DOI:10.16016/j.1000-5404.202101235

# 高频重复经颅磁刺激对大鼠局灶性脑缺血后髓鞘修复再生的影响

王若兰[1],谢友红[1],晏 宁[2],穆建坤[1],贺 舟[1] 400050 重庆,重庆医科大学附属康复医院神经康复科[1];401331 重庆,重庆医科大学附属大学城医院神经内科[2]

[摘要] **目的** 探讨大鼠局灶性脑缺血后介入高频重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)治疗对大鼠运动功能的影响及对少突胶质前体细胞(OPC)、少突胶质细胞转录因子(Olig1)、髓鞘碱性蛋白(MBP)、NG2 细胞表达的影响。**方法** 将 63 只 SPF 级成年雄性 Sprague-Dawley 大鼠采用随机抽样法分为模型组、rTMS 组、假手术组,每组 21 只,3 组分别按术后 1、3、10 d 各分 7 只。模型组、rTMS 组使用线栓法制备短暂性大脑中动脉栓塞(tMCAO)模型,模型组建模成功后自然恢复,rTMS 组建模成功后每 24 h 介入高频 rTMS 治疗,干预 10 d。使用改良大鼠神经功能缺损评分评定 rTMS 对大鼠运动功能影响。各组分别于建模成功后第 1、3、10 天取脑,通过对 NG2、髓鞘碱性蛋白(MBP)进行免疫组织化染色,观察缺血侧纹状体中少突胶质前体细胞的增殖以及髓鞘损伤程度;Western blot 检测 Olig1、MBP、NG2 的表达量。**结果** rTMS 降低 tMCAO 后的神经功能缺损评分,治疗后 rTMS 组的神经功能缺损评分低于模型组($P<0.05$);rTMS 促进 tMCAO 后 OPC 的增殖和分化,其中 rTMS 组的 NG2 表达在第 1、3、10 天均高于模型组($P<0.05$);Olig1 表达在第 3、10 天高于模型组($P<0.05$)。rTMS 促进脑组织缺血后的髓鞘修复,模型组 MBP 表达始终低于假手术组($P<0.05$),治疗后 rTMS 组 MBP 表达在 10 d 时高于模型组($P<0.05$)。**结论** 缺血性脑卒中后急性期 rTMS 治疗可促进 OPC 增殖和髓鞘修复。

[关键词] 重复经颅磁刺激;局灶性脑缺血;髓鞘;少突胶质前体细胞;少突胶质细胞
[中图法分类号] R454.1; R741.05; R743.34 [文献标志码] A

# Effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on remyelination in a rat model of focal cerebral ischemia

WANG Ruolan[1], XIE Youhong[1], YAN Ning[2], MU Jiankun[1], HE Zhou[1] [1]Department of Neurorehabilitation, Affiliated Rehabilitation Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400050; [2]Department of Neurology, the University-Town Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing, 401331, China

[**Abstract**] **Objective** To explore the effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on the motor function, proliferation and differentiation of oligodendrocyte precursor cells (OPC), and expression of oligodendrocyte transcription factor 1 (Olig1), myelin basic protein (MBP) and NG2 in the striatum of rats after focal cerebral ischemia. **Methods** Sixty-three adult male SPF Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into model group, rTMS group, and sham group, with 21 rats in each group. Transient middle cerebral artery embolism (tMCAO) model was prepared by thread embolization in the model group and rTMS group. Subsequently, the model group recovered naturally without any intervention, while the rTMS group received high frequency rTMS treatment every 24 h for 10 d. Each group was further assigned into 7 rats at the time points of days 1, 3, and 10 postoperatively, and modified

[基金项目] 重庆市卫生计生委医学科研重点项目(2017ZDXM022)
[通信作者] 谢友红,E-mail:172763320@qq.com

1000-5404/Copyright © 2021, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

neurological severity score (mNSS) was used to evaluate the motor function of the rats. Then the brains of each group were taken out for further analyses. Immunohistochemical staining was performed to observe the expression of NG2 and MBP in the ischemic striatum to evaluate the proliferation of OPC and severity of myelin damage. Western blotting was adopted to detect the expression of Olig1, MBP, and NG2 in the ischemic striatum. **Results** rTMS treatment significantly reduced the mNSS of tMCAO rats, with lower score in the rTMS group than in the model group ($P<0.05$); It also promoted the proliferation and differentiation of OPC in tMCAO rats, which presented as a higher level of NG2 in the rTMS group than in the model group on days 1, 3 and 10 postoperatively ($P<0.05$), as well as a higher level of Olig1 on days 3 and 10 ($P<0.05$). In addition, although MBP expression in the model group was consistently lower than that in the sham group ($P<0.05$), the level was higher in the rTMS group than the model group on day 10 ($P<0.05$), suggesting that rTMS also promoted the repair of myelin sheath after cerebral ischemia. **Conclusion** Application of high-frequency rTMS can promote OPC proliferation and myelin repair in the acute phase of post-ischemic stroke.

