

儿童脑性瘫痪经颅磁刺激治疗专家共识



扫码阅读电子版

中华医学会儿科学分会康复学组

中国康复医学会物理治疗专委会

通信作者:徐开寿,Email:xksyi@126.com;肖农,Email:xiaonongwl@163.com

【摘要】 儿童脑性瘫痪(脑瘫)的治疗效果仍不满意,给社会和家庭带来沉重负担。经颅磁刺激(TMS)是一种安全无创、作用于中枢神经系统的康复技术,现有研究提示其可不同程度地改善脑瘫患儿临床症状。近年来,国内应用 TMS 治疗脑瘫发展迅速,但也出现了诸如治疗环境和设备要求不达标;治疗参数设置和设备操作不规范;适应证和禁忌证选择不准确等问题。为规范 TMS 在脑瘫治疗中的应用,充分发挥其治疗作用并保证其安全合理的使用,中华医学会儿科学分会康复学组联合中国康复医学会物理治疗专委会成立专家组,结合中国国情及新近研究成果和临床实践经验,讨论并提出儿童脑瘫经颅磁刺激治疗专家共识。

【关键词】 脑性瘫痪;经颅磁刺激;专家共识;儿童;神经调控

基金项目:国家自然科学基金(81902309);广东省自然科学基金(2021A1515011303,2020A1515110435,2021A1515012543);广州市科技计划项目(202102020581,202102010205)

DOI:10.3760/cma.j.cn101070-20220113-00050

Expert consensus on transcranial magnetic stimulation treatment in children with cerebral palsy

The Subspecialty Group of Rehabilitation, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association

Physical Therapy Committee of Chinese Association of Rehabilitation Medicine

Corresponding author: Xu Kaishou, Email: xksyi@126.com; Xiao Nong, Email: xiaonongwl@163.com

【Abstract】 The therapeutic effect of children with cerebral palsy is still unsatisfactory, which brings a heavy burden to the society and family. Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a safe and noninvasive rehabilitation technique for central nervous system. Existing studies suggest that TMS could improve the clinical symptoms of children with cerebral palsy in varying degrees. In recent years, the application of TMS in children with cerebral palsy has developed rapidly in China, but there are also some problems, such as treatment environment and equipment requirements are not up to standard; treatment parameter setting and equipment operation are irregular; indications and contraindications are inaccurate. In order to standardize the application of TMS in the treatment of cerebral palsy, give full play to its therapeutic role and ensure the safety and rationality, the expert group from the Subspecialty Group of Rehabilitation, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, and Physical Therapy Committee of Chinese Association of Rehabilitation Medicine, discussed and put forward the expert consensus on TMS treatment in children with cerebral palsy in combination with China's national conditions, recent research results and clinical practice experience.

【Key words】 Cerebral palsy; Transcranial magnetic stimulation; Expert consensus; Child; Neuromodulation

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81902309); Natural Science Foundation of Guangdong Province (2021A1515011303, 2020A1515110435, 2021A1515012543); Science and Technology Program of Guangzhou City (202102020581, 202102010205)

DOI:10.3760/cma.j.cn101070-20220113-00050

脑性瘫痪(简称脑瘫)是由于发育中的胎儿或婴幼儿脑部非进行性损伤所致的一组症候群,主要表现为持续存在的中枢性运动障碍和姿势异常,可伴有认知、语言、行为障碍以及癫痫和继发性肌肉骨骼问题,是儿童致残的最常见原因^[1-2]。目前,全球约有 5 000 万脑瘫患者^[3],中国现有脑瘫患者 500 余万,且每年约新增 4 万~5 万患儿,给社会和家庭造成了沉重的经济和精神负担^[2-3]。脑瘫至今无法治愈,也没有明确的策略进行预防,康复治疗是改善脑瘫患儿临床症状的关键。

据统计,超过 80% 的脑瘫患儿磁共振成像可发现脑部结构异常,以脑室周围白质损伤、深部灰质损伤、脑发育不良最为常见^[4]。影像学异常的持续存在必将严重影响患儿的神经发育及临床症状的康复,而采取积极有

效的治疗则可明显改善患儿的预后^[5]。运动障碍是脑瘫的核心症状,现阶段的康复方案以运动训练为主,辅以局部肌肉的物理因子治疗^[6],主要着眼于患儿的临床症状,通过改善外周器官的功能由下而上地调控并重塑中枢神经系统。理论上,直接作用于大脑皮质或神经细胞的治疗技术可促进神经发育及代偿原有功能障碍,由上而下、由中枢到外周地改善患儿的临床症状,疗效或许更加显著。然而,神经保护类药物和干细胞治疗受到依从性、不良反应、并发症、费用等诸多因素的影响难以展开深入的研究,应用证据有限。专业人员一直在寻找更加安全有效、可作用于中枢神经系统的脑瘫康复新技术。经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)是一种无创的非侵入性脑刺激技术^[7],最早用于脑瘫患

