

文章编号:1003-2754(2025)11-1046-07

doi:10.19845/j.cnki.zfysjzbzz.2025.0192



迷走神经电刺激治疗意识障碍的机制及临床研究进展

王馨艺¹, 王亚茹¹, 孙晴晴¹, 赵伊博¹, 张亚男¹, 蔡李佳¹综述, 寇玉红², 王赞¹审校

摘要: 意识障碍(DoC)是指各种严重脑损伤导致的意识丧失的状态,目前尚缺乏公认有效的治疗方法。迷走神经电刺激(VNS)作为一种有前景的神经调控技术,通过调节关键神经网络活动等多种机制,在促进意识恢复方面展现出巨大潜力。本综述旨在系统阐述VNS治疗DoC的潜在机制,并全面评估其临床疗效证据。本文首先介绍了VNS的技术原理和DoC的临床分类。继而深入探讨了VNS促进意识恢复的机制,包括对神经网络的调节、上行网状激活系统的激活、神经递质平衡的调节、炎症反应的抑制以及神经可塑性的增强等多途径作用。最后,系统回顾现有的临床研究包括侵入性VNS和经皮耳迷走神经电刺激(taVNS)的研究,并讨论当前研究的局限性及未来研究方向。本综述表明,VNS,特别是无创的taVNS,有望成为DoC治疗的一种新策略,但其疗效仍需通过大规模随机对照试验进一步验证。

关键词: 迷走神经电刺激; 经皮耳迷走神经电刺激; 意识障碍; 神经调控

中图分类号:R454.1 **文献标识码:**A

Mechanism of vagus nerve stimulation in treatment of disorders of consciousness and related advances in clinical research WANG Xinyi, WANG Yaru, SUN Qingqing, et al. (Department of Neurology, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China)

Abstract: Disorders of consciousness (DoC) refer to the state of loss of consciousness caused by various severe brain injuries, and there is still a lack of widely recognized effective treatment methods for DoC at present. As a promising neuromodulation technique, vagus nerve stimulation (VNS) has shown significant potential in promoting the recovery of consciousness through various mechanisms such as the modulation of key neural network activities. This review systematically elaborates on the potential mechanism of VNS in the treatment of DoC and comprehensively evaluate the evidence for its clinical efficacy. At first, this article introduces the technical principles of VNS and the clinical classification of DoC, and then it delves into the mechanisms by which VNS promotes the recovery of consciousness, including modulation of neural networks, activation of the ascending reticular activating system, regulation of neurotransmitter balance, suppression of inflammatory responses, and enhancement of neuroplasticity. Finally, it systematically reviews existing clinical studies, including those on invasive VNS and transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS), and discusses the limitations of current research and the directions for future development. This review shows that VNS, especially noninvasive taVNS, is expected to become a new therapeutic strategy for DoC, although large-scale randomized controlled trials are needed to validate its clinical efficacy.

Key words: Vagus nerve stimulation; Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation; Disorders of consciousness; Neuromodulation

意识障碍(disorders of consciousness, DoC)是严重脑损伤后最富挑战性的后遗症之一,患者长期处于昏迷、植物状态/无反应觉醒综合征或微意识状态,给家庭与社会带来沉重的照护负担。目前,DoC的临床治疗手段有限,疗效不尽如人意,其促醒与功能恢复仍是神经科学领域的重大难题。迷走神经电刺激(vagus nerve stimulation, VNS)作为一种新兴的神经调控技术,因其能够远程调节大脑关键网络活动、抑制神经炎症并增强神经可塑性,近年来在DoC治疗领域展现出令人瞩目的潜力。特别是无创的经皮耳迷走神经电刺激(transcutaneous auricular vagus nerve stimulation, taVNS)技术的发展,为DoC患者提供了一种更安全、便捷的治疗选择。本综述旨在系统梳理VNS促进意识恢复的多重机制,全面评估其临床研究证据,并展望未来研究方向,以期为该领域的科研与临床实践提供参考。

1 意识障碍

1.1 意识障碍的概念

意识是指个体对外界环境、自身状况的确认以及它们互动的能力。意识活动包括觉醒和意识内容两方面。上行网状激活系统和大脑皮质的广泛损害可导致不同程度觉醒水平的障碍,而意识内容变化则主要由大脑皮质病变造成。意识障碍(DoC)是指各种严重脑损伤导致的意识丧失的状态,包括意识水平(觉醒)和(或)意识内容(觉知)的障碍,如昏迷(coma)、植物状态(vegetative state, VS)/无反应觉醒综合征(unresponsive wakefulness syndrome, UWS)和微意识状态(minimally conscious state, MCS)。

收稿日期:2025-09-14;修订日期:2025-10-22

作者单位:(1. 吉林大学第一医院神经内科,吉林 长春 130021;2. 吉林市中心医院,吉林 吉林 132011)

通信作者:寇玉红, E-mail: 1694008103@qq.com; 王赞, E-mail: wangzan@jlu.edu.cn

1.2 意识障碍的分类

根据美国神经病学学会^[1]、欧洲神经病学学会^[2]及中国医师协会等^[3,4]组织发布的权威指南和专家共识,根据DoC的意识水平主要分为以下类别。

1.2.1 昏迷 患者对任何外界刺激均无法做出有意识的反应,意识水平降至最低,完全缺乏觉醒和意识内容的状态。表现为眼睛持续闭合,无法被唤醒,没有睡眠-觉醒周期。昏迷通常是一个急性、持续的严重状态,持续时间一般不超过4周,之后患者可能苏醒、进展为植物状态/无反应觉醒综合征或死亡。

