

·名家论坛·

经皮耳迷走神经刺激在脑卒中后功能障碍的应用

张立新^{1,2*}

1 中国医科大学附属盛京医院, 沈阳 辽宁 110134;

2 中国医科大学第二临床学院, 沈阳 辽宁 110134

* 通信作者: 张立新, E-mail: zhanglx@sj-hospital.org

收稿日期: 2024-04-13; 接受日期: 2024-05-30

基金项目: 国家重点研发计划项目(2020YFC2005700, 2020YFC2007600); 辽宁省自然科学基金计划项目(2019-KF-01-06)

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2024.05001

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



张立新, 医学博士, 主任医师, 教授, 博士生导师。现任中国医科大学附属盛京医院康复中心主任, 中国医科大学康复治疗学教研室主任, 中华医学会物理医学与康复学分会神经学组委员, 中国康复医学会脑功能检测与调控康复专业及电诊断专业委员会副主任委员, 辽宁省康复医学会脑功能检测与调控康复专业委员会主任委员, 辽宁省医师协会康复医师分会副会长, 辽宁省医学会物理医学与康复学会常务委员, 辽宁省康复医学会秘书长。发表中、英文论文100余篇, 累计SCI影响因子50余分, 获得授权发明专利及实用新型专利5项。担任《日本藤田医学杂志》国际编委, 《中华物理医学与康复学杂志》编委。主持国家级课题2项, 辽宁省级科研及教学课题6项。曾获辽宁省自然科学学术成果奖一等奖, 辽宁省科技进步奖三等奖, 中国康复医学会优秀康复医师称号。

摘要 经皮耳迷走神经刺激(taVNS)已被证明能激活中枢神经系统中与侵入性迷走神经刺激相似的迷走神经投射,降低因手术带来的不良反应,并产生相似的甚至更大的临床疗效。近年来,有关taVNS对脑卒中的研究日益增多,结果显示其对运动感觉、吞咽、言语及认知、意识等功能障碍均有一定的疗效,大部分的研究集中在taVNS对脑卒中后上肢运动功能的研究,另有一些研究针对意识障碍及吞咽功能障碍,而有关taVNS在脑卒中后言语认知功能障碍及卒中后抑郁方面的研究较少。无论是在其他康复治疗之前应用或是与其他康复治疗同时应用,taVNS均可产生较好的疗效,其最佳参数的确定仍需要进一步的研究。taVNS促进脑卒中后功能恢复的机制尚不明确,现有研究提示的机制包括改善皮质兴奋性,增加皮层的可塑性,通过增加神经营养因子的分泌、抑制神经炎症等途径减轻神经细胞和血脑屏障的损伤,促进神经的修复和血管的再生。目前的研究结果表明,taVNS用于卒中后康复的辅助治疗是安全可行的,仅有轻度不良反应,在迄今为止的研究中测试的剂量具有良好的耐受性。未来,我们还需进行更深入的高水平研究来证实其疗效及揭示其更确切的作用机制。

关键词 经皮耳迷走神经刺激;脑卒中;功能障碍;神经康复

脑卒中是全球严重的致残性疾病,主要表现为运动、言语、认知、吞咽、心理等功能障碍,严重影响

患者的生活质量,增加家庭及社会的经济负担。常规康复治疗已经进入瓶颈期,新技术的研发及应用

引用格式: 张立新. 经皮耳迷走神经刺激在脑卒中后功能障碍的应用[J]. 康复学报, 2024, 34(5): 417-425.

ZHANG L X. Application of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in post-stroke dysfunction [J]. Rehabil Med, 2024, 34(5): 417-425.

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2024.05001

©《康复学报》编辑部, 开放获取 CC BY-NC-ND 4.0 协议

© Rehabilitation Medicine, OA under the CC BY-NC-ND 4.0

越来越普及。近年来的研究表明,在接受康复治疗时,迷走神经刺激(vagus nerve stimulation, VNS)可以帮助改善脑卒中患者心血管功能,促进神经功能恢复,同时可以用于改善患者的一些并发症,如焦虑、抑郁、失眠等。侵入性VNS与康复治疗相结合,可改善慢性脑卒中患者的上肢运动功能。侵入性VNS最常见的不良反应是与器械植入相关的发音困难、吞咽困难、恶心、皮肤发红和疼痛^[1-2]。此外,该方法因需要进行外科手术,并不适合所有脑卒中患者。迷走神经的一个分支在耳甲部走行处最为表浅,和大脑的诸多核团及皮层具有丰富的直接或间接的联系^[3],另外在颈部后侧的迷走神经也相对表浅,均可以作为非侵入性VNS的潜在靶点。已有研究证明,通过经皮耳迷走神经刺激(transcutaneous auricular vagus nerve stimulation, taVNS)和经皮颈迷走神经刺激(transcutaneous cervical vagus nerve stimulation, tcVNS)进行的非侵入性VNS能够激活与侵入性VNS相似的迷走神经投射,并产生相似甚至更大的临床疗效,且该方法降低了侵入性VNS时因手术操作带来的不良反应^[1,4-6]。非侵入性VNS因无创、便捷、费用低廉得到研究者的青睐,在常规康复治疗同时给予taVNS可显著改善脑缺血或脑出血大鼠的前肢力量及运动速度^[7-8],同时在患者身上也观察到了这种效能^[9-10]。近年来,有关taVNS对脑卒中后各种功能障碍的应用研究日益增多,但关于这些研究的疗效及其选取的治疗参数等尚未见相关综述性报道。因此,现就taVNS在脑卒中后各种功能障碍康复的研究作一综述,以期临床应用提供更多有意义的参考。

