陶慧姗,饶梦洁,田云青,等. 重复经颅磁刺激治疗物质使用障碍的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2025, 35(12): 132-140.
Tao HS, Rao MJ, Tian YQ, et al. Advances in the treatment of substance use disorders with repetitive transcranial magnetic stimulation[J]. Chin J Comp Med, 2025, 35(12): 132-140.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.12.014

重复经颅磁刺激治疗物质使用障碍的研究进展

陶慧姗,饶梦洁,田云青,王　婵,刘　柳*,曾晓锋*

(昆明医科大学法医学院,昆明　650500)

【摘要】 滥用成瘾物质将会导致一系列的法律问题和公共卫生问题,给个人、家庭和社会带来极大的危害。成瘾物质通过影响大脑神经递质释放和神经可塑性变化,导致行为改变和认知功能障碍。重复经颅磁刺激(rTMS)是治疗物质使用障碍的一种非侵入性神经调节方法,可以改善物质使用障碍患者的渴求行为和认知障碍。本文通过梳理近年来重复经颅磁刺激在常见物质使用障碍治疗中的研究成果,系统综述了重复经颅磁刺激在物质使用障碍中的巨大潜力,以期为物质使用障碍的治疗提供新的思路。

【关键词】 物质使用障碍;重复经颅磁刺激;治疗;前额叶皮层
【中图分类号】R749;R454.1;R-33　**【文献标识码】**A　**【文章编号】**1671-7856(2025)12-0132-09

Advances in the treatment of substance use disorders with repetitive transcranial magnetic stimulation

TAO Huishan, RAO Mengjie, TIAN Yunqing, WANG Chan, LIU Liu*, ZENG Xiaofeng*
(School of Forensic Medicine, Kunming Medical University, Kunming 650500, China)

【Abstract】 The abuse of addictive substances can lead to legal and public health problems, causing great harm to individuals, families, and society. Addictive substances cause behavioral changes and cognitive dysfunction by affecting the release of neurotransmitters and causing neuroplastic changes in the brain. Repetitive transcranial magnetic stimulation(rTMS) is a non-invasive neuromodulation method for treating substance use disorders, which can improve craving behavior and cognitive impairment of patients. This article reviews recent studies of this treatment and discusses new avenues for the treatment of substance use disorders.

【Keywords】 substance use disorder; repetitive transcranial magnetic stimulation; treatment; prefrontal cortex
Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

[**基金项目**]国家自然科学基金(82360336);云南省基础研究计划重点项目(202401AS070059);国家卫健委毒品依赖和戒治重点实验室开放课题(KN202401);昆明医科大学法医毒物学一流学科团队(2024XKTDYS10)。
[**作者简介**]陶慧姗(2001—),女,在读硕士研究生,研究方向:毒品依赖及干预机制研究。E-mail:3387046562@qq.com
[**通信作者**]刘柳(1993—),男,在站博士后,研究方向:毒品依赖及干预机制研究。E-mail:ll791663806@126.com
曾晓锋(1977—),男,博士,教授,博士生导师,研究方向:毒品依赖及干预机制研究。E-mail:zxf2004033@163.com
*共同通信作者

物质使用障碍(substance use disorder,SUD)是一种复杂的脑神经疾病,表现为强迫性和持续性地寻求和使用成瘾物质[1]。SUD 是最普遍的精神疾病之一,且常与其他精神障碍共病,给个人、家庭和社会带来了沉重的负担。但遗憾的是,大多数的 SUD 患者并未接受治疗,而未经治疗的 SUD 患者往往会导致一系列的不良后果,如医疗保障成本增高、死亡率上升等[2]。

早期脱毒治疗和长期个体化治疗(如药物治疗和行为干预)是 SUD 治疗的主要方式。药物治疗以替代治疗为主,通过与成瘾物质药理学活性相似而代谢动力学不同的物质来替代成瘾药物的使用[3]。行为干预治疗则通过认知行为治疗[4,5]和后果管理治疗[6,7],重建 SUD 患者的执行功能和认知控制,改善其认知和行为模式。尽管这些方法在治疗上有一定的效果,但是存在产生依赖性、治疗覆盖率低、效果不稳定等局限性。鉴于 SUD 的高患病率和经受传统治疗(如药物治疗)后的高脱落率、高复发率及低治愈率,探究治疗 SUD 的新方法和新模式至关重要,尤其针对药物不耐受、无法接触到药物的患者而言[8]。

