

神经调控技术的过去、现在和未来*

解虎涛¹, 张建国^{1,2△}

1. 首都医科大学附属北京天坛医院 神经外科(北京 100070); 2. 北京市神经外科研究所(北京 100070)

【摘要】 神经调控技术是当前发展最快的医学领域之一, 调控技术种类激增, 适应症不断拓展, 全球已有数十万脑功能性疾病患者从中获益, 但也存在诸多不足, 如神经调控机制尚不完全清楚, 神经调控的最佳靶点长期存有争议, 缺乏可靠的疗效预测指标及术后程控模式繁琐、效率低等。相信随着医工技术的不断发展进步及脑功能性疾病神经网络机制的逐渐揭示, 未来神经调控技术将不断向个体化、精准化、智能化的方向飞速发展。本文将回顾神经调控技术的发展历史, 并就其应用现状及未来发展进行总结和述评。

【关键词】 神经调控 脑功能性疾病 脑深部电刺激 脊髓电刺激 迷走神经电刺激

Neuromodulation: Past, Present, and Future XIE Hu-tao¹, ZHANG Jian-guo^{1,2△}. 1. Department of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China; 2. Beijing Institute of Neurosurgery, Beijing 100070, China

△ Corresponding author, E-mail: zjguo73@126.com

【Abstract】 Neuromodulation technology is one of the medical fields currently experiencing the most rapid development, witnessing a surge in the types of modulation techniques and a constant expansion of indications. Consequently, hundreds of thousands of patients with functional neurological disorders have benefited from the advancements in the field all over the world. Nevertheless, some challenges remain, for example, the lack of a thorough understanding of the mechanism of neuromodulation, the long-standing controversy over the optimal targets of neuromodulation, the lack of reliable efficacy predictors, and the cumbersome and inefficient mode of postoperative programming. We anticipate that these issues will be resolved with the continued advancement in medical technology and the gradual revelation of the neural network mechanism of brain disorders. More individualized, precise, and intelligent neuromodulation technology will be the main direction of development in the future. Herein, we reviewed and commented on the evolution of neuromodulation technology, the current status of its applications, and its prospective development.

【Key words】 Neuromodulation Brain disorder Deep brain stimulation Spinal cord stimulation Vagus nerve stimulation

神经调控技术是指利用植入或非植入性技术, 采用物理(电、磁、光、超声等)或化学手段, 对中枢神经系统、周围神经系统和自主神经系统邻近或远隔部位的神经元或神经网络信号的转导发挥兴奋、抑制或调解的作用, 从而改善患者生活质量, 提高患者神经功能的生物医学工程技术。

随着人口老龄化进程的加快、生活竞争压力的增加及环境因素的变化, 神经系统退行性疾病、药物难治性癫痫(drug-resistant epilepsy, DRE)、疼痛及精神疾病等脑功能性疾病患者人数剧增, 全球数亿人口受累。据世界卫生组织(WHO)及2019全球疾病负担研究(Global Burden of Disease Study 2019, GBD 2019)统计, 全球痴呆患者约5500万, 帕金森病(Parkinson's disease, PD)患者超过600万, 癫痫患者约5000万, 抑郁症高达3.5亿, 而慢性疼痛甚至影响了全球30%的人口^[1-4]。脑功能性疾病已成为全球主要

的致残和致死原因之一, 不仅给个人、家庭、社会带来了沉重的负担, 其治疗和机制研究也是巨大的科学难题。

在脑功能性疾病给全球带来严重负担的背景下, 借助于神经科学和生物医学工程技术的进步, 神经调控成为当前医学发展最快的领域之一, 其种类激增, 适应症不断拓展, 全球已有数十万脑功能性疾病患者从中获益。本文将回顾神经调控技术的发展历史, 并就其应用现状及未来发展进行总结和述评。

