

· 综述 ·

迷走神经刺激术治疗儿童药物难治性癫痫的应用进展



全文二维码

郭森 翟瑄

重庆医科大学附属儿童医院神经外科 儿童发育疾病研究教育部重点实验室 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014

通信作者: 翟瑄, Email: zhaixuan@163.com

【摘要】 迷走神经刺激术(vagus nerve stimulation, VNS)是一种安全有效的神经调控治疗手段,在药物难治性癫痫(drug refractory epilepsy, DRE)治疗中的应用较多。VNS不仅可以降低DRE患儿的癫痫发作频率,还有利于患儿的神经发育和社会认知功能改善。近年来,VNS用于治疗儿童DRE的研究越来越多,但儿童VNS术后参数的调控尚无统一标准,VNS治疗癫痫的具体作用机制尚不明确。本文综述VNS治疗儿童DRE的临床疗效、对社会认知和生活质量的改善以及术后参数调控。

【关键词】 癫痫; 药物难治性癫痫; 迷走神经刺激术; 治疗结果; 儿童

基金项目: 国家自然科学基金(81971217)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202008020-019

Recent advances in vagus nerve stimulation for pediatric drug refractory epilepsy

Guo Sen, Zhai Xuan

Department of Neurosurgery, Affiliated Children's Hospital, Chongqing Medical University; Key Laboratory of Children's Developmental Diseases Research of Ministry of Education; National Clinical Medicine Research Center for Children's Health & Diseases; National International Science & Technology Cooperation Base for Critical Children's Developmental Diseases; Chongqing 400014, China

Corresponding author: Zhai Xuan, Email: zhaixuan@163.com

【Abstract】 As one of safe and effective neuromodulatory therapies in clinical practices, vagus nerve stimulation (VNS) has been widely applied for drug refractory epilepsy (DRE). VNS can not only lower the frequency of seizure in DRE children, but also enhance their neurodevelopmental and social cognitive functions. In recent years, more and more researches have been devoted for VNS treating DRE children. However, there is no uniform standard for parametric regulation after VNS in children and the specific therapeutic mechanism of VNS for epilepsy has remained elusive. This review also elaborated upon improving quality-of-life and social cognitive functions and parametric regulation of VNS for pediatric drug refractory epilepsy.

【Key words】 Epilepsy; Drug refractory epilepsy; Vagus Nerve Stimulation; Treatment Outcome; Child

Fund program: Supported by the National Natural Science Foundation of China (81971217)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202008020-019

癫痫是临床上常见的儿童神经系统疾病之一,以重复性、刻板性、发作性和短暂性痉挛为主要特征,约60%的癫痫患者在儿童时期发病,频繁的癫痫发作会严重损害患儿的生长发育、生活质量和认知功能,因此尽早控制癫痫发作尤为重要。癫痫治疗首选抗癫痫药物(antiepileptic drugs, AEDs),当通过选择恰当、可耐受的两种AEDs单独或联合应用1~2年仍不能有效控制癫痫发作时,即可诊断为难治性癫痫(drug refractory epilepsy, DRE)^[1]。对于致痫灶明确且有手

术切除指征的DRE患儿,可优先考虑根治性切除手术;对于弥漫性放电、无明确致痫灶或致痫灶位于功能区的DRE患儿,可考虑姑息性手术,如软脑膜下横切术、胼胝体切开术,通过手术阻断癫痫样放电的传导,减少癫痫发作频率、减轻癫痫发作程度^[2]。其他治疗手段包括免疫疗法、生酮饮食疗法及神经调控技术等。迷走神经刺激术(vagus nerve stimulation, VNS)作为适用于各种类型DRE患儿的一种神经调控技术,可与药物、手术等治疗方法相结合,以达到控制癫痫发作

