

重复经颅磁刺激在孤独症谱系障碍中的应用进展

陈霄,严隽陶,尹露

上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院,上海 200437

【摘要】孤独症谱系障碍是一种患病率日益增长的神经发育综合征,可出现多种行为障碍。近年来,重复经颅磁刺激在孤独症谱系障碍治疗中取得了一些研究成果,但关于刺激参数选择、安全性及可行性评估方面仍存在一定争议。本文就其关于诱导长时程增强/抑制、调节皮质抑制的治疗机制、低频和高频经颅磁刺激的临床应用及目前涉及的安全性、道德伦理问题等局限性进行综述,从而为今后的研究与临床应用提供一定的参考依据。

【关键词】孤独症谱系障碍;重复经颅磁刺激;刺激参数;综述

【中图分类号】R318;R749.94

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2021)05-0643-04

Advances in application of repetitive transcranial magnetic stimulation in autism spectrum disorder

CHEN Xiao, YAN Juntao, YIN Lu

Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China

Abstract: Autism spectrum disorder is a kind of neurodevelopmental syndrome with increasing prevalence rate, and it will lead to a variety of behavioral disorders. Recently, repetitive transcranial magnetic stimulation has made some achievements in the treatment of autism spectrum disorder, but there is still some controversy about the selection of stimulation parameters, safety and feasibility evaluation. Herein the treatment mechanisms for inducing long-term potentiation/inhibition and modulating cortical inhibition, the clinical applications of low- and high-frequency transcranial magnetic stimulation are reviewed, and the limitations currently involved in safety, moral and ethical issues are also discussed, thereby providing a reference basis for future research and clinical application.

Keywords: autism spectrum disorder; repetitive transcranial magnetic stimulation; stimulation parameter; review

前言

孤独症谱系障碍(Autism Spectrum Disorder, ASD)是发生于儿童时期的神经发育障碍疾病之一,主要临床特征为社交障碍、兴趣局限和重复刻板行为,临床表现具有高度异质性^[1]。近年来,ASD的患病率逐年增加,据已有调查数据保守估计,我国儿童ASD患病率已接近1%,有至少超过1 000万的家庭正深受其困扰,已成为一个严重的社会医疗问题^[2-3];但ASD病因复杂,除教育及针对核心障碍的训练外,尚无显著的康复治疗手段。经颅磁刺激(Transcranial Magnetic Stimulation, TMS)是一种通过快速改变的磁场产生电流引发神经元去极化的非侵入性脑刺激方法,可诱导刺激后大脑的持续活动变化,现已成为精神类疾病中广受关注的

干预手段^[4]。重复经颅磁刺激(Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS)是TMS中一种常见的传输类型,对儿童精神类疾病如ASD的潜在治疗价值引起了国内外学者的关注,但相关研究仍处于探索阶段^[5]。本研究就rTMS在ASD康复中的应用研究进展进行综述。

1 rTMS治疗ASD的机制

ASD的发病机制非常复杂,遗传变异与社会环境因素共同致病是目前的研究共识^[6]。从神经分子学机制来讲,ASD的各种行为表型可能是由局部神经微电路功能障碍、某些神经系统抑制/兴奋比率失衡以及出现异常的突触可塑性引起^[7-8]。而rTMS在改变局部皮质兴奋性、恢复兴奋和抑制不平衡、调节突触可塑性和 γ 振荡方面有独特作用,可在各种刺激频率和模式下应用,当刺激结束后,疗效仍会延续且持续一定时间^[9]。rTMS常见的刺激模式和参数有1 Hz、5 Hz、成对联想刺激(Paired Associative Stimulation, PAS)和爆发式刺激(Theta-burst Stimulation, TBS)。

【收稿日期】2021-01-20

【基金项目】国家自然科学基金青年科学基金(81603713)

