LA cream phonophoresis comparison with ultrasound therapy on myofascial pain syndrome of the trapezius: a single-blind, randomized clinical study[J].Rheumatology International,2014,34(4):453—457.
[37] Gam AN, Warming S, Larsen LH, et al.Treatment of myofascial trigger-points with ultrasound combined with massage and exercise--a randomised controlled trial[J].Pain,1998,77(1):73—79.
[38] Dissemond J.Physical treatment modalities for chronic leg ulcers[J].Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete,2010,61(5):387—396.
[39] Carrasco TG, Guerisoli LD, Guerisoli DM, et al.Evaluation of low intensity laser therapy in myofascial pain syndrome [J].Cranio: the Journal of Craniomandibular Practice,2009,27(4):243—247.
[40] Dundar U, Evcik D, Samli F, et al.The effect of gallium arsenide aluminum laser therapy in the management of cervical myofascial pain syndrome: a double blind, placebo-controlled study[J].Clinical Rheumatology,2007,26(6):930—934.
[41] Altan L, Bingol U, Aykac M, et al.Investigation of the effect of GaAs laser therapy on cervical myofascial pain syndrome[J].Rheumatology International,2005,25(1):23—27.
[42] Lin SY, Neoh CA, Huang YT, et al.Educational program for myofascial pain syndrome[J].Journal of Alternative and Complementary Medicine,2010,16(6):633—640.
[43] 卢振和, 黄乔东, 陈金生, 等.射频热凝治疗肌筋膜疼痛综合症的初步效果[D]. 全国软组织疼痛微创技术专题研讨会,2004,中国鹤岗.
[44] 陈金生, 卢振和, 黄乔东, 等.颈后肌筋膜疼痛综合症射频热凝治疗[J].中国疼痛医学杂志,2006,7(6):329—330.
[45] 何纲, 张思为, 邓世芳.中药熏蒸结合追风透骨丸治疗颈后部肌筋膜疼痛综合征50例疗效观察[J].新中医,2009,9(5):39—40.
[46] 张军, 刘秀华.中药熏蒸结合身痛逐瘀汤治疗腰背肌筋膜炎60例[J].光明中医,2013,(4):714—715.
[47] Sharan D, Jacob BN, Ajeesh PS, et al.The effect of cetylated fatty esters and physical therapy on myofascial pain syndrome of the neck[J].Journal of Bodywork and Movement Therapies,2011,15(3):363—374.
[48] Cho JH, Brodsky M, Kim EJ, et al.Efficacy of a 0.1% capsaicin hydrogel patch for myofascial neck pain: a double- blinded randomized trial[J].Pain Medicine,2012,13(7):965—970.

·综述·

迷走神经电刺激促醒作用的研究进展*

董晓阳[1] 冯 珍[1,2]

昏迷是康复医学科中的常见病和多发病,其并发症多,生存质量差,治疗费用昂贵,不仅给国家、社会和家庭带来了沉重的经济负担,而且给患者家属也带来了巨大的生活压力和精神压力,因此对昏迷患者进行促醒,恢复其功能,减少致残率和提高患者的生存质量,使其真正重返家庭、回归社会,对促进社会和谐具有重要的经济和社会意义。迷走神经电刺激(vagus nerve stimulation,VNS)已经广泛地应用于难治性癫痫和持续性、复发性抑郁及认知功能障碍等[1]。近年来,越来越多的研究表明VNS可减少癫痫患者白天嗜睡时间和快动眼睡眠周期(rapid eye movement,REM),延长觉醒时间,但其作用机制尚不明晰[2—3]。本文现将迷走神经电刺激促醒可能机制及VNS对昏迷的应用前景综述如下。

1 迷走神经电刺激方法

VNS包括植入性和经皮性电刺激。

植入性VNS:患者全麻,仰卧位,头右偏,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、暴露迷走神经干。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。推荐VNS治疗参数[3]:电流强度0.75—2.75mA,频率30Hz,刺激时间30s,间歇时间3min,脉宽250—500μs。

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2017.04.025
*基金项目:国家自然科学基金项目(81260295)
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:董晓阳,男,在读硕士研究生;收稿日期:2015-06-08

经皮性VNS:将正负电极片置于左外耳道入口耳屏中间内外侧(迷走神经传入纤维分支),刺激器挂于颈脖通过导线与电极相连。推荐VNS治疗参数[4]:电流强度0.5mA,频率25Hz,刺激时间30s,间歇时间30s,脉宽200—300μs。

