

不同频率重复经颅磁刺激在儿童抽动障碍中的疗效评价

李查干呼, 图雅*

内蒙古自治区妇幼保健院儿内科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2022年11月2日; 录用日期: 2022年11月28日; 发布日期: 2022年12月6日

摘要

目的: 探讨不同频率重复经颅磁刺激(rTMS)治疗抽动障碍(TD)患儿的临床疗效。方法: 共选取40例确诊TD患儿, 随机分为高频组20例和低频组20例。采用rTMS刺激于TD患儿大脑左、右额极区(FP1, FP2), 刺激频率为高频组15 Hz, 低频组1 Hz, 脉冲数均为90脉冲/次, 3次/天, 每次脉冲间隔15 s, 刺激强度为45%静息阈值(RMT), 连续治疗8天, 停2天为一个疗程, 持续治疗三个疗程(一个月)。在治疗前、治疗1月和治疗后6个月, 两组患儿的病情严重程度用YGTSS量表评估; 治疗1月和治疗后6月组临床疗效采用CGI-ei评价。并记录不良反应。结果: 治疗前, 高频组与低频组患儿相比, YGTSS评分差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗1月组及治疗后6月组: YGTSS评分高频组均低于低频组, 差异有统计学意义($P < 0.01$); CGI-ei评分高频组均高于低频组, 且差异有统计学意义($P < 0.01$)。两组临床症状均明显改善。结论: 1) 高频组(15 Hz)与低频组(1 Hz), 治疗1个月结果显示对患儿临床抽动症状(包括抽动形式、次数、强度、频率)均有明显改善; YGTSS评分和CGI-ei评分均显示rTMS治疗TD患儿有良好效果。2) 治疗1月及治疗后6月组的两种评分显示, rTMS的高频刺激较低频刺激治疗效果更加明显。3) 两组患儿在治疗及随访中均未见明显不良反应。

关键词

儿童, 抽动障碍, 不同频率, 重复经颅磁刺激

Efficacy Evaluation of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation with Different Frequencies in Children with Tic Disorders

Chaganhu Li, Ya Tu*

Pediatric Department, Inner Mongolia Maternal and Child Health Hospital, Hohhot Inner Mongolia

*通讯作者。

Abstract

Objective: To investigate the clinical efficacy of different frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of tic disorder (TD) in children. **Methods:** A total of 40 children diagnosed with TD were selected and randomly divided into high frequency group (20 cases) and low frequency group (20 cases). rTMS was used to stimulate the left and right frontal polar regions (FP1, FP2) of the brain of the children with TD. The stimulation frequency was 15 Hz in the high frequency group and 1 Hz in the low frequency group. The pulse number was 90 pulses per time, 3 times per day, the interval of each pulse was 15 s, and the stimulation intensity was 45% resting threshold (RMT), continuous treatment for 8 days, stopping for 2 days as a course of treatment, and continuous treatment for three courses (one month). YGTSS scale was used to evaluate the severity of the disease in the two groups before treatment, 1 month and 6 months after treatment. The clinical efficacy of 1 month and 6 months after treatment was evaluated by CGI-ei. Adverse reactions were recorded. **Results:** Before treatment, there was no significant difference in YGTSS scores between the high frequency group and the low frequency group ($P > 0.05$); 1 month treatment group and 6 months after treatment group: YGTSS score in the high frequency group was lower than that in the low frequency group, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). CGI-ei scores in high frequency group were higher than those in low frequency group, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). The clinical symptoms of both groups were significantly improved. **Conclusions:** 1) The frequency 15 Hz (high frequency) or 1 Hz (low frequency) group treated for 1 month, showed that the clinical tic symptoms (including tic form, frequency, intensity, frequency) in children have improved significantly, YGTSS scores and CGI-ei scores showed that rTMS treatment of TD children is effective. 2) The two scores of treatment 1 month of treatment and 6 months after treatment showed that rTMS treatment with high frequency stimulation is more effective for lower frequency stimulation and the improvement of clinical symptoms was more prominent. 3) No significant adverse reactions were seen in the two groups during treatment and follow-up.

