

·综述·

耳迷走神经刺激的作用机制与脑疾病临床应用研究进展*

陈茜茜^{1,2} 周芷晴^{1,2} 赵敬军^{1,2} 李源莉^{1,2,3,4} 单春雷^{1,2,3,4,5}

耳迷走神经刺激(transcutaneous auricular vagus nerve stimulation, ta-VNS)是一种新型非侵入性的迷走神经刺激方法,其治疗效应主要在于对中枢—外周神经系统的调控作用。现代 ta-VNS 是由 Ventureyra 受传统迷走神经刺激(vagus nerve stimulation, VNS)与中医耳针的启发,于2000年首次提出的新概念,并运用于发作性癫痫患者^[1]。已有大量研究证实,ta-VNS 在治疗癫痫和抑郁症上,机制与传统 VNS 相似,疗效也接近^[2-4]。目前,VNS 已被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准作为治疗难治性癫痫与抑郁症的可选疗法。随着脑科学的不断发展,ta-VNS 由于其非侵入性、有效性、低风险、低成本、易操作的优点,被更广泛应用于各种脑疾病的临床康复研究,尽管具体的治疗机制尚不完全明确。基于此,本文旨在对近年来 ta-VNS 可能的作用机制、在脑疾病康复方面的临床应用及存在的问题等研究进展进行综述,以期对 ta-VNS 的后续研究提供新的思路。

1 ta-VNS 可能的作用机制

1.1 分子生物学机制

1.1.1 过氧化物酶体增殖激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR- γ):这是一种多功能配体激活的核转录因子,被发现于血管生成调控中发挥重要作用,对中枢神经系统损伤具有重要的神经保护作用^[5-6],特别是与缺血性脑损伤密切相关^[7]。选择性激活 PPAR- γ 可导致神经元、血管生长发育过程中重要的相关因子表达上调,如脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)^[8-9]。有研究表明,ta-VNS 的神经保护作用与梗死周围皮质 PPAR- γ 的上调有关,ta-VNS 依赖于 PPAR- γ 促进 BDNF 和 VEGF 的表达,从而促进缺血性脑卒中慢性修复期的血管生成^[10]。

1.1.2 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体($\alpha 7$ nicotinic acetylcholine

receptor, $\alpha 7$ nAChR):

是一种经典的神经递质受体,能够介导突触间的快速信号传递,是胆碱能抗炎通路的重要组成部分,可被迷走神经诱导的内源性乙酰胆碱激活^[11]。 $\alpha 7$ nAChR 在皮质、海马和皮质下广泛表达,其激活在脑损伤后起着广泛的神经保护作用^[12-13]。有研究发现,ta-VNS 治疗能够增强缺血皮质中 $\alpha 7$ nAChR 的表达,促进轴突再生和重组,从而改善神经功能恢复,其作用可能与通过激活 BDNF/cAMP/PKA/p-CREB 通路增强轴突可塑性有关^[14]。

1.1.3 生长分化因子 11(growth differentiation factor 11, GDF11)和激活素受体样激酶 5 (activin-like kinase 5, ALK5):GDF11 是一种血管生成因子,可增加原发性脑毛细血管内皮细胞(primary brain capillary endothelial cells, ECs)的增殖,参与血管重构,增加血管体积^[15]。而 ALK5 作为一种 GDF11 的受体,在神经发生和功能恢复中起着重要作用,在脑损伤中 ALK5 表达明显升高^[16]。有研究表明,GDF11 改善脑损伤后的神经功能恢复,减少梗死体积,并诱导血管生成,可能是通过其促血管生成作用介导的,且与 ALK5 有关^[17],而 ta-VNS 可上调脑损伤后 GDF11 与 ALK5 的表达,激活 ECs 增殖^[18]。

尽管上述研究显示,ta-VNS 能够诱导相应分子参与脑损伤修复,并可能在神经重塑中发挥一定的作用,但治疗靶点、刺激频率和刺激强度尚不明确,依然缺乏大量文献支持,具体的分子机制仍待更多的研究来进一步进行验证。

