

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.03.033

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.03.033>

穴位刺激神经调节机制与机体炎症调控的研究进展

李治奎 综述 李文志, 郑东友 审校

(哈尔滨医科大学附属第二医院麻醉科, 哈尔滨 150086)

[摘要] 穴位刺激是现代医学中一个重要的领域, 在调控器官功能和重塑生理稳态方面发挥了积极作用。经皮穴位刺激目前已得到世界卫生组织的认可, 在抗炎镇痛方面具有独特的优势。近些年来的研究发现, 穴位刺激可以激活特定的神经网络以达到器官功能保护和缓解炎症的效果, 这为穴位刺激在神经系统控制炎症及其在感染性和炎症性疾病中的临床意义提供了有力证据。然而, 目前尚未明确穴位刺激发挥上述作用的具体机制。研究表明下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴和自主神经系统可能在穴位刺激发挥作用的过程中起重要的调节作用。本文通过讨论穴位刺激在炎症反应中发挥的具体调节作用及HPA轴和自主神经系统在其中发挥作用的具体机制, 浅析穴位刺激对神经网络及机体炎症反应的调控机制。

[关键词] 穴位刺激; 炎症; 下丘脑-垂体-肾上腺轴; 自主神经

Research progress of acupoint stimulation in neuromodulation mechanism and body's inflammation regulation

LI Zhixi, LI Wenzhi, ZHENG Dongyou

(Department of Anesthesiology, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

Abstract Acupoint stimulation is an important field in modern medicine, which plays an active role in regulating organ function and remodeling physiological homeostasis. Percutaneous acupoint stimulation has been recognized by the World Health Organization and has unique advantages in anti-inflammation and analgesia. In recent years, studies have found that acupoint stimulation can activate specific neural networks to achieve organ function protection and relieve inflammation, which provides strong evidence for the clinical significance of acupoint stimulation in controlling inflammation in the nervous system and infectious and inflammatory diseases. However, the specific mechanism of acupoint stimulation is not yet clear, and a large number of studies have shown that the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and autonomic nervous system may play an important regulatory role in the process by which acupoint stimulation works. This paper discusses the specific regulatory role of acupoint stimulation in the inflammatory response and the specific mechanism of the HPA axis and autonomic nervous system and analyzes the regulatory mechanism of acupoint stimulation on the neuronal network and the body's inflammatory response.

Keywords acupoint stimulation; inflammation; hypothalamic-pituitary-adrenal axis; autonomic nerve

收稿日期(Date of reception): 2020-10-22

通信作者(Corresponding author): 郑东友, Email: zhengdongyou2006@126.com

基金项目(Foundation item): 国家自然科学基金(81871025)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81871025).

穴位刺激是中国传统医学的重要组成部分^[1-2]。在人类的361个穴位中,有360个穴位都位于神经元网络附近^[3]。由于神经元网络的主要作用之一是调节机体生理动态平衡,因此人们将神经调控视为多种疾病过程中重塑生理稳态的重要策略之一。穴位刺激的手段有多种,包括针灸、电针、艾灸等。每种穴位刺激的技术手段都可能以不同强度激活不同作用机制,不同的技术手段之间发挥作用的机制也不尽相同^[4]。大量的实验研究表明,针灸或电针在治疗关节炎、结肠炎、糖尿病、肥胖症、胰腺炎、四肢瘫痪和感染性疾病(如内毒素血症)等方面发挥了积极作用,同时,针灸或电针还有助于促进术后组织修复,抗炎作用显著,并且能够有效缓解混合痔术后患者的疼痛,减少镇痛药物不良反应的发生率^[5-8]。因此,本文首先讨论了感觉传入神经在穴位刺激中发挥作用的具体机制,随后讨论了神经传出网络在穴位刺激参与机体调节中的3种不同功能模式:下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴,交感神经系统及副交感神经系统,拟浅析穴位刺激对神经免疫调节及炎症控制的影响。

