

迷走神经电刺激对脑卒中后吞咽障碍康复的研究进展*

李颖灵¹ 王婷玮¹ 吴军发¹ 吴毅^{1,2}

吞咽障碍是脑卒中后最常见的后遗症之一,其发生率大约在37%—78%不等^[1],常会导致患者出现误吸性肺炎、营养不良、脱水等并发症,甚至可能导致死亡,严重的吞咽障碍患者常需要采用鼻饲或胃造瘘等替代途径摄取营养,这些均会显著增加患者的住院时间,阻碍患者尽早回归家庭和社会,对患者构成沉重的经济负担和心理负担^[2],因此积极探索脑卒中后吞咽障碍的康复治疗新方法具有重要的意义。

现有的针对脑卒中后吞咽障碍康复治疗方法主要以口腔感觉运动训练、对吞咽肌肉的低频电刺激、表面肌电生物反馈训练、环咽肌球囊扩张等方法为主,通过刺激外周终末效应器官来促进吞咽功能的恢复。近年来研究发现,经颅磁刺激和经颅直流电刺激等非侵入性的神经调控技术可通过改变吞咽中枢兴奋性来促进吞咽功能恢复^[3]。

迷走神经电刺激(vagus nerve stimulation, VNS)作为一种非侵入性神经调控技术,已广泛应用于难治性癫痫、抑郁、偏头痛及意识障碍等的临床治疗研究,对其在脑卒中后康复治疗领域的研究也在逐步开展。当前对VNS用于脑卒中后吞咽障碍方面的研究尚处于起步阶段,因此本文对目前VNS应用于脑卒中后吞咽障碍的研究进展进行综述,旨在为临床上脑卒中后吞咽障碍的康复治疗提供一定依据。

1 脑卒中后吞咽障碍的发病机制

吞咽是一个快速且复杂的过程,一般分为口腔前期、口腔推送期、咽期和食管期四个阶段,涉及口腔、咽部、喉部和食管的30多对肌肉的协调运动,受到包括皮质和皮质下区域、脑干及周围神经等在内组成的一个广泛神经网络的调控^[4]。由于吞咽过程的复杂性,与吞咽控制相关的任何结构受损,都可能导致严重的吞咽损伤,这也许是在脑卒中后常发生吞咽障碍的主要原因。

脑卒中后吞咽障碍的发病机制复杂,涉及从中枢到外周多层次的神结构及其功能的损伤和失调,根据其在吞咽过程调控中的作用可分为皮质吞咽网络、脑干吞咽中枢及周围神经这三个层面。

1.1 皮质吞咽网络损伤

既往功能性神经影像学研究表明,皮质吞咽网络涉及初级感觉和运动皮层、辅助运动区、扣带回、岛叶、岛盖、前额叶和下额叶皮层、基底神经节、丘脑和小脑^[5-6]。其中感觉运动皮层、顶颞叶、岛叶和扣带回等与吞咽相关的大脑皮质区域主要负责接收传入信息并启动和协调吞咽过程,而包括基底神经节、丘脑及相关白质连接结构在内的皮质下区域则通过皮质-基底神经节-丘脑-皮质环传递整合信息以调节和控制吞咽过程^[7]。

近年来,已有大量神经影像学研究调查了皮质和皮质下区域损伤与脑卒中后吞咽障碍的相关性^[8],但现有证据尚不足以说明病损部位与具体吞咽障碍表现之间的神经解剖学关系。尽管尚未达成共识,不过当前研究普遍观察到皮质损伤的脑卒中患者大多表现为自主吞咽启动困难以及吞咽动作协调性下降,尤其是在以自主控制为主的口腔期阶段^[9]。如一侧或双侧岛盖卒中引起的以双侧面-舌-咽-咀嚼麻痹为主要表现的岛盖综合征,其自主吞咽行为受到影响而反射性吞咽活动仍保留^[10]。一项病变症状映射研究也发现左额下叶和中央前回的病变与口腔转运时间延长有关^[11]。此外,Wilmsskoetter等^[12]发现皮质病变会导致喉部抬高受损、喉前庭闭合受损和咽部残留过多,提示皮质损伤也可能影响非自主吞咽反射。

