

神经免疫的交互作用在心力衰竭发生发展中机制的研究进展

王清 梁小燕 芦颜美

(新疆医科大学第一附属医院心脏中心起搏电生理科/新疆心电生理与心脏重塑重点实验室,新疆 乌鲁木齐 830054)

【摘要】心力衰竭是多种心血管疾病的终末阶段,是一种复杂的临床综合征。心力衰竭时存在自主神经失衡与免疫调节紊乱,二者存在交互作用,免疫细胞可以表达神经递质,自主神经激活后通过神经递质作用于免疫细胞,可调节细胞炎症因子的释放。神经免疫交互作用参与并维持心力衰竭的发生发展。现总结有关心力衰竭神经免疫交互作用的现有知识及临床应用进展,为进一步研究提供支持性的合理背景。

【关键词】心力衰竭;神经免疫交互作用;自主神经

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.11.010

Mechanism of Neuroimmune Crosstalk in Occurrence and Development of Heart Failure

WANG Qing, LIANG Xiaoyan, LU Yanmei

(Department of Pacing and Electrophysiology/Department of Cardiac Electrophysiology and Cardiac Remodeling, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang, China)

【Abstract】Heart failure is the end stage of several cardiovascular diseases and is a complex clinical syndrome. In heart failure, there is an imbalance of autonomic nervous system and immune regulation disorder, which interact with each other. Immune cells can express neurotransmitters, and after activation of autonomic nervous system, neurotransmitters act on immune cells to regulate the release of cellular inflammatory factors. Neuroimmune crosstalk participates in and maintain the occurrence and development of heart failure. This review summarizes the existing knowledge and clinical application progress of neuroimmune crosstalk in heart failure, and provides a supportive and rational background for further research.

【Key words】Heart failure; Neuroimmune crosstalk; Autonomic nerve

心力衰竭(心衰)是各种心血管疾病的终末期,病理生理机制复杂,既往已被证实的致病机制包括肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活、自主神经系统(autonomic nervous system, ANS)失衡、免疫细胞比例失衡,以及炎症因子增多导致的免疫炎症反应等^[1]。20 世纪 70 年代, Besedovsky 等^[2]首次提出了神经-内分泌-免疫调节网络学说,其中,神经系统和免疫系统二者双向调节、协同工作以维持或恢复体内平衡。近年,关于此学说的研究内容更加完善和精准。一方面,神经系统通过神经和内分泌途径,释放各种细胞因子、神经递质及神经肽,调节免疫炎症的失衡;另一方面,免疫系统通过免疫细胞既可以释放炎症因子又可以表达神经激素受体,如血管紧张素 II 受体和肾上腺素受体等,可与神经递质结合发挥作用。两方面的

网络交互作用被认为在心衰的发生发展过程中占据极其重要的地位,临床亦根据此交互作用机制开发出对应的治疗方法用于干预心衰的进程。因此,现就神经免疫交互作用在心衰发生发展中机制的研究进展予以综述。

1 ANS 和免疫系统的稳态

ANS 在正常生理状态下保持动态平衡。研究证实,心衰时 ANS 平衡被打破,表现为交感神经过度激活,迷走神经活性降低。基础研究^[3]已在心衰的动物模型中发现压力感受器功能不全。感受器功能不全可导致迷走神经传入活动减弱,从而对中枢和外周交感神经活动的拮抗作用下降,最终交感神经活性过度激活,神经末梢释放大量儿茶酚胺。以上改变在心衰早期可使外周血管收缩,心肌收缩能力增强,保证靶

基金项目:国家自然科学基金(81860081);新疆维吾尔自治区天山英才-青年拔尖科技人才项目(2022TSYCCX0101)