Keywords

Children, Tic Disorders, Different Frequency, Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

儿童抽动障碍(tic disorders, TD)是一种以不自主、快速、重复、刻板的抽动为主要表现的儿童慢性神经精神性疾病。该病起病隐匿,临床表现多样化,可伴多种共患病,且病情易反复,严重影响患儿社交、学习生活及身心健康的发展,给患儿及家长带来巨大的心理负担。目前 TD 的治疗主要为确定靶症状的治疗,对于中重度 TD 患儿,以非典型抗精神病药物结合心理行为治疗为主。但药物治疗会影响基底节的多巴胺受体,使其机能受损,出现锥体外系反应;血脂、瘦素升高出现体重增加等副作用[1][2][3][4],从而降低了药物的依从性,而重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)等非药物性治疗方法的出现为 TD 患儿带来很大的受益。

本研究采用 rTMS,在治疗参数(刺激强度、刺激总数、治疗时间)一致情况下,比较高频(15 Hz)和低

频(1 Hz) rTMS 治疗儿童抽动障碍的疗效,为更安全、有效地治疗 TD 患儿提供可参考的治疗方法 & 参数。

2. 对象和方法

2.1. 研究对象及分组

连续选取 40 例于 2015 年 9 月至 2018 年 1 月在内蒙古妇幼保健院诊断的 TD 患儿作为研究对象,抽签随机法分为高频率组(15 Hz) 20 例和低频率组(1 Hz) 20 例。其中高频组年龄最小 5 岁,最大 14 岁,平均年龄为(7.45 ± 2.19)岁,男 19 例,女 1 例,慢性 TD 13 人,TS 7 人。低频组年龄最小 3 岁 6 月,最大 13 岁,平均年龄为(7.24 ± 2.75)岁,男 15 例,女 5 例,TS 9 人,慢性 TD 11 人。两组根据治疗时间长短的不同分为治疗前、治疗 1 月、治疗后 6 月三组。低频组中治疗后 6 月组失访 1 例(男孩,年龄 6 岁,为 TS),从随访 6 个月的相同病例中选取补充之。

2.2.1. 诊断、入组标准

1) 符合 2021 年《中国抽动障碍诊断和治疗专家共识解读》[5]中慢性 TD、Tourette 综合征(Tourette Syndrome, TS)诊断标准的患儿,详见表 1,表 2; 2) 年龄 ≤ 18 岁; 3) 患儿及其家属均知晓、同意并愿意配合本次研究,均签署知情同意书; 4) 获得医院伦理学的批准。

Table 1. Diagnostic criteria for chronic TD

表 1. 慢性 TD 诊断标准

- 1) 可有的一种或多种运动性或发声性抽动,病程中只有 1 种抽动形式出现;
- 2) 首发病以来,抽动的频率可以增加或减少,病程在 1 年以上;
- 3) 18 岁以前起病;
- 4) 排除由某些药物或内科疾病所致;
- 5) 不符合 TS 的诊断标准。

Table 2. TS diagnostic criteria

表 2. TS 诊断标准

- 1) 可有多种运动性抽动及一种或多种发声性抽动,但两者不一定同时出现;
- 2) 首发病以来,抽动的频率可以增加或减少,病程在 1 年以上;
- 3) 18 岁以前起病;
- 4) 排除由某些药物或内科疾病所致。

2.2.2. 排除标准

排除癫痫、肝豆状核变性、精神分裂症、偏头痛、风湿性舞蹈病、锥体外系病变、肌张力障碍、心因性抽动、药源性不自主运动、结节性硬化、21 三体综合征、病毒感染后脑炎、中毒因素及药物治疗的患儿。

2.3. 实验工具及评估量表

试验仪器: 经颅磁刺激治疗仪(英国 Magstim 公司生产,型号: RAPID 2 型)和 Butterny 八字形磁刺激线圈。

评估量表: 耶鲁抽动症整体严重程度量表(Yale Global Tic Severity Scale, YGTSS)、临床疗效总评量表(Clinical Global Impression, CGI)。

