

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2024.02.006

• 综 述 •

迷走神经胆碱能抗炎通路与偏头痛的关系探讨 *

李凤鹏¹ 邢红霞¹ 靳玫¹ 殷闯¹ 周立^{2△}(¹ 新乡医学院第三附属医院神经内科, 新乡 453003; ² 新乡医学院人体解剖学与组织胚胎学系, 新乡 453003)

摘 要 偏头痛是一种发病率高、致残率高的原发性头痛, 发病机制尚未完全明确。近期研究表明, 微生物群-肠-脑轴理论可能参与其发病。胆碱能抗炎通路 (cholinergic anti-inflammatory pathway, CAP), 是微生物群-肠-脑轴理论的一个重要研究领域。CAP 与偏头痛发作的头痛症状和消化道症状均有关联。本文就 CAP 与偏头痛关系的研究进展进行综述, 以期为偏头痛发病机制的研究提供新思路。

关键词 偏头痛; 胆碱能抗炎通路; 迷走神经刺激; $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体

Exploration of the relationship between vagal cholinergic anti-inflammatory pathway and migraine *LI Feng-peng¹, XING Hong-xia¹, JIN Mei¹, YIN Chuang¹, ZHOU Li^{2△}(¹ Department of Neurology, The Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, China; ² Department of Human Anatomy and Histoembryology, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, China)

Abstract Migraine is a kind of primary headache with high incidence rate and high disability rate. The pathogenesis has not yet been completely elucidated. Recent studies have shown that the microbiota-gut-brain axis may be involved in its pathogenesis. Cholinergic anti-inflammatory pathway (CAP) is an important research field in the microbiota-gut-brain axis. CAP is associated with both headache symptoms and gastrointestinal symptoms of migraine attacks. There have been reports on the correlation between CAP and migraine, as well as the correlation between CAP and gastrointestinal comorbidities with migraine. This review discusses the research progress on the relationship between CAP and migraine, in order to provide new ideas for the study of the pathogenesis of migraine.

Keywords migraine; cholinergic anti-inflammatory pathway; vagus nerve stimulation; $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor

偏头痛是常见的原发性头痛, 主要临床表现是反复发作的、一侧或双侧搏动性的中重度头痛、日常活动加重头痛并常伴有恶心、呕吐、畏光和畏声等症状, 持续 4~72 h。全球疾病负担结果显示, 偏头痛作为全球第六大致残性疾病, 给社会和家庭造成巨大的经济负担, 严重影响了病人的生活质量^[1]。目前偏头痛发病机制主要的假说有: 三叉神经血管学说、皮质扩散性抑制学说、下丘脑或脑干的激活学说。偏头痛发作的脑网络可塑性变化包括不同脑区结构或功能连接改变, 涉及疼痛感知、处理与情绪调控等多种回路^[2], 但确切机制尚不清楚。

偏头痛病人常伴有恶心、呕吐等消化道症状。

偏头痛常与炎症性肠病、乳糜泻、肠易激综合征、幽门螺杆菌感染、周期性呕吐综合征、功能性消化不良和胃轻瘫等消化系统疾病共存^[3]。为了研究偏头痛与胃肠道之间的关联, 国内于生元教授团队^[4], 通过动物实验证实肠道菌群在偏头痛的发生中起了一定的作用。实验发现, 肠道菌群可以影响硝酸甘油诱发的偏头痛小鼠模型的痛觉过敏。与具有正常肠道菌群的小鼠比较, 无菌小鼠和使用广谱抗生素减少肠道菌群的小鼠, 更容易出现痛觉敏感。与移植健康对照人群粪便的小鼠比较, 移植偏头痛病人粪便的小鼠, 更容易出现痛觉敏感。另一项实验, 通过 16S rRNA 基因测序检测技术, 检测反复硬脑

* 基金项目: 河南省科技攻关项目 (202102310348); 新乡医学院第三附属医院博士启动基金 (BSKYJF)

