

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2025.03.025

## · 专论与综述 ·

## 脾脑轴在神经病理性疼痛中作用机制的研究进展\*

韩守孟<sup>1</sup> 陈欣<sup>2</sup> 马莉<sup>3</sup> 王莹<sup>1</sup> 王龙<sup>1Δ</sup>

(1 武汉大学人民医院 湖北 武汉 430060; 2 陕西省人民医院 陕西 西安 710068;

3 佛山市第一人民医院 广东 佛山 528000)

**摘要:**神经病理性疼痛(neuropathic pain, NP)是一种由神经系统损伤或疾病引发的慢性疼痛状态,以自发性疼痛、痛觉过敏和痛觉异常为主要特征。近年来,脾-脑轴在调节疼痛感知和免疫应答中的关键作用日益受到关注。作为重要的外周免疫器官,脾脏通过神经和免疫双重信号通路与中枢神经系统进行动态交互,进而调控神经炎症反应和疼痛敏感性。这一调节过程涉及脾脏免疫细胞的募集与活化、神经递质的释放与传导,以及脾脏与脑组织之间的神经元网络连接。深入研究揭示了脾-脑轴在疼痛的起始、维持及其并发症中的核心地位,尤其在疼痛相关的情绪障碍发生机制中发挥重要作用。基于对脾-脑轴调控机制的深入认识,研究者正在积极探索新的治疗靶点和干预策略,这可能为神经病理性疼痛的临床管理开辟新途径。未来研究需要进一步阐明脾-脑轴介导的生理和病理过程,以推动疼痛治疗和神经免疫学领域的创新发展。

**关键词:**脾-脑轴;神经病理性疼痛;免疫调节;神经炎症;治疗靶点

**中图分类号:**R3;R745 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2025)03-590-11

## Spleen-Brain Axis Role in Neuropathic Pain: Research Progress\*

HAN Shou-meng<sup>1</sup>, CHEN Xin<sup>2</sup>, MA Li<sup>3</sup>, WANG Ying<sup>1</sup>, WANG Long<sup>1Δ</sup>

(1 Department of Anesthesiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei, 430060, China;

2 Department of Anesthesiology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710068, China;

3 Department of Anesthesiology, The First People's Hospital of Foshan, Foshan, Guangdong, 528000, China)

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(82201549);

吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金项目(320.6750.2024-15-54)

作者简介:韩守孟(1995-),男,博士研究生,主要研究方向:神经病理性疼痛,

E-mail: hsm0520@whu.edu.cn

Δ 通讯作者:王龙(1973-),男,博士生导师,教授,主要研究方向:麻醉与心电生理,

E-mail: wanglongwhu@163.com

(收稿日期:2024-11-27)

**ABSTRACT:** Neuropathic pain (NP) is a chronic pain condition resulting from damage to or dysfunction of the nervous system, characterized by spontaneous pain, hyperalgesia, and allodynia. Recently, the spleen-brain axis has attracted significant attention as a critical pathway in the regulation of pain perception and immune responses. As a pivotal lymphoid organ, the spleen communicates with the brain through both neural and immune signals, thereby modulating neuroinflammation and pain sensitivity. The mechanisms underlying the spleen-brain axis include the activation of immune cells within the spleen, neurotransmitter signaling, and neuronal interactions between the spleen and the brain. Extensive research into this axis has highlighted its central role in the initiation, persistence, and comorbidity of pain, particularly with respect to mood disorders. Building on current knowledge of the regulatory mechanisms of the spleen-brain axis, novel therapeutic targets and approaches are being actively explored, offering potential new avenues for the management of neuropathic pain. Future research should continue to probe the physiological and pathological mechanisms involved in the spleen-brain axis to further advance both pain management and neuroimmunology.

**Key words:** Spleen-brain axis; Neuropathic pain; Immune modulation; Neuroinflammation; Therapeutic targets

**Chinese Library Classification (CLC):** R3; R745 **Document code:** A

**Article ID:** 7673-6273(2025)03-590-11

## 前言

神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP) 是一种由神经系统病变或疾病引发的疼痛, 通常表现为自发性疼痛、对疼痛刺激的过度反应 (即痛觉过敏) 以及对非疼痛刺激的异常反应 (即痛觉异常) [1,2]。其特征包括持续性疼痛、刺痛、灼痛等感觉不适, 并常伴随情绪和睡眠障碍 [2,3]。常见的病因包括糖尿病性神经病、带状疱疹后神经痛、脊髓损伤和多发性硬化等 [3]。脾 - 脑轴是指脾脏与大脑之间的相互作用, 尤其是在免疫调节中的重要性。通过释放细胞因子和免疫细胞, 脾脏可以影响大脑的炎症反应及疼痛感知 [4,5]。这一轴线在神经免疫调节中扮演关键角色, 能够调节神经系统的炎症状态, 从而影响神经病理性疼痛的发生和发展 [4,5]。通过理解脾 - 脑轴的机制, 可能为 NP 的治疗提供新的靶点和策略。

## 1 脾 - 脑轴的解剖学与生理学基础

### 1.1 脾脏的免疫功能

作为人体最大的淋巴器官, 脾脏在免疫、造血和炎症反应中发挥着关键作用。脾脏不仅是免疫系统的重要组成部分, 还参与了多种生理过程, 包括对血液中病原体的监测和清除 [6]。脾脏内的巨噬细胞和淋巴细胞在免疫反应中起着至关重要的作用, 尤其是在对血源性病原体的防御中 [7]。此外, 脾脏在心力衰竭等疾病中也显示出其重要性, 研究表明脾脏与骨髓之间的相互作用可能影响免疫反应和炎症状态 [8]。

