经皮耳迷走神经刺激在脑卒中后运动康复中的应用

王娟丽，邱 瑾，李德富，林 钐*

上海市中西医结合医院，上海 200082

* 通信作者：林钐，E-mail：chrislinshan@126.com

收稿日期：2025-10-12；接受日期：2026-01-20

基金项目：上海市卫生健康委员会科研项目（20244Y0067）；上海市虹口区卫生健康委员会临床重点专科建设项目（HKLCZD2024A02）；上海市2025年度虹口区卫生健康委员会中医药科研课题（HKZYY-2025-33）

DOI：10.3724/SP.J.1329.2026.05008

摘要 经皮耳迷走神经刺激（taVNS）与侵入式迷走神经刺激（iVNS）能激活同样的神经通路，具有低成本、安全和耐受性良好等优点，可作为iVNS的替代神经调控技术，在脑卒中后运动功能康复中具有良好的应用前景。但taVNS具体应用参数和调控效果缺乏统一性，且潜在作用机制尚不明确。本综述就taVNS在脑卒中后运动功能康复中的应用（taVNS非同步联合上肢训练治疗、taVNS同步联合上肢训练治疗和taVNS单独治疗）、作用机制（抗炎和神经保护，增强血脑屏障完整性，增强皮质兴奋性和神经可塑性）以及刺激参数、安全性和刺激效果进行分析和讨论。目前缺乏高质量临床研究，大部分taVNS研究仅评估肢体功能评分，未在神经生理层面分析其作用机制；taVNS刺激参数（如刺激强度、刺激频率、刺激时长和刺激时机等）尚未形成统一共识；taVNS右耳的安全性需要进一步验证；少量研究发现taVNS左耳产生了偏侧化效应。未来还需要更多大样本量的高质量研究来确定最佳刺激参数和探究作用机制，为临床上制定最佳taVNS治疗方案提供参考。

关键词 脑卒中；经皮耳迷走神经刺激；神经调控技术；运动功能康复

脑卒中发病率逐渐升高，其中大部分脑卒中患者存在持续的神经和大脑损伤，导致肢体运动障碍，这严重影响了患者的生活质量[1-2]。因此，临床上除了采用肢体康复训练的物理治疗方法外，还引入神经电刺激疗法，通过修复受损神经和脑区以实现肢体运动功能恢复，在临床和科研方面逐渐受到关注。

迷走神经刺激（vagus nerve stimulation，VNS）早期用于治疗癫痫、抑郁症等神经系统疾病。有研究发现VNS结合康复训练能有效促进脑卒中患者运动能力恢复[3-5]。侵入式迷走神经刺激（invasive vagus nerve stimulation，iVNS）需要通过手术方式将刺激器植入到左胸部位，连接到迷走神经的颈部分支，可能会出现电极故障、呼吸困难和伤口感染等并发症，限制了iVNS的临床应用[6]。非侵入式迷走神经刺激分为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）。tcVNS的刺激设备gammaCore于2017年获得美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）批准用于治疗偏头痛，但因颈部迷走神经的深层位置及解剖结构复杂，使得tcVNS的应用存在局限性[7-8]。taVNS通过皮肤电极激活外耳耳屏内侧的迷走神经耳支，具有低成本、安全和耐受性良好等优点[9]，且taVNS可激活与iVNS同样的神经通路[10]，逐渐发展成为iVNS的一种替代神经调控技术，展现出了较大的应用前景。

虽然，taVNS在脑卒中后运动功能恢复方面表现出积极效果，但taVNS具体应用参数和调控效果缺乏统一性，且潜在作用机制尚不明确。故本研究

引用格式：王娟丽，邱瑾，李德富，等. 经皮耳迷走神经刺激在脑卒中后运动康复中的应用[J]. 康复学报，2026，36(5)：351-358，368.

WANG J L，QIU J，LI D F，et al. Application of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in motor rehabilitation after stroke [J]. Rehabil Med，2026，36(5)：351-358，368.

DOI：10.3724/SP.J.1329.2026.05008

©《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

对taVNS在脑卒中运动功能恢复中的临床应用和作用机制进行综述，以期为taVNS在脑卒中康复中的应用提供理论参考。

1 taVNS的解剖学基础

自主神经系统由交感神经和副交感神经组成，对人体的许多器官、腺体和非自主肌肉都可能产生影响。VNS属于混合型神经，是副交感神经的一个重要部分，从脑到结肠都有分布，腹部和胸部多个脏器（如心脏）都受其控制[11]。VNS包括传入神经纤维和传出神经纤维，分别占比80%和20%，头、颈和其他身体部位信息经传入神经传递至大脑，大脑信号经传出神经传递至各身体部位[12]。VNS经传入神经进入孤束核（nucleus tractus solitarius，NTS），再通过蓝斑（locus coeruleus，LC）激活多个脑区神经活动，如海马（hippocampus，HPC）、前额叶皮层（prefrontal cortex，PFC）、脑岛（insula）和运动皮层（motor cortex，M1）[13-14]，这为taVNS治疗脑卒中患者提供了解剖学上的理论依据。

