

## 蓝斑-去甲肾上腺素系统在注意中的作用机制\*

邢炼淄 陈玉洁 苗程菓 张 阳

(苏州大学心理学系, 江苏 苏州 215000)

**摘要** 蓝斑-去甲肾上腺素系统(locus coeruleus-norepinephrine system, LC-NE)是大脑重要的神经调节系统,在注意调节过程中发挥着关键作用。本文系统综述了 LC-NE 在注意中的作用机制,包含: 1) LC-NE 在注意过程中的放电模式及活动规律; 2) LC-NE 活动的有效行为和神经电生理指标; 3) LC-NE 在注意警觉、定向和执行控制三个注意子系统中的作用机制; 4) LC-NE 与多种注意加工相关功能障碍的关联机制。未来研究亟需融合瞳孔测量、事件相关电位、颅内脑电、高精度脑成像以及神经调控等技术,通过高时空精度追踪与因果干预研究,进一步阐明 LC-NE 在注意加工过程中的动态调控机制,进而为注意障碍的干预提供理论支撑。

**关键词** 蓝斑-去甲肾上腺素系统, 注意, 警觉, 定向, 执行控制

**分类号** B482

注意(attention)作为信息选择与加工的核心认知机制(Posner, 1980),长期以来一直是认知科学研究的重点。它不仅决定个体如何在环境中有效地筛选和分配有限的认知资源,还直接影响目标导向行为的效率。在注意、警觉与认知控制等认知功能中,神经递质系统被认为发挥着重要的作用(Aston-Jones & Cohen, 2005; Boyle et al., 2024; Ghosh & Maunsell, 2024; Pajkossy et al., 2018)。其中,蓝斑-去甲肾上腺素系统(locus coeruleus-norepinephrine system, LC-NE)凭借其广泛的神经投射网络和去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)释放机制,在大脑功能状态的动态调节中发挥着枢纽作用,被认为是核心神经递质调节系统之一(Berridge et al., 2012; Dahl et al., 2022; Maness et al., 2022; Poe et al., 2020; Thiele & Bellgrove, 2018; Usher et al., 1999; Verguts & Notebaert, 2009)。

来自啮齿类动物、非人灵长类动物及人类的

研究一致表明, LC-NE 系统在注意调节过程中发挥着关键作用(Aston-Jones & Cohen, 2005; Bari et al., 2020; Bouret & Sara, 2005; Dahl et al., 2020; Ghosh & Maunsell, 2024; Janitzky et al., 2015; McBurney-Lin et al., 2019; McGaughy et al., 2008; Unsworth & Robison, 2017)。值得注意的是,注意并非单一的心理过程,而是由多个相互关联但在功能上又彼此区分的子系统构成。经典注意理论认为,注意可分为三个主要的子系统,即警觉(alerting)、定向(orienting)和执行控制(executive control)(Fan et al., 2002; Petersen & Posner, 2012)。尽管这三个子系统在功能与神经基础上表现出相对的独立性(Fan et al., 2005),但也有研究发现它们之间存在一定程度的交互(MacLeod et al., 2010)。虽然已有诸多研究揭示了 LC-NE 系统广泛参与各注意子系统的调节过程(Bari et al., 2020; Bast et al., 2018; Gabay, Pertzov, & Henik, 2011; Geva et al., 2013; Ghosh & Maunsell, 2024; Grueschow et al., 2020, 2022; Unsworth & Robison, 2017),但关于其在注意调节中的具体机制尚未形成共识。特别是蓝斑(locus coeruleus, LC)神经元的持续放电与相位放电在不同子系统中的作用方式及其相互关系,迄今仍缺乏系统的阐述。与此同时,现有理论也存在一定的分歧,例如,“自适应增益理论”强调 LC 通过增益调节警觉与探索的

收稿日期: 2025-07-24

\* 国家自然科学基金(32171049), 江苏省社会科学基金(22JYB015), 中国博士后科学基金(2024M752310), 江苏省卓越博士后计划(20242B496)。

共同一作: 邢炼淄, 陈玉洁

通信作者: 苗程菓, E-mail: miaochengguo9215@163.com

张阳, E-mail: yzhangpsy@suda.edu.cn

平衡,而“网络重置”理论则强调其在注意转换中的触发作用,这些观点虽各有支持证据,却尚未在统一框架下得到整合。此外,将动物实验的研究结果推广至人类认知研究,进而应用于临床仍存在多重挑战,如跨物种差异、成像分辨率受限以及因果证据不足等。这些挑战既限制了我们对 LC-NE 系统在注意加工中调控机制的深入理解,也制约了其在注意相关障碍干预中的潜在应用。因此,本文旨在全面综述 LC-NE 系统在注意调节中的神经生理机制,总结用于标识 LC-NE 系统活动的行为及神经生理指标,并梳理该系统在不同注意子系统的具体作用及其在各类注意障碍中的潜在影响,以期为未来研究提供理论框架与方法参考。

## 1 LC-NE 系统在注意调控中的生理机制

### 1.1 LC-NE 系统与注意相关的神经生理特性

LC 是脊椎动物特有的 NE 神经核团,位于脑干背侧深部,是大脑中 NE 的主要合成与释放中心(Manger & Eschenko, 2021; Poe et al., 2020)。LC 神经元通过广泛的轴突投射影响多个关键的皮层及皮层下结构(Berridge & Waterhouse, 2003; Ma et al., 2023; McBurney-Lin et al., 2019; Poe et al., 2020; Sara & Bouret, 2012),包括前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)、前扣带皮层(anterior cingulate cortex, ACC)、顶叶皮层、丘脑和杏仁核等(Berridge & Waterhouse, 2003; Poe et al., 2020)。这些脑区与注意的维持与定向等关键过程密切相关(Bang et al., 2023; Katsuki & Constantinidis, 2012; Petersen & Posner, 2012; Sarrias-Arrabal et al., 2023),共同构成了 LC-NE 系统调控注意加工的核心解剖基础。

在注意调控过程中,LC 通过释放 NE 激活目标脑区中不同类型的受体来动态调节大脑的神经活动,从而在维持选择性注意、调节警觉性水平以及实现注意资源的灵活分配等方面发挥着核心作用。NE 受体主要包含三类:高亲和力的  $\alpha_2$  受体(对 NE 更敏感,即能够在相对较低的 NE 水平下被激活),主要参与抑制性调节过程,通过降低神经元背景噪音来提升神经元活动的信噪比;而亲和力较低的  $\alpha_1$  和  $\beta$  受体(需要更高浓度的 NE 才能被激活),则通常与兴奋性效应相关(Atzori et al., 2016; Zhang et al., 2023)。在 PFC 等与注意调

控相关的脑区中,不同浓度水平的 NE 可以选择性激活不同类型的受体:中等浓度的 NE 会优先激活高亲和力的  $\alpha_2$  受体,增强神经元的放电活动,从而提高工作记忆的表现和执行功能(Arnsten, 2009; Ramos & Arnsten, 2007);而在高压或高度唤醒状态下,NE 浓度升高时,低亲和力的  $\alpha_1$  和  $\beta$  受体被激活,从而抑制 PFC 神经元的放电并损害其功能,最终导致注意和执行功能的下降(Arnsten, 2009; Ramos & Arnsten, 2007)。除了受体介导的兴奋性与抑制性作用外,NE 还可以通过增强突触传递的效能以及降低神经元的自发放电频率来调节神经元的可塑性,以此提高神经网络的响应灵活性(Berridge & Waterhouse, 2003; Woodward et al., 1979)。综上,LC-NE 系统在解剖投射、受体特性与神经调节机制等方面的独特性共同构成了其调控注意的生理基础。

### 1.2 LC-NE 系统的放电模式与注意调节

LC 神经元的放电活动主要表现为两种模式:持续(tonic)模式与相位(phasic)模式。持续模式反映的是神经元放电的基线活动状态,主要与整体警觉水平、任务参与度及行为灵活性相关;相位模式则是在目标刺激或突发事件出现时产生的一种短暂且高频的放电,被认为是实现注意聚焦与选择的关键神经机制(Unsworth & Robison, 2017)。非人灵长类动物的电生理研究发现,这两种放电模式在认知行为调控中具有显著的功能区分(Rajkowski et al., 1994)。其中,相位模式通常在个体遇到突发性、显著性或任务相关刺激时才会出现,具有高度的时间特异性,短暂且高频的神经放电能够增强个体对目标刺激的优先加工,抑制对无关信息的响应,从而提高注意选择的效率(Aston-Jones & Cohen, 2005)。此外,相位模式还与 P3 等事件相关电位(event-related potential, ERP)成分密切相关,为 LC-NE 系统在“突发事件”的快速识别与行为更新过程中所起的作用提供了电生理证据(Nieuwenhuis et al., 2005)。在行为层面,相位模式可以促进大脑对关键信号的快速聚焦与响应,有助于目标检测、动机驱动的行为执行与适应性调整,是 LC-NE 系统调节任务表现的重要机制。与此相对,持续模式的放电水平则与整体警觉状态密切相关,并呈现出典型的“倒 U 型”调节模式。当 LC 神经元的持续放电活动水平过低时,个体表现出注意涣散且无法维持对当前任务的专

注状态,从而导致较差的行为表现,且缺乏与任务相关的相位反应;当 LC 神经元的持续放电活动处于中等水平时,对目标刺激的相位反应增强,从而实现最佳行为表现;当 LC 神经元的持续活动水平过高时(如高压力或高唤醒状态),则可能对相位放电反应产生抑制,导致注意资源分散和目标保持困难,进而引发行表现下降(Chamberlain & Robbins, 2013; Unsworth & Robison, 2017)。这一“倒 U 型”关系反映出 LC-NE 系统对皮层兴奋性的非线性调节,并与经典的耶克斯-多德森定律中关于唤醒与行为表现之间关系的论述高度一致(Yerkes & Dodson, 1908)。基于上述机制, Aston-Jones 和 Cohen (2005)提出了“自适应增益理论(adaptive gain theory)”。这一理论认为 LC-NE 系统通过调节大脑皮层神经元对信号的响应程度(或称“信号增益”),在“效用驱动行为”(exploitation)与“环境探索行为”(exploration)两种策略之间实现动态平衡。当任务效用较高时, LC 神经元维持适度的持续放电并伴随强烈的相位放电,以增强对目标信息的加工效率并抑制无关信息的干扰,从而提升目标导向行为的效率。相反,当任务效用下降时, LC 神经元的持续放电增强、相位放电减弱,个体注意更易分散,从而转向探索新的线索或行为目标。

在阐明 LC 神经元的两种放电模式及其对应行为功能的基础上,当前研究也日益关注它们之间的转换机制及调控条件。已有证据表明,行为状态(如目标效用)、任务难度和认知负荷变化等因素均可能影响 LC 神经元放电模式的动态切换(Gabay, Pertzov, & Henik, 2011; Sara & Bouret, 2012)。例如,“网络重置”理论(network reset theory)认为,突发的显著刺激可诱发 LC 神经元的同步相位放电,从而中断当前的神经活动模式并开启新的注意状态(Sara & Bouret, 2012)。不同于“自适

应增益理论”强调的 LC-NE 系统如何通过相位和持续模式调节神经活动和反应,“网络重置”理论突出了 LC 神经元在促进神经网络重组中具有独特作用(二者的对比性总结见表 1)。该理论认为,相位性 LC 神经元的激活不仅是对刺激的反应,更是触发网络动态重组的关键机制。通过改变不同脑区间的功能连接, LC-NE 系统能够促使大脑灵活调整注意和行为策略以应对突发事件(Bouret & Sara, 2005)。在 Bouret 和 Sara (2005)提出的模型中,相位性与持续性 LC 神经元放电活动协同支持灵活的注意系统。当持续放电活动和整体 NE 释放水平降低时,有助于在预期目标相关刺激时保持任务参与,防止行为过早转移;当持续放电和 NE 释放水平升高时,则会增加注意分散及行为转移的可能性,反映更具探索性的模式。此外, Totah 等人(2021)进一步指出,相位放电的发生往往伴随着 LC 神经元群体的高度同步活动,该过程可能受到 PFC-LC 环路的调控。未来研究可进一步探讨 LC 神经元放电模式的切换机制及其与 PFC 调控环路之间的关系。

