

· 综述 ·

经颅磁刺激技术在孤独症谱系障碍研究中的应用

田丽 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(高磊)

通信作者:高磊, Email: gaolei98@tmu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.05.010

【摘要】 经颅磁刺激(TMS)治疗技术在精神科的应用范围越来越广泛,除了应用于抑郁症和精神分裂症以外,在孤独症谱系障碍(ASD)的治疗过程中,也发挥着越来越重要的作用。现总结国内外TMS应用于ASD研究的最新文献,从基础研究和临床干预两大领域,总结研究假说、相关研究结果以及未来研究方向,为更好地应用该技术治疗ASD提供参考。

【关键词】 经颅磁刺激; 孤独症谱系障碍; 背外侧前额叶; 临床干预; 综述

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81673200)

Application of transcranial magnetic stimulation in autism spectrum disorders Tian Li, Gao Lei

Department of Brain Electrical Function, Anding Hospital, Tianjin 300222, China (Tian L); Department of Pediatrics and Maternal and Child Health, School of Public Health, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China (Gao L)

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

【Abstract】 Transcranial magnetic stimulation (TMS) has been widely used in psychiatry since its introduction. In addition to its application in depression and schizophrenia, it also plays an increasingly important role in the diagnosis and treatment of autism spectrum disorder (ASD). This paper summarizes the latest literature on the application of TMS in ASD research, with generalizing the research hypothesis, relevant research results and future research directions in the fields of clinical intervention and scientific research respectively, to provide reference for better application of this technique in the treatment of ASD.

【Key words】 Transcranial magnetic stimulation; Autism spectrum disorder; Dorsolateral prefrontal cortex; Clinical intervention; Review

Fund program: General Project of The National Natural Science Foundation of China (81673200)

一、研究背景

1. 孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD): ASD是一种以社会沟通和社交互动的显著缺陷为主要特征,并伴有局限和重复行为模式的复杂神经发育性疾病^[1],根据美国2016年最新全国儿童健康调查的数据显示,3~17岁儿童患病率高达2.79%^[2]。ASD临床表现形式多种多样,并伴随其他多种症状,如焦虑、摄食障碍、睡眠障碍、运动功能异常、抽搐、认知功能损害及免疫系统功能异常等^[3-4]。ASD病因未明且患病率高使得治疗和康复工作日益重要,因此,大量治疗和干预措施不断涌现,包括新设备的开发及各种教育干预方法的出现。经颅磁刺激技术(transcranial magnetic stimulation,

TMS)就是其中一种备受关注的ASD干预新方法,该技术此前曾广泛应用于失语症(aphasia)、抑郁症和精神分裂症等神经精神疾病的治疗和干预^[5-6]。

2. TMS: TMS是一种通过控制能穿过颅骨的磁场刺激,作用于特定头颅部位的非侵入性治疗手段^[7]。依据法拉第电磁感应定律,电流就会通过一个安置在头部特定部位的线圈穿过颅骨,从而引发磁场,进而引发大脑的电场变化,导致神经元的去极化,从而产生生物学效应^[8]。TMS可在不同强度下应用,可在单脉冲(每次一次刺激)、成对脉冲(可变间隔的成对刺激)和重复经颅磁刺激(repeated TMS, rTMS)中使用。根据刺激频率和刺激脉冲的不同,刺激的效果表现为兴奋性或抑制性。高频rTMS(> 1 Hz)作

为兴奋性应用,而低频 rTMS(< 1 Hz)是抑制性的^[9]。目前该方法已被批准用于治疗抑郁症,并且在一些国家(如加拿大)广泛应用于神经精神疾病的临床治疗^[10]。

二、TMS在ASD研究中的应用

TMS在ASD研究中有一些独到的优势,包括:

(1)与ASD患者发病密切相关的脑区,如后上颞沟(posterior superior temporal, PST)、颞顶皮质/颞顶连接(temporoparietal junction, TPJ)、背外侧前额叶皮质(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)、辅助运动区(supplementary motor area, SMA)^[11]以及小脑^[12]等,因为其距离头皮较近,使用TMS时很容易接近^[13],因而非常适用于TMS技术。(2)ASD患者中存在着 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)系统的兴奋/抑制失衡, rTMS被证实选择性作用于包括GABAA和GABAB受体的GABA能系统^[14]。下面从基础研究和临床干预两个角度进行总结。

