

无创迷走神经刺激的临床应用进展

李佩霖 夏江燕

【摘要】 迷走神经活性的调节影响大脑和身体之间的信息传递过程及生理状态。无创迷走神经刺激(nVNS)通过刺激耳迷走神经或颈部迷走神经对多个器官和系统产生保护作用,远程调节机体功能。近年来 nVNS 在预防及治疗神经系统疾病、自身免疫相关性疾病及心血管系统疾病中取得重大进展。本文对 nVNS 及相关技术的应用研究进展进行综述,为进一步探索 nVNS 在围术期的应用提供参考。

【关键词】 无创迷走神经刺激;经皮耳迷走神经刺激;经皮颈部迷走神经刺激

Clinical application progress of noninvasive vagus nerve stimulation LI Peilin, XIA Jiangyan. Department of Anesthesiology, Zhongda Hospital Southeast University, Southeast University, Nanjing 210000, China

Corresponding author: XIA Jiangyan, Email: jiangyanxia731026@aliyun.com

【Abstract】 Modulation of the vagus nerve affects a large number of physiological processes and bodily states associated with information transfer between the brain and body. Noninvasive vagus nerve (nVNS) stimulation can modulate body physiology at distant sites by stimulating auricular branch of the vagus nerve or cervical branch of the vagus nerve. Recently, nVNS has made great progress in preventing and treating neurological diseases, ameliorating autoimmune diseases and the cardiovascular system diseases. In this article, we review the potential applications of nVNS and related techniques, in order to explore the clinical value of nVNS in perioperative application.

【Key words】 Noninvasive vagus nerve stimulation; Transcutaneous auricular vagal nerve stimulation; Transcutaneous cervical vagal nerve stimulation

迷走神经(vagus nerve, VN)是人体的第X对颅神经,也是最长的神经,其末梢分支可达结肠远端1/3。无创迷走神经刺激(noninvasive vagus nerve stimulation, nVNS)包括经皮耳迷走神经刺激(transcutaneous auricular vagal nerve stimulation, taVNS)和经皮颈部迷走神经刺激(transcutaneous cervical vagal nerve stimulation, tcVNS)。耳迷走神经分支主要分布于耳甲腔、耳甲艇、对耳轮及耳屏^[1]。taVNS作用于耳迷走神经传入纤维产生效应。tcVNS通过将电极放置于颈部迷走神经走行表面皮肤部位发挥作用。A型与B型神经纤维是tcVNS的主要作用靶点^[2]。nVNS调节耳迷走神经分支或颈部迷走神经活性,可对多个器官和系统产生保护作用,远程调节机体功能。最初nVNS被用于治疗药物难治性癫痫、抑郁、偏头痛或丛集性头痛^[3]。近年来,随着迷走神经刺激(vagus nerve stimulation, VNS)技术的

发展,越来越多的动物实验及临床研究探索证实nVNS的有效性及其应用的广泛性。现将近年来nVNS的研究进展进行综述,为进一步探索nVNS在围术期的应用提供参考。

nVNS 在神经系统疾病中的应用

脑卒中 脑卒中具有较高的致残率及病死率。nVNS在预防脑卒中、改善脑卒中症状及预后中具有重要作用。Lindemann等^[4]在大鼠的脑缺血模型中发现,左侧tcVNS(脉冲频率25 Hz,脉宽1 ms,持续时间2 min)明显缩小缺血性脑梗死的面积并改善神经功能,作用程度与有创VNS相似。Ay等^[5]应用tcVNS探索大脑中动脉栓塞后nVNS的治疗时间窗证实,10 min接受1次,共1 h右侧tcVNS(脉冲频率25 Hz,脉宽1 ms,持续时间2 min)减少缺血诱导炎症反应中小胶质细胞的应答,减轻小鼠组织损伤和神经功能障碍严重程度。tcVNS在诱导缺血后4 h应用仍然有效,提示tcVNS具有较大的治疗时间窗,可成为缺血性脑卒中的一种辅助疗法。此

