

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.04.033

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.04.033>

$\alpha 7$ nAChR 对脓毒症患者重要器官损伤控制的研究进展

李治玺 综述 李文志 审校

(哈尔滨医科大学附属第二医院麻醉科, 哈尔滨 150086)

[摘要] 脓毒症是指因机体对感染的反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍。其病情发展迅速, 患者预后较差, 及时的治疗, 尽早控制器官功能损伤能够很大程度上改善患者的预后。 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体($\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor, $\alpha 7$ nAChR)是胆碱能抗炎途径中的主要受体, 在危重疾病中发挥重要作用。深入了解 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体的作用机制对于寻找治疗脓毒症患者器官功能障碍的有效靶点具有重要意义。

[关键词] $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体; 脓毒症; 炎症

Research progress of $\alpha 7$ nAChR on control of vital organs damage in patients with sepsis

LI Zhixi, LI Wenzhi

(Department of Anesthesiology, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

Abstract Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by the body's dysfunctional response to an infection. The disease develops rapidly and the prognosis of the patients is poor. Timely treatment and early control of organ damage can greatly improve the prognosis of the patients. The $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor ($\alpha 7$ nAChR) is the main receptor in the cholinergic anti-inflammatory pathway and plays an important role in critical diseases. An in-depth understanding of the mechanism of action of $\alpha 7$ nAChR is of great significance in searching effective targets for the treatment of organ dysfunction in patients with sepsis.

Keywords $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor; sepsis; inflammation

脓毒症是由感染引起的全身炎症性疾病, 宿主对感染的反应失调而导致的器官功能障碍是影响脓毒症患者预后的重要因素^[1]。过度的炎症反应和氧化应激等机制介导了脓毒症器官损伤的病理过程^[2]。虽然脓毒症的治疗手段不断发展, 但因缺乏针对性的治疗措施, 治疗效果未有显著改善。

因此, 寻找有效的治疗手段缓解脓毒症及其所致的器官损伤至关重要。近年来人们发现神经-免疫调节网络对改善脓毒症患者的预后及其所致的器官损伤有独特优势, 胆碱能抗炎通路就是其中最为典型的代表, 而 $\alpha 7$ nAChR在胆碱能抗炎通路中起重要作用^[3]。基于此, 本文就 $\alpha 7$ nAChR在脓毒症患

收稿日期 (Date of reception): 2020-11-12

通信作者 (Corresponding author): 李文志, Email: wenzhili9@126.com

者重要器官保护中的作用研究进展进行阐述。

1 α7nAChR 与脓毒症相关性脑病

脓毒症相关性脑病(sepsis-associated encephalopathy, SAE)是脓毒症患者常见的并发症,常表现为认知功能障碍。SAE的神经功能障碍不是大脑直接感染的结果,而是由细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)或其他细菌内毒素介导的异常免疫反应所致^[4]。研究^[5]表明:神经炎症和氧化应激与SAE的病理过程密切相关,炎症因子和氧自由基之间的协同作用加剧了SAE患者的认知缺陷。寻找有效的治疗手段来改善SAE患者的预后是该领域研究的首要任务。

Han等^[6]为了观察电针对SAE的影响,将48只小鼠随机分为3组,腹腔注射LPS(5 mg/kg)构建模型,结果显示:与对照组比较,LPS组小鼠的工作记忆和空间记忆有明显的损害,α7nAChR表达下调,炎性细胞因子显著升高。而电针组小鼠的α7nAChR较LPS组表达量升高,乙酰胆碱水平也有所提升,IL-1β、IL-6及TNF-α均有下降,同时,丙二醛、过氧化氢等反映氧化应激水平的指标也有所降低。这一结果说明脓毒症可致乙酰胆碱及α7nAChR的水平下降,炎症和氧化应激水平均增高。而电针可以通过上调乙酰胆碱及α7nAChR的水平改善脓毒症小鼠的脑功能。李素彦等^[7]在粪菌移植对脓毒症大鼠及胆碱能抗炎通路影响的研究中发现:较盐水对照组大鼠相比,脓毒症大鼠的异常脑电图发生率明显升高,脑皮质内α7nAChR表达明显下降,促炎因子水平上调,而较脓毒症组大鼠相比,粪菌移植组大鼠的脑电图波形异常的发生率较低,且大脑皮质中α7nAChR蛋白表达有所提高。最终实验结果表明粪菌移植通过激活α7nAChR信号通路改善脓毒症大鼠的脑功能。肥胖人群对脓毒症的易感性较高,有学者^[8]随即开展动物实验研究寻找原因,将小鼠随机分为标准鼠粮组和高脂鼠粮组,结果显示:短期高脂饮食的小鼠下丘脑、肝和脾中的α7nAChR的mRNA表达量降低。向两组小鼠腹腔注射LPS(12 mg/kg)建立模型后,高脂鼠粮组小鼠的下丘脑、脾和肝中TNF-α、IL-β和IL-6的表达量较标准鼠粮组有所上调,同时,高脂鼠粮组小鼠的病死率也较之升高。而当分别对两组小鼠外源性给予α7nAChR激动剂PNU-282987时,两组小鼠的炎症程度均有所缓解,但高脂鼠粮组小鼠的炎症减轻程度较标准鼠粮组小鼠低。上述研究结果表明,α7nAChR表达的减少使组织