1 神经调控技术的发展历史

回顾历史, 神经调控技术的发展与电密切相关。最早可追溯至公元15年, 古罗马人利用电鳗放电治疗慢性疼痛, 但由于对电的认识不足, 这种原始的电刺激疗法延续了千余年^[5]。直至18世纪末到19世纪初, 电的“神秘面纱”被逐渐揭开, 学者们开始尝试电刺激动物和人类的神经系统的研究。1884年, 功能神经外科之父VICTOR HORSLEY首次在术中进行了皮层电刺激的研究。20世

* 国家自然科学基金(No.81830033, No.61761166004)资助

△ 通信作者, E-mail: zjguo73@126.com

纪前半叶,以CUSHING、PENFIELD等为代表的学者们,将术中电刺激主要用于定位皮层功能区。1947年SPIEGEL和WYCIS发明了人脑立体定向头架,脑深部手术的安全性和精确性大幅提高。彼时运动障碍性疾病、精神疾病的外科治疗主要采用脑深部核团毁损手术,而术中电刺激用于辅助定位毁损靶点,避免毁损锥体束等重要结构。学者们基于立体定向头架也尝试电刺激丘脑以减轻疼痛,同时发现电刺激丘脑也可改善部分震颤症状,但未引起足够重视。1967年基于MELZACK-WALL提出的“疼痛闸门理论”而研发的脊髓电刺激术(spinal cord stimulation, SCS)的问世,标志着现代神经调控技术的诞生。随后的数十年里,皮层电刺激、周围神经电刺激也被相继推出用于治疗慢性疼痛,并且神经调控技术逐渐被用于治疗DRE、痉挛状态、脑瘫、膀胱功能障碍等疾病。1987年,法国BENABID教授首次将脑深部电刺激(deep brain stimulation, DBS)应用于原发性震颤(essential tremor, ET)患者获得成功,随后开创了慢性DBS治疗PD和ET的先河,这是运动障碍疾病治疗历史的里程碑^[6]。几乎同时美国Cyberonics公司研发的迷走神经电刺激(vagus nerve stimulation, VNS)也开始在临床使用。20世纪90年代,DBS在运动障碍性疾病领域被迅速推广,自1997年开始先后被美国FDA批准用于治疗ET、PD、肌张力障碍等疾病。1998年,北京天坛医院和安徽省立医院分别在国内率先开展了DBS手术。进入21世纪,得益于医学生物和医学工程技术的不断进步,神经调控技术进入飞速发展阶段。

2 神经调控技术的应用现状

当前神经调控技术仍处于高速发展的状态,新技术如雨后春笋般涌现,调控方式除电调控外,还有磁调控(经颅磁刺激)、化学调控(药物微量泵植入)、超声调控(经颅聚焦超声)、光调控(光遗传学)等,调控靶点从中枢神经系统扩展到周围神经系统及自主神经系统,适应症从早期的慢性疼痛、运动障碍性疾病扩展到精神疾病、DRE、阿尔茨海默病(Azheimer's disease, AD)、意识障碍等。本文主要就当前临床应用较为普遍、具有代表性的DBS、SCS及VNS等植入性电刺激进行概述。

2.1 DBS

DBS是将电极植入脑内特定靶点,通过电刺激,调控特定神经环路的异常神经活动,从而治疗脑功能性疾病的一种神经调控技术。运动障碍性疾病是DBS的主要临床应用领域,对于严格筛选的患者,DBS对运动症状的改善显著而持久。以PD为例,长期回顾性临床研究指出,

尽管PD病程不断进展,双侧丘脑底核(subthalamic nucleus, STN)DBS术后15年仍可以稳定改善PD运动症状,减少多巴胺能药量,提升生活质量^[7]。

