

## 结肠电刺激治疗慢性便秘的研究进展

蔡明东 卢姚姚 王继亮

华中科技大学附属协和医院胃肠外科, 武汉 430022

通信作者: 王继亮, Email: wang\_jiliang@126.com

**【摘要】** 慢性便秘是指持续 6 个月以上的排便次数减少及排便困难, 在人群中综合发病率为 15%。慢性便秘是一个重要的健康问题, 极大地影响着患者的生活质量, 同时会带来巨大的医疗资源消耗。目前, 常见的治疗策略包括调整生活方式、药物治疗、生物反馈治疗、灌肠及手术治疗, 但是效果均欠佳。近年来提出的结肠电刺激疗法, 是一种新的治疗慢性便秘的策略。其通过施加外来电流, 从而纠正异常的排便生理活动。本文概述了结肠电刺激治疗慢性便秘的机制、疗效以及影响因素, 并对结肠电刺激的优势及未来发展可能面临的挑战进行总结。

**【关键词】** 慢性便秘; 结肠电刺激; 电生理; 治疗

**基金项目:** 国家自然科学基金(82070647)

### Research progress of colonic electrical stimulation in the treatment of chronic constipation

Cai Mingdong, Lu Yaoyao, Cai Mingdong

Department of Gastrointestinal Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

Corresponding author: Wang Jiliang, Email: wang\_jiliang@126.com

**【Abstract】** Chronic constipation refers to a reduction in the frequency of bowel movements and difficulty in defecation lasting for more than 6 months, with a comprehensive incidence rate of 15% in the population. Chronic constipation is a significant health concern that greatly affects the quality of life of patients and results in substantial healthcare resource consumption. Current common treatment strategies include lifestyle modifications, pharmacological therapy, biofeedback therapy, enemas, and surgical procedures, but the effectiveness of these approaches remains limited. Colonic electrical stimulation therapy is a newly proposed treatment strategy in recent years, which involves the application of external electrical current to correct abnormal physiological activities related to defecation. This article provides an overview of the mechanisms, efficacy, and factors influencing the use of colonic electrical stimulation in the treatment of chronic constipation, as well as a summary of the advantages of colonic electrical stimulation and possible challenges for future development.

**【Key words】** Chronic constipation; Colonic electrical stimulation; Electrophysiology; Therapy

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82070647)

慢性便秘(chronic constipation, CC)是临床最普遍的胃肠道疾病之一, 其症状具体表现为 6 个月以上的排便困难和(或)排便次数减少、粪便干硬<sup>[1]</sup>。据统计, CC 在全球的综合发病率约为 15%<sup>[2]</sup>, 每年发病人数高达 800 万例, 其中女性发病率高于男性, 老人和小孩发病率高于成人<sup>[3]</sup>。在中国, CC 的成年人综合发病率为 10.9%<sup>[4]</sup>。CC 给患者生活带

来诸多困扰, 并且导致了全球医疗保健成本的大幅上涨和健康相关生活质量下降<sup>[5-7]</sup>。在美国, 与便秘相关的保健治疗费用每年高达 2.3 亿美元<sup>[3]</sup>。CC 目前的治疗方案是阶梯疗法<sup>[8]</sup>: 首先保守治疗; 其次是药物治疗、生物反馈疗法、灌肠治疗以及电刺激疗法等; 最后考虑手术治疗。临床上尚有 1/3 的 CC 患者通过生活方式调整和药物治疗等措施无

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240316-00102

收稿日期 2024-03-16 本文编辑 卜建红

引用本文: 蔡明东, 卢姚姚, 王继亮. 结肠电刺激治疗慢性便秘的研究进展[J]. 中华胃肠外科杂志, 2024, 27(12): 1293-1300. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240316-00102.



效,需要通过长期灌肠或者手术治疗(如全结肠切除术),但患者通常难以接受<sup>[9-10]</sup>。

结肠电刺激(colonic electrical stimulation, CES)是一种通过电信号纠正部分神经反射紊乱的新兴治疗手段,可作为 CC 的手术保守替代方案。近 20 多年来,电刺激逐渐应用于胃肠道治疗各种消化性疾病,诸如食管胃反流病、胃轻瘫等,且都取得了满意的疗效<sup>[11-12]</sup>。而通过将电刺激直接作用于消化道治疗 CC 尚处于探索阶段,具有良好的发展前景。CES 通过手术或肠镜等方式将电极植入到结肠浆膜下层或黏膜层内,并给予适宜生理电流促进肠道的蠕动。而结肠是粪便产生和形成的主要区域,利用电刺激加快结肠运动可有效促进粪便的形成和排出。

本文将从 CC 的电生理基础和 CES 治疗 CC 的影响因素、作用机制及疗效进行综述,并对 CES 的优势及未来可能的发展方向进行总结。

### 一、CC 的电生理特点

肠道的电生理主要受到 3 类神经系统的支配,分别是肠神经系统(enteric nervous system, ENS)、脑-肠轴和周围神经(如骶神经)。其中 ENS 按释放的神经递质及功能不同可分为 3 类神经<sup>[13]</sup>:(1)胆碱能兴奋神经,其重要作用是释放乙酰胆碱激动平滑肌,使胃肠道收缩;(2)非肾上腺素能抑制神经,其可释放血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP),对胃肠道蠕动起负调控作用;(3)中间神经元,主要包括 5-羟色胺能和肽能神经,其释放的 5-羟色胺、生长抑素和脑啡肽等对胃肠道的生理活动同样至关重要,可能成为未来电刺激调控的重要靶点。ENS 中的 Cajal 间质细胞(interstitial cell of Cajal, ICC)是肠道的起搏细胞,可以自发进行周期性的去极化,形成慢波电位,又称起搏电位(pacesetter potential, PP)。PP 是胃肠道产生动作电位和平滑肌收缩的基础,在胃和小肠的频率分别约 3 次/min 和 8~12 次/min。脑-肠轴是大脑与胃肠道之间信息传递的精细网络,主要通过神经通路、内分泌通路、免疫通路以及肠道菌群相互影响,并可对 PP 起到调节作用<sup>[14]</sup>。骶神经主要位于脊髓 S2~S4 节段,支配肛门括约肌及周围盆底肌群,从而控制排便过程。

