

胆碱能抗炎通路的激活与阻断方法研究进展

刘煜琪¹, 王瑜茹², 贾文悦¹, 张雨蒙^{1,2}, 刘杨^{1,2}, 郝慧琴^{1,2*}

¹山西中医药大学第三临床学院, 山西晋中 030619; ²山西省中医药交叉创新工程研究中心, 山西晋中 030619

[中图分类号] R338 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0563.2025.0801

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 刘煜琪, 王瑜茹, 贾文悦, 等. 胆碱能抗炎通路的激活与阻断方法研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(11): 1469-1477.

[收稿日期] 2025-03-26 [录用日期] 2025-06-16 [上线日期] 2025-08-01

[摘要] 胆碱能抗炎通路(CAP)是近年来备受关注的神经-免疫调节回路, 该通路通过激活迷走神经释放乙酰胆碱(ACh), 后者与巨噬细胞等表面的 $\alpha 7$ 烟碱型ACh受体结合抑制促炎因子释放, 可调控机体的炎症反应。CAP在抑制过度炎症反应和维持免疫平衡中发挥关键作用, 为多种炎症免疫性疾病提供了潜在治疗途径。本文综述CAP的生理功能及其激活与阻断方法的研究进展, 旨在为炎症相关疾病的治疗和以CAP通路为靶点的药物开发提供新的视角与思路。

[关键词] 胆碱能抗炎通路; $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体; 迷走神经; 炎症

Research progress on activation and blocking of cholinergic anti-inflammatory pathway

Liu Yu-Qi¹, Wang Yu-Ru², Jia Wen-Yue¹, Zhang Yu-Meng^{1,2}, Liu Yang^{1,2}, Hao Hui-Qin^{1,2*}

¹The Third Clinical College, Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong, Shanxi 030619, China

²Shanxi Engineering Research Center for Interdisciplinary Innovation of Chinese Medicine, Jinzhong, Shanxi 030619, China

*Corresponding author, E-mail: hhq@sxtcm.edu.cn

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82474387), the Youth Program of Shanxi Provincial Natural Science Foundation (202303021212234), the Key Discipline Construction Project for High-Level Chinese Medicine of the National Administration of Traditional Chinese Medicine (zyydzk-2023022), and the Key Innovation Team of Shanxi Province for Prevention and Treatment of Rheumatic and Immunological Diseases by Integrated Traditional Chinese and Western Medicine (202204051002033)

[Abstract] The cholinergic anti-inflammatory pathway (CAP) is a neuroimmunoregulatory pathway that has attracted much attention in recent years. This pathway releases acetylcholine (ACh) by activating the vagus nerve. The binding of ACh to $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor receptors on the surface of macrophages can inhibit the release of proinflammatory factors, so as to effectively regulate the inflammatory response in the body. CAP plays a key role in suppressing excessive inflammatory responses and maintaining immune balance, providing a potential therapeutic pathway for a variety of inflammatory immune diseases. Research progress on the physiological function of CAP and its activation and blocking methods are reviewed in this paper, in order to provide new methods and ideas for treatment of inflammation-related diseases and exploring therapeutic drugs targeting CAP pathway.

[Key words] cholinergic anti-inflammatory pathway; $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor; vagus nerve; inflammation

炎症反应是机体对外界病原体入侵、损伤或其他有害刺激所产生的一种保护性免疫反应, 适度的炎症反应可消除破坏因子, 帮助受损组织恢复稳态, 但长时间的炎症反应可能导致慢性炎症性疾病^[1]。目前, 临床上广泛应用非甾体抗炎药(NSAIDs)治疗炎症反应, 然而, NSAIDs在多数情况下仅能缓解症

状, 难以治愈疾病, 且长期应用可能导致消化道出血、肝肾损害等不良反应^[2]。

2000年Borovikova等^[3]提出通过迷走神经调节炎症反应的方法。2002年Tracey^[4]将此过程所涉及通路命名为胆碱能抗炎通路(cholinergic anti-inflammatory pathway, CAP)。与体液抗炎相比, CAP

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82474387); 山西省自然科学基金青年项目(202303021212234); 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目(zyydzk-2023022); 中西医结合防治风湿免疫病山西省科技创新人才重点团队(202204051002033)

[作者简介] 刘煜琪, 硕士研究生, 主要从事风湿免疫疾病中西医结合防治方面的研究

[通信作者] 郝慧琴, E-mail: hhq@sxtcm.edu.cn

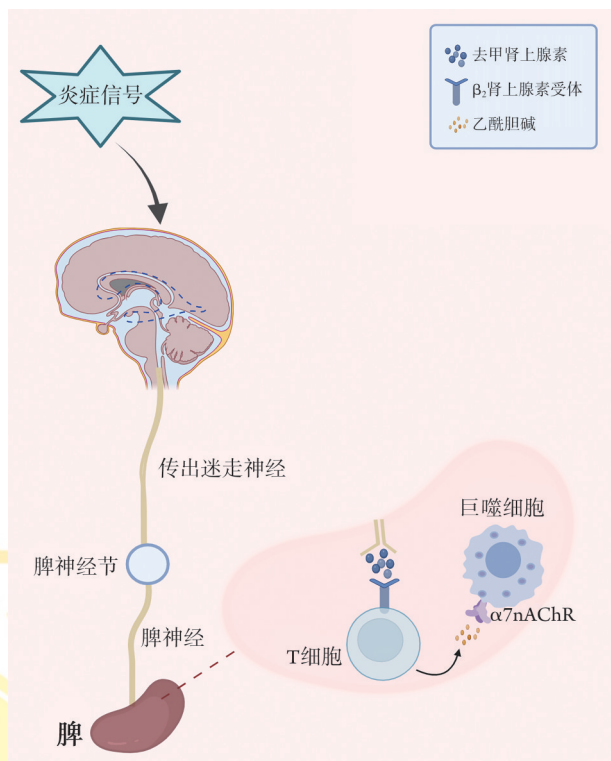
的激活起效快且更易控制,在没有进一步的信号输入时免疫细胞可快速恢复,因此能精准调控炎症反应的程度与时间。同时,CAP的激活可同时抑制多种促炎细胞因子,如白细胞介素(IL)-6、IL-1 β 、肿瘤坏死因子(TNF)- α 等^[5]。基于神经免疫调节的优势,本文探讨近年来CAP的激活与阻断方法及其在多种疾病治疗中应用的研究进展,旨在为炎性疾病治疗新策略的探索提供参考。

1 CAP的组成及其调控机制

CAP由迷走神经、脾、脾交感神经、乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)及 $\alpha 7$ 烟碱型ACh受体($\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor, $\alpha 7$ nAChR)组成,是自主神经系统与免疫系统之间的重要交互机制,具有较强的内源性抗炎功能。