左、右耳的迷走神经耳部分支（auricular branch of the vagus nerve，ABVN）是迷走神经暴露在人体表皮的唯一位置，故激活迷走神经的最佳刺激位置是左耳和右耳的耳甲区[15-16]。taVNS刺激器通常将电极分布在耳甲区，发送固定脉宽的脉冲刺激，经耳部分支上行刺激VNS。耳垂没有VNS分布，故伪刺激将电极设置在耳垂。

2 taVNS在脑卒中后运动功能康复中的应用

单纯的肢体康复训练对脑卒中患者康复效果有限。taVNS与康复训练结合被证实能明显改善肢体功能，已成为促进脑卒中患者运动能力恢复的潜在治疗方案[17-18]。根据taVNS是否配合康复训练及其干预时机，可分为非同步联合治疗、同步联合治疗和taVNS单独治疗。

2.1 taVNS非同步联合上肢训练治疗

taVNS非同步联合治疗即taVNS治疗和肢体康复训练非同步进行。先施加taVNS，然后进行肢体康复训练；或者先进行肢体训练然后进行taVNS，目前的大多数研究采取前者。

CAPONE等[19-22]研究均采取了施加真/伪taVNS刺激后进行上肢康复训练的非同步试验方案，虽然这些研究中脑卒中患者病程不一致，但研究结果均显示，taVNS均可有效改善脑卒中患者上肢运动功能。ZHANG等[22]研究显示，脑卒中患者肌电活动、运动诱发电位（motor evoked potential，MEP）、额叶和运动皮层神经活动均明显增强。该研究从神经生理学角度揭示了taVNS可增强额叶和运动皮层的神经可塑性，从而促进脑卒中患者肢体功能恢复。

综上，taVNS非同步联合上肢训练可促进脑卒中患者肢体功能康复。taVNS的治疗窗口期较广，几乎涵盖脑卒中康复的所有阶段，从早期干预（14～45 d）到急性或亚急性期（0.5～3个月），甚至脑卒中慢性恢复期（＞1年），taVNS都具有良好的治疗效果，这对taVNS的临床应用具有重要意义。目前taVNS应用尚存在不足，上述研究taVNS刺激时间为30、60 min，并没有明确提出taVNS的最佳刺激持续时间，导致实际应用中依据惯例设置taVNS的刺激时间，缺乏一致性和科学性。

2.2 taVNS同步联合上肢训练治疗

taVNS同步联合上肢训练治疗即taVNS刺激与肢体康复训练同步进行。BAIG等[23]研究显示，与伪刺激组比较，上肢康复训练任务同步施加taVNS后（taVNS组）脑卒中患者上肢功能评分明显升高。谢敏等[24]研究还分析了taVNS对MEP和功能性近红外光谱（functional near-infrared spectroscopy，fNIRS）评估结果的影响，taVNS组健侧MEP潜伏期明显缩短，感觉运动皮层和前额叶皮层明显激活。这从神经电生理层面揭示了taVNS促进肢体功能恢复的机制。但该研究的不足之处在于缺少患侧MEP数据，无法进行健、患侧对比。李诗怡等[25]研究发现，taVNS组受累侧前运动和辅助运动区、感觉运动区、非受累侧背外侧前额叶和双侧眶额皮质明显激活，且受累侧前额叶与非受累侧前额叶、受累侧初级感觉运动皮层与非受累侧前额叶脑区的功能连接也明显增强。这反映了脑卒中后肢体运动功能恢复与脑区激活相关，taVNS可能通过增强患侧与非患侧半球间的代偿性神经重塑促进肢体功能恢复，表现为相邻和远处区域的大脑功能重组以及对侧大脑半球的功能补偿。

综上，taVNS同步联合上肢训练可明显促进脑卒中后肢体康复，taVNS同时存在短期效益和长期效益，taVNS从刺激后的几分钟到更长时间内都能产生良好效果。但是AY等[26]提出，神经功能的改善出现在taVNS刺激后24 h而非3 h。这一结论支持了taVNS的长期效益，taVNS后可能通过累积促

进神经恢复从而达到肢体康复效果,但可能与taVNS存在短期效益的结果相悖。taVNS后短期和长期的作用效果尚不明确,无法确定taVNS后多长时间会产生最佳神经调控效果,需要将来进一步深入研究。

