

上海交通大学医学院



学者介绍

Author introduction



江海峰 博士

副主任医师、硕士生导师

ORCID ID: 0000-0001-8499-2825

JIANG Hai-feng

M.D, Ph.D

Associate Chief Physician, Master's Supervisor

ORCID ID: 0000-0001-8499-2825

江海峰 (1982—), 上海交通大学医学院附属精神卫生中心物质依赖科副主任医师。2014 年获上海交通大学临床医学博士学位。同年, 于加州大学洛杉矶分校 David Geffen 医学院精神病学和生物行为科学系做访问学者。现任中国医师协会精神科医师分会成瘾医学工作委员会委员、中国药物滥用防治协会合成毒品研究分会委员、中国毒理协会药物依赖性分会青年委员。

- 长期从事药物依赖的临床与科研工作, 特别聚焦于苯丙胺类兴奋剂滥用心理渴求的脑电生理机制研究。近年来, 作为项目负责人先后获得国家自然科学基金青年科学基金项目、上海市卫生系统优秀人才培养计划、上海市“科技创新行动计划”医学引导项目等资助。先后作为第三完成人荣获 2011 年度上海医学科技奖三等奖、2013 年度上海市科技进步奖二等奖。

- 该研究依托上海交通大学医学院“双一流”暨高水平地方高校建设“一流学科——临床医学—多中心临床研究”项目。

JIANG Hai-feng born in 1982, associate chief physician of Department of Drug Dependence, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. He got his doctor's degree of clinical medicine from Shanghai Jiao Tong University in 2014. As a visiting scholar, he worked at Department of Psychiatry and Biobehavioral Sciences of David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles in 2014. Now, he is the committee member of Addiction Committee of Division of Psychiatry of Chinese Physician Association, the member of Chinese Synthetic Drug Association of Chinese Association of Drug Abuse Prevention and Treatment, and the member of Youth Committee of Drug Dependence Toxicology Professional Committee of Chinese Society of Toxicology.

- He has been engaged in clinical and research works of drug abuse treatment, especially focusing on the electrophysiological mechanism of craving caused by amphetamine-type stimulants. As a principal investigator, Dr. JIANG is leading several research projects which funded by National Natural Science Foundation of China, Municipal Human Resources Development Program for Outstanding Young Talents in Medical and Health Sciences in Shanghai, and Medical Guidance Program of Science and Technology Innovation Plan in Shanghai. He was awarded the third prize of “Shanghai Medical Science and Technology Progress Award” (the third completer) in 2011 and the second prize of “Shanghai Science and Technology Advancement Award” (the third completer) in 2013.

- The research relies on the project of Multi-Center Clinical Research, Clinical Medicine, First-Class Discipline of “National Double First-Class” and “Shanghai-Top-Level” high education initiative at Shanghai Jiao Tong University School of Medicine.



综述

重复经颅磁刺激调控物质成瘾相关神经环路的研究进展

许晓敏, 陈天真, 江海峰

上海交通大学医学院附属精神卫生中心物质依赖科, 上海 200030

[摘要] 物质成瘾是一种慢性、复发性脑病, 涉及复杂的神经环路。目前, 有关物质成瘾的治疗手段相对有限。重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 作为一种无创、安全性好、操作简单的神经电生理技术, 已在精神疾病领域得到应用和推广。rTMS 治疗物质成瘾的效果与所调控的神经环路密切相关, 但其机制尚不明确。该文总结了 rTMS 技术在物质成瘾治疗中的应用以及 rTMS 与其他治疗方法的联合应用情况, 并介绍了 rTMS 对物质成瘾相关神经环路的调控作用的研究进展。

[关键词] 物质成瘾; 重复经颅磁刺激; 大脑神经环路; 治疗; 渴求

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.06.015 **[中图分类号]** R749.6 **[文献标志码]** A

Modulating neural circuits in substance addiction with repetitive transcranial magnetic stimulation

XU Xiao-min, CHEN Tian-zhen, JIANG Hai-feng

Department of Drug Dependence, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

[Abstract] Substance addiction is a chronic and recurrent disorder and may be related to complex neural circuits. However, there is no optimally effective treatment for substance addiction currently. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a non-invasive, safe and easy-to-operate neuro-electrophysiological technique, which is becoming an emerging therapeutic option for many mental disorders. The effect of rTMS on substance addiction is closely related to the stimulation of neural circuits. However, the mechanism is still unknown. The review summarizes recent research progress on the application of rTMS and its application combined with other therapies in substance addiction, as well as the regulation of rTMS on substance addiction-related neural circuits.