1 taVNS在脑卒中后功能障碍中的应用进展

1.1 taVNS在脑卒中后运动感觉功能障碍中的应用

一些研究表明,taVNS结合常规康复治疗可以改善慢性脑卒中患者的上肢运动功能^[9,11-12]。DAWSON等^[11]对其先前已经发表的VNS-REHAB试验的数据进行了事后亚组分析,结果显示,不同亚组(包括年龄、性别、损伤严重程度、卒中发生时间、卒中部位和偏瘫侧)的中度至重度上肢功能障碍的脑卒中患者对VNS治疗的反应是一致的^[13]。CHANG等^[4]的研究表明,对于慢性、中重度上肢偏瘫患者,taVNS还有明显的减轻痉挛的作用。2021年8月27日美国食品药品监督管理局批准将VNS用于慢性缺血性脑卒中后中度至重度上肢运动障碍的患者^[14]。一项关于taVNS治疗急性/亚急性期脑卒中患者的

随机对照试验的Meta分析结果显示,所有患者治疗后的上肢Fugl-Meyer运动评分(Fugl-Meyer assessment for upper extremity, FMA-UE)、Wolf运动功能试验评分(Wolf motor function test, WMFT)及日常生活活动能力明显高于治疗前,与假刺激组相比,taVNS治疗组上述指标改善更显著,这些结果表明taVNS治疗在改善急性/亚急性缺血性脑卒中患者上肢运动功能方面是有效的^[15]。LI等^[16]开展了一项双盲随机对照试验,60例急性缺血或出血性脑卒中患者被随机分配接受taVNS+常规康复治疗或假刺激+常规康复治疗,1年后的随访结果显示,与假刺激组相比,taVNS治疗组在受试者的运动功能、感觉功能及情绪反应的改善方面效果更显著,而且没有明显的毒副作用^[16]。同样郑莉等^[17]的研究显示,在亚急性期脑卒中患者中,taVNS联合手功能康复机器人训练组的FMA-UE评分、腕背伸肌和指伸肌表面肌电的均方根值以及运动诱发电位潜伏期和波幅均明显好于单纯机器人训练组。一项Meta分析比较了不同无创脑神经刺激技术对脑卒中患者功能方面的影响,结果显示在改善运动功能方面,taVNS治疗比连续性爆发性波刺激、阴极-经颅直流电刺激和单独的物理康复更有效^[18]。单独针对VNS在脑卒中后感觉障碍中应用的研究极少。KILGARD等^[19]研究结果显示,与单纯感觉训练相比,VNS联合触觉训练在提高慢性脑卒中患者的感觉功能方面更有效。BAIG等^[20]的研究结果表明,taVNS联合上肢重复性运动训练可以改善慢性脑卒中患者的本体感觉和轻触觉,其中感觉评分进步最大的患者其运动功能进步也最大,提示两者间可能存在相关性。

现有的研究初步表明了taVNS能够促进脑卒中后肢体运动感觉功能的恢复,但仍需进行更多大样本、高质量的研究来对其疗效进行验证,并探讨其可能的机制,以及研究年龄、卒中类型、病灶部位、病程、损伤严重程度等因素对taVNS疗效的影响,以期制定更合理的taVNS治疗方案。

1.2 taVNS在脑卒中后吞咽功能障碍中的应用

MARROSU等^[21]首先发现侵入性VNS可以改善多发性硬化患者的吞咽功能,认为VNS可以通过刺激左侧迷走神经激活主管吞咽功能的脑干中枢模式发生器。taVNS可以激发咳嗽反射,而咳嗽和吞咽反射是吸气过程中重要的气道保护性机制。有研究者进行了一项假对照、双盲、平行试验,将40例脑卒中患者随机分配至taVNS+常规康复训练组或

假刺激+常规康复训练组^[22],根据患者耐受性调整taVNS治疗强度,每次30 min,每日2次,每周5次,疗程为3周,结果显示,在治疗后taVNS组患者的改良曼恩吞咽功能评估得分、吞咽功能性交流测试得分、Rosenbek渗漏/抽吸量表得分在统计学和临床上均较假刺激组有较大改善,且这种改善在治疗结束后至少持续4周,在整个干预过程中未发生严重不良事件。动物实验也显示taVNS可通过增加脑白质内的血管密度等机制改善缺血性卒中后吞咽困难大鼠的症状,提高吞咽困难大鼠20 s内吞咽次数,缩短由蒸馏水诱发的第1次吞咽反应时间^[23]。此外,有病例报告报道了1例延髓背外侧梗死致严重吞咽障碍并接受鼻胃管进食6个月的患者,经过每次20 min、每天2次、每周5 d、持续6周的tcVNS治疗后,患者吞咽功能得到显著改善并能够完全经口进食,证实了经皮迷走神经刺激对于吞咽障碍是一种有前景的治疗方式^[24]。

关于taVNS治疗脑卒中后吞咽障碍的研究报道目前较少,尚缺乏大样本的随机对照临床试验以证实taVNS对吞咽障碍患者疗效以及探讨其可能的机制。

1.3 taVNS在脑卒中后言语及认知功能障碍中的应用

脑卒中会影响患者的口面部的运动功能,由此而引发运动性的语言障碍。最近的研究表明,VNS可以显著增强介导口面部运动的皮质延髓回路的突触可塑性^[25-26]。基于此机制及既往有关VNS联合康复训练治疗脑卒中后运动障碍的文献报道,MORRISON等^[27]提出了在言语训练的同时由言语治疗师通过遥控器控制VNS刺激,有望提高脑卒中患者的语言功能,其可能的机制为VNS可以有针对性地重组和加强言语治疗过程中被激活的介导恢复的神经回路,增强康复效果。此外,在言语治疗提高神经可塑性方面,目前临床应用的一些药物、经颅直流电刺激和经颅磁刺激等治疗缺乏时间的特异性,而VNS的时间特异性使其成为上述治疗的一种有前途的替代方案。WANG等^[28]通过一个随机对照临床试验发现,相比于假刺激组,12周的taVNS治疗能明显改善轻度认知障碍患者的认知功能。根据MERTENS等^[29]的报道,6周的VNS治疗可以改善词汇记忆。LI等^[30]设计了随机对照试验方案来探讨taVNS能否改善卒中后认知障碍。

