

基于磁共振引导下的经颅磁对卒中后抑郁患者的疗效

曹海杰 李响 张洪蕊 刘陵鑫 孙亚鲁

济宁医学院附属医院, 山东 济宁 272000

通信作者: 李响

【摘要】 **目的** 观察基于磁共振定位的重复经颅磁刺激治疗卒中后抑郁患者的疗效是否优于常规定位下的刺激。**方法** 将 60 例卒中后抑郁患者随机分为 3 组各 20 例, 3 组患者在常规训练的基础上给予经颅磁干预; A 组患者给予假刺激治疗, B 组给予常规定位下经颅磁治疗, C 组给予磁共振引导下的经颅磁治疗, 于治疗前和治疗 4 周后进行评估。治疗前后用蒙哥马利抑郁评定量表 (MADRS) 和汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 进行精神心理评定, 以蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) 行认知功能评定, 用改良 Barthel 指数 (MBI) 量表进行日常生活活动能力评定。**结果** 治疗前 3 组患者各项评分无统计学差异 ($P>0.05$); 治疗 4 周, 3 组患者评分均较前明显较低, 组间比较, B 组治疗后 MADRS、HAMD、MBI 以及 MoCA 评分分别为 (18.65±1.89) 分、(20.55±2.53) 分、(53.15±2.89) 分、(21.25±2.89) 分较 A 组 (20.00±1.95) 分、(22.10±2.08) 分、(51.20±2.95) 分、(19.15±3.23) 分, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), C 组治疗后 MADRS、HAMD、MBI 以及 MoCA 评分分别为 (15.75±3.14) 分、(17.45±3.90) 分、(58.50±3.30) 分、(25.40±3.32) 分与 B 组比较 (18.65±1.89) 分、(20.55±2.53) 分、(53.15±2.89) 分、(21.25±2.89) 分, 差异有统计学意义 ($P<0.01$)。**结论** rTMS 能进一步缓解 PSD 患者的抑郁情绪, 提高生活质量, 改善认知功能, 给予经颅磁定位的 rTMS 相对于常规组效果更加显著。

【关键词】 磁共振成像; 重复经颅磁刺激; 定位方法; 卒中; 抑郁

【中图分类号】 R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110 (2022) 07-0858-05

基金项目: 济宁医学院附属医院“苗圃”科研项目 (编号: MP-MS-2020-005)

Efficacy of TMS coil positioning over premotor and prefrontal targets based on MRI in patients with chronic pain and depression

CAO Haijie, LI Xiang, ZHANG Hongrui, LIU Lingxin, SUN Yalu

Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272000, China

Corresponding author: LI Xiang

【Abstract】 **Objective** To investigate whether MRI-guided coil positioning is superior to standard 5-cm method in the efficacy when repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on patients with post-stroke depression (PSD). **Methods** According to the different treatment methods, 60 patients who meet the standards were randomly assigned to 3 groups (20 cases each). The patients in group A were treated with ineffective repetitive transcranial magnetic stimulation, those in group B were given repetitive transcranial magnetic stimulation with standard 5-cm method positioning, and those in group C were subjected to repetitive transcranial magnetic stimulation with MRI-guided coil positioning. Patients were evaluated with scores of Hamilton depression (HAMD), Montgomery-Asberg depression rating scale (MADRS), modified Barthel index (MBI) and Montreal cognitive assessment (MoCA) before and after treatment. **Results** There were no significant differences in all index among the three groups before treatment ($P>0.05$). After 4 weeks of treatment, the HAMD and MADRS in the three groups was significantly lower than that before treatment ($P<0.05$), the MoCA and MBI was significantly higher than that before treatment. The MADRS, HAMD, MBI and MoCA of the B group were 18.65±1.89, 20.55±

DOI: 10.12083/SYSJ.220459

本文引用信息: 曹海杰, 李响, 张洪蕊, 刘陵鑫, 孙亚鲁. 基于磁共振引导下的经颅磁对卒中后抑郁患者的疗效 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2022, 25(7): 858-862. DOI: 10.12083/SYSJ.220459