1.2.2 植物状态/无反应觉醒综合征 各种原因导致的脑损伤患者,由昏迷转入觉醒而未觉知的状态。患者存在睡眠-觉醒周期,可自发睁眼,但无法遵从指令,对外界刺激无有意识的反应。“无反应觉醒综合征”是近年来更受推崇的术语,旨在避免“植物”一词可能带来的负面暗示。

1.2.3 微意识状态 患者存在微弱但明确的非反射性行为,对自身及周围环境有部分意识,例如能遵从简单指令、视觉追踪、发出可理解的语言或有目的性行为等。依据患者的行为水平高低,将MCS进一步分为两个亚型:MCS_{plus}(MCS⁺)和MCS_{minus}(MCS⁻)。MCS_{plus}(MCS⁺):存在高阶行为证据,如存在基于语言指令的理解或表达行为(如命令执行、是/否反应、有目的性的沟通)。MCS_{minus}(MCS⁻):仅存在非反射性的,主要与基于听觉或视觉感知,与语言理解或表达无关的行为(如视觉追踪、对情绪刺激的反应、对伤害性刺激的定位及对物体的一致性抓握)。近年来又提出了MCS^{*}的概念,如认知-运动分离和高阶皮质反应-运动分离(higher-order cortex motor dissociation)^[5]。认知运动分离(cognitive motor dissociation, CMD):患者行为上无反应,但神经影像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)或脑电图(electroencephalogram, EEG)技术检测到其保留有意识活动的证据。不同患者意识障碍持续和恢复时间各异,可经过脱离MCS(emerged from MCS, eMCS)逐渐恢复意识。

根据意识障碍的持续时间可分为:(1)急性意识障碍:意识丧失<28 d的意识障碍,通常指昏迷。(2)慢性意识障碍(prolonged DoC, pDoC):是指意识丧失超过28 d的意识障碍,包括VS/UWS和MCS。

1.3 迷走神经电刺激

迷走神经电刺激概念是通过电极向迷走神经发放电脉冲以调节神经活动的一种新型神经调控技术。

1.3.1 用于治疗意识障碍的迷走神经电刺激 的分类 (1)经皮迷走神经电刺激(transcutaneous vagus nerve stimulation, tVNS):包括经皮耳迷走神经电刺激(taVNS)、经皮颈迷走神经电刺激(transcutaneous cervical vagus nerve stimulation, tcVNS)为非侵入性方法,通过放置在耳甲(主要位于耳甲腔和耳甲艇)/颈部皮肤的电极刺激迷走神经以调控神经功能。(2)侵入性VNS:需通过外科手术在颈部分离迷走神经并植入电极,通过放置在皮下的导线向颈部

的左迷走神经传递电脉冲信号。侵入性VNS(invasive vagus nerve stimulation, iVNS)疗法于1994年在欧洲首次获批用于治疗难治性癫痫,并于1997年在美国和加拿大获得批准。2005年获FDA批准用于抑郁症治疗。Corazzol等^[6]于2017年首次应用VNS促进患者意识恢复。

1.3.2 迷走神经电刺激解剖基础 迷走神经(vagus nerve, VN)是第10脑神经,是行程最长、分布最广的神经,由20%的传出纤维和80%的传入纤维组成的混合副交感神经,其将外周感觉信号传递到中枢神经系统(central nervous system, CNS),再从脑干传出,广泛地分布于颈部、胸部、腹部等多个区域。VN的耳支(auricular branch of the vagus nerve, ABVN)是VN唯一到达体表的分支,ABVN主要分布在耳甲,在耳廓中形成皮肤感受野^[7],ABVN的传入纤维通过颈静脉神经节进入VN干,并投射到孤束核(nucleus tractus solitarius, NTS)^[8],NTS从下到上直接或间接投射到许多核团。研究报道,taVNS可调节与意识控制相关的区域包括:臂旁核、蓝斑核、中缝背侧核、下丘脑、丘脑、纹状体、海马体、内侧前额叶皮质、前扣带皮质、后扣带皮质、楔前叶、顶叶皮质和颞叶皮质^[9]。正是由于上述解剖学基础,taVNS探索用于治疗意识障碍。尽管taVNS治疗意识障碍主要通过刺激ABVN发挥作用,但其传入纤维的数量和分布存在显著的个体异质性,这也是影响临床疗效的原因之一。近期,将支配范围更广、直径更大的颈丛C3感觉神经与颈部迷走神经进行功能性连接,从而为耳部经皮刺激建立了一条额外的、更强大的传入通路^[10]。研究显示,此种“桥接”后再进行耳部刺激,可更有效地激活脑干孤束核,表现为c-Fos阳性神经元数量和神经元放电频率的显著提升^[10],有望在未来克服传统taVNS的解剖局限性,实现更高效、更稳定的中枢调控。