在炎症状态下,炎症因子激活迷走神经传入纤维,信号经延髓孤束核中继后,传递到迷走神经运动背核,之后随迷走神经传出纤维作用于支配脾脏的儿茶酚胺能纤维,促进去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)的释放。NE与脾中ACh转移酶表达阳性T细胞上的 β_2 肾上腺素受体结合,进一步释放ACh。而后,ACh作用于细胞表面的 $\alpha 7$ nAChR,抑制核因子 κB (nuclear factor kappa-B, NF- κB)的信号转导,同时激活细胞内的蛋白酪氨酸激酶2/信号转导子和转录激活子3(Janus tyrosine kinase 2 and signal transducer and activator of transcription 3, JAK2/STAT3)信号通路,减少炎症因子释放,发挥抗炎作用^[6](图1)。

迷走神经作为CAP的调节器,可在连接大脑与多个内脏器官方面发挥作用,还能通过其传入纤维和传出纤维实现双重抗炎效果^[7-8]。CAP可被迷走神经的传出纤维激活,通过侵入性迷走神经刺激(invasive vagus nerve stimulation, iVNS)或非侵入性迷走神经刺激(non-invasive vagus nerve stimulation, nVNS)可激活CAP。 $\alpha 7$ nAChR是烟碱受体家族中的一个五聚体离子通道,对钙离子具有高选择通透性,可通过调控细胞内钙离子流而调控细胞内信号转导。 $\alpha 7$ nAChR主要分布于免疫细胞膜上,如树突状细胞、T和B淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞^[9-10],但部分非免疫细胞也有 $\alpha 7$ nAChR的表达^[11]。研究显示, $\alpha 7$ nAChR缺陷小鼠无法通过CAP来减弱脂多糖(LPS)诱发的炎症反应;在人巨噬细胞和小鼠腹腔巨噬细胞的体外实验中,ACh和烟碱刺激 $\alpha 7$ nAChR可抑制LPS诱导巨噬细胞中TNF- α 的释放^[12]。除了激活 $\alpha 7$ nAChR,迷走神经还可直接调节NE和ACh的释放来激活CAP。此外,脾在CAP中也扮演关键角色。研究显示,部分脑源神经肽可依赖CAP改善肠屏障



$\alpha 7$ nAChR. $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体;此图采用Biorender软件制作

图1 胆碱能抗炎通路的作用机制

Fig.1 Mechanism of cholinergic anti-inflammatory pathway

功能,而切除脾后该作用消失;在内毒素血症中,迷走神经刺激难以抑制脾切除动物体内TNF的产生^[13]。

2 CAP的激活方法

CAP的激活方法包括:针刺特定穴位来刺激迷走神经;iVNS或nVNS;肾上腺素受体激动剂,如沙丁胺醇和右美托咪定可激活肾上腺素能受体;间充质干细胞(MSCs)、乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)、超声等可增加ACh的含量;烟碱、 $\alpha 7$ nAChR激动剂、狂犬病毒(rabies virus, RABV)及沃顿胶来源的间充质干细胞(Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells, WJ-MSCs)可用于激活 $\alpha 7$ nAChR以激活CAP。CAP的阻断方法包括通过手术切除迷走神经或脾,以及使用 $\alpha 7$ nAChR阻断剂或敲除 $\alpha 7$ nAChR基因(图2)。

2.1 迷走神经刺激 刺激迷走神经可激活CAP,迷走神经刺激术(vagus nerve stimulation, VNS)包括iVNS和nVNS两种。

2.1.1 iVNS iVNS即在胸壁植入可编程脉冲发生器装置,并将电极置于左侧颈迷走神经周围进行刺激^[14]。iVNS能够提供长期的持续刺激,在减轻癫痫、抑郁症和慢性疼痛方面成效显著。然而,iVNS需要手术植入,无法用于某些急性疾病,且手术麻

醉也可能干扰神经元活性，降低其抗炎效果^[15]。iVNS还可能导致一些可逆性并发症，如过度流涎、轻微咳嗽、声带麻痹和罕见的心动过缓等；有研究

发现，患者在植入iVNS后1年出现复发性晕厥、头晕、呼吸困难和意识丧失；虽然较少出现植入部位感染的情况，但仍需关注术后护理^[5,16]。

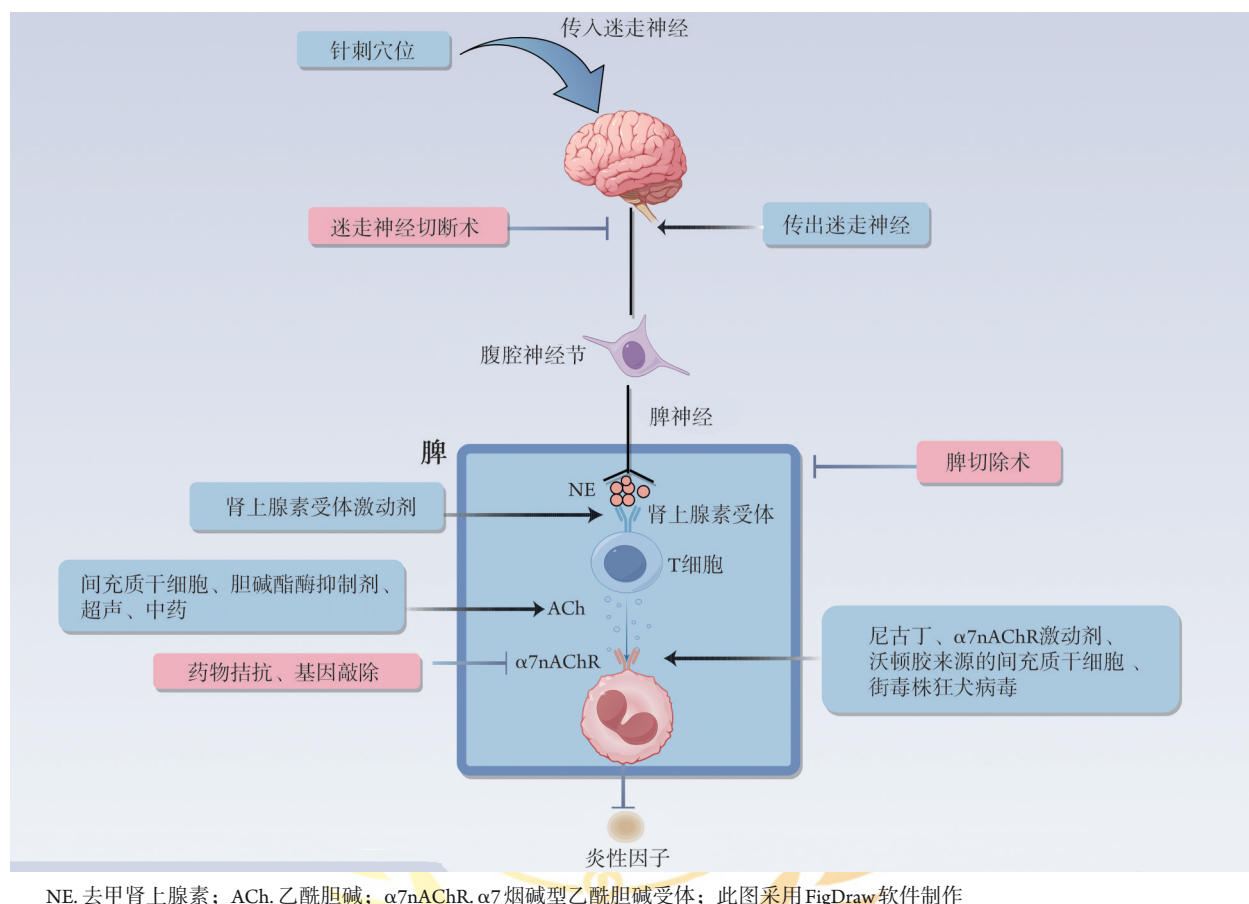


图2 胆碱能抗炎通路的激活与阻断

Fig.2 Methods of Activation and Blockade of the Cholinergic Anti-inflammatory Pathway

