

· 综述 ·

无创神经调控技术在儿童康复中的应用

王培, 朱敏*

南京医科大学附属儿童医院康复医学科, 江苏 南京 210008

[摘要] 无创神经调控技术是利用非植入性技术(无创)对神经纤维进行物理或药物刺激以调控神经元活动,进而起到一定治疗效果的生物工程技术。近年来,无创神经调控技术快速发展,以经颅磁刺激和经颅直流电刺激等技术为代表的神经调控技术在康复医学领域广泛应用,成为临床治疗的一种有效“利器”。本文对无创神经调控技术在儿童康复中的应用、安全性及可能的发展趋势进行综述。

[关键词] 神经调控技术;无创性;儿童康复;经颅磁刺激;经颅直流电刺激

[中图分类号] R493

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2023)01-131-10

doi: 10.7655/NYDXBNS20230121

Application of noninvasive neuromodulation techniques in children's rehabilitation

WANG Pei, ZHU Min*

Department of Rehabilitation, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China

[Abstract] Noninvasive neuromodulation techniques are bioengineering technologies that use non-implantable technology(non-invasive) to physically or pharmacologically stimulate nerve fibers to regulate neuronal activity and achieve a certain therapeutic effect. In recent years, noninvasive neuromodulation technology has developed rapidly. The neuromodulation technology represented by transcranial magnetic stimulation and transcranial DC/AC electrical stimulation has been widely used in the field of rehabilitation medicine and has become an effective “weapon” for clinical treatment. The application, safety and possible development trend of noninvasive neuromodulation techniques in children's rehabilitation are reviewed.

[Key words] neuromodulation technology; non-invasive; children's rehabilitation; repetitive transcranial magnetic stimulation; transcranial direct current stimulation

[J Nanjing Med Univ, 2023, 43(01): 131-140]

世界神经调控学会(International Neuromodulation Society, INS)将“神经调控技术(neuromodulation)”定义为利用植入性或非植入性技术、电或化学手段改善患者生活质量、提高神经功能的一项技术。目前临床上运用于儿童康复的无创神经调控技术主要包括重复经颅磁刺激和经颅直流电刺激,主要用于患有脑性瘫痪、注意缺陷多动障碍、孤独症谱系障

碍和多发性抽动综合征的儿童^[1]。在此,本文就目前临床常用的这两项无创性神经调控技术在儿童康复的临床治疗作一综述。

1 无创神经调控技术

1.1 经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)

TMS是一种无创的神经调节程序,磁信号可以无衰减地刺激到脑神经元,产生兴奋或抑制作用。根据刺激模式,TMS分为单脉冲TMS(single TMS, sTMS)、成对TMS(paired TMS, pTMS)、深部TMS(deep TMS, dTMS)、重复TMS(repetitive TMS, rTMS)和θ爆发刺激(theta burst stimulation, TBS)模式。其

[基金项目] 国家自然科学基金(81401864);江苏省科教强卫青年人才(QNRC2016089);江苏省妇幼保健协会科研项目(FYX201907);南京市卫健委一般性课题(YKK19108);江苏省大学生创新创业训练项目(202010312014Y)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: 1553526445@qq.com

中TBS依据刺激间隔时间不同可分为间歇性复合刺激(intermittent TBS, iTBS)和连续性复合刺激(continuous TBS, cTBS)。

这些刺激模式中,临床最常用的是rTMS, rTMS在神经元的不应期也可以进行刺激,从而产生累积效应,能调节皮质兴奋性,实现皮质功能的区域性重建。在刺激后30~60 min内仍然存在这种效应,称为刺激后效应^[2]。sTMS和pTMS的生理效应持续毫秒级,而rTMS调节皮质兴奋性的临床效应可以持续几周到几个月,在24 h内再次接受rTMS刺激后,大脑可产生长期局部功能的改变,称为长效刺激效应^[3]。因此,rTMS通常用于改善神经调节和神经可塑性。rTMS主要有以下几种功能:①调节大脑皮层的兴奋性;②调节脑部和神经递质的分泌(如谷氨酸、 γ -氨基丁酸、5-羟色胺、多巴胺)^[4];③一定程度上修复未完全受损的神经细胞;④促进神经因子的分泌^[5];⑤调节脑部血流量^[6]。

rTMS已被证实是一种安全的非侵入性治疗方法,Allen等^[3]的研究结果表明:在儿童和青少年的各种神经疾病中,尤其是在遵守安全指南的前提下,其不良事件的发生率类似于成人。其不良反应主要有头痛(11.5%)、头皮不适(2.5%)、抽搐(1.2%)等,严重不良事件很少^[7]。

不同参数设置的rTMS(如频率、强度、刺激间歇和持续时间等)可对外周和中枢神经系统产生提高或者降低其兴奋性的不同作用。其中刺激频率可分为高频和低频, ≤ 1 Hz为低频(抑制作用), > 1 Hz为高频(兴奋作用)。频率为1 Hz而强度不同的rTMS作用于左侧背外侧前额叶皮质(DLPFC)的相关研究表明,与休息相比,所有的TMS期均可激活听觉皮层,刺激强度为80%运动阈值(motor threshold, MT)时没有其他区域的显著激活,100% MT产生对侧颞中回、颞上回、岛叶激活,120% MT产生双侧前额叶激活,更高的前额叶刺激强度产生更大的局部和对侧激活^[8]。

