

## 胆碱能抗炎通路对脓毒症调控机制的研究进展

刘清香 谢剑锋 杨毅

东南大学附属中大医院重症医学科, 江苏南京 210009

通信作者: 杨毅, Email: yiyiyang2004@163.com

**【摘要】** 过强或持续的炎症反应是脓毒症的重要病理生理特征,其造成的组织损伤和器官功能障碍与患者预后相关。胆碱能抗炎通路通过迷走神经释放乙酰胆碱(ACh)作用于炎性细胞表面 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体( $\alpha 7nAChR$ ),抑制促炎因子的产生,使得机体炎症反应趋于平衡。本文通过对胆碱能抗炎通路的组成与效应、调控脓毒症的机制及临床应用进行综述,以期对脓毒症治疗提供新的方向。

**【关键词】** 脓毒症; 炎症反应; 胆碱能抗炎通路; 迷走神经

**基金项目:** 国家自然科学基金(81671892); 江苏省社会发展专项(BE2018743); 江苏省医学重点人才建设项目(ZDRCA2016082)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.06.024

### Advances in the regulation mechanism of cholinergic anti-inflammatory pathway on sepsis

Liu Qingxiang, Xie Jianfeng, Yang Yi

Department of Critical Care Medicine, Zhongda Hospital, School of Medicine, Southeast University, Nanjing 210009, Jiangsu, China

Corresponding author: Yang Yi, Email: yiyiyang2004@163.com

**【Abstract】** Excessive or persistent inflammatory response is an important pathophysiological feature of sepsis, and the tissue damage and organ dysfunction caused by sepsis are related to the prognosis of patients. The cholinergic anti-inflammatory pathway releases acetylcholine (ACh) through the vagal nerve and acts on the surface of the inflammatory cell  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor ( $\alpha 7nAChR$ ) to inhibit the production of inflammatory factors, so that the inflammatory response tends to be balanced. This article reviews the composition and effects of cholinergic anti-inflammatory pathways, the mechanism of regulating sepsis and its clinical application, in order to provide a new direction for the treatment of sepsis.

**【Key words】** Sepsis; Inflammatory response; Cholinergic anti-inflammation pathway; Vaginal nerve

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81671892); Special Social Development Project of Jiangsu Province (BE2018743); Key Medical Talents Construction Project in Jiangsu Province (ZDRCA2016082)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.06.024

脓毒症是指机体对感染的异常反应导致危及生命的器官功能障碍综合征<sup>[1]</sup>。脓毒症是重症医学科(ICU)危重症患者死亡的主要原因,尽管近年来对脓毒症病理生理有了广泛认识,早期液体复苏、感染灶的及时清除、抗菌药物的早期使用及器官功能支持的“集束化治疗”不断更新,但脓毒症病死率仍居高不下,高达20%~30%<sup>[2]</sup>。脓毒症的发病机制复杂,包括促炎因子与抗炎因子的失衡,机体炎症反应持续加剧和恶化等<sup>[1]</sup>。失控的炎症反应可造成过度或持续的组织损伤和器官功能障碍<sup>[3]</sup>。中枢神经系统可以通过迷走神经释放乙酰胆碱(ACh)调控全身性的炎症反应。现针对胆碱能抗炎通路对脓毒症的调控机制及临床应用进行综述,以期对脓毒症治疗提供新靶点。

### 1 胆碱能抗炎通路的组成与效应

根据自主神经在炎症反应调控中的重要作用, Borovikova等<sup>[4]</sup>首先提出了胆碱能抗炎通路。近年来,随着研究的不断深入,人们对胆碱能抗炎通路的认识不断完善,该通路主要由迷走神经、中枢毒蕈碱样受体(M受体)<sup>[5]</sup>、 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体( $\alpha 7nAChR$ )、脾脏和脾神经<sup>[6]</sup>组成。

