

综述

神经电刺激在抗炎治疗中的作用及机制研究进展

许文慧, 吴高珏, 龚 镭

(南京医科大学附属无锡第二医院 消化内科, 江苏 无锡, 214002)

摘要: 神经电刺激是一种利用电流刺激神经系统从而调节中枢神经系统或周围神经系统功能的神经调控技术, 近年来已被成功应用于慢性神经精神疾病如癫痫、帕金森病、难治性抑郁症和强迫症等的治疗中, 并因其安全、经济、耐受性好、副作用少等优势获得了人们的广泛关注。随着神经电刺激技术的不断发展, 越来越多的动物和实验临床研究发现其可能通过激活胆碱能通路、下丘脑-垂体-肾上腺轴通路等在炎症疾病中发挥抗炎作用。现将神经电刺激在抗炎治疗中的作用及机制综述如下, 以期能为抗炎治疗提供新方法和新思路。

关键词: 神经电刺激; 炎症; 迷走神经电刺激; 胆碱能抗炎通路

中图分类号: R 454.1; R 364.5 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)20-123-05 DOI: 10.7619/jcmp.20212156

Research progress of anti-inflammatory effects and mechanism of electrical nerve stimulation

XU Wenhui, WU Gaojue, GONG Lei

(Department of Gastroenterology, Wuxi Second Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi, Jiangsu, 214002)

Abstract: Nerve stimulation is a neural control technology that adjusts the central nervous system or peripheral nervous system function of by current stimulation. In recent years, it has been successfully applied in the chronic neural mental illnesses such as epilepsy, Parkinson's disease, refractory depression and obsessive-compulsive disorder, and obtains widely concern due to the advantages of safety, affordable price, good tolerance, and less side effects, etc. With the development of neurostimulation technology, a growing number of animal experiments and clinical researches revealed that neurostimulation might play an anti-inflammatory role in some inflammatory diseases by activating the pathways including cholinergic anti-inflammatory pathway and hypothalamic-pituitary-adrenal, etc. This article reviewed the effects and mechanisms of neurostimulation in anti-inflammatory therapy, in order to provide new methods and ideas for anti-inflammatory treatment.

Key words: electrical nerve stimulation; inflammation; vagal nerve stimulation; cholinergic anti-inflammatory pathway

神经电刺激是一种通过将电刺激装置植入体内或置于体表进行中枢神经或周围神经调控的生物电生理技术。根据电刺激部位的不同, 神经电刺激可分为迷走神经电刺激(VNS)、脑深部电刺激(DBS)、经颅直流电刺激(tDCS)、脊髓电刺激(SCS)、骶神经电刺激(SNS)等; 根据有无创口, 神经电刺激可分为侵入性和非侵入性。在临床疾病的治疗中, 药物的副作用以及疗效的局限性不断驱动着人们对其他治疗方法进行探索, 神经电

刺激因其安全、经济、耐受性好、副作用少等优势已引起人们的广泛关注。美国食品药品监督管理局(FDA)现已批准多种神经电刺激装置用于癫痫、帕金森病、抑郁症、睡眠呼吸暂停以及肥胖的治疗。随着电生理技术的不断发展, 神经电刺激在一些炎症疾病如类风湿性关节炎^[1]、炎症性肠病^[2]、败血症^[3]等的治疗中表现出良好的应用前景, 但其具体的抗炎作用机制尚不清楚。本文对常见神经电刺激在抗炎治疗中的作用及机制进行综述,

收稿日期: 2021-05-24

基金项目: 江苏省无锡市“双百”中青年医疗卫生拔尖人才项目(HB2020025);

江苏省无锡市科教强卫工程医学重点学科(胃肠病学)项目(ZDXK002)

通信作者: 龚镭, E-mail: gonglei0520@aliyun.com

旨在为临床抗炎治疗提供新方法和新思路。

1 常见神经电刺激在抗炎治疗中的作用

1.1 VNS

VNS 是一种广泛使用的神经调节技术,可分为侵入性和非侵入性。侵入性 VNS 主要是通过外科手术将电极及脉冲发射器植入体内的迷走神经上,通过特定的参数与模式,使刺激器自动刺激迷走神经以达到治疗目的。非侵入性 VNS 主要是指经皮无创迷走神经电刺激(n-VNS),即使用体表电极在迷走神经走行上方的皮肤进行无创电刺激治疗,相较前者更具安全、成本低及创伤性小的优点。目前,VNS 已被广泛用于癫痫、抑郁、记忆障碍等神经系统疾病的治疗中,且尤其适用于一些药物治疗效果局限的疾病如难治性癫痫^[4]、重度抑郁^[5]、丛集性头痛^[6]等。

