

无创迷走神经电刺激治疗在偏头痛及抑郁障碍中的应用

蔡青青^{1,2*}, 康富丽¹, 王 怡¹, 廖金成^{1,2}, 薛锐灵^{1,3}, 李 鑫⁴, 张晖集¹, 马璟曦^{1,2#}

¹重庆医科大学, 重庆

²重庆市人民医院神经内科, 重庆

³重庆市人民医院康复医学科, 重庆

⁴重庆市沙坪坝区人民医院神经内科, 重庆

收稿日期: 2025年11月4日; 录用日期: 2025年11月29日; 发布日期: 2025年12月9日

摘 要

偏头痛和抑郁障碍都是严重影响患者生存质量的神经精神系统疾病, 对个人和社会都造成不小的负担。本文主要概述了偏头痛与抑郁障碍之间的相关关系, 无创迷走神经刺激(Noninvasive vagus nerve stimulation, nVNS)的发展进程, 然后综述了nVNS在分别治疗和预防偏头痛和抑郁障碍方面的应用。nVNS能够通过影响疼痛调控通路、默认模式网络等脑区从而缓解偏头痛和抑郁障碍进展。虽然nVNS技术在治疗偏头痛和抑郁障碍方面具有显著疗效和安全性, 但仍需进行更多的研究来证实其临床应用价值。

关键词

偏头痛, 抑郁障碍, 无创迷走神经刺激, 经皮耳穴迷走神经刺激, 经皮颈部迷走神经刺激

Application of Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation in the Treatment of Migraine and Depressive Disorders

Qingqing Cai^{1,2*}, Fuli Kang¹, Yi Wang¹, Jincheng Liao^{1,2}, Ruiling Xue^{1,3}, Xin Li⁴, Huiji Zhang¹, Jingxi Ma^{1,2#}

¹Chongqing Medical University, Chongqing

²Department of Neurology, Chongqing General Hospital, Chongqing

³Department of Rehabilitation, Chongqing General Hospital, Chongqing

⁴Department of Neurology, People's Hospital of Shapingba District, Chongqing

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 蔡青青, 康富丽, 王怡, 廖金成, 薛锐灵, 李鑫, 张晖集, 马璟曦. 无创迷走神经电刺激治疗在偏头痛及抑郁障碍中的应用[J]. 临床医学进展, 2025, 15(12): 1146-1155. DOI: 10.12677/acm.2025.15123514

Abstract

Both migraine and depressive disorder are neuropsychiatric disorders that seriously affect patients' quality of life, imposing a considerable burden on individuals and society. This article primarily outlines the correlation between migraine and depressive disorder, the development process of Non-invasive Vagus Nerve Stimulation (nVNS), and then reviews the application of nVNS in the treatment and prevention of migraine and depressive disorder respectively. nVNS can alleviate the progression of migraine and depressive disorder by influencing brain regions, such as pain regulatory pathways and the default mode network. Although nVNS technology exhibits significant efficacy and safety in the treatment of migraine and depressive disorder, more studies are still needed to verify its clinical application value.

Keywords

Migraine, Depressive Disorder, Noninvasive Vagus Nerve Stimulation (nVNS), Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation, Transcutaneous Cervical Vagus Nerve Stimulation

Copyright © 2025 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. 偏头痛与抑郁障碍共病

偏头痛是一种常见的、致残的原发性头痛，并且以单侧、搏动性、中重度疼痛为主要临床表现，其疼痛一般持续 4~72 小时，可有恶心呕吐、畏光畏声等伴随症状[1]。偏头痛在全球影响着约 10 亿人口，是中青年群体的第二大致残性疾病[2]，对个人和社会造成不小的疾病负担[3]。既往研究表明偏头痛与多种疾病普遍存在共病基础[4]。精神障碍是偏头痛较为常见的合并症之一[5]。而精神障碍中抑郁及焦虑症相关情绪障碍的发生率及终生患病率最高，导致了巨大的疾病负担[6]。研究发现抑郁障碍可能是最常见的偏头痛相关精神障碍之一。既往针对偏头痛与抑郁障碍之间的相关关系已经有确切的研究[7]，偏头痛与抑郁障碍之间存在双向关联性[8]，偏头痛可能会增加抑郁障碍发生风险至 2 倍左右。观察明确诊断为抑郁障碍的患者在随后有很大的风险会经历偏头痛及其他躯体性疼痛。共同的分子遗传学是偏头痛及抑郁障碍共病的基础[9]，其他的相关病理机制包括 5-HT、多巴胺能系统、皮层扩散抑制、应激等[10]-[12]。

国内已经在 2019 年发布了《偏头痛与抑郁障碍共病诊治中国专家共识》[13]。偏头痛与抑郁障碍普遍存在共病，共识推荐利用第三版国际头痛疾病分类(ICHHD-3)来诊断偏头痛，常规推荐利用《精神疾病诊断与统计手册》第五版(DSM-5)诊断抑郁障碍，同时符合偏头痛和抑郁障碍的诊断标准即可判断为两者共病。通常认为目前最常用于治疗头痛及抑郁障碍的仍是药物治疗。然而仅有少数药物能够同时治疗抑郁障碍及偏头痛，并且存在诸如疗效不确切、不良反应多等问题。虽然国外也已经有较多的相关性研究，但是国际上并没有制定出相应的诊断标准及预防治疗措施。偏头痛共病重型抑郁时可能会对药物治疗不敏感[14]。国外有研究[15]显示偏头痛患者误诊、漏诊率高，患者对于治疗的效果不甚满意。并且，偏头痛及抑郁障碍均可能增加病患的自杀风险[16]-[18]。因此，亟需对两者共病进行仔细筛选、探索更佳的治疗手段。

