

不同刺激参数重复经颅磁刺激治疗孤独症谱系障碍的疗效对比研究

田丽 王宸 宋晓蓉 高磊

300222 天津市安定医院脑功能治疗科(田丽); 300070 天津医科大学公共卫生学院儿少卫生与妇幼保健学教研室(王宸、宋晓蓉、高磊)

通信作者: 高磊, Email: gaolei98@tmu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.08.002

【摘要】目的 探讨应用不同频率的重复经颅磁刺激(rTMS)干预对孤独症谱系障碍(ASD)儿童临床疗效的影响。**方法** 选取82例符合美国精神障碍诊断与统计手册第5版(DSM-5)诊断标准的汉族ASD儿童,平均年龄(6.83 ± 2.63)岁,随机分为研究组($n=41$)和对照组($n=41$)。研究组采取左侧高频+右侧低频刺激,对照组被试者接受双侧背外侧前额叶(DLPFC)低频刺激,两组刺激周期为每周5次,共刺激8周。分别在rTMS干预前、干预1个疗程、干预2个疗程后进行儿童孤独症评定量表(CARS)、重复行为问卷-第2版(RBQ-2)、长处和困难问卷(家长版)(SDQ)和简式感觉剖析量表(SSP)评定。**结果** 79例儿童完成了全部试验。两组干预前的基线资料差异无统计学意义;重复测量方差分析结果显示:CARS评分方面,组别主效应不显著 [$F_{(1, 76)}=3.651, P=0.063$]; 疗程主效应有统计学意义 [$F_{(2, 75)}=82.154, P < 0.01$]; 组别与疗程的交互作用不明显 [$F_{(2, 75)}=0.153, P=0.696$]。RBQ-2方面: 组别主效应 [$F_{(1, 76)}=5.273, P=0.012$]、疗程主效应 [$F_{(2, 75)}=64.312, P < 0.01$] 和两者交互作用 [$F_{(2, 75)}=14.314, P=0.004$] 差异都有统计学意义。SDQ方面: 组别主效应 [$F_{(1, 76)}=7.321, P=0.011$]、疗程主效应 [$F_{(2, 75)}=75.643, P < 0.01$] 和两者交互作用 [$F_{(2, 75)}=8.752, P=0.005$] 差异都有统计学意义。SSP方面: 组别主效应不显著 [$F_{(1, 76)}=2.778, P=0.071$]; 疗程主效应差异有统计学意义 [$F_{(2, 75)}=122.306, P < 0.01$]; 组别与疗程的交互作用差异有统计学意义 [$F_{(2, 75)}=4.752, P=0.046$]。通过简单效应分析,进一步分析组别与疗程的交互作用发现, RBQ-2在第一疗程($P=0.001$)和第二疗程($P=0.014$)测量时,研究组评分均高于对照组; SDQ在第一疗程($P=0.021$)和第二疗程($P=0.035$)测量时,研究组评分均低于对照组; SSP仅在第一疗程结束时研究组高于对照组($P=0.027$)。**结论** 左侧高频+右侧低频及双侧低频rTMS刺激ASD儿童双侧DLPFC都改善ASD的症状,左侧高频+右侧低频有利于控制患者的情绪障碍,双侧低频有利于控制患者的重复刻板行为和感觉异常。

【关键词】 经颅磁刺激; 孤独症谱系障碍; 双侧背外侧前额叶; 刺激参数

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81673200)

Comparative study of repetitive transcranial magnetic stimulation with different stimulation parameters in the treatment of autism spectrum disorders Tian Li, Wang Chen, Song Xiaorong, Gao Lei
Department of Brain Electrical Function, An Ding Hospital, Tianjin 300222, China (Tian L); Department of Maternal, Child & Adolescent Health, School of Public Health, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China (Wang C, Song XR, Gao L)

