XXXX DOI:

无创神经调控技术在认知障碍干预中的研究进展与临床应用展望

刘 晓[1],杨化兰[2],何晓娜[2],杨 丹[2],李芳云[2],马 静[2],涂志兰[2],潘晨曦[2],李卓文[2],李云霞[2]
(1.上海市浦东新区惠南社区卫生服务中心公共卫生科,上海 201399;2.上海市浦东医院神经内科,上海 201399)

【摘 要】认知障碍是多种神经系统疾病的共同表现,严重影响患者生活质量和社会功能。近年来,无创神经调控(non-invasive neuromodulation,NIN)因其安全性、可重复性、可与认知康复结合等优势,逐渐成为认知障碍干预的新方向。主要技术包括经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation,TMS)、经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation,tDCS)、经颅光生物调节(transcranial photobiomodulation,tPBM)、经颅聚焦超声(transcranial focused ultrasound,TUS)和迷走神经刺激(vagus nerve stimulation,VNS)等。大量基础与临床研究表明,NIN可通过神经网络重塑、脑电节律调控、神经递质和分子机制调节等多维作用改善认知功能。未来,精准化与个体化、闭环脑机接口、多模态整合以及居家远程康复将成为重要发展方向。本文综述NIN在认知障碍干预中的研究进展、作用机制与临床前景。

【关键词】无创神经调控;认知障碍;经颅磁刺激;经颅直流电刺激;光生物调节;聚焦超声;迷走神经刺激
【中图分类号】R743 【文献标志码】A

Noninvasive neuromodulation techniques in the intervention of cognitive impairment: research advances and clinical application prospects

Liu Xiao[1], Yang Hualan[2], He Xiaona[2], Yang Dan[2], Li Fangyun[2], Ma Jing[2], Tu Zhilan[2], Pan Chenxi[2], Li Zhuowen[2], Li Yunxia[2]
(*1.Department of Public Health, Huinan Community Health Service Center in Pudong New District of Shanghai; 2.Department of Neurology, Shanghai Pudong Hospital*)

【**Abstract**】Cognitive impairment is a common manifestation of various neurological disorders and seriously affects the quality of life and social functioning of patients. In recent years, noninvasive neuromodulation (NIN) has emerged as a promising intervention for cognitive impairment due to its safety, repeatability, and potential for integration with cognitive rehabilitation. Key NIN techniques include transcranial magnetic stimulation, transcranial direct current stimulation, transcranial photobiomodulation, transcranial focused ultrasound, and vagus nerve stimulation. Extensive preclinical and clinical studies have shown that NIN can improve cognitive function through multidimensional mechanisms including neural network remodeling, brain rhythm modulation, and regulation of neurotransmitters and molecular pathways. Future developments may focus on precise and individualized approaches, closed-loop brain-computer interfaces, multimodal integration, and home-based remote rehabilitation. This article reviews the research advances in NIN and its mechanism of action and clinical prospects in the intervention of cognitive impairment.

【**Key words**】noninvasive neuromodulation; cognitive impairment; transcranial magnetic stimulation; transcranial direct current stimulation; photobiomodulation; focused ultrasound; vagus nerve stimulation

作者介绍:刘 晓,Email:2226532258@qq.com,
研究方向:社区慢性病管理。
通信作者:李云霞,Email:doctorliyunxia@163.com。

基金项目:科技创新2030-脑科学与类脑研究:中国健康衰老与痴呆社区队列研究资助项目(编号:2022ZD0211600),上海市浦东新区卫健委科教兴医培育类学科建设特色专病资助项目:认知障碍(编号:PWZzb2025-07),上海市浦东新区卫生系统优秀青年医学人才培养计划资助项目(编号:PWRq2023-31)。

认知障碍是由多种病因引起的以认知功能损害为核心表现的临床综合征,常见于阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)、路易体痴呆(dementia with Lewy bodies,DLB)、脑卒中后认知障碍(post-stroke cognitive impairment,PSCI)、创伤性脑损伤(traumatic brain injury,TBI)等神经系统疾病。根据严重程度,通常可分为轻度认知障碍(mild cognitive im-

pairment，MCI）和痴呆2个阶段。认知障碍不仅导致患者日常生活能力显著下降，还会给家庭照护系统带来巨大压力，并造成沉重的社会经济负担。流行病学研究显示，全球痴呆的患病率呈持续上升趋势。预测表明，到2050年全球痴呆患者总数将突破1.5亿。而轻度认知障碍的患病人数更为庞大。与此同时，相关的直接医疗支出、非正式照护成本以及生产力损失等社会经济负担正在持续加剧，已成为全球公共卫生领域面临的重大挑战[1]。

目前认知障碍的治疗主要为病因治疗。若为变性病导致的痴呆，治疗为药物治疗和非药物干预疗法，非药物干预疗法包括运动疗法（physical exercise，PE）、多学科干预（multidisciplinary intervention，MI）、音乐疗法（music therapy，MT）、认知训练（cognitive training，CT）、认知刺激（cognitive stimulation，CS）、认知康复（cognitive rehabilitation，CR）、艺术疗法（art therapy，AT）、神经调控等。尽管在药物研发方面投入巨大，但目前认知障碍的药物治疗效果有限，且部分药物价格昂贵限制了其广泛应用。目前神经调控日益受到关注，其中无创神经调控（non-invasive neuromodulation，NIN）已成为研究热点。