脾脏的结构和功能与其他淋巴器官 (如淋巴结) 有所不同, 脾脏的红髓和白髓区域各自承担不同的免疫功能 [9]。脾脏的先天免疫功能主要体现在其对病原体的快速反应能力上。当病原体进入体内, 脾脏中的巨噬细胞和树突状细胞能够迅速识别并吞噬这些外来物质, 同时释

放多种细胞因子,激活其他免疫细胞的反应<sup>[10]</sup>。例如,CD4<sup>+</sup>淋巴组织诱导细胞(LTi细胞)在脾脏中发挥着重要作用,它们能够产生白细胞介素-22促进先天免疫反应,增强机体对感染的抵抗力<sup>[11]</sup>。

在脾脏中,T细胞和B细胞的相互作用以及与抗原呈递细胞的联系对于有效的适应性免疫反应至关重要<sup>[12]</sup>。这些细胞在脾脏中进行增殖和分化。B细胞在脾脏的生发中心(germinal centers)中成熟,并产生特异性抗体,以应对特定的病原体<sup>[13]</sup>。T细胞则通过识别抗原并激活其他免疫细胞来发挥作用,确保机体对感染的有效应对<sup>[9]</sup>。脾脏中T细胞和B细胞相互作用的关键方面之一是特化间质细胞的作用。这些间质细胞提供了必要的信号,促进了T细胞和B细胞在脾脏结构中的迁移和定位。例如,动脉周围间质细胞已被证明可以引导T细胞从红髓迁移到白髓,在那里它们可以与B细胞相互作用并参与生发中心反应<sup>[9]</sup>。此外,特定的巨噬细胞亚群的存在,如SIGN-R1<sup>+</sup>巨噬细胞,对于生发中心B细胞的成熟至关重要,突显了脾脏微环境在塑造免疫反应中的重要性<sup>[14]</sup>。

此外,脾脏在应对全身性炎症和感染时的作用也逐渐受到重视,尤其是在缺血性中风等情况下,脾脏的功能可能会影响中枢神经系统的炎症反应<sup>[15,16]</sup>。脾脏的结构使其能够有效地支持适应性免疫反应。脾脏的红髓区域负责过滤血液中的病原体,而白髓区域则富含淋巴细胞,主要是B细胞和T细胞。在脾脏中,T细胞通过与周围的细胞相互作用,能够从红髓迁移到白髓,从而参与适应性免疫反应<sup>[9]</sup>。此外,近年来B细胞的调节功能引起了广泛关注。B细胞不仅负责抗体的产生,还在调节T细胞反应中发挥关键作用。调节性B细胞(Bregs)已被确定为维持免疫耐受和防止自身免疫疾病中过度

炎症的关键参与者<sup>[17]</sup>。这些Bregs通过分泌如白细胞介素-10(IL-10)等细胞因子发挥其作用,可以抑制促炎性T细胞反应并促进调节性T细胞的分化<sup>[18]</sup>。这突显了脾脏中T细胞和B细胞之间的动态相互作用,这两种细胞类型可以相互影响并共同贡献于整体免疫景观。同时脾脏中的单核细胞和巨噬细胞也在清除病原体和呈递抗原方面发挥重要作用<sup>[19]</sup>。

近年来的研究表明,脾脏在适应性免疫中的作用不仅限于抗体的产生,还涉及到免疫记忆的形成<sup>[19]</sup>。例如,经过训练的免疫细胞在脾脏中能够维持长期的免疫记忆,从而在再次接触相同病原体时迅速作出反应<sup>[19]</sup>。因此,脾脏不仅是适应性免疫反应的中心,也是维持免疫记忆的重要场所。

## 1.2 脾脏的神经支配

脾脏是一个重要的免疫器官,其功能受到复杂的神经支配,主要包括脾神经和脾迷走神经。脾神经主要由交感神经纤维组成,这些纤维起源于胸段脊髓的交感神经节,并通过脾动脉进入脾脏。交感神经的作用主要是调节脾脏的血流和免疫反应,促进脾脏在应对感染和炎症时的功能<sup>[13]</sup>。

脾脏的交感神经支配在免疫反应中起着重要作用。脾脏内神经纤维的分布已广泛绘制,揭示了交感神经与多种免疫细胞类型(包括T细胞和树突状细胞)之间的密切关联。这一复杂的网络表明,交感神经不仅为免疫激活提供信号,还在脾脏微环境中免疫细胞的定位和功能中发挥作用。免疫荧光染色技术显示,交感神经存在于所有脾脏区域,突显了它们在细胞和体液免疫反应中的潜在作用<sup>[20]</sup>。除了交感神经递质的直接影响外,通过 $\beta$ -肾上腺素受体调节免疫细胞活性已被确定为一条关键途径。例如,给予 $\beta$ 2-肾上腺素受体激动剂已被证明可以通过恢

复 T 细胞稳态来纠正免疫血小板减少症, 这表明交感信号可以显著影响 T 细胞分化和功能。这突显了交感神经支配在维持免疫平衡和应对病理状况中的重要性<sup>[21]</sup>。此外, 交感神经的激活还与脾脏的淋巴细胞迁移和抗体产生密切相关<sup>[22]</sup>。