Corresponding author: Gao Lei, Email: gaolei98@tmu.edu.cn

【Abstract】Objective To explore the clinical efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on the children with Autism Spectrum Disorder (ASD) with varied stimulation parameters. **Methods** A total of 82 Han nationality Chinese children with ASD (according to DSM-5) who were divided into study group ($n=41$) and control group ($n=41$) by random were enrolled, with the average age (6.83 ± 2.63) years. For the study group, the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) of the participants were stimulated with high frequency on the left side, while with low frequency on the right side. For the control group, the bilateral DLPFC of the

participants were stimulated with low frequency. All the participants were intervened for 8 weeks, 5 times per week. The childhood autism rating scale (CARS), Repetitive Behavior Questionnaire-2 (RBQ-2), Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) & Short Sensory Profile (SSP) were used to assess the symptoms of ASD before the intervention, after session 1 and 2 respectively. **Results** A total of 79 participants completed the entire experiment. There was no statistical difference on the baseline data between the two groups. For the Repeated Measure ANOVA, in terms of CARS score, the difference of main effect between groups was not statistically significant [$F_{(1, 76)}=3.65, P=0.063$], the difference of main effect between treatment courses was statistically significant [$F_{(2, 75)}=82.154, P < 0.01$]; there was no significant interaction between group and course of treatment [$F_{(2, 75)}=0.153, P=0.696$]. In terms of RBQ-2, the differences of the main effect between groups [$F_{(1, 76)}=5.273, P=0.012$], treatment courses [$F_{(2, 75)}=64.312, P < 0.01$], and the interaction between group and treatment course [$F_{(2, 75)}=14.314, P=0.004$] were all statistically significant. In terms of SDQ, the differences of the main effect between groups [$F_{(1, 76)}=7.321, P=0.011$], treatment courses [$F_{(2, 75)}=75.643, P < 0.01$], and the interaction between group and treatment course [$F_{(2, 75)}=8.752, P=0.005$] were all statistically significant. In terms of SSP, the difference of main effect between groups was not significant [$F_{(1, 76)}=2.778, P=0.071$]; the difference of main effect between treatment courses was statistically significant [$F_{(2, 75)}=122.306, P < 0.01$]; the interaction between groups and treatment courses was statistically significant [$F_{(2, 75)}=4.752, P=0.046$]. Further analysis of the interaction between groups and treatment by simple effect analysis found that the scores of RBQ-2 in the study group were higher than those in the control group during session 1 ($P=0.001$) and session 2 ($P=0.014$); the scores of SDQ in the study group were lower than those in the control group during session 1 ($P=0.021$) and session 2 ($P=0.035$); the scores of SSP in the study group was higher than those in the control group during session 1 ($P=0.027$). **Conclusions** Both high-frequency on left and low-frequency on right and bilateral low-frequency rTMS stimulation on DLPFC of children with ASD improve the symptoms. The treatment of high-frequency on left and low-frequency on right is helpful to control the emotion disorders, while bilateral low-frequency rTMS stimulation is helpful to control the repetitive stereotyped behavior and sensory abnormality.

【Key words】 Transcranial magnetic stimulation; Autism spectrum disorders (ASD); Bilateral dorsolateral prefrontal cortex; Stimulation parameters

Fund program: General project of the National Natural Science Foundation of China (81673200)

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD), 简称孤独症, 是一种以社会交往障碍、语言沟通障碍、兴趣范围狭窄和(或)行为刻板重复为主要特征的神经发育障碍^[1]。据美国疾病预防控制中心2014年报道的8岁儿童ASD患病率为14.7/1 000^[2]。既往研究表明, ASD患者的大脑皮层在可塑和兴奋性方面与健康儿童不同, 造成信息处理出现异常^[3], 调节局部皮层可塑性和兴奋性可能是ASD的一个重要的治疗方向^[4]。经颅磁刺激治疗(transcranial magnetic stimulation, TMS)是通过线圈向头部发送短暂的磁脉冲, 磁场穿透大脑, 在大脑皮层的底层区域产生电场, 而该电场将使大脑皮层神经元去极化, 产生动作电位, 并根据大脑的位置和传递参数, 激活或抑制运动、感觉或认知功能^[5]。国内外研究均表明, 重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)可以有效地纠正ASD异常行为, 减轻临床症状, 促进患者的心理发育^[6-8]。然而, 目前国内外对于应用rTMS治疗ASD的部位及频率选择依然存在不一致性, 例如, Sokhadze等^[9]应用低频刺激ASD被试者的左侧背外侧前额叶, 结果显示被试者的重复刻板行为和活动增多等症状有

