

下丘脑腹内侧核影响心脏自主神经系统的研究进展

刘子韩 余锂镭

(武汉大学人民医院心内科 自主神经调控湖北省重点实验室 武汉大学心脏自主神经研究中心 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】 心脏接受自主神经系统的支配和调控,且交感神经过度激活是心血管疾病进展的关键触发因素。来自下丘脑的心血管自主神经中枢核团可以通过调控外周自主神经系统活性和功能,进而调节心脏生理功能并改善心血管疾病的预后。下丘脑腹内侧核是调控代谢和情绪的重要核团之一,其与下丘脑中的心血管中枢核团及自主神经系统之间存在密切联系,理解三者之间作用关系有助于对脑心交互相关的心血管疾病发病机制的理解,明确下丘脑腹内侧核调控心脏自主神经系统的信号通路和神经递质。现就下丘脑腹内侧核对心脏自主神经系统的调控作用、可能涉及的神经投射和分子信号通路以及调控策略进行综述。

【关键词】 下丘脑腹内侧核;自主神经系统;心血管系统;下丘脑-垂体-肾上腺轴

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.11.013

Progress in Study of Ventromedial Hypothalamic Nucleus and Cardiac Autonomic Nervous System

LIU Zihan, YU Lilei

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

【Abstract】 The heart is innervated and regulated by the autonomic nervous system, and excessive activation of the sympathetic nervous system is a key trigger factor for the progression of cardiovascular disease. Cardiovascular autonomic central nuclei in the hypothalamus can regulate cardiac physiological functions and improve the prognosis of cardiovascular diseases by regulating the activity and function of the peripheral autonomic nervous system. Ventromedial hypothalamic nucleus (VMH) is one of the most important nuclei that regulate metabolism and emotion. It is closely related to the cardiovascular central nucleus and the autonomic nervous system in the hypothalamus. Understanding the relationship between the three can help to understand the pathogenesis of cardiovascular diseases related to brain-heart crosstalk, and clarify the signaling pathways and neurotransmitters of the VMH in regulating cardiac autonomic nervous system. This article reviews the regulatory role of VMH on the cardiac autonomic nervous system, the possible involved neural projections, molecular signaling pathways and regulatory strategies.

【Key words】 Ventromedial hypothalamic nucleus; Autonomic nervous system; Cardiovascular system; Hypothalamus-pituitary-adrenal axis

中国古代“心为思”的哲学理论和中医“心主神明”的观点,都说明心脏除了自身功能外,还能与周围自然环境及大脑功能之间产生相互作用。现代科学研究表明,自主神经系统是介导脑心交互作用的重要桥梁^[1]。大脑中主要负责调控心血管功能的神经元密集区,称为心血管中枢^[2-3],主要分布于大脑皮层、下丘脑和脑干等区域^[4]。下丘脑室旁核(paraventricular hypothalamic nucleus, PVN)是重要的大脑心血管交感信号整合中枢之一^[5],在感知外周

传入神经和循环神经激素水平变化后,通过心脏自主神经系统(cardiac autonomic nervous system, CANS)调控心血管生理功能^[6]。研究表明,一部分下丘脑核团会通过神经投射至PVN,由传出神经进一步发出信号调控心脏自主神经功能。此外,神经体液或免疫途径是另一种下丘脑核团间接影响CANS的途径。下丘脑腹内侧核(ventromedial hypothalamic nucleus, VMH)是和摄食、代谢、情绪以及性行为等相关的区域,与外周多器官的自主神经系统之间都存在

基金项目:国家自然科学基金(82270532)