有关taVNS在脑卒中后言语及认知功能障碍上的研究较少,仍然需要更深入的高水平临床试验来

证实其疗效并探讨其可能的机制。

1.4 taVNS在脑卒中后抑郁中的应用

一些早期的研究探索了taVNS对抑郁症的影响并报道了适度的效应量^[31-33]。LIU等^[34]针对脑卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)患者进行了一项随机、双盲、安慰剂对照研究,探索taVNS治疗PSD的安全性、有效性和潜在的分子机制,结果显示,与对照组相比,taVNS治疗组汉密尔顿抑郁量表(hamilton depression scale, HAMD-17)评分和焦虑自评量表(self-rating depression scale, SDS)评分显著降低、日常生活活动能力显著提高。值得注意的是,与对照组相比,taVNS组在调节血浆内源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、环腺苷酸反应元件结合蛋白(cAMP responsive element binding protein1, CREB1)和5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)水平方面表现出优越的效果。目前关于taVNS在PSD中的研究极少,将来需要更多大样本、设计严谨的临床试验来验证其有效性及安全性,并探讨其可能的机制。

1.5 taVNS在意识障碍中的应用

最近的研究表明,taVNS可调节或激活与意识控制有关的大脑皮层和皮层下区域。迷走神经耳支(auricular branch of the vagus nerve, ABVN)的中央投影与经典的迷走神经中央投影一致,包括孤束核、蓝斑和疑核^[35-36]。对ABVN的刺激可以激活这些细胞核,并影响其下游靶点,如杏仁核、海马体、丘脑和前额叶皮层。通过孤束核的直接或间接解剖连接,VNS改变了许多皮层和皮层下区域的活动^[37]。意识活动与感知网络[默认模式网络(default mode network, DMN)和显著性网络(salience network, SN)]是密切相关的。DMN和中央执行网络(central executive network, CEN)之间的连接会随着taVNS频率的变化而变化。去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)在调节警觉性、注意力、压力反应和睡眠-觉醒周期方面发挥一系列功能作用。一些研究表明,刺激VN可以激活蓝斑,导致NE释放增加^[38-40]。此外,乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)是大脑觉醒系统的基础,ACh的释放和觉醒与警觉性的提高有着内在的联系。VNS已被证明可诱导大脑中ACh的释放^[41]。这些是探索taVNS调节意识水平的神经学基础。

目前,关于taVNS对意识障碍(disorders of consciousness, DOC)临床疗效的研究仍然较少,且缺乏随机对照研究。在这些研究中,受试者意识障碍的

病因包括脑外伤、脑卒中和缺血缺氧性脑病。一些早期的小样本病例报告观察了 taVNS 对 DOC 患者的影响,初步表明了 taVNS 可能在昏迷促醒中发挥作用,这些病例报告中大部分受试者在接受 taVNS 后临床评分得到了改善,且研究过程中未观察到严重不良事件^[42-44]。YU 等^[45]采用动脉自旋标记与功能磁共振成像相结合的方法研究了 taVNS 在 DOC 恢复中的作用及其与脑血流动力学的相关性,经过 4 周 taVNS 治疗,对听觉刺激有反应的患者昏迷恢复修订量表(coma recovery scale-revised, CRS-R)评分得到了改善,而对听觉刺激无反应的患者 CRS-R 评分则没有改善。同时,在听觉刺激有反应的患者中,taVNS 增加了多个脑区的脑血流(cerebral blood flow, CBF),但在听觉刺激无反应的患者中 CBF 几乎没有增加。这一结果提示,保留的听觉功能可能是 taVNS 治疗有效的关键因素。WANG 等^[46]采用随机对照方法观察了 taVNS 治疗对 CRS-R 为 6~10 分的慢性 DOC 患者的临床疗效,患者被随机分为 taVNS 治疗组和经皮非耳廓迷走神经刺激(transcutaneous non-auricular vague nerve stimulation, tnVNS)组,根据临床诊断,又将 taVNS 治疗组分为植物状态(vegetative state, VS)组和微意识状态(minimally conscious state, MCS)组,结果显示,虽然所有受试者治疗后的 CRS-R 评分均没有改善,但脑电图(electroencephalogram, EEG)检查显示 taVNS 组局部脑区 δ 带能量变化显著。taVNS 组的 MCS 患者多个大脑区域的 δ 和 β 带能量显著变化,跨脑连接活动也显著变化。另一方面,tnVNS 几乎不能引起患者大脑活动的变化。这一结果提示我们,taVNS 可能是改善大脑连接活动促进患者觉醒的一种可行的方法,其中 MCS 患者疗效更显著。ZHOU 等^[47]通过一项假刺激对照随机双盲临床试验评估了 taVNS 在 MCS 患者中的安全性和治疗效果,其结果表明,与 VS/无反应觉醒综合征(unresponsive wakefulness syndrome, UWS)的患者相比,4 周的 taVNS 治疗对 MCS 患者的有效性更高。与假 taVNS 组相比,taVNS 治疗组的 CRS-R 和格拉斯哥昏迷量表(Glasgow coma scale, GCS)评分随着时间的推移有更大的改善。在第 4 周,与假 taVNS 组相比,taVNS 治疗组的 EEG、上肢体感诱发电位(upper-limb somatosensory evoked potentials, USEP)、脑干听觉诱发电位(brainstem auditory evoked potentials, BAEP)和 P300 事件相关电位(P300 event-related potentials, P300)也有显著改善。到第 12 周,与假 taVNS 组相比,taVNS 治疗组表现出较低的 DRS 评