另一方面, 脾迷走神经则主要负责脾脏的副交感神经支配。迷走神经通过其腹腔神经分支与脾脏相连, 参与调节脾脏的免疫功能。迷走神经的激活能够通过释放乙酰胆碱 (acetylcholine) 来抑制脾脏内的炎症反应, 这一过程被称为胆碱能抗炎通路<sup>[23]</sup>。研究发现, 迷走神经的刺激可以显著降低脾脏内促炎细胞因子的水平, 从而减轻全身炎症反应<sup>[24]</sup>。

脾脏的神经支配不仅影响其自身的功能, 还与全身的免疫反应密切相关。脾脏通过神经信号与中枢神经系统相互作用, 形成了一个复杂的神经 - 免疫网络。例如, 脾脏的交感神经和迷走神经共同调节脾脏内的免疫细胞, 影响其对感染和炎症的反应<sup>[25]</sup>。此外, 脾脏的神经支配还可能在一些疾病状态下发生变化, 例如在慢性炎症或自身免疫性疾病中, 脾神经功能可能受到损害, 从而影响其免疫调节能力<sup>[26]</sup>。

脾脏的神经支配通过交感和副交感神经的相互作用, 调节脾脏的免疫功能和全身的炎症反应。这一机制为理解脾脏在免疫调节中的作用提供了重要的基础, 也为未来的治疗策略提供了新的思路。

### 1.3 脾与脑的神经联系

大脑与脾脏之间的神经连接是一个复杂且至关重要的领域, 涉及多个脑区的直接投射, 特别是杏仁核、下丘脑旁核 (PVN) 以及其他相关区域<sup>[27]</sup>。

杏仁核与脾脏之间的神经连接通过 GABA 能神经元和乙酰胆碱能神经元的相互作用来调

节免疫反应。在慢性疼痛状态下, 杏仁核的 GABA 能神经元对脊髓投射的抑制作用增强, 从而影响脾脏的 Th2 免疫细胞的比例<sup>[28]</sup>。这种调节机制表明, 杏仁核不仅参与情绪和行为的调控, 还通过其对脾脏的影响参与免疫反应的调节。

下丘脑旁核 (PVN) 与脾脏的神经连接同样至关重要。PVN 通过迷走神经向 DMV 发送信号, 进而影响脾脏的免疫功能。研究发现, PVN 的神经元能够整合来自内脏和其他脑区的信号, 从而调节脾脏的免疫反应<sup>[29]</sup>。这种神经 - 免疫交互作用在高血压等病理状态下尤为重要, 表明 PVN 在调节脾脏免疫反应中的核心作用<sup>[30]</sup>。尾侧背运动核 (DMN) 被认为通过释放 CART 肽来调节脾功能, 该肽的作用是抑制炎症。这一发现进一步证明了神经免疫轴的存在, 在该轴中, 中枢神经系统信号直接影响外周免疫反应, 特别是在炎症的背景下<sup>[31]</sup>。

此外, 脾脏的神经支配还涉及到迷走神经的其他分支, 这些分支不仅包含去甲肾上腺素能纤维, 还包含胆碱能纤维。研究表明, 脾脏的电刺激可以通过  $\beta$ 2- 肾上腺素能受体和  $\alpha$ 7 烟碱型乙酰胆碱受体的信号通路来抑制炎症反应<sup>[32]</sup>。这种多重信号通路的存在进一步强调了脾脏在神经 - 免疫交互中的重要性。

大脑与脾脏之间的神经连接通过复杂的神经通路和神经元网络实现, 尤其是杏仁核、下丘脑旁核和迷走神经背核在这一过程中扮演着重要角色。这些连接不仅影响脾脏的免疫功能, 还可能在多种疾病的病理生理过程中发挥作用<sup>[33]</sup>。

### 1.4 神经递质与免疫调节

神经递质和免疫功能之间存在复杂的相互作用, 其在脾 - 脑轴的免疫调节中扮演着重要角色, 已知乙酰胆碱通过作用于各种免疫细胞

来调节免疫反应,包括 T 细胞和巨噬细胞,它可以影响细胞因子的产生和细胞激活<sup>[34,35]</sup>。最近的研究强调了胆碱能抗炎途径,这表明乙酰胆碱可以抑制促炎细胞因子的释放,从而在维持免疫稳态中发挥重要作用<sup>[36]</sup>。在多发性硬化症(MS)患者中,ACh 的水平降低与炎症因子如 IL-1 $\beta$  和 IL-17 的升高相关,也证明了 ACh 可能在神经炎症过程中发挥保护作用<sup>[37]</sup>。

谷氨酸(Glu)作为主要的兴奋性神经递质,对免疫调节也具有重要意义。它已被证明会影响免疫细胞的激活和增殖,特别是在神经炎症<sup>[38]</sup>的背景下。由 Glu 和  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)介导的兴奋性和抑制性信号之间的平衡对正常的免疫功能至关重要。研究发现,TNF- $\alpha$  的升高与谷氨酸的过度释放有关,这可能导致神经元的兴奋性毒性,从而加剧神经退行性疾病的进展<sup>[39]</sup>。此外,TNF- $\alpha$  还被认为通过调节谷氨酸转运体的表达,影响谷氨酸在突触间隙的浓度,进一步影响神经元的兴奋性<sup>[39]</sup>。另一方面,这种平衡的失调可导致病理条件,包括自身免疫性疾病和慢性炎症<sup>[38,40]</sup>。

