

迷走神经刺激治疗儿童药物难治性癫痫的中国专家共识



中国医师协会神经调控专业委员会，中国抗癫痫协会神经调控专业委员会

执笔

吴晔(北京大学第一医院)，张凯(首都医科大学附属北京天坛医院)，刘庆祝(北京大学第一医院)，邵晓秋(首都医科大学附属北京天坛医院)，栾国明(首都医科大学三博脑科医院)，张建国(首都医科大学附属北京天坛医院)

迷走神经刺激(vagus nerve stimulation, VNS)是将电极置于颈部的迷走神经，通过植入体内的脉冲发生器发送间断脉冲信号，刺激迷走神经传入支，从而达到治疗疾病的目的。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)于1997年批准VNS用于12岁以上局灶性药物难治性癫痫患者的辅助治疗^[1]，并于2017年扩展其适应证年龄范围至>4岁的儿童及成人。我国于20世纪90年代开始应用VNS治疗药物难治性癫痫患者，国产VNS于2016年获得中国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)批准上市，2021年经NMPA批准年龄范围拓展至3岁及以上。2015年发布的《迷走神经刺激术治疗癫痫的中国专家共识》以及2021年发布的《迷走神经刺激治疗药物难治性癫痫的中国专家共识》极大地推进了我国VNS的规范化诊疗，目前已超过200家医院开展了VNS疗法^[2,3]。

儿童患者在VNS适应证、术前评估、术后期控等多方面较成人存在一定差异。国内多个相关领域专家组成专家共识小组基于德尔菲法(Delphi method)提出并验证一系列基于证据的推荐意见^[4]，以进一步推进VNS治疗儿童药物难治性癫痫患者个体化、规范化治疗决策。

1 专家共识的形成方法与过程

1.1 专家共识制定组

本专家共识由中国医师协会神经调控专业委员会及中国抗癫痫协会神经调控专业委员会共同发起邀请多领域专家共同参与制订。专业委员会4名成员组成核心专家组，并邀请多领域专家组成德尔菲调查组，包括儿童神经内科医生31名、儿童

癫痫外科医生8名、综合癫痫内科医生18名、综合癫痫外科医生56名、脑电图医生3名。其中核心专家组4名成员均在VNS治疗难治性癫痫领域具有丰富的临床与科研经验，包括2名儿童癫痫内、外科专家(吴晔、刘庆祝)、2名成人癫痫内、外科专家(张凯、邵晓秋)。

1.2 文献综述

根据目前VNS治疗药物难治性癫痫患者的研究现状，由核心专家组选定目前诊疗过程中亟需解决的临床问题生成原始推荐意见并逐条进行文献检索。检索专业数据库包括中国知网、维普数据库、万方全文数据库、中国生物医学文献服务系统、Pubmed、Embase、The Cochrane Library、Web of science，检索词包括“迷走神经刺激”“Vagus nerve stimulation”“Vagal nerve stimulation”“VNS”等中、英文相关词汇以逻辑符号组合而成，检索时间为建库至2024年1月，语种限定为中文或英文。

1.3 德尔菲法调查

分别于2024年7月和2024年9月进行了2轮德尔菲调查。

1.3.1 首轮调查 根据核心专家组所确定临床问题及推荐意见(26条推荐意见)构建原始调查问卷，并发送给德尔菲调查组成员。每名德尔菲调查组成员通过匿名投票应用使用7点Likert量表(非常同意、同意、比较同意、不确定、比较不同意、不同意、非常不同意)决定他们对每个推荐意见的同意程度，如果小组成员选择了3个任意不同意意见的一项，可匿名反馈不同意的原因。共识工作组总结首轮德尔菲调查结果，共收回问卷116份，26条推荐意见中共24条达成共识，2条未通过。

1.3.2 意见修订 核心专家组对回收的问卷进行汇总并将调查的结果匿名反馈，利用统计方法和图表清晰地展示专家组的态度的变化和观点趋势纳入专



家同意率 $\geq 75\%$ 的条目,并将未达到预定义共识阈值的意见根据提供的反馈进行修改。

1.3.3 第二轮调查 核心专家组分析上一轮调查的结果重新发放修订后的调查问卷给德尔菲调查组成员。专家组再次使用 Likert 量表对每个推荐意见分别进行评分,推荐意见同意率 $\geq 75\%$ 即为通过。最终回收问卷 116 份,对 2 条第一轮未通过的推荐意见进行再次评估。最终 26 条推荐意见达成共识。

2 推荐意见及依据

2.1 关于 VNS 疗效及疗效相关生物标志物

推荐意见 1: VNS 治疗儿童药物难治性癫痫患者发作减少 $\geq 50\%$ 的比例为 40%~60% (共识率 92.24%, 107/116)

Jain 等^[5]的 meta 分析汇总 99 项研究共计 3474 例儿童患者,末次随访 50% 的应答率 (responder rate, RR) 为 56.4%[95%CI (52.4%, 60.1%)] ;排除末次随访时间 <1 年的 10 项研究后,50%RR 为 59.2%[95%CI (54.8%, 63.6%)] ;其中 6 项随访时间 3 年以上的研究 (155 例) 提示 50%RR 为 58.1%[95%CI (50.2%, 65.6%)] 。在无癫痫发作分析结果中,纳入 37 项研究共计 1865 例患者,11.6%[95%CI (9.6%, 14.3%)] 患者在末次随访时达到无发作;排除末次随访 <1 年的研究后,无发作率为 11.7%[95%CI (6.4%, 20.3%)] 。Orosz 等^[6] 回顾性分析 347 例儿童患者,在 VNS 治疗后的 6、12 和 24 个月的应答率分别为 32.5%、37.6% 和 43.8%。Feygina 等^[7] 回顾性分析 58 例药物难治性癫痫 (drug resistant epilepsy, DRE) 患儿的 2 年随访数据,37 例 (64%) 患儿的所有癫痫发作类型的频率降低了 50%,18 例 (31%) 达到 McHugh I 级 (发作频率减少 $\geq 80\%$),其中包括 11 例 (19%) 患儿无发作。37 例 (37/49, 76%) 严重致残性癫痫发作频率减少 50%,16 例 (16/49, 33%) 无严重致残性癫痫发作。Muthiah 等^[8] 回顾性分析 99 例 0~6 岁 DRE 患儿 (0~3 岁: 40 例; 4~6 岁: 59 例) 的 VNS 疗效,其中 86 例患儿随访时间 ≥ 4 年, VNS 植入后 1、2 和 4 年时,对 VNS 治疗的总体应答率分别为 55%、60% 和 52%。2 年时,0~3 岁患儿应答率为 59%,4~6 岁患儿应答率为 52%。

推荐意见 2: VNS 对儿童药物难治性癫痫的疗效可能优于成人 (共识率 83.62%, 97/116)

目前缺乏儿童和成人两个人群的比较性研究。根据既往研究结果及专家经验,总体而言 VNS 对儿童癫痫患者的疗效可能优于成人。

Englot 等^[9] 的 meta 分析包括 74 项研究共计 3 321 例患者。在 1 489 例患者中对年龄 <18 岁和 ≥ 18 岁进行分类,成人癫痫发作减少 (49.5% $\pm$ 4.2%),而儿童发作减少 (55.3% $\pm$ 4.1%),这提示儿童患者获益可能较大 ($P<0.001$)。6 岁以下患儿 (104 例) 末次随访时癫痫发作频率减少更明显 (62.0% $\pm$ 4.1%),进一步提示年幼患儿可能从 VNS 治疗中获益更多。

未检索到对比成人和儿童 VNS 治疗效果的文章,儿童和成人研究的治疗效果文献对比见表 1^[7-20]。

推荐意见 3: 目前尚缺乏公认的 VNS 疗效预测指标 (共识率 100%, 116/116)