相比皮质损伤的脑卒中患者,皮质下卒中的患者更多表现为更高的误吸风险,这可能与咽部感觉减退和吞咽启动延迟导致的气道保护受损有关^[13]。既往研究提示放射冠病变可能与咽部转运时间延长^[11]、咽部残留过多^[14]有关,基底神经节病变可能与吞咽反射延迟相关^[11,15],而壳核^[11]、尾状核^[16]病变可能与误吸显著相关。此外,Cola等^[17]的研究认为口腔转运障碍是皮质下神经轴受累的标志,对于基底节出血后吞咽障碍的研究也发现口腔运动控制障碍可能是其典型症状^[18],提示皮质下损伤也可能引起口腔期吞咽障碍。

1.2 脑干吞咽中枢损伤

脑干一般被认为是吞咽反射的低级中枢所在。既往研究认为,吞咽运动由位于延髓的中枢吞咽模式发生器产生,包括两组主要神经元,即孤束核和周围网状结构组成的背侧

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2026.06.023

*基金项目:上海市卫生健康系统重点扶持学科建设项目(2023ZDFC0304)

1 复旦大学附属华山医院,上海市,200040; 2 通讯作者

第一作者简介:李颖灵,女,博士生; 收稿日期:2025-01-04

吞咽组,以及疑核和周围网状结构组成的腹侧吞咽组^[19]。两组神经元位于延髓外侧,且双侧对称,它们的神经纤维穿过延髓中线紧密连接,相互协调完成吞咽运动。其中,背侧组主要接受髓上和周围的感觉输入,并综合处理输入信息生成吞咽命令传至腹侧组,随后腹侧组通过脑干颅神经运动核产生连续协调的吞咽肌肉活动^[20]。

脑干损伤与脑卒中后吞咽障碍的关系已得到广泛研究证实,尤其是脑桥和延髓病损的脑卒中患者吞咽障碍的发生率显著增加^[21]。延髓吞咽中枢受损主要影响咽部肌肉协调收缩运动,导致咽期延长,且容易出现误吸,其严重程度取决于病变中吞咽相关结构的受累程度。当病变累及孤束核时,舌根和会厌等咽喉区域的感觉敏感度下降,可能导致食团过早溢出,还可能降低对咽部残留的感知,增加误吸风险^[22-23]。而疑核控制软腭、舌根、咽、喉和食管上部的肌肉,病变累及疑核时可能出现咽肌麻痹、声带麻痹和食管上括约肌松弛障碍,这会造成咽部残留并进一步导致误吸^[22-24]。

1.3 周围神经损伤

吞咽过程还依赖于多个颅神经的支配和协调,包括三叉神经、面神经、舌咽神经、迷走神经和舌下神经等,它们分别负责不同吞咽相关肌群的运动控制及相关区域的感觉输入。三叉神经和面神经的运动纤维主要支配口面部肌群,舌下神经主要控制舌肌运动,而舌咽神经和迷走神经的运动纤维则主要支配咽喉部肌群^[19,22],上述颅神经的运动核均位于延髓,一旦受损会导致从咀嚼、食团的形成和口腔转运障碍到咽肌无力和活动失调、喉闭合受损及环咽肌弛缓等不同的口咽期吞咽障碍表现。同样位于延髓的感觉核接受这些颅神经的感觉纤维传入的来自口面部、舌根、会厌和咽喉等部位的感觉信息,其损伤后可能导致咽部感觉减退,食团过早溢出等吞咽障碍表现^[22-23]。

综上所述,脑卒中后吞咽障碍的发病机制复杂,涉及大脑皮层、皮层下区域、脑干和多个颅神经的损伤及其功能失调,目前尚不完全明确,仍需进一步研究,理解脑卒中后吞咽障碍的发病机制对于临床上制定更加个性化和精确的康复治疗策略具有重要意义。

2 迷走神经电刺激治疗脑卒中后吞咽障碍的原理

VNS作为一种新兴的神经调控技术,近年来在治疗脑卒中后吞咽障碍方面逐渐显示出其潜力。VNS通过电刺激迷走神经,能够产生多种效应,目前认为其可能通过直接激活吞咽中枢、促进皮层功能重组和神经保护作用这几方面改善吞咽功能。