【作者简介】陈霄,硕士,初级康复师,主要从事传统康复与脑功能的相关研究,E-mail: kangfux@163.com

1.1 长时程增强(Long-term Potentiation, LTP)/长时程抑制(Long-term Depression, LTD)机制的诱导

LTP与LTD是指由特定的突触活动模式诱导的突触强度持久的增强或抑制,是活动依赖性突触可塑性的两种形式^[10]。大脑皮层通过激活N-甲基-D-门冬氨酸及代谢型谷氨酸受体,磷酸化 α -氨基酸-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体等机制诱导LTP或LTD出现,进而触发突触可塑性来响应环境产生的变化^[11]。来自遗传及神经影像学的证据显示ASD儿童的大脑皮质变薄,编码与突触形成、传递和神经可塑性相关蛋白的部分基因产生突变,这说明ASD与突触可塑性的异常显著相关^[12-13]。rTMS可通过人工诱导突触强度正常化来改善中枢神经系统可塑性相关病症。

有研究表明rTMS在大脑运动皮层中诱导的运动诱发电位幅度的改变与单个细胞或神经元群体中记录测试的LTP/LTD的所有特性基本吻合,并表现为持续的升高或降低^[14]。Zrenner等^[15]首次观察了rTMS后大脑的即时改变,并使用状态依赖性脑电图实时监测12名健康男性受试者皮质脊髓的兴奋状态,发现100 Hz和1 Hz的频率都可刺激大脑兴奋性LTP增加。Suppa等^[16]用视觉诱发电位验证了PAS可在运动皮层诱导LTP和LTD的可塑性。为进一步了解刺激效应持续的时间,Huang等^[17]进行了一项双盲、安慰剂对照研究,6名健康志愿者在服用美金刚和安慰剂后接受TBS,结果显示TBS导致皮质活动的变化远超过TBS应用的持续时间,且受谷氨酸能和 γ -氨基丁酸能介质的调节。Pedapati等^[18]用间歇TBS量化了ASD患者运动皮质中的LTP兴奋可塑性,并为确立青年脑皮质可塑性的潜在生物标志物提供了早期证据。

1.2 皮质抑制的调节

有研究表明抑制系统可能参与调节大脑皮质兴奋性。在中枢神经系统中, γ -氨基丁酸(GABA)是由抑制性中间神经元产生和释放的抑制性神经递质,主要作用于GABAA和GABAB受体,受体的激活可导致传导增加和神经元超极化^[19]。动物模型、人体研究及尸检提供的证据表明,在ASD个体中存在皮层微型柱神经纤维间隙缺失、细胞间隔增加以及与GABA有关的基因功能突变、蛋白表达异常、关键合成酶及受体表达减少等现象^[19-21]。GABA能系统中的这些异常可能导致大脑皮层兴奋性、解剖学及功能性连接的改变,从而出现ASD的各种行为表型^[22]。

一直以来,兴奋性突触传递的LTD/LTP机制的改变被认为是rTMS引起皮质兴奋性变化的主要原因,直到21世纪后才有直接证据表明rTMS也可能通过调节皮层抑制状态来改变皮层兴奋性。Huang等^[23]报道了TMS诱发的皮质短间隔抑制在连续TBS后减少,却在

间歇TBS后增加,表明不同的TBS模式将会产生截然不同的效果。使用磁共振波谱,Stagg等^[24]给予大脑运动皮层连续TBS后,GABA浓度增加,且这种增强的GABA能神经元的抑制作用有助于维持TBS的后效应,证明连续TBS介导了皮层中抑制性神经元间皮质通路的局部活动。McAllister等^[25]还讨论了rTMS刺激强度的改变对皮质抑制的靶向作用。此外,在动物实验中也发现rTMS能够诱导抑制性皮层神经元活动相关蛋白质表达的快速变化,间歇TBS和连续TBS能够调节不同抑制性皮层系统的活动^[26-27]。

2 rTMS治疗ASD的临床应用

在实际应用中,rTMS是在既定频率的特定脑区给予一系列相同强度的TMS脉冲数,频率的范围可从每秒1个刺激到20个或更多。rTMS诱导皮质兴奋性的效应可能是兴奋或是抑制,这取决于刺激参数^[28]。一般认为,刺激频率 ≤ 1 Hz时称为低频rTMS,可持续抑制皮层组织的兴奋性;而刺激频率 > 1 Hz时称为高频rTMS,可诱导长期皮层组织兴奋性的促进^[29]。