[Key words] substance addiction; repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS); brain neural circuit; therapy; craving

物质成瘾是持续性使用某种物质而引起的周期性或慢性中毒状态, 其核心特征为个体尽管明白使用成瘾物质会带来严重危害, 但仍强迫性、无法控制地用药和觅药。物质成瘾的作用机制十分复杂, 涉及不同的神经环路的损伤或失调。目前对物质成瘾的治疗手段有限。经颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS) 于 20 世纪 80 年代中期创立, 首次实现了磁刺激技术在人体大脑皮质中枢神经中的应用。重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 作为一种新型神经电生理技术, 在 TMS 基础上发展起来, 其以重复刺激某一特定部位皮质为特点, 已成为物质成瘾的新兴干预手段。rTMS 因干预位点的差异可影响不同的神经网络, 进而对治疗效果产

生不同程度的影响。本文就 rTMS 技术在物质成瘾领域的应用以及所影响的物质成瘾相关神经环路研究进行综述。

1 物质成瘾相关神经环路

物质成瘾是一种多阶段、涉及多神经环路损伤的强迫性觅药障碍综合征, 可分为 3 个阶段^[1]: ①狂欢/陶醉阶段, 主要涉及大脑奖赏环路, 其核心脑区是中脑边缘多巴胺系统。在该系统中, 中脑腹侧被盖区的多巴胺能神经元投射至伏隔核 (nucleus accumbens, NAc) 和背侧纹状体, 终止于额叶, 激活前扣带回皮质 (anterior cingulate cortex, ACC)、内侧前额叶皮质 (medial prefrontal cortex, MPFC)、杏仁核和海

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金 (81601164); 上海市“科技创新行动计划”医学引导项目 (18411961200); 上海市卫生系统优秀人才培养计划 (2017YQ013); 上海市精神卫生中心“飞翔计划” (2016-FX-003); 上海交通大学医学院多中心临床研究项目 (DLY201818) (National Natural Science Foundation of China, 81601164; Medical Guidance Program of Science and Technology Innovation Plan in Shanghai, 18411961200; Municipal Human Resources Development Program for Outstanding Young Talents in Medical and Health Sciences in Shanghai, 2017YQ013; Feixiang Program of Shanghai Mental Health Center, 2016-FX-003; Multicenter Clinical Trial Project of Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, DLY201818)。

[作者简介] 许晓敏 (1995—), 女, 硕士生; 电子信箱: xuxiaomin0801@163.com。

[通信作者] 江海峰, 电子信箱: dragonjhf@hotmail.com。

马等多个脑区^[2]。在狂欢/陶醉阶段, NAc 的多巴胺释放增加, 引起奖赏效应, 使人产生快感和愉悦等正性强化用药行为, 同时引起 NAc 和基底核对于强烈动机及习惯环路激活的早期神经适应。②停药/负性情绪阶段, 不仅涉及大脑奖赏环路, 还与情绪调节相关环路有关, 包括涉及杏仁核、下丘脑和缰核的应激反应系统和涉及岛叶、ACC 的负性情绪唤醒系统。在停药/负性情绪阶段, 多巴胺活性降低, 使人伴随产生焦虑、抑郁、睡眠障碍等负性强化过程, 导致渴求与复吸的发生^[3]。③专注/期待(渴求)阶段, 主要涉及额顶叶神经环路, 可以分成左半球和右半球环路, 涉及的脑区包括 ACC、下前额回、背外侧前额叶皮质(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)和后顶叶皮质^[4]。该环路损伤后, 导致执行功能缺陷, 引起渴求、冲动及强迫障碍。

2 rTMS 在物质成瘾治疗中的应用

2.1 rTMS 在物质成瘾者渴求与复吸干预中的应用

渴求物质成瘾的核心症状, 也是影响复吸行为的主要预测因子。研究^[4]发现, rTMS 可以减少物质成瘾者的渴求或复吸水平。而 Jansen 等^[5]在 meta 分析中纳入 17 个采用 rTMS 或经颅直流电刺激的研究, 随机效应分析结果显示真实刺激较伪刺激更有利于降低物质成瘾者的渴求水平; 而在治疗不同物质成瘾时或者在刺激不同半球的 DLPFC 时, rTMS 的效果均无差异。但上述研究仅基于较少的样本量, 且缺乏对其方法的重复与验证及长期随访后的效果评价, 仍需进一步的临床试验验证。