NIN通过电、磁、光或声能量作用于大脑，调节神经元活动和网络连接，从而改善认知功能。无创调控技术主要包括经颅磁刺激（transcranial magnetic stimulation，TMS）、经颅直流电刺激（transcranial direct current stimulation，tDCS）、经颅光生物调节（transcranial photobiomodulation，tPBM）、经颅聚焦超声（transcranial ultrasound stimulation，TUS）以及迷走神经刺激（vagus nerve stimulation，VNS）技术。与侵入性方法（如深部脑刺激）相比，其优势包括：无创性、低风险、可重复性强、适用人群广。近年来，NIN逐步应用于MCI、AD、帕金森病（Parkinson's disease，PD）、PSCI及精神疾病相关认知障碍，初步证据显示出积极疗效[2]。本文将系统综述主要NIN技术的原理、临床应用与机制，分析瓶颈并展望未来方向。

1 无创神经调控技术类型与临床应用

1.1 经颅磁刺激（TMS）

（1）TMS通过电磁感应在大脑皮层诱发电流，调节局部神经元兴奋性、神经振荡节律与脑网络连接。其重复刺激形式（repetitive TMS，rTMS）可分为2类：低频（≤1 Hz，通常产生抑制作用）和高频（≥5 Hz，通常产生兴奋作用）[3]。θ爆发刺激（theta-burst stimulation，TBS）作为一种模式化刺激策略近年来备受关注，其中间歇性TBS（intermittent TBS，iTBS）多表现为兴奋效应，连续TBS（continuous TBS，cTBS）则多表现为抑制效应[2]。

（2）高频重复经颅磁刺激（high-frequency rTMS，HF-rTMS）在认知障碍领域的临床应用已积累显著的循证依据，显示出广谱的治疗潜力。大量随机对照试验证实，以左侧背外侧前额叶皮层（dorsolateral prefrontal cortex，DLPFC）为靶点的HF-rTMS能有效改善遗忘型轻度认知障碍（amnestic MCI，aMCI）患者的整体认知与记忆功能，并伴随相关脑区神经活动的增强[4-5]。在AD患者中，HF-rTMS不仅能够显著提升其认知水平[如简易精神状态检查量表（Mini-Mental State Examination，MMSE）、严重损害量表（Severe Impairment Battery，SIB）评分]，对精神行为症状及日常生活能力亦有积极影响，且具备起效快、安全性好的特点[6]。2025年的一项综述指出，HF-rTMS应用于DLPFC可改善PD患者的执行功能缺陷[7]。2024年一项网络荟萃分析显示，HF-rTMS作用于DLPFC能显著改善PD患者的认知功能[标准平均差（standardized mean difference，SMD）=0.80][8]。iTBS同样能在MCI患者中改善工作记忆表现。此外，其在PSCI中的疗效也得到了大规模系统评价的支持，在PSCI人群中，常用治疗模式为“健侧高频、患侧低频”，可有效改善注意与执行功能。除神经退行性疾病外，rTMS的益处已初步延伸至化疗相关认知障碍（“化疗脑”）[9]、孤独症谱系障碍（autism spectrum disorder，ASD）[10]、精神分裂症及物质使用障碍等多种病因导致的认知损害，表明其干预范围正不断拓展。然而，其临床应用的核心挑战在于疗效对刺激参数的高度依赖性。现有研究表明，最佳刺激频率（如针对小脑的5Hz或AD中的10 Hz与20 Hz）因靶点和疾病而异[11]，而最优靶点除DLPFC外，角回等新靶点亦展现出潜力。未来研究趋向于基于个体脑网络连接特征实现精准靶向[12]，并探索高频与低频联合等优化方案[13]，这将是推动rTMS成为认知障碍标准疗法并实现个性化治疗的重要方向。

（3）TMS通过调节大脑网络连接与神经振荡发挥认知改善作用。研究表明，高频rTMS可增强前额叶-顶叶、前额叶-海马的功能连接，并提升α与β频段功率，从而改善工作记忆与执行功能[14]。此外，TMS还能调节谷氨酸与γ-氨基丁酸（gamma-aminobutyric acid，GABA）能系统平衡，促进突触可塑性，并上调脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor，BDNF）表达，为神经网络重塑提供分子基础[15-16]。

（4）总体而言，TMS具有机制明确、循证依据较充分等优势，主要适用于MCI、AD、PSCI、PD相关认知障碍及部分精神疾病所致认知损害。其优势在于机制明确、循证支持较充分，且已被部分国家纳入临床指南。缺点包括疗效持续时间短、个体反应差异大、设备成本高、参数尚未标准化。未来结合影像导航与个体化靶点选择，有望提升疗效稳定性[17]。

1.2 经颅直流电刺激（tDCS）

（1）tDCS通过在头皮放置电极，施加微弱、恒定的直流电（通常为1~2 mA）来调节特定脑区的神经元兴奋性，进而影响大脑功能和行为。阳极刺激通过去极化神经元膜电位，提高皮层兴奋性；而阴极刺激则通过超极化降低相应区域的兴奋性[18]。