GABA 主要被认为是其在中枢神经系统中的抑制作用,但它也发挥免疫调节作用。GABA 受体在各种免疫细胞上表达,它们的激活可导致炎症减少和调节免疫反应<sup>[41,42]</sup>。例如,GABA 已被证明可以抑制 T 细胞的激活和细胞因子的产生,这表明在炎症条件下具有保护作用<sup>[43,44]</sup>。一项研究显示,在抑郁症患者中,GABA 水平的降低与 IL-6 水平的升高相关联,提示炎症可能通过影响 GABAergic 系统来参与抑郁症的病理机制<sup>[45]</sup>。此外,另一项研究发现,IL-6 的水平与大脑中 GABA 的合成有直接关系,表明 IL-6 可能通过调节 GABA 的合成来影响情绪状态<sup>[46]</sup>。

脾-脑轴内这些神经递质之间的相互作用强调了神经免疫通信的复杂性。中枢神经系统

可以通过神经递质信号通路影响外周免疫反应,这在应激和炎症<sup>[47,48]</sup>的环境中尤其相关。理解这些机制可能为管理免疫相关疾病的新治疗策略提供见解。

因此,ACh、Glu 和 GABA 在免疫反应调节中的作用突出了神经递质信号在维持免疫稳态中的重要性,以及在治疗干预中靶向这些通路的潜力。

## 2 脾-脑轴在神经病理性疼痛中的调控机制

### 2.1 脾脏免疫系统在神经病理性疼痛中的研究进展

在神经病理性疼痛与免疫细胞之间的复杂交互中,免疫系统被认为是疼痛发生和维持的重要驱动因素之一。NP 通常由神经系统损伤或疾病引发,其特征包括免疫细胞的激活和炎症反应<sup>[34,49]</sup>。研究显示,小胶质细胞和 T 细胞等免疫细胞在 NP 的发生中起着至关重要的作用<sup>[50]</sup>。小胶质细胞在神经损伤后被激活,释放多种细胞因子,这些因子不仅促进疼痛信号的传递,还可能导致神经元的过度兴奋<sup>[51]</sup>。

此外,外周免疫细胞的浸润也被认为是 NP 的重要组成部分。CCL2 等趋化因子在神经损伤后上调,促进单核细胞和巨噬细胞的招募,这些细胞在疼痛的维持中起着重要作用<sup>[52]</sup>。研究发现,免疫细胞的活化不仅影响疼痛的感知,还可能通过释放抗炎因子来调节疼痛的缓解过程<sup>[53]</sup>。

在慢性疼痛的背景下,T 细胞的作用也逐渐受到关注。T 细胞不仅参与疼痛的发生,还在疼痛的解决中发挥重要作用。研究表明,调节性 T 细胞(Tregs)在 NP 中可能通过抑制炎症反应来减轻疼痛<sup>[54]</sup>。此外,神经元与免疫细胞之间的双向信号传递机制也在疼痛的调节中起着重要作用,神经元释放的神经肽可以影响免疫细胞的功能,而免疫细胞释放的细胞因子又可以调节

神经元的敏感性<sup>[55]</sup>。

NP 与免疫细胞之间的相互作用是一个复杂的过程,涉及多种细胞类型和信号通路。深入理解这些相互作用不仅有助于揭示疼痛的机制,还可能为开发新的治疗策略提供新的思路<sup>[56-58]</sup>。

## 2.2 脾 - 脑轴作用机制的研究进展

脾脏不仅是免疫系统的关键组成部分,还通过神经信号与大脑进行沟通,影响疼痛的感知和调节。近年来的研究表明,脾脏的神经支配在调节全身炎症和免疫反应中起着重要作用,这可能与神经病理性疼痛的发生和维持密切相关<sup>[59]</sup>。研究发现,大脑通过特定的神经通路直接控制适应性免疫反应。具体而言,表达促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)的中央杏仁核(CeA)和下丘脑室旁核(PVN)的神经元与脾神经相连。这些神经元的活性能够增强浆细胞的产生,并增加抗原特异性 IgG 抗体水平。通过开发一种行为训练(让小鼠站在高处的平台上),可以激活 CeA 和 PVN 的 CRH 神经元,进而增强浆细胞的形成和抗体产生。B 细胞上的  $\alpha 9$  亚型的乙酰胆碱受体是脾神经活动增强浆细胞形成的关键。实验表明,这一受体的缺失会显著削弱免疫反应<sup>[27]</sup>。

脾 - 脑轴的作用可以通过多种机制来理解。例如脾脏的交感神经支配可以调节脾脏内的免疫反应,从而影响疼痛的感知<sup>[30]</sup>。此外,脾脏与大脑之间的信号传递可能通过调节神经炎症反应来影响疼痛的敏感性<sup>[60]</sup>。

研究还发现,脾脏中的特定免疫细胞,如 T 细胞和巨噬细胞,能够通过与中枢神经系统的相互作用,促进或抑制神经病理性疼痛的发生<sup>[61]</sup>。这些细胞在脊髓和大脑中的活动可能导致疼痛信号的增强或减弱,从而影响患者的疼痛体验<sup>[62]</sup>。例如,脾脏中的抗炎性细胞可能通过释放抗炎因子来减轻疼痛,而促炎性细胞则可能加重疼