近年来,已有多个动物实验和临床研究证实了 VNS 治疗类风湿性关节炎(RA)、炎症性肠病、神经性炎症等炎性疾病的有效性和安全性。RA 是一种慢性炎症性疾病,其特征是肌肉骨骼关节的滑膜炎使得软骨退化和破坏从而导致残疾。相关研究^[7]发现,对于 RA 患者而言,VNS (4次/d)可显著抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的产生长达 84 d,且患者 RA 基于 28 个关节计数-C 反应蛋白(DAS28-CRP)疾病活动评分得到改善,提示 VNS 可显著改善 RA 的严重程度。DREWES A M 等^[8]研究显示,短期颈部 n-VNS 也可降低 RA 高活动度患者的 DAS28-CRP 评分、C 反应蛋白(CRP)和干扰素- γ 水平。

大量研究报道,VNS 在动物结肠炎模型和人类炎症性肠病的临床实验性研究中表现出抗炎作用。谭琰等^[9]发现,VNS 能显著降低由葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎大鼠血清炎性因子 TNF- α 、白细胞介素(IL)-6、IL-17 和 IL-22 水平。PAYNE S C 等^[10]报道,腹部 VNS 每天 3.5 h,持续 4.5 d,能降低三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的结肠炎大鼠血浆 CRP 水平和肠道黏膜和黏膜下层白细胞数量,缓解肠道炎症。另有研究^[11]发现,VNS 可通过自主神经途径降低 TNBS 诱导的结肠炎大鼠血浆 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和髓过氧化物酶水平。临床研究也证实,VNS 有望成为治疗炎症性肠病的新兴方法。一项小样本研究^[12]显示,7 例活动性克罗恩病(CD)患者接受侵入性 VNS 治疗后,有 5 例患者克罗恩病活动指数(CDAI)显著改善,血

清 CRP 和粪便钙卫蛋白水平显著降低。后续研究^[13]报道,对中度活动 CD 患者连续进行 12 个月 VNS,可见肠道促炎细胞因子 IL-6、IL-12、TNF- α 和 IL-23 水平显著降低,且 VNS 对迷走神经张力稳态和肠道代谢也具有调节作用。

VNS 还可改善神经系统的炎症反应。炎症反应参与神经系统疾病的发生和进展,在中枢神经系统的自身免疫性疾病如多发性硬化中尤其显著,也是原发性神经退行性疾病如阿尔茨海默氏病、帕金森病和肌萎缩性侧索硬化症等发病机制的重要组成部分^[14]。研究^[15]表明,外周炎症可能通过小胶质细胞和星形胶质细胞的激活、炎症介质和血管通透性的增加导致神经变性而促进神经炎症的发生。MENESES G 等^[16]首次报道了 VNS 可显著降低 LPS 诱导的中枢神经炎症模型小鼠脑组织中的促炎因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平。HUFFMAN W J 等^[17]研究也证实,VNS 也可显著降低 LPS 小鼠的血浆 TNF- α 水平,并可抑制海马区小胶质细胞的活化。相关研究^[18]还发现,VNS 对术后认知功能障碍小鼠有神经保护作用,这种作用可能与 VNS 抑制术后的神经炎症相关。

此外,VNS 还可通过调控炎症细胞因子 IL-6、IL-8、IL-10 等水平,改善大鼠急性缺血性损伤^[19]、化疗诱发周围神经病变^[20],减轻肺叶切除术患者术后急性炎症反应^[21],缓解原发性干燥综合征的疲劳和嗜睡症状^[22]等。最近还有报道^[23]称,VNS 能改善新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者的预后。