**1.1 迷走神经:** 迷走神经副交感纤维起自迷走神经背核,终

止于迷走神经丛的副交感神经节,发出的节后纤维分布于胸腔腹腔内器官,控制平滑肌、心肌和腺体的活动。迷走神经还可以调节促炎因子的生成<sup>[7]</sup>。传入迷走神经感知炎性因子的刺激,将炎症信号传递至中枢,并由迷走神经背核发出传出迷走神经节前纤维,将抗炎信号传递至内皮网状系统,促进ACh的合成与释放,抑制炎性细胞合成促炎因子,抑制炎症反应。生理状态下,迷走神经对心率的调控起主导作用,在对胃肠功能的调控中,迷走神经活动更占优势,而保持迷走神经活动的优势,有利于维持机体内环境稳定。

**1.2  $\alpha 7nAChR$ :**  $\alpha 7nAChR$ 是胆碱能抗炎通路的重要组成部分。传出迷走神经释放ACh作用于巨噬细胞表面 $\alpha 7nAChR$ ,抑制巨噬细胞合成和释放促炎因子<sup>[8]</sup>。 $nAChR$ 是配体门控的钙离子通道,由不同的亚单位构成,已确认的16种亚单位为 $\alpha 1\sim 7$ 、 $\alpha 9\sim 10$ 、 $\beta 1\sim 4$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ 和 $\epsilon$ 亚基。其中 $\alpha 7nAChR$ 是较特殊的一种亚型,由5个相同的亚基构成,对钙离子有更高的通透性,参与ACh介导的突触传递作用<sup>[9]</sup>。 $\alpha 7nAChR$ 在神经系统主要分布于基底神经节、海马和大脑灰质等,非神经系统分布于巨噬细胞、 $CD4^+$ T淋巴细胞、血管内皮细胞和支气管上皮细胞等。有研究表

明,  $\alpha 7nAChR$  与阿尔茨海默病<sup>[10]</sup>、脓毒症<sup>[11]</sup>、炎症性肠病(IBD)<sup>[12]</sup>、哮喘<sup>[13]</sup>等疾病有着十分紧密的联系。

**1.3 中枢 M 受体:** 中枢 M 受体在胆碱能抗炎通路中具有重要作用。M 受体是 G 蛋白耦联受体超家族中的一员, 在中枢分布于中枢神经节, 在外周分布于心脏、腺体和平滑肌。中枢 M 受体在胆碱能抗炎通路中的作用已得到证实<sup>[5]</sup>。胆碱能突触释放 ACh 受到 M1 受体正调控和 M2 受体的负调控, 脑室内注入 M1 受体激动剂或 M2 受体拮抗剂均可以降低脓毒症小鼠血清肿瘤坏死因子(TNF)水平。巨噬细胞、单核细胞和淋巴细胞等表面均有 M 受体表达, 外周注入毒蕈碱的脓毒症小鼠血浆中 TNF 水平与对照组相比差异无统计学意义; 而阻断外周 M 受体, 对胆碱能抗炎通路的保护作用无抑制<sup>[14]</sup>。因此, 中枢 M 受体而非外周 M 受体是胆碱能抗炎通路的重要组成部分。

**1.4 脾脏和脾神经:** 胆碱能抗炎通路发挥抗炎作用依赖脾脏和脾神经。脾脏是重要的次级淋巴器官, 脾脏红髓和边缘区的巨噬细胞是脓毒症时血浆中 TNF- $\alpha$  的主要来源细胞<sup>[15]</sup>。脾神经起源于腹腔肠系膜上神经元, 分布至脾脏。脾神经是肾上腺素能神经, 刺激迷走神经或脾神经使脾脏产生 ACh 的机制尚不明确。有研究表明, 在受乙酰胆碱转移酶(ChAT)调控表达绿色荧光蛋白(EGFP)的 BAC 转基因小鼠模型中, 脾脏内含有的一类可以产 ACh 的 CD4<sup>+</sup>ChAT<sup>+</sup>T 细胞, 刺激脾神经释放去甲肾上腺素, 与 CD4<sup>+</sup>ChAT<sup>+</sup>T 细胞表面  $\beta_2$  肾上腺素受体结合, 启动 ACh 的合成, ACh 作用于脾脏内表达  $\alpha 7nAChR$  的炎性细胞, 抑制炎症反应; 但刺激迷走神经不能降低缺乏 T 细胞的脓毒症裸鼠血浆中 TNF- $\alpha$  水平, 也证明了 T 淋巴细胞在胆碱能抗炎通路中的作用<sup>[6]</sup>; 并且刺激迷走神经不能降低脾切除术脓毒症小鼠血浆中的促炎因子水平<sup>[16]</sup>。因此, 脾脏和脾神经完整对胆碱能抗炎通路发挥抗炎作用具有重要意义。