1.2 经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)

tDCS是一种利用恒定的弱直流电(1.0~2.0 mA)对神经元膜电位进行阈下调节并改变大脑皮质兴奋性的非侵入性神经调控技术。tDCS由阴、阳两个表面电极构成,称为极性特征。不同的参数设置(如极性、刺激部位、电流强度和刺激方式等)可产生不同的生物学效应。

tDCS主要有以下几种功能:①膜电位极化的改

变,阳极的直流电刺激促进神经元电位去极化,增加皮质兴奋性,而阴极则相反。Moliadze等^[9]的研究发现,1 mA的阴极和阳极刺激均可增加运动诱发电位(motor evoked potentials, MEP)的振幅,且1 mA阴极刺激可使皮质脊髓兴奋性增加,而不是减少。如果刺激强度降低到0.5 mA,阳极刺激对儿童MEP振幅的增加无效。此外阳极刺激可以增加局部脑血流量,阴极则降低局部脑血流量^[10]。②突触重塑:直流电刺激皮层神经元后可引起突触重塑,突触效能增强后提高神经通路的信号转导效率,进而提高认知功能,降低则相反^[11]。③功能连接:tDCS能够调节受刺激皮层和与之相联系的脑区功能连接,增强神经环路的认知加工能力。此外,tDCS可改善健康受试者的认知功能,特别是对于记忆功能有增强作用^[12]。

tDCS同样存在刺激后效应,其效应时间可长达1 h^[13]。tDCS是一种安全的非侵入性治疗方法。运用更高的电流密度治疗能够获得更好的疗效,虽然同时增加了产生不良反应的可能性,但在 ≤ 40 min、 ≤ 4 mA、 ≤ 7.2 °C的刺激参数范围内不会对人体造成损伤^[14]。tDCS相关不良反应主要是皮肤灼伤、疼痛、瘙痒和局部刺痛感等,停止刺激后,不良反应大多消失^[15]。虽然在儿童人群中有刺痛、瘙痒、发红和头皮不适的报道,但其发生率低于成人^[16]。Krishnan等^[7]的研究也表明接受tDCS治疗的191例儿童没有出现任何重大不良反应,这些儿童使用的电流强度范围为0.03~2.00 mA,每次治疗18~50 min,总疗程为1~102次。

2 脑性瘫痪

脑性瘫痪(脑瘫)是由于发育中的胎儿或婴幼儿脑部出现非进行性损伤,导致持续存在的中枢性运动和姿势发育障碍、活动受限的症候群。目前对脑瘫的治疗,仅限于对症支持,很多学者都在寻找更加安全有效的新技术。

2.1 rTMS在脑瘫患儿中的应用

中国2022年脑性瘫痪指南推荐rTMS的治疗手段为B级^[17],虽暂未推荐具体方案,但其有效性已得到证实,此外TMS在脑瘫的临床诊断、评估及预后中发挥着重要的作用^[18],如通过sTMS和pTMS获得皮质脊髓束和脑功能的相关参数,来研究皮质脊髓束的投射方式、发育程度和大脑皮质可塑性等。rTMS刺激部位为通常为运动皮质区(M1),可改善患儿的运动和肌肉痉挛等。Valle等^[18]首次报道采

用5 Hz的rTMS刺激四肢瘫脑瘫患儿的M1区,患儿的肢体痉挛得到明显改善。2022年中国儿童脑性瘫痪经颅磁刺激治疗专家共识^[19]表示,>2岁各分型、分级脑瘫患儿均可应用TMS治疗并从中获益,<2岁的患儿应慎用,如必须使用,则需要听力保护。其推荐每次治疗时间为20 min,每天治疗1次,每周5~7次,4~6周为1个疗程,间歇1~2周后开始下一疗程。如改善粗大、精细运动功能及平衡能力,可使用低频刺激,刺激部位选择功能优势侧(如偏瘫患儿的健侧)或双侧M1区,刺激强度为90%~100% rMT,脉冲总数1 000~2 000次;也可使用高频刺激,刺激部位则选择功能劣势侧M1区,刺激强度及脉冲总数同低频。如缓解痉挛,则可用高频刺激,刺激部位选择功能劣势侧M1区,刺激强度为90%~100% rMT,脉冲总数1 500次。如控制不随意运动,则可选用低频刺激,刺激部位为双侧皮质辅助区,刺激强度100%~120% rMT,脉冲总数1 200次。如提升认知功能,则可选用高频刺激,刺激部位为右侧背外侧额叶皮质,刺激强度为90%~100% rMT,脉冲总数1 500~2 000次。如提升语言功能,改善构音障碍,则可选用低频刺激,刺激部位为右侧大脑半球语言区(额下回三角部,BA45),刺激强度为100%~120% rMT,脉冲总数1 200次。如改善吞咽功能,则可选用高频刺激,刺激部位可为小脑(刺激强度为90% rMT,脉冲总数250次)或皮层支配舌、食管等运动的脑区(刺激强度为90%~130% rMT,脉冲总数1 200次)。此外,rTMS可联合强制性诱导疗法^[20-21]、核心肌力训练^[22]、虚拟现实训练^[23]、针刺治疗^[24]等治疗脑瘫患儿,但具体方案需采用个体化方案治疗。

综上所述,rTMS治疗痉挛型脑瘫有显著疗效,刺激部位大多选用M1区,可改善患儿的运动功能及肌肉痉挛等,但由于脑区间复杂的相互作用机制,相关参数的设置将影响治疗效果。目前关于不随意运动型、共济失调型和混合型的脑瘫相关研究较少。

2.2 tDCS在脑瘫患儿中的应用

Aree-Uea等^[25]对偏瘫患儿的左侧M1区进行了连续5 d的阳极tDCS刺激(20 min,1 mA),治疗后患儿的上肢痉挛与肩外展被动活动度有所改善。同样,1.5 mA的阳极^[26]和阴极刺激^[27]同样也可改善痉挛型偏瘫患儿的上肢功能。研究者们对tDCS改善脑瘫患儿下肢功能的意见不一,Grecco等^[28]发现1 mA阳极刺激组患者的平衡能力改善,行走速度增

加,但节奏没有变化。他们还发现1 mA的阴极刺激作用于枕骨粗隆下1 cm可改善共济失调型脑瘫儿童的平衡能力^[29]。Aree-Uea等^[25]对46例脑瘫患儿的左侧M1区进行tDCS刺激,结果显示治疗后手指痉挛立即减轻,治疗24 h后肘关节痉挛减轻,治疗后24 h和48 h手腕痉挛减轻。此外,虽有些研究没有明确指出患儿的痉挛改善,但是其活动能力的提高,提示患儿的痉挛程度减轻。最新的研究表明阳极tDCS联合虚拟现实训练可使痉挛型双瘫患儿运动皮层可塑性显著改变,MEP的振幅增加,对步速和粗大运动功能产生更积极的治疗效果^[30]。

