迷走神经刺激在神经系统疾病中的作用机制及治疗研究进展

姜贺彬 徐剑锋 祝伟
华中科技大学同济医学院附属同济医院急诊内科,湖北武汉 430030

摘要 迷走神经是连接大脑与外周器官的重要桥梁,参与神经、免疫、内分泌系统调控,其功能异常与多种神经系统疾病密切相关。本综述围绕迷走神经刺激(VNS)的作用机制及临床应用,聚焦其调控神经系统疾病的核心分子机制,以及在癫痫、抑郁症、缺血性脑卒中、阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)中的治疗价值与研究进展。研究表明,VNS 主要通过激活去甲肾上腺素能系统、调控脑源性神经营养因子(BDNF)及其受体(TrkB)表达、改善神经可塑性、抑制中枢神经炎症四大途径发挥治疗作用。临床显示,VNS 已获美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于癫痫、抑郁症治疗及缺血性脑卒中后肢体运动功能康复,疗效明确;在 AD 与 PD 中,临床及动物实验证实其可改善神经功能、延缓疾病进展,但尚未获批常规临床应用。本文系统梳理相关研究,为临床实践、方案优化及后续科研提供参考。

关键词 神经系统; 迷走神经刺激; 作用机制; 研究进展
中图分类号 R741 **文献标识码** A DOI 10.11768/nkjwzzzz.202511151647

Advances in the mechanisms of action and therapeutic applications of vagus nerve stimulation in neurological disorders

JIANG He-bin, XU Jian-feng, ZHU Wei. Department of Emergency Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430030, China
Corresponding author: ZHU Wei, E-mail: tjjzkzw512@tjh.tjmu.edu.cn

Abstract The vagus nerve forms an important link between the brain and peripheral organs and participates in the regulation of the nervous, immune, and endocrine systems. Its dysfunction is closely associated with various neurological disorders. This review focuses on the mechanisms of action and clinical applications of vagus nerve stimulation (VNS), highlighting the core molecular mechanisms through which VNS modulates neurological disorders, as well as its therapeutic value and research advances in epilepsy, depression, ischemic stroke, Alzheimer's disease (AD), and Parkinson's disease (PD). Studies have shown that VNS exerts therapeutic effects through four main pathways: activation of the noradrenergic system, regulation of the expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its receptor TrkB, enhancement of neuroplasticity, and suppression of central neuroinflammation. Clinically, VNS has been approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of epilepsy and depression and for the rehabilitation of limb motor function after ischemic stroke, with established efficacy. In AD and PD, clinical and animal studies have demonstrated that VNS can improve function and slow disease progression, although it has not been approved for routine clinical use in these conditions. This review summarizes relevant studies to inform clinical practice, treatment optimization, and future research.

Key words Nervous system; Vagus nerve stimulation; Mechanisms of action; Research progress

神经系统疾病严重威胁人类健康,全球患者数量庞大且呈上升趋势。以癫痫为例,全球约 7 000 万人受累,超 75% 的活动性癫痫患者未得到有效治疗,约 1/3 药物治疗患者症状无法控制[1]。阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)、帕金森病(Parkinson disease, PD)等疾病也给患者家庭及社会医疗资源带来沉重负担。迷走神经作为副交感神经系统核心组成,是连接大脑与外周器官的重要桥梁,通过与孤束核(nucleus tractus solitarius, NTS)、蓝斑核(locus coeruleus, LC)等多个脑区的广泛联系,参与记忆、情感等过程调节[2]。19 世纪末 Corning 率先提出迷走神经刺激(vagus nerve stimulation, VNS)概念,尝试经皮刺激迷走神经治疗癫痫[3]。1988 年世界首例 VNS 治疗耐药性癫痫外科手术成功实施[4]。1994、1997 年 VNS 分别获欧盟、美国 FDA 批准用于难治性癫痫[5],后续应用拓展至难治性抑郁症、丛集性头痛等[6]。近年来研究表明 VNS 在缺血性脑卒中、AD、PD 等疾病中也有潜在应用价值。本文旨在综述 VNS 的作用机制及相关治疗研究进展,为临床实践和科研工作提供参考。

通信作者:祝伟,E-mail:tjjzkzw512@tjh.tjmu.edu.cn ,湖北省武汉市硚口区解放大道 1095 号

一、VNS 的解剖学基础与技术发展

1. 迷走神经的解剖学与生理功能：从神经解剖学角度，迷走神经与情感调节、认知处理等高级脑功能密切相关。NTS 是迷走神经传入信息进入中枢后的主要中继站，可经 NTS-LC 通路调控去甲肾上腺素能神经元活动[7]。神经通路研究证实，LC 与 NTS 的神经投射广泛分布于认知相关脑区[2]，构成调控觉醒、注意力、记忆及执行功能的核心神经环路。功能神经影像学显示，迷走神经受刺激时，NTS 和 LC 先被激活，激活效应随后扩散至皮层及皮层下脑区[8-9]。该多突触传导途径揭示了两者关联的解剖本质，也为临床迷走神经刺激改善认知障碍提供了解剖学依据。

