

多靶区协同增强神经环路调控: 思考与创新*

郑 娅¹, 许东升^{2,3△}

1. 同济大学附属同济医院 康复医学中心(上海 200065); 2. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院 康复中心(上海 200437);
3. 上海中医药大学康复医学院(上海 201203)

【摘要】 运动功能损伤大多阻断或干扰运动神经传导通路。本团队创新设计的多靶区磁刺激(magnetic stimulation, MS)技术通过刺激皮层和神经根, 激活人体中枢和外周神经系统, 目前已在科研和临床探索中取得初步疗效。机制研究涉及神经元的激活、神经传导、损伤区微环境的调节和基因调控等。然而, 如何使MS技术在临床康复中实现更精准有效的神经修复, 是神经调控目前面临的瓶颈问题, 可能需要从神经环路重建和任务导向训练去突破。本专题聚焦“神经再生调控与康复”, 旨在将神经再生与神经调控的理念运用于临床的康复治疗中, 并为探索康复效果的神经生物学机制提供有力依据。本述评将通过多靶区协同增强神经环路调控技术在神经环路重建中发挥的重要作用展开思考, 建立更精准有效的MS创新技术与临床路径, 以期推动神经调控的基础和临床应用研究。

【关键词】 经颅磁刺激 神经调控 神经环路 临床试验 突触可塑性

Multi-target Synergistic Enhanced Neural Circuit Modulation: Thinking and Innovation ZHENG Ya¹, XU Dong-sheng^{2,3△}. 1. Rehabilitation Medical Center, Tongji Hospital Affiliated to Tongji University School of Medicine, Shanghai 200065, China; 2. Department of Rehabilitation Medicine, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai 200437, China; 3. School of Rehabilitation Science, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

△ Corresponding author, E-mail: dxu0927@shutcm.edu.cn

【Abstract】 Motor function injuries mostly block or interfere with motor nerve conduction pathways. The innovative multi-target magnetic stimulation (MS) technology stimulates the cortex and nerve roots to activate the human central and peripheral nervous system, and has achieved preliminary results in scientific and clinical exploration. The mechanisms of these researches involve the activation of neurons, nerve conduction, the regulation of the microenvironment of the injured area, and gene regulation. However, how to make the multi-target MS technology achieve more accurate and effective nerve repair in rehabilitation is a bottleneck problem, which may need to break through neural circuit reconstruction and task-oriented training. This topic focuses on Nerve Regeneration Modulation and Rehabilitation, aiming to apply the concepts of nerve regeneration and neuromodulation to treatment of rehabilitation, and to support for exploring the neurobiological mechanism of rehabilitation. This review will explore the important role of multi-target synergistic enhanced neural circuit modulation technology in neural circuit reconstruction, and establish more accurate and effective multi-target innovative technologies and clinical pathways, so as to promote the basic and clinical research of neuromodulation.

【Key words】 Transcranial magnetic stimulation Neuromodulation Neural circuit Clinical trial
Synaptic plasticity

在康复的诊疗实践中, 我们经常会面对创伤与疾病后依然存在功能障碍的患者, 康复医学的人文价值在于, 在此类患者面前, 康复医学工作者不轻易说“No”。随着人口老龄化程度日益加深, 各种脑疾患发病人数逐年增多, 大众对功能康复的理念和需求也日益增强。而全球各国正在兴起“脑计划”, 计算机和各类现代科技飞速发展, 这些必将赋予我们实现人文价值的机会, 并肩负促进脑健康与康复的时代使命。目前神经功能康复存在以下

瓶颈问题: ①神经康复平台期的治疗手段缺乏; ②急性期康复介入的风险和价值尚不明确; ③现代科技与人体的交融与互动不足。近年来, 国家加大对康复医学研究的支持, 重点在神经调控、再生医学、康复工程、人工智能等领域大力扶持。本文以我们刚获批的科技部重点研发计划(主动健康, 2019)的核心观点为基础, 通过多靶区神经调控促进肢体功能康复的系统研发展开述评, 从一个侧面展现康复医学工作者思考和创新的过程。