2.1 低频rTMS

低频rTMS对神经元活性有抑制作用,可增加对皮质区域刺激的抑制^[30]。在一项rTMS对低功能ASD儿童的大脑活动和行为影响的研究中,32名患儿被随机分为治疗组和对照组,治疗组进行了18次1 Hz的rTMS,强度为90%运动阈值,每周2次,共9周。第一个6次,线圈放在左背外侧前额叶皮层(Dorsolateral Prefrontal Cortex, DLPFC);第二个6次,线圈放在右DLPFC;剩余6次放在双侧DLPFC。对照组不作处理。分别用ASD量表及脑电图进行评估,结果显示rTMS能促进儿童注意力、认知能力和语言表达能力的改善,减少刻板及激进行为,并推测峰值阿尔法频率可能是ASD认知功能的神经标记^[31]。Gómez等^[32]观察了非侵入性脑刺激的长期疗效,让24名患儿(平均年龄12.2岁)接受20次治疗,部位为左DLPFC, ≥ 11 岁的儿童使用1 Hz的rTMS,强度为90%静息运动阈值(Rest Motor Threshold, RMT), < 11 岁的儿童使用经颅直流电刺激,并在治疗后1、3、6个月进行评估。结果表明ASD量表评分显著降低,患儿症状极大改善,且可持续6个月。Sokhadze研究小组在之前的实验中,通过对事件相关电位相关指标的测量,报告了ASD患者存在过度处理区分目标刺激和新刺激所需信息现象^[33],并证实1 Hz的rTMS可解决ASD的刺激超敏性特征^[34],改善错误监测和纠正功能^[35],同时显著提高N200和P300事件相关电位选择性注意指数,降低针对目标刺激的运动反应错误^[36]。在最新的研究中,参与者数量扩大到112名,并解决了可行性及安全性等问题,同时发现较长的神经调节过程可显著

提高ASD儿童的执行功能和行为,促进认知控制^[37]。

上述绝大部分研究选择1 Hz作为刺激频率,刺激部位选择DLPFC,社交互动、认知及执行功能、重复刻板行为等症状都得到改善,具有较好的临床效益。然而多数研究为一个课题小组进行且样本量较少,证据不充分,希望未来有更多的课题组,进行更大样本量的深入研究。此外多数研究中没有设置安慰剂对照组,刺激效应是否被夸大也有待进一步考量。

2.2 高频rTMS

高频rTMS通常会诱导持久兴奋性,这可能是通过增强大脑中不活跃的皮质区域和相关网络内的兴奋性来达到治疗效果^[38]。Abujadi等^[39]在一项开放性试验研究中,对10名9~17岁ASD男性患者于右DLPFC进行间歇TBS治疗,以5 Hz频率传递3个50 Hz连发脉冲,强度为100% RMT,共持续3周,结果发现5 Hz的间歇TBS有助于降低重复性强迫行为,增强神经认知功能。在Enticott等^[40]进行的前瞻性、双盲随机、安慰剂对照研究中,在患者的双侧内侧前额叶皮层给予5 Hz的rTMS,治疗4周后,与假刺激组比较,治疗组显著减少社交相关障碍和自我导向的焦虑情绪。此外,Panerai等^[41]通过3种治疗方案(高频rTMS、传统眼-手整合训练、两种方法结合)评估了在左右前运动皮层上进行rTMS对低功能ASD儿童眼手整合任务的影响。结果显示仅在左侧运动前皮质进行高频rTMS(8 Hz)时,眼-手性能才有显著提高且疗效在刺激结束后1 h内持续改善,同时发现高频rTMS和眼-手整合训练相结合的治疗效果更好,这提示左侧运动前皮质可能是儿童运动功能改善的目标区域,rTMS结合其他手段的综合治疗措施临床效果更好。另有学者尝试更高频率的刺激参数,Yang等^[42]为了检验高频rTMS对伴有严重智力残疾的ASD患者顶下小叶的影响,对11名功能低下患儿的左侧顶下小叶进行两个疗程的治疗,相距6周。每个疗程包括连续5个20 Hz的5 s刺激,强度为50% RMT,间隔10 min,连续3周共15次。干预结果发现低功能ASD儿童的核心功能如社交和言语缺陷以及模仿和认知能力都有改善。

