

综述

自主神经系统调控心脏炎症反应的研究进展

冯晔因, 肖晗, 张幼怡*

北京大学第三医院心内科、血管医学研究所, 国家卫生健康委心血管分子生物学与调节肽重点实验室, 分子心血管学教育部重点实验室, 心血管受体研究北京市重点实验室, 北京 100191

摘要: 心脏受自主神经系统的交感神经和副交感神经的双重支配, 两者相互平衡, 维持并调节心脏能量代谢、心率及血压。多种心脏病理状态均存在自主神经系统的失衡, 表现为增强的交感神经活性及受抑制的副交感神经活性。越来越多的证据表明, 过度激活的交感神经会引起心脏炎症反应。适度的炎症反应有助于心脏清除损伤组织并启动修复, 而过度的炎症反应则可能造成心脏损伤。近年来由于对 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体($\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor, $\alpha 7nAChR$)介导的胆碱能抗炎通路(cholinergic anti-inflammatory pathway, CAP)的认识, 副交感神经在心脏中的抗炎作用也受到更多的关注。本文旨在总结交感神经和副交感神经对心脏炎症反应的作用及其机制, 为临床干预心脏炎症反应提供新思路。

关键词: 自主神经系统; 交感神经; 副交感神经; 心脏炎症反应

中图分类号: R363; R338.5

Research advances of autonomic nervous system in the regulation of cardiac inflammation

FENG Ye-Nan, XIAO Han, ZHANG You-Yi*

Department of Cardiology and Institute of Vascular Medicine, Peking University Third Hospital; NHC Key Laboratory of Cardiovascular Molecular Biology and Regulatory Peptides; Key Laboratory of Molecular Cardiovascular Science, Ministry of Education; Beijing Key Laboratory of Cardiovascular Receptors Research, Beijing 100191, China

Abstract: The autonomic nervous system consists of the sympathetic nervous system and the parasympathetic nervous system. These two systems control the heart and work in a reciprocal fashion to modulate myocardial energy metabolism, heart rate as well as blood pressure. Multiple cardiac pathological conditions are accompanied by autonomic imbalance, characterized by sympathetic overactivation and parasympathetic inhibition. Studies have shown that overactive sympathetic nervous system leads to increased cardiac inflammatory reaction. Orchestrated inflammatory response serves to clear dead cardiac tissue and activate reparative process, whereas excessive inflammation may result in pathological cardiac remodeling. Since the discovery of the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor ($\alpha 7nAChR$)-mediated cholinergic anti-inflammatory pathway (CAP), the protective effects of the parasympathetic nervous system in cardiac inflammation have attracted more attention recently. In this review, we summarized the role and underlying mechanisms of the sympathetic and parasympathetic nervous systems in cardiac inflammation, in order to provide new insight into cardiac inflammatory response in cardiovascular diseases.

Key words: autonomic nervous system; sympathetic nerve; parasympathetic nerve; cardiac inflammation

自主神经系统分为交感神经和副交感神经两部分, 心脏受交感神经和副交感神经的双重支配, 两者相互平衡。而当心脏处于病理状态(如: 高血压、心力衰竭)时, 自主神经系统失衡, 表现为增强

Received 2018-08-24 Accepted 2018-11-08

Research from the corresponding author's laboratory was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 81270159, 81530009, 81670205).

*Corresponding author. Tel: +86-10-82802306; E-mail: zhangyy@bjmu.edu.cn

的交感神经活性及受抑制的副交感神经活性。心脏疾病同样与炎症反应关系密切。炎症反应的发生、发展是一个复杂的、综合的病理生理过程,受到诸多因素的影响。适度的炎症反应有利于心脏组织抵抗病原侵袭、清除坏死的组织、促进损伤修复,但过度的炎症会加重心脏的损伤,造成不可逆的病理性心脏重构。近年来,神经-免疫间的相互作用受到更多的关注。越来越多的研究表明自主神经系统对炎症反应同样起到调节作用。本文将总结心脏炎症反应机制,并且从心脏的神经调控角度出发,对自主神经系统调控心脏炎症反应的研究进展进行总结。

1 炎症反应与心脏疾病

心脏疾病,如糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)、冠心病、高血压性心脏病等与炎症反应关系密切。除此之外,心力衰竭作为各种心脏疾病的严重和终末阶段,同样伴随着低水平的慢性炎症反应。

1.1 炎症 炎症是一种防御为主的病理过程。适度的炎症反应有利于机体抵抗病原的侵袭、清除坏死的组织、促进损伤修复。但如果炎症反应持续存在,失控的炎症往往会造成更加严重的损伤。例如,在心肌梗死时,坏死的心肌细胞会诱发急性炎症反应以清除损伤的细胞并启动对损伤组织的修复程序。而过度的炎症反应会进一步导致正常心肌细胞的死亡,破坏基质的合成与降解的平衡,加重纤维化的进程。因此,探究心脏中炎症反应的机制并控制炎症反应在适度范围就显得至关重要。

1.2 炎症反应机制 参与炎症反应的介质主要包括趋化因子、细胞因子、血浆酶介质和脂类炎症介质,这些因子与炎症细胞一同介导组织的炎症反应。炎症反应的始动因素分为病原相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)和损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)。前者与微生物感染相关,后者系宿主体内因组织损伤而产生的内源性模式分子。在心脏疾病相关的炎症反应中,除了病原体感染以外,多为DAMP。如心力衰竭时心肌细胞线粒体功能紊乱、细胞凋亡或坏死导致的核苷酸、蛋白质聚合物等胞内成分的释放,心肌缺血再灌注导致的氧化应激损伤、活性氧及含氮产物等释放,这些都是心脏重塑过程中介导炎症反应的关键DAMP。心肌细胞、成纤维细胞和免疫细胞等识别这些信号分子,释放促炎因子,发

挥正反馈作用,从而放大炎症反应,加重心肌纤维化,加速心力衰竭的病理过程^[1]。

在心脏炎症反应进程中,炎症细胞识别DAMPs主要通过Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)和炎症小体(inflammasome)两种方式。TLR主要分布在淋巴细胞、单核/巨噬细胞、血管细胞等表面。心脏中TLR表达量依次为:TLR4>TLR2>TLR3>TLR5>TLR1>TLR6>TLR7>TLR8>TLR9>TLR10^[2],其中TLR2和4在心肌缺血/再灌注损伤介导的炎症反应中发挥重要作用^[3]。TLR通过识别不同的配体,激活胞内核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路,诱导趋化因子、黏附分子等炎症因子产生,介导生物学效应^[4]。炎症小体是细胞内固有的免疫感受器,是含NOD样受体(NOD like receptor, NLR)家族成员NLRP3、NLRP6、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein, ASC)等在内的一组多蛋白寡聚复合物。炎症小体通过识别内源性DAMPs,直接激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1(caspase-1),进而诱发促炎细胞因子白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和IL-18的剪切和分泌,启动炎症反应^[5]。除此之外,也有研究表明坏死的心肌细胞可以直接释放IL-1 α 作为信号分子,激活心脏炎症反应而不依赖于TLR信号通路^[6]。