## 2 胆碱能抗炎通路调控脓毒症的作用机制

**2.1 胆碱能抗炎通路对脓毒症全身炎症反应的调控机制:** 胆碱能抗炎通路作为神经调节免疫的重要生理机制, 可以通过抑制炎症因子的产生和释放, 减轻全身炎症反应。具体的作用机制涉及阻断核转录因子- $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ) 信号通路的活化<sup>[17]</sup>。脓毒症时, ACh 作用于巨噬细胞表面  $\alpha 7nAChR$  可以抑制 NF- $\kappa B$  的核转位, 影响多种细胞因子的转录, 抑制血浆炎性因子水平。

激活  $\alpha 7nAChR$  还可以作用于 Toll 样受体(TLR)介导的信号通路下游的负调控因子蛋白激酶, 即白细胞介素 1 受体相关激酶 M (IRAK-M)<sup>[18]</sup>, 抑制炎症反应。IRAK-M 广泛表达在巨噬细胞和单核细胞表面, 通过阻止 IRAK1 和 IRAK2 与髓样分化因子 88 (MyD88) 解离, 对 TLR 介导的信号通路发挥抑制作用。沉默 IRAK-M 基因可以显著逆转烟碱的抗炎作用<sup>[19]</sup>。烟碱还可以通过作用于巨噬细胞表面的  $\alpha 7nAChR$ , 激活 Janus 激酶 2/ 信号转录和转录活化因子 3 (JAK2/STAT3) 通路, 减少巨噬细胞的迁移, 减轻炎症反应<sup>[20]</sup>。胆碱能抗炎通路可以通过多条信号通路发挥抗炎作用, 对调

控脓毒症的炎症反应具有重要意义。

**2.2 胆碱能抗炎通路对脓毒症器官功能障碍的调控机制:** 胆碱能抗炎通路在脓毒症中具有积极的炎症调控作用, 在平衡脓毒症的促炎与抗炎反应中起到重要作用。脓毒症作为一种全身性疾病, 可以引起心脏、肺脏和肾脏等多个靶器官的功能障碍, 导致患者病死率显著增加。探讨胆碱能抗炎通路对脓毒症靶器官的调控机制, 可为改善脓毒症患者预后提供新的研究方向。

**2.2.1 心脏:** 脓毒症会增加患者发生心肌梗死、心律失常和心力衰竭等心脏事件的风险, 其中约 90% 发生在病程前 7 d, 50% 发生在 24 h 内<sup>[21]</sup>。超过 60% 的脓毒症患者合并心肌抑制, 病死率高达 70% ~ 90%, 其发病机制可能与细菌直接侵袭心肌细胞、炎性因子表达增加、炎性细胞浸润至心肌和心肌能量代谢异常等有关<sup>[22]</sup>。

