

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2017.02.017

# 迷走神经刺激治疗神经精神疾病

刘绪蓬<sup>▲</sup> 综述 吉峰<sup>△</sup> 审校

(济宁医学院; 济宁医学院研究生处, 济宁 272067)

**摘要** 迷走神经刺激术(vagus nerve stimulation, VNS)在临床已广泛用于神经精神疾病的治疗并取得一定的疗效,但机制不明。在传统的 VNS 的基础上,我国研究人员采用经皮耳 VNS 治疗上述疾病,取得相似疗效,并且更经济、安全、方便。本文对 VNS 在抑郁障碍、癫痫及缺血性脑卒中的治疗效果、可能机制及不良反应作一综述。

**关键词** 迷走神经刺激; 癫痫; 抑郁障碍; 缺血性脑卒中

中图分类号: R749.05 文献标识码: A 文章编号: 1000-9760(2017)04-144-04

## Vagus nerve stimulation in the treatment of neuropsychiatric disorders

LIU Xupeng<sup>▲</sup>, JI Feng<sup>△</sup>

(Jining Medical University; Graduate School of Jining Medical University, Jining 272067, China)

**Abstract:** Vagus nerve stimulation has been widely used in the treatment of neurological diseases and achieved a certain effect, but the mechanism is unknown. In the basis of traditional vagus nerve stimulation, China's researchers use transcutaneous auricular vagus nerve stimulation to treat the diseases mentioned above, obtain the similar effect, and more economy, safety and convenience. This article reviews the therapeutic effects, possible mechanisms and adverse reactions of vagus nerve stimulation in depressive disorder, epilepsy and ischemic stroke.

**Keywords:** Vagus nerve stimulation; Epilepsy; Depressive disorder; Ischemic stroke

癫痫、抑郁症和缺血性脑卒中是较常见的神经精神疾病,目前临床治疗以药物为主。因药物不良反应多、患者服药依从性差及周期长等原因,药物治疗往往达不到人们的预期目标。相较而言,物理疗法具有副作用较少、较为经济的优点,更易被医患双方接受。传统的迷走神经刺激术(vagus nerve stimulation, VNS)最初在国外是用于治疗癫痫的,经过丰富的临床实践,发现其对病人的情绪起到一定的改善作用,逐渐被用在抑郁障碍的治疗上,此外,对改善血压、调控血糖也有一定的积极作用。我国研究人员在 VNS 基础上,结合祖国中医学的针刺疗法,改良出了经皮耳迷走神经刺激术(transcutaneous auricular vagus nerve stimulation, ta-VNS),并在临床治疗中有了一些进展。癫痫、抑郁

症以及缺血性脑卒中严重威胁人类健康,影响患者社会功能,有着较高的致死率、致残率。因此,本文着重对这种物理治疗技术在上述疾病中的临床应用作一综述。

### 1 VNS 与 ta-VNS 简介

VNS 装置通常由脉冲发生器、螺旋电极、柔性导线和体外控制设备组成。脉冲发生器放置在左锁骨中线下方皮下组织,螺旋电极缠绕在迷走神经上,柔性导线被埋在皮下隧道,连接着螺旋电极和脉冲发生器,体外控制设备用于设定各项治疗参数,如脉冲持续时间、电流强度和刺激频率等<sup>[1]</sup>。治疗参数设定之后,通过脉冲发生器间断地发射电流脉冲刺激迷走神经,迷走神经兴奋传递到孤束核被处理后传播到不同脑区,虽然目前并不了解迷走神经刺激是如何调节情绪和控制疾病发生的,可能