1.2 神经重塑与功能重组

根据现代解剖学研究,耳廓中耳穴内脏代表区—耳甲区是人体体表唯一有迷走神经分布的区域^[19]。神经示踪方法发现过氧化物酶标记的神经元胞体终末标记主要见于同侧孤束核^[20];电生理学方法研究发现针刺耳甲区能够激活孤束核神经元放电^[21]。越来越多的功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)研究表明,ta-VNS 能够通过孤束核介导激活与迷走神经传入通路相关的大脑皮质、皮质下和小脑区域,可显著地激活双侧扣带回皮质、中央

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2023.10.026

*基金项目:上海市卫生健康委加快中医药事业发展三年行动计划项目[ZY(2018-2020)-CCCX-2001-06];国家重点研发计划(2018YFC2001600/04);国家自然科学基金青年项目(81704163);上海中医药大学“研究生创新培养”专项科研项目(Y2021072);中国博士后科学基金课题(2019M661600)

1 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院康复医学中心,上海市,200437; 2 上海中医药大学康复医学院; 3 中医智能康复教育部工程研究中心; 4 上海中医药大学康复医学研究所; 5 通讯作者
第一作者简介:陈茜茜,女,硕士研究生;收稿日期:2021-03-30

后回、额叶皮质、小脑和尾状核,并能一定程度上影响岛叶、海马、海马旁回、杏仁核、伏隔核、丘脑等脑区活动^[22-24],而引起双侧广泛的脑区激活,可能提示着 ta-VNS 能够促进脑疾病后的功能重组。Li 等通过 MCAO 大鼠模型发现, ta-VNS 有效促进脑缺血损伤后大脑的可塑性,促进功能重组,同时改善神经功能恢复^[14],这可能揭示了 ta-VNS 的潜在作用机制。目前,虽然 ta-VNS 指导神经可塑性的确切机制尚不明确,但既往已有研究证明, VNS 能够导致乙酰胆碱、去甲肾上腺素、5-羟色胺、BDNF 等物质的释放^[25-27],这些物质被认为能增强神经可塑性变化,促进大脑皮质发生实质性重组。因此,如何促进脑损伤后大脑皮质及突触可塑性,是恢复功能、实现功能重组的关键,同时也是 ta-VNS 未来需继续深入研究的方向。

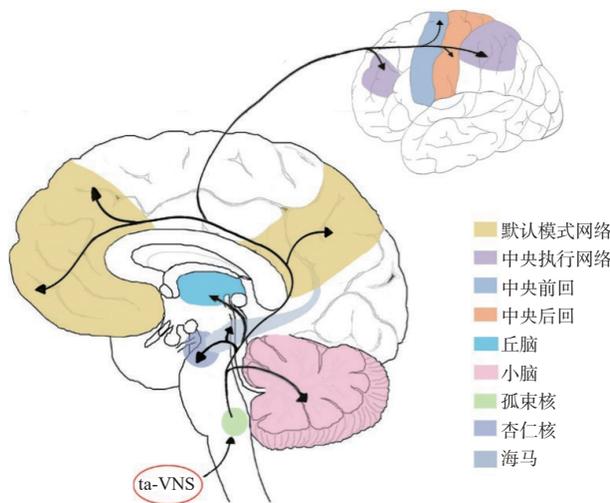
1.3 调节脑网络的功能状态

Kraus 等通过 fMRI 研究发现 ta-VNS 可诱导大脑边缘系统的血氧水平依赖(blood oxygen level dependent, BOLD)信号降低,包括杏仁核、海马、海马旁回和颞中上回,脑岛、中央前回和丘脑的 BOLD 信号增加^[28]。BOLD 信号能够反映局部脑组织功能活动,通过血流动力学变化来间接测量神经活动变化,已被广泛应用于 fMRI 研究中。而海马、海马旁回、杏仁核作为大脑边缘系统的关键部分,在记忆编码和提取、情绪识别和调节中起着重要的作用。此外,有研究表明,海马与杏仁核等边缘系统结构在调节慢性疼痛中发挥着关键作用^[29]。有研究显示,1Hz 的 ta-VNS 可通过调节疼痛、情绪、神经内分泌—免疫轴和记忆来达到缓解偏头痛的症状^[30]。因此, ta-VNS 诱导的 BOLD 信号降低或增加效应,可能有助于改善局部脑区过度激活或抑制的问题,通过刺激迷走神经通路产生脑活动变化,从而调节与脑疾病相关的脑网络功能状态。