(一)基础研究中的应用

TMS在基础研究中的应用与相应的假说密切相关。主要包括:皮层兴奋性/抑制性(cortical excitability and cortical inhibition)失衡假说、镜像神经元系统(mirror neuron system, MNS)功能异常假说和神经可塑性(neuroplasticity)异常假说。

1.皮层兴奋性/抑制性失衡假说:TMS的最早应用是在1985年, Barker等^[15]通过刺激被试的运动皮层区(motor cortex),在其相应的周围肌肉产生一个肌电图可以记录的反应,即运动诱发电位(motor-evoked potential, MEP),进而认为TMS有助于研究皮层脊髓兴奋性(corticospinal excitability, CSE)。然后又进一步发展出不同TMS刺激模式用以研究皮层的抑制作用和易化作用(cortical inhibition or cortical facilitation)。TMS应用于ASD的研究源自ASD的遗传学研究、尸检报告及磁共振研究中均出现了其特定GABA能神经元活动异常,这被认为是ASD患者存在着一种皮层抑制性障碍^[16]。Théoret等^[17]2005年首次发表应用TMS治疗ASD的研究,他们比较了10例高功能成人ASD患者与健康对照,发现在皮质静息期(cortical silent period, CSP)方面,孤独症组平均时间为25 ms,低于健康对照,提示了其GABAB受体缺陷。Enticott等^[18]研究也表明,ASD被试两个大脑半球均显示存在着短间隔皮层抑制(short-interval cortical inhibition, SICI),这也提示了

GABAA受体的损害。该研究还发现上述SICI异常仅限于符合DSM-IV-TR中ASD的被试者,在阿斯伯格综合征的患者当中,大脑半球的SICI与对照组无差异。Enticott等^[19]在随后的随访中发现,ASD青少年右侧半球出现了运动阈值(静息和活动)较对照增高的现象,提示ASD被试者的右侧皮层脊髓兴奋性降低;但当将这些ASD被试者按照有无早期语言发育延迟进行分组之后发现,有早期语言发育延迟的ASD被试者表现出左半球SICI降低,左侧GABA能神经元功能异常导致其语言发育损害。Masuda等^[20]对ASD患者和对照组之间的MEP和SICI差异进行系统性综述,结果表明,ASD患者的SICI较对照组降低,认为ASD患者GABA受体介导功能可能存在缺陷。

综上所述,目前关于应用TMS探索ASD运动CSE的研究,仅有部分证据支持ASD的部分亚型存在着GABA能神经缺陷。目前的这些研究结果也仅限于对运动皮层的研究,大脑不同区域的GABA能神经元分布不均,而且个体之间也存在差异^[21],因此还需要结合其他研究来进一步确认ASD患者GABA能神经元功能缺陷。

2. MNS功能异常假说:MNS最初是在猕猴脑部通过深部电极记录发现的一类细胞,它们在动作执行和动作观察过程中被激发^[22]。人类的MNS参与触觉、情感和疼痛等过程^[23]。相应的理论为直接匹配假说(direct matching hypothesis),认为MNS参与对他人内心世界的模拟,因而广泛存在于社会认知发展和共情的各个方面^[24]。应用TMS研究ASD患者MNS系统活性,主要通过MEP振幅测量运动皮质刺激的反应,来推断MNS系统的活性。常选手部的外展拇短肌。当一个TMS脉冲被传递到一个更易兴奋的大脑区域时,它会促进对刺激的反应,会产生一个更大的MEP。从神经网络的角度来看,对于行为的观察是额下回(inferior frontal gyrus, IFG)和腹侧前叶皮质内的镜像神经元活动。因此,相对于基线条件下的MEP振幅,动作观察期间的MEP增加的程度被认为是对人类MNS活动的测量。由于很难从这个反应推断出单个镜像神经元的活动,因此,这一现象通常被称为“运动共振”(motor resonance)或“人际运动共振”(interpersonal motor resonance)。

