

• 综 述 •

非侵入性迷走神经电刺激治疗注意缺陷 多动障碍的潜在机制研究进展

徐河¹, 支金草¹, 常庆¹, 王艳^{1,2}

1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学附属第二医院康复科

摘 要: 迷走神经(VN)起自脑干,在脑-体间建立了双向沟通的桥梁,广泛分布于中枢和周围神经系统。非侵入性迷走神经刺激(nVNS)是一种具有主动调控功能的神经调控手段,近年来已经被应用于许多疾病的治疗,例如在抑郁、癫痫等疾病中发挥着显著作用,但在治疗注意缺陷多动障碍(ADHD)的相关研究较少,本文通过对 ADHD 发病机制、nVNS 作用机制的总结,发现两者在神经递质、炎症以及凋亡等方面存在着关联,探寻两者之间存在的潜在机制,以期 nVNS 治疗 ADHD 奠定理论基础与治疗的思路。

关键词: 非侵入性; 迷走神经电刺激; 注意缺陷多动障碍

中图分类号:R179 文献标识码:A 文章编号:1008-6579(2025)08-0883-05 doi:10.11852/zgetbjzz2024-0605

Advances in potential mechanisms of non-invasive electrical vagus nerve stimulation in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder

XU He¹, ZHI Jincao¹, CHANG Qing¹, WANG Yan^{1,2}

1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China; 2. Department of Rehabilitation, The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine

Corresponding author: WANG Yan, E-mail: swallow-1113@163.com

Abstract: The vagus nerve (VN) originates from the brainstem, serving as a bidirectional communication bridge between the brain and the body, and is widely distributed throughout the central and peripheral nervous systems. Noninvasive vagus nerve stimulation (nVNS) is a neuromodulation technique with active regulatory functions that has been applied in the treatment of various diseases in recent years, demonstrating significant effects in conditions such as depression and epilepsy. However, there have been relatively few studies on its use in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). By summarizing the pathogenesis of ADHD and the mechanism of nVNS, this article identifies associations between the two in terms of neurotransmitters, inflammation, apoptosis, and other aspects, and explore the potential mechanisms that exist between them, so as to provide a theoretical foundation for nVNS treatment of ADHD.

Keywords: non-invasive; vagus nerve stimulation; attention-deficit/hyperactivity disorder

注意缺陷多动障碍(attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD)为一种神经发育障碍性疾病,主要表现为注意力不集中、过度活跃、冲动行为等,其发病机制尚未明确,目前认为由遗传-心理-环境因素共同决定^[1]。流行病学研究表明,ADHD 的全球患病率约为 7.2%,且呈现上升趋势^[2]。ADHD 的多发性和普遍性给个人家庭和社会带来沉重的负担,故亟需有效的医疗手段对此进行治疗。

目前,治疗 ADHD 的药物主要为兴奋剂药物如哌甲酯、苯丙胺和非兴奋剂药物托莫西汀等,临床效果显著,但副作用明显。ADHD 的传统康复干预方法,例如社会心理干预、神经反馈、认知训练以及体

育锻炼等,常常配合药物共同发挥治疗作用。其中,无创脑刺激作为近些年新兴的治疗方法,包括重复经颅磁刺激、经颅直流电刺激和周围神经电刺激等,已被证实可以改善 ADHD 认知方面疗效显著^[3]。而非侵入性迷走神经刺激(noninvasive vagus nerve stimulation, nVNS)作为周围神经电刺激之一,其通过电刺激迷走神经的浅表分支,使其产生神经信号经孤束核(nucleus tractus solitarius, NTS)投射至大脑功能的广泛区域,产生迷走神经效应,进而达到周围-中枢系统的耦合,发挥治疗作用^[4]。nVNS 具有安全、无创、便携性、患者接受度高的特点,在临床上治疗癫痫、抑郁、认知功能障碍等成效显著^[5]。已

