

· 临床研究 ·

重复经颅磁刺激对脑卒中后中枢性疼痛及皮质兴奋性的影响

孙玮 赵晨光 袁华 牟翔

中国人民解放军空军军医大学第一附属医院康复医学科, 西安 710032

通信作者: 袁华, Email: iamahappyfish@qq.com

【摘要】 目的 观察重复经颅磁刺激(rTMS)对脑卒中后中枢性疼痛(CPSP)的治疗效果,并探讨其作用机制。**方法** 选取符合入选标准的 CPSP 患者 40 例,按随机数字表法分为治疗组和对照组,每组 20 例。治疗组给予患侧大脑初级运动皮质(M1 区)的 rTMS,刺激频率为 10 Hz,刺激强度为 80%静息运动阈值;对照组给予假刺激,作用部位、治疗声音与治疗组相同。2 组患者每日治疗 1 次,每周 6 次,共治疗 4 周。分别于治疗前和治疗 4 周结束后(治疗后),对 2 组患者进行评估,评估内容包括目测类比法(VAS)评分、患侧静息运动阈值(RMT)、皮层静息期(CSP)及运动诱发电位(MEP)潜伏期。**结果** 治疗组患者治疗后的 VAS 评分、RMT、CSP 和 MEP 潜伏期分别为(3.1±1.2)分、(51.3±4.8)%、(188.9±63.0)ms 和(27.9±5.7)ms,与组内治疗前[(5.1±1.3)分、(60.1±5.9)%、(239.7±43.5)ms 和(35.5±4.4)ms]比较,各指标有明显改善,差异有统计学意义($P<0.05$);对照组的上述 4 个指标治疗前后差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,治疗组患者的 VAS、RMT、CSP 和 MEP 潜伏期,分别与对照组治疗后比较[(4.7±1.0)分、(57.6±5.1)%、(241.7±33.9)ms 和(31.7±5.2)ms],治疗组改善明显优于对照组,且差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 高频重复经颅磁刺激可减轻脑卒中后中枢性疼痛,作用机制可能是提高脑卒中患者患侧大脑皮质兴奋性。

【关键词】 重复经颅磁刺激; 脑卒中; 疼痛; 皮质兴奋性

基金项目:科技部国际合作专项(2013DFA32610);军队创新工程(16CXZ022);陕西省国际合作项目(2015KW-035)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.04.003

Transcranial magnetic stimulation relieves pain and improves cortical excitability after stroke

Sun Wei, Zhao Chenguang, Yuan Hua, Mu Xiang

Department of Rehabilitation Medicine, Xijing Hospital, The Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: Yuan Hua, Email: iamahappyfish@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of repeatedly applying transcranial magnetic stimulation (rTMS) in treating post-stroke pain (CPSP). **Methods** Forty stroke survivors experiencing CPSP were randomly divided into a treatment group and a control group, each of 20. All of the patients received conventional rehabilitation. In the treatment group, 20 patients received 10 Hz rTMS at 80% of their resting motor threshold applied over the primary motor cortex on their affected side, while those in the control group received sham stimulation. Both groups were treated once a day, 6 times a week for 4 weeks. Before and after the treatment, both groups were assessed using a pain score self-assessed on a visual analogue scale (VAS). Their resting motor thresholds (RMTs), cortical silent periods (CSPs) and motor evoked potentials (MEPs) were also recorded. **Results** After the intervention, the average VAS score, RMT, CSP and MEP latency of the treatment group were (3.1±1.2), (51.3±4.8)%, (188.9±63.0)ms and (27.9±5.7)ms, all significantly better than those before the intervention [(5.1±1.3), (60.1±5.9)%, (239.7±43.5)ms and (35.5±4.4)ms] ($P<0.05$). They were also significantly better than those of the control group after the intervention [(4.7±1.0), (57.6±5.1)%, (241.7±33.9)ms and (31.7±5.2)ms] ($P<0.05$). **Conclusion** Transcranial magnetic stimulation can relieve post-stroke pain. The mechanisms might be related to positive changes in cortical excitability in the affected hemisphere.

