

重复经颅磁刺激在脑梗死患者中的应用

崔立玲¹ 戚文军² 王宏图^{1,3}

脑梗死(cerebral infarct)又称缺血性脑卒中,是指由于各种原因所导致的脑部血液供应障碍,导致脑组织缺血或缺氧性坏死,继而导致相应的神经功能缺损。脑梗死是脑血管疾病中最常见的一种类型,占全部脑血管疾病的70%左右。脑梗死患者存活者中50%—70%的患者遗留不同的神经功能障碍^[1]。脑梗死的特点包括:发病率高、致残率高、死亡率高、复发率高及医疗花费比例高等,并且给家庭和社会带来了沉重的负担。脑梗死后的组织修复与功能重建一直是临床康复中的难题,尽管人类在脑梗死的防治研究中投入了大量的人力和财力,但迄今为止临床上尚无特效的治疗方法。随着康复治疗技术的不断进步,重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)已经逐渐成为神经康复领域中研究的热点问题。rTMS是一种非侵入性的治疗方法,它无痛、无创、通过影响大脑皮质的兴奋性、改变突触可塑性,进而促进神经功能的恢复^[2-3]。

1 重复经颅磁刺激的原理

Barker等^[4]于1985年创立了经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)并成功的应用于人体,其原理为法拉第电磁感应定律,即一个时变磁场在它通过的空间内产生感应电场,当可兴奋的组织处于感应电场中时即可产生感生电流。TMS技术是一种利用脉冲磁场作用于中枢神经系统(主要是大脑),改变皮质神经细胞的膜电位,使之产生感应电流,影响脑内代谢和神经电活动,从而引起一系列生理生化反应的磁技术。rTMS技术是在TMS技术基础上发展起来的新的神经电生理技术。rTMS是在特定的皮质部位给予重复刺激的过程,二者原理相同;不同的是,rTMS在神经元的不应期也可给予刺激,这样能兴奋更多水平方向的神经元,通过调节皮质兴奋性影响刺激部位及其他部位的神经功能,实现皮质功能区域性的重建,影响多种神经递质,并且这种影响产生的生物学效应可以持续较长时间。根据刺激频率不同,rTMS可分为低频($\leq 1\text{Hz}$)和高频($> 1\text{Hz}$)。rTMS的疗效与很多因素相关,如刺激靶点、刺激频率、强度、时间、线圈的形状及方向等;刺激靶点和频率是决定临床疗效的最

主要因素,刺激脉冲数及刺激强度与局部皮质兴奋性持续时间的长短有关;重复刺激多个序列可产生持续蓄积的治疗效果^[5-6]。

rTMS可以无衰减地透过颅骨刺激大脑皮质,而且具有无痛、无损、操作简单、安全可靠等优点。因此,rTMS受到越来越广泛的临床应用,目前主要在神经系统疾病、精神病及康复领域得到越来越多的认可。本文主要将rTMS在脑梗死患者中的应用做个简单总结。

2 重复经颅磁刺激治疗脑梗死

2.1 rTMS促进脑梗死后运动功能的恢复

大脑双侧半球皮质功能一般处于一种平衡状态,包括兴奋平衡和抑制平衡,主要表现为大脑双侧半球间的联络和联合纤维的相互协同及抑制。其中大脑双侧半球间的相互抑制作用又称为经胼胝体的相互抑制,即一侧半球M1区对另一侧半球M1区的抑制,可能通过兴奋性神经元经胼胝体与对侧抑制性酪氨酸能中间神经元形成的突触有关^[7]。当一侧大脑发生梗死后,除了对患侧皮质脊髓束损伤外,还会改变两侧大脑半球皮质兴奋性,影响两侧M1区间的平衡状态。患侧半球兴奋性的降低不仅是由病灶本身造成的,健侧半球的不对称性抑制也进一步降低了患侧半球兴奋性^[8];而患侧半球对健侧半球的抑制作用减弱,健侧半球皮质兴奋性就会增高^[9]。这种由单侧脑梗死引发的双侧大脑皮质内抑制及兴奋的失衡状态,可能是导致脑梗死后运动功能障碍的重要原因之一,并严重影响患者的神经功能恢复^[10]。

