

迷走神经电刺激治疗癫痫的现状与展望*

张建梁, 何敏贤, 张宏启[△]
(香港浸会大学中医药学院, 中国 香港)

Current status and future prospects of vagus nerve stimulation for epilepsy

ZHANG Jian- liang, HO Man- yin, ZHANG Hong- qi[△]
(School of Chinese Medicine, Hong Kong Baptist University, Hong Kong, China)

【A Review】 Electrical vagus nerve stimulation (VNS) has been approved by FDA and is widely used in recent years for the treatment of epilepsy and possibly other medical conditions such as depression. The current success rate of VNS for epilepsy is about 50%, but there are complications, potential risks and cost concerns. One of the major limitations for this new therapy is that its antiseizure mechanisms are by no means clear. In particular, it is not known whether the therapeutic effect is vagal specific, what types of nerve fibers in the vagus nerve are contributing to the therapeutic effects, or what individual patients would benefit from the use of the expensive and invasive VNS implantation. There are controversies regarding how and where the VNS takes effect on epilepsy in the central nervous system. The poor understanding of VNS has inevitably limited the application and success of the therapy. The current review analyses the pros and cons of VNS for epilepsy in vis- à- vis other available therapies including Chinese medical methods, and explores the possible mechanisms in order to stimulate further improvement of this new technology.

[关键词] 迷走神经; 电针; 癫痫

【KEY WORDS】 Vagus nerve; Electroacupuncture; Epilepsy

[中图分类号] R363 [文献标识码] A

1 迷走神经电刺激 (vagus nerve stimulation, VNS) 的临床应用现状

1988 年, 美国 Texas Cyberonics 公司研制出了迷走神经刺激器 (neurocybernetic prosthesis, NCP), 用于治疗顽固性癫痫。同年开始试用于临床。随着 VNS 疗效的日益肯定, 美国 FDA 于 1997 年正式批准该疗法可作为难治性癫痫的一种可行疗法。至今全球范围内接受该手术的患者已超过 29 000 人。在中国, 陆续也有一些 VNS 临床应用的病例报道。

NCP 系统主要由脉冲发生器、螺旋状电极以及编程遥控头等部分组成。正常情况下, 安装 NCP 的手术操作大约需要 2 小时。通常在全身麻醉下进行。基于右侧迷走神经参与支配窦房结, 刺激有可能引发心律失常, 因而临床上通常采用刺激左侧颈迷走神经干。首先在左锁骨中线下方 8 cm 处做一横

切口, 分离皮下组织以放置脉冲发生器。然后在左侧乳突与锁骨间纵行切开皮肤约 10 cm, 游离迷走神经 3 cm。用隧道形成器做一连接两切口的皮下隧道, 放置导线, 将其一端的螺旋电极缠绕在迷走神经上, 检测脉冲发生器后将另一端与之连接, 重复检测后将导线固定于深筋膜, 同时固定脉冲发生器于胸肌皮下筋膜, 最后缝合皮肤。术后病人留院观察一天。术后两周, 通过配套软件设置 NCP 工作参数。临床上, 由于患者的病因病情各异, 最终选定的刺激参数可以不同。可调参数范围: 刺激时间 30 s- 4.5 min, 间隔 5 min- 180 min, 刺激频率 1- 143 Hz, 波宽 125- 1 000 μs, 电流强度 0- 20 mA。但通常初始设定刺激频率为 30 Hz, 电流为 0.25 mA, 波宽 500 μs, 刺激 30 s, 间隔 5 min, 然后将刺激电流以 0.25 mA 为梯度, 以 1 周为间期, 逐渐提高至 3 mA 或 4 mA, 即

[收稿日期] 2005- 01- 06 [修回日期] 2005- 04- 28

* [基金项目] 香港浸会大学 (FRG04- 05/ I- 16); 香港研究资助局 (CERG- HKBU2093/01M)

