

基于肠-脑轴的经皮耳迷走神经刺激治疗消化系统疾病的应用和展望*

李毓玲 左国文 钟丽坤[#]

广西壮族自治区人民医院消化内科(530021)

摘要 经皮耳迷走神经刺激(taVNS)是一种安全、低成本、非侵入性的迷走神经调控技术,通过刺激耳部迷走神经调控肠-脑轴,在消化系统疾病治疗领域中展现出较好的临床应用前景。taVNS在消化系统疾病中发挥多维治疗机制,包括调节自主神经平衡、激活胆碱能抗炎通路以及调控镇痛通路,三者通过肠-脑轴交互协同,共同构成了多维调控网络。现有研究表明,taVNS对多种消化系统疾病,特别是功能性胃肠病具有改善症状的潜力,有望成为一种辅助或补充治疗策略。本文就基于肠-脑轴的taVNS治疗消化系统疾病的应用和展望作一综述,系统阐述taVNS在消化系统疾病中的机制研究进展和临床应用前景,为其临床转化提供理论依据。

关键词 经皮耳迷走神经刺激; 消化系统疾病; 肠-脑轴; 神经调节

Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation Based on Gut-brain Axis for Digestive System Diseases: Applications and Perspectives LI Yuling, ZUO Guowen, ZHONG Likun. Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning (530021)

Correspondence to: ZHONG Likun, Email: zhonglikun2004@126.com

Abstract Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) is a safe, low-cost, and non-invasive neuromodulation technique that regulates the gut-brain axis through stimulation of the auricular branch of the vagus nerve, showing promising clinical application prospects in the treatment of digestive system diseases. taVNS exerts multidimensional therapeutic mechanisms in digestive system diseases, including regulation of autonomic balance, activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway, and modulation of analgesic pathway. These three mechanisms interact and synergize via the gut-brain axis, collectively forming a multidimensional regulatory network. Current studies suggest that taVNS has the potential to improve symptoms in a variety of digestive system diseases, particularly functional gastrointestinal disorders, and may serve as an adjunctive or complementary therapeutic strategy. This article reviewed the application and perspectives of taVNS in digestive system diseases based on the gut-brain axis, the mechanistic research progress and clinical application prospects of taVNS in these conditions were systematically elaborated, aiming to offer a theoretical foundation for its clinical translation.

Key words Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation; Digestive System Diseases; Gut-Brain Axis; Neuromodulation

迷走神经作为人体分布最广、功能最为复杂的颅神经,是连接中枢神经系统与外周器官的重要桥梁,通过双向传递信号广泛参与心血管、消化、免疫、代谢等多种生理过程的精细调控^[1]。迷走神经刺激(vagus nerve stimulation, VNS)作为一种已被证实的神经调控技术,在癫痫、抑郁等多种疾病的治疗中显示出明确疗效。然而,传统的植入式VNS因具有创伤性、手术风险高、费用昂贵以及潜在并发症等缺点,极大限制了临床应用范围^[2]。为突破这一瓶颈,2000年加拿大学者Ventureyra^[3]创新性地将传统针灸理论与VNS相结合,首次提出经皮耳迷走神经刺激(transcutaneous auricular vagus

nerve stimulation, taVNS)这一非侵入性替代策略,通过刺激外耳特定区域(主要为耳甲区)的迷走神经分支,实现神经调节效应,从而规避植入式VNS的诸多缺点。taVNS通常于耳甲区放置电极,通过调节刺激参数选择性激活迷走神经耳支,迄今已在癫痫、抑郁、疼痛以及部分消化系统疾病中开展研究,显示出一定应用潜力^[4-6]。因其具备无创、易操作、成本低、安全性良好等优点,具有较好的临床应用前景。

迷走神经作为连接中枢神经系统与胃肠道的重要通路,通过肠-脑轴在消化、情绪、内感受知觉以及免疫稳态调控中发挥关键作用^[7-9]。近年来,肠-脑轴的内涵已由传统的“神经双向通信”进一步拓展为整合神经、内分泌、免疫以及肠道微生物信号的多层级调控网络,其中岛叶、前扣带回、前额叶等脑区参与内脏感觉信号的加工、情绪赋值以及认知调控,而肠道黏膜免疫、微生物代谢产物、迷走神经传入共同参与此

DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2025.11.008

*基金项目:广西自然科学基金(2024GXNSFBA010279);广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(S2023014)

[#]本文通信作者,Email: zhonglikun2004@126.com

过程^[7-12]。基于这一理论框架,taVNS可能通过调节自主神经平衡、激活胆碱能抗炎通路、影响疼痛相关中枢网络、内感受信号处理等,对功能性胃肠病、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)、胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)等多种消化系统疾病产生潜在治疗作用。本文就基于肠-脑轴的taVNS治疗消化系统疾病的应用和展望作一综述,系统阐述taVNS在消化系统疾病中的机制研究进展和临床应用前景,为其临床转化提供理论依据。

一、taVNS的解剖学基础和作用机制

1. 神经解剖学基础和神经调控通路:外耳的耳甲区是迷走神经耳支的重要皮肤分布区域,也是taVNS的常用靶点^[13]。迷走神经耳支含一般躯体感觉纤维,分布于耳廓后和外耳道的皮肤,支配外耳道和耳甲^[14]。功能性磁共振成像研究^[15]证实,刺激该区域可特异性激活脑干孤束核,并进一步投射至蓝斑、下丘脑、杏仁核、前额叶皮质等肠-脑轴关键枢纽区域。这些区域在处理内脏感觉、调节情绪、胃肠运动和神经-内分泌-免疫调控方面发挥核心作用^[7,16]。因此,taVNS通过激活迷走神经耳支-孤束核-高位中枢通路,构成了其调控肠-脑轴功能,产生治疗效应的结构基础。近年研究^[17-19]进一步提示,肠-脑轴异常不仅表现为脑干-边缘系统-前额叶网络的功能改变,还涉及与内感受知觉相关的岛叶-内侧前额叶等网络连接异常。该类改变可能与功能性胃肠病患者的症状感知放大、情绪共病以及认知偏向密切相关。另一方面,神经免疫学研究表明,肠道微生态失衡、黏膜屏障受损以及免疫细胞活化可通过细胞因子、代谢产物、迷走神经传入共同影响中枢功能状态,从而形成“肠-免疫-脑”相互作用环路^[20]。因而,taVNS的作用机制不应仅理解为单纯的神经理激效应,更应视为对肠-脑轴多层级调控网络的干预。

2. 主要下游效应机制

①调节自主神经和胃肠动力:taVNS可通过增强迷走神经背核传出活性,提高心率变异性,恢复交感-副交感平衡,此可能有助于改善胃肠蠕动、排空以及结肠传输功能,是其治疗糖尿病性胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)、功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)、便秘等动力障碍的重要机制基础^[5,21]。自主神经功能的改善是激活下游抗炎通路和调节痛觉感知的重要条件之一,交感与副交感神经的平衡状态直接影响着炎症反应强度和内脏敏感性阈值^[22-24]。

②激活抗炎通路:taVNS的重要抗炎机制之一可能是激活胆碱能抗炎通路。迷走神经兴奋后,末梢释放乙酰胆碱(ACh),作用于巨噬细胞等免疫细胞上的 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体($\alpha 7$ nAChR),抑制核因子- κ B(NF- κ B)通路,进而减少肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)等促炎因子的释放^[25]。此外,taVNS也可能通过下丘脑-垂体-肾上腺轴协同作用,共同介导全身和肠道的抗炎效应^[26]。

③缓解疼痛和调控中枢神经网络:taVNS通过激活迷走神经传入通路并投射至孤束核,进而调节岛叶、前扣带回、丘脑等中枢疼痛相关脑区活动,并可能通过蓝斑核和背缝核相

关的下行抑制系统,调节伤害性感受传导,从而提高疼痛阈值^[2,5-6,27]。此外,taVNS在调节内脏敏感性、胃肠功能方面具有潜在作用,提示其可能参与肠易激综合征(IRS)等相关腹痛的缓解机制^[24]。此外,这种镇痛效应部分亦由胆碱能抗炎通路介导,其原因在于炎症介质本身即可敏化外周和中枢痛觉感受器^[28]。因此,taVNS的抗炎作用和镇痛作用在机制上存在重叠,并具有协同增效的潜力。但目前直接证据主要来自动物实验和少量临床研究。

