

# 迷走神经电刺激临床应用及机制研究进展\*

魏天祺<sup>1</sup> 冯 珍<sup>1,2</sup>

迷走神经电刺激(vagus nerve stimulation, VNS)是指用一种可植入装置刺激迷走神经的治疗方法,即通过外科手术将螺旋电极缠绕于颈部内迷走神经上,将刺激装置埋在胸前,调整装置参数与模式,使刺激器自动刺激迷走神经达到治疗目的。迄今为止,全世界已有5万多例患者接受了这种治疗,主要应用于难治性癫痫和持续性、复发性抑郁,此外,VNS对记忆功能障碍、脑外伤、脑缺血的改善作用也得到越来越多的关注和研究。然而,这些治疗作用机制还不明晰。本文现将迷走神经解剖学和生理学特点、VNS方法、常见的临床应用和可能机制及在康复医学中应用前景综述如下。

## 1 迷走神经解剖学和生理学特点

### 1.1 迷走神经解剖学特点

迷走神经是颅神经最长的一支,起源于延髓,支配颈、胸、腹,到达结肠,是以支配内脏为主的混合神经,包括一般内脏运动纤维、一般内脏感觉纤维、一般躯体感觉纤维和特殊内脏运动纤维。其中,一般内脏运动纤维起于延髓的迷走神经背核,支配颈部、胸腔内器官及腹腔内大部分脏器,控制心肌、平滑肌和腺体活动。一般躯体感觉纤维中枢止于三叉神经脊束核,传导耳廓后面和外耳道皮肤的一般感觉。特殊内脏运动纤维起于延髓的疑核,支配咽、喉的横纹肌。一般内脏感觉纤维的中枢支大部分纤维止于孤束核(nucleus tractus solitarius, NTS),由NTS发出的纤维投射到小脑、下丘脑、丘脑、杏仁核、边缘系统和大脑皮质等部位,中枢支小部分纤维止于延髓中央网状结构、小脑及楔状核等部位<sup>[1]</sup>,周围支随迷走神经分布传导内脏感觉冲动。因此,迷走神经传入纤维直接或通过NTS与上行网状系统形成广泛分布,VNS可以直接或通过NTS影响投射到中枢神经系统的活动<sup>[2]</sup>。

### 1.2 迷走神经生理学特点

迷走神经在颈、胸、腹均发出多个分支,支配颈部、胸腔内器官及腹腔内大部分脏器,通过传导器官和脏器的感觉冲动及控制心肌、平滑肌和腺体活动来调节循环、呼吸、消化三个系统。

#### 1.2.1 循环系统:支配心脏的副交感神经节前纤维行走于迷

走神经干中,这些节前神经元的胞体位于延髓的迷走神经背核和疑核。节后纤维支配窦房结、房室交界、心房肌、房室束及其分支,其中右侧迷走神经主要支配窦房结,左侧迷走神经主要支配房室交界区,迷走神经也支配心室肌,但其纤维末梢的数量远较心房肌中少。心迷走神经节后纤维末梢释放的乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)作用于心肌细胞膜上的M型胆碱能受体后可引起心率减慢(即负性频率作用)、房室结传导减慢(即负性传导作用)、心房肌收缩力减弱(即负性肌力作用),对心室肌也具有直接抑制作用,但心房肌对Ach的反应较心室更加敏感。此外,迷走神经纤维末梢释放的Ach与血管平滑肌的M型胆碱能受体结合,导致一氧化氮释放,引起血管舒张。主动脉弓压力感受器的传入神经纤维行走于迷走神经干内,进入延髓到达NTS,当动脉血压升高时压力感受器传入冲动增多,通过相关的心血管中枢整合作用,使心迷走紧张、心交感和交感缩血管紧张降低,其效应为心率减慢、心输出量减少、外周血管阻力降低、动脉血压下降,动脉血压升高时反之,从而对动脉血压进行快速调节。主动脉体内化学感受器的感觉信号也经迷走神经传入NTS,在低氧、窒息、失血、动脉血压过低和酸中毒时使心血管活动发生改变。