2.1 VNS直接激活吞咽中枢

迷走神经的感觉传入纤维将咽、喉和食管等外周器官的感觉信息传递至孤束核。孤束核是脑干吞咽中枢的重要结

构,在调节吞咽反射中扮演关键角色,其内的神经元对咽、喉和食管的感觉输入进行整合,并与其他中枢神经系统结构相互作用以协调吞咽动作。既往研究认为,VNS可能通过刺激迷走神经传入纤维激活孤束核改善吞咽功能^[25]。大量临床前研究证实VNS能够激活孤束核神经元,并诱导孤束核投射的相关脑干区域的神经元活动增加^[26-28],人体的功能神经成像研究也证明VNS可以持续激活脑桥延髓交界处的同侧孤束核^[29],这可能有助于恢复咽喉感觉和改善吞咽反射的协调性。这种对吞咽中枢的直接激活可能是VNS改善脑卒中后吞咽障碍的重要途径,但其具体机制仍有待进一步阐明。

2.2 VNS促进皮层功能重组

越来越多的证据证实,吞咽相关皮层的可塑性变化在脑卒中后患者吞咽功能恢复中发挥重要作用^[30]。外周或中枢的神经刺激可以促进皮层功能重组,当前广泛应用于脑卒中后吞咽障碍康复治疗的非侵入性神经调控技术,如经颅磁刺激和经颅直流电刺激等,均被证明可以通过诱导咽部运动皮层的神经可塑性变化促进吞咽功能恢复^[31]。

近年来的研究表明,VNS也有诱导神经可塑性,促进皮层功能重组的作用。在缺血性卒中的动物模型中,VNS能够诱导脑源性神经营养因子(BDNF)的表达,这是一种重要的神经营养因子,其通过与特异性受体TrkB结合,导致TrkB的磷酸化,进而激活下游信号通路,促进神经元存活、突触形成和功能恢复,进而增强神经可塑性^[32-33]。VNS还能调节细胞增殖,促进新生血管生成,增强皮层与运动网络的连接,增加轴突重塑,从而促进卒中后的神经修复和功能连接重组^[34-35]。

孤束核接受VNS传入的刺激信号后上行投射至激活蓝斑,促使蓝斑中的去甲肾上腺素能神经元释放去甲肾上腺素(NE),同时VNS也能投射至富含胆碱能神经元的基底前脑,促进乙酰胆碱(ACh)的释放^[36]。皮层中神经调节递质系统的激活被认为与皮层可塑性密切相关,神经调节递质如NE和ACh可以调节皮层的活性和兴奋性,诱导包括感觉和运动网络在内的皮层重组^[37]。同时这些神经递质在神经系统的学习和记忆过程中也起着关键作用,它们的调节有助于恢复和增强受损吞咽神经回路的功能,这可能也是一种改善脑卒中后吞咽障碍的机制^[37]。

2.3 VNS的神经保护作用

脑卒中导致的神经损伤通常伴随着神经炎症和氧化应激等病理过程,这些过程会进一步加重神经元的损伤。根据现有研究,VNS在卒中急性期促进脑神经保护,减少卒中后神经元凋亡,尤其是在缺血性卒中后,将促进卒中后功能改善,这可能也包括改善吞咽功能^[34,38-39]。

首先,VNS可以通过调节免疫系统抑制神经炎症反应。研究表明,VNS能够通过迷走神经-胆碱能抗炎通路作用于

α -7 烟碱乙酰胆碱受体($\alpha 7nAChR$)^[35],抑制炎症细胞因子的释放,VNS被发现可以降低肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)和白细胞介素-6(IL-6)等炎症因子的水平,从而起到抗炎作用^[40]。VNS还能影响小胶质细胞等免疫细胞的活性,使其从促炎表型向抗炎表型转变,从而减少炎症反应对神经系统的损害^[34,41]。

其次,VNS能通过调节内源性抗氧化系统,上调超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化酶的表达和活性,增强神经元细胞对抗氧化应激的能力,减轻氧化应激对神经元的损害^[34]。除了抑制炎症作用和氧化应激,VNS还能调节紧密连接蛋白,从而保护血脑屏障的完整性,以此改善卒中后的脑水肿,起到神经保护的作用^[41]。

此外,VNS还可调节凋亡相关信号通路^[42],通过调节Bcl-2家族蛋白的表达,增加抗凋亡蛋白Bcl-2的水平,减少促凋亡蛋白Bax的表达,以及抑制凋亡相关酶类如半胱氨酸蛋白酶(caspases)的活性,从而抑制细胞凋亡,减轻脑卒中后的神经损伤。

VNS改善脑卒中后吞咽障碍的机制尚不明确,目前认为其主要可能从直接激活脑干吞咽中枢,增强吞咽相关神经元活动;调节大脑皮层可塑性,促进皮层功能重组;以及发挥神经保护作用,改善卒中后脑损伤这几个方面对脑卒中后吞咽障碍产生积极影响。因此,VNS作为一种具有前景的治疗手段,仍需进一步深入研究其具体作用机制并优化治疗方案,以期在临床应用中取得更好的效果。