2.2 rTMS 在物质成瘾者认知康复中的应用

物质成瘾者多伴有认知功能的损害。目前, 关于 rTMS 在物质成瘾者认知康复方面的应用的研究较少。有研究^[6-8]发现经 rTMS 治疗后, 物质成瘾者的注意、记忆、决策/执行等认知的功能均得到改善。由于认知涉及上述多个维度, 不同维度评估的工具不同, 且不同物质成瘾者对不同评估工具的敏感度也不同, 使得临床试验难于标准化操作。故 rTMS 在物质成瘾患者认知康复中的效果也需要更多的探索。

2.3 rTMS 在物质成瘾者情绪治疗中的应用

2008 年美国食品药品监督管理局(FDA)批准经左侧 DLPFC 高频 rTMS 可以用于抑郁症的治疗, 并支持将其在物质成瘾伴有焦虑、抑郁的患者中应用。rTMS 治疗物质成瘾者情绪的研究尚不多。通常认为, 经 DLPFC 进行 rTMS 在改善物质成瘾者抑郁、焦虑情绪方面总体有效^[6, 9-10]。

Camprodon 等^[9]发现使用 rTMS 单次高频刺激可卡因患者左侧 DLPFC 可显著降低其悲伤情绪, 而刺激右侧 DLPFC 可显著改善患者的焦虑情绪, 提高患者的幸福感。Del Felice 等^[6]发现经左侧 DLPFC 进行 4 次高频 rTMS, 减少了酒精成瘾患者的抑郁情绪。而牛素英等^[10]发现, 对酒精依赖者经双侧 DLPFC 进行低频 rTMS 可明显改善其焦虑、抑郁情绪。现有关 rTMS 治疗抑郁症的研究也提出一些新的刺激模式^[11], 即将低频刺激、高频刺激、连续 θ 爆发刺激、间歇性 θ 爆发刺激 4 种刺激模式与单个或多个不同刺激位点组合, 可以提供呈指数级增长数目的刺激方案, 这为研究探索 rTMS 治疗物质成瘾者的情绪问题提供了方向。

2.4 rTMS 在物质成瘾者睡眠障碍中的应用

临床上通常采用苯二氮草类药物治疗物质成瘾者的失眠, 但长期服药容易形成依赖性导致耐受性增加, 从而产生多药滥用等严重问题。先前的研究^[12]发现, 失眠可能与机体中具有促进睡眠作用的神经递质 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)的转运和合成障碍有关, 而低频 rTMS 治疗在抑制局部大脑皮质兴奋性的同时, 可促进 GABA 和 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)释放, 从而改善睡眠^[13]。有关 rTMS 在物质成瘾者睡眠障碍中的应用的研究较少。其中, Su 等^[7]发现经 DLPFC 进行 rTMS 后, 物质成瘾者的睡眠质量无明显改变, 可能与该研究使用了高频刺激有关; 而其他使用低频 rTMS 的研究^[10, 14]均发现物质成瘾者的睡眠质量得到改善。

3 rTMS 干预位点与物质成瘾相关神经环路

研究^[15]发现, 使用 rTMS 重复刺激特定部位皮质, 激活神经元的不应期, 从而使兴奋传到皮质及皮质下更多的神经元, 重塑局部或整个神经网络。低频(1 ~ 5 Hz) rTMS 或连续 θ 爆发刺激对神经元的抑制作用可导致皮质兴奋性降低; 高频(10 ~ 20 Hz) rTMS 和间歇性 θ 爆发刺激对神经元的异化作用可导致皮质兴奋性升高^[15]。不同的线圈可刺激不同的脑区深度, 且 rTMS 干预影响的部位处于一定范围时, 其作用可延伸至干预靶点相连的环路脑区。前额叶皮质是研究物质成瘾的一个重要脑区。迄今为止绝大部分 rTMS 研究选择的刺激位点是前额叶皮质, 尤其是 DLPFC 和 MPFC; 还有少部分研究通过定制的深部线圈刺激 ACC 和岛叶。