综上, LC-NE 系统对注意的调控并非源于单一的神经兴奋性增强,而是通过持续性与相位性放电模式的动态协同,实现对认知系统响应状态的精细调节。这一机制为个体在复杂环境中的任务维持与策略转换奠定了关键的神经生理基础。

## 2 LC-NE 系统通过生理和神经电生理活动调节注意的机制

### 2.1 LC-NE 系统与注意: 来自瞳孔扩张的证据

瞳孔扩张(pupil dilation, PD)是衡量唤醒水平与认知努力的一种敏感且稳定的生理指标。王志静和李富洪(2024)在其综述中指出,瞳孔反应与 LC-NE 系统的活动水平密切相关。大量药理学与神经生理学研究进一步表明, PD 与 LC 神经元的

表 1 自适应增益理论、网络重置理论与 LC-P3 理论的对比概括

理论	核心观点	机制
自适应增益理论	LC-NE 系统通过调节神经元的信号增益,实现“效用驱动行为”与“环境探索行为”之间的动态平衡	相位放电增强对目标信息的加工效率;持续放电调节整体警觉状态;遵循“倒 U 型”调节模式
网络重置理论	突发的显著刺激诱发相位放电触发“网络重置”,促使注意转换,快速实现注意重定向	相位放电触发大脑网络范围的功能重组,改变不同脑区间的功能连接;协同持续放电调节注意系统灵活性
LC-P3 理论	P3 反映了 LC 神经元释放 NE 所引发的皮层神经响应的相位性增强	相位放电增强任务相关神经元的反应性,进一步提高目标神经元信噪比

放电模式密切相关(Beatty, 1982; Dragone et al., 2018; Gabay, Chica, et al., 2011; Unsworth & Robison, 2017), 可作为 LC-NE 系统活动的间接指标(Hou et al., 2005; Joshi et al., 2016; Morad et al., 2000; Phillips et al., 2000; Varazzani et al., 2015)。例如, 药理学研究发现, 提高中枢 NE 水平的药物莫达非尼(Modafinil)可增强人们的主观清醒程度并诱发 PD, 而降低 NE 水平的药物可乐定(Clonidine)则会导致主观清醒度下降并引起瞳孔收缩(Hou et al., 2005)。动物电生理研究也发现, PD 与 LC 的放电频率呈显著正相关(Joshi et al., 2016; Rajkowski et al., 1994; Reimer et al., 2016; Varazzani et al., 2015), 并且在 LC 放电约 300 ms 后可观察到明显的 PD 反应。值得注意的是, 尽管其他脑区(如丘脑)也与瞳孔变化相关, 但 LC 神经元的放电活动对瞳孔变化的预测效应最为显著(Joshi et al., 2016)。

在人类行为学研究中, 同样有证据支持 PD 与注意引导过程中 LC 神经元的激活水平之间的关联。例如, Dragone 等人(2018)发现, 相较于低预测性线索, 高预测性线索会引起更强的 PD 反应, 这提示 LC 神经元的相位放电参与了注意调节的过程; 并且随着试次的推进, 基线瞳孔大小逐渐减小, 这表明 LC 神经元的持续性放电活动在实际任务中存在一个动态的调整过程。换言之, LC 神经元的持续性激活通常反映在基线瞳孔大小上, 而外部事件引发的相位性激活则通过 PD 体现出来。值得注意的是, PD 也可能受到其他神经递质系统的影响。例如, 虽然短时的 PD 主要与 NE 系统有关, 但运动状态下的持续 PD 则更可能与乙酰胆碱系统的持续激活有关(Reimer et al., 2016)。因此 PD 不仅可以作为 LC-NE 系统活动的指标, 也可以作为其他神经系统调节人体功能的活动指标, 从而为探究多种神经调节系统协同调控觉醒与注意提供重要视角。

然而, 将 PD 作为 LC-NE 系统的活动指标也存在一定的局限性。其主要问题在于, 瞳孔大小极易受到环境亮度、眨眼等任务无关变量的干扰, 从而削弱其作为 LC-NE 系统活动指标的有效性(Gabay, Pertzov, & Henik, 2011; Mathôt et al., 2018)。为减少亮度等无关变量对瞳孔测量的干扰, 研究者提出采用任务条件间的对比方法来分析瞳孔反应。例如, Gabay, Pertzov 和 Henik (2011)设计

了两种视觉属性一致但注意负荷不同的任务(简单的定位任务与复杂的辨别任务), 结果发现与简单任务相比, 复杂任务引发了更显著的相位性 PD。进一步地, 如果 PD 确实反映了 LC-NE 系统的活动, 其相位性变化在时间上应该与行为反应紧密对应。基于此, 该研究进一步采用以行为反应为锚点的时间锁定分析(time-lock analysis)方法, 更准确地提取出了注意加工中与 LC-NE 系统激活相关的瞳孔变化。结果显示, 仅在注意需求较高的复杂任务中才能观察到明显的相位性 PD。这一结果不仅支持了 PD 在特定任务中作为 LC-NE 系统活动指标的可行性, 也突出了 LC-NE 系统在注意调节中的灵活性。

值得注意的是, 将 PD 作为 LC-NE 系统活动的有效指标需要满足两个关键前提。其一, LC 神经元的激活应该主要与行为反应相关, 而非直接由刺激呈现驱动(Rajkowski et al., 2004); 其二, 唤醒状态的变化应通过与行为反应时间锁定的相位性瞳孔变化来体现, 而不仅仅是基线瞳孔大小的改变(Beatty, 1982)。在满足这两个前提的情况下, PD 才可以作为一种有效的非侵入性生理指标, 用于反映 LC-NE 系统在注意调节中的动态特征。

## 2.2 LC-NE 系统与注意: 来自事件相关电位的证据

ERP 是一种具有高时间分辨率的神经电生理技术, 常用于研究大脑在注意加工过程的动态反应。在探究 LC-NE 系统对注意的调节机制时, ERP 成分被广泛用作该系统活动的间接神经生理指标。现有研究主要关注 P3 与 N2 成分, 它们被认为与 LC-NE 系统的功能密切相关(San Martín, 2012; Nieuwenhuis et al., 2005; Warren et al., 2011; Warren & Holroyd, 2012)。

P3 (也称 P300)是 ERP 中的一个重要成分, 被视为是反映注意资源重新分配到新颖或显著刺激的神经电生理指标(Polich, 2007)。研究发现, 无论是在啮齿类动物还是灵长类动物中, LC 区域或其 NE 上行通路受损, 都会削弱皮层的 P3 活动(Ehlers & Chaplin, 1992; Nieuwenhuis et al., 2005; Pineda et al., 1989), 提示 LC 是 P3 的一个关键调节源。此外, NE 激动剂如可乐定会降低人类(Halliday et al., 1994)与非人灵长类动物(Swick et al., 1994)的 P3 振幅, 进一步支持了 P3 与 LC-NE 系统之间的紧密联系。从时程上看, LC 神经元的相位性放电通常发生在刺激呈现后约 150~200 ms,

而 NE 诱发的皮层调节效应则发生在刺激后 100~200 ms 处, 这与经典 P3 的潜伏期高度一致 (Berridge & Waterhouse, 2003; Foote et al., 1983)。据此, Nieuwenhuis 等人(2005)提出了“LC-P3 理论”, 认为 P3 反映了 LC 释放 NE 所引发的皮层神经响应的相位性增强。随后, San Martín (2012)进一步指出, 这一增强主要体现在任务相关刺激的加工上, 即当 NE 释放时, 大脑中目标神经元的反应性会得到增强, 这种神经反应性增强可以提高后续需要处理的目标神经元信号的信噪比, 从而使大脑更高效地捕捉并处理相关信息。更为直接的证据来自 Vazey 等人(2018), 其利用光遗传学手段诱导大鼠 LC 神经元产生相位性放电, 结果在大鼠的大脑皮层上诱发出类似于人类 N1 和 P3 的 ERP 反应, 为 LC 神经元放电与 ERP 成分之间的因果关系提供了实验证据。除此之外, 在认知控制任务中, NoGo-P3 被认为与反应抑制相关。有研究发现, 在个体层面, 反映 LC-NE 系统活动的 PD 指标可预测 NoGo-P3 的振幅, 这提示 LC-NE 系统也参与了反应抑制过程的调控 (Chmielewski et al., 2016)。总体而言, LC-P3 理论在电生理层面支持“自适应增益理论”的核心假设, 即 LC 神经元的相位放电可以增强任务相关神经元的反应性, 从而优化注意与认知控制过程。

N2 是另一个被认为与 LC-NE 系统密切相关的 ERP 成分, 通常与冲突监控和抑制控制相关。在 Go/ NoGo 和 Flanker 等经典心理学范式中, 冲突性或不一致刺激通常会引发更大的 N2 振幅 (Fong et al., 2018; Gajewski & Falkenstein, 2013; Nieuwenhuis et al., 2003)。例如, 在 Go/ NoGo 任务中, 个体需要抑制由高频 Go 试次引发的自动反应倾向, 因此稀少的 NoGo 试次会诱发出更为显著的 N2 成分 (Falkenstein et al., 1999; Kopp, Mattler, et al., 1996)。类似地, 在 Flanker 任务中, 干扰刺激 (Flanker) 会激活与目标冲突的反应选项, 也会导致 N2 的增强 (Kopp, Rist, & Mattler, 1996)。虽然 N2 成分较少被直接用于衡量 LC 的活动, 但近年来也有研究开始探索其与 LC-NE 系统的关系, 尤其是在高认知负荷和冲突情境下, N2 可能反映了 LC-NE 系统的早期调节效应 (Patel & Azzam, 2005)。例如, Warren 等人(2011)在面孔 oddball 任务中发现, N2 在头皮的分布会随任务条件的不同而发生变化, 这可能反映出不同皮层区域在 NE

调节下的差异性参与。基于此, Warren 与 Holroyd (2012)进一步对“LC-P3 理论”进行了修正, 提出 N2 可能对应于 LC 神经元放电初期的 NE 释放, 而 P3 则反映了随后的 NE 耗竭。这一理论自然地解释了 N2 与 P3 之间的时间序列关系, 也强调了 LC-NE 系统在这两种 ERP 成分生成中的关键作用。来自 Hong 等人(2014)的研究也支持了这一理论, 他们发现 N2 与 P3 的振幅均与基线瞳孔大小存在相关关系, 提示二者均与 LC 功能密切相关。总体而言, ERP 研究为理解 LC-NE 系统在注意过程中的时序特征提供了重要证据。然而, 由于其空间分辨率有限, 近年来也有研究者开始借助功能性磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 技术以弥补 ERP 在空间定位上的不足。例如, Walz 等人(2013)采用脑电 (electroencephalogram, EEG) 与 fMRI 联合技术, 发现 N2 时间窗口内的大脑活动与 P3 阶段中脑区域的活动存在功能性耦合, 提示这些区域可能通过 LC-NE 系统协同参与注意的神经调节过程。

### 2.3 LC-NE 系统测量指标的比较与整合

目前关于 LC-NE 系统调节注意的研究大多采用 PD、ERP 成分作为主要的测量指标, 少数研究也结合 fMRI 以补充空间层面的证据。这三者在时间分辨率、空间分辨率以及适用场景等方面各具优势与局限: PD 与 ERP 更适合揭示动态时序过程, fMRI 则能够提供空间定位与网络层面的证据。