目前缺乏预测疗效的公认临床特征,但一些生物标志物有望预测癫痫对 VNS 的反应性,尤其是脑网络连接的测量。可将这些生物标志物分为几类: ① 脑网络连接: 包括弥散张量成像、脑磁图、功能磁共振成像正电子发射断层扫描、全脑神经网络拓扑的图论测度; ② 脑电信号: 发作期和发作间期脑电图 (electroencephalogram, EEG) 活动、脑电图同步性、事件相关电位、皮层慢电位偏移、脑磁图 (magnetoencephalogram, MEG) 中的体感诱发磁场、同源配对脑对称指数、多导睡眠图记录的非快速眼动睡眠; ③ 神经影像学生物标记物: MRI 显示的脑损伤; ④ 其他生物标记物: 心率变异性、细胞因子水平、色氨酸代谢水平、腺苷通路相关基因、起病年龄、癫痫病程、癫痫种类或病因 (全面性癫痫、外伤后癫痫、卒中后癫痫) 等因素^[9, 21-27]。这些生物标志物需要进一步验证,从而为临床决策提供信息。

推荐意见 4: VNS 对儿童患者的一部分癫痫共患病 (发育迟缓, 情绪障碍, 孤独症谱系障碍) 可能有一定帮助 (共识率 97.41%, 113/116)

对于儿童患者,除癫痫发作以外,共患病对患儿生活质量的影响也很重要。少数研究对 VNS 儿童共患病的疗效进行了评估,但其中多数为相对主观的描述性评估。

Orosz 等^[6] 分析 347 例 VNS 治疗的癫痫患儿,66.1% (72/109) 警觉性有所改善。随着治疗时间延长,1/3 在注意力、精力、情绪、语言交流和学业进展方面有进步。Geng 等^[28] 分析 32 例 VNS 治疗的癫痫性脑病患儿,至少 12 个月的随访显示,15.6% 在 VNS 治疗后达到了新的发育里程碑或获得了新的技能,56.25% 家长在随访期间报告了行为、情绪、言语交流改善和学业进步。Klinkenberg 等^[29] 分析 41 例患儿,发现 VNS 在改善情绪和减少抑郁症状方面有积极效果,对儿童的行为、认知等方面

表 1 儿童和成人 VNS 治疗效果相关研究文献

研究作者	发表年份	样本量	研究设计	人群	随访1年降低 $\geq 50\%$	随访2年降低 $\geq 50\%$
Feygina ^[7]	2023	58	回顾性	儿童	/	64.0%
Muthiah ^[8]	2020	99	回顾性	儿童	55.0%	60.0%
Orosz ^[6]	2014	347	回顾性	儿童	37.6%	43.8%
Alexopoulos ^[10]	2006	49	回顾性	儿童	/	59.0%
Benifla ^[11]	2006	41	回顾性	儿童	/	41.5%
Murphy ^[12]	2003	100	回顾性	儿童	/	45.0%
Helmerts ^[13]	2001	125	回顾性	儿童	51.0%	/
Sauer ^[14]	2024	151	回顾性	成人	/	47.0%
Chrastina ^[15]	2018	74	回顾性	成人	39.8%	57.0%
Chrastina ^[16]	2018	103	回顾性	成人	53.4%	/
Hilderink ^[17]	2017	39	回顾性	成人	25.6%	/
Ching ^[18]	2013	100	回顾性	成人	/	51.0%
Scherrmann ^[19]	2001	95	回顾性	成人	45.0%	/
Amar ^[20]	1999	164	前瞻性	成人	39.0%	/

亦有积极的影响。

推荐意见 5: VNS 能够减轻部分儿童患者癫痫发作严重程度(共识率 100%, 116/116)

Feygina 等^[7] 回顾性分析 58 例药物难治性癫痫患儿, 经过 2 年的 VNS 治疗, 对所有癫痫发作类型的频率和严重程度都有积极的结果, 对癫痫持续状态的发生率也有积极影响。Orosz 等^[6] 分析 347 例 VNS 治疗的患儿, 在有癫痫发作严重程度变化的意向治疗人群中, 6、12 和 24 个月的主要发作类型的发作持续时间减少的患者比例分别为 42.6% (121/284)、42.9% (145/338) 和 47.7% (93/195)。此外, 随着时间的推移, 约有 34%~42% 的患者发作期和发作后状态严重程度降低。

2.2 VNS 适应证、适合人群及术前评估

推荐意见 6: 缺乏病因治疗或病因治疗失败的药物难治性癫痫患儿均可考虑 VNS 疗法(共识率 99.14%, 115/116)

美国神经病学学会制定的循证医学指南(关于 VNS 治疗癫痫的循证指南更新得出结论)中指出, 不适合手术或手术失败的 DRE 患儿使用 VNS 疗法进行治疗是一种有效的选择。VNS 可作为部分或全面性发作癫痫患儿的辅助治疗^[30]。此外, 《迷走神经刺激治疗药物难治性癫痫的中国专家共识》中指出未发现可治疗的癫痫病因, 或针对病因治疗失败的药物难治性癫痫患者适用 VNS, 可治疗病因包括: 可评估切除性手术的结构性病因、可针对治疗的代谢性病因、可以精准治疗的遗传性病因、以

及可免疫治疗的自身免疫相关病因等^[3]。

推荐意见 7: 部分 Lennox-Gastaut 综合征患儿可以考虑 VNS 疗法(共识率 95.69%, 111/116)

Lennox-Gastaut 综合征 (Lennox-Gastaut syndrome, LGS) 是一种儿童期发病的癫痫性脑病, 超过 90% 的 LGS 患儿为药物难治性, 很难达到癫痫无发作^[31]。对于缺乏针对病因治疗(例如切除性手术)且药物难以控制发作的 LGS 患者, 可以考虑 VNS 疗法^[32]。

Dibué 等^[33] 的 meta 分析 17 项研究 (480 例 LGS 患者), 发现 54% 的患者对 VNS 治疗有效, 且耐受性良好。Cersósimo 等^[34] 分析 46 例 LGS 患儿, 30 例患儿的癫痫发作频率降低至少 50%。Abdelmoity 等^[35] 分析 71 例 LGS 患儿 VNS 自动刺激疗效, 6、12、24 个月的应答率分别为 55%、67.7% 和 65%。12、24 个月无发作率分别为 11% 和 17%。Jain 等^[5] 的 meta 分析中, 共纳入 16 项 LGS 相关研究 (349 例患儿), 末次随访时, 应答率为 58.2% [95%CI (44.6, 71.8)]。

推荐意见 8: Dravet 综合征患儿可以考虑 VNS 疗法(共识率 93.97%, 109/116)

Dravet 综合征 (Dravet syndrome, DS) 为婴儿期起病的发育性癫痫性脑病^[36]。DS 相关癫痫为药物难治性, 其主要治疗目标是减少发作频率及减少癫痫持续状态的发生, 提高生活质量。《Dravet 综合征诊断与治疗的中国专家共识》推荐应先尝试抗癫痫发作药物 (anti-seizure medications, ASMs)

和生酮饮食治疗,如效果不佳可尝试应用 VNS^[37]。

Dibué-Adjei 等^[38] meta 分析 13 项研究 (68 例 DS 患者) 显示 VNS 对 52.9% 的患者有效,但不同研究有效性差异较大。Hajtovic 等^[39] 的 meta 分析 216 例遗传性药物难治性癫痫患者 (DS 患者 92 例) 的 VNS 疗效,发现 VNS 可减少 DS 患者发作持续时间,但对整体发作频率改善有限,应答率为 41% (21% ~ 58%)。因此在选择 VNS 治疗前应先尝试 ASMs 和生酮饮食治疗,如效果不佳可尝试应用 VNS^[37]。Jain 等^[5] 的 meta 分析中,共纳入了 6 项 Dravet 相关研究 (101 例患儿),应答率为 44.7% [95%CI (30.9, 58.5)]。Youn 等^[40] 长期随访 20 例植入 VNS 的 DS 患者,在 12、24 和 36 个月时,应答率分别为 36.4% (8/22)、54.5% (12/22) 和 63.2% (12/19)。

推荐意见 9: 对于 1 岁以下婴儿期患者,需要充分评估病因学、癫痫预后及其他可能治疗方法,通常不建议应用 VNS (共识率 87.07%, 101/116)