YGTSS 是使用最广泛的评估抽动特征的工具,具有较好的信度与效度[6]。此量表评分越高,病情程度越重。CGI 量表是一个简便有效的评价临床疗效的工具,能够有效的反应患儿的临床变化[7],评分越高,疗效越好。

2.4. rTMS 的治疗方案

rTMS 刺激每位受试者 FP1、FP2 部位, 两组刺激频率分别为: 1 Hz 或 15 Hz, 余参数设定: 脉冲数: 90 脉冲/次, 3 次/天, 每次脉冲间隔 15 s; 刺激强度: 45% 静息阈值(resting motor threshold, RMT), 连续治疗 8 天, 停 2 天为一个疗程, 持续治疗三个疗程(一个月)。于治疗前、治疗 1 个月和 6 个月后 3 个时间点行 YGTSS 评分评估病情程度。于治疗 1 月、治疗后 6 月 2 个点进行 CGI-ei 临床疗效评估。

2.5. 疗效评定标准

在刺激治疗前、刺激治疗 1 月、治疗后 6 个月, 分别用 YGTSS 表评价患儿病情程度; 在刺激治疗 1 月和治疗后 6 个月 2 个点, 应用 CGI-ei 表评价治疗效果, 观察两种表的评分于上述时间点的变化, 同时观察每位患儿治疗效果以及此过程中有无出现不良反应。

2.6. 统计学处理

应用 SPSS 22.0 软件。计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{X} \pm S$)表示。计数资料采用卡方检验表示。YGTSS 量表 3 个时间点及 CGI 量表 2 个时间点评分结果比较, 方差不齐, 故采用 K-W 检验, 组间比较用 M-W 检验。显著性界值双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

两组患儿一般资料及疾病类型比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性, 详见表 3~5。

3.1. 治疗前两组间的临床资料比较

3.1.1. 两组患儿间年龄比较

两组病例年龄比较, $P = 0.792 > 0.05$ 表示两组患儿年龄分布无显著差异, 具有可比性, 见表 3。

Table 3. Comparison of age distribution between the two groups ($\bar{X} \pm S$, years)

表 3. 两组病例间年龄分布比较($\bar{X} \pm S$, 岁)

组别	例数	$\bar{X} \pm S$	<i>t</i>	P
高频组	20	7.45 \pm 2.19	0.266	0.7922
低频组	20	7.24 \pm 2.75		

3.1.2. 两组间性别比较

两组患儿性别比较 $P = 0.077 > 0.05$, 表示两组患儿性别分布无显著差异, 具有可比性, 见表 4。

Table 4. Comparison of sex distribution between the two groups (χ^2 test, %)

表 4. 两组病例间性别分布比较(χ^2 检验, %)

组别	男		女		χ^2	P
	例数	比例(%)	例数	比例(%)		
高频组	19	95	1	5	3.137	0.077
低频组	15	75	5	25		
合计	34	85	6	15		

3.1.3. 两组间 TD 类型比较

两组患儿类型比较, $P = 0.519 > 0.05$, 表示两组患儿抽动障碍类型差异无统计学意义, 具有可比性, 见表 5。

Table 5. Comparison of disease types between the two groups (χ^2 test, %)

表 5. 两组病例间疾病类型比较(χ^2 检验, %)

组别	慢性 TD	TS	χ^2	P
高频组	13	7		
低频组	11	9	0.417	0.519
合计	24	16		

3.2. 临床症状疗效和不良反应观察结果

3.2.1. 两组患儿 YGTSS 和 CGI-ei 于不同时间点评分结果比较

经检验, YGTSS 评分 3 个时间点不同频率之间比较, $P < 0.05$, 差异有统计学意义。CGI-ei 评分 2 个时间点不同频率之间比较, $P < 0.05$, 差异有统计学意义, 需作任意两组间比较分析, 见表 6。

