

## 迷走神经电刺激改善脑卒中后运动功能障碍的研究进展

王 珊 杨正蕾 谢玉磊 文倩 吴青

637000 南充, 川北医学院附属医院康复医学科

通信作者: 吴青, Email: cbkf2017@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.08.012

**【摘要】** 脑卒中患者通常持续存在上肢运动功能障碍, 严重影响其生活质量。迷走神经电刺激作为一种新型神经调制治疗方法, 不仅在难治性癫痫、抑郁症、慢性耳鸣等方面得到广泛运用, 大量研究也提示迷走神经电刺激可有效改善脑卒中后运动功能障碍。现回顾迷走神经电刺激改善脑卒中后运动功能障碍的国内外研究, 对其临床应用、作用机制和不良反应等方面进行综述。

**【关键词】** 卒中; 电刺激; 运动功能障碍; 综述

**Research progress of vagus nerve stimulation in improving motor dysfunction after stroke** Wang Shan, Yang Zhenglei, Xie Yulei, Wen Qian, Wu Qing  
Department of Rehabilitation Medicine, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

Corresponding author: Wu Qing, Email: cbkf2017@126.com

**【Abstract】** Stroke patients usually have persistent upper limb motor dysfunction, which seriously affects their quality of life. As a new neuromodulation therapy, electrical stimulation of vagus nerve is widely used in intractable epilepsy, depression and chronic tinnitus. A large number of studies also suggest that electrical stimulation of vagus nerve can effectively improve motor dysfunction after stroke. This article reviews the research of vagus nerve electrical stimulation in improving motor dysfunction after stroke in China and abroad, and reviews its clinical application, mechanism of action and adverse reactions.

**【Key words】** Stroke; Electric stimulation; Motor dysfunction; Review

据报道, 55%~70% 的脑卒中患者持续存在上肢运动功能受损, 表现为肌力下降、肌张力异常、关节活动度受限等症状, 导致患者丧失生活独立性, 严重影响其生活质量, 并带来严峻的经济负担<sup>[1-2]</sup>。迷走神经电刺激(vagus nerve stimulation, VNS)是一种通过刺激颈部迷走神经, 将冲动传入中枢后产生相应神经活动的新型神经调制治疗技术, 分为传统植入式 VNS 和无创 VNS<sup>[3-4]</sup>。目前 VNS 在治疗癫痫、难治性抑郁症、疼痛、创伤性脑损伤及慢性耳鸣等方面已取得良好的成效<sup>[5-10]</sup>, 近年来, 越来越多的研究证实了 VNS 治疗脑卒中后运动障碍的有效性。现就迷走神经刺激在卒中后运动功能障碍的临床应用、作用机制和不良反应等方面作一综述。

一、植入式 VNS 在脑卒中后运动功能障碍中的应用

Khodparast 等<sup>[11]</sup>将 17 只缺血性卒中模型大鼠

随机分为 3 组, 包括运动训练期间进行 VNS 的 VNS 组、运动训练期间进行 VNS 假刺激的康复组以及运动训练后 2 h 进行 VNS 的康复后 VNS 组, 在缺血后第 9 天开始进行干预; VNS 电流强度 0.8 mA, 频率 30 Hz, 脉宽 100  $\mu$ s, 刺激时间 0.5 s, 持续 10 s, 共 300 次脉冲, 持续 5 周; 结果表明 3 组大鼠前肢运动功能均有改善; 与假刺激相比, 运动训练期间联合 VNS 明显改善大鼠前肢的力量和速度, 而康复后 VNS 组大鼠的前肢功能与假刺激组无明显差异, 提示 VNS 联合运动训练有效促进缺血性脑卒中后运动皮质功能的恢复, 并强调了 VNS-运动耦合的时间重要性, 这与其他研究结论一致<sup>[12-13]</sup>。Khodparast 等<sup>[14]</sup>还使用上述相同刺激参数, 对缺血损伤 7 周后的大鼠进行 VNS 联合康复治疗, 分别在干预前、干预后、干预结束后 1 周进行前肢力量测试, 结果证明 VNS 促进慢性缺血性脑卒中大鼠的运动功能恢复,