作者简介: 徐河(2000-),女,硕士研究生在读,主要研究方向为儿童发育性疾病的临床及基础研究。

通信作者: 王艳, E-mail: swallow-1113@163.com

有研究显示, nVNS 对机体的多项关键认知能力与行为能力具有调节作用, 如情绪识别和抑制控制^[6]。但目前 nVNS 治疗 ADHD 的研究相关报道尚少。因此, 探讨 nVNS 对 ADHD 的可能作用机制, 可以为未来 ADHD 的治疗提供新的方向。本文将从 ADHD 的发病机制、nVNS 治疗的作用机制以及 nVNS 对 ADHD 治疗的潜在机制这几个方面进行论述。

1 ADHD 的发病机制

ADHD 产生原因复杂, 多与遗传、神经发育异常、环境因素以及心理等因素相关, 但具体机制尚不明确。依据现有研究显示, 其发病机制可能与神经递质失调、炎症反应、氧化应激、细胞凋亡以及肠道菌群失调等相关。

1.1 神经递质失调 神经递质是指在神经调节过程中神经末梢释放的化学物质, 跨过突触间隙作用于效应细胞上的受体, 完成神经元之间或者神经元与效应器之间的信息传递^[7]。研究发现, 介导 ADHD 产生的相关递质主要为单胺类神经递质: 多巴胺(dopamine, DA)、去甲肾上腺素(Norepinephrine, NE)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)等, 其中 DA 缺陷假说居于核心地位^[8]。DA 为一种重要的儿茶酚胺类神经递质, 其合成后贮存于 DA 能神经元的突触囊泡中, 一旦受到外界刺激, DA 就会被释放到突触区, 并与 DA 受体结合, 发挥不同的效应。最早由 Levy 等^[9]提出在大脑皮层和纹状体处, DA 含量不足, 可能引起 ADHD。Bouchatta 等^[10]通过对新出生的大鼠脑内注射 6-羟基多巴胺造模, 诱使中枢内的 DA 缺陷, 导致神经元的损伤后引起多动, 这与 ADHD 的症状表现相似、提示 ADHD 的产生与脑内 DA 功能不足具有相关性。有研究进一步表明, 当 DA 和 5-HT 神经元在个体发育的适当时间受损时, 小鼠会产生类似于 ADHD 症状的行为改变^[11]。此外, 相关研究表明血液中的 NE 和 5-HT 保持着均衡状态, 一旦打破这个平衡就可能会导致多动、注意力不集中、冲动等表现。不仅如此, 大脑中的 DA 和 5-HT 能够相互作用, ADHD 的产生可能是因为它们摄取、合成、降解过程中的关键环节出现改变^[12]。因此, 神经递质的失调可能为 ADHD 发病机制潜在因素。

1.2 炎症反应 炎症是一种以急性期蛋白和补体因子水平升高、细胞因子级联和细胞免疫反应为特征的生物学状态, 外周细胞因子可能通过激活迷走神经传入纤维间接影响中枢神经系统结构, 例如神经元损伤与变性、胶质细胞激活、氧化应激的增加和血脑屏障损伤等^[13]。有研究表明, 炎症反应也与 ADHD 之间存在关联^[14]。Avcil 等^[15]在实验中同

样观察到 ADHD 组的中性粒细胞与淋巴细胞比值(Neutrophil-lymphocyte count ratio, NLR)、血小板淋巴细胞比值(Platelet-lymphocyte count ratio, PLR)、混合淋巴反应以及中性粒细胞计数均显著高于健康组。同时, Önder 等^[16]的研究也验证了 ADHD 患者的 NLR 和 PLR 与正常组相比, 有明显升高的现象, 这都进一步证明了炎症因子在 ADHD 的发病中有着重要的作用。Darwish 等^[17]在研究中观察到, ADHD 患者血清中白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)水平与健康对照儿童相比显著升高, 因此 IL-6 水平升高可能是导致 ADHD 的病因。Oades 等^[18]报道了 ADHD 患儿的炎症因子 IL-16 和 IL-13 水平升高, 分别对应多动冲动症状和注意力不集中, 这与 ADHD 的核心症状相关。因此, 炎症因子可以通过多种途径影响大脑发育, 与 ADHD 的产生具有相关性。