综上所述,taVNS通过“刺激-传入-中枢整合-多维输出”的模式,在肠-脑轴的整合下,将自主神经调节、炎症免疫调控和疼痛感知三大关键环节紧密联系,形成一个协同工作的调控网络,构成了其在多种消化系统疾病中发挥潜在治疗作用的综合机制基础。

二、taVNS在消化系统疾病中的应用

1. 功能性胃肠病

①FD:FD是taVNS研究较为集中的领域,taVNS针对动力障碍和内脏高敏感性的机制与FD病理生理高度契合。多项临床研究为taVNS治疗FD提供了较为积极的证据。Zhu等^[29]的研究发现,与假刺激相比,taVNS能增强胃容受性,增加正常胃慢波百分比,促进迷走神经活动,从而改善FD患者症状。沈少英^[30]的临床研究亦证实了taVNS对FD症状和焦虑、抑郁情绪的显著改善作用。近期一项多中心随机对照研究^[31]显示,与假刺激相比,taVNS能显著改善FD患者的核心症状,包括餐后饱胀、早饱感、上腹不适等。此外,这些临床症状的改善伴随着胃动力功能的增强以及自主神经功能的恢复,表现为迷走神经张力升高和心率变异性指标的改善。综上所述,taVNS有望成为一种有前景的非药物治疗FD的手段。然而,现有研究样本量普遍较小,且不同研究间电刺激的参数(频率、强度)以及刺激时间存在显著差异,导致结果的可比性受限,后期仍需大样本研究进一步探索。

②慢性便秘(chronic constipation, CC):随着人口老龄化和生活习惯改变,CC发病率逐渐升高,并成为一重要的健康问题,其中功能性便秘是主要类型,病理机制涉及肠道动力异常、神经信号转导障碍、肠道菌群失调、精神心理因素、直肠感觉损害等。既往研究表明电针治疗慢性功能性便秘具有较好疗效。在一项涉及1 075例严重功能性便秘患者的多中心安慰剂对照研究^[32]中,与假电针相比,8周(4次/周)电针治疗可显著增加患者每周完全自主排便次数。经皮穴位电刺激亦被证实可通过增强副交感活动、改善直肠感觉阈值来缓解便秘症状,且疗效持续^[33]。基于这些研究基础,taVNS在便秘中的研究亦随之展开。肖翠梅等^[34]的临床研究显示,taVNS可改善中老年骨折患者等特定人群的便秘症状和生活质量。因此,taVNS可能成为功能性便秘的补充治疗手段之一,但其长期疗效和最佳刺激方案需更多高质量、大样本随机对照研究证实。

③IRS:IRS是一种常见的功能性胃肠病,以与排便相关、反复发作的腹痛和排便习惯改变为主要特征,临床分型包括

腹泻型、便秘型、混合型以及未定型。IBS的发病机制较为复杂,涉及诸如胃肠动力异常、内脏高敏感性、肠道免疫激活和微生态改变、神经内分泌、精神心理等因素。目前,IBS的治疗以个体化综合治疗为主,涵盖饮食和生活方式调整、药物治疗,以及精神心理、认知和行为学干预。但综合治疗对IBS症状的改善难以达到令人满意的程度。研究^[28,35]显示,taVNS能同时改善便秘型IBS(IBS-C)患者的腹痛和便秘症状,其作用机制包括激活胆碱能抗炎通路抑制炎症因子(如TNF- α 和IL-6),调节肠-脑轴相关神经信号通路,提高直肠感觉阈值,并改善肠道感觉功能,促进结肠传输(可能与迷走神经活性增强相关),以及提高内脏痛觉阈值,从而协同缓解IBS-C相关症状。Huang等^[36]采用相似原理的经皮电刺激,发现其对IBS-C患者的症状改善可持续长达6个月,此为taVNS的长期疗效提供了间接旁证。综上所述,taVNS作为无创神经调控手段,在IBS治疗中展现出多靶点干预潜力。然而,目前研究多集中于IBS-C,对于其他亚型的研究相对缺乏,且各研究间刺激参数不一,未来亟需制定标准化方案并进一步拓展研究范围。