△ 通信作者 周立 wanlihengzhouli@163.com



膜外灌注炎症汤的大鼠偏头痛模型的粪便中肠道菌群,发现乳酸菌减少;通过液相色谱-串联质谱法技术检测粪便中色氨酸及其代谢产物,发现吲哚-3-乙酰胺和色氨酸水平增高。结果证实,在动物实验中,偏头痛可以引起肠道菌群和其代谢途径的改变^[5]。这些研究提示,偏头痛的发病机制可能与微生物群-肠-脑轴理论有关。脑和胃肠道通过含副交感神经纤维的迷走神经和盆内脏神经,以及含交感神经纤维的内脏支等自主神经系统进行双向信息传递,其中以迷走神经最为重要,是微生物群-肠-脑轴的重要组成^[6]。既往研究发现,迷走神经刺激(vagus nerve stimulation, VNS)激活胆碱能抗炎通路(cholinergic anti-inflammatory pathway, CAP),可以治疗偏头痛,也可以治疗与偏头痛共病的胃肠道疾病^[3,7,8]。其中少数研究观察了VNS对偏头痛伴随症状的影响,VNS有使偏头痛病人呕吐症状减少的趋势^[9],但尚未见到关于CAP与偏头痛的胃肠道改变之间的相关机制研究。我们推测,CAP在偏头痛的发生中起一定作用,也可能引起偏头痛病人的胃肠道结构或功能改变。鉴于此,本文对CAP与偏头痛的关系进行初步探讨,以期偏头痛的诊治提供新思路。

一、迷走神经与CAP

迷走神经是体内最长的脑神经,其中80%为传入纤维,20%为传出纤维。传入纤维传递来自内脏的感觉冲动,经孤束核中继后,投射到蓝斑、脑桥的臂旁核、下丘脑、杏仁核、海马、岛叶皮质、前扣带回皮质和前额叶皮质等脑区,这些脑区是中枢自主神经网络(central autonomic network, CAN)的一部分^[10]。与胃肠道相关的迷走神经传出纤维起源于迷走神经背核,广泛分布于胃肠道。胃肠道和脑之间,主要通过迷走神经进行双向信息传递,其可以感知“内部环境”并促进神经和内分泌反应,以维持机体健康状态。研究发现,迷走神经具有抗炎特性,动物实验或临床上使用的迷走神经刺激和非侵入性迷走神经刺激(non-invasive vagus nerve stimulation, nVNS),是通过激活迷走神经的传入神经纤维,发挥其抗炎和其他特性,治疗多种疾病^[11]。这些疾病包括多发性硬化、阿尔茨海默病、帕金森病、癫痫、抑郁症、精神分裂症和偏头痛等多种中枢神经系统疾病,以及炎症性肠病、胃轻瘫和术后肠梗阻等胃肠道疾病^[12]。

迷走神经通过两种机制发挥其抗炎特性。一种是下丘脑-垂体-肾上腺轴,外周炎症通过迷走神经传入纤维激活下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA),产生皮质类固醇激

素,发挥抗炎作用。另外一种CAP,这一概念于2000年由Borovikova等^[13]提出。炎症反应时,炎症物质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,作用在支配脾脏儿茶酚胺能纤维上,促进去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)的释放。NE与脾脏乙酰胆碱转移酶表达阳性T细胞上的 β_2 肾上腺素受体结合,释放的乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)作用于巨噬细胞表面的 α_7 烟碱型乙酰胆碱受体(α_7 nicotinic acetylcholine receptor, α_7 nAChR),从而激活免疫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,抑制了核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)的信号转导,炎症因子释放减少,发挥抗炎作用^[14]。之后的研究发现,中枢神经系统的星形胶质细胞和小胶质细胞也可以发挥与巨噬细胞类似的抗炎作用^[15]。细胞内机制主要涉及抑制NF- κ B的核转位,激活JAK2/STAT3级联反应,抑制线粒体上炎症小体的激活,从而抑制肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)等促炎细胞因子水平,发挥抗炎作用^[16]。迷走神经参与调节的多种中枢神经系统和胃肠道疾病,主要与CAP有关。

