

A型肉毒毒素联合重复经颅磁刺激对痉挛型双瘫患儿下肢运动功能的影响

赵璐玮^{1,2}, 于晓明², 李建飞², 魏然², 郇赛², 李铁山^{3*}

¹青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

²青岛大学附属妇女儿童医院康复科, 山东 青岛

³青岛大学附属医院康复科, 山东 青岛

收稿日期: 2026年3月17日; 录用日期: 2026年4月11日; 发布日期: 2026年4月17日

摘要

目的: 探讨A型肉毒毒素(BoNT-A)联合重复经颅磁刺激(rTMS)对痉挛型双瘫(DCP)患儿肌张力及运动功能的临床疗效, 为临床治疗提供循证依据。方法: 选取2025年1月至2026年1月收治的拟纳入72例DCP患儿, 采用随机数字表法分为观察组(BoNT-A + 常规康复 + rTMS)和对照组(BoNT-A + 常规康复), 每组36例; 研究期间脱落2例, 后续补充2例, 最终纳入74例完成研究。治疗前及治疗后1月、3月, 采用改良Ashworth量表(MAS)、表面肌电图(sEMG)均方根值(RMS)、粗大运动功能量表(GMFM-88) D/E区评分及10米步行测试(10 MWT)评估疗效。计量资料经正态性和方差齐性检验后, 采用重复测量方差分析进行组内、组间及交互作用差异分析, 结合Cohen (1988)偏 η^2 标准判定效应量临床意义。结果: 干预1个月时, 观察组MAS评分、RMS值、GMFM-D区评分改善均优于对照组($P < 0.05$), 干预3个月时观察组MAS评分组间差异无统计学意义($P > 0.05$), 但RMS值仍优于对照组($P < 0.05$), 且GMFM-E区评分、步行速度改善优势尤为突出($P < 0.05$), 效应量结果提示各项改善具备对应临床价值。结论: BoNT-A联合rTMS可更显著改善DCP患儿肌张力及运动功能, 疗效具有明确临床意义, 安全性良好, 值得临床推广应用。

关键词

A型肉毒毒素, 重复经颅磁刺激, 痉挛型双瘫, 运动功能

Effect of Botulinum Toxin Type A Combined with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Lower Limb Motor Function in Children with Spastic Diplegia

Liwei Zhao^{1,2}, Xiaoming Yu², Jianfei Li², Ran Wei², Sai Huan², Tieshan Li^{3*}

*通讯作者。

文章引用: 赵璐玮, 于晓明, 李建飞, 魏然, 郇赛, 李铁山. A型肉毒毒素联合重复经颅磁刺激对痉挛型双瘫患儿下肢运动功能的影响[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 3457-3469. DOI: 10.12677/acm.2026.1641609

¹Qingdao Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Rehabilitation Medicine, Women and Children's Hospital Affiliated to Qingdao University, Qingdao Shandong

³Department of Rehabilitation Medicine, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: March 17, 2026; accepted: April 11, 2026; published: April 17, 2026

Abstract

Objective: To investigate the clinical efficacy of botulinum toxin type A (BoNT-A) combined with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on muscle tone and motor function in children with diplegic cerebral palsy (DCP), and to provide evidence-based basis for clinical treatment. **Methods:** A total of 72 children with DCP scheduled for enrollment admitted from January 2025 to January 2026 were randomly divided into the observation group (BoNT-A + routine rehabilitation + rTMS) and the control group (BoNT-A + routine rehabilitation) by random number table method, with 36 cases in each group. During the study period, 2 cases dropped out and 2 cases were subsequently supplemented, and 74 cases were finally included to complete the study. Before treatment, 1 month and 3 months after treatment, the therapeutic efficacy was evaluated by Modified Ashworth Scale (MAS), root mean square (RMS) of surface electromyography (sEMG), scores of zone D and E of Gross Motor Function Measure-88 (GMFM-88) and 10-meter walking test (10 MWT). After normality test and homogeneity test of variance, repeated measures analysis of variance was used to analyze intra-group, inter-group and interaction differences, and the clinical significance of effect size was determined in combination with Cohen's (1988) partial η^2 criterion. **Results:** At 1 month of intervention, the improvements of MAS score, RMS value and GMFM-D zone score in the observation group were all better than those in the control group ($P < 0.05$). At 3 months of intervention, there was no statistically significant inter-group difference in MAS score in the observation group ($P > 0.05$), but the RMS value was still better than that in the control group ($P < 0.05$), and the advantages of improving GMFM-E zone score and walking speed were particularly prominent ($P < 0.05$). The effect size results indicated that all improvements had corresponding clinical value. **Conclusion:** BoNT-A combined with rTMS can significantly improve muscle tone and motor function in children with DCP, with definite clinical efficacy and favorable safety, which is worthy of clinical promotion and application.

Keywords

Botulinum Toxin Type A, Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, Spastic Diplegia, Motor Function

Copyright © 2026 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

脑性瘫痪(Cerebral Palsy, CP)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,由发育中的胎儿或婴幼儿脑部非进行性损伤所致。CP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[1]。痉挛型脑瘫是CP最常见类型,约占84% [2],其中痉挛型双瘫(Spastic Diplegia, DCP)占痉挛型脑瘫的35%,为所有亚型中占比最高者[3]。DCP以双下肢肌张力增高、

腱反射亢进及运动功能障碍为核心特征，下肢痉挛症状显著重于上肢，严重影响患儿站立、行走等粗大运动能力及日常生活质量[1] [4]。

目前，针对下肢痉挛的治疗多采用综合性康复策略，方案选择取决于儿童年龄、治疗目标、合并症、不良事件风险、痉挛分布及对先前治疗的反应[5]。A 型肉毒毒素(Botulinum toxin type A, BoNT-A)局部注射是缓解痉挛的一线干预手段，通过选择性作用于外周胆碱能神经末梢，抑制突触前膜乙酰胆碱释放，降低局部肌肉过度紧张，为功能训练创造有利窗口期[6]-[12]。但其化学去神经效应通常仅维持 3~6 个月，需联合其他治疗以延长疗效[13]。临床普遍采用系列石膏、黏附性贴扎(Adhesive Taping)、牵伸等外周联合策略[14]-[18]。

痉挛是上运动神经元综合征的表现之一，源于中枢神经系统损伤后脊髓反射失去抑制性控制，导致脊髓反射过度兴奋及对本体感觉输入的异常处理[19] [20]。基于此机制，通过中枢层面干预(如调节大脑或脑干神经活动)恢复对脊髓反射的抑制性控制，具有缓解痉挛的理论可行性。

