DOI: 10.3969/j.issn.2097-7948.2026.01.004

· 综述 ·

迷走神经刺激在认知功能保护中的应用进展

于沛然[1,2,3#],王佳婧[1,2,3#],李婉莹[1,2],张斌[1,2],张建[1,2],宋毅军[1,2*]
[1]中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)重症医学科,血液与健康全国重点实验室,国家血液系统疾病临床医学研究中心,细胞生态海河实验室,天津 300020
[2]天津医学健康研究院,天津 301600
[3]天津医科大学,天津 300070

摘要: 迷走神经刺激(VNS)是一种已被广泛应用于药物难治性癫痫治疗的神经调控技术,近年来其在认知功能保护与调节方面的潜在作用逐渐受到关注,具有安全性高、可重复性强和耐受性良好等优势。然而,现有研究在VNS对认知功能的效应及机制方面存在争议,分歧主要集中于:强度、频率、脉宽及占空比等刺激参数设置不统一,经皮耳部、颈部或植入式等刺激部位差异,工作记忆、情绪加工等认知范式差异,以及健康人群与癫痫、阿尔兹海默病研究人群异质性等因素,导致不同研究的不一致结论。本文系统综述了迷走神经刺激对认知功能影响的研究进展,重点总结了急性和慢性VNS对不同认知领域的作用特点。总体而言,短期、低强度且与认知任务时序相匹配的VNS更可能产生积极的认知效应,过高刺激强度或不合理参数设置则可能干扰认知加工过程。在机制层面,VNS通过激活孤束核-蓝斑通路,调节去甲肾上腺素和γ-氨基丁酸等神经递质系统,影响前额叶、海马及边缘系统等关键认知网络的功能状态。本文认为,基于神经振荡和脑网络视角的多模态研究策略,有助于深化对VNS认知调控机制的理解,并推动其在认知障碍相关疾病中的精准应用。

关键词: 迷走神经刺激;经皮耳迷走神经刺激;认知功能;工作记忆;脑网络
中图分类号: R246.6

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(1401-2024-3-35);天津市自然科学基金项目(25JCZDJC00620);国家自然科学基金项目(82301353)
#共同第一作者
*通信作者
利益冲突: 作者均声明无利益冲突
伦理批件: 不需要
知情同意: 不需要
引用本文: 于沛然,王佳婧,李婉莹,等.迷走神经刺激在认知功能保护中的应用进展[J].再生医学研究,2026,1(3):204-214. doi:10.3969/j.issn.2097-7948.2026.01.004.

Advances in the application of vagus nerve stimulation for cognitive function protection

YU Peiran[1,2,3#], WANG Jiajing[1,2,3#], LI Wanying[1,2], ZHANG Bin[1,2], ZHANG Jian[1,2], SONG Yijun[1,2*]
[1]Department of Intensive Care Medicine, State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Haihe Laboratory of Cell Ecosystem, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China
[2]Tianjin Institutes of Health Science, Tianjin 301600, China
[3]Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Abstract: Vagus nerve stimulation (VNS) is a nerve regulation technique that has been widely used in the treatment of drug-resistant epilepsy. In recent years, its potential role in the protection and regulation of cognitive function has gradually attracted attention, and it has the advantages of high safety, strong repeatability and good tolerance. However,

Fund program: Chinese Academy of Medical Sciences Innovation Fund for Medical Sciences (1401-2024-3-35); Natural Science Foundation of Tianjin (No. 25JCZDJC00620); National Natural Science Foundation of China (82301353)
#Co-first author
*Corresponding author
Conflicts of interest: Authors all declare no conflicts of interest.
Ethical approval: not required.
Informed consent: not required.
Cite this article: Yu PR, Wang JJ, Li WY, *et al*. Advances in the application of vagus nerve stimulation for cognitive function protection [J]. Zaisheng Yixue Yanjiu, 2026,1(3):204-214. doi:10.3969/j.issn.2097-7948.2026.01.004.

there are disputes about the effect and mechanism of VNS on cognitive function in the existing research. The differences mainly focus on the following factors: the setting of stimulation parameters such as intensity, frequency, pulse width and duty ratio is not uniform; the stimulation sites such as percutaneous ear, neck or implant are different; the cognitive paradigms such as working memory and emotional processing are different; and the heterogeneity between healthy people and people studying epilepsy and Alzheimer's disease leads to different research conclusions. This paper systematically summarizes the research progress on the influence of vagus nerve stimulation on cognitive function, focusing on the characteristics of acute and chronic VNS in different cognitive fields. Generally speaking, short-term, low-intensity VNS that matches the time sequence of cognitive tasks is more likely to produce positive cognitive effects, while excessive stimulus intensity or unreasonable parameter setting may interfere with cognitive processing. At the mechanism level, VNS regulates neurotransmitter systems such as norepinephrine and γ-aminobutanoic acid by activating the nucleus tractus solitarius-locus coeruleus pathway, and affects the functional status of key cognitive networks such as prefrontal lobe, hippocampus and limbic system. This paper holds that the multimodal research strategy based on neural oscillation and brain network perspective will help to deepen the understanding of VNS cognitive regulation mechanism and promote its accurate application in diseases related to cognitive impairment.

Key words: Vagus nerve stimulation; Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation; Cognitive function; Working memory; Brain networks

迷走神经刺激(vagus nerve stimulation,VNS)最初用于治疗药物难治性癫痫,近年来在情绪调节和认知调控中的作用受到关注。随着刺激方式从侵入性 VNS(invasive VNS,iVNS)发展到经皮 VNS(transcutaneous VNS,tVNS),尤其是经皮耳 VNS(transcutaneous auricular VNS,taVNS),VNS 因其安全性高、耐受性好、可长期应用等优势成为重要的神经调控手段。现有研究[1-3]探讨 VNS 对记忆、注意、执行功能、情绪识别及决策能力等不同认知功能的作用,但结论尚不一致。由于设置缺乏统一标准,包括刺激参数(强度、频率、脉宽/波形、占空比)、刺激时序(刺激是否与任务同时进行)与认知范式(记忆、工作记忆、执行功能、情绪识别及决策能力)等,VNS 对认知功能的作用和机制仍存在争议,同一认知功能在不同研究中可呈现改善或无效等不同结论[4]。本文将系统总结迷走神经刺激对认知的影响及潜在机制,总结相关生物标记物,为优化刺激参数及转化应用提供依据。本文将重点综述以下问题:(1)VNS 调节认知功能的现状;(2)VNS 调节认知功能的具体机制;(3)VNS 调节认知功能的有效生物标志物。

