

迷走神经刺激术在脑卒中康复领域的临床应用与机制研究进展

王寅旭¹, 王姍¹, 王玲玲¹, 王小明²

【关键词】 迷走神经刺激术; 脑卒中; 康复

【中图分类号】 R49; R743.3 【DOI】 10.3870/zgkf.2022.05.013

据统计,脑卒中已成为导致我国国民死亡、残疾的首要原因,且超70%患者遗留不同类型、程度的功能障碍^[1]。尽管康复技术不断进步,如何快速高效地恢复患者功能障碍依然是脑卒中康复领域的难题。迷走神经刺激术(Vagus Nerve Stimulation, VNS)作为一项经典的神经调控技术,既往主要用于难治性癫痫、疼痛与抑郁症等^[2]。近年来,许多研究提示VNS可能也适用于脑卒中康复^[3]。本文对VNS对脑卒中后多种功能障碍的临床应用、可能的作用机制、优势及不足之处进行综述,旨在为脑卒中康复治疗提供新思路。

1 VNS在脑卒中康复领域的临床应用

1.1 VNS在脑卒中后运动障碍中的应用 90%的脑卒中患者存在运动障碍,主要表现为不同程度肌力下降、肌张力异常及关节活动范围受限等^[4]。运动障碍不仅对脑卒中患者的步行能力、独立生活能力有着重要影响,也是影响脑卒中患者整体恢复和功能独立的关键因素^[5]。近年来,越来越多的临床研究提示,VNS有助于脑卒中后运动功能恢复。

Dawson等^[3]将21例脑卒中患者随机分为2组,对照组患者接受常规康复治疗,治疗组患者在此基础上加用VNS,与对照组相比,治疗组患者Fugl-Meyer上肢运动功能评定量表(Fugl-Meyer Assessment Upper Extremity Scale, FMA-UE)评分有显著提高。随后,Dawson等^[6]对对照组患者进行6周的VNS,并随访1年,结果显示2组患者FMA-UE评分平均增加了9.2分,提示VNS可能还具有“长时程效应”。Kimberley等^[7]招募17例脑卒中患者随机分为对照组与治疗组,对照组患者接受常规康复治疗,治疗组患者在

此基础上加用VNS,治疗组和对照组的治疗有效率分别为88%和33%。

近年来,非侵入性VNS逐渐进入临床试验。Capone等^[8]将14例慢性脑卒中患者随机分为2组,对照组患者接受常规机器人训练,治疗组患者在此基础上加用经皮左耳VNS,治疗组患者上肢运动功能显著提高。Redgrave等^[9]招募13名亚急性脑卒中患者进行左耳VNS联合康复训练,结果表明FMA-UE评分平均增加17.1分,患者肢体功能改善。最近,Wu等^[10]将21例亚急性脑卒中伴上肢运动功能障碍患者随机分为2组,对照组予以常规康复训练,试验组在此基础上行经点状电极刺激左侧耳甲,2组患者的FMA-UE均有改善,试验组改善更明显。

1.2 VNS在脑卒中后吞咽障碍中的应用 29%~81%的脑卒中患者存在吞咽障碍,表现为不同程度的进食障碍、吞咽呛咳和流涎,易合并脱水、营养不良、吸入性肺炎等,严重时导致死亡^[11]。目前常用的治疗方法如传统吞咽训练、球囊导管扩张术等改善卒中后吞咽障碍的疗效有限^[12];VNS作为新型辅助技术,近年来在卒中后吞咽障碍的临床治疗中展开应用。

目前迷走神经刺激改善卒中后吞咽障碍的临床研究甚少。一项个案报道对延髓背外侧梗死后严重吞咽困难并接受鼻饲6个月的女性进行为期6周的经皮VNS,治疗结束后患者完全经口进食,食道造影X线检查造影剂可自由通过食管上段括约肌^[13]。一项临床研究报道了迷走神经磁刺激改善卒中后吞咽障碍中的疗效。Lin等^[14]将28例脑卒中后吞咽障碍患者随机分为治疗组和对照组。治疗组予以左侧乳突部5 Hz,共600脉冲的磁刺激,对照组予以伪刺激,为期2周。在治疗前后分别通过误吸量表及澳大利亚治疗结果量表评分、X线造影、环咽肌运动诱发电位评估患者吞咽功能,结果提示迷走神经磁刺激可有效改善卒中后吞咽障碍,干预后无严重并发症或不良反应。

