扣带回 NMDA 受体亚基包括 NR1、NR2A、NR2B 的表达均显著增加。

4.3 rTMS 可以调节应激相关激素水平

慢性社会心理压力的暴露会导致应激激素水平升高,进一步抑制海马神经元的存活^[36]。rTMS 可通过影响应激相关激素的水平来发挥神经保护作用。Keck 等^[37]在动物实验中发现,每天对大鼠的额叶脑区进行 rTMS 治疗可使大鼠在强迫游泳测试中表现出更积极的应激应对策略,rTMS 能显著降低应激引起的血浆促肾上腺皮质激素的升高,这与抗抑郁药物减弱神经内分泌反应的作用相似。Czeh 等^[38]的研究也表明同时应用日常社会心理应激和 rTMS 刺激治疗,可以稳定神经内分泌轴,使升高的激素水平恢复正常。

多项临床试验也表明 rTMS 对下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal,HPA)轴的调节作用。He 等^[39]的研究结果显示,给予抑郁患者 10 d 睡眠脑电图调控的 rTMS 或传统 rTMS 能显著降低患者的 HAMD 抑郁评分,同时降低血浆促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone,ACTH)和皮质醇(cortisol,CORT)的水平,这说明 rTMS 能降低应激引起的 HPA 轴的高活性。Zhao 等^[40]对 CUMS 抑郁大鼠进行 15 d 的 rTMS 后,海马 ACTH 和 CORT 的水平显著降低,提示 rTMS 在治疗抑郁症的过程中可以恢复 HPA 轴的平衡。

综上,在临床试验和动物实验中,TMS 均显示了很好的抗抑郁作用,尤其对于重度抑郁症和对抗抑郁药物治疗抵抗或无效的患者。依靠神经导航精确定位的 TMS、θ波脉冲刺激和加速的 rTMS 模式可能成为未来具有前景的抗抑郁治疗替代疗法。TMS 治疗抑郁的神经生物学机制尚未完全阐明,目前有一些研究提出部分可能的机制,未来仍需要更多大样本的临床研究和动物实验探索。

参考文献

[1] Malhi GS, Mann JJ. Depression[J]. Lancet, 2018, 392: 2299-2312.
[2] Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression[J]. Expert Rev Med Devices, 8: 85-95.
[3] McClintock SM, Reti IM, Carpenter LL, et al. Consensus Recommendations for the Clinical Application of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Treatment of Depression[J]. J Clin Psychiatry, 2018, 79: 16cs10905.
[4] 祝峰, 但堂群, 曹文滔. 重复经颅磁刺激对抑郁症患者的疗效观察[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14: 45-46, 50.
[5] Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition[J]. Clin Neurophysiol, 2006, 117: 2584-2596.
[6] Brunoni AR, Chaimani A, Moffa AH, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Acute Treatment of Major Depressive Episodes: A Systematic Review With Network Meta-analysis[J]. JAMA Psychiatry, 2017, 74: 143-152.
[7] Tao Q, Yang Y, Yu H, et al. Anatomical Connectivity-Based Strategy

