

· 综述 ·

重复经颅磁刺激治疗在脑卒中后失语症康复中的应用进展

高汉雄 陈艳 潘翠环 胡楠

失语症康复是卒中后功能障碍康复难点之一,其康复进程较缓慢,且约有 12% 的患者仍遗留语言功能障碍^[1-2],严重影响患者交流能力与社会功能。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是近二十余年发展起来的一种神经电生理技术,为失语症康复提供一种新的干预手段,本文拟对 rTMS 在失语症康复治疗中的应用作一简要综述。

rTMS 概述

重复经颅磁刺激技术是利用时变磁场作用于大脑皮质产生感应电流,改变皮质神经细胞动作电位,从而影响脑内代谢和神经电活动。rTMS 对皮质兴奋性的影响取决于磁刺激强度和频率^[3]。磁刺激强度是由静息运动阈值(resting motor threshold, rMT)决定,通常为 80%~120% rMT。rTMS 频率通常分为低频和高频,≤1 Hz 的频率为低频,能抑制脑皮质兴奋性^[4];而 >1 Hz 的频率为高频,能提高脑皮质兴奋性^[3]。由于 rTMS 可调节被刺激部位脑皮质兴奋性,目前已被临床广泛应用于治疗抑郁症、焦虑症、帕金森病、卒中后运动功能障碍、认知障碍、语言障碍等疾病。

失语症恢复的机制

右利手正常人群的大脑语言功能区通常位于左侧半球,因各种原因造成左半球语言相关区域损害可引起失语症。失语症恢复机制至今尚未明确,但目前研究普遍认为其恢复是以神经网络重塑为基础,这种功能重组可发生在双侧大脑半球,其恢复机制可能包括左半球病灶周围皮质激活的半球内代偿及右半球语言镜像区皮质激活的半球间代偿^[5]。

有学者认为失语症的恢复可能与损伤周围组织水肿消减、损伤后神经递质活动重建、损伤区域功能恢复、周围血液重新灌注、大脑结构及功能重组、远隔功能抑制解除、正常皮质低代谢恢复等多方面有关^[6],语言功能的恢复是左半球语言区及损伤部位周围皮质重塑的结果^[7-8]。右半球语言镜像区皮质在卒中后失语早期被激活与语言功能恢复有关^[9],但这种代偿模式被认为是暂时、低效的,甚至可通过经胼胝体抑制(transcallosal inhibition, TCI)作用抑制左半球病损周围皮质对语言网络的重塑^[10]。另一种观点认为,左半球语言区的损害程度决定了失语症恢复情况^[11],其病灶大小及位置决定了右半球如何参与语言功能恢复^[12-13]。在左半球语言区严重损伤情况下,若残留皮质不足以代偿语言功能,则右半球语言镜像区在语言功能恢复中将扮演关键角色^[14-15]。

影响 rTMS 对皮质兴奋性调节的因素

一、治疗参数

rTMS 治疗参数是影响 rTMS 对皮质兴奋性调节的主要因素,其中磁刺激频率被认为是最重要的参数之一^[16]。其它治疗参数,如刺激强度、波形、脉冲次数、刺激时间等也被认为会对大脑皮质兴奋性调节产生影响。有研究发现,即使是低频 rTMS,通过提高其刺激强度,也能使其刺激部位脑皮质兴奋性升高^[17]。有研究通过对比不同波形磁刺激对大脑皮质神经元兴奋性的影响,发现高频单相波形 rTMS 刺激比双相波形刺激更容易引起刺激区域皮质神经元兴奋性增强^[18],而低频单相波形 rTMS 对刺激区域皮质神经元兴奋性的抑制作用比双相波形刺激更明显^[19]。Peinemann 等^[20]通过对比不同脉冲次数的高频 rTMS 对健康受试者运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)波幅的影响,认为要使高频 rTMS 引起运动皮质兴奋性改变,其脉冲次数需达到一定阈值水平。Jung 等^[21]发现 10 Hz,持续 1.5 s 的 rTMS 刺激可使刺激侧 MEP 波幅增大且该效应持续 120 min,而当刺激持续时间为 5 s 时,则刺激侧 MEP 波幅下降且该效应只能持续 90 min。