2 迷走神经电刺激治疗意识障碍的可能机制

2.1 迷走神经电刺激调控意识的关键脑区和神经网络

意识构成及维持的神经机制尚未完全阐明,目前普遍认为它源于大规模脑网络之间的动态交互^[11]。在严重脑损伤导致广泛神经元功能障碍的背景下,中观环路假说(mesocircuit hypothesis)为意识恢复提供了一个关键的理论框架^[12],该假说认为,意识依赖于前额叶皮质与中央环路之间的兴奋性连接;严重脑损伤会破坏此环路,导致意识障碍,而意识恢复则与该环路功能的重建密切相关。意识维持的核心网络主要包括丘脑、前额叶皮质、顶叶和颞叶等感觉联合皮质,其相互作用对维持觉醒和觉知至关重要。3个大规模神经网络构成了意识调控的核心:默认模式网络(default mode network, DMN)、额顶网络(fronto-parietal network, FPN)/外显网络(externally-oriented network, EXN)及突显网络(salience network, SN)^[13,14]。其中,DMN与FPN在功能上通常呈现负相关,即当注意力指向外部任务时,FPN激活增强而DMN活动同步减弱^[15],SN则充当

DMN 和 FPN 之间的动态开关,负责监测行为相关的刺激,并引导资源在 DMN(内在思考)和 FPN(外部任务)之间进行切换^[16]。这 3 个网络之间的动态平

衡是形成意识的基础,同时其他感觉、运动和边缘网络也为意识提供不可或缺的内容与动力,具体如表 1 所示。

表 1 与意识相关的主要神经网络

核心网络	关键脑区	功能
默认网络模式(DMN)	内侧前额叶皮质、后扣带回、楔前叶	处理内在意识、自省
额顶网络(FPN)/外部网络(EXN)	前额叶皮质、后顶叶皮质	执行外部任务
突显网络(SN)	前岛叶、前扣带回	调度、调控 DMN 与 FPN
感觉-运动网络(SMN)	初级运动/感觉皮质	控制运动、感觉
视觉网络(VN)	枕叶视觉皮质	处理视觉信息
听觉网络(AN)	颞叶的听觉皮质	处理听觉信息
边缘网络/奖赏网络(LN/RN)	杏仁核、海马体、伏隔核、眶额叶皮质	处理情绪与动机
注意网络(AN)	脑干、额叶、顶叶	维持清醒和警觉、注意力

作为意识产生的“总开关”,上行网状激活系统(ascending reticular activating system, ARAS)起源于脑干网状结构,广泛投射至丘脑和大脑皮质,是维持觉醒和警觉的神经基础^[17,18]。ARAS 为上述中央环路和额顶网络提供了关键的兴奋性输入,从而激活整个皮质(尤其是前额叶皮质)^[18]。前额叶皮质与中央丘脑通过丘脑皮质束构成中央环路,该网络能够形成一个自我维持的兴奋性循环:中央丘脑的活动驱动并维持前额叶皮质的觉醒状态,而前额叶皮质的反馈输入又进一步稳定和增强中央丘脑的活动^[15,16,18,19],该环路对于维持意识清醒和支撑高级认知功能至关重要,其功能失调是导致意识障碍的核心机制之一(见图 1)。

VNS 促进 DoC 恢复的机制与上述通路高度契合。其信号经迷走神经耳支传入至脑干的孤束核(NTS),经 NTS 投射至臂旁核(parabrachial nucleus, PBN),继而投射至蓝斑(locus coeruleus, LC)和中缝

背核(dorsal raphe nucleus, DRN)^[20],从而促进皮质唤醒^[21,22],蓝斑接受来自前额叶皮质的刺激,随后将信号传递至脑干、小脑、丘脑、下丘脑和杏仁核^[11]。此外,taVNS 通过调节 GABA 改善皮质兴奋性^[23]。综上,VNS 通过调控多个脑区神经递质释放促进觉醒和意识恢复,如:去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、多巴胺(dopamine, DA)、5-羟色胺(serotonin, 5-HT)和乙酰胆碱(acetylcholine, ACh),而被激活的脑干核团通过其神经递质系统进一步调控高阶网络,蓝斑的 NE 通路直接激活丘脑和 FPN^[18];蓝斑 NE 能通路的激活还通过促进 SN 和 FPN 的激活,SN 的激活有助于 DMN 和 FPN 的切换,中缝核 5-HT 能通路的激活可以增加 DMN 的活性和连通性^[17,18]。最终,这些信号共同促进了中观环路功能的重建,并通过 SN 的协调,恢复 DMN 与 FPN 之间的正常动态平衡。因此,上述关键脑区和神经网络也成为诱导 DOC 患者意识恢复的靶点(见表 2)。

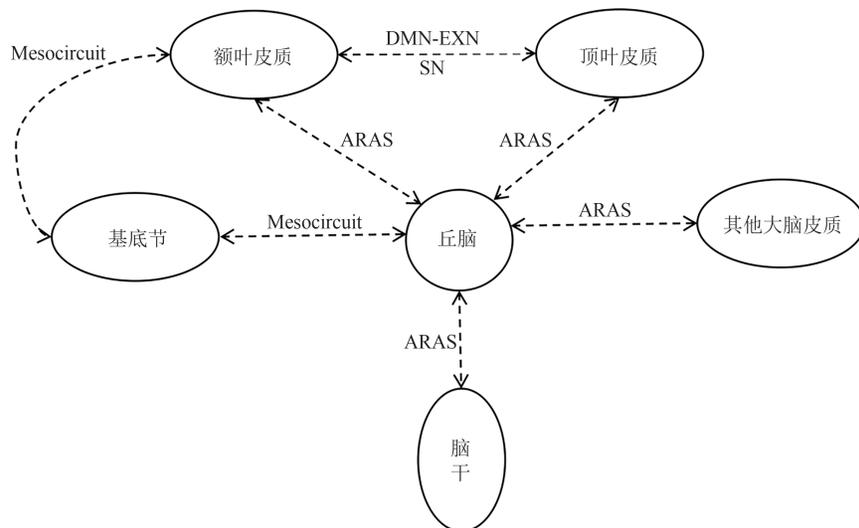


图 1 调控意识的神经网络

表2 参与意识调控的主要神经递质系统

神经递质系统	神经核团	在意识中的作用
去甲肾上腺素能系统	蓝斑核	提高警觉性、注意力
乙酰胆碱能系统	脑干胆碱能核团、基底前脑	促进皮质兴奋,诱发去同步化脑电
5-羟色胺能系统	中缝核	调节情绪、睡眠-觉醒周期
多巴胺能系统	腹侧被盖区、黑质	调节动机、奖赏和行为驱动

