

经颅磁刺激在强迫症治疗中的研究进展

李安春 陈网妮 张宾

510370 广州医科大学附属脑科医院精神心理脑功能实验室

通信作者: 张宾, Email: zhang.bin845@foxmail.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.09.011

【摘要】 尽管经颅磁刺激已被广泛应用于强迫症的治疗, 如何选择最佳刺激靶点、频率等治疗参数仍有待进一步研究。现从线圈、刺激频率及刺激靶点 3 个参数入手, 对经颅磁刺激治疗强迫症的效果进行综述, 认为仍需要更多的随机对照试验证实经颅磁刺激治疗强迫症的疗效及患者耐受性, 未来应着重关注个性化刺激方案的选择和优化。

【关键词】 经颅磁刺激治疗; 重复经颅磁刺激治疗; 强迫症

基金项目: 广东省科技计划项目(2019B030316001)

Research progress of transcranial magnetic stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorder Li Anchun, Chen Wangni, Zhang Bin

Psychological and Psychiatric Neuroimage Lab (PsyNI Lab), the Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510370, China

Corresponding author: Zhang Bin, Email: zhang.bin845@foxmail.com

【Abstract】 Although transcranial magnetic stimulation has been widely used in the treatment of obsessive-compulsive disorder, how to choose the best stimulation target, frequency and other treatment parameters still need to be further study. Starting from the three parameters including coil, stimulation frequency and stimulation target, this paper summarizes the effect of transcranial magnetic stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorder. It is considered that more randomized controlled experiments are still needed to confirm the efficacy and tolerability of transcranial magnetic stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorder. In the future, we should focus on the selection and optimization of individualized stimulus programs.

【Key words】 Transcranial magnetic stimulation; Repeated transcranial magnetic stimulation; Obsessive-compulsive disorder

Fund program: Guangdong Science and Technology Plan Project (2019B030316001)

强迫症(obsessive-compulsive disorder)是一种具有多种症状维度的精神疾病,其主要特征是持久性、侵入性的强迫观念和(或)强迫行为^[1],终身患病率为1%~3%^[2]。强迫症最常见的一线治疗为SSRIs、认知行为疗法(cognitive behavior therapy, CBT)或两者联合使用,然而,高达40%~60%的患者对SSRIs类药物的治疗反应并不理想,同时多数患者不能坚持完成完整的CBT治疗^[3]。

经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)技术可对大脑施加无创性的刺激,电流通过磁线圈产生短暂的、高强度的磁场,产生的磁场可以激活或抑制线圈下方脑区的功能,从而起到治疗作用^[4]。该技术兴起于1985年^[5],后来被广泛用于研究健康人和神经精神疾病患者的皮质功能。2018年,美国

食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准将TMS用于强迫症的治疗。在各种治疗模式中,目前应用较为广泛的是rTMS和由rTMS改进而来的深部经颅磁刺激(deep transcranial magnetic stimulation, dTMS)。

近20年,越来越多的研究者探索TMS对各种精神障碍的疗效,但目前以抑郁症的研究居多,在强迫症的治疗方面尚未形成固定的、成熟的TMS治疗模式^[6],因而探讨TMS在治疗强迫症方面的进展是有必要的。TMS产生大脑皮质内电流的程度取决于多种因素,本综述主要在rTMS及dTMS的基础上针对TMS线圈的类型和方向、刺激频率、刺激靶点等参数探讨TMS用于强迫症治疗的研究进展。