明显改善; Oberman等^[10]综述rTMS治疗ASD时发现, 很多研究者采取双侧背外侧前额叶的低频刺激, 结果显示刺激后ASD被试者的重复刻板行为和易激惹性都有明显改善。此外, Gwynette等^[11]报道一项应用rTMS治疗伴有抑郁症状ASD患者的开放性试验, 应用高频rTMS干预被试者的左侧背外侧前额叶, 结果提示, 被试者的抑郁症状和ASD核心症状都有明显改善。基于上述研究中rTMS刺激参数设置的不一致性及临床有效性, 我们开展本研究, 旨在为针对ASD被试者选择最佳的rTMS干预参数提供参考。

对象与方法

一、研究对象

2018年10月至2020年10月通过天津市安定医院儿童门诊及网络平台发布招募广告, 招募2~12岁ASD儿童共82例。纳入标准: (1) 无rTMS禁忌证者, 禁忌证包括靠近线圈刺激部位有金属或电子仪器; 有癫痫病史者; 有脑外伤、脑肿瘤等疾病史者; 严重或近期心脏病患者。(2) 符合美国精神障碍诊断统计手册第五版(DSM-5)ASD的诊断标准^[12]。(3) 治疗

期间未服用任何药物治疗或其他干预措施。(4) 统一按照研究标准,连续完成2个疗程的干预。排除标准:(1)患有精神分裂症等精神疾病、遗传代谢性疾病等器质性病史者^[9]。(2)rTMS治疗期间出现不耐受而不能完成整个试验。所有患儿及其监护人在治疗前被告知治疗过程并签署知情同意书。本研究的研究方案已通过天津医科大学医学伦理委员会的审批。

按照被试者的就诊顺序编号,随机选择进入研究组和对照组,其中研究组和对照组均采用双侧背外侧前额叶作为干预位点,研究组采用左侧高频刺激(10 Hz)+右侧低频刺激(1 Hz),对照组采用双侧低频刺激(1 Hz),其余治疗参数设置均一致。

二、rTMS干预程序

1.研究设备:TMS仪器为武汉依瑞德公司生产,型号为CYY-1,应用rTMS脉冲模式,刺激线圈为8字形(儿童型)。

2.刺激参数:选取双侧前额叶背外侧区,利用脑区定位帽进行准确定位。其中研究组采取左高+右低的干预参数,具体如下:左侧前额叶背外侧区刺激频率为10 Hz,刺激时间3 s,刺激个数30个,间歇时间35 s,重复次数24次,刺激强度为80% MT^[11,13]。右侧前额叶背外侧区刺激频率为1 Hz,刺激时间8 s,刺激个数8个,间歇时间3 s,重复次数82次,刺激强度为80% MT。干预时间为8周,每周5次。对照组为双侧低频刺激,参数同研究组右侧低频刺激参数^[14-15]。

三、评估工具

1.儿童孤独症评定量表(CARS):用于评估患儿的症状严重程度,由专业评估专家根据直接观察及访谈家长对患儿的日常行为表现进行评估。该量表共包括15个条目,每个条目分别按“与年龄相当的行为表现”“轻度异常”“中度异常”“严重异常”评定为1、2、3、4分,所有条目得分总和即为CARS总分,CARS总分<36分为轻至中度ASD,≥36分为重度ASD^[16-17]。

2.重复行为问卷-第2版(RBQ-2)量表:它是在结合了重复行为访谈录和社交沟通障碍诊断访谈录两种半结构化量表,适用于2岁以上的儿童,用来评估ASD儿童的重复刻板行为,由父母/照顾者根据儿童近一个月内的日常行为表现填写。该问卷由20个条目组成,主要分为4个维度:重复性行为、刻板的日常行为、兴趣狭窄模式、异常的感觉模式。RBQ总分越高表明症状越严重^[18]。