1 穴位刺激的神经传入网络

从宏观的角度看,穴位刺激激活感觉传入神经,感觉传入神经将信号传递至中枢神经系统的体感中枢。典型的体感系统由两级神经元相连接:一级神经元分布在穴位周围,并由轴突与二级神经元相连。感觉神经元的2个主要部分分别是起源于结状神经节的迷走神经和起源于背根神经节的脊髓传入神经。二级神经元终止于躯体感觉系统的整合中心,包括网状结构、小脑、延髓和丘脑^[9]。其中1个典型的信号处理的例子是压力感受器反射,当血压下降时,压力感受器放电减少以恢复血压,在该过程中,孤束核通过舌咽神经接收来自颈动脉窦压力感受器的感觉信号,通过迷走神经分支接收来自主动脉弓压力感受器的感觉信号^[10]。而电针则是根据穴位的电刺激来激活类似的神经网络,例如针刺足三里穴可激活坐骨神经,继而通过延髓的三叉神经旁核激活孤束核,而后,孤束核直接或间接地协调传出通路,参与对机体的功能调节^[11]。

大多数探索针灸如何具体地激活感觉传入神经的研究都是在伤害性感受模型的基础上进行的。标准的伤害性感受模型是对啮齿动物的尾巴或爪子施加伤害性刺激,来观察动物对伤害性刺

激的反应时间(甩尾或撤爪潜伏期测试)^[12]。例如用针刺足三里穴(膝关节以下3 mm)可以产生镇痛效果,从而增加甩尾和撤爪的反应时间。研究的初步结果^[13]表明:针刺足三里穴可以通过机械刺激结缔组织来激活坐骨神经,从而发挥镇痛作用,用胶原酶破坏穴位周围的结缔组织可以阻断这些影响;反之,针刺所用针的旋转速度和表面粗糙度会影响结缔组织的受刺激程度,从而改变针灸效果。虽然具体的机制还不明确,但小鼠的初步实验结果^[14]表明:针刺可通过影响放线肌球蛋白细胞骨架的张力,从而诱发了对成纤维细胞(结缔组织中最常见的细胞)的刺激。未来的研究可以探索激活感觉神经的具体机制,以及该类型的机械刺激是否类似于应激激活蛋白激酶(stress-activated protein kinase, SAPK)/Jun氨基末端激酶(Jun amino-terminal kinase, JNK)通路介导的动脉内皮细胞的激活。SAPK和JNK通路可以激活哺乳动物免疫细胞和内皮细胞产生炎症因子,如TNF和IL-6,从而产生镇痛效果^[15-16]。足底注射TNF或IL-6可以预防啮齿类动物脚掌的伤害性感受,且TNF和IL-6所产生的镇痛作用可以被阿片类药物拮抗剂如纳洛酮或 μ -阿片受体拮抗剂所拮抗。研究^[17]表明:针灸可以诱导肥大细胞释放炎症细胞因子,这些细胞因子可以激活T淋巴细胞产生阿片类物质,进而激活感觉神经的 μ -阿片受体从而产生镇痛作用。基于以上两点,未来的研究可以探寻针灸与SAPK和JNK通路所发挥镇痛作用的机制是否具有相关性,进而完善针灸的镇痛机制。

电针产生镇痛效果的机制与针灸相似,电针和针刺环跳穴(由坐骨神经和臀神经支配的穴位)产生的镇痛作用都可以被阿片类药物拮抗剂(如纳洛酮)拮抗。但电针可以改变电刺激频率从而调整电针的效果^[18]。高频刺激可以导致成纤维细胞中的应力纤维偏离张力方向,而在低频刺激下,应力纤维的方向则没有规律。然而,这些机制似乎根据实验动物的免疫状态而有所不同。例如,在健康对照组大鼠中,电针在低频(<10 Hz)状态下作用于环跳穴,可以通过 μ -和 δ -阿片受体产生镇痛作用,在高频(>100 Hz)状态下,则是通过 κ -阿片受体来发挥镇痛作用;但在实验组大鼠(足底注射完全弗氏佐剂)中,低频和高频电针环跳穴都通过 μ -和 δ -阿片受体而不是 κ -阿片受体来发挥镇痛作用^[19]。因此,持续的炎症或疼痛可能会削弱 κ -阿片受体在高频电针中的镇痛作用。这些机制的研究对于设计新型无创穴位刺激技术具有重要意义。