根据临床表现和发病机制不同,CC 可细分为 3 个亚型,分别是正常传输型便秘(normal transmission constipation, NTC)、慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)和出口梗阻型便秘(outlet obstructive constipation, OOC)<sup>[15]</sup>。3 种便秘在病因和临床表现上有所区别。NTC 的结肠运动节律相对正常,其便秘原因有结肠的感觉及顺应性异常、肠道腺体分泌黏液减少导致粪便干结<sup>[16]</sup>;STC 的结肠传输效率降低,可能是环境和遗传因素引起 ICC 的异常所致;OOC 则主要是由盆底肌群协同运动失调或肛门括约肌运动障碍引起。

CC 与肠道电生理系统的紊乱密切相关。已有大量研究证明,STC 患者的乙状结肠标本神经元密度明显低于正常水平,且 ICC 的细胞体积较正常人缩小,提示 ENS 受损是

导致胃肠道慢传输的重要原因<sup>[17-18]</sup>。临床上有大量脑卒中和帕金森病患者由于脑-肠轴功能受损而导致难治性便秘<sup>[19-20]</sup>。此外,由外伤或车祸等导致脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)的部分患者,因其骶神经通路阻断,导致排便障碍<sup>[21]</sup>。神经调控系统的损害导致的电生理改变对 CC 至关重要,通过 CES 等电刺激疗法恢复肠道正常电生理功能有望治疗 CC。

## 二、结肠电刺激治疗 CC

### (一)结肠电刺激治疗 CC 的疗效

CES 在动物及临床试验中展现出了良好的治疗效果和应用前景,对于 STC 患者,成功率可达 60% 以上<sup>[22-23]</sup>。一项纳入 16 只比格犬的动物实验表明,使用脉冲式 CES 能诱导 STC 比格犬模型的肠肌丛神经元再生,并增加结肠肠肌丛中的突触囊泡和神经节,从而促进结肠运动<sup>[24]</sup>。有研究显示,CES 能有效使鱼藤酮诱导的帕金森病大鼠模型受损的结肠转运正常化,其效果优于聚乙二醇 4 000<sup>[25]</sup>。一项使用 CES 治疗 8 只 STC 的比格犬实验研究表明,CES 和普卢卡必利治疗对于改善胃肠道运输和粪便稠度方面可能产生相似的短期效果,CES 在短期内排便诱导方面优于普卢卡必利治疗<sup>[26]</sup>。此外,在人体试验中,CES 同样表现出对 CC 的有效性。Sharfik 等<sup>[22]</sup>对 9 例全结肠起搏障碍的患者进行 CES 治疗,刺激参数为 200 ms、5 mA,治疗期间 6 例患者症状缓解,诱导排便(7.2±1.3)次/周;其中 3 例患者完全缓解,并在 2~4 个月内恢复自主排便。Martellucci 等<sup>[23]</sup>对 2 例女性 STC 患者进行 CES 治疗,刺激参数为 10 Hz、0.15 ms、2 V,其中 1 例在 19 个月随访中,完全自发性排便(complete spontaneous bowel movement, CSBM),次数从 0.3 次/周增加到 3.5 次/周;另 1 例在 6 个月随访中 CSBM 从 0.5 次/周增加到 2.5 次/周。目前,CES 相关的临床研究有限,亟需大样本、多中心研究进一步证实其疗效。

### (二)结肠电刺激疗效的影响因素

CES 治疗 CC 过程中受到多种因素的影响。根据目前相关研究,影响 CES 疗效的原因主要包括电极的选择与放置、电刺激模式与参数以及刺激对象。近年来有关 CES 的相关影响因素与结局。

1. 电极的选择与放置:首先,电极的接触面能够影响到结肠受刺激的范围以及电荷密度。合适的电极材料对结肠起到重要的保护作用,因为在电离和长期的接触过程中,电极材料可能会部分渗出,或与肠道产生机械性摩擦<sup>[27-28]</sup>。而根据电极的数量,CES 可分为单电极及多电极 CES。单极刺激只刺激肠道单一部位,仅能引起结肠的局部收缩而不能向远处传导,因此只能通过夹带 PP 来增加胃肠道蠕动频率。在多电极 CES 中,顺序性 CES 能促进结肠的连续收缩而促进排便,而逆行性电刺激则会扰乱正常慢波,可用于治疗大便失禁<sup>[29]</sup>。

电极放置的位置同样重要。Sharfik 等<sup>[30]</sup>的前期研究发现,正常人结肠中可能存在 4 个潜在起搏点,其分别位于近端结肠乙状结肠交界外、横结肠中段、结肠盲肠交界

处及盲肠起始部。其中刺激直肠乙状结肠交界部能更有效促进排便,因其能起到功能括约肌作用,通过反射性收缩与舒张,在允许粪便通过的同时防止其反流。同时,合理放置电极并进行空间顺序性刺激可使神经疲劳性降低,因不同位置的神经、肌肉纤维被电极交替激活<sup>[31]</sup>。临床上,放置电极的方式主要有两种,一是通过腹腔镜或开腹手术,将电极植入到结肠的肌浆层,该方法属于有创性操作,但电极脱位风险较小,且容易外接调控器进行持续调节<sup>[23]</sup>。另一种是通过肠镜等方式,将环形电极放入患者结肠的黏膜层与肌层之间,其优点是创伤较小,但随着结直肠蠕动及肠内容物的排泄,易造成电极移位,难以长期治疗<sup>[32]</sup>。

2. 电刺激模式与参数:CES的电刺激模式与参数也是影响其治疗效果的重要因素,其中包括电刺激波形、波宽、波幅、脉冲频率、占空比以及持续时间。目前,CES的相关实验中最常用的为单相和双相的方波以及正弦波。研究表明,单相脉冲的激发阈值低于双相脉冲,但连续的单相刺激会导致电化学失衡、pH值改变和相关血管损伤<sup>[33]</sup>。

波宽代表着单次脉冲的时间。研究表明,激活神经仅需 100  $\mu$ s 的短脉冲,而肠肌则要更长时间电刺激积累,需 10~100 ms 的长脉冲才能使其收缩,但这也同时增加了 CES 的能耗和结直肠电损伤的风险<sup>[34]</sup>。