一、TMS治疗强迫症的进展

1. 线圈的选择对疗效的影响: 目前, 应用TMS治疗强迫症时采用的线圈多为H7线圈, 部分研究采用D-B80线圈和双锥线圈。H7线圈常被用于dTMS, 该线圈有两层, 每层有4个椭圆形绕组, 一层在另一层之上, 长轴为70~130 mm, 短轴为55~105 mm, 硬膜下刺激深度和刺激体积分别为3 cm和40.3 cm³。D-B80线圈有两层, 包括顶部的3个绕组和下面的4个绕组, 外径和内径分别为95、67 mm, 对大脑的刺激深度为19 mm。双锥线圈由2个大的圆形线圈组成, 线圈之间的夹角固定为95°。圆形机翼的内径和外径分别为20、70 mm, 刺激深度为3~4 cm^[7]。2018年, 美国FDA根据一项多中心研究的有效结果, 批准使用H7线圈对背内侧前额叶(dorsal medial prefrontal cortex, dmPFC)和前扣带回皮质(anterior cingulate cortex, ACC)进行高频rTMS治疗难治性强迫症^[6, 8]。Carmi等^[9-10]在2018、2019年进行随机双盲对照试验, 使用H7线圈对内侧前额叶皮层(medial prefrontal cortex, mPFC)和ACC进行20 Hz的dTMS, 并使用耶鲁-布朗强迫症量表(Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, Y-BOCS)评估治疗的有效性, 结果发现, 治疗后有11.1%的患者达到缓解标准; 此外, 与假刺激组相比, 真刺激组的Y-BOCS得分显著下降, 这种症状改善至少可以持续1个月。该研究中最常见的不良反应是刺激时或刺激后短期内出现的轻度头痛^[8], 没有患者出现癫痫等严重不良事件, 表明dTMS可用于改善未能从SSRIs和CBT治疗中获得足够益处的部分患者的强迫症状^[9], 且具有良好的安全性和耐受性。Dunlop等^[11]使用D-B80线圈以10 Hz频率刺激双侧dmPFC, 结果有50%的强迫症患者对治疗有反应, 即Y-BOCS降低至少50%; 38.1%的患者达到症状缓解的标准, 而且试验组的Y-BOCS评分显著下降达67.2%。就治疗缓解率而言, 这一方案较Carmi等^[9]的治疗方案更好^[12]。但值得注意的是, 目前较少有关于D-B80线圈治疗强迫症的随机双盲对照试验, 也较少有研究直接对比H7线圈与D-B80线圈对强迫症的治疗效果。Modirrousta等^[13]使用双锥线圈在mPFC施加1 Hz的脉冲, 治疗10 d后, 所有患者的强迫症状均有所改善, Y-BOCS评分平均下降了39%, 而且这种改善持续到结束治疗后1个月。但这项研究缺乏对对照组的限制, 需要开展随机临床试验验证上述结果。与H7线圈相比, 双锥线圈能够刺激大脑更深部的

区域, 但会增加视神经兴奋的风险^[14], 但H7线圈在刺激的深度和广度方面较为均衡^[15]。目前, 缺少明确证据表明H7线圈和双锥线圈的优劣, 需要更多的研究进一步探索。

综上所述, 目前缺少明确证据表明上述3种线圈的疗效存在差异。但有研究表明, 与D-B80线圈相比, H7线圈对大脑的刺激更广、更深^[16]。标准rTMS线圈只能在大约1 cm的深度内产生有效磁场^[17], 而H7线圈可激活3.0~4.5 cm深度处的大脑运动皮层, 刺激到的前额叶结构更多^[16], 其中包括皮质-纹状体-丘脑-皮质(cortico-striato-thalamo-cortical, CSTC)环路中的内侧前额叶皮层、前外侧眶额叶皮层(orbital frontal cortex, OFC)和背侧前扣带回皮层(dorsal anterior cingulate cortex, dACC)等与强迫症病理生理相关的结构, 这些都是在选择刺激线圈时值得关注的重要优势。在H7线圈和双锥线圈的选择方面, 目前并无证据表明两者对强迫症的疗效存在差异, 需要更多研究进一步探讨。