二、个体差异

除了治疗参数以外,年龄增长导致的皮质神经元重塑功能减退^[22-23]、雌激素水平上升引起皮质兴奋性降低^[24]、多巴胺能药物和酒精对皮质兴奋性的抑制^[25-26]及注意力对优势半球突触可塑性的调节^[27]等个体差异因素,均可能影响 rTMS 对皮质兴奋性的调节作用^[28]。

rTMS 在失语症治疗中的应用

rTMS 通过不同刺激频率调控大脑语言区皮质兴奋性,如高频 rTMS 可直接提高左半球语言皮质或右半球语言镜像区皮质兴奋性,促进局部皮质参与语言网络重塑;低频 rTMS 可抑制右半球语言镜像区皮质兴奋性,通过降低其对左半球皮质的经胼胝体抑制作用,能间接提高左半球语言区兴奋性,并参与语言网络重塑。这也是 rTMS 治疗卒中后失语症的理论基础。

一、低频 rTMS 刺激右侧大脑半球

右半球脑组织在语言恢复中的作用一直存在争议。有神经影像学研究发现,左侧大脑卒中后失语患者其右半球语言镜像区呈激活状态,可能与经胼胝体去抑制作用有关^[29]。虽然右半球激活在卒中后失语早期对语言功能恢复具有一定代偿作用,但其长期激活可能是引起失语患者语言功能不能完全恢复的原因之一。依照上述理论,目前临床常将低频 rTMS 作用于右半球语言镜像区,以降低该区域皮质兴奋性,减轻其对左半球皮质的 TCI 作用,促使左半球语言区参与语言网络重建。低频 rTMS 刺激右半球语言镜像区在卒中后失语各个阶段都有文献报道^[30],一般选用 1 Hz、90% rMT、持续 20 min 总共 1200 个

脉冲的刺激方案,疗程多为 10 d,刺激靶点选择右半球额下回三角区。目前已观察到低频 rTMS 刺激右半球语言镜像区皮质对患者书写、命名、理解和功能性交流等方面都具有显著改善作用^[31],且疗效能至少持续 12 个月^[32]。有研究应用低频 rTMS 并结合同步言语训练,发现这种同步治疗方式对患者表达能力及视图命名能力的改善作用优于非同步训练^[33]。低频 rTMS 作用于右半球语言镜像区是当前 rTMS 治疗失语症的最常用方案,但目前关于低频 rTMS 结合常规言语治疗的随机对照研究仍较少,其不同组合方式是否对患者语言能力改善有差异也无定论。需要更多的随机对照实验对其疗效加以论证。

二、高频 rTMS 刺激左侧大脑半球

有研究发现,左半球语言区呈激活状态的卒中后失语患者其语言功能往往恢复较好。因此有学者推测,提高左半球语言区皮质兴奋性可能有利于失语症恢复。Dammekens 等^[34]的一个个案研究表明,高频(10 Hz) rTMS 刺激受损侧左半球额下回三角区,能直接增强皮质兴奋性,改善患者复述、命名、理解、语言流畅性等方面能力。Szaflarski 等^[35]用间歇性 θ 爆发刺激(intermittent TBS, iTBS)治疗 8 例病程超过 1 年的失语症患者,磁刺激位点为左侧 Broca 区。经 10 d 治疗后,发现有 6 例患者语义流畅性表现显著改善;功能磁共振检查显示患者语言网络明显向左侧大脑半球转移,被刺激部位周围白质也出现重新整合^[36]。这可能与高频 rTMS 刺激增加了突触间联系,进而对皮质功能产生调节作用有关。目前关于高频 rTMS 刺激左半球语言区治疗卒中后失语症的文献多为个案报道或小样本研究,究其原因可能是损伤同侧半球内参与语言功能代偿的区域不止一个,而 rTMS 选择刺激的部位通常只是一个特定区域,难以精准明确,并且高频 rTMS 刺激受损半球诱发癫痫的风险显然更高。