△ 通讯作者 Tel: 852- 34112431; Fax: 852- 34112461; E- mail: hqzhang@hkbu.edu.hk

病人能够耐受或出现轻微的声音嘶哑为止。

采用多中心随机双盲法研究发现,高频刺激组(30 Hz, 130 μ s, 时间 30 s, 间隔 5 min)对癫痫的治疗作用优于低频刺激组(1 Hz, 500 μ s, 时间 30 s, 间隔 90 - 180 min),表现为癫痫的发作次数更为明显地减少^[1-4]。但也有人认为决定 VNS 疗效的真正因素可能是刺激时间的长短而非刺激电流的强弱。最近的多项研究显示,VNS 的疗效随患者使用的时间递增,即使用的时间越久,癫痫的发作次数越少^[5],提示 VNS 的抗痫作用可能涉及到某些中枢神经元的慢性可塑性以及神经递质改变的参与(见后)。除上述预设电脑过程控制外,患者还可以视需要通过使用特制磁铁激发器随时启动或关闭该装置。何时启动主要依赖病人自己的经验。但经常开启可加速电池耗竭,并有可能导致神经萎缩。

目前公认的 VNS 的适应症主要是:(1)患者年龄通常在 12-60 岁;(2)局灶性发作或部分性发作继发全身性发作;(3)使用 1-3 种抗癫痫药物进行正规治疗但未能有效控制病情;(4)多发病灶或病灶定位不确定。但随着该技术的逐步成熟与推广,适应症有逐步放宽的倾向。除具有抗痫作用外,VNS 目前还被用于情绪控制、去痛止痒以及强迫症、创伤后应激、慢性美尼尔症、早老性痴呆、焦虑等的治疗甚至用于减肥^[2]。

随着 NCP 系统的逐步推广,其临床疗效也不断获得肯定,通常报道可使 50% 左右的病人癫痫发作减少 28% - 85%。副作用(常见于高强度刺激)包括声音改变或嘶哑(19% - 64%)、咽喉疼痛或咽炎、咳嗽、呼吸困难(2% - 19%)、感觉异常或迟钝、头痛,少数病人可有消化不良、恶心呕吐、耳鸣、膈肌半瘫、呃逆、面瘫或麻痹;极少数(每年约 0.5%)病人可出现心脏停跳甚或猝死^[1,2]。另外,该装置植入体内后可干扰放疗、心脏起搏、体外微波碎石、MRI 及 ECG 等其它诊断治疗程序。

2 VNS 治疗癫痫的可能机理及主要疑点

尽管 VNS 已被用来治疗癫痫 10 多年,并似颇有成效,但遗憾的是它的作用机制至今仍不清楚,因此治疗上的应用受到局限,从而也限制了疗效的进一步提高。澄清机理有助于进一步提高疗效,减少并发症。

2.1 中枢机制 目前科学家只能假定 VNS 可以干扰高度同步化的脑电活动,使之异化而避免癫痫性脑放电^[6]。功能性磁共振 fMRI 研究显示 VNS 可激活多个脑结构,包括丘脑和岛叶皮质^[7]。脑血流方面的研究则结果不一,有些显示丘脑血流增多而另

一些则显示减少^[8-10]。脑电图研究显示 VNS 可使人与动物脑电发生变化、抑制发作之间的癫痫性电活动^[11,12]。动物实验表明 VNS 可使大鼠顶叶脑皮层锥细胞超极化^[13]。至于 VNS 是怎样达到皮层去同步化及调控脑核团的功能则意见不一。我们的丘脑单细胞电生理记录初步表明 VNS 时可改变丘脑神经元的兴奋性,但具体结论仍有待大量数据的分析支持,另外也有待探讨其它有关核团的反应。

从临床结果来看,VNS 的抗痫效果可能不是即时的急性作用,因为癫痫病人常常需要使用 VNS 一段时间后才能见效,发作次数逐步减低,提示有慢性调节机制在发挥作用^[6,12]。这方面的可能性包括通过神经元形态学改变,调节细胞因子的表达^[14],神经化学^[6,15],甚或其它抗炎机制来发挥作用^[16]。但令人费解的是,在癫痫发作有先兆时人为启动刺激器,据报道在某些病人身上也可以终止抽搐进程。由此看来 VNS 有可能通过急性和慢性两种作用共同发挥作用。但究竟哪一方面为主导、在哪些情况下发挥作用则有待深入研究,以利于进一步筛选合适病人、提高治疗效果。

