

· 临床研究 ·

迷走神经刺激对难治性癫痫脑功能连接的即时效应

陈芳卿¹,李跃军^{1,2},朱海涛¹,张锐¹,陈奇琦^{1,2*}

¹南京医科大学附属脑科医院功能神经外科,²脑磁图科,江苏 南京 210029

[摘要] 目的:研究迷走神经刺激(vagal nerve stimulation, VNS)对药物难治性癫痫(drug-resistant epilepsy, DRE)患者脑功能连接的即时效应,探讨VNS抑制癫痫发作的作用机制。方法:采集14例正常被试静息态和14例DRE患者静息态和刺激态的脑磁图数据,分6个频段分析即时VNS引起的DRE患者脑功能连接的变化。结果:在静息态,DRE患者相对正常被试,功能连接显著增强。当VNS发生时,DRE患者有显著降低的功能连接,包括theta频段的左侧额中回-右侧嗅皮质和左侧丘脑-右侧距状裂周围皮层,alpha频段的左侧丘脑-左侧颞极颞中回之间的连接。结论:即时VNS可以降低DRE患者脑功能连接,即降低患者脑网络对发作的易损性,这可能是VNS调节DRE患者神经系统抑制癫痫发作的重要机制。

[关键词] 迷走神经刺激;脑网络;功能连接;难治性癫痫;脑磁图

[中图分类号] R742.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2023)12-1707-07

doi: 10.7655/NYDXBNS20231214

Immediate effects of vagal nerve stimulation in brain functional connectivity in refractory epilepsy

CHEN Fangqing¹, LI Yuejun^{1,2}, ZHU Haitao¹, ZHANG Rui¹, CHEN Qiqi^{1,2*}

¹Department of Functional Neurosurgery, ²Department of Magnetoencephalography, Nanjing Brain Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the immediate effects of vagal nerve stimulation (VNS) on the brain functional connectivity of patients with drug-resistant epilepsy (DRE) and explore the mechanism by which VNS inhibits epileptic seizures. **Methods:** Magnetoencephalography (MEG) data were collected from 14 healthy subjects in a resting state and from 14 DRE patients in both resting and stimulated states. The changes in brain functional connectivity induced by immediate VNS were analyzed in six frequency bands. **Results:** In the resting state, DRE patients showed significantly enhanced functional connectivity compared to healthy subjects. When VNS occurred, DRE patients exhibited significantly reduced functional connectivity, including the connections between the left middle frontal gyrus and the right olfactory cortex and the connections between the left thalamus and the surrounding cortex of the right calcarine fissure in the theta frequency band, and the connections between the left thalamus and the left temporal polar middle temporal gyrus in the alpha frequency band. **Conclusion:** Immediate VNS can reduce the brain functional connectivity of DRE patients, thereby reducing the vulnerability of the brain network to seizures. This might be an important mechanism by which VNS modulates the inhibition of epileptic seizures in DRE patients.

[Key words] vagal nerve stimulation; brain network; functional connectivity; drug-refractory epilepsy; magnetoencephalography

[J Nanjing Med Univ, 2023, 43(12): 1707-1713]

迷走神经刺激(vagal nerve stimulation, VNS)作为一种治疗癫痫的神经调节方法,在临床上已经开

展应用20多年,每年有数以万计的难治性癫痫(drug-refractory epilepsy, DRE)患者接受VNS手术治疗^[1]。研究报道26%~40%的DRE患者在接受VNS治疗后,癫痫发作的频数能减少50%以上^[2]。而且,接受VNS治疗的DRE患者认知功能也能得到

[基金项目] 南京市卫健委项目(YKK22143, YKK21111)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: chenqiqi@njmu.edu.cn

改善^[3]。然而,临床上仍有约50%的DRE患者在接受VNS治疗后,发作减轻不够明显;10%的DRE患者发作症状没有得到任何改善^[4]。至今,VNS调节DRE患者神经系统减轻发作的机制仍然未知。