综上所述,tDCS在脑瘫儿童的治疗方面有一定效果,痉挛是儿童脑瘫最常见的症状之一,也是tDCS应用于儿童脑瘫的关键靶症状。目前大部分研究阳极放在M1上,阴极放在眶上区域。电流强度范围从0.3~2.0 mA(最常见的是1 mA),持续时间长达20 min^[7]。

3 儿童注意缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder,ADHD)

美国精神病学会在2013年发布的《精神疾病诊断与统计手册》(diagnostic and statistical manual of mental disorders,DSM-V)^[31]指出ADHD是以持续存在且与年龄不对称的注意力不集中、多动、冲动为核心症状,可伴有学习困难及认知功能障碍。我国ADHD患病率约为5.6%^[32],对ADHD头颅结构的Meta分析显示,患者在基底神经节和脑岛等皮层下区域的缺陷最为显著^[33],杏仁核和海马等边缘区域的体积也存在减少^[34]。ADHD患者的前脑和基底神经节存在明显的多巴胺能紊乱,ADHD患儿血清多巴胺(DA)水平与多动指数水平呈反比,5-羟色胺(5-HT)水平与注意缺陷指数水平呈反比,服用相关药物后,ADHD的核心症状显著改善。根据这些模型,DLPFC可能是抑制缺陷的主要参与区域,而眶额皮质(OFC)与动机功能障碍有关。tDCS和rTMS都能调节皮质和皮层下结构的多巴胺能传递,这些区域成为大多数rTMS和tDCS的尝试治疗ADHD的目标。

3.1 rTMS在ADHD患儿中的应用

低频rTMS可通过对运动皮层的抑制作用,使患儿抑制控制缺陷的皮层功能恢复正常,与多动、冲动等症状改善有关;高频rTMS作用于皮层运动区或DLPFC可诱导调节内源性多巴胺释放到尾状核^[35],增加皮质的兴奋性,提高额部脑功能,改善注意力

缺陷。

有相关研究用高频 rTMS 刺激成年 ADHD 患者的右侧 DLPFC, 结果显示, 患者的行为注意力有所改善^[36]。而关于儿童的 rTMS 治疗, 多为低频治疗。ADHD 患儿的脑电图相关研究指出, N100 可作为监测 rTMS 治疗 ADHD 患儿后的特异性标志物, 反映了 rTMS 对儿童皮质区域的即时影响, 比 MEP 振幅更敏感, Helfrich 等^[37]应用低频(1 Hz)的 rTMS 对 ADHD 患儿的 M1 区进行刺激。结果显示, 患儿的 N100 振幅降低, 提示 1 Hz 的 rTMS 减少了皮层抑制。Niederhofer^[38]将 1 Hz 的 rTMS 应用于接受哌醋甲酯治疗的 ADHD 患者的 DLPFC, 疗效明显且有助于减少原来药物的使用剂量。Cao 等^[39]得到了相同的结论, 他们发现无论是单纯 rTMS、盐酸托莫西汀治疗还是两者联合治疗均能改善 ADHD 的核心症状, 且联合治疗优于单一治疗。

综上, 关于 rTMS 对 ADHD 患儿的治疗, 多为低频治疗, 且联合治疗优于单一治疗, 如果 rTMS 可以减少 ADHD 患者药物的使用, 这似乎是一个积极的结论。我国 ADHD 防治指南第二版也同样强调制定一个长期、个体化及综合的治疗方案。

3.2 tDCS 在 ADHD 患儿中的应用

3.2.1 tDCS 治疗 ADHD 患儿的机制

目前关于 tDCS 治疗 ADHD 患儿最常见的靶区是左、右背外侧前额叶皮质和额下回(IFG), 而阳极 tDCS 是最常用的方案, 这些研究的结果各不统一。在 ADHD 中纹状体多巴通常减少, 前额叶 tDCS 刺激可增加这一物质^[40]。相关研究表明, 不同前额叶区域的 tDCS 对于改善 ADHD 患者认知功能受损的范围是有效的, 这与 fMRI 相关 Meta 分析^[41]的结果相一致, 即 ADHD 患者的多系统神经功能损害涉及不同的内侧、背外侧和下额纹状体网络。

Leffa 等^[42]用 tDCS 刺激 ADHD 大鼠的 DLPFC, 结果显示大鼠的工作记忆(working memory, WM)显著改善, 而 WM 相关缺陷是 ADHD 患儿的特征性缺陷, 提示 tDCS 可能在 ADHD 中发挥作用。此外, 在 tDCS 刺激后, 多动症患者的功能性脑连通性增加^[43]。有多个研究结果显示, 阳极左侧 DLPFC 改善了 ADHD 患者的反应抑制、注意力、工作记忆和认知灵活性, 可能影响与工作记忆表现相关的整个神经网络^[44]。

3.2.2 tDCS 治疗 ADHD 患儿

Cornelia 等^[45]用 1 mA 的阳极刺激作用于左侧 DLPFC 上, 与假刺激相比, 阳极 tDCS 可减少 ADHD

青少年的多动和注意力不集中症状, 且效果在刺激结束后 7 d 更为明显, 但对冲动性没有影响。但左侧阴极刺激各研究者所得到的结果并不相同, Soltaninejad 等^[46]在使用 1.5 mA 阴极刺激 ADHD 患儿的左侧 DLPFC 进行 Go/No-Go 任务时的准确度和反应时间高于阴极和伪刺激, 而 Cosmo 等^[43]则发现没有显著影响。Breitling 等^[47-48]对 ADHD 患儿的右侧 IFG 应用 1 mA 阳极刺激, 结果显示患儿的干扰控制和冲动性有明显改善, 但并没有改善工作记忆, 提示 tDCS 的区域特异性。慢振荡 tDCS (slow oscillating tDCS, toDCS) 可增加 DLPFC 在睡眠期间的慢振荡功率, 从而改善 ADHD 的陈述性记忆和执行功能^[49]。与双侧 DLPFC 的 tDCS 和右侧阳极 IFG tDCS 相比, 单侧阳极 DLPFC 的 tDCS 在抑制控制方面对 ADHD 更有效^[50]。对于那些涉及动机和情绪处理的执行功能域(如威斯康星卡片分类任务(WCST), 前额叶和额极区的 tDCS 则比只涉及 DLPFC 的 tDCS 更有效^[51]。