关于DBS的确切作用机制目前尚不清楚,很多理论假设被提出,其中较为流行的观点认为DBS可调节神经递质的释放,抑制异常的神经振荡活动,中断异常脑环路,调节异常脑网络,进而改善脑功能性疾病的症状^[8]。一项基于功能磁共振的最新纵向研究发现,STN-DBS可以调节两条不同的神经环路,一个涉及苍白球内侧部(globus pallidus internus, GPi)、丘脑和小脑深部核团的GPi神经环路被显著激活,而另一个涉及初级运动皮质(M1)、壳核和小脑的M1神经环路则被显著抑制,其中STN-DBS对于GPi神经环路的激活具有刺激频率依赖性,而对M1环路的抑制具有时间依赖性,两条神经环路分别调节不同的运动症状^[9]。

当前DBS已被广泛用于涉及运动、边缘系统、认知及记忆环路的各种脑功能性疾病的治疗和机制研究,如DRE,精神性疾病(重度抑郁症、强迫症、神经性厌食等),慢性疼痛,成瘾性疾病及AD等,并取得了令人鼓舞的初步成果^[10]。据统计,迄今全球约有208 000台DBS设备已被植入用于治疗各种脑功能性疾病,并且以12 000台/年的速度持续增长^[8,11]。近年来DBS设备工艺也不断更新,清华大学和天坛医院合作的国产DBS已成功研制3.0T核磁兼容设备、远程程控体系、方向性电极、闭环刺激等新技术^[12]。国产DBS首创的远程程控体系,在新冠疫情期间发挥了重要的作用^[13]。通过对PD患者进行远程程控诊疗,在有力支援抗疫的前提下,对患者进行合适、个体化的治疗。该技术已在国内外大型医疗中心广泛推广,截至2022年1月已为国内33个省份的患者累计进行了超过20 000多人次程控。

尽管DBS疗法已取得了令人瞩目的成绩,但也存在一些困境。对于PD患者常用的STN-DBS或GPi-DBS,虽然可以明显改善运动症状,但是对于冻结步态(freezing of gait, FOG)、吞咽困难等中轴症状疗效不佳,且长期高频STN-DBS可能会恶化语言、情绪和认知功能^[14-15]。近年来有学者提出低频(60 Hz)STN-DBS^[16]及脚桥核(pedunculopontine nucleus, PPN)电刺激^[17]或可改善FOG等中轴症状,也有学者尝试用SCS改善FOG,但目前尚缺乏高质量的临床研究证据,且FOG的发生机制也不清楚。而近期POZZI等^[18]通过同步采集真实行走状态下STN和头皮脑电的电生理信号,发现STN和皮层运动区之间的低频解偶联在FOG的发生中有重要作用,这一发现有助于揭示FOG的发生机制,或许可为开发靶向FOG的

闭环DBS提供依据。

2.2 SCS

SCS是将电极植入紧邻脊髓后柱的硬脊膜外间隙,通过施加电刺激,以阻断疼痛信号传导的一种神经调控技术。目前临床广泛应用的传统低频高强度SCS技术(频率40~100 Hz,脉宽30~50 μ s)成型于20世纪80年代。据2017年美国神经外科医师协会统计,全球每年约有50 000台SCS设备被植入患者体内,但我国此项技术开展相对较少。传统SCS疗法对于背部术后疼痛综合征^[19]、复杂性区域疼痛综合征^[20]、痛性糖尿病周围神经病变^[21]的疗效已得到广泛认可,对周围神经损伤性疼痛、慢性顽固性心绞痛及周围血管病等亦有效,但尚缺乏相关大型、长期随访的临床研究提供高质量证据^[22-23]。传统SCS镇痛的确切机制至今尚未完全阐明,目前认为可能参与的机制有:①激活A β 纤维、兴奋抑制性中间神经元进而关闭脊髓后角神经元的“疼痛闸门”;②调节抑制性神经递质 γ -氨基丁酸(GABA)、乙酰胆碱(Ach)、5-羟色胺(5-HT)等的释放;③调节疼痛相关神经环路;④神经功能的重塑作用等^[24]。