1　VNS 调节认知功能的现状

1.1　急性 VNS 对认知功能的调节作用

现有的研究以健康人群和认知障碍人群为研究对象,证实了 VNS 对不同认知功能的短期积极影响,包括联想记忆、工作记忆、记忆巩固和检索过程、情绪识别能力、创造力、认知灵活性和决策能力等。在健康老年人群中,Jacobs 等[5]采用单盲、假刺激对照的随机交叉设计,在受试者进行人脸-姓名联想记忆任务的编码阶段实施 tVNS,结果显示 tVNS 可提高任务正确率,提示其可改善联想记忆表现。Sun 等[6]比较健康成年人在 taVNS 在线、离线、假刺激条件下的空间 N-back 任务表现,发现离线 taVNS 可以改善任务命中率,但对工作记忆(working memory,WM)任务中的正确拒绝率和反应时间无显著影响,表明短期离线 taVNS 可改善 WM 表现。在情绪加工方面,Colzato 等[7]在真/假/安慰剂对照的随机交叉设计中发现,与假刺激相比,真 tVNS 增强了对简单项目的情绪识别,表明 tVNS 可促进解码显著社会线索。Sellaro 等[8]的研究进一步报道真性 tVNS 增强健康青年受试者对面部情绪的识别能力,但将这种关联仅限于情绪状态由面部线索传达的情况。Colzato 等[9]对 80 名健康年轻志愿者进行的研究表明,低强度(0.5 mA)tVNS 可以增强人类发散性思维,该效应与 γ-氨基丁酸(γ-aminobutanoic acid,GABA)的浓度增加有关。另有部分研究结果未观察到短时 VNS 对认知功能行为学表现的显著影响。Mertens 等[10]研究了 tVNS 对青年与老年健康志愿者完成单词识别记忆范式的影响,结果显示 tVNS 对两个年龄组的即时回忆或延迟识别的准确度得分均无显著影响,表明 tVNS 不影响言语记忆表现。Sharon 等[11]结合脑电图(electroencephalogram,EEG)和瞳孔测量评估短时(3.4 s)taVNS 效

应，发现 taVNS 并未影响任务评分，但可诱发瞳孔扩张和 α 振荡衰减，表明 taVNS 可稳定调节瞳孔与 EEG 等唤醒相关生理指标。Pihlaja 等[12]在Go/NoGo 任务中发现真 tVNS 未改变行为表现，但 NoGo 条件下额叶 N2 振幅减弱，提示其可能影响抑制控制相关的神经加工过程。综上，急性 VNS 的行为效应可能受认知范式、刺激参数与刺激时序影响，神经生理指标在部分研究中较行为学指标更为敏感。

在难治性癫痫患者中，Clark 等[13]对 10 例植入刺激器的癫痫患者进行研究，这些患者接受单词记忆测试，在单词学习后约 2 min 的巩固期接受 30 s 的刺激。结果显示低强度 iVNS（0.5 mA）可提高单词识别能力（35.6%），更高强度（0.75 ~ 1.5 mA）导致记忆表现下降（10%），提示刺激强度可能存在非线性效应窗。迷走神经刺激强度与认知能力之间的倒 U 型相关性先前已在动物研究[14]中得到证实，中等强度刺激较低或较高强度更有利于大鼠的认知表现。Helmstaedter 等[15]招募 11 例耐药性癫痫患者，结果发现 0.5 mA 的中等刺激强度增强记忆，而 0.75 ~ 1.5 mA 的刺激削弱识别性能。Ghacibeh 等[16]在对 10 例植入左 iVNS 的癫痫患者进行类似研究，发现 0.5 mA 强度的刺激可改善学习后记忆巩固，学习前进行的 iVNS 不利于认知灵活性和创造力。这可能与 iVNS 导致蓝斑激活与去甲肾上腺素（norepinephrine，NE）调节相关。NE 引起的皮层和皮层下结构的激活会增加信噪比，常支持正确的决策而不是创造新的想法[17]。Sun 等[18]对癫痫患者的研究发现，VNS 可减少 WM 任务错误率，并伴随 N1 振幅增加及额叶 α 不对称性变化，提示短时 VNS 可影响执行功能相关神经加工。Ridgewell 等[19]纳入 19 项研究进行荟萃分析，发现 taVNS 对整体认知影响的效应量为 0.21，对执行功能与准确性的测量有显著影响，提示 taVNS 可以改善认知，刺激参数差异可能对结果产生不同的影响。

上述研究表明，短期 VNS 对部分认知功能产生短期促进作用，尤其与记忆巩固及执行控制相关，其效应呈现时间和剂量依赖性。当前机制证据提示该效应与 GABA 及 NE 介导皮层和皮层下结构的活动相关。

1.2 慢性 VNS 对认知功能的调节作用

既往研究证实短期 VNS 对认知功能的积极作用，慢性 VNS 能否改善认知功能成为当前领域关注的话题。在阿尔兹海默症（Alzheimer's disease，AD）患者中，Sjogren 等[20-21]对 10 例 AD 患者植入迷走神经刺激器，在植入前、植入后 3 个月和 6 个月分别行 AD 评估量表认知部分（AD Assessment Scale-cog，ADAS-cog）和简易精神状态评价量表（Mini-Mental State Examination，MMSE）评估，结果显示刺激后 7 例患者 ADAS-cog 评分改善，9 例患者 MMSE 评分改善，提示 VNS 对 AD 患者认知功能的积极影响。Hoppe 等[22]随访评估了 VNS 植入前和植入至少 6 个月后药物难治性癫痫患者的认知能力，未发现显著变化，表明长期 VNS 治疗未产生明显认知副作用。为了比较 iVNS 与其他治疗癫痫的方法对情绪、认知和生活质量的影响，McGlone 等[23]对三组癫痫患者分别行 iVNS 治疗、选择性脑外科手术与抗癫痫药物治疗，结果显示 iVNS 治疗组记忆和情绪未见显著改善，这可能与 iVNS 强度过高（高达 3 mA）有关，该刺激强度虽有利于控制癫痫发作，但可能抑制记忆巩固。