2.3 taVNS单独治疗

少量研究单独以taVNS刺激脑卒中患者,未联合上肢康复训练。PENG等[27]研究给脑卒中患者施加taVNS,功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging ,fMRI)检查结果显示taVNS有效调节了视觉运动皮层神经活动,并促进脑卒中后康复。taVNS诱导的大脑网络明显激活,可能是由于taVNS介导的传入神经激活与受伤脑区相互作用而产生的结果。该模式下受试者保持静息状态,缺少肢体动作和外界环境干扰,更直观地揭示taVNS对脑区的具体作用机制,能够为如何选择taVNS的刺激方案和时机提供一定理论依据。但如何选择施加taVNS的时机和方案(taVNS同步、非同步康复训练以及taVNS单独治疗),才能使taVNS结合康复训练治疗脑卒中患者的作用发挥到最大,目前尚缺乏统一认识。不同研究中设计方案存在差异性,无法进行直接比较,且缺少神经生理方面的直接证据,未考虑到脑卒中类型、病程和脑卒中病灶部位等因素对taVNS治疗效果的影响,未来还需要多中心、大样本的临床试验研究和更多样化的taVNS刺激参数对比研究,才能为taVNS治疗脑卒中患者提供更可靠的依据。

3 taVNS的作用机制

3.1 taVNS抗炎和神经保护

脑卒中后大脑内产生炎症效应,甚至会损伤神经。taVNS通过抑制炎症,减少急性缺血性脑卒中患者的二次损伤以促进患者康复。此外,VNS还可通过广泛的迷走神经网络调节全身炎症反应,影响炎症细胞因子和生长因子水平。

taVNS的抗炎症作用主要通过α7烟碱型乙酰胆碱受体(alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor,α7nAChR)的激活来介导,迷走传入神经传导可增加基底前脑中的胆碱能活性,增强α7nAChR的激活。α7nAChR在大脑的神经元、星形胶质细胞和小神经胶质细胞等细胞中广泛表达,α7nAChR激活可抑制促炎细胞因子表达,从而抑制炎症反应[28-30]。

小神经胶质细胞是一种先天性免疫细胞。ZHAO等[31]研究显示,taVNS能使小神经胶质细胞从促炎的M1型向抗炎的M2型分化,减少梗死面积,并降低促炎细胞因子白细胞介素-17A(interleukin-17A,IL-17A)水平。此外,施加taVNS后能使肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-alpha,TNF-α)、白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)和白细胞介素-1β(interleukin-1β,IL-1β)水平降低,减少脑梗死面积,抑制炎症,发挥神经保护作用[32-33]。

3.2 taVNS增强血脑屏障

血脑屏障(blood-brain barrier,BBB)在调节血脑界面液体、溶解物和细胞的运输以及维持中枢神经系统的稳定方面发挥着关键作用[34]。脑卒中导致内皮细胞炎症和细胞间渗透性增加,导致脑肿胀并加剧脑损伤[35]。

有研究表明,脑卒中患者大脑的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases,MMPs)表达导致血脑屏障损伤,并加剧脑卒中后损伤,而taVNS治疗后使大脑半球受损血管周围反应性星形胶质细胞中基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2,MMP-2)和基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9,MMP-9)的表达得到抑制,防止血管紧密连接蛋白在微血管中被破坏,减少血脑屏障损坏和脑梗死面积,从而实现神经保护[36-37]。乙酰胆碱(acetylcholine,ACh)被证明可通过α7nAChR依赖性途径降低MMP-9的活性,taVNS通过调控神经递质ACh的水平降低MMP-9水平,从而保护血脑屏障[38]。这提示taVNS可以保护血脑屏障完整性,减少脑卒中梗死面积并促进神经修复。

3.3 taVNS增强皮质兴奋性和神经可塑性

脑卒中患者在脑损伤后大脑功能受损,常导致行动不便,taVNS通过促进神经可塑性和增强皮层可塑性有利于促进脑卒中患者康复[39]。taVNS增强皮质兴奋性和神经可塑性,可能与其通过基底核(nucleus basalis,NB)和LC调控神经递质的释放,基底核释放ACh和LC释放去甲肾上腺素(norepinephrine,NE)有关[40-41]。此外,taVNS还可调控5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,5-HT)能神经递质的表达,胆碱能回路、NE能回路和5-HT能通路的激活反过来通过神经调节反馈促进神经突触可塑性,这是taVNS促进皮层可塑性的关键[42]。ACh能增强皮质神经元兴奋性和可塑性[43],ACh通过多种方式改变神经元和神经元网络的兴奋性。ACh通过激活锥体细胞的毒蕈碱性M1受体来减少Ca^{2+}依赖性K^+电流,

形成去极化，从而增加细胞兴奋性[44-45]。ACh还通过烟碱受体激活低阈值尖峰中间神经元改变抑制性中间神经元的兴奋性，从而增加锥体神经元兴奋性[46]。这些神经递质的释放，结合有针对性的运动训练，增强了运动皮质特定任务的突触可塑性。此外，taVNS还促进了脑源性神经生长因子（brain-derived neuro-trophic factor，BDNF）的表达，BDNF水平升高可增强神经可塑性和突触可塑性，促进神经修复，从而促进脑卒中患者受损脑区功能恢复[47]。FOLLESA等[48]研究也显示施加VNS后小鼠大脑中BDNF水平明显提高。taVNS通过调节大脑皮质神经递质水平，有效激活运动皮质脑区，增强神经电信号传导，有效改变脑区皮质兴奋性和突触可塑性，从而达到改善运动功能的效果[49-50]。