（2）近年来，tDCS在认知障碍（如MCI、AD及精神分裂症等）中的应用受到广泛关注，但其疗效在不同疾病人群中存在差异。在AD患者中，多项研究显示tDCS对整体认知和记忆功能具有积极影响。例如，一项涵盖13项试验的荟萃分

析表明，tDCS可显著改善AD患者的一般认知功能（SMD=1.640，P<0.001）和记忆（SMD=1.031，P<0.001）[19]。2025年的一项研究进一步支持tDCS能提升AD患者的MMSE评分（SMD=0.91，P=0.02）[20]。临床实践中，针对AD及MCI患者，常采用阳极刺激左侧背外侧前额叶皮层（参数如2 mA、20~30 min/次、10~15次疗程），并结合认知训练以延长疗效至3个月以上[21-22]。对于卒中或精神分裂症相关认知障碍，tDCS联合认知康复也可改善工作记忆、执行功能及日常能力[23]。此外，2024年的一项系统评价和荟萃分析纳入了11项研究，结果表明非侵入性脑刺激（non-invasive brain stimulation，NIBS）能显著改善PD患者在执行双重任务时的运动和认知表现，其中，针对背DLPFC的阳极tDCS方案效果尤为显著[24]。然而，tDCS对MCI的疗效尚存争议。2023年一项对11项随机对照试验的荟萃分析显示，tDCS未显著改善MCI患者的整体认知[蒙特利尔认知评估量表（Montreal Cognitive Assessment，MoCA）评分：SMD=0.02，P=0.88]、记忆、注意力或执行功能[25]。但也有研究报道积极结果，如5 d tDCS治疗可提升MCI患者的情节记忆并维持4周[26]，另一项研究表明tDCS靶向前额叶对认知衰退风险的老年人，特别是复发性重度抑郁症患者（伴或不伴MCI）以及低阿尔茨海默病遗传风险者中具有有效性[27]。总体而言，tDCS在AD中展现潜力，而在MCI中需进一步研究以明确其作用。

（3）认知障碍的核心病理之一是脑功能网络失衡。功能磁共振研究发现，AD和MCI患者常出现默认模式网络（default mode network，DMN）与中央执行网络（central executive network，CEN）连接减弱，前额叶—海马环路连接降低与记忆下降密切相关[28]。卒中后认知障碍患者则表现为额顶控制网络受损，导致执行功能和注意缺陷[29]。NIN能够促进功能网络的重建，tDCS干预后，前额叶—顶叶、前额叶—海马的功能连接显著增强，并与MoCA改善呈正相关[14]。此外，tDCS能上调BDNF表达[16]；tDCS可调节多巴胺和去甲肾上腺素系统，改善注意和动机功能[30]；影像导航tDCS效果优于传统10－20系统定位的效果；功能磁共振、弥散张量成像和脑电监测可帮助识别关键损伤节点[17]。

（4）tDCS适用于AD、MCI、PD、PSCI及精神分裂症相关认知障碍。优点包括安全性高、设备便携、成本低，适用于社区与家庭。局限在于疗效参数依赖性强、个体差异大、长期随访证据不足。未来需结合个体化电场建模与影像导航技术，以实现精准刺激[31]。

1.3 经颅光生物调节（tPBM）

（1）tPBM是利用特定波长的红光或近红外光非侵入性照射大脑，通过光子能量作用于大脑线粒体细胞色素c氧化酶，促进三磷酸腺苷合成，改善脑组织能量代谢与微循环的治疗技术[32]。

（2）常用临床方案采用810 nm波长的近红外光，以10 Hz脉冲频率，通过联合经颅与鼻内照射路径，靶向默认模式网络关键节点（前额叶皮层、后扣带皮层/楔前叶及海马体）。动物实验则提示tPBM可减少Aβ沉积并促进突触可塑性[33]。治疗方案为每周联合照射，配合每日居家鼻内光疗，持续12周，可显著改善轻度至中度痴呆患者的认知功能[34-35]。研究表明tPBM可通过改善线粒体功能促进BDNF合成并减少氧化应激[36]。

（3）tPBM优势突出：治疗过程安全耐受，无创无痛，适合长期家庭应用；鼻内照射可间接改善脑血流参数，且设备成本较低[35]。主要局限包括：单纯经颅照射时光子组织穿透深度有限，深部脑区能量分布不均；临床参数（如波长、功率、疗程）尚未统一，缺乏标准化治疗方案。未来发展聚焦于通过鼻内深部照射联合光声成像等技术，提升对边缘系统及前额叶皮层的靶向性[35]。

1.4 经颅聚焦超声（TUS）

（1）TUS利用低强度聚焦超声波的能量，以机械应力效应和声辐射力作用于特定脑区。这种机械效应可调节神经元膜电位，激活离子通道（如电压门控钙离子通道），并通过改善局部脑血流与能量代谢来调节神经活动。其核心优势在于能够无创地靶向深部脑区，并具有较高的空间分辨率[37]。