近年来, 神经调控技术(植入性和非植入性)已经成为神经科学与生物医学工程相结合、发展最快的代表性

* 国家自然科学基金(No.81974358, No. 81772453)资助

△ 通信作者, E-mail: dxu0927@shutcm.edu.cn

技术,同时也成为科学研究、临床应用和医疗投资的重要方向。国际神经调控学会将神经调控定义为:在神经科学层面,利用植入性和非植入性技术路径,依靠电、磁等物理因子或生物化学手段,改善损伤或缺陷的神经系统功能,提高人类生命质量的科学、医学以及生物工程技术。神经调控最初起源于植入性的外科技术,是在局部毁损和切除基础上激发的神经功能调控;近年来发展为借助植入设备(电极或泵),通过电刺激(脑深部电刺激、脊髓电刺激等)或药物在局部神经功能区或神经回路实施激发或调控的过程。在外科有创神经调控的历史进程中,逐渐发展出无创神经调控技术,包括经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)、经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)、经颅超声刺激、经颅光刺激等,以其特有的优势得到广泛关注并迅速发展。其中, TMS和tDCS是近年来逐步普及的非侵入性脑刺激技术。尤其是TMS,已经广泛地应用于抑郁症、神经病理性疼痛、脑卒中、脊髓损伤等疾病,并在一定程度上取得疗效。但在临床应用过程中,逐步发现TMS尚存在以下几方面的问题:①靶区精准度和脑网络连接:单靶点的局限性;②神经环路激活与重建:环路重建的量效关系不清晰;③刺激参数的多样性与能耗:个体化原则未强调;④神经元活性的多样性(兴奋与抑制):突触可塑性机制研究不足等。上述问题将直接影响TMS临床路径的合理性、参数的优化及疗效的持久性。此外,我们面对的问题还不仅来自尚未明确的机制和临床多样性,更重要的是来自自身的逻辑偏差。我们目前对神经调控价值的认知尚不足以得心应手地设计最合理的个体化方案;神经调控设备之间的差异无法让我们有效达成临床共识;治疗时间窗的界定和安全性的判断,还更多存在经验性和不可预测性;伦理论证下病例-对照多中心研究尚未作为科研规范等。因此, TMS这一可预测的潜在的颠覆性技术,作为神经系统疾病的康复手段,在国际上还未达成共识或形成指南。

为了深入开展神经调控技术,本述评将以运动障碍为主题展开探讨。运动障碍病因多为脑卒中、脑外伤和脊髓损伤,而病理过程主要涉及感觉/运动皮层或传导束的完全或不完全性损伤破坏,损伤区病理结局多为组织坏死空洞或胶质瘢痕形成,从而阻断或干扰感觉运动神经传导通路的功能,导致运动功能障碍。近年来的研究发现, TMS在激活膜电位、诱导动作电位和促进神经传导等方面已获得基础实验证据^[1-2],且在临床上取得部分疗效^[3-4]。然而,常用的单靶区TMS同样面临着适应证范围、安全有效性、临床操作规范化和神经康复机制等问题的

挑战。“神经环路”是神经发育、修复及临床康复的结构基础,神经网络概念中的神经环路通过有目标的激发、传导、协同和控制过程,完成各种神经功能。TMS在神经环路的重建中如何扮演更有效的角色,是目前关注的热点,本述评将以脊髓损伤为切入点,就TMS在多靶区感觉-运动神经环路重建的作用进行思考、分析和展望。

1 多靶区增强神经环路调控 (multi-target enhanced neural circuit modulation)

多靶区增强神经环路调控是基于神经系统固有的神经环路或回路,利用电磁刺激技术,同步或非同步刺激相关靶区,激活或重建受损神经功能的新模式。事实上,与这一模式相似,也有学者提出“闭环调控”的概念,原则上大同小异。近年来,诸多研究和实践已经初步证实了TMS对部分疾病或症状的有效性,如抑郁症、神经病理性疼痛、运动障碍、肌痉挛等^[5-6],也有报道提出对精神分裂症的阴性症状、脊髓损伤、脑卒中可能有效^[7-8]。但最近的一项多中心研究显示,健侧低频TMS间断刺激模式,未发现脑卒中患者近期显著性的运动功能改善^[9],与临床观察性结果不一致,提示对TMS技术仍需深度思考并探索进一步的创新空间。近期研究发现,刺激位点(靶区)、强度、频率和时程等因素,与TMS的效果高度关联^[10-11]。因此,对刺激所产生的效果的认知,需要有效可靠的客观评价进而优化康复方案。