可能具有持续效益。此外, Hays等<sup>[15]</sup>研究了VNS对出血性脑卒中后运动功能障碍的影响, 对脑出血大鼠进行为期6周的VNS联合康复训练, VNS联合康复组的前肢功能恢复率为77%, 而康复组仅为29%, 验证了VNS配合康复训练对出血性卒中后运动功能障碍的有效性。

VNS改善卒中后运动功能障碍的研究已逐渐进入临床试验。Dawson等<sup>[16]</sup>将17例慢性缺血性脑卒中患者随机分为两组, 对照组进行上肢重复任务训练, 试验组在对照组基础上加用左侧颈部植入式VNS, VNS电流强度0.8 mA, 频率30 Hz, 脉宽100  $\mu$ s, 刺激时间0.5 s, 共6周; 结果表明试验组Fugl-Meyer上肢运动功能评定量表(Fugl-Meyer Assessment Upper Extremity Scale, FMA-UE)得分比对照组有显著的改善; 并对所有患者实行为期1年的家庭锻炼计划后进行随访, 所有患者合并后的FMA-UE评分较干预前平均增加了9.2分, 验证了VNS的长期效益及安全性<sup>[17]</sup>。Kimberley等<sup>[18]</sup>招募17例慢性缺血性脑卒中患者进行随机对照试验研究, 治疗组进行左颈部植入式VNS联合康复训练, 对照组仅进行康复训练, VNS电流强度0~0.8 mA, 频率30 Hz, 脉宽100  $\mu$ s, 刺激时间0.5 s, 共6周, 并随访90 d, 治疗组和对照组的应答率(定义为FMA-UE变化 $\geq$ 6分)分别为88%和33%, 表明VNS治疗卒中后运动障碍的可行性。

综上, 植入式VNS在动物实验中对卒中后运动功能障碍有良好的改善作用能产生持续效益, 未发现其治疗效果与动物的年龄、卒中类型及卒中时间的相关性; 而临床试验主要对缺血性脑卒中展开临床研究, 研究结果均提示植入式VNS改善卒中后运动障碍的有效性。为了避免增加心脏并发症的风险, 目前研究均选择左侧迷走神经刺激, 刺激参数较固定, 强度多为0.8 mA。当前临床研究缺乏对脑出血患者运动功能障碍疗效评估, 且多数研究样本量小, 处于初步研究, 相关研究结论尚需进一步探讨。

## 二、无创性VNS在脑卒中后运动功能障碍中的应用

由于植入式VNS的侵入性可能引起术后并发症(如切口感染、心律失常), 同时患者本身情况差不能耐受手术等情况, 无创性VNS近年来逐渐应用于临床, 治疗卒中后运动功能障碍也取得了初步成效。

Ay等<sup>[19]</sup>将大鼠建立缺血性卒中模型30 min后, 实验组进行无创性经颈VNS, 刺激频率25 Hz, 刺激

时间120 s, 间歇10 min, 共5次刺激, 对照组大鼠以相同参数刺激股四头肌, 24 h后行磁共振和组织免疫法检查, 并在建模前一天、治疗后第3天、第7天进行前肢握力测定; 结果显示实验组大鼠前肢握力改善, 梗死区血脑屏障转移率、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )表达明显降低, 且与梗死面积的缩小呈空间相关性。在临床试验中也得到了相似的结论, van der Meij等<sup>[20]</sup>将150例发病12 h内的缺血性脑卒中患者随机分为无创性VNS组与假刺激组, 分别在基线、治疗5 d后行头颅磁共振或CT评估梗死面积, 结果表明无创性VNS促进半暗带的恢复并减小梗死面积, 提示无创性VNS可能通过保护血脑屏障、抗感染从而缩小梗死面积改善运动功能。Wu等<sup>[21]</sup>将21例亚急性缺血性脑卒中患者随机分为试验组与对照组, 两组患者均进行常规康复训练基础上, 治疗组经点状电极刺激左侧耳甲, 无创性VNS频率20 Hz, 脉宽300  $\mu$ s, 刺激时间30 s, 间歇5 min, 持续30 min, 共600次脉冲, 持续15 d; 分别在基线、干预15 d后、4周和12周进行FMA-UE评分, 治疗组的FMA-UE评分均提高, 表明无创性VNS治疗卒中后运动障碍的有效性及其长期有效性。Capone等<sup>[22]</sup>将经皮左耳VNS联合机器人训练治疗慢性脑卒中患者, 无创性VNS频率20 Hz, 脉宽300  $\mu$ s, 刺激时间30 s, 间歇5 min, 持续60 min, 共600次脉冲, 持续10 d; 结果表明治疗组FMA-UE较对照组改善。Baig等<sup>[23]</sup>招募12例慢性缺血性卒中上肢功能障碍患者随机分为两组, 两组接受平均每天至少300次功能性手臂运动, 同时治疗组以最大耐受强度、频率25 Hz, 脉宽100  $\mu$ s刺激参数进行经皮耳廓VNS治疗6周, 发现干预后治疗组患肢感觉与运动均得到改善。

