耳部神经刺激：腹痛相关肠 - 脑互动障碍的一种新型治疗方法

Lauren Hagenstein, DO[1], Katja Karrento, MD[2]

[1]Department of Pediatrics, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin; and [2]Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Department of Pediatrics, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

[1]Department of Pediatrics, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin; and [2]Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Department of Pediatrics, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin

肠 - 脑互动障碍 (DGBI) 在儿科人群中非常普遍。这类疾病具有异质性，其病理生理机制涉及多种因素。新兴研究证实，至少在部分患者中存在自主神经系统改变。最常见的几类 DGBI 之间存在显著的症状重叠，且临床特征描述不够理想。肠外合并症十分常见，进一步加重了医疗负担。现有疗法多针对胃肠道本身，或凭经验对脑 - 肠信号进行脱敏处理。目前缺乏有针对性的安全且有效的疗法。经皮电神经场刺激 (PENFS) 是一种非药物性神经刺激装置，通过外耳廓靶向作用于迷走神经通路。为期 4 周的 PENFS 疗程已被证实对儿童多种腹痛相关 DGBI 具有疗效。在大型队列研究中，PENFS 具有很高的安全性，且不良反应极小。尽管需要经过认证的临床医师进行装置置入操作，且医保报销范围有限，但是该疗法的普及仍面临挑战，但对于伴有自主神经失调的儿童 DGBI 患者而言，耳部 PENFS 是一种有前景的无创且有针对性的疗法。

引　　言

肠 - 脑互动障碍 (DGBI) 既往称为功能性胃肠病，在儿童和青少年人群中越来越受到重视，临床上多采用生物心理社会治疗模式 [1]。DGBI 使用罗马标准进行分类，这是目前诊断的金标准 [2]。然而，这套依赖专家共识的诊断标准存在局限性：特异性不足，且不同 DGBI 分型之间诊断的重叠度极高 [3-5]。对同时患有多种肠外合并症的异质性人群的诊断特征描述欠佳，阻碍了针对 DGBI 的靶向疗法的研发 [6-8]。在初级儿科诊疗和胃肠病临床 (GI) 领域，尽管缺乏支持全面筛查性检测的科学证据或指南，但临床上仍进行了许多不必要的诊断性检查以排除其他医学病因 [9-11]。这种诊疗模式导致了诊断混淆，给患者和家属带来了痛苦，并增加了该患者群体的医疗成本。

这些疾病的异质性，加上当前分类的局限性，因此有效的药物治疗手段总体是匮乏的。尽管缺乏高质量的随机药物试验，但是针对功能性腹痛障碍的非药物疗法的系统评价结果表明，替代策略如催眠疗法、认知行为疗法和益生菌具有疗效 [12-14]。近期针对儿童肠易激综合征 (IBS) 和功能性腹痛的循证实践指南再次强调，常用药物缺乏证据支持。然而，这些指南强调了包括催眠疗法、认知行为疗法和耳部神经刺激在内的非药物干预已被证实有效 [15]。非药物治疗策略的积极证据不断涌现，加上许多药物存在严重不良反应风险，因此亟需在儿科 DGBI 治疗中推广耳部神经刺激等新型疗法，提升其相关认识与可及性 [14-17]。

近年来，多项研究证实使用经皮电场神经刺激 (PENFS) 进行耳部神经刺激的疗效。PENFS 是一种作用于外耳的神经刺激装置 (图 1)，可在连续数周内每次持续 5 d 提供连续电刺激。该装置在多项严谨的儿童 DGBI 研究中显示出高安全性和临床获益 [18-20]。随后，PENFS 获得了美国食品药品监督管理局 (FDA)

The article(s) originally appeared in English in the 2026, Volume 158 of Pediatrics, published by the American Academy of Pediatrics (AAP), and are hereby authorized for translation into Chinese by Children's Hospital of Soochow University.



图 1　经皮电神经场刺激装置

批准，用于 8 岁及以上患者与 IBS 和功能性消化不良相关的功能性腹痛 [21]。

DGBI

病理生理学

DGBI 在儿童和青少年中常见，根据诊断分类的更新，不同时期报道的患病率为 13% ～ 30% [22,23]。DGBI 患儿的生活质量低，缺学率高，同时造成日益增加的医疗负担 [24,25]。肠 - 脑轴是将肠神经系统与中枢神经系统连接起来的双向网络。这种双向通讯主要由自主神经系统 (ANS) 介导 [26]。ANS 功能紊乱会导致肠 - 脑轴失调，这不仅会诱发 DGBI，还可能因免疫失调和内脏伤害感受改变，进而引发炎症性疾病和神经退行性疾病 [27]。DGBI 的病因被认为是多因素的。目前提出的病因学假说包括免疫激活和自主神经反应性改变等，而心理社会创伤、儿童期过敏性疾病、不良童年经历和子宫内神经递质失调等都是可能的易感因素，这也体现了 DGBI 肠 - 脑轴的复杂性 [28-32]。

