

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.07.014
文章编号: 1005-8982(2020)07-0069-03

胆碱能抗炎通路在急性肺损伤中的作用研究进展*

宁斌元¹, 杨霞²

(1. 广西医科大学, 广西 南宁 530021; 2. 广西医科大学第一附属医院 急诊科, 广西 南宁 530021)

摘要: 作为临床常见的呼吸系统危重症, 急性肺损伤 (ALI) 由于病因及发病机制复杂, 病死率居高不下, 严重影响患者的生活质量。近年来研究发现, 胆碱能抗炎通路 (CAP) 在全身炎症反应过程中发挥至关重要的作用, 其作用机制主要与迷走神经抑制炎症因子的生成和释放有关。作为 CAP 中起核心作用的 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体 ($\alpha 7nAChR$) 在 T 淋巴细胞、中性粒细胞中均有表达, 能负性调节多种原因引起的 ALI。该文就 CAP 在 ALI 抗炎机制中的作用进行综述。

关键词: 急性肺损伤; 胆碱能抗炎通路; 迷走神经; 炎症

中图分类号: R563.8

文献标识码: A

Progress in research of cholinergic anti-inflammatory pathway on acute lung injury*

Bin-yuan Ning¹, Xia Yang²

(1. Guangxi Medicine University, Nanning, Guangxi 530021, China; 2. Department of Emergency, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medicine University, Nanning, Guangxi 530021, China)

Abstract: In view of the complex etiology and pathogenesis, the mortality of acute lung injury remains high, which seriously threaten human health and affect the quality of life. Studies in recent years found that cholinergic anti-inflammatory pathway (CAP) played an important role in the course of systemic inflammatory reaction. Its mechanism is related to inhibit the inflammatory response synthesis by suppressing vagus nerve to release proinflammatory cytokines. As a central player in the cholinergic anti-inflammatory pathway, Alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor ($\alpha 7nAChR$) can negatively regulate ALI caused by many factors. The present review focuses on the anti-inflammatory mechanism of acute lung injury.

Keywords: acute lung injury; cholinergic anti-inflammatory pathway; vagus nerve; inflammation

急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 是一种由多种原因引起, 以急性、进行性呼吸功能不全为特点的临床常见的呼吸系统危重症。其严重阶段表现为急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS), 临床表现主要以呼吸窘迫和进行性低氧血症为特点^[1]。由于病因及发病机制复杂, 目前病死率居高不下, 相关研究发现 ALI 病死率可达 40%^[2], 严重

威胁患者的生命, 已成为急诊医学科研究的重点和难点问题之一。尽管已进行诸多的基础与临床研究, 但 ALI 的发病机制仍未完全阐明, 越来越多的研究证实炎症反应的亢进及肺泡上皮细胞和肺微血管内皮细胞的凋亡是 ALI 的根本原因^[3]。作为一种新近发现的内源性的神经免疫反馈调节通路, 胆碱能抗炎通路 (cholinergic anti-inflammatory pathway, CAP) 在机体

收稿日期: 2019-11-12

[通信作者] 杨霞, E-mail: 358080924@qq.com; Tel: 0771-5356758

抗炎反应过程中主要借助于迷走神经电刺激、胆碱能受体激动剂、胆碱酯酶抑制剂等方式来调控炎症因子的分泌,从而发挥抗炎作用^[4]。近年来,CAP已成为ALI研究的热点和焦点问题之一,在ALI的发生、发展过程中发挥至关重要的作用^[5]。因此,本文就CAP在ALI发病过程中的相关作用机制做一综述。

1 CAP 概述

2000年BOROVIKOVA首次在《Nature》上提出CAP的概念,该抗炎信号通路主要由迷走神经及其递质乙酰胆碱构成,其作用机制主要为机体接收到炎症刺激信号后借助于迷走神经传入,再经过中枢神经系统整合后传出至神经末梢释放乙酰胆碱,作用于巨噬细胞等免疫细胞膜上的胆碱能受体亚型即胆碱能受体 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体($\alpha 7$ -nicotine acetylcholine, $\alpha 7$ nAChR),抑制促炎细胞因子的释放,故而在机体抗炎过程中发挥重要的作用^[6]。作为CAP主要的受体亚型, $\alpha 7$ nAChR成为胆碱能神经系统与免疫系统之间吻合的分子之一,也逐渐成为调节炎症细胞因子的分泌和胆碱能抗炎作用药理学的靶标^[7]。 $\alpha 7$ nAChR主要表达T细胞、B细胞、巨噬细胞等免疫炎症细胞表面^[8],在CAP中通过抑制免疫细胞产生相关促炎因子发挥重要的抗炎作用。