SUD 与神经回路的异常有关,通过开发新的治疗策略调节失调的神经回路,可实现对 SUD 的精准治疗,为 SUD 患者提供更全面的治疗方案。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation,rTMS)是一种非侵入性、无痛且安全可靠的神经刺激手段。其主要原理是利用电磁感应产生脉冲磁场,穿过颅骨并在大脑皮层诱导电流,从而调节神经元活动。其治疗效果可能与诱导的神经可塑性变化(如长时程增强或长时程抑制)有关。通过调节刺激的频率、深度和位置,可以选择性地抑制或激活大脑皮层的特定区域,通常认为低频刺激使皮层兴奋性降低[9],而高频刺激则会增加皮层兴奋性[10]。目前,rTMS 已被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration,FAD)批准用于治疗重度抑郁症、强迫症等精神疾病。值得注意的是,有关研究表明 rTMS 可以改善 SUD 患者的渴望行为和冲动控制能力,在 SUD 的治疗中显示出巨大潜力。

1 SUD 的相关神经学说

成瘾涉及大脑中神经环路的变化,特别是皮质纹状体和皮质边缘环路中的物质或经验依赖性改变。KOOB 等[11]将物质成瘾分为 3 个阶段:狂欢-中毒、戒断-负面情绪和渴求-预期。药物激活大脑奖赏系统以及激励显著性触发的药物寻求行为是第一阶段的主要表现;第二阶段主要表现为由奖励敏感性降低和脑内压力系统激活导致的负面情绪状态;而在第三阶段,执行功能障碍往往导致成瘾者强迫性和冲动性的药物使用行为[12]。

神经影像学研究进一步揭示了与这 3 个阶段相关的脑区活动模式和神经环路改变。在中毒期,成瘾物质通过增加伏隔核(nucleus accumbens,NAc)等边缘脑区的多巴胺水平,引发药物中毒。在戒断期,激活的下丘脑、杏仁核与负面情绪状态和压力等戒断症状密切相关。而腹内侧前额叶皮层(ventromedial prefrontal cortex,mvPFC)、眶额叶皮层(orbitofrontal cortex,OFC)、岛叶和腹侧被盖区(ventral tegmental area,VTA)的激活则与药物线索引起的渴望密切相关[13-15]。总之,长期接触成瘾物质将导致神经回路出现障碍,产生一系列行为表现,如对成瘾物质的渴望、强迫性的觅药行为和冲动控制障碍(见图 1)。

2 rTMS 在物质使用障碍中的作用

2.1 rTMS 在甲基苯丙胺使用障碍(methamphetamine use disorder,MUD)中的作用

2.1.1 rTMS 对甲基苯丙胺渴望的作用

MUD 是一种高度复发的慢性神经精神障碍,给个人和公共卫生带来了极大的挑战。渴望是个体对某种物质的强烈渴求和依赖状态,是 MUD 患者的特征表现之一,往往与 MUD 患者的复吸行为密切相关。rTMS 对 MUD 患者的渴望具有积极作用。WANG 等[16]将 64 名 MUD 患者随机分为治疗组与假 rTMS 组,使用视觉模拟量表(visual analog scale,VAS)评估治疗前后 MUD 患者的药物渴望。治疗组的渴望评分在接受 10 Hz rTMS 后明显下降,且显著低于假 rTMS 组,提示对左侧背外侧前额叶皮质(dorsolateral prefrontal cortex,DLPFC)施加高频 rTMS 可以减少 MUD 患者的渴望,这可能与甲基苯丙胺依赖者前额叶-顶叶的连接功能增强有关[17]。另一项随机实验中,对左

图 1 物质成瘾的阶段示意图

Figure 1 Schematic diagram of the stages of substance addiction

侧或右侧 DLPFC 施加的高频 rTMS 都显著降低了甲基苯丙胺成瘾者的线索诱导的渴望,且效果具有持续性[18]。

2.1.2 rTMS 对 MUD 患者认知能力的作用

长期使用甲基苯丙胺不仅会造成大脑代谢和递质传递异常,还会造成大脑结构的改变。滥用甲基苯丙胺会损伤前额纹状体回路的神经结构和功能完整性,导致滥用者出现记忆功能和认知功能缺陷[19]。在上述研究中,研究人员除了探索治疗前后 MUD 患者渴望水平的变化,还通过爱荷华州赌博任务(Iowa gambling task,IGT)评估了 rTMS 对 MUD 患者决策能力的影响。相较于假 rTMS 组,治疗组在 IGT 任务第 4 和第 5 区块的得分升高,提示其冲动决策水平有所下降,决策能力有所提高[16]。同时,LIU 等[20]使用 IGT 和计算建模技术,评估了 50 名 MUD 患者(rTMS 组、假 rTMS 组)和 39 名健康对照组(HC 组)的决策过程。与 HC 组相比,MUD 组在 IGT 任务中的表现较差,表现为学习率、结果敏感性和强化学习权重升高,而反应一致性和损失厌恶降低,提示 MUD 患者更注重上次选择带来的短期利益,而不是长远利益。而在 rTMS 治疗后,这些参数有所改善,接近 HC 组的水平,进一步支持了 rTMS 对 MUD 患者决策能力的改善作用。