分类

儿童 DGBI 由专家共识罗马 V 标准 (2026 年) 定义，按解剖部位分为上消化道 DGBI 和下消化道 DGBI 2 类：(表 1) [2,33]。由于缺乏诊断检测手段或生物标志物，DGBI 常被视为排除性诊断。尽管全面检查的诊断率低且缺乏科学证据，但临床医师在确诊前仍常开具不必要的诊断性检查以排除其他病因 [9,10,34,35]，这可能导致诊断混淆，让临床医师对诊断心存疑虑，从而延迟为这些患者启动适当治疗的时机 [36]。许多患者也不完全符合某一特定的 DGBI 分型，或者相反的是同时符合多项 DGBI 诊断标准，这也增加了诊断难度，并为进一步的诊断性检查提供了理由。

DGBI 诊断标准的非特异性与高度重叠性可能无法准确反映这类疾病真实的疾病负担与共病情况 [3,37]。在三级医疗机构中，DGBI 分类重叠的患者比例高达 47%，这类患者的症状更为严重，生活质量也更差 [38]，其原因尚不清楚，但针对重叠型 DGBI 患者的研究表明，这类患者存在更显著、更广泛的内脏高敏感性 [39]。研究发现，同时患有功能性消化不良和 IBS 的患者在胃和直肠区域分别存在增强的内脏高敏感性 [40]。免疫激活、心理因素和胃肠动力障碍等也可能是导致这类患者症状更加严重的原因 [41,42]。

罗马标准的建立旨在更好地诊断 DGBI 并指导管理。然而，DGBI 患者还有许多其他躯体症状，这些症状通常不适合单一的、排他性的诊断类别。DGBI 不仅在各分型之间彼此重叠，还与纤维肌痛、慢性疲劳综合征、颞下颌关节紊乱、间质性膀胱炎等其他功能性疼痛综合征存在重叠 [5]，这增加了制定有效且针对性治疗方案的难度。许多研究还显示，随着时间推移，DGBI 的诊断分型常发生转变，且分型重叠的患者往往合并更多心理问题与肠外共病 [3,4,37,38]。例如，约 1 / 3 的 IBS- 便秘和功能性便秘患者在初次诊断后 1 年内发生诊断转换 [4]。广泛的功能性消化不良分类常与胃轻瘫 (一种上消化道动力障碍) 重叠，且同样多见诊断随时间相互转换的情况 [43,44]。此外，慢性恶心是一种经常同时出现在上消化道和下消化道 DGBI 分类中的症状 [7,8]。越来越多的证据也将恶心与上消化道动力障碍和 ANS 功能紊乱联系起

表 1　儿童 DGBI 的罗马 V 分类

疾病类别	具体疾病
上消化道 DGBI	
食管疾病	1. 反流高敏感
	2. 无反流食管疼痛障碍
	3. 食管空气通过障碍
	4. 吞气综合征
	5. 胃上嗳气综合征
功能性儿童喂养障碍	1. 高敏感性吞咽困难
	2. 预期性限制性喂养
	3. 饥饿调节障碍
	a. 饥饿驱力降低
	b. 饥饿驱力过度
	4. 医学触发功能性喂养障碍
胃十二指肠疾病	1. 反刍综合征
	2. 周期性呕吐综合征
	a. 大麻素剧吐综合征
	3. 慢性恶心综合征
	4. 功能性消化不良
	a. 餐后不适综合征
	b. 上腹痛综合征
下消化道 DGBI	
腹痛障碍	1. 肠易激综合征
	2. 腹痛综合征（未特指）
	3. 胆道疼痛综合征
	4. 腹型偏头痛
	5. 中枢介导的腹痛综合征
排便与肛门直肠疾病	1. 功能性便秘
	2. 非潴留性大便失禁
	3. 婴儿排便困难
	4. 一过性直肠痛
	5. 功能性腹泻
不适障碍	1. 功能性腹胀
	2. 婴儿哭闹综合征

DGBI：肠 - 脑互动障碍；GI：胃肠病学。

来，这增加了诊断偏差，也让靶向疗法的选择更加困难 [6,45]。因此，单纯针对肠道的疗法或使用经验性抗抑郁药治疗假定的焦虑和内脏高敏感，在儿童中未被证明高度有效 [13]。诸如耳部神经刺激等新型疗法正成为成功且无创的儿童 DGBI 替代治疗策略，可能是由于该疗法靶向作用于自主神经调节异常和内脏敏感性升高等核心病理生理机制，动物和人体研究均证实了这一点 [46-49]。这种针对机制的干预手段，也更有可能改善与 DGBI 相关的广泛共病谱。研究发现，通过 PENFS 进行的耳部神经刺激可改善多种共病表现，包括睡眠、躯体症状、心理健康指标和功能障碍等，这与涉及自主神经和中枢疼痛信号通路的合理解释一致 [19,50-53]。