研究发现,CAP经典抗炎信号通路包括核转录因子 κB (NF- κB)通路及Janus激活蛋白酪氨酸激酶/信号传导与转录激活子(Janus kinase/signal transducers and activators of transcription, JAK/STAT)。作为一种存在于真核细胞内促炎因子的转录因子,NF- κB 在炎症、免疫调节、氧化应激等方面起着至关重要的作用^[9]。石星星等^[10]研究发现,采用 $\alpha 7$ nAChR激动剂GTS-21通过抑制NF- κB 活化途径可以显著减轻脂多糖诱导巨噬细胞的炎症反应,抑制NF- κB 活化,从而发挥抗炎作用。另一方面,作为炎症反应细胞内信号传导的重要途径,JAK/STAT参与炎症反应的发生、发展过程^[11]。而 $\alpha 7$ nAChR通过上调激活JAK2/STAT3信号通路参与ALI致病的过程,从而抑制炎症反应过程^[12]。

2 CAP 参与 ALI 的作用机制

2.1 抑制炎症反应

作为抗炎通路之一,TRACEY^[13]首次证实CAP的抗炎作用机制是机体受到免疫刺激信号时借助于迷走

神经释放ACh,从而结合 $\alpha 7$ nAChR抑制促炎因子的释放。CAP在ALI中发挥重要的抗炎作用,与激活起核心作用的 $\alpha 7$ nAChR密切相关,通过调控下游相关促炎因子的生成与释放来发挥抑炎作用。巩红岩等^[14]采用腹腔注射 α -银环蛇毒素复制内毒素性急性肺损伤小鼠模型,结果发现模型组小鼠肺组织含水量、致炎因子(IL-1 β 、TNF- α 、IL-6及HMGB1)水平升高,而 $\alpha 7$ nAChR水平下调,予以肢体缺血预处理后上述结果出现明显改变,提示肢体缺血预处理可以抑制内毒素肺损伤小鼠模型的炎症反应,此作用与特异性激活 $\alpha 7$ nAChR受体密切相关。KOX等^[15]实验研究表明,在机械通气相关性肺损伤中,予以 $\alpha 7$ nAChR受体特异性激活剂GTS-21,结果发现肺损伤模型肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的分泌显著降低,炎症反应明显减轻,由此提示GTS-21对肺损伤的保护作用与激活 $\alpha 7$ nAChR,干预下游致炎因子的生成与释放密切相关。上述结果提示CAP在肺损伤的炎症反应过程中发挥至关重要的抑炎作用。

2.2 调控氧化应激

活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)导致的氧化应激、引发细胞的损伤与肺损伤的发生发展过程密切相关。梅自洁^[16]研究指出,采用 $\alpha 7$ nAChR受体特异性激活剂GTS-21干预放射性肺损伤的小鼠,小鼠肺组织中ROS的表达低于安慰剂组小鼠,提示GTS-21可以明显减少放射性肺损伤中ROS的产生,其作用机制可能与抑制NOX-1/2的表达来降低肺组织中ROS的表达,缓解组织缺氧等有关。欧阳凯等^[17]进一步研究发现 $\alpha 7$ nAChR能对抗细胞氧化应激从而发挥神经保护作用,抑制 $\alpha 7$ nAChR后显著提高细胞氧化应激水平。

3 CAP 在 ALI 中的应用

CAP在ALI中的抗炎机制复杂,目前尚未完全阐明。但相关文献报道指出采用刺激迷走神经、药物激动剂、胆碱酯酶抑制剂等方式来激活CAP途径对抑制ALI的炎症反应具有重要的保护作用^[12]。近年来研究发现^[18]采用无创伤、操作简便及疗效确切的低强度脉冲超声方法来预处理肺缺血再灌注损伤大鼠模型,结果提示低强度脉冲超声可以显著减轻肺缺血再灌注损伤后所诱导的肺损伤,其作用机制与激活 $\alpha 7$ nAChR降低肺组织炎症因子表达密切相关,从而为肺缺血再灌注损伤所诱导的肺损伤的治疗提供了新的实验依

据。刘鸿飞等^[19]采用尾静脉注射油酸复制肺损伤大鼠模型, 予以烟碱干预, 观察烟碱激活 CAP 对肺损伤炎症反应的作用机制, 结果发现与肺损伤组比较, 烟碱组大鼠炎症指标如 IL-6、HMGB1 及 NF- κ B、p65 的表达降低, 提示烟碱通过激活 CAP 途径可以有效减轻肺损伤的炎症反应, 为 ALI 的临床治疗提供新的理论依据。同时, 研究报道指出^[20]在百草枯中毒大鼠模型中予以胆碱酯酶抑制剂新斯的明进行干预, 观察新斯的明对百草枯中毒大鼠的全身炎症反应以及对百草枯所致肺损伤的影响, 结果发现胆碱酯酶抑制剂对百草枯中毒大鼠的全身炎症反应及对百草枯所致肺损伤具有显著的抑制作用, 其抗炎效应可能与激活 CAP 途径有关。

4 小结

促炎因子与抑炎因子的失衡在 ALI 的发病机制中占据重要地位, CAP 途径作为近年来研究的热点问题, 其机制主要是通过干预炎症因子的合成与释放在抑制机体炎症反应过程中发挥重要作用, 目前国内关于 CAP 在 ALI 中的具体作用研究报道较少, 有关其在 ALI 中的具体抗炎作用亦尚未完全阐明。因此, 进一步深入研究 CAP 途径在 ALI 中的具体作用机制将有望为 ALI 的临床治疗提供新的靶点与理论依据。

参 考 文 献:

[1] RUSSOTTO V, BELLANI G, FOTI G. Respiratory mechanics in patients with acute respiratory distress syndrome[J]. *Ann Transl Med*, 2018, 6(19): 382.