在Théoret等^[17]的研究中还观察了ASD的MNS功能异常假说,研究观察到ASD个体在观察自己手

的运动时,没有表现出预期的运动共振,提示ASD患者MNS损伤,也可以解释其社交损害。Minio-Paluello等^[25]使用了带有“疼痛共情”范式的TMS,该范式让被试者观看针刺穿手的视频,观看期间应用TMS刺激运动皮质,ASD患者未表现出对照组出现的动作诱发电位振幅减少的现象,他们的神经生理反应也没有出现与想象疼痛程度相对应的变化,因而反映了更广泛的MNS异常。与对照组相比,ASD患者未表现出对MEP振幅的预期抑制作用,提示ASD患者中存在感觉运动共振不良,支持其特征性的社会缺陷。Enticott等^[26]对34例高功能ASD的青少年和与之匹配的对照组进行研究,采用运动皮质区TMS进行手部动作观察,结果发现ASD被试者出现了减弱的运动共振现象,并且这种减弱的运动共振与被试者在社交症状评分中较高的孤独症特质(autistic quotient, AQ)有关。在对该被试人群的进一步随访中发现,当被试者被要求观看更为复杂的手部动作时,以前曾出现的减弱的运动共振现象消失了,这提示ASD的运动共振现象只能被特定的刺激所激发。

综上所述,应用TMS研究ASD的MNS功能异常反映了ASD的异质性,尽管这种感觉运动共振缺陷的根源尚存在争议,但说明至少在部分ASD患者身上存在。同时,现有研究中,绝大多数在检测镜像神经元反应时,都没有控制感觉输入(例如,视觉凝视的特性);事实上,ASD患者却存在明显有别于健康对照的异常凝视模式^[27],并且凝视的变量与测量的镜像神经元反应明显相关^[28],因为在考虑更广泛的MNS网络时,从皮质层开始,视觉呈现在视觉皮层,然后投射到颞部上皮质区,都对知觉生物运动至关重要^[29]。

3. 神经可塑性假说: ASD的神经生物学研究表明,异常的大脑可塑性(即大脑改变神经连接的性质和强度的能力)决定了其特征化的异常(如连接能力的降低)。最近的研究利用了rTMS的theta串刺激(theta burst stimulation, TBS)模式,进一步研究了大脑神经可塑性反应的诱导。TBS是一种高频率但低强度的范式,涉及在50 Hz时三个脉冲的“爆发”,在5 Hz时重复。这一频率是根据神经元放电的体外研究选择的,并以此频率抑制神经活动^[30]。TBS包括连续TBS(continuous TBS, CTBS)和间歇性TBS(intermittent TBS, ITBS)。CTBS指连续刺激40 s(共

600个脉冲),ITBS指刺激2 s,休息8 s,持续190 s(总共600个脉冲)。使用单脉冲TMS测量MEP输出,在健康个体上持续约30 min,CTBS显示出长期抑制(抑制皮质兴奋性)效应,而ITBS显示出长期增强(促进皮质兴奋性)效应,但是个体间差异很大^[31]。Oberman等^[32-35]联合应用CTBS和ITBS的系列研究提示,ASD中的神经可塑性可能会增加或提高,称为“超塑性(hyperplasticity)”,即这些范式在ASD被试者中的作用更大(MEP振幅的影响更大),持续时间更长(长达90 min)。Jung等^[36]在使用配对联合刺激(paired associative stimulation, PAS)时,出现了相反的结果,与典型的发育对照组相比,ASD队列中长期增强的可塑性降低。值得注意的是,由TBS和PAS评估的可塑性形式非常不同,并且当ASD的可塑性异常时,不同神经可塑性模式的变化也不一致^[37]。年龄也是ASD中TBS对可塑性研究中的一个重要影响因素。Oberman等^[34]报道被试者年龄与反应持续时间显著相关,年龄越大的反应持续时间越长。此外,在对儿童和青少年的研究中,Pedapati等^[38]提出,虽然在ASD和非ASD对照当中均表现出ITBS的预期促进作用,但在刺激后20 min,ASD组的MEP振幅显著降低。通过在24 h后替代方案,TBS可塑性范式(Meta-plasticity)在ASD中的长期效应也被涉及。对照组没有表现出前一天刺激的任何持续效应;而ASD个体TBS的可塑性似乎持续时间更长^[33],即当应用CTBS模式24 h后再应用ITBS时,ITBS的影响会减弱,反之亦然。当连续几天重复CTBS时,ASD中也出现了可塑性反应降低^[35]。

