

重复经颅磁刺激治疗缺血性脑卒中后认知障碍的研究进展

赵阳 李绪领

150001 哈尔滨医科大学附属第四医院神经内科

通信作者: 李绪领, Email: 644720207@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2024.02.012

【摘要】 重复经颅磁刺激(rTMS)是一种安全无创的非侵入性干预技术,在各种神经和精神疾病中已得到广泛应用。目前,rTMS在改善缺血性脑卒中后认知障碍(PISCI)方面也取得一定疗效。本文从rTMS的基本原理、治疗PISCI的作用机制、在PISCI中的应用、安全性等方面进行综述,以期对rTMS在PISCI中的应用提供理论依据。

【关键词】 卒中; 缺血性脑卒中; 重复经颅磁刺激; 认知障碍; 作用机制; 疗效; 综述

Research progress on repetitive transcranial magnetic stimulation for post-ischemic stroke cognitive impairment Zhao Yang, Li Xuling

Department of Neurology, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: Li Xuling, Email: 644720207@qq.com

【Abstract】 Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a safe, non-invasive technique that has been widely used in various neurological and psychiatric disorders. At present, rTMS has also achieved certain therapeutic effects in improving post-ischemic stroke cognitive impairment (PISCI). This paper reviews the basic principles, mechanism, application, safety, and prospects of rTMS in PISCI to provide theoretical basis for the application of rTMS in PISCI.

【Key words】 Stroke; Ischemic stroke; Transcranial magnetic stimulation; Cognitive impairment; Mechanism; Therapeutic effect; Review

缺血性脑卒中后认知障碍(post-ischemic stroke cognitive impairment, PISCI)是缺血性脑卒中幸存者常见的并发症之一,严重影响患者的生活质量和康复进程,已成为国际卒中研究的热点和临床干预的重点。随着科技的进步与医学的发展,PISCI的康复治疗方法逐渐多样化,包括计算机辅助认知训练、针灸理疗、高压氧及借助虚拟现实技术等^[1],但这些治疗方法存在费用高、周期长、需要患者有较高的依从性等缺点。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)作为一种已在神经、精神疾病中得到广泛研究和应用的电生理技术,具有无创、无痛、无需患者主动配合等优点,其在改善患者脑卒中后的记忆、语言、视空间能力等认知领域功能方面已取得一定疗效。

一、rTMS的基本原理

经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)是一种安全、无创的非侵入性干预技术。TMS根据法拉第电磁感应定律,紧贴头皮放置通电流的线圈,其

产生变化的磁场,穿过颅骨后在颅内产生感应电流,感应电流大小与组织的电阻成反比。相比于脑内部结构,头皮和颅骨的电阻大,只有极微小的电流通过,故受检者基本上无不适感;而神经元、轴突、血液和脑脊液等电阻小,故有更多的电流通过,当感应电流的强度超过神经组织兴奋的阈值时,引起神经元去极化,改变神经细胞的兴奋性,起到兴奋或抑制神经元活动的作用,影响神经细胞的功能和代谢,进而引起脑功能变化^[2]。根据刺激脉冲不同,TMS可分为单脉冲TMS、双脉冲TMS和rTMS。在临床上应用较多的是rTMS,其指在一段时间内,在大脑的特定区域以相同的强度传递一系列脉冲,从而对大脑产生一系列刺激,诱导持久作用改变和调节皮层神经元的活动。根据刺激频率的不同,rTMS可分为高频刺激和低频刺激,其中高频rTMS(频率>1 Hz)可提高大脑皮层的兴奋性,低频rTMS(频率≤1 Hz)则降低皮层的兴奋性。

