

头皮脑电图在迷走神经电刺激治疗难治性癫痫研究中的应用



覃小雅^{1,2}, 袁媛^{1,2}, 陈彦³, 廖建湘^{3,4}, 林素芳³, 杨墨² 综述 李路明^{1,2,5,6} 审校

1. 清华-伯克利深圳学院 精准医疗与公共健康中心 (广东深圳 518071)
2. 清华大学 航天航空学院 神经调控技术国家工程实验室 (北京 100084)
3. 深圳市儿童医院 癫痫外科 (广东深圳 518038)
4. 深圳市儿童医院 神经内科 (广东深圳 518038)
5. 清华-IDG/麦戈文脑科学研究院 (北京 100084)
6. 北京脑重大疾病研究院 癫痫研究所 (北京 100093)

【摘要】 癫痫发作是由于大脑神经元过度放电的扩散而引起的,因此半个世纪以来脑电图(EEG)一直是科学家研究癫痫以及评估癫痫治疗的重要工具。本文综述了近30年头皮EEG在迷走神经电刺激(VNS)治疗难治性癫痫的临床研究中的应用,重点从基于EEG特征预测VNS对药物难治性癫痫的疗效和VNS治疗对药物难治性癫痫患者的EEG影响两方面展开介绍,并阐述相关VNS治疗机制。其中,针对基于EEG特征预测VNS疗效方面,介绍了痫样放电变化、慢皮质电位变化极性、脑电对称性以及脑电功率谱变化等特征指标与疗效的关系;针对VNS治疗对患者EEG特征的影响方面,介绍了VNS治疗后痫样放电、功率谱、同步性、脑网络以及事件相关电位P300振幅的变化等影响。尽管目前的研究尚未确定具有代表性的、可用于临床推广的EEG标志物,本综述可为大宗案例的前瞻性研究奠定基础,有利于指导EEG应用于VNS的临床治疗,为预测、评估VNS疗效以及理解VNS治疗机制提供思路,具有重要的临床价值和科学意义。

【关键词】 迷走神经电刺激;脑电图;疗效预测;疗效评估;治疗机制

Application of scalp electroencephalogram in treatment of refractory epilepsy with vagus nerve stimulation

QIN Xiaoya^{1,2}, YUAN Yuan^{1,2}, CHEN Yan³, LIAO Jianxiang^{3,4}, LIN Sufang³, YANG Zhao², LI Luming^{1,2,5,6}

1. Precision Medicine & Healthcare Research Center, Tsinghua-Berkeley Shenzhen Institute, Tsinghua University, Shenzhen, Guangdong 518071, P.R.China
2. National Engineering Laboratory for Neuromodulation, School of Aerospace Engineering, Tsinghua University, Beijing 100084, P.R.China
3. Epilepsy Center, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518038, P.R.China
4. Department of Neurology, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518038, P.R.China
5. IDG/McGovern Institute for Brain Research at Tsinghua University, Beijing 100084, P.R.China
6. Institute of Epilepsy, Beijing Institute for Brain Disorders, Beijing 100093, P.R.China

Corresponding author: LI Luming, Email: lilm@tsinghua.edu.cn

【Abstract】 Electroencephalogram (EEG) has been an important tool for scientists to study epilepsy and evaluate the treatment of epilepsy for half a century, since epilepsy seizures are caused by the diffusion of excessive discharge of brain neurons. This paper reviews the clinical application of scalp EEG in the treatment of intractable epilepsy with vagus nerve stimulation (VNS) in the past 30 years. It mainly introduces the prediction of the therapeutic effect of VNS on intractable epilepsy based on EEG characteristics and the effect of VNS on EEG of patients with intractable epilepsy, and expounds some therapeutic mechanisms of VNS. For predicting the efficacy of VNS based on EEG characteristics, EEG characteristics such as epileptiform discharge, polarity of slow cortical potential changes, changes of EEG symmetry level

DOI: 10.7507/1001-5515.201909002

基金项目: 国家重点研发计划课题(2016YFC0105502); 深圳市医疗卫生三名工程(SZSM201812005); 深圳市国际合作研究项目(GJHZ20180930110402104)

通信作者: 李路明, Email: lilm@tsinghua.edu.cn

and changes of EEG power spectrum are described. In view of the influence of VNS treatment on patients' EEG characteristics, the change of epileptiform discharge, power spectrum, synchrony, brain network and amplitude of event-related potential P300 are described. Although no representative EEG markers have been identified for clinical promotion, this review paves the way for prospective studies of larger patient populations in the future to better apply EEG to the clinical treatment of VNS, and provides ideas for predicting VNS efficacy, assessing VNS efficacy, and understanding VNS treatment mechanisms, with broad medical and scientific implications.

【Key words】 vagus nerve stimulation; electroencephalogram; therapeutic effect prediction; curative effect evaluation; treatment mechanism

引言

脑电图 (electroencephalogram, EEG) 检查是诊断和评估癫痫的金标准^[1]。近年来越来越多的科研人员尝试通过患者 EEG 特征了解迷走神经电刺激 (vagus nerve stimulation, VNS) 治疗难治性癫痫患者的情况。这类研究主要集中在以下三个方面:

(1) 探索术前预测 VNS 疗效的 EEG 指标。VNS 治疗药物难治性癫痫, 术后 3~6 个月有 30%~40% 的患者能得到大于 60% 的癫痫发作控制率, 术后 24 个月后约 60% 的患者能得到大于 50% 的癫痫发作控制率, 另有约 10% 的患者完全无效^[2]。通过 VNS 疗效的预测, 能够减少医疗资源的浪费, 避免无效植入, 提高 VNS 的治疗效果。

(2) 探索评估 VNS 疗效的 EEG 指标。目前评估 VNS 临床疗效主要依靠患者自报癫痫发作次数变化, 存在主观性强的缺点^[3-4], 因此有必要寻找能够体现疾病进展与严重程度的生物标志物, 客观评价 VNS 等疗法的效果。EEG 变化平行或先于临床效果, 在治疗中具有参考意义^[4]。

(3) 探索 VNS 治疗机制。癫痫发作是由于大脑神经元过度放电的扩散而引起的^[5], 分析 VNS 对 EEG 的影响将有助于研究 VNS 治疗机制。

本文综述了头皮 EEG 在 VNS 治疗难治性癫痫的临床研究中的应用, 旨在指导 EEG 应用于 VNS 的临床治疗, 为未来前瞻性的研究奠定基础, 为预测、评估 VNS 疗效以及理解 VNS 治疗机制提供思路。