二、CAP与偏头痛

CAP与偏头痛的相关性,主要来自 α_7 nAChR与偏头痛的研究以及VNS或nVNS用于治疗偏头痛的研究。 α_7 nAChR是CAP的关键受体,相对分子质量约56 kD,由5个 α_7 亚基组成,每个亚基有502个氨基酸,是配体门控离子通道,具有高钙离子通透性。 α_7 nAChR在巨噬细胞、淋巴细胞、上皮细胞、血细胞、成纤维细胞以及神经系统的星形胶质细胞和小胶质细胞中均有表达,与炎症的控制、血管形成和凋亡有关^[14]。Liu等^[17]使用反复硬脑膜外灌注炎症汤的大鼠慢性偏头痛模型,观察痛觉敏感的行为学表现,与疼痛注意力相关的海马区星形胶质细胞和小胶质细胞中 α_7 nAChR表达,神经炎症相关TNF- α 、IL-1 β 和降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)的表达以及星形胶质细胞和小胶质细胞数量。研究发现,与对照组比较,慢性偏头痛大鼠组 α_7 nAChR的表达下降,TNF- α 、IL-1 β 和CGRP表达增加,星形胶质细胞和小胶质细胞数量增加;侧脑室注射PNU-282987(α_7 nAChR激动剂),可改善慢性偏头痛大鼠痛觉敏感的行为学表现、抑制表达增加的TNF- α 、IL-1 β 和CGRP水



平,减少增加了的星形胶质细胞和小胶质细胞数量。上述研究提示,CAP可能参与偏头痛的发病机制。Özaltun等^[18]收集102例偏头痛病人和120例健康对照者血液,通过q-PCR检测编码 $\alpha 7nAChR$ 的CHRNA7基因和拷贝数变异。发现与健康对照组比较,偏头痛组CHRNA7基因明显下调,拷贝数减少的占比增加。结果提示,偏头痛病人存在 $\alpha 7nAChR$ 失活。

《中国偏头痛诊治指南(2022版)》指出, nVNS 可用于偏头痛急性期或预防性治疗^[2]。Song 等^[7]对 nVNS 用于偏头痛治疗的临床试验进行荟萃分析, 这些临床试验包括偏头痛发作急性期治疗和预防性治疗。结果显示, 与对照组相比, nVNS 明显减少每月头痛发生的次数, 但具有中度异质性; nVNS 明显增加 $\geq 50\%$ 应答率比例; 低频 nVNS 明显降低头痛发作剧烈程度。nVNS 治疗偏头痛的确切机制尚不明确, 可能与以下三个方面有关: 皮质扩散性抑制(cortical spreading depression, CSD)、神经递质调控和伤害性信息调控^[19]。

CSD 是脑皮质多个神经元和胶质细胞的去极化, 伴随神经电活动在一段时期内的抑制。目前较公认的观点认为, CSD 参与偏头痛先兆发生, 并可能进一步激活三叉神经血管系统, 从而将痛觉信号传递至脑干、丘脑和大脑皮质等高级中枢, 并促进多种血管活性物质的释放, 共同参与偏头痛发作^[2]。Chen 等^[20]通过 CSD 大鼠模型证实, VNS 通过增加 CSD 发生的阈值、降低 CSD 发生频率和扩散速度, 对 CSD 产生抑制作用。Morais 等^[21]对大鼠进行 VNS 后 2 h 检测出孤束核 c-Fos 的表达, 通过孤束核注射利多卡因或谷氨酸 (glutamate, Glu) 拮抗剂, 对迷走神经传入至孤束核的 Glu 能神经纤维进行阻断, 能够消除 VNS 对 CSD 的抑制作用, 证实 VNS 对 CSD 的抑制与孤束核有关。研究还发现, 通过提前应用神经毒素耗竭 NE, 或提前应用色氨酸羟化酶抑制剂耗竭 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT), 可使 VNS 对 CSD 的抑制作用减弱。Liu 等^[22]观察不同 nVNS 强度对 CSD 大鼠模型的影响, 发现间隔 5 min 的 2 次刺激, 每次刺激持续 2 min, 对 CSD 产生最佳抑制效果。并且发现 nVNS 可以减弱 CSD 引起的皮质环氧合酶-2、三叉神经节 CGRP 和三叉神经尾状核 c-Fos 表达增高。近期 Najib 等^[23]开展了一项多中心、随机、双盲、对照的 nVNS 治疗偏头痛临床试验 (PREMIUM II), 纳入 56 例 nVNS 治疗组偏头痛病人和 57 例对照组偏头痛病人。结果显示, 与对照

