

## مقاله مروری

## سیستم عصبی کولینرژیک و بیماری‌های ریوی: اثر دوگانه التهابی و ضدالتهابی

حسین فاطمی کیا<sup>۱</sup>، فرزانه کتاپچی<sup>\*</sup>

بخش فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

پذیرش: ۳ خرداد ۱۴۰۲

دریافت: ۷ اردیبهشت ۱۴۰۲

## چکیده

بیماری‌های ریوی از جمله بیماری‌های بسیار شایع می‌باشند که با ناتوانی و در نوع شدید آن با مرگ و میر بالا همراه می‌باشند. در سالیان اخیر نقش سیستم عصبی اتونوم در تشدید یا تعدیل واکنش‌های التهابی در ارگان‌های مختلف بدن از جمله ریه مورد بحث قرار گرفته‌است. برخی از گزارشات حاکی از نقش ضدالتهابی سیستم عصبی پاراسمپاتیک می‌باشد. در حالی که دیگر مطالعات نقش التهابی این سیستم را مطرح کرده‌اند. همچنین، برخی مطالعات نقش طحال را در کاهش التهاب توسط سیستم عصبی کولینرژیک برجسته می‌کنند. در حالی که برخی دیگر برای طحال نقش تشدید کننده التهاب را در نظر گرفته‌اند. در این میان، نقش گیرنده آلفا-۷ نیکوتینی استیل کولین در طحال و ریه با تناقضاتی همراه است. این نتایج را می‌توان به تفاوت‌ها در زمان تحریک یا مهار سیستم عصبی پاراسمپاتیک، شدت آسیب ریه و نوع عوامل پاتوژن و غیر پاتوژن در مدل‌های حیوانی مختلف نسبت داد. در این مطالعه مروری، نقش سیستم عصبی پاراسمپاتیک، طحال و گیرنده آلفا-۷ نیکوتینی استیل کولین به طور کلی و در بیماری‌های پاتوژنیک و غیر پاتوژنیک ریه همراه با مکانیسم‌های پیشنهادی درگیر در آن‌ها مورد بحث و بررسی قرار گرفته است. با توجه به اطلاعات این مقاله، مطالعات بیشتری برای روشن شدن نقش التهابی یا ضدالتهابی سیستم کولینرژیک در بیماری‌های التهابی ریوی مورد نیاز می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: ریه، اعصاب پاراسمپاتیک، طحال، گیرنده‌های آلفا-۷ نیکوتینی استیل کولین

## مقدمه

می‌کنند. یکی از مسیرهای تنظیم‌کننده التهاب که در دو دهه گذشته توجه زیادی را به خود جلب کرده است، ارتباط دوطرفه سیستم عصبی پاراسمپاتیک و سلول‌های ایمنی می‌باشد که به‌عنوان رفلکس التهابی کولینرژیک معرفی شده‌است [۳، ۴]. براین اساس، وجود گیرنده نیکوتینی آلفا-۷ ( $\alpha 7nAChR$ ) و طحال در این مسیر ضروری به‌نظر می‌رسد زیرا برداشتن طحال یا ناک‌اوت کردن گیرنده‌های  $\alpha 7nAChR$  منجر به عدم کارایی این سیستم در کاهش تولید سیتوکاین‌های التهابی می‌شود [۵، ۶]. در این میان، طحال به‌عنوان یک شمشیر دو لبه عمل می‌کند. از یک طرف به‌عنوان منبع مهم  $TNF-\alpha$ <sup>۵</sup> سیستمیک به‌دنبال عفونت خون شناخته شده‌است و از طرف دیگر، برداشتن آن در مدل‌های حیوانی شوک سپتیک منجر به معکوس شدن

آسیب حاد ریوی (ALI)<sup>۱</sup> و سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS)<sup>۲</sup> از جمله بیماری‌های شایع ریوی با خطر ناتوانی و مرگ‌ومیر بالا هستند [۱]. از عوامل اصلی ایجاد کننده ALI و ARDS می‌توان به پنومونی با منشاء ویروسی و باکتریایی، آسیب‌های محتویات معده، تهویه مصنوعی و ضایعات بافتی ناشی از استنشاق مواد آسیب رسان اشاره کرد. همچنین، تزریق خون، آسیب‌های بافتی گسترده بدن، سپتی‌سمی، سوختگی، مسمومیت‌های دارویی و پانکراتیت حاد شدید از عوامل ثانویه ایجادکننده آسیب‌های ریوی می‌باشند [۱، ۲]. مرگ‌ومیر در اکثر موارد به علت نارسایی چند عضوی<sup>۳</sup> اتفاق می‌افتد و واکنش‌های التهابی نقش کلیدی و مهمی در بروز آن ایفا

<sup>1</sup> Acute lung injury (ALI)<sup>2</sup> Acute respiratory distress syndrome (ARDS)<sup>3</sup> Multi organ failure<sup>4</sup> Alpha7 nicotinic acetylcholine receptor ( $\alpha 7nAChR$ )<sup>5</sup> Tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ )

اثرات مفید و ضدالتهابی آگونیست‌های سیستم کولینرژیک می‌گردد [۸، ۷]. مطالعات حیوانی متعددی جهت بررسی نقش این رفلکس در بیماری‌های مختلف التهابی سیستمیک یا موضعی انجام شده است. بررسی برخی از این مطالعات نشان می‌دهد تحریک الکتریکی یا فارماکولوژیک عصب واگ اثرات محافظتی و سودمندی در بیماری‌های التهابی مختلف دارد [۹، ۱۰]. ریه از جمله ارگان‌هایی است که به‌طور گسترده تحت تاثیر عصب واگ قرار دارد. گیرنده‌های مختلف سیتوکاین‌های التهابی در پایانه‌های اعصاب پاراسمپاتیک ریوی بیان می‌شوند و التهاب ایجادشده به دنبال صدمات مختلف ریوی می‌تواند این نورون‌ها را فعال کند و اطلاعات التهابی را از طریق آوران‌های واگ به سیستم عصبی مرکزی منتقل کند. فعال شدن فیبرهای وایبران واگ به دنبال این رفلکس التهابی نورون‌های کولینرژیک پس گانگلیونی در ریه را فعال کرده که با آزادکردن استیل کولین (ACh) و اثر بر گیرنده‌های  $7\alpha nAChR$  در سطح ماکروفاژهای آلوئولی و لوکوسیت‌های اینفیلتره شده، تولید کموکاین‌ها و سیتوکاین‌های پیش‌التهابی را کاهش می‌دهند [۱۱-۱۳]. برخلاف مطالعات مربوط به نقش حفاظتی و ضدالتهابی عصب واگ، تعدادی از مطالعات نتایج معکوسی را گزارش کرده‌اند و اعتقاد دارند واگ در ریه اثرات التهابی دارد [۱۴-۱۶]. تفاوت در نوع پاتوژن و نقش گیرنده‌های مختلف و همچنین تفاوت در مدل‌های آسیب حاد ریوی از جمله علت‌های تناقضات این مطالعات می‌باشد [۴]. ازطرفی، نقش طحال در رفلکس التهابی کولینرژیک در بیماری‌های التهابی ریه به‌صورت محدود مطرح شده است [۱۷]. پر واضح است شناخت مسیرهای التهابی و عوامل تعدیل یا تشدیدکننده بیماری‌های التهابی ریه از جمله مسیرهای سیستم عصبی کولینرژیک و طحال می‌تواند قدمی موثر در پیشرفت استراتژی‌های درمانی بیماران بردارد که در این مطالعه به آن پرداخته شده است.

### پاتوفیزیولوژی بیماری‌های التهابی ریوی

مکانیسم‌های اصلی سلولی و مولکولی ALI/ARDS شامل استرس اکسیداتیو، پاسخ‌های ایمنی ذاتی، التهاب، انعقاد خون و مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی می‌باشند. مطالعات بیان می‌کنند واسطه‌های التهابی و پاسخ‌های ایمنی ذاتی نقش

کلیدی و مهمی را در پاتوفیزیولوژی این بیماری‌ها به عهده دارند. ماکروفاژهای آلوئولی در شروع و تشدید التهاب نقش مهمی دارند. آن‌ها با آزادسازی مواد میانجی التهابی موجب آسیب سد اپیتلیوم/اندوتلیوم ریوی، نفوذ نوتروفیل‌ها به ریه و در نتیجه آزادسازی واسطه‌های مختلف از جمله سیتوکاین‌ها/کموکاین‌ها، پروتئازها، گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن می‌شوند. آسیب اپیتلیوم آلوئولی نوع یک توانایی ریه در کلیانس مایعات اضافی از غشاء تنفسی را مختل می‌کند. همچنین، در ARDS سطح سرمی KL-6<sup>۷</sup> که یک گلیکوپروتئین بر روی سلول‌های اپیتلیال نوع II و به‌عنوان شاخصی از آسیب این سلول‌ها می‌باشد، افزایش می‌یابد [۱۸، ۱۹]. سلول‌های اندوتلیال عروق نیز با افزایش بیان مولکول‌های چسبنده لوکوسیت‌ها، اینفیلتراسیون لوکوسیت‌ها، تولید سیتوکاین‌های التهابی و تغییر در اینتگریتی و تون عروقی نقش مهمی در پاتوژنز ARDS دارند. ازبین رفتن توانایی سد اندوتلیوم مویرگی و اپیتلیوم آلوئولی موجب نشت مایع و نفوذ پروتئین‌ها، نوتروفیل‌ها و گلبول‌های قرمز به مایع میان‌بافتی و فضای داخل آلوئول‌ها و هیپوکسمی ناشی از اختلال در تبادل گازهای تنفسی می‌شوند. فاکتورهای مختلفی مانند  $TNF-\alpha$ ، ترومبین، فاکتور فون ویلبراند ( $Vwf$ )<sup>۸</sup> و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)<sup>۹</sup> منجر به احتقان داخل رگی، ادم ریوی و ترمبوز شده و خطر انسداد عروق را افزایش می‌دهند [۲۱، ۲۰]. همچنین، آسیب سلول‌های نوع II آلوئولی موجب کاهش تولید سورفکتانت و اختلال در مکانیک ریه و تبادل گازها می‌شود و وضعیت بیماران را وخیم‌تر می‌کند [۲۲، ۱۸].

