

烟碱型乙酰胆碱受体激动剂 GTS-21 对鼠实验性结肠炎的影响

朱云娟,马晶晶,赵小静,张迎娣,马海琴,张红杰*

(南京医科大学第一附属医院消化科,江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:通过建立葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium,DSS)诱导的鼠结肠炎模型,探讨 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体($\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor, $\alpha 7$ nAChR)激动剂 GTS-21 改善模型鼠结肠炎的效果及可能机制。方法:8~10 周龄 SPF 级雄性 BALB/c 小鼠随机分为正常对照(CON)组、DSS 模型组、GTS-21 治疗组(每组 8 只)。DSS 模型组采用自由饮用含 3.5%DSS 水造模,治疗组自由饮用 3.5%DSS 水,同时给予 GTS-21 [10 mg/(kg·d),腹腔注射],共 7 d,对照组予生理盐水,每天予各组鼠疾病活动性评分(DAI 评分)。第 8 天处死小鼠,观察结肠黏膜组织大体改变并测其长度、湿重,HE 染色后行肠组织学炎症(HI)评分;细胞因子芯片筛选变化的细胞因子;ELISA 法进一步检测芯片筛选出的变化明显的细胞因子。结果:①DSS 组鼠结肠长度变短[(8.22±0.37)cm vs.(11.65±0.30)cm, $n=8$, $P<0.001$],DAI 评分较正常组增高[(1.51±0.10)分 vs.0 分, $n=8$, $P<0.001$],HI 评分升高[(20.5±3.9)分 vs.(0.9±0.4)分, $n=8$, $P<0.001$],表明造模成功;②给予烟碱型乙酰胆碱受体激动剂 GTS-21 的 DSS 模型鼠,DAI 评分下降[(0.25±0.10)分 vs.(1.51±0.10)分, $n=8$, $P<0.001$];结肠长度较 DSS 组改善[(9.42±0.32)cm vs.(8.22±0.37)cm, $n=8$, $P<0.05$];HI 评分减低[(7.5±2.0)分 vs.(20.5±3.9)分, $n=8$, $P<0.01$],提示 GTS-21 能改善 DSS 诱导的鼠结肠炎;③细胞因子芯片筛选实验结果表明,DSS 组 γ 干扰素诱导单核细胞因子(monokine induced by IFN- γ ,CXCL9/Mig)升高最明显,此外肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、白细胞介素 1 β (interleukin 1 β , IL-1 β)、 γ -干扰素(interferon γ , IFN- γ)也明显升高;④进一步 ELISA 检测芯片变化最明显的 CXCL9/Mig,发现 DSS 组鼠血清 CXCL9/Mig 明显升高($P<0.05$),给予 GTS-21 后,血清 CXCL9/Mig 降低($P<0.05$)。结论:GTS-21 能减轻实验性结肠炎鼠肠道炎症,该作用可能与减低趋化因子 CXCL9/Mig 水平,进而减少炎症细胞的肠道聚集有关。

[关键词] DSS 诱导结肠炎; $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体; GTS-21; CXCL9/Mig

[中图分类号] R574.62

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)04-428-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20170409

Effects of nicotinic acetylcholine receptor agonist GTS-21 on DSS-induced colitis