波幅主要由电流和电压决定。从技术上讲,施加恒定电压是更为稳定和易操作的方式,但随肠内电阻波动可能会产生瞬时高电流。而使用恒定电流可以较好地控制电荷量,从而避免靶器官的灼伤,因此,这也成为目前研究最常用的方式。

脉冲频率是指单位时间内的脉冲数量。研究发现,使用高于 PP 10% 的频率刺激起搏点可以提高慢波的速度、频率并诱发动作电位,从而有效促进肠道运动<sup>[35]</sup>。但如果超过 PP 的 40% 则可能导致慢波脱离使胃肠运动发生紊乱<sup>[36]</sup>。

占空比是指刺激仪器开启时间的占总时间的比值,在 CES 中表现为电刺激周期性开关等<sup>[37]</sup>。占空比的设置可以有效减少靶器官的疲劳性。

持续时间是单次疗程所需电刺激的总体时间,不同个体达到症状缓解的 CES 持续时间可能有所差异。

各项电刺激参数共同决定了电刺激的电荷密度与总量。合理平衡参数之间的关系,可以使电刺激在达到治疗阈值的同时减轻对神经及肌肉的损伤。

在 CES 模式及参数的设置中,学者总结出了多种电刺激类型,包括短脉冲、长脉冲及脉冲序列。其中短脉冲的电刺激频率在 1 Hz 以上,时间在 100  $\mu$ s;而长脉冲的波宽多在 10 ms 以上,而频率在 20 cpm 左右。现在使用较多的为脉冲序列,其是由高频(10~50 Hz 不等)短脉冲组成脉冲串,再以脉冲串为单位进行的重复刺激。其中脉冲序列可同时达到刺激神经和肌肉的目的,同时可减轻长脉冲带来的不良反应<sup>[25]</sup>。有文献将长脉冲与短脉冲进行组合刺激,也发挥了不错效果。Chen 等<sup>[26]</sup>在 8 只比格犬的动物实验中通过比较两种刺激模式用于 CES 的能量,发现在达到相同效果时,恒定脉宽模式比恒定脉冲幅度模式耗能更低,且后者可能会产生瞬时高电流电压,安全性更低。因此,恒定脉宽模式为 CES 更推荐刺激方法。

3. 刺激对象:针对不同的物种,CES 的刺激参数通常有所区别。既往实验中最常用到的动物模型为老鼠、猫、狗和猪。对于老鼠,其实验优点为便宜、易饲养且繁殖能力强,且神经化学和神经通路与人类接近;但缺点也很明显,由于其肠道直径较小,长度较短,与人体存在明显差异,故多用于 CES 促进结肠推进的基本机制研究<sup>[38]</sup>。而猫、狗和猪的结肠形态结构逐渐趋于人类,更具有说服力,适用于 CES 刺激位点及脑-肠轴等的研究<sup>[39]</sup>。在既往实验中观察到,将 CES 运用到相同物种的不同个体时,其反应性及所需参数也有较大差别<sup>[40]</sup>。在朱丹等<sup>[41]</sup>的实验中,研究人员使用 8 只犬将电流调到各自最大感觉阈值,该个体化 CES 有效促进了 8 只犬的排便。但该试验缺乏非个体化 CES 刺激对照,需要后续更高质量证据的验证。同时,经过不同处理后的个体刺激效果也有所不同。既往动物实验中,部分使用正常动物的结肠测试电刺激的反应性,而有些实验通过阿洛司琼、地芬诺酯及阿托品等药物诱导 STC 模型,抑或是诱导脊髓损伤或脑卒中模型后再行 CES,其疗效也有所差别。未来应充分探讨不同处理类型之间的 CES 疗效差异,这有助于临床对于不同类型的 CC 患者采取不同的治疗措施。目前有关 CES 治疗 CC 的效果以及相关参数等的主要研究见表 1。

表 1 结肠电刺激(CES)治疗 CC 相关影响因素与结局

作者	时间	物种	刺激参数				电极数量及位置	结局
			频率	宽度	幅度	占空比		
Sevcencu 等 <sup>[42]</sup>	2005	鼠	40 Hz	0.3 ms	10 mA	2~4 次刺激,每次间隔 7 min	5 电极;降结肠部分;相邻电极距离 7~10 mm 不等	诱导大鼠结肠推进的适宜参数为 0.3 ms、5 mA、10 Hz
Liu 等 <sup>[43]</sup>	2006	鼠	40 Hz	4 ms	10 mA	2 s 开和 3 s 关	1 对电极;盲结肠交界处远端 1 cm	具有短脉冲序列的 CES 显著增强结肠运输
李文波等 <sup>[44]</sup>	2006	鼠	40 Hz 20 cpm(长脉冲)	4 ms 200 ms(长脉冲)	10 mA 10 mA	2 s 开和 3 s 关	1 对电极;近端结肠	短波宽串脉冲 CES 可以显著促进结肠传输,而长波宽长时程脉冲 CES 未能促进结肠传输