2. VNS 的演进与分类：VNS 的发展呈创伤性向无创化演进。传统侵入式 VNS 需外科手术将刺激电极固定于颈部迷走神经干，并植入脉冲发生器，用于药物难治性癫痫和抑郁症治疗[5]。随着技术进步，非侵入性刺激方法逐渐成熟，主要包括经皮耳迷走神经刺激（transcutaneous auricular vagus nerve stimulation，taVNS）和经皮颈迷走神经刺激（transcutaneous cervical vagus nerve stimulation，tcVNS），通过体表电极作用于迷走神经耳廓或颈部浅表分支，避免手术创伤，提升治疗安全性[10,11]。侵入式与非侵入性 VNS 各有特点：植入式系统直接接触神经干，调控精准、参数可个体化调节，但存在手术风险；非侵入式技术刺激深度有限，但操作简便、并发症少[2]。两者均能模拟传统 VNS 的神经调节效应，为神经系统疾病提供新的治疗选择，且应用已从癫痫扩展至脑功能康复领域，发展前景广阔。

二、VNS 的作用机制

1. 激活去甲肾上腺素能系统调控情感行为：神经递质去甲肾上腺素（norepinephrine，NE）的减少与抑郁、焦虑等精神障碍发病密切相关，临床常用抗抑郁药（如度洛西汀）均以提升中枢 NE 浓度为核心药理作用。LC 是脑内 NE 能神经元最主要的聚集区，其构成的 LC-NE 通路参与觉醒、应激、情绪及睡眠节律调节[12]。神经解剖学研究显示，迷走神经传入纤维可将外周感觉信息传递至 NTS，通过神经环路调控 LC 的 NE 神经元，升高海马体、杏仁核及前额叶皮层等情感相关脑区的 NE 浓度[13-14]。持续性 VNS 通过激活 NE 能系统，在杏仁核中央外侧区促进谷氨酸受体介导的兴奋性突触传递介导，改善情绪记忆障碍并发挥抗焦虑效应[15]。长期临床观察显示，VNS 治疗可提高 LC 神经元基础放电频率，维持 NE 系统稳定，缓解焦虑及抑郁样行为[16]。因此，NTS-LC-NE 通路是 VNS 调节情绪和觉醒状态的关键环节。

2. 激活脑源性神经营养因子-酪氨酸激酶受体 B 信号通路发挥神经调节与保护作用：神经可塑性是认知功能形成与维持的基础。脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor，BDNF）可促进神经元生长、突触形成和神经递质释放；其主要受体酪氨酸激酶受体 B（tropomyosin receptor kinase B，TrkB）被激活后，可启动多条细胞内信号通路并调控突触可塑性[17,18]。研究发现，VNS 可通过促进内侧前额叶 BDNF 释放及 TrkB 受体激活，改善可卡因成瘾大鼠的学习消退并减少复吸[19,20]。在 PD 模型中，VNS 可提高纹状体背侧和额叶皮层 BDNF 水平，部分发挥抗炎和神经保护作用[21]。此外，偏头痛研究提示，VNS 可通过 NTS 谷氨酸受体促进 BDNF 依赖的 TrkB 磷酸化，并进一步调节 5-羟色胺（5-HT）能及 NE 能通路[22]。总体而言，BDNF-TrkB 通路是 VNS 实现神经保护、突触修复和功能重塑的重要分子基础。

3. 激活胆碱能抗炎途径调控中枢神经炎症：胆碱能抗炎途径是迷走神经免疫调节的核心机制，其关键环节为乙酰胆碱（acetylcholine，ACh）作用于 α7 烟碱型乙酰胆碱受体（alpha7 nicotinic acetylcholine receptor，α7nAChR），进而抑制促炎因子释放[23]。研究表明，α7nAChR 可降低脂多糖诱导的肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）等炎症介质产生[24]。在中枢神经系统中，小胶质细胞是主要免疫效应细胞，其表面表达的 α7nAChR 可能是 VNS 发挥中枢抗炎作用的关键靶点。实验研究证实，VNS 可通过激活该受体减轻急性脑损伤后神经炎症[25]，并降低海马区 TNF-α、白细胞介素-1β（interleukin-1β，IL-1β）和 IL-6 水平，受体拮抗剂可阻断这一抗炎效应[26]。进一步研究显示，VNS 还可减少小胶质细胞活化，促进其由促炎 M1 表型向抗炎 M2 表型转化，并可能涉及 Toll 样受体 4（toll-like receptor 4，TLR4）、Janus 激酶 2/信号转导及转录激活因子 3 通路、核因子 κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB）、NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎症小体及磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 通路等信号通路[27～31]。目前，VNS 调控中枢小胶质细胞的精确神经环路及乙酰胆碱释放机制仍需进一步阐明。