Zhu Yunjuan, Ma Jingjing, Zhao Xiaojing, Zhang Yingdi, Ma Haiqin, Zhang Hongjie*

(Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate whether the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors agonist GTS-21 can ameliorate dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis and its potential mechanism. **Methods:** Male BALB/c mice (8-10 weeks old) were randomly divided into 3 groups, including the control group, the DSS-induced group, and the GTS-21 treatment group ($n=8$, each group). DSS model was performed with 3.5% DSS free drink, the GTS-21 treatment group was performed with 3.5% DSS free drink+GTS-21 10 mg/(kg·d), ip, for 7 d. The control group was given normal saline, and DAI score was given to each group for every day. At day 8, all mice were sacrificed, the changes of the colonic mucosa were observed, the length and wet weight were measured, and the histological inflammation(HI) score was assessed by HE staining. The levels of cytokines were detected by ELISA. **Results:** ① Compared with the control mice, DAI score was increased [(1.51±0.10) vs. 0, $n=8$, $P<0.001$], colon length was shortened [(8.22±0.37)cm vs. (11.65±0.30)cm, $n=8$, $P<0.001$] and HI score was increased [(20.5±3.9) vs. (0.9±0.4), $n=8$, $P<0.001$] in mice-induced DSS, which showed that the model was successfully established. ② Compared with DSS-induced mice, DAI score was decreased [(0.25±0.10) vs. (1.51±0.10), $n=8$, $P<0.001$], shortened colon length was improved [(9.42±0.32)cm vs. (8.22±0.37)cm, $n=8$, $P<0.05$] and HI score was decreased [(7.5±2.0) vs. (20.5±3.9), $n=8$, $P<0.01$] in mice with administration of GTS-21, which suggested that GTS-21 improved DSS-induced colitis in mice.

[基金项目] 国家自然科学基金(81270469)

*通信作者 (Corresponding author), E-mail: hjzhang06@163.com

③The level of CXCL9/Mig in DSS-induced mice was increased,while it was significantly decreased in mice with administration of GTS-21. In addition,tumor necrosis factor α (TNF- α),interleukin 1 β (IL-1 β) and interferon γ (IFN- γ) were significantly increased. ④ CXCL9/Mig with the most obvious change detected by further ELISA showed that serum CXCL9/Mig increased significantly in the DSS group ($P<0.05$),and after administration of GTS-21,serum CXCL9/Mig was decreased ($P<0.05$). **Conclusion:** α 7nAChR agonist GTS-21 can attenuate the intestinal inflammation in DSS-induced mice,which may be due to reduction of CXCL9/Mig (a chemotactic factor),and then reduction of inflammatory cell aggregation.

[Key words] DSS-induced colitis; α 7 nicotinic acetylcholine receptors;GTS-21;CXCL9/Mig

[Acta Univ Med Nanjing,2017,37(04):428-433]

炎症性肠病(inflammatory bowel disease,IBD)是一种慢性、非特异性肠道肉芽肿性炎性疾病,包括克罗恩病(Crohn's disease,CD)和溃疡性结肠炎(ulcer colitis,UC)两个主要临床表型,其病因及发病机制尚不完全明确,近年胆碱能抗炎通路在炎症性疾病中的作用已成为研究热点之一^[1],该通路通过激活 α 7 烟碱型乙酰胆碱受体 (α 7 nicotinic acetylcholine receptor, α 7nAChR)产生抗炎效应,在类风湿关节炎(rheumatoid arthritis,RA)^[2]、术后肠梗阻(post-operative intestinal obstruction,POI)^[3] 等疾病中已得到证实。胆碱能抗炎通路与肠道炎症的关系也有报道,Meregani^[4]和 Howland^[5]等研究表明,刺激迷走神经可减低结肠炎模型[葡聚糖硫酸钠(DSS)或三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的结肠炎]鼠肠道炎症,而切断迷走神经可加重肠道炎症。Zhang 等^[6]研究显示,烟碱型乙酰胆碱受体 (nicotinic acetylcholine receptor,nAChR)激动剂卡巴胆碱(carbachol)能通过 α 7nAChR 减轻脂多糖(LPS)引起的小鼠肠道炎症,另有报道 α 7nAChR 的激动剂 GTS-21 可抑制类风湿关节炎患者的局部炎症,因此,我们拟探讨 α 7nAChR 激动剂 GTS-21 是否能够通过 α 7nAChR 改善肠道炎症及可能机制。

