

## 自主神经调控免疫重构与心房颤动的发生

王学文 柯元甲 赵庆彦

(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,湖北 武汉 430060)

**【摘要】** 研究早已显示自主神经对免疫系统具有调控作用。交感神经通过释放去甲肾上腺素激活  $\beta_2$  肾上腺素受体,可调节免疫细胞的增殖、分化、成熟和效应功能,通过 p38 调节巨噬细胞极化及 p53 信号通路调节心肌炎性反应,从而增加心房颤动的易感性;迷走神经通过释放乙酰胆碱,特异性结合并激活组织巨噬细胞表面的  $\alpha_7$  烟碱型乙酰胆碱受体,选择性地抑制致炎细胞因子释放,对心房颤动的易感性有明显抑制作用。现对自主神经调控免疫重构在心房颤动发生和维持中的最近研究进展做一综述。

**【关键词】** 心血管病学;自主神经;免疫重构;心房颤动

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.07.016

## Autonomic Nerve Regulates Immune Remodeling and Occurrence of Atrial Fibrillation

WANG Xuewen, KE Yuanjia, ZHAO Qingyan

(Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University; Cardiovascular Research Institute, Wuhan University; Hubei Key Laboratory of Cardiology, Wuhan 430060, Hubei, China)

**【Abstract】** Studies have long shown that the autonomic nerve has a regulatory effect on the immune system. Sympathetic nerves activate  $\beta_2$ -adrenergic receptor by releasing norepinephrine, which can regulate the proliferation, differentiation, maturation and effector function of immune cells, regulate macrophage polarization through p38 and myocardial inflammatory response through p53 signaling pathway, thereby increasing the susceptibility to atrial fibrillation. The vagus nerve specifically binds and activates the  $\alpha_7$  nicotinic acetylcholine receptor on the surface of tissue macrophages by releasing acetylcholine, selectively inhibiting the release of pro-inflammatory cytokines, and significantly inhibiting the susceptibility to atrial fibrillation. This article reviews the recent research progress of autonomic nerve regulation of immune remodeling in the occurrence and maintenance of atrial fibrillation.

**【Key words】** Cardiology; Autonomic nerve; Immune remodeling; Atrial fibrillation

近年来,越来越多的证据显示心房颤动(房颤)发生的过程中免疫微环境会发生明显改变,主要表现为心房免疫细胞的招募、激活和再分布,以及免疫因子的异常分泌,其称之为“免疫重构”。自主神经对免疫的调控参与了心房电重构和结构重构等这些房颤基质改变的过程,对房颤的发生和维持具有重要作用。研究自主神经调控免疫在房颤发生中的作用有助于对房颤的发病机制和治疗提供新的依据和靶点。笔者对此做一综述。

### 1 房颤与免疫重构

正常成人心脏细胞主要由心肌细胞、成纤维细胞、内皮细胞和免疫细胞等 11 种细胞组成,其中免疫细胞占心房细胞总量的 10.4%<sup>[1]</sup>。这些免疫细胞包括心脏固有的免疫细胞和来自循环的外源性免疫细

胞,主要有单核巨噬细胞、中性粒细胞、肥大细胞、T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞等,它们与非免疫细胞通过直接或间接方式相互作用。心外膜脂肪组织及心包液中也含有一些免疫细胞,是病理条件下心脏免疫细胞浸润的主要来源<sup>[2-3]</sup>。

房颤患者免疫细胞的招募、激活和再分布主要表现为心房局部和全身免疫细胞的改变。局部心肌由于不规则的电活动和心脏手术刺激等导致的钙超载、氧化应激及细胞凋亡可激活局部免疫细胞,导致细胞因子的释放及炎症级联反应<sup>[4]</sup>。房颤患者心房肌中性粒细胞、CD68<sup>+</sup> 巨噬细胞以及 CD8<sup>+</sup>、CD3<sup>+</sup> 淋巴细胞浸润明显增加<sup>[5-7]</sup>,免疫荧光分析显示巨噬细胞以 M1 促炎性巨噬细胞为主,最近的研究显示房颤患者心房组织中 M2 型巨噬细胞含量也明显增加<sup>[8]</sup>。另