部分研究采用神经电生理指标评估 VNS 慢性刺激效应。Borghetti 等[24]通过 EEG 分析 12 例局灶性癫痫患者植入 VNS 前、植入后 4 ~ 6 个月及 8 ~ 12 个月的失匹配负波（mismatch negativity，MMN），结果显示 4 ~ 6 个月 VNS 后 MMN 潜伏期和振幅未见变化，而低强度 VNS（0.50 mA）1 年后 MMN 潜伏期和振幅显著改善，提示慢性刺激可能对注意前信息加工产生累积效应。Mertens 等[25]对 15 例耐药性癫痫患者行 iVNS 和 taVNS 干预，在急性刺激（30 s）与慢性刺激（6 周）后评估单词识别记忆表现，结果发现急性刺激未改善言语记忆表现，而 VNS 干预 6 周后，即时回忆和延迟识别得分均显著提高，提示认知调节可能需要更长时间的 VNS 重复刺激。部分研究使用了癫痫生活质量调查问卷（Quality of Life in Epilepsy，QOLIE）对慢性 VNS 治疗后癫痫患者的认知功能进行主观评价。有研究[26-27]报道，患者在 VNS 治疗 3 个月后认知功能和幸福感评分显著改善，可持续至 12 个月，且改善趋势不完全依赖发作频率下降。另有部分研究[22,28-29]仅观察到积极趋势而未达统计学显著性，并且由于缺乏对照组以及问卷版本简化，证据强度有限。

慢性 VNS 在 AD 患者中可能更易观察到整体认知量表评分改善，在癫痫患者中的认知获益尚缺乏一致证据。该差异可能与癫痫人群的一致性和混杂因素相关，包括不同抗癫痫药物对认知的影响可掩盖 VNS 的真实效应；发作控制带来的间接获益与 VNS 直接神经调制效应难以区分；临床参数设置以癫痫发作控制为目标，非对应认知增强的最优刺激窗口；以及不同癫痫患者的病灶部位、网络侧化及基线认知储备差异导致个体反应存在异质性。尽管如此，慢性 VNS 疗法未对特定认知功能产生负面影响，支持 VNS 作为难治性癫痫患者安全的长期治疗方法。

2　VNS 调节认知功能的机制

VNS 对认知功能的调控可概括为由外周刺激触发的级联通路：刺激信号经迷走神经传入纤维进入脑干孤束核（nucleus of solitary tract，NTS），调节蓝斑（locus coeruleus，LC）等上行神经调制系统活动，继而影响 NE 与 GABA 等递质系统及皮层兴奋与抑制平衡，最终在前额叶–海马–边缘系统等大尺度脑网络中表现为神经振荡与功能连接的改变，从而调节记忆、执行控制与情绪加工等认知行为（图 1）。

2.1　神经解剖学机制

作为最长的颅神经，迷走神经起源于延髓，由疑核（nucleus ambiguus，NA）、背侧运动核（dorsal motor nucleus，DMN）、三叉神经脊束核（spinal nucleus of the trigeminal nerve，NST）和 NTS 组成[30-31]。迷走神经传入信号进入 NTS 后，直接投射到 LC 和上泌涎核（superior salivatory nucleus，SSN），间接投射到背侧中缝核（dorsal raphe nucleus，DRN），调节小脑、丘脑、海马、前额叶皮层等认知相关脑区活动[32-34]，对不同类型的信息进行存储和处理（图 2）。其中尾状核负责程序记忆，杏仁核负责情绪记忆，海马体形成陈述性记忆和空间记忆[34]。海马体在记忆编码、巩固与检索过程中均发挥关键作用[34]。

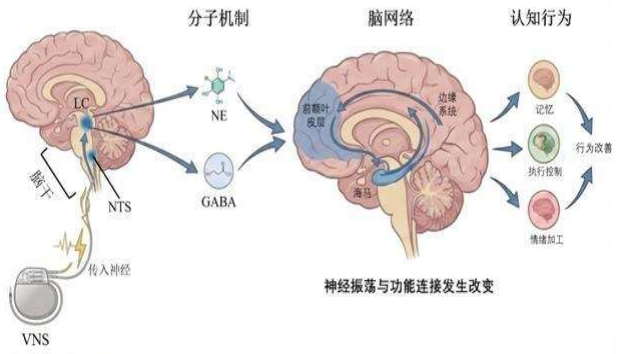


图 1　VNS 改善认知及行为的完整机制通路。VNS：迷走神经刺激；NTS：孤束核；LC：蓝斑；NE：去甲肾上腺素；GABA：γ-氨基丁酸。

Figure 1　The complete mechanistic pathway from VNS to cognitive and behavioral improvement. VNS：vagus nerve stimulation；NTS：nucleus tractus solitarius；LC：locus coeruleus；NE：norepinephrine；GABA：γ-aminobutanoic acid.

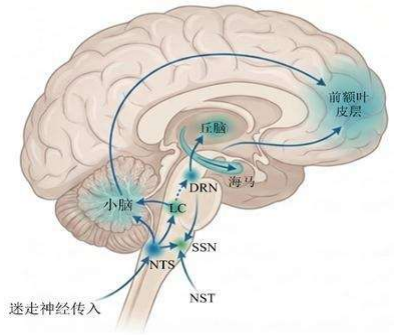


图 2　人迷走神经传入通路及关键投射核团示意图。DRN：中缝背核；SSN：上唾液核；NST：三叉神经脊核。

Figure 2　Schematic diagram of afferent vagus nerve pathways and key projection nuclei. DRN：dorsal raphe nucleus；SSN：superior salivatory nucleus；NST：spinal nucleus of the trigeminal nerve.

aVNS 通过耳塞电极刺激迷走神经的耳支，激活迷走神经的传入纤维（如有髓 Aβ 纤维），信号从周围神经传入至脑干的核团（如 NTS、LC 和 NST），并进一步影响岛叶、前额叶、运动皮层和海马等颅内皮层和皮层下结构（图 3）[35]。iVNS 可同时激活传出和传入迷走神经纤维，调节更广泛的中枢神经活动（图 4）[36]。

