

## 脾脏在电刺激迷走神经抗大鼠感染性休克中的作用

薛娜 梁辉 姚辉 宋学敏 李建国

**【摘要】** 目的 探讨脾脏在电刺激迷走神经抗大鼠感染性休克中的作用及其机制。方法 将 64 只成年 SD 大鼠按随机数字表法分为假手术组、模型组、迷切组、迷刺组、脾切组、脾切迷刺组、腹腔干切断组和膈下支切断组 8 组, 每组 8 只。采用盲肠结扎穿孔术 (CLP) 制备大鼠感染性休克模型。大鼠行左侧颈迷走神经干分离或切断, CLP 前 3 d 行脾脏切除, 迷走神经腹腔干支和膈下支于 CLP 后即刻切断。连续监测大鼠平均动脉压 (MAP); CLP 后 4 h 行动脉血气分析, 用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血浆和脾组织中肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 (IL-1) 的含量, 用半定量逆转录-聚合酶链反应 (RT-PCR) 检测脾组织 TNF- $\alpha$ 、IL-1 的 mRNA 表达。结果 与假手术组相比, 模型组 MAP 持续下降, 出现乳酸蓄积和代谢性酸中毒, 血浆和脾组织中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 的含量及脾组织 TNF- $\alpha$ 、IL-1 的 mRNA 表达均明显增高 [血 TNF- $\alpha$  (ng/L) 113.24 $\pm$ 5.69 比 24.69 $\pm$ 2.56, 血 IL-1 (ng/L) 226.33 $\pm$ 9.12 比 34.58 $\pm$ 3.45; 脾 TNF- $\alpha$  (ng/g) 286.12 $\pm$ 6.66 比 41.33 $\pm$ 2.35, 脾 TNF- $\alpha$  mRNA 1.12 $\pm$ 0.08 比 0.22 $\pm$ 0.02, 脾 IL-1 (ng/g) 447.34 $\pm$ 12.36 比 42.95 $\pm$ 2.33, 脾 IL-1 mRNA 0.93 $\pm$ 0.06 比 0.28 $\pm$ 0.02, 均  $P < 0.01$ ]。与模型组比较, 迷刺组 MAP 下降趋势减缓, 动脉血乳酸和剩余碱 (BE) 负值明显减小, 血浆和脾组织 TNF- $\alpha$ 、IL-1 含量及脾组织 TNF- $\alpha$ 、IL-1 的 mRNA 表达 [血 TNF- $\alpha$  (ng/L) 41.00 $\pm$ 3.22, 血 IL-1 (ng/L) 63.29 $\pm$ 2.56; 脾 TNF- $\alpha$  (ng/g) 74.22 $\pm$ 3.12, 脾 TNF- $\alpha$  mRNA 0.32 $\pm$ 0.03, 脾 IL-1 (ng/g) 81.54 $\pm$ 5.48, 脾 IL-1 mRNA 0.35 $\pm$ 0.03] 均显著降低 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ); 而脾脏切除后, 电刺激迷走神经则无迷刺组类似的效应。腹腔干切断组血浆和脾组织中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 的含量及脾组织 TNF- $\alpha$ 、IL-1 的 mRNA 表达 [血 TNF- $\alpha$  (ng/L) 118.38 $\pm$ 8.52, 血 IL-1 (ng/L) 252.23 $\pm$ 9.55; 脾 TNF- $\alpha$  (ng/g) 297.88 $\pm$ 5.44, 脾 TNF- $\alpha$  mRNA 0.68 $\pm$ 0.04, 脾 IL-1 (ng/g) 450.26 $\pm$ 12.45, 脾 IL-1 mRNA 0.96 $\pm$ 0.06] 均明显高于迷刺组 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ); 膈下支切断组则具有与迷刺组类似的效应。结论 脾脏切除或支配脾脏的迷走神经分支 (腹腔干支) 切断后, 电刺激迷走神经的抗炎及抗休克作用消失。脾脏可能是胆碱能抗炎通路发挥作用的关键靶点, 并通过完整的迷走神经分支发挥抗炎效应。

