

重复经颅磁刺激对创伤性脑损伤后功能障碍影响的研究进展

张瑞媿^{1,2} 秦义婷^{1,2} 殷稚飞²

¹南京市栖霞区医院康复医学科, 南京 210046; ²南京医科大学第一附属医院康复医学中心, 南京 210029

通信作者, 殷稚飞, Email: feifei44881@sina.com

【摘要】 创伤性脑损伤(TBI)是指大脑受到外部的冲击而导致意识丧失或改变的一种颅脑损伤。虽有证据表明,重复经颅磁刺激(rTMS)对TBI后的抑郁、疼痛、创伤性应激障碍等有较好的疗效,但其对于长期意识障碍和复合认知障碍的有效性和安全性目前仍不统一。本文旨在通过综述近年来rTMS在TBI后功能障碍中的应用研究进展,以期对TBI后功能障碍的康复提供借鉴和参考。

【关键词】 重复经颅磁刺激; 脑外伤; 功能障碍

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2023.09.020

创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)是指大脑受到外部的冲击而导致其结构和功能受损或改变的一种颅脑损伤。全球范围内,每年有约5000万人遭受TBI,TBI已成为40岁以下人群致残的重要因素之一^[1]。TBI常引起不同程度的永久性功能障碍,其引起的原发性和继发性损伤可导致挫伤、血肿、出血和弥漫性轴索损伤等,这些损伤的位置和范围是不均匀的,其中额叶和颞叶损伤较为常见^[2]。不同区域的脑损害可引起不同的症状,局灶性症状主要包括运动、感觉、言语、视觉、听觉异常等;而弥散性脑损伤常影响记忆、睡眠或导致意识模糊和昏迷^[3]。

目前,常用的TBI康复治疗有常规运动训练、注意力训练、计算机辅助认知训练、虚拟情景等^[4]。上述方法均属于外周干预措施或外周结合中枢措施,需通过感觉运动系统向中枢神经不断地输入刺激,或通过训练强化正确的运动模式以促进中枢神经系统重塑^[5]。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一种有效的无痛无创的中枢调控技术,可直接对相关脑区进行刺激,激活功能脑区,以提高突触的可塑性从而促进康复^[6]。该技术是将固定频率和强度的连续磁刺激脉冲作用于特定脑区,其中高频rTMS(≥ 5 Hz)对大脑皮质神经元有长时程易化效应,而低频rTMS(≤ 1 Hz)对大脑皮质起长时程抑制作用^[7]。由于TBI人群的癫痫发作是rTMS相关的最大潜在风险,故出于患者安全考虑,前期有关于原发性TBI以及伴神经、精神症状的TBI治疗的机制研究和临床应用仍处于起步阶段。近年来,随着对TBI临床特点和病理生理机制的认知不断深入,有越来越多的研究(基于rTMS治疗循证指南)表明,rTMS对TBI后的抑郁、头痛、中枢性疼痛、创伤性应激障碍等较好的疗效,且治疗过程是安全的;但其对于长期意识障碍和复合认知障碍的有效性和安全性仍不统一^[8]。本文将结合近年来rTMS在TBI后功能障碍中的应用研究展开综述,以期对TBI后功能障碍的康复提供借鉴和参考。

rTMS在神经康复中的作用机制

一、调节刺激局部和远隔区域的血流

rTMS可调节刺激局部和远隔脑区的脑血流量(regional

cerebral blood flow, rCBF),rCBF的变化与刺激区域、刺激参数等有关。研究证实,高频rTMS在右尾状体和前扣带回皮质(anterior cingulate cortex, aCC)可使刺激对侧的rCBF显著增加;同侧眶额皮质的rCBF降低^[9]。在默认模式网络中,左侧背外侧前额叶皮质(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)区的20 Hz rTMS诱导了脑血流重新分布,包括左内侧颞叶皮质/海马中rCBF的增加,楔前叶和小脑中rCBF的减少^[10]。有研究使用功能近红外光谱观察了1 Hz rTMS在初级运动皮质(primary motor cortex, M1区)经胼胝体抑制对rCBF的影响,结果发现,刺激局部的氧合血红蛋白浓度持续增加,对侧M1区和运动前皮质的rCBF亦明显增加^[11]。