1 岁以下患儿癫痫病因复杂,以遗传性、结构性和代谢性多见,需充分评估病因及预后,优先选择针对病因的治疗并应用药物等治疗,充分评估后方可考虑 VNS。目前关于 1 岁以下患儿应用 VNS 疗法的临床证据很少,仅有少数案例报道其疗效,暂无严重不良事件报道^[6, 41]。

推荐意见 10: 儿童热性感染相关性癫痫综合征 (febrile infection-related epilepsy syndrome, FIRES) 等超难治性癫痫持续状态 (super-refractory status epilepticus, SRSE) 在针对病因治疗及常规抗癫痫持续状态药物治疗基础上,可以尝试应用 VNS (共识率 93.97%, 109/116)

SRSE 主要治疗为病因治疗基础上,静脉麻醉药物联合应用 ASMs^[42]。对于 FIRES,在针对病因 (抗炎) 治疗及抗癫痫发作治疗仍效果不佳时,可以考虑 VNS 疗法。但目前已发表的病例数量较少,并且 VNS 常与其他疗法同时应用,也使得其疗效的评估复杂化^[43, 44]。

Furlanis 等^[45] 报道 7 例 SRSE/RSE (3 例 FIRES) 患儿,有 5 例 SRSE 患儿在 VNS 植入平均 2 周内 SE 得到缓解,末次随访中,癫痫发作负荷明显减轻,无 SE 复发。Stavropoulos 等^[46] 系统综述儿童 SRSE 的神经调控疗法,建议可在 SRSE 的早期阶段考虑使用 VNS 等神经调控技术,以预防长期的神经系统并发症。另一项系统综述报道,VNS 急性终止 RSE/SRSE 的有效率为 74% (28/38),但仍需更多研究来证明^[47]。发表的病例均为回顾性,且存在

发表偏倚,目前的证据尚不足。

2.3 VNS 植入手术及围手术期安全性

推荐意见 11: 通常选择刺激左侧迷走神经,如存在左侧迷走神经植入禁忌证,可尝试右侧,但右侧 VNS 对难治性癫痫儿童患者的安全性和有效性证据不足 (第二轮投票共识率 89.66%, 104/116)

右侧迷走神经司窦房结功能,与心房的关系更为密切,而左侧迷走神经司房室结功能,主要与心室有关,且心室的迷走神经支配没有心房那样密集,因此左侧迷走神经刺激一般不会对心脏产生影响^[2]。基于以上解剖知识形成了现在的假设,即右侧 VNS 可能会导致更大的心率降低,使患者更容易出现心脏骤停和心动过缓。理论认为,激活无髓鞘 C 纤维可诱发心动过缓,VNS 的经典参数很可能未激活 C 纤维 (激活 C 纤维可能需要至少 3.75 mA, C 纤维比 A 纤维的激活阈值高 10 ~ 100 倍)。但右侧 VNS 更容易引发心率降低尚缺乏高等级循证医学证据。目前的解剖支持左、右迷走神经及其交感神经存在明显的重叠。

2024 年 Hamza 等^[48] 对右侧 VNS 治疗药物难治性癫痫进行系统综述,筛选出 4 篇文献,包含 7 例患者 (2 例成人、4 例儿童、1 例年龄未知),6 例经右侧 VNS 后癫痫发作频率降低 25% ~ 100%,1 例因运动引起的气道疾病加重而停用右侧 VNS。不良反应方面,6 例患者在植入右侧 VNS 后 24 h 动态心电图监测未见任何病理变化,对心律无影响;1 例患者在术后右侧 VNS 刺激输出幅度为 1 mA 时出现自限性心跳停止、0.75 mA 心动过缓、0.25 mA 无效果,且随后出现无症状的夜间心动过缓。McGregor 等^[49] 回顾性分析超过 350 例 VNS 治疗患者,所有患者都进行左侧植入,3 例儿童患者由于感染,设备移除,再次植入时电极植入右侧,这 3 例患儿的癫痫发作均明显改善。提示如患者从 VNS 中获益显著,但无法继续使用左侧 VNS 则应考虑右侧 VNS。Premchand 等^[50] 对 60 例成人心衰患者随机植入左侧 (31 例) 和右侧 (29 例) 迷走神经,VNS 刺激相关不良事件在左侧和右侧 VNS 相似。Galbarriatu 等^[51] 分析 42 例成人和 17 例儿童患者,其中 1 例植入右侧 VNS 的患者癫痫发作的减轻程度与左侧相同。Navas 等^[52] 报道 2 例右侧 VNS 植入的难治性癫痫成人患者,其接受过左侧 VNS 植入,因感染/设备机械故障移除,重新植入时植入右侧,结果癫痫发作频率明显减少,且均无心脏副作用。

以上结果提示对于不能接受左侧 VNS 植入的

患者,右侧 VNS 植入可能是一种替代选择,但报道病例数很少,证据尚不充分。

推荐意见 12: 儿童 VNS 植入围手术期并发症发生率较成人并未增加(共识率 93.10%, 108/116)

有较多临床研究比较了成人及儿童 VNS 治疗并发症的发生率,多数研究结果证实两个人群无显著差异。

Kahlow 等^[53]观察分析了 143 例 VNS 癫痫患者,其中共有 98 例成人和 45 例儿童,手术感染率分别为 4.7% 和 5.8%,差异无统计学意义。Elliott 等^[54]回顾性分析了 436 例 VNS 患者,其中纳入了 307 例成年人和 129 例儿童,平均随访时间为 4.94 年,不良事件发生率成人与儿童之间无差异。Schooten 等^[55]分析了 2008~2022 年 606 次手术,其中儿童数量比例在初次手术、脉冲发生器更换、翻修手术、移除分别为 24.8% (76/306)、15.9% (32/201)、31% (13/42)、22.7% (10/44);手术并发症发生率在初次手术、脉冲发生器更换、翻修、移除中分别为 13.4% (41/306)、2.5% (5/201)、21.4% (9/42)、27.3% (12/44);总手术并发症发生率为 11.1%,在儿童与成人之间无统计学差异。

2.4 VNS 程控模式及程控管理

推荐意见 13: 具有闭环心率反应性自动刺激模式的 VNS,其疗效可能优于仅有常规刺激模式的 VNS(共识率 89.66%, 104/116)

一些回顾性研究对比了传统 VNS 与具有闭环心率反应性自动刺激模式 VNS 的疗效差异,多数结果提示后者的疗效更佳。但由于均为回顾性研究,结果尚需进一步证实。

Muthiah 等^[56]回顾性分析儿童癫痫患者的传统 VNS (173 例)和闭环 VNS (41 例)的疗效,植入后至少 2 年,发现闭环 VNS 应答率 62%,传统 VNS 应答率 48%,但差异无统计学意义;对于全面性癫痫患者,闭环 VNS 应答率 (73%)大于传统 VNS (46%)。Tzadok 等^[57]回顾性分析单中心接受闭环 VNS 的患者总体应答率为 60.9% (新植入组应答率为 62%),更换组比以前的 VNS 有额外获益的比率为 59%。Lo 等^[58]回顾性分析 10 例植入传统 VNS 的儿童患者,VNS 对 10 例患者均有治疗效果,更换为闭环 VNS 后 12 个月,癫痫发作频率降低率从 60% 显著提高到 83%,McHugh 分类达到 I 级和 II 级的儿童从 70% 提高到 90%。

推荐意见 14: 推荐开机初始参数设置为输出电流 0.2~0.5 mA,刺激频率 30 Hz,脉冲宽度 250 μ s 或 500 μ s,刺激时间 30 s,间歇时间 5.0 min (共识

率 97.41%, 113/116)

儿童目前大多采用与成人相同的程控参数。国内外专家共识推荐的开机参数设置与本推荐意见一致^[3, 59],目前大部分的儿童 VNS 研究均采用此开机程控参数^[5, 60],且大部分研究的开机时间选择在术后 1~2 周。