2.1.2 nVNS nVNS不需要手术植入外部装置，而是通过外耳迷走神经耳分支和颈部的迷走神经颈分支来递送电脉冲，主要包括两种刺激方法：经皮颈部迷走神经刺激(non-invasive vagus nerve stimulation, tcVNS)和经皮耳廓迷走神经刺激(transcutaneous auricular vagus nerve stimulation, taVNS)。用于tcVNS的电极使用电解质凝胶定位在覆盖迷走神经的颈部皮肤上，可作为一种安全可行的方法应用于急性缺血性卒中^[17]。而taVNS电极固定在耳廓处，通过刺激耳甲区的耳穴提高迷走神经的兴奋性以激活CAP^[17-18]。与iVNS不同，taVNS的装置在外部，这种无创方法简化了操作流程，便于携带和自我管理^[19]；而且操作安全，可降低感染、气管周围血肿等的风险，为VNS在炎症中的应用提供了便利。有研究指出，将VNS电极连接到迷走神经的腹部，经刺激使C反应蛋白降低和组织学改善，提示VNS可能适用于缓解局部炎症反应^[20]。

有研究显示，患者在iVNS和nVNS治疗期间发

生的异常感觉相似，神经成像数据也支持两种技术影响相同的神经通路，为不同治疗需求下VNS技术的应用提供了理论支持^[21]。

2.2 激活 $\alpha 7nAChR$

2.2.1 烟碱 烟碱是可见于茄科植物的生物碱，也是烟草的主要成分。烟碱为非特异性 $\alpha 7nAChR$ 激动剂，可在调节CAP方面起一定作用。

Wu等^[22]发现，烟碱对巨噬细胞中的核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体具有双重调节作用，低浓度烟碱可增高巨噬细胞中IL-1 β 的水平，而高浓度烟碱可激活 $\alpha 7nAChR$ ，抑制Toll样受体4(TLR4)/NF- κ B信号通路，下调TLR4和NF- κ B p65 mRNA和蛋白水平，抑制IL-1 β 释放。这与ACh结合 $\alpha 7nAChR$ 激活CAP的机制一致。另外，Liu等^[23]发现，烟碱可逆转2019冠状病毒病(COVID-19)导致的肺组织中 $\alpha 7nAChR$ 表达降低，进而激活CAP，抑制NF- κ B信号通路并减少肺部炎性细胞浸润；而使用 $\alpha 7nAChR$ 抑制剂后，烟碱的治疗作用消

失。另外,烟碱还能通过CAP减轻早产大鼠模型的炎症反应,延长妊娠时间^[24]。

2.2.2 特异性 $\alpha 7nAChR$ 激动剂 GTS-21、AR-R17779和PNU-282987等属于特异性 $\alpha 7nAChR$ 激动剂。GTS-21是已经人体测试的特异性 $\alpha 7nAChR$ 激动剂^[25];GTS-21给药激活 $\alpha 7nAChR$ 信号,可增加脾中巨噬细胞间的相互作用,保护野生型小鼠受损的肾脏,但对巨噬细胞特异性 $\alpha 7nAChR$ 缺陷小鼠的肾并无保护作用^[26]。AR-R17779可对类风湿关节炎模型产生抗炎作用^[9,27];然而,AR-R17779只能勉强穿过血脑屏障,其抗炎作用可能源于对外周 $\alpha 7nAChR$ 的刺激^[28]。PNU-282987是一种选择性 $\alpha 7nAChR$ 激动剂,可减轻柴油机尾气诱导的肺部炎症,而使用 $\alpha 7nAChR$ 抑制剂会加剧炎症反应^[29]。脑出血小鼠手术后1h给予PNU-282987,可减轻术后3d同侧半球的脑水肿^[30]。因此,使用PNU-282987激活CAP可作为缓解PM_{2.5}诱导的炎症反应的潜在治疗靶点。

2.2.3 RABV街毒株 RABV街毒株主要存在于野生动物体内,可从自然界提取。Embregts等^[31]使用异硫氰酸荧光素(FITC)标记重组三聚体RABV-G,采用共聚焦显微镜和流式细胞术检测成熟巨噬细胞(MDMs)上的 $\alpha 7nAChR$,并使用 $\alpha 7nAChR$ 拮抗剂 α -银环蛇毒素验证;而后将成熟的MDMs暴露于感染复数分别为10、25、50的RABV,并用LPS刺激细胞6h;对人单核细胞来源的巨噬细胞的分析结果显示,暴露于感染复数为50的RABV可使细胞TNF- α 水平明显降低。提示RABV-G与 $\alpha 7nAChR$ 的特异性结合可诱导CAP。

2.2.4 WJ-MSCs 不同来源的骨髓MSCs对炎症控制具有不同特点。WJ-MSCs来源于人脐带的沃顿胶体,相较于从其他组织分离的干细胞,其有高分化潜能、免疫特权状态且易于采集,有望成为未来基于MSCs疗法的替代细胞来源^[32]。Capcha等^[33]发现,WJ-MSCs具有向脂肪、软骨和骨细胞分化的能力,经过其治疗的脓毒症大鼠脾中IL-6、IL-17和TNF- α 水平降低,左心室舒张功能障碍减轻,而加入甲基乌头碱阻断CAP后这些作用消失。因此,WJ-MSCs可通过激活CAP减轻脓毒症大鼠心肌组织损伤,除CAP外还可通过其他机制维持脓毒症的血流循环稳定。

2.3 增加ACh含量

2.3.1 AChE抑制剂 AChE可分解ACh进而终止神经传递。因此,AChE抑制剂可通过抑制AChE活性来增加体内ACh的浓度进而激活CAP。

脑AChE活性可控制内毒素血症期间全身和器官特异性TNF的产生^[34]。外周给予AChE抑制剂加兰他敏可明显降低小鼠血清TNF水平以及内毒素血症小鼠的死亡率,而中枢作用的毒蕈碱受体拮抗剂可

