

迷走神经电刺激治疗慢性意识障碍的临床疗效及潜在机制研究进展*

康君伟¹ 董晓阳¹ 汤运梁¹ 王 琚¹ 冯 珍^{1,2}

由严重脑损伤或神经系统功能障碍引起的慢性意识障碍(disorders of consciousness,DOC)已引起神经科学界的高度关注。慢性意识障碍是指严重颅脑损伤后持续昏迷时间超过28天的一种意识状态^[1]。重型颅脑损伤后,根据DOC的类型患者可能诊断为持续植物状态(vegetative state,VS)或最小意识状态(minimally consciousness state,MCS)。据报道,美国慢性意识障碍患者已经超过40万,在中国,也以每年10万例的速度递增,在造成巨大社会经济负担的同时也给家庭造成了巨大压力^[2]。因此,如何加快慢性意识障碍患者的促醒进程,最大限度地恢复其功能并降低致死率和死亡率成为近几十年来康复医学领域关注的热点。尽管如此,至今对慢性意识障碍患者的治疗仍无十分有效的促醒措施。迷走神经电刺激(vagus nerve stimulation,VNS)是神经科学领域新兴的一种神经调控技术,目前被认为是治疗癫痫、抑郁症等神经系统疾病的一种安全有效的方法^[3],近年来的研究表明其可改善颅脑损伤昏迷患者的觉醒水平。本文就VNS临床应用现状、潜在机制及应用前景作如下综述。

1 VNS治疗慢性意识障碍的临床进展

迷走神经(第X对颅神经)是脑神经中最长并且分布最广的一对,含有感觉、运动和副交感神经纤维。迷走神经的一般内脏感觉纤维通过孤束核(nucleus of tractus solitarius,NTS)发出纤维投射到下丘脑、边缘系统、杏仁核、前脑和其他皮质区域,从而与上行网状系统形成紧密联系,为VNS治疗神经系统疾病提供了解剖学基础^[4-5]。

1.1 临床治疗现状

19世纪末期,纽约神经病学家Corning尝试通过压迫颈动脉窦部刺激迷走神经而治疗癫痫,这是人类史上关于迷走神经刺激技术的最早探索^[6]。而到了1938年,Bailey等^[7]发现刺激猫的迷走神经可引起其大脑皮质脑电图的变化。1988年,Penry JK等^[8]首次将迷走神经刺激器植入癫痫患者体内,并显著减少了癫痫患者的发作次数。在随后的研究中,VNS

逐渐被用于抑郁症、丛集性头痛和自闭症等神经精神疾病^[9-11]。VNS分别在1997年和2005年获美国食品药品监督管理局(food and drug administration,FDA)批准用于难治性癫痫与重度抑郁症^[12-13]。鉴于VNS在治疗癫痫与抑郁症中的可观表现,不少学者开始将目光转向意识障碍领域。

2016年,冯珍课题组在国内率先提出了迷走神经电刺激治疗技术用于昏迷促醒,其动物实验发现经VNS治疗后脑外伤昏迷大鼠的意识状态水平得到改善^[14]。2017年3月,Yu等^[15]研究发现持续性经皮迷走神经电刺激(transcutaneous auricular VNS,taVNS)能够改善重度颅脑损伤昏迷患者的觉醒度,其课题组使用taVNS对1例心脏骤停后缺血缺氧性脑病的意识障碍患者治疗4周后,意识状态水平由VS转为MCS,其改良昏迷恢复指数(coma recovery scale-revised scores,CRS-R)评分由5分提升至13分,且该患者出现了明显的可重复性的遵嘱运动。同年9月,Corazzol等^[16]研究也发现持续性植入式VNS能够促进脑损伤后持续植物状态患者向最小意识状态转变。1例因创伤性颅脑损伤处于VS长达15年的患者植入迷走神经刺激器治疗1个月后出现眼球追踪性移动,CRS-R评分由5分提升至10分。2019年12月,Enrique等^[17]通过小样本的临床试验发现迷走神经电刺激是一种安全有效的技术,且能够改善严重脑损伤导致的意识障碍,其课题组使用taVNS治疗4周后,8例处于MCS的患者中有5例CRS-R评分得到改善。2020年2月,Jiang J等^[22]使用taVNS对5例重度颅脑损伤后诊断为VS/UWS或MCS的患者进行为期8周的治疗发现,3例患者CRS-R评分得到改善且改善程度均3分以上。这些研究都表明,VNS可能是未来治疗DOC的一种潜在技术。但是,由于这些研究病例数量少,且缺乏对照组,因此这些实验都具有一定的局限性。我们需要设计多中心、大样本的临床随机对照实验,以获取更让人信服的证据。