有研究对健康被试者施加60 min taVNS，右侧运动皮质的短间隔皮层内抑制（short-interval intracortical inhibition，SICI）水平和运动皮质兴奋性均明显增强[51]。但是，也有研究认为增加ACh水平会导致SICI水平降低[52]。这种差异性可能是由于SICI水平受到ACh和γ-氨基丁酸（γ-aminobutyric acid，GABA）2种不同神经递质的共同调节导致的，taVNS的作用机制并非单方面的机制作用，而是多种机制共同叠加作用，从而维持动态平衡。

综上，aVNS促进脑卒中肢体功能康复的机制尚不明确，可能涉及上述抗炎、神经保护、增强血脑屏障、增强皮质兴奋性和神经可塑性等潜在作用机制。由于迷走神经涉及脑区较多，taVNS作用机制可能是某方面机制主导，也可能是多种机制相互叠加影响，还需要进行更深入的研究以进一步揭示taVNS的确切作用机制。

4 taVNS刺激参数及其安全性

在大部分taVNS临床研究中，刺激频率20～30 Hz，脉冲宽度0.1～0.3 ms，taVNS刺激采用间断刺激模式，刺激在30 s开启和30 s关闭之间交替进行。也有部分研究为考虑受试者舒适度，采用20 Hz和4Hz交替的连续刺激方案[22]，但与间断刺激模式的刺激效果差异并未说明。

4.1 taVNS刺激设备与不良反应

目前研究中采用的taVNS刺激设备主要是德国的NEMOS耳刺激仪[53]，部分研究使用的是苏州医疗器械厂的华佗牌TENS-200A耳迷走神经刺激仪[24]和SDZ-ⅡB型电子针灸针疗仪[54]。

taVNS作为非侵入式神经刺激方法，虽然大部分受试者在试验过程中感觉良好，但在实际应用中仍可能会出现一些不良反应。REDGRAVE等[55]研究显示，1 322例受试者中仅35例（2.6%）出现不良反应，其中最常见的是皮肤不适（如瘙痒、麻木、皮肤刺痛感、红斑、发红、感觉迟钝），这可能与刺激参数的设置有关系。少数受试者可能出现头痛、头晕、恶心和咽喉不适症状；极个别受试者可能出现心悸、心律失常、低血压或心动过缓，因此在试验过程中应实时监测心率。

4.2 taVNS刺激位置及其安全性

研究发现，刺激迷走神经右耳耳廓分支对心脏可能产生不良反应而导致安全风险增加，基于安全方面考虑，通常taVNS刺激以左耳作为刺激位点。迷走神经和心脏的支配关系是不对称的，右侧迷走神经和左侧迷走神经分别调控窦房结和房室结，右侧迷走神经可能对心脏产生心率过慢等严重不良反应，而刺激左侧迷走神经暂时未报告会引起此类不良反应[56]。心力衰竭的特征是副交感神经活动减少和交感神经活动增加[57]，taVNS通过增强副交感神经活动，对心力衰竭治疗过程具有良好的疗效[58-59]。

有学者提出taVNS的安全刺激位置不仅仅局限于左耳，DE COUCK等[60-61]均以右耳作为taVNS刺激位点，试验过程中均没有发现任何心脏不良反应。PREMCHAND等[62]对59例患者植入左侧或右侧iVNS，结果表明左、右侧iVNS同样安全有效且无毒副作用。但由于taVNS可能对心脏产生不良影响，出于安全方面考虑，大部分研究依然选择左耳耳廓作为taVNS刺激位点，且在试验中监测实时心率，以及时发现和记录受试人员的不良反应。目前taVNS作用于右耳的研究相对较少，有关taVNS通过迷走神经右耳分支刺激大脑的应用及机制研究还不够充分，因此taVNS刺激右耳的安全性及刺激效果仍值得进一步研究。

4.3 taVNS刺激位置及其偏侧化效应

taVNS刺激左耳时会对大脑产生偏侧性的影响。在对侧的右侧运动皮层，脑电（electroencephalogram，EEG）的SICI和γ频带功率明显增加[51,63]，其中SICI水平上升与GABA浓度相关[64]。taVNS可增强对侧运动皮质β和γ频段功率，并且右侧运动皮层和右颞叶脑区的β和γ频段网络连接明显增强[65]。MARROSU等[66]以iVNS治疗癫痫患者，研究结果显

示右侧脑区的γ频带功率明显上升。以上研究提出了taVNS刺激的偏侧化效应,表明taVNS刺激能在对侧半球产生更强的GABA浓度变化及神经活动。目前仅有部分研究表现出taVNS的偏侧化效应,即taVNS在大脑左右半球间产生不同的刺激效果,但这一理论的提出尚缺乏确切的解剖学或生理学证据支撑。因此,taVNS的偏侧化效应仍值得进一步探究。

taVNS刺激左耳的偏侧化效应可能更有利于患侧为右脑区的脑卒中患者康复,而脑卒中患者的大脑受损区域不确定,患侧可能是左半球或右半球,这对taVNS的应用是一个极大限制和挑战。

