

重复经颅磁刺激治疗 MPTP 帕金森病模型小鼠的疗效观察

王铭维 王全懂 董巧云 强静 马芹颖

【摘要】 目的 观察重复经颅磁刺激对 MPTP 帕金森病模型小鼠的治疗效果。方法 于雄性 C57BL/6J 小鼠皮下注射 MPTP 制备帕金森病动物模型, 24 h 后进行重复经颅磁刺激(刺激频率 1.00 Hz、刺激强度 1.00 T、刺激时间 25 s/次, 共刺激 5 个序列, 1 次/d)。Rotarod 实验评价小鼠身体协调能力和连续运动能力, 免疫组织化学染色观察重复经颅磁刺激前后黑质区酪氨酸羟化酶阳性神经元数目和纹状体区酪氨酸羟化酶阳性神经纤维变化, 高效液相色谱-电化学法检测重复经颅磁刺激对帕金森病小鼠纹状体多巴胺表达水平的影响。结果 重复经颅磁刺激组小鼠停留于旋转杆上的圈数(85.89 ± 3.74)、黑质区酪氨酸羟化酶阳性神经元数目(36.67 ± 3.82)和纹状体多巴胺表达水平(258.70 ± 1.06)均高于单纯帕金森病模型组(59.71 ± 8.33, 31.67 ± 3.35, 152.35 ± 1.64; 均 $P = 0.000$)。结论 重复经颅磁刺激可改善帕金森病小鼠运动协调能力, 保护受损黑质区酪氨酸羟化酶阳性神经元及纹状体区酪氨酸羟化酶阳性神经纤维, 提高纹状体多巴胺及其代谢产物水平。

【关键词】 帕金森病; 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶; 经颅磁刺激; 酪氨酸单氧化酶; 多巴胺; 免疫组织化学; 疾病模型, 动物

DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2011.01.014

Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation treatment with MPTP Parkinson's disease mice WANG Mingwei, WANG Quandong, DONG Qiaoyun, QIANG Jing, MA Qinying. Department of Neurology, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, Hebei, China
Corresponding author: WANG Mingwei (Email: mwei99@yahoo.com)

【Abstract】 Objective To observe the efficacy of the treatment of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on the 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP) mouse model of Parkinson's disease (PD). **Methods** Fifty-six C57BL/6J male mice were divided into 4 groups: PD model group, sham magnetic stimulation group (s-rTMS group), rTMS group and control group. Mice were given intraperitoneal injection of MPTP (15 mg/kg, every 2 h, 4 times) to prepare mouse model of Parkinson's disease 24 h before accepting repetitive transcranial magnetic stimulation. The stimulation were controlled at 1.00 Hz, 1.00 T, and lasted for 25 s, being performed at fixed time for 14 d. At the 1, 3, 7 and 14 d after MPTP injection, Rotarod Test were performed to evaluate physical coordination ability and freedom of movement of mice. Immunohistochemical staining was used in the midbrain and striatum to count the number of tyrosine hydroxylase (TH)-positive cells, and high-performance liquid chromatography-electrochemical detection (HPLC-ECD) of striatal dopamine content was applied. **Results** The rotary number of mice in rTMS group (85.89 ± 3.74) were significantly higher than that in PD group (59.71 ± 8.33; $P = 0.000$). TH-positive neurons of substantia nigra in rTMS group (36.67 ± 3.82) were significantly more than PD group (31.67 ± 3.35; $P = 0.000$). Dopamine concentration in striatum of PD group (152.35 ± 1.64) was significantly lower than that in rTMS group (258.70 ± 1.06; $P = 0.000$). **Conclusion** The repetitive transcranial magnetic stimulation could improve the motor coordination of MPTP mice and protect injured TH-positive neurons in substantia nigra and TH-positive nerve fibers in striatum, as well as elevating dopamine level in striatum.