3 迷走神经电刺激在脑卒中后吞咽障碍的临床应用

3.1 刺激靶点选择

迷走神经是人体内最长的一对颅神经,广泛分布于头颈、胸部和腹部,因此有不同的刺激靶点可供选择。目前临床上应用的VNS主要有两种刺激方式,即侵入性迷走神经刺激(invasive vagus nerve stimulation, iVNS)和非侵入性迷走神经刺激(non-invasive vagus nerve stimulation, nVNS)。传统的iVNS需要通过外科手术将刺激电极植入到左侧的颈迷走神经上,因其存在手术风险和费用昂贵,nVNS被认为是一种更便宜、更易使用且可及性更高的替代方案。近年来的研究也证明nVNS可以同iVNS一样激活迷走神经的上行投射通路,并产生类似的治疗效果^[43-46]。

nVNS主要包括经皮颈VNS(transcutaneous cervical vagus nerve stimulation, tcVNS)和经皮耳VNS(transcutaneous auricular vagus nerve stimulation, taVNS)两种类型。tcVNS通过将电极放置在胸锁乳突肌上来刺激迷走神经颈支,然而迷走神经在颈部分布于不同深度的不同组织,刺激具有弥漫性且需要穿过生物屏障,不利于迷走神经纤维的选择性激活^[47]。而迷走神经耳支是迷走神经唯一到达体表的

分支,在耳廓中形成皮肤感受野,分布位置更加表浅^[48],因此taVNS更容易直接刺激神经传入纤维,目前对于nVNS在卒中后康复的研究也主要集中在taVNS的应用上^[34,41]。关于taVNS的最佳刺激部位仍有争议,既往人体解剖学研究发现耳甲艇完全由迷走神经耳支配^[49],这也是当前大多数的taVNS临床研究和应用选择的目标靶点,但如耳屏、外耳道等其他部位也有迷走神经耳支分布,可能是潜在的有效刺激部位^[50]。

由于心脏的不对称神经支配,右侧VNS可能导致更大程度的心动过缓,因此传统的iVNS首选左侧颈迷走神经作为刺激目标,但taVNS的心脏效应是经由孤束核进行信息整合后再通过双侧颈迷走神经介导的,避免了直接作用于单侧颈迷走神经导致的不对称效应,对心脏的不良影响更小,其双侧应用的可能性有待进一步研究^[47,51]。一项对卒中后患者的fMRI研究发现,与病灶同侧的taVNS激活皮层程度最高,提示其可能存在偏侧化效应^[52],选择同侧taVNS可能有助于增强其疗效。因此,在未来设计针对脑卒中人群的taVNS研究时可以对最优靶点的选择进行进一步探索。

3.2 刺激参数设置

临床上VNS的应用需要考虑一系列可能会影响疗效的刺激参数,包括刺激强度(mA)、脉冲宽度(μ s)、频率(Hz)、占空比(开/关时间,s)、应用持续时间(min)^[53]。目前对于VNS的最佳参数条件还没有达成共识,但迄今为止的研究发现刺激强度和脉冲宽度的选择可能最为重要,两者之间的相互作用也值得进一步探索^[54],而当前对刺激频率选择的研究较少,多固定在20—30Hz范围内,其对疗效的影响有待进一步论证^[47,54]。随着对nVNS研究的逐步开展,研究人员在选择参数时倾向于参考iVNS在临床实践中的运用,但iVNS和nVNS的刺激部位不同,其在激活迷走神经时所需的参数可能也有不同,需要分别进行研究筛选^[32]。

VNS对神经可塑性的促进作用使其在卒中后康复领域的应用充满前景,这一促进作用受到刺激参数尤其是刺激强度和脉冲宽度的直接影响。研究发现,VNS强度与其介导的皮质可塑性之间呈倒U关系^[55-57],而脉冲宽度可能影响有效VNS强度的范围^[58],这种相互作用也会影响其疗效。目前认为促进神经可塑性最有效的iVNS刺激参数为刺激强度0.8mA、频率30Hz、脉冲宽度100 μ s及作用时间0.5s的短刺激,其疗效在脑卒中后上肢运动功能康复的应用中得到证明^[59-60]。然而在nVNS的应用中刺激参数的设置差异仍然很大,当前taVNS在卒中后康复中最常用的参数为25Hz的刺激频率,刺激强度则一般选在患者感知阈值与疼痛阈值之间^[54],Wang等的研究便采用了这一参数^[61]。不过最新研究发现,80Hz的taVNS可以增加咳嗽敏感性,有助于改善沉默性误吸,这对于脑卒中后吞咽障碍的康复研究可能是更好的选