研究显示,VNS 治疗的最佳频率范围是 20~30 Hz,低于 20 Hz 的频率基本不会产生抗癫痫效果,高于 30 Hz 的长期高频刺激很有可能存在潜在的损伤迷走神经的风险^[61]。临床常用的脉宽为 250~500 μ s^[62]。自 2002 年 Heck 等^[63]提出 VNS 初始参数设置为:输出电流 0.2 mA,刺激频率 20~30 Hz,脉冲宽度 250~500 μ s,刺激时间 30 s,间歇时间 5.0 min,在 4 周以上的时间将电流幅度调至 1.0~1.5 mA,每 2~4 周进行程控,每次程控可将电流幅度上调 0.2 或 0.5 mA。其后关于 VNS 刺激参数研究基本都与 Heck 等提出的参数选择类似^[3, 63, 64]。

推荐意见 15: 建议于开机后 3 个月内(程控第一阶段)达到目标输出电流 1.0~1.5 mA(共识率 95.69%, 111/116)

Helmerts 等^[65]建立了迷走神经有限元电场模型,研究了输出电流和脉宽对纤维激活的影响,在 500 μ s 脉宽下,电流从 0.75 mA 逐渐增加到 1.5 mA 时,可以激活更细的纤维,激活纤维总量增加了约 20%。为了将模型的发现与实际患者数据联系起来,选择了 E05 临床试验和 Evans 等的数据进行分析,6.3% 的患者电流幅度范围为 0.25~0.75 mA,57.5% 的患者电流幅度范围为 0.75~1.5 mA,另有 36% 的患者电流幅度在 1.5 mA 以上,提示 1.5 mA 左右的刺激电流幅度对大部分患者是有效的。Fahoum 等^[61]基于 1 178 例的临床试验原始数据,建立了一个广义线性模型,应答状态作为因变量,并将电流、脉宽、频率、占空比等作为协变量。其中电流和占空比具有功能峰值,分别为 1.61 mA 和 17.1%;即在此参数下 VNS 的应答率最大。在 12 个月时输出电流调整到 1.5~1.75 mA 的应答率大于<1 mA 和 $\geq$ 2.5 mA 的应答率。

考虑到个体差异,实际程控电流强度应综合考虑患者癫痫改善情况及电流耐受程度和不良反应情况。

推荐意见 16: 程控第二阶段通常每 2~3 个月调节 1 次,可选择上调输出电流或上调占空比,但二者疗效是否存在差异尚不确定(共识率 93.97%, 109/116)

目前尚缺乏比较第二阶段程控模式的临床研究。动物实验研究显示,刺激时间(on)大于关闭时间(off)的刺激会导致神经退行性损伤^[66]。DeGiorgio等^[67, 68]报道减少占空比(关闭时间由5 min减小到≤1 min)仅有一小部分患者得到改善;该研究团队曾报道不同的占空比对疗效无显著影响,但该研究随访时间仅3个月,平均刺激电流小于1 mA,可能VNS刺激作用尚未发挥。Fahoum等^[61]基于临床试验的研究显示,17%(30 s开,3 min关)的占空比与最高的应答率相关;如果VNS已经到达了可耐受的最大输出电流患者仍无应答,可以考虑使用更高的占空比。Kayyali等^[69]报道,切换到快速占空比(10%增加到35%或更多)后,儿童癫痫患者对VNS有应答率从45.5%增加到77.3%,并在最后一次快速占空比随访时保持在77.4%。

推荐意见 17: 与成人相比,儿童患者可能需要更高的输出电流(第二轮投票共识率 88.79%, 103/116)

在髓鞘发育不成熟的儿童患者中,高输出电流对于诱导足够的迷走神经动作电位可能是必要的。但目前尚缺乏输出电流对儿童与成人疗效和耐受性不同影响的临床研究。

VNS与有髓鞘的A、B类纤维激活有关,迷走神经髓鞘发育完全在12岁之后^[62]。而神经电刺激的基本生理学表明,激活髓鞘化弱的神经纤维比髓鞘化强的纤维需要更高的电流强度^[70]。因此推测儿童患者可能需要更高的输出电流。在一项人体迷走神经电生理研究中,阈值刺激电流随着脉冲宽度的减小而增加,当脉宽减小到100 μs时,12岁以下儿童的阈值电流的增加较为明显,提示儿童患者VNS激活迷走神经需要更高的电流^[62]。

推荐意见 18: 对于无充电功能的VNS设备,程控时需要兼顾参数对电池寿命的影响(共识率 87.93%, 102/116)

电能的计算公式为: 耗能=电流²×阻抗×频率×脉宽×刺激时长。因此更高的刺激输出参数(例如电流、脉宽、占空比、频率)会缩短VNS的脉冲发生器电池使用寿命,对于不可充电的电池,电量耗竭前需手术更换脉冲发生器。因此在程控时,需要平衡参数的有效性和参数的耗电性。可以同时参考推荐意见 25 做决定^[67]。

推荐意见 19: 具有远程程控模式的设备,其疗效相较常规模式相比无差异(共识率 92.24%, 107/116)

远程程控通过互联网连接程控设备的医生客户端(医院远程中心)和患者客户端(家中)进行远程参数调整,对患者的支持及时,且可节省患者往返医院程控的经济和时间成本^[3]。Xie等^[71]对比分析门诊程控24例和远程程控22例儿童癫痫患者的疗效和费用,结果提示门诊与远程程控组患者的疗效及不良事件无明显差异。

推荐意见 20: 磁铁模式对于部分发作类型可缩短发作时间及发作后状态的持续时间,减轻发作严重程度(共识率 92.24%, 107/116)

通常磁铁的输出电流较脉冲发生器高0.2~0.3 mA,而频率、脉宽和刺激时间保持不变,磁铁应用于发作先兆时或发作初期,给予一次额外即刻刺激。

Fisher等^[72]汇总20篇临床研究分析磁铁刺激模式对VNS治疗癫痫的效果,共计有859例受试者报告需要磁铁模式刺激。使用磁铁的患者中,有45%(0~89%)患者获益,28%(15~67%)终止癫痫发作。Majkowska-Zwolińska等^[73]分析57例儿童患者,在植入后1周内评估磁铁刺激,16.1%的患者癫痫停止,73.2%的患者部分有效,10.7%的患者无效果。Khurana等^[74]观察分析26例儿童患者,4例应用了磁铁模式终止了癫痫发作。Morris等^[75]分析E03和E04临床试验中患者用磁铁的情况,使用过磁铁模式的患者分别为E03治疗组50例、E03对照组42例、E04中86例,磁铁治疗癫痫发作改善(包括终止癫痫发作和降低癫痫发作两种情况)的比率分别为52.5%、40.7%和53%。

2.5 VNS 术后随访

推荐意见 21: VNS 的疗效评估通常需要在植入后至少 6 个月且输出电流达到 1~1.5 mA 以后进行,并需要在程控过程中定期动态评估(共识率 95.69%, 111/116)

VNS程控的第一阶段通常在植入后3个月完成,此时VNS参数刚调控至电流1~1.5 mA,因此通常需要植入后6个月才能判断疗效,并需要动态监测其效果。

Touma等^[76]meta分析显示VNS治疗有效的患者百分比在植入后1~6个月为30.1%[95%CI(18.1, 43.6)],7~18个月为43.2%[95%CI(35.3, 51.0)],19~36个月为51%[95%CI(41.0, 61.0)]。研究报道,在植入后3~4个月对照组和VNS组癫痫发作率降低分别为15.2%[95%CI(7.6, 22.8)]和27.9%[95%CI(21.0, 34.8)]^[77];另一项研究中,3个月的随访,对照组和VNS组癫痫发作率降低分别

为 6.1% [95%CI (-3.6, 15.8)] 和 24.5% [95%CI (14.1, 34.9)]^[78]。Kostov 等^[23] 的研究显示, 6 个月时的效果是长期疗效的预测因子。

推荐意见 22: 对于儿童患者, 在定期随访中, 除癫痫发作外, 对于共患病 (例如发育迟缓) 及生活质量 (如 QALYs) 的评估也很重要 (共识率 100%, 116/116)

