

基于三叉神经电刺激作用机制治疗脑损伤意识障碍的研究进展*

康君伟¹ 冯 珍¹ 汤运梁¹ 王 珺¹ 董晓阳^{1,2}

意识障碍的转归直接影响疾病的发展和预后,是康复医学面临的重要挑战。文献报道美国慢性意识障碍患者(disorders of consciousness, DOC)大约有40多万,中国目前尚无准确的DOC患者流行病学报告,保守估计每年大约新增10万例^[1]。基于当前脑损伤意识障碍促醒治疗缺乏有效的手段,因此如何加快意识障碍促醒进展具有重要意义。近年来,神经调控技术提供了一种安全持久的治疗选择,为脑损伤意识障碍带来了一丝曙光,最新研究发现三叉神经电刺激(trigeminal nerve stimulation, TNS)能够改善脑损伤后意识障碍患者的觉醒状态水平,为意识障碍神经调控技术促醒治疗提供了一个潜在希望。本文旨在综述三叉神经解剖学特点、三叉神经电刺激研究现状、三叉神经电刺激作用机制,以期待更多学者关注三叉神经电刺激治疗脑损伤意识障碍的可能性,为三叉神经电刺激促醒的临床应用和基础研究提供借鉴。

1 三叉神经解剖学基础

三叉神经(第V对颅神经)是人体十二对颅神经最粗大且为较复杂的一只混合性脑神经,包括感觉支和运动支,能感受到头面部的感觉和支配咀嚼肌的运动。三叉神经节接受来自三叉神经的3个分支的传入纤维,分别是眼神经(V1)、上颌神经(V2)和下颌神经(V3),最终汇合于三叉神经节,由三叉神经节细胞的中枢突聚集而成的神经根,进入脑桥,终止于脑干内的三叉神经脑桥核和脊束核,然后经过丘脑腹后内侧核,进而广泛地投射到大脑皮质^[2]。此外,三叉神经脊束核的轴突也向脑干网状结构发出侧支纤维,进而能够激活脑干网状上行激活系统,对维持睡眠/觉醒状态起着关键性作用^[3]。基于三叉神经解剖投射大脑皮质及与脑干上行网状激活系统密切相关,因此为三叉神经电刺激促醒治疗提供了潜在可能。

2 TNS研究现状

TNS目前被美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)批准主要应用于复杂性癫痫、顽固性抑郁、偏头痛等神经系统疾病中。Denise等^[4]对30例偏头痛患

者进行TNS治疗,发现平均疼痛强度在治疗1h后显著降低57.1%,在治疗2h后显著降低52.8%。Francesca等^[5]以TNS持续刺激癫痫患者,脑电图监测发现 α 节律显著增强从而能够降低癫痫的发作频率。Marcello等^[6]研究发现,24例重度抑郁症患者进行10天的TNS治疗后,抑郁症状评分得到显著改善。同时,研究还发现TNS可通过改善脑灌注、降低大脑皮质促炎因子释放、保护血脑屏障等机制改善脑外伤大鼠的脑组织水肿程度和降低颅内压,最终达到神经保护作用^[7]。

2018年,首次个案报道发现持续性TNS能够改善脑损伤后无反应觉醒综合征患者的意识障碍水平,为TNS在意识障碍治疗领域研究开拓了先河。该研究推荐TNS刺激的靶点为两侧眼眶上下的眶上神经(三叉神经V1支)和两侧眶下神经(三叉神经V2支)皮肤处。推荐TNS意识障碍促醒刺激参数^[8]:电流强度10—20mA,频率40Hz,波宽200ms,通断比为1:1,30min/次,2次/日。

3 TNS作用机制

目前TNS治疗机制主要包括:影响脑干网状上行激活系统(ascending activating reticular system, ARAS)、调节兴奋/抑制性神经递质水平表达、改善局部脑血流量、抗炎效应、影响脑电活动等。