1 VNS 疗效预测的 EEG 指标

最早通过 EEG 寻找 VNS 疗效指标主要基于目视检查, 即由 EEG 技师或研究者通过肉眼直接观察 EEG 获取发作间期痫样放电 (interictal epileptiform discharges, IEDs)、背景节律等信息。随着计算机技术的发展, 定量 EEG 分析逐渐成为研究热点。定量 EEG 是指通过计算机用定量的方

法 (如时域和频域计算) 对 EEG 信号进行处理的过程^[6], 可监测到肉眼看不到的 EEG 特征, 如同步性、功率谱和对称性^[7], 相对于视觉分析更为客观、灵敏。现在临床上 EEG 多用于脑功能评估、缺血性脑血管病、麻醉深度监测以及痴呆、癫痫的诊断与治疗^[8]。基于 EEG 的 VNS 预测指标研究见表 1^[9-16]。

1.1 发作间期痫样放电

研究者最早通过目视观察治疗前 IEDs 的数量和位置等来寻找 VNS 疗效预测指标。Majoie 等^[10]入组了 19 例难治性癫痫儿童患者, 发现 VNS 有效者的 EEG 平均背景活动频率更高、IEDs 更少以及具有更高的认知水平。这三个方面可以认为是对大脑功能的一种衡量: 背景活动频率越低, IEDs 越多, 则脑损伤的程度越高。Janszky 等^[9]和 Kim 等^[11]两项研究则发现, EEG 呈非双侧 IEDs 的患者通过 VNS 治疗达到癫痫完全控制的可能性更高。

1.2 功率谱

功率谱表现信号的频率含量或信号功率随频率的分布^[17]。用头皮电极记录到的 EEG 本身是一个大脑各部分发出的各种频率的脑电的总和, 通过对不同频段的脑电图功率谱进行分析, 可以体现脑电的反应性^[16]。因此, 研究者尝试通过脑电功率谱的区别寻找预测 VNS 疗效的脑电标志物。

2019 年, Brázdil 等^[16]对 60 例 VNS 治疗的患者进行回顾性分析并建立 VNS 疗效预测模型。结果显示, 有效者和无效者在两个频段 (α 与 γ) 和四个状态 (过度换气、闪光刺激与两个静息态) 下存在显著差异。在 VNS 有效者的过度换气过程中 α 波和 γ 波的活性显著增强, 可能反映了 VNS 有效者及无效者大脑在神经元兴奋性和突触传递的不同特性。最后, 通过另外 22 例患者的独立数据集去验证预测模型的可靠性, 最优模型的准确率为 86%, 灵敏度为 83%, 特异性为 90%。

目前研究认为 α 波和 γ 波起源主要是丘脑皮质回路^[18-19]。外部刺激对 VNS 有效者与无效者 α 和

表 1 VNS 疗效预测的 EEG 指标临床研究列表

Tab.1 Study list of EEG indicators for VNS outcome

EEG 特征	分组	电极数/导	采样长度/min	受试者数目	年龄范围/岁	作者	年份	
目视检查	IEDs	SF/NSF	32 ~ 64	—	47	7 ~ 53	Janszky 等 ^[9]	2005
	背景节律/IEDs	R/NR	—	—	19	5.9 ~ 18.8	Majoie 等 ^[10]	2005
	IEDs	R/NR	—	—	58	2.7 ~ 20.9	Kim 等 ^[11]	2017
定量分析	pdBSI	R/NR	—	20 ~ 40	19	16 ~ 64	de Vos 等 ^[12]	2011
	pdBSI	GR/R/NR	—	30	39	19 ~ 68	Hilderink 等 ^[13]	2017
	SCP 移位正负性	R/NR	21	30	24	6 ~ 66	Bayasgalan 等 ^[14]	2017
	发作期 EEG-ECG 组合特征	NR	16	—	16	21 ~ 50	Ravan 等 ^[15]	2017
	相对功率谱	R/NR	64	20	60	15 ~ 65	Brázdil 等 ^[16]	2019

注: SF: seizure-free; NSF: not seizure-free; R: VNS responder; NR: VNS non-responder; GR: good responder; pdBSI: pair wise derived brain symmetry index; SCP: slow cortical potential

γ 频段的不同影响,可能是由于神经相互关联性的差异以及脑基质中不同水平的神经递质所导致的^[20]。这种差异可能会影响外部刺激通过迷走神经传递到丘脑皮质回路和其他大脑网络的效果^[21-22]。同时,有些研究者认为 VNS 作用的机制是调节丘脑和丘脑皮质投射的突触活动,增加 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 受体的可塑性,以及调节与 γ 振荡直接相关的 GABA 活动^[23-24]。

因此,通过观察四种状态下的 α 波与 γ 波功率谱变化可作为评估患者对 VNS 的响应性的潜在预测指标。但是该指标使用的前提是患者能够配合进行闪光刺激及过度换气这两项诱发实验,部分难治性癫痫患者由于智力与认知障碍难以配合完成诱发实验,且诱发实验也可能会引起不可预测的结果。

1.3 皮质慢电位

皮质慢电位 (slow cortical potential, SCP) 属于事件相关电位中的一种,是刺激后的脑电信号中从数百毫秒持续到几秒钟的较大的负电位或正电位^[25]。SCP 的负位移反映癫痫发作前的低激发阈值,因此有研究者尝试寻找 SCP 位移的正负性与 VNS 疗效的关系。

研究显示,在刺激过程中,VNS 有效者的 SCP 转移为正极性,说明癫痫发作的激发阈值提高^[14, 25]。神经元的去极化在 EEG 上表现为负性 SCP 移位,表示兴奋性突触后电位和神经元兴奋的激活;而神经元的超极化,在 EEG 上表现为正性 SCP 移位,表示抑制性突触后电位的激活和神经元活动的抑制^[25-26]。Zagon 等^[27]的研究认为皮质锥体神经元的慢速超极化是 VNS 抑制癫痫发作的潜在机制之一。

由于 SCP 需要在 VNS 刺激条件下获得,有

研究者提出,可以在迷走神经刺激系统植入手术前对迷走神经进行适当的非侵入性刺激(如经皮迷走神经电刺激)并记录 SCP,进一步探究该指标用于 VNS 疗效预测的可行性^[14]。此外,SCP 信号容易受到痫样放电和设备噪音等的干扰,因此,此方法需要考虑对原始信号中的噪音干扰进行有效的滤波^[28]。