PD 具有高时间分辨率的优势, 可实时追踪 LC-NE 系统的动态活动, 并已在人类和动物研究中得到验证 (Dragone et al., 2018; Joshi et al., 2016; Joshi & Gold, 2020; Reimer et al., 2016)。同时, PD 被广泛应用于需要连续追踪唤醒水平、注意动态以及认知投入变化的任务中 (Gabay, Pertzov, & Henik, 2011; Murphy et al., 2011, 2014)。然而, PD 容易受到环境亮度、眨眼以及情绪等非任务因素的干扰, 作为 LC-NE 系统在注意调控中的间接指标, 其解释效度仍有争议 (Joshi & Gold, 2020)。此外, ERP 能够凭借毫秒级精度追踪 LC-NE 系统在注意加工中的时序特征, 尤其是 P3 成分与 LC 神经元的相位放电密切相关 (Murphy et al., 2011; Nieuwenhuis et al., 2005)。该方法适用于目标检测、抑制控制以及冲突监控等任务 (Warren & Holroyd, 2012), 但其空间分辨率较低, 只能通过头皮电信号间接反映 LC 的活动, 难以实现精准

定位。相较之下, fMRI 具备较高的空间分辨率, 可用于观察 LC 与皮层及皮层下区域的功能连接。已有研究借助静息态与任务态 fMRI 技术, 揭示了 LC 与 PFC、ACC、丘脑、杏仁核等区域的网络交互(Liebe et al., 2020; Murphy et al., 2014)。然而, 其时间分辨率有限, 通常需要结合瞳孔测量或 ERP 以弥补不足, 从而实现对 LC-NE 活动的高时空精度追踪。

#### 2.4 多模态测量证据强化 LC-NE 系统与注意的关系

多模态测量为揭示 LC-NE 系统在注意中的作用机制提供了更加丰富和精确的视角。Murphy 等人(2014)通过同步记录 PD 和 fMRI 信号, 在静息态与 oddball 任务中均发现 PD 与 LC 区域的血氧水平依赖信号变化的显著相关, 进一步支持了 PD 作为 LC-NE 系统活动间接指标的合理性。此外, Ding 等(2021)结合正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)、fMRI 以及去甲肾上腺素转运体(norepinephrine transporter, NET)放射性示踪剂, 对不同种族群体的 LC-NE 系统功能进行了多模态成像研究。结果显示, 相较于其他群体来说, 非裔群体的 LC-NE 系统功能衰退速度更快, 提示其可能面临更高的注意功能障碍风险。该结果不仅体现了多模态技术在验证 LC-NE 系统与注意关系中的方法学优势, 也展示了其在揭示群体差异和注意缺陷障碍方面的应用潜力。

### 3 LC-NE 系统在注意调控中的作用机制

#### 3.1 LC-NE 在注意警觉中的调节机制

注意警觉是指个体在接受外界信息前, 主动提高对即将到来刺激的敏感性与反应准备水平的一种状态(Petersen & Posner, 2012)。注意警觉的维持主要依赖于右半球额顶叶网络、丘脑以及 LC-NE 系统的协同调节。神经影像学研究发现, 在个体执行警觉或持续注意任务时, 右侧额叶和顶叶区域均被激活, 提示该网络在维持警觉状态中起到了核心作用(Coull et al., 1996; Sturm & Willmes, 2001)。同时, 丘脑作为觉醒调节中枢, 通过与额顶叶皮层的协同作用, 共同参与相位性与持续性警觉的调控(Sturm & Willmes, 2001)。此外, LC-NE 系统通过调节整体唤醒水平并设置皮层活动的基线状态, 形成广泛的神经投射网络, 从而影响包括视觉注意在内的多种认知过程

(Euler et al., 1946)。在空间线索任务中, 研究者通过比较警觉线索与非线索条件下的反应时来评估警觉效应的强度, 发现该效应受到 LC-NE 系统功能状态的调节(Fernandez-Duque & Posner, 1997), 这为 LC-NE 系统在注意警觉调节中的作用提供了行为学证据支持。

LC-NE 系统通过调节 NE 的释放水平来参与注意警觉的动态调控。动物研究表明, 警报性刺激可以激活 LC 神经元并促进 NE 释放, 从而提升警觉性水平(Aston-Jones & Cohen, 2005); 相反, 阻断 NE 系统则会显著削弱警告信号的提示作用(Marrocco et al., 1994)。相关的药理学研究进一步支持了这一机制, 抑制 NE 释放的药物[如可乐定和右美托咪定(Dexmedetomidine)]会减弱注意警觉效应, 而增强 NE 释放的药物则会放大此类效应(Petersen & Posner, 2012)。此外, Coull 等(1999)的 PET 研究发现, 在静息状态下服用  $\alpha_2$  受体激动剂会削弱额叶、丘脑与视觉皮层之间的功能连接, 但在执行注意任务时, 反而显著增强了以顶叶皮层为核心的注意网络的活动, 这表明 LC-NE 系统对注意状态的调节具有高度情境依赖性。

除 NE 释放水平的调节外, LC 神经元的放电模式也参与了注意警觉的调控过程。已有研究表明, LC 神经元的放电模式与注意表现密切相关: 过高或过低的放电频率均会导致注意分散, 而中等频率的放电通常对应最佳的任务表现(Aston-Jones et al., 1991)。“自适应增益理论”指出, 任务相关目标的出现可促使 LC 神经元进入相位放电模式, 从而引发注意警觉状态, 增强对目标刺激的加工与认知资源的利用; 而当任务效用持续较低时, LC 神经元则倾向于转为持续放电模式, 此时其对任何刺激都保持响应, 从而促使个体将注意从当前任务中脱离, 转而探索其他更具潜在价值的活动(Aston-Jones & Cohen, 2005)。这一机制支持个体在“任务维持”与“策略切换”之间实现动态平衡。值得注意的是, LC 神经元放电模式的转变十分迅速, 在刺激出现后约 50~60 ms 内即可观察到 LC 神经元相位放电活动的减弱(Foote et al., 1980)。这种快速的动态调整使 LC-NE 系统能够灵活调节对外界刺激的敏感性, 从而优化注意资源的分配, 促进对任务相关信息的加工。

#### 3.2 LC-NE 在注意定向中的调节机制

注意定向是指个体将注意力从当前注意的焦

点转移至即将选择或关注的目标刺激上的过程 (Petersen & Posner, 2012)。大量研究表明, 大脑皮层中存在两个关键的神经网络, 共同参与对外界刺激的注意加工, 即背侧注意网络(dorsal attention network, DAN)和腹侧注意网络(ventral attention network, VAN) (Corbetta & Shulman, 2002)。DAN 主要与自上而下的注意控制密切相关(Chica et al., 2013), 其核心区域包括顶间沟(intraparietal sulcus, IPS)、顶上小叶(superior parietal lobule, SPL)以及额叶眼区(frontal eye field, FEF) (Corbetta et al., 2008)。神经影像学研究表明, 当个体需要根据线索将注意聚焦于特定空间位置时, 包括 FEF 和 IPS 在内的 DAN 均会显著激活(Corbetta & Shulman, 2002)。与之相对, VAN 则主要参与自下而上的注意转移, 其核心区域包括颞顶联合区(temporoparietal junction, TPJ)以及腹侧额叶皮层(ventral frontal cortex, VFC) (Corbetta et al., 2008)。当显著刺激出现在非线索提示位置时, TPJ 的激活显著增强, 驱动注意从先前注意的焦点转向新的目标(Corbetta et al., 2000; Corbetta & Shulman, 2002)。值得注意的是, DAN 与 VAN 并非彼此独立, 而是可以根据任务需求和环境变化, 在 LC-NE 系统的调控下实现动态切换。根据“网络重置”理论, 当显著刺激出现时, LC-NE 系统能够通过相位放电活动促进注意的快速重定向, 具体表现为 LC 神经元的相位放电可诱发 TPJ 的信号传递, 促使注意从负责任务导向加工的 DAN 切换为对外部新异刺激敏感的 VAN (Corbetta et al., 2008)。最新研究进一步表明, 在显著刺激处理过程中, LC 神经元的相位放电活动增加时, 显著性网络(salience network, SN)对 DAN 的有效连接随之增强, 提示 LC-NE 系统通过 SN 对 DAN 的功能整合进行特异性调节, 从而促进注意资源的动态分配(He et al., 2023)。此外, Bouret 和 Richmond (2015)提出, LC 神经元的活动与执行目标导向行为所需的能量投入相关。基于此, 有研究进一步将其应用于不同情境下的注意调控, 即当个体处理高奖励或目标相关线索时, LC-NE 系统激活增强, 此时会优先激活 DAN 以支持目标导向的注意; 相反, 在处理低奖励或非目标线索时, LC-NE 系统激活减弱, DAN 激活降低, VAN 则维持对外部新异刺激的敏感性(Hofmeister & Sterpenich, 2015)。这些证据共同表明, LC-NE 系统通过对

DAN 和 VAN 的特异性调节, 实现注意资源在目标导向和刺激驱动行为之间的灵活分配, 从而维持个体的适应性行为与任务表现。

作为 VAN 介导外源性注意的重要调控环节, LC-NE 系统也通过放电模式的动态变化, 深度参与外源性注意定向的具体调节过程。在经典的外源性空间线索任务中, 若目标在较短时间间隔(stimulus onset asynchrony, SOA)后出现在线索提示位置, 个体的反应更快; 相反, 当 SOA 较长时(大于 300ms), 目标出现在非线索提示位置的反应时更快, 这种现象被称为“返回抑制”(inhibition of return, IOR) (Posner & Cohen, 1984), 其机制在于抑制反射性注意以促进策略性注意的调配, 从而提高视觉搜索的效率(Okon-Singer et al., 2020)。需要注意的是, IOR 的出现时间受到任务类型的影响, 在较困难的辨别任务中, IOR 出现的时间较晚, 而在简单的检测任务中, IOR 出现得更早(Lupiáñez et al., 1997)。这一差异可能与 LC-NE 系统的不同放电模式有关: 在困难任务中, LC 神经元以相位模式激活, 促使注意资源较多地分配到目标刺激, 同时抑制对外周线索的注意, 因此延缓了 IOR 的出现; 而在简单任务中, LC 神经元更多地表现为持续放电模式, 减少了分配给目标的注意资源, 此时外周线索作为干扰物得到了更多加工, 导致 IOR 提前出现(Gabay, Pertzov, & Henik, 2011; Gabay & Henik, 2010)。此外, 外部威胁性线索同样能够增强 LC-NE 系统的激活并引发更强的 IOR 效应, 进一步强调了 LC-NE 系统在外源性注意调节中的重要作用(Okon-Singer et al., 2020)。

来动物模型的研究也为揭示 LC-NE 系统在注意定向中的功能提供了更直接的因果性证据。例如, Janitzky 等人(2015)使用光遗传学技术暂时抑制了小鼠 LC 神经元的活动, 结果发现该操作严重干扰了注意在不同维度间的灵活切换, 提示 LC-NE 在调节注意定向转移中发挥着关键作用。同样, Vazey 等人(2018)通过光刺激诱发 LC 神经元的相位放电活动, 发现在大鼠皮层上引发了类似于人类 ERP 中的 N1 和 P3 成分的电生理反应。这种快速的相位放电不仅增强了感觉皮层对刺激的神经响应, 也提高了目标导向的信息加工与注意重定向, 进一步印证了 LC-NE 系统在注意定向中的精细调控作用。

尽管已有大量研究表明 LC-NE 系统参与了注

意定向的过程,但关于其是否直接调控该过程仍存在争议。一种观点认为,LC-NE 主要调节注意警觉,而注意定向过程则由乙酰胆碱系统来主导(Slater et al., 2022)。例如, Ikeda 等人(2017)发现,NE 激动剂莫达非尼提高了枕叶区域的警觉激活水平,却未显著影响定向反应。然而,也有一些观点认为LC-NE 系统对注意警觉与定向具有共同的调节作用:LC-NE 系统作为调节神经活动增益的核心机制,可以作用于不断变化的警觉性、定向性及任务相关注意过程(Aston-Jones & Cohen, 2005; Bouret & Sara, 2005; Sara & Bouret, 2012)。Geva 等人(2013)利用PD 作为LC-NE 系统活动指标发现,时间线索相较于无线索诱发了更大的早期PD 成分,而包含空间信息的双线索进一步加速了该成分的激活,表明该成分可能整合了警觉与定向的神经加工过程。Bast 等人(2018)也指出,LC 神经元的相位性活动可同时调节警觉和定向这两个注意子系统。此外,更直接的因果证据来自 Ghosh 与 Maunsell (2024)的非人灵长类神经电生理研究。他们发现,LC 神经元仅在对侧视觉刺激被有效注意到时才会发生放电,且该放电与知觉敏感性的提升密切相关。更重要的是,通过光遗传学技术激活LC 神经元可显著增强猴子对对侧刺激的检测能力,这表明LC-NE 系统不仅在整体觉醒水平上发挥调节作用,还具备空间特异性的注意调控功能,为LC-NE 系统同时调节注意警觉与定向提供了有力支持。