更多的证据表明,脑疾病的发生与大脑多个区域的结构和功能异常相关,可能是由于脑网络之间的功能连接受到了破坏^[31-33]。而 ta-VNS 能够通过改变广泛分布在神经网络中的静息状态节点,来调节多个神经网络之间的活动和连接,包括默认模式网络(default mode network, DMN)、中央执行网络(central executive network, CEN)、凸显网络(salience network, SN)以及涉及情绪和奖赏环路相关的网络^[34]。Cao 等研究结果显示, VNS 能够改变不同脑网络之间的功能连接,使静息状态下的大脑功能固有模式发生改变,且脑网络间交互作用最显著的变化与边缘系统有关^[35]。

上述发现表明, ta-VNS 对大脑网络活动和网络之间的相互作用有着广泛而深远的影响,这可能有助于揭示 ta-VNS 治疗脑疾病的神经机制,为之后的 ta-VNS 研究提供新的思路。 ta-VNS 影响多个脑区的示意图如图 1 所示。

图1 ta-VNS通过孤束核影响多个脑区示意图



2 ta-VNS在脑疾病中的临床应用

2.1 ta-VNS在脑卒中康复治疗中的应用

脑卒中是我国成人致死、致残的首位原因。脑卒中后的运动、感觉等功能障碍严重影响患者的生活质量,对患者及家庭造成极大的经济和心理负担^[36]。研究表明, VNS 与运动训练结合可以加强运动网络的突触连接,使运动皮质进行特定重组,促进恢复,改善运动功能^[37-38]。 ta-VNS 与 VNS 效果相近,近年来 ta-VNS 对脑卒中后运动功能障碍的康复治疗相关可行性和安全性研究逐步开展。

可行性研究表明,采用 ta-VNS 联合运动疗法对慢性恢复期脑卒中患者进行干预可以改善患者的运动和感觉功能,且患者无不良反应,提示 ta-VNS 可能是慢性期脑卒中感觉、运动功能障碍的一种更安全和耐受的治疗方法,可以加强康复治疗的疗效,促进脑卒中患者的功能恢复^[39-41]。 Wu 等^[42]的一项前瞻性随机对照试验首次验证了 ta-VNS 在亚急性脑卒中后运动功能障碍康复中的有效性。 ta-VNS 组患者经过 15 天治疗后,干预后的上肢 Fugl-Meyer、Wolf 运动功能测试、功能独立性测量得分显著提高;同时,与假刺激组相比,在干预后第 4 周和第 12 周, ta-VNS 组的 FMA-U 评分明显提高。目前 ta-VNS 用于脑卒中后康复的研究较少,其相关的有效性和安全性仍需进一步的研究加以证实。

2.2 ta-VNS在抑郁症治疗中的应用

抑郁症具有高患病率、高复发率、高致残率、高自杀率等特点,在全球精神疾病负担中位居首位^[43]。抗抑郁药物是治疗抑郁症的主要方法,但易引起部分患者不良反应导致药物停用,停用后易复发,疗效不理想^[44]。研究表明, ta-VNS 可有效缓解抑郁症患者的症状,为治疗抑郁症提供了一种安全有效的非药物替代技术^[45-46]。

fMRI研究表明ta-VNS可以广泛调节抑郁症患者DMN、CEN与情绪和奖励环路的网络之间的功能连接(functional connectivity, FC),使其间异常的功能连接正常化^[34]。通过对接受ta-VNS真刺激和假刺激后的抑郁症患者进行观察比较,研究者们发现接受ta-VNS真刺激的被试伏隔核与内侧前额叶皮质/前扣带皮质吻侧^[47]、右侧杏仁核与左侧背外侧前额叶皮质^[48]、DMN与眶前额叶皮质之间的FC显著增加^[4];双侧内侧下丘脑与前扣带皮质吻侧^[49]、DMN与前岛^[4]之间的FC显著降低。其中DMN相关的FC变化与ta-VNS治疗效果相关^[4],meta分析也报告可以通过DMN的连接性(包括自身内部与其他脑区)预测抑郁症患者对所有治疗方法的临床反应^[50]。此外,也有研究报告内侧下丘脑与前扣带皮质吻侧之间的FC以及岛叶的活动变化可以作为预测ta-VNS疗效的生物学标记^[3,49]。这可能说明ta-VNS主要通过调节DMN的FC,间接调节CEN与情绪和奖励环路的网络来缓解患者的抑郁症状。

