

本文引用:钱胜,惠李,王文霞,等.经颅磁刺激技术在特殊儿童诊疗领域中的应用进展[J].新乡医学院学报,2016,33(11):996-1001. DOI:10.7683/xyxyxb.2016.11.017.

【综述】

经颅磁刺激技术在特殊儿童诊疗领域中的应用进展

钱胜¹, 惠李², 王文霞³, 朱程³, 郑克³, 邵天男³, 叶敏捷²

(1.温州医科大学附属康宁医院脑功能检测与治疗中心,浙江温州 325000;2.苏州广济医院精神卫生研究所,江苏苏州 215008;3.温州康宁精神卫生研究所,浙江温州 325000)

摘要: 经颅磁刺激技术是一种无创的物理技术,在多种精神疾病的诊断和治疗中显示出其价值。目前,该技术在成人精神疾病的治疗和康复领域应用广泛,但在特殊儿童诊疗方面的研究则相对较少。本文着重介绍该技术在儿童注意缺陷/多动障碍、孤独症谱系障碍、抽动秽语综合征、脑性瘫痪等特殊儿童诊疗领域的应用进展,并对其应用中需要注意的问题进行阐述。

关键词: 经颅磁刺激;特殊儿童;注意缺陷/多动障碍;抽动秽语综合征;脑性瘫痪

中图分类号: R749.94 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2016)11-0996-06

经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)基于电磁感应原理发明,放置在头皮的通电线圈能够产生短暂的穿透颅骨的强磁场并在大脑中产生电流,这种无创的脑电刺激可纠正患者皮质兴奋性异常,并通过治疗参数设置刺激强度、频率、脉冲数和持续时间。TMS可以为1个单脉冲或1个脉冲串。TMS有3种主要的刺激模式:单脉冲TMS(single transcranial magnetic stimulation, sTMS)、双脉冲TMS(paired transcranial magnetic stimulation, pTMS)和重复性TMS(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)。sTMS每次只输出1个刺激脉冲,主要用于电生理检查以及研究大脑神经可塑性;pTMS每次输出配对的1个刺激脉冲;rTMS每次输入1个以上有规律的重复刺激。rTMS采用单脉冲感应电流反复激活特定区域的神经元,因此,比双脉冲更有效地产生持久的后续效果。目前在临床上使用最广的是rTMS模式。rTMS有4个刺激参数:强度、频率、每串刺激时长和刺激间隔。通常高频(5~20 Hz)rTMS促进大脑皮质的兴奋性,而低频(<1 Hz)rTMS抑制大脑皮质兴奋性。rTMS作为重要的脑功能调控技术,已经成为当今探究脑功能的一项重要手段。rTMS可引起神经调节和神经可塑性,并能导致长期的兴奋性变化^[1]。诱导长时程增强(long-term potentiation, LTP)和长时程抑制(long-term depression, LTD)现象。rTMS不仅能够对神经

进行局部直接刺激,对皮质柱也有刺激功效,还能通过神经网络系统对远隔部位产生作用^[2]。rTMS已广泛应用于多种精神和神经系统疾病的治疗,如睡眠障碍、疼痛、运动障碍、肌萎缩侧索硬化症、癫痫、帕金森综合征、阿尔茨海默病、耳鸣、抑郁、焦虑、双向障碍、强迫障碍、精神分裂症、物质滥用、成瘾与渴求感等^[3]。与无抽搐电休克治疗(modified electroconvulsive therapy, MECT)不同的是,rTMS治疗无需麻醉,可在患者清醒状态下刺激大脑皮层,且刺激可以反复施加。接受rTMS治疗时,除部分患者报告一过性头痛外,基本无其他痛苦感受且心理预期的不良反应轻,是易被患者接受的安全有效的治疗手段。但现在尚难确定rTMS和MECT的疗效孰优孰劣,一项针对抑郁症疗效的Meta分析显示,rTMS的疗效受其治疗参数的密切影响^[4]。本研究对TMS技术在儿童注意缺陷/多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)、孤独症谱系障碍(autism spectrum disorders, ASD)、抽动秽语综合征、脑性瘫痪等特殊儿童诊疗领域的应用进展作一综述。

1 rTMS与儿童ADHD的诊疗

根据《精神疾病诊断与统计手册》(diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSMV),儿童ADHD是一种广为流行的神经发育障碍^[5]。ADHD的临床表现为注意力不集中、多动与冲动、影响学习效率和人际交往。儿童ADHD的患病率为3%~5%,其中30%~50%的儿童症状将持续到成年^[6]。ADHD常伴随其他精神疾病并发症。并发症的常见类型包括破坏性行为、焦虑、物质使用障碍以