### 3.3 LC-NE 在注意控制中的调节机制

注意的执行控制是指个体在面对预期、刺激与反应之间的冲突时,进行冲突监控与解决的能力(Petersen & Posner, 2012),这一过程依赖于注意过程与抑制过程的协同作用。其中,注意过程指个体将注意力有效聚焦或转移至任务相关信息源的能力(Miyake et al., 2000);而抑制过程则有助于个体屏蔽无关刺激的干扰,其核心机制在于通过抑制自动化或冲动性的行为反应,以实现认知控制(Friedman & Miyake, 2004)。这两种高度交互且相互制约的认知功能不仅对于维持目标导向的行为至关重要,也使个体能够灵活应对不断变化的环境需求。神经影像学已经确定ACC 和额顶网络中的PFC 是注意控制网络中的重要节点。其中,ACC 主要负责冲突监控,而PFC 则主导认知控制的执行(Kerns et al., 2004)。LC-NE 系

统在调节这一基于注意控制需求的神经网络中扮演着至关重要的角色(Cohen et al., 2004)。具体而言,LC 通过向PFC 广泛释放NE,动态调节其神经活动水平,进而调节注意控制及其他高级认知功能(Aston-Jones & Cohen, 2005; Sara & Bouret, 2012)。

实证研究表明,NE 类药物可增强PFC 的功能活性,从而提升个体在注意和反应抑制任务中的表现(Chamberlain et al., 2009; Nagashima et al., 2014)。有趣的是,LC-NE 系统对注意控制的调节呈现出类似“倒U 型”的曲线模式,即适中的NE 水平最有利于注意控制,而过高或过低的NE 水平则会导致注意维持失败(Aston-Jones et al., 1999; Ramos & Arnsten, 2007)。基于这一机制,Unsworth 和 Robison (2017)提出,LC-NE 系统的持续性活动水平在任务执行过程中对注意控制系统具有决定性作用。只有当持续性NE 水平处于适中范围时,LC 神经元才能产生有效的相位放电反应,从而适时地调节PFC 的激活状态,实现对目标导向加工的注意资源分配。Robison 等人(2023)的研究进一步证实了这一假设,他们发现LC 神经元的相位放电反应与个体注意控制能力之间存在稳定的关联,支持了LC-NE 系统在注意调节中的核心作用。

在行为调控层面,NE 不仅有助于增强注意,还能有效抑制冲动反应,即抑制来自无关或干扰刺激的驱动效应。动物与人类的研究均提供了支持性证据,例如, Bari 等人(2020)通过光遗传学手段调节小鼠LC 神经元的活动,发现激活LC-NE 系统可增强目标导向的注意并减少冲动反应,而抑制LC 神经元的活动则会导致注意分散和冲动反应的增加。在人类研究中也观察到了类似的结果,研究发现通过药物干预NE 的再摄取过程,可有效提升个体的反应抑制能力(Chamberlain et al., 2006)。功能神经影像研究进一步揭示了LC-NE 系统与认知控制网络之间的功能交互,研究表明背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)、腹外侧前额叶皮层(ventrolateral prefrontal cortex, VLPFC)、背侧顶叶区域(dorsal parietal lobe, DPL)、运动与视觉区等区域均与LC 神经元的激活模式之间存在显著的功能连接,提示LC-NE 系统在认知冲突解决中扮演着关键的调节角色(Köhler et al., 2016)。此外,Grueschow 等人(2020)在反应冲突任务中发现,相较于无冲突试次,冲

突试次中的反应时变化与冲突监控区域—背内侧前额叶皮层(dorsomedial prefrontal cortex, DMPFC)及 LC-NE 系统之间的功能耦合强度高度相关,且耦合越强,冲突解决越高效。动物追踪研究亦支持 DMPFC 与 LC-NE 系统间存在结构与功能连接(Chandler, Gao, & Waterhouse, 2014; Chandler, Waterhouse, & Gao, 2014)。此外,Grueschow 等人(2022)在情绪 Stroop 任务中也发现,在冲突试次中,LC-NE 系统与额顶叶皮层及纹状体部分区域的功能耦合显著增强,且耦合强度与个体冲突解决效率呈显著正相关。上述证据表明,LC-NE 系统与认知控制网络之间的动态交互在目标导向行为和反应抑制中发挥着核心调节作用。

前文提及,PD 是 LC-NE 系统活动的重要生理指标。在此基础上,研究进一步发现 PD 不仅反映整体注意状态,还能系统性揭示警觉、定向与执行控制三个注意子系统的调节过程(见表 2)(Geva et al., 2013; Joshi et al., 2016)。在注意警觉层面,高警觉通常伴随较大且稳定的基线瞳孔直径,而疲劳或低警觉状态则表现为基线瞳孔直径缩小和波动加剧(Hou et al., 2005; Morad et al., 2000)。在持续注意任务中,个体的基线瞳孔直径和任务诱发的瞳孔反应随时间逐渐下降,反映出注意警觉水平的衰减(Beatty, 1982; Fried et al., 2014; Unsworth & Robison, 2016)。“自适应增益理论”也指出,当个体处于低唤醒和低紧张状态时,瞳孔直径较小;高唤醒状态下,瞳孔直径显著增大;而最佳注意表现对应中等水平的瞳孔直径,反映 LC 的相位性激活状态(Aston-Jones & Cohen, 2005)。此外,PD 与 EEG 中的  $\alpha$ - $\beta$  频段去同步过程高度耦合,提示两者可能共同依赖于 NE 的释放机制。同时,个体对恐惧性刺激的 PD 反应强度也可有效预测其注意任务表现,表现出更强 PD 反应的个体通常成绩更优(Dahl et al., 2020),这进一

步支持了 LC-NE 系统在注意与警觉调节中的作用。在空间定向任务中,PD 同样被视为 LC-NE 系统活动的重要指标。例如, Gabay, Pertzov 和 Henik (2011)发现,PD 对任务加工需求高度敏感:在困难任务中,PD 呈现出反应锁定的相位特征,对应 LC 神经元的相位放电;而在简单任务中,PD 变化更接近与持续放电相关的基线波动。这说明 LC-NE 系统对注意定向的调节同样可通过 PD 来体现,并与警觉性注意共享相似的神经调控机制。此外,在执行控制层面,研究表明执行控制过程伴随着明显的晚期 PD 反应,且其振幅随冲突程度的增加而增强(Geva et al., 2013),提示执行控制同样也与 LC 激活引发的 PD 密切相关。综上,PD 不仅是 LC-NE 系统活动的敏感指标,还能够系统地反映警觉、定向和执行控制三大注意子系统的动态调节特征。

## 4 LC-NE 系统与注意障碍

### 4.1 LC-NE 与 ADHD

注意缺陷多动障碍(attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD)是一种常见的儿童神经认知障碍,其核心特征包括注意不集中、多动以及冲动行为(Gawrilow et al., 2014)。尽管 ADHD 的潜在病理生理机制尚未完全明晰,但已有研究指出 NE 在 ADHD 的发生与发展中起着关键的作用(Huang et al., 2022; Liao et al., 2019)。

分子与神经影像学研究表明,ADHD 个体存在 NE 信号传递功能的异常(Liao et al., 2019; Sigurdardottir et al., 2021),这种神经递质失衡通常伴随注意加工相关脑区活动的减弱,其中 PFC 的活动异常表现最为显著(Anderson, 2021)。作为 ADHD 受损最为广泛的脑区之一,PFC 的功能异常被认为是 ADHD 个体注意控制缺失的核心神经基础(Arnsten, 2009)。动物研究进一步为这一机制

表 2 LC-NE 系统在注意子系统中的作用机制的差异总结

注意子系统	调节目标	LC-NE 作用机制
注意警觉	提高对刺激的敏感性与反应准备	通过调节 NE 释放水平,影响整体唤醒水平和皮层基线状态,从而形成广泛的神经投射网络,参与警觉性调控;相位放电增强目标刺激加工,持续放电促进注意转移
注意定向	将注意从当前焦点转移至目标刺激	LC 神经元的相位放电触发“网络重置”,促使注意从 DAN 切换至 VAN,实现快速重定向;放电模式影响外源性注意定向加工
注意控制	冲突监控与反应抑制	通过广泛 NE 投射调节 PFC 及认知控制网络,实现冲突监控和抑制无关反应;相位放电对应最佳注意控制,NE 水平“倒 U 型”调节注意控制效率

提供了实验证据。研究发现,采用光遗传学技术抑制 LC 投射至 PFC 的神经通路,可导致小鼠的注意分散与冲动行为显著增加,提示该通路对执行控制功能具有重要影响(Bari et al., 2020)。这些发现共同揭示了 LC-NE 系统在额顶网络调控中的关键作用,并为理解 ADHD 相关症状的神经机制提供了重要的实证依据。在此基础上,临床研究进一步将 LC-NE 系统视为药物干预的重要靶点。NET 被认为是 ADHD 药物治疗的重要靶点之一(Vanicek et al., 2014)。哌甲酯(methylphenidate, MPH)等药物可通过抑制 NET 的活性来阻断 NE 的再摄取,以提升 PFC 区域的 NE 神经传递效率(Hannestad et al., 2010),进而改善个体的注意功能与行为控制。相关研究显示,NET 抑制剂在缓解 ADHD 的核心症状方面具有良好疗效(Angyal et al., 2018; Huang et al., 2022)。Zhang 等人(2023)的综述指出,LC-NE 系统不仅在注意调节中发挥着重要作用,其也是治疗注意功能障碍的关键靶点。综上,LC-NE 系统通过调节前额叶的功能及其相关神经网络的活动,在 ADHD 的注意缺陷与冲动控制障碍中发挥了关键作用。其功能失衡不仅为揭示 ADHD 的神经生理基础提供支持,也为药物精准干预提供了重要的靶点方向。

#### 4.2 LC-NE 与 ASD

自闭症谱系障碍(Autism spectrum disorder, ASD)是一类以社交沟通障碍为核心特征的神经发育障碍(Dawson et al., 2012),常表现出注意加工异常,尤其是对社会性刺激的选择性注意能力降低(Bast et al., 2018)。具体表现包括相位性警觉能力的减弱(Orekhova & Stroganova, 2014)以及注意定向功能的受损(Jaworski & Eigsti, 2017)。

越来越多的研究发现,LC-NE 系统在 ASD 的发病机制中起着重要作用。研究指出,LC-NE 系统可能在更广泛层面上参与 ASD 的病理生理调控(London, 2018),且其功能异常可能直接影响 ASD 个体的注意加工表现(Bast et al., 2018)。瞳孔变化被认为是 LC-NE 系统活动的外周生理指标,两者在注意调节过程中高度耦合(王志静,李富洪,2024)。已有研究表明,ASD 儿童表现出的非典型瞳孔反应模式,可反映其 LC-NE 系统功能异常的存在(Hou et al., 2024)。具体而言,在静息状态下,ASD 儿童的瞳孔直径显著大于典型发展儿童(Anderson & Colombo, 2009; Hou et al., 2024;

Keehn et al., 2021; Kim et al., 2022),提示其 LC 处于持续性高激活状态,可能影响其对环境信息的筛选以及注意资源的有效分配。在任务状态下,ASD 儿童的注意脱离能力显著下降,且脱离速度与静息瞳孔直径呈负相关(Keehn et al., 2021),进一步揭示了 LC-NE 系统的持续性过度激活与注意调节受损之间的潜在联系。