3.1 DLPFC

DLPFC 包括额叶外侧部分中部及额上回, 是物质成



瘾相关环路的一个重要枢纽,与纹状体和扣带回等深部脑区有密切的联系^[7]。DLPFC 具有多种执行功能,包括决策、注意选择、反应抑制、工作记忆、奖赏处理和目的激励行为等^[16]。

经 DLPFC 进行 rTMS 具有调控大脑奖赏环路的功能。经 DLPFC 进行高频 rTMS 的作用机制可能是促进 NAc 和纹状体中的多巴胺释放^[17],增加其多巴胺的可用性,并调节多巴胺系统的神经适应性和突触可塑性。例如,Prispi 等^[18]发现,对停止吸烟 6 h 的尼古丁成瘾者左侧 DLPFC 予以高频 rTMS,相对于伪刺激组,接受真刺激的被试渴求水平和脑电图 δ 波功率均降低,而 δ 波段功率降低被证明与多巴胺能奖赏系统的活动增强有关。Addolorato 等^[19]的研究则发现尽管接受 rTMS 的患者酒精摄入减少,但纹状体中多巴胺转运蛋白 (dopamine transporter, DAT) 的可用性却是降低的。这可能是由于内源性多巴胺的释放增多,诱导 DAT 下调,降低其在细胞表面的表达水平;或者由于酒精暴露后 DAT 的表达增加^[20],而进行 rTMS 后多巴胺释放增加导致酒精摄入减少,从而导致 DAT 下降。

同时,经 DLPFC 进行 rTMS 具有调控认知控制环路的功能。激活该环路的 GABA_B 能中间神经元,可以增强抑制性神经传递,影响多种认知功能。rTMS 已被证明可增强 GABA 的神经传递^[21],调节 ACC 和眶额叶皮质的多巴胺释放^[17],从而导致认知控制环路的活动增强。例如,动物实验表明对于甲基苯丙胺 (methamphetamine, MA) 成瘾的小鼠经左侧 DLPFC 予以低频 rTMS 可以阻断 MA 诱导的条件性位置偏爱,同时降低小鼠背侧纹状体 GABA_B 受体的表达^[22]。另外, Su 等^[7]发现对 MA 成瘾者左侧 DLPFC 予以 5 次频率为 10 Hz 的 rTMS,不仅可以减少其渴求水平,还能促进其言语学习和记忆等认知功能。Jansen 等^[23]发现与健康对照相比,酒精成瘾者的左额顶叶认知控制环路和左额纹状体奖赏环路有更密切的联系;并且经右侧 DLPFC 予以 10 Hz rTMS 可进一步增加其左额顶叶环路的连接性,表明其认知功能的提高。Liang 等^[8]发现刺激 MA 成瘾者左侧 DLPFC,可以减少其在双选择 Oddball 任务范式中执行纠错反应的时间,表明 rTMS 具有介导行为抑制作用。但是 rTMS 对认知功能的具体作用机制尚不清楚,需要将 rTMS、功能磁共振 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 与更多认知任务结合起来进一步研究。

另外,牛素英等^[10]发现经双侧 DLPFC 进行 rTMS 后,酒精依赖者焦虑、抑郁和睡眠状况明显改善。情绪的改善可能与 rTMS 导致多巴胺释放,从而提高局部大脑的代谢水平有关;而睡眠的改善可能是通过促进 GABA 和