组比较, nVNS 治疗组每月头痛减少天数虽然差异无统计学意义, 但减少的天数更多, 分别为 2.19 天和 3.12 天; $\geq 50\%$ 应答率差异有统计学意义, 分别为 26.81% 和 44.87%; 亚组分析有先兆偏头痛病人的上述差异性更明显。结果从临床试验水平提示, nVNS 治疗偏头痛的机制可能与 CSD 有关。

偏头痛的发病与 CNS 多种神经递质的调节有关。Glu 是 CNS 广泛分布的兴奋性神经递质, 与疼痛传递、中枢敏化和皮质扩散性抑制都有关系。慢性偏头痛大鼠模型中, 可以观察到三叉神经尾状核 Glu 能神经元的激活^[24]。Oshinsky 等^[25]通过慢性偏头痛大鼠模型, 应用高效液相色谱法, 观察到 nVNS 可以减弱硝酸甘油引起的三叉神经尾状核 Glu 的增加。 γ -氨基丁酸 (gama amino acid butyric acid, GABA) 是 CNS 中重要的抑制性神经递质, 具有抑制神经元兴奋性活动和减少能量消耗的作用。一项临床应用氢质子磁共振波谱的 Meshcher-Garwood 点分辨光谱序列, 测定慢性偏头痛病人不同脑区 GABA 含量, 分析其与偏头痛的临床特征之间的联系。结果发现, 前扣带回皮质 GABA 含量的升高与偏头痛发作频率下降、疼痛程度减轻和功能丧失改善有关^[26]。Cornelison 等^[27]通过三叉神经感受器致敏的大鼠偏头痛模型, 观察到 nVNS 减少机械刺激引起的甩头运动, 但这一作用被提前注射 GABA_A 受体拮抗剂和 5-HT 受体拮抗剂减弱。研究结果提示, nVNS 治疗偏头痛的机制可能与 GABA 能神经纤维或 5-HT 能神经纤维有关。

伤害性信息的调控与三叉神经颈核复合体 (trigeminal nociceptive complex, TNC) 关系密切, TNC 由三叉神经尾状核和第 1、2 颈神经节后角神经元共同组成, 位于颈髓、延髓移行区后角, 接受硬脑膜和眼眶周围三叉神经初级伤害性感觉神经元的传入, 经丘脑束投射至皮质, 在三叉神经血管学说中占重要地位。偏头痛病人出现的痛觉敏感、痛觉超敏、自发痛以及疼痛范围扩大等中枢敏化的临床表现, 由 TNC 活化阈值降低、自发放电和兴奋性增强引起^[28]。Hawkins 等^[29]通过在大鼠斜方肌注射炎性物质, 并将大鼠暴露于刺激性气味植物油提取物, 制作出三叉神经周围和中枢敏化的大鼠偏头痛模型, 发现 VNS 减少机械刺激引起的甩头运动, 并降低三叉神经节和 TNC 敏化相关蛋白的表达。Akerman 等^[30]通过硬脑膜刺激的偏头痛大鼠模型, 发现 VNS 减少 TNC 神经元的放电。Hu 等^[31]通过提前应用 μ 、 δ 和 κ 阿片类受体拮抗剂, 发现 VNS 对 TNC 神经元放电的影响与 δ 和 κ 阿片类受体有关。