更容易出现炎症反应,而α7nAChR激动剂PNU-282987的使用则更加确定了α7nAChR在抗炎过程中的重要作用。

2 α7nAChR 与脓毒症急性肺损伤

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)和急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是以呼吸窘迫和顽固性低氧血症为特征的脓毒症的常见并发症,肺部过度的炎症反应是其主要的病因^[9]。尽管临床上在脓毒症ALI/ARDS的治疗方面已取得了重大进展,但ALI/ARDS的病死率仍然居高不下^[10],因此,ALI/ARDS的发病机制及有效的治疗手段仍有待进一步探索,胆碱能抗炎通路在其中发挥的抗炎作用已被多项研究阐明。

Wang等^[11]发现:在LPS诱导的ALI小鼠模型中,肺泡巨噬细胞(alveolar macrophages, AMs)M1型显著增多,M2型减少。体外细胞实验证实M1型AMs是LPS诱导的ALI病理过程中重要的促炎细胞,M2型则为重要的抗炎细胞。α7nAChR激动剂GTS-21的使用减少了小鼠肺内M1型AMs数量,增加了M2型AMs数量,同时GTS-21可下调高迁移率族蛋白B1(HMGB1)的表达,从而缓解ALI小鼠的肺部炎症。上述结果表明,激活α7nAChR信号通路可通过影响肺泡巨噬细胞表型及抑制炎症因子的分泌,从而实现ALI小鼠的肺保护作用。Liu等^[12]通过对右美托咪定缓解脓毒症ALI的机制研究发现:40 μg/kg的右美托咪定可显著抑制I-κB的磷酸化和NF-κB p65的核移位,而α7nAChR拮抗剂α-金环蛇毒素(α-Bgt)可逆转这一效果,即抑制右美托咪定的抗炎作用。这一研究结果表明右美托咪定的肺保护作用可能由α7nAChR介导。Shao等^[13]利用盲肠结扎穿刺构建小鼠脓毒症肺损伤模型,在建模前后不同时间点分别给予不同剂量的α7nAChR激动剂PUN-282987,结果发现:PUN-282987可通过抑制巨噬细胞内MAPK信号通路,降低血清中TNF-α及IL-6水平,从而缓解了脓毒症小鼠体内的炎症,并且这种效果随时间和剂量的增加而增强。上述结果表明α7nAChR信号通路的激活可通过抑制细胞内MAPK促炎通路缓解脓毒症小鼠体内的炎症反应。

3 α7nAChR 与脓毒症心肌损伤

脓毒症引起的心脏功能障碍是其重要的并发症,发病机制涉及多条信号通路^[14]。在脓毒症患

者体内, 过度的炎症反应导致大量炎症因子的释放, 如IL-1、TNF- α 及IL-6等, 同时脓毒症患者体内的“自清”能力下降, 大量内毒素积聚, 造成心肌细胞损伤, 导致低血压、心动过速和心脏交感-副交感神经失衡等。因此有效阻断过量的炎症因子释放是减轻脓毒症心肌损伤的治疗策略之一。