【Key words】 Repetitive transcranial magnetic stimulation; Stroke; Pain; Cortical excitability

Fund program: China's International Science and Technology Cooperation Program (grant 2013DFA32610); A People's Liberation Army Innovation Project (no. 16CXZ022); A Shaanxi International Cooperation Project (no. 2015KW-035)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.04.003

大多数脑卒中患者经过系统全面的康复治疗,运动、感觉功能均有不同程度的恢复,但部分患者仍存在顽固性患侧肢体疼痛。脑卒中后出现与损伤区域相关并排除其它原因引起的疼痛,被称为脑卒中后中枢性疼痛(central poststroke pain, CPSP)^[1], CPSP 发病率约有 2%~25%^[1-6];最早可在脑卒中发生后的几天内出现^[2],并且迁延至数月,甚至数年,严重影响患者的日常生活活动能力及生活质量。CPSP 在临床上诊断率低,其产生的机制尚不明确,导致 CPSP 的预防和治疗方面存在一定的限制。目前主要以神经病理性疼痛治疗药物为主,但口服药物疗效不确定,且有较多不良反应^[7-8],并可能引起药物依赖^[9],故推荐等级不高^[1,3]。

虽然目前治疗 CPSP 有难度,但神经刺激可提高神经元兴奋性不失为一种具有前景的治疗措施^[7]。以往使用运动皮质电刺激(motor cortex stimulation, MCS),创伤较大,容易出现颅内感染、癫痫等严重并发症,使得其临床应用受限,且最新的脑卒中康复指南并不推荐使用^[1]。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)作为一种无痛非侵入性的干预措施,可在刺激的局部产生作用,并调节大脑神经元的兴奋性,产生的突触间作用使其具有远端治疗作用。

已有报道 rTMS 可减轻脊髓损伤后遗神经痛^[10]、带状疱疹后遗神经痛^[11]、三叉神经术后疼痛^[12]、灼口综合征^[13]等神经性疼痛。也有国外研究者报道 rTMS 治疗 CPSP^[14-15],而初级运动区(primary motor cortex, M1),可能是止痛较为有效的作用部位^[16-17]。但各项研究之间在治疗方案及治疗效果等方面的异质性导致临床推广收到一定的限制。本研究旨在观察高频 rTMS 作用于患侧大脑 M1 区对 CPSP 的影响,并初步探讨其产生作用的机制。

对象与方法

一、研究对象及分组

入选标准:①符合中国脑血管病防治指南中关于脑梗死和脑出血的诊断和分类标准^[18];②首次发病,经头颅 CT 或 MRI 检查证实为脑出血或脑梗死;③生命体征平稳,意识清楚,查体配合,无认知功能受限,无严重失语;④年龄 18~60 岁;⑤CPSP 的诊断标准^[7]:脑卒中后出现疼痛,感觉障碍与脑损伤的部位相对应,疼痛位于感觉障碍区内;⑥CPSP 病程>1 个月;⑦brunnstrom 分期≥II 期;⑧签署知情同意书。

排除标准:①病情不稳定或继发性脑卒中;②既往存在脑血管病变、颅脑损伤或周围神经病变;③由于骨骼、关节及肌肉等其它原因引起的肢体疼痛;④

经运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)检查未引出肯定性运动诱发电位;⑤由于其他疾病引起的肢体运动功能障碍;⑥严重认知功能障碍;⑦体内存在金属异物植入或医疗设备置入;⑧存在严重的心、肺等重要脏器功能障碍;⑨有癫痫病史,有颅骨缺陷。

选取 2014 年 1 月至 2016 年 12 月第四军医大学(现空军军医大学)第一附属医院康复理疗科收治且符合上述标准的脑卒中后中枢神经痛患者 40 例,由不参与治疗、评估和统计的研究者按随机数字表法分为治疗组(真刺激组)和对照组(假刺激组),每组 20 例。损伤部位分别位于丘脑、脑干、皮质、皮质下等部位,其中治疗组脑卒中部位位于丘脑 11 例,脑干 3 例,皮质 2 例,皮质下 4 例;对照组脑卒中部位位于丘脑 9 例,脑干 4 例,皮质 4 例,皮质下 3 例。疼痛性质包括异常疼痛、感觉过敏、感觉倒错等。2 组患者的性别、年龄、病程等一般临床资料经统计学分析比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表 1。本研究获第四军医大学(现空军军医大学)第一附属医院伦理委员会审批(KY20162079-1)。