鉴于临床上仍有相当部分患者接受传统SCS治疗无效,学者们在探索疼痛机制及SCS作用机制的同时,新型SCS刺激模式也不断出现,如高频SCS(频率10 kHz)、簇发脉冲式SCS(5个500 Hz尖波脉冲成簇与40 Hz脉冲交替释放)、背根神经节电刺激及闭环SCS等。相较于传统SCS,高频SCS和成簇SCS模式的镇痛效果更优,且不会引起感觉异常。一项多中心临床随机对照实验(SENZA-RCT),以疼痛缓解>50%为有效,术后随访1年发现,高频SCS组治疗腰痛及腿痛的有效率(80%)明显高于传统SCS组(50%)^[25]。另一项多中心随机交叉临床研究,将100例躯干或四肢痛患者随机分为两组,交叉接受簇发脉冲式SCS和传统SCS疗法,发现簇发脉冲式SCS的镇痛效果优于传统SCS,约70.8%的患者倾向于选择簇发脉冲式SCS进行治疗,随访1年后仍有68.2%的患者更倾向于簇发脉冲式SCS治疗^[26]。背根神经节电刺激的优势在于受脑脊液影响较小、能量分散少,电极移位的风险小,电刺激作用范围更为局限和精确。从现有的临床研究结果来看,相较于传统SCS,背根神经节电刺激对T₁₀~S₂之间的复杂区域疼痛综合征,在减轻疼痛和改善生活质量方面具有优势^[27]。新型SCS刺激模式的出现,为传统SCS治疗无效的患者提供了新的选择。

2.3 VNS

VNS是将电极缠绕于患者左侧迷走神经主干,通过电刺激迷走神经,以达到调控、治疗脑功能性疾病目的

神经调控技术。VNS应用于临床超过30年,其临床疗效和安全性已被反复验证,并分别于1997年、2005年被美国FDA批准用于治疗DRE和抑郁症,迄今全球VNS治疗的患者近20万例。2008年中国CFDA批准VNS上市,尽管我国已完成8 000例VNS手术治疗DRE患者^[28],但与200万~300万DRE患者相比,治疗缺口巨大,为此国家设立“十四五”课题“基于国产VNS治疗DRE的临床应用解决方案研究”,期待研究结果能使更多的DRE患者受益。

VNS作用机制非常复杂,目前认为包括但不限于VNS对迷走神经组成的复杂神经-内分泌-免疫网络的急性刺激和长期慢性调节,包括神经活动的去同步化、调节神经递质、神经元重塑、抗炎作用等^[29-30]。近年来,随着VNS作用机制研究的不断深入及医学工程技术的不断进步,VNS的适应范围不断拓宽,从DRE和抑郁症逐渐拓展至心力衰竭、偏头痛、意识障碍、脑卒中、肥胖症、AD等疾病。VNS最常用于难以通过常规外科手术切除致痫灶的DRE,虽难以达到完全控制癫痫发作(8%~12%的患者VNS术后癫痫发作可完全控制),但持续刺激2年后,可使56%~63%的患者癫痫发作频率减少超过50%,并且随着刺激时间的延长,其疗效不断提升^[31-32]。

癫痫发作的预测因素一直是研究热点,多年来预测研究主要围绕脑电信号及心脏活动。研究发现约82%的癫痫发作前会出现事件相关的心率增快^[33],基于此,依据心率变化的反应性VNS(AspireSR)-闭环刺激模式被研发并应用于临床。大量临床研究已经证实了反应性VNS的可靠性,但同时发现当以心率增加 \geq 55%作为阈值时,仅可捕获16%~17%的癫痫发作,而下调阈值到20%时,监测的敏感性明显提高,但平均每小时会出现7次“假性”癫痫发作捕获^[34-35],笔者认为出现这种情况的原因可能与所纳入的癫痫发作类型有关。反应性VNS能够在癫痫发作前检测到心率变化,提前予以电刺激,从而控制癫痫发作或减少发作持续的时间,实现按需刺激的需求,较传统VNS刺激具有一定的优越性,但仍需进一步改进控制算法,优化设置。基于皮层致痫灶放电的反应性神经刺激(responsive neurostimulation, RNS)也是应用于DRE的一种闭环刺激模式。此外,具有无创优势、不需要连续电刺激的经皮VNS,近年来也开始在临床推广使用。