择^[62]。

当聚焦于 VNS 的神经可塑性效应时,早期研究描述的占空比参数显得不再重要,将短时爆发刺激与行为干预配对的模式在卒中后康复的临床应用中可能更有效^[54]。

3.3 刺激模式

VNS 在早期的临床研究与应用中主要采用开环刺激模式,即按照预先设置的开/关时间予以连续刺激,如癫痫治疗一般采用 30s 开/5min 关的刺激周期,这也是目前临床上常用的治疗模式。近年来,随着对 VNS 调节神经可塑性机制的理解逐渐加深,VNS 刺激时机的选择也受到更多关注,越来越多的研究认为将短时爆发的 VNS 与某一特定事件配对,即闭环刺激模式,可能效果更佳^[63]。

刺激迷走神经会激活皮层释放促进可塑性的神经递质,例如 NE 和 ACh,并且可以精确控制作用时间,其安全性也已在临床实践中证实,故 VNS 被认为是一种极具潜力的靶向可塑性疗法^[37]。该疗法通过闭环刺激促进神经可塑性,可改善卒中后的功能障碍,在卒中后康复领域受到广泛青睐,目前临床上已将其用于缺血性卒中后上肢运动功能障碍的康复治疗中。最近的一项关键研究发现,与单独的康复治疗相比,接受 iVNS 与康复治疗配对的缺血性卒中患者上肢 Fugl-Meyer 评估(FMA-UE)的评分提高更多,表现出具有临床意义的运动功能改善^[60]。该研究达成配对的方式是由治疗师在患者完成特定任务期间按下按钮触发刺激,当 VNS 延迟或未配对时,其效益会显著减少甚至不能受益^[63],因此门控式闭环刺激系统的设计可能有助于精准配对。Badran 等^[46]开发了一个运动激活耳迷走神经刺激(motor activated auricular vagus nerve stimulation, MAAVNS)的系统,并在卒中后上肢运动功能障碍的患者中验证其有效性,发现 MAAVNS 相比未配对的 taVNS 效应量更大,且与 iVNS 相当。还有研究表明 MAAVNS 可以改善新生儿的口腔运动功能^[64-65],提示 MAAVNS 可能是一个很有前景的神经康复工具,值得进一步探索其在卒中后不同功能障碍,包括吞咽障碍康复治疗中的可行性及有效性。

3.4 临床应用及疗效

目前 VNS 应用于卒中后吞咽障碍领域的研究尚处于起步阶段。Marrosu 等^[25]在 2007 年首先发现了 iVNS 可以改善多发性硬化患者的吞咽障碍,提示 VNS 可能通过激活脑干吞咽中枢发挥作用。之后 Yuan 等^[66]报道了 tcVNS 治疗延髓背外侧梗死后严重吞咽障碍的病例,发现 tcVNS 可以改善流涎,减少咽部残留,松弛食管上括约肌,帮助恢复经口进食,进一步说明 VNS 可能有改善卒中后吞咽障碍的作用。近期一项随机双盲对照试验探索了在急性期卒中患者中应用 taVNS 治疗吞咽障碍的效果,研究通过改良曼恩吞咽能力评估量表(Mann assessment of swallowing ability,

MASA)、吞咽功能性交流测试评分(functional communication measure swallowing test, FCM)和 Rosenbek 渗漏/误吸量表(Rosenbek leakage/aspiration scale, RAS)评估吞咽功能及其长期效应,发现量表评分得到改善且能持续至少 4 周,验证了 taVNS 治疗卒中后吞咽障碍的长期有效性^[61]。此外,Ng 等在正常人群中的研究发现,高频 taVNS 可以增强喉部敏感性,这可能对于改善卒中后咳嗽反射迟钝,减少沉默性误吸有重要意义^[62]。上述这些发现都表明了 VNS 尤其是 nVNS 治疗卒中后吞咽障碍的可能性,但相关临床证据仍相对较少,有待进一步研究证实其有效性。