续表 1

作者	时间	物种	刺激参数				电极数量及位置	结局
			频率	宽度	幅度	占空比		
Bu 等 <sup>[25]</sup>	2019	鼠	40 Hz	4 ms	10 mA	2 s 开和 3 s 关	1 对电极;盲结肠连接处远端 1 cm	带有短脉冲序列的 CES 加速结肠转运 CES 可以使延迟的结肠转运正常化
Bruninga 等 <sup>[45]</sup>	1998	猫	40 Hz	1 ms	0~50 mA	早晚 2 次共 120 s	6 电极;结肠、肛门近端 5~20 cm, 相邻电极 5 cm	CES 可改善脊髓损伤动物模型中的结肠转运
Bourbeau 等 <sup>[46]</sup>	2020	猫	20 Hz	0.5 ms	5~50 mA	持续 30~60 s	2 对电极;近端结肠、远端结肠	CES 能增强脊髓损伤猫的结肠运动
Amaris 等 <sup>[29]</sup>	2002	狗	50 Hz	10 ms	20 V	序贯导通时间为 45 s, 关闭时间为 39 s	8 电极;15 cm 的降结肠段, 最远电极位于距肛门 25~30 cm	序贯 CES 加速了结肠内容物的排出
Sallam 等 <sup>[47]</sup>	2013	狗	40 Hz	6 ms	2~6 mA	2 s 开和 3 s 关	1 对电极;盲肠远端约 10 cm 的结肠	脉冲序列 CES, 而不是长脉冲 CES, 显著提高了整体结肠运动指数
Chen 等 <sup>[40]</sup>	2016	狗	40 Hz	4 ms	2.5~6.0 mA	2 s 开和 3 s 关	2 对电极;近端结肠(回盲交界处远端 1 cm)和 RSJ(肛口近端 10 cm)	近端结肠和 RSJ 双位点 CES 模式的结肠运输加速效应
Chen 等 <sup>[48]</sup>	2016	狗	40 Hz	4 ms(恒宽) 1~2 ms(恒幅)	2.5~6.0 mA(恒宽) 7~10 mA(恒幅)	2 s 开和 3 s 关	2 对电极;近端结肠(回盲交界处远端 1 cm)和 RSJ(肛口近端 10 cm)	恒定脉宽模式的 CES 比恒脉冲幅度模式的 CES 效率更高
朱丹等 <sup>[41]</sup>	2018	狗	40 Hz	4 ms	3.5~5.0 mA	2 s 开和 3 s 关	2 对电极;双位点;近端结肠和 RSJ	个体化 CES 能有效促进排便
Wang 等 <sup>[24]</sup>	2019	狗	40 Hz	3 ms	最大感觉阈值	2 s 开和 3 s 关	1 电极;回盲交界处远端 1 cm	短脉冲序列的 CES 加速结肠转运
Sevcencu 等 <sup>[49]</sup>	2005	猪	10 Hz	0.03~3.00 ms	9~30 mA	序贯导通持续 10 s	9 电极;降结肠;相邻电极 2 cm, 最远电极为直肠口约 5 cm 处	序贯 CES 推进结肠固体和半流体
Schiemer 等 <sup>[50]</sup>	2019	猪	30 Hz 或 130 Hz	0.5~1.0 ms	25 mA	持续时间 30 s	多电极;胃前段、幽门下十二指肠、十二指肠远端、空肠中部、末端回肠、盲肠和升结肠	胃肠道多参数多房电刺激是可行的
Larauche 等 <sup>[51]</sup>	2020	猪	10 Hz	2 ms	15 mA	30 s 开和 60 s 关, 连续 10 个周期, 总持续时间为 15 min	2 对电极;升结肠、横结肠、降结肠	直接 CES 主要引起局部收缩, 而腹迷走神经电刺激涉及中枢神经网络的全结肠收缩
Shafik 等 <sup>[32]</sup>	2002	人	高于 PP 15%	200 ms	5 mA	持续 20 min	2 电极;横结肠中段和 RSJ; 黏膜下电极	结肠起搏在结肠惯性患者中诱发电波并影响球囊排出
Shafik 等 <sup>[52]</sup>	2003	人	高于 PP 15%	200 ms	5 mA	持续 60 min	4 电极;盲肠、盲肠结肠交界处、横结肠中段和 RSJ; 黏膜下电极	结肠起搏可增加健康者 PP 频率, 并诱导结肠惯性患者产生 PP 和动作电位
Shafik 等 <sup>[22]</sup>	2004	人	高于 PP 15%	200 ms	5 mA	30~60 min	4 电极;盲肠、盲肠结肠交界处、横结肠中段和 RSJ; 黏膜下电极	结肠起搏诱导患者直肠排空(9 例患者, 6 例改善)
Martellucci 等 <sup>[23]</sup>	2014	人	10 Hz	0.15 ms	2 V	开启 2 min, 关闭 20 min	1 电极;乙状结肠直肠连接处	CES 增加患者每周排便频率(2 例患者, 2 例改善)

注:PP 为起搏电位;RSJ 为直肠乙状结肠交界处;CES 为结肠电刺激

### (三) 结肠电刺激的机制研究

Wang 等<sup>[24]</sup>的研究阐述了 CES 治疗 CC 的神经机制。研究者先用地芬诺酯(或阿托品)和阿洛司琼建立 STC 比格犬模型,在 CES 序列脉冲治疗 5 周后使用组织病理学、电子显微镜、免疫组化、Western blot 分析和免疫荧光等方法对 ENS 进行相关检测,结果证明其有效促进了肠肌丛神经元的再

生。其中,CES 设置的脉冲宽度为 1、3 和 5 ms,频率分别设置为 15 和 40 Hz,刺激部位为回盲部交界处。作者发现,CES 能有效提升结肠肌电图信号,上调结肠肌内皮触素、蛋白基因产物 9.5、组织蛋白酶 D 和 S-100B 的表达,同时有效促进了肠肌丛中的神经节和突触囊泡的再生。也有文献报道,在使用鱼藤酮诱导的帕金森大鼠模型中,使用 CES 能有

效提高肠道胆碱乙酰转移酶、神经元一氧化氮合酶和酪氨酸羟化酶的表达<sup>[25]</sup>。

部分实验还探究了 CES 对于 ENS 的调控机制。肠道的环形肌与纵行肌是 ENS 最终的靶器官,其正常的舒张与收缩是肠道运动的基础。CES 通过激活 ENS 中胆碱能神经元并释放乙酰胆碱 (acetylcholine, Ach) 作用于肠道肌肉和节细胞的胆碱受体,最终导致肌肉的收缩。大量文献指出,使用阿托品拮抗乙酰胆碱能部分或者完全消除 CES 带来的肠道兴奋作用,其中,由长脉冲刺激导致的收缩似乎对乙酰胆碱的阻断作用更为敏感<sup>[40,42,53]</sup>。研究还发现,CES 通过调控抑制性神经元释放一氧化氮 (NO) 影响肠道运动<sup>[40,42-43]</sup>。有学者报道,使用 NO 合成阻滞剂 L-NNA 能减少正常大鼠的肠道蠕动<sup>[43]</sup>。对大鼠行 CES 时,使用 L-NNA 能部分消除其促动力作用。Sallam 和 Chen<sup>[47]</sup> 在其研究中发现,脉冲序列引起的平滑肌收缩可同时被胆碱酯酶和 NO 合成酶抑制剂阻断,提示胆碱能神经元和硝能神经元的协同平衡在其中发挥重要作用。其他神经递质如 5-羟色胺、血管活性肠肽、P 物质等也参与结直肠的运动,但 CES 如何对其调控需要进一步实验验证<sup>[54]</sup>。