二、调节神经递质表达水平

高频rTMS已被证实可持续增加脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)。有研究报道,20 Hz的rTMS和间歇性 θ 爆发式刺激(intermittent theta burst stimulation, iTBS)均可通过BDNF/原肌球蛋白相关激酶B途径对神经功能产生有益影响^[12]。另外,高频rTMS的治疗效果还可通过n-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体介导的突触长时程易化效应来实现神经功能重组。研究证实,10 Hz rTMS可促进NMDA表达增强、抑制性 γ -氨基丁酸受体 $\alpha 1$ 亚基减少^[13]。

三、促进神经传导通路重建

神经元中核糖体蛋白S6的磷酸化是NMDA受体依赖性信号通路激活的一个敏感的替代标记物,这些信号通路共同作用,使神经突触和细胞发生可塑性变化。研究显示,rTMS可通过丝氨酸/苏氨酸激酶-雷帕霉素靶蛋白信号通路的分子级联来激活丝裂原活化蛋白激酶/细胞外调节蛋白激酶途径的S6磷酸化,从而识别出分子级联被激活的神经元,从而增加突触可塑性^[14]。

研究显示,高频rTMS利用H型线圈可在脑深部结构如前额内侧皮层(medial prefrontal cortex, mPFC)及相关联的aCC产生效应,刺激谷氨酸能锥体神经元,恢复下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴和杏仁核的正常抑制作用,从而调节应激反应^[15]。

rTMS 在 TBI 中的临床应用

近年来,随着对 TBI 的临床特点和病理生理机制的认识不断深入,rTMS 在动物实验和临床应用的研究取得了一定进展。

一、rTMS 治疗 TBI 后疼痛

TBI 后疼痛主要表现为创伤后头痛 (post-traumatic headache, PTH) 和慢性中枢性疼痛。PTH 是持续性脑震荡 (persistent post-concussive symptoms, PPCS) 最突出、最常见的症状之一,传统的药物治疗效果不明确。而慢性中枢性疼痛可导致患者功能恢复差,并可出现抑郁、焦虑症状,日常生活活动受限,生活质量下降。

Leung 等^[16]的研究发现,4 次 10 Hz 的 rTMS 作用于左侧 DLPFC 区可以缓解轻度创伤性脑损伤 (mild traumatic brain injury, mTBI) 后头痛和神经心理学功能障碍。结果显示,患者持续性头痛平均强度、平均发作频率、头痛加重持续时间均明显改善,衰弱性头痛评分和汉密尔顿抑郁评分明显降低,上述治疗效果可维持至治疗后 1 周,第 4 周时亦保持较好的改善趋势。Stilling 等^[17]也采用随机对照双盲试验观察了 2 周共 10 次的 rTMS [刺激频率为 10 Hz,刺激强度为 70% 运动阈值 (movement threshold, MT)] 对 PTH 患者头痛的疗效,结果显示,经 rTMS 治疗后,PTH 患者头痛频率和抑郁评分显著降低,且刺激组 60% 的患者返回工作,而假刺激组仅 10% 返回工作。上述研究结果支持了短疗程 rTMS 对 PTH 的临床症状具有安全性和有效性。需要注意的是,高频 rTMS 刺激左侧 DLPFC 区虽已被证明具有抗抑郁作用,但是头痛症状的缓解究竟是 rTMS 的直接止痛作用,还是与抑郁严重程度改善有关,目前尚不可知,还有待进一步的研究。

基于现有关于 rTMS 治疗的循证依据,慢性中枢性疼痛的刺激靶点是受累半球 M1 区。Choi 等^[18]通过一项随机对照研究观察了高频 rTMS (刺激频率为 10 Hz,刺激强度为 90% MT,每次 1000 个脉冲) 对 mTBI 后药物难治性慢性疼痛的疗效,结果显示,治疗 2 周后,刺激组患者的疼痛评分显著低于假刺激组,其健康调查简表的身体成分评分较假刺激组亦显著增高,且疗效可以维持至少 4 周。该研究认为,10 Hz 的 rTMS 可长时间缓解 TBI 后的慢性中枢性疼痛,并可改善与身体健康相关的生活质量。