[2] BELLANI G, LAFFEY J G, PHAM T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 788-800.

[3] LI Y, ZENG Z, LI Y, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition attenuates lipopolysaccharide-induced lung injury by regulating the balance between angiotensin-converting enzyme and angiotensin-converting enzyme 2 and inhibiting mitogen-activated protein kinase activation[J]. *Shock*, 2015, 43(4): 395-404.

[4] 邹欣, 王定坤, 李芬, 等. 分子模拟和生物学效应结合研究盐酸小檗碱抗 AchE 与胆碱能抗炎机制相关性 [J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(1): 46-49.

[5] 宋晓阳, 黎笔熙, 陶军, 等. 胆碱能抗炎通路对失血性休克 / 容量复苏大鼠急性肺损伤的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2016, 26(11): 12-17.

[6] BOROVIKOLA L V, IVANOVA S, ZHANG M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response

to endotoxin[J]. *Nature*, 2000, 405(6785): 458-462.

[7] SAEED R W, VARMA S, PENG-NEMEROFF T, et al. Cholinergic stimulation blocks endothelial cell activation and leukocyte recruitment during inflammation[J]. *J Exp Med*, 2005, 201: 1113-1123.

[8] 沈凯, 谭祖键, 杨卓滨, 等. $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体激动剂抑制骨水泥微粒刺激小鼠外周血单核细胞分泌炎症因子 [J]. *基础医学与临床*, 2017, 37(9): 1237-1242.

[9] 张卓一, 陆如凤, 黄小民, 等. 红景天苷对百草枯中毒大鼠肺组织 Toll 样受体 4 和核转录因子 κ B 表达的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2014, 32(6): 1357-1360.

[10] 石星星, 姚建华, 王成, 等. $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体激动剂通过抑制核转录因子 κ B 活化可减轻脂多糖诱导的巨噬细胞炎症反应 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29(4): 300-305.

[11] LIU X, CHEN B, YOU W, et al. The membrane bile acid receptor TGR5 drives cell growth and migration via activation of the JAK2/STAT3 signaling pathway in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Lett*, 2018, 412: 194-207.

[12] 宫丽荣, 史佳, 张圆, 等. $\alpha 7$ nAChR 在电针减轻大鼠内毒素急性肺损伤中的作用: 与 JAK2/STAT3 信号通路的关系 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2018, 38(6): 739-746.

[13] TRACEY K J. The inflammatory reflex[J]. *Nature*, 2002, 420(6917): 853-859.

[14] 巩红岩, 郑芳, 刘景景, 等. $\alpha 7$ nAChR 在肢体缺血预处理减轻小鼠内毒素急性肺损伤中的作用 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2016, 36(6): 765-768.

[15] KOX M, POMPE J C, PETERS E, et al. $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonist GTS-21 attenuates ventilator induced tumour necrosis factor- α production and lung injury[J]. *Br J Anaesth*, 2011, 107(4): 559-566.

[16] 梅自洁, 陈晶, 王亚成, 等. $\alpha 7$ nAChR 介导的胆碱能抗炎通路在放射性肺损伤中的作用及机制的研究 [C]. 2014. 重庆: 第九届泛珠江区域放射肿瘤学学术大会暨肿瘤放射治疗多中心协作研讨会、重庆市医学会放射肿瘤治疗学专业委员会 2014 年会, 287-288.

[17] 欧阳凯, 齐晓岚, 官志忠. $\alpha 7$ 尼古丁受体 mRNA 表达抑制对 SH-SY5Y 细胞氧化应激水平的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2012, 9(22): 3491-3493.

[18] 曲良超, 严金秀, 蒋章颀, 等. 低强度脉冲超声预处理通过激活胆碱能抗炎通路抑制 HMGB1 表达减轻肺缺血再灌注损伤 [J]. *南方医科大学学报*, 2018, 38(9): 1061-1065.

[19] 刘鸿飞, 李宏云, 韩艳, 等. 烟碱对油酸型急性肺损伤 / 急性呼吸窘迫综合征大鼠肺组织中 NF- κ B 及 HMGB1 表达的影响 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(20): 4996-4998.

[20] 吴燕燕, 黄健, 罗杰, 等. 新斯的明对百草枯中毒大鼠全身炎症反应和肺损伤的影响 [J]. *第三军医大学学报*, 2017, 39(21): 2078-2083.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 宁斌元, 杨霞. 胆碱能抗炎通路在急性肺损伤中的作用研究进展 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(7): 69-71.