有研究表明,脑梗死后两侧大脑半球间的失衡状态可通过提高患侧半球M1区兴奋性和降低健侧半球M1区兴奋性进行纠正,进而促进运动功能的恢复^[11]。rTMS治疗脑梗死的基本原理之一就是调节两侧大脑半球M1区之间的兴奋及抑制失衡状态,低频rTMS可抑制大脑皮质兴奋性,而高频rTMS则提高大脑皮质兴奋性,其机制与神经突触反复激活后引发的长时程抑制或长时程增强有关^[12]。不论用低频刺激健侧大脑半球还是用高频刺激患侧大脑半球,都被证实是安全有效的,证实了半球间的竞争理论^[13],而且康复疗效在

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2015.12.025

1 天津市环湖医院康复医学科,天津,300060; 2 天津市药品检验所药理室; 3 通讯作者

作者简介:崔立玲,女,硕士,住院医师; 收稿日期:2014-05-19

治疗后的3个月依然存在^[14-15]。此外,rTMS可通过调节脑血流量,促进梗死区血液循环,减小梗死灶体积;同时调节脑源性神经营养因子的表达,促进内源性神经干细胞的增殖等。

低频可降低健侧大脑半球的兴奋性^[16],并且通过低频rTMS对健侧大脑半球进行刺激的风险较低,患者也表现出比较好的耐受性^[8]。因此,目前较倾向于采用低频rTMS进行脑梗死患者的治疗研究。Kakuda等^[17]采用1Hz的低频rTMS对39例上肢痉挛性偏瘫患者的健侧大脑半球连续给予15天的刺激,配合作业治疗,对患者上肢屈肌痉挛程度的评估采用改良的Ashworth(modified Ashworth scale,MAS),对患者运动功能的评估采用Fugl-meyer运动量表(FMA)和Wolf运动功能测试量表(Wolf Motor Function Test,WMFT)。结果显示:MAS评分显著降低,FMA评分显著增高,完成WMFT的时间显著缩短。说明rTMS配合作业治疗的方法可显著降低脑梗死患者的痉挛程度,改善上肢功能和运动功能。Emara等^[13]通过对轻中度偏瘫患者健侧大脑半球给予10d的1Hz(110%—120%MT)rTMS刺激,配合物理治疗,通过拇食指轻敲测试(thumb-index finger tapping,FT)、活动指数量表(Activity Index,AI)和改良的Rankin量表(modified Rankin scale,mRS)对治疗组 and 对照组进行比较,发现rTMS治疗效果显著。

近年来,高频rTMS治疗脑梗死的报道也逐渐增多,在TMS安全指南的规定范围内,高频rTMS也可有效的治疗脑梗死。Khedr等^[19]分别对脑梗死患者给予5d的3Hz和10Hz的rTMS,对照组给予假刺激,患者通过美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale,NIHSS)和mRS对脑梗死的严重程度和功能进行评估,并检测患侧运动诱发电位(motor evoked potential,MEP)的阈值和波幅。结果显示:经3Hz和10Hz的rTMS治疗的患者NIHSS和mRS的评分均较对照组改善显著,且效果持续时间长,治疗后皮质的兴奋性也显著增高。

既然健侧大脑半球的低频rTMS或患侧大脑半球的高频rTMS能够改善脑梗死患者运动功能,健侧和患侧同时刺激效果如何?Takeuchi等^[20]做了相关研究。他们将慢性的脑梗死患者分为双侧刺激组、健侧刺激组和患侧刺激组。双侧刺激组首先在健侧半球给予1Hz的低频rTMS,再在患侧半球给予10Hz的高频rTMS;健侧刺激组先在健侧半球给予1Hz的低频rTMS,再在患侧半球给予假刺激;患侧刺激组先在健侧给予假刺激,再在患侧给予10Hz的高频rTMS;各组重复进行20次。结果显示:双侧刺激组各项功能的改善要显著优于其他两组。笔者也曾在以上理论的指导下,同时应用1Hz及3Hz分别于单侧脑梗死患者的健侧及患侧M1区进行磁刺激,证实经rTMS能显著改善患者的各项功能^[21]。