### 三、结肠电刺激治疗 CC 的优势

相对于其他疗法治疗 CC 而言,CES 具有一些独特的优势。

1. 靶向神经和肌肉双重作用促进排便:CES 的优势在于良好的靶向性以及同时刺激肠道平滑肌和神经发挥双重调控。目前,有部分研究致力于通过骶神经调控 (sacral neuromodulation, SNM) 治疗 CC。SNM 治疗 CC 主要是通过刺激骶神经,从而恢复肛门括约肌及盆底肌群的协调能力,同时可以刺激自主神经兴奋胃肠道<sup>[55]</sup>。但有研究显示,SNM 会同时刺激阴部神经,导致尿潴留及阴部异常感觉等不良反应<sup>[56]</sup>。自主神经包括交感和副交感神经,分别抑制和促进肠道运动,但 SNM 刺激对自主神经无选择性,这也限制了其在 CC 治疗中的应用<sup>[57-58]</sup>。而 CES 直接激活 ENS,并可能通过改善脑-肠轴和脊髓的调节作用进一步促进排便。而且,CES 可直接刺激肠平滑肌,对于 ICC 减少的 STC 患者是有帮助的。

2. 可恢复排便正常电生理以促进神经修复:正常的肠道电生理活动是维持肠道正常蠕动和排便功能的基础。CC 患者常伴有肠道电活动的异常,如慢波频率减少或振幅降低等。与使用泻药缓解症状不同,CES 可通过模拟肠道自然的电活动模式,帮助恢复肠道电活动的正常节律,从而改善肠道的收缩协调性<sup>[3]</sup>。此外,电刺激还可能促进受损神经的修复和再生,增强神经元的连接和功能,并重新建立其排便反射和调控通路。CES 不仅有助于缓解当前症状,更有望从根源上改善肠道健康,恢复患者自主排便能力。

3. 可长时程自主调控:与泻药等短期治疗相比,CES 疗法具有长期调控的优势。患者可根据自身症状和需求,在医生的指导下调整刺激参数 (如频率、强度和时长等),实现

个性化的治疗。对于需要长期管理的 CC 患者,这种灵活性和可持续性显得尤为重要。此外,随着技术的进步,植入式 CES 器的应用将使得患者能够在家中自行操作,减少往返医院的次数,从而提高患者的依从性和治疗的便捷性<sup>[59]</sup>。长时间的连续治疗有助于巩固治疗效果,逐步改善肠道功能,提升患者的生活质量。

4. 可联合其他治疗使用:CES 并非孤立的治疗手段,它可以与药物治疗、饮食调整、行为疗法等多种方法联合应用,形成综合治疗方案。对于部分难治性 CC 患者,单一疗法可能难以取得满意效果,而联合应用则能发挥各种治疗手段的互补优势,提高整体治疗效果。例如,对于同时存在肠道菌群失调的患者,可以联合使用益生菌或益生元,以调节肠道菌群平衡<sup>[60]</sup>。对于肠道蠕动功能严重受损的患者,可以辅助使用促动力药物,以增强肠道的收缩能力<sup>[61]</sup>。CES 还能联合其他电刺激方式如经皮电刺激、迷走神经刺激等,来增强疗效<sup>[51]</sup>。这种多模式、多靶点的综合治疗策略,为 CC 患者提供了更为全面和个性化的治疗选择。

5. 可同时植入检测装置,实现闭环控制:随着医疗技术的不断进步,CES 设备正朝着更加智能化、精准化的方向发展。通过结合先进的传感器技术,可以在治疗过程中实时监测肠道的压力、pH 值以及肠电图等生理参数,为医生提供准确的反馈信息<sup>[62]</sup>。这些生理参数不仅有助于评估治疗效果,还能根据实时数据动态调整电刺激参数,实现闭环控制<sup>[34]</sup>。闭环控制系统能够自动优化治疗策略,确保治疗的有效性和安全性,避免过度刺激或刺激不足。这种智能化的治疗方式将大大提高治疗的精确性和患者满意度。

### 四、结肠电刺激面临的挑战

目前,CES 的技术尚未完全成熟,未来 CES 将会面临如下挑战。

1. 设备材料和技术的更新:设备材料和技术的不断进步,是推动 CES 治疗发展的重要动力<sup>[63]</sup>。电极片作为直接作用于结肠黏膜的关键部件,其材料的选择直接影响刺激的效果与患者的舒适度。未来,随着纳米技术、生物相容性材料的广泛应用,我们可以期待更加柔软、耐磨损、无毒、难降解的电极片的出现<sup>[28]</sup>。同时,无线充电技术的应用也将极大地提高患者的生活质量,避免频繁更换电池带来的不便与感染风险<sup>[64]</sup>。此外,设备的便携化、智能化设计也是未来发展的重要方向,旨在提升患者的使用体验与治疗的依从性。

2. 更多试验的开展:CC 作为一种慢性疾病,与正常人相比,CC 患者通常有脑-肠轴、肠道肌肉以及内分泌等器质性改变,而长期 CES 可能逆转这些病理因素。而长期的 CES 治疗是否会导致疗效降低、结直肠是否会发生不可逆性改变、是否会导致肠道菌群的失衡以及后续是否需要调整参数等问题,均需要长周期的试验观察才能更好地评价。因此,通过长期、系统的慢性试验研究是有必要的。在试验中可深入探索 CES 对不同类型便秘患者的具体疗效机制,设计更为科学合理的试验方案,综合考虑不同性别、年龄、