5-HT 释放,减慢神经传导速度,进而抑制脑干上行网状激动系统,增加患者的非快速眼动睡眠而导致^[24]。

3.2 MPFC

腹内侧前额叶皮质 (ventromedial prefrontal cortex, vMPFC),是大脑奖赏环路腹侧纹状体的主要输入皮质。Hanlon 等^[16]发现,渴求与纹状体血氧合度依赖 (blood oxygenation level dependent, BOLD) 信号增强有关。对健康个体 MPFC 施予单次 TMS 会导致腹侧纹状体的 BOLD 信号增强^[25]。对可卡因成瘾者的 MPFC 进行单次连续 θ 爆发刺激,则引起渴求水平下降,同时引起眶额叶皮质和纹状体的 BOLD 信号减弱^[26]。刺激可卡因成瘾者和对照组的 MPFC,可卡因成瘾者腹侧纹状体有较低的 BOLD 信号;而刺激 DLPFC,2 组对象在背侧纹状体 BOLD 信号间的差异未见统计学意义^[27]。因此研究者认为,直接刺激 MPFC 比刺激 DLPFC 能更好地调节腹侧纹状体的活动^[16]。Ceccanti 等^[28]发现,相对于伪刺激组,对酒精成瘾者的 MPFC 实施 20 Hz 高频刺激可显著降低其渴求水平,提示多巴胺水平升高。Peters 等^[29]也发现 vMPFC 的激活使得其至 NAc 投射环路功能增强,导致多巴胺释放增加。

脑成像研究^[30]提示 vMPFC 激活与降低风险的决策有关;vMPFC 激活使得物质成瘾者不易做出高风险的选择,避免出现不顾危害结果仍持续用药的情况,并避免导致强迫性渴求与冲动性行为。针对 MPFC 的 rTMS 还可能通过调节认知控制环路的活动发挥作用,但需进一步临床研究进行验证。

3.3 ACC

ACC 是大脑边缘系统的一部分。传统 8 字形线圈不能直接刺激 ACC。研究者利用前额叶和 ACC 在解剖学上的高度连接性来刺激 DLPFC^[31]或左额极^[32],间接刺激 ACC。而深部线圈的发明给直接刺激 ACC 带来可能,但其成本较高,故现有研究较少。de Ridder 等^[33]报告了对 1 名顽固性酒精渴求患者使用双锥体线圈刺激背侧 ACC,结果显示在治疗前在脑电图上渴求表现为 ACC 和后扣带回皮质 β 波活性增加,而在 fMRI 上渴求表现为 ACC、vMPFC、NAc、后扣带回皮质和额顶叶区域等区域激活,但是这些现象在治疗后均消失,继而表明通过 rTMS 作用于 ACC 可短暂抑制对酒精的渴求。

先前研究^[16]发现,在物质相关线索导致的注意偏向或渴求时 ACC 活动增强,在可卡因成瘾者执行认知抑制任务和视觉注意任务时 ACC 活动减弱;上述结果均表明经 ACC 进行 rTMS 可调控成瘾相关环路,其在治疗物质

成瘾领域具有潜在的应用前景。

3.4 岛叶

岛叶位于额叶和颞叶之间的深部脑区, 是内感受系统发挥作用的重要神经基础之一。成瘾物质的使用或戒断可以影响内感受, 通过激活体内相应的受体从而诱发明显的内脏感觉变化, 进一步引起机体情绪特别是负性情绪变化, 如焦虑、紧张、愤怒等; 而上述变化可能与岛叶向前额叶和边缘系统广泛投射联系有关^[34]。例如, 研究^[35]发现, 岛叶体积减小与可卡因使用时间长及注意力降低有关。可卡因成瘾者在渴求时表现为岛叶活动性增强, 且与健康对照相比, 可卡因成瘾者岛叶和壳核的连接性降低, 并由此导致其冲动性增强^[36]。

但目前 rTMS 直接刺激岛叶的研究也较少。Dinur-Klein 等^[37]发现使用深部线圈 (H 线圈) 同时刺激双侧前额叶皮质和岛叶可以导致其突触可塑性变化, 但具体机制尚不清楚。

4 rTMS 与其他疗法的联合应用

针对物质成瘾的主要治疗方法包括心理认知治疗、药物替代疗法和物理治疗。心理认知治疗又包括线索暴露疗法、认知行为治疗 (cognitive-behavior therapy, CBT) 等。而没有一种单一的方法可以治疗所有物质成瘾者, 物质成瘾的治疗策略需要多元化。目前, 越来越多的研究将 rTMS 联合其他疗法对物质成瘾进行治疗。

大多数物质线索暴露联合 rTMS 的研究^[7, 38-40]均发现物质成瘾者渴求水平降低。随着物质使用时间延长, 杏仁核储存对物质线索的条件化记忆, 海马形成与之相关的长时记忆, 导致物质成瘾者出现对物质相关线索和情境的异常学习记忆; 当暴露于物质相关刺激时, 即可触发强烈心理渴求^[41]。但是 Dinur-Klein 等^[37]在对烟草成瘾者吸烟线索暴露与否的研究中, 发现吸烟线索暴露后予以 rTMS 虽然可显著减少吸烟量但并不能减少其渴求程度, 可能与戒断时间过短导致线索不能有效诱发被试渴求有关。