二、rTMS治疗PISCI的作用机制

1. 脑卒中后大脑功能恢复模型:(1)半球间抑制

模型(interhemispheric inhibition model, IHI)^[3]。该模型是将rTMS应用于PISCI的主要理论依据。生理状态下,两侧大脑半球的兴奋性通过胼胝体相互抑制达到动态平衡,而发生脑卒中后,这一平衡被打破。脑卒中后患者的患侧大脑半球兴奋性降低,对健侧大脑半球的抑制效应减弱,导致健侧大脑半球的兴奋性增高,而兴奋性增高的健侧大脑半球又会对患侧大脑半球产生抑制作用,最终导致患侧大脑半球的抑制效应进一步加重,即患侧大脑半球受到“双重打击”,增加了恢复的难度。基于此理论,rTMS可通过两种方法调整两侧大脑半球的兴奋性来阻止这一恶性循环:一种是给予患侧大脑半球高频刺激以增加患侧大脑皮层的兴奋性,另一种是给予健侧半球低频刺激以降低健侧的兴奋性并减弱其对患侧大脑半球的抑制作用,最终使两侧大脑半球的兴奋性重新达到动态平衡。(2)代偿模型^[4]。该模型是基于神经可塑性提出的,脑卒中后的病灶邻近区域或健侧大脑半球的神经元和突触重塑,形成新的神经环路,代偿损伤部位的神经支配。基于此理论,应给予脑卒中患者健侧半球rTMS高频刺激以促进代偿,但这与IHI的治疗方案矛盾,为解决这一问题,Di Pino提出了双相平衡模型。(3)双相平衡模型^[5]。该模型是基于“结构保留度”这一概念提出的。结构保留度指患侧大脑半球神经通路和连接所保留的程度。如果患侧大脑半球结构保留度较高,则两侧大脑半球的兴奋性能被重新调整至平衡,IHI占主导;如果患侧半球结构保留度较低,则代偿模型占主导。研究证实给予轻度受损患者健侧大脑半球抑制性刺激可改善患侧运动功能,而同样的刺激应用于重度受损患者则使运动功能变得更差^[6]。因此应根据患者大脑的结构损伤程度,判断哪一种模型占主导,并选择相应的治疗策略。

2. 增强脑血流灌注,改善血脑屏障:脑缺血是导致PISCI发生的主要机制之一,因此提高病灶处的脑血流灌注、挽救缺血半暗带、减小梗死体积是治疗的关键。Caglayan等^[7]在动物实验中采用甲酚紫染色评估梗死体积,发现高频rTMS可显著减小梗死体积,低频rTMS也可略微减小梗死体积;利用激光散斑成像记录实时脑血流量变化,发现高频rTMS显著增加缺血核心和缺血半暗带区域的脑血流量,进一步研究发现上述变化可能与高频rTMS能显著上调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)-A和VEGF-B基因的表达,进而增加缺血部位毛细血管密度相关,表明rTMS通过促进VEGF的表达进而增加脑缺血部位血流量,减小梗死体积。此外,脑卒中还会导致血脑屏障破坏,促使有害物质进入大脑引发神经炎症。Zong等^[8]通

过对脑卒中模型大鼠尾静脉给予荧光标记物FITC-葡聚糖来量化血脑屏障的通透性,发现大鼠皮质梗死周围区域存在大量FITC标记的葡聚糖泄漏,但在rTMS治疗组大鼠中减少了1/2以上,表明rTMS治疗可降低脑卒中诱导的梗死区血脑屏障通透性。

3. 减轻脑梗死后的炎症反应,抑制氧化应激: Xing等^[9]研究发现rTMS可通过将星形胶质细胞从与神经毒性相关的促炎表型A1型转变为与神经保护相关的抗炎表型A2型,并将小胶质细胞从促炎M1表型转变为抗炎M2表型,来抑制促炎细胞因子TNF的表达并促进抗炎细胞因子IL-10的表达,从而减轻脑梗死引起的炎症反应。Cha等^[10]使用高频rTMS刺激PISCI患者患侧的背外侧前额叶皮质(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)区域,治疗10个疗程后发现患者血液样本中促炎细胞因子IL-1 β 、IL-6、转化生长因子- β 、TNF- α 的mRNA水平显著下降,其中IL-1 β 在治疗3个月后仍保持较低水平,表明rTMS能持久地减轻神经炎症。此外,rTMS还具有抑制氧化应激的作用,Liang等^[11]发现rTMS通过激活核因子红细胞系相关因子2抗氧化信号通路,促进血红素加氧-1、超氧化物歧化酶1等抗氧化蛋白的表达,减轻氧化应激损伤,对脑组织起到保护作用。