通信作者:芦颜美, E-mail:18909917855@189.cn

器官的血流灌注。在晚期,持续激活的交感神经,其末梢分泌的神经递质对心肌细胞产生毒性作用,加速心肌细胞凋亡,促进心室恶性重塑^[1]。同时,心衰也存在免疫系统的失衡,如人体内的促炎细胞因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6 等,抗炎细胞因子 IL-10、IL-4 和转化生长因子- β 等,它们主要由免疫系统的各种免疫细胞分泌而来。在生理状态下,促炎和抗炎处于动态平衡中,受到外界刺激时,会导致炎症和免疫调节失衡,从而促进病理状态的发生发展。

2 与神经产生交互作用的免疫细胞

免疫细胞是指参与免疫应答或与免疫应答相关的细胞,包括固有免疫细胞(主要有单核巨噬细胞、中性粒细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞)和适应性免疫细胞(主要有 T 细胞、B 细胞),生理状态下在体内发挥免疫监视、免疫防御和免疫自稳的作用。此外免疫细胞在受到病原体或组织损伤刺激时,还会表达一些神经递质、神经肽及内分泌激素受体,与神经产生交互作用。这些受体是神经和内分泌系统作用于免疫系统的主要物质基础,且对免疫系统有重要的调节作用^[4](见表 1)。这里重点表述了几个重要的神经递质与 T 细胞和单核巨噬细胞之间的关系。

表 1 免疫细胞上的神经递质、神经肽及内分泌激素受体

受体类型	受体名称
神经递质受体	肾上腺素 α 受体、 β 受体,胆碱能 M 受体、N 受体,多巴胺受体, γ -氨基丁酸受体,5-羟色胺受体,谷氨酸受体
神经肽类受体	阿片肽受体、P 物质受体、神经肽 Y 受体、促肾上腺皮质激素释放激素受体、生长抑素受体、胰岛素受体、催乳素受体、胰高血糖素受体、血管活性肠肽受体、甲状旁腺素受体、胸腺激素受体
内分泌激素受体	糖皮质激素受体、雌激素受体、孕激素受体、盐皮质激素受体、甲状腺激素受体、1,25-二羟维生素 D ₃ 受体

2.1 T 细胞

T 细胞在心衰过程中发挥极其重要的作用,由 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞组成,其中 CD4⁺T 细胞是心脏损伤时的主要 T 细胞亚群,常见的 CD4⁺T 细胞亚群有 Th1、Th2、Th17 和 Treg 细胞等。T 细胞中神经递质受体的表达是动态的,如谷氨酸受体 3 在静息的 T 细胞中高表达,但在 T 细胞受体激活的细胞中不表达,因为 T 细胞受体激活的细胞释放蛋白水解酶和颗粒酶 B,该酶将谷氨酸受体 3 从其表面裂解^[5]。T 细胞表面主要表达的肾上腺素受体—— β_2 肾上腺素受体(β_2 -adenergic receptor, β_2 AR)仅在 CD4⁺T 细胞的 Th1 和 Treg 细胞亚群中表达,其作用在下文中有提及。在 T 细胞中,多巴胺受体 D2 激活触发 IL-10,多巴胺受体 D3 激活促进 TNF- α 和 γ 干

扰素分泌,而多巴胺受体 D5 激活后 24 h 明显促进了 TNF- α (Th1 的炎症因子)的分泌,激活后 72 h 明显促进 IL-10 (Th2 的抗炎因子)的分泌。由此看出多巴胺受体介导的免疫作用可能先是炎症性 Th1 型,在激活后切换为抗炎性 Th2 型^[6],在心衰的进展过程中改善心脏内的炎症反应,延缓心衰的进展。神经肽类的 P 物质通过与其 G 蛋白耦联的神经激肽受体发挥其生物学活性,即神经激肽 1 受体(neurokinin-1 receptor, NK1R)、神经激肽 2 受体和神经激肽 3 受体。T 细胞主要表达 NK1R, NK1R 信号转导可增加 Th1 促炎性细胞因子 γ 干扰素和 TNF- α 的分泌,促进 Th17 分化。有研究^[7]表明, P 物质在缺血再灌注后具有急性保护作用,但对非缺血诱导的重塑和心衰具有长期危害作用。这可能与 P 物质与免疫细胞 NK1R 结合而发挥促炎作用有关。

