

·综述·

迷走神经电刺激改善脑损伤后运动功能的研究进展

魏 星¹ 刘畅格¹ 曹龙军¹ 李慧丹¹ 李晓丁¹ 陈 婷¹ 黄力平^{1,2}

我国脑卒中发病率和患病率高,且患者平均年龄呈现逐渐降低的趋势^[1],专家预测脑外伤在2020年将成为全球第三大疾病负担^[2]。脑卒中患者大部分存在不同程度的运动功能障碍,严重影响患者生活质量,给社会和家庭带来沉重经济负担。现有多种新的脑神经调制治疗方法能够改善脑卒中和脑外伤后的运动功能,如重复经颅磁刺激、经颅直流电刺激等治疗,但效果及预后仍未达到令人满意的程度,还需要不断探索新的治疗手段。迷走神经电刺激(vagus nerve stimulation, VNS)也是一种神经调制治疗方法,在癫痫和抑郁症的治疗中取得了明显疗效。最近几年,一些动物实验和临床研究发现,VNS也能够改善脑卒中和脑外伤后的运动功能。本文将VNS改善脑损伤后运动功能及可能的作用机制综述如下。

1 迷走神经基本特点

迷走神经(脑神经X)是混合型脑神经,其行程最长、分布范围最广。包括一般内脏运动纤维、特殊内脏运动纤维、一般内脏感觉纤维和一般躯体感觉纤维。其中,一般内脏运动纤维起于延髓的迷走神经背核,支配颈、胸、腹部大部分器官的平滑肌、心肌和腺体。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,由它发出的纤维投射到臂旁核、网状结构、基底前脑、蓝斑、杏仁核、海马、中缝背核、下丘脑、小脑和脊髓等部位^[3],周围支分布于颈部和胸腔、腹腔内的脏器,传导内脏感觉冲动;基底前脑和海马与学习记忆密切相关,但迷走神经网络复杂,具体作用部位不清。感觉信息集中在迷走神经核处,迷走神经核向多个脑区传递信息,并通过下行迷走神经传导调节信息。

2 VNS在脑损伤后运动功能障碍中的应用

2.1 VNS对脑卒中后运动功能障碍的康复有促进作用

研究发现,VNS在缺血或出血性脑卒中后运动功能障碍的康复中均有促进作用。有学者研究发现^[4-7,9],脑缺血后9

天VNS配合康复训练可以显著提高脑卒中大鼠受累前肢向下按压杠杆以及完成等长拉力任务的能力,增加脑卒中大鼠受累前肢的力量及顺时针转动球形把手的能力,而且在停止VNS后效果依然显著,产生了持续效应。2016年khodparast等^[8]研究显示在脑卒中后第6周进行VNS,能够增加大鼠患侧前肢的力量以及完成等长拉力任务的能力并且治疗效果能够维持,提示VNS对脑卒中恢复期运动功能障碍有效果。VNS不仅促进缺血性脑卒中运动功能的恢复,而且还能改善脑出血后的运动功能。Hays等^[14]研究发现,VNS配合康复训练与单纯康复训练相比,前者能更好地促进脑出血大鼠受累前肢运动功能的恢复,治疗效果能够持续。目前尚不清楚脑卒中的严重程度是否会阻碍恢复,或者进一步优化刺激参数和康复方案是否能促进更好的恢复,但很显然,VNS促进脑卒中大鼠运动功能恢复的事实初步显现。这些研究结果均为未来转化为临床治疗提供了依据。

近几年,VNS改善脑卒中后运动功能已经进入了临床研究阶段。2016年Dawson等^[10]将19例缺血性脑卒中患者分为2组,对照组只进行上肢重复任务训练,试验组进行左颈部植入式VNS配合上肢重复任务训练,每次重复任务包括7个标准化动作:伸手抓握、插物件、开瓶、转动把手、翻转物体、模仿进食以及大幅度动作,每次治疗持续2h,7项任务共训练300—400次,持续治疗18d,结果发现试验组受累上肢运动功能显著改善。2018年Kimberley等^[13]研究发现,左颈部植入式VNS配合康复训练18天后,去除VNS后继续运动训练90天能够改善脑卒中患者上肢运动功能,提示VNS调制有一定的延后性。心脏主要由右侧迷走神经纤维支配,因此选择在左侧迷走神经进行植入刺激,降低心脏副作用的风险。在植入VNS设备以及训练期间,有1例患者出现了一过性声带麻痹和吞咽困难,5例患者出现了轻微的恶心和味觉障碍。对于植入式VNS的安全性和有效性,有研究发现,VNS过程中只有轻微到中度的副作用,如有些患者出现咳嗽、声音嘶哑、感觉异常,并随着时间的推移会有所改善^[9]。由于植入VNS的有创性,有学者研究经皮VNS对脑卒中患者的影响,Capone等^[11]发现经左耳皮肤VNS配合机器人训