而 CBT 联合 rTMS 治疗物质成瘾的研究较少。Dieler 等^[42]研究提示, 相比接受伪 rTMS 联合 CBT 的对照组, 接受真 rTMS 联合 CBT 的尼古丁成瘾者在 3 个月里戒烟率更高。Sheffer 等^[43]研究提示, 高频 rTMS 联合 CBT 可减少尼古丁成瘾者的复吸率和延迟折扣率, 提高戒烟率。

脑影像学研究发现 CBT 可以使患者的特定脑区发生变化。例如, 患者任务态 fMRI 结果显示经 CBT 后 ACC、DLPFC、下额回、中脑的 BOLD 信号减少, 这与 rTMS 调控成瘾相关环路的功能相协同。

另外, 也有文献报道了药物联合 rTMS 在物质成瘾者中的治疗效果。Trojak 等^[45]发现 rTMS 结合尼古丁替代疗法 (nicotine replacement therapy, NRT) 可以提高戒烟率, 可能与 rTMS 能够增强认知控制环路, 以及 NRT 通过减少因烟碱乙酰胆碱受体激活导致的中脑边缘奖赏系统失衡来发挥作用。

综上所述, rTMS 联合其他疗法在治疗物质成瘾方面有较显著的效果, 而其是否通过调控相同的物质成瘾相关环路来发挥作用需进一步探索。

5 总结与展望

基于目前的研究发现, 虽然成瘾物质、刺激频率以及联合治疗方法等因素不同, 但总体来看, rTMS 对物质成瘾的治疗是有效的。rTMS 治疗物质成瘾主要基于对大脑奖赏环路和认知控制环路的调节, 还影响情绪环路、脑干上行网状激动系统等。

rTMS 干预所产生的影响并非集中于一点, 而是处在一定范围内的皮质及皮质下脑区; 且刺激一个位点, 其他位点也会受到影响。目前研究较多的刺激位点是 DLPFC, 且关于 MPFC、ACC 和岛叶等刺激位点的 rTMS 研究也显示了潜在的应用前景, 但其具体机制均不清楚。配对关联刺激可以帮助我们更好地认识 rTMS 调控物质成瘾相关环路的机制。配对关联刺激由周围神经电刺激和大脑运动皮质区域的 TMS 共同组成, 可诱导长时程增强或长时程抑制, 引起皮质可塑性变化, 其能够用于揭示大脑连接区域之间相互作用的机制^[46]。

总之, rTMS 在物质成瘾治疗方面有着广阔的应用前景。未来研究亟需一些大样本、多中心、长期随访、随机双盲的研究, 加上影像学 and 脑电证据的支持, 进一步探索 rTMS 作用的不同部位, 分析 rTMS 涉及物质成瘾相关神经环路哪些脑区的激活及哪些脑区间功能连接的变化, 寻找最佳刺激靶点进行干预; 并结合不同方法, 进而落实到成瘾行为的变化上, 降低物质成瘾者的渴求, 改善认知控制, 防止复吸, 提高其生活质量。关于 rTMS 调控物质成瘾相关神经环路的研究将为物质成瘾者的治疗及长期康复提供有效途径及理论依据。