DOI:10.7683/xyxyxb.2016.11.017

收稿日期:2016-06-28

基金项目:国家自然科学基金青年基金资助项目(编号:81501160);浙江省医药卫生科技计划项目(编号:2015KYB368)。

作者简介:钱胜(1982-),男,河南信阳人,硕士,讲师,研究方向:事件相关电位、经颅磁刺激治疗。

通信作者:叶敏捷(1976-),男,浙江温州人,硕士,主任医师,研究方向:精神卫生;E-mail:minjieye@163.com。

及抑郁。存在并发症的患者对学校和家庭损害更严重^[7]。ADHD 是儿童精神科门诊的常见病和多发病,目前,我国 ADHD 患者的治疗率低,且以药物治疗为主。

神经心理学研究发现,ADHD 患者的执行功能存在缺陷,其目标指向行为功能不足,表现在定势转换和定势保持、选择性注意、干扰和运动抑制、计划、决策、时间预期和工作记忆等多方面。ADHD 患者执行功能最主要的问题是运动反应抑制、工作记忆和注意保持^[8]。神经生物学研究表明,ADHD 患者大脑右半球的额叶-纹状体-小脑环路存在异常,该区域主要负责感觉统合。ADHD 患者的前脑和基底神经节存在明显的多巴胺紊乱,可认为 ADHD 是涉及多巴胺回路的一种神经精神疾病。前额叶皮层、前扣带回、岛叶、杏仁核、小脑也可能参与 ADHD 的病理机制。哌甲酯制剂是 ADHD 治疗的首选药物,该药物主要通过抑制多巴胺和去甲肾上腺素在纹状体中的再摄取对 ADHD 进行干预。

1.1 儿童 ADHD 的辅助诊断 早先研究发现,与正常儿童相比,采用配对脉冲 TMS 刺激 ADHD 患儿大脑运动皮层诱发的短间隔皮层抑制(short interval cortical inhibition, SICI)减少^[9],SICI 被认为是 γ -氨基丁酸(γ -amino-butyric acid, GABA) α 受体在初级运动皮层的调节抑制结果^[10]。

GILBERT 等^[11]以 49 例 ADHD 患儿和 49 名正常儿童为被试者(年龄 8~12 岁,均为右利手),发现 sTMS 和 pTMS(二者强度相同,分别为阈下刺激和阈上刺激)诱发的运动皮层区域的 SICI 值是一个有生物学基础的测量指标。与正常儿童相比,ADHD 患儿 SICI 均值少了 40%,低 SICI 值与 ADHD 症状的严重程度相关,SICI 值和运动技能也呈显著正相关,SICI 值是 ADHD 症状严重程度的一个稳定标志,该指标有助于诊断儿童 ADHD 的分类和严重性。但该研究并未给出明确的诊断分界值。

WU 等^[12]研究纳入了 114 名右利手被试者,年龄 8~12 岁,性别和年龄匹配,采用 sTMS 和 pTMS 分别刺激运动皮层区,采用标准方法测量 SICI 值。与正常同龄对照组($n=64$)相比,ADHD 患儿组($n=50$)呈现更长时间的同侧静默期延迟,同侧静默期延迟指标和 SICI 值呈正相关;同侧静默期延迟还提示 ADHD 患儿大脑两半球间抑制信号传导速度较慢。

D'AGATI 等^[13]采用 TMS 刺激患儿的左侧运动皮层,并记录脑电反应,发现 TMS 诱发的 N100 波和大脑皮层的抑制环路激活相关联,N100 波也被认为是 ADHD 的一个潜在抑制标志。TMS 将来可被用

作 ADHD 患者的运动皮层功能、异常行为严重程度以及运动发展问题的诊断工具。

1.2 儿童 ADHD 的治疗 ADHD 患者多伴随前额叶多巴胺异常。rTMS 作用于前额叶皮层能够影响脑内的多巴胺环路功能。高频 rTMS 作用于皮层运动区或背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)可诱导调节内源性多巴胺释放到尾状核^[14]。

