

· 综述 ·

经颅磁刺激在脑性瘫痪中的应用研究进展

赵会玲 李晓捷

经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)是基于电磁感应原理发明的,放置在头部上方的通电线圈能够产生脉冲磁场,进而在皮质表层的神经组织中产生感应电流,从而刺激相应的脑神经元,产生兴奋或抑制作用^[1]。根据刺激模式,TMS分为单脉冲TMS(single TMS, sTMS)、双脉冲TMS(paired TMS, pTMS)和重复脉冲TMS(repetitive TMS, rTMS)。sTMS每次只发放1个刺激脉冲,主要用于研究皮质脊髓束的兴奋性和皮质可塑性^[2];pTMS每次连续发放2个刺激脉冲,多用于大脑皮质兴奋性的研究^[3];rTMS对大脑某一特定部位进行重复刺激,且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。因此,rTMS通常用于改善神经调节和神经可塑性。目前研究认为,皮质兴奋性的易化或抑制作用主要取决于刺激频率,低频rTMS(≤ 1.0 Hz)对皮质产生抑制作用^[4],而高频rTMS(> 1.0 Hz)则产生兴奋作用^[5],且其生物学效应在rTMS刺激结束后仍可持续,可能与大脑内部的突触活动发生长时程抑制或长时程增强有关^[6]。

TMS在脑性瘫痪中的应用

脑性瘫痪(简称脑瘫)是一组持续存在的中枢性运动和姿势发育障碍、活动受限症候群,这种症候群是由于发育中的胎儿或婴幼儿脑部非进行性损伤所致。脑性瘫痪的运动障碍常伴有感觉、知觉、认知、交流和行为障碍,以及癫痫和继发性肌肉、骨骼问题^[7]。临床分为痉挛型四肢瘫、痉挛型双瘫、痉挛型偏瘫、不随意运动型、共济失调型和混合型。脑瘫是导致儿童肢体残疾的最常见原因,给家庭和社会带来沉重的负担。目前应用于脑瘫的评估和治疗方法均有其局限性,因此很多学者都在寻找更加安全有效的新技术。TMS作为一种新型的无创性物理治疗技术,正逐渐应用于脑瘫的评估和治疗。

(一)评估应用

1. TMS检测皮质脊髓束的投射形式:皮质脊髓束由中央前回中、上部和中央旁小叶前部以及其他一些皮质区域锥体细胞的轴突集合组成。大量研究表明,痉挛型偏瘫儿童支配手部肌肉的皮质脊髓束的投射形式有对侧投射、同侧投射和双侧投射三种,而健康儿童只表现为对侧投射^[8]。Holmstrom等^[9]研究痉挛型偏瘫儿童手功能与脑损伤和皮质脊髓束投射形式的关系,应用sTMS检测皮质脊髓束的投射形式,采用结构化MRI评

估脑损伤的类型、部位和严重程度。结果发现,存在轻度脑白质缺失、皮质脊髓束向对侧投射的偏瘫儿童的手功能最好,而皮质脊髓束向同侧投射的偏瘫儿童的手功能最差,并且皮质脊髓束的投射形式受脑损伤的程度和部位影响,而不受脑损伤类型的影响。TMS联合结构化MRI能较好地预测手功能,尽管大多数手功能损伤的脑瘫儿童的皮质脊髓束向同侧投射,但一些皮质脊髓束向同侧投射的脑瘫儿童的手功能相当好,这些信息对制定治疗计划起重要的指导作用。

Baranello等^[10]的一项长期前瞻性观察研究,探讨了17例偏瘫儿童早期手功能评定与影像学结果和皮质运动重组模式的相关性,并采用贝斯塔量表(Besta Scale)、墨尔本单侧上肢功能评估、sTMS和MRI进行评定,结果表明,早期手功能损伤严重程度与脑损伤的程度及部位、皮质脊髓束的重组模式和基底节受累显著相关。首次评估时,皮质脊髓束向对侧投射的手功能较好,而皮质脊髓束向双侧或同侧投射的手功能较差。有研究^[11]对37例围产期一侧动脉缺血性卒中(23例)和脑室周围出血性梗死(14例)儿童的新生儿MRI和头颅超声扫描进行回顾性分析,应用TMS检测皮质运动重组的类型,结果表明,18例发展为痉挛型偏瘫的儿童中有13例存在皮质脊髓束的同侧投射(双侧投射8例,同侧投射5例),故认为新生儿MRI显示皮质脊髓束不对称,对于预测发展为痉挛型偏瘫和皮质脊髓束向同侧募集具有重要意义。

