

神经免疫相互作用与心律失常的研究进展

李锐 江洪

(武汉大学人民医院心内科 武汉大学心血管病研究所 心血管病湖北省重点实验室 武汉大学心脏自主神经研究中心,湖北 武汉 430060)

【摘要】 自主神经系统失衡与心血管疾病的发生和发展密切相关,支配心脏的交感神经与副交感神经失衡可通过复杂的电生理机制触发心律失常,同时免疫炎症紊乱也是心律失常的重要诱发因素,神经免疫相互作用恶化心脏重构,显著增加了心律失常的发生风险。明确心脏自主神经的神经免疫通信,阐明其在心律失常中的作用机制,有利于发现心律失常新的治疗调控靶点,有望为抗心律失常的治疗方案提供新思路。

【关键词】 神经免疫;自主神经系统;心律失常

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.03.013

Neuroimmune Interaction and Arrhythmia

LI Rui, JIANG Hong

(Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Cardiovascular Research Institute of Wuhan University, Hubei Key Laboratory of Cardiology, Cardiac Autonomic Nervous System Research Center of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China)

【Abstract】 Autonomic nervous system imbalance is closely related to the occurrence and development of cardiovascular disease. The imbalance of sympathetic and parasympathetic nerves that innervate the heart can trigger arrhythmias through complex electrophysiological mechanisms. At the same time, the immune inflammatory disorder is an important inducing factor of arrhythmia. Neuroimmune interaction deteriorates cardiac remodeling, and significantly increases the risk of arrhythmia occurrence. Clarifying the neuroimmune communication of cardiac autonomic nerves and elucidating its pathological mechanism in arrhythmia is conducive to discovering new therapeutic and regulatory targets for arrhythmia, which is expected to provide new ideas for anti-arrhythmia treatment.

【Key words】 Neuroimmunity; Autonomic nervous system; Arrhythmia

心律失常在心脏病患者中普遍存在,可导致心力衰竭、卒中和心源性猝死等心血管不良事件的发生风险显著增加。其中由室性心律失常(ventricular arrhythmia, VA)引起的心源性猝死占有心血管相关死亡的25%~50%^[1-2]。心房颤动(房颤)是最常见的心律失常,并且随着人口老龄化加重,房颤的发病率和患病率预计将逐年增加^[3]。交感和副交感神经系统失衡是心律失常发生的重要触发因素,同时,免疫炎症紊乱也是心律失常的重要病理生理基础。近年来,研究表明自主神经系统(autonomic nervous system, ANS)和免疫系统相互作用在维持心脏正常电生理活动中至关重要。自主神经失衡及免疫炎症紊乱可恶化心肌损伤后心脏的电重构、结构重构及神经重构,在心律失常的发生和发展中起重要作用。现就 ANS

与免疫系统的解剖功能联系以及相互作用致心律失常的研究进展综述如下。

1 自主神经失衡与心律失常

ANS是维持心脏正常电生理活动和机械收缩的重要组成部分,其功能障碍与心律失常等心血管疾病的发病机制密切相关^[4]。ANS由交感神经系统和副交感神经系统组成,二者相互作用,影响心律失常的发生和发展^[5]。同时,交感和副交感神经系统在心脏外自主神经、心脏内自主神经以及调控自主神经活动的大脑中枢核团等结构中存在广泛而紧密的联系,ANS间相互作用涉及复杂的调节机制,对于特定的心律失常有不同的影响。

在房性心律失常中,交感神经和副交感神经的过度激活均在其发生过程中起着重要作用^[6]。但在 VA

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81970287)