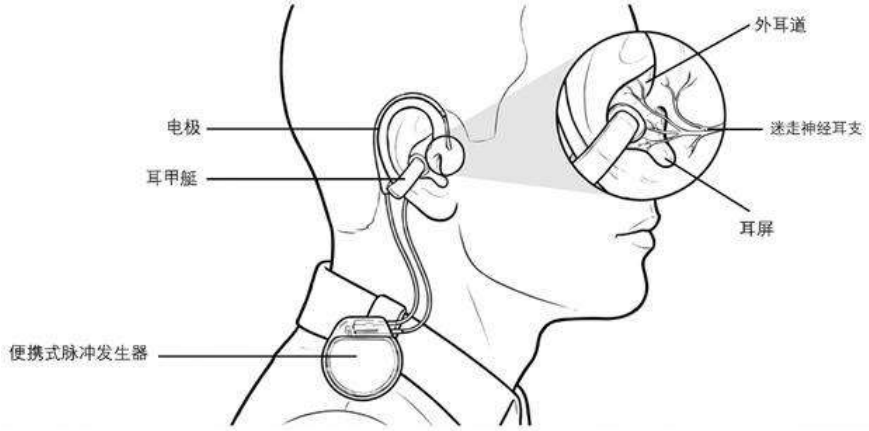


图 3 经皮耳迷走神经刺激示意图

Figure 3 Schematic diagram of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation

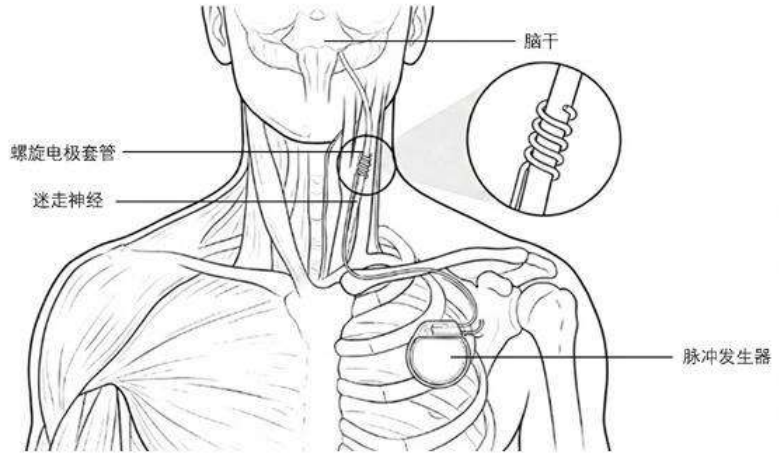


图 4 侵入性迷走神经刺激示意图

Figure 4 Schematic diagram of invasive vagus nerve stimulation

2.2 分子生物学机制

在神经解剖通路基础上，VNS 可通过上行神经调制系统影响多种中枢递质释放与突触可塑性，从而调节认知加工过程，与 LC 释放的 NE[36] 和经 NTS 释放的 GABA 密切相关[37]。NE 与 GABA 并非彼此独立，可共同决定 VNS 诱导的网络可塑性方向：NE 增强任务相关信号的增益与长时程增强（long-term potentiation，LTP）形成，GABA 调节抑制控制与网络稳定性，两者共同决定认知效应呈现促进、无效或干扰等差异。

VNS 可导致基底外侧杏仁核（basolateral amygdala，BLA）NE 释放持续增加。作为大脑中 NE 能神经元最多的群体，LC 可能是 NE 主要来源，接收来自 NTS 的投射以介导上行 NE 调制[32]。此外，NTS 内 NE 能神经元直接投射至 BLA，从而提高 BLA 内 NE 水平[38]。Liu 等[39] 在脑缺血/再灌注（ischemia/

reperfusion，I/R）损伤大鼠模型中行急性 VNS，在通过莫里斯水迷宫和穿梭箱行为实验评估认知表现，结果显示 VNS 改善了 I/R 大鼠空间和恐惧记忆，使用 NE 能神经元选择性神经毒素降低皮质和海马脑区的 NE 水平后，上述保护效应被阻断，提示 NE 在 VNS 诱导的认知改善中具有关键作用。NE 系统的调节对任务效应极为重要[40]。在突触可塑性层面，海马体和前额叶皮层中 NE 可通过激活 β-NE 能受体促进 LTP 形成[41]。有假说认为，VNS 对 LTP 的增强作用可构成记忆增强的神经生物学基础，并涉及 LC 介导的 β-NE 能受体激活[42]。VNS 除促进早期 LTP 发展外，还可通过 BLA 时间依赖性调制，延长或加强早期 LTP 在齿状回向蛋白质合成依赖的晚期 LTP 进行转化，增强记忆巩固[43]。VNS 通过调控海马体中即时早期基因相关蛋白的翻译与降解，触发蛋白质合成依赖的可塑性变化，促进早期 LTP 转化为晚期 LTP，并增强记忆巩固；该过程可在特定时间窗内伴随 BLA 的间接输入增强。总体而言，VNS 的促进效应可呈现短期、剂量和时间依赖性。

VNS 还可提高脑脊液中游离 GABA 的水平[44]。功能核磁共振（functional magnetic resonance imaging，fMRI）研究[45]提示，tVNS 传入纤维可通过激活 NTS 增强 GABA 能调节。tVNS 影响与前额叶皮层和运动皮层相关的 GABA 功能，涉及运动抑制[46]、动作级联[47]和内隐运动序列学习[48]，对双稳态感知等视觉皮层相关任务无显著影响[49]。此外，GABA 效应呈一定偏侧化特征，采用对 GABA A 型受体敏感的经颅磁刺激范式的研究[50]发现，左侧 tVNS 可增强右侧运动皮层的 GABA 相关活动。Keute 等[49]观察到，左侧 tVNS 对右侧运动皮层的自动抑制及侧化准备电位具有调制作用。相关结果提示，tVNS 可能对对侧半球产生更明显的 GABA 能调节效应。