【Key words】 Parkinson disease; 1-Methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine; Transcranial magnetic stimulation; Tyrosine 3-monooxygenase; Dopamine; Immunohistochemistry; Disease models, animal

作者单位: 050031 石家庄, 河北省脑老化与认知神经科学实验室, 河北医科大学第一医院神经内科

通信作者: 王铭维 (Email: mwei99@yahoo.com)

帕金森病(PD)是以进行性震颤、运动迟缓、僵直和姿势步态异常为主要临床表现的神变性疾病。其病理表现为黑质多巴胺能神经元缺失和残存多巴胺能神经元胞质中出现特征性嗜酸性包涵体即路易小体(LB)。重复经颅磁刺激(rTMS)为一种无创、无痛、安全性良好,并可用于评价中枢神经系统运动功能的研究方法,其工作原理是在电磁波的作用下使深部脑组织产生感应电流,从而影响大脑神经元的功能活动;并通过调节刺激频率和强度,以及刺激间歇和持续时间而影响中枢神经系统兴奋性。临床研究业已证实,帕金森病患者施行经颅磁刺激治疗后动作反应时间和运动灵活性显著改善,而且临床症状和临床评分明显好转^[1],同时可使纹状体多巴胺表达水平增加^[2]。本研究旨在观察重复经颅磁刺激对 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)所致急性帕金森病小鼠模型的治疗效果,以为临床研究提供一些实验数据。

材料与方法

一、材料

1. 实验动物及分组 8~12 周清洁级雄性 C57BL/6J 小鼠共 56 只,体质量 18~20 g,由河北医科大学实验动物学部提供。经实验室饲养 2~3 d,不限饮食。

2. 试剂与仪器 (1)主要试剂:MPTP 氢氯化物购自美国 Sigma 公司。免疫试剂中 I 抗工作液[为兔抗小鼠酪氨酸羟化酶(TH)多克隆抗体(1:100)]由美国 Chemicon 公司提供,通用型 SP-9000 免疫组织化学检测试剂盒[含生物素标记的山羊抗兔 IgG II 抗(1:100)和辣根过氧化物酶(HRP)标记的链霉菌卵白素(1:100)],以及二氨基联苯胺(DAB)显色试剂盒均为北京中杉金桥生物技术有限公司产品。(2)主要仪器:MagPro-X100 型磁刺激治疗仪购自丹麦 Dantec 公司。

二、实验方法

1. 动物模型制备与干预方法 (1)帕金森病模型制备:56 只 C57BL/6J 小鼠按照随机数字表法分为帕金森病模型组(42 只)和生理盐水对照组(对照组,14 只)。帕金森病模型组小鼠于颈部皮下注射 MPTP(15 mg/kg),连续注射 4 次,间隔时间 2 h,建立急性帕金森病小鼠模型。每次注射 MPTP 后 30 min 进行一般行为学观察,当小鼠出现不同程度的运动

障碍、动作迟缓、震颤、竖毛,甚至尿失禁等典型帕金森病症状后即模型制备成功。生理盐水对照组小鼠仅在相同时间点于颈部皮下注射等容积生理盐水。(2)重复经颅磁刺激:帕金森病模型组小鼠根据随机数字表法再分为 3 个亚组,每组 14 只小鼠。①单纯帕金森病模型组(模型组),不予任何经颅磁刺激干预。②重复经颅磁刺激组(rTMS 组),末次注射 MPTP 后 24 h,小鼠于清醒状态下置于一长圆形塑料器具内,头部暴露于 MC125 圆形线圈下,线圈内径 10 mm、外径 60 mm,最大输出场强 3.70 T。线圈中心对准小鼠头顶部引出静息阈值(RMT)所在位置并与头皮相切,距小鼠头顶高度为 15 mm,刺激强度 1.00 T、频率 1.00 Hz,连续刺激 5 个序列,每一序列共刺激 25 次,间隔 2 min,刺激 1 次/d,连续干预 14 d。每天治疗时间相对固定,刺激期间室内环境保持安静。③假刺激组(s-rTMS 组),小鼠置于与重复经颅磁刺激组相同的实验环境但不接受磁刺激,头顶至刺激线圈距离 > 10 cm。