### نقش سیستم عصبی کولینرژیک در التهاب سیستمیک

عصب واگ دهمین و بلندترین عصب مغزی می‌باشد که به سر، قلب، عروق بزرگ داخل قفسه سینه، حنجره، نای، برونش‌ها، ریه‌ها و قسمت عمده دستگاه گوارش از حلق تا خم طحالی کولون عصب دهی و فعالیت آن‌ها را کنترل می‌کند [۲۳]. در دو دهه گذشته ارتباط سیستم اتونوم و سیستم ایمنی مورد توجه دانشمندان قرار گرفته است (شکل ۱). مطالعات نشان می‌دهد آزادشدن حداقل بخشی از سیتوکاین‌های

<sup>۷</sup> Krebs von den Lungen-6 (KL-6)

<sup>۸</sup> Von Willebrand factor (Vwf)

<sup>۹</sup> Vascular endothelial growth factor (VEGF)

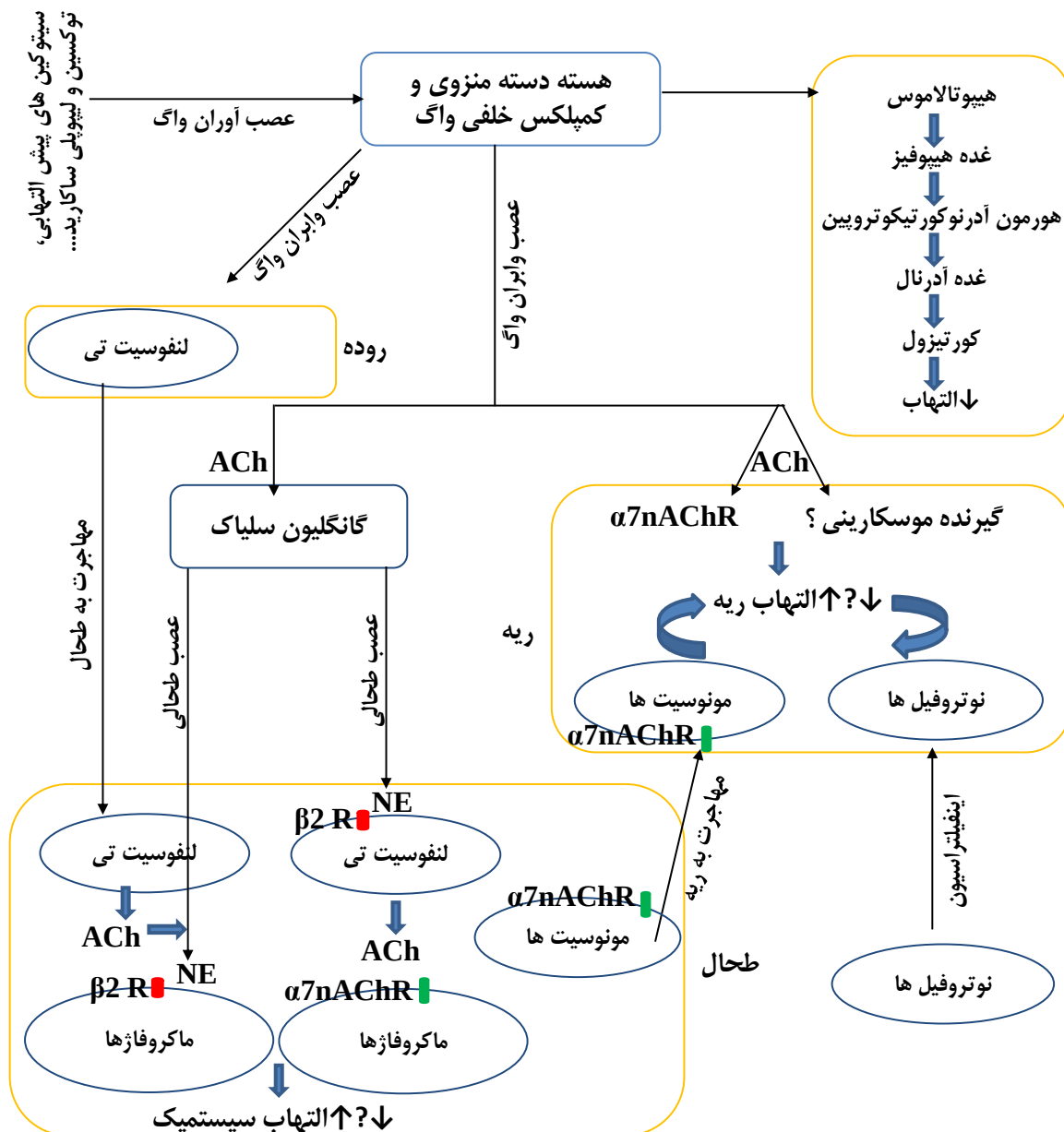
<sup>۶</sup> Acetylcholine (ACh)

پیش التهابی و ضدالتهابی از سلول‌های ایمنی، تحت تنظیم سیستم اتونوم می‌باشد. سیتوکاین‌های التهابی اطلاعات را از محل التهاب در محیط از طریق اعصاب اوران واگ به مغز مخابره و موجب فعال شدن محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال و فعال شدن سیستم سمپاتیک می‌شوند [۲۵، ۲۴]. سیستم سمپاتیک موجب تنظیم پاسخ‌های التهابی و تعدیل آزاد شدن سیتوکاین‌ها بواسطه گیرنده‌های آدرنژیک واقع در سلول‌های ایمنی می‌شود [۲۶، ۲۷]. رابطه بین اعصاب وایران واگ و سیستم ایمنی اولین بار توسط تریسی<sup>۱۰</sup> و همکاران به‌عنوان یک رفلکس ضدالتهابی واگوواگال مطرح شد که در آن شاخه‌های اوران واگ اطلاعات التهابی را به مغز منتقل کرده و پس از تفسیر در مغز موجب تحریک وایران‌های واگ و فعال شدن یک مسیر ضدالتهابی کولینژیک (CAP)<sup>۱۱</sup> می‌شود [۲۸]. مطالعات نشان می‌دهد واگوتومی زیردیاپراگمی از افزایش <sup>۱۲</sup>CRH، <sup>۱۳</sup>ACTH و کورتیکوسترون در پاسخ به افزایش داخل وریدی <sup>۱۴</sup>IL-1 $\beta$  و <sup>۱۵</sup>TNF- $\alpha$  و یا تزریق داخل صفاقی دوز پایین اندوتوکسین جلوگیری می‌کند [۲۹، ۳۰]. همچنین، تحریک وایران واگ به‌دنبال تزریق سیستمیک لیپولی ساکارید (LPS)<sup>۱۵</sup> از افزایش سطح فاکتورهای التهابی از جمله TNF- $\alpha$  در پلاسما و کبد جلوگیری می‌کند و این اثرات با واگوتومی گردنی مهار می‌شود [۳۱]. لازم به ذکر است دو سیستم عصبی اتونوم در تعدیل التهاب ارتباط متقابل دارند. تعادل بین سیستم عصبی سمپاتیک و پاراسمپاتیک ممکن است به‌دلایل مختلف مانند استرس حاد و التهاب مختل شود. همچنین، افزایش فعالیت سیستم سمپاتیک همراه با کاهش فعالیت سیستم پاراسمپاتیک سبب اختلال در فعالیت سیستم ایمنی می‌شود [۲۴].

پس از مطرح شدن CAP، تحقیقات متعددی در رابطه با مکانیسم محیطی مسیر ضدالتهابی واگ صورت گرفت و مشخص شد اثرات ضدالتهابی تحریک واگ توسط آنتاگونیست‌های موسکارینی مهار نمی‌شود و گیرنده‌های نیکوتینی  $\alpha 7$ nAChR در آن دخیل می‌باشند [۷]. با استفاده از تکنیک‌های ناک‌اوت گیرنده و استفاده از آگونیست‌ها و

آنتاگونیست‌های اختصاصی، نقش گیرنده  $\alpha 7$ nAChR در محیط درون‌تنی و برون‌تنی بررسی شد. عقیده اولیه در رابطه با مسیر ضدالتهابی کولینژیک این بود که تحریک فیبرهای وایران واگ باعث آزاد شدن ACh از پایانه‌های عصب شده و ACh با اثر بر روی گیرنده‌های  $\alpha 7$ nAChR واقع در سطح سلول‌های التهابی از جمله ماکروفاژها از تولید سیتوکاین‌های التهابی جلوگیری می‌کند [۲۸]. در مطالعه‌ی دیگری طحال به‌عنوان ارگان مهم در مسیر التهابی کولینژیک مطرح شد. زیرا برداشتن طحال موجب کاهش سطح سرمی سیتوکاین‌های پیش التهابی به‌دنبال تزریق LPS شد [۸]. از طرف دیگر، در موش‌هایی که طحال آن‌ها برداشته و یا واگوتومی شکمی شده بودند، اثرات ضدالتهابی تحریک عصب واگ گردنی حذف می‌شد و بکارگیری آگونیست‌های کولینژیک مانند نیکوتین دیگر اثرات ضدالتهابی نداشت. بنابراین نتیجه‌گیری شد که طحال یک نقش دوگانه دارد: اولاً مسئول تولید اکثر سیتوکاین‌های التهابی در پاسخ به اندوتوکسین‌ها می‌باشد و دوماً یک هدف ضروری برای کارایی مسیر ضدالتهابی کولینژیک است [۸]. همچنین مشخص شد علاوه بر طحال، عصب طحالی نیز در مسیر CAP نقش دارد. این نتایج در حله اول جالب بود، زیرا که طحال طبق اکثر مطالعات عصب دهی واگ ندارد یا عصب‌دهی پراکنده‌ای دارد [۳۲]. مطالعات بعدی عنوان کردند این مسیر عصبی پیچیده بوده و پیشنهاد شد در گانگلیون سلیاک فیبرهای عصبی پیش گانگلیونی پاراسمپاتیک واگ با فیبرهای عصبی پس گانگلیونی سمپاتیک طحالی سیناپس برقرار می‌کنند [۳۳، ۳۴]. مطالعات تکمیلی دیگر این تئوری را مطرح کرد که تحریک عصب سمپاتیک طحالی به‌دنبال تحریک واگ باعث آزاد شدن نوراپی‌نفرین از انتهای پایانه‌های عصبی فیبرهای سمپاتیکی طحالی می‌شود که با اتصال نور اپی‌نفرین به گیرنده‌های آدرنژیک  $\beta_2$  واقع در سطح لنفوسیت‌های T در طحال موجب افزایش بیان آنزیم کولین‌استیل ترانسفراز و فعال شدن مسیر ساخت و آزاد شدن ACh از آن‌ها می‌شود و در نهایت ACh آزاد شده با اتصال به گیرنده  $\alpha 7$ nAChR در سطح ماکروفاژها از آزاد شدن سیتوکاین‌های پیش التهابی جلوگیری می‌کند [۳۴، ۳۵]. بر طبق این مدل، فیبرهای سمپاتیک عصب طحال برای اثرات ضدالتهابی واگ ضروری می‌باشند و حذف نوراپی‌نفرین با رزپین و یا قطع اعصاب طحال موجب حذف اثرات ضدالتهابی

<sup>10</sup> Tracy<sup>11</sup> Cholinergic anti-inflammatory pathway (CAP)<sup>12</sup> Corticotrophic releasing hormone (CRH)<sup>13</sup> Adrenocorticotrophic hormone (ACTH)<sup>14</sup> Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )<sup>15</sup> Lipopolysaccharide (LPS)



**شکل ۱-** مسیرهای آوران و وایران سیستم اتونوم و ارتباط آن با طحال در بیماری‌های التهابی سیستمیک و ریوی. NE: نوراپی نفرین؛  $\beta_2$  R: گیرنده بتا-۲ آدرنرژیک؛ ACh: استیل کولین؛  $\alpha_7nAChR$ : گیرنده آلفا-۷ نیکوتینی استیل کولین.