通信作者:余锂镭, E-mail: lileiyu@whu.edu.cn

联系。现重点讨论 VMH 与 CANS 的相关研究进展。

1 VMH 结构和功能

VMH 是位于间脑基底部附近的双侧下丘脑内侧椭圆形细胞群,从头侧延伸至尾侧,并向外侧进一步伸展^[7]。该区域内的细胞水平结构主要包括周围乏细胞区和泛纤维区。乏细胞区含有丰富的树突状突起,是接受终纹床核纤维信号传入的重要位点^[8]。根据 VMH 内部的神经纤维投射以及细胞类型,可将其划分不同的核团亚区,主要包括背内侧区、中央区、腹外侧区和前区。有大量研究发现,VMH 可影响自主神经系统功能和活性。Hetherington 等^[9]发现通过电击靶向损伤 VMH 脑区可诱导大鼠肥胖,同时摄食增加、机体交感神经活性下降。当用特定参数的电刺激腹外侧区后,可发现大鼠交感神经活性明显升高,并观察到大鼠之间的攻击行为增加^[10]。在居住者-入侵者模型测试中发现,产生攻击行为大鼠的腹外侧区脑区有明显表达的即刻早期基因调控的神经活性蛋白,将雄性入侵者放入到居住者鼠笼中,居住者腹外侧区脑区电活动显著增加^[11]。在放入雌性入侵者后,居住者腹外侧区电活动会随着性行为的发生而逐渐降低。综上所述,VMH 激活通过激活交感神经让机体处于应激状态,该状态下会减少食物摄入、升高血糖水平,同时也会产生焦虑、攻击以及交配行为。

2 VMH 与 CANS 的联系

上述研究表明,VMH 与机体自主神经活性调控之间存在直接或间接联系。心脏作为外周最重要的器官,其生理功能也受到自主神经系统的调控,即 CANS。现对 VMH 与 CANS 之间联系的研究进展作进一步综述。

2.1 VMH 投射心血管交感中枢

PVN 是下丘脑中交感神经传入和传出及心血管功能调节的重要核团及整合中枢,PVN 内相关的神经元核团激活可通过调节心脏自主神经活性从而影响心脏功能,例如通过增强 PVN 交感神经活性可加重大鼠慢性心力衰竭^[12]。研究^[13]表明,腹外侧区中含有丰富的表达雌激素受体 1 的神经元,这些类型的神经元主要是谷氨酸能神经元,可与下丘脑其他区域产生双向神经投射,其中就包括心血管交感整合中枢 PVN。Zhou 等^[14]用化学遗传学工具选择性激活 VMH 神经元后发现,PVN 也同时被激活,并且可进一步增强心脏交感神经活性以提高两肾一夹高血压大鼠模型的血压,从而恶化高血压大鼠的心肌重构。