1.2 刺激方法与参数

VNS包括植入性VNS和经皮VNS。植入性VNS存在

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2022.08.025

*基金项目:国家自然科学基金项目(81860409);江西省教育厅青年项目(GJJ190125);江西省卫生健康委员会科技计划项目(20204202);江西省中医药管理局科技计划项目(2019A117)

1 南昌大学第一附属医院康复医学科,江西省南昌市,330006; 2 通讯作者

第一作者简介:康君伟,男,硕士研究生; 收稿日期:2020-05-29

一定的局限性,如需要手术、围手术期风险、潜在的不良反应该和高昂的费用。解剖学研究表明,迷走神经在耳甲处有一支传入投射分支。直接电刺激分支可能会产生类似于经典VNS的效果,而不存在与手术相关的潜在风险,经皮VNS便是基于这一原理发展而来。刺激方法:①植入性VNS:患者取仰卧位,全麻,头稍右偏,在左锁骨与乳突之间、胸锁乳突肌中部前界做一横行切口,分离颈阔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,显示正常即可缝合切口^[19]。②经皮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),刺激器挂于颈前通过导线与电极相连^[17]。

目前,VNS用于意识障碍促醒时,尚无统一参数,目前文献报道,taVNS治疗意识障碍患者所使用的参数如下:每天2次,每次30min,连续4周,刺激强度为4—6mA,频率为20Hz,脉宽250 μ s。Yu等^[15]的个案报道及Enrique等^[17]的小样本临床试验中都使用了该参数。Hakon J等^[18]最近的临床研究中,其参数设置为:刺激频率25Hz,脉宽250 μ s,30s开/30s关,前3天0.5mA,其余时间1mA,每天连续刺激4h,共8周。

综上所述,有研究表明VNS可改善重度颅脑损伤后意识障碍患者的预后,有望成为新的意识障碍治疗手段。但是,明确最佳治疗参数使VNS疗效最优化仍需要进一步的大样本临床试验进行探索。

2 VNS治疗慢性意识障碍潜在作用机制研究现状

2.1 降低神经元细胞凋亡

神经元凋亡是大脑受损后神经细胞死亡的一种主要形式。其不仅可以直接导致脑损伤的进一步恶化,而且还可通过加重脑损伤后继发的炎症反应、氧化应激、线粒体受损等进一步加重神经系统损伤。Shvetsov等^[20]的动物实验发现,抑制神经元凋亡可以提高脑外伤昏迷大鼠的意识状态水平。因此,神经元凋亡对于颅脑损伤后意识障碍的转归和长期的预后都有非常重要的影响。miR-210是一种高度保守的小分子非编码RNA,在多种病理过程中起作用,包括凋亡、炎症和肿瘤发生等。研究发现,miR-210通过抑制细胞凋亡发挥神经保护作用^[21]。Jiang Y等^[22]研究发现,在缺氧缺血性脑病的小鼠模型中,VNS可上调miR-210的表达进而减少神经细胞的凋亡。此外,Zhao等^[23]研究发现,无创VNS减弱了大脑中动脉栓塞大鼠的缺血再灌注损伤,其神经细胞凋亡明显减少。同时,在Lai等^[24]的研究中,VNS的抗细胞凋亡作用再次得到证实,他们的研究发现,VNS可通过减少细胞