2.3 ta-VNS在癫痫治疗中的应用

癫痫发作的病因、临床现象复杂,其发作间期和发作期的癫痫样放电会影响大脑功能连接,引起患者不同水平的功能障碍,严重时影响生活质量^[51-52]。癫痫治疗措施的目标是减少或消除癫痫发作。研究表明,ta-VNS可以通过刺激迷走神经的耳廓分支,经孤束核介导将神经冲动投射到大脑皮质,调节与癫痫发病相关的脑结构和脑功能连接,减少癫痫发作的频率^[53-55]。

目前的临床研究表明,ta-VNS可以降低患者的癫痫发作频率和发作持续时间,是一种有效安全的治疗措施^[56-58]。一项随机对照试验研究中对ta-VNS组进行真刺激干预24周,对照组先干预8周假刺激后转入ta-VNS治疗16周,结果表明ta-VNS可明显减少双侧后额叶皮质的异常活动,降低癫痫发作频率和发作持续时间^[56]。大部分研究采用ta-VNS的干预频率为20—30Hz,一项有效安全性研究采用10Hz的干预频率进行试验研究^[59]。关于ta-VNS治疗癫痫的干预频率以及ta-VNS结合脑成像技术对癫痫的研究目前尚无过多,ta-VNS针对癫痫的治疗机制仍需进一步研究。

2.4 ta-VNS在其他脑疾病治疗中的应用

2.4.1 帕金森病:迷走神经传入纤维可以投射到脑干中的孤束核和蓝斑,经孤束核到中脑、下丘脑、杏仁核、海马和额叶

等区域^[60]。蓝斑的退化是帕金森病(Parkinson's disease, PD)的早期大脑病变现象^[61],这表明刺激迷走神经增强蓝斑输出可能会改变PD的进程,缓解临床症状。研究表明,通过迷走神经的耳廓分支到孤束核的投射,迷走神经刺激可以改变自主神经系统和中枢神经系统^[62]。

目前有证据证明ta-VNS可能对缓解PD的临床症状有效。PD患者常见胃肠道症状。一项小样本随机对照先导试验研究用ta-VNS治疗10例肠胃不适的PD患者,结果显示患者的胃肠道症状评定量表评分改善,但肠胃蠕动与ta-VNS假刺激组无组间差异^[63]。该研究证明ta-VNS干预肠胃不适的PD患者是安全的,但其有效性仍需进一步研究。另一项观察性先导研究表明颈部经皮迷走神经刺激改善了PD患者的冻结步态^[64],这对采用ta-VNS治疗PD运动障碍的相关研究具有临床意义。

2.4.2 阿尔茨海默症:阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)是一种以记忆减退和认知障碍为主要临床症状的慢性神经退行性疾病。随着社会老龄化进程的加速,AD患病率呈持续上升趋势^[65]。目前针对AD的治疗,以缓解AD患者主要功能障碍、延缓疾病的进程为主。

在一项临床研究中,收集24例轻度认知障碍的患者,ta-VNS组(n=12)接受ta-VNS,对照组(n=12)接受假刺激,结合fMRI结果显示患者SN,前扣带回和缘上回之间的功能连接增加^[66]。在唤醒状态下,可以通过调节蓝斑活动加强记忆表征^[67]。根据迷走神经对脑调控效应的神经科学基础,迷走神经刺激可以通过慢性间歇性重复电刺激迷走神经调节脑功能和脑连接状态,改善AD患者的认知功能障碍^[68-69]。

ta-VNS在癫痫、抑郁症中取得良好的治疗效果,但ta-VNS应用于脑卒中、PD、AD等脑疾病的研究均处于初探阶段。目前,还缺乏高质量的随机对照试验研究,ta-VNS能改善这些脑疾病所引起的功能障碍,但可能的作用机制仍有待商榷。ta-VNS在各脑病中的应用如表1所示。

