



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.11.004

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.11.004>

· 综述与讲座 ·

经颅磁刺激治疗药物难治性癫痫的研究进展

王圆圆 马磊 江文

[摘要] 经颅磁刺激(TMS)利用时变磁场产生的感应电流兴奋或抑制神经元,在分子、细胞和网络水平调节多种神经生理机制。而重复 TMS(rTMS)通过改变突触强度来调节皮质兴奋性,并在大脑中产生神经可塑性,为药物难治性癫痫(DRE)患者提供了一种可逆、可调节的手术替代方案。目前认为低频重复脉冲可产生抑制作用,降低与癫痫相关的皮质兴奋性,从而减少癫痫发作,但国内外 rTMS 治疗 DRE 的临床研究刺激方案尚无统一标准,且疗效不确切,推荐级别较低。本文对 TMS 基本技术、关键要素及 rTMS DRE 的临床研究进行综述,旨在探寻最适宜 DRE 的非侵入性治疗方案,以推进癫痫脑磁刺激的“绿色治疗”。

[关键词] 药物难治性癫痫; 经颅磁刺激

[中图分类号] R563.3

[文献标识码] A

癫痫是一种非常普遍、表现多样的神经系统疾病,其特征是大脑皮层兴奋性活动异常^[1]。全世界约有 5 000 万人患有活动性癫痫,尽管现有的抗癫痫药物治疗取得诸多进展,但仍有近 1/3 的癫痫患者规范使用药物后无法控制发作,称之为药物难治性癫痫(DRE)^[2],且抗癫痫药物的更迭并未降低近 30 年 DRE 的患病率。反复的癫痫发作可影响病患认知功能,增加死亡风险,导致生活质量降低。致痫灶的切除或离断等经典的外科治疗可缓解部分 DRE 患者的发作症状,然而破坏性的技术会使患者面临永久性手术并发症和其他不良后果。此外,许多患者考虑疑似多致痫灶或病灶位于神经功能缺损的高风险区,并不适合外科手术^[3],故有创治疗局限性较大。因此,临床工作中仍迫切需要寻求针对 DRE 安全、有效、无创的治疗方法。

经颅磁刺激(TMS)利用电磁线圈短暂兴奋或抑制神经元,调节大脑不同脑区功能,在分子、细胞和网络水平参与多种神经生理机制。TMS 对癫痫发作活动的影响大致可分为 3 大类:抑制发作、终止发作和疾病修饰效应^[4],通过改变突触强度来改变皮质兴奋性,并在大脑中产生神经可塑性,为 DRE 患者提供了一种可逆的、可调节的手术替代方案。临床上多采用低频

重复 TMS(rTMS)治疗 DRE,借助电磁场对神经元的抑制作用,降低与癫痫发作相关活动,使发作频率及脑电图的痫样放电(IEDs)减少,癫痫患者的临床症状得以改善,提高了治疗有效率;癫痫持续状态的治疗多采用低频 rTMS 和(或)高频及低频相联合的治疗模式以减少异常电活动及中止发作。重要的是 rTMS 安全性较高,适宜的频率及强度一般不会诱发癫痫发作等严重的并发症。现就 TMS 技术的基本介绍、关键要素及目前 DRE 的临床研究等方面进行综述,旨在评价 rTMS 在癫痫患者中使用的科学证据,探寻影响治疗效果的可调控因素,以制定适宜的 DRE 诊疗方案。

一、TMS 技术的基本介绍

自 1985 年 Baker 等^[5]发明 TMS 后,此技术作为一种对大脑皮层进行电刺激的非侵入性工具被广泛用于研究和绘制大脑不同区域的活动。其原理是刺激线圈瞬变电流产生的磁脉冲穿透颅骨,使线圈下的对应脑区浅层产生感应电流,引起附近轴突的去极化,触发包括细胞膜电位、神经递质、可塑性等一系列生理、生化反应^[4,6],不仅刺激区域皮层的兴奋性和抑制性细胞在其轴突水平被激活,来自其他皮质区域和丘脑的传入轴突亦可产生相似作用。磁脉冲的最终结果是激活了一串神经元的突触,产生了兴奋和抑制的反馈回路,宏观上可检测到运动诱发电位、脑电活动、脑血流灌注、代谢产物和大脑功能的改变。在癫痫的诊疗方面,