儿皮质脊髓束投射的测量和评估^[8], Valle 等^[9]在 2007 年首次报道应用 TMS 治疗脑瘫患儿的肢体痉挛并取得较好疗效。目前, TMS 已应用于神经系统疾病的监测、评估和治疗, 为探索大脑的结构和功能提供了新的途径。现有研究提示 TMS 对脑瘫患儿的运动功能、肢体痉挛、上肢和手功能、言语和认知功能等均有不同程度的治疗效果^[10]。

近年来, 国内应用 TMS 治疗脑瘫发展迅速, 但也出现了许多问题。例如: 治疗环境和设备要求不达标; 操作不规范; 治疗参数设置混乱; 适应证和禁忌证的评估和理解存在偏差等。TMS 若应用不当, 轻则疗效欠佳, 重则导致不良事件的发生, 严重影响患儿的预后。因此, 为规范 TMS 在脑瘫治疗中的应用, 充分发挥其治疗作用并保证其安全合理的使用, 中华医学会儿科学分会康复学组联合中国康复医学会物理治疗专委会成立专家组, 结合中国国情及新近研究成果和临床实践经验, 经过多次讨论最终达成以下专家共识(国际实践指南注册平台注册号: IPGRP-2021CN194)。

1 TMS 的作用原理与设备要求

TMS 利用电磁感应产生的脉冲磁场影响脑内物质代谢、调节神经功能。研究发现 TMS 可以: (1) 诱导动作电位的产生, 改变局部皮层的兴奋性和皮质脊髓束的活性, 进而降低肌张力, 促进运动能力的提高^[11]。(2) 减轻脑缺血再灌注后神经元的损伤和凋亡, 加快神经递质的传递, 调节局部的脑灌注和代谢, 增强神经元的可塑性^[12]。(3) 影响蛋白质合成、细胞形态和酶的活性等, 调节细胞增殖, 促进脑源性神经生长因子的表达和神经元突起的生长^[13]。TMS 主要有 4 种刺激模式: 单脉冲 TMS、成对脉冲 TMS、重复性 TMS (repetitive TMS, rTMS) 和 θ 短阵脉冲刺激 (theta burst stimulation, TBS)。单脉冲和成对脉冲 TMS 多用于检测皮质脊髓束的电生理特性^[14]。rTMS 是治疗的主要模式, 低频 rTMS (≤ 1 Hz) 可抑制神经系统的兴奋性, 高频 rTMS (> 1 Hz) 可对神经系统产生易化作用^[15]。TBS 同样具有神经调控作用, 但暂时尚未见治疗脑瘫的相关报道。2015 年国家药品监督管理局发布了《磁刺激设备行业标准》^[16], 其中规定了磁刺激设备在刺激强度、频率等方面的基本要求。

共识建议: 应用于脑瘫患儿的 TMS 设备必须具备以下特征^[16]: (1) 最大刺激强度: 磁场要穿过皮肤和颅骨到达大脑皮质, 设备的最大磁刺激强度应不小于 1 Tesla。(2) 刺激频率: 输出频率要在 0 ~ 100 Hz 之间。(3) 刺激线圈: 选择针对儿童的线圈, 避免对患儿的无关部位进行刺激。(4) 冷却系统: 设备操作时会产生大量热量, 具备冷却系统是连续工作的关键。此外, 还要保证设备电压稳定、电流不过载, 避免可能出现的安全隐患。

2 TMS 的病例选择与安全性

2.1 病例选择 大脑皮质、皮质下以及白质纤维束(尤其是皮质脊髓束)结构的完整性是评判脑瘫患儿功能障碍的神经解剖学基础。不同脑区的损伤会出现相应的功能障碍, 如大脑皮质运动区、基底核或皮质脊髓束损伤会出现运动障碍和姿势异常, 多表现为肌张力增高和肢体痉挛; 小脑损伤和萎缩会出现共济失调和平衡障碍; 额颞叶皮质损伤会出现言语表达和理解障碍等^[17]。TMS 的病例选择广泛, 适用于中枢神经损伤导致功能障碍的各类型脑瘫患儿, 不仅可以缓解患儿的肢体痉挛、改善运动功能, 还可以提高患儿的言语和认知功能^[18-20]。