4. 协同多神经递质系统调节大脑皮层可塑性：VNS 对皮层可塑性的调节并非依赖单一递质，而是通过 NE 能、5-HT 能及胆碱能系统协同实现。抑郁治疗研究显示，VNS 可显著提升 5-HT 能神经元自发放电频率，该效应受 NE 能系统调控，并进一步增强神经可塑性、改善临床症状[32]。动物实验显示，选择性耗竭 NE 或 5-HT 后，VNS 诱导的皮层重塑效应明显减弱，提示两者在可塑性增强中不可或缺[33]。VNS 与康复训练配对时，可放大任务相关神经环路的重塑信号并产生持久功能改善，其机制可能与基底前脑胆碱能系统参与运动学习和奖励信号调控有关[34~38]。综上，VNS 通过多神经递质系统协同作用，为突触强化、神经环路重塑和功能恢复创造有利条件。其调控神经系统疾病的主要机制见图 1。

三、VNS 在神经系统疾病治疗中的应用

1. 改善癫痫发作症状：药物难治性癫痫患者对常规抗癫痫药物反应有限，仍需辅助神经调控治疗[39,40]。在非侵入式 VNS 方面，taVNS 联合药物治疗可使癫痫发作频率较对照组进一步降低，月发作次数显著减少[41]。参数优化研究显示，刺激频率 20 Hz、脉宽 500 μs 等方案在减少癫痫强直阵挛发作方面具有较好效果，且患者耐受性良好[42]。在植入式 VNS（implantable VNS，iVNS）方面，自 1997 年 FDA 批准其用于药物难治性癫痫以来，iVNS 已积累超过 25 年的临床应用经验，有效性与安全性得到较充分验证。Su 等[43]对儿童药物难治性癫痫的回顾性研究显示，iVNS 植入后 6 个月发作频率中位减少率为 50%，12 个月提升至 63.34%；长期随访研究进一步证实，5 年 iVNS 治疗后 55.1% 患者发作频率减少 ≥50%，16.3% 达到持续无发作状态[44]。综上，iVNS 仍是难治性癫痫证据最充分的辅助疗法，taVNS 作为无创方案显示出一定增效潜力；临床应用时需根据刺激方式、参数设置及患者特征进行个体化选择，见附表 1（扫描文前二维码查看详细数据资料）。

2. 改善抑郁与情绪障碍：中国有超过 9500 万的抑郁症患者，终身患病率为 6.9%，预计 2030 年将成为我国疾病负担之首[45]。VNS 治疗抑郁症自上世纪 90 年代开始应用于临床，其治疗价值在多项研究中得到验证，目前已获得美国 FDA 批准用于抑郁症和焦虑障碍的治疗[6]。一项荟萃分析显示，相较于伪刺激干预，taVNS 能够更有效地缓解抑郁症状[46]。另一项随机单盲研究显示，taVNS 与西酞普兰在改善抑郁症状方面均有显著效果，且未观察到统计学差异[47]。Deligiannidis 等[48]发现，taVNS 在围生期抑郁症治疗中表现出明确的抗抑郁效果，且无明显不良反应。还有研究对接受 VNS 联合常规治疗的难治性抑郁症患者进行了长达 24 个月的随访，结果表明在 VNS 治疗期间多数患者的抑郁症状减轻，从 12 个月到 24 个月期间有相当一部分患者实现了临床意义上的改善，这支持了 VNS 对抑郁症

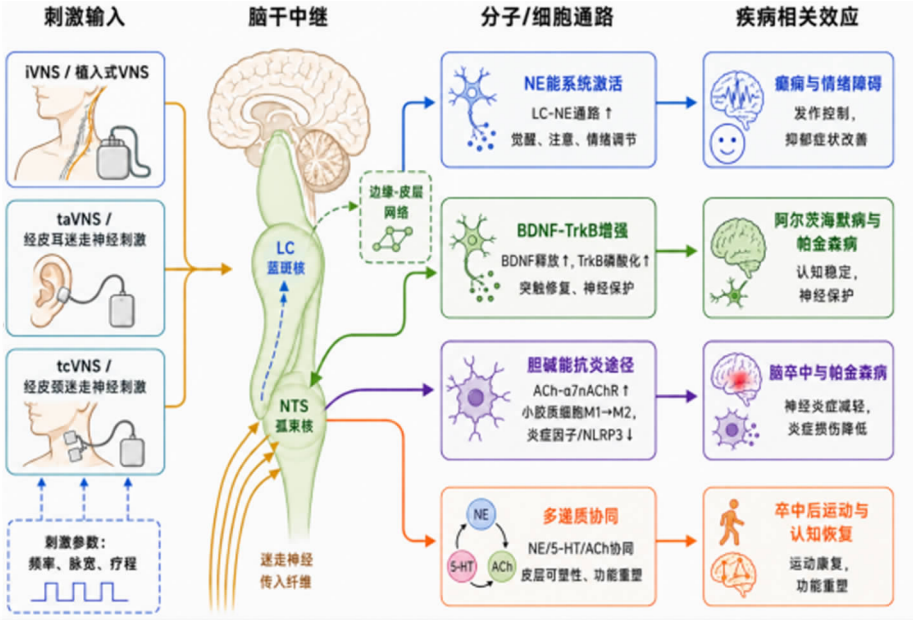


图 1　迷走神经刺激调控神经系统疾病的主要机制

状的持续改善趋势[49]。更长期的随访研究证实,经过 5 年联合治疗后,难治性抑郁症患者的症状改善率可达67.6%[50]。综上,VNS 作为辅助治疗,可提升传统药物疗效,安全性和耐受性良好,在降低患者自杀风险方面具潜在优势,见附表 2(扫描文前二维码查看详细数据资料)。