2 迷走神经电刺激可能作用及相关机制

VNS在难治性癫痫、复发性抑郁及认知功能障碍等疾病中已取得明显的临床效果。近期研究发现VNS可减少睡眠时间,促进觉醒,为VNS昏迷促醒提供了可能。而昏迷发生的机制主要包括脑干网状上行激活系统(ascending reticular activating system,ARAS)受损和神经递质水平的改变。目前认为迷走神经电刺激改善觉醒状态的相关机制主要包括:VNS可影响脑干核团的纤维投射、脑内相关神经递质的改变、改善脑部血流量、抗炎效应、增加神经营养因子的表达和增强突触可塑性、影响脑电活动及其他相关机制。

2.1 影响脑干核团(主要是孤束核)的纤维投射

孤束核(nucleus of the solitary tract,NTS)被认为是迷走神经传入纤维和脑内相关核团之间的中转站,它接受绝大部分迷走神经的传入纤维和小部分来自外周其他部位的信息,继而对这些感觉信息整合并投射到高级中枢。目前认为NTS发出的投射纤维主要形成三条通路[5]:①构成自主反馈环路;②直接投射到延髓网状结构;③投射到脑桥臂旁核、蓝斑核(locus coeruleus,LC)和其他结构。其中后两者是迷走神经影响中枢活动的重要通路,尤其延髓网状结构与ARAS密切相关,对于觉醒系统的调节具有重要的作用。

从神经解剖学的角度出发,Lulic D等[6]认为植入性VNS治疗癫痫的机制通路为"迷走神经-迷走神经核-NTS-延髓网状结构-丘脑网状核-丘脑皮质中继神元-大脑皮质"。此通路可能同样存在于VNS治疗昏迷中,而网状结构在上行激活通路中扮演重要的角色。Malow BA等[3]认为迷走神经是通过"迷走神经-迷走神经核-孤束核/蓝斑核-脑桥臂旁核通路"兴奋相关觉醒脑区减轻癫痫患者白天睡眠过度和增加快动眼睡眠(REM)时期,其中臂旁核在通路中扮演着中心角色,其位于脑桥背外侧和蓝斑核之间,与丘脑、基底前脑、下丘脑、大脑皮质之间有广泛的联系,为昏迷促醒提供了可能。此外通过电生理学发现VNS能提高LC的兴奋性[7]。LC在网状上行激活系统中扮演着重要的媒介作用,可通过中缝核、杏仁核、下丘脑、眶额叶皮质、扣带回,投射到大脑皮质,此外LC邻近于脑干上行网状激活系统,从该区释放的去甲肾上腺(NE)有兴奋大脑皮质的作用。因此LC的兴奋可直接影响睡眠周期。

由此可见,VNS达到促醒效果的机制之一可能是通过影响NTS、网状结构、臂旁核、LC等脑干相关核团的纤维投射,进而影响大脑皮质等觉醒脑区的兴奋性。

2.2 影响脑内相关神经递质的改变

在中枢神经系统内,迷走神经主要投射到孤束核并释放兴奋神经递质(谷氨酸、天冬氨酸)、抑制性神经递质(γ氨基丁酸)、乙酰胆碱(ACH)及其他类信号转导的神经肽[8]。如NTS投射到脑干的相关核团(如LC、中缝背核)调节去甲肾上腺素和5-羟色胺在大脑中的释放。而神经递质在睡觉觉醒中扮演着重要的角色,如NE主要与快动眼睡眠(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[9]。Carter ME等[10]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。因此迷走神经与神经递质的分泌密切相关。

Manta S等[11]在大鼠中研究长期VNS对脑内单胺能神经系统的影响,发现前额叶皮质和海马区细胞外NE含量升高且椎体神经元中突触后α2受体增加,前额叶皮质和伏核等处细胞外多巴胺(DA)水平上升,中缝背核处5-HT水平明显增加。赵彬元等[12]研究在肝抑郁症的大鼠模型中进行VNS,发现脑内NE、DA、5-HT、5-HIAA含量增加。Dorr AE等[13]发现VNS后在LC处NE和中缝背核(DRN)处5-HT基线水平明显升高。Raedt R等[14]通过微量渗析方法也证明了VNS显著提高海马区NE的含量。此外VNS可以保护GABA能神经元,降低脑外伤后脑脊液中的谷氨酸水平,维持谷氨酸/GABA能神经元的平衡,进而降低谷氨酸的兴奋性毒性保护脑神经[15]。研究还发现VNS可提高部分癫痫患者抑制性神经递质GABA的水平,并通过GABA(A)R的可塑性调节大脑皮质的兴奋性。此外VNS可通过促进ACH释放抑制炎症因子的释放,进而保护脑细胞[16]。NE、DA、5-HT、GABA、ACH等神经递质均参与睡眠觉醒的调节[17]。