Kong等^[15]将雄性C57小鼠腹腔注射LPS(10 mg/kg)构建脓毒症心肌损伤模型, 观察GTS-21的调节作用, 结果发现: 脓毒症小鼠心肌细胞中NF- κ B p65的表达上调而 α 7nAChR表达下调, 当使用GTS-21时, 这一结果被逆转, 并降低了脓毒症心肌损伤小鼠体内促炎因子的表达及心肌细胞的凋亡, 证明了GTS-21对心肌细胞存在保护作用。当使用 α -金环蛇毒素时, GTS-21对心肌细胞的保护作用消失, 说明GTS-21通过上调 α 7nAChR的表达并激活下游的信号通路发挥抗炎及抗凋亡作用。Sallam等^[16]使用Wistar大鼠构建脓毒症心肌损伤模型, 结果显示: α 7nAChR激动剂PHA-543613或尼古丁可使脓毒症大鼠的血压提升, 心率减缓, 同时使用时阈分析法和频域分析法观察大鼠的心率变异性, 发现尼古丁和PHA-543613不仅有抗炎和恢复血压、心率的作用, 同时可提升脓毒症大鼠的SDNN值和LF/HF值, 逆转由脓毒症导致的迷走神经优势, 促进自主神经恢复平衡, 提示激活 α 7nAChR信号通路可通过改善自主神经平衡起到对心脏的保护作用。Yu等^[17]发现: 右美托咪定通过激活 α 7nAChR, 可使心肌细胞内PI3k/Akt信号通路激活, 从而调节心肌细胞自噬, 缓解了炎症反应和细胞凋亡。上述研究从不同角度分析了 α 7nAChR对脓毒症动物模型的心脏保护作用, 证明了其在抗炎、抗凋亡、调节细胞自噬及恢复心脏自主神经稳态等方面的积极作用。

4 α 7nAChR 与脓毒症急性肾损伤

在危重患者中, 急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)也是脓毒症常见的并发症之一, 主要表现为代谢产物蓄积和肾功能下降^[18-19]。脓毒症AKI的血流动力学特征是肾血管阻力增加及肾血管对血管收缩剂的反应性增加, 从而导致肾的灌注水平降低^[20-21]。此外, 也有报道^[22-23]称在脓毒症AKI中肾血管对扩张剂的反应性降低。但有研究^[24-25]结果与之相矛盾, 该研究结果显示: 在脓毒症AKI中肾血流量持续增加, 肾血管收缩能力降低。上述这些影响可能归因于脓毒症AKI动物模型的构建方

式不同或受脓毒症影响的时长不同^[23]。另外, 脓毒症所致的AKI具有复杂的病理生理特征, 包括各种免疫紊乱和过度的炎症反应导致肾内血流动力学紊乱、内皮功能障碍及肾小管细胞凋亡等^[26]。 α 7nAChR对上述病理过程有一定的调节作用。

Gao等^[27]通过对小鼠腹腔注射LPS(10 mg/kg)构建脓毒症AKI模型, 结果表明: 脓毒症AKI小鼠肾HE染色表现为髓质充血, 肾小管严重缺血坏死, 而GTS-21处理的小鼠则肾小球大小正常, 肾损伤程度较对照组低。同时, GTS-21减少了肾细胞凋亡、中性粒细胞浸润, IL-6、NF- κ B p65、p-STAT3、caspase-3等促炎和凋亡相关因子均较对照组有明显下调, 证明了 α 7nAChR信号通路的激活对肾有保护性作用, 然而, 当GTS-21组小鼠行脾切除后, 其保护作用消失, 提示 α 7nAChR对肾的保护作用依赖于脾这一重要的免疫器官。另有研究^[28]发现: 脓毒症AKI大鼠肾血管对ACh诱导的肾血管扩张反应增强, HSP70表达降低, 血压下降, 当使用尼古丁治疗时, 上述结果得以缓解, 但血压未有明显好转, 而使用 α 7nAChR阻滞剂MLA时, 可加强LPS所致的上述反应, 同时抵消了尼古丁的治疗效果, 证明尼古丁的治疗作用可能由 α 7nAChR介导, 同时HSP70可能参与了这一过程。该研究结果在血压这一指标上与Sallam等^[16]的研究略有不同, 原因可能在于: 1)使用的药物不同, Sallam等^[16]使用了 α 7nAChR特异性激动剂PHA-543613; 2)造模时LPS的剂量不同; 3)测量指标也有差别, 该实验测量的是SBP, 而Sallam等^[16]测量的是MAP, 基于以上三点原因, 可能导致血压这一检测结果有所差异。Kang等^[29]发现: 右美托咪定可有效缓解脓毒症AKI小鼠的肾细胞凋亡和炎症反应, 该效果可能由 α 7nAChR所介导。上述实验结果表明, α 7nAChR信号通路可能经由多种不同机制对脓毒症AKI起到保护作用。