痛感受<sup>[53]</sup>。在神经病理性疼痛发展的早期阶段,外周巨噬细胞中的过氧化物酶体增殖物激活受体  $-\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) 信号传导与通过调节外周巨噬细胞的浸润及其在受损神经处产生促炎因子来减少触觉异常性疼痛有关<sup>[53]</sup>。CCI 或 PSNL 后将 IL-4 应用于坐骨神经,通过信号转导器和转录激活剂 6 (STAT6) 依赖性途径,诱导巨噬细胞从促炎表型转变为抗炎表型,从而导致巨噬细胞分泌阿片类药物肽甲硫脑啡肽、强啡肽 A1-17 和  $\beta$ - 内啡肽,从而减少机械过敏<sup>[63-65]</sup>。

脾 - 脑轴在神经病理性疼痛的发生和维持中起着重要作用,未来的研究应进一步探讨这一轴线的具体机制,以期为疼痛管理提供新的思路和方法。

## 2.3 脾 - 脑轴在疼痛共病中的研究进展

脾 - 脑轴在疼痛共病中的作用是一个新兴的研究领域,它突出了神经系统和免疫系统之间复杂的相互作用。慢性疼痛通常与各种心理障碍共存,导致疼痛感知和情绪健康之间复杂的相互作用。应激、炎症和疼痛之间的相互作用也通过脾 - 脑轴介导。应激诱导的炎症可激活脾脏免疫反应,进而影响大脑功能和疼痛感知<sup>[66]</sup>。

脾 - 脑轴的研究还揭示了神经病理性疼痛与情绪障碍之间的联系。慢性疼痛患者常常伴随抑郁和焦虑等情绪问题,这可能与脾脏和大脑之间的相互作用有关<sup>[61]</sup>。因此,理解脾 - 脑轴在神经病理性疼痛中的作用,不仅有助于揭示疼痛的生物学机制,还可能为开发新的治疗策略提供新的靶点<sup>[67]</sup>。

脾 - 脑轴集成了神经和免疫反应,可以影响慢性疼痛的严重程度和持久性。未来的研究应继续探索这些联系,以确定新的治疗策略,能够有效地解决疼痛及其相关疾病的多面性本质。

## 3 脾 - 脑轴调控疼痛介导免疫反应的临床应用前景

### 3.1 疼痛治疗的新靶点

近年来, 研究表明脾脏在免疫调节和疼痛管理中发挥着重要作用。这提示基于脾 - 脑轴的调节机制可以寻找新的疼痛治疗方法, 包括药物干预和神经调节<sup>[59]</sup>。通过对脾神经的调节, 可以有效地影响炎症反应, 从而减轻慢性疼痛<sup>[68]</sup>。例如, 脾神经的神经调节可以通过刺激脾脏来降低循环中的肿瘤坏死因子  $\alpha$  水平, 这在慢性炎症模型中显示出显著的效果<sup>[68]</sup>。

此外, 神经调节技术, 如迷走神经刺激(VNS), 也被认为是治疗慢性疼痛的有效方法<sup>[69]</sup>。VNS 不仅可以调节脾脏的免疫反应, 还能通过促进特定的脂质分子(如专门的促分解介质)的产生来减轻疼痛<sup>[70]</sup>。这些介质在炎症的分解阶段发挥作用, 有助于恢复组织的正常功能<sup>[70]</sup>。

在药物干预方面, 针对脾 - 脑轴的治疗策略正在开发中, 旨在通过调节脾脏的神经信号来改善疼痛管理。这种方法的优势在于它能够减少传统药物(如阿片类药物)带来的副作用, 同时提供有效的疼痛缓解<sup>[67, 70, 71]</sup>。此外, 研究还表明, 脾脏的神经调节可以通过影响中枢神经系统的功能来改善疼痛感知, 这为未来的治疗提供了新的方向<sup>[68, 70]</sup>。

基于脾 - 脑轴的疼痛治疗方法, 结合药物干预和神经调节, 展现出良好的前景, 可能为慢性疼痛患者提供新的治疗选择<sup>[68, 70, 71]</sup>。

### 3.2 未来研究方向

脾脏在过滤血源性病原体和调节免疫反应中起着至关重要的作用, 它与大脑的相互作用可以了解系统免疫反应如何影响神经功能提供见解<sup>[72]</sup>。

脾脏和其他免疫器官之间的相互作用, 如淋巴结和骨髓, 对免疫调节的全面理解是必不可少的。最近的研究强调了淋巴结在调节免疫反应中的重要性及其在脑免疫<sup>[73]</sup>中的潜在作

用。骨髓, 传统上被认为是一个主要的造血器官, 现在被认为是它积极参与免疫调节, 这表明它也可能影响神经免疫相互作用<sup>[74]</sup>。此外, 疼痛和免疫相互作用的分子机制是一个新兴的研究领域。慢性疼痛疾病通常涉及神经炎症, 其中免疫细胞和细胞因子在调节疼痛通路中发挥关键作用<sup>[67]</sup>。研究免疫信号如何影响伤害性感受回路可能会催生出慢性疼痛综合征更好的管理策略<sup>[75]</sup>。

此外, 神经免疫串扰的概念越来越流行, 有证据表明神经元可以积极参与免疫反应, 从而影响疼痛感知和免疫调节<sup>[76]</sup>。这凸显了需要跨学科的方法, 整合免疫学和神经科学揭示疼痛和免疫的复杂性<sup>[77]</sup>。