2.1.3 rTMS 对 MUD 患者冲动控制能力的作用

冲动抑制能力是指个体在面对诱惑或冲动时,能够抑制这些冲动并延迟满足的能力,是认知控制能力的重要组成部分。长期使用甲基苯丙胺会损伤大脑前额叶皮层(prefromtal cortex,PFC),导致认知控制能力降低,冲动水平提高。YUAN 等[21]使用 1 Hz 的 rTMS 靶向刺激 MUD 患者的左侧 PFC,使其在冲动抑制任务中表现出更高的准确性和更长的反应时间,且该现象一直持续至治疗后第 3 周,表明 rTMS 可以改善 MUD 患者的冲动抑制能力,调整 MUD 患者的反应策略,使其以目标为导向来做出决策。此外,LIU 等[22]对 29 名 MUD 患者的左侧 DLPFC 施加 10 Hz rTMS,每周 5 次,连续 4 周。在治疗后,MUD 患者的渴望评分和停止信号反应时间(stop-signal reaction time,SSRT)显著降低,进一步说明左侧 DLPFC 施加高频的 rTMS 不仅可以减少 MUD 患者的渴望,还有助于提高他们抑制冲动的能力。

2.2 rTMS 在可卡因使用障碍(cocaine use disorder,CUD)中的作用

可卡因依赖是严重的公共卫生问题,往往伴随着多种医学和心理并发症[23]。CUD 是一种极具挑战性的疾病,其核心问题在于可卡因的高度成瘾性、高复发率以及与之相关的复杂社会文化因素[24-27]。静息态功能性磁共振成像(resting-state fMRI)显示,与健康对照相比,CUD 患者的视觉网络(visual network,VIS)与背侧注意网络(dorsal attention network,DAN)之间、前顶叶控制

网络(frontoparietal control network, FPC)与腹侧注意网络(ventral attention network, VAN)之间的连接增强,默认模式网络(default mode network, DMN)与边缘网络(limbic network, LIM)之间的连接减弱,而这些异常连接往往与物质使用和认知障碍有关[28]。目前针对可卡因成瘾的治疗手段主要集中在心理社会干预和药物治疗上,然而这些方法的效果并不理想[29]。近年来的研究表明,rTMS 不仅可以减少 CUD 患者的可卡因使用情况和渴望[30,31],改善其抑郁症状、焦虑症状和睡眠质量[32,33],还可以作为一种长期的治疗手段,在 CUD 治疗中显示出长期潜力[34,35]。

CUD 患者通常会表现出对可卡因的强烈渴求和依赖,导致他们频繁使用可卡因。TERRANEO 等[36]将 32 名 CUD 患者随机分成两组(实验组、对照组),接受两个阶段的治疗。第一阶段,实验组在前 5 d 每天接受 1 次 rTMS(15 Hz,左 DLPFC),之后每周 1 次,对照组则接受药物治疗。第二阶段,对照组也转为接受 rTMS 治疗。尿检结果显示,实验组在第一阶段的可卡因阴性尿检结果更显著,而对照组的患者在转为接受 rTMS 治疗后,其尿检结果与实验组相似。这提示 rTMS 可以减少 CUD 患者的可卡因使用。MARTINEZ 等[37]还探索了内侧前额叶和扣带皮层的 rTMS 对 CUD 患者的影响。CUD 患者随机分成 3 组(10 Hz、1 Hz 和假 rTMS 组),并比较 3 组参与者在 rTMS 治疗前后的可卡因选择次数。结果发现,10 Hz rTMS 可以显著减少 CUD 患者的可卡因选择次数。综上,左侧 DLPFC、内侧前额叶和扣带皮层施加高频的 rTMS 有助于减少 CUD 患者的可卡因选择、使用次数,改善 CUD 患者的可卡因使用情况。除了评估 rTMS 对 CUD 患者可卡因使用情况的影响,TERRANEO 等[36]还采用 VAS 评估 rTMS 对 CUD 患者渴望的影响。在第一阶段,实验组的渴望评分显著低于对照组,提示高频 rTMS 可以减少 CUD 患者对可卡因的渴求。在另外一项双盲随机对照实验中,作用于左侧 DLPFC 的 5 Hz rTMS 可以减少可卡因成瘾者的主观渴望和冲动性,并增加左 DLPFC 与腹内侧前额叶皮质(执行控制网络)、腹内侧前额叶皮质与右角回(默认模式网络)之间的功能连接[38]。