واگ می‌شود [۳۳]. لازم به ذکر است در مورد ارتباط عصب واگ و عصب سمپاتیک طحالی تناقض‌هایی وجود دارد. مطالعات آناتومی و فیزیولوژی ارتباطی را بین واگ و عصب طحالی نشان نمی‌دهد. از لحاظ آناتومی مشخص شده اکثر فیبرهای عصب سمپاتیک طحال در گانگلیون سوپرانال و نه سلیاک واقع شده‌اند و فیبرهای وایبرن واگ با آن‌ها سیناپس ندارند. همچنین در یک مطالعه به دنبال تحریک الکتریکی انتهای عصب واگ قطع شده هیچ ثبت بتانسیل عمل در عصب

طحالی دیده نشد [۳۶]. با در نظر گرفتن این مطالعات متناقض این سوال مطرح شد که چگونه عصب طحال برای اثرات ضدالتهابی واگ ضروری است بدون اینکه به عنوان رله کننده پتانسیل عمل از واگ به طحال عمل کند. یک پیشنهاد این بود که احتمالا وجود انتهای عصب حای نورآدرنالین در طحال جهت میانجیگری عملکرد ضدالتهابی واگ کافی می باشد. زیرا تخلیه این ذخایر با رزپرین عملکرد واگ را مختل می کند [۳۵]. در یک تئوری دیگر، ارتباط غیر عصبی واگ با طحال مطرح

شد. برطبق این تئوری، در التهاب‌های سیستمیک، فعال شدن سیستم عصبی پاراسمپاتیک و سپس سیستم عصبی انتریک دستگاه گوارش موجب به حرکت درآمدن لنفوسیت‌های آزادکننده ACh از بافت‌های لنفوییدی دستگاه گوارش و مهاجرت آن‌ها به طحال و آزاد شدن ACh می‌شود. این ماده میانجی با اتصال به گیرنده‌های نیکوتینی بیان شده در انتهای فیبرهای عصب طحالی موجب آزاد شدن نوراپی نفرین می‌شود که با اتصال به گیرنده‌های  $\beta_2$  بر روی ماکروفاژها باعث مهار تولید و آزاد شدن فاکتورهای التهابی می‌شود [۳۷]. از مجموع این مطالعات می‌توان نتیجه گرفت گیرنده  $\alpha 7nAChR$  و طحال دو ابزار مهم مسیر ضدالتهابی کولینرژیک در تعدیل واکنش‌های التهابی می‌باشند. اما جزئیات این ارتباطات نیاز به مطالعات بیشتری دارد.

### نقش گیرنده‌های استیل کولین و سیگنالینگ داخل سلولی در التهاب

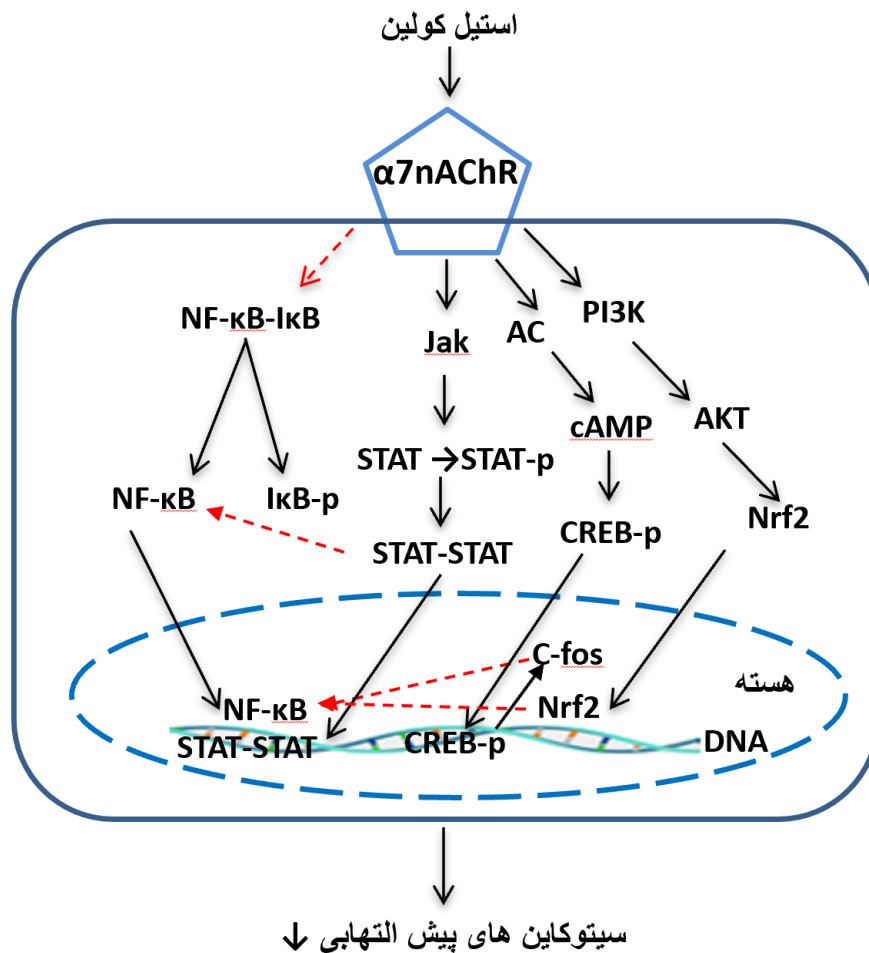
گیرنده‌های استیل کولین به دو دسته موسکاربینی و نیکوتینی تقسیم می‌شوند. در انسان ۱۶ زیرواحد مختلف از گیرنده‌های استیل کولین نیکوتینی شناسایی شده که این زیرواحدها قادر به تشکیل تعداد زیادی گیرنده‌های با زیرواحد همسان یا غیرهمسان با خصوصیات و عملکردهای متفاوت می‌باشند. گیرنده‌های نیکوتینی استیل کولین از نوع کانال‌های یونی وابسته به لیگاند بوده که از پنج زیر واحد تشکیل شده است که یک سوراخ مرکزی عبوردهنده کاتیون را تشکیل می‌دهد. این گیرنده‌ها به‌طور گسترده‌ای در سیستم عصبی مرکزی و محیطی و همچنین در سیستم ایمنی و دیگر بافت‌های محیطی بیان می‌شوند. این گیرنده‌ها به دو گروه اصلی تقسیم می‌شوند: ۱) گروهی که حساس به ماده آلفا-بونگاروتوکسین ( $\alpha$ -Bgtx) بوده و می‌توانند به‌صورت همسان یا غیرهمسان باشند و دارای زیرواحد های  $\alpha 7$ ،  $\alpha 9$  و  $\alpha 10$  هستند، و ۲) گروهی که به  $\alpha$ -Bgtx غیرحساس بوده و به‌صورت غیرهمسان از زیرواحدهای  $\alpha 2-6$  و  $\beta 2-4$  تشکیل شده‌اند [۳۸، ۳۹]. گیرنده‌های حاوی زیرواحد  $\alpha 7$  توسط سلول‌های ایمنی نیز بیان می‌شوند. این زیرگروه نسبت به سایر گیرنده‌های استیل کولین نفوذپذیری بالاتری به کلسیم دارد. مکانیسم مولکولی فعال شدن آن‌ها در مونوسیت‌های انسان

به دنبال تحریک با LPS تا حدودی مشخص شده است. استیل کولین بعد از اتصال با گیرنده با مهار یا فعال کردن مسیرهای سیگنالی مختلف قادر به مهار تولید سیتوکاین‌های التهابی از جمله  $^{14}HMGB1$  و  $TNF-\alpha$  می‌باشد. سه مسیر اصلی شناخته شده مربوط به گیرنده  $\alpha 7nAChR$  شامل مسیرهای  $^{14}NF-\kappa B$ ،  $Jak2/STAT3$  و  $PI3K-AKT1$  می‌باشند. فاکتور  $NF-\kappa B$  یکی از مدياتورهای کلیدی در مسیر التهابی سیتوکاین‌ها و محصولات باکتری‌ها می‌باشد که در حالت استراحت سلول به دلیل اتصال به  $I\kappa B$  قادر به ورود به هسته و افزایش بیان ژن سیتوکاین‌های التهابی نمی‌باشد. اما زمانی که سلول‌های التهابی با اندوتوکسین‌ها تحریک می‌شوند، مسیر التهابی فعال شده و با تجزیه شدن فاکتور  $I\kappa B$  موجب آزاد شدن  $NF-\kappa B$  و ورود آن به هسته و افزایش بیان و در نهایت آزاد شدن سیتوکاین‌های پیش‌التهابی می‌شود. فعال شدن گیرنده  $\alpha 7nAChR$  در سلول‌های ایمنی از جمله ماکروفاژها موجب مهار فسفریلاسیون  $I\kappa B$  شده و از فعال شدن  $NF-\kappa B$  جلوگیری می‌کند [۴۰، ۳۹]. همچنین، به دنبال فعال شدن گیرنده  $\alpha 7nAChR$ ،  $STAT$  توسط  $Jak$  فسفریله می‌شود. سپس  $STAT$  دimer شده و با ورود به هسته و اتصال به DNA رونویسی سیتوکاین‌های التهابی را مهار می‌کند. مسیر  $PI3K-AKT1$  از دیگر مسیرهایی می‌باشد که به دنبال فعال شدن گیرنده  $\alpha 7nAChR$  تحریک شده و از طریق  $Nrf2$  موجب کاهش همانندسازی ژن‌های دخیل در التهاب می‌شود [۴۱، ۴۲]. لازم به ذکر است گرچه گیرنده  $\alpha 7nAChR$  در اعصاب به عنوان کانال کلسیمی عمل می‌کند، اما ارتباط کاهش تولید سیتوکاین‌ها در ماکروفاژها به تغییر کداکتانس یون کلسیم توسط این گیرنده  $\alpha 7nAChR$ ، مشخص نشده است [۹]. مسیر  $CREB$  و  $c-fos$  از دیگر مسیرهای مطرح شده به دنبال فعال شدن  $\alpha 7nAChR$  می‌باشد. پیشنهاد شده تداخل اثر  $\alpha 7nAChR$  با آدنیلیل سیکلاز موجب افزایش سطح داخل سلولی  $cAMP$  و فاکتور  $CREB$  می‌شود.  $CREB$  فسفریله وارد هسته شده و موجب افزایش رونویسی  $c-fos$  می‌گردد. فعال شدن  $c-fos$  می‌تواند منجر به مهار فعالیت  $NF-\kappa B$  و در نتیجه مهار تولید سیتوکاین‌های پیش‌التهابی شود [۴] (شکل ۲).

<sup>17</sup> High mobility group box1

<sup>18</sup> Nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B)

<sup>15</sup>  $\alpha$ -bungarotoxin ( $\alpha$ -Bgtx)



شکل ۲- مکانیسم های پیشنهادی داخل سلولی گیرنده های  $\alpha 7nAChR$ . AC: آنزیم آدنیلیل سیکلاز.