for Targeting Transcranial Magnetic Stimulation as Antidepressant Therapy [J]. Front Psychiatry, 2020, 11: 236.
[8] Eshel N, Keller CJ, Wu W, et al. Global connectivity and local excitability changes underlie antidepressant effects of repetitive transcranial magnetic stimulation[J]. Neuropsychopharmacology, 2020, 45: 1018-1025.
[9] Pan F, Shen Z, Jiao J, et al. Neuronavigation-guided rTMS for the treatment of depressive patients with suicidal ideation: A double-blind, randomized, sham-controlled trial[J]. Clin Pharmacol Ther, 2020, 108: 826-832.
[10] Nahas Z, Lomarev M, Roberts DR, et al. Unilateral left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) produces intensity-dependent bilateral effects as measured by interleaved BOLD fMRI[J]. Biol Psychiatry, 2001, 50: 712-720.
[11] Teng S, Guo Z, Peng H, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the left DLPFC for major depression: Session-dependent efficacy: A meta-analysis[J]. Eur Psychiatry, 2017, 41: 75-84.
[12] Chung SW, Hoy KE, Fitzgerald PB. Theta-burst stimulation: a new form of TMS treatment for depression?[J]. Depress Anxiety, 2015, 32: 182-192.
[13] Fitzgerald PB, Hoy KE, Elliot D, et al. Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression[J]. Neuropsychopharmacology, 2018, 43: 1565-1572.
[14] Baeken C. Accelerated rTMS: A Potential Treatment to Alleviate Refractory Depression[J]. Front Psychol, 2018, 9: 2017.
[15] Berlim MT, McGirr A, Rodrigues Dos Santos N, et al. Efficacy of theta burst stimulation (TBS) for major depression: An exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials [J]. J Psychiatr Res, 2017, 90: 102-109.
[16] Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, et al. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial[J]. Lancet, 2018, 391: 1683-1692.
[17] Holtzheimer PE 3rd, McDonald WM, Muftic M, et al. Accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression[J]. Depress Anxiety, 2010, 27: 960-963.
[18] Wang H, Wang L, Zhang R, et al. Anti-depressive mechanism of repetitive transcranial magnetic stimulation in rat: the role of the endocannabinoid system[J]. J Psychiatr Res, 2014, 51: 79-87.
[19] Tasset I, Drucker-Colin R, Peña J, et al. Antioxidant-like effects and protective action of transcranial magnetic stimulation in depression caused by olfactory bulbectomy[J]. Neurochem Res, 2010, 35: 1182-1187.
[20] Feng SF, Shi T, Yang F, et al. Long-lasting effects of chronic rTMS to treat chronic rodent model of depression[J]. Behav Brain Res, 2012, 232: 245-251.
[21] Kim SY, Lee DW, Kim H, et al. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation enhances GABAergic and cholinergic metabolism in chronic unpredictable mild stress rat model: ¹H-NMR spectroscopy study at 11.7T[J]. Neurosci Lett, 2014, 572: 32-37.
[22] Sun, P. et al. Increase in cortical pyramidal cell excitability accompanies depression-like behavior in mice: a transcranial magnetic stimulation study[J]. J Neurosci, 2011, 31: 16464-16472.
[23] Heath A, Lindberg DR, Makowiecki K, et al. Medium- and high-intensity rTMS reduces psychomotor agitation with distinct neurobiologic mechanisms[J]. Transl Psychiatry, 2018, 8: 126.
[24] Peng ZW, Xue F, Zhou CH, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation inhibits Sirt1/MAO-A signaling in the prefrontal cortex in a rat model of depression and cortex-derived astrocytes[J]. Mol Cell Biochem, 2018, 442: 59-72.
[25] Zuo C, Cao H, Ding F, et al. Neuroprotective efficacy of different levels of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in mice with CUMS-induced depression: Involvement of the p11/BDNF/Homer1a signaling pathway[J]. J Psychiatr Res, 2020, 125: 152-163.
[26] Baeken C, Vanderhasselt MA, Remue J, et al. Intensive HF-rTMS treatment in refractory medication-resistant unipolar depressed patients[J]. J Affect Disord, 2013, 151: 625-631.

[27] Gur E, Lerer B, van de Kar LD, et al. Chronic rTMS induces subsensitivity of post-synaptic 5-HT1A receptors in rat hypothalamus[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2004, 7: 335-340.

[28] Pogarell O, Koch W, Pöpperl G, et al. Striatal dopamine release after prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: preliminary results of a dynamic [123I] IBZM SPECT study[J]. *J Psychiatr Res*, 2006, 40: 307-314.

[29] Pogarella O, Koch W, Pöpperl G, et al. Acute prefrontal rTMS increases striatal dopamine to a similar degree as D-amphetamine[J]. *Psychiatry Res*, 2007, 156: 251-255.

[30] Zheng H, Jia F, Guo G, et al. Abnormal Anterior Cingulate N-Acetylaspartate and Executive Functioning in Treatment-Resistant Depression After rTMS Therapy[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2015, 18: pyv059.

[31] Pehrson AL, Hillhouse TM, Haddjeri N, et al. Task- and Treatment Length-Dependent Effects of Vortioxetine on Scopolamine-Induced Cognitive Dysfunction and Hippocampal Extracellular Acetylcholine in Rats[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2016, 358: 472-482.

[32] Taylor SF, Bhati MT, Dubin M, et al. A naturalistic, multi-site study of repetitive transcranial magnetic stimulation therapy for depression[J]. *J Affect Disord*, 2017, 208: 284-290.