因此,VNS影响睡眠觉醒相关兴奋性和抑制性神经递质含量,进而调节大脑皮质的兴奋性状态可能是VNS调节觉醒状态的重要机制之一。

2.3 抗炎效应

VNS介导的抗炎途径包括神经调节和体液调节。胆碱能抗炎通路(cholinergic anti-inflammatory pathway)为神经调节的主要途径,迷走神经的传出冲动在网状内皮组织中的巨噬细胞附近释放乙酰胆碱(acetylcholine,ACh),乙酰胆碱特异性地与免疫细胞上具有α7亚单位的N型乙酰胆碱受体(nicotinic acetylcholine receptorsα7,α7nAChR)结合,抑制炎症细胞因子释放。VNS体液调节主要是通过下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴介导实现的。炎症因子包括肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素1(IL-1)、白细胞介素6(IL-6)等,其中IL-1、TNF等参与急性脑外伤神经细胞的第二次损伤。

胆碱能抗炎通路中,迷走神经通过介导中枢神经系统控制细胞因子表达的可能机制为[18]:①迷走神经作为机体内最重要的脑神经蜿蜒贯穿胸腹,分布于大部分内脏器官,其中包含网状内皮系统的脏器,如脾脏和肝脏,而这两个器官是细胞因子的主要来源。②迷走神经感觉纤维向神经中枢传递由损伤和感染引起的发热及其他炎性反应的相关信息。传入性炎症信息在神经中枢的作用下激活迷走神经释放ACh,进而抑制细胞因子的产生,限制或阻止损伤的发展。

脑外伤后昏迷常常伴有大量的炎症反应,导致神经元细胞的再次损伤,而VNS可降低大脑局部炎症反应保护脑神经元,为VNS促醒提供了可能。

2.4 改善脑部血流量

Van Laere K等[19]发现人类长期VNS可引起大脑血流量(cerebral blood flow,CBF)的改变。Henry TR等[20]曾报道VNS能够增加癫痫患者丘脑的血流,但并不增加脑皮质的血流。但之后他又报道VNS能够增加癫痫患者双侧丘脑、下丘脑、小脑半球下部、右侧中央后回的脑血流。Conway CR等[21]在抑郁症患者中发现,左侧VNS能够增加双侧叶皮质和右顶叶皮质的血流。Kosel M等[22]运用长期VNS抗抑郁治疗中发现前额叶皮质背外侧局部血流量明显增加。此外,研究还发现人类无论进行高低强度VNS均可以提高双侧丘脑、下丘脑、和岛叶皮质的脑血流量。Shi C等[23]认为VNS通过提高前脑、丘脑及网状结构的新陈代谢和CBF进而达到促进觉醒和提高意识状态。目前认为VNS改善CBF的可能机制为[24]:①迷走神经-翼腭神经节(SPG)-一氧化氮(NO)-扩张血管改善CBF;②迷走神经-NTS-上泌涎核、顶核、蓝斑-改善大脑血管舒张能力-增加CBF。

脑外伤及脑血管病后昏迷患者常伴有脑部供血不足及脑组织缺血,而VNS可改善下丘脑、前额叶皮质、网状结构等与觉醒密切相关脑区的CBF,进而为VNS促醒奠定了基础。

2.5 增加神经营养因子的表达和增强突触可塑性

神经营养因子包括脑源性神经生长因子(brain-derived neurotrophic factor,BDNF)、纤维母细胞生长因子(fibroblast growth factor,bFGF) 及神经生长因子(nerve growth factor,NGF),在调节神经元存活、生长、功能及可塑性中扮演着重要的作用。VNS可促进BNDF和bFGF在海马区、大脑皮质及前额叶区域中的表达[25]。Furmaga H等[26]发现VNS可促进大鼠海马BDNF受体TrkB的磷酸化,激活PLC/PI3K、Ras/MARK信号转导参与神经元细胞功能的调节。

神经突触可塑性对脑损伤后神经功能的保护和恢复有重要的作用,TBI和CVD后突触可塑性的关键在于突触再生[26]。研究发现突触再生主要发生在长时程增强效应(long-term potentiation,LTP)中,而VNS可提高LTP[27]。此外,神经营养因子与神经可塑性有很重要的联系,它能使未激活的突触转化成有功能的突触。

TBI和CVB后昏迷常伴有大脑觉醒控制区域神经元细胞的萎缩、缺失及死亡,因此VNS调节神经营养因子和增强突触可塑性促进神经元细胞的功能恢复可能是影响昏迷-促醒的重要因素之一。