## نقش سیستم عصبی کولینرژیک در بیماری های التهابی ریوی

اعصاب واگ راست و چپ پس از خروج از مغز در مجاورت با شریان کاروتید از گردن نزول کرده و ریه ها را عصب دهی می کنند. مطالعات میکروسکوپ الکترونی وجود فیبرهای عصب واگ در ریه انسان را نشان می دهد [۴۳]. همچنین، شواهد موجود در تحقیقات ریوی بیانگر یک رفلکس التهابی پاراسمپاتیک در ریه با دو بازوی آوران و وبران می باشد. سیگنال ها از طریق آوران های واگ به مرکز و هسته دسته منزوی (NTS) <sup>۱۹</sup> مخابره می شود. سلول های اپیتلیال ریه و پایانه نورون های حسی در ریه دارای انواع گیرنده ها از جمله

گیرنده های TLR<sup>۲۰</sup> بوده که قادر به تشخیص انواع پاتوژن ها از جمله باکتری ها و ویروس ها هستند. به علاوه، بر روی نورون های حسی و سلول های اپیتلیال ریه گیرنده های سیتوکاین های التهابی وجود دارد [۴۴]. نورون های حسی در ریه تغییرات الگوهای مولکولی وابسته به پاتوژن (PAMP)<sup>۲۱</sup> و یا الگوهای مولکولی مرتبط با آسیب (DAMP)<sup>۲۲</sup> را احساس می کنند. PAMP ها مولکول هایی هستند که با عوامل بیماری زا در ارتباط بوده و توسط دستگاه ایمنی ذاتی شناسایی می شوند. این مولکول ها توسط گیرنده های TLR و همچنین گیرنده شناسایی الگو (PRR)<sup>۲۳</sup> ردیابی و شناسایی می شوند.

<sup>20</sup> Toll-like receptors (TLR)

<sup>21</sup> Pathogen-associated molecular patterns (PAMP)

<sup>22</sup> Damage-associated molecular patterns (DAMP)

<sup>23</sup> Pattern recognition receptors (PRR)

<sup>19</sup> Nucleus of the solitary tract (NTS)

که این امر نشان دهنده نقش این گیرنده‌ها در اثرات ضدالتهابی تحریک واگ می‌باشد [۴۸]. چند پژوهش نقش ضدالتهابی عصب واگ را ALI ناشی از تزریق داخل بینی و داخل تراشه‌ای LPS گزارش کرده‌اند [۴۹، ۵۰]. حتی بکاربردن نیکوتین به‌عنوان آگونیست غیراختصاصی گیرنده  $\alpha 7nAChR$  منجر به کاهش آسیب ریه و واکنش‌های التهابی در مدل تزریق داخل تراشه‌ای LPS شد [۵۱]. در مطالعه دیگری نشان داده شد در آسیب حاد ریه ناشی از LPS، بکارگیری آگونیست گیرنده  $\alpha 7nAChR$  موجب کاهش آسیب ریه و همچنین تغییر پروفایل ماکروفاژی ریه شد [۵۲]. همچنین، در آسیب ریوی ناشی از تخلیه سورفکتانت ریه با لاواژ سالین، نیکوتین منجر به کاهش آسیب بافت ریه و استرس اکسیداتیو شد درحالی‌که مهار گیرنده  $\alpha 7nAChR$  با MLA اثرات معکوس داشت که نقش این گیرنده را در مدل آسیب ریوی استریل ثابت می‌کند [۵۳] (جدول ۱). نقش عصب واگ در آسیب ریه ثانویه به آسیب دیگر بافت‌ها هم بررسی شده است. به‌عنوان مثال، تحریک شاخه راست گردنی عصب واگ، از طریق کاهش فعالیت آنزیم MPO و فاکتور NF- $\kappa B$  منجر به کاهش آسیب ریوی ناشی از سوختگی شد و این اثرات محافظتی با واگوتومی شکمی معکوس شد [۵۴]. به‌علاوه، واگوتومی یک‌طرفه چپ گردنی، منجر به تشدید آسیب ریوی متعاقب آسیب پانکراس از طریق افزایش فعالیت آنزیم MPO و افزایش TNF- $\alpha$  شد، درحالی‌که پیش تیمار با نیکوتین شدت آسیب‌ها را کاهش داد [۵۵].

### نقش التهابی سیستم عصبی کولینرژیک در مدل‌های حیوانی آسیب‌های ریوی

برخی مطالعات در تناقض با تحقیقات ذکر شده در بالا هستند. به‌عنوان مثال، در یک مطالعه نشان داده‌شد واگوتومی یک‌طرفه گردنی، التهاب نورونیک ایجادشده با کپسایسین در شاخه‌های برونش‌یال همان طرف واگوتومی را در موش‌های صحرایی کاهش داد. تحریک الکتریکی عصب واگ گردنی، منجر به التهاب نورونیک شاخه‌های برونش‌یال طرف تحریک شد. درحالی‌که فقط موجب تغییرات التهابی کمی در ناحیه پروکسیمال شاخه‌های برونش‌یال طرف مقابل شد [۱۵]. تحریک عصب واگ بعد از آسیب ریه با LPS به‌همراه تهویه مکانیکی با حجم جاری متوسط، تاثیری بر بهبود التهاب و آسیب ریوی نداشت [۱۶]. همچنین، واگوتومی یک‌طرفه، از طریق کاهش در

DAMPها به عنوان الگوهای مولکولی مرتبط با خطر و بیومولکول‌هایی هستند که می‌توانند پاسخ التهابی غیرعفونی را آغاز کنند. سیستم‌های حسی در ریه عوامل مختلف را شناسایی کرده و اطلاعات را از طریق عصب واگ به مرکز انتقال می‌دهند. سپس ACh آزاد شده از عصب وایران واگ با اتصال به گیرنده‌های  $\alpha 7nAChR$  سبب کاهش در ترشح سیتوکاین‌های پیش‌التهابی شده و در نتیجه باعث تخفیف صدمات و التهاب ریوی می‌شود [۴۵، ۴]. به‌رحال جزئیات این مسیر کولینرژیک نیاز به مطالعات بیشتری دارد (شکل ۱).

### نقش ضدالتهابی سیستم عصبی کولینرژیک در مدل‌های حیوانی آسیب‌های ریوی

در مطالعات سلولی و مدل‌های حیوانی بیماری‌های ریوی در رابطه با نقش و مکانیسم رفلکس ضدالتهابی کولینرژیک نتایج متناقضی گزارش شده است [۴]. بکارگیری نیکوتین، کولین، و PNU-282987 به‌عنوان آگونیست اختصاصی گیرنده  $\alpha 7nAChR$  در آسیب ریوی با اسیدکلریدریک موجب کاهش در نفوذپذیری عروق ریوی و کاهش غلظت پروتئین‌ها و سیتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند TNF- $\alpha$  و MIP2<sup>۲۴</sup> در مایع لاواژ شده برونکو آلوئولی (BAL)<sup>۲۵</sup> شد. در مقابل، ناک‌اوت کردن گیرنده  $\alpha 7nAChR$  نفوذپذیری عروق ریوی را افزایش داد. همچنین، نیکوتین مارکر  $^{۲۶}$ RAG که به‌عنوان شاخص آسیب سلول‌های نوع یک آلوئولی است را کاهش داد [۴۶]. مطالعات دیگر گزارش کردند تحریک عصب واگ گردنی یا بکارگیری آگونیست‌های گیرنده  $\alpha 7nAChR$ ، آسیب ریوی ناشی از تهویه مکانیکی ریوی با حجم بالا را کاهش داد اما قطع عصب واگ گردنی آسیب‌های ریوی را تشدید کرد. همچنین، افزایش فاکتور فعال‌کننده همانندسازی شماره سه (AF3)<sup>۲۷</sup> در آسیب ریوی به وسیله تحریک عصب واگ کاهش یافت [۴۷، ۱۲]. تحریک دوطرفه واگ گردنی و یا بکاربردن PNU-282987 منجر به کاهش اختلالات عملکردی ریه و مدیاتورهای التهابی شد. درحالی‌که تزریق  $^{۲۸}$ MLA به‌عنوان آنتاگونیست گیرنده  $\alpha 7nAChR$  موجب حذف این اثرات شد

<sup>24</sup> Macrophge inhibitory protein 2 (MIP-2)

<sup>25</sup> Bronchalveolar lavage (BAL)

<sup>26</sup> Receptor for advanced glycation end products (RAGE)

<sup>27</sup> Activating transcription factor 3 (ATF-3)

<sup>28</sup> Methyllycaconitine (MLA)

جدول ۱- اثرات ضدالتهابی سیستم عصبی کولینرژیک در آسیب‌های ریه

| منبع | حیوان یا سلول                   | آزمایشات                                        | مداخلات                                                                               | نتایج                                                                                                 |
|------|---------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [۴۶] | موش سوری                        | آسیب ریه با اسید کلریدریک                       | تزریق داخل‌وریدی نیکوتین، کولین و آگونیست اختصاصی گیرنده $\alpha 7nAChR$ : PNU-282987 | کاهش نفوذپذیری عروق ریوی، کاهش غلظت پروتئین‌ها و سیتوکاین‌های پیش‌التهابی در BAL                      |
|      |                                 |                                                 | ناک‌اوت گیرنده $\alpha 7nAChR$                                                        | افزایش نفوذپذیری عروق ریوی                                                                            |
|      | موش صحرائی                      | آسیب ریه با اسید کلریدریک                       | نیکوتین                                                                               | کاهش غلظت پروتئین‌ها در BAL و کاهش آسیب سلول‌های آلوئولی نوع ۱                                        |
|      | موش سوری                        | آسیب ریه با تهویه مکانیکی                       | واگوتومی دو طرفه گردنی                                                                | افزایش وزن تر/وزن خشک ریه، اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها، افزایش IL-6 و آپوپتوز و کاهش نسبت $PaO_2/FIO_2$ |
|      |                                 |                                                 | تزریق داخل صفاقی آگونیست اختصاصی گیرنده $\alpha 7nAChR$ : سماپیمود                    | بهبود آسیب ریوی، کاهش نسبت $PaO_2/FIO_2$ و کاهش آپوپتوز                                               |
| [۱۲] | موش صحرائی                      | آسیب ریه با تهویه مکانیکی و ایسکمی/خونسازی مجدد | واگوتومی دو طرفه گردنی                                                                | افزایش وزن تر/وزن خشک ریه، اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها، افزایش IL-6 و آپوپتوز و کاهش نسبت $PaO_2/FIO_2$ |
|      |                                 |                                                 | تحریک الکتریکی عصب واگ و تزریق داخل صفاقی سماپیمود                                    | بهبود آسیب ریوی، کاهش نسبت $PaO_2/FIO_2$ ، کاهش آپوپتوز و کاهش فاکتور همانند سازی ATF-3               |
|      | سلولهای اپیتلیال برونشial انسان | در معرض قرار گرفتن با LPS و کشش دوره‌ای مکانیکی | اضافه کردن آنتاگونیست اختصاصی گیرنده $\alpha-\alpha 7nAChR$ : Bgt                     | افزایش فاکتورهای التهابی مانند TNF و کاهش آپوپتوز                                                     |
|      |                                 |                                                 | اضافه کردن آگونیست اختصاصی گیرنده $\alpha 7nAChR$ : GTS-21                            | کاهش فاکتورهای التهابی TNF و کاهش آپوپتوز                                                             |
|      | موش سوری                        | تهویه مکانیکی به مدت ۴ ساعت                     | تزریق داخل صفاقی GTS-21                                                               | کاهش آسیب ریه همراه با کاهش $TNF-\alpha$                                                              |
|      |                                 |                                                 | تزریق داخل صفاقی مهارکننده کولین استیل ترانسفراز و مهارکننده گیرنده $\alpha 7nAChR$   | بدون اثر                                                                                              |