2. 行为学检测 帕金森病模型组小鼠于模型制备前后均进行 Rotarod 实验,以评价其身体协调能力和在旋转杆上保持平衡的运动协调性,以及连续运动能力。模型制备前每只小鼠旋转速度为 2 r/min,然后逐渐增加至 20 r/min,共计训练 2 d,最终达到固定旋转速度 15 r/min,至少旋转 40 圈;达标者进入下一步实验程序,未达标者淘汰。注射 MPTP 后第 1、3、7 和 14 天测试小鼠在旋转杆上从开始旋转到离开旋转杆所旋转的圈数,旋转速度为 20 r/min,最大测定时间为 5 min,间隔时间为 5 min,连续测试 5 次取平均值。

3. 免疫组织化学染色(ABC 法)检测黑质及纹状体区多巴胺能神经元形态和数目 不同处理组均于末次经颅磁刺激后 24 h 随机选择 8 只小鼠,以水合氯醛(4 mg/kg)行腹腔注射麻醉,经左心室依次灌注生理盐水 30 ml 和质量分数为 4%多聚甲醛溶液 100 ml,即刻断头处死小鼠切取纹状体和中脑,依次浸入质量分数为 15%和 30%蔗糖溶液。冰冻后行连续冠状切片,层厚 20 μ m,每间隔 4 张选择 1 张切片,磷酸盐缓冲液(pH 值 7.40)冲洗后置含体积分数为 0.2% Triton X-100 磷酸盐缓冲液、37 $^{\circ}$ C 孵育 30 min,冲洗,以体积分数为 0.3%过氧化氢(甲醇配制)灭活内源性过氧化物酶,37 $^{\circ}$ C 孵育 30 min,冲洗,体积分数为 0.5%山羊血清、37 $^{\circ}$ C 孵育 30 min 封闭非特异

性结合位点;弃封闭液,滴加兔抗小鼠酪氨酸羟化酶抗体(1:100),4℃反应、过夜,冲洗后滴加生物素标记的羊抗鼠 IgG II 抗,37℃反应 2 h、冲洗,滴加辣根过氧化酶标记的链霉菌卵白素(1:100),37℃反应 1 h、冲洗,DAB 显色,中性树胶封片,光学显微镜(Nikon-i80 型,日本 Nikon 公司)观察黑质及纹状体区多巴胺能神经元形态。以磷酸盐缓冲液代替 I 抗作为阴性对照,其余步骤相同。以神经元出现棕黄色反应物为免疫阳性,反应物呈浅棕黄色、颗粒稀疏者视为酪氨酸羟化酶表达弱阳性;反应物呈深棕黄色、颗粒密集者为强阳性。每只动物随机选择 3 张脑组织切片,每张切片随机选择 3 个视野($\times 100$ 倍),计数每张切片黑质区酪氨酸羟化酶表达阳性神经元数目,并求其平均值。

4. 高效液相色谱-电化学法检测纹状体多巴胺表达 不同处理组末次经颅磁刺激后 24 h,随机选择 5 只小鼠经乙醚麻醉后直接断头取脑切取纹状体称质量,-80℃冻存。按照 30 μ l/10 mg 剂量于组织标本中加入 0.05 mol/L 高氯酸溶液,超声粉碎制成匀浆,低温、离心半径 10 cm、12 000 r/min 高速离心 20 min,取上清,同样条件再次离心 10 min,取 20 μ l 上清液进样,于电化学检测器高效液相色谱仪(美国 ESA 公司)检测纹状体多巴胺表达水平,检测色谱柱为十八烷基硅烷分析柱,流动相为氯乙酸-氢氧化钠缓冲液。

三、统计分析方法

采用 SPSS 13.0 统计软件对实验数据进行计算与分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, Rotarod 实验结果采用重复测量资料的方差分析,两两比较行 q 检验;黑质区酪氨酸羟化酶阳性神经元数目和纹状体多巴胺表达水平采用单因素方差分析,两两比较行 q 检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、重复经颅磁刺激干预前后小鼠行为学变化