1.4 脑对称性

单通道配对衍生脑对称指数 (pair wise derived brain symmetry index, pdBSI) 是衡量 EEG 对称性的指标之一,针对左右半球同源通道的对称性进行配对评估^[29]。许多难治性癫痫患者的发作间期脑电图呈现不对称特点,如局灶性变慢或振幅不对称,而 pdBSI 可以灵敏地确定具有多个或隐源性病灶的癫痫患者 EEG 的不对称性^[12]。因此,有研究者通过 pdBSI 来量化发作间期基线对称性,观察其是否能够成为 VNS 疗效预测的指标。pdBSI 越小,EEG 的对称性越高。

de Vos 等^[12]收集了 19 个 16 岁以上患者 VNS 植入前的清醒闭眼 EEG,分别计算在 δ (0.5 ~ 4 Hz)、 θ (4 ~ 8 Hz)、 α (8 ~ 12 Hz) 和 β (12 ~ 30 Hz) 这 4 个频段的 pdBSI。结果显示所有患者四个频段的 pdBSI 值均大于健康对照组。VNS 无效患者的 pdBSI 值都显著高于有效者。研究者认为 pdBSI 更低的患者使用 VNS 治疗效果更好。但 Hilderink 等^[13]于 2017 年发表了矛盾的结果。他们将 39 个患者根据 VNS 治疗一年后的疗效分为好、中等、差三类,对比这三类患者的术前睁、闭眼两种条件下脑电的 pdBSI,均没有显著差异。研究者最终认为 pdBSI 不适用于预测 VNS 疗效。因此,pdBSI 是否能作为预测 VNS 疗效的潜在生物标志物还有待考量,其他能够衡量脑对称情况的指数也可考虑加入进行对比研究。

目前, IEDs、SCP 和功率谱在 VNS 疗效预测方面取得了较好的结果, 但是均属于回顾性研究, 结果可能存在偏倚。

2 VNS 对 EEG 模式的影响

相比通过患者 EEG 特征进行 VNS 疗效预测, 更多的研究是使用 EEG 特征评估 VNS 的疗效, 观察 VNS 对患者 EEG 的影响, 具体研究列于表 2^[30-50]。通过观察 VNS 对于患者 EEG 的影响, 评价 VNS 疗效与患者 EEG 特征的关联, 寻找客观评价 VNS 疗效的 EEG 指标, 为参数调节提供参考, 同时也为寻找预测 VNS 疗效的 EEG 标记物提供依据。此外, 由于 VNS 刺激器电池在 7~10 年后耗尽, 这类研究将有助于给医生和患者考虑 VNS 再植入时提供参考。

2.1 发作间期痫样放电

IEDs 能反映皮质神经元的兴奋性状态^[51]。最初的研究显示 VNS 并不引起任何 IEDs 的急性变化^[30], 之后陆续有研究证明急性或长期 VNS 均能够减少 IEDs 并改善患者脑电图^[32-39], 并且癫痫发作减少量与 IEDs 减少量之间存在一定相关性^[32, 34-35, 37, 39]。

Santiago-Rodríguez 等^[36]对比迷走神经刺激的

30 s/5 min 和 7 s/18 s 两周期对 IEDs 的急性影响, 发现 VNS 对 IEDs 存在急性效应。在 80% 的患者中, 30 s/5 min 周期可降低 IEDs, 而 7 s/18 s 周期则不能。在 20% 的患者中, 两种刺激周期均增加了 IEDs 活动。林志国等^[39]对 8 例难治性癫痫患者的 VNS 术前和术后 1 个月、3 个月、6 个月和 12 个月的 EEG 进行比较研究, 结果显示, VNS 可以改善难治性癫痫患者的脑电, 缩短异常同步放电的持续时间, 随着治疗时间延长 IEDs 总数逐步减少。但是 VNS 并不能使患者的 EEG 完全恢复到正常人水平, 作者认为 VNS 是对脑部异常放电进行逐渐抑制, 并不是完全消除这种异常的电节律。

由于 IEDs 与癫痫发作之间的关系尚不确定, 因此尚未见临床研究在评价治疗效果时将其作为预后评估参数。对于 VNS 对患者脑电图中 IEDs 的影响, 目前的研究并未得到比较一致的结论, 虽然多数研究发现 VNS 能够引起 IEDs 减少并与癫痫发作减少呈相关性, 但是部分病例 IEDs 减弱或消失与 VNS 治疗后癫痫发作改善并无直接关系, 仍需要更多大型前瞻性或回顾性研究进行探究以确认 IEDs 的检查是否具有作为评估 VNS 疗效指标的潜力。

2.2 功率谱

有研究对受试者的 VNS 治疗前后发作间期脑

表 2 VNS 对 EEG 特征影响的临床研究列表

Tab.2 The list of clinical studies on the effects of VNS on EEG features

EEG 特征	受试者数目	受试者类型	电极数/导	随访时间	作者	年份		
目视检查	EEG 活动(包括 IEDs)	5	成人	19	—	Hammond 等 ^[30]	1990	
	EEG 活动(包括 IEDs)	9	成人	—	—	Hammond 等 ^[31]	1992	
	IEDs	21	儿童与成人	—	1/3/6/12 个月	Koo ^[32]	2001	
	IEDs	15 (R=9; NR=6)	成人	—	≥6 个月	Kuba 等 ^[33]	2002	
	IEDs	16	儿童	32	6/24 个月	Ebus 等 ^[34]	2004	
	IEDs	15	儿童	11	3/9 个月	Hallbook 等 ^[35]	2005	
	IEDs	20 (R=16; NR=4)	成人	120	7~53 个月	Santiago-Rodríguez 等 ^[36]	2006	
	IEDs	8	成人	19	3/6/12/24 个月	Wang 等 ^[37]	2009	
	IEDs	32 (R=22; NR=10)	成人	32	>5 年	Kuba 等 ^[38]	2010	
	IEDs	8	成人	19~32	1/3/6/12 个月	林志国等 ^[39]	2011	
	痫样放电(包括 IEDs)	22 (R=12; NR=10)	成人	NR	1 个月	Ravan 等 ^[40]	2019	
	定量分析	功率谱	6 (R=1; NR=5)	成人	15	>6 个月	Salinsky 等 ^[41]	1993
		功率谱与同步性	11 (NR)	成人	19	1 年	Marrosu 等 ^[23]	2005
EEG 相似性		6 (R)	成人	25	>1 年	Bewernitz 等 ^[42]	2007	
同步性: PLI		10 (R=5; NR=5)	成人	19	5~6 年	Fraschini 等 ^[43]	2013	
同步性: PLI		19 (R=10; NR=9)	成人	21	>9 个月	Bodin 等 ^[44]	2015	
同步性: SI		15 (R=7; NR=8)	成人	19	1/12 个月	Ravan ^[45]	2017	
P300		20 (R=10; NR=10)	成人	59	>18 个月	De Taeye 等 ^[46]	2014	
P300		18 (R=9; NR=10)	成人	60	>18 个月	Wostyn 等 ^[47]	2017	
脑网络: PLI		10 (R=5; NR=5)	成人	19	>5 年	Fraschini 等 ^[48]	2014	
脑网络: GC		2 (NR)	成人	21	急性	Uchida 等 ^[49]	2018	
脑网络: MI	20 (R=10; NR=10)	青少年	19	6/12/24 个月	Wang 等 ^[50]	2020		