近年来提出的“assessment of brain connectivity dynamics(ABCD)”模型将严重脑损伤后的大脑皮质功能状态与脑电图(EEG)功率谱特征相关联,为评估意识障碍患者的脑功能层级提供了实用工具^[15,17],该模型与中观环路假说紧密联系,描述了从完全无功能的隔离皮质(A级)到接近正常(D级)的恢复过程中EEG频谱的连续变化。目前尚缺乏大规模临床研究直接证实taVNS在特定患者亚群中的疗效,但基于中观环路假说与ABCD模型,可以提出一个合理的推论:处于B级(皮质内在振荡)和C级(丘脑驱动皮质)的患者,其大脑保留了一定的可激活潜力与相对完整的丘脑-皮质通路,因此被认为是taVNS干预潜力的最佳响应人群,这一假说的验证可能是未来精准神经调控研究的重要方向。

2.2 炎症免疫调控

炎症免疫调控在意识障碍的病理生理过程中扮演着关键角色。多种原因所致的脑损伤,如创伤性脑损伤(traumatic brain injury, TBI)、脑缺血等,常伴随显著的炎症免疫反应,进一步加剧神经细胞损伤并阻碍意识恢复^[24,25]。VNS可通过胆碱能抗炎通路调控炎症反应^[26],VNS促使神经末梢释放乙酰胆碱(ACh),ACh可与巨噬细胞等免疫细胞表面的 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体($\alpha 7nAChR$)结合,进而有效抑制NF- κB 等关键促炎信号通路的活化,最终减少TNF- α 、IL-1 β 、IL-6和IL-18等促炎细胞因子的释放,减轻炎症反应^[27]。动物实验研究显示,VNS能够显著改善脑损伤后的组织病理改变、神经功能缺损及脑水肿程度。VNS还显著抑制细胞核中NF- κB 蛋白的表达以及NLRP3炎性小体的激活^[28],VNS可能主要通过 $\alpha 7nAChR$ /NF- κB 信号通路发挥其炎症免疫调控作用。此外,严重脑损伤常伴随血脑屏障的破坏,加重脑水肿及神经炎症。多项临床前研究表明,VNS不仅通过上述抗炎机制发挥作用,还可通过稳定血管内皮细胞功能,减轻血脑屏障的通透性^[29],减轻再灌注损伤^[30],从而保护大脑内环境稳定,为意识恢复创造有利条件^[25,31]。

2.3 调节脑血流

脑血流(cerebral blood flow, CBF)是维持神经功能与意识的重要生理基础。VNS对CBF的调节并非简单的全局性增加,而是一种与神经活动紧密耦合的精准、状态依赖性调控。应用近红外光谱(near-infrared spectroscopy, NIRS)技术的研究显示,VNS并不改变在静息状态下的基础CBF水平,但在执行认

知任务时,能显著增强任务诱导的CBF,且该效应呈剂量依赖性^[32],这提示VNS并非直接扩张血管,而是通过增强神经血管耦合效率,高效调配血流供应。fMRI研究明确了VNS调控的脑网络特异性,VNS可选择性调节与注意、觉醒及认知处理密切相关的脑区血流量,包括前额叶皮质、丘脑、后扣带回及杏仁核等关键脑区^[33],这种靶向性的血流优化,为VNS改善意识障碍患者的神经网络功能提供了可能。在心脏骤停-复苏所致全脑缺血损伤的小鼠模型中,VNS被证实能通过改善CBF,进而减轻继发性的氧化应激反应与过度自噬水平^[34],这一发现提示,在急性脑损伤背景下,VNS对CBF的稳定作用可能与下游的细胞保护效应相关,有助于重塑意识恢复的内环境。

2.4 改善脑电活动

VNS对脑电图(EEG)活动的影响通常与后脑电去同步化(即EEG从高幅慢波向低幅快波转变)相关,这是觉醒和认知活动的标志。一项RCT研究通过EEG探讨了taVNS对DoC患者大脑皮质电活动的影响^[35],结果显示,taVNS对大脑活动的调节作用因患者意识水平而异:对于MCS患者,taVNS引起多个脑区 δ 和 β 波段的广泛改变,显著增强跨脑区的功能连接;而对VS/UWS患者,其影响则局限在局部脑区,这表明taVNS的促醒作用可能与改善全脑网络连接有关,且对MCS患者可能更为有效。

