

· 专题:双清论坛“用现代科学解读中医学原理”·

针灸视域下的神经—免疫调节*

宿杨帅^{1**} 马秋富^{2,3**}

1. 中国中医科学院 针灸研究所,北京 100700
2. 西湖大学 生命科学与生物医学浙江省实验室/浙江省结构生物学研究重点实验室/
浙江省生长调控和转化研究重点实验室及生命科学学院,杭州 310024
3. 浙江西湖高等研究院,杭州 310030

[摘要] 针灸作为中国传统医学体系中独具特色的诊疗技法,通过体表特定区域的物理刺激,调动神经、内分泌和免疫等多系统应答,促进机体自稳态修复。针灸对生物体机能多层次的调控特点,蕴含着其原创性的生命科学价值,有待于深入探究和阐明。本文结合“神经—免疫”交互作用的研究背景,在梳理针灸引发“躯体—自主神经”反射调节规律的基础上,总结了针灸不同穴位通过“迷走—肾上腺”轴或“交感—脾脏”轴改善系统性炎症的作用环路,明确了针灸“神经—免疫”调节的效应规律和影响因素。并指出:针灸刺激体表“纵横”位域引起相对特异的自主神经活动,是其发挥区域性或全身性免疫调控的关键。现阶段,针灸的“神经—免疫”调控虽已取得瞩目进展,但该领域的基础研究和应用推广仍处于“萌芽”阶段,倡议通过有组织、有目的的多学科交叉合作,继续完善针灸“精准”干预实现“神经—免疫”调控的系统生物学内涵,加快推进相关科研成果转化和针灸装备研发,不断拓展针灸在改善人体内脏功能和免疫—炎症反应中的应用价值。

[关键词] 针灸;自主神经;神经—免疫;迷走神经;交感神经

目前,针灸已经在全球 196 个国家和地区推广使用,是应用范围最广泛的非药物疗法。针灸反映了机体上下内外之间的功能联系,不仅用以治疗躯体疼痛类疾患,还被应用于神经系统、消化系统和泌尿生殖系统等内脏疾病的治疗^[1]。针灸整体性的生物学效应离不开机体神经、内分泌和免疫等多个调节系统的参与。近年来,在神经—免疫调控相关领域,针灸基础科研取得了突破性的研究成果,得到了国内外学者的关注和讨论,对针灸现代化和国际化发展起到了示范和推广作用。

1 神经—免疫调控的兴起

神经和免疫系统在机体感知内、外环境变化和维持自身稳态平衡中发挥着关键作用。20 世纪 90 年代,基于对多发性硬化症、重症肌无力等神经系统自身免疫性疾病的认识,神经免疫学逐渐被视为一



马秋富 博士,现任西湖大学讲席教授。主要探索和疼痛相关的系统生理学机制,包括参与炎症调控的躯体感觉—自主神经反射通路。在神经发育、脊髓环路绘制和针灸作用机理方面都有原创性贡献。



宿杨帅 博士,中国中医科学院针灸研究所副研究员,哈佛大学访问学者。主要研究方向为针灸对胃肠道内脏感觉、运动和免疫功能的调节。曾承担国家自然科学基金面上项目、青年科学基金项目、中国科学技术协会青年托举人才工程项目,发表 SCI 论文 40 余篇,研究成果获中国针灸学会科技进步奖一等奖、中国中医科学院科学技术奖二等奖等奖项。

个相对独立的学科领域。但在该时期,学术界主流思想普遍认为,中枢神经系统通过血脑屏障等机制

收稿日期:2024-02-04;修回日期:2024-04-16

* 本文根据国家自然科学基金委员会第 331 期“双清论坛”讨论的内容整理。

** 通信作者,Email: suyangshuai@163.com; maqiufu@westlake.edu.cn

本文受到国家重点研发计划项目课题(2022YFC3500702)、国家自然科学基金项目(82274245)的资助。

能够较大程度避免免疫反应的发生,神经与免疫之间的关联并未得到重视。然而,后续研究证据表明,脑膜淋巴系统和脑内驻留的小胶质细胞对维持神经系统的生理功能发挥重要作用,诸如阿尔兹海默和帕金森病等神经退行性疾患的核心病机主要涉及中枢炎性反应;同时,焦虑、抑郁和应激等神经异常活动对机体免疫功能和炎性反应均可以产生显著影响^[2-7]。由此,神经与免疫之间的双向作用得到越来越多的关注,两者之间存在着密切的形态和功能联系,并在机体诸多生理、病理过程中发挥重要的角色。其中,神经系统对免疫功能的调控,即“神经—免疫”调节,涉外周感觉神经和自主神经(交感和副交感)等多种神经成分,其对脾脏、肾上腺、皮肤、呼吸道和胃肠道等免疫器官和屏障功能的调节,已成为当今生命科学领域的研究热点,极大地推动了“生物电子医学”的发展,或将成为临床改善机体免疫功能的新手段^[8, 9]。

