

• 综 述 •

经皮耳迷走神经电刺激对意识障碍患者促醒的临床研究现状

陈 宇,牛陵川[△]

(重庆医科大学附属第二医院康复医学科,重庆 400010)

[摘 要] 近年来,由严重脑损伤或神经系统功能障碍引起的意识障碍(DoC)已引起神经科学界的高度关注。经皮耳迷走神经电刺激(taVNS)是神经科学领域新兴的一种神经调控技术,目前被认为是治疗癫痫、抑郁症等神经系统疾病的一种安全、有效的方法。最近的研究表明其可改善颅脑损伤昏迷患者的觉醒水平。该文从多个方面综述了 taVNS 对脑损伤 DoC 患者促醒的临床研究。首先,分析了脑损伤 DoC 的定义与分类,探讨了其复杂的发生机制,阐述了脑损伤 DoC 当前的治疗现状。其次,探讨了 taVNS 在治疗脑损伤 DoC 患者中的作用机制,并结合现有的相关临床研究及目前临床中常用的各种评估方法探索了 taVNS 在临床治疗脑损伤 DoC 的治疗参数设置及整体临床研究中的安全性和有效性。最后,探讨了 taVNS 在促进意识恢复方面的未来挑战与前景,指出该技术在安全性、有效性和长远疗效上仍需更多支持,并强调了未来研究重点应放在大规模随机对照试验和机制研究方面。希望能为临床实践提供更多有益参考依据,并推动对脑损伤 DoC 新疗法的进一步探索。

[关键词] 经皮耳迷走神经电刺激; 意识障碍; 促醒; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.09.035 **中图法分类号:**R741.05

文章编号:1009-5519(2025)09-2182-07 **文献标识码:**A

Clinical research status of percutaneous auricular vagus nerve stimulation in promoting awakening of patients with disorders of consciousness

CHEN Yu, NIU Lingchuan[△]

(Department of Rehabilitation Medicine, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] In recent years, disorders of consciousness (DoC) caused by severe brain injury or neurological dysfunction have garnered significant attention within the neuroscience community. Transaural vagus nerve stimulation (taVNS) is an emerging neurostimulation technique in the field of neuroscience and is currently considered a safe and effective method for treating neurological disorders such as epilepsy and depression. Recent studies have also indicated that taVNS can improve the level of arousal in comatose patients with traumatic brain injury. This article reviewed clinical studies on the use of taVNS to promote arousal in patients with brain injury-related DoC from multiple perspectives. First, it analyzed the definition and classification of brain injury-related DoC, explores its complex pathogenesis, and outlines the current treatment landscape for brain injury-related DoC. Second, it explored the mechanism of action of taVNS in treating patients with brain injury-induced DoC, and combines existing relevant clinical studies with commonly used assessment methods in clinical practice to investigate the treatment parameter settings for taVNS in clinical treatment of brain injury-induced DoC, as well as the overall safety and efficacy of clinical research. Finally, it explored the future challenges and prospects of taVNS in promoting the recovery of consciousness, pointed out that the safety, efficacy and long-term efficacy of taVNS still need more support, and emphasized that large-scale randomized controlled trials and mechanism research should be the focus of future research. It is hoped to provide more useful references for clinical practice and promote the further exploration of new therapies for DoC in brain injury.

[Key words] Percutaneous auricular vagus nerve stimulation; Disorders of consciousness; Promote awakening; Review

意识障碍(DoC)是由颅脑损伤引起的严重神经系统后遗症,常表现为患者警觉和觉知能力的不同程度

[△] 通信作者, E-mail: niulingchuan@hospital.cqmu.edu.cn.
网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250630.1329.020\(2025-06-30\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250630.1329.020(2025-06-30))

丧失。脑损伤导致的 DoC 一直以来都是神经危重症治疗方面的一大挑战,患者通常表现为昏迷、植物状态(VS)或最小意识状态(MCS)。而传统药物治疗和物理康复治疗的效果往往不理想,如何更好地促进患者意识的恢复成为神经科学领域共同探寻的目标。而随着神经调控技术近年来的发展,其已在神经和精神疾病的治疗方面显示出明显的优势,其中经皮耳迷走神经电刺激(taVNS)作为一种新兴的无创神经调控技术,具有侵入性小、容易获取、费用较低、接受度高等优点^[1],也为 DoC 患者提供了新的治疗思路。taVNS 已被用于多种精神和神经系统疾病的治疗,如抑郁症、癫痫、失眠症、偏头痛等^[2-5]。taVNS 的非侵入性特点及通过迷走神经耳支(ABVN)刺激迷走神经对中枢神经系统的间接影响,使其在各种脑疾病治疗中表现出巨大的潜力^[6]。taVNS 的治疗机制主要涉及通过皮肤电极刺激耳部迷走神经,进而影响脑内的神经活动和神经网络的重塑,这一过程可能激活包括脑网络的核心区,如唤醒和自我感知网络,从而促进意识的恢复和患者的临床改善。目前,已有多项研究初步证实了 taVNS 在促进意识恢复中的有效性^[7-12],然而,因 taVNS 的治疗机制尚未进一步明确、缺乏统一的治疗参数标准及循证依据等因素,使其还未能临床治疗中得到广泛应用。现将 taVNS 在脑损伤 DoC 患者中的研究现状综述如下,并探讨了其临床应用价值和发展潜力,希望能促进对 taVNS 用于 DoC 的进一步理解和探索,从而有助于开发更有效的临床促醒方案,提高患者的生活质量和康复可能性,以指导临床实践和未来研究方向。