综上所述, tDCS 可提高 ADHD 患者工作记忆的准确性、反应速度和抑制控制功能, 刺激部位多采用 DLPFC, 相关 Meta 分析也显示 tDCS 在改善 ADHD 的临床注意力不集中有积极的结果^[52], 但认知功能的影响有限, 对冲动、多动等症状没有影响。有证据表明 1~5 个疗程作用于 DLPFC 的 rTMS 和 tDCS, 改善了 ADHD 相关的临床症状^[52]。

4 孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)

ASD 是以社会交往和交流障碍、兴趣狭窄、重复刻板行为为主要临床特征的神经发育性障碍。2021 年 12 月 3 日, 美国疾病控制与预防中心发布 ASD 患病率为 1/44, 且呈逐年上升趋势。ASD 治疗仍以对症治疗为主, TMS 和 tDCS 对 ASD 的潜在治疗价值引起广泛关注, 但相关研究仍在探索中。

4.1 TMS 在 ASD 患儿中的应用

4.1.1 rTMS 治疗 ASD 患儿的机制

Casanova 等^[53]发现 ASD 儿童的神经微柱结构发育异常, 以额叶皮质较为典型, 而低频 rTMS 可刺激并修复这一功能。Sokhadze 等^[54]首次尝试将 rTMS 用于 ASD 患者, 他们用 0.5/1.0 Hz 的 rTMS 作用于患儿的 DLPFC, 发现患儿在多种任务下的注意选择、面部识别和视听觉的统合能力显著改善, 他们研究了 ASD 患者的 γ -信号通路, 这一通路解释了皮质内抑制功能障碍导致抑制/兴奋失衡, 这种不平衡会导致脑电图(EEG) γ 频率振荡的异常, 这被认为是自闭

症的神经生理标志物。这些研究结果表明,使用低频 rTMS 激活抑制性 γ -中间神经元可以改变皮层抑制,从而改善抑制/兴奋失衡。

尽管 ASD 的发病机制无统一定论,但上述研究表明 ASD 患者可能出现前额叶功能异常、结构改变等而导致发病,因此目前对于 ASD 患儿的 TMS 干预大多采用 DLPFC 为靶点。

4.1.2 rTMS 在 ASD 患儿中的应用

Sokhadze 等^[55]发现 ASD 患儿存在过度处理区分目标刺激和新刺激所需信息现象,对于 DLPFC, 1 Hz 的 rTMS 刺激可解决 ASD 的刺激超敏特征,改善错误监测和纠正功能,降低针对目标刺激的运动反应错误。在他们最新的研究中,仍是相同的刺激部位与参数,参与者扩大到 112 例,比较了患儿 6 周、12 周和 18 周治疗的效果,结果显示 18 周的 rTMS 治疗后变化最大,显著提高 ASD 儿童的执行功能和行为,促进认知控制等^[56]。Abujadi 等^[57]用 iTBS 用于患儿的右侧 DLPFC,治疗后,患儿的限制和重复行为以及强迫性行为症状都有改善,神经认知功能也得到改善。

此外,研究发现用经颅磁刺激 ASD 患儿的其他脑区也可改善症状,如内侧前额叶 (mPFC),顶叶 (PC) 和颞上沟 (STS) 等。Yang 等^[58]对 11 名 ASD 患儿的 PC 进行 20 Hz 的 rTMS 刺激,干预后患儿的语言和社会行为能力显著改善,并且监护人员也报告患儿的模仿能力和认知功能方面有所改善。Ni 等^[59]对 ASD 患者 (平均年龄为 20.8 岁) 的 STS 进行 rTMS 刺激,结果虽没有统计学意义,但发现 iTBS 刺激双侧 STS 可提高患者沟通交流能力。Fecteau 等^[60]发现,运用 1 Hz 的低频 rTMS 刺激左三角部能够提高 ASD 患儿的命名能力,而刺激左岛盖部则会损伤命名能力。

综上, rTMS 对 ASD 患儿的刺激部位多采用 DLPFC,可能通过改善皮质内抑制功能从而改善 ASD 患儿的语言和社会行为,但不同的刺激参数可能会有不同的效果。Meta 分析显示,虽然有研究表明 rTMS 对 ASD 的刻板印象、重复、社会行为和执行功能的某些方面具有积极作用,但这些发现受到数据异质性、发表偏倚和原始研究质量的限制,且单侧刺激的结果似乎并不逊于使用双侧靶点的等效研究,因此 rTMS 治疗 ASD 的持续有效性和安全性的证据仍不明确^[61]。关于 rTMS 治疗孤独症谱系障碍潜力的国际共识申明^[62]也表示:关于 ASD 的现有研究的数据表明 rTMS 具有治疗潜力,但仍需进行大

型、多位点、双盲、假对照试验,以便对 ASD 的神经生理学异质性有更深入的了解,从而确定合适的治疗方案,使治疗效果最大化。

4.2 tDCS 在 ASD 患儿中的应用

目前 tDCS 治疗 ASD 患儿的相关研究所采取的最常见治疗靶点仍为 DLPFC,也有人选择前额叶、颞叶等相关位置,这些研究的结果各不统一。

Gómez 等^[63]用阴极 1 mA tDCS 对患者的左侧 DLPFC 进行了 20 次刺激,结果显示,患儿的社会交往能力得到提高,且效果能持续 6 个月。Hupfeld 等^[64]采用 0.4 mA 阳极刺激作用于左侧 DLPFC,结果显示 ASD 患儿的语法使用障碍和运动规划能力得到改善。Schneider 等^[65]得到类似的结论,他们采用的是 2 mA 的阳极电极,治疗后发现患儿的语法及词汇能力得到改善,然而,以上研究均不包括假刺激对照,不排除安慰剂效应的可能性。而 Amatachaya 等^[66]采取双盲实验对患儿 DLPFC 进行 20 min 的 2 mA 阳极刺激,在治疗 1 周后儿童自闭症评定量表 (CARS) 评分得到显著改善,但孤独症治疗评估表 (ATEC) 中的语言评分组间无差异,这与 Schneider 的结论不一致,提示 tDCS 的参数不同,产生的效应可能不同。进一步的研究显示,在阳极刺激后,ATEC 社交量表评分显著改善,且靠近刺激部位的电极记录的 EEG 峰值 α 波 (peak alpha frequency, PAF) 频率增加。重要的是,突触连通性的增加 (以峰值 α 频率的增加为指标) 越大,心理社会功能的改善 (ATEC 评分) 就越大^[67]。有相关研究用 1 mA 的阳极 tDCS 刺激患儿的 DLPFC,结果显示 tDCS 能够重新配置自闭症儿童的大脑网络,ASD 患者功能连接模式的非典型性可通过 tDCS 刺激进行调节^[68]。这种调节提示 tDCS 在 ASD 儿童中是可行的。