2. IBD: IBD包括溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩病(CD),以慢性复发性肠道炎症为特征,病因涉及遗传易感性、免疫失调、肠道菌群紊乱以及环境因素相互作用等。虽然VNS在IBD动物模型中显示出一定效果,但研究尚处于初步阶段^[37]。一项针对22例经常规治疗未缓解的轻中度儿童和青少年IBD患者的小型探索性研究^[38]显示,经14周taVNS治疗,部分患者粪钙卫蛋白水平下降,小儿克罗恩病活动指数或小儿溃疡性结肠炎活动指数改善,其中50%的CD患者和33%的UC患者达到临床缓解。尽管有研究^[39]显示植入式VNS对难治性CD有效,为taVNS提供了理论支持,但需指出的是,目前相关研究多为小样本探索性研究,整体证据等级仍较低,尚不足以支持广泛临床推广。未来需进行高质量随机对照试验进一步证实。

3. DGP: DGP是一种以胃排空延迟为特征的复杂疾病,常见于糖尿病患者,主要表现为恶心、呕吐、早饱、腹胀等症状,其发病机制尚未完全明确,目前认为与自主神经功能紊乱密切相关,常伴随胃电节律异常和胃动力障碍。Yin等^[40]在动物实验中发现,电针可通过增强迷走神经传出活动和调节交感-副交感神经平衡,改善胃电节律,并促进胃排空。Sarosiek等^[41]的临床研究进一步表明,经皮穴位电刺激可改善胃慢波异常,并可能通过调节中枢神经活动缓解恶心症状,提示其作用机制可能涉及肠-脑轴。在此基础上,作为更具靶向性的迷走神经调控方式,taVNS逐渐受到关注。有研究^[42]显示,taVNS在动物模型中可改善糖尿病前期相关代谢异常,包括改善消瘦症状、降低血糖、改善胰岛素敏感性。临床随机对照研究^[43]亦证实taVNS可在糖耐量受损人群中改善代谢指标。然而,研究主要聚焦于代谢调控,其结果向DGP这一特定胃肠动力障碍的外推仍需谨慎。综合现有证据,taVNS可能通过调节自主神经功能和代谢相关通路,对

胃肠动力产生间接影响,从而在理论上对DGP具有潜在干预价值。然而,目前相关证据多来源于动物实验和非特异性人群研究,针对DGP患者的直接临床证据较为缺乏,其具体疗效和作用机制尚未明确,未来研究需进一步开展以DGP为目标人群的大样本、高质量随机对照试验,并结合神经电生理和影像学手段深入探讨其作用机制。同时,随着个体化刺激参数优化和可穿戴设备的发展,taVNS在胃肠动力障碍中的应用前景仍值得进一步评估。

4. GERD: GERD以胃内容物反流引起烧心、反酸等症状或并发症为特征,主要发病机制包括下食管括约肌功能障碍、食管动力异常、胃酸分泌过多、食管黏膜敏感性增高等。虽然药物治疗(如质子泵抑制剂、H₂受体拮抗剂等)和手术治疗(如Nissen胃底折叠术)对多数患者有效,但部分患者仍存在症状难以控制的情况。近年来,taVNS治疗反流相关疾病逐渐受到关注。Farmer等^[44]对基于酸灌注建立的人体食管高敏模型研究发现,经皮迷走神经刺激(tVNS)在酸刺激过程中可预防食管高敏反应的发生,并在高敏形成后逆转其异常感觉,证实了迷走神经调控在食管感觉异常中的重要作用。该研究从内脏感觉调控角度为神经调控治疗提供了重要证据。Huang等^[45]对44例咽喉反流病患者的研究发现,taVNS可通过调节自主神经功能,改善食管运动和情绪状态,从而缓解咽喉反流症状。上述研究提示,taVNS/tVNS可能通过调节自主神经功能、食管感觉以及食管运动参与反流相关症状的改善。然而,目前关于taVNS应用于GERD的临床证据仍较有限,现有研究主要来自食管高敏模型和咽喉反流人群,针对典型GERD患者的直接高质量随机对照研究仍缺乏,相关临床价值尚需进一步验证。