3.长处和困难问卷(家长版)(SDQ):由主要看护者填写,用于评估2岁以上儿童的情绪和行为问题,共有25个条目,由此评估出情绪症状、品行问题、多动注意障碍、同伴交往问题和社会行为5个因子^[19]。本研究选取其情绪症状因子评估被试者情绪症状。

4.简式感觉剖析量表(SSP):由主要看护者填写,评估儿童感觉刺激异常反应,由主要教养者根据孩子的感官刺激的典型反应填写。该量表共38个项目,包括7个领域:触觉敏感性、运动敏感性、味觉/嗅觉敏感性、低反应性/寻求感觉、精神不振/虚弱、听觉过滤、视觉和听觉敏感性。总分表示总体感觉功能障碍,分数越低反映感觉功能障碍越严重^[20]。

四、质量控制

试验之前对研究者进行问卷调查和经颅磁刺激技术培训,确保治疗过程中操作统一规范,以减少测量偏倚。刺激过程中,被试者要求佩戴电极帽以确认刺激位置,双录入法进行数据录入。

五、统计学方法

采用EpiData软件录入数据,采用SPSS 22.0进行统计学分析。定量资料采用 t 检验,分类资料比较采用 χ^2 检验。整个数据采用重复测量资料的混合模型设计。组间因素为干预组别,组内因素包括干预疗程(0=干预前,1=干预1个疗程,2=干预2个疗程)。采用简单效应分析比较两组在不同疗程的差异,检验水平 $\alpha=0.05$ 。

结 果

1.两组基线资料比较:见表1。共有79例被试者完成全部试验(其中对照组有3人因早期不耐受而退出),两组基线资料差异没有统计学意义。

2.重复测量资料混合效应模型分析:见表2。CARS总分组别效应差异没有统计学意义,干预疗程差异有统计学意义,组别与疗程未见交互作用。RBQ总分方面:组别主效应、疗程主效应、组别与疗程交互作用差异均有统计学意义。SDQ情绪分的组别和疗程主效应差异都有统计学意义,两者之间具有交互作用;SSP的组别差异没有统计学意义,但是疗程差异有统计学意义,组别与疗程具有交互作用。

进一步分析上述RBQ-2、SDQ、SSP评分中组别与疗程的交互作用,采用分析交互作用的简单效应分析,发现RBQ总分研究组干预1个疗程、2个疗程后均高于对照组;相反的,SDQ情绪评分研究组干预1个疗程、2个疗程后均低于对照组,SSP总分方面,研究组干预1个疗程后评分高于对照组,但是2个疗程后两者之间的差异不再有统计学意义(表3)。

表1 两组孤独症谱系障碍患儿rTMS干预前基线资料比较

项目	研究组(n=41)	对照组(n=38)	t/χ ² 值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	6.92 ± 2.83	6.65 ± 2.94	0.087	0.931
性别(例)				
男	33	35	0.345	0.557
女	8	6		
家庭月收入(例)				
< 5 000元	12	14	0.563	0.905
5 000~7 999元	16	15		
8 000~10 000元	8	6		
> 10 000元	5	6		
母亲受教育程度(例)				
研究生及以上	10	11	0.320	0.852
大学(本科+专科)	22	23		
高中及以下	9	7		
CARS(分, $\bar{x} \pm s$)	33.71 ± 10.42	34.38 ± 8.93	-0.175	0.870
RBQ-2(分, $\bar{x} \pm s$)	33.65 ± 11.79	30.00 ± 5.56	0.840	0.404
SDQ(情绪)(分, $\bar{x} \pm s$)	8.13 ± 1.46	8.52 ± 2.28	0.460	0.649
SSP(分, $\bar{x} \pm s$)	81.50 ± 18.94	85.29 ± 13.49	0.651	0.519