[**Key words**] repetitive transcranial magnetic stimulation; focal cerebral ischemia; myelin; oligodendrocyte precursor cells; oligodendrocytes

Supported by the Key Project of Medical Research of Chongqing Health and Family Planning Commission (2017ZDXM022). Corresponding author: XIE Youhong, E-mail:172763320@qq.com

缺血性脑卒中至今仍然是引起全球人口死亡和导致永久性残疾的主要原因之一[1-3]。大脑局部缺血后导致轴突完整性丧失,造成严重的神经功能缺损[4],髓鞘的修复再生可以帮助神经元重连,重建轴突传导信号,但缺血后髓鞘的修复能力十分有限[5]。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)作为一种新的神经电生理刺激技术,因其无创、无痛的特点被运用于中枢神经系统疾病患者的康复治疗中,并取得了一定的疗效。rTMS 在临床研究中得到了广泛应用,并且越来越多的研究开始关注于 rTMS 对脑缺血后神经元、神经干细胞和祖细胞等的影响,已证明 rTMS 对神经元兴奋性有直接影响,可以促进神经干细胞增殖,但对细胞分化的影响仍不确定[6]。另外,关于 rTMS 对脑缺血后髓鞘修复影响的研究十分有限,对于胶质细胞影响方面的研究也极其缺乏。本研究以短暂性大脑中动脉栓塞(transient middle cerebralartery occlusion, tMCAO)模型为研究对象,高频 rTMS 为干预方法,观察缺血性脑卒中后急性期介入 rTMS 对大鼠运动功能及髓鞘修复再生的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物与分组

8 周龄 SPF 级健康成年雄性 Sprague-Dawley 大鼠 63 只,体质量(300±20)g,由重庆医科大学实验动物中心提供,合格证号 SYXK(渝)2018-0003。采用随机抽样法分为模型组、rTMS 组、假手术组,每组 21 只,各组按照术后 1、3、10 d 各分 7 只。实验过程中所有动物相关的处理严格按照国际动物伦理准则和使用指南的相关规定执行。

### 1.2 主要试剂与仪器

包括:髓鞘碱性蛋白(MBP)一抗(武汉塞维尔生物科技有限公司,货号 GB12226),GAPDH 一抗(武汉塞维尔生物科技有限公司,货号 GB12002),NG2 一抗(美国 Santa 生物公司,货号 SC-53389),少突胶质细胞转录因子(Olig1)一抗(美国 Santa 生物公司,货号 sc-166257),HRP 标记山羊抗大鼠(武汉塞维尔生物科技有限公司,货号 GB23302),Western blot 试剂(武汉塞维尔生物科技有限公司);经颅磁刺激仪(武汉依瑞德医疗设备新技术有限公司),大鼠固定器(重庆奥怡生物科技有限公司),MCAO 线栓(北京西浓科技有限公司)。图像采集系统等由重庆医科大学生命科学学院提供。

### 1.3 动物模型制备与评价

模型组、rTMS 组制备右侧 tMCAO 模型[7]。将大鼠用 3.5%水合氯醛 1 mL/kg 腹腔注射麻醉,仰卧位固定,由大鼠颈正中切口,分离右侧颈总动脉、颈外动脉主干及颈内动脉,随后在颈总动脉、颈外动脉远端结扎,动脉夹夹住颈内动脉,在颈外动脉游离段上剪开一小口,将线栓插入,线栓经颈总动脉分支处通过颈内动脉入颅至大脑中动脉,线栓插入深度为(18.5±0.5)mm,阻塞 90 min 后取出线栓,恢复血流。假手术组模型制备进行到暴露出大鼠右侧颈总动脉、颈外动脉与颈内动脉,然后缝合。

1.4 干预方法

rTMS 组于建模成功后 24 h 介入高频 rTMS,将清醒状态下的大鼠置于大鼠固定器中固定。实验线圈外径 6.0 cm,中心最大磁场强度 3.5 T,最高频率为 100 Hz,刺激部位为大脑右侧半球,刺激频率 10 Hz,持续 2 s,间歇 5.0 s,总刺激量 960 脉冲[8]。为了减少实验偏差,大鼠将预先适应固定器。模型组、假手术组不予任何干预,自行恢复。

1.5 运动功能评估

于术后 1、3、10 d 采用单盲法进行评估,使用改良大鼠神经功能缺损评分(modified neurological severity score, mNSS)[9],mNSS 评分包括运动试验(6 分)、感觉试验(2 分)、平衡木试验(6 分)、反射试验(4 分),评价范围 0~18 分,正常分数为 0,分数越高,表明神经系统功能损害越严重。

1.6 取材

于建模成功后 1、3、10 d,将大鼠用 3.5%水合氯醛 1 mL/kg 腹腔注射麻醉,使用 PBS 溶液心脏灌注,断头,冰上分离脑组织纹状体置于液氮中保存,用来进行 Western blot 检测。