5. 术后胃肠功能紊乱(postoperative gastrointestinal dysfunction, POGD): POGD指在外科手术后(常见于各类腹部外科手术),患者出现的胃肠道功能障碍,表现为腹胀、恶心、呕吐、便秘、肠蠕动减弱等,严重影响患者生活质量。临床研究^[46]显示,taVNS可加速POGD的肠道功能恢复,如缩短首次排气时间、恢复进食时间,并促进肠道蠕动。此外,一项随机对照试验显示,低强度taVNS能显著促进腹腔镜结直肠癌根治术后患者的胃肠功能恢复,表现为首次排气和排便时间缩短,同时术后肠麻痹发生率降低,且具有良好的安全性^[47]。由此可见,taVNS可改善POGD的胃肠道症状,并促进胃肠道功能恢复,在术后管理中具有一定应用价值。但整体上该领域的研究尚属起步阶段,需更多高质量研究验证其在不同类型手术中的疗效和安全性,并进一步明确治疗时机以及潜在获益人群。

6. 慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP): CP以胰腺进行性炎症、纤维化并导致胰腺内外分泌功能不全为特征,目前疼痛管理是其治疗难点。CP相关疼痛涉及持续性炎症、胰管高压或梗阻以及中枢敏化等多重机制,taVNS可能通过调节自主神经和中枢疼痛网络发挥作用,但目前直接临床证据十分有限。Juel等^[48]采用NEMOS®装置刺激左侧耳甲区,在

20 例 CP 患者中评价单次 60 min taVNS 联合深慢呼吸的作用,结果显示其对疼痛敏感性或胃十二指肠动力度并不具有明确改善作用。由于该研究样本量较小、仅观察单次干预,且 taVNS 与深慢呼吸联合实施,尚不能据此评价重复疗程 taVNS 的长期治疗效果。现阶段证据不足以支持 taVNS 用于 CP 疼痛治疗,未来仍需采用规范假刺激、重复疗程以及长期随访设计的研究进一步验证。

总体来看,在不同消化系统疾病中 taVNS 的研究证据呈现明显不均衡。在功能性胃肠病中的证据相对充分,而在 DGP、IBD、POGD 以及 CP 中仍以探索性研究为主,未来需进一步提升研究质量并明确适应证,从而更清晰地总结 taVNS 在不同消化系统疾病中的主要作用机制、研究类型和临床转化难点。相关证据归纳结果见表 1。

三、taVNS 的安全性

总体而言,现有研究提示 taVNS 具有较好的安全性和耐受性。一项系统性评价和 meta 分析纳入 177 项研究、6 322 例受试者,未发现 taVNS 与对照组不良事件风险存在显著差异;常见不良反应主要为短暂的耳部疼痛、头痛以及刺痛感,多为轻度并可自行缓解^[49]。另一项纳入抑郁障碍随机对照试验的系统性回顾和 meta 分析亦未发现明显严重安全性信号^[50]。但现有研究的刺激参数、疗程以及不良事件监测方式不一致,消化系统疾病患者长期、重复或居家使用 taVNS 的安全性仍需在大量样本研究中进一步评价。

四、结语和展望

taVNS 作为一种新兴的非药物、非侵入性治疗手段,在消化系统疾病治疗中展现出一定的应用潜力。现有研究提

示,taVNS 在 FD、IBS-C、POGD 等疾病中显示出较为积极的结果,而在 IBD、DGP 和 CP 等领域仍主要为小样本、间接或阴性证据,尚不足以支持常规临床应用。未来研究应着重于:①开展大样本、多中心随机对照试验,提供高级别证据;②系统优化并统一刺激参数,解决参数标准化这一核心瓶颈问题,建立标准化治疗方案;③利用神经影像学、生物学标志物等技术深入揭示其作用机制,并探索用于指导个体化治疗的预测性生物学标志物;④探索基于患者病理生理特征(如炎症水平、自主神经功能状态、影像学表型)的个体化治疗策略,实现从“一刀切”到“量体裁衣”的转变;⑤开展卫生经济学研究,评估其成本效益,并推动智能化设备的研发,以提高患者依从性和治疗可及性;⑥评估其长期疗效、安全性以及在人群中的适用性。

与传统药物或侵入性治疗相比,taVNS 具有无创、可重复、可穿戴、操作便捷、适用于居家治疗等独特优势,使其在慢性消化系统疾病长期管理中具有重要潜在价值。随着研究的不断推进,taVNS 有望成为消化系统疾病综合治疗的重要组成部分,为消化系统疾病的综合管理提供新思路。

