

迷走神经刺激对致病动物的抗痫作用及其机理研究

赵兰峰 李菁锦 安仰原 王毅珍

[摘要] 目的 研究迷走神经刺激(VNS)对致病动物的抗痫作用及机理。方法 分别用青霉素、海人藻酸(KA)、土的宁对34只大鼠和8只家兔致病,以动物大脑皮层电图(ECoG)、海马神经元电活动及行为学表现为观测指标,观察间断性左侧VNS对致病动物痫性发作的影响。结果 VNS可以阻抑致病动物的痫性发作,对痫性ECoG、海马神经元电活动及行为学表现均呈现有显著的抑制。结论 内脏传入信息可能通过大脑皮层、海马部位的整合作用达到有效阻抑躯体痫性活动。

[关键词] 癫痫;发作;迷走神经;刺激

Effect and mechanism of vagus nerve stimulation on seizure in animal with epilepsy ZHAO Lan-feng, LI Jing-jin, AN Yang-yuan, et al. Department of Neurobiology, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100054, China

[Abstract] Objective To study the effect and mechanism of vagus nerve stimulation(VNS) on seizure in animal with epilepsy. Methods Seizures of 34 rats and 8 rabbits were induced by Penicillin, Kainic acid(KA) and Strychnine respectively. Electroencephalographic(ECoG), electrical activation of hippocampal neurons and behaviour were observed to evidence the effects of left intermittent VNS. Results VNS could suppress seizures in animal models with epilepsy. There were significant changes in epileptiform ECoG, discharges of hippocampal neuron and behaviour. Conclusion Somatic seizure can be effectively inhibited by visceral afferent inputs through integration in cortical and hippocampal parts.

[Key words] epilepsy; seizure; vagus nerve; stimulation

中图分类号:R742.1 文献标识码:A 文章编号:1006-9771(2004)01-0025-03

[本文标引格式] 赵兰峰,李菁锦,安仰原,等.迷走神经刺激对致病动物的抗痫作用及其机理研究[J].中国康复理论与实践,2004,10(1):25—27.

迷走神经刺激术(vagus nerve stimulation, VNS)是治疗难治性癫痫的神经生理学疗法,通过刺激迷走

神经达到控制癫痫发作的目的^[1]。本研究采用VNS技术,以家兔、大鼠脑电活动、行为学表现为主要观测指标,观察间断性左侧VNS对致病动物痫性发作的影响,为内脏信息影响躯体活动这一新的躯体内脏信息相互作用提供理论根据。

1 材料和方法

1.1 动物和分组 选用健康成年SD大鼠34只,体重220—250 g;健康成年家兔8只,体重2.2—2.5 kg,雌雄不拘,均由首都医科大学实验动物学部提供。

基金项目:北京市教委基金资助课题(No.00KF1998)。

作者单位:1.100054北京市,首都医科大学神经生物学系(赵兰峰、李菁锦、安仰原);2.100050北京市,北京天坛医院神经内科(王毅珍)。
作者简介:赵兰峰(1955-),女,山西武乡县人,副研究员,主要研究方向:缺血缺氧性脑损伤。

1.1.1 大鼠癫痫模型 给实验大鼠腹腔注射 3% 戊巴比妥(40 mg/kg 体重)麻醉后,行气管插管术,分离左侧迷走神经干约 0.5 cm,安放刺激电极。

青霉素致病:给 10 只大鼠肌肉注射(1.5—1.6) × 10⁶ IU 青霉素致病,然后将大鼠固定在 Narishige 脑立体定位仪上,用牙科钻在头顶部颅骨钻孔,暴露皮层,用银球电极记录大脑皮层电图(EECoG)。

另取 8 只大鼠固定后,按立体定位图谱,在左侧海马区的相应颅骨部位钻孔,采用微量注射技术,向海马内注入青霉素 0.24—0.48 mg 致病,同前法记录 EECoG 的影响。

海人藻酸致病:16 只大鼠皮下注射海人藻酸(Kainic acid, KA, 10 mg/kg 体重)致病。VNS 后观察致病大鼠海马神经元放电活动、EECoG 及行为学变化。

1.1.2 家兔癫痫模型 8 只家兔经耳缘静脉注射 3% 戊巴比妥(40 mg/kg 体重)麻醉后,行气管插管术,分离左侧迷走神经,安放刺激电极。用牙科钻钻开左侧头顶部颅骨约 0.5 × 1.0 cm,暴露皮层。将动物固定在立体定位仪上,用微量注射器向皮层滴注土的宁致病,同法记录 EECoG。

1.2 刺激参数组合 波宽 2 ms,频率 30—50 Hz,强度 3—5 mA,刺激开启时间 1 min,关闭时间 2 min 或 3 min,连续刺激迷走神经 10—50 min。

1.3 评定方法 行为学评定标准按 Racine 癫痫发作分级标准:0 级,无反映;I 级,面部阵挛;II 级,点头或甩尾;III 级,面部阵挛、点头、单肢阵挛;IV 级,III 级 + 后肢站立;V 级,IV 级 + 跌倒。EECoG 评定标准以 EECoG 出现尖波、棘波及棘慢综合波为癫痫发作的观测指标。