2. 频率的选择对疗效的影响: TMS的刺激频率与其对大脑皮质兴奋性、神经细胞功能的调控能力密切相关。特定频率TMS脉冲序列能够改变大脑皮质兴奋性和突触可塑性, 从而调节大脑特定脑区的功能, 改善患者症状。就精神疾病的治疗而言, 1 Hz或以下的TMS属于低频治疗, 5 Hz以上则属于高频。Modirrousta等^[13]用1 Hz的rTMS刺激强迫症患者mPFC, 发现所有患者在10次rTMS治疗后均有所改善, Y-BOCS评分平均下降39%。Meek等^[18]在2021年开展的随机对照试验表明, 以dACC为靶点的低频rTMS能改善强迫症状。然而, Carmi等^[10]分别采用低频深部经颅磁刺激(low-frequency deep transcranial magnetic stimulation, LF-dTMS)和高频深部经颅磁刺激(high-frequency deep transcranial magnetic stimulation, HF-dTMS)治疗41例强迫症患者, 结果发现LF-dTMS组的疗效并不明显, 1/4患者接受治疗后的Y-BOCS得分反而增加。相反, 20 Hz的HF-dTMS能够改善患者的执行功能^[19], 从而改善强迫症状^[20]。TMS治疗强迫症时应当选择低频还是高频, 目前尚无定论。传统观点认为, 低频脉冲可以降低局部代谢水平, 抑制皮质活动; 高频脉冲则导致局部代谢水平增高, 增强皮质活动^[21]。然而部分试验发现, 相当一部分人对低频刺激有兴奋反应, 对高频刺激却表现出抑制反应^[22]。尽管目前较少有研究证实个体差异会对rTMS的疗效产生影响, 其

仍然为强迫症 rTMS 治疗方案的选择和优化带来了潜在的挑战。未来的研究可以尝试在同一个体中观察不同频率刺激的治疗效果,为 rTMS 个性化治疗方案的制订提供参考。

3. 刺激靶点的选择对疗效的影响:神经成像和认知行为研究显示,强迫症患者的 CSTC 回路存在功能障碍^[23],其中 mPFC 和 ACC 常被认为与强迫症病理机制有关。另外,强迫症患者的 OFC、背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, dlPFC)、辅助运动区(supplementary motor area, SMA)、前辅助运动区(pre-supplementary motor area, pre-SMA)也存在异常激活,这些区域是 TMS 靶位点选择的主要区域。就 dlPFC 而言, rTMS 治疗效果尚不确切,不同研究的结论差异较大。有研究显示, LF-rTMS 刺激右侧 dlPFC 可有效治疗强迫症^[24-25];而且相较于 HF-rTMS(10 Hz), LF-rTMS 对于平均病程短、非难治性的年轻强迫症患者更为有效^[24]。但 Mansur 等^[26]的研究以 HF-rTMS 刺激右侧 dlPFC,治疗 6 周后,发现 HF-rTMS 刺激右侧 dlPFC 靶位点的治疗方案并无明显改善强迫症状、降低临床严重程度的作用。也有人对左侧 dlPFC 施加高频或低频 rTMS 的效果进行了观察,均未发现对强迫症有明显改善作用^[27-28]。但上述试验中均存在局限性,如试验样本较小、没有使用双盲设计、存在手动定位靶点导致的误差,未报道患者的用药情况和症状差异,研究对象强迫症症状严重程度和疾病持续时间不一致等问题。因此,这些试验难以充分证明单侧 dlPFC 的低频或高频 TMS 用于治疗强迫症的有效性。一项网络荟萃分析表明,以 LF-rTMS 刺激 dlPFC 可能是所有 rTMS 治疗策略中最有效的,但其疗效和耐受性证据的质量分别为非常低和低^[29]。强迫症状的严重程度与双侧 SMA 和皮层下区域之间更活跃的功能连接有关。对 SMA 进行 LF-rTMS 后,双侧 SMA 和皮层下区域(尤其是基底神经节和丘脑)之间的功能连接显著降低^[30]。相关研究发现,相对于其他皮质靶点,刺激 SMA 对强迫症状的缓解效果更明显,且 LF-rTMS 较 HF-rTMS 更有效,说明应用 LF-rTMS 刺激 SMA 可能会对强迫症有不错的效果^[31-33]。Mantovani 等^[30]每日对患者的 SMA 进行两次基于 fMRI 引导的个体化 rTMS,结果发现强迫症状显著改善,而且这种效果至少可以持续 3 个月,这与 Lee 等^[34]的开放标签试验结果一致。然而, Pelissolo 等^[35]学者却发现,对于难治性强迫症患者,对 SMA 进行 LF-rTMS 的