1 材料与方法

1.1 材料

SPF 级 8~10 周龄雄性 BALB/c 小鼠由常州卡文斯实验动物公司提供[SCXK(SU)2011-0003],饲养于南京大学实验动物中心 SPF 级环境中,自由摄食、饮水。小鼠细胞因子芯片试剂盒(Mouse XL Cytokine Array Kit) 和 CXCL9/Mig ELISA 试剂盒购自美国 R&D 公司。

1.2 方法

1.2.1 动物分组

24 只 BALB/c 小鼠随机分成正常对照组、DSS 造模组、GTS-21 治疗组。DSS 造模组给予 3.5% DSS

无菌饮用水自由饮用,建立结肠炎小鼠模型;正常对照组予常规饮用水自由饮用;GTS-21 治疗组在 DSS 造模开始即每天给予腹腔注射 GTS-21[10 mg/(kg·d)]^[7],共 7 d,正常对照组和 DSS 造模组予生理盐水腹腔注射。实验开始后第 8 天处死各组小鼠,处死前 1 d 晚禁食,次日称量体重后腹腔注射 3.5%水合氯醛(10 mL/kg)麻醉小鼠,摘眼球取血置于 EP 管中,室温静置 30 min,离心(4℃,1 500 r/min)留取上清液,转移至冻存管中,-80℃保存。随后,沿大鼠腹中线逐层剪开腹壁,沿直肠逆行向上分离,分别留取结肠远端组织标本用于提取蛋白或 4%甲醛溶液固定,用于 HE 染色组织学评分。

1.2.2 小鼠结肠炎症的评估

疾病活动性评分(DAI 评分):实验及对照组小鼠每天予 DAI 评分,DAI 评分从体重变化、大便隐血/肉眼血便情况、大便性状 3 个方面进行,具体评分标准见表 1^[8]。

表 1 疾病活动性评分标准

Table 1 Disease activity index(DAI) score

功能分级	描述	记分
体重下降(%)	0	0
	1~5	1
	5~10	2
	10~15	3
	>15	4
大便性状	成形	0
	松散/半成形	2
	稀便/不成形	4
大便隐血/肉眼血便情况	正常	0
	隐血阳性	2
	肉眼血便	4

DAI=(体重下降评分+大便带血情况得分+大便性状得分)/3。

组织学评分(histological index,HI):4%多聚甲醛固定各组小鼠结肠组织标本,经过脱水,二甲苯处理,石蜡包埋及切片,烤片、脱蜡、水化后,先后用苏

木素染色液、伊红染色液染色,封片。光学显微镜观察,从炎症严重程度、病变深度、隐窝损伤、病变范围等方面评分,具体评分标准见表 2^[8]。

表 2 组织学评分标准
Table 2 Histological index(HI)

功能分级	描述	记分
炎症严重程度	无	0
	轻度	1
	中度	2
	重度	3
病变深度	无	0
	黏膜层	1
	黏膜下层	2
	浆膜层	3
隐窝损伤	无	0
	基底 1/3 损伤	1
	基底 2/3 损伤	2
	仅有完整表皮	3
	全部隐窝和上皮破坏	4
病变范围(%)	1~25	1
	26~50	2
	51~75	3
	76~100	4

HI 评分=炎症严重程度评分×病变范围 1+ 病变深度评分×病变范围 2+ 隐窝损伤评分×病变范围 3;病变范围:评估炎症严重程度、病变深度、隐窝损伤时,评估其各自病变范围,再按以上公式计算,最高分不超过 40 分。

