

迷走神经刺激治疗难治性抑郁症的研究进展

陈雄¹, 王熙², 马亚云³, 刘忠纯⁴, 艾春启^{1*}

¹十堰市太和医院(湖北医药学院附属医院)心理卫生中心, 湖北 十堰

²十堰市太和医院(湖北医药学院附属医院)睡眠障碍中心, 湖北 十堰

³湖北医药学院, 湖北 十堰

⁴武汉大学人民医院精神卫生中心, 湖北 武汉

Email: xlwszx@taihehospital.com, *465488293@qq.com

收稿日期: 2021年4月19日; 录用日期: 2021年5月19日; 发布日期: 2021年5月27日

摘要

迷走神经刺激技术经历了植入式迷走神经向经皮迷走神经刺激技术方向的发展。本文系统综述了近年来迷走神经刺激术在治疗抑郁症特别是在治疗难治性抑郁症方面的研究进展, 分别从迷走神经刺激的发展, VNS治疗TRD的作用机制研究进展, VNS治疗TRD的有效性研究, VNS治疗TRD研究的不足和展望, 从这个四个方面进行综述总结, 希望为临床工作者使用VNS治疗技术, 提供一定的参考, 并为将来VNS的发展进行展望。笔者相信, 随着研究的升入和检测技术的提高和相关学者的努力探索, 相信未来i-VNS在治疗TRD方面将会取得更大突破, i-VNS这一疗法也可能会在临床上得到更多的应用。

关键词

迷走神经刺激, 植入式迷走神经刺激, 经皮迷走神经刺激, 难治性抑郁症, 研究进展, 综述

Research Progress of Vagus Nerve Stimulation in the Treatment of Treatment-Resistant Depression

Xiong Chen¹, Xi Wang², Yayun Ma³, Zhongchun Liu⁴, Chunqi Ai^{1*}

¹Department of Mental Health Center, Shiyan Taihe Hospital (Affiliated Hospital of Hubei University of Medicine), Shiyan Hubei

²Department of Sleep Disorders Center, Shiyan Taihe Hospital (Affiliated Hospital of Hubei University of Medicine), Shiyan Hubei

³Hubei University of Medicine, Shiyan Hubei

⁴Mental Health Center, People's Hospital of Wuhan University, Wuhan Hubei

Email: xlwszx@taihehospital.com, *465488293@qq.com

Received: Apr. 19th, 2021; accepted: May 19th, 2021; published: May 27th, 2021

*通讯作者。

文章引用: 陈雄, 王熙, 马亚云, 刘忠纯, 艾春启. 迷走神经刺激治疗难治性抑郁症的研究进展[J]. 国际神经精神科学杂志, 2021, 10(2): 74-79. DOI: 10.12677/ijpn.2021.102010

Abstract

The technique of vagus nerve stimulation has experienced the development from implantable vagus nerve to percutaneous vagus nerve stimulation. In recent years were reviewed in this paper, system the vagus nerve stimulation in the treatment of depression, especially in the progress of treatment-resistant depression, respectively from the development of the vagus nerve stimulation; the mechanism of action of VNS therapy for TRD research progress TRD; the VNS therapy effectiveness for TRD research; the VNS therapy for TRD research of deficiencies and prospects. This paper summarizes the four aspects, hoping to provide some references for clinical workers to use VNS treatment technology, and prospect the development of VNS in the future. The author believes that with the advancement of research and the improvement of detection technology and the efforts of relevant scholars, i-VNS will make a greater breakthrough in the treatment of TRD in the future, and the treatment of i-VNS may be applied more in clinical practice.

Keywords

Vagus Nerve Stimulation, Invasive Vagus Nerve Stimulation, Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation, Treatment-Resistant Depression, Research Progress, Review