合并症负担

DGBI 是复杂疾病，常伴有合并症和高度的多系统症状负担 [6]。DGBI 患者普遍生活质量差、学习 / 工作效率下降、缺课 / 缺勤率高、住院频繁 [54]。同时，合并多种 DGBI 诊断的患者的生活质量更差，心理症状也更突出 [38]。DGBI 的疾病负担还体现在高昂的医疗费用方面。一项针对患有 IBS 和功能性腹痛儿童的多中心研究显示，与其功能性疾病相关的住院和门诊医疗费用占每一位患者年度总直接和间接费用的一半以上，说明症状控制不佳会带来沉重的经济负担。该研究还表明，这些诊断与父母生产力损失增加相关 [25]。

肠外合并症在 DGBI 儿童中很普遍。一项针对功能性恶心儿童的研究发现，除其他几种胃肠道症状外，多数患儿还存在头痛、直立不耐受、疲劳、睡眠障碍、过敏和焦虑等表现 [55]。在 IBS 和功能性消化不良儿童中，行为问题、胸痛、腹胀和睡眠问题的患病率更高 [4]。越来越多的数据表明，胃肠道症状与自主神经功能紊乱之间存在关联，突显了 DGBI 中自主神经失调这一潜在机制的可能性 [45,56,57]。支持这一点的是，近期的一项研究证实周期性呕吐综合征患儿存在心脏迷走神经调节功能受损 [58]。

PENFS

针对迷走神经的非药物性神经调节疗法是治疗许多神经和胃肠道疾病极具前景的替代方案，通过调节自主神经信号直接影响肠 - 脑轴 [17]。迷走神经是介导肠 - 脑交互的主要副交感神经通路，既能传

递胃肠道不适、饱腹感等传入信号，也调控情绪、心率、免疫反应等传出功能[59,60]。迷走神经信号还介导抗炎效应并调节伤害感受过程[46,61]。因此，迷走神经通路是各种神经调节策略合乎逻辑的主要靶点[45]。值得注意的是，多种迷走神经刺激方法被证明可特异性地改善胃肠道内的炎症过程、动力和通透性[17,62-65]。如前所述，越来越多证据显示在多种儿童 DGBI 中存在心脏抑制型迷走神经调节异常，这为通过靶向迷走神经治疗这类疾病提供了依据[58,66-68]。这些新兴的科学发现支持将迷走神经调节疗法用于 DGBI 及相关共病的治疗。

PENFS (NeurAxis, Inc, Versailles, IN) 是一种通过经皮放置电极应用于外耳的神经刺激装置（图 1）。PENFS 提供低电压、全耳廓电场刺激，可能影响多条脑神经 (V、VII、IX 和 X)，但主要通过迷走神经耳支靶向副交感神经通路[20]。一项针对伴有恶心的青少年的心率变异性研究表明，与假 PENFS 装置相比，活性装置显示心脏迷走神经功能急性增加[47]。一项针对功能性腹痛青少年的研究发现，那些心脏迷走神经张力受损的患者在 4 周 PENFS 治疗后，其疼痛改善更加显著[48]。一项动物研究也表明，PENFS 治疗后，大鼠杏仁核与脊髓神经元放电减少，同时产生抗伤害感受效应，提示该疗法可作用于中枢疼痛通路[49]。

通过使用 4 个跨耳廓电极和一个用粘合剂贴在耳后的小电池组以交替频率传递刺激。该装置每天 24 h 佩戴，连续 5 d，患者每周重复进行装置置入。依据大多数已经发表的数据，包括随机试验的证据，治疗的标准疗程为 4 周[19,50,69]。然而，新兴研究表明，部分患者可能从更长的重复疗程中获益[69,70]。尽管部分患者可能需要额外的治疗周数，但许多患者仅在 1 个治疗周期后就有持续的治疗反应[18,19]。尽管 PENFS 已获得 FDA 批准，且美国医学会于 2026 年将其归类为 1 类编码项目，但由于保险覆盖不足且需要由经过培训的认证临床医师每周置入装置，目前该疗法的可及性仍有限，主要在大型三级胃肠病中心展开。

