

综述

经皮迷走神经刺激术研究进展

顾楠楠¹, 李春波^{1,2,3,4}

1. 上海交通大学医学院附属精神卫生中心, 上海 200030; 2. 上海交通大学心理与行为科学研究院, 上海 200030; 3. 上海交通大学脑科学与技术研究中心, 上海 200030; 4. 中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心, 上海 200030

[摘要] 迷走神经 (vagus nerve, VN) 在人类炎症、情绪和疼痛调节中均有参与, 刺激迷走神经对治疗难治性癫痫和难治性抑郁症有一定效果。耳甲区是人类体表唯一具有迷走神经传入纤维分布的区域。根据神经系统遵循“自下而上”的信号传递加工机制, 刺激外周神经可调节中枢神经系统的功能。因此, 刺激迷走神经耳支这一外周通路可以调节脑干、丘脑、大脑皮层等相关区域的活动, 从而达到治疗目的。经皮迷走神经刺激术 (transcutaneous vagus nerve stimulation, tVNS) 是一种基于此解剖特点由迷走神经刺激术发展而来的安全、低成本、非侵入性的物理疗法。此综述主要阐述了经皮迷走神经刺激术对器官功能的调节作用及其在疾病治疗中的应用。

[关键词] 经皮迷走神经刺激术; 物理疗法; 功能调节; 临床应用

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2020.04.021 [中图分类号] R454.1 [文献标志码] A

Research progresses in transcutaneous vagus nerve stimulation

GU Nan-nan¹, LI Chun-bo^{1,2,3,4}

1. Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China; 2. Institute of Psychology and Behavioral Science, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China; 3. Brain Science and Technology Research Center, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China; 4. Center for Excellence in Brain Science and Intelligence Technology (CEBSIT), Chinese Academy of Science, Shanghai 200030, China

[Abstract] The vagus nerve is involved in the regulation of human inflammation, mood and pain. Stimulation of the vagus nerve has assured therapeutic effects on intractable epilepsy and refractory depression. On the surface of the human body, the ear is the only area in which vagal afferent fibers distribute. According to the "bottom-up" mechanism of the signal processing, the central nervous system can be modulated by stimulating the peripheral nerve. Therefore, stimulation of the vagus nerve can regulate the activities of brain stem, thalamus, cerebral cortex and other related areas to produce therapeutic effects. Transcutaneous vagus nerve stimulation is a safe, low-cost, non-invasive physical therapy modified from vagus nerve stimulation. This review focuses on the regulation of organ function by transcutaneous vagus nerve stimulation and its application to diseases treatment.

[Key words] transcutaneous vagus nerve stimulation; physical therapy; functional regulation; clinical application

迷走神经 (vagus nerve, VN) 属混合神经, 是脑神经中最长也是分布最广的一对, 可通过复杂的神经内分泌免疫网络来调节器官功能, 并参与人类炎症、情绪和疼痛的调节^[1]。迷走神经刺激术 (vagus nerve stimulation, VNS) 需分别在患者左颈部迷走神经周围和左胸部皮肤下经手术植入双极电极及脉冲发射器, 脉冲发射器以低频率发送间歇性电信号刺激颈部迷走神经, 继而通过孤束核 (nucleus of tractus solitarius, NTS) 投射到边缘叶、杏仁核、下丘脑、蓝斑、中缝核以及大脑皮层等相关区域^[2]。在验证了

VNS 的有效性和安全性后, 美国食品和药品管理局分别于 1997 年和 2005 年批准其用于难治性癫痫和难治性抑郁症的治疗^[3]。VNS 的主要副作用包括感染、心动过缓、心搏停止、呼吸困难、声带麻痹、声音嘶哑、咽喉疼痛和咳嗽等^[4-5]。经皮迷走神经刺激术 (transcutaneous vagus nerve stimulation, tVNS) 是由 VNS 发展而来的安全、低成本、非侵入性的一种方法^[6]。虽然 tVNS 的作用机制尚不完全清楚, 但多项研究已经证明 tVNS 可调节脑、心脏及胃肠功能并对癫痫和抑郁症等有治疗效果。

[基金项目] 上海市精神卫生中心临床研究中心重点项目 (CRC2017ZD01)。

[作者简介] 顾楠楠 (1991—), 女, 博士生; 电子信箱: gnnsjtu@163.com。

[通信作者] 李春波, 电子信箱: licb@shmc.org.cn。

[Funding Information] Key Program of Clinical Research Center in Shanghai Mental Health Center (CRC2017ZD01).