## جدول ۱- ادامه

|      |                            |                                          |                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                |
|------|----------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [۴۸] | موش صحرایی                 | تهویه مکانیکی با فشار بالا به مدت ۲ ساعت | تحریک دوطرفه واگ گردنی و تزریق داخل صفاقی<br>PNU-282987           | بهبود کمپلانس ریوی، افزایش فشار اکسیژن خون شریانی، کاهش IL-6 و ماده P                                                                                                                                                                          |
|      |                            |                                          | تزریق داخل وریدی مهارکننده اختصاصی گیرنده<br>MLA: $\alpha 7nAChR$ | تشدید آسیب ریوی                                                                                                                                                                                                                                |
| [۴۹] | ماکروفازهای آلوئولی (MS-H) | محیط کشت حاوی LPS                        | افزافه کردن غلظت‌های مختلف GTS-21 به محیط کشت                     | کاهش $TNF-\alpha$                                                                                                                                                                                                                              |
|      | موش سوری                   | تزریق داخل بینی LPS                      | تزریق داخل بینی GTS-21                                            | کاهش $TNF-\alpha$ ، بدون اثر بر اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها، بدون اثر بر IL-6 و MIP-2                                                                                                                                                            |
| [۵۰] | ماکروفازهای آلوئولی (MS-H) | محیط کشت حاوی LPS                        | افزافه کردن PNU-282987 به محیط کشت                                | کاهش $TNF-\alpha$ ، IL-6 و $IL-1\beta$                                                                                                                                                                                                         |
|      | موش سوری                   | تزریق داخل تراشه‌ای LPS                  | تزریق داخل صفاقی PNU-282987                                       | کاهش وزن تر/وزن خشک ریه، تعداد سلول‌های BAL، فعالیت MPO و میزان $TNF-\alpha$ ، IL-6 و $IL-1\beta$ در BAL                                                                                                                                       |
| [۵۱] | موش سوری                   | تزریق داخل تراشه‌ای LPS                  | تزریق زیر جلدی نیکوتین                                            | کاهش اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها، فعالیت MPO و غلظت پروتئین‌ها در BAL و کاهش بیان سیتوکاین‌ها و کموکاین‌های التهابی                                                                                                                              |
| [۵۲] | موش سوری                   | تزریق داخل تراشه‌ای LPS                  | تزریق داخل صفاقی PNU-282987                                       | کاهش وزن تر/وزن خشک ریه، اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها، و میزان $TNF-\alpha$ ، IL-6، $IL-1\beta$ ، KC، NF- $\kappa B$ فسفریله. کاهش متالوپروتئیناز ۲ و ۳ و افزایش متالوپروتئیناز ۱، تبدیل ماکروفازهای التهابی $M_1$ به ماکروفازهای ضدالتهابی $M_2$ |
| [۵۳] | موش صحرایی                 | تخلیه سورفکتانت ریه با لاواژ سالین       | تزریق داخل صفاقی نیکوتین                                          | افزایش $PaO_2$ و نسبت $PaO_2/FIO_2$ ، کاهش در نفوذپذیری عروق ریه، کاهش استرس اکسیداتیو و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها به ریه و بهبود کمپلانس ریه                                                                                                  |
|      |                            |                                          | تزریق داخل صفاقی MLA                                              | تشدید آسیب ریوی                                                                                                                                                                                                                                |

$PaO_2$ : فشار اکسیژن خون شریانی؛  $FIO_2$ : نسبت غلظت درصد اکسیژن هوای دم؛ ATF-3: فاکتور فعال کننده همانندسازی ۳؛ MPO: میلوپروکسیداز؛ BAL: لاواژ برونکو آلوئولی؛  $\alpha$ -Bgt: آلفا بونگاروتوکسین؛ LPS: لیپوپلی ساکارید؛ GTS-21: (3-(2,4-dimethoxybenzylidene) anabaseine)-21؛ KC: Keratinocyte chemoattractant chemokine.

DAMP پاسخ می‌دهد. همچنین، به‌نظر می‌رسد محل واگوتومی و زمان انجام آن در اثرات آن بر آسیب ریوی موثر باشد. به‌عنوان مثال، بعد از بیست و چهار ساعت واگوتومی یک‌طرفه گردن همزمان با ایسکمی مغزی به مدت یک ساعت و خونرسانی مجدد به مدت بیست و سه ساعت، انقباض عروق ریوی ناشی از هیپوکسی در محیط ریه ایزوله در موش صحرایی به دلیل کاهش آسیب ریه بهبود یافت [۶۱]. از طرف دیگر، واگوتومی زیر دیافراگم منجر به افزایش مالون‌دی‌آلدئید پلاسما و بیان ژن‌های التهابی ریه در مدل شوک هموراژیک وابسته به شدت و مدت زمان شوک شد [۶۲]. این مطالعات پیشنهاد می‌کند در واگوتومی گردن به دلیل مهار اثر گیرنده‌های موسکارینی استیل کولین آسیب ریه ناشی از ایسکمی مغزی کاهش می‌یابد در حالی که واگوتومی زیر دیافراگم با مهار مسیر کلاسیک ضد التهابی کولینرژیک موجب افزایش آسیب ریوی ناشی از شوک هموراژیک می‌شود. البته اثبات دقیق تر این فرضیه‌ها نیاز به تحقیقات بیشتری در آینده دارد.

### تناقضات مربوط به نقش طحال و سیستم کولینرژیک در آسیب‌های ریه

همانطور که ذکر شد طحال نقش مهمی در رفلکس‌های التهابی کولینرژیک دارد. در یک مطالعه اسپلنکتومی قبل از القای ایسکمی/خونرسانی مجدد روده موجب کاهش میزان پارامترهای التهابی IL-6، TNF- $\alpha$ ، MDA<sup>30</sup> و MPO<sup>31</sup> در بافت ریه شد که نشان می‌دهد طحال آسیب ریه را افزایش می‌دهد [۶]. همچنین در ایسکمی/خونرسانی مجدد ریوی به دلیل پیوند ریه و یا بستن ناف ریه، اسپلنکتومی منجر به بهبود ریه آسیب دیده در اثر جلوگیری از مهاجرت مونوسیت‌های طحالی به ریه و ممانعت از اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها شد [۶۳]. از طرفی، اثرات مخرب و تشدیدکننده آسیب‌ها به‌دنبال اسپلنکتومی نیز گزارش شده است. به‌عنوان مثال، اسپلنکتومی موجب تشدید آسیب‌های ریوی به‌دنبال ایسکمی/خونرسانی مجدد کلیه در موش شد که با افزایش فاکتورهای التهابی و ادم بافت ریه همراه بود [۶۴]. به‌علاوه، اسپلنکتومی موجب افزایش ماکروفاژهای التهابی (M<sub>1</sub>) در مقایسه با ماکروفاژهای

انباشت کلاژن و افزایش IL-4 منجر به بهبود فیروز ریوی ایجاد شده با بلئومایسین شد [۵۶]. در مقابل، ناک‌اوت کردن گیرنده‌های  $\alpha 7nAChR$  سبب کاهش آسیب ریوی در فیروز ریوی ناشی از بلئومایسین شد [۵۷]. تحریک عصب واگ گردنی و یا استفاده از آگونیست‌های  $\alpha 7nAChR$  مانند نیکوتین موجب بدتر شدن آسیب و التهاب ریه در مدل القای پنومونی به وسیله باکتری گرم‌منفی استرپتوکوک شد [۱۴]. همچنین در پنومونی ناشی از تزریق داخل تراشه‌ای باکتری پسودومونا آئروژینوزا در مدل ایسکمی مغزی با انسداد شریانی میانی مغز (MCAO)، استفاده از آگونیست گیرنده  $\alpha 7nAChR$  موجب افزایش آسیب ریوی و در مقابل ناک‌اوت کردن این گیرنده نفوذپذیری اندوتلیوم عروق ریوی و رشد باکتری در ریه را کاهش داد [۵۸] (جدول ۲). همچنین، یافته‌ها نشان می‌دهد زمانی که مسیر CAP دچار اختلال شود، به‌طور عکس موجب فعال شدن سیستم ایمنی و بدتر شدن شرایط التهابی ریه می‌شود. به‌عنوان مثال آسیب‌های مغزی یا سکنه مغزی ممکن است منجر به اختلال در مسیر CAP در پنومونی ناشی از باکتری گرم‌منفی شود [۵۹].

### تفسیر تناقضات نقش التهابی یا غیرالتهابی سیستم کولینرژیک در ریه

همانطور که ذکر شد مطالعات انجام شده در رابطه با نقش عصب واگ و آگونیست‌های گیرنده  $\alpha 7nAChR$  در مدل‌های مختلف آسیب ریوی نتایج متضادی را نشان می‌دهد. در اکثر این مدل‌ها تحریک واگ یا استفاده از آگونیست‌های  $\alpha 7nAChR$  اثرات محافظتی و در تعدادی دیگر اثرات مخرب داشت. در یک مقاله مروری ضمن بررسی این تناقضات، اثرات تنظیمی CAP روی التهاب و عفونت ریه در مدل‌های حیوانی ARDS ناشی از عوامل پاتوژن را به نوع گیرنده درگیر در مکانیسم عامل پاتوژن نسبت دادند [۴]. به‌عنوان مثال، تزریق نیکوتین موجب بدتر شدن پنومونی ناشی از باکتری گرم مثبت (TLR2)<sup>29</sup> و پنومونی ویروسی ناشی از آنفلونزا (TLR 3, 7) شد [۶۰، ۱۴]. درحالی که نقش بهبودی در پنومونی ناشی از باکتری گرم‌منفی و یا ALI ناشی از LPS (TLR 4) داشت [۱۳]. این یافته‌ها نشان می‌دهد عصب واگ از طریق گیرنده‌های  $\alpha 7nAChR$  به‌طور متفاوتی به PAMP و

<sup>30</sup> Malondialdehyde (MDA)

<sup>31</sup> Myeloperoxidase (MPO)

<sup>29</sup> Toll-like receptor (TLR)

