

· 述评 ·

高度关注脑反馈机制对脓毒症免疫调控的重要意义

刘辉¹ 姚凤华² 姚咏明³

¹ 中国人民解放军总医院第一医学中心重症医学科, 北京 100853; ² 中国人民解放军总医院第一医学中心肾脏病医学部, 肾脏疾病全国重点实验室, 国家肾脏疾病临床医学研究中心, 北京 100853; ³ 中国人民解放军总医院医学创新研究部, 国家老年疾病临床医学研究中心, 北京 100853

通信作者: 姚咏明, Email: c_ff@sina.com

基金项目: 国家重点研发计划项目(2022YFA1104600); 国家自然科学基金重点项目(82130062)

DOI: 10.3760/cma.j.cn114656-2026127-00887

目前, 中枢神经系统对于脓毒症患者免疫功能的影响受到越来越多的关注。近年来研究提示, 脑-体轴之间的密切联系和相互调节是脓毒症免疫应答中的重要组成部分, 对于脓毒症的发展和转归具有重要影响。中枢神经系统可接受外周免疫刺激信号, 并通过脑反馈机制中神经以及体液通路调控全身的免疫炎症反应, 同时影响各脏器功能。解析脑反馈免疫调控机制可为脓毒症诊治开辟新途径, 并提供潜在脓毒症免疫调理新靶点^[1]。

1 中枢神经系统与机体免疫反应交互作用

中枢神经系统作为脓毒症时器官损伤核心驱动机制, 与机体免疫之间存在密切联系。脓毒症会加重中枢神经系统损伤, 中枢神经系统则通过自主神经以及下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴等途径影响神经免疫调节网络, 进而调控外周免疫反应^[2]。不仅如此, 新近研究显示, 脑神经元能直接感知外周免疫信号, 并通过其反馈机制发挥调节作用^[3]。在该研究中, 小鼠体内炎症因子水平在注射内毒素 2 h 后显著升高, 此时可检测到脑干中的孤束腹侧核和孤束核尾部强烈激活。而抑制孤束核尾部神经元激活, 可导致脓毒症小鼠的炎症反应失控, 促炎细胞因子水平上升 3 倍, 而抗炎反应显著降低[白细胞介素(interleukin, IL)-10 水平从 750 pg/mL 降至 250 pg/mL]。反之, 激活孤束核尾部神经元, 小鼠的抗炎反应增强, 而促炎反应明显降低。

中枢神经系统与免疫系统之间存在广泛的交互作用^[4]。①脑内并非免疫禁区, 脓毒症状态下

单核细胞和 T 细胞通过分泌肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、IL-4 和双调蛋白等物质, 调控突触可塑性和神经元兴奋性, 与海马体、外侧下丘脑、伏隔核和皮质等脑区的神经元相互作用。此外, 脑室周围器(circumventricular organs, CVO)分布窗孔毛细血管, 能够使分子在全身循环和大脑之间直接通行^[5]。CVO 位于第三和第四脑室周围, 缺乏紧密连接结构, 基底膜存在窗孔毛细血管。CVO 通过 Toll 样受体感应外周免疫信号, 并允许损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)和病原相关分子模式(pathogen related molecular patterns, PAMPs)进入。②骨髓、脾脏和淋巴结作为受密集神经支配的初级与次级淋巴器官, 其内部存在精密神经系统调控网络。神经元通过释放去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、乙酰胆碱(acetyl choline, ACh)、CXC 趋化因子配体-12、CXC 趋化因子配体-1 及降钙素基因相关肽等信号分子, 调控炎症细胞的增殖、动员与分化。脾神经整合中枢神经系统信号, 通过去甲肾上腺素能和胆碱能神经输入调控免疫应答, 影响 T 细胞、B 细胞功能分化。③神经与免疫系统在肺、肠道及皮肤中存在交互作用。感觉神经元通过降钙素基因相关肽和血管活性肠肽信号传导, 调控气道免疫反应, 包括粒细胞募集激活以及细菌清除^[2]。大脑与肠道通过神经、激素和免疫系统相互连接。数百万的神经和神经元在肠道与大脑之间延伸, 肠道中产生的神经递质和其他化学物质也会影响大脑。NE 是通过迷走神经进行肠脑通讯的关键参与者。肠神经系统也被称为“第二大脑”, 拥有与中枢神经系统相同类型的神经

元和神经递质^[6-11]。皮肤感觉神经元通过与树突状细胞、巨噬细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞及粒细胞的相互作用塑造免疫应答。④此外,神经系统可调控免疫细胞发育的多个阶段,包括造血作用、成熟及细胞凋亡。中枢交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)及副交感神经系统(parasympathetic nervous system, PSNS)来源的信号共同影响免疫细胞分布,协调其迁移、循环和组织驻留。