通信作者:江洪, E-mail: hongj0505@126.com

中,特别是在心肌缺血的情况下,交感神经过度激活明显增加心律失常的发生风险,而副交感神经激活主要起到抗心律失常的作用。在某些遗传性心脏离子通道病中,例如长 QT 间期综合征和儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速(catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, CPVT),交感神经过度激活会触发 VA 和心源性猝死。在 Brugada 综合征中,交感神经激活可抑制心律失常的发生,而副交感神经激活可能会导致心律失常^[7]。因此,交感神经的过度激活与副交感神经调控作用的减弱和/或增强都可能通过复杂的机制,增加心脏电生理的不稳定性,诱导心律失常的发生。

2 心律失常的神经免疫相互作用解剖基础

神经系统和免疫系统通常通过特定的大脑区域、传入和传出神经以及神经体液途径进行交流,近年来研究已充分证明神经系统和免疫系统之间存在深层的相互作用。ANS 神经轴是神经免疫和心血管系统相互作用的关键载体,心血管系统的生理病理反应均受到 ANS 的深度影响,在心律失常相关疾病,尤其是 VA 中,ANS 失衡表现出的心脏交感神经过度激活和免疫炎症反应是其典型特征。

ANS 的神经纤维按照生理功能不同可分为感觉传入和运动传出神经纤维,二者将大脑与周围内脏器官和组织连接起来。在心脏 ANS 中,支配心脏的交感节前神经来自脊髓的上胸段,交感神经节后神经元的胞体位于颈上神经节、星状神经节以及胸上神经节^[8],神经纤维向下传递进而支配整个心脏的电生理活动;心脏副交感神经元胞体位于心脏神经节内,接收来自迷走神经的节前输入^[9]。与心脏感觉神经突起相关的神经元主要位于从第七颈段到第四胸段的背根神经节以及结状神经节,心脏的迷走神经感觉神经元主要投射到延髓的孤束核^[10]。

在中枢神经系统中,延髓头端腹外侧区(rostral ventrolateral medulla, RVLM)是调节心血管系统的交感神经支配的关键部位^[11],RVLM 接收来自下丘脑室旁核(paraventricular hypothalamic nucleus, PVN)的轴突投射,并向下激活交感节前神经元。因此,PVN-RVLM 通路是交感神经活动调节的重要通路,PVN-RVLM 通路同时也受到穹窿下器的控制^[12]。在中枢神经系统中,穹窿下器神经元和下丘脑终板血管区能有效感知周围激素和循环代谢物,是神经免疫交流的重要参与者^[13],也是心血管功能调节的重要区域^[14]。副交感节前神经元的胞体主要位于延髓疑核,部分位于迷走神经背侧运动核^[10],来自迷走神经的兴奋信号刺激孤

束核中的中间神经元可激活 RVLM 中的抑制性神经元,从而抑制 RVLM 中的神经活动,降低交感神经的兴奋性。

自主神经失衡是心律失常的关键触发因素,中枢神经系统可通过 ANS 神经轴及脑室周围器官感知神经免疫串扰,从而影响心律失常的发生和发展。同时初级淋巴器官、次级淋巴器官以及黏膜相关淋巴组织均受到 ANS 的严格调控^[15],自主神经失衡会诱导免疫器官不同程度的免疫反应。并且神经元表达细胞因子受体,免疫反应产生的细胞因子可作用于神经元相对应的细胞因子受体影响神经元活动,在自主神经失衡的条件下,进一步通过神经免疫相互作用导致心律失常的发生风险增加。

3 心律失常的神经免疫相互作用

ANS 是心脏功能的重要调节器,其作用深刻影响心脏的电生理活动。早期研究心脏自主神经活性与炎症之间关系的大多是横断面研究,很少有纵向研究。随着对心肌梗死后恶性心律失常发生风险增加与交感神经系统过度激活和免疫炎症改变研究的不断深入,以及对 ANS 在病理生理情况下调节免疫功能所起作用认识的不断加深,推动了心律失常的神经免疫相互作用的研究。