的目的^[3]。本文主要从 VNS 辅助治疗儿童 DRE 的疗效、对患儿社会认知及生活质量的改善以及 DRE 术后参数调控等方面进行综述。

一、VNS 治疗癫痫的作用机制

尽管 VNS 在临床上疗效显著,但其治疗癫痫的作用机制尚未明确。有研究发现,VNS 治疗有效的患儿发作间期脑电同步性水平低于对 VNS 治疗无反应者,且刺激期脑电同步性降低更为明显,从而证实了脑电活动同步性改变在 VNS 抑制癫痫发作中的作用^[4]。Alexander 等^[5]发现 VNS 可上调杏仁核与海马的癫痫发作阈值,并进一步探讨了 VNS 在电生理和蛋白质水平上对杏仁核和海马的调节作用,发现蛋白质含量的改变在兴奋性突触的可塑性过程中起到一定作用^[6]。VNS 向左侧颈迷走神经干传递电刺激,激活传入神经元轴突,将刺激主要投射到孤束核(nucleus of solitary tract, NTS),NTS 再投射到大脑的不同区域,以调节大脑皮层电活动^[7]。VNS 还可通过促进去甲肾上腺素从蓝斑释放的情况来控制癫痫发作,NTS 内抑制性神经递质 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)的增加或兴奋性谷氨酸的减少,也会降低癫痫的易感性^[8]。有研究表明,VNS 可以减轻许多炎症相关疾病的炎症状态,如败血症、缺血再灌注损伤和关节炎等,因此推测 VNS 治疗癫痫的可能机制之一是减轻炎症反应^[9]。Varvel 等^[10]观察到,浸润性单核细胞可促进脑部炎症发展,并加剧神经元损伤,这间接证明减轻炎症反应可以减少癫痫发作。然而有效缓解炎症的最佳 VNS 刺激参数仍未明确,且 VNS 如何直接或间接调节中枢神经系统炎症因子还有待进一步研究^[11]。VNS 很可能通过多种机制的联合作用来控制癫痫发作,所以对多种类型的 DRE 均有一定疗效,随着 VNS 在临床应用的日益广泛,对其作用机制的研究也会更加深入。

二、VNS 在儿童 DRE 中的应用及整体疗效

儿童应用 VNS 的最佳年龄一直存有争议,1997 年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准 VNS 作为 12 岁以上青少年及成人 DRE 的辅助治疗方法,随着技术发展及治疗理念的进步,近年来 VNS 在儿童 DRE 中的应用逐渐增多,2013 年美国神经病学学会发表的癫痫治疗指南将 VNS 应用的年龄范围扩大,并指出 VNS 在 Lennox-Gastaut 综合征(Lennox-Gastaut Syndrome, LGS)中也有较好的疗效,这进一步推动了 VNS 在儿童 DRE 中的应用与发展;2017 年美国 FDA 批准 VNS 可用于治疗 4 岁以上儿童的部分性癫痫发作,还有研究显示 VNS 对 3 岁以下 DRE 患儿也有较好的治疗效果^[12-13]。

欧洲的一项多中心回顾性研究分析了 347 例 DRE 患儿的临床资料,VNS 植入年龄为 6 个月至 17.9 岁,VNS 术后第 6 个月、第 12 个月、第 24 个月总体有效率(癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$)分别为 32.5%、37.6%、43.8%,无发作率分别为 5.8%、5.5%、8.2%;进一步对年龄 <12 岁的患儿进行分析,有效率分别为 36.3%、43.0%、50%,无发作率分别为 7.0%、7.8%、11.3%^[14]。另一项临床研究发现,低年龄组(0~12

岁)患儿 VNS 的疗效显著优于 >18 岁组($P<0.001$),其中幼儿组(0~6 岁)VNS 疗效最好^[15]。Lagae 等^[16]也发现 VNS 植入年龄越小,VNS 疗效越好。当患儿一旦确诊 DRE,应尽早进行干预,避免长期癫痫发作对大脑组织、功能造成不可逆损伤,如有 VNS 适应证则应尽快手术,既可以减少癫痫发作,还有利于患儿生活质量的提高^[17]。