已有研究发现,ASD 个体在注意加工方面存在明显缺陷(Hames et al., 2016; Landry & Parker, 2013; Mutreja et al., 2016)。例如,在需要注意定向的任务中,其反应时间更长(Mutreja et al., 2016)且准确率更低(Hames et al., 2016)。一项元分析研究也证实,ASD 个体在各年龄阶段均表现出中等效应量的定向注意缺陷(Landry & Parker, 2013)。神经影像学研究发现,在静息态下,ASD 儿童的 SN 与其他注意系统之间的功能连接存在异常(Green et al., 2016),提示 LC-NE 系统可能未能有效协调注意资源的动态分配。综上,LC-NE 系统的功能异常可能是 ASD 个体注意加工异常的关键。随着瞳孔测量与功能成像等神经技术的发展,LC-NE 系统功能异常有望成为识别 ASD 神经表型的重要生物标志物,并为精准干预策略提供潜在的神经调控靶点。

#### 4.3 LC-NE 与焦虑和抑郁障碍

焦虑和抑郁障碍是最常见的情绪障碍类型,均表现出不同程度的注意控制功能受损。根据注意控制理论,焦虑会削弱个体自上而下的注意控制能力并降低注意转换的灵活性(Eysenck et al., 2007)。研究发现,患有焦虑障碍的儿童和成人均表现出注意控制缺陷(Mogg et al., 2015; Pacheco-Unguetti et al., 2011);而重度抑郁障碍(major depressive disorder, MDD)患者则更倾向于持续注意消极信息(Rudich-Strassler et al., 2022)。这些异常的注意模式被认为与 LC-NE 系统的过度激活密切相关(Zhang et al., 2023)。动物研究为这一假设提供了直接证据。例如,McCall 等人(2015)通过光遗传手段激活杏仁核中促肾上腺皮质激素释放激素神经元至 LC 的内源性投射,结果诱发了 LC 神经元的持续放电,并伴随显著的焦虑样行为。后续研究进一步发现,激活 LC 至杏仁核的 NE 投射通路同样会增强杏仁核的神经活动并引发焦虑反应(McCall et al., 2017)。此外,威胁性刺激可直接诱发 LC 神经元放电(Morris et al., 2020),而在应

激状态下, LC 神经元的高频持续放电会释放大量的 NE, 过度激活  $\alpha_1$  与  $\beta$  受体, 抑制 PFC 功能 (Birnbaum et al., 1999; Ramos et al., 2005), 从而加剧注意分散与冲动控制障碍 (Arnsten et al., 2007)。这一系列发现共同揭示, LC-NE 系统可能是构成情绪障碍中注意功能紊乱的神经基础。在临床上, NE 再摄取抑制剂(如利波西汀, Reboxetin)可通过增强 NE 的突触传递功能, 有效缓解焦虑、恐惧预期与抑郁症状 (Montgomery, 1997; Versiani et al., 2002), 进一步印证了 LC-NE 系统作为情绪障碍药物靶点的合理性。综上, LC-NE 系统通过调节 PFC 和杏仁核的神经活动, 在情绪障碍引起的注意控制缺陷中发挥着关键作用, 为理解情绪障碍的神经生物学机制及药物靶向干预提供了重要的支持。

## 5 总结与展望

LC-NE 系统作为大脑主要的神经递质调节中枢, 凭借其广泛的神经投射、多样的受体调节机制以及灵活的放电模式, 在注意调控中发挥着关键作用。该系统不仅参与警觉、定向和执行控制等多个注意子系统的调节, 其功能异常也与 ADHD、ASD 等注意障碍相关, 并且可能成为干预多种注意障碍的有效神经靶点。非侵入性生理指标(如瞳孔扩张 PD 和事件相关电位 ERP)的应用已经为揭示 LC-NE 系统调控注意的机制提供证据支持, 多模态测量技术的发展也为我们理解 LC-NE 系统的功能提供了新的契机。尽管近年来关于 LC-NE 系统在注意调控中的研究取得显著进展, 当前仍面临多项挑战, 未来研究亟需在以下几个方面深化:

首先, 目前用于评估 LC-NE 系统活动的间接指标(如 PD 和 ERP)在可靠性和特异性方面仍存在争议。以 PD 为例, 其变化不仅受到 LC-NE 系统的调控, 还受到乙酰胆碱和 5-羟色胺等多种神经递质系统的影响 (Cazettes et al., 2021; Reimer et al., 2016), 这使其作为 LC-NE 特异功能指标的解释力度受到限制。进一步地, Megemont 等人 (2022) 在小鼠的研究中发现, 只有在幅度显著增加的事件中, PD 才与 LC 放电活动高度相关, 且会受到脑状态波动的影响。这提示, 单一指标在反映 LC-NE 系统活动时存在局限, 未来研究亟需对 PD、ERP 成分等多种神经与生理指标进行交叉验

证, 通过多模态融合建模替代单一评估途径, 以提升对 LC-NE 系统活动表征的敏感性与特异性。值得注意的是, 尽管存在上述局限, 瞳孔测量、ERP 等方法仍具备毫秒级时间分辨率的优势, 能够有效捕捉 LC-NE 系统对注意过程的快速动态调控。然而, 时间优势本身并不能解决空间定位上的挑战。由于 LC 体积小且位于脑干深部, 常规 3T fMRI 难以实现对其活动的精准成像。未来研究可借助超高场 7T fMRI (Berger et al., 2023; Koshmanova et al., 2023) 提升空间分辨率, 并结合瞳孔测量、ERP 的时间分辨率优势, 以实现 LC-NE 在注意调控过程中的高时空精度追踪。此外, 在具备医学指征的临床条件下, 可通过兼具毫秒级时间与空间分辨率的颅内脑电 (intracranial electroencephalography, iEEG) 技术, 来揭示 LC-NE 系统对 PFC、顶叶皮层与 TPJ 等注意网络节点的调控作用。

其次, 尽管观测层面的研究揭示了 LC-NE 活动与注意表现的相关特征, 但因缺乏系统性的干预研究, 尚无法明确 LC-NE 在注意调控中的因果机制。未来研究可结合药理刺激、经颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS) 和经颅电刺激 (transcranial electrical stimulation, tES) 等操控手段, 从因果层面揭示 LC-NE 系统调控注意的神经机制。此外, 脑深部电刺激 (deep brain stimulation, DBS) 可作为侵入性因果干预手段, 在具备医学指征的个体中作用于与 LC-NE 系统高度耦合的关键网络节点, 为阐明其在注意调控中的因果作用提供关键证据。进一步地, 将上述神经调控手段与瞳孔测量、ERP、fMRI 信号等观测指标结合, 可实现因果操控与动态记录的互补, 从而更全面地揭示 LC-NE 系统在注意调控过程中的功能特征。

最后, LC 与注意网络中的多个关键区域(如 PFC、顶叶皮层、TPJ 等)之间的功能连接机制仍有待进一步探究。虽然现有研究已经通过动物模型揭示出 LC 与注意网络在警觉、定向与执行控制等子系统上的交互模式 (Bari et al., 2020; Ghosh & Maunsell, 2024; Janitzky et al., 2015; Marrocco et al., 1994), 但在人类任务中的动态功能连接仍缺乏系统性的研究支撑。此外, LC-NE 系统在不同年龄阶段可能存在功能差异, 例如, 其在儿童和青少年时期对注意发展的支持作用, 以及在老年群体中与注意衰退的潜在关联, 这一发展的视

角值得进一步探讨。与此同时,新兴的计算建模框架(如预测编码与增益控制框架)为解释 LC-NE 在不同任务情境下的动态作用提供了新的理论工具,有望与实证研究相结合,推动统一机制模型的建立。总的来说,深入理解 LC-NE 系统在注意中的作用机制,不仅有助于构建更加完整的注意调控神经机制模型,也将为注意障碍的干预提供更精准的路径与理论基础。

## 参考文献

- 王志静,李富洪.(2024).认知控制的瞳孔反应及脑机制. *心理科学*, 47(1), 2-10. <https://doi.org/10.16719/j.cnki.1671-6981.20240101>
- Anderson, B. A. (2021). Relating value-driven attention to psychopathology. *Current Opinion in Psychology*, 39, 48-54. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2020.07.010>
- Anderson, C. J., & Colombo, J. (2009). Larger tonic pupil size in young children with autism spectrum disorder. *Developmental Psychobiology*, 51(2), 207-211. <https://doi.org/10.1002/dev.20352>
- Angyal, N., Horvath, E. Z., Tarnok, Z., Richman, M. J., Bognar, E., Lakatos, K., ... Nemoda, Z. (2018). Association analysis of norepinephrine transporter polymorphisms and methylphenidate response in ADHD patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 84, 122-128. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.01.013>
- Arnsten, A. F. (2009). Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6), 410-422. <https://doi.org/10.1038/nrn2648>
- Arnsten, A. F., Scahill, L., & Findling, R. L. (2007). Alpha-2 adrenergic receptor agonists for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: Emerging concepts from new data. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 17(4), 393-406. <https://doi.org/10.1089/cap.2006.0098>
- Aston-Jones, G., Chiang, C., & Alexinsky, T. (1991). Discharge of noradrenergic locus coeruleus neurons in behaving rats and monkeys suggests a role in vigilance. *Progress in Brain Research*, 88, 501-520. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)63830-3](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)63830-3)
- Aston-Jones, G., & Cohen, J. D. (2005). An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: Adaptive gain and optimal performance. *Annual Review of Neuroscience*, 28(1), 403-450. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.28.061604.135709>
- Aston-Jones, G., Rajkowski, J., & Cohen, J. (1999). Role of locus coeruleus in attention and behavioral flexibility. *Biological Psychiatry*, 46(9), 1309-1320. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00140-7](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00140-7)
- Atzori, M., Cuevas-Olguin, R., Esquivel-Rendon, E., Garcia-Oscos, F., Salgado-Delgado, R. C., Sadari, N., ... Salgado, H. (2016). Locus ceruleus norepinephrine release: A central regulator of CNS spatio-temporal activation? *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 8, 25. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2016.00025>
- Bang, D., Luo, Y., Barbosa, L. S., Batten, S. R., Hadj-Amar, B., Twomey, T., ... Montague, P. R. (2023). Noradrenaline tracks emotional modulation of attention in human amygdala. *Current Biology*, 33(22), 5003-5010. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2023.09.074>
- Bari, A., Xu, S., Pignatelli, M., Takeuchi, D., Feng, J., Li, Y., & Tonegawa, S. (2020). Differential attentional control mechanisms by two distinct noradrenergic coeruleo-frontal cortical pathways. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(46), 29080-29089. <https://doi.org/10.1073/pnas.2015635117>
- Bast, N., Poustka, L., & Freitag, C. M. (2018). The locus coeruleus-norepinephrine system as pacemaker of attention — A developmental mechanism of derailed attentional function in autism spectrum disorder. *European Journal of Neuroscience*, 47(2), 115-125. <https://doi.org/10.1111/ejn.13795>
- Beatty, J. (1982). Phasic not tonic pupillary responses vary with auditory vigilance performance. *Psychophysiology*, 19(2), 167-172. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1982.tb02540.x>
- Berger, A., Koshmanova, E., Beckers, E., Sharifpour, R., Paparella, I., Campbell, I., ... Vandewalle, G. (2023). MRI-assessed locus coeruleus contrast and functional response are not associated in young and late middle-aged individuals. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2023.01.16.524213>
- Berridge, C. W., Schmeichel, B. E., & España, R. A. (2012). Noradrenergic modulation of wakefulness/arousal. *Sleep Medicine Reviews*, 16(2), 187-197. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2011.12.003>
- Berridge, C. W., & Waterhouse, B. D. (2003). The locus coeruleus-noradrenergic system: Modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Research Reviews*, 42(1), 33-84. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(03\)00143-7](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(03)00143-7)
- Birnbaum, S., Gobeske, K. T., Auerbach, J., Taylor, J. R., & Arnsten, A. F. (1999). A role for norepinephrine in stress-induced cognitive deficits:  $\alpha$ -1-adrenoceptor mediation in the prefrontal cortex. *Biological Psychiatry*, 46(9), 1266-1274. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00138-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00138-9)
- Bouret, S., & Richmond, B. J. (2015). Sensitivity of locus coeruleus neurons to reward value for goal-directed actions. *Journal of Neuroscience*, 35(9), 4005-4014. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4553-14.2015>
- Bouret, S., & Sara, S. J. (2005). Network reset: A simplified overarching theory of locus coeruleus noradrenaline function. *Trends in Neurosciences*, 28(11), 574-582. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2005.09.002>
- Boyle, N., Betts, S., & Lu, H. (2024). Monoaminergic modulation of learning and cognitive function in the prefrontal cortex. *Brain Sciences*, 14(9), 902. <https://doi.org/10.3390/brainsci14090902>
- Cazettes, F., Reato, D., Morais, J. P., Renart, A., & Mainen,