对于儿童癫痫患者, 尤其是低龄儿童, VNS 植入后认知行为的随访评估很必要。

Orosz 等^[6] 分析 347 例 VNS 治疗的儿童癫痫患者, 66.1% (72/109) 的患者警觉性有所改善。随着治疗时间延长, 1/3 的患者在注意力、精力、情绪、语言交流和学业进展方面有进步。Geng 等^[28] 分析 32 例 VNS 治疗的癫痫性脑病患儿, 至少 12 个月的随访显示, 15.6% (5/32) 在 VNS 治疗后达到了新的发育里程碑或获得了新的技能, 56.25% (18/32) 家长在随访期间报告了行为、情绪、言语交流改善和学业进步。Klinkenberg 等^[29] 分析 41 例儿童患者, 发现 VNS 在改善情绪和减少抑郁症状方面有积极效果, 对儿童的行为、认知等方面亦有积极的影响。Levy 等^[79] 观察 392 例 VNS 药物难治性癫痫儿童, 其中包括 77 例孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorder, ASD) 患者, VNS 植入 3 个月 after, 两组 (ASD 和非 ASD 组) 在警觉性、语言交流、记忆、学业/专业成就、情绪变化、发作后状态或成簇癫痫发作方面的改善相似。

推荐意见 23: 根据 VNS 的疗效, 在随访中可以调整口服抗癫痫发作药物; 对于部分患儿, 经过合理评估, 可以联合应用其他治疗方法, 例如生酮饮食、胼胝体切开术等 (共识率 98.28%, 114/116)

Kostov 等^[23] 观察 VNS 儿童癫痫患者 436 例, 48.7% (225/462) 抗癫痫发作药物发生改变。Abdelmoity 等^[80] 观察分析 33 例生酮饮食合并 VNS 治疗的儿童癫痫患者, 在所有就诊患儿中报告癫痫发作减少超过 50% 的比例为 62% [95%CI (55%, 69%)], 提示与单独治疗相比, 联合治疗似乎提供了协同效益。Hatano 等^[80] 对比分析了胼胝体离断术后 (corpus callosotomy, CC) 继续接受 VNS 治疗的 13 例患者和非 VNS 的 24 例患者, CC 后新 ASMs 的添加不会增加应答者的比例, 但 VNS 治疗可能会增加应答者的比例。Roth 等^[81] 对比分析了接受 VNS 治疗的 127 例 LGS 患儿, 在 VNS 之后, 其中又有 86 例接受了胼胝体完全离断术, 41 例胼胝体前部离断术, 结果跌倒发作和其他癫痫发作减少至少 50% 的比率分别为 83% 和 60%。提示在

VNS 失败的 LGS 患儿中, CC 对癫痫发作控制至关重要。

综上, 多学科团队共同探讨治疗难治性癫痫方案, 合理的多种治疗模式联用很有必要。

推荐意见 24: 接受长期 VNS 治疗的儿童患者, 刺激相关不良反应及设备相关不良反应与成人患者相比, 其发生率通常并未增加 (共识率 95.69%, 111/116)

不良反应可以分为手术相关、设备相关和刺激相关不良反应。接受长期 VNS 治疗患者, 不良反应主要为设备相关和刺激相关。设备相关不良事件包括设备故障和电极断裂等; 刺激相关不良反应包括声音嘶哑/声音改变、呼吸困难、咳嗽、疼痛、呼吸困难和感觉异常等。

Mao 等^[82] meta 分析研究 5223 例 VNS 患者, 显示刺激相关不良反应大多是暂时的, 并逐渐耐受, 降低刺激参数, 刺激相关不良反应会减弱或消失。Elliott 等^[54] 回顾性分析 436 例 VNS 患者, 其中包括 307 例成人和 129 例儿童, 平均随访时间 4.94 年, 不良事件发生率成人与儿童之间无差异。Orosz 等^[6] 对 347 例 VNS 儿童癫痫患者进行 24 个月的随访观察, 22% (77/347) 报告了至少一次治疗后发生的不良事件 (adverse event, AE), 不良事件为惊厥发作 (8.5%)、电极损坏 (5.4%)、设备更换 (4.2%)、设备取出 (3.7%)、设备相关感染 (2.5%)、设备相关其他并发症 (1.7%) 以及电极相关的问题 (1.1%), 0.8% 出现了语音障碍。

推荐意见 25: 长期随访中, 对于 VNS 有效的儿童患者, 如果应用无充电功能的 VNS 设备, 建议在电量耗尽之前更换脉冲发生器 (再植入) (共识率 96.55%, 112/116)

Vonck 等^[83] 观察分析 14 例更换脉冲发生器的 VNS 患者, 其中有电池电量耗尽或有效刺激终结 (end of effective stimulation, EOES) 的临床症状为癫痫控制作用消失 (3 例)、刺激感觉消失 (3 例)、抑郁再次出现 (1 例), 2 例推迟数月更换电池的患儿无法恢复之前的癫痫控制效果。Tatum 等^[84] 分析了 71 例 VNS 植入患者, 其中 18 例 (6 例儿童) 更换了脉冲发生器, 11 例患者 (61.1%) 在更换电池前有症状, 表明临床服务结束; 4 例 (22.2%) 提示电池故障无症状, 但并没有显著性。这 18 例患者中最常见的症状是癫痫发作增加有 8 例 (44.4%), 癫痫发作加剧有 7 例 (38.9%)。出现疼痛刺激和行为恶化有 2 例 (11.1%), 重新植入的患者的最大耐受电流平均减小 0.56 mA。除 1 例外, 其余 (94.4%)

均认为应在临床 EOS 发生前进行手术。Chrastina 等^[85]长期观察分析 16 例 VNS 植入的患者, 10 例患者因电池电量耗竭更换了脉冲发生器, 5 例患者更换了两次脉冲发生器。这些患者在经历了更换脉冲发生器手术后, 癫痫控制疗效依然稳定。Labar 等^[86]观察 28 例 VNS 更换脉冲发生器的患者, 其中 7 例为电池电量完全耗竭并出现了临床症状, 5 例出现癫痫发作增加, 3 例出现刺激副作用消失, 术后的患者在术前和术后癫痫发作率变化方面没有差异。

综上所述, VNS 电池耗竭可能会导致癫痫控制效果降低, 对于不可充电 VNS 设备, 根据手术日期、使用的程控参数和电池使用寿命, 责任医生应于电池临近使用寿命时提前联系患者查看脉冲发生器的剩余电量, 提醒患者采取相应措施, 避免因电池电量耗尽出现病情恶化情况。

2.6 其他推荐意见

推荐意见 26: 儿童患者添加 VNS 治疗成本效益可能不次于继续添加药物治疗, 但中国缺乏卫生经济学相关数据 (共识率 89.66%, 104/116)

根据 2022 年英国国家卫生与临床优化研究所 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 专家指南的文献证据分析结果, 关于 VNS 尚缺乏卫生经济学证据, 其根据一项 RCT 建模结果显示: 使用 VNS 和不使用 VNS 的每年和全生命周期 (lifetime) 的费用差异分别为 298、5 402 欧元 (一个质量调整寿命年按 20 000 欧元计算, 如果按 30 000 欧元计算则为 448 欧元、8 104 欧元)^[87]。经检索 2019 ~ 2024 年的文献, 共有 9 篇关于 VNS 治疗癫痫的经济学效益文献。其中 3 篇为队列研究, 1 篇儿童队列研究中包括 113 例 <4 岁的儿童队列 (循证医学等级 2 级), 对比了药物治疗和 VNS+药物治疗 2 年的随访期内因癫痫而产生的医院费用, 结果显示, 与药物治疗相比, VNS+药物治疗每年可节省 3 254 美元的癫痫相关费用^[88]。文献报道的为美国、英国、荷兰、波兰国家地区的经济效益情况, 目前缺乏中国数据。

3 共识的局限性及展望

本共识从 VNS 疗法对于儿童药物难治性癫痫患者的疗效、适应证、VNS 植入术、VNS 术后程控及长期随访等多方面给予了详尽的临床推荐。本共识的局限性主要为多数临床推荐缺乏高质量临床研究证据, 主要基于回顾性研究 (部分为成人研究) 及专家共识。随着 VNS 在我国儿童癫痫患者