注: ECG: electrocardiogram; PLI: phase lag index; SI: synchronizability index; GC: Granger causality; MI: mutual information

电图各个频段及总功率谱变化进行对比分析,以寻找 VNS 对患者 EEG 的影响。最早的研究发表于 1993 年,Salinsky 等^[41]发现 VNS 对六个受试者的任何常规频段的脑电功率均无急性影响。后来的研究发现长期 VNS 对 EEG 功率谱是有影响的。

Marrosu 等^[23]评估了 11 个 VNS 治疗后无改善的难治性癫痫患者清醒脑电背景的功率谱和同步性。VNS 治疗后 1 个月及 1 年后的结果均认为,VNS 会提高 γ 波段 (20 ~ 50 Hz) 的功率谱以及大脑半球内、半球间的同步水平,减少 20 Hz 以下频段的同步性但对功率谱无影响,而且 VNS 治疗 1 年后 γ 频段的功率相比 1 个月时有所提高。研究者认为这可能与 VNS 抗惊厥机制相关。然而,这一结果仍是有争议的,已有研究表明从头皮 EEG 记录到 γ 活动的可能性很小,研究者指出,即使是正常的静息脑电图也可能在 γ 频带上显示出明显的肌电图活性污染^[52]。因此,目前 VNS 对功率谱的影响尚无定论,有待更多研究。

2.3 同步性

癫痫发作与神经元超同步放电密切相关^[53-54]。因此,有研究者选择以脑电同步水平来评估 VNS 对 EEG 的影响,试图寻找 VNS 机制以及反映 VNS 疗效的生物标志物^[43-45]。

Bodin 等^[44]通过相位滞后指数 (phase lag index, PLI) 评估了 19 例植入 VNS 的癫痫患者发作间期脑电信号同步性变化,并与 VNS 治疗后的阳性或阴性临床结果相关联。结果发现有效者的发作间期宽频段 EEG 整体同步水平要低于无效者。此外,与“关”期相比,“开”期的同步性明显更差 ($P < 0.001$)。在 δ 和 α 频段,VNS 有效者的全脑同步水平明显更低。该研究与已有研究认为在 VNS 的“开”期 EEG 的同步性下降是一致的。研究者认为同步水平的变化是反映 VNS 疗效的潜在指标。

基于同步性的研究都验证了 VNS 治疗机制的假说之一,即 VNS 能够介导皮质网络去同步。EEG 的去同步被认为是 VNS 抗癫痫作用的可能机制^[55],因此降低皮质同步性对癫痫的预防具有潜在影响,可能还会抵消癫痫发作在大脑内传播的后果。

2.4 脑网络

越来越多的研究者认同癫痫是一种脑网络连接失调疾病^[23, 56]。随着国内外脑研究计划的提出,基于 EEG 信号构建脑网络成为研究的方向和热点,衡量不同大脑区域之间连通性的方法和研究有了较多的积累^[56]。近五年开始有研究者将 EEG 脑

网络用于 VNS 治疗难治性癫痫的研究,探讨 VNS 引起的临床改善与脑网络拓扑结构改变之间的关系。

Fraschini 等^[48]对 10 例难治性癫痫患者的 EEG 进行分析,利用 PLI 估计 EEG 信号通道之间的功能连接,并计算最小生成树 (minimum spanning tree, MST),以无偏差的方式表征 VNS 引起的网络拓扑中的改变。结果发现,VNS 治疗会诱导功能性脑网络朝向更有效 (即更集成) 的网络结构重组,并且这些重组与观察到的临床改善相关。这一发现表明,VNS 治疗所产生的积极作用可能与更优的网络重组有关。因此,MST 分析可用于评估和监测 VNS 治疗癫痫和精神疾病的潜在疗效。

Uchida 等^[49]对 2 例额叶癫痫患者的脑电图进行分析,基于格兰杰因果关系 (Granger causality, GC) 方法构建脑网络,分析 VNS 在开和关的情况下对脑电图连通性的影响,并试图阐述 VNS 的作用机制。该研究通过计算电极间的 GCs,并基于图论用头皮图直观地表示其进度和出度。研究结果表明,VNS 治疗可增强额叶与其他脑区之间的功能神经连接,且该影响是左右不对称的。这可能说明 VNS 是通过帮助患者保持清醒来控制癫痫发作。此外,该研究的结果也支持了现有的 VNS 治疗对大脑的双侧不对称效应假说。

相比健康人大脑网络的复杂,癫痫患者脑网络容易出现更多的不规则性或随机性,这可能是神经病理的一个生物标记物^[57]。VNS 能够诱导脑网络的更优重组,增强额叶与其他脑区之间的功能神经连接。目前已出现基于 PLI、GC 和 MI 建立的脑网络用于 VNS 治疗的研究^[48-50],未来可尝试将更多脑网络研究方法用于 VNS 治疗的研究。

2.5 事件相关电位 P300

1965 年,Sutton 发现无论是在听觉还是视觉通路,对刺激的辨识和判断会在其后约 300 ms 的 EEG 上引起较大的正走向成分,根据该成分的特点将其命名为 P300^[58]。蓝斑去甲肾上腺素能系统的激活对 VNS 的抗癫痫作用至关重要^[59-60],而 P300 事件相关电位被认为是蓝斑核肾上腺素能活化的非侵入性标志物^[61-62],因此有研究者选择通过 P300 事件相关电位来评估 VNS 对人脑中去甲肾上腺素能信号的影响。

2014 年,De Taeye 等^[46]对比 10 名 VNS 有效者和 10 名无效者的 P300 事件相关电位是否存在差异。结果显示,在 VNS 有效者中,顶叶中线电极的

P300 振幅显著增加。逻辑回归分析显示, P300 振幅的增加可以作为 VNS 有效患者的无创指标。该研究结果也支持了蓝斑去甲肾上腺素能系统与 VNS 的抗癫痫作用有关的假说。