外,小鼠脑动脉瘤模型研究中,5 min 接受 1 次,每天 2 次,共 20 d 右侧 tcVNS 的小鼠(脉冲频率 25 Hz,脉宽 1 ms,持续时间 2 min)动脉瘤体直径及蛛网膜下腔出血分级(SAH 分级)降低,结果表明 nVNS 可降低动脉瘤出血率并改善瘤体出血的预后^[6]。

认知功能 nVNS 可改善患者认知功能。Noë 等^[7]研究表明,间断应用 4 周,每周 5 d,每天 2 次左侧 taVNS(脉冲频率 20 Hz,脉宽 250 μ s,持续时间 30 min)不影响心率及血压,且可改善患者昏迷量表评分(coma recovery scale-revised, CRS-R)和行为应答,这种效应至少可维持到 taVNS 后 4 周,提示 nVNS 是促进严重脑损伤患者意识恢复的安全、有效的手段。蓝斑(locus coeruleus, LC)被认为是促觉醒核团,刺激蓝斑-去甲肾上腺素通路(locus coeruleus-norepinephrine, LC-NE)可提高觉醒状态。McIntire 等^[8]研究探索了 nVNS 对睡眠剥夺患者觉醒状态及认知功能的影响,结果表明短期 tcVNS(脉冲频率 25 Hz,脉宽 1 ms,持续时间 2 min)即可明显改善疲劳患者多任务测试表现,提示 nVNS 可作用于中枢 LC-NE 通路,改善患者认知功能。

运动功能 VNS 改善肢体的运动功能,主要与 VNS 增强神经突触的联系、增加神经源性营养因子及驱动时间上精确的神经递质释放,以加强与配对事件相关的正在进行的神经活动有关^[9]。目前应用的 VNS 方式主要为有创 VNS^[10-11]。关于 nVNS 在患者运动康复中的有效性,仍有待进一步探索。

nVNS 在自身免疫相关性疾病中的应用

自身免疫性疾病 自主神经功能障碍可引起机体免疫失调并增加感染和免疫疾病的易感性。Aranow 等^[12]研究表明,接受每天 1 次,持续 4 d 的左侧 taVNS(脉冲频率 30 Hz,脉宽 300 μ s,持续时间 5 min)可明显缓解系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)患者的疼痛及疲劳,客观指标包括压痛及肿胀关节计数明显减少,P 物质浓度明显降低,且这种效应在 taVNS 停止后仍持续有效。

nVNS 也可改善类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者的症状。疾病活动度评分(28-joint disease activity score, DAS28)指 28 个指定关节的肿胀和压痛计数,可与视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)共同评价 RA 的活动度。Addoriso 等^[13]研究表明,活动期 RA 患者接受 2 d 共 4 次的右侧 taVNS(电压 4 V,电流 0.25~0.28 A,持续时间 5 min)即可明显改善疾病活动度,表现为 DAS28 中

C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)评分、VAS 疼痛评分及炎症因子肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素(interleukin, IL)-6 和 IL-1 β 的降低,且这种改变可延续至 nVNS 停止后第 7 天。

肠道炎症性疾病 VNS 对克罗恩病等肠道炎症性疾病同样有效。Bonaz 等^[14]探索 VNS 对克罗恩病患者的影响发现,在 6 个月的干预和随访中,VNS 显著降低疾病的活动性,表现为克罗恩病疾病活动指数(Crohn's disease activity index, CDAI)降低,CRP 浓度下降及内镜复查明显改善。值得注意的是,基础 VN 张力较低时,VNS 可增加 VN 活性;而基础 VN 张力较高时,VNS 可降低 VN 活性。这体现了长期 VNS 对体内自主神经系统的调节作用。

nVNS 在心血管系统疾病中的应用

nVNS 可辅助治疗包括心力衰竭、心律失常、心肌梗死在内的多种心血管疾病。主要涉及机制包括:(1)nVNS 的抗炎作用;(2)nVNS 调节心脏自主神经系统的平衡;(3)nVNS 抑制活性氧的产生和释放,减轻心肌氧化应激,减慢心肌细胞凋亡作用^[15]。