1.7 免疫组化染色及图像处理

组织切片使用 SP 法染色处理,切片脱蜡水化,置于柠檬酸抗原修复缓冲液中于微波炉内进行抗原修复,自然冷却后置于 PBS 中洗涤 3 次,将切片放入 3% $H_2O_2$ 溶液中室温避光孵育 25 min,PBS 洗涤,血清封闭,4 ℃条件下与 NG2、MBP 一抗孵育过夜。用 0.01 mol/L PBS 洗涤 3 次,将切片与有 HRP 的山羊抗大鼠二抗一起 37 ℃孵育,DAB 显色,复染细胞核,脱水封片。通过光学显微镜在×400 放大倍率下观察纹状体,纹状体面积为 1 200 μm×1 000 μm。每只鼠取 3 张切片观察,每组于 1、3、10 d 各取 3 只鼠进行观察。使用 Image J 对 NG2 阳性细胞进行计数,阳性细胞数除以镜下面积为单位面积下的阳性细胞数,Image Pro Plus 分析 MBP 蛋白平均光密度,Graphpad 软件分析以上结果。

1.8 Western blot 检测 Olig1、MBP、NG2 的表达

每个冻存管中取 30~50 mg 组织,组织块用预冷 PBS 溶液洗涤 2~3 次,剪碎,加适量组织裂解液匀浆,12 000 r/min,4 ℃,离心 10 min,收集上清。用 BCA 蛋白浓度测定试剂盒测蛋白浓度。SDS-PAGE 电泳,移至 PVDF 膜,洗膜,加脱脂牛奶封闭 30 min;随后加 NG2(1∶1 000)、MBP(1∶1 000)、Olig1(1∶1 000)一抗 4 ℃孵育过夜;洗膜,再将二抗用 TBST 按照 1∶3 000 的比例进行稀释,孵育 30 min,洗膜。加入发光液 TCL 显色,胶成像系统采集图片。GAPDH 作内参,应用 Image J 软件分析各条带,以目的条带光密度值和内参条带光密度值的比值作为目的蛋白的平均表达水平。

1.9 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计软件处理数据。各组的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间均数的比较采用单因素方差分析,组内比较采用重复测量方差分析,事后比较采用 LSD 检验,方差不齐时采用 Games-Howell 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 rTMS 治疗可降低 tMCAO 后的神经功能缺损评分

建模后 tMCAO 大鼠均出现运动功能障碍,在第 1 天时模型组与 rTMS 组比较 mNSS 评分无明显差异,其评分均高于假手术组($P<0.05$);治疗后第 10 天时,rTMS 组的 mNSS 评分低于模型组($P<0.05$),rTMS 组 10 d 与 1 d 相比 mNSS 评分明显降低($P<0.05$,表 1)。

**表 1 各组改良大鼠神经功能缺损评分**($n=21$, $\bar{x}\pm s$)

| 组别 | 第 1 天 | 第 3 天 | 第 10 天 |
|---|---|---|---|
| 模型组 | 13.429±1.902[a] | 12.143±1.345[a] | 10.000±1.633[ab] |
| rTMS 组 | 12.857±1.723[a] | 10.286±1.604[a] | 7.143±1.215[c] |
| 假手术组 | 5.571±1.272 | 2.286±1.113 | 0.429±0.535 |

a:$P<0.05$,与假手术组比较;b:$P<0.05$,与 rTMS 组比较;c:$P<0.05$,与 rTMS 组第 1 天比较

2.2 rTMS 治疗可促进 tMCAO 后病灶区少突胶质前体细胞(oligodendrocyte precursor cells,OPC)增殖

本研究使用 NG2 阳性细胞数表示 OPC 的形态变化及增殖程度。图 1、2 显示:假手术组中 OPC 均匀分布,排列整齐,颜色及形态均正常;模型组中 OPC 的数量在 1~3 d 不断减少,与假手术组相比差异均有统计学意义($P<0.05$);rTMS 组中整体 OPC 数量较多且不断增长,10 d 时与假手术组相比差异有统计学意义($P<0.05$),并且可观察到 OPC 肿胀,染色沉重,出现许多肥大的小体。图 3、4 显示 MBP 的形态变化。假手术组中始终都可观察到许多神经纤维,每个纤维束的走向清晰可见;模型组中纤维束排列模糊不清,走向不明显;rTMS 组可观察到神经纤维与纤维束,纤维束排列与假手术组比较较为模糊。rTMS 组中 MBP 平均强度在 1~10 d 降低,模型组与 rTMS 组相比 MBP 平均强度降低更显著($P<0.05$)。