1.2.3 细胞因子芯片筛选实验

采用双抗夹心法以细胞因子芯片检测血清 144

种细胞因子,具体严格按照说明书操作。

1.2.4 ELISA 法检测 CXCL9/Mig 的表达

采用双抗夹心法检测 CXCL9/Mig, 具体严格按照说明书操作。

1.3 统计学方法

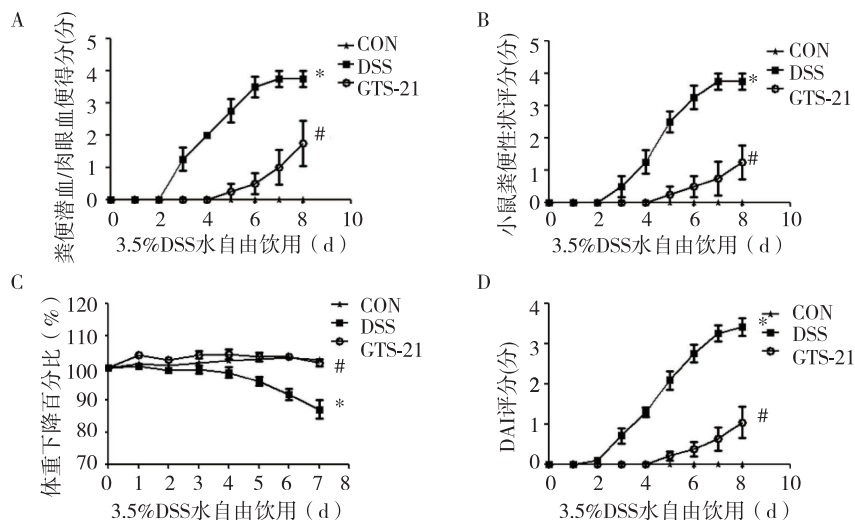
本实验所有数据采用 SPSS 20.0 分析, 正态分布变量以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 3 组比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD 法。 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DSS 诱导结肠炎模型的建立

造模小鼠自由饮用 3.5% DSS 无菌水 3~4 d 后开始出现体重下降,粪便隐血阳性,大便松散,半成形或不成形,继续饮用至第 4~5 天出现程度不等的肉眼血便(图 1A);第 4~6 天出现腹泻加重,出现不成形稀便(图 1B),第 6~7 天体重下降明显(图 1C),小鼠毛发凌乱,毛色无光泽,精神倦怠,活动以及进食量都明显减少。造模组鼠每日 DAI 评分从第 3~4 天开始升高,第 5~6 天明显升高达峰(图 1D)。

造模第 8 天处死小鼠,DSS 造模组结肠肠壁变薄,结肠变短,肠道内可见不成形粪便和暗红色血便,有些结肠组织与周围组织粘连(图 2A~C)。HE 染色切片显微镜下:结肠隐窝显著减少,中性粒细胞、淋巴细胞等炎性细胞浸润明显,炎症累及肠壁黏膜层、黏膜下层,甚至累及肌层,乃至全层,可见上皮细胞坏死、脱落(图 2D),组织炎症学评分明显升高(图 2E), 以上结果表明 DSS 诱导的结肠炎模型的成功



CON: 正常对照组;DSS: 造模组;GTS-21: 治疗组。与 CON 组比较,* $P<0.001$;与 DSS 组比较,# $P<0.001$ 。

图 1 比较各组小鼠处理过程中每日体重、血便(潜血)、腹泻及 DAI 评分的变化

Figure 1 Comparison of weight loss, stool consistency, occult/gross bleeding and DAI score among three groups

建立。

2.2 烟碱型乙酰胆碱受体激动剂 GTS-21 可改善 DSS 诱导小鼠结肠炎症

与 DSS 组相比,腹腔注射烟碱型乙酰胆碱受体激动剂 GTS-21 的结肠炎小鼠体重下降明显减缓,粪便隐血及腹泻情况显著改善,DAI 评分下降 [(0.25±0.10)分 vs.(1.51±0.10)分, $n=8, P<0.001$,图 1];进一步观察肠组织大体形态学变化,发现给予 GTS-21 的模型鼠结肠长度 [(9.42±0.32)cm vs.(8.22±0.37)cm, $n=8, P<0.05$]和湿重 [(0.69±0.05)g vs.(0.58±0.04)g, $n=8$,图 2A~C]均增加,接近正常对照组。组织学评分显示:GTS-21 组鼠 HE 染色切片显微镜下可见结肠隐窝排列整齐,黏膜水肿少见,仅见少量中性粒细胞和淋巴细胞浸润(图 2D),HI 评分明显下降 [(7.5±2.0)分 vs.(20.5±3.9)分, $n=8, P<0.01$,图 2E],表