△ [通信作者] 吉峰, E-mail: jf6060@163.com

▲ 刘绪蓬, 济宁医学院 2014 级研究生

通过改变边缘系统的物质代谢、改变中枢单胺类神经递质如 5-HT 和去甲肾上腺素水平等机制而达到治疗目的。

传统的 VNS 因其需要做外科手术,属有创疗法,不能得到很好地推广。在迷走神经刺激治疗抑郁症的最新研究中,我国朱兵等研究出的经皮耳迷走神经刺激,是一种新型医用佩戴设备,操作简单,携带方便。在所进行的 VNS 治疗抑郁症的研究中,为期一个月,对治疗前后患者脑区进行功能神经影像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)扫描检查,与对照组比较,ta-VNS 治疗组患者抑郁症状得到明显改善。抑郁症患者岛叶、眶回、楔前叶皮层这些与抑郁有关的脑功能区发生明显变化,初步揭示了 ta-VNS 治疗抑郁症的脑机理<sup>[2]</sup>。

## 2 VNS 在神经精神疾病的应用

### 2.1 癫痫

VNS 技术最早是应用于治疗难治性癫痫。1997 年美国 FDA 批准 VNS 用于 >12 岁难治性癫痫患者的辅助治疗,我国于 2000 年批准其用于药物难治性癫痫的治疗。洪震<sup>[3]</sup>在《2013 年 <有关 VNS 治疗癫痫的更新版指南解读>》中指出,新版指南特别关注了不同刺激和间歇时间(快刺激:刺激 7 s 暂停 30 s;传统刺激:刺激 30 s 暂停 300 s)对 VNS 疗效的影响,但各研究结果不尽相同,因此合适的 VNS 参数尚无定论,亦未给出明确相关推荐意见(U 级推荐)。赵兰峰等<sup>[4]</sup>应用海人酸(Kainic acid, KA)复制大鼠癫痫模型,以大鼠皮质电图(EEG)和行为学为观测指标,在癫痫发作前后分别刺激左侧迷走神经,比较两组迷走神经刺激不同的启动时间对发作持续时间的影响,确定迷走神经刺激输出的最佳时机。结果显示在发作前,间断刺激迷走神经 50min,可显著降低癫痫发作严重程度、缩短发作时间,甚至完全抑制发作,而发作一旦发生再行刺激,则只能降低发作严重程度、缩短发作时间,该研究为预防发作奠定了实验基础。

刘强强等<sup>[5]</sup>纳入 71 例难治性癫痫,均接受 VNS 治疗,术后随访 3~56 个月,截至最后一次随访,14 例患者发作停止,患者的刺激电流为 0.75~1.75 mA,平均 1.25 mA,其中 4 例为 0.75 mA。说明最佳刺激参数一般为刺激电流 1.00~1.75 mA,0.75 mA 也是有效刺激电流,这与国外 Helmers 等<sup>[6]</sup>的研究基本一致。Lennox-Gastaut 综合征(LGS),是一种与年龄有关的隐源性或症状性全身

性癫痫综合征,即年龄依赖性癫痫性脑病的一种类型。新版指南将 LGS 纳入 VNS 的适应证。

Klinkenberg<sup>[7]</sup>等对 41 例难治性癫痫患儿进行随机对照双盲研究。12 周后,所有患儿均接受为期 20 周的迷走神经刺激治疗。一半(21 例)患儿接受了高输出(治疗)刺激,另一半(20 例)接受低输出(主动控制)刺激。随后,所有的儿童获得高输出刺激 19 周(附加阶段)。对血浆和脑脊液中色氨酸代谢产物浓度进行评估。邻氨基苯甲酸(AA,色氨酸代谢物的一种)水平显著高于基线,并和情绪改善、发作频率减少显著相关。高、低输出组间发作频率无显著变化。可以看出,迷走神经刺激诱导邻氨基苯甲酸持续增加,后者为具有神经保护和抗惊厥作用的色氨酸代谢产物。此外,增加的氨基酸水平与改善情绪和减少发作频率有关。

荣培晶等<sup>[8]</sup>所作研究指出接受 ta-VNS 干预治疗 8 周后,癫痫患者的发作频率、发作持续时间、意识恢复时间和白天发作事件,均比接受 tn-VNS 干预的患者显著减少,且较后者更安全、经济、无副作用。He<sup>[9]</sup>所做的 ta-VNS 治疗儿童癫痫的多中心、随机、平行、对照试验指出,ta-VNS 对治疗儿童癫痫安全,有效,方便。荣培晶<sup>[10]</sup>通过对癫痫的研究,认为耳迷走神经刺激作用机制,可能与颈部心迷走神经干电刺激的治疗机制有通路上的参照性和可比性,可以预见其将有广阔的应用前景。