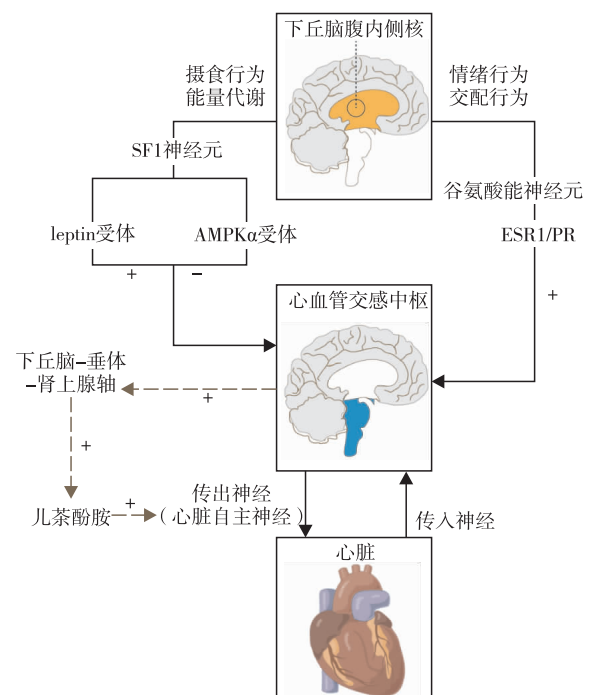
2.2 心血管交感中枢投射 CANS

在 PVN 的下游脑干区域,同样存在类似的心血管功能调控的重要中枢交感神经相关核团,也就是延髓

头端腹外侧区(rostral ventrolateral medulla, RVLM)。动物研究^[15]表明,RVLM 的电刺激通过增加交感神经活性进一步提高心率和血压。有嗜神经病毒示踪实验^[16]表明,PVN 与 RVLM 之间也存在广泛的表达谷氨酸能受体的神经元投射,而 RVLM 向下可投射至脊髓中间外侧柱(intermediolateral column, IML)处的神经元细胞,向脊髓不同节段负责调控不同器官自主神经系统的神经节进一步发出神经支配。其中,颈 1~颈 3 的颈上神经节、颈 7~胸 2 的星状神经节以及胸 7 的胸神经节均可在 IML 处有各自的节前交感神经细胞体,可通过位于椎旁神经节的节后神经元,向下游心脏神经纤维传递重要神经信号,最终影响窦房结、房室结、心房以及心室的生理功能^[17]。Wang 等^[18]向大鼠心脏注射跨多突触伪狂犬病毒逆行示踪,转染心脏自主神经纤维 5 d 后,发现有增强绿色荧光蛋白标记的示踪病毒不仅存在于心肌交感神经中,还能够转染至颈上神经节、PVN 等上游关键交感神经节或核团。电刺激左侧星状神经节后,心脏电活动不稳定性增加,更容易诱发心律失常^[19],抑制其活性可降低室性心律失常的发生率,减少心肌重构^[20-21]。

3 VMH 影响 CANS 的途径

上述研究已明确了 VMH 与 CANS 之间的解剖和功能联系,现对 VMH 影响 CANS 可能的神经或体液途径进行综述(见图 1)。



注:SF1,类固醇生成因子 1;leptin,瘦素;ESR1,雌激素受体 1;PR,孕激素受体。虚线箭头代表神经体液调节途径,实线箭头代表神经调节途径,“+”表示激活效应,“-”表示抑制效应。

图 1 VMH 影响 CANS 的途径

3.1 AMP 活化蛋白激酶信号通路

AMP 活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)是在机体处于低能量情况下会被激发的细胞信号通路。近期研究^[22]表明,下丘脑中 AMPK 调控是调节机体能量平衡的典型机制。一系列实验^[23-25]发现,通过药物、激素干预或是基因敲除等方法抑制 AMPK 活性均会导致交感神经活性增加,进一步刺激棕色脂肪组织产热,提高能量消耗,进而促进体重降低。在细胞水平上,这一作用主要由 VMH 中的类固醇生成因子 1 神经元介导,当特异性敲除小鼠类固醇生成因子 1 神经元上的 AMPK α 受体后,可增强小鼠对饮食诱导肥胖的抵抗以及代谢改善^[26]。决定棕色脂肪组织产热的棕色脂肪组织交感神经传入纤维是由棕色脂肪组织交感前运动神经元驱动的,且该类型神经元起源于脊髓胸段或腰段,向上接受来自 RVLM-IML 的交感神经网络的投射。该神经网络同时也能向下进一步通过调控心脏自主神经节并对心脏功能产生影响。

3.2 瘦素信号通路

瘦素是一种脂肪细胞来源的血源性饱腹感因子,可直接作用于下丘脑,从而调节食物摄入和能量消耗。研究证实,VMH 中的类固醇生成因子 1 神经元中也有大量的瘦素受体表达,主要调控机体的摄食和体重。Satoh 等^[27]研究发现,将瘦素直接注射至大鼠 VMH 后,大鼠的血浆去甲肾上腺素和肾上腺素含量显著增加,但同样方法注入弓状核、室旁核以及下丘脑背内侧核后都无明显的血浆儿茶酚胺类激素的变化,提示瘦素诱导的儿茶酚胺分泌增加主要是通过 VMH 中的瘦素受体介导的。儿茶酚胺类激素可直接或间接作用于心脏交感神经的肾上腺素能受体,即通过体液途径释放相关神经递质进一步影响 CANS。