Reference information: CAO Haijie, LI Xiang, ZHANG Hongrui, LIU Lingxin, SUN Yalu. Efficacy of TMS coil positioning over premotor and prefrontal targets based on MRI in patients with chronic pain and depression [J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2022, 25(7): 858-862. DOI: 10.12083/SYSJ.220459

2.53, 53.15±2.89, 21.25±2.89, respectively; the HADRS, HAMD, MBI and MoCA of the A group were 20.00±1.95, 22.10±2.08, 51.20±2.95, 19.15±3.23, respectively; the HADRS, HAMD, MBI and MoCA of the C group were 15.75±3.14, 17.45±3.90, 58.50±3.30, 25.40±3.32; those in group B were superior to group A. Moreover, the group C of which were better than the B group at the end of the fourth week of treatment ($P < 0.01$). **Conclusion** The rTMS is safe and effective in the treatment of PSD. It is obviously that MRI-guided coil positioning is better than standard 5 cm method in improving PSD and daily life ability after four weeks of treatment.

【Key words】 Magnetic resonance imaging; Repetitive transcranial magnetic stimulation; Coil positioning; Stroke; Depression

重复经颅磁刺激(repeated transcranial magnetic stimulation, rTMS)是经 FDA 认证的一种安全有效的治疗措施,可有效缓解难治抑郁症患者的症状^[1]。影像学研究发现^[2],左侧背外侧前额叶皮质(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)是 rTMS 抗抑郁最佳的刺激区域,它位于 Brodman 分区的 BA9 和 46 区;即 rTMS 治疗卒中患者抑郁障碍的有效率可能取决于 DLPFC 定位的确切位置^[3]。首次针对抑郁症的患者进行 rTMS 刺激时采用了“5 cm 方法”将治疗部位定位在 DLPFC。首先,通过诱发一侧大脑对侧手部肌肉的反应来确定运动区域,定位该运动区域在头皮的位置,然后线圈向左侧移动 5 cm,即常规 5 cm 的定位方法。这种线圈放置方法易于执行,但未考虑大脑运动区域和 DLPFC 之间距离的个别变化,也未考虑到头部大小的差异,所以在实际应用中会出现

偏差。限于临床应用与成本限制,无法使用神经导航的方法精确定位 DLPFC 的位置,即采用了磁共振成像进行个体化定位,比较磁共振引导下定位的经颅磁治疗卒中后抑郁的效果是否优于常规定位下的刺激。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入 2020-07—2021-10 入住济宁医学院附属医院 60 例确诊为卒中后抑郁障碍的患者。本研究是一个双盲试验,参与者根据其最初的一般资料进行分组,将 60 例患者采用随机数字表法随机分配给 3 组:A 组(假刺激组)、B 组(常规定位刺激组)、C 组(磁共振引导下定位刺激组),每组 20 例。3 组患者在年龄、性别、性质、病变部位均无统计学差异($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组一般情况比较

Table 1 Comparison of general conditions in the three groups

组别	n	性别		病程/(月, $\bar{x} \pm s$)	性质		年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	部位	
		男	女		出血	梗死		左	右
A 组	20	13	7	3.14±1.47	12	8	51.05±15.23	11	9
B 组	20	12	8	2.75±1.38	14	6	53.65±14.81	10	10
C 组	20	11	9	3.21±1.40	13	7	50.75±12.94	13	7
F/χ^2 值		0.417		1.046	0.440		1.945	0.950	
P 值		0.872		0.302	0.803		0.512	0.619	

1.2 入组标准 纳入标准:卒中诊断需经头颅 CT 或 MRI 检查证实其符合脑卒中的诊断标准,抑郁诊断符合《中国精神障碍分类与诊断标准》且汉密尔顿抑郁量表-17 项(HAMD-17)评分 ≥ 8 分,年龄 18~75 岁,病程 1~6 个月;能配合治疗及量表评估者;签署知情同意书。排除标准:严重认知障碍及言语障碍者,体内有金属植入者,严重心、脑血管疾病患者,卒中前诊断为抑郁。