**【关键词】** 脾脏切除; 休克, 感染性; 胆碱能抗炎通路; 电刺激; 迷走神经; 细胞因子

The role of spleen in vagus nerve stimulation for treatment against septic shock in rats XUE Na, LIANG Hui, YAO Hui, SONG Xue-min, LI Jian-guo. Intensive Care Unit, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China

Corresponding author: LI Jian-guo, Email: drljg181@yahoo.com.cn

**【Abstract】** **Objective** To investigate the role of spleen in vagus nerve stimulation for treatment against septic shock in rats and its underlying mechanism. **Methods** Sixty-four male Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into eight groups ( $n = 8$  in each group): sham group, model group, vagotomy group, vagus nerve stimulation group, splenectomy group, splenectomy and vagus nerve stimulation group, common celiac branch vagotomy group, and selective subdiaphragmatic ventral vagotomy group. The septic shock model was reproduced by cecal ligation and puncture (CLP). All the animals were subjected to left cervical vagus nerve isolation or vagotomy, splenectomy was done 3 days before CLP, common celiac branch vagotomy and selective subdiaphragmatic ventral vagotomy were performed after CLP. Mean arterial pressure (MAP) was continuously monitored. Blood was collected 4 hours after CLP for arterial blood gas analysis. The concentrations of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-1 (IL-1) in plasma and spleen were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The spleen mRNA expressions of TNF- $\alpha$  and IL-1 were determined by quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). **Results** Compared with sham group, MAP continuously declined, and lactic acid accumulation and metabolic acidosis appeared in model group, and the contents of TNF- $\alpha$  and IL-1 in plasma and spleen, and mRNA expression of TNF- $\alpha$  and IL-1 in spleen were significantly increased in model group [plasma TNF- $\alpha$  (ng/L) 113.24 $\pm$ 5.69 vs. 24.69 $\pm$ 2.56, plasma IL-1 (ng/L) 226.33 $\pm$ 9.12 vs. 34.58 $\pm$ 3.45; spleen TNF- $\alpha$  (ng/g) 286.12 $\pm$ 6.66 vs. 41.33 $\pm$ 2.35, spleen TNF- $\alpha$  mRNA 1.12 $\pm$ 0.08 vs. 0.22 $\pm$ 0.02, spleen IL-1 (ng/g) 447.34 $\pm$ 12.36 vs. 42.95 $\pm$ 2.33, spleen IL-1 mRNA 0.93 $\pm$ 0.06 vs. 0.28 $\pm$ 0.02, all  $P < 0.01$ ]. Compared with model group, lowering of MAP was retarded, lactic acid value and the negative value of base excess (BE) were significantly decreased, the contents of TNF- $\alpha$  and IL-1 in plasma and spleen, and mRNA expression of TNF- $\alpha$  and IL-1 in spleen [plasma TNF- $\alpha$  (ng/L) 41.00 $\pm$ 3.22, plasma IL-1 (ng/L) 63.29 $\pm$ 2.56; spleen TNF- $\alpha$  (ng/g) 74.22 $\pm$ 3.12, spleen TNF- $\alpha$  mRNA 0.32 $\pm$ 0.03, spleen IL-1 (ng/g) 81.54 $\pm$ 5.48, spleen IL-1 mRNA 0.35 $\pm$ 0.03] were also significantly decreased in vagus