刘爱华等<sup>[11]</sup>所做的研究认为经皮迷走神经刺激对药物难治性癫痫安全有效,尤其是对频繁发作和长期癫痫病史的患者效果较好。Ghani 等<sup>[12]</sup>所做 Meta 分析指出,高参数的 VNS 刺激模式对成人癫痫发作频率的改善作用明显优于低参数组,而对患儿意义不大,且两组间不良反应无统计学差异。

### 2.2 抑郁障碍

2005 年美国 FDA 批准 VNS 用于治疗难治性抑郁症。

Tisi 等<sup>[13]</sup>用 VNS 对难治性抑郁症患者进行疗效评估,评分标准为 21 项 HAMD 抑郁量表,认为 VNS 对 20% 的难治性抑郁症患者是成功的。同样,荣培晶<sup>[14]</sup>在一项非随机对照试验中,VNS 组与假手术组相比,难治性抑郁症缓解率明显改善,而假手术组转为 VNS 组,也观察到相似的改善作用。Hein<sup>[15]</sup>等在治疗抑郁症的随机对照试验中第一次使用 ta-VNS,证实其安全、有效。

Conway 等<sup>[16]</sup>利用 PET 扫描技术,观察经 VNS 治疗患者各脑区葡萄糖代谢率,初步得出大脑对

VNS 的反应有个适应过程,早期过程或许包括右侧背外侧前额叶(DLPFC)/扣带皮层的活性减少;长期疗效导致脑多巴胺活性增加。Kraus<sup>[17]</sup>利用 fMRI 成像观察:当刺激左侧外耳道时,在边缘结构及脑干强大的血氧水平依赖(BOLD)信号减弱,也许表明产生了有效刺激,与此相反,刺激后壁导致孤束核(迷走神经传递的关键中继站)中血氧水平依赖信号发生非特异性改变,这或许为迷走神经刺激用于临床提供了依据。而方继良<sup>[18]</sup>团队所做的研究采用 fMRI 技术,观察到经耳迷走神经刺激产生了与既往植入性迷走神经刺激相似的脑效应:广泛的边缘叶系统负激活,而且在脑干迷走神经核上观察到了直接的效应。初步证实迷走神经刺激术调制孤束核-边缘叶脑网络,为经皮电刺激耳甲部迷走神经治疗抑郁症等脑中枢机制打下了基础。

Liu 等<sup>[19]</sup>用 fMRI 扫描技术,观察接受 ta-VNS 与假刺激治疗的抑郁患者杏仁核区,在右侧杏仁核与左背外侧前额叶皮层间静息状态功能连接(rsFC)较假刺激组增多,且与 HAMD 减分率相关。说明 ta-VNS 可以显著调节抑郁患者杏仁核外侧前额叶 rsFC,可能是其治疗抑郁症的脑机制。

### 2.3 VNS 与缺血性脑卒中

美国 Khodaparast 等<sup>[20-21]</sup>为促进缺血后脑卒中病人上肢运动恢复,用 VNS 配合康复训练可使初级运动皮层梗死的大鼠恢复至病变前水平,而只有康复训练而无 VNS 治疗的大鼠则不能恢复至病变前水平。所以,VNS 搭档康复训练也许对卒中病人恢复起到作用。Cai<sup>[22]</sup>以关键词“VNS AND stroke”在 Medline 上检索了 1966-2014 年间发表的有关文献,通过阅读纳入符合研究标准的共 7 篇,表明 VNS 对减少缺血性卒中模型神经功能缺损有潜在影响,但缺乏 III 期临床试验证据。Dawson 等<sup>[23]</sup>纳入了 20 名缺血性脑卒中的患者(病程 >6 个月;中至重度上肢功能受损),9 名随机分配至 VNS + 康复训练组,11 名只接受康复训练,结果证实 VNS + 康复训练用于成人缺血性脑卒中所致上肢功能障碍恢复的可行性及安全性,而不能确定其有效性。VNS 与缺血性脑卒中的临床研究相对较少,大多为动物实验,以后还需更多临床试验支持。