3.5 安全性

iVNS 需要通过手术植入设备,尽管手术风险较低,但仍可能出现感染等并发症,应用过程中还会出现咳嗽、感觉异常、疼痛和声音改变等不良事件^[67]。而 nVNS 采用经皮电极进行刺激,无需手术,安全性更高,副作用少,主要为局部皮肤刺痛或过敏反应,可通过调整刺激参数得到缓解^[67]。VNS 在临床应用中总体安全,相对而言,nVNS 作为一种无创的神经调控技术具有较好的安全性。

4 小结与展望

VNS 作为一种神经调控技术,在卒中后吞咽障碍康复中展现出广阔的应用前景。结合卒中后吞咽障碍的发病机制和 VNS 的作用机制可以假设 VNS 是卒中后吞咽康复的潜在疗法,但当前针对 VNS 改善吞咽功能的研究还处于起步阶段,未来研究应着重于深入探讨其作用机制,优化刺激靶点和刺激参数,并进行大规模临床试验验证其疗效和安全性,为卒中后吞咽障碍的治疗提供更多证据支持。

参考文献

- [1] Martino R, Foley N, Bhogal S, et al. Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications [J]. Stroke, 2005, 36(12):2756—2763.
- [2] Arnold M, Liesirova K, Broeg-Morvay A, et al. Dysphagia in acute stroke: incidence, burden and impact on clinical outcome[J]. PloS One, 2016, 11(2):e0148424.
- [3] 中国吞咽障碍康复评估与治疗专家共识组. 中国吞咽障碍评估与治疗专家共识(2017年版)[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2018, 40(1):1—10.
- [4] Shaw SM, Martino R. The normal swallow: muscular and neurophysiological control[J]. Otolaryng Clin N Am, 2013, 46(6):937—956.
- [5] Babaei A, Ward BD, Siwiec RM, et al. Functional connectivity of the cortical swallowing network in humans[J]. Neuroimage, 2013, 76:33—44.
- [6] Lowell SY, Reynolds RC, Chen G, et al. Functional connectivity and laterality of the motor and sensory components in the volitional swallowing network[J]. Exp Brain Res, 2012, 219(1):85—96.