2.2 单核巨噬细胞

单核巨噬细胞是固有免疫系统的重要组成部分。在体外研究^[8]中,巨噬细胞可分为经典激活的 M1 型巨噬细胞和替代激活的 M2 型巨噬细胞, M1 型巨噬细胞通过产生促炎细胞因子如 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 来诱导炎症, M2 型巨噬细胞通过分泌 IL-10 和转化生长因子- β 发挥抗炎作用以及介导组织修复。巨噬细胞的 M1/M2 分型是对巨噬细胞极化和功能的简单概括,并不代表体内观察到的巨噬细胞表型,因为同时存在多种刺激时,组织微环境更加复杂。此外,巨噬细胞表面的神经递质受体都可以调节巨噬细胞的极化。如巨噬细胞表达的多巴胺受体 D1 或 D2 的激活可增加促炎细胞因子如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的分泌^[6]。激活 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体($\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor, $\alpha 7$ nAChR)、5-羟色胺受体可抑制单核巨噬细胞的炎症细胞因子 TNF- α 的释放^[9-10]。

3 ANS 对免疫细胞的交互影响

3.1 交感神经

交感神经的过度激活和去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)的释放是早期心衰免疫系统激活的重要因素,NE 对免疫细胞的调节作用是通过与细胞膜上的肾上腺素受体相结合而介导的。交感神经受体的激活可调节固有免疫系统和适应性免疫系统相关的细胞活性。 β_2 AR 主要在 Th1 上表达,在 Th2 细胞上不表达,刺激 β_2 AR 可激活 cAMP/PKA 通路驱动 Th2 抗炎反应,可能是与 Th1 促炎细胞因子 γ 干扰素和 IL-12 的产生减少以及平衡向 Th2 转变——即抗炎因子 IL-4 和 IL-10 的增加有关^[11]。且在心衰中存在的 Th1 细胞亚群增多及 Th2 细胞亚群减少,调节 Th1/Th2 免疫自稳失衡是防治心衰进展的方向之一。

有研究发现,激活 Foxp3^+ Treg 细胞上的 $\beta_2\text{AR}$ 会导致细胞内环腺苷酸(cyclic adenylic acid, cAMP)水平增加,以及蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 依赖性 cAMP 反应元件结合蛋白磷酸化。且通过 $\beta_2\text{AR}$ 信号转导可提高 Treg 细胞的体外免疫抑制活性^[12]。巨噬细胞可表达 α_2 肾上腺素受体和 $\beta_2\text{AR}$, 刺激 α_2 肾上腺素受体可激活磷脂酶 C 和 G 蛋白依赖性机制,增强巨噬细胞活性,而刺激 $\beta_2\text{AR}$ 会升高 cAMP 水平,间接抑制巨噬细胞活性^[13]。在树突状细胞中, $\beta_2\text{AR}$ 的激活抑制了 IL-12 的产生,从而抑制了 Th1, 促进了 Th2 的分化,在心衰进程中发挥了抗炎作用^[14]。

3.2 迷走神经

神经系统通过迷走神经的炎症反射,可激活神经免疫通路——最经典的胆碱能抗炎通路,抑制细胞因子的释放,具有抗炎治疗的潜力^[15]。脾脏在胆碱能抗炎通路中具有重要作用,它由交感神经支配,腹腔迷走神经激活可导致脾交感神经释放 NE, NE 与 T 细胞表面的 $\beta_2\text{AR}$ 结合,促进乙酰胆碱的产生,而 $\alpha_7\text{nAChR}$ 主要分布于巨噬细胞表面,所以乙酰胆碱可作用于巨噬细胞表面的 $\alpha_7\text{nAChR}$, 抑制巨噬细胞活化,减少促炎细胞因子 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 等的产生,发挥抗炎作用^[9]。巨噬细胞是心脏的主要免疫细胞类型,因此,迷走神经活性增加后通过巨噬细胞上的 $\alpha_7\text{nAChR}$ 抑制炎症因子的释放,减弱心脏内的炎症反应,进而延缓心衰的进展。