分,这表明接受 taVNS 的 MCS 患者的预后更好。此外,在治疗期间未观察到与 taVNS 相关的严重不良事件。该项研究的结果表明,taVNS 可能是一种潜在的有效和安全的干预措施,有助于 MCS 患者的意识恢复。

另外,还有几项正在进行的临床研究,旨在探讨 taVNS 治疗 DOC 的神经机制、taVNS 治疗 DOC 的最佳刺激频率参数以及 taVNS 与其他无创脑刺激技术如 tDCS 联合治疗的效果等^[48-50]。

将来,需要通过更多大样本、严谨设计的随机对照临床研究,来验证 taVNS 对 DOC 的临床疗效,并通过对行为和神经生理学结果的分析,更深入地了解 taVNS 对 DOC 患者大脑活动和行为反应的影响。同时,需要研究对比 taVNS 在各种患者类别中的疗效,包括对 VS/UWS 和 MCS,对 TBI 和非 TBI 引起 DOC 的作用,以及探讨不同刺激参数的区别,这有助于确定 taVNS 治疗的最有效应用方案。值得注意的是,在 DOC 的患者中,保留的听觉功能可能是 taVNS 起效的关键决定因素。

2 taVNS 的治疗参数

大部分临床试验中 taVNS 的治疗参数为:频率 20~30 Hz,刺激部位为左耳迷走神经走行区域,脉冲宽度为 0.1~0.3 ms,刺激强度均低于痛阈^[4,16,20,51-52]。各临床研究的治疗时机有所不同,其中 CHANG 等^[4]采用频率为 30 Hz,强度为 0.1~5.0 mA 的左耳 taVNS 治疗的同时给予上肢机器人训练,结果显示可显著降低慢性脑卒中患者患侧肢体肌肉痉挛的程度。而 WU 等^[53]则在传统康复训练之前给予频率为 20 Hz,平均强度为 1.66 mA,每天 60 min 的左耳 taVNS,持续 15 d,结果显示其可以显著改善亚急性期脑卒中患者的患侧上肢功能,且疗效能维持 12 周。

也有学者观察了在康复治疗的同时给予不同刺激强度的 VNS 对脑缺血大鼠的肢体功能恢复的影响,结果发现,与没有 VNS 的等效康复相比,0.8 mA 的中强度 VNS 促进了功能恢复,而 0.4 mA 和 1.6 mA 的 VNS 均不能改善肢体功能,表明不同强度的 VNS 治疗作用不同,只有中等强度的 VNS 可以促进肢体功能的恢复,并为临床实施 VNS 治疗提供优化的强度范例^[54]。

GAO 等^[55]通过 Meta 分析发现,taVNS 治疗对急性/亚急性期脑卒中的疗效明显好于慢性期,刺激的参数不同疗效也不同:脉冲数 < 3 800 的疗效好于脉冲数 \geq 3 800,频率为 20 Hz 的电刺激装置疗效好

于 30 Hz, VNS 通断时间 30 s/5 min 优于 0.5 s/10 s, 每周治疗次数 ≥ 4 次优于 < 4 次, 刺激 ≥ 15 个循环优于 < 15 个循环。而对于刺激靶点, 有学者利用 fMRI 观察到只有损伤侧耳的 taVNS 能增强脑卒中后损伤侧视觉运动皮层及次级视觉皮层的激活, 降低对侧的视觉运动皮层激活, 可见不应只选择刺激左耳, 而应根据脑损伤的部位决定左耳还是右耳治疗^[56]。

3 taVNS 的作用机制

目前的研究表明, taVNS 促进脑卒中后功能恢复的可能机制包括改善皮质兴奋性、增加皮层的可塑性, 通过增加神经营养因子的分泌、抑制神经炎症等途径减轻神经细胞和血脑屏障的损伤、促进神经的修复和血管的再生。

3.1 改善皮质兴奋性、增加皮层可塑性

CAPONE 等^[57]最早发现, taVNS 可以引起短间隔皮层内抑制 (short-interval intracortical inhibition, SICI) 显著增加, 增加皮质兴奋性和皮层可塑性, 进而有助于功能的恢复。taVNS 对皮质兴奋性和可塑性的影响可能是通过脑干结构的皮层下 (如孤束核投射到蓝斑和中缝核) 激活间接介导的, 这些脑桥和延髓间的神经核团相互作用可引起去甲肾上腺素能和 5-羟色胺能神经递质的激活和释放, 皮质兴奋性和可塑性也可能受到去甲肾上腺素和 5-羟色胺神经递质的影响, 因此 taVNS 对皮质兴奋性和可塑性的影响也可能是由这些神经递质介导的。此外, 基于 fMRI 的研究发现 taVNS 刺激可显著增加角回、尾状核、小脑、扣带回、额叶皮层等脑区神经活动, 提高皮质兴奋性, 促进脑区所主管的功能得以改善^[58]。

有研究提示, VNS 联合上肢外旋训练显著提高与外旋功能类似的任务表现, 这可能是因为 VNS 增强皮质脊髓运动网络的可塑性, 调节大脑运动皮层神经元的胆碱能和单胺能递质的释放^[10, 59-60], 增加前肢肌肉组织间的突触连接^[61]。此外, VNS 能增加脑损伤后神经营养因子如 BDNF 和神经递质如去甲肾上腺素的表达水平^[62-63], 并能增加微毛细血管密度以及 CD31 的增殖^[64], 进而改善神经元的功能状态、提高皮层可塑性。

3.2 减轻神经细胞和血脑屏障的损伤、促进神经的修复和血管的再生

有研究证实, taVNS 治疗可通过减少基质金属蛋白酶介导的紧密连接蛋白损伤来保护大鼠脑缺血模型的血脑屏障, 进而减轻神经损伤^[65]。LINDE-

MANN 等^[66]的研究则发现, VNS 可以降低局部脑梗死大鼠梗死周围区域皮质扩散性去极化 (cortical spreading depolarization, SD) 的频率, 进而抑制由 SD 介导的细胞毒性水肿, 减轻细胞损伤和梗死体积^[66]。

