

自主神经对炎症的调控及其与心肌梗死病理和心律失常的关系

蔺彩霞 曹济民

摘要 炎症是机体由免疫系统执行的基本病理反应,并受神经体液因素调节。炎症可出现在包括心脏在内的任何器官。心肌梗死后发生的心律失常与炎症和交感神经激活相关,而深入认识心肌梗死后自主神经活动-炎症-心律失常的复杂关系,对于正确处理心肌梗死病灶的修复以及降低心律失常致死率有重要意义。本文简要综述了心肌梗死后心脏炎症、自主神经活动与心律失常的可能关系及其机制。

关键词 炎症 自主神经 心律失常 心肌梗死

中图分类号 R3 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.06.005

炎症(inflammation)是最常见的基本病理过程,几乎出现于所有疾病。炎症可由病源体(细菌、病毒等)引起,也可由非病源体因素引起(俗称无菌性炎症)。在心血管系统,前者(病源性炎症)可见于病毒性心肌炎和细菌性心内膜炎等,后者可见于冠状动脉粥样硬化斑块内的炎症反应、心肌梗死(myocardial infarction, MI)灶内的炎症反应等。MI是冠心病的严重并发症之一,常诱发室性心动过速、心室颤动乃至心源性猝死(sudden cardiac death, SCD)。据统计,中国每年大约有60万人死于SCD,在美国每年约有39万人死于SCD^[1]。研究表明,心肌梗死后发生的心律失常特别是室性心律失常与炎症反应相关,其中多种炎症因子,如C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞介素(interleukin, IL)以及肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等,均与心肌梗死后的炎症反应及心律失常有关^[2]。近年来,就机体对炎症的调控,特别是自主神经系统对炎症的调控作用,取得了很大进展。本文拟就这些进展做一简要综述,重点关注自主神经系统对心肌梗死灶炎症反应的调节及其与心律失常的关系和机制。

一、炎症时免疫系统的反应

炎症作为机体对伤害性刺激的一种防御反应,适度发生对机体有益,但过度的炎症反应时,炎症因子级联放大甚至失去控制,可导致严重后果甚至危及生

命。此外,自身免疫性疾病也表现为炎症,如类风湿性关节炎、克罗恩(Crohn)病等^[3]。炎症是由免疫系统介导。诺贝尔生理医学奖获得者Jerne等提出了免疫系统的整套理论框架,将免疫系统分为先天免疫及获得性免疫^[4]。当受到体内外抗原刺激时,机体产生大量的炎症因子,刺激免疫细胞发生一系列变化,并产生免疫反应,从而达到去除抗原的目的。

二、自主神经对炎症反应的调控

免疫系统与神经系统有密切联系。1977年Besedovsky等^[5]提出了免疫-神经-内分泌网络(immune-neuroendocrine network)的概念,认为这3个系统之间存在着复杂而密切的联系,并由此建立了神经免疫学。为维持机体稳态,在细胞因子介导病理反应时,神经反射也参与其中^[6,7]。

在自主神经活动与免疫反应的关系中,起初认为迷走神经对炎症起主要调节作用。Borovikova等^[8]证明,迷走神经递质乙酰胆碱在体外能抑制巨噬细胞释放肿瘤坏死因子- α (TNF- α);刺激在体大鼠迷走神经会明显抑制促炎因子的产生从而抑制炎症反应。由此得出迷走神经抑制炎症反应的观点。Tracey^[9]于2002年提出了炎症反射(inflammatory reflex)学说,即迷走神经作为连接中枢神经系统(central nervous system, CNS)与免疫系统的桥梁,实时调控免疫反应。Tracey^[9]认为这一反射跟机体其他生物反射一样,具有快速、局限化与扩散等特点,但可引起全身的体液抗炎反应。随后,一系列的研究不断充实了这一观点。Watkins等发现腹腔注射了脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)的大鼠被切断迷走神经后,

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81670313)