未来的研究应该优先探索脾脑轴和其他免疫器官之间的联系, 以及疼痛和免疫的分子机制, 增强我们理解神经免疫相互作用及其对健康和疾病的影响。

## 4 结论

近期研究强调了脾 - 脑轴在神经病理性疼痛中的重要作用, 尤其是在调节免疫反应和神经炎症中对疼痛持续的影响。脾 - 脑轴促进了免疫系统与中枢神经系统之间的交流, 从而影响疼痛通路, 并可能为新疗法提供靶点。研究脾 - 脑轴对于推动疼痛治疗和神经免疫学研究至关重要。未来的研究应集中于阐明其潜在机制, 并探索利用这一轴的新型治疗策略, 这可能为神经病理性疼痛的管理带来突破性进展。

## 参 考 文 献(References)

- [1] Lim EY, Kim YT. Food-Derived Natural Compounds for Pain Relief in Neuropathic Pain [J]. Biomed Research International, 2016, 2016: 1-12.
- [2] 中国神经病理性疼痛诊疗指南制订专家组, 中国老年保健协会疼痛病学分会, 程志祥, 等. 中国神经病理性疼痛诊疗指南(2024版)[J]. 中华疼痛学

- 杂志, 2024, (04): 484-508.
- [3] Bekircan-Kurt CE, İnan B, Bulut O, et al. Neuropathic Pain Frequency in Neurology Outpatients: A Multicenter Study [J]. *Nöro Psikiyatri Arşivi*, 2021.
- [4] Salcini C, Arslan BA, Sünter G, et al. High Plasma Pentraxin 3 Levels in Diabetic Polyneuropathy Patients With Nociceptive Pain [J]. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 2016, 239(1): 73-79.
- [5] Dou X, Chen R, Yang J, et al. The Potential Role of T-Cell Metabolism-Related Molecules in Chronic Neuropathic Pain After Nerve Injury: A Narrative Review [J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14.
- [6] Krausgruber T, Fortelny N, Fife-Gernedl V, et al. Structural cells are key regulators of organ-specific immune responses [J]. *Nature*, 2020, 583 (7815): 296-302.
- [7] N AG, Castrillo A. Origin and specialization of splenic macrophages [J]. *Cell Immunol*, 2018, 330: 151-158.
- [8] Hiraiwa H, Yura Y, Okumura T, et al. Interplay of the heart, spleen, and bone marrow in heart failure: the role of splenic extramedullary hematopoiesis [J]. *Heart Fail Rev*, 2024.
- [9] Kim CH, Liu Q. Periarteriolar stroma cells guide T cells from the red to the white pulp in the spleen [J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(10): 1019-1021.
- [10] Druzd D, Scheiermann C. Immunology. Some monocytes got rhythm [J]. *Science*, 2013, 341(6153): 1462- 1464.
- [11] Paul WE. Bridging innate and adaptive immunity [J]. *Cell*, 2011, 147(6): 1212-1215.
- [12] Malhotra D, Fletcher AL, Turley SJ. Stromal and hematopoietic cells in secondary lymphoid organs: partners in immunity [J]. *Immunol Rev*, 2013, 251 (1): 160-176.
- [13] Wu M, Song G, Li J, et al. Innervation of nociceptor neurons in the spleen promotes germinal center responses and humoral immunity [J]. *Cell*, 2024, 187(12): 2935-2951.e2919.
- [14] Pirogova G, Chauveau A, MacLean AJ, et al. Marginal zone SIGN-R1 (+) macrophages are essential for the maturation of germinal center B cells in the spleen [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117 (22): 12295-12305.
- [15] Yu H, Cai Y, Zhong A, et al. The "Dialogue" Between Central and Peripheral Immunity After Ischemic Stroke: Focus on Spleen [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 792522.
- [16] 李明彪, 梁德刚, 田轶魁. 脾脏介导的免疫炎症反应在心血管疾病中的研究进展 [J]. *中华实验外科杂志*, 2020, (12): 2384-2388.
- [17] Mauri C, Bosma A. Immune regulatory function of B cells [J]. *Annu Rev Immunol*, 2012, 30: 221-241.
- [18] Yu J, Duong VHH, Westphal K, et al. Surface receptor Toso controls B cell-mediated regulation of T cell immunity [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128 (5): 1820-1836.
- [19] Ferreira AV, Uijen RF, Bulut O, et al. Limited role of the spleen in a mouse model of trained immunity: Impact on neutrophilia [J]. *J Leukoc Biol*, 2022, 111 (1): 9-17.
- [20] Hu D, Al-Shalan HAM, Shi Z, et al. Distribution of nerve fibers and nerve-immune cell association in mouse spleen revealed by immunofluorescent staining [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 9850.
- [21] Zhang GC, Wu YJ, Liu FQ, et al.  $\beta$ 2-adrenergic receptor agonist corrects immune thrombocytopenia by reestablishing the homeostasis of T cell differentiation [J]. *J Thromb Haemost*, 2023, 21(7): 1920-1933.
- [22] Kong SH, Kim SM, Kim DG, et al. Intraoperative Neurophysiologic Testing of the Perigastric Vagus Nerve Branches to Evaluate Viability and Signals along Nerve Pathways during Gastrectomy [J]. *J Gastric Cancer*, 2019, 19(1): 49-61.
- [23] Zhou M, Wang L, Wang Z, et al. Celiac vagus nerve mediates expression of the acetylcholine receptor