3 神经调控技术的展望

3.1 神经调控技术的不足

神经调控技术发展至今,技术日趋成熟,其在脑功能性疾病的疗效已得到广泛认可,但同时也存在一些问题。首先,虽然神经调控技术可明显改善运动障碍性疾

病、DRE、精神疾病等脑功能性疾病的症状,但受限于疾病机制本身的复杂性及既往缺乏有效的研究手段,神经调控的作用机制至今仍处于探索阶段。其次,神经调控的最佳靶点(包括靶点核团的亚分区)仍存在争议,以抽动秽语综合征为例,目前除苍白球外,还有丘脑、尾状核、内囊前肢等7个靶点核团被报道刺激有效,但对于最优靶点核团尚无统一意见,且不同核团内部又可进一步分为不同的亚区,如何选择、准确定位核团亚区亦存有争议^[36]。再者,目前尚缺乏可靠的神经调控疗效的预测因素,以VNS治疗DRE为例,虽然有研究发现心率变异性指标及脑网络功能连接与术后疗效相关,但尚无公认的疗效预测指标。此外,当前程控的方式主要是依据经验,以不断“试错”的方式进行,患者需反复就诊进行程控,尤其是肌张力障碍、抑郁症和AD等需长期慢性刺激才能改善症状的疾病,极其耗时耗力。

3.2 神经调控技术的未来发展

DBS、SCS、VNS等神经调控技术不仅是治疗脑功能性疾病的有效手段,也是研究疾病机制的重要工具。随着神经调控设备工艺及程序的不断更新,如可感知设备、3.0T核磁兼容设备的应用,可以实现术后采集长程高质量脑电信号和刺激状态下的高质量影像数据。神经调控结合神经电生理及脑影像手段,为研究大脑调控的生理基础提供了丰富的可能性,对深入探索脑功能性疾病的功能网络机制有重要意义。脑功能性疾病机制的揭示,一方面有助于我们探索、选择最佳的刺激靶点,开发脑功能性疾病的新疗法,不断提高神经调控的疗效;另一方面,依据采集的多种神经电生理、脑影像及临床指标,可提取能够反映患者临床状态的疾病特异性生物标志物,以预测疗效,尤其是基于刺激下神经活动的动态响应,利用机器学习及人工智能技术,可以建立刺激-响应关系的学习自适应神经调控模型,实时监测脑功能状态,为闭环刺激提供反馈信号,进而实现神经调控智能化。人工智能也将有助于优化术后程控模式,在术后DBS电极重建的基础上,依据人工智能技术识别模拟不同刺激触点和刺激参数下电极触点周围的电场矢量特性,并结合相应临床症状变化,可以精确预测患者个体化的程控参数,从而实现术后程控智能化^[37]。

总之,随着脑功能性疾病神经网络机制的不断揭示、神经调控设备工艺和程序的不断更新、神经调控靶点的不断探索、术后程控模式的不断优化以及神经调控技术与人工智能、机器学习的交叉结合,神经调控技术将稳步向前迈进革命性的智能化时代,实现对患者个体化、精准化、动态自适应性的治疗,从而造福更多的脑功能性疾病患者。