ZHAO 等^[67]的研究表明, taVNS 能够降低白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α) 的分泌, 减少缺血梗死边缘区和运动皮层中连接蛋白 43 的磷酸化, 抑制神经炎症, 进而减轻脑缺血大鼠的缺血再灌注损伤、保护神经功能。该团队的另一项研究结果显示, taVNS 通过减少脑缺血半暗带内胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 表达, 减轻缺血再灌注后脑损伤, 并通过上调微管相关蛋白 2 (microtubule-associated protein 2, MAP2) 表达, 促进受损神经细胞的骨架修复^[68]。

过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (peroxisome proliferators-activated receptor- γ , PPAR- γ) 是一种配体激活的转录因子, 在急性和慢性中枢神经系统损伤的抗炎反应中起着保护作用。有研究发现, taVNS 治疗上调了大脑中动脉闭塞和缺血再灌注大鼠缺血半暗带内 PPAR- γ 的表达, 而 PPAR- γ 则通过抑制半暗带内炎症细胞因子的分泌起到抗炎保护作用^[69]。另有研究显示, taVNS 治疗后缺血再灌注大鼠缺血半暗带内神经元和星形胶质细胞中的 PPAR- γ 表达上调, taVNS 治疗显著促进了大鼠内皮细胞的增殖和梗死区域周围微血管密度的增加, 促进血管再生, 但这种作用在 PPAR- γ 下调后减弱, 这表明 PPAR- γ 可能是参与 taVNS 触发缺血性卒中后血管生成和神经保护过程的重要介质^[70]。

小胶质细胞是大脑的主要先天性免疫细胞, 它们在缺血性卒中后被激活并影响促炎表型或调节表型。研究表明, VNS 可激活小胶质细胞表型变化, 并在大脑中动脉缺血/再灌注损伤中表现出神经保护作用, 在造模后 30 min 进行 VNS 治疗, 可通过抑制 Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4)/核因子 (nuclear factor, NF- κ B) 通路, 使缺血半暗带中的小胶质细胞从促炎表型 M1 型向抗炎表型 M2 型转变^[71-72]。更深入的研究发现, VNS 通过激活 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体 ($\alpha 7$ nAChR) 的表达, 降低了促炎表型标志物诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric-oxide synthase, iNOS) 和 TNF- α 的水平, 而增加了抗炎表型标志物精氨酸酶 1 (arginase 1, ARG1) 和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 的表达。此外, 阻断 $\alpha 7$ nAChR 可减少对 TLR4/NF-

κB 通路相关蛋白,包括 TLR4、髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)、NF-κB 抑制蛋白(IKB)-α 和 p-IKB-α 的抑制,并削弱 VNS 对缺血性卒中的神经保护作用^[73]。这也证实了 VNS 通过激活 α7nAChR 抑制 TLR4/NF-κB 的表达,调节缺血性卒中后小胶质细胞的极化,这种神经保护是 α7nAChR 依赖性的^[74]。

目前关于 taVNS 治疗脑卒中的机制尚不十分明确,一些更深入和更确切的机制仍需进一步的研究来阐述。例如 taVNS 可能通过增加 VEGF 的表达促进卒中后梗死周围的血管再生,但也有研究表明 VEGF 可能参与调节了损伤后早期紧密连接蛋白的降解和表达,进而破坏血脑屏障的完整性,这可能涉及 taVNS 作用时机的问题。又如,taVNS 可增加皮质的兴奋性和可塑性,但这种改善由哪些机制介导目前仍不十分明确。

4 taVNS 临床应用的安全性及不良反应

taVNS 用于卒中后康复的辅助治疗是安全且有效的,但也会有不良反应,最常见的有:电极放置引起的局部皮肤刺激(18.2%)、头痛(3.6%)和鼻咽炎(1.7%),少数参与者(2.6%)由于不适而退出了研究^[75],在迄今为止的研究中测试的剂量均具有良好的耐受性。

5 小结

taVNS 应用于脑卒中的研究日益增多,目前的研究提示其对卒中后运动感觉、吞咽、言语及认知等障碍及意识障碍均有一定的疗效,大部分的研究集中在 taVNS 对卒中后上肢运动功能的研究,另有一些研究针对意识障碍及吞咽功能障碍,而有关 taVNS 在卒中后言语认知功能障碍及 PSD 上的研究较少。在治疗参数上多选择频率 20~30 Hz,刺激部位为左耳迷走神经走行区域,脉宽为 0.1~0.3 ms,刺激强度一般低于痛阈。此外,治疗时机各有不同,无论是在康复治疗之前应用或者同是应用 taVNS 均产生较好的疗效,最佳参数的确定仍需要进一步的研究。目前有关 taVNS 的治疗机制主要包括增加皮质兴奋、改善大脑的可塑性,通过增加神经营养因子的分泌、抑制神经炎症等途径减少神经细胞和血脑屏障的损伤、促进神经的修复和血管的再生。taVNS 作为卒中后康复的辅助治疗是安全且有效的。

此外还需要解决以下问题:① taVNS 治疗脑卒

中后功能障碍还缺乏高质量的临床研究证据支持,目前的大部分研究只是联合其他康复方法做的临床初步观察,因为伦理问题等无法观察到其独立的真实效应;② 关于 taVNS 治疗的参数、治疗时机及疗程等还缺乏统一性,且目前的 taVNS 均刺激耳甲区,迷走神经纤维的激活程度存在潜在的问题;③ taVNS 治疗的机制目前尚不十分明确,且治疗后大脑神经网络连接、血液循环及代谢等的实时变化以及后效应等需要进一步研究来明确;④ taVNS 与侵入性 VNS 间效应的差异性也需要进一步研究进行阐述。