总之,TMS范式能够诱发大脑中可测量的神经可塑性变化,能够测量和比较神经发育障碍的神经可塑性。了解ASD患者rTMS的神经可塑性效应(即rTMS对大脑的实际作用)是制定基于rTMS的干预措施以解决该疾病的核心症状的重要组成部分。该范式的诊断和预测潜力巨大。

(二)在ASD临床研究中的应用

最先将rTMS应用于ASD临床干预的是Casanova等^[39],他们采用低频(0.5~1 Hz)刺激左、右侧背外侧前额叶(DLPFC),这也是rTMS抑郁症治疗的靶点。选择低频刺激是基于Casanova早期对ASD患者脑组织进行尸检的早期研究,他发现ASD患者皮质微柱结构异常,这会导致ASD患者大脑GABA能抑制缺陷。下面按照语言功能、执行功能、

重复行为、易激惹性和社交相关功能等不同方面,总结相关的临床研究结果。

1. 语言功能: Fecteau等^[40]对10例符合DSM-IV-TR的阿斯伯格综合征成人和10名匹配的对照组分别进行了5次rTMS干预(1 Hz, 70%最大输出强度),并检查了被试命名任务(Boston Naming Test)的评分变化(包括准确性和反应时间)。刺激部位集中在双侧额下回周围,均通过MRI引导的神经导航确定,同时也包括伪刺激。ASD被试者在刺激左侧眼睑后反应时间增加(即表现较差),但在刺激三角肌后反应时间缩短(即表现提高)。这提示ASD患者中的语言网络异常,但也指出精确定位的rTMS能够调节ASD的神经认知功能。

2. 执行功能: Ni等^[41]调查ITBS是否可以改善ASD被试者在反应抑制措施(持续性能测试, Continuous Performance Testing, CPT)和计划方面(威斯康星卡片分类测试, Wisconsin Card Sorting Test, WCST)的表现。被试者共参加了3个部分刺激,每一部分都按不同的顺序进行刺激:(1)从左到右刺激双侧DLPFC;(2)从左到右刺激双侧颞上后沟(superior posterior temporal sulcus, pSTS);(3)伪刺激(作为对照)。对于双侧刺激条件,两个疗程的常规ITBS(即600个脉冲)被输送到每个半球,间隔5 min。应用社交反应量表(Social Responsiveness Scale, SRS)和耶鲁-布朗强迫症状量表来评估被试者的孤独症性症状,分别于干预前、干预后的8 h和干预后2 d进行。结果发现,对DLPFC刺激后CPT反应时间有所改善,但pSTS刺激后CPT和WCST的误差有增加的趋势。耶鲁布朗强迫量表所反映的重复行为方面,父母组报告刺激8 h和2 d后的强迫行为评分比伪刺激组均有显著下降,但患者组没有变化。社交行为方面,SRS评分在干预8 h后显著下降,但2 d后与伪刺激组比较没有变化。Sokhadze等^[42-43]在2014年进行的两项开放性研究(open-label study)表明,与非干预组相比,9~21岁ASD患者连续12~18周低频(1 Hz)rTMS刺激DLPFC后,被试者在选择性注意任务(selective attention task)错误减少,而且对错误监控的次数增加了。

3. 重复行为: 有研究曾报道过rTMS干预后,ASD被试者的重复行为(应用重复行为量表-修订版, RBS-R)减少,包括单纯低频(0.5~1 Hz)刺激左侧^[44-45]和双侧DLPFC^[39, 42-43, 46]。但是上述研究数