3.1 影响ARAS系统

ARAS系统是唤醒和维持觉醒状态的重要结构,主要包括以下两条通路^[9]:①感觉传入→脑干网状结构→丘脑(丘脑接替核和网状核)→大脑皮质;②感觉传入→脑干网状结构和下丘脑(结节乳头体核)→基底前脑和下丘脑外侧区→大脑皮质。三叉神经传入系统在中枢神经系统内有多靶点,包括脑干和丘脑核,并从这些核向上延伸到皮质下和皮质结构^[10]。三叉神经是最大的脑神经,为信号进入大脑提供了一个高带宽的通道,频率很高。它直接或间接投射到大脑的几个区域,如蓝斑(locus coeruleus, LC)、孤束核(nucleus of the solitary tract, NTS)、延髓头端腹外侧区(rostral ventrolateral medulla, RVLM)、丘脑和大脑皮质^[11]。基于三叉神经解剖学基础,目前认为TNS效应是通过自下而上的机制来影

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2023.11.022

*基金项目:国家自然科学基金(82260457,82202811);江西省自然科学基金(20224BAB216042);江西省科学技术厅应用研究培育计划(20212BAG70023)

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,博士研究生; 收稿日期:2021-05-13

响大脑活动,三叉神经投射指向脑干中央结构,如孤束核、蓝斑核和上行网状结构,以及其他边缘系统、皮质和皮质下区域,如眶额叶皮质、海马、岛叶和杏仁核等。蓝斑-去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)系统和缝核-5-羟色胺(serotonin, 5-HT)系统是ARAS中两个特别重要的觉醒系统,5-羟色胺和去甲肾上腺素均对觉醒有重要作用。三叉神经电刺激对蓝斑和缝核的影响有下列可能两条通路:①三叉神经和迷走神经在中枢神经系统中有一部分相似的投射^[10,12],三叉神经“三叉神经-孤束核-蓝斑/缝核”投射到蓝斑与缝核;②三叉神经“三叉神经-三叉神经脑干核-蓝斑/缝核”。因此电刺激三叉神经时可能是通过从外周向中枢神经系统的激活进而发挥其生物学作用。另外TNS可直接通过激活ARAS系统进而影响大脑皮质电活动,从而可能促进昏迷觉醒转变或维持觉醒状态。

3.2 调节兴奋/抑制性神经递质水平表达

神经递质系统主要包括促进觉醒的兴奋性递质和促进睡眠的抑制性递质,兴奋性递质主要包括:摄食素 orexins、乙酰胆碱、去甲肾上腺素、5-羟色胺、多巴胺、组胺等;抑制性递质主要包括:腺苷和 γ -氨基丁酸等。研究表明^[13],意识障碍的发生与兴奋性递质和抑制性递质表达水平失衡有关。兴奋性递质去甲肾上腺素与5-羟色胺在促进觉醒中扮演着关键作用。研究发现三叉神经感觉通路与脑干网状结构有密切的侧支联系,特别是产生5-羟色胺的缝核团和产生去甲肾上腺素的蓝斑。Mercante等^[14]研究表明TNS能够激活癫痫大鼠蓝斑核神经元提高海马中去甲肾上腺素及5-羟色胺水平进而改善症状。同时,有研究发现TNS可增强中枢神经系统去甲肾上腺素能功能活动,进而改善脑卒中患者的临床预后^[15]。Zhang等^[16]研究也发现,电刺激三叉神经可通过增加中枢脑中5-羟色胺和去甲肾上腺素表达水平达到改善乳腺癌患者化疗后遗留的认知功能障碍。此外,谷氨酸在促进睡眠觉醒中也扮演着关键作用,研究发现囊泡型谷氨酸转运体-1(vesicular glutamate transporter 1, VGLUT1)可通过影响谷氨酸能突触囊泡的量子大小而影响谷氨酸在生理或病理状态下的释放。贺慧艳等^[17]研究表明经短期TNS刺激癫痫大鼠后,TNS组大鼠海马及皮质内VGLUT1的表达较假刺激组明显增多,提示谷氨酸能神经元兴奋性突触传递经短期TNS后可能得到增强。因此,TNS改善意识状态可能是通过上调谷氨酸表达水平进而提高中枢神经系统兴奋性水平。目前,尚无相关研究发现TNS对其他神经递质表达的影响,但是,基于三叉神经与迷走神经具有共同通路的解剖学基础,我们有理由相信,TNS与VNS类似,可能会通过影响神经系统中 orexins、乙酰胆碱、多巴胺等递质水平来调节觉醒与睡眠的平衡^[18]。基于上述理由,我们进一步推测认为影响神经递质的表达水平变化可能是实现TNS昏迷促醒的重