基金项目:国家自然科学基金(81970277,82170312)

通信作者:赵庆彦, E-mail: ruyan71@163.com

外, Liao 等<sup>[9]</sup>在通过主动脉弓缩窄术(transverse aortic constriction, TAC)形成的压力负荷小鼠模型中,与假手术组小鼠相比, TAC 手术组小鼠第 10 天肥大细胞浸润的数量增加了 2.5 倍;心房肥大细胞浸润和纤维化,使心房在短阵快速脉冲刺激后房颤易感性增强,色甘酸钠稳定肥大细胞可减轻 TAC 后心脏的房颤易感性。Uemura 等<sup>[10]</sup>观察到注射链脲佐菌素诱导的高血糖增加了野生型小鼠左心房肥大细胞浸润和不均一间质纤维化,经食管短阵快速脉冲刺激容易诱发房颤,而在肥大细胞缺陷小鼠中使用同样的方法未观察到上述现象。

房颤患者的全身免疫系统也发生不同的变化,主要包括细胞因子、趋化因子、自身抗体等免疫因子的异常分泌。有研究<sup>[11]</sup>发现房颤患者血浆中促炎性细胞因子水平明显升高,包括白细胞介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 、IL-6、IL-18 及肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$ 。流式细胞分析房颤患者外周血的程序性死亡-1 及其配体表达下调<sup>[12]</sup>,使免疫负性调控因子功能受损。房颤患者外周血中 CD4<sup>+</sup>T 细胞比例增加,以发挥免疫抑制作用为主的调节性 T 细胞比例下降<sup>[13]</sup>,从而导致免疫激活和抑制的失衡;还有研究<sup>[14]</sup>表明 T 细胞亚型 Th17 相关细胞因子如 IL-17A、IL-17F、IL-21、IL-22 是房颤发生的独立危险因子;转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )已被证实参与房颤纤维化、心房结构重构<sup>[15]</sup>。房颤还伴随一些自身抗体水平的增加, Hu 等<sup>[16]</sup>对 71 例非瓣膜性房颤患者和 75 例年龄、性别匹配的健康对照组血清进行抗  $\beta_1$  肾上腺素受体( $\beta_1$ -adrenergic receptor,  $\beta_1$ -AR)抗体、M<sub>2</sub> 毒蕈碱受体自身抗体检测,结果显示这些抗体在非瓣膜性房颤患者中明显高于健康对照组。这些免疫因子的重构与房颤发生发展密切相关。

## 2 自主神经调节免疫的经典通路

自主神经和免疫系统的相互作用在维持生理稳态、应激、抵御感染和损伤的过程中发挥重要作用。自主神经调节免疫的经典通路主要分为交感神经和迷走神经对免疫的调节。交感神经活性增强增加去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)释放,通过  $\beta_2$  肾上腺素受体激活细胞内信号通路环磷酸腺苷蛋白激酶 A, 调节免疫细胞的增殖、分化、成熟和效应功能<sup>[17]</sup>。Borovikova 等<sup>[18]</sup>首次提出传出迷走神经纤维参与一种脑-免疫的信号通路,通过释放乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)控制 TNF 和其他促炎性细胞因子的产生。他们对大鼠双侧颈部迷走神经切开后注入致死剂量的内毒素,电刺激迷走神经远端可显著降低血清中 TNF 的含量,但无迷走神经刺激大鼠的血清