2.5 抑制皮质扩散性抑制

抑制皮质扩散性抑制(cortical spreading depression, CSD)是已被证明与脑损伤相关,而VNS可以抑制CSD^[36]。Morais等^[37]的研究认为VNS对CSD的抑制作用完全依赖于中枢机制,VNS通过传入神经在孤立束核中继并投射到皮质下神经调节中心,通过5-HT能通路和NE能通路来抑制CSD。研究发现^[38]VNS可通过诱导NTS中谷氨酸受体介导的TrkB信号传导的激活,可通过调节大脑皮质的5-HT能和NE能通路,从而抑制CSD和皮质炎症。基于VNS对CSD的抑制作用及意识相关的神经网络基础,可得到以下推论:VNS并非直接“修复”受损的脑区,而是通过抑制有害的、混乱的电活动(如CSD),调节大脑的整体生理状态,从而为大脑固有的自我修复和网络恢复提供一个更稳定的电生理环境。

2.6 抗凋亡、神经保护与神经可塑性作用

脑损伤后,除急性坏死外,程序性细胞死亡(尤其是细胞凋亡)的激活是导致迟发性神经元丢失与神经功能缺损的重要因素。动物研究表明,迷走神

经电刺激(VNS)具有明确的抗凋亡效应。其机制涉及调控 Bcl-2 蛋白家族平衡,即上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,同时下调促凋亡蛋白 Bax 的表达,从而抑制线粒体凋亡通路,显著减少损伤灶周围的神经元凋亡。此外,VNS 还能通过抑制谷氨酸能兴奋性毒性、稳定细胞内钙离子稳态等途径,发挥广泛的神经保护作用。

除经典凋亡外,以炎性小体激活为特征的细胞焦亡在缺血性与创伤性脑损伤中也扮演着关键角色。研究显示,VNS 可通过激活 $\alpha 7nAChR$ 受体信号,有效抑制焦亡核心通路——NLRP3 炎性小体的活化,降低 NLRP3、衔接蛋白 ASC、裂解的 Caspase-1 及焦亡执行蛋白 GSDMD-N 的表达水平,进而减轻脑损伤并改善神经功能^[39-41]。ASC speck 的形成与寡聚化是启动焦亡和炎症放大的关键步骤。VNS 能够上调骨桥蛋白(SPP1),通过其与 ASC 的直接相互作用扰乱 ASC 寡聚化过程,抑制细胞焦亡,保护神经网络结构的完整性,并最终促进神经功能恢复^[42]。

意识的持久恢复依赖于大脑神经可塑性的重建,包括突触再生与神经环路的重塑。VNS 可显著提升脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的水平^[43,44]。BDNF 在突触形成、强化及修复过程中至关重要,VNS 能够激活 BDNF/cAMP/PKA/p-CREB 信号通路^[45],以此增强神经营养因子表达与神经可塑性。

3 迷走神经电刺激治疗意识障碍的临床研究

3.1 iVNS 治疗 DoC 的临床研究

iVNS 治疗 DoC 的研究多为病例报告,但结果令人鼓舞。Corazzol 等^[6]于 2017 年首次报道应用 iVNS 可促进处于植物状态长达 15 年的患者恢复意识。研究采用自身前后对照,应用 CRS-R 评分、EEG 和 PET 对患者的行为和脑功能进行评估。经过 1 个月的刺激,患者意识水平提高,CRS-R 评分从 5 分(VS/UWS)提高至 10 分(MCS),尤其在视觉追踪和保持清醒方面。神经影像学结果揭示了其行为改善的潜在机制:EEG 显示,VNS 显著增强了与意识相关的 θ 波段(4-7 Hz)脑电功率以及顶叶、楔前叶等“意识热区”皮质间的信息共享(通过 wSMI 指标衡量),且 wSMI 的增加与 CRS-R 评分改善显著相关。同时,PET 证实 VNS 激活了包括丘脑、基底节以及枕-顶-额叶网络在内的广泛脑区。研究认为,VNS 可能通过功能性地重组丘脑-皮质网络,增强关键脑区间的信息整合,从而促进意识的恢复。这一案例为 VNS 治疗 pDoC 提供了证据,并揭示了其潜在的神经机制。

关宇光等^[46]进行的一项回顾性研究探讨了 VNS 对 18 例 DoC 合并癫痫患者的疗效与安全性。所有患者均接受 VNS 治疗并随访 6 个月,10 例患者(4 例 VS/6 例 MCS)的意识状态得到改善,MCS 患者的改善率(75%)显著高于 VS 患者(40%),且 MCS 组的 CRS-R 评分在随访期有显著提升,意识恢复常具体体现在听觉和视觉功能方面,并且改善程度与刺激持续时间相关。该研究为 VNS 治疗合并癫痫的慢性意识障碍患者提供了临床支持,表明其可能是一种有效