基础疾病等因素对治疗效果的影响,以期获得更加全面、准确的研究结果。

3. 安全性的保障:任何医疗手段的安全性都是患者与医生最为关心的问题之一。CES在改善CC症状的同时,也可能带来一定的不良反应或并发症,如肠道感染、电极移位(结肠的集团运动使其更易发生)、刺激不耐受或治疗无效等。因此,首先要对患者是否适用CES实施严格的纳入和排除标准,并且在设备设计、术前定位、手术操作和术后护理等各个环节都严格遵循医疗规范,加强患者对植入装置使用和注意事项的培训,提高医护人员的专业素养和应急处理能力。其次,医院建立完善的监测与报告机制,及时发现并处理潜在的安全隐患。同时,由于CES植入的术式目前尚未完全标准化,对手术细节的持续优化如导线穿出部位、电极植入结肠的位置以及控制器的埋入部位等,也能降低术后不良事件的发生率。

4. 结肠电生理的更多探索:结肠电生理作为CES治疗的理论基础,其深入探索对于推动治疗技术的发展具有重要意义。当前,对于结肠电活动的产生机制、传播规律以及与肠道功能的关系等方面的认识仍不够全面深入。有研究发现,对肠道的电刺激可能会对上游的消化道运动起到抑制作用,并且对肠道间也有串扰作用,但具体机制未知<sup>[65-66]</sup>。还有文献指出,结直肠的特殊运动模式与其他消化道部位存在明显差异<sup>[67]</sup>。未来,随着分子生物学、神经科学及计算生物学等学科的交叉融合,我们有望从更微观、更系统的角度揭示结肠电活动的本质规律,为CES治疗提供更加坚实的理论基础与科学依据。

##### 五、总结和展望

根据目前已有的文献可以看出,CES是治疗CC的一种不错的手段。CES可以通过神经调控、或者直接刺激肠道平滑肌的收缩,达到促进排便的目的,且成功率多在60%以上<sup>[22-23]</sup>。另外,CES具有其独特的治疗优势,例如可诱导肠道神经的再生与电生理的恢复、可居家长时程调控和与其他常规疗法联合使用等。CES的疗效与电极、刺激参数以及刺激目标的物种与个体差异等均有关系。目前,对于小鼠及狗等动物的相关刺激参数的研究已较为透彻且有相对固定的刺激方案,但对于人体的适宜刺激参数还有待进一步探索,如何针对不同个体而特异性地设计CES方案以达到满意的临床结局,或将成为今后需要攻克的一个重大课题。未来CES的发展方向包括更多的临床相关试验的开展、电刺激设备材料及充电技术等的升级、引进反馈调节模式、术前评估指标量化以及安全性和疗效的长期评价等。

随着机器学习和人工智能的发展,CES作为医工结合领域的典型,可通过将便秘患者ENS和脑-肠轴的信号进行收集,并进行大数据分析,得出与正常排泄与便秘的放电特点,并据此给予特异性刺激模拟人体正常的排便电生理,改善排便功能<sup>[68]</sup>。

总体来说,CES在治疗CC中具有良好的发展前景。相

信随着电刺激疗法的持续优化与相关临床研究的不断开展,CC患者将会因此获益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

##### 参 考 文 献

- [1] Hayat U, Dugum M, Garg S. Chronic constipation: Update on management [J]. *Cleve Clin J Med*, 2017, 84(5): 397-408. DOI: 10.3949/ccjm.84a.15141.
- [2] Bharucha AE, Lacy BE. Mechanisms, evaluation, and management of chronic constipation [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(5): 1232-1249. e1233. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.12.034.
- [3] Bharucha AE, Wald A. Chronic constipation [J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(11): 2340-2357. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.01.031.
- [4] 杨直, 吴晨曦, 高静, 等. 中国成年人慢性便秘患病率的Meta分析[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(16): 2092-2097. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.092.
- [5] Ami DS, Shrikant IB, Douglas AD, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of rome foundation global study [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(1): 99-114. e113. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.014.
- [6] Harris LA, Chang CH. Burden of constipation: looking beyond bowel movements [J]. *Am J Gastroenterol*, 2022, 117(4s): S2-S5. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001708.
- [7] 熊理守, 王艺霖, 陈旻湖. 慢性便秘的定义和流行病学[J]. *临床消化病杂志*, 2013, 25(4): 230-235. DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2013.04.15.
- [8] Vriesman MH, Koppen IJN, Camilleri M, et al. Management of functional constipation in children and adults [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(1): 21-39. DOI: 10.1038/s41575-019-0222-y.
- [9] Gortazar de Las Casas S, Rubio-Pérez I, Saavedra Ambrosy J, et al. Sacral nerve stimulation for constipation: long-term outcomes [J]. *Tech Coloproctol*, 2019, 23(6): 559-564. DOI: 10.1007/s10151-019-02011-z.
- [10] 中华医学会外科学分会结直肠外科学组. 中国成人慢性便秘评估与外科处理临床实践指南(2022版)[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2022, 25(1): 1-9. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20211126-00477.
- [11] Abell T, McCallum R, Hocking M, et al. Gastric electrical stimulation for medically refractory gastroparesis[J]. *Gastroenterology*, 2003, 125(2): 421-428. DOI: 10.1016/s0016-5085(03)00878-3.
- [12] Rodríguez L, Rodríguez P, Gómez B, et al. Long-term results of electrical stimulation of the lower esophageal sphincter for the treatment of gastroesophageal reflux disease [J]. *Endoscopy*, 2013, 45(8): 595-604. DOI: 10.1055/s-0033-1344213.
- [13] Furness JB. The enteric nervous system and neurogastroenterology[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012, 9(5): 286-294. DOI: 10.1038/nrgastro.2012.32.
- [14] Mayer EA, Nance K, Chen S. The gut-brain axis [J]. *Annu Rev Med*, 2022, 73: 439-453. DOI: 10.1146/annurev-med-042320-014032.
- [15] Black CJ, Ford AC. Chronic idiopathic constipation in adults: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and clinical management [J]. *Med J Aust*, 2018, 209(2): 86-91. DOI: 10.5694/mja18.00241.