Wostyn 等^[47]于 2017 年的研究同样发现 VNS 刺激时有效者的 P300 振幅显著增加, 无效者的 P300 振幅显著减少, 并发现非中线电极记录的 P300 特征比中线电极更明显。为进一步解释 VNS 的作用机制, 研究者通过脑电源定位和脑功能连接分析发现, 边缘系统、脑岛和眶额皮质的活动依赖于 VNS 的开关或患者组(有效组/无效组)。说明这些区域在 VNS 的作用机制中起着重要作用, 但是还需要进行更大规模的患者研究来证实这一发现。这些结果与文献中提出的 VNS 介导边缘和颞叶结构的活性^[63]一致。

目前的研究认为, 通过对比 VNS 开或关时 P300 振幅是否显著增加, 可以区分 VNS 有效者与无效者。虽然在 VNS 关和开的情况下分别进行了测量, 但 VNS 的疗效在关闭后仍会存在, 因此目前对于指导 VNS 术前疗效评估仍需更多研究。而且, 由于不同研究诱发 P300 的刺激强度(40 ~ 100 dB)变化很大, 因此有必要将刺激强度水平标准化以增强 P300 在不同类型的癫痫中的使用。

对于探究 VNS 对于 EEG 模式的影响, 更多的研究集中在定量 EEG 分析, 并且找出了较多与疗效相关的潜在指标, 对 VNS 治疗机制的探索具有较好的指示性。理论上, VNS 有效者和无效者之间因 VNS 治疗引起的脑节律差异性变化, 可能反映了外部刺激引起的 EEG 同步、去同步或脑网络变化的(非特异性)易感性的个体间差异。这种易感性的差异可能是个体 VNS 疗效的基础。此外, 无论是急性效应还是长期效应研究, 都对 VNS 的治疗机制探索有指示性作用, 而且将急性效应与不同 VNS 参数联系起来有可能用于指导 VNS 参数的调整, 因此 VNS 对 EEG 的长期效应及急性效应均需要进一步探究。

3 局限性

目前通过 EEG 在 VNS 治疗难治性癫痫的临床研究中进行疗效预测、疗效评估以及机制探究的研究可能存在以下问题: ① 患者数量有限, 难以评估研究结果的临床适用性; ② 目视检查辨别痫样放电具有一定主观性; ③ 对于定量分析, 越高级复杂的分析越容易引入误差, 进行方法学选择需要谨慎, 不同的方法学(例如线性或非线性分析、参

考电极的选择), 可能会对脑电图分析产生不同的结果与解释; ④ 患者自报发作次数具有主观性, 且以癫痫发作减少 50% 作为界定 VNS 有效和无效的标准过于粗糙, 可尝试将癫痫发作的强度、持续时间和扩散程度加入, 目前研究均未考虑这些因素; ⑤ 临床上采集的 EEG 容易引入噪声; ⑥ 上文的研究结果大多来自于回顾性的单中心研究, 不同的研究中患者接受 VNS 治疗的时间不等, VNS 治疗时间的长短可能会影响结果, 且只有少数患者参与独立验证, 无法保证所获得的指标的鲁棒性; 因此, 这些研究结果需在前瞻性、多中心和精心设计的长期临床研究中验证。

4 展望

4.1 IEDs 可能是 VNS 治疗相关生物标志物

IEDs 对于 VNS 疗效的预测以及疗效的评估均具有一定的临床价值。现有研究表明 IEDs 较少的患者 VNS 预后更好, 而 VNS 疗法又可以引起 IEDs 的减少, 尤其是在 VNS 治疗有效患者中这一趋势更为显著。这一现象的原因可能是 IEDs 与患者癫痫发作的阈值有关, VNS 又可在一定程度上提高患者癫痫发作的阈值, 抑制皮质的兴奋性。虽然 IEDs 与癫痫发作密切相关^[8], 但是脑内真正的致痫性网络与 IEDs 是否具有相关性, 以及 IEDs 数量与难治性癫痫患者发作频率的关系均尚未明确, 上述猜想还需要进一步验证。

观察脑电图中的波形和数量是费时并且主观的, 容易受到技师专业水平高低的影响, 在进行基于 IEDs 数量和位置的研究时需要考虑如何减少结果的主观性, 如多位技师复查、使用统一的软件进行 IEDs 自动提取等。此外, 癫痫发作个体差异性大, 可能具有一定的昼夜节律和周期, 同时容易受到患者当天状态的影响^[64], 因此 EEG 数据的取点时间与时长值得研究者考虑。

4.2 通过 VNS 对 EEG 的影响寻找疗效预测指标

除了目视检查 IEDs 变化, 其余 VNS 相关 EEG 指标均是基于成熟的 EEG 信号分析方法, 主要包括功率谱分析、同步性分析及脑网络分析这三类。功率谱是 EEG 反应性最基本的体现, 在 VNS 疗效预测与评估的 EEG 指标研究中均被使用。EEG 的同步性和脑网络分析尚未应用于 VNS 疗效预测研究。VNS 治疗会对大脑 EEG 同步性和脑网络产生影响, 且在 VNS 有效者和无效者上存在显著差别, 可能是由于二者的 EEG 模式在术前就存在某些本质差异导致的。这为将 VNS 术前 EEG 的

同步性或脑网络特征用于探索 VNS 疗效预测指标提供了依据。预测指标和评估指标存在相通的可能性,可以考虑先对患者术前术后的 EEG 进行分析,找出 VNS 对患者 EEG 的具体影响以及在有效者、无效者之间的差异,再以此为基础去进行相关预测指标的探索。

4.3 随访时间需要考虑

由于 EEG 的采集是在某些特定时间节点进行,而 VNS 的疗效具有一定时变性,因此有必要探究患者 EEG 在 VNS 术前及术后多个不同时间点的特征变化。现有多数研究均只采用了比较笼统的某个随访时间点,患者与患者之间随访时间点不尽相同,仅有部分研究收集了 VNS 术前与治疗后 2~3 个不同随访时间点 EEG 数据进行比较(见表 2)。在 IEDs 变化方面,VNS 植入后 1 个月、3 个月、6 个月、9 个月、12 个月及 24 个月的 IEDs 在睡眠期和清醒期显著减少^[32, 34-35, 37, 39],且可能与 VNS 疗效具有相关性。其中,Wang 等^[37]的研究中 VNS 术后 3 个月的 IEDs 变化没有统计学意义,在 6、12 和 24 个月时癫痫发作频率的减少与 IED 的降低之间存在显著的相关性(6 个月: $r=0.429$, $P=0.289$; 12 个月: $r=0.929$, $P=0.001$; 24 个月: $r=0.766$, $P=0.027$),说明 VNS 引起 IEDs 改善不是即刻的,而是在数月后逐渐增加。