明 GTS-21 可以改善 DSS 诱导的小鼠结肠炎症。

2.3 细胞因子芯片筛查各组小鼠细胞因子的改变

为探讨 GTS-21 改善 DSS 诱导鼠结肠炎症的可能机制,我们采用细胞因子芯片技术对各组小鼠血清标本进行检测,共检测了 144 种细胞因子,结果发现 CXCL9/Mig、IL-12、TNF- α 、IL-1 β 、IFN- γ 等因子在 DSS 模型鼠均明显升高,其中以化学趋化因子 CXCL9/Mig 升高最为显著;与 DSS 组小鼠血清细胞因子相比,GTS-21 组鼠血清细胞因子 CXCL9/Mig、IL-12、TNF- α 、IL-1 β 等含量均下降,而以 CXCL9/Mig 下降最明显(图 3)。

2.4 GTS-21 可减低实验性结肠炎鼠化学趋化因子 CXCL9/Mig 的水平

由于细胞因子芯片筛查结果显示化学趋化因子 CXCL9/Mig 在 DSS 造模后升高最为显著,因此,我

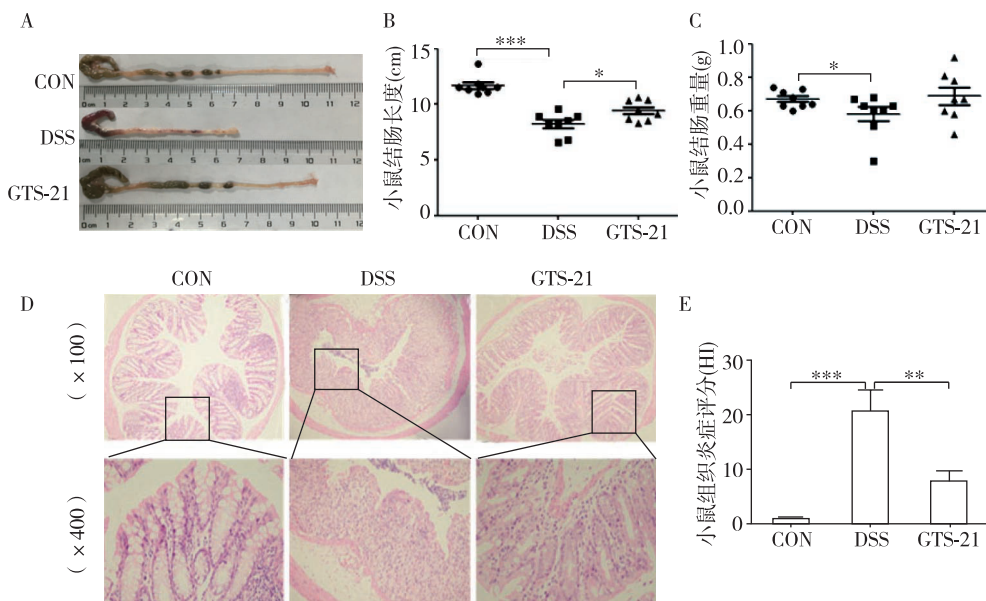


图 2 各组小鼠自盲肠到直肠全结肠大体改变及远端结肠组织黏膜病理学改变
A:结肠大体图像;B:结肠长度;C:结肠湿重;D:石蜡切片 HE 染色图像;E:组织炎症学评分;CON:正常对照组;DSS:造模组;GTS-21:治疗组;两组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$,*** $P<0.001$ 。