1.3 氧化应激与细胞凋亡 氧化应激是一种生物体内氧化与抗氧化作用失衡的现象, 造成活性氧(reactive oxygen species, ROS)等自由基在细胞中积聚, 从而导致细胞损伤、功能紊乱, 甚至死亡^[19]。有研究发现 ADHD 儿童长期处于一种过度的氧化应激状态, 这种应激可促进炎症因子和 ROS 的产生, 扰乱神经递质的传导, 还可能导致神经细胞的凋亡, 从而对认知、行为的发展产生不良影响^[13]。Kul 等^[20]在实验评估中观察到, ADHD 组与健康对照组相比, ADHD 患者的总抗氧化状态显著降低, 总氧化状态和氧化应激指数显著升高, 这提示 ADHD 病理过程中氧化应激和 ROS 扮演着重要角色。而氧化应激与神经递质传导紊乱、神经炎症和细胞凋亡等多种因素相互作用, 对神经元造成损伤, 影响其生长发育, 导致突触丢失、脱髓鞘等, 进而引起或加重 ADHD。同时, 氧化应激, 神经递质紊乱, 炎症也是导致细胞凋亡的前提, 而凋亡则是其最终结局。Salem 等^[21]研究发现, 用味精或蛋白质营养不良诱导的 ADHD 大鼠模型可以观察到脑细胞凋亡, 主要通过凋亡调节因子 Bax 的上调、促凋亡因子 AIF 的增加以及抗凋亡因子 Bcl-2 的下调来反映。

1.4 肠道菌群 肠道微生物对儿童的大脑, 各个身体系统都有一定的影响^[22]。Tengeler 等^[23]研究表明, 将 ADHD 患者的肠道微生物群转移到小鼠体内可以诱发行为改变, 而使用来自正常对照组的肠道微生物群时没有观察到这些改变。Boonchooduang 等^[24]进一步论证了两者的关系, 肠道微生物群可能通过肠道和大脑之间的双向通信(称为“肠-脑轴”)导致 ADHD。此外, 德国的一项研究显示, 拟杆菌相对较高与多动和冲动水平相关^[25]。而 Lee 等^[26]研究发现, 瘤胃球菌和阿加索杆菌, 被确定与

ADHD 儿童的情绪行为症状有关。因此,由于不稳定和不成熟的肠道微生物,儿童的大脑可能更容易发生病变,肠道菌群失衡可能会导致肠-脑轴改变,进而影响神经递质水平,最终导致 ADHD。

2 非侵入性迷走神经刺激的作用

VN 是第 10 对颅神经,连接大脑与颈部、胸部、腹部以及一些盆腔器官^[27],由 20% 传出纤维和 80% 的传入纤维共同组成。传入纤维负责从躯体到脑的传导,主要在脑干的 NTS,部分终止于背侧运动迷走神经核和后区,调节高级大脑区域(如前额叶皮层)的自主神经功能和行为,边缘系统和顶叶皮层^[28]。NTS 的单突触能够直接投射到蓝斑(locus coeruleus, LC),该区域是产生 NE 的大脑区域,可以调节 LC 活性^[29]。此外,大脑和胃肠道通过肠-脑轴保持连续的双向通信,迷走神经含有 80% 的传入纤维,可以感知肠道微生物群代谢物^[30]。其中一些代谢物是神经递质,例如 GABA、5-HT、DA 和 Ach,它们局部作用于肠神经系统,但也可以通过 VN 到达大脑^[31]。

研究发现,nVNS 能够增强神经可塑性、调节炎症、调节氧化应激、减少细胞凋亡等作用^[32]。nVNS 主要是通过改变中枢内的 γ -氨基丁酸(Gamma-aminobutyric acid, GABA)和乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)等神经递质,引起皮层神经可塑性改变而发挥治疗作用;其次, VN 连接免疫系统和中枢神经系统,在调节神经炎症中起着重要作用;而 VN 又由高髓鞘 A、轻髓鞘 B 和无髓鞘 C 纤维组成,其中迷走神经 A 纤维可能有助于细胞因子释放调节^[33];同时, Xia 等^[34]研究发现,nVNS 可以通过炎症小体的 $\alpha 7$ 烟碱性乙酰胆碱受体依赖性失活,抑制细胞凋亡,进而发挥脑保护作用。这表明 nVNS 可以通过抑制细胞凋亡和促进神经系统的重组再生而发挥治疗作用。