1 脑损伤 DoC 的定义和分类

DoC 是指各种严重脑损伤所导致的意识状态的改变,是一种严重的神经功能状态,主要表现为不同程度觉醒和意识水平下降,其根据神经行为功能分为昏迷、VS 或无反应觉醒综合征(UWS)、MCS 等^[13]。这种分类不仅有助于临床诊治方案的制定,也为研究者提供了结构化研究框架。昏迷是严重的 DoC,严重脑损伤后会出现昏迷,表现为意识持续的中断或完全丧失。昏迷是脑损伤后最严重的并发症之一,昏迷患者的早期苏醒对患者的康复和功能恢复至关重要。而根据脑损伤严重程度不同,昏迷患者意识水平的恢复情况及预后也会存在明显的差异,大部分患者经积极治疗后或许能逐渐恢复意识,少部分患者意识水平可能会有所改善,但却稳定在 VS 和 MCS 之间,甚至还有极少部分患者仍会持续停留在昏迷状态。VS 有别于昏迷,VS 有睡眠-觉醒周期、可睁眼,而昏迷则无觉醒,仅存在反射性行为^[14]。MCS 是介于 VS 与觉醒之间的状态,患者此时存在部分意识,对疼痛、视觉追视、听觉等外界刺激存在一定的反应^[15],如眼睛追随移动物体或执行简单的指令。有研究表明,这些状态之间的区别在于大脑特定区域活性和网络连接

的差异^[16]。

2 脑损伤 DoC 的发生机制及治疗现状

脑损伤后 DoC 的原因复杂,涉及多种神经生理机制。损伤引起的原始原因一般包括机械性创伤、缺血、缺氧、神经元的直接破坏等^[17]。而根据损伤部位、病理生理过程及个体差异的不同往往表现出不同程度的 DoC 水平。引起 DoC 的关键病理生理学机制主要包括多种神经通路和化学信号系统的复杂破坏。脑损伤后将启动一系列的病理生理过程,如神经递质失调、大量炎症因子释放、氧化应激反应等均是导致意识功能受损的重要因素^[18]。有研究表明,在脑损伤后的早期阶段由于神经元损伤和细胞代谢紊乱,神经递质的不平衡成为首要特征,如多巴胺、去甲肾上腺素等关键神经递质的减少与 DoC 的严重程度呈正相关^[19]。此外,在脑损伤后发生广泛的炎症反应和氧化应激等继发性病理过程,这些过程可能会加剧神经元损害,进一步影响大脑的恢复能力。大量炎症因子的释放可导致血脑屏障的破坏,加重脑水肿,影响脑内稳态^[18]。此外,氧化应激可能导致细胞膜的损伤和线粒体功能障碍,进一步影响神经元的活性和可塑性^[20]。随着神经元与突触之间正常功能的破坏,导致神经信号的传导异常,最终致使大脑无法正常工作而陷入 DoC 的状态。DoC 的持续时间越长神经功能的恢复越慢,其促醒的机会就越小。因此,尽早选择合适的治疗方式、积极行促醒治疗对患者的病情及预后均具有重要意义。目前针对 DoC 患者的促醒治疗策略多种多样,主要包括药物治疗和非药物治疗。在药物治疗方面,目前 DoC 康复治疗方案大部分还是经验性的,缺少循证医学研究,仅金刚烷胺具有 B 级证据^[21]。而其他药物促醒治疗措施虽有文献报道,但循证证据尚不充分。一项回顾性研究表明,只有约 6% 的 DoC 患者在唑吡坦给药后出现积极的反应^[22]。对多巴胺能药物,FRIDMAN 等^[23]报道,左旋多巴联合右旋安非他命(多巴胺转运体抑制剂)可能对纹状体多巴胺能神经元突触前膜功能保留较好的 DoC 患者有效。目前,在药物治疗方面缺乏一定的循证依据,且在临床应用及疗效方面也存在许多的局限。在非药物治疗方面,临床最常用的方法包括物理康复训练、传统中医针灸治疗、心理干预等,这些方法主要致力于通过刺激及锻炼患者的感官和运动功能,帮助其逐步恢复一定的自主意识和行为能力。其中无创神经调控技术因具有操作简单、费用少、安全性高等优势近年来受到神经康复领域的广泛关注。taVNS 作为新兴的神经调控技术之一,也被用于各种神经系统功能紊乱的治疗,也有研究表明,其可改善颅脑损伤昏迷患者的觉醒水平^[24]。

3 DoC 的评估方法

DoC 的临床评估主要包括行为学评估、神经电生理学评估和影像学评估。

3.1 DoC 的行为学评估 主要包括使用各种量表评估患者行为学表现,也是临床最常用的评估方法。

3.1.1 格拉斯哥昏迷评分(GCS) 1974 年由 TEASDALE 等^[25]开发,主要用于急性期客观、准确地评估昏迷程度,目前仍是临床使用最广泛的评估意识水平和昏迷程度的方法。主要基于睁眼(1~4 分)、语言(1~5 分)及运动(1~6 分)三方面,通过 3 项得分的总和反映 DoC 严重程度(3~8 分为严重损伤,9~12 分为中度损伤,13~15 分为轻度损伤)^[26]。但 GCS 因其主观性强,对 DoC 轻微的患者不能反馈;对气管切开患者或失语患者不能进行语言方面的评估;对各种原因导致昏迷伴肢体瘫痪的患者在运动评分方面也不准确,存在局限性和单一性,需结合其他评估方法联合评估。