**1.2.2 呼吸系统:**迷走神经支气管支与交感神经共同构成肺丛,发出细支支配支气管、肺。迷走神经末梢释放Ach与气道表面的上皮和分泌细胞M型胆碱能受体结合,引起纤毛摆动频率增加和气道黏液分泌增加,与支气管平滑肌的M型胆碱能受体结合,引起支气管平滑肌痉挛、支气管收缩、气道张力增加。在肺部,迷走神经参与肺扩张反射,当肺扩张时牵拉呼吸道,使呼吸道扩张,刺激牵张感受器,沿迷走神经传入冲动进入延髓,加速吸气过程转换为呼气过程,使呼吸频率增加。此外,主动脉体内化学感受器在动脉血氧分压降低、动脉二氧化碳分压或氢离子浓度升高时受到刺激,感觉信号经迷走神经传入NTS,反射性地引起呼吸加深加快。

**1.2.3 消化系统:**在颈胸部,迷走神经的喉上神经分支主要支配环甲肌,紧张声带,并传导分布区的一般内脏感觉冲动。迷走神经的喉返神经分支运动纤维支配除环甲肌以外

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2015.02.021

\*基金项目:国家自然科学基金(81260295)

1 南昌大学第一附属医院,南昌,330006; 2 通讯作者

作者简介:魏天祺,女,硕士研究生; 收稿日期:2013-12-09

的所有喉肌,感觉纤维分布于声门裂以下的喉黏膜。迷走神经咽支支配咽缩肌和软腭肌的活动及咽黏膜感觉。因此,当一侧迷走神经损伤时,可因患侧喉肌全部瘫痪、咽喉黏膜感觉传导障碍而出现患侧咽反射和患侧喉受刺激时咳嗽反射消失,临床表现为声音嘶哑、语言障碍、吞咽障碍或呛咳等。双侧迷走神经损伤时,出现吞咽障碍、呼吸深慢,呼吸严重困难或窒息。在腹部,迷走神经节前纤维进入胃肠组织后,主要与肌间神经丛和黏膜下神经丛的神经元形成突触,节后纤维支配腺细胞、上皮细胞、血管和消化道平滑肌细胞。迷走神经节后纤维末梢释放的ACh通过激活M型胆碱能受体,使消化道收缩、腺体分泌增多,而消化道括约肌却松弛。

## 2 迷走神经电刺激具体方法

患者全麻,仰卧位,头偏右侧,在左锁骨与乳突之间、胸锁乳突肌中部前界做一横行切口,分离颈括肌至颈动脉鞘并切开,于颈总动脉和颈内静脉的后方分离、暴露迷走神经。左锁骨下横切口,在胸大肌浅层埋入脉冲发生器。用隧道棒从锁骨下切口连接到颈部切口,将导线从外套内插到颈端。将电极固定于迷走神经,连接电极与脉冲发生器,检查脉冲发生器内的参数和导线状态,一切显示正常即可缝合切口。VNS治疗参数设置:频率20—50Hz,刺激时间30—90s,间歇时间5—10min,脉宽500ms。