4. 促进神经和突触重塑,增强神经发生: Caglayan等^[7]使用成熟神经细胞核、NeuN和BrdU抗体进行双重染色显示高频rTMS可显著增强神经发生,进一步对神经可塑性相关基因表达的评估发现,高频rTMS可显著增加促生长基因如生长相关蛋白43(growth associated protein 43, GAP43)的表达,并显著降低生长抑制基因如神经细胞黏附分子1、神经黏蛋白、多功能蛋白聚糖、肝配蛋白A5和B1的表达;对神经营养因子相关基因表达的评估发现,高频rTMS显著上调了BDNF、睫状神经营养因子、脑多巴胺神经营养因子和中脑星形胶质细胞来源神经营养因子的表达,表明高频rTMS可以通过促进神经可塑性相关基因和神经营养因子相关基因的表达来增强神经发生。BDNF信号通路对于神经元的存活、神经发生和可塑性至关重要,Luo等^[12]通过动物实验研究进一步发现高频rTMS通过激活缺血大鼠的BDNF/酪氨酸激酶B(Tyrosine kinase B, TrkB)信号通路增强神经发生。此外,rTMS还能促进N-甲基-D-天冬氨酸受体和其他与突触可塑性相关蛋白质的表达,如突触素、突触后密度蛋白-95、细胞周期蛋白依赖性激酶5、GAP43等,促进突触效能的长时程增强作用,进而促进持久的神经突触可塑性改变,改善记忆功能^[13]。

5. 抗细胞程序性死亡, 提高神经元的存活率: Caglayan 等^[7]通过蛋白质印迹分析发现高频 rTMS 可显著提高抗凋亡蛋白 Bcl-xL 的表达, 同时降低促神经元凋亡相关蛋白如 Bax、裂解半胱天冬酶-1 和裂解半胱天冬酶-3/半胱天冬酶-3 的表达, 减少神经细胞凋亡, 从而提高神经元的存活率。

6. 其他机制: rTMS 可通过调节神经递质, 主要包括提高多巴胺、乙酰胆碱等抑制性氨基酸水平, 降低谷氨酸等兴奋性氨基酸水平, 减少其过量产生的细胞毒性; 纠正脑梗死部位的离子失衡, 增加损伤组织中 Mg^{2+} 含量, 降低 Ca^{2+} 含量, 减轻钙超载所致的继发性脑损害; 抑制梗死区域胶质细胞活化所致的神经胶质瘢痕的形成等相关机制共同发挥促神经功能恢复的作用。

三、rTMS 在 PISCI 中的应用

1. 记忆功能: 脑卒中后记忆障碍(post-stroke memory disorder, PSMD) 是 PISCI 患者最常见的症状之一, 23%~55% 的患者在脑卒中后 3 个月会经历记忆障碍, 严重影响患者的日常生活^[14]。一项纳入了 5 篇文章、192 例 PSMD 患者的荟萃分析结果显示 rTMS 对患者的记忆功能和整体认知水平有改善作用, 且低频 rTMS 和高频 rTMS 对 PSMD 的治疗效果并无显著差异^[15]。Lu 等^[16]将 40 例 PISCI 患者随机分为低频 rTMS 组和假刺激组, 低频 rTMS 组给予右侧 DLPFC 区 1 Hz 刺激, 100% 运动阈值, 治疗后进行 MoCA、Loewenstein 认知评估职业治疗(Loewenstein occupational therapy cognitive assessment geriatric, LOTCA) 和 Rivermead 行为记忆测试(Rivermead behavior memory test, RBMT), 并检测血浆 BDNF 浓度和 BDNF 基因中的 Val66Met 单核苷酸多态性, 结果显示 rTMS 组 MoCA、LOTCA 和 RBMT 评分均高于假刺激组, 且效果可持续 2 个月; rTMS 组 BDNF 浓度下降, 而假刺激组 BDNF 浓度上升; 两组中 BDNF Val66Met 基因型分布无显著差异, 表明低频刺激可改善 PISCI 患者的 PSMD 症状, 但其机制不是通过增加 BDNF。Wang 等^[17]通过动物实验研究发现, 经 rTMS 处理的 VaD 大鼠在 Morris 水迷宫测试中明显表现出更好的记忆和学习能力, 且 BDNF、TrkB 和突触素的 mRNA 和蛋白质表达水平均较高, 表明 rTMS 可能通过增加海马 CA1 区的 BDNF、TrkB 和突触素水平改善记忆功能。目前, 针对 rTMS 改善 PSMD 的研究较少, 其最佳刺激参数仍在探索中, 未来需大样本临床研究进一步验证; 且其具体作用机制尚不明确, 未来可以针对记忆的不同类型如短时记忆和长时记忆, 以及记忆过程中的各个环节如编码、储存和提取过程作进一步研究。