PENFS 的疗效与安全性

PENFS 已被证明是针对患有多种 DGBI（如 IBS、腹痛综合征、功能性消化不良和周期性呕吐综合征）青少年的安全有效的治疗方法[18,19,71]。一项大型随机假对照研究首次评估了 PENFS 对功能性腹痛障碍患者的疗效，研究发现与假对照队列相比，活性 PENFS 组疼痛评分降低且功能转态改善[18]。对该研究中 IBS 患者的事后分析同样显示，与假装置相比，腹痛评分降低。值得注意的是，腹痛改善效果可持续长达 12 周，同时总体健康状况也得到提升[20]。一项包括多种 DGBI 患者的多中心、前瞻性开放标签注册研究显示了类似结果，PENFS 治疗后腹痛评分降低，恶心严重程度和功能障碍也减轻[19]。尽管属于非对照研究，但这项大规模注册研究 (292 例）记录了长期随访亚组患者中持续 6 个月或更长时间的治疗效果[19]。一项较小规模 (31 例）的非对照前瞻性研究也发现了胃肠道症状、相关共病以及基于多项指数的父母和患者报告生活质量的类似的持续改善[52]。 2 项回顾性纵向研究（其中一项为病例对照研究）重复了这些发现，并支持 PENFS 对功能性消化不良儿童的疗效[51,53]。这些研究以及一项前瞻性非对照研究表明，各种躯体症状（如腹痛、恶心、睡眠障碍）、患者功能和心理健康（焦虑和抑郁）均有改善[50,51,53]。这些效果在 3 周 PENFS 治疗后显现，并在治疗结束后 3 个月持续存在[51,53]。目前，最佳的治疗时长尚不明确，但部分研究提示 6 周疗程可能带来更多获益，且患者平均在 10 个月后需要进行重复疗程[69,71]。

这些累积的疗效数据使得 PENFS 作为Ⅱ类医疗器械获得 FDA 批准，用于存在与 IBS 或功能性消化不良相关的 8 岁及以上的腹痛患者。此外，一项纳入 30 例受试者的前瞻性开放标签研究证明了 PENFS 对药物难治性周期性呕吐综合征儿童的疗效，患者周

期性呕吐发作的频率与持续时间均显著改善，中位疗效持续时间达 113 d[70]。同时，对疲劳、躯体功能、焦虑等共病也有改善作用[71]。正如最近发布的儿童周期性呕吐综合征治疗指南建议，PENFS 疗法在与其他行为干预联合使用时的效果可能最佳。目前，仅有一项研究对比了 PENFS 联合行为干预与单用 PENFS 的效果，结果显示联合治疗组在主观疼痛与恶心评分方面的改善程度优于单用 PENFS 组[51]。

大量研究均显示，PENFS 安全性极佳，无严重不良反应报告。在大规模多中心注册研究中，研究者评估了治疗 3 周后（或提前终止治疗的患者）的不良反应：33% 的患者共报告了 120 例不良反应事件，但其中 80% 为轻度反应（如耳部不适、过敏性皮炎），不会导致治疗中断；少部分患者出现头痛、恶心呕吐、头晕，另有 1 例暂时性单侧听力丧失的报告[19]。耳廓异常性疼痛是一种常报告的不良反应，可能限制 PENFS 在某些患者中的使用。一项大型回顾性研究记录了 28% 的耳廓异常性疼痛发生率，并与较差的临床结局相关[72]。目前认为，这是由于刺激激活了传导伤害感受的有髓鞘、传导慢的 Aδ 纤维与无髓鞘 C 神经纤维，而非具有抗伤害感受作用、传导快的有髓鞘 Aβ 迷走神经纤维[73]。患者在靶向抗伤害性纤维方面可能有不同阈值，且疼痛感知存在差异，都会影响治疗结局。此外，目前尚无已发表的人体或动物研究评估该疗法的潜在长期风险。未来需进一步明确潜在的其他不良反应和长期风险，以及不良结局的预测因素，从而制定更完善的筛查标准，优化患者选择。

未来方向

综上所述，目前针对 DGBI 患儿及其常见肠外共病仍缺乏靶向且有效的治疗手段。采用 PENFS 设备的无创耳穴神经刺激，是治疗儿科 DGBI 的一种安全、有效且极具前景的疗法。机制学证据支持其通过刺激迷走神经发挥作用，从而靶向作用于多种 DGBI 共有的核心病理生理机制。其他迷走神经刺激模式已被证实对成人药物难治性癫痫、难治性抑郁、肥胖、偏头痛、卒中后康复有效，提示未来通过定向研究，PENFS 也有望应用于其他疾病[74]。