三、rTMS 治疗 TBI 后抑郁症

据报道,TBI 后 12 个月内,约 25%~60% 的患者可能出现严重抑郁,并且与低康复率和高自杀率有关^[19]。Hoy 等^[20]对 TBI 后严重抑郁患者 21 例进行了为期 4 周共 20 次的 rTMS 治疗,刺激顺序为先右侧 DLPFC (刺激频率为 1 Hz,刺激强度为 110% MT,每次 900 个脉冲)、后左侧 DLPFC (刺激频率为 10 Hz,刺激强度为 110% MT,每次 1500 个脉冲),结果显示,所有患者的抑郁症状得到改善,同时刺激组的工作记忆和执行功能方面的认知水平较假刺激组显著改善,且所有患者均完成了试验,治疗过程中未出现癫痫等不良反应,证实该治疗方案安全性高,且患者耐受良好。Siddiqi 等^[21]也采用了上述类似的双侧刺激程序对 TBI 后难治性抑郁患者进行了 20 个疗程的 rTMS 治疗,先刺激左侧 DLPFC (刺激频率为 10 Hz,刺激强度为 120% MT,每次 4000 个脉冲)、后刺激右侧 DLPFC (刺激频率为 1 Hz,刺激强度为 120% MT,每次 1000 个脉冲),结果显示,患者的抑

郁症状明显改善,与右侧刺激部位和 aCC 之间的功能连接呈负相关,aCC 默认模式网络连通性增加,aCC 与左侧和右侧刺激位点的负性相关增加。该研究验证了 TBI 后抑郁症的脑功能连接网络,为此类患者的靶向 rTMS 治疗提供了可行性证据。

四、rTMS 治疗 TBI 后认知障碍

TBI 后弥漫性轴索损伤 (diffuse axonal injury, DAI) 可引起广泛的认知功能障碍,约 40% 的严重 TBI 患者受到影响,通常表现为包括执行功能、判断、言语流畅性、信息、注意力处理和记忆障碍^[22]。

Hara 等^[23]对 TBI 后 DAI 1 年的男性患者进行了个案报道,患者在损伤后出现记忆功能障碍、注意力障碍和视力下降,该研究利用导航系统对其 aCC 区进行了 12 次 rTMS (刺激频率为 10 Hz,每次 2400 个脉冲),并结合了强化认知训练,结果显示,治疗后,患者的神经心理表现和日常生活活动均有改善,与 aCC 区的灌注增加相关。相对的,有研究者却指出,单纯的 rTMS 治疗对于 TBI 后弥漫性病灶的认知功能改善的效应并不肯定。Neville 等^[24]对 30 例 TBI 病程 >1 年的 DAI 患者进行了随机双盲对照研究,对患者左侧 DLPFC 区给予 rTMS 治疗 10 d (刺激频率为 10 Hz,刺激强度为 110% MT,每次 2000 个脉冲),结果发现,患者在干预 10 次后和干预结束后 90 d 的执行功能、注意力、记忆力等神经心理指标均较治疗前无明显改善。该研究认为,弥漫性轴索损伤的严重程度与多病灶脑损伤有关,由于 rTMS 作用范围的聚焦性和局限性,rTMS 并不是弥漫性损伤的最佳治疗选择。

有研究将 13 例诊断为脑外伤的患者分为实验组 ($n=7$) 和对照组 ($n=6$),所有患者均接受神经发育疗法,实验组在此基础上接受为期 2 周,每周 5 d 的 rTMS 干预 (刺激部位为右背外侧前额叶皮质,刺激频率为 1 Hz,刺激强度为 100% MT,间歇 25 s,共 2000 个脉冲,每次 30 min),对照组则接受假 rTMS,结果发现,实验组治疗后的抑郁和认知评分均显著优于对照组治疗后^[25]。该研究的结果表明,低频 rTMS 应用于颅脑外伤患者的右背外侧前额叶皮质对抑郁和认知具有积极作用。

五、rTMS 治疗 TBI 后脑震荡后综合征

约 1/3 的 mTBI 患者会出现各种认知、情绪、心理社会和行为障碍,当这些症状持续超过 3 个月时,即为脑震荡后综合征 (post-concussion syndrome, PCS)^[26]。