近年来的研究表明,心肌炎症反应同样参与了DCM的发展。糖尿病病人体内肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)显著激活,通过NF- κ B信号通路促进炎症因子的表达。特别的是,糖尿病是一种代谢性疾病,一方面,代谢异常导致循环血中葡萄糖及游离脂肪酸含量增多,通过激活NF- κ B信号通路,直接导致心肌细胞中各种细胞因子、趋化因子以及黏附分子表达上调^[7]。另一方面,心脏中堆积了大量的晚期糖基化终末产物(advanced glycated end-products, AGEs),激活另一种模式识别受体晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end-products, RAGE),通过与TLR4异源二聚化,促进pro-IL-1 β 、pro-IL-18及NLRP3的产生^[8]。而活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)过度生成,最终激活NLRP3炎症小体^[9]。值得注意的是,RAGE不仅在DCM中介导心肌炎症反应,在缺血性心脏损伤中亦介导炎症反应^[10]。除此之外,糖尿病时内脏脂肪组织的炎症反应会导致循环血中细胞因子及脂肪因子调节失衡,促进心脏炎症反应的发生^[11,12]。

最新一项名为卡纳单抗抗炎性血栓形成结果研究 (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcome Study, CANTOS) 提出了冠状动脉疾病靶向抑制炎症反应的治疗策略^[13]。动脉粥样硬化的传统治疗策略为降低血浆胆固醇含量。尽管大量研究表明炎症细胞及相关信号通路的激活促进动脉粥样硬化血栓的形成,加重斑块不稳定性。但目前尚无直接证据证实靶向抑制血管炎症反应可以降低心血管事件的发生。CANTOS 研究结果首次证实了抗炎药物能够减少心血管疾病的发病。即 IL-1 β 单克隆抗体卡纳单抗 (Canakinumab) 可以不依赖于降脂作用而降低心肌梗死后心血管事件的复发风险^[13]。这一研究结果进一步证明了炎症反应在心血管疾病中的重要作用,以及靶向抗炎治疗的重要意义。

2 心脏自主神经系统

自主神经系统可分为交感神经和副交感神经 (又称迷走神经) 两部分,心脏受交感神经和副交感神经的双重支配。近年来诸多研究揭示,心脏的神经调控不仅接受中枢来源的外部神经系统的支配,心脏也有其特殊的内在神经系统 (intrinsic cardiac nervous system, ICNS)^[14]。ICNS 由相互连接的神经节、轴突组成神经节丛,主要位于心房心外膜表面以及脂肪垫中,整合了副交感节前、节后神经元,交感节后神经元,感觉神经元以及双表型神经元 (能够生成并释放交感和副交感两种神经递质)^[15]。这些神经元相互连接形成局部神经网络,并且接受心外交感、副交感神经系统的调控,研究者们形象地称其为心脏的“little brain”^[16]。这些发现突破了以往观点的局限,即认为心脏内在的神经节只是单纯作为副交感神经的中转站。对 ICNS 解剖结构和生理特性的全面揭示将有助于我们进一步认识心脏的神经调控网络。

2.1 心脏交感神经分布及其主要神经递质

心脏交感神经节前纤维起自脊髓胸段 1~6 节段,主要经星状神经节交换神经元发出的节后纤维抵达心肌组织及冠状血管。交感节后神经元胞体中含有酪氨酸羟化酶以合成交感神经的主要神经递质去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE)。同时,神经肽 Y 和甘丙肽也会一同释放,作用于邻近副交感神经末梢抑制乙酰胆碱 (acetylcholine, ACh) 的释放^[17]。NE 经交感神经末梢释放到突触间隙,激活突触后膜或效应器上的肾上腺素受体 (adrenergic receptor, AR),

介导交感神经效应。机体交感神经激活的主要特征为循环血中儿茶酚胺 (catecholamine, CA) 浓度升高,包括 NE、肾上腺素和多巴胺等胺类化合物^[18]。除了局部交感神经末梢释放 NE 以外,肾上腺髓质是体内 CA (尤其是肾上腺素) 的主要来源。心力衰竭、高血压以及应激性心肌病等病理状态下,交感神经过度激活,一方面,心脏局部的交感神经末梢快速释放 NE 并同时减少突触前神经元对 NE 的再摄取;另一方面,下丘脑-垂体-肾上腺轴激活,肾上腺髓质中的嗜铬细胞合成肾上腺素和 NE,大量分泌入循环血中^[19]。有文献报道,心肌梗死病人入院 1~2 天血浆中 NE、肾上腺素水平分别为正常人的 6.5 倍、10 倍。而应激性心肌病的病人入院 1~2 天检测血浆中 NE、肾上腺素水平分别为正常人的 13.5 倍、34 倍^[20]。最终,这些异常增多的儿茶酚胺均可激活心脏 AR,介导交感神经对心脏的调控作用。

2.2 心脏副交感神经分布及其主要神经递质

心脏的副交感神经节前纤维由延髓的迷走神经背核和疑核发出,在心脏神经节丛交换神经元后,主要支配于心房和心传导系统。副交感神经节前、节后纤维胞体内含有胆碱乙酰转移酶,可合成副交感神经的主要神经递质 ACh,作用于胆碱能受体发挥神经调控作用。与交感神经类似,血管活性肠肽等神经肽也会随 ACh 一同释放。除了神经细胞可以合成 ACh 以外,心肌细胞、骨骼肌细胞、免疫细胞、内皮细胞以及上皮细胞等非神经细胞也可以合成 ACh,并以自分泌和旁分泌的方式作用于局部微环境的胆碱能受体。因此,在心脏中,尽管副交感神经分布较交感神经相对局限,但是局部非神经性 ACh 同样可以起到快速调控作用^[21]。正常生理状态下,心率及心脏活动以副交感神经支配为主。当心脏处于病理状态时,交感神经过度激活,副交感神经的激活受到抑制。研究表明,心肌细胞分泌的 ACh 对交感神经过度激活所致的心脏功能异常同样起保护作用^[22]。

3 交感神经系统与心脏炎症反应调控

多种心脏病理状态,如心力衰竭、心律失常、缺血再灌注损伤及高血压等均存在自主神经系统的失衡,表现为增强的交感神经系统活性及受抑制的副交感神经活性。越来越多的证据表明,过度激活的交感神经能够增强炎症反应而造成心脏损伤^[23, 24]。交感神经通过激活 AR 而发挥神经调