干预胆碱能抗炎通路可以改善脓毒症引起的心肌抑制。心室肌细胞可以感知循环中的炎性介质或通过病原体相关分子模式产生 TNF- $\alpha$  等炎性因子, 心室肌细胞内含有肉碱乙酰转移酶(CrAT), 其是除 ChAT 外机体内另一种特异性合成 ACh 的酶, 合成的 ACh 作用于心室肌细胞表面受体, 抑制炎症反应。Schulte 等<sup>[23]</sup>发现, 切断小鼠迷走神经后心排量(CO)和射血分数(EF)明显下降, 并且血浆和心室组织中白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 及 TNF- $\alpha$  等炎性因子水平明显增加; 电刺激(VNS)小鼠迷走神经断端, 可以逆转切断迷走神经产生的效应。切断病毒性心肌炎模型小鼠右颈迷走神经, 可以抑制胆碱能抗炎通路, 心肌损伤加重, TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 等促炎因子表达增加, 左室功能下降<sup>[24]</sup>。因此, 胆碱能抗炎通路可通过 ACh 增强副交感神经细胞调节心肌细胞活动所需的胆碱能信号, 维持心肌细胞的稳态<sup>[25]</sup>。

**2.2.2 肺脏:** 胆碱能抗炎通路是改善脓毒症所致急性肺损伤(ALI)预后的重要途径。在脓毒症导致的多器官损伤中, 肺脏是最早受累的器官。同时, 肺脏也是炎性细胞激活和聚集的场所, 肺实质细胞可以释放炎性介质。目前认为, 感染、创伤后的全身炎症反应失控是导致急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的重要原因。近年来, 虽然 ARDS 治疗取得了重大进展, 但其病死率仍高达 40%<sup>[26]</sup>。弥漫性的肺泡损伤是 ARDS 的特征性病理改变。单核细胞和中性粒细胞招募至肺脏是肺部炎症及损伤的重要环节, 肺副交感神经免疫反射在调节肺局部炎症反应, 减轻炎症损伤方面具有重要作用。

迷走神经释放 ACh 作用于  $\alpha 7nAChR^+CD11b^+$  细胞, 抑制中性粒细胞和单核细胞从脾脏游出向肺部募集, 为治疗 ALI 提供了新的理论依据。有研究表明, 在脂多糖(LPS)诱导的 ALI 小鼠模型中, 迷走神经可以通过激活  $\alpha 7nAChR$  促进  $\alpha 7nAChR^+CD11b^+$  细胞蛋白激酶 B(AKT1)的丝氨酸 473 磷酸化, 从而抑制这些细胞从脾脏游出, 减少其在肺脏的募集, 减轻局部炎症反应<sup>[27]</sup>。切断迷走神经, 肺部炎症反应加重。敲除 AKT1 也可以加重 LPS 诱导的 ALI<sup>[28]</sup>, 脾脏中  $\alpha 7nAChR^+CD11b^+$  细胞数量减少, 而肺部  $\alpha 7nAChR^+CD11b^+$  细胞数量增加<sup>[27]</sup>。因此, 抑制促炎细胞的动态迁移在调控

脓毒症肺脏的炎症反应中具有重要意义。

**2.2.3 肾脏:** 脓毒症是导致急性肾损伤(AKI)的常见原因,也是急性肾衰竭最重要的独立危险因素。严重感染患者中有23%~51%最终发生AKI,是导致重症患者预后凶险的重要原因<sup>[29]</sup>。毛细血管内皮细胞损伤是脓毒症导致AKI的重要机制<sup>[30]</sup>。LPS促进肾小管上皮细胞、系膜细胞、肾小球细胞和白细胞释放TNF- $\alpha$ 至肾动脉血流中,引起肾脏毛细血管内皮损伤<sup>[31]</sup>。胆碱能抗炎通路可以通过调控进入肾脏的促炎因子改善肾脏损伤。脓症患者发生AKI,肾脏局部炎症反应增强,局部TNF- $\alpha$ 、单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)和CXC型趋化因子10(CXCL10)等促炎因子水平增加<sup>[30]</sup>。胆碱可以减少局部促炎因子的水平,增加NF- $\kappa$ B抑制因子 $\alpha$ (IkB $\alpha$ )的表达,阻断NF- $\kappa$ B通路,抑制炎症反应。肾脏三磷酸腺苷(ATP)依赖和非ATP依赖的蛋白酶体活性在脓毒症时增强,胆碱可以抑制蛋白酶体活性,维持肾脏局部稳态<sup>[30]</sup>。