2 脑反馈机制中的神经调节方式

自主神经系统是脑反馈机制中重要的神经调节方式,是信息传递的快速通道。一般认为,交感神经系统负责处理紧急状态的“战斗或逃跑”(fight or flight)反应,而副交感神经系统主导平静时“休息与消化”(rest and digest)功能^[12-13]。这些自主神经通路最终与大脑的下丘脑和边缘回路相连,使它们能够调节内脏功能,并在机体免疫平衡中发挥重要作用。

事实上,交感神经系统的调控过程非常复杂。交感神经过度激活有可能加重脓毒症脏器功能损伤^[14]。在大肠杆菌脓毒症动物模型中,外周感染通过体液或神经通路激活脑干的交感神经,导致交感神经过度活跃和大量儿茶酚胺释放。这种过度活跃直接损害心肌,引发心律失常;并通过血管收缩加重肾缺血损伤。儿茶酚胺还促进中性粒细胞浸润和氧化应激,进一步加重肺部以及肝损伤。而抑制交感神经和降低儿茶酚胺释放可减轻与脓毒症相关的心肌功能障碍。另一项研究证实,室旁核促肾上腺激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)神经元通过交感神经-中性粒细胞轴影响急性肺损伤进程^[15]。该研究采用经鼻滴注内毒素所致小鼠急性肺损伤和急性呼吸窘迫模型,通过解剖示踪、化学遗传学调控和药理学干预,发现一条从下丘脑室旁核促肾上腺皮质激素释放激素神经元到肺部的神经通路。激活这些神经元可保护动物免受急性肺损伤并提高存活率,该保护效应通过增强交感神经系统活动介导。2024年,加州理工学院在《Nature》发表了一项重要研究^[16],为交感神经系统建立了新的“功能地图”,发现腹部的腹腔-上肠系膜神经节(celiac-superior mesenteric ganglia, CG-SMG)是连接中枢神经系统和内脏器官的关键节点。研究表明,CG-SMG中的神经元分为两大主要群体:一类投射至胃肠道,调控胃肠蠕动功能;另一组投射至肝脏和胰腺等分泌器官,负责消化代谢和激素分泌调控。该研究揭示了交感神经在不同器官的功能分区,体现其功能复杂性和高度协调性。

作为目前关注较多的免疫调控副交感神经,迷走神经是第十条也是最长的脑神经,因其在腹部和胸部中游移的轨迹而得名^[17]。迷走神经由共纤维的感觉神经元和运动神经元组成,感觉和运动纤维分别占迷走神经纤维的80%和20%,属于胆碱能纤维,是脓毒症炎症反射的关键神经通路^[18]。成年小鼠颈迷走神经记录显示,在给予TNF- α 和IL-1 β 处理后,感觉迷走神经纤维随即被激活。已证实,迷走神经向大脑传递丰富的信息,包括肠道膨胀、营养成分、微生物代谢物和炎症信号,并调节多样中枢神经回路及广泛的行为活动^[19]。另据报道^[20],刺激颈部的感觉神经激活脑中孤束核和C1神经元,迅速诱导皮质酮分泌,促进迷走神经-肾上腺轴释放血清儿茶酚胺,并激活自主脾反射以抑制细胞因子的产生。新近研究发现,迷走神经对脓毒症后期的机体免疫反应同样存在重要影响^[21]。“长期脓毒症”(long sepsis, LS)指的是长期脓毒症幸存者经历的持续后遗症,包括认知障碍、免疫功能异常、高心血管风险和抑郁等。例如,在盲肠结扎穿孔所致脓毒症6周后,对小鼠颈迷走神经进行电生理记录。结果证实LS小鼠的基线迷走神经活动显著高于对照组,呼吸爆发和间爆发间隙的发放率均较高。LS破坏迷走神经的神经编码,显著改变其对细胞因子信号的活动模式,造成其基线活动升高,对炎症信号的响应性减弱。