凋亡对急性肾损伤所致的肝损伤发挥保护作用。

食欲素A(orexin-A,OXA)在VNS发挥抗细胞凋亡作用中扮演重要角色。食欲素(orexins)是由下丘脑外侧区合成并投放至前额叶皮质促进觉醒的神经肽,分为Orexin-A和Orexin-B两个亚型。众多体内及体外试验研究均表明Orexin-A可以抑制神经细胞程序性凋亡进而减少神经元死亡^[25-26]。Dong等^[27]的研究发现,VNS可以使脑外伤昏迷大鼠前额叶皮质Orexin-A的表达增加。因此,VNS可通过调节Orexin-A的表达而减少神经元的凋亡。此外,VNS激活PI3K/AKT信号通路可能是其发挥抗细胞凋亡作用的重要机制。PI3K/AKT信号通路是重要的抗凋亡、促存活信号转导途径。其主要由磷脂酰肌醇-3-羟基激酶(phosphoinositide-3-kinase,PI3K)和蛋白激酶B(protein kinase B, AKT/PKB)构成,能被多种生物因子激活,引发一系列下游的信号分子靶点来发挥生物学效应。既往研究发现,Orexin-A可激活PI3K/AKT信号通路达到神经保护作用^[28-29]。因此,我们有理由假设,VNS的抗细胞凋亡作用可能是通过上调Orexin-A的表达进而激活了PI3K/AKT信号通路。最后,脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是神经元可塑性的关键调节因子,动物研究表明,VNS增加了BDNF的表达^[30]。故VNS可能通过BDNF减少神经细胞凋亡。

2.2 调节神经递质

意识障碍的发生与神经递质的失衡密切相关,多种神经递质共同参与睡眠和觉醒过程。目前已知的促进觉醒的神经递质有:去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)、5-羟色胺(serotonin, 5-HT)、乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)、多巴胺、食欲素(orexins)等;促进睡眠的神经递质包括:腺苷、 γ -氨基丁酸(GABA)等。迷走神经传入纤维终止于脑干的四个区域:迷走神经疑核、迷走神经背核、孤束核(NTS)和三叉神经脊束核,其中孤束核占绝大多数部分。孤束核接收到传入纤维的信号并整合后,投射到其他区域如蓝斑、中缝核等,进而引起相关递质的改变。

冯珍课题组动物实验发现,使用VNS作用于脑外伤后昏迷大鼠,刺激组大鼠前额叶皮质组织中去甲肾上腺素 α 1受体(α 1R)、5-HT2A受体、组胺H1受体(H1R)表达显著高于空白对照组和假刺激组^[14,31-32]。此外,其团队还发现,使用VNS干预后的脑外伤昏迷大鼠前额叶皮质 γ -氨基丁酸b1受体(γ -aminobutyric acid b1 receptor, GABA_b1R)表达有所下调^[33]。Li等^[34]发现,每天30min taVNS可增强遗传糖尿病易感个体的5-羟色胺能功能来减轻糖尿病神经病变的发展。研究表明,有三个系统控制睡眠/清醒周期,包括食欲素能系统、单胺能系统和胆碱能系统^[35]。食欲素不仅可以直接激活大脑皮质促进觉醒,而且还充当其他两个觉醒系统的“指挥

者”,它可通过调节单胺能系统和胆碱能系统来影响觉醒状态。Dong等^[27]研究发现,脑外伤昏迷大鼠经迷走神经电刺激后前额叶皮质中食欲素-A水平增加和食欲素1型受体的表达增强。

综上所述,VNS促进觉醒作用的一个可能的机制是VNS上调兴奋性神经递质的表达且降低抑制性神经递质的表达。更重要的是,食欲素可能在VNS的促醒作用中起关键作用。

2.3 减轻神经炎症反应

颅脑原发性损伤是由于物理和机械力而发生的,包括脑挫伤、出血、血肿和轴突损伤等。继发性损伤会在主要损伤之后的数小时和数天内发展,但不一定取决于主要损伤本身^[36]。换句话说,继发性损伤级联反应可以同时起作用且彼此间存在相互联系从而影响结果。脑损伤后广泛的神经炎症反应在继发性损伤中扮演重要角色,并与脑损伤预后息息相关。VNS对意识障碍的治疗作用可能是其有效减轻了炎症反应。Borovikova等^[37]的研究首先发现了VNS的抗炎作用。其课题组发现,乙酰胆碱作为迷走神经递质,不仅可以刺激人体巨噬细胞抑制脂多糖中炎性细胞因子的释放,而且VNS还可以通过直接抑制炎性细胞因子的合成来降低全身炎症反应,阻止感染性休克的进展。Xiong等^[38]的研究发现,VNS可降低脾切除术认知障碍大鼠的血清肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6水平,进而改善大鼠认知功能。同时,Huffman W等^[39]也发现,VNS减轻了内毒素诱导的全身和大脑炎症反应,并显著改善了认知水平。但是又有学者认为,VNS是否发挥抗炎效应与其具体参数有关。Tsaava等^[40]分别使用50 μ s脉冲宽度和250 μ s脉冲宽度与波幅(50 μ A、200 μ A和750 μ A)和频率(30Hz,100Hz)进行组合刺激健康大鼠并观察其细胞因子水平变化情况。发现“脉宽50 μ s,频率30Hz,波幅200 μ A”组合和“脉宽50 μ s,频率100Hz,波幅750 μ A”组合能显著降低血清中肿瘤坏死因子水平,而“脉宽250 μ s,频率30Hz,波幅750 μ A”组合反而使血清中肿瘤坏死因子水平升高。