消除加兰他敏的上述作用;加兰他敏的安全性已得到临床验证^[35]。除了加兰他敏,AChE抑制剂还包括毒扁豆碱(physostigmine)、他克林(tacrine)、多奈哌齐(donepezil)、卡巴拉汀(rivastigmine)和甲氧酸盐(metrifonates)等。Pinder等^[36]的一项随机双盲和安慰剂对照试验,将毒扁豆碱在20例围手术期脓毒性休克患者中进行测试,结果显示,当水杨酸毒扁豆碱的剂量为0.04 mg/kg并以1 mg/h的剂量持续120 h时,AChE活性显著下降。他克林曾用于治疗阿尔茨海默病,但由于存在肝毒性已停止使用。多奈哌齐是治疗轻度至中度疾病的常用处方药,可通过调节神经递质水平,在疾病的各个阶段于细胞和分子水平发挥作用,如抑制炎症细胞因子表达和减轻氧化应激的影响。卡巴拉汀激活过程缓慢且有明显的不良反应。甲氧酸盐是一种长效有机磷酸盐抑制剂,因其不良反应(如呼吸麻痹)而停止开发^[37]。AChE抑制剂的应用较为便捷,可能适用于患有多种炎症疾病的患者。

2.3.2 超声 可使用超声以非侵入性方式选择性地精准刺激某个部位以激活CAP。研究显示,使用聚焦超声靶向刺激脾,可促进NE和ACh释放,进而抑制脾巨噬细胞产生IL-1 β 和TNF,缓解多种动物模型的急慢性炎症^[38]。超声是现代医疗保健中广泛应用的技术,出现脱靶和并发症的风险较低。

2.3.3 口服碳酸氢钠(sodium bicarbonate, NaHCO₃) 口服NaHCO₃可通过一种非神经途径激活CAP,通过促进巨噬细胞极化从M1型转变为M2型发挥抗炎作用^[39]。迷走神经不能直接刺激脾,而口服NaHCO₃可通过间皮细胞将信号传递到脾。具体来说,NaHCO₃刺激胃酸分泌,脾的间皮细胞信号传导感受到胃酸分泌后向脾传递信号,从而释放ACh来激活CAP^[40]。这种方式廉价且便捷,可能适用于患有多种炎症疾病的患者。

2.3.4 MSCs MSCs是一类具有多项分化潜能的干细胞,具有免疫调节和抗炎特性,可用于多种疾病的研究和治疗。研究显示,在LPS诱导的肺损伤和细菌性肺炎小鼠模型中IL-1 β 显著增多,进而刺激MSCs产生前列腺素E₂(PGE₂),PGE₂进一步促进胆碱乙酰转移酶(choline acetyltransferase, ChAT)和囊泡乙酰胆碱转运体的表达并增加ACh的释放,ACh与免疫细胞表面的 $\alpha 7nAChR$ 结合激活CAP;而抑制PGE₂合成后,MSCs对肺损伤的治疗效果显著下降^[41]。因此,MSCs可作为激活CAP的关键方案之一。

2.3.5 胞苷二磷酸-胆碱(CDP-choline, 西替胆碱) CDP-choline是存在于结肠内的胆碱代谢物,其含量在炎症性肠病(IBD)患者结肠内较少。Guo等^[42]发现,IBD小鼠的胆碱代谢紊乱可抑制CAP,而小鼠

体内 CDP-choline 增加可提高 ACh 与 $\alpha 7nAChR$ 的表达并激活 CAP, 抑制促炎性巨噬细胞极化和 TNF- α 、IL-6 的释放。

2.4 激活肾上腺素受体 肾上腺素受体属于 G 蛋白偶联受体家族, 分为 α 和 β 两类主要亚型。脾的骨髓区 T 细胞表达的 β_2 肾上腺素受体是参与介导 CAP 的关键环节, β_2 肾上腺素受体激动剂可作为激活 CAP 的药物^[43]。研究显示, 沙丁胺醇作为一种选择性 β_2 肾上腺素受体激动剂, 能改善内毒素血症和盲肠结扎穿孔模型小鼠的全身炎症反应及器官损害, 且较长时间内可显著提高存活率; 沙丁胺醇对 β_2 肾上腺素受体敲除小鼠无效, 而回输表达 β_2 肾上腺素受体的野生型 T 细胞则可恢复其保护效应^[44]。 β_2 肾上腺素受体激动剂还具有抑制巨噬细胞细胞因子释放或改善细菌吞噬能力等作用。

右美托咪定是一种新型、高选择性 α_2 肾上腺素受体激动剂。研究显示, 右美托咪定可通过激活 CAP 减轻肾损伤和细胞凋亡^[45]。相比于烟碱类药物, 肾上腺素受体激动剂导致的中枢神经系统不良反应较少, 但其长期服用的不良反应仍不可忽视。

2.5 电针激活 CAP 针刺具有疏通经络、调理气血的功效, 在临床上可作为多种疾病的补充替代疗法^[46]。近年来多项研究显示, 针灸可通过激活 CAP 发挥系统性抗炎作用^[47-49]。针刺刺激特定穴位后, 感受信号可通过穴位中的传入神经传递至脊髓、脑干和下丘脑; 大脑整合信息后, 进一步刺激包括 CAP 在内的多种神经免疫通路, 最终释放关键的神经递质和激素作用于免疫细胞, 产生抗炎效应^[50]。针灸具有安全性较高和操作方便的优点, 已被众多国家应用于临床治疗。

电针在传统针灸中加入电刺激, 可通过刺激迷走神经、调控 $\alpha 7nAChR$ 、激活微小 RNA(miRNA) 等机制调节 CAP。Huang 等^[49]在脓毒症引起的急性肺损伤研究中发现, 电针刺刺激足三里可激活迷走神经, 使得支气管肺泡灌洗液中 ACh 水平明显增高, 进而与 $\alpha 7nAChR$ 结合, 激活 CAP 并增加促炎性消退介质的产生。还有研究显示, 电针足三里直接刺激迷走神经, 可增加胰腺组织中 $\alpha 7nAChR$ 阳性巨噬细胞的比例, 通过激活 CAP 减少胰腺组织中炎症细胞浸润, 并降低急性肺损伤小鼠血浆 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平, 克服了以往治疗仅抑制单一细胞因子的局限性^[51]。另外, 陈小梅等^[52]认为, 电针可提高海马的胆碱水平, 并促进海马小胶质细胞 $\alpha 7nAChR$ 蛋白表达, 抑制小胶质细胞活化及改善 M1、M2 表型失衡状态, 从而改善系统性炎症反应诱导的认知功能障碍。耿艳霞等^[53]发现, 电针患者的足三里可通过促进巨噬细胞 $\alpha 7nAChR$ 诱导 miRNA124, 进而抑制

STAT3 通路改善缺血再灌注损伤, 这可能是电针激活 CAP 的神经-免疫关键靶点之一。

除针刺外, 温和灸也可增加 ChAT 的表达, 促进结肠中 ACh 释放以激活 CAP, 进而下调 IL-1 β 并抑制 TNF- α 信号通路, 促进大鼠结肠黏膜的修复, 展现了治疗溃疡性结肠炎的潜力^[54]。