有关多靶区神经环路调控,针对运动功能康复而言,涉及感觉、运动、平衡和认知等脑功能靶区。首先基于神经环路的解剖和功能,靶区的选择是针对损伤部位相关失功能的神经环路,其中典型的是感觉-运动环路。对脊髓损伤而言,双靶区或多靶区TMS,才能最大化地激活感觉-运动环路,既可能诱导皮层运动区自上向下传导支配的广度,又可能在脊髓损伤区的相应传导束产生场电位差,从而影响损伤区的微环境和突触可塑性,并可能在损伤区构建新的神经纤维连接,对接神经大环路,这一科学假设正在深入研究中。为此,本科研团队创新性地设计多靶区感觉运动神经环路磁刺激(neural circuit-magnetic stimulation, NC-MS),利用TMS刺激外周神经根或神经使上行的感觉传入信号通过脊髓丘脑束到达感觉皮层,通过皮层的感觉-运动网络,直接增强皮层运动区的兴奋性,如同步或连贯非同步配合运动皮层区TMS,即可能提高TMS在皮层运动区的效应,更大程度地增强皮层运动区功能^[12],继而激活下行皮质脊髓束,以期实现感觉-皮层-运动“大环路”的重建。目前,团队与美国芝加哥Shirley Ryan Ability Lab的Perez教授合作,同时开展运

动传导束尖峰时间依赖可塑性电-磁刺激(spiketime-dependent plasticity, STDP)技术^[13]。采用多靶区(NC-MS和STDP)或多模态(电和磁)神经环路刺激,使一部分运动功能处于康复瓶颈期的不完全性脊髓损伤患者取得了明显改善,特别是躯干肌。

多靶区刺激的优越性体现在:第一个刺激通过环路的一个起点(上行的感觉传导束)前置激活皮层目标区,强化目标区域(如感觉运动网络)的活性,通过突触传递,继而调控与重建相关的运动神经通路。此外,感觉传导通路也影响小脑区、海马区、对侧半球等网络^[14],可能进一步激活特定皮层区或皮质脊髓束,发挥促进运动相关功能重建的作用,包括躯体平衡、运动执行、运动控制等^[15]。

2 协同增强神经环路调控 (synergistic enhanced neural circuit modulation)

在临床中,传统的被动或主动康复训练总是在一定阶段发挥最佳疗效,即有最佳时机和时间窗,当进入瓶颈期后效应减弱,因此需要通过外部因素增强康复效果。主动康复训练已有较多证据支持,其方式主要包括任务导向性训练、认知导向性康复、感觉促通性康复(本体感觉、躯体感觉)等,其促进功能恢复的疗效与主动训练的强度、训练量及频率等密切相关。

近年来研究显示,运动训练等康复技术结合神经调控,简称协同增强神经环路调控技术,具有协同促进、提高疗效的作用^[16]。神经调控后皮层和传导束的兴奋延续性^[17](数小时或数日)是协同作用的基础,神经调控可增强运动训练的能动性、控制性和实效性;反过来,运动训练也可提高神经调控技术的任务导向性、功能驱动性和目标明确性。这些维度构成了协同增强康复技术的理论基础。进一步来说,由于神经调控技术具有自身局限性,如个体差异和干预时间。因此,基于任务导向康复训练的神经环路调控,具有重要的临床应用价值。

3 TMS促进神经环路重建的机制探讨

神经环路是各种神经精神功能活动的结构基础,在神经递质的激活下通过突触传递发挥神经功能^[18]。多靶区增强神经环路调控,包括基于神经环路的多靶区协同增强技术,如何实现神经环路的重建,是本领域需要深入探讨的科学问题。目前普遍支持诸如神经电磁调控作为自身康复训练之外的外源性物理因子刺激,在特定的参数下,利用电场的增强效应,通过激活膜电位、诱导动作电位和促进神经传导等方式^[19-21],激活潜在的或退化的神

