

迷走神经刺激影响器官功能的研究进展

柳权芳 王迪 王雷原 纪木火

【摘要】 迷走神经是副交感神经系统的主要承担者,可以调控炎症反应及器官功能。围术期手术和麻醉等刺激可导致机体迷走神经张力相对降低,导致围术期循环、呼吸、消化、神经等系统相关并发症的发生率升高。本文就迷走神经张力降低对围术期多器官功能的影响及迷走神经刺激在器官功能中的应用做一综述,为减少围术期各种并发症的发生提供新思路。

【关键词】 迷走神经;调节;围术期;器官功能

Research progress on vagus nerve stimulation affecting organ function LIU Quanfang, WANG Di, WANG Leiyan, JI Muhuo. Department of Anesthesiology, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China

Corresponding author: JI Muhuo, Email: jimuhuo2009@sina.com

【Abstract】 Vagus nerve is the main undertaker of the parasympathetic nervous system, participating in the regulation of inflammatory response and playing the role of organ function protection. Stimulation such as perioperative operation and anesthesia can often lead to a relative decrease in vagus nerve tension and increase in perioperative circulation, respiration, digestion, nerve, and other system-related complications. This article mainly reviews the effects of reduced vagal tone on perioperative multiple organ functions and vagus nerve stimulation in organ function, aiming to provide new ideas for reducing various perioperative complications.

【Key words】 Vagus nerve; Adjust; Perioperative period; Organ function

自主神经系统包括交感神经和副交感神经,正常情况下二者处于动态平衡。手术、麻醉等因素常引起交感神经及副交感神经系统失衡,主要表现为交感神经张力增高或/和副交感神经张力相对降低。迷走神经作为副交感神经的重要组成部分,其功能紊乱可引起多种病理生理改变,并导致全身多器官功能障碍^[1]。通过电刺激迷走神经或使用右美托咪定等方法增高迷走神经张力,可降低围术期并发症发生率。本文就迷走神经调节围术期器官功能进行综述,为临床提供参考。

迷走神经概述

生理功能 迷走神经是副交感神经的主要组成部分,与交感神经共同参与机体生理功能的动态调节,含有躯体运动、内脏运动、内脏感觉、躯体感觉四种纤维。作为副交感神经的重要部分,迷走神经分布至心、肺、食管、胃、肠、肝、胰及肾等器官。

交感神经主要作用为调动器官潜能,促进机体适应环境急剧变化;而迷走神经则具有保护机体、促进消化、积蓄能量,保持身体在安静状态下生理平衡的特点,其最重要的功能是将内脏器官(如肠道、肝脏、心脏和肺)的信息传至大脑。迷走神经的传入纤维在孤束核水平整合到脑干中,然后投射至中枢神经系统的其余部分(臂旁核、中缝背核、蓝斑、下丘脑、丘脑、杏仁核和海马等)^[2-3]。

迷走神经张力的评估方法 目前用于评估副交感神经系统的方法包括静息心率、心率恢复(heart rate recovery, HRR)、心率变异性(heart rate variability, HRV)、压力感受器敏感性、心率震荡和Ewing试验等^[4]。目前比较常用的包括HRV和HRR。HRV与心率相关,可评估心率自主控制的调节,并携带额外的信息,如总功率对数值、低功率标准值、高功率标准值、低频与高功率比值等^[5]。由于HRV具有稳定的昼夜节律,且麻醉容易干扰HRV,因此,Cheng等^[6]通过一种可连续监测HRV的无创智能设备,评估胃癌患者手术应激和自主神经功能障碍的情况,证明术后早期存在自主神经功能障碍。

DOI:10.12089/jca.2023.12.013

基金项目:国家自然科学基金(82172131)