无创性VNS作为非侵入操作, 可能通过产生与植入式VNS相似的原理, 对脑卒中后运动功能障碍有一定的改善作用。研究多选择左侧经耳或经颈刺激; 刺激参数不统一, 且目前相关研究较少, 样本量少, 需更多临床大样本、参数比较等研究确定无创性VNS对卒中后运动障碍的确切疗效。

## 三、VNS改善卒中后功能障碍的可能机制

VNS治疗的具体作用机制尚不明确, 可能涉及多种分子及神经调控机制。主要与卒中早期的抗感染、保护血脑屏障等神经保护作用及相对晚期的神经可塑性增加有关。

1. 增强神经可塑性, 激活神经调节网络: 神经可塑性增加被认为是脑损伤后功能恢复的关键机制。刺激迷走神经可经传入纤维到达孤束核, 经孤束核激活蓝斑内的去甲肾上腺素能神经元和基底核内的胆碱能神经元, 促进增加可塑性的神经递质(如去甲肾上腺素、多巴胺、乙酰胆碱)在大脑皮层的广泛释放, 激活神经调节网络并促进大规模脑网络重组, 加快神经突触的重塑<sup>[24-25]</sup>。

动物研究表明, VNS增强了皮质脊髓运动网络的可塑性, 以增加皮质和皮质下缺血大鼠前肢的突触连通性, 改善大鼠前肢功能, 并且存在持续效益<sup>[11-12, 14-15]</sup>。一项大鼠的逆行突触追踪研究提示, 与仅行康复训练相比, VNS联合康复训练可使调控运动功能的皮质脊髓束网络中的突触连接数量增加两倍, 提供了卒中后VNS依赖的突触可塑性的直接量化指标<sup>[13]</sup>。同时, VNS增加了脑源性神经营养因子和碱性成纤维细胞生长因子水平, 促进神经再生和加强突触可塑性, 从而改善卒中后运动功能恢复<sup>[26]</sup>。

2. 保护血脑屏障, 减轻脑水肿: 血脑屏障在维持中枢神经系统内稳态和正常神经元功能方面起着基础性的作用; 卒中后脑内产生许多因子(如活性氧、细胞因子、趋化因子和血管内皮生长因子), 致使血管内皮细胞及其紧密连接破坏, 血脑屏障的通透性增加, 进一步诱导大脑的水和离子平衡被破坏, 导致脑水肿<sup>[27-28]</sup>。动物研究表明, 对颅脑外伤大鼠进行VNS后, 大鼠脑水肿减轻, 运动及协调能力改善, 相关性分析显示, 大鼠行为能力与脑水肿呈显著负相关<sup>[19, 29-31]</sup>。考虑到VNS减轻颅脑外伤引起的脑水肿从而改善运动功能障碍, VNS可能通过减轻脑水肿改善卒中后运动功能障碍。

3. 抗感染效应: 卒中后会引起广泛的神经炎症。VNS可调节脑血流, 抑制炎症反应, 起到神经保护的作用。研究显示, 迷走神经通过激活小胶质细胞和星型胶质细胞表面的 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体释放乙酰胆碱, 抑制炎症因子如TNF- $\alpha$ 的产生, 并下调促炎基因, 达到抗感染作用<sup>[32-33]</sup>。此外, 迷走神经还上调缺血半影区过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 的表达, 减轻缺血梗死范围, 减轻神经元损伤, 抑制促炎介质TNF- $\alpha$ 和白细胞介素 $1\beta$ 的表达<sup>[34]</sup>。如前所述, Ay等<sup>[19]</sup>发现VNS可缩小梗死面积, 抑制缺血诱导的免疫激活, 使TNF- $\alpha$ 、CD68等细胞因子水平恢复正常, 并恢复前肢握力。综上, VNS通过影响免疫细胞的激活以及促炎细胞因子的表达产生