参考文献

- [1] BEN-MENACHEM E, REVESZ D, SIMON B J, 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.
- [2] ABDULLAHI A, WONG T W L, NG S S M. Effects and safety of vagus nerve stimulation on upper limb function in patients with stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):15415.
- [3] CHEYUO C, JACOB A, WU R Q, et al. The parasympathetic nervous system in the quest for stroke therapeutics [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2011, 31(5): 1187-1195.
- [4] CHANG J L, COGGINS A N, SAUL M, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) delivered during upper limb interactive robotic training demonstrates novel antagonist control for reaching movements following stroke [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 767302.
- [5] ZHANG Y, HUANG Y T, LI H, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) for migraine: an fMRI study [J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2021, 46(2): 145-150.
- [6] XIE Y L, WANG S, WU Q, et al. Vagus nerve stimulation for upper limb motor impairment after ischemic stroke: a meta-analysis [J]. *Medicine*, 2021, 100(46): e27871.
- [7] KHODAPARAST N, KILGARD M P, CASAVANT R, et al. Vagus nerve stimulation during rehabilitative training improves forelimb recovery after chronic ischemic stroke in rats [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2016, 30(7): 676-684.
- [8] HAYS S A, KHODAPARAST N, HULSEY D R, et al. Vagus nerve stimulation during rehabilitative training improves functional recovery after intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2014, 45(10): 3097-3100.
- [9] 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.
- [10] HAYS S A, RENNAKER R L, KILGARD M P. Targeting plasticity with vagus nerve stimulation to treat neurological disease [J]. *Prog Brain Res*, 2013, 207: 275-299.
- [11] DAWSON J, LIU C Y, FRANCISCO G E, et al. Vagus nerve stimulation paired with rehabilitation for upper limb motor function

- after ischaemic stroke (VNS-REHAB): a randomised, blinded, pivotal, device trial [J]. *Lancet*, 2021, 397(10284): 1545-1553.
- [12] KIMBERLEY T J, PIERCE D, PRUDENTE C N, et al. Vagus nerve stimulation paired with upper limb rehabilitation after chronic stroke [J]. *Stroke*, 2018, 49(11): 2789-2792.
- [13] DAWSON J, ENGINEER N D, CRAMER S C, et al. Vagus nerve stimulation paired with rehabilitation for upper limb motor impairment and function after chronic ischemic stroke: subgroup analysis of the randomized, blinded, pivotal, VNS-REHAB device trial [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2023, 37(6): 367-373.
- [14] RUSTAMOV N, HUMPHRIES J, CARTER A, et al. *Theta-gamma* coupling as a cortical biomarker of brain-computer interface-mediated motor recovery in chronic stroke [J]. *Brain Commun*, 2022, 4(3): fcac136.
- [15] AHMED I, YELDAN I, MUSTAFAOGLU R. The adjunct of electric neurostimulation to rehabilitation approaches in upper limb stroke rehabilitation: a systematic review with network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Neuromodulation*, 2022, 25(8): 1197-1214.
- [16] LI J N, XIE C C, LI C Q, et al. Efficacy and safety of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation combined with conventional rehabilitation training in acute stroke patients: a randomized controlled trial conducted for 1 year involving 60 patients [J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(8): 1809-1813.
- [17] 郑莉, 鲍治诚, 张琪, 等. 经皮耳迷走神经电刺激结合康复机器人训练对脑卒中患者上肢功能的效果[J]. *中国康复理论与实践*, 2023, 29(6): 691-696.
- ZHENG L, BAO Z C, ZHANG Q, et al. Effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation combined with robot-assisted therapy on upper limb function of stroke patients [J]. *Chin J Rehabil Theory Pract*, 2023, 29(6): 691-696.
- [18] AHMED I, MUSTAFAOGLU R, ROSSI S, et al. Non-invasive brain stimulation techniques for the improvement of upper limb motor function and performance in activities of daily living after stroke: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2023, 104(10): 1683-1697.
- [19] KILGARD M P, RENNAKER R L, 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.
- [20] BAIG S S, FALIDAS K, LAUD P J, 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.
- [21] MARROSU F, MALECI A, COCCO E, et al. Vagal nerve stimulation improves cerebellar tremor and dysphagia in multiple sclerosis [J]. *Mult Scler*, 2007, 13(9): 1200-1202.
- [22] WANG Y, HE Y X, JIANG L L, et al. Effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on post-stroke dysphagia [J]. *J Neurol*, 2023, 270(2): 995-1003.
- [23] LONG L, ZANG Q W, JIA G W, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation promotes white matter repair and improves dysphagia symptoms in cerebral ischemia model rats [J]. *Front Behav Neurosci*, 2022, 16: 811419.
- [24] YUAN Y, WANG J, WU D Y, 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.
- [25] MORRISON R A, DANAPHONGSE T T, ABE S T, et al. High intensity VNS disrupts VNS-mediated plasticity in motor cortex [J]. *Brain Res*, 2021, 1756: 147332.
- [26] MORRISON R A, DANAPHONGSE T T, PRUITT D T, et al. A limited range of vagus nerve stimulation intensities produce motor cortex reorganization when delivered during training [J]. *Behav Brain Res*, 2020, 391: 112705.
- [27] MORRISON R A, HAYS S A, KILGARD M P. Vagus nerve stimulation as a potential adjuvant to rehabilitation for post-stroke motor speech disorders [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 715928.
- [28] WANG L, ZHANG J L, GUO C L, et al. The efficacy and safety of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in patients with mild cognitive impairment: a double blinded randomized clinical trial [J]. *Brain Stimul*, 2022, 15(6): 1405-1414.
- [29] MERTENS A, GADEYNE S, LESCRUAWAET E, et al. The potential of invasive and non-invasive vagus nerve stimulation to improve verbal memory performance in epilepsy patients [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 1984.
- [30] LI Z D, QIU H J, WANG X Q, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in poststroke cognitive impairment: protocol for a randomised controlled trial [J]. *BMJ Open*, 2022, 12(10): e063803.
- [31] KONG J, FANG J L, PARK J, et al. Treating depression with transcutaneous auricular vagus nerve stimulation: state of the art and future perspectives [J]. *Front Psychiatry*, 2018, 9: 20.
- [32] SHIOZAWA P, SILVA M E, CARVALHO T C, et al. Transcutaneous vagus and trigeminal nerve stimulation for neuropsychiatric disorders: a systematic review [J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2014, 72(7): 542-547.
- [33] RONG P J, LIU J, WANG L P, et al. Effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on major depressive disorder: a nonrandomized controlled pilot study [J]. *J Affect Disord*, 2016, 195: 172-179.
- [34] LIU C, TANG H, LIU C, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation for post-stroke depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial [J]. *J Affect Disord*, 2024, 354: 82-88.
- [35] YAKUNINA N, KIM S S, NAM E C. Optimization of transcutaneous vagus nerve stimulation using functional MRI [J]. *Neuromodulation*, 2017, 20(3): 290-300.
- [36] BUTT M F, ALBUSODA A, FARMER A D, et al. The anatomical basis for transcutaneous auricular vagus nerve stimulation [J]. *J Anat*, 2020, 236(4): 588-611.
- [37] BREIT S, KUPFERBERG A, ROGLER G, et al. Vagus nerve as modulator of the brain-gut axis in psychiatric and inflammatory disorders [J]. *Front Psychiatry*, 2018, 9: 44.
- [38] HULSEY D R, RILEY J R, LOERWALD K W, et al. Parametric characterization of neural activity in the locus coeruleus in re-