2. 无创迷走神经刺激

目前已经有被批准用于治疗偏头痛及抑郁的神经调控技术[19][20]。其中，迷走神经刺激治疗技术在治疗偏头痛和重度抑郁方面的安全性已经得到美国食品药品监督管理局认可。

迷走神经是人体走行分布最长的神经，参与调节各种身体功能，提示迷走神经刺激对于治疗多种神经系统疾病有较大的潜力。传统迷走神经刺激术的侵入性限制了其广泛应用，无创迷走神经刺激的安全性和便携性更具备推广临床运用潜力。nVNS 治疗通常经过迷走神经颈部及耳部分支进行，即经皮颈部迷走神经刺激(Transcutaneous cervical vagus nerve stimulation, tcVNS)和经皮耳穴迷走神经刺激(Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation, taVNS)，其中枢投射效应已经有影像学研究支持[21][22]。通过多年研究和临床应用，nVNS 已知可以用于治疗癫痫、头痛、抑郁及失眠等疾病或障碍。nVNS 治疗起作用的最可能的机制主要涉及对自主神经系统功能的影响、抑制皮层扩散性抑制、神经递质的调节以及伤害性调节[23]。偏头痛与抑郁障碍紧密联系的病理生理机制导致了两者共病的高发生率。皮层扩散抑制理论和三叉神经血管源性理论通常被认为是两者共病最主要的病理基础[24][25]。正是因为这两者共同的发病机理，提示了 nVNS 治疗偏头痛共病抑郁障碍时很可能收获不错的疗效。虽然偏头痛共病抑郁障碍的发生率不低，并且针对 nVNS 分别治疗偏头痛和抑郁障碍的研究已经逐渐增多，但是仍欠缺 nVNS 治疗偏头痛共病抑郁障碍相关的大型随机对照试验。尽管探究 nVNS 技术的研究已经陆续开展了 20 多年，nVNS 技术也的确在治疗多种疾病或障碍时体现出了较好的疗效和可行性，然而目前仍没有指南明确推荐将其应用在偏头痛共病抑郁障碍中，其疗效呈现频率依赖性可能也是主要原因之一[26]-[28]。本文旨在总结近年 nVNS 治疗在偏头痛及抑郁障碍领域开展的随机对照研究，以此明确 nVNS 技术在治疗或预防偏头痛及抑郁障碍方面的有效性、可行性和安全性。进一步探究 nVNS 技术作用机制。为进一步开展 nVNS 技术在偏头痛共病抑郁障碍应用研究提供相关的实践基础。

3. 无创迷走神经电刺激在偏头痛中的应用

偏头痛存在不同的临床亚型，其发病特点与治疗效果存在差异。本文搜集到的近年运用无创迷走神经电刺激治疗偏头痛的相关临床研究基本信息汇总于表 1。以下主要按照头痛各亚型分别阐述 nVNS 治疗偏头痛的成效。

Table 1. Clinical research characteristics of non-invasive vagus nerve electrical stimulation for migraine treatment
表 1. 无创迷走神经电刺激治疗偏头痛的临床研究特征

作者及年份	研究设计	研究对象	干预措施	样本量	随访周期	主要结局指标及效应量
Tassorelli et al, 2018	多中心双盲随机假对照	有/无先兆发作性偏头痛	双侧 tcVNS (25 Hz, 120 s/次)	120 例(实) + 123 例(假)	单次治疗	30 min 镇痛有效率: 12.7% vs 4.2% (P = 0.012); 60 min 镇痛有效率: 21.0% vs 10.0% (P = 0.023); OR = 2.3 (95%CI: 1.2~4.4)
Vacca et al, 2018	非盲非对照	慢性偏头痛伴药物过量性偏头痛	双侧 tcVNS (90 s/次)	15 例(10 例完成)	6 个月	治疗 6 个月后 2 h 疼痛水平显著降低 (P < 0.001); VAS 评分从 4.76 ± 2.4 降至 3.16 ± 2.8 (P < 0.001); 2 小时无疼痛率 34.2%
Beh et al, 2019	非对照回顾性	前庭性偏头痛	双侧 tcVNS (120 s/次)	14 例 VM + 4 例 PPPD	单次治疗	眩晕 VAS: 5.2 ± 1.6 → 3.1 ± 2.2 (平均降 46.9%); 头痛 VAS: 6 ± 1.4 → 2.4 ± 1.5 (平均降 63.3%); PPPD 患者无获益
Boström et al, 2019	前瞻病例对照	女性偏头痛	双侧 tcVNS (120 s/次, bid)	12 例(+ 12 例健康对照)	10 周	VAS 评分: 7.4 ± 0.3 → 5.0 ± 0.2 (P < 0.01, 95%CI: 4.6~5.4); 每月头痛天数: 12.5 ± 1.7 → 8.7 ± 1.3 (P < 0.01, 95%CI: 5.8~11.5)

