

经皮耳迷走神经刺激术在脑卒中上肢功能恢复的研究进展

王利凯,王立童

【关键词】 经皮耳迷走神经刺激术;脑卒中;上肢康复;协同治疗

【中图分类号】 R49;R743.3 【DOI】 10.3870/zgkf.2023.02.010

上肢运动功能障碍是脑卒中后最常见的功能障碍,且常常作为首发症状,严重影响患者的日常生活自理能力^[1],脑卒中的上肢功能尤其是手功能恢复作为康复后期的难题,已成为患者及家属的迫切需求。目前,对于上肢功能的康复理念逐渐转变,不再局限于传统单一的作业治疗,而是不断引进新的中枢干预治疗技术^[2],实现对受损脑区与上肢功能脑区的刺激,已在临床应用中不可或缺。经皮耳迷走神经电刺激术(transcutaneous auricular vagus nerve stimulation, taVNS),作为一种神经刺激技术,在临床和基础神经科学逐渐广泛应用,其疗效也在脑卒中上肢功能的康复中得到验证^[3]。taVNS作为有潜力代替有创的迷走神经电刺激术(vagus nerve stimulation, VNS)的治疗手段,在参数设置、协同组合、作用机制、应用疗效和安全性等问题上还缺乏有效的共识,本文对以上问题进行综述,旨在优化 taVNS 在脑卒中上肢功能康复的研究应用,提高治疗效果。

1 taVNS 技术简介

作为自主神经系统的重要组成部分,迷走神经激活了人体复杂的神经内分泌免疫网络,维持代谢稳态,并调节脑卒中后大脑的生理或病理过程^[4]。taVNS是一种通过低频脉冲电流输出装置经皮耳刺激迷走神经耳廓外周支的无创性神经刺激方法^[5]。迷走神经的耳廓分支是耳廓感觉区的重要神经,功能磁共振成像证实耳甲区是 taVNS 治疗最有效和最佳的位置^[6]。与侵入性 VNS 相比,taVNS 的安全性和耐受性在已有研究中得到证实,同时摒弃了有创手术操作、并发症多、技术要求高等缺点;taVNS 具有与其相同的作用机制或途径,迷走神经耳支的中央投射与经典中央迷走神经投射一致^[7],可激活皮层运动区、额叶、丘脑、小

脑^[3],这使二者临床应用基本一致。taVNS 的最佳参数并未确定,已有试验选择的参数设置与 VNS 相一致,采用的刺激频率为 20~30 Hz,脉冲持续时间为 100~300 μs,而电流强度一般选择以 0.1 mA 开始逐渐增加到患者最大耐受程度,有效性与安全性得到了验证^[8-11]。

2 taVNS 治疗卒中肢体功能障碍的作用机制

在此我们主要介绍了 taVNS 在卒中动物模型中改善神经可塑性相关的生物学效应和不同参数设置对卒中后功能恢复机制的影响。

2.1 taVNS 恢复卒中上肢功能的机制 taVNS 的大多数临床前研究选用的是急性大脑中动脉闭塞的啮齿动物模型。Ay 等^[7]发现,给予 taVNS 的大鼠 24 h 梗死体积减少了 28%,从而神经功能得到改善;双侧孤束核和蓝斑神经元的 c-Fos 染色增加,这与侵袭性 VNS 的结果相一致,但是梗死面积的减少幅度低于侵袭性 VNS,这可能由于并未寻找到 taVNS 的最佳参数。而 taVNS 对局灶性缺血的神经保护作用 and 神经可塑性的增强是卒中肢体功能恢复的主要机制^[12],如抑制炎症、脑区的激活、突触连接的加强、神经元和血管再生等,以最大程度地恢复卒中患者的残余功能。

2.1.1 释放神经递质,增强神经可塑性 神经递质的释放与再平衡在神经功能恢复中发挥着重要的作用。耳甲区迷走神经的传入通过激活孤束核兴奋基底核神经元和蓝斑神经元,分别引起脑内乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)和去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)的释放,广泛激活大脑神经调节网络,增强神经可塑性^[13]。刺激迷走神经也会引起脑源性神经营养因子、碱性成纤维细胞生长因子水平和脑内的 γ-氨基丁酸的增加,有利于大脑神经网络的重组^[14]。卒中康复过程中,γ-氨基丁酸抑制大脑中兴奋性神经递质多巴胺的产生^[15],减轻氧化应激和神经毒性,是促进卒中恢复的重要递质。