复杂网络分析为研究VNS调控DRE患者神经系统的作用机制提供了一个有效方法。该方法将脑区看作网络节点,脑区之间的相关性活动看成网络节点之间的连接。一些研究试图通过调查DRE患者在接受VNS治疗前后脑网络功能或结构连接的变化,来研究VNS减轻癫痫发作的机制^[5-6]。这些研究认为,在长期的VNS作用下,DRE患者的脑网络发生了重组。然而,随着VNS作用时间的改变,DRE患者的脑网络重组可能有不同的变化。目前,基于脑网络重组的VNS减轻DRE发作的机制研究仍然没有一致的结论。

本研究采集正常被试和DRE患者的静息态脑磁图(magnetoencephalography, MEG)数据及DRE患者迷走神经刺激器开机时的MEG数据,分析VNS发生时对DRE患者脑网络功能连接的即时影响。MEG作为非侵入性电生理技术之一,相比常规脑电图(electroencephalogram, EEG)具有更好的空间分辨率,相比功能磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)具有更好的时间分辨率,适宜进行DRE患者的脑网络构建和性质研究。假设静息态DRE患者的脑功能连接和健康被试相比有显著差异,而即时VNS能够缩小这种功能连接上的差异。本研究有助于理解VNS抑制DRE发作的作用机制,为临床上提高VNS的疗效提供帮助。

1 对象和方法

1.1 对象

选取在2021年1月—2022年6月在南京医科大学附属脑科医院接受VNS手术治疗的磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)阴性的14例DRE患者。男女各7例;均为右利手;年龄(32 ± 8)岁,范围15~45岁;发病初始年龄为(17 ± 9)岁;病程(15 ± 6)年;使用药物治疗的种类为(3.1 ± 0.6)种;发作频数为(11 ± 8)次/周。所有患者在接受VNS手术治疗前,均进行视频EEG、MRI、MEG和全面的神经系统检查。在VNS设备(PINS, Model G111)植入后7 d,开启VNS治疗。初始参数设为输出电流0.2 mA,脉冲工作时间30 s,间隔时间5 min,振荡频率30 Hz和脉宽250 μ s。之后每隔1~2周上调输出电流0.2~0.5 mA,一般8周后,输出电流可调至1.5 mA。然后,根据患

者癫痫发作情况和对VNS的耐受情况,每隔3个月调整1次参数,以保持最佳控制效果。从南京脑科医院的职工中招募14例年龄和性别匹配的健康被试作为对照组。所有健康被试均接受MEG、MRI和神经系统检查及心理测试,均无神经或精神病史。本研究经南京医科大学附属脑科医院伦理委员会批准,所有患者和正常被试在参加研究前均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 MEG数据采集

使用加拿大全脑275通道CTF系统采集每个被试的MEG数据。被试躺在磁屏蔽室里,要求闭眼,保持头不动。MEG数据采集期间,3个小线圈分别连接到被试的左、右耳前点和鼻根部以确定被试头部位置。迷走神经刺激器的运行时间设置为30 s,间隔时间为5 min,刺激频率为30 Hz。每个DRE患者,采集2段周期时间为6 min的MEG数据。每个健康被试,采集5段周期时间为2 min的MEG数据。数据采集率为1 200 Hz,采用三阶梯度噪声消减技术进行降噪。在每个采集周期中,如果被试头部位置变化超过5 mm,数据将需要重新采集。

1.2.2 MRI扫描序列

MRI数据的采集使用德国西门子3.0 T磁共振扫描仪。MRI扫描序列与本团队最近已发表论文中的扫描序列相同^[7]。MRI扫描序列如下:①T1加权序列,重复时间(TR)7.5 ms;回波时间(TE)最小完整;翻转角15°;视野(FOV)240 mm×240 mm;体素尺寸1 mm×1 mm×1 mm。②T2加权,二维液体衰减反转恢复序列(FLAIR),TR 8 000 ms;TE 120 ms;反转时间2 000 ms;矩阵192×256;FOV 240 mm×240 mm;冠状面和水平面切片厚度5 mm。为与MEG数据配准,在MRI扫描过程中,3个头定位标记分别贴附在被试的左、右耳前点和鼻根,位置与MEG数据采集时所使用3个小线圈的位置相同。