TMS 已被用于探测各种癫痫综合征的皮层兴奋性及评估抗癫痫药物对皮层的有效性,并帮助识别大脑的致痫区进行手术切除。近年来,研究者们采用不同模式的 TMS 对大脑局部区域进行干预调节,使其成为癫痫患者脑磁刺激的“绿色治疗”手段。

二、TMS 的刺激模式、参数、线圈及靶点

1. TMS 的刺激模式

TMS 常见刺激模式有 3 种:单脉冲 TMS(sTMS)、成对脉冲 TMS(pTMS,也称 ppTMS)及 rTMS。sTMS 多用于诊断;pTMS 是使用同一线圈、具有锁时关系的两个脉冲,以特定时间间隔作用于同一脑区,或两个不同线圈同时刺激不同脑区,侧重评估皮层内抑制和兴奋的相互作用及神经可塑性,一般认为短(1~5 ms)的刺激间期导致运动诱发电位(MEP)降低,可能反映 γ -氨基丁酸(GABA) A 受体介导的短间隔皮质内抑制,稍长(6~20 ms)刺激间期增加 MEP,反映了谷氨酸介导的皮质内易化。rTMS 则是在恒定刺激频率下连续给予多个脉冲,后者作用于大脑皮层神经元,产生动作电位,刺激部位的大脑皮层兴奋性发生改变,同时可能在刺激区域功能解剖连接的远隔部位发生兴奋或抑制作用。重复刺激的作用效果可以维持在刺激结束后的数分钟至数小时,目前已广泛用于治疗抑郁症、运动障碍、卒中康复等多种神经精神疾病。

rTMS 分为两种模式,常规和爆发式 rTMS,前者脉冲刺激的间隔时间恒定,有低频刺激和高频刺激之分,低频界定为频率 ≤ 1 Hz,产生皮层抑制作用,而高频则 > 1 Hz,对皮层为兴奋作用。爆发式 rTMS 是基于常规 rTMS 建立的丛状刺激^[7],为频率 50 Hz 的 3 次脉冲爆发,丛间脉冲频率 5 Hz,每 200 ms 重复 1 次,模拟出类似于 θ 波的节奏,有连续性 TBS(cTBS)和间歇性 TBS(iTBS)两类,前者对皮质产生抑制性作用,对动作诱发电位的抑制作用长达 1 小时,与常规 rTMS 相比作用更持久,但刺激时间明显缩短至数十分钟且强度低,患者不适症状较少^[8]。

2. TMS 的参数设定

TMS 的具体参数主要包括以下 4 项:(1)运动阈值(MT):指给予皮质运动区(M1)10 次刺激至少有 5 次诱发出 50 μ m 的对侧拇短屈肌运动诱发电位(MEP)所需的最低刺激强度;(2)刺激强度:为主要影响 rTMS 疗效的因素,80%~120% MT 被认为是安全的,可有效延长癫痫发作的潜伏期,强度过大可能导致患者治疗局部不适感觉或诱发癫痫发作,反之很难达到治疗效果;(3)疗程:连续治疗的次数与建立长时程抑制/增强效应有关,rTMS 的疗程越长越有可能发挥更明显

的抗癫痫作用,但至今尚无疗程长短与癫痫治疗效果之间的研究分析;(4)刺激频率、时长与间歇:适宜的频率是决定 rTMS 治疗有效且安全的关键。癫痫的研究主要集中在低频 rTMS(LF-rTMS),但需注意的是,高频 rTMS(HF-rTMS)并非不能参与癫痫患者的治疗,主要是需严格把控适应证。既往研究发现,临床一般采用常规低频 rTMS 治疗 DRE,频率以 0.5 Hz 居多,刺激强度在 90%~120%,治疗疗程大多在 10~14 天左右,低于国际上推荐针对抑郁症的治疗周期(4~6 周)^[9]。部分研究结果提示,低频 rTMS 可延长皮层沉默期,产生皮质抑制现象,能够减少癫痫发作,但具体刺激脉冲数应选择 1 500、3 000 或是其他数值仍悬而未决^[10-13]。