1.1 外周感觉神经通过肽类递质实现免疫调节

位于背根神经节或三叉神经节中的C类感觉神经元,又称为肽能神经元,不仅能够接受外界伤害性的机械、温度和化学刺激,还能被参与感染和炎症反应的相关因子激活^[10-12]。这类感觉神经纤维末梢广泛分布在皮肤、肺和胃肠道黏膜中,并与局部的淋巴组织和免疫细胞存在紧密的毗邻关系。在黏膜屏障受到损伤时,C类神经纤维末梢释放SP(Substance P)和CGRP(Calcitonin Gene Related Peptide)等肽类递质,作用于临近免疫细胞上的相应受体,实现对局部免疫微环境的调节^[13-21]。除了直接影响病变局部的免疫功能,这类感觉神经纤维还被证实能够降低内毒素血症状态下的全身性炎症反应^[22-25],提示其免疫调控的神经机制可能涉及外周反射和中枢整合等不同环路。

1.2 交感神经的系统性和区域性免疫调节

交感神经一方面直接参与应激反应,通过支配肾上腺髓质嗜铬细胞,释放肾上腺素(Epinephrine, E)、去甲肾上腺素(Norepinephrine, NE)和多巴胺(Dopamine, DA)等儿茶酚胺类递质进入血液循环,从而实现对整体机能和系统性免疫功能的调节;另一方面,交感神经几乎支配所有的器官和组织,通过末梢释放去NE和神经肽Y(NPY)等递质,实现对靶器官的区域性免疫调控^[26-28]。交感神经释放NE可以与多种免疫细胞上的 α -或 β -肾上腺素能受体相结合,影响其迁移、分化和细胞因子的合成过程^[29-31]。由于递质浓度、受体表达水平和炎症反应

进程的差异,交感神经对免疫功能的调节呈现出多样化的特点,一定程度上导致出现了许多相悖的研究结论^[32]。例如,较低浓度的NE与 α -受体亲和力更强,降低细胞内环磷腺苷(Cyclic Adenosine Monophosphate, cAMP)水平,而较高浓度的NE与 β -受体结合更强,引起细胞内cAMP水平升高^[33];激活CD4⁺T细胞上的 β -受体可以促进其分化和合成细胞因子^[34],但激活巨噬细胞上的 β -受体则抑制其合成释放TNF- α ^[35];交感神经在结肠炎症的急性期可能发挥促炎效应,而在慢性炎症期主要体现抗炎效应^[36];从小肠组织的基层到肌层,巨噬细胞的免疫调节效应由促炎转变为抗炎,其在肠肌层的抗炎表型主要由交感神经介导完成^[37]。此外,靶器官局部的炎性病变一定程度上可以直接影响交感神经的正常形态和功能活动,因此,交感神经与靶器官免疫之间的相互作用是一个动态调控过程^[38]。

1.3 迷走神经介导“炎症反射”发挥广泛性免疫调节

迷走神经除了负责内脏平滑肌运动、腺体分泌和血流的调节,还可通过迷走—迷走神经环路介导“炎症反射(The Inflammatory Reflex)”,实现对机体免疫功能的调节^[39]。在脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)内毒素血症模型状态下,迷走神经传入支末梢上的Toll样受体亚型4(Toll-like Receptor 4, TLR4),能够被TNF- α 等炎症因子激活,并将监测到的炎症反应信息传递到中枢,进而引起迷走神经传出增加,释放乙酰胆碱(Acetylcholine, Ach),最终经脾脏实现对炎症反应的负反馈调节^[40, 41]。近年来,迷走神经的免疫调节效应成为神经科学和免疫学交叉领域的研究热点,国内外学者围绕迷走神经电刺激(Vagus Nerve Stimulation, VNS)在肾脏缺血再灌注损伤^[42]、类风湿关节炎^[43]和肠道炎症^[44, 45]等动物疾病模型中的抗炎效应进行了拓展研究,并初步验证了VNS对缺血性脑卒^[46]、类风湿关节炎^[47]和炎症肠病^[48]患者的临床疗效。VNS作为颇具潜力的“生物电子医学”治疗手段,其内在的作用机制和临床安全性、有效性仍需在今后的研究中予以发掘和证实。

2 针灸实现内脏功能调节的神经机制——“躯体—自主神经”反射

针灸对内脏功能的调节效应是穴位远端(或远距离)治疗作用的重要体现,是针灸优势病谱的重要组成部分^[1]。针灸传统理论认为,经络“内连脏腑,

外络肢节”，是体表穴位与内脏联系的“渠道”。但由于经络的实质性结构并未得到现代科学研究证实，因此，穴位内脏功能调节的生物学机制仍需客观阐明。结合针灸临床实效，国内外学者围绕针灸对胃肠道、心脏和膀胱等靶器官功能调节开展了系统性的科学研究，初步明确了针灸改善内脏功能的“躯体—自主神经”机制。