1.2.3 数据预处理

使用独立成分分析(independent component analysis, ICA)方法去除MEG数据中的眼电和心电伪迹,使用陷波滤波方法去除50 Hz工频噪声。为去除MEG数据中由迷走神经刺激器引起的强电磁干扰,本研究采用Sekihara等^[8]在2016年提出的双重信号子空间投影(dual signal subspace projection, DSSP)方法。DSSP方法是一种空间滤波方法,主要用于在MEG数据中滤除由于植入迷走神经刺激器引起的电磁噪声。对于每个DRE患者,抽取2个30 s刺

激器运行和2个30 s刺激器关闭时间段的MEG数据。对于每个健康被试,抽取两个30 s数据片段作为对照。然后,将每个被试抽取的共60 s MEG数据分割成20个时长为3 s的片段。将所有数据片段分6个频段进行带通滤波,包括delta(1~4 Hz)、theta(4~8 Hz)、alpha(8~13 Hz)、beta(13~30 Hz)、gamma(30~80 Hz)和ripple(80~250 Hz)频段。所有MEG数据均在MATLAB平台上使用FieldTrip工具包进行处理与分析。

1.2.4 脑网络重构与功能连接计算

使用每个被试的MRI构造头模型。在FieldTrip工具包中,选择网格间距为8 mm的源模板作为每个被试的源空间模型。将每个被试的源模型与头模型配准。使用最小模估计(minimum norm estimation, MNE)方法将每个被试的MEG数据溯源到被试的源空间,源空间模型上的每个格子点可以得到一个源活动的时间序列。采用自动解剖标记(automated anatomical labeling, AAL)模板将源空间的格子点划分到90个脑皮质区。以距离每个脑区中心最近格子点的源活动代表脑区的源活动,抽取代表90个脑区源活动的时间序列。对于每个被试的每个频段,通过计算90个源活动时间序列之间的同步性,可以获得一个源极网络的邻接矩阵。本研究使用加权相位延迟指数(weighted phase lag index, WPLI)方法^[9]计算源极网络的邻接矩阵。WPLI方法的计算公式如下:

$$WPLI = \frac{E\{|I\{X\}|\}}{E\{|I\{X\}|\}} = \frac{E\{|I\{X\}|\operatorname{sgn}(I\{X\})|\}}{E\{|I\{X\}|\}} \quad (1)$$

其中, $E\{\cdot\}$ 代表期望算子, $I\{X\}$ 表示复数的虚部, X 指2个信号的交叉谱。本研究中,将AAL模板的90个脑区作为网络节点,脑区之间的邻接矩阵(WPLI值)作为网络的边,即功能连接。

脑网络的可视化使用北师大软件BrainNet工具包^[10]。

1.3 统计学方法

统计分析使用MS Windows平台的IBM SPSS(版本22)软件或Matlab工具包。定量数据用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间年龄差异使用独立样本 t 检验,性别差异采用卡方(χ^2)检验。DRE患者和正常组的静息态功能连接差异使用独立样本 t 检验,DRE患者刺激组和静息态组之间的功能连接差异使用配对样本 t 检验。多重比较 P 值的校正采用Bonferroni方法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