三、VNS 在儿童各类癫痫综合征中的疗效

难治性癫痫患儿常伴有各种类型癫痫综合征,其中 LGS 以多种癫痫发作形式和神经精神、认知功能衰退为主要特点,主要发生在 3~8 岁儿童中,表现为癫痫发作难以控制且预后不佳^[18]。有研究显示,接受 VNS 治疗的 113 例 LGS 患儿有效率为 55%^[12]。Orosz 等^[14]的研究中,LGS 患儿 VNS 术后 6 个月、12 个月、24 个月的有效率分别为 28.5%、32.9%、39.1%。另一项临床研究发现,行胼胝体切开术(corpus callosotomy, CC)后联合 VNS 治疗的 10 例患儿中,VNS 术后 1 年有 6 例癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$,2 例无癫痫发作^[19]。还有人提出,若 LGS 患儿的主要癫痫发作形式为肌阵挛发作,相较于 CC,可优先采取 VNS 治疗^[20]。研究表明 VNS 在 LGS 患儿中疗效较好,既往已行 CC 或其他根治性手术后仍有癫痫发作的患儿,VNS 依然可以有效控制癫痫发作,并取得较为理想的治疗效果。

Dravet 综合征(Dravet syndrome, DS)是罕见的遗传性癫痫综合征,80% 的 DS 患儿可以检测到 *SCN1A* 基因突变,还有少数患儿发现 *PCDH19*、*GABRG2*、*GABRA1* 及 *SCN2A* 等基因突变^[21]。DS 多于 1 岁以内发病,癫痫发作形式多样,易出现癫痫持续状态及精神运动发育迟缓。在 Orosz 等^[14]的研究中,DS 患儿 VNS 术后 6 个月、12 个月、24 个月的有效率分别为 12.5%、25.0%、38.5%,VNS 在 DS 患儿中的疗效相对较差。一项关于 VNS 治疗 DS 的 Meta 分析中,有 13 项研究共计 68 例患儿符合纳入标准,其中 52.9% 的患儿癫痫发作减少 $\geq 50\%$ ^[22]。Ali 等^[23]研究显示,约有 28.5% 的 DS 患者在 VNS 术后发作频率减少 $\geq 50\%$,55.8% 的患者认为 VNS 有助于降低癫痫发作频率,83.7% 的患者认为癫痫发作的严重程度有所改善。DS 的发生率较低,VNS 治疗 DS 仅见于小样本研究、个案报道或 Meta 分析中,缺乏具有较高指导意义的临床研究,但 DS 目前还没有较好的治疗方法,临床上主要以控制癫痫发作、减少发作时间、改善生活质量为目的,所以 VNS 仍不失为一种较好的治疗选择。

结节性硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC)是由于 *TSC1*、*TSC2* 基因突变所致,是一种常染色体显性遗传的神经皮肤综合征,癫痫是 TSC 的主要神经症状,约 90% 的 TSC 患者有癫痫发作,且多于婴幼儿时期出现,常伴有进行性加重的智能发育减退^[24]。在一项回顾性研究中,接受 VNS 植入的 TSC 患者共计 19 例,其中 Engel I 级 2 例,Engel II 级 1 例,Engel III 级 7 例,VNS 术后平均癫痫发作频率减少 72%,整体疗效较好^[25]。Griani 等^[26]随访的 4 例 TSC 患儿中,3 例为 McHugh I A 级,1 例为 McHugh II 级;其中两例行 VNS 完全控制癫痫发作后停止使用抗癫痫药物,1 例癫痫发作严重程

度减轻。虽有个别研究显示 VNS 治疗 TSC 疗效欠佳,但大部分研究显示,VNS 不仅可以有效控制 TSC 患者的癫痫发作,还可以降低癫痫性脑病的发生风险^[24-25,27]。