三、双侧半球联合刺激

有学者提出将右半球语言镜像区抑制与左半球语言区兴奋相结合,以期能使神经重塑最大化。Khedr 等^[37]以亚急性期卒中后失语患者为研究对象进行了一项随机对照、双盲临床实验,先用 1 Hz rTMS 抑制患者右半球镜像区,再用 20 Hz rTMS 兴奋其左半球语言区,发现治疗后患者单词理解、命名复述及语言流畅性等方面均显著提高。该研究虽然想通过一种新的刺激策略来证实其有助于改善患者语言功能,但由于没有与单侧兴奋或抑制语言功能区进行对照,故无法证明该联合刺激比单侧刺激能更好促进卒中后失语症患者语言功能恢复。

四、高频 rTMS 刺激右侧大脑半球

尽管有研究发现右半球语言镜像区激活与命名错误率上升有一定相关性^[7],但 Thiel 等^[15]发现左侧大脑半球肿瘤患者在行左大脑半球切除术后,其右半球代偿了语言功能,提示右半球脑皮质有重塑并重组语言功能网络的潜力。相关研究发现,低频 rTMS 对右半球语言镜像区进行抑制的方法并不是对所有患者都有效,特别是左半球严重损伤病例,经低频 rTMS 刺激右半球语言镜像区后其语言功能并不能得到满意恢复^[38-39]。这可能与患者左侧大脑损伤严重,残留皮质在语言恢复过程中无法重塑,进而阻碍其语言网络重组有关;抑制右半球语言镜像区反而使患者仅有的潜在语言代偿皮质无法在语言恢复过程中承担重组语言网络的作用。已有研究发现,对于左半球语言区及病损周围皮质损害严重(如大面积脑梗死)的患者,使用高频 rTMS 激活右侧大脑半球语言镜像区皮质的疗效优于低频

rTMS 抑制该区功能。高频 rTMS 刺激右半球语言镜像区可通过易化皮质兴奋性,促进其神经网络重塑,以代偿严重受损左半球语言区功能,从而促进患者语言能力恢复。

五、rTMS 干预方案选择

随着 rTMS 技术日趋成熟,针对患者个体差异而选择合适的干预方案,有助于 rTMS 促进患者功能恢复。Hara 等^[40]利用 fMRI 观察慢性脑卒中后失语患者在执行语言任务时的大脑激活侧化情况,并根据患者侧化情况选择相应的大脑半球进行低频 rTMS 刺激,同时结合强化言语治疗(左半球激活则选择右侧语言镜像区给予低频 rTMS 刺激,右半球激活则选择左侧语言区给予低频 rTMS 刺激),结果发现入选患者语言评估总分及各亚项评分均明显改善。在制订干预方案时,应综合考虑患者失语症类型、语言区损害部位及受损严重程度等^[13,41],如结合功能影像学检查结果,则有助于 rTMS 干预方案制订更加精准。

评价 rTMS 治疗失语症的主要指标

目前 rTMS 已在世界多个国家及地区广泛应用,各个地区会依据不同语言选择合适的失语症评估量表进行疗效评估。总的来说,命名、复述及理解能力等会被作为评价患者经 rTMS 干预后其语言功能改善的重要指标^[42]。一些研究会进一步考量失语症患者经 rTMS 干预后在实际交流能力方面的变化,如实用性语言交流能力检查(communication activities of daily living, CADL)等^[43]。另外功能性影像学手段也被一些研究采纳,用来评价失语症患者经 rTMS 干预后脑区激活变化,如正电子发射断层显像/X 线计算机断层成像仪(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)、功能磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)、单光子发射计算机断层成像(single-photon emission computed tomography, SPECT)等。

rTMS 安全性

TMS 发展至今已有二十余年,被认为是一项相对安全且具有良好耐受性的治疗手段。一项大样本回顾性研究表明,影响 rTMS 治疗安全性的因素主要是轻度不良反应,如头痛、恶心等(占 16.7%);而最严重的副作用是诱发癫痫,其发生概率大约是 0.16%^[44]。现已证实低频或单脉冲磁刺激不会造成实验动物或正常受试者痫样放电或发作^[45];而当 rTMS 刺激频率在 10~25 Hz,刺激强度在阈值强度以上时,正常受试者及癫痫患者均可诱发癫痫发作,其次是感觉症状加重(占 1.54%)。然而目前已发表的文献缺乏系统的不良事件报告,TMS 作用于患者的安全风险评估还有赖于未来更多的前瞻性研究。