rTMS技术为脑梗死患者的运动功能的改善提供了一种

新型、无创、有效的方法。研究证明:对健侧半球进行低频rTMS和(或)患侧半球进行高频rTMS治疗均可提高患侧运动皮质的兴奋性,改善运动功能。但也有研究^[22-23]表明:随着脑梗死患者运动功能的改善,M1区激活逐渐减少,并趋向于患侧大脑半球重新激活。Dijkhuizen等^[24]研究发现:健侧半球激活越多,运动功能的改善也越差。这些结果表明:健侧大脑半球的rTMS对患者运动功能的改善可能有负面的作用。目前,最佳的刺激部位及其作用机制有待进一步的探索。

2.2 rTMS促进脑梗死后言语功能的恢复

脑梗死后约21%—38%的患者伴有不同程度的失语^[25],严重影响患者的日常交流。正常情况下,语言中枢位于大脑优势半球,优势半球损伤后言语功能的恢复主要依赖于优势半球未受累语言区和非优势半球镜像语言区功能网络的重建^[26]。Belin等^[27]发现失语症恢复的过程即是使优势半球语言区及非优势半球镜像语言区之间的兴奋性恢复至平衡状态的过程。故低频rTMS作用于右侧大脑半球语言镜像区可降低该侧皮质兴奋性,抑制了不良激活,从而提高了左侧语言区的兴奋性,利于整个语言功能网络的重建,对脑梗死后言语功能的恢复起到了促进作用^[28]。

Barwood等^[29]选取脑梗死后患有语言障碍的患者,应用1Hz的低频rTMS刺激患者右侧额下回后部即镜像Broca区,结果进一步证实低频rTMS能够改善患者的言语功能。低频rTMS治疗不仅可以提高患者的语言输出功能,而且还可以提高听理解能力^[30]。Winhuisen等^[31]对左侧脑梗死后失语症患者的右侧额下回进行4Hz高频rTMS治疗,结果表明:患者右侧额下回呈高代谢,而言语功能并未恢复,且语言出错率上升,流畅性下降,说明高频rTMS刺激非优势半球不利于言语功能的恢复。目前的临床研究发现:rTMS治疗过程中并未出现明显的并发症,有少数研究发现rTMS治疗后患者可能出现一过性的头痛、听力下降、耳鸣甚至诱发癫痫等。近年来,产生了一些新型的TMS技术,如TBS、QPS等,相对于一般简单的rTMS,它们能更有效、更精准的调节神经元兴奋性,在临床治疗中的应用也更加广泛。

2.3 rTMS改善脑梗死后抑郁

脑梗死后抑郁是脑梗死后常见的并发症之一,主要表现为心境低落、思维迟缓、意志活动减退,同时还会引发各种躯体功能障碍,导致患者无法积极主动的参与康复治疗。因此,早期改善患者脑梗死后抑郁状态可促进并提高康复治疗的依从性、主动性,对患者神经功能的恢复至关重要。rTMS已被广泛应用于抑郁症的研究和治疗中。

大脑皮质左前额叶背外侧区参与正性情绪的产生和调节,右前额叶背外侧区参与负性情绪的产生和调节。抑郁症患者左前额叶背外侧区功能异常减弱,而右前额叶背外侧区

功能异常增强。高频rTMS刺激左前额叶背外侧区和低频rTMS刺激右前额叶背外侧区均能起到很好的治疗效果^[32]。Fitzgerald等^[33]进行了高频左侧治疗与低频右侧治疗的效果比较,发现两种治疗方式均能很好的改善抑郁状态,而且疗效无显著差异;但低频右侧治疗的安全性及耐受性更好,故右侧低频治疗可能是最佳的治疗方式。靳会欣^[34]等用高频(10Hz)rTMS刺激左前额叶背外侧区治疗脑梗死后抑郁,采用NIHSS和汉密尔顿抑郁量表(HAMD)对治疗效果进行评价。结果显示,rTMS可有效缓解患者抑郁症表现,提高其参与康复治疗的积极性,促进神经功能的恢复。孙佳^[35]等用低频(1Hz)强度为90%运动阈值的rTMS刺激患者双侧前额部,采用HAMD和抑郁自评量表(SDS)对治疗效果进行评价,结果表明频率为1Hz强度为90%运动阈值的rTMS可改善抑郁患者的抑郁症状。Mongabadi等^[36]对大鼠抑郁模型使用0.25Hz、1Hz、5Hz的rTMS进行治疗,结果发现高频rTMS治疗与低频rTMS治疗均有显著治疗效果,两者之间无显著性差异,结论认为不同频率的rTMS均能有效的治疗脑梗死后抑郁表现。