2. TMS反映皮质脊髓束的功能完整性及皮质抑制功能:中枢运动传导时间(central motor conduction time, CMCT)和运动诱发电位(motor evoked potentials, MEP)振幅可以反映皮质脊髓束的完整性,静息期(silent period, SP)可以反映皮质的抑制功能。Vry等^[12]应用sTMS研究脑瘫儿童皮质脊髓束的完整性及皮质抑制功能,发现15例双侧脑室周围白质软化的脑瘫儿童皮质静息期明显缩短,表明其皮质抑制功能下降。Mackey等^[13]对20例痉挛型偏瘫儿童进行了一系列上肢功能评估,通过结构化MRI、扩散加权成像和功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)确定脑损伤的类型和程度、脑白质的完整性及患手使用时的脑活动状况;并应用sTMS检查皮质通路的功能完整性,通过MEP和皮质静息期反映大脑初级运动皮层的抑制作用。结果发现,伴有脑室周围白质病变的偏瘫儿童上肢功能较好,而伴有皮质重组和皮质脊髓束向同侧投射的偏瘫儿童上肢功能较差;在上肢功能较差的儿童中发现了皮层和半球间的抑制机制缺失,表明TMS和神经影像学能够提供偏瘫儿童手功能的有用信息,可能成为一种预测工具,有助于指导康复。

3. TMS测定肢体在皮质的代表区:TMS和fMRI均可以确定特定肌群在运动皮质代表区的位置和大小,目前关于脑瘫运动皮质地形图形状的研究较少,Maegaki等^[14]首次发现了痉挛型双瘫儿童的皮质地形图向侧方移位,并且接受刺激后可同时产生同侧和对侧MEP,但没有提出皮质地形图的形状

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2017.02.021

基金项目:国家卫生和计划生育委员会公益性行业科研专项(201302001)

作者单位:154002 黑龙江佳木斯,黑龙江省小儿脑性瘫痪防治疗育中心,佳木斯大学附属第三医院,佳木斯大学康复医学院,佳木斯大学儿童神经康复实验室

通信作者:李晓捷, Email: xiaojlms@vip.163.com

改变与运动功能之间的关系。Kesar 等^[15]应用 TMS 检测 13 例脑瘫儿童第一背侧骨间肌和胫骨前肌的皮质代表区,结果显示,第一背侧骨间肌的横向代表区较多的痉挛型双瘫儿童手功能较差;双瘫和偏瘫儿童上下肢运动代表区存在偏移,表明患侧半球受损后出现了皮质重组。该研究初步探讨了运动地图改变与脑瘫的功能障碍之间的关系。Friel 等^[16]研究结构化技能训练对痉挛型双瘫儿童运动皮层可塑性的影响,应用 sTMS 检测双侧第一背侧骨间肌和桡侧腕屈肌的皮质代表区,结果发现,结构化技能训练的双瘫儿童患手运动地图的面积和 MEP 振幅增大;大多数功能改善较大的儿童,其运动地图大小的改变也较大。

4. TMS 评估皮质的可塑性:成对脉冲经颅磁刺激 (paired afferent stimulation, PAS) 结合外周感觉刺激成人初级运动皮层,可以诱导初级运动皮层快速的、可逆的兴奋性增强。Damji 等^[17]对 28 例痉挛型偏瘫儿童,先进行 25 ms 正中神经刺激,然后进行初级运动皮层的阈上刺激 (0.2 Hz, 7.5 min),结果发现,64% 的偏瘫儿童 PAS 后 0、15、30、45 和 75 min 五个时间点的 MEP 振幅改变, PAS 的效应持续至 75 min, PAS 后刺激-反应曲线分数增加; PAS 效应与年龄无相关性,是高度可重复的,耐受性良好,无不良反应,表明 PAS 可以检测脑瘫和其他运动障碍儿童脑发育的可塑性,为未来研究奠定了基础。Juenger 等^[18]报道 16 例偏瘫儿童进行强制性诱导运动疗法 (constraint-induced movement therapy, CIMIT) 治疗,采用 TMS、fMRI 评估其神经可塑性结果,检测结果显示,观察组偏瘫儿童患侧运动皮质代偿的兴奋性降低,而对照组则为增高,提示在皮质水平上存在运动诱导的不同神经可塑模式。