2.2 外周神经机制 迷走神经无疑是人体最重要的神经之一,其传出与传入纤维之比是大约 4:1。其传出纤维传导着约 75% 的副交感输出,通过不同粗细的有鞘纤维支配着几乎所有的内脏器官。其传入纤维是内脏感觉传入的重要通道,主要(65% - 80%)由 C 纤维来传入。那么 VNS 究竟是通过哪些神经纤维来达到治疗癫痫的目的地呢?令人遗憾的是在这方面的研究有限,结论也令人迷惑。早期的一些研究表明激活 C 传入纤维对治疗癫痫是必需的,而近期的一些研究则相反,指出激活有鞘 A 纤维比激活 C 无鞘纤维效果要好^[17,18],且通常临床所用的 VNS 刺激强度(0.25-3.5 mA,其中以 1 mA 最常用,20-30 Hz,130-500 μ s 波宽)不大可能激活 C 传入纤维。既然如此,传出纤维的兴奋又是如何来调节中枢神经系统呢?现用的 VNS 无极性,既可刺激传入也可刺激传出纤维。至于 VNS 是通过传入或传出神经来达到治疗癫痫目的,目前的报道也是让人困惑的。如上所述,既然刺激迷走神经的传入纤维有害无益且无必要,那么 VNS 理应是通过刺激传出纤维而发挥作用了。但令人费解的是在刺激已切断远端迷走神经后 VNS 仍能在实验狗急性癫痫上发挥治疗作用^[19]。如上所述,在临床实际应用中高强度刺激的疗效虽较好,但同时并发症也增多^[1,2]。这些 VNS 互相矛盾的结果往往使得临床医生难以适从,有待进一步深入澄清。迷走神经的传出纤维在治疗

癫痫上是否发挥慢性作用也有待进一步研究。

虽然 VNS 已得到 FDA 批准在临床上用来治疗顽固性癫痫并已开始用于其它病变如抑郁症及某些痛症,但除临床疗效数据支持 VNS 治疗癫痫外,至今没有实验证据支持为什么一定要刺激迷走神经这样一条重要而复杂的神经来达到治疗目的。近期的一项动物实验研究表明^[20],在实验性大鼠癫痫模型上用电刺激单侧三叉神经的眶下支可使癫痫发作减少 78%。值得一提的是该神经分支比迷走神经要单纯得多,为纯感觉神经,支配区域较局限。此实验也进一步提示刺激传入感觉神经是治病的主要因素。临床上的主要问题可能是刺激像三叉神经这样的躯体感觉神经可能产生难以让人接受的痛觉,而 VNS 则可能避开此问题,因为内脏痛觉有别于体表痛,较不敏感。但无论如何该实验也提示 VNS 治疗癫痫并非不可替代,并完全有可能被其它神经刺激所替代。此成果若能够转化应用到临床病人身上,意义将是巨大的。

3 VNS 与其它治病方法的比较

癫痫属中医脑病范畴,早在两千多年前的《黄帝内经》中即有“癫痫”、“巅疾”的记载,许多中医传统方法,如体针、耳针、磁针、埋线等,均对癫痫有良好的治疗效果。一般认为这些方法的优点是操作简单易行,安全性高,不失为临床上有效的抗痫手段之一。根据中医经络理论,督脉通络于脑,“脑为元神之府”,癫痫是由于督脉的气运不畅,头中气乱所致。因此,中医治病多从刺激督脉上的穴位如“大椎”、“百会”、“长强”、“命门”等入手。值得注意的是,临床上发现对癫痫有特效的一些有效点或经外奇穴,如“癫痫”、“腰奇”等穴位,也都位于督脉周围。

电针或普通针灸治疗癫痫都是值得深入探讨的课题。针灸中尤以耳针值得进一步探讨,因为迷走神经有一小感觉分支支配耳廓前内侧部分皮肤。但可以预期的是由于迷走神经的广泛投射,目前使用的 VNS 方法有可能产生较广泛的脑电变化,而其它神经刺激则难以做到这点,因此效果可能较弱。但即便其它神经刺激疗效不如 VNS,先用针灸、电针、耳针、经皮电神经刺激(TENS)等治疗有效果的病人也许转用 VNS 效果会更好,从而达到筛选适合 VNS 治疗的病人并提高其疗效的目地。况且 VNS 通常只可刺激左颈干以免扰乱心律,而其它神经或针灸穴位则常可通过刺激双侧来增强效果。