控作用, 由于心脏表达不同亚型的 AR (α -AR 和 β -AR), 研究者们利用选择性受体激动剂以研究不同亚型的 AR 对于心脏炎症反应的调控。

3.1 β -AR

AR 分为 3 型和 9 种不同的亚型: 包括 3 种 α_1 亚型 (α_{1A} , α_{1B} , α_{1D}), 3 种 α_2 亚型 (α_{2A} , α_{2B} , α_{2C}) 以及 3 种 β 亚型 (β_1 , β_2 , β_3)。既往研究表明, 心肌表达全部 3 种 β -ARs 亚型, 其中 β_1 -ARs 占全部 β 受体的 75%~80%, β_2 -AR 占 15%~18%, β_3 -ARs 在正常心肌组织中只有 2%~3%。值得注意的是, 心脏成纤维细胞只表达 β_2 -ARs, 而无其他 AR^[25]。除此之外, 巨噬细胞、单核细胞及中性粒细胞是三种主要参与心脏炎症反应的免疫细胞。巨噬细胞和单核细胞主要表达 β_2 -ARs^[26], 中性粒细胞表达全部 AR (除了 α_{2B} -ARs)^[27]。心脏中, β -AR 的激动会造成心脏局部促炎因子的表达和分泌, 包括肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1 β 、IL-6 和 IL-18^[28, 29]。

3.1.1 TLR 介导的炎症反应 TLR 是重要的模式识别受体, 通过结合不同的配体, 介导多种炎症因子的表达和释放。在心脏损伤时, 心肌细胞上调 TLRs 的表达^[30]。心肌缺血时, 心肌细胞会释放热休克蛋白 60 (heat shock protein 60, HSP60), 作为 TLR4 的配体激活 TLR4 从而促进心脏炎症反应。除此之外, HSP60 的释放会进一步上调 TLR2 和 TLR4 的表达, 加重炎症反应^[31]。在异丙肾肾上腺素 (isoproterenol, ISO) 诱导的心肌梗死模型中, TLR4 激活增加。而腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 激动剂二甲双胍可以通过下调 TLR4 的表达从而降低 TNF- α 、IL-6 等炎症因子的水平, 抑制心脏炎症反应^[32]。有研究表明, β -AR 和 TLR 之间存在相互调节作用。例如, 利用巨噬细胞系 RAW264, 研究者发现脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 激活 TLR4 受体, 进而下调 β_2 -AR 的表达。而 β_2 -AR 激动同样会抑制 NF- κ B 信号通路, 抑制 TLR4 介导的炎症反应^[33]。TLR 与 β -AR 在心脏中的相互调节关系目前尚不明确, 今后的研究可采用心肌细胞、心脏成纤维细胞进行进一步的验证。

3.1.2 炎症小体介导的炎症反应 炎症小体的组装与激活是炎症反应的重要组成部分。本研究组研究显示, 急性交感神经激活, 心肌细胞中 β_1 -AR 可介导 NLRP3/caspase-1 炎症小体快速活化, 引起 IL-18 剪切激活。IL-18 是 IL-1 家族成员, 作为心

脏炎症反应的启动因素, 引起炎症级联反应并最终造成病理性心脏重塑^[29, 34]。 β -AR 激动不仅可以激活 IL-18, 还可以促进 IL-18 的表达。在对心脏来源的内皮细胞、心肌细胞的研究显示, ISO 可通过激动 β_2 -AR 促进 IL-18 的表达。分离培养心脏来源的内皮细胞, β_2 -AR 激活后可通过抑制型 G 蛋白-磷脂酰肌醇 3-激酶 γ -蛋白激酶 B (Gi-phosphoinositide 3-kinase γ -protein kinase B, Gi-PI3K γ -PKB/Akt) 信号通路, 激活 NF- κ B 抑制蛋白激酶 β (inhibitor of NF- κ B kinase β , IKK β), 从而诱导 NF- κ B 依赖的 IL-18 的转录表达^[35]。值得注意的是, 还有报道认为 ISO 能够通过 β_2 -AR 依赖的方式诱导 IL-18 结合蛋白 (IL-18 binding protein, IL-18BP) 的表达。在 ISO 激动 β -AR 的初期, IL-18BP 作为一种负性调节机制可以减轻 IL-18 的促炎、促肥大作用。但是 β -AR 持续激动, IL-18 持续高水平表达, IL-18BP 下降到基础水平。二者的不平衡加重了炎症反应并引起心脏重塑^[36]。临床数据表明, 伴有交感过度激活的急性胸痛患者, 外周血中 IL-18 水平显著升高^[29]。因而, 尽早使用 IL-18 中和抗体或提高体内 IL-18BP 的水平, 有望成为阻断交感神经过度激活引起心脏炎症反应及心脏重构的新治疗策略。

3.1.3 IL-6 等炎症因子 除了炎症因子 IL-18 以外, IL-6 在心脏炎症反应中同样发挥重要作用, 参与介导病理性心脏重塑^[37]。临床数据表明, 充血性心力衰竭 (congestive heart failure, CHF) 病人血浆中 IL-6 水平显著高于正常人^[38]。本研究组对分离的乳鼠心肌细胞、心脏成纤维细胞分别给予 ISO 刺激并检测细胞培养上清中 IL-6 水平, 发现心脏成纤维细胞而非心肌细胞主要分泌 IL-6^[39]。我们进一步研究的结果表明, β -AR 通过激活腺苷酸环化酶, 促使环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 结合并激活 Epac1 (cAMP-1), 磷酸化蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC), 并促进其转位。PKC 磷酸化 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen activated protein kinase, p38 MAPK), 从而激活转录因子, 促进 IL-6 的表达^[40]。除了 IL-6 以外, 我们的研究表明, β -AR 的激活还能促进 IL-6 家族的其他细胞因子的表达, 例如白血病抑制因子 (leukemia inhibitory factor, LIF), 睫状神经营养因子 (ciliary neurotrophic factor, CNTF) 以及心肌营养素-1 (cardiotrophin-1, CT-1)^[39]。

3.1.4 免疫细胞应答 交感神经过度激活除了造成心脏局部的炎症反应以外, 同时还影响循环血中

免疫细胞的应答。免疫细胞主要表达 β_2 -AR, 虽然其 cAMP 信号转导系统与心肌细胞类似, 但免疫细胞上 β -AR 激动往往发挥抗炎作用^[41]。另外, 近年来的研究表明, 免疫细胞 β_2 -AR 的表达对于心肌梗死后单核/巨噬细胞、中性粒细胞以及肥大细胞的炎症浸润与早期修复必不可少^[42]。免疫细胞上表达趋化因子受体 2 (CC motif chemokine receptor 2, CCR2), 通过与单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 结合, 介导单核细胞为主的免疫细胞的迁移。而 β_2 -AR 激动可通过 β -抑制蛋白 2 (β -arrestin 2)/ 激活蛋白-1 (activator protein 1, AP-1) 依赖的方式上调免疫细胞 CCR2 的表达, 从而促进单核/巨噬细胞和中性粒细胞心肌梗死后的招募^[43]。