3 ta-VNS在治疗中的安全性

目前为止,在ta-VNS相关试验中,ta-VNS总体被认为是安全的,也有试验报告不良反应,通常为轻度或中度的头痛、皮肤发红^[42]、疲劳等^[39]。但关于ta-VNS安全最优的刺激模式还没有明确的规定。其一,还没有证据显示某个刺激频率优

表1 ta-VNS在各脑病中的应用

适用疾病研究	可能的作用机制	共性与不足
脑卒中	加强运动网络的突触连接,使运动皮质特定重组	不良反应的发生率低,治疗的安全性高;ta-VNS具体的作用机制与效应尚不完全明确,疗效的持续时间、最佳的刺激部位及参数也未达成共识。
抑郁症	广泛调节抑郁症患者DMN、CEN与情绪和奖励环路的网络之间的功能连接等	
癫痫	调节与癫痫发病相关的脑结构和脑功能连接	
帕金森病	刺激迷走神经增强蓝斑输出	
阿尔茨海默症	刺激后前扣带回和缘上回之间的功能连接增加	

于其他频率。常见的刺激频率为20Hz或25Hz,但选择的频率可能因不同疾病而有所不同^[30]。一项动物实验表示在ta-VNS干预抑郁大鼠的3个频率中(5Hz、20Hz、100Hz),20 Hz具有更好的抗抑郁作用,可能是最佳频率^[70]。一项研究结果表明,健康志愿者对所有刺激参数设置耐受良好,但在25Hz频率、10Hz频率刺激条件下心率下降最大^[71]。其二,刺激位置的选择仍存在不明确的地方。已有研究表明,耳廓可能比耳屏、外耳道等位置更适合进行ta-VNS治疗,但还需要对其长期影响做进一步研究^[24]。目前有关于左侧刺激^[39]、右侧刺激^[72]以及双侧刺激^[73]的报道,但并未见对其进行比较以及和不良反应的相关性研究。此外,ta-VNS刺激强度是由受试者根据自己的耐受性进行调整,刺激时间一般设置为30min,其模式为刺激30s,休息30s。但目前关于ta-VNS刺激强度的安全范围尚无证据,刺激时间的相关优效性研究较少,还需要更多高质量大样本试验对刺激参数的选择进行优化。

4 展望

ta-VNS作为一种非侵入性神经调控技术,在脑疾病康复领域具有独特优势。它能够诱导多分子参与脑损伤修复,通过刺激迷走神经耳廓分支,引起相关神经递质释放与表达的改变,增强突触可塑性,激活与迷走神经传入通路相关的脑区,改变脑网络之间的功能连接,在中枢—外周神经系统中起着多层次调节作用,对神经保护与神经重塑意义重大。并且,ta-VNS在达到与VNS相近疗效的同时,有效避免了植入式VNS手术并发症、呼吸困难、疼痛等不良反应的发生,保证了治疗的安全性。但ta-VNS具体的作用机制与效应尚不完全明确,疗效的持续时间、最佳的刺激部位及参数也未达成共识。因此,未来亟待更多高质量的大样本研究,来进一步探索ta-VNS应用于不同脑疾病康复的作用机制和具体的长期疗效,并制定一套基于神经环路的ta-VNS干预策略,以期为脑疾病患者提供更安全有效、个性化的精准康复。