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

随着经济社会的发展,抑郁症患病率也在不断增长。据统计,抑郁症在美国的终身患病率为 16% [1]。抑郁障碍已严重影响到患者的日常生活、社交活动和工作能力。其中带来的全球经济负担相当于心血管疾病,癌症等,已经成为严重危害人类健康的疾病之一[2]。虽然,目前有很多药物对抑郁症治疗有效,但据临床调查显示依然有 19%~34%的患者对第一次抗抑郁药物治疗完全无效,12%~15%患者仅部分有效[3]。国内外研究者将各种治疗效果不佳的抑郁症,称之为难治性抑郁症(Treatment-Resistant depression, TRD) [4]。20 世纪 80 年代中期出现了植入式迷走神经刺激术(Invasive vagus nerve stimulation, i-VNS), 它被用来治疗一部分难治性抑郁症,取得了一定的疗效,但也有一些不足的地方如,不良反应多,需要做手术侵入式治疗,价格昂贵等。后来有学者发现采用针刺结合电刺激耳部迷走神经分布的地方,取得了一定效果,于是出现了用经皮电刺激耳部迷走神经分布的地方—经皮迷走神经刺激术(Transcutaneous vagus nerve stimulation, t-VNS)治疗难治性抑郁症。该方法能够在保留 i-VNS 有效性的基础上,避免有创性手术且,不良反应较少的缺点[5]。本文现对国内外 VNS 治疗难治性抑郁症的研究进展进行综述,以期临床工作者获得最新的研究进展。

2. 迷走神经刺激: i-VNS 到 t-VNS 的发展

迷走神经是一对全身分布最广,走行最长的脑神经,在人体内稳态维持方面发挥着重要作用,对多系统,器官有着广泛的影响[6]。植入式迷走神经刺激术(Invasive vagus nerve stimulation, i-VNS)在 1997 年已经通过了美国食品药品监督管理局(FDA)认证,最早用于难治性癫痫病患者的辅助物理治疗[7]。

i-VNS 具体的操作方法是將螺旋形电极缠绕在左侧颈部的迷走神经上,埋藏于锁骨下区的脉冲发生器,从而产生电流刺激颈部迷走神经,通过特殊传导通路直接调节皮质重要区域的功能。很多研究[8] [9] [10]已经证实了这一治疗对难治性癫痫疾病的有效性。但由于 i-VNS 是植入性手术,故有一定的创伤性,且需要电刺激,更换电池需要二次手术,术中刺激喉返神经会引起声带的损伤,加重患者咳嗽,部分患者还会出现夜间呼吸困难等迷走神经亢进等缺点[11] [12],限制了其在临床上的进一步应用。加拿大学者 Ventureyra [13]在 2000 年通过针灸结合迷走神经刺激术的方法,提出了一个新的观点,即采用经皮电刺激耳部迷走神经分布区(t-VNS)的方法克服 i-VNS 的有创性,副作用等缺点,且成本要比植入式要低很多。t-VNS 治疗的理论基础是采用经皮电刺激法(Transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS),将刺激电极固定于皮肤表面,设定不同的刺激参数对耳部迷走神经分布区进行刺激,已达到通过刺激迷走神经调节皮质重要区域的功能。随着对其临床应用的增多和作用机制的深入了解,目前 t-VNS 不仅作用于难治性癫痫的治疗,也成为难治性抑郁症的一种治疗方式[14] [15]。

3. VNS 治疗 TRD 的作用机制研究

目前关于 VNS 治疗 TRD 的作用机制研究主要集中在迷走神经刺激后的即时效应脑功能网络的功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)方面的研究有研究指出, i-VNS 的抗抑郁作用机制可能是降低抑郁症患者脑血流代谢,海马体积增加有关[16] [17]。方继良等[18] [19]通过临床试验,观察正常组与电刺激右侧耳甲部迷走神经病例组行 fMRI 比较,发现了正常组和病例组迷走刺激的负激活区结构不同,前者主要表现为较广的边缘叶及其旁边缘叶结构,后者负激活区表现弥散,边缘叶结构涉及范围较小,强度更低。Kraus 等[20]比较迷走神经电刺激左侧外耳道及耳廓中部分布区,发现了广泛的边缘叶及颞区的负激活区。Kraus [21] fMRI 成像技术观察发现左侧外耳道分布区迷走神经受到刺激后,在边缘结构及脑干区强大的血氧水平依赖(Blood oxygen level dependence, BOLD)信号减弱。Dietrich 等[22]发现了蓝斑核、丘脑、左后扣带回的激活及伏核的负激活,认为与 t-VNS 抗抑郁有关。方继良等[18]发现了前额叶及边缘叶系统明显的负激活,也显示了在脑干部的明显负激活效应,认为耳甲部与迷走初级中枢孤束核直接相关,在抑郁症病人耳甲部与正常人比较时,发现了右小脑部,双侧旁海马颞中下回,下丘脑,左侧三叉神经核,初级视皮层的明显激活高信号区。推测小脑与情绪加工有关的神经解剖环路结构如旁海马,下丘脑等结构一起在抑郁症发病机制中起重要作用,也可能与 t-VNS 治疗抑郁症机制有关。Liu 等[23]用 fMRI 技术,观察接受 t-VNS 与假刺激治疗的抑郁患者杏仁核区,在右侧杏仁核与左背外侧前额叶皮层间静息状态功能连接(Rest state function connection, RSFC)较假刺激组增多,且与 HAMD 减分率相关。认为 t-VNS 可以显著调节抑郁患者杏仁核外侧前额叶 RSFC,可能是其治疗抑郁症的脑机制。Fang 等[24]在采用经皮电刺激耳部迷走神经分布区治疗中度抑郁症患者,发现病例组患者汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分显著降低,并与 fMRI 成像的脑功能连接有明显的相关。俞裕天等[25] [26]通过对以往的研究总结认为 t-VNS 可以调制中度至重度抑郁患者脑功能连接(Functional Connectivity, FC)的默认模式网络(Default mode network, DMN)。