研究证实,高频 rTMS 对 mTBI 后持续性 PCS 是安全、耐受和有效的。15 例 mTBI 伴 PCS 损伤的患者经 20 次左侧 DLPFC 区的 rTMS 治疗 (刺激频率为 10 Hz,刺激强度为 110% MT) 后,其 PCS 量表评分、认知症状问卷评分和神经心理学测试表现较组内治疗前均明显改善,且患者未出现不良反应,耐受性好;但在 3 个月后的随访中,8 例有效的患者中仅有 3 例的治疗效果得以保持。该结果表明,rTMS 对 mTBI 后持续性 PCS 短程有效,需要长期维持治疗^[27]。

Moussavi 等^[28]对患者进行了随机双盲对照研究 (rTMS 刺激频率为 20 Hz,刺激强度为 100% MT,每次 750 个脉冲,前 2 周共 10 次、第 3 周 3 次),结果显示,治疗后,病程 <12 个月患者的 Rivermead 脑震荡综合征症状问卷评分显著改善并可维持 60 d;但病程 >12 个月的患者症状未改善。该结果说明 rTMS 的治疗效应可能受患者病程影响,可作为短病程 (<1 年) 脑震荡患者的可耐受且有效的治疗选择。

六、rTMS 治疗 TBI 后意识障碍

严重脑外伤后,部分患者会出现持续性的意识障碍 (disorder of consciousness, DOC),包括植物状态 and 最小意识状态 (minimally conscious state, MCS)^[29]。

Xia 等^[30]研究了 rTMS 对 DOC 患者 16 例(其中 TBI 患者 2 例)意识改善的疗效,结果显示,经 20 次左侧 DLPFC 区 rTMS 治疗(刺激频率为 10 Hz,刺激强度为 90% MT,每次 1000 个脉冲)后,患者的修订版昏迷恢复量表总分较基线显著提高。该团队在另一项研究中结合脑电图,使用相同的 rTMS 治疗方案对 DOC 患者 12 例(其中 2 例 TBI)进行了干预,结果也显示,高频 rTMS 可降低脑电图低频带功率、增加高频带功率,且脑电图频谱与 DOC 患者的意识水平密切相关,有助于评价 rTMS 对 DOC 患者的疗效^[31]。

七、rTMS 治疗 TBI 后创伤后应激综合征

mTBI 人群中的创伤后应激障碍 (posttraumatic stress disorder, PTSD) 发生率较高,且 mTBI 和 PTSD 同时发生会加重症状并延长恢复时间,症状包括侵入性思维、高度警惕、回避和对创伤相关线索的反应^[32]。

Garland 等^[33]随机双盲对照研究了 rTMS 治疗对 mTBI 合并中至重度 PTSD 的影响,治疗方案包括 6 次/周共 30 次的双侧 DLPFC 区 rTMS 治疗(左侧刺激频率为 10 Hz、每次 3500 个脉冲,右侧刺激频率为 1 Hz、每次 1500 个脉冲),以及分别为 3 次/周和 2 次/周的两周减量治疗,结果显示,患者治疗后的疼痛水平降低,睡眠质量明显改善。Isserlesy 等^[34]采用 H 型线圈将共 4 周刺激频率为 20 Hz,刺激强度为 120% MT 的 rTMS 作用于 mPFC,结果也发现,rTMS 可改善 PTSD 患者的创伤后应激障碍量表 II 评分、PTSD 症状量表自我报告评分和抑郁症状评分。

八、rTMS 治疗 TBI 其他症状的应用

rTMS 在 TBI 的应用还涉及到视觉空间缺陷、慢性眩晕、慢性耳鸣、音乐幻觉症等诸多领域。但由于脑外伤的异质性,不同研究中使用的治疗方案均不同,且研究样本量小甚至仅为个案分析,目前尚缺乏足够的循证支撑。