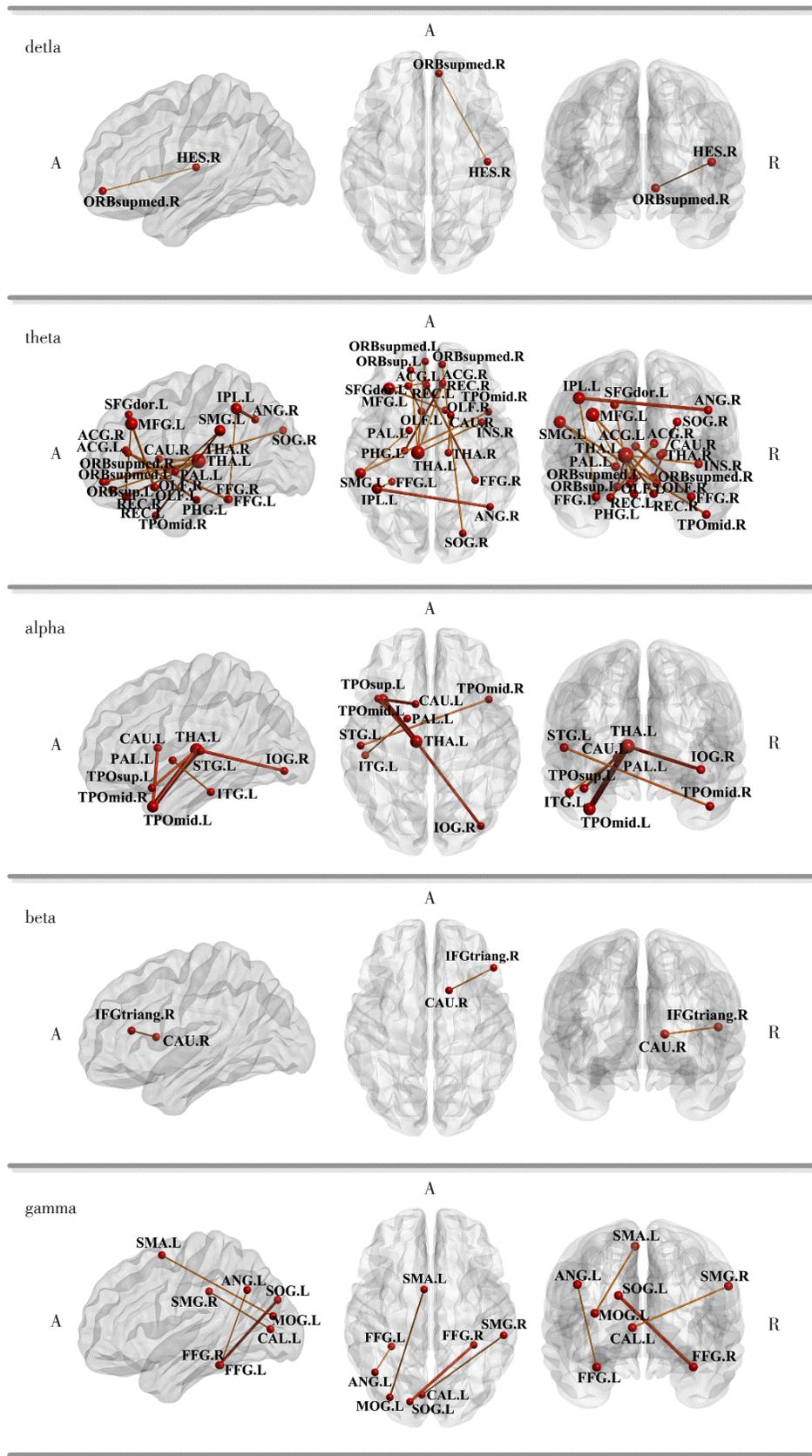
2 结果

相比正常被试,DRE患者在delta、theta、alpha、beta和gamma频段均有显著增强的脑功能连接(图1)。在delta频段,DRE患者组相比正常组,有1条显著增强的脑功能连接,即右侧颞横回-眶内额上回(right HES-ORBsupmed,校正后 $P=0.0480$);在theta频段,有15条显著增强的脑功能连接(表1);在alpha频段,有6条显著增强的脑功能连接,分别是:左侧丘脑-颞极颞上回(left THA-TPOsup,校正后 $P=0.0075$),左侧丘脑-颞极颞中回(left THA-TPOmid,校正后 $P=0.0002$),左侧尾状核-颞极颞中回(left CAU-TPOmid,校正后 $P=0.0042$),左侧颞下回-豆状苍白球(left ITG-PAL,校正后 $P=0.0289$),左侧丘脑-右侧枕下回(left THA-right IOG,校正后 $P=0.0044$),左侧颞上回-右侧颞极颞中回(left STG-right TPOmid,校正后 $P=0.0160$);在beta频段,有1条显著增强的脑功能连接,即右侧尾状核-三角部额下回(right CAU-IFGtriang,校正后 $P=0.0311$);在gamma频段,有4条显著增强的脑功能连接,包括左侧枕中回-补充运动区(left