要机制之一。

3.3 改善局部脑血流量

脑灌注不足及脑组织缺血缺氧是重型颅脑损伤昏迷患者普遍存在的问题。脑组织出现缺血缺氧时,会导致组织能量代谢障碍,同时伴随自由基的大量增殖、兴奋性氨基酸的释放、单胺氧化酶活性降低及细胞内游离钙离子大量增加等变化,以上病理变化均可造成脑组织的继发性损害,导致意识障碍的出现或进一步加重意识障碍。Chiluwal等^[7]的研究发现,TNS可通过减轻脑外伤后脑组织缺血和缺氧,保护神经元免受继发性损害。Li等^[19]也发现,TNS可改善重度休克患者的脑灌注情况,保护中枢神经元功能。此外,Hideaki等^[20]使用电刺激健康受试者三叉神经发现,TNS刺激组较对照组双侧前额叶皮质血流量明显增加。目前研究发现三叉神经刺激改善脑血流量机制可能存在为:①RVLM是一个重要的脑干血管运动中枢,它含有C1组肾上腺素能细胞,它们通过调节中间外侧柱细胞和交感神经输出在维持全身血管张力方面起着关键作用^[21-22],TNS激活这些C1细胞,最终改变外周血管阻力^[23-24]。由于外周血管收缩,血液向中心分流,流向更易发生缺血的器官,如心脏和大脑等。②此外,如前所述,TNS可提高大脑中去甲肾上腺素水平,去甲肾上腺素对 α 受体有很强的兴奋作用,对 β 受体也具有一定的激动作用,表现为强烈的血管收缩和一定的正性肌力作用,使全身小动脉和小静脉都收缩,外周血管阻力明显增加,血压升高,可以增加冠状动脉和脑动脉的血流量,保证心脏和脑等重要器官的灌注。③NO是心脑血管中的一种信号传递分子,血管中产生的NO可以向血管传递扩张或收缩信号,从而控制血流。研究发现,刺激三叉神经可以通过激活血管内皮细胞释放NO来改善脑血流量^[25]。因此,TNS改善局部脑血流量可能是实现TNS治疗脑损伤意识障碍关键作用机制之一。

3.4 抗炎效应

炎症反应是创伤性脑损伤的一个重要的病理生理过程,炎症因子的刺激易造成二次脑损伤。炎症反应的发生会导致脑组织损伤、血-脑屏障破坏和大量神经细胞死亡,甚至加重脑水肿^[26]。白细胞介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)是两种最重要的促炎性释放因子。小胶质细胞是一种驻留在大脑中的巨噬细胞,构成了抵御大脑内不同病变的第一道防线。脑损伤会引发小胶质细胞的快速激活,导致促炎症因子的释放。Wang等^[27]研究发现,在他们的癫痫大鼠模型中,TNS导致小胶质细胞活化减少,TNF- α 和IL-1水平降低,从而发挥抗炎效应。Chiluwal等^[7]研究也发现,TNS可降低脑外伤大鼠大脑皮质中TNF- α 和白细胞介素-6(IL-6)水平。关于TNS抗炎效应的机制可能如下:①在脑损伤过程中,缺血和缺氧都可以触发炎症级联反应^[28-29],TNS发挥抗炎效应可