3 脑反馈机制中的体液调节方式

HPA轴是神经内分泌系统的关键组成部分,通过糖皮质激素调节外周免疫反应,主要发挥抗炎作用。HPA轴在脓毒症时持续过度活跃可能破坏负反馈途径,导致糖皮质激素过度暴露并加剧多器官损伤。肾上腺素和NE是该调控网络中的典型代表。脓毒症状态下,NE从淋巴器官中交感神经末梢释放,激活免疫细胞表达肾上腺受体。同样,肾上腺分泌的肾上腺素也会影响免疫细胞。NE和肾上腺素能够穿透血脑屏障,具有神经递质和激素的双重效应,可以控制中枢和外周肾上腺素能系统^[22]。NE从交感神经末梢和肾上腺髓质释放,主要通过 β -肾上腺素能受体(β adrenergic receptor, β -ADR)介导抗炎作用。神经节后交感神经纤维释放NE作为重要神经递质,先天和适应性免疫细胞均表达肾上腺素能受体(主要是 β 2-ADR),使其能够直接与SNS结合,进一步发挥多种抗炎效应,包括减少促炎细胞因子产生(TNF- α 、IL-6和IL-8)和促进抗炎细胞因子表达(IL-10)。在巨噬细胞中,肾上腺

素抑制活化 B 细胞核因子 κ -轻链增强子进入细胞核,减少促炎细胞因子转录活性,并上调 IL-10 表达。作为神经炎症反射的一部分,迷走神经刺激促使脾脏释放 NE,从而诱导 CD4⁺T 细胞分泌 ACH。ACH 调节巨噬细胞 $\alpha 7$ 胆碱能受体,抑制促炎细胞因子合成与分泌。NE 在 T 细胞中具有复杂多样的调控模式。许多资料表明,儿茶酚胺可促进淋巴细胞活化增殖,同时诱导 Th1 和 Th2 细胞因子生成。肾上腺素能信号在体内增强自然杀伤细胞的扩增和功能,以应对感染打击。此外,胰岛素样生长因子 I (insulin-like growth factor, IGF-I) 是一种与胰岛素具有显著结构同源性的蛋白质。IGF1 在肝脏和大脑中产生,能穿透血脑屏障;在大脑中它具有神经保护作用,脑组织和机体多种组织均能增强胰岛素敏感度。事实上,它参与脓毒症患者多脏器功能损伤的病理生理过程^[23]。大脑或机体 IGF1 缺乏可造成血脑屏障破坏和脑血管微环境改变。IGF1 在大脑和外周之间传递信息,并发挥不同作用,可作为免疫调控潜在生物标记物和干预靶点。

4 针对脑反馈机制的免疫干预策略

基于中枢神经系统的核心作用,当前治疗策略主要集中在调节脑反馈通路上,其中重要抗炎通路包括 HPA 轴、SNS 和 PSNS 通路。首先,针对 SNS 和迷走神经进行调控,如迷走神经刺激和交感神经节阻滞剂,已成为创新的临床干预措施^[24]。交感肾上腺髓介导的抗炎轴是对抗脓毒症的有前景治疗靶点。近期研究提示,刺激自主神经系统,能够缓解脓毒症相关炎症性疾病^[25]。另有报道指出^[26],迷走神经在传递肠道感染信号至大脑过程中发挥关键作用。例如,迷走体切开术显著降低了肠道感染小鼠孤束和杏仁核内的神经元激活,同时减轻了海马体和杏仁核的异常胶质细胞激活。同时,迷走道切开显著降低血清内毒素水平,并调节炎症细胞因子(包括 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α) 在胃肠道和大脑中表达。然而,值得注意的是,迷走神经与肾上腺之间存在直接连接,这提示交感神经与迷走神经之间可能存在更加复杂的相互作用,有待进一步探讨。

近年来,针灸在治疗脓毒症中被广泛应用,其作用机制与脑反馈调控密不可分^[27]。迷走神经系统的胆碱能抗炎通路、肾上腺多巴胺抗炎通路以及交感神经系统是传递针灸信息和抑制全身炎症的关键。在脓毒症动物模型中,刺激迷走神经能抑制炎症细胞因子合成、白细胞招募以及内皮细胞激活^[14]。迷走神经的传出纤维释放 ACH,ACH 与巨噬细胞

表面的尼古丁受体相互作用,抑制促炎细胞因子的产生。研究表明,电针灸能增强迷走神经活动,预防高乳酸血症的发生,缓解左心室射血分数的下降,抑制全身和心脏炎症反应,并减轻心脏组织病理损害。此外,耳甲分布于耳廓迷走神经分支上。耳甲和迷走神经的电针刺刺激均可提高血清 TNF- α 和 IL-6 水平,并下调内毒素血症动物肺组织 NF- κ B p65 表达水平,具有类似的胆碱能抗炎作用。最近通过光遗传学研究显示,传出迷走神经纤维的一个主要来源是迷走神经背侧运动核(dorsal motor nucleus, DMN)。电刺激 DMN 能有效缓解内毒素所致失控炎症反应,提高脓毒症动物生存率^[28]。