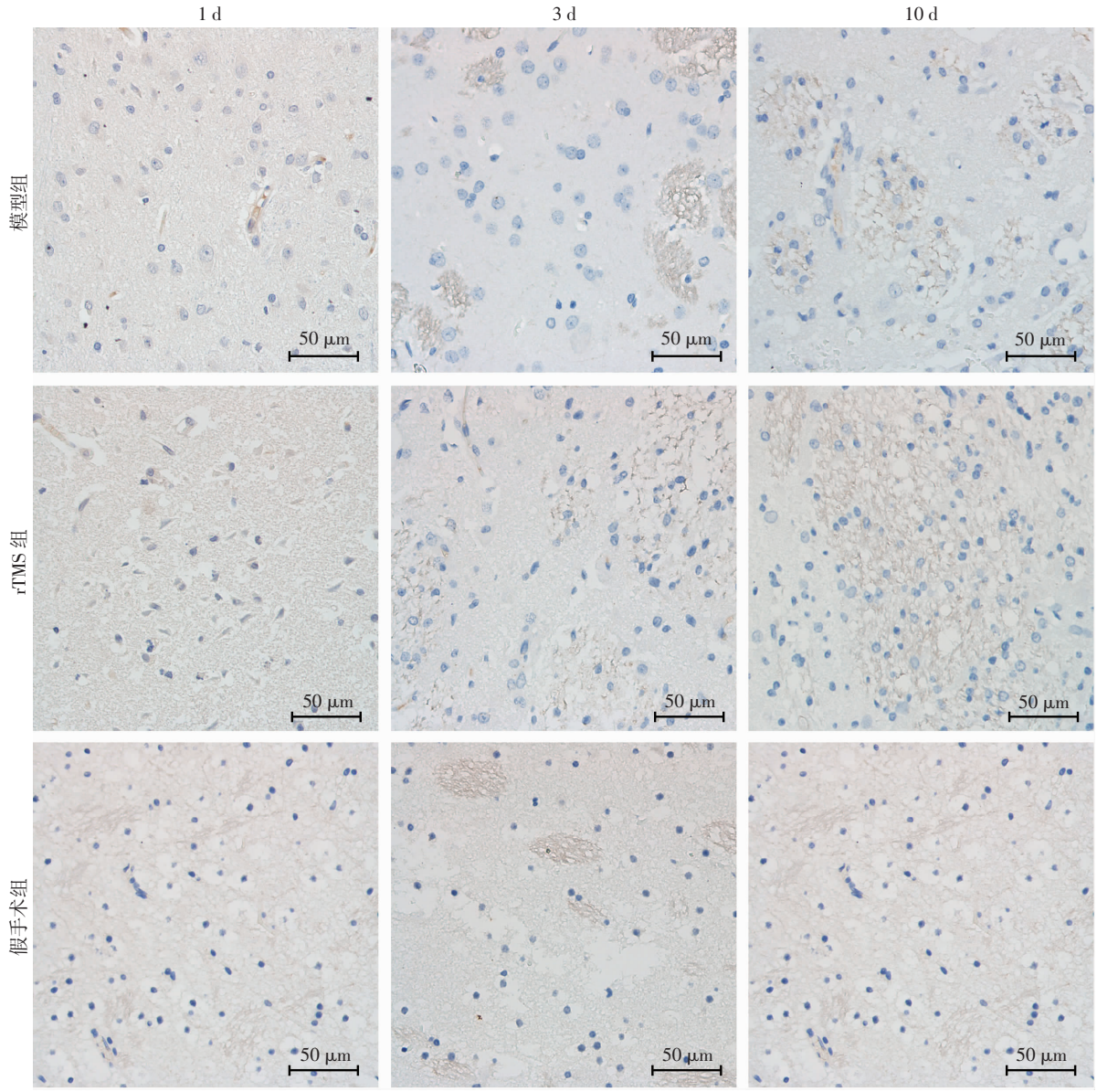
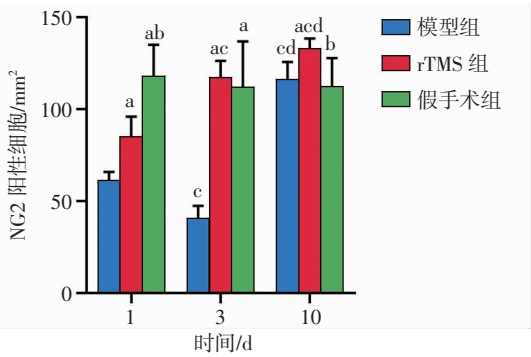



**图 1 免疫组化染色观察缺血侧纹状体中少突胶质前体细胞增殖程度（S-P）**




a:$P<0.05$,与模型组比较;b:$P<0.05$,与 rTMS 组比较;c:$P<0.05$,与 1 d 比较;d:$P<0.05$,与 3 d 比较

**图 2 各组大鼠缺血侧纹状体 NG2 阳性细胞数**

### 2.3 rTMS 干预减轻 tMCAO 后髓鞘损伤的程度

模型组在 1、3、10 d 的 Olig1 表达与假手术组比较均较低($P<0.05$);rTMS 组的 Olig1 表达在 1 d 时降低不显著,3 d 时恢复到与假手术组水平接近,3~10 d 不断增高,在 10 d 时的表达与假手术组相比差异有统计学意义($P<0.05$),并且在 3、10 d 的表达较模型组更高($P<0.05$),见图 5、表 2。

Western blot 检测结果显示:模型组 NG2 表达与假手术组相比在 1 d 降低,3 d 时与 1 d 接近,10 d 时表达升高但仍然低于假手术组($P<0.05$);rTMS 组在 1~10 d 的表达不断增加,10 d 时与 1 d 比较差异有统计学意义($P<0.05$),1、3、10 d 时的表达均高于模型组($P<0.05$),见图 5、表 2。