جدول ۲- اثرات التهابی سیستم عصبی کولینرژیک در آسیب‌های ریه

| منبع | حیوان یا سلول                                                    | آزمایشات                                                                                        | مداخلات                                                                           | نتایج                                                                                                            |
|------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [۱۵] | موش صحرایی                                                       | تزریق داخل وریدی کپسایسین                                                                       | واگوتومی یک طرفه گردن                                                             | کاهش حساسیت سلولهای درخت برونشial به کپسایسین، کاهش التهاب، کاهش نفوذپذیری عروق ریه و ادم                        |
| [۱۶] | موش صحرایی                                                       | تزریق داخل وریدی LPS همراه با تهویه مکانیکی با حجم کم و متوسط و یا تنفس خود بخودی به مدت ۴ ساعت | واگوتومی دو طرفه گردنی                                                            | در تنفس خودبخودی، واگوتومی منجر به افزایش سیتوکاین‌های التهابی در مدل آسیب ریه با LPS شد.                        |
|      |                                                                  |                                                                                                 | تحریک الکتریکی واگ چپ گردنی                                                       | واگوتومی و یا تحریک الکتریکی واگ تأثیری بر التهاب ریه در مدل LPS همراه با تهویه مکانیکی با حجم متوسط نداشت.      |
| [۵۶] | موش سوری                                                         | فیروز ریه با تزریق داخل وریدی بلئومایسین                                                        | واگوتومی یک طرفه گردن                                                             | رسوب کلاژن، $TGF-\beta$ ، IL-4 و اینفیلتراسیون میوفیبروبلاست‌ها کاهش یافت. ماکروفاژهای ضدالتهابی M2 افزایش یافت. |
| [۵۷] | موش سوری                                                         | تزریق داخل تراشه ای بلئومایسین                                                                  | ناک‌اوت کردن ژن سازنده گیرنده $\alpha 7nAChR$                                     | جلوگیری از کاهش وزن حیوان، کاهش بیان ژن‌های فیبروزیک، هیدروکسی پرولین و $\alpha$ -SMA در ریه                     |
|      | فیبروبلاست‌های انسانی: MRC5 و فیبروبلاست‌های جدا شده از موش سوری | محیط کشت سلول حاوی $TGF-\beta$ جهت تحریک فاکتورهای پروفیبروتیک                                  | اضافه کردن GTS-21 به محیط کشت                                                     | افزایش فسفریلاسیون Smad 2/3، افزایش بیان ژن‌های فیبروزیک و ژن‌های سازنده ACh و گیرنده $\alpha 7nAChR$            |
| [۱۴] | موش سوری                                                         | تزریق داخل بینی باکتری استرپتوکوکوس پنومونیا                                                    | تزریق داخل صفاقی نیکوتین                                                          | افزایش رشد باکتری در ریه، افزایش $TNF-\alpha$ ، اینترفرون- $\gamma$ ، MCP-1 در ۲۴ ساعت بعد از تزریق باکتری       |
| [۵۸] | موش سوری                                                         | تزریق داخل تراشه‌ای باکتری پسودومونا آئروژینوزا در مدل ایسکمی مغزی با مدل MCAO                  | تزریق داخل صفاقی مهار کننده گیرنده $\alpha 7nAChR$ : MLA، ناک‌اوت کردن این گیرنده | نفوذپذیری اندوتلیوم عروق ریوی و رشد باکتری در ریه کاهش و تعداد سلول-های BAL افزایش یافت.                         |
|      |                                                                  |                                                                                                 | تزریق داخل صفاقی آگونیست گیرنده $\alpha 7nAChR$ : PNU-282987                      | نفوذپذیری اندوتلیوم عروق ریوی افزایش یافت.                                                                       |
|      | سلول‌های MH-S و نوتروفیل‌های جدا شده از موش                      | اضافه کردن باکتری به محیط کشت                                                                   | اضافه کردن PNU-282987 به محیط کشت                                                 | درصد کشته‌شدن باکتری‌ها و آزاد شدن کموکاین KC کاهش یافت.                                                         |

LPS: لیپوپلی ساکارید؛ BAL: لاواژ برونکو آلوئولی؛ MCAO: انسداد شریان مغزی میانی؛ MCP-1: monocyte chemoattractant protein؛ KC: Keratinocyte chemoattractant chemokine؛  $\alpha$ -SMA:  $\alpha$ -Smooth Muscle Actin.

متفاوت می‌باشد. طحال به‌عنوان منبع  $\text{TNF-}\alpha$  سرم در شرایط اندوتوکسمی می‌باشد [۳۳]. تجمع  $\text{TNF-}\alpha$  در خون یا آلوئول‌ها در شرایط اندوتوکسمی بستگی به روش ورود LPS به بدن دارد، به‌طوری که اندوتوکسین داخل وریدی باعث افزایش سی برابری  $\text{TNF-}\alpha$  در طحال در مقایسه با افزایش دو تا شش برابری در ریه و کبد می‌شود. تحریک عصب واگ موجب کاهش نود و چهار درصدی  $\text{TNF-}\alpha$  در طحال در مقایسه با کاهش چهل درصدی در کبد و کاهش غیرمعنی دار بیست درصدی در ریه می‌گردد. به‌علاوه در مدل آسیب ریوی با تزریق داخل تراشه ای LPS،  $\text{TNF-}\alpha$  تولید شده در ریه تا زمانی که سد آلوئولی مویرگی صدمه ندیده باشد وارد گردش سیستمیک نمی‌شود، اما در زمان اختلال در این سد آسیب ریوی ممکن است باعث شروع پاسخ‌های التهابی سیستمیک شود [۶۷]. بنابراین نوع اختلالات سیستمیک یا موضعی بر پاسخ طحال به تحریک واگ اثر می‌گذارد.

### نتیجه‌گیری

گرچه در رابطه با تاثیر سیستم عصبی اوتونوم بر واکنشهای التهابی بدن مطالعاتی انجام شده است، اما در حال حاضر به دلیل تناقضات متعدد نمی‌توان از تحریک یا مهار این سیستم به‌عنوان یک راهکار جدید درمانی در بیماری‌های التهابی استفاده کرد. در این میان، باتوجه به بیماری‌های متعدد و مرگ بار ریوی، تداخل سیستم اوتونوم با بیماری‌های ریوی نیاز به تحقیقات بیشتری دارد. از یک طرف، نمی‌توان با قاطعیت در رابطه با اثرات التهابی یا ضدالتهابی سیستم اوتونوم و به ویژه سیستم عصبی کولینرژیک سخن گفت. از طرف دیگر، به فرض اینکه سیستم عصبی کولینرژیک التهاب را کاهش دهد، معلوم نیست که در بیماری‌های ویروسی و باکتریایی موثر باشد و حتی ممکن است نتایج معکوسی را ایجاد کند. بنابراین مطالعات بیشتری مورد نیاز است تا اثرات تغییر در علت‌های پاتوژنیک یا غیرپاتوژنیک آسیب‌های ریوی، تغییر در شدت آسیب‌ها، تغییر در زمان تحریک یا مهار سیستم عصبی کولینرژیک و نقش گیرنده‌های مختلف سیستم عصبی کولینرژیک در حضور و عدم‌حضور طحال مورد بررسی دقیق‌تر قرار گیرد.

ضدالتهابی ( $M_2$ ) در آسیب حاد ریه ناشی از تزریق داخل تراشه‌ای داروی نیتروژن موس‌تارد شد که با افزایش آسیب‌های ساختاری و فیبروز بافت ریه همراه بود. طحال به‌عنوان یک منبع مهم ماکروفاژهای ضد التهابی  $M_2$  می‌باشد و در غیاب آن ماکروفاژهای التهابی  $M_1$  در ریه اثر غالب دارد و باعث افزایش آسیب ریوی می‌شود [۶۵]. در رابطه با نقش طحال در مسیر التهابی کولینرژیک در بیماری‌های ریوی مطالعات محدودی وجود دارد. در یک مطالعه نشان داده شد واگوتومی یک‌طرفه گردن، ناک‌اوت در ژن‌های گیرنده  $\alpha 7\text{nAChR}$ ، مارکر  $\alpha 7\text{nAChRCD11b}$ ، گیرنده  $\text{TLR-4}$  و پروتئین  $\text{AKT-1}$  مانع از مهاجرت مونوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها از طحال به ریه شده و در نتیجه آسیب ریوی القا شده با LPS و *E.coli* را تشدید کرد. در حالی که بکاربردن آگونیست گیرنده  $\alpha 7\text{nAChR}$  با فسفریله کردن  $\text{AKT-1}$  مانع از مهاجرت آن سلول‌ها از طحال به ریه شده و آسیب را کاهش داد که به نقش کلیدی واگ در اثرات طحال در تعدیل التهاب ریه اشاره می‌کند [۱۷]. در مطالعه دیگری نشان داده شد گیرنده  $\alpha 7\text{nAChR}$  و طحال در مسیرهای ضدالتهابی کولینرژیک در آسیب ریوی ناشی از لاواژ سالین نقش دارند و اسپلنکتومی منجر به تشدید آسیب‌های ریه می‌شود [۵۳]. نقش ماکروفاژهای طحالی در اثرات محافظتی نیکوتین و  $\text{GTS-21}$  به ترتیب به‌عنوان آگونیست‌های غیراختصاصی و اختصاصی گیرنده  $\alpha 7\text{nAChR}$  در آسیب‌های ساختاری و عملکردی ریه ناشی از ایسکمی/خون‌رسانی مجدد کلیه مورد بررسی قرار گرفته است. بکارگیری  $\text{GTS-21}$  در موش‌های اسپلنکتومی شده نتوانست موجب کاهش سطح پلاسمایی  $\text{IL-6}$ ،  $\text{CXCL1}$ ،  $\text{CXCL2}$ ، اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها و نفوذپذیری عروق ریه شود. همچنین،  $\text{GTS-21}$  در موش‌هایی که ماکروفاژهای آلوئولی حذف شده بودند، نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها را کاهش داد اما در موش‌هایی که ماکروفاژهای طحالی و فاگوسیت‌های مونونوکلئار سیستمیک حذف شدند اثری بر اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها و نفوذپذیری عروق ریه نداشت و نتیجه‌گیری شد آگونیست‌های گیرنده  $\alpha 7\text{nAChR}$  اثرات بهبود دهنده خود را بر روی ریه از طریق اثر بر ماکروفاژهای طحالی اعمال می‌کنند [۶۶] (جدول ۳).