作者单位:210011 南京医科大学第二附属医院麻醉科

通信作者:纪木火,Email: jimuhuo2009@sina.com

迷走神经降低的病理机制 迷走神经张力降低对机体产生诸多不利影响,如增加患者围术期心肺损伤、胃肠反应、肝肾损伤、围术期神经认知障碍及术后疼痛等并发症^[1, 7-8]。心脏是最常见的受累器官,心脏迷走神经功能障碍可增加非心脏手术围术期心肌耗氧量。迷走神经调控脑肠轴中起重要作用,其活动减少与胃肠功能衰退相关^[9]。使用尼古丁激活 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体 ($\alpha 7$ nicotine acetylcholine receptor, $\alpha 7nAChR$) 刺激胆碱能抗炎通路 (cholinergic anti-inflammatory pathway, CAP) 可明显减轻肺损伤^[10]。迷走神经也调节肝脏功能,刺激迷走神经可减轻对乙酰氨基酚诱导的急性肝衰竭^[11]。刺激迷走神经也可以通过激活 CAP 发挥保护急性肾损伤的作用^[12]。此外,促炎和抗炎失调可能会改变小脑胶质细胞、星形胶质细胞、少突胶质细胞等细胞的免疫活性,进而介导神经元损伤,引起谵妄等^[13]。

围术期的有创操作、组织灌注不足等因素,均可加剧围术期炎症反应。迷走神经通过提供脑源性胆碱能调节外周和中枢炎症,其张力降低与围术期器官功能损伤相关^[1, 8, 14]。迷走神经主要通过 CAP 控制炎症反应, CAP 主要由迷走神经、中枢毒草碱样受体 (M 受体)、 $\alpha 7nAChR$ 、脾脏和脾神经组成。其中, $\alpha 7nAChR$ 是一种表达在巨噬细胞、淋巴细胞、神经元和其他细胞上的配体门控离子通道。脾神经是肾上腺素能神经,通过释放去甲肾上腺素神经递质作用于 T 细胞, T 细胞产生的乙酰胆碱 (acetylcholine, Ach) 作用于脾脏内表达 $\alpha 7nAChR$ 的炎性细胞,进而抑制炎症反应。

迷走神经刺激对器官功能的影响

迷走神经张力降低伴随各种病理生理改变,可通过提升迷走神经活性防治相关疾病。提高迷走神经张力,如电刺激迷走神经或使用右美托咪定可有效改善围术期器官功能损伤^[15]。电刺激副交感神经系统可提高迷走神经张力,包括迷走神经刺激 (vagus nerve stimulation, VNS)、脊髓刺激和神经节丛电刺激等,均可提高迷走神经的活性。目前提高迷走神经张力的主流方法为 VNS,主要包括侵入性 VNS (invasive VNS, iVNS) 和经皮 VNS (transcutaneous VNS, tVNS)^[3]。tVNS 包括经皮耳迷走神经刺激 (transcutaneous auricular VNS, taVNS) 和经皮颈迷走神经刺激。侵入性 VNS 通常需要在颈迷走神经周围植入电极,虽然疗效明显但属于有创操

作,因此在临床上应用受限。目前比较常见的是 tVNS,是一种无创、安全、简单且有效的治疗措施。

VNS 与中枢神经系统疾病 VNS 可用于治疗帕金森病、自闭症谱系障碍、创伤性脑损伤及脑卒中中等脑部疾病,其神经保护作用是通过抗炎、降低血脑屏障通透性以及调节神经营养素和神经递质所介导^[16]。VNS 广泛用于抗药性癫痫,植入 VNS 可使 26%~40% 的患者 1 年内癫痫发作频率减少 50% 以上,且癫痫的发作频率和严重程度明显降低^[17]。VNS 对抑郁症的治疗也有一定功效,植入型 VNS 对严重多发慢性抑郁症患者具有长期和持久的疗效,具体作用机制可能与其增强海马突触可塑性有关^[18]。tVNS 可通过刺激迷走神经释放神经递质 Ach,抑制炎症因子生成和释放,减少因手术应激和全身麻醉导致的脑内神经元损伤,进而减少术后谵妄和术后认知功能障碍的发生^[19]。taVNS 可以改善患者的轻度认知障碍,为改善认知功能提供了一种重要的选择,可用于预防或延缓其发展为痴呆^[20]。通过刺激迷走神经激活胆碱能系统中控制学习的神经元可提高健康动物神经系统的学习能力,为研究 VNS 帮助大脑自我修复奠定了基础^[21]。