的疗法,尤其对 MCS 患者获益更明显。

3.2 经皮耳迷走神经电刺激(taVNS)治疗 DoC 的临床研究

Yu 等^[47]于 2017 年发表了全球首例应用 taVNS 治疗植物状态患者的研究,患者因心肺骤停造成的缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)而导致 DoC。对患者进行了一个月的 taVNS 治疗,患者的 CRS-R 评分从 6 分增加至 13 分,从 VS 恢复为 MCS,出现了可重复性遵嘱行为。fMRI 结果显示:taVNS 增加了后扣带回/楔前叶和下丘脑、丘脑、腹内侧前额叶皮质(vmPFC)、颞上回之间的 FC,但减少了后扣带回/楔前叶和小脑之间的 FC。研究认为大脑默认模式网络(DMN)的 FC 增强可能是患者脑功能改善的主要原因。Noé 等^[48]于 2020 年进行了一项前瞻性探索性研究,首次在包含不同病因和病程的 DoC 患者队列中系统评估了 taVNS 的可行性、安全性和初步疗效。该研究对 14 例 pDoC 患者(6 例 VS/UWS, 8 例 MCS)进行了为期 4 周、共 40 次的 taVNS 治疗,该疗法耐受性良好,不良事件罕见且与刺激无关,证实了其安全性。尽管所有患者的临床诊断在研究期间均未改变,但在一个月的随访期结束时,CRS-R 评分出现了显著改善。值得注意的是,疗效存在明显的亚组差异:VS/UWS 亚组患者无 CRS-R 评分的改善,而 8 例 MCS 患者中有 5 例表现出行为学的改善,且改善主要体现在运动功能方面。仅 1 例 MCS 患者的 CRS-R 在治疗结束时增加(14 分增至 15 分),该患者和另外 4 例 MCS 患者在 1 个月随访时显示 CRS-R 升高(增加了 1~3 分)。MCS 患者部分保留的脑功能连接和皮质可塑性可能是其对 taVNS 治疗产生良好反应的原因。该研究为 taVNS 治疗 DoC,尤其是 MCS 患者,作为一种安全、可行的治疗方案提供了初步证据,并强调其疗效的显现可能需要持续的治疗和更长的观察时间。

Zhou 等^[49]于 2023 年进行了一项随机双盲假刺激对照试验将 60 例患者随机分为主动 taVNS 组与假刺激组,在接受常规治疗的同时进行为期 4 周的干预。结果显示,与假 taVNS 组相比,CRS-R 和 GCS 中 taVNS 组的评分随时间的推移有更大的改善。尽管 taVNS 组 CRS-R 评分优于假刺激组,但差异无统计学意义。亚组分析表明,taVNS 对 MCS 患者的意识恢复有促进作用,MCS 患者较早接受 taVNS 治疗获益更大。而对 VS/UWS 患者无显著效果。整个试验过程中未发现与 taVNS 相关的严重不良事件。提示 taVNS 可能促进意识恢复,特别是针对 MCS 患者的有效且安全的治疗方案。Osińska 等应用 taVNS 对一位 UWS 长达 6 年的 28 岁女性患者进行了长期随访,结果显示 CRS-R 总分明显增高,由 UWS 恢复至 MCS^[44]。然而,后续的随访提示这可能并非持久改善。EEG 结果提示在 α 范围内重新出现了第二个振荡峰值,这是有意识的特征。心率稳步下降,同时 HRV-HR 增加,表明交感神经逐渐退出,心脏副交感神经控制增加,这项纵向案例研究支持了 taVNS 对 DoC 的治疗作用。

一项针对MCS患者的假刺激随机对照双盲的临床试验($n=50$)^[50],进行了4周干预及8周随访,评估临床量表(CRS-R、GCS、DRS)及神经生理指标(EEG、USEP、BAEP、P300)。结果显示,与假刺激组相比,taVNS组在治疗后期(第3~4周)CRS-R和GCS评分改善更显著,且神经电生理指标(EEG、USEP、BAEP、P300)在4周时均有明显改善;亚组分析表明早期干预(病程 ≤ 1 个月)效果更佳,12周时DRS评分也显示taVNS组预后更好。研究认为,taVNS是一种安全有效的神经调控方法,可促进MCS患者意识恢复,改善大脑功能及神经传导通路。

taVNS的安全性:近期*Scientific Reports*发表的一项全球首个taVNS安全性系统评价与荟萃分析^[51],用177项研究、6322名受试者的大数据给出了权威答案,整体来看,taVNS的不良反生发生率仅为12.84例/10万人均分钟日。分析发现双侧刺激虽不如单侧普遍(仅12.6%的研究采用双侧刺激,5%采用右侧刺激,71.3%采用左侧刺激),但未发现双侧刺激会增加额外安全风险,无论是局部不良反生(如耳痛、头痛)还是全身反生(如头晕、疲劳),双侧刺激组与单侧刺激组的发生率无显著差异,且均以轻微、短暂的症状为主,停止刺激后可快速缓解。此外,传统VNS最关注的“心脏风险”(如心动过缓、房颤等),在双侧taVNS中并未出现。研究也指出了目前taVNS领域的不足:55.37%的研究未报告“是否存在不良反生”,虽作者推测多为“无不良反生可报告”,但仍存在报告偏倚;部分研究未明确设备参数(如频率、脉冲宽度)或不良反生评估方法,导致方法学异质性;儿童、老年人等特殊人群的研究较少,需进一步验证。taVNS对于大多数人群,是安全、可耐受的神经调控技术。

当前局限与挑战:现有临床研究普遍存在样本量小、研究设计异质性大(刺激参数、疗程、患者入组标准不一)、盲法实施困难等问题。最重要的是,缺乏大规模、多中心、双盲、假刺激对照的RCT研究来提供更高等级的循证医学证据。复旦大学团队近期提出的“神经桥接”策略,通过外科手术将体感觉神经与迷走神经连接,从结构上为经皮耳部刺激拓展了一条新的传入通路,初步研究显示该策略能显著增强对脑干孤束核的激活效能^[10]。这为经皮VNS技术提供了全新的范式,虽然目前尚处于临床前研究阶段,但其为解决传统taVNS因解剖变异导致的疗效差异问题、开发下一代精准高效的神经调控方案指明了富有潜力的探索方向。

4 总结与展望

综上所述,大量临床前研究和初步临床研究证据表明,VNS(特别是taVNS)在治疗DoC方面具有较大潜力。其作用机制涉及多靶点、多水平,涵盖了从宏观神经网络调控到微观层面的抗炎、抗凋亡等多种效应。