TNF 峰值显著增加;电刺激迷走神经远端可降低内毒素刺激的肝脏 TNF 合成,无迷走神经刺激大鼠的肝脏 TNF 合成增加。另有研究<sup>[19-20]</sup>证实迷走神经刺激释放的 ACh 特异性结合并激活组织巨噬细胞表面的  $\alpha 7$  烟碱型乙酰胆碱受体( $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor,  $\alpha 7$ nAChR),选择性地抑制致炎细胞因子释放。这种神经免疫反应被称为“胆碱能抗炎通路”。

## 3 自主神经调控免疫与房颤

### 3.1 交感神经调节免疫与房颤

有研究<sup>[21]</sup>显示交感神经张力变化可调节免疫炎症,激活心肌炎症浸润,交感神经释放的 NE 显著增加内皮细胞和巨噬细胞中 p53 的表达,降低内皮细胞  $\beta_2$  肾上腺素受体的表达,减轻心脏炎症。另有研究<sup>[22]</sup>发现,小鼠注射  $\alpha_1$  肾上腺素受体( $\alpha_1$ -adrenergic receptor,  $\alpha_1$ -AR)激动剂(苯肾上腺素)后,心肌炎症细胞因子 IL-6、趋化因子单核细胞趋化蛋白(monocyte chemoattractant protein, MCP)-1 和 MCP-5 表达增加,心肌巨噬细胞浸润,  $\alpha_1$ -AR 拮抗剂(哌唑嗪)预处理可阻断这些效应。此外,苯肾上腺素注射显著增加心脏中 NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)的表达以及半胱氨酸蛋白酶 1 和 IL-18 的表达,结果提示  $\alpha_1$ -AR 通过激活 NLRP3 炎性小体诱导心肌巨噬细胞浸润和炎症反应。Wang 等<sup>[23]</sup>早期研究提示肾去交感神经能明显抑制长期快速起搏犬心房引起的心房肌炎性因子的升高,降低肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性和心房重构,抑制房颤诱发。

Wang 等<sup>[24]</sup>进一步研究了交感神经调节免疫细胞活化在房颤中的作用机制,他们将犬随机分为 4 组:正常对照组、卒中组、卒中联合巨噬细胞清除组、卒中联合左星状神经节消融(left stellate ganglion ablation, LSGA)组,通过快速刺激心房来观察交感神经张力改变在房颤发生中的作用。结果发现犬急性脑卒中 3 d 后左星状神经节电活动增加,心房巨噬细胞浸润增加, TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$  水平升高,心房不应期离散度升高且易诱发房颤;心房肌给予巨噬细胞清除剂或 LSGA 后,房颤诱发频率明显降低, LSGA 后左右心房巨噬细胞和炎症因子也明显减少。Yang 等<sup>[25]</sup>进一步研究了星状神经节对心房巨噬细胞极化与房颤的作用机制。他们发现卒中犬心房中电导钙激活钾通道(intermediate-conductance  $\text{Ca}^{2+}$ -activated  $\text{K}^+$  channel, SK4)表达及 NE、 $\beta_1$ -AR、p38、c-Fos 水平均高于对照组或 LSGA 组;对照组与 LSGA 组犬心房 SK4 表达及 NE、 $\beta_1$ -AR、p38、c-Fos 水平差异无统计学意义,结果显示离断左星状神经节后能明显抑制卒中犬心房的 NE、 $\beta_1$ -AR、p38 和 c-Fos 水平,降低 SK4 表达并抑制心房