据是否重叠还不清楚。在任何情况下,重复行为的改善都可能归因于皮质抑制的增强,这种抑制会影响到DLPFC网络所控制的相关执行能力^[47]。

4. 易激惹性: 在上述的临床试验中,结果最为一致的方面属在易激惹行为的改善方面,通常采用异常行为检测量表(aberrant behavior checklist),刺激的部位也都是选择双侧的DLPFC^[39, 42, 46]。这也提示了刺激右侧DLPFC对于临床症状改善的重要性,在一些研究中还包括了多动症状的改善^[43, 48]。

5. 社交相关功能: 社交损害是ASD干预的重点和难点,特征性的症状包括对视回避、联合注意减弱、不能与同辈建立合适的关系等。同时,社交损害也相对难以测量,获得一个全面、敏感、可靠和有效的社会关系指数尤为困难,因为年龄较大的儿童和成人可能在一段时间内上下波动^[49]。很多临床干预研究采用研究领域的标准,即测量社交相关的某一个特定的方面,如测量鼻腔内催产素,一种与母亲联结(maternal bonding)和社交信任相关的神经肽,作为测量情感性心理理论(affective theory of mind)中社交改变的指标^[50]。该领域的评估中也常常引用一些主观性的社交行为或社交认知的量表评估,如儿童孤独症评定量表(Childhood Autism Rating Scale, CARS)、孤独症诊断观察量表(Autism Diagnostic Observation Schedule, ADOS)等,但是这些措施对于检测明显临床改善之外的某些特定方面变化缺乏足够的敏感性。除此之外,对于社会认知测量的神经心理学评估,但需要联合神经影像学或神经生理学的指标来检测脑功能性改变。

Enticott等^[51]针对528例ASD成人开展了一项伪刺激对照、双盲rTMS试验,旨在改善被试者社交相关领域的功能,高频(5 Hz)刺激被试者双侧DLPFC两周(共10次),自我报告的孤独症量表(Self-report Autism Scale)和社交认知的神经心理测量分别于干预前、干预结束时及干预1个月后进行。结果显示,真刺激的被试干预后及随访时较干预前在自我报告的孤独症量表评分接近有显著性差异,且明显优于伪刺激组,在Ritvo孤独症-阿斯伯格诊断性量表^[52](Ritvo Autism-Asperger Diagnostic Scale, RAADS)中,“社交相关”领域的评分干预后及随访1个月后较干预前均有显著下降,而伪刺激组则无变化。除此之外,其他大部分rTMS对于ASD被试者进行低频(1 Hz)刺激左侧或双侧的DLPFC的研究

均未见社交相关领域的改善^[39,42-45]。

根据上述研究提供的初步证据表明在临床干预方面, rTMS可以改善ASD的许多方面。然而, 这些研究都有明显的局限性, 如样本量小和异质性问题。因此, 需要进行大规模、多部位临床试验(即第二阶段和第三阶段临床试验), 如果成功, 将为rTMS在ASD中的临床应用提供循证依据。

(三)TMS在ASD研究应用中的安全性问题

rTMS通常被认为是安全的, 没有持久的不良反应。意外诱发癫痫是最突出的潜在安全问题^[53]。随着推荐安全指南的出版和广泛使用, rTMS诱发癫痫的风险估计为0.01%~0.1%, 而一般人群的自发癫痫为0.7%~0.9%, 抗抑郁治疗组为0.1%~0.6%^[54]。Croarkin等^[54]对9~26岁儿童青少年被试者进行的rTMS研究的综述表明, rTMS在安全性、有效性和耐受性方面具有良好的治疗效果, 具有以下特点: (1)耐受性很好, 报告的不良反应很少; (2)在报告不良反应的患者中, 短暂性头痛和头皮不适是最常见, 强度为轻度到中度; (3)治疗中断率较低; (4)治疗后没有患者出现癫痫发作。Oberman等^[55]对于rTMS干预ASD的总结表明, 尽管rTMS干预ASD患者相对较少, 但是目前还未发现有任何诱发癫痫发作的研究报道, 报道的绝大多数引起不良反应(轻微的或一过性的)的频率和性质与应用于其他神经精神疾病的青少年患者一致。