2.3　rTMS 在大麻使用障碍(cannabis use disorder, CUD)中的作用

根据《2024 年世界毒品问题报告》,截至 2022 年,全球使用大麻的人数已达到 2.28 亿,占全球使用毒品总人数的 78%,大麻仍是全球使用最广泛的毒品[39]。大麻的主要精神活性成分四氢大麻酚通过与大麻素受体 CB1 结合,增加 VTA 中 A10 多巴胺神经元的放电率,从而提高 NAc 中的 DA 水平,增强药物的奖赏效应[40-42]。而长期的大麻使用还会对谷氨酸(Glu)水平、背侧前扣带回(dorsal anterior cingulate cortex, dACC)和伏隔核(nucleus accumbens, NAc)之间的静息态功能连接关系造成影响[43]。大麻对神经系统的这些作用,使得大麻使用者逐渐发展为 CUD 患者。

SAHLEM 等[44]将 72 名 CUD 患者随机分为两组:实验组(10 Hz, DLPFC)和对照组,并在治疗结束后第 2 周和第 4 周进行随访。尽管两组的渴求在治疗前后差异无统计学意义,但 rTMS 组在随访期间的每周大麻使用天数要比对照组更少。SAHLEM 等[45]进一步探究了 rTMS 对 CUD 患者大麻使用频率的影响。治疗组(10 Hz, 左侧 DLPFC)的 CUD 患者在随访期间的大麻禁欲周数差异不显著,但其表现出比对照组更持久的大麻使用天数的减少,尤其在随访的最后两周内。由此看来,对 DLPFC 施加的 rTMS 在减少 CUD 患者的大麻使用频率方面存在巨大潜力。此外,SAHLEM 等[44,45]还通过大麻渴望问卷简表(MCQ-SF),评估了 rTMS 对 CUD 患者渴望的影响,尽管两组在治疗前后的大麻渴望均下降,但组间无显著性差异。在另一项交叉设计的研究中,参与者在治疗期间被呈现中性线索范式(与大麻使用无关的物品)和大麻线索范式(大麻使用相关的物品),评估 rTMS 之前、中性线索出现后、活跃线索出现后、rTMS 结束后以及 rTMS 完成后 15 min 的渴望。结果发现,rTMS 对 CUD 患者线索诱导的渴望没有显著影响[46]。但也有相关研究发现,高频 rTMS 可以调节后扣带回皮质(posterior cingulate cortex, PCC)和楔前叶等区域的活动,减少大麻使用者对外部自我相关刺激的敏感性[47];左 DLPFC 施加 rTMS 可能减少 CUD 患者对大麻线索的渴望,但对自发性渴望没有影响[48]。由此看来,可能需要进一步扩大样本量,

以便更准确地研究 rTMS 对 CUD 患者大麻渴望的影响。

2.4 rTMS 在阿片类物质使用障碍(opioid use disorder,OUD)中的作用

OUD 是一种复杂的精神疾病,且往往与成瘾、过量使用药物和医疗引起死亡密切相关[49]。与其他 SUD 不同,OUD 的神经生物学机制已经被深入了解,并且获得了 FAD 批准的治疗方案[50]。药物辅助治疗(medication for opioid use disorder,MOUDs)是目前治疗 OUD 的主要方法。即使该方法效果显著,但接受 MOUDs 治疗的 OUD 患者在治疗结束或停止治疗时,往往会面临复发、过量用药的风险,并且很少能够实现病情的长期缓解。同时,MOUDs 让患者的生活质量下降,使大多数患者并不会接受终身治疗[49]。早期证据表明,rTMS 有助于改善 OUD 患者的行为表现[51,52]。

海洛因是中国主要的滥用药物之一,仅次于甲基苯丙胺。据《2023 年中国毒情形势报告》,截至 2023 年底,我国现有吸毒人员 89.6 万名,其中滥用海洛因的人数为 30.5 万,占吸毒人员的 34%[53]。研究发现,海洛因不仅能够诱导胚胎组织器官中 Bax 基因的表达,抑制胚胎发育以及组织器官的形成[54],还可以诱导体内去甲肾上腺素和多巴胺等神经递质系统的改变,引发成瘾[55]。强迫性寻药行为是海洛因成瘾的特征,防治线索诱导的渴求和复吸是治疗海洛因成瘾的关键措施。研究人员用 10 Hz 与 1 Hz rTMS 刺激男性海洛因成瘾者的左侧 DLPFC,并在基线测量后的第 30 天、第 60 天和第 90 天进行随访评估。结果表明,应用于左侧 DLPFC 的低频和高频的 rTMS 均能降低海洛因成瘾者的渴望,并且治疗效果可以持续至最后一次 rTMS 治疗后 60 d[51]。此外,在对长期海洛因成瘾者的左侧 DLPFC 施加 10 Hz rTMS 后,也成功减少了海洛因成瘾者的渴望[52]。