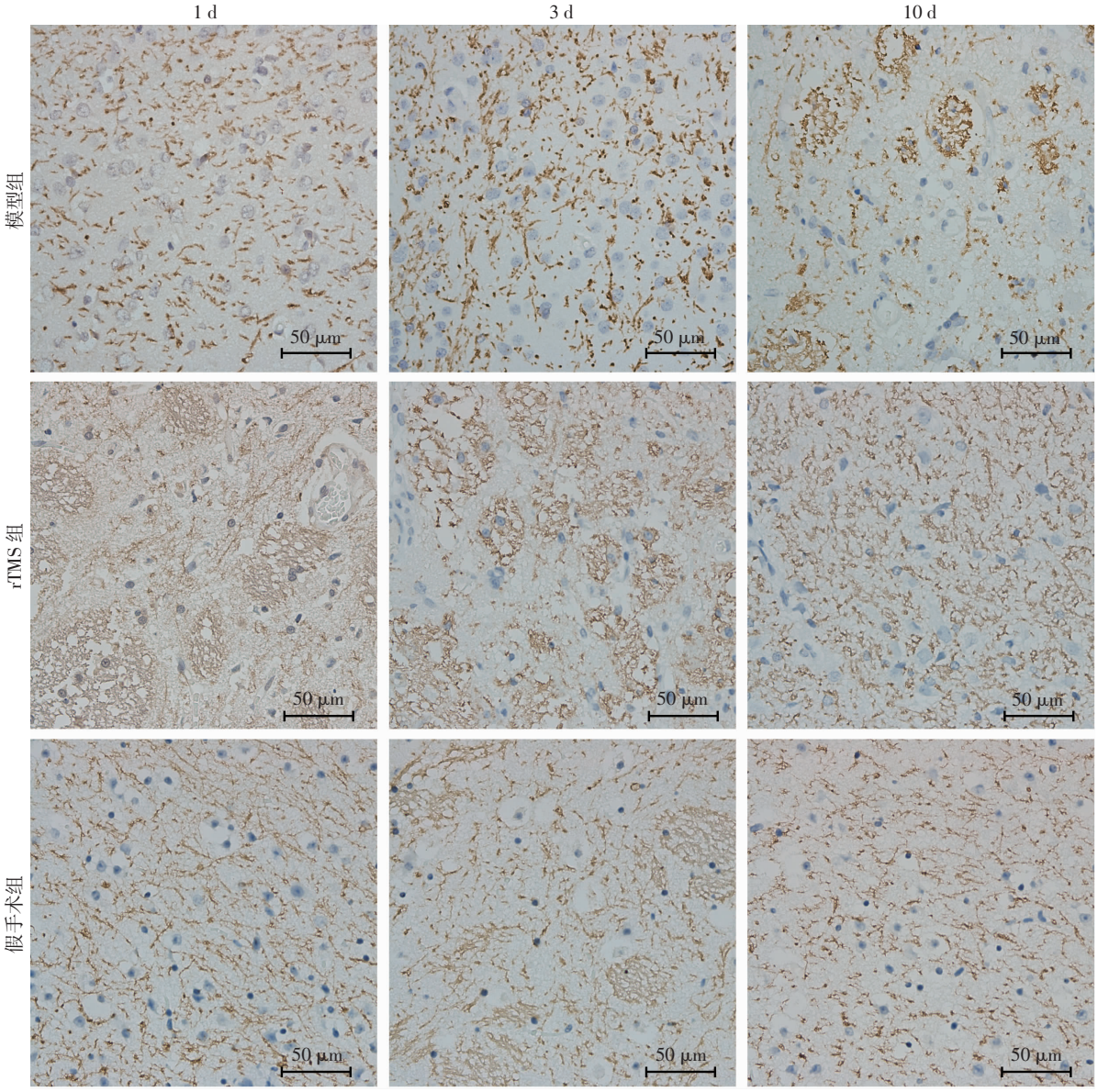
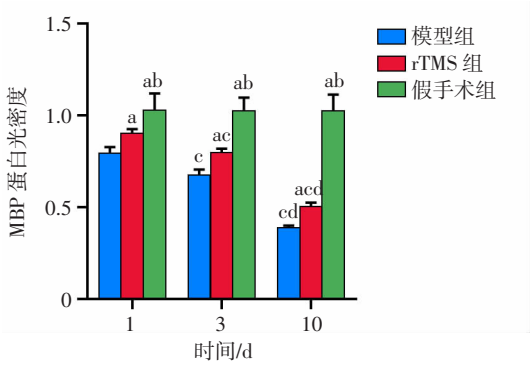



**图 3 免疫组化染色观察缺血侧纹状体中髓鞘修复程度** (S-P)




a:$P<0.05$,与模型组比较;b:$P<0.05$,与 rTMS 组比较;c:$P<0.05$,与 1 d 比较;d:$P<0.05$,与 3 d 比较

**图 4 各组大鼠缺血侧纹状体 MBP 平均强度**

模型组 MBP 表达与假手术组相比在 1~10 d 均很低($P<0.05$),10 d 时与 1 d 相比差异有统计学意义($P<0.05$);rTMS 组中 MBP 表达在 1~10 d 不断下降,但均高于模型组($P<0.05$),见图 5、表 2。