2.2 安全性 TMS 治疗的绝对禁忌是有人工耳蜗或颅内植入物, 因其可受激发产热造成组织损伤, 甚至可能发生移位和退磁。相对禁忌证包括: 颅内压增高、颅内感染和出血性疾病的急性期、癫痫病史(谨慎使用高频强刺激)等。此外, 治疗期间患儿佩戴的金属物品应移除, 以免受到磁场干扰。TMS 的磁场强度峰值很低, 不会引起脑组织损伤, 且磁场强度会随距离呈指数衰减, 不会对刺激部位以外的组织造成影响^[21]。结合最新的 TMS 应用安全指南^[22], 治疗过程中可能出现的问题和不良反应包括: (1) 诱发癫痫: 癫痫是 TMS 最严重的急性不良反应^[23]。低频 TMS 诱发癫痫的风险极低, 高频 TMS 虽然可能诱发癫痫, 但尚未见在脑瘫患儿治疗中发生的报道^[23-25]; 有癫痫病史的患儿治疗后复发的可能性也极小^[25]。(2) 听觉损伤: 婴幼儿外耳道较为窄小, 易产生高频共振影响听力; 设备操作时的噪音会令患儿出现耳鸣等不适。已有研究证实 TMS 对儿童听觉不会造成长期的不良影响^[26]。(3) 局部不适: 头痛最为常见, 可能是线圈造成的物理损伤引起, 一般为短暂可逆的, 无需特殊处理。(4) 睡眠障碍: 脑瘫患儿普遍存在入睡困难、易醒等睡眠问题^[27], 但与 TMS 治疗并无明确相关性。绝大部分治疗后的睡眠障碍是暂时的, 对日常生活也基本没有影响。

共识建议: 排除绝对和相对禁忌证, > 2 岁各分型、分级的脑瘫患儿均可应用 TMS 治疗并从中获益; < 2 岁的患儿应慎用, 如确有必要应用^[28], 需要听力保护(如佩戴耳塞)^[22]。此外, 还应注意以下问题: (1) 囟门未闭的脑瘫患儿皮质兴奋性较高, 治疗时不适感增加、配合度较差。即使患儿 > 2 岁, 若囟门未闭也应慎重使用 TMS。(2) 脑瘫共患癫痫并不罕见, 对可疑癫痫发作的患儿, 应进行 ≥ 30 min 清醒 + 浅睡眠期的常规脑电图筛查^[29]。符合癫痫诊断的患儿建议先行抗癫痫治疗, 待病情稳定后再应用 TMS 治疗。

3 TMS 的操作流程

3.1 康复评估 一个完整的 TMS 治疗程序始于评估, 终于评估。评估内容包括脑瘫患儿的运动、语言、认知

功能及共患障碍等。康复评估不仅可以判断患儿是否适合进行 TMS 治疗、选择怎样的治疗方案,还可以获得患儿治疗前后的功能状态以进行疗效判定。此外,TMS 作为一种良好的神经电生理测量工具可获得皮质脊髓束和脑功能的相关参数,为脑瘫患儿的诊治及预后判断提供重要依据^[30]。单脉冲 TMS 可检测皮质脊髓束的投射方式,预测患儿的手功能,指导制定康复计划^[31];测量中枢运动传导时间和运动诱发电位振幅以反映皮质脊髓束的完整性;测量静息期以反映大脑皮质的抑制作用^[32]。成对脉冲 TMS 可评估脑瘫及其他运动障碍患儿大脑发育的可塑性^[33]。

共识建议:TMS 治疗前后应由专业人员对脑瘫患儿进行全面评估,如有技术条件,还可应用 TMS 收集患儿神经电生理的客观数据。

3.2 刺激靶点定位 靶点定位的方法主要有 2 种:一种是应用最广泛的解剖学定位,其依赖于专业人员的解剖学知识以及所参考解剖图谱的准确性。人脑的解剖存在个体差异,但大脑分区相对固定。解剖学定位常采用脑电图 10-20 国际标准导联系统(10-20 EEG system)的电极放置法结合枕骨隆突等头部解剖标志点,定位原理明确、操作简单,但存在一定的误差^[34]。另一种是基于医学影像的导航定位,利用各种成像技术获得大脑的影像学数据、重建头部 3D 模型,使用光学导航实时追踪 TMS 线圈位置指导靶点定位。与解剖学定位相比,导航定位更为准确,但操作流程较复杂、设备价格较昂贵,临床上难以推广普及^[35]。