2.1.2 诱导血管再生,促进神经功能恢复 taVNS 增强了脑梗死缺血区域周围血管生成因子的表达,如脑源性神经营养因子、内皮型一氧化氮合酶和血管内

基金项目:辽宁省教育厅基本科研项目(LJKMZ20221292);大连市科技创新项目基金科技惠民(2020JJ27SN067)

收稿日期:2022-07-05

作者单位:大连医科大学附属第二医院康复医学科,辽宁 大连 116027

作者简介:王利凯(1998-),男,硕士研究生,主要从事脑卒中康复方面的研究。

通讯作者:王立童, litongwanglv@163.com

皮生长因子^[7]。此过程可诱导内皮细胞增殖,刺激血管生成,并增加梗死区域周围的微血管密度,减少梗死体积。已有研究表明,taVNS参与了卒中期间的脑-脾通讯,主要通过激活脾脏将生长分化因子11转移到血液循环中,从而允许其随后在大脑缺血区积聚,促进神经网络重组^[16]。

2.1.3 增强轴突可塑性,改善神经功能 轴突可塑性与卒中后神经功能恢复密切相关。taVNS通过激活 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体($\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors, $\alpha 7$ nAChR)增强轴突可塑性,改善神经功能^[17]。Meyers等^[18]发现,迷走神经刺激可以增强皮质脊髓运动网络的可塑性,增加单侧缺血皮质下大鼠皮质脊髓束与前肢肌肉组织的突触连接,改善前肢运动功能,并且这种改善的持续效应可达数月。

2.1.4 其他早期神经保护的机制 taVNS在脑卒中早期的神经保护作用:taVNS可保护卒中后24h内的血脑屏障完整性^[19],减少梗死灶面积,降低神经损伤;在taVNS过程中 $\alpha 7$ nAChR已被确定为治疗缺血性卒中抗炎途径中的中心靶点^[20],胆碱能抗炎途径被认为在缺血性卒中后调节神经炎症的过程中发挥关键作用,调节中枢和外周神经系统的炎症反应,发挥神经保护作用;动物实验发现,NE可能通过抗炎、抑制氧化应激、抑制去极化、改善线粒体功能障碍、抑制细胞凋亡等多种途径减少卒中继发性损伤^[21],产生神经保护作用。

2.2 不同参数的taVNS对卒中上肢康复的作用机制

NE是taVNS增强神经可塑性过程的关键因子,NE的释放对taVNS参数设置有更加核心的作用。卒中后交感神经兴奋引起NE大量释放,持续的兴奋导致NE过度丢失,而NE的缺乏会引起交感兴奋的恶性循环,加重神经损伤,阻碍卒中后肢体功能的恢复^[21]。研究显示,NE产生神经保护或损害效应与其在中枢神经系统内释放水平密切相关,低浓度水平不仅可以缓解交感兴奋的恶性循环,还可增强神经元间突触连接,抑制免疫细胞释放促炎因子,保护神经细胞,而高浓度水平则从多途径损害神经细胞^[22]。因此,卒中后尽早调控脑内NE水平,可能是抑制卒中继发性损害、改善预后的关键环节。

鉴于蓝斑神经元在VNS发挥的增强可塑性作用,蓝斑神经元放电活动与神经可塑性之间可能表现出倒U关系,一种可能的模型是驱动积极影响的低阈值系统和导致消极影响的超高阈值系统^[23]。研究发现^[24],蓝斑神经元放电活动与脉冲刺激宽度、电流强度有关,蓝斑神经元在低阈值时被VNS激活,增加刺激强度和脉冲宽度驱动更大的神经活动。在倒U关

系下,中等刺激强度和脉冲宽度会引起最大可塑性驱动,适用于卒中早期调控脑内NE水平,参数过大会引起NE过度释放,加重卒中继发性损伤。而过度增加刺激频率虽不增加蓝斑神经元放电水平,但是降低中枢神经元间的突触传递效能^[25],所以taVNS以低频电流刺激神经纤维为宜。

3 taVNS在脑卒中上肢功能障碍的临床研究与应用

脑卒中上肢功能的康复治疗技术包括经颅直流电刺激技术、脑机接口技术和头皮针等以大脑为靶点的中枢干预技术,以及神经发育治疗技术、上肢机器人训练等以外周为靶点的外周干预技术。虽然中枢干预与外周干预刺激靶点不同,但是治疗目的一致^[26]。临床研究证明,闭环神经调节比开环神经调节更有效^[27],中枢干预技术结合外周干预技术的治疗效果优于单一干预。据此,国内学者提出“中枢-外周-中枢”闭环干预模式^[28]和“脑-肢体协同调控治疗技术”^[29],其核心理念是统筹中枢干预与外周干预。根据脑部和肢体干预的不同时间^[29],可分为非同步协同模式和同步协同模式。