Bonni 等^[35]的个案报道发现,在左后顶叶皮质 (posterior parietal cortex, PPC) 上应用连续 θ 爆发式刺激 (continuous theta burst stimulation, cTBS) 可有效改善与额顶叶网络功能变化相关的认知障碍。

rTMS 对 mTBI 后慢性眩晕也可能有治疗效果。Paxman 等^[36]的个案报道中,一例病程超过 5 年的 mTBI 男性患者在接受 10 次左侧 DLPFC 区的 rTMS 治疗后,患者头晕症状的严重程度和频率降低了 50% 以上,头晕障碍量表评分也从 40 分降低至 21 分。该研究结果表明,rTMS 可治疗 mTBI 后慢性眩晕,但最大有效性出现在治疗后的 3 个月,这也提示 rTMS 的疗效可能存在延迟效应。

rTMS 还可治疗由 TBI 引起的听觉损伤。Kreuzer 等^[37]报告了 1 例 53 岁男性 TBI 合并抑郁和严重耳鸣的病例,该患者接受了 5 次左侧初级听觉皮质区的 rTMS 治疗,结果显示,该治疗方案耐受性良好,无任何副作用,患者耳鸣症状得到改善。另外,Cosentino 等^[38]研究发现,刺激右侧颞叶后皮质可减少 TBI 后合并音乐幻觉症 (musical hallucinosis, MH) 患者的音乐幻觉,该研究还推测,出现 MH 可能与颞部损伤导致的双侧传入神经

传导机制有关,这可能是由于传入神经失传导引起的与音乐知觉相关脑区的皮质兴奋性被自发激活所致。

rTMS 的安全性

2021 版 TMS 操作指南中指出,自 1998 年以来,虽然临床受试者数量日益增多,但基于循证依据和安全操作指南,近年来癫痫发作的文献报道罕见,rTMS 临床应用的安全性已得到肯定^[8]。虽然 TBI 的癫痫发作仍然是 rTMS 相关的最大潜在风险,但越来越多的临床应用文献证明其安全可行。

目前的研究已证实了 rTMS 治疗中度至重度 TBI 患者抑郁症的安全性,在 rTMS 治疗过程中至结束后几个月内,均未出现临床相关性不良事件。上述文献为治疗 TBI 后抑郁症提供了证据,支持了心理治疗、药物治疗联合 rTMS 这种新型疗法的安全性和耐受性^[39-40]。

还有研究表明,rTMS 对于其他症状,如 TBI 后耳鸣、偏侧忽略等均是有效安全的治疗选择,特别指出,在 mTBI 且无明显结构损伤的情况下使用 rTMS 是合理的^[41]。本课题组认为,由于以往研究的样本量较小,且观察指标较少,因此临床应用时应严格按照安全指南的操作规范进行干预,及时观察患者治疗过程中的不良反应,以将治疗风险降到最低。在进行治疗时应仔细考虑 rTMS 临床适应症和特定的治疗方案;同时,脑成像技术也可作为精准治疗,减少非靶点治疗副作用和提高 TMS 安全性提供支持^[42]。

总结和展望

目前,rTMS 临床研究多应用于没有明显结构损伤的轻度脑外伤病例,且多集中在慢性恢复期,针对疼痛、抑郁、认知障碍、PCS、意识障碍、PTSD 均有显著疗效,且安全性较好,但急性期 rTMS 干预的有效性和安全性证据尚不充分。现有文献汇总,rTMS 治疗方案的主要刺激靶点为 DLPFC 区,高频或低频均可减轻症状。鉴于较高频率下癫痫发作的风险增加,寻找最佳刺激靶点和最低有效频率应是未来研究的目标。此外,rTMS 在 TBI 视觉空间缺失、慢性眩晕、听觉损伤等方面虽然显示出潜在作用,但仍缺乏制定标准化 rTMS 方案的循证依据,需进一步设计随机对照试验进行验证。同时,建议将先进的神经影像学方法与 rTMS 相结合,以期阐明 rTMS 促进神经恢复的神经机制,这对其作为 TBI 治疗手段的发展至关重要。

参考文献

- [1] Maas AIR, Menon DK, Adelson PD, et al. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research [J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(12):987-1048. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30371-X.
- [2] Kim M, Ahn JS, Park W, et al. Diffuse axonal injury (DAI) in moderate to severe head injured patients: pure DAI vs. non-pure DAI [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2018, 171:116-123. DOI: 10.1016/j.clineuro.2018.06.011.
- [3] Pervez M, Kitagawa RS, Chang TR. Definition of traumatic brain injury, neurosurgery, trauma orthopedics, neuroimaging, psychology, and psychiatry in mild traumatic brain injury [J]. *Neuroimaging Clin N Am*, 2018, 28(1):1-13. DOI: 10.1016/j.nic.2017.09.010.