- Z. F. (2021). Phasic activation of dorsal raphe serotonergic neurons increases pupil size. *Current Biology*, *31*(1), 192–197. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.09.090>
- Chamberlain, S. R., Hampshire, A., Müller, U., Rubia, K., del Campo, N., Craig, K., ... Sahakian, B. J. (2009). Atomoxetine modulates right inferior frontal activation during inhibitory control: A pharmacological functional magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*, *65*(7), 550–555. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.10.014>
- Chamberlain, S. R., Müller, U., Blackwell, A. D., Clark, L., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2006). Neurochemical modulation of response inhibition and probabilistic learning in humans. *Science*, *311*(5762), 861–863. <https://doi.org/10.1126/science.1121218>
- Chamberlain, S. R., & Robbins, T. W. (2013). Noradrenergic modulation of cognition: Therapeutic implications. *Journal of Psychopharmacology*, *27*(8), 694–718. <https://doi.org/10.1177/0269881113480988>
- Chandler, D. J., Gao, W. J., & Waterhouse, B. D. (2014). Heterogeneous organization of the locus coeruleus projections to prefrontal and motor cortices. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *111*(18), 6816–6821. <https://doi.org/10.1073/pnas.1320827111>
- Chandler, D. J., Waterhouse, B. D., & Gao, W. J. (2014). New perspectives on catecholaminergic regulation of executive circuits: Evidence for independent modulation of prefrontal functions by midbrain dopaminergic and noradrenergic neurons. *Frontiers in Neural Circuits*, *8*, 53. <https://doi.org/10.3389/fncir.2014.00053>
- Chica, A. B., Bartolomeo, P., & Lupiáñez, J. (2013). Two cognitive and neural systems for endogenous and exogenous spatial attention. *Behavioural Brain Research*, *237*, 107–123. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.09.027>
- Chmielewski, W. X., Mückschel, M., Ziemssen, T., & Beste, C. (2016). The norepinephrine system affects specific neurophysiological subprocesses in the modulation of inhibitory control by working memory demands. *Human Brain Mapping*, *38*(1), 68–81. <https://doi.org/10.1002/hbm.23344>
- Cohen, J. D., Aston-Jones, G., & Gilzenrat, M. S. (2004). A systems-level perspective on attention and cognitive control: Guided activation, adaptive gating, conflict monitoring, and exploitation versus exploration. In M. I. Posner (Ed.), *Cognitive neuroscience of attention* (pp. 71–90). The Guilford Press.
- Corbetta, M., Kincade, J. M., Ollinger, J. M., McAvoy, M. P., & Shulman, G. L. (2000). Voluntary orienting is dissociated from target detection in human posterior parietal cortex. *Nature Neuroscience*, *3*(3), 292–297. <https://doi.org/10.1038/73009>
- Corbetta, M., Patel, G., & Shulman, G. L. (2008). The reorienting system of the human brain: From environment to theory of mind. *Neuron*, *58*(3), 306–324. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.04.017>
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, *3*(3), 201–215. <https://doi.org/10.1038/nrn755>
- Coull, J. T., Büchel, C., Friston, K. J., & Frith, C. D. (1999). Noradrenergically mediated plasticity in a human attentional neuronal network. *NeuroImage*, *10*(6), 705–715. <https://doi.org/10.1006/nimg.1999.0513>
- Coull, J. T., Frith, C. D., Frackowiak, R. S. J., & Grasby, P. M. (1996). A fronto-parietal network for rapid visual information processing: A PET study of sustained attention and working memory. *Neuropsychologia*, *34*(11), 1085–1095. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(96\)00029-2](https://doi.org/10.1016/0028-3932(96)00029-2)
- Dahl, M. J., Mather, M., Sander, M. C., & Werkle-Bergner, M. (2020). Noradrenergic responsiveness supports selective attention across the adult lifespan. *Journal of Neuroscience*, *40*(22), 4372–4390. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0398-19.2020>
- Dahl, M. J., Mather, M., & Werkle-Bergner, M. (2022). Noradrenergic modulation of rhythmic neural activity shapes selective attention. *Trends in Cognitive Sciences*, *26*(1), 38–52. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2021.10.009>
- Dawson, G., Bernier, R., & Ring, R. H. (2012). Social attention: A possible early indicator of efficacy in autism clinical trials. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, *4*(1), 11. <https://doi.org/10.1186/1866-1955-4-11>
- Ding, Y. S., Wang, J., Rusinek, H., & Babb, J. (2021). In vivo imaging of LC - NE Integrity: Mechanism for racial/ethnic disparity in preclinical AD. *Alzheimer's & Dementia*, *17*(Suppl.1), e050955. <https://doi.org/10.1002/alz.050955>
- Dragone, A., Lasaponara, S., Pinto, M., Rotondaro, F., De Luca, M., & Doricchi, F. (2018). Expectancy modulates pupil size during endogenous orienting of spatial attention. *Cortex*, *102*, 57–66. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.09.011>
- Ehlers, C. L., & Chaplin, R. I. (1992). Long latency event related potentials in rats: The effects of changes in stimulus parameters and neurochemical lesions. *Journal of Neural Transmission*, *88*(1), 61–75. <https://doi.org/10.1007/BF01245037>
- Euler, H. V., Euler, U. S. V., & Hevesy, G. (1946). The effect of excitation on nerve permeability. *Acta Physiologica Scandinavica*, *12*(2–3), 261–267. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1946.tb00386.x>
- Eysenck, M. W., Derakshan, N., Santos, R., & Calvo, M. G. (2007). Anxiety and cognitive performance: Attentional control theory. *Emotion*, *7*(2), 336–353. <https://doi.org/10.1037/1528-3542.7.2.336>
- Falkenstein, M., Hoormann, J., & Hohnsbein, J. (1999). ERP components in Go/Nogo tasks and their relation to inhibition. *Acta Psychologica*, *101*(2-3), 267–291. [https://doi.org/10.1016/S0001-6918\(99\)00008-6](https://doi.org/10.1016/S0001-6918(99)00008-6)
- Fan, J., McCandliss, B. D., Sommer, T., Raz, A., & Posner, M. I. (2002). Testing the efficiency and independence of attentional networks. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *14*(3), 340–347. <https://doi.org/10.1162/089892902317361886>
- Fan, J., McCandliss, B., Fossella, J., Flombaum, J., & Posner, M. I. (2005). The activation of attentional networks.

- NeuroImage*, 26(2), 471–479. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.004>
- Fernandez-Duque, D., & Posner, M. I. (1997). Relating the mechanisms of orienting and alerting. *Neuropsychologia*, 35(4), 477–486. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(96\)00103-0](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(96)00103-0)
- Fong, M. C.-M., Hui, N. Y., Fung, E. S. W., Chu, P. C. K., & Wang, W. S. Y. (2018). Conflict monitoring in multi-sensory flanker tasks: Effects of cross-modal distractors on the N2 component. *Neuroscience Letters*, 670, 31–35. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.01.037>
- Foote, S. L., Aston-Jones, G., & Bloom, F. E. (1980). Impulse activity of locus coeruleus neurons in awake rats and monkeys is a function of sensory stimulation and arousal. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 77(5), 3033–3037. <https://doi.org/10.1073/pnas.77.5.3033>
- Foote, S. L., Bloom, F. E., & Aston-Jones, G. (1983). Nucleus locus ceruleus: New evidence of anatomical and physiological specificity. *Physiological Reviews*, 63(3), 844–914. <https://doi.org/10.1152/physrev.1983.63.3.844>
- Fried, M., Tsitsiasvili, E., Bonne, Y. S., Sterkin, A., Wygnanski-Jaffe, T., Epstein, T., & Polat, U. (2014). ADHD subjects fail to suppress eye blinks and microsaccades while anticipating visual stimuli but recover with medication. *Vision Research*, 101, 62–72. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2014.05.004>
- Friedman, N. P., & Miyake, A. (2004). The relations among inhibition and interference control functions: A latent-variable analysis. *Journal of Experimental Psychology: General*, 133(1), 101–135. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.133.1.101>
- Gabay, S., Chica, A., Charras, P., Funes, M. J., & Henik, A. (2011). Cue and target processing modulate the onset of inhibition of return. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 38(1), 42–52. <https://doi.org/10.1037/a0023675>
- Gabay, S., & Henik, A. (2010). Temporal expectancy modulates inhibition of return in a discrimination task. *Psychonomic Bulletin & Review*, 17(1), 47–51. <https://doi.org/10.3758/PBR.17.1.47>
- Gabay, S., Pertzov, Y., & Henik, A. (2011). Orienting of attention, pupil size, and the norepinephrine system. *Attention, Perception, & Psychophysics*, 73(1), 123–129. <https://doi.org/10.3758/s13414-010-0015-4>
- Gajewski, P. D., & Falkenstein, M. (2013). Effects of task complexity on ERP components in Go/Nogo tasks. *International Journal of Psychophysiology*, 87(3), 273–278. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2012.08.007>
- Gawrilow, C., Kühnhausen, J., Schmid, J., & Stadler, G. (2014). Hyperactivity and motoric activity in ADHD: Characterization, assessment, and intervention. *Frontiers in Psychiatry*, 5, 171. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00171>
- Geva, R., Zivan, M., Warsha, A., & Olchik, D. (2013). Alerting, orienting or executive attention networks: Differential patterns of pupil dilations. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 7, 145. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00145>
- Ghosh, S., & Maunsell, J. H. R. (2024). Locus coeruleus norepinephrine contributes to visual-spatial attention by selectively enhancing perceptual sensitivity. *Neuron*, 112(13), 2231–2240. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2024.04.001>
- Green, S. A., Hernandez, L., Bookheimer, S. Y., & Dapretto, M. (2016). Salience network connectivity in autism is related to brain and behavioral markers of sensory overresponsivity. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 55(7), 618–626. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.04.013>
- Grueschow, M., Kleim, B., & Ruff, C. C. (2020). Role of the locus coeruleus arousal system in cognitive control. *Journal of Neuroendocrinology*, 32(12), e12890. <https://doi.org/10.1111/jne.12890>
- Grueschow, M., Kleim, B., & Ruff, C. C. (2022). Functional coupling of the locus coeruleus is linked to successful cognitive control. *Brain Sciences*, 12(3), 305. <https://doi.org/10.3390/brainsci12030305>
- Halliday, R., Naylor, H., Brandeis, D., Callaway, E., Yano, L., & Herzog, K. (1994). The effect of D-amphetamine, clonidine, and yohimbine on human information processing. *Psychophysiology*, 31(4), 331–337. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1994.tb02441.x>
- Hames, E. C., Rajmohan, R., Fang, D., Anderson, R., Baker, M., Richman, D. M., & O’Boyle, M. (2016). Attentional networks in adolescents with high-functioning autism: An fMRI investigation. *The Open Neuroimaging Journal*, 10, 102–110. <https://doi.org/10.2174/1874440001610010102>
- Hannestad, J., Gallezot, J.-D., Planeta-Wilson, B., Lin, S.-F., Williams, W. A., van Dyck, C. H., ... Ding, Y.-S. (2010). Clinically relevant doses of methylphenidate significantly occupy norepinephrine transporters in humans in vivo. *Biological Psychiatry*, 68(9), 854–860. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.06.017>
- He, H., Hong, L., & Sajda, P. (2023). Pupillary response is associated with the reset and switching of functional brain networks during salience processing. *PLoS Computational Biology*, 19(5), e1011081. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1011081>
- Hofmeister, J., & Sterpenich, V. (2015). A role for the locus coeruleus in reward processing: Encoding behavioral energy required for goal-directed actions. *Journal of Neuroscience*, 35(29), 10387–10389. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1734-15.2015>
- Hong, L., Walz, J. M., & Sajda, P. (2014). Your eyes give you away: Prestimulus changes in pupil diameter correlate with poststimulus task-related EEG dynamics. *PLoS ONE*, 9(3), e91321. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091321>
- Hou, R. H., Freeman, C., Langley, R. W., Szabadi, E., & Bradshaw, C. M. (2005). Does modafinil activate the locus coeruleus in man? Comparison of modafinil and clonidine on arousal and autonomic functions in human volunteers. *Psychopharmacology*, 181(3), 537–549. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-0013-8>
- Hou, W., Zhao, W., & Li, J. (2024). Intact gesture cueing of