注: rTMS 重复经颅磁刺激; CARS 儿童孤独症评定量表; RBQ-2 重复行为问卷第2版; SDQ 长处和困难问卷(家长版); SSP 简式感觉剖析量表

讨 论

众所周知, ASD的发病多见于童年早期, 病因不明, 而且还伴有很高的致残率。药物治疗仅能控制患者的个别症状, 如易怒、攻击行为等, 并伴有不同程度的不良反应, 如体重增加、呕吐、震颤、流涎等, 而且断药后症状复发明显^[21]。因此, 非侵入性的rTMS治疗不仅可以显著改善患者的行为问题, 还可以进一步改善其核心症状, 如社交缺陷等, 而且减轻了药物治疗带来的各种不良反应, 是针对ASD

儿童临床干预的有效手段。因此, 针对ASD儿童开展rTMS治疗参数研究不仅可以为临床干预提供直接参考, 而且还能为ASD病因机制研究提供线索。

本研究应用不同的刺激参数的rTMS干预ASD儿童, 结果发现双侧背外侧前额叶的干预过程中, 不同参数的设置对应的临床效果各异。这本身对于rTMS应用于临床实践具有指导意义, 因为ASD是一组异质性很强的疾病, 不同的患者, 其疾病表现各不相同, 应该研究多种治疗参数以应对患者症状的多样性。尽管本研究所选取的治疗参数不同, 但是它们对于ASD主要症状的改善方面, 未见显著性差异, 而且都表现出随着治疗周期的延长, 症状改善进一步提高的趋势。但是在改善具体症状方面, 两种治疗参数表现出不同的特点, 双侧背外侧前额叶低频刺激是国内外常用的刺激方法^[14-15], 也是本研究中选择作为标准对照的参数, 其在改善重复刻板行为、感觉异常方面优于研究组的参数。Baruth等^[15]应用双侧低频刺激ASD患者双侧背外侧前额叶, 结果显示被试者的重复刻板行为和易激惹性有明显改善, 这与本研究结果一致。双侧低频刺激改善患者感觉异常方面国内外研究较少, 缺乏可以比较的研究。但是rTMS干预改善慢性疼痛的研究, 可以提供间接的参考, 如Antal和Paulus^[22]研究发现, rTMS在原发性运动皮层的应用对皮质脊髓和皮质兴奋性产生促进或抑制作用, 进而达到抑制慢性疼痛和实验性疼痛感觉的效果。此外, 国外研究提示, rTMS通过改善ASD患者的兴奋与抑制失衡(the imbalance of excitatory-inhibitory)以及提高兴奋-抑制比率(excitatory-inhibitory ratio)而显著改善ASD被试者的

表2 两组孤独症谱系障碍患不同时间点各量表评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	干预前	干预1个疗程	干预2个疗程	F ₁ 值	P ₁ 值	F ₂ 值	P ₂ 值	F ₃ 值	P ₃ 值
CARS										
研究组	41	33.71 ± 10.42	28.46 ± 9.12	21.71 ± 7.23	3.651	0.063	82.154	< 0.001	0.153	0.696
对照组	38	34.38 ± 8.93	26.38 ± 7.85	19.38 ± 6.37						
RBQ-2										
研究组	41	33.65 ± 11.79	26.65 ± 9.64	22.65 ± 8.47	5.273	0.012	64.312	< 0.001	14.314	0.004
对照组	38	30.00 ± 5.56	22.15 ± 6.03	17.96 ± 5.74						
SDQ(情绪)										
研究组	41	8.13 ± 1.46	5.13 ± 1.65	3.23 ± 1.37	7.321	0.011	75.643	< 0.001	8.752	0.005
对照组	38	8.52 ± 2.28	7.43 ± 2.34	5.32 ± 1.79						
SSP										
研究组	41	81.50 ± 18.94	76.50 ± 19.47	67.50 ± 17.68	2.778	0.071	122.306	< 0.001	4.752	0.046
对照组	38	85.29 ± 13.49	69.29 ± 15.71	64.38 ± 14.27						

注: CARS 儿童孤独症评定量表总分; RBQ 重复行为问卷-第2版总分; SDQ 长处和困难问卷(家长版)情绪分; SSP 简式感觉剖析量表评分。F₁、P₁为组间重复测量方差分析统计结果; F₂、P₂为疗程主效应组内比较统计结果; F₃、P₃为疗程 × 组别交互作用比较统计结果