- [7] Wei KC, Wang TG, Hsiao MY. The cortical and subcortical neural control of swallowing: a narrative review[J]. *Dysphagia*, 2024, 39(2):177—197.
- [8] Wilmskoetter J, Daniels SK, Miller AJ. Cortical and subcortical control of swallowing - Can we use information from lesion locations to improve diagnosis and treatment for patients with stroke[J]? *Am J Speech-Lang Pat*, 2020, 29(2S):1030—1043.
- [9] Hashimoto H, Takahashi K, Kameda S, et al. Swallowing-related neural oscillation: an intracranial EEG study[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2021, 8(6):1224—1238.
- [10] Baijens LWJ, Speyer R, Roodenburg N, et al. The effects of neuromuscular electrical stimulation for dysphagia in opercular syndrome: a case study[J]. *Eur Arch Oto-Rhino-L*, 2008, 265(7):825—830.
- [11] Jang S, Yang HE, Yang HS, et al. Lesion characteristics of chronic dysphagia in patients with supratentorial stroke [J]. *Ann Rehabil Med-Arm*, 2017, 41(2):225—230.
- [12] Wilmskoetter J, Bonilha L, Martin-Harris B, et al. Mapping acute lesion locations to physiological swallow impairments after stroke[J]. *NeuroImage Clin*, 2019, 22:101685.
- [13] Park T, Kim Y, Oh BM. Laryngeal closure during swallowing in stroke survivors with cortical or subcortical lesion [J]. *J Stroke Cerebrovasc*, 2017, 26(8):1766—1772.
- [14] Kim JY, Yoon SY, Kim J, et al. Neural correlates of cricopharyngeal dysfunction after supratentorial stroke: a voxel-based lesion-symptom mapping with propensity score matched case-control[J]. *Int J Stroke*, 2022, 17(2):207—217.
- [15] Nakamori M, Hosomi N, Imamura E, et al. Association between stroke lesions and videofluoroscopic findings in acute stroke patients[J]. *J Neurol*, 2021, 268(3):1025—1035.
- [16] Im I, Jun JP, Hwang S, et al. Swallowing outcomes in patients with subcortical stroke associated with lesions of the caudate nucleus and insula[J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(9):3552—3562.
- [17] Cola MG, Daniels SK, Corey DM, et al. Relevance of subcortical stroke in dysphagia[J]. *Stroke*, 2010, 41(3):482—486.
- [18] Suntrup S, Warnecke T, Kemmling A, et al. Dysphagia in patients with acute striatocapsular hemorrhage[J]. *J Neurol*, 2012, 259(1):93—99.
- [19] Jean A. Brain stem control of swallowing: neuronal network and cellular mechanisms[J]. *Physiol Rev*, 2001, 81(2):929—969.
- [20] Ertekin C, Aydogdu I. Neurophysiology of swallowing[J]. *Clin Neurophysiol*, 2003, 114(12):2226—2244.
- [21] Flowers HL, Skoretz SA, Streiner DL, et al. MRI-based neuroanatomical predictors of dysphagia after acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2011, 32(1):1—10.
- [22] Jang SH, Kim MS. Dysphagia in lateral medullary syndrome: a narrative review[J]. *Dysphagia*, 2021, 36(3):329—338.
- [23] Kim H, Chung CS, Lee KH, et al. Aspiration subsequent to a pure medullary infarction: lesion sites, clinical variables, and outcome[J]. *Arch Neurol-Chicago*, 2000, 57(4):478—483.
- [24] Dai M, Qiao J, Chen H, et al. Temporal characteristics of penetration and aspiration in patients with severe dysphagia associated with lateral medullary syndrome[J]. *Dysphagia*, 2024, 39(2):255—266.
- [25] Marrosu F, Maleci A, Cocco E, et al. Vagal nerve stimulation improves cerebellar tremor and dysphagia in multiple sclerosis[J]. *Mult Scler J*, 2007, 13(9):1200—1202.
- [26] Cooper CM, Farrand AQ, Andresen MC, et al. Vagus nerve stimulation activates nucleus of solitary tract neurons via supramedullary pathways[J]. *J Physiol-London*, 2021, 599(23):5261—5279.
- [27] Beaumont E, Campbell RP, Andresen MC, et al. Cervical vagus nerve stimulation augments spontaneous discharge in second- and higher-order sensory neurons in the rat nucleus of the solitary tract[J]. *Am J Physiol- Heart C*, 2017, 313(2):H354—H367.
- [28] Cunningham JT, Mifflin SW, Gould GG, et al. Induction of c-Fos and DeltaFosB immunoreactivity in rat brain by vagal nerve stimulation[J]. *Neuropsychopharmacol*, 2008, 33(8):1884—1895.
- [29] Sclocco R, Garcia RG, Kettner NW, et al. Stimulus frequency modulates brainstem response to respiratory-gated transcutaneous auricular vagus nerve stimulation[J]. *Brain Stimul*, 2020, 13(4):970—978.
- [30] Martin RE. Neuroplasticity and swallowing[J]. *Dysphagia*, 2009, 24(2):218—229.
- [31] Jones CA, Colletti CM, Ding MC. Post-stroke dysphagia: recent insights and unanswered questions[J]. *Curr Neurol Neurosci*, 2020, 20(12):61.
- [32] Olsen LK, Solis E, McIntire LK, et al. Vagus nerve stimulation: mechanisms and factors involved in memory enhancement[J]. *Front Hum Neurosci*, 2023, 17:1152064.
- [33] Furmaga H, Carreno FR, Frazer A. Vagal nerve stimulation rapidly activates brain-derived neurotrophic factor receptor TrkB in rat brain[J]. *Plos One*, 2012, 7(5):e34844.
- [34] Du L, He X, Xiong X, et al. Vagus nerve stimulation in cerebral stroke: biological mechanisms, therapeutic modalities, clinical applications, and future directions[J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19(8):1707—1717.