经传导、促进突触重建和神经递质释放,通过电场效应改善损伤区微环境,修复处于恢复期或瓶颈期的损伤神经,进一步促进肢体功能康复^[22]。

神经环路的重建受多种因素影响,如微环境中生长因子和炎症因子、神经活性过程中能量平衡(如线粒体活性)、功能细胞资源和生存周期、外界电磁刺激激发神经活性的能量参数、频率参数和频度参数等。另一方面,研究上述诸多问题,需要实时精准的评估手段,诸如功能磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)、脑电图(electroencephalogram, EEG)和功能近红外(functional near-infrared spectroscopy, fNIRS)等技术,可为TMS的疗效研究提供客观的评价依据,这些技术目前已逐步在动物实验和临床上得以应用。其中, fMRI是一项代表性技术,通过脑血流的氧气代谢反映神经元的活动变化,进而实时精准地判断TMS作用的靶点和效果。本专题对实时交互式经颅磁刺激功能磁共振成像技术的应用与进展进行了详细的总结和概述^[23]。

4 TMS的临床试验研究

在临床上,脊髓损伤区局部的物理治疗存在两个瓶颈问题:一是电磁等对损伤后外科手术固定物的物理影响和安全性;二是物理因子对局部损伤区周围椎骨的穿透力的局限性。TMS临床试验是实现临床应用和解决瓶颈问题的必经之路。为此,本团队正在展开协同增强神经环路调控技术治疗不完全脊髓损伤的临床研究,从探索性研究到病例对照研究,逐步科学地验证TMS的适应证、安全性和长期疗效。

利用NC-MS技术,通过针对脊髓损伤下游目标肌肉的神经根和上游大脑皮层运动区的双靶区刺激,激活与损伤脊髓相关的感觉运动皮层环路。该项技术目前已完成临床探索性研究成果,本团队的研究结果显示:连续4周的多靶区刺激,可以改善患者的下肢肌力、躯干肌力、协调性和肌张力等,且随访6个月以上仍具有稳定的疗效,未出现倒退趋势,也未发现不良反应,具有临床普及应用价值(未发表)。NC-MS作为一项创新的神经调控技术,可能通过改变脊髓损伤区微环境和突触可塑性,并激活上行脊髓丘脑束和下行皮质脊髓束、促进脊髓损伤区和大脑皮层的神经网络的重组和重建,最终改善脊髓损伤运动功能。

至于完全性脊髓损伤,近年来,依托于生物材料的干细胞移植技术,为完全性脊髓损伤慢性期患者的功能重建带来了希望^[24-25]。对于不完全性脊髓损伤(大部分脊髓损伤患者),干细胞移植依然是一种可期待的重要治疗方

式^[26-27]。而物理因子如电、磁和超声可能通过抗炎、改善微循环刺激干细胞活性、增强突触可塑性、神经环路重建、促进神经修复等方面发挥作用^[28-29]。目前干细胞移植技术正处在加速研发与转化进程中,而神经调控技术如能增强外源性移植细胞的活性,未来有望成为康复医学与再生医学融合的重要典范。

综上所述,中枢神经系统的功能康复要求针对患者感知觉和认知,主动建立损伤后适合功能任务需要的运动模式,这就要求在多靶区神经调控干预后,进一步配合任务导向、认知导向、本体感觉导向等个体化程式运动训练,激活并重建“感觉-皮层-运动”环路,实现感觉与运动相匹配的主动康复模式。对此,TMS正在探索性地应用于临床的功能评估和康复治疗^[30-32]。如果能有效地结合fNIRS、EEG等实时评估手段,便可能建立更为精准的环路刺激模式,且在病程的不同阶段制定不同的任务导向的协同增强康复方案,为中枢神经功能损伤患者点燃新的希望。

