

· 经验介绍 ·

迷走神经刺激术对药物难治性癫痫病人 胃肠道功能的影响

田海港 郭效东 王本瀚

【摘要】目的 探讨迷走神经刺激术(VNS)对药物难治性癫痫病人胃肠道功能的影响。**方法** 回顾性分析2014年3月至2017年11月VNS治疗的13例药物难治性癫痫的临床资料。术前及术后3、6、12个月以胃肠道症状评定量表(GSRS)评分评估胃肠道功能。**结果** 术后12个月,13例发作频率平均减少50.9%,6例发作频率减少 $\geq 50\%$,7例发作频率减少 $< 50\%$ 。术后3、6、12个月,GSRS评分分别为 (5.08 ± 1.64) 、 (4.54 ± 1.34) 、 (3.77 ± 0.97) ,较术前 $[(5.85 \pm 1.92)]$ 均显著改善($P < 0.05$)。GSRS评分与癫痫发作减少无显著相关性($r = 0.02, P > 0.05$)。**结论** VNS能够改善药物难治性癫痫病人的胃肠道症状,但与癫痫控制水平无相关性。

【关键词】 药物难治性癫痫;胃肠道功能;迷走神经刺激术

【文章编号】 1009-153X(2020)02-0103-02 **【文献标志码】** B **【中国图书资料分类号】** R 742.1; R 651.1[†]

药物难治性癫痫病人长期服用抗癫痫药物(anti-epileptic drugs, AEDs)治疗后普遍存在胃肠道副作用,以至影响药物的吸收和利用,从而影响AEDs的疗效^[1]。迷走神经刺激术(vagus nerve stimulation, VNS)作为一种神经调节疗法用于辅助治疗药物难治性癫痫,疗效确切^[2]。本文探讨VNS对药物难治性癫痫病人胃肠道功能的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入标准:①药物难治性癫痫采用VNS治疗;②年龄 ≥ 8 岁,可清楚主观描述消化系统不适症状;③医从性良好,愿意配合术后长期随访。**排除标准:**①术前存在因进行性、急性或慢性消化系统器质性疾病引起胃肠道不适症状。

2014年3月至2017年11月收治符合上述标准的药物难治性癫痫13例,其中男性6例,女性7例;年龄8~35岁,平均 (17.0 ± 8.3) 岁;病程 (100.9 ± 93.3) 个月。

1.2 胃肠道功能评估 采用胃肠道症状评定量表(gastrointestinal symptoms rating scale, GSRS)评分评定胃肠道功能^[2],主要包括恶心呕吐、食欲不振、腹胀、反酸、腹痛、便秘。3分,有症状且会影响日常生活;2分,有症状但不影响日常生活;1分,症状不明显;0

分,无症状。评分越低表示症状越轻。

1.3 手术方式 均行VNS。术后2周开机,持续永久性刺激。刺激参数:输出电流初始设为0.2~0.25 mA,每间隔5 min刺激30 s,20~30 Hz刺激频率,500 μ s脉宽。据术后疗效和对刺激强度的耐受调整参数,最高电流强度为2.5 mA。

1.4 随访 术前1个月作为基线,记录癫痫发作情况。术后2周刺激开始时随访,记录VNS后3、6、12个月癫痫发作频率及GSRS评分。研究期间维持术前AEDs种类和剂量不变。

1.5 统计学方法 用SPSS 22.0软件进行分析;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;Spearman相关检验分析相关性; $P < 0.05$ 有统计学差异。

2 结果

2.1 术后癫痫发作情况 术后12个月,13例发作频率平均减少50.9%;6例发作频率减少 $\geq 50\%$,7例发作频率减少 $< 50\%$ 。4例因不洁饮食出现数次急性胃肠道症状,及时对症治疗2~5 d病情控制。

2.2 胃肠道功能改善结果 术前1个月GSRS评分为 (5.85 ± 1.92) 分;VNS后3、6、12个月GSRS评分分别为 (5.08 ± 1.64) 、 (4.54 ± 1.34) 、 (3.77 ± 0.97) 分,较术前均明显下降($P < 0.05$)。

2.3 癫痫发作情况与胃肠道功能改善的相关性 发作频率 $< 50\%$ 的7例,术后12个月GSRS评分减少1.50;发作频率 $\geq 50\%$ 的6例,术后12个月GSRS评分减少1.32。GSRS评分与癫痫发作减少无显著相关性($r = 0.02, P > 0.05$)。

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2020.02.014

作者单位:450042 郑州,中国人民解放军联勤保障部队第988医院神经外科(田海港、郭效东、王本瀚)