4 与神经免疫交互作用相关的药物

目前可用于治疗心衰的常规药物有利尿剂、强心剂、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素 II 受体阻滞剂和醛固酮受体拮抗剂等,有学者发现有些传统药物在治疗心衰时也表现出免疫调节作用。血管紧张素转化酶抑制剂和血管紧张素 II 受体阻滞剂可抑制炎症因子释放,减弱炎症反应,减少细胞凋亡,抑制心肌重构。在心肌梗死后小鼠的治疗中,氯沙坦和培哚普利均可减少促炎细胞因子的表达,增加抗炎细胞因子 IL-10 的表达^[16];沙库巴曲缬沙坦可减少促炎细胞因子 IL-6、TNF- α 和 IL-1 β 的表达,抑制心肌炎症反应,减弱心肌结构和功能破坏^[17];卡维地洛作用于急性心肌梗死大鼠,可减少心肌 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的表达,升高抗炎细胞因子 IL-10 的水平,抑制心肌梗死后纤维化^[18];醛固酮拮抗剂不仅抑制促炎细胞因子(IL-6 和 TNF- α),而且调节抗原提呈细胞与 T 细胞之间的相互作用,抑制心衰时树突状细胞的活化,减弱炎症反应;中药芪苈强心灌胃治疗可显著减少急性心肌梗死大鼠心肌组织 TNF- α 并增加 IL-10 的表达,同时显著改善心脏功能^[19]。

5 与神经免疫交互作用相关的治疗措施

5.1 颈动脉窦压力感受器电刺激

颈动脉窦压力感受器电刺激可调节自主神经张力,再平衡 ANS。主要表现为抑制交感神经并增强副交感神经张力。Wang 等^[20]研究显示,在起搏心衰犬模型中,颈动脉窦压力感受器电刺激有效降低交感神经活性,从而起到逆转心脏扩张、改善心脏重构的效果,推测可能的机制是显著抑制了起搏心衰犬的促炎细胞因子 TNF- α 和 IL-6 的表达,这恰恰是干预神经免疫交互作用的体现。

5.2 星状神经节干预

星状神经节是心脏交感神经的重要组成部分。近年来有研究^[21]发现,星状神经节阻滞可阻碍免疫细胞的交感神经支配,进而缓解免疫相关疾病的进展。在慢性心衰大鼠模型中,位于星状神经节中的心脏交感神经节后神经元的 N 型 Ca^{2+} 电流增加、兴奋性增强,这与星状神经节中的神经炎症有关,慢性心衰大鼠的星状神经节中有着明显的巨噬细胞扩增以及 TNF- α 和 IL-1 β 表达增加,在慢性心衰大鼠的星状神经节中注射氯膦酸盐脂质体耗竭巨噬细胞后,促炎因子显著减少,减弱了心脏交感神经节后神经元的 N 型 Ca^{2+} 电流和兴奋性,减轻了慢性心衰的交感神经过度激活,减少了室性心律失常的发生^[22]。

5.3 迷走神经刺激术

迷走神经刺激术通过调节炎症因子和炎症介质,减弱与心衰相关的炎症反应,进而改善心衰患者的左心室功能,延缓心室重塑,改善患者的预后。刺激迷走神经释放乙酰胆碱,乙酰胆碱作用于巨噬细胞表面的 $\alpha_7\text{nAChR}$, 激活巨噬细胞内非受体酪氨酸激酶 2 和信号转导及转录激活因子 3, 抑制巨噬细胞活化,减少促炎细胞因子 TNF- α 和 IL-1 的产生,发挥抗炎作用。此外,迷走神经本身也可以通过调控一氧化氮合成,延缓心衰进展。一氧化氮在心脏中由一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)合成, NOS 有 3 种同工酶:血管内皮 NOS 具有限制左心室重塑和心脏功能障碍的作用;诱导型 NOS 在疾病炎症反应状态下表达,参与心肌纤维化和心室重塑;神经型 NOS 主要由迷走神经末梢合成,参与心肌细胞钙循环。心衰时,神经型 NOS 和诱导型 NOS 表达增加,血管内皮 NOS 表达减少。迷走神经刺激术能上调心衰患者心肌组织中血管内皮 NOS 的表达,使诱导型 NOS 表达正常化,进而改善心衰^[23],这均表现了迷走神经刺激术对神经免疫交互作用调控的效果。