作者单位:100005 中国医学科学院基础医学研究所/北京协和医学院基础学院生理学系

通讯作者:曹济民,电子邮箱:caojimin@126.com

发热的过程变得迟缓了。LPS 是细菌诱导机体炎症反应的主要成分,近年来已被通用于构建炎症反应模型。这一实验现象证实迷走神经的传入信号起到了炎症信号感受器的作用。在炎症反应区域产生的炎症因子激活感觉神经末梢,感觉神经纤维经迷走神经将炎症信号传入 CNS 后进行整合;整合后的炎症信号由迷走神经纤维传出至脾脏、肝脏、肾脏、消化道和肺等内脏器官的迷走神经节后纤维末梢,从而释放乙酰胆碱^[10]。乙酰胆碱可激活炎症区域的表达 N 型乙酰胆碱受体 nAChR $\alpha 7$ 的巨噬细胞,产生抑制炎症因子和免疫反应的效应,从而抑制炎症反应^[11]。Borovikova 等^[12]发现,经 LPS 处理的大鼠血清 TNF- α 水平大量升高,而切断迷走神经后会加重这一现象。随后又有研究发现去除迷走神经也可增加实验性胰腺炎小鼠血清中的 IL-6 水平,也增加内毒素血症大鼠血清中的白细胞介素-1 β (IL-1 β) 及肿瘤坏死因子- β (TNF- β) 的水平^[11]。以上研究结果均提示迷走神经对炎症反应有重要的调节作用。

但在自主神经调控炎症反应的过程中,随后的研究显示迷走神经不是唯一的“主角”。研究者又发现了炎症反射中存在一个经典迷走调节之外的新的神经调节机制。与 Borovikova 等^[12]的研究结果不同, Martelli 等双向切除大鼠的迷走神经,随后给予 LPS 处理,并没有观察到血清 TNF- α 的水平的改变。他们的实验条件基本相似,但是 Borovikova 等^[12]认为去除迷走神经的大鼠,其 TNF- α 水平的升高是糖皮质激素水平降低所致,但 Martelli 等^[13]的研究并未观察到糖皮质激素的改变。相反, Martelli 等^[13]发现去除双侧内脏大神经(含交感神经)使 TNF- α 水平升高了 5 倍,提示内脏大神经反射发挥着主要的抗炎作用。此研究中用的是麻醉处理的动物,而麻醉会减弱自主神经反射,相当于起到了抗炎的作用。然而, Martelli 等在随后的研究中发现用 LPS 处理的非麻醉动物去除内脏神经后也会出现相同的结果,而且 TNF- α 之外的其他炎症因子也会受影响,提示在炎症反射中,与迷走神经相比,交感神经发挥着更重要的作用^[13]。因此,交感神经调节炎症反射的假说问世。总之,随着研究的深入,迷走神经和交感神经在调控炎症反应中的作用将逐渐明晰。

三、心肌梗死后的炎症反应及其与心功能的关系

以往对炎症反射调节机制的研究大多集中在介导炎症反应的免疫器官如脾脏、胸腺和淋巴结等。这些免疫器官上的神经末梢数量及分布与其免疫功能

密切相关^[14]。LPS 处理后的大鼠内脏交感神经和脾交感神经活性显著增加,而切除迷走神经后对其并没有影响,提示炎症反射中交感神经的重要作用^[13]。除免疫器官外,对其他器官如心脏等器官的炎症反应的神经调节机制研究很少。心肌梗死后缺血、缺氧等刺激会引起广泛的炎症反应,如 TNF- α 、白细胞介素-1 (IL-1)、白细胞介素-6 (IL-6)、趋化因子及黏附因子的表达增加。TNF- α 能够激活 NF- κ B 信号通路,破坏内皮细胞构建型一氧化氮合成酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) mRNA 的稳定性,使一氧化氮 (nitric oxide, NO) 合成酶表达下调,同时诱导型 NO 合成酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 的表达,产生心脏毒性,诱导心肌细胞凋亡,并引起负性肌力和负性变时作用。TNF- α 还可导致射血分数降低,左心室舒张末期容量的增加。此外, TNF- α 还可诱导心肌基质金属蛋白酶活性升高,使胶原网降解,不能维持正常心肌细胞排列,从而引起心室腔扩大和心室壁变薄。IL-1 具有负性肌力作用,在心力衰竭的发生中也起着重要作用^[15]。心室重构是心肌梗死后心力衰竭及心律失常发生的病理基础,而这一过程又依赖于免疫系统的激活。心肌梗死可激活免疫系统,促进心室重构、心力衰竭、心律失常乃至猝死。