效果并不比对照组(假刺激组)更好。至于应用 HF-rTMS 刺激 SMA 对强迫症的疗效,目前较少有试验和数据能加以说明。OFC 与决策和反应选择能力有关,该区域的损伤会影响患者的决策能力和反应选择能力。研究发现, LF-rTMS 刺激 OFC 也能明显缓解患者的强迫症状^[29], LF-rTMS 刺激左侧 OFC 的有效率为 25%~44%,且症状的改善可以持续至治疗后的第 4 周和第 8 周^[36]。LF-rTMS 刺激右侧 OFC 的有效率约为 19%,但治疗 1 个月后即不能观察到明显的改善^[37]。有趣的是,与针对其他大脑区域的大多数试验相比, OFC 的治疗次数尤其与疗效呈正相关^[38]。两项试验表明,作用于 OFC 的 TMS 需在治疗 20 次后才能显现效果^[36, 39]。此外,强迫症的核心病理生理机制可能涉及 OFC 的过度活跃,由此可以推测, rTMS 对于那些 OFC 功能相对正常的患者可能起效更快,对于症状更严重的患者,则可能需要加大治疗剂量才能获得满意效果。强迫症的核心功能障碍之一是认知控制缺陷,而认知控制功能涉及 dACC 这一区域。有研究发现, LF-rTMS 刺激 dACC 可以减轻强迫症患者的临床症状^[40],这可能是因为刺激改善了患者的快速错误监测能力,这一结果也表明错误监测障碍与强迫症病理生理学之间存在一定的联系。从脑功能的角度而言, LF-rTMS 可能有助于使 dACC 和 SMA 等区域的活动恢复正常,从而改善强迫症症状。另外, Carmi 等^[10]学者在随机双盲试验中发现, HF-rTMS 作用于 mPFC-ACC 可减轻强迫症症状,有望成为一种新的治疗方案。

4. TMS 治疗儿童青少年强迫症:强迫症影响着全球 1%~3% 的儿童, 3/4 的病例在青春期前发病,但目前较少有明确指南或共识推荐使用 TMS 治疗儿童/青少年强迫症患者^[41]。在林冬梅等^[42]的研究中, 46 例青少年强迫症患者接受了 TMS 和舍曲林的联合治疗,这一方案的治疗有效率远高于对照组,达到了 95.65%,治疗不良反应的发生率也较低,表明 rTMS 在治疗儿童/青少年强迫症是有效且安全的。开展儿童 TMS 治疗的一大困难是儿童的大脑皮层区域与成人并非完全对应,参照成人脑结构定位刺激靶点可能会产生较大误差^[43];强迫症患者边缘回、额叶和颞区的活动水平在情绪处理过程中显著增加,近期的研究中更是强调了颞区与儿童强迫症的关系^[44],但以往研究对颞区的关注度不高^[44-45];此外, rTMS 在儿童/青少年患者中更多是应用于治疗抑郁症,针对强迫症开展的 TMS 治疗及相关研究还较少。综上

