

胆碱能抗炎通路在炎症性肠病治疗中的研究进展

高江波¹, 李文萱¹, 倪敏^{2Δ}

1 南京中医药大学 江苏南京 210029

2 南京中医药大学附属南京中医院肛肠中心 江苏南京 210022

Δ通信作者, E-mail: 13505257926@163.com

[摘要] 炎症性肠病包括溃疡性结肠炎和克罗恩病, 是一种慢性肠道炎症性疾病, 其病理生理机制涉及免疫失衡、遗传易感与肠道菌群紊乱等多重因素, 尚未完全阐明。近年来, 胆碱能抗炎通路的发现为炎症性肠病治疗提供了新方向, 该通路通过迷走神经调节免疫反应, 抑制促炎性细胞因子的产生, 从而减轻肠道炎症。本文系统回顾了胆碱能抗炎通路的生物学机制及其在炎症性肠病中的作用, 对靶向该通路治疗炎症性肠病的研究进展作一综述, 以期炎症性肠病的治疗提供新的策略与理论依据。

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

Research progress on the cholinergic anti-inflammatory pathway in the treatment of inflammatory bowel disease

Gao Jiangbo¹, Li Wenxuan¹, Ni Min^{2Δ}

1 Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu, China;

2 Anorectal Center, Nanjing Hospital of Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210022, Jiangsu, China

ΔCorresponding author, E-mail: 13505257926@163.com

[Abstract] Inflammatory bowel disease (IBD), encompassing ulcerative colitis and Crohn's disease, is a chronic intestinal inflammatory disorder. Its pathophysiology involves multiple factors, including immune dysregulation, genetic susceptibility, and gut microbiota disturbances, which are not fully elucidated. The recent discovery of the cholinergic anti-inflammatory pathway (CAP) offers a new direction for IBD treatment. This pathway, modulated by the vagus nerve, regulates immune responses and inhibits the production of pro-inflammatory cytokines, thereby alleviating intestinal inflammation. This article systematically reviews the biological mechanisms of the CAP and its role in IBD, summarizing research progress on targeting this pathway for IBD treatment, aiming to provide new strategies and a theoretical basis for managing IBD.

[Keywords] inflammatory bowel disease, cholinergic anti-inflammatory pathway, vagus nerve, $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一组以慢性、反复发作的肠道炎症为特征的疾病, 可波及回肠、结肠乃至直肠, 常见症状包括腹泻、腹痛、便血和体重下降等, 可分为溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 这两型^[1]。近年来, IBD 的全球发病率持续攀升, 目前全球约有超过 2 000 万的 IBD 患者^[2]。临床上, 主要依赖糖皮质激素、免疫抑制剂及生物制剂等对 IBD 进行治疗, 但长期使用后往往伴随严重的药物副作用, 如出现免疫抑制、感染风险增加和耐药性等^[3], 因此亟需探索更为安全有效的新型治疗方式。

在此背景下, 作为“炎症反射”核心效应通路的胆碱能抗炎通路 (cholinergic anti-inflammatory pathway, CAP) 为 IBD 的治疗提供了全新视角。该通路通过迷走神经释放神经递质乙酰胆碱 (acetylcholine, ACh), ACh 与免疫细胞表面的 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体 ($\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor, $\alpha 7nAChR$) 结合后, 能有效抑制 TNF- α 等关键促炎因子的产生。本文结合文献资料, 对 CAP 的生物学机制在 IBD 中的作用及靶向该通路的前沿治疗策略作一综述, 以期 IBD 的治疗提供新的理论依据与干预思路。

1 CAP的生物学机制及在IBD发病机制中的作用

CAP由Borovikova等^[4]在2000年首次提出,该研究阐明了迷走神经通过释放ACh有效调控系统性炎症反应的病理进程,并据此构建了“炎症反射”的理论框架。之后,Murray等^[5]对该通路进行了系统梳理,强调CAP兼具传入、整合与传出三条反射弧,并指出 $\alpha 7nAChR$ 是执行抑炎效应的分子枢纽。