至今仍无关于 rTMS 治疗失语症方面的指南。2009 年 Rossi 等^[46]针对 TMS 在临床及科研中的刺激参数、使用伦理及癫痫、眩晕副作用预防措施等问题进行了系统总结。2011 年法国发布了关于 rTMS 治疗慢性疼痛、运动障碍、脑卒中、癫痫、耳鸣及精神疾患的安全指南^[47],而针对失语症的治疗尚无定论。但就当前已发表的研究分析,rTMS 在失语症治疗中的应用总体上是安全的。

展望

虽然目前 rTMS 已应用于临床治疗失语症患者,但其疗效

仍未明确,这可能与患者病程、病灶部位、病情程度、失语症类型等有关^[48]。双侧大脑半球在失语症发生后的不同阶段呈现不同代偿模式^[9],病灶大小、位置均与失语症类型及病情严重程度密切相关。因此为提高患者治疗有效性,应根据不同患者实际情况选用不同策略(包括 rTMS 参数设定及刺激部位选择等)的个体化治疗方案。另外关于 rTMS 刺激参数、疗效持续性、作用机制及与常规言语训练结合方面仍需后续研究进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] Lazar RM, Minzer B, Antonello D, et al. Improvement in aphasia scores after stroke is well predicted by initial severity [J]. *Stroke*, 2010, 41 (7): 1485-1488. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.577338.
- [2] Wade DT, Hewer RL, David RM, et al. Aphasia after stroke: natural history and associated deficits [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1986, 49(1): 11-16.
- [3] Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, et al. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex [J]. *Brain*, 1994, 117 (4): 847-858.
- [4] Chen R, Classen J, Gerloff C, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation [J]. *Neurology*, 1997, 48(5): 1398-1403.
- [5] 胡雪艳, 江晓峰, 张通. 重复经颅磁刺激治疗在脑卒中后失语症中的应用进展 [J]. *中国康复理论与实践*, 2015, 21(2): 138-141. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2015.02.004.
- [6] Hillis AE, Heidler J. Mechanisms of early aphasia recovery [J]. *Aphasiology*, 2002, 16(9): 885-895.
- [7] Winhuisen L, Thiel A, Schumacher B, et al. The right inferior frontal gyrus and poststroke aphasia: a follow-up investigation [J]. *Stroke*, 2007, 38(4): 1286-1292. DOI: 10.1161/01.STR.0000259632.04324.6c.
- [8] 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. DOI: 10.1161/01.STR.0000174487.81126.ef.
- [9] Saur D, Lange R, Baumgaertner A, et al. Dynamics of language reorganization after stroke [J]. *Brain*, 2006, 129 (6): 1371-1384. DOI: 10.1093/brain/awl090.
- [10] Thiel A, Black SE, Rochon EA, et al. Non-invasive repeated therapeutic stimulation for aphasia recovery: a multilingual, multicenter aphasia trial [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24 (4): 751-758. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.10.021.
- [11] Selnes OA. Recovery from aphasia: activating the "right" hemisphere [J]. *Ann Neurol*, 1999, 45(4): 419-420.
- [12] Hamilton RH, Chrysikou EG, Coslett B. Mechanisms of aphasia recovery after stroke and the role of noninvasive brain stimulation [J]. *Brain Lang*, 2011, 118(1-2): 40-50. DOI: 10.1016/j.bandl.2011.02.005.
- [13] Heiss WD, Thiel A. A proposed regional hierarchy in recovery of post-stroke aphasia [J]. *Brain Lang*, 2006, 98 (1): 118-123. DOI: 10.1016/j.bandl.2006.02.002.
- [14] Weiller C, Isensee C, Rijntjes M, et al. Recovery from Wernicke's aphasia: a positron emission tomographic study [J]. *Ann Neurol*, 1995, 37 (6): 723-732.
- [15] Thiel A, Herholz K, Koyuncu A, et al. Plasticity of language networks in patients with brain tumors: a positron emission tomography activation study [J]. *Ann Neurol*, 2001, 50(5): 620-629.
- [16] Sasaki N, Mizutani S, Kakuda W, et al. Comparison of the effects of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on upper limb hemiparesis in the early phase of stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(4): 413-418. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.10.004.