5.4 肾去神经术

肾去神经术(renal denervation, RDN)是一种降低

交感神经兴奋性的治疗方法,可降低全身交感神经张力,许多动物实验及临床试验已证明其可改善心衰症状,RDN 改善心衰的作用机制可能与调节免疫细胞的激活和炎症因子的产生有关。有研究^[24]表明,RDN 可减轻血管紧张素 II 诱导的心血管功能障碍、炎症和纤维化,其中,RDN 降低了单核细胞活化和促炎细胞因子 IL-12 和 TNF- α 的水平。同样,在心肌梗死后心衰犬模型中也发现 RDN 降低了心肌组织中促炎细胞因子(TNF- α 和 IL-6)的水平,改善了心脏功能^[25]。

5.5 内关穴针灸

数千年来,针灸一直被用于治疗多种疾病(包括心血管疾病),心衰治疗中最为重要的是内关穴。内关穴针灸治疗心脏疾病的机制同样涉及到神经和免疫的交互作用。内关穴针灸可减弱心脏肥大中交感神经的过度激活,可通过逆转不良的心脏重构来改善心脏功能^[26]。在由败血症引起的心脏功能障碍中,内关穴针灸可增加迷走神经活性,心脏组织的巨噬细胞上的 $\alpha 7nAChR$ 表达增加,抑制全身及心脏炎症反应^[27]。

6 总结与展望

神经免疫的交互作用参与心衰发生发展的始终,并决定着心衰患者的预后。目前在心衰中针对神经免疫交互作用的相关药物以及辅助措施的研发有限,依旧缺乏大型临床研究的证实。所以在未来的研究中如何开发更好、可平衡神经免疫的交互作用的诊治方案,是有必要且有前景的。