## 3 讨论

近年来,缺血性脑卒中后细胞之间的免疫反应成为了脑卒中治疗的研究热点[10],脑卒中后白质的微结构完整性与患者的残余运动输出相关[11-13],脑组织缺血后白质损伤,数分钟至数小时内少突胶质细胞肿胀、死亡,导致神经纤维脱髓鞘[14-15]。少突胶质细胞作为中枢神经系统的髓鞘形成细胞,对于缺血性脑卒中后

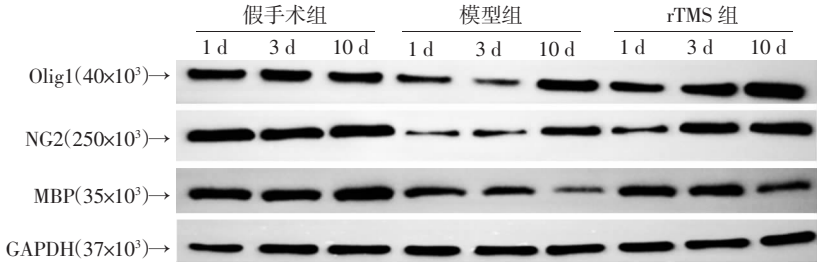



**图 5 Western blot 检测各组脑组织 Olig1、NG2、MBP 表达**

**表 2 各组脑组织 Olig1、NG2、MBP 表达水平（$n=21$，$\bar{x}\pm s$）**

| 组别 | Olig1 | | | NG2 | | | MBP | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 d | 3 d | 10 d | 1 d | 3 d | 10 d | 1 d | 3 d | 10 d |
| 模型组 | 0.631±0.060$^{ab}$ | 0.364±0.034$^{ab}$ | 1.110±0.069$^{abc}$ | 0.393±0.134$^{ab}$ | 0.321±0.085$^{ab}$ | 0.721±0.129$^{abc}$ | 0.771±0.081$^{ab}$ | 0.420±0.074$^{ab}$ | 0.309±0.076$^{abc}$ |
| rTMS 组 | 0.741±0.057$^{a}$ | 1.213±0.064$^{a}$ | 1.313±0.067$^{a}$ | 0.593±0.136$^{a}$ | 0.874±0.057 | 1.047±0.068$^{c}$ | 0.953±0.096 | 0.710±0.094$^{a}$ | 0.483±0.095$^{a}$ |
| 假手术组 | 0.997±0.061 | 0.961±0.042 | 0.937±0.046 | 1.126±0.056 | 1.100±0.127 | 1.006±0.131 | 0.940±0.069 | 0.893±0.031 | 0.814±0.149 |
| *F* 值 | 70.285 | 564.558 | 65.065 | 76.274 | 127.113 | 17.088 | 10.497 | 77.915 | 37.626 |
| *P* 值 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 |

a：$P<0.05$，与假手术组比较；b：$P<0.05$，与 rTMS 组比较；c：$P<0.05$，与本组第 1 天比较

的恢复至关重要[16]。由于损伤的少突胶质细胞不再形成新的髓磷脂，分化成熟的少突胶质细胞也无法增殖，所以需要用新产生的少突胶质细胞替代损伤的少突胶质细胞帮助髓鞘修复。缺血后损伤部位周围的 OPC 被激活，不断增殖并迁移至损伤区域生成少突胶质细胞，再形成新的髓鞘包绕轴突[17-18]。GELOSA 等[19]证明了孟鲁司特可增强 OPC 在脑卒中急性期的增殖，促进功能恢复；有研究报道通过上调 CXCR4 或下调 CD147、Nec-1 等减少了 OPC 坏死，增强少突胶质细胞成熟[20-22]，但是 OPC 增殖在缺血性损伤的内源性修复中非常缓慢[23]，所以脑组织缺血后如何减少早期细胞死亡或促进 OPC 增殖将是脑卒中治疗的重要靶点。

rTMS 主要利用磁场作用于中枢神经系统，对损伤核心区及与靶区有功能连接的附近区域进行调控，实现皮层功能区域性重建，改善神经功能。rTMS 目前在临床上得到了广泛的应用，临床治疗中常用频率≤1 Hz 的低频刺激和>1 Hz 的高频刺激，一般采用 1 Hz 或 1 Hz 以下的频率刺激健侧半球，采用 5 Hz 或 5 Hz 以上的刺激频率刺激患侧半球，这种模式是基于治疗效果与安全性所考虑的，其效果主要包括抑制神经元兴奋性、减轻神经炎症、改变血脑屏障通透性和促进神经元存活的能力[24]。最近的研究表明它对神经元兴奋性有直接影响[25]，崔梦初等[26]的研究表明高频 rTMS 可促进神经干细胞的增殖，增强神经元活性；还有一些研究显示缺血性损伤后高频 rTMS 可激活小胶质细胞分泌 BDNF[27]；经颅直流电刺激可增强脑卒中急性期少突胶质细胞的存活能力，促进小胶质细胞的极化[28]，但目前关于 rTMS 对髓鞘影响的研究十分有限。