- [4] Marklund N, Bellander BM, Godbolt AK, et al. Treatments and rehabilitation in the acute and chronic state of traumatic brain injury[J]. *J Intern Med*, 2019, 285(6):608-623. DOI:10.1111/joim.12900.
- [5] Dang B, Chen W, He W, et al. Rehabilitation treatment and progress of traumatic brain injury dysfunction[J]. *Neural Plast*, 2017, 2017:1582182. DOI:10.1155/2017/1582182.
- [6] Kozel FA. Clinical repetitive transcranial magnetic stimulation for post-traumatic stress disorder, generalized anxiety disorder, and bipolar disorder[J]. *Psychiatr Clin North Am*, 2018, 41(3):433-446. DOI:10.1016/j.psc.2018.04.007.
- [7] Nardone R, Sebastianelli L, Versace V, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in traumatic brain injury: evidence from animal and human studies[J]. *Brain Res Bull*, 2020, 159:44-52. DOI:10.1016/j.brainresbull.2020.03.016.
- [8] Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014-2018)[J]. *Clin Neurophysiol*, 2020, 131(2):474-528. DOI:10.1016/j.clinph.2019.11.002.
- [9] Dockx R, Baeken C, Duprat R, et al. Changes in canine cerebral perfusion after accelerated high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (HF-rTMS): a proof of concept study[J]. *Vet J*, 2018, 234:66-71. DOI:10.1016/j.tvjl.2018.02.004.
- [10] Shang YQ, Xie J, Peng W, et al. Network-wise cerebral blood flow redistribution after 20 Hz rTMS on left dorso-lateral prefrontal cortex[J]. *Eur J Radiol*, 2018, 101:144-148. DOI:10.1016/j.ejrad.2018.02.018.
- [11] Park E, Kang MJ, Lee A, et al. Real-time measurement of cerebral blood flow during and after repetitive transcranial magnetic stimulation: a near-infrared spectroscopy study[J]. *Neurosci Lett*, 2017, 653:78-83. DOI:10.1016/j.neulet.2017.05.039.
- [12] Luo J, Zheng H, Zhang L, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves functional recovery by enhancing neurogenesis and activating BDNF/TrkB signaling in ischemic rats[J]. *Int J Mol Sci*. 2017, 18(2):455. DOI:10.3390/ijms18020455.
- [13] Brown JC, DeVries WH, Korte JE, et al. NMDA receptor partial agonist, d-cycloserine, enhances 10 Hz rTMS-induced motor plasticity, suggesting long-term potentiation (LTP) as underlying mechanism[J]. *Brain Stimul*, 2020, 13(3):530-532. DOI:10.1016/j.brs.2020.01.005.
- [14] Fujiki M, Yee KM, Steward O. Non-invasive high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (hfrTMS) robustly activates molecular pathways implicated in neuronal growth and synaptic plasticity in select populations of neurons[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14:558. DOI:10.3389/fnins.2020.00558.
- [15] Herrold AA, Kletzel SL, Harton BC, et al. Transcranial magnetic stimulation: potential treatment for co-occurring alcohol, traumatic brain injury and posttraumatic stress disorders[J]. *Neural Regen Res*, 2014, 9(19):1712-1730. DOI:10.4103/1673-5374.143408.
- [16] Leung A, Metzger-Smith V, He Y, et al. Left dorsolateral prefrontal cortex RTMS in alleviating MTBI related headaches and depressive symptoms[J]. *Neuromodulation*, 2018, 21(4):390-401. DOI:10.1111/ner.12615.
- [17] Stilling J, Paxman E, Mercier L, et al. Treatment of persistent post-traumatic headache and post-concussion symptoms using repetitive transcranial magnetic stimulation: a pilot, double-blind, randomized controlled trial[J]. *J Neurotrauma*, 2020, 37(2):312-323. DOI:10.1089/neu.2019.6692.
- [18] Choi GS, Kwak SG, Lee HD, et al. Effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on chronic central pain after mild traumatic brain injury: a pilot study[J]. *J Rehabil Med*, 2018, 50(3):246-252. DOI:10.2340/16501977-2321.
- [19] Bombardier CH, Fann JR, Temkin NR, et al. Rates of major depressive disorder and clinical outcomes following traumatic brain injury[J]. *JAMA*, 2010, 303(19):1938-1945. DOI:10.1001/jama.2010.599.
- [20] Hoy KE, McQueen S, Elliot D, et al. A pilot investigation of repetitive transcranial magnetic stimulation for post-traumatic brain injury depression: safety, tolerability, and efficacy[J]. *J Neurotrauma*, 2019, 36(13):2092-2098. DOI:10.1089/neu.2018.6097.
- [21] Siddiqi SH, Trapp NT, Hacker CD, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation with resting-state network targeting for treatment-resistant depression in traumatic brain injury: a randomized, controlled, double-blinded pilot study[J]. *J Neurotrauma*, 2019, 36(8):1361-1374. DOI:10.1089/neu.2018.5889.
- [22] Humble SS, Wilson LD, Wang L, et al. Prognosis of diffuse axonal injury with traumatic brain injury[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2018, 85(1):155-159. DOI:10.1097/TA.0000000000001852.
- [23] Hara T, Abo M, Sasaki N, et al. Improvement of higher brain dysfunction after brain injury by repetitive transcranial magnetic stimulation and intensive rehabilitation therapy: case report[J]. *Neuroreport*, 2017, 28(13):800-807. DOI:10.1097/WNR.0000000000000830.
- [24] Neville IS, Zaninotto AL, Hayashi CY, et al. Repetitive TMS does not improve cognition in patients with TBI: a randomized double-blind trial[J]. *Neurology*, 2019, 93(2):190-199. DOI:10.1212/WNL.0000000000007748.
- [25] Lee SA, Kim MK. Effect of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on depression and cognition of patients with traumatic brain injury: a randomized controlled trial[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24:8789-8794. DOI:10.12659/MSM.911385.
- [26] Voormolen DC, Cnossen MC, Polinder S, et al. Divergent classification methods of post-concussion syndrome after mild traumatic brain injury: prevalence rates, risk factors, and functional outcome[J]. *J Neurotrauma*. 2018, 35(11):1233-1241. DOI:10.1089/neu.2017.5257.
- [27] Koski L, Kolivakis T, Yu C, et al. Noninvasive brain stimulation for persistent postconcussion symptoms in mild traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2015, 32(1):38-44. DOI:10.1089/neu.2014.3449.
- [28] Moussavi Z, Suleiman A, Rutherford G, et al. A pilot randomised double-blind study of the tolerability and efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation on persistent post-concussion syndrome[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):5498. DOI:10.1038/s41598-019-41923-6.
- [29] Eapen BC, Georgekutty J, Subbarao B, et al. Disorders of consciousness[J]. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 2017, 28(2):245-258. DOI:10.1016/j.pmr.2016.12.003.
- [30] Xia X, Bai Y, Zhou Y, et al. Effects of 10 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in disorders of consciousness[J]. *Front Neurol*, 2017, 8:182. DOI:10.3389/fneur.2017.00182.
- [31] Xia X, Liu Y, Bai Y, et al. Long-lasting repetitive transcranial mag-