1. 一般行为学表现 生理盐水对照组小鼠注射生理盐水前后行为学表现无明显差异。帕金森病模型组小鼠于初次注射 MPTP 后 15 min 即出现不同程度的运动障碍、动作迟缓、震颤、竖毛,甚至尿失禁等运动症状,同时对外界刺激反应减退;随着 MPTP 注射次数的增加和药物作用时间的延长,小鼠运动障碍程度逐渐加重、症状持续时间延长,但这些症状均于末次注射 MPTP 后 24 h 逐渐消失。

2. 身体协调能力(Rotarod 实验)评价 注射 MPTP 前后,生理盐水对照组小鼠不同测量时间点旋转圈数差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。与 MPTP 注射前和注射后第 1 天相比,单纯帕金森病模型组和假刺激组小鼠旋转圈数减少(均 $P = 0.000$;表 1,2);随着观察时间的延长旋转圈数呈轻度增加趋势,以 MPTP 注射后前 3 d 旋转圈数增加比例最明显(模型组:19.47%,s-rTMS 组:21.48%),之后逐渐趋缓[第 7 天模型组:7.70%,s-rTMS 组:4.26%;第 14 天模型组:7.60%,s-rTMS 组:18.65%]。与 MPTP 注射前相比,注射后第 1 天重复经颅磁刺激组小鼠旋转圈数明显减少($P = 0.000$),此后各测量时间点均呈增加趋势且高于单纯帕金森病模型组和假刺激组(均 $P = 0.000$;表 1,2)。提示,重复经颅磁刺激对改善小鼠身体协调能力有一定作用。

二、重复经颅刺激干预前后不同脑区多巴胺能神经元酪氨酸羟化酶表达变化

1. 中脑黑质区 免疫组织化学染色显示,生理盐水对照组小鼠黑质区有大量酪氨酸羟化酶表达阳性神经元沿黑质由大脑中轴向外上方排列,胞体较大、胞质呈深棕黄色;神经元突起明显,阳性纤维细长、多而密集。与生理盐水对照组比较,单纯帕

表 1 不同处理组小鼠注射 MPTP 前后身体协调能力的比较($\bar{x} \pm s$, 旋转圈数)

组别	样本例数	注射前	注射后			
			第 1 天	第 3 天	第 7 天	第 14 天
对照组	14	90.64 \pm 2.43	89.79 \pm 5.74	89.86 \pm 2.48	87.21 \pm 4.21	89.54 \pm 3.86
模型组	14	91.54 \pm 4.95	43.14 \pm 5.55	51.54 \pm 4.95	55.50 \pm 7.40	59.71 \pm 8.33
s-rTMS 组	14	90.26 \pm 4.39	41.39 \pm 4.39	50.28 \pm 5.17	52.43 \pm 4.82	62.21 \pm 4.26
rTMS 组	14	91.11 \pm 4.34	41.18 \pm 6.00	64.57 \pm 5.50	80.49 \pm 4.56	85.89 \pm 3.74

表 2 不同处理组小鼠各测量时间点身体协调能力比较的重复测量资料方差分析表

变异来源	SS	df	MS	F 值	P 值
处理	51963.811	3	17321.270	634.255	0.000
测量时间	60615.379	4	15153.845	553.651	0.000
处理 \times 测量时间	24030.707	12	2002.559	73.164	0.000
组间误差	5693.114	208	27.371		
组内误差	1420.110	52	27.310		

金森病模型组小鼠黑质区酪氨酸羟化酶阳性神经元数目明显减少,且胞体较小,胞质浅染,突起较短,阳性纤维少而稀疏;重复经颅磁刺激组阳性神经元沿黑质自大脑中轴向外上方排列,数目相对较多,胞体较大;假刺激组小鼠阳性神经元数目较重复经颅磁刺激组明显减少,胞体小,胞质呈浅染,突起较短,阳性纤维少而稀疏。由细胞计数结果可见,重复经颅磁刺激组小鼠黑质区酪氨酸羟化酶表达阳性神经元数目高于单纯帕金森病模型组和假刺激组($P = 0.008, 0.021$),但仍低于生理盐水对照组,未达到正常值水平($P = 0.000$;表 3,图 1)。