四、VNS 改善患儿的认知障碍及生活质量

难治性癫痫患儿常伴有认知功能障碍,表现为理解、感知、判断、记忆等多方面障碍^[28]。神经心理学测定是有效评估 DRE 患者认知功能的简便方法,常用的包括简易智能状况量表、韦氏智力量表、蒙特利尔认知评估量表、修订版独立行为量表等。癫痫共患认知功能障碍会严重影响患儿身心发育、生活和学习,增加家庭和社会的经济负担,而控制癫痫发作是解决癫痫病患认知障碍的关键因素^[29]。在 Terra 等开展的一项回顾性研究中,VNS 术后有 72.2% 的患儿注意力较前提升,52.2% 的患儿情绪得到改善,19.4% 的患儿语言和记忆力有所提高^[30]。还有研究表明,VNS 除了可以有效减少患儿癫痫发作,还对患儿的行为、语言、社交和认知功能等有积极影响^[31]。Soleman 等^[32]通过儿童生活质量评定量表调查 DRE 患儿 VNS 植入前后的生活质量变化情况,发现儿童早期行 VNS 治疗可显著改善生活质量和认知功能,VNS 术后生活质量的各项得分较术前均有明显改善。随着医疗、经济、社会的发展,癫痫患儿的认知功能和身心健康、生活质量受到越来越多的关注,及时干预、控制癫痫发作,是改善患儿认知障碍和提高生活质量的根本途径。VNS 治疗不仅可以减少癫痫发作频率,还可以减轻患儿心理负担及社会认知障碍,改善患儿情绪、语言、运动、生活质量,值得在临床应用中进一步推广。

五、VNS 在儿童中的参数调控

VNS 术后参数调控是影响疗效的关键因素。目前儿童 DRE 的 VNS 参数调控尚无统一标准,国内许多临床中心往往参考或采用成人的调控方案进行调节。目前常用的初始刺激参数为刺激电流 0.25 mA,频率 30 Hz,脉宽 250~500 us,周期 30 s,间歇时间 300 s^[12]。有研究报道,VNS 术后刺激电流范围多在 0.25~2.50 mA,其中 >1.0 mA 为高参数刺激,≤1.0 mA 为低参数刺激,高参数刺激为有效刺激电流,低参数刺激的疗效较差,部分甚至无效,故应尽快将刺激电流调至 1.0 mA 以上,但一般不超过 3.0 mA,每 1~2 周调控一次,必要时可隔天连续调控^[33]。但也有学者持相反观点,认为每两次调控之间应该有足够长的观察期,频繁调控且过快提高刺激强度会导致疗效观察时间不足,不利于寻找最佳调控方案,且部分患儿采用低参数刺激的疗效可能更好^[34]。谭泊静等^[35]发现部分患儿在低刺激参数(仅有 0.1~0.2 mA)时即可获得较好的治疗效果,增加刺激强度后,反而会出现发作频率增加、症状加重等情况,并发症也随之增多,再次减小刺激强度则疗效变好。由于儿童迷走神经的解剖结构与神经系统发育程度和成人相比差别较大,VNS 参数调整显然不能一概而论,不同年龄和特殊类型癫痫及癫痫综合征的最佳刺激参数设置还需要临床进一步探索。

VNS 作为治疗儿童 DRE 的一种辅助性治疗手段,对于各类癫痫综合征以及不能进行根治性切除手术或根治性术

后疗效欠佳的 DRE 患儿,可以很大程度降低癫痫发作频率,减少癫痫发作时间,有利于患儿神经、运动、情绪、社会认知功能等方面的改善,其治疗的有效性也得到了业内人士的广泛认可。未来,VNS 的作用机制和参数调整等方面的研究还需要更多基础学科和临床研究的支持,为 VNS 的广泛应用奠定更为坚实基础。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 郭森负责文献检索和文章撰写;翟瑄负责对文章知识性内容进行审阅