2.6 影响脑电活动

1951年首次报道VNS能够影响大鼠脑电活动,后来逐步发现不同频率和强度的VNS可分别引起大脑皮质同步去极化(20Hz and<10V, or 70Hz and>3V)和非同步去极化(50Hz and 0.1—2V, or 70Hz and>3V)。Puizillout JJ等[28]发现VNS可以提高大鼠REM之前的慢波睡眠(slow-wave sleep,SWS)并能够增加REM的频率。Valdes-Cruz A等[29]为了探索长期VNS对睡眠觉醒各个阶段脑电波的影响,在VNS前、中、后分别检测脑电波功率谱、睡眠各阶段数量及总时间、REM期间桥脑-外侧膝状体-大脑皮质枕叶细胞的放电活动(ponto-geniculo-occipital, PGO)及嗜睡反射的次数(剥夺睡眠后迅速从觉醒状态转换成REM), 与VNS刺激前相比,VNS中和后发现SWS、睡眠梭状波及δ波普显著增加;VNS中PGO在REM各阶段总时间和密度明显提高,且出现嗜睡反射;VNS后觉醒时间下降。此外众多研究表明VNS可影响睡眠过程中PGO波、α波、δ波及睡眠梭状波。

因此,VNS改变睡眠觉醒周期中各个阶段的电活动可能是VNS促醒的机制之一。

2.7 其他机制

VNS可促进内源性神经干细胞的增长、影响细胞去极化活动水平、降低颅内压、减少梗死面积、减轻大脑水肿程度及降低血脑屏障的损伤[30]等均对神经功能的保护具有重要的作用,对昏迷觉醒具有重要的作用。

3 迷走神经电刺激治疗昏迷的应用展望

目前治疗昏迷的方法有神经营养药及促醒药物运用、高压氧治疗、音乐疗法、正中神经电刺激、中医中药、针灸治疗等[31—32]。这些治疗方法对昏迷患者的促醒起了一定的作用,但仍有许多患者经上述综合治疗后仍昏迷不醒,甚至呈持续性植物生存状态,部分患者由于在较长时间的昏迷过程中因并发各种并发症而死亡。虽然目前国内外尚未见VNS昏迷促醒的直接相关报道,但许多研究已表明植入性VNS可减少脑外伤后癫痫患者白天的嗜睡时间和降低REM,其为VNS昏迷促醒提供了可能。但植入性VNS在临床上存在许多问题,如创伤性大,费用高,患者难以接受,而经皮性VNS能够有效地解决上述问题,最近有报道表明经皮性VNS可兴奋大脑皮质改善觉醒状态[33],但经皮性VNS技术尚不成熟,植入性VNS的临床疗效是否有差别需要进一步探讨。

经皮性VNS是简单、安全且费用低廉的非药物治疗方案，在康复医学科中具有广泛的应用前景。

参考文献

[1] 魏天祺，冯珍.迷走神经电刺激临床应用及机制研究进展[J]. 中国康复医学杂志，2015,30(2)：185—188.

[2] Makoto,Kawai.Effects of vagus nerve stimulation on daytime sleepiness[J]. Epilepsia,2006,47(s6):256—257.

[3] Malow BA,Edwards J,Marzec M,et al.Vagus nerve stimulation reduces daytime sleepiness in epilepsy patients[J].Neurology,2001,57(5):879—884.

[4] Steenbergen L,Sellaro R,Stock AK,et al.Transcutaneous vagus nerve stimulation(tVNS) enhances response selection during action cascading processes[J].Eur Neuropsychopharmacol, 2015,25(6):773—778.

[5] 赵妍，付饶，王庭槐.迷走神经刺激治疗难治性癫痫的研究现状[J].新医学，2010,41(2)：123—127.

[6] Lulic D，Ahmadian A，Baaj AA，et al.Vagus nerve stimulation [J]. Neumsurg Focus，2009，27(3)：E5.

[7] Groves DA, Brown VJ. Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects[J]. Neurosci Biobehav Rev,2005，29:493.

[8] Fornai F, Ruffoli R, Giorgi FS, et al.The role of locus coeruleus in the antiepileptic activity induced by vagus nerve stimulation[J].Eur J Neurosci，2011，33:2169—2178.

[9] 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.

[10] Carter ME, Yizhar O, Chinkahisa S, et al. Tuning arousal with optogenetic modulation of locus coeruleus neurons[J]. Nature Neuroscience, 2010, 13(12):1526—1533.