在 EEG 定量分析方面,大部分研究采用了不同的分析方法和指标且仅针对某一时间点,导致难以将这些研究糅合以体现 EEG 模式随着 VNS 治疗时间的变化。Wang 等^[50]将 20 例 Dravet 综合征患者的 VNS 术前及术后 6 个月、12 个月及 24 个月的 EEG,通过 MI 构建脑网络并对比特征路径长度、全局效率、传递性和中心性这四项属性。结果发现,在 VNS 术后 6 个月时所有患者脑网络属性达到了最显著的阳性反应,在 12 个月和 24 个月时阳性反应减弱。因此,EEG 随 VNS 治疗时间变化的特征性可能并非非线性变化。

作为一种慢性的间歇电刺激,VNS 作用于涉及癫痫网络的大脑区域,可能通过调制或改变神经元突触来诱导 IEDs、同步性或者脑网络等变化,而神经元突触的改变需要一段时间,这也解释了脑电图随时间的进行性变化。

4.4 多指标联合

目前还没有单一指标能够指示 VNS 疗法的有效性,可以尝试多指标结合,如功能磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)、弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)等影像

学与电生理学的组合指标或是结合患者其他临床资料的多组学指标。

现有关于 VNS 预后因素分析的研究大部分是基于患者的一般临床资料,认为患者特征(包括起病年龄、病程、VNS 植入时间、智力水平)、癫痫发作频率、癫痫发作类型、癫痫综合征归类、癫痫病因、影像学特征都有可能对 VNS 预后产生一定的影响,其中也存在部分研究之间的结论是矛盾的^[65-67]。癫痫本身是一个体系复杂的疾病,可能会存在患者 EEG 的异质性,通过单一的 EEG 特征作为 VNS 术前疗效预判及术后疗效评价的标志物是具有局限性的,结合其他临床资料去进行研究虽然需要建立更复杂的研究模型,但是更有利于找到具有鲁棒性的指标。

Liu 等^[68]的研究发现术前心率变异性可用于预测成人 VNS 疗效,但小样本数量限制了结果的可靠性。Ravan 等^[15]采用 EEG 与 ECG 组合的联合指标对 VNS 治疗效果的分分类准确率为 85.85%,提出了一种新的定量方法来衡量 VNS 治疗在减轻癫痫发作严重程度方面的作用。Mithani 等^[66]通过联合 38 例植入 VNS 的难治性癫痫儿童的 DTI 和脑磁图脑网络建立疗效预测模型,之后用另外 18 例儿童数据进行验证,得到该模型的准确率为 83.3%,明显优于单独使用临床协变量的预测。这 56 例儿童 EEG 数据分别来自三家中心。这也是第一个多中心、多模态的 VNS 疗效预测研究。

EEG-fMRI 联合是用于癫痫的神经网络研究及致痫灶定位研究的一种有效的新方法,兼具脑电的高时间分辨率和磁共振成像的高空间分辨率^[69]。这项技术对癫痫活动中涉及的网络极具洞察力,而且它提供了相对统一的全脑覆盖,擅长发现不同类型癫痫的大脑网络异常^[70],有利于将 VNS 刺激对大脑产生的急性效应或长期效应具象到准确脑区之间并且掌握各脑区间随着时间的信息流向。虽然目前尚未见关于 VNS 治疗相关的 fMRI-EEG 研究报道,但随着 fMRI 和癫痫治疗研究的深入以及未来核磁相容 VNS 的研发,fMRI-EEG 极有潜力成为 VNS 研究的新手段。

4.5 采用规范的 EEG 采集方法与处理流程

EEG 分析研究的可重复性对于准确找出 VNS 相关指标至关重要,而不同研究者在 EEG 采集与处理流程上的差异也可能导致不同的结果。人脑测绘组织(the Organization for Human Brain Mapping, OBH)于 2019 年 8 月发布了关于脑磁图(magnetoencephalography, MEG)和 EEG 数据的分

析与分享的最佳实践“Best practices in data analysis and sharing in neuroimaging using MEEG”^[71],从实验设计、数据搜集、数据预处理和数据处理、统计模型、结果报告到数据的分享和重现,提出了相应的原则与最佳实践。这样的标准化、规范化将有助于提高研究的可重复性以及研究之间的比较。

虽然目前的研究尚未找出具有代表性的、可用于临床推广的 EEG 标志物,但头皮 EEG 的无创性、技术现状以及现代计算机技术实时应用的潜力都使脑电图分析成为研究 VNS 效应的理想方法。寻找合适的表达数据方式使脑电数据分析发挥作用,建立直观有效的可视化方法显示脑网络特征信息,结合多个指标建立有效模型,对于研究癫痫疗法和揭示 VNS 工作机制具有重要意义。