20世纪70年代起，国外学者观察了体表不同区域的伤害性钳夹刺激对胃交感神经和平滑肌活动的影响^[49-51]，发现伤害性钳夹刺激大鼠下胸部和腹部区域可以激活支配胃平滑肌的交感神经，从而抑制其蠕动，而钳夹下肢区域可激活胃迷走神经，促进蠕动。在切断胃交感神经后，胸腹部刺激引发的抑制效应消失，而下肢引起的促进作用不受影响；但在脊髓化大鼠，该抑制效应不仅没有丢失，反而进一步增强，提示该抑制效应可在脊髓水平完成，并接受来自脑上位中枢的下行抑制性调控。相反，切断胃迷走神经分支或脊髓化后，下肢部位引发的促进作用消失，提示该促进效应需脊髓上中枢参与完成。随后，针灸刺激也被证实可以引发与上述机械钳夹相似的生物学效应^[52-54]。其中，针刺胸腹部体表传入可能通过激活 T8-T13 节段脊髓侧角的交感节前神经元，经腹腔神经实现胃交感传出效应^[55]；而针刺下肢体表传入经脊髓—孤束核—迷走神经背核通路引起胃迷走传出效应^[53, 56-59]。以上研究证据表明：针灸等体表刺激激活躯体传入，可以引发相应的自主神经活动和内脏功能的改变，该“躯体—自主神经”调节呈现出躯体部位（穴位）相对特异性和刺激强度依赖性等特点；当针灸刺激达到阈上强度时，胸腹部穴位引发脊髓同节段的交感传出活动抑制胃运动，而四肢、头面部穴位引起脊髓上水平的迷走传出活动促进胃运动。这一“躯体—自主神经”反射规律为后续针灸调节不同内脏功能的机制研究提供了借鉴和参考。

近年来，基于针灸对胃肠道、心血管和泌尿系统等靶器官功能调控的多角度观察，朱兵团队^[60]系统梳理和总结了穴位内脏调节的效应特点，并提出“单元穴”和“集元穴”的理论假说，认为：体表穴区与相同节段神经支配的内脏器官在交感神经参与下组成一个相对紧密联系的“结构—功能性单元”穴位；而支配超节段躯体区域的神经可能通过脊上反射，激活副交感神经（主要是迷走神经）通路，从而发挥跨节段甚至全身的效应，与此相关的穴位称为“功能性集元”穴位。单元穴位组和集元穴位群共同构建躯

体传入信息调整和平衡内脏功能的稳态系统。总体上，该理论框架能够较有代表性地反映穴位对相应自主神经和靶器官活动的调控规律，但需要指出，针对不同的内脏器官，穴位引发的“躯体—自主神经”调节可能呈现不同的倚重。例如，电针下肢穴位更多的引起胃迷走反射，对胃交感反射作用不显著。但刺激下肢体表区域能够引发明显的心交感、肾上腺交感和脾交感效应^[49]，提示针对交感神经活动，针灸体表刺激有可能同时引起了脊髓上中枢介导的下行激活和下行抑制双重效应。对于不同的内脏器官，两种下行调节作用的比重有所不同：针对胃交感活动，此下行激活和抑制效应强度相近，因此未体现出明显的净效应（胃蠕动未见明显减弱）；但针对心脏、肾上腺和脾脏的交感活动，下行激活明显强于下行抑制，故整体表现为交感激活效应。因此，针灸引起的交感神经反射可能由脊髓节段间和脊髓上中枢机制（下行激活和抑制）共同完成，且该交感传出效应具有一定的靶器官差异性^[61]。

3 针灸通过“自主神经—免疫”环路改善系统性炎症

多种免疫细胞上广泛表达的神经递质相关受体使得神经系统对机体免疫功能的调控成为可能^[62, 63]。2000年，Kevin团队报道，电刺激迷走神经可以通过激活脾脏交感神经缓解LPS引发的系统性脓毒症炎症反应^[64]，并将迷走神经介导的这一抗炎机制命名为胆碱能抗炎通路（Cholinergic Anti-inflammatory Pathway, CAIP）^[39]。后续研究表明，电刺激迷走神经能够激活位于腹腔神经节内支配脾脏的交感节后神经元，释放NE作用于脾脏CD4⁺T淋巴细胞上的β2-受体，促进T细胞释放Ach。最终，激活脾脏巨噬细胞上的α7n受体，抑制促炎因子TNF-α的释放，从而降低LPS引起的系统性炎症^[65]。尽管迷走传出神经与脾脏交感节后神经元之间直接的神经解剖学联系仍有待证实，但该项工作极大地推动了自主神经参与机体免疫功能调控的研究热潮^[20]。