为了评估低频 rTMS 对 ADHD 患儿的安全性和疗效,GÓMEZ 等^[15]进行了一项开放性试验。入组 10 例常规治疗无效的 ADHD 男童,且排除癫痫病史,年龄 7~12 岁,治疗采用蝶型线圈,刺激部位为左侧 DLPFC,频率为 1 Hz,90% 静息运动阈值(resting motor threshold, RMT),连续 5 d 共计 1 500 个刺激。患儿均能耐受并完成治疗,7 例被试者报告了一过性轻微头痛或局部不适,但仅持续几分钟,未经药物治疗后消失。2 例被试者报告了颈部疼痛。总体上,采用 1 Hz 的 rTMS 对左侧 DLPFC 进行治疗,儿童耐受性较好,安全可靠。患儿的家长和教师在治疗前后均完成 DSM-IV 标准下的 ADHD 症状检查表,统计结果发现,治疗后家长和教师评定的儿童行为问题明显改善^[15]。该研究未设置伪刺激对照组,可能存在安慰剂效应和 hello-goodbye 效应,且样本量小。

有限的证据表明,rTMS 治疗安全有效,其治疗的有效性对 ADHD 的多巴胺环路功能异常的理论假设提供了支持性证据,但仍需更多研究证明该技术在儿童 ADHD 患者中的应用价值。

2 TMS 对 ASD 的改善

ASD 是一种儿童广泛性发展障碍,包括孤独症、阿斯伯格综合征及未定型的广泛性发育障碍。这种疾病发生在儿童早期,若不及时治疗,症状不会随年龄增长而自行改善,因此,为达到最优的治疗效果,有必要进行早期干预。在 ASD 的病因学机制中,抑制性神经递质 GABA 起重要作用。HARADA 等^[16]对 12 例孤独症患儿的磁共振波谱检查发现,额叶中的 GABA 减少,并且 GABA 与谷氨酸(glutamate, Glu)的比率也减少。因此,ASD 可能会减少 GABA 的活性,而且会增加谷氨酸能的病理活性,Glu 通过谷氨酸脱羧酶转换为 GABA。THATCHER 等^[17]对 ASD 患者的脑电图研究也发现丘脑-皮层神经网络中 GABA 能神经元不足。

一项小样本尸检报告发现,成年孤独症患者 GABA α 受体异常(受体密度减少,苯二氮卓结合位点减少),主要分布的区域有前扣带皮层、海马、前

额叶皮层、顶叶和小脑^[18]。还有研究发现,孤独症患者的 GABA β 受体受损,小脑的谷氨酸脱氢酶减少^[19]。有 2 项研究发现,孤独症和阿斯伯格综合征患者的运动相关皮层电位 (movement-related cortical potentials, MRCPs) 存在异常^[20-21]。功能性磁共振成像检查发现,ASD 患者在运动时,辅助运动区 (supplementary motor area, SMA) 有更多的 MRCPs 被激活^[22]。

SMA 的功能紊乱可能是运动障碍的原因,因此,推测采用 rTMS 干预 SMA 可以用来改善孤独症症状。目前有充分证据表明,rTMS 能够影响运动相关皮层电位并改变运动功能。ENTICOTT 等^[23] 采用 MRCP 试验范式考察低频 rTMS 是否能够改善 ASD,并考察 rTMS 作用于 SMA 是否能够改善患者的运动功能。11 例 ASD 患者接受试验处理,被试者平均年龄为 (17.55 \pm 4.06) 岁,刺激参数为 1 Hz, 100% 静息运动阈值 (resting motor threshold, RMT), 每日 15 min, 900 个脉冲。采用重复测量试验设计,每位患者接受 3 个方案的处理:作用于左侧初级运动皮层 (primary motor cortex, PMC) 持续 1 周、作用于 SMA 持续 1 周以及作用于左侧 PMC 的伪刺激持续 1 周,被试者在每个刺激方案结束后接受脑电图描记器 (electroencephalograph, EEG) 测量。重复测量的多因素方差分析结果表明,低频刺激 SMA 改善了患者 MRCPs 的早期成分,该成分与准备运动的神经过程相关;低频刺激 PMC 改善了患者 MRCPs 的晚期成分,该成分在运动行为前的瞬间发出,代表着运动的执行。