（2）在临床应用中，TUS目前仍处于探索阶段，大量临床前研究为TUS改善认知功能提供了坚实的生物学基础。多项不同疾病动物模型研究一致表明，TUS能够有效改善认知行为。2024年一项AD模型研究中，在APP/PS1小鼠模型中发现，对海马进行28 d的TUS刺激，能显著改善其学习和记忆能力，并调节神经振荡模式[38]。另一项研究同样证实，在AD小鼠中，40 Hz和200 Hz的TUS均能通过增强海马区的伽马和波纹频段功率来改善记忆表现[39]。2024年的一项脑血管病所致痴呆（vascular dementia，VD）模型研究显示，对VD小鼠进行7 d的TUS治疗，可显著改善其记忆能力，该效应与锥体神经元活动增强和树突棘形成增多有关[40]。另一项在VD大鼠模型中的研究也发现，为期两周的低强度聚焦超声刺激（low-intensity focused ultrasound stimulation，LIFUS）能显著改善其工作记忆，其机制可能与改善前额叶皮层的脑血流、减少神经炎症和改善突触功能有关[41]。在注意力缺陷多动障碍（attention deficit hyperactivity disorder，ADHD）大鼠模型中，为期2周的TUS干预改善了动物的认知行为，并增强了BDNF的表达[42]。另一项研究进一步发现，TUS通过调节皮层功能网络连接改善了ADHD大鼠的工作记忆[43]。在PD小鼠模型中，为期7 d的TUS也显著提高了其学习和记忆能力，这可能与诱导海马CA1区的神经振荡有关[44]。基于这些临床前证据，初步的临床研究也探索了TUS对认知障碍患者的疗效。一项针对17例轻度神经认知障碍（mild neurocognitive disorder，NCD）老年患者的开放标签研究显示，为期2周的经颅脉冲刺激（transcranial pulse stimulation，TPS，一种TUS技术）治疗后，患者的认知功能得到改善，且这种改善与关键脑区功能连接的变化相关（B=0.087，P=0.038）[45]。一项纳入10例轻度至中度AD患者的前瞻性单臂试验发现，经过为期5周的TPS治疗后，尽管认知评估量表（Alzheimer’s disease assessment scale-cognitive sub-

scale，ADAS-Cog）评分的改善未达到统计学意义（P=0.05），但患者的神经精神症状（NPI评分）在治疗后30 d（P=0.004）和90 d（P=0.022）均有显著改善[46]。一项包含5项研究、共99例AD患者的综述分析表明，TPS显著改善了患者的认知表现[如阿尔茨海默病登记联盟（Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease，CERAD）测试得分]和抑郁症状[47]。一项对58例痴呆（包括AD、VD）和MCI患者的回顾性分析也发现，TPS治疗后，认知评估总分（CERAD total score，CERADCTS）得到显著改善（P=0.017）[48]。

临床应用参数尚未统一，现有研究多采用低强度脉冲式超声，常见参数包括空间峰值时间平均强度（spatial-peak temporal-average intensity，ISPTA）低于720 mW/cm^2，单次刺激持续时间10~20 min，每周3次，连续4周。研究表明，该技术对卒中后认知障碍患者可能具有改善认知功能（如MoCA评分和工作记忆）的潜力，并在帕金森病动物模型中显示出提升学习与空间记忆能力的作用，常与康复训练联合应用[17,49]。

（3）TUS的主要优点包括非侵入性、可精确聚焦于深部脑区（如海马体、基底节等）以及较高的神经调控特异性。然而，其局限性也十分明显：超声能量易受颅骨厚度和密度的影响，导致能量衰减和焦点漂移；治疗参数（如频率、强度、脉冲重复频率、治疗持续时间、占空比等）尚未标准化，研究间差异较大；设备成本高昂且操作复杂，限制了其临床可及性。未来的发展方向应聚焦于结合实时磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）引导实现个体化精准聚焦，并建立基于声学特性和神经反馈的参数优化体系。

1.5 迷走神经刺激（VNS）

（1）VNS通过作用于耳廓迷走神经分支，激活脑干孤束核进而调节蓝斑核-前额叶通路，促进去甲肾上腺素等神经递质释放，从而增强与认知功能相关的神经网络连接和突触可塑性[50]。与植入式VNS相比，经皮耳迷走神经刺激（transcutaneous auricular vagus nerve stimulation，taVNS）通过体表电极实现神经调控，避免了植入式手术的相关风险。

（2）迷走神经刺激（VNS）在多种认知障碍中展现出改善潜力。研究表明，taVNS能显著提升MCI患者的蒙特利尔认知评估基础版（Montreal Cognitive Assessment-Basic，MoCA-B）总分，并在听觉言语学习、命名能力、睡眠质量及日常功能方面产生积极效应，其作用机制可能与调节语义和海马网络功能连接有关[51-52]。对健康老年人，taVNS改善工作记忆的效果与基线认知水平及内侧前额叶功能连接变化相关[53-54]。在脑血管病方面，VNS在卒中模型中显示神经保护作用，临床研究证实其联合康复可持久改善上肢功能、生活质量和日常活动能力[55-58]；针对血管性认知障碍，taVNS可促进脑脊液循环并恢复认知功能，并能通过缓解脑缺氧改善血液透析患者的认知[59-60]。在TBI中，VNS通过调节神经炎症通路改善大鼠认知[61]，临床可行性研究也提示颈部迷走神经磁刺激或taVNS可安全提升MoCA-B评分、即时记忆及意识水平[62-63]。此外，VNS在阿尔茨海默病模型大鼠中兼具抗抑郁与改善记忆作用，对癫痫患者则可能需长期治疗方能提升言语记忆，但目前其对注意力、工作记忆的疗效仍缺乏高质量随机对照试验证据。taVNS能激活孤束核-蓝斑通路，增强去甲肾上腺素释放[64]。