3 总结展望

SUD 的治疗是当今社会的一大难题,即使经过治疗,仍有大部分人在第一年内复发。DLPFC 是执行控制网络的核心组成部分,在 SUD 患者受损的认知和情感过程方面起着关键作用,特别是在调节奖励机制、执行功能(如自我控制、注意力和决策)、意识和情绪调节方面[56]。理论上,SUD 存在执行控制和奖励网络之间的失衡,当 DLPFC 所调控的正常抑制机制无法有效约束由边缘系统所驱动的奖励机制时,就会产生成瘾[57-59]。通过对 SUD 患者的 DLPFC 定向施加 rTMS,可以降低 SUD 患者对成瘾物质的渴望和使用频率,提高认知能力和抑制控制能力。尽管单独的 rTMS 在减少 SUD 患者的渴望、改善其认知能力等方面表现出积极的作用(见表 1),但这些治疗效果基本局限于短期阶段,对于治疗的长期效果目前还缺

表 1 重复经颅磁刺激治疗物质使用障碍的涉及文献

Table 1 References to repeated transcranial magnetic stimulation for treatment of substance use disorders

类型 Model	程序 Procedure	频率和强度 Frequency/Strength	部位 Traget	结果 Results
MUD	12 次刺激(3 次/周) 12 sessions of stimulation (3 times/week)	10 Hz 100%静息运动阈值(resting motor threshold,RMT)	左背外侧前额叶皮层 Left dorsolateral prefrontal cortex	降低渴望和冲动决策水平[17] Reduce the levels of craving and impulsive decision-making.
	5 次刺激(每天 1 次) 5 sessions of stimulation (1 time/d)	10 Hz 100% RMT	左/右背外侧前额叶皮层 Left/right dorsolateral prefrontal cortex	降低甲基苯丙胺成瘾者的线索诱导渴望[19] Left/right dorsolateral prefrontal cortex
	20 次刺激(5 次/周) 20 sessions of stimulation (5 times/week)	10 Hz 100% RTM	左背外侧前额叶皮层 Left dorsolateral prefrontal cortex	降低渴望 改善决策能力[21] Reduce craving Improve decision-making ability
	10 次刺激(每天 1 次) 10 sessions of stimulation (1 time/d)	1 Hz 100% RTM	左背外侧前额叶皮层 Left dorsolateral prefrontal cortex	减少冲动行为[22] Reduce impulsive behavior

续表1

类型 Model	程序 Procedure	频率和强度 Frequency/Strength	部位 Traget	结果 Results
CUD	20 次刺激(5 次/周) 20 sessions of stimulation (5 times/week)	10 Hz 100% RTM	左背外侧前额叶皮层 Left dorsolateral prefrontal cortex	改善冲动控制能力[23] Improve the ability to control impulsivity
	8 次刺激(前 5 d 每天 1 次,后 3 周每周 1 次) 8 sessions of stimulation (Once a day for the first five days, and once every week for the following three weeks)	15 Hz 100% RTM	背外侧前额叶皮层 Dorsolateral prefrontal cortex	减少可卡因使用和渴求感[37] Reduce cocaine use and craving
	15 次刺激(5 次/周) 15 sessions of stimulation (5 times/week)	10 Hz、1 Hz 90%~110% RMT	内侧前额叶皮层、前扣带回皮质 Medial prefrontal cortex, anterior cingulate cortex	高频组的可卡因使用减少[38] Cocaine use decreased in the high-frequency group
	急性期 20 次刺激(每天 2 次) 维持期(2 次/周) Acute stage 20 times stimulation (2 times/d) Maintenance period (2 times per week)	5 Hz 100% RMT	左背外侧前额叶皮层 Left dorsolateral prefrontal cortex	降低渴望和冲动性[39] Reduce craving and impulsivity
	20 次刺激 20 sessions of stimulation	10 Hz 120% RMT	左背外侧前额叶皮层 Left dorsolateral prefrontal cortex	减少大麻使用[45,46] Reduce cannabis use
	20 次刺激 20 sessions of stimulation	10 Hz 110%~120% RMT	左背外侧前额叶皮层 Left dorsolateral prefrontal cortex	rTMS 可能不会减少渴望[45-47] rTMS may not reduce craving
OUD	20 次刺激(5 次/周) 20 sessions of stimulation (5 times/week)	10 Hz、1 Hz 100% RMT	左背外侧前额叶皮层 Left dorsolateral prefrontal cortex	rTMS 降低渴望且持续至治疗后 60 d[51] rTMS reduces cravings and persists up to 60 days after treatment
	5 次刺激(每天 1 次) 5 sessions of stimulation (1 time/d)	10 Hz	左背外侧前额叶皮层 Left dorsolateral prefrontal cortex	降低渴望[52] Reduce craving