Figure 2 Comparison of colon status and HI score among three groups

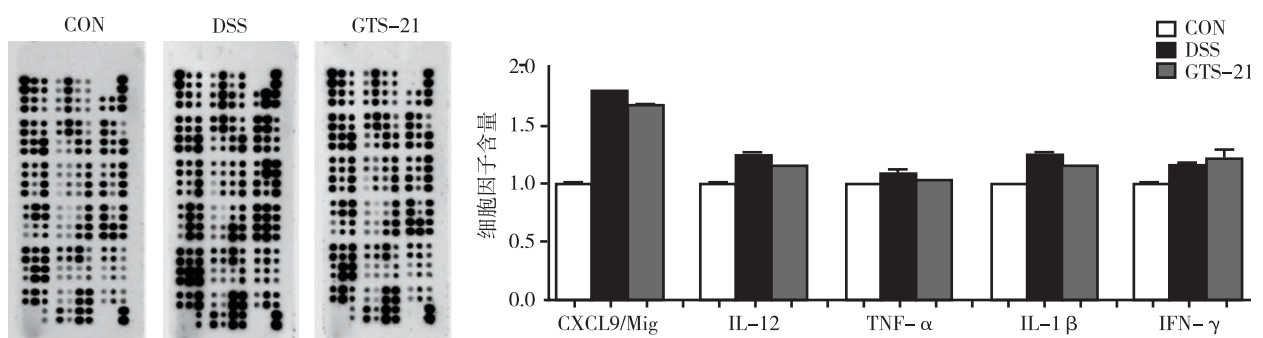
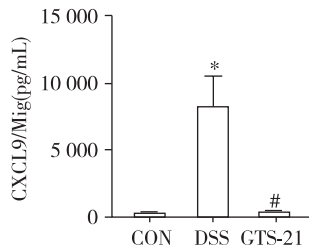


图 3 各组小鼠血清中细胞因子芯片筛选结果

Figure 3 Results of cytokines chip in serum of each group of mice

们选择 CXCL9/Mig ELISA 试剂盒进一步验证 CXCL9/Mig 在模型鼠血清中变化。结果显示:与正常对照组相比,DSS 组小鼠血清 CXCL9/Mig 明显升高 ($P<0.05$),约为正常对照组的 55 倍。给予 GTS-21 的 DSS 模型鼠血清 CXCL9/Mig 水平较未予 GTS-21 的 DSS 组小鼠明显下降 ($P<0.05$),接近正常对照组 CXCL9/Mig 水平(图 4)。



与 CON 组比较,* $P<0.05$;与 DSS 组比较,# $P<0.05$ 。

图 4 各组小鼠血清 CXCL9/Mig 含量比较

Figure 4 Comparison of serum CXCL9/Mig level in three groups

3 讨论

DSS 诱导的小鼠结肠炎模型是一种由免疫系统介导的肠道炎症动物模型^[9-10],有良好的重现性,且其大体病理及组织学改变与人类 UC 相似^[9-11],是研究 UC 常用的模型之一。本研究中采用 8~10 周龄雄性 BALB/c 小鼠自由饮用 3.5% DSS 无菌水 7d,建立小鼠急性肠道炎症损伤模型,结果显示 DSS 模型鼠出现腹泻、便血、毛发粗糙、体重下降、肠腔内含血便、稀便、结肠组织变脆、肠组织切片黏膜损伤及炎症细胞浸润,DAI 及 HI 评分升高,这些结果与以往研究中 DSS 结肠炎模型表现一致^[9-10]。