3 非侵入性迷走神经刺激对 ADHD 治疗的潜在机制

3.1 nVNS 与神经递质 ADHD 与神经递质之间的失衡存在关系,而神经递质的释放与再平衡在神经功能恢复中发挥重要作用。VN 传入纤维终止于脑干的 4 个区域:迷走神经背核、迷走神经疑核、三叉神经脊束核、NTS,其中 NTS 占绝大多数部分,NTS 接收到传入纤维的信号并整合后,投射到其他区域如 LC、中缝核等,进而可以引起相关递质的改变^[35]。并且,耳甲区 VN 的传入可以通过激活 NTS 兴奋基底核神经元和 LC 神经元,分别引起脑内 Ach 和 NE 的释放,能够使脑内调控网络的广泛活化与神经可塑性的提高^[36]。此外,有研究发现长期

nVNS 可以通过 NTS 激活中缝背核,促进包括大脑皮质、海马在内的广泛脑区的 5-HT 能神经元放电频率增加,内源性 5-HT 释放增加;大鼠长期接受 VNS,其前额叶皮质区域和伏核周围的 DA 水平也显著上升^[37]。因此,nVNS 可能通过调节神经递质释放与平衡,从而发挥对 ADHD 患者的治疗作用。

3.2 nVNS 与炎症反应 研究表明刺激 VN 具有抗炎作用,它能把脑干发出的信号连接到周围器官,从而导致炎症减弱。此外, VN 也可使部分发生在背侧运动核和疑核中的 Ach 受体激活,以减少外周的炎症分子^[38]。Bonaz 等^[39]进一步论证了 Ach 可以抑制与炎症有关的细胞素的释放,如 $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-6 等。Pereira 等^[40]研究显示,nVNS 可上调 Ach 分泌,活化胆碱能抗炎通路,上调高迁移率族蛋白 B1,调控炎症因子的表达,发挥抗炎效应。同时,在治疗 ADHD 的过程中,宋宇尘^[41]研究证明了可以通过抑制 $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-6 等促炎因子的释放,进而改善 ADHD 模型大鼠的症状。王勇等^[42]研究进一步论证了降低患儿血清中 IL-6 的炎症因子水平,能有效治疗儿童 ADHD 合并破坏性行为障碍。因此,nVNS 有可能通过调节炎症反应,如降低炎症因子产生或促进抗炎因子合成等,对 ADHD 症状进行改善和治疗。

3.3 nVNS 与细胞凋亡 研究表明 nVNS 可以提高脑源性神经营养因子和碱性成纤维细胞生长因子的水平,促进神经突触的可塑性,推动脑神经的重塑和再生^[43]。Zhao 等^[44]用 nVNS 治疗脑缺血再灌注小鼠,最终在实验结果中发现,nVNS 减少了梗死体积,改善了神经系统结果,减少了凋亡神经元。Lai 等^[45]进一步证明了 nVNS 能够降低细胞凋亡。同时,在 ADHD 的发病机制中存在细胞凋亡的情况,它会导致神经元丢失、可支配神经数量减少,进而阻碍神经元之间的电学信息传递^[46],这与 nVNS 的作用机制具有互补性。此外,杨佃旭^[47]指出 nVNS 治疗癫痫的可能机制是通过抑制半胱氨酸蛋白酶-3 的激活,进而抑制大鼠的神经元线粒体凋亡通路而发挥作用。ADHD 也存在相关的发病机制,例如, Réus 等^[48]的研究发现,哌甲酯治疗 ADHD 也是通过减少半胱氨酸蛋白酶-3 和细胞色素 c 抑制细胞凋亡进而改善和治疗其症状。阎樱等^[49]研究也进一步验证了,使用哌甲酯治疗 ADHD 模型大鼠,是通过减少大鼠前额叶皮层细胞的凋亡情况而发挥治疗作用。因此这可能提示 nVNS 可以通过抑制细胞凋亡、促进神经再生等途径进而改善 ADHD 症状。