表 1 2 组患者一般资料比较

组别	例数	性别(例)		平均年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	平均病程 (d, $\bar{x}\pm s$)	脑卒中类型(例)	
		男	女			脑梗死	脑出血
治疗组	20	15	5	48.1±8.5	6.0±1.5	12	8
对照组	20	12	8	50.1±7.9	7.0±1.1	10	10

二、治疗方法

2 组患者均给予药物及常规物理康复治疗。药物方案与入组前相同,且至少在入组 2 周前未更改、在磁刺激治疗时延续此前方案。具体用药包括普瑞巴林及加巴喷丁^[1]。常规物理康复治疗由不清楚分组情况且取得资质的有 2 年以上临床经验的治疗师完成。常规物理治疗包括电脑脉冲中频电治疗仪、肢体加压、电动起立床训练、偏瘫肢体综合训练等。治疗每日 1 次,每周 6 次,共治疗 4 周。

治疗组在常规物理治疗的基础上,加用 rTMS 治疗(CCY-I 型,武汉依瑞德公司生产)。患者取仰卧位,刺激部位为与疼痛部位对应的 M1 区手区;刺激频率 10 Hz;刺激个数 15 个,刺激 1.5 s,序列间隔 3 s,重复次数 100 个,共 1500 个脉冲;刺激器形状:8 字线圈;刺激强度:80% 静息运动阈值(resting motor threshold, RMT)。每天 1 次,每周 6 次,共治疗 4 周。受试者和操作者均戴耳罩以保护听力。治疗时及治疗后观察患者有无不适反应。

对照组在常规物理治疗的基础上给予假刺激,无输出的线圈放置在治疗组相同的脑区,只给予相同频率的声音提示。

三、康复评估及观察指标

分别于治疗前和治疗 4 周结束后(治疗后),对 2 组患者进行临床评估和神经电生理检查。所有评估均由不清楚分组情况、且取得资质的有 2 年以上临床经验的治疗师完成。

临床评估:采用目测类比法(visual analogue scale, VAS)进行患者疼痛程度评分,使用一把 10 cm 长的移动标尺,一面标有 10 个刻度,两端分别为“0”分端和“10”分端,0 分代表无任何疼痛症状,对日常生活没有影响;10 分代表最大程度的疼痛,严重影响日常生活;其评分与疼痛程度成正比。

神经电生理检查:使用磁场刺激仪(武汉依瑞德公司生产,型号:CCY-I)及肌电诱发电位仪(MEB-9404 型,日本光电医用电子仪器有限公司生产)进行测定并记录。患者安静地躺在舒适的治疗床上,确保肌肉处于完全放松状态。记录电极放置位置:拇短展肌的肌腹表面,阳极置远端,阴阳极距离为 2 cm。信号经肌电图仪放大并记录,重复测多次,并以波幅最大、峰潜伏期最短,重复性好的电位为准。电生理检查均双侧同时测量并对比记录,本研究仅纳入分析患侧数据。

1. RMT 测定:连续刺激过程中至少有 50% 的刺激诱发出 MEP 波幅 $>50 \mu\text{V}$ 所需的最小刺激强度^[19]。

2. 皮质静息期(cortical silent period, CSP)测定:选用测得患者 RMT 的 130% 为刺激量,用表面电极记录患侧拇短展肌持续轻微收缩,同时刺激患侧大脑运动皮质手区,记录皮质刺激静息时间^[19]。

3. MEP 测定:刺激运动皮质,通频范围 20 ~ 3000 Hz,扫描时间 50 ms;皮质刺激时输出量分别为刺激器最大输出的 80% ~ 90%。潜伏期:刺激后在靶肌肉记录产生动作电位的时间^[19]。

四、统计学方法

使用 SPSS 17.0 版统计软件进行数据统计学处理。计数资料采用卡方检验,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,符合正态分布资料采用方差分析,非正态分布资料采用非参数统计组内数据比较采用配对样本 t 检验,组间数据比较采用重复测量方差分析, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