研究显示, 心力衰竭时脾脏中抗原呈递增多, 适应性免疫应答激活^[44]。生理状态下, T 淋巴细胞上的 β -AR 激动后, 抑制辅助型 T 细胞 1 (T helper 1, Th1) 分泌炎症因子 IL-2、IL-12 和干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ), 促进 Th2 型淋巴细胞产生抗炎因子 IL-4、IL-10 和 IL-13, 进而抑制免疫反应。与此相反, CHF 病人外周血 Th 淋巴细胞发生 Th2 型向 Th1 型的表型转变, 循环血中可见高水平的 IFN- γ 及低水平的 IL-10^[45]。而利用 β -AR 阻断剂可以改善 Th1/Th2 的平衡, 并减少炎症因子的表达水平^[46]。这些研究表明, 在心脏病理状态下, 免疫细胞 β -AR 激动对于固有免疫应答和适应性免疫应答均发挥了重要的调控作用, 介导并促进炎症反应发生。

3.2 α -AR

α -AR 在心肌中数量较少, 表达水平远低于 β -AR, 目前关于其对心脏炎症调控作用的研究也较 β -AR 少。有研究显示在单核细胞和巨噬细胞上, α_1 -AR 激动能够促进 TLR4 受体介导 IL-1 β 的产生^[47]。在心脏组织中, α_1 -AR 激动是否对 TLR4 介导的炎症反应有调节作用目前尚不清楚。此外, 利用外周血单核细胞给予苯肾上腺素 (phenylephrine, PE) 激动 α_1 -AR, 结果表明 α_1 -AR 激动能够上调 NLRP1 的表达, 进而促进 IL-18 的成熟与分泌^[48]。

值得注意的是, α -AR 的激动与 β -AR 相似, 均能通过 p38 MAPK、NF- κ B 信号通路诱导 IL-6 的表达和分泌^[49], 且这一作用不仅发生于心肌细胞, 非心肌细胞 (如: 血管平滑肌细胞, 心脏成纤维细胞, 淋巴细胞, 内皮细胞) 上的 α -AR 也能促进 IL-6 的表达和释放, 并作用到心肌细胞, 发挥诱导心肌肥大的作用^[50]。

4 副交感神经系统与心脏炎症反应调控

急性心肌梗死等心脏疾病均可引起心脏局部或外周循环血中的炎症因子增加, 造成组织器官的损伤。在心肌缺血的 15 min 内, 心脏中 TNF- α 水平显著升高^[51]。研究表明, 在大鼠急性心肌梗死模型中, 电刺激激活副交感神经系统可以抑制 TNF- α 的释放, 降低 1 型肿瘤坏死因子受体 (TNF receptor 1, TNFR1) 的表达, 从而保护心肌免受炎症损伤^[52]。同样在柯萨奇病毒 B 组 3 型 (coxsackievirus B3, CVB3) 诱导的病毒性心肌炎模型中, 右迷走神经切断可使心脏中促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 表达升高, 加重心肌损伤^[53]。更有研究认为, 心力衰竭时循环血中炎症因子的增多可作为胆碱能抗炎通路减弱的标志^[54]。由此可见, 副交感神经的激活在心脏中发挥重要的抗炎作用。

4.1 胆碱能抗炎通路(cholinergic anti-inflammatory pathway, CAP)

病原入侵以及组织损伤会导致炎症反应, 内毒素及促炎细胞因子信号经迷走传入神经传递, 迷走传出神经传递抗炎信号, 释放 ACh 激活胆碱能受体。胆碱能受体分为毒蕈碱型受体 (muscarinic acetylcholine receptor, mAChR) 和烟碱型受体 (nicotinic acetylcholine receptor, nAChR)。迷走传出神经的抗炎反射被称为 CAP, 这一通路涉及到的胆碱能受体主要为 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体 ($\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor, $\alpha 7$ nAChR)。当迷走神经兴奋, 脾脏内的 T 淋巴细胞释放 ACh, ACh 诱导巨噬细胞上 $\alpha 7$ nAChR 激活。 $\alpha 7$ nAChR 的激活能够抑制促炎细胞因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、IL-18 的释放, 但并不抑制 IL-10 等抗炎细胞因子的表达。

目前已知的迷走神经系统的抗炎机制有以下几种^[55, 56]: (1) 激活 $\alpha 7$ nAChR, 抑制 I κ B 的磷酸化, 进而抑制 NF- κ B 的转录活性, 抑制多种促炎因子的表达。(2) $\alpha 7$ nAChR 的激活对信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 的调控, 目前存在两方面相反的观点。一种观点认为, 激活 $\alpha 7$ nAChR, 抑制 STAT3 的磷酸化, 导致非磷酸化的 STAT3 与 NF- κ B 的 p50 和 p65 亚基结合, 抑制其核转位。另一种观点认为, $\alpha 7$ nAChR 激活 Janus 激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2)/STAT3 信号通路, 促进 STAT3 的磷酸化, 激活的 STAT3 能够诱导锌指蛋白 36 (tristetraprolin, TTP) 的产生, TTP 被认为介导抗炎效应。由于信号通路及

细胞因子间调控作用的复杂性, STAT3 及其磷酸化状态如何参与 $\alpha 7nAChR$ 介导的 CAP 效应尚存争议。(3) 近年来也有研究证明, $\alpha 7nAChR$ 能够激活 PI3K/Akt/核呼吸因子 2 (nuclear respiratory factor-2, Nrf-2) 信号通路, 上调血红素氧合酶 -1 (heme oxygenase-1, HO-1) 的表达水平, 从而发挥抗炎作用。(4) 另外, microRNA-124 (miR-124) 在 $\alpha 7nAChR$ 介导的 CAP 中发挥重要作用。 $\alpha 7nAChR$ 的激活能够上调 miR-124 的表达。一方面, miR-124 抑制 STAT3 的表达及磷酸化水平, 因而抑制 IL-6 的表达。另一方面, miR-124 能够抑制 TNF- α 转换酶 (TNF- α converting enzyme, TACE), 抑制 TNF- α 的转录后修饰, TNF- α 的分泌减少。

4.2 $\alpha 7nAChR$ 与心脏炎症反应

尽管在炎症反应性疾病中, 迷走神经的兴奋对炎症反应起抑制作用。但对于心脏疾病, 更多的关注往往在于如何抑制过度激活的交感神经系统。近年来由于 $\alpha 7nAChR$ 介导的 CAP 效应, 迷走神经在心脏中的抗炎作用也受到越来越多的关注。

利用肌钙蛋白 I (troponin I, TnI) 诱导心脏自发性免疫反应模型, 心肌出现严重的炎症反应, 促炎细胞因子增加。而尼古丁激活 $\alpha 7nAChR$ 后, 显著减轻心脏炎症及纤维化。其中, IL-6、TNF- α 、单核细胞趋化蛋白 -1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 等促炎因子表达降低, 趋化因子受体, 如 CCR1、CCR2、CCR5 的表达水平下调^[57]。