与单纯的康复训练相比,迷走神经刺激与上肢康复训练结合显著改善了肢体的功能^[30]。在迷走神经结束后立即进行上肢功能康复训练,可以明显强化康复训练的效果^[31]。迷走神经刺激和康复的协同效应取决于神经可塑性,这是一种时间依赖性现象。尽管迷走神经会引起神经递质ACh和NE在整个皮层释放,但皮层可塑性的触发是声音或运动驱动的一组神经元特有的能力^[32]。当基底核或迷走神经在短时间内受到直接刺激,并伴有声音或运动时,可以观察到神经生理学的变化。taVNS与感觉或运动训练结合能驱动运动皮层中特定任务的可塑性,与单独康复相比,控制前肢受损的皮质脊髓束突触连接增加,更有利于肢体功能恢复^[33]。这种闭环解决方案为taVNS通过“脑-肢体协同调控治疗”模式在脑卒中的应用提供了理论基础。

3.1 taVNS非同步联合上肢治疗模式 脑-上肢非同步协同治疗根据作用时间的先后顺序可分为“脑-上肢非同步顺序协同治疗”、“脑-上肢非同步反序协同治疗”^[29],即先taVNS后肢体治疗和先肢体治疗后taVNS,既有的参考文献以前者为主。

3.1.1 VNS/taVNS非同步运动训练 taVNS在卒中患者的应用初期多以VNS的应用为参考,如参数设置、康复策略组合和训练时间等方面。因此,我们将VNS与taVNS非同步运动训练的试验一并陈述。VNS结合目标任务导向训练可改善卒中后患者的上

肢运动功能。Dawson等^[34]首次对VNS与上肢康复进行了人体干预,将21例脑卒中病程>9个月上肢功能障碍的患者分成2组,每组先给予单次VNS治疗(参数:30min,30Hz,0.1ms,0.8mA)或者假VNS治疗,再进行上肢康复训练结合。结果显示,与对照组相比,实验组在上肢Fugl-Meyer运动功能评分量表评估(Fugl-Meyer assessment upper extremity scale, FMA-UE)有更高的分数。Dawson等^[35]对17例卒中后4个月至5年的上肢功能障碍患者随机双盲研究,1年随访后,FMA-UE得分增加了9.2分。该研究表明,迷走神经刺激结合运动康复训练具有良好的长期依从性,利用大脑在卒中后很长一段时间内的重组能力,增强残余运动网络的招募来维持失去的功能,可以改善缺血性卒中后的手功能障碍。不足之处是,在临床研究中并不关注VNS对卒中患者的安全性,而实际操作中很容易失败或出现并发症。与过去VNS的实验相比,Wu等^[8]首次证实taVNS在亚急性缺血性脑卒中患者上肢运动功能的有效性和安全性。将21例急性或者亚急性期(发病后0.5至3个月)缺血性脑卒中单侧上肢运动功能障碍患者随机分为2组,传统的康复训练在真实或假taVNS结束后立即进行。真实taVNS给予20Hz、0.3ms、600脉冲,每次持续30s,每5分钟刺激一次,每天进行30min,连续15d。评估指标包括FMA-EU, Wolf运动功能测试(Wolf motor function test, WMFT),功能独立性测量(functional independence measure, FIM)。在每次taVNS干预前后测量心率和血压,且在操作过程中观察不良反应。结果显示,与假taVNS组相比,taVNS非同步协同常规康复训练的患者FMA-EU、WMFT和FIM评分变化更显著,且在研究期间只发生了一例皮肤发红的情况,未观察到心率和血压的不良反应。

3.1.2 taVNS非同步多元感觉训练 有学者提出“手脑感知”理论^[36],认为手部感觉是实现运动功能的基础,多通道感觉训练帮助患者完成手功能的信息识别和任务执行,包含视觉、听觉、浅感觉、深感觉和复合感觉。视觉反馈、听觉刺激是手脑感知的重要环境,是卒中手功能恢复的重要因素。taVNS协同感觉训练对上肢运动功能改善有益。Baig等^[37]对12例卒中患者进行6周taVNS非同步触觉任务训练,结果发现患者上肢感觉功能的提高同时运动功能也得到改善。Ridder等^[38]通过taVNS与模拟音调配对,发现可以驱动听觉皮层可塑性,上肢重复工作与特定声音信息进行关联,可激活顶叶增强听觉和运动皮质区之间的功能联系,为taVNS与声音训练结合提高神经可塑性提供了依据。