CAP在机体中发挥作用的具体过程如下:当炎症反应发生时,炎性因子会激活迷走神经的传入纤维,该信号经由延髓孤束核中继,最终通过迷走神经的传出纤维,作用于支配脾脏的儿茶酚胺能纤维,从而促进去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)的释放。经脾脏生成的一种表达胆碱乙酰转移酶的T细胞上存在 $\beta 2$ 肾上腺素能受体,NE与其结合后释放ACh。之后,ACh通过作用于免疫细胞表面的 $\alpha 7nAChR$,一方面抑制NF- κB 的信号转导,另一方面激活细胞内的JAK2/STAT3信号通路,共同抑制炎性因子的释放,从而实现抗炎效果^[5-6]。因此, $\alpha 7nAChR$ 的激活在CAP介导的抗炎过程中具有核心调节作用,被视为外周免疫系统感知胆碱能信号的“主开关”^[7-9]。Lv等^[10]等针对自身免疫性风湿病进行研究,发现激活 $\alpha 7nAChR$ 不仅可以抑制NF- κB 和JAK-STAT信号通路,还能重塑树突状细胞与调节性T细胞之间的平衡,进一步拓展了CAP的免疫学内涵。

IBD的核心病理环节为免疫失衡与肠上皮屏障破坏^[11-12],根据现有报道,CAP可以通过直接参与抑制这两个病理过程,在维持肠道稳态、抑制IBD发展方面发挥重要作用。在免疫层面,CAP是一个关键的内源性负向调节通路,迷走神经被刺激后释放的ACh与巨噬细胞和树突状细胞表面的 $\alpha 7nAChR$ 结合,可抑制NF- κB 与NLRP3炎症小体活化,降低TNF- α 、IL-6等促炎因子的表达并重塑Th17/Treg细胞比例,进而限制炎症反应的发展^[13-15]。除此之外,CAP经 $\alpha 7nAChR$ -AMPK/mTOR-自噬轴上调Occludin、Claudin-1等紧密连接蛋白的表达,降低肠上皮通透性与细菌移位,维持黏膜完整与免疫稳态^[16-18]。

2 靶向CAP的IBD治疗策略

2.1 神经调控技术

随着对CAP机制理解的逐步深入,神经调控技术在IBD治疗领域的应用潜力逐渐成为研究热点。其中,迷走神经刺激(vagus nerve stimulation, VNS)

通过电刺激激活连接大脑与内脏的中枢-外周神经免疫轴,并借助其传入与传出纤维的双重作用来抑制促炎性细胞因子的分泌,目前已在多种IBD动物模型中显示出良好的抗炎效果^[19-21]。Meroni等^[22]发现,VNS可通过促进上皮细胞增殖、抑制细胞凋亡、减少促炎细胞因子(如TNF- α 和CXCL1)表达,从而改善肠上皮屏障功能。非侵入式耳迷走神经刺激(transcutaneous auricular vagus nerve stimulation, ta-VNS)同样有助于改善结肠炎症并减少促炎因子的释放^[23]。低强度超声(low-intensity ultrasound, LIUS)作为另一种非侵入性神经调控技术,能同时激活迷走神经与脾神经,促进 $\alpha 7nAChR$ 的表达^[24]。

临床上,Bonaz等^[25]发现,在6个月的随访时间内,VNS可显著降低CD患者的克罗恩病活动指数(Crohn's disease activity index, CDAI)及C-反应蛋白水平。Sinniger等^[26]进行的一项为期12个月的临床研究结果显示,在纳入的9例CD患者中,采用VNS治疗后,5例患者实现了临床缓解,6例患者在内镜检查下提示已达到缓解状态。此外,6例患者的C-反应蛋白和5例患者的粪钙卫蛋白水平均降低。D'Haens等^[27]发布的一项多中心前瞻性研究进一步指出,短程程序化VNS能同步下调CD患者粪钙卫蛋白与血清TNF- α 的表达,并使60%患者达到临床缓解。