参·考·文·献

- [1] Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis[J]. *Lancet Psychiatry*, 2016, 3(8): 760-773.
- [2] Hikosaka O, Bromberg-Martin E, Hong S, et al. New insights on the subcortical representation of reward[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2008, 18(2): 203-208.
- [3] Diana M, Spiga S, Acquas E. Persistent and reversible morphine withdrawal-induced morphological changes in the nucleus accumbens[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1074: 446-457.
- [4] Damoiseaux JS, Rombouts SA, Barkhof F, et al. Consistent resting-state networks across healthy subjects[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(37): 13848-13853.
- [5] Jansen JM, Daams JG, Koeter MW, et al. Effects of non-invasive neurostimulation on craving: a meta-analysis[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013, 37(10 Pt 2): 2472-2480.
- [6] Del Felice A, Bellamoli E, Formaggio E, et al. Neurophysiological, psychological and behavioural correlates of rTMS treatment in alcohol dependence[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2016, 158: 147-153.
- [7] Su H, Zhong N, Gan H, et al. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex for methamphetamine use disorders: a randomised clinical trial[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2017, 175: 84-91.
- [8] Liang Q, Lin J, Yang J, et al. Intervention effect of repetitive TMS on behavioral adjustment after error commission in long-term methamphetamine addicts: evidence from a two-choice oddball task[J]. *Neurosci Bull*, 2018, 34(3): 449-456.
- [9] Camprodon JA, Martinez-Raga J, Alonso-Alonso M, et al. One session of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to the right prefrontal cortex transiently reduces cocaine craving[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2007, 86(1): 91-94.
- [10] 牛素英, 杨林霖, 邸亚丽, 等. 低频重复经颅磁刺激对酒依赖戒断后抑郁焦虑及睡眠状况的改善作用[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2015, 24(5): 443-446.
- [11] Downar J, Daskalakis ZJ. New targets for rTMS in depression: a review of convergent evidence[J]. *Brain Stimul*, 2013, 6(3): 231-240.
- [12] Frye RE, Rothenberg A, Ousley M, et al. Transcranial magnetic stimulation in child neurology: current and future directions[J]. *J Child Neurol*, 2008, 23(1): 79-96.
- [13] Bauer PR, Kalitzin S, Zijlmans M, et al. Cortical excitability as a potential clinical marker of epilepsy: a review of the clinical application of transcranial magnetic stimulation[J]. *Int J Neural Syst*, 2014, 24(2): 1430001.
- [14] 刘彩兴, 王婷婷, 孙忠国. 重复经颅磁刺激治疗酒依赖者失眠的临床疗效观察[J]. *中国药物依赖性杂志*, 2016, 25(2): 206-208.
- [15] Li X, Large CH, Ricci R, et al. Using interleaved transcranial magnetic stimulation/functional magnetic resonance imaging (fMRI) and dynamic causal modeling to understand the discrete circuit specific changes of medications: lamotrigine and valproic acid changes in motor or prefrontal effective connectivity[J]. *Psychiatry Res*, 2011, 194(2): 141-148.
- [16] Hanlon CA, Dowdle LT, Henderson JS. Modulating neural circuits with transcranial magnetic stimulation: implications for addiction treatment development[J]. *Pharmacol Rev*, 2018, 70(3): 661-683.
- [17] Strafella AP, Paus T, Barrett J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus[J]. *J Neurosci*, 2001, 21(15): RC157.
- [18] Pripfl J, Tomova L, Rieckens I, et al. Transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex decreases cue-induced nicotine craving and EEG δ power[J]. *Brain Stimul*, 2014, 7(2): 226-233.
- [19] Addolorato G, Antonelli M, Cocciolillo F, et al. Deep transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex in alcohol use disorder patients: effects on dopamine transporter availability and alcohol intake[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2017, 27(5): 450-461.
- [20] Methner DN, Mayfield RD. Ethanol alters endosomal recycling of human dopamine transporters[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(14): 10310-10317.
- [21] Dubin MJ, Mao X, Banerjee S, et al. Elevated prefrontal cortex GABA in patients with major depressive disorder after TMS treatment measured with proton magnetic resonance spectroscopy[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2016, 41(3): E37-E45.
- [22] Wu XQ, Zan GY, Ju YY, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation inhibits the development of methamphetamine-induced conditioned place preference[J]. *Behav Brain Res*, 2018, 353: 129-136.
- [23] Jansen JM, van Wingen G, van den Brink W, et al. Resting state connectivity in alcohol dependent patients and the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, 25(12): 2230-2239.
- [24] Arias-Carrion O. Basic mechanisms of rTMS: implications in Parkinson's disease[J]. *Int Arch Med*, 2008, 1(1): 2.