结 果

治疗组有 1 例在测量运动阈值时出现 1 次一过性治疗侧头部轻度疼痛,给予患者解释说明后症状缓解。2 组患者治疗期间均未出现其它不适症状及癫痫。

治疗前,2 组患者患侧 VAS 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,治疗组的 VAS 评分较治疗前降低($P < 0.05$),且较对照组治疗后降低,组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前,2 组患者的

RMT、CSP 和 MEP 潜伏期的组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,治疗组的 RMT 较治疗前降低($P < 0.05$),治疗组的 CSP 和 MEP 潜伏期较治疗前缩短($P < 0.05$),且治疗后治疗组与对照组比较,RMT 降低且 CSP 和 MEP 潜伏期缩短,组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 2。

表 2 2 组患者治疗前、后各项指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	VAS 评分(分)	RMT(%)	CSP(ms)	MEP 潜伏期(ms)
治疗组					
治疗前	20	5.1 $\pm$ 1.3	60.1 $\pm$ 5.9	239.7 $\pm$ 43.5	35.5 $\pm$ 4.4
治疗后	20	3.1 $\pm$ 1.2 ^{ab}	51.3 $\pm$ 4.8 ^{ab}	188.9 $\pm$ 63.0 ^{ab}	27.9 $\pm$ 5.7 ^{ab}
对照组					
治疗前	20	5.2 $\pm$ 1.0	59.8 $\pm$ 3.7	258.1 $\pm$ 55.3	33.9 $\pm$ 4.1
治疗后	20	4.7 $\pm$ 1.0	57.6 $\pm$ 5.1	241.7 $\pm$ 33.9	31.7 $\pm$ 5.2

注:与组内治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$

讨 论

现有数据表明,CPSP 男性发病率较高^[20],出现的高峰期为发病后 3 ~ 6 个月。通常由于外部刺激或运动诱发,也可自发性出现^[7]。疼痛性质多样,烧灼、撕裂或针刺样等均可出现,严重影响着患者日常生活活动及生活质量^[21-22]。以往认为脑卒中后中枢性疼痛与丘脑损伤有关,但目前研究表明,CPSP 不仅与丘脑损伤有关,中枢神经系统任何部位的血管损伤^[8]导致躯体感觉通路受损^[23]均可引起 CPSP。损伤部位可位于丘脑、脑干、顶叶皮质、延髓、内囊、背侧基底神经节、左尾状核等^[24-26]。由于脑卒中后导致锥体束、皮质丘脑束、脊髓丘脑束、后索-内侧丘索等通路的受累异常导致与疼痛相关神经兴奋异常均能造成 CPSP。上述发病特征与本研究纳入患者的一般情况基本相符。

现有证据显示,大多数患者 CPSP 通过口服药物缓解效果有限,多种药物联合使用也不能达到预期效果,并且不良反应多、患者依从性较差^[7,27],指南对药物使用的推荐等级仅为 II a-b 级推荐,B 级证据^[1,3]。由于 MCS、深部脑刺激(deep brain stimulation, DBS)为有创性,术后产生的并发症较多且严重,临床效果不确定,费用较高、临床使用及患者接受程度不高。故有必要寻找一种有效、不良反应小的非侵入性治疗方法。rTMS 技术是通过脉冲磁场诱发感应电场作用于线圈下局部脑组织改变脑电活动及脑内代谢^[28],感应电场可通过直接或间接方式产生细胞外电流,提高神经元活性^[8,29],且磁场经过颅骨等结构时衰减量非常低,并可作用于大脑深部^[30-31],产生局部作用及远端肢体的治疗作用。

为减少所纳入患者运动功能及皮质兴奋性的异质性,在制定纳入标准时,仅选取了 Brunnstrom 运动功能

分期手部 $\geq$ II 期的患者,运动功能位于此阶段的患者,手部可见轻微屈曲或可实现抓握,可配合进行 CSP 检查。在制定排除标准时,本研究排除了 MEP 检查无法引出肯定性动作电位的患者,原因有:①所有患者在行 rTMS 治疗前记录诱发电位可引出 MEP,提示反映患者皮质兴奋性的指标均能被记录到,确保纳入治疗前患者的同质性较高;②所有患者在行 rTMS 治疗前和治疗后均可引出 MEP,使得研究者能观察到皮质兴奋性的变化,使得前后数据具有可比性。