1.2 DBS

DBS 是通过立体定向方法在脑深部的特定神经靶点植入刺激电极,通过脑外神经刺激器控制、调整和释放适宜的刺激改变相应神经核团的兴奋性以达到治疗目的的一种侵入性神经电刺激技术。DBS 电刺激器在体外程控仪的调节下可释放多种类型的电刺激,刺激参数可根据不同的刺激靶点及刺激模式进行调整而达到不同的治疗效果。目前,DBS 已被广泛应用于难治性帕金森病、特发性震颤、难治性强迫症、癫痫等多种神经疾病和精神疾病的治疗。既往研究^[24]发现,丘脑前核脑深部电刺激(ANT-DBS)可有效控制癫痫发作。陈颖川等^[25]研究发现,ANT-DBS 可抑制癫痫大鼠细胞因子及其受体的表达,减少癫痫大鼠神经元结构的退化,并提出这可能是 ANT-DBS 抗癫痫发生的最有效机制之一。进一步研究^[26]

结果显示, ANT-DBS 还可减轻红藻酸诱导的癫痫大鼠脑血屏障的破坏、白蛋白外渗、炎症和凋亡,使癫痫发作频率降低 46.3%。LEPLUS A 等^[27]观察了穹窿部慢性 DBS 治疗对转基因阿尔茨海默病(Tg-AD)大鼠的神经保护作用,发现慢性 DBS 可显著减少星形胶质细胞增生和小胶质细胞活化,减少神经元丢失,而目前临床公认阿尔茨海默病脑中小胶质细胞是一种吞噬细胞,可引起神经元凋亡和神经炎症,提示慢性穹窿深部 DBS 可减轻炎症反应和减少神经元丢失。

1.3 tDCS

tDCS 是一种通过在头皮特定位点施加微弱电流以调节大脑皮质兴奋性的非侵入性电刺激技术。凭借着无创性、依从性好、有效性等优势,tDCS 目前已被广泛应用于脑梗死后失语治疗、脑卒中患者运动功能康复、认知功能障碍患者言语功能恢复以及预防抑郁发作等领域。CIOATO S G 等^[28]研究发现,tDCS 可逆转神经病理性疼痛模型大鼠由神经损伤所致的脊髓内 IL-1 β 、IL-10 和 TNF- α 水平升高。LEFFA D T 等^[29]利用自发性高血压大鼠(SHR)模型研究 tDCS 对注意缺陷多动障碍的影响,发现 tDCS 可在改善大鼠长期记忆缺陷的同时,诱导海马区活性氧(ROS)的产生增加,并可显著降低大鼠脑内 TNF- α 、IL-1 β 水平,提示 tDCS 具有改善长期记忆缺陷并调节氧化应激和炎症参数的作用。此外,对脑卒中后康复治疗患者实施 tDCS 也可有效改善患者认知障碍,提高患者活动能力,并对机体炎症反应状态起到改善作用,值得在临床进一步推广应用^[30]。

1.4 其他神经电刺激

研究^[31]指出,复杂区域疼痛综合征患者接受 SCS 治疗后可以减弱 T 细胞的活化,且患肢中促炎细胞因子和抗炎细胞因子的表达均随时间的延长减少。另有研究^[32]表明,SNS 可抑制 TNBS 诱导实验性结肠炎模型大鼠的血清和肠道黏膜炎症因子的释放与浸润。此外,短期正中神经刺激可抑制房颤模型犬的快速心房起搏后血清及心房组织中炎症因子水平的升高,其作用可能与胆碱能抗炎通路(CAP)相关^[33]。

2 神经电刺激抗炎机制及相关信号通路

2.1 CAP

CAP 是一种内源性的神经调节通路,主要由迷走神经、脾脏及具有 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体

($\alpha 7nAChR$)的免疫细胞组成。CAP 是经迷走神经传出纤维介导,通过脾神经释放去甲肾上腺素,进一步激活位于脾脏的 T 细胞表面的肾上腺素能受体,进而促进乙酰胆碱(ACh)合成并释放。ACh 进一步激活巨噬细胞表面的 $\alpha 7nAChR$,导致一系列细胞内信号通路被激活,促炎细胞因子如 IL-1、IL-10、肿瘤坏死因子(TNF)下调,从而发挥抗炎效应^[15]。