共识建议:TMS 刺激靶点定位采用解剖学定位,如果条件允许可采用导航定位,更利于科研数据采集和 TMS 个体化治疗。

3.3 静息运动阈值(resting motor threshold, rMT) 测量 刺激强度是 TMS 治疗方案中的重要参数,常使用 rMT 进行量化,在治疗前均需测量 rMT,完成 1 个疗程后还应重复测量。婴幼儿神经系统发育不成熟且配合程度低、较难保持专注,经常会出现 rMT 不易测及测不出的情况。检测 rMT 时应使用规范的方法和简单易懂的指令,安抚患儿情绪使之配合。

共识建议:测量方法为刺激患儿的初级运动皮质(M1),连续 10 次中至少有 5 次能够诱发对侧拇短展肌的运动电位强度超过 50 μ V,则将引出此反应的最小刺激强度视为本次治疗的 rMT。在实际应用中也常使用观察法,即用肉眼观察手部运动代替测量运动电位强度,其测得的 rMT 偏大。不建议应用镇静药物以免影响测量结果。对于无法测出 rMT 的患儿,在保证安全的前提下以较低的强度(仪器输出强度的 40%~50%)进行治疗,并根据患儿的耐受情况调整^[36]。

3.4 治疗方案 大脑存在半球间交互性抑制现象,即

一侧 M1 区通过抑制性中间神经元对对侧进行调节^[37]。低频 rTMS 的刺激频率为 1 Hz,可使刺激侧脑血流量减少,降低该侧兴奋性的同时提高对侧的兴奋性;高频 rTMS 的刺激频率为 5~10 Hz(国内研究常用 5 Hz,国外研究常用 10 Hz,安全性及治疗效果无明显差异),刺激持续 2 s,间隔 10~15 s,可直接使刺激侧皮质兴奋性提高。目前虽然有研究证实高频 rTMS 治疗脑瘫患儿 8 周的总体疗效优于 4 周或 6 周^[38],但有关临床疗程的研究和证据仍不充分。应用 TMS 治疗脑瘫时,可通过改变相关参数(如刺激部位、频率、强度及持续时间等)取得针对性的临床效应^[39],在改善患儿运动功能的同时还可缓解其共患障碍。

共识建议:TMS 每次治疗时间 20 min,1 次/d,每周 5~7 次,4~6 周为 1 个疗程,间歇 1~2 周后开始下一个疗程。结合较高质量的随机对照试验(牛津大学循证医学中心的证据分级和推荐标准:推荐强度 B,证据等级 2b)和文献综述,推荐的治疗方案如下:(1)改善粗大运动功能、手功能和平衡能力:低频 rTMS,刺激部位为功能优势侧(如偏瘫患儿的健侧)或双侧 M1 区,刺激强度为 80%~100% rMT,脉冲总数 1 000~1 500 次^[40];高频 rTMS,刺激部位为功能劣势侧(如偏瘫患儿的患侧)M1 区,刺激强度为 90%~100% rMT,脉冲总数 1 000~2 000 次^[41]。痉挛型偏瘫患儿优先选用低频刺激健侧进行治疗^[42]。(2)缓解痉挛:高频 rTMS,刺激部位为功能劣势侧 M1 区,刺激强度为 90%~100% rMT,脉冲总数 1 500 次^[40]。(3)控制不随意运动:低频 rTMS,刺激部位为双侧皮质辅助运动区,刺激强度为 100%~110% rMT,脉冲总数 1 200 次^[43]。(4)提高语言功能、改善构音障碍:低频 rTMS,刺激部位为右侧大脑半球语言区(额下回三角部,BA 45),刺激强度为 100%~120% rMT,脉冲总数 1 200 次^[44]。(5)提高认知功能:高频 rTMS,刺激部位为右侧背外侧前额叶皮质,刺激强度为 90%~100% rMT,脉冲总数 1 500~2 000 次^[45]。(6)改善吞咽功能:高频 rTMS,刺激部位为小脑,刺激强度为 90% rMT,脉冲总数 250 次;高频 rTMS,刺激部位为皮层支配舌、食管等运动的脑区,刺激强度 90%~130% rMT,脉冲总数 1 200 次^[46]。