在心脏缺血/再灌注损伤模型中, 损伤的心肌组织会激发炎症反应, 释放炎症因子到循环血中。 $\alpha 7nAChR$ 激动剂后适应能明显降低血清中 TNF- α 、高迁移率族蛋白 1 (high-mobility group box 1, HMGB1) 的水平, 降低心肌梗死的面积^[58]。利用电刺激迷走神经, 可通过 $\alpha 7nAChR$ 抑制 HMGB1 从缺血心肌细胞中释放^[59]。另外在缺血/再灌注模型中, $\alpha 7nAChR$ 通过激活 STAT3, 抑制 NF- κ B 的活性, 从而降低炎症因子的表达, 发挥对外周血管的保护作用^[60]。

4.3 非 $\alpha 7nAChR$ 依赖的抗炎作用

心脏中, 除了 $\alpha 7nAChR$, 还有各种亚型 mAChR。尽管 mAChR 分为 5 型: M1、M2、M3、M4、M5, 研究表明心脏中 M2 型受体最多, 其他型 mAChR 在心脏也有分布, 表达量较少^[61]。而在 T 细胞、B 细胞以及巨噬细胞, 各种亚型的 mAChR 均有表达^[62]。在心肌细胞缺氧模型中, 分别利用 M2 型受

体和 $\alpha 7nAChR$ 选择性拮抗剂, 观察到是 M2 型受体而非 $\alpha 7nAChR$ 主要介导了 ACh 的抗炎作用。因而, 在心肌细胞缺氧损伤中, ACh 通过激活 M2 型受体, 抑制缺氧诱导的 p38 MAPK 和 JNK 的磷酸化并且促进 ERK 的磷酸化, 最终下调 TNF- α 的表达^[63]。这一研究结果提示, 副交感神经系统对于心脏炎症反应的调控不单纯依赖于 $\alpha 7nAChR$, 而是多种胆碱能受体激动的共同作用。

溴吡斯的明 (pyridostigmine, PY) 是一种外周胆碱酯酶抑制剂, 临床用于治疗重症肌无力。PY 通过抑制迷走神经来源的 ACh 的降解从而增强迷走神经的作用。急性心肌梗死时, 巨噬细胞和淋巴细胞是浸润梗死心肌组织的主要免疫细胞。其中, M2 型巨噬细胞表达高水平的抗炎因子 IL-10 及转化生长因子 - β (transforming growth factor- β , TGF- β)。淋巴细胞中调节型 T (Treg) 细胞的招募对于心肌梗死后心室重塑至关重要。研究者们发现在心肌梗死模型中给予 PY 可以有效逆转交感过度激活所导致的自主神经系统失平衡, 从而发挥胆碱能抗炎作用^[64]。PY 能够增加心肌梗死后第 3 天和第 7 天的心脏组织中 M2 型巨噬细胞及 Treg 细胞在梗死区和边界区的浸润, 增加循环血中 Treg 细胞的含量^[65, 66]。这些结果表明, PY 通过抑制胆碱酯酶活性, 增强迷走神经的张力, 促进抗炎免疫细胞的招募, 从而抑制急性心肌梗死后的心脏炎症反应。

5 总结与展望

综上所述, 心脏受交感神经和副交感神经的共同支配, 相互平衡, 维持心脏正常生理功能。心脏出现病理改变时, 往往出现交感神经系统的过度激活, 进而自主神经系统支配平衡被打破。如图 1 所示, 交感神经的过度激活启动心脏炎症反应: 心肌细胞和心脏成纤维细胞表达并释放炎症因子; 外周血中性粒细胞、巨噬细胞等免疫细胞招募进入损伤心肌, 进一步扩大炎症反应。而副交感神经系统在炎症反应中发挥保护作用。既往诸多研究集中于探究副交感神经兴奋对感染性炎症反应性疾病的保护性作用, 只有少部分研究关注副交感神经对心脏天然免疫炎症反应的调节作用。目前研究结果提示, 副交感神经不仅通过 $\alpha 7nAChR$ 依赖的 CAP, 还能通过其他胆碱能受体发挥对心脏的抗炎作用。