- $\alpha 7nAChR$  on monocytes in the spleen [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 613: 174-179.
- [24] Ting SJ, Kao CK, Wang FB. Double labeling of vagal preganglionic and sympathetic postganglionic fibers in celiac ganglion, superior mesenteric arteries and myenteric plexus [J]. *Chin J Physiol*, 2017, 60 (1): 41-53.
- [25] Lips KS, Kauschke V, Hartmann S, et al. Cholinergic nerve fibers in bone defects of a rat osteoporosis model and their regulation by implantation of bone substitution materials [J]. *J Musculoskeletal Neuronal Interact*, 2014, 14(2): 173-188.
- [26] Veiz E, Kieslich SK, Czesnik D, et al. Increased Concentrations of Circulating Interleukins following Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation: Results from a Randomized, Sham-Controlled, Crossover Study in Healthy Subjects [J]. *Neuroimmunomodulation*, 2022, 29(4): 450-459.
- [27] Zhang X, Lei B, Yuan Y, et al. Brain control of humoral immune responses amenable to behavioural modulation [J]. *Nature*, 2020, 581(7807): 204-208.
- [28] Zhu X, Huang JY, Dong WY, et al. Somatosensory cortex and central amygdala regulate neuropathic pain-mediated peripheral immune response via vagal projections to the spleen [J]. *Nat Neurosci*, 2024, 27 (3): 471-483.
- [29] Powley TL, Laughton W. Neural pathways involved in the hypothalamic integration of autonomic responses [J]. *Diabetologia*, 1981, 20(Suppl 1): 378-387.
- [30] Carnevale D. Neural Control of Immunity in Hypertension: Council on Hypertension Mid Career Award for Research Excellence, 2019 [J]. *Hypertension*, 2020, 76(3): 622-628.
- [31] Kobori N, Moore AN, Redell JB, et al. Caudal DMN neurons innervate the spleen and release CART peptide to regulate neuroimmune function [J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 158.
- [32] Guyot M, Simon T, Panzolini C, et al. Apical splenic nerve electrical stimulation discloses an anti-inflammatory pathway relying on adrenergic and nicotinic receptors in myeloid cells [J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 80: 238-246.
- [33] Liu Y, Wang W, Song N, et al. Ghrelin Bridges DMV Neuropathology and GI Dysfunction in the Early Stages of Parkinson's Disease [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(30): e2203020.
- [34] Cox MA, Bassi C, Saunders ME, et al. Beyond neurotransmission: acetylcholine in immunity and inflammation [J]. *J Intern Med*, 2020, 287 (2): 120-133.
- [35] Fujii T, Mashimo M, Moriwaki Y, et al. Expression and Function of the Cholinergic System in Immune Cells [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1085.
- [36] Lehner KR, Silverman HA, Addorisio ME, et al. Forebrain Cholinergic Signaling Regulates Innate Immune Responses and Inflammation [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 585.
- [37] Reale M, de Angelis F, di Nicola M, et al. Relation between pro-inflammatory cytokines and acetylcholine levels in relapsing-remitting multiple sclerosis patients [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(10): 12656-12664.
- [38] Akyuz E, Polat AK, Eroglu E, et al. Revisiting the role of neurotransmitters in epilepsy: An updated review [J]. *Life Sci*, 2021, 265: 118826.
- [39] Clark IA, Vissel B. Excess cerebral TNF causing glutamate excitotoxicity rationalizes treatment of neurodegenerative diseases and neurogenic pain by anti-TNF agents [J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13 (1): 236.
- [40] Hodo TW, de Aquino MTP, Shimamoto A, et al. Critical Neurotransmitters in the Neuroimmune Network [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1869.
- [41] Bhandage AK, Barragan A. GABAergic signaling by cells of the immune system: more the rule than the exception [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78 (15): 5667-5679.