抗感染效应, 缩小缺血早期脑梗死面积, 达到神经保护作用, 减轻脑组织损伤程度和运动功能缺陷。

#### 四、VNS的不良反

植入式VNS联合康复训练治疗脑卒中后运动障碍是有效且安全的<sup>[16, 22, 35-36]</sup>, 即使患者存在心力衰竭、痴呆等并发症的情况下, 也可以长期耐受VNS<sup>[37]</sup>。VNS的不良反主要是由电流刺激引起的一过性反应, 常见的如声嘶、吞咽困难、咳嗽等, 通常患者能耐受, 可以通过重新调整刺激器而消除不良反, 目前研究尚无严重不良反<sup>[18, 35, 38]</sup>。

对比植入式VNS, 无创性VNS不施加任何额外的机械压力, 这种间接刺激可能发挥与植入式VNS相同的作用, 而不会造成心脏或血流动力学的负担; 在目前研究中, 无创性VNS耐受性良好, 是安全的, 严重的不良事件非常罕见<sup>[19, 22, 39]</sup>。一项系统回顾分析51项研究, 共1322名无创性VNS受试者, 结果表明刺激最常见的不良反是电极放置引起的局部皮肤刺激(18.2%)、头痛(3.6%)和鼻咽炎(1.7%)<sup>[40]</sup>, 无任何严重不良反。

#### 五、小结

随着植入式VNS和无创性VNS的发展, 越来越多的证据表明VNS可以应用于脑卒中后运动功能障碍患者的临床治疗。VNS的临床前研究已广泛开展, VNS结合康复训练已经成为一种潜在的、有针对性的增强可塑性疗法, 以增强卒中后康复干预的益处。目前临床研究的VNS参数(如电流、脉冲宽度、持续时间等)尚未统一, 纳入患者的卒中类型不全面, 样本量较小, 可能影响VNS对脑卒中后运动障碍的临床评估效果, 且相关机制研究少, 需要进一步临床和机制研究来充分了解VNS, 证实其对脑卒中运动功能的积极作用。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 构思设计、论文撰写王姍, 论文修改为吴青, 文献整理为杨正蕾、谢玉磊和文倩, 论文审校为吴青

#### 参 考 文 献

- [1] Stinear CM, Byblow WD, Ackerley SJ, et al. Proportional Motor Recovery After Stroke: Implications for Trial Design[J]. Stroke, 2017, 48(3): 795-798. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.016020.
- [2] van der Vliet R, Selles RW, Andrinopoulou E-R, et al. Predicting Upper Limb Motor Impairment Recovery after Stroke: A Mixture Model[J]. Ann Neurol, 2020, 87(3): 383-393. DOI: 10.1002/ana.25679.
- [3] 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. DOI: 10.1111/ene.12629.