3.1.2 全面无反应性量表 2005 年由美国神经重症医师 WIJDICKS 等^[27]设计,相较于 GCS 能更准确地评估神经功能,更适合神经重症患者的临床评估,包括眼部反应(E)、运动反应(M)、脑干反射(B)、呼吸(R)4 个部分,每部分得分范围为 0~4 分,总分为 16 分,得分越高表示神经功能越好。

3.1.3 修订版昏迷恢复量表(CRS-R) 1991 年由美国 JFK 医学中心 Johnson 康复研究所研发^[28],2004 年修订为现有版本,提高了其临床适用性、心理测量特性、MCS 的新诊断标准,CRS-R 评估主要包含视觉、听觉、运动、言语、交流、觉醒度六部分,能更准确地评估患者意识,定位意识层级,常用于区分 VS 和 MCS,总分为 0~23 分,得分越高表示意识水平越高。目前,CRS-R 已成为国际诊断 DoC 行为学评估的“金标准”,已被广泛用于临床研究中,用于临床诊断标准、患者预后评估、疗效监测等多个方面。往往在临床中通过单一的量表不能更准确地判断患者的意识水平,此时就需联合使用多个量表进行 DoC 患者的意识评估,以便制定更优的康复计划。

3.2 DoC 的神经电生理学评估 神经电生理具有无创、价格低廉、可连续检测、床旁易获得等优点,能测量和记录神经电生理变化,直接反映大脑皮层的活动,也常用于 DoC 患者的临床评估。神经电生理评估不仅可客观地评估患者意识水平,也能较准确地预测患者预后。目前,对 DoC 的电生理检查主要包括脑电图(EEG)和诱发电位(EP)。

3.2.1 EEG 可实时反映脑电变化,可用于评定残存意识状况及预测 DoC 患者结局^[29]。主要通过 EEG 的分级和分型评估 DoC 患者脑损伤程度。根据 Hockaday(1965 年)DoC 的 EEG 分级标准,Ⅰ级为正常:(1) α 波;(2) α 波占主导地位,伴有少量 θ 波。Ⅱ级为轻度异常:大部分波为 θ 波,伴有少量 δ 波。Ⅲ级为中度异常:(1) δ 波,混合有 θ 波和少数 α 波;(2)主要 δ 波,没有其他节律活动。Ⅳ级为严重异常:(1)弥漫性 δ 波伴有短期电休息;(2)一些导联具有分散的 δ

波,而其他导联则显示电静止。Ⅴ级为极度异常:(1)几乎平坦的波;(2)没有脑电活动^[30]。DoC 患者脑电活动呈现出 EEG 振幅、频率和反应性的异常,表现为大脑活动减慢,弥散性 θ 或 δ 节律的非线性损伤,DoC 程度越重脑波周期越长。同时,EEG 反应性也是预测 DoC 患者意识能否恢复的一项较好的指标,EEG 存在反应性的 DoC 患者较无反应性者预后好。

3.2.2 EP 可用于检测 DoC 患者脑干及大脑通路的完整性,并可提供患者预后的相关信息。最常用于 DoC 的 EP 包括体感 EP(SEP)和脑干听觉 EP(BAEP)。SEP 主要通过电刺激正中神经走行区域的皮肤在大脑特定区域记录到脑电生物活动,最常观察的成分是 N20 波,反映刺激对侧正中神经后 30 ms 内原始体感皮层处理信息的能力^[31]。BAEP 是一种检测脑干功能受损的较为灵敏的指标,由声刺激 10 ms 内引起的神经冲动在脑干听觉传导通路上的电活动,记录每个波的重合性,Ⅰ、Ⅲ、Ⅴ波的峰值潜伏期和 Ⅰ、Ⅲ波波峰值之间,以及 Ⅲ、Ⅴ波之间的潜伏期。BAEP 分级主要可分为:(1)1 级,正常;(2)2 级,轻度异常,中度波形鉴别,可能存在 Ⅰ、Ⅲ或 Ⅴ波峰值潜伏期延长,Ⅰ~Ⅲ、Ⅲ~Ⅴ或 Ⅰ~Ⅴ波峰间潜伏期延长,峰值潜伏比为 $(Ⅲ \sim Ⅴ)/(Ⅰ \sim Ⅲ) > 1$,Ⅴ/Ⅰ波振幅比小于 0.15;(3)3 级,中度异常,波形鉴别差,重复性差,可能存在 Ⅲ或 Ⅴ波峰值潜伏期延长和 Ⅴ波消失;(4)4 级,严重异常,仅存在 Ⅰ波或所有波形消失^[32]。通过 BAEP 联合 SEP 则能更准确地判断 DoC 患者的预后。

3.3 DoC 的影像学评估 影像学评估在 DoC 的评估中提供了结构和功能的视角。

3.3.1 磁共振 磁共振成像(MRI),尤其是功能 MRI(fMRI)和扩散张量成像可探测患者大脑结构变化和功能连接情况。有研究表明,fMRI 用于辨别 MCS 患者意识残存有较高的灵敏度^[33]。