利益冲突声明: 本文全体作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- Ulate-Campos A, Coughlin F, Gaínza-Lein M, *et al.* Automated seizure detection systems and their effectiveness for each type of seizure. *Seizure*, 2016, 40: 88-101.
- Engineer C T, Hays S A, Kilgard M P. Vagus nerve stimulation as a potential adjuvant to behavioral therapy for autism and other neurodevelopmental disorders. *J Neurodev Disord*, 2017, 9(1): 20.
- Hoppe C, Poepel A, Elger C E. Epilepsy: accuracy of patient seizure counts. *Arch Neurol*, 2007, 64(11): 1595-1599.
- Akman C I, Montenegro M A, Jacob S, *et al.* Seizure frequency in children with epilepsy: Factors influencing accuracy and parental awareness. *Seizure*, 2009, 18(7): 524-529.
- 任国平, 王群. 癫痫的电生理机制研究进展//第六届CAAE脑电图与神经电生理大会会刊. 中国抗癫痫协会脑电图与神经电生理分会, 2018: 58.
- Aminoff M J. *Electrodiagnosis in clinical neurology*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1999.
- Nuwer M. Assessment of digital EEG, quantitative EEG, and EEG brain mapping: Report of the American Academy of Neurology and the American Clinical Neurophysiology Society. *Neurology*, 1997, 49(1): 277-292.
- 刘晓燕. 临床脑电图学. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2017.
- Janszky J, Hoppe M, Behne F, *et al.* Vagus nerve stimulation: Predictors of seizure freedom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76(3): 384-389.
- Majoie H M, Berfelo M W, Aldenkamp A P, *et al.* Vagus nerve stimulation in patients with catastrophic childhood epilepsy, a 2-year follow-up study. *Seizure*, 2005, 14(1): 10-18.
- Kim M, Yum M, Kim E, *et al.* An interictal EEG can predict the outcome of vagus nerve stimulation therapy for children with intractable epilepsy. *Child's Nervous System*, 2017, 33(1): 145-151.
- de Vos C C, Melching L, van Schoonhoven J, *et al.* Predicting success of vagus nerve stimulation (VNS) from interictal EEG. *Seizure*, 2011, 20(7): 541-545.
- Hilderink J, Tjepkema-Cloostermans M C, Geertsema A, *et al.* Predicting success of vagus nerve stimulation (VNS) from EEG symmetry. *Seizure*, 2017, 48: 69-73.
- Bayasgalan B, Matsushashi M, Fumuro T, *et al.* We could predict good responders to vagus nerve stimulation: A surrogate marker by slow cortical potential shift. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128(9): 1583-1589.
- Ravan M, Sabesan S, D'Cruz O. On quantitative biomarkers of VNS therapy using EEG and ECG signals. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2017, 64(2): 419-428.
- Brázdil M, Doležalová I, Koritáková E, *et al.* EEG reactivity predicts individual efficacy of vagal nerve stimulation in intractable epileptics. *Front Neurol*, 2019, 10: 392.
- Li H, Zhiguo Z. EEG signal processing and feature extraction. Singapore: Springer, 2019.
- Andersen P, Andersson S A, Lomo T. Thalamo-cortical relations during spontaneous barbiturate spindles. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1968, 24(1): 90.
- Timofeev I, Steriade M. Fast (mainly 30-100 Hz) oscillations in the cat cerebellothalamic pathway and their synchronization with cortical potentials. *J Physiol*, 1997, 504(Pt 1): 153-168.
- Gaal Z A, Boha R, Stam C J, *et al.* Age-dependent features of EEG-reactivity—Spectral, complexity, and network characteristics. *Neurosci Lett*, 2010, 479(1): 79-84.
- Bartolomei F, Bonini F, Vidal E, *et al.* How does vagal nerve stimulation (VNS) change EEG brain functional connectivity? *Epilepsy Res*, 2016, 126: 141-146.
- Ilyas A, Toth E, Pizarro D, *et al.* Modulation of neural oscillations by vagus nerve stimulation in posttraumatic multifocal epilepsy: case report. *J Neurosurg*, 2019, 131(4): 1079-1085.
- Marrosu F, Santoni F, Puligheddu M, *et al.* Increase in 20-50 Hz (gamma frequencies) power spectrum and synchronization after chronic vagal nerve stimulation. *Clin Neurophysiol*, 2005, 116(9): 2026-2036.
- De Herdt V, De Waele J, Raedt R, *et al.* Modulation of seizure threshold by vagus nerve stimulation in an animal model for motor seizures. *Acta Neurol Scand*, 2010, 121(4): 271-276.
- Ikeda A, Terada K, Mikuni N, *et al.* Subdural recording of ictal DC shifts in neocortical seizures in humans. *Epilepsia*, 1996, 37(7): 662-674.
- Ayala G F, Dichter M, Gumnit R J, *et al.* Genesis of epileptic interictal spikes. New knowledge of cortical feedback systems suggests a neurophysiological explanation of brief paroxysms. *Brain Res*, 1973, 52: 1-17.
- Zagon A, Kemeny A A. Slow hyperpolarization in cortical neurons: a possible mechanism behind vagus nerve stimulation therapy for refractory epilepsy? *Epilepsia*, 2000, 41(11): 1382-1389.
- 姜涛, 吴效明, 叶丙刚. 基于皮质慢电位特征分析的神经皮质运动区功能定位. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 14(26): 4801-4804.
- van Putten M J. The revised brain symmetry index. *Clin Neurophysiol*, 2007, 118(11): 2362-2367.
- Hammond E J, Uthman B M, Reid S A, *et al.* Vagus nerve stimulation in humans: neurophysiological studies and electrophysiological monitoring. *Epilepsia*, 1990, 31(Suppl 2): S51-S59.
- Hammond E J, Uthman B M, Reid S A, *et al.* Electrophysiological studies of cervical vagus nerve stimulation in humans: I. EEG effects. *Epilepsia*, 1992, 33(6): 1013-1020.
- Koo B. EEG changes with vagus nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol*, 2001, 18(5): 434-441.
- Kuba R, Guzaninová M, Brázdil M, *et al.* Effect of vagal nerve stimulation on interictal epileptiform discharges: a scalp EEG study. *Epilepsia*, 2002, 43(10): 1181-1188.
- Ebus S C, Majoie H J, Arends J B, *et al.* Can spikes predict seizure frequency? Results of a pilot study in severe childhood epilepsies