综上所述,本文通过对 nVNS 治疗 ADHD 的潜在作用机制的综述,以期对临床治疗及基础研究提供思路。ADHD 的具体发病机制尚不明确,发病机

制可能与神经递质失调、神经炎症、细胞凋亡、氧化应激等有关,而 nVNS 则可以通过多种作用途径对 ADHD 产生的功能障碍进行调节,进而达到改善和治疗的效果。同时,nVNS 相比较传统迷走神经电刺激具有成本低、不易感染、便捷高效等优势。目前,关于 nVNS 对 ADHD 治疗研究还相对有限,刺激参数和方案也存在差异,目前尚未有足够证据支持其作为 ADHD 治疗方法的有效性。因此,未来仍需要大量的随机对照试验,验证这种 nVNS 在 ADHD 治疗中的潜力和适用性,并确定最佳刺激参数、治疗持续时间和症状发作后的干预时间。

参考文献

- [1] Rajaprakash M, Leppert ML. Attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *Pediatr Rev*, 2022,43(3):135-147.
- [2] Thomas R, Sanders S, Doust J, et al. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis[J]. *Pediatrics*, 2015,135(4):e994-e1001.
- [3] Drechsler R, Brem S, Brandeis D, et al. ADHD: Current concepts and treatments in children and adolescents[J]. *Neuropediatrics*, 2020,51(5):315-335.
- [4] 欧阳胤飞,彭璿,黄金丽,等.非侵入性神经调控治疗帕金森病神经调节机制的 MRI 研究进展[J]. *磁共振成像*, 2023,14(10):125-131.
Ouyang YF, Peng F, Huang J, et al. MRI research progress on the neuromodulation mechanism of non-invasive neuromodulation for parkinson's disease[J]. *Clin J Magn Reson Imag*, 2023,14(10):125-131. (in Chinese)
- [5] 刘畅,张玉梅.非侵入性迷走神经刺激与认知功能研究进展[J]. *中国医刊*, 2021,56(4):366-369.
Liu C, Zhang YM. Advances in noninvasive vagus nerve stimulation and cognitive function[J]. *Chinese Journal of Medicine*, 2021,56(4):366-369. (in Chinese)
- [6] 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 Neurophysiology*, 2020,123(5):1739-1755.
- [7] Wang B, Dudko OK. A theory of synaptic transmission[J]. *Elife*, 2021,10:e73585.
- [8] 李雪军,王淑敏,姜之炎,等.注意缺陷多动障碍模型及其病理机制研究进展[J]. *中国比较医学杂志*, 2023,33(5):145-152.
Li XJ, Wang SM, Jiang ZY, et al. Research progress on models and pathological mechanisms of attention deficit hyperactivity disorder[J]. *Chin J Comp Med*, 2023,33(5):145-152. (in Chinese)
- [9] Levy F. The dopamine theory of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 1991,25(2):277-283.
- [10] Bouchatta O, Manouze H, Bouali-Benazzouz R, et al. Neonatal 6-OHDA lesion model in mouse induces attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)-like behaviour[J]. *Sci Rep*, 2018,8(1):15349.
- [11] Lee YA, Kim YJ, Lee JS, et al. Imbalance between dopamine and serotonin caused by neonatal habenula lesion[J]. *Behav Brain Res*, 2021,409:113316.
- [12] Madhyastha S, Rao MS, Renno WM. Serotonergic and adrenergic neuroreceptor manipulation ameliorates core symptoms of ADHD through modulating dopaminergic receptors in spontaneously hypertensive rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2024,25(4):2300.
- [13] Corona JC. Role of oxidative stress and neuroinflammation in attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020,9(11):1039.
- [14] Dunn GA, Nigg JT, Sullivan EL. Neuroinflammation as a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2019,182:22-34.
- [15] Avci S. Evaluation of the neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as inflammatory markers in children with attention-deficit hyperactivity disorder[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2018,72(7):522-530.
- [16] Önder A, Gizli ÇÖ, Sürer AA. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 2021,25(1):43-48.
- [17] Darwish AH, Elgohary TM, Nosair NA. Serum interleukin-6 level in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)[J]. *J Child Neurol*, 2019,34(2):61-67.
- [18] Oades RD, Myint AM, Dauvermann MR, et al. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: An exploration of associations of cytokines and kynurenine metabolites with symptoms and attention[J]. *Behav Brain Funct*, 2010,6:32.
- [19] Azzi A. Oxidative stress: What is it? can it be measured? where is it located? can it be good or bad? can it be prevented? can it be cured? [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022,11(8):1431.
- [20] Kul M, Unal F, Kandemir H, et al. Evaluation of oxidative metabolism in child and adolescent patients with attention deficit hyperactivity disorder[J]. *Psychiatry Investig*, 2015,12(3):361-366.
- [21] Salem HA, Elsherbiny N, Alzahrani S, et al. Neuroprotective effect of morin hydrate against attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) induced by MSG and/or protein malnutrition in rat pups: Effect on oxidative/monoamines/inflammatory balance and apoptosis[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022,15(8):1012.
- [22] Amini-Khoei H, Haghani-Samani E, Beigi M, et al. On the role of corticosterone in behavioral disorders, microbiota composition alteration and neuroimmune response in adult male mice subjected to maternal separation stress[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019,66:242-250.
- [23] Tengeler AC, Dam SA, Wiesmann M, et al. Gut microbiota from persons with attention-deficit/hyperactivity disorder affects the brain in mice[J]. *Microbiome*, 2020,8(1):44.
- [24] Boonchooduang N, Louthrenoo O, Chattipakorn N, et al. Possible links between gut-microbiota and attention-deficit/hyperactivity disorders in children and adolescents[J]. *Eur J Nutr*, 2020,59(8):3391-3403.
- [25] Prehn-Kristensen A, Zimmermann A, Tittmann L, et al.