3.1 神经免疫紊乱诱导心律失常

心力衰竭和急性心肌缺血等心肌损伤易诱导心脏的电重构、结构重构及神经重构,尤其是诱发心脏自主神经失衡,进而引发心律失常。在急性心肌缺血和心力衰竭慢性演变的病理生理过程中,均发现心肌中存在炎症细胞积聚,急性心肌缺血可通过增强骨髓中的交感神经信号,刺激脾脏储库中的髓样细胞生成^[16],神经免疫紊乱又可激活造血干细胞,刺激骨髓造血生态位,通过 CCR2 信号轴排出单核细胞补充脾脏^[17],加重免疫炎症反应。Ajjola 等^[18]研究表明,心肌病和心律失常患者的星状神经节存在显著的白细胞浸润,并伴随明显的氧化应激、免疫炎症及卫星胶质细胞激活。Rizzo 等^[19]分析长 QT 间期综合征和 CPVT 患者的左侧星状神经节标本发现,T 细胞介导的对神经节细胞的细胞毒性作用可能增强肾上腺素能神经元活性,从而触发或增强长 QT 间期综合征和 CPVT 患者的心脏电生理不稳定性。此外,炎症细胞因子可通过诱导血脑屏障血管周围巨噬细胞的环氧化酶-2 活性,增加前列腺素 E₂ 的产生来刺激心肌梗死后交感神经的过度激活^[20]。这表明心肌损伤产生的炎症信号可激活交感神经并进一步调控免疫炎症反应,神经系统和免疫系统作用相互交织,加剧免疫

紊乱和自主神经失衡,进而影响心律失常。

除心血管疾病的器质性改变导致自主神经失衡外,研究发现自身免疫相关疾病也可导致 ANS 功能障碍从而诱发心血管疾病。Gawalko 等^[21]提出风湿性疾病中的心律失常发病机制通常由心肌炎症、纤维化和自主神经功能障碍引起。有研究^[22]发现结节病、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、硬皮病和 1 型糖尿病等自身免疫疾病与心律失常的发生也存在明确的相关性。病理性免疫炎症反应可致使自主神经失衡诱导心律失常。与之类似,近年来动物实验证明免疫炎症因子直接作用于心脏自主神经,导致神经免疫微环境改变进而促使心律失常的发生。免疫炎症因子白细胞介素-17A 和白细胞介素-1 β 通过调节神经元炎症反应进而恶化心脏自主神经的神经重构,诱导正常心脏不稳定的心电生理反应,从而导致 VA 发病率增加^[23-24]。瘦素作为脂肪组织分泌的参与免疫调节的炎症脂肪因子,直接作用于心脏自主神经节,也可导致交感神经过度激活^[25],增加心肌梗死后 VA 的发生风险。

3.2 神经免疫途径调控心律失常

无论是在稳定状态还是心肌损伤时,心脏的免疫细胞都会调节心肌功能,同时心脏也受到自主神经系统的直接神经支配^[26];表明心脏本身就是一个高度受神经免疫共同调节的器官。免疫炎症介导的星状神经节功能障碍是与心律失常相关的交感神经传递增强的重要介质和关键靶点,既往研究证实心脏交感神经去神经支配可作为控制心律失常的重要神经调节干预方式。在结扎冠状动脉左前降支的小鼠心肌梗死模型中,Ziegler 等^[8]发现心脏交感神经去神经支配可通过减少心肌中的炎症细胞浸润来影响与心肌梗死相关的慢性重构,改善心肌梗死后心脏功能,降低心律失常的发生风险。低水平迷走神经刺激是一种新兴的无创神经调节疗法,在 Yu 等^[27]的研究中,以耳屏迷走神经刺激出现窦性心率减慢为刺激阈值,在低于刺激阈值 80% 的刺激强度下进行慢性低水平耳屏迷走神经刺激可减少炎症反应,减弱心脏结构和自主神经重构,并改善慢性心肌梗死犬模型的心室功能。临床研究^[28]表明,低于耳屏迷走神经刺激阈值 50% 的低水平耳屏迷走神经刺激还可抑制房颤并降低阵发性房颤患者的炎症细胞因子水平。Zhou 等^[29-30]的研究证实脂联素可能通过调节 AMP 活化蛋白激酶抑制核因子- κ B 信号传导以及促进巨噬细胞表型转变来减弱心脏 ANS 的炎症反应,抑制心脏交感神经重构并减轻心肌梗死后的心脏重构,降低心律失常的发生风