- attention but attenuated sensitivity to peripheral social targets in autistic children: An eye-tracking and pupillometric study. *Biological Psychology*, *191*, 108822. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2024.108822>
- Huang, J., Mauche, N., Rullmann, M., Ulke, C., Becker, G. A., Patt, M., ... Strauß, M. (2022). Association between individual norepinephrine transporter (NET) availability and response to pharmacological therapy in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Brain Sciences*, *12*(8), 965. <https://doi.org/10.3390/brainsci12080965>
- Ikeda, Y., Funayama, T., Tateno, A., Fukayama, H., Okubo, Y., & Suzuki, H. (2017). Modafinil enhances alerting-related brain activity in attention networks. *Psychopharmacology*, *234*(14), 2077–2089. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4614-9>
- Janitzky, K., Lippert, M. T., Engelhorn, A., Tegmeier, J., Goldschmidt, J., Heinze, H.-J., & Ohl, F. W. (2015). Optogenetic silencing of locus coeruleus activity in mice impairs cognitive flexibility in an attentional set-shifting task. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *9*, 286. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00286>
- Jaworski, J. L. B., & Eigsti, I. M. (2017). Low-level visual attention and its relation to joint attention in autism spectrum disorder. *Child Neuropsychology*, *23*(3), 316–331. <https://doi.org/10.1080/09297049.2015.1104293>
- Joshi, S., & Gold, J. I. (2020). Pupil size as a window on neural substrates of cognition. *Trends in Cognitive Sciences*, *24*(6), 466–480. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2020.03.005>
- Joshi, S., Li, Y., Kalwani, R. M., & Gold, J. I. (2016). Relationships between pupil diameter and neuronal activity in the locus coeruleus, colliculi, and cingulate cortex. *Neuron*, *89*(1), 221–234. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.11.028>
- Katsuki, F., & Constantinidis, C. (2012). Early involvement of prefrontal cortex in visual bottom up attention. *Nature Neuroscience*, *15*(8), 1160–1166. <https://doi.org/10.1038/nn.3164>
- Keehn, B., Kadlaskar, G., Bergmann, S., McNally Keehn, R., & Francis, A. (2021). Attentional disengagement and the locus coeruleus-norepinephrine system in children with autism spectrum disorder. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, *15*, 716447. <https://doi.org/10.3389/fnint.2021.716447>
- Kerns, J. G., Cohen, J. D., MacDonald, A. W., Cho, R. Y., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2004). Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science*, *303*(5660), 1023–1026. <https://doi.org/10.1126/science.1089910>
- Kim, Y., Kadlaskar, G., Keehn, R. M., & Keehn, B. (2022). Measures of tonic and phasic activity of the locus coeruleus-norepinephrine system in children with autism spectrum disorder: An event-related potential and pupillometry study. *Autism Research*, *15*(12), 2250–2264. <https://doi.org/10.1002/aur.2820>
- Köhler, S., Bär, K.-J., & Wagner, G. (2016). Differential involvement of brainstem noradrenergic and midbrain dopaminergic nuclei in cognitive control. *Human Brain Mapping*, *37*(6), 2305–2318. <https://doi.org/10.1002/hbm.23173>
- Kopp, B., Mattler, U., Goertz, R., & Rist, F. (1996). N2, P3 and the lateralized readiness potential in a nogo task involving selective response priming. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *99*(1), 19–27. [https://doi.org/10.1016/0921-884X\(96\)95617-9](https://doi.org/10.1016/0921-884X(96)95617-9)
- Kopp, B., Rist, F., & Mattler, U. (1996). N200 in the flanker task as a neurobehavioral tool for investigating executive control. *Psychophysiology*, *33*(3), 282–294. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1996.tb00425.x>
- Koshmanova, E., Berger, A., Beckers, E., Campbell, I., Mortazavi, N., Sharifpour, R., ... Vandewalle, G. (2023). Locus coeruleus activity while awake is associated with REM sleep quality in older individuals. *JCI Insight*, *8*(20), e172008. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.172008>
- Landry, O., & Parker, A. (2013). A meta-analysis of visual orienting in autism. *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*, 833. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00833>
- Liao, C., Laporte, A. D., Spiegelman, D., Akçimen, F., Joobar, R., Dion, P. A., & Rouleau, G. A. (2019). Transcriptome-wide association study of attention deficit hyperactivity disorder identifies associated genes and phenotypes. *Nature Communications*, *10*(1), 4450. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12450-9>
- Liebe, T., Kaufmann, J., Li, M., Skalej, M., Wagner, G., & Walter, M. (2020). In vivo anatomical mapping of human locus coeruleus functional connectivity at 3T MRI. *Human Brain Mapping*, *41*(8), 2136–2151. <https://doi.org/10.1002/hbm.24935>
- London, E. B. (2018). Neuromodulation and a reconceptualization of autism spectrum disorders: Using the locus coeruleus functioning as an exemplar. *Frontiers in Neurology*, *9*, 1120. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01120>
- Lupiáñez, J., Milán, E. G., Tornay, F. J., Madrid, E., & Tudela, P. (1997). Does IOR occur in discrimination tasks? Yes, it does, but later. *Perception & Psychophysics*, *59*(8), 1241–1254. <https://doi.org/10.3758/BF03214211>
- Ma, H., Zhang, H., Zuo, Z., & Liu, Y. (2023). Heterogeneous organization of locus coeruleus: An intrinsic mechanism for functional complexity. *Physiology & Behavior*, *268*, 114231. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2023.114231>
- MacLeod, J. W., Lawrence, M. A., McConnell, M. M., Eskes, G. A., Klein, R. M., & Shore, D. I. (2010). Appraising the ANT: Psychometric and theoretical considerations of the Attention Network Test. *Neuropsychology*, *24*(5), 637–651. <https://doi.org/10.1037/a0019803>
- Maness, E. B., Burk, J. A., McKenna, J. T., Schiffino, F. L., Strecker, R. E., & McCoy, J. G. (2022). Role of the locus coeruleus and basal forebrain in arousal and attention. *Brain Research Bulletin*, *188*, 47–58. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2022.07.014>
- Manger, P. R., & Eschenko, O. (2021). The mammalian locus coeruleus complex—Consistencies and variances in nuclear organization. *Brain Sciences*, *11*(11), 1486. <https://doi.org/>

- 10.3390/brainsci11111486
- Marrocco, R. T., Witte, E. A., & Davidson, M. C. (1994). Arousal systems. *Current Opinion in Neurobiology*, *4*(2), 166–170. [https://doi.org/10.1016/0959-4388\(94\)90067-1](https://doi.org/10.1016/0959-4388(94)90067-1)
- Mathôt, S., Fabius, J., Van Heusden, E., & Van der Stigchel, S. (2018). Safe and sensible preprocessing and baseline correction of pupil-size data. *Behavior Research Methods*, *50*(1), 94–106. <https://doi.org/10.3758/s13428-017-1007-2>
- McBurney-Lin, J., Lu, J., Zuo, Y., & Yang, H. (2019). Locus coeruleus-norepinephrine modulation of sensory processing and perception: A focused review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *105*, 190–199. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.06.009>
- McCall, J. G., Al-Hasani, R., Siuda, E. R., Hong, D. Y., Norris, A. J., Ford, C. P., & Bruchas, M. R. (2015). CRH engagement of the locus coeruleus noradrenergic system mediates stress-induced anxiety. *Neuron*, *87*(3), 605–620. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.07.002>
- McCall, J. G., Siuda, E. R., Bhatti, D. L., Lawson, L. A., McElligott, Z. A., Stuber, G. D., & Bruchas, M. R. (2017). Locus coeruleus to basolateral amygdala noradrenergic projections promote anxiety-like behavior. *eLife*, *6*, e18247. <https://doi.org/10.7554/eLife.18247>
- McGaughy, J., Ross, R. S., & Eichenbaum, H. (2008). Noradrenergic, but not cholinergic, deafferentation of prefrontal cortex impairs attentional set-shifting. *Neuroscience*, *153*(1), 63–71. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.01.064>
- Megemont, M., McBurney-Lin, J., & Yang, H. (2022). Pupil diameter is not an accurate real-time readout of locus coeruleus activity. *eLife*, *11*, e70510. <https://doi.org/10.7554/eLife.70510>
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, *41*(1), 49–100. <https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>
- Mogg, K., Salum, G. A., Bradley, B. P., Gadelha, A., Pan, P., Alvarenga, P., ... Manfro, G. G. (2015). Attention network functioning in children with anxiety disorders, attention-deficit/hyperactivity disorder and non-clinical anxiety. *Psychological Medicine*, *45*(12), 2633–2646. <https://doi.org/10.1017/S0033291715000586>
- Montgomery, S. A. (1997). Reboxetine: Additional benefits to the depressed patient. *Journal of Psychopharmacology*, *11*(4 Suppl), S9–S15.
- Morad, Y., Lemberg, H., Yofe, N., & Dagan, Y. (2000). Pupillography as an objective indicator of fatigue. *Current Eye Research*, *21*(1), 535–542. [https://doi.org/10.1076/0271-3683\(200007\)2111-ZFT535](https://doi.org/10.1076/0271-3683(200007)2111-ZFT535)
- Morris, L. S., McCall, J. G., Charney, D. S., & Murrrough, J. W. (2020). The role of the locus coeruleus in the generation of pathological anxiety. *Brain and Neuroscience Advances*, *4*, 2398212820930321. <https://doi.org/10.1177/2398212820930321>
- Murphy, P. R., O’connell, R. G., O’sullivan, M., Robertson, I. H., & Balsters, J. H. (2014). Pupil diameter covaries with BOLD activity in human locus coeruleus. *Human Brain Mapping*, *35*(8), 4140–4154. <https://doi.org/10.1002/hbm.22466>
- Murphy, P. R., Robertson, I. H., Balsters, J. H., & O’connell, R. G. (2011). Pupillometry and P3 index the locus coeruleus-noradrenergic arousal function in humans. *Psychophysiology*, *48*(11), 1532–1543. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2011.01226.x>
- Mutreja, R., Craig, C., & O’Boyle, M. W. (2016). Attentional network deficits in children with autism spectrum disorder. *Developmental Neurorehabilitation*, *19*(6), 389–397. <https://doi.org/10.3109/17518423.2015.1017663>
- Nagashima, M., Monden, Y., Dan, I., Dan, H., Tsuzuki, D., Mizutani, T., ... Yamagata, T. (2014). Acute neuropharmacological effects of atomoxetine on inhibitory control in ADHD children: A fNIRS study. *NeuroImage: Clinical*, *6*, 192–201. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.09.001>
- Nieuwenhuis, S., Aston-Jones, G., & Cohen, J. D. (2005). Decision making, the P3, and the locus coeruleus-norepinephrine system. *Psychological Bulletin*, *131*(4), 510–532. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.131.4.510>
- Nieuwenhuis, S., Yeung, N., van den Wildenberg, W., & Ridderinkhof, K. R. (2003). Electrophysiological correlates of anterior cingulate function in a go/no-go task: Effects of response conflict and trial type frequency. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, *3*(1), 17–26. <https://doi.org/10.3758/CABN.3.1.17>
- Okon-Singer, H., Henik, A., & Gabay, S. (2020). Increased inhibition following negative cues: A possible role for enhanced processing. *Cortex*, *122*, 131–139. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.12.008>
- Orehova, E. V., & Stroganova, T. A. (2014). Arousal and attention re-orienting in autism spectrum disorders: Evidence from auditory event-related potentials. *Frontiers in Human Neuroscience*, *8*, 34. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00034>
- Pacheco-Unguetti, A. P., Acosta, A., Marqués, E., & Lupiáñez, J. (2011). Alterations of the attentional networks in patients with anxiety disorders. *Journal of Anxiety Disorders*, *25*(7), 888–895. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2011.04.010>
- Pajkossy, P., Szöllösi, Á., Demeter, G., & Racsmány, M. (2018). Physiological measures of dopaminergic and noradrenergic activity during attentional set shifting and reversal. *Frontiers in Psychology*, *9*, 506. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00506>
- Patel, S. H., & Azzam, P. N. (2005). Characterization of N200 and P300: Selected studies of the event-related potential. *International Journal of Medical Sciences*, *2*(4), 147–154. <https://doi.org/10.7150/ijms.2.147>
- Petersen, S. E., & Posner, M. I. (2012). The attention system of the human brain: 20 years after. *Annual Review of Neuroscience*, *35*, 73–89. <https://doi.org/10.1146/>

