

正中神经电刺激对促醒相关神经递质影响的研究进展*

钟颖君¹ 冯 珍^{1,2}

正中神经(median nerve)由臂丛外侧束与内侧束共同形成,沿肱二头肌内行走,降至肘窝后,穿旋前圆肌二头之间行于前臂正中指浅、深屈肌之间达腕管,穿掌腱膜深面至手掌,分成数支指掌侧总神经,每一指掌侧总神经又分为两支指掌侧固有神经沿手指两侧行至指尖。研究发现,正中神经与尺神经之间存在交通支^[1],电刺激正中神经其兴奋效应能够扩散到尺神经,具有双重效应。有学者指出,内关穴区的肌肉由正中神经支配,针刺内关可直接刺中正中神经干^[2],内关穴主治一系列心脏疾病及神志病症,为治疗昏迷的主要穴位之一,由此认为正中神经与昏迷促醒有关。近年来国内外有较多文献报道临床上用正中神经电刺激治疗昏迷患者,疗效良好。因此,临床上将正中神经电刺激(median nerve stimulation, MNS)作为较常用的周围神经电刺激方法之一。

1 正中神经电刺激促醒的可能机制

近年来有学者就正中神经电刺激促醒的可能机制进行了一系列研究,Cooper等^[3]认为MNS促醒作用机制为:①增加双侧脑血流量,改善脑缺血半影区的血液供应,减少坏死神经数目,促进神经元的修复与再生;②增强脑电活动,改善神经电生理,外周电刺激的传入使脑干网状系统和大脑皮质保持兴奋状态;③直接兴奋脑干网状结构和大脑皮质;④影响神经递质的分泌,有利于改善临床症状。从而使患者逐渐觉醒并恢复相应的神经功能,如意识、运动、言语等功能等。Liu等^[4]提出MNS能够通过三条路径作用于中枢神经系统:①激活ARAS,其释放的乙酰胆碱进一步激活丘脑板内核群,从而兴奋皮质;②激活蓝斑核释放去甲肾上腺素;③刺激基底核,引起乙酰胆碱广泛释放到大脑皮质内。同时指出MNS是周围神经通向中枢神经的入口途径。此外,他们还对41例昏迷患者进行了研究,发现29例(71%)患者脑灌注增加,9例(22%)不变,3例(7%)减少,Meyer等^[5]认为MNS增加脑灌注与多巴胺水平增高有关。研究还发现MNS有助于增加大脑氧灌注和血脑屏障通透性,另外还能增强皮质间神经递质的稳定性,促进深昏迷患者的觉醒^[6]。

2 与睡眠-觉醒相关的神经递质

2.1 与觉醒活动有关的神经递质

2.1.1 安立新(Orexins/Hypocretin): orexins(orexinA和orexinB)又被称为Hypocretin(Hypocretin-1和Hypocretin-2),是维持机体觉醒功能的枢纽。Moreno-Balandrá等^[7]认为Hypocretin是一种兴奋性的下丘脑神经肽,有促醒作用。orexin由下丘脑尾分泌产生,其神经元纤维投射到大脑蓝斑核以及参与控制快速动眼睡眠(rapid eye movement sleep, REMS)的脑桥被盖区等多个调节睡眠-觉醒状态的神经核团^[8]。Selbach等^[9]认为Hcrt神经元在行为动作完成的同时发挥其促醒作用,其分泌的Hcrt能够促进睡眠和增加肌力。也有学者在基因水平上对orexin进行了研究,Hunsley等^[10]通过研究Hcrt基因敲除和NE、Hcrt基因同时敲除的大鼠,发现它们在夜间的REM睡眠显著增多;Blumberg等^[8]也对敲除orexin基因的成年大鼠进行了研究,发现这些大鼠表现出来的睡眠-觉醒模式与嗜睡患者的一样。Vittoz等^[11]发现orexin能选择性提高前额叶皮质和伏隔核中多巴胺的水平,对该区域调控的认知/情感功能有潜在作用。Junko等^[12]还指出orexin神经元接受来自边缘系统的信号输入,并且能够增强该区的促醒信号,与能量代谢稳态和警觉状态都有联系。Lakshmi等^[13]发现,orexin通过激活组胺能系统来发挥其促醒作用。因此,我们认为orexin确实与正常觉醒有关,是一种具有促醒作用的神经递质。