胆碱能抗炎通路还可以通过减少肾脏细胞凋亡发挥肾脏保护作用。GTS-21是人工合成的特异性 $\alpha$ 7nAChR受体激动剂,可以减少脓毒症AKI时肾组织凋亡相关蛋白,如天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(caspase-3、caspase-8)、Bax和p53的表达,增加抗凋亡蛋白Bcl-2的表达,减少肾脏细胞凋亡,保护肾脏功能。因此,胆碱能抗炎通路在脓毒症引起AKI时对肾脏具有保护作用,为AKI的治疗提供了新思路。

### 3 胆碱能抗炎通路的临床应用

鉴于胆碱能抗炎通路在脓毒症中存在重要炎症调控作用,干预该信号通路有望成为治疗脓毒症的新方向。研究显示,干预胆碱能抗炎通路的各个环节,包括迷走神经、 $\alpha$ 7nAChR等在脓毒症治疗中存在积极作用。

**3.1 刺激迷走神经:** 刺激迷走神经有利于控制脓毒症时的炎症反应。在胆碱能抗炎通路中,刺激迷走神经可以抑制TNF等促炎因子的释放,减轻炎症反应,前期临床研究表明,VNS在治疗心力衰竭和IBD上已取得了初步成效<sup>[32]</sup>。刺激迷走神经可能作为激活胆碱能抗炎通路和治疗炎症性疾病的有效方式,具有免疫学和治疗学的价值。心率变异性可以用于评价迷走神经的活动性,用心率变异性预测炎症性疾病的危险因素和预后仍有待进一步研究。

**3.2  $\alpha$ 7nAChR激动剂:** 应用 $\alpha$ 7nAChR激动剂直接激活胆碱能抗炎通路,是在多种急慢性炎症性疾病中发挥抗炎效应的另一治疗策略。尽管有流行病学研究显示,烟碱在IBD患者中具有保护作用<sup>[33]</sup>,但烟碱对患者的治疗作用受限于它的副作用。假木贼碱是特异性 $\alpha$ 7nAChR激动剂,其减轻结肠炎组织损伤、降低髓过氧化物酶活性和TNF- $\alpha$ 水平的效果较烟碱更好,且不良反应更少<sup>[34]</sup>。因此,研发高特异性 $\alpha$ 7nAChR激动剂具有重要意义。GTS-21具有强大的抗炎效应,其作用于 $\alpha$ 7nAChR,通过调节巨噬细胞M1的极化和肺泡中巨噬细胞的功能,减轻ALI时肺局部炎症反应<sup>[35]</sup>。GTS-21还可以通过胆碱能抗炎通路,减轻LPS诱导的脓毒症小鼠的肾脏损伤和心肌抑制<sup>[36]</sup>。GTS-21在其他炎症性疾病如急性胰腺炎和腹膜炎中也具有保护作用<sup>[34]</sup>。特异性

$\alpha$ 7nAChR激动剂AR-R17779可以改善类风湿关节炎患者的临床症状和滑膜炎,由于AR-R17779几乎不能通过血脑屏障,因此,其抗炎效应主要通过作用于外周胆碱能受体实现<sup>[34]</sup>。