- [4] Ansari S, Chaudhri K, Al Moutaery KA. Vagus nerve stimulation: indications and limitations[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2007, 97(Pt 2): 281-286. DOI: 10.1007/978-3-211-33081-4\_31.
- [5] Conway CR, Xiong W. The Mechanism of Action of Vagus Nerve Stimulation in Treatment-Resistant Depression: Current Conceptualizations[J]. *Psychiatr Clin North Am*, 2018, 41(3): 395-407. DOI: 10.1016/j.psc.2018.04.005.
- [6] Dugan P, Devinsky O. Epilepsy: Guidelines on vagus nerve stimulation for epilepsy[J]. *Nat Rev Neurol*, 2013, 9(11): 611-612. DOI: 10.1038/nrneurol.2013.211.
- [7] Yuan H, Silberstein SD. Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part II[J]. *Headache*, 2016, 56(2): 259-266. DOI: 10.1111/head.12650.
- [8] 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. DOI: 10.3389/fnins.2020.00284.
- [9] Kumaria A, Toliias CM. Scope for Vagus Nerve Stimulation in Traumatic Brain Injury[J]. *Neuromodulation*, 2020. DOI: 10.1111/ner.13283.
- [10] Wheless JW, Gienapp AJ, Ryvlin P. Vagus nerve stimulation (VNS) therapy update[J]. *Epilepsy Behav*, 2018, 88S: 2-10. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.06.032.
- [11] 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. DOI: 10.1177/1545968314521006.
- [12] Hays SA, Khodaparast N, Ruiz A, et al. The timing and amount of vagus nerve stimulation during rehabilitative training affect poststroke recovery of forelimb strength[J]. *Neuroreport*, 2014, 25(9): 676-682. DOI: 10.1097/WNR.000000000000154.
- [13] 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. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.019202.
- [14] 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. DOI: 10.1177/1545968315616494.
- [15] Hays SA, Khodaparast N, Hulsey DR, et al. Vagus nerve stimulation during rehabilitative training improves functional recovery after intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2014, 45(10): 3097-3100. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006654.
- [16] 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. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.010477.
- [17] Dawson J, Engineer ND, Prudente CN, et al. Vagus Nerve Stimulation Paired With Upper-Limb Rehabilitation After Stroke: One-Year Follow-up[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2020, 34(7): 609-615. DOI: 10.1177/1545968320924361.
- [18] 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. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.022279.
- [19] Ay I, Nasser R, Simon B, et al. Transcutaneous Cervical Vagus Nerve Stimulation Ameliorates Acute Ischemic Injury in Rats[J]. *Brain Stimul*, 2016, 9(2): 166-173. DOI: 10.1016/j.brs.2015.11.008.
- [20] van der Meij A, van Walderveen MAA, Kruijff ND, et al. Non-invasive Vagus nerve stimulation in acute Ischemic Stroke (NOVIS): a study protocol for a randomized clinical trial[J]. *Trials*, 2020, 21(1): 878. DOI: 10.1186/s13063-020-04794-1.
- [21] 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: 8841752. DOI: 10.1155/2020/8841752.
- [22] 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. DOI: 10.1155/2017/7876507.
- [23] 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. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104348.
- [24] Engineer ND, Kimberley TJ, Prudente CN, et al. Targeted Vagus Nerve Stimulation for Rehabilitation After Stroke[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 280. DOI: 10.3389/fnins.2019.00280.
- [25] 魏星, 刘畅格, 曹龙军, 等. 迷走神经电刺激改善脑损伤后运动功能的研究进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2019, 34(5): 620-623.
- [26] Gu Q. Neuromodulatory transmitter systems in the cortex and their role in cortical plasticity[J]. *Neuroscience*, 2002, 111(4): 815-835. DOI: 10.1016/s0306-4522(02)00026-x.
- [27] Smith DC, Modglin AA, Roosevelt RW, et al. Electrical stimulation of the vagus nerve enhances cognitive and motor recovery following moderate fluid percussion injury in the rat[J]. *J Neurotrauma*, 2005, 22(12): 1485-1502. DOI: 10.1089/neu.2005.22.1485.
- [28] Chen YJ, Wallace BK, Yuen N, et al. Blood-brain barrier KCa3.1 channels: evidence for a role in brain Na uptake and edema in ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2015, 46(1): 237-244. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007445.
- [29] Chen X, He X, Luo S, et al. Vagus Nerve Stimulation Attenuates Cerebral Microinfarct and Colitis-induced Cerebral Microinfarct Aggravation in Mice[J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 798. DOI: 10.3389/fneur.2018.00798.
- [30] Smith DC, Modglin AA, Roosevelt RW, et al. Electrical stimulation of the vagus nerve enhances cognitive and motor recovery following moderate fluid percussion injury in the rat[J]. *J Neurotrauma*, 2005, 22(12): 1485-1502. DOI: 10.1089/neu.2005.22.1485.
- [31] Clough RW, Neese SL, Sherill LK, et al. Cortical edema in moderate fluid percussion brain injury is attenuated by vagus nerve stimulation[J]. *Neuroscience*, 2007, 147(2): 286-293. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2007.04.043.
- [32] Huffman WJ, Subramanian S, Rodriguiz RM, et al. Modulation of neuroinflammation and memory dysfunction using percutaneous vagus nerve stimulation in mice[J]. *Brain Stimul*, 2019, 12(1): 19-29. DOI: 10.1016/j.brs.2018.10.005.