4. VNS 治疗 TRD 的有效性研究

动物实验已经证实了 VNS 治疗对抑郁症的有效性。Liu 等[23]在动物实验中发现了 t-VNS 对常规的抑郁症模型大鼠的抗抑郁效果,发现 t-VNS 可以显著改善抑郁症模型大鼠抑郁样行为。Li 等[27]在转基因大鼠模型中,发现 t-VNS 能缓解 Zucker 糖尿病大鼠(Zucker Diabetic Fatty rats, ZDF)抑郁样行为。在临床试验中,冯周琴等[28]研究了 t-VNS 治疗抑郁症的疗效及安全性,使用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)及白氏抑郁量表(BDI)对患者的心理精神状况进行评估,发现采用 t-VNS 治疗的试验组患者, HAMD

减分率下降比对照组下降更明显, 试验组患者 BDI 评分更低。Rong 等[29]在 t-VNS 治疗抑郁症的临床试验对照, 主张 t-VNS 是治疗 TRD 安全有效的方法, 希望能够扩展 VNS 在临床抑郁症患者中的应用。陈丽梅等[30]通过对 1 例有 20 年抑郁症病史的难治性抑郁症患者采用 t-VNS 联合药物的方法进行治疗后发现该患者的抑郁症状得到明显改善, 随访 3 个月未复发, 且在治疗后脑内的神经递质 γ -氨基丁酸 (GABA) 和谷氨酸 (Glu) 显著降低 ($P < 0.05$); 治疗 8 周后患者抑郁症状减少 50% 以上; 认为 t-VNS 联合药物治疗对难治性抑郁症有效且后期预后较好, 维持时间较长。Li 等[31]通过对一例有 20 余年病史的难治性抑郁症患者经过 8 周的耳电针刺激迷走神经治疗配合药物舍曲林 (50 mg/d) 口服治疗后, 临床症状明显改善, HAMD 减分率为 94.4%, 随访 3 个月未复发。Hein 等[32]进行了 t-VNS 治疗单纯抑郁症的随机对照试验, 结果表明 t-VNS 对治疗轻、中度抑郁症也有一定疗效, 且与 i-VNS 相比 t-VNS 具有操作方便、成本较低、安全性高、无创、不良反应较少等优点, 临床应用前景广阔[33] [34]。Rush 等[35]进行了一个 VNS 的治疗难治性的多中心研究, 纳入重症难治性抑郁症、双相 1 型抑郁症、双相 2 型抑郁症三种分型患者进行研究。发现治疗后的三组患者 HAMD 减分率较治疗之前比较有大幅提高, 且三组患者临床疗效总评量表 (Clinical Global Impression, CGI) 也比治疗之前的有所提高。Rong 等[36]在一项非随机对照临床试验中, 纳入 160 例轻、中度抑郁症患者, 发现 t-VNS 能够改善约 60% 患者的抑郁症状, 且提高患者的生活质量。