长期以来，针灸改善炎症性疾病的效应机制多聚焦在细胞和分子水平，未能充分反映针灸多维度、多靶点调节特点，其内在的系统生物学机制有待深入阐明。鉴于针灸对自主神经活动的有效调节，结合自主神经系统与免疫系统之间密切的功能联系，针灸通过“躯体—自主神经”反射调节免疫炎症反应成为一个颇具潜力的研究领域^[66]。2014年，Luis团

队在 *Nature Medicine* 发表电针改善 LPS 脓毒血症的研究论文^[25],发现电针足三里穴通过激活“迷走—肾上腺”轴释放 DA,经 D1 受体降低 TNF- α 、IL-6 等炎性因子的表达,从而发挥系统性的抗炎效应。

在此基础上,国内外针灸学和神经科学团队合作,紧密结合针灸作用特色和起效因素,深入地解析了针灸缓解 LPS 系统性炎症反应的神经—免疫机制,相关研究成果先后发表于国际顶刊 *Neuron*^[67] 和 *Nature*^[24] 杂志。该系列研究结果表明:(1) 高强度(3 mA)电针足三里或天枢穴均可以激活位于脊髓侧角的交感节前神经元,进而增强肾上腺神经节中支配脾脏的交感节后神经传出活动,释放 NE 作用于脾脏巨噬细胞发挥系统性免疫调节效应。值得注意的是,如果在 LPS 诱导内毒素血症之前给予高强度电针干预,脾交感神经释放的 NE 与脾巨噬细胞 β 2-受体结合,抑制其释放 TNF- α ,从而降低 LPS 模型小鼠死亡率,实现抗炎效应。脾交感神经也可以通过释放神经肽 Y 抑制炎症^[27]。但在 LPS 造模后给予时,脾交感神经释放的 NE 与巨噬细胞上调的 α 2-受体相结合,促进其释放 TNF- α ,引起促炎效应;(2) 低强度(0.5 mA)电针足三里穴不受干预时机影响,在 LPS 造模之前和之后给予,均可激活脑干副交感中枢,增强迷走神经传出活动,通过“迷走—肾上腺轴”促进肾上腺髓质嗜铬细胞释放 DA 和 NE 等儿茶酚胺类递质,降低 LPS 炎症反应;(3) 低强度电针引发的“迷走—肾上腺轴”抗炎效应与穴区局部组织的神经支配特点相关。以分布于四肢部的足三里和手三里穴为例,其穴区局部深层的筋膜和骨膜等组织接受表达 PROKR2-Cre 神经纤维的投射,而在四肢部体表浅层和腹部天枢穴,该类纤维分布较为稀少。通过光、化学遗传手段特异性激活 DRG 中的 PROKR2-Cre⁺ 神经元,可以模拟电针足三里引起的迷走神经传出效应和抗炎效应,而在条件性敲除这类神经元后,电针足三里(或手三里)引发的抗炎效应明显减弱,表明该特异亚型的神经纤维在躯体不同区域和不同层次的差异性分布,可能是足三里等四肢部穴位能够通过“迷走—肾上腺轴”发挥抗炎效应的关键。

该项研究得到了针灸学和生命科学界的关注和讨论,在结合现代生命科学先进研究手段揭示针灸“神经—免疫”调控环路的同时,充分体现了针灸体表刺激发挥多维度和多靶点的系统性调节效应,进

一步明确了不同机体状态、选穴和刺激参数等因素与针灸效应的密切关系,为针灸调节免疫功能提供了切实的神经生物学证据,部分诠释了穴位功能相对特异性的神经解剖学基础^[68-72]。

4 小 结

4.1 交叉学科技术是探索针灸生命科学奥义的必要手段

有别于传统的药物治疗,针灸作为体表外治法,通过调动机体自身的修复能力达到治疗效果,其效应具有整体性、多维度和多靶点等特色。因此,深入发掘针灸的系统生物学内涵,一方面需要紧密围绕针灸自身的特点,以针灸学科的核心问题为导向,揭示针灸对生命科学的原创性贡献;另一方面需要多学科交叉团队合作,开展有组织、有目的的科学研究,充分借助当今飞速革新的神经科学、遗传学、免疫学和多组学等技术手段,更加客观、全面、准确地解析穴位的效应规律和内在机制。