重复经颅磁刺激(Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS)是一种非侵入性神经调控技术，通过电磁线圈在脑内特定区域诱发电流，调节局部神经元活动及疾病相关脑网络，改善临床症状[21]。该技术已被国际临床神经生理学联合会(IFCN) 2020 版指南[22]及《中国脑性瘫痪康复指南(2022)》列为安全可行的中枢干预手段[23]-[26]，且儿童耐受性良好[27]。2007 年 Valle 等首次报道 5 Hz rTMS 可缓解脑瘫患儿肢体痉挛[28]，此后多项研究证实高频 rTMS 可缓解痉挛并提高肢体功能[29]-[33]，但多数研究聚焦于痉挛型偏瘫患儿上肢功能，针对下肢运动功能尤其是步行能力的系统评价仍不足，对 DCP 患儿步态、平衡及下肢功能的研究更少[28] [30]-[34]。

BoNT-A 作用于外周神经肌肉接头解除痉挛，rTMS 通过中枢调控缓解痉挛，二者联合可形成“外周 - 中枢 - 外周”的协同效应，更显著降低痉挛并促进下肢功能恢复。目前两者联合治疗 DCP 患儿的研究报道较少。本研究通过随机对照试验，观察 BoNT-A 联合 rTMS 对 DCP 患儿下肢运动功能、肌张力及步行能力的临床疗效，验证“中枢 - 外周”联合策略的有效性，为临床干预提供循证依据。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

研究对象为 2025 年 1 月至 2026 年 1 月青岛市妇女儿童医院收治的 72 例 DCP 患儿。

纳入标准：

- 1) 符合《中国脑性瘫痪康复指南(2022)》中 CP 诊断标准[35]，分型为痉挛型双瘫；
- 2) 年龄 3~7 周岁，能听懂简单指令，配合功能训练及评估；
- 3) 粗大运动功能分级(Gross Motor Function Classification System, GMFCS) [36]为 I~III 级；
- 4) 监护人自愿签署知情同意书。

排除标准：

- 1) 近 6 个月内接受过 BoNT-A 治疗；
- 2) 存在 BoNT-A 过敏、注射部位局部感染等禁忌症；
- 3) 存在金属植入物(如颅内支架、起搏器)等 rTMS 治疗禁忌症；
- 4) 接受过矫形手术；
- 5) 有癫痫病史或意识障碍；
- 6) 合并先天性神经肌肉疾病、代谢性疾病；
- 7) 使用氨基糖苷类等干扰神经传导的药物。

采用随机数字表法将患儿分为观察组(BoNT-A + 常规康复 + rTMS)和对照组(BoNT-A + 常规康复), 每组 36 例。

2.2. 治疗方法

2.2.1. BoNT-A 治疗

使用保妥适(BOTOX, 美国艾尔建公司生产), 每 100 U BoNT-A 用 2 mL 0.9%氯化钠注射液稀释。根据肌肉痉挛情况及表面肌电图分析结果, 选择内收肌群、腓绳肌群、小腿三头肌群等为靶肌, 结合痉挛程度、患儿体重及靶肌体积确定注射剂量(单块肌肉 2~6 U/kg)及靶点(每部位 2~3 个), 采用徒手反向牵拉指压定位法注射, 双侧同时进行。注射后观察 30 min, 无过敏、疼痛、麻木、肌无力、注射部位血肿等不良反应者, 24 h 后开始康复治疗。

2.2.2. 常规康复

本研究纳入对象均接受统一标准化常规康复干预, 干预方案参照《中国脑性瘫痪康复指南(2022 版)》制定。训练内容涵盖下肢被动牵伸训练、主动关节活动度训练、肌力及耐力训练、平衡与协调训练、步态训练等, 并配合针对性任务导向性训练。严格执行统一频次与时长: 2 次/天, 30 min/次, 每周 5 天, 连续治疗 4 周为 1 疗程。各项训练操作如下: 1) 下肢被动牵伸训练: 针对小腿三头肌、腓绳肌、髓内收肌等痉挛肌群, 采用徒手缓慢持续牵伸, 每个体位牵伸维持 30 s, 每组肌群重复 8~10 次, 牵伸力度以患儿耐受、无异常哭闹及肌紧张为限; 2) 主动关节活动度训练: 引导患儿完成下肢髋、膝、踝关节主动屈伸、内收外展动作, 每个关节全范围活动 10 次/组; 3) 肌力及耐力训练: 选取臀大肌、股四头肌、胫前肌等核心肌群, 采用辅助主动运动、渐进式抗阻训练, 每组动作完成 15 次, 根据患儿肌力水平逐级调整训练强度; 4) 平衡与协调训练: 分静态姿势维持、动态平衡调控两个阶段, 借助平衡垫、平衡步道开展训练, 根据患儿水平设置训练强度; 5) 步态训练与任务导向性训练: 采用平行杠内步态训练、减重步态训练, 结合步行、跨越障碍等功能性任务, 每次训练时长占比不低于 10 min, 贴合患儿日常活动需求。

2.2.3. rTMS 治疗

使用深圳英智科技有限公司生产的经颅磁刺激仪(型号: M-30 Ultimate), 操作如下:

1) 体表定位: 采用 10~20 脑电图系统, 以鼻根、枕外隆凸、耳前点为解剖标志, 定位顶点(Cz), 刺激靶点为 Cz 外侧约 1 cm、后方约 2 cm 处[37]-[39];

2) 静息运动阈值(RMT): 单脉冲刺激模式, 以 80%最大输出强度确定 RMT (10 次刺激中 5 次诱发出 >50 μ V 胫骨前肌运动诱发电位的最小强度);

3) 线圈放置: 八字形线圈与水平面成 45°角, 刺激点与目标距离 ≤ 10 mm [40];

4) 参数设置: 刺激强度 80% RMT, 频率 10 Hz, 总脉冲 1800 次, 刺激时间 2 s, 采用双侧顺序刺激(先重侧后轻侧, 每侧 900 次脉冲, 间隔 5 min), 1 次/天, 每周 5 天, 连续 4 周。无法测出 RMT 者, 以仪器输出强度的 40%~50%开始, 根据耐受情况调整[23]。

2.3. 观察指标

由不知分组情况的康复治疗师于治疗前、治疗后 1 月、3 月进行评估:

1) 改良 Ashworth 量表(MAS): 评估小腿三头肌肌张力, 将 0、I、I⁺、II、III、IV 级分别量化为 1、2、3、4、5、6 分;

2) 表面肌电图(sEMG): 采用加拿大 Thought Technology 公司 6 通道表面肌电仪(Flex Comp Infinity System SA7550), 在防电磁干扰肌电图室(室温 22℃~25℃)采集被动牵伸状态下腓肠肌电信号, 记录均方根值(RMS);

3) 粗大运动功能量表(GMFM-88): 评估 D 区(站立能力, 13 项)及 E 区(走跑跳能力, 24 项)评分, 总分越高表示下肢运动功能越好;

4) 10 米步行测试(10 MWT): 设置 2 米起跑区和 2 米终点区, 记录患儿正常步行时间, 转换为步行速度, 取 2 次测量最佳值(单位: m/s)。