[Corresponding Author] LI Chun-bo, E-mail: licb@shmc.org.cn.



1 VN 的解剖定位

VN 是第 10 对脑神经，为 12 对脑神经中最长且分布范围最广的一对，除能调节多个外周脏器的功能，其传入信号还可影响脑自身的功能^[7]。耳甲区是人类体表唯一具有迷走神经传入纤维分布的区域，耳廓的迷走神经分布区与各内脏的体表代表区相互对应^[8-9]。根据神经系统“由外周到中枢”“自下而上”的加工方式，刺激迷走神经耳支这一外周通路可调节脑干、丘脑、大脑皮层等相关区域的活动，从而达到治疗目的^[10]。Yakunina 等^[11]通过比较耳部的内耳屏、耳道下后壁、耳甲艇和耳垂这 4 个刺激位置后发现，刺激耳甲艇能最大限度激活迷走神经通路，因此该位置可能是经皮迷走神经刺激的最佳解剖定位。

2 tVNS 在器官功能调节中的作用

2.1 tVNS 在脑功能调节中的作用

Frangos 等^[12]发现 tVNS 可引起健康受试者中枢迷走神经投射区域显著激活。Kraus 等^[6, 13]对 22 名健康受试者实施 tVNS 后观察各脑区激活情况和主观幸福感的短期变化，发现 tVNS 诱导边缘系统（包括杏仁核、海马、海马旁回等脑区）血氧水平依赖（blood oxygen level-dependent, BOLD）信号降低；而脑岛、中央前回和丘脑 BOLD 信号升高，受试者情绪明显改善；研究者对 16 名健康受试者分别进行前壁或后壁电刺激，发现前壁刺激能引起边缘结构和脑干 BOLD 信号显著降低，后壁刺激则引起 NTS BOLD 信号非特异性变化。方继良等^[14]发现 tVNS 组左侧 NTS 及边缘叶出现广泛而较强的负激活，体感区及岛叶等出现局限性激活，伪刺激组则引起右侧三叉神经核等脑干核团负激活及脑部体感区明显激活，故研究者认为 tVNS 可产生 NTS-边缘叶脑网络调制效应。

2.2 tVNS 在心脏功能调节中的作用

Clancy 等^[15]对 34 名健康受试者实施 tVNS 后发现受试者心率变异性（heart rate variability, HRV）显著增加，表明心脏自主神经功能向副交感神经优势转变。Antonino 等^[16]发现 tVNS 能明显改善健康受试者自发性心脏压力反射敏感性（cardiac baroreflex sensitivity, cBRS）。Yu 等^[17]发现低强度耳屏迷走神经刺激（low-level tragus stimulation, LL-TS）可减轻 ST 段抬高型心肌梗死（ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI）患者的心肌缺血再灌注损伤。

2.3 tVNS 在胃肠功能调节中的作用

Frokjaer 等^[18]对 18 名健康受试者以随机顺序先后施加 tVNS 和伪刺激，结果显示 tVNS 组胃十二指肠运动增强，胃窦收缩频率和运动指数均明显增加。

3 tVNS 在疾病治疗中的应用

tVNS 除能调节自主神经功能活动，还可通过激活外周神经调节脑网络功能活动。目前该技术已在欧洲被批准作为一种非药物干预手段用于癫痫和抑郁症的治疗^[19]。有研究报道，tVNS 在改善认知功能、缓解疼痛及治疗术后肠梗阻等方面也有一定疗效。

3.1 tVNS 在癫痫治疗中的应用

He 等^[20]发现经皮耳迷走神经刺激（transcutaneous auricular vagus nerve stimulation, ta-VNS）可通过耳迷走神经传入通路激活大鼠 NTS 神经元，从而抑制戊四氮（pentetetrazol, PTZ）诱导的癫痫发作。Liu 等^[21]对 60 名耐药性癫痫（drug-resistant epilepsy, DRE）患者随机施加 tVNS 或伪刺激，治疗组每月癫痫发作频率较伪刺激组降低，焦虑自评量表（Self-Rating Anxiety Scale, SAS）、抑郁自评量表（Self-Rating Depression Scale, SDS）、利物浦癫痫严重程度量表（Liverpool Seizure Severity Scale, LSSS）和癫痫患者生活质量量表（Quality of Life in Epilepsy Inventory, QOLIE-31）评分均较基线改善。荣培晶等^[22]发现 ta-VNS 与 VNS 作用类似，能够抑制癫痫发作，是一种安全、有效、经济且广泛适用的治疗难治性癫痫的方法。