nerve stimulation group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). However, vagus nerve stimulation after splenectomy failed to show the similar effect as seen in the vagus nerve stimulation group. Compared with vagus nerve stimulation group, the contents of TNF- $\alpha$  and IL-1 in plasma and spleen, and mRNA expression of TNF- $\alpha$  and IL-1 in spleen (plasma TNF- $\alpha$  (ng/L)  $118.38 \pm 8.52$ , plasma IL-1 (ng/L)  $252.23 \pm 9.55$ ; spleen TNF- $\alpha$  (ng/g)  $297.88 \pm 5.44$ , spleen TNF- $\alpha$  mRNA  $0.68 \pm 0.04$ , spleen IL-1 (ng/g)  $450.26 \pm 12.45$ , spleen IL-1 mRNA  $0.96 \pm 0.06$ ) were significantly increased in common celiac branch vagotomy group ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). In the selective subdiaphragmatic ventral vagotomy group similar effect with that of the vagus nerve stimulation group was found. **Conclusion** Vagus nerve stimulation fails to protect against septic shock in rats subjected to splenectomy or common celiac branch vagotomy, indicating that the spleen may be a vital target of the cholinergic anti-inflammatory pathway which is functionally linking with the spleen via the common celiac branch of vagus nerve.

**【Key words】** Splenectomy; Septic shock; Cholinergic anti-inflammatory pathway; Electric stimulation; Vagus nerve; Cytokine

感染性休克是临床危重患者常见死亡原因。研究表明,胆碱能抗炎通路可逆转动物低血压状态并降低血浆和组织中炎症细胞因子水平,提高动物存活率<sup>[1-4]</sup>。在感染性全身炎症反应过程中,肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-1(IL-1)等炎症细胞因子主要在脾脏巨噬细胞内生成<sup>[5-6]</sup>。那么胆碱能抗炎通路抗炎效应的发挥是否与脾脏有关呢?本研究中通过脾切除或选择性切断支配脾脏的迷走神经分支,观察电刺激迷走神经对感染性休克大鼠血流动力学、动脉血气、TNF- $\alpha$  和 IL-1 含量的影响,探讨脾脏在胆碱能抗炎通路效应中的作用,为抗炎通路的临床应用提供实验依据。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物及分组:**64 只健康雄性 SD 大鼠,体重 230~270 g,由武汉大学实验动物中心提供,动物合格证号:SCXK(鄂)2003-0004。按随机数字表法分为 8 组,每组 8 只。①假手术组:仅分离左侧颈迷走神经干;②模型组:行盲肠结扎穿孔术(CLP),分离左侧颈迷走神经干;③迷切组:行 CLP,切断左侧颈迷走神经干;④迷刺组:行 CLP,切断左侧颈迷走神经干后电刺激其远端;⑤脾切组:行脾脏切除术,3 d 后处理同模型组;⑥脾切迷刺组:行脾脏切除术,3 d 后处理同迷刺组;⑦腹腔干切断组:行 CLP,切断迷走神经腹腔干支,其余处理同迷刺组;⑧膈下支切断组:行 CLP,切断迷走神经膈下支,其余处理同迷刺组。本实验中动物处置方法符合动物伦理学标准。

**1.2 动物模型制备:**采用 CLP 制备感染性休克动

物模型,术毕皮下注射生理盐水 30 ml/kg 抗休克。

**1.3 颈部迷走神经分离、切断及电刺激:**麻醉大鼠后,沿颈正中中线切开,分离并结扎左侧颈迷走神经干并剪断,远端连接电极,CLP 术后即刻以 5 V、2 ms、1 Hz 脉冲电流持续刺激 20 min。

**1.4 选择性腹部迷走神经分支切断:**沿剑突下开腹,于食管下段暴露分离前/后迷走神经腹腔干支、膈下支并切断。

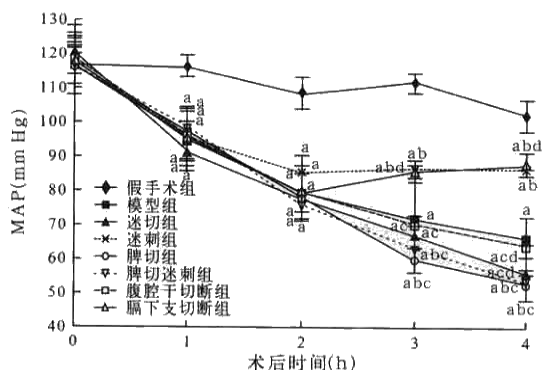
**1.5 检测指标及方法:**右颈总动脉置管连续监测平均动脉压(MAP)。CLP 后 4 h 颈总动脉采血,用血气分析仪检测血乳酸(Lac)含量、pH 值及剩余碱(BE)。另取颈动脉血,离心取血浆备检,取血后立即处死动物留取脾组织备检;采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血浆和脾组织 TNF- $\alpha$ 、IL-1 的含量(试剂盒为美国 R&D 公司产品),采用半定量逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)测定脾组织 TNF- $\alpha$ 、IL-1 的 mRNA 表达(试剂盒购自上海杰瑞生物工程有限公司),操作严格按试剂盒说明书进行。