所述,应当进一步探索儿童/青少年强迫症的rTMS治疗方案,评估TMS用于治疗低龄患者的安全性、耐受性和效果。

5. TMS治疗强迫症和抑郁症共病:强迫症通常伴随其他精神疾病,其中约半数以上为抑郁症^[46]。共病会使治疗变得更加棘手,还会增加患者的自杀风险。使用H1线圈刺激dlPFC是治疗抑郁症的一种有效手段,近年来越来越多的证据也表明刺激mPFC可改善难治性抑郁症。相关研究发现,对伴有强迫症的强迫症患者使用强迫症的治疗方案,即使用H7线圈对dmPFC或ACC进行dTMS,可显著降低患者的强迫和抑郁症状评分^[8, 15]。这可能与强迫症和抑郁症共病的患者通路异常与这些靶点相关,同时也需要进一步研究阐明dTMS同时改善强迫和抑郁症状的机制。基于这一证据,仅使用强迫症治疗方案(使用H7线圈刺激dmPFC/ACC)治疗伴有强迫症和抑郁症患者很可能也是有效的。综上所述,就强迫症而言,目前缺少明确的策略指导临床医师选择TMS的治疗靶点,更多是根据患者的临床症状、行为学特征、年龄等方面选择不同的脑区。然而,对于具有多种症状维度的强迫症患者,有待明确是否有必要刺激多个脑区增强疗效及应当选择何种刺激参数。

二、总结与展望

作为一种新型神经调节技术,TMS因其无创性、良好的耐受性和较少的不良反应在治疗强迫症方面展现出了巨大潜力。然而,疾病的异质性和患者的个体差异(如发病年龄、病程长短、严重程度、症状学特征、是否共患其他精神疾病等)都可能会影响TMS的治疗效果。研究表明,个性化设定刺激靶点、治疗频率和强度可以提高TMS的治疗效果^[47],但如何更好地选择和优化TMS治疗方案以实现相应的临床疗效,仍是需要解决的问题。另一大挑战是如何在个体化水平方面确定刺激靶点,因为不同靶点调节不同的强迫症症状,对不同的刺激频率反应也不一致。此外,患者的年龄也是选择靶点时需要考虑的一个因素,尤其对于儿童患者而言,刺激颞区可能会有较好的疗效。

目前研究主要根据强迫症临床症状的变化评价rTMS的疗效,较少考虑治疗对错误监测功能、决策和反应选择能力等认知行为表现的影响。错误监测功能(error-monitoring)与认知控制缺陷相关,能够让个体在执行任务时察觉到预期反应和实际反应的

差别,并纠正错误、防止再犯。有研究者指出,错误监测功能障碍可能是强迫症的关键病理机制。因此,评估rTMS对错误监测功能的影响将有助于了解rTMS治疗强迫症的潜在机制,提高rTMS的治疗效果^[18]。基于强迫症行为学特征而选择不同rTMS治疗方案可能是未来潜在的研究方向。

目前,TMS治疗强迫症的相关研究仍然较少。此外,现有研究大多样本较小、缺少标准化的TMS管理方案;不同研究之间也存在较大差异,如选择的刺激参数和靶点不统一,患者可能同时接受了不同的药物治疗,或属于不同的强迫症亚型,这些混杂因素都会掩盖TMS真正的治疗效果^[48]。扩大研究样本量、提高统计效力以及充分考虑和排除混杂因素的影响都将有助于更好地检验TMS的疗效,比较TMS与其他治疗策略的优劣。因此,需要开展更为完善的研究对比和阐明不同TMS方案治疗强迫症的有效性,为治疗方案的设计和改进行提供科学依据。

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 选题、收集文献、论文撰写、论文修改为李安春,收集文献、论文修改为陈网妮,选题、收集文献、论文撰写、定稿、论文修改、基金支持为张宾