心力衰竭 射血分数保留性心力衰竭是重要的公共卫生问题,改善炎症及调节自主神经系统平衡是治疗此病的重要靶点。Tran 等^[16]应用每天 2 次,至少 1 d 的耳屏 taVNS(脉冲频率 20 Hz,脉宽 200 μ s,持续时间 1 h),结果表明左心室舒张功能障碍及射血分数保留患者的心率变异性提高,并且左心室纵向应变得到显著改善。值得注意的是,这种改变在基础左心室整体纵向应变较低的患者中更为明显,提示心功能较差的患者可能从 taVNS 中获益更多^[17]。

心律失常 nVNS 具有显著抗心律失常作用。Stavrakis 等^[18]研究纳入全身麻醉下行心房颤动(房颤)消融术的阵发性房颤患者,研究者在麻醉后消融开始前给予患者右侧耳部 nVNS(脉冲频率 20 Hz,脉宽 1 ms,持续时间 1 h),结果表明,在不影响心率、房室结传导及 BIS 的刺激参数下,与对照组比较,nVNS 可明显缩短房颤发作时间并增加诱发房颤所需要的刺激次数。此外,研究者还发现 nVNS 可降低患者体内炎症因子水平,如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)及 CRP。与之相反,两组间冠状窦 TNF- α 和 CRP 水平无差异,说明 nVNS 的作用通过体循环介导。该研究提示 taVNS 有助于阻止房颤的恶化,进而减少房颤相关脑卒

中、痴呆及心力衰竭等并发症的发生。Zhang 等^[19]研究探索 VNS 对动物犬室性心律失常的影响,与假设相同,研究者证明在不降低心率的条件下,阈下 VNS 可明显减少心肌缺血-再灌注后室性早搏、室性心动过速和炎症反应的发生,这为室性心律失常患者提供一种新的治疗办法。

心肌梗死 心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 导致心脏的分子、结构及功能的改变,影响患者预后。在 MI 的动物模型中,间断应用双侧 taVNS (脉冲频率 20 Hz, 脉宽 1 ms, 持续时间 4 h) 可抑制心肌细胞凋亡,降低左心室扩张速率,改善左心室收缩和舒张功能并减轻心脏纤维化,改善左心室重构^[20]。nVNS 也可改善心肌缺血-再灌注损伤。Yu 等^[21]研究表明,行经皮冠状动脉介入手术 (percutaneous coronary intervention, PCI) 的心梗患者在术中短期应用右侧 taVNS (脉冲频率 20 Hz, 脉宽 1 ms, 持续时间 2 h) 可明显改善心肌缺血-再灌注损伤及心功能,主要表现为:nVNS 患者术后 24 h 室性早搏及室性心动过速发作次数、术后 72 h 内心肌损伤标志物肌酸激酶同工酶 (creatin kinase-MB, CK-MB) 及肌红蛋白计数、术后 24 h 及术后 7 d 氨基末端脑钠肽前体 (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP) 计数及术后 24 h 炎症因子 IL-6、IL-1 β 、高迁移率族蛋白 1 (high mobility group box chromosomal protein 1, HMGB1) 及 TNF- α 均明显降低。超声心动图比较两组患者心室运动功能发现,nVNS 的患者也可改善左心室射血分数及室壁运动节律异常。

nVNS 在围术期的应用

术前焦虑 nVNS 及相关技术被证实可有效治疗急性及持续性焦虑,其中耳部贴压可明显降低患者术前焦虑评分及 BIS,减轻患者术前焦虑,推测其与刺激耳迷走神经分支相关^[22]。恐惧记忆是生物体遭受伤害性刺激时产生的一种负性情绪记忆。环境中相似的中性刺激也能引发恐惧反应,表现出恐惧泛化。手术可引起患者恐惧记忆。有证据表明 nVNS 不抑制恐惧泛化,但可促进恐惧记忆的消除^[23]。

疼痛 伤害性疼痛是机体对于来自伤害感受器的机械、热力或化学变化刺激所产生的一种生理反应。Busch 等^[24]研究表明,在不引起自主神经系统活性改变的情况下,nVNS 可抑制伤害性感受及痛觉的传导过程,使机体痛觉阈值增加,疼痛敏感