1.3 VNS在脑卒中后感觉障碍中的应用 约11%~74%的脑卒中患者遗留感觉功能障碍,以触觉、温度、本体感觉和痛觉异常为特征^[15]。肢体的运动和感觉

基金项目:四川省医学科研课题计划(Q18038);南充市市校合作科研专项资金(19SXHZ0104)

收稿日期:2021-09-07

作者单位:1. 川北医学院附属医院康复医学科,四川南充 637000;2. 川北医学院附属医院神经内科,四川南充 637000

作者简介:王寅旭(1983-)男,副主任医师,主要从事脑卒中康复方面的研究。

通讯作者:王小明, wangnsmc@163.com

功能障碍往往是同时存在的,若感觉障碍可能会阻碍卒中患者运动功能恢复,日常生活中肢体执行能力显著下降。几项研究初步证实 VNS 可改善卒中后感觉功能障碍。Kilgard 等^[16]报道一名卒中后感觉功能障碍患者接受植入式 VNS 联合上肢多模式触觉疗法后显著改善触觉阈值、关节位置感和立体识别能力,提出 VNS 联合感觉刺激可能是促进慢性卒中患者神经可塑性和感觉恢复的一种新方法。基于这一结果,Baig 等^[17]对 12 例慢性缺血性脑卒中患者进行 6 周的经左耳 VNS 联合特定运动任务训练,频率 25Hz、电流强度为患者最大耐受强度、脉宽 100 μ s;研究表明,非侵入性 VNS 结合运动训练后上肢感觉和运动功能均得到改善。

2 VNS 改善卒中后功能障碍的可能机制

2.1 抗炎效应 脑卒中后可引起广泛的神经炎症反应。VNS 通过激活胆碱能抗炎通路抑制炎症反应,起到神经保护的作用。研究显示,迷走神经通过激活小胶质细胞的 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体释放乙酰胆碱,还上调缺血半影区过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 的表达,下调促炎基因,抑制促炎介质(如肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素 1 β)的产生,抑制免疫细胞活化,从而减小脑缺血梗死范围,减轻神经元损伤,促进卒中后的功能恢复^[18]。Ay 等^[19]对脑梗塞的大鼠进行非侵入性 VNS 和伪刺激,与对照组相比,VNS 组大鼠的孤束核激活作用增强,激活的小胶质细胞数和炎性细胞因子(如肿瘤坏死因子- α)的细胞数均明显减少,再次证实了 VNS 的抗炎效应。

2.2 血脑屏障完整性 血脑屏障的破坏和水肿的形成在卒中后神经功能障碍的发生发展中起着关键作用。VNS 可以保护血脑屏障破坏,缩小脑梗死体积,减轻损伤脑区的神经功能缺陷。Yang 等^[20]建立大鼠脑梗塞模型后分别予以非侵入性 VNS 和伪刺激,与对照组相比,VNS 组磁共振显示梗死面积明显缩小,病变区血脑屏障转移率明显降低,且与梗死面积的缩小呈空间相关性;此外,组织免疫学显示血清免疫球蛋白 G 漏出量显著降低,提示 VNS 保护微血管中的血管紧密连接蛋白免受破坏。此外,Chen 等^[21]使用双光子成像证明,VNS 改善了大鼠大脑皮质微梗死后的血脑屏障完整性。

2.3 增强神经突触可塑性 VNS 增强神经突触可塑性是卒中后功能恢复的主要机制。刺激颈部迷走神经可以通过迷走神经传入纤维激活脑干孤束核,进一步激活基底核和蓝斑神经元,这些神经元在整个大脑皮层释放神经递质,如乙酰胆碱和去甲肾上腺素;同时,

VNS 还增加了脑源性神经营养因子和碱性成纤维细胞生长因子水平,共同增强神经突触可塑性,促进大脑网络重组和神经再生^[16, 21]。卒中后吞咽障碍的研究提出,一方面刺激颈部迷走神经可以促进神经突触连接,增强食管运动诱发电位,诱发吞咽^[22];另一方面考虑到迷走神经解剖特点,即从上神经节至腹腔,可分为咽支、喉上神经、喉返神经等,其中咽支配咽与软腭的肌群;喉上神经外支配咽缩肌和环甲肌;喉返神经支配内喉肌,推测经颈迷走神经刺激也可直接下传至吞咽相关肌群诱导吞咽。