- Reduced microbiome alpha diversity in young patients with ADHD[J]. *Plos One*, 2018,13(7):e200728.
- [26] Lee MJ, Lai HC, Kuo YL, et al. Association between gut microbiota and emotional-behavioral symptoms in children with attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. *J Pers Med*, 2022,12(10):1634.
- [27] Goggins E, Mitani S, Tanaka S. Clinical perspectives on vagus nerve stimulation: present and future[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2022,136(9):695-709.
- [28] Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. Therapeutic potential of vagus nerve stimulation for inflammatory bowel diseases [J]. *Front Neurosci*, 2021,15:650971.
- [29] Janitzky K. Impaired phasic discharge of locus coeruleus neurons based on persistent high tonic discharge-a new hypothesis with potential implications for neurodegenerative diseases[J]. *Front Neurol*, 2020,11:371.
- [30] Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis[J]. *Front Neurosci*, 2018,12:49.
- [31] Sarkar A, Lehto SM, Harty S, et al. Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals[J]. *Trends Neurosci*, 2016,39(11):763-781.
- [32] Andalib S, Divani AA, Ayata C, et al. Vagus nerve stimulation in ischemic stroke[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2023,23(12):947-962.
- [33] Isabella AJ, Moens CB. Development and regeneration of the vagus nerve[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2024,156:219-227.
- [34] Xia XM, Duan Y, Wang YP, et al. Vagus nerve stimulation as a promising neuroprotection for ischemic stroke via $\alpha 7nAChR$ -dependent inactivation of microglial NLRP3 inflammasome[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2024,45(7):1349-1365.
- [35] 康君伟,董晓阳,汤运梁,等. 迷走神经电刺激治疗慢性意识障碍的临床疗效及潜在机制研究进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2022,37(8):1137-1141.
- Kang JW, Dong XY, Tang YL, et al. Advances in clinical efficacy and potential mechanisms of vagus nerve electrical stimulation in the treatment of chronic disorders of consciousness[J]. *Chin J Rehabil Med*, 2022,37(8):1137-1141. (in Chinese)
- [36] Kilgard MP, Rennaker RL, Alexander J, et al. Vagus nerve stimulation paired with tactile training improved sensory function in a chronic stroke patient[J]. *NeuroRehabilitation*, 2018,42(2):159-165.
- [37] 刘林,江钟立. 迷走神经电刺激在记忆障碍疾病中的研究进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2021,36(11):1460-1464.
- Liu L, Jiang ZL. Research progress of vagus nerve electrical stimulation in memory disorders [J]. *Chin J Rehabil Med*, 2021,36(11):1460-1464. (in Chinese)
- [38] 雷欢,安军明,曹坤,等. 经皮耳穴迷走神经电刺激治疗失眠障碍的研究现状[J]. *针灸临床杂志*, 2024,40(2):89-93.