4.2 针灸反映体表“纵横”位域的自主神调控规律

“躯体—自主神经”反射是生物进化的产物,是针灸内脏功能调节的核心机制。针灸通过在体表施加适宜的物理刺激,实现了对自主神经功能的有效、有限和规律性的调控。这种调控的规律性一定程度上表现为体表“纵横”位域的效应差异;从体表水平节段来看,胸腹部穴位主要引起节段性交感传出效应,而头面和四肢部穴位既可以引起迷走神经传出,也可以引起交感传出效应;从躯体纵向层次的角度,在特定的干预强度下,躯体浅表刺激常常引发交感反射^[49, 73],深层刺激可以引起迷走传出活动增加^[24],虽然任何组织的重度刺激可能都可以激活交感反射。

4.3 针灸的起效因素与“精准”干预

针灸的起效因素涉及机体状态(干预时机)、选穴和刺激参数等多个方面。以针灸的神经—免疫调节为例,同一穴位的相同电针刺刺激,在 LPS 造模前和造模后干预,分别引起抗炎和促炎的不同效应;同一穴位在不同电针强度干预下,分别引起迷走传出和交感传出的不同效应。这些证据提示,针灸对生物体机能的调控是一个复杂而精细的过程,应根据不同的病理生理过程准确判定针灸的选穴和刺灸法操作。

4.4 针灸激活自主神经的生物学效应仍待拓展

自主神经系统在动物体内的支配涉及心肌、内

脏平滑肌、血管、内、外分泌腺体和淋巴组织等,有利于接收、整合和协同多个系统和组织的功能,以应对来自机体内部和外部环境的干扰,促进机体稳态的修复。交感和迷走神经既可以独立工作,又可以通过拮抗或协同的方式,实现对机体的功能调控。除了本文重点论述的“神经—免疫”调节,自主神经在血压、血糖、体温、能量代谢、水盐平衡以及生殖功能等方面也发挥着重要的作用,这也为针灸通过“躯体—自主神经”反射实现机体多系统的功能调节提供了理论基础。此外,基因编辑模式动物与神经成像技术的结合,为实时、在体解析针灸对自主神经系统不同水平神经元活动的影响提供较高的可行性,相关领域值得深入探究。(5) 针灸神经—免疫调控的临床验证与应用前景虽然针灸对 LPS 内毒素血症动物模型的全身性抗炎效应已得到多方证实,但整体来看,针灸对免疫和炎症的作用在临床上并未得到足够的重视。特别是针对急重症、慢性炎症反应,目前仍缺乏高质量的针灸临床证据,其推广使用仍有很大困难。今后,临床上可在重症监护下开展针刺抗炎的病例观察,进行针灸改善脓毒血症的安全性和有效性验证。

近年来,以美国“刺激外周神经缓解疾病症状 (Stimulating Peripheral Activity to Relieve Condition, SPARC)”计划为代表的“生物电子医学”极大地推动了神经电刺激疗法的基础研究和临床探索^[74],其作用原理与针灸的效应机制异曲同工,也从侧面反映出针灸的生命科学内涵和研究价值。针灸通过促进机体自愈能力发挥疗效,多表现为有效、有限和较持久性的调节作用,且较少出现副作用。这些特点使得针灸在慢性病、老年病等相关免疫—炎症疾病的全周期防治和管理中具有广阔的应用前景。