## 3 迷走神经电刺激临床应用及可能机制

### 3.1 迷走神经电刺激与癫痫

癫痫是一种常见的、反复发作的慢性神经疾病,自1970年以来有多种抗癫痫药物问世,但仍有难治性癫痫患者的发作不能得到满意的控制,另外还有部分患者难以承受药物的不良反应。1988年,Penry等<sup>[3]</sup>首先采用VNS治疗4例难治性部分性癫痫发作的患者,其中2例患者的癫痫发作得到完全控制,1例发作次数减少40%,1例无效。1988—1997年共有5项大型临床试验(E01—E05组)对454例接受VNS治疗的难治性癫痫患者进行了长达8年的随访观察,结果表明VNS治疗后的长期疗效、安全性和耐受性均与早期相似,术后第1年癫痫发作频度平均减少35%,第2年和第3年达44.1%,并且随着时间的推移VNS治疗所带来的各种不良反应也会逐渐减少<sup>[4]</sup>。1997年VNS被美国食品与药品管理局正式认证作为12岁以上难治性癫痫的一种辅助治疗方法。2009年Kuba<sup>[5]</sup>应用VNS治疗90例患者,5年跟踪观察发现,从刺激前期癫痫发作41次/月降低到15次/月。2010年Arhan等<sup>[6]</sup>应用VNS治疗24例年龄均小于18岁的难治性癫痫患者,6个月后24例患者癫痫发作频度降低22.5%。VNS无需对致痫灶进行精确定位就可以减少癫痫发作次数,有些患者甚至可以完全控制,为不能进行切除手术或切除术后复发的难治性

癫痫患者提供了安全可靠的非药物治疗方法。

目前认为VNS治疗癫痫的可能机制有<sup>[2,7-9]</sup>:①由NTS发出的纤维投射到小脑、下丘脑、丘脑、杏仁核、边缘系统和大脑皮质等部位,这些结构与癫痫的发生有非常密切的关系。VNS能影响NTS的纤维投射,调节大脑神经兴奋性和癫痫易感性,从而抑制癫痫活动,控制癫痫发作。②中枢神经系统兴奋性递质增加和抑制性递质减少均可导致癫痫发作。VNS治疗后患者脑脊液的 $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)总量明显增高,且高频刺激组较明显。此外,VNS使大鼠海马及齿状回内N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体密度下降,可能通过降低易损区神经元NMDA活性而发挥抑制癫痫作用。③VNS可增高蓝斑核(locus coeruleus, LC)神经元的兴奋性,释放去甲肾上腺素(norepinephrine, NE),并由此通过相应的投射纤维兴奋梨状皮质的GABA能中间神经元,发挥抗癫痫作用。此外,脑干NE能和5-羟色胺(hydroxytryptamine, 5-HT)能系统决定癫痫的敏感性和严重程度,VNS后由于NTS和网状结构核团的兴奋,NE和5-HT激活通路的活动增强,使内侧颞叶结构惊厥阈提高,从而使癫痫发作得到抑制。④当VNS时,迷走神经传导信号进入中枢神经系统后止于NTS,再直接或间接地投射到下丘脑,已证实NTS与下丘脑间存在双向电流的神经环路,进行相互调节。下丘脑通过下丘脑—垂体—肾上腺轴控制肾上腺糖皮质激素的释放,糖皮质激素通过基因机制抑制肿瘤坏死因子、白细胞介素-1 $\beta$ (致病相关细胞因子)等的生成,诱导细胞内谷氨酰胺合成酶的合成,利于谷氨酸的转化从而抑制、减轻癫痫发作。

### 3.2 迷走神经电刺激与心理功能障碍

康复医学科患者往往由于先天性或后天性肢体残疾而伴有不同程度的心理功能障碍,轻度患者主要表现为抑郁症、焦虑症、强迫症、疑病症等,其中抑郁症是影响人们生存质量和死亡率的最严重的疾病之一,目前没有耐受良好、长期有效的治疗方法,临床研究表明VNS对抗抑郁药无效的患者有抗抑郁效果。1998年南卡罗莱纳州医学院开展了第一例VNS治疗持续性抑郁。欧盟和美国食品与药品管理局分别在2001年和2005年批准VNS可辅助治疗成年人长期及复发性抑郁。2005年Rush<sup>[10]</sup>证明VNS治疗慢性抑郁患者12个月安全有效。2008年Schlaepfer等<sup>[11]</sup>对欧洲74例患者的研究发现VNS有效降低了患者的抑郁,有效性随时间增加而增加。