2. 视空间能力: 视空间能力主要是指对物体的识别和空间定位, 缺血性脑卒中后发生的视空

间障碍主要表现为偏侧空间忽视(unilateral spatial neglect, USN), 即对脑损伤对侧空间的刺激注意缺失。Kashiwagi 等^[18]系统性回顾了从 1961 年至 2017 年关于脑卒中后 USN 患者应用无创脑刺激的治疗效果, 共纳入 16 项对照试验, 结果显示相较于伪刺激组, 无创脑刺激组患者线平分测试、无运动视觉感知测试、Albert 测试和线交叉测试得分均明显提高, 表明 rTMS 可显著改善 USN 症状。该研究还发现相较于经颅直流电刺激和 θ 爆发刺激, rTMS 的效果更好。美国心脏协会/美国中风协会发布的成人脑卒中康复指南中指出应用 rTMS 来改善 USN 症状为 II b 级证据, B 级推荐^[19]。由于视空间注意力的分布以右侧大脑半球占优势, 因此右脑损伤引起的左侧空间忽视更为常见。研究证实 USN 主要是由于右侧大脑中动脉区缺血, 引起右侧后顶叶和颞上回等部位损伤所致。Lim 等^[20]将 14 例脑卒中后左侧 USN 患者随机分为试验组和对照组各 7 例, 给予试验组患者左顶叶皮质区(健侧)1 Hz、90% 静息运动阈值(Resting Motor Threshold, RMT) 的 rTMS 治疗, 对照组仅接受行为治疗, 结果显示试验组在线平分测试中显示出比对照组更大的改善, 表明给予健侧左顶叶区域低频 rTMS 可以改善 USN 症状。杨初燕等^[21]将 30 例脑卒中后左侧 USN 患者随机分为试验组和对照组, 每组 15 例, 两组患者均进行常规康复治疗, 额外给予试验组患者右顶叶皮质区(患侧)10 Hz、95% RMT 的 rTMS 治疗, 结果显示与对照组相比, 试验组患者线段划消实验、图形删除测试、凯瑟琳-波哥量表评分均明显提高; 此外, 静息态 fMRI 扫描显示经高频 rTMS 治疗后患侧脑区顶上小叶、颞上回、额中回、楔前叶及小脑前叶兴奋性增强。上述试验表明 rTMS 改善 USN 可能是通过 IHI 这一机制, 给予患侧高频刺激或给予健侧低频刺激来使两侧大脑半球的兴奋性重新达到平衡, 从而使半球间注意功能脑网络发生可塑性改变, 恢复对病灶对侧空间的注意来改善 USN 症状。

3. 语言能力: 脑卒中后失语(post-stroke aphasia, PSA) 是 PISCI 患者常见的并发症之一, 是指脑卒中导致大脑优势半球语言功能区受损而引起的获得性语言障碍, 表现为自发语言、复述、命名、听理解、阅读和书写共计 6 个语言功能不同程度受损, 首次脑卒中后 PSA 的发生率可达 32%, 且多数患者还会遗留后遗症, 严重影响患者的生活质量^[22]。PSA 患者发音困难, 且理解力下降使得患者无法理解康复指令, 难以配合康复训练, 而 rTMS 技术无需患者主动配合, 因此成为 PSA 治疗研究的热点。目前国内外公认且常用的治疗方案是给予亚急性期和慢性期 PSA 患者非优势侧大脑半球(通常为右侧)语言功能