Table 6. YGTSS and CGI-ei score result table before and after treatment of two groups of children (K-W test)

表 6. 两组患儿治疗前、后 YGTSS 及 CGI-ei 评分结果表(K-W 检验)

组别	例数	YGTSS 秩均值	CGI-ei 秩均值
高频治疗前组	20	87.23	
高频治疗 1 月组	20	36.55	48.45
高频治疗后 6 月组	20	34.35	51.48
低频治疗前组	20	90.50	
低频治疗 1 月组	20	60.28	30.93
低频治疗后 6 月组	20	54.10	31.15
χ^2		48.239	14.777
P 值		0.000	0.002

3.2.2. 相同时间点两组患儿 YGTSS 和 CGI-ei 评分比较

YGTSS 评分显示两组患儿治疗前评分比较 $P > 0.05$, 无统计学差异。经 rTMS 治疗后: 相同时间点, 高频组评分比低频组低 $P < 0.01$, 存在统计学上差异。CGI-ei 评分比较: 高频组与低频组同一时间点比较, 高频组评分比低频组高, 均 $P < 0.01$, 提示差异有统计学意义。2 种评分均提示高频组治疗效果比低频组更显著。详见表 7。

3.2.3. 不良反应及疗效观察结果

两组经 1 月 rTMS 治疗, 有 1 例患儿在治疗第 1 天出现轻微嗜睡表现, 随后症状自然消失, 其余患儿均未发现明显的不良反应。高频组有 1 例患儿症状无有效缓解, 低频组有 4 例患儿症状缓解不明显。其余患儿的抽动症状(包括抽动次数、强度、频率、形式)在治疗 1 月及 6 月后均有明显改善, 且高频组治疗效果更明显, 与表 5 中数据结果(均 $P < 0.01$)相吻合。

Table 7. YGTSS and CGI-ei scoring results table (K-W test) at the same time of two groups of children
表 7. 两组患儿同一时间点 YGTSS 和 CGI-ei 评分结果表(K-W 检验)

比较组别	YGTSS			CGI-ei		
	秩均值	Z	P	秩均值	Z	P
高频治疗前组与低频治疗前组	21.90 与 19.10	-0.758	0.461			
高频治疗 1 月组与低频治疗 1 月组	15.75 与 25.25	-2.576	0.009	25.35 与 15.65	-2.936	0.008
高频治疗后 6 月组与低频治疗后 6 月组	15.23 与 26.78	-2.856	0.004	25.40 与 15.60	-2.829	0.007

4. 讨论

抽动障碍是一种反复发作而困扰儿科医生的慢性儿童神经精神的疾病,但其发病机制尚不清楚,可能与遗传、心理、脑神经递质紊乱、环境等共同作用有关。多数研究者认同抑制与兴奋信号的失衡是产生抽动障碍的重要机制,如抑制性神经递质 γ -氨基丁酸的缺乏与兴奋性神经递 5-羟色胺含量增加,纹状体多巴胺活动增加和其受体的超敏反应等[8];有研究发现 TS 患儿运动皮质区运动抑制功能显著降低,出现皮质静息期异常缩短,皮质兴奋性增加[9]。

rTMS [10] [11]是一种非侵入性调节神经元活动的脑部刺激技术,利用时变磁场在大脑内产生感应电流,影响组织兴奋性及脑内诸多代谢过程。通常用于诱发神经调节和神经可塑性。rTMS 在特定部位以一定频率连续刺激产生的生物学效应在治疗停止后一段时间内仍有作用。与此同时,大脑也根据外部刺激来调整自己的功能,大脑的突触和神经网络结构都发生相应的变化。rTMS 还可以根据刺激强度、频率、脉冲总数、持续时间及刺激部位等条件不同而调节皮质兴奋性。