缩略语

ANS：自主神经系统

DGBI：肠 - 脑互动障碍

FDA： 食品药品监督管理局

GI：胃肠病学

IBS：肠易激综合征

PENFS：经皮电神经场刺激

（李亮 译　张建敏 校）

联系人：丁欣 etyxcbzx@suda.edu.cn

参考文献

1. Black CJ, Drossman DA, Talley NJ, Ruddy J, Ford AC. Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management. Lancet. 2020;396(10263):1664–1674. PubMed doi: 10.1016/S0140-6736(20)32115-2
2. Rosen R, Borrelli O, Faure C, et al. Rome V pediatric upper gastrointestinal disorders of gut-brain interaction. Gastroenterology. 2026;170(6):1347–1366. PubMed doi: 10.1053/j.gastro.2026.01.039
3. Kovacic K, Williams S, Li BU, Chelimsky G, Miranda A. High prevalence of nausea in children with pain-associated functional gastrointestinal disorders: are Rome criteria applicable? J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013;57(3):311–315. PubMed doi: 10.1097/MPG.0b013e3182964203
4. Barbara G, Aziz I, Ballou S, et al. Rome Foundation Working Team report on overlap in disorders of gut-brain interaction. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2025;22(4):228–251. PubMed doi: 10.1038/s41575-024-01033-9
5. Kim SE, Chang L. Overlap between functional GI disorders and other functional syndromes: what are the underlying mechanisms? Neurogastroenterol Motil. 2012;24(10):895–913. PubMed doi: 10.1111/j.1365-2982.2012.01993.x
6. Kovacic K, Kapavarapu PK, Sood MR, et al. Nausea exacerbates symptom burden, quality of life, and functioning in adolescents with functional abdominal pain disorders. Neurogastroenterol Motil. 2019;31(7):e13595. PubMed doi: 10.1111/nmo.13595

7. de Bruijn CMA, Geijtenbeek A, Browne PD, Benninga MA, Vlieger AM. Children with functional gastrointestinal disorders with and without co-existing nausea: a comparison of clinical and psychological characteristics. Neurogastroenterol Motil. 2023;35(8):e14591. PubMed doi: 10.1111/nmo.14591
8. Russell AC, Stone AL, Walker LS. Nausea in children with functional abdominal pain predicts poor health outcomes in young adulthood. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15(5):706–711. PubMed doi: 10.1016/j.cgh.2016.07.006
9. Di Lorenzo C, Colletti RB, Lehmann HP, et al; AAP Subcommittee; NASPGHAN Committee on Chronic Abdominal Pain. Chronic abdominal pain in children: a technical report of the American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005;40(3):249–261. PubMed doi: 10.1097/01.MPG.0000154661.39488.AC
10. Karrento K, Rosen JM, Gelfand AA, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition 2025 guidelines on the diagnosis of cyclic vomiting syndrome in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2025;81(5):1346–1359. PubMed doi: 10.1002/jpn3.70193
11. Thomson M, Tringali A, Dumonceau JM, et al. Paediatric gastrointestinal endoscopy: European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition and European Society of Gastrointestinal Endoscopy guidelines. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;64(1):133–153. PubMed doi: 10.1097/MPG.0000000000001408
12. Rutten JM, Korterink JJ, Venmans LM, Benninga MA, Tabbers MM. Nonpharmacologic treatment of functional abdominal pain disorders: a systematic review. Pediatrics. 2015;135(3):522–535. PubMed doi: 10.1542/peds.2014-2123
13. Korterink JJ, Rutten JM, Venmans L, Benninga MA, Tabbers MM. Pharmacologic treatment in pediatric functional abdominal pain disorders: a systematic review. J Pediatr. 2015;166(2):424–31.e6. PubMed doi: 10.1016/j.jpeds.2014.09.067