乏相应的研究。因此,评估 rTMS 治疗 SUD 的长期效果是必不可少的。此外,rTMS 与其他技术手段整合在治疗 SUD 方面也存在巨大潜力。结合 MRI 成像技术和脑电图微观状态(electroencephalogram,EEG),研究人员已经观察到 rTMS 诱导的白质微结构变化和评估 rTMS 治疗效果的潜在生物标志物[60,61]。然而,目前有关 rTMS 引发的与 SUD 相关大脑回路变化的理解很有限,对于 rTMS 在 SUD 中产生治疗效果的机制仍知之甚少。由于领域内和本团队关注度的原因,本文着重探讨了 rTMS 在 MUD 和 CUD 中的作用和应用前景,未来研究将进一步关注 rTMS 在大麻和阿片类物质使用障碍中的作用,以期为治疗物质使用障碍提供更全面的视角。另外,随着对成瘾神经基础的理解不断加深,新的神经靶点会不断涌现。进一步深化对其他潜在治疗靶点的研究,积极整合包括神经成像技术以及人工智能技术在内的多种技术手段,对解析 SUD 的发病机制和开发更加有效的治疗方法具有重要意义。

参考文献:

[1] RYSZTAK L G, JUTKIEWICZ E M. The role of enkephalinergic systems in substance use disorders [J]. Front Syst Neurosci, 2022, 16: 932546.

[2] PAQUETTE C E, DAUGHTERS S B, WITKIEWITZ K. Expanding the continuum of substance use disorder treatment: Nonabstinence approaches [J]. Clin Psychol Rev, 2022, 91: 102110.

[3] 张陈诚, 王滔, 马硕, 等. 脑深部电刺激治疗难治性物质使用障碍 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2017, 26(4): 260-266.
ZHANG C C, WANG T, MA S, et al. Deep brain stimulation in the treatment of refractory substance use disorder [J]. Chin J Drug Depend, 2017, 26(4): 260

-266.

[4] COOPER K, CHATTERS R, KALTENTHALER E, et al. Psychological and psychosocial interventions for *Cannabis* cessation in adults: a systematic review short report [J]. Health Technol Assess, 2015, 19(56): 1-130.

[5] RIPER H, ANDERSSON G, HUNTER S B, et al. Treatment of comorbid alcohol use disorders and depression with cognitive-behavioural therapy and motivational interviewing: a meta-analysis [J]. Addiction, 2014, 109(3): 394-406.

[6] REGIER P S, REDISH A D. Contingency management and deliberative decision-making processes [J]. Front Psychiatry, 2015, 6: 76.

[7] BENISHEK L A, DUGOSH K L, KIRBY K C, et al. Prize-based contingency management for the treatment of substance abusers: a meta-analysis [J]. Addiction, 2014, 109(9): 1426-1436.

[8] MAHONEY J J, HANLON C A, MARSHALEK P J, et al. Transcranial magnetic stimulation, deep brain stimulation, and other forms of neuromodulation for substance use disorders: Review of modalities and implications for treatment [J]. J Neurol Sci, 2020, 418: 117149.

[9] CHEN R, CLASSEN J, GERLOFF C, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation [J]. Neurology, 1997, 48(5): 1398-1403.

[10] PASCUAL-LEONE A, VALLS-SOLÉ J, WASSERMANN E M, et al. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex [J]. Brain, 1994, 117 (Pt 4): 847-858.

[11] KOOB G F, VOLKOW N D. Neurocircuitry of addiction [J]. Neuropsychopharmacology, 2010, 35(1): 217-238.

[12] KOOB G F, VOLKOW N D. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis [J]. Lancet Psychiatry, 2016, 3(8): 760-773.

[13] PARVAZ M A, ALIA-KLEIN N, WOICIK P A, et al. Neuroimaging for drug addiction and related behaviors [J]. Rev Neurosci, 2011, 22(6): 609-624.

[14] CARMACK S A, KEELEY R J, VENDRUSCOLO J C M, et al. Heroin addiction engages negative emotional learning brain circuits in rats [J]. J Clin Invest, 2019, 129(6): 2480-2484.

[15] VOLKOW N D, MICHAELIDES M, BALER R. The neuroscience of drug reward and addiction [J]. Physiol Rev, 2019, 99(4): 2115-2140.

[16] WANG W, ZHU Y, WANG L, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex reduces drug craving and improves decision-making ability in methamphetamine use disorder [J]. Psychiatry Res, 2022, 317: 114904.

[17] SU H, LIU Y, YIN D, et al. Neuroplastic changes in resting-state functional connectivity after rTMS intervention for methamphetamine craving [J]. Neuropharmacology, 2020, 175: 108177.

[18] LIU Q, SHEN Y, CAO X, et al. Either at left or right, both high and low frequency rTMS of dorsolateral prefrontal cortex decreases cue induced craving for methamphetamine [J]. Am J Addict, 2017, 26(8): 776-779.

[19] SCOTT J C, WOODS S P, MATT G E, et al. Neurocognitive effects of methamphetamine: a critical review and meta-analysis [J]. Neuropsychol Rev, 2007, 17(3): 275-297.