1.3 方法

1.3.1 干预方法:3 组患者均给予常规康复训练,同时根据患者现阶段存在的功能障碍采取相应的康复手段,包括常规偏瘫肢体综合训练以及关节松动训

练;训练频率为 6 d/周,30 min/(次·d),共治疗 4 周。

3 组患者均在常规训练基础上给予经颅磁治疗。本研究采用英国 Magstim 公司生产的 Rapid2 型经颅磁刺激仪。确定运动阈(motor threshold, MT):刺激靶点的区域为利手侧拇短展肌的皮质代表区(M1 区),将圆形线圈与颅骨相切,连续刺激 10 次,其中连续 5 次能够引起拇指外展肌的运动作为患者的 MT 值;参数设置:刺激频率为 10 Hz,刺激强度为 80%运动阈值(MT),刺激时间为 5 s,休息时间为 20 s,共 800 个脉冲。20 min/d,治疗 5 d,持续 4 周。

线圈放置位置 A 组:线圈垂直于颅骨放置;B 组:线圈位置位于副矢状面内“手部运动热点”前 5 cm

处;C组:线圈放置在MRI引导下dIPFC的区域,它在MRI图像上的位置为额叶中回前1/3和中1/3之间以及额叶上沟和额叶下沟之间,即Brodmann区域F2和BA46之间;描记区域由放射科医生和康复医师共同确定。

头皮定位方法:本研究使用的坐标系是由MRI重建的3D大脑边界框,将3D边界框调整到与真实脑空间图相同大小。首先由医生确定dIPFC的位置并标记该点的坐标为E(Ea, Eb, 0)(图1);另外在头皮标记耳后点记为F(Fa, Fb, 0)(图2)。然后由头皮表面F点出发,竖直向上移动 $\Delta X = E_b - F_b$ 至点F1;再由点F1水平向左移动 $\Delta Y = E_a - F_a$ 至点E1,则投射到头皮的E1点即为点E在皮肤表面的位置见图3。

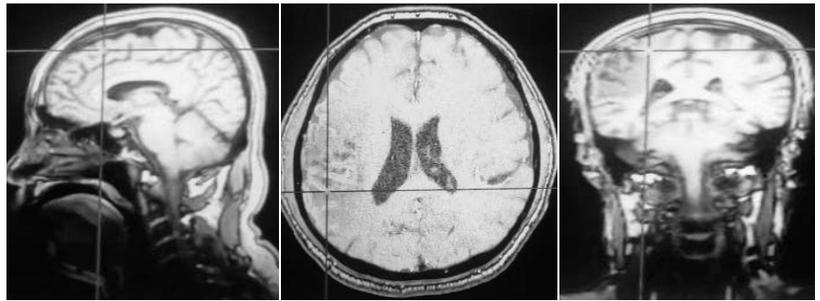


图1 确定rTMS刺激部位,并标记该点的坐标,记为点E(131,220,0),XYZ坐标系

Figure 1 Determine the rTMS stimulation site, and mark the coordinates of the point, denoted as point E (131, 220, 0), XYZ coordinate system

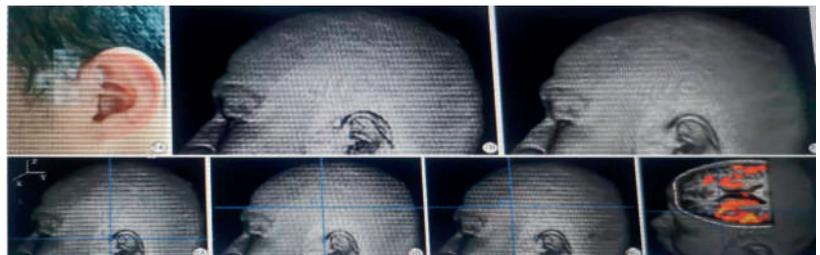


图2 在皮肤表面标记一个点并记下坐标,记为点F(61,246,0),XYZ坐标系

Figure 2 Mark a point on the skin surface and record the coordinates, marked as point F (61, 246, 0), XYZ coordinate system