目前rTMS治疗抑郁症的机制尚不完全明确,可能还与患者的脑血流量和脑代谢水平、去甲肾上腺素和五羟色胺的分泌及体内脑源性神经营养因子的分泌等有关^[37-38]。rTMS治疗抑郁症的研究方向也逐渐深入到分子水平,杨帆等^[39]发现抑郁模型大鼠IL-1 β 、NF- κ B和iNOS水平较高、BDNF水平较低,rTMS治疗可有效缓解模型大鼠的抑郁症状;并且,rTMS可改善模型大鼠海马神经元的凋亡情况,增加海马新生神经元数目;同时还发现U0126能有效阻断rTMS对模型大鼠的行为学和形态学的改善作用,说明rTMS可能通过调节ERK信号通路而提高BDNF水平进一步起到抗炎作用,发挥其神经保护及抗抑郁效应。也有研究证明^[40-41],rTMS可以通过激活海马的CB1受体,增加海马新生神经元数目,保护神经,进而发挥抗抑郁作用。

2.4 rTMS改善脑梗死后癫痫

癫痫发作的生理本质是大脑神经电活动的异常发放,而钠离子通道和钾离子通道直接影响着神经电活动的产生和传导。钾离子通道主要参与细胞膜静息电位和动作电位复极化过程,决定动作电位的发放频率和幅度。钾离子通道开放可以促进钾离子外流,从而降低神经元兴奋性。钙激活性钾通道普遍存在于中枢神经系统,与其他钾离子通道不同,它可以引起动作电位长时间超极化,从而终止动作电位的发放^[42]。

rTMS通过对神经元持续性的兴奋或抑制作用可以有有效的调节神经元活动,改善患者的神经网络。rTMS的频率、强度、持续时间等因素决定了受影响区域的皮层兴奋性:低频rTMS起抑制作用,高频rTMS起兴奋作用。然而,rTMS抗癫

痫的机制尚未明确。有研究认为rTMS的抗癫痫效果可能与其GABA、神经肽表达水平、基因表达等因素有关。也有研究认为rTMS可能是通过影响突触可塑性对皮质兴奋性起调节作用。

有研究表明癫痫患者在发作期间采用低频rTMS治疗可能会起到抗癫痫疗效^[43-45]。Fregni采用低频rTMS治疗脑梗死后癫痫,结果显示:rTMS可显著降低患者癫痫发作频率,降低脑电图棘波发放次数。Rotenberg研究证明rTMS对部分性癫痫持续状态亦安全有效,且周期性治疗癫痫可获得更好地治疗效果^[47]。动物实验显示,rTMS可显著缩短癫痫模型动物的癫痫发作时间,抑制癫痫发作^[48-49],同时还可延长癫痫模型动物的发作潜伏期^[50]。Cantello等^[51]采用rTMS治疗药物难治性癫痫患者,对比真刺激组与假刺激组患者的癫痫发作频率和癫痫样放电现象,结果发现rTMS治疗后真刺激组的癫痫样放电现象明显减少。