2.1.2 乙酰胆碱(acetylcholine, Ach):乙酰胆碱也是一种与睡眠和觉醒有关的神经递质,胆碱能神经元存在于中脑大脑脚背盖外侧部和桥脑大脑脚盖部,经网状结构背侧通路到丘脑和下丘脑,再投射至皮质。两组散在神经元一组激活皮质,引起静止性觉醒和快动眼睡眠,称为觉醒/开快动眼神经元;另一组引起快眼动睡眠,称为开快动眼神经元。基底前脑的胆碱能神经元投射至大脑皮质和边缘系统(海马和杏仁核),引起觉醒^[14]。Roman等^[15]研究发现睡眠剥夺的大鼠体内胆碱水平增高。皮质胆碱能系统起源于基底前脑核、基底核,在维持认知、记忆等皮质活动方面起着重要作用^[9]。Liu等^[4]指出脑干上行网状激活系统释放的乙酰胆碱能通过激活

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2015.03.022

*基金项目:国家自然科学基金资助项目(81260295);江西省自然科学基金

1 南昌大学第一附属医院康复医学科,南昌,330006; 2 通讯作者
作者简介:钟颖君,女,硕士研究生;收稿日期:2013-12-09

丘脑板内核群来达到兴奋皮质的作用。Oliver等认为胆碱能与儿茶酚胺能、5-HT能、组胺能等系统一起来调控觉醒,这些核团与下丘脑视前区内多种调节睡眠觉醒的神经元相互联系,共同构成一个控制行为转变的双稳态开关^[9]。乙酰胆碱不足或胆碱能系统功能丧失均可引起认知中断和记忆障碍^[16]。因此,乙酰胆碱对正常醒觉的维持也是不可缺少的,其水平减少或者胆碱能神经元的损坏有可能成为昏迷的发病机制之一。

2.1.3 去甲肾上腺素(noradrenaline, NE):去甲肾上腺素主要与REMS及觉醒有关。去甲肾上腺素的蓝斑神经元在觉醒时有高度活性,在非快速动眼睡眠期(non-rapid eye movement sleep, NREMS)缓慢释放,在REMS期则完全静止。NE激动剂能促进觉醒,抑制睡眠^[14]。Hunsley等对敲除NE基因的大鼠进行了研究,发现NE有助于行为捕获的持续以及传播;并且证实了觉醒时NE在维持肌张力方面也起一定作用^[10]。Longordo等^[17]对睡眠剥夺的模型也进行了研究,发现在睡眠剥夺后的72小时,蓝斑核释放的NE显著增多。Carter等利用光基因技术刺激蓝斑核的去甲肾上腺素能神经元,其释放的NE立即诱导了一个从睡眠状态到觉醒状态的转变^[18]。研究还发现蓝斑核中存在来自下丘脑Hcrt细胞的密集投射;在大鼠大脑中调节觉醒的区域,Hcrt和NE神经元的投射重叠^[10]。蓝斑核邻近于脑干上行网状激活系统,从该区释放的NE有兴奋大脑皮质的作用^[4]。由此发现,NE可对大脑产生兴奋作用,是促醒的神经递质之一。

2.1.4 5-羟色胺(serotonin, 5-HT):5-羟色胺是上行激活系统的重要组成部分,在维持觉醒和警觉状态中发挥重要作用。5-羟色胺神经元在觉醒期放电活跃,NREMS期稍弱,REMS期则停止放电,它在觉醒状态下通过氨酪酸抑制睡眠中枢腹外侧视前区活动。研究表明,5-HT能促进睡眠和引起唤醒,其机制可能是当5-HT不足时,引起情绪不稳,易感焦虑性抑郁,而焦虑性抑郁伴随失眠,选择性5-羟色胺回收抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)可增加5-HT能信号传导,使5-HT由不足恢复正常,缓解焦虑性抑郁,改善失眠;如果5-HT恢复正常,过多的5-HT激动5-HT_{2A}受体,促进唤醒,故引起失眠^[19]。

2.1.5 多巴胺(dopamine, DA):多巴胺在觉醒中起着极其重要的作用,其神经元主要分布于中脑腹侧被盖区和黑质致密部。多巴胺通路主要执行行为、情绪、运动、觉醒等功能,通过药物来增强多巴胺通路的功能改善认知和觉醒状态^[5]。多巴胺1受体(dopamine receptor 1, D1)阻断剂能消除莫达非尼的促醒作用并且抑制突触前膜释放谷氨酸^[20]。多巴胺与orexin之间存在相互作用,如果两者失协调则会导致认知和情感功能障碍^[11]。所以,多巴胺通路及其功能的正常发挥对维持觉醒及昏迷促醒的意义十分重大。