四、心肌梗死后的交感神经活动

交感神经与心脏活动的关系已被熟知。交感神经活动增强与心肌梗死发生密切相关。心肌梗死后交感神经的传出活动和芽生活性增高,从而诱发恶性心律失常、心力衰竭甚至 SCD,这也是心肌梗死患者预后不良、病死率高的主要原因^[16]。心肌梗死后心肌损伤坏死区会缺血、缺氧,心肌出现去神经支配、神经再生和局部神经过度支配一系列变化,称为交感神经重构。研究发现,心脏交感神经再生(主要表现为轴突芽生)并不均匀,再生后的神经分布密度增加,空间结构紊乱。交感神经再生主要集中在梗死灶周,而梗死区的神经再生则相对较少,这造成了梗死和非梗死区的神经支配失衡。交感神经的不均衡重构,加重了心肌梗死后心脏电生理活动紊乱和室性心律失常的易感性。

五、心肌梗死后心肌炎症与交感神经活动的关系

心肌梗死后交感神经再生的具体机制尚不明确,神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 被认为是心脏神经芽生和再生的关键因子,具有促进神经分化、生长、突触形成等作用^[17]。有研究证实,炎症细胞如

巨噬细胞、肌成纤维细胞能够合成并分泌 NGF,从而发挥促进交感神经重构作用。Hasan 等^[18]发现,心肌梗死后梗死灶周有大量的巨噬细胞及肌成纤维细胞聚集,而梗死灶周围组织又是交感神经再生的主要区域。通过免疫组化及原位杂交技术发现,激活的 M1 巨噬细胞及成纤维细胞能够合成并释放 NGF,是 NGF 的主要来源。Wernli 等^[19]发现,给予巨噬细胞清除剂静脉注射后,心肌梗死灶周的巨噬细胞、肌成纤维细胞数量显著减少,NGF 显著减少,同时交感神经再生密度显著下降。同时,炎症因子如 TNF- α 、IL-1 可上调 NGF 及其受体的表达,进而促进交感神经再生^[20]。以上研究结果均提示炎症细胞及炎症因子在交感神经再生中起重要作用。

六、心肌炎症、自主神经活动与心律失常的相互关系

1. 炎症与房性心律失常:近年来,越来越多的研究提示房性心律失常特别是心房颤动的发生及心房颤动所导致的血栓形成与炎症反应密切相关。起初的研究发现,有些心房颤动患者即使没有明显的感染迹象及炎症性相关临床症状,其血清中也检测到 CRP^[17]。随后证明除 CRP 外,其他多种炎症因子,包括超敏 C-反应蛋白 (high-sensitivity CRP, hs-CRP)、纤维蛋白原、血清淀粉样蛋白 A、IL-2、IL-6、IL-8 及 TNF- α 等,均与心房颤动相关^[2]。窦性心律患者发生心房颤动时,血清 CRP 及 IL-6 水平均显著升高,即使其不存在心房颤动病史^[18]。此外,在阵发性房颤、持续性心房颤动及永久性心房颤动中,TNF- α 也会有不同程度的升高。心胸手术后发生的术后心房颤动在临床上很常见,其与炎症也密切相关。心肌梗死后发生心房颤动的概率并不高,但施行开胸手术后(如冠状动脉搭桥手术)心房颤动的概率可能升高。

2. 炎症与室性心律失常:炎症与室性心律失常也密切相关。在急性炎症特别是高热性炎症反应,高热会加快心率,并可影响心肌细胞离子通道的功能及表达,这些都是影响室性心律失常的病理基础^[19]。对炎症与室性心律失常的研究大多关注于心肌梗死后。心肌梗死后交感神经传出活动及轴突芽生活性增加,是导致心肌梗死后恶性心律失常及心源性猝死的关键因素,其中炎症细胞如巨噬细胞、肌成纤维细胞合成并分泌 NGF,是促进交感神经重构的重要因素^[21]。静脉注射巨噬细胞清除剂后,心肌梗死灶周的巨噬细胞、肌成纤维细胞数量和 NGF 水平均显著减少,同时