3.3 雌激素/孕激素信号通路

雄性小鼠腹外侧区表达雌激素/孕激素对于其产生攻击和性行为至关重要^[28],其中雌激素的表达与孕激素几乎重叠。Karigo 等^[29]发现,光遗传学或化学遗传特异性激活腹外侧区中的表达雌激素/孕激素的谷氨酸能神经元,可诱发小鼠的攻击行为,而特异性抑制或特异性敲除其表达可消除这种攻击行为。该种类型神经元约占 VMH 总体神经元类型的 70%。通过大量的嗜病毒标记示踪实验^[13]发现,雌激素受体 1 阳性的 VMH 神经元与下丘脑背内侧核、中部视前核、室旁核、下丘脑前核、下丘脑乳头体前核腹侧部、终纹床核等有比较强烈的双向投射关系。这提示,雌激素激活的攻击行为可通过心脏交感中枢核团 PVN 进一步影响 CANS。

3.4 下丘脑-垂体-肾上腺轴

下丘脑-垂体-肾上腺轴神经体液途径同样也发挥重要作用。PVN 是下丘脑中与下丘脑-垂体-肾上腺轴密切相关的核团,含有丰富的能产生精氨酸加压素的神经元。该类型神经元通过投射至垂体后叶储存和释放精氨酸加压素,以调节血容量和血压。此外,PVN 的促肾上腺皮质激素释放激素神经元也可合成精氨酸加压素,其与促肾上腺皮质激素释放激素的协同作用可促进促肾上腺皮质激素的释放^[30]。这两种神经元对下丘脑-垂体-肾上腺轴的激活至关重要,在急性应激期间增加来自肾上腺皮质的糖皮质激素以及来自肾上腺髓质嗜铬细胞的大量的儿茶酚胺类神经递质^[31]。这些递质大量进入血液循环并聚集于心肌处,过度激活心肌肾上腺素能受体,引起心肌钙离子信号通路紊乱,进而诱发心脏收缩与舒张功能障碍。此外,肾上腺素能神经元激活还会引起心外膜冠状动脉微血管收缩,使心脏供血不足,加重心肌损伤^[32]。临床上,较为典型的急性情绪或压力应激源诱导大脑相关核团激活时,下丘脑-垂体-肾上腺轴介导心脏表现为严重的左心室功能障碍,即 Takotsubo 综合征,常威胁患者生命^[33]。

4 VMH 调控 CANS 的方式策略

从 20 世纪 40 年代开始,电损伤是最早的改变 VMH 神经元活性的方法之一。随着现代科学发展,VMH 中的神经元及其受体类型被进一步鉴别和分类,人们开始尝试脑定位注射受体激动剂或拮抗剂来特异性激活 VMH,观察其活性改变引起的机体相关功能性变化。光遗传学工具通过给予光敏通道蛋白能识别不同波长的可见光,改变蛋白受体活性并改变钠/钾离子的内外流及膜电位,实现对神经元活性的调控。化学遗传学通过向神经元转染改造的人类毒蕈碱受体,并用特殊的小分子药物选择性激活这些受体实现神经元的激活或抑制效果^[34]。但不论是电损伤、药物注射或者是光/化学遗传学工具的表达,均需通过脑立体定位对 VMH 脑区进行有创干预,因此仅局限科学研究,进一步临床应用受到限制。若进一步探究 VMH 调控对于防治脑心相关心血管疾病的可能性,需要寻找精准及无创的调控方式。经颅磁刺激是一种通过电磁感应对大脑进行电刺激的安全且无创的治疗方法,通过使短暂的电流通过磁线圈产生短暂的高强度磁场,从而激活或抑制线圈下方脑区。随着技术的发展,可调控重复经颅磁刺激技术出现,并在临床精神病、神经疾病及康复领域获得越来越多的认可。它主要通过不同的频率来达到治疗目的,高频(>1Hz)可产生兴奋性突触后电位总和,导致刺激部