研究taVNS刺激左/右耳对左/右患侧脑卒中患者的治疗效果,将为taVNS治疗脑卒中患者提供参考依据。有研究对20例脑卒中患者(其中11例患侧为左脑、9例患侧为右脑)施加了左耳、右耳和双耳的taVNS刺激和伪刺激,根据刺激位置和患侧脑区的相对位置分为同侧、对侧和双侧(双耳taVNS),结果表明3种刺激方式均出现了明显的脑激活,其中同侧taVNS诱导了最为强烈的同侧脑区神经活动,并减少对侧脑区神经活动,且双侧taVNS比对侧taVNS产生的大脑激活更强烈。该研究结果为优化taVNS治疗脑卒中患者的方案提供了新思路,尤其是患侧为某一侧大脑的脑卒中患者或者脑损伤患者[27]。但taVNS刺激位置与脑卒中患侧半球间的关系,还需要大样本、多中心的临床随机对照研究加以验证,并以更丰富的生物标记物量化taVNS调控和治疗效果。

4.4 taVNS刺激强度及其安全性

taVNS刺激强度是一个关键参数,其与taVNS应用安全性密不可分。有学者指出,高强度taVNS可能对心脏存在极大安全隐患,高强度iVNS可能会延长心脏PR间期从而导致房室传导阻滞[67]。目前关于taVNS刺激强度的研究各有不同,大部分研究刺激强度≤1.0 mA,少数研究以痛阈值作为刺激强度设置依据,这使得刺激强度最大可达到10 mA[68]。有研究比较了0.5、1.0、1.5 mA刺激强度的主动刺激和伪刺激对心脏迷走神经活动产生了同样的影响,排除了高刺激强度对心脏产生毒副作用的风险[69]。KREUZER等[68]研究以疼痛阈值作为刺激强度(0.1～10 mA),所有受试者平均刺激强度为(3.2±2.5)mA,心电图检测结果表明左心静脉瓣膜存在不良反应,可能引起心脏不适。

尽管没有直接证据表明,taVNS高刺激强度存在安全隐患,但由于高刺激强度会引起不舒适甚至轻微疼痛感,因此大多数研究采用的刺激强度≤1.0 mA。

4.5 taVNS刺激强度及其刺激效果

LC是VNS对中枢神经系统产生影响所必需的。有研究指出,增加VNS刺激强度会导致LC神经活动增加[70-72],VNS强度可能与神经可塑性呈线性关系,即VNS强度越强,神经可塑性越大。YOKOTA等[73]对35例健康成年人施加了3.0、1.0、0.2、0 mA刺激强度taVNS,结果表明3.0 mA taVNS可明显降低心率(heart rate,HR),诱导自主神经系统活动,这在一定程度上验证了VNS强度与神经可塑性呈线性关系。也有研究指出,VNS强度和神经可塑性的关系是倒U型,即中等强度VNS最有利于增强神经可塑性,而低、高强度VNS调控效果较弱[74]。MORRISON等[75]研究观察低强度(0.4 mA)、中强度(0.8 mA)和高强度(1.6 mA)iVNS对大鼠前臂运动的影响,使用皮质内微刺激(intracortical microstimulation,ICMS)记录运动皮质的运动表现,结果表明中强度iVNS能明显增加运动皮层可塑性,而低、高强度iVNS无法增强运动皮层可塑性,运动皮层可塑性和iVNS强度呈现倒U型关系。KIN等[76]研究显示0.25～0.5 mA iVNS明显改善大鼠行为障碍,减少炎症性神经胶质细胞并保护神经,0.1、1 mA iVNS并未表现出明显治疗效果。虽然MORRISON等[75-76]研究显示,中等刺激强度VNS刺激效果最好,且VNS刺激强度和治疗效果呈现倒U型,但其最佳刺激强度设置不同,可能与具体实验环境、研究指标差异性有关。

综上,taVNS刺激频率和脉冲宽度设置在不同研究中基本一致,而刺激位置和刺激强度设置存在争议性。虽然有研究提出taVNS应用于右耳不存在安全隐患,但没有直接证据表明高强度taVNS存在安全隐患,大部分研究均以左耳作为刺激位置,并选择刺激强度≤1.0 mA,方案选择更保守。由于taVNS的偏侧化效应仅出现在部分研究中,未来的研究可以先验证taVNS是否存在偏侧化效应,再探究刺激位置与不同患侧脑卒中患者治疗效果间的关系。taVNS刺激强度与刺激效果呈现倒U型关系是基于动物实验发现的,而动物模型与人类对taVNS耐受性存在差异,该倒U型关系结论是否适用于人类尚未可知。未来研究还需进一步揭示不同刺激强度与治疗效果间的关系,为taVNS治疗脑