3.2 tVNS 在抑郁症治疗中的应用

Hein 等^[23]对 37 名重度抑郁症患者随机施加 ta-VNS 或伪刺激，ta-VNS 组贝克抑郁量表（Beck Depression Inventory, BDI）评分较伪刺激组降低，2 组汉密尔顿抑郁量表（Hamilton Depression Scale, HAMD）评分则无显著差异。Fang 等^[24]对 49 名轻中度抑郁症患者随机施加 tVNS 或伪刺激，与伪刺激组相比，tVNS 组汉密尔顿抑郁量表 24 项版本（HAMD₂₄）评分显著降低，默认网络（default mode network, DMN）与前岛叶和副海马体之间的功能连接（functional connectivity, FC）减少，DMN 与躯干和眼眶前额叶皮质之间的 FC 增加。Liu 等^[25]发现 tVNS 还能使轻中度抑郁症患者右侧杏仁核和左背外侧前额叶皮质之间静息态功能连接（resting-state functional connectivity, rsFC）增加。Fang 等^[26]认为功能性磁共振成



像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 检测前岛叶活性可作为 tVNS 治疗抑郁症的早期预测指标。

3.3 tVNS 在认知障碍治疗中的应用

Jacobs 等^[27]对 30 名健康老年人以随机顺序先后施加 tVNS 和伪刺激, 发现 tVNS 可改善老年人联想记忆, 适用于认知能力下降的患者。van Leusden 等^[28]认为可通过 tVNS 进一步研究去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE)、 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 和乙酰胆碱 (acetylcholine, ACh) 等神经递质对认知过程的调节作用。

3.4 tVNS 在镇痛中的应用

Busch 等^[29]对 48 名健康受试者以随机顺序先后施加 tVNS 和伪刺激, 发现施加 tVNS 后受试者的机械痛阈升高, 对机械痛的敏感性降低。Straube 等^[30]对 40 名慢性偏头痛患者随机施加 1 Hz 或 25 Hz tVNS, 发现 1 Hz 电刺激治疗偏头痛更为有效。Usichenko 等^[31]则发现 tVNS 可特异性地调节受试者对热痛的脑反应, 但没有直接影响疼痛阈值。

3.5 tVNS 在术后肠梗阻治疗中的应用

Hong 等^[32-33]发现对术后肠梗阻模型小鼠施加 tVNS 后, 小鼠 NTS 和迷走神经背核 (dorsal motor nucleus of the vagus nerve, DMV) 被激活, 肠细胞因子表达及白细胞向肠段募集减少, 胃肠道转运功能改善; 对开腹手术患者施加 tVNS 后发现, 胃动作电位的频率显著降低、振幅显著升高, 刺激后 3 h 胃泌素水平显著升高。故研究者认

为 tVNS 可激活内脏迷走神经传出纤维, 因此可被作为术后肠梗阻的非侵入性治疗手段。

3.6 tVNS 在其他治疗中的应用

耳鸣被认为与听皮层的神经振荡自发性电活动相关, β 频带和 γ 频带电活动增加是耳鸣的电生理学标志^[34-35]。Hyvärinen 等^[36]发现 tVNS 能降低严重耳鸣患者 β 频带和 γ 频带的电活动, 因此可用于耳鸣治疗。Lamb 等^[37]对 22 名退役老兵随机施加 tVNS 或伪刺激, 发现 tVNS 可引起该群体迷走神经张力改善和对惊恐的自主反应调节。Burger 等^[38]对 31 名健康受试者随机施加 tVNS 或伪刺激, 发现 tVNS 可加快条件性恐惧记忆消退过程, 因此可被用于创伤后应激障碍 (post-traumatic stress disorder, PTSD) 的治疗。Capone 等^[39]发现 tVNS 结合机器人辅助康复训练可改善慢性卒中患者的上肢功能。Zhao 等^[40]首次观察到脑卒中后失眠症 (post-stroke insomnia, PSI) 患者经 tVNS 治疗后失眠症状得到显著改善, 其机制可能与调节 DMN、视觉皮层和情绪环路的功能连接有关。