三、CAP 与偏头痛共病的胃肠道疾病

迷走神经在微生物群-肠-脑轴理论中起着重要作用。肠道菌群的代谢信息,可以通过直接通路和间接通路激活迷走神经。直接通路为经迷走神经传入纤维激活迷走神经;间接通路为经消化道内分泌细胞释放 5-HT 与迷走神经 5-HT₃ 受体结合激活迷走神经。激活的迷走神经将信息传递至 CAN, CAN 对这些信息进行整合后,通过 CAP 降低肠道通透性和改善肠道局部免疫状态,对肠道和肠道菌群调节^[10]。肠道黏膜及黏膜下微环境与胃肠道疾病关系密切。位于黏膜或黏膜下携带烟碱类受体的免疫细胞(T 细胞、树突状细胞和肥大细胞),及其他定居在肠道纵行肌及环形肌肌间神经丛水平的巨噬细胞受到 CAP 的影响^[32]。

炎症性肠病是与 CAP 相关,研究最深入的与偏头痛共病的胃肠道疾病。炎症性肠病包括溃疡性结肠炎和克隆恩病。Pu 等^[33]收集溃疡性结肠炎病人、克隆恩病病人和健康对照者结肠组织通过免疫组化染色发现,与健康对照者比较,溃疡性结肠炎病人和克隆恩病病人的结肠组织中, $\alpha 7nAChR$ 表达均明显增高。提示 CAP 可能参与炎症性肠病的病理改变。对右旋糖酐硫酸钠盐诱发的溃疡性结肠炎小鼠模型,腹腔内注射 $\alpha 7nAChR$ 激动剂,可改善其体重减少、粪便不成形、肠道出血、结肠缩短和结肠的组织学损害;降低结肠组织白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、TNF- α 和 IL-1 β 的 mRNA 水平;降低与 NF- κB 信号通路相关的核因子 κB 抑制蛋白 α 和磷酸化核因子 κB 抑制蛋白 α 表达,与丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路相关的细胞外调节蛋白激酶、应激活蛋白激酶和 P38 蛋白激酶表达。进一步细胞实验证实,激活 $\alpha 7nAChR$,可降低结肠组织 M1 巨噬细胞的数量,并抑制其吞噬作用^[33]。

Meregnani 等^[34]报道,VNS 每天 3 h、持续 5 天,能改善三硝基苯磺酸诱导的溃疡性结肠炎大鼠体重下降和降低炎症标志物水平。Sun 等^[35]研究发现,VNS 每天 3 h、持续 5 天,能降低三硝基苯磺酸诱导的溃疡性结肠炎大鼠疾病活性指数、组织学评分、髓过氧化物酶活性、诱导型一氧化氮合酶、TNF- α 和 IL-6 水平,并且减少 MAPK 信号通路相关蛋白的磷酸化,阻止 NF- κB p65 的核转位。为了探讨 nVNS 对于克隆恩病的抗炎效果、安全性和耐受性,Sinniger 等^[8]进行了临床初步研究,对 9 例处于活动期,严重程度为中度的病人进行 12 个月治疗。结果显示,5 例达到临床缓解,6 例达到内

镜缓解,6 例血 C 反应蛋白下降,5 例粪便钙卫蛋白下降,受试病人的安全性和耐受性良好。

近年来,有研究表明 VNS 可以促进胃排空。Lu 等^[36]给健康大鼠喂食钆标记食物,通过磁共振成像测定胃窦运动、幽门活性和胃排空。研究发现,与假手术组比较,VNS 明显增加胃窦收缩幅度和蠕动速度,引起幽门括约肌松弛,促进胃排空。胃轻瘫是偏头痛的另外一个消化系统共病,Gottfried-Blackmore 等^[37]应用 nVNS 对 15 例胃轻瘫病人进行了 4 周的开放性初步临床试验。胃轻瘫主要症状指数下降至基线的 75% 以下,是研究的主要终点指标。6 例达到主要终点指标,另外螺旋藻胃排空呼吸试验提示,病人平均胃排空时间由 155 min 下降至 129 min。