3.3.2 正电子发射断层扫描(PET) 通过代谢活动评估大脑功能,在 DoC 中也显示出重要应用价值,尤其是在识别病变区域的代谢变化和药物或治疗干预的效果方面。结合多模态影像技术,如 PET/MRI 可同时获得结构和功能信息,提供更全面的评估,特别是在慢性 DoC 患者的复杂病情中^[34]。

总之,多模态、多方位的评估方法不仅补充了临床量表的不足,也通过揭示更深层次的神经功能变化,帮助推进个性化治疗方案的制定。这些评估策略的综合应用为患者的诊断和预后评估提供了更为精确的科学支持,在临床实践中越发显得举足轻重。

4 taVNS

经皮耳迷走神经电刺激是一种非侵入性的神经调控技术,通过电刺激耳廓上的迷走神经分支以调节大脑功能^[35]。其基本原理基于迷走神经在自主神经系统中的关键作用,尤其是其在下调炎症、调节疼痛

及改善情绪、认知功能方面的潜力。早在 1997、2005 年迷走神经电刺激(VNS)就获美国食品药品监督管理局批准用于难治性癫痫、重度抑郁症的治疗^[36]。而在 2000 年 VENTUREYRAE^[37]受 VNS、耳针治疗癫痫及 ABVN 在耳甲分布的启发,首次正式提出 taVNS 的概念。

4.1 taVNS 的解剖基础及生理效应 迷走神经(第Ⅹ对颅神经)是脑神经中最长且分布最广的一对,含有感觉、运动、副交感神经纤维^[38]。而 ABVN 是迷走神经唯一到达体表的分支,ABVN 的传入纤维通过颈静脉神经节进入迷走干,并投射到孤束核(NTS),NTS 主要接收并整合信号并将其投射到其他区域,而引起去甲肾上腺素、乙酰胆碱、血清素、多巴胺等重要神经递质释放的变化,同时,NTS 作为 VN、CNS 之间的主要中继,其投射延伸至皮层,通过 VNS 也能改变皮层和皮层下区域的活动^[39]。迷走神经与上行网状系统之间形成的紧密联系为 taVNS 治疗神经系统疾病提供了解剖学及功能基础。生理学方面耳迷走神经的激活能产生多种反射性生理效应,包括降低心率、调节呼吸速率、促进消化功能等,这些效应主要通过迷走神经对副交感神经系统的激活来实现。此外,电刺激耳廓特定部位(如耳屏和耳甲)能有效激活迷走神经,从而引发一系列神经传递反应,通过耳迷走神经电刺激可影响脑干及以上层次的神经环路,包括边缘系统和网状结构,从而影响情绪和认知状态^[40]。有研究表明,taVNS 在改善大脑可塑性和促进大脑修复方面也具有潜在作用,可能通过增加神经递质的释放和增强神经元间的联结实现^[41]。taVNS 能调节诸如前额叶皮层、边缘系统及相关脑区的神经活动,以实现对情绪、疼痛、意识状态的改善^[42]。神经影像学研究进一步表明,通过调节前额叶皮质和边缘系统的活动 taVNS 能有效改变大脑的功能连接模式,此调节作用可能在治疗神经和精神障碍中显示出疗效,尤其是在涉及中枢神经系统多巴胺和去甲肾上腺素途径调节的情况下,taVNS 通过调节神经递质释放及对自主神经系统通过改善胆碱能系统和炎症反应途径实现其疗效^[43]。

4.2 taVNS 在 DoC 患者中的临床应用 如今已有越来越多的学者将目光转向了 taVNS 治疗 DoC 的临床应用领域。2017 年 CORAZZOL 等^[44]将植入式迷走神经电刺激治疗用于 1 例创伤后持续 VS 15 年的患者,刺激强度逐步增加至 1.5 mA,在规律治疗 6 个月患者 CRS-R 评分升高了 5 分,并在刺激治疗 3 个月完善¹⁸F-FDGPET 发现,额叶、枕顶叶和基底节区域脑功能代谢活动显著增加。2017 年 YU 等^[8]使用 taVNS 治疗心肺复苏成功状态下 VS 50 d 的患者,每天 2 次,每次治疗 30 min,连续性治疗 4 周后患者 CRS-R 评分较治疗前上升了 7 分,揭示了 taVNS 治疗的有效性。表明 taVNS 治疗对改善慢性 DoC 患者意识水平具有积极作用。但因上述研究样本量较少,而目前研究 taVNS 治疗 DoC 机制的文献报道也相对较少见,导致目前 taVNS 治疗 DoC 的理论依据欠缺,也使 taVNS 成为临床研究 DoC 的新突破口,同时,也有望成为新的 DoC 无创神经调控的治疗手段,为临床治疗 DoC 患者提供了安全、有效、经济、广泛适用的新方法。