2 穴位刺激的神经传出网络与炎症调控

中枢神经系统协调控制器官功能的3条效应通路为: HPA轴、交感神经系统以及副交感神经系统。HPA轴是一种稳定的体液调节途径, 通过血液传递信号。副交感神经系统是产生乙酰胆碱的神经通路, 乙酰胆碱是一种不稳定的神经递质, 寿命短, 可产生短暂的局部效应。交感神经系统是一种神经-体液调节系统, 它用节前胆碱能纤维(产生乙酰胆碱)或节后肾上腺素能纤维(产生儿茶酚胺)支配大部分器官。此外, 交感神经系统还可诱导肾上腺释放儿茶酚胺作用于整个机体。近年来的研究发现, 穴位刺激经神经传入网络, 在中枢神经系统进行信号整合, 最终通过上述3条效应通路发挥重要的炎症调控作用^[17]。

2.1 HPA轴与炎症调控

HPA轴是目前公认的参与炎症调节的经典通路, 当机体受到炎性刺激时, 外周神经将刺激信号传入感觉网络可以影响下丘脑室旁核分泌加压素和促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH), 这两种物质都能激活脑垂体前叶, 将促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)释放到血液中, 激活肾上腺皮质的束状带释放糖皮质激素(主要包括啮齿类动物体内的皮质酮和人体内的皮质醇)^[20]。糖皮质激素的半衰期为8~10 h。在细胞水平上, 哺乳动物糖皮质激素受体(glucocorticoid receptors, GRs)几乎在所有细胞中都有表达, 参与调节机体发育、新陈代谢以及机体炎症^[21]。

穴位刺激可以通过调节HPA轴, 从而调控糖皮质激素的释放并作用于全身, 进而发挥抗炎作用。研究^[17]发现: 针刺环跳穴可抑制完全弗氏佐剂诱导的小鼠足肿胀, 当行肾上腺切除或使用糖皮质激素抑制剂时, 这种保护作用随即消失。该研究表明针刺环跳穴可能通过调节体内糖皮质激素水平来缓解小鼠足部炎症。Wei等^[22]使用2.5%的右旋糖酐硫酸酯钠构建结肠炎小鼠模型, 观察电针和艾灸的抗炎效果, 结果显示: 电针和艾灸刺激小鼠关元穴和足三里穴, 可减少结肠炎小鼠肠道中炎性细胞浸润, 恢复结肠炎小鼠受损的肠道黏膜屏障, 缓解小鼠的焦虑行为。模型组与对照组相比, 下丘脑中CRH表达量下调; 而与模型组相比, 电针和艾灸可提升结肠炎小鼠下丘脑中CRH的水平。表明电针和艾灸可能通过调节HPA轴活性, 改善结肠炎小鼠的肠道炎症。Liu等^[23]研究发现:

电针刺激上巨虚穴可缓解肠易激综合征大鼠的内脏超敏状态和内脏痛, 其内在机制与CRH在下丘脑的表达差异有关, 较模型组大鼠相比, 经电针刺激后的大鼠下丘脑中CRH水平有所下调。通过上述研究结果可以发现, 在不同的炎症疾病中, HPA轴活性发生改变的方向和程度有所不同, 而穴位刺激对HPA轴的调节作用也是双向的, 目的是恢复疾病状态下异常HPA轴的稳态, 从而调控机体炎症反应。

2.2 自主神经系统与炎症调控

交感神经刺激首先传入并激活孤束核, 孤束核直接或间接激活交感神经系统的初级调节器延髓头端腹外侧区。交感神经贯穿脊髓, 在激活特定的神经节后, 通过节后神经支配包括肺、心、肾和胃肠道在内的大部分器官。交感神经调节的典型机制是通过激活肾上腺释放儿茶酚胺。儿茶酚胺的半衰期短(1~4 min), 可产生局部效应, 如肝糖原分解、心脏收缩和支气管舒张。