综上所述,脓毒症失控的炎症反应是导致器官功能损害的重要原因。胆碱能抗炎通路是一种生理性的抗炎机制,具有迅速、准确的特点,可以调节脓毒症时的炎症反应,已经在动物实验模型和一些临床试验中得到证实,为未来治疗脓毒症提供了新的方向。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] Rhee C, Dantes R, Epstein L, et al. Incidence and trends of sepsis in US hospitals using clinical vs claims data, 2009-2014 [J]. JAMA, 2017, 318 (13): 1241-1249. DOI: 10.1001/jama.2017.13836.
- [3] Olanders K, Sun Z, Börjesson A, et al. The effect of intestinal ischemia and reperfusion injury on ICAM-1 expression, endothelial barrier function, neutrophil tissue influx, and protease inhibitor levels in rats [J]. Shock, 2002, 18 (1): 86-92. DOI: 10.1097/00024382-200207000-00016.
- [4] Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin [J]. Nature, 2000, 405 (6785): 458-462. DOI: 10.1038/35013070.
- [5] Munyaka P, Rabbi MF, Pavlov VA, et al. Central muscarinic cholinergic activation alters interaction between splenic dendritic cell and CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> T cells in experimental colitis [J]. PLoS One, 2014, 9 (10): e109272. DOI: 10.1371/journal.pone.0109272.
- [6] Rosas-Ballina M, Olofsson PS, Ochani M, et al. Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit [J]. Science, 2011, 334 (6052): 98-101. DOI: 10.1126/science.1209985.
- [7] Pavlov VA, Tracey KJ. The vagus nerve and the inflammatory reflex: linking immunity and metabolism [J]. Nat Rev Endocrinol, 2012, 8 (12): 743-754. DOI: 10.1038/nrendo.2012.189.
- [8] 刘艳存, 柴艳芬, 姚咏明. 巨噬细胞在脓毒症发病机制中的作用研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (4): 247-250. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.04.020.
- [9] Liu YC, Chai YF, Yao YM. Advance in the study of the role of macrophages in the pathogenesis of sepsis [J]. Chin Crit Care Med, 2013, 25 (4): 247-250. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.04.020.
- [9] Papke RL. Merging old and new perspectives on nicotinic acetylcholine receptors [J]. Biochem Pharmacol, 2014, 89 (1): 1-11. DOI: 10.1016/j.bcp.2014.01.029.
- [10] Kalkman HO, Feuerbach D. Modulatory effects of  $\alpha$ 7 nAChRs on the immune system and its relevance for CNS disorders [J]. Cell Mol Life Sci, 2016, 73 (13): 2511-2530. DOI: 10.1007/s00018-016-2175-4.
- [11] Kong W, Kang K, Gao Y, et al. GTS-21 protected against LPS-induced sepsis myocardial injury in mice through  $\alpha$ 7nAChR [J]. Inflammation, 2018, 41 (3): 1073-1083. DOI: 10.1007/s10753-018-0759-x.
- [12] Tasaka Y, Yasunaga D, Kiyoi T, et al. Involvement of stimulation of  $\alpha$ 7 nicotinic acetylcholine receptors in the suppressive effect of tropisetron on dextran sulfate sodium-induced colitis in mice [J]. J Pharmacol Sci, 2015, 127 (3): 275-283. DOI: 10.1016/j.jpshs.2014.12.016.
- [13] 陈鲁媛, 刘志刚, 李玉红. 烟碱样乙酰胆碱受体  $\alpha$ 7 在支气管哮喘患儿外周血 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞中的表达 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008, 31 (11): 803-805. DOI: 10.3321/j.issn:1001-0939.2008.11.002.
- [13] Chen LY, Liu ZG, Li YH. Expression of neuronal acetylcholine receptor alpha 7 (nAChR $\alpha$ 7) in peripheral blood CD4<sup>+</sup> T lymphocytes from asthmatic children [J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2008, 31 (11): 803-805. DOI: 10.3321/j.issn:1001-0939.2008.11.002.
- [14] Ren C, Tong YL, Li JC, et al. The protective effect of alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor activation on critical illness and its mechanism [J]. Int J Biol Sci, 2017, 13 (1): 46-56. DOI:

- 10.7150/ijbs.16404.
- [ 15 ] Huston JM, Ochani M, Rosas-Ballina M, et al. Splenectomy inactivates the cholinergic anti-inflammatory pathway during lethal endotoxemia and polymicrobial sepsis [J]. *J Exp Med*, 2006, 203 (7): 1623-1628. DOI: 10.1084/jem.20052362.
- [ 16 ] Mihaylova S, Schweighöfer H, Hackstein H, et al. Effects of anti-inflammatory vagus nerve stimulation in endotoxemic rats on blood and spleen lymphocyte subsets [J]. *Inflamm Res*, 2014, 63 (8): 683-690. DOI: 10.1007/s00011-014-0741-5.
- [ 17 ] Yoshikawa H, Kurokawa M, Ozaki N, et al. Nicotine inhibits the production of proinflammatory mediators in human monocytes by suppression of I- $\kappa$ B phosphorylation and nuclear factor- $\kappa$ B transcriptional activity through nicotinic acetylcholine receptor  $\alpha$ 7 [J]. *Clin Exp Immunol*, 2006, 146 (1): 116-123. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2006.03169.x.
- [ 18 ] Zhou H, Yu M, Fukuda K, et al. IRAK-M mediates Toll-like receptor/IL-1R-induced NF $\kappa$ B activation and cytokine production [J]. *EMBO J*, 2013, 32 (4): 583-596. DOI: 10.1038/emboj.2013.2.
- [ 19 ] Ren C, Tong YL, Li JC, et al. The protective effect of  $\alpha$ 7 nicotinic acetylcholine receptor activation on critical illness and its mechanism [J]. *Int J Biol Sci*, 2017, 13 (1): 46-56. DOI: 10.7150/ijbs.16404.
- [ 20 ] Yang YH, Li DL, Bi XY, et al. Acetylcholine inhibits LPS-induced MMP-9 production and cell migration via the  $\alpha$ 7 nAChR-JAK2/STAT3 pathway in RAW264.7 cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 36 (5): 2025-2038. DOI: 10.1159/000430170.
- [ 21 ] Corrales-Medina VF, Suh KN, Rose G, et al. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. *PLoS Med*, 2011, 8 (6): e1001048. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001048.
- [ 22 ] Makara MA, Hoang KV, Ganesan LP, et al. Cardiac electrical and structural changes during bacterial infection: an instructive model to study cardiac dysfunction in sepsis [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5 (9): pii: e003820. DOI: 10.1161/JAHA.116.003820.
- [ 23 ] Schulte A, Lichtenstern C, Henrich M, et al. Loss of vagal tone aggravates systemic inflammation and cardiac impairment in endotoxemic rats [J]. *J Surg Res*, 2014, 188 (2): 480-488. DOI: 10.1016/j.jss.2014.01.022.
- [ 24 ] Ge LS, Chen XX, Wu LP, et al. Right cervical vagotomy aggravates viral myocarditis in mice via the cholinergic anti-inflammatory pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 25. DOI: 10.3389/fphar.2017.00025.
- [ 25 ] Roy A, Fields WC, Rocha-Resende C, et al. Cardiomyocyte-secreted acetylcholine is required for maintenance of homeostasis in the heart [J]. *FASEB J*, 2013, 27 (12): 5072-5082. DOI: 10.1096/fj.13-238279.
- [ 26 ] Villar J, Sulemanji D, Kacmarek RM. The acute respiratory distress syndrome: incidence and mortality, has it changed? [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2014, 20 (1): 3-9. DOI: 10.1097/MCC.000000000000057.
- [ 27 ] Zhao C, Yang X, Su EM, et al. Signals of vagal circuits engaging with AKT1 in  $\alpha$ 7 nAChR<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> cells lessen *E. coli* and LPS-induced acute inflammatory injury [J]. *Cell Discov*, 2017, 3: 17009. DOI: 10.1038/celldisc.2017.9.
- [ 28 ] Liu G, Bi Y, Wang R, et al. Kinase AKT1 negatively controls neutrophil recruitment and function in mice [J]. *J Immunol*, 2013, 191 (5): 2680-2690. DOI: 10.4049/jimmunol.1300736.
- [ 29 ] Alobaidi R, Basu RK, Goldstein SL, et al. Sepsis-associated acute kidney injury [J]. *Semin Nephrol*, 2015, 35 (1): 2-11. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2015.01.002.
- [ 30 ] Chatterjee PK, Yeboah MM, Dowling O, et al. Nicotinic acetylcholine receptor agonists attenuate septic acute kidney injury in mice by suppressing inflammation and proteasome activity [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (5): e35361. DOI: 10.1371/journal.pone.0035361.
- [ 31 ] Xu C, Chang A, Hack BK, et al. TNF-mediated damage to glomerular endothelium is an important determinant of acute kidney injury in sepsis [J]. *Kidney Int*, 2014, 85 (1): 72-81. DOI: 10.1038/ki.2013.286.
- [ 32 ] Clarençon D, Pellissier S, Sinniger V, et al. Long term effects of low frequency (10 Hz) vagus nerve stimulation on EEG and heart rate variability in Crohn's disease: a case report [J]. *Brain Stimul*, 2014, 7 (6): 914-916. DOI: 10.1016/j.brs.2014.08.001.
- [ 33 ] Wolf JM, Lashner BA. Inflammatory bowel disease: sorting out the treatment options [J]. *Cleve Clin J Med*, 2002, 69 (8): 621-626, 629-631.
- [ 34 ] Bencherif M, Lippiello PM, Lucas R, et al.  $\alpha$ 7 nicotinic receptors as novel therapeutic targets for inflammation-based diseases [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2011, 68 (6): 931-949. DOI: 10.1007/s00018-010-0525-1.
- [ 35 ] Chatterjee PK, Yeboah MM, Solanki MH, et al. Activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway by GTS-21 attenuates cisplatin-induced acute kidney injury in mice [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (11): e0188797. DOI: 10.1371/journal.pone.0188797.
- [ 36 ] Gao Y, Kang K, Liu H, et al. GTS-21 attenuates LPS-induced renal injury via the cholinergic anti-inflammatory pathway in mice [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9 (10): 4673-4681.