参 考 文 献

- [1] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5TM[M]. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013: 235-265.
- [2] Fawcett EJ, Power H, Fawcett JM. Women are at greater risk of OCD than men: a Meta-analytic review of OCD prevalence worldwide[J]. J Clin Psychiatry, 2020, 81(4): 19r13085. DOI: 10.4088/JCP.19r13085.
- [3] Pallanti S, Quercioli L. Treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: methodological issues, operational definitions and therapeutic lines[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2006, 30(3): 400-412. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2005.11.028.
- [4] Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer[J]. Neuron, 2007, 55(2): 187-199. DOI: 10.1016/j.neuron.2007.06.026.
- [5] Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex[J]. Lancet, 1985, 1(8437): 1106-1107. DOI: 10.1016/s0140-6736(85)92413-4.
- [6] Matsuda Y, Yamazaki R, Shigeta M, et al. Transcranial magnetic stimulation modalities for psychiatric disorders: publication trends from 1985 to 2019 [J]. Neuropsychopharmacol Rep, 2021, 41(4): 538-543. DOI: 10.1002/npr.2.12212.
- [7] Lu M, Ueno S. Comparison of the induced fields using different coil configurations during deep transcranial magnetic stimulation[J]. PLoS One, 2017, 12(6): e0178422. DOI: 10.1371/journal.pone.0178422.