4.3 taVNS 对 DoC 患者疗效研究的刺激参数及安全性 在 taVNS 治疗中刺激参数的选择非常重要,不同的刺激参数会直接影响疗效。主要刺激参数包括刺激强度、刺激频率、脉冲宽度、刺激持续时间等。但目前在 taVNS 的治疗参数尚还没有一个统一的标准。目前评估 taVNS 对 DoC 患者疗效的临床研究的刺激参数、疗效和不良反应见表 1。在进行 taVNS 治疗时,尤其是在 DoC 的情况下精准治疗是有效治疗的关键。根据目前的临床试验发现,taVNS 对 DoC 患者的治疗具有良好的耐受性,大多数 DoC 患者能在没有严重不良事件的情况下完成治疗。taVNS 的不良反应通常是轻微和短暂的,包括电极放置部位的皮肤刺激、瘙痒或发红及短暂的头晕、头痛或恶心等^[45]。目前的研究表明,刺激参数主要在 20~25 Hz 的频率和 0.25~1.00 ms 的脉冲宽度范围,而刺激强度通常为 0.25~6.00 mA,但通常会根据参与者情况进行调整。目前的研究也表明,taVNS 治疗 DOC 患者时不良事件发生率极低。

表 1 目前评估 taVNS 对 DoC 患者疗效的临床研究的刺激参数、疗效和不良反应			
文献来源	研究类型	患者情况	刺激参数
YU 等 ^[8] (2017 年)	病例报告	73 岁女性,心肺复苏后 DoC 50 d,VS	4~6 mA 刺激强度、波宽小于 1 ms、20 Hz 刺激频率
OSINSKA 等 ^[12] (2022 年)	病例报告	28 岁女性,持续性 UWS 6 年	25 Hz 刺激频率、0.25 ms 波宽、30 s 开/30 s 关、0.25~1.5 mA(每周增加 0.1 mA)刺激强度
HAKON 等 ^[10] (2020 年)	可行性研究	5 例严重 TBI 患者,其中诊断为 UWS/VS 3 例,MCS 2 例	25 Hz 刺激频率、0.25 ms 波宽、30 s 开/30 s 关、前 3 天刺激强度为 0.5 mA,剩余 8 周内刺激强度为 1 mA

续表 1 目前评估 taVNS 对 DoC 患者疗效的临床研究的刺激参数、疗效和不良反应

文献来源	研究类型	患者情况	刺激参数
NOÉ 等 ^[9] (2020 年)	随机对照研究	14 例患者,诊断为 VS/UWS 6 例,MCS 8 例	20 Hz 刺激频率、0.25 ms 波宽、1.5 mA 刺激强度
YU 等 ^[11] (2021 年)	随机对照研究	10 例患者,其中 VS 7 例,MCS 3 例	20 Hz 刺激频率、0.5 ms 波宽、4~6 mA 刺激强度
VITELLO 等 ^[46] (2023 年)	随机对照研究	44 例脑损伤后 DoC 患者	25 Hz 刺激频率、0.2~0.3 ms 波宽、30 s 开/30 s 关、3 mA 刺激强度
WANG 等 ^[47] (2022 年)	随机对照研究	12 例 DoC 患者,其中 VS/UWS 7 例,MCS 5 例	刺激频率 20 Hz、波宽小于 1 ms、刺激强度 4~6 mA
ZHOU 等 ^[45] (2023 年)	随机对照研究	57 例 DoC 患者,taVNS 组 28 例,假 taVNS 组 29 例	20 Hz 刺激频率、波宽 0.2 ms、1.5 mA 刺激强度
张丽丽等 ^[48] (2025 年)	随机对照研究(taVNS 与多感官情景刺激联合治疗)	55 例 DoC 患者,其中对照组 27 例,观察组 28 例	刺激频率 4 Hz 或 20 Hz,刺激强度为 2 mA,波宽 1 ms,间隔时间 10 s

文献来源	治疗时间	研究结果	不良反应
YU 等 ^[8] (2017 年)	每天 2 次、每次 30 min、持续 4 周	CRS-R 评分从 6 分提高至 13 分;taVNS 促进患者默认模式网络的功能连接性增强	未报告
OSINSKA 等 ^[12] (2022 年)	每天 4 h,持续刺激 6 个月	CRS-R 评分从最初的 4~6 分,刺激 100 d 后进展至 8~10 分,偶尔可至 13 分;EEG 检查报告 α 波范围逐渐增加,促进轻微神经网络重新整合和皮层活动加强	未报告
HAKON 等 ^[10] (2020 年)	每天 4 h,持续刺激 8 周	3 例患者 CRS-R 评分提高大于 3 分,其中由 UWS 进展至 MCS 1 例,分别从 UWS、MCS 进展至 EMCS 2 例	1 例患者在刺激期间出现间歇性耳部瘙痒(未达到影响刺激强度的程度),余未报告不良反应
NOÉ 等 ^[9] (2020 年)	每天 2 次,每次 30 min,每周治疗 5 d,共持续治疗 4 周	6 例 VS 患者 CRS-R 评分无明显变化,8 例 MCS 患者中仅 1 例患者 CRS-R 评分提示有改善	未报告
YU 等 ^[11] (2021 年)	每天 2 次,每次治疗 30 min,持续治疗 4 周	对听觉刺激有反应的患者(RtAS)治疗后 CRS-R 评分提高更明显;fMRI 检查结果提示 taVNS 可促进 RtAS DoC 患者多个脑区的脑血流	未报告
VITELLO 等 ^[46] (2023 年)	每天治疗 45 min,持续治疗 90 d	未报告	未报告
WANG 等 ^[47] (2022 年)	每天治疗 2 次,每次 30 min,连续治疗 4 周	2 组患者治疗前后 CRS-R 无明显改善,但 EEG 检查结果显示 taVNS 可显著改善额叶和枕叶之间的功能连接,尤其是对 MCS 患者,可增强其高频相对功率谱能量,而对 VS 患者的意识水平改善情况不确切	未报告
ZHOU 等 ^[45] (2023 年)	每天治疗 2 次,每次 30 min,每周治疗 6 d,连续治疗 4 周	2 组患者 CRS-R 评分均有所提高,taVNS 组患者 CRS-R 总分提高幅度更大,但差异无统计学意义($P>0.05$);所有 MCS 患者均有所改善,而 VS/UWS 患者只有部分改善	未报告与 taVNS 相关的明显不良反应
张丽丽等 ^[48] (2025 年)	每天治疗 1 次,每次治疗 30 min,每周治疗 5 次,连续治疗 8 周	观察组患者治疗后 GCS、CRS-R 评分均提高高于对照组,EEG 分级也明显优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)	未报告