4 小结

相较于传统 VNS, tVNS 具备安全、无创、操作简便等特点, 在临幊上具有很好的应用前景^[41-42]。目前, tVNS 的具体作用机制尚不明确, 有关刺激参数方面的研究数据较为欠缺。未来仍需探索 tVNS 更多的适应证, 为这些适应证提供可靠的理论依据和数据支撑, 进一步明确其具体机制和刺激参数, 从而更好地制定临幊治疗方案。

参·考·文·献

- [1] Yuan H, Silberstein SD. Vagus nerve and vagus nerve stimulation, a comprehensive review: part I[J]. Headache, 2016, 56(1): 71-78.
- [2] George MS, Sackeim HA, Rush AJ, et al. Vagus nerve stimulation: a new tool for brain research and therapy[J]. Biol Psychiatry, 2000, 47(4): 287-295.
- [3] Jin Y, Kong J. Transcutaneous vagus nerve stimulation: a promising method for treatment of autism spectrum disorders[J]. Front Neurosci, 2016, 10: 609.
- [4] Ramsay RE, Uthman BM, Augustinsson LE, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 2. safety, side effects, and tolerability. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group[J]. Epilepsia, 1994, 35(3): 627-636.
- [5] Ben-Menachem E, Revesz D, Simon BJ, et al. Surgically implanted and non-invasive vagus nerve stimulation: a review of efficacy, safety and tolerability[J]. Eur J Neurol, 2015, 22(9): 1260-1268.
- [6] Kraus T, Hösl K, Kiess O, et al. BOLD fMRI deactivation of limbic and temporal brain structures and mood enhancing effect by transcutaneous vagus nerve stimulation[J]. J Neural Transm (Vienna), 2007, 114(11): 1485-1493.
- [7] 俞裕天, 荣培晶, 朱兵. 经皮耳迷走神经刺激治疗脑病的现状与展望 [J]. 世界科学技术 - 中医药现代化, 2017, 19(3): 462-468.
- [8] Peuker ET, Filler TJ. The nerve supply of the human auricle[J]. Clin Anat, 2002, 15(1): 35-37.
- [9] Oleson T. Auriculotherapy stimulation for neuro-rehabilitation[J]. NeuroRehabilitation, 2002, 17(1): 49-62.
- [10] Shiozawa P, Silva ME, Carvalho TC, et al. Transcutaneous vagus and trigeminal nerve stimulation for neuropsychiatric disorders: a systematic review[J]. Arq Neuropsiquiatr, 2014, 72(7): 542-547.
- [11] Yakunina N, Kim SS, Nam EC. Optimization of transcutaneous vagus nerve stimulation using functional MRI[J]. Neuromodulation, 2017, 20(3): 290-300.
- [12] Frangos E, Ellrich J, Komisaruk BR. Non-invasive access to the vagus nerve central projections via electrical stimulation of the external ear: fMRI evidence in humans[J]. Brain Stimul, 2015, 8(3): 624-636.
- [13] Kraus T, Kiess O, Hösl 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.
- [14] 方继良, 洪洋, 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.
- [15] Clancy JA, Mary DA, Witte KK, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation in healthy humans reduces sympathetic nerve activity[J]. Brain Stimul, 2014, 7(6): 871-877.
- [16] Antonino D, Teixeira AL, Maia-Lopes PM, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation acutely improves spontaneous cardiac baroreflex sensitivity in healthy young men: a randomized placebo-controlled trial[J]. Brain Stimul, 2017, 10(5): 875-881.