已有研究提示，VNS 对认知功能的调控可能通过 NE 和 GABA 的协同调制实现。Beste 等[40]使用 tVNS 探讨 GABA 和 NE 系统对抑制性控制的联合效应，结果显示 tVNS 诱导的 GABA 能和 NE 系统的同时调节可改善反应抑制表现（错误警报减少），该效应主要出现在 WM 过程对抑制性控制起关键作用的任务条件下，提示 NE 系统的调节对任务效应更为重要。综上，VNS 可通过上行调制通路影响 NE 与 GABA 能系统的递质释放与功能状态改变，共同塑造皮层兴奋/抑制平衡及神经网络动态，为其认知调节效应提供分子基础。

2.3　脑网络机制

EEG 和 fMRI 等多模态技术为从脑网络的角度研究 VNS 的认知调控机制提供了重要手段。Cao 等[51]评估慢性 VNS 在大鼠赌博任务（rat gambling task，RGT）中对决策行为的影响，利用多通道 EEG 记录分析前扣带回（anterior cingulate cortex，ACC）和 BLA 神经同步，结果显示慢性 VNS 使大鼠更频繁选择长期高收益/低惩罚选项，表现出更优的决策行为，并增强 ACC 神经尖峰与 BLA 中局部场电位（local field potential，LFP）的 theta 振荡同步，提示 VNS 可能通过调节 ACC-BLA 环路的节律耦合促进决策加工，并为认知相关神经生理标记物提供依据。Corazzol 等[52]报道了 1 例创伤性脑损伤后长期植物状态患者在植入 VNS 前后 6 个月的变化，结果显示慢性 VNS 可改善一般唤醒与持续注意等行为表现，EEG 显示右侧顶叶相关区域 theta 功率增加及多脑区信息交互增强，正电子发射断层扫描（positron emission tomography-computed tomography，PET-CT）提示皮层代谢活动上调及网络扩散增强，支持 VNS 可能通过丘脑-皮层通路促进意识相关网络重构。Von Wrede 等[53]在脑电图记录期间对 14 例癫痫受试者应用短时 taVNS（1 h），观察到大尺度癫痫脑网络拓扑属性改变，表现为网络鲁棒性和稳定性增强，同时未见认知、行为或情绪的负面影响，提示 taVNS 能诱导可测量的网络属性重塑，并具有较好的耐受性。现有证据提示，VNS 可通过调节神经振荡、跨区域同步及网络拓扑结构影响与认知加工相关的关键环路，从而为理解其行为效应及建立客观生物标记物提供支持。

2.4　其他可能机制

除神经递质与脑网络调控，VNS 还可通过神经免疫调节与表观遗传机制影响认知功能。Huffman 等[54]在脂多糖诱导的内毒素血症小鼠模型中，采用超声引导刺激颈迷走神经，结果显示外周迷走神经激活可改善认知功能障碍，抑制 LPS 诱导的海马小

胶质细胞活化，提示 VNS 可能通过调控神经免疫互作发挥认知保护作用。Sanders 等[55]对 VNS 后雄性大鼠进行基因与表观遗传调控分析，发现 VNS 可引起认知表观遗传景观的广泛变化，涉及应激反应信号、记忆巩固和皮质神经重塑相关通路；VNS 在重要的应激反应信号可塑性基因上激活了特定的组蛋白修饰和 DNE 甲基化变化，且皮质和海马的可塑性变化与新奇偏好测试表现相关，表明表观遗传重塑参与 VNS 下的认知改善，并为潜在药物靶点提供线索。

3 VNS 调节认知功能的生物标志物

VNS 通过自上而下的皮层调控和自下而上的脑干-上行调制系统进行认知调节。由于迷走神经的目标广泛而多样，单纯依赖行为学指标难以准确定位其作用环节。神经生理学和神经成像技术可用于表征 VNS 诱导的中枢反应，并作为目标接触的生物标志物。EEG 神经振荡和事件相关电位（event-related potential，ERP）具有时效性和高时间分辨率，适合捕捉快速神经调制过程[56]；fMRI 具有较高空间分辨率，可用于评估 VNS 下脑区激活及脑网络变化[57]。

3.1 EEG

利用 EEG 记录 VNS 相关的神经振荡变化与 ERP 成分，为验证无创电刺激的生理效应提供了工具。Sharon 等[11]在 24 名健康男性中评估短时（3.4 s）taVNS 的短期影响，发现 taVNS 可稳定调节唤醒相关生理指标，其方向与 iVNS 对蓝斑-NE 系统影响一致。Pihlaja 等[12]分别对健康受试者进行急性 tVNS 真性/假性刺激，在进行 GO/NOGO 任务时记录 ERP，发现真性 tVNS 未改变任务行为学表现，但 NoGo-额叶 N2 峰值振幅减弱，提示 tVNS 可能降低抑制控制所需的神经资源消耗。Sun 等[18]在难治性癫痫患者中比较 VNS 开启与关闭状态下行为学表现与 ERP，结果显示 VNS 减少了工作记忆任务的错误率，增加了 N1 振幅和额叶 α 不对称性，提示其可调节执行功能相关神经加工并改善 WM 表现。以上研究表明，VNS 可能优先调节前额叶皮层的同步活动，额叶 α 振荡的不对称性和 ERP 成分等 EEG 指标的改变，可作为与认知任务行为学表现相比更为灵敏的潜在生物学指标。

3.2 fMRI

fMRI 可用于评估 VNS 对不同脑区及功能网络的调制。既往研究[58-60]显示，iVNS 引起脑干、丘脑、下丘脑、杏仁核和海马等区域局部血流量或血氧水平依赖（blood oxygen level dependent，BOLD）信号改变。在健康人群中，多项 fMRI 研究表明，VNS 可调节皮层下和皮层结构[45]，其中脑干、丘脑和边缘系统为关键结构[61]。然而，部分研究未观察到显著的 BOLD 差异。Klaming 等[62]在健康受试者中采用经皮颈部 VNS，在 3TfMRI 扫描下完成矩阵推理任务，发现接受真 VNS 的受试者提高任务准确度，任务难度与额顶区域的激活增加有关，但未发现真假刺激之间的 fMRI BOLD 差异，这可能与 VNS 持续时间较短以及 fMRI 对瞬时神经调制的敏感性有限相关。