（3）taVNS的主要优势包括无创操作、安全性高及设备便携，治疗相关不良反应通常局限于轻微的局部刺激感。然而，该技术仍面临刺激参数标准化不足、个体响应差异显著等局限，其长期疗效及作用机制尚需更严谨的大规模临床试验验证。

1.6 安全性与可及性

总体而言，无创神经调控技术安全性较好。TMS常见不良反应为头痛和头皮不适，癫痫风险极低；tDCS主要为轻度刺痛或瘙痒；tPBM几乎无不良反应；TUS低强度条件下未见组织损伤；taVNS的不良反应罕见，仅表现为耳部不适[65]。

在可及性方面，tDCS与tPBM因设备便携、成本低，适用于社区和家庭；TMS与TUS设备昂贵，短期内主要依赖大型医疗机构；taVNS则具备与可穿戴设备及远程医疗平台结合的潜力。随着技术小型化与智能化发展，未来NIN有望逐步进入家庭化、长期化干预阶段[30]。

2 未来发展方向与转化前景

2.1 精准化与个体化调控

认知障碍患者对NIN的反应存在显著差异，与个体解剖结构、功能网络状态及遗传背景密切相关。传统的“固定靶点+固定参数”模式难以兼顾个体差异，限制了疗效稳定性。

遗传学与大数据研究提示，BDNF基因多态性与脑电节律特征可作为疗效预测因子[66]。闭环调控和脑机接口（brain-computer interface，BCI）是实现精准化的重要方向。闭环系统可实时采集脑电图（electroencephalogram，EEG）或功能性近红外光谱（functional near-infrared spectroscopy，fNIRS）信号，并动态调整刺激参数，实现个体化干预。研究表明，基于相位的闭环rTMS与tACS效果显著优于传统固定模式[67]。人工智能算法的引入可进一步提升自适应神经调控水平，为个体化治疗提供可能[68]。

2.2 多模态联合干预

认知障碍的病理机制复杂，单一刺激难以全面逆转功能缺陷。多模态干预因此成为新的研究方向。研究表明，rTMS联合乙酰胆碱酯酶抑制剂在AD患者中显示协同效应；tDCS联合认知训练在MCI患者中显著改善执行功能，并延长疗效维持时间[69]；神经精神疾病患者接受tDCS叠加作业治疗时，注意力和工作记忆方面改善优于单一干预[70]。此外，跨模态组合如tPBM与rTMS、tDCS联合taVNS等方案，均显示出协同效应的潜力[71]。　多模态干预的优势在于能同时作用于分子、节律与网络多个层面，但研究设计差异较大，最佳组合模式尚未明确。未来需开展大规模多中心随机对照试验，以探索最优整合方案。

2.3 居家化与远程康复

随着人口老龄化加速，认知障碍患者对长期、低成本、可持续干预的需求日益迫切。tDCS、tPBM和taVNS因设备小型化、操作简便，最具居家化应用潜力。患者可在家庭环境中完成刺激，医生通过移动应用和云平台实现远程监控和参数调整，从而提升依从性与安全性。该模式尤其适用于MCI和早期认知障碍患者，有望实现“早期识别、早期干预、长期管理”。但目前仍存在设备标准化不足、监管体系不完善以及长期安全性数据有限等问题。未来结合可穿戴设备和物联网技术，构建闭环家庭干预体系，将是推动NIN普及的重要方向。

3 结 语

无创神经调控作为一种新兴干预手段，已在AD、MCI、PSCI、PD及TBI等认知障碍人群中展现出改善认知功能的潜力。其作用机制涵盖神经网络重塑、节律调控及分子水平调节，从宏观到微观提供了多维度证据。与传统药物相比，NIN具有安全性高、可重复性好、可与康复结合等优势，为认知障碍的早期干预和综合管理提供了新的辅助选择。

然而，当前研究仍存在样本量小、参数缺乏统一、疗效个体差异显著和随访周期不足等局限，制约了临床转化与应用。未来应聚焦精准化与个体化，特别是闭环调控与脑机接口的应用；同时探索多模态联合干预和居家远程康复，以进一步提升疗效和可及性。

综上，无创神经调控为认知障碍防治开辟了新的前景与补充工具。随着大规模临床试验和跨学科技术融合，其有望成为认知障碍综合干预的重要组成部分，更好地服务于临床实践。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 刘晓：研究方案设计、文献检索与筛选、资料分析与综合、论文初稿撰写、修改与定稿；杨化兰：文献检索与筛选、部分章节资料补充、文字润色；何晓娜：部分专题文献收集与整理；杨丹：部分专题文献收集与整理；李芳云：部分专题文献收集与整理；马静：部分专题文献收集与整理；涂志兰：部分专题文献收集与整理；潘晨曦：参考文献整理、投稿材料辅助准备；李卓文：部分章节资料补充、文字润色；李云霞：研究思路提出、研究方案指导、论文结构与内容修改、最终版本审定

参 考 文 献

[1] Duan YL, Han CF, Zheng H, et al. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias from 1990 to 2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021[J]. Front Aging Neurosci, 2025, 17: 1678212.