适度的炎症反应有利于心脏组织抵抗病原的侵袭、清除坏死的组织、促进损伤修复。但过度的炎

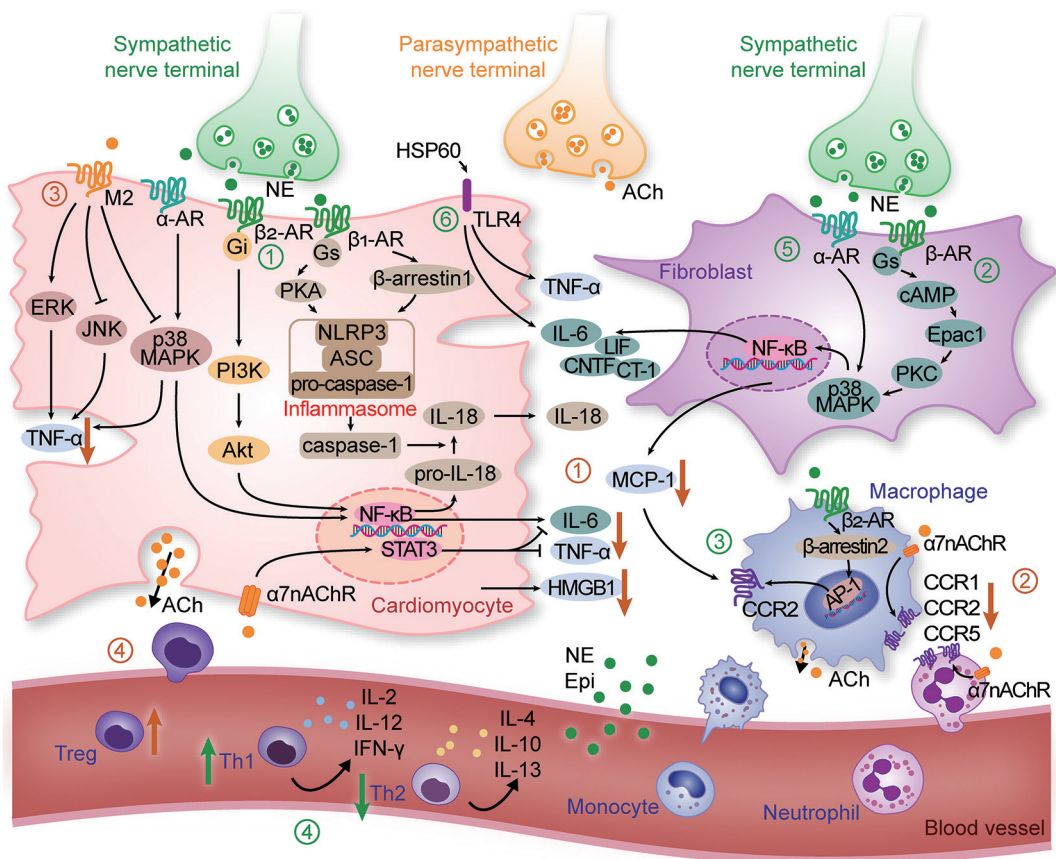


图 1. 自主神经系统调控心脏炎症反应机制模式图

Fig. 1. The mechanisms of autonomic nervous system in the regulation of cardiac inflammation. Green ①–⑥ are mediated by sympathetic nervous system. Cardiac adrenergic receptors (ARs) can be activated by the circulating norepinephrine (NE) and epinephrine (Epi) plus NE released locally from sympathetic nerve terminals. ①: β -AR activation up-regulates the pro-IL-18 expression and induces the inflammasome activation in cardiomyocytes; ②: β -AR activation stimulates IL-6 expression in cardiac fibroblasts; ③: Increased expression of CC motif chemokine receptor 2 (CCR2) induced by β 2-AR promotes immune cells recruitment into injured myocardium; ④: β -AR activation induces the imbalance of Th1/Th2 function; ⑤: α -AR activation stimulates IL-6 expression in cardiomyocytes and cardiac fibroblasts; ⑥: Increased activity of Toll-like receptor 4 (TLR4). Orange ①–④ are mediated by parasympathetic nervous system. Cardiac mAChR and nAChR can be activated by ACh released mainly from non-neuronal cells. ①: α 7nAChR activation inhibits the expression and release of IL-6, TNF- α , HMGB1 and MCP-1; ②: α 7nAChR activation down-regulates chemokine receptors (CCR1, CCR2, and CCR5) expression in immune cells; ③: M2 receptor activation inhibits TNF- α expression via regulation of MAPKs phosphorylation; ④: Increased recruitment of anti-inflammatory cells (Treg cells and M2 macrophages) into injured myocardium.

症会加重心脏的损伤，造成不可逆的病理性重构。因而，控制炎症反应在适当的程度，一直是研究者们关注的热点。目前，临床试验中利用促炎细胞因子 TNF- α 的单克隆抗体作为心肌炎的治疗手段，但由于自身免疫导致收效甚微^[57]。今后的治疗策略可更多地转向于从神经调节、神经递质传递等层面干预炎症反应。由于神经调节的特殊性，例如副交感神经系统的激活虽然能够抑制炎症反应，但我们却不能排除慢性尼古丁刺激导致尼古丁耐受的可能

性。最新的研究表明，除了直接的迷走神经激动，他汀和胆碱酶抑制剂等药物，游泳、跑步和瑜伽等运动训练均可以增强副交感神经的调节作用，平衡病理状态下过度激活的交感神经系统^[67]，为临床治疗提供了新的思路。因此，对于心脏炎症反应，从受体、细胞间相互作用以及全身等多重角度去探究自主神经系统对其调控的机制，将更好地揭示神经系统调控炎症反应的复杂性，为临床干预心脏炎症反应提供新的治疗靶点。

参考文献

- 1 Vaduganathan M, Greene SJ, Butler J, Sabbah HN, Shantsila E, Lip GY, Gheorghiade M. The immunological axis in heart failure: importance of the leukocyte differential. *Heart Fail Rev* 2013; 18(6): 835–845.
- 2 Yu L, Feng Z. The role of Toll-like receptor signaling in the progression of heart failure. *Mediators Inflamm* 2018; 2018: 9874109.
- 3 Gao W, Xiong Y, Li Q, Yang H. Inhibition of Toll-like receptor signaling as a promising therapy for inflammatory diseases: a journey from molecular to nano therapeutics. *Front Physiol* 2017; 8: 508.
- 4 Frangogiannis NG. Inflammation in cardiac injury, repair and regeneration. *Curr Opin Cardiol* 2015; 30(3): 240–245.
- 5 Butts B, Gary RA, Dunbar SB, Butler J. The importance of NLRP3 inflammasome in heart failure. *J Card Fail* 2015; 21(7): 586–593.
- 6 Lugin J, Parapanov R, Rosenblatt-Velin N, Rignault-Clerc S, Feihl F, Waeber B, Muller O, Vergely C, Zeller M, Tardivel A, Schneider P, Pacher P, Liaudet L. Cutting edge: IL-1 α is a crucial danger signal triggering acute myocardial inflammation during myocardial infarction. *J Immunol* 2015; 194(2): 499–503.
- 7 Frati G, Schirone L, Chimenti I, Yee D, Biondi-Zoccai G, Volpe M, Sciarretta S. An overview of the inflammatory signalling mechanisms in the myocardium underlying the development of diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 2017; 113(4): 378–388.
- 8 Rojas A, Delgado-Lopez F, Gonzalez I, Perez-Castro R, Romero J, Rojas I. The receptor for advanced glycation end-products: a complex signaling scenario for a promiscuous receptor. *Cell Signal* 2013; 25(3): 609–614.
- 9 Luo B, Huang F, Liu Y, Liang Y, Wei Z, Ke H, Zeng Z, Huang W, He Y. NLRP3 inflammasome as a molecular marker in diabetic cardiomyopathy. *Front Physiol* 2017; 8: 519.
- 10 Frangogiannis NG. Regulation of the inflammatory response in cardiac repair. *Circ Res* 2012; 110(1): 159–173.
- 11 Turer AT, Hill JA, Elmquist JK, Scherer PE. Adipose tissue biology and cardiomyopathy: translational implications. *Circ Res* 2012; 111(12): 1565–1577.
- 12 Donath MY, Dalmas E, Sauter NS, Boni-Schnetzler M. Inflammation in obesity and diabetes: islet dysfunction and therapeutic opportunity. *Cell Metab* 2013; 17(6): 860–872.
- 13 Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, Kastelein J, Cornel JH, Pais P, Pella D, Genest J, Cifkova R, Lorenzatti A, Forster T, Kobalava Z, Vida-Simiti L, Flather M, Shimokawa H, Ogawa H, Dellborg M, Rossi P, Troquay R, Libby P, Glynn RJ; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017; 377(12): 1119–1131.
- 14 Ripplinger CM, Noujaim SF, Linz D. The nervous heart. *Prog Biophys Mol Biol* 2016; 120(1–3): 199–209.
- 15 Wake E, Brack K. Characterization of the intrinsic cardiac nervous system. *Auton Neurosci* 2016; 199: 3–16.
- 16 Brack KE. The heart's 'little brain' controlling cardiac function in the rabbit. *Exp Physiol* 2015; 100(4): 348–353.
- 17 de Lucia C, Femminella GD, Gambino G, Pagano G, Allocca E, Rengo C, Silvestri C, Leosco D, Ferrara N, Rengo G. Adrenal adrenoceptors in heart failure. *Front Physiol* 2014; 5: 246.
- 18 Y-Hassan S, Tornvall P. Epidemiology, pathogenesis, and management of takotsubo syndrome. *Clin Auton Res* 2018; 28(1): 53–65.
- 19 Pelliccia F, Kaski JC, Crea F, Camici PG. Pathophysiology of Takotsubo syndrome. *Circulation* 2017; 135(24): 2426–2441.
- 20 Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, Wu KC, Rade JJ, Bivalacqua TJ, Champion HC. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005; 352(6): 539–548.
- 21 Kakinuma Y. Future perspectives of a cardiac non-neuronal acetylcholine system targeting cardiovascular diseases as an adjunctive tool for metabolic intervention. *Int Immunopharmacol* 2015; 29(1): 185–188.
- 22 Gavioli M, Lara A, Almeida PW, Lima AM, Damasceno DD, Rocha-Resende C, Ladeira M, Resende RR, Martinelli PM, Melo MB, Brum PC, Fontes MA, Souza SR, Prado MA, Guatimosim S. Cholinergic signaling exerts protective effects in models of sympathetic hyperactivity-induced cardiac dysfunction. *PLoS One* 2014; 9(7): e100179.
- 23 Huang CJ, Webb HE, Zourdos MC, Acevedo EO. Cardiovascular reactivity, stress, and physical activity. *Front Physiol* 2013; 4: 314.
- 24 Ziegler KA, Ahles A, Wille T, Kerler J, Ramanujam D, Engelhardt S. Local sympathetic denervation attenuates myocardial inflammation and improves cardiac function after myocardial infarction in mice. *Cardiovasc Res* 2018; 114(2): 291–299.
- 25 Diaz-Araya G, Vivar R, Humeres C, Boza P, Bolivar S, Munoz C. Cardiac fibroblasts as sentinel cells in cardiac tissue: Receptors, signaling pathways and cellular functions. *Pharmacol Res* 2015; 101: 30–40.
- 26 Marino F, Cosentino M. Adrenergic modulation of immune cells: an update. *Amino Acids* 2013; 45(1): 55–71.
- 27 Scanzano A, Schembri L, Rasini E, Luini A, Dallatorre J,