3.5 联合治疗 TMS 联合目标功能导向性训练、肌肉牵伸、力量训练等,更利于改善肢体痉挛、提高粗大和精细运动功能^[47-48];TMS 联合虚拟现实训练可提高患儿的抓握、视觉运动整合和日常生活活动能力^[49];TMS 联合强制性运动疗法可改善偏瘫患儿的运动功能,疗效优于单独的干预方式且安全性良好^[50-51];TMS 联合核心肌力训练可提高痉挛型脑瘫患儿踝关节活动度及步行速度^[52]。由此可见,TMS 联合其他治疗在脑瘫患儿的康复中至关重要,具体方案选择要根据患儿的主要症状

(是否合并语言障碍、平衡障碍等)和损伤的严重程度(粗大运动功能分级、手功能分级和肌肉痉挛情况等)而定,也与设定的康复目标密切相关。此外,经颅直流电刺激也是一种非侵入性脑刺激技术,相较于 TMS,其方便廉价、安全性较高。研究发现 TMS 改善脑瘫患儿上肢运动功能的疗效更好,而经颅直流电刺激对患儿平衡和步态多样性的提升更为显著^[48]。TMS 与经颅直流电刺激联合应用可能会引发 TMS 的不良反应,但目前此类研究极少,未见脑瘫患儿的相关报道^[22]。

共识建议:在 TMS 治疗的同时,应联合其他康复技术,并在治疗后再次进行评估,根据评估结果及时调整后续治疗方案。慎重与其他神经调控技术联合应用,安全性证据尚不充分。

4 TMS 的预期效果与管理

TMS 作为治疗脑瘫的一项重要辅助手段,其疗效已被众多研究证实。对于 2 岁以上存在运动障碍、肢体痉挛、语言障碍的脑瘫患儿,在常规康复治疗的基础上,如能够应用 TMS 治疗,可更好地改善上述功能障碍和临床症状。此外,TMS 还可以有效地改善大脑局部血液循环和功能网络连接情况,对认知功能也具有正向调控效应^[18-20]。

TMS 设备便于携带和移动,根据脑瘫患儿的病情可选择门诊或住院治疗。操作 TMS 的医务人员需经过正规专业机构的资质培训并通过考核,除掌握设备使用的基本方法和原则外,还需具备临床症状评估的经验。TMS 治疗前,应向患儿及其监护人介绍 TMS 的适应证、作用机制、潜在风险及不良反应,指导家长不良反应的识别和紧急处理,并签署知情同意书;详细询问患儿病史,排除治疗禁忌,如有癫痫发作病史或正在服用抗癫痫药物应完善脑电图检查。治疗中,密切关注患儿的反应,若出现急性不良事件,应立即停止治疗,做出相应的急救处理并记录。治疗后,还应做好随访工作,评估患儿临床症状的变化、分析 TMS 的疗效,决定是否需要进行继续治疗。

5 小结

脑瘫是终生性疾病,TMS 作为一种相对安全有效的康复新技术,可利用脉冲磁场刺激患儿脑部发挥作用。规范合理地应用 TMS 不仅可以评估脑瘫患儿神经功能,还可以更好地促进患儿运动、语言及认知功能的康复,提高其生活质量。目前国内外缺乏 TMS 治疗脑瘫的大样本、长期临床研究以及可参考的标准化治疗参数,TMS 治疗脑瘫的作用机制仍需更加深入的探索。本共识基于现有的证据制定,不可避免地存在局限性及不足,将在今后 3~5 年加以完善和更新。

(徐开寿 王文达 肖农 唐红梅 何璐 执笔)