刺激运动皮质(M1 区)可激活皮质间的中间神经元,从而影响不同脑区以及皮质网状束的功能和兴奋性。可抑制脊髓背角神经元对疼痛的反应,可激活从腹外侧丘脑到腹内侧丘脑的皮质丘脑投射区的神经元,引起大脑边缘系统的神经元网络、丘脑、扣带回、脑干活动的级联反应。可增加去甲肾上腺素的活性和内源性吗啡的释放。所以,M1 区是治疗中枢性疼痛所首选的部位之一^[32]。

本研究中,治疗组接受了 4 周 10 Hz 的高频 rTMS,治疗部位位于患侧与疼痛部位对应的 M1 区,结果显示治疗后与假刺激组相比,VAS 评分明显降低,提示本研究刺激方案明显减轻了 CPSP 的程度。治疗组治疗前后比较,结果提示治疗后的 VAS 评分降低,差异有统计学意义;对照组治疗前后比较,疼痛程度亦降低,但差异无统计学意义($P < 0.05$)。

为探索高频 rTMS 减轻 CPSP 的机制,本研究还分别测量了 RMT、CSP 和 MEP,并对患侧的结果进行统计学分析处理,结果显示,治疗组治疗后的 RMT 明显低于对照组治疗后,CSP 和 MEP 潜伏期亦明显较对照组治疗后缩短,提示高频 rTMS 提高了患侧大脑皮质兴奋性。

RMT 体现的是运动皮质兴奋皮质脊髓束时所需的最低水平,变化的主要区域在大脑皮质,可直接反映大脑皮质的兴奋性^[19];阈值越高,兴奋性越低,反之亦然。脑卒中后,由于患侧大脑皮质到周围神经的运动传导通路受损,导致皮质兴奋性降低,RMT 较正常增高,需要更强的刺激才能诱发出目标值。本研究中,治疗组 20 例患者经治疗后 RMT 降低,差异有统计学意义,提示经 rTMS 治疗患侧大脑皮质兴奋性提高。

CSP 起源于大脑皮质,由抑制性中间神经元产生,在肌肉活动状态下测定,即检测的目标肌肉在持续收缩时受到磁刺激后产生一个肌电活动的抑制。CSP 被接收锥体细胞旁系传入的 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)能神经元调节,是反映皮质间抑制的参数^[19]。在同样刺激强度的前提下,CSP 时间越长,提示皮质兴奋性越低,皮质间抑制性越高。本研究纳入治疗组的患者经 rTMS 治疗后,CSP 缩短,组内及组间

比较,差异均有统计学意义,说明患侧皮质经治疗后兴奋性增加,皮质间抑制降低。RMT 及 CSP 联合评价脑梗死后皮质兴奋性,可全面反映大脑皮质在脑梗死后兴奋性的情况,对于临床治疗及预后评估起到重要作用。

MEP 可反映中枢运动传导通路尤其是锥体束的功能,是评价锥体束损伤严重程度的客观证据^[19]。MEP 潜伏期是从刺激开始至肌肉复合动作电位出现时所需的时间,体现的是运动通路中传导速度最快的神经元的传导速度。本研究中治疗组经 rTMS 刺激患侧 M1 区后 MEP 潜伏期缩短,组内及组间比较均有统计学差异,提示从刺激部位(本研究为大脑皮质)到记录电极之间皮质脊髓束兴奋性提高。

本研究使用 10 Hz 的 rTMS,属于高频刺激范畴,有提高皮质兴奋性的作用。在治疗结束后对疼痛程度及反映皮质兴奋性等相关指标进行评估,提示 10 Hz rTMS,总脉冲数 1500 个,80% RMT 刺激强度,每天 1 次,每周 6 次,共治疗 4 周的治疗方案有减轻 CPSP 程度及提高皮质兴奋性的作用。