区低频rTMS治疗。为探究不同靶点对PSA患者语言恢复的影响, Ren等^[23]将54例亚急性脑卒中后完全性失语症且为右利手的患者随机分为3组, 第1组刺激靶点为右侧额下回后部Broca区, 第2组刺激靶点为右侧颞上回后部Wernicke区, 第3组为假刺激组, 均给予1 Hz、80%RMT的rTMS刺激, 结果显示与假刺激组相比, 第1组在自发语言、复述、失语症商(AQ)评分方面有显著提高, 第2组在听理解、复述、AQ评分方面有显著提高, 表明给予非优势大脑半球语言功能区低频rTMS刺激对改善失语症状有效, 且刺激Broca区主要改善自发语言功能, 而Wernicke区主要改善听理解能力。为探究不同频率的rTMS对脑卒中后非流利性失语症患者的影响, Hu等^[24]将40例脑卒中后非流利性失语症患者随机分为4组: 高频rTMS组(10 Hz)、低频rTMS组(1 Hz)、伪刺激组和对照组, 刺激靶点均为右侧Broca区, 结果显示在治疗后立即以及治疗后2个月时, 低频组在自发语言、听理解和AQ评分方面较高频组改善更显著, 表明针对非优势侧Broca区, 给予低频刺激相较于高频刺激不仅即刻效果更好, 还能产生长期益处。

研究表明给予优势侧大脑半球(通常为左侧)Broca区高频rTMS刺激可有效改善PSA症状。Fahmy和Elshebawy^[25]将20例脑卒中后慢性失语且为右利手的患者随机分为试验组和对照组, 给予试验组患者左侧Broca区10 Hz、80%RMT刺激, 给予对照组假刺激, 结果显示rTMS治疗后即刻、治疗后1个月患者失语严重程度评定量表(apraxia of speech rating scale, ASRS)和Kasr Al-Aini阿拉伯语失语测试(Kasr Al-Aini Test, KAAT)量表分数均显著提高, 表明在优势侧Broca区施加高频rTMS对改善慢性脑卒中后非流利性失语症患者的语言功能具有即刻以及长期的改善作用。

以上研究证实rTMS治疗PSA的机制也是以IHI为理论基础, PSA主要是由于左侧大脑中动脉缺血, 导致左侧即优势侧大脑半球语言功能区梗死, 因此通过抑制健侧大脑半球(即非优势半球)的活动或促进患侧大脑半球的活动均能改善脑卒中后失语症状。未来可针对失语症的6个功能类型分别探究最佳的刺激参数, 并结合fMRI技术观察大脑语言功能网络的改变作出精准定位治疗。

四、rTMS的安全性

目前认为在严格遵循rTMS适应证及禁忌证, 并在国际TMS安全指南推荐的治疗参数范围内进行rTMS操作基本上是安全的, 只有极少数会出现不良反应^[26]。据报道, 头痛、刺激疼痛和不适在rTMS期间发生的频率相对较高, 但这些事件通常随着治疗

天数的增加而迅速改善; 诱发癫痫发作是rTMS最严重的不良反应, 但其发生率低于0.1%^[27]。一项纳入了18篇文献, 1 235例PSCI患者的系统评价结果显示, 共有5例患者出现不良反应: 在rTMS治疗开始时, 有2例患者出现头皮麻木、1例患者头痛不适, 经解释及安慰后均逐渐适应治疗; 在rTMS治疗后, 有1例患者出现注意力不集中、1例患者出现睡眠障碍, 但均能耐受, 其余患者均未出现不良反应, 表明rTMS治疗安全、可靠^[28]。为尽可能减少不良反应的发生, 应选择在安静、舒适的环境中进行, 需移除患者佩戴的磁性物品避免磁场干扰, 事先给患者佩戴耳塞以免听力受损, 并根据患者情况选择合适的刺激参数及运动阈值。首次治疗或耐受性差的患者可适当缩短刺激时间、延长间歇时间, 治疗期间务必保证有专业医生在场, 一旦出现不良反应, 立即中止刺激并给予对症治疗。