- [42] Xia Y, He F, Wu X, et al. GABA transporter sustains IL-1 $\beta$  production in macrophages [J]. *Sci Adv*, 2021, 7(15).
- [43] Jin Z, Hammoud H, Bhandage AK, et al. GABA-mediated inhibition of human CD4(+) T cell functions is enhanced by insulin but impaired by high glucose levels [J]. *EBioMedicine*, 2024, 105: 105217.
- [44] Prud'homme GJ, Glinka Y, Hasilo C, et al. GABA protects human islet cells against the deleterious effects of immunosuppressive drugs and exerts immunoinhibitory effects alone [J]. *Transplantation*, 2013, 96(7): 616-623.
- [45] Flores-Ramos M, Alcauter S, López-Titla M, et al. Testosterone is related to GABA<sup>+</sup> levels in the posterior-cingulate in unmedicated depressed women during reproductive life [J]. *J Affect Disord*, 2019, 242: 143-149.
- [46] Qureshi T, Bjørkmo M, Nordengen K, et al. Slc38a1 Conveys Astroglia-Derived Glutamine into GABAergic Interneurons for Neurotransmitter GABA Synthesis [J]. *Cells*, 2020, 9(7).
- [47] Di Giovangiulio M, Verheijden S, Bosmans G, et al. The Neuromodulation of the Intestinal Immune System and Its Relevance in Inflammatory Bowel Disease [J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 590.
- [48] Meroni E, Stakenborg N, Viola MF, et al. Intestinal macrophages and their interaction with the enteric nervous system in health and inflammatory bowel disease [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2019, 225 (3): e13163.
- [49] Calvo M, Dawes JM, Bennett DL. The role of the immune system in the generation of neuropathic pain [J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(7): 629-642.
- [50] Zhao H, Alam A, Chen Q, et al. The role of microglia in the pathobiology of neuropathic pain development: what do we know? [J]. *Br J Anaesth*, 2017, 118(4): 504-516.
- [51] Ellis A, Bennett DL. Neuroinflammation and the generation of neuropathic pain [J]. *Br J Anaesth*, 2013, 111(1): 26-37.
- [52] Van Steenwinckel J, Auvynet C, Sapienza A, et al. Stromal cell-derived CCL2 drives neuropathic pain states through myeloid cell infiltration in injured nerve [J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 45: 198-210.
- [53] Fiore NT, Debs SR, Hayes JP, et al. Pain-resolving immune mechanisms in neuropathic pain [J]. *Nat Rev Neurol*, 2023, 19(4): 199-220.
- [54] Kavelaars A, Heijnen CJ. T Cells as Guardians of Pain Resolution [J]. *Trends Mol Med*, 2021, 27(4): 302-313.
- [55] Pinho-Ribeiro FA, Verri WA, Jr., Chiu IM. Nociceptor Sensory Neuron-Immune Interactions in Pain and Inflammation [J]. *Trends Immunol*, 2017, 38(1): 5-19.
- [56] Lees JG, Makker PG, Tonkin RS, et al. Immune-mediated processes implicated in chemotherapy-induced peripheral neuropathy [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 73: 22-29.
- [57] Matsuka Y, Afroz S, Dalanon JC, et al. The role of chemical transmitters in neuron-glia interaction and pain in sensory ganglion [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2020, 108: 393-399.
- [58] Tzekova N, Heinen A, Küry P. Molecules involved in the crosstalk between immune- and peripheral nerve Schwann cells [J]. *J Clin Immunol*, 2014, 34 Suppl 1: S86-104.
- [59] Bassi GS, Kanashiro A, Coimbra NC, et al. Anatomical and clinical implications of vagal modulation of the spleen [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2020, 112: 363-373.
- [60] Grace PM, Rolan PE, Hutchinson MR. Peripheral immune contributions to the maintenance of central glial activation underlying neuropathic pain [J]. *Brain Behav Immun*, 2011, 25(7): 1322-1332.
- [61] Liu Q, Li R, Yang W, et al. Role of neuroglia in neuropathic pain and depression [J]. *Pharmacol Res*,

- 2021, 174: 105957.
- [62] Nickel FT, Seifert F, Lanz S, et al. Mechanisms of neuropathic pain [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2012, 22(2): 81-91.
- [63] Kiguchi N, Kobayashi Y, Saika F, et al. Peripheral interleukin-4 ameliorates inflammatory macrophage-dependent neuropathic pain [J]. *Pain*, 2015, 156(4): 684-693.
- [64] Celik M, Labuz D, Keye J, et al. IL-4 induces M2 macrophages to produce sustained analgesia via opioids [J]. *JCI Insight*, 2020, 5(4).
- [65] Labuz D, Celik M, Seitz V, et al. Interleukin-4 Induces the Release of Opioid Peptides from M1 Macrophages in Pathological Pain [J]. *J Neurosci*, 2021, 41(13): 2870-2882.
- [66] Karshikoff B, Jensen KB, Kosek E, et al. Why sickness hurts: A central mechanism for pain induced by peripheral inflammation [J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 57: 38-46.
- [67] Hore Z, Denk F. Neuroimmune interactions in chronic pain - An interdisciplinary perspective [J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 79: 56-62.
- [68] Sokal DM, McSloy A, Donegà M, et al. Splenic Nerve Neuromodulation Reduces Inflammation and Promotes Resolution in Chronically Implanted Pigs [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 649786.
- [69] Wang Y, Zhan G, Cai Z, et al. Vagus nerve stimulation in brain diseases: Therapeutic applications and biological mechanisms [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 127: 37-53.
- [70] Tao X, Lee MS, Donnelly CR, et al. Neuromodulation, Specialized Proresolving Mediators, and Resolution of Pain [J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(3): 886-899.
- [71] Buchheit T, Huh Y, Maixner W, et al. Neuroimmune modulation of pain and regenerative pain medicine [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(5): 2164-2176.
- [72] Bronte V, Pittet MJ. The spleen in local and systemic regulation of immunity [J]. *Immunity*, 2013, 39(5): 806-818.
- [73] Grenier P, Chénard V, Bertrand N. The mechanisms of anti-PEG immune response are different in the spleen and the lymph nodes [J]. *J Control Release*, 2023, 353: 611-620.
- [74] Zhao E, Xu H, Wang L, et al. Bone marrow and the control of immunity [J]. *Cell Mol Immunol*, 2012, 9(1): 11-19.
- [75] Ordovas-Montanes J, Rakoff-Nahoum S, Huang S, et al. The Regulation of Immunological Processes by Peripheral Neurons in Homeostasis and Disease [J]. *Trends Immunol*, 2015, 36(10): 578-604.
- [76] Tian L, Ma L, Kaarela T, et al. Neuroimmune crosstalk in the central nervous system and its significance for neurological diseases [J]. *J Neuroinflammation*, 2012, 9: 155.
- [77] Kelley KW, Réaux-Le Goazigo A. Dialing in the dialogue between inflammation and the brain [J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 88: 252-255.