TMS的副作用主要是呈一过性的头痛、听力损害、颈部疼痛等。也有报道称即使是单脉冲TMS也可能诱发健康个体癫痫发作^[52]。TMS引发癫痫发作的患者中,大多情况下有癫痫病史、服用降低发作阈值的药物或患有其他影响皮质兴奋性疾病等危险因素^[53],即使在癫痫患者中,TMS诱发发作的比例也非常低。Bae等^[54]对rTMS技术进行安全性分析,仅有4例发作,占调查人数的1.4%,且均处于非癫痫状态,结果表明TMS还是相对安全的。不过在使用TMS时,仍应该严格依照TMS安全指南^[18]。

rTMS作为一种可调控大脑皮质兴奋性的神经电生理技术,因其具有无痛无创、操作简便、安全可靠等优点,在脑梗死后抗癫痫的研究和治疗上都有着相当大的潜能。目前rTMS研究采用的刺激强度、时间、频率等参数都有所不同,对癫痫的治疗效果和原理也都未确定,还需进一步对rTMS进行研究。

3 小结

rTMS作为神经科学研究领域中有效的诊疗工具,在脑梗死的治疗中具有极大的潜在价值,如治疗脑梗死后疼痛^[55]、认知^[56]、癫痫^[57]及吞咽困难^[58]等症状。但同时也面临着许多问题:①rTMS的作用机制还有许多方面需要研究,如突触如何参与调节,Ca²⁺流入细胞内的速度、幅度、分布与rTMS的关系,五羟色胺、去甲肾上腺素等递质在rTMS作用前后的变化及测量方法等。②不同刺激参数和被刺激脑皮质区功能状态,所引起的生物学效应。因此,如何探索rTMS的独特作用及如何针对不同的疾病设置适宜参数等问题,都需要进一步的深入研究。rTMS要能更好的应用于临床,还有赖于该技术的进一步完善,如优化线圈结构、改善聚焦性能、提高刺激部位的精确定位及进一步提高磁刺激的安全性等。

参考文献

- [1] 贾建平编. 神经病学[M]. 人民卫生出版社, 2008.
- [2] Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer[J]. *Neuron*, 2007,55(2):187—199.
- [3] Filipovic S R, Rothwell J C, Bhatia K. Slow (1 Hz) repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) induces a sustained change in cortical excitability in patients with Parkinson's disease[J]. *Clin Neurophysiol*, 2010,121(7):1129—1137.
- [4] Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex[J]. *Lancet*, 1985,1(8437):1106—1107.
- [5] Maertens DNA. General principles for clinical use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)[J]. *Neurophysiol Clin*, 2006,36(3):97—103.
- [6] Lefaucheur JP. Principles of therapeutic use of transcranial and epidural cortical stimulation[J]. *Clin Neurophysiol*, 2008,119(10):2179—2184.
- [7] Kirton A, Chen R, Friefeld S, et al. Contralesional repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic hemiparesis in subcortical paediatric stroke: a randomised trial[J]. *Lancet Neurol*, 2008,7(6):507—513.
- [8] Corti M, Patten C, Triggs W. Repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex after stroke: a focused review[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2012,91(3):254—270.
- [9] Khedr EM, Fetoh N A. Short- and long-term effect of rTMS on motor function recovery after ischemic stroke[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2010,28(4):545—559.
- [10] Duque J, Hummel F, Celnik P, et al. Transcallosal inhibition in chronic subcortical stroke[J]. *Neuroimage*, 2005,28(4):940—946.
- [11] Ward NS. Plasticity and the functional reorganization of the human brain[J]. *Int J Psychophysiol*, 2005,58(2—3):158—161.
- [12] Nowak DA, Grefkes C, Ameli M, et al. Interhemispheric competition after stroke: brain stimulation to enhance recovery of function of the affected hand[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2009,23(7):641—656.
- [13] Emara TH, Moustafa RR, Elnahas NM, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation at 1Hz and 5Hz produces sustained improvement in motor function and disability after ischaemic stroke[J]. *Eur J Neurol*, 2010,17(9):1203—1209.