VNS 与心脏疾病 VNS 治疗心脏疾病研究较为广泛,增强迷走神经活动可能是减轻心肌缺血-再灌注损伤的潜在治疗策略。VNS 可通过降低交感神经系统活性和增加迷走神经张力两种作用机制来调节心脏自主神经系统的失衡。VNS 通过 CAP、下丘脑-垂体-肾上腺轴途径和迷走神经-脾途径减少促炎细胞因子的产生和释放,进而产生抗炎作用^[22]。除此之外, VNS 还可减轻线粒体功能障碍、抗氧化应激、抗细胞凋亡、抗重构等发挥心脏保护作用^[23-24]。慢性 VNS 可减轻慢性压力超负荷引起的豚鼠心脏内源性神经元突触效应增强及 M 型胆碱受体敏感性增强,进而阻止心脏内源性神经元重构和心肌肥厚^[25]。低水平 VNS 可调节心脏自主神经系统的功能,进而控制心房颤动^[26]。此外,低水平 VNS 可抑制由 $\alpha 7nAChR$ 依赖性途径介导的炎症反应,低水平 VNS 通过其抗炎和抗纤维化作用可改善射血分数保留的心力衰竭 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) 大鼠模型的心脏功能和心肌纤维化,提示 $\alpha 7nAChR$ 可能成为 HFpEF 的新治疗靶点^[27]。

VNS 与消化系统疾病 迷走神经支配胃肠道的运动和分泌,迷走神经耳支是迷走神经到达体表的唯一分支,可以通过刺激迷走神经耳支来调节胃

肠道^[3]。通过 taVNS 对右耳迷走神经传入进行非侵入性刺激会增加孤束核和中脑的胃-脑耦合, 这为研究胃网络功能提供了重要技术, 为未来治疗胃肠道或一系列疾病的躯体症状开辟了新的途径^[28]。taVNS 改善功能性消化不良模型大鼠胃运动及精神状况的机制可能与抑制下丘脑-垂体-肾上腺、减少大鼠应激反应有关^[29]。非侵入性 taVNS 通过增强迷走神经活动可以改善消化不良和抑郁/焦虑的症状, 改善胃调节和胃起搏活动, 具有治疗非重症功能性消化不良的潜力^[30]。在功能性消化不良患者中, 焦虑、抑郁等情绪是常见的伴随症状, taVNS 在改善功能性消化不良患者消化不良症状的同时还可缓解患者焦虑、抑郁等精神症状, 治疗机制可能与脑-肠轴的调节相关。VNS 通过激活肠道中的 CAP 来加速肠道功能的恢复, 可作为减少肠梗阻的干预措施, 在直肠手术前后进行无创 VNS 具有安全性、治疗依从性和可用性^[31]。使用 VNS 利用迷走神经的抗炎特性, 可治疗克罗恩病, 迷走神经的抗肿瘤坏死因子- α 作用在其中起关键效应^[32]。腹部 VNS 通过影响胰高血糖素分泌来调节血糖, 应用高频 40 kHz 刺激可降低胰高血糖素水平, 具有治疗 2 型糖尿病的潜在应用^[33]。

VNS 与急性肺、肝、肾损伤 急性肺、肝、肾损伤均属于炎症性疾病, 通过 VNS 激活 CAP, 利用神经免疫相互作用, 可以减轻与各种疾病相关的炎症反应。在 LPS 诱导的急性肺损伤动物模型中, VNS 通过激活 $\alpha 7nAChR$ 受体影响巨噬细胞转化和肺组织细胞焦亡, 进而减少促炎细胞因子释放并增加抗炎细胞因子释放, 从而改善肺损伤^[34]。VNS 尚可通过上调抗氧化剂谷胱甘肽减轻缺血再灌注损伤引起的肝损伤^[35]。在肾损伤动物模型中, 使用光遗传学选择性地刺激迷走神经传入或传出纤维, 发现 C1 神经元通过迷走神经传入纤维刺激介导肾脏保护作用^[36]。一些药物也可通过提高迷走神经张力产生治疗作用。右美托咪定作为全麻辅助药, 可激活迷走神经传出系统, 抑制炎症反应。右美托咪定可以明显增加颈迷走神经的放电频率以及 Ach 释放, 降低由肾缺血-再灌注诱导的几种炎症介质的浓度, 从而发挥肾脏保护作用^[15]。口服药物吡啶斯的明可通过抑制乙酰胆碱酯酶增强副交感神经活动, 从而改善实验性肺动脉高压动物右心功能、肺血管重塑, 提高存活率^[37]。此外, Zorbaz 等^[13]从胆碱能信号的 RNA 调节因子方面讨论了迷走神经与炎症的关系, 认为 RNA 调节剂有助于重新平衡胆碱能网