3. 改善卒中后运动与神经功能缺损: VNS 在脑卒中康复领域成效显著,2021 年美国 FDA 批准其作为辅助手段用于改善缺血性脑卒中后肢体运动功能障碍[51]。VNS 联合常规康复训练可显著提升治疗效果,Kimberley 等[52]研究表明,治疗首日 VNS 组 Fugl-Meyer 上肢功能评分平均提升 7.6 分(对照组 5.3 分),90d 后较基线改善 9.5 分(对照组 3.8 分),症状缓解率 88%(对照组 33%)。进一步研究证实,VNS 配合康复训练可减小脑梗死病灶范围,改善神经功能缺损,促进认知与运动功能恢复[53]。植入式 VNS 因需外科手术,在急性期脑卒中患者中应用受限;而 taVNS 具非侵入性、操作简便优势,动物实验证实其可激活脑干迷走神经核团[54],具急性期干预潜力。现有证据表明,VNS 联合康复治疗对缺血性脑卒中患者安全可行,其机制可能为激活胆碱能抗炎通路抑制神经炎症、增强大脑皮层可塑性,从而促进神经功能恢复[55]。这些发现为脑卒中康复治疗提供了新的思路和方法,附见表 3(扫描文前二维码查看详细数据资料)。

4. 改善阿尔茨海默病及相关认知障碍: AD 作为最常见的神经退行性疾病之一,已成为全球范围内导致痴呆的首要病因[56]。VNS 对 AD 患者的认知功能具有改善作用,Sjögren 等[57]发现,VNS 治疗 3~6 个月后,AD 患者的认知评估量表得分显著提高。Merrill 等[58]证实,在接受 iVNS 治疗 6 个月后,70% 的 AD 患者认知功能保持稳定。近期一项双盲随机对照研究结果证实,经过 6 个月的 taVNS 治疗,实验组患者的认知功能较假刺激组获得显著改善,且未观察到严重不良反应[59]。这些研究结果为 VNS 在痴呆治疗中的安全性和有效性提供了实证支持,见附表 4(扫描文前二维码查看详细数据资料)。

5. 改善帕金森病运动与非运动症状: PD 的全球患病人数预计到 2050 年将达 2 520 万,患者常存在步态异常、运动减少等功能障碍,且多伴随焦虑抑郁等情绪问题[60]。动物实验表明,VNS 具神经保护作用:taVNS 干预可增加 6-羟多巴胺损伤大鼠黑质区酪氨酸羟化酶阳性神经元数量,降低中脑腹侧区 TNF-α、IL-1β 等促炎因子表达,减轻神经炎症[61]。VNS 对黑质多巴胺能神经元的保护及 α-突触核蛋白聚集的抑制依赖 BDNF-TrkB 信号通路,可显著增加去甲肾上腺素能神经元密度,保留纹状体酪氨酸羟化酶阳性纤维,抑制小胶质细胞活化[33,62]。临床研究初步证实:30 例 PD 患者单次 120 s 左侧颈部 nVNS 干预后 1h 内,步长变异性显著降低[63]。Marano 等[64]发现 taVNS 可改善冻结步态患者步幅、步速,其在轻中度 PD 患者中耐受性良好,无严重不良事件[65]。综上,VNS 可通过 BDNF-TrkB 通路及抗炎机制发挥神经保护作用,改善患者步态障碍,安全性良好,为 PD 提供新的非药物干预思路,见附表 5(扫描文前二维码查看详细数据资料)。

VNS 通过激活 NE 能系统、BDNF-TrkB 通路、多递质系统协同及胆碱能抗炎途径,在癫痫、抑郁、卒中后运动障碍、认知障碍及 PD 治疗中具明确价值,当前研究已进入个体化方案探索阶段。但该领域仍有不足:VNS 最佳刺激参数无统一标准;多数临床研究样本量小、随访短,长期疗效与安全性需大规模实验验证;患者对 VNS 反应存在异质性,其神经生理与遗传学基础不明;侵入式与非侵入式 VNS 的疗效差异及神经环路激活等效性需进一步阐明。未来需结合跨学科技术阐明 VNS 精准作用网络,建立个体化精准治疗方案,提升其在神经系统疾病综合治疗中的价值。

参 考 文 献

1 GBD Epilepsy Collaborators. Global regional and national burden of epilepsy 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. Lancet Public Health, 2025, 10(3): e203-e227.

2 Wang C, Wu B, Lin R, et al. Vagus nerve stimulation: a physical therapy with promising potential for central nervous system disorders[J]. Front Neurol, 2024, 15: 1516242.

3 Douglas DJ. Corning and vagal nerve stimulation for seizures in the 1880s[J]. Neurology, 2002, 58(3): 452-459.

4 Penry JK, Dean JC. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results[J]. Epilepsia, 1990, 31(Suppl 2): S40-S43.

5 Ünal M. Vagus nerve stimulation: Techniques and applications in treating epilepsy depression and headaches[J]. Int J Med Sci Health Res, 2025, 9(6): 32-49.