胆碱能抗炎通路是VNS发挥抗炎效应的关键机制^[41]。中枢神经系统通过迷走神经接收到炎性因子的刺激信号,迷走神经背侧核的传出纤维与腹腔肠系膜神经节中的脾神经相连,向脾脏传递抗炎信号。脾脏神经末梢释放去甲肾上腺素,激活特异性T淋巴细胞的肾上腺素能受体,表达胆碱乙酰转移酶,合成乙酰胆碱(ACh)。去甲肾上腺素激活的特异性T细胞进入脾脏巨噬细胞,释放ACh。特异性T细胞释放的ACh激活巨噬细胞中的烟碱型乙酰胆碱受体(α 7nAChR)。 α 7nAChR被激活后通过下列三条途径影响炎性因子的改变^[42]:第一,由 α 7nAChR激活诱导的胆碱能抗炎途径阻止了巨噬细胞中核因子 κ B(nuclear factor κ B,NF-

κ B)的核转位,阻止了炎症过程中细胞的激活和白细胞的募集,参与炎症过程的调节。第二,激活Janus 激酶2/信号转导及转录激活因子3(Janus kinase /signal transducers and activator of transcription,JAK2/STAT3)信号通路,调节炎症反应。最后,通过 Ca^{2+} 依赖机制激活经典的蛋白激酶C(protein kinase C,PKC),增加活性氧的产生,激活磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B/核因子E2相关因子2(PI3K/Akt/Nrf2)通路,诱导巨噬细胞血红素加氧酶(HO⁻¹)的表达,调节炎症反应。

2.4 降低血脑屏障(blood brain barrier,BBB)通透性

血脑屏障是指脑毛细血管壁与神经胶质细胞形成的血浆与脑细胞之间的屏障以及由脉络丛形成的血浆和脑脊液之间的屏障。BBB不仅是血—脑之间物质交换的限制系统,也是营养物质转运、代谢产物排出的中介系统^[43]。颅脑损伤会导致BBB的破坏,使血浆中的有害物质进入脑组织使脑部炎症、脑水肿、脑缺血缺氧进一步加重以及颅内压持续增高进而影响预后。VNS对血脑屏障的保护作用已在不少研究中得到证实。Lopez使用生物发光成像技术比较脑外伤昏迷大鼠VNS前后血脑屏障的变化,发现经VNS后,血脑屏障通透性降低^[44]。Chen等^[45]在大脑皮质微梗死大鼠模型中也发现VNS可降低BBB通透性而缩小梗死灶。

针对VNS降低血脑屏障通透性的具体机制目前有以下猜想:①内皮型一氧化氮合酶的增加可能介导血脑屏障的破坏,而VNS能干扰内皮型一氧化氮合酶的合成^[46];② α 7nAChR的激活可能在保护血脑屏障过程中起重要作用。血脑屏障破坏后,炎症细胞的浸润以及循环液、蛋白质和信号分子不受控制地进入受影响的脑组织使其通透性进一步增加。其中炎症细胞的浸润占主导地位, α 7nAChR的激活可引发一系列机制参与调节炎症反应^[47]。