本研究中,给予 GTS-21 进行干预,观察 GTS-21 对 DSS 诱导鼠结肠黏膜损伤的影响,结果发现给予 GTS-21 干预的小鼠,其炎症表现(小鼠消化道症状、结肠组织大体改变及组织病理学改变)相较于 DSS 组小鼠有明显改善,提示 GTS-21 能改善 DSS 诱导的结肠炎。GTS-21 是一种特异性的 $\alpha 7$ nAChR 激动剂,多数研究表明 $\alpha 7$ nAChR 是刺激胆碱能神经发挥抗炎效应的靶点^[21-23],是目前胆碱能抗炎通路中的关键环节。已有研究发现 GTS-21 能够在 RA^[2,24]、烧伤引起的全身炎症^[7,25]中发挥抗炎效应,提高严重败血症(severe sepsis)、内毒素血症(endotoxemia)^[26]等生存率。 $\alpha 7$ nAChR 敲除小鼠,电刺激迷走神经并不能减轻炎症的效应^[21],提示 GTS-21 作为特异性的 $\alpha 7$ nAChR 激动剂,可能通过与 $\alpha 7$ nAChR 结合产生抗炎效应。而这种抗炎效应是否与减少炎症因子或

趋化因子的释放有关?

因此,采用细胞因子芯片技术对各组小鼠血清标本进行筛选,发现具有化学趋化作用的趋化因子 CXCL9/Mig 含量在 DSS 造模鼠血清中明显升高,进一步选用 CXCL9/Mig 试剂盒进一步检测 CXCL9/Mig,发现 DSS 造模鼠血清 CXCL9/Mig 水平高于正常组 55 倍。研究显示 CXCL9/Mig 能够介导有趋化因子受体的免疫细胞活化并定向趋化至损伤部位,从而产生炎症^[13-15]。趋化因子可由上皮细胞、巨噬细胞等细胞产生^[13-14,16],在正常状态下,机体细胞不分或者只产生很低水平的 CXCL9/Mig,但在炎症状态下 CXCL9/Mig 可以大量分泌。最近一些研究显示 IBD 患者血清 CXCL9/Mig 蛋白和 CXCL9/Mig mRNA 高表达^[17-19]。已有研究显示 UC 是一种位于肠道的非特异性炎症性疾病,以肠道的局部溃疡和炎症损伤为特征,肠组织中见大量炎症细胞包括中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞等浸润^[12],大量炎症细胞的活化和募集在 UC 的发病中起重要作用。本研究结果也证实了在 DSS 诱导的结肠炎小鼠血清存在高表达 CXCL9/Mig 的现象,与相关文献报道结果一致^[20],而腹腔注射 GTS-21 可以减轻 DSS 诱导结肠炎小鼠肠道炎症,并明显降低血清 CXCL9/Mig 的水平,提示 GTS-21 可能是通过降低 CXCL9/Mig 的分泌,减少中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞等炎症细胞的活化和肠道中募集,从而改善炎症损伤,产生抗炎效应。

[参考文献]

- [1] Govere G, Stakenborg M, Matteoli G. The intestinal cholinergic anti-inflammatory pathway[J]. *J Physiol*, 2016, 594(20):5771-5780
- [2] Wu S, Zhao H, Luo H, et al. GTS-21, an $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptor agonist, modulates Th1 differentiation in CD4⁺T cells from patients with rheumatoid arthritis[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(2):557-562
- [3] The FO, Boeckxstaens GE, Snoek SA, et al. Activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway ameliorates postoperative ileus in mice[J]. *Gastroenterology*, 2007, 133(4):1219-1228
- [4] 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
- [5] Howland RH. New developments with vagus nerve stimulation therapy[J]. *J Psychosoc Nurs Ment Health*