**1.6 统计学处理:**采用 SPSS 16.0 软件处理数据,数据以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用方差分析(ANOVA), $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 MAP 变化(图 1):**术后 0 h 各组 MAP 差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。随时间延长,模型组、迷切组、脾切组、脾切迷刺组和腹腔干切断组 MAP 呈持续下降趋势。模型组术后各时间点 MAP 均较假手术组明显下降(均  $P < 0.05$ );迷刺组 MAP 下降趋势较模型组减缓,且术后 3 h 和 4 h 明显高于模型组(均  $P < 0.05$ );脾切组术后 3 h 和 4 h MAP 明显低于模型组和迷刺组(均  $P < 0.05$ ),但各时间点 MAP 与脾切迷刺组比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。膈下支切断组术后 3 h 和 4 h MAP 较模型组缓慢升高(均  $P < 0.05$ ),与迷刺组比较无

明显差异(均  $P > 0.05$ )。腹腔干切断组 MAP 与模型组相比差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。



注:CLP,盲肠结扎穿孔术,MAP,平均动脉压;与假手术组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与模型组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与迷刺组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ;与脾切组比较,<sup>d</sup> $P < 0.05$ ;1 mm Hg=0.133 kPa  
图1 各组大鼠CLP后各时间点MAP的变化比较

**2.2 Lac 含量及血气分析(表1):**除假手术组外,其余各组动物术后4h均发生不同程度的代谢性酸中毒和高乳酸血症。与模型组比较,脾切组、脾切迷刺组Lac和BE负值明显增加(均  $P < 0.05$ ),pH值变化不显著;迷刺组和膈下支切断组Lac和BE负值显著下降,pH值明显增高(均  $P < 0.05$ )。与迷刺组相比,脾切迷刺组和腹腔干切断组Lac和BE负值明显升高,pH值明显下降(均  $P < 0.05$ );膈下支切断组Lac,pH值和BE负值无明显变化。与脾切组相比,脾切迷刺组Lac,pH值和BE负值改变不明显。

**2.3 血浆 TNF- $\alpha$ 、IL-1 含量(表2):**与假手术组比较,模型组血浆 TNF- $\alpha$ 、IL-1 含量显著增高(均  $P < 0.01$ )。与模型组相比,迷切组血浆 TNF- $\alpha$ 、IL-1 含量有所升高但无差异;迷刺组血浆 TNF- $\alpha$ 、IL-1 含量均明显降低(均  $P < 0.01$ );脾切组、脾切迷刺组血浆 TNF- $\alpha$ 、IL-1 含量明显降低,但明显高于迷刺组( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ );而脾切组与脾切迷刺组

比则无差异。与迷刺组相比,腹腔干切断组血浆 TNF- $\alpha$ 、IL-1 含量显著增高(均  $P < 0.01$ );而膈下支切断组血浆 TNF- $\alpha$ 、IL-1 含量则无统计学差异。