14. Santucci NR, Saps M, van Tilburg MA. New advances in the treatment of paediatric functional abdominal pain disorders. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(3):316–328. PubMed doi: 10.1016/S2468-1253(19)30256-0
15. Groen J, Gordon M, Chogle A, et al. ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for treatment of irritable bowel syndrome and functional abdominal pain-not otherwise specified in children aged 4–18 years. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2025;81(2):442–471. PubMed doi: 10.1002/jpn3.70070
16. Dz Chen J, Zhu Y, Wang Y. Emerging noninvasive neuromodulation methods for functional gastrointestinal diseases. J Transl Int Med. 2023;10(4):281–285. PubMed doi: 10.2478/jtim-2022-0060
17. Aljeradat B, Kumar D, Abdulmuizz S, et al. Neuromodulation and the gut-brain axis: therapeutic mechanisms and implications for gastrointestinal and neurological disorders. Pathophysiology. 2024;31(2):244–268. PubMed doi: 10.3390/pathophysiology31020019
18. Kovacic K, Hainsworth K, Sood M, et al. Neurostimulation for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in adolescents: a randomised, double-blind, sham-controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017;2(10):727–737. PubMed doi: 10.1016/S2468-1253(17)30253-4
19. Chogle A, El-Chammas K, Santucci N, et al. A multicenter registry study on percutaneous electrical nerve field stimulation for pediatric disorders of gut-brain interaction. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2024;78(4):817–826. PubMed doi: 10.1002/jpn3.12174
20. Krasaelap A, Sood MR, Li BUK, et al. Efficacy of auricular neurostimulation in adolescents with irritable bowel syndrome in a randomized, double-blind Trial. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(9):1987–1994.e2. PubMed doi: 10.1016/j.cgh.2019.10.012
21. US Food and Drug Administration. De novo classification request for IB-STIM. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/DEN180057.pdf
22. Robin SG, Keller C, Zwiener R, et al. Prevalence of pediatric functional gastrointestinal disorders utilizing the Rome IV criteria. J Pediatr. 2018;195:134–139. PubMed doi: 10.1016/j.jpeds.2017.12.012
23. Korterink JJ, Diederen K, Benninga MA, Tabbers MM. Epidemiology of pediatric functional abdominal pain disorders: a meta-analysis. PLoS One. 2015;10(5):e0126982. PubMed doi: 10.1371/journal.pone.0126982
24. Varni JW, Lane MM, Burwinkle TM, et al. Health-related quality of life in pediatric patients with irritable bowel syndrome: a comparative analysis. J Dev Behav Pediatr. 2006;27(6):451–458. PubMed doi: 10.1097/00004703-200612000-00001
25. Hoekman DR, Rutten JM, Vlieger AM, Benninga MA, Dijkgraaf MG. Annual costs of care for pediatric irritable bowel syndrome, functional abdominal pain, and functional abdominal pain syndrome. J Pediatr. 2015;167(5):1103–8.e2. PubMed doi: 10.1016/j.jpeds.2015.07.058
26. Kolacz J, Kovacic KK, Porges SW. Traumatic stress and the autonomic brain-gut connection in development: polyvagal theory as an integrative framework for psychosocial and gastrointestinal pathology. Dev Psychobiol. 2019;61(5):796–809. PubMed doi: 10.1002/dev.21852
27. Vanuytsel T, Bercik P, Boeckxstaens G. Understanding neuroimmune interactions in disorders of gut-brain interaction: from functional to immune-mediated disorders. Gut.