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2019.05.027

1 天津体育学院,天津市,301617; 2 通讯作者

作者简介:魏星,男,硕士研究生; 收稿日期:2018-09-21

练脑卒中后期患者,治疗组上肢运动功能较对照组显著提高,同时在整个VNS过程中,心率、血压无明显变化,没有出现不良反应。Redgrave等^[12]用经左耳VNS配合上肢重复任务训练来改善脑卒中后上肢的运动功能,训练内容包括:肩屈曲、伸展、内外旋、肘伸直、腕伸展、前臂旋前旋后、横向推健身球、滑动毛巾;经过18天训练后,试验组患者受累上肢的运动功能显著改善;在治疗期间只有1例患者出现头晕、2例患者出现疲劳的情况,前者与经耳VNS有关,这3例均完成了研究,无其他不良反应。上述3项研究均说明VNS在改善脑卒中患者运动功能方面是安全有效的,相对于植入式VNS,经耳VNS更为安全。迷走神经的颈部及耳部分支均可以投射到孤束核,后者发出纤维可以投射到大脑多个部位^[3,20],这可能是VNS发挥作用的潜在机制。

2.2 VNS对脑外伤后运动功能障碍的恢复有促进作用

脑外伤(traumatic brain injury, TBI)是一种常见的神经损伤形式,经常导致运动功能障碍。国外有学者用VNS来改善TBI大鼠的运动功能,在大鼠脑冲击伤后2h和24h分别给予VNS(刺激强度和频率分别是0.5mA和20Hz),结果显示受累肢体的运动功能显著改善^[15-17]。Pruitt等^[18]也用大鼠制作了单侧运动皮层冲击模型,造成TBI后,进行了为期5周的VNS配合康复训练,发现实验组大鼠受累前肢的力量以及完成拉力任务的效率均显著高于单纯训练组,第6周所有大鼠只进行康复训练,结果仍是实验组优于对照组,说明了VNS对改善脑外伤后运动功能不仅有效果且有后续作用。对于VNS改善TBI后的运动功能,目前还处于动物实验阶段,相信在不久的将来能够应用到临床。

3 VNS辅助治疗脑损伤后运动障碍的时机与参数

动物实验研究表明,在脑损伤后的恢复早期以及后期进行VNS治疗均能显著改善大鼠运动功能。在早期(脑损伤后2h或24h),以刺激强度0.5mA、频率20Hz、脉宽0.5ms的VNS连续刺激24h或2周,每30min刺激1次^[15-17];在后期(脑损伤后9天或6周),以刺激强度0.8mA、频率30Hz、脉宽0.1ms的VNS,刺激持续60min/天、5天/周、刺激5周,均能改善脑损伤后运动功能^[4-9];不同脑损伤时期的刺激参数与治疗方案的不同可能与脑稳定程度有关。有研究表明,刺激强度0.8mA、频率30Hz、脉宽0.1ms的VNS与其他刺激强度和脉宽的VNS相比,前者更有效的增加大脑可塑性^[21]。这说明VNS应以合适的刺激强度和脉宽介入治疗,才能加强治疗效果;除了改变强度和脉宽外,有学者证明了在训练过程中进行VNS比训练后进行刺激改善运动功能的效果要好的多,刺激周期也影响治疗效果,12s/次(通断比为1:23)有较好的效果^[9]。VNS应与训练同时进行,并以合适的刺激参数和治疗方案辅助治疗,才能更有效的改善脑损伤后运动功能。在

临床研究中,VNS被用于改善脑卒中后恢复期患者的上肢运动功能^[10-13],其中植入式VNS的参数(刺激强度0.8mA、频率30Hz、脉宽0.1ms)与动物实验研究一致,但是治疗方案(2h/天、3天/周、共6周)却不同于动物实验;而经耳VNS刺激采用参数(痛域下强度、频率为20Hz或25Hz、脉宽0.1ms或0.3ms)及治疗方案(1h/天、5天/周、共2周或1h/天、3天/周、共6周)均取得了较好疗效,这可能与人体阻抗以及个体特性有关,需要优化刺激参数及治疗方案达到更好的疗效。如何找出一种生物标志物来表示迷走神经被激活的程度,这将可以为每个患者量身定做刺激参数与方案。