表3 不同时点两组孤独谱系障碍患儿各项评分
差值结果比较

项目	Δ EMM ^a (研究组-对照组)	S.E.	P值
RBQ总分			
干预1个疗程	3.843	0.624	0.001
干预2个疗程	1.490	0.433	0.014
SDQ情绪			
干预1个疗程	-0.621	0.243	0.021
干预2个疗程	-0.652	0.302	0.035
SSP总分			
干预1个疗程	4.124	1.765	0.027
干预2个疗程	1.567	1.043	0.101

注：“应用SPSS的syntax语句中的“EMMANS”命令，建立在估计边际均值(estimated marginal means)基础上，表示研究组的边际均值减去对照组的边际均值所得的值；RBQ重复行为问卷；SDQ长处和困难问卷(家长版)；SSP简式感觉剖面量表

感觉异常、运动缺陷及癫痫的发生^[23-24]。

本研究还发现，左侧高频+右侧低频在缓解患者焦虑情绪方面比较突出。患者焦虑情绪的改善可以减少其对于治疗的抵触，增强治疗的依从性。本研究中，应用先左侧高频刺激、后右侧低频刺激方案，被试者无一人脱落，而双侧低频刺激组中共有3名被试者因不能完成第一个疗程的干预而退出，因此在提高被试者依从性方面，左高+右低要优于双侧低频。该治疗参数改善情绪的机制可能与高频刺激左侧背外侧前额叶有关。国外学者总结rTMS在临床方面的治疗参数时指出，左侧高频刺激被试者的背外侧前额叶区域可以显著改善其药物抵抗型抑郁患者的症状，且证据充分、效果明显，并因此被美国FDA批准上市^[24-25]。Gwynette等^[11]研究也进一步证实，高频刺激左侧背外侧前额叶可以同时改善ASD被试者的核心症状及伴发的抑郁症状。其可能机制为高频rTMS引起刺激区域突触传递的长时程增强(long-term potentiation, LTP)^[26]，而且这种改变可以扩散到皮层和皮层下的神经网络^[27-28]，进而引起了ASD患者镜像神经元(mirror neuron system, MNS)系统兴奋性增强，从而提高ASD患者对社会环境的理解，增强模仿的能力^[29]，因此最终改善了ASD患者的核心症状。

然而，一个不可忽视的问题是，部分ASD患者可能伴随癫痫发作，而高频刺激有可能提高患者癫痫发作的风险^[30-31]，而低频刺激可以改善部分癫痫症状^[32]。本研究因随机化的要求，将有癫痫发作历史的患者排除，这本身会对研究结果的推广造成部

分影响，特别是考虑应用左高+右低的刺激频率时要加以注意。

本研究还有一些不足之处，例如样本量相对较少，仅针对双侧背外侧前额叶这一热点部位进行研究，以及缺乏对照等，今后在同类研究中应逐步完善。未来研究还可以结合功能性脑成像技术，如功能性磁共振成像(fMRI)或者近红外脑成像技术(functional near-infrared spectroscopy, fNIRS)，进一步明确rTMS的治疗机制。同时开展纵向研究和随访，观察不同治疗周期下，rTMS治疗ASD的剂量反应关系以及远期疗效等。

总之，利用rTMS干预ASD儿童的双侧背外侧前额叶可以有效地缓解被试者的各种症状，左侧高频加右侧低频刺激以改善被试者的情绪症状见长，而双侧低频在改善重复刻板行为及感觉异常上有一定的优势，临床治疗中应该以患儿的具体临床表现有针对性的选取。

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 试验设计、论文修订、审校为高磊，研究实施、资料收集、论文撰写为田丽