相对低频刺激,高频刺激的参数更为多元化,频率有5、8和20 Hz,刺激部位除DLPFC外,还选择了内侧前额叶皮层、运动皮层及顶下小叶,刺激作用于不同脑区可调节不同皮质回路的功能,但大脑左右半球的同一区域也会存在差异。总体而言,目前的临床研究可初步证明rTMS对ASD儿童的积极作用,未来将期待更充足的临床证据。

3 局限性

3.1 安全性评价

随着rTMS在多种神经和精神疾病中的应用迅速

增加,其使用的安全性一直是人们关注的重点。ASD的患病群体主要是儿童和青少年,因其临床症状具有高度异质性,rTMS使用的相关刺激参数应格外慎重。原则上如果严格遵守国际专家小组制定的安全指南^[43],在儿童中使用rTMS没有安全风险,但rTMS会给人体带来一些不良反应,如头痛、疲劳、耳鸣等轻微不适症状,也有报道称在刺激过程中会诱发癫痫发作和神经源性晕厥,但出现此两种不良反应的受试者分别有抑郁症及晕厥病史,因此治疗前的问诊格外重要^[44]。总体来说,在ASD中使用rTMS具有相对良好的耐受性及安全性,然而在今后的临床治疗中,仍然要综合考虑家族病史、年龄阶段及服用药物种类等各种可能影响安全的潜在因素,刺激参数和刺激位置的选择也应仔细斟酌。

3.2 道德伦理问题

除安全性外,相关伦理问题也是大众热议的话题,主要集中在以下两方面。(1)处于大脑发育阶段儿童能否接受rTMS,幼儿的大脑一直处于成长发育状态,rTMS对神经发育中的大脑会产生积极的影响还是无法预估的副作用,且产生的效应会一直持续还是可逆的,尚不得而知^[45-46],这也提示今后的基础实验可进行此方向的挖掘;(2)是否存在改善功能间的相互补偿,ASD的各种行为表型可能是大脑多个区域和网络之间动态平衡的结果,rTMS能减少ASD儿童的功能缺陷,可以说是打破了脑区的平衡,增加了大脑的某些功能,与此同时是否存在其他领域技能相对减少的现象,仍需临床实践中不断观察^[47]。因此,对儿童进行rTMS的临床应用和研究还需考虑这些伦理问题。

4 总结展望

相对其他疗法,rTMS已被证实其在ASD治疗方面具有较大的潜力和广阔的前景,可诱导大脑皮层兴奋性和可塑性的长期调节,进而改善患儿社会互动、重复刻板行为等核心症状以及注意力、认知等相关ASD症状,可作为治疗ASD儿童的一个选择。但目前国内外学者关于rTMS干预ASD儿童的研究还处于不成熟阶段,面临很多问题:(1)在儿童中,尤其是年龄较小的儿童,刺激参数、位置及时间等安全指标仍不明确;(2)尚未有针对改善特定症状的刺激区域,没有具体的刺激方案,还没有找到准确的生物标志物;(3)评价rTMS治疗ASD患者有效性和安全性的临床试验多为小样本,证据信度不足。因此,在未来的临床研究中,有必要进行大规模多中心的随机安慰剂对照实验,建立安全有效的刺激参数,选取同质性的研究对象,明确特定症状的治疗方案,以期ASD患儿带来新的福音。