* * *

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*, 2019, 18(5): 459–480.
- [2] GBD 2016 Epilepsy Collaborators. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*, 2019, 18(4): 357–375.
- [3] COHEN S P, VASE L, HOOTEN W M. Chronic pain: An update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*, 2021, 397(10289): 2082–2097.
- [4] LU J, XU X, HUANG Y, *et al.* Prevalence of depressive disorders and treatment in China: A cross-sectional epidemiological study. *Lancet Psychiatry*, 2021, 8(11): 981–990.
- [5] GILDENBERG P L. Evolution of neuromodulation. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2005, 83(2/3): 71–79.
- [6] BENABID A L, POLLAK P, LOUVEAU A, *et al.* Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol*, 1987, 50(1/2/3/4/5/6): 344–346.
- [7] BOVE F, MULAS D, CAVALLIERI F, *et al.* Long-term outcomes (15 years) after subthalamic nucleus deep brain stimulation in patients with Parkinson disease. *Neurology*, 2021: 10.1212/WNL.00000000000012246[2022-01-05]. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012246>.
- [8] LEE D J, LOZANO C S, DALLAPIAZZA R F, *et al.* Current and future directions of deep brain stimulation for neurological and psychiatric disorders. *J Neurosurg*, 2019, 131(2): 333–342.
- [9] SHEN L, JIANG C, HUBBARD C S, *et al.* Subthalamic nucleus deep brain stimulation modulates 2 distinct neurocircuits. *Ann Neurol*, 2020, 88(6): 1178–1193.
- [10] LOZANO A M, LIPSMAN N. Probing and regulating dysfunctional circuits using deep brain stimulation. *Neuron*, 2013, 77(3): 406–424.
- [11] VEDAM-MAI V, DEISSEROTH K, GIORDANO J, *et al.* Proceedings of the eighth annual deep brain stimulation think tank: Advances in optogenetics, ethical issues affecting DBS research, neuromodulatory approaches for depression, adaptive neurostimulation, and emerging DBS technologies. *Front Hum Neurosci*, 2021, 15: 644593[2022-01-05]. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.644593>.
- [12] MEROLA A, SINGH J, REEVES K, *et al.* New frontiers for deep brain stimulation: Directionality, sensing technologies, remote programming, robotic stereotactic assistance, asleep procedures, and connectomics. *Front Neurol*, 2021, 12: 694747 [2022-01-05]. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.694747>.
- [13] ZHANG J, HU W, CHEN H, *et al.* Implementation of a novel bluetooth technology for remote deep brain stimulation programming: The pre- and