2.1.6 组胺(Histamine):组胺是自体活性物质之一,在体内由组氨酸脱羧基而成,有研究表明,结节乳头体核内组胺能神经元促进和维持觉醒^[21],还能通过增强基底核的胆碱能神经的活性增加海马内胆碱含量而改善认知能力^[22]。Lakshmi等^[13]通过大鼠实验研究发现,光照条件下下丘脑前部神经元释放的组胺水平要高于黑暗条件下的,这表明组胺跟觉醒有关;他们还发现组胺能系统与orexin系统相互联系共同调节觉醒活动,而orexin同时也通过激活组胺能系统来发挥促醒作用。可见,组胺也是一种兴奋性神经递质。

2.2 与睡眠活动相关的神经递质

2.2.1 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA):GABA是一种抑制性神经递质,主要引起睡眠和肌张力丧失;当视前核腹外侧区及其附近的GABA神经元抑制结节乳头核组胺能神经元时,引起非快眼动睡眠。GABA神经元激活,抑制蓝斑NE和中缝背核5-HT。NE和5-HT能神经元又抑制胆碱能神经元,从而引起快眼动睡眠,当NE和5-HT能神经元被抑制时,胆碱能神经元兴奋,引起快眼动睡眠^[14]。GABA能神经元与顶叶皮质联系密切,其分泌的GABA能降低兴奋性突触后电位,参与多种复杂的抑制性活动^[13],它还能抑制orexin神经元的内在活动^[9]。Junko等^[12]在研究睡眠机制的过程中发现腹外侧视前区的GABA能神经元与主动睡眠有关,在睡眠的诱发和维持方面起着重要作用,并且认为这一作用的机制与其对单胺能神经元的抑制有关;他们还指出GABA神经元可通过神经支配直接抑制orexin神经元的活动,这可能也是其促睡眠的作用机制之一。Longordo等^[17]认为存在于下丘脑视前区和基底前脑的GABA能神经元主要起着维持睡眠的作用,它们同时也受觉醒系统(尤其是单胺能和orexin能系统)的支配,形成了一个对觉醒到睡眠状态的联合抑制。显微镜下注射GABA受体激动剂使得REM睡眠增加,觉醒状态减弱,腹外侧视前区和中间视前区的GABA神经元投射到上行觉醒系统和外侧下丘脑神经纤维会阻断促醒神经元的作用^[23]。由此推断,昏迷状态下GABA水平增高,抑制了一系列觉醒活动。

2.2.2 腺苷(adenosine, ADE):腺苷是一种促进睡眠的物质,它可以兴奋存在于腹外侧下丘脑区的主动睡眠神经元,研究表明ADE_{2A}受体激活使GABA能神经元抑制,从而达到促醒的目的^[12]。orexin神经元对腺苷受体拮抗剂咖啡因十分敏感,咖啡因能通过激活orexin神经元达到促醒作用^[24]。

3 正中神经电刺激与促醒递质的关系及其作用

近年来有学者对正中神经电刺激和促醒相关神经递质水平之间的关系作过研究,他们通过测定治疗前后脑脊液中DA、NE、肾上腺素(epinephrine, E)、 β -内啡肽(β -endorphin, β -EP)的水平,发现电刺激后短期内患者脑脊液的DA、NE、E

及其代谢产物3,4-二羟苯乙酸、高香草酸均有增加,表明儿茶酚胺类的代谢被激活。研究发现刺激组 β -内啡肽含量较对照组下降明显,这提示正中神经电刺激可抑制急性期昏迷患者 β -内啡肽的释放,逆转其对中枢神经系统的抑制和损害,有效抑制颅内压升高,减轻脑水肿,并可阻止神经元、脑胶质细胞的变性。表明正中神经电刺激有促醒作用,能缩短患者昏迷时间,同时提高生存质量^[25]。由此我们认为,正中神经电刺激能够引起多种促醒神经递质水平的改变,这也是它能够达到促醒作用的重要机制之一。

4 小结

正中神经电刺激针对于昏迷促醒的疗效已得到临床证实。在此之前,对昏迷患者一般都是给予常规支持治疗,尽量维持其生命体征,这极大地降低了患者本身及其家属的生存质量,而且带来严重的家庭负担,而正中神经电刺激疗法临床疗效明确,且操作简单方便实用。但是,由于正中神经电刺激这一治疗技术尚未被临床普及,导致近年来研究样本量较小,未能使其确切疗效及其作用机制很好地阐明,将来还需要研究人员对其进行更加深入和彻底的研究。