2.4. 统计学方法

计数资料以例数(百分比)[n(%)]表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 等级资料组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。所有计量资料经 Shapiro-Wilk 检验验证正态性、Levene 检验验证方差齐性。符合条件者采用 2×3 两因素重复测量方差分析; Mauchly 球形检验显示违背球形假设时采用 Greenhouse-Geisser 校正; 主效应及交互作用检验水准 $\alpha = 0.05$, 效应量以偏 η^2 报告。参照 Cohen (1988)偏 η^2 效应量分级标准(小: 0.01~0.059; 中: 0.06~0.139; 大: ≥ 0.14)。对显著效应采用 Bonferroni 校正进行组内及组间多重比较以控制 I 类错误率。统计分析采用 SPSS 27.0 软件, 使用 GraphPad Prism 10.6.0 绘制图表。

3. 结果

本研究严格遵照预设的纳入与排除标准筛选受试者, 计划纳入 72 例痉挛型双瘫患儿开展临床干预研究。研究实施期间, 2 例患儿因接受重复经颅磁刺激(rTMS)干预时出现短暂不耐受反应, 经研究者全面评估、并征得患儿家属知情同意后退出本研究, 判定为脱落病例。为保障预设样本量达标, 维持研究统计效力与结果可靠性, 后续严格遵循同一纳入、排除标准补充纳入 2 例患儿, 最终实际完成入组 74 例患儿。

3.1. 基线资料

两组患儿性别、年龄、GMFCS 分级等基线资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。见表 1。

Table 1. Comparison of baseline data between the two groups (M \pm SD, n (%))

表 1. 两组基线资料比较(M \pm SD, n (%))

组别	例数	性别(%)		年龄(岁)	GMFCS (%)		
		男	女		I	II	III
观察组	36	61.11	38.89	4.93 \pm 1.23	27.78	50.00	22.22
对照组	36	58.33	41.67	5.12 \pm 1.19	33.33	44.45	22.22
P 值		0.810		0.508	0.733		

3.2. 两组治疗前后 MAS 评分比较

治疗前两组 MAS 评分无显著差异($P > 0.05$); 治疗 1 个月、3 个月时, 两组评分均显著降低($P < 0.001$), 且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

3.3. 两组治疗前后腓肠肌 RMS 值比较

治疗前两组 RMS 值无显著差异($P > 0.05$); 治疗 1 个月、3 个月时, 两组值均显著降低($P < 0.001$), 且观察组显著低于对照组(1 个月时 $P < 0.001$, 3 个月时 $P < 0.05$)。见表 3。

Table 2. Comparison of MAS scores of triceps surae and effect test results between two groups before and after treatment (scores, $M \pm SD$)**表 2.** 两组治疗前后小腿三头肌 MAS 评分比较及效应检验结果(分, $M \pm SD$)

观察指标	组别	例数	治疗前	治疗 1 个月	治疗 3 个月	F 值	P 值	偏 η^2
左侧小腿三头肌 MAS 评分	观察组	36	3.31 \pm 0.53	1.50 \pm 0.51 ^{ab}	1.56 \pm 0.50 ^a	-	-	-
	对照组	36	3.25 \pm 0.69	1.92 \pm 0.55 ^a	1.78 \pm 0.80 ^a	-	-	-
	组间效应(分组)	-	-	-	-	2.676	0.106	0.037
	时间效应	-	-	-	-	356.440	<0.001	0.836
	分组 \times 时间交互效应	-	-	-	-	5.951	0.003	0.078
	组间简单效应(各时间点): 治疗前 $F = 0.147$ 、 $P = 0.702$ 、偏 $\eta^2 = 0.002$; 治疗 1 个月时 $F = 11.076$ 、 $P = 0.001$ 、偏 $\eta^2 = 0.137$; 治疗 3 个月时 $F = 2.000$ 、 $P = 0.162$ 、偏 $\eta^2 = 0.028$							
右侧小腿三头肌 MAS 评分	观察组	36	3.25 \pm 0.55	1.47 \pm 0.56 ^{ab}	1.53 \pm 0.51 ^a	-	-	-
	对照组	36	3.28 \pm 0.70	1.89 \pm 0.58 ^a	1.75 \pm 0.84 ^a	-	-	-
	组间效应(分组)	-	-	-	-	3.120	0.082	0.043
	时间效应	-	-	-	-	354.704	<0.001	0.835
	分组 \times 时间交互效应	-	-	-	-	3.907	0.022	0.053
	组间简单效应(各时间点): 治疗前 $F = 0.035$ 、 $P = 0.857$ 、偏 $\eta^2 = 0.000$; 治疗 1 个月时 $F = 9.710$ 、 $P = 0.003$ 、偏 $\eta^2 = 0.122$; 治疗 3 个月时 $F = 1.845$ 、 $P = 0.179$ 、偏 $\eta^2 = 0.026$							

注: 左侧小腿三头肌 MAS 评分 Mauchly 球形检验符合(Mauchly $W = 0.990$, $P = 0.708$), 无需校正; 右侧小腿三头肌 MAS 评分 Mauchly 球形检验符合(Mauchly $W = 0.969$, $P = 0.339$), 无需校正。与同组基线比较, ^a $P < 0.001$; 与对照组同期比较, ^b $P < 0.05$ 。

Table 3. Comparison of average RMS values of gastrocnemius sEMG in passive state and effect test results between two groups before and after treatment (μV , $\bar{x} \pm s$)**表 3.** 两组治疗前后腓肠肌 sEMG 被动状态下平均 RMS 值比较及效应检验结果(μV , $\bar{x} \pm s$)

观察指标	组别	例数	治疗前	治疗 1 个月	治疗 3 个月	F 值	P 值	偏 η^2
左侧腓肠肌 RMS 值	观察组	36	22.06 \pm 4.15	10.83 \pm 3.57 ^{ab}	12.52 \pm 3.35 ^{ac}	-	-	-
	对照组	36	21.81 \pm 4.27	16.69 \pm 3.89 ^a	14.35 \pm 3.86 ^a	-	-	-
	组间效应(分组)	-	-	-	-	7.534	0.008	0.097
	时间效应	-	-	-	-	6682.113	<0.001	0.990
	分组 \times 时间交互效应	-	-	-	-	695.555	<0.001	0.909
	组间简单效应(各时间点): 治疗前 $F = 0.062$, $P = 0.804$, 偏 $\eta^2 = 0.001$; 治疗 1 个月时 $F = 44.401$, $P < 0.001$, 偏 $\eta^2 = 0.388$; 治疗 3 个月时 $F = 4.646$, $P = 0.035$, 偏 $\eta^2 = 0.062$							
右侧腓肠肌 RMS 值	观察组	36	21.16 \pm 4.16	10.60 \pm 3.63 ^{ab}	12.65 \pm 3.34 ^{ac}	-	-	-
	对照组	36	21.82 \pm 4.32	16.80 \pm 3.97 ^a	14.39 \pm 3.85 ^a	-	-	-
	组间效应(分组)	-	-	-	-	9.902	0.002	0.124
	时间效应	-	-	-	-	5169.650	<0.001	0.987
	分组 \times 时间交互效应	-	-	-	-	539.843	<0.001	0.885
	组间简单效应(各时间点): 治疗前 $F = 0.435$, $P = 0.512$, 偏 $\eta^2 = 0.006$; 治疗 1 个月时 $F = 47.892$, $P < 0.001$, 偏 $\eta^2 = 0.406$; 治疗 3 个月时 $F = 4.203$, $P = 0.044$, 偏 $\eta^2 = 0.057$							