5 研究展望

大脑是全身的控制枢纽,通过脑反馈机制参与维持脓毒症时机体稳态^[24]。中枢神经系统整合感觉输入并协调全身的免疫反应。下丘脑、脑干中的孤束核、迷走神经背侧运动核、边缘系统和皮质区域等,可感知并调节白细胞的发育、分布。下丘脑室旁核调节白细胞动员和编程,腹侧被盖区调节脓毒症状态下免疫活性。杏仁核和岛叶皮质储存和整合炎症记忆,影响先天和适应性免疫。所有这些大脑区域形成与体内重要器官相互作用的回路,影响免疫功能调节,维护机体平衡状态^[29]。鉴于此,脑反馈机制的研究将为脓毒症免疫调控提供新思路,例如中枢神经免疫记忆。脓毒症可以在小鼠大脑中产生持续的先天免疫记忆,称为“训练过的先天免疫”。脓毒症幸存小鼠海马体中的小胶质细胞发生表观遗传变化,进入长期高响应状态,使其在再次感染时产生更强烈的抗炎反应。值得注意的是,中枢免疫训练亦可通过调控外周单核-巨噬细胞表型转变(例如,增强促炎 M1 型向抗炎 M2 型转变),减轻脓毒症引起的多器官损伤(包括肝、肺等)。因此,中枢免疫训练在脓毒症病理过程中具有双重作用:既增强免疫记忆以保护自己,同时也可能增加脓毒症后神经和免疫系统的长期脆弱性。另一个需要关注的问题是,脑源炎症因子渗出。大脑中产生的炎症因子是否能通过外泌体等方式传递以影响外周免疫应答、形成“脑-外周”炎症传播的反馈回路,仍是需要深入探讨的新方向。