- netic stimulation modulates electroencephalography oscillation in patients with disorders of consciousness [J]. *Neuroreport*, 2017, 28 (15):1022-1029. DOI:10.1097/WNR.0000000000000886.
- [32] Vasterling JJ, Jacob SN, Rasmussen A. Traumatic brain injury and posttraumatic stress disorder: conceptual, diagnostic, and therapeutic considerations in the context of co-occurrence [J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2018, 30 (2): 91-100. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.17090180.
- [33] Garland JS, Jaskot EM, Taylor J, et al. 135 evolution of a study of bilateral prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) to treat the symptoms of mild TBI (mTBI) and PTSD [J]. *CNS Spectr*, 2020, 25 (2):285-286. DOI:10.1017/S1092852920000516.
- [34] Isserles M, Shalev AY, Roth Y, et al. Effectiveness of deep transcranial magnetic stimulation combined with a brief exposure procedure in post-traumatic stress disorder--a pilot study [J]. *Brain Stimul*, 2013, 6 (3):377-383. DOI:10.1016/j.brs.2012.07.008.
- [35] Bonni S, Mastropasqua C, Bozzali M, et al. Theta burst stimulation improves visuo-spatial attention in a patient with traumatic brain injury [J]. *Neurol Sci*, 2013, 34 (11): 2053-2056. DOI:10.1007/s10072-013-1412-y.
- [36] Paxman E, Stilling J, Mercier L, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a treatment for chronic dizziness following mild traumatic brain injury [J]. *BMJ Case Rep*, 2018, 2018: bcr2018226698. DOI:10.1136/bcr-2018-226698.
- [37] Kreuzer PM, Landgrebe M, Frank E, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of chronic tinnitus after traumatic brain injury: a case study [J]. *J Head Trauma Rehabil*, 2013, 28 (5):386-389. DOI:10.1097/HTR.0b013e318254736e.
- [38] Cosentino G, Giglia G, Palermo A, et al. A case of post-traumatic complex auditory hallucinosis treated with rTMS [J]. *Neurocase*, 2010, 16 (3):267-272. DOI:10.1080/13554790903456191.
- [39] Iliceto A, Seiler RL, Sarkar K. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of depression in a patient with severe traumatic brain injury [J]. *Ochsner J*, 2018; 18 (3): 264-267. DOI: 10.31486/toj.17.0075
- [40] Rodrigues PA, Zaninotto AL, Ventresca HM, et al. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on anxiety in patients with moderate to severe traumatic brain injury: a post-hoc analysis of a randomized clinical trial [J]. *Front Neurol*, 2020; 11: 564940. DOI: 10.3389/fneur.2020.564940
- [41] Dhaliwal SK, Meek BP, Modirrousta MM. Non-invasive brain stimulation for the treatment of symptoms following traumatic brain injury [J]. *Front Psychiatry*, 2015, 6:119. DOI:10.3389/fpsy.2015.00119
- [42] Rossi S, Antal A, Bestmann S, et al. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: expert Guidelines [J]. *Clin Neurophysiol*, 2021, 132 (1): 269-306. DOI:10.1016/j.clinph.2020.10.003.