1.3.2 评定方法:每组患者治疗前及接受治疗4周后进行量表评估,分别采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)以及改良指数(MBI)评定患者的认知功能以及日常生活能力,评分越高,其功能越好;采用蒙哥马利抑郁评定量表(MADRS)以及汉密尔顿抑郁自评量表(HAMD)比较3组治疗前后抑郁程度,得分越高,抑郁程度越严重。MARDS分为极度,重度,中度,轻度和缓解期4个等级;HAMD评分21~35可确诊为抑郁症,>35分为严重抑郁症。

1.4 统计学方法 采用SPSS 21.0统计软件进行统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间资料比较采用独立样本t检验,多组比较采用单因素方差分析,计数资料采用卡方 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

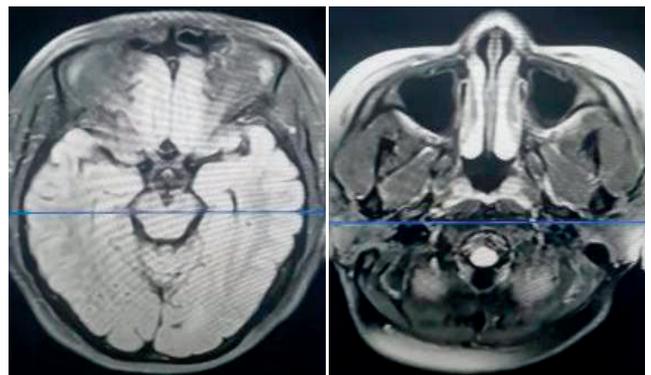


图3 确定TMS刺激点E在皮肤表面的对应位置E1,XYZ坐标系

Figure 3 Determine the corresponding position E1 of the TMS stimulation point E on the skin surface, XYZ coordinate system

2 结果

2.1 3组患者治疗前后各观察指标比较 治疗前,3组患者MoCA及MBI评分无统计学差异($P > 0.05$),治疗后,3组患者MoCA及MBI评分均较前有显著提高($P < 0.05$),治疗后组间比较显示B组评分改善优于A组($P < 0.05$),C组相对于B组有明显改善($P < 0.01$),见表2。

2.2 3组患者治疗前后MADRS及HAMD评分比较 治疗前,3组患者HAMD及MADRS评分无统计学差异($P > 0.05$);治疗4周后,3组患者HAMD及MADRS评分均有显著性降低($P < 0.05$),治疗后组间比较显示B组评分改善优于A组($P < 0.05$),且C组相

表2 3组治疗前后MBI及MoCA评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of MBI and MoCA scores before and after treatment in 3 groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MBI评分/分		MoCA评分/分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	20	47.40±3.61	51.20±2.95 ^a	16.10±2.51	19.15±3.23 ^a
B组	20	48.40±3.36	53.15±2.89 ^{ab}	16.90±2.78	21.25±2.89 ^{ab}
C组	20	48.45±3.03	58.50±3.30 ^{abc}	16.20±2.29	25.40±3.32 ^{abc}

注:与治疗前比较,^a $P < 0.01$;与对照组比较,^b $P < 0.05$,^c $P < 0.01$

对于B组有明显改善($P < 0.01$),见表3。

表3 3组患者治疗前后MADRS及HAMD评分比较 ($\bar{x}\pm s$)Table 3 Comparison of MADRS and HAMD scores before and after treatment in 3 groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	MADRS评分/分		HAMD评分/分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	20	21.95±1.88	20.00±1.95 ^a	25.35±2.35	22.10±2.08 ^a
B组	20	21.85±1.69	18.65±1.89 ^{ab}	25.10±2.47	20.55±2.53 ^{ab}
C组	20	22.85±1.81	15.75±3.14 ^{abc}	24.90±2.22	17.45±3.90 ^{abc}

注:与治疗前比较,^a $P<0.01$;与对照组比较,^b $P<0.05$,^c $P<0.01$

3 讨论

卒中后患者常并发多种生理及心理障碍,抑郁是卒中患者较为常见的并发症;此外1/3卒中后抑郁患者伴有难治性抑郁症(TRD),其抑郁症状将长期存在^[4]。近年来,rTMS在治疗PSD和难治性抑郁症等方面起到很大的作用,且疗效显著^[5-6];本研究中,经颅磁刺激组相对于假刺激组其抑郁程度的改善有显著性提高,经颅磁能够有效改善卒中后抑郁。研究认为^[7]经颅磁可通过线圈产生的感应磁场穿过头皮颅骨,进而在大脑皮质产生动作电位导致基础神经元的去极化,参与抑郁症状中涉及的神经回路的调制。