目前,CAP 下游的抗炎信号通路有:① 细胞核因子- κB (NF- κB)通路。NF- κB 是炎症反应中普遍存在的核转录因子,可通过调节细胞因子、趋化因子等的基因表达调控炎症反应。GUARINI S 等^[34]发现,在急性低血容量失血性休克大鼠模型中,VNS 通过抑制肝脏中 NF- κB 活化,降低肝脏与血清中 TNF- α 水平,抑制炎症反应。此外,对化疗诱发周围神经病变模型小鼠进行单次颈部 VNS 的即刻,阳性电刺激组背根神经节中 NF- κB 即受到显著抑制^[20]。② Janus 蛋白酪氨酸激酶 2/信号转导子与转录激活子 3(JAK2/STAT3)。术后肠梗阻的小鼠肠道炎症模型研究^[35]提示,VNS 可降低肠道肌层组织中的促炎细胞因子 IL-6、TNF- α 的表达和释放。研究同时发现,肌层组织中巨噬细胞内的 STAT3 被激活。而在体外实验中,激活腹腔巨噬细胞表面的 $\alpha 7nAChR$ 可促进细胞内 JAK2 的聚集,进而诱导 STAT3 磷酸化,降低炎症因子的表达。③ 磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶(AKT)通路。目前,CAP 可能通过 PI3K/AKT 通路发挥作用的研究主要在心脏方面。关于烧伤模型小鼠的研究^[36]发现,VNS 前用 PI3K 抑制剂处理后,小鼠心肌病理改变显著,线粒体肿胀,AKT 磷酸化水平下降,这些变化在 VNS 后明显改善,提示 VNS 可能通过 PI3K/Akt 信号通路减轻线粒体功能障碍保护心脏。BUCHHOLZ B 等^[37]对缺血性心肌损伤小鼠模型进行研究发现,在缺血前或再灌注开始时,持续地应用短暂 VNS 可减小心肌梗死的面积,这主要是通过 $\alpha 7nAChR$ 介导的 PI3K/Akt 通路发挥作用。

2.2 下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴

HPA 轴是神经内分泌系统的重要部分,参与控制应激反应并调节许多身体活动如免疫反应等,主要包括下丘脑室旁核、垂体前叶和肾上腺皮质。下丘脑室旁核接受炎症信号后被激活,随后释放促肾上腺皮质激素释放激素作用于垂体前

叶,促使后者释放促肾上腺皮质激素至血液中,从而刺激肾上腺皮质产生皮质醇。而皮质醇是一种有效的抗炎分子,可以通过体内广泛分布的糖皮质激素受体传递信号从而发挥抗炎作用。FALVEY A 等^[38]研究发现,电刺激颈动脉窦神经可显著降低血清 TNF、IL-1 β 、IL-6 和 IL-12p70 水平,具有较强的抗炎作用,并且可保护清醒小鼠避免内毒素休克所致死亡,这种现象主要是通过 CNS 增加下丘脑室旁核的自发放电活动,促进皮质醇产生,激活 HPA 轴而发挥抗炎作用,并不依赖于迷走神经通路。

2.3 压力感受器反射介导的神经免疫信号通路

压力感受器是位于主动脉弓、颈动脉窦之间的监测动脉压的感觉神经元,主要通过调节交感神经和副交感神经活动来控制心血管功能。研究^[39]表明,电刺激压力感受器反射通过抑制中性粒细胞募集、降低实验性关节炎大鼠关节滑液中炎性细胞因子(包括 TNF、IL-1 β 和 IL-6)水平,减轻由酵母多糖诱导的大鼠实验性关节炎的关节炎症,且这种抗炎作用是通过抑制交感神经来实现的,并不依赖于副交感神经或迷走神经的激活。

3 小结与展望

神经电刺激作为一种新兴的临床治疗手段,具有安全、经济、副作用少等优势。全面了解神经电刺激的抗炎机制及其相关的重要信号转导通路,对炎症的预防和治疗具有重大意义。但神经电刺激的确切作用机制及其对机体产生的作用目前仍未阐明,仍需进一步探索。此外,关于电刺激方式、时间、强度、部位等的最佳选择还需开展更多的基础实验和临床研究加以探讨,以期使神经电刺激能够被更安全、有效、广泛地应用于临床实践中。