2.6 中药激活 CAP 多种中药及有效成分可治疗炎性疾病, 激活 CAP 是相关药物产生疗效的机制之一。青藤碱源自中药青藤, 广泛用于类风湿关节炎的治疗, 例如, 正清风痛宁缓释片可有效抗风湿, 还可缓解疼痛^[55]。研究显示, 青藤碱可提高 ACh 水平, 激活 $\alpha 7nAChR$ 调节 CAP, 从而抑制 TLR4 和 NF- κ B 通路, 减轻中枢和外周炎症反应。蛇床子具有止痒杀菌的功效, 广泛应用于各类炎症^[56]。Li 等^[57]用不同浓度的蛇床子素干预 LPS 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞, 发现蛇床子素呈剂量依赖性地上调 $\alpha 7nAChR$ 的表达, 从而激活 CAP, 抑制 TNF- α 发挥抗炎作用。川芎通络胶囊由水蛭、川芎、黄芪、丹参四味药组成, Wang 等^[58]发现其可显著提高慢性脑灌注不足(CCH)小鼠体内 ChAT 的表达, 进而促进 ACh 合成, 而 ACh 与 $\alpha 7nAChR$ 结合激活 CAP, 抑制 NF- κ B 通路, 改善 CCH 小鼠的认知功能和神经炎症状态。交泰丸由黄连和肉桂组成, Wang 等^[59]发现交泰丸可降低小鼠脑组织中的 AChE 活性, 增加 ChAT 而提高 ACh 含量, 从而激活 CAP 并改善认知功能。Xie 等^[60]指出, 黄连的主要活性成分小檗碱可作为 AChE 抑制剂, 其激活 CAP 的机制与交泰丸相同。

3 CAP 激活方法的应用及其优缺点

在激活 CAP 的各类方法中, VNS 被批准用于丛集性头痛和偏头痛、重度抑郁症等严重神经系统疾病^[61]; 药物激动剂中, GTS-21 已用于内毒素血症的治疗, 但在阿尔茨海默病、精神分裂症等疾病的 III 期临床试验中因疗效不足或不良反应而被终止^[62]; 加兰他敏可延缓中度或晚期阿尔茨海默病患者的认知衰退和行为症状进展^[63]。WJ-MSJ 具有免疫学和神经效用, MSJ 在临床试验中已广泛用于治疗各种炎症和神经系统疾病^[33]。AChE 抑制剂中, 多奈哌齐、卡巴拉汀和加兰他敏目前用于治疗轻至中度阿尔茨海默病, 而他克林因肝毒性等不良反应已被弃用^[64-65]。超声激活 CAP 已在动物模型和临床试验中展现效果^[38], 但尚未正式应用于临床。烟碱、NaHCO₃、肾上腺素受体激动剂等仍处于动物模型的探索阶段^[66], RABV 仍在细胞水平验证阶段。中药、针灸多作为临床抗炎的辅助手段和用于抗炎机制的相关研究, 尚未见直接靶向 CAP 的临床方案(附表 1, <https://dx.doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.0563.2025.0801FJ>)。

VNS起效快速且作用时间较长,适用于癫痫、抑郁症等需长期进行干预的慢性病症;然而其侵入性可能增加感染风险,且设备植入的花费较高。相较而言,采用药物激活 $\alpha 7nAChR$ 或抑制AChE更便捷,适用于部分急性炎症性疾病,可一定程度上规避手术风险并降低治疗成本。烟碱被制成口香糖、贴剂、灌肠剂等产品后,可灵活控制剂量;但烟碱的作用具有非特异性及成瘾性,不利于患有心血管和呼吸系统病症的患者^[47-48]。MSCs有一定的组织修复能力,适用于有组织损伤的炎症性疾病,但其分离与培养需要较高的技术支撑及成本投入。口服 $NaHCO_3$ 成本低廉、便捷,然而过量或不当服用可能导致代谢性碱中毒和高钠血症,需掌握安全剂量与药效之间的平衡点^[67]。中医在激活CAP减轻炎症方面也有相应的方案。针灸治疗成本低、便捷、不良反应少,中草药因其整体调节的特点受到青睐。然而,针灸疗效受针法影响较大,对针灸师的操作水平要求较高;市面上中药饮片良莠不齐,药材质量及其煎煮方法也易影响疗效。

4 CAP阻断方法

4.1 迷走神经切除术 CAP通过迷走神经释放ACh与 $\alpha 7nAChR$ 相结合而发挥作用,因此切除迷走神经可直接阻止ACh从神经末梢释放到靶器官,从而阻断CAP。

在设计实验时,可运用迷走神经切除术来探讨CAP在特定疾病中的作用。例如,Qian等^[68]为了揭示CAP活性在动脉粥样硬化发病过程中的作用机制,对载脂蛋白E(Apoe)基因敲除小鼠实施双侧颈部迷走神经切除术,术后小鼠主动脉脂质斑块面积明显增加,炎症水平恶化;补充GTS-21($\alpha 7nAChR$ 受体激动剂)后,迷走神经切断术组小鼠炎症水平恶化得到逆转。提示阻断CAP可加重动脉粥样硬化。

4.2 脾切除术 脾作为人体的重要免疫器官和免疫细胞驻留地,在炎症反应和免疫调节中发挥重要作用^[69]。在CAP中,刺激迷走神经可促进NE在脾内释放,脾内T细胞受到NE的调控释放ACh增多,随后ACh与 $\alpha 7nAChR$ 结合抑制TNF- α 的产生。因此,脾是连接迷走神经与 $\alpha 7nAChR$ 的重要桥梁,脾切除术和脾神经阻滞是阻断CAP的有效方法之一^[70]。

在动物实验研究中,脾切除术和脾神经阻滞可被用于探索CAP的作用机制。研究显示,右美托咪定通过激活CAP可减轻小鼠器官损伤和细胞凋亡,但在脾切除后其对肾损伤和细胞凋亡的缓解作用明显减弱^[45]。表明脾在CAP中不仅作为信号传递的关键节点,还可能对免疫细胞的募集和抗炎因子的调节发挥重要作用。另外,切断小鼠脾神经也可抑制

NE生成和ACh的释放,从而阻断CAP^[71]。

4.3 药物拮抗

4.3.1 阿托品 阿托品是一种非选择性M型ACh受体拮抗剂,可通过与毒蕈碱型胆碱受体(muscarinic receptor, mAChR)结合,进而抑制 $\alpha 7nAChR$ 的激活,有效阻断CAP抗炎信号的传递^[72]。

对于角叉菜胶诱导的关节炎,胆碱能系统通过CAP发挥抗炎作用;而将阿托品局部注射到大鼠膝关节腔,可阻断mAChRs与 $\alpha 7nAChR$ 结合,进而消除CAP对炎症的调控作用,加剧膝关节炎症反应和疼痛程度^[73]。

4.3.2 甲基乌头碱(methyloaconitine, MLA) MLA是从乌头属植物中提取的一种天然生物碱,是 $\alpha 7nAChR$ 的选择性受体拮抗剂,具有较强毒性。

在LPS诱导的巨噬细胞炎症模型中,MLA可干扰 $\alpha 7nAChR$ 信号途径的功能,阻断 $\alpha 7nAChR$ 的抗炎效应,明显上调TNF- α 、IL-6和IL-1 β 等促炎因子基因表达水平,同时增加IL-6蛋白的表达^[74]。因此,MLA可通过抑制 $\alpha 7nAChR$ 调控的CAP,在炎症过程中发挥促炎作用。