参 考 文 献

- [1] 刘炜宏, 陈超, 王芳, 等. 关于针灸优势病种的思考. 科技导报, 2019, 37(15): 55—62.
- [2] Nature Reviews Immunology. A neuroimmune odyssey. Nature Reviews Immunology, 2020, 20(4): 203.
- [3] Reardon C, Murray K, Lomax AE. Neuroimmune communication in health and disease. Physiological Reviews, 2018, 98(4): 2287—2316.
- [4] Huh JR, Veiga-Fernandes H. Neuroimmune circuits in inter-organ communication. Nature Reviews Immunology, 2020, 20(4): 217—228.
- [5] Zhang X, Lei B, Yuan Y, et al. Brain control of humoral immune responses amenable to behavioural modulation. Nature, 2020, 581(7807): 204—208.
- [6] Abe C, Inoue T, Inglis MA, et al. C1 neurons mediate a stress-induced anti-inflammatory reflex in mice. Nature Neuroscience, 2017, 20(5): 700—707.
- [7] Koren T, Yifa R, Amer M, et al. Insular cortex neurons encode and retrieve specific immune responses. Cell, 2021, 184(24): 5902—5915. e17.
- [8] Schiller M, Ben-Shaanan TL, Rolls A. Neuronal regulation of immunity: why, how and where? Nature Reviews Immunology, 2021, 21(1): 20—36.
- [9] Pavlov VA, Tracey KJ. Neural regulation of immunity: molecular mechanisms and clinical translation. Nature Neuroscience, 2017, 20(2): 156—166.
- [10] Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, et al. The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. Neuron, 1998, 21(3): 531—543.
- [11] Blake KJ, Baral P, Voisin T, et al. *Staphylococcus aureus* produces pain through pore-forming toxins and neuronal TRPV1 that is silenced by QX-314. Nature Communications, 2018, 9(1): 37.
- [12] Davis JB, Gray J, Gunthorpe MJ, et al. Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia. Nature, 2000, 405(6783): 183—187.
- [13] Kashem SW, Riedl MS, Yao C, et al. Nociceptive sensory fibers drive interleukin-23 production from CD301b+ dermal dendritic cells and drive protective cutaneous immunity. Immunity, 2015, 43(3): 515—526.
- [14] Baral P, Umans BD, Li L, et al. Nociceptor sensory neurons suppress neutrophil and $\gamma\delta$ T cell responses in bacterial lung infections and lethal pneumonia. Nature Medicine, 2018, 24(4): 417—426.
- [15] Kihara N, de la Fuente SG, Fujino K, et al. Vanilloid receptor-1 containing primary sensory neurones mediate dextran sulphate sodium induced colitis in rats. Gut, 2003, 52(5): 713—719.
- [16] Pinho-Ribeiro FA, Deng L, Neel DV, et al. Bacteria hijack a meningeal neuroimmune axis to facilitate brain invasion. Nature, 2023, 615(7952): 472—481.
- [17] Lai NY, Musser MA, Pinho-Ribeiro FA, et al. Gut-innervating nociceptor neurons regulate peyer's patch microfold cells and SFB levels to mediate *Salmonella* host defense. Cell, 2020, 180(1): 33—49. e22.
- [18] Pinho-Ribeiro FA, Baddal B, Haarsma R, et al. Blocking neuronal signaling to immune cells treats streptococcal invasive infection. Cell, 2018, 173(5): 1083—1097. e22.
- [19] Hanč P, Gonzalez RJ, Mazo IB, et al. Multimodal control of dendritic cell functions by nociceptors. Science, 2023, 379(6639): eabm5658.
- [20] Udit S, Blake K, Chiu IM. Somatosensory and autonomic neuronal regulation of the immune response. Nature Reviews Neuroscience, 2022, 23(3): 157—171.

- [21] Hanč P, Messou MA, Wang YD, et al. Control of myeloid cell functions by nociceptors. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14: 1127571.
- [22] Gomes RN, Castro-Faria-Neto HC, Bozza PT, et al. Calcitonin gene-related peptide inhibits local acute inflammation and protects mice against lethal endotoxemia. *Shock*, 2005, 24(6): 590—594.
- [23] Fernandes ES, Liang LH, Smillie SJ, et al. TRPV1 deletion enhances local inflammation and accelerates the onset of systemic inflammatory response syndrome. *Journal of Immunology*, 2012, 188(11): 5741—5751.
- [24] Liu SB, Wang ZF, Su YS, et al. A neuroanatomical basis for electroacupuncture to drive the vagal-adrenal axis. *Nature*, 2021, 598(7882): 641—645.
- [25] Torres-Rosas R, Yehia G, Peña G, et al. Dopamine mediates vagal modulation of the immune system by electroacupuncture. *Nature Medicine*, 2014, 20(3): 291—295.
- [26] Jänig W. Sympathetic nervous system and inflammation: a conceptual view. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*, 2014, 182: 4—14.
- [27] Yu JS, Xiao K, Chen XH, et al. Neuron-derived neuropeptide Y fine-tunes the splenic immune responses. *Neuron*, 2022, 110(8): 1327—1339. e6.
- [28] Habecker BA, Asmus SA, Francis N, et al. Target regulation of VIP expression in sympathetic neurons. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1997, 814: 198—208.
- [29] Maestroni GJ. Dendritic cell migration controlled by alpha 1b-adrenergic receptors. *Journal of Immunology*, 2000, 165(12): 6743—6747.
- [30] Szelényi J, Kiss JP, Vizi ES. Differential involvement of sympathetic nervous system and immune system in the modulation of TNF-alpha production by alpha2- and beta-adrenoceptors in mice. *Journal of Neuroimmunology*, 2000, 103(1): 34—40.
- [31] Madden KS, Sanders VM, Felten DL. Catecholamine influences and sympathetic neural modulation of immune responsiveness. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 1995, 35: 417—448.
- [32] Bellinger DL, Millar BA, Perez S, et al. Sympathetic modulation of immunity: relevance to disease. *Cellular Immunology*, 2008, 252(1/2): 27—56.
- [33] Straub RH. Complexity of the bi-directional neuroimmune junction in the spleen. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2004, 25(12): 640—646.
- [34] Loza MJ, Peters SP, Foster S, et al. Beta-Agonist enhances type 2 T-cell survival and accumulation. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2007, 119(1): 235—244.
- [35] Chelmicka-Schorr E, Kwasniewski MN, Czlonkowska A. Sympathetic nervous system modulates macrophage function. *International Journal of Immunopharmacology*, 1992, 14(5): 841—846.
- [36] Straub RH, Wiest R, Strauch UG, et al. The role of the sympathetic nervous system in intestinal inflammation. *Gut*, 2006, 55(11): 1640—1649.
- [37] Gabanyi I, Muller PA, Feighery L, et al. Neuro-immune interactions drive tissue programming in intestinal macrophages. *Cell*, 2016, 164(3): 378—391.
- [38] Boissé L, Chisholm SP, Lukewich MK, et al. Clinical and experimental evidence of sympathetic neural dysfunction during inflammatory bowel disease. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, 2009, 36(10): 1026—1033.
- [39] Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature*, 2002, 420(6917): 853—859.
- [40] Hosoi T, Okuma Y, Matsuda T, et al. Novel pathway for LPS-induced afferent vagus nerve activation; possible role of nodose ganglion. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*, 2005, 120(1/2): 104—107.
- [41] Wang H, Yu M, Oehani M, et al. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature*, 2003, 421(6921): 384—388.
- [42] Inoue T, Abe C, Sung SS J, et al. Vagus nerve stimulation mediates protection from kidney ischemia-reperfusion injury through $\alpha 7$ nAChR + splenocytes. *The Journal of Clinical Investigation*, 2016, 126(5): 1939—1952.
- [43] Koopman FA, Chavan SS, Miljko S, et al. Vagus nerve stimulation inhibits cytokine production and attenuates disease severity in rheumatoid arthritis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2016, 113(29): 8284—8289.
- [44] Bosmans G, Appeltans I, Stakenborg N, et al. Vagus nerve stimulation dampens intestinal inflammation in a murine model of experimental food allergy. *Allergy*, 2019, 74(9): 1748—1759.
- [45] Meroni E, Stakenborg N, Gomez-Pinilla PJ, et al. Functional characterization of oxazolone-induced colitis and survival improvement by vagus nerve stimulation. *PLoS One*, 2018, 13(5): e0197487.
- [46] van der Meij A, Wermer MJH. Vagus nerve stimulation: a potential new treatment for ischaemic stroke. *Lancet*, 2021, 397(10284): 1520—1521.
- [47] Onuora S. Rheumatoid arthritis: Vagus nerve stimulation reduces RA severity in patients. *Nature Reviews Rheumatology*, 2016, 12(9): 500.