rTMS 是治疗孤独症的有效技术,且在早期干预中显示出潜在优势。首先,rTMS 能够治疗紧张综合征,孤独症和紧张综合征之间的联系提示 rTMS 可能对治疗孤独症的某些类型有效。其次,5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 系统的早期紊乱影响脑发育是孤独症的一个潜在发病机制^[24]。在动物研究中,长程 rTMS 已被证明能够诱发大鼠脑的突触前 5-HT 受体的活性^[25],因此,对孤独症患儿采取早期的 rTMS 干预可能有助于治疗其 5-HT 功能障碍,并可能逆转甚至完全阻止症状的发展。最后,大多数孤独症患儿伴发精神发育迟滞。有研究表明,女性精神分裂症患者在接受 rTMS 治疗后,认知测验成绩有显著提高^[26],据此推测 rTMS 治疗对改善孤独症患者的认知功能有效。rTMS 作为一种非侵入性的物理干预方法,在孤独症领域的前景十分广阔,其治疗孤独症的刺激参数、刺激部位有待更多的循证医学研究。

3 TMS 对抽动秽语综合征的诊疗价值

抽动秽语综合征又称多发性抽动症,是一种慢性难治性神经行为障碍,其特点是重复的、短暂的、刻板的、非节律运动和发声抽动,且持续 1 a 以上。抽动症状的发作通常发生在童年早期,男孩的患病率高于女孩。一般认为抽动秽语综合征患者的皮质-纹状体-丘脑-皮层环路存在异常,这种异常导致患者的运动功能和皮层抑制功能出现问题。

θ 爆发式刺激 (theta burst stimulation, TBS) 是 rTMS 的一种刺激方式,能够诱导 LTP 和 LTD。WU 等^[27] 以 DSM 为标准选取被试者,采用间歇性的 TBS (intermittent TBS, iTBS) 作用于抽动秽语综合征患者组 ($n = 10$) 和健康对照组 ($n = 11$) 被试者的左侧初级运动皮层区,采用 8 字形线圈,10 个连续脉冲刺激,刺激强度为 120% RMT 或 80% 活动运动阈值 (active motor thresholds, AMT),在 iTBS 干预的 3 个时间点 (干预前、1 min 后和 10 min 后) 采集运动诱发电位振幅 (motor-evoked potential, MEP)。研究发现,干预后健康对照组被试者的 MEP 增加,而抽动秽语综合征患者组被试者 MEP 却未增加,这种差异可能表明抽动秽语综合征患者运动皮层神经可塑性的病变存在。该发现有助于测评患者的症状严重程度。

因 SMA 与运动控制有广泛的神经连接,rTMS 刺激 SMA 治疗抽动秽语综合征有效。一项研究在门诊患者中取样,8 例被试者平均年龄 (10.9 \pm 1.9) 岁,均符合 DSM-V 对抽动秽语综合征的诊断标准,采用 100% 运动阈值 (motor threshold, MT),低频 (1 Hz) 刺激 SMA,一个刺激序列持续 5 min 计 300 个刺激,重复 4 次序列,每日共计 1 400 个刺激。治疗 8 周后,患者的耶鲁综合抽动严重程度量表 (Yale global tic severity scale, YGTSS) 评分显著降低,抽动症状有改善的趋势。治疗中被试没有报告疼痛和不适反应,初步显示了 rTMS 治疗的安全性^[28]。但后续研究需大样本进一步验证其疗效。

KWON 等^[29] 设计了一个开放性标记 12 周的队列研究来评估 rTMS 对抽动身长语综合征患儿的疗效。对 10 例罹患抽动秽语综合征的男童的 SMA 施加低频 rTMS,刺激参数为 1 Hz, 100% MT, 每天 1 200 个刺激。受试者无脱落及不良反应,未出现 ADHD 症状恶化现象和抑郁、焦虑症状。治疗 12 周后,患儿的 YGTSS 和临床疗效总评量表 (clinical global impression, CGI) 的后测分数显著低于前测,临床抽动症状显著改善。

LE 等^[30] 对 25 例 16 岁以下的抽动秽语综合征

患者采用 1 Hz 的 rTMS 治疗,采用 110% RMT,从星期一至星期五,每天进行 1 200 个刺激,持续 4 周,共计 20 d。将 8 字形线圈放置在颅骨矢状中轴线部位,指向枕骨部,同时刺激两侧 SMA。研究者在不同的治疗时间点和随访中,对患者左、右侧 RMT 进行临床评价和生理指标测定。采用 YGTSS、CGI、注意缺陷多动症状评估量表 (Swanson, Nolan and Pelham, Version IV Scale, SNAP-IV)、多动障碍和注意缺陷障碍量表第 4 版、儿童抑郁量表、Spence 儿童焦虑量表、注意力测验(用于测量错误率,上海惠诚软件)等多项测量指标进行干预前后重复测量。4 周后被试 YGTSS、CGI、SNAP-IV 和注意力测验(错误率)等多项测量指标在统计学上减分显著。此外,症状改善与左右两侧 RMT 的增加显著正相关。YGTSS、CGI、SNAP-IV 和注意测试(错误率)分数在 3、6 个月后的随访中保持稳定的较低水平。该研究不足之处在于未设置安慰剂平行对照组。