【参考文献】

- [1] ASSOCIATION A P. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5th ed[M]. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
- [2] 五彩鹿自闭症研究院. 中国自闭症教育康复行业发展状况报告2[M]. 北京: 华夏出版社, 2017.
Wucailu Autism Research Institute. Report on the development status of China's autism education and rehabilitation industry 2[M]. Beijing: Huaxia Press, 2017.
- [3] WAYE M M, CHENG H Y. Genetics and epigenetics of autism: a review[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2018, 72(4): 228-244.
- [4] WAGNER T, VALERO-CABRE A, PASCUAL-LEONE A. Noninvasive human brain stimulation[J]. *Annu Rev Biomed Eng*, 2007, 9(1): 527-565.
- [5] CROARKIN P E, WALL C A, LEE J. Applications of transcranial magnetic stimulation (TMS) in child and adolescent psychiatry[J]. *Int Rev Psychiatry*, 2011, 23(5): 445-453.
- [6] LAI M C, LOMBARDO M V, BARON-COHEN S. Autism[J]. *Lancet*, 2014, 383(9920): 896-910.
- [7] MARKRAM K, MARKRAM H. The intense world theory-a unifying theory of the neurobiology of autism[J]. *Front Hum Neurosci*, 2010, 4: 224.
- [8] RUBENSTEIN J L, MERZENICH M M. Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems[J]. *Genes Brain Behav*, 2003, 2(5): 255-267.
- [9] HUERTA P T, VOLPE B T. Transcranial magnetic stimulation, synaptic plasticity and network oscillations [J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2009, 6: 7.
- [10] BLISS T V, COOKE S F. Long-term potentiation and long-term depression: a clinical perspective[J]. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 2011, 66 (Suppl 1): 3-17.
- [11] THICKBROOM G W. Transcranial magnetic stimulation and synaptic plasticity: experimental framework and human models[J]. *Exp Brain Res*, 2007, 180(4): 583-593.
- [12] DESARKAR P, RAJJI T K, AMEIS S H, et al. Assessing and stabilizing aberrant neuroplasticity in autism spectrum disorder: the potential role of transcranial magnetic stimulation [J]. *Front Psychiatry*, 2015, 6: 124.
- [13] CHEN J A, PEÑAGARIKANO O, BELGARD T G, et al. The emerging picture of autism spectrum disorder: genetics and pathology [J]. *Annu Rev Pathol*, 2015, 10: 111-144.
- [14] ZIEMANN U. TMS induced plasticity in human cortex [J]. *Rev Neurosci*, 2004, 15(4): 253-266.
- [15] ZRENNER C, DESIDERI D, BELARDINELLI P, et al. Real-time EEG-defined excitability states determine efficacy of TMS-induced plasticity in human motor cortex[J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(2): 374-389.
- [16] SUPPA A, LI VOTI P, ROCCHI L, et al. Early visuomotor integration processes induce LTP/LTD-like plasticity in the human motor cortex [J]. *Cereb Cortex*, 2015, 25(3): 703-712.
- [17] HUANG Y Z, CHEN R S, ROTHWELL J C, et al. The after-effect of human theta burst stimulation is NMDA receptor dependent[J]. *Clin Neurophysiol*, 2007, 118(5): 1028-1032.
- [18] PEDAPATI E V, GILBERT D L, ERICKSON C A, et al. Abnormal cortical plasticity in youth with autism spectrum disorder: a transcranial magnetic stimulation case-control pilot study[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2016, 26(7): 625-631.
- [19] COGHLAN S, HORDER J, INKSTER B, et al. GABA system dysfunction in autism and related disorders: from synapse to symptoms [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2012, 36(9): 2044-2055.
- [20] BLATT G J, FATEMI S H. Alterations in GABAergic biomarkers in the autism brain: research findings and clinical implications[J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2011, 294(10): 1646-1652.
- [21] CASANOVA M F, BUXHOEVEDEN D, GOMEZ J. Disruption in the inhibitory architecture of the cell minicolumn: implications for autism [J]. *Neuroscientist*, 2003, 9(6): 496-507.
- [22] OBERMAN L M, PASCUAL-LEONE A, ROTENBERG A. Modulation of corticospinal excitability by transcranial magnetic stimulation in children and adolescents with autism spectrum disorder [J]. *Front Hum Neurosci*, 2014, 8: 627.