穴位电刺激可以诱导局部或全身儿茶酚胺的释放, 从而调节机体炎症反应, 这种效果取决于电针频率的高低。高频电针作用于足三里穴可通过调节啮齿动物肾上腺的节前神经来抑制卡拉胶所致的爪部炎症。相反, 低频电针作用于足三里穴可通过独立于肾上腺的局部交感节后神经调节来抑制足肿胀、肺白细胞迁移、手术创伤、脓毒症以及关节炎的动物模型的炎症^[24-26]。因此, 高频电针可能激活肾上腺髓质的节前神经以诱导全身儿茶酚胺释放, 而低频电针可能激活特定的交感节后神经以诱导神经源性去甲肾上腺素的局部释放。尽管调节机制不同, 但二者均对机体炎症有一定的调节作用。相关动物实验研究^[27-28]也发现: 免疫系统的局部交感神经调节具有抗炎作用, 这有助于关节炎等炎症性疾病的治疗。据推测, 许多交感神经的局部效应是由节后神经与巨噬细胞的直接相互作用所介导的。例如, 小鼠肠肌层的交感神经纤维释放的去甲肾上腺素可与肠肌层巨噬细胞上的 α -2肾上腺素能受体结合, 进而调节胃肠道运动^[29-30]。而对于脾脏交感神经, 则是释放去甲肾上腺素作用于 α -2肾上腺素能受体激活T淋巴细胞产生乙酰胆碱^[31]。乙酰胆碱和其他胆碱能激动剂(如尼古丁)与小鼠脾巨噬细胞上的 α 7烟碱胆碱能受体(α 7 nicotinic cholinergic receptors, α 7nAChRs)结合, 以抑制TNF等炎症因子的产生^[32]。此外, 交感神经刺激还可以通过抑制Fas等促凋亡蛋白的表达来预防手术创伤所致的淋巴细胞凋亡。

而对于副交感神经系统来说,迷走神经是哺乳动物连接中枢神经系统和内脏的主要副交感神经。有研究报道称电针刺激内关穴和足三里穴可以通过迷走神经刺激改善胃瘫患者的胃动力^[33]。同时,电针刺激足三里穴也可以通过刺激迷走神经来预防烧伤引起的炎症和肺组织损伤^[34]。而对于腹膜炎小鼠,该措施可以降低小鼠血清炎症细胞因子的水平^[35]。上述的这些效应可以通过迷走神经切断术来阻断,这更加证实了迷走神经在其中的重要作用。另有一项研究^[36]指出:电针刺激缺血性脑卒中小鼠的百会穴和大椎穴,可以改善脑血流灌注,通过刺激迷走神经减轻了脑损伤和细胞凋亡。

从分子角度看,迷走神经是一种能产生乙酰胆碱的胆碱能神经,乙酰胆碱是一种神经递质,半衰期很短,可引起局部效应,但这种神经递质的化学性质不稳定,不会引起全身效应。乙酰胆碱和其他胆碱能激动剂通过与 $\alpha 7nAChRs$ 结合抑制NF- κB 通路,从而抑制小鼠巨噬细胞TNF的产生^[37]。流行病学和临床试验都表明,尼古丁(胆碱能受体激动剂)可以抑制多种疾病的炎症过程,包括溃疡性结肠炎、关节炎和脓毒症^[38],但由于不良反应颇多,因此限制了其临床应用。通过以往的实验研究得知,脂多糖可激活TLR4受体,Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)激活NF- κB 和JAK2-STAT3通路,分别诱导TNF和IL-6的产生^[39-42]。而 $\alpha 7nAChR$ 激动剂可抑制脂多糖诱导的NF- κB 活化,也可抑制JAK2诱导的STAT3酪氨酸磷酸化,而不影响其丝氨酸磷酸化^[43]。上述研究结果均表明,迷走神经刺激或选择性 $\alpha 7nAChR$ 激动剂的使用均可以缓解体内炎症,从而帮助机体恢复稳态。