险。以上研究表明,通过干预交感神经与副交感神经对心脏的支配,可改善心脏的免疫炎症,减少心律失常的发生。除此以外,研究发现抑制活化星形胶质细胞可显著降低 PVN 中的神经炎症和神经元活化,进而减轻心脏交感神经过度激活,从而减少心肌梗死后 VA 的发生^[31-32],这表明调控中枢交感神经相关核团的神经免疫紊乱是防治心肌梗死后心律失常的潜在治疗靶点。

4 结语

大量研究结果显示,ANS 失衡和免疫炎症反应在心脏自主神经失衡致心律失常的发生和发展过程中起重要作用,二者互为因果。一方面,自主神经的正常生理稳态被打破导致免疫反应同步激活;另一方面,免疫炎症紊乱会导致交感神经和副交感神经调控失衡,进而增加心律失常的发生风险。目前,已有大量研究探讨神经免疫在中枢神经系统相关疾病中的作用。在心血管疾病中,心律失常、高血压和冠心病等疾病的神经免疫机制也是研究热点。探索明确神经免疫相互作用致心律失常的病理生理机制,从而实现通过神经免疫途径调节心脏自主神经,有望为抗心律失常的治疗方案提供新思路。

参考文献

- [1] Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in the 21st century: novel methods and new insights[J]. *Circ Res*, 2020, 127(1): 4-20.
- [2] Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. *Circulation*, 2018, 138(13): e210-e271.
- [3] Essien UR, Kornej J, Johnson AE, et al. Social determinants of atrial fibrillation[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(11): 763-773.
- [4] Shivkumar K, Ajjola OA, Anand I, et al. Clinical neurocardiology defining the value of neuroscience-based cardiovascular therapeutics[J]. *J Physiol*, 2016, 594(14): 3911-3954.
- [5] Shen MJ, Zipes DP. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias[J]. *Circ Res*, 2014, 114(6): 1004-1021.
- [6] Sharifov OF, Fedorov VV, Beloshapko GG, et al. Roles of adrenergic and cholinergic stimulation in spontaneous atrial fibrillation in dogs[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(3): 483-490.
- [7] Polovina MM, Vukicevic M, Banko B, et al. Brugada syndrome: a general cardiologist's perspective[J]. *Eur J Intern Med*, 2017, 44: 19-27.
- [8] Ziegler KA, Ahles A, Wille T, et al. Local sympathetic denervation attenuates myocardial inflammation and improves cardiac function after myocardial infarction in mice[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(2): 291-299.
- [9] Hasan W. Autonomic cardiac innervation: development and adult plasticity[J]. *Organogenesis*, 2013, 9(3): 176-193.
- [10] Pavlov VA, Chavan SS, Tracey KJ. Molecular and functional neuroscience in