[20] LIU Q, CUI H, LI J, et al. Modulation of dlPFC function and decision-making capacity by repetitive transcranial magnetic stimulation in methamphetamine use disorder [J]. Transl Psychiatry, 2024, 14(1): 280.

[21] YUAN J, LIU W, LIANG Q, et al. Effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on impulse inhibition in abstinent patients with methamphetamine addiction: a randomized clinical trial [J]. JAMA Netw Open, 2020, 3(3): e200910.

[22] LIU Q, XU X, CUI H, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex may reduce impulsivity in patients with methamphetamine use disorders: a pilot study [J]. Front Hum Neurosci, 2022, 16: 858465.

[23] DACKIS C A, KAMPMAN K M, LYNCH K G, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for cocaine dependence [J]. J Subst Abuse Treat, 2012, 43(3): 303-312.

[24] GALEA S, VLAHOV D. Social determinants and the health of drug users: socioeconomic status, homelessness, and incarceration [J]. Public Health Rep, 2002, 117(Suppl 1): S135-S145.

[25] HAVASSY B E, WASSERMAN D A, HALL S M. Social relationships and abstinence from cocaine in an American treatment sample [J]. Addiction, 1995, 90(5): 699-710.

[26] MCKAY J R, RUTHERFORD M J, ALTERMAN A I, et al. An examination of the cocaine relapse process [J]. Drug Alcohol Depend, 1995, 38(1): 35-43.

[27] WASHTON A M, STONE-WASHTON N. Abstinence and relapse in outpatient cocaine addicts [J]. J Psychoactive Drugs, 1990, 22(2): 135-147.

[28] ZHAO K, FONZO G A, XIE H, et al. A generalizable functional connectivity signature characterizes brain dysfunction and links to rTMS treatment response in cocaine use disorder [J/OL]. medRxiv, 2023 [2023-05-04]. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2023.04.

21. 23288948v3.

[29] KAMPMAN K M. The treatment of cocaine use disorder [J]. Sci Adv, 2019, 5(10): eaax1532.

[30] BOLLONI C, PANELLA R, PEDETTI M, et al. Bilateral transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex reduces cocaine intake: a pilot study [J]. Front Psychiatry, 2016, 7: 133.

[31] LOLLI F, SALIMOVA M, SCARPINO M, et al. A randomised, double-blind, sham-controlled study of left prefrontal cortex 15 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation in cocaine consumption and craving [J]. PLoS One, 2021, 16(11): e0259860.

[32] PETTORRUSO M, MARTINOTTI G, SANTACROCE R, et al. rTMS reduces psychopathological burden and cocaine consumption in treatment-seeking subjects with cocaine use disorder: an open label, feasibility study [J]. Front Psychiatry, 2019, 10: 621.

[33] GÓMEZ PÉREZ L J, CARDULLO S, CELLINI N, et al. Sleep quality improves during treatment with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in patients with cocaine use disorder: a retrospective observational study [J]. BMC Psychiatry, 2020, 20(1): 153.

[34] ROTOLO M C, PACIFICI R, PELLEGRINI M, et al. Hair testing for classic drugs of abuse to monitor cocaine use disorder in patients following transcranial magnetic stimulation protocol treatment [J]. Biology, 2021, 10(5): 403.

[35] MADEO G, TERRANEO A, CARDULLO S, et al. Long-term outcome of repetitive transcranial magnetic stimulation in a large cohort of patients with cocaine-use disorder: an observational study [J]. Front Psychiatry, 2020, 11: 158.

[36] TERRANEO A, LEGGIO L, SALADINI M, et al. Transcranial magnetic stimulation of dorsolateral prefrontal cortex reduces cocaine use: a pilot study [J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2016, 26(1): 37-44.

[37] MARTINEZ D, URBAN N, GRASSETTI A, et al. Transcranial magnetic stimulation of medial prefrontal and cingulate cortices reduces cocaine self-administration: a pilot study [J]. Front Psychiatry, 2018, 9: 80.

[38] GARZA-VILLARREAL E A, ALCALA-LOZANO R, FERNANDEZ-LOZANO S, et al. Clinical and functional connectivity outcomes of 5-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation as an add-on treatment in cocaine use disorder: a double-blind randomized controlled trial [J]. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging, 2021, 6(7): 745-757.

[39] 联合国毒品和犯罪问题办公室. 2024 年世界毒品问题报告 [R]. 联合国出版物, 2024.
United Nations Office on Drugs and Crime. World drug report 2024 [R]. United Nations, 2024.

[40] BLOOMFIELD M A P, ASHOK A H, VOLKOW N D, et al. The effects of Δ(9)-tetrahydrocannabinol on the dopamine system [J]. Nature, 2016, 539(7629): 369-377.

[41] ZEHRA A, BURNS J, LIU C K, et al. *Cannabis* addiction and the brain: a review [J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2018, 13(4): 438-452.