络, 从而防止神经炎症介导的多系统疾病的恶化。

VNS 与骨骼重塑 使用乙酰胆碱酯酶抑制剂进行胆碱能刺激可以降低痴呆患者的骨折风险, 提示胆碱能系统和骨骼之间可能存在关联。胆碱能活性增加有利于骨量增加, 下丘脑包含胆碱能成分, 其影响骨骼重塑的具体机制可能与下丘脑腹内侧核和外侧核对体重的调节作用有关, 外侧核富含胆碱能神经元和受体。VNS 可增加癫痫患者的骨密度, 在癫痫患者中植入 VNS 装置后, 患者腰椎骨密度明显增加, 为 VNS 治疗难治性低骨密度相关疾病的实现提供了依据^[2]。

小 结

交感神经与副交感神经平衡共同维持机体正常的生理功能。自主神经失衡通常表现为迷走神经张力降低和交感神经张力增高, 由于迷走神经主要通过 CAP 控制炎症反应, 当迷走神经张力降低时, 抗炎作用受到抑制, 炎症因子在各器官、组织中聚集, 导致围术期各种并发症发生率升高。因此, 迷走神经刺激可为减少围术期各种并发症的发生提供新思路。

参 考 文 献

- [1] Patel A, Weber V, Gourine AV, et al. The potential for autonomic neuromodulation to reduce perioperative complications and pain: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*, 2022, 128(1): 135-149.
- [2] Tamimi A, Tamimi F, Juweid M, et al. Could vagus nerve stimulation influence bone remodeling? *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2021, 21(2): 255-262.
- [3] Yamamoto T. Clinical application of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation. *Brain Nerve*, 2022, 74(8): 991-995.
- [4] Soomro QH, Charytan DM. Cardiovascular autonomic nervous system dysfunction in chronic kidney disease and end-stage kidney disease: disruption of the complementary forces. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2021, 30(2): 198-207.
- [5] 李菲菲, 孟祎凡, 黄雯, 等. 利多卡因对妇科腹腔镜手术患者术后早期自主神经和肠道运动功能的影响. *临床麻醉学杂志*, 2022, 38(8): 801-805.
- [6] Cheng W, Liu J, Zhi M, et al. Stress and autonomic nerve dysfunction monitoring in perioperative gastric cancer patients using a smart device. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2022, 27(1): e12903.
- [7] So V, Klar G, Leitch J, et al. Association between postsurgical pain and heart rate variability: protocol for a scoping review. *BMJ Open*, 2021, 11(4): e044949.
- [8] Ackland GL, Abbott T, Minto G, et al. Heart rate recovery and morbidity after noncardiac surgery: planned secondary analysis of two prospective, multi-centre, blinded observational studies. *PLoS*