目前认为VNS治疗抑郁的可能机制有<sup>[12-15]</sup>:①海马神经发生的降低是产生抑郁的原因。海马含丰富的NE能神经支配,大鼠海马探头微分析实验揭示VNS后增加NE浓度,提高海马祖细胞存活,刺激了海马神经发生,促进抑郁状态的恢复。②脑5-HT是啮齿动物海马神经发生的诱导物,可能

通过 5-HT  $1\alpha$  受体刺激神经发生的过程。VNS 大鼠大脑诱导中缝背核(dorsal raphe nucleus, DRN)5-HT 活动的增加,刺激神经发生,促进抑郁状态的恢复。此外,有试验发现使用选择性受体阻断剂 DSP-4 损害 LC 后 VNS 对 5-HT 神经元的作用消失,提示了 VNS 先作用于 LC 引起 NE 的释放增加,再间接作用于 DRN 的 5-HT 神经元。

### 3.3 迷走神经电刺激与记忆功能障碍

VNS 在难治性癫痫和长期、复发性抑郁的治疗中发现对患者的记忆有改善作用。1995 年 Clark 等<sup>[16]</sup>通过动物实验首次证明了 VNS 可以提高记忆的再现过程。2006 年 Ghacibeh 等<sup>[17]</sup>在两个不同的记忆阶段(学习和巩固)给予受试者 VNS 并观察刺激后记忆的变化,结果发现只有在学习后给予 VNS 才能影响记忆的再现,而学习前给予电刺激就没有影响,该研究证明了 VNS 影响的是记忆的巩固过程而对记忆的学习过程没有明显作用。2007 年 Zuo 等<sup>[18]</sup>验证了 Clark 的研究结果,并进一步提出 VNS 可能通过调节脑内与记忆相关结构(如海马)的突触可塑性来影响记忆。虽然 VNS 对记忆的改善作用得到了越来越多的关注,但尚需更多基础实验和临床观察来证明其临床效果和安全性。

目前认为 VNS 改善记忆功能障碍的可能机制有<sup>[19-20]</sup>:①海马长时程增强是突触可塑性的重要机制,突触可塑性是记忆形成的生理学基础。中等强度(0.4—0.5mA)的 VNS,信号经过迷走神经到达脑内 NTS 和 LC,引起脑内处理记忆、认知、情绪的广泛区域释放 NE,通过 $\beta$ -肾上腺素受体兴奋齿状回颗粒细胞和锥体细胞,使得这些区域尤其是海马结构产生生长时程增强,促进突触可塑性,且对记忆的影响主要在记忆巩固阶段而非记忆形成阶段。然而,更高强度 VNS 导致长时程增强减弱,可能是通过 $\alpha 1$ 受体介导。②VNS 诱导 DRN 中 5-HT 活动的增加,5-HT  $2a/2c$ 受体通过 NMDA 受体介导机制,促进海马长时程增强,从而促进突触可塑性。

### 3.4 迷走神经电刺激与其他疾病

在液压损伤的脑外伤大鼠模型研究中,Douglas 等<sup>[21-22]</sup>发现 VNS 增加 NE 的释放,增强了神经可塑性,从而促进运动和认知功能恢复,推测 VNS 是脑外伤的一种有效的非药物治疗方法。Neese 等<sup>[23]</sup>研究表明 VNS 保护皮质谷氨酸脱羧酶细胞免受死亡,增加损伤大脑海马区谷氨酸脱羧酶细胞数量,从而保护了大脑皮质和海马 GABA 能神经元,促进行为功能的恢复。Clough 等<sup>[24]</sup>发现脑外伤 2h 后 VNS 减轻了脑水肿,促进了运动功能的恢复。

国外关于大鼠脑缺血的研究表明,大鼠全脑缺血 5 分钟后使用一个短暂的 VNS 可以减少约 50% 的海马损伤<sup>[25]</sup>。2009 年 Ay I 等<sup>[26]</sup>研究 VNS 对脑缺血体积的影响,结果表明 VNS 降低了缺血性脑梗死面积,对急性缺血性脑损伤能够提供保护作用。2011 年 Ay I 等<sup>[27]</sup>进一步研究表明右侧脑缺血