- [8] Tendler A, Roth Y, Harmelech T. Deep repetitive TMS with the H7 coil is sufficient to treat comorbid MDD and OCD[J]. *Brain Stimul*, 2021, 14(3): 658-661. DOI: 10.1016/j.brs.2021.04.006.
- [9] Carmi L, Tendler A, Bystritsky A, et al. Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: a prospective multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial[J]. *Am J Psychiatry*, 2019, 176(11): 931-938. DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.18101180.
- [10] Carmi L, Alyagon U, Barnea-Ygael N, et al. Clinical and electrophysiological outcomes of deep TMS over the medial prefrontal and anterior cingulate cortices in OCD patients[J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(1): 158-165. DOI: 10.1016/j.brs.2017.09.004.
- [11] Dunlop K, Woodside B, Olmsted M, et al. Reductions in cortico-striatal hyperconnectivity accompany successful treatment of obsessive-compulsive disorder with dorsomedial prefrontal rTMS[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 41(5): 1395-1403. DOI: 10.1038/npp.2015.292.
- [12] Harmelech T, Tendler A, Arikian MK, et al. Long-term outcomes of a course of deep TMS for treatment-resistant OCD[J]. *Brain Stimul*, 2022, 15(1): 226-228. DOI: 10.1016/j.brs.2021.12.011.
- [13] Modirrousta M, Shams E, Katz C, et al. The efficacy of deep repetitive transcranial magnetic stimulation over the medial prefrontal cortex in obsessive compulsive disorder: results from an open-label study[J]. *Depress Anxiety*, 2015, 32(6): 445-450. DOI: 10.1002/da.22363.
- [14] Lu M, Ueno S. Comparison of the induced fields using different coil configurations during deep transcranial magnetic stimulation[J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0178422. DOI: 10.1371/journal.pone.0178422.
- [15] Harmelech T, Tendler A, Roth Y, et al. Do comorbid OCD-MDD patients need two separate dTMS protocols?[J]. *Brain Stimul*, 2020, 13(4): 1000-1001. DOI: 10.1016/j.brs.2020.03.014.
- [16] Tzirini M, Roth Y, Harmelech T, et al. Electrical field measurements and simulations of the H7 and D-B80 coils: non-equivalence of the TMS coils for obsessive compulsive disorder[J]. *Brain Stimul*, 2021, 14(6): 1525-1527. DOI: 10.1016/j.brs.2021.10.382.
- [17] Kedzior KK, Gierke L, Gellersen HM, et al. Cognitive functioning and deep transcranial magnetic stimulation (DTMS) in major psychiatric disorders: a systematic review[J]. *J Psychiatr Res*, 2016, 75: 107-115. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2015.12.019.
- [18] Meek BP, Fotros A, Abo Aoun M, et al. Improvements in error-monitoring and symptoms following low-frequency rTMS of dorsal anterior cingulate cortex in obsessive compulsive disorder: A randomized, sham-controlled study[J]. *Brain Cogn*, 2021, 154: 105809. DOI: 10.1016/j.bandc.2021.105809.
- [19] Laskov O, Klířová M. Effects of deep transcranial magnetic stimulation (dTMS) on cognition[J]. *Neurosci Lett*, 2021, 755: 135906. DOI: 10.1016/j.neulet.2021.135906.
- [20] Alyagon U, Barnea-Ygael N, Carmi L, et al. Modifications of cognitive performance in the stroop task following deep rTMS treatment course in OCD patients[J]. *Brain Stimul*, 2021, 14(1): 48-50. DOI: 10.1016/j.brs.2020.11.008.
- [21] Wassermann EM, Lisanby SH, et al. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review[J]. *Clin Neurophysiol*, 2001, 112(8): 1367-1377. DOI: 10.1016/s1388-2457(01)00585-5.
- [22] Hamada M, Murase N, Hasan A, et al. The role of interneuron networks in driving human motor cortical plasticity[J]. *Cereb Cortex*, 2013, 23(7): 1593-1605. DOI: 10.1093/cercor/bhs147.
- [23] Bear RE, Fitzgerald P, Rosenfeld JV, et al. Neurosurgery for obsessive-compulsive disorder: contemporary approaches[J]. *J Clin Neurosci*, 2010, 17(1): 1-5. DOI: 10.1016/j.jocn.2009.02.043.
- [24] Elbeh KAM, Elserogy YMB, Khalifa HE, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorders: double blind randomized clinical trial[J]. *Psychiatry Res*, 2016, 238: 264-269. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.02.031.
- [25] Seo HJ, Jung YE, Lim HK, et al. Adjunctive low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the right dorsolateral prefrontal cortex in patients with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a randomized controlled trial[J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2016, 14(2): 153-160. DOI: 10.9758/cpn.2016.14.2.153.
- [26] Mansur CG, Myczkowski ML, de Barros Cabral S, et al. Placebo effect after prefrontal magnetic stimulation in the treatment of resistant obsessive-compulsive disorder: a randomized controlled trial[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2011, 14(10): 1389-1397. DOI: 10.1017/S1461145711000575.
- [27] Prasko J, Pasková B, Záleský R, et al. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on symptoms in obsessive compulsive disorder. A randomized, double blind, sham controlled study[J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2006, 27(3): 327-332.
- [28] Sachdev PS, Loo CK, Mitchell PB, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive compulsive disorder: a double-blind controlled investigation[J]. *Psychol Med*, 2007, 37(11): 1645-1649. DOI: 10.1017/S0033291707001092.
- [29] Liang K, Li H, Bu X, et al. Efficacy and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive-compulsive disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11(1): 332. DOI: 10.1038/s41398-021-01453-0.
- [30] Mantovani A, Neri F, D'Urso G, et al. Functional connectivity changes and symptoms improvement after personalized, double-daily dosing, repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a pilot study[J]. *J Psychiatr Res*, 2021, 136: 560-570. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2020.10.030.
- [31] Rehn S, Eslick GD, Brakoulias V. A Meta-analysis of the effectiveness of different cortical targets used in repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) [J]. *Psychiatr Q*, 2018, 89(3): 645-665. DOI: 10.1007/s11126-018-9566-7.
- [32] Hawken ER, Dilkov D, Kaludiev E, et al. Transcranial magnetic stimulation of the supplementary motor area in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a multi-site study[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(3): 420. DOI: 10.3390/ijms17030420.
- [33] Ji GJ, Xie W, Yang T, et al. Pre-supplementary motor network connectivity and clinical outcome of magnetic stimulation in