- treated with vagus nerve stimulation. *Seizure*, 2004, 13(7): 494-498.
- 35 Hallbook T, Lundgren J, Blennow G, *et al.* Long term effects on epileptiform activity with vagus nerve stimulation in children. *Seizure*, 2005, 14(8): 527-533.
- 36 Santiago-Rodríguez E, Alonso-Vanegas M, Cárdenas-Morales L, *et al.* Effects of two different cycles of vagus nerve stimulation on interictal epileptiform discharges. *Seizure*, 2006, 15(8): 615-620.
- 37 Wang Haiyang, Chen Xiaoguang, Lin Zhiguo, *et al.* Long-term effect of vagus nerve stimulation on interictal epileptiform discharges in refractory epilepsy. *J Neurol Sci*, 2009, 284(1/2): 96-102.
- 38 Kuba R, Nesvadba D, Brázdil M, *et al.* Effect of chronic vagal nerve stimulation on interictal epileptiform discharges. *Seizure*, 2010, 19(6): 352-355.
- 39 林志国, 王海洋, 孙伯民, 等. 迷走神经刺激治疗顽固性癫痫脑电变化的初步研究//2011中华医学会神经外科学学术会议论文汇编. 中华医学会、中华医学会神经外科学分会, 2011: 2162.
- 40 Ravan M, Begnaud J. Investigating the effect of short term responsive VNS therapy on sleep quality using automatic sleep staging. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2019, 66(12): 3301-3309.
- 41 Salinsky M C, Burchiel K J. Vagus nerve stimulation has no effect on awake EEG rhythms in humans. *Epilepsia*, 1993, 34(2): 299-304.
- 42 Bewernitz M, Ghacibeh G, Seref O, *et al.* Quantification of the impact of vagus nerve stimulation parameters on electroencephalographic measures//Seref O, Kundakcioglu O E, Pardalos P M. *AIP Conference Proceedings*, 2007: 206.
- 43 Fraschini M, Puligheddu M, Demuru M, *et al.* VNS induced desynchronization in gamma bands correlates with positive clinical outcome in temporal lobe pharmacoresistant epilepsy. *Neurosci Lett*, 2013, 536: 14-18.
- 44 Bodin C, Aubert S, Daquin G, *et al.* Responders to vagus nerve stimulation (VNS) in refractory epilepsy have reduced interictal cortical synchronicity on scalp EEG. *Epilepsy Res*, 2015, 113: 98-103.
- 45 Ravan M. Investigating the correlation between short-term effectiveness of VNS Therapy in reducing the severity of seizures and long-term responsiveness. *Epilepsy Res*, 2017, 133: 46-53.
- 46 De Taeye L, Vonck K, van Bochove M, *et al.* The P3 event-related potential is a biomarker for the efficacy of vagus nerve stimulation in patients with epilepsy. *Neurotherapeutics*, 2014, 11(3): 612-622.
- 47 Wostyn S, Staljanssens W, De Taeye L, *et al.* EEG derived brain activity reflects treatment response from vagus nerve stimulation in patients with epilepsy. *Int J Neural Syst*, 2017, 27(4): 1650048.
- 48 Fraschini M, Demuru M, Puligheddu M, *et al.* The re-organization of functional brain networks in pharmaco-resistant epileptic patients who respond to VNS. *Neurosci Lett*, 2014, 580: 153-157.
- 49 Uchida T, Fujiwara K, Inoue T, *et al.* Analysis of VNS effect on EEG connectivity with Granger causality and graph theory//Asia-Pacific Signal & Information Processing Association Summit & Conference. Hawaii: APSIPA, 2018: 861-864.
- 50 Wang Z, Kim E, Noh B H, *et al.* Alteration in brain connectivity in patients with Dravet syndrome after vagus nerve stimulation (VNS): Exploration of its effectiveness using graph theory analysis with electroencephalography. *J Neural Eng*, 2020, 17(3): 036014.
- 51 Pillai J, Sperling M R. Interictal EEG and the diagnosis of epilepsy. *Epilepsia*, 2006, 47: 14-22.
- 52 Whitham E M, Pope K J, Fitzgibbon S P, *et al.* Scalp electrical recording during paralysis: quantitative evidence that EEG frequencies above 20 Hz are contaminated by EMG. *Clin Neurophysiol*, 2007, 118(8): 1877-1888.
- 53 Iasemidis L D, Sackellares J C, Zaveri H P, *et al.* Phase space topography and the Lyapunov exponent of electrocorticograms in partial seizures. *Brain Topogr*, 1990, 2(3): 187-201.
- 54 Aarabi A, He B. A rule-based seizure prediction method for focal neocortical epilepsy. *Clin Neurophysiol*, 2012, 123(6): 1111-1122.
- 55 Jaseja H. EEG-desynchronization as the major mechanism of anti-epileptic action of vagal nerve stimulation in patients with intractable seizures: Clinical neurophysiological evidence. *Med Hypotheses*, 2010, 74(5): 855-856.
- 56 韦晓燕, 周霖, 周毅. 面向癫痫预测及定位的脑网络功能连通性分析. *中国数字医学*, 2018, 13(4): 30-33.
- 57 Pedersen M, Omidvarnia A H, Walz J M, *et al.* Increased segregation of brain networks in focal epilepsy: An fMRI graph theory finding. *Neuroimage Clin*, 2015, 8: 536-542.
- 58 Sowndhararajan K, Kim M, Deepa P, *et al.* Application of the P300 event-related potential in the diagnosis of epilepsy disorder: a review. *Sci Pharm*, 2018, 86(2): 10.
- 59 Fornai F, Ruffoli R, Giorgi F S, *et al.* The role of locus coeruleus in the antiepileptic activity induced by vagus nerve stimulation. *Eur J Neurosci*, 2011, 33(12): 2169-2178.
- 60 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 Neurochem*, 2011, 117(3): 461-469.
- 61 Nieuwenhuis S, Aston-Jones G, Cohen J D. Decision making, the P3, and the locus coeruleus-norepinephrine system. *Psychol Bull*, 2005, 131(4): 510-532.
- 62 Murphy P R, Robertson I H, Balsters J H, *et al.* Pupillometry and P3 index the locus coeruleus-noradrenergic arousal function in humans. *Psychophysiology*, 2011, 48(11): 1532-1543.
- 63 Fang Jiliang, Rong Peijing, Yang Hong, *et al.* Transcutaneous vagus nerve stimulation modulates default mode network in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 2016, 79(4): 266-273.
- 64 Karoly P J, Goldenholz D M, Freestone D R, *et al.* Circadian and circaseptan rhythms in human epilepsy: a retrospective cohort study. *Lancet Neurol*, 2018, 17(11): 977-985.
- 65 Wang H, Tan G, Zhu L, *et al.* Predictors of seizure reduction outcome after vagus nerve stimulation in drug-resistant epilepsy. *Seizure*, 2019, 66: 53-60.
- 66 Mithani K, Mikhail M, Morgan B R, *et al.* Connectomic profiling identifies responders to vagus nerve stimulation. *Ann Neurol*, 2019, 86(5): 743-753.
- 67 Colicchio G, Montano N, Fuggetta F, *et al.* Vagus nerve stimulation in drug-resistant epilepsies. Analysis of potential prognostic factors in a cohort of patients with long-term follow-up. *Acta Neurochirurgica*, 2012, 154(12): 2237-2240.
- 68 Liu Hongyun, Zhao Yang, Meng Fangang, *et al.* Preoperative heart rate variability as predictors of vagus nerve stimulation outcome in patients with drug-resistant epilepsy. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3856.
- 69 雷旭, 尧德中. 同步脑电-功能磁共振(EEG-fMRI)原理与技术. 北京: 科学出版社, 2014.
- 70 Markoula S, Chaudhary U J, Perani S, *et al.* The impact of mapping interictal discharges using EEG-fMRI on the epilepsy presurgical clinical decision making process: A prospective study. *Seizure*, 2018, 61: 30-37.
- 71 Pernet C R, Garrido M, Gramfort A, *et al.* Best practices in data analysis and sharing in neuroimaging using MEEG[EB/OL]. OSF (2019-08-09)[2019-09-02]. <https://osf.io/jh7mp/>.

收稿日期: 2019-09-02 修回日期: 2020-06-16

本文编辑: 李蓓兰