性降低。该研究还指出,nVNS 的镇痛作用主要与其对中枢疼痛处理有关,而与外周痛觉感受器的传入无关,也不影响非伤害感受信号的传导。这为围术期多模式镇痛及持续性疼痛的治疗提供了更多选择。

肠道功能障碍 nVNS 防治术后肠道功能障碍。术前 nVNS 有效缓解术后恶心呕吐^[25]。10%~20% 的择期结直肠手术患者会出现肠梗阻。术后肠梗阻主要与阿片类药物及炎症介导的肠道机械功能紊乱有关。Chapman 等^[26]研究表明,术前 5 d 及术后 5 d 应用患者自控式 tcVNS 仪 (脉冲频率 25 Hz, 脉宽 200 μ s, 持续时间 2 min) 可加快结直肠癌患者术后首次排气时间及术后 0~3 d 吗啡用量。与术后干预比较,术前通过 α 7 烟碱型乙酰胆碱受体 (α 7 nicotinic acetylcholine receptor, α 7nAChR) 激活肠道胆碱能抗炎通路对预防术后肠道并发症更加有效^[27]。

认知功能障碍 认知功能障碍是老年患者术后常见的认知功能并发症。应用 taVNS (脉冲频率 50 Hz, 脉宽 300 μ s, 手术全程) 可降低老年膝关节或髋关节置换手术患者术后认知功能障碍的发生率,促进患者术后早期恢复^[28]。其作用可与有创 VNS 相媲美^[29]。

小 结

无创迷走神经刺激不仅广泛应用于神经系统疾病、自身免疫系统疾病及心血管疾病,且在围术期抗焦虑、镇痛、防治术后并发症等方面也得到越来越多的应用。无创迷走神经刺激具有较高的可行性与安全性,有深远的临床应用潜能,值得进一步推广。

参 考 文 献

- [1] Bermejo P, López M, Larraya I, et al. Innervation of the human cavum conchae and auditory canal: anatomical basis for transcutaneous auricular nerve stimulation. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 7830919.
- [2] Mourdoukoutas AP, Truong DQ, Adair DK, et al. High-resolution multi-scale computational model for non-invasive cervical vagus nerve stimulation. *Neuromodulation*, 2018, 21(3): 261-268.
- [3] Yuan H, Silberstein SD. Vagus nerve and vagus nerve stimulation, a comprehensive review: part I. Headache, 2016, 56(1): 71-78.
- [4] Lindemann J, Rakers C, Matuskova H, et al. Vagus nerve stimulation reduces spreading depolarization burden and cortical infarct volume in a rat model of stroke. *PLoS One*, 2020, 15