tDCS 对 ASD 患儿治疗的疗效受到刺激强度、频率和极性等不同参数的影响,tDCS 通过刺激 DLPFC 降低 ASD 患儿大脑的慢波段,从而改善其交流障碍等心理社会功能,疗效持续时间可达 6 个月以上。

5 多发性抽动综合征 (Tourette syndrome, TS)

TS 临床特征为慢性、波动性、多发性运动肌快速抽搐,并伴有不自主发声和语言障碍,以肢体抽动及喉中发出怪声或口出秽语为主要临床表现,TS 患者 80% 以上可出现共患行为障碍,导致 TS 病情复杂且治疗困难。TS 治疗主要包括药物治疗、心理行为治疗等,但这些措施并不是对所有患者都有积极作用,寻找更有效和安全的疗法显得尤为重要。

5.1 rTMS/tDCS治疗TS患儿的机制

TS的发病机制尚不明确,有研究表明皮质-纹状体-丘脑-皮层(CSTC)环路的功能障碍与TS有关^[69]。使用rTMS、tDCS均可引起相应区域的血氧水平依赖(blood oxygen level dependent, BOLD)改变^[70],因此,非侵入性脑刺激(noninvasive brain stimulation, NIBS)治疗TS的机制主要有①减少区域内的皮质兴奋性,如补充运动皮层(SMA)和初级运动皮层(PMC);②增加抑制回路的参与,增加皮层区域和相关更深结构之间的连通性。从理论上来说,重复应用NIBS可能改变皮质区域(如SMA和PMC)兴奋/抑制的平衡,改善TS患者的症状。

5.2 rTMS在TS患儿中的应用

有研究称在使用与皮质兴奋性降低相关的脉冲配置(如100%~110% MT的1 Hz rTMS)对SMA进行双侧刺激后,TS患儿的耶鲁综合抽动严重程度量表(YGTSS)评分显著降低。但Bloch等^[71]在研究中未能发现12例参与者在20次1 Hz rTMS后的YGTSS测量值有显著变化。Kahl等^[72]也得到了类似的结论。Meta分析显示,经rTMS治疗后后抽动症状有显著改善,但还需进行一些对照TS患者研究^[73]。Landeros-Weisenberger等^[74]研究表示rTMS组与假刺激组对抽动症状的治疗效果无显著差异,但额外经历了3周主动刺激后,与基线相比,抽动严重程度显著降低。最近的一项研究对双侧顶叶进行了0.5 Hz的rTMS治疗,与假刺激对照组相比,经治疗后患者的YGTSS分数显著下降^[75],这提示双侧顶叶是一个新的靶点。此外,年轻人和老年人之间大脑回路的神经元可塑性不同,并可能随着年龄的增长而下降^[76],相关Meta分析也表示,越年轻,预后越好^[73],这表明TS的早治疗尤为重要。

综上,可能受到不同刺激靶点和频率等的影响,各个研究者的结论不一,且尚缺少大样本的临床试验探索rTMS技术在TS患儿群体中的疗效。

5.3 tDCS在TS患儿中的应用

Carvalho等^[77]对1例16岁的难治性TS患者在第1周和第2周进行阴极tDCS治疗后,YGTSS评分分别降低了23%和46%。在随访3个月和6个月时,抽动的严重程度和整体评分与基线相比分别降低了39%和44%。这些结果表明患者的运动性抽搐和语音抽搐显著减少,患者的总体评分从严重转为轻度。Eapen等^[78]对TS患者的运动皮层进行1.4 mA阴极tDCS刺激,结果显示,患者抽动和先兆冲动的频率和强度降低,以及抑制功能改善。

综上,目前关于tDCS治疗TS患者的相关研究很少,有限的证据表明,tDCS可使TS患儿的抽动频率降低,但同rTMS一样,仍需大样本的临床试验。

6 其他

除上述疾病外,Picker等^[79]指出神经调控技术还可用于儿童语言发育迟缓、智力发育障碍、阅读障碍等疾病的。Costanzo等^[80]应用1 mA的tDCS(左侧阳极/右侧阴极)治疗阅读障碍儿童的顶颞区,结果显示患儿的非词汇阅读速度和低频词汇阅读错误症状较治疗前减轻,效果能持续至治疗结束后6个月。

7 小结

目前,无创神经调控技术在国内外已广泛应用于各种神经精神类疾病,且取得了较好的疗效。TMS是一种相对有噪声的设备,而tDCS是一种便携式的、安静的、经济的设备,TMS和tDCS已成为治疗儿童神经精神类疾病的一种非侵入性的有效治疗与研究工具,但仍存在以下不足:①这两种刺激技术只能到达皮层,而深部的脑区却不能进一步触及,仍需要相关研究进一步深入;②相关刺激治疗的作用机制仍需进一步研究,一些疾病的治疗有效性仍存在争议,如表示rTMS治疗ADHD患儿的有效性等,最佳刺激参数和大脑刺激部位仍未确定;③各个研究者所进行的试验对象较少,相关疾病的评估量表各异,使用的仪器型号不统一;④该技术不可能在所有症状领域取得显著改善,部分研究的安慰剂疗效不能排除,大型、多位点、双盲、假对照试验仍需进行,以便对疾病的神经生理学异质性有更深入的了解,从而确定合适的治疗方案并使临床效果最大化。总之,该技术是一个蓬勃发展的新技术,具有广阔的研究及发展空间。

[参考文献]