本研究在 tMCAO 后 1 d 介入 10 Hz rTMS，系统观察大鼠接受治疗后的运动功能变化和髓鞘的损伤程度。结果显示：治疗后的大鼠 mNSS 评分降低，运动功能改善。假手术组中的，OPC 均匀分布在脑组织中，有多个高度分化的细胞形态，这些形态学特征与既往研究一致[29]；高频 rTMS 干预后，OPC 数量第 1 天减少，提示 OPC 可能存在缺血性损伤，治疗 10 d 后，OPC 数量显著升高，可能是由于活化的 OPC 迁移到了损伤区域，OPC 形态也发生改变，细胞变得肿胀、肥大，出现分支，表明 OPC 被激活进入有丝分裂阶段。MBP 是构成髓鞘的主要蛋白质，具有神经组织特异性，用来判断中枢神经系统的破坏程度。本研究中 MBP 表达在局灶性脑缺血后 1~10 d 不断下降，推测脑组织缺血后发生脱髓鞘病变，治疗后可观察到 MBP 表达水平增高，髓鞘的损坏程度减轻，rTMS 增加了相关细胞的增殖和迁移，但治疗后 MBP 表达仍然低于假手术组，可能是 OPC 的增殖在缺血状态下被抑制。Olig1 蛋白在 OPC 分化为少突胶质细胞的过程中至关重要，在正常脑组织中 Olig1 蛋白主要位于细胞质中，脑组织发生缺血性损伤后转移至细胞核内，再通过磷酸化转移到细胞质促进 OPC 分化为少突胶质细胞。本研究中缺血后 1~3 d，Olig1 表达不断降低，表达趋势与 MBP 接近，结合既往研究可推测缺血性损伤后急性期脑组织中 Olig1 下调导致了 MBP 表达降低[30]，延缓了髓鞘

修复,治疗后 Olig1 蛋白表达水平不断增加,MBP 表达高于模型组,可能是 Olig1 促进了 OPC 成熟。

综上所述,本研究结果表明 rTMS 减少缺血性脑卒中急性期少突胶质前体细胞死亡,促进 OPC 增殖和髓鞘修复,从而促进大鼠运动功能恢复。但关于 rTMS 如何影响缺血性脑卒中后髓鞘修复与 OPC 增殖分化的机制仍然未知,还需要进一步研究探明。

**参考文献:**


[1] CAMPBELL B C V, KHATRI P. Stroke[J]. Lancet, 2020, 396(10244): 129-142. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31179-X.

[2] 刘鸣, 崔丽英, 刘峻峰. 中国急性脑梗死后出血转化诊治共识2019[J]. 中华神经科杂志, 2019(4): 252-265. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.04.003.
LIU M, CUI L Y, LIU J F, *et al*. Consensus on the diagnosis and treatment of hemorrhage transformation after acute cerebral infarction in China 2019[J]. Chin J Neurol, 2019(4): 252-265. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.04.003.

[3] 郭伟, 李斗, 彭鹏. 急性缺血性脑卒中急诊急救中国专家共识2018[J]. 中国卒中杂志, 2018, 13(9): 956-967.
GUO W, LI D, PENG P, *et al*. Acute ischemic stroke emergency first aid Chinese expert consensus 2018[J]. Chin J Stroke, 2018, 13(9): 956-967.

[4] PATEL R A G, MCMULLEN P W. Neuroprotection in the treatment of acute ischemic stroke[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2017, 59(6): 542-548. DOI: 10.1016/j.pcad.2017.04.005.

[5] VILLA GONZÁLEZ M, VALLÉS-SAIZ L, HERNÁNDEZ I H, *et al*. Focal cerebral ischemia induces changes in oligodendrocytic tau isoforms in the damaged area[J]. Glia, 2020, 68(12): 2471-2485. DOI: 10.1002/glia.23865.

[6] IGLESIAS A H. Transcranial magnetic stimulation as treatment in multiple neurologic conditions[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2020, 20(1): 1. DOI: 10.1007/s11910-020-1021-0.

[7] LAING R J, JAKUBOWSKI J, LAING R W. Middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. Which method works best?[J]. Stroke, 1993, 24(2): 294-297; discussion297-298. DOI: 10.1161/01.str.24.2.294.

[8] LEFAUCHEUR J P, ANDRÉ-OBADIA N, ANTAL A, *et al*. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)[J]. Clin Neurophysiol, 2014, 125(11): 2150-2206. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.05.021.

[9] GUO F, HAN X, ZHANG J, *et al*. Repetitive transcranial magnetic stimulation promotes neural stem cell proliferation *via* the regulation of MiR-25 in a rat model of focal cerebral ischemia[J]. PLoS ONE, 2014, 9(10): e109267. DOI: 10.1371/journal.pone.0109267.

[10] XU S, LU J, SHAO A, *et al*. Glial cells: role of the immune response in ischemic stroke[J]. Front Immunol, 2020, 11: 294. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00294.

[11] PEKNY M, WILHELMSSON U, TATLISUMAK T, *et al*. Astrocyte activation and reactive gliosis-A new target in stroke?[J]. Neurosci Lett, 2019, 689: 45-55. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.07.021.