注: 左侧小腿三头肌 RMS 值违背球形检验(Mauchly $W = 0.600$, $P < 0.001$), 采用 Greenhouse-Geisser 校正; 右侧小腿三头 RMS 值违背球形检验(Mauchly $W = 0.699$, $P < 0.001$), 采用 Greenhouse-Geisser 校正。与同组基线比较, ^a $P < 0.001$; 与对照组同期比较, ^b $P < 0.001$, ^c $P < 0.05$ 。

3.4. 两组治疗前后 GMFM-88 评分比较

治疗前两组 D/E 区评分无显著差异($P > 0.05$); 治疗 1 个月、3 个月时, 两组评分均显著提高($P < 0.001$); 观察组 D 区评分 1 月时显著高于对照组($P < 0.05$), E 区评分 3 个月时显著高于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

Table 4. Comparison of GMFM-88 section D/E scores and effect test results between two groups before and after treatment (scores, $M \pm SD$)

表 4. 两组治疗前后 GMFM-88 D/E 区评分比较及效应检验结果(分, $M \pm SD$)

观察指标	组别	例数	治疗前	治疗 1 个月	治疗 3 个月	F 值	P 值	偏 η^2
GMFM-D 区评分	观察组	36	23.72 \pm 4.50	29.64 \pm 3.52 ^{ab}	31.22 \pm 3.68 ^a	-	-	-
	对照组	36	23.81 \pm 4.48	27.44 \pm 4.82 ^a	29.56 \pm 4.64 ^a	-	-	-
	组间效应(分组)	-	-	-	-	1.527	0.214	0.022
	时间效应	-	-	-	-	1584.212	<0.001	0.958
	分组 \times 时间交互效应	-	-	-	-	48.169	<0.001	0.408
组间简单效应(各时间点): 治疗前 $F = 0.006$, $P = 0.937$, 偏 $\eta^2 = 0.000$; 治疗 1 个月时 $F = 4.865$, $P = 0.031$, 偏 $\eta^2 = 0.065$; 治疗 3 个月时 $F = 2.852$, $P = 0.096$, 偏 $\eta^2 = 0.039$								
GMFM-E 评分	观察组	36	17.44 \pm 5.01	23.50 \pm 4.68 ^a	27.25 \pm 4.29 ^{ab}	-	-	-
	对照组	36	17.31 \pm 5.03	22.25 \pm 5.02 ^a	24.69 \pm 5.13 ^a	-	-	-
	组间效应(分组)	-	-	-	-	1.336	0.252	0.019
	时间效应	-	-	-	-	2242.959	<0.001	0.970
	分组 \times 时间交互效应	-	-	-	-	43.276	<0.001	0.382
组间简单效应(各时间点): 治疗前 $F = 0.014$, $P = 0.907$, 偏 $\eta^2 = 0.000$; 治疗 1 个月时 $F = 1.193$, $P = 0.278$, 偏 $\eta^2 = 0.017$; 治疗 3 个月时 $F = 5.267$, $P = 0.025$, 偏 $\eta^2 = 0.070$								

注: 采用重复测量方差分析。GMFM-D 区评分违背球形检验(Mauchly $W = 0.857$, $P = 0.005$), 采用 Greenhouse-Geisser 校正; GMFM-E 区评分违背球形检验(Mauchly $W = 0.577$, $P = 0.001$), 采用 Greenhouse-Geisser 校正。与同组基线比较, ^a $P < 0.001$; 与对照组同期比较, ^b $P < 0.05$ 。

3.5. 两组治疗前后步行速度比较

治疗前两组步行速度无显著差异($P > 0.05$); 治疗后 1 月, 两组速度均显著提高($P < 0.001$), 但组间差异不显著($P > 0.05$); 治疗后 3 月, 观察组速度显著高于对照组($P < 0.05$) (表 5)。

Table 5. Comparison of walking speed and test results between two groups before and after treatment (m/s, $M \pm SD$)

表 5. 两组治疗前后步行速度及校验结果(m/s, $M \pm SD$)

观察指标	组别	例数	治疗前	治疗 4 周时	治疗结束后 3 个月	F 值	P 值	偏 η^2
步行速度 (m/s)	观察组	36	0.38 \pm 0.13	0.47 \pm 0.11 ^a	0.56 \pm 0.12 ^{ab}	-	-	-
	对照组	36	0.38 \pm 0.12	0.44 \pm 0.10 ^a	0.50 \pm 0.12 ^a	-	-	-
	组别主效应	-	-	-	-	0.929	0.339	0.013
	测量时间主效应	-	-	-	-	2393.414	<0.001	0.972
	组别 \times 时间交互效应	-	-	-	-	118.146	<0.001	0.628
组别简单效应(各时间点): 治疗前 $F = 0.030$, $P = 0.863$, 偏 $\eta^2 = 0.000$; 治疗 4 周时 $F = 0.839$, $P = 0.363$, 偏 $\eta^2 = 0.012$; 治疗结束后 3 个月 $F = 4.623$, $P = 0.035$, 偏 $\eta^2 = 0.062$								

注: 采用重复测量方差分析。步行速度违背球形检验(Mauchly $W = 0.813$, $P < 0.001$), 采用 Greenhouse-Geisser 校正。与同组基线比较, ^a $P < 0.001$; 与对照组同期比较, ^b $P < 0.05$ 。