能是细胞水平上缺血和缺氧减少的结果;②TNS通过三叉神经-迷走神经联系抑制炎症,许多研究表明迷走神经刺激具有抗炎作用^[30-32]。迷走神经是起始于三叉神经的几条反射通路的传出臂^[33]。三叉神经的感觉神经末梢通过加塞氏神经节将神经元信号传递到三叉神经的感觉核,形成反射弧的传入通路。这条传入通路沿着网状结构中的短束间神经纤维继续与迷走神经运动核中的传出通路相连。因此,有理由假设TNS引起的炎症标志物的减少可能是通过这种三叉神经-迷走神经联系介导的。综上,TNS减轻中枢神经系统炎症反应可能是TNS实现昏迷促醒的一个重要机制。

3.5 影响脑电及其他作用

研究发现TNS可通过改变脑电活动影响大脑觉醒水平。脑电图可以检测脑细胞群自发性、节律性的电活动,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,而 γ 波则在清醒并专注于某事物时出现。Shiozawa等^[34]使用TNS对抑郁症患者进行10天的治疗后发现,脑电图 $\alpha 1$ 与 $\alpha 2$ 频段功率均增加。Francesca等^[35]对健康成年人进行动态监测后发现,TNS可诱导健康成人快速脑电节律的空间弥漫性去同步化。并且,TNS过程中和TNS后, γ 波段功率增加。以上研究表明,TNS影响意识状态水平的机制之一可能是改变脑电活动。

除此以外,Chiluwal等^[7]使用TNS治疗脑外伤大鼠发现,TNS治疗组与对照组相比脑水肿及血脑屏障破坏程度均有所减轻,故TNS治疗对意识水平的改善还可能是通过减轻脑水肿、保护血脑屏障等达到神经保护作用。

4 TNS治疗脑损伤意识障碍的应用前景

脑损伤意识障碍是临床上常见的问题,也是临床上面临的重点和难点。目前对于意识障碍现有的干预手段主要包括有药物治疗、高压氧治疗、多感觉刺激、正中神经电刺激、深部脑刺激等,但基于上述治疗手段有效性、创伤性及安全性不足限制了在临床上推广和应用。神经调控技术是近年来意识障碍治疗的新手段,三叉神经电刺激是一种非侵入性的神经调控技术,因其对难治性癫痫及神经精神疾病有较好的疗效,且无创安全性较高而越来越受到人们的重视。基于TNS具有激活ARAS系统、调节兴奋/抑制性神经递质水平表达、改善局部脑血流量、抗炎效应、影响脑电活动等关键作用,我们推测TNS有望成为脑损伤意识障碍治疗新技术。未来,TNS治疗脑损伤意识障碍的临床随机对照研究需要进一步开展,验证其有效性和安全性。

参考文献

[1] 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,2020,17(1):1—3.
[2] Gonella M, Fischbein N, So Y. Disorders of the trigeminal