3.1.3 taVNS非同步上肢康复机器人技术 上肢康复机器人技术属于外周干预手段,对改善卒中偏瘫患者上肢肩、肘、手功能具有显著效果^[39]。Capone等^[9]将14名缺血性或出血性卒中病程1年以上的卒中患者被随机分配到与真实或假taVNS组,并结合机器人辅助治疗。taVNS由600个脉冲组成(序列内脉冲频率=20Hz;脉冲持续时间=0.3ms),每5分钟重复1次,每次30s,持续60min,将刺激电流强度单独调整到高于检测阈值和低于痛阈的水平。在真实或假taVNS结束后,立即进行机器人训练,每组患者接受10个工作日的机器人治疗。结果发现taVNS未影响血压和心率,taVNS结合康复机器人在改善卒中后遗症期患者上肢功能中更有效且安全耐受。

3.2 taVNS同步联合上肢治疗模式

3.2.1 taVNS同步运动训练 Redgrave等^[10]给予13例病程>3个月的脑卒中患者任务训练同步taVNS,在6周内共接受了18h的训练,以最大耐受强度重复30~50次手臂运动,同时进行taVNS(参数:25Hz,0.1ms)。每次就诊时均获得心电图和上肢功能量表评分。运动计划是每次训练开始时手臂都要做较大幅度的运动和重复任务训练。同步治疗是在任务训练期间同时给予taVNS治疗。当参与者开始手臂运动时,理疗师通过按下刺激器装置上的按钮来“打开”刺激,当移动停止时,“关闭”刺激。结果显示该试验每位参与者的FMA-EU评分平均得分增加了17.1分,其中,3名参与者报告产生了疲劳,但未发生相关心电图改变及其他不良事件。taVNS同步运动协同治疗可改善卒中后上肢功能且耐受性良好。

3.2.2 taVNS同步交互机器人训练 Johanna等^[11]将36例病程>6个月上肢偏瘫患者分为taVNS和假taVNS组,每组患者接受9次60min的联合交互机器人训练。在机器人训练期间给予taVNS(参数:30Hz,0.3ms,最大刺激强度5mA),每次训练进行250次机器人交互运动。在过程中评价了FMA-EU、WMFT,测定了肱二头肌和肱三头肌的表面肌电图(surface electromyography, sEMG)。结果显示,在肩部或肘部机器人训练任务中伸展运动之前给予的taVNS显著降低偏瘫手臂的肌肉痉挛,并改变了伸展过程中的肱二头肌峰值sEMG振幅。肱二头肌峰值sEMG振幅可能是taVNS诱导肢体功能改善的早期敏感的指标。但是2组数据在FMA-EU、WMFT功能上无统计学意义,这种差异可能是由于刺激和训练的累积量不足。

4 taVNS的问题与研究方向

尽管taVNS协同上肢康复治疗无创的方法促进

了迷走神经刺激技术在临床实践中的应用,有着“脑-上肢协同治疗”与“手脑感知理论”的支持,但是 taVNS 技术方法仍有许多问题值得探讨。

4.1 参数设置 设置理想的刺激参数是其应用面临的最关键挑战之一,耳部迷走神经 A- β 纤维核团的数量是颈部迷走神经的 1/6^[18], taVNS 选择与 VNS 相同范围的参数,这可能导致其中枢靶点的激活较弱,使疗效没有达到最佳的效果。而刺激部位、持续时间、脉冲频率、脉冲宽度、总脉冲量和电刺激强度也是影响有效性的重要因素,所以寻找最佳参数设置是下一步的研究重点。

4.2 安全性 脑卒中合并冠心病、高血压等基础疾病的患者数量较多,为避免右耳刺激心脏窦房结引起心动过缓,上述研究中 taVNS 选择的刺激区域是左侧耳甲区,所以未来 taVNS 对卒中后心脏结构、电生理和收缩功能的影响是一个重要的关注领域。尽管在动物试验中发现刺激左耳与右耳的治疗效果相当^[40],但是在临床试验可监测相关体征的情况下选择刺激病灶侧或者双侧的方案是否优于左侧的刺激,值得进一步研究。同时,迷走神经对消化系统的影响较大,卒中患者可能合并吞咽功能障碍、胃肠道反应等,一项研究认为迷走神经刺激有利于卒中后吞咽障碍的恢复^[41],但是受样本数量的限制, taVNS 的安全性仍需要进一步验证。