2.5 其他可能机制

VNS对慢性意识障碍患者的治疗作用可能还涉及:改善脑灌注、降低颅内压、减轻脑水肿、影响脑电活动等。Kim等^[48]发现,VNS可改善窒息性心脏骤停大鼠的脑血流量,缩短低灌注期。Clough等^[49]的研究则发现,VNS减弱了颅脑损伤大鼠皮质水肿形成的能力。自1951年VNS对脑电活动的影响被人类所发现后,VNS对脑电活动的影响被诸多学者探究。在脑电图中, α 波是成年人在安静、闭眼、清醒时的主要脑电波; β 波在睁眼和大脑皮质处于紧张活动状态时出现(即正常人白天工作时会出现的脑电波); θ 波在少年或成年人困倦时出现; δ 波在成人入睡后或成年人困倦时出现;而 γ 波则在清醒并专注于某事物时出现。Lewine J等^[50]发现,VNS导致皮质觉醒增加,低频活动去同步化, θ 和 α 功率降低, β 和 γ 频段同步性增加。Marrosu等^[51]研究发现,长期使用VNS治疗癫痫患者可增加其 γ 波的能量波普和同步化,同时降低 θ 波的同步化。

上述各种促醒机制之间存在相互联系并可互相影响,共同发挥促醒作用。

3 小结与展望

意识障碍患者的促醒治疗是康复医学领域的热点和难点。至今为止,关于意识障碍患者的主要促醒手段包括:药物治疗、高压氧治疗、正中神经电刺激、深部脑刺激等治疗,效果都不理想。迷走神经电刺激作为一种新兴的神经电刺激技术已有相关研究验证了其疗效,而且从传统植入性迷走神经电刺激中发展而来的经皮迷走神经电刺激安全性高、副作用小甚至几乎无副作用,为重度颅脑损伤意识障碍患者带来了一丝曙光。在作用机制方面,VNS可通过降低神经元细胞凋亡、减轻神经炎症反应、减少血脑屏障通透性、影响神经递质等机制改善意识障碍患者的觉醒状态。除此以外,可能存在的潜在机制需要基础及临床试验进一步发掘和验证。基于VNS安全性高、副作用小以及价格普遍家庭可承受等优点,VNS有望在临床上得到推广与应用,成为新的意识障碍促醒技术。尽管如此,就目前VNS在意识障碍领域的应用现状而言,仍存在需要解决的问题。VNS治疗意识障碍患者的最佳时间点、最优刺激参数以及刺激持续时间等问题尚未明确。此外,针对不同类型的意识障碍患者是否具有不同的疗效仍需进一步探讨以明确VNS的最佳适应证。未来,通过设计关于VNS促醒治疗的大样本临床试验来使其对治疗意识障碍的临床疗效达到最优化以及对其作用机制的深入探讨可能是下阶段的研究重点。