- post-COVID-19 Beijing experience. *Mov Disord*, 2020, 35(6): 909–910.
- [14] MEROLA A, ROMAGNOLO A, RIZZI L, *et al*. Impulse control behaviors and subthalamic deep brain stimulation in Parkinson disease. *J Neurol*, 2017, 264(1): 40–48.
- [15] FASANO A, LANG A E. Unfreezing of gait in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 2015, 14(7): 675–677.
- [16] XIE T, BLOOM L, PADMANABAN M, *et al*. Long-term effect of low frequency stimulation of STN on dysphagia, freezing of gait and other motor symptoms in PD. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89(9): 989–994.
- [17] THEVATHASAN W, DEBU B, AZIZ T, *et al*. Pedunclopontine nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: A clinical review. *Mov Disord*, 2018, 33(1): 10–20.
- [18] POZZI N G, CANESSA A, PALMISANO C, *et al*. Freezing of gait in Parkinson's disease reflects a sudden derangement of locomotor network dynamics. *Brain*, 2019, 142(7): 2037–2050.
- [19] RIGOARD P, BASU S, DESAI M, *et al*. Multicolumn spinal cord stimulation for predominant back pain in failed back surgery syndrome patients: A multicenter randomized controlled trial. *Pain*, 2019, 160(6): 1410–1420.
- [20] GEURTS J W, SMITS H, KEMLER M A, *et al*. Spinal cord stimulation for complex regional pain syndrome type I: A prospective cohort study with long-term follow-up. *Neuromodulation*, 2013, 16(6): 523–529.
- [21] DE VOS C C, MEIER K, ZAALBERG P B, *et al*. Spinal cord stimulation in patients with painful diabetic neuropathy: A multicentre randomized clinical trial. *Pain*, 2014, 155(11): 2426–2431.
- [22] TSIGARIDAS N, NAKA K, TSAPOGAS P, *et al*. Spinal cord stimulation in refractory angina. A systematic review of randomized controlled trials. *Acta Cardiol*, 2015, 70(2): 233–243.
- [23] UBBINK D T, VERMEULEN H. Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 2013(2): CD004001.
- [24] KNOTKOVA H, HAMANI C, SIVANESAN E, *et al*. Neuromodulation for chronic pain. *Lancet*, 2021, 397(10289): 2111–2124.
- [25] KAPURAL L, YU C, DOUST M W, *et al*. Novel 10-kHz high-frequency therapy (HF10 therapy) is superior to traditional low-frequency spinal cord stimulation for the treatment of chronic back and leg pain: The SENZA-RCT randomized controlled trial. *Anesthesiology*, 2015, 123(4): 851–860.
- [26] DEER T, SLAVIN K V, AMIRDEL FAN K, *et al*. Success using neuromodulation with BURST (SUNBURST) Study: Results from a prospective, randomized controlled trial using a novel burst waveform. *Neuromodulation*, 2018, 21(1): 56–66.
- [27] DEER T R, LEVY R M, KRAMER J, *et al*. Dorsal root ganglion stimulation yielded higher treatment success rate for complex regional pain syndrome and causalgia at 3 and 12 months: A randomized comparative trial. *Pain*, 2017, 158(4): 669–681.
- [28] LEE S W, LI Q, LIBBUS I, *et al*. Chronic cyclic vagus nerve stimulation has beneficial electrophysiological effects on healthy hearts in the absence of autonomic imbalance. *Physiol Rep*, 2016, 4(9): e12786[2022-01-05]. <https://doi.org/10.14814/phy2.12786>.
- [29] FAN J J, SHAN W, WU J P, *et al*. Research progress of vagus nerve stimulation in the treatment of epilepsy. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(11): 1222–1228.
- [30] RYVLIN P, RHEIMS S, HIRSCH L J, *et al*. Neuromodulation in epilepsy: State-of-the-art approved therapies. *Lancet Neurol*, 2021, 20(12): 1038–1047.
- [31] ENGLLOT D J, ROLSTON J D, WRIGHT C W, *et al*. Rates and predictors of seizure freedom with vagus nerve stimulation for intractable epilepsy. *Neurosurgery*, 2016, 79(3): 345–353.
- [32] JAIN P, ARYA R. Vagus nerve stimulation and seizure outcomes in pediatric refractory epilepsy: Systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 2021: 10.1212/WNL.0000000000012030[2022-01-05]. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012030>.
- [33] EGGLESTON K S, OLIN B D, FISHER R S. Ictal tachycardia: the head-heart connection. *Seizure*, 2014, 23(7): 496–505.
- [34] FISHER R S, AFRA P, MACKEN M, *et al*. Automatic vagus nerve stimulation triggered by ictal tachycardia: Clinical outcomes and device performance--The U. S.E-37 Trial. *Neuromodulation*, 2016, 19(2): 188–195.
- [35] BOON P, VONCK K, VAN RIJCKEVORSEL K, *et al*. A prospective, multicenter study of cardiac-based seizure detection to activate vagus nerve stimulation. *Seizure*, 2015, 32: 52–61.
- [36] XU W, ZHANG C, DEEB W, *et al*. Deep brain stimulation for Tourette's syndrome. *Transl Neurodegener*, 2020, 9: 4[2022-01-05]. <https://translationalneurodegeneration.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40035-020-0183-7>. doi: 10.1186/s40035-020-0183-7.
- [37] ROEDIGER J, DEMBEK T A, WENZEL G, *et al*. StimFit-A data-driven algorithm for automated deep brain stimulation programming. *Mov Disord*, 2022, 37(3): 574–584.

(2022-02-21收稿, 2022-05-25修回)

编辑 余琳