经颅磁治疗卒中后抑郁患者的效果与多种因素相关。影响因素包括rTMS序列、刺激强度、频率以及刺激的位置;如高频可以增加皮层兴奋性^[8],低频可以抑制皮层兴奋性^[9]。实际应用发现TMS疗效在于刺激靶点的选择。20世纪90年代以来,人们通过对脑卒中和肿瘤患者的影像学观察发现,左前额叶病变增加了抑郁的风险,即抑郁患者大多数都伴有左前额叶的病变^[10]。原发性抑郁症的功能性神经影像学研究报告发现,抗抑郁药物可以有效的改善DLPFC区域低代谢的情况^[11]。与既往研究一致^[12-13],大脑前额区域参与复杂的情绪、认知及行为过程;因此本研究把左侧前额叶区域作为经颅磁治疗脑卒中患者的靶向位置。

1995年首次提出5 cm的方法作为标准方法,以方便定位DLPFC的刺激目标。它处于运动皮质热点前5 cm处,这种“5 cm方法”随后被用于更大的临床试验,并获得FDA批准。然而,这种定位方法被证实并不准确,它没有考虑个体头骨形状和解剖学的差异。研究发现54%的抑郁症患者使用5 cm的方法定位时,磁共振成像检测到线圈位置与真实目标之间的平均偏差为20.4 mm^[14]。HERWIG等^[15]发现只有31.8%的受试者使用5 cm的方法正确定位。赫布斯曼等^[16]报告,在传统定位DLPFC的前方和侧方施加刺激比常规5 cm的位置更加有效,临床研究发现在

传统定位侧方或者前方0.5~1 cm的位置相对更有效^[17]。DLPFC的位置位于额叶中回前1/3和中1/3之间以及额叶上沟和额叶下沟之间,大致相当于Brodmann分区的BA9和BA46^[18],研究发现常规5 cm的位置大多位于BA6或BA8上方,即刺激位点相对于BA9处于更靠后和更靠上的位置。为了更加有效改善卒中后抑郁患者的功能,需要更为精准的方法来定位DLPFC区域。

本研究发现,治疗后3组患者各项评分均较治疗前有显著改善,可推断3组患者在康复干预之后大脑局部功能得到恢复,其抑郁程度较治疗前明显降低,患者参与康复的意愿得到提高,即MBI评分较前改善。组间比较显示,B、C 2组患者改善优于A组,C组相对B组抑郁评分显著降低;表明基于磁共振成像定位的左前额叶皮质区域更加准确,不同患者之间相对均一,个体差异得到有效控制,定位越准确其抑郁改善越明显,与之前的观点一致^[19]。研究^[20-26]发现,与传统的定位技术(5 cm)相比,以左前额叶皮质区域(BA46)为靶点的神经导航引导的10 Hz rTMS可以有效减少自杀意念并缓解抑郁症状,与本研究结果相一致。目前国际上最先进的是导航经颅磁定位,即配有神经导航系统的TMS结合MRI进行结构像定位,可以对相应脑部区域进行准确定位^[27-33]。由于导航成本高,临床实用较少。本研究采用经磁共振引导下的定位方法,确定患者大脑DLPFC结构的区域,以耳根为参照点,通过MRIcron确定三维空间位置,明确其在大脑皮质的位置,便可进行准确定位,效果同样显著。

本研究显示磁共振引导下定位的经颅磁刺激相对于常规定位,其抑郁改善更为显著,该定位方法值得在临床上应用、推广。然而本研究限于临床实用性未能采用导航定位的方式,相对位置并不十分准确。今后的研究中可以结合导航经颅磁,探讨经颅磁治疗卒中后抑郁更准确的定位。