(修回日期:2023-08-01)

(本文编辑:阮仕衡)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对参考文献的有关要求

执行 GB/T 7714-2005《文后参考文献著录规则》。采用顺序编码制著录,依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字标出,并将序号置于方括号中,排列于文后。内部刊物、未发表资料(不包括已被接受的待发表资料)、个人通信等请勿作为文献引用。日文字请按日文规定书写,勿与我国汉字及简化字混淆。同一文献作者不超过 3 人全部著录;超过 3 人只著录前 3 人,后依文种加表示“等”。作者姓名一律姓氏在前、名字在后,外国人的名字采用首字母缩写形式,缩写名后不加缩写点;不同作者姓名之间用“,”隔开,不用“和”、“and”等连词。题名后请标注文献类型标志。文献类型标志代码参照 GB 3469-1983《文献类型与文献载体代码》,如参考文献类型为杂志,请于参考文献末尾标注 DOI 号。中文期刊用全名。示例如下。

- [1] 陈登原.国史旧闻[M].北京:中华书局,2000:29.
- [2] 胡永善.运动功能评定//王茂斌.康复医学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2002:67-78.
- [3] 刘欣,申阳,洪葵,等.心脏性猝死风险的遗传检测管理[J].中华心血管病杂志,2015,43(9):760-764. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2015.09.003.
- [4] Mahowald ML, Krug HE, Singh JA, et al. Intra-articular Botulinum Toxin Type A: a new approach to treat arthritis joint pain [J]. *Toxicon*, 2009, 54 (5): 658-667. DOI: 10.1016/j.toxicon.2009.03.028.
- [5] 余建斌.我们的科技一直在追赶:访中国工程院院长周济 [N/OL]. 人民日报, 2013-01-12 (2). [2013-03-20]. http://paper.people.com.cn/rmrb/html/2013-01/12/nw.D110000renmrb_20130112_5-02.htm.