中应用越来越多, 对其中的关键问题例如疗效预测指标、刺激/程控模式、卫生经济学等开展高质量临床研究, 以期实现更加精准的 VNS 治疗, 使癫痫患儿从该疗法中更大获益。

参与本共识制定的专家组成员 (姓名拼音排序):

儿童神经内科: 操德智 (深圳市儿童医院)、陈静 (南京医科大学附属儿童医院)、陈述花 (首都医科大学附属北京儿童医院)、陈旭勤 (上海交通大学医学院附属儿童医院)、段丽芬 (昆明市儿童医院)、高玉兴 (山东省立医院)、韩虹 (山西省儿童医院)、何素丽 (汕头潮南民生医院)、胡越 (重庆医科大学附属儿童医院)、季涛云 (北京大学第一医院)、李保敏 (山东大学齐鲁医院)、李岩 (苏州大学附属儿童医院)、梁建民 (吉林大学第一医院)、卢孝鹏 (南京医科大学附属儿童医院)、罗蓉 (四川大学华西第二医院)、马洁卉 (武汉市儿童医院)、彭镜 (中南大学湘雅医院)、孙丹 (武汉市儿童医院)、孙岩 (新疆维吾尔自治区儿童医院)、汪东 (西安市儿童医院)、王艺 (复旦大学附属儿科医院)、吴春风 (南京医科大学附属儿童医院)、吴晔 (北京大学第一医院)、杨斌 (安徽省儿童医院)、杨光 (中国人民解放军总医院第一医学中心)、杨琳 (西安交通大学第二附属医院)、叶晓来 (上海交通大学医学院附属儿童医学中心)、周水珍 (复旦大学附属儿科医院)、周细中 (南方医科大学珠江医院)、周渊峰 (复旦大学附属儿科医院)、嵇志红 (郑州大学第一附属医院)

儿童癫痫外科: 蔡立新 (北京大学第一医院)、翟瑄 (重庆医科大学附属儿童医院)、李昊 (复旦大学附属儿科医院)、梁树立 (首都医科大学附属北京儿童医院)、刘庆祝 (北京大学第一医院)、许新科 (广州市妇女儿童医疗中心)、叶磊 (昆明市儿童医院)、赵瑞 (上海交通大学医学院附属儿童医院)

综合癫痫内科: 陈阳美 (重庆医科大学附属第二医院)、陈子怡 (中山大学附属第一医院)、韩雁冰 (昆明医科大学第一附属医院)、胡湘蜀 (广州医科大学附属第二医院)、蓝崧 (茂名市人民医院)、李花 (广东三九脑科医院)、刘晓蓉 (广州医科大学附属第二医院)、刘永红 (空军军医大学西京医院)、彭希 (重庆医科大学附属第二医院)、任连坤 (首都医科大学宣武医院)、邵晓秋 (首都医科大学附属北京天坛医院)、吴欣桐 (四川大学华西医院)、吴洵昶 (复旦大学附属华山医院)、吴燕 (揭阳市人民医院)、熊维希 (四川大学华西医院)、周东 (四川大学华西医院)、周列民 (中山大学附属第七医院)、朱延梅 (哈尔滨医科大学第二附属医院)

综合癫痫外科: 陈亮 (复旦大学附属华山医院)、单永治 (首都医科大学宣武医院)、关宇光 (首都医科大学三博

脑科医院)、郭强(广东三九脑科医院)、郭燕舞(南方医科大学珠江医院)、胡峰(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、胡杰(复旦大学附属华山医院)、姜磊(新疆医科大学第一附属医院)、李国成(广西壮族自治区脑科医院)、李经辉(昆明医科大学第一附属医院)、李文玲(河北医科大学第二医院)、林久奎(清华大学玉泉医院)、林伟标(中山市人民医院)、林元相(福建医科大学附属第一医院)、刘仕勇(陆军军医大学第二附属医院/新桥医院)、刘翔宇(南京鼓楼医院)、龙浩(南方医科大学南方医院)、卢军(湖南省第二人民医院/湖南省脑科医院)、栾国明(首都医科大学三博脑科医院)、伦鹏(青岛大学附属医院)、毛珂(四川大学华西医院)、孟祥红(深圳大学总医院)、齐印宝(中国科学技术大学附属第一医院/安徽省立医院)、钱若兵(中国科学技术大学附属第一医院/安徽省立医院)、任杰(昆明三博脑科医院)、史建国(山东大学齐鲁儿童医院)、孙家行(哈尔滨医科大学第二附属医院)、孙鹏(青岛大学附属医院)、唐知己(赣州市人民医院)、陶帮宝(上海交通大学医学院附属新华医院)、王超(空军军医大学唐都医院)、王西宪(新疆医科大学第一附属医院)、魏二佳(揭阳市人民医院)、魏乃礼(汕头大学医学院第一附属医院)、谢延风(重庆医科大学附属第一医院)、徐纪文(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、徐淑军(山东大学齐鲁医院)、徐硕(山东大学齐鲁医院)、杨靓(中南大学湘雅三医院)、杨瑞金(赣州市人民医院)、杨卫东(天津医科大学总医院)、杨治权(中南大学湘雅医院)、尹绍雅(天津市环湖医院)、遇涛(首都医科大学宣武医院)、张春青(陆军军医大学第二附属医院/新桥医院)、张华(西安交通大学第一附属医院)、张建国(首都医科大学附属北京天坛医院)、张凯(首都医科大学附属北京天坛医院)、张良文(山东省立医院)、张锐(南京脑科医院)、张新定(兰州大学第二医院)、赵恒(云南省第一人民医院)、赵虎林(中国人民解放军总医院第一医学中心)、周洪语(上海交通大学医学院附属仁济医院)、周文静(清华大学玉泉医院)、周向阳(茂名市人民医院)

影像学或电生理专业: 陈思(山东大学齐鲁医院)、高在芬(山东大学齐鲁儿童医院)、吴艳芝(郑州大学第五附属医院)

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- Schachter SC, Saper CB. Vagus nerve stimulation. *Epilepsia*, 1998, 39(7): 677-686.
- 中国医师协会神经内科学分会癫痫(癇)专委会. 迷走神经刺激术治疗癫痫(癇)的中国专家共识. *中国医师杂志*, 2015, 17(7): 967-968.
- 中国抗癫痫协会神经调控专业委员会, 中国医师协会神经调控专业委员会, 中华医学会神经外科分会神经生理学组. 迷走神经刺激治疗药物难治性癫痫的中国专家共识. *癫痫杂志*, 2021, 7(3): 191-196.
- McMillan SS, King M, Tully MP. How to use the nominal group and Delphi techniques. *Int J Clin Pharm*, 2016, 38(3): 655-662.
- Jain P, Arya R. Vagus nerve stimulation and seizure outcomes in pediatric refractory epilepsy: systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 2021, 96(22): 1041-1051.
- Orosz I, McCormick D, Zamponi N, et al. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: a European long-term study up to 24 months in 347 children. *Epilepsia*, 2014, 55(10): 1576-1584.
- Feygina AA, Koshelyaevskaya YN, Dibué M, et al. Efficacy and safety following two or more years of vagus nerve stimulation (VNS Therapy) in pediatric patients with drug-resistant epilepsy enrolled in a Russian VNS Registry. *Brain & Behavior*, 2023, 13(7): e3076.
- Muthiah N, Zhang J, Remick M, et al. Efficacy of vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy in children age six and younger. *Epilepsy & Behavior*, 2020, 112: 107373.
- Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response: a review. *JNS*, 2011, 115(6): 1248-1255.
- Alexopoulos AV, Kotagal P, Loddenkemper T, et al. Long-term results with vagus nerve stimulation in children with pharmacoresistant epilepsy. *Seizure*, 2006, 15(7): 491-503.
- Benifla M, Rutka JT, Logan W, et al. Vagal nerve stimulation for refractory epilepsy in children: indications and experience at the hospital for sick children. *Childs Nerv Syst*, 2006, 22(8): 1018-1026.
- Murphy JV, Torkelson R, Dowler I, et al. Vagal nerve stimulation in refractory epilepsy: The first 100 patients receiving vagal nerve stimulation at a pediatric epilepsy center. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2003, 157(6): 560.
- Helmers SL, Wheless JW, Frost M, et al. Vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with refractory epilepsy: retrospective Study. *J Child Neurol*, 2001, 16(11): 843-848.
- Sauer V, Glaser M, Ellwardt E, et al. Favorable combinations of antiseizure medication with vagus nerve stimulation to improve health-related quality of life in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2024, 150: 109562.
- Chrastina J, Novák Z, Zeman T, et al. Single-center long-term results of vagus nerve stimulation for epilepsy: a 10–17 year follow-up study. *Seizure*, 2018, 59: 41-47.
- Chrastina J, Kocvarova J, Novak Z, et al. Older age and longer epilepsy duration do not predict worse seizure reduction outcome after vagus nerve stimulation. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*, 2018, 79(02): 152-158.
- Hilderink J, Tjepkema-Cloostermans MC, Geertsema A, et al. Predicting success of vagus nerve stimulation (VNS) from EEG symmetry. *Seizure*, 2017, 48: 69-73.
- Ching J, Khan S, White P, et al. Long-term effectiveness and tolerability of vagal nerve stimulation in adults with intractable epilepsy: a retrospective analysis of 100 patients. *British Journal of Neurosurgery*, 2013, 27(2): 228-234.
- Scherrmann J, Hoppe C, Kral T, et al. Vagus nerve stimulation: clinical experience in a large patient series. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2001, 18(5): 408-414.
- Amar AP, DeGiorgio CM, Tarver WB, et al. Long-term multicenter experience with vagus nerve stimulation for intractable partial seizures. *Stereotact Funct Neurosurg*, 1999, 73(1-4): 104-108.
- Wang HJ, Tan G, Zhu LN, et al. Predictors of seizure reduction