- obsessive-compulsive disorder[J]. *Hum Brain Mapp*, 2021, 42(12): 3833-3844. DOI: 10.1002/hbm.25468.
- [34] Lee YJ, Koo BH, Seo WS, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the supplementary motor area in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: an open-label pilot study[J]. *J Clin Neurosci*, 2017, 44: 264-268. DOI: 10.1016/j.jocn.2017.06.057.
- [35] Pelissolo A, Harika-Germaneau G, Rachid F, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation to supplementary motor area in refractory obsessive-compulsive disorder treatment: a sham-controlled trial[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2016, 19(8): pyw025. DOI: 10.1093/ijnp/pyw025.
- [36] Kumar S, Singh S, Chadda RK, et al. The effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation at orbitofrontal cortex in the treatment of patients with medication-refractory obsessive-compulsive disorder: a retrospective open study[J]. *J ECT*, 2018, 34(2): e16-e19. DOI: 10.1097/YCT.0000000000000462.
- [37] Nauczyciel C, Le Jeune F, Naudet F, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation over the orbitofrontal cortex for obsessive-compulsive disorder: a double-blind, crossover study[J]. *Transl Psychiatry*, 2014, 4(9): e436. DOI: 10.1038/tp.2014.62.
- [38] Acevedo N, Bosanac P, Pikoos T, et al. Therapeutic neurostimulation in obsessive-compulsive and related disorders: a systematic review[J]. *Brain Sci*, 2021, 11(7): 948. DOI: 10.3390/brainsci11070948.
- [39] Singh S, Kumar S, Gupta A, et al. Effectiveness and predictors of response to 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder[J]. *J ECT*, 2019, 35(1): 61-66. DOI: 10.1097/YCT.0000000000000530.
- [40] Fineberg NA, Hollander E, Pallanti S, et al. Clinical advances in obsessive-compulsive disorder: a position statement by the International College of Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2020, 35(4): 173-193. DOI: 10.1097/YIC.0000000000000314.
- [41] Fineberg NA, Dell'Osso B, Albert U, et al. Early intervention for obsessive compulsive disorder: an expert consensus statement[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2019, 29(4): 549-565. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2019.02.002.
- [42] 林冬梅, 黄丽宏, 曹阳, 等. 重复经颅磁刺激治疗在青少年强迫症患者中的应用效果[J]. *中外医疗*, 2021, 40(11): 4-7. DOI: 10.16662/j.cnki.1674-0742.2021.11.004.
- Lin DM, Huang LH, Cao Y, et al. Application effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in adolescent patients with obsessive-compulsive disorder[J]. *China Foreign Medical Treatment*, 2021, 40(11): 4-7.
- [43] Zhang Z, Li Z, Xiao X, et al. Transcranial brain atlas for school-aged children and adolescents[J]. *Brain Stimul*, 2021, 14(4): 895-905. DOI: 10.1016/j.brs.2021.05.004.
- [44] Jaspers-Fayer F, Lin SY, Chan E, et al. Neural correlates of symptom provocation in pediatric obsessive-compulsive disorder[J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 24: 102034. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.102034.
- [45] Thorsen AL, Hagland P, Radua J, et al. Emotional processing in obsessive-compulsive disorder: a systematic review and Meta-analysis of 25 functional neuroimaging studies[J]. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 2018, 3(6): 563-571. DOI: 10.1016/j.bpsc.2018.01.009.
- [46] Pallanti S, Grassi G, Sarrecchia ED, et al. Obsessive-compulsive disorder comorbidity: clinical assessment and therapeutic implications[J]. *Front Psychiatry*, 2011, 2: 70. DOI: 10.3389/fpsy.2011.00070.
- [47] Cocchi L, Zalesky A. Personalized transcranial magnetic stimulation in psychiatry[J]. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 2018, 3(9): 731-741. DOI: 10.1016/j.bpsc.2018.01.008.
- [48] Cocchi L, Zalesky A, Nott Z, et al. Transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a focus on network mechanisms and state dependence[J]. *Neuroimage Clin*, 2018, 19: 661-674. DOI: 10.1016/j.nicl.2018.05.029.

(收稿日期: 2022-02-15)

(本文编辑: 赵金鑫)