[2] Herrmann CS, Rach S, Neuling T, et al. Transcranial alternating current stimulation: a review of the underlying mechanisms and modulation of cognitive processes[J]. Front Hum Neurosci, 2013, 7: 279.

[3] Sevigny J, Ping CA, Bussière T, et al. The antibody aducanumab reduces Aβ plaques in Alzheimer's disease[J]. Nature, 2016, 537(7618): 50-56.

[4] Yuan LQ, Zeng Q, Wang D, et al. Neuroimaging mechanisms of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of amnestic mild cognitive impairment: a double-blind randomized sham-controlled trial[J]. Neural Regen Res, 2021, 16(4): 707-713.

[5] Senczyszyn A, Szcześniak D, Wieczorek T, et al. Improvement of working memory in older adults with mild cognitive impairment after repetitive transcranial magnetic stimulation - a randomized controlled pilot study[J]. Front Psychiatry, 2023, 14: 1196478.

[6] Zhang SZ, Liu LX, Zhang L, et al. Evaluating the treatment outcomes of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease[J]. Front Aging Neurosci, 2023, 14: 1070535.

[7] Zhou XL, Li Y, Xia W, et al. Advances in transcranial magnetic stimulation for psychological symptom management in Parkinson's disease[J]. World J Psychiatry, 2025, 15(9): 108497.

[8] Wang YY, Ding Y, Guo CC. Assessment of noninvasive brain stimulation interventions in Parkinson's disease: a systematic review and network meta-analysis[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 14219.

[9] Kuo PH, Chen AY, Rodriguez RJ, et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of chemo brain[J]. Sensors, 2023, 23(19): 8017.

[10] Smith JR, DiSalvo M, Green A, et al. Treatment response of transcranial magnetic stimulation in intellectually capable youth and young adults with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis[J]. Neuropsychol Rev, 2023, 33(4): 834-855.

[11] Li S, Lan XY, Liu YM, et al. Unlocking the potential of repetitive transcranial magnetic stimulation in Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized clinical trials to optimize intervention strategies[J]. J Alzheimers Dis, 2024, 98(2): 481-503.

[12] Taylor JL, Bhatt P, Hernandez B, et al. Network-targeted transcranial magnetic stimulation (TMS) for mild cognitive impairment (MCI)[J]. Neuroimage Clin, 2025, 47: 103819.

[13] Wang YH, Wang LJ, Ni XX, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation with different application parameters for post-stroke cognitive impairment: a systematic review[J]. Front Neurosci, 2024, 18: 1309736.

[14] Bai F, Liao W, Watson DR, et al. Abnormal whole-brain functional connection in amnestic mild cognitive impairment patients[J]. Behav Brain Res, 2011, 216(2): 666-672.

[15] Stagg CJ, Best JG, Stephenson MC, et al. Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation[J]. J Neurosci, 2009, 29(16): 5202-5206.

[16] Nitsche MA, Müller-Dahlhaus F, Paulus W, et al. The pharmacology of neuroplasticity induced by non-invasive brain stimulation: building models for the clinical use of CNS active drugs[J]. J Physiol, 2012, 590(19): 4641-4662.

[17] Caulfield KA, Fleischmann HH, Cox CE, et al. Neuronavigation maximizes accuracy and precision in TMS positioning: Evidence from

11, 230 distance, angle, and electric field modeling measurements[J]. Brain Stimul, 2022, 15(5): 1192-1205.

[18] Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation[J]. J Physiol, 2000, 527(Pt 3): 633-639.

[19] Majdi A, van Boekholdt L, Sadigh-Eteghad S, et al. A systematic review and meta-analysis of transcranial direct-current stimulation effects on cognitive function in patients with Alzheimer's disease[J]. Mol Psychiatry, 2022, 27(4): 2000-2009.

[20] Prathum T, Chantanachai T, Vimolratana O, et al. A systematic review and meta-analysis of the impact of transcranial direct current stimulation on cognitive function in older adults with cognitive impairments: the influence of dosage parameters[J]. Alzheimers Res Ther, 2025, 17(1): 37.

[21] Boggio PS, Khoury LP, Martins DCS, et al. Temporal cortex direct current stimulation enhances performance on a visual recognition memory task in Alzheimer disease[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009, 80(4): 444-447.

[22] Khedr EM, El Gamal NF, El-Fetoh NA, et al. A double-blind randomized clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of Alzheimer's disease[J]. Front Aging Neurosci, 2014, 6: 275.

[23] Kang EK, Kim YK, Sohn HM, et al. Improved picture Naming in aphasia patients treated with cathodal tDCS to inhibit the right Broca's homologue area[J]. Restor Neurol Neurosci, 2011, 29(3): 141-152.