3.3 其他潜在标志物

除 EEG 与 fMRI，瞳孔扩张与唾液 α-淀粉酶等外周指标同样可以作为检测 VNS 效应的重要指标[37]。脑磁图和 PET-CT 均可用于检测颅神经电刺激诱导的皮层下和皮层激活[63-64]。在健康和认知功能障碍的人群中，颅神经电刺激诱发的神经信号可作为潜在生物标志物[65]，但其应用前提是良好特异性与可重复性。未来研究需进一步筛选并验证能够证明 VNS 参与认知调控的客观指标。

4 小结与展望

现有研究表明 VNS 在认知功能调控方面具有潜在价值，但其具体效应和作用机制仍未形成统一结论。大量研究证实，短期、低强度、与任务时序相匹配的 VNS 可改善认知表现，刺激强度过高或刺激参数不合理则削弱甚至干扰认知加工过程[4]。慢性 VNS 在 AD 人群中观察到认知增强效应[20]，但对癫痫患者等人群的认知影响仍缺乏一致证据[3]。机制层面可见，VNS 可通过激活孤束核-蓝斑通路，调节 NE 和 GABA 浓度引起级联神经化学反应，影响前额叶、海马和边缘系统等关键认知网络的功能状态，通过引发神经振荡与功能连接的改变，从而影响行为表现。上述效应与 VNS 的刺激参数和刺激时序密切相关，并可由特异性分子、生理及影像生物标记物所表征。VNS 生理基础明确，为认知功能调

控提供了可塑性较强的神经调节途径。以神经振荡和脑网络为核心的多模态研究策略，有望推动 VNS 从症状控制向认知功能保护与重塑转变，为认知障碍相关疾病的治疗提供新的理论框架和实践路径。未来研究应从是否有效的验证，进一步转向明确适用条件与最优方案，系统回答不同刺激参数组合在不同刺激时序下，对不同人群及不同认知功能的最佳作用范围与效果差异。同时，结合 EEG 和 fMRI 等测量工具，经神经振荡与脑网络连接等量化指标，对神经调制效应进行客观量化与个体分层，为参数优化与临床转化提供依据。

参考文献

1 Vonck K, Raedt R, Naulaerts J, *et al*. Vagus nerve stimulation...25 years later! What do we know about the effects on cognition?〔J〕. Neurosci Biobehav Rev, 2014, 45: 63-71. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.05.005.

2 Groves DA, Brown VJ. Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects〔J〕. Neurosci Biobehav Rev, 2005, 29(3): 493-500. doi: 10.1016/j.neubiorev.2005.01.004.

3 Broncel A, Bocian R, Klos-Wojtczak P, *et al*. Vagal nerve stimulation as a promising tool in the improvement of cognitive disorders〔J〕. Brain Res Bull, 2020, 155: 37-47. doi: 10.1016/j.brainresbull.2019.11.011.

4 Weymar M, Zaehle T. Editorial: New frontiers in noninvasive brain stimulation: cognitive, affective and neurobiological effects of transcutaneous vagus nerve stimulation〔J〕. Front Psychol, 2021, 12: 694723. doi: 10.3389/fpsyg.2021.694723.

5 Jacobs HI, Riphagen JM, Razat CM, *et al*. Transcutaneous vagus nerve stimulation boosts associative memory in older individuals〔J〕. Neurobiol Aging, 2015, 36(5): 1860-1867. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.02.023.

6 Sun JB, Cheng C, Tian QQ, *et al*. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation improves spatial working memory in healthy young adults〔J〕. Front Neurosci, 2021, 15: 790793. doi: 10.3389/fnins.2021.790793.

7 Colzato LS, Sellaro R, Beste C. Darwin revisited: The vagus nerve is a causal element in controlling recognition of other's emotions〔J〕. Cortex, 2017, 92: 95-102. doi: 10.1016/j.cortex.2017.03.025.

8 Sellaro R, de Gelder B, Finisguerra A, *et al*. Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) enhances recognition of emotions in faces but not bodies〔J〕. Cortex, 2018, 99: 213-223. doi: 10.1016/j.cortex.2017.10.008.

9 Colzato LS, Ritter SM, Steenbergen L. Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) enhances divergent thinking〔J〕. Neuropsychologia, 2018, 111: 72-76. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2018.01.003.

10 Mertens A, Naert L, Miatton M, *et al*. Transcutaneous vagus nerve stimulation does not affect verbal memory performance in healthy volunteers〔J〕. Front Psychol, 2020, 11: 551. doi: 10.3389/fpsyg.2020.00551.

11 Sharon O, Fahoum F, Nir Y. Transcutaneous vagus nerve stimulation in humans induces pupil dilation and attenuates alpha oscillations〔J〕. J Neurosci, 2021, 41(2): 320-330. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1387-20.2020.

12 Pihlaja M, Failla L, Perakyla J, *et al*. Reduced frontal No-Go-N2 with uncompromised response inhibition during transcutaneous vagus nerve stimulation-more efficient cognitive control?〔J〕. Front Hum Neurosci, 2020, 14: 561780. doi: 10.3389/fnhum.2020.561780.

13 Clark KB, Smith DC, Hassert DL, *et al*. Posttraining electrical stimulation of vagal afferents with concomitant vagal efferent inactivation enhances memory storage processes in the rat〔J〕. Neurobiol Learn Mem, 1998, 70(3): 364-373. doi: 10.1006/nlme.1998.3863.

14 Clark KB, Krahl SE, Smith DC, *et al*. Post-training unilateral vagal stimulation enhances retention performance in the rat〔J〕. Neurobiol Learn Mem, 1995, 63(3): 213-216. doi: 10.1006/nlme.1995.1026.

15 Helmstaedter C, Hoppe C, Elger CE. Memory alterations during acute high-intensity vagus nerve stimulation〔J〕. Epilepsy Res, 2001, 47(1-2): 37-42. doi: 10.1016/s0920-1211(01)00295-x.

16 Ghacibeh GA, Shenker JI, Shenal B, *et al*. Effect of vagus nerve stimulation on creativity and cognitive flexibility〔J〕. Epilepsy Behav, 2006, 8(4): 720-725. doi: 10.1016/j.yebeh.2006.05.001.