3. 刺激线圈的不同特点

rTMS 的线圈种类有“8”字及圆形的常规线圈和双锥深部刺激线圈,在研究中多以“8”字及圆形为主,前者具有更优的磁场聚焦,强度最大点位于线圈中心区域,常规设计为“8”字平线圈,后又针对临床做了改进,设计成“8”字蝶形线圈,保持一定弧度与颅骨形状匹配,能更好的固定,且增加聚焦并减少发散,而圆形线圈磁场是发散的,仅线圈中心周围的脑组织会被抑制,理论上两种线圈进行的刺激治疗癫痫均可能有效。2016 年 Seynaeve 等^[14]设计的单中心双盲假刺激交叉试验,仅纳入 11 例局灶性新皮层 DRE 患者,结果发现在 0.5 Hz 和 90% MT 的 rTMS 治疗模式下,选用“8”字形和圆形线圈对于治疗局灶性癫痫无明显差异;Kimiskidis 等^[15]研究表明,使用圆形线圈更加有效地减少额叶 IEDs,而 Cooper 等^[16]认为“8”字线圈减少癫痫发作的效果最好。在穿透深度方面,因深部刺激线圈治疗深度可达 6~8 cm(常规线圈仅 2~4 cm),故双锥线圈优势明显,适用于刺激致痫灶远隔部位及脑深部核团等发挥神经调控作用。因此,将来可能需要进一步研究 rTMS 不同治疗线圈的优劣。

4. TMS 的刺激靶点

经典理论认为,rTMS 的刺激靶点建议置于致痫灶附近,低频刺激模式可抑制致痫灶区域异常兴奋的神经过电活动,2006~2012 年的多项研究结果均佐证上述观点^[10,17-18]。但颞叶内侧癫痫或多灶性癫痫的治疗效果明显劣于位于皮层凸面的新皮层起源等致痫灶^[10-11,18-19],这类患者需要另寻非致痫灶的远隔调控区,譬如小脑、中线或顶叶皮层,丘脑因解剖位置较深难以获得足量的刺激故未开展相关研究。

众所周知,小脑参与多种神经性疾病,包括癫痫、共济失调、肌张力障碍等^[20]。电生理记录显示,在广泛性癫痫发作时,除大脑皮层和丘脑外,小脑也显示出振荡神经元活动,当给予浦肯野细胞一定刺激后,小脑

至丘脑的神经网络抑制性纤维投射增强,之后减弱了其向大脑皮层的兴奋性投射作用^[21]。之前在大鼠等动物癫痫模型的研究中发现,刺激小脑可抑制癫痫发作,这无疑给临床上刺激小脑治疗癫痫提供了可能^[22]。早在 1973 年,Cooper 等^[12]就把研究聚焦在小脑电刺激治疗难治性癫痫,结果发现受试者的应答率为 56.2% (应答率指癫痫发作频率较基线降低 50% 及以上的人数比),仅 28.1% 的患者无应答。Brighina 等^[13]研究了高频小脑 rTMS 对单发或多发难治性癫痫患者的潜在治疗作用,刺激频率为 5 Hz,阈强度为 90%,每侧 500 个脉冲,每次每组间隔 50 秒。6 例患者(3 例为单病灶给予对侧小脑刺激,3 例为多发病灶给双侧刺激)接受了 20 次 rTMS 治疗,每组均为连续刺激。结果发现在单发和多发癫痫灶的患者中,经小脑皮层的 rTMS 治疗癫痫发作频率显著降低(5/6 降低 52.9%),但治疗结束后患者发作频率回到基线水平。针对小脑活动对颞叶癫痫的抑制研究结果发现,颞叶癫痫与小脑活动的调节有关,兴奋小脑浦肯野神经元可能会导致癫痫发作频率降低,证明干预小脑功能可抑制颞叶癫痫发作^[23]。这项研究再次为以小脑作为刺激靶点进行 TMS 治疗癫痫的潜在疗法提供依据。而刺激靶点定位在顶叶仅在 2003 年 Tergau 等^[24]的研究结果中出现,遗憾的是,该研究并未着眼于多个治疗靶点的疗效比较。