2.4 其他机制 其他研究显示,除上述可能机制外,VNS 可能通过激活神经元和星形胶质细胞、增加脑缺血半暗带 miR-210 表达,从而抑制脑细胞凋亡和氧化应激反应起到神经保护作用^[23]。研究发现,VNS 还可能增强生长分化因子 11、内皮型一氧化氮合酶和血管内皮生长因子等血管生成因子的表达,诱导内皮细胞增殖,刺激血管生成,增加脑血流量,从而缩小梗死体积,改善神经功能^[24-25]。

3 VNS 的优势与不足之处

VNS 用于脑卒中康复治疗具有独特的优势。首先,VNS 不仅有助于脑卒中后运动、吞咽、感觉功能的恢复^[6, 22, 26],对脑卒中意识^[27]、认知障碍^[28],乃至焦虑抑郁可能也具有潜在的应用价值^[29],具有单一靶点刺激,多重获益的优势。其次,VNS 具有抗癫痫疗效,对合并癫痫的脑卒中患者友好^[30]。

然而,VNS 用于脑卒中康复治疗仍存在一些問題。首先,传统的 VNS 系有创手术,技术要求高、并发症多,临床应用受限^[6];非侵入性 VNS 依然昂贵,且技术尚不成熟^[8, 22];迷走神经磁刺激虽是有意义的尝试,但仅是个案报道,相关机制、安全性与有效性均需进一步探讨。其次,虽然有部分研究已证实了 VNS 有助于改善患者运动、吞咽与感觉功能,但疗效评价多局限于半定量指标,相关疗效还缺乏神经电生理、神经影像等定量指标的进一步证实。再次,如其它神经调控技术一样,不同的刺激参数的 VNS 所发挥的疗效可能不同^[31],不同类型的脑卒中功能障碍的最佳刺激参数,国内外尚无统一意见,仍有待更多研究继续探讨。

4 小结

综上,尽管在临床应用方面还有很多问题亟待解决,但现有的研究表明 VNS 有助于改善脑卒中患者的功能障碍,提高患者生活质量。传统的 VNS 因其固有的劣势,临床使用受限,非侵入性 VNS 与迷走神