综上所述,关于穴位刺激研究者提出了3种维持机体生理稳态的功能模式。传统来讲,交感和副交感系统是相互对立以维持生理动态平衡的“拮抗”关系。但是除了这个经典的交感-副交感的拮抗关系外,人们还发现了二者的协同作用,在一些情况下,节前交感神经和迷走神经都可以汇聚在肾上腺髓质,释放乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)来激活嗜铬细胞分泌儿茶酚胺。另外,最新研究发现表明,在脓毒症模型小鼠中,副交感神经系统和交感神经系统之间的“顺序”联系抑制了脾TNF的产生。在这种情况下,副交感神经系统和交感神经系统作为同一机制的连续部分连接在一起。目前关于穴位刺激的神经调节机制研究开始逐步重视关于控制炎症和调节免疫的神经系

统功能组织的新模式。因此,当探究穴位刺激通过神经调节发挥作用的具体机制时,人们不应只专注于某一个神经系统,因为不同的神经系统间存在十分密切的直接或间接联系,单一因素的分析结果往往是不全面的。基于此,未来的相关研究应该综合考虑不同系统间的紧密联系,从而得到更加准确、清晰且全面的研究结果。

3 结语

穴位刺激有助于调控器官功能、重塑疾病期间生理稳态,多项研究表明:穴位刺激具有控制炎症和改善器官功能的潜力,穴位刺激的作用机制大多与神经系统相关,针灸和电针的机制研究为神经系统在调节免疫系统功能和炎症控制方面提供了强有力的理论支持。在炎症性疾病中,相比于传统药物的单一指向性治疗,穴位刺激有着更为综合的治疗效能。然而,目前仍存在着一些因素限制了穴位刺激技术的临床应用和发展:1)缺乏科学的穴位配伍,导致穴位刺激的研究结果单一,治疗效果受限;2)穴位刺激对不同人群的调节作用存在差异性,目前尚无研究对此作出总结;3)大多数的穴位刺激技术为有创操作,这在一定程度上限制了该技术的临床应用;4)穴位刺激技术的治疗效果存在有效时间阈及强度阈,但目前尚未得知在不同疾病中穴位刺激的最佳时长和强度。上述问题对穴位刺激技术的应用和发展有着重要的指导意义。未来的研究可能更加倾向于深入探索穴位刺激发挥调节作用的具体机制、整合不同神经调节路径以期完善穴位刺激在炎症性疾病中的调节作用以及发展新型无创的穴位刺激技术。

综上,综合利用不同神经元网络的协调控制以得到最佳的疾病控制效果。尽管存在许多尚未解决的问题,但穴位刺激在调节免疫功能及控制炎症等领域仍然具有巨大潜力。

参考文献

1. Grech D, Li Z, Morcillo P, et al. Intraoperative low-frequency electroacupuncture under general anesthesia improves postoperative recovery in a randomized trial[J]. *J Acupunct Meridian Stud*, 2016, 9(5): 234-241.
2. Zhao ZQ. Neural mechanism underlying acupuncture analgesia[J]. *Prog Neurobiol*, 2008, 85(4): 355-375.