参考文献

- [1] 中华医学会神经外科学分会功能神经外科组等.慢性意识障碍的神经调控外科治疗中国专家共识(2018年版)[J]. 中华神经外科杂志,2019(5):433—437.
- [2] 赵继宗. 意识障碍临床诊疗的现状与进展[J]. 临床神经外科杂志,2020(1):1—3.
- [3] Fan JJ, Shan W, Wu JP, et al. Research progress of vagus nerve stimulation in the treatment of epilepsy[J]. CNS Neurosci Ther,2019,25(11):1222—1228.
- [4] Colzato L, Beste C. A literature review on the neurophysiological underpinnings and cognitive effects of transcutaneous vagus nerve stimulation: challenges and future directions[J]. J Neurophysiol,2020,123(5):1739—1755.
- [5] 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.
- [6] Lanska DJ. J.L. Corning and vagal nerve stimulation for seizures in the 1880s[J]. Neurology,2002,58(3):452—459.
- [7] Bailey P, Bremer F. A sensory cortical representation of the vagus nerve[J]. J Neurophysiology,1938,1(5):405—412.
- [8] Penry JK, Dean JC. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results[J]. Epilepsia,1990;S40—S43.
- [9] Lai Y, Huang Y, Huang L, et al. Cervical noninvasive vagus nerve stimulation for migraine and cluster headache: a systematic review and meta-analysis[J]. Neuromodulation, 2020(Online ahead of print).
- [10] Wu K, Wang Z, Zhang Y, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation for the treatment of drug-resistant epilepsy: a meta-analysis and systematic review[J]. ANZ J Surg, 2020,90(4):467—471.
- [11] Bottomley J, Lereun C, Diamantopoulos A, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) therapy in patients with treatment resistant depression: A systematic review and meta-analysis [J]. Compr Psychiatry,2019,98:152156.
- [12] Li XJ, Wang L, Wang HX, et al. The effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on treatment-resistant depression monitored by resting-state fMRI and MRS: The first case report[J]. Brain Stimul,2019,12(2):377—379.
- [13] Tsai JD, Yang RC, Chang MY, et al. Vagus nerve stimulation for patients with refractory epilepsy: Demographic features and neuropsychological outcomes of the VNS Taiwan child neurology society database[J]. Epilepsy Behav, 2020,111:107186.
- [14] 董晓阳,冯珍. 迷走神经电刺激对脑外伤昏迷大鼠前额叶皮质5-羟色胺2A受体表达的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2016,22(4):404—408.
- [15] Yu Y, Yang Y, Wang L, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in disorders of consciousness monitored by fMRI: The first case report[J]. Brain Stimul,2017, 10(2):328—330.
- [16] Corazzol M, Lio G, Lefevre A, et al. Restoring consciousness with vagus nerve stimulation[J]. Curr Biol,2017, 27(18):R994—R996.
- [17] Enrique N, Joan F, Carolina C, et al. Feasibility, safety and efficacy of transauricular vagus nerve stimulation in a cohort of patients with disorders of consciousness[J]. Brain Stimul,2020,13(2):427—429.
- [18] Hakon J, Moghiseh M, Poulsen I, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation in patients with severe traumatic brain injury: a feasibility trial[J]. Neuromodulation, 2020; Epub ahead of print.
- [19] Giordano F, Zicca A, Barba C, et al. Vagus nerve stimulation: Surgical technique of implantation and revision and related morbidity[J]. Epilepsia,2017,58(1):85—90.
- [20] Shvetsov A, Dyuzhikova N, Savenko Y, et al. Effects of experimental coma on the expression of Bcl-2 protein and caspases 3 and 9 in rat brain[J]. Bull Exp Biol Med,2015, 160(2):216—218.
- [21] Kourti M, Sokratous M, Katsiari C. Regulation of microRNA in systemic lupus erythematosus: the role of miR-21 and miR-210[J]. Mediterr J Rheumatol,2020,31(1):71—74.
- [22] Jiang Y, Li L, Tan X, et al. miR-210 mediates vagus nerve stimulation-induced antioxidant stress and anti-apoptosis reactions following cerebral ischemia/reperfusion injury