- immunity[J]. *Annu Rev Immunol*, 2018, 36:783-812.
- [11] Koba S, Hanai E, Kumada N, et al. Sympathoexcitation by hypothalamic paraventricular nucleus neurons projecting to the rostral ventrolateral medulla [J]. *J Physiol*, 2018, 596(19):4581-4595.
- [12] Smith PM, Ferguson AV. Circulating signals as critical regulators of autonomic state—Central roles for the subfornical organ [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2010, 299(2):R405-R415.
- [13] Reardon C, Murray K, Lomax AE. Neuroimmune communication in health and disease [J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(4):2287-2316.
- [14] Cancelliere NM, Black EA, Ferguson AV. Neurohumoral integration of cardiovascular function by the lamina terminalis [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2015, 17(12):93.
- [15] Felten DL, Livnat S, Felten SY, et al. Sympathetic innervation of lymph nodes in mice [J]. *Brain Res Bull*, 1984, 13(6):693-699.
- [16] Nahrendorf M. Myeloid cell contributions to cardiovascular health and disease [J]. *Nat Med*, 2018, 24(6):711-720.
- [17] Heid T, Sager HB, Courties G, et al. Chronic variable stress activates hematopoietic stem cells [J]. *Nat Med*, 2014, 20(7):754-758.
- [18] Ajjola OA, Hoover DB, Simerly TM, et al. Inflammation, oxidative stress, and glial cell activation characterize stellate ganglia from humans with electrical storm [J]. *JCI Insight*, 2017, 2(18):e94715.
- [19] Rizzo S, Basso C, Troost D, et al. T-cell-mediated inflammatory activity in the stellate ganglia of patients with ion-channel disease and severe ventricular arrhythmias [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014, 7(2):224-229.
- [20] Yu Y, Zhang ZH, Wei SG, et al. Brain perivascular macrophages and the sympathetic response to inflammation in rats after myocardial infarction [J]. *Hypertension*, 2010, 55(3):652-659.
- [21] Gawałko M, Balsam P, Łodziński P, et al. Cardiac arrhythmias in autoimmune diseases [J]. *Circ J*, 2020, 84(5):685-694.
- [22] Bratton BO, Martelli D, McKinley MJ, et al. Neural regulation of inflammation: no neural connection from the vagus to splenic sympathetic neurons [J]. *Exp Physiol*, 2012, 97(11):1180-1185.
- [23] Wang M, Li S, Zhou X, et al. Increased inflammation promotes ventricular arrhythmia through aggravating left stellate ganglion remodeling in a canine ischemia model [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 248:286-293.
- [24] Deng J, Zhou X, Wang M, et al. The effects of interleukin 17A on left stellate ganglion remodeling are mediated by neuroimmune communication in normal structural hearts [J]. *Int J Cardiol*, 2019, 279:64-71.
- [25] Wang Y, Yu L, Meng G, et al. Mast cells modulate the pathogenesis of leptin-induced left stellate ganglion activation in canines [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 269:259-264.
- [26] Coote JH, Chauhan RA. The sympathetic innervation of the heart: important new insights [J]. *Auton Neurosci*, 2016, 199:17-23.
- [27] Yu L, Wang S, Zhou X, et al. Chronic intermittent low-level stimulation of tragus reduces cardiac autonomic remodeling and ventricular arrhythmia inducibility in a post-infarction canine model [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2016, 2(3):330-339.
- [28] Stavarakis S, Humphrey MB, Scherlag BJ, et al. Low-level transcutaneous electrical vagus nerve stimulation suppresses atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(9):867-875.
- [29] Zhou Z, Li S, Sheng X, et al. Interactions between metabolism regulator adiponectin and intrinsic cardiac autonomic nervous system: a potential treatment target for atrial fibrillation [J]. *Int J Cardiol*, 2020, 302:59-66.
- [30] Zhou Z, Liu C, Xu S, et al. Metabolism regulator adiponectin prevents cardiac remodeling and ventricular arrhythmias via sympathetic modulation in a myocardial infarction model [J]. *Basic Res Cardiol*, 2022, 117(1):34.
- [31] Chen J, Yin D, He X, et al. Modulation of activated astrocytes in the hypothalamus paraventricular nucleus to prevent ventricular arrhythmia complicating acute myocardial infarction [J]. *Int J Cardiol*, 2020, 308:33-41.
- [32] Wang S, Wu L, Li X, et al. Light-emitting diode therapy protects against ventricular arrhythmias by neuro-immune modulation in myocardial ischemia and reperfusion rat model [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1):139.

收稿日期:2022-07-21