(二) 治疗应用

1. TMS 对脑瘫儿童运动功能的改善作用:在脑瘫儿童中,痉挛型最为常见,约占 70%,由于感觉障碍、肌张力增高及肌力下降所致的运动功能障碍,影响其日常生活活动能力。使用高频 rTMS 刺激运动皮质区,可易化该区域的中间神经元,通过运动神经通路激活脊髓运动神经元,从而在相应的肌肉组织上产生 MEP 和肢体运动。rTMS 可以改变大脑局部皮质的兴奋性和局部脑血流,以及调节皮层神经因子的表达,从而促进神经功能康复,且不同频率所起的作用也不同。

Bernadette 等^[19]报道应用 6.0 Hz 的 rTMS 结合 CIMIT 治疗 19 例偏瘫儿童,治疗 2 周后其手功能明显改善,没有任何不良反应,认为 TMS 联合 CIMIT 是偏瘫儿童安全、简便、有效的治疗方法。Kirtan 等^[20]比较围产期脑卒中偏瘫儿童应用 rTMS 和 CIMIT 治疗的手功能改善效果,结果显示, rTMS 联合 CIMIT 的手功能改善优于对照组,且干预措施具有良好的耐受性和安全性,表明偏瘫儿童应用 rTMS 联合 CIMIT 可以提高手功能改善的效果。冯俊燕等^[21]报道,超低频 TMS (<0.2 Hz) 联合常规综合康复治疗对痉挛型脑瘫儿童运动功能的影响。治疗 3 个月后,观察组的运动功能改善优于对照组,坐、爬行和跪的能力提高,粗大运动功能评定总分、肢体关节活动能力、抓握能力和操作能力提高;表明超低频 TMS 结合常规综合康复治疗能有效提高痉挛型脑瘫儿童的运动功能。据此可知,高低频 rTMS 均可不同程度改善脑瘫儿童的运动功能,但其相关机制尚不清楚,还需进一步研究。

2. TMS 对脑瘫儿童痉挛的治疗作用:研究表明^[22], TMS 可

以缓解肢体痉挛,改善脑瘫儿童的运动功能。Valle 等^[23]研究低频和高频 rTMS 对脑瘫儿童痉挛的治疗作用,将 17 例脑瘫儿童随机分为 1 Hz 组、5 Hz 组和伪刺激组,结果显示,5 Hz 组的上肢痉挛明显缓解,肘关节运动明显改善,但改良 Ashworth 评定量表评分并无明显变化。其可能机制为 TMS 提高了皮质脊髓束的兴奋性,从而抑制了脊髓 γ 和 α 运动神经元的过度活动,进而缓解痉挛。Gupta 等^[24]观察 5 Hz 和 10 Hz 的 rTMS 刺激大脑运动皮质区对脑瘫儿童肌肉痉挛的影响,采用改良 Ashworth 量表评定肌肉痉挛的程度;治疗 20 d 后,对照组只有很少一部分肌肉张力降低,而观察组所有选择治疗的肌肉张力均有显著下降。以上研究表明,高频 rTMS 可以有效缓解脑瘫儿童的肢体痉挛。

3. TMS 对脑瘫儿童功能网络的影响:有研究报道^[25], rTMS 治疗轻度共济失调型脑瘫儿童对脑功能连接、脑功能网络连接、运动和认知能力具有调制效应。在右背外侧额叶皮层进行 8 个月 0.5 Hz 的 rTMS 治疗后,与运动和认知相关的功能连接和功能性网络连接逐步改善,运动功能和认知功能也得以改善。该研究为 0.5 Hz rTMS 治疗脑瘫儿童的作用首次提供了依据,但需进一步扩大样本进行验证。郭志伟等^[26]应用 fMRI 研究 1.0 Hz 的 rTMS 对脑瘫儿童功能网络的影响,每个治疗周期后进行静息态功能磁共振成像扫描;结果显示,额中回与全脑的功能连接随治疗时间逐渐增强,连接区域逐渐增大,尤其是与运动皮层、小脑、楔前叶以及海马的连接范围及强度呈明显的动态变化。表明在前额叶区域对脑瘫儿童进行 rTMS 治疗可以有效改善其大脑的功能连接情况,为了解 rTMS 对脑瘫儿童的治疗效果及作用机制提供了影像学依据。