5. VNS 治疗 TRD 研究的不足和展望

VNS 在治疗抑郁症特别是 TRD 中取得了一些成就, 尤其是 i-VNS 的应用将是未来发展的趋势, 但是 VNS 治疗 TRD 的疗效机制尚不明确, 目前尚多集中在 fMRI 方面的研究。此外, 目前临床上大部分采用的是 VNS 与药物联合治疗的方法进行研究, 相关研究的样本量较少。疗效评估方面大部分采用 HAMD 减分情况评估的疗效作为因变量, 并没有考虑以下这些与预后有关的因素如 HAMD 测试的分数、诊断的类别 (难治性抑郁症, 单相和双相抑郁症)、抑郁症发病的持续时间, 发病的严重程度, 患病的总时长, 患者年龄, 既往对于电抽搐治疗 (Electroconvulsive therapy, ECT) 的反应以及 VNS 刺激的输出电流和治疗总强度因素, 低水平的 VNS 刺激的输出电流与疗效之间是否存在关联等这些问题都需要在未来的研究中考虑进去。当前研究主要报道的是 i-VNS 治疗过程中出现的副作用, 主要表现就是与 i-VNS 作用于癫痫病患者和植入术及刺激相关。有 30% 的病人手术部位出现疼痛, 但是在一周左右即可消失。最常见的症状就是与声音嘶哑 60%, 喉痛 27%, 头痛 30%, 呼吸异常 23% 等, 副作用反应多轻微, 患者一般可以耐受, 仅仅在刺激的时候出现症状。也有少数的植入感染及伴随症状关节疼痛, 情绪的改变易怒, 烦躁不安等, 但是考虑到试验患者全部都是临床 TRD 患者, 症状迁延的病例分组患者分别治疗均无效, 所以也不支持疗效为非特异性作用的观点, 安慰剂疗效不会对于试验组有太大的影响, 所以未安排临床安慰剂对照组[37]。目前的临床研究存在样本量小, 而动物实验研究很少。临床研究中心理测试的局限性不足, 未考虑其他因素的影响等, 未来将需要进一步研究来确认现有的结果。有学者提出将来可能会采用近红外脑功能成像技术 (functional near-infrared spectroscopy, fNIRS) 来观察 i-VNS 治疗 TRD 患者的大脑皮层的血氧活动, 并证实 t-VNS 在治疗 TRD 临床方面的有效性和广泛实用性[38] [39]。笔者相信, 随着研究的深入和检测技术的提高和相关学者的努力探索, 相信未来 VNS 在治疗 TRD 方面将会取得更大突破, VNS 这一疗法也可能会在临床上得到更多的应用。

基金项目

国家重大研发项目 (编号: 2018YFC1314600); 2020 年度太和医院软科学项目 (编号: 2020rkt07); 十堰市太和医院 2019 年院级项目 (编号: 2019JJXM005)。