经磁刺激是未来更具潜力的发展方向。随着上述技术的发展与成熟,VNS有望成为脑卒中康复领域又一有效的辅助策略,使这项经典的神经调控技术在新的领域焕发出新的活力。

【参考文献】

- [1] 《中国脑卒中防治报告 2019》编写组.《中国脑卒中防治报告 2019》概要[J].中国脑血管病杂志, 2020, 17(5): 272-281.
- [2] Feigin VL, Nguyen G, Cercy K, et al. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016[J]. N Engl J Med, 2018, 379(25): 2429-2437.
- [3] Dawson J, Pierce D, Dixit A, et al. Safety, Feasibility, and Efficacy of Vagus Nerve Stimulation Paired With Upper-Limb Rehabilitation After Ischemic Stroke[J]. Stroke, 2016, 47(1): 143-150.
- [4] Stinear CM, Byblow WD, Ackerley SJ, et al. Proportional Motor Recovery After Stroke: Implications for Trial Design[J]. Stroke, 2017, 48(3): 795-798.
- [5] van der Vliet R, Selles RW, Andrinopoulou E-R, et al. Predicting Upper Limb Motor Impairment Recovery after Stroke: A Mixture Model[J]. Ann Neurol, 2020, 87(3): 383-393.
- [6] Dawson J, Engineer ND, Prudente CN, et al. Vagus Nerve Stimulation Paired With Upper-Limb Rehabilitation After Stroke: One-Year Follow-up[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2020, 34(7): 609-615.
- [7] Kimberley TJ, Pierce D, Prudente CN, et al. Vagus Nerve Stimulation Paired With Upper Limb Rehabilitation After Chronic Stroke[J]. Stroke, 2018, 49(11): 2789-2792.
- [8] Capone F, Miccinilli S, Pellegrino G, et al. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Combined with Robotic Rehabilitation Improves Upper Limb Function after Stroke[J]. Neural Plast, 2017, 2017: 7876507.
- [9] Jessica N Redgrave, Lucy Moore, Tosin Oyekunle, et al. Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation with Concurrent Upper Limb Repetitive Task Practice for Poststroke Motor Recovery: A Pilot Study[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(7): 1998-2005.
- [10] Wu D, Ma J, Zhang L, et al. Effect and Safety of Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation on Recovery of Upper Limb Motor Function in Subacute Ischemic Stroke Patients: A Randomized Pilot Study[J]. Neural Plast, 2020, 2020: 8841752.
- [11] Alamer A, Melese H, Nigussie F. Effectiveness of Neuromuscular Electrical Stimulation on Post-Stroke Dysphagia: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials[J]. Clin Interv Aging, 2020, 15: 1521-1531.
- [12] 陈凤侠, 李红玲, 庞亚涛, 等. 脑卒中后吞咽障碍治疗方法研究进展[J]. 中国康复, 2021, 36(3): 189-192.
- [13] Yuan Y, Wang J, Wu D, et al. Effect of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation in Dysphagia After Lateral Medullary Infarction: A Case Report[J]. Am J Speech Lang Pathol, 2019, 28(4): 1381-1387.
- [14] Lin WS, Chou CL, Chang MH, et al. Vagus nerve magnetic modulation facilitates dysphagia recovery in patients with stroke involving the brainstem - A proof of concept study[J]. Brain Stimul, 2018, 11(2): 264-270.
- [15] Doyle S, Bennett S, Fasoli SE, et al. Interventions for sensory impairment in the upper limb after stroke[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010(6): CD006331.
- [16] Kilgard MP, Rennaker RL, Alexander J, et al. Vagus nerve stimulation paired with tactile training improved sensory function in a chronic stroke patient[J]. NeuroRehabilitation, 2018, 42(2): 159-165.
- [17] Baig SS, Falidas K, Laud PJ, et al. Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation with Upper Limb Repetitive Task Practice May Improve Sensory Recovery in Chronic Stroke[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28(12): 104348.
- [18] Jiang Y, Li L, Liu B, et al. PPARgamma upregulation induced by vagus nerve stimulation exerts anti-inflammatory effect in cerebral ischemia/reperfusion rats[J]. Med Sci Monit, 2015, 21: 268-275.
- [19] Ay I, Nasser R, Simon B, et al. Transcutaneous Cervical Vagus Nerve Stimulation Ameliorates Acute Ischemic Injury in Rats[J]. Brain Stimul, 2016, 9(2): 166-173.
- [20] Yang Y, Yang LY, Orban L, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation reduces blood-brain barrier disruption in a rat model of ischemic stroke[J]. Brain Stimul, 2018, 11(4): 689-698.
- [21] 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.
- [22] Ma J, Qiao P, Li Q, et al. Vagus nerve stimulation as a promising adjunctive treatment for ischemic stroke[J]. Neurochem Int, 2019, 131: 104539.
- [23] Lang IM, Medda BK, Babaei A, et al. Role of peripheral reflexes in the initiation of the esophageal phase of swallowing[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2014, 306(8): 728-737.
- [24] Zhao JJ, Wang ZH, Zhang YJ, et al. The mechanisms through which auricular vagus nerve stimulation protects against cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. Neural Regen Res, 2022, 17(3): 594-600.
- [25] Ma J, Zhang L, Niu T, et al. Growth differentiation factor 11 improves neurobehavioral recovery and stimulates angiogenesis in rats subjected to cerebral ischemia/reperfusion[J]. Brain Res Bull, 2018, 139: 38-47.
- [26] Jiang Y, Li L, Ma J, et al. Auricular vagus nerve stimulation promotes functional recovery and enhances the post-ischemic angiogenic response in an ischemia/reperfusion rat model[J]. Neurochem Int, 2016, 97: 73-82.
- [27] V aldés-Cruz A, Magdaleno-Madriral VM, Martínez-Vargas D, et al. Long-term changes in sleep and electroencephalographic activity by chronic vagus nerve stimulation in cats[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2008, 32(3): 828-834.
- [28] Fischer R, Ventura-Bort C, Hamm A, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) enhances conflict-triggered adjustment of cognitive control[J]. Cogn Affect Behav Neurosci, 2018, 18(4): 680-693.
- [29] Carreno FR, Frazer A. Vagal Nerve Stimulation for Treatment-Resistant Depression[J]. Neurotherapeutics, 2017, 14(3): 716-727.
- [30] Song GF, Wang HY, Wu CJ, et al. A retrospective study of transcutaneous vagus nerve stimulation for poststroke epilepsy[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(31): e11625.
- [31] Buell EP, Loerwald KW, Engineer CT, et al. Cortical map plasticity as a function of vagus nerve stimulation rate[J]. Brain Stimul, 2018, 11(6): 1218-1224.