- outcome after vagus nerve stimulation in drug-resistant epilepsy. *Seizure*, 2019, 66: 53-60.
- 22 Englot DJ, Rolston JD, Wright CW, *et al.* Rates and predictors of seizure freedom with vagus nerve stimulation for intractable epilepsy. *Neurosurgery*, 2016, 79(3): 345-353.
 - 23 Kostov KH, Kostov H, Larsson PG, *et al.* Norwegian population-based study of long-term effects, safety, and predictors of response of vagus nerve stimulation treatment in drug-resistant epilepsy: The NORPulse study. *Epilepsia*, 2022, 63(2): 414-425.
 - 24 Xie H, Ma J, Ji T, *et al.* Efficacy of vagus nerve stimulation in 95 children of drug-resistant epilepsy with structural etiology. *Epilepsy & Behavior*, 2023, 140: 109107.
 - 25 Workewych AM, Arski ON, Mithani K, *et al.* Biomarkers of seizure response to vagus nerve stimulation: a scoping review. *Epilepsia*, 2020, 61(10): 2069-2085.
 - 26 Zhang Y, Wang X, Tang C, *et al.* Genetic variations of adenosine kinase as predictable biomarkers of efficacy of vagus nerve stimulation in patients with pharmacoresistant epilepsy. *Journal of Neurosurgery*, 2022, 136(3): 726-735.
 - 27 Ma J, Wang Z, Cheng T, *et al.* A prediction model integrating synchronization biomarkers and clinical features to identify responders to vagus nerve stimulation among pediatric patients with drug-resistant epilepsy. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28(11): 1838-1848.
 - 28 Geng G, Hu W, Meng Y, *et al.* Vagus nerve stimulation for treating developmental and epileptic encephalopathy in young children. *Front Neurol*, 2023, 14: 1191831.
 - 29 Klinkenberg S, Van Den Bosch CNCJ, Majoie HJM, *et al.* Behavioural and cognitive effects during vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy – a randomized controlled trial. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2013, 17(1): 82-90.
 - 30 Morris GL, Gloss D, Buchhalter J, *et al.* Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2013, 81(16): 1453-1459.
 - 31 Ostendorf AP, Ng YT. Treatment-resistant Lennox-Gastaut syndrome: therapeutic trends, challenges and future directions. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13: 1131-1140.
 - 32 中国抗癫痫协会创新与转化专委会. Lennox-Gastaut综合征诊断治疗的中国专家共识. *癫痫杂志*, 2022, 8(3): 187-195.
 - 33 Dibué M, Greco T, Spoor JKH, *et al.* Vagus nerve stimulation in patients with Lennox-Gastaut syndrome: a meta-analysis. *Acta Neurol Scand*, 2021, 143(5): 497-508.
 - 34 Cersósimo RO, Bartuluchi M, Fortini S, *et al.* Vagus nerve stimulation: effectiveness and tolerability in 64 paediatric patients with refractory epilepsies. *Epileptic Disorders*, 2011, 13(4): 382-388.
 - 35 Abdelmoity SA, Abdelmoity AA, Riordan SM, *et al.* The efficacy and tolerability of auto-stimulation-VNS in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Seizure*, 2021, 86: 168-174.
 - 36 Dravet C. Les epilepsies graves de l'enfant. *VIE MED*. 1978;59(8): 543-548.
 - 37 中国抗癫痫协会创新与转化专业委员会, 中华医学会儿科学分会罕见病学组, 中华医学会儿科学分会神经学组. Dravet综合征诊断与治疗的中国专家共识. *癫痫杂志*, 2024, 10(1): 1-11.
 - 38 Dibué-Adjei M, Fischer I, Steiger HJ, *et al.* Efficacy of adjunctive vagus nerve stimulation in patients with Dravet syndrome: a meta-analysis of 68 patients. *Seizure*, 2017, 50: 147-152.
 - 39 Hajtovic S, LoPresti MA, Zhang L, *et al.* The role of vagus nerve stimulation in genetic etiologies of drug-resistant epilepsy: a meta-analysis. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 2022, 29(6): 667-680.
 - 40 Youn SE, Jung DE, Kang HC, *et al.* Long-term results of vagus nerve stimulation in children with Dravet syndrome: time-dependent, delayed antiepileptic effect. *Epilepsy Res*, 2021, 174: 106665.
 - 41 Zamponi N, Rychlicki F, Corpaci L, *et al.* Vagus nerve stimulation (VNS) is effective in treating catastrophic 1 epilepsy in very young children. *Neurosurg Rev*, 2008, 31(3): 291-297.
 - 42 儿童癫痫持续状态协作组. 儿童癫痫持续状态诊断治疗的中国专家共识 (2022). *癫痫杂志*, 2022, 8(5): 383-389.
 - 43 Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain*, 2011, 134(Pt 10): 2802-2818.
 - 44 Arya R, Rotenberg A. Dietary, immunological, surgical, and other emerging treatments for pediatric refractory status epilepticus. *Seizure*, 2019, 68: 89-96.
 - 45 Furlanis GM, Favaro J, Bresolin N, *et al.* Role of vagus nerve stimulation in refractory and super refractory status epilepticus: a pediatric case series. *Brain Sciences*, 2023, 13(11): 1589.
 - 46 Stavropoulos I, Pak HL, Alarcon G, *et al.* Neuromodulation techniques in children with super-refractory status epilepticus. *Brain Sci*, 2023, 13(11): 1527.
 - 47 Dibué-Adjei M, Brigo F, Yamamoto T, *et al.* Vagus nerve stimulation in refractory and super-refractory status epilepticus - a systematic review. *Brain Stimul*, 2019, 12(5): 1101-1110.
 - 48 Hamza M, Carron R, Dibué M, *et al.* Right-sided vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: a systematic review of the literature and perspectives. *Seizure: European Journal of Epilepsy*, 2024, 117: 298-304.
 - 49 McGregor A, Wheless J, Baumgartner J, *et al.* Right-sided vagus nerve stimulation as a treatment for refractory epilepsy in humans. *Epilepsia*, 2005, 46(1): 91-96.
 - 50 Premchand RK, Sharma K, Mittal S, *et al.* Autonomic regulation therapy via left or right cervical vagus nerve stimulation in patients with chronic heart failure: results of the ANTHEM-HF Trial. *Journal of Cardiac Failure*, 2014, 20(11): 808-816.
 - 51 Galbarriatu L, Pomposo I, Aurrecochea J, *et al.* Vagus nerve stimulation therapy for treatment-resistant epilepsy: a 15-year experience at a single institution. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2015, 137: 89-93.
 - 52 Navas M, Navarrete EG, Pascual JM, *et al.* Treatment of refractory epilepsy in adult patients with right-sided vagus nerve stimulation. *Epilepsy Research*, 2010, 90(1-2): 1-7.
 - 53 Kahlow H, Olivecrona M. Complications of vagal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Seizure*, 2013, 22(10): 827-833.
 - 54 Elliott RE, Morsi A, Kalhorn SP, *et al.* Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy: long-term outcomes and predictors of response. *Epilepsy & Behavior*, 2011, 20(1): 57-63.
 - 55 Van Schooten J, Smeets J, Van Kuijk SMj, *et al.* Surgical complications of vagus nerve stimulation surgery: a 14-years single-center experience. *Brain and Spine*, 2024, 4: 102733.
 - 56 Muthiah N, Akwayena E, Vodovotz L, *et al.* Comparison of traditional and closed loop vagus nerve stimulation for treatment