续表

Chaudhry <i>et al.</i> , 2019	双盲假对照	难治性偏头痛	双侧 tcVNS (120 s/次, bid)	14 例(实) + 12 例 (假) + 18 例健康对照	2 个月	每月重度发作次数: 实验组 7.64→2.93 vs 对照组 6.75→4.79 ($F = 2.81$, $df = 3.48$, $P = 0.049$)
Diener <i>et al.</i> , 2019	多中心双盲随机假对照	有/无先兆发作性偏头痛	双侧 tcVNS (1 Hz, 120 s/次, tid)	165 例(实) + 167 例(假)	12 周	每月偏头痛天数减少量: ITT 人群 2.26 天 vs 1.80 天($P = 0.15$); $\geq 67\%$ 依从性亚组 2.27 天 vs 1.53 天($P = 0.043$)
Kamourieh <i>et al.</i> , 2019	非盲非对照	唑来美辛不耐受慢性阵发性偏头痛	双侧 tcVNS (1 Hz, 120 s/次, tid)	8 例	3~19 个月	75% 患者每月头痛频率减少 $\geq 50\%$; 发作频率显著降低($P = 0.003$); 2 例患者无发作
Zhang <i>et al.</i> , 2019	单盲交叉试验	发作性偏头痛	taVNS (1 Hz, 8 min/次)	26 例(自身对照)	交叉周期	EM 发作频率显著降低; 双侧蓝斑核(LC)去激活($P < 0.05$ FDR); LC-S2 连接升高与发作次数呈负相关($r = -0.58$, $P = 0.002$)
Cao <i>et al.</i> , 2021	单盲交叉试验	无先兆发作性偏头痛	taVNS (1 Hz/20Hz, 8 min/次)	24 例(自身对照)	交叉周期	1 Hz taVNS 显著增强腹外侧导水管周围灰质(vIPAG)-中扣带回皮质(MCC)功能连接($P < 0.05$ FDR); 基线 vIPAG-MCC 连接与发作次数呈负相关($r = -0.52$, $P = 0.01$)
Zhang <i>et al.</i> , 2021	单盲随机对照	无先兆发作性偏头痛	taVNS (1 Hz, 30 min/次)	33 例(实) + 26 例(假)	短期	每月偏头痛天数减少量: 实验组 2.5 天(95%CI: 1.6~3.3, $P < 0.001$) vs 对照组 0.7 天($P = 0.267$); 交互效应 $F = 5.41$, $P = 0.024$; 枕叶丘脑-PoG 连接与头痛天数呈负相关($r = -0.42$, $P = 0.016$)
Beh <i>et al.</i> , 2021	单盲交叉试验	前庭性偏头痛	双侧 tcVNS (120 s/次)	4 例	单次治疗	眩晕 VAS: 5 (中位数 4.5)→1.5 (中位数 0.5); 头痛 VAS: 4 (中位数 4)→0.7 (中位数 0); 3 例眼震完全缓解, 1 例恢复基线

注: ① 缩写说明: VAS (Visual Analog Scale) = 视觉模拟评分(0 分 = 无不适, 10 分 = 最剧烈不适); ② 样本量标注说明: “实验组 + 对照组”为分组设计样本量, “自身对照”指同一患者先后接受干预与对照处理, “健康对照”为单独纳入的基线对比人群; 未明确标注分组的样本量为单一干预组人数。

3.1. 有/无先兆发作性偏头痛

2018 年一项多中心、双盲、随机、假对照研究[29]纳入了 243 例有或无先兆发作性偏头痛患者, 该项研究支持 tcVNS 在发作性偏头痛急性期的前 30 分钟(12.7% vs 4.2%; $P = 0.012$)和 60 分钟(21.0% vs 10.0%; $P = 0.023$)时的镇痛效果明显优于假刺激, 提示 tcVNS 能够有效、迅速地缓解偏头痛急性发作。后续延伸分析[30]还显示双盲期每次急性发作使用 tcVNS 在前 60 分钟和 120 分钟的治疗后无疼痛概率、疼痛评分降低都显著优于对照组, 且 30 分钟至 120 分钟疼痛程度下降 ≥ 1 分的比例持续更高, 且首次发作时使用 tcVNS 治疗组无需额外急性治疗药物的患者比例也显著高于假治疗组[31]。这些结果进一步表明 tcVNS 能够迅速有效缓解头痛, 并且其镇痛效果也许能够无需药物作为补充而独立应用于发作性偏头痛急性期治疗, 从而降低药物滥用的风险。预防效果方面, Diener 等开展的一项多中心、随机、双盲、假对照研究(PREMIUM 试验) [32]在意向治疗(ITT)人群($n = 332$)中未观察到 nVNS 相对于假刺激的显著优势——每月偏头痛天数平均减少量在 nVNS 组(2.26 天)与假刺激组(1.80 天)间的差异无统计学意义($P = 0.15$)。但事后对 $\geq 67\%$ 治疗依从性的人群($n = 278$)进行分析发现, 该人群中 nVNS 组每月偏头痛天数减少量(2.27 天, 95%CI: -2.89~-1.65)显著高于假刺激组(1.53 天, 95%CI: -2.13~-0.93), 效应值差异达 0.74 天($P = 0.04$, 95%CI: -1.45~-0.02), 同时在头痛天数(差异 0.86 天, $P = 0.045$)与急性药物使用天数(差异 0.80 天, $P = 0.039$)的改善上也表现出统计学优势, 提示治疗依从性是 nVNS 发挥预防效果的核心前提。Zhang 等在 2019 年研究纳入 26 例无先兆发作性偏头痛患者[33], 采用单盲交叉设计对比 1 Hz 真 taVNS (左耳甲