4 TMS 在儿童脑性瘫痪中的应用

脑性瘫痪简称脑瘫,是自受孕开始至婴儿期非进行性脑损伤和发育障碍所导致的综合征。临床上以姿势与肌张力异常、肌无力、不自主运动和共济失调等为特征,常伴有感觉、认知、交流、行为等障碍和继发性骨骼肌肉异常,并可有癫痫发作。脑瘫是痉挛的普遍原因,痉挛症状的改善通常会带来运动功能的改善。

4.1 TMS 应用于脑瘫的功能评估 脑室周围白质软化(periventricular leukomalacia, PVL)是痉挛性双侧瘫痪的最常见原因。早先认为运动障碍是由于皮质脊髓束损伤,但更多的证据表明额叶外侧皮质功能障碍与 PVL 相关联。VRY 等^[31]使用 TMS 单脉冲刺激右侧胫骨前肌来评估皮质脊髓束的完整性和皮质抑制功能。对 15 例伴有 PVL 的痉挛性双侧瘫痪儿童(患者组)和 22 名健康儿童(对照组)进行了比较,记录中枢运动传导时间作为皮质脊髓束完整性指标,记录运动诱发电位的振幅作为兴奋后静息期(postexcitatory silent period, SP)指标,SP 代表皮质抑制性神经元的功能。结果发现,患者组的皮质脊髓束完整性指标与对照组差异无统计学意义;患者组的 SP 较对照组明显缩短[患者组(25.6 ± 6.9)ms;对照组(47.6 ± 47.6)ms],表明伴有 PVL 的患者大脑皮质抑制功能下降,进而引发运动障碍。若该项研究可重复性强,SP 有望成为诊断脑瘫患者大脑皮质抑制功能紊乱的一项量化指标。

KESAR 等^[32]采用 rTMS 诱发肌肉运动的方法研究脑瘫患者的运动皮层映射模式,采取第一背侧

骨间肌和胫骨前肌作为运动皮层的取样代表,采用粗大运动功能测量和墨尔本上肢机能评定作为运动功能的评定工具。结果发现,rTMS 诱发的运动皮层映射模式的不同能够区分临床上的双侧脑瘫和单侧脑瘫的患者,在双侧脑瘫患者中,单侧第一背侧骨间肌运动诱发区域更广则其墨尔本上肢机能评定分数越低,说明 rTMS 诱发的运动皮层映射和运动功能损害存在关联。

4.2 rTMS 对脑瘫的治疗尝试 rTMS 是一种改善偏侧脑瘫患者肌肉痉挛症状和运动功能障碍的有效治疗方法^[33]。VALLE 等^[34]应用 rTMS 对 17 例脑瘫患儿进行双盲随机对照研究,分为 1 Hz 组、5 Hz 组和伪刺激组。刺激持续 5 d,90% MT,结果发现,5 Hz 组患者上肢痉挛缓解,但伪刺激组和 1 Hz 组患者症状没有显著变化。其原因可能为高频 rTMS 增强皮质脊髓束的兴奋性,进而缓解痉挛。另外,该研究中所有被试者均未出现癫痫发作,初步证明 rTMS 治疗的安全性,但该研究的不足是 5 d 的治疗剂量可能是不够的。GILLICK 等^[35]采用 6 Hz 的 rTMS 结合约束引导运动疗法(constraint-induced movement therapy, CIMIT)治疗儿童先天性偏侧脑瘫,该研究设置了伪刺激组($n = 9$)和真刺激组($n = 10$),真刺激组接受了 5 d 的 rTMS 刺激治疗,治疗时间共计 10 h。辅助手评估对手功能进行测评,采用协方差分析控制前测基线差异,统计检验表明,相比伪刺激组,rTMS 联合 CIMIT 治疗组患者的手功能改善明显,表明 rTMS 联合 CIMIT 治疗方案是安全可行的,并对儿童偏瘫治疗有效。