参与本共识制定和审定的专家(按单位和姓氏拼音排序):安徽医科大学

第一附属医院(吴德);成都市第一人民医院(董小丽);成都市妇女儿童中心医院(周文智);重庆医科大学附属儿童医院(肖农);福建医科大学附属福州儿童医院(郭小伟);福建省儿童医院(李民);赣州市妇幼保健院(陈福建、张峰);广州市妇女儿童医疗中心(何璐、唐红梅、王文达、徐开寿);广西壮族自治区人民医院(何爽);海口市妇幼保健院(温壮飞);海南省妇女儿童医学中心(焦云);海南省人民医院(赵秀英);河北省儿童医院(王翔);湖南省儿童医院(胡继红);华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院(林俊);昆明医科大学附属医院(刘芸);南京医科大学附属儿童医院(汤健);青岛大学附属青岛市妇女儿童医院(侯梅);青海省妇女儿童医院(金红芳);泉州市妇幼保健院儿童医院(邱莉);上海交通大学医学院附属新华医院(杜青);首都医科大学附属北京儿童医院(陈俊杰);首都医科大学康复医学院、中国康复研究中心、北京博爱医院(张琦);苏州大学附属医院(顾琴);天津市儿童医院(赵澎);温州医科大学附属第二医院育英儿童医院(汤行录);西安交通大学附属儿童医院,西安市儿童医院(陈艳妮);厦门大学附属妇女儿童医院(彭桂兰);新乡医学院第三附属医院(王家勤);浙江大学医学院附属儿童医院(李海峰);郑州大学第三附属医院(朱登纳);郑州大学附属儿童医院,河南省儿童医院(尚清);遵义医科大学附属医院(李同欢)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Li N, Zhou P, Tang H, et al. In-depth analysis reveals complex molecular aetiology in a cohort of idiopathic cerebral palsy [J]. Brain, 2021, awab209 [2022-01-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34077496/>. DOI:10.1093/brain/awab209. [published online ahead of print].
- [2] 中华医学会儿科学分会康复学组. 儿童脑性瘫痪运动障碍的康复建议[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(2): 91-95. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.02.005.
The Subspecialty Group of Rehabilitation, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. Rehabilitation strategy and recommendation for motor dysfunction in children with cerebral palsy[J]. Chin J Pediatr, 2020, 58(2): 91-95. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.02.005.
- [3] Cieza A, Causey K, Kamenov K, et al. Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. Lancet, 2021, 396(1267): 2006-2017. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32340-0.
- [4] Himmelmann K, Horber V, de la Cruz J, et al. MRI classification system (MRICS) for children with cerebral palsy: development, reliability, and recommendations[J]. Dev Med Child Neurol, 2017, 59(1): 57-64. DOI:10.1111/dmcn.13166.
- [5] Novak I, Morgan C, Adde L, et al. Early, accurate diagnosis and early intervention in cerebral palsy: advances in diagnosis and treatment[J]. JAMA Pediatr, 2017, 171(9): 897-907. DOI:10.1001/jamapediatrics.2017.1689.
- [6] Colver A, Fairhurst C, Pharoah PO. Cerebral palsy[J]. Lancet, 2014, 383(9924): 1240-1249. DOI:10.1016/S0140-6736(13)61835-8.
- [7] 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.
- [8] Brouwer B, Ashby P. Altered corticospinal projections to lower limb motoneurons in subjects with cerebral palsy[J]. Brain, 1991, 114(Pt 3): 1395-1407. DOI:10.1093/brain/114.3.1395.
- [9] Valle AC, Dionisio K, Pitskel NB, 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. DOI:10.1111/j.1469-8749.2007.00534.x.
- [10] Chung MG, Lo WD. Noninvasive brain stimulation: the potential for use in the rehabilitation of pediatric acquired brain injury[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2015, 96(4 Suppl): S129-137. DOI:10.1016/j.apmr.2014.10.013.
- [11] Gorsler A, Bäumer T, Weiller C, et al. Interhemispheric effects of high and low frequency rTMS in healthy humans[J]. Clin Neurophysiol, 2003, 114(10): 1800-1807. DOI:10.1016/S1388-2457(03)00157-3.
- [12] Yang J, Liang R, Wang L, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves the gait disorders of rats under simulated microgravity conditions associated with the regulation of motor cortex[J]. Front Physiol, 2021, 12: 587515. DOI:10.3389/fphys.2021.587515.
- [13] Charles JJ, Funke K. Repetitive transcranial magnetic stimulation reverses reduced excitability of rat visual cortex induced by dark rearing during early critical period[J]. Dev Neurobiol, 2020, 80(11-12): 399-410. DOI:10.1002/dneu.22785.
- [14] Jarczok TA, Roebuck F, Pokorny L, et al. Single-pulse TMS to the temporo-occipital and dorsolateral prefrontal cortex evokes lateralized long latency EEG responses at the stimulation site[J]. Front Neurosci, 2021, 15: 616667. DOI:10.3389/fnins.2021.616667.