2 结果

2.1 VNS 对青霉素致病大鼠痫性发作的影响 肌注青霉素 15—25 min 后,大鼠眼睑、面部、颈部肌群开始轻度抽动,此后双前肢轻度伸直,伴有嗅、流涎、舔等活动。给予 VNS 30 min,在刺激期间 10 只大鼠中 4 只大鼠痫性活动受到明显抑制;5 只大鼠痫性 EECoG 得到明显改善。

海马内注射青霉素 5—15 min,大鼠 EECoG 开始出现痫性波,以后逐渐加重。经 VNS 30 min 时,3 只大鼠痫性 EECoG 波开始受到抑制。随着 VNS 时间延长,VNS 抑制痫性 EECoG 波的作用逐渐加强,当 VNS 45 min 时,痫性 EECoG 波显著受到抑制(图 1)。另有 1 只大鼠在 VNS 45 min 时,痫性 EECoG 波才开始受到抑制。剩余 4 只大鼠 VNS 的抗痫作用不明显。

2.2 VNS 对 KA 致病大鼠痫性发作的影响 皮下注射 KA 1 h 后大鼠出现痫性发作,注药后 50 min 给 VNS 50 min,大鼠的行为学改变明显受到抑制,痫性 EECoG 也受到不同程度的控制。80% 大鼠在刺激期间

及停刺激后痫性发作明显减轻,肌肉松弛、尾部下垂;痫性 EECoG 的发作缩短,严重程度明显减轻($P < 0.01$)(图 2);海马神经元的放电频率在刺激期间与刺激前相比有所减少,但无统计学意义;停刺激后,放电频率下降,与刺激前相比有显著性差异($P < 0.05$)(图 3)。

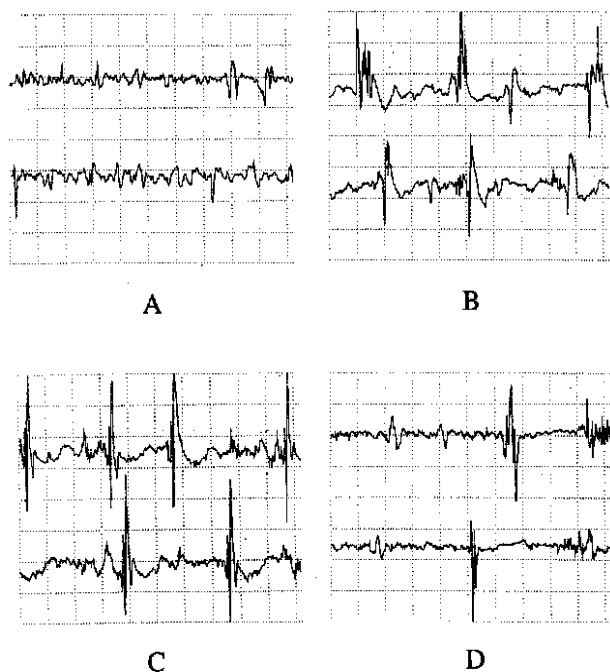


图 1 VNS 对青霉素致病大鼠痫性 EECoG 的影响

注:A:造模前;B:海马内注入青霉素后 6 min;C 上线:VNS 即刻;C 下线:VNS 30 min;D:VNS 40 min(每小格 200 μV,500 ms)。

2.3 VNS 对土的宁致病家兔痫性 EECoG 的影响 家兔大脑皮层局部滴注土的宁后,相应的皮层区出现痫性 EECoG 波。经 VNS 10 min,8 只家兔中 3 只痫性 EECoG 波受到抑制;VNS 15 min 时,VNS 的有效抗痫率为 50%。另外 4 只家兔,连续 VNS 50 min 痫性 EECoG 波均未见明显改变。

3 讨论

人们普遍认为躯体信息可影响内脏活动,但内脏信息也会影响躯体活动。迷走神经是含有躯体和内脏传入、传出纤维的混合神经,大部分属内脏性的^[1]。迷走神经传入纤维大部分投射到孤束核和网状结构,然后间接投射到松果体再到边缘系统;或直接投射到边缘系统的下丘脑、丘脑、杏仁核、海马、扣带回、岛叶皮层,与中枢神经系统形成广泛的联系^[2]。关于躯体内脏信息的整合作用,如内脏刺激在脊髓水平对躯体输入的影响^[3],迷走神经刺激对丘脑活动的影响^[4]已有报道。本实验表明,通过刺激迷走神经可明显影响中枢神经系统功能,改变大脑皮层兴奋性,使大脑皮层的痫性 EECoG 波得到明显抑制,动物的行为学表现也有