五、总结与展望

作为一种无创、安全的治疗技术, rTMS有较高的研究价值及广阔的应用前景, 在治疗PSCI方面, rTMS已显示出对各个认知领域均有一定的改善作用。但目前仍存在诸多问题, 如各个认知领域的最佳治疗参数仍不明确, 若患者合并多个认知领域受损, 应如何选择其最适宜的治疗参数; 即使临床表现相同的患者使用同一治疗参数, 也可能会因个体差异而产生不同的治疗效果, 因此如何针对不同的患者选择精准的治疗仍是亟需解决的问题。未来需大样本、多中心、高质量的随机双盲对照试验, 并结合fMRI等影像技术更深入地探索其作用机制并给出精准的刺激方案。相信随着对rTMS技术更深入地研究, 其在治疗PSCI中, 能探索出更多的治疗价值, 使更多的脑卒中患者受益。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 资料收集与整理、论文撰写为赵阳, 选题设计、论文修订为李绪领

参 考 文 献

- [1] Chen X, Liu F, Lin S, et al. Effects of virtual reality rehabilitation training on cognitive function and activities of daily living of patients with poststroke cognitive impairment: a systematic review and Meta-analysis[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2022, 103(7): 1422-1435. DOI: 10.1016/j.apmr.2022.03.012.
- [2] 户东梅, 程肖蕊, 周文霞, 等. 重复经颅磁刺激对脑卒中后认知功能障碍治疗的研究进展[J]. 生理科学进展, 2012, 43(6): 411-416. DOI: 10.3969/j.issn.0559-7765.2012.06.003.
Hu DM, Cheng XR, Zhou WX, et al. Research progress on the treatment of cognitive dysfunction after stroke with repetitive transcranial magnetic stimulation[J]. Progress in Physiological Sciences, 2012, 43(6): 411-416.