4. TMS 对脑瘫儿童脑血流量的影响: Mesquita 等^[27]报道 1.0 Hz 的 rTMS 刺激 7 例健康成人 20 min 后对脑血流变化和氧耗的影响。采用弥漫相关光谱测量脑血流量,漫反射光谱测量血红蛋白浓度;结果显示,同侧 rTMS 的平均脑血流量明显增加 (33%),并于刺激停止后持续一段时间; rTMS 治疗后根据血流动力学参数变化计算脑代谢耗氧率,刺激半球明显增加 (28%),而对侧未刺激半球的基础血流动力学无变化。该研究为低频 rTMS 治疗改善脑血流动力学及代谢提供了依据。国内谭祥芹等^[28]观察 36 例痉挛型双瘫儿童脑血流动力学参数,并研究超低频 TMS 联合基础康复治疗对脑血流量的影响;结果表明,痉挛型双瘫儿童的脑内血流呈低流速高阻力的状况,而超低频 TMS 联合常规康复治疗可以改善其血流状况。

TMS 在儿童中应用的安全性

目前的文献表明^[29],按照临床应用安全指南使用时, TMS 对儿童和青少年的风险很小;但有报道应用 TMS 出现一些严重的或常见的不良反应,其中,最严重的不良反应是癫痫发作和神经源性晕厥,轻微的不良反应包括头痛、头皮不适、抽搐、乏力和耳鸣。

TMS 是否会诱发癫痫发作,目前的观点不一致。2008 年意大利 TMS 临床应用安全指南共识会议指出,使用 TMS 发生抽搐是极其罕见的^[29]。目前还没有报道癫痫是儿童和青少年应用 TMS 的不良事件,但有成人研究报道,癫痫是 rTMS 的不良反应^[29]。有报道^[30]一例患有抑郁症的 15 岁青少年女性应用 rTMS 导致癫痫发作及躁狂,服用抗癫痫药物、饮酒和癫

痫发作史可能是应用 rTMS 诱发癫痫的重要因素。因此,研究人员应仔细筛选,剔除有近期服用癫痫药物、饮酒和癫痫发作史的受试者。

Kirton 等^[31]报道 2 例小于 18 岁有晕厥史的患者,使用 rTMS 发生神经源性晕厥。由于晕厥发生于刺激停止 6 h 后,因此被认为与 rTMS 无关。在儿童和成人中,有报道^[32] TMS 诱发的晕厥只持续了几分钟,受试者在刺激停止后自行恢复,无需任何额外处理。而且,患者进一步使用 rTMS 反应良好,没有任何后续的晕厥事件;表明可能不需要剔除晕厥发作史的受试者。为安全起见,建议筛选出植物神经紊乱的晕厥和晕厥倾向史的受试者,并采取适当的措施来减少晕厥的发生率(如适当补水、摄入食物,逐渐增加刺激强度等)。

最近,Krishnan 等^[33]对 48 项涉及 513 例应用无创性脑刺激(TMS 和经颅电刺激)儿童和青少年(2.5~17.8 岁)的数据研究表明,在一般情况下,无创性脑刺激的不良反应是轻度和短暂的。其中 TMS 的不良反应包括头痛(11.5%)、头皮不适(2.5%)、抽搐(1.2%)、情绪变化(1.2%)、疲劳(0.9%)和耳鸣(0.6%)。头痛是最常见的轻度副作用,有 35% 的研究报道 TMS 的不良反应是头痛^[29],TMS 导致头痛的相关机制尚不完全清楚,被认为是通过刺激线圈附近的肌肉和神经的激活引起的,导致一些患者头部肌肉的抽搐收缩。头痛一般为暂时的、可逆的,无需特殊处理,休息或服用乙酰氨基酚后 2 h 即可缓解。

综上所述,儿童和青少年应用 rTMS 治疗是安全的,但需要进一步研究,以更好地了解儿童长期应用 rTMS 的作用及耐受性。

目前研究存在的问题

TMS 在脑瘫儿童中的应用研究,尚存在以下问题:①目前国内尚未制定出 TMS 统一的临床适应证和禁忌证;②参数的设置如刺激频率、强度、脉冲数、持续时间等不统一,如何选择治疗参数以保证疗效最佳且安全性及耐受性良好;③定位问题,如何将 TMS 精确定位于特定解剖部位,以提高刺激的准确性;④作用机制仍不明确,对脑瘫儿童脑代谢及脑血流量的影响、脑组织的病理生理改变等方面仍需进一步研究;⑤潜在的长期安全性仍需进一步深入研究;⑥目前研究的样本量较小,仍需扩大样本量,进一步研究;⑦探讨 TMS 对不同类型脑瘫及其合并症的治疗作用,从而更好地指导治疗。