- [14] Chang WH, Kim YH, Bang OY, et al. Long-term effects of rTMS on motor recovery in patients after subacute stroke[J]. *J Rehabil Med*, 2010,42(8):758—764.
- [15] Avenanti A, Coccia M, Ladavas E, et al. Low-frequency rTMS promotes use-dependent motor plasticity in chronic stroke: a randomized trial[J]. *Neurology*, 2012,78(4):256—264.
- [16] Matz K, Brainin M. Neurostimulation in ischaemic stroke - down with the healthy hemisphere![J]. *Eur J Neurol*, 2009,16(12):1253—1254.
- [17] Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, et al. Anti-spastic effect of low-frequency rTMS applied with occupational therapy in post-stroke patients with upper limb hemiparesis[J]. *Brain Inj*, 2011,25(5):496—502.
- [18] Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5—7, 1996[J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1998,108(1):1—16.
- [19] Khedr EM, Etraby AE, Hemeda M, et al. Long-term effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischemic stroke[J]. *Acta Neurol Scand*, 2010,121(1):30—37.
- [20] Takeuchi N, Tada T, Toshima M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation over bilateral hemispheres enhances motor function and training effect of paretic hand in patients after stroke[J]. *J Rehabil Med*, 2009,41(13):1049—1054.
- [21] 崔立玲, 黄国志, 王康玲, 等. 重复经颅磁刺激联合高压氧治疗脑梗死患者的初步研究[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2013,35(3):193—196.
- [22] Feydy A, Carlier R, Roby-Brami A, et al. Longitudinal study of motor recovery after stroke: recruitment and focusing of brain activation[J]. *Stroke*, 2002,33(6):1610—1617.
- [23] Marshall R S, Perera G M, Lazar R M, et al. Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction[J]. *Stroke*, 2000,31(3):656—661.
- [24] Dijkhuizen RM, Ren J, Mandeville JB, et al. Functional magnetic resonance imaging of reorganization in rat brain after stroke[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001,98(22):12766—12771.
- [25] Berthier ML. Poststroke aphasia : epidemiology, pathophysiology and treatment[J]. *Drugs Aging*, 2005,22(2):163—182.
- [26] Wise RJ. Language systems in normal and aphasic human subjects: functional imaging studies and inferences from animal studies[J]. *Br Med Bull*, 2003,65:95—119.
- [27] Belin P, Van Eeckhout P, Zilbovicius M, et al. Recovery from nonfluent aphasia after melodic intonation therapy: a PET study[J]. *Neurology*, 1996,47(6):1504—1511.
- [28] 汪洁, 吴东宇. 经颅磁刺激与语法研究和语言治疗[J]. *中国康复医学杂志*, 2008,23(8):760—763.
- [29] Barwood C H, Murdoch B E, Whelan B M, et al. The effects of low frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) and sham condition rTMS on behavioural language in chronic non-fluent aphasia: Short term outcomes[J]. *NeuroRehabilitation*, 2011,28(2):113—128.