6 Song D, Li P, Wang Y, et al. Noninvasive vagus nerve stimulation for migraine: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Front Neurol, 2023, 14: 1190062.

7 Costa V, Gianlorenço AC, Andrade MF, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation effects on chronic pain: systematic review and meta-analysis[J]. Pain Rep, 2024, 9(5): e1171.

8 Rajiah R, Takahashi K, Aziz Q, et al. Brain effect of transcutaneous vagal nerve stimulation: A meta-analysis of neuroimaging evidence [J]. Neurogastroenterol Motil, 2024, 36(8): e14484.
9 Lv H, Yu X, Wang P, et al. Locus coeruleus tyrosine hydroxylase positive neurons mediated the peripheral and central therapeutic effects of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) in MRL/lpr mice[J]. Brain Stimul, 2024, 17(1): 49-64.
10 Austelle CW, Cox SS, Wills KE, et al. Vagus nerve stimulation (VNS): recent advances and future directions[J]. Clin Auton Res, 2024, 34(6): 529-547.
11 Jalil Al-Tamimi MA. The role of vagal nerve stimulation on psychosocial associated disorders in refractory epilepsy patients[J]. J Pak Med Assoc, 2024, 74(10 (Supple-8)): S168-S171.
12 Su CW, Yang F, Lai R, et al. Unraveling the functional complexity of the locus coeruleus-norepinephrine system: insights from molecular anatomy to neurodynamic modeling[J]. Cogn Neurodyn, 2025, 19(1): 29.
13 Szeska C, Ventura-Bort C, Giraudier M, et al. A vagal route to memory: evidence from invasive and non-invasive electrical vagus nerve stimulation studies and areas for future clinical application[J]. Front Hum Neurosci, 2025, 19: 1595737.
14 Hyakumura T, Payne SC, Matarazzo JV, et al. Abdominal vagus nerve stimulation increases firing in the rat locus coeruleus[J]. Neuromodulation, 2025, 28(8): 1239-1247.
15 Zhang SQ, Xia ZX, Deng Q, et al. Repeated vagus nerve stimulation produces anxiolytic effects via upregulation of AMPAR function in centrolateral amygdala of male rats[J]. Neurobiol Stress, 2022, 18: 100453.
16 Rosson S, Bresolin N, D'Amico A, et al. Long-term efficacy and safety of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: A systematic review[J]. J Affect Disord, 2026, 394(Pt A): 120483.
17 Barlas T, Aksu MH, Cerit ET, et al. Cognitive functions and the brain-derived neurotrophic factor in patients with mild autonomous cortisol secretion[J]. Eur J Endocrinol, 2024, 191(1): 31-37.
18 Bregman-Yemini N, Nitzan K, Franko M, et al. Connecting the emotional-cognitive puzzle: The role of tyrosine kinase B (TrkB) receptor isoform imbalance in age-related emotional and cognitive impairments [J]. Ageing Res Rev, 2024, 99: 102349.
19 Nazari S, Niknamfar S, Ghazvini H, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation restores cognitive impairment in morphine-withdrawn rats: Role of BDNF and glial cells in the hippocampus [J]. Addict Biol, 2025, 30(4): e70016.
20 Driskill CM, Childs JE, Phensy AJ, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) modulates synaptic plasticity in the infralimbic cortex via Trk-B receptor activation to reduce drug-seeking in male rats[J]. J Neurosci, 2024, 44(23): e0107242024.
21 Farrand AQ, Helke KL, Aponte-Cofresí L, et al. Effects of vagus nerve stimulation are mediated in part by TrkB in a Parkinson´s disease model[J]. Behav Brain Res, 2019, 373: 112080.
22 Liu TT, Chen SP, Wang SJ, et al. Vagus nerve stimulation inhibits cortical spreading depression via glutamate-dependent TrkB activation mechanism in the nucleus tractus solitarius[J]. Cephalalgia, 2024, 44(2): 3331024241230466.
23 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.
24 Matsuo S, Uni R, Wu CH, et al. α7 nicotinic acetylcholine receptor agonist attenuates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury in mice by reducing CCL2 expression in macrophages[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 40005.
25 Geng Y, Wang RY, Zhu Z, et al. Invasive vagus nerve stimulation activates microglia α7nAChR to reduce striatal neuroinflammation in mouse model of Parkinson's disease[J]. Rehabil Med J, 2025, 35(3): 275-283.
26 Namgung U, Kim KJ, Jo BG, et al. Vagus nerve stimulation modulates hippocampal inflammation caused by continuous stress in rats[J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1): 33.
27 Xia XM, Duan Y, Wang YP, et al. Vagus nerve stimulation as a promising neuroprotection for ischemic stroke via α7nAchR-dependent inactivation of microglial NLRP3 inflammasome[J]. Acta Pharmacol Sin, 2024, 45(7): 1349-1365.
28 Wang J, Wang Y, Chen Y, et al. Transcutaneous auricular vagus stimulation attenuates LPS-induced depression-like behavior by regulating central α7nAChR/JAK2 signaling[J]. Mol Neurobiol, 2025, 62(3): 3011-3023.
29 Chen Y, Zhang Y, Wang J, et al Anti-neuroinflammation effects of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation against depression-like behaviors via hypothalamic α7nAchR/JAK2/STAT3/NF-κB pathway in rats exposed to chronic unpredictable mild stress[J]. CNS Neurosci Ther, 2023, 29(9): 2634-2644.
30 Xia XM, Duan Y, Wang YP, et al. Vagus nerve stimulation as a promising neuroprotection for ischemic stroke via α7nAchR-dependent inactivation of microglial NLRP3 inflammasome[J]. Acta Pharmacol Sin, 2024, 45(7): 1349-1365.
31 Kim KJ, Hwang J, Lee KW, et al. Neuron-microglia interaction is involved in anti-inflammatory response by vagus nerve stimulation in the prefrontal cortex of rats injected with polyinosinic: polycytidylic acid[J]. Mol Neurobiol, 2024, 61(10): 7403-7418.
32 Chen Z, Liu K. Mechanism and applications of vagus nerve stimulation[J]. Curr Issues Mol Biol, 2025, 47(2): 122.
33 Hulsey DR, Shedd CM, Sarker SF, et al. Norepinephrine and serotonin are required for vagus nerve stimulation directed cortical plasticity [J]. Exp Neurol, 2019, 320: 112975.
34 Kimberley TJ, Cramer SC, Wolf SL, et al. Long-term outcomes of vagus nerve stimulation paired with upper extremity rehabilitation after stroke[J]. Stroke, 2025, 56(8): 2255-2265.
35 Kilgard MP, Epperson JD, Adehunoluwa EA, et al. Closed-loop vagus nerve stimulation aids recovery from spinal cord injury[J]. Nature, 2025, 643(8073): 1030-1036.
36 Martin KA, Papadoyannis ES, Schiavo JK, et al. Vagus nerve stimulation recruits the central cholinergic system to enhance perceptual learning[J]. Nat Neurosci, 2024, 27(11): 2152-2166.
37 Garg R, Qiu Q, Yu CR. Basal forebrain cholinergic input mediates a-