- [16] Scott SM, van den Berg MM, Benninga MA. Rectal sensorimotor dysfunction in constipation [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2011, 25(1): 103-118. DOI: 10.1016/j.bpg.2011.01.001.
- [17] He CL, Burgart L, Wang L, et al. Decreased interstitial cell of cajal volume in patients with slow-transit constipation [J]. *Gastroenterology*, 2000, 118(1): 14-21. DOI: 10.1016/s0016-5085(00)70409-4.
- [18] Thilo W, Juliane S, Stefan S, et al. Enteric nerves and interstitial cells of Cajal are altered in patients with slow-transit constipation and megacolon [J]. *Gastroenterology*, 2002, 123(5): 1459-1467. DOI: 10.1053/gast.2002.36600.
- [19] Li J, Yuan M, Liu Y, et al. Incidence of constipation in stroke patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(25): e7225. DOI: 10.1097/md.00000000000007225.
- [20] Cheng J, Li L, Xu F, et al. Poststroke constipation is associated with impaired rectal sensation [J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115(1): 105-114. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000479.
- [21] De Looze D, Van Laere M, De Mynck M, et al. Constipation and other chronic gastrointestinal problems in spinal cord injury patients [J]. *Spinal Cord*, 1998, 36(1): 63-66. DOI: 10.1038/sj.sc.3100531.
- [22] Shafik A, Shafik AA, El-Sibai O, et al. Colonic pacing: a therapeutic option for the treatment of constipation due to total colonic inertia [J]. *Arch Surg*, 2004, 139(7): 775-779. DOI: 10.1001/archsurg.139.7.775.
- [23] Martellucci J, Valeri A. Colonic electrical stimulation for the treatment of slow-transit constipation: a preliminary pilot study [J]. *Surg Endosc*, 2014, 28(2): 691-697. DOI: 10.1007/s00464-013-3192-0.
- [24] Wang Y, Wang Q, Kuerban K, et al. Colonic electrical stimulation promotes colonic motility through regeneration of myenteric plexus neurons in slow transit constipation beagles [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(5): 10.1042/bsr20182405.
- [25] Bu J, Qiao X, He Y, et al. Colonic electrical stimulation improves colonic transit in rotenone-induced Parkinson's disease model through affecting enteric neurons [J]. *Life Sci*, 2019, 231116581. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116581.
- [26] Chen S, Liu L, Li Y, et al. Comparison of the effects of colonic electrical stimulation and prucalopride on gastrointestinal transit and defecation in a canine model of constipation [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2021, 56(2): 137-144. DOI: 10.1080/00365521.2020.1856919.
- [27] Schiavone G, Kang X, Fallegger F, et al. Guidelines to study and develop soft electrode systems for neural stimulation [J]. *Neuron*, 2020, 108(2): 238-258. DOI: 10.1016/j.neuron.2020.10.010.
- [28] Zheng XS, Tan C, Castagnola E, et al. Electrode materials for chronic electrical microstimulation [J]. *Adv Healthc Mater*, 2021, 10(12): e2100119. DOI: 10.1002/adhm.202100119.
- [29] Amaris MA, Rashev PZ, Mintchev MP, et al. Microprocessor controlled movement of solid colonic content using sequential neural electrical stimulation [J]. *Gut*, 2002, 50(4): 475-479. DOI: 10.1136/gut.50.4.475.
- [30] Shafik A. Sigmoido-rectal junction reflex: role in the defecation mechanism [J]. *Clin Anat*, 1996, 9(6): 391-394. DOI: 10.1002/(sici)1098-2353(1996)9:6<391::Aid-ca6>3.0.Co;2-e.
- [31] Sayenko DG, Nguyen R, Popovic MR, et al. Reducing muscle fatigue during transcutaneous neuromuscular electrical stimulation by spatially and sequentially distributing electrical stimulation sources [J]. *Eur J Appl Physiol*, 2014, 114(4): 793-804. DOI: 10.1007/s00421-013-2807-4.
- [32] Shafik A, El-Sibai O, Shafik AA, et al. The motor efficacy of the artificial colonic pacemaker in colonic inertia patients [J]. *Front Biosci*, 2002, 7:b6-13. DOI: 10.2741/a754.
- [33] Boehler C, Carli S, Fadiga L, et al. Tutorial: Guidelines for standardized performance tests for electrodes intended for neural interfaces and bioelectronics [J]. *Nat Protoc*, 2020, 15(11): 3557-3578. DOI: 10.1038/s41596-020-0389-2.
- [34] Barth BB, Travis L, Spencer NJ, et al. Control of colonic motility using electrical stimulation to modulate enteric neural activity [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2021, 320(4): G675-G687. DOI: 10.1152/ajpgi.00463.2020.
- [35] Lin X, Peters LJ, Hayes J, et al. Entrainment of segmental small intestinal slow waves with electrical stimulation in dogs [J]. *Dig Dis Sci*, 2000, 45(4): 652-656. DOI: 10.1023/a:1005466904380.
- [36] Lin X, Hayes J, Peters LJ, et al. Entrainment of intestinal slow waves with electrical stimulation using intraluminal electrodes [J]. *Ann Biomed Eng*, 2000, 28(5): 582-587. DOI: 10.1114/1.294.
- [37] Taylor MJ, Fornusek C, Ruys AJ. The duty cycle in functional electrical stimulation research. Part II: Duty cycle multiplicity and domain reporting [J]. *Eur J Transl Myol*, 2018, 28(4): 7733. DOI: 10.4081/ejtm.2018.7733.
- [38] Liang C, Wang KY, Yu Z, et al. Development of a novel mouse constipation model [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(9): 2799-2810. DOI: 10.3748/wjg.v22.i9.2799.
- [39] Ziegler A, Gonzalez L, Blikslager A. Large animal models: the key to translational discovery in digestive disease research [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2016, 2(6): 716-724. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2016.09.003.
- [40] Chen S, Li Y, Yao S, et al. Implantable colonic electrical stimulation improves gastrointestinal transit and defecation in a canine constipation model [J]. *Neuromodulation*, 2016, 19(1): 108-115. DOI: 10.1111/ner.12369.
- [41] 朱丹,李艳梅,姚树坤,等.个体化慢性结肠电刺激对慢传输型便秘模型犬排便及胃肠传输的影响 [J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(4): 718-723. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.04.006.
- [42] Sevcencu C, Rijkhoff NJ, Sinkjaer T. Colon emptying induced by sequential electrical stimulation in rats [J]. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2005, 13(4): 516-523. DOI: 10.1109/tnsre.2005.859358.
- [43] Liu S, Chen JD. Colonic electrical stimulation regulates colonic transit via the nitrergic pathway in rats [J]. *Dig Dis Sci*, 2006, 51(3): 502-505. DOI: 10.1007/s10620-006-3162-7.
- [44] 李文波,刘诗,钱伟,等.串脉冲和长脉冲结肠电刺激对大鼠结肠传输的影响 [J]. *中华医学杂志*, 2006, 86(47): 3370-3372. DOI: 10.3760/j.issn.0376-2491.2006.47.015.
- [45] Bruninga K, Riedy L, Keshavarzian A, et al. The effect of electrical stimulation on colonic transit following spinal cord injury in cats [J]. *Spinal Cord*, 1998, 36(12): 847-853.