2. 纹状体区 生理盐水对照组小鼠纹状体区多巴胺能神经元酪氨酸羟化酶表达阳性,呈棕黄色深染,分布密集;单纯帕金森病模型组和假刺激组神经元染色较淡;重复经颅磁刺激组则可见大量阳性神经元,呈棕黄色深染,且阳性神经纤维数目显著高于单纯帕金森病组和假刺激组(图 2)。

三、重复经颅磁刺激干预前后纹状体区多巴胺表达变化

高效液相色谱-电化学法检测显示,与生理盐水

对照组比较,单纯帕金森病模型组小鼠纹状体多巴胺表达水平约下降 70.51%($P = 0.000$,表 4);而单纯帕金森病模型组和假刺激组小鼠纹状体多巴胺表达水平低于重复经颅磁刺激组(均 $P = 0.000$),但单纯帕金森病模型组与假刺激组之间差异无统计学意义($P = 0.965$,表 4)。

讨 论

重复经颅磁刺激是在磁刺激的基础上逐渐发展起来的神经电生理学检查技术,是利用时变磁场作用于大脑皮质产生感应电场,从而产生感应电流改变皮质神经元的动作电位,以影响脑内代谢和神经电生理学活动的生物刺激技术。目前不仅应用于临床诊断亦用于疾病的治疗。重复经颅磁刺激通过调节频率、强度、刺激间歇和持续时间影响中枢神经系统兴奋性成为其独特的优越性,使其在抑郁症、帕金森病、癫痫、脊髓损伤、脑卒中等疾病的实验性和应用性治疗研究方面具有巨大的潜在价值,并逐渐应用于临床神经病学、神经康复学和精神心理学领域。重复经颅磁刺激对皮质兴奋性的

表 3 不同处理组小鼠黑质区酪氨酸羟化酶表达阳性神经元数目的比较($\bar{x} \pm s$, 细胞数)

组别	样本例数	阳性细胞数目	F 值	P 值
对照组	4	71.88 ± 4.26	296.335	0.000
模型组	4	31.67 ± 3.35		
s-rTMS 组	4	32.45 ± 3.31		
rTMS 组	4	36.67 ± 3.82		

表 4 不同处理组小鼠纹状体多巴胺表达水平的比较($\bar{x} \pm s$, nmol/L)

组别	样本例数	多巴胺	F 值	P 值
对照组	6	516.58 ± 1.57	74 980.258	0.000
模型组	6	152.35 ± 1.64		
s-rTMS 组	6	152.30 ± 1.77		
rTMS 组	6	258.70 ± 1.06		