四、结语

综上所述,CAP 是微生物群-肠-脑轴理论的一个重要研究领域。目前已报道 CAP 与偏头痛中枢改变和 CAP 与偏头痛共病的胃肠道疾病的研究,尚未报道 CAP 与偏头痛消化道改变的研究。整体看,CAP 与偏头痛相关性的研究处于起步阶段。在偏头痛动物模型中,仅有少量研究涉及 $\alpha 7nAChR$,其与偏头痛发病机制相关的脑干和丘脑等重要脑区之间的关系,以及与多种神经递质和血管活性物质之间的关系,尚需要大量研究证实。偏头痛动物和临床研究中,有较多研究涉及 VNS 或 nVNS,其在干预偏头痛发作中的机制极其复杂。与迷走神经自身的走行和分布,其他神经通路的影响,不同刺激方式之间的细微差别,不同参数调整以及偏头痛确切发病机制的不明确都有关系。CAP 与偏头痛共病的胃肠道疾病的研究中,动物实验占多数,临床研究处于初步研究阶段,尚未见到循证医学等级较高的临床研究报道。总之,CAP 与偏头痛发作的头痛症状和消化道症状均有关联,参与偏头痛多种发病机制,CAP 有可能成为偏头痛研究领域一个新的关注点。

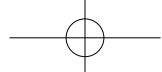
利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, Regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(5): 459-480.
- [2] 中国医师协会神经内科医师分会,中国研究型医院学会头痛与感觉障碍专业委员会.中国偏头痛诊治指南(2022 版)[J].中国疼痛医学杂志,2022,28(12): 881-898.