3.6. 统计图表

如图 1~3 所示。

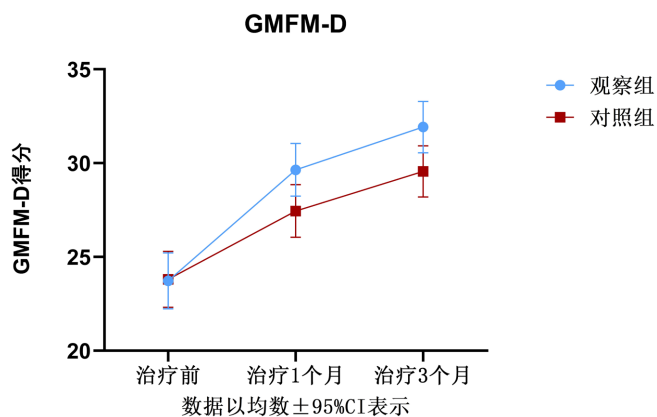


Figure 1. Trend chart of GMFM-D section scores
图 1. GMFM-D 区评分变化趋势图

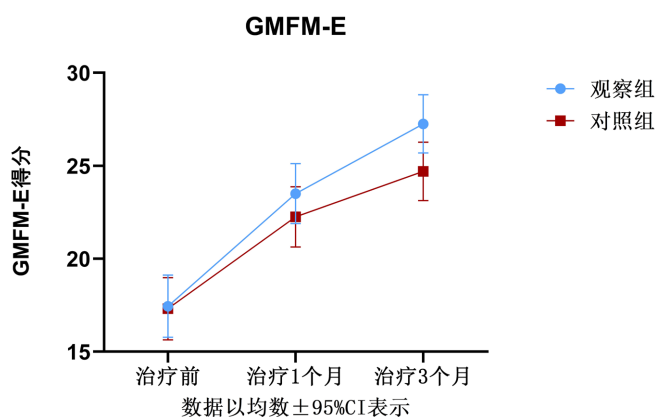


Figure 2. Trend chart of GMFM-E section scores
图 2. GMFM-E 区评分变化趋势图

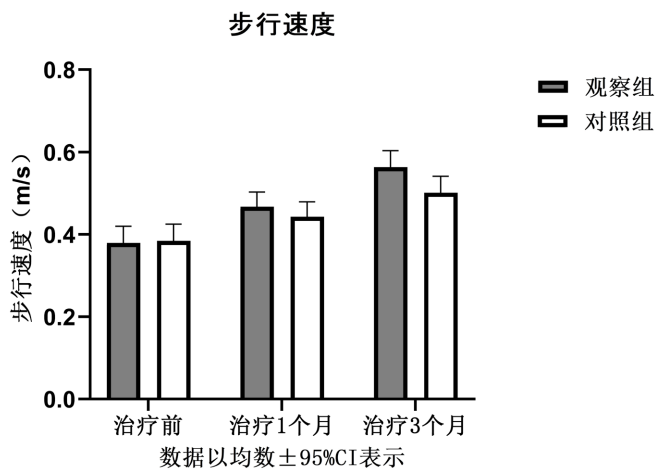


Figure 3. Bar chart of inter-group differences in walking speed
图 3. 步行速度组间差异柱状图

4. 讨论

4.1. 联合治疗组对痉挛的治疗效果观察

表面肌电图均方根振幅(RMS)在被动牵伸时的变化,可客观反映痉挛肌肉的异常电活动强度。本研究结果显示,双侧 RMS 的组别主效应(左侧 $P = 0.008$, 偏 $\eta^2 = 0.097$; 右侧 $P = 0.002$, 偏 $\eta^2 = 0.124$)、时间主效应($P < 0.001$, 左侧偏 $\eta^2 = 0.990$; 右侧偏 $\eta^2 = 0.987$)及交互效应显著($P < 0.001$, 左侧偏 $\eta^2 = 0.909$; 右侧偏 $\eta^2 = 0.885$),交互效应偏 η^2 远大于 0.14 大效应量的最低值,提示干预方式对肌电改善具备明确临床意义。简单效应分析证实,干预 1 个月、3 个月观察组 RMS 均显著低于对照组(例左侧 RMS: 1 个月 $P < 0.001$, 偏 $\eta^2 = 0.388$; 3 个月 $P = 0.035$, 偏 $\eta^2 = 0.062$),1 个月为大效应量,凸显联合干预抑制肌电异常的实用性;3 个月降至中等效应量,组间差值逐步收窄。对照组虽呈持续改善趋势,但观察组指标降幅更显著,效应量结果证实 BoNT-A 联合 rTMS 的干预方案更具优势。

改良 Ashworth 量表(MAS)评估显示,双侧小腿三头肌肌张力的时间主效应显著($P < 0.001$, 偏 $\eta^2 > 0.83$),大效应量说明肌张力整体改善临床价值突出;且存在显著交互效应(左侧 $P = 0.003$; 右侧 $P = 0.022$)。简单效应分析发现:干预后 1 个月,观察组肌张力显著更低(左侧 $P = 0.001$, 偏 $\eta^2 = 0.137$; 右侧 $P = 0.003$, 偏 $\eta^2 = 0.122$),处于中等效应量上限,提示观察组干预方式对于短期缓解肌张力的作用兼具统计与临床价值;干预 3 个月,虽然观察组 MAS 均值仍低于对照组,但组间无统计学差异及临床意义($P > 0.05$, 左侧偏 $\eta^2 = 0.028$; 右侧偏 $\eta^2 = 0.026$)。

BoNT-A 注射后 1 个月为抗痉挛效果峰值期,联合 rTMS 可发挥协同降张力作用。BoNT-A 通过阻断神经肌肉接头处突触前膜释放乙酰胆碱,放松过度活跃的肌肉[7];10 Hz rTMS 作用于大脑 M1 区,可通过增强皮层兴奋性和诱导长时程增强(LTP)样可塑性,加强下行抑制通路调控能力,从“中枢端”进一步抑制异常脊髓牵张反射[43]。两者结合实现了“外周阻断”与“中枢调控”的相互叠加,干预 1 个月各项指标中等至大效应量结果支撑该结论,联合干预不仅降低了临床观察到的肌张力(MAS),更从神经电活动层面证实了肌肉过度兴奋状态的实质性改善。

干预 3 个月观察组 RMS 仍有组间差异(如左侧 $P = 0.035$, 偏 $\eta^2 = 0.062$, 中等效应量),远优于 MAS 小效应量,提示联合干预对肌电异常的抑制更持久。rTMS 可诱导突触可塑性重构,优化神经网络与下行抑制通路,维持中枢对脊髓反射的调控能力,为后续运动再学习奠定生理基础[43][44]。随着 rTMS 治疗结束,神经可塑性效应衰减,观察组抗痉挛优势逐步弱化,效应量显著下滑,推测延长 rTMS 疗程或可巩固疗效。此外, MAS 分级粗糙,在轻度痉挛范围内(特别是 I、I⁺、II 级之间)分辨率有限[45],且主观性强,易稀释细微差异, RMS 客观指标有效弥补其缺陷,印证多维度评估的必要性。

4.2. 联合治疗组对粗大运动的疗效观察

GMFM-D 区(站立)结果显示,时间主效应($P < 0.001$, 偏 $\eta^2 = 0.958$)、组别 \times 时间交互效应($P < 0.001$, 偏 $\eta^2 = 0.408$)均达大效应量,提示干预方案对站立功能的整体改善、联合方案的时序增益均具备突出临床价值。简单效应分析显示,干预后 1 个月,观察组显著优于对照组($P = 0.031$, 偏 $\eta^2 = 0.065$)为中等效应量,证实短期内组间差异具备实际临床意义;干预后 3 个月组间差异无统计学意义($P = 0.096$, 偏 $\eta^2 = 0.039$),属小效应量,提示此时两组站立功能差距极小,即便数值存在趋势,也无临床差异化意义。