- [35] Li J, Zhang Q, Li S, et al. $\alpha 7nAChR$ 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.
- [36] Collins L, Boddington L, Steffan PJ, et al. Vagus nerve stimulation induces widespread cortical and behavioral activation[J]. *Curr Biol*, 2021, 31(10):2088—2098.e3.
- [37] Hays SA, Rennaker RL, Kilgard MP. Targeting plasticity with vagus nerve stimulation to treat neurological disease [J]. *Prog Brain Res*, 2013, 207:275—299.
- [38] de Melo PS, 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.
- [39] Long L, Zang Q, Jia G, 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.
- [40] Sun P, Zhou K, Wang S, et al. Involvement of MAPK/NF- κ B signaling in the activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway in experimental colitis by chronic vagus nerve stimulation[J]. Plos One, 2013, 8(8):e69424.
- [41] Li L, Wang D, Pan H, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation in cerebral stroke: current status and future perspectives[J]. Front Neurosci, 2022, 16:820665.
- [42] Zhang L, Ma J, Jin X, et al. L-PGDS mediates vagus nerve stimulation-induced neuroprotection in a rat model of ischemic stroke by suppressing the apoptotic response[J]. Neurochem Res, 2017, 42(2):644—655.
- [43] 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.
- [44] 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.
- [45] Yakunina N, Kim SS, Nam EC. Optimization of transcutaneous vagus nerve stimulation using functional MRI[J]. Neuromodulation, 2017, 20(3):290—300.
- [46] Badran BW, Peng X, Baker-Vogel B, et al. Motor activated auricular vagus nerve stimulation as a potential neuromodulation approach for post-stroke motor rehabilitation: a pilot study[J]. Neurorehab Neural Re, 2023, 37(6):374—383.
- [47] Yap JYY, Keatch C, Lambert E, et al. Critical review of transcutaneous vagus nerve stimulation: challenges for translation to clinical practice[J]. Front Neurosci, 2020, 14:284.
- [48] 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.
- [49] Peuker ET, Filler TJ. The nerve supply of the human auricle[J]. Clin Anat, 2002, 15(1):35—37.
- [50] Butt MF, Albusoda A, Farmer AD, et al. The anatomical basis for transcutaneous auricular vagus nerve stimulation[J]. J Anat, 2020, 236(4):588—611.
- [51] Chen M, Yu 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.
- [52] Peng X, 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.
- [53] Badran BW, Yu AB, Adair D, et al. Laboratory administration of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS): technique, targeting, and considerations[J]. J Vis Exp, 2019(143):10.3791/58984.
- [54] Thompson SL, O'Leary GH, Austelle CW, et al. A review of parameter settings for invasive and non-invasive vagus nerve stimulation (VNS) applied in neurological and psychiatric disorders[J]. Front Neurosci, 2021, 15:709436.
- [55] Buell EP, Loerwald KW, Engineer CT, et al. Cortical map plasticity as a function of vagus nerve stimulation rate[J]. Brain Stimul, 2018, 11(6):1218—1224.
- [56] Morrison RA, Hulse DR, Adcock KS, et al. Vagus nerve stimulation intensity influences motor cortex plasticity[J]. Brain Stimul, 2019, 12(2):256—262.
- [57] Pruitt DT, Danaphongse TT, Lutchman M, et al. Optimizing dosing of vagus nerve stimulation for stroke recovery[J]. Transl Stroke Res, 2021, 12(1):65—71.
- [58] Loerwald KW, Borland MS, Rennaker RL, et al. The interaction of pulse width and current intensity on the extent of cortical plasticity evoked by vagus nerve stimulation[J]. Brain Stimul, 2018, 11(2):271—277.
- [59] Kimberley TJ, Pierce D, Prudente CN, et al. Vagus nerve stimulation paired with upper limb rehabilitation after chronic stroke[J]. Stroke, 2018, 49(11):2789—2792.
- [60] 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.
- [61] Wang Y, He Y, Jiang L, et al. Effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on post-stroke dysphagia[J]. J Neurol, 2023, 270(2):995—1003.
- [62] Ng KB, Guiu Hernandez E, Haszard J, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation alters cough sensitivity depending on stimulation parameters: potential implications for aspiration risk[J]. Front Neurosci, 2024, 18:1265894.
- [63] Mylavarapu RV, Kanumuri VV, de Rivero Vaccari JP, et al. Importance of timing optimization for closed-loop applications of vagus nerve stimulation[J]. Bioelectron Med, 2023, 9(1):8.
- [64] Badran BW, Jenkins DD, DeVries WH, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) for improving oromotor function in newborns[J]. Brain Stimul, 2018, 11(5):1198—1200.
- [65] Cook DN, Thompson S, Stomberg-Firestein S, et al. Design and validation of a closed-loop, motor-activated auricular vagus nerve stimulation (MAAVNS) system for neurorehabilitation[J]. Brain Stimul, 2020, 13(3):800—803.
- [66] Yuan Y, Wang J, Wu D, et al. Effect of transcutaneous vagus nerve stimulation in dysphagia after lateral medullary infarction: a case report[J]. Am J Speech-Lang Pat, 2019, 28(4):1381—1387.
- [67] Ben-Menachem E, Revesz D, Simon BJ, 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.