针灸治疗癫痫的主要缺点是不易坚持,文献中报道的疗效也有很大差别,近来也有些文章对针灸治疗癫痫的疗效提出质疑^[21]。穴位埋线是中医治疗

癫痫特别是频发性顽固性癫痫的特色疗法,据报道其疗效甚至优于针刺^[22]。肠线作为一种异物埋入,它的作用机制可能是诱发机体产生一定程度的组织反应,并经过分解、消化、吸收等慢性过程,对穴位周围组织包括神经进行较长时间的刺激,从而弥补了针刺疗法的不足之处;这种长期刺激还可能使大脑皮层建立新的兴奋灶,从而对原病灶产生良性诱导或抑制作用,达到治疗癫痫的目的。还有研究者对该法略作改进,称为穴位埋药线法,即预先将肠线浸泡粘附具有抗痫作用的中药成份,然后埋入穴位内。与西药抗痫组相比,本法治疗后,病人的癫痫发作次数减少,EEG 明显改善^[27]。从某种意义上说,上述这些疗法类似于迷走神经慢性刺激的治癫痫作用。虽然几乎可以肯定它们的抗癫痫作用不如 VNS 那样强大,但用这些方法去筛选适合 VNS 治疗的病人,也许可能收到提高疗效、降低费用的作用。

针灸通过什么机制发挥抗癫痫作用?电生理学资料表明,电针能够抑制海马、皮层等多个中枢部位神经元的癫痫样放电。通过脑电功率谱分析发现,电针能够使致癫痫动物右移的主频范围复原,显著降低脑电的总功率谱^[28]。另外,中枢神经递质与癫痫发生发展之间的关系值得关注。癫痫发作时海马内生长抑素的释放明显增多^[23]。体外脑片记录也证实生长抑素在癫痫发生过程中的作用^[24]。有学者认为,电针的抗痫作用可能与抑制海马内兴奋性氨基酸、促进抑制性氨基酸的释放有关。Shu 等^[25]采用放射免疫分析和生物化学技术,观察到致癫痫大鼠海马内生长抑素、谷氨酸、天冬氨酸、GABA 等神经递质含量增高,电针则能明显降低生长抑素及谷氨酸、天冬氨酸等兴奋性氨基酸的含量,提高 GABA、甘氨酸、牛磺酸等抑制性氨基酸的含量,从而改善癫痫症状。分子生物学研究表明,癫痫大鼠海马神经元一氧化氮合酶(nNOS)RNA 及诱导型一氧化氮合酶(iNOS)RNA 的含量明显增加,电针“风府”(Du16)、“筋缩”(Du8)等督脉上的穴位则能使之降低^[26]。黄志农等^[28]根据电针能够降低海马内一氧化氮的浓度,推测电针的抗癫痫作用与抑制海马内一氧化氮合酶的转录有关。

4 总结

尽管 VNS 已用于治疗顽固性癫痫和一些其它病变,并有疗效,但其治疗机理不清,并有许多并发症,且较昂贵。根据现有资料分析,其治癫痫效果并非 VNS 专有,其它神经刺激(包括针灸、电针等)也可能达到一定效果。在目前状况下广泛使用 VNS 治疗癫痫并不成熟,仍需要更多大量基础实验支持。

[参 考 文 献]