- [25] Hanlon CA, Canterberry M, Taylor JJ, et al. Probing the frontostriatal loops involved in executive and limbic processing via interleaved TMS and functional MRI at two prefrontal locations: a pilot study[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e67917.
- [26] Hanlon CA, Dowdle LT, Austelle CW, et al. What goes up, can come down: novel brain stimulation paradigms may attenuate craving and craving-related neural circuitry in substance dependent individuals[J]. *Brain Res*, 2015, 1628(Pt A): 199-209.
- [27] Hanlon CA, Dowdle LT, Moss H, et al. Mobilization of medial and lateral frontal-striatal circuits in cocaine users and controls: an interleaved TMS/BOLD functional connectivity study[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 41(13): 3032-3041.
- [28] Ceccanti M, Inghilleri M, Attilia ML, et al. Deep TMS on alcoholics: effects on cortisolemia and dopamine pathway modulation. A pilot study[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2015, 93(4): 283-290.
- [29] Peters J, Vallone J, Laurendi K, et al. Opposing roles for the ventral prefrontal cortex and the basolateral amygdala on the spontaneous recovery of cocaine-seeking in rats[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2008, 197(2): 319-326.
- [30] Tom SM, Fox CR, Trepel C, et al. The neural basis of loss aversion in decision-making under risk[J]. *Science*, 2007, 315(5811): 515-518.
- [31] Nahas Z, Lomarev M, Roberts DR, et al. Unilateral left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) produces intensity-dependent bilateral effects as measured by interleaved BOLD fMRI[J]. *Biol Psychiatry*, 2001, 50(9): 712-720.
- [32] Hanlon CA, Dowdle LT, Correia B, et al. Left frontal pole θ burst stimulation decreases orbitofrontal and insula activity in cocaine users and alcohol users[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2017, 178: 310-317.
- [33] de Ridder D, Vanneste S, Kovacs S, et al. Transient alcohol craving suppression by rTMS of dorsal anterior cingulate: an fMRI and LORETA EEG study[J]. *Neurosci Lett*, 2011, 496(1): 5-10.
- [34] Contreras M, Ceric F, Torrealba F. Inactivation of the interoceptive insula disrupts drug craving and malaise induced by lithium[J]. *Science*, 2007, 318(5850): 655-658.
- [35] Ersche KD, Barnes A, Jones PS, et al. Abnormal structure of frontostriatal brain systems is associated with aspects of impulsivity and compulsivity in cocaine dependence[J]. *Brain*, 2011, 134(Pt 7): 2013-2024.
- [36] McHugh MJ, Demers CH, Braud J, et al. Striatal-insula circuits in cocaine addiction: implications for impulsivity and relapse risk[J]. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 2013, 39(6): 424-432.
- [37] Dinur-Klein L, Dannon P, Hadar A, et al. Smoking cessation induced by deep repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal and insular cortices: a prospective, randomized controlled trial[J]. *Biol Psychiatry*, 2014, 76(9): 742-749.
- [38] Amiaz R, Levy D, Vainiger D, et al. Repeated high-frequency transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex reduces cigarette craving and consumption[J]. *Addiction*, 2009, 104(4): 653-660.
- [39] Rose JE, McClernon FJ, Froeliger B, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the superior frontal gyrus modulates craving for cigarettes[J]. *Biol Psychiatry*, 2011, 70(8): 794-799.
- [40] Shen Y, Cao X, Tan T, et al. 10-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex reduces heroin cue craving in long-term addicts[J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 80(3): E13-E14.
- [41] Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(1): 217-238.
- [42] Dieler AC, Dresler T, Joachim K, et al. Can intermittent θ burst stimulation as add-on to psychotherapy improve nicotine abstinence? Results from a pilot study[J]. *Eur Addict Res*, 2014, 20(5): 248-253.
- [43] Sheffer CE, Bickel WK, Brandon TH, et al. Preventing relapse to smoking with transcranial magnetic stimulation: feasibility and potential efficacy[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2018, 182: 8-18.
- [44] Devito EE, Worhunsky PD, Carroll KM, et al. A preliminary study of the neural effects of behavioral therapy for substance use disorders[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2012, 122(3): 228-235.
- [45] Trojak B, Meille V, Achab S, et al. Transcranial magnetic stimulation combined with nicotine replacement therapy for smoking cessation: a randomized controlled trial[J]. *Brain Stimul*, 2015, 8(6): 1168-1174.
- [46] Lafleur LP, Tremblay S, Whittingstall K, et al. Assessment of effective connectivity and plasticity with dual-coil transcranial magnetic stimulation[J]. *Brain Stimul*, 2016, 9(3): 347-355.

[收稿日期] 2018-12-04

[本文编辑] 崔黎明