[11] Manta S,El Mansari M,Debonnel G,et al.Electrophysiological and neurochemical effects of long-term vagus nerve stimulation on the rat monoaminergic systems[J].Int J Neuropschopharmacology,2013,16(2):459—470.

[12] 赵彬元,李玉霞，明海霞，等.电刺激单双侧迷走神经对肝郁证大鼠模型脑内NE、DA 5-HT 5-HIAA的影响[J].中医研究，2013，26(1)：64—66.

[13] Dorr AE,Debonnel G.Effect of vagus nerve stimulation on serotonergic and noradrenergic transmission[J].Pharmacol Exp Ther,2006,318(2):890—898.

[14] Raedt R,Clinckers R,Mollet L,et al.Increased hippocampal noradrenaline is a biomarker for efficacy of vagus nerve stimulation in a limbic seizure model[J].J Neurochem,2011, 117(3):461—469.

[15] 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 Res, 2007,1128(1):157—163.

[16] Bonaz B，Picq C, Sinniger V,et al.Vagus nerve stimulation: from epilepsy to the cholinergic anti-inflammatory pathway [J] Neurogastroenterol Motil，2013,25(3): 208—221.

[17] 钟颖君，冯珍.正中神经电刺激对促醒相关神经递质影响的研究进展[J].中国康复医学杂志，2015,30(3)：299—301.

[18] 赵玉雪，何伟,荣培晶，等.胆碱能抗炎通路的研究进展[J].中华中医药杂志，2013,28(11):3312—3316.

[19] Van Laere K, Vonck K,Boon P, et al. Perfusion SPECT changes after acute and chronic vagus nerve stimulation in relation to prestimulus condition and long-term clinical efficacy[J].J Nucl Med，2002，43:733—744.

[20] Henry TR,Bakay RA,Pennell PB,et al.Brain blood-flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy:11. prolonged effects at high and low levels of stimulation[J].Epilepsia,2004,45(9):1064—1079.

[21] Conway CR,Chibnall JT,Tait RC.Vagus nerve stimulation for depression:a case of a broken lead,depression relapse,revision surgery,and restoration of patient response[J].Brain Stimul,2008,1(3):227—228.

[22] Kosel M, Brockmann H,Frick C,et al.Chronic vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression increases regional cerebral blood flow in the dorsolateral prefrontal cortex[J]. Psychiatry Res，2011，191:153—159.

[23] Shi C,Flanagan SR,Samadani U.Vagus nerve stimulation to augment recovery from severe traumatic brain injury impeding consciousness: a prospective pilot clinical trial[J].2013,35 (3):263—276.

[24] Cai PY,Bodhit A,derequito R,et al. Vagus nerve stimulation in ischemic stroke: old wine in a new bottle[J].Front Neurol,2014,5(107):1—8.

[25] Follesa P,BiqqioF,Gorini G,et al.Vagus nerve stimulation increases norepinephrine concentration and the gene expression of BDNF and bFGF in the rat brain[J].Brain Res,2007, 1179:28—34.

[26] Furmaga H,Carreno FR,Frazer A.Vagal nerve stimulation rapidly activates brain-derived neurotrophic factor receptor TrkB in rat brain[J]. PLOS one,2012,7(5)：3844.

[27] Zuo Y, Smith DC, Jensen RA.Vagus nerve stimulation potentiates hippocampal LTP in freely-moving rats[J].Physiol Behav,2007，90:583—589.

[28] Puizillout JJ, Foutz AS. Characteristics of the experimental reflex sleep induced by vago-aortic nerve stimulation[J]. Electroenceph Clin Neurophysiol, 1977,42:552—563.

[29] Valdés-Cruz A, Magdaleno-Madrigal VM, Martínez-Vargas D, et al.Long-term changes in sleep and electroencephalographic activity by chronic vagus nerve stimulation in cats [J]. Prog Neutopsychopharmacol Biol Psychiatry,2008,32(3): 828—834.

[30] Kumaria A,Tolias CM.Is there a role for vagus nerve stimulation therapy as a treatment of traumatic brain injury?[J]. Br J Neurosurg,2012,26(3)：316—320.

[31] 王鹏，邢红伟，周志武.脑外伤致持续性植物状态的催醒治疗研究进展[J]. 疑难杂志，2014,13(1):99—101.

[32] 王亮，冯珍.神经电刺激的临床应用及机制研究进展[J].中国康复医学杂志，2013，28(8)：775—778.

[33] Capone F,Assenza G,Di Pino G,et al.The effect of transcutaneous vagus nerve stimulation on cortical excitability[J].J Neural Transm,2015,122(5):679—685.