### 3 VNS 的不良反应

目前报道的主要不良反应为嗜睡、头晕和耳鸣。而在 Pakdaman<sup>[24]</sup>用 VNS 治疗伊朗人群中药物难治性癫痫研究中,进行 5 年的随访研究,报道

的主要不良反应为声音嘶哑(25%)、咽喉不适(10%)。Dandurand<sup>[25]</sup>首次报道 VNS 治疗出现干咳。这些副作用都可耐受,停止治疗后可自然消失。

### 4 小结与展望

综上所述,VNS 应用于神经精神疾病有较好的疗效,是被 FDA 批准用于难治性抑郁及癫痫治疗的物理疗法,不良反应相对较少。目前,用于缺血性脑卒中尚缺乏足够的临床证据,只在一些动物实验中观察到其潜在疗效,有待更多临床研究证实。

尽管其具体机制尚未明确,但已有报道指出 VNS 可能通过影响不同脑区血流量、改变边缘系统的物质代谢、改变中枢单胺类神经递质等机制而达到治疗目的。我国朱兵等报道 ta-VNS 相比传统的 VNS,对抑郁症、癫痫等疾病的治疗有无创、方便、经济等优点,未来有较好应用前景。

此外,VNS 还用于心血管疾病、失眠等的治疗。我国黄凤等<sup>[26]</sup>用 ta-VNS 对糖耐量受损患者进行干预,结果表明前者能够改善血糖、预防糖尿病。相信未来会有更多的关于其作用机制及应用的研究。

### 参考文献:

- [1] 寻广磊,赵靖平.精神科物理治疗方法的进展.[J].国际精神病学杂志,2009,36(1):61-64. DOI:10.13479/j.cnki.jip.2009.01.005.
- [2] Fang J, Rong P, Hong Y, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation modulates default mode network in major depressive disorder[J]. Biol Psychiatry, 2016, 79(4):266-273. DOI:10.1016/j.biopsych.2015.03.025.
- [3] 洪震.2013 年《有关迷走神经刺激术治疗癫痫的更新版指南》解读[J].中国实用内科杂志,2013,34(5):471-474. DOI:10.7504/nk2014040402.
- [4] Zhao LF, Li JJ, Wang Q, et al. Effects of vagus nerve stimulation at different output time on seizures in rats [J]. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation, 2004, 8(31):7052-7054. DOI:10.3321/j.issn:1673-8225.2004.31.086.
- [5] 刘强强,徐纪文,周洪语,等.迷走神经刺激术治疗药物难治性癫痫疗效分析和参数调试体会[J].中国现代神经疾病杂志,2015,15(9):722-727. DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2015.09.008.
- [6] Helmers SL, Begnaud J, Cowley A, et al. Application of