5 α 7nAChR 与脓毒症急性肝损伤

肝对微生物的入侵起关键的防御作用, 在肝中包含了人体内80%~90%的巨噬细胞^[30], 这些巨噬细胞能有效地吞噬细菌并清除内毒素以维持机体免疫平衡^[31]。脓毒症急性肝损伤的发生、发展过程中涉及包括炎症、细胞凋亡和坏死等在内的多种病理变化, 最终可导致器官功能衰竭。

Li等^[32]对小鼠进行腹腔注射LPS(5 μ g/kg)+D-gal(400 mg/kg)构建脓毒症暴发性肝炎模型, 结果发现: 迷走神经切除可导致血清中ALT和TNF水

平上升, 小鼠存活率降低, 表明迷走神经刺激具有抗炎效果, 而Kupffer细胞在其中扮演了重要角色。尼古丁可通过与Kupffer细胞表面 $\alpha 7nAChR$ 结合, 激活Src激酶, 从而抑制了Myd88信号通路的激活, 减少了促炎因子的释放, 证明了 $\alpha 7nAChR$ 对肝的保护作用。Zi等^[33]研究表明: 右美托咪定可激活 $\alpha 7nAChR$, 从而抑制TLR4/Myd88/NF- κ B信号通路, 缓解了脓毒症急性肝损伤。虽然目前关于 $\alpha 7nAChR$ 对脓毒症所致的急性肝损伤研究较少, 但至少证实了迷走神经激活对肝过度的炎症反应有一定的保护作用, 并且这种保护作用与 $\alpha 7nAChR$ 密切相关。

6 结语

综上所述, 由于 $\alpha 7nAChR$ 的分布较为广泛, 因此 $\alpha 7nAChR$ 在由脓毒症引起的多器官功能障碍中起广泛的保护作用, 可在脓毒症发生、发展的多阶段进行预防和治疗。目前对 $\alpha 7nAChR$ 对脓毒症器官功能保护的机制研究仍集中在分子、细胞、动物水平, 然而其下游信号通路仍有待进一步深入探索。同时, 由于建模方式、LPS剂量及LPS作用的时长未达到统一, 因此得到的实验结果可能会稍有偏差。这些因素都限制了其临床应用的发展, 未来需要更多前瞻性及时随机对照临床试验来探索和明确 $\alpha 7nAChR$ 激动剂在治疗脓毒症器官功能障碍时的药物剂量、作用时间、给药方式以及可能出现的药物不良反应等。总而言之, $\alpha 7nAChR$ 已经展现出对脓毒症患者的治疗潜力, 相信在众多研究者的共同努力下, $\alpha 7nAChR$ 这把“钥匙”将会打开治疗脓毒症的大门。

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.
2. Huang M, Cai S, Su J. The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(21): 5376.
3. Wang DW, Yin YM, Yao YM. Vagal modulation of the inflammatory response in sepsis[J]. *Int Rev Immunol*, 2016, 35(5): 415-433.
4. Schedlowski M, Engler H, Grigoleit JS. Endotoxin-induced experimental systemic inflammation in humans: a model to disentangle immune-to-brain communication[J]. *Brain Behav Immun*, 2014, 35: 1-8.
5. Piva S, McCreddie VA, Latronico N. Neuroinflammation in sepsis: sepsis associated delirium[J]. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2015, 15(1): 10-18.
6. Han YG, Qin X, Zhang T, et al. Electroacupuncture prevents cognitive impairment induced by lipopolysaccharide via inhibition of oxidative stress and neuroinflammation[J]. *Neurosci Lett*, 2018, 683: 190-195.
7. 李素彦, 许宁, 花然亮, 等. 粪菌移植通过肠道菌群调节脓毒症大鼠脑皮质胆碱能抗炎通路[J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31(9): 1102-1107.
LI Suyan, XU Ning, HUA Ranliang, et al. Fecal microbiota transplantation regulates the cholinergic anti-inflammatory pathway in cerebral cortex of septic rats through intestinal microbiota[J]. *Chinese Critical Care Medicine*, 2019, 31(9): 1102-1107.
8. Souza ACP, Souza CM, Amaral CL, et al. Short-term high-fat diet consumption reduces hypothalamic expression of the nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit ($\alpha 7nAChR$) and affects the anti-inflammatory response in a mouse model of sepsis[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 565.
9. Reiss LK, Schuppert A, Uhlig S. Inflammatory processes during acute respiratory distress syndrome: a complex system[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2018, 24(1): 1-9.
10. Beloncle F, Mercat A. Approaches and techniques to avoid development or progression of acute respiratory distress syndrome[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2018, 24(1): 10-15.
11. Wang J, Li R, Peng Z, et al. GTS-21 reduces inflammation in acute lung injury by regulating M1 polarization and function of alveolar macrophages[J]. *Shock*, 2019, 51(3): 389-400.
12. Liu Z, Wang Y, Wang Y, et al. Dexmedetomidine attenuates inflammatory reaction in the lung tissues of septic mice by activating cholinergic anti-inflammatory pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 35: 210-216.
13. Shao Z, Li Q, Wang S, et al. Protective effects of PNU-282987 on sepsis-induced acute lung injury in mice[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(5): 3791-3798.
14. Fattahi F, Kalbitz M, Malan EA, et al. Complement-induced activation of MAPKs and Akt during sepsis: role in cardiac dysfunction[J]. *Faseb J*, 2017, 31(9): 4129-4139.
15. 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.
16. Sallam MY, El-Gowilly SM, El-Gowell HM, et al. Additive counteraction by $\alpha 7$ and $\alpha 4\beta 2nAChRs$ of the hypotension and cardiac sympathovagal imbalance evoked by endotoxemia in male rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 834: 36-44.
17. Yu T, Liu D, Gao M, et al. Dexmedetomidine prevents septic myocardial dysfunction in rats via activation of $\alpha 7nAChR$ and PI3K/Akt-