表1 各组大鼠CLP后4h Lac及血气分析( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数	Lac(mmol/L)	pH值	BE(mmol/L)
假手术组	8	1.30±0.23	7.40±0.06	-3.00±1.00
模型组	8	4.32±0.54 <sup>a</sup>	7.04±0.10 <sup>a</sup>	-7.88±2.41 <sup>a</sup>
迷切组	8	5.56±0.72 <sup>acd</sup>	7.03±0.12 <sup>ac</sup>	-10.60±3.64 <sup>ac</sup>
迷刺组	8	2.19±0.43 <sup>ab</sup>	7.22±0.07 <sup>ab</sup>	-4.13±0.83 <sup>b</sup>
脾切组	8	7.00±1.06 <sup>abc</sup>	7.06±0.07 <sup>ac</sup>	-11.00±1.82 <sup>abc</sup>
脾切迷刺组	8	6.97±0.87 <sup>abc</sup>	7.08±0.19 <sup>ac</sup>	-13.38±5.85 <sup>abc</sup>
腹腔干切断组	8	4.10±0.35 <sup>acd</sup>	7.05±0.26 <sup>ac</sup>	-8.95±2.15 <sup>acd</sup>
膈下支切断组	8	2.48±0.56 <sup>abd</sup>	7.25±0.08 <sup>abd</sup>	-3.75±2.36 <sup>abd</sup>

注:CLP,盲肠结扎穿孔术,Lac,血乳酸,BE,剩余碱;与假手术组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与模型组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与迷刺组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ;与脾切组比较,<sup>d</sup> $P < 0.05$

**2.4 脾 TNF- $\alpha$ 、IL-1 含量及其 mRNA 表达(表2):**模型组脾 TNF- $\alpha$ 、IL-1 含量及其 mRNA 表达明显高于假手术组(均  $P < 0.01$ )。迷刺组和膈下支切断组脾 TNF- $\alpha$ 、IL-1 含量及其 mRNA 表达均低于模型组( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。与迷刺组比较,腹腔干切断组脾 TNF- $\alpha$ 、IL-1 含量及其 mRNA 表达明显升高( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ );而膈下支切断组脾 TNF- $\alpha$ 、IL-1 含量及其 mRNA 表达差异则无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

### 3 讨论

感染时,机体免疫细胞释放大量的细胞因子和炎症介质,引起发热、低血压和组织损伤<sup>[4,7-8]</sup>。抑制过度的炎症应答有助于维持机体内环境稳定。胆碱能抗炎通路是存在于中枢神经系统和免疫系统之间的一条通路<sup>[1]</sup>,通过直接电刺激迷走神经或应用胆碱能受体激动类药物,引起迷走神经末梢释放乙酰胆碱增加,作用于全身各器官系统的单核/巨噬细胞表面的  $\alpha 7$  烟碱型胆碱能受体,从而抑制促炎细胞因

表2 各组大鼠CLP后4h血浆和脾组织 TNF- $\alpha$ 、IL-1 含量以及 mRNA 表达比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数	血 TNF- $\alpha$ (ng/L)	血 IL-1(ng/L)	脾 TNF- $\alpha$ (ng/g)	脾 TNF- $\alpha$ mRNA	脾 IL-1(ng/g)	脾 IL-1 mRNA
假手术组	8	24.69±2.56	34.58±3.45	41.33±2.35	0.22±0.02	42.95±2.33	0.28±0.02
模型组	8	113.24±5.69 <sup>a</sup>	226.33±9.12 <sup>a</sup>	286.12±6.66 <sup>a</sup>	1.12±0.08 <sup>a</sup>	447.34±12.36 <sup>a</sup>	0.93±0.06 <sup>a</sup>
迷切组	8	115.65±8.78 <sup>afg</sup>	243.01±9.86 <sup>afg</sup>	295.09±7.56 <sup>af</sup>	1.03±0.08 <sup>be</sup>	450.03±13.56 <sup>af</sup>	0.84±0.05 <sup>be</sup>
迷刺组	8	41.00±3.22 <sup>bd</sup>	63.29±2.56 <sup>bd</sup>	74.22±3.12 <sup>bd</sup>	0.32±0.03 <sup>c</sup>	81.54±5.48 <sup>bd</sup>	0.35±0.03 <sup>c</sup>
脾切组	8	60.51±2.54 <sup>bde</sup>	83.97±3.33 <sup>bd</sup>				
脾切迷刺组	8	61.26±3.88 <sup>ade</sup>	86.67±3.56 <sup>de</sup>				
腹腔干切断组	8	118.38±8.52 <sup>afg</sup>	252.23±9.55 <sup>afg</sup>	297.88±5.44 <sup>af</sup>	0.68±0.04 <sup>bce</sup>	450.26±12.45 <sup>af</sup>	0.96±0.06 <sup>be</sup>
膈下支切断组	8	46.40±3.22 <sup>bd</sup>	82.43±5.35 <sup>bd</sup>	79.99±3.23 <sup>bd</sup>	0.35±0.02 <sup>c</sup>	81.67±3.35 <sup>bd</sup>	0.32±0.03 <sup>c</sup>