参考文献

- [1] PAN B, ZHANG Z, CHAO D, *et al.* Dorsal root ganglion field stimulation prevents inflammation and joint damage in a rat model of rheumatoid arthritis [J]. *Neuromodulation*, 2018, 21(3): 247–253.
- [2] BONAZ B, SINNIGER V, PELLISSIER S. Vagus nerve stimulation; a new promising therapeutic tool in inflammatory bowel disease[J]. *J Intern Med*, 2017, 282(1): 46–63.
- [3] KOHOUTOVA M, HORAK J, JARKOVSKA D, *et al.* Vagus nerve stimulation attenuates multiple organ dysfunction in resuscitated porcine progressive Sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2019, 47(6): e461–e469.
- [4] SULLER MARTI A, MIRSATTARI S M, MACDOUGALL K, *et al.* Vagus nerve stimulation in patients with therapy-resistant generalized epilepsy [J]. *Epilepsy Behav*, 2020, 111: 107253.
- [5] CHANG S, CHEN J, SU J, *et al.* Seasonal comparison of bacterial communities in rhizosphere of alpine cushion plants in the himalayan hengduan mountains [J]. *Plant Diversity*, 2018, 40(5): 209–216.
- [6] WEI D Y, GOADSBY P J. Cluster headache pathophysiology - insights from current and emerging treatments [J]. *Nat Rev Neurol*, 2021, 17(5): 308–324.
- [7] KOOPMAN F A, CHAVAN S S, MILJKO S, *et al.* Vagus nerve stimulation inhibits cytokine production and attenuates disease severity in rheumatoid arthritis [J]. *PNAS*, 2016, 113(29): 8284–8289.
- [8] DREWES A M, BROCK C, RASMUSSEN S E, *et al.* Short-term transcutaneous non-invasive vagus nerve stimulation may reduce disease activity and pro-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis; results of a pilot study [J]. *Scand J Rheumatol*, 2021, 50(1): 20–27.
- [9] 谭琰, 张小丽, 苏航, 等. 迷走神经电刺激对 DSS 诱导的结肠炎大鼠炎性因子与趋化因子及其受体的影响研究 [J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2020, 29(9): 1031–1036.
- [10] PAYNE S C, FURNESS J B, BURNS O, *et al.* Anti-inflammatory effects of abdominal vagus nerve stimulation on experimental intestinal inflammation [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 418.
- [11] JIN H, GUO J, LIU J, *et al.* Anti-inflammatory effects and mechanisms of vagal nerve stimulation combined with electroacupuncture in a rodent model of TNBS-induced colitis [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2017, 313(3): G192–G202.
- [12] BONAZ B, SINNIGER V, HOFFMANN D, *et al.* Chronic vagus nerve stimulation in Crohn's disease: a 6-month follow-up pilot study [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2016, 28(6): 948–953.
- [13] SINNIGER V, PELLISSIER S, FAUVELLE F, *et al.* A 12-month pilot study outcomes of vagus nerve stimulation in Crohn's disease [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2020, 32(10): e13911.
- [14] DOROTHÉE G. Neuroinflammation in neurodegeneration; role in pathophysiology, therapeutic opportunities and clinical perspectives [J]. *J Neural Transm: Vienna*, 2018, 125(5): 749–750.
- [15] BOROVIKOVA L V, IVANOVA S, ZHANG M, *et al.* Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin [J]. *Nature*, 2000, 405(6785): 458–462.
- [16] MENESES G, BAUTISTA M, FLORENTINO A, *et al.* Electric stimulation of the vagus nerve reduced mouse neuroinflammation induced by lipopolysaccharide [J]. *J Inflamm: Lond*, 2016, 13: 33.