位神经异常兴奋,低频(≤ 1 Hz)则是抑制的作用。重复经颅磁刺激已被证实能对多种神经疾病具有较好的治疗效果。例如在纳入 29 例双相情感障碍患者的随机双盲试验^[35]中发现,有 55.7% 的患者在 4 周的重复经颅磁刺激治疗后有较明显的缓解效果。尽管经颅磁刺激是一种无创的干预技术,但是由于磁场范围和强度的限制,仅能调控颅骨下皮层部分,并不能影响更深层的 VMH^[36],未来要实现 VMH 的无创调控可能需要进一步增强经颅磁刺激刺激的范围和精准度。

5 总结及未来展望

自主神经系统是影响心血管疾病发生和发展的重要因素,其中交感神经是心血管疾病的重要调控靶点。VMH 不仅在生物的代谢功能和行为改变上发挥重要的调控作用,同时还是大脑-心脏自主神经交互神经网络中的重要一环,VMH 可通过 CANS 影响其生理功能。但 VMH 调控自主神经和心血管功能的上下游神经环路以及进一步的分子机制尚未得到完全验证。当前随着科学技术的进步发展,出现许多与脑核团精准调控相关的新技术,例如经颅磁刺激技术等。未来在明确 VMH 在 CANS 调控中作用的基础上,再将 VMH 作为调控靶点,可开拓更加精准无创化的核团调控方法,进一步探究能诊治脑-心相关的心血管疾病的新思路和新策略。