- (7): e0236444.
- [5] Ay I, Nasser R, Simon B, et al. Transcutaneous cervical vagus nerve stimulation ameliorates acute ischemic injury in rats. *Brain Stimul*, 2016, 9(2): 166-173.
 - [6] Suzuki T, Takizawa T, Kamio Y, et al. Noninvasive vagus nerve stimulation prevents ruptures and improves outcomes in a model of intracranial aneurysm in mice. *Stroke*, 2019, 50(5): 1216-1223.
 - [7] Noé E, Ferri J, Colomer C, et al. Feasibility, safety and efficacy of transauricular vagus nerve stimulation in a cohort of patients with disorders of consciousness. *Brain Stimul*, 2020, 13(2): 427-429.
 - [8] McIntire LK, McKinley RA, Goodyear C, et al. Cervical transcutaneous vagal nerve stimulation (ctVNS) improves human cognitive performance under sleep deprivation stress. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 634.
 - [9] Engineer ND, Kimberley TJ, Prudente CN, et al. Targeted vagus nerve stimulation for rehabilitation after stroke. *Front Neurosci*, 2019, 13: 280.
 - [10] Meyers EC, Solorzano BR, James J, et al. Vagus nerve stimulation enhances stable plasticity and generalization of stroke recovery. *Stroke*, 2018, 49(3): 710-717.
 - [11] Dawson J, Liu CY, Francisco GE, et al. Vagus nerve stimulation paired with rehabilitation for upper limb motor function after ischaemic stroke (VNS-REHAB): a randomised, blinded, pivotal, device trial. *Lancet*, 2021, 397(10284): 1545-1553.
 - [12] Aranow C, Atish-Fregoso Y, Lesser M, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation reduces pain and fatigue in patients with systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, sham-controlled pilot trial. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(2): 203-208.
 - [13] Addorasio ME, Imperato GH, de Vos AF, et al. Investigational treatment of rheumatoid arthritis with a vibrotactile device applied to the external ear. *Bioelectron Med*, 2019, 5: 4.
 - [14] Bonaz B, Sinniger V, Hoffmann D, et al. Chronic vagus nerve stimulation in Crohn's disease: a 6-month follow-up pilot study. *Neurogastroenterol Motil*, 2016, 28(6): 948-953.
 - [15] Chen M, Zhou X, Yu L, et al. Low-level vagus nerve stimulation attenuates myocardial ischemic reperfusion injury by antioxidative stress and antiapoptosis reactions in canines. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2016, 27(2): 224-231.
 - [16] Tran N, Asad Z, Elkholey K, et al. Autonomic neuromodulation acutely ameliorates left ventricular strain in humans. *J Cardiovasc Transl Res*, 2019, 12(3): 221-230.
 - [17] Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, et al. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*, 2011, 13(1): 18-28.
 - [18] Stavrakis S, Humphrey MB, Scherlag BJ, et al. Low-level transcutaneous electrical vagus nerve stimulation suppresses atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(9): 867-875.
 - [19] Zhang L, Lu Y, Sun J, et al. Subthreshold vagal stimulation suppresses ventricular arrhythmia and inflammatory response in a canine model of acute cardiac ischaemia and reperfusion. *Exp Physiol*, 2016, 101(1): 41-49.
 - [20] Wang Z, Yu L, Wang S, et al. Chronic intermittent low-level transcutaneous electrical stimulation of auricular branch of vagus nerve improves left ventricular remodeling in conscious dogs with healed myocardial infarction. *Circ Heart Fail*, 2014, 7(6): 1014-1021.
 - [21] Yu L, Huang B, Po SS, et al. Low-level tragus stimulation for the treatment of ischemia and reperfusion injury in patients with st-segment elevation myocardial infarction: a proof-of-concept study. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(15): 1511-1520.
 - [22] Luo L, Dai QX, Mo YC, et al. The effect of auricular acupuncture on preoperative anxiety in patients undergoing gynecological surgery. *Int J Clin Exp Med*, 2016, 9(2): 4065-4070.
 - [23] Burger AM, Van Diest I, Van der Does W, et al. The effect of transcutaneous vagus nerve stimulation on fear generalization and subsequent fear extinction. *Neurobiol Learn Mem*, 2019, 161: 192-201.
 - [24] Busch V, Zeman F, Heckel A, et al. The effect of transcutaneous vagus nerve stimulation on pain perception—an experimental study. *Brain Stimul*, 2013, 6(2): 202-209.
 - [25] Feng C, Popovic J, Kline R, et al. Auricular acupuncture in the prevention of postoperative nausea and emesis a randomized controlled trial. *Bull Hosp Jt Dis* (2013), 2017, 75(2): 114-118.
 - [26] Chapman SJ, Helliwell JA, Naylor M, et al. Noninvasive vagus nerve stimulation to reduce ileus after major colorectal surgery: early development study. *Colorectal Dis*, 2021, 23(5): 1225-1232.
 - [27] Stakenborg N, Labeeuw E, Gomez-Pinilla PJ, et al. Preoperative administration of the 5-HT₄ receptor agonist prucalopride reduces intestinal inflammation and shortens postoperative ileus via cholinergic enteric neurons. *Gut*, 2019, 68(8): 1406-1416.
 - [28] 祁思忆, 范逸辰, 唐颖, 等. 经皮迷走神经电刺激对老年骨科患者术后认知功能的影响. *上海医学*, 2021, 44(11): 827-831.
 - [29] 程慧芳, 李会会, 王庆志, 等. 迷走神经刺激对老龄小鼠术后认知功能障碍的影响及海马 IGF-1 信号通路在其中的作用. *中华麻醉学杂志*, 2022, 42(9): 1048-1053.

(收稿日期:2022-05-03)