尽管前景广阔,目前该领域仍处于早期研究阶段。未来应进一步阐明意识障碍的病理生理基础,以及迷走神经电刺激对大脑网络的影响机制。未来

的研究应开展大规模、高质量的RCTs。优化刺激参数(如最佳频率、强度、刺激时长),明确治疗的最佳时间窗和最合适的患者亚群(如UWS与MCS,创伤性与非创伤性),探索个体化治疗方案,寻找可靠的生物标志物(如EEG、TMS-EEG、fMRI、fNIRS及血清分子标志物等)以预测治疗反应和监测疗效,并利用先进神经影像技术(如fMRI、PET)深入研究VNS在DoC患者大脑中的作用靶点和网络调控机制。taVNS有望在未来成为DoC综合治疗体系中不可或缺的一环,为患者及其家庭带来新的希望。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:王馨艺负责论文初步设计、检索文献、撰写论文;王亚茹负责绘制图表;赵伊博负责整理文献;孙晴晴负责指导研究的实施;张亚男负责协助论文修改;寇玉红、王赞负责提出研究选题、拟定写作思路、指导撰写论文并最后定稿。

【参考文献】

- [1] Giacino JT, Katz DI, Schiff ND, et al. Practice guideline update recommendations summary: Disorders of consciousness: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research [J]. *Neurology*, 2018, 91(10): 450-460.
- [2] Kondziella D, Bender A, Diserens K, et al. European Academy of Neurology guideline on the diagnosis of Coma and other disorders of consciousness [J]. *Eur J Neurology*, 2020, 27(5): 741-756.
- [3] 中国医师协会神经修复专业委员会意识障碍与促醒学组. 慢性意识障碍诊断与治疗中国专家共识 [J]. *中华神经医学杂志*, 2020, 19(10): 977-982.
- [4] 中国神经科学学会意识与意识障碍分会, 中国康复医学会意识障碍康复专业委员会, 中国康复医学会颅脑创伤康复专业委员会, 等. 慢性意识障碍命名与分类专家共识 [J]. *临床神经外科杂志*, 2025, 22(3): 241-247.
- [5] Bruno MA, Majerus S, Boly M, et al. Functional neuroanatomy underlying the clinical subcategorization of minimally conscious state patients [J]. *J Neurol*, 2012, 259(6): 1087-1098.
- [6] Corazzol M, Lio G, Lefevre A, et al. Restoring consciousness with vagus nerve stimulation [J]. *Curr Biol*, 2017, 27(18): R994-R996.
- [7] Peuker ET, Filler TJ. The nerve supply of the human auricle [J]. *Clin Anat*, 2002, 15(1): 35-37.
- [8] Mazzone SB, Undem BJ. Vagal afferent innervation of the airways in health and disease [J]. *Physiol Rev*, 2016, 96(3): 975-1024.
- [9] Jang SH, Cho MJ. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in disorders of consciousness: A mini-narrative review [J]. *Medicine*, 2022, 101(50): e31808.
- [10] Sun F, Su X, Wang Y, et al. Neural bridging achieves transcutaneous regulation of vagus nerve function and treatment of depressive disorders [J]. *Neurotherapeutics*, 2025, 22(6): e00738.
- [11] Briand MM, Gosseries O, Staufmont B, et al. Transcutaneous auricular vagal nerve stimulation and disorders of consciousness: A hypothesis for mechanisms of action [J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 933.
- [12] Schiff ND. Mesocircuit mechanisms in the diagnosis and treatment of disorders of consciousness [J]. *Presse Med*, 2023, 52(2): 104161.
- [13] Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: A unifying triple network model [J]. *Trends Cogn Sci*, 2011, 15(10): 483-506.
- [14] Bressler SL, Menon V. Large-scale brain networks in cognition: Emerging methods and principles [J]. *Trends Cogn Sci*, 2010, 14(6):