GMFM-E 区(走跑跳)存在显著时间主效应($P < 0.001$, 偏 $\eta^2 = 0.970$)和交互效应($P < 0.001$, 偏 $\eta^2 = 0.382$),同样为大效应量,印证干预对高阶运动功能的整体改善效能显著。该区段呈典型延迟改善特征:干预 1 个月组间无统计学差异($P = 0.278$, 偏 $\eta^2 = 0.017$),为小效应量,说明此时联合干预尚未产生实际临床增益;干预 3 个月组间差异显著($P = 0.025$, 偏 $\eta^2 = 0.070$),升至中等效应量,标志联合干预的临床优势真正显现。

GMFM-D 区 1 个月显现中等效应量优势、3 个月回落至小效应量, 反映站立功能对肌张力降低的高度依赖性: BoNT-A 注射后 1 个月肌张力达峰值改善, 通过打破痉挛 - 无力恶性循环, 为功能性活动训练创造“机会窗口” [46], 联合 rTMS 实现中枢 - 外周协同, 最大化减少抗重力肌群的痉挛性共同收缩, 使站立位髋关节、膝关节控制获得即刻改善[47]; 但随 rTMS 治疗结束, 其中枢效应衰减, 抗痉挛优势消退, 组间临床差距消失, 小效应量直接印证该结果无实际临床价值, 提示延长 rTMS 疗程或可巩固长期疗效。

GMFM-E (行走、跑跳功能) 呈现延迟改善模式, 由小效应量逐步升至中等效应量, 这可能反映高阶移动性技能对运动控制网络渐进性重塑的需求。GMFM-D 与 E 区效应量的差异化趋势, 揭示了不同运动功能的恢复机制。行走、跑跳功能不仅依赖肌张力缓解, 更需要中枢模式发生器(CPG)的节律性调控、相位转换灵活性及动态平衡能力的协同[48] [49]。CPG 作为脊髓内产生节律运动模式的神经环路[50], 其功能优化需通过反复任务特异性训练(步行训练)实现。rTMS 诱导的皮层可塑性需经此功能性活动 - 可塑性转化过程, 才能优化协调运动模式, 这间接证明了 LTP 样突触效能增强需与特定行为训练结合才能实现功能重组。

4.3. 联合治疗组对步行速度的疗效观察

10MWT 结果与 GMFM-E 区呈现高度一致的延迟改善模式: 干预 1 个月组间差异无统计学意义($P = 0.363$, 偏 $\eta^2 = 0.012$), 为小效应量, 提示此阶段联合干预对步行速度无实际临床增益; 干预 3 个月组间差异达显著水平($P = 0.035$, 偏 $\eta^2 = 0.062$), 升至中等效应量, 出现联合干预下的步行功能改善优势。

这一特征直观反映步行功能的多系统整合属性, 步行速度看似单一维度指标, 实则受运动控制、感觉整合、动态平衡及认知 - 运动交互等多因素影响[51], 其改善需要更长的神经 - 肌肉系统重组周期。从神经可塑性机制分析, rTMS 诱导的初级运动皮层(M1 区)兴奋性改变, 需经反复功能性步行训练才能转化为协调运动模式, 才能实现实质性功能重组。本研究 4 周干预周期仅能诱发皮层可塑性早期改变, 12 周随访时中等效应量的显现, 提示联合治疗的优势需积累足量任务特异性训练方可充分显现[52]。也间接提示, 延长 rTMS 干预时间或能达到更优效果, 进一步提升长期康复获益。

5. rTMS 治疗参数的选择依据

5.1. 刺激频率

对于脑瘫儿童痉挛的治疗, 2007 年 Valle 等[28]证实 5 Hz 高频 rTMS 较 1 Hz 更能有效改善痉挛; 随后 Rajapakse 等[27]及 Gupta 等的研究[29]进一步表明, 10 Hz 高频 rTMS 在改善运动功能和减轻肌肉痉挛方面优于 5 Hz。基于上述证据, 本研究采用 10 Hz 作为刺激频率。

5.2. 脉冲数量

关于高频 rTMS 的脉冲数量, Rajak 等[53]对比了痉挛型脑瘫患儿接受 10 Hz rTMS 不同脉冲数(1500、2000、2500 次)的疗效, 证实脉冲数与运动神经元皮层兴奋性呈正相关, 2500 次对运动皮层的调节效应最佳。然而, 国内《儿童脑性瘫痪经颅磁刺激治疗专家共识》[23]建议针对痉挛的脉冲数为 1500 次。综合考虑疗效与安全性平衡, 本研究采用 1800 次脉冲, 以期在共识推荐基础上优化治疗强度。

5.3. 双侧刺激方案

本研究纳入的均为痉挛型双瘫患儿, 其病理特征为双侧皮层运动区功能低下, 而非偏瘫模式的“一侧抑制/一侧过度激活”。因此, 本研究设计了双侧顺序刺激方案(先重侧后轻侧), 更符合双瘫的病理生理特点。

6. 安全性与研究局限

本研究未出现癫痫或头痛等严重不良事件, 仅 2 例出现短暂头皮不适, 与 10 Hz 方案在儿童脑瘫中的安全谱一致[12]。但本研究存在以下局限:

- 1) 样本量仅 72 例, 且为单中心设计, 结论需多中心随机对照试验进一步验证;
- 2) 未进行亚组分析(如 GMFCS 分级、年龄分层), 无法明确不同亚群的治疗反应差异;
- 3) 未设置单纯 rTMS 组, 无法量化高频刺激本身的独立效应;
- 4) 未采用神经导航或 MRI 定位, 靶点精度受限;
- 5) 随访仅 3 个月, 长期效应及安全性未知。

以上数据提示, 为期 1 个月甚至更长的、包含间歇性 rTMS 巩固治疗的方案, 可能比短程治疗带来更持久的益处。未来研究可进一步延长随访时间(如 6 个月、1 年), 观察优势是否能长期维持; 同时可结合功能磁共振、弥散张量成像或经颅磁刺激运动诱发电位等技术, 直观验证伴随痉挛降低所发生的大脑结构和功能网络重组, 深入探讨皮质脊髓束微观结构与皮层血流动力学变化, 进一步揭示其背后的神经机制。