半小时后进行 1h 双侧 VNS,与对照组相比局部缺血体积缩小 41%—45%。

## 4 迷走神经电刺激在康复医学中的应用展望

目前,VNS 对难治性癫痫和长期、复发性抑郁的治疗效果显著,是安全可靠的非药物治疗方案,然而对记忆功能障碍、脑外伤、脑缺血的改善作用仍缺乏大规模长期临床试验以明确其疗效和安全性。

脑外伤后昏迷是康复领域常见疾病,脑外伤昏迷患者生活不能自理,所需的治疗费用昂贵,不仅给国家、社会和家庭带来了巨大的经济负担,而且给患者家属也带来了巨大的生活压力和精神压力,但目前缺乏耐受良好、长期有效的治疗方法。目前认为其发病机制主要包括脑干上行网状激活系统受损及睡眠—觉醒相关神经递质的改变。迷走神经传入纤维与脑干上行网状系统形成广泛分布,此外,VNS 治疗癫痫、抑郁及改善记忆功能障碍时均发现 NE 及 5-HT 的活性增强,NE 及 5-HT 是促进和维持觉醒重要的递质<sup>[20,28]</sup>,同时文献资料表明 Vaugh 等<sup>[29]</sup>用高强度、高频率的 VNS 治疗 10 例癫痫患者时快动眼期睡眠总时间降低,从而说明 VNS 对昏迷患者可能存在促醒作用,但目前国内外均未见 VNS 促醒相关的动物实验和临床报道。因此,VNS 昏迷促醒的可行性及机制有待进一步研究,为脑外伤昏迷患者的康复治疗提供一种新的方法。

## 参考文献

- [1] Rutecki P. Anatomical, physiological, and theoretical basis for the antiepileptic effect of vagus nerve stimulation[J]. *Epilepsia*, 1990, 31(Suppl 2):S1—6.
- [2] 刘扬.迷走神经刺激术与难治性癫痫[J].*中国康复理论与实践*, 2005,11(7):561—562.
- [3] Penry JK, Dean JC. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results[J]. *Epilepsia*, 1990, 31(Suppl 2):S40—43.
- [4] Morris GL, Mueller WM. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05[J]. *Neurology*, 1999, 53(8):1731—1735.
- [5] Kuba R, Brázdil M, Kalina M, et al. Vagus nerve stimulation: longitudinal follow-up of patients treated for 5 years [J]. *Seizure*, 2009, 18(4):269—274.
- [6] Arhan E, Serdaroglu A, Kurt G, et al. The efficacy of vagal nerve stimulation in children with pharmacoresistant epilepsy: practical experience at a Turkish tertiary referral center [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2010, 14(4):334—339.
- [7] Ben-Menachem E, Hamberger A, Hedner T, et al. Effects of vagus nerve stimulation on amino acids and other metab-