- [15] Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, et al. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation [J]. Clin Neurophysiol, 2000, 111 (5): 800-805. DOI: 10.1016/S1388-2457(99)00323-5.
- [16] 国家食品药品监督管理总局. YY/T 0994-2015. 中华人民共和国医药行业标准-磁刺激设备[S]. 北京: 中国标准出版社, 2015-03-02. China Food and Drug Administration. YY/T 0994-2015. Pharmaceutical industry standard of the people's Republic of China-magnetic stimulation equipment[S]. Beijing: China Standards Press, 2015-03-02.
- [17] Pantelidis CP, Hagel C, Karch D, et al. Cerebral palsy: a lifelong challenge asks for early intervention[J]. Open Neurol J, 2015, 9: 45-52. DOI: 10.2174/1874205X01509010045.
- [18] Gillick BT, Krach LE, 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. DOI: 10.1111/dmcn.12243.
- [19] Gupta M, Lal Rajak B, Bhatia D, et al. Effect of r-TMS over standard therapy in decreasing muscle tone of spastic cerebral palsy patients[J]. J Med Eng Technol, 2016, 40(4): 210-216. DOI: 10.3109/03091902.2016.1161854.
- [20] Mesquita RC, Faseyitan OK, Turkeltaub PE, et al. Blood flow and oxygenation changes due to low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the cerebral cortex[J]. J Biomed Opt, 2013, 18(6): 067006. DOI: 10.1117/1.JBO.18.6.067006.
- [21] Hameed MQ, Dhamne SC, Gersner R, et al. Transcranial magnetic and direct current stimulation in children[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2017, 17(2): 11. DOI: 10.1007/s11910-017-0719-0.
- [22] Rossi S, Antal A, Bestmann S, et al. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: expert guidelines [J]. Clin Neurophysiol, 2021, 132(1): 269-306. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.10.003.
- [23] Krishnan C, Santos L, Peterson MD, et al. Safety of noninvasive brain stimulation in children and adolescents[J]. Brain Stimul, 2015, 8(1): 76-87. DOI: 10.1016/j.brs.2014.10.012.
- [24] Kowalski JL, Nemanich ST, Nawshin T, et al. Motor evoked potentials as potential biomarkers of early atypical corticospinal tract development in infants with perinatal stroke[J]. J Clin Med, 2019, 8(8): 1208. DOI: 10.3390/jcm8081208.
- [25] Hu SH, Wang SS, Zhang MM, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced seizure of a patient with adolescent-onset depression: a case report and literature review[J]. J Int Med Res, 2011, 39(5): 2039-2044. DOI: 10.1177/147323001103900552.
- [26] Koponen LM, Nieminen JO, Ilmoniemi RJ. Multi-locus transcranial magnetic stimulation-theory and implementation [J]. Brain Stimul, 2018, 11(4): 849-855. DOI: 10.1016/j.brs.2018.03.014.
- [27] Tanner K, Noritz G, Ayala L, et al. Assessments and interventions for sleep disorders in infants with or at high risk for cerebral palsy: a systematic review[J]. Pediatr Neurol, 2021, 118: 57-71. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.10.015.
- [28] Narayana S, Mudigoudar B, Babajani-Feremi A, et al. Successful motor mapping with transcranial magnetic stimulation in an infant: a case report[J]. Neurology, 2017, 89(20): 2115-2117. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004650.
- [29] 中华医学会儿科学分会康复学组, 中华医学会儿科学分会神经学组. 脑性瘫痪共患癫痫诊断与治疗专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(16): 1222-1226. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2017.16.006.
- [30] The Subspecialty Group of Rehabilitation Medicine, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; the Subspecialty Group of Neurology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. Experts consensus of treatment and diagnosis of cerebral palsy combined with epilepsy[J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2017, 32(16): 1222-1226. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2017.16.006.
- [31] Holmström L, Vollmer B, Tedroff K, et al. Hand function in relation to brain lesions and corticomotor-projection pattern in children with unilateral cerebral palsy[J]. Dev Med Child Neurol, 2010, 52(2): 145-152. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2009.03496.x.
- [32] Bleyenheuft Y, Dricot L, Gilis N, et al. Capturing neuroplastic changes after bimanual intensive rehabilitation in children with unilateral spastic cerebral palsy: a combined DTI, TMS and fMRI pilot study[J]. Res Dev Disabil, 2015, 43-44: 136-149. DOI: 10.1016/j.ridd.2015.06.014.
- [33] Mackey A, Stinear C, Stott S, et al. Upper limb function and cortical organization in youth with unilateral cerebral palsy[J]. Front Neurol, 2014, 5: 117. DOI: 10.3389/fneur.2014.00117.
- [34] Damji O, Keess J, Kirtan A. Evaluating developmental motor plasticity with paired afferent stimulation[J]. Dev Med Child Neurol, 2015, 57(6): 548-555. DOI: 10.1111/dmcn.12704.