肌促炎性巨噬细胞的极化。本研究结果提示星状神经节对房颤的作用与 p38 调节巨噬细胞极化有关。

### 3.2 迷走神经调节免疫与房颤

早期研究<sup>[26]</sup>显示迷走神经在房颤发生中起重要作用:高强度刺激迷走神经可诱发房颤,低强度刺激迷走神经可抑制房颤。张友京等<sup>[27]</sup>探讨了低强度刺激迷走神经抑制房颤的作用机制,发现低强度刺激迷走神经抑制房颤与胆碱能抗炎通路有密切关系。他们首选分别给予 12 只犬快速右心房刺激(800 次/min)6 h,连续 3 h 刺激后,对照组于 4 个心房神经节丛(ganglionated plexus, GP)区域注射 0.9% NaCl 溶液,激动组于 4 个 GP 区域注射含  $\alpha 7nAChR$  激动剂的 0.9% NaCl 溶液。于实验基线期、每小时刺激末检测心房及肺静脉有效不应期(effective refractory period, ERP)、ERP 离散度、房颤诱发情况;实验基线期、3 h 刺激末、实验终点分别取静脉血检测 TNF- $\alpha$ 、IL-6、ACh;电生理检查完毕后取心房、右前 GP 组织检测 TNF- $\alpha$ 、IL-6、ACh 及转录激活蛋白 3 的表达水平,免疫荧光检测  $\alpha 7nAChR$  蛋白的定位表达。结果发现快速刺激两组犬心房后,心房肌和肺静脉的 ERP、房颤周长较基线期均明显缩短,房颤诱发率均明显升高;激动组注射  $\alpha 7nAChR$  激动剂后,犬心房和肺静脉的 ERP、房颤周长逐渐延长,房颤诱发率降低、持续时间逐渐缩短。心房快速刺激 6 h 后,两组血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等水平均明显升高,ACh 表达显著降低;与对照组相比,注射  $\alpha 7nAChR$  激动剂组的犬心房及右前 GP 组织中 TNF- $\alpha$ 、IL-6 表达水平显著降低,而 ACh 表达差异无统计学意义,转录激活蛋白 3 表达水平明显升高。结果提示激动  $\alpha 7nAChR$  介导的胆碱能抗炎通路能降低炎症因子水平,抑制心房快速刺激引起的心房肌电重构和房颤的诱发<sup>[27]</sup>。另一项研究<sup>[28]</sup>发现 GP 注射  $\alpha 7nAChR$  特异性拮抗剂可抑制低水平迷走神经刺激对心房电生理和炎症细胞因子的影响。

有研究<sup>[29-30]</sup>显示 GP 以胆碱能神经为主,低强度犬心脏 GP 刺激明显增加血清 ACh 水平,降低血清 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、IL-6、高迁移率族蛋白 1 水平。Zhao 等<sup>[31]</sup>在另一项研究中将 13 只犬分为假手术组和 GP 消融组,假手术组开胸后即刻和术后 8 周测量心房 ERP、房颤诱发;GP 消融组开胸后在进行右前和右下 GP 消融前、消融后即刻及术后 8 周测量心房 ERP、房颤诱发。术前和术后 8 周采集静脉血,8 周后立即切除心脏取心房肌组织检测 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6。结果显示假手术组及 GP 消融组在 GP 消融前后均未诱发房颤,GP 消融后 8 周消融组均诱发房颤。假手术组和 GP 消融组的静脉血 CRP、TNF- $\alpha$ 、

IL-6 在开胸前和 8 周后无明显差异;8 周后 GP 消融组心房组织 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平升高,CRP 水平无明显变化,提示 GP 消融去胆碱能神经后心房炎症因子的升高增加了房颤的易感性。

另外,Zhao 等<sup>[32]</sup>还发现正中神经刺激也能增加迷走神经张力,抑制房颤诱发。他们将犬分为:假手术组进行持续 3 h(800 次/min)的高频心房起搏;正中神经刺激组 1 进行相同的高频心房起搏联合正中神经刺激 3 h;正中神经刺激组 2 进行相同的高频心房起搏联合正中神经刺激 3 h,另在心房及心耳心外膜表面使用  $\alpha 7nAChR$  阻断剂;空白对照组用于检测心房炎症因子浓度。结果显示假手术组在快速心房起搏时,血浆及左右心房组织 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平较基础状态明显升高,ACh 水平降低;然而,正中神经刺激组 1、组 2 的血浆 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平无明显升高,ACh 水平较基础状态无显著差异;正中神经刺激组 2 左右心房组织的 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平升高。研究证明正中神经刺激通过激活迷走神经抑制血浆、心房组织炎症因子水平,使用  $\alpha 7nAChR$  阻断剂能阻断迷走神经降低炎症反应的效应<sup>[31]</sup>。Yin 等<sup>[33]</sup>在随后的临床研究也证实了迷走神经活动可产生抑制免疫炎症、降低房颤易感性的作用,他们通过对房颤消融术后患者进行针刺内关穴治疗来增加患者迷走神经张力,结果显示针刺组血清炎症因子水平、房颤复发率均低于对照组。