- One, 2019, 14(8): e0221277.
- [9] 李月, 冯艺, 闫琦. 术后胃肠功能紊乱的临床研究进展. 临床麻醉学杂志, 2022, 38(3): 299-303.
- [10] Ma P, Yu K, Yu J, et al. Effects of nicotine and vagus nerve in severe acute pancreatitis-associated lung injury in rats. *Pancreas*, 2016, 45(4): 552-560.
- [11] Jadeja RN, Rachakonda VP, Khurana S. Targeting cholinergic system to modulate liver injury. *Curr Drug Targets*, 2018, 19(8): 938-944.
- [12] Tanaka S, Okusa MD. AKI and the neuroimmune axis. *Semin Nephrol*, 2019, 39(1): 85-95.
- [13] Zorbaz T, Madrer N, Soreq H. Cholinergic blockade of neuroinflammation: from tissue to RNA regulators. *Neuronal Signal*, 2022, 6(1): NS20210035.
- [14] May SM, Reyes A, Martir G, et al. Acquired loss of cardiac vagal activity is associated with myocardial injury in patients undergoing noncardiac surgery: prospective observational mechanistic cohort study. *Br J Anaesth*, 2019, 123(6): 758-767.
- [15] Ma J, Chen Q, Li J, et al. Dexmedetomidine-mediated prevention of renal ischemia-reperfusion injury depends in part on cholinergic anti-inflammatory mechanisms. *Anesth Analg*, 2020, 130(4): 1054-1062.
- [16] Wang Y, Zhan G, Cai Z, et al. Vagus nerve stimulation in brain diseases: therapeutic applications and biological mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 127: 37-53.
- [17] Pérez-Carbonell L, Faulkner H, Higgins S, et al. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Pract Neurol*, 2020, 20(3): 189-198.
- [18] Pigato G, Rosson S, Bresolin N, et al. Vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: a case series of long-term follow-up. *J ECT*, 2023, 39(1): 23-27.
- [19] Li ZD, Qiu HJ, Wang XQ, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in poststroke cognitive impairment: protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open*, 2022, 12(10): e063803.
- [20] Wang L, Zhang J, Guo C, et al. The efficacy and safety of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in patients with mild cognitive impairment: a double blinded randomized clinical trial. *Brain Stimul*, 2022, 15(6): 1405-1414.
- [21] Bowles S, Hickman J, Peng X, et al. Vagus nerve stimulation drives selective circuit modulation through cholinergic reinforcement. *Neuron*, 2022, 110(17): 2867-2885.
- [22] Bassi GS, Kanashiro A, Coimbra NC, et al. Anatomical and clinical implications of vagal modulation of the spleen. *Neurosci Biobehav Rev*, 2020, 112: 363-373.
- [23] Chen M, Li X, Yang H, et al. Hype or hope: vagus nerve stimulation against acute myocardial ischemia-reperfusion injury. *Trends Cardiovasc Med*, 2020, 30(8): 481-488.
- [24] 李惠洲, 吴川, 刘飞飞, 等. 经皮穴位电刺激对老年冠心病患者术后心率变异性 and 超敏肌钙蛋白 T 的影响. 临床麻醉学杂志, 2018, 34(7): 635-638.
- [25] Beaumont E, Wright GL, Southerland EM, et al. Vagus nerve stimulation mitigates intrinsic cardiac neuronal remodeling and cardiac hypertrophy induced by chronic pressure overload in guinea pig. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2016, 310(10): H1349-H1359.
- [26] Qin M, Zeng C, Liu X. The cardiac autonomic nervous system: a target for modulation of atrial fibrillation. *Clin Cardiol*, 2019, 42(6): 644-652.
- [27] Elkholey K, Niewiadomska M, Morris L, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation ameliorates the phenotype of heart failure with preserved ejection fraction through its anti-inflammatory effects. *Circ Heart Fail*, 2022, 15(8): e009288.
- [28] Müller SJ, Teckentrup V, Rebollo I, et al. Vagus nerve stimulation increases stomach-brain coupling via a vagal afferent pathway. *Brain Stimul*, 2022, 15(5): 1279-1289.
- [29] Hou LW, Fang JL, Zhang JL, et al. Auricular vagus nerve stimulation ameliorates functional dyspepsia with depressive-like behavior and inhibits the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in a rat model. *Dig Dis Sci*, 2022, 67(10): 4719-4731.
- [30] Zhu Y, Xu F, Lu D, et al. Transcutaneous auricular vagal nerve stimulation improves functional dyspepsia by enhancing vagal efferent activity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2021, 320(5): G700-G711.
- [31] 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.
- [32] Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. Therapeutic potential of vagus nerve stimulation for inflammatory bowel diseases. *Front Neurosci*, 2021, 15: 650971.
- [33] Payne SC, Ward G, MacIsaac RJ, et al. Differential effects of vagus nerve stimulation strategies on glycemia and pancreatic secretions. *Physiol Rep*, 2020, 8(11): e14479.
- [34] Li S, Qi D, Li JN, et al. Vagus nerve stimulation enhances the cholinergic anti-inflammatory pathway to reduce lung injury in acute respiratory distress syndrome via STAT3. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 63.
- [35] Xia H, Liu Z, Liang W, et al. Vagus nerve stimulation alleviates hepatic ischemia and reperfusion injury by regulating glutathione production and transformation. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 1079129.
- [36] Tanaka S, Abe C, Abbott S, et al. Vagus nerve stimulation activates two distinct neuroimmune circuits converging in the spleen to protect mice from kidney injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(12): e2021758118.
- [37] da Silva Gonçalves Bós D, Van Der Bruggen C, Kurakula K, et al. Contribution of impaired parasympathetic activity to right ventricular dysfunction and pulmonary vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 2018, 137(9): 910-924.

(收稿日期: 2022-11-29)