卒中患者提供更科学的依据。

5 小结与展望

taVNS对脑卒中患者肢体功能康复具有一定疗效，其神经康复机制可能与抑制炎症、增强神经保护、提高皮层可塑性/神经可塑性、促进脑源性神经生长因子分泌有关。但相关研究仍存在以下不足之处：① 缺乏高质量临床研究，大部分研究仅评估肢体功能评分，未在神经生理层面对taVNS作用机制进行分析。② taVNS刺激参数（如刺激位置、刺激强度、刺激时长和刺激时机等）尚未形成统一共识，导致治疗结果和安全性不一。③ taVNS右耳的安全性需要进一步验证，taVNS刺激左耳或右耳的治疗效果尚不确定。④ 少量研究显示taVNS左耳产生了偏侧化效应，但该特异性效应是偶发性还是普遍规律，缺少大样本量研究以及进一步验证。

下一步研究还需开展更大样本量研究，重点增加神经电生理标记物以探究taVNS的作用机制；围绕taVNS刺激参数设置更科学合理的研究方案，为taVNS治疗脑卒中患者确定最佳刺激参数；验证taVNS偏侧化效应，探究taVNS刺激双耳与脑卒中患侧的关系，为临床制定最佳taVNS治疗方案提供参考。

参考文献

[1] GBD Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. Lancet Neurol, 2021, 20(10): 795-820.

[2] LEVINE D A, GALECKI A T, LANGA K M, et al. Trajectory of cognitive decline after incident stroke [J]. JAMA, 2015, 314(1): 41.

[3] CHEN L, GAO H X, WANG Z P, et al. Vagus nerve electrical stimulation in the recovery of upper limb motor functional impairment after ischemic stroke [J]. Cogn Neurodyn, 2024, 18(5): 3107-3124.

[4] FAN S Y, YAN L, ZHANG J F, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation: a bibliometric study on current research hotspots and status [J]. Front Neurosci, 2024, 18: 1406135.

[5] GONZALEZ H F J, YENGO-KAHN A, ENGLOT D J. Vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy [J]. Neurosurg Clin N Am, 2019, 30(2): 219-230.

[6] FAHY B G. Intraoperative and perioperative complications with a vagus nerve stimulation device [J]. J Clin Anesth, 2010, 22(3): 213-222.

[7] MWAMBURI M, LIEBLER E J, TENAGLIA A T. Review of non-invasive vagus nerve stimulation (gammaCore): efficacy, safety, potential impact on comorbidities, and economic burden for episodic and chronic cluster headache [J]. Am J Manag Care, 2017, 23(Suppl 17): S317-S325.

[8] PROIETTI F, OTTAVIANI M M, BURCHI E, et al. Vagus nerve stimulation in movement disorders, from principles to a systematic review of evidence [J]. Mov Disord, 2025, 40(12): 2559-2577.

[9] BAIG S S, KAMAROVA M, BELL S M, et al. tVNS in stroke: a narrative review on the current state and the future [J]. Stroke, 2023, 54(10): 2676-2687.

[10] 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.

[11] BONAZ B, BAZIN T, PELLISSIER S. The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis [J]. Front Neurosci, 2018, 12: 49.

[12] RUFFOLI R, GIORGI F S, PIZZANELLI C, et al. The chemical neuroanatomy of vagus nerve stimulation [J]. J Chem Neuroanat, 2011, 42(4): 288-296.

[13] COLZATO L, BESTE C. A literature review on the neurophysiological underpinnings and cognitive effects of transcutaneous vagus nerve stimulation: challenges and future directions [J]. J Neurophysiol, 2020, 123(5): 1739-1755.

[14] BORLAND M S, BUELL E P, RILEY J R, et al. Precise sound characteristics drive plasticity in the primary auditory cortex with VNS-sound pairing [J]. Front Neurosci, 2023, 17: 1248936.

[15] PEUKER E T, FILLER T J. The nerve supply of the human auricle [J]. Clin Anat, 2002, 15(1): 35-37.

[16] YAKUNINA N, KIM S S, NAM E C. Optimization of transcutaneous vagus nerve stimulation using functional MRI [J]. Neuromodulation, 2017, 20(3): 290-300.

[17] HAYS S A, KHODAPARAST N, RUIZ A, et al. The timing and amount of vagus nerve stimulation during rehabilitative training affect poststroke recovery of forelimb strength [J]. Neuroreport, 2014, 25(9): 676-682.

[18] 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.

[19] 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.

[20] WANG L T, WANG L K, WANG Z, et al. Efficacy observation of combined transcutaneous vagus nerve stimulation and transcranial direct current stimulation on gait in 169 subacute stroke patients [J]. J Rehabil Med, 2024, 56: 40348.

[21] 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.

[22] ZHANG J, XING Y R, DU W X, et al. Analysis of the effect of

combined rehabilitation training and transcutaneous vagus nerve electrical stimulation on promoting central nervous system remodeling in stroke patients [J]. Brain Res, 2025, 1851: 149460.

[23] 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.