参 考 文 献

- [1] Lord C, Elsabbagh M, Baird G, et al. Autism spectrum disorder [J]. Lancet, 2018, 392(10146): 508-520. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31129-2.
- [2] Chiarotti F, Venerosi A. Epidemiology of Autism Spectrum Disorders: A Review of Worldwide Prevalence Estimates Since 2014 [J]. Brain Sci, 2020, 10(5): 274. DOI: 10.3390/brainsci10050274.
- [3] Sokhadze EM, Lamina EV, Casanova EL, et al. Exploratory Study of rTMS Neuromodulation Effects on Electrocortical Functional Measures of Performance in an Oddball Test and Behavioral Symptoms in Autism [J]. Front Syst Neurosci, 2018, 12: 20. DOI: 10.3389/fnsys.2018.00020.
- [4] Nelson SB, Valakh V. Excitatory/Inhibitory Balance and Circuit Homeostasis in Autism Spectrum Disorders [J]. Neuron, 2015, 87(4): 684-698. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.07.033.
- [5] Casanova MF, Sokhadze EM, Casanova EL, et al. Transcranial Magnetic Stimulation in Autism Spectrum Disorders: Neuropathological Underpinnings and Clinical Correlations [J]. Semin Pediatr Neurol, 2020, 35: 100832. DOI: 10.1016/j.spn.2020.100832.
- [6] Sokhadze EM, El-Baz AS, Sears LL, et al. rTMS neuromodulation improves electrocortical functional measures of information processing and behavioral responses in autism [J]. Front Syst Neurosci, 2014, 8: 134. DOI: 10.3389/fnsys.2014.00134.
- [7] 任莉, 李霞. 重复经颅磁刺激治疗儿童孤独症的效果 [J]. 国际精神病学杂志, 2020, 47(2): 322-324, 332. Ren L, Li X. Effect of repeated transcranial magnetic stimulation on children with autism [J]. J Inter Psychiatry, 2020, 47(2): 322-324, 332.