لازم به ذکر است اثرات تنظیمی CAP روی سیتوکاین‌های پیش‌التهابی با توجه به راه ورود عامل پاتوژن نیز

## جدول ۳- نقش طحال و سیستم عصبی کولینرژیک در آسیب‌های ریه

| منبع | حیوان      | آزمایشات                                                 | مداخلات                                                                                          | نتایج                                                                                                                                                                                                            |
|------|------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [۶]  | موش صحرائی | ۲ ساعت ایسکمی/۱ ساعت خون‌رسانی مجدد روده                 | اسپلنکتومی درست قبل از القای ایسکمی                                                              | کاهش $\text{TNF-}\alpha$ ، $\text{IL-6}$ ، $\text{MPO}$ و $\text{MDA}$ در ریه                                                                                                                                    |
|      |            | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد ریه با بستن ناف ریه و یا پیوند ریه | اسپلنکتومی                                                                                       | کاهش مونوسیت‌های خون و ریه، کاهش اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها در ریه، بهبود $\text{PaO}_2$ ، کاهش بیان $\text{IL-1}\beta$ ، $\text{TNF-}\alpha$ و کاهش کموکاین‌های $\text{CXCL1}$ ، $\text{CXCL2}$ و $\text{CXCL5}$ |
|      |            |                                                          | ناک‌اوت ژن‌های موثر در افزایش مونوسیت‌ها در خون و طحال                                           | بهبود $\text{PaO}_2$ ، کاهش درصد نوتروفیل ریه و کاهش تعداد نوتروفیل در BAL                                                                                                                                       |
| [۶۳] | موش سوری   |                                                          | ناک‌اوت ژن $\text{IL-1}\beta$                                                                    | بهبود $\text{PaO}_2$ ، کاهش درصد نوتروفیل ریه و کاهش تعداد نوتروفیل در BAL، افزایش بیان اتصالات سلولی موثر در کاهش نفوذپذیری ریه                                                                                 |
|      |            |                                                          | تخلیه مونوسیت‌های خون با استفاده از $\text{Anti-CCR2Ab}$ و $\text{CD11B-DTR}$ ، $\text{Clo-lip}$ | کاهش اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها در ریه                                                                                                                                                                            |
|      |            |                                                          | افزایش مونوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها در ریه                                                           |                                                                                                                                                                                                                  |
|      |            |                                                          | پیوند طحال                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                  |
| [۶۴] | موش سوری   | آسیب ریوی پیامد ایسکمی کلیه                              | اسپلنکتومی                                                                                       | افزایش $\text{IL-6}$ سرم، افزایش نفوذپذیری مویرگ ریوی، افزایش فعالیت آنزیم $\text{MPO}$ و افزایش بیان $\text{CXCL1}$ در ریه                                                                                      |
| [۶۵] | موش صحرائی | آسیب ریوی با تزریق نیتروژن موستارد                       | اسپلنکتومی                                                                                       | افزایش ماکروفاژهای التهابی $\text{M}_1$ و کاهش ماکروفاژهای ضدالتهابی $\text{M}_2$ با منشاء طحال، افزایش بیان $\text{iNOS}$ و $\text{COX-2}$ در ماکروفاژها                                                        |

## جدول ۳- ادامه

|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
|------|------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [۱۷] | موش سوری   | تزریق داخل تراشه ای LPS یا E.coli                                         | حذف ژن مارکر CD11b-/- در روی مونوسیت‌ها و نوتروفیل‌های حاوی گیرنده ACh: Itgam-/- | حذف ژن کد کننده گیرنده $\alpha 7nAChR$ : Chrna7-/- | واگوتومی یک‌طرفه گردنی                    | آزاد شدن مونوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها از طحال و جمع شدن آنها در ریه، افزایش ادم ریه، افزایش $TNF-\alpha$ در ریه و کاهش AKT فسفریله |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۵۳] | موش صحرائی | تخلیه سورفکتانت با لاواژ سالین                                            | اسپلنکتومی                                                                       | PHA568487: $\alpha 7nAChR$                         | حذف ژن Trl4-/-<br>حذف ژن AKT-1: AKT1-/-   | حفظ سلول‌ها در طحال و جلوگیری از مهاجرت آنها به ریه و کاهش آسیب ریه                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۵۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها و نفوذپذیری عروق ریه                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | اثر GTS-21 در زمان حذف ماکروفاژهای آلوئولی با تزریق داخل تراشه‌ای Clo-lip | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و اینفیلتراسیون نوتروفیل‌ها                                                                            |
|      |            |                                                                           |                                                                                  |                                                    |                                           |                                                                                                                                |
| [۶۶] | موش سوری   | ایسکمی/خون‌رسانی مجدد یک طرفه کلیه                                        | اسپلنکتومی                                                                       | GTS-21: $\alpha 7nAChR$                            | بکاربردن نیکوتین و آگونیست اختصاصی گیرنده | کاهش نفوذپذیری عروق ریه و این                                                                                                  |

## سپاسگزاری

نویسندگان از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی شیراز به دلیل حمایت از این مطالعه تشکر می‌کنند.

## تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

## نقش نویسندگان

ح.ف.: نگارش مقاله؛ ف.ک.: نگارش، ویرایش و اصلاح مقاله.

## ملاحظات مالی

این مطالعه با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی شیراز صورت پذیرفته است.

## فهرست منابع

- Mokra D. Acute lung injury—from pathophysiology to treatment. *Physiol Res* 69 (2020).
- Bakowitz M, Bruns B, McCunn M. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in the injured patient. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 20 (2012)1-10.
- Chavan SS, Tracey KJ. Essential neuroscience in immunology. *J Immunol* 198 (2017) 3389-97.
- Wu H, Li L, Su X. Vagus nerve through 7 nAChR modulates lung infection and inflammation: models, cells, and signals. *BioMed Res Int* 2014 (2014).
- Enioutina EY, Myers EJ, Tvrdik P, Hoidal JR, Rogers SW, Gahring LC. The nicotinic receptor Alpha7 impacts the mouse lung response to LPS through multiple mechanisms. *PLoS One* 10 (2015) e0121128.
- Savas MC, Ozguner M, Ozguner IF, Delibas N. Splenectomy attenuates intestinal ischemia-reperfusion-induced acute lung injury. *J Pediatr Surg* 38 (2003)1465-70.
- Wang H, Yu M, Ochani M, Amella CA, Tanovic M, Susarla S, Li JH, Wang H, Yang H, Ulloa L. Nicotinic acetylcholine receptor  $\alpha 7$  subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature* 421(2003) 384.
- Huston JM, Ochani M, Rosas-Ballina M, Liao H, Ochani K, Pavlov VA, Gallowitsch-Puerta M, Ashok M, Czura CJ, Foxwell B. Splenectomy inactivates the cholinergic antiinflammatory pathway during lethal endotoxemia and polymicrobial sepsis. *J Exp Med* 203 (2006)1623-8.
- Rosas-Ballina M, Tracey K. Cholinergic control of inflammation. *J Intern Med* 265 (2009) 663-79.
- Hoover DB. Cholinergic modulation of the immune system presents new approaches for treating inflammation. *Pharmacol Ther* 179 (2017) 1-16.
- Yamada M, Ichinose M. The cholinergic anti-inflammatory pathway: an innovative treatment strategy for respiratory diseases and their comorbidities. *Curr Opin Pharmacol* 40 (2018) 18-25.
- Santos CCd, Shan Y, Akram A, Slutsky AS, Haitsma JJ. Neuroimmune regulation of ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 183 (2011) 471-82.
- Su X, Matthay MA, Malik AB. Requisite role of the cholinergic  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor pathway in suppressing gram-negative sepsis-induced acute lung inflammatory injury. *J Immunol* 184 (2010) 401-10.
- Giebelen IA, Leendertse M, Florquin S, van der Poll T. Stimulation of acetylcholine receptors impairs host defence during pneumococcal pneumonia. *Eur Respir J* 33 (2009) 375-81.
- Huang H-T. Unilateral cervical vagotomy decreases the magnitude of neurogenic inflammation induced by capsaicin in the ipsilateral bronchial tree of rats. *Anat Embryol* 188 (1993) 363-70.
- Kox M, Vaneker M, Van der Hoeven JG, Scheffer G-J, Hoedemaekers CW, Pickkers P. Effects of vagus nerve stimulation and vagotomy on systemic and pulmonary inflammation in a two-hit model in rats. *PLoS One* 7 (2012) e34431.
- Zhao C, Yang X, Su EM, Huang Y, Li L, Matthay MA, Su X. Signals of vagal circuits engaging with AKT1 in  $\alpha 7$  nAChR+ CD11b+ cells lessen E. coli and LPS-induced acute inflammatory injury. *Cell Discov* 3 (2017) 17009.
- Sapru A, Flori H, Quasney MW, Dahmer MK. Pathobiology of acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 16 (2015) S6-S22.
- Sato H, Callister ME, Mumby S, Quinlan GJ, Welsh KI, duBois RM, Evans TW. KL-6 levels are elevated in plasma from patients with acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 23 (2004) 142-5.
- Blondonnet R, Constantin JM, Sapin V, Jabaudon M. A Pathophysiologic Approach to Biomarkers in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Dis Markers* 2016 (2016) 3501373.
- Spadaro S, Park M, Turrini C, Tunstall T, Thwaites R, Mauri T, Ragazzi R, Ruggeri P, Hansel TT, Caramori G, Volta CA. Biomarkers for Acute Respiratory Distress syndrome and prospects for personalised medicine. *J Inflamm* 16 (2019)1.
- Yang SC, Tsai YF, Pan YL, Hwang TL. Understanding the role of neutrophils in acute respiratory distress syndrome. *Biomed J* 44 (2021) 439-46.
- Groves DA, Brown VJ. Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neurosci Biobehav Rev* 29 (2005) 493-500.
- Bellinger DL, Millar BA, Perez S, Carter J, Wood C, ThyagaRajan S, Molinaro C, Lubahn C, Lorton D. Sympathetic modulation of immunity: relevance to