本研究中 20 例 TD 患儿经 1 Hz 低频 rTMS 治疗 1 月后,CGI 评分有所提升,YGTSS 评分明显降低,除 4 例 TD 患儿抽动症状改善不明显,其余 16 例患儿的抽动症状均得到明显改善,并且症状改善持续到 6 个月以上,研究结果显示低频 rTMS 治疗 TD 有效。研究表明,低频率(≤ 1 Hz) rTMS 刺激,能抑制局部神经元的活动,使运动诱发电位(motor evoked potentials, MEP)阈值升高而波幅降低,并抑制兴奋性单胺类神经递质释放(如多巴胺、5-羟色胺),同时还可促进抑制性神经递质(如 γ -氨基丁酸)的释放[12] [13]。低频 rTMS 治疗 TD 有效考虑与 TD 患儿的大脑皮质存在兴奋性神经递质释放增多,抑制性神经递质缺乏而过度兴奋,而低频 rTMS 治疗通过其对大脑皮质的抑制作用及神经递质调节释放,从而降低皮质兴奋性来降低抽动症状。Kwon HJ 和 Kahl CK [14] [15]等均用 1 Hz rTMS 治疗 TD 患儿,结果提示抽动明显减轻,所有患儿均能耐受治疗过程,无不良反应,与本组研究结果相符。

本研究中高频 rTMS 治疗 TD 患儿 1 月,TD 患儿 CGI 疗效评分及 YGTSS 严重程度评分均明显改善,且有统计学意义,提示效果显著。既往研究[16]提示,高频 rTMS (5~20 Hz),一般情况下易化局部神经元活动,使 MEP 阈值降低而波幅升高,从而增加皮质的兴奋性,但国外有一研究[17]提示 θ 短阵快速脉冲(heta burst stimulation, TBS),属于一种高频 rTMS 的特殊治疗模式,其抑制或促进皮质的兴奋性取决于刺激时间,如连续性 TBS 对皮层神经有抑制作用,而间歇性 TBS 则兴奋皮层神经元。另外一项研究[18]也表明,给予健康人大脑初级运动皮质区 10 Hz 高频 rTMS 刺激,观察运动皮质区兴奋性与刺激时间的关系,发现当持续刺激 1.5 s 时,刺激侧 MEP 的波幅增加。然而,当持续时间 5 s 时,对侧和刺激侧 MEP 的幅度均下降,表明随着连续刺激时间的延长,高频刺激也会抑制运动皮层的兴奋性。本研究中高频组刺激频率 15 Hz,脉冲数:90 脉冲/次,每次脉冲持续时间为 15 s,间隔时间 15 s,连续 3 次/天,治疗 1 月,提示每次刺激持续时间大于 5 s,故考虑随着刺激时间的延长高频组也出现皮质抑制性作用,从而

改善抽动症状。Ahn S [19]等研究亦认为, 高频 rTMS 刺激在治疗中可调节患者脑组织神经递质受体的结合力与神经细胞突触的可塑性。TD 存在神经递质受体异常情况, 本研究高频率组 rTMS 治疗 TD 患儿后效果明显, 可能与调节神经递质受体及神经细胞可塑性等综合作用有关。目前国内外对高频率 rTMS 治疗 TD 的研究较少。国内有陈敏等[20]对 30 名 TD 患儿连续 4 周以高频率 15 Hz, 30% RMT, 脉冲数 90×3 次/日, 进行治疗, 在治疗前及治疗后多个时间点对其治疗情况进行评估, 提示高频 rTMS 治疗方法对 TD 患儿有明显的治疗效果, 并且没有出现明显的副作用, 与本研究高频率组研究结果一致。