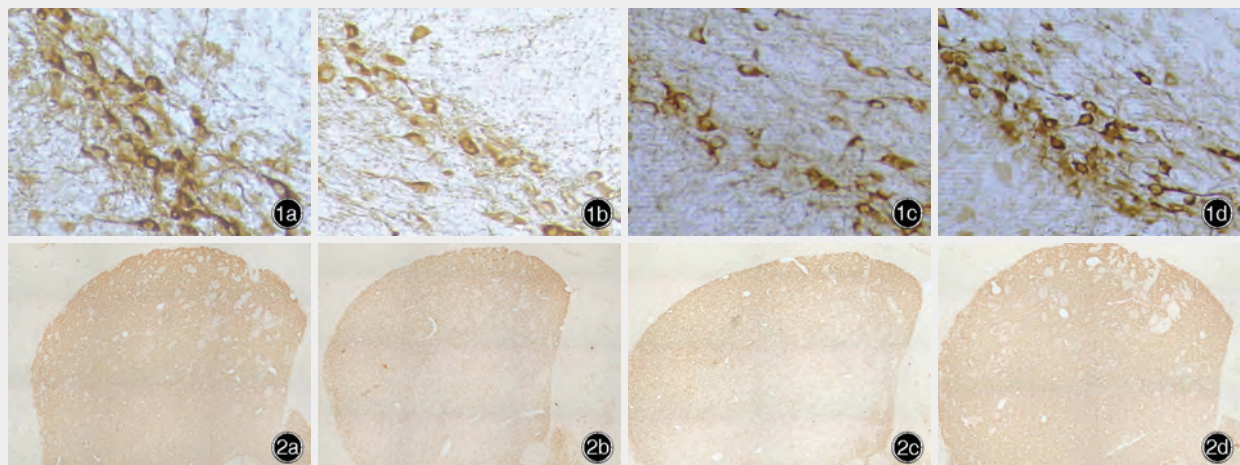


图 1 中脑黑质区多巴胺能神经元酪氨酸羟化酶表达变化 免疫组织化学染色(ABC法) 中倍放大 1a 生理盐水对照组 1b 单纯帕金森病模型组 1c 假刺激组 1d 重复经颅磁刺激组 图 2 纹状体区多巴胺能神经元酪氨酸羟化酶表达变化 免疫组织化学染色(ABC法) 中倍放大 2a 生理盐水对照组 2b 单纯帕金森病模型组 2c 假刺激组 2d 重复经颅磁刺激组

影响取决于刺激频率,它对帕金森病的临床研究已经开展 10 余年。1994 年, Pascual-Leone 等^[3]首次报告运动皮质区高频阈下重复经颅磁刺激可以改善帕金森病患者对侧手运动功能。随后相继开展了重复经颅磁刺激治疗帕金森病的临床研究及机制的探讨。大量临床研究显示,在帕金森病早期阶段施以重复经颅磁刺激可使患者临床症状明显好转,帕金森病统一评价量表(UPDRS)评分改善^[4]。但是,随着研究手段的发展,尤其是假刺激组的引入,对其疗效存在一些争议。Elahi 等^[5]对部分临床试验进行 Meta 分析发现,高频磁刺激能够改善帕金森病患者的运动症状,而低频磁刺激则亦有部分疗效。有研究显示,低频(≤ 1 Hz)磁刺激能够降低运动皮质区的兴奋性,进而改善帕金森病患者的运动障碍。Lefaucheur 等^[6]采用 0.50 Hz 低频和 10.00 Hz 高频磁刺激,分别对停药 12 h 的帕金森病患者左侧躯体皮质运动区施行经颅磁刺激治疗,以药物治疗组和假刺激组作为对照,评价治疗前后 20 min 患者临床运动功能情况,结果显示,两种刺激频率(10.00 和 0.50 Hz)均可显著改善帕金森病患者的运动功能,其中接受高频磁刺激者对侧上肢僵直和运动迟缓症状得到明显改善,而低频磁刺激则对双侧上肢僵直更有效,并可改善下肢行走功能。Grüner 等^[7]对一组接受经颅直流电刺激(tDCS)预处理的帕金森病患者进行临床观察亦发现,1 Hz 经颅磁刺激对缓解患者上肢和手部运动迟缓症状有效。而且短程经颅磁刺激尚对构音功能具有改善作用^[8]。在本项研究中,注射 MPTP 后小鼠停留在旋转杆上的旋转圈数显著减少,呈现典型的运动协调障碍,与帕金森病患者运动协调障碍症状基本吻合。但随着时间的延长,小鼠停留于旋转杆上的旋转圈数有所增加,提示可能存在自身修复,表明帕金森病小鼠模型的行为学表现不如灵长类稳定。经重复经颅磁刺激干预治疗后,小鼠停留于旋转杆上的旋转圈数即显著增加,说明此种治疗方法具有改善小鼠身体协调能力的作用。而且我们还发现,注射 MPTP 后所有小鼠均表现为停留于旋转杆上的旋转圈数先减少而后逐渐增加的趋势,推测可能与小鼠通过多次实验学习和适应身体协调能力提高有关,或由于小鼠自身功能恢复而使运动能力提高所致。另外,重复经颅磁刺激干预后黑质-纹状体多巴胺能神经元损伤程度明显减轻,残存多巴胺能神经元数目增加,提示低频磁刺激可能具有一定的神经保护作用。