- [1] Ben-Menachem E. Vagus nerve stimulation, side effects, and long-term safety [J]. *J Clin Neurophysiol*, 2001, 18(5): 415-418.
- [2] Schachter SC. Vagus nerve stimulation: where are we? [J]. *Curr Opin Neurol*, 2002, 15(2): 201-206.
- [3] Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial [J]. *Neurology*, 1998, 51(1): 48-55.
- [4] Schachter SC, Saper CB. Vagus nerve stimulation [J]. *Epilepsia*, 1998, 39(7): 677-686.
- [5] Uthman BM, Reichl AM, Dean JC, et al. Effectiveness of vagus nerve stimulation in epilepsy patients: a 12-year observation [J]. *Neurology*, 2004, 63(6): 1124-1126.
- [6] Henry TR. Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation [J]. *Neurology*, 2002, 59(6 Suppl 4): S3-S14.
- [7] Narayanan JT, Watts R, Haddad N, et al. Cerebral activation during vagus nerve stimulation: a functional MR study [J]. *Epilepsia*, 2002, 43(12): 1509-1514.
- [8] Barnes A, Duncan R, Chisholm JA, et al. Investigation into the mechanisms of vagus nerve stimulation for the treatment of intractable epilepsy, using (99m)Tc-HMPAO SPECT brain images [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003, 30(2): 301-305.
- [9] van-Laere K, Vonck K, Boon P, et al. Vagus nerve stimulation in refractory epilepsy: SPECT activation study [J]. *J Nucl Med*, 2000, 41(7): 1145-1154.
- [10] Vonck K, Boon P, van-Laere K, et al. Acute single photon emission computed tomographic study of vagus nerve stimulation in refractory epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2000, 41(5): 601-609.
- [11] Hammond EJ, Uthman BM, Reid SA, et al. Electrophysiological studies of cervical vagus nerve stimulation in humans: I. EEG effects [J]. *Epilepsia*, 1992, 33(6): 1013-1020.
- [12] Koo B. EEG changes with vagus nerve stimulation [J]. *J Clin Neurophysiol*, 2001, 18(5): 434-441.
- [13] Zagon A, Kemeny AA. Slow hyperpolarization in cortical neurons: a possible mechanism behind vagus nerve stimulation therapy for refractory epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2000, 41(11): 1382-1389.
- [14] 罗向阳, 黄绍良. 细胞因子与癫痫 [J]. *中国病理生理杂志*, 2002, 18(6): 734-736.
- [15] Hammond EJ, Uthman BM, Wilder BJ, et al. Neurochemical effects of vagus nerve stimulation in humans [J]. *Brain Res*, 1992, 583(1-2): 300-303.
- [16] 张宏启, 叶翠碧. 炎症的自主神经调控与临床意义 [J]. *中国病理生理杂志*, 2004, 20(10): 1933-1937.
- [17] Krahl SE, Senanayake SS, Handforth A. Destruction of peripheral C-fibers does not alter subsequent vagus nerve stimulation-induced seizure suppression in rats [J]. *Epilepsia*, 2001, 42(5): 586-589.
- [18] Koo B, Ham SD, Sood S, et al. Human vagus nerve electrophysiology: a guide to vagus nerve stimulation parameters [J]. *J Clin Neurophysiol*, 2001, 18(5): 429-433.
- [19] Zabara J. Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal stimulation [J]. *Epilepsia*, 1992, 33(6): 1005-1012.
- [20] Fanselow EE, Reid AP, Nicoletis MA. Reduction of pentylenetetrazole-induced seizure activity in awake rats by seizure-triggered trigeminal nerve stimulation [J]. *J Neurosci*, 2000, 20(21): 8160-8168.
- [21] Stavem K, Kloster R, Rossberg E, et al. Acupuncture in intractable epilepsy: lack of effect on health-related quality of life [J]. *Seizure*, 2000, 9(6): 422-426.
- [22] 孙杰. 癫痫的针灸疗法概况 [J]. *中国医药学报*, 1990, 5(5): 64-66.
- [23] Marti M, Bregola G, Morari M, et al. Somatostatin release in the hippocampus in the kindling model of epilepsy: a microdialysis study [J]. *J Neurochem*, 2000, 74(6): 2497-2503.
- [24] Cammalleri M, Cervia D, Langenegger D, et al. Somatostatin receptors differentially affect spontaneous epileptiform activity in mouse hippocampal slices [J]. *Eur J Neurosci*, 2004, 20(10): 2711-2721.
- [25] Shu J, Liu RY, Huang XF. The effects of ear-point stimulation on the contents of somatostatin and amino acid neurotransmitters in brain of rat with experimental seizure [J]. *Acupunct Electrother Res*, 2004, 29(1-2): 43-51.
- [26] Yang R, Huang ZN, Cheng JS. Anticonvulsion effect of acupuncture might be related to the decrease of neuronal and inducible nitric oxide synthases [J]. *Acupunct Electrother Res*, 2000, 25(3-4): 137-143.
- [27] 邓元江, 王净净, 林亚平, 等. 穴位埋线法治疗癫痫全身强直-阵挛发作 88 例临床观察 [J]. *中医杂志*, 2001, 42(7): 406-408.
- [28] 黄志农, 杨茹, 陈刚, 等. 电针和 7-硝基吲唑对癫痫的效应及其与脑内一氧化氮的关系 [J]. *生理学报*, 1999, 51(5): 508-514.