- [17] HUFFMAN W J, SUBRAMANIYAN S, RODRIGUIZ R M, *et al.* Modulation of neuroinflammation and memory dysfunction using percutaneous vagus nerve stimulation in mice[J]. *Brain Stimul*, 2019, 12(1): 19–29.
- [18] CAI L, LU K, CHEN X, *et al.* Auricular vagus nerve stimulation protects against postoperative cognitive dysfunction by attenuating neuroinflammation and neurodegeneration in aged rats[J]. *Neurosci Lett*, 2019, 703: 104–110.
- [19] AY I, NASSER R, SIMON B, *et al.* Transcutaneous cervical vagus nerve stimulation ameliorates acute ischemic injury in rats[J]. *Brain Stimul*, 2016, 9(2): 166–173.
- [20] 张冉, 甘宇, 冯艺, 等. 迷走神经电刺激对化疗诱发周围神经病变有短期治疗作用[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2020, 26(5): 337–343.
- [21] SALAMA M, AKAN A, MUELLER M R. Transcutaneous stimulation of auricular branch of the vagus nerve attenuates the acute inflammatory response after lung lobectomy[J]. *World J Surg*, 2020, 44(9): 3167–3174.
- [22] TARN J, LEGG S, MITCHELL S, *et al.* The effects of non-invasive vagus nerve stimulation on fatigue and immune responses in patients with primary sjögren's syndrome[J]. *Neuromodulation*, 2019, 22(5): 580–585.
- [23] STAATS P, GIANNAKOPOULOS G, BLAKE J, *et al.* The use of non-invasive vagus nerve stimulation to treat respiratory symptoms associated with COVID-19: a theoretical hypothesis and early clinical experience[J]. *Neuromodulation*, 2020, 23(6): 784–788.
- [24] AMHAOUL H, STAELENS S, DEDEURWAERDERE S. Imaging brain inflammation in epilepsy[J]. *Neuroscience*, 2014, 279: 238–252.
- [25] CHEN Y C, ZHU G Y, WANG X, *et al.* Deep brain stimulation of the anterior nucleus of the thalamus reverses the gene expression of cytokines and their receptors as well as neuronal degeneration in epileptic rats[J]. *Brain Res*, 2017, 1657: 304–311.
- [26] CHEN Y C, ZHU G Y, WANG X, *et al.* Anterior thalamic nuclei deep brain stimulation reduces disruption of the blood-brain barrier, albumin extravasation, inflammation and apoptosis in kainic acid-induced epileptic rats[J]. *Neurol Res*, 2017, 39(12): 1103–1113.
- [27] LEPLUS A, LAURITZEN I, MELON C, *et al.* Chronic fornix deep brain stimulation in a transgenic Alzheimer's rat model reduces amyloid burden, inflammation, and neuronal loss[J]. *Brain Struct Funct*, 2019, 224(1): 363–372.
- [28] CIOATO S G, MEDEIROS L F, MARQUES FILHO P R, *et al.* Long-lasting effect of transcranial direct current stimulation in the reversal of hyperalgesia and cytokine alterations induced by the neuropathic pain model[J]. *Brain Stimul*, 2016, 9(2): 209–217.
- [29] LEFFA D T, BELLAVER B, SALVI A A, *et al.* Transcranial direct current stimulation improves long-term memory deficits in an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder and modulates oxidative and inflammatory parameters[J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(4): 743–751.
- [30] 黄拥军. 脑卒中后康复期经颅直流电刺激的应用及对患者认知功能的影响[J]. *中外医学研究*, 2019, 17(36): 174–176.
- [31] KRIEK N, SCHREURS M W J, GROENEWEG J G, *et al.* Spinal cord stimulation in patients with complex regional pain syndrome: a possible target for immunomodulation[J]. *Neuromodulation*, 2018, 21(1): 77–86.
- [32] 金海峰, 叶挺, 刘杰民, 等. 骶神经电刺激对大鼠肠道炎症的抑制作用及机制[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(8): 3705–3710.
- [33] 张友京, 赵庆彦, 张淑娟, 等. 短期正中神经刺激对犬快速心室起搏后心房肌电生理和炎症因子的影响[J]. *中华心律失常学杂志*, 2018, 22(6): 518–524.
- [34] GUARINI S, ALTAVILLA D, CAINAZZO M M, *et al.* Efferent vagal fibre stimulation blunts nuclear factor-kappaB activation and protects against hypovolemic hemorrhagic shock[J]. *Circulation*, 2003, 107(8): 1189–1194.
- [35] DE JONGE W J, VAN DER ZANDEN E P, THE F O, *et al.* Stimulation of the vagus nerve attenuates macrophage activation by activating the Jak2-STAT3 signaling pathway[J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(8): 844–851.
- [36] LU X, COSTANTINI T, LOPEZ N E, *et al.* Vagal nerve stimulation protects cardiac injury by attenuating mitochondrial dysfunction in a murine burn injury model[J]. *J Cell Mol Med*, 2013, 17(5): 664–671.
- [37] BUCHHOLZ B, KELLY J, MUÑOZ M, *et al.* Vagal stimulation mimics preconditioning and postconditioning of ischemic myocardium in mice by activating different protection mechanisms[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 314(6): H1289–H1297.
- [38] FALVEY A, DUPRAT F, SIMON T, *et al.* Electrostimulation of the carotid sinus nerve in mice attenuates inflammation via glucocorticoid receptor on myeloid immune cells[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 368.
- [39] BASSI G S, BROGNARA F, CASTANIA J A, *et al.* Baroreflex activation in conscious rats modulates the joint inflammatory response via sympathetic function[J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 49: 140–147.

(本文编辑: 陆文娟)