(收稿日期: 2019-02-01)

## • 科研新闻速递 •

## 导管消融与抗心律失常药物治疗对心房颤动患者生活质量的影响: 一项随机对照临床试验

尽管临床症状是导管消融治疗心房颤动(房颤)的重要指征,但目前大部分导管消融术治疗房颤的临床研究并不以生活质量改善作为主要评价指标。为此,有学者进行了一项临床试验,就导管消融和抗心律失常药物治疗对房颤患者生活质量的影响进行了研究。研究对象为瑞典4家大学医院和芬兰1家大学医院的155例房颤患者,年龄在30~70岁,至少6个月房颤史,使用1种抗心律失常药物或 $\beta$ 受体阻滞剂治疗失败。研究从2008年7月开始,至2017年9月结束。主要排除标准:射血分数 $<0.35$ ,左心房直径 $>60$  mm,心室起搏依赖,曾经进行过消融治疗者。研究人员将受试对象随机分为两组:一组接受肺静脉隔离消融( $n=79$ ),另一组接受新的抗心律失常药物治疗( $n=76$ )。主要评价指标为12个月后患者36项健康调查量表(SF-36)评分变化,另外还包括26项次要评价指标。结果显示:155例受试者(平均年龄56.1岁;女性占22.6%)中有96%完成了试验。消融治疗组79例患者中,75例接受了消融治疗,其中2例交叉进入药物治疗组,14例进行二次消融治疗。药物治疗组76例患者中,有74例接受了抗心律失常药物治疗,8例交叉进入消融治疗组,43例首次药物治疗后失败。消融治疗组SF-36评分从基线的61.8分增加到73.9分,药物治疗组从62.7分增加至65.4分[两组差异为8.9分,95%可信区间(95%CI)=3.1~14.7,  $P=0.003$ ]。对26项次要评价指标中的5项进行了统计分析,其中2项差异有统计学意义,包括房颤负荷下降(消融治疗组从24.9%降至5.5%,药物治疗组从23.3%降至11.5%;差异为-6.8%,95%CI=-12.9%~-0.7%, $P=0.03$ )。消融治疗组最常见的不良事件是尿脓毒血症(5.1%),药物治疗组为房性心动过速(3.9%)。研究人员据此得出结论:对于有症状的房颤患者,导管消融治疗对其生活质量的改善效果优于抗心律失常药物。

罗红敏,编译自《JAMA》,2019,321(11):1059-1068