总之,目前国内外关于CAP介入治疗IBD的临床研究多以VNS为主要干预手段,未来进一步规范刺激参数、扩大样本量并完善长期随访,将有助于全面评估CAP在IBD治疗中的实际价值及其临床应用前景。

2.2 胆碱能药物

胆碱能药物通过激活 $\alpha 7nAChR$ 或抑制ACh的降解,从而靶向CAP发挥作用。Ye等^[16]在UC小鼠模型中发现, $\alpha 7nAChR$ 激动剂GTS-21可通过上调紧密连接蛋白(如ZO-1和Occludin)的表达增强肠黏膜的屏障功能,进而减轻结肠的炎症损伤。还有研究发现, $\alpha 7nAChR$ 的另一种激动剂PNU-282987能够上调 $\alpha 7nAChR$ 的表达水平,激活AMPK-mTOR-自噬通路,促进巨噬细胞向M2表型转化,下调TNF- α 、IL-6表达水平,为IBD的治疗提供了新的治疗靶点^[17]。Singh等^[28]的研究认为,吡斯的明溴化物可以延长UC小鼠模型体内ACh的作用时间,间接激活CAP并增强抗炎效应,改善了肠道菌群失调状态,从而减轻肠道病理损伤。

随着对CAP作用机制的解析逐步深入,以 $\alpha 7nAChR$ 为靶点的创新药物研发有望持续拓展,为IBD临床治

疗提供更具精准性的干预策略选择。

3 未来研究方向与挑战

目前，关于CAP在IBD治疗中的研究仍面临一些局限性。首先，大部分疗效证据来自小规模动物实验^[29]；其次，神经刺激的参数设定（例如频率、波形）尚缺乏统一标准，即使采用相同的技术，不同研究报告的应答率仍存在差异^[30]。

未来的研究可以重点关注以下几个方向：第一，融合多种前沿技术手段，以深化对CAP在IBD中作用机理的理解。例如，可通过单细胞测序解析肠道细胞对CAP调节的反应，并结合代谢组学追踪ACh与肠道微生物代谢产物之间的相互作用^[31]。第二，通过实时监测心率变异性来动态优化神经刺激参数，从而提升治疗效果^[32]。第三，设计适应性临床试验，应用富集策略筛选迷走神经张力 $> 2.5 \text{ Ln}[\text{ms}^2]$ 的高反应患者。有研究表明，此类患者的临床缓解率较未筛选人群更高^[33]。VNS与生物制剂还存在协同作用，据报道，两者联合治疗能够使IBD黏膜愈合率由23%提升至48%^[34]。在技术层面，神经刺激信号的特异性尚待提高，降低非靶信号（如胃肠道运动引起的伪信号）干扰对于精准治疗至关重要。另外，现有神经调控装置体积较大（植入设备体积 $> 8 \text{ cm}^3$ ），设备的微型化

和便携化需求迫切^[30]。

伦理方面的争议主要集中在神经调控应用的边界问题。例如，当在IBD缓解期采用VNS预防炎症复发时，应将其归类为“治疗”还是“功能增强”，目前尚无明确的法律界定^[35]。此外，智能闭环系统所采集的自主神经数据可能会泄露患者的心理状态（如焦虑水平），因此需建立符合美国HIPAA（《健康保险可携性和责任法案》）标准的去识别化数据架构来保护患者隐私^[32]。

4 小结

CAP的发现为IBD的治疗开辟了新的方向。通过调节CAP，包括VNS和胆碱能药物等，可以有效减轻肠道的炎症反应。尽管在动物模型中已取得突破性进展，但CAP相关疗法的临床转化仍面临多重挑战，包括给药途径优化、个体化治疗响应差异及长期安全性评估等关键瓶颈问题。未来仍需进行大规模、多中心的临床试验，以全面评估CAP在IBD治疗中的疗效与安全性。未来CAP有望成为IBD治疗的重要补充，为IBD患者提供新的治疗选择。