- [17] Yu LL, 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[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(15): 1511-1520.
- [18] Frøkjaer JB, Bergmann S, Brock C, et al. Modulation of vagal tone enhances gastroduodenal motility and reduces somatic pain sensitivity[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2016, 28(4): 592-598.
- [19] Nicholson WC, Kempf MC, Moneyham L, et al. The potential role of vagus-nerve stimulation in the treatment of HIV-associated depression: a review of literature[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13: 1677-1689.
- [20] He W, Jing XH, Zhu B, et al. The auriculo-vagal afferent pathway and its role in seizure suppression in rats[J]. *BMC Neurosci*, 2013, 14: 85.
- [21] Liu AH, Song L, Li LP, et al. A controlled trial of transcutaneous vagus nerve stimulation for the treatment of pharmacoresistant epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2014, 39: 105-110.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] Fang JL, Rong PJ, Hong Y, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation modulates default mode network in major depressive disorder[J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 79(4): 266-273.
- [25] Liu J, Fang JL, Wang ZJ, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation modulates amygdala functional connectivity in patients with depression[J]. *J Affect Disord*, 2016, 205: 319-326.
- [26] Fang JL, Egorova N, Rong PJ, et al. Early cortical biomarkers of longitudinal transcutaneous vagus nerve stimulation treatment success in depression[J]. *Neuroimage Clin*, 2017, 14: 105-111.
- [27] Jacobs HI, Riphagen JM, Razat CM, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation boosts associative memory in older individuals[J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(5): 1860-1867.
- [28] van Leusden JW, Sellaro R, Colzato LS. Transcutaneous vagal nerve stimulation (tVNS): a new neuromodulation tool in healthy humans?[J]. *Front Psychol*, 2015, 6: 102.
- [29] Busch V, Zeman F, Heckel A, et al. The effect of transcutaneous vagus nerve stimulation on pain perception: an experimental study[J]. *Brain Stimul*, 2013, 6(2): 202-209.
- [30] Straube A, Ellrich J, Eren O, et al. Treatment of chronic migraine with transcutaneous stimulation of the auricular branch of the vagal nerve (auricular t-VNS): a randomized, monocentric clinical trial[J]. *J Headache Pain*, 2015, 16: 543.
- [31] Usichenko T, Laqua R, Leutzw B, et al. Preliminary findings of cerebral responses on transcutaneous vagal nerve stimulation on experimental heat pain[J]. *Brain Imaging Behav*, 2017, 11(1): 30-37.
- [32] Hong GS, Zillekens A, Schneiker B, et al. Non-invasive transcutaneous auricular vagus nerve stimulation prevents postoperative ileus and endotoxemia in mice[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2019, 31(3): e13501.
- [33] Hong GS, Pintea B, Lingoh P, et al. Effect of transcutaneous vagus nerve stimulation on muscle activity in the gastrointestinal tract (transVaGa): a prospective clinical trial[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2019, 34(3): 417-422.
- [34] Kumar S, Sedley W, Barnes GR, et al. A brain basis for musical hallucinations[J]. *Cortex*, 2014, 52: 86-97.
- [35] Lorenz I, Müller N, Schlee W, et al. Loss of α power is related to increased γ synchronization: a marker of reduced inhibition in tinnitus?[J]. *Neurosci Lett*, 2009, 453(3): 225-228.
- [36] Hyvärinen P, Yrttiaho S, Lehtimäki J, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation modulates tinnitus-related β - and γ -band activity[J]. *Ear Hear*, 2015, 36(3): e76-e85.
- [37] Lamb DG, Porges EC, Lewis GF, et al. Non-invasive vagal nerve stimulation effects on hyperarousal and autonomic state in patients with posttraumatic stress disorder and history of mild traumatic brain injury: preliminary evidence[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2017, 4: 124.
- [38] Burger AM, Verkuil B, van Diest I, et al. The effects of transcutaneous vagus nerve stimulation on conditioned fear extinction in humans[J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2016, 132: 49-56.
- [39] 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.
- [40] Zhao B, Li L, Jiao Y, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in treating post-stroke insomnia monitored by resting-state fMRI: the first case report[J]. *Brain Stimul*, 2019, 12(3): 824-826.
- [41] Bretherton B, Atkinson L, Murray A, et al. Effects of transcutaneous vagus nerve stimulation in individuals aged 55 years or above: potential benefits of daily stimulation[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(14): 4836-4857.
- [42] Hansen N. Memory reinforcement and attenuation by activating the human locus coeruleus via transcutaneous vagus nerve stimulation[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 955.

[收稿日期] 2019-06-03

[本文编辑] 张慧俊