- mediated autophagy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 120: 109231.
18. Angeli P, Gines P, Wong F, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(4): 968-974.
 19. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study[J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41(8): 1411-1423.
 20. Boffa JJ, Arendshorst WJ. Maintenance of renal vascular reactivity contributes to acute renal failure during endotoxemic shock[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(1): 117-124.
 21. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(2): 159-169.
 22. Jolly L, March JE, Kemp PA, et al. Regional haemodynamic responses to adenosine receptor activation vary across time following lipopolysaccharide treatment in conscious rats[J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 154(8): 1600-1610.
 23. Piepot HA, Groeneveld AB, van Lambalgen AA, et al. Endotoxin impairs endothelium-dependent vasodilation more in the coronary and renal arteries than in other arteries of the rat[J]. *J Surg Res*, 2003, 110(2): 413-418.
 24. Bouglé A, Duranteau J. Pathophysiology of sepsis-induced acute kidney injury: the role of global renal blood flow and renal vascular resistance[J]. *Contrib Nephrol*, 2011, 174: 89-97.
 25. Yu HP, Hsu JC, Yen CH, et al. Hyporeactivity of renal artery to angiotensin II in septic rats[J]. *Chin J Physiol*, 2008, 51(5): 301-307.
 26. Wan L, Bagshaw SM, Langenberg C, et al. Pathophysiology of septic acute kidney injury: what do we really know?[J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(4 Suppl): S198-203.
 27. Gao Y, Kang K, Zhang X, et al. Effect of splenectomy on attenuation of LPS-induced AKI through GTS-21-induced cholinergic anti-inflammatory pathway[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(4): 2540-2549.
 28. Wedn AM, El-Gowilly SM, El-Mas MM. Nicotine reverses the enhanced renal vasodilator capacity in endotoxic rats: Role of alpha7/alpha4beta2 nAChRs and HSP70[J]. *Pharmacol Rep*, 2019, 71(5): 782-793.
 29. Kang K, Gao Y, Wang SC, et al. Dexmedetomidine protects against lipopolysaccharide-induced sepsis-associated acute kidney injury via an alpha7 nAChR-dependent pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106: 210-216.
 30. Strnad P, Tacke F, Koch A, et al. Liver - guardian, modifier and target of sepsis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(1): 55-66.
 31. Bauer M, Press AT, Trauner M. The liver in sepsis: patterns of response and injury[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2013, 19(2): 123-127.
 32. Li Y, Xu Z, Yu Y, et al. The vagus nerve attenuates fulminant hepatitis by activating the Src kinase in Kupffer cells[J]. *Scand J Immunol*, 2014, 79(2): 105-112.
 33. Zi SF, Li JH, Liu L, et al. Dexmedetomidine-mediated protection against septic liver injury depends on TLR4/MyD88/NF- κ B signaling downregulation partly via cholinergic anti-inflammatory mechanisms[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 76: 105898.

本文引用: 李治玺, 李文志. α 7nAChR对脓毒症患者重要器官损伤控制的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(4): 980-984. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.04.033

Cite this article as: LI Zhixi, LI Wenzhi. Research progress of α 7nAChR on control of vital organs damage in patients with sepsis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(4): 980-984. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.04.033