- [48] Sahn B, Pascuma K, Tracey K, et al. P072 non-invasive vagal nerve stimulation to treat crohn disease and ulcerative colitis in children and young adults; a proof-of-concept clinical trial. *The American Journal of Gastroenterology*, 2021, 116(1): S19.
- [49] Sato A. Neural mechanisms of autonomic responses elicited by somatic sensory stimulation. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 1997, 27(5): 610—621.
- [50] Sato A, Sato Y, Shimada F, et al. Changes in gastric motility produced by nociceptive stimulation of the skin in rats. *Brain Research*, 1975, 87(2/3): 151—159.
- [51] Kametani H, Sato A, Sato Y, et al. Neural mechanisms of reflex facilitation and inhibition of gastric motility to stimulation of various skin areas in rats. *The Journal of Physiology*, 1979, 294: 407—418.
- [52] Sato A, Sato Y, Suzuki A, et al. Neural mechanisms of the reflex inhibition and excitation of gastric motility elicited by acupuncture-like stimulation in anesthetized rats. *Neuroscience Research*, 1993, 18(1): 53—62.
- [53] Li YQ, Zhu B, Rong PJ, et al. Neural mechanism of acupuncture-modulated gastric motility. *World Journal of Gastroenterology*, 2007, 13(5): 709—716.
- [54] Noguchi E. Acupuncture regulates gut motility and secretion via nerve reflexes. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*, 2010, 156(1/2): 15—18.
- [55] Qin C, Chen JDZ, Zhang J, et al. Modulatory effects and afferent pathways of gastric electrical stimulation on rat thoracic spinal neurons receiving input from the stomach. *Neuroscience Research*, 2007, 57(1): 29—39.
- [56] Li YQ, Zhu B, Rong PJ, et al. Effective regularity in modulation on gastric motility induced by different acupoint stimulation. *World Journal of Gastroenterology*, 2006, 12(47): 7642—7648.
- [57] Ji RR, Zhang ZW, Zhou Y, et al. Induction of c-fos expression in the rostral medulla of rats following electroacupuncture stimulation. *The International Journal of Neuroscience*, 1993, 72(3/4): 183—191.
- [58] Kim SK, Kim J, Woo HS, et al. Electroacupuncture induces Fos expression in the nucleus tractus solitarius via cholecystokinin A receptor signaling in rats. *Neurological Research*, 2010, 32(Suppl 1): 116—119.
- [59] Fang JF, Du JY, Shao XM, et al. Effect of Electroacupuncture on the NTS is modulated primarily by acupuncture point selection and stimulation frequency in normal rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2017, 17(1): 182.
- [60] 朱兵. 论穴位与穴位特异性. *中国针灸*, 2021, 41(9): 943—950.
- [61] Ma QF. Somatotopic organization of autonomic reflexes by acupuncture. *Current Opinion in Neurobiology*, 2022, 76: 102602.
- [62] Ordovas-Montanes J, Rakoff-Nahoum S, Huang SY, et al. The regulation of immunological processes by peripheral neurons in homeostasis and disease. *Trends in Immunology*, 2015, 36(10): 578—604.
- [63] Ulloa L, Quiroz-Gonzalez S, Torres-Rosas R. Nerve stimulation; immunomodulation and control of inflammation. *Trends in Molecular Medicine*, 2017, 23(12): 1103—1120.
- [64] Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*, 2000, 405(6785): 458—462.
- [65] Rosas-Ballina M, Olofsson PS, Ochani M, et al. Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit. *Science*, 2011, 334(6052): 98—101.
- [66] Oke SL, Tracey KJ. The inflammatory reflex and the role of complementary and alternative medical therapies. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2009, 1172: 172—180.
- [67] Liu SB, Wang ZF, Su YS, et al. Somatotopic organization and intensity dependence in driving distinct NPY-expressing sympathetic pathways by electroacupuncture. *Neuron*, 2020, 108(3): 436—450. e7.
- [68] 宿杨帅, 李永明, 景向红, 等. 《自然》发表的“电针驱动迷走—肾上腺轴的神经解剖学机制”一文对针灸研究的意义. *针刺研究*, 2022, 47(1): 1—6.
- [69] Pan WX, Fan AY, Chen SZ, et al. Acupuncture modulates immunity in sepsis: toward a science-based protocol. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*, 2021, 232: 102793.
- [70] Kupari J, Ernfors P. Pricking into autonomic reflex pathways by electrical acupuncture. *Neuron*, 2020, 108(3): 395—397.
- [71] Ulloa L. Electroacupuncture activates neurons to switch off inflammation. *Nature*, 2021, 598(7882): 573—574.
- [72] Pavlov VA, Tracey KJ. Bioelectronic medicine: Preclinical insights and clinical advances. *Neuron*, 2022, 110(21): 3627—3644.
- [73] Sato A. Somato-sympathetic reflex discharges evoked through supramedullary pathways. *Pflügers Archiv*, 1972, 332(2): 117—126.
- [74] 王晓宇, 于清泉, 何伟, 等. 从“分子药”到“电子药”: SPARC计划和针刺研究. *针刺研究*, 2019, 44(3): 157—160, 175.