近年来,本团队在神经损伤的临床应用、干细胞再生修复及神经可塑性等方面已取得初步进展^[33-35]。本专题集中展示了本团队部分研究成果,包括骨髓间充质干细胞外泌体促进脑微血管内皮细胞增殖和迁移^[36]、星形胶质细胞分泌的外泌体对神经干细胞活力的影响^[37]、改良强制性运动调节缺血再灌注模型大鼠运动皮层内的神经递质水平^[38]、以及TMS改善脊髓损伤后肌张力障碍的个案报告^[39]。未来的若干年,本团队的研究方向,也是神经调控技术可能实现突破的几个方面:①神经环路调控与再生医学的融合;②无创神经环路调控治疗人类重大疾病,如植物状态、脊髓损伤、儿童脑瘫等;③神经环路调控技术与脑-机接口和人工智能技术的有机融合,在高科技的支撑下发挥导向作用,从根本上实现康复医学质的飞跃。因此,在不久的将来,相信会有更多更好的方式,使康复医学的瓶颈问题彻底得以解决,让肢体功能障碍患者重获高质量的生活。

参 考 文 献

- [1] ZHU H, XU G, FU L, *et al.* The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on the cognition and neuronal excitability of mice. *Electromagn Biol Med*, 2020, 39(1): 9–19.
- [2] LUO Y, YANG J, WANG H, *et al.* Cellular Mechanism underlying rTMS treatment for the neural plasticity of nervous system in drosophila brain. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4625[2020-01-15]. <https://doi.org/10.3390/ijms20184625>.
- [3] GE R, DOWNAR J, BLUMBERGER D M, *et al.* Functional connectivity of the anterior cingulate cortex predicts treatment outcome for rTMS in treatment-resistant depression at 3-month follow-up. *Brain Stimul*, 2020, 13(1): 206–214.
- [4] LAHOUDI B, LOCKYER E J, WISEMAN S, *et al.* Short-interval intracortical inhibition of the biceps brachii in chronic-resistance versus non-resistance-trained individuals. *Exp Brain Res*, 2019, 237(11): 3023–3032.
- [5] MOISSET X, LANTERI-MINET M, FONTAINE D. Neurostimulation methods in the treatment of chronic pain. *J Neural Transm (Vienna)*, 2020, 127(4): 673–686.
- [6] CHOU Y H, HICKEY P T, SUNDMAN M, *et al.* Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor symptoms in Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*, 2015, 72(4): 432–440.
- [7] WALTHER S, KUNZ M, MULLER M, *et al.* Single session transcranial magnetic stimulation ameliorates hand gesture deficits in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 2020, 46(2): 286–293.
- [8] LONG J, FEDERICO P, PEREZ M A. A novel cortical target to enhance hand motor output in humans with spinal cord injury. *Brain*, 2017, 140(6): 1619–1632.
- [9] HARVEY R L, EDWARDS D, DUNNING K, *et al.* Randomized sham-controlled trial of navigated repetitive transcranial magnetic stimulation for motor recovery in stroke. *Stroke*, 2018, 49(9): 2138–2146.
- [10] DE PISAPIA N, BARCHIESI G, JOVICICH J, *et al.* The role of medial prefrontal cortex in processing emotional self-referential information: a combined TMS/fMRI study. *Brain Imaging Behav*, 2019, 13(3): 603–614.
- [11] YANG C C, VOLLM B, KHALIFA N. The effects of rTMS on impulsivity in normal adults: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychol Rev*, 2018, 28(3): 377–392.
- [12] CASH R F, ISAYAMA R, GUNRAJ C A, *et al.* The influence of sensory afferent input on local motor cortical excitatory circuitry in humans. *J Physiol*, 2015, 593(7): 1667–1684.
- [13] 毛也然, 靳仲夏, 许东升. 改良经颅磁刺激治疗脊髓损伤1例报告. *中国康复医学杂志*, 2019, 34(12): 1479–1481.
- [14] MALLER J J, WELTON T, MIDDIONE M, *et al.* Revealing the hippocampal connectome through super-resolution 1150-direction diffusion MRI. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 2418[2020-08-18]. <https://www.nature.com/articles/s41598-018-37905-9>. doi: 10.1038/s41598-018-37905-9.
- [15] SIMONETTA-MOREAU M. Non-invasive brain stimulation (NIBS) and motor recovery after stroke. *Ann Phys Rehabil Med*, 2014, 57(8): 530–542.
- [16] LIAO W W, CHIANG W C, LIN K C, *et al.* Timing-dependent effects of transcranial direct current stimulation with mirror therapy on daily function and motor control in chronic stroke: a randomized controlled pilot study. *J Neuroeng Rehabil*, 2020, 17(1): 101[2020-08-18]. <https://jneuroengrehab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12984-020-00722-1>. doi: 10.1186/s12984-020-00722-1.
- [17] KLOMJA W, KATZ R, LACKMY-VALLEE A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Ann Phys Rehabil Med*, 2015, 58(4): 208–213.