参考文献

- [1] Booij, L., Van der Does, A.J.W. and Riedel, W.J. (2003) Monoamine Depletion in Psychiatric and Healthy Populations: Review. *Molecular Psychiatry*, **8**, 951-973. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001423>
- [2] Cukor, D., Peterson, R.A., Cohen, S.D. and Kimmel, P.L. (2006) Depression in End-Stage Renal Disease Hemodialysis Patients. *Nature Clinical Practice Nephrology*, **2**, 678-687. <https://doi.org/10.1038/ncpneph0359>
- [3] Cuijpers, P., de Wit, L. and Taylor, A. (2014) The Effects of Psychological Treatments for Adult Depression on Physical Activity: A Systematic Review. *Mental Health and Physical Activity*, **7**, 6-8. <https://doi.org/10.1016/j.mhpa.2014.01.002>
- [4] 饶冬萍, 唐牟尼, 徐贵云. 难治性抑郁症的研究进展[J]. 国际精神病学杂志, 2008, 35(1): 13-16.
- [5] 宋璐. 经皮迷走神经刺激术的临床应用进展[J]. 疑难病杂志, 2013, 12(10): 809-811.
- [6] Yuan, T.F., Li, A., Sun, X., Arias-Carrión, O. and Machado, S. (2016) Vagus Nerve Stimulation in Treating Depression: A Tale of Two Stories. *Current Molecular Medicine*, **16**, 33-39. <https://doi.org/10.2174/1566524016666151222143609>
- [7] Müller, K., Fabó, D., Entz, L., Kelemen, A., Halász, P., Rásonyi, G. and Eröss, L. (2010) Outcome of Vagus Nerve Stimulation for Epilepsy in Budapest. *Epilepsia*, **51**, 98-101. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02620.x>
- [8] Tsai, J.-D., Yang, R.-C., Chang, M.-Y., Fan, H.-C. and Hung, K.-L. (2020) Vagus Nerve Stimulation for Patients with Refractory Epilepsy: Demographic Features and Neuropsychological Outcomes of the VNS Taiwan Child Neurology Society Database. *Epilepsy & Behavior*, **111**, Article ID: 107186. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107186>
- [9] Pipan, E., Apostolou, A., Bograkou, M., Brooks, P., Vigren, P. and Gauffin, H. (2020) Vagal Nerve Stimulation in Epilepsy: Experiences of Participants with Cognitive Deficits. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **16**, 1181-1188. <https://doi.org/10.2147/NDT.S241716>
- [10] Liu, H., Zhan, P., Meng, F. and Wang, W. (2020) Chronic Vagus Nerve Stimulation for Drug-Resistant Epilepsy May Influence Fasting Blood Glucose Concentration. *BioMedical Engineering OnLine*, **19**, Article No. 40. <https://doi.org/10.1186/s12938-020-00784-1>
- [11] Ben-Menachem, E. (2002) Vagus-Nerve Stimulation for the Treatment of Epilepsy. *Lancet Neurology*, **1**, 477-482. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(02\)00220-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(02)00220-X)
- [12] Handforth, A., DeGiorgio, C.M., Schachter, S.C., Uthman, B.M., Naritoku, D.K., Tecoma, E.S., et al. (1998) Vagus Nerve Stimulation Therapy for Partial Onset Seizures: A Randomized Active Control Trial. *Neurology*, **51**, 48-55. <https://doi.org/10.1212/WNL.51.1.48>
- [13] Ventureyra, E.C. (2008) Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation for Partial Onset Seizure Therapy: A New Concept. *Child's Nervous System*, **16**, 101-102. <https://doi.org/10.1007/s003810050021>
- [14] Marangell, L.B., Rush, A.J., George, M.S., Sackeim, H.A., Johnson, C.R., Husain, M.M., et al. (2002) Vagus Nerve Stimulation (VNS) for Major Depressive Episodes: One Year Outcomes. *Biological Psychiatry*, **51**, 280-287. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01343-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01343-9)
- [15] Sackeim, H.A., Rush, A.J., George, M.S., Marangell, L.B., Husain, M.M., et al. (2001) Vagus nerve Stimulation (VNSTM) for Treatment-Resistant Depression: Efficacy, Side Effects, and Predictors of Outcome. *Neuropsychopharmacology*, **25**, 713-728. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00271-8](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00271-8)
- [16] 李小娇, 方继良. 迷走神经刺激术治疗难治性抑郁症脑影像研究进展[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2018, 44(4): 242-245.
- [17] Liu, J., Fang, J., Wang, Z., Rong, P., Hong, Y., Fan, Y., et al. (2016) Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Modulates Amygdala Functional Connectivity in Patients with Depression. *Journal of Affective Disorders*, **205**, 319-326. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.08.003>
- [18] 方继良. 电针耳迷走神经治疗抑郁症临床观察及其机理的 fMRI 脑功能成像研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 中国中医科学院, 2013.
- [19] 方继良, 洪洋, 范洋洋, 刘军, 马云遥, 徐春华, 等. 经皮电针刺激正常人耳甲迷走神经的功能 MRI 脑效应研究[J]. 磁共振成像, 2014, 5(6): 416-422.
- [20] Kraus, T., Kiess, O., Hsl, K., Terekhin, P., Kornhuber, J. and Forster, C. (2013) CNS BOLD fMRI Effects of Sham-Controlled Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation in the Left Outer Auditory Canal—A Pilot Study. *Brain Stimulation*, **6**, 798-804. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.01.011>
- [21] Kraus, T., Hösl, K., Kiess, O., Schanze, A., Kornhuber, J. and Forster, C. (2007) BOLD fMRI Deactivation of Limbic and Temporal Brain Structures and Mood Enhancing Effect by Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation. *Journal of*