[24] Lee H, Choi BJ, Kang N. Non-invasive brain stimulation enhances motor and cognitive performances during dual tasks in patients with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. J Neuroeng Rehabil, 2024, 21(1): 205.

[25] Saleh O, Assaf M, Alzoubi A, et al. The effects of transcranial direct current stimulation on cognitive function for mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Aging Clin Exp Res, 2023, 35(11): 2293-2306.

[26] Gu J, Li D, Li ZH, et al. The effect and mechanism of transcranial direct current stimulation on episodic memory in patients with mild cognitive impairment[J]. Front Neurosci, 2022, 16: 811403.

[27] Rajji TK, Bowie CR, Herrmann N, et al. Slowing cognitive decline in major depressive disorder and mild cognitive impairment: a randomized clinical trial[J]. JAMA Psychiatry, 2025, 82(1): 12-21.

[28] Brier MR, Thomas JB, Snyder AZ, et al. Loss of intranetwork and internetwork resting state functional connections with Alzheimer's disease progression[J]. J Neurosci, 2012, 32(26): 8890-8899.

[29] Tuladhar AM, Snaphaan L, Shumskaya E, et al. Default mode network connectivity in stroke patients[J]. PLoS One, 2013, 8(6): e66556.

[30] Fonteneau C, Redoute J, Haesebaert F, et al. Frontal transcranial direct current stimulation induces dopamine release in the ventral striatum in human[J]. Cereb Cortex, 2018, 28(7): 2636-2646.

[31] Thibaut A, Wannez S, Donneau AF, et al. Controlled clinical trial of repeated prefrontal tDCS in patients with chronic minimally conscious state[J]. Brain Inj, 2017, 31(4): 466-474.

[32] Zhao CG, Li DW, Kong YJ, et al. Transcranial photobiomodulation enhances visual working memory capacity in humans[J]. Sci Adv, 2022, 8(48): eabq3211.

[33] Farfara D, Tuby H, Trudler D, et al. Low-level laser therapy ameliorates disease progression in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. J Mol Neurosci, 2015, 55(2): 430-436.

[34] Saltmarche AE, Naeser MA, Ho KF, et al. Significant improvement in cognition in mild to moderately severe dementia cases treated with transcranial plus intranasal photobiomodulation: case series report[J]. Photomed Laser Surg, 2017, 35(8): 432-441.

[35] Salehpour F, Gholipour-Khalili S, Farajdokht F, et al. Therapeutic potential of intranasal photobiomodulation therapy for neurological and neuropsychiatric disorders: a narrative review[J]. Rev Neurosci, 2020, 31(3): 269-286.

[36] Hamblin MR. Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation[J]. AIMS Biophys, 2017, 4(3): 337-361.

[37] Wang P, Zhang JQ, Yu JD, et al. Brain modulatory effects by low-intensity transcranial ultrasound stimulation (TUS): a systematic review on both animal and human studies[J]. Front Neurosci, 2019, 13: 696.

[38] Yang HF, Yan JQ, Ji H, et al. Modulatory effect of low-intensity transcranial ultrasound stimulation on behaviour and neural oscillation in mouse models of Alzheimer's disease[J]. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng, 2024, 32: 770-780.

[39] Chen JM, Wang XR, Li X, et al. Ultrasound-induced synchronized neural activities at 40 Hz and 200 Hz entrained corresponded oscillations and improve Alzheimer's disease memory[J]. CNS Neurosci Ther, 2025, 31(4): e70351.

[40] Pei JM, Zhang C, Zhang X, et al. Low-intensity transcranial ultrasound stimulation improves memory in vascular dementia by enhancing neuronal activity and promoting spine formation[J]. Neuroimage, 2024, 291: 120584.

[41] Wang FQ, Wang Q, Wang L, et al. Low-intensity focused ultrasound stimulation ameliorates working memory dysfunctions in vascular dementia rats *via* improving neuronal environment[J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14: 814560.

[42] Wang MR, Wang T, Ji H, et al. Modulation effect of non-invasive transcranial ultrasound stimulation in an ADHD rat model[J]. J Neural Eng, 2023, 20(1). DOI: 10.1088/1741-2552/acb014.

[43] Wang MR, Xie ZY, Wang T, et al. Low-intensity transcranial ultrasound stimulation improves memory behavior in an ADHD rat model by modulating cortical functional network connectivity[J]. Neuroimage, 2024, 299: 120841.

[44] Zhao Z, Ji H, Pei JM, et al. Transcranial ultrasound stimulation improves memory performance of Parkinsonian mice[J]. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng, 2024, 32: 1284-1291.

[45] Lo HK, Fong TK, Cheung T, et al. Enhanced cognition and modulation of brain connectivity in mild neurocognitive disorder: the promise of transcranial pulse stimulation[J]. Biomedicines, 2024, 12(9): 2081.

[46] Shinzato GT, Assone T, Sandler PC, et al. Non-invasive sound wave brain stimulation with Transcranial Pulse Stimulation (TPS) im-

proves neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease[J]. Brain Stimul, 2024, 17(2): 413-415.

[47] Chen XX, You JH, Ma H, et al. Transcranial pulse stimulation in Alzheimer's disease[J]. CNS Neurosci Ther, 2024, 30(2): e14372.