参 考 文 献

- [1] Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE commission on therapeutic strategies [J]. *Epilepsia*, 2010, 51(6): 1069-1077. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x.
- [2] 许新科, 李军亮, 陈程, 等. 婴幼儿难治性癫痫外科治疗探讨 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2019, 18(5): 409-412. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.05.014.
Xu XK, Li JL, Chen C, et al. Surgical treatment for intractable epilepsy in infants [J]. *J Clin Ped Sur*, 2019, 18(5): 409-412. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.05.014.
- [3] Wheless JW, Gienapp AJ, Rylvlin P. Vagus nerve stimulation (VNS) therapy update [J]. *Epilepsy Behav*, 2018, 88S: 2-10. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.06.032.
- [4] Bodin E, Le Moing AG, Bourel-Ponchel E, et al. Vagus nerve stimulation in the treatment of drug-resistant epilepsy in 29 children [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2016, 20(3): 346-351. DOI: 10.1016/j.ejpn.2016.01.011.
- [5] Alexander GM, McNamara JO. Vagus nerve stimulation elevates seizure threshold in the kindling model [J]. *Epilepsia*, 2012, 53(11): 2043-2052. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03646.x.
- [6] Alexander GM, Huang YZ, Soderblom EJ, et al. Vagal nerve stimulation modifies neuronal activity and the proteome of excitatory synapses of amygdala/hippocampus [J]. *J Neurochem*, 2017, 140(4): 629-644. DOI: 10.1111/jnc.13931.
- [7] Johnson RL, Wilson CG. A review of vagus nerve stimulation as a therapeutic intervention [J]. *J Inflamm Res*, 2018, 11: 203-213. DOI: 10.2147/JIR.S163248.
- [8] Raedt R, Clinckers R, Mollet L, et al. Increased hippocampal noradrenaline is a biomarker for efficacy of vagus nerve stimulation in a limbic seizure model [J]. *J Neurochem*, 2011, 117(3): 461-469. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07214.x.
- [9] Olofsson PS, Rosas-Ballina M, Levine YA, et al. Rethinking inflammation: neural circuits in the regulation of immunity [J]. *Immunol Rev*, 2012, 248(1): 188-204. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2012.01138.x.
- [10] Varvel NH, Neher JJ, Bosch A, et al. Infiltrating monocytes promote brain inflammation and exacerbate neuronal damage after status epilepticus [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(38): E5665-E5674. DOI: 10.1073/pnas.1604263113.
- [11] Bonaz B. Parameters matter: modulating cytokines using nerve stimulation [J]. *Bioelectron Med*, 2020, 6: 12. DOI: 10.1186/s42234-020-00049-1.
- [12] Morris GR, 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 a-