daptive attention allocation to enhance olfactory discrimination[J]. PLoS Biol,2025,23(9):e3003374.

38 Martin KA,Papadoyannis ES,Schiavo JK,et al. Vagus nerve stimulation recruits the central cholinergic system to enhance perceptual learning[J]. Nat Neurosci,2024,27(11):2152-2166.

39 Zhou X,Ding D,Wang W,et al. Mortality of epilepsy in Chinese populations:a comprehensive review[J]. Neuroepidemiology,2025,59(4):391-404.

40 Klein P,Friedman D,Kwan P. Recent advances in pharmacologic treatments of drug-resistant epilepsy:breakthrough in sight[J]. CNS Drugs,2024,38(12):949-960.

41 Moro P,Rocha Dos Santos MA,Balduino de Souza AL,et al. Can transcutaneous auricular vagus nerve stimulation be considered a viable adjuntive therapy in drug-resistant epilepsy? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Epilepsy Behav,2025,167:110394.

42 Bagi ć AI,Verner R,Afra P,et al. ASCEND:A randomized controlled trial of titration strategies for vagus nerve stimulation in drug-resistant epilepsy[J]. Epilepsy Behav,2023,145:109333.

43 Su L,Chang M,Li Y,et al. Analysis of factors influencing the efficacy of vagus nerve stimulation for the treatment of drug-resistant epilepsy in children and prediction model for efficacy evaluation[J]. Front Neurol,2024,15:1321245.

44 Tan B,Liu Y,Gong M,et al. Long-term efficacy and predictors of vagus nerve stimulation in drug-resistant epilepsy:a multicenter cohort study[J]. Acta Epileptol,2025,7(1):40.

45 Li X,Tian Y,Phillips MR,et al. Protocol of a prospective community-based study about the onset and course of depression in a nationally representative cohort of adults in China:the China Depression Cohort Study-I[J]. BMC Public Health,2023,24;23(1):1617.

46 Wu C,Liu P,Fu H,et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in treating major depressive disorder[J]. Medicine,2018,97(52):e13845.

47 Li S,Rong P,Wang Y,et al. Comparative effectiveness of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation vs citalopram for major depressive disorder:A randomized trial[J]. Neuromodulation,2022,25(3):450-460.

48 Deligiannidis KM,Robakis T,Homitsky SC,et al. Effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on major depressive disorder with peripartum onset:A multicenter,openlabel,controlled proof-of-concept clinical trial (DELOS-1)[J]. J Affect Disord,2022,316:34-41.

49 Conway CR,Rush AJ,Aaronson ST,et al. Durability of the benefit of vagus nerve stimulation in markedly treatment-resistant major depression:a RECOVER trial report[J]. Int J Neuropsychopharmacol,2026,29(1):pyaf080.

50 Aaronson ST,Sears P,Ruvuna F,et al. A 5-year observational study of patients with treatment-resistant depression treated with vagus nerve stimulation or treatment as usual:comparison of response,remission,and suicidality[J]. Am J Psychiatry,2017,174(7):640-648.