17 Ghacibeh GA, Shenker JI, Shenal B, *et al*. The influence of vagus nerve stimulation on memory〔J〕. Cogn Behav Neurol, 2006, 19(3): 119-122. doi: 10.1097/01.wnn.0000213909.83868.52.

18 Sun L, Perakyla J, Holm K, *et al.* Vagus nerve stimulation improves working memory performance[J]. J Clin Exp Neuropsychol, 2017, 39(10): 954-964. doi: 10.1080/13803395.2017.1294159.

19 Ridgewell C, Heaton KJ, Hildebrandt A, *et al.* The effects of transcutaneous auricular vagal nerve stimulation on cognition in healthy individuals: a *meta*-analysis[J]. Neuropsychology, 2021, 35(4): 352-365. doi: 10.1037/neu0000732.

20 Sjogren MJ, Hellstrom PT, Jonsson MA, *et al.* Cognition-enhancing effect of vagus nerve stimulation in patients with Alzheimer´s disease: a pilot study[J]. J Clin Psychiatry, 2002, 63(11): 972-980. doi: 10.4088/jcp.v63n1103.

21 Merrill CA, Jonsson MA, Minthon L, *et al.* Vagus nerve stimulation in patients with Alzheimer´s disease: additional follow-up results of a pilot study through 1 year[J]. J Clin Psychiatry, 2006, 67(8): 1171-1178. doi: 10.4088/jcp.v67n0801.

22 Hoppe C, Helmstaedter C, Scherrmann J, *et al.* No evidence for cognitive side effects after 6 months of vagus nerve stimulation in epilepsy patients[J]. Epilepsy Behav, 2001, 2(4): 351-356. doi: 10.1006/ebeh.2001.0232.

23 McGlone J, Valdivia I, Penner M, *et al.* Quality of life and memory after vagus nerve stimulator implantation for epilepsy[J]. Can J Neurol Sci, 2008, 35(3): 287-296. doi: 10.1017/s0317167100008910.

24 Borghetti D, Pizzanelli C, Maritato P, *et al.* Mismatch negativity analysis in drug-resistant epileptic patients implanted with vagus nerve stimulator[J]. Brain Res Bull, 2007, 73(1-3): 81-85. doi: 10.1016/j.brainresbull.2007.02.007.

25 Mertens A, Gadeyne S, Lescrauwaet E, *et al.* The potential of invasive and non-invasive vagus nerve stimulation to improve verbal memory performance in epilepsy patients[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 1984. doi: 10.1038/s41598-022-05988-7.

26 Ergene E, Behr PK, Shih JJ. Quality-of-life assessment in patients treated with vagus nerve stimulation[J]. Epilepsy Behav, 2001, 2(3): 284-287. doi: 10.1006/ebeh.2001.0204.

27 Cramer JA. Exploration of changes in health-related quality of life after 3 months of vagus nerve stimulation[J]. Epilepsy Behav, 2001, 2(5): 460-465. doi: 10.1006/ebeh.2001.0223.

28 Hallbook T, Lundgren J, Stjernqvist K, *et al.* Vagus nerve stimulation in 15 children with therapy resistant epilepsy; its impact on cognition, quality of life, behaviour and mood[J]. Seizure, 2005, 14(7): 504-513. doi: 10.1016/j.seizure.2005.08.007.

29 Alonso-Vanegas MA, Austria-Velásquez J, López-Gómez M, *et al.* Chronic intermittent vagal nerve stimulation in the treatment of refractory epilepsy: experience in Mexico with 35 cases[J]. Cir Cir, 2010, 78(1): 15-23.

30 Bullock TH. Signals and signs in the nervous system: the dynamic anatomy of electrical activity is probably information-rich[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997, 94(1): 1-6. doi: 10.1073/pnas.94.1.1.

31 Ruffoli R, Giorgi FS, Pizzanelli C, *et al.* The chemical neuroanatomy of vagus nerve stimulation[J]. J Chem Neuroanat, 2011, 42(4): 288-296. doi: 10.1016/j.jchemneu.2010.12.002.

32 Van Bockstaele EJ, Peoples J, Telegan P. Efferent projections of the nucleus of the solitary tract to peri-locus coeruleus dendrites in rat brain: evidence for a monosynaptic pathway[J]. J Comp Neurol, 1999, 412(3): 410-428. doi: 10.1002/(sici)1096-9861(19991004)412:3<410::aid-cne3>3.0.co;2-f.

33 Shrager Y, Bayley PJ, Bontempi B, *et al.* Spatial memory and the human hippocampus[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(8): 2961-2966. doi: 10.1073/pnas.0611263104.

34 Lee CH, Ryu J, Lee SH, *et al.* Functional cross-hemispheric shift between object-place paired associate memory and spatial memory in the human hippocampus[J]. Hippocampus, 2016, 26(8): 1061-1077. doi: 10.1002/hipo.22587.

35 Shiozawa P, Silva ME, Carvalho TC, *et al.* Transcutaneous vagus and trigeminal nerve stimulation for neuropsychiatric disorders: a systematic review[J]. Arq Neuropsiquiatr, 2014, 72(7): 542-547. doi: 10.1590/0004-282x20140066.

36 Clancy JA, Deuchars SA, Deuchars J. The wonders of the Wanderer[J]. Exp Physiol, 2013, 98(1): 38-45. doi: 10.1113/expphysiol.2012.064543.

37 Colzato L, Beste C. A literature review on the neurophysiological underpinnings and cognitive effects of transcutaneous vagus nerve stimulation: challenges and future directions[J]. J Neurophysiol, 2020, 123(5): 1739-1755. doi: 10.1152/jn.00068.2020.

38 Herbert H, Saper CB. Organization of medullary adrenergic and noradrenergic projections to the periaqueductal gray matter in the rat[J]. J Comp Neurol, 1992, 315(1): 34-52. doi: 10.1002/cne.903150104.

39 Liu AF, Zhao FB, Wang J, *et al*. Effects of vagus nerve stimulation on cognitive functioning in rats with cerebral ischemia reperfusion[J]. J Transl Med, 2016, 14: 101. doi: 10.1186/s12967-016-0850-z.