参考文献

- [1] Ventureyra EC. Transcutaneous vagus nerve stimulation for partial onset seizure therapy. A new concept[J]. Child's Nervous System, 2000, 16(2):101—102.
- [2] Salloum NC, Walker MC, Gangwani S, et al. Emergence of mania in two middle-aged patients with a history of unipolar treatment-refractory depression receiving vagus nerve stimulation[J]. Bipolar Disord, 2017, 19(1):60—64.
- [3] Fang J, Egorova N, Rong P, et al. Early cortical biomarkers of longitudinal transcutaneous vagus nerve stimulation treatment success in depression[J]. Neuroimage Clin, 2016, 14:105—111.
- [4] Fang J, Rong P, Hong Y, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation modulates default mode network in major depressive disorder[J]. Biological Psychiatry, 2016, 79(4):266—273.
- [5] Cai W, Yang T, Liu H, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma): A master gatekeeper in CNS injury and repair[J]. Prog Neurobiol, 2018, 163—164:27—58.
- [6] Vattulainen-Collanus S, Akinrinade O, Li M, et al. Loss of PPARgamma in endothelial cells leads to impaired angiogenesis[J]. J Cell Sci, 2016, 129(4):693—705.
- [7] Pei L, Meng S, Yu W, et al. Inhibition of microRNA-383 ameliorates injury after focal cerebral ischemia via targeting PPARgamma[J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 39(4):1339—1346.
- [8] Yuan L, Liu J, Dong R, et al. 14, 15-epoxyeicosatrienoic acid promotes production of brain derived neurotrophic factor from astrocytes and exerts neuroprotective effects during ischaemic injury[J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2016, 42(7):607—620.
- [9] Biscetti F, Gaetani E, Flex A, et al. Selective activation of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)alpha and PPAR gamma induces neoangiogenesis through a vascular endothelial growth factor-dependent mechanism[J]. Diabetes, 2008, 57(5):1394—1404.
- [10] Li J, Zhang K, Zhang Q, et al. PPAR-γ mediates ta-VNS-induced angiogenesis and subsequent functional recovery after experimental stroke in rats[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020:1—12.
- [11] Hoover DB. Cholinergic modulation of the immune system presents new approaches for treating inflammation[J]. Pharmacol Ther, 2017, 179:1—16.
- [12] Maurer SV, Williams CL. The cholinergic system modulates memory and hippocampal plasticity via its interactions with non-neuronal cells[J]. Front Immunol, 2017, 8:1489.
- [13] Duris K, Lipkova J, Jurajda M. Cholinergic anti-inflammatory pathway and stroke[J]. Curr Drug Deliv, 2017, 14(4):449—457.
- [14] Li J, Zhang Q, Li S, et al. α7nAChR mediates transcutaneous auricular vagus nerve stimulation-induced neuroprotection in a rat model of ischemic stroke by enhancing axonal plasticity[J]. Neurosci Lett, 2020, 730:135031.
- [15] Katsimpardi L, Litterman NK, Schein PA, et al. Vascular and neurogenic rejuvenation of the aging mouse brain by young systemic factors[J]. Science, 2014, 344(6184):630—634.
- [16] Liu B, Sun X, Suyeoka G, et al. TGFβ signaling induces expression of Gadd45b in retinal ganglion cells[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(2):1061—1069.
- [17] Ma J, Zhang L, Niu T, et al. Growth differentiation factor 11 improves neurobehavioral recovery and stimulates angiogenesis in rats subjected to cerebral ischemia/reperfusion [J]. Brain Res Bull, 2018, 139:38—47.
- [18] Ma J, Zhang L, He G, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation regulates expression of growth differentiation factor 11 and activin-like kinase 5 in cerebral ischemia/reperfusion rats[J]. J Neurol Sci, 2016, 369:27—35.