- of pediatric drug-resistant epilepsy: a propensity-matched retrospective cohort study. *Seizure*, 2022, 94: 74-81.
- 57 Tzadok M, Harush A, Nissenkorn A, *et al.* Clinical outcomes of closed-loop vagal nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. *Seizure*, 2019, 71: 140-144.
- 58 Lo WB, Chevill B, Philip S, *et al.* Seizure improvement following vagus nerve stimulator (VNS) battery change with cardiac-based seizure detection automatic stimulation (AutoStim): early experience in a regional paediatric unit. *Childs Nerv Syst*, 2021, 37(4): 1237-1241.
- 59 Dugan P, Devinsky O. Guidelines on vagus nerve stimulation for epilepsy. *Nat Rev Neurol*, 2013, 9(11): 611-612.
- 60 Thompson SL, O'Leary GH, Austelle CW, *et al.* A review of parameter settings for invasive and non-invasive vagus nerve stimulation (VNS) applied in neurological and psychiatric disorders. *Front Neurosci*, 2021, 15: 709436.
- 61 Fahoum F, Boffini M, Kann L, *et al.* VNS parameters for clinical response in Epilepsy. *Brain Stimulation*, 2022, 15(3): 814-821.
- 62 Koo B, Ham SD, Sood S, *et al.* Human vagus nerve electrophysiology. *J Clin Neurophysiol*, 2001, 18(5): 429-433.
- 63 Heck C, Helmers SL, DeGiorgio CM. Vagus nerve stimulation therapy, epilepsy, and device parameters: scientific basis and recommendations for use. *Neurology*, 2002, 59(6 suppl 4): S31-37.
- 64 张建国, 张凯, 孟凡刚. 迷走神经刺激术(第一版). 人民卫生出版社, 2019: 42-53.
- 65 Helmers SL, Begnaud J, Cowley A, *et al.* Application of a computational model of vagus nerve stimulation. *Acta Neurol Scand*, 2012, 126(5): 336-343.
- 66 Merrill DR, Bikson M, Jefferys JGR. Electrical stimulation of excitable tissue: design of efficacious and safe protocols. *Journal of Neuroscience Methods*, 2005, 141(2): 171-198.
- 67 DeGiorgio CM, Heck C, Bunch S, *et al.* Vagus nerve stimulation for epilepsy: randomized comparison of three stimulation paradigms. *Neurology*, 2005, 65(2): 317-319.
- 68 DeGiorgio CM, Thompson J, Lewis P, *et al.* Vagus nerve stimulation: analysis of device parameters in 154 patients during the long-term XE5 study. *Epilepsia*, 2001, 42(8): 1017-1020.
- 69 Kayyali H, Abdelmoity S, Bansal L, *et al.* The efficacy and safety of rapid cycling vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy. *Pediatric Neurology*, 2020, 109: 35-38.
- 70 韩济生. 神经科学(第四版). 北京大学医学出版社, 2022: 1551-1630.
- 71 Xie H, Ji T, Ma J, *et al.* Remote programming: a convenient and cost-effective measure of vagus nerve stimulation for children with epilepsy. *Epilepsy Research*, 2020, 159: 106246.
- 72 Fisher RS, Eggleston KS, Wright CW. Vagus nerve stimulation magnet activation for seizures: a critical review. *Acta Neurol Scand*, 2015, 131(1): 1-8.
- 73 Majkowska-Zwolińska B, Zwoliński P, Roszkowski M, *et al.* Long-term results of vagus nerve stimulation in children and adolescents with drug-resistant epilepsy. *Childs Nerv Syst*, 2012, 28(4): 621-628.
- 74 Khurana DS, Reumann M, Hobdell EF, *et al.* Vagus nerve stimulation in children with refractory epilepsy: unusual complications and relationship to sleep-disordered breathing. *Childs Nerv Syst*, 2007, 23(11): 1309-1312.
- 75 Morris Iii GL. A retrospective analysis of the effects of magnet-activated stimulation in conjunction with vagus nerve stimulation therapy. *Epilepsy & Behavior*, 2003, 4(6): 740-745.
- 76 Touma L, Dansereau B, Chan AY, *et al.* Neurostimulation in people with drug-resistant epilepsy: systematic review and meta-analysis from the ILAE Surgical Therapies Commission. *Epilepsia*, 2022, 63(6): 1314-1329.
- 77 Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, *et al.* Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology*, 1998, 51(1): 48-55.
- 78 The Vagus Nerve Stimulation Study Group. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology*, 1995, 45(2): 224-230.
- 79 Levy ML, Levy KM, Hoff D, *et al.* Vagus nerve stimulation therapy in patients with autism spectrum disorder and intractable epilepsy: results from the vagus nerve stimulation therapy patient outcome registry. *J Neurosurg Pediatr*, 2010, 5(6): 595-602.
- 80 Hatano K, Fujimoto A, Yamamoto T, *et al.* Effects of vagus nerve stimulation following corpus callosotomy for patients with drug-resistant epilepsy. *Brain Sciences*, 2021, 11(11): 1395.
- 81 Roth J, Bergman L, Weil AG, *et al.* Added value of corpus callosotomy following vagus nerve stimulation in children with Lennox-Gastaut syndrome: a multicenter, multinational study. *Epilepsia*, 2023, 64(12): 3205-3212.
- 82 Mao H, Chen Y, Ge Q, *et al.* Short- and long-term response of vagus nerve stimulation therapy in drug-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 2022, 25(3): 327-342.
- 83 Vonck K, Dedeurwaerdere S, Groote LD, *et al.* Generator replacement in epilepsy patients treated with vagus nerve stimulation. *Seizure*, 2005, 14(2): 89-99.
- 84 Tatum Iv WO, Ferreira JA, Benbadis SR, *et al.* Vagus nerve stimulation for pharmacoresistant epilepsy: clinical symptoms with end of service. *Epilepsy & Behavior*, 2004, 5(1): 128-132.
- 85 Chrastina J, Horák O, Ryzí M, *et al.* Single-center long-term results of vagus nerve stimulation for pediatric epilepsy: a 10-17-year follow-up study. *Childs Nerv Syst*, 2023, 39(11): 3215-3224.
- 86 Labar D, Ponticello L, Nikolov B, *et al.* Stimulation parameters after vagus nerve stimulator replacement. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 2008, 11(2): 132-134.
- 87 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Epilepsies in children, young people and adults. NICE guideline, Published online April 27, 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217>.
- 88 Zhang L, Hall M, Lam SK. Hospital costs associated with vagus nerve stimulation and medical treatment in pediatric patients with refractory epilepsy. *Epilepsia*, 2022, 63(5): 1141-1151.

收稿日期: 2024-10-23 修回日期: 2024-11-11