- [18] PRIORI A, CIOCCA M, PARAZZINI M, *et al.* Transcranial cerebellar direct current stimulation and transcutaneous spinal cord direct current stimulation as innovative tools for neuroscientists. *J Physiol*, 2014, 592(16): 3345–3369.
- [19] YAMAGUCHI T, BECK M M, THERKILDSEN E R, *et al.* Transcutaneous spinal direct current stimulation increases corticospinal transmission and enhances voluntary motor output in humans. *Physiol Rep*, 2020, 8(16): e14531[2020-08-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7435034/>. doi: 10.14814/phy2.14531.
- [20] DU X, ROWLAND L M, SUMMERFELT A, *et al.* TMS evoked N100 reflects local GABA and glutamate balance. *Brain Stimul*, 2018, 11(5): 1071–1079.
- [21] ZMEYKINA E, MITTNER M, PAULUS W, *et al.* Weak rTMS-induced electric fields produce neural entrainment in humans. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 11994[2020-08-18]. <https://www.nature.com/articles/s41598-020-68687-8>. doi: 10.1038/s41598-020-68687-8.
- [22] ANGELI C A, EDGERTON V R, GERASIMENKO Y P, *et al.* Altering spinal cord excitability enables voluntary movements after chronic complete paralysis in humans. *Brain*, 2014, 137(Pt 5): 1394–1409.
- [23] 马懿琦, 谢若曦, 郑重, 等. 实时交互式经颅磁刺激功能磁共振成像技术的应用与进展. *四川大学学报(医学版)*, 2020, 51(5): 592–598.
- [24] YANG Z, ZHANG A, DUAN H, *et al.* NT3-chitosan elicits robust endogenous neurogenesis to enable functional recovery after spinal cord injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(43): 13354–13359.
- [25] DUAN H, GE W, ZHANG A, *et al.* Transcriptome analyses reveal molecular mechanisms underlying functional recovery after spinal cord injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(43): 13360–13365.
- [26] RAMADAN W S, ABDEL-HAMID G A, AL-KARIM S, *et al.* Neuroectodermal stem cells: a remyelinating potential in acute compressed spinal cord injury in rat model. *J Biosci*, 2018, 43(5): 897–909.
- [27] DOULAMES V M, PLANT G W. Induced pluripotent stem cell therapies for cervical spinal cord injury. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(4): 530[2020-01-15]. <https://doi.org/10.3390/ijms17040530>.
- [28] STAUDT M D, HERRING E Z, GAO K, *et al.* Evolution in the treatment of psychiatric disorders: from psychosurgery to psychopharmacology to neuromodulation. *Front Neurosci*, 2019, 13: 108[2020-01-15]. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00108>.
- [29] BLACKMORE J, SHRIVASTAVA S, SALLET J, *et al.* Ultrasound neuromodulation: a review of results, mechanisms and safety. *Ultrasound Med Biol*, 2019, 45(7): 1509–1536.
- [30] CONCERTO C, LANZA G, CANTONE M, *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with drug-resistant major depression: a six-month clinical follow-up study. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 2015, 19(4): 252–258.
- [31] LANZA G, CANTONE M, ARICO D, *et al.* Clinical and electrophysiological impact of repetitive low-frequency transcranial magnetic stimulation on the sensory-motor network in patients with restless legs syndrome. *Ther Adv Neurol Disord*, 2018, 11: 1756286418759973[2020-01-15]. <https://doi.org/10.1177/1756286418759973>.
- [32] WESSEL M J, HUMMEL F C. Non-invasive cerebellar stimulation: a promising approach for stroke recovery? *Cerebellum*, 2018, 17(3): 359–371.
- [33] GAO B, ZHOU S, SUN C, *et al.* Brain endothelial cell-derived exosomes induce neuroplasticity in rats with ischemia/reperfusion injury. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11(15): 2201–2213.
- [34] GAO B Y, XU D S, LIU P L, *et al.* Modified constraint-induced movement therapy alters synaptic plasticity of rat contralateral hippocampus following middle cerebral artery occlusion. *Neural Regen Res*, 2020, 15(6): 1045–1057.
- [35] GAO B Y, SUN C C, XIA G H, *et al.* Paired associated magnetic stimulation promotes neural repair in the rat middle cerebral artery occlusion model of stroke. *Neural Regen Res*, 2020, 15(11): 2047–2056.
- [36] 李旭彤, 赵静, 许东升, 等. 骨髓间充质干细胞外泌体促进大鼠脑微血管内皮细胞的增殖和迁移. *四川大学学报(医学版)*, 2020, 51(5): 599–604.
- [37] 周少婷, 赵静, 许东升. 星形胶质细胞分泌的外泌体对神经干细胞活力的影响研究. *四川大学学报(医学版)*, 2020, 51(5): 605–610.
- [38] 高蓓瑶, 许东升, 刘培乐, 等. 改良强制性运动调节脑缺血再灌注模型大鼠运动皮层内神经递质水平的研究. *四川大学学报(医学版)*, 2020, 51(5): 611–617.
- [39] 顾春雅, 程媛, 赵丽娟, 等. rTMS刺激运动前区改善脊髓损伤后肌张力障碍1例报告. *四川大学学报(医学版)*, 2020, 51(5): 618–621.