[48] Radjenovic S, Bender L, Gaal M, et al. A retrospective analysis of ultrasound neuromodulation therapy using transcranial pulse stimulation in 58 dementia patients[J]. Psychol Med, 2025, 55: e70.

[49] Yoo SS, Bystritsky A, Lee JH, et al. Focused ultrasound modulates region-specific brain activity[J]. Neuroimage, 2011, 56(3): 1267-1275.

[50] Badran BW, Dowdle LT, Mithoefer OJ, et al. Neurophysiologic effects of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) *via* electrical stimulation of the *Tragus*: A concurrent taVNS/fMRI study and review[J]. Brain Stimul, 2018, 11(3): 492-500.

[51] Wang L, Zhang JL, Guo CL, 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.

[52] Murphy AJ, O'Neal AG, Cohen RA, et al. The effects of transcutaneous vagus nerve stimulation on functional connectivity within semantic and hippocampal networks in mild cognitive impairment[J]. Neurotherapeutics, 2023, 20(2): 419-430.

[53] An S, Oh SJ, Noh S, et al. Enhancing cognitive abilities through transcutaneous auricular vagus nerve stimulation: Findings from prefrontal functional connectivity analysis and virtual brain simulation[J]. Neuroimage, 2025, 311: 121179.

[54] Trifilio E, Shortell D, Olshan S, et al. Impact of transcutaneous vagus nerve stimulation on healthy cognitive and brain aging[J]. Front Neurosci, 2023, 17: 1184051.

[55] Du L, He X, Xiong XX, 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.

[56] Cheng KL, Wang ZY, Bai JH, et al. Research advances in the application of vagus nerve electrical stimulation in ischemic stroke[J]. Front Neurosci, 2022, 16: 1043446.

[57] Dawson J, Liu CY, Francisco GE, et al. Vagus nerve stimulation paired with rehabilitation for upper limb motor function after ischaemic stroke (VNS-REHAB): a randomised, blinded, pivotal, device trial[J]. Lancet, 2021, 397(10284): 1545-1553.

[58] 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.

[59] Choi S, Jang DC, Chung G, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation enhances cerebrospinal fluid circulation and restores cognitive function in the rodent model of vascular cognitive impairment [J]. Cells, 2022, 11(19): 3019.

[60] Wang MH, Jin YJ, He MF, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation improves cognitive decline by alleviating intradialytic cerebral hypoxia in hemodialysis patients: A fNIRS pilot study[J]. Heliyon, 2024, 10(21): e39841.

[61] Ren BK, Kang JW, Dong XY, et al. Vagus nerve stimulation attenuates cognitive impairment in traumatic brain injury *via* the mtDNA/cGAS-STING/NLRP3 inflammasome axis[J]. Neurocrit Care, 2026, 44(1): 226-240.

[62] Zhang H, Zhao Y, Qu Y, et al. Transcutaneous cervical vagus nerve magnetic stimulation in patients with traumatic brain injury: a feasibility study[J]. Neuromodulation, 2024, 27(4): 672-680.

[63] Hakon J, Moghiseh M, Poulsen I, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation in patients with severe traumatic brain injury: a feasibility trial[J]. Neuromodulation, 2020, 23(6): 859-864.

[64] Mridha Z, de Gee JW, Shi YC, et al. Graded recruitment of pupil-linked neuromodulation by parametric stimulation of the vagus nerve[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 1539.

[65] Rossi S, Antal A, Bestmann S, et al. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines[J]. Clin Neurophysiol, 2021, 132(1): 269-306.

[66] Cash RFH, Udupa K, Gunraj CA, et al. Influence of BDNF Val66Met polymorphism on excitatory-inhibitory balance and plasticity in human motor cortex[J]. Clin Neurophysiol, 2021, 132(11): 2827-2839.

[67] Hosseinian T, Yavari F, Biagi MC, et al. External induction and stabilization of brain oscillations in the human[J]. Brain Stimul, 2021, 14(3): 579-587.

[68] Hamzyan Olia JB, Raman A, Hsu CY, et al. A comprehensive review of neurotransmitter modulation *via* artificial intelligence: A new frontier in personalized neurobiochemistry[J]. Comput Biol Med, 2025, 189: 109984.

[69] Ahmed MA, Darwish ES, Khedr EM, et al. Effects of low versus high frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function and cortical excitability in Alzheimer's dementia[J]. J Neurol, 2012, 259(1): 83-92.

[70] Burton CZ, Garnett EO, Capellari E, et al. Combined cognitive training and transcranial direct current stimulation in neuropsychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis[J]. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging, 2023, 8(2): 151-161.

[71] Chou YH, Ton That V, Sundman M. A systematic review and meta-analysis of rTMS effects on cognitive enhancement in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. Neurobiol Aging, 2020, 86: 1-10.

(收稿:2025-11-20;修回:2026-02-28;录用:2026-03-16)

(责任编辑:周一青)

本文引用格式:

刘晓,杨化兰,何晓娜,等.无创神经调控技术在认知障碍干预中的研究进展与临床应用展望[J].重庆医科大学学报,XXXX,XX(XX):1-7.