有研究也报道了高频 rTMS 对 CPSP 的影响,Hosomi 等^[15]使用导航引导下 5.0 Hz, rTMS 作用于疼痛肢体初级运动皮质,结果提示对 CPSP 有减轻作用。Kobayashi^[33]使用 5.0 Hz,90% RMT,每周 1 次,治疗周期共 12 周,以 VAS 为主要结局指标,结果提示有效率为 61.1%。本研究与这些报道的差别一方面是纳入受试者基本情况存在差异,治疗总时间调整为 4 周,刺激频率提高到 10.0 Hz,这可能是本研究中疼痛程度降低,并进一步提高皮质兴奋性的原因之一。

综上所述,高频 rTMS 作用于脑卒中疼痛部位对应的 M1 区,具有减轻脑卒中后中枢性疼痛的作用,其机制与高频 rTMS,提高患侧大脑皮质皮质兴奋性有关。本研究还存在一些不足:①纳入患者的样本量较局限,仅纳入单个研究中心的患者;②对纳入患者的运动功能及检查指标做了限定,造成一定程度的选择偏倚;③随访时间较短,未能评估 rTMS 更长期治疗效果。因此在随后研究中,可扩大样本量,比较不同 rTMS 治疗参数的治疗效果,探求最优刺激方案,并进一步采用导航下 rTMS,了解刺激不同脑区及核团对 CPSP 的治疗作用是否有所不同,必要时应用功能性磁共振等技术进一步研究皮质兴奋性改变。

参 考 文 献

- [1] Winstein C J, Stein J, Arena R, et al. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke, 2016, 47 (6): e98-e169. DOI: 10. 1161/STR. 0000000000000098.