小结

TMS 作为一种非侵入性且相对安全的治疗技术,正逐渐应用于脑瘫儿童的评估与治疗。目前研究表明 TMS 可以评估脑瘫儿童的中枢神经系统,包括检测皮质脊髓束的投射形式、皮质脊髓束的功能完整性和皮质抑制功能、肢体在皮质的代表区及皮质的可塑性等。rTMS 作为一种治疗手段,主要应用于痉挛型脑瘫,尤其是痉挛型偏瘫的治疗,可以减轻脑瘫儿童的肌肉痉挛,提高肢体运动功能,而且对脑功能网络及脑血流量也有一定的改善作用,但其具体的作用机制仍需进一步研究。按照临床应用安全指南使用时,儿童应用 TMS 是比较安全的。随着研究的深入,TMS 有望成为脑瘫的一种安全有效的治疗技术。

参 考 文 献

- [1] Lin KL, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation and its applications in children[J]. Chang Gung Med J, 2002, 25(7): 424-436.
- [2] Rajapakse T, Kirton A. Non-invasive brain stimulation in children: applications and future directions[J]. Transl Neurosci, 2013, 4(2): 217-233. DOI: 10.2478/s13380-013-0116-3.
- [3] Frye RE, Rotenberg A, Ousley M, et al. Transcranial magnetic stimulation in child neurology: current and future directions[J]. Child Neurol, 2008, 23(1): 79-96. DOI: 10.1177/0883073807307972.
- [4] Takahashi S, Ukai S, Tsuji T, et al. Reduction of cortical excitability and increase of thalamic activity in a low frequency rTMS treatment for chronic tinnitus[J]. Neurocase, 2015, 21(3): 339-344. DOI: 10.1080/13554794.2014.893000.
- [5] Speer AM, Wassermann EM, Benson BE, et al. Antidepressant efficacy of high and low frequency rTMS at 110% of motor threshold versus sham stimulation over left prefrontal cortex[J]. Brain Stimul, 2014, 7(1): 36-41. DOI: 10.1016/j.brs.2013.07.004.
- [6] Robertson EM, Theoret H, Pascual-Leone A. Studies in cognition: the problems solved and created by transcranial magnetic stimulation[J]. Cogn Neurosci, 2003, 15(7): 948-960. DOI: 10.1162/089892903770007344.
- [7] 李晓捷,唐久来,马丙祥,等. 脑性瘫痪的定义、诊断标准及临床分型[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(19): 1520. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2014.19.024
- [8] Staudt M. Reorganization after pre- and perinatal brain lesions[J]. J Anat, 2010, 217(4): 469-474. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2010.01262.x.
- [9] 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.
- [10] Baranello G, Rossi-Sebastiano D, Pagliano E, et al. Hand function assessment in the first years of life in unilateral cerebral palsy: Correlation with neuroimaging and cortico-spinal reorganization[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2016, 20(1): 114-124. DOI: 10.1016/j.ejpn.2015.09.005.
- [11] Van-der-Aa NE, Verhage CH, Groenendaal F, et al. Neonatal neuroimaging predicts recruitment of contralesional corticospinal tracts following perinatal brain injury[J]. Dev Med Child Neurol, 2013, 55(8): 707-712. DOI: 10.1111/dmcn.12160.
- [12] Vry J, Linder-Lucht M, Berweck S, et al. Altered cortical inhibitory function in children with spastic diplegia: a TMS study[J]. Exp Brain Res, 2008, 186(4): 611-618. DOI: 10.1007/s00221-007-1267-7.
- [13] 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.
- [14] Maegaki Y, Maeoka Y, Ishii S, et al. Central motor reorganization in cerebral palsy patients with bilateral cerebral lesions[J]. Pediatr Res, 1999, 45(1): 559-567.
- [15] Kesar TM, Sawaki L, Burdette JH, et al. Motor cortical functional geometry in cerebral palsy and its relationship to disability[J]. Clin Neurophysiol, 2012, 123(7): 1383-1390. DOI: 10.1016/j.clinph.2011.11.005.
- [16] Friel KM, Kuo HC, Fuller J, et al. Skilled Bimanual Training Drives Motor Cortex Plasticity in Children With Unilateral Cerebral Palsy[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2016, 30(9): 834-844. DOI: 10.1177/1545968315625838.