MOG-SMA,校正后 $P=0.0282$),左侧角回-梭状回(left ANG-FFG,校正后 $P=0.0437$),左侧距状裂周围皮层-右侧缘上回(left CAL-right SMG,校正后 $P=0.0292$),左侧枕上回-右侧梭状回(left SOG-right FFG,校正后 $P=0.0048$)。相比正常组,在多重比较校正后,没有发现DRE患者组有显著降低的脑功能连接。

当VNS发生时,相比无刺激时,DRE患者在theta和alpha频段发现有显著降低的脑功能连接(图2),没有发现有显著增强的脑功能连接。在theta频段,DRE患者刺激态组相比静息态组,有2条显著降低的脑功能连接,包括左侧丘脑-右侧距状裂周围皮层(left THA-right CAL,校正后 $P=0.0284$)和左侧额中回-右侧嗅皮质(left MFG-right OLF,校正后 $P=0.0397$);在alpha频段,有1条显著降低的脑功能连接,即左侧丘脑-颞极颞中回(left THA-TPOmid,校正后 $P=0.0269$)。

3 讨论

VNS治疗DRE虽已成为临床可选,但其作用机制仍然未知。本研究使用MEG直接记录VNS发生时DRE患者的脑磁信号,调查即时VNS对DRE患者脑网络的影响。本研究结果显示,瞬时VNS能降低DRE患者的脑功能连接,从而降低DRE患者脑神