- [17] Berger U, Korngreen A, Bar-Gad I, et al. Magnetic stimulation intensity modulates motor inhibition [J]. *Neurosci Lett*, 2011, 504 (2): 93-97. DOI: 10.1016/j.neulet.2011.09.004.
- [18] Arai N, Okabe S, Furubayashi T, et al. Differences in after-effect between monophasic and biphasic high-frequency rTMS of the human motor cortex [J]. *Clin Neurophysiol*, 2007, 118(10): 2227-2233. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.07.006.
- [19] Taylor JL, Loo CK. Stimulus waveform influences the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation [J]. *J Affect Disord*, 2007, 97(1-3): 271-276. DOI: 10.1016/j.jad.2006.06.027.
- [20] Peinemann A, Reimer B, Lör C, et al. Long-lasting increase in corticospinal excitability after 1800 pulses of subthreshold 5 Hz repetitive TMS to the primary motor cortex [J]. *Clin Neurophysiol*, 2004, 115 (7): 1519-1526. DOI: 10.1016/j.clinph.2004.02.005.
- [21] Jung SH, Shin JE, Jeong Y, et al. Changes in motor cortical excitability induced by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of different stimulation durations [J]. *Clin Neurophysiol*, 2008, 119 (1): 71-79. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.09.124.
- [22] Smith AE, Ridding MC, Higgins RD, et al. Cutaneous afferent input does not modulate motor intracortical inhibition in ageing men [J]. *Eur J Neurosci*, 2011, 34 (9): 1461-1469. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2011.07869.x.
- [23] Rogasch NC, Dartnall TJ, Cirillo J, et al. Corticomotor plasticity and learning of a ballistic thumb training task are diminished in older adults [J]. *J Appl Physiol*, 2009, 107 (6): 1874-1883. DOI: 10.1152/japplphysiol.00443.2009.
- [24] Inghilleri M, Conte A, Curra A, et al. Ovarian hormones and cortical excitability. An rTMS study in humans [J]. *Clin Neurophysiol*, 2004, 115 (5): 1063-1068. DOI: 10.1016/j.clinph.2003.12.003.
- [25] Carlson SL, Kumar S, Werner DF, et al. Ethanol activation of protein kinase A regulates GABA α 1 receptor function and trafficking in cultured cerebral cortical neurons [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, 345 (2): 317-325. DOI: 10.1124/jpet.112.201954.
- [26] Kishore A, Popa T, Velayudhan B, et al. Acute dopamine boost has a negative effect on plasticity of the primary motor cortex in advanced Parkinson's disease [J]. *Brain*, 2012, 135 (7): 2074-2088. DOI: 10.1093/brain/aww124.
- [27] Conte A, Gilio F, Iezzi E, et al. Attention influences the excitability of cortical motor areas in healthy humans [J]. *Exp Brain Res*, 2007, 182 (1): 109-117. DOI: 10.1007/s00221-007-0975-3.
- [28] Huang CC, Wei IH, Chou YH, et al. Effect of age, gender, menopausal status, and ovarian hormonal level on rTMS in treatment-resistant depression [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2008, 33 (6): 821-831. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2008.03.006.
- [29] Thiel A, Schumacher B, Wienhard K, et al. Direct demonstration of transcallosal disinhibition in language networks [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2006, 26(9): 1122-1127. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600350.