[24] 谢敏,王梦寰,耿宝峰,等.经皮耳迷走神经电刺激联合作业治疗对脑卒中上肢功能的疗效[J].中国康复,2024,39(11):649-654.
XIE M, WANG M H, GENG B F, et al. Effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation combined with occupational therapy on upper limb function of stroke patients [J]. Chin J Rehabil, 2024, 39(11): 649-654.

[25] 李诗怡,王梦寰,王乙休,等.经皮耳迷走神经刺激促进脑卒中患者上肢功能恢复的脑网络机制的研究[J].中国康复,2025,40(4):195-201.
LI S Y, WANG M H, WANG Y X, et al. Brain network mechanisms for transcutaneous auricular vagus nerve stimulation to promote functional recovery of the upper limb in stroke [J]. Chin J Rehabil, 2025, 40(4): 195-201.

[26] AY I, NAPADOW V, AY H. Electrical stimulation of the vagus nerve dermatome in the external ear is protective in rat cerebral ischemia [J]. Brain Stimulation, 2015, 8(1): 7-12.

[27] 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.

[28] HAN Z Y, LI L, WANG L, et al. Alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor agonist treatment reduces neuroinflammation, oxidative stress, and brain injury in mice with ischemic stroke and bone fracture [J]. J Neurochem, 2014, 131(4): 498-508.

[29] PIOVESANA R, SALAZAR INTRIAGO M S, DINI L, et al. Cholinergic modulation of neuroinflammation: focus on α7 nicotinic receptor [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(9): 4912.

[30] KEEVER K R, YAKUBENKO V P, HOOVER D B. Neuroimmune nexus in the pathophysiology and therapy of inflammatory disorders: role of α7 nicotinic acetylcholine receptors [J]. Pharmacol Res, 2023, 191: 106758.

[31] ZHAO X P, ZHAO Y, QIN X Y, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation protects against cerebral ischemia/reperfusion injury and promotes microglial M2 polarization via interleukin-17A inhibition [J]. J Mol Neurosci, 2019, 67(2): 217-226.

[32] 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.

[33] XIA X M, DUAN Y, WANG Y P, et al. Vagus nerve stimulation as a promising neuroprotection for ischemic stroke via α7nAchR-dependent inactivation of microglial NLRP3 inflammasome [J]. Acta Pharmacol Sin, 2024, 45(7): 1349-1365.

[34] YANG C J, HAWKINS K E, DORÉ S, et al. Neuroinflammatory mechanisms of blood-brain barrier damage in ischemic stroke [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2019, 316(2): C135-C153.

[35] JIANG X Y, ANDJELKOVIC A V, ZHU L, et al. Blood-brain barrier dysfunction and recovery after ischemic stroke [J]. Prog Neurobiol, 2018, 163/164: 144-171.

[36] 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.

[37] BAIG S S, KAMAROVA M, ALI A, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) in stroke: the evidence, challenges and future directions [J]. Auton Neurosci, 2022, 237: 102909.

[38] SUZUKI T, TAKIZAWA T, KAMIO Y, et al. Noninvasive vagus nerve stimulation prevents ruptures and improves outcomes in a model of intracranial aneurysm in mice [J]. Stroke, 2019, 50(5): 1216-1223.

[39] FÖRSTER C Y. Transcutaneous non-invasive vagus nerve stimulation: changing the paradigm for stroke and atrial fibrillation therapies [J]. Biomolecules, 2024, 14(12): 1511.

[40] GROVES D A, BROWN V J. Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2005, 29(3): 493-500.

[41] 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.

[42] 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.

[43] GU Q. Neuromodulatory transmitter systems in the cortex and their role in cortical plasticity [J]. Neuroscience, 2002, 111(4): 815-835.

[44] MCCORMICK D A, PRINCE D A. Mechanisms of action of acetylcholine in the Guinea-pig cerebral cortex *in vitro* [J]. J Physiol, 1986, 375: 169-194.

[45] LORENZON N M, FOEHRING R C. Relationship between repetitive firing and afterhyperpolarizations in human neocortical neurons [J]. J Neurophysiol, 1992, 67(2): 350-363. .

[46] XIANG Z, HUGUENARD J R, PRINCE D A. Cholinergic switching within neocortical inhibitory networks [J]. Science, 1998, 281(5379): 985-988.

[47] PLOUGHMAN M, WINDLE V, MACLELLAN C L, et al. Brain-derived neurotrophic factor contributes to recovery of skilled reaching after focal ischemia in rats [J]. Stroke, 2009, 40(4): 1490-1495.

[48] 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.

[49] STAGG C J, BACHTIAR V, JOHANSEN-BERG H. The role of GABA in human motor learning [J]. Curr Biol, 2011, 21(6):

480-484.

[50] FRANGOS E, ELLRICH J, KOMISARUK B R. 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.

[51] 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.

[52] KORCHOUNOV A, ILIC T V, SCHWINGE T, et al. Modification of motor cortical excitability by an acetylcholinesterase inhibitor [J]. Exp Brain Res, 2005, 164(3): 399-405.