艇刺激)与假刺激(左耳 helix 尾)的脑功能调制效应,发现真 taVNS 可显著去激活双侧蓝斑核(LC)及默认模式网络(DMN)相关脑区,且治疗后 LC 与右侧颞顶联合区(TPJ)、左侧次级躯体感觉皮质(S2)的静息态功能连接(rsFC)显著增强,其中左侧 LC-左侧 S2 连接增强程度与前 1 个月偏头痛发作次数呈显著负相关($r = -0.58$, $P = 0.002$),提示 taVNS 可能通过调节迷走神经中枢通路及痛觉调控系统发挥作用。后续他们在 2021 年增加样本量及对照组后发现偏头痛患者在接受 1Hz taVNS 治疗后,脑岛、岛盖、壳核和尾状核的 fMRI 信号增加,在脑干的默认模式网络、蓝斑区、中缝核、臂旁核和孤束核的脑区 MRI 信号降低,并且信号减少量与偏头痛天数减少负相关(左 $R = -0.39$, $P = 0.026$; 右 $R = -0.42$, $P = 0.016$) [34],证实 taVNS 可通过调节丘脑-皮质环路改善偏头痛症状。Cao 等人 2021 年针对 24 例发作性偏头痛患者的单盲交叉 fMRI 研究[22],对比 1Hz 与 20 Hz taVNS 对腹外侧导水管周围灰质(vIPAG)功能连接的影响,发现 1 Hz taVNS 可显著增强 vIPAG 与双侧中扣带回皮质(MCC)、右侧楔前叶等痛觉下行调制系统(DPMS)关键脑区的连接,且较 20Hz taVNS 调制效应更显著,同时基线期 vIPAG-MCC 连接与前 4 周偏头痛发作次数呈负相关($r = -0.52$, $P = 0.01$),进一步揭示 taVNS 频率对疗效的影响,低频率(1 Hz)更利于激活 DPMS 通路。此外,他们还发现前四周偏头痛发作次数可能与 1 Hz taVNS 前静息状态 PAG-MCC 功能连接呈显著负相关($r = -0.52$, $P = 0.01$)。另一项通过穴位刺激耳迷走神经缓解偏头痛的研究观察到的 taVNS 可能通过调节杏仁核和疼痛网络的异常功能连接来产生镇痛效果[35]。总而言之,目前利用无创迷走神经电刺激在发作性偏头痛急性期治疗和长期预防已经有大型 RCT 研究肯定其疗效,并且有低质量的 RCT 研究通过功能影像学初步明确了无创迷走神经电刺激能够影响哪些疼痛相关的脑区。

3.2. 慢性偏头痛及药物过量性偏头痛

Vacca 等人在针对慢性偏头痛伴药物过量性偏头痛患者进行为期半年的 tcVNS 治疗和随访后[36],发现随着治疗时间增加,tcVNS 对头痛程度降低更明显,且急性疼痛 2 h 左右消失的概率为 34%,这与口服曲坦类药物观察到的缓解率相似[37]。Kamourieh 等发现慢性偏头痛患者在接受每天 3 次的 tcVNS 治疗 3 个月后发现平均每月的头痛发作频率降低了 50%以上,偏头痛残疾评估、头痛影响测试和焦虑抑郁评分均显著改善[38],并且随着治疗时间的推移,这些治疗指标改善愈趋明显。Boström 等的研究纳入了 12 名女性偏头痛患者,尽管没有明确区分偏头痛亚型,这项研究同样发现无创迷走神经电刺激显著降低了头痛严重程度、头痛天数和发作频率,同时也明显改善了睡眠质量[39]。然而这些不管是针对慢性还是药物过量性偏头痛开展的研究都有共同的局限性,即样本量小,所以无创迷走神经电刺激在这类病人中的疗效仍需高质量的 RCT 研究来进一步验证。

3.3. 前庭性偏头痛

Beh 等在 2019 年和 2021 年[40] [41]进行了单中心的回顾性研究,发现 tcVNS 可快速缓解急性前庭性偏头痛患者的眩晕和头痛症状,并且能够消除发作期相关眼震,然而对同样表现为眩晕症状的良性位置性眩晕患者并没有明显缓解效果。尽管这两项研究都提示 tcVNS 或许能成为前庭性偏头痛急性发作的同时兼顾改善眩晕和头痛症状的有效治疗措施。然而由于研究样本量小并且未进行随机化,无法排除安慰剂效应,仍需要开展多中心、随机双盲对照试验验证 nVNS 对急性前庭性偏头痛的疗效,并且结合影像学进一步明确其调节前庭-迷走通路的具体机制。

3.4. 难治性偏头痛

Chaudhry 等的研究主要纳入了 30 名难治性偏头痛患者[42],经过 2 月的随访发现,在 tcVNS 组和假刺激组中,无论是偏头痛严重程度、每月头痛天数,还是每月头痛发作次数均比随访时降低,然而组间无统计学差异。但他们还观察到 tcVNS 组每月重度发作次数显著低于假刺激组($F(3,48) = 2.81$, $P = 0.049$)。

同时, 这项研究还检测了促炎和抗炎介质的水平, 发现 IL-6、HMGB-1、TNF- α 、瘦素、IL-10、脂联素等的血浆水平在治疗前后并没有显著变化。然而该研究仅仅探究了 tcVNS 治疗对难治性偏头痛患者外周炎症介质的影响及疗效可行性, 并未进行大样本、高统计学效能的验证性研究。为明确 tcVNS 在难治性偏头痛患者治疗中的疗效, 仍需要通过大规模、同质化人群研究进一步验证。

3.5. 经颈和经耳无创迷走神经电刺激技术

综合本文收集的近年采用无创迷走神经电刺激技术治疗偏头痛的研究, 现对 taVNS 和 tcVNS 电刺激的特点进行总结。taVNS 与 tcVNS 的核心区别集中于刺激部位和作用机制。taVNS 刺激耳部甲艇(迷走神经耳支), 以 1Hz 低频为主[22] [33] [34], 通过调节中枢痛觉网络(如 vlPAG-MCC、LC-S2 连接)改善来改善无先兆发作性偏头痛, 设备便携、操作简单, 患者依从性高[34]。tcVNS 刺激颈部胸锁乳突肌内侧(迷走神经主干), 以 25 Hz 中频为主[39], 可能是通过抑制外周炎症(如 IL-1 β) [42]及调节三叉神经通路来改善偏头痛发作的。目前 taVNS 仅在无先兆发作性偏头痛人群中展开研究, 这些研究均为 fMRI 机制研究, 仅探究了其预防效果, 未对急性期疗效进行评估, 并且样本量普遍较小, 若要广泛应用于偏头痛人群仍需要大型 RCT 研究进一步验证, 在其他偏头痛亚型人群中的应用疗效仍未可知。相反, tcVNS 已经有多中心 RCT 研究[29] [32]分别对其急性期治疗和预防效果开展研究, 尽管已经针对其他亚型的偏头痛开展研究, 然而这些研究同样存在样本量小等局限性。值得注意的这几项 taVNS 的研究均未报告不良事件的发生, 而 tcVNS 相关的研究大多出现了局部皮肤刺激症状, 表明或许 taVNS 有更好的安全性。此外, nVNS 治疗偏头痛相关研究还存在多方面不足。目前研究干预参数无标准化方案, 频率、强度、时长及治疗周期混乱。结局指标以患者自评的偏头痛天数、疼痛强度为主, 主观性强且不全面, 对共病改善、生活质量等关注不足。机制研究多聚焦单一脑区或通路, 未构建“外周炎症-中枢神经-痛觉调制”完整机制链, 缺乏脑功能变化与外周分子指标的关联分析。临床实用性上, 部分刺激方案复杂导致患者依从率低, 且缺乏合并用药与共病管理数据, 无法为联合治疗提供参考, 同时多数研究缺乏长期随访, 难以评估疗效持续性与长期安全性。