5 taVNS 的未来发展

taVNS 作为一种无创性疗法,已在 DoC 治疗中

显示出潜在的临床益处。然而,这一技术要在临床大规模推广还需实质性的技术优化和长远的随访研

究^[49]。当前临床研究主要集中于小规模试验,缺乏大规模随机对照试验来验证其有效性和安全性。为全面评估 taVNS 的疗效和不良反应未来需进行更大规模的临床研究。同时,不同患者对 taVNS 的反应存在个体差异,如何实现个体化治疗方案、精准筛选合适的患者为其主要适应证是一大挑战,个体化治疗方案的开发可能需结合患者的临床表现、生物标志物和基因差异,探索最优的治疗窗口和参数设定^[50]。此外,taVNS 应用于慢性 DoC 的神经机制和生理效应尚未完全阐明。深入的机制研究可为优化临床操作提供理论支持,并可能通过理解其深层神经机制改善刺激参数的设置,提高临床疗效。这就要求多学科的合作,包括神经科学、工程学、临床医学等领域的专业人士共同参与,以推动此类技术的迅速转化应用^[51]。随着神经调控技术的发展单一治疗方式的局限性逐渐显现,因此,多技术联用成为一种潜在的研究方向。taVNS 与其他现代治疗技术的结合,如经颅磁刺激、脑深部电刺激、fMRI 结合的治疗监测方法有望带来突破性的疗效提升。在此背景下研究人员已开始探索这些技术的联合应用可能获得的协同效应。多技术联用不仅可提供多层次的治疗作用机制,还能通过多模态数据提供更为详尽的病情监测和疗效评估^[52]。联合应用的另一个可能性是提升个体化的治疗策略。通过整合不同的神经调控技术及其特定的作用机制可针对患者的特殊病理生理状况提供更为精准的治疗方案。这种方法也可能有助于推动个体化医学的实践,使治疗更加高效和具有针对性^[53]。未来 taVNS 在 DoC 治疗中可能会成为多重技术中的一环,推动现代化医疗技术的整体进步,这不仅需科研人员的不断探索,还需政策制定者的支持,以促进这类创新医疗技术在政策框架内的应用和发展,进而提高患者的生活质量。保证技术规范化的同时也需注意疗效与成本的平衡,从而促进该技术的普及和可持续发展。

参考文献

[1] AHMED U,CHANG Y C,ZAFEIROPOULOS S,et al. Strategies for precision vagus neuromodulation[J]. Bioelectron Med,2022,8(1):9.

[2] 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.

[3] YANG H J,SHI W X,FAN J J,et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (ta-VNS) for treatment of drug-resistant epilepsy:a randomized,Double-Blind clinical trial[J]. Neurotherapeutics,2023,20(3):870-880.

[4] ZHANG S,ZHAO Y N,QIN Z S,et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation for chronic insomnia

disorder;a randomized clinical trial[J]. JAMA Netw Open,2024,7(12):e2451217.

[5] ZHANG Y,HUANG Y,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] BERMEJO P,LÓPEZ M,LARRAYA I,et al. Innervation of the human cavum conchae and auditory canal:anatomical basis for transcutaneous auricular nerve stimulation[J]. Biomed Res Int,2017,2017:7830919.

[7] BRIAND M M,GOSSERIES O,STAUMONT B,et al. Transcutaneous auricular vagal nerve stimulation and disorders of consciousness:a hypothesis for mechanisms of action[J]. Front Neurol,2020,11:933.

[8] 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.

[9] 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.

[10] 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.

[11] 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.

[12] OSINSKA A,RYNKIEWICZ A,BINDER M,et al. Non-invasive vagus nerve stimulation in treatment of disorders of consciousness-longitudinal case study[J]. Front Neurosci,2022,16:834507.

[13] 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.

[14] LAUREYS S,CELESIA GG,COHADON F,et al. Unresponsive wakefulness syndrome;a new name for the vegetative state or apallic syndrome[J]. BMC Med,2010,8:68.

[15] THIBAUT A,PANDA R,ANNEN J,et al. Preservation of brain activity in unresponsive patients identifies MCS star[J]. Ann Neurol,2021,90(1):89-100.

[16] GUO Y K,LI R Q,ZHANG R,et al. Dynamic changes of brain activity in patients with disorders of consciousness during recovery of consciousness[J]. Front Neurosci,2022,16:878203.