红色代表功能连接显著增强。脑区节点的尺寸与其节点度成比例显示,节点之间的功能连接的颜色与线径均与*t*值成比例表示。A:前端;R:右侧。

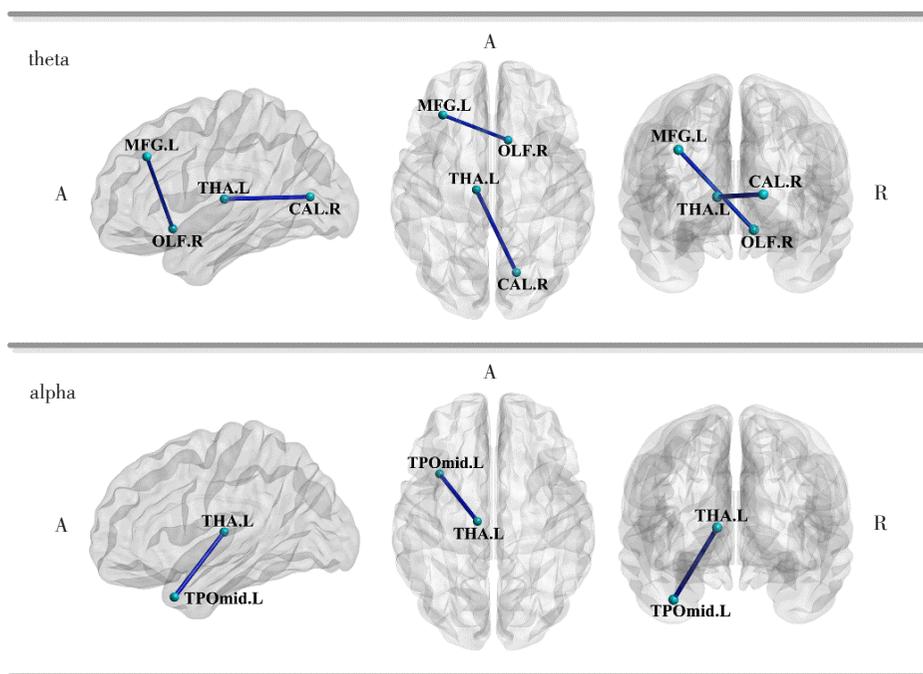
图1 DRE患者相比正常被试显著增强的脑功能连接

Figure 1 Significantly enhanced brain functional connectivity in DRE patients compared to normal subjects

表1 DRE患者相比正常被试在theta频段显著增强的脑功能连接

Table 1 Significantly enhanced brain functional connectivity in the theta frequency band in DRE patients compared to normal subjects

功能连接名称	英文名称缩写	校正后P值
左侧嗅皮质-背外侧额上回	left OLF-SFGdor	0.033 5
左侧丘脑-眶部额上回	left THA-ORBsup	0.029 5
左侧回直肌-额中回	left REC-MFG	0.040 6
左侧丘脑-眶内额上回	left THA-ORBsupmed	0.021 4
左侧梭状回-顶下缘角回	left FFG-IPL	0.046 8
左侧缘上回-豆状苍白球	left SMG-PAL	0.036 5
右侧丘脑-尾状核	right THA-CAU	0.021 0
右侧枕上回-眶内额上回	right SOG-ORBsupmed	0.022 2
左侧额中回-右侧嗅皮质	left MFG-right OLF	0.019 8
左侧缘上回-右侧颞极颞中回	left SMG-right TPOmid	0.018 4
左侧顶下缘角回-右侧角回	left IPL-right ANG	0.004 5
左侧丘脑-右侧回直肌	left THA-right REC	0.019 0
左侧丘脑-右侧脑岛	left THA-right INS	0.028 5
左侧海马旁回-右侧前扣带与旁扣带脑回	left PHG-right ACG	0.011 9
左侧前扣带与旁扣带脑回-右侧梭状回	left ACG-right FFG	0.011 5



蓝色代表功能连接显著降低。功能连接的颜色与线径均与t值的绝对值成比例表示。A:前端;R:右侧。

图2 VNS发生时相比无刺激时DRE患者显著降低的脑功能连接

Figure 2 Significantly reduced brain functional connectivity in DRE patients at VNS compared to no-stimulation

神经网络对发作的易损性。本研究有助于洞察和理解VNS调节DRE患者神经网络抑制癫痫发作的机制。

在静息态,本研究结果显示,DRE患者相比正常被试,在多个频段均有显著增强的功能连接,而没有显著降低的功能连接。有研究认为人脑神经

元之间的放电存在一种兴奋与抑制的平衡,而癫痫神经网络处于一种过兴奋状态^[11]。在电生理模态构造的脑网络中,则表现为功能连接的超同步,而这种超同步则使癫痫患者的脑网络更易产生发作,即增加了癫痫网络对发作的易损性^[12]。本课题组