参考文献

- [1] Higashikuni Y, Liu W, Numata G, et al. NLRP3 inflammasome activation through heart-brain interaction initiates cardiac inflammation and hypertrophy during pressure overload[J]. *Circulation*, 2023, 147(4):338-355.
- [2] Brasil TFS, Lopes-Azevedo S, Belém-Filho IJA, et al. The dorsomedial hypothalamus is involved in the mediation of autonomic and neuroendocrine responses to restraint stress[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 10:1547.
- [3] Wang M, Yang Y, Xu Y. Brain nuclear receptors and cardiovascular function[J]. *Cell Biosci*, 2023, 13(1):14.
- [4] Tahsili-fahadan P, Geocadin RG. Heart-brain axis: effects of neurologic injury on cardiovascular function[J]. *Circ Res*, 2017, 120(3):559-572.
- [5] Carnevale D. Neuroimmune axis of cardiovascular control: mechanisms and therapeutic implications[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19(6):379-394.
- [6] Liu W, Zhang X, Wu Z, et al. Brain-heart communication in health and diseases[J]. *Brain Res Bull*, 2022, 183:27-37.
- [7] McClellan KM, Parker KL, Tobet S. Development of the ventromedial nucleus of the hypothalamus[J]. *Front Neuroendocrinol*, 2006, 27(2):193-209.
- [8] López-González L, Martínez-de-la-Torre M, Puellas L. Populational heterogeneity and partial migratory origin of the ventromedial hypothalamic nucleus: genoarchitectonic analysis in the mouse[J]. *Brain Struct Funct*, 2023, 228(2):537-576.
- [9] Hetherington AW, Ranson SW. The relation of various hypothalamic lesions to adiposity in the rat[J]. *J Comp Neurol*, 1942, 76(3):475-499.
- [10] Yang T, Bayless DW, Wei Y, et al. Hypothalamic neurons that mirror aggression[J]. *Cell*, 2023, 186(6):1195-1211. e19.
- [11] Lin D, Boyle MP, Dollar P, et al. Functional identification of an aggression locus in the mouse hypothalamus[J]. *Nature*, 2011, 470(7333):221-226.
- [12] Yu Y, Wei SG, Weiss RM, et al. Silencing epidermal growth factor receptor in hypothalamic paraventricular nucleus reduces extracellular signal-regulated kinase 1 and 2 signaling and sympathetic excitation in heart failure rats[J]. *Neuroscience*, 2021, 463:227-237.
- [13] Lo L, Yao S, Kim DW, et al. Connectional architecture of a mouse hypothalamic circuit node controlling social behavior[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(15):7503-7512.
- [14] Zhou Y, Liu Z, Liu Z, et al. Ventromedial hypothalamus activation aggravates hypertension myocardial remodeling through the sympathetic nervous system[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:737135.
- [15] Duan W, Ye P, Leng YQ, et al. Oxidative stress in the RVLM mediates sympathetic hyperactivity induced by circadian disruption[J]. *Neurosci Lett*, 2022, 791:136917.
- [16] Guyenet PG, Stornetta RL. Rostral ventrolateral medulla, retropontine region and autonomic regulations[J]. *Auton Neurosci*, 2022, 237:102922.
- [17] Vaseghi M, Barwad P, Malavassi Corrales FJ, et al. Cardiac sympathetic denervation for refractory ventricular arrhythmias[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(25):3070-3080.
- [18] Wang Y, Jiang W, Chen H, et al. Sympathetic nervous system mediates cardiac remodeling after myocardial infarction in a circadian disruption model[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:668387.
- [19] Huang B, Yu L, Scherlag BJ, et al. Left renal nerves stimulation facilitates ischemia-induced ventricular arrhythmia by increasing nerve activity of left stellate ganglion[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2014, 25(11):1249-1256.
- [20] Yu L, Zhou L, Cao G, et al. Optogenetic modulation of cardiac sympathetic nerve activity to prevent ventricular arrhythmias[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(22):2778-2790.
- [21] 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.
- [22] López M. Hypothalamic AMPK as a possible target for energy balance-related diseases[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2022, 43(7):546-556.
- [23] Martínez de Morentin PB, González-García I, Martins L, et al. Estradiol regulates brown adipose tissue thermogenesis via hypothalamic AMPK[J]. *Cell Metab*, 2014, 20(1):41-53.
- [24] Martínez-Sánchez N, Seoane-Collazo P, Contreras C, et al. Hypothalamic AMPK-ER stress-JNK1 axis mediates the central actions of thyroid hormones on energy balance[J]. *Cell Metab*, 2017, 26(1):212-229. e12.
- [25] Seoane-Collazo P, Roa J, Rial-Pensado E, et al. SF1-specific AMPK α 1 deletion protects against diet-induced obesity[J]. *Diabetes*, 2018, 67(11):2213-2226.
- [26] Milbank E, Dragano NRV, González-García I, et al. Small extracellular vesicle-mediated targeting of hypothalamic AMPK α 1 corrects obesity through BAT activation[J]. *Nat Metab*, 2021, 3(10):1415-1431.
- [27] Satoh N, Ogawa Y, Katsuura G, et al. Sympathetic activation of leptin via the ventromedial hypothalamus: leptin-induced increase in catecholamine secretion[J]. *Diabetes*, 1999, 48(9):1787-1793.
- [28] Knoedler JR, Inoue S, Bayless DW, et al. A functional cellular framework for sex and estrous cycle-dependent gene expression and behavior[J]. *Cell*, 2022, 185(4):654-671. e22.
- [29] Karigo T, Kennedy A, Yang B, et al. Distinct hypothalamic control of same- and opposite-sex mounting behaviour in mice[J]. *Nature*, 2021, 589(7841):258-263.

有效性及并发症发生率[J]. 中国组织工程研究, 2010, 14(4): 710.