[17] LUPPI A I,CAIN J,SPINDLER L,et al. Correction; mechanisms underlying disorders of consciousness: bridging gaps to move toward an integrated translational

- science[J]. *Neurocrit Care*, 2021, 35(Suppl 1): 37-54.
- [18] 何任红, 范建中, 邱玲. 脑损伤后脑内神经递质的变化及其与意识障碍的关系[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2020, 42(3): 223-227.
 - [19] CHEN H, FENG Z, MIN L X, et al. Vagus nerve stimulation reduces neuroinflammation through microglia polarization regulation to improve functional recovery after spinal cord injury[J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 813472.
 - [20] 陈勇安, 梁洪生, 王森, 等. 脑出血后病理生理机制的研究进展[J]. *解剖科学进展*, 2021, 27(3): 381-384.
 - [21] THIBAUT A, SCHIFF N, GIACINO J, et al. Therapeutic interventions in patients with prolonged disorders of consciousness[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(6): 600-614.
 - [22] ZHANG B, O'BRIEN K, WON W, et al. A retrospective analysis on clinical practice-based approaches using zolpidem and lorazepam in disorders of consciousness [J]. *Brain Sci*, 2021, 11(6): 726.
 - [23] FRIDMAN E A, OSBORNE J R, MOZLEY P D, et al. Presynaptic dopamine deficit in minimally conscious state patients following traumatic brain injury[J]. *Brain*, 2019, 142(7): 1887-1893.
 - [24] EDLOW B L, CLAASSEN J, SCHIFF N D, et al. Recovery from disorders of consciousness: mechanisms, prognosis and emerging therapies[J]. *Nat Rev Neurol*, 2021, 17(3): 135-156.
 - [25] TEASDALE G, JENNETT B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale [J]. *Lancet*, 1974, 2(7872): 81-84.
 - [26] NIK A, SHEIKH ANDALIBI M S, EHSAEI M R, et al. The efficacy of Glasgow coma scale (GCS) score and acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II for predicting hospital mortality of ICU patients with acute traumatic brain injury[J]. *Bull Emerg Trauma*, 2018, 6(2): 141-145.
 - [27] WIJICKS E F M, BAMLET W R, MARAMATTOM B V, et al. Validation of a new coma scale: the FOUR score [J]. *Ann Neurol*, 2005, 58(4): 585-593.
 - [28] DI H B, HE M H, ZHANG Y, et al. Chinese translation of the coma recovery scale-revised[J]. *Brain Inj*, 2017, 31(3): 363-365.
 - [29] GOSSERIES O, SCHNAKERS C, LEDOUX D, et al. Automated EEG entropy measurements in coma, vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome and minimally conscious state[J]. *Funct Neurol*, 2011, 26(1): 25-30.
 - [30] ZHANG X H, HAN P, ZENG Y Y, et al. The clinical effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on the disturbance of consciousness in patients in a vegetative state[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 647517.
 - [31] INOUE K, SHIRAI T, HARADA T, et al. Somatosensory evoked potentials/fields-exploration of brain function [J]. *Rinsho Byori*, 2004, 52(1): 77-80.
 - [32] CHEN J M, CHEN Q F, WANG Z Y, et al. Influence of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on neurobehavioral and electrophysiology in patients with disorders of consciousness[J]. *Neural Plast*, 2022, 2022: 7195699.
 - [33] SANZ L R D, THIBAUT A, EDLOW B L, et al. Update on neuroimaging in disorders of consciousness[J]. *Curr Opin Neurol*, 2021, 34(4): 488-496.
 - [34] ZHENG R Z, QI Z X, WANG Z, et al. Clinical decision on disorders of consciousness after acquired brain injury: stepping forward[J]. *Neurosci Bull*, 2023, 39(1): 138-162.
 - [35] HILZ M J. Transcutaneous vagus nerve stimulation: a brief introduction and overview [J]. *Auton Neurosci*, 2022, 243: 103038.
 - [36] AUSTELLE C W, O'LEARY GH, THOMPSON S, et al. A comprehensive review of vagus nerve stimulation for depression[J]. *Neuromodulation*, 2022, 25(3): 309-315.
 - [37] VENTUREYRAE C. Transcutaneous vagus nerve stimulation for partial on set seizure therapy. A new concept[J]. *Childs Nerv Syst*, 2000, 16(2): 101-102.
 - [38] 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.
 - [39] 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.
 - [40] FRANSSON P, MARRELEC G. The precuneus/posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network: evidence from a partial correlation network analysis[J]. *Neuroimage*, 2008, 42(3): 1178-1184.
 - [41] 杜立, 杨振兴, 刘敏, 等. 电刺激迷走神经对缺血性脑卒中模型小鼠 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体及炎性因子的影响[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2021, 30(11): 969-976.
 - [42] WANG L, GAO F, WANG Z, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in the treatment of disorders of consciousness: mechanisms and applications [J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1286267.
 - [43] 郑繁, 王革生, 王文鑫, 等. 经耳迷走神经刺激对急性创伤性颅脑损伤大鼠神经功能的改善作用及其机制[J]. *山东医药*, 2022, 62(8): 42-46.
 - [44] CORAZZOL M, LIO G, LEFEVRE A, et al. Restoring consciousness with vagus nerve stimulation [J]. *Curr Biol*, 2017, 27(18): R994-R996.
 - [45] ZHOU Y F, KANG J W, XIONG Q, et al. Transauricular vagus nerve stimulation for patients with disorders of consciousness: a randomized controlled clinical trial [J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1133893.
 - [46] 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.

impaired by probiotics and improved by autologous FMT [J]. *Cell*, 2018, 174(6):1406-1423. e16.