system[J]. *Semin Neurol*,2009,29(1):36—44.
[3] 杨仟,马超. 三叉神经电刺激治疗技术的解剖学基础及其机制研究进展[J]. *解剖学研究*,2019,41(4):303—306.
[4] Chou DE, Gross GJ, Casadei CH, et al. External trigeminal nerve stimulation for the acute treatment of migraine: open-label trial on safety and efficacy[J]. *Neuromodulation*, 2017,20(7):678—683.
[5] Ginatempo F, Fois C, De Carli F, et al. Effect of short-term transcutaneous trigeminal nerve stimulation on EEG activity in drug-resistant epilepsy[J]. *J Neurol Sci*,2019,400:90—96.
[6] Generoso MB, Taiar IT, Garrocini LP, et al. Effect of a 10-day transcutaneous trigeminal nerve stimulation (TNS) protocol for depression amelioration: a randomized, double blind, and sham-controlled phase II clinical trial[J]. *Epilepsy Behav*,2019,95:39—42.
[7] 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.
[8] Fan S, Wu X, Xie M, et al. Trigeminal nerve stimulation successfully awakened an unconscious patient[J]. *Brain Stimul*,2019,12(2):361—363.
[9] Wijdicks EFM. The ascending reticular activating system[J]. *Neurocrit Care*,2019,31(2):419—422.
[10] Fanselow EE. Central mechanisms of cranial nerve stimulation for epilepsy[J]. *Surg Neurol Int*,2012,3(5):S247—S254.
[11] Cook IA, Abrams M, Leuchter AF. Trigeminal nerve stimulation for comorbid posttraumatic stress disorder and major depressive disorder[J]. *Neuromodulation*, 2016, 19(3):299—305.
[12] Degiorgio CM, Fanselow EE, Schrader LM, et al. Trigeminal nerve stimulation: seminal animal and human studies for epilepsy and depression[J]. *Neurosurg Clin N Am*,2011,22(4):449—456.
[13] 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.
[14] Mercante B, Enrico P, Floris G, et al. Trigeminal nerve stimulation induces Fos immunoreactivity in selected brain regions, increases hippocampal cell proliferation and reduces seizure severity in rats[J]. *Neuroscience*,2017,361:69—80.
[15] Sternberg Z, Schaller B. Central noradrenergic agonists in the treatment of ischemic stroke—an overview[J]. *Transl Stroke Res*,2020,11(2):165—184.
[16] Zhang ZJ, Man SC, Yam LL, et al. Electroacupuncture trigeminal nerve stimulation plus body acupuncture for chemotherapy-induced cognitive impairment in breast cancer patients: an assessor-participant blinded, randomized controlled trial[EB/OL]. [2020-04-16].[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889-1591\(20\)30295-6](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889-1591(20)30295-6).
[17] 贺慧艳,左健,王倩倩,等. 经皮三叉神经慢性电刺激对慢性癫痫大鼠海马和皮层内VGLUT1表达的影响[J]. *中风与神经疾病杂志*,2014,31(4):295—298.
[18] 董晓阳,冯珍. 迷走神经电刺激促醒作用的研究进展[J]. *中国康复医学杂志*,2017,32(4):491—494.
[19] Li CY, Chiluwal A, Afridi A, et al. Trigeminal nerve

