

Kiterie Faller, François Gonneau

Mécanismes physiologiques de la modulation de l'immunité par acupuncture

Résumé : L'acupuncture module le système immunitaire en activant différents centres nerveux et tout particulièrement l'hypothalamus qui agit comme un véritable chef d'orchestre. L'hypothalamus contrôle le système opioïdérique, le système nerveux autonome et sécrète également divers autres neuropeptides impliqués dans la modulation de l'immunité par acupuncture. **Mots-clés :** acupuncture - immunité - hypothalamus - opioïde - système nerveux autonome - neuropeptide.

Summary: Acupuncture modulates the immunity system by activating various nervous centres and more particularly the hypothalamus, which plays the role of a conductor. Hypothalamus controls opioïdergic and autonomous nervous systems and also secretes varied neuropeptides involved in immunomodulation by acupuncture. **Keywords:** acupuncture - immunity - hypothalamus - opioïd - autonomous nervous system - neuropeptide.

L'acupuncture, méthode thérapeutique millénaire, voit son intérêt grandir ces dernières années principalement pour soulager, chez l'Homme et l'Animal, les maladies pour lesquelles la médecine occidentale connaît des limites.

Les désordres immunitaires sont des affections courantes dont le traitement n'est pas toujours aisé ni sans effets secondaires. C'est pourquoi, l'acupuncture, sans vouloir se substituer complètement au traitement allopathique, pourrait apporter une aide non négligeable dans la gestion de ces patients souvent désemparés face aux limites des traitements « classiques » qui leur sont proposés. Cependant, même si de nombreux cas cliniques font état de l'efficacité de l'acupuncture dans le traitement de ces pathologies, il s'avère essentiel pour que l'acupuncture gagne en reconnaissance de mieux expliquer son mécanisme d'action.

De nombreuses expérimentations réalisées ces dernières années, ont confirmé l'effet de l'acupuncture sur le système immunitaire. Cependant, les synthèses de ces différentes études sont encore trop rares, conduisant à une méconnaissance de ces travaux.

Nous présenterons donc dans cet article la physiologie de l'immuno-modulation par acupuncture, en abordant tout d'abord l'effet de l'aiguille au niveau du point d'acupuncture. Puis, nous étudierons les effets de l'acu-

puncture sur le système nerveux central. Enfin, nous détaillerons les différentes voies effectrices de la régulation du système immunitaire par acupuncture.

Interaction aiguille-point d'acupuncture

Depuis de nombreuses années, de nombreux acupuncteurs ont essayé de caractériser structurellement et fonctionnellement le point d'acupuncture avec plus ou moins de succès. Jusqu'à récemment, aucune étude n'a permis de mettre en évidence de manière certaine une unité structurelle de ces points. Ces divers travaux ayant fait récemment l'objet de revues détaillées par Jean-Marc Stéphan [1,2], nous nous contenterons principalement, ici, de rappeler les bases des récents travaux de Langevin qui, du fait de leur aspect innovateur et surtout de leur rigueur scientifique, nous semblent tout particulièrement intéressants.

Langevin et collaborateurs ont montré l'importance du tissu conjonctif dans la réaction acupuncturale. La recherche du *deqi* a un rôle fondamental dans la réussite du traitement acupunctural et cette réaction impliquerait le tissu interstitiel. En effet, les points d'acupuncture sont situés majoritairement dans des zones où le tissu conjonctif est abondant. Pendant la rotation (que ce soit uni ou bi-directionnelle) de l'aiguille le tissu conjonctif s'enroule autour de cette dernière créant ainsi un lien

mécanique étroit entre le tissu conjonctif et l'aiguille. Ceci induit une réponse active des fibroblastes avec réorganisation de leur cytosquelette conduisant à un étalement de ceux-ci avec formation de lamellipodes. Cette déformation du tissu conjonctif va induire une cascade de réactions aboutissant à terme à l'activation de l'expression de nombreux gènes [3-7].

En conclusion, le mode d'action de l'acupuncture passe vraisemblablement par la transduction d'un signal à travers le tissu conjonctif avec une implication secondaire d'autres systèmes, incluant le système nerveux [7].