近年来,导航引导下 TMS、TMS 同步脑电图(TMS-EEG)、TMS 同步 MRI(TMS-fMRI)等新兴技术逐渐推广应用,提高了 rTMS 治疗癫痫的精度及疗效。Islam 等^[25]基于受试者发作间期脑磁图及棘波的精准定位,利用 MRI 导航的 rTMS 对预测的发作起始区(SOZ)给予 30 分钟 1 Hz 重复刺激,结果发现短期抑制癫痫发作频率的时长至少可达 72 小时。王玉平团队在探讨 rTMS 对良性癫痫伴中央区棘波(BECTS)患者的治疗效果时,应用脑磁图定位发作间期 IEDs 起源并给予 10 天的治疗,最终 4 例患儿均至少 3 个月无发作,其中 1 例半年零发作^[26]。

综上,包括刺激模式、刺激参数、线圈选择及刺激靶点等可综合影响神经元的活动,从而发挥抑制癫痫发作的作用,但疗效最佳的刺激方案尚无统一标准。此外,患者个体的异质性等偏倚因素对 rTMS 的疗效影响也不能忽略,如年龄、性别、病程、发作症状学特征及病因学分类等。因此,仍有待进一步拓宽样本,设计更为严谨的研究方案以获得全面充分的有效证据。

三、rTMS 治疗 DRE 的研究现状

1999 年,TMS 首次被用于治疗 DRE。2002 年,

Theodore 等^[27]对 24 例局灶性癫痫患者给予 1 Hz TMS 治疗,虽治疗后的发作频次较基线明显降低,但与对照组比较差异无统计学意义。2003 年 Tergau 等^[24]研究认为 0.3 Hz 足够改善 DRE,与 1 Hz 相比,更低频率的刺激具有更好的抗癫痫疗效,同时这项研究也是唯一将"8"字线圈和圆形线圈与安慰剂进行疗效比较的研究;而 Fregni 等^[10]及 Wang 等^[17]的研究却先后证实刺激频率在 1 Hz 时治疗效果明显,发作频率及间歇期放电均得以改善;2012 年 Sun 等^[18]在 0.5 Hz 刺激下再次得到阳性结果;5 年后 Cooper 等^[16]分析总结现有的 rTMS 治疗癫痫的研究,结果发现低频 rTMS 治疗确实能够减少癫痫发作,而刺激频率的差异对疗效无显著性影响,同时,发作类型亚组分析得出颞叶发作相较于颞叶外发作疗效更好的结论。2011 年 Hsu 等^[28]对总样本量为 164 例的 11 项关于 rTMS 治疗 DRE 的研究进行了 Meta 分析,结果表明低频 rTMS 能够减少癫痫发作。2021 年 Walton 等^[29]提出目前仍缺乏 rTMS 对减少局灶性 DRE 发作的有效确切证据。不同的刺激模式方面,Koc 等^[30]对 15 例特发性全面性癫痫患者给予 cTBS 治疗后发现其皮质静息期(CSP)较治疗前增加,且持续时间超过 60 分钟,证实 cTBS 能够降低癫痫患者的皮质兴奋性的理论假说。

然而也有一些有关经颅磁刺激治疗 DRE 的临床研究结果未能达到预期设想。Cantello 等^[31]开展一项多中心、随机交叉、双盲的假对照试验,入组 43 例不同病因的药物难治性癫痫患者,刺激频率设定为 0.3 Hz,以强度 100% MT 每日给予 1 000 个刺激治疗 5 日,结果显示治疗组癫痫发作频率无明显减少,将患者分为颞叶内侧癫痫和非颞叶内侧癫痫组进行亚组分析也未得到阳性结果,仅发现试验组中约 1/3 患者的 IEDs 部分改善。2012 年 Sun 等^[18]给予 60 例 DRE 患者低频(0.5 Hz)、丛内刺激数 500 次、分别为 90% MT 或 20% MT 的不同刺激强度治疗 2 周,得出高强度 rTMS 治疗后癫痫发作频率显著减少、发作间期 IEDs 显著减低的结果,而接受低强度(20% rMT)的患者并未发现类似效果,说明高强度的 rTMS 可能是抗癫痫疗效的保证。Joo 等^[32]使用不同刺激脉冲数治疗癫痫得出参数为 3 000 时较 1 500 时癫痫发作频率减少,但差异无统计学意义。