4.3.3 α -银环蛇毒素 α -银环蛇毒素是一种特异性 $\alpha 7nAChR$ 抑制剂。Lei等^[75]发现,电针ST 36穴可使 $\alpha 7nAChR$ 表达增多,进而通过激活胆管结扎小鼠肠组织的CAP而改善肠道微生物群和抑制肠道屏障破坏;而在电针刺激前,用 α -银环蛇毒素抑制 $\alpha 7nAChR$ 活性,可减弱电针对小鼠的治疗作用。

4.4 基因敲除和基因沉默 基因敲除可精确地改变DNA序列,从而改变生物体的特征^[76]。基因沉默也被称为RNA沉默,是真核生物中由双链RNA诱导的识别和清除细胞中非正常RNA的一种机制。在一项类风湿性关节炎研究中,采用 $\alpha 7nAChR$ 缺失的小鼠模型证实 $\alpha 7nAChR$ 在CAP中是不可缺失的关键受体^[27]。同样,在高脂饮食诱导的下丘脑炎症研究中,敲除 $\alpha 7nAChR$ 的雄性小鼠比正常小鼠更容易出现体重增加、脂肪堆积及葡萄糖稳态的失调^[77]。

5 CAP阻断方法的优缺点比较

迷走神经切除术与脾切除术存在一定风险且可能引发术后感染,其临床应用须谨慎;此外,迷走神经不仅参与CAP,还对诸多内脏器官有广泛的调控作用,将其切除后可能会诱发心律失常、消化功能障碍等不良反应。而脾是重要的免疫器官,切除脾可能致使患者免疫功能变弱,甚至出现贫血或血小板增多症。在药物拮抗方面,阿托品的非特异性使其阻断效果广泛,MLA与 α -银环蛇毒素的毒性较强,需要对其用量进行严格把控。相较于药物拮抗,基因敲除的作用能够长期保持,并且在一定程度上规避药物的不

良反应；然而可能会引发脱靶效应，进而致使细胞功能异常或引发其他疾病；还可能存在内源性RNA干

扰毒性以及沉默时间较短的局限性^[62](表1)。

表1 胆碱能抗炎通路(CAP)的阻断方法及其优缺点

Tab.1 Advantages and disadvantages of blocking of the cholinergic anti-inflammatory pathway (CAP)

阻断方法	优点	缺点	参考文献
迷走神经切除术	-	创伤性	[68]
脾切除术	-	免疫功能减弱、白细胞和血小板增多	[45]
阿托品	-	非特异性	[73]
甲基乌头碱	特异性	有毒性	[74]
α -银环蛇毒素	特异性	有毒性	[75]
基因敲除	长期有效、避免药物不良反应	脱靶性	[27,77]

“-” 示无数据

6 总结与展望

近年来，CAP已被证实可作为急性肝损伤、脓毒症、痛风性关节炎、哮喘等多种炎症性疾病治疗的靶点^[78-81]。经过20多年的深入研究，CAP的相关应用呈现出较为乐观的发展前景。CAP的内源性保护机制有利于减轻对患者基础免疫防御的影响，通过对CAP的研究不仅可为临床抗炎提供新的靶点与方法，也可为相关领域的实验研究提供参照。已应用于临床的CAP激活方法中，药物激活可为抗炎药的研发提供方向，非药物疗法如VNS可在一定程度上避免药物依赖和相关的不良反应，克服患者基础疾病带来的局限，但需要注意刺激参数的标准化。未来研究中，首先，需探索CAP在不同性别、年龄或健康状况的群体中的作用差异，并在疾病的不同阶段探究CAP相关疗法的疗效，以便为患者提供更为个性化的治疗方案；其次，进入临床试用阶段的方案，需要在保证安全性的基础上解决药物递送的效率问题；最后，动物神经与人类神经解剖存在差异，仍处于基础研究阶段的方法是否能安全且有效地应用于临床仍需进一步的试验。相信随着相关研究的深入和技术进步，CAP的相关疗法将为更多炎症患者带来福音。

【参考文献】

[1] Dela Cruz CS, Kang MJ. Mitochondrial dysfunction and damage associated molecular patterns (DAMPs) in chronic inflammatory diseases[J]. *Mitochondrion*, 2018, 41: 37-44.

[2] Oh JE, Kim SN. Anti-inflammatory effects of acupuncture at ST36 point: a literature review in animal studies[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 813748.

[3] 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.

[4] Tracey KJ. The inflammatory reflex[J]. *Nature*, 2002, 420(6917): 853-859.

[5] Qin Z, Xiang K, Su DF, et al. Activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway as a novel therapeutic strategy for COVID-19[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 595342.

[6] 李凤鹏, 邢红霞, 靳玫, 等. 迷走神经胆碱能抗炎通路与偏头痛的关系探讨[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2024, 30(2): 114-118, 124.

[7] Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. Anti-inflammatory properties of the vagus nerve: potential therapeutic implications of vagus nerve stimulation[J]. *J Physiol*, 2016, 594(20): 5781-5790.

[8] 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.

[9] Lv J, Ji X, Li Z, et al. The role of the cholinergic anti-inflammatory pathway in autoimmune rheumatic diseases[J]. *Scand J Immunol*, 2021, 94(4): e13092.

[10] 孙美玲, 曲文博, 田进伟. α 7烟碱型乙酰胆碱能受体介导的胆碱能系统对动脉粥样硬化疾病的影响[J]. *中国心血管杂志*, 2022, 27(2): 200-203.

[11] 李祺, 刘霞. 胆碱能抗炎通路的信号机制研究[J]. *药学实践杂志*, 2010, 28(5): 325-327, 338.

[12] Yamada M, Ichinose M. The cholinergic anti-inflammatory pathway: an innovative treatment strategy for respiratory diseases and their comorbidities[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2018, 40: 18-25.

[13] Funayama T, Nozu T, Ishioh M, et al. Splenectomy prevents brain orexin, ghrelin, or oxytocin but not GLP-1-induced improvement of intestinal barrier function in rats[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2025, 37(2): e14949.

[14] Courties A, Berenbaum F, Sellam J. Vagus nerve stimulation in musculoskeletal diseases[J]. *Joint Bone Spine*, 2021, 88(3): 105149.

[15] Jelinek M, Lipkova J, Duris K. Vagus nerve stimulation as immunomodulatory therapy for stroke: A comprehensive review[J]. *Exp Neurol*, 2024, 372: 114628.

[16] Capilupi MJ, Kerath SM, Becker LB. Vagus nerve stimulation and the cardiovascular system[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2020, 10(2): a034173.

[17] Andilab S, Divani AA, Ayata C, et al. Vagus nerve stimulation in ischemic stroke[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2023, 23(12): 947-62.