Modulation de l'activité du système nerveux central par acupuncture

Apport de l'imagerie dans la compréhension du mécanisme d'action de l'acupuncture

Les progrès considérables en neuro-imagerie ces dernières années permettent de visualiser en temps réel les zones du cerveau activées par l'acupuncture. Ces nouvelles techniques et leurs applications respectives dans le domaine de l'acupuncture expérimentale ont été résumées par Dhond, la principale technique utilisée à ce jour étant l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) [8].

Les études de neuro-imagerie humaines ont mis en évidence lors de la stimulation acupuncturale un changement d'activité dans les cortex somato-sensoriels primaire et secondaire (activation non spécifique à l'acupuncture, également observée lors de la stimulation tactile de la zone cutanée) mais surtout dans les régions limbiques (incluant hypothalamus, amygdale, cingulum, hippocampe et thalamus). L'hippocampe et les amygdales ont un rôle fondamental car elles sont toutes deux connectées à l'hypothalamus. De nombreuses études ont également montré une activation de l'insula, du cortex préfrontal, du noyau caudé, du pons ou encore du cervelet [8-14].

Ces études confirment l'importance du système nerveux central et plus particulièrement du système limbique lors de stimulation acupuncturale.

L'hypothalamus, un centre majeur dans la modulation de l'immunité par acupuncture

L'hypothalamus (figure 1) exerce un rôle fondamental dans le maintien de l'homéostasie en contrôlant deux systèmes majeurs de régulation de l'organisme : le système nerveux autonome et le système endocrine.

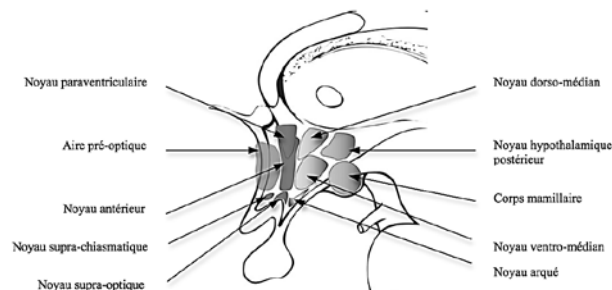


Figure 1. Organisation anatomique des noyaux hypothalamiques (modifié à partir de Hasboun [15]).

L'hypothalamus possède des interactions majeures avec le système neuroendocrinien et le système nerveux autonome. Les fonctions homéostatiques de l'hypothalamus comprennent le contrôle de la température corporelle et de la circulation du sang. Ses fonctions de survie incluent la régulation de la prise d'aliments et de liquides, du cycle sommeil-veille, du comportement sexuel et également des mécanismes de défenses immunitaires.

L'hypothalamus régule le système endocrine de diverses manières : par le système neuro-endocrinien parvocellulaire (influençant ainsi l'adénohypophyse), par le système neuro-endocrinien magnocellulaire (influençant ainsi la neurohypophyse) et enfin, via le système nerveux autonome [16-18].

L'hypothalamus contrôle à la fois les divisions sympathique et parasympathique du système nerveux autonome. Or, nous allons voir par la suite que le système nerveux autonome joue un rôle fondamental dans la régulation de l'immunité par acupuncture.

Par ailleurs, l'hypothalamus est le « chef d'orchestre » du système endocrine. C'est une structure très riche en peptides, non seulement en peptides hypophysiotropes (tels que la Gonadolibérine (GnRH), la thyrolibérine (TRH), la corticolibérine (CRH), la somatolibérine (GRH) et la somatostatine (SRIF)) mais également en divers neuropeptides ayant un rôle majeur dans la modulation de l'immunité (tableau I).

Tableau I. Localisation et rôle de différents neuropeptides impliqués dans la modulation de l'immunité [17,19].

Peptides	Localisation des corps cellulaires des neurones	Fonction des neuropeptides
Substance P	Noyau arqué, région hypothalamique antérieure, noyaux dorso-médial et ventro-médial	Augmente la prolifération des Lymphocytes T (LT) et la production d'Interleukine (IL)-1, IL-6, Tumor Necrosis Factor (TNF) et Interferon (IFN)- γ Active les macrophages
VIP	Noyau suprachiasmatique	Inhibe la prolifération des LT et l'IL-12 Augmente la production d'IL-5 et la production d'AMPc
ACTH	Noyau arqué, éminence médiane de l'hypothalamus	Inhibe la production d'IFN- γ et d'immunoglobulines (Ig) Bloque l'activation des macrophages via l'IFN- γ
β -endorphine	Noyau arqué, éminence médiane de l'hypothalamus	Augmente la production d'IFN- γ , d'IL-2 et la cytotoxicité des cellules Natural Killer (NK) Inhibe la production des LT
Angiotensine II	Noyau paraventriculaire, noyau supraoptique, adénohypophyse	Augmente la production d'IFN- γ
Neuropeptide Y	Noyau arqué, éminence médiane de l'hypothalamus, noyau dorsomédial, locus coeruleus.	Augmente l'adhésion des LT et stimule l'IL-2, IL-4, IFN- γ