我们认为不同研究结果差异较大的原因可能与受试者的癫痫分类及发作症状等差异有一定关系,且越是发作频繁的患者越难以获得满意的疗效;此外,各项临床研究所使用的刺激参数不统一,最佳的刺激靶点、模式及治疗时长等仍有待进一步探索。回顾目前的文献报道,仍以案例报道和小样本研究为主,这也是结果

有所偏倚的原因之一^[29]。

四、困境与展望

综上,TMS 具有安全有效、操作方便、无痛无创等诸多优点,受到临床医师和研究者的广泛关注,在癫痫诊断、致痫灶定位和药物难治性癫痫的治疗方面有广阔的应用前景。虽有很多应用 rTMS 进行癫痫治疗的试验和病例报道,但由于治疗方案涉及的因素颇多,不同 TMS 参数的适应证和癫痫个体化差异使其疗效很难统一;加之 rTMS 运用于癫痫的临床研究存在样本量偏小、刺激方案未优化及标准化等不足,亟需开展多中心、随机对照研究以提供有力的循证医学证据。再者,rTMS 治疗癫痫时面临着许多难题和挑战,如面对多灶性或较深部的致痫灶甚至难以定位的 DRE 时,如何找到最为恰当的治疗模式。笔者认为,随着对脑网络连接探索的深入探索,或许可通过有针对性地刺激癫痫患者非致痫灶脑区而在远隔的致痫灶发挥作用,以期在未来获得显著的进展,造福更多的癫痫患者。

参 考 文 献

- [1] Shorvon S. The causes of epilepsy: changing concepts of etiology of epilepsy over the past 150 years [J]. *Epilepsia*, 2011, 52(6): 1033-1044.
- [2] Chen Z, Brodie MJ, Liew D, et al. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study [J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(3): 279-286.
- [3] Spencer S, Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children [J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(6): 525-537.
- [4] Huerta PT, Volpe BT. Transcranial magnetic stimulation, synaptic plasticity and network oscillations [J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2009, 6: 7.
- [5] Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex [J]. *Lancet*, 1985, 1(8437): 1106-1107.
- [6] Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology [J]. *Lancet Neurol*, 2003, 2(3): 145-156.
- [7] Klonjai W, Katz R, Lackmy-Vallée A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS) [J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2015, 58(4): 208-213.
- [8] Chung SW, Hill AT, Rogasch NC, et al. Use of theta-burst stimulation in changing excitability of motor cortex: A systematic review and meta-analysis [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 63: 43-64.
- [9] Kimiskidis VK. Transcranial magnetic stimulation for drug-resistant epilepsies: rationale and clinical experience [J]. *Eur Neurol*, 2010, 63(4): 205-210.
- [10] Fregni F, Otachi PT, Do Valle A, et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy [J]. *Ann Neurol*, 2006, 60(4): 447-455.
- [11] Daniele O, Brighina F, Piazza A, et al. Low-frequency transcranial magnetic stimulation in patients with cortical dysplasia-a preliminary study [J]. *J Neurol*, 2003, 250(6): 761-762.
- [12] Cooper IS, Amin I, Gilman S. The effect of chronic cerebellar stimulation upon epilepsy in man [J]. *Trans Am Neurol Assoc*, 1973, 98: 192-196.
- [13] Brighina F, Daniele O, Piazza A, et al. Hemispheric cerebellar rTMS to treat drug-resistant epilepsy: case reports [J]. *Neurosci Lett*, 2006, 397(3): 229-233.
- [14] Seynaeve L, Devroye A, Dupont P, et al. Randomized crossover sham