- [8] 杨芳, 陈艳琳, 李丽, 等. 经颅重复高频磁刺激治疗 3~6 岁孤独症的效果研究 [J]. 中国妇幼卫生杂志, 2018, 9(2): 75-78. Yang F, Chen YL, Li L. Study on the effect of combination of rTMS among 3-6 years old autism children [J]. Chinese Journal of Women and Children Health, 2018, 9(2): 75-78.
- [9] Sokhadze EM, El-Baz A, Baruth J, et al. Effects of Low Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) on Gamma Frequency Oscillations and Event-Related Potentials During Processing of Illusory Figures in Autism [J]. J Autism Dev Disord, 2009, 39(4): 619-634. DOI: 10.1007/s10803-008-0662-7.
- [10] Oberman LM, Enticott PG, Casanova MF, et al. Transcranial magnetic stimulation in autism spectrum disorder: Challenges, promise, and roadmap for future research [J]. Autism Res, 2016, 9(2): 184-203. DOI: 10.1002/aur.1567.
- [11] Gwynette M, Lowe DW, Henneberry EA, et al. Treatment of Adults with Autism and Major Depressive Disorder Using Transcranial Magnetic Stimulation: An Open Label Pilot Study [J]. Autism Res, 2020, 13(3): 346-351. DOI: 10.1002/aur.2266.
- [12] Arbanas G. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) [J]. Codas, 2015, 25(2): 191-192. DOI: 10.1590/s2317-17822013000200017.
- [13] 柯晓殷, 张英, 寇聪, 等. 重复经颅磁刺激治疗对孤独谱系障碍患者事件相关电位的影响 [J]. 国际精神病学杂志, 2016, 43(6): 978-980, 988. Ke XY, Zhang Y, Kou C, et al. The alteration of event-related potential after repetitive transcranial magnetic stimulation treatment in children with autism spectrum disorder [J]. J Inter Psychiatry, 2016, 43(6): 978-980, 988.
- [14] Casanova MF, Baruth JM, El-Baz A, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (RTMS) modulates event-related potential (ERP) indices of attention in autism [J]. Transl Neurosci, 2012, 3(2): 170-180. DOI: 10.2478/s13380-012-0022-0.
- [15] Baruth JM, Casanova MF, El-Baz A, et al. Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Modulates Evoked-Gamma Frequency Oscillations in Autism Spectrum Disorder [J]. J Neurother, 2010, 14(3): 179-194. DOI: 10.1080/10874208.2010.501500.
- [16] Schopler E, Reichler RJ, Devellis RF, et al. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS) [J]. J Autism Dev Disord, 1980, 10(1): 91-103. DOI: 10.1007/BF02408436.
- [17] 张作记. 行为医学量表手册 [M/CD]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2005: 225-227.
- [18] Leekam S, Tandos J, McConachie H, et al. Repetitive behaviours in typically developing 2-year-olds [J]. J Child Psychol Psychiatry, 2007, 48(11): 1131-1138. DOI: 10.1111/j.1469-7610.2007.01778.x.
- [19] 寇建华, 杜亚松, 夏黎明, 等. 儿童长处和困难问卷(父母版)上海常模的信度和效度 [J]. 上海精神医学, 2005, 17(1): 25-28. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0829.2005.01.007. Kou JH, Du YS, Xia LM, et al. Reliability and validity of "children strengths and difficulties questionnaire" in Shanghai norm [J]. Shanghai Archives of Psychiatry, 2005, 17(1): 25-28.
- [20] 李改智. 中文版(简式)儿童感觉剖面量表的信效度研究及其在孤独症患者中的初探 [D]. 厦门: 厦门大学, 2013.
- [21] 李岩. DIP2 基因家族单核苷酸多态性与孤独症谱系障碍及其临床表型的关联研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2020.
- [22] Antal A, Paulus W. Transcranial magnetic and direct current stimulation in the therapy of pain [J]. Schmerz, 2010, 24(2): 161-166. DOI: 10.1007/s00482-010-0899-x. PMID: 20376605.
- [23] Port RG, Oberman LM, Roberts TP. Revisiting the excitation/Inhibition Imbalance Hypothesis of ASD Through A Clinical Lens [J]. Br J Radiol, 2019, 92(1101): 20180944. DOI: 10.1259/bjr.20180944.
- [24] Uzunova G, Pallanti S, Hollander E. Excitatory/inhibitory imbalance in autism spectrum disorders: Implications for interventions and therapeutics [J]. World J Biol Psychiatry, 2015, 17(3): 174-186. DOI: 10.3109/15622975.2015.1085597.
- [25] Lefaucheur JP, André-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. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.05.021.
- [26] Rajji TK, Rogasch NC, Daskalakis ZJ, et al. Neuroplasticity-based brain stimulation interventions in the study and treatment of schizophrenia: a review [J]. Can J Psychiatry, 2013, 58(2): 93-98. DOI: 10.1177/070674371305800206.
- [27] Fox MD, Halko MA, Eldaief MC, et al. Measuring and manipulating brain connectivity with resting state functional connectivity magnetic resonance imaging (fcMRI) and transcranial magnetic stimulation (TMS) [J]. Neuroimage, 2012, 62(4): 2232-2243. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.03.035.
- [28] Shafi MM, Westover MB, Fox MD, et al. Exploration and modulation of brain network interactions with noninvasive brain stimulation in combination with neuroimaging [J]. Eur J Neurosci, 2012, 35(6): 805-825. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2012.08035.x.
- [29] Yang Y, Wang H, Xue Q, et al. High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Applied to the Parietal Cortex for Low-Functioning Children With Autism Spectrum Disorder: A Case Series [J]. Front Psychiatry, 2019, 10: 293. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00293.
- [30] Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018) [J]. Clin Neurophysiol, 2020, 131(2): 474-528. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.02.003.
- [31] Lee SJ, Kim DY, Chun MH, et al. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on fibromyalgia: a randomized sham-controlled trial with 1-mo follow-up [J]. Am J Phys Med Rehabil, 2012, 91(12): 1077-1085. DOI: 10.1097/PHM.0b013e3182745a04.
- [32] Klein MM, Treister R, Raji T, et al. Transcranial magnetic stimulation of the brain: guidelines for pain treatment research [J]. Pain, 2015, 156: 1601-1614. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000210.

(收稿日期: 2020-12-27)

(本文编辑: 戚红丹)