De nombreuses études le plus souvent dans le cadre de l'analgésie par acupuncture mais également dans le domaine de l'immunomodulation ont montré l'importance des différents noyaux de l'hypothalamus et plus particulièrement du noyau paraventriculaire [20,21], du noyau arqué [22,23] ou encore du noyau supra-optique [24]. La stimulation de ces différents noyaux par l'acupuncture peut conduire soit à l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire ou encore, comme récemment démontré par Yang et collaborateurs [21, 24], à la modulation d'autres noyaux du cerveau par l'intermédiaire de neuropeptides tels que la vasopressine. De plus, Choi et al. [25] ont montré qu'une lésion de l'hypothalamus latéral annihilait l'effet bien connu de l'acupuncture sur l'activation des cellules Natural Killer (NK) [26-30]. En conclusion, l'hypothalamus joue un rôle pivot dans la modulation de l'immunité par acupuncture en régulant à la fois le système nerveux autonome et le système endocrinien.

Les systèmes effecteurs de la modulation de l'immunité par acupuncture

La modulation de l'activité de l'hypothalamus par acupuncture initie un ensemble de réactions complexes faisant principalement intervenir d'une part, le système nerveux autonome et d'autre part, le système endocrine.

Le système nerveux autonome

Le système immunitaire est en grande partie régulé par le système nerveux autonome, la plupart des cellules et des organes immunitaires possédant des récepteurs adrénergiques. En conséquence, l'acupuncture pourrait moduler l'immunité par l'intermédiaire du système nerveux autonome.

Les premières études montrant l'effet du système nerveux autonome sur l'immunité ont été réalisées par Lundeborg et al. [31] et Fujiwara et coll. [32]. Ils ont montré que l'acupuncture augmentait la production des cellules formant des plages (ou Plaque Forming Cells : PFC) chez des souris immunisées. Il s'agit de lymphocytes B ou de plasmocytes sécrétant des anticorps. Lors d'administration préalable d'un α -bloquant, ils observent une augmentation de la production des PFC alors que l'administration d'un β -bloquant induit, au contraire, une diminution de cette activité.

De nombreuses études récentes ont confirmé l'implication du système nerveux sympathique dans le rôle anti-inflammatoire de l'acupuncture sur différents modèles animaux. L'électroacupuncture active les neurones sympathiques pré-ganglionnaires dans les segments thoraciques de la moelle épinière, ce qui induit la libération de catécholamines soit directement par les terminai-

sons nerveuses des neurones post-ganglionnaires [33], soit par les médullo-surrénales selon la fréquence utilisée lors de l'électro-acupuncture [34]. Dans les deux cas, la liaison des catécholamines aux β -récepteurs des cellules immunitaires altère leur migration sur le site inflammatoire.

L'acupuncture est également très fréquemment utilisée dans le traitement des hypersensibilités de type I qui sont la conséquence d'une sur-activation de la réponse immunitaire de type humorale (Th2) avec surexpression des immunoglobulines E (IgE). Elle agit en diminuant la production de cytokines spécifiques de la réponse Th2 (telles que les interleukines (IL) 4 et 13, rétablissant ainsi au moins partiellement les déséquilibres entre les réponses de type cellulaire et humorale [35,36]. Lee et collaborateurs [37] ont montré que l'effet suppresseur de l'acupuncture sur la production d'IgE et la réponse de type Th2 passe par les voies α -adrénergiques, même s'ils ne peuvent exclure l'intervention d'autres systèmes effecteurs.