- Serv,2014,52(3):11-14
- [6] Zhang Y, Li J. Carbachol ameliorates lipopolysaccharide-induced intestinal epithelial tight junction damage by down-regulating NF- κ B and myosin light-chain kinase pathways [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 428(2):321-326
- [7] Kashiwagi S, Khan MA, Yasuhara SA, et al. Prevention of Burn-Induced inflammatory responses and muscle wasting by GTS-21, a specific agonist for α 7 nicotinic acetylcholine receptors [J]. *Shock*, 2017, 47(1):61-69
- [8] Kim HS, Berstad A. Experimental colitis in animal-models [J]. *Scand J Gastroenterol*, 1992, 27(7):529-537
- [9] Perse M, Cerar A. Dextran sodium sulphate colitis mouse model: traps and tricks [J]. *J Biomed Biotechnol*, 2012, 2012:718617
- [10] Kawada M, Arihiro A, Mizoguchi E. Insights from advances in research of chemically induced experimental models of human inflammatory bowel disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(42):5581-5593
- [11] Chassaing B, Aitken JD, Malleshappa M, et al. Dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis in mice [J]. *Curr Protoc Immunol*, 2014, 104:Unit 15.25
- [12] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年,广州) [J]. *中华消化杂志*, 2012, 32(12):796-813
- [13] Muller WA. New mechanisms and pathways for monocyte recruitment [J]. *J Exp Med*, 2001, 194(9):F47-F51
- [14] Van Raemdonck K, Van Den Steen PE, Liekens S, et al. CXCR3 ligands in disease and therapy [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2015, 26(3):311-327
- [15] Borchers AT, Shimoda S, Bowlus C, et al. Lymphocyte recruitment and homing to the liver in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis [J]. *Semi*
- [16] Rotondi M, Chiovato L, Romagnani S, et al. Role of chemokines in endocrine autoimmune diseases [J]. *Endocr Rev*, 2007, 28(5):492-520
- [17] Egesten A, Eliasson M, Olin Ai, et al. the proinflammatory CXC-chemokines GRO- α /CXCL1 and MIG/CXCL9 are concomitantly expressed in ulcerative colitis and decrease during treatment with topical corticosteroids [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2007, 22(12):1421-1427
- [18] Jimbo K, Ohtsuka Y, Kojima Y, et al. Increased expression of CXCR3 axis components and matrix metalloproteinase in pediatric inflammatory bowel disease patients [J]. *Pediatrics International*, 2014, 56(6):873-883
- [19] Singh UP, Venkataraman C, Singh R, et al. CXCR3 axis: role in inflammatory bowel disease and its therapeutic implication [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2007, 7(2):111-123
- [20] Chami B, Yeung AW, Van VC, et al. The role of CXCR3 in DSS-induced colitis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7):e101622
- [21] Wang H, Yu M, Ochani M, et al. Nicotinic acetylcholine receptor α 7 subunit is an essential regulator of inflammation [J]. *Nature*, 2003, 421(6921):384-388
- [22] Bdez-Pagún CA, Delgado-Vélez M, Lasalde-Dominicci JA. Activation of the macrophage α 7 nicotinic acetylcholine receptor and control of inflammation [J]. *Neuroimmune Pharmacol*, 2015, 10(3):468-476
- [23] Matteoli G, Boeckxstaens GE. The vagal innervation of the gut and immune homeostasis [J]. *Gut*, 2013, 62(8):1214-1222
- [24] Bruchfeld A, Goldstein RS, Chavan S, et al. Whole blood cytokine attenuation by cholinergic agonists ex vivo and relationship to vagus nerve activity in rheumatoid arthritis [J]. *J Intern Med*, 2010, 268(1):94-101
- [25] Khan MA, Farkhondeh M, Crombie J, et al. Lipopolysaccharide upregulates α 7 acetylcholine receptors: stimulation with GTS-21 mitigates growth arrest of macrophages and improves survival in burned mice [J]. *Shock*, 2012, 38(2):213-219
- [26] Pavlov VA, Ochani M, Yang LH, et al. Selective α 7-nicotinic acetylcholine receptor agonist GTS-21 improves survival in murine endotoxemia and severe sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(4):1139-1144

[收稿日期] 2016-10-31

本刊邮发代号 28-61

网址: <http://jnmn.njmu.edu.cn>