总之, 鉴于ASD的临床和生理异质性很大, 且与其他精神和神经发育障碍的症状重叠, 以及其在精神病理学研究中的特殊的空间分辨率和作用机制, 建议未来研究中, 进一步细化ASD被试者的特征, 根据他们的核心症状(如社会认知缺陷、重复刻板行为、易激惹)以及当前研究的目标行为(如联合注意功能、共情能力及语言加工能力等)或认知领域(如中枢统合能力或执行功能)对被试者进行分层, 分析TMS在不同程度改善这些目标行为或认知领域的效果。

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 搜集文献、翻译、写作为田丽, 构思与设计、论文修订、摘要撰写及翻译为高磊

参 考 文 献

- [1] Heurta M, Bishop SL, Duncan A, et al. Application of DSM-5 criteria for autism spectrum disorder to three samples of children with DSM-IV diagnoses of pervasive developmental disorder[J]. *Am J Psychiatry*, 2012, 169(10): 1056-1064. DOI: 10.1176/appi.ajp.2012.12020276.
- [2] Xu G, Strathearn L, Liu B, et al. Prevalence and Treatment Patterns of Autism Spectrum Disorder in the United States, 2016 [J]. *JAMA Pediatr*, 2019, 173(2): 153-159. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2018.4208.
- [3] Dadgar H, Rad JA, Khorrami A, et al. A Review of the transcranial magnetic stimulation treatment in autism spectrum disorders [J]. *Arch Neurosci*, 2016, 3(3): e30362. DOI: 10.5812/archneurosci.30362.
- [4] Gillberg C, Billstedt E. Autism and Asperger syndrome: coexistence with other clinical disorders [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2000, 102(5): 321-330. DOI: 10.1034/j.1600-0447.2000.102005321.x.
- [5] Kapoor A. Repetitive transcranial magnetic stimulation therapy for post-stroke non-fluent aphasia: A critical review [J]. *Top Stroke Rehabil*, 2017, 24(7): 547-553. DOI: 10.1080/10749357.2017.1331417.
- [6] Sverak T, Ustohal L. Efficacy and Safety of Intensive Transcranial Magnetic Stimulation [J]. *Harv Rev Psychiatry*, 2018, 26(1): 19-26. DOI: 10.1097/HRP.0000000000000151.
- [7] Siddiqi SH, Trapp NT, Hacker CD, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation with Resting-State Network Targeting for Treatment-Resistant Depression in Traumatic Brain Injury: A Randomized, Controlled, Double-Blinded Pilot Study [J]. *J Neurotrauma*, 2019, 36(8): 1361-1374. DOI: 10.1089/neu.2018.5889.
- [8] Mi Z, Biswas K, Fairchild JK, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment-resistant major depression (TRMD) Veteran patients: study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2017, 18(1): 409. DOI: 10.1186/s13063-017-2125-y.
- [9] Hendrikse J, Kandola A, Coxon J, et al. Combining aerobic exercise and repetitive transcranial magnetic stimulation to improve brain function in health and disease [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2017, 83(12): 11-20. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.09.023.
- [10] Yesavage JA, Fairchild JK, Mi Z, et al. Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Treatment-Resistant Major Depression in US Veterans: A Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Psychiatry*, 2018, 75(9): 884-893. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2018.1483.
- [11] Stigler KA, McDonald BC. Structural and functional magnetic resonance imaging of autism spectrum disorders [J]. *Brain Res*, 2011, 1380: 146-161. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.11.076.
- [12] Fatemi SH, Aldinger KA, Ashwood P, et al. Consensus paper: pathological role of the cerebellum in autism [J]. *Cerebellum*, 2012, 11: 777-807. DOI: 10.1007/s12311-012-0355-9.
- [13] Enticott P, Kirkovski M. *Neurotechnology and Brain Stimulation in Pediatric Psychiatric and Neurodevelopmental Disorders* [M]. Salt Lake City: Academic Press, 2019: 83-113.
- [14] 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.
- [15] Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex [J]. *Lancet*, 1985, 8437(325): 1106-1107. DOI: 10.1016/S0140-6736(85)92413-4.
- [16] Coghill 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. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2012.07.005.