- [1] DORUK CAMSARI D, KIRKOVSKI M, CROARKIN P E. Therapeutic applications of noninvasive neuromodulation in children and adolescents[J]. Psychiatr Clin North Am, 2018, 41(3):465-477
- [2] THUT G, PASCUAL-LEONE A A review of combined TMS-EEG studies to characterize lasting effects of repetitive TMS and assess their usefulness in cognitive and clinical neuroscience [J]. Brain Topogr, 2010, 22(4): 219-232
- [3] ALLEN C H, KLUGER B M, BUARD I. Safety of transcra-

- nial magnetic stimulation in children: a systematic review of the literature[J]. *Pediatr Neurol*, 2017, 68: 3-17
- [4] JOHNSTON M V. Plasticity in the developing brain: implications for rehabilitation [J]. *Dev Disabil Res Rev*, 2009, 15(2): 94-101
- [5] CHARLES JAMES J, 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
- [6] MESQUITA R C, FASEYITAN O K, TURKELTAUB P E, 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
- [7] KRISHNAN C, SANTOS L, PETERSON M D, et al. Safety of noninvasive brain stimulation in children and adolescents[J]. *Brain Stimul*, 2015, 8(1): 76-87
- [8] NAHAS Z, LOMAREV M, ROBERTS D R, et al. Unilateral left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) produces intensity-dependent bilateral effects as measured by interleaved BOLD fMRI [J]. *Biol Psychiatry*, 2001, 50(9): 712-720
- [9] MOLIADZE V, SCHMANKE T, ANDREAS S, et al. Stimulation intensities of transcranial direct current stimulation have to be adjusted in children and adolescents [J]. *Clin Neurophysiol*, 2015, 126(7): 1392-1399
- [10] ZHENG X, ALSOP D C, SCHLAUG G. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on human regional cerebral blood flow[J]. *Neuroimage*, 2011, 58(1): 26-33
- [11] STAGG C J, BEST J G, STEPHENSON M C, et al. Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(16): 5202-5206
- [12] 周 鹏,魏晋文,孙 畅,等. 经颅直流电刺激调控大脑认知功能的研究进展[J]. *中国生物医学工程学报*, 2018, 37(2): 208-214
- [13] FURUBAYASHI T, TERAO Y S, ARAI N, et al. Short and long duration transcranial direct current stimulation (tDCS) over the human hand motor area [J]. *Exp Brain Res*, 2008, 185(2): 279-286
- [14] BIKSON M, GROSSMAN P, THOMAS C, et al. Safety of transcranial direct current stimulation: evidence based update 2016[J]. *Brain Stimul*, 2016, 9(5): 641-661
- [15] CHHABRA H, BOSE A, SHIVAKUMAR V, et al. Tolerance of transcranial direct current stimulation in psychiatric disorders: an analysis of 2000+sessions [J]. *Psychiatry Res*, 2020, 284: 112744
- [16] KESSLER S K, TURKELTAUB P E, BENSON J G, et al. Differences in the experience of active and sham transcranial direct current stimulation [J]. *Brain Stimul*, 2012, 5(2): 155-162
- [17] 中国康复医学会儿童康复专业委员会, 中国残疾人康复协会小儿脑性瘫痪康复专业委员会, 中国医师协会康复医师分会儿童康复专业委员会, 等. 中国脑性瘫痪康复指南(2022)第四章: 康复治疗(上)[J]. *中国实用临床儿科杂志*, 2022, 37(16): 1201-1229
- [18] 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
- [19] 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, 徐开寿, 等. 儿童脑性瘫痪经颅磁刺激治疗专家共识[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2022, 37(5): 333-337
- [20] 梁冠军, 顾 琴, 李明娣, 等. 重复经颅磁刺激联合强制性诱导疗法对偏瘫型脑瘫患儿上肢功能的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2020, 42(6): 515-518
- [21] CHRISTMAS P M, SACKLEY C, FELTHAM M G, 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
- [22] Lefaucheur J P, 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
- [23] CASSANI R, NOVAK G S, FALK T H, et al. Virtual reality and non-invasive brain stimulation for rehabilitation applications: a systematic review [J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2020, 17(1): 147
- [24] 季宇宏, 吉媛红, 孙宝东. 针刺联合重复经颅磁刺激对脾肾虚弱证痉挛型脑瘫患儿运动功能及脑血流动力学的影响[J]. *针刺研究*, 2019, 44(10): 757-761
- [25] AREE-UEA B, AUVICHAYAPAT N, JANYACHAROEN T, et al. Reduction of spasticity in cerebral palsy by anodal transcranial direct current stimulation [J]. *J Med Assoc Thai*, 2014, 97(9): 954-962
- [26] INGUAGGIATO E, BOLOGNINI N, FIORI S, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in unilateral cerebral palsy: a pilot study of motor effect [J]. *Neural Plast*, 2019, 2019: 2184398
- [27] NEMANICH S T, RICH T L, GORDON A M, et al. Bimanual skill learning after transcranial direct current stimulation in children with unilateral cerebral palsy: a brief report [J]. *Dev Neurorehabil*, 2019, 22(7): 504-508