- stimulation: a novel method of resuscitation for hemorrhagic shock[J]. Crit Care Med, 2019, 47(6): e478—e484.
- [20] Waki H, Suzuki T, Tanaka Y, et al. Effects of electroacupuncture to the trigeminal nerve area on the autonomic nervous system and cerebral blood flow in the prefrontal cortex[J]. Acupunct Med, 2017, 35(5): 339—344.
- [21] Schaller B. Trigemino-cardiac reflex: a clinical phenomenon or a new physiological entity?[J]. J Neurol, 2004, 251(6): 658—665.
- [22] Golanov EV, Shiflett JM, Britz GW. Diving response in rats: role of the subthalamic vasodilator area[J]. Front Neurol, 2016, 7: 157.
- [23] McCulloch PF, Panneton WM, Guyenet PG. The rostral ventrolateral medulla mediates the sympathoactivation produced by chemical stimulation of the rat nasal mucosa[J]. J Physiol-London, 1999, 516(2): 471—484.
- [24] Dutschmann M, Herbert H. The medical nucleus of the solitary tract mediates the trigeminally evoked pressor response[J]. Neuroreport, 1998, 9(6): 1053—1057.
- [25] Lapi D, Scuri R, Colantuoni A. Trigeminal cardiac reflex and cerebral blood flow regulation[J]. Front Neurosci, 2016, 10: 470.
- [26] 胡瑞, 张晓云, 晏雪, 等. 脑出血后炎症反应机制的研究进展[J]. 中国脑血管病杂志, 2015, 12(7): 370—374.
- [27] Wang QQ, Zhu LJ, Wang XH, et al. Chronic trigeminal nerve stimulation protects against seizures, cognitive impairments, hippocampal apoptosis, and inflammatory responses in epileptic rats[J]. J Mol Neurosci, 2016, 59(1): 78—89.
- [28] Yang SH, Gangidine M, Pritts TA, et al. Interleukin 6 mediates neuroinflammation and motor coordination deficits after mild traumatic brain injury and brief hypoxia in mice [J]. Shock, 2013, 40(6): 471—475.
- [29] Barone FC, Feuerstein GZ. Inflammatory mediators and stroke: new opportunities for novel therapeutics[J]. J Cerebr Blood F Met, 1999, 19(8): 819—834.
- [30] Liu CH, Yang MH, Zhang GZ, et al. Neural networks and the anti-inflammatory effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in depression[J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1): s12920—s12974.
- [31] 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.
- [32] Payne SC, Furness JB, Burns O, et al. Anti-inflammatory effects of abdominal vagus nerve stimulation on experimental intestinal inflammation[J]. Front Neurosci, 2019, 13: 418.
- [33] Meuwly C, Golanov E, Chowdhury T, et al. Trigeminal cardiac reflex: new thinking model about the definition based on a literature review[J]. Medicine, 2015, 94(5): e484.
- [34] Shiozawa P, Silveira JG, Soares A, et al. Electroencephalographic changes following a trigeminal nerve stimulation (TNS) protocol: assessing a novel depression treatment[J]. Epilepsy Behav, 2016, 58: 141—142.
- [35] Ginatempo F, De Carli F, Todesco S, et al. Effects of acute trigeminal nerve stimulation on rest EEG activity in healthy adults[J]. Exp Brain Res, 2018, 236(11): 2839—2845.

·综述·

趋化因子 CX3CL1 和受体 CX3CR1 及其相关的信号通路在神经性疼痛发生发展中的作用研究进展*

张乐驰¹ 王舒加¹ 叶闾芬¹ 岳寿伟² 张 杨^{2,3}

神经性疼痛 (neuropathic pain, NP) 是指由躯体感觉系统的病变或疾病引起的疼痛, 包含多种外周或中枢性疾病的疼痛综合征^[1]。表现为自发性疼痛、痛觉过敏以及痛觉超敏, 发病率约为 6.9%—10%^[2]。NP 的病因包括代谢障碍 (如糖尿病周围神经病变)、病毒感染、自身免疫疾病 (如多发性硬化症, 格林-巴利综合征)、创伤性神经系统损伤 (如脊髓损伤, 截肢)、炎症性疾病、遗传性神经病变和通道病变^[3]。临床上常用的治疗方法包括药物治疗、康复训练、针灸、按摩等, 但

效果欠佳, 患者对治疗效果满意度低。NP 影响日常生活的许多方面, 影响患者的健康状况、生存质量和睡眠质量, 并可导致焦虑和抑郁。

NP 的发生机制非常复杂, 其中神经炎症在 NP 的建立和维持中起着重要作用, 主要由促炎细胞因子和趋化因子介导。神经损伤可诱导脊髓内小胶质细胞和星形胶质细胞激活, 释放促炎细胞因子 (如肿瘤坏死因子和白细胞介素-1 β , IL-1 β)、生长因子和趋化因子 (如 C-C 趋化因子配体 2, CCL2

DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2023.11.023

*基金项目: 国家自然科学基金项目 (81472159); 苏州市引进临床医学专家团队项目 (SZYJTD201808)

1 南京医科大学附属苏州医院康复医学中心, 江苏省苏州市, 215000; 2 山东大学齐鲁医院康复医学科; 3 通讯作者

第一作者简介: 张乐驰, 女, 住院医师; 收稿日期: 2021-09-27