本研究中两组治疗 1 月后, 临床症状改善较治疗前明显改善, 随着治疗 CGI 评分升高, YGTSS 评分降低, 且高频组效果更显著, 与近期孙静[21]研究结果相似, 表明低频与高频重复经颅磁刺激治疗小儿抽动症, 结果提示低频与高频 rTMS 治疗 TD 患儿效果均明显有效。Boggio 等[22]在一项研究中发现将实验者右侧背外侧前额叶皮层予 20 Hz 高频 rTMS 刺激治疗时左侧半球兴奋性会受到抑制, 考虑其通过胼胝体传导抑制对侧。本研究高频组治疗效果明显高于低频组, 其机制可能是高频组随着刺激时间延长, TD 患儿受刺激侧运动皮层收到抑制同时对侧亦有抑制效果, 结合每次脉冲刺激时患儿左右额极区前后均受到治疗, 刺激时间更长, 对额极皮质抑制作用也更显著, 并且 rTMS 治疗停止后生物学效应仍能持续一定时间, 从而获得对抽动作更广泛的抑制作用。而低频组虽有抑制运动皮层兴奋性效果, 但目前国内外暂无报道提示低频刺激同时抑制对侧半球兴奋性的研究, 推测这可能是低频效果较高频差的原因。

rTMS 是作为一种新的电生理技术, 其安全性备受关注。在本研究中, 只有 1 例儿童在治疗第一天出现轻微嗜睡表现, 未予干预很快自行缓解, 其余病例均未发现明显的异常症状。本研究中也并没有直接证据表明患儿嗜睡症状与 rTMS 治疗存在关系。目前研究报道提示, rTMS 一般情况下对人体的副作用很轻, 包括头痛、头皮不适、疲劳和耳鸣等, 当刺激频率达到 10~25 Hz 并强度高于阈值的情况下才会有诱发癫痫可能[23] [24]。本研究中刺激频率为 15 Hz, 设定刺激强度为 45% RMT, 低于阈值强度的 50%, 处于安全范围内, 且在随访和治疗期间未见癫痫发作及其他不良反应出现。并且目前无检索到 rTMS 治疗引起致命性不良反应的报道。因此, TMS 是一种相对安全的治疗手段。

综上所述, 高频率组(15 Hz)与低频率组(1 Hz), 45% RMT 的 rTMS 作用于 TD 患儿 FP1、FP2, 治疗 1 个月, 结果显示患儿临床抽动症状(包括抽动形式、次数、强度、频率)均有明显改善; YGTSS 评分和 CGI-ei 评分均显示 rTMS 治疗 TD 患儿有良好效果。治疗 1 月及治疗后 6 月的两种评分显示, rTMS 的高频刺激较低频刺激治疗效果更加明显。且安全性较高, 是一种更易被 TD 患儿及家属所接受的有效治疗方法。

但本研究样本量偏少, 研究以及随访的时间周期不够长, 未对不同类型的 TD 进行分组研究, 缺乏高频 rTMS 治疗 TD 确切机制研究报道, 可能对研究结果存在一定的影响, 后期研究要进一步增加样本含量, 延长研究及随访时间, 继续探索 rTMS 治疗 TD 确切机制, 让 rTMS 有望成为治疗 TD 患儿安全有效的新选择。

参考文献

- [1] 卢青, 崔永华, 刘智胜, 等. 新诊断儿童抽动障碍及其共患病单药治疗调查分析[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(11): 887-892.
- [2] 乔虹. 非典型抗精神病药物的副作用[J]. 国外医学(药学分册), 2005, 32(1): 26-28.
- [3] 杨斌, 张兰, 刘建斌. 抗精神病药物引起的体质量增加与瘦素的关系[J]. 中国临床康复, 2004, 8(36): 8332-8333.
- [4] 李天森, 李经雷. 氟哌啶醇致麻醉后锥体外系反应 5 例分析[J]. 中国误诊学杂志, 2006, 6(18): 3621-3622.
- [5] 卢青, 孙丹, 刘智胜. 中国抽动障碍诊断和治疗专家共识解读[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(9): 647-653.
- [6] Ho, C.S., Huang, J.Y., Yang, C.H., et al. (2020) Is the Yale Global Tic Severity Scale a Valid Tool for Parent-Reported Assessment in the Paediatric Population? A Prospective Observational Study in Taiwan. *BMJ Open*, 10, e034634.