- [3] Chino T, Kinoshita S, Abo M. Repetitive transcranial magnetic stimulation and rehabilitation therapy for upper limb hemiparesis in stroke patients: a narrative review[J]. *Prog Rehabil Med*, 2023, 8: 20230005. DOI: 10.2490/prm.20230005.
- [4] Brancaccio A, Tabarelli D, Belardinelli P. A new framework to interpret individual inter-hemispheric compensatory communication after stroke[J]. *J Pers Med*, 2022, 12(1): 59. DOI: 10.3390/jpm12010059.
- [5] Di Pino G, Pellegrino G, Assenza G, et al. Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation[J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(10): 597-608. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.162.
- [6] Bradnam LV, Stinear CM, Barber PA, et al. Contralesional hemisphere control of the proximal paretic upper limb following stroke[J]. *Cereb Cortex*, 2012, 22(11): 2662-2671. DOI: 10.1093/cercor/bhr344.
- [7] Caglayan AB, Beker MC, Caglayan B, et al. Acute and post-acute neuromodulation induces stroke recovery by promoting survival signaling, neurogenesis, and pyramidal tract plasticity[J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 144. DOI: 10.3389/fncel.2019.00144.
- [8] Zong X, Li Y, Liu C, et al. Theta-burst transcranial magnetic stimulation promotes stroke recovery by vascular protection and neovascularization[J]. *Theranostics*, 2020, 10(26): 12090-12110. DOI: 10.7150/thno.51573.
- [9] Xing Y, Zhang Y, Li C, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the brain after ischemic stroke: mechanisms from animal models[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2023, 43(4): 1487-1497. DOI: 10.1007/s10571-022-01264-x.
- [10] Cha B, Kim J, Kim JM, et al. Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation for post-stroke vascular cognitive impairment: a prospective pilot study[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 813597. DOI: 10.3389/fneur.2022.813597.
- [11] Liang H, Xu C, Hu S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation improves neuropathy and oxidative stress levels in rats with experimental cerebral infarction through the Nrf2 signaling pathway[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 3908677. DOI: 10.1155/2021/3908677.
- [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] Chou YH, Ton That V, Sundman M. A systematic review and meta-analysis of rTMS effects on cognitive enhancement in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2020, 86: 1-10. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.08.020.
- [14] Xie H, Xiong D, Zhu P, et al. Effectiveness and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation on memory disorder in stroke: a protocol for systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(40): e30933. DOI: 10.1097/md.00000000000030933.
- [15] Xie H, Luo S, Xiong D, et al. Efficacy and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation for poststroke memory disorder: a Meta-analysis and systematic review[J]. *Integr Neurosci*, 2023, 22(5): 131. DOI: 10.31083/j.jin2205131.
- [16] Lu H, Zhang T, Wen M, et al. Impact of repetitive transcranial magnetic stimulation on post-stroke dysmnnesia and the role of BDNF Val66Met SNP[J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 761-768. DOI: 10.12659/msm.892337.
- [17] Wang F, Chang GM, Yu Q, et al. The neuroprotection of repetitive transcranial magnetic stimulation pre-treatment in vascular dementia rats[J]. *J Mol Neurosci*: MN, 2015, 56(1): 198-204. DOI: 10.1007/s12031-014-0480-7.
- [18] Kashiwagi FT, El Dib R, Gomaa H, et al. Noninvasive brain stimulations for unilateral spatial neglect after stroke: a systematic review and Meta-analysis of randomized and nonrandomized controlled trials[J]. *Neural Plast*, 2018, 2018: 1638763. DOI: 10.1155/2018/1638763.
- [19] Winstein CJ, 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.
- [20] Lim JY, Kang EK, Paik NJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation to hemispatial neglect in patients after stroke: an open-label pilot study[J]. *J Rehabil Med*, 2010, 42(5): 447-452. DOI: 10.2340/16501977-0553.
- [21] 杨初燕, 张锡泉, 陈正威, 等. 高频重复经颅磁刺激治疗脑卒中患者单侧空间忽略的功能磁共振研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2016, 31(10): 1088-1093. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2016.10.007.
- [21] Yang CY, Zhang XQ, Chen ZW, et al. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) study of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of unilateral spatial neglect in stroke patients[J]. *Chinese Journal of Rehabilitation Medicine*, 2016, 31(10): 1088-1093.
- [22] 张通, 李胜利, 白玉龙, 等. 卒中后失语临床管理专家共识[J]. *中国康复理论与实践*, 2022, 28(1): 15-23. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2022.01.003.
- [22] Zhang T, Li SL, Bai YL, et al. Expert consensus on the clinical management of aphasia after stroke[J]. *Chin J Rehabil Theory Pract*, 2022, 28(1): 15-23.
- [23] Ren C, Zhang G, Xu X, et al. The effect of rTMS over the different targets on language recovery in stroke patients with global aphasia: a randomized sham-controlled study[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 4589056. DOI: 10.1155/2019/4589056.
- [24] Hu XY, Zhang T, Rajah GB, et al. Effects of different frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke patients with non-fluent aphasia: a randomized, sham-controlled study[J]. *Neurol Res*, 2018, 40(6): 459-465. DOI: 10.1080/01616412.2018.1453980.
- [25] Fahmy EM, Elshebawy HM. Effect of high frequency transcranial magnetic stimulation on recovery of chronic post-stroke aphasia[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30(8): 105855. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105855.
- [26] 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.
- [27] Kito S. Clinical application and safety of rTMS in Japan and overseas[J]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*, 2015, 117(2): 103-109.
- [28] 王若兰, 韩祖成. 重复经颅磁刺激治疗脑卒中后认知功能障碍有效性及安全性的系统评价[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(8): 1379-1386. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2022.08.007.
- [28] Wang RL, Han ZC. A systematic review of the efficacy and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of cognitive dysfunction after stroke[J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-Cerebrovascular Disease*, 2022, 20(8): 1379-1386.

(收稿日期: 2023-11-28)

(本文编辑: 郑圣洁)