- [30] Barwood CH, Murdoch BE, Whelan BM, et al. Improved language performance subsequent to low-frequency rTMS in patients with chronic non-fluent aphasia post-stroke[J]. *Eur J Neurol*, 2011,18(7):935—943.
- [31] Winhuisen L, Thiel A, Schumacher B, et al. Role of the contralateral inferior frontal gyrus in recovery of language function in poststroke aphasia: a combined repetitive transcranial magnetic stimulation and positron emission tomography study[J]. *Stroke*, 2005,36(8):1759—1763.
- [32] Mitchell PB, Loo CK. Transcranial magnetic stimulation for depression[J]. *Aust NZ J Psychiatry*, 2006,40(5):406—413.
- [33] Fitzgerald PB, Hoy K, Daskalakis ZJ, et al. A randomized trial of the anti-depressant effects of low- and high-frequency transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression[J]. *Depress Anxiety*, 2009,26(3):229—234.
- [34] 靳会欣, 赵雪平, 刘艳菊, 等. 重复经颅磁刺激对脑卒中后抑郁的影响[J]. *中国康复*, 2013,28(1):58—60.
- [35] 孙佳, 王红, 宋清扬, 等. 重复经颅磁刺激治疗卒中后抑郁的疗效[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2013,11(3):321—322.
- [36] Mongabadi S, Firoozabadi SM, Javan M, et al. Effect of different frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation on acquisition of chemical kindled seizures in rats[J]. *Neurol Sci*, 2013,34(11):1897—1903.
- [37] Price RB, Shungu DC, Mao X, et al. Amino acid neurotransmitters assessed by proton magnetic resonance spectroscopy: relationship to treatment resistance in major depressive disorder[J]. *Biol Psychiatry*, 2009,65(9):792—800.
- [38] 严婷婷, 顾正天. 重复经颅磁刺激与脑卒中后抑郁的研究进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2009,24(10):957—959.
- [39] 杨帆. 重复经颅磁刺激对抑郁模型大鼠行为学和BDNF、IL-1 β 、NF- κ B水平的影响及作用机制的研究[D]. 第四军医大学, 2013.
- [40] Feng S F, Shi T Y, Fan-Yang, et al. Long-lasting effects of chronic rTMS to treat chronic rodent model of depression[J]. *Behav Brain Res*, 2012,232(1):245—251.
- [41] 王磊. 海马CB1受体在rTMS改善CUMS模型大鼠抑郁样行为中的作用[D]. 第四军医大学, 2013.
- [42] Meech R W, Standen N B. Calcium-mediated potassium activation in *Helix* neurones[J]. *J Physiol*, 1974,237(2):43P—44P.
- [43] Fregni F, Otachi P T, Do V A, et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy[J]. *Ann Neurol*, 2006,60(4):447—455.
- [44] Joo E Y, Han S J, Chung S H, et al. Antiepileptic effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation by different stimulation durations and locations[J]. *Clin Neurophysiol*, 2007,118(3):702—708.
- [45] 王莉, 余巨明, 余琴. 低频重复经颅磁刺激对难治性癫痫发作频率、静息运动阈值、SPECT的影响[J]. *中国临床神经科学*, 2011,19(4):352—356.
- [46] Rotenberg A, Bae EH, Takeoka M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of epilepsy partialis continua[J]. *Epilepsy Behav*, 2009,14(1):253—257.
- [47] 张丽娜, 武士京, 陶华英, 等. 低频重复经颅磁刺激治疗难治性癫痫的临床探索[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2010,10(2):230—234.
- [48] Rotenberg A, Muller P, Birnbaum D, et al. Seizure suppression by EEG-guided repetitive transcranial magnetic stimulation in the rat[J]. *Clin Neurophysiol*, 2008,119(12):2697—2702.
- [49] Godlevsky LS, Kobolev EV, van Luijckelaar EL, et al. Influence of transcranial magnetic stimulation on spike-wave discharges in a genetic model of absence epilepsy[J]. *Indian J Exp Biol*, 2006,44(12):949—954.
- [50] Akamatsu N, Fueta Y, Endo Y, et al. Decreased susceptibility to pentylentetrazol-induced seizures after low-frequency transcranial magnetic stimulation in rats[J]. *Neurosci Lett*, 2001,310(2-3):153—156.
- [51] Cantello R, Rossi S, Varrasi C, et al. Slow repetitive TMS for drug-resistant epilepsy: clinical and EEG findings of a placebo-controlled trial[J]. *Epilepsia*, 2007,48(2):366—374.
- [52] Kratz O, Studer P, Barth W, et al. Seizure in a nonpredisposed individual induced by single-pulse transcranial magnetic stimulation[J]. *J ECT*, 2011,27(1):48—50.
- [53] Rossi S, Hallett M, Rossini P M, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research[J]. *Clin Neurophysiol*, 2009,120(12):2008—2039.
- [54] Bae EH, Schrader LM, Machii K, et al. Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: a review of the literature[J]. *Epilepsy Behav*, 2007,10(4):521—528.
- [55] Ohn S H, Chang WH, Park CH, et al. Neural correlates of the antinociceptive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on central pain after stroke[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2012,26(4):344—352.
- [56] 顾正天, 卢建新, 张守成, 等. 重复经颅磁刺激对脑梗死后轻度认知功能障碍患者的疗效[J]. *中国康复医学杂志*, 2012,27(10):964—966.
- [57] Sun W, Mao W, Meng X, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy: a controlled clinical study[J]. *Epilepsia*, 2012,53(10):1782—1789.
- [58] Verin E, Leroi A M. Poststroke dysphagia rehabilitation by repetitive transcranial magnetic stimulation: a noncontrolled pilot study[J]. *Dysphagia*, 2009,24(2):204—210.