[42] DORON S, SNYDMAN D R. Risk and safety of probiotics[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(Suppl 2):S129-S134.

[43] LOPETUSO L R, DELEU S, GODNY L, et al. The first international rome consensus conference on gut microbiota and faecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease [J]. *Gut*, 2023, 72(9):1642-1650.

[44] DE LEON L M, WATSON J B, KELLY C R. Transient flare of ulcerative colitis after fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11(8):1036-1038.

[45] REMICH S, KITCHIN N, PETERSON J, et al. A phase 2 extension study evaluating the immunogenicity, safety, and tolerability of 3 or 4 doses of a *clostridioides difficile* vaccine in healthy US adults aged 65 to 85 years[J]. *J Infect Dis*, 2024, 229(2):367-375.

[46] SHELDON E, KITCHIN N, PENG Y H, et al. A phase 1, placebo-controlled, randomized study of the safety, tolerability, and immunogenicity of a *Clostridium difficile* vaccine administered with or without Aluminum hydroxide in healthy adults [J]. *Vaccine*, 2016, 34(18):2082-2091.

[47] KITCHIN N, REMICH S A, PETERSON J, et al. A phase 2 study evaluating the safety, tolerability, and immunogenicity of two 3-dose regimens of a *clostridium difficile* vaccine in healthy US adults aged 65 to 85 years [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 70(1):1-10.

[48] DONSKEY C J, DUBBERKE E R, KLEIN N P, et al. CLOVER(*CLO*stridium *difficile* Vaccine Efficacy tRial) Study: a phase 3, randomized trial investigating the efficacy and safety of a detoxified toxin A/B vaccine in adults 50 years and older at increased risk of *clostridioides difficile* infection[J]. *Clin Infect Dis*, 2024, 79(6):1503-1511.

[49] ALAMEH M G, SEMON A, BAYARD N U, et al. A multivalent mRNA-LNP vaccine protects against *Clostridioides difficile* infection[J]. *Science*, 2024, 386(6717):69-75.

[50] POSTERARO B, PEA F, MASUCCI L, et al. Actoxumab + bezlotoxumab combination; what promise for *Clostridium difficile* treatment? [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2018, 18(4):469-476.

[51] GERDING D N, KELLY C P, RAHAY G, et al. Bezlotoxumab for prevention of recurrent *clostridium difficile* infection in patients at increased risk for recurrence[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(5):649-656.

[52] MEFFERD C C, BHUTE S S, PHAN J R, et al. A high-fat/high-protein, atkins-type diet exacerbates *Clostridioides*(*Clostridium*) *difficile* Infection in mice, whereas a high-carbohydrate diet protects [J]. *mSystems*, 2020, 5(1):e00765-19.

[53] FACHI J L, DE OLIVEIRA S, TRSAN T, et al. Fiber and acetate-mediated modulation of MHC-II expression on intestinal epithelium protects from *Clostridioides difficile* infection[J]. *Cell Host Microbe*, 2025, 33(2):235-251. e7.

[54] FRITSCH J, GARCES L, QUINTERO M A, et al. Low-Fat, High-fiber diet reduces markers of inflammation and dysbiosis and improves quality of life in patients with ulcerative colitis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(6):1189-1199. e30.

[55] HASKEY N, ESTAKI M, YE J, et al. A mediterranean diet pattern improves intestinal inflammation concomitant with reshaping of the bacteriome in ulcerative colitis: a randomised controlled trial[J]. *J Crohns Colitis*, 2023, 17(10):1569-1578.

(收稿日期:2024-11-26 修回日期:2025-04-22)

(上接第 2188 页)

[47] WANG Y, 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]. *J Tradit Chin Med*, 2022, 42(3):463-471.

[48] 张丽丽, 王肃馨, 王立峰, 等. 经皮耳迷走神经电刺激联合多感官情景刺激对持续性植物状态患者的促醒效果研究 [J]. *实用临床医药杂志*, 2025, 29(1):23-27.

[49] HILL P L, KIVI M, HANSSON I, et al. Future time perspective and personality trait change during the retirement transition: insights from a six-wave longitudinal study in Sweden [J]. *Psychol Aging*, 2022, 37(2):272-281.

[50] 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.

[51] GAUDRY K S, AYZAZ H, BEDOWS A, et al. Projections and the potential societal impact of the future of neurotechnologies[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15:658930.

[52] NGUYEN D T, BILCHICK K C, NARAYAN S M, et al. Opportunities and challenges in heart rhythm research: rationale and development of an electrophysiology collaborator[J]. *Heart Rhythm*, 2022, 19(11):1927-1945.

[53] D'ADAMO G L, WIDDOP J T, GILES E M. The future is now? Clinical and translational aspects of “Omics” technologies[J]. *Immunol Cell Biol*, 2021, 99(2):168-176.

(收稿日期:2025-01-24 修回日期:2025-05-23)