参考文献

- [1] YUAN H, SILBERSTEIN S D. Vagus nerve and vagus nerve stimulation, a comprehensive review: Part I [J]. Headache, 2016, 56 (1): 71-78.
- [2] GROVES D A, BROWN V J. Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that

表 1 经皮耳迷走神经刺激在消化系统疾病中的应用和证据等级

疾病	主要作用机制	研究类型	主要研究结论	证据等级	临床转化难点
FD	增强迷走神经活性,改善胃容受性和胃电节律,调节肠-脑轴	小样本 RCT、临床研究	可改善消化不良症状和自主神经功能	★★★☆	样本量小;刺激参数不统一;长期疗效不足
CC	增强副交感神经活性,改善肠道动力和直肠感觉	小样本临床研究、间接证据(EA/TEA)	可改善排便频率和便秘症状	★★☆	直接证据不足;缺乏高质量 RCT;机制尚不明确
IBS(以 IBS-C 为主)	激活胆碱能抗炎通路,调节自主神经功能,可能改善肠道动力和内脏敏感性	小样本 RCT、临床研究	可改善腹痛、便秘症状(主要见于 IBS-C)	★★☆	研究集中于 IBS-C;参数差异大;不同亚型证据不足
IBD	激活胆碱能抗炎通路,抑制炎症反应	小样本探索性研究、动物实验	部分患者炎症指标改善(探索性研究)	★★	样本量极小;缺乏 RCT;人群异质性大
DGP	调节自主神经功能和胃肠动力(理论)	动物实验和小样本人群研究的间接证据	可能改善症状和代谢相关指标	★★☆	缺乏专门 RCT;疗效指标不统一;机制仍需明确
GERD	可能通过调节自主神经功能和食管动力影响反流症状	间接证据、小样本临床研究、机制研究	可能改善反流症状和食管高敏感性(证据有限)	★★☆	缺乏高质量 RCT;疗效评价标准不统一
POGD	可能通过增强迷走神经活性促进胃肠蠕动恢复	小样本 RCT、临床研究	可能缩短排气/排便时间并促进恢复	★★☆	手术类型差异大;最佳干预时机不明确
CP	调节自主神经和中枢疼痛网络(理论)	小样本随机、假刺激对照交叉研究(阴性)	未显示能改善疼痛敏感性或胃十二指肠动力	★★	样本量小;单次干预且联合深慢呼吸;缺乏重复疗程研究

注:FD 为功能性消化不良;RCT 为随机对照试验;CC 为慢性便秘;EA 为电针;TEA 为经皮穴位电刺激;IBS 为肠易激综合征;IBS-C 为便秘型 IBS;IBD 为炎症性肠病;DGP 为糖尿病性胃轻瘫;GERD 为胃食管反流病;POGD 为术后胃肠功能紊乱;CP 为慢性胰腺炎;证据等级根据研究设计类型、样本量、结果一致性和证据直接性进行综合判断,仅用于综述性归纳,不等同于正式 GRADE 分级:★★★★ 为多中心高质量 RCT;★★★ 为中等质量 RCT 或较一致临床研究;★★ 为小样本 RCT 或较一致临床研究;★★☆ 为小样本研究或间接证据;★★ 为探索性研究或动物实验为主