之前的研究发现,癫痫患者相比健康被试,在全局平均功能连接指标上,在多个频段均有显著的增强,尤其是在theta频段^[7,13]。这一点和本研究结果一致,即相比其他频段,theta频段有更显著的功能连接增强。另一方面,本研究结果指示瞬时的VNS可以降低DRE患者的脑功能连接,这意味着瞬时VNS在一定程度上能够降低DRE患者脑网络的超同步性,即降低癫痫网络对发作的易损性。与本研究结论相一致,Bodin等^[14]使用EEG调查VNS对癫痫患者脑网络同步性的影响,结果表明,相比无刺激时刻,VNS发生时癫痫患者脑网络有显著更低的全局同步性,且接受VNS治疗后,发作频率减少50%以上的癫痫患者,相比VNS疗效更弱的癫痫患者,有更低的全局同步性。Lanzone等^[15]使用EEG研究VNS发生前、中、后时刻DRE患者脑网络的差异,结果表明VNS对DRE患者神经网络的作用是降低网络同步性,但对网络频谱功率没有显著影响。值得注意的是,在本研究中,瞬时VNS引起DRE患者脑区之间显著降低的功能连接有3条。其中2条(theta频段的左侧额中回-右侧嗅皮质和alpha频段的左侧丘脑-颞极颞中回)也是DRE患者相比正常被试显著增强的功能连接。第3条功能连接,即theta频段的左侧丘脑-右侧距状裂周围皮层,在DRE患者与正常被试的比较中(在Bonferroni校正后, $P=0.0916$),虽没有达到显著性,但也有增强的趋势。

一般来说,癫痫的发作和临床病理特征与致痫灶密切相关。然而,已有研究认为癫痫是一种网络性疾病^[16-17]。多个脑区与癫痫发作相关联,包括,丘脑、海马、杏仁核、岛叶、前扣带回等。本研究中注意到,DRE患者相比正常被试显著增强的功能连接,有8/27涉及丘脑节点。在VNS发生时相比无刺激时,DRE患者显著降低的功能连接,有2/3包含丘脑。临床上应用神经调控方法治疗DRE,丘脑已作为重要的首选靶点,且不同的丘脑子区适用不同的癫痫亚型^[18]。He等^[19]研究认为丘脑是一个“hubness”脑区,可以作为预测手术结果的潜在生物标志,同侧或对侧丘脑及丘脑-皮质的功能连接增强意味着较差的预后。本研究结果支持这样的假设,即丘脑与皮质或子皮质的功能连接增强可能与癫痫网络对发作的易损性相关,而VNS可以通过降低丘脑与皮质或子皮质之间的同步性,实现抑制癫痫发作的作用。

本研究的局限性之一就是由VNS植入设备引

起的强电磁干扰。早在2006年,Taulu和Simola就提出时间信号空间分离(temporal signal space separation,tSSS)方法,专门用于在MEG中滤除由VNS设备引起电磁干扰^[20]。然而,tSSS方法主要应用于Elekta系统的MEG数据处理中。Cai等^[21]提出的DSSP方法则可以应用于CTF系统的MEG数据处理。在从MEG数据中滤除由VNS引起的电磁干扰方面,DSSP方法已经被证实和tSSS方法一样有效。然而,VNS噪声移除的过程中可能也会移除有用的生理或病理信号,从而影响数据处理结果的真实性。本研究的另一个局限性就是入组的被试量少。为了排除MRI结构异常引起的被试的异质性,本研究仅选择MRI阴性的接受VNS手术治疗的DRE患者入组,所以被试收集相对困难。下一步,为增强研究结果的可靠性,将进一步招募被试入组,增加被试量。

本研究使用MEG调查即时VNS对DRE患者脑网络的影响,结果表明即时VNS对DRE患者脑网络的作用是降低患者脑网络的功能连通性,即去同步化。同时,本研究结果支持丘脑作为一个中心性脑区,对癫痫网络发作的易损性和接受VNS神经调控降低癫痫发作起关键作用。本研究有助于洞察VNS治疗DRE的作用机制,有助于术前从功能连接方面尤其是丘脑与皮质或子皮质的功能连接方面预判VNS治疗DRE的疗效。

[参考文献]