5 儿童被试者接受 TMS 的主观体验

早先有 GARVEY 等^[36]采用自评问卷的方式调查 40 名儿童接受 sTMS 的主观体验。被试者平均年龄(10.10 ± 2.26)岁,其中 ADHD 儿童和正常儿童各 20 名,38 名儿童完成 sTMS 处理,在一个 10 点量尺上(从 1“最讨厌的”到 10“最令人愉快的”),被试者给 sTMS 整体评级为 6.13,仅有 2 名因感到不舒服而停止了 sTMS 治疗,绝大多数被试能够顺利接受,34 名儿童认为自己会重复体验 sTMS。被试者的自我报告显示,接受 sTMS 治疗优于其他不愉快的童年经验如看牙医等事件。GILBERT 等^[37]采用榜样示范和渐进脱敏的方法,首先对儿童讲解 TMS 原理,然后将 TMS 作用于研究者自身,接着作用于儿童父母的手臂,然后是儿童的手臂,最后对儿童头部部位进行低频 TMS 刺激,研究发现,儿童合作良好,未表现出焦虑,并且该结果具有稳健的可重复性^[38]。

6 rTMS 在特殊儿童治疗康复领域中的问题与展望

rTMS 治疗技术能够影响局部和远隔皮质功能,实现皮质功能区域性重建,影响多种神经递质和基因表达水平,在调节大脑功能方面具有独特作用,并且无创、无痛,操作简便,安全可靠。该技术在儿童 ADHD、孤独症谱系障碍、Tourette 综合征、脑瘫、儿童焦虑症、儿童抑郁症、儿童精神分裂症等领域的疗效得到越来越多的证实,其应用前景非常广阔。

各种治疗都要充分考虑其安全性和适用范围,国际经颅磁刺激协会针对其安全性多次修订 rTMS 治疗的安全指南。rTMS 针对不同疾病的治疗部位和治疗参数是不同的,并需考虑其剂量与效果的关系,以及 rTMS 与药物、心理治疗、康复训练相结合的最优联合治疗方案。应注意其禁忌证,如:癫痫病史或脑电图检查显示有癫痫样改变者;视网膜脱落患者;急性期的脑外伤、脑出血、脑梗死患者;颅内感染等器质性疾病史患者;颅内有金属及其他异物患者;安装了心脏起搏器的患者。rTMS 最主要的风险是诱发癫痫发作,其风险程度随剂量参数和个体因素的不同而变化。高频 rTMS(>10 Hz)曾出现过诱发癫痫和躁狂的报道。为尽量减少其不良反应,建议受试者和操作者都带上耳罩,配备必要的急救设施。

另外,目前纳入 rTMS 疗效研究的被试者主要来自于成年人样本,其治疗指南也主要是针对成年患者。儿童精神障碍的 rTMS 疗效评估多为小样本的对照研究,各研究的治疗方案不一致,影响其可比性,疗效缺乏一致性和稳健性。针对儿童各类精神障碍的最优治疗参数也尚未确立。况且,儿童的脑神经发育有其自身特点,rTMS 的实际刺激频率应当低于成年患者治疗频率。从循证医学的角度来看,rTMS 的治疗方案和治疗效果需要更多的多中心双盲、随机、安慰剂对照的临床研究证据以及 Meta 分析的总结和评价,并需要更多的疗效维持时间的研究。

参考文献:

- [1] PAULUS W, PETERCHEV A V, RIDDING M. Transcranial electric and magnetic stimulation: technique and paradigms[J]. *Handb Clin Neurol*, 2013, 116(C): 329-342.
- [2] 王学义, 陆林. 经颅磁刺激与神经精神疾病[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2014: 2-6.
- [3] LEFAUCHEUR J P, ANDRE-OBADIA N, ANTAL A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) [J]. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125