Deciphering Neuro-immune Regulation in the View of the Acupuncture Discipline

Yangshuai Su^{1*} Qiufu Ma^{2,3*}

1. *Institute of Acupuncture and Moxibustion, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700*

2. *Westlake Laboratory of Life Sciences and Biomedicine, Key Laboratory of Structural Biology of Zhejiang Province/*

Key Laboratory of Growth Regulation and Translational Research of Zhejiang Province, School of Life Sciences, Hangzhou 310024

3. *Westlake Institute for Advanced Study, Hangzhou 310030*

Abstract As a unique therapeutic technique of Traditional Chinese Medicine, acupuncture evokes systematic responses of the neuro-endocrine-immune network to facilitate homeostasis via needling at specific regions on the body surface. The multi-dimensional modulatory effects of acupuncture represent its original life science value, which needs further efforts to better explore and elucidate. On the basis of current progress in “neuro-immune” interaction and “somato-autonomic” reflexes evoked by acupuncture, the present paper summarized the putative “vagal nerve-adrenal gland” and “sympathetic nerve-spleen” anti-inflammatory pathways driven by electroacupuncture at different acupoints and proposed the paradigm and determinant factors of acupuncture-induced “neuro-immune” modulation. We pointed out that acupuncture stimulation applied to “vertical-horizontal” tissue areas of the body leads to relatively specific autonomic activities, which is critical to its regional or systematic immune modulation. To date, although encouraging progress has been made in acupuncture-induced “neuro-immune” modulation, basic research and clinical practice in this field are still at a beginning state. Thus, by organized and purpose-driven multi-discipline collaborations, we propose to better define the systematic biological mechanisms of “neuro-immune” modulation by “precise acupuncture”, promote related translation of basic research and acupuncture equipment development, as well as improve clinical application of acupuncture in treating visceral dysfunctions and immune-inflammatory disorders.

Keywords acupuncture; autonomic nerves; neuro-immune; vagal nerve; sympathetic nerve

(责任编辑 陈磊 张强)

* Corresponding Authors, Email: suyangshuai@163.com; maqiufu@westlake.edu.cn