### 4 总结

综上所述,交感神经及迷走神经通过对免疫的调节均参与了房颤的发生发展,干预自主神经或神经调节免疫的相关信号通路可抑制房颤的发生,这可能成为临床治疗房颤的新方向。

### 参考文献

- [1] Litviňuková M, Talavera-López C, Maatz H, et al. Cells of the adult human heart [J]. *Nature*, 2020, 588(7838): 466-472.
- [2] Butts B, Goeddel LA, George DJ, et al. Increased inflammation in pericardial fluid persists 48 hours after cardiac surgery [J]. *Circulation*, 2017, 136(23): 2284-2286.
- [3] Horckmans M, Bianchini M, Santovito D, et al. Pericardial adipose tissue regulates granulopoiesis, fibrosis, and cardiac function after myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2018, 137(9): 948-960.
- [4] Liu Y, Shi Q, Ma Y, et al. The role of immune cells in atrial fibrillation [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 123: 198-208.
- [5] Smorodina N, Bláha M, Melenovsky V, et al. Analysis of immune cell populations in atrial myocardium of patients with atrial fibrillation or sinus rhythm [J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0172691.
- [6] Stavrakis S, Stoner JA, Humphrey MB, et al. TREAT AF (Transcutaneous Electrical Vagus Nerve Stimulation to Suppress Atrial Fibrillation): a randomized clinical trial [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2020, 6(3): 282-291.
- [7] Hohmann C, Pfister R, Mollenhauer M, et al. Inflammatory cell infiltration in left atrial appendageal tissues of patients with atrial fibrillation and sinus rhythm