- [30] Otal B, Olma MC, Floel A, et al. Inhibitory non-invasive brain stimulation to homologous language regions as an adjunct to speech and language therapy in post-stroke aphasia: a meta-analysis [J]. *Front Hum Neurosci*, 2015, 9:236. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00236.
- [31] Rubi-Fessen I, Hartmann A, Huber W, et al. Add-on effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on subacute aphasia therapy: enhanced improvement of functional communication and basic linguistic skills. a randomized controlled study [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2015, 96(11): 1935-1944. DOI: 10.1016/j.apmr.2015.06.017.
- [32] Barwood CH, Murdoch BE, Riek S, et al. Long term language recovery subsequent to low frequency rTMS in chronic non-fluent aphasia [J]. *NeuroRehabilitation*, 2013, 32(4): 915-928. DOI: 10.3233/NRE-130915.
- [33] Wang CP, Hsieh CY, Tsai PY, et al. Efficacy of synchronous verbal training during repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with chronic aphasia [J]. *Stroke*, 2014, 45(12): 3656-3662. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007058.
- [34] Dammekens E, Vanneste S, Ost J, et al. Neural correlates of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improvement in post-stroke non-fluent aphasia: a case study [J]. *Neurocase*, 2014, 20(1): 1-9. DOI: 10.1080/13554794.2012.713493.
- [35] Szaflarski JP, Vannest J, Wu SW, et al. Excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation induces improvements in chronic post-stroke aphasia [J]. *Med Sci Monit*, 2011, 17(3): R132.
- [36] Allendorfer JB, Storrs JM, Szaflarski JP. Changes in white matter integrity follow excitatory rTMS treatment of post-stroke aphasia [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2012, 30(2): 103-113. DOI: 10.3233/RNN-2011-0627.
- [37] Khedr EM, Abo EN, Ali AM, et al. Dual-hemisphere repetitive transcranial magnetic stimulation for rehabilitation of poststroke aphasia: a randomized, double-blind clinical trial [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2014, 28(8): 740-750. DOI: 10.1177/1545968314521009.
- [38] Waldowski K, Seniow J, Lesniak M, et al. Effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on naming abilities in early-stroke aphasic patients: a prospective, randomized, double-blind sham-controlled study [J]. *ScientificWorldJournal*, 2012, 2012: 518568. DOI: 10.1100/2012/518568.
- [39] Seniow J, Waldowski K, Lesniak M, et al. Transcranial magnetic stimulation combined with speech and language training in early aphasia rehabilitation: a randomized double-blind controlled pilot study [J]. *Top Stroke Rehabil*, 2013, 20(3): 250-261. DOI: 10.1310/tsr2003-250.
- [40] Hara T, Abo M, Kobayashi K, et al. Effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with intensive speech therapy on cerebral blood flow in post-stroke aphasia [J]. *Transl Stroke Res*, 2015, 6(5): 365-374. DOI: 10.1007/s12975-015-0417-7.
- [41] Hamilton RH, Chrysikou EG, Coslett B. Mechanisms of aphasia recovery after stroke and the role of noninvasive brain stimulation [J]. *Brain Lang*, 2011, 118(1-2): 40-50. DOI: 10.1016/j.bandl.2011.02.005.
- [42] Li Y, Qu Y, Yuan M, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for patients with aphasia after stroke: A meta-analysis [J]. *J Rehabil Med*, 2015, 47(8): 675-681. DOI: 10.2340/16501977-1988.
- [43] 代杰, 张世亮, 田蕊, 等. 经颅交变电磁场联合言语训练治疗脑梗死后运动性失语症的疗效观察 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2014, 36(7): 535-537. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2014.07.010.
- [44] Muller PA, Pascual-Leone A, Rotenberg A. Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with pathologic positive sensory phenomena: a review of literature [J]. *Brain Stimul*, 2012, 5(3): 320-329. DOI: 10.1016/j.brs.2011.05.003.
- [45] 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.
- [46] Rossi S, Hallett M, Rossini PM, 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. DOI: 10.1016/j.clinph.2009.08.016.
- [47] Lefaucheur JP, Andre-Obadia N, Poulet E, et al. French guidelines on the use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): safety and therapeutic indications [J]. *Neurophysiol Clin*, 2011, 41(5-6): 221-295. DOI: 10.1016/j.neucli.2011.10.062.
- [48] 杨清露, 丘卫红. 经颅磁刺激治疗脑卒中后失语症的研究进展 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2013, 35(3): 229-231. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2013.03.021.

(修回日期: 2017-05-08)

(本文编辑: 易 浩)