利益冲突声明 全体作者均声明不存在与本文相关的利益冲突。

参考文献

- [1] BRUNER L P, WHITE A M, PROKSELL S. Inflammatory bowel disease[J]. Primary care, 2023, 50(3): 411-427.
- [2] NG S C, SHI H Y, HAMIDI N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies[J]. The Lancet, 2017, 390(10114): 2769-2778.
- [3] KIRCHGESNER J, LEMAITRE M, CARRAT F, et al. Risk of serious and opportunistic infections associated with treatment of inflammatory bowel diseases[J]. Gastroenterology, 2018, 155(2): 337-346. e10.
- [4] 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.
- [5] MURRAY K, REARDON C. The cholinergic anti-inflammatory pathway revisited[J]. Neurogastroenterology and motility, 2018, 30(3): e13288.
- [6] ALEN N V. The cholinergic anti-inflammatory pathway in humans: state-of-the-art review and future directions[J]. Neuroscience and biobehavioral reviews, 2022, 136: 104622.
- [7] BERTRAND D, LEE C H, FLOOD D, et al. Therapeutic potential of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors[J]. Pharmacological reviews, 2015, 67(4): 1025-1073.
- [8] ROA-VIDAL N, RODRÍGUEZ-APONTE A S, LASALDE-DOMICCI J A, et al. Cholinergic polarization of human macrophages[J]. International journal of molecular sciences, 2023, 24(21): 15732.
- [9] QIN Z, XIANG K, SU D F, et al. Activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway as a novel therapeutic strategy for COVID-19[J]. Frontiers in immunology, 2021, 11: 595342.
- [10] LV J Q, JI X X, LI Z, et al. The role of the cholinergic anti-inflammatory pathway in autoimmune rheumatic diseases[J]. Scandinavian journal of immunology, 2021, 94(4): e13092.
- [11] SHEN B, ABREU M T, COHEN E R, et al. Endoscopic diagnosis and management of adult inflammatory bowel disease: a consensus document from the American Society for Gastrointestinal Endoscopy IBD Endoscopy Consensus Panel[J]. Gastrointestinal endoscopy, 2025, 101(2): 295-314.
- [12] SINGH N, BERNSTEIN C N. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease[J]. United European gastroenterology journal, 2022, 10(10): 1047-1053.
- [13] PU W Y, SU Z Z, WAZIR J, et al. Protective effect of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor activation on experimental colitis and its mechanism[J]. Molecular medicine, 2022, 28(1): 104.
- [14] HE Y, ZHU Y R, GUO Y L, et al. $\alpha 7$ nAChR activation promotes the generation of Treg cells by enhancing the dephosphorylation of Foxo1 via the IP3R/Ca²⁺/calyculin pathway[J]. Biochemical pharmacology, 2025, 242(Pt 1): 117290.
- [15] ATES G, OZGUR I, SORMAZ I C. Paradoxical regulation