交感神经再生密度显著下降^[22]。同时,炎症因子如 TNF- α 、IL-1 能够上调 NGF 及其受体的表达,进而促进交感神经再生^[23]。血清中 CRP 水平高的心肌梗死患者,其室性心律失常的发生率也会高^[24]。这些研究表明,交感神经活动和炎症反应在心肌梗死后室性心律失常发生中起着重要和复杂的交互作用。

七、展 望

综上所述,心肌梗死后在梗死灶甚至周围心肌组织内相继或同时发生的炎症反应、自主神经(含交感和迷走神经)活动和心律失常的发生有着复杂的交互作用;目前对这些交互作用的认识并不深入,对其相互作用的机制也缺乏深入认识,有待于进一步研究。此外,炎症反射以及自主神经如何参与炎症反应调控的具体环节目前也不甚清楚。例如,内脏感觉神经末梢如何感受炎性刺激,以及什么类型的感觉神经末梢感受不同类型的炎性刺激;炎症感觉信号传至中枢的什么核团,中枢如何整合这些炎症信号并做出相应的传出信号反应;炎症反射的传出信号在交感神经和迷走传出纤维中的分配及其于不同类型炎症反应的关系;如何通过调节自主神经的活动而达到控制炎症的目的。理清上述三者的关系以及在具体环节上的机制问题,对于阐明心肌梗死后心脏重塑、心力衰竭和致命性心律失常的发生机制、提出相应的防治对策极为重要,同时对其他器官、系统炎症反应的控制也可提供重要启示。

参考文献

- 1 Rosamond W, Flegal K, Friday G, *et al.* Heart disease and stroke statistics - 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee[J]. *Circulation*, 2007, 115(5): e69 - e171
- 2 Lewek J, Kaczmarek K, Cygankiewicz I, *et al.* Inflammation and arrhythmias: potential mechanisms and clinical implications[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2014, 12(9): 1077 - 1085
- 3 Delano MJ, Ward PA. Sepsis - induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality? [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(1): 23 - 31
- 4 Jerne NK. The generative grammar of the immune system. Nobel lecture, 8 December 1984[J]. *Biosci Rep*, 1985, 5(6): 439 - 451
- 5 Besedovsky H, Sorkin E. Network of immune - neuroendocrine interactions[J]. *Clin Exp Immunol*, 1977, 27(1): 1 - 12
- 6 Blalock JE. A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems[J]. *Physiol Rev*, 1989, 69(1): 1 - 32
- 7 Ulloa L. The cholinergic anti - inflammatory pathway meets microRNA [J]. *Cell Res*, 2013, 23(11): 1249 - 1250
- 8 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

9 Tracey KJ. The inflammatory reflex[J]. *Nature*, 2002, 420(6917): 853–859

10 Tracey KJ. Reflex control of immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(6): 418–428

11 Pereira MR, Leite PE. The Involvement of Parasympathetic and Sympathetic Nerve in the Inflammatory Reflex[J]. *J Cell Physiol*, 2016, 231(9): 1862–1869

12 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

13 Martelli D, Yao ST, Mancera J, *et al.* Reflex control of inflammation by the splanchnic anti-inflammatory pathway is sustained and independent of anesthesia[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2014, 307(9): R1085–R1091

14 Rosas – Ballina M, Tracey KJ. The neurology of the immune system; neural reflexes regulate immunity[J]. *Neuron*, 2009, 64(1): 28–32

15 Frangogiannis NG. The immune system and the remodeling infarcted heart: cell biological insights and therapeutic opportunities[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2014, 63(3): 185–195

16 Swissa M, Zhou S, Gonzalez – Gomez I, *et al.* Long – term sub-threshold electrical stimulation of the left stellate ganglion and a canine model of sudden cardiac death[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(5): 858–864

17 Chung MK, Martin DO, Sprecher D, *et al.* C – reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias; inflammatory mechanisms and

persistence of atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2001, 104(24): 2886–2891