- [23] HUANG Y Z, EDWARDS M J, ROUNIS E, et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex[J]. *Neuron*, 2005, 45(2): 201-206.
- [24] STAGG C J, WYLEZINSKA M, MATTHEWS P M, et al. Neurochemical effects of theta burst stimulation as assessed by magnetic resonance spectroscopy [J]. *J Neurophysiol*, 2009, 101 (6): 2872-2877.
- [25] MCALLISTER S M, ROTHWELL J C, RIDDING M C. Selective modulation of intracortical inhibition by low-intensity theta burst stimulation[J]. *Clin Neurophysiol*, 2009, 120(4): 820-826.
- [26] TRIPPE J, MIX A, AYDIN-ABIDIN S, et al. θ burst and conventional low-frequency rTMS differentially affect GABAergic neurotransmission in the rat cortex[J]. *Exp Brain Res*, 2009, 199: 411-421.
- [27] BENALI A, TRIPPE J, WEILER E, et al. Theta-burst transcranial magnetic stimulation alters cortical inhibition[J]. *J Neurosci*, 2011, 31(4): 1193-1203.
- [28] KOBAYASHI M, PASCUAL-LEONE A. Transcranial magnetic stimulation in neurology[J]. *Lancet Neurol*, 2003, 2(3): 145-156.
- [29] PASCUAL-LEONE A, TORMOS J M, KEENAN J, et al. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation[J]. *J Clin Neurophysiol*, 1998, 15(4): 333-343.
- [30] MAEDA F, KEENAN J P, TORMOS J M, et al. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation[J]. *Clin Neurophysiol*, 2000, 111(5): 800-805.
- [31] KANG J N, SONG J J, CASANOVA M F, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on children with low-function autism [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(11): 1254-1261.
- [32] 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): 63.
- [33] SOKHADZE E, BARUTH J, TASMAN A, et al. Event-related potential study of novelty processing abnormalities in autism [J]. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 2009, 34(1): 37-51.
- [34] SOKHADZE E, BARUTH J, TASMAN A, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) affects event-related potential measures of novelty processing in autism[J]. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 2010, 35(2): 147-161.
- [35] SOKHADZE E M, BARUTH J M, SEARS L, et al. Prefrontal neuromodulation using rTMS improves error monitoring and correction function in autism[J]. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 2012, 37(2): 91-102.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] OBERMAN L M, ENTICOTT P G, CASANOVA M F, et al. Transcranial magnetic stimulation in autism spectrum disorder: challenges, promise, and roadmap for future research[J]. *Autism Res*, 2016, 9(2): 184-203.
- [39] 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.
- [40] ENTICOTT P G, FITZGIBBON B M, KENNEDY H A, et al. A double-blind, randomized trial of deep repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for autism spectrum disorder[J]. *Brain Stimul*, 2014, 7(2): 206-211.
- [41] PANERAI S, TASCA D, LANUZZA B, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in performing eye-hand integration tasks: four preliminary studies with children showing low-functioning autism[J]. *Autism*, 2014, 18(6): 638-650.
- [42] 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.
- [43] ROSSI S, HALLETT M, ROSSINI P M, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research [J]. *Clin Neurophysiol*, 2009, 120(12): 2008-2039.
- [44] 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.
- [45] MASLEN H, EARP B D, COHEN KADOSH R, et al. Brain stimulation for treatment and enhancement in children: an ethical analysis[J]. *Front Hum Neurosci*, 2014, 8: 953.
- [46] DAVIS N J. Transcranial stimulation of the developing brain: a plea for extreme caution[J]. *Front Hum Neurosci*, 2014, 8: 600.
- [47] BREM A K, FRIED P J, HORVATH J C, et al. Is neuroenhancement by noninvasive brain stimulation a net zero-sum proposition? [J]. *Neuroimage*, 2014, 2014: 1058-1068.

(编辑:谭斯允)