2023;72(4):787–798. PubMed doi: 10.1136/gutjnl-2020-320633

28. Blanding D, Belkind-Gerson J, Kilgore AL. Disorders of gut-brain interaction in children: what is new. Curr Opin Pediatr. 2025;37(5):452–456. PubMed doi: 10.1097/MOP.0000000000001488
29. Kildegaard H, Bliddal M, Ernst MT, et al. Prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and risk of disorders of gut-brain interaction in children. Mol Psychiatry. 2025;30(6):2448–2456. PubMed doi: 10.1038/s41380-024-02848-3
30. Fritz J, Coffey R, Bloch J, et al. The relationship between adverse childhood experiences and disorders of the gut-brain interaction. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2025;80(1):100–107. PubMed doi: 10.1002/jpn3.12422
31. Di Nardo G, Cremon C, Frediani S, et al. Allergic proctocolitis is a risk factor for functional gastrointestinal disorders in children. J Pediatr. 2018;195:128–133.e1. PubMed doi: 10.1016/j.jpeds.2017.10.073
32. Lee SW, Yang CM, Ryu HS, Choi SC, Lee SY, Jang SH. Psychological characteristics and quality of life of patients with functional dyspepsia. Psychiatry Investig. 2024;21(6):637–645. PubMed doi: 10.30773/pi.2024.0079
33. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Functional disorders: children and adolescents. Gastroenterology. 2016;S0016-5085(16)00181 5. PubMed doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.015
34. Lucia-Casadonte CJ, Whaley KG, Chogle AS. Yield and costs of evaluating children with cyclic vomiting syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;67(1):13–17. PubMed doi: 10.1097/MPG.0000000000001901
35. Heinsch ML, Nightingale S. Functional gastrointestinal disorders in children and adolescents: knowledge, practice and attitudes of Australian paediatricians. J Paediatr Child Health. 2019;55(9):1063–1069. PubMed doi: 10.1111/jpc.14342
36. Trivi´c I, Hojsak I. Initial diagnosis of functional gastrointestinal disorders in children increases a chance for resolution of symptoms. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2018;21(4):264–270. PubMed doi: 10.5223/pghn.2018.21.4.264
37. Pasricha PJ, Colvin R, Yates K, et al. Characteristics of patients with chronic unexplained nausea and vomiting and normal gastric emptying. Clin Gastroenterol Hepatol. Jul 2011;9(7):567 76.e1-4. PubMed doi: 10.1016/j.cgh.2011.03.003
38. Fairlie T, Shah A, Talley NJ, et al. Overlap of disorders of gut-brain interaction: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023;8(7):646–659. PubMed doi: 10.1016/S2468-1253(23)00102-46
39. Simrén M, Törnblom H, Palsson OS, et al. Visceral hypersensitivity is associated with GI symptom severity in functional GI disorders: consistent findings from five different patient cohorts. Gut. 2018;67(2):255–262. PubMed doi: 10.1136/gutjnl-2016-312361
40. Bouin M, Lupien F, Riberdy M, Boivin M, Plourde V, Poitras P. Intolerance to visceral distension in functional dyspepsia or irritable bowel syndrome: an organ specific defect or a pan intestinal dysregulation? Neurogastroenterol Motil. 2004;16(3):311–314. PubMed doi: 10.1111/j.1365-2982.2004.00511.x
41. Stanghellini V, Tosetti C, Barbara G, et al. Dyspeptic symptoms and gastric emptying in the irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol. 2002;97(11):2738–2743. PubMed doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.07062.x
42. Gonlachanvit S, Maurer AH, Fisher RS, Parkman HP. Regional gastric emptying abnormalities in functional dyspepsia and gastrooesophageal reflux disease. Neurogastroenterol Motil. 2006;18(10):894–904. PubMed doi: 10.1111/j.1365-2982.2006.00811.x
43. Karrento K, Li BUK. Are functional dyspepsia and gastroparesis separate entities? Gastroenterol Clin North Am. 2025;54(3):519–529. PubMed doi: 10.1016/j.gtc.2025.02.002
44. Pasricha PJ, Grover M, Yates KP, et al; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases/National Institutes of Health Gastroparesis Clinical Research Consortium. Functional dyspepsia and gastroparesis in tertiary care are interchangeable syndromes with common clinical and pathologic features. Gastroenterology. 2021;160(6):2006–2017. PubMed doi: 10.1053/j.gastro.2021.01.230
45. Nguyen L, Wilson LA, Miriel L, et al; NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium (GpCRC). Autonomic function in gastroparesis and chronic unexplained nausea and vomiting: relationship with etiology, gastric emptying, and symptom severity. Neurogastroenterol Motil. 2020;32(8):e13810. PubMed doi: 10.1111/nmo.13810
46. Randich A, Gebhart GF. Vagal afferent modulation of nociception. Brain Res Brain Res Rev. 1992;17(2):77–99. PubMed doi: 10.1016/0165-0173(92)90009-B
47. Kolacz J, Roath OK, Lewis GF, Karrento K. Cardiac vagal efficiency is enhanced by percutaneous auricular neurostimulation in adolescents with nausea: moderation by antidepressant drug exposure. Neurogastroenterol Motil. 2025;37(5):e15007. PubMed doi: 10.1111/nmo.15007
48. Kovacic K, Kolacz J, Lewis GF, Porges SW. Impaired vagal efficiency predicts auricular neurostimulation response in adolescent functional abdominal pain disorders. Am J Gastroenterol. 2020;115(9):1534–1538. PubMed doi: 10.14309/ajg.0000000000000753
49. Babygirija R, Sood M, Kannampalli P, Sengupta JN, Miranda A. Percutaneous electrical nerve field stimulation modulates