注:CLP,盲肠结扎穿孔术,TNF- $\alpha$ ,肿瘤坏死因子- $\alpha$ ,IL-1,白细胞介素-1;与假手术组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与模型组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ,<sup>d</sup> $P < 0.01$ ;与迷刺组比较,<sup>e</sup> $P < 0.05$ ,<sup>f</sup> $P < 0.01$ ;与脾切组比较,<sup>g</sup> $P < 0.05$ ;空白代表未测

子合成与释放,拮抗全身炎症反应,阻止休克的进一步发展<sup>[9]</sup>。文献已证实,采用电刺激迷走神经或药理学方法激活该通路,可纠正内毒素血症、脓毒症、烧伤、失血性休克和缺血/再灌注损伤等模型动物低血压状态,减轻促炎细胞因子表达水平,缓解休克状态,延长动物存活时间<sup>[1-5,10-14]</sup>。本实验结果显示,电刺激颈迷走神经,血中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 水平明显降低,同时逆转了休克大鼠血压下降的趋势,减轻了乳酸蓄积及代谢性酸中毒的程度。再次证明,电刺激迷走神经激活的胆碱能抗炎通路能够对感染性休克大鼠发挥抗休克作用,这可能与胆碱能抗炎通路降低循环中促炎细胞因子过度表达有关。

Nance 和 Sanders<sup>[15]</sup>的研究显示,静脉给予脂多糖(LPS)引起炎症应答,大鼠炎症细胞因子及免疫蛋白主要在脾脏升高,尤以 TNF- $\alpha$  升高最快,其次是 IL-1 和 IL-6。Huston 等<sup>[6]</sup>给予 LPS 致小鼠内毒素血症时发现,组织中 TNF- $\alpha$  主要是在脾脏巨噬细胞分泌和释放;将脾脏切除后,电刺激迷走神经不能降低循环中 TNF- $\alpha$  等含量,进而不能发挥其抗炎效应。本实验结果显示,脾切组循环中炎症因子水平较模型组明显降低,提示脾脏可能是产生炎症因子的来源;切除脾脏后给予迷走神经电刺激,大鼠的血压呈进行性下降,并出现休克、代谢性酸中毒和乳酸蓄积现象,且血浆 TNF- $\alpha$ 、IL-1 含量与脾切组比较无显著变化,表明脾脏切除后,电刺激迷走神经不能发挥对感染性休克大鼠的抗炎、抗休克作用,证明胆碱能抗炎通路可能被阻断,提示脾脏在电刺激迷走神经激活胆碱能抗炎通路过程中具有重要作用。

本研究结果发现,进一步将支配脾脏的迷走神经分支,即腹腔干支切断,电刺激迷走神经后,感染性休克大鼠血浆及脾组织 TNF- $\alpha$ 、IL-1 含量仍呈较高水平,脾组织中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 的 mRNA 表达同样也未明显减少。证实切断支配脾脏的迷走神经分支后,电刺激迷走神经不能拮抗感染性休克大鼠炎症细胞因子的生成而发挥抗炎作用,胆碱能抗炎通路可能被抑制。说明胆碱能抗炎通路的发挥需要迷走神经的完整支配。Rosas-Ballina 等<sup>[16]</sup>研究发现,接受脾神经切除手术的内毒素血症大鼠,即使受到迷走神经电刺激也不能抑制循环中 TNF- $\alpha$  的产生。脾神经是由起源于肠系膜上神经节的儿茶酚胺类纤维组成的,迷走神经腹腔干支的传出纤维终止于腹腔肠系膜上神经节,是儿茶酚胺类脾神经纤维起源的位置<sup>[16]</sup>,但它们在胆碱能抗炎通路中的具体机制需要进一步研究。