Le système opioïdérique

La stimulation par acupuncture ou électroacupuncture de points traditionnellement utilisés pour augmenter l'immunité ou pour traiter les états inflammatoires induit une augmentation de la concentration en β -endorphines dans le plasma [28], le liquide cébrospinal [38,39] ainsi que dans les cellules sanguines mononuclées [40]. On constate également une augmentation des concentrations dans les organes lymphoïdes comme dans la rate [29]. Par contre, on observe dans certaines zones du cerveau notamment l'hypothalamus, le thalamus et la substance grise périaqueducule une diminution des concentrations en β -endorphines, ce qui laisse supposer que ces zones ont été activées suite à l'acupuncture, conduisant ainsi à la libération des β -endorphines [38].

Plusieurs mécanismes pourraient être impliqués dans la libération des β -endorphines [41] :

- Le premier, fait intervenir l'hypothalamus. Il semble actuellement évident que les noyaux de l'hypothalamus ont un rôle central dans les effets de l'acupuncture. En effet, des lésions du noyau arqué peuvent diminuer au

moins en partie les effets analgésiques de l'acupuncture. De plus, des études immunocytochimiques ont montré qu'il y avait une distribution dense de neurones contenant des β -endorphines dans la zone du noyau arqué [22].

- Les β -endorphines peuvent également être libérées dans le sang via un autre système. Il a été mis en évidence que la Pro-opiomélanocortine de l'hypophyse produisait des quantités équimolaires de β -endorphine et d'ACTH, secondairement à l'exercice musculaire. Or, des études suggèrent que l'acupuncture exercerait les mêmes effets sur les récepteurs périphériques que l'exercice musculaire [41]. Il est donc très probable que l'acupuncture puisse augmenter les concentrations plasmatiques par cette voie. Ceci semble également confirmé par le fait que les concentrations plasmatiques en ACTH augmentent lors de stimulation acupunctureale [20].

Ces deux systèmes de sécrétion de β -endorphines opèrent probablement indépendamment mais les deux peuvent être stimulés par une activité nerveuse afférente.

- Enfin, la quantité de β -endorphines s'accroît dans les cellules mononuclées suite à la stimulation par l'acupuncture. On peut donc se demander si les cellules mononuclées ne joueraient pas un rôle dans l'augmentation des concentrations plasmatiques [40].

A ce jour, l'importance relative de ces différentes modalités de sécrétion des β -endorphines n'est pas connue.

Les β -endorphines agissent sur l'immunité principalement en augmentant la production d'IFN- γ et d'IL-2. Par ailleurs, les cellules NK portent des récepteurs aux opioïdes à leur surface et leur activité est ainsi augmentée lors de la liaison de ces peptides endogènes. Les expérimentations sur l'acupuncture vont également dans ce sens. En effet, la stimulation spécifique par électroacupuncture du point E36 chez des rats induit une augmentation de la sécrétion d'IL-2 et d'IFN- γ et donc par conséquent, une activation de la cytotoxicité des cellules NK [25,27,29]. De plus, l'administration de naloxone (un antagoniste des récepteurs aux opiacés) préalablement à la stimulation acupunctureale abroge

partiellement les effets de l'acupuncture, ce qui confirme l'importance des β -endorphines. Cependant, l'abolition de l'effet n'est pas totale, ce qui suppose l'implication des autres voies [29].

Les β -endorphines auraient également un rôle dans l'action anti-inflammatoire de l'acupuncture [42-45] bien que certains auteurs arguent en défaveur [46]. Il semblerait que selon le protocole acupuncture ou le modèle inflammatoire utilisé, les voies activées par l'acupuncture (système nerveux autonome, opioïdes ou autres) soient différentes.

Enfin, les opioïdes expliqueraient également les effets de l'acupuncture lors du traitement de l'hypersensibilité retardée même si d'autres systèmes semblent également intervenir [47].

L'axe corticotrope

L'acupuncture est également un puissant activateur de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Li et coll. [20] ont mis en évidence sur un modèle d'inflammation chez le rat que l'électroacupuncture activait les neurones contenant de la corticolibérine (CRH) dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus. La libération de CRH induit comme attendu une augmentation des concentrations plasmatiques en ACTH et in fine une augmentation de la sécrétion de glucocorticoïdes produisant leur effet anti-inflammatoire [48, 49].