4. 无创迷走神经刺激在抑郁障碍中的应用

迷走神经刺激早在 20 年前就被认为可以应用于治疗重症抑郁障碍(MMD), 但是由于手术操作的有创性限制其在临床治疗上广泛开展。近年, nVNS 或许可以替代传统迷走神经刺激技术成为更安全、有效的治疗方式。本文总结近年开展的无创迷走神经电刺激技术在不同抑郁障碍人群中的研究情况于表 2。这些研究主要采用的 taVNS 方式, 而没有采用 tcVNS。

从疗效特征来看, taVNS 在不同抑郁症亚型中均展现出临床价值: 为期 12 周的前瞻性有效性比较试验[43]发现, 针对成人轻中度 MDD, tVNS 不仅与经典抗抑郁药西酞普兰疗效相当, 还具有起效更快的优势。针对围产期抑郁症(PPD)这一特殊人群, taVNS 在避免药物经乳汁传递风险的同时, 实现了 74% 的有效率和 61% 的缓解率, 且 95% 以上的医患满意度证实其可接受性, 为产后女性提供了非药物治疗新选择[44]; 即使是青少年 MDD 患者, 急性 taVNS 也能通过调节负性情绪加工(如减少对悲伤刺激的过度敏感)发挥作用[45], 并没有像大多数药物治疗一样增加青少年抑郁症患者的自杀风险[46] [47], 为青少年抑郁症的早期干预提供思路。

机制研究方面, 多项研究共同指向 taVNS 对大脑网络和神经递质的调控作用: 除去发现 taVNS 能够显著降低 HAM-D17 评分以外, Tu 等对接受正在 taVNS 干预的轻至中度抑郁障碍患者进行 fMRI 扫描发现双侧内侧下丘脑(MH)与前扣带回皮层(rACC)之间的功能连接明显减低[47], 提示双侧 MH 与 rACC 之间的功能连接或许可以作为预测 taVNS 治疗抑郁障碍的疗效指标。Sun 等[48]进一步证实右侧楔前叶(DMN)

核心节点)的低频振幅(ALFF)及功能连接(FC)变化与抑郁症状改善相关,提示 DMN 功能紊乱的逆转可能是 tVNS 起效的关键。抑郁症患者的潜在治疗靶点。神经递质层面, Li 等[43]还发现 tVNS 与西酞普兰类似,可调节 5-羟色胺、多巴胺、 γ -氨基丁酸等水平,说明其可能通过影响单胺类神经递质系统发挥抗抑郁作用。taVNS 对 DMN 有即刻调节作用,这与前面提到的 nVNS 治疗偏头痛的研究[49]得到的结果一致。

Table 2. Clinical research characteristics of non-invasive vagus nerve electrical stimulation in the treatment of depressive disorders
表 2. 无创迷走神经电刺激治疗抑郁障碍的临床研究特征

作者及年份	研究设计	研究对象	干预措施	主要结局指标及效应量
Tu et al., 2018	非随机假对照	轻中度 MDD	实验组: 20 例 taVNS (20 Hz, 30 min/次, bid, 4 周) 对照组: 16 例假刺激	HAM-D24: 实验组 $30.47 \pm 4.38 \rightarrow 17.29 \pm 5.72$, 对照组 $28.42 \pm 3.49 \rightarrow 23.16 \pm 4.65$ (组间 $F = 16.73$, $P < 0.001$)
Koenig et al., 2021	多中心交叉随机对照	MDD 青少年/非抑郁对照	实验组: 33 例 taVNS (1 Hz, 15 min/次) 对照组: 30 例假刺激	情绪 Go/NoGo: MDD 组悲伤刺激遗漏错误升高($z = 5.79$, $P < 0.0001$), 对照组无差异(悲伤 $z = -2.50$, $P = 0.012$)
Deligiannidis et al., 2022	单臂开放标签试验	产后抑郁(PPD)	24 例 taVNS (20 Hz, 15 min/次, qd, 6 周)	HAM-D17: 最小二乘均值降低 -9.7 ± 0.87 ($P < 0.0001$); 临床有效率 74%、缓解率 61%; 95% CGIC/96% PGIC 报告改善
Li et al., 2022	单盲随机对照	轻中度 MDD	实验组: 48 例 taVNS (20 Hz, 30 min/次, bid, 8 周) 对照组: 38 例西酞普兰 40 mg, qd, 12 周	HAM-D17: 两组降低无差异($P = 0.79$, Cohen's $d = 0.039$)
Sun et al., 2023	病例对照	MDD/健康对照	实验组: 33 例 taVNS (20 Hz, 30 min/次) 对照组: 54 例 taVNS (20 Hz, 30 min/次)	右侧楔前叶 ALFF: MDD 组刺激前显著降低($t = -2.881$, $P < 0.005$)、刺激后显著升高($t = 4.137$, $P < 0.005$); 右侧楔前叶与左中额叶等 FC 降低(cluster-corr $P < 0.05$), 与 HAM-D17 负相关($r = -0.288$, $P = 0.032$)