- [3] Aurora SK, Shrewsbury SB, Ray S, *et al.* A link between gastrointestinal disorders and migraine: insights into the gut-brain connection[J]. *Headache*, 2021, 61(4):576-589.
- [4] Kang L, Tang W, Zhang Y, *et al.* The gut microbiome modulates nitroglycerin-induced migraine-related hyperalgesia in mice[J]. *Cephalalgia*, 2022, 42(6):490-499.
- [5] Miao S, Tang W, Li H, *et al.* Repeated inflammatory dural stimulation-induced cephalic allodynia causes alteration of gut microbial composition in rats[J]. *J Headache Pain*, 2022, 23(1):71.
- [6] Ramos-Martínez IE, Rodríguez MC, Cerbón M, *et al.* Role of the cholinergic anti-inflammatory reflex in central nervous system diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(24):13427.
- [7] Song D, Li P, Wang Y, *et al.* Noninvasive vagus nerve stimulation for migraine: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Front Neurol*, 2023, 14:1190062.
- [8] 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.
- [9] Tassorelli C, Grazzi L, de Tommaso M, *et al.* Noninvasive vagus nerve stimulation as acute therapy for migraine: the randomized PRESTO study[J]. *Neurology*, 2018, 91(4):e364-e373.
- [10] Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. Therapeutic potential of vagus nerve stimulation for inflammatory bowel diseases[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15:650971.
- [11] Nonis R, D'Ostilio K, Schoenen J, *et al.* Evidence of activation of vagal afferents by non-invasive vagus nerve stimulation: an electrophysiological study in healthy volunteers[J]. *Cephalalgia*, 2017, 37(13):1285-1293.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 张慧敏, 向科发, 史小飞, 等. 胆碱能抗炎通路 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体的最新研究进展 [J]. *药学实践与服务*, 2022, 40(6):485-493.
- [15] Piovesana R, Salazar Intriago MS, Dini L, *et al.* Cholinergic modulation of neuroinflammation: focus on $\alpha 7$ nicotinic receptor[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9):4912.
- [16] Chun LY, Gu XH, Ge LS, *et al.* Vagus nerve plays a pivotal role in $CD4^+$ T cell differentiation during CVB3-induced murine acute myocarditis[J]. *Virulence*, 2021, 12(1):360-376.
- [17] Liu Q, Liu C, Jiang L, *et al.* $\alpha 7$ Nicotinic acetylcholine receptor-mediated anti-inflammatory effect in a chronic migraine rat model via the attenuation of glial cell activation[J]. *J Pain Res*, 2018, 11:1129-1140.
- [18] Özaltun MF, Geyik S, Yılmaz ŞG. Screening for copy number variations of the 15q13.3 hotspot in *chrna7* gene and expression in patients with migraines[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2021, 43(2):1090-1113.
- [19] Silberstein SD, Yuan H, Najib U, *et al.* Non-invasive vagus nerve stimulation for primary headache: a clinical update[J]. *Cephalalgia*, 2020, 40(12):1370-1384.
- [20] Chen SP, Ay I, Lopes de Morais A, *et al.* Vagus nerve stimulation inhibits cortical spreading depression[J]. *Pain*, 2016, 157(4):797-805.
- [21] Morais A, Liu TT, Qin T, *et al.* Vagus nerve stimulation inhibits cortical spreading depression exclusively through central mechanisms[J]. *Pain*, 2020, 161(7):1661-1669.
- [22] Liu TT, Morais A, Takizawa T, *et al.* Efficacy profile of noninvasive vagus nerve stimulation on cortical spreading depression susceptibility and the tissue response in a rat model[J]. *J Headache Pain*, 2022, 23(1):12.
- [23] Najib U, Smith T, Hindiyeh N, *et al.* Non-invasive vagus nerve stimulation for prevention of migraine: the multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled PREMIUM II trial[J]. *Cephalalgia*, 2022, 42(7):560-569.
- [24] Zhang Y, Zhang Y, Wang Y, *et al.* Inhibition of glutamatergic trigeminal nucleus caudalis-vestibular nucleus projection neurons attenuates vestibular dysfunction in the chronic-NTG model of migraine[J]. *J Headache Pain*, 2023, 24(1):77.
- [25] Oshinsky ML, Murphy AL, Hekierski H Jr, *et al.* Noninvasive vagus nerve stimulation as treatment for trigeminal allodynia[J]. *Pain*, 2014, 155(5):1037-1042.
- [26] Peek AL, Leaver AM, Foster S, *et al.* Increase in ACC GABA⁺ levels correlate with decrease in migraine frequency, intensity and disability over time[J]. *J Headache Pain*, 2021, 22(1):150.
- [27] Cornelison LE, Woodman SE, Durham PL. Inhibition of trigeminal nociception by non-invasive vagus nerve stimulation: investigating the role of gabaergic and serotonergic pathways in a model of episodic migraine[J]. *Front Neurol*, 2020, 11:146.
- [28] Schwarz A, Luedtke K, Schöttker-Königer T. Only cervical vertebrae C0-C2, not C3 are relevant for subgrouping migraine patients according to manual palpation and pain provocation: secondary analysis of a cohort study[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2022, 23(1):379.
- [29] Hawkins JL, Cornelison LE, Blankenship BA, *et al.* Vagus nerve stimulation inhibits trigeminal nociception in a rodent model of episodic migraine[J]. *Pain Rep*, 2017, 2(6):e628.
- [30] Akerman S, Simon B, Romero-Reyes M. Vagus nerve