[42] SPANAGEL R. Cannabinoids and the endocannabinoid system in reward processing and addiction: from mechanisms to interventions [J]. Dialogues Clin Neurosci, 2020, 22(3): 241-250.

[43] NEWMAN S D, CHENG H, KIM D J, et al. An investigation of the relationship between glutamate and resting state connectivity in chronic *Cannabis* users [J]. Brain Imaging Behav, 2020, 14(5): 2062-2071.

[44] SAHLEM G L, KIM B, BAKER N L, et al. A preliminary investigation of repetitive transcranial magnetic stimulation applied to the left dorsolateral prefrontal cortex in treatment seeking participants with *Cannabis* Use disorder [J/OL]. medRxiv, 2023 [2023-07-12]. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2023.07.10.23292461v1.

[45] SAHLEM G L, KIM B, BAKER N L, et al. A preliminary randomized controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation applied to the left dorsolateral prefrontal cortex in treatment seeking participants with *Cannabis* use disorder [J]. Drug Alcohol Depend, 2024, 254: 111035.

[46] SAHLEM G L, BAKER N L, GEORGE M S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) administration to heavy *Cannabis* users [J]. Am J Drug Alcohol Abuse, 2018, 44(1): 47-55.

[47] PRASHAD S, DEDRICK E S, TO W T, et al. Testing the role of the posterior cingulate cortex in processing salient stimuli in *Cannabis* users: an rTMS study [J]. Eur J Neurosci, 2019, 50(3): 2357-2369.

[48] WONG B L, KIM B, SINGH M K, et al. A secondary analysis suggests that repetitive transcranial magnetic stimulation applied to the left dorsolateral prefrontal cortex reduces cue-induced-craving in treatment seeking participants with *Cannabis* Use disorder [J/OL]. medRxiv, 2025 [2025-01-17]. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2025.01.16.25320690v1.

[49] LEE Y K, GOLD M S, BLUM K, et al. Opioid use disorder: current trends and potential treatments [J]. Front Public Health, 2023, 11: 1274719.

[50] OESTERLE T S, THUSIUS N J, RUMMANS T A, et al. Medication-assisted treatment for opioid-use disorder [J]. Mayo Clin Proc, 2019, 94(10): 2072-2086.

[51] LIU X, ZHAO X, LIU T, et al. The effects of repetitive

transcranial magnetic stimulation on cue-induced craving in male patients with heroin use disorder [J]. EBioMedicine, 2020, 56: 102809.

[52] 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.

[53] 中国国家禁毒委员会办公室. 2023 年中国毒情形势报告[N]. 中国禁毒报, 2024-06-28(3).
Office of the National Narcotics Control Commission of China. 2023 China narcotics situation report [N]. China Anti-Drug News, 2024-06-28(3).

[54] 俞发荣, 李建军, 连秀珍, 等. 精神依赖物海洛因对大鼠胚胎发育和脑组织 Bax 表达的影响 [J]. 中国实验动物学报, 2019, 27(4): 527-531.
YU F R, LI J J, LIAN X Z, et al. Effects of heroin on embryonic development and Bax expression in embryonic rat brain tissue [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2019, 27(4): 527-531.

[55] 俞发荣, 李建军, 俞鑫, 等. 干预措施对精神依赖药物成瘾生理生化机制的影响 [J]. 中国实验动物学报, 2018, 26(6): 799-803.
YU F R, LI J J, YU X, et al. Effects of intervention on the physiological and biochemical mechanisms of psycho-dependent drug addiction [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2018, 26(6): 799-803.

[56] GOLDSTEIN R Z, VOLKOW N D. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications [J]. Nat Rev Neurosci, 2011, 12(11): 652-669.

[57] BICKEL W K, MILLER M L, YI R, et al. Behavioral and neuroeconomics of drug addiction: competing neural systems and temporal discounting processes [J]. Drug Alcohol Depend, 2007, 90(Suppl 1): S85-S91.

[58] BECHARA A. Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective [J]. Nat Neurosci, 2005, 8(11): 1458-1463.

[59] BICKEL W K, QUISENBERRY A J, MOODY L, et al. Therapeutic opportunities for self-control repair in addiction and related disorders: change and the limits of change in trans-disease processes [J]. Clin Psychol Sci, 2015, 3(1): 140-153.

[60] RASGADO-TOLEDO J, ISSA-GARCIA V, ALCALÁ-LOZANO R, et al. Cortical and subcortical microstructure integrity changes after repetitive transcranial magnetic stimulation therapy in cocaine use disorder and relates to clinical outcomes [J]. Addict Biol, 2024, 29(2): e13381.

[61] LI Y, YANG B, MA J, et al. Assessment of rTMS treatment effects for methamphetamine use disorder based on EEG microstates [J]. Behav Brain Res, 2024, 465: 114959.

〔收稿日期〕2025-04-17