- [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):1685.
- [8] Watson CJ, Glezeva N, Horgan S, et al. Atrial tissue pro-fibrotic M2 macrophage marker CD163 +, gene expression of procollagen and B-type natriuretic peptide [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(11):e013416.
- [9] Liao CH, Akazawa H, Tamagawa M, et al. Cardiac mast cells cause atrial fibrillation through PDGF-A-mediated fibrosis in pressure-overloaded mouse hearts[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(1):242-253.
- [10] Uemura K, Kondo H, Ishii Y, et al. Mast cells play an important role in the pathogenesis of hyperglycemia-induced atrial fibrillation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2016, 27(8):981-989.
- [11] Maida CD, Vasto S, di Raimondo D, et al. Inflammatory activation and endothelial dysfunction markers in patients with permanent atrial fibrillation: a cross-sectional study [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(9):8423-8433.
- [12] Liu L, Zheng Q, Lee J, et al. PD-1/CD-1 expression on CD(4+) T cells and myeloid DCs correlates with the immune pathogenesis of atrial fibrillation [J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(6):1223-1233.
- [13] Sulzgruber P, Koller L, Winter MP, et al. The impact of CD4+ CD28<sup>null</sup> T-lymphocytes on atrial fibrillation and mortality in patients with chronic heart failure[J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(2):349-356.
- [14] Wu N, Xu B, Liu Y, et al. Elevated plasma levels of Th17-related cytokines are associated with increased risk of atrial fibrillation [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:26543.
- [15] Nattel S. Molecular and cellular mechanisms of atrial fibrosis in atrial fibrillation [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2017, 3(5):425-435.
- [16] Hu B, Sun Y, Li S, et al. Association of  $\beta_1$ -adrenergic,  $M_2$ -muscarinic receptor autoantibody with occurrence and development of nonvalvular atrial fibrillation [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2016, 39(12):1379-1387.
- [17] Lorton D, Bellinger DL. Molecular mechanisms underlying  $\beta$ -adrenergic receptor-mediated cross-talk between sympathetic neurons and immune cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(3):5635-5665.
- [18] 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.
- [19] Zila I, Mokra D, Kopincova J, et al. Vagal-immune interactions involved in cholinergic anti-inflammatory pathway [J]. *Physiol Res*, 2017, 66 (suppl 2):S139-S145.
- [20] Búez-Pagán CA, Delgado-Vélez M, Lasalde-Dominicci JA. Activation of the macrophage  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor and control of inflammation [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2015, 10(3):468-476.
- [21] Yoshida Y, Shimizu I, Katsuomi G, et al. p53-Induced inflammation exacerbates cardiac dysfunction during pressure overload [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 85:183-198.
- [22] Xin JZ, Wu JM, Hu GM, et al.  $\alpha_1$ -AR overactivation induces cardiac inflammation through NLRP3 inflammasome activation [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(3):311-318.
- [23] Wang X, Zhao Q, Huang H, et al. Effect of renal sympathetic denervation on atrial substrate remodeling in ambulatory canines with prolonged atrial pacing [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5):e64611.
- [24] Wang Y, Xiong X, Xie B, et al. A brain-stellate ganglion-atrium network regulates atrial fibrillation vulnerability through macrophages in acute stroke [J]. *Life Sci*, 2019, 237:116949.
- [25] Yang M, Wang Y, Xiong X, et al. SK4 calcium-activated potassium channels activated by sympathetic nerves enhances atrial fibrillation vulnerability in a canine model of acute stroke [J]. *Heliyon*, 2020, 6(5):e03928.
- [26] Kharbanda RK, van der Does WFB, van Staveren LN, et al. Vagus nerve stimulation and atrial fibrillation: revealing the paradox [J]. *Neuromodulation*, 2022, 25(3):356-365.
- [27] 张友京, 赵庆彦, 张淑娟, 等. 急性干预  $\alpha 7$  亚单位的 N 型乙酰胆碱受体介导的胆碱能抗炎通路对犬快速心房刺激诱发心房颤动的影响 [J]. *中华心律失常学杂志*, 2017, 21(5):414-420.
- [28] Zhang SJ, Huang CX, Zhao QY, et al. The role of  $\alpha 7$ nAChR-mediated cholinergic anti-inflammatory pathway in vagal nerve regulated atrial fibrillation [J]. *Int Heart J*, 2021, 62(3):607-615.
- [29] He B, Lu Z, He W, et al. Low-intensity atrial ganglionated plexi stimulation decreases the serum level of inflammatory factors in canine [J]. *Heart Lung Circ*, 2015, 24(4):407-410.
- [30] Zhao QY, Huang H, Zhang SD, et al. Atrial autonomic innervation remodelling and atrial fibrillation inducibility after epicardial ganglionic plexi ablation [J]. *Europace*, 2010, 12(6):805-810.
- [31] Zhao Q, Zhang S, Huang H, et al. Inflammation abnormalities and inducibility of atrial fibrillation after epicardial ganglionated plexi ablation [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2011, 104(4):227-233.
- [32] Zhao Q, Zhang S, Zhao H, et al. Median nerve stimulation prevents atrial electrical remodelling and inflammation in a canine model with rapid atrial pacing [J]. *Europace*, 2018, 20(4):712-718.
- [33] Yin J, Yang M, Yu S, et al. Effect of acupuncture at Neiguan point combined with amiodarone therapy on early recurrence after pulmonary vein electrical isolation in patients with persistent atrial fibrillation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2019, 30(6):910-917.

收稿日期:2022-10-07

欢迎投稿 · 欢迎订阅