4 参考文献

- [1] 白睿,张敏,雍雨暄,等.左侧前额叶背外侧区高频重复经颅磁刺激对帕金森病患者的效果观察[J].中国实用神经疾病杂志,2021,24(8):686-691. DOI:10.12083/SYSJ.2021.14.004.
- [2] AHDAB R, AYACHE S S, BRUGIERES P, et al. Comparison of “standard” and “navigated” procedures of TMS coil positioning over motor, premotor and prefrontal targets in patients with chronic pain and depression [J]. Neurophysiol Clin, 2010, 40(1): 27-36. DOI: 10.1016/j.neucli.2010.01.001.
- [3] 杜彬,曹音,董贯忠,等.强化iTBS与高频rTMS治疗首发抑郁患者临床效果比较[J].中国实用神经疾病杂志,2022,25(4):426-431. DOI:10.12083/SYSJ.220068.

- [4] MALHI G S, MANN J J. Depression [J]. *Lancet*, 2018, 392(10161): 2299–2312. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31948-2.
- [5] VOIGT J D, LEUCHTER A F, CARPENTER L L. Theta burst stimulation for the acute treatment of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis [J]. *Transl Psychiat*, 11: 330. DOI: 10.1038/s41398-021-01441-4.
- [6] MCCLINTOCK S M, RETI I M, CARPENTER L L, et al. Consensus recommendations for the clinical application of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of depression [J]. *J Clin Psychiatry*, 2018, 79(1): 16cs10905. DOI: 10.4088/JCP.16cs10905.
- [7] ZHANG T, HUANG Y, JIN Y, et al. Treatment for major depressive disorder by repetitive transcranial magnetic stimulation in different parameters: a randomized double-blinded controlled trial [J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 623765. DOI: 10.3389/fpsy.2021.623765.
- [8] 孙秋芳, 张芬, 刘亚楠, 等. 高频重复经颅磁刺激联合计算机运动反馈训练对脑卒中患者手功能的影响 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2020, 23(24): 2181–2186. DOI: 10.12083/SYSJ.2021.07.011.
- [9] LEONG K, CHAN P, ONG L, et al. A randomized sham-controlled trial of 1 Hz and 10 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the right dorsolateral prefrontal cortex in civilian post-traumatic stress disorder: Un essai randomisé contrôlé simulé de stimulation magnétique transcrânienne répétitive (SMT_r) de 1 Hz et 10 Hz du cortex préfrontal dorsolatéral droit dans le trouble de stress post-traumatique chez des civils [J]. *Can J Psychiatry*, 2020, 65: 770–778. DOI: 10.1177/0706743720923064.
- [10] CASH R F H, WEIGAND A, ZALESKY A, et al. Using brain imaging to improve spatial targeting of transcranial magnetic stimulation for depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2021, 90(10): 689–700. DOI: 10.1016/j.biopsych.2020.05.033.
- [11] PADMANABHAN J L, COOKE D, JOUTSA J, et al. A human depression circuit derived from focal brain lesions [J]. *Biol Psychiatry*, 2019, 86: 749–758. DOI: 10.1016/j.biopsych.2019.07.023.
- [12] FU Y, LONG Z, LOU Q, et al. Functional and Structural Connectivity Between the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex and Insula Could Predict the Antidepressant Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 645936. DOI: 10.3389/fnins.2021.645936.
- [13] HEBEL T, GOLLNITZ A, WEBER F C, et al. A direct comparison of neuronavigated and non-neuronavigated intermittent theta burst stimulation in the treatment of depression [J]. *Brain Stimul*, 2021, 14(2): 335–343. DOI: 10.1016/j.brs.2021.01.013.
- [14] NAUCZYCIEL C, HELLIER P, MORANDI X, et al. Assessment of standard coil positioning in transcranial magnetic stimulation in depression [J]. *Psychiat Res*, 2011, 186: 232–238. DOI: 10.1016/j.psychres.2010.06.012.
- [15] HERWIG U, PADBERG F, UNGER J, et al. Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: examination of the reliability of “standard” coil positioning by neuronavigation [J]. *Biol Psychiatry*, 2001, 50(1): 58–61. DOI: 10.1016/S0006-3223(01)01153-2.
- [16] HERBSMAN T, AVERY D, RAMSEY D, et al. More lateral and anterior prefrontal coil location is associated with better repetitive transcranial magnetic stimulation antidepressant response [J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 66(5): 509–515. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.04.034.