- sponse to vagus nerve stimulation [J]. *Exp Neurol*, 2017, 289: 21–30.
- [39] JACOBS H I L, PRIOVOULOS N, RIPHAGEN J M, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation increases locus coeruleus function and memory performance in older individuals [J]. *Alzheimers Dement*, 2020, 16(S6): e044766.
- [40] FARRAND A, JACQUEMET V, VERNER R, et al. Vagus nerve stimulation parameters evoke differential neuronal responses in the locus coeruleus [J]. *Physiol Rep*, 2023, 11(5): e15633.
- [41] MEYERS E C, KASLIWAL N, SOLORZANO B R, et al. Enhancing plasticity in central networks improves motor and sensory recovery after nerve damage [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5782.
- [42] YU Y T, YANG Y, WANG L B, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in disorders of consciousness monitored by fMRI: the first case report [J]. *Brain Stimul*, 2017, 10(2): 328–330.
- [43] NOÉ E, FERRI J, COLOMER C, et al. Feasibility, safety and efficacy of transauricular vagus nerve stimulation in a cohort of patients with disorders of consciousness [J]. *Brain Stimul*, 2020, 13(2): 427–429.
- [44] HAKON J, MOGHISEH M, POULSEN I, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation in patients with severe traumatic brain injury: a feasibility trial [J]. *Neuromodulation*, 2020, 23(6): 859–864.
- [45] YU Y T, YANG Y, GAN S Q, et al. Cerebral hemodynamic correlates of transcutaneous auricular vagal nerve stimulation in consciousness restoration: an open-label pilot study [J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 684791.
- [46] WANG Y F, YANG Y, WANG Y, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation improved brain connection activity on patients of disorders of consciousness: a pilot study [J]. *Chung I Tsa Chih Ying Wen Pan*, 2022, 42(3): 463–471.
- [47] ZHOU Y F, SUN Y J, HE P, et al. The efficacy and safety of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation for patients with minimally conscious state: a sham-controlled randomized double-blind clinical trial [J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1323079.
- [48] ZHAI W H, JIAO H Y, ZHUANG Y T, et al. Optimizing the modulation paradigm of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in patients with disorders of consciousness: a prospective exploratory pilot study protocol [J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1145699.
- [49] VITELLO M M, BRIAND M M, LEDOUX D, et al. Transcutaneous vagal nerve stimulation to treat disorders of consciousness: protocol for a double-blind randomized controlled trial [J]. *Int J Clin Health Psychol*, 2023, 23(2): 100360.
- [50] ZHUANG Y T, ZHAI W H, LI Q H, et al. Effects of simultaneous transcutaneous auricular vagus nerve stimulation and high-definition transcranial direct current stimulation on disorders of consciousness: a study protocol [J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1165145.
- [51] 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.
- [52] REDGRAVE J N, MOORE L, OYEKUNLE T, 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.
- [53] WU D D, MA J X, ZHANG L P, 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.
- [54] PRUITT D T, DANAPHONGSE T T, LUTCHMAN M, et al. Optimizing dosing of vagus nerve stimulation for stroke recovery [J]. *Transl Stroke Res*, 2021, 12(1): 65–71.
- [55] GAO Y, ZHU Y, LU X, et al. Vagus nerve stimulation paired with rehabilitation for motor function, mental health and activities of daily living after stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2023, 94(4): 257–266.
- [56] PENG X L, BAKER-VOGEL B, SARHAN M, et al. Left or right ear? A neuroimaging study using combined taVNS/fMRI to understand the interaction between ear stimulation target and lesion location in chronic stroke [J]. *Brain Stimul*, 2023, 16(4): 1144–1153.
- [57] CAPONE F, ASSENZA G, DI PINO G, et al. The effect of transcutaneous vagus nerve stimulation on cortical excitability [J]. *J Neural Transm*, 2015, 122(5): 679–685.
- [58] BADRAN B W, DOWDLE L T, MITHOEFER O J, et al. Neurophysiologic effects of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) via electrical stimulation of the *Tragus*: a concurrent taVNS/fMRI study and review [J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(3): 492–500.
- [59] ENGINEER N D, KIMBERLEY T J, PRUDENTE C N, et al. Targeted vagus nerve stimulation for rehabilitation after stroke [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 280.
- [60] 朱琳, 任钰, 李冬, 等. 作业疗法联合经耳迷走神经刺激脑卒中患者上肢运动功能及脑内多种神经递质功能的影响 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2021, 20(10): 1090–1094.
- ZHU L, REN Y, LI D, et al. Effect of occupational therapy and transaural vagus nerve stimulation on the motor function of upper limbs and the function of various intracerebral neurotransmitters in stroke patients [J]. *J Clin Exp Med*, 2021, 20(10): 1090–1094.
- [61] MEYERS E C, SOLORZANO B R, JAMES J, et al. Vagus nerve stimulation enhances stable plasticity and generalization of stroke recovery [J]. *Stroke*, 2018, 49(3): 710–717.
- [62] FOLLESA P, BIGGIO F, GORINI G, et al. Vagus nerve stimulation increases norepinephrine concentration and the gene expression of BDNF and bFGF in the rat brain [J]. *Brain Res*, 2007, 1179: 28–34.
- [63] GU Q. Neuromodulatory transmitter systems in the cortex and their role in cortical plasticity [J]. *Neuroscience*, 2002, 111(4): 815–835.
- [64] DE MELO P S, PARENTE J, REBELLO-SANCHEZ I, et al. Understanding the neuroplastic effects of auricular vagus nerve stimulation in animal models of stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2023, 37(8): 564–576.
- [65] YANG Y R, YANG L Y, 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.
- [66] LINDEMANN J, RAKERS C, MATUSKOVA H, et al. Vagus nerve stimulation reduces spreading depolarization burden and cortical infarct volume in a rat model of stroke [J]. *PLoS One*, 2020, 15(7):e0236444.
- [67] ZHAO J J, WANG Z H, ZHANG Y J, 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.
- [68] 赵敬军, 李源莉, 张金玲, 等. 经皮耳迷走神经刺激对大鼠中动脉栓塞模型大鼠缺血半暗带胶质纤维酸性蛋白及微管相关蛋白表达的影响[J]. *针刺研究*, 2022, 47(1):33-38.
- ZHAO J J, LI Y L, ZHANG J L, et al. Effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on the expressions of GFAP and MAP2 in ischemic penumbra of rats with middle cerebral artery ischemia [J]. *Acupunct Res*, 2022, 47(1):33-38.
- [69] JIANG Y, LI L L, LIU B, et al. PPAR γ upregulation induced by vagus nerve stimulation exerts anti-inflammatory effect in cerebral ischemia/reperfusion rats [J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21:268-275.
- [70] LI J N, ZHANG K M, ZHANG Q B, et al. PPAR- γ mediates Ta-VNS-induced angiogenesis and subsequent functional recovery after experimental stroke in rats [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:8163789.
- [71] ZHANG L P, LIU Y L, WANG S R, et al. Vagus nerve stimulation mediates microglia M1/2 polarization *via* inhibition of TLR4 pathway after ischemic stroke [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 577:71-79.
- [72] ZHANG L P, ZHANG X, LIU Y L, et al. Vagus nerve stimulation promotes the M1-to-M2 transition *via* inhibition of TLR4/NF- κ B in microglial to rescue the reperfusion injury [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2022, 31(9):106596.
- [73] LU X X, HONG Z Q, TAN Z, et al. Nicotinic acetylcholine receptor Alpha7 subunit mediates vagus nerve stimulation-induced neuroprotection in acute permanent cerebral ischemia by a7nAChR/JAK2 pathway [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23:6072-6081.
- [74] SHEN Q R, HU M T, FENG W, et al. Narrative review of noninvasive brain stimulation in stroke rehabilitation [J]. *Med Sci Monit*, 2022, 28:e938298.
- [75] REDGRAVE J, DAY D, LEUNG H, et al. Safety and tolerability of Transcutaneous Vagus Nerve stimulation in humans; a systematic review [J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(6):1225-1238.