明显改善,为内脏信息影响躯体活动提供了实验依据。

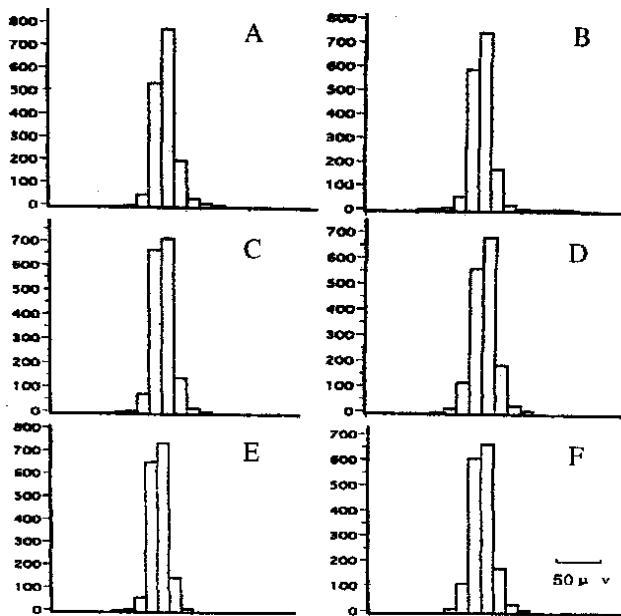


图2 VNS对KA致病大鼠痫性ECoG的影响

注:A—F:分别为造模前、注射KA 64、139、180、247、290 min(注射KA 50 min时给予VNS)。

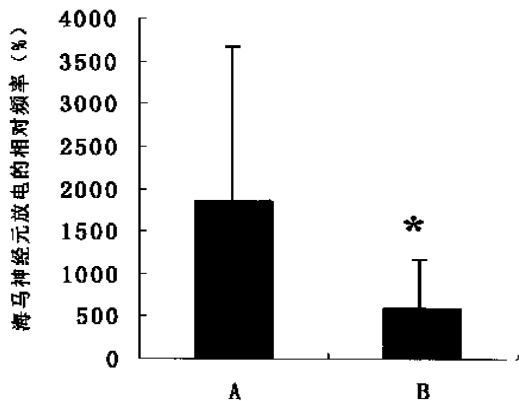


图3 VNS对海马神经元放电活动的影响

注:A:KA致病;B:VNS后,* $P < 0.05$ 。

本实验结果提示,刺激迷走神经,可能在脑的不同部位或水平发挥整合作用:①抑制海马神经元放电活动:海马是与癫痫有关的重要解剖结构之一^[5],迷走神经传入纤维的刺激可能通过直接或间接控制海马神经

元放电活动,抑制癫痫活动在海马区的起始与传播。

②降低大脑皮层兴奋性:大脑皮层兴奋性的维系依赖于脑内兴奋性和抑制性神经递质含量的动态平衡。孤束核内含有 γ -氨基丁酸(GABA)和甘氨酸2种突触,两者分别具有阻止惊厥活动扩布和调节脑兴奋性水平的作用^[6]。网状激活系统的主要神经递质为5-羟色胺^[2]。迷走神经刺激沿孤束核及其周围通路活动可能引起脑内5-羟色胺、GABA和甘氨酸大量释放,从而显著降低大脑皮层的兴奋性。

实验中部分动物的痫性活动未得到明显的抑制。可能原因:①VNS时间较短。有研究报道,持续VNS 1 h脑干孤束核部位GABA含量显著升高,短时间VNS GABA含量无变化^[7]。本实验观察到海马内注入青霉素致病的动物,随着VNS时间的延长抗痫作用有所加强。②VNS启动时间影响抗痫效果。结果表明,KA致病动物中,在癫痫发作前及时启动VNS,抗痫效果非常明显。③与动物个体差异有关。在实验条件相同的情况下,仍有部分动物的痫性活动未得到明显抑制,提示VNS的抗痫作用对哪些对象适宜尚待深入研究。上述原因可能单独或共同导致VNS抗痫作用的无效。

[参考文献]

- [1] Rutecki P. Anatomical, physiological, and theoretical basis for the antiepileptic effect of vagus nerve stimulation[J]. *Epilepsia*, 1990, 31 (Suppl 2):S1—S6.
- [2] Naritoku DK, Terry WJ, Helfert RH. Regional induction of fosimmunoreactivity in the brain by anticonvulsant stimulation of the vagus nerve[J]. *Epilepsy Research*, 1995, 22:53—62.
- [3] 王润萍,李菁锦,吕国蔚. 迷走神经和阴部神经传入在大鼠腰髓的相互作用[J]. *生理学报*, 2000, 52(2):115—117.
- [4] Ko D, Heck C, Grafton S, et al. Vagus nerve stimulation activates central nervous system structures in epileptic patients during PET $H_2^{15}O$ blood flow imaging[J]. *Neurosurgery*, 1996, 9(2):426—430.
- [5] Vonck K, Boon P, Van Leere K, et al. Perfusion SPECT changes after acute and chronic vagus nerve stimulation in relation to prestimulus condition and long-term clinical efficacy[J]. *J Nucl Med*, 2002, 43 (6):733—744.
- [6] 杨立川,王学峰,沈鼎烈. 临床的非药物治疗[A]. 见:沈鼎烈. 临床癫痫病学[C]. 上海:上海科学出版社,1994.315—318.
- [7] 韩劲松,程阳泉,栾国明. 迷走神经刺激术对脑干孤束核部位含量的影响[J]. *立体定位和功能神经外科杂志*, 2001, 14(4):199—201.

(收稿日期:2003-10-04)