- [28] GRECCO L A, DUARTE N A, ZANON N, et al. Effect of a single session of transcranial direct-current stimulation on balance and spatiotemporal gait variables in children with cerebral palsy: a randomized sham-controlled study [J]. *Braz J Phys Ther*, 2014, 18(5):419-427
- [29] GRECCO L A, OLIVEIRA C S, DUARTE N A, et al. Cerebellar transcranial direct current stimulation in children with ataxic cerebral palsy: a sham-controlled, crossover, pilot study [J]. *Dev Neurorehabil*, 2017, 20(3):142-148
- [30] COLLANGE GRECCO L A, DE ALMEIDA CARVALHO DUARTE N, MENDONÇA M E, et al. Effects of anodal transcranial direct current stimulation combined with virtual reality for improving gait in children with spastic diparetic cerebral palsy: a pilot, randomized, controlled, double-blind, clinical trial [J]. *Clin Rehabil*, 2015, 29(12):1212-1223
- [31] AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 [M]. Washington DC: American Psychiatric Publishing Inc, 2013:93-97
- [32] 李世明,冯为,方芳,等. 中国儿童注意缺陷多动障碍患病率Meta分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2018, 39(7):993-998
- [33] NAKAO T, RADUA C, RUBIA K, et al. Gray matter volume abnormalities in ADHD and the effects of stimulant medication: voxel-based meta-analysis [J]. *Am J Psychiatry*, 2011, 168(11):1154-1163
- [34] HOOGMAN M, BRALTEN J, HIBAR D P, et al. Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis [J]. *Lancet Psychiatry*, 2017, 4(4):310-319
- [35] 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(Pt 12):2609-2615
- [36] BLOCH Y, HAREL E V, AVIRAM S, et al. Positive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on attention in ADHD Subjects: a randomized controlled pilot study [J]. *World J Biol Psychiatry*, 2010, 11(5):755-758
- [37] HELFRICH C, PIERAU S S, FREITAG C M, et al. Monitoring cortical excitability during repetitive transcranial magnetic stimulation in children with ADHD: a single-blind, sham-controlled TMS-EEG study [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11):e50073
- [38] NIEDERHOFER H. Additional biological therapies for attention-deficit hyperactivity disorder: repetitive transcranial magnetic stimulation of 1 Hz helps to reduce methylphenidate [J]. *Clin Pract*, 2012, 2(1):e8
- [39] CAO P, XING J, CAO Y, et al. Clinical effects of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2018, 14:3231-3240
- [40] FUSAR-POLI P, RUBIA K, ROSSI G, et al. Striatal dopamine transporter alterations in ADHD: pathophysiology or adaptation to psychostimulants? A meta-analysis [J]. *Am J Psychiatry*, 2012, 169(3):264-272
- [41] NORMAN L J, CARLISI C, LUKITO S, et al. Structural and functional brain abnormalities in attention-deficit/hyperactivity disorder and obsessive-compulsive disorder: a comparative meta-analysis [J]. *JAMA Psychiatry*, 2016, 73(8):815-825
- [42] LEFFA D T, DE SOUZA A, SCARABELOT V L, et al. Transcranial direct current stimulation improves short-term memory in an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2016, 26(2):368-377
- [43] COSMO C, FERREIRA C, MIRANDA J G, et al. Spreading effect of tDCS in individuals with attention-deficit/hyperactivity disorder as shown by functional cortical networks: a randomized, double-blind, sham-controlled trial [J]. *Front Psychiatry*, 2015, 6:111
- [44] SOTNIKOVA A, SOFF C, TAGLIAZUCCHI E, et al. Transcranial direct current stimulation modulates neuronal networks in attention deficit hyperactivity disorder [J]. *Brain Topogr*, 2017, 30(5):656-672
- [45] CORNELIA S, ANNA S, HANNA C, et al. Transcranial direct current stimulation improves clinical symptoms in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder [J]. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996, 2017, 124(1):133-144
- [46] SOLTANINEJAD Z, NEJATI V, EKHTIARI H. Effect of anodal and cathodal transcranial direct current stimulation on DLPFC on modulation of inhibitory control in ADHD [J]. *J Atten Disord*, 2019, 23(4):325-332
- [47] BREITLING C, ZAEHLE T, DANNHAUER M, et al. Improving interference control in ADHD patients with transcranial direct current stimulation (tDCS) [J]. *Front Cell Neurosci*, 2016, 10:72
- [48] BREITLING C, ZAEHLE T, DANNHAUER M, et al. Comparison between conventional and HD-tDCS of the right inferior frontal gyrus in children and adolescents with ADHD [J]. *Clin Neurophysiol*, 2020, 131(5):1146-1154

- [49] PREHN-KRISTENSEN A, MUNZ M, GÖDER R, et al. Transcranial oscillatory direct current stimulation during sleep improves declarative memory consolidation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder to a level comparable to healthy controls[J]. *Brain Stimul*, 2014, 7(6):793-799
- [50] SALEHINEJAD M A, NEJATI V, MOSAYEBI-SAMANI M, et al. Transcranial direct current stimulation in ADHD: a systematic review of efficacy, safety, and protocol-induced electrical field modeling results [J]. *Neurosci Bull*, 2020, 36(10): 1191-1212
- [51] NEJATI V, SALEHINEJAD M A, NITSCHKE M A, et al. Transcranial direct current stimulation improves executive dysfunctions in ADHD: implications for inhibitory control, interference control, working memory, and cognitive flexibility [J]. *J Atten Disord*, 2020, 24(13): 1928-1943
- [52] WESTWOOD S J, RADUA J, RUBIA K. Noninvasive brain stimulation in children and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2021, 46(1): E14-E33
- [53] CASANOVA M F, BARUTH J M, 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
- [54] SOKHADZE E M, 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
- [55] SOKHADZE E M, EL-BAZ A S, SEARS L L, et al. rTMS neuromodulation improves electrocortical functional measures of information processing and behavioral responses in autism [J]. *Front Syst Neurosci*, 2014, 8: 134
- [56] SOKHADZE E M, LAMINA E V, CASANOVA E L, 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
- [57] ABUJADI C, CROARKIN P E, BELLINI B B, ET AL. Intermittent theta - burst transcranial magnetic stimulation for autism spectrum disorder: an open - label pilot study [J]. *Braz J Psychiatry*, 2018, 40(3): 309-311
- [58] YANG Y X, WANG H X, 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
- [59] NI H C, HUNG J, WU C T, et al. The impact of single session intermittent Theta-burst stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex and posterior superior temporal sulcus on adults with autism spectrum disorder [J]. *Front Neurosci*, 2017, 11: 255
- [60] FECTEAU S, AGOSTA S, OBERMAN L, et al. Brain stimulation over Broca's area differentially modulates Naming skills in neurotypical adults and individuals with Asperger's syndrome [J]. *Eur J Neurosci*, 2011, 34(1): 158-164
- [61] BARAHONA-CORRÊA J B, VELOSA A, CHAINHO A, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Integr Neurosci*, 2018, 12: 27
- [62] COLE E J, ENTICOTT P G, OBERMAN L M, et al. The potential of repetitive transcranial magnetic stimulation for autism spectrum disorder: a consensus statement [J]. *Biol Psychiatry*, 2019, 85(4): e21-e22
- [63] GÓMEZ L, VIDAL B, MARAGOTO C, et al. Non-invasive brain stimulation for children with autism spectrum disorders: a short-term outcome study [J]. *Behav Sci (Basel)*, 2017, 7(3): E63
- [64] HUPFELD K E, KETCHAM C J. Behavioral effects of transcranial direct current stimulation on motor and language planning in minimally verbal children with autism spectrum disorder (ASD): feasibility, limitations and future directions [J]. *J Child Dev Disord*, 2016, 2(3): 21
- [65] SCHNEIDER H D, HOPP J P. The use of the bilingual aphasia test for assessment and transcranial direct current stimulation to modulate language acquisition in minimally verbal children with autism [J]. *Clin Linguist Phonetics*, 2011, 25(6/7): 640-654
- [66] AMATACHAYA A, AUVICHAYAPAT N, PATJANASOONTORN N, et al. Effect of anodal transcranial direct current stimulation on autism: a randomized double-blind crossover trial [J]. *Behav Neurol*, 2014, 2014: 173073
- [67] AMATACHAYA A, JENSEN M P, PATJANASOONTORN N, et al. The short-term effects of transcranial direct current stimulation on electroencephalography in children with autism: a randomized crossover controlled trial [J]. *Behav Neurol*, 2015, 2015: 928631
- [68] ZHOU T Y, KANG J N, LI Z, et al. Transcranial direct current stimulation modulates brain functional connectivity in autism [J]. *Neuroimage Clin*, 2020, 28: 102500
- [69] GREENE D J, SCHLAGGAR B L, BLACK K J. Neuroimaging in Tourette syndrome: research highlights from