然而, 这些研究普遍证据级别偏低, 存在诸多局限性: 一是设计缺陷, 多数研究为单臂开放标签或单盲设计, 缺乏严格的假刺激对照, 无法完全排除安慰剂效应; 二是人群局限性, 纳入对象多为轻中度患者, 未覆盖重度或难治性抑郁症, 且青少年研究中对照组为紧张型头痛患者, 可能引入混杂因素; 三是机制探索不深入, 现有研究多聚焦于功能连接或神经递质水平, 缺乏对细胞分子机制(如神经可塑性、炎症因子)的探讨; 四是参数不统一, 刺激频率(1 Hz、20 Hz)、时长(15 分钟、30 分钟)等存在差异, 尚未形成标准化方案。并且现有的研究仅探究了 taVNS 在抑郁障碍中的应用, 并没有 tcVNS 相关的研究。

5. 总结和展望

无创迷走神经电刺激技术能够显著减轻偏头痛患者急性疼痛, 并且显著减少每月偏头痛天数。taVNS 也能够显著降低抑郁评分、改善负面情绪。虽然该技术已经开展数十年, 其有效性和安全性基本得到了认可, 但是既往的研究在不同方面仍存在局限性。无论是在偏头痛管理还是在抑郁障碍管理上, nVNS 均存在普遍样本量较小、特殊类型人群覆盖不全面、干预参数和随访周期混乱、结局指标主观性过强、机制探索不深入、缺乏共病管理数据等维度的局限性。随着诊断技术的发展和生物标志物的探索, 既往的一些研究逐渐不足以支持临床诊疗决策。偏头痛与抑郁障碍广泛存在共病, 然而目前仍缺乏无创迷走神经电刺激治疗偏头痛共病抑郁障碍的相关研究。为了解决这一问题, 未来需要更多大样本多中心研究的投入; 更深入探讨其作用机制并构建“外周炎症-中枢神经环路”网络, 筛选疗效预测生物标志物; 优化刺激参数和刺激周期以提高患者依从性; 更系统地验证 nVNS 电刺激对于偏头痛和抑郁障碍这一共病的治疗成效。

基金项目

重庆市科卫联合医学科研项目(2024MSXM127), 重庆市卫生健康委医学科研项目(2023WSJK008)。

参考文献

- [1] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition. *Cephalalgia*, **38**, 1-211.
- [2] GBD 2016 Neurology Collaborators (2019) Global, Regional, and National Burden of Neurological Disorders, 1990-2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, **18**, 459-480.
- [3] Zhang, N. and Robbins, M.S. (2023) Migraine. *Annals of Internal Medicine*, **176**, ITC1-ITC16. <https://doi.org/10.7326/aitc202301170>
- [4] Cuciureanu, D.I., Bistriceanu, C.E., Vulpoi, G., Cuciureanu, T., Antochi, F. and Roceanu, A. (2024) Migraine Comorbidities. *Life*, **14**, Article 74. <https://doi.org/10.3390/life14010074>
- [5] Antonaci, F., Nappi, G., Galli, F., Manzoni, G.C., Calabresi, P. and Costa, A. (2011) Migraine and Psychiatric Comorbidity: A Review of Clinical Findings. *The Journal of Headache and Pain*, **12**, 115-125. <https://doi.org/10.1007/s10194-010-0282-4>
- [6] Huang, Y., Wang, Y., Wang, H., Liu, Z., Yu, X., Yan, J., et al. (2019) Prevalence of Mental Disorders in China: A Cross-Sectional Epidemiological Study. *The Lancet Psychiatry*, **6**, 211-224. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(18\)30511-x](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(18)30511-x)
- [7] Hung, C.I., Liu, C.Y., Yang, C.H., et al. (2019) Migraine with Active Headache Was Associated with Other Painful Physical Symptoms at Two-Year Follow-Up among Patients with Major Depressive Disorder. *PLOS ONE*, **14**, e0216108. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216108>
- [8] Amiri, S., Behnezhad, S. and Azad, E. (2019) Migraine Headache and Depression in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychiatrie*, **33**, 131-140. <https://doi.org/10.1007/s40211-018-0299-5>
- [9] Yang, Y., Zhao, H., Boomsma, D.I., Ligthart, L., Belin, A.C., Smith, G.D., et al. (2018) Molecular Genetic Overlap between Migraine and Major Depressive Disorder. *European Journal of Human Genetics*, **26**, 1202-1216. <https://doi.org/10.1038/s41431-018-0150-2>
- [10] Dresler, T., Caratozzolo, S., Guldolf, K., Huhn, J., Loiacono, C., Niiberg-Pikksööt, T., et al. (2019) Understanding the Nature of Psychiatric Comorbidity in Migraine: A Systematic Review Focused on Interactions and Treatment Implications. *The Journal of Headache and Pain*, **20**, Article No. 51. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-0988-x>
- [11] Pelzer, N., de Boer, I., van den Maagdenberg, A.M.J.M. and Terwindt, G.M. (2023) Neurological and Psychiatric Comorbidities of Migraine: Concepts and Future Perspectives. *Cephalalgia*, **43**, 1-15. <https://doi.org/10.1177/03331024231180564>
- [12] Altamura, C., Corbelli, I., de Tommaso, M., Di Lorenzo, C., Di Lorenzo, G., Di Renzo, A., et al. (2021) Pathophysiological Bases of Comorbidity in Migraine. *Frontiers in Human Neuroscience*, **15**, Article 640574. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.640574>
- [13] 偏头痛与抑郁障碍共病诊治中国专家共识[J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(12): 881-890.
- [14] Fugger, G., Dold, M., Bartova, L., Mitschek, M.M.M., Souery, D., Mendlewicz, J., et al. (2020) Clinical Correlates and Outcome of Major Depressive Disorder and Comorbid Migraine: A Report of the European Group for the Study of Resistant Depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, **23**, 571-577. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa035>
- [15] Pascual, J., Panni, T., Dell'Agnello, G., Gonderten, S., Novick, D. and Evers, S. (2023) Preventive Treatment Patterns and Treatment Satisfaction in Migraine: Results of the OVERCOME (EU) Study. *The Journal of Headache and Pain*, **24**, Article No. 88. <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01623-z>
- [16] Pompili, M., Di Cosimo, D., Innamorati, M., Lester, D., Tatarelli, R. and Martelletti, P. (2009) Psychiatric Comorbidity in Patients with Chronic Daily Headache and Migraine: A Selective Overview Including Personality Traits and Suicide Risk. *The Journal of Headache and Pain*, **10**, 283-290. <https://doi.org/10.1007/s10194-009-0134-2>
- [17] Nović, A., Kølves, K., O'Dwyer, S. and Leo, D.D. (2016) Migraine and Suicidal Behaviors: A Systematic Literature Review. *The Clinical Journal of Pain*, **32**, 351-364. <https://doi.org/10.1097/ajp.0000000000000256>
- [18] Friedman, L.E., Gelaye, B., Bain, P.A. and Williams, M.A. (2017) A Systematic Review and Meta-Analysis of Migraine and Suicidal Ideation. *The Clinical Journal of Pain*, **33**, 659-665. <https://doi.org/10.1097/ajp.0000000000000440>
- [19] Reuter, U., McClure, C., Liebler, E. and Pozo-Rosich, P. (2019) Non-Invasive Neuromodulation for Migraine and Cluster Headache: A Systematic Review of Clinical Trials. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **90**, 796-804. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-320113>