## 抗精神病药等效剂量研究进展

何路遥 于文娟 张蕾 黄晶晶 李华芳

200030 上海交通大学医学院附属精神卫生中心 上海市精神心理疾病临床医学研究中心  
上海市重性精神病重点实验室

通信作者: 李华芳, Email: lhlh\_5@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.08.013

**【摘要】** 抗精神病药之间的剂量转化对于精神科临床实践及药物相关研究有着重要意义, 探索抗精神病药的等效剂量关系是科学地进行药物替换和分析药物有效性、安全性和耐受性的前提。抗精神病药等效剂量关系的研究方法无统一共识, 现就目前的几类研究方法及其最新进展进行综述。

**【关键词】** 抗精神病药; 药物剂量计算; 等效剂量; 剂量转化

**基金项目:** 上海市精神心理疾病临床医学研究中心(19MC1911100); 上海交通大学医学院转化医学协同创新中心(TM202016)

**Research progress on equivalent dose of antipsychotics** He Luyao, Yu Wenjuan, Zhang Lei, Huang Jingjing, Li Huafang

Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai Clinical Medical Research Center for Mental and Psychological Diseases, Shanghai Key Laboratory of Severe Psychosis, Shanghai 200030, China

Corresponding author: Li Huafang, Email: lhlh\_5@163.com

**【Abstract】** Dose equivalents for antipsychotic drugs is of great significance for psychiatric clinical practice and medication research. Exploring the equivalent dose of antipsychotic drugs is a prerequisite for drug replacement and analysis of drug safety and tolerability. There is no consensus on dose equivalents for antipsychotic drugs. This article reviews the current research and the latest developments.

**【Key words】** Antipsychotic agent; Drug dose calculation; Dose equivalents; Dose conversion

**Fund programs:** Shanghai Clinical Medical Research Center for Mental and Psychological Diseases (19MC1911100); Collaborative Innovation Center for Translational Medicine at Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (TM202016)

- 
- [ 33 ] 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. DOI: 10.1016/j.brs.2018.01.034.
- [ 34 ] Jiang Y, Li L, Liu B, et al. PPARgamma upregulation induced by vagus nerve stimulation exerts anti-inflammatory effect in cerebral ischemia/reperfusion rats[J]. Med Sci Monit, 2015, 21: 268-275. DOI: 10.12659/MSM.891407.
- [ 35 ] Ma J, Qiao P, Li Q, et al. Vagus nerve stimulation as a promising adjunctive treatment for ischemic stroke[J]. Neurochem Int, 2019, 131: 104539. DOI: 10.1016/j.neuint.2019.104539.
- [ 36 ] 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. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.02.056.
- [ 37 ] Premchand RK, Sharma K, Mittal S, et al. Autonomic regulation therapy via left or right cervical vagus nerve stimulation in patients with chronic heart failure: results of the ANTHEM-HF trial[J]. J Card Fail, 2014, 20(11): 808-816. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.08.009.
- [ 38 ] Giordano F, Zicca A, Barba C, et al. Vagus nerve stimulation: Surgical technique of implantation and revision and related morbidity[J]. Epilepsia, 2017, 58 Suppl 1: 85-90. DOI: 10.1111/epi.13678.
- [ 39 ] Zhao XP, Zhao Y, Qin XY, et al. Non-invasive Vagus Nerve Stimulation Protects Against Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury and Promotes Microglial M2 Polarization Via Interleukin-17A Inhibition[J]. J Mol Neurosci, 2019, 67(2): 217-226. DOI: 10.1007/s12031-018-1227-7.
- [ 40 ] Redgrave J, Day D, Leung H, et al. Safety and tolerability of Transcutaneous Vagus Nerve stimulation in humans; a systematic review[J]. Brain Stimul, 2018, 11(6): 1225-1238. DOI: 10.1016/j.brs.2018.08.010.

(收稿日期: 2021-04-09)

(本文编辑: 戚红丹)