但是由于实验方法的局限性,这一结果尚待进一步研究加以验证。

多巴胺及其代谢产物减少是帕金森病的主要神经生化学改变,其减少程度与黑质多巴胺能神经元缺失数目呈正比,因此,测定中脑黑质-纹状体多巴胺表达水平是衡量帕金森病治疗有效与否最为客观的指标。动物实验结果证实,予大鼠额叶皮质 20 Hz 磁刺激可增加其伏隔核和海马区多巴胺的释放^[9],同样给予恒河猴皮质第一运动区 5 Hz 经颅磁刺激则使其腹侧纹状体和伏隔核多巴胺释放增加^[10]。鉴于此,推测经颅磁刺激增加帕金森病患者内源性多巴胺释放可能是其发挥治疗作用的机制。Khedr 等^[2]发现,帕金森病患者连续施以磁刺激治疗 6 d,在运动症状改善的同时其血清多巴胺表达水平也有所提高。我们采用高效液相色谱-电化学法检测小鼠黑质-纹状体多巴胺表达水平,发现重复经颅磁刺激组小鼠纹状体多巴胺表达水平明显升高,表明重复经颅磁刺激干预能够促进 MPTP 帕金森病模型小鼠纹状体多巴胺的释放,补充纹状体多巴胺不足,为重复经颅磁刺激治疗帕金森病提供了有力的实验依据。

综上所述,本研究证实重复经颅磁刺激对帕金森病模型小鼠的运动协调能力有一定改善作用,保护受损的黑质区酪氨酸羟化酶阳性神经元和纹状体区酪氨酸羟化酶阳性神经纤维,提高纹状体多巴胺表达水平,为重复经颅磁刺激应用于临床治疗帕金森病提供理论依据。

参 考 文 献

- [1] Arias P, Vivas J, Grieve KL, et al. Controlled trial on the effect of 10 days low - frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on motor signs in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2010, 25:1830-1838.
- [2] Khedr EM, Rothwell JC, Shawky OA, et al. Dopamine levels after repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex in patients with Parkinson's disease: preliminary results. *Mov Disord*, 2007, 22:1046-1050.
- [3] Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Brasil-Neto JP, et al. Akinesia in Parkinson's disease. II: effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation. *Neurology*, 1994, 44:892-898.
- [4] Mally J, Stone TW. Improvement in Parkinsonian symptoms after repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Sci*, 1999, 162:179-184.
- [5] Elahi B, Elahi B, Chen R. Effect of transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function: systematic review of controlled clinical trials. *Mov Disord*, 2009, 24:357-363.
- [6] Lefaucheur JP, Drouot X, Von Raison F, et al. Improvement of motor performance and modulation of cortical excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex

- in Parkinson's disease. Clin Neurophysiol, 2004, 115:2530 - 2541.
- [7] Grüner U, Eggers C, Ameli M, et al. 1 Hz rTMS preconditioned by tDCS over the primary motor cortex in Parkinson's disease: effects on bradykinesia of arm and hand. J Neural Transm, 2010, 117:207-216.
- [8] Hartelius L, Svantesson P, Hedlund A, et al. Short-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on speech and voice in individuals with Parkinson's disease. Folia Phoniatr Logop, 2010, 62:104-109.
- [9] Keck ME, Welt T, Müller MB, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system. Neuropharmacology, 2002, 43:101-109.
- [10] Ohnishi T, Hayashi T, Okabe S, et al. Endogenous dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation over the primary motor cortex: an [¹¹C]raclopride positron emission tomography study in anesthetized macaque monkeys. Biol Psychiatry, 2004, 55:484-489.