central pain pathways and attenuates post-inflammatory visceral and somatic hyperalgesia in rats. Neuroscience. 2017;356:11–21. PubMed doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.05.012

50. Santucci NR, King C, El-Chammas KI, et al. Effect of percutaneous electrical nerve field stimulation on mechanosensitivity, sleep, and psychological comorbidities in adolescents with functional abdominal pain disorders. Neurogastroenterol Motil. 2022;34(8):e14358. PubMed doi: 10.1111/nmo.14358
51. Santucci NR, Beigarten AJ, Khalid F, et al. Percutaneous electrical nerve field stimulation in children and adolescents with functional dyspepsia-integrating a behavioral intervention. Neuromodulation. 2024;27(2):372–381. PubMed doi: 10.1016/j.neurom.2023.07.005
52. Chogle A, Visnagra K, Janchoi J, et al. Prospective study of the effect of auricular percutaneous electrical nerve field stimulation on quality of life in children with pain related disorders of gutbrain interaction. Front Pain Res (Lausanne). 2023;4:1223932. PubMed doi: 10.3389/fpain.2023.1223932
53. Waheed U, VonAxelson A, El-Chammas K, et al. Percutaneous electrical nerve field stimulation improves weight and other anthropometric outcomes in children and adolescents with functional dyspepsia who restrict their oral intake. Neurogastroenterol Motil. 2026;38(2):e70273. PubMed doi: 10.1111/nmo.70273
54. Spiegel BM. The burden of IBS: looking at metrics. Curr Gastroenterol Rep. 2009;11(4):265–269. PubMed doi: 10.1007/s11894-009-0039-x
55. Tarbell SE, Sullivan EC, Meegan C, Fortunato JE. Children with functional nausea-comorbidities outside the gastrointestinal tract. J Pediatr. 2020;225:103–108.e1. PubMed doi: 10.1016/j.jpeds.2020.04.019
56. Ojha A, Chelimsky TC, Chelimsky G. Comorbidities in pediatric patients with postural orthostatic tachycardia syndrome. J Pediatr. 2011;158(1):20–23. PubMed doi: 10.1016/j.jpeds.2010.07.005
57. Varghese C, Zhou W, Gharibans A, et al. Autonomic dysfunction in gastroduodenal disorders evaluated through multimodal non-invasive physiological testing. Am J Gastroenterol. 2026. PubMed doi: 10.14309/ajg.0000000000003958
58. Kolacz J, Kovacic K, Dang L, Li BUK, Lewis GF, Porges SW. Cardiac vagal regulation is impeded in children with cyclic vomiting syndrome. Am J Gastroenterol. 2023;118(7):1268–1275. PubMed doi: 10.14309/ajg.0000000000002207
59. Powley TL. Brain-gut communication: vagovagal reflexes interconnect the two “brains”. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2021;321(5):G576–G587. PubMed doi: 10.1152/ajpgi.00214.2021
60. Breit S, Kupferberg A, Rogler G, Hasler G. Vagus nerve as modulator of the brain-gut axis in psychiatric and inflammatory disorders. Front Psychiatry. 2018;9:44. PubMed doi: 10.3389/fpsyt.2018.00044
61. Czura CJ, Friedman SG, Tracey KJ. Neural inhibition of inflammation: the cholinergic anti-inflammatory pathway. J Endotoxin Res. 2003;9(6):409–413. PubMed doi: 10.1177/09680519030900060401
62. Pavlov VA, Tracey KJ. Neural circuitry and immunity. Immunol Res. 2015;63(1-3):38–57. PubMed doi: 10.1007/s12026-015-8718-1
63. Meregnani J, Clarençon D, Vivier M, et al. Anti-inflammatory effect of vagus nerve stimulation in a rat model of inflammatory bowel disease. Auton Neurosci. 2011;160(1-2):82–89. PubMed doi: 10.1016/j.autneu.2010.10.007
64. Krolczyk G, Zurowski D, Sobocki J, et al. Effects of continuous microchip (MC) vagal neuromodulation on gastrointestinal function in rats. J Physiol Pharmacol. 2001;52(4 Pt 1):705–715. PubMed
65. Costantini TW, Bansal V, Krzyzaniak M, et al. Vagal nerve stimulation protects against burn-induced intestinal injury through activation of enteric glia cells. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2010;299(6):G1308–G1318. PubMed doi: 10.1152/ajpgi.00156.2010
66. Liu Q, Wang EM, Yan XJ, Chen SL. Autonomic functioning in irritable bowel syndrome measured by heart rate variability: a metaanalysis. J Dig Dis. 2013;14(12):638–646. PubMed doi: 10.1111/1751-2980.12092
67. To J, Issenman RM, Kamath MV. Evaluation of neurocardiac signals in pediatric patients with cyclic vomiting syndrome through power spectral analysis of heart rate variability. J Pediatr. 1999;135(3):363–366. PubMed doi: 10.1016/S0022-3476(99)70135-6
68. Kolacz J, Kovacic K, Lewis GF, et al. Cardiac autonomic regulation and joint hypermobility in adolescents with functional abdominal pain disorders. Neurogastroenterol Motil. 2021;33(12):e14165. PubMed doi: 10.1111/nmo.14165
69. Dorfman L, El-Chammas K, Graham K, et al. Repeat round of auricular percutaneous electrical nerve field stimulation for pediatric disorders of gut brain interaction. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2025;81(2):234–245. PubMed doi: 10.1002/jpn3.70109
70. Karrento K, Zhang L, Conley W, et al. Percutaneous electrical nerve field stimulation improves comorbidities in children with cyclic vomiting syndrome. Front Pain Res (Lausanne). 2023;4:1203541. PubMed doi: 10.3389/fpain.2023.1203541
71. Karrento K, Venkatesan T, Zhang L, Pawela L, Simpson P, Li BUK. Percutaneous electrical nerve field stimulation for drug-

refractory pediatric cyclic vomiting syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2023;77(3):347–353. PubMed doi: 10.1097/MPG.0000000000003876

72. Santucci NR, Waheed U, Li J, et al. Auricular allodynia is associated with worse outcomes in children with functional abdominal pain disorders using neurostimulation. Neuromodulation. 2025;28(5):840–846. PubMed doi: 10.1016/j.neurom.2025.02.011

73. Kaniusas E, Kampusch S, Tittgemeyer M, et al. Current directions in the auricular vagus nerve stimulation I - a physiological perspective. Front Neurosci. 2019;13:854. PubMed doi: 10.3389/fnins.2019.00854

74. Austelle CW, Cox SS, Wills KE, Badran BW. Vagus nerve stimulation (VNS): recent advances and future directions. Clin Auton Res. 2024;34(6):529–547. PubMed doi: 10.1007/s10286-024-01065-w

【英文原件请参阅 *PEDIATRICS 2026;158(3):e2026077344*】