参考文献

- [1] 吴晓天,王涛,张凯莉,等.臂正中神经-尺神经交通支电生理学研究[J].中华手外科杂志,2009,25(6):322—324.
- [2] 闫丽萍,汪桐,内关-心脏短反射的双向效应及其联系途径的研究[J].上海针灸杂志,2000,19(3):32—35.
- [3] Cooper EB, Scherder EJ, Cooper JB. Electrical treatment of reduced consciousness: experience with coma and Alzheimer's disease[J]. Neuropsychological Rehabilitation, 2005, 15(3—4):389—405.
- [4] Liu JT, Lee JK, Tyan YS, et al. Change in cerebral perfusion of patients with coma after treatment with right median nerve stimulation and hyperbaric oxygen[J]. Neuromodulation, 2008, 11(4):296—301.
- [5] Meyer MJ, Megyesi J, Meythaler J, et al. Acute management of acquired brain injury Part III: an evidence-based review of interventions used to promote arousal from coma [J]. Brain Injury, 2010, 24(5):722—729.
- [6] DeFina PA, Fellus J, Thompson JW, et al. Improving outcomes of severe disorders of consciousness[J]. Restorative Neurology and Neuroscience, 2010, 28(6):769—780.
- [7] Moreno-Baladrán E, Garzón M, Bódalo C, et al. Sleep-wakefulness effects after microinjections of hypocretin 1 (orexin A) in cholinceptive areas of the cat oral pontine tegmentum[J]. European Journal of Neuroscience, 2008, 28(2):331—341.
- [8] Blumberg MS, Coleman CM, Johnson ED, et al. Developmental divergence of sleep-wake patterns in orexin knockout and wild-type mice[J]. European Journal of Neuroscience, 2007, 25(2):512—518.
- [9] Selbach O, Haas HL. Hypocretins: the timing of sleep and waking[J]. Chronobiology International, 2006, 23(1—2):63—70.
- [10] Hunsley MS, Curtis WR, Palmiter RD. Behavioral and sleep/wake characteristics of mice lacking norepinephrine and hypocretin[J]. Genes Brain and Behavior, 2006, 5(6):451—457.
- [11] Vittoz NM, Schmeichel B, Berridge CW. Hypocretin/orexin preferentially activates caudomedial ventral tegmental area dopamine neurons[J]. European Journal of Neuroscience, 2008, 28(8):1629—1640.
- [12] Junko H, Takeshi S. Interaction between sleep mechanisms and orexin neurons[J]. Sleep and Biological Rhythms, 2011, 9(1):38—43.
- [13] S. Lakshmi, R. Punithavathi. Stochastic shock model for modafinil increases histamine release in the anterior hypothalamus of rats[J]. Bio-Science Research Bulletin, 2010,26(2):69—74.
- [14] 喻东山.睡眠的神经递质与精神药理[J].中国全科医学,2010,13(8):915—916.
- [15] Roman V, Hagewoud R, Luiten PG, et al. Differential effects of chronic partial sleep deprive and stress on serotonin-1A and muscarinic acetylcholine receptor sensitivity [J]. J Sleep Res, 2006, 15(4):386—394.
- [16] Irizarry MC, Hyman BT. Alzheimer disease therapeutics[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2001, 60(10):923—928.
- [17] Longordo F, Kopp C, Lüthi A. Consequences of sleep deprivation on neurotransmitter receptor expression and function[J]. European Journal of Neuroscience, 2009, 29(9):1810—1819.
- [18] Carter ME, Yizhar O, Chikahisa S, et al. Tuning arousal with optogenetic modulation of locus coeruleus neurons[J]. Nature Neuroscience, 2010, 13(12):1526—1533.
- [19] Roth T. A physiologic basis for the evolution of pharmacotherapy for insomnia[J]. J Clin Psychiatry, 2007, 68(Suppl 5):13—18.
- [20] Gao XB, Wang AH. Experience-dependent plasticity in hypocretin/orexin neurones: re-setting arousal threshold[J]. Acta Physiol (Oxf), 2010, 198(3):251—262.
- [21] Nishino S, Sakurai E, Nevsimanova S, et al. Decreased CSF histamine in narcolepsy with and without low CSF hypocretin-1 in comparison to healthy controls[J]. Sleep, 2009, 32(2):175—180.
- [22] Chen Z, Shen YJ. Effects of brain histamine on memory deficit induced by nucleus basalis-lesion in rats[J]. Acta Pharmacol Sin, 2002, 23(1):66—70.
- [23] Lee SH, Dan Y. Neuromodulation of brain states[J]. Neuron, 2012, 76(1):209—222.
- [24] Hong ZY, Huang ZL, Qu WM, et al. An adenosine A receptor agonist induces sleep by increasing GABA release in the tuberomammillary nucleus to inhibit histaminergic systems in rats[J]. J Neurochem, 2005, 92(6):1542—1549.
- [25] 徐平,刘惠祥,王中,等.正中神经电刺激颅脑损伤后昏迷病人神经递质的变化[J].齐齐哈尔医学院学报,2006,27(13):1548—1551.