- [17] Théoret H, Halligan E, Kobayashi M, et al. Impaired motor facilitation during action observation in individuals with autism spectrum disorder[J]. *Current Biology*, 2005, 15(3): R84-R85. DOI: 10.1016/j.cub.2005.01.022.
- [18] Enticott PG, Rinehart NJ, Tonge BJ, et al. A preliminary transcranial magnetic stimulation study of cortical inhibition and excitability in high-functioning autism and Asperger disorder[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2010, 52(8): e179. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2010.03665.x.
- [19] Enticott PG, Kennedy HA, Rinehart NJ, et al. GABAergic activity in autism spectrum disorders: An investigation of cortical inhibition via transcranial magnetic stimulation[J]. *Neuropharmacology*, 2013, 68(5): 202-209. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2012.06.017.
- [20] Masuda F, Nakajima S, Miyazaki T, et al. Motor cortex excitability and inhibitory imbalance in autism spectrum disorder assessed with transcranial magnetic stimulation: a systematic review[J]. *Transl Psychiatry*, 2019, 9(1): 110. DOI: 10.1038/s41398-019-0444-3.
- [22] Greenhouse I, Noah S, Maddock RJ, et al. Individual differences in GABA content are reliable but are not uniform across the human cortex[J]. *Neuro Image*, 2016, 139(10): 1-7. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2016.06.007.
- [22] Pellegrino GD, Fadiga LD, Fogassi L, et al. Understanding motor events: A neurophysiological study[J]. *Exp Brain Res*, 1992, 91(1): 176-180. DOI: 10.1007/BF00230027.
- [23] Keyzers C, Gazzola V. Expanding the mirror: vicarious activity for actions, emotions, and sensations[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2009, 19(6): 666-671. DOI: 10.1016/j.conb.2009.10.006.
- [24] Oberman LM, Hubbard EM, Mcclery JP, et al. EEG evidence for mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders[J]. *Brain Res Cogn Brain Res*, 2005, 24(2): 190-198. DOI: 10.1016/j.cogbrainres.2005.01.014.
- [25] Minio-Paluello I, Baron-Cohen S, Avenanti A, et al. Absence of Embodied Empathy During Pain Observation in Asperger Syndrome[J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 65(1): 55-62. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.08.006.
- [26] Enticott PG, Rinehart NJ, Tonge BJ, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves movement-related cortical potentials in autism spectrum disorders[J]. *Brain Stimul*, 2012, 5(1): 30-37. DOI: 10.1016/j.brs.2011.02.001.
- [27] Frazier TW, Strauss M, Klingemier EW, et al. A Meta-Analysis of Gaze Differences to Social and Nonsocial Information Between Individuals With and Without Autism[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2017, 56(7): 546-555. DOI: 10.1016/j.jaac.2017.05.005.
- [28] Donaldson PH, Caroline G, Joanne F, et al. Exploring associations between gaze patterns and putative human mirror neuron system activity[J]. *Front Hum Neurosci*, 2015, 9: 396. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00396.
- [29] Iacoboni M, Dapretto M. The mirror neuron system and the consequences of its dysfunction[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7(12): 942-951. DOI: 10.1038/nrn2024.
- [30] Abujadi C, Croarkin PE, Bellini BB, 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. DOI: 10.1590/1516-4446-2017-2279.
- [31] Chung SW, Hill AT, Rogasch NC, et al. Use of theta-burst stimulation in changing excitability of motor cortex: A systematic review and meta-analysis[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 63(4): 43-64. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.01.008.
- [32] Oberman L, Ifert-Miller F, Najib U, et al. Transcranial magnetic stimulation provides means to assess cortical plasticity and excitability in humans with fragile X syndrome and autism spectrum disorder[J]. *Front Synaptic Neurosci*, 2010, 2: 26. DOI: 10.3389/fnsyn.2010.00026.
- [33] Oberman L, Eldaief M, Fecteau S, et al. Abnormal modulation of corticospinal excitability in adults with Asperger's syndrome[J]. *Eur J Neurosci*, 2012, 36(6): 2782-2788. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2012.08172.x.