- [1] PANEBIANCO M, RIGBY A, MARSON A G. Vagus nerve stimulation for focal seizures [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 7(7): CD002896
- [2] PEREZ-CARBONELL L, FAULKNER H, HIGGINS S, et al. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy [J]. *Pract Neurol*, 2020, 20(3): 189-198
- [3] OHEMENG K K, PARHAM K. Vagal nerve stimulation: indications, implantation, and outcomes [J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2020, 53(1): 127-143
- [4] GONZALEZ H F J, YENGO-KAHN A, ENGLOT D J. Vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy [J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2019, 30(2): 219-230
- [5] CHEN H, WANG Y, JI T, et al. Brain functional connectivity-based prediction of vagus nerve stimulation efficacy in pediatric pharmacoresistant epilepsy [J/OL]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(11): 3259-3268
- [6] ZHU J, XU C, ZHANG X, et al. Altered topological properties of brain functional networks in drug-resistant epilepsy patients with vagus nerve stimulators [J]. *Seizure*, 2021, 92: 149-154

- [7] LI Y, ZHU H, CHEN Q, et al. Immediate effects of vagal nerve stimulation in drug-resistant epilepsy revealed by magnetoencephalographic recordings [J]. *Brain Connect*, 2022, 13: 51–59
- [8] SEKIHARA K, KAWABATA Y, USHIO S, et al. Dual signal subspace projection (DSSP): a novel algorithm for removing large interference in biomagnetic measurements [J]. *J Neural Eng*, 2016, 13(3): 1–43
- [9] 陈奇琦, 苗爱亮, 王小珊. 基于脑磁图的theta频段儿童失神癫痫功能连接研究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2020, 40(3): 443–446
- [10] XIA M, WANG J, HE Y. BrainNet viewer: a network visualization tool for human brain connectomics [J]. *PLoS One*, 2013, 8: e68910
- [11] COA R, LA CAVA S M, BALDAZZI G, et al. Estimated EEG functional connectivity and aperiodic component induced by vagal nerve stimulation in patients with drug-resistant epilepsy [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 1030118
- [12] VESPA S, HEYSE J, STUMPP L, et al. Vagus nerve stimulation elicits sleep eeg desynchronization and network changes in responder patients in epilepsy [J]. *Neurotherapeutics*, 2021, 18(4): 2623–2638
- [13] LI Y, ZHU H, CHEN Q, et al. Evaluation of brain network properties in patients with mri-negative temporal lobe epilepsy: an MEG study [J]. *Brain Topogr*, 2021, 34(5): 618–631
- [14] 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 [J]. *Epilepsy Res*, 2015, 113: 98–103
- [15] LANZONE J, BOSCARINO M, TUFO T, et al. Vagal nerve stimulation cycles alter EEG connectivity in drug-resistant epileptic patients: a study with graph theory metrics [J]. *Clin Neurophysiol*, 2022, 142: 59–67
- [16] PIPER R J, RICHARDSON R M, WORRELL G, et al. Towards network-guided neuromodulation for epilepsy [J]. *Brain*, 2022, 145(10): 3347–3362
- [17] WORKEWYCH A M, ARSKI O N, MITHANI K, et al. Biomarkers of seizure response to vagus nerve stimulation: a scoping review [J]. *Epilepsia*, 2020, 61(10): 2069–2085
- [18] FISHER R S. Deep brain stimulation of thalamus for epilepsy [J]. *Neurobiol Dis*, 2023, 179: 106045
- [19] HE X, DOUCET G E, PUSTINA D, et al. Presurgical thalamic “hubness” predicts surgical outcome in temporal lobe epilepsy [J]. *Neurology*, 2017, 88: 1–9
- [20] TAULU S, SIMOLA J. Spatiotemporal signal space separation method for rejecting nearby interference in MEG measurements [J]. *Phys Med Biol*, 2006, 51(7): 1759–1768
- [21] CAI C, KANG H, KIRSCH H E, et al. Comparison of DSSP and tSSS algorithms for removing artifacts from vagus nerve stimulators in magnetoencephalography data [J]. *J Neural Eng*, 2019, 16(6): 066045

[收稿日期] 2023-07-26

(本文编辑:唐震)