声 明

本研究获青岛市妇女儿童医院医学伦理委员会批准(伦理号: QFELL-YJ-2025-134), 所有操作符合《赫尔辛基宣言》伦理原则。

参考文献

- [1] Rosenbaum, P., Paneth, N., Leviton, A., *et al.* (2007) A Report: The Definition and Classification of Cerebral Palsy April 2006. *Developmental Medicine & Child Neurology*, **109**, 8-14.
- [2] Australian Cerebral Palsy Register (ACPR) (2023) Report of the Australian Cerebral Palsy Register 2023 Birth Years 1995-2016. Cerebral Palsy Alliance.
- [3] Graham, H.K., Rosenbaum, P., Paneth, N., Dan, B., Lin, J., Damiano, D.L., *et al.* (2016) Cerebral palsy. *Nature Reviews Disease Primers*, **2**, Article No. 15082. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.82>
- [4] Calley, A., Williams, S., Reid, S., Blair, E., Valentine, J., Girdler, S., *et al.* (2012) A Comparison of Activity, Participation and Quality of Life in Children with and without Spastic Diplegia Cerebral Palsy. *Disability and Rehabilitation*, **34**, 1306-1310. <https://doi.org/10.3109/09638288.2011.641662>
- [5] Sadowska, M., Sarecka-Hujar, B. and Kopyta, I. (2020) Cerebral Palsy: Current Opinions on Definition, Epidemiology, Risk Factors, Classification and Treatment Options. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **16**, 1505-1518. <https://doi.org/10.2147/ndt.s235165>
- [6] Strobl, W., Theologis, T., Brunner, R., Kocer, S., Viehweger, E., Pascual-Pascual, I., *et al.* (2015) Best Clinical Practice in Botulinum Toxin Treatment for Children with Cerebral Palsy. *Toxins*, **7**, 1629-1648. <https://doi.org/10.3390/toxins7051629>
- [7] Multani, I., Manji, J., Hastings-Ison, T., Khot, A. and Graham, K. (2019) Botulinum Toxin in the Management of Children with Cerebral Palsy. *Pediatric Drugs*, **21**, 261-281. <https://doi.org/10.1007/s40272-019-00344-8>
- [8] Anne Whelan, M. (2010) Practice Parameter: Pharmacologic Treatment of Spasticity in Children and Adolescents with Cerebral Palsy (An Evidence-Based Review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*, **75**, 669-669. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181ec670b>
- [9] 朱登纳, 王明梅, 王军, 等. A 型肉毒毒素注射治疗 9-36 月龄脑瘫患儿腓肠肌痉挛的前瞻性研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(2): 123-129.
- [10] 侯玉晋, 单海军, 介小素, 等. A 型肉毒毒素注射联合功能训练对痉挛型脑瘫患儿尖足畸形、粗大运动功能及智力发育的影响研究[J]. 中国全科医学, 2017, 20(31): 3912-3917.
- [11] Dobkin, B.H. (2009) Assessment: Botulinum Neurotoxin for the Treatment of Spasticity (An Evidence-Based Review). *Neurology*, **73**, 736-738. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181af0b6e>
- [12] 中华医学会儿科学分会康复学组. A 型肉毒毒素治疗儿童肢体痉挛状态中国专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2018,

- 56(10): 729-732.
- [13] Chen, S. (2012) Clinical Uses of Botulinum Neurotoxins: Current Indications, Limitations and Future Developments. *Toxins*, **4**, 913-939. <https://doi.org/10.3390/toxins4100913>
- [14] Criswell, S.R., Crowner, B.E. and Racette, B.A. (2006) The Use of Botulinum Toxin Therapy for Lower-Extremity Spasticity in Children with Cerebral Palsy. *Neurosurgical Focus*, **21**, E1. <https://doi.org/10.3171/foc.2006.21.2.2>
- [15] 王秋, 罗蓉, 吕行, 等. 系列石膏联合肉毒毒素在脑瘫患儿马蹄足畸形的治疗作用[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2012, 34(10): 760-763.
- [16] Lee, S.J., Sung, I.Y., Jang, D.H., Yi, J.H., Lee, J.H. and Ryu, J.S. (2011) The Effect and Complication of Botulinum Toxin Type A Injection with Serial Casting for the Treatment of Spastic Equinus Foot. *Annals of Rehabilitation Medicine*, **35**, 344-353. <https://doi.org/10.5535/arm.2011.35.3.344>
- [17] Milne, N., Miao, M. and Beattie, E. (2020) The Effects of Serial Casting on Lower Limb Function for Children with Cerebral Palsy: A Systematic Review with Meta-Analysis. *BMC Pediatrics*, **20**, Article No. 324. <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02122-9>
- [18] Mills, P.B., Finlayson, H., Sudol, M. and O'Connor, R. (2015) Systematic Review of Adjunct Therapies to Improve Outcomes Following Botulinum Toxin Injection for Treatment of Limb Spasticity. *Clinical Rehabilitation*, **30**, 537-548. <https://doi.org/10.1177/0269215515593783>
- [19] Sáinz Pelayo, M.P., Albu, S., Murillo, N. and Benito Penalva, J. (2020) Espasticidad en la patología neurológica. Actualización sobre mecanismos fisiopatológicos, avances en el diagnóstico y tratamiento [Spasticity in Neurological Pathologies. An Update on the Pathophysiological Mechanisms, Advances in Diagnosis and Treatment]. *Revista de Neurología*, **70**, 453-460. <https://doi.org/10.33588/rn.7012.2019474>
- [20] Sheean, G. (2002) The Pathophysiology of Spasticity. *European Journal of Neurology*, **9**, 3-9. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2002.0090s1003.x>
- [21] Tubbs, A. and Vazquez, E.A. (2024) Engineering and Technological Advancements in Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS): A Five-Year Review. *Brain Sciences*, **14**, Article 1092. <https://doi.org/10.3390/brainsci14111092>
- [22] Lefaucheur, J., Aleman, A., Baeken, C., Benninger, D.H., Brunelin, J., Di Lazzaro, V., et al. (2020) Evidence-Based Guidelines on the Therapeutic Use of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS): An Update (2014-2018). *Clinical Neurophysiology*, **131**, 474-528. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.002>
- [23] 中华医学会儿科分会康复组, 中华康复医学会物理治疗专业委员会. 小儿脑瘫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.
- [24] Allen, C.H., Kluger, B.M. and Buard, I. (2017) Safety of Transcranial Magnetic Stimulation in Children: A Systematic Review of the Literature. *Pediatric Neurology*, **68**, 3-17. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.12.009>
- [25] 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)第六章: 康复治疗[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(16): 1201-1229.
- [26] Rossi, S., Antal, A., Bestmann, S., Bikson, M., Brewer, C., Brockmöller, J., et al. (2021) Safety and Recommendations for TMS Use in Healthy Subjects and Patient Populations, with Updates on Training, Ethical and Regulatory Issues: Expert Guidelines. *Clinical Neurophysiology*, **132**, 269-306. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.10.003>
- [27] Rajapakse, T. and Kirton, A. (2013) Non-Invasive Brain Stimulation in Children: Applications and Future Directions. *Translational Neuroscience*, **4**, 217-233. <https://doi.org/10.2478/s13380-013-0116-3>
- [28] Valle, A.C., Dionisio, K., Pitskel, N.B., Pascual-Leone, A., Orsati, F., Ferreira, M.J.L., et al. (2007) Low and High Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Spasticity. *Developmental Medicine & Child Neurology*, **49**, 534-538. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2007.00534.x>
- [29] Gupta, M., Lal Rajak, B., Bhatia, D. and Mukherjee, A. (2016) Effect of r-TMS over Standard Therapy in Decreasing Muscle Tone of Spastic Cerebral Palsy Patients. *Journal of Medical Engineering & Technology*, **40**, 210-216. <https://doi.org/10.3109/03091902.2016.1161854>
- [30] 李新剑, 宋伟, 仇爱珍, 等. 经颅磁刺激联合康复训练对脑性瘫痪患儿日常精细动作及认知功能发育的影响[J]. 中国全科医学, 2016, 19(18): 2184-2187.
- [31] 梁玉. 重复经颅磁刺激对痉挛偏瘫型脑瘫患儿平衡功能恢复的影响[J]. 黑龙江医药科学, 2020, 43(4): 160-162.
- [32] 张丽华, 李雪梅, 张杨萍, 等. 重复经颅磁刺激对痉挛型偏瘫脑瘫患儿上肢运动功能的影响[J]. 黑龙江医药科学, 2018, 41(5): 187-189.
- [33] Bhatia, D., Rajak, B., Gupta, M. and Mukherjee, A. (2019) Increasing Number of Therapy Sessions of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Improves Motor Development by Reducing Muscle Spasticity in Cerebral Palsy Children. *Annals of Indian Academy of Neurology*, **22**, 302-307. https://doi.org/10.4103/aian.aian_102_18