- in rats[J]. *J Neurochem*, 2015, 134(1):173—181.
- [23] Zhao X, Zhao Y, Qin X, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation protects against cerebral ischemia/reperfusion injury and promotes microglial M2 polarization via interleukin-17A inhibition[J]. *J Mol Neurosci*, 2019, 67(2): 217—226.
- [24] Lai Y, Deng J, Wang M, et al. Vagus nerve stimulation protects against acute liver injury induced by renal ischemia reperfusion via antioxidant stress and anti-inflammation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 117:109062.
- [25] Laburthe M, Voisin T, El Firar A. Orexins/hypocretins and orexin receptors in apoptosis: a mini-review[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2010, 198(3):393—402.
- [26] Shu Q, Zhang J, Ma W, et al. Orexin-A promotes Glu uptake by OX1R/PKC α /ERK1/2/GLT-1 pathway in astrocytes and protects co-cultured astrocytes and neurons against apoptosis in anoxia/hypoglycemic injury in vitro[J]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 425:103—112.
- [27] Dong X, Feng Z. Wake-promoting effects of vagus nerve stimulation after traumatic brain injury: upregulation of orexin-A and orexin receptor type 1 expression in the prefrontal cortex[J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(2):244—251.
- [28] Ju S, Zhao Y, Chang X, et al. Orexin A protects cells from apoptosis by regulating FoxO1 and mTORC1 through the OX1R/PI3K/AKT signaling pathway in hepatocytes[J]. *Int J Mol Med*, 2014, 34(1):153—159.
- [29] Liu Y, Zhao Y, Guo L. Effects of orexin A on glucose metabolism in human hepatocellular carcinoma in vitro via PI3K/Akt/mTOR-dependent and -independent mechanism[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, 420:208—216.
- [30] 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 Research*, 2007, 1179(none):28—34.
- [31] 陈琴, 黄菲菲, 董晓阳, 等. 迷走神经电刺激对脑外伤后昏迷大鼠前额叶皮质去甲肾上腺素 $\alpha 1$ 受体表达变化的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2017, 32(01):28—32.
- [32] 黄菲菲, 董晓阳, 陈琴, 等. 迷走神经电刺激对脑外伤昏迷大鼠前额叶皮质组胺 H_1 受体表达的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2017, 32(11):1208—1213.
- [33] 廖诚诚, 冯珍, 黄菲菲, 等. 迷走神经电刺激对脑外伤昏迷大鼠意识及前额叶皮质 γ -氨基丁酸 $b1$ 受体表达的影响[J]. *中国康复理论与实践*, 2017, 23(09):1037—1042.
- [34] Li SY, Sun CL, Rong PJ, et al. Auricular vagus nerve stimulation enhances central serotonergic function and inhibits diabetic neuropathy development in Zucker fatty rats[J]. *Mol Pain*, 2018, 14:1—8.
- [35] Schwartz MD, Kilduff TS. The neurobiology of sleep and wakefulness[J]. *Psychiatr Clin North Am*, 2015, 38(4):615—644.
- [36] Chiluwal A, Narayan RK, Chaung W, et al. Neuroprotective effects of trigeminal nerve stimulation in severe traumatic brain injury[J]. *Sci Rep-Uk*, 2017, 7(1):6792.
- [37] Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin[J]. *Nature*, 2000, 405(6785):458—462.
- [38] Xiong J, Wang H, Bao Y, et al. Electric vagal nerve stimulation inhibits inflammation and improves early postoperation cognitive dysfunction in aged rats[J]. *BMC Anesthesiol*, 2019, 19(1):217.
- [39] Huffman W, Subramaniyan S, Rodriguez R, et al. Modulation of neuroinflammation and memory dysfunction using percutaneous vagus nerve stimulation in mice[J]. *Brain Stimul*, 2019, 12(1):19—29.
- [40] Tsaava T, Datta-Chaudhuri T, Addorisio ME, et al. Specific vagus nerve stimulation parameters alter serum cytokine levels in the absence of inflammation[J]. *Bioelectron Med*, 2020, 6(2):s42220—s42234.
- [41] 吴娟, 金曼, 黎笔熙. 胆碱能抗炎通路在炎症疾病中的应用研究进展[J]. *医学综述*, 2020, 26(7):1343—1348.
- [42] Lei W, Duan Z. Advances in the treatment of cholinergic anti-inflammatory pathways in gastrointestinal diseases by electrical stimulation of vagus nerve[J]. *Digestion*, 2019:1—11.
- [43] Obermeier B, Daneman R, Ransohoff RM. Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier[J]. *Nat Med*, 2013, 19(12):1584—1596.
- [44] 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.
- [45] Chen X, He X, Luo S, et al. Vagus nerve stimulation attenuates cerebral microinfarct and colitis-induced cerebral microinfarct aggravation in mice[J]. *Front Neurol*, 2018, 9:798.
- [46] Broncel A, Bocian R, Kłos-Wojtczak P, et al. Vagal nerve stimulation as a promising tool in the improvement of cognitive disorders[J]. *Brain Res Bull*, 2020, 155:37—47.
- [47] Li J, Zhang Q, Li S, et al. $\alpha 7nAChR$ mediates transcutaneous auricular vagus nerve stimulation-induced neuroprotection in a rat model of ischemic stroke by enhancing axonal plasticity[J]. *Neurosci Lett*, 2020:Online ahead of print.
- [48] Kim B, Park I, Lee J, et al. Effect of electrical vagus nerve stimulation on cerebral blood flow and neurological outcome in asphyxial cardiac arrest model of rats[J]. *Neurocrit Care*, 2019, 30(3):572—580.
- [49] Clough R, Neese S, Sherill L, et al. Cortical edema in moderate fluid percussion brain injury is attenuated by vagus nerve stimulation[J]. *Neuroscience*, 2007, 147(2):286—293.
- [50] Lewine J, Paulson K, Bangera N, et al. Exploration of the impact of brief noninvasive vagal nerve stimulation on EEG and event-related potentials[J]. *Neuromodulation*, 2019, 22(5):564—572.
- [51] Marrosu F, Santoni F, Puligheddu M, et al. Increase in 20-50 Hz (gamma frequencies) power spectrum and synchronization after chronic vagal nerve stimulation[J]. *Clin Neurophysiol*, 2005, 116(9):2026—2036.