- mediate its clinical effects[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2005, 29 (3): 493-500.
- [3] VENTUREYRA E C. Transcutaneous vagus nerve stimulation for partial onset seizure therapy. A new concept[J]. *Childs Nerv Syst*, 2000, 16 (2): 101-102.
- [4] STEFAN H, KREISELMEYER G, KERLING F, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation (t-VNS) in pharmacoresistant epilepsies: a proof of concept trial[J]. *Epilepsia*, 2012, 53 (7): e115-e118.
- [5] BUSCH V, ZEMAN F, HECKEL A, et al. The effect of transcutaneous vagus nerve stimulation on pain perception: an experimental study[J]. *Brain Stimul*, 2013, 6 (2): 202-209.
- [6] YUAN H, SILBERSTEIN S D. Vagus nerve and vagus nerve stimulation, a comprehensive review: Part II [J]. *Headache*, 2016, 56 (2): 259-266.
- [7] MAYER E A. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12 (8): 453-466.
- [8] CRYAN J F, ORIORDAN K J, COWAN C S M, et al. The microbiota-gut-brain axis[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99 (4): 1877-2013.
- [9] BONAZ B, BAZIN T, PELLISSIER S. The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 49.
- [10] TILLISCH K, MAYER E A, LABUS J S. Quantitative meta-analysis identifies brain regions activated during rectal distension in irritable bowel syndrome[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140 (1): 91-100.
- [11] DALILE B, VAN OUDENHOVE L, VERVLIT B, et al. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16 (8): 461-478.
- [12] AGIRMAN G, YU K B, HSIAO E Y. Signaling inflammation across the gut-brain axis[J]. *Science*, 2021, 374 (6571): 1087-1092.
- [13] HE W, WANG X, SHI H, et al. Auricular acupuncture and vagal regulation[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012: 786839.
- [14] SAFI S, ELLRICH J, NEUHUBER W. Myelinated axons in the auricular branch of the human vagus nerve[J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2016, 299 (9): 1184-1191.
- [15] YAKUNINA N, KIM S S, NAM E C. Optimization of transcutaneous vagus nerve stimulation using functional MRI[J]. *Neuromodulation*, 2017, 20 (3): 290-300.
- [16] MAYER E A, AZIZ Q, COEN S, et al. Brain imaging approaches to the study of functional GI disorders: a Rome working team report[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2009, 21 (6): 579-596.
- [17] MAYER E A, LABUS J, AZIZ Q, et al. Role of brain imaging in disorders of brain-gut interaction: a Rome Working Team Report[J]. *Gut*, 2019, 68 (9): 1701-1715.
- [18] NISTICÒ V, ROSSI R E, D'ARRIGO A M, et al. Functional neuroimaging in irritable bowel syndrome: a systematic review highlights common brain alterations with functional movement disorders[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2022, 28 (2): 185-203.
- [19] AIZAWA E, SATO Y, KOCHIYAMA T, et al. Altered cognitive function of prefrontal cortex during error feedback in patients with irritable bowel syndrome, based on fMRI and dynamic causal modeling[J]. *Gastroenterology*, 2012, 143 (5): 1188-1198.
- [20] OHMAN L, SIMRÉN M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010, 7 (3): 163-173.
- [21] HUSTON J M, TRACEY K J. The pulse of inflammation: heart rate variability, the cholinergic anti-inflammatory pathway and implications for therapy[J]. *J Intern Med*, 2011, 269 (1): 45-53.
- [22] FRØKJÆR J B, BERGMANN S, BROCK C, et al. Modulation of vagal tone enhances gastroduodenal motility and reduces somatic pain sensitivity[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2016, 28 (4): 592-598.
- [23] BONAZ B, SINNIGER V, PELLISSIER S. Vagal tone: effects on sensitivity, motility, and inflammation[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2016, 28 (4): 455-462.
- [24] TRACEY K J. The inflammatory reflex[J]. *Nature*, 2002, 420 (6917): 853-859.
- [25] WANG H, YU M, OCHANI M, et al. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation[J]. *Nature*, 2003, 421 (6921): 384-388.
- [26] KANIUSAS E, KAMPUSCH S, TITTEMEYER M, et al. Current directions in the auricular vagus nerve stimulation I: a physiological perspective[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 854.
- [27] 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.
- [28] SHI X, HU Y, ZHANG B, et al. Ameliorating effects and mechanisms of transcutaneous auricular vagal nerve stimulation on abdominal pain and constipation[J]. *JCI Insight*, 2021, 6 (14): e150052.
- [29] ZHU Y, XU F, LU D, et al. Transcutaneous auricular vagal nerve stimulation improves functional dyspepsia by enhancing vagal efferent activity[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2021, 320 (5): G700-G711.
- [30] 沈少英. 经皮耳穴迷走神经电刺激治疗功能性消化不良的临床疗效及机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院,