- olites in the CSF of patients with partial seizures[J]. *Epilepsy Res*, 1995, 20(3):221—227.
- [8] 王丽娜,赵兰峰,王毅珍.迷走神经刺激治疗癫痫的基础与临床研究[J].*中国临床康复*,2004,8(13):2517.
- [9] 别毕洲.VNS在抗癫痫治疗中的免疫调节作用[J].*海南医学*, 2010,21(17):117—118.
- [10] Rush AJ, Sackeim HA, Marangell LB, et al. Effects of 12 months of vagus nerve stimulation in treatment resistant depression: a naturalistic study[J]. *Biological Psychiatry*, 2005, 58(5):355—363.
- [11] Schlaepfer TE, Frick C, Zobel A, et al. Vagus nerve stimulation for depression: efficacy and safety in a European study[J]. *Psychological Medicine*, 2008, 38(5):651—661.
- [12] Revesz D, Tjernstrom M, Ben-Menachem E, et al. Effects of vagus nerve stimulation on rat hippocampal progenitor proliferation[J]. *Experimental Neurology*, 2008, 214(2):259—265.
- [13] Brezun JM, Daszuta A. Depletion in serotonin decreases neurogenesis in the dentate gyrus and the subventricular zone of adult rats[J]. *Neuroscience*, 1999, 89(4):999—1002.
- [14] Dorr AE, Debonnel G. Effect of vagus nerve stimulation on serotonergic and noradrenergic transmission[J]. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 2006, 318(2):890—898.
- [15] Manta S, Dong J, Debonnel G, et al. Enhancement of the function of rat serotonin and norepinephrine neurons by sustained vagus nerve stimulation[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2009, 34(4):272—280.
- [16] Clark KB, Naritoku DK, Smith DC, et al. Enhanced recognition memory following vagus nerve stimulation in human subjects[J]. *Nature Neuroscience*, 1999, 2(1):94—98.
- [17] Ghacibeh GA, Shenker JJ, Shenal B, et al. Effect of vagus nerve stimulation on creativity and cognitive flexibility[J]. *Epilepsy Behav*, 2006, 8(4):720—725.
- [18] Zuo Y, Smith DC, Jensen RA. Vagus nerve stimulation potentiates hippocampal LTP in freely-moving rats[J]. *Physiol Behav*, 2007, 90(4):583—589.
- [19] 何蕾,王淑珍,王庭槐.迷走神经刺激对记忆的影响[J].*生理科学进展*,2009,40(1):85—88.
- [20] Landolt HP, Wehrle R. Antagonism of serotonergic 5-HT<sub>2A/2C</sub> receptors: mutual improvement of sleep, cognition and mood?[J]. *European Journal of Neuroscience*, 2009, 29(9):1795—1809.
- [21] Smith DC, Modglin AA, Roosevelt RW, et al. Electrical stimulation of the vagus nerve enhances cognitive and motor recovery following moderate fluid percussion injury in the rat[J]. *J Neurotrauma*, 2005, 22(12):1485—1502.
- [22] Smith DC, Tan AA, Duke A, et al. Recovery of function after vagus nerve stimulation initiated 24 hours after fluid percussion brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2006, 23(10):1549—1560.
- [23] Neese SL, Sherill LK, Tan AA, et al. Vagus nerve stimulation may protect GABAergic neurons following traumatic brain injury in rats: An immunocytochemical study[J]. *Brain Research*, 2007, 1128(1):157—163.
- [24] Clough RW, Neese SL, Sherill LK, et al. Cortical edema in moderate fluid percussion brain injury is attenuated by vagus nerve stimulation[J]. *Neuroscience*, 2007, 147(2):286—293.
- [25] Masada T, Itano T, Fujisawa M, et al. Protective effect of vagus nerve stimulation on forebrain ischaemia in gerbil hippocampus[J]. *Neuroreport*, 1996, 7(2):446—448.
- [26] Ay I, Lu J, Ay H, et al. Vagus nerve stimulation reduces infarct size in rat focal cerebral ischemia[J]. *Neuroscience letters*, 2009, 459(3):147—151.
- [27] Ay I, Sorensen AG, Ay H. Vagus nerve stimulation reduces infarct size in rat focal cerebral ischemia: an unlikely role for cerebral blood flow[J]. *Brain Research*, 2011, (1392):110—115.
- [28] Samuels ER, Szabadi E. Functional neuroanatomy of the noradrenergic locus coeruleus: its roles in the regulation of arousal and autonomic function part I: principles of functional organisation[J]. *Current Neuropharmacology*, 2008, 6(3):235—253.
- [29] Vaugh BV, D'Cruz OF. Effect of vagal nerve stimulation on sleep[J]. *Epilepsia*, 1999, 40(7):137.