- (11): 2150-2206.
- [4] XIE J, CHEN J, WEI Q. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: a meta-analysis of stimulus parameter effects[J]. *Neurol Res*, 2013, 35(10): 1084-1091.
- [5] AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. The diagnostic and statistical manual of mental disorders[M]. Washington DC: American Psychiatric Publishing Inc, 2013: 93-97.
- [6] STEINHAUSEN H C. Attention-deficit hyperactivity disorder in a life perspective[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2003, 107(5): 321-322.
- [7] SPENCER T J. Issues in the management of patients with complex ADHD symptoms[J]. *J Pediatr*, 2009, 23(S1): 9-20.
- [8] CUBILLO A, HALARI R, SMITH A, et al. Fronto-cortical and fronto-subcortical brain abnormalities in children and adults with ADHD: a review and evidence for fronto-striatal dysfunctions in adults with ADHD followed up from childhood during motivation and attention[J]. *Cortex*, 2012, 48(2): 194-215.
- [9] GILBERT D L, WANG Z, RIDEL K R, et al. Dopamine transporter genotype influences the physiological response to medication in ADHD[J]. *Brain*, 2006, 129(Pt8): 2038-2046.
- [10] LAZZARO V D, PILATO F, DILEONE M, et al. GABAA receptor subtype specific enhancement of inhibition in human motor cortex [J]. *J Physiol*, 2006, 575(Pt3): 721-726.
- [11] GILBERT D L, ISAACS K M, AUGUSTA M, et al. Motor cortex inhibition: a marker of ADHD behavior and motor development in children[J]. *Neurology*, 2011, 76(7): 615-621.
- [12] WU S W, GILBERT D L, SHAHANA N, et al. Transcranial magnetic stimulation measures in attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *Pediatr Neurol*, 2012, 47(3): 177-185.
- [13] D'AGATI E, HOEGL T, DIPPEL G, et al. Motor cortical inhibition in ADHD: modulation of the transcranial magnetic stimulation-evoked N100 in a response control task [J]. *J Neural Transm*, 2014, 121(3): 315-325.
- [14] STRAFELLA A P, PAUS T, FRARACCIO M, et al. Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex [J]. *Brain*, 2003, 126(Pt12): 2609-2615.
- [15] GÓMEZ L, VIDAL B. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in children with attention deficit/hyperactivity disorder preliminary results[J]. *Brain Stimulation*, 2014, 7(5): 760-762.
- [16] HARADA M, TAKI M M, NOSE A, et al. Non-invasive evaluation of the GABAergic/ glutamatergic system in autistic patients observed by MEGA-editing proton MR spectroscopy using a clinical 3 tesla instrument[J]. *J Autism Dev Disord*, 2011, 41(4): 447-454.
- [17] THATCHER R W, NORTH D M, NEUBRANDER J, et al. Autism and EEG phase reset: deficient GABA mediated inhibition in thalamocortical circuits[J]. *Dev Neuropsychol*, 2009, 34(6): 780-800.
- [18] OBLAK A, GIBBS T T, BLATT G J. Decreased GABAA receptors and benzodiazepine binding sites in the anterior cingulate cortex in autism[J]. *Autism Res*, 2009, 2(4): 205-219.
- [19] FATEMI S H, REUTIMAN T J, FOLSOM T D, et al. mRNA and protein levels for GABAA α 4, α 5, β 1 and GABABR1 receptors are altered in brains from subjects with autism[J]. *J Autism Dev Dis-*

ord,2010,40(6):743-750.

[20] ENTICOTT P G,BRADSHAW J L,IANSEK R,*et al.* Electrophysiological signs of supplementary motor area deficits in high-functioning autism but not Asperger syndrome; an examination of internally-cued movement-related potentials[J]. *Dev Med Child Neurol*,2009,51(10):787-791.

[21] RINEHART N J,TONGE B J,BRADSHAW J L,*et al.* Movement-related potentials in high-functioning autism and Asperger's disorder[J]. *Dev Med Child Neurol*,2006,48(4):272-277.

[22] MOSTOFISKY S H,POWELL S K,SIMMONDS D J,*et al.* Decreased connectivity and cerebellar activity in autism during motor task performance[J]. *Brain*,2009,132(Pt9):2413-2425.

[23] ENTICOTT P G,RINEHART N J,TONGE B J,*et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves movement-related cortical potentials in autism spectrum disorders[J]. *Brain Stimul*,2012,5(1):30-37.

[24] CHUGANI D C. Serotonin in autism and pediatric epilepsies[J]. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*,2004,10(2):112-116.

[25] GUR E,LERER B,DREMENCOV E,*et al.* Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation induces subsensitivity of presynaptic serotonergic autoreceptor activity in rat brain[J]. *Neuroreport*,2000,11(13):2925-2929.

[26] HUBER T J,SCHNEIDER U,ROLLNIK J. Gender differences in the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia[J]. *Psychiatry Res*,2003,120(1):103-105.

[27] WU S W,GILBERT D L. Altered neurophysiologic response to intermittent theta burst stimulation in Tourette syndrome[J]. *Brain Stimulation*,2012,5(3):315-319.