[18] Hou L, Rong P, Yang Y, et al. Auricular vagus nerve stimulation

- improves visceral hypersensitivity and gastric motility and depression-like behaviors *via* vago-vagal pathway in a rat model of functional dyspepsia[J]. *Brain Sci*, 2023, 13(2): 253.
- [19] Bonaz B. Non-invasive vagus nerve stimulation: the future of inflammatory bowel disease treatment?[J]. *Bioelectron Med*, 2023, 9(1): 26.
- [20] Hilderman M, Bruchfeld A. The cholinergic anti-inflammatory pathway in chronic kidney disease-review and vagus nerve stimulation clinical pilot study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2020, 35(11): 1840-1852.
- [21] Assenza G, Campana C, Colicchio G, *et al*. Transcutaneous and invasive vagal nerve stimulations engage the same neural pathways: *In-vivo* human evidence[J]. *Brain Stimul*, 2017, 10(4): 853-854.
- [22] Wu X, Tian Y, Wang H, *et al*. Dual regulation of nicotine on NLRP3 inflammasome in macrophages with the involvement of lysosomal destabilization, ROS and $\alpha 7$ nAChR[J]. *Inflammation*, 2025, 48(1): 61-74.
- [23] Liu W, Zhu Y, Yan H, *et al*. Nicotine plays a protective role in rats with induced viral pneumonia with polyinosinic-polycytidylic acid through $\alpha 7$ nAChR[J]. *Heliyon*, 2023, 9(11): e21667.
- [24] Huang Q, Ye A, Li P, *et al*. Nicotine ameliorates inflammatory mediators in RU486 induced preterm labor model through activating cholinergic anti-inflammatory pathway[J]. *Cytokine*, 2022, 160: 156054.
- [25] Alen NV. The cholinergic anti-inflammatory pathway in humans: state-of-the-art review and future directions[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022, 136: 104622.
- [26] Nakamura Y, Matsumoto H, Wu CH, *et al*. Alpha 7 nicotinic acetylcholine receptors signaling boosts cell-cell interactions in macrophages effecting anti-inflammatory and organ protection[J]. *Commun Biol*, 2023, 6(1): 666.
- [27] Hajiasgharzadeh K, Khabbazi A, Mokhtarzadeh A, *et al*. Cholinergic anti-inflammatory pathway and connective tissue diseases[J]. *Inflammopharmacology*, 2021, 29(4): 975-986.
- [28] van Maanen MA, Lebre MC, van der Poll T, *et al*. Stimulation of nicotinic acetylcholine receptors attenuates collagen-induced arthritis in mice[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(1): 114-122.
- [29] Xie Y, Tao S, Pan B, *et al*. Cholinergic anti-inflammatory pathway mediates diesel exhaust PM_{2.5}-induced pulmonary and systemic inflammation[J]. *J Hazard Mater*, 2023, 458: 131951.
- [30] Su Y, Zhang W, Zhang R, *et al*. Activation of cholinergic anti-inflammatory pathway ameliorates cerebral and cardiac dysfunction after intracerebral hemorrhage through autophagy[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 870174.
- [31] Embregts CWE, Begeman L, Voeseek CJ, *et al*. Street RABV induces the cholinergic anti-inflammatory pathway in human monocyte-derived macrophages by binding to nAChR $\alpha 7$ [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 622516.
- [32] Yu HR, Huang HC, Chen IL, *et al*. Exosomes secreted by Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells promote the ability of cell proliferation and migration for keratinocyte[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(9): 4758.
- [33] Capcha JMC, Rodrigues CE, Moreira RS, *et al*. Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells attenuate sepsis-induced organ injury partially *via* cholinergic anti-inflammatory pathway activation[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2020, 318(1): R135-R147.
- [34] Pavlov VA, Parrish WR, Rosas-Ballina M, *et al*. Brain acetylcholinesterase activity controls systemic cytokine levels through the cholinergic anti-inflammatory pathway[J]. *Brain Behav Immun*, 2009, 23(1): 41-45.
- [35] Metz CN, Pavlov VA. Treating disorders across the lifespan by modulating cholinergic signaling with galantamine[J]. *J Neurochem*, 2021, 158(6): 1359-1380.
- [36] Pinder N, Zimmermann JB, Gastine S, *et al*. Continuous infusion of physostigmine in patients with perioperative septic shock: a pharmacokinetic/pharmacodynamic study with population pharmacokinetic modeling[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109318.
- [37] Simões JLB, Sobierai LD, Leal IF, *et al*. Action of the purinergic and cholinergic anti-inflammatory pathways on oxidative stress in patients with Alzheimer's disease in the context of the COVID-19 pandemic[J]. *Neuroscience*, 2023, 512: 110-132.
- [38] Zanos S, Ntiloudi D, Pellerito J, *et al*. Focused ultrasound neuromodulation of the spleen activates an anti-inflammatory response in humans[J]. *Brain Stimul*, 2023, 16(3): 703-711.
- [39] Ray SC, Baban B, Tucker MA, *et al*. Oral NaHCO₃ activates a splenic anti-inflammatory pathway: evidence that cholinergic signals are transmitted *via* mesothelial cells[J]. *J Immunol*, 2018, 200(10): 3568-3586.
- [40] Mannon EC, Sun J, Wilson K, *et al*. A basic solution to activate the cholinergic anti-inflammatory pathway *via* the mesothelium? [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 141: 236-248.
- [41] Zhang X, Wei X, Deng Y, *et al*. Mesenchymal stromal cells alleviate acute respiratory distress syndrome through the cholinergic anti-inflammatory pathway[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 307.
- [42] Guo L, Chen Q, Gao Y, *et al*. CDP-choline modulates cholinergic signaling and gut microbiota to alleviate DSS-induced inflammatory bowel disease[J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 217: 115845.
- [43] 胡建楠, 刘书畅, 马涛. 基于胆碱能抗炎通路探索脓毒症治疗的研究进展[J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33(1): 122-125.
- [44] Vida G, Peña G, Kanashiro A, *et al*. β_2 -Adrenoreceptors of regulatory lymphocytes are essential for vagal neuromodulation of the innate immune system[J]. *FASEB J*, 2011, 25(12): 4476-4485.
- [45] Gao Y, Kang K, Liu Y S, *et al*. Mechanisms of renal-splenic axis involvement in acute kidney injury mediated by the $\alpha 7$ nAChR-NF- κ B signaling pathway[J]. *Inflammation*, 2021, 44(2): 746-757.
- [46] Shan WS, Chi Ho CV. Acupuncture: filling the effectiveness gaps in western medicine?[J]. *Br J Gen Pract*, 2011, 61(587): 374-375.
- [47] Jiang LH, Li PJ, Wang YQ, *et al*. Anti-inflammatory effects of acupuncture in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Integr Med*, 2023, 21(6): 518-527.
- [48] Liu YF, Chen XG, Liang FR, *et al*. Progress of researches on anti-inflammatory mechanism of acupuncture underlying amelioration of chronic respiratory diseases[J]. *Zhen Ci Yan Jiu*, 2023, 48(2): 147-152.
- [49] Huang Y, Dong S, Zhang Y, *et al*. Electroacupuncture promotes resolution of inflammation by modulating SPMs *via* vagus nerve activation in LPS-induced ALI[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 147: 113941.
- [50] Li N, Guo Y, Gong Y, *et al*. The anti-inflammatory actions and mechanisms of acupuncture from acupoint to target organs *via* neuro-immune regulation[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 7191-7224.
- [51] Zhang L, Wu Z, Zhou J, *et al*. Electroacupuncture ameliorates acute