- controlled clinical trial of targeted low-frequency transcranial magnetic stimulation comparing a figure-8 and a round coil to treat refractory neocortical epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2016, 57(1): 141-150.
- [15] Kimiskidis VK, Kugiumtzis D, Papagiannopoulos S, et al. Transcranial magnetic stimulation (TMS) modulates epileptiform discharges in patients with frontal lobe epilepsy: a preliminary EEG-TMS study [J]. *Int J Neural Syst*, 2013, 23(1): 1250035.
- [16] Cooper YA, Pianka ST, Alotaibi NM, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of drug-resistant epilepsy: A systematic review and individual participant data meta-analysis of real-world evidence [J]. *Epilepsia Open*, 2018, 3(1): 55-65.
- [17] Wang X, Yang D, Wang S, et al. Effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on electroencephalogram and seizure frequency in 15 patients with temporal lobe epilepsy following dipole source localization [J]. *Neural Regen Res*, 2008, 3(11): 1257-1260.
- [18] Sun W, Mao W, Meng X, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy: a controlled clinical study [J]. *Epilepsia*, 2012, 53(10): 1782-1789.
- [19] Theodore WH, Hunter K, Chen R, et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of seizures: a controlled study [J]. *Neurology*, 2002, 59(4): 560-562.
- [20] Miterko LN, Baker KB, Beckinghausen J, et al. Consensus Paper: Experimental Neurostimulation of the Cerebellum [J]. *Cerebellum*, 2019, 18(6): 1064-1097.
- [21] Kros L, Eelkman Rooda OHJ, De Zeeuw CI, et al. Controlling Cerebellar Output to Treat Refractory Epilepsy [J]. *Trends Neurosci*, 2015, 38(12): 787-799.
- [22] Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, et al. Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies [Internet] [R]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US), 2012.
- [23] Krook-Magnuson E, Szabo GG, Armstrong C, et al. Cerebellar Directed Optogenetic Intervention Inhibits Spontaneous Hippocampal Seizures in a Mouse Model of Temporal Lobe Epilepsy [J]. *eNeuro*, 2014, 1(1): 5-14.
- [24] Tergau F, Neumann D, Rosenow F, et al. Can epilepsies be improved by repetitive transcranial magnetic stimulation? Interim analysis of a controlled study [J]. *Suppl Clin Neurophysiol*, 2003, 56: 400-405.
- [25] Islam M, Westin K, Carvalho A, et al. MEG and navigated TMS jointly enable spatially accurate application of TMS therapy at the epileptic focus in pharmacoresistant epilepsy [J]. *Brain Stimul*, 2019, 12(5): 1312-1314.
- [26] Jin G, Chen J, Du J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation to treat benign epilepsy with centrotemporal spikes [J]. *Brain Stimul*, 2022, 15(3): 601-604.
- [27] Theodore WH, Hunter K, Chen R, et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of seizures: a controlled study [J]. *Neurology*, 2002, 59(4): 560-562.
- [28] Hsu WY, Cheng CH, Lin MW, et al. Antiepileptic effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: A meta-analysis [J]. *Epilepsy Res*, 2011, 96(3): 231-240.
- [29] Walton D, Spencer DC, Nevitt SJ, et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of epilepsy [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 4(4): CD011025.
- [30] Koc G, Gokcil Z, Bek S, et al. Effects of continuous theta burst transcranial magnetic stimulation on cortical excitability in patients with idiopathic generalized epilepsy [J]. *Epilepsy Behav*, 2017, 77: 26-29.
- [31] Cantello R, Rossi S, Varrasi C, et al. Slow repetitive TMS for drug-resistant epilepsy: clinical and EEG findings of a placebo-controlled trial [J]. *Epilepsia*, 2007, 48(2): 366-374.
- [32] Joo EY, Han SJ, Chung SH, et al. Antiepileptic effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation by different stimulation durations and locations [J]. *Clin Neurophysiol*, 2007, 118(3): 702-708.

(收稿日期: 2022-09-22)

(本文编辑: 高婷)