- DOI: 10.1038/sj.sc.3100728.
- [46] Bourbeau D, Aamoth K, Brose S, et al. Electrical colon stimulation reflexively increases colonic activity [J]. *Neuromodulation*, 2020, 23(8): 1130-1136. DOI: 10.1111/ner.13035.
- [47] Sallam HS, Chen JD. Colonic electrical stimulation: potential use for treatment of delayed colonic transit[J]. *Colorectal Dis*, 2013, 15(5): e244-e249. DOI: 10.1111/codi.12138.
- [48] Chen S, Liu L, Guo X, et al. Effects of colonic electrical stimulation using different individual parameter patterns and stimulation sites on gastrointestinal transit time, defecation, and food intake [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2016, 31(2): 429-437. DOI: 10.1007/s00384-015-2457-6.
- [49] Sevcencu C, Rijkhoff NJ, Gregersen H, et al. Propulsive activity induced by sequential electrical stimulation in the descending colon of the pig [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2005, 17(3): 376-387. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2004.00637.x.
- [50] Schiemer JF, Heimann A, Somerlik-Fuchs KH, et al. Five-fold gastrointestinal electrical stimulation with electromyography-based activity analysis: towards multilocular theranostic intestinal implants[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2019, 25(3): 461-470. DOI: 10.5056/jnm.19045.
- [51] Larauche M, Wang Y, Wang PM, et al. The effect of colonic tissue electrical stimulation and celiac branch of the abdominal vagus nerve neuromodulation on colonic motility in anesthetized pigs[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2020, 32(11): e13925. DOI: 10.1111/nmo.13925.
- [52] Shafik A, Shafik AA, El-Sibai O, et al. Colonic pacing in patients with constipation due to colonic inertia [J]. *Med Sci Monit*, 2003, 9(5): Cr191-196.
- [53] Vaucher J, Cerantola Y, Gie O, et al. Electrical colonic stimulation reduces mean transit time in a porcine model [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2010, 22(1): 88-92, e31. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01359.x.
- [54] Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders [J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(1): 397-414. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.002.
- [55] Carrington EV, Evers J, Grossi U, et al. A systematic review of sacral nerve stimulation mechanisms in the treatment of fecal incontinence and constipation [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2014, 26(9): 1222-1237. DOI: 10.1111/nmo.12388.
- [56] Thaha MA, Abukar AA, Thin NN, et al. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence and constipation in adults [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 2015(8): CD004464. DOI: 10.1002/14651858.CD004464.pub3.
- [57] Altomare DF, Picciariello A, Di Ciaula A, et al. Effects of temporary sacral nerve stimulation on gastrointestinal motility and function in patients with chronic refractory slow-transit constipation [J]. *Tech Coloproctol*, 2021, 25(3): 291-297. DOI: 10.1007/s10151-020-02367-7.
- [58] Heemskerck SCM, Dirksen CD, van Kuijk SMJ, et al. Sacral neuromodulation versus conservative treatment for refractory idiopathic slow-transit constipation: the randomized clinical No. 2-Trial [J]. *Ann Surg*, 2023, 10.1097/sla.0000000000006158.
- [59] Yik YI, Hutson J, Southwell B. Home-Based transabdominal interferential electrical stimulation for six months improves paediatric slow transit constipation (STC) [J]. *Neuromodulation*, 2018, 21(7): 676-681. DOI: 10.1111/ner.12734.
- [60] Lai H, Li Y, He Y, et al. Effects of dietary fibers or probiotics on functional constipation symptoms and roles of gut microbiota: a double-blinded randomized placebo trial [J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(1): 2197837. DOI: 10.1080/19490976.2023.2197837.
- [61] Luthra P, Camilleri M, Burr NE, et al. Efficacy of drugs in chronic idiopathic constipation: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4(11): 831-844. DOI: 10.1016/s2468-1253(19)30246-8.
- [62] Shon A, Geoffroy C, Park H. A real-time electrocolonogram monitoring and electrical stimulation system for promoting mass peristalsis of the colon[C]//2019 9th International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering (NER). 10.1109/NER.2019.8717120.
- [63] FallahRad M, Zannou AL, Khadka N, et al. Electrophysiology equipment for reliable study of kHz electrical stimulation [J]. *J Physiol*, 2019, 597(8): 2131-2137. DOI: 10.1113/jp277654.
- [64] Kim CY, Ku MJ, Qazi R, et al. Soft subdermal implant capable of wireless battery charging and programmable controls for applications in optogenetics [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 535. DOI: 10.1038/s41467-020-20803-y.
- [65] Liu S, Wang L, Chen JD. Cross-talk along gastrointestinal tract during electrical stimulation: effects and mechanisms of gastric/colonic stimulation on rectal tone in dogs [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2005, 288(6): G1195-1198. DOI: 10.1152/ajpgi.00554.2004.
- [66] Zhao X, Yin J, Chen J, et al. Inhibitory effects and mechanisms of intestinal electrical stimulation on gastric tone, antral contractions, pyloric tone, and gastric emptying in dogs [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2009, 296(1): R36-R42. DOI: 10.1152/ajpregu.90627.2008.
- [67] Spencer NJ, Dinning PG, Brookes SJ, et al. Insights into the mechanisms underlying colonic motor patterns [J]. *J Physiol*, 2016, 594(15): 4099-4116. DOI: 10.1113/jp271919.
- [68] Boutet A, Madhavan R, Elias GJB, et al. Predicting optimal deep brain stimulation parameters for Parkinson's disease using functional MRI and machine learning [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3043. DOI: 10.1038/s41467-021-23311-9.