4.3 taVNS 与耳穴电针 耳廓的解剖和神经分布复杂,耳甲区被认为是 taVNS 的最佳刺激部位,但是结合中医耳穴理论,耳甲区存在着许多与身体器官对应的穴位,刺激不同耳穴可引起的大脑皮层特异性激活,实现对脑区的精准刺激^[42]。而在目前的动物模型或者临床研究中,尚未对 taVNS 和耳甲区耳穴电针进行比较,未来如果利用功能核磁共振成像技术等检测手段,可以证实耳甲区迷走神经的靶点刺激,那么卒中功能障碍的治疗方案组合将更加规范化,更具有可指导性。

4.4 最佳协同顺序与协同类型 taVNS 可在其他治疗前、中进行协同,根据目前已经发表的文献来看,选择非同步协同治疗较多,但是同步治疗的研究在逐渐增加,根据 taVNS 具有的长期效应的特点,推测上肢治疗前给予 taVNS 预刺激再进行上肢治疗干预的顺序治疗模式可能效果更好。在协同类型上,目前已发表的研究以 taVNS 和外周干预协同为主,但是也有学者探索 taVNS 与中枢干预的协同治疗。一项经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)和 taVNS 协同刺激大脑反应的研究显示^[43],同时 tDCS 和 taVNS 可能更具有调节脑网络的潜力,激

活强度大于 tDCS 和 taVNS 激活的数字总和,原因在于 taVNS 可能会将大脑活动调节到 tDCS 更容易工作的状态。taVNS 的发展研究尚在初期,目前报告的文献中仅仅与任务训练和机器人技术结合。即使在已经报告的文献中, taVNS 与机器人上肢康复协同模式出现了不同的结果,与其相比, taVNS 协同的重复任务训练对上肢功能改善的效果更一致。因为不同治疗技术的作用方式和激活中枢不同,如何充分与 taVNS 协同以及何种组合方式效果更佳依然需要深入研究。

5 小结与展望

taVNS 已被证明可改善卒中临床前研究和卒中后康复临床研究的神经预后,显示出了极为重要的研究价值和临床价值,为脑卒中患者上肢功能障碍的康复提供了新的方案。结合目前研究现状, taVNS 在脑卒中的治疗尚未形成广泛共识,关于如何更好地利用 taVNS 及其潜在机制,仍需要进一步持续、科学规范的设计来提供高质量证据以支持临床决策。