- a computational model of vagus nerve stimulation [J]. *Acta neurol scand*, 2012, 126:336-343. DOI:10.1111/j.1600-0404.2012.01656.x.
- [7] Klinkenberg S, van den Borne CJ, Aalbers MW, et al. The effects of vagus nerve stimulation on tryptophan metabolites in children with intractable epilepsy [J]. *Epilepsy Behav*, 2014, 37:133-138. DOI:10.1016/j.yebeh.2014.06.001
- [8] 荣培晶,刘爱华,张建国,等.经皮耳迷走神经刺激治疗难治性癫痫的临床试验研究[J].*世界科学技术—中医药现代化*,2013,15(9):2011-2020.
- [9] He W, Wang XY, Zhou L, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation for pediatric epilepsy: study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2015, 16:371. DOI:10.1186/s13063-015-0906-8.
- [10] Rong P, Liu A, Zhang J, et al. An alternative therapy for drug resistant epilepsy: Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation [J]. *Chinese Medical Journal*, 2014, 127(2):300-304.
- [11] Aihua L, Lu S, Liping L, et al. A controlled trial of transcutaneous vagus nerve stimulation for the treatment of pharmacoresistant epilepsy [J]. *Epilepsy & Behavior*, 2014, 39:105-110. DOI:10.1016/j.yebeh.2014.08.005.
- [12] Ghani S, Vilensky J, Turner B, et al. Meta-analysis of vagus nerve stimulation treatment for epilepsy: correlation between device setting parameters and acute response [J]. *Childs Nerv Syst*, 2015, 31(12):2291-2304. DOI:10.1007/s00381-015-2921-1.
- [13] Tisi G, Franzini A, Messina G, et al. Vagus nerve stimulation therapy in treatment-resistant depression: A series report [J]. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2014, 68:606-611. DOI:10.1111/pcn.12166.
- [14] Rong P, Liu J, Wang L, et al. Effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on major depressive disorder: A nonrandomized controlled pilot study [J]. *Journal of Affective Disorder*, 2016, 195:172-179. DOI:10.1016/j.jad.2016.02.031.
- [15] Hein E, Nowak M, Kiess O, et al. Auricular transcutaneous electrical nerve stimulation in depressed patients: a randomized controlled pilot study [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2013, 120(5):821-827. DOI:10.1007/s00702-012-0908-6.
- [16] Conway CR, Chibnall JT, Gebara MA, et al. Association of cerebral metabolic activity changes with vagus nerve stimulation antidepressant response in treatment-resistant depression [J]. *Brain Stimulation*. 2013, 2(6):788-797. DOI:10.1016/j.brs.2012.11.006.
- [17] Kraus T, Kiess O, Hsl K, et al. CNS BOLD fMRI effects of sham-controlled transcutaneous electrical nerve stimulation in the left outer auditory canal—a pilot study [J]. *Brain Stimul*, 2013, 6(5):798-804. DOI:10.1016/j.brs.2013.01.011.
- [18] 方继良,洪祥,范洋洋,等.经皮电针刺激正常人耳甲迷走神经的功能 MRI 脑效应研究. [J]. *磁共振成像*. 2014, 5(6):416-422.
- [19] Liu J, Fang J, Wang Z, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation modulates amygdala functional connectivity in patients with depression [J]. *J Affect Disord*, 2016, 205:319-326. DOI:10.1016/j.jad.2016.08.003.
- [20] Khodaparast N, Hays SA, Sloan AM, et al. Vagus nerve stimulation during rehabilitation trainings improves forelimb strength following ischemic stroke [J]. *Neurobiol Dis*, 2013, 60:80-88. DOI:10.1016/j.nbd.2013.08.002.
- [21] Khodaparast N, Kilgard MP, Casavant R, et al. Vagus nerve stimulation during rehabilitation training improves forelimb recovery after chronic ischemic stroke in rats [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2016, 30(7):676-684. DOI:10.1177/1545968315616494.
- [22] 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. DOI:10.3389/fneur.2014.00107.
- [23] Dawson J, Pierce D, Dixit A, et al. Safety, feasibility, efficacy of vagus nerve stimulation paired with upper-limb rehabilitation after ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2016, 47(1):143-150. DOI:10.1161/STROKEAHA.115.010477.
- [24] Pakdaman H, Amini Harandi A, Abbasi M, et al. Vagus nerve stimulation in drug-resistant epilepsy: The efficacy and adverse effects in a 5-year follow-up study in Iran [J]. *Neurol Sci*, 2016, 37(11):1773-1778. DOI:10.1007/s10072-016-2661-3.
- [25] Dandurand C, Champagne PO, Elayoubi K, et al. Vagus nerve stimulator-related speech/exercise induced cough [J]. *J Clin Neurosci*, 2016; S0967-5868(16)30838-4. DOI:10.1016/j.jocn.2016.10.040.
- [26] Huang F, Dong J, Kong J, et al. Effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on impaired glucose tolerance: a pilot randomized study [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16(1):218.

(收稿日期 2016-12-09)  
(责任编辑:石俊强)