2014 to 2015 [J]. *Curr Dev Disord Rep*, 2015, 2(4): 300-308

[70] SAIOTE C, TURI Z, PAULUS W, et al. Combining functional magnetic resonance imaging with transcranial electrical stimulation[J]. *Front Hum Neurosci*, 2013, 7:435

[71] BLOCH Y, ARAD S, LEVKOVITZ Y. Deep TMS add-on treatment for intractable Tourette syndrome: a feasibility study[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2016, 17(7):557-561

[72] KAHL C K, KIRTON A, PRINGSHEIM T, et al. Bilateral transcranial magnetic stimulation of the supplementary motor area in children with Tourette syndrome [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2021, 63(7):808-815

[73] HSU C W, WANG L J, LIN P Y. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for Tourette syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(5):1110-1118

[74] LANDEROS - WEISENBERGER A, MANTOVANI A, MOTLAGH M G, et al. Randomized sham controlled double-blind trial of repetitive transcranial magnetic stimulation for adults with severe tourette syndrome [J]. *Brain Stimul*, 2015, 8(3):574-581

[75] FU M, WEI H, MENG X, et al. Effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the bilateral parietal cortex in patients with Tourette syndrome [J]. *Front Neurol*, 2021, 12:602830

[76] MCLAUGHLIN C N, BROIHIER H T. Keeping neurons young and foxy: FoxOs promote neuronal plasticity [J]. *Trends Genet*, 2018, 34(1):65-78

[77] CARVALHO S, GONÇALVES Ó F, SOARES J M, et al. Sustained effects of a neural-based intervention in a refractory case of tourette syndrome [J]. *Brain Stimul*, 2015, 8(3):657-659

[78] EAPEN V, BAKER R, WALTER A, et al. The role of transcranial direct current stimulation (tDCS) in tourette syndrome: a review and preliminary findings [J]. *Brain Sci*, 2017, 7(12):E161

[79] PICKER J D, WALSH C A. New innovations: therapeutic opportunities for intellectual disabilities [J]. *Ann Neurol*, 2013, 74(3):382-390

[80] COSTANZO F, ROSSI S, VARUZZA C, et al. Long-lasting improvement following tDCS treatment combined with a training for reading in children and adolescents with dyslexia [J]. *Neuropsychologia*, 2019, 130:38-43

[收稿日期] 2022-01-19
(责任编辑:蒋 莉)

(上接第96页)

[3] 段强民, 李光磊, 张 冰, 等. 4枚与3枚空心钉固定 Pauwels Ⅲ型股骨颈骨折比较[J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30(2):113-118

[4] 朱宗东, 肖成伟, 袁加斌, 等. 单纯股骨颈骨折平行置钉三点固定与非三点固定的临床疗效观察[J]. *实用医院临床杂志*, 2019, 16(6):169-171

[5] 林焱斌, 余光书, 钟志辉, 等. 新构型四枚空心钉固定极不稳定型股骨颈骨折生物力学分析[J]. *中华创伤骨科杂志*, 2019, 19(2):160-165

[6] 张 晟. 五种内固定方式用于不同Pauwels分型股骨颈骨折的有限元分析[D]. 广州:南方医科大学, 2013

[7] LU Y, HUANG Z, XU Y, et al. Femoral neck system versus cannulated screws for fixation of femoral neck fracture in young adults: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(8):5480-5490

[8] TIAN P, KUANG L, LI Z J, et al. Comparison between femoral neck systems and cannulated cancellous screws in treating femoral neck fractures: a meta-analysis [J]. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*, 2022, 13:1771145539

[9] WANG Z, YIN Y, LI Q, et al. Comparison of early complications between the use of a cannulated screw locking plate and multiple cancellous screws in the treatment of displaced intracapsular hip fractures in young adults: a randomized controlled clinical trial [J]. *J Orthop Surg Res*, 2018, 13(1):201

[10] 秦入结, 常伶文, 李 垠, 等. 旋髂深血管髂骨瓣移植治疗中青年股骨颈骨折14例分析[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2002, 22(5):445-446

[11] 蒋 涛, 周锦春, 丁佳楠, 等. 全髌与股骨头置换对高龄股骨颈骨折的疗效比较[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2017, 37(6):737-740

[12] 左松球, 刘 亮, 郭雄虎, 等. 带血管蒂肌骨瓣结合空心加压螺钉治疗头下型股骨颈骨折41例分析[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2004, 24(6):672-673

[13] 马 邹, 张上上, 张占磊, 等. 平行置钉与倒三角置钉治疗中青年股骨颈骨折的疗效对比[J]. *川北医学院学报*, 2022, 37(4):509-512

[收稿日期] 2022-10-11
(责任编辑:蒋 莉)