参考文献

- [1] Grosman-Rimon L, Billia F, Wright E, et al. Neurohormones, inflammatory mediators, and cardiovascular injury in the setting of heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2020, 25(5): 685-701.
- [2] Besedovsky H, Sorkin E. Network of immune-neuroendocrine interactions[J]. *Clin Exp Immunol*, 1977, 27(1): 1-12.
- [3] Mannozi J, Al-Hassan MH, Kaur J, et al. Ventricular-vascular uncoupling in heart failure: effects of arterial baroreflex-induced sympathoexcitation at rest and during exercise[J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 835951.
- [4] Oshaghi M, Kourosh-Arabi M, Roozbehkia M. Role of neurotransmitters in immune-mediated inflammatory disorders: a crosstalk between the nervous and immune systems[J]. *Neurol Sci*, 2023, 44(1): 99-113.
- [5] Levite M. Neurotransmitters activate T-cells and elicit crucial functions via neurotransmitter receptors[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2008, 8(4): 460-471.
- [6] Hodo TW, de Aquino MTP, Shimamoto A, et al. Critical neurotransmitters in the neuroimmune network[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1869.
- [7] Dehlin HM, Levick SP. Substance P in heart failure: the good and the bad[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 170(3): 270-277.
- [8] Moratal C, Laurain A, Naïmi M, et al. Regulation of monocytes/macrophages by the renin-angiotensin system in diabetic nephropathy: state of the art and results of a pilot study[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 6009.
- [9] Wu YJ, Wang L, Ji CF, et al. The role of $\alpha 7nAChR$ -mediated cholinergic anti-inflammatory pathway in immune cells[J]. *Inflammation*, 2021, 44(3): 821-834.
- [10] Karmakar S, Lal G. Role of serotonin receptor signaling in cancer cells and anti-tumor immunity[J]. *Theranostics*, 2021, 11(11): 5296-5312.
- [11] Sharma D, Farrar JD. Adrenergic regulation of immune cell function and inflammation[J]. *Semin Immunopathol*, 2020, 42(6): 709-717.
- [12] Guereschi MG, Araujo LP, Maricato JT, et al. Beta2-adrenergic receptor signaling in CD4⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells enhances their suppressive function in a PKA-dependent manner[J]. *Eur J Immunol*, 2013, 43(4): 1001-1012.
- [13] Kenney MJ, Ganta CK. Autonomic nervous system and immune system interactions[J]. *Compr Physiol*, 2014, 4(3): 1177-1200.
- [14] de Angelis E, Pecoraro M, Rusciano MR, et al. Cross-talk between neurohormonal pathways and the immune system in heart failure: a review of the literature[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(7): 1698.
- [15] Kelly MJ, Breathnach C, Tracey KJ, et al. Manipulation of the inflammatory reflex as a therapeutic strategy[J]. *Cell Rep Med*, 2022, 3(7): 100696.
- [16] Gao XM, Tsai A, Al-Sharea A, et al. Inhibition of the renin-angiotensin system post myocardial infarction prevents inflammation-associated acute cardiac rupture[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2017, 31(2): 145-156.
- [17] Belali OM, Ahmed MM, Mohany M, et al. LCZ696 protects against diabetic cardiomyopathy-induced myocardial inflammation, ER stress, and apoptosis through inhibiting AGEs/NF- κ B and PERK/CHOP signaling pathways[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1288.
- [18] Li B, Liao YH, Cheng X, et al. Effects of carvedilol on cardiac cytokines expression and remodeling in rat with acute myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol*, 2006, 111(2): 247-255.
- [19] Xiao H, Song Y, Li Y, et al. Qiliqiangxin regulates the balance between tumor necrosis factor- α and interleukin-10 and improves cardiac function in rats with myocardial infarction[J]. *Cell Immunol*, 2009, 260(1): 51-55.
- [20] Wang J, Yu Q, Dai M, et al. Carotid baroreceptor stimulation improves cardiac performance and reverses ventricular remodeling in canines with pacing-induced heart failure[J]. *Life Sci*, 2019, 222: 13-21.
- [21] Lipov E, Gluncic V, Lukić IK, et al. How does stellate ganglion block alleviate immunologically-linked disorders? [J]. *Med Hypotheses*, 2020, 144: 110000.
- [22] Zhang D, Hu W, Tu H, et al. Macrophage depletion in stellate ganglia alleviates cardiac sympathetic overactivation and ventricular arrhythmogenesis by attenuating neuroinflammation in heart failure[J]. *Basic Res Cardiol*, 2021, 116(1): 28.
- [23] Sabbah HN, Gupta RC, Rastogi S, et al. Treating heart failure with cardiac contractility modulation electrical signals[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2006, 3(1): 21-24.
- [24] Xiao L, Kirabo A, Wu J, et al. Renal denervation prevents immune cell activation and renal inflammation in angiotensin II-induced hypertension[J]. *Circ Res*, 2015, 117(6): 547-557.
- [25] Li C, Xia W, Wang L, et al. Effect of renal denervation on cardiac function and inflammatory factors in heart failure after myocardial infarction[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2020, 76(5): 602-609.
- [26] Zhang M, Du Q, Yang F, et al. Acupuncture at PC6 prevents cardiac hypertrophy in isoproterenol-treated mice[J]. *Acupunct Med*, 2019, 37(1): 55-63.
- [27] Wu Z, Xia Y, Wang C, et al. Electroacupuncture at Neiguan (PC6) attenuates cardiac dysfunction caused by cecal ligation and puncture via the vagus nerve[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 162: 114600.

收稿日期: 2023-06-02