(2020-03-05收稿, 2020-07-15修回)

编辑 余琳

本期专题执行主编简介



许东升, 上海中医药大学康复医学院教授, 康复医学博士生导师, 同济大学博士后合作导师。上海中医药大学康复医学研究所副所长, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院康复中心副主任; 美国Nebraska大学医学中心兼职教授; 上海市医师协会康复医师分会副会长; 上海市康复医学会脑功能检测与调控康复专业委员会副主任委员; 上海市康复医学会重症康复专业委员会副主任委员; 中国研究型医院学会神经再生专业委员会神经调控与康复研究学组组长; 上海市医学会物理医学与康复学专业分会神经康复学组组长。主要研究

方向: ①“协同增强”(collaborative enhancement technology, CET)多靶区神经环路调控技术研究: 团队创新研发多靶区无创磁刺激技术临床路径, 在传统经大脑皮层磁刺激的基础上, 改良为经大脑皮层、经皮质脊髓束、经外周支配神经及其神经肌肉接头的同步/连续非同步多靶区电磁刺激, 结合任务导向、核心运动训练、运动学习训练等康复技术, 开展基础和临床试验研究。2020年已有多篇相关论文被SCIE收录(发表于Neuroscience、ACS Chemical Neuroscience、Neural Regeneration Research等)。2020年作为课题组长, 以神经调控技术体系为核心, 获科技部重点研发计划“主动健康与老龄化应对: 肢体运动康复系统研发”项目资助, 正在开展临床多中心研究。②“神经康复-神经调控-神经移位”基础与临床康复研究: 多年来致力于临床康复一体化和全过程康复的临床探索, 强调以传统康复训练为基础的全生命周期康复和前置康复(prehabilitation)的理念, 将预防性康复作为重要的服务和创新方向。最近, 团队的博士后和博士研究人员立足上海中医药大学和附属岳阳中西医结合医院, 与同济大学附属养志康复医院、上海交通大学精神卫生中心和复旦大学附属闵行医院合作, 开展脑卒中的神经调控与修复基础与临床研究, 旨在建立“神经康复-神经调控-神经移位”三位一体的创新康复技术体系。③“再生康复医学”(regenerative rehabilitation medicine, RRM)的转化研究: 团队从事再生修复医学研究近十年, 曾主持6项国家自然科学基金面上项目和重大培育项目, 且是2014年科技部973干细胞项目和2016年科技部干细胞重大专项等研究的骨干。目前继续开展干细胞外泌体、干细胞微环境调节、干细胞移植促进脑损伤、腰椎间盘突出和外周神经损伤康复的临床前和临床研究。