51 Chen L,Gao H,Wang Z,et al. Vagus nerve electrical stimulation in the recovery of upper limb motor functional impairment after ischemic stroke[J]. Cogn Neurodyn,2024,18(5):3107-3124.

52 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.

53 Vora I,Gochyyev P,Engineer N,et al. Distal versus proximal arm improvement after paired vagus nerve stimulation therapy after chronic stroke[J]. Arch Phys Med Rehabil,2024,105(9):1709-1717.

54 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.

55 Tang H,Wen J,Wang L,et al. Vagus nerve stimulation inhibits PANoptosis and promotes neurofunctional recovery of cerebral ischemic stroke in a Sirt1-dependent manner[J]. Neurochem Int,2025,184:105950.

56 Chen S,Cao Z,Nandi A,et al. The global macroeconomic burden of Alzheimer's disease and other dementias:estimates and projections for 152 countries or territories[J]. Lancet Glob Health,2024,12(9):e1534-e1543.

57 Sjögren MJ,Hellström 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.

58 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.

59 Wang L,Zhang J,Guo C,et al. The efficacy and safety of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in patients with mild cognitive impairment:A double blinded randomized clinical trial[J]. Brain Stimul,2022,15(6):1405-1414.

60 Su D,Cui Y,He C,et al. Projections for prevalence of Parkinson's disease and its driving factors in 195 countries and territories to 2050:modelling study of Global Burden of Disease Study 2021[J]. BMJ,2025,388:e080952.

61 Cheng W,Fang K,Ouyang X,et al. Vagus nerve stimulation with a small total charge transfer improves motor behavior and reduces neuroinflammation in a mouse model of Parkinson's disease[J]. Neurochem Int,2024,180:105871.

62 Kin I,Sasaki T,Yasuhara T,et al. Vagus nerve stimulation with mild stimulation intensity exerts anti-inflammatory and neuroprotective effects in Parkinson's disease model rats[J]. Biomedicines,2021,9(7):789.

63 Morris R,Yarnall AJ,Hunter H,et al. Noninvasive vagus nerve stimulation to target gait impairment in Parkinson's disease[J]. Mov Disord,2019,34(6):918-919.

64 Marano M,Anzini G,Musumeci G,et al. Transcutaneous auricular vagus stimulation improves gait and reaction time in Parkinson's disease[J]. Mov Disord,2022,37(10):2163-2164.

65 Lench DH,Turner TH,McLeod C,et al. Multi-session transcutaneous auricular vagus nerve stimulation for Parkinson's disease:evaluating feasibility,safety,and preliminary efficacy[J]. Front Neurol,2023,14:1210103.

(2025-11-15 收稿 2026-07-02 修回)

附表 1　VNS 改善癫痫发作症状的临床研究

研究类型/人群	核心发现	机制关联
系统综述/Meta 分析[41]	联合药物可额外降低发作频率，疗效优于假刺激。	通过调节脑干网状结构，提高惊厥阈值，抑制异常放电同步化。
参数优化研究[42]	特定参数（如 20Hz, 500μs）对癫痫发作减少效果更优。	不同刺激参数可能通过激活不同神经纤维群体与环路产生差异化调节。
儿童患者长期随访[43]	植入后 6、12 个月发作频率中位减少率分别达 50%、63%。	长期神经调节可诱导持久的神经可塑性变化。
超长期疗效研究[44]	5 年后有超半数患者发作减少≥50%，部分患者实现长期无发作。	VNS 长期治疗具有持久性与稳定性，与神经环路重塑相关。

附表 2　VNS 改善抑郁与情绪症状的临床研究

研究类型/人群	核心发现	机制关联
Meta 分析[46]	taVNS 在缓解抑郁量表评分上显著优于伪刺激。	无创 VNS 同样能激活与情绪调节相关的边缘系统-皮层环路。
对照研究[47]	taVNS 与一线抗抑郁药西酞普兰疗效相当。	VNS 与药物可能通过最终汇聚的、共同的神经可塑性通路起效。
围产期抑郁研究[48]	taVNS 可有效改善围产期抑郁症状，且安全性良好。	为特殊生理时期提供了非药物的神经调控治疗选项，避免药物对母婴的潜在影响。
长期联合治疗研究[49,50]	VNS 联合药物长期治疗，症状缓解率随时间持续提高。	VNS 疗效的“时间依赖”特性，与需要时间累积的神经重塑机制相符。

附表 3　VNS 改善卒中后运动功能的临床研究

研究类型/人群	核心发现	机制关联
关键临床试验[52]	VNS 联合康复训练，上肢运动功能评分改善均优于单纯康复。	VNS 能精准放大与任务相关的可塑性信号。
功能恢复研究[53]	VNS 改善运动评分，促进认知恢复，缩小梗死灶周围水肿。	VNS 增强神经可塑性、调节炎症、促进神经营养。
无创 VNS 探索[54]	taVNS 在动物模型中可激活相关脑区，为急性期干预提供了无创新思路。	无创刺激可能激活相似的神经保护与抗炎通路。