- [34] 吴野, 巩尊科, 李新剑, 等. 不同模式经颅磁刺激对痉挛型偏瘫脑性瘫痪患儿上肢运动功能的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2019, 34(11): 1368-1370.
- [35] 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)第一章: 概论[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(12): 887-892.
- [36] McDowell, B. (2008) The Gross Motor Function Classification System—Expanded and Revised. *Developmental Medicine & Child Neurology*, **50**, 725-725. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03104.x>
- [37] Jasper, H. (1958) Report of the Committee on Methods of Clinical Examination in Electroencephalography: 1957. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, **10**, 370-371. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(58\)90053-1](https://doi.org/10.1016/0013-4694(58)90053-1)
- [38] Herwig, U., Satrapi, P. and Schönfeldt-Lecuona, C. (2003) Using the International 10-20 EEG System for Positioning of Transcranial Magnetic Stimulation. *Brain Topography*, **16**, 95-99. <https://doi.org/10.1023/b:brat.0000006333.93597.9d>
- [39] Megía-García, Á., Serrano-Muñoz, D., Taylor, J., Avendaño-Coy, J., Comino-Suárez, N. and Gómez-Soriano, J. (2020) Transcutaneous Spinal Cord Stimulation Enhances Quadriceps Motor Evoked Potential in Healthy Participants: A Double-Blind Randomized Controlled Study. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 3275. <https://doi.org/10.3390/jcm9103275>
- [40] He, Y., Zhang, Q., Ma, T., Liang, Y., Guo, R., Li, X., et al. (2024) Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation-Assisted Training on Lower Limb Motor Function in Children with Hemiplegic Cerebral Palsy. *BMC Pediatrics*, **24**, Article No. 136. <https://doi.org/10.1186/s12887-024-04605-5>
- [41] Sivaramakrishnan, A. and Madhavan, S. (2021) Reliability of Transcallosal Inhibition Measurements for the Lower Limb Motor Cortex in Stroke. *Neuroscience Letters*, **743**, Article ID: 135558. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135558>
- [42] Russell, D.J., Rosenbaum, P.L., Cadman, D.T., Gowland, C., Hardy, S. and Jarvis, S. (1989) The Gross Motor Function Measure: A Means to Evaluate the Effects of Physical Therapy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, **31**, 341-352. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1989.tb04003.x>
- [43] Hoogendam, J.M., Ramakers, G.M.J. and Di Lazzaro, V. (2010) Physiology of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Human Brain. *Brain Stimulation*, **3**, 95-118. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2009.10.005>
- [44] Fan, J., Fu, H., Xie, X., Zhong, D., Li, Y., Liu, X., et al. (2022) The Effectiveness and Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Spasticity after Upper Motor Neuron Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Neural Circuits*, **16**, Article ID: 973561. <https://doi.org/10.3389/fncir.2022.973561>
- [45] Pandyan, A.D., Price, C.I., Barnes, M.P. and Johnson, G.R. (2003) A Biomechanical Investigation into the Validity of the Modified Ashworth Scale as a Measure of Elbow Spasticity. *Clinical Rehabilitation*, **17**, 290-294. <https://doi.org/10.1191/0269215503cr610oa>
- [46] Rawicki, B., Sheean, G., Fung, V.S.C., Goldsmith, S., Morgan, C. and Novak, I. (2010) Botulinum Toxin Assessment, Intervention and Aftercare for Paediatric and Adult Niche Indications Including Pain: International Consensus Statement. *European Journal of Neurology*, **17**, 122-134. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03132.x>
- [47] Hirakawa, Y., Koyama, S., Tanabe, S., Takeda, K., Ueda, T., Motoya, I., et al. (2019) Combined Effects of Botulinum Toxin Type a and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation with Intensive Motor Training Immediately after Injection in a Patient with Chronic Stroke: A Case Report. *Journal of Hand Therapy*, **32**, 519-524. <https://doi.org/10.1016/j.jht.2018.01.008>
- [48] Han, Y. and Yun, C. (2020) Effectiveness of Treadmill Training on Gait Function in Children with Cerebral Palsy: Meta-analysis. *Journal of Exercise Rehabilitation*, **16**, 10-19. <https://doi.org/10.12965/jer.1938748.374>
- [49] Alotaibi, A., Ibrahim, A., Ahmed, R., Abualait, T. and Jamal, M. (2025) Comparative Effects of Partial Body Weight-Supported and Loaded Treadmill Training on Motor Performance in Children with Cerebral Palsy: A Randomized Clinical Trial. *Medicina*, **61**, Article 1125. <https://doi.org/10.3390/medicina61071125>
- [50] Marder, E. and Bucher, D. (2001) Central Pattern Generators and the Control of Rhythmic Movements. *Current Biology*, **11**, R986-R996. [https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(01\)00581-4](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(01)00581-4)
- [51] Laskov, O. and Klírová, M. (2021) Effects of Deep Transcranial Magnetic Stimulation (dTMS) on Cognition. *Neuroscience Letters*, **755**, Article ID: 135906. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.135906>
- [52] Ma, J., Qian, S., Ma, N., Zhang, L., Xu, L., Liu, X., et al. (2024) Effect of Short-Term 10 Hz Repeated Transcranial Magnetic Stimulation on Postural Control Ability in Patients with Mild Hemiparesis in Acute Ischemic Stroke: A Single-Blinded Randomized Controlled Trial. *Frontiers in Neurology*, **15**, Article 1439904. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1439904>
- [53] Rajak, B.L., Gupta, M., Bhatia, D. and Mukherjee, A. (2018) Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Pulses on Muscle Spasticity of Cerebral Palsy Children. *International Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, **6**, Article ID: 1000465.