通讯作者:王本瀚, E-mail:1105106567@qq.com

3 讨论

药物难治性癫痫发病机制仍不明确,临床症状复杂,VNS可取得一定效果,但也会引起一些内脏功能相关改变。有研究显示VNS用于消化系统疾病治疗时可明显改善胃肠道及减轻疾病严重程度^[3]。de Jonge 等^[4]发现与接受肠道操作合并假刺激的小鼠相比,接受VNS治疗的小鼠肠外肌炎症反应呈电压依赖性降低。Bonaz 等^[5]发现,7例VNS治疗的克罗恩病中,5例病情明显缓解。Sun 等^[6]研究表明VNS使用高频率(20 Hz)的刺激参数同样使大鼠结肠炎病情得到改善。

本文观察药物难治性癫痫病人VNS后消化道功能的改变,结果显示术后3、6、12个月GSRS评分均明显改善,延长随访时间,GSRS评分明显下降,提示VNS随着时间的推移可能对胃肠道功能的影响具有累积的有益作用。术后癫痫发作频率较术前明显降低,但发作控制程度与GSRS评分改善之间并无相关性,因此,药物难治性癫痫病人VNS后胃肠道功能改善可能不受癫痫发作控制情况影响。有文献报道123例药物难治性癫痫中74.0%的病人在VNS后1年应用更少剂量或种类的AEDs控制癫痫发作^[7],调整AEDs种类或减少用药剂量也可减轻不良反应^[1]。本文病例维持AEDs不变,排除药物变化对结果的影响。这提示消化功能改善并非药物变化单一因素所致。

目前,VNS改善消化系统功能的机制还不明确。有研究认为,VNS可通过神经内分泌途径激活下丘脑-垂体肾上腺轴释放皮质醇和胆碱能抗炎通路两种途径抑制肠道外周炎症,如克罗恩病、溃疡性结肠炎^[8],从而达到改善疾病的目的。既往对VNS控制癫痫发作机制的研究主要集中在抑制性神经递质如 γ -氨基丁酸受体密度变化、大脑区域的去甲肾上腺素和血清素释放、丘脑和丘脑皮质投射通路和边缘系统(杏仁核和海马)的突触活动等^[8,9]。近年来,研究认为炎症因子参与癫痫发生发展的过程,并且可能与癫痫反复发作相关,VNS可能通过抑制炎症因子如白细胞介素和提高抗肿瘤坏死因子等控制癫痫发作^[10]。

总之,VNS是一种安全有效的治疗药物难治性癫痫的方法,不仅有效减少癫痫发作次数,而且

能够改善药物难治性癫痫病人胃肠道不适症状。

【参考文献】

- [1] Jahromi SR, Togha M, Fesharaki SH, *et al.* Gastrointestinal adverse effects of antiepileptic drugs in intractable epileptic patients [J]. *Seizure*, 2011, 20(4): 343-346.
- [2] Kawai K, Tanaka T, Baba H, *et al.* Outcome of vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: the first three years of a prospective Japanese registry [J]. *Epileptic disorder*, 2017, 19(3): 327-338.
- [3] Bonaz B, Picq C, Sinniger V, *et al.* Vagus nerve stimulation: from epilepsy to the cholinergic anti-inflammatory pathway [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2013, 25(3): 208-221.
- [4] de Jonge WJ, van der Zanden EP, The FO, *et al.* Stimulation of the vagus nerve attenuates macrophage activation by activating the Jak2-STAT3 signaling pathway [J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(8): 844-851.
- [5] Bonaz B, Sinniger V, Hoffmann D, *et al.* Chronic vagus nerve stimulation in Crohn's disease: a 6-month follow-up pilot study [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2016, 28(6): 948-53.
- [6] Sun P, Zhou K, Wang S, *et al.* Involvement of MAPK/ NF-kappaB signaling in the activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway in experimental colitis by chronic vagus nerve stimulation [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e69424.
- [7] Révész D, Fröjd V, Rydenhag B. Estimating long-term vagus nerve stimulation effectiveness: accounting for antiepileptic drug treatment changes [J]. *Neuromodulation*, 2018, 21(8): 797-804.
- [8] Panebianco M, Zavanone C, Dupont S, *et al.* Vagus nerve stimulation therapy in partial epilepsy: a review [J]. *Acta neurologica Belgica*, 2016, 116(3): 241-248.
- [9] Vonck K, De Herdt V, Bosman T, *et al.* Thalamic and limbic involvement in the mechanism of action of vagus nerve stimulation, a SPECT study [J]. *Seizure*, 2008, 17(8): 699-706.
- [10] Aalbers MW, Klinkenberg S, Rijkers K, *et al.* The effects of vagus nerve stimulation on pro- and anti-inflammatory cytokines in children with refractory epilepsy: an exploratory study [J]. *Neuromodulation*, 2012, 19(6): 352-358.

(2018-12-24收稿,2019-03-07修回)