- [17] Damji O, Keess J, Kirton A. Evaluating developmental motor plasticity with paired afferent stimulation[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2015, 57(6): 548-555. DOI:10.1111/dmcn.12704.
- [18] Juenger H, Kuhnke N, Braun C, et al. Two types of exercise-induced neuroplasticity in congenital hemiparesis: a transcranial magnetic stimulation, functional MRI, and magnetoencephalography study [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2013, 55(10): 941-951. DOI:10.1111/dmcn.12209.
- [19] Bernadette TG, Linda EK, Tim F, 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.
- [20] Kirton 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.
- [21] Feng JY, Jia FY, Jiang HY, et al. Effect of infra-low-frequency transcranial magnetic stimulation on motor function in children with spastic cerebral palsy[J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2013, 15(3): 187-191.
- [22] Benini R, Shevell MI. Updates in the treatment of spasticity associated with cerebral palsy [J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2012, 14(6): 650-659. DOI:10.1007/s11940-012-0192-7.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] 郭志伟,陈华平,母其文,等. 重复经颅磁刺激对脑瘫患儿功能网络的影响[J]. *西部医学*, 2014, 26(4): 435-438. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2014.04.010.
- [27] 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.
- [28] 谭祥芹,吴卫红,曾凡勇,等. 超低频经颅磁刺激对脑性瘫痪患儿脑血流的影响[J]. *中国康复理论与实践*, 2014, 20(7): 675-678. DOI:10.3969/j.issn.1006-9771.2014.07.017.
- [29] 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]. *ClinNeurophysiol*, 2009, 120(12): 2008-2039. DOI:10.1016/j.clinph.2009.08.016.
- [30] 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.
- [31] Kirton A, Chen R, Friefeld S, et al. Contralesional repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic hemiparesis in subcortical paediatric stroke: a randomised trial[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(6): 507-513. DOI:10.1016/S1474-4422(08)70096-6.
- [32] Kirton A, Deveber G, Gunraj C, et al. Neurocardiogenic syncope complicating pediatric transcranial magnetic stimulation [J]. *Pediatr Neurol*, 2008, 39(3): 196-197. DOI:10.1016/j.pediatrneurol.2008.06.004.
- [33] 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.

(修回日期:2016-12-23)

(本文编辑:汪 玲)

· 外刊撷英 ·

Intranasal ketamine for acute traumatic pain

BACKGROUND AND OBJECTIVE Opiates are the current mainstay of severe pain relief. Ketamine, an NMDA-antagonist, has been studied for its efficacy in analgesia and anesthesia. This study was designed to better understand the efficacy and safety of intranasal (IN) ketamine for use in the emergency department.

METHODS This single center, randomized, prospective, clinical trial recruited patients ages 18 to 70 years presenting to the ER with orthopaedic pain rated as >80/100 on a visual analogue scale (VAS). Eligible subjects were randomized to receive IN ketamine (1 mg/kg), IM morphine (0.15 mg/kg IM) or IV morphine (0.1 mg/kg) in a 1:1:1 ratio. Vital signs and VAS measurements were recorded at five minute intervals. The primary outcome measure was the effectiveness of the drug in reducing pain intensity. The "time to onset" (TTO) was defined as the time until the patient reached a 15 mm VAS pain score reduction.

RESULTS In the 90 patients recruited, the TTO for IN ketamine was 14.3 minutes, for IV morphine was 8.9 minutes ($P=0.30$) and for IM morphine was 26 minutes ($P=0.003$). The maximal VAS pain score reduction was 56 mm, 59 mm and 48 mm pain for the IN ketamine, IV morphine and IM morphine groups, respectively ($P=0.3$). The time to maximum pain reduction was 40.4 minutes for IN ketamine, 33.4 minutes for IV morphine, and 46.7 minutes for IM morphine (significant at $P=0.019$ comparing IM and IV morphine). No significant difference was seen between groups in patient satisfaction.

CONCLUSION This emergency room study of patients with moderate to severe orthopedic pain found that intranasal ketamine may have similar efficacy as IM or IV morphine.

【摘自:Shimonovich S, Gigi R, Shapira A, et al. Intranasal ketamine for acute traumatic pain in the emergency department: a prospective, randomized, clinical trial of efficacy and safety. *BMC Emerg Med*, 2016, 16: 43.】