[28] LIM M H,KIM H W,LEE K K,*et al.* Repeated transcranial magnetic stimulation in Tourette's syndrome[J]. *Eur Neuropsychopharm*,2009,19(Suppl 3):S680-S681.

[29] KWON H J,LIM W S,LIM M H,*et al.* 1-Hz low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in children with Tourette's syndrome[J]. *Neurosci Lett*,2011,492(1):1-4.

[30] LE K,LIU L,SUN M,*et al.* Transcranial magnetic stimulation at 1 Hertz improves clinical symptoms in children with Tourette syndrome for at least 6 months[J]. *J Clin Neurosci*,2013,20(2):257-262.

[31] VRY J,LINDER-LUCHT M,BERWECK S,*et al.* Altered cortical inhibitory function in children with spastic diplegia; a TMS study[J]. *Exp Brain Res*,2008,186(4):611-618.

[32] KESAR T M,SAWAKI L,BURDETTE J H,*et al.* Motor cortical functional geometry in cerebral palsy and its relationship to disability[J]. *Clin Neurophysiol*,2012,123(7):1383-1390.

[33] BENINI R,SHEVELL M I. Updates in the treatment of spasticity associated with cerebral palsy[J]. *Curr Treat Options Neurol*,2012,14(6):650-659.

[34] VALLE A C,DIONISIO K,PITSKEL N B,*et al.* Low and high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of spasticity[J]. *Dev Med Child Neurol*,2007,49(7):534-538.

[35] GILICK B T,KRACH L E,FEYMA T,*et al.* Primed low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and constraint-induced movement therapy in pediatric hemiparesis; a randomized controlled trial[J]. *Dev Med Child Neurol*,2014,56(1):44-52.

[36] GARVEY M A,KACZYNSKI K J,BECKER D A,*et al.* Subjective reactions of children to single-pulse transcranial magnetic Stimulation[J]. *J Child Neurol*,2001,16(12):891-894.

[37] GILBERT D L,GARVEY M A,BANSAL A S,*et al.* Should transcranial magnetic stimulation research in children be considered minimal risk[J]. *Clin Neurophysiol*,2004,115(8):1730-1739.

[38] GILBERT D L,SALLEE F R,ZHANG J,*et al.* TMS evoked cortical inhibition: a consistent marker of ADHD scores in Tourette syndrome[J]. *Biol Psychiatry*,2005,57(12):1597-1600.

(本文编辑:徐刚珍)

(上接第 995 页)

能;患者年龄、肝硬化、肝炎临床分期及 PTA 是影响 PE 治疗慢性重型乙型肝炎疗效的相关因素。

参考文献:

[1] 姚立鹏,胡爱荣,蒋素文,等. 核苷(酸)类似物治疗慢性重型乙型肝炎近期预后多因素分析[J]. *中西医结合肝病杂志*,2015,25(1):58-62.

[2] 程刚,江应安,武渝忠. 内科综合基础治疗联合中医辨证施治慢性乙型重型肝炎疗效分析[J]. *中西医结合肝病杂志*,2015,25(4):242-243.

[3] 方明霞,齐蕾. 血浆置换治疗慢性乙型肝炎肝衰竭临床疗效观察[J]. *实用肝脏病杂志*,2015,18(3):292-293.

[4] 曾映荷. 人工肝血浆置换联合恩替卡韦治疗慢性乙型重型肝

炎 45 例[J]. *中西医结合肝病杂志*,2014,24(4):243-244.

[5] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南:2010 年版[J]. *中华肝脏病杂志*,2011,19(1):13-24.

[6] 李亚萍,张俊林. 复方甘草酸苷治疗慢性重型乙型肝炎的疗效和安全性[J]. *新乡医学院学报*,2016,33(1):45-47.

[7] 晏泽辉,王宇明,汤勃,等. 异甘草酸镁联合核苷类似物治疗慢性乙型肝炎的荟萃分析[J]. *中华肝脏病杂志*,2014,22(2):108-112.

[8] 杨律,范明亮,许沉龙. 血清中免疫球蛋白白检验在乙型肝炎诊治中的意义[J]. *中华医院感染学杂志*,2013,23(22):5110-5111.

[9] 高萌,傅云峰,张亚男,等. 重症肝炎患者血浆置换治疗的临床疗效观察[J]. *中国输血杂志*,2016,29(1):64-67.

(本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超)