- [31] Oberman LM, 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. DOI: 10.3389/fnhum.2014.00627.
- [35] Oberman LM, Ifert-Miller F, Najib U, et al. Abnormal Mechanisms of Plasticity and Metaplasticity in Autism Spectrum Disorders and Fragile X Syndrome[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2016, 26(7): 617-624. DOI: 10.1089/cap.2015.0166.
- [36] Jung NH, Janzarik WG, Delvendahl I, et al. Impaired induction of long-term potentiation-like plasticity in patients with high-functioning autism and Asperger syndrome[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2013, 55(1): 83-89. DOI: 10.1111/dmcn.12012.
- [37] Enticott PG, Oberman LM. Synaptic plasticity and non-invasive brain stimulation in autism spectrum disorders[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2013, 55(1): 13-14. DOI: 10.1111/dmcn.12042.
- [38] Pedapati EV, Gilbert DL, Erickson CA, 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. DOI: 10.1089/cap.2015.0183.
- [39] Casanova MF, Sokhadze E, Opris I, et al. Autism Spectrum Disorders: Linking Neuropathological Findings to Treatment with Transcranial Magnetic Stimulation[J]. *Acta Paediatrica*, 2015, 104(4): 346-355. DOI: 10.1111/apa.12943.
- [40] 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. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2011.07726.x.
- [41] Ni H, Hung J, Wu C, 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. DOI: 10.3389/fnins.2017.00255.
- [42] 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.
- [43] Sokhadze EM, El-Baz AS, Tasman A, et al. Neuromodulation Integrating rTMS and Neurofeedback for the Treatment of Autism Spectrum Disorder: An Exploratory Study[J]. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 2014, 39(3): 237-257. DOI: 10.1007/s10484-014-9264-7.
- [44] Sokhadze EM, 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. DOI: 10.1007/s10484-009-9121-2.
- [45] 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.
- [46] Joshua M, 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.
- [47] Barahona-Corrêa JB, 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. DOI: 10.3389/fnint.2018.00027.
- [48] Wang Y, Hensley MK, Tasman A, et al. Heart Rate Variability and Skin Conductance During Repetitive TMS Course in Children with Autism[J]. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 2016, 41(1): 47-60. DOI: 10.1007/s10484-015-9311-z.
- [49] Chan EHC, Kong SDX, Park SH, et al. Validation of the social functioning scale: Comparison and evaluation in early psychosis, autism spectrum disorder and social anxiety disorder[J]. *Psychiatry Res*, 2019, 276(3): 45-55. DOI: 10.1016/j.psychres.2019.03.037.
- [50] Kovács B, Kéri S. Off-label intranasal oxytocin use in adults is associated with increased amygdala-cingulate resting-state connectivity[J]. *Eur Psychiatry*, 2015, 30(4): 542-547. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2015.02.010.
- [51] Enticott PG, Fitzgibbon BM, Kennedy HA, 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. DOI: 10.1016/j.brs.2013.10.004.
- [52] Ritvo RA, Ritvo ER, Guthrie D, et al. A Scale to Assist the Diagnosis of Autism and Asperger's Disorder in Adults (RAADS): A Pilot Study[J]. *J Autism Dev Disord*, 2008, 38(2): 213-223. DOI: 10.1007/s10803-007-0380-6.
- [53] Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research[J]. *Clin Neuro Physiol*, 2009, 120(12): 2008-2039. DOI: 10.1016/j.clinph.2009.08.016.
- [54] Croarkin PE, Wall CA, Lee J. Applications of transcranial magnetic stimulation (TMS) in child and adolescent psychiatry[J]. *Int Rev Psychiatry*, 2011, 23(5): 445-453. DOI: 10.3109/09540261.2011.623688.
- [55] 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.

(收稿日期: 2020-04-05)

(本文编辑: 戚红丹)

· 消息 ·

《神经疾病与精神卫生》杂志在线采编系统启用公告

为了更好地服务于广大读者、作者及审稿专家,方便查询论文信息、投稿、询稿及审稿,提高杂志工作效率,《神经疾病与精神卫生》编辑部已开通期刊采编系统。系统入口位于我刊官方网站(www.ndmh.com)首页。作者投稿,请首先在本刊网站在线注册账号,以该账号登录稿件采编系统投稿,并可随时了解稿件编审进度。如您在操作中碰到任何问题,请与编辑部联系(010-83191160)。

本刊编辑部