3. Acar HV. Acupuncture and related techniques during perioperative period: A literature review[J]. *Complement Ther Med*, 2016, 29: 48-55.
4. Kagitani F, Uchida S, Hotta H. Afferent nerve fibers and acupuncture[J]. *Auton Neurosci*, 2010, 157(1/2): 2-8.
5. Inoue T, Abe C, Sung SS, et al. Vagus nerve stimulation mediates protection from kidney ischemia-reperfusion injury through $\alpha 7nAChR+$ splenocytes[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(5): 1939-1952.
6. Gautron L, Elmquist JK, Williams KW. Neural control of energy balance: translating circuits to therapies[J]. *Cell*, 2015, 161(1): 133-145.
7. Bouton CE, Shaikhouni A, Annetta NV, et al. Restoring cortical control of functional movement in a human with quadriplegia[J]. *Nature*, 2016, 533(7602): 247-250.
8. Pavlov VA, Tracey KJ. Neural regulation of immunity: molecular mechanisms and clinical translation[J]. *Nat Neurosci*, 2017, 20(2): 156-166.
9. Avanzini P, Abdollahi RO, Sartori I, et al. Four-dimensional maps of the human somatosensory system[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(13): E1936-1943.
10. Ghitani N, Chesler AT. The anatomy of the baroreceptor reflex[J]. *Cell Rep*, 2019, 29(8): 2121-2122.
11. Driessen AK. Vagal afferent processing by the paratrigeminal nucleus[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 1110.
12. Du K, Wang X, Chi L, et al. Role of sigma-1 receptor/p38 MAPK inhibition in acupoint catgut embedding-mediated analgesic effects in complete Freund's adjuvant-induced inflammatory pain[J]. *Anesth Analg*, 2017, 125(2): 662-669.
13. Kwon S, Lee Y, Park HJ, et al. Coarse needle surface potentiates analgesic effect elicited by acupuncture with twirling manipulation in rats with nociceptive pain[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 1.
14. Langevin HM, Bouffard NA, Badger GJ, et al. Subcutaneous tissue fibroblast cytoskeletal remodeling induced by acupuncture: evidence for a mechanotransduction-based mechanism[J]. *J Cell Physiol*, 2006, 207(3): 767-774.
15. Hsu HJ, Lee CF, Locke A, et al. Stretch-induced stress fiber remodeling and the activations of JNK and ERK depend on mechanical strain rate, but not FAK[J]. *PLoS One*, 2010, 5(8): e12470.
16. Taguchi R, Taguchi T, Kitakoji H. Involvement of peripheral opioid receptors in electroacupuncture analgesia for carrageenan-induced hyperalgesia[J]. *Brain Res*, 2010, 1355: 97-103.
17. Ulloa L, Quiroz-Gonzalez S, Torres-Rosas R. Nerve stimulation: immunomodulation and control of inflammation[J]. *Trends Mol Med*, 2017, 23(12): 1103-1120.
18. Li Y, Yang M, Wu F, et al. Mechanism of electroacupuncture on inflammatory pain: neural-immune-endocrine interactions[J]. *J Tradit Chin Med*, 2019, 39(5): 740-749.
19. Yen LT, Hsieh CL, Hsu HC, et al. Targeting ASIC3 for relieving mice fibromyalgia pain: roles of electroacupuncture, opioid, and adenosine[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 46663.
20. Speer KE, Semple S, Naumovski N, et al. HPA axis function and diurnal cortisol in post-traumatic stress disorder: a systematic review[J]. *Neurobiol Stress*, 2019, 11: 100180.
21. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(4): 233-247.
22. Wei D, Zhao N, Xie L, et al. Electroacupuncture and moxibustion improved anxiety behavior in DSS-induced colitis mice[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2019, 2019: 2345890.
23. Liu HR, Fang XY, Wu HG, et al. Effects of electroacupuncture on corticotropin-releasing hormone in rats with chronic visceral hypersensitivity[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(23): 7181-7190.
24. Kim HW, Kang SY, Yoon SY, et al. Low-frequency electroacupuncture suppresses zymosan-induced peripheral inflammation via activation of sympathetic post-ganglionic neurons[J]. *Brain Res*, 2007, 1148: 69-75.
25. Santos-Almeida FM, Domingos-Souza G, Meschiari CA, et al. Carotid sinus nerve electrical stimulation in conscious rats attenuates systemic inflammation via chemoreceptor activation[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 6265.
26. Kim HW, Uh DK, Yoon SY, et al. Low-frequency electroacupuncture suppresses carrageenan-induced paw inflammation in mice via sympathetic post-ganglionic neurons, while high-frequency EA suppression is mediated by the sympathoadrenal medullary axis[J]. *Brain Res Bull*, 2008, 75(5): 698-705.
27. Bassi GS, Brognara F, Castania JA, et al. Baroreflex activation in conscious rats modulates the joint inflammatory response via sympathetic function[J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 49: 140-147.
28. Bassi GS, Dias DPM, Franchin M, et al. Modulation of experimental arthritis by vagal sensory and central brain stimulation[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 64: 330-343.
29. Gabanyi I, Muller PA, Feighery L, et al. Neuro-immune Interactions Drive Tissue Programming in Intestinal Macrophages[J]. *Cell*, 2016, 164(3): 378-391.
30. Muller PA, Kosco B, Rajani GM, et al. Crosstalk between muscularis macrophages and enteric neurons regulates gastrointestinal motility[J]. *Cell*, 2014, 158(2): 300-313.
31. Pena G, Cai B, Ramos L, et al. Cholinergic regulatory lymphocytes re-establish neuromodulation of innate immune responses in sepsis[J]. *J Immunol*, 2011, 187(2): 718-725.
32. Rosas-Ballina M, Olofsson PS, Ochani M, et al. Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit[J]. *Science*, 2011, 334(6052): 98-101.
33. Ouyang H, Yin J, Wang Z, et al. Electroacupuncture accelerates gastric emptying in association with changes in vagal activity[J]. *Am J Physiol*