[12] AO L Y, YAN Y Y, ZHOU L, *et al*. Immune cells after ischemic stroke onset: roles, migration, and target intervention[J]. J Mol Neurosci, 2018, 66(3): 342-355. DOI: 10.1007/s12031-018-1173-4.

[13] BONFANTI E, GELOSA P, FUMAGALLI M, *et al*. The role of oligodendrocyte precursor cells expressing the GPR17 receptor in brain remodeling after stroke[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(6): e2871. DOI: 10.1038/cddis.2017.256.

[14] RADAK D, KATSIKI N, RESANOVIC I, *et al*. Apoptosis and acute brain ischemia in ischemic stroke[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2017, 15(2): 115-122. DOI: 10.2174/1570161115666161104095522.

[15] MA Y, WANG J, WANG Y, *et al*. The biphasic function of microglia in ischemic stroke[J]. Prog Neurobiol, 2017, 157: 247-272. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2016.01.005.

[16] KUHN S, GRITTI L, CROOKS D, *et al*. Oligodendrocytes in development, myelin generation and beyond[J]. Cells, 2019, 8(11): 1424. DOI: 10.3390/cells8111424.

[17] DIMOU L, SIMONS M. Diversity of oligodendrocytes and their progenitors[J]. Curr Opin Neurobiol, 2017, 47: 73-79. DOI: 10.1016/j.conb.2017.09.015.

[18] HUGHES A N, APPEL B. Oligodendrocytes express synaptic proteins that modulate myelin sheath formation[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 4125. DOI: 10.1038/s41467-019-12059-y.

[19] GELOSA P, BONFANTI E, CASTIGLIONI L, *et al*. Improvement of fiber connectivity and functional recovery after stroke by montelukast, an available and safe anti-asthmatic drug[J]. Pharmacol Res, 2019, 142: 223-236. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.02.025.

[20] PATEL J R, MCCANDLESS E E, DORSEY D, *et al*. CXCR4 promotes differentiation of oligodendrocyte progenitors and remyelination[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(24): 11062-11067. DOI: 10.1073/pnas.1006301107.

[21] LIU S, JIN R, XIAO A Y, *et al*. Inhibition of CD147 improves oligodendrogenesis and promotes white matter integrity and functional recovery in mice after ischemic stroke[J]. Brain Behav Immun, 2019, 82: 13-24. DOI: 10.

1016/j.bbi.2019.07.027.

[22] CHEN Y, ZHANG L, YU H, *et al*. Necrostatin-1 improves long-term functional recovery through protecting oligodendrocyte precursor cells after transient focal cerebral ischemia in mice[J]. Neuroscience, 2018, 371: 229-241. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2017.12.007.

[23] LUBETZKI C, WILLIAMS A, STANKOFF B. Promoting repair in multiple sclerosis: problems and prospects[J]. Curr Opin Neurol, 2005,18(3): 237-244. DOI: 10.1097/01.wco.0000169739.83793.e0.

[24] ZORZO C, HIGARZA S G, MÉNDEZ M, *et al*. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves neuronal activity without affecting astrocytes and microglia density[J]. Brain Res Bull, 2019, 150: 13-20. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2019.05.004.

[25] PENG J J, SHA R, LI M X, *et al*. Repetitive transcranial magnetic stimulation promotes functional recovery and differentiation of human neural stem cells in rats after ischemic stroke[J]. Exp Neurol, 2019, 313: 1-9. DOI: 10.1016/j.expneurol.2018.12.002.

[26] CUI M, GE H, ZENG H, *et al*. Repetitive transcranial magnetic stimulation promotes neural stem cell proliferation and differentiation after intracerebral hemorrhage in mice [J]. Cell Transplant, 2019, 28(5): 568-584. DOI: 10.1177/0963689719834870.

[27] CULLEN C L, YOUNG K M. How does transcranial magnetic stimulation influence glial cells in the central nervous system? [J]. Front Neural Circuits, 2016, 10: 26. DOI: 10.3389/fncir.2016.00026.

[28] BRAUN R, KLEIN R, WALTER H L, *et al*. Transcranial direct current stimulation accelerates recovery of function, induces neurogenesis and recruits oligodendrocyte precursors in a rat model of stroke[J]. Exp Neurol, 2016, 279: 127-136. DOI: 10.1016/j.expneurol.2016.02.018.

[29] TANAKA K, NOGAWA S, ITO D, *et al*. Activation of NG2-positive oligodendrocyte progenitor cells during post-ischemic reperfusion in the rat brain [J]. Neuroreport, 2001, 12(10): 2169-2174. DOI: 10.1097/00001756-200107200-00025.

[30] ZHAO H, GAO X Y, LIU Z H, *et al*. Effects of the transcription factor Olig1 on the differentiation and remyelination of oligodendrocyte precursor cells after focal cerebral ischemia in rats[J]. Mol Med Rep, 2019, 20(5): 4603-4611. DOI: 10.3892/mmr.2019.10713.

(收稿:2021-01-27;修回:2021-03-03)

(编辑 吴培红)