- Neural Transmission*, **114**, 1485-1493. <https://doi.org/10.1007/s00702-007-0755-z>
- [22] Dietrich, S., Smith, J., Scherzinger, C., Hofmann-Preiss, K., Freitag, T., Eisenkolb, A. and Ringler, R. (2008) A Novel Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Leads to Brainstem and Cerebral Activations Measured by Functional MRI. *Biomedizinische Technik*, **53**, 104-111. <https://doi.org/10.1515/BMT.2008.022>
- [23] Liu, R.-P., Fang, J.-L., Rong, P.-J., Zhao, Y., Meng, H., Ben, H., *et al.* (2013) Effects of Electroacupuncture at Auricular Concha Region on the Depressive Status of Unpredictable Chronic Mild Stress Rat Models. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2013**, Article ID: 789674. <https://doi.org/10.1155/2013/789674>
- [24] Fang, J., Rong, P., Hong, Y., Fan, Y., Liu, J., Wang, H., *et al.* (2016) Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Modulates Default Mode Network in Major Depressive Disorder. *Biological Psychiatry*, **79**, 266-273. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.03.025>
- [25] 俞裕天, 荣培晶, 朱兵. 经皮耳迷走神经刺激治疗脑病的现状与展望[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2017, 19(3): 462-466.
- [26] 俞裕天, 杨艺, 王路斌, 方继良, 陈媛媛, 何江弘, 荣培晶. Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation in Disorders of Consciousness Monitored by fMRI: The First Case Report[C]//中国中西医结合学会, 医学影像专业委员会. 第十五次全国学术大会暨上海市中西医结合学会医学影像专业委员会, 2017 年学术年会暨医学影像新技术的临床应用国家级继续教育学习班, 2017.
- [27] Li, S., Zhai, X., Rong, P., McCabe, M.F., Zhao, J., Ben, H., *et al.* (2014) Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation Triggers Melatonin Secretion and Is Antidepressive in Zucker Diabetic Fatty Rats. *PLoS ONE*, **9**, e111100. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111100>
- [28] 冯周琴, 徐军, 党雷, 马建军, 苗雪梅, 史锡文, 刘芳. 刺激迷走神经治疗癫痫的实验研究与临床观察[J]. 河南医学研究, 1995, 4(1): 3-6.
- [29] Rong, P.J., Fang, J.L., Wang, L.P., Meng, H., Liu, J., Ma, Y.-G., *et al.* (2012) Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Depression: A Study Protocol for a Double Blinded Randomized Clinical Trial. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, **14**, Article No. 255. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-12-255>
- [30] 陈丽梅, 李小娇, 许可, 高德强, 韩铭, 方继良. 耳电针刺迷走神经治疗难治性抑郁症的静息态 fMRI 和 MRS 初步研究[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2019, 17(3): 221-223.
- [31] Li, X.-J., Wang, L., Wang, H.-X., Zhang, L., Zhang, G.-L., Rong, P.-J. and Fang, J.-L. (2019) The Effect of Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation on Treatment-Resistant Depression Monitored by Resting-State fMRI and MRS: The First Case Report. *Brain Stimulation*, **12**, 377-379. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.11.013>
- [32] Hein, E., Nowak, M., Kiess, O., Biermann, T., Bayerlein, K., Kornhuber, J., *et al.* (2013) Auricular Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation in Depressed Patients: A Randomized Controlled Pilot Study. *Journal of Neural Transmission*, **120**, 821-827. <https://doi.org/10.1007/s00702-012-0908-6>
- [33] Bretherton, B., Atkinson, L., Murray, A., Clancy, J., Deuchars, S. and Deuchars, J. (2019) Effects of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation in Individuals Aged 55 Years or Above: Potential Benefits of Daily Stimulation. *Aging*, **11**, 4836-4857. <https://doi.org/10.18632/aging.102074>
- [34] Hansen, N. (2018) Memory Reinforcement and Attenuation by Activating the Human Locus Coeruleus via Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation. *Frontiers in Neuroscience*, **12**, Article No. 955. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00955>
- [35] Rush, A.J., George, M.S., Sackeim, H.A., Marangell, L.B., Husain, M.M., Giller, C., *et al.* (2000) Vagus Nerve Stimulation for Treatment Resistant Depressions: A Multicenter Study. *Biological Psychiatry*, **47**, Article No. 276. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00304-2](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00304-2)
- [36] Rong, P., Liu, J., Wang, L., Liu, R., Fang, J., Zhao, J., *et al.* (2016) Effect of Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation on Major Depressive Disorder: A Nonrandomized Controlled Pilot Study. *Journal of Affective Disorders*, **195**, 172-179. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.02.031>
- [37] 陈琦, 汤宜朗. 迷走神经刺激法治疗难治性抑郁症的研究进展[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2001, 27(5): 395-396.
- [38] Porto, J.A., Bick, J., Perdue, K.L., Richards, J.E., Nunes, M.L. and Nelson, C.A. (2020) The Influence of Maternal Anxiety and Depression Symptoms on fNIRS Brain Responses to Emotional Faces in 5- and 7-Month-Old Infants. *Infant Behavior and Development*, **59**, Article ID: 101447. <https://doi.org/10.1016/j.infbeh.2020.101447>
- [39] Zhu, Y., Jayagopal, J.K., Mehta, R.K., Erraguntla, M., Nuamah, J., McDonald, A.D., Taylor H. and Chang, S.H. (2020) Classifying Major Depressive Disorder Using fNIRS During Motor Rehabilitation. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, **28**, 961-969. <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2020.2972270>