- 277-290.
- [15] Edlow BL, Claassen J, Schiff ND, et al. Recovery from disorders of consciousness: Mechanisms, prognosis and emerging therapies [J]. *Nat Rev Neurol*, 2021, 17(3): 135-156.
- [16] Goulden N, Khusnulina A, Davis NJ, et al. The salience network is responsible for switching between the default mode network and the central executive network; Replication from DCM [J]. *Neuro-Image*, 2014, 99: 180-190.
- [17] Schiff ND. Recovery of consciousness after brain injury: A meso-circuit hypothesis [J]. *Trends Neurosci*, 2010, 33(1): 1-9.
- [18] Schiff ND. Central thalamic contributions to arousal regulation and neurological disorders of consciousness [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1129(1): 105-118.
- [19] Van der Werf YD, Witter MP, Groenewegen HJ. The intralaminar and midline nuclei of the thalamus. Anatomical and functional evidence for participation in processes of arousal and awareness [J]. *Brain Res Rev*, 2002, 39(2-3): 107-140.
- [20] Krahl SE, Clark KB, Smith DC, et al. Locus coeruleus lesions suppress the seizure-attenuating effects of vagus nerve stimulation [J]. *Epilepsia*, 1998, 39(7): 709-714.
- [21] Wang Y, Li SY, Wang D, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation: From concept to application [J]. *Neurosci Bull*, 2021, 37(6): 853-862.
- [22] 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.
- [23] Capone F, Assenza G, Di Pino G, et al. The effect of transcutaneous vagus nerve stimulation on cortical excitability [J]. *J Neural Transm*, 2015, 122(5): 679-685.
- [24] Corps KN, Roth TL, McGavern DB. Inflammation and neuroprotection in traumatic brain injury [J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72(3): 355-362.
- [25] Andalib S, Divani AA, Ayata C, et al. Vagus nerve stimulation in ischemic stroke [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2023, 23(12): 947-962.
- [26] Zhao JJ, Wang ZH, Zhang YJ, et al. The mechanisms through which auricular vagus nerve stimulation protects against cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(3): 594-600.
- [27] 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.
- [28] Tang Y, Dong X, Chen G, et al. Vagus nerve stimulation attenuates early traumatic brain injury by regulating the NF- κ B/NLRP3 signaling pathway [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2020, 34(9): 831-843.
- [29] 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.
- [30] Zhang LN, Zhang XW, Li CQ, et al. Vagal nerve stimulation protects against cerebral ischemia-reperfusion injury in rats by inhibiting autophagy and apoptosis [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2021, 17: 905-913.
- [31] Lopez NE, Krzyzaniak MJ, Costantini TW, et al. Vagal nerve stimulation decreases blood-brain barrier disruption after traumatic brain injury [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 72(6): 1562-1566.
- [32] Kunii N, Koizumi T, Kawai K, et al. Vagus nerve stimulation amplifies task-induced cerebral blood flow increase [J]. *Front Hum Neurosci*, 2021, 15: 726087.
- [33] Peng L, Mu K, Liu A, et al. Transauricular vagus nerve stimulation at auricular acupoints Kindey (CO10), Yidan (CO11), Liver (CO12) and Shenmen (TF4) can induce auditory and limbic cortices activation measured by fMRI [J]. *Hear Res*, 2018, 359: 1-12.
- [34] Duan W, Sun Q, Wu X, et al. Cervical vagus nerve stimulation improves neurologic outcome after cardiac arrest in mice by attenuating oxidative stress and excessive autophagy [J]. *Neuromodulation*, 2022, 25(3): 414-423.
- [35] Wang Y, Yang Y, Wang Y, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation improved brain connection activity on patients of disorders of consciousness: A pilot study [J]. *J Tradit Chin Med*, 2022, 42(3): 463-471.
- [36] Chen SP, Ay I, Lopes de Morais A, et al. Vagus nerve stimulation inhibits cortical spreading depression [J]. *Pain*, 2016, 157(4): 797-805.
- [37] Morais A, Liu TT, Qin T, et al. Vagus nerve stimulation inhibits cortical spreading depression exclusively through central mechanisms [J]. *Pain*, 2020, 161(7): 1661-1669.
- [38] 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): 03331024241230466.
- [39] Tang H, Li J, Zhou Q, et al. Vagus nerve stimulation alleviated cerebral ischemia and reperfusion injury in rats by inhibiting pyroptosis *via* α 7 nicotinic acetylcholine receptor [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 54.
- [40] Xia XM, Duan Y, Wang YP, et al. Vagus nerve stimulation as a promising neuroprotection for ischemic stroke *via* α 7nAChR-dependent inactivation of microglial NLRP3 inflammasome [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2024, 45(7): 1349-1365.
- [41] Kang J, Ren B, Wang J, et al. Vagus nerve stimulation: A promising strategy to combat pyroptosis and inflammation in traumatic brain injury through the OX-A/NLRP3/caspase-1/GSDMD signaling pathway [J]. *Eur J Med Res*, 2025, 30(1): 586.
- [42] Wen J, Tang H, Wang L, et al. Vagus nerve stimulation inhibits pyroptosis and improves outcome of cerebral ischemic stroke by up-regulating osteopontin (SPP1) to disturb ASC oligomerization [J]. *BMC Med*, 2025, 23(1): 407.
- [43] Follasa P, Biggio F, Gorini G, et al. Vagus nerve stimulation increases norepinephrine concentration and the gene expression of BDNF and bFGF in the rat brain [J]. *Brain Res*, 2007, 1179: 28-34.
- [44] Osińska A, Rynkiewicz A, Binder M, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation in treatment of disorders of consciousness - longitudinal case study [J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 834507.
- [45] Li J, Zhang Q, Li S, et al. α 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.
- [46] 关宇光, 王静, 栾国明. 慢性意识障碍的神经调控治疗(昏迷促醒)-18例迷走神经刺激治疗慢性意识障碍合并癫痫 [J]. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2017, 26(4): 66-69.
- [47] Yu YT, Yang Y, Wang LB, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in disorders of consciousness monitored by fMRI: The first case report [J]. *Brain Stimul*, 2017, 10(2): 328-330.
- [48] Noé E, Ferri J, Colomer C, et al. Feasibility, safety and efficacy of transauricular vagus nerve stimulation in a cohort of patients with disorders of consciousness [J]. *Brain Stimul*, 2020, 13(2): 427-429.
- [49] Zhou YF, Kang JW, Xiong Q, et al. Transauricular vagus nerve stimulation for patients with disorders of consciousness: A randomized controlled clinical trial [J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1133893.
- [50] Zhou Y, Sun Y, He P, et al. The efficacy and safety of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation for patients with minimally conscious state: A sham-controlled randomized double-blind clinical trial [J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1323079.
- [51] Kim AY, Marduy A, de Melo PS, et al. Safety of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS): A systematic review and meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2022, 12: 22055.

引证本文:王馨艺,王亚茹,孙晴晴,等. 迷走神经电刺激治疗意识障碍的机制及临床研究进展 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2025, 42(11): 1046-1052.