- disease. *Cell Immunol* 252 (2008) 27-56.
25. Maier SF, Goehler LE, Fleshner M, Watkins LR. The role of the vagus nerve in cytokine-to-brain communication. *Ann New York Acad Sci* 840 (1998) 289-300.
  26. Haskó G, Szabó C. Regulation of cytokine and chemokine production by transmitters and co-transmitters of the autonomic nervous system. *Biochem Pharmacol* 56 (1998) 1079-87.
  27. Pavlov VA, Tracey KJ. The vagus nerve and the inflammatory reflex--linking immunity and metabolism. *Nat Rev Endocrinol* 8 (2012) 743-54.
  28. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature* 420 (2002) 853.
  29. Fleshner M, Goehler LE, Schwartz BA, McGorry M, Martin D, Maier SF, Watkins LR. Thermogenic and corticosterone responses to intravenous cytokines (IL-1beta and TNF-alpha) are attenuated by subdiaphragmatic vagotomy. *J Neuroimmunol* 86 (1998) 134-41.
  30. Gaykema RP, Dijkstra I, Tilders FJ. Subdiaphragmatic vagotomy suppresses endotoxin-induced activation of hypothalamic corticotropin-releasing hormone neurons and ACTH secretion. *Endocrinol* 136 (1995) 4717-20.
  31. Borovikova LV, Ivanova S, Nardi D, Zhang M, Yang H, Ombrellino M, Tracey KJ. Role of vagus nerve signaling in CNI-1493-mediated suppression of acute inflammation. *Auton Neurosci* 85 (2000) 141-7.
  32. Cano G, Sved AF, Rinaman L, Rabin BS, Card JP. Characterization of the central nervous system innervation of the rat spleen using viral transneuronal tracing. *J Comp Neurol* 439 (2001) 1-18.
  33. Rosas-Ballina M, Ochani M, Parrish WR, Ochani K, Harris YT, Huston JM, Chavan S, Tracey KJ. Splenic nerve is required for cholinergic antiinflammatory pathway control of TNF in endotoxemia. *Proc Natl Acad Sci* 105 (2008) 11008-13.
  34. Vida G, Peña G, Deitch EA, Ulloa L.  $\alpha 7$ -cholinergic receptor mediates vagal induction of splenic norepinephrine. *J Immunol* 186 (2011) 4340-6.
  35. Vida G, Peña G, Kanashiro A, del Rocio Thompson-Bonilla M, Palange D, Deitch EA, Ulloa L.  $\beta 2$ -Adrenoreceptors of regulatory lymphocytes are essential for vagal neuromodulation of the innate immune system. *FASEB J* 25 (2011) 4476-85.
  36. Bratton BO, Martelli D, McKinley MJ, Trevaks D, Anderson CR, McAllen RM. Neural regulation of inflammation: no neural connection from the vagus to splenic sympathetic neurons. *Exp Physiol* 97 (2012) 1180-5.
  37. Martelli D, McKinley MJ, McAllen RM. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a critical review. *Auton Neurosci* 182 (2014) 65-9.
  38. Egea J, Buendia I, Parada E, Navarro E, Leon R, Lopez MG. Anti-inflammatory role of microglial  $\alpha 7$  nAChRs and its role in neuroprotection. *Biochem Pharmacol* 97 (2015) 463-72.
  39. Piovesana R, Salazar Intriago MS, Dini L, Tata AM. Cholinergic modulation of neuroinflammation: focus on  $\alpha 7$  nicotinic receptor. *Int J Mol Sci* 22 (2021) 4912.
  40. Pereira MR, Leite PEC. The involvement of parasympathetic and sympathetic nerve in the inflammatory reflex. *J Cell Physiol* 231(2016)1862-9.
  41. Zdanowski R, Krzyżowska M, Ujazdowska D, Lewicka A, Lewicki S. Role of  $\alpha 7$  nicotinic receptor in the immune system and intracellular signaling pathways. *Cent Eur J Immunol* 40 (2015) 373.
  42. Youssef ME, Moustafa Y, Abdelrazek H. Molecular mechanisms of  $\alpha 7$ -nAChR-mediated anti-inflammatory effects. *Indian J Physiol Pharmacol* 64 (2021) 158-73.
  43. Fox B, Bull T, Guz A. Innervation of alveolar walls in the human lung: an electron microscopic study. *J Anat* 131(1980) 683.
  44. Yang X, Zhao C, Gao Z, Su X. A novel regulator of lung inflammation and immunity: pulmonary parasympathetic inflammatory reflex. *QJM* 107 (2014) 789-92.
  45. McGovern AE, Mazzone SB. Neural regulation of inflammation in the airways and lungs. *Auton Neurosci* 182 (2014) 95-101.
  46. Su X, Lee JW, Matthay ZA, Mednick G, Uchida T, Fang X, Gupta N, Matthay MA. Activation of the  $\alpha 7$  nAChR reduces acid-induced acute lung injury in mice and rats. *Am J Respir Cell Mol Biol* 37 (2007) 186-92.
  47. Kox M, Pompe J, Peters E, Vaneker M, Van Der Laak J, Van Der Hoeven J, Scheffer G, Hoedemaekers C, Pickkers P.  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor agonist GTS-21 attenuates ventilator-induced tumour necrosis factor- $\alpha$  production and lung injury. *Br J Anaesth* 107 (2011) 559-66.
  48. Brégeon F, Xeridat F, Andreotti N, Lepidi H, Delpierre S, Roch A, Ravailhe S, Jammes Y, Steinberg J-G. Activation of nicotinic cholinergic receptors prevents ventilator-induced lung injury in rats. *PLoS One* 6 (2011) e22386.
  49. Giebelen IA, van Westerloo DJ, LaRosa GJ, de Vos AF, van der Poll T. Local stimulation of  $\alpha 7$  cholinergic receptors inhibits LPS-induced TNF- $\alpha$  release in the mouse lung. *Shock* 28 (2007) 700-3.
  50. Zhao X, Yu Z, Lv Z, Meng L, Xu J, Yuan S, Fu Z. Activation of  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptors ( $\alpha 7$ nAChR) promotes the protective autophagy in LPS-induced acute lung injury (ALI) in vitro and in vivo. *Inflammation* 42 (2019) 2236-45.
  51. Mabley J, Gordon S, Pacher P. Nicotine exerts an anti-inflammatory effect in a murine model of acute lung injury. *Inflammation* 34 (2011) 231-7.
  52. Pinheiro NM, Santana FP, Almeida RR, Guerreiro M, Martins MA, Caperuto LC, Câmara NO, Wensing LA, Prado VF, Tibério IF. Acute lung injury is reduced by the  $\alpha 7$ nAChR agonist PNU-282987 through changes in the macrophage profile. *FASEB J* 31 (2016) 320-32.
  53. Fatemikia H, Dehghanian A, Ziaian B, Farokhipour M, Ketabchi F. Roles of  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptors and spleen in the lung injury induced by a repeated saline lavage in rat. *BMC Pulm Med* 22 (2022) 367.
  54. Krzyżaniak MJ, Peterson CY, Cheadle G, Loomis W, Wolf P, Kennedy V, Putnam JG, Bansal V, Eliceiri B, Baird A. Efferent vagal nerve stimulation attenuates acute lung injury following burn: the importance of the gut-lung axis. *Surgery* 150 (2011) 379-89.
  55. Ma P, Yu K, Yu J, Wang W, Ding Y, Chen C, Chen X, Zhao K, Zuo T, He X. Effects of nicotine and vagus nerve in severe acute pancreatitis-associated lung injury in rats. *Pancreas* 45 (2016) 552-60.
  56. Song N, Liu J, Shaheen S, Du L, Proctor M, Roman J, Yu J. Vagotomy attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Sci Rep* 5 (2015) 1-10.

57. Sun P, Li L, Zhao C, Pan M, Qian Z, Su X. Deficiency of  $\alpha 7$  Nicotinic Acetylcholine Receptor Attenuates Bleomycin-Induced Lung Fibrosis in Mice. *Mol Med* 23 (2017) 34-49.
58. Lafargue M, Xu L, Carlès M, Serve E, Anjum N, Iles KE, Xiong X, Giffard R, Pittet JF. Stroke-induced activation of the  $\alpha 7$  nicotinic receptor increases *Pseudomonas aeruginosa* lung injury. *FASEB J* 26 (2012) 2919-29.
59. Hall S, Kumaria A, Belli A. The role of vagus nerve overactivity in the increased incidence of pneumonia following traumatic brain injury. *Br J Neurosurg* 28 (2014) 181-6.
60. Razani-Boroujerdi S, Singh SP, Knall C, Hahn FF, Peña-Philippides JC, Kalra R, Langley RJ, Sopori ML. Chronic nicotine inhibits inflammation and promotes influenza infection. *Cell Immunol* 230 (2004) 1-9.
61. Naseh M, Dehghanian A, Ketabchi F. Vagotomy Improves Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction in Rats Subjected to Brain Ischemia-Reperfusion Injury. *Iran J Med Sci* 45 (2020) 250-8.
62. Khodadadi F, Bahaoddini A, Tavassoli A, Ketabchi F. Heart rate variability and pulmonary dysfunction in rats subjected to hemorrhagic shock. *BMC Cardiovasc Disord* 20 (2020) 331.
63. Hsiao HM, Fernandez R, Tanaka S, Li W, Spahn JH, Chiu S, Akbarpour M, Ruiz-Perez D, Wu Q, Turam C, Scozzi D, Takahashi T, Luehmann HP, Puri V, Budinger GRS, Krupnick AS, Misharin AV, Lavine KJ, Liu Y, Gelman AE, Bharat A, Kreisel D. Spleen-derived classical monocytes mediate lung ischemia-reperfusion injury through IL-1 $\beta$ . *J Clin Invest* 128 (2018) 2833-47.
64. Andrés-Hernando A, Altmann C, Ahuja N, Lanaspá MA, Nemenoff R, He Z, Ishimoto T, Simpson PA, Weiser-Evans MC, Bacalja J, Faubel S. Splenectomy exacerbates lung injury after ischemic acute kidney injury in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 301(2011) F907-F16.
65. Venosa A, Malaviya R, Gow AJ, Hall L, Laskin JD, Laskin DL. Protective role of spleen-derived macrophages in lung inflammation, injury, and fibrosis induced by nitrogen mustard. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 309 (2015) L1487-L98.
66. Goto D, Nagata S, Naito Y, Isobe S, Iwakura T, Fujikura T, Ohashi N, Kato A, Miyajima H, Sugimoto K. Nicotinic acetylcholine receptor agonist reduces acute lung injury after renal ischemia-reperfusion injury by acting on splenic macrophages in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 322 (2022) F540-F52.
67. Tutor JD, Mason CM, Dobard E, Beckerman RC, Summer WR, Nelson S. Loss of compartmentalization of alveolar tumor necrosis factor after lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 149 (1994)1107-11.

## Review paper

The cholinergic nervous system and lung diseases:  
dual inflammatory and anti-inflammatory effectsHossein Fatemikia<sup>1</sup>, Farzaneh Ketabchi<sup>1\*</sup>*Dep of Physiology, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran*

Received: 27 April 2023

Accepted: 24 May 2023

## Abstract

Pulmonary diseases are among the most common diseases that are associated with the disability of patients and, in severe cases, with high mortality. In recent years, the role of the autonomic nervous system in aggravating or modulating the inflammatory reactions of various body organs, including the lungs, has been discussed. Some reports indicate the anti-inflammatory role of the parasympathetic nervous system, while other studies have suggested the inflammatory role of this system. Also, some studies highlight the role of the spleen in reducing inflammation, while others have considered the role of the spleen in exacerbating inflammation and tissue damage. Meanwhile, the role of alpha-7 nicotinic receptor in spleen and lung is controversial. The contradictory results of these studies can be attributed to the differences in the timing of stimulation and inhibition of the parasympathetic nervous system, the severity of the lung injury, and the type of pathogenic and non-pathogenic factors in different animal models of lung injury. In this review, we have discussed the role of the parasympathetic nervous system, spleen and  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor in the pathogenic and non-pathogenic lung diseases and the underlined mechanisms. According to the data of this article, more studies are needed to clarify the inflammatory or anti-inflammatory role of the cholinergic system in various inflammatory lung diseases.

**Keywords:** Lung, Parasympathetic nervous system, Spleen,  $\alpha$ -7 nicotinic acetylcholine receptors

Please cite this article as follows:

Fatemikia H, Ketabchi F, The cholinergic nervous system and lung diseases: dual inflammatory and anti-inflammatory effects. *Iran J Physiol Pharmacol* 7 (2023) 1-18.

\*Corresponding authors: ketabchif@sums.ac.ir (ORCID: 0000-0002-1157-3299)