<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034634>

- [7] McGuire, J.F., Piacentini, J., Storch, E.A., *et al.* (2021) Defining Tic Severity and Tic Impairment in Tourette Disorder. *Journal of Psychiatric Research*, **133**, 93-100. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.12.040>
- [8] 翟倩, 丰雷, 张国富. 儿童抽动障碍病因及治疗进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2020, 35(1): 66-72.
- [9] 陈洁. 重复经颅磁刺激治疗儿童多发性抽动症疗效观[J]. 医药前沿, 2014, 2(2): 122-123.
- [10] Lefaucheur, J.P. (2019) Transcranial Magnetic Stimulation. *Handbook of Clinical Neurology*, **160**, 559-580. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64032-1.00037-0>
- [11] 刘耀中, 张馨, 窦凯, 等. 重复经颅磁刺激治疗强迫症的研究进展[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2014(2): 136-141.
- [12] 余锋, 赵合庆, 孙永安. 经颅磁刺激对脑缺血-再灌注大鼠急性期脑内单胺类神经递质含量的影响[J]. 中国脑血管病杂志, 2007, 4(2): 76-80.
- [13] Zhang, C., Lu, R., Wang, L., Yun, W. and Zhou, X. (2019) Restraint Devices for Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Mice and Rats. *Brain and Behavior*, **9**, e01305. <https://doi.org/10.1002/brb3.1305>
- [14] Kwon, H.J., Lim, W.S., Lim, M.H., *et al.* (2011) 1-Hz Low Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Children with Tourette's Syndrome. *Neuroscience Letters*, **492**, 1-4. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.01.007>
- [15] Kahl, C.K., Kirton, A., Pringsheim, T., *et al.* (2021) Bilateral Transcranial Magnetic Stimulation of the Supplementary Motor Area in Children with Tourette Syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology*, **63**, 808-815. <https://doi.org/10.1093/brain/aww284>
- [16] Spagnolo, P.A. and Goldman, D. (2017) Neuromodulation Interventions for Addictive Disorders: Challenges, Promise, and Roadmap for Future Research. *Brain*, **140**, 1183-1203. <https://doi.org/10.1093/brain/aww284>
- [17] Mix, A., Benali, A., Eysel, U.T. and Funke, K. (2010) Continuous and Intermittent Transcranial Magnetic Theta Burst Stimulation Modify Tactile Learning Performance and Cortical Protein Expression in the Rat Differently. *European Journal of Neuroscience*, **32**, 1575-1586. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07425.x>
- [18] Jung, S.H., Shin, J.E., Jeong, Y.S. and Shin, H.I. (2008) Changes in Motor Cortical Excitability Induced by High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of Different Stimulation Durations. *Clinical Neurophysiology*, **119**, 71-79. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.09.124>
- [19] Ahn, S. and Hwang, S. (2019) Virtual Rehabilitation of Upper Extremity Function and Independence for Stroke: A Meta-Analysis. *Journal of Exercise Rehabilitation*, **15**, 358-369. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04638blu>
- [20] 陈敏. 重复经颅磁刺激治疗儿童抽动障碍疗效探讨[D]: [硕士学位论文]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2015: 1-36.
- [21] 孙静. 低频与高频重复经颅磁刺激治疗小儿抽动症的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2021, 21(19): 38-39.
- [22] Boggio, P.S., Rocha, M., Oliveira, M.O., *et al.* (2010) Noninvasive Brain Stimulation with High-Frequency and Low-Intensity Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Treatment for Posttraumatic Stress Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, **71**, 992-999. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04638blu>
- [23] Ossi, S., Bartalini, S., Ulivelli, M., *et al.* (2005) Hypofunctioning of Sensory Gating Mechanisms in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder. *Biological Psychiatry*, **57**, 16-20. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.09.023>
- [24] Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P.M., *et al.* (2009) Safety, Ethical Considerations and Application Guidelines for the Use of Transcranial Magnetic Stimulation in Clinical Practice and Research. *Clinical Neurophysiology*, **120**, 2008-2039. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>