- [17] TRAPP N T, BRUSS J, KING JOHNSON M, et al. Reliability of targeting methods in TMS for depression: beam F3 vs. 5.5 cm [J]. *Brain Stimul*, 13(3): 578–581. DOI: 10.1016/j.brs.2020.01.010.
- [18] HERWIG U, PADBERG F, UNGER J, et al. Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: examination of the reliability of “standard” coil positioning by neuronavigation [J]. *Biol Psychiatry*, 2001, 50(1): 58–61. DOI: 10.1016/S0006-3223(01)01153-2.
- [19] RUSJAN P M, BARR M S, FARZAN F, et al. Optimal transcranial magnetic stimulation coil placement for targeting the dorsolateral prefrontal cortex using novel magnetic resonance image-guided neuronavigation [J]. *Hum Brain Mapp*, 31, 1643–1652. DOI: 10.1002/hbm.20964.
- [20] PAN F, SHEN Z, JIAO J, et al. Neuronavigation-Guided rTMS for the Treatment of Depressive Patients With Suicidal Ideation: A Double-Blind, Randomized, Sham-Controlled Trial [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2020, 108(4): 826–832. DOI: 10.1002/cpt.1858.
- [21] STAROSTA M, CICHON N, SALUK-BIJAK J, et al. Benefits from Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Post-Stroke Rehabilitation [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(8): 2149. DOI: 10.3390/jcm11082149.
- [22] CHA B, KIM J, KIM J M, 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.
- [23] MOJTABAVI H, SHAKA Z, MOMTAZMANESH S, et al. Circulating brain-derived neurotrophic factor as a potential biomarker in stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 126. DOI: 10.1186/s12967-022-03312-y.
- [24] LI Y, LI K, FENG R, et al. Mechanisms of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Post-stroke Depression: A Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Study [J]. *Brain Topogr*, 2022, 35(3): 363–374. DOI: 10.1007/s10548-022-00894-0.
- [25] PERICAUD A, STRACZEK C, MONTASTRUC F, et al. Use of antidepressants in unipolar depression in the elderly [J]. *Encephale*, 2022: S0013-7006(22)00006-9. DOI: 10.1016/j.encep.2021.11.006.
- [26] LIU S, WANG X, YU R, et al. Effect of transcranial magnetic stimulation on treatment effect and immune function [J]. *Saudi J Biol Sci*, 2022, 29(1): 379–384. DOI: 10.1016/j.sjbs.2021.08.104.
- [27] ONDOBAKA S, DE DONCKER W, WARD N, et al. Neural effective connectivity explains subjective fatigue in stroke [J]. *Brain*, 2022, 145(1): 285–294. DOI: 10.1093/brain/awab287.
- [28] YU F, HE R. The effect of fluoxetine combined with repetitive transcranial magnetic stimulation on the psychological emotions and cognitive and neurological functions of acute post-stroke depression patients [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(10): 11883–11889.
- [29] TAO J, KONG L, FANG M, et al. The efficacy of Tuina with herbal ointment for patients with post-stroke depression: study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2021, 22(1): 504. DOI: 10.1186/s13063-021-05469-1.
- [30] TAY J, MORRIS R G, MARKUS H S. Apathy after stroke: Diagnosis, mechanisms, consequences, and treatment [J]. *Int J Stroke*, 2021, 16(5): 510–518. DOI: 10.1177/1747493021990906.
- [31] SHAO D, ZHAO Z N, ZHANG Y Q, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for post-stroke depression: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2021, 54(3): e10010. DOI: 10.1590/1414-431X202010010.
- [32] KIM H K, BLUMBERGER D M, DOWNAR J, et al. Systematic review of biological markers of therapeutic repetitive transcranial magnetic stimulation in neurological and psychiatric disorders [J]. *Clin Neurophysiol*, 2021, 132(2): 429–448. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.11.025.
- [33] SARKAR A, SARMAH D, DATTA A, et al. Post-stroke depression: Chaos to exposition [J]. *Brain Res Bull*, 2021, 168: 74–88. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2020.12.012.