4 VNS促进脑损伤运动功能恢复的机制

VNS的作用机制尚不清楚,可能涉及多种分子和神经调控机制,抑制炎症反应、调节中枢神经可塑性和降低颅内压是目前研究关注的潜在机制。

4.1 VNS抗炎效应

脑损伤后会在脑内引发强烈的炎症反应,最终导致神经元凋亡。VNS可以通过多种途径抑制脑内炎症反应,从而达到保护神经细胞的作用。在中枢神经系统中,VNS可能通过激活小胶质细胞表达的 $\alpha 7$ -烟碱乙酰胆碱受体来降低促炎细胞因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6)的水平,降低脑内炎症反应,减少细胞凋亡^[22]。同时,VNS能使蓝斑释放去甲肾上腺素^[23],后者可以抑制趋化因子(IP-10、RANTES)和细胞粘附分子(VCAM-1、ICAM-1)的表达^[24],从而达到抗炎的效果。VNS降低炎症反应后,其破坏作用降低,防止脑损伤后神经细胞受到继发性损伤。一般来讲,脑损伤后,炎症反应在几个小时内迅速发生,一直持续数天,在损伤后第7—10天的时候炎症逐渐消退^[25-27]。因此,用VNS的方法减轻炎症反应、保护神经细胞需要在脑损伤后的早期进行。这与其他学者的研究结果是一致的^[28],他们在脑卒中30min后给予大鼠VNS,24h后发现VNS组促炎细胞因子(TNF- α)水平显著低于对照组;7天后,发现VNS组前肢握力显著高于对照组。

4.2 VNS增加中枢神经可塑性

中枢神经系统功能重组和可塑性变化是脑损伤后运动功能恢复的基础。VNS通过增加神经营养因子的表达、促进部分神经递质释放、改变突触特性等加快中枢神经系统重塑。VNS可促进脑源性神经生长因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)和碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)在大脑皮层中的表达^[29]。BDNF可促进神经再生和加强突触可塑性,有助于慢性脑卒中患者的运动功能恢复^[30-31]。bFGF的表达可以促进运动皮层神经细胞树突的重塑,促进运动功能的恢复^[32]。VNS促使脑卒中后BDNF和bFGF的表达增加,加快运动皮层重组,以改善患者的运动功能。除了神经营养因子以外,一些神经递

质也参与了神经重塑过程,如乙酰胆碱和去甲肾上腺素^[33], VNS能促使脑内蓝斑释放去甲肾上腺素^[23],后者使胆碱能神经元兴奋,释放乙酰胆碱^[34]。乙酰胆碱可导致运动皮层去抑制(SICI的降低),增强皮质内的易化作用,这有助于促进人大脑皮层的可塑性和学习过程^[35]。有研究表明VNS能激活基底前脑胆碱能回路,基底前脑胆碱能系统是依赖训练的运动皮质重组的关键底物,胆碱能直接作用于运动皮层,可以使局部运动皮层重塑,调节运动功能^[36-37]。相比于乙酰胆碱,去甲肾上腺素能促使大规模脑网络重组,包括感觉运动网络^[38]。VNS促进去甲肾上腺素和乙酰胆碱的释放,两者均可促进卒中后大脑运动皮层的神重塑,最终改善运动功能。有证据表明,在脑损伤后2h和第9天进行VNS,均能改善肢体的运动功能,并且能够促进中枢神经系统重塑^[9,15]。此外,在脑损伤后第6周进行VNS,仍然可以改善受累肢体的运动功能并且不改变脑梗死的体积,提示运动功能的改善与神经保护无关,可能与神经重塑有关^[8]。因此,我们推测VNS可在脑损伤后的各个时期促进中枢神经重塑,从而改善受累肢体的运动功能。

4.3 降低颅内压

脑损伤后,颅内压(intracranial pressure, ICP)往往在几小时内迅速上升,几天内维持在高位^[39-40],它的增高可引起脑血流量的降低,造成脑缺血甚至脑死亡,为此,降低ICP对治疗脑卒中和TBI尤为重要。已有证据显示VNS能降低猪的ICP^[41]。除此之外,Lopez等^[42]用小鼠创建TBI模型,证明了VNS可以降低TBI后脑血管的渗透性,减少水通道蛋白-4的上调,维持血脑屏障的稳定性,减轻脑水肿,从而降低ICP。上述均说明了VNS可以以直接和间接的方式降低ICP,来减少神经细胞的死亡。有学者发现^[17],TBI后早期(2h)给予大鼠VNS,能够通过减轻脑水肿来改善大鼠的运动功能。上述研究提示在脑损伤后早期应用VNS能够减轻脑水肿,降低颅内压,从而改善运动功能。