- [20] McGirr, A. and Berlim, M.T. (2018) Clinical Usefulness of Therapeutic Neuromodulation for Major Depression. *Psychiatric Clinics of North America*, **41**, 485-503. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2018.04.009>
- [21] Frangos, E. and Komisaruk, B.R. (2017) Access to Vagal Projections via Cutaneous Electrical Stimulation of the Neck: fMRI Evidence in Healthy Humans. *Brain Stimulation*, **10**, 19-27. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.10.008>
- [22] Cao, J., Zhang, Y., Li, H., Yan, Z., Liu, X., Hou, X., et al. (2021) Different Modulation Effects of 1 hz and 20 hz Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation on the Functional Connectivity of the Periaqueductal Gray in Patients with Migraine. *Journal of Translational Medicine*, **19**, Article No. 354. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03024-9>
- [23] Silberstein, S.D., Yuan, H., Najib, U., Ailani, J., Morais, A.L.D., Mathew, P.G., et al. (2020) Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation for Primary Headache: A Clinical Update. *Cephalalgia*, **40**, 1370-1384. <https://doi.org/10.1177/0333102420941864>
- [24] Nosedá, R. and Burstein, R. (2013) Migraine Pathophysiology: Anatomy of the Trigemino-vascular Pathway and Associated Neurological Symptoms, Cortical Spreading Depression, Sensitization, and Modulation of Pain. *Pain*, **154**, S44-S53. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.07.021>
- [25] Goadsby, P.J. and Akerman, S. (2012) The Trigemino-vascular System Does Not Require a Peripheral Sensory Input to Be Activated—Migraine Is a Central Disorder Focus on ‘Effect of Cortical Spreading Depression on Basal and Evoked Traffic in the Trigemino-vascular Sensory System’. *Cephalalgia*, **32**, 3-5. <https://doi.org/10.1177/0333102411430267>
- [26] Zhu, S., Zhang, X., Zhou, M., Kendrick, K.M. and Zhao, W. (2022) Therapeutic Applications of Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation with Potential for Application in Neurodevelopmental or Other Pediatric Disorders. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 1000758. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1000758>
- [27] Wang, L., Wang, Y., Wang, Y., Wang, F., Zhang, J., Li, S., et al. (2022) Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulators: A Review of Past, Present, and Future Devices. *Expert Review of Medical Devices*, **19**, 43-61. <https://doi.org/10.1080/17434440.2022.2020095>
- [28] Liu, T., Morais, A., Takizawa, T., Mulder, I., Simon, B.J., Chen, S., et al. (2022) Efficacy Profile of Noninvasive Vagus Nerve Stimulation on Cortical Spreading Depression Susceptibility and the Tissue Response in a Rat Model. *The Journal of Headache and Pain*, **23**, Article No. 12. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01384-1>
- [29] Tassorelli, C., Grazi, L., de Tommaso, M., et al. (2018) Noninvasive Vagus Nerve Stimulation as Acute Therapy for Migraine: The Randomized PRESTO Study. *Neurology*, **91**, e364-e373.
- [30] Martelletti, P., Barbanti, P., Grazi, L., Pierangeli, G., Rainero, I., Geppetti, P., et al. (2018) Consistent Effects of Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation (nVNS) for the Acute Treatment of Migraine: Additional Findings from the Randomized, Sham-Controlled, Double-Blind PRESTO Trial. *The Journal of Headache and Pain*, **19**, Article No. 101. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0929-0>
- [31] Grazi, L., Tassorelli, C., de Tommaso, M., Pierangeli, G., Martelletti, P., Rainero, I., et al. (2018) Practical and Clinical Utility of Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation (nVNS) for the Acute Treatment of Migraine: A Post Hoc Analysis of the Randomized, Sham-Controlled, Double-Blind PRESTO Trial. *The Journal of Headache and Pain*, **19**, Article No. 98. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0928-1>
- [32] Diener, H., Goadsby, P.J., Ashina, M., Al-Karagholi, M.A., Sinclair, A., Mitsikostas, D., et al. (2019) Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation (nVNS) for the Preventive Treatment of Episodic Migraine: The Multicentre, Double-Blind, Randomised, Sham-Controlled PREMIUM Trial. *Cephalalgia*, **39**, 1475-1487. <https://doi.org/10.1177/0333102419876920>
- [33] Zhang, Y., Liu, J., Li, H., Yan, Z., Liu, X., Cao, J., et al. (2019) Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation at 1 hz Modulates Locus Coeruleus Activity and Resting State Functional Connectivity in Patients with Migraine: An fMRI Study. *NeuroImage: Clinical*, **24**, Article 101971. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101971>
- [34] Zhang, Y., Huang, Y., Li, H., Yan, Z., Zhang, Y., Liu, X., et al. (2021) Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation (taVNS) for Migraine: An fMRI Study. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, **46**, 145-150. <https://doi.org/10.1136/rapm-2020-102088>
- [35] Luo, W., Zhang, Y., Yan, Z., Liu, X., Hou, X., Chen, W., et al. (2020) The Instant Effects of Continuous Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation at Acupoints on the Functional Connectivity of Amygdala in Migraine without Aura: A Preliminary Study. *Neural Plasticity*, **2020**, 1-13. <https://doi.org/10.1155/2020/8870589>
- [36] Vacca, A., Gai, A., Govone, F., Rubino, E., De Martino, P., Gentile, S., et al. (2018) Noninvasive Vagal Nerve Stimulation in Chronic Migraine with Medication Overuse Headache. *Pain Medicine*, **19**, 2575-2577. <https://doi.org/10.1093/pm/pny084>
- [37] Ferrari, M.D., Roon, K.I., Lipton, R.B. and Goadsby, P.J. (2001) Oral Triptans (Serotonin 5-HT_{1B/1D} Agonists) in Acute Migraine Treatment: A Meta-Analysis of 53 Trials. *The Lancet*, **358**, 1668-1675. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(01\)06711-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)06711-3)