- [19] Oleson T. Auriculotherapy stimulation for neuro-rehabilitation [J]. *NeuroRehabilitation*, 2002, 17(1):49—62.
- [20] Nomura S, Mizuno N. Central distribution of primary afferent fibers in the Arnold's nerve (the auricular branch of the vagus nerve): a transganglionic HRP study in the cat [J]. *Brain Res* 1984, 292(2):199—205.
- [21] Gao XY, Li YH, Liu K, et al. Acupuncture-like stimulation at auricular point heart evokes cardiovascular inhibition via activating the cardiac-related neurons in the nucleus tractus solitarius[J]. *Brain Res*, 2011, 1397:19—27.
- [22] Badran BW, Dowdle LT, Mithoefer OJ, 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.
- [23] 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.
- [24] Yakunina N, Kim SS, Nam E. Optimization of transcutaneous vagus nerve stimulation using functional MRI[J]. *Neuromodulation*, 2017, 20(3):290—300.
- [25] Albert GC, Cook CM, Prato FS, et al. Deep brain stimulation, vagal nerve stimulation and transcranial stimulation: An overview of stimulation parameters and neurotransmitter release[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2009, 33(7): 1042—1060.
- [26] Dorr AE, Debonnel G. Effect of vagus nerve stimulation on serotonergic and noradrenergic transmission[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 318(2):890—898.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] Vachon-Presseau E. Effects of stress on the corticolimbic system: implications for chronic pain[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 87(Pt B):216—223.
- [30] Zhang Y, Liu J, Li H, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation at 1Hz modulates locus coeruleus activity and resting state functional connectivity in patients with migraine: An fMRI study[J]. *NeuroImage Clin*, 2019, 24:101971.
- [31] Wang K, Chai Q, Qiao H, et al. Vagus nerve stimulation balanced disrupted default-mode network and salience network in a postsurgical epileptic patient[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016, 12:2561—2571.
- [32] Zhu J, Xu C, Zhang X, et al. The effect of vagal nerve stimulation on hippocampal-thalamic functional connectivity in epilepsy patients[J]. *Brain Res Bull*, 2020, 163:143—149.
- [33] Kong J, Fang J, 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.
- [34] Liu C, Yang M, Zhang G, et al. Neural networks and the anti-inflammatory effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in depression[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1):54.
- [35] Cao J, Lu K, Powley TL, et al. Vagal nerve stimulation triggers widespread responses and alters large-scale functional connectivity in the rat brain[J]. *PLoS One*, 2017, 12(12):e189518.
- [36] 《中国脑卒中防治报告》编写组.《中国脑卒中防治报告2019》概要[J]. *中国脑血管病杂志*, 2020, 17(5):272—281.
- [37] Meyers EC, Solorzano BR, James J, et al. Vagus nerve stimulation enhances stable plasticity and generalization of stroke recovery[J]. *Stroke*, 2018, 49(3):710—717.
- [38] Khodaparast N, Hays SA, Sloan AM, et al. Vagus nerve stimulation delivered during motor rehabilitation improves recovery in a rat model of stroke[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2014, 28(7):698—706.
- [39] Redgrave JN, 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.
- [40] Baig SS, Falidas K, Laud PJ, 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.
- [41] 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.
- [42] Wu D, Ma J, Zhang L, 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(10100):1—9.
- [43] Global B. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990—2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. *Lancet*, 2015, 386(9995):743—800.
- [44] Crawford AA, Lewis S, Nutt D, et al. Adverse effects from antidepressant treatment: randomised controlled trial of 601 depressed individuals[J]. *Psychopharmacology*, 2014, 231(15):2921—2931.
- [45] Wu C, Liu P, Fu H, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in treating major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine*, 2018, 97(52):e13845.
- [46] Rong P, Liu J, Wang L, 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.
- [47] Wang Z, Fang J, Liu J, et al. Frequency-dependent functional connectivity of the nucleus accumbens during continuous transcutaneous vagus nerve stimulation in major depressive disorder[J]. *J Psychiatr Res*, 2018, 102:123—131.
- [48] Liu J, Fang J, Wang Z, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation modulates amygdala functional connectivity in patients with depression[J]. *J Affect Disord*, 2016, 205:319—326.
- [49] Tu Y, Fang J, Cao J, et al. A distinct biomarker of continuous transcutaneous vagus nerve stimulation treatment in major depressive disorder[J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(3):501—508.