- annurev-neuro-062111-150525
- Phillips, M. A., Szabadi, E., & Bradshaw, C. M. (2000). Comparison of the effects of clonidine and yohimbine on spontaneous pupillary fluctuations in healthy human volunteers. *Psychopharmacology*, *150*(1), 85–89. <https://doi.org/10.1007/s002130000398>
- Pineda, J., Foote, S., & Neville, H. (1989). Effects of locus coeruleus lesions on auditory, long-latency, event-related potentials in monkey. *The Journal of Neuroscience*, *9*(1), 81–93. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.09-01-00081.1989>
- Poe, G. R., Foote, S., Eschenko, O., Johansen, J. P., Bouret, S., Aston-Jones, G., ... Sara, S. J. (2020). Locus coeruleus: A new look at the blue spot. *Nature Reviews Neuroscience*, *21*(11), 644–659. <https://doi.org/10.1038/s41583-020-0360-9>
- Polich, J. (2007). Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology*, *118*(10), 2128–2148. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.019>
- Posner, M. I. (1980). Orienting of attention. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *32*(1), 3–25. <https://doi.org/10.1080/00335558008248231>
- Posner, M. I., & Cohen, Y. (1984). Components of visual orienting. In H. Bouma & D. G. Bouwhuis (Eds.), *Attention and performance X: Control of language processes* (pp. 531–556). Erlbaum.
- Rajkowski, J., Kubiak, P., & Aston-Jones, G. (1994). Locus coeruleus activity in monkey: Phasic and tonic changes are associated with altered vigilance. *Brain Research Bulletin*, *35*(5), 607–616. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(94\)90175-9](https://doi.org/10.1016/0361-9230(94)90175-9)
- Rajkowski, J., Majczynski, H., Clayton, E., & Aston-Jones, G. (2004). Activation of monkey locus coeruleus neurons varies with difficulty and performance in a target detection task. *Journal of Neurophysiology*, *92*(1), 361–371. <https://doi.org/10.1152/jn.00673.2003>
- Ramos, B. P., & Arnsten, A. F. (2007). Adrenergic pharmacology and cognition: Focus on the prefrontal cortex. *Pharmacology & Therapeutics*, *113*(3), 523–536. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2006.11.006>
- Ramos, B. P., Colgan, L., Nou, E., Ovadia, S., Wilson, S. R., & Arnsten, A. F. (2005). The beta-1 adrenergic antagonist, betaxolol, improves working memory performance in rats and monkeys. *Biological Psychiatry*, *58*(11), 894–900. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.05.022>
- Reimer, J., McGinley, M. J., Liu, Y., Rodenkirch, C., Wang, Q., McCormick, D. A., & Tolias, A. S. (2016). Pupil fluctuations track rapid changes in adrenergic and cholinergic activity in cortex. *Nature Communications*, *7*(1), 13289. <https://doi.org/10.1038/ncomms13289>
- Robison, M. K., Ralph, K. J., Gondoli, D. M., Torres, A., Campbell, S., Brewer, G. A., & Gibson, B. S. (2023). Testing locus coeruleus-norepinephrine accounts of working memory, attention control, and fluid intelligence. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, *23*(4), 1014–1058. <https://doi.org/10.3758/s13415-023-01096-2>
- Rudich-Strassler, A., Hertz-Palmor, N., & Lazarov, A. (2022). Looks interesting: Attention allocation in depression when using a news website—an eye tracking study. *Journal of Affective Disorders*, *304*, 113–121. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.02.058>
- San Martín, R. (2012). Event-related potential studies of outcome processing and feedback-guided learning. *Frontiers in Human Neuroscience*, *6*, 304. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00304>
- Sara, S. J., & Bouret, S. (2012). Orienting and reorienting: The locus coeruleus mediates cognition through arousal. *Neuron*, *76*(1), 130–141. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.011>
- Sarrias-Arrabal, E., Izquierdo-Ayuso, G., & Vázquez-Marrufo, M. (2023). Attentional networks in neurodegenerative diseases: Anatomical and functional evidence from the Attention Network Test. *Neurología (English Edition)*, *38*(3), 206–217. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2020.05.022>
- Sigurdardottir, H. L., Kranz, G. S., Rami-Mark, C., James, G. M., Vanicek, T., Gryglewski, G., ... Lanzenberger, R. (2021). Association of norepinephrine transporter methylation with in vivo NET expression and hyperactivity-impulsivity symptoms in ADHD measured with PET. *Molecular Psychiatry*, *26*(3), 1009–1018. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0461-x>
- Slater, C., Liu, Y., Weiss, E., Yu, K., & Wang, Q. (2022). The neuromodulatory role of the noradrenergic and cholinergic systems and their interplay in cognitive functions: A focused review. *Brain Sciences*, *12*(7), 890. <https://doi.org/10.3390/brainsci12070890>
- Sturm, W., & Willmes, K. (2001). On the functional neuroanatomy of intrinsic and phasic alertness. *NeuroImage*, *14*(1), S76–S84. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0839>
- Swick, D., Pineda, J. A., & Foote, S. L. (1994). Effects of systemic clonidine on auditory event-related potentials in squirrel monkeys. *Brain Research Bulletin*, *33*(1), 79–86. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(94\)90051-5](https://doi.org/10.1016/0361-9230(94)90051-5)
- Thiele, A., & Bellgrove, M. A. (2018). Neuromodulation of attention. *Neuron*, *97*(4), 769–785. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.01.008>
- Total, N. K., Logothetis, N. K., & Eschenko, O. (2021). Synchronous spiking associated with prefrontal high  $\gamma$  oscillations evokes a 5-Hz rhythmic modulation of spiking in locus coeruleus. *Journal of Neurophysiology*, *125*(4), 1191–1201. <https://doi.org/10.1152/jn.00677.2020>
- Unsworth, N., & Robison, M. K. (2016). Pupillary correlates of lapses of sustained attention. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, *16*(4), 601–615. <https://doi.org/10.3758/s13415-016-0417-4>
- Unsworth, N., & Robison, M. K. (2017). A locus coeruleus-norepinephrine account of individual differences in working memory capacity and attention control. *Psychonomic Bulletin & Review*, *24*(4), 1282–1311. <https://doi.org/10.3758/s13423-016-1220-5>
- Usher, M., Cohen, J. D., Servan-Schreiber, D., Rajkowski, J., & Aston-Jones, G. (1999). The role of locus coeruleus in the regulation of cognitive performance. *Science*, *283*(5401),

- 549–554. <https://doi.org/10.1126/science.283.5401.549>
- Vanicek, T., Spies, M., Rami-Mark, C., Savli, M., Höflich, A., Kranz, G. S., ... Lanzenberger, R. (2014). The norepinephrine transporter in attention-deficit/hyperactivity disorder investigated with positron emission tomography. *JAMA Psychiatry*, *71*(12), 1340–1349. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1226>
- Varazzani, C., San-Galli, A., Gilardeau, S., & Bouret, S. (2015). Noradrenaline and dopamine neurons in the reward/effort trade-off: A direct electrophysiological comparison in behaving monkeys. *Journal of Neuroscience*, *35*(20), 7866–7877. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0454-15.2015>
- Vazey, E. M., Moorman, D. E., & Aston-Jones, G. (2018). Phasic locus coeruleus activity regulates cortical encoding of salience information. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *115*(40), E9439–E9448. <https://doi.org/10.1073/pnas.1803716115>
- Verguts, T., & Notebaert, W. (2009). Adaptation by binding: A learning account of cognitive control. *Trends in Cognitive Sciences*, *13*(6), 252–257. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.02.007>
- Versiani, M., Cassano, G., Perugi, G., Benedetti, A., Mastalli, L., Nardi, A., & Savino, M. (2002). Reboxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor, is an effective and well-tolerated treatment for panic disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *63*(1), 31–37. <https://doi.org/10.4088/JCP.v63n0107>
- Walz, J. M., Goldman, R. I., Carapezza, M., Muraskin, J., Brown, T. R., & Sajda, P. (2013). Simultaneous EEG-fMRI reveals temporal evolution of coupling between supramodal cortical attention networks and the brainstem. *The Journal of Neuroscience*, *33*(49), 19212–19222. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2649-13.2013>
- Warren, C. M., & Holroyd, C. B. (2012). The impact of deliberative strategy dissociates ERP components related to conflict processing vs. reinforcement learning. *Frontiers in Neuroscience*, *6*, 43. <https://doi.org/10.3389/fnins.2012.00043>
- Warren, C. M., Tanaka, J. W., & Holroyd, C. B. (2011). What can topology changes in the oddball N2 reveal about underlying processes? *NeuroReport*, *22*(17), 870–874. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e32834bbe1f>
- Woodward, D. J., Moises, H. C., Waterhouse, B. D., Hoffer, B. J., & Freedman, R. (1979). Modulatory actions of norepinephrine in the central nervous system. *Federation Proceedings*, *38*(7), 2109–2116.
- Yerkes, R. M., & Dodson, J. D. (1908). The relation of strength of stimulus to rapidity of habit - formation. *Journal of Comparative Neurology and Psychology*, *18*(5), 459–482. <https://doi.org/10.1002/cne.920180503>
- Zhang, Y., Chen, Y., Xin, Y., Peng, B., & Liu, S. (2023). Norepinephrine system at the interface of attention and reward. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *125*, 110751. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2023.110751>

## The mechanisms of locus coeruleus-norepinephrine system in attention

XING Lianzi, CHEN Yujie, MIAO Chengguo, ZHANG Yang

(Department of Psychology, Soochow University, Suzhou 215100, China)

**Abstract:** The locus coeruleus-norepinephrine (LC-NE) system is a critical neuromodulatory system in the brain, playing an essential role in attentional modulation. This article provides a systematic review of the mechanisms by which the LC-NE system contributes to attention, including: 1) the firing patterns and activity dynamics of the LC-NE during attentional processes; 2) behavioral and neurophysiological indicators that reliably reflect LC-NE activity; 3) the role of LC-NE in the three attentional subsystems—alerting, orienting, and executive control; 4) the associations between LC-NE function and various attention-related disorders. Future studies should integrate techniques such as pupillometry, event-related potentials, intracranial electroencephalography, high-resolution neuroimaging, and neuromodulation. Combining these high spatiotemporal resolution tracking with causal intervention approaches can further elucidate the dynamic regulatory mechanisms of the LC-NE in attentional processing, thereby providing a theoretical basis for interventions on attentional disorders.

**Keywords:** LC-NE, attention, alerting, orienting, executive control