- Lei H, An JM, Cao K, et al. Research status of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in treatment of insomnia[J]. *Journal of Clinical Acupuncture Moxibustion*, 2024,40(2):89-93. (in Chinese)
- [39] Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. Anti-inflammatory properties of the vagus nerve: Potential therapeutic implications of vagus nerve stimulation[J]. *J Physiol*, 2016,594(20):5781-5790.
- [40] Pereira MR, Leite PE. The involvement of parasympathetic and sympathetic nerve in the inflammatory reflex[J]. *J Cell Physiol*, 2016,231(9):1862-1869.
- [41] 宋宇尘. 安神定志灵调控注意缺陷多动障碍神经炎症的机制研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2021.
- Song YC. Study on mechanism of anshen dingzhiling regulating neuroinflammation in attention deficit hyperactivity disorder[D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2021. (in Chinese)
- [42] 王勇,王臻颖. 阿立哌唑治疗儿童注意缺陷多动障碍合并破坏性行为障碍的效果及对炎症因子水平的影响[J]. *中国医药杂志*, 2021,16(3):440-443.
- Wang Y, Wang ZJ. Effect of aripiprazole on attention deficit hyperactivity disorder combined with disruptive behavior disorder in children and its effect on levels of inflammatory cytokines[J]. *China Medicine*, 2021,16(3):440-443. (in Chinese)
- [43] 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.
- [44] 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.
- [45] Lai Y, Deng J, Wang M, et al. Vagus nerve stimulation protects against acute liver injury induced by renal ischemia reperfusion via antioxidant stress and anti-inflammation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019,117:109062.
- [46] 吴晨蕾,王孟飞,周荣易. 氧化应激在注意缺陷多动障碍发病机制中的研究进展[J]. *中国当代儿科杂志*, 2024,26(2):201-206.
- Wu CL, Wang MF, Zhou RY. Recent research on the role of oxidative stress in the pathogenesis of attention deficit hyperactivity disorder[J]. *Chin J Contempo Pediatr*, 2024,26(2):201-206. (in Chinese)
- [47] 杨佃旭. 经皮迷走神经耳支刺激对药物难治性癫痫大鼠的治疗效果及其机制探讨[D]. 上海:上海交通大学, 2016.
- Yang DX. Effect and mechanism of transcutaneous vagus nerve auricular branch stimulation on drug-refractory epilepsy rats[D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, 2016. (in Chinese)
- [48] Réus GZ, Scaini G, Jeremias GC, et al. Brain apoptosis signaling pathways are regulated by methylphenidate treatment in young and adult rats[J]. *Brain Res*, 2014,1583:269-276.
- [49] 阎樱,王亚萍. 哌醋甲酯对 ADHD 动物模型 SHR 大鼠前额叶皮质层细胞凋亡的影响[J]. *中国妇幼健康研究*, 2016,27(12):1450-1452.
- Yan Y, Wang YP. Effect of methylphenidate on prefrontal cortex cells apoptosis in SHR of ADHD model[J]. *Chinese Journal of Woman and Child Health Research*, 2016,27(12):1450-1452. (in Chinese)