总之,深刻认识并解析脑反馈免疫调控机制,对于阐明脓毒症发生发展内在规律至关重要,将为进一步探寻基于神经免疫调控的治疗策略开辟新途径。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Borges A, Bento L. Organ crosstalk and dysfunction in sepsis[J]. *Ann Intensive Care*, 2024, 14(1): 147. DOI:10.1186/s13613-024-01377-0.
- [2] Bonorino KC, Iria Kraus S, Henrique Cardoso Martins G, et al. Lung-brain crosstalk: Behavioral disorders and neuroinflammation in septic survivor mice[J]. *Brain Behav Immun Health*, 2024, 40: 100823. DOI:10.1016/j.bbih.2024.100823.
- [3] Jin H, Li MT, Jeong E, et al. A body-brain circuit that regulates body inflammatory responses[J]. *Nature*, 2024, 630(8017): 695-703. DOI:10.1038/s41586-024-07469-y.
- [4] Leunig A, Gianceselli M, Russo SJ, et al. Connection and communication between the nervous and immune systems[J]. *Nat Rev Immunol*, 2025, 25(12): 912-933. DOI:10.1038/s41577-025-01199-6.
- [5] Bourhy L, Mazeraud A, Bozza FA, et al. Neuro-inflammatory response and brain-peripheral crosstalk in sepsis and stroke[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 834649. DOI:10.3389/fimmu.2022.834649.
- [6] Ohara TE, Hsiao EY. Microbiota-neuroepithelial signalling across the gut-brain axis[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2025, 23(6): 371-384. DOI:10.1038/s41579-024-01136-9.
- [7] Li MT, Tan HE, Lu ZY, et al. Gut-brain circuits for fat preference[J]. *Nature*, 2022, 610(7933): 722-730. DOI:10.1038/s41586-022-05266-z.
- [8] Liu JY, Jing CQ, Guo Y, et al. The central signaling pathways related to metabolism-regulating hormones of the gut-brain axis: a review[J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 648. DOI:10.1186/s12967-025-06656-3.
- [9] Meerschaert KA, Chiu IM. The gut-brain axis and pain signalling mechanisms in the gastrointestinal tract[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2025, 22(3): 206-221. DOI:10.1038/s41575-024-01017-9.
- [10] Petrut SM, Bragaru AM, Munteanu AE, et al. Gut over mind: exploring the powerful gut-brain axis[J]. *Nutrients*, 2025, 17(5): 842. DOI:10.3390/nu17050842.
- [11] Blair HJ, Morales L, Cryan JF, et al. Neuroglia and the microbiota-gut-brain axis[M]//*Neuroglia in the Healthy Nervous System, Part I*. Amsterdam: Elsevier, 2025: 171-196. DOI:10.1016/b978-0-443-19104-6.00001-2.
- [12] Yapici N. The ancient dialogue between brain and body[J]. *Curr Biol*, 2025, 35(20): R963-R967. DOI:10.1016/j.cub.2025.08.069.
- [13] Valenza G, Matic Z, Catrambone V. The brain-heart axis: integrative cooperation of neural, mechanical and biochemical pathways[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2025, 22(8): 537-550. DOI:10.1038/s41569-025-01140-3.
- [14] Wang ZX, Qin RJ, Yu LL, et al. Acupuncture treats sepsis through immune modulation and organ protection[J]. *Curr Med Sci*, 2024, 44(6): 1185-1192. DOI:10.1007/s11596-024-2957-0.
- [15] Li H, Liu T, Wang Y, et al. Paraventricular nucleus CRH neurons regulate acute lung injury via sympathetic nerve-neutrophil axis[J]. *Nat Commun*, 2025, 16: 8870. DOI:10.1038/s41467-025-63953-7.
- [16] Wang TT, Teng BC, Yao DR, et al. Organ-specific sympathetic innervation defines visceral functions[J]. *Nature*, 2025, 637(8047): 895-902. DOI:10.1038/s41586-024-08269-0.
- [17] Prescott SL, Liberles SD. Internal senses of the vagus nerve[J]. *Neuron*, 2022, 110(4): 579-599. DOI:10.1016/j.neuron.2021.12.020.
- [18] Strohl JJ, Huerta TS, Robbiati S, et al. Dysregulated neural coding in the vagus nerve during long sepsis[J]. *Brain Behav Immun Health*, 2025, 47: 101043. DOI:10.1016/j.bbih.2025.101043.
- [19] Liu YP, Forsythe P. Vagotomy and insights into the microbiota-gut-brain axis[J]. *Neurosci Res*, 2021, 168: 20-27. DOI:10.1016/j.neures.2021.04.001.
- [20] Song DC, Cao Z, Hu Y, et al. Stimulation of TRPV1+ peripheral somatosensory nerves suppress inflammation via the somato-autonomic reflex[J]. *iScience*, 2025, 28(2): 111831. DOI:10.1016/j.isci.2025.111831.
- [21] Strohl JJ, Carrión J, Huerta PT. Brain imaging and machine learning reveal uncoupled functional network for contextual threat memory in long sepsis[J]. *Sci Rep*, 2024, 14: 27747. DOI:10.1038/s41598-024-79259-5.
- [22] Thoppil J, Mehta P, Bartels B, et al. Impact of norepinephrine on immunity and oxidative metabolism in sepsis[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1271098. DOI:10.3389/fimmu.2023.1271098.
- [23] Zhao BZ, Zhao ZY, Wang ZK. Plasma insulin-like growth factor-binding protein-2 levels predict severe septic acute kidney injury: a Mendelian randomization analysis[J]. *Cureus*, 2025; 17(4):e82209. DOI:10.7759/cureus.82209.
- [24] Zhang H, Chen WJ, Chao YG, et al. Neurogenic organ dysfunction syndrome after acute brain injury[J]. *Mil Med Res*, 2025, 12(1): 77. DOI:10.1186/s40779-025-00662-8.
- [25] Zhang ZY, Zhang DD, Lin Q, et al. Therapeutically fine-tuning autonomic nervous system to treat sepsis: a new perspective on the immunomodulatory effects of acupuncture[J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 4373-4387. DOI:10.2147/jir.s477181.
- [26] Zou QH, Han SY, Liang JR, et al. Alleviating effect of vagus nerve cutting in Salmonella-induced gut infections and anxiety-like behavior via enhancing microbiota-derived GABA[J]. *Brain Behav Immun*, 2024, 119: 607-620. DOI:10.1016/j.bbi.2024.04.034.
- [27] Yang L, Zhou D, Cao JJ, et al. Revealing the biological mechanism of acupuncture in alleviating excessive inflammatory responses and organ damage in sepsis: a systematic review[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1242640. DOI:10.3389/fimmu.2023.1242640.
- [28] Falvey A, Palandira SP, Chavan SS, et al. Electrical stimulation of the dorsal motor nucleus of the vagus in male mice can regulate inflammation without affecting the heart rate[J]. *Brain Behav Immun*, 2024, 120: 630-639. DOI:10.1016/j.bbi.2024.04.027.
- [29] Goldstein DS. Linking the extended autonomic system with the homeostat theory: new perspectives about dysautonomias[J]. *J Pers Med*, 2024, 14(1): 123. DOI:10.3390/jpm14010123.

(收稿日期: 2026-01-04)

(本文编辑: 何小军)