18 Liakopoulos OJ, Kuhn EW, Slottosch I, *et al.* Preoperative statin therapy for patients undergoing cardiac surgery[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012(4): D8493

19 Patruno N, Pontillo D, Achilli A, *et al.* Electrocardiographic pattern of Brugada syndrome disclosed by a febrile illness: clinical and therapeutic implications[J]. *Europace*, 2003, 5(3): 251–255

20 Kimura K, Ieda M, Fukuda K. Development, maturation, and trans-differentiation of cardiac sympathetic nerves[J]. *Circ Res*, 2012, 110(2): 325–336

21 Hasan W, Jama A, Donohue T, *et al.* Sympathetic hyperinnervation and inflammatory cell NGF synthesis following myocardial infarction in rats[J]. *Brain Res*, 2006, 1124(1): 142–154

22 Wernli G, Hasan W, Bhattacharjee A, *et al.* Macrophage depletion suppresses sympathetic hyperinnervation following myocardial infarction[J]. *Basic Res Cardiol*, 2009, 104(6): 681–693

23 Blasing H, Hendrix S, Paus R. Pro – inflammatory cytokines upregulate the skin immunoreactivity for NGF, NT – 3, NT – 4 and their receptor, p75NTR in vivo: a preliminary report[J]. *Arch Dermatol Res*, 2005, 296(12): 580–584

24 Blangy H, Sadoul N, Dousset B, *et al.* Serum BNP, hs – C – reactive protein, procollagen to assess the risk of ventricular tachycardia in ICD recipients after myocardial infarction[J]. *Europace*, 2007, 9(9): 724–729

(收稿日期:2016 – 10 – 05)

(修回日期:2016 – 10 – 24)

(接第 74 页)

2 Lu IC, Tsai CJ, Wu CW, *et al.* A comparative study between 1 and 2 effective doses of rocuronium for intraoperative neuromonitoring during thyroid surgery[J]. *Surgery*, 2011, 149(4): 543–548

3 Lee S, Ro YJ, Koh WU, *et al.* The neuromuscular effects of rocuronium under sevoflurane – remifentanyl or propofol – remifentanylanesthesia: a randomized clinical comparative study in an Asian population[J]. *BMC Anesthesiol*, 2016, 16(1): 65

4 Birkholz T, Irouschek A, Saalfrank – Schardt C, *et al.* Laryngeal morbidity after intubation with or without neuromuscular block in thyroid surgery using recurrent laryngeal nerve monitoring[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2012, 39(3): 288–293

5 Johnston KD, Rai MR. Conscious sedation for awake fiberoptic intubation: a review of the literature[J]. *Can J Anaesth*, 2013, 60(6): 584–599

6 Juckenhöfel S, Feisel C, Schmitt HJ, *et al.* TIVA with propofol – remifentanyl or balanced anesthesia with sevoflurane – fentanyl in laparoscopic operations. Hemodynamics, awakening and adverse effects[J]. *Anaesthesist*, 1999, 48(11): 807–812

7 Albertin A, Casati A, Deni F, *et al.* Clinical comparison of either small doses of fentanyl or remifentanyl for blunting cardiovascular changes induced by tracheal intubation[J]. *Minerva Anesthesiol*, 2000, 66(10): 691–696

8 Han YD, Liang F, Chen P. Dosage effect of rocuronium on intraoperative neuromonitoring in patients undergoing thyroid surgery[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(1): 143–146

9 Chu KS, Tsai CJ, Lu IC. Influence of nondepolarizing muscle relaxants on intraoperative neuromonitoring during thyroid surgery[J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2010, 39(4): 397–402

10 Govindarajan R, Shah A2, Reddy VS. Improving the functionality of intra – operative nerve monitoring during thyroid surgery: is lidocaine an option? [J]. *J Clin Med Res*, 2015, 7(4): 282–285

11 Julien N, Mosnier I, Bozorg Grayeli A. Intraoperative laryngeal nerve monitoring during thyroidectomy and parathyroidectomy: a prospective study[J]. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2012, 129(2): 69–76

(收稿日期:2017 – 01 – 05)

(修回日期:2017 – 01 – 18)