- cademy of neurology[J]. *Neurology*, 2013, 81(16):1453-1459. DOI:10.1212/WNL.0b013e3182a393d1.
- [13] Fernandez L, Gedela S, Tamber M, et al. Vagus nerve stimulation in children less than 3 years with medically intractable epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 2015, 112:37-42. DOI:10.1016/j.epilepsyres.2015.02.009.
- [14] 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[J]. *Epilepsia*, 2014, 55(10):1576-1584. DOI:10.1111/epi.12762.
- [15] Colicchio G, Policicchio D, Barbati G, et al. Vagal nerve stimulation for drug-resistant epilepsies in different age, aetiology and duration[J]. *Childs Nerv Syst*, 2010, 26(6):811-819. DOI:10.1007/s00381-009-1069-2.
- [16] Lagae L, Verstrepen A, Nada A, et al. Vagus nerve stimulation in children with drug-resistant epilepsy: age at implantation and shorter duration of epilepsy as predictors of better efficacy? [J]. *Epileptic Disord*, 2015, 17(3):308-314. DOI:10.1684/epd.2015.0768.
- [17] Soleman J, Knorr C, Datta AN, et al. Early vagal nerve stimulator implantation in children: personal experience and review of the literature[J]. *Childs Nerv Syst*, 2018, 34(5):893-900. DOI:10.1007/s00381-017-3694-5.
- [18] Camfield PR. Definition and natural history of Lennox-Gastaut syndrome[J]. *Epilepsia*, 2011, 52:3-9. DOI:10.1111/j.1528-1167.2011.03177.x.
- [19] Katagiri M, Iida K, Kagawa K, et al. Combined surgical intervention with vagus nerve stimulation following corpus callosotomy in patients with Lennox-Gastaut syndrome[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2016, 158(5):1005-1012. DOI:10.1007/s00701-016-2765-9.
- [20] Tao JX, Satzer D, Issa NP, et al. Stereotactic laser anterior corpus callosotomy for Lennox-Gastaut syndrome[J]. *Epilepsia*, 2020, 61(6):1190-1200. DOI:10.1111/epi.16535.
- [21] Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE commission for classification and terminology[J]. *Epilepsia*, 2017, 58(4):512-521. DOI:10.1111/epi.13709.
- [22] 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[J]. *Seizure*, 2017, 50:147-152. DOI:10.1016/j.seizure.2017.06.007.
- [23] Ali R, Elsayed M, Kaur M, et al. Use of social media to assess the effectiveness of vagal nerve stimulation in dravet syndrome: a caregiver's perspective[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 375:146-149. DOI:10.1016/j.jns.2017.01.057.
- [24] Canevini MP, Kotulska-Jozwiak K, Curatolo P, et al. Current concepts on epilepsy management in tuberous sclerosis complex[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2018, 178(3):299-308. DOI:10.1002/ajmg.c.31652.
- [25] Elliott RE, Carlson C, Kalhorn SP, et al. Refractory epilepsy in tuberous sclerosis: vagus nerve stimulation with or without subsequent resective surgery[J]. *Epilepsy Behav*, 2009, 16(3):454-460. DOI:10.1016/j.yebeh.2009.08.018.
- [26] Gironi D, Landi A. Does vagal nerve stimulation treat drug-resistant epilepsy in patients with tuberous sclerosis complex? [J]. *World Neurosurg*, 2019, 121:251-253. DOI:10.1016/j.wneu.2018.10.077.
- [27] Zamponi N, Petrelli C, Passamonti C, et al. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in tuberous sclerosis[J]. *Pediatr Neurol*, 2010, 43(1):29-34. DOI:10.1016/j.pediatrneurol.2010.03.003.
- [28] Feldman L, Lapin B, Busch RM, et al. Evaluating subjective cognitive impairment in the adult epilepsy clinic: effects of depression, number of antiepileptic medications, and seizure frequency[J]. *Epilepsy Behav*, 2018, 81:18-24. DOI:10.1016/j.yebeh.2017.10.011.
- [29] van Hoorn A, Carpenter T, Oak K, et al. Neuromodulation of autism spectrum disorders using vagal nerve stimulation[J]. *J Clin Neurosci*, 2019, 63:8-12. DOI:10.1016/j.jocn.2019.01.042.
- [30] Terra VC, Furlanetti LL, Nunes AA, et al. Vagus nerve stimulation in pediatric patients: is it really worthwhile? [J]. *Epilepsy Behav*, 2014, 31:329-333. DOI:10.1016/j.yebeh.2013.10.011.
- [31] Ekmekci H, Kaptan H. Vagal nerve stimulation has robust effects on neuropsychiatric assessment in resistant epilepsy: a clinical series with clinical experiences[J]. *Turk Neurosurg*, 2019, 29(2):213-221. DOI:10.5137/1019-5149.JTN.23065-18.4.
- [32] Soleman J, Stein M, Knorr C, et al. Improved quality of life and cognition after early vagal nerve stimulator implantation in children[J]. *Epilepsy Behav*, 2018, 88:139-145. DOI:10.1016/j.yebeh.2018.09.014.
- [33] Wasade VS, Schultz L, Mohanarangan K, et al. Long-term seizure and psychosocial outcomes of vagus nerve stimulation for intractable epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2015, 53:31-36. DOI:10.1016/j.yebeh.2015.09.031.
- [34] Klinkenberg S, Aalbers MW, Vles JS, et al. Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy: a randomized controlled trial[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2012, 54(9):855-861. DOI:10.1111/j.1469-8749.2012.04305.x.
- [35] 谭泊静, 李云林, 马康平, 等. 迷走神经刺激术早期不同程控方案在儿童难治性癫痫中的应用效果[J]. *中华神经外科杂志*, 2020, 36(4):353-354. DOI:10.3760/cma.j.cn112050-20191226-00539.
- Tan BJ, Li YL, Ma KP, et al. Effect of vagus nerve stimulation with different early programming regimens on childhood refractory epilepsy[J]. *Chin J Neuro Surg*, 2020, 36(4):353-354. DOI:10.3760/cma.j.cn112050-20191226-00539.

(收稿日期:2020-08-11)

本文引用格式:郭森, 翟瑄. 迷走神经刺激术治疗儿童药物难治性癫痫的应用进展[J]. *临床小儿外科杂志*, 2023, 22(2):197-200. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202008020-019.

Citing this article as: Guo S, Zhai X. Recent advances in vagus nerve stimulation for pediatric drug refractory epilepsy[J]. *J Clin Ped Sur*, 2023, 22(2):197-200. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202008020-019.