- pancreatitis: a role for the vagus nerve-mediated cholinergic anti-inflammatory pathway[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 647647.
- [52] 陈小梅, 黄于婷, 柯以晨, 等. 基于海马小胶质细胞 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体途径探讨电针“足三里”改善系统性炎症反应小鼠认知障碍的作用机制[J]. *针刺研究*, 2025, 50(3): 251-259.
- [53] 耿艳霞, 裴颖皓, 刘雨, 等. 基于 $\alpha 7$ nAChR-miRNA124-STAT3通路探讨肠缺血再灌注电针血清对腹腔巨噬细胞的影响[J]. *中医药导报*, 2024, 30(8): 58-62.
- [54] Peng G, Li H, Zhu L, *et al.* Regulation of mild moxibustion on non-neuronal cholinergic system in ulcerative colitis rats[J]. *J Tradit Chin Med*, 2025, 45(2): 368-375.
- [55] Jiang W, Fan W, Gao T, *et al.* Analgesic mechanism of sinomenine against chronic pain[J]. *Pain Res Manag*, 2020, 2020: 1876862.
- [56] Ni H, Liu M, Cao M, *et al.* Sinomenine regulates the cholinergic anti-inflammatory pathway to inhibit TLR4/NF- κ B pathway and protect the homeostasis in brain and gut in scopolamine-induced Alzheimer's disease mice[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 171: 116190.
- [57] Li SH, Li MY, Yuan TT, *et al.* Osthole activates the cholinergic anti-inflammatory pathway via $\alpha 7$ nAChR upregulation to alleviate inflammatory responses[J]. *Chem Biodivers*, 2024, 21(4): e202400290.
- [58] Wang Z, Han B, Qi J, *et al.* Chuanzhitongluo capsule improves cognitive impairment in mice with chronic cerebral hypoperfusion via the cholinergic anti-inflammatory pathway[J]. *Exp Gerontol*, 2024, 189: 112407.
- [59] Wang XC, Xu YM, Li HY, *et al.* Jiao-tai-wan improves cognitive dysfunctions through cholinergic pathway in scopolamine-treated mice[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 3538763.
- [60] Xie X, Zhang N, Fu J, *et al.* The potential for traditional Chinese therapy in treating sleep disorders caused by COVID-19 through the cholinergic anti-inflammatory pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1009527.
- [61] Gargus M, Ben-Azu B, Landwehr A, *et al.* Mechanisms of vagus nerve stimulation for the treatment of neurodevelopmental disorders: a focus on microglia and neuroinflammation[J]. *Front Neurosci*, 2024, 18: 1527842.
- [62] Wedn AM, El-Bassossy HM, Eid AH, *et al.* Modulation of preeclampsia by the cholinergic anti-inflammatory pathway: therapeutic perspectives[J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 192: 114703.
- [63] Echeverria V, Yarkov A, Aliev G. Positive modulators of the $\alpha 7$ nicotinic receptor against neuroinflammation and cognitive impairment in Alzheimer's disease[J]. *Prog Neurobiol*, 2016, 144: 142-157.
- [64] Benfante R, Di Lascio S, Cardani S, *et al.* Acetylcholinesterase inhibitors targeting the cholinergic anti-inflammatory pathway: a new therapeutic perspective in aging-related disorders[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2021, 33(4): 823-834.
- [65] Vaknine S, Soreq H. Central and peripheral anti-inflammatory effects of acetylcholinesterase inhibitors[J]. *Neuropharmacology*, 2020, 168: 108020.
- [66] Alvarez MR, Alkaiissi H, Rieger AM, *et al.* The immunomodulatory effect of oral NaHCO_3 is mediated by the splenic nerve: multivariate impact revealed by artificial neural networks[J]. *J Neuroinflammation*, 2024, 21(1): 79.
- [67] Alvarez MR, Alarcon JM, Roman CA, *et al.* Can a basic solution activate the inflammatory reflex? A review of potential mechanisms, opportunities, and challenges[J]. *Pharmacol Res*, 2023, 187: 106525.
- [68] Qian Z, Yang H, Li H, *et al.* The Cholinergic anti-inflammatory pathway attenuates the development of atherosclerosis in *Apoe*^{-/-} mice through modulating macrophage functions[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(9): 1150.
- [69] Mota CMD, Madden CJ. Neural control of the spleen as an effector of immune responses to inflammation: mechanisms and treatments[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2022, 323(4): R375-R384.
- [70] Ahmed U, Graf JF, Daytz A, *et al.* Ultrasound neuromodulation of the spleen has time-dependent anti-inflammatory effect in a pneumonia model[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 892086.
- [71] Zhang X, Lei B, Yuan Y, *et al.* Brain control of humoral immune responses amenable to behavioural modulation[J]. *Nature*, 2020, 581(7807): 204-208.
- [72] 史晓翠, 李俊聪, 李文雄. 胆碱能抗炎通路对脓毒性急性肾损伤的免疫调控机制[J]. *中国急救医学*, 2022, 42(5): 448-452.
- [73] Kim MH, Suh HR, Han HC. The effects of the cholinergic system on carrageenan-induced arthritis[J]. *Neurosci Lett*, 2024, 823: 137651.
- [74] Tan Y, Chu Z, Shan H, *et al.* Inflammation regulation via an agonist and antagonists of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors in RAW264.7 macrophages[J]. *Mar Drugs*, 2022, 20(3): 200.
- [75] Lei W, Zhao C, Sun J, *et al.* Electroacupuncture ameliorates intestinal barrier destruction in mice with bile duct ligation-induced liver injury by activating the cholinergic anti-inflammatory pathway[J]. *Neuromodulation*, 2022, 25(8): 1122-1133.
- [76] Doudna JA. The promise and challenge of therapeutic genome editing[J]. *Nature*, 2020, 578(7794): 229-236.
- [77] Lopes PKF, Costa SO, Simino LAP, *et al.* Hypothalamic inflammation and the development of an obese phenotype induced by high-fat diet consumption is exacerbated in alpha7 nicotinic cholinergic receptor knockout mice[J]. *Food Res Int*, 2024, 176: 113808.
- [78] Fu S, Ni T, Zhang M, *et al.* Cholinergic anti-inflammatory pathway attenuates acute liver failure through inhibiting MAdCAM1/ $\alpha 4\beta 7$ -mediated gut-derived proinflammatory lymphocytes accumulation[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2024, 17(2): 199-217.
- [79] Liu X, Zhang C, Li H. Neuroinflammation in the medullary visceral zone exert a powerful impact on the systemic inflammation in sepsis through cholinergic anti-inflammatory pathway[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 16921.
- [80] Wu HR, Zhang CN, Dou BQ, *et al.* Identification of O-arylated huperzinines as novel cholinergic anti-inflammatory pathway agonists against gout arthritis[J]. *Bioorg Chem*, 2024, 152: 107716.
- [81] Sévoz-Couche C, Liao W, Foo HYC, *et al.* Direct vagus nerve stimulation: a new tool to control allergic airway inflammation through $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor[J]. *Br J Pharmacol*, 2024, 181(13): 1916-1934.