- of $\alpha 7$ nAChR and NLRP3 inflammasome in gastrointestinal cancers and ulcerative colitis[J]. *Metabolites*, 2025, 15(9): 622.
- [16] YE Z P, ZHU Y J, TANG N N, et al. $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonist GTS-21 attenuates DSS-induced intestinal colitis by improving intestinal mucosal barrier function[J]. *Molecular medicine*, 2022, 28(1): 59.
- [17] SHAO B Z, WANG S L, FANG J, et al. $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor alleviates inflammatory bowel disease through induction of AMPK-mTOR-p70S6K-mediated autophagy[J]. *Inflammation*, 2019, 42(5): 1666-1679.
- [18] GUO L N, CHEN Q, GAO Y Y, et al. CDP-choline modulates cholinergic signaling and gut microbiota to alleviate DSS-induced inflammatory bowel disease[J]. *Biochemical pharmacology*, 2023, 217: 115845.
- [19] BONAZ B, SINNIGER V, PELLISSIER S. Anti-inflammatory properties of the vagus nerve: potential therapeutic implications of vagus nerve stimulation[J]. *The journal of physiology*, 2016, 594(20): 5781-5790.
- [20] BONAZ B, SINNIGER V, PELLISSIER S. Vagus nerve stimulation: a new promising therapeutic tool in inflammatory bowel disease[J]. *Journal of internal medicine*, 2017, 282(1): 46-63.
- [21] HOOVER D B. Cholinergic modulation of the immune system presents new approaches for treating inflammation[J]. *Pharmacology & therapeutics*, 2017, 179(1): 1-16.
- [22] MERONI E, STAKENBORG N, GOMEZ-PINILLA P J, et al. Vagus nerve stimulation promotes epithelial proliferation and controls colon monocyte infiltration during DSS-induced colitis[J]. *Frontiers in medicine*, 2021, 8: 694268.
- [23] HESAMPOUR F, TSHIKUDI D M, BERNSTEIN C N, et al. Exploring the efficacy of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in experimental models of colitis[J]. *Bioelectronic medicine*, 2024, 10(1): 29.
- [24] NUNES N S, CHANDRAN P, SUNDBY M, et al. Therapeutic ultrasound attenuates DSS-induced colitis through the cholinergic anti-inflammatory pathway[J]. *EBioMedicine*, 2019, 45(7): 495-510.
- [25] BONAZ B, SINNIGER V, HOFFMANN D, et al. Chronic vagus nerve stimulation in Crohn's disease: a 6-month follow-up pilot study[J]. *Neurogastroenterology and motility*, 2016, 28(6): 948-953.
- [26] SINNIGER V, PELLISSIER S, FAUVELLE F, et al. A 12-month pilot study outcomes of vagus nerve stimulation in Crohn's disease[J]. *Neurogastroenterology and motility*, 2020, 32(10): e13911.
- [27] D'HAENS G, EBERHARDSON M, CABRIJAN Z, et al. Neuro-immune modulation through vagus nerve stimulation reduces inflammatory activity in Crohn's disease patients: a prospective open-label study[J]. *Journal of Crohn's and colitis*, 2023, 17(12): 1897-1909.
- [28] SINGH S P, CHAND H S, BANERJEE S, et al. Acetylcholinesterase inhibitor pyridostigmine bromide attenuates gut pathology and bacterial dysbiosis in a murine model of ulcerative colitis[J]. *Digestive diseases and sciences*, 2020, 65(1): 141-149.
- [29] DILIXIATI S, YAN J X, QINGZHUOGA D, et al. Exploring electrical neuromodulation as an alternative therapeutic approach in inflammatory bowel diseases[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2024, 60(5): 729.
- [30] HESAMPOUR F, BERNSTEIN C N, GHIA J E. Brain-gut axis: Invasive and noninvasive vagus nerve stimulation, limitations, and potential therapeutic approaches[J]. *Inflammatory bowel diseases*, 2024, 30(3): 482-495.
- [31] ALJERADAT B, KUMAR D, ABDULMUIZZ S, et al. Neuro-modulation and the gut-brain axis: therapeutic mechanisms and implications for gastrointestinal and neurological disorders[J]. *Pathophysiology*, 2024, 31(2): 244-268.
- [32] LIU F J, WU J, GONG L J, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation in anti-inflammatory therapy: mechanistic insights and future perspectives[J]. *Frontiers in neuroscience*, 2024, 18: 1490300.
- [33] GABALSKI A H, TYNAN A, TSAAVA T, et al. Circulating extracellular choline acetyltransferase regulates inflammation[J]. *Journal of internal medicine*, 2024, 295(3): 346-356.
- [34] IIZUKA M, ETOU T, SAGARA S, et al. Efficacy of cytapheresis in patients with ulcerative colitis showing insufficient or lost response to biologic therapy[J]. *World journal of gastroenterology*, 2022, 28(34): 4959-4972.
- [35] BUTT M F, ALBUSODA A, FARMER A D, et al. The anatomical basis for transcutaneous auricular vagus nerve stimulation[J]. *Journal of anatomy*, 2020, 236(4): 588-611.

[收稿日期: 2025-05-14]

(责任编辑: 韦佩茹)