由于迷走神经分布的广泛性和纤维构成的混合性,其作用机制不是单一因素能解释的,各作用机制之间也存在重叠或交互影响。

5 小结

VNS配合康复训练治疗脑损伤后运动功能障碍已在动物实验和临床应用中取得初步成效,VNS作为自主神经刺激技术应用于脑损伤康复所取得的可喜结果不仅展现了一项新技术的应用前景,更重要的是提供了新的思维,植物神经在躯体运动中发挥着重要调节作用。充分了解植物神经和躯体神经之间的相互作用,需要我们进一步了解VNS的作用机制、生物学指标并优化刺激参数,最大限度地提高VNS在脑损伤患者中的疗效。

参考文献

- [1] 王陇德,王金环,彭斌,等.《中国脑卒中防治报告 2016》概要[J]. 中国脑血管病杂志,2017,14(4):217—224.
- [2] 励建安. 脑外伤康复的现状与未来发展趋势[J]. 中国康复医学杂志,2011,26(12):1095—1097.
- [3] Ansari S, Chaudhri K, Al Moutaery KA. Vagus nerve stimulation: indications and limitations[J]. Acta Neurochir Suppl, 2007, 97(2):281—286.
- [4] Khodaparast N, Hays SA, Sloan AM, et al. Vagus nerve stimulation during rehabilitative training improves forelimb strength following ischemic stroke[J]. Neurobiol Dis, 2013, 60:80—88.
- [5] Hays SA, Khodaparast N, Ruiz A, et al. The timing and amount of vagus nerve stimulation during rehabilitative training affect poststroke recovery of forelimb strength[J]. Neuroreport, 2014, 25(9):676—682.
- [6] Khodaparast N, Hays SA, Sloan AM, et al. Vagus nerve stimulation delivered during motor rehabilitation improves recovery in a rat model of stroke[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2014, 28(7):698—706.
- [7] Hays SA, Ruiz A, Bethea T, et al. Vagus nerve stimulation during rehabilitative training enhances recovery of forelimb function after ischemic stroke in aged rats[J]. Neurobiol Aging, 2016, 43:111—118.
- [8] Khodaparast N, Kilgard MP, Casavant R, et al. Vagus nerve stimulation during rehabilitative training improves forelimb recovery after chronic ischemic stroke in rats[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2016, 30(7):676—684.
- [9] Meyers EC, Solorzano BR, James J, et al. Vagus nerve stimulation enhances stable plasticity and generalization of stroke recovery[J]. Stroke, 2018, 49(3):710—717.
- [10] Dawson J, Pierce D, Dixit A, et al. Safety, feasibility, and efficacy of vagus nerve stimulation paired with upper limb rehabilitation after ischemic stroke[J]. Stroke, 2016, 47(1):143—150.
- [11] Capone F, Miccinilli S, Pellegrino G, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation combined with robotic rehabilitation improves upper limb function after stroke[J]. Neural Plast, 2017, 2017:7876507.
- [12] Redgrave JN, Moore L, Oyekunle T, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation with concurrent upper limb repetitive task practice for poststroke motor recovery: a pilot study[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(7):1998—2005.
- [13] Kimberley TJ, Pierce D, Prudente CN, et al. Vagus nerve stimulation paired with upper limb rehabilitation after chronic stroke[J]. Stroke, 2018, 49(11): 2789—2792.
- [14] Hays SA, Khodaparast N, Hulseley DR, et al. Vagus nerve stimulation during rehabilitative training improves functional recovery after intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 2014, 45(10):3097—3100.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Pruitt DT, Schmid AN, Kim LJ, et al. Vagus nerve stimulation delivered with motor training enhances recovery of function after traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2016, 33(9): 871—879.
- [19] Ben-Menachem E. Vagus nerve stimulation, side effects, and long-term safety[J]. *J Clin Neurophysiol*, 2001, 18(5): 415—418.
- [20] Frangos E, Ellrich J, Komisaruk BR. Non-invasive access to the vagus nerve central projections via electrical stimulation of the external ear: fMRI evidence in humans[J]. *Brain Stimul*, 2015, 8(3): 624—636.
- [21] Loerwald KW, Borland MS, Rennaker RL, et al. The interaction of pulse width and current intensity on the extent of cortical plasticity evoked by vagus nerve stimulation[J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(2): 271—277.
- [22] Jiang Y, Li L, Liu B, et al. Vagus nerve stimulation attenuates cerebral ischemia and reperfusion injury via endogenous cholinergic pathway in rat[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e102342.