(收稿日期:2011-01-18)

2011 年天坛·国际神经外科麻醉论坛征文通知

由首都医科大学附属北京天坛医院、首都医科大学麻醉学系和北京医学会麻醉学分会共同主办的 2011 年天坛·国际神经外科麻醉论坛(TINAS2011)拟定于 2011 年 6 月 3-5 日在北京召开。

2011 年,我们以“探索、合作、进步”为主题,以更更新的视角、更丰富的内容、更高品质的研究成果和创新的组织形式,全面展示神经外科麻醉及神经功能保护领域的前沿理念、技术及方法;以本次论坛为平台,及时跟踪国内外最新的研究进展及发展动态,不断创新,积极推动我国麻醉事业的发展,促进我国神经外科麻醉领域规范化、标准化、制度化、科学化,创建我国神经外科麻醉领域规模最大、最具影响力的学术会议!届时将围绕颅脑创伤与麻醉、脑血管病与麻醉、神经功能监测与麻醉、唤醒麻醉技术、神经外科麻醉恢复期管理及脑保护等专题进行交流与探讨。为促进与国际接轨,大会特邀北美、欧洲及海峡两岸三地的众多知名专家亲临现场,为参会者提供与著名专家零距离交流的机会,共同聚焦神经外科麻醉及相关领域的热点话题。会议还将增加中外专家共同主持的电生理学监测与麻醉学习班、神经外科麻醉典型病例讨论,以及青年麻醉医师英文演讲比赛。在此,我们向您发出最诚挚邀请,敬请您拨冗莅临。参会者将授予国家级继续教育 I 类学分 6 分。

1. 会议内容 神经电生理学监测与麻醉、颅脑创伤的麻醉管理新进展、脑血管病的麻醉管理新进展、介入神经放射学的麻醉新进展、脑肿瘤的麻醉新进展、癫痫手术的术中管理、神经外科手术中唤醒技术、神经外科患者的神经重症监护、神经科学的科学研究新进展、头面部疼痛治疗。

2. 征文内容 颅脑创伤患者的麻醉、脑血管病患者的麻醉、颅脑肿瘤患者的麻醉、神经介入手术的麻醉管理、癫痫手术的术中管理、神经电生理学监测、神经外科手术中唤醒技术、神经重症监护与治疗、头面部疼痛治疗、神经科学最新进展、神经外科麻醉基础研究。

3. 征文要求 尚未在全国性学术会议或全国公开发行人物发表的论文全文和摘要各 1 份,摘要字数 800 字,按照目的、方法、结果和结论格式书写,并标注 3~5 个中文关键词;论文全文的顺序为题目、工作单位、作者姓名、Email 地址、正文。

4. 投稿方式 可以 Email 发送至:tinas@mediwelcome.com,并于主题中注明“TINAS 征文”字样。也可以在线投稿,以 Word 文档或 PDF 文档格式上传,详情请登录:www.t-nas.com。

5. 截稿日期 2011 年 5 月 1 日。

6. 联系方式 北京市朝阳区小营路 25 号房地产业大厦 606 室。邮政编码:100101。联系人:董老师。联系电话:(010)59046396。传真:(010)59046368。Email:tinas@mediwelcome.com。网站:www.t-nas.com。

北京安贞脑血管病论坛通知

脑血管病是威胁人类健康的常见病和多发病,也是科研和临床工作的重点之一。首都医科大学附属北京安贞医院神经内科在 2009 和 2010 年已经连续举办了第二届脑血管病诊治新进展学习班(国家级继续医学教育项目),会议秉承“努力传播脑血管病诊治的前沿知识,促进脑血管病诊治水平的发展,提高神经内科医师的专业技能”的宗旨,获得了满意的效果及同道的认可和好评。在前两届成功的基础上,首都医科大学附属北京安贞医院与中华医学会联合于 2011 年 7 月 9-10 日在北京举办“北京安贞脑血管病论坛”,届时将邀请国内知名专家进行专题讲座,紧密结合前沿动态及临床实际,相信会议会有更大的进步和更好的效果。参会者将授予中华医学会继续教育 I 类学分 6 分。

会务费:800 元/人(含注册费、光盘、资料费、午餐等,不含住宿)。联系方式:北京市朝阳区锦芳路 1 号院 4 号楼 2510 室。邮政编码:100012。联系电话:(010)64187680。传真:(010)64187033-8008。联系人:陈雪林(13911103427),Email:bj.sure@163.com;史月清(15011291292),Email:hiyueqing-030@163.com。