40 Beste C, Steenbergen L, Sellaro R, *et al*. Effects of concomitant stimulation of the GABAergic and norepinephrine system on inhibitory control - a study using transcutaneous vagus nerve stimulation[J]. Brain Stimul, 2016, 9(6): 811-818. doi: 10.1016/j.brs.2016.07.004.

41 Hopkins WF, Johnston D. Noradrenergic enhancement of long-term potentiation at mossy fiber synapses in the hippocampus[J]. J Neurophysiol, 1988, 59(2): 667-687. doi: 10.1152/jn.1988.59.2.667.

42 Zuo Y, Smith DC, Jensen RA. Vagus nerve stimulation potentiates hippocampal LTP in freely-moving rats[J]. Physiol Behav, 2007, 90(4): 583-589. doi: 10.1016/j.physbeh.2006.11.006.

43 McIntyre CK, McGaugh JL, Williams CL. Interacting brain systems modulate memory consolidation[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2012, 36(7): 1750-1762. doi: 10.1016/j.neubiorev.2012.05.007.

44 Ben-Menachem E, Hamberger A, Hedner T, *et al*. Effects of vagus nerve stimulation on amino acids and other metabolites in the CSF of patients with partial seizures[J]. Epilepsy Res, 1995, 20(3): 221-227. doi: 10.1016/0920-1211(94)00082-2.

45 Yakunina N, Kim SS, Nam EC. Optimization of transcutaneous vagus nerve stimulation using functional MRI[J]. Neuromodulation, 2017, 20(3): 290-300. doi: 10.1111/ner.12541.

46 Keute M, Ruhnau P, Heinze HJ, *et al*. Behavioral and electrophysiological evidence for GABAergic modulation through transcutaneous vagus nerve stimulation[J]. Clin Neurophysiol, 2018, 129(9): 1789-1795. doi: 10.1016/j.clinph.2018.05.023.

47 Steenbergen L, Sellaro R, Stock AK, *et al*. Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) enhances response selection during action cascading processes[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2015, 25(6): 773-778. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.03.015.

48 Jongkees BJ, Immink MA, Finisguerra A, *et al*. Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) enhances response selection during sequential action[J]. Front Psychol, 2018, 9: 1159. doi: 10.3389/fpsyg.2018.01159.

49 Keute M, Boehrer L, Ruhnau P, *et al*. Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) and the dynamics of visual bistable perception[J]. Front Neurosci, 2019, 13: 227. doi: 10.3389/fnins.2019.00227.

50 Capone F, Assenza G, Di Pino G, *et al*. The effect of transcutaneous vagus nerve stimulation on cortical excitability[J]. J Neural Transm (Vienna), 2015, 122(5): 679-685. doi: 10.1007/s00702-014-1309-8.

51 Cao B, Wang J, Shahed M, *et al*. Vagus nerve stimulation alters phase synchrony of the anterior cingulate cortex and facilitates decision making in rats[J]. Sci Rep, 2016, 6: 35135. doi: 10.1038/srep35135.

52 Corazzol M, Lio G, Lefevre A, *et al*. Restoring consciousness with vagus nerve stimulation[J]. Curr Biol, 2017, 27(18): R994-R996. doi: 10.1016/j.cub.2017.07.040.

53 von Wrede R, Rings T, Schach S, *et al*. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation induces stabilizing modifications in large-scale functional brain networks: towards understanding the effects of taVNS in subjects with epilepsy[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 7906. doi: 10.1038/s41598-021-87032-1.

54 Huffman WJ, Subramaniyan 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.

55 Sanders TH, Weiss J, Hogewood L, *et al*. Cognition-enhancing vagus nerve stimulation alters the epigenetic landscape[J]. J Neurosci, 2019, 39(18): 3454-3469. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2492-18.2019.

56 Bosnjak R, Benedicic M. Direct epidural electrical stimu-

lation of the optic nerve: a new method for intraoperative assessment of function[J]. J Neurosurg, 2008, 109(4): 647-653. doi: 10.3171/JNS/2008/109/10/0647.

57 Kraus T, Hosl K, Kiess O, *et al.* BOLD fMRI deactivation of limbic and temporal brain structures and mood enhancing effect by transcutaneous vagus nerve stimulation[J]. J Neural Transm (Vienna), 2007, 114(11): 1485-1493. doi: 10.1007/s00702-007-0769-5.

58 Sucholeiki R, Alsaadi TM, Morris GL 3rd, *et al.* fMRI in patients implanted with a vagal nerve stimulator[J]. Seizure, 2002, 11(3): 157-162. doi: 10.1053/seiz.2001.0628.

59 Conway CR, Sheline YI, Chibnall JT, *et al.* Cerebral blood flow changes during vagus nerve stimulation for depression [J]. Psychiatry Res, 2006, 146(2): 179-184. doi: 10.1016/j.psychres.2005.12.007.

60 Dietrich S, Smith J, Scherzinger C, *et al.* A novel transcutaneous vagus nerve stimulation leads to brainstem and cerebral activations measured by functional MRI[J]. Biomed Tech (Berl), 2008, 53(3): 104-111. doi: 10.1515/BMT.2008.022.

61 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. doi: 10.1016/j.brs.2018.01.004.

62 Klaming R, Simmons AN, Spadoni AD, *et al.* Effects of noninvasive cervical vagal nerve stimulation on cognitive performance but not brain activation in healthy adults[J]. Neuromodulation, 2022, 25(4): 588-596. doi: 10.1111/ner.13123.

63 Karhu J, Hari R, Lu ST, *et al.* Cerebral magnetic fields to lingual stimulation[J]. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1991, 80(6): 459-468. doi: 10.1016/0013-4694(91)90163-5.

64 Weiss T, Shushan S, Ravia A, *et al.* From nose to brain: un-sensed electrical currents applied in the nose alter activity in deep brain structures[J]. Cereb Cortex, 2016, 26(11): 4180-4191. doi: 10.1093/cercor/bhw228.

65 Sclocco R, Garcia RG, Kettner NW, *et al.* The influence of respiration on brainstem and cardiovagal response to auricular vagus nerve stimulation: a multimodal ultrahigh-field (7T) fMRI study[J]. Brain Stimul, 2019, 12(4): 911-921. doi: 10.1016/j.brs.2019.02.003.

(责任编辑:马妍吉)