- [38] Kamourieh, S., Lagrata, S. and Matharu, M.S. (2019) Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation Is Beneficial in Chronic Paroxysmal Hemicrania. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **90**, 1072-1074. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-319538>
- [39] Boström, A., Scheele, D., Stoffel-Wagner, B., Hönig, F., Chaudhry, S.R., Muhammad, S., *et al.* (2019) Saliva Molecular Inflammatory Profiling in Female Migraine Patients Responsive to Adjunctive Cervical Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation: The MOXY Study. *Journal of Translational Medicine*, **17**, Article No. 53. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1801-y>
- [40] Beh, S.C. (2020) Nystagmus and Vertigo in Acute Vestibular Migraine Attacks: Response to Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation. *Otology & Neurotology*, **42**, e233-e236. <https://doi.org/10.1097/mao.0000000000002892>
- [41] Beh, S.C. and Friedman, D.I. (2019) Acute Vestibular Migraine Treatment with Noninvasive Vagus Nerve Stimulation. *Neurology*, **93**, e1715-e1719. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000008388>
- [42] Chaudhry, S.R., Lendvai, I.S., Muhammad, S., Westhofen, P., Kruppenbacher, J., Scheef, L., *et al.* (2019) Inter-Ictal Assay of Peripheral Circulating Inflammatory Mediators in Migraine Patients under Adjunctive Cervical Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation (nVNS): A Proof-of-Concept Study. *Brain Stimulation*, **12**, 643-651. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.01.008>
- [43] Li, S., Rong, P., Wang, Y., Jin, G., Hou, X., Li, S., *et al.* (2022) Comparative Effectiveness of Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation vs Citalopram for Major Depressive Disorder: A Randomized Trial. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, **25**, 450-460. <https://doi.org/10.1016/j.neurom.2021.10.021>
- [44] Deligiannidis, K.M., Robakis, T., Homitsky, S.C., Ibroci, E., King, B., Jacob, S., *et al.* (2022) Effect of Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation on Major Depressive Disorder with Peripartum Onset: A Multicenter, Open-Label, Controlled Proof-Of-Concept Clinical Trial (DE-LOS-1). *Journal of Affective Disorders*, **316**, 34-41. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.07.068>
- [45] Koenig, J., Parzer, P., Haigis, N., Liebmenn, J., Jung, T., Resch, F., *et al.* (2021) Effects of Acute Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation on Emotion Recognition in Adolescent Depression. *Psychological Medicine*, **51**, 511-520. <https://doi.org/10.1017/s0033291719003490>
- [46] Simon, G.E., Savarino, J., Operskalski, B. and Wang, P.S. (2006) Suicide Risk during Antidepressant Treatment. *American Journal of Psychiatry*, **163**, 41-47. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.1.41>
- [47] Valuck, R.J., Libby, A.M., Sills, M.R., Giese, A.A. and Allen, R.R. (2004) Antidepressant Treatment and Risk of Suicide Attempt by Adolescents with Major Depressive Disorder. *CNS Drugs*, **18**, 1119-1132. <https://doi.org/10.2165/00023210-200418150-00006>
- [48] Sun, J., Guo, C., Ma, Y., Gao, S., Luo, Y., Chen, Q., *et al.* (2023) Immediate Modulatory Effects of Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation on the Resting State of Major Depressive Disorder. *Journal of Affective Disorders*, **325**, 513-521. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.01.035>
- [49] Rao, Y., Liu, W., Zhu, Y., Lin, Q., Kuang, C., Huang, H., *et al.* (2023) Altered Functional Brain Network Patterns in Patients with Migraine without Aura after Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 9604. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-36437-1>