[53] KÜHNEL A, TECKENTRUP V, NEUSER M P, et al. Stimulation of the vagus nerve reduces learning in a go/no-go reinforcement learning task [J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2020, 35: 17-29.

[54] 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.

[55] 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.

[56] CHEN M X, YU L L, OUYANG F, et al. The right side or left side of noninvasive transcutaneous vagus nerve stimulation: based on conventional wisdom or scientific evidence [J]. Int J Cardiol, 2015, 187: 44-45.

[57] BIBEVSKI S, DUNLAP M E. Evidence for impaired vagus nerve activity in heart failure [J]. Heart Fail Rev, 2011, 16(2): 129-135.

[58] SCHWARTZ P J, DE FERRARI G M, SANZO A, et al. Long term vagal stimulation in patients with advanced heart failure: first experience in man [J]. Eur J Heart Fail, 2008, 10(9): 884-891.

[59] CLANCY J A, MARY D A, WITTE K K, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation in healthy humans reduces sympathetic nerve activity [J]. Brain Stimul, 2014, 7(6): 871-877.

[60] DE COUCK M, CSERJESI R, CAERS R, et al. Effects of short and prolonged transcutaneous vagus nerve stimulation on heart rate variability in healthy subjects [J]. Auton Neurosci, 2017, 203: 88-96.

[61] POLAK T, MARKULIN F, EHLIS A C, et al. Far field potentials from brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation: optimization of stimulation and recording parameters [J]. J Neural Transm, 2009, 116(10): 1237-1242.

[62] PREMCHAND R K, SHARMA K, MITTAL S, et al. Autonomic regulation therapy via left or right cervical vagus nerve stimulation in patients with chronic heart failure: results of the ANTHEM-HF trial [J]. J Card Fail, 2014, 20(11): 808-816.

[63] KEUTE M, RUHNAU P, HEINZE H J, et al. Behavioral and electrophysiological evidence for GABAergic modulation through transcutaneous vagus nerve stimulation [J]. Clin Neurophysiol, 2018, 129(9): 1789-1795.

[64] STAGG C J, BESTMANN S, CONSTANTINESCU A O, et al. Relationship between physiological measures of excitability and levels of glutamate and GABA in the human motor cortex [J]. J Physiol, 2011, 589(Pt 23): 5845-5855.

[65] CHEN L, HE J T, ZHANG J S, et al. Influence of transcutaneous vagus nerve stimulation on motor planning: a resting-state and task-state EEG study [J]. IEEE J Biomed Health Inform, 2024, 28(3): 1374-1385.

[66] MARROSU F, SERRA A, MALECI A, et al. Correlation between GABAA receptor density and vagus nerve stimulation in individuals with drug-resistant partial epilepsy [J]. Epilepsy Res, 2003, 55(1/2): 59-70.

[67] KHARBANDA R K, VAN DER DOES W F B, VAN STAVEREN L N, et al. Vagus nerve stimulation and atrial fibrillation: revealing the paradox [J]. Neuromodulation, 2022, 25(3): 356-365.

[68] KREUZER P M, LANDGREBE M, HUSSER O, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation: retrospective assessment of cardiac safety in a pilot study [J]. Front Psychiatry, 2012, 3: 70.

[69] BORGES U, LABORDE S, RAAB M. Influence of transcutaneous vagus nerve stimulation on cardiac vagal activity: not different from sham stimulation and no effect of stimulation intensity [J]. PLoS One, 2019, 14(10): e0223848.

[70] KRAHL S E, CLARK K B, SMITH D C, et al. Locus coeruleus lesions suppress the seizure-attenuating effects of vagus nerve stimulation [J]. Epilepsia, 1998, 39(7): 709-714.

[71] HULSEY D R, RILEY J R, LOERWALD K W, et al. Parametric characterization of neural activity in the locus coeruleus in response to vagus nerve stimulation [J]. Exp Neurol, 2017, 289: 21-30.

[72] CASTORO M A, YOO P B, HINCAPIE J G, et al. Excitation properties of the right cervical vagus nerve in adult dogs [J]. Exp Neurol, 2011, 227(1): 62-68.

[73] YOKOTA H, EDAMA M, HIRABAYASHI R, et al. Effects of stimulus frequency, intensity, and sex on the autonomic response to transcutaneous vagus nerve stimulation [J]. Brain Sci, 2022, 12(8): 1038.

[74] BORLAND M S, VRANA W A, MORENO N A, et al. Cortical map plasticity as a function of vagus nerve stimulation intensity [J]. Brain Stimul, 2016, 9(1): 117-123.

[75] MORRISON R A, HULSEY D R, ADCOCK K S, et al. Vagus nerve stimulation intensity influences motor cortex plasticity [J]. Brain Stimul, 2019, 12(2): 256-262.

[76] KIN I, SASAKI T, YASUHARA T, et al. Vagus nerve stimulation with mild stimulation intensity exerts anti-inflammatory and neuroprotective effects in Parkinson's disease model rats [J]. Biomedicines, 2021, 9(7): 789.

（下转第368页）