- [2] Klit H, Finnerup NB, Andersen G, et al. Central poststroke pain: a population-based study[J]. *Pain*, 2011, 152(4): 818-824. DOI: 10.1016/j.pain.2010.12.030.
- [3] 中华医学会神经病学分会神经康复学组, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组, 卫生部脑卒中筛查与防治工程委员会. 中国脑卒中康复治疗指南(2011 完全版)[J]. 中国康复理论与实践, 2012(4): 301-318. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2012.04.001.
- [4] Strong K, Mathers C, Bonita R, et al. Preventing stroke: saving lives around the world[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(2): 182-187. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70031-5.
- [5] Kong KH, Woon VC, Yang SY. Prevalence of chronic pain and its impact on health-related quality of life in stroke survivors[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2004, 85(1): 35-40.
- [6] O'Donnell MJ, Diener HC, Sacco RL, et al. Chronic pain syndromes after ischemic stroke PROFESS trial[J]. *Stroke*, 2013, 44(5): 1238-1243. DOI: 10.1161/strokeaha.111.671008.
- [7] Klit H, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(9): 857-868. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70176-0.
- [8] Flaster M, Meresh E, Rao M, et al. Central poststroke pain: current diagnosis and treatment[J]. *Top Stroke Rehabil*, 2013, 20(20): 116-123. DOI: 10.1310/tsr2002-116.
- [9] Kumar G, Soni CR. Central post-stroke pain: current evidence[J]. *J Neurol Sci*, 2009, 284(1-2): 10-17. DOI: 10.1016/j.jns.2009.04.030.
- [10] Nardone R, Höller Y, Langthaler PB, et al. rTMS of the prefrontal cortex has analgesic effects on neuropathic pain in subjects with spinal cord injury[J]. *Spinal Cord*, 2017, 55(1): 20-25. DOI: 10.1038/sc.2016.87.
- [11] Ma SM, Ni JX, Li XY, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation reduces pain in postherpetic neuralgia[J]. *Pain Med*, 2015, 16(11): 2162-2170. DOI: 10.1111/pme.12832.
- [12] 肖东升, 杜薇, 陶蔚, 等. 导航下重复经颅磁刺激治疗三叉神经痛后非典型面痛[J]. 中国疼痛医学杂志, 2014, 20(8): 561-564. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2014.08.008.
- [13] Umezaki Y, Badran BW, Devries WH, et al. The efficacy of daily prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for burning mouth syndrome (BMS): a randomized controlled single-blind study[J]. *Brain Stimul*, 2015, 9(2): 234-242. DOI: 10.1016/j.brs.2015.10.005.
- [14] Hasan M, Whiteley J, Bresnahan R, et al. Somatosensory change and pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with central poststroke pain[J]. *Neuromodulation*, 2014, 17(8): 731-736. DOI: 10.1111/ner.12198.
- [15] Hosomi K, Kishima H, Oshino S, et al. Cortical excitability changes after high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for central poststroke pain[J]. *Pain*, 2013, 154(8): 1352-1357. DOI: 10.1016/j.pain.2013.04.017.
- [16] Oh H, Seo W. A comprehensive review of central post-stroke pain[J]. *Pain Manag Nurs*, 2015, 16(5): 804-818. DOI: 10.1016/j.pmn.2015.03.002.
- [17] O'Brien AT, Amorim R, Rushmore RJ, et al. Motor cortex neurostimulation technologies for chronic post-stroke pain: implications of tissue damage on stimulation currents[J]. *Front Hum Neurosci*, 2016, 10(498): 1-8. DOI: 10.3389/fnhum.2016.00545.
- [18] 饶明俐. 中国脑血管病防治指南(三)[J]. 中风与神经疾病杂志, 2006, 23(3): 260-263. DOI: 10.3969/j.issn.1003-2754.2006.01.001.
- [19] 窦祖林. 经颅磁刺激技术基础与临床应用[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 138-149.
- [20] Canavero S, Bonicalzi V. Pain after thalamic stroke: right diencephalic predominance and clinical features in 180 patients[J]. *Neurology*, 1998, 51(3): 927-928.
- [21] Raffaelli W, Minella CE, Magnani F, et al. Population-based study of central post-stroke pain in Rimini district, Italy[J]. *J Pain Res*, 2013, 6: 705-711. DOI: 10.2147/JPR.S46553.
- [22] Harno H, Haapaniemi E, Putaala J, et al. Central poststroke pain in young ischemic stroke survivors in the Helsinki Young Stroke Registry[J]. *Neurology*, 2014, 83(13): 1147-1154. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000818.
- [23] Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2015, 131(4): e29-322. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000152.
- [24] De Oliveira RA, de Andrade DC, Machado A, et al. Central poststroke pain: somatosensory abnormalities and the presence of associated myofascial pain syndrome[J]. *BMC Neurol*, 2012, 12: 89. DOI: 10.1186/1471-2377-12-89.
- [25] Kalita J, Kumar B, Misra UK, et al. Central post stroke pain: clinical, MRI, and SPECT correlation[J]. *Pain Med*, 2011, 12(2): 282-288. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2010.01046.x.
- [26] Landerholm AH, Hansson P. Mechanisms of dynamic mechanical allodynia and dysesthesia in patients with peripheral and central neuropathic pain[J]. *Eur J Pain*, 2011, 15(5): 498-503. DOI: 10.1016/j.ejpain.2010.10.003.
- [27] Akyuz G, Kuru P. Systematic review of central post stroke pain: what is happening in the central nervous system[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2016, 95: 618-627. DOI: 10.1097/PHM.0000000000000542.
- [28] 郭铁成. 经颅磁刺激: 前景与挑战[J]. 中国康复, 2015, 30(3): 163-163. DOI: 10.3870/j.issn.1001-2001.2015.03.001.
- [29] Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer[J]. *Neuron*, 2007, 55(2): 187-199. DOI: 10.1016/j.neuron.2007.06.026.
- [30] 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.
- [31] Groppa S, Oliviero A, Eisen A, et al. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee[J]. *Clin Neurophysiol*, 2012, 123(5): 858-882. DOI: 10.1016/j.clinph.2012.01.010.
- [32] Galhardoni R, Correia GS, Araujo H, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in chronic pain: a review of the literature[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2015, 96(4 Suppl): S156-S172. DOI: 10.1016/j.apmr.2014.11.010.
- [33] Kobayashi M, Fujimaki T, Mihara B, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation once a week induces sustainable long-term relief of central poststroke pain[J]. *Neuromodulation*, 2015, 18(4): 249-254. DOI: 10.1111/ner.12301.

(修回日期: 2019-03-02)

(本文编辑: 汪 玲)