- Gastrointest Liver Physiol, 2002, 282(2): G390-G396.
34. Song XM, Wu XJ, Li JG, et al. The effect of electroacupuncture at ST36 on severe thermal injury-induced remote acute lung injury in rats[J]. Burns, 2015, 41(7): 1449-1458.
 35. Torres-Rosas R, Yehia G, Peña G, et al. Dopamine mediates vagal modulation of the immune system by electroacupuncture[J]. Nat Med, 2014, 20(3): 291-295.
 36. Chi L, Du K, Liu D, et al. Electroacupuncture brain protection during ischemic stroke: A role for the parasympathetic nervous system[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2018, 38(3): 479-491.
 37. Ulloa L. The cholinergic anti-inflammatory pathway meets microRNA[J]. Cell Res, 2013, 23(11): 1249-1250.
 38. Corsi-Zuelli F, Brognara F, Quirino G, et al. Neuroimmune interactions in schizophrenia: focus on vagus nerve stimulation and activation of the alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor[J]. Front Immunol, 2017, 8: 618.
 39. de Jonge WJ, Ulloa L. The alpha7 nicotinic acetylcholine receptor as a pharmacological target for inflammation[J]. Br J Pharmacol, 2007, 151(7): 915-929.
 40. de Jonge WJ, van der Zanden EP, The FO, et al. Stimulation of the vagus nerve attenuates macrophage activation by activating the Jak2-STAT3 signaling pathway[J]. Nat Immunol, 2005, 6(8): 844-851.
 41. Pena G, Cai B, Deitch EA, et al. JAK2 inhibition prevents innate immune responses and rescues animals from sepsis[J]. J Mol Med (Berl), 2010, 88(8): 851-859.
 42. Pena G, Cai B, Liu J, et al. Unphosphorylated STAT3 modulates alpha 7 nicotinic receptor signaling and cytokine production in sepsis[J]. Eur J Immunol, 2010, 40(9): 2580-2589.
 43. Peña G, Cai B, Liu J, et al. Unphosphorylated STAT3 modulates alpha 7 nicotinic receptor signaling and cytokine production in sepsis[J]. Eur J Immunol, 2010, 40(9): 2580-2589.

本文引用: 李治玺, 李文志, 郑东友. 穴位刺激神经调节机制与机体炎症调控的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(3): 738-743. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.03.033

Cite this article as: LI Zhixi, LI Wenzhi, ZHENG Dongyou. Research progress of acupoint stimulation in neuromodulation mechanism and body's inflammation regulation[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2022, 42(3): 738-743. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.03.033