- [23] 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(12): 2169—2178.
- [24] O'Sullivan JB, Ryan KM, Harkin A, et al. Noradrenaline reuptake inhibitors inhibit expression of chemokines IP-10 and RANTES and cell adhesion molecules VCAM-1 and ICAM-1 in the CNS following a systemic inflammatory challenge[J]. *J Neuroimmunol*, 2010, 220(1—2): 34—42.
- [25] Gyoneva S, Ransohoff RM. Inflammatory reaction after traumatic brain injury: therapeutic potential of targeting cell-cell communication by chemokines[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, 36(7): 471—480.
- [26] Wasserman JK, Zhu X, Schlichter LC. Evolution of the inflammatory response in the brain following intracerebral hemorrhage and effects of delayed minocycline treatment [J]. *Brain Res*, 2007, 1180: 140—154.
- [27] Xiang YX, Wang WX, Xue Z, et al. Electrical stimulation of the vagus nerve protects against cerebral ischemic injury through an anti-inflammatory mechanism[J]. *Neural Regen Res*, 2015, 10(4): 576—582.
- [28] Ay I, Nasser R, Simon B, et al. Transcutaneous cervical vagus nerve stimulation ameliorates acute ischemic injury in rats[J]. *Brain Stimul*, 2016, 9(2): 166—173.
- [29] Follesa P, Biggio F, 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.
- [30] Mattson MP, Maudsley S, Martin B. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders[J]. *Trends Neurosci*, 2004, 27(10): 589—594.
- [31] Qin L, Jing D, Parada S, et al. An adaptive role for BDNF Val66Met polymorphism in motor recovery in chronic stroke[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(7): 2493—2502.
- [32] Rowntree S, Kolb B. Blockade of basic fibroblast growth factor retards recovery from motor cortex injury in rats[J]. *Eur J Neurosci*, 1997, 9(11): 2432—2441.
- [33] Gu Q. Neuromodulatory transmitter systems in the cortex and their role in cortical plasticity[J]. *Neuroscience*, 2002, 111(4): 815—835.
- [34] Fort P, Khateb A, Pegna A, et al. Noradrenergic modulation of cholinergic nucleus basalis neurons demonstrated by in vitro pharmacological and immunohistochemical evidence in the guinea-pig brain[J]. *Eur J Neurosci*, 1995, 7(7): 1502—1511.
- [35] Korchounov A, Ilic TV, Schwinge T, et al. Modification of motor cortical excitability by an acetylcholinesterase inhibitor[J]. *Exp Brain Res*, 2005, 164(3): 399—405.
- [36] Nichols JA, Nichols AR, Smirnakis SM, et al. Vagus nerve stimulation modulates cortical synchrony and excitability through the activation of muscarinic receptors[J]. *Neuroscience*, 2011, 189: 207—214.
- [37] Conner JM, Kulczycki M, Tuszynski MH. Unique contributions of distinct cholinergic projections to motor cortical plasticity and learning[J]. *Cereb Cortex*, 2010, 20(11): 2739—2748.
- [38] Guedj C, Monfardini E, Reynaud AJ, et al. Boosting norepinephrine transmission triggers flexible reconfiguration of brain networks at rest[J]. *Cereb Cortex*, 2017, 27(10): 4691—4700.
- [39] Stocchetti N, Colombo A, Ortolano F, et al. Time course of intracranial hypertension after traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2007, 24(8): 1339—1346.
- [40] Hiploylee C, Colbourne F. Intracranial pressure measured in freely moving rats for days after intracerebral hemorrhage [J]. *Exp Neurol*, 2014, 255: 49—55.
- [41] Tubbs RS, Wellons JC 3rd, Blount JP, et al. Left-sided vagus nerve stimulation decreases intracranial pressure without resultant bradycardia in the pig: a potential therapeutic modality for humans[J]. *Childs Nerv Syst*, 2004, 20(5): 309—312.
- [42] Lopez NE, Krzyzaniak MJ, Costantini TW, et al. Vagal nerve stimulation decreases blood-brain barrier disruption after traumatic brain injury[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 72(6): 1562—1566.