- [50] Long Z, Du L, Zhao J, et al. Prediction on treatment improvement in depression with resting state connectivity: a coordinate-based meta-analysis[J]. *J Affect Disord*, 2020, 276:62—68.
- [51] Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, et al. Epilepsy in adults [J]. *Lancet*, 2019, 393(10172):689—701.
- [52] Omidvarnia A, Pedersen M, Vaughan DN, et al. Dynamic coupling between fMRI local connectivity and interictal EEG in focal epilepsy: A wavelet analysis approach[J]. *Hum Brain Mapp*, 2017, 38(11):5356—5374.
- [53] Walz JM, Pedersen M, Omidvarnia A, et al. Spatiotemporal mapping of epileptic spikes using simultaneous EEG-functional MRI[J]. *Brain*, 2017, 140(4):998—1010.
- [54] Liu F, Wang Y, Li M, et al. Dynamic functional network connectivity in idiopathic generalized epilepsy with generalized tonic-clonic seizure[J]. *Hum Brain Mapp*, 2017, 38(2):957—973.
- [55] Ellrich J. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation [J]. *J Clin Neurophysiol*, 2019, 36(6):437—442.
- [56] Rong P, Liu A, Zhang J, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: a randomized controlled trial[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2014;CS20130518.
- [57] He W, Jing X, Wang X, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation as a complementary therapy for pediatric epilepsy: a pilot trial[J]. *Epilepsy Behav*, 2013, 28(3):343—346.
- [58] Bauer S, Baier H, Baumgartner C, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) for treatment of drug-resistant epilepsy: a randomized, double-blind clinical trial (cMPsE02)[J]. *Brain Stimulation*, 2016, 9(3):356—363.
- [59] Liu A, Rong P, Gong L, et al. Efficacy and safety of treatment with transcutaneous vagus nerve stimulation in 17 patients with refractory epilepsy evaluated by electroencephalogram, seizure frequency, and quality of life[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24:8439—8448.
- [60] Carreno FR, Frazer A. The allure of transcutaneous vagus nerve stimulation as a novel therapeutic modality[J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 79(4):260—261.
- [61] Braak H, Rüb U, Gai WP, et al. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2003, 110(5):517—536.
- [62] He W, Wang X, Shi H, et al. Auricular acupuncture and vagal regulation[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012:786839.
- [63] Kaut O, Janocha L, Weismüller TJ, et al. Transcutaneous vagal nerve stimulation improves gastroenteric complaints in Parkinson's disease patients[J]. *NeuroRehabilitation*, 2019, 45(4):449—451.
- [64] Mondal B, Choudhury S, Simon B, et al. Noninvasive vagus nerve stimulation improves gait and reduces freezing of gait in Parkinson's disease[J]. *Movement Disorders*, 2019, 34(6):917—918.
- [65] Longhe Z. 2020 Alzheimer's disease facts and figures[J]. *Alzheimer's & Dementia*, 2020, 16(3):391—460.
- [66] Williamson JB, Lamb DG, Porges E, et al. Transcutaneous vagal nerve stimulation effects on the salience network in patients with amnesic mild cognitive impairment: Interventions targeting the noradrenergic system in Alzheimer's and neurodegenerative disease[J]. *Alzheimer's & Dementia*, 2020, 16:e044765.
- [67] Clewett DV, Huang R, Velasco R, et al. Locus coeruleus activity strengthens prioritized memories under arousal[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(6):1558—1574.
- [68] Merrill CA, Jonsson MAG, Minthon L, et al. Vagus nerve stimulation in patients with Alzheimer's disease: additional follow-up results of a pilot study through 1 year[J]. *J Clin Psychiatry*, 2006, 67(8):1171—1178.
- [69] Sjögren MJC, Hellström PTO, Jonsson MAG, et al. Cognition-enhancing effect of vagus nerve stimulation in patients with Alzheimer's disease: a pilot study[J]. *J Clin Psychiatry*, 2002, 63(11):972—980.
- [70] Li S, Wang Y, Gao G, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation at 20 Hz improves depression-like behaviors and down-regulates the hyperactivity of HPA axis in chronic unpredictable mild stress model rats[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14:680.
- [71] Badran BW, Mithoefer OJ, Summer CE, et al. Short trains of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) have parameter-specific effects on heart rate[J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(4):699—708.
- [72] Trimboli M, Al-Kaisy A, Andreou AP, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation for the management of refractory primary chronic headaches: A real-world experience [J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(7):1276—1285.
- [73] Aihua L, Lu S, Liping L, et al. A controlled trial of transcutaneous vagus nerve stimulation for the treatment of pharmacoresistant epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2014, 39:105—110.