- Front Immunol, 2014, 5:514.
- [18] Geng J, Sun X, Wang P, *et al.* Kinases Mst1 and Mst2 positively regulate phagocytic induction of reactive oxygen species and bactericidal activity[J]. Nat Immunol, 2015, 16(11):1142-1152.
- [19] Geng J, Shi Y, Zhang J, *et al.* TLR4 signalling via Piezo1 engages and enhances the macrophage mediated host response during bacterial infection[J]. Nat Commun, 2021, 12(1):3519.
- [20] Xiao B. Levering mechanically activated piezo channels for potential pharmacological intervention[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2020, 60:195-218.
- [21] 余一苇, 雷静, 尤浩军. 钙/钙调素依赖性蛋白激酶 II 在周围神经病理性疼痛中的作用和应用前景 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2023, 29(4):281-287.
- [22] He D, Kou X, Yang R, *et al.* M1-like macrophage polarization promotes orthodontic tooth movement[J]. J Dent Res, 2015, 94(9):1286-1294.
- [23] Xu H, Guan J, Jin Z, *et al.* Mechanical force modulates macrophage proliferation via Piezo1-AKT-Cyclin D1 axis[J]. FASEB J, 2022, 36(8):e22423.
- [24] Sadowska JM, Ginebra MP. Inflammation and biomaterials: role of the immune response in bone regeneration by inorganic scaffolds[J]. J Mater Chem B, 2020, 8(41):9404-9427.
- [25] Luo M, Zhao F, Liu L, *et al.* IFN-gamma/SrBG composite scaffolds promote osteogenesis by sequential regulation of macrophages from M1 to M2[J]. J Mater Chem B, 2021, 9(7):1867-1876.
- [26] Tang Z, Wei X, Li T, *et al.* Three-dimensionally printed Ti2448 with low stiffness enhanced angiogenesis and osteogenesis by regulating macrophage polarization via Piezo1/YAP signaling axis[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9:750948.
- [27] Liu H, Bian W, Yang D, *et al.* Inhibiting the Piezo1 channel protects microglia from acute hyperglycaemia damage through the JNK1 and mTOR signalling pathways[J]. Life Sci, 2021, 264:118667.
- [28] Han Y, Liu C, Zhang D, *et al.* Mechanosensitive ion channel Piezo1 promotes prostate cancer development through the activation of the Akt/mTOR pathway and acceleration of cell cycle[J]. Int J Oncol, 2019, 55(3):629-644.
- [29] Ma J, Wei K, Liu J, *et al.* Glycogen metabolism regulates macrophage-mediated acute inflammatory responses[J]. Nat Commun, 2020, 11(1):1769.
- [30] Leng S, Zhang X, Wang S, *et al.* Ion channel Piezo1 activation promotes aerobic glycolysis in macrophages[J]. Front Immunol, 2022, 13:976482.
- [31] Lee HJ, Jung YH, Choi GE, *et al.* Role of HIF-1 α regulatory factors in stem cells[J]. Int J Stem Cells, 2019, 12(1):8-20.
- [32] Roh J, Hwang SM, Lee SH, *et al.* Functional expression of Piezo1 in dorsal root ganglion (DRG) neurons[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(11):3834.

(上接第 118 页)

- stimulation suppresses acute noxious activation of trigeminocervical neurons in animal models of primary headache[J]. Neurobiol Dis, 2017, 102:96-104.
- [31] Hu B, Akerman S, Goadsby PJ. Characterization of opioidergic mechanisms related to the anti-migraine effect of vagus nerve stimulation[J]. Neuropharmacology, 2021, 195:108375.
- [32] Jacobson A, Yang D, Vella M, *et al.* The intestinal neuro-immune axis: crosstalk between neurons, immune cells, and microbes[J]. Mucosal Immunol, 2021, 14(3):555-565.
- [33] Pu W, Su Z, Wazir J, *et al.* Protective effect of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor activation on experimental colitis and its mechanism[J]. Mol Med, 2022, 28(1):104.
- [34] Meregnani J, Clarençon D, Vivier M, *et al.* Anti-inflammatory effect of vagus nerve stimulation in a rat model of inflammatory bowel disease[J]. Auton Neurosci, 2011, 160(1-2):82-89.
- [35] Sun P, Zhou K, Wang S, *et al.* Involvement of MAPK/ NF- κ B signaling in the activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway in experimental colitis by chronic vagus nerve stimulation[J]. PLoS One, 2013, 8(8):e69424.
- [36] Lu KH, Cao J, Oleson S, *et al.* Vagus nerve stimulation promotes gastric emptying by increasing pyloric opening measured with magnetic resonance imaging[J]. Neurogastroenterol Motil, 2018, 30(10):e13380.
- [37] Gottfried-Blackmore A, Adler EP, Fernandez-Becker N, *et al.* Open-label pilot study: non-invasive vagal nerve stimulation improves symptoms and gastric emptying in patients with idiopathic gastroparesis[J]. Neurogastroenterol Motil, 2020, 32(4):e13769.