- Legnaro M, Bombelli R, Congiu T, Cosentino M, Marino F. Adrenergic modulation of migration, CD11b and CD18 expression, ROS and interleukin-8 production by human polymorphonuclear leukocytes. *Inflamm Res* 2015; 64(2): 127–135.
- 28 Mohan ML, Vasudevan NT, Naga PS. Proinflammatory cytokines mediate GPCR dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol* 2017; 70(2): 61–73.
- 29 Xiao H, Li H, Wang JJ, Zhang JS, Shen J, An XB, Zhang CC, Wu JM, Song Y, Wang XY, Yu HY, Deng XN, Li ZJ, Xu M, Lu ZZ, Du J, Gao W, Zhang AH, Feng Y, Zhang YY. IL-18 cleavage triggers cardiac inflammation and fibrosis upon beta-adrenergic insult. *Eur Heart J* 2018; 39(1): 60–69.
- 30 Liu L, Wang Y, Cao ZY, Wang MM, Liu XM, Gao T, Hu QK, Yuan WJ, Lin L. Up-regulated TLR4 in cardiomyocytes exacerbates heart failure after long-term myocardial infarction. *J Cell Mol Med* 2015; 19(12): 2728–2740.
- 31 Tian J, Guo X, Liu XM, Liu L, Weng QF, Dong SJ, Knowlton AA, Yuan WJ, Lin L. Extracellular HSP60 induces inflammation through activating and up-regulating TLRs in cardiomyocytes. *Cardiovasc Res* 2013; 98(3): 391–401.
- 32 Soraya H, Farajnia S, Khani S, Rameshrad M, Khorrami A, Banani A, Maleki-Dizaji N, Garjani A. Short-term treatment with metformin suppresses toll like receptors (TLRs) activity in isoproterenol-induced myocardial infarction in rat: are AMPK and TLRs connected? *Int Immunopharmacol* 2012; 14(4): 785–791.
- 33 Kizaki T, Shirato K, Sakurai T, Ogasawara JE, Oh-ishi S, Matsuoka T, Izawa T, Imaizumi K, Haga S, Ohno H. Beta2-adrenergic receptor regulate Toll-like receptor 4-induced late-phase NF-kappaB activation. *Mol Immunol* 2009; 46(6): 1195–1203.
- 34 Zhang J, Xiao H, Shen J, Wang N, Zhang Y. Different roles of beta-arrestin and the PKA pathway in mitochondrial ROS production induced by acute beta-adrenergic receptor stimulation in neonatal mouse cardiomyocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 489(4): 393–398.
- 35 Chandrasekar B, Marelli-Berg FM, Tone M, Bysani S, Prabhu SD, Murray DR. Beta-adrenergic stimulation induces interleukin-18 expression via beta2-AR, PI3K, Akt, IKK, and NF-kappaB. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 319(2): 304–311.
- 36 Murray DR, Mummidi S, Valente AJ, Yoshida T, Somanna NK, Delafontaine P, Dinarello CA, Chandrasekar B. beta2 adrenergic activation induces the expression of IL-18 binding protein, a potent inhibitor of isoproterenol induced cardiomyocyte hypertrophy *in vitro* and myocardial hypertrophy *in vivo*. *J Mol Cell Cardiol* 2012; 52(1): 206–218.
- 37 Melendez GC, McLarty JL, Levick SP, Du Y, Janicki JS, Brower GL. Interleukin 6 mediates myocardial fibrosis, concentric hypertrophy, and diastolic dysfunction in rats. *Hypertension* 2010; 56(2): 225–231.
- 38 Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, Dinarello CA, Harris T, Benjamin EJ, Sawyer DB, Levy D, Wilson PW, D'Agostino RB. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107(11): 1486–1491.
- 39 Yin F, Li P, Zheng M, Chen L, Xu Q, Chen K, Wang YY, Zhang YY, Han C. Interleukin-6 family of cytokines mediates isoproterenol-induced delayed STAT3 activation in mouse heart. *J Biol Chem* 2003; 278(23): 21070–21075.
- 40 Chen C, Du J, Feng W, Song Y, Lu Z, Xu M, Li Z, Zhang Y. beta-Adrenergic receptors stimulate interleukin-6 production through Epac-dependent activation of PKCdelta/p38 MAPK signalling in neonatal mouse cardiac fibroblasts. *Br J Pharmacol* 2012; 166(2): 676–688.
- 41 Lorton D, Bellingier DL. Molecular mechanisms underlying beta-adrenergic receptor-mediated cross-talk between sympathetic neurons and immune cells. *Int J Mol Sci* 2015; 16(3): 5635–5665.
- 42 Grisanti LA, Gumpert AM, Traynham CJ, Gorsky JE, Repas AA, Gao E, Carter RL, Yu D, Calvert JW, Garcia AP, Ibanez B, Rabinowitz JE, Koch WJ, Tilley DG. Leukocyte-expressed beta2-adrenergic receptors are essential for survival after acute myocardial injury. *Circulation* 2016; 134(2): 153–167.
- 43 Grisanti LA, Traynham CJ, Repas AA, Gao E, Koch WJ, Tilley DG. beta2-Adrenergic receptor-dependent chemokine receptor 2 expression regulates leukocyte recruitment to the heart following acute injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113(52): 15126–15131.
- 44 Ismahil MA, Hamid T, Bansal SS, Patel B, Kingery JR, Prabhu SD. Remodeling of the mononuclear phagocyte network underlies chronic inflammation and disease progression in heart failure: critical importance of the cardiopleuric axis. *Circ Res* 2014; 114(2): 266–282.
- 45 Cheng X, Liao YH, Ge H, Li B, Zhang J, Yuan J, Wang M, Liu Y, Guo Z, Chen J, Zhang J, Zhang L. TH1/TH2 functional imbalance after acute myocardial infarction: coronary arterial inflammation or myocardial inflammation. *J Clin Immunol* 2005; 25(3): 246–253.
- 46 Tian X, Zhang L, Hou Y, Xu W, Dong Y, Liu J, Liang J. Effects of cAMP and beta-adrenergic receptor antagonists on the function of peripheral T helper lymphocytes in patients with heart failure. *Neuroimmunomodulation* 2011; 18(2): 73–78.
- 47 Grisanti LA, Woster AP, Dahlman J, Sauter ER, Combs CK, Porter JE. alpha1-adrenergic receptors positively regulate Toll-like receptor cytokine production from human monocytes and macrophages. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 338(2): 648–657.
- 48 Horstmann JP, Marzi I, Relja B. Adrenergic stimulation alters the expression of inflammasome components and interleukins