- 2022.
- [31] SHI X, ZHAO L, LUO H, et al. Transcutaneous auricular vagal nerve stimulation is effective for the treatment of functional dyspepsia: a multicenter, randomized controlled study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2024, 119 (3): 521-531.
- [32] LIU Z, YAN S, WU J, et al. Acupuncture for chronic severe functional constipation: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2016, 165 (11): 761-769.
- [33] XIAO Y, XU F, LIN L, et al. Transcutaneous electrical acustimulation improves constipation by enhancing rectal sensation in patients with functional constipation and lack of rectal sensation[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2022, 13 (5): e00485.
- [34] 肖翠梅, 李春兰, 张晓燕, 等. 经皮耳迷走神经刺激改善中老年骨折患者功能性便秘的临床研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2022, 37 (4): 398-404.
- [35] LIU J, LV C, YIN M, et al. Efficacy and safety of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in patients with constipation - predominant irritable bowel syndrome: a single - center, single - blind, randomized controlled trial[J]. *Am J Gastroenterol*, 2025, 120 (9): 2139-2153.
- [36] HUANG Z, LIN Z, LIN C, et al. Transcutaneous electrical acustimulation improves irritable bowel syndrome with constipation by accelerating colon transit and reducing rectal sensation using autonomic mechanisms[J]. *Am J Gastroenterol*, 2022, 117 (9): 1491-1501.
- [37] 谭琰, 张小丽, 苏航, 等. 迷走神经电刺激对 DSS 诱导的结肠炎大鼠炎症因子与趋化因子及其受体的影响研究[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2020, 29 (9): 1031-1036.
- [38] SAHN B, PASCUMA K, KOHN N, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation attenuates inflammatory bowel disease in children: a proof-of-concept clinical trial[J]. *Bioelectron Med*, 2023, 9 (1): 23.
- [39] D'HAENS G, EBERHARDSON M, CABRIJAN Z, et al. Neuroimmune modulation through vagus nerve stimulation reduces inflammatory activity in Crohn's disease patients: a prospective open-label study[J]. *J Crohns Colitis*, 2023, 17 (12): 1897-1909.
- [40] YIN J, CHEN J, CHEN J D. Ameliorating effects and mechanisms of electroacupuncture on gastric dysrhythmia, delayed emptying, and impaired accommodation in diabetic rats[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010, 298 (4): G563-G570.
- [41] SAROSIEK I, SONG G, SUN Y, et al. Central and peripheral effects of transcutaneous acupuncture treatment for nausea in patients with diabetic gastroparesis[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2017, 23 (2): 245-253.
- [42] 段玉婷. 耳甲电针干预糖尿病前期的临床证据评估及实验研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
- [43] HUANG F, DONG J, KONG J, et al. Effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on impaired glucose tolerance: a pilot randomized study[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14: 203.
- [44] FARMER A D, ALBUSODA A, AMARASINGHE G, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation prevents the development of, and reverses, established oesophageal pain hypersensitivity[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 52 (6): 988-996.
- [45] HUANG Y, LIU J, LV C, et al. Integrative effects of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on esophageal motility and pharyngeal symptoms via vagal mechanisms in patients with laryngopharyngeal reflux disease[J]. *Front Neurosci*, 2024, 18: 1287809.
- [46] HUANG C H, WU C H, CHAN R H, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation accelerates postoperative ileus recovery by enhancing gastric motility complexity: a clinical study[J]. *Brain Stimul*, 2025, 18 (4): 1091-1093.
- [47] RU O, JIN X, QU L, et al. Low-intensity transcutaneous auricular vagus nerve stimulation reduces postoperative ileus after laparoscopic radical resection of colorectal cancer: a randomized controlled trial[J]. *Minerva Anesthesiol*, 2023, 89 (3): 149-156.
- [48] JUEL J, BROCK C, OLESEN S S, et al. Acute physiological and electrical accentuation of vagal tone has no effect on pain or gastrointestinal motility in chronic pancreatitis[J]. *J Pain Res*, 2017, 10: 1347-1355.
- [49] KIM A Y, MARDUY A, DE MELO P S, et al. Safety of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS): a systematic review and meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2022, 12 (1): 22055.
- [50] TAN C, QIAO M, MA Y, et al. The efficacy and safety of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in the treatment of depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Affect Disord*, 2023, 337: 37-49.

(2025-05-07 收稿; 2025-11-11 修回)

(本文编辑: 欧洋肖)