- [5] Chu G, Yang W, Zhang G, et al. Safety and efficacy of the StarClose vascular closure system following 8-Fr sheath placement for intra-aortic balloon pump: a single-center analysis of 42 consecutive patients[J]. *Med Princ Pract*, 2014, 23(4): 313-317.
- [6] 陈章强, 姚慧, 戴军, 等. 血管缝合器和血管封堵器在经皮冠状动脉介入诊疗术后的临床应用[J]. 中国全科医学, 2015, 18(6): 696.
- [7] Noori VJ, Eldrup-Jørgensen J. A systematic review of vascular closure devices for femoral artery puncture sites[J]. *J Vasc Surg*, 2018, 68(3): 887-899.
- [8] Jones LE, Yang KH, Feldtman RW, et al. Safety and efficacy of arterial closure devices in an office-based Angiosuite[J]. *Ann Vasc Surg*, 2018, 51: 10-17.
- [9] Geyik S, Yavuz K, Akgoz A, et al. The safety and efficacy of the Angio-Seal closure device in diagnostic and interventional neuroangiography setting: a single-center experience with 1,443 closures[J]. *Neuroradiology*, 2007, 49(9): 739-746.
- [10] Busch L, Stern M, Wolff G, et al. Endovascular snare retrieval of an Angio-Seal causing acute limb ischemia[J]. *Clin Case Rep*, 2021, 9(12): e05170.
- [11] Shah SS, Perez G, Snelling BM, et al. Off-label use of the Angioseal vascular closure device for femoral arteriotomy: retrospective analysis of safety and efficacy[J]. *J Neurointerv Surg*, 2017, 9(10): 982-985.
- [12] Frenzel F, Fries P, Shayesteh-Kheslat R, et al. Single Angio-Seal vascular closure device for transfemoral access exceeding 8F[J]. *J Cardiol*, 2020, 76(2): 211-216.
- [13] di Loreto F, Sampson M. Evidence to practice: use of Angio-Seal following PCI[J]. *Br J Card Nurs*, 2018, 13(1): 20-28.
- [14] Essibayi MA, Cloft H, Savastano LE, et al. Safety and efficacy of Angio-Seal device for transfemoral neuroendovascular procedures: a systematic review and meta-analysis[J]. *Interv Neuroradiol*, 2021, 27(5): 703-711.
- [15] 田军. 经股动脉心导管术后应用 Angio-Seal 血管封堵器与徒手压迫两种止血方法的随机对比分析[J]. 中国误诊学杂志, 2003, 3(9): 1299-1301.

收稿日期: 2022-11-10

(上接第 1018 页)

- [30] Zimmerman CA, Leib DE, Knight ZA. Neural circuits underlying thirst and fluid homeostasis[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18(8): 459-469.
- [31] Leistner C, Menke A. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and stress[J]. *Handb Clin Neurol*, 2020, 175: 55-64.
- [32] Pelliccia F, Kaski JC, Crea F, et al. Pathophysiology of Takotsubo syndrome[J]. *Circulation*, 2017, 135(24): 2426-2441.
- [33] Singh T, Khan H, Gamble DT, et al. Takotsubo syndrome: pathophysiology, emerging concepts, and clinical implications[J]. *Circulation*, 2022, 145(13): 1002-1019.
- [34] Vlasov K, van Dort CJ, Solt K. Optogenetics and chemogenetics[J]. *Methods Enzymol*, 2018, 603: 181-196.
- [35] Zengin G, Topak OZ, Atesci O, et al. The efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant bipolar depression[J]. *Psychiatr Danub*, 2022, 34(2): 236-244.
- [36] Jannati A, Oberman LM, Rotenberg A, et al. Assessing the mechanisms of brain plasticity by transcranial magnetic stimulation[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2023, 48(1): 191-208.

收稿日期: 2023-02-24

(上接第 1052 页)

- [19] Kim SE, Yin MZ, Kim HJ, et al. Decreased inward rectifier and voltage-gated K^+ currents of the right septal coronary artery smooth muscle cells in pulmonary arterial hypertensive rats[J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2020, 24(1): 111-119.
- [20] Schickling BM, England SK, Aykin-Burns N, et al. BKCa channel inhibitor modulates the tumorigenic ability of hormone-independent breast cancer cells via the Wnt pathway[J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(2): 533-538.
- [21] Gambade A, Zreika S, Guéguinou M, et al. Activation of TRPV2 and BKCa channels by the LL-37 enantiomers stimulates calcium entry and migration of cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(17): 23785-23800.
- [22] Roger S, Potier M, Vandier C, et al. Description and role in proliferation of ibertoxin-sensitive currents in different human mammary epithelial normal and cancerous cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2004, 1667(2): 190-199.
- [23] Sheng J, Shim W, Wei H, et al. Hydrogen sulphide suppresses human atrial fibroblast proliferation and transformation to myofibroblasts[J]. *J Cell Mol Med*, 2013, 17(10): 1345-1354.

收稿日期: 2023-04-27