- [35] Sparing R, Buelte D, Meister IG, et al. Transcranial magnetic stimulation and the challenge of coil placement: a comparison of conventional and stereotaxic neuronavigational strategies [J]. Hum Brain Mapp, 2008, 29(1): 82-96. DOI: 10.1002/hbm.20360.
- [36] Zorn L, Renaud P, Bayle B, et al. Design and evaluation of a robotic system for transcranial magnetic stimulation[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2012, 59(3): 805-815. DOI: 10.1109/TBME.2011.2179938.
- [37] Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee [J]. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1994, 91(2): 79-92. DOI: 10.1016/0013-4694(94)90029-9.
- [38] Li S. Spasticity, motor recovery, and neural plasticity after stroke[J]. Front Neurol, 2017, 8: 120. DOI: 10.3389/fneur.2017.00120.
- [39] Rajak BL, Gupta M, Bhatia D, et al. Increasing number of therapy sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation improves motor development by reducing muscle spasticity in cerebral palsy children[J]. Ann Indian Acad Neurol, 2019, 22(3): 302-307. DOI: 10.4103/aiian.AIAN_102_18.
- [40] di Lazzaro V, Dileone M, Pilato F, et al. Modulation of motor cortex neuronal networks by rTMS: comparison of local and remote effects of six different protocols of stimulation [J]. J Neurophysiol, 2011, 105(5): 2150-2156. DOI: 10.1152/jn.00781.2010.
- [41] Dadashi F, Shahroki A, Nourian R, et al. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on balance control in children with cerebral palsy[J]. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, 2019, 2019: 5241-5244. DOI: 10.1109/EMBC.2019.8857361.
- [42] Sasegbon A, Watanabe M, Simons A, et al. Cerebellar repetitive transcranial magnetic stimulation restores pharyngeal brain activity and swallowing behaviour after disruption by a cortical virtual lesion[J]. J Physiol, 2019, 597(9): 2533-2546. DOI: 10.1113/JP277545.
- [43] Naro A, Leo A, Russo M, et al. Breakthroughs in the spasticity management: are non-pharmacological treatments the future? [J]. J Clin Neurosci, 2017, 39: 16-27. DOI: 10.1016/j.jocn.2017.02.044.
- [44] Marzbani H, Shahroki A, Irani A, et al. The effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on white matter structural connectivity in children with cerebral palsy[J]. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, 2018, 2018: 2491-2494. DOI: 10.1109/EMBC.2018.8512866.
- [45] Zewdie E, Ciechanski P, Kuo HC, et al. Safety and tolerability of transcranial magnetic and direct current stimulation in children: prospective single center evidence from 3.5 million stimulations[J]. Brain Stimul, 2020, 13(3): 565-575. DOI: 10.1016/j.brs.2019.12.025.
- [46] Guo Z, Xing G, He B, et al. Dynamic modulation of rTMS on functional connectivity and functional network connectivity to children with cerebral palsy: a case report[J]. Neuroreport, 2016, 27(4): 284-288. DOI: 10.1097/WNR.0000000000000534.
- [47] Cheng IKY, Chan KMK, Wong CS, et al. Neuronavigated high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic post-stroke dysphagia: a randomized controlled study[J]. J Rehabil Med, 2017, 49(6): 475-481. DOI: 10.2340/16501977-2235.
- [48] Dadashi F, Lotfian M, Rafieenazari Z, et al. Does repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) have therapeutic effects on dynamic balance of children with cerebral palsy? [J]. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, 2019, 2019: 425-428. DOI: 10.1109/EMBC.2019.8857947.
- [49] Elbanna ST, Elshennawy S, Ayad MN. Noninvasive brain stimulation for rehabilitation of pediatric motor disorders following brain injury: systematic review of randomized controlled trials [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2019, 100(10): 1945-1963. DOI: 10.1016/j.apmr.2019.04.009.
- [50] Cassani R, Novak GS, Falk TH, et al. Virtual reality and non-invasive brain stimulation for rehabilitation applications: a systematic review [J]. J Neuroeng Rehabil, 2020, 17(1): 147. DOI: 10.1186/s12984-020-00780-5.
- [51] Christmas PM, Sackley C, Feltham MG, et al. A randomized controlled trial to compare two methods of constraint-induced movement therapy to improve functional ability in the affected upper limb in pre-school children with hemiplegic cerebral palsy: CATCH TRIAL[J]. Clin Rehabil, 2018, 32(7): 909-918. DOI: 10.1177/0269215518763512.
- [52] Kirtan A, Andersen J, Herrero M, et al. Brain stimulation and constraint for perinatal stroke hemiparesis: the PLASTIC CHAMPS Trial [J]. Neurology, 2016, 86(18): 1659-1667. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002646.
- [53] 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.2019.11.002.

(收稿日期: 2022-01-13)

(本文编辑: 李建华)