附表 4　VNS 改善认知障碍的临床研究

研究类型/人群	核心发现	机制关联
早期植入式 VNS 研究[57]	iVNS 治疗 3-6 个月可改善 AD 患者认知量表评分。	初步证明了 VNS 对退行性疾病认知功能有直接调节潜力。
长期稳定疗效[58]	治疗 6 个月后，大部分患者认知功能未出现预期中的进一步衰退。	提示 VNS 可能具有延缓疾病进展的“疾病修饰”潜力，而非仅对症治疗。
无创 VNS 前瞻性研究[59]	为期 6 个月的 taVNS 治疗可显著改善轻度认知障碍患者的多种认知领域功能。	为AD临床前期干预提供了安全、可行的无创手段，利于早期应用与推广。

附表 5　VNS 改善帕金森病症状的临床研究

研究类型/人群	核心发现	机制关联
动物模型机制[33,61]	减轻黑质多巴胺能神经元丢失，减轻神经炎症。	其神经保护作用部分依赖于 BDNF-TrkB 通路，抗炎作用与α7nAChR 有关。
运动症状临床研究[63,64]	单次 tcVNS 可改善步态参数；taVNS 可改善冻结步态。	提示 VNS 可能通过调节脑干步行中枢或皮层-基底节环路快速调节运动输出。
安全性研究[65]	taVNS 在轻中度 PD 患者中耐受性良好，不良反应轻微。	为 VNS 在 PD 中长期应用的安全性提供了初步支持。

附表 1　VNS 改善癫痫发作症状的临床研究

研究类型/人群	核心发现	机制关联
系统综述/Meta 分析[41]	联合药物可额外降低发作频率，疗效优于假刺激。	通过调节脑干网状结构，提高惊厥阈值，抑制异常放电同步化。
参数优化研究[42]	特定参数（如 20Hz, 500μs）对癫痫发作减少效果更优。	不同刺激参数可能通过激活不同神经纤维群体与环路产生差异化调节。
儿童患者长期随访[43]	植入后 6、12 个月发作频率中位减少率分别达 50%、63%。	长期神经调节可诱导持久的神经可塑性变化。
超长期疗效研究[44]	5 年后有超半数患者发作减少≥50%，部分患者实现长期无发作。	VNS 长期治疗具有持久性与稳定性，与神经环路重塑相关。

附表 2　VNS 改善抑郁与情绪症状的临床研究

研究类型/人群	核心发现	机制关联
Meta 分析[46]	taVNS 在缓解抑郁量表评分上显著优于伪刺激。	无创 VNS 同样能激活与情绪调节相关的边缘系统-皮层环路。
对照研究[47]	taVNS 与一线抗抑郁药西酞普兰疗效相当。	VNS 与药物可能通过最终汇聚的、共同的神经可塑性通路起效。
围产期抑郁研究[48]	taVNS 可有效改善围产期抑郁症状，且安全性良好。	为特殊生理时期提供了非药物的神经调控治疗选项，避免药物对母婴的潜在影响。
长期联合治疗研究[49,50]	VNS 联合药物长期治疗，症状缓解率随时间持续提高。	VNS 疗效的“时间依赖”特性，与需要时间累积的神经重塑机制相符。

附表 3　VNS 改善卒中后运动功能的临床研究

研究类型/人群	核心发现	机制关联
关键临床试验[52]	VNS 联合康复训练，上肢运动功能评分改善均优于单纯康复。	VNS 能精准放大与任务相关的可塑性信号。
功能恢复研究[53]	VNS 改善运动评分，促进认知恢复，缩小梗死灶周围水肿。	VNS 增强神经可塑性、调节炎症、促进神经营养。
无创 VNS 探索[54]	taVNS 在动物模型中可激活相关脑区，为急性期干预提供了无创新思路。	无创刺激可能激活相似的神经保护与抗炎通路。

附表 4　VNS 改善认知障碍的临床研究

研究类型/人群	核心发现	机制关联
早期植入式 VNS 研究[57]	iVNS 治疗 3-6 个月可改善 AD 患者认知量表评分。	初步证明了 VNS 对退行性疾病认知功能有直接调节潜力。
长期稳定疗效[58]	治疗 6 个月后，大部分患者认知功能未出现预期中的进一步衰退。	提示 VNS 可能具有延缓疾病进展的“疾病修饰”潜力，而非仅对症治疗。
无创 VNS 前瞻性研究[59]	为期6个月的taVNS治疗可显著改善轻度认知障碍患者的多种认知领域功能。	为 AD 临床前期干预提供了安全、可行的无创手段，利于早期应用与推广。

附表 5　VNS 改善帕金森病症状的临床研究

研究类型/人群	核心发现	机制关联
动物模型机制[33,61]	减轻黑质多巴胺能神经元丢失，减轻神经炎症。	其神经保护作用部分依赖于 BDNF-TrkB 通路，抗炎作用与α7nAChR 有关。
运动症状临床研究[63,64]	单次 tcVNS 可改善步态参数；taVNS 可改善冻结步态。	提示 VNS 可能通过调节脑干步行中枢或皮层-基底节环路快速调节运动输出。
安全性研究[65]	taVNS 在轻中度 PD 患者中耐受性良好，不良反应轻微。	为 VNS 在 PD 中长期应用的安全性提供了初步支持。