综上所述,胆碱能抗炎通路发挥抗炎、抗休克作用的部位可能是在脾脏;电刺激迷走神经可能是通过支配脾脏的迷走神经这一分支来发挥胆碱能抗炎及抗休克作用,但其作用机制还有待进一步研究。

#### 参考文献

- [1] Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*, 2000, 405, 458-462.
- [2] Song XM, Li JG, Wang YL, et al. Effect of vagus nerve stimulation on thermal injury in rats. *Burns*, 2010, 36, 75-81.
- [3] Song XM, Li JG, Wang YL, et al. The protective effect of the cholinergic anti-inflammatory pathway against septic shock in rats. *Shock*, 2008, 30, 468-472.
- [4] 姜小国,胡森,石德光,等.卡巴胆碱对肠缺血/再灌注大鼠血浆肿瘤坏死因子- $\alpha$  和白介素-10 含量的影响. *中国危重病急救医学*, 2003, 15, 167-169.
- [5] 李建国,胡正芳,杜朝晖,等.胆碱能抗炎通路对失血性休克大鼠保护作用的研究. *中国危重病急救医学*, 2005, 17, 24-27.
- [6] Huston JM, Ochani M, Rosas-Ballina M, et al. Splenectomy inactivates the cholinergic anti-inflammatory pathway during lethal endotoxemia and polymicrobial sepsis. *J Exp Med*, 2006, 203, 1623-1628.
- [7] Parrillo JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med*, 1993, 328, 1471-1477.
- [8] Meltzer JC, MacNeil BJ, Sanders V, et al. Contribution of the adrenal glands and splenic nerve to LPS-induced splenic cytokine production in the rat. *Brain Behav Immun*, 2003, 17, 482-497.
- [9] Wang H, Yu M, Ochani M, et al. Nicotinic acetylcholine receptor  $\alpha 7$  subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature*, 2003, 421, 384-388.
- [10] Guarini S, Altavilla D, Cainazzo MM, et al. Efferent vagal fibre stimulation blunts nuclear factor- $\kappa$ B activation and protects against hypovolemic hemorrhagic shock. *Circulation*, 2003, 107, 1189-1194.
- [11] Mioni C, Bazzani C, Giuliani D, et al. Activation of an efferent cholinergic pathway produces strong protection against myocardial ischemia/reperfusion injury in rats. *Crit Care Med*, 2005, 33, 2621-2628.
- [12] Altavilla D, Guarini S, Bitto A, et al. Activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway reduces NF- $\kappa$ B activation, blunts TNF- $\alpha$  production, and protects against splanchnic artery occlusion shock. *Shock*, 2006, 25, 500-506.
- [13] 王丽,李建国,贾宝辉,等.电刺激迷走神经对脓毒症大鼠急性肺损伤的影响. *中国危重病急救医学*, 2007, 19, 593-595.
- [14] 胡正芳,李建国,王森林,等.电刺激迷走神经对脓毒症大鼠炎症反应的影响. *中华麻醉学杂志*, 2008, 28, 452-455.
- [15] Nance DM, Sanders VM. Autonomic innervation and regulation of the immune system (1987 - 2007). *Brain Behav Immun*, 2007, 21, 736-745.
- [16] Rosas-Ballina M, Ochani M, Parrish WR, et al. Splenic nerve is required for cholinergic anti-inflammatory pathway control of TNF in endotoxemia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105, 11008-11013.

(收稿日期, 2011-01-14)

(本文编辑, 李银平)