【参考文献】

- [1] van der Vliet R, Selles RW, Andrinopoulou ER, et al. Predicting Upper Limb Motor Impairment Recovery after Stroke: A Mixture Model[J]. *Ann Neurol*, 2020, 87(3): 383-393.
- [2] 张亚男, 郑鹏, 闫雪, 等. 针刺八邪穴结合镜像疗法对脑卒中后偏瘫患者上肢和手功能的临床研究[J]. *中国康复*, 2021, 36(6): 353-355.
- [3] Badran BW, Dowdle LT, Mithoefer OJ. 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.
- [4] Mravec B. The role of the vagus nerve in stroke[J]. *Auton Neurosci*, 2010, 158(1-2): 8-12.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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 Stimul*, 2015, 8(1): 7-12.
- [8] 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[J]: A Randomized Pilot Study. *Neural Plast*, 2020, 2020: 8841752.
- [9] 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.
- [10] Redgrave JN, Moore L, Oyekanle 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.
- [11] Chang JL, Coggins AN, 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.
- [12] Guggisberg AG, Koch PJ, Hummel FC, et al. Brain networks and their relevance for stroke rehabilitation[J]. *Clin Neurophysiol*, 2019, 130(7):1098-1124.
- [13] Kilgard MP, Rennaker RL, 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.
- [14] Chen X, He X, Luo S, Feng Y, et al. Vagus Nerve Stimulation Attenuates Cerebral Microinfarct and Colitis-induced Cerebral Microinfarct Aggravation in Mice[J]. *Front Neurol*, 2018, 9:798-798.
- [15] 杨松柏, 梅志刚, 谭凌霄, 等. 耳迷走神经分布区穴位电刺激配合声音掩蔽法对耳鸣大鼠听性脑干反应及下丘神经递质的影响[J]. *中国针灸*, 2016, 36(5):517-522.
- [16] 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.
- [17] Li J, Zhang Q, Li S, et al. $\alpha 7$ nAChR 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.
- [18] 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.
- [19] Yang Y, Yang LY, 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.
- [20] Hoover DB. Cholinergic modulation of the immune system presents new approaches for treating inflammation[J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 179:1-16.
- [21] Sternberg Z, Schaller B. Central Noradrenergic Agonists in the Treatment of Ischemic Stroke-an Overview[J]. *Transl Stroke Res*, 2020, 11(2):165-184.
- [22] Jiang L, hen SH, Chu CH, et al. A novel role of microglial NADPH oxidase in mediating extra-synaptic function of norepinephrine in regulating brain immune homeostasis[J]. *Glia*, 2015, 63(6):1057-1072.
- [23] Borland MS, Vrana WA, Moreno NA, et al. Cortical Map Plasticity as a Function of Vagus Nerve Stimulation Intensity[J]. *Brain Stimul*, 2016, 9(1):117-23.
- [24] Hulsey DR, Riley JR, Loerwald KW, et al. Parametric characterization of neural activity in the locus coeruleus in response to vagus nerve stimulation[J]. *Exp Neurol*, 2017, 289:21-30.
- [25] Morrison RA, Hays SA, Kilgard MP. Vagus Nerve Stimulation as a Potential Adjuvant to Rehabilitation for Post-stroke Motor Speech Disorders[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15:715928.
- [26] 郭辉, 王剑桥, 苏国栋, 刘惠林. 任务导向训练结合经颅磁刺激对前循环脑梗死患者运动步行能力的研究[J]. *中国康复*, 2022, 37(6):336-340.
- [27] Fedotchev A, Parin S, Poleyeva S, et al. Human Body Rhythms in the Development of Non-Invasive Methods of Closed-Loop Adaptive Neurostimulation[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(5):437-437.
- [28] 贾杰. “中枢-外周-中枢”闭环康复——脑卒中后手功能康复新理念[J]. *中国康复医学杂志*, 2016, 31(11):1180-1182.
- [29] 燕铁斌. 优化脑卒中后行走康复策略:从助行训练到脑-肢体协同治疗[J]. *康复学报*, 2022, 32(1):6-9.
- [30] Khodaparast N, Kilgard MP, 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.
- [31] Hays SA, Ruiz A, Bethea T, et al. Vagus nerve stimulation during rehabilitative training enhances recovery of forelimb function after ischemic stroke in aged rats[J]. *Neurobiol Aging*, 2016, 43:111-118.
- [32] Hays SA, Rennaker RL, Kilgard MP. Targeting plasticity with vagus nerve stimulation to treat neurological disease[J]. *Prog Brain Res*, 2013, 207:275-299.
- [33] Porter BA, Khodaparast N, Fayyaz T, et al. Repeatedly pairing vagus nerve stimulation with a movement reorganizes primary motor cortex[J]. *Cereb Cortex*, 2012, 22(10):2365-2374.
- [34] 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.
- [35] Dawson J, Liu CY, Francisco GE, 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.
- [36] 贾杰. 脑卒中上肢康复:手脑感知与手脑运动[J]. *中国康复医学杂志*, 2020, 35(4):385-389.
- [37] 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.
- [38] De Ridder D, Vanneste S, Engineer ND, et al. Safety and efficacy of vagus nerve stimulation paired with tones for the treatment of tinnitus: a case series[J]. *Neuromodulation*, 2014, 17(2):170-179.
- [39] 李华美, 郗淑燕. 多功能康复仪辅助上肢机器人治疗偏瘫的疗效及对运动功能的影响[J]. *中国康复*, 2022, 37(6):346-349.
- [40] Ay I, Sorensen AG, Ay H. Vagus nerve stimulation reduces infarct size in rat focal cerebral ischemia: an unlikely role for cerebral blood flow[J]. *Brain Res*, 2011, 1392:110-115.
- [41] Lin WS, Chou CL, Chang MH, et al. Vagus nerve magnetic modulation facilitates dysphagia recovery in patients with stroke involving the brainstem - A proof of concept study[J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(2):264-270.
- [42] Romoli M, Allais G, Airola G, et al. Ear acupuncture and fMRI: a pilot study for assessing the specificity of auricular points. *Neurol Sci*, 2014, 35(1):189-193.
- [43] Sun JB, Tian QQ, Yang XJ, et al. Synergistic effects of simultaneous transcranial direct current stimulation (tDCS) and transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) on the brain responses[J]. *Brain Stimul*, 2021, 14(2):417-419.