[33] Ueyama E, Ukai S, Ogawa A, et al. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation increases hippocampal neurogenesis in rats[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2011, 65: 77-81.

[34] Tan T, Xie J, Tong Z, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases excitability of hippocampal CA1 pyramidal neurons[J]. *Brain Res*, 2013, 1520: 23-35.

[35] Liu G, Feng D, Wang J, et al. rTMS Ameliorates PTSD Symptoms in Rats by Enhancing Glutamate Transmission and Synaptic Plasticity in the ACC via the PTEN/Akt Signalling Pathway[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55: 3946-3958.

[36] Heuser I, Lammers CH. Stress and the brain[J]. *Neurobiol Aging*, 2003, 24: S69-S76.

[37] Keck ME, Mueller MB, Henniger MSH, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation induces active coping strategies and attenuates the neuroendocrine stress response in rats[J]. *J Psychiatr Res*, 2000, 34: 265-276.

[38] Czéh B, Welt T, Fischer AK, et al. Chronic Psychosocial Stress and Concomitant Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation: Effects on Stress Hormone Levels and Adult Hippocampal Neurogenesis[J]. *Biol Psychiatry*, 2002, 52: 1057-1065.

[39] He M, Wang X, Tian X. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on hypothalamic-pituitary-adrenal axis of patients with depression[J]. *J Med Coll PLA*, 2009, 24: 337-345.

[40] Zhao L, Ren H, Gu S, et al. rTMS ameliorated depressive-like behaviors by restoring HPA axis balance and prohibiting hippocampal neuron apoptosis in a rat model of depression[J]. *Psychiatry Res*, 2018, 269: 126-133.

(本文编辑:王晶)

(上接第252页)

损伤模型仍需不断完善,以确保模型的一致性,便于定量定性分析,从而为临床研究提供更多简单易操作、评价指标客观、重复性好的周围神经损伤模型。

参考文献

[1] Kerns JM, Braverman B, Mathew A, et al. A comparison of cryoprobe and crush lesions in the rat sciatic nerve[J]. *Pain*, 1991, 47: 31-39.

[2] Haggerty AE, Bening MR, Pherribo G, et al. Laminin polymer treatment accelerates repair of the crushed peripheral nerve in adult rats[J]. *Acta Biomaterialia*, 2019, 86: 185-193.

[3] Suzuki K, Tanaka H, Ebara M, et al. Electrospun nanofiber sheets incorporating methylcobalamin promote nerve regeneration and functional recovery in a rat sciatic nerve crush injury model[J]. *Acta Biomaterialia*, 2017, 53: 250-259.

[4] Li R, Wu J, Lin Z, et al. Single injection of a novel nerve growth factor coacervate improves structural and functional regeneration after sciatic nerve injury in adult rats[J]. *Exp Neurol*, 2017, 288: 1-10.

[5] Deleo JA, Coombs DW. Autotomy and decreased spinal substance P following peripheral cryogenic nerve lesion[J]. *Cryobiology*, 1991, 28: 460-466.

[6] Deleo JA, Coombs DW, Willenbring S, et al. Characterization of a neuropathic pain model: sciatic cryoneurolysis in the rat[J]. *Pain*, 1994, 56: 9-16.

[7] Jia J, Pollock M. The pathogenesis of non-freezing cold nerve injury. Observations in the rat[J]. *Brain*, 1997, 120: 631-646.

[8] 赵曙光, 李辉, 范慧敏. 低温冷冻神经损伤与再生研究[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2010, 31: 15-18.

[9] Mackinnon S. Chronic nerve compression-An experimental model in the rat[J]. *Ann Plast Surg*, 1984, 13: 112-120.

[10] 郑杰, 杨米雄, 裴君, 等. 慢性卡压对大鼠坐骨神经影响的实验研究[J]. *中国比较医学杂志*, 2004, 14: 200-204.

[11] Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man[J]. *Pain*, 1988, 33: 87-107.

[12] Khangura RK, Bali A, Kaur G, et al. Neuropathic pain attenuating effects of perampanel in an experimental model of chronic constriction injury in rats[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 94: 557-563.

[13] Xu L, Wang Q, Jiang W, et al. MiR-34c Ameliorates Neuropathic Pain by Targeting NLRP3 in a Mouse Model of Chronic Constriction Injury[J]. *Neuroscience*, 2019, 399: 125-134.

(本文编辑:王晶)