Application of Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation in Post-Stroke Dysfunction

ZHANG Lixin^{1,2*}

¹ Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110134, China;

² The Second School of Clinical Medicine, Shenyang, Liaoning 110134, China

*Correspondence: ZHANG Lixin, E-mail: zhanglx@sj-hospital.org

ABSTRACT Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) has been proved to activate the vagus nerve projections in the central nervous system, which is similar to the invasive vagus nerve stimulation method, and thereby reduces the adverse reactions caused by surgery and produces similar or even greater clinical efficacy compared to the invasive vagal nerve stimulation. In recent years, researches on taVNS for stroke has been increasing, which have indicated that taVNS has certain therapeutic effects on motor sensation, swallowing, speech, cognition, consciousness, and other functional disorders. Most research has focused on taVNS' impact on upper limb motor function after stroke, while some other studies targeting consciousness and swallowing impairments. However, there is limited research on taVNS for post-stroke speech and cognitive impairments, as well as post-stroke depression. taVNS has shown promising efficacy whether applied before or simultaneously with other rehabilitation treatments. Further research is needed to determine the optimal parameters. The mechanism by which taVNS promotes functional recovery after stroke is not yet fully understood. The mechanisms suggested by existing research include improving cortical excitability and increasing cortical plasticity, reducing damage to nerve cells and blood-brain barrier through increasing the secretion of neurotrophic factors and inhibiting neuroinflammation, and promoting nerve repair and vascular regeneration. Current researches indicate that taVNS as an adjuvant therapy for post-stroke rehabilitation is safe and feasible, with only mild adverse reactions. The dosages tested in studies conducted so far have demonstrated good tolerability. In the future, we need to conduct more in-depth high-level research to confirm its efficacy and reveal its more precise mechanism.

KEY WORDS transcutaneous auricular vagus nerve stimulation; stroke; dysfunction; neurological rehabilitation

DOI:10.3724/SP.J.1329.2024.05001