- in primary human monocytes. *Exp Ther Med* 2016; 11(1): 297–302.
- 49 Perez DM, Papay RS, Shi T. alpha1-Adrenergic receptor stimulates interleukin-6 expression and secretion through both mRNA stability and transcriptional regulation: involvement of p38 mitogen-activated protein kinase and nuclear factor-kappaB. *Mol Pharmacol* 2009; 76(1): 144–152.
- 50 Papay RS, Shi T, Piascik MT, Naga PS, Perez DM. alpha(1) A-adrenergic receptors regulate cardiac hypertrophy *in vivo* through interleukin-6 secretion. *Mol Pharmacol* 2013; 83(5): 939–948.
- 51 Shames BD, Barton HH, Reznikov LL, Cairns CB, Banerjee A, Harken AH, Meng X. Ischemia alone is sufficient to induce TNF-alpha mRNA and peptide in the myocardium. *Shock* 2002; 17(2): 114–119.
- 52 Kong SS, Liu JJ, Hwang TC, Yu XJ, Lu Y, Zang WJ. Tumour necrosis factor-alpha and its receptors in the beneficial effects of vagal stimulation after myocardial infarction in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2011; 38(5): 300–306.
- 53 Li-Sha G, Xing-Xing C, Lian-Pin W, De-Pu Z, Xiao-Wei L, Jia-Feng L, Yue-Chun L. Right cervical vagotomy aggravates viral myocarditis in mice via the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Front Pharmacol* 2017; 8: 25.
- 54 Roy A, Guatimosim S, Prado VF, Gros R, Prado MA. Cholinergic activity as a new target in diseases of the heart. *Mol Med* 2015; 20: 527–537.
- 55 Hoover DB. Cholinergic modulation of the immune system presents new approaches for treating inflammation. *Pharmacol Ther* 2017; 179: 1–16.
- 56 Tsoyi K, Jang HJ, Kim JW, Chang HK, Lee YS, Pae HO, Kim HJ, Seo HG, Lee JH, Chung HT, Chang KC. Stimulation of alpha7 nicotinic acetylcholine receptor by nicotine attenuates inflammatory response in macrophages and improves survival in experimental model of sepsis through heme oxygenase-1 induction. *Antioxid Redox Signal* 2011; 14(11): 2057–2070.
- 57 Leib C, Goser S, Luthje D, Ottl R, Tretter T, Lasitschka F, Zittrich S, Pfitzer G, Katus HA, Kaya Z. Role of the cholinergic antiinflammatory pathway in murine autoimmune myocarditis. *Circ Res* 2011; 109(2): 130–140.
- 58 Xiong J, Yuan YJ, Xue FS, Wang Q, Cheng Y, Li RP, Liao X, Liu JH. Postconditioning with alpha7nAChR agonist attenuates systemic inflammatory response to myocardial ischemia--reperfusion injury in rats. *Inflammation* 2012; 35(4): 1357–1364.
- 59 Zhang J, Yong Y, Li X, Hu Y, Wang J, Wang YQ, Song W, Chen WT, Xie J, Chen XM, Lv X, Hou LL, Wang K, Zhou J, Wang XR, Song JG. Vagal modulation of high mobility group box-1 protein mediates electroacupuncture-induced cardioprotection in ischemia-reperfusion injury. *Sci Rep* 2015; 5: 15503.
- 60 Zhao M, He X, Bi XY, Yu XJ, Gil WW, Zang WJ. Vagal stimulation triggers peripheral vascular protection through the cholinergic anti-inflammatory pathway in a rat model of myocardial ischemia/reperfusion. *Basic Res Cardiol* 2013; 108(3): 345.
- 61 Kucera M, Hrabovska A. Cholinergic system of the heart. *Ceska Slov Farm* 2015; 64(6): 254–263.
- 62 Kawashima K, Fujii T, Moriwaki Y, Misawa H, Horiguchi K. Non-neuronal cholinergic system in regulation of immune function with a focus on alpha7 nAChRs. *Int Immunopharmacol* 2015; 29(1): 127–134.
- 63 Li DL, Liu JJ, Liu BH, Hu H, Sun L, Miao Y, Xu HF, Yu XJ, Ma X, Ren J, Zang WJ. Acetylcholine inhibits hypoxia-induced tumor necrosis factor-alpha production via regulation of MAPKs phosphorylation in cardiomyocytes. *J Cell Physiol* 2011; 226(4): 1052–1059.
- 64 de La Fuente RN, Rodrigues B, Moraes-Silva IC, Souza LE, Sirvente R, Mostarda C, De Angelis K, Soares PP, Lacchini S, Consolim-Colombo F, Irigoyen MC. Cholinergic stimulation with pyridostigmine improves autonomic function in infarcted rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2013; 40(9): 610–616.
- 65 Rocha JA, Ribeiro SP, Franca CM, Coelho O, Alves G, Lacchini S, Kallas EG, Irigoyen MC, Consolim-Colombo FM. Increase in cholinergic modulation with pyridostigmine induces anti-inflammatory cell recruitment soon after acute myocardial infarction in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2016; 310(8): R697–R706.
- 66 Bezerra OC, Franca CM, Rocha JA, Neves GA, Souza P, Teixeira GM, Malfitano C, Loleiro T, Dourado PM, Llesuy S, de Angelis K, Irigoyen M, Ulloa L, Consolim-Colombo FM. Cholinergic stimulation improves oxidative stress and inflammation in experimental myocardial Infarction. *Sci Rep* 2017; 7(1): 13687.
- 67 He X, Zhao M, Bi X, Sun L, Yu X, Zhao M, Zang W. Novel strategies and underlying protective mechanisms of modulation of vagal activity in cardiovascular diseases. *Br J Pharmacol* 2015; 172(23): 5489–5500.