Le système sérotoninergique

De nombreuses études réalisées dans le cadre de l'analgésie par acupuncture, ont montré que la stimulation du point E36 induisait la synthèse et la libération de sérotonine dans le système nerveux central [50,51]. Plus précisément, l'électroacupuncture active diverses zones du cerveau riches en neurones sérotoninergiques parmi lesquelles les noyaux dorsal et central du raphé [50], le noyau accumbens [52] ainsi que le noyau trijumeau [53].

L'implication du système sérotoninergique dans la modulation de l'immunité par acupuncture n'est pas encore bien élucidée à l'heure actuelle. Cependant, le point E36 est un point fréquemment utilisé pour traiter les désordres immunitaires et la sérotonine a un effet mo-

dulateur de l'immunité en augmentant notamment la cytotoxicité des cellules NK ; nous pouvons donc en conclure qu'il est probable, bien que cela n'ait pas été clairement démontré, que le système sérotoninergique exerce un rôle en complément des autres systèmes suscités.

Autres neuropeptides

Les recherches récentes en neuroimmunologie ont confirmé l'importance de divers autres neuropeptides dans la modulation du système immunitaire [19]. Or, Gao et coll. [54] ont observé après stimulation par électroacupuncture du point E36, une augmentation de la concentration en substance P à la fois dans l'hypophyse et dans le sang, ce qui se traduit notamment par l'augmentation des LT-CD4+. De plus, la stimulation par acupuncture induit une augmentation des concentrations en Vasointestinal Peptide (VIP), en Substance P (SP), en Neuropeptide Y (NPY) ou encore en Calcitonine Gene-Related Peptide (CGRP) dans la salive [55,56]. Par ailleurs, Bucinskaite et coll. [57] ont montré que suite à l'électroacupuncture, les concentrations en VIP augmentaient dans l'hippocampe et le cortex occipital et que les concentrations en substance P et en neurokinine A augmentaient dans l'hippocampe. Enfin, l'ACTH interviendrait également lors de la stimulation par acupuncture [47].

L'importance relative de tous ces neuropeptides dans la modulation de l'immunité par acupuncture est encore inconnue. Cependant, il est probable qu'ils contribuent à l'efficacité de l'acupuncture dans la mesure où tous les effets ne peuvent être expliqués par la sécrétion de β -endorphines ou par la modulation du système nerveux autonome. Des études complémentaires sont donc à envisager afin d'étudier plus précisément leurs rôles relatifs.

Conclusion

Grâce aux progrès récents dans le domaine de la neuroimmunologie, on comprend de mieux en mieux les effets de l'acupuncture sur le système immunitaire. L'interaction aiguille-point d'acupuncture est à l'origine de la création d'un influx nerveux qui stimule le systè-

me nerveux central et principalement l'hypothalamus, chef d'orchestre de la modulation de l'immunité par acupuncture. Ceci conduit à l'activation (ou désactivation) de différentes voies effectrices, parmi lesquelles le système opioïdérique et le système adrénergique semblent être les plus importantes. Toutes ces voies agissent cependant vraisemblablement en synergie et semblent être activées de manière différente selon le type de désordre immunitaire (ou modèle expérimental) ou le type de protocole acupunctural utilisé rendant difficile l'étude du mécanisme de l'acupuncture.



D^r Kiterie Faller
Docteur vétérinaire
Christ Church - St Aldates
Oxford OX1 1DP
Royaume-Uni.
☎ +447772658154
✉ kiterie.faller@chch.ox.ac.uk



D^r François Gonneau
Docteur vétérinaire
Clinique vétérinaire de l'aiguille
48 r Corps Franc Pomiès
65000 Tarbes
☎ 05 62 32 48 33
✉ francois.gonneau@wanadoo.fr

Références

- Stéphan J-M. Acupuncture, tissu conjonctif et mécanotransduction. *Acupuncture & Moxibustion*. 2006;5(4):362-7.
- Stéphan J-M. A la recherche du substratum anatomique du point d'acupuncture. *Acupuncture & Moxibustion*. 2006;5(3):252-61.
- Langevin HM, Bouffard NA, Churchill DL, Badger GJ. Connective tissue fibroblast response to acupuncture: dose-dependent effect of bidirectional needle rotation. *J Altern Complement Med*. 2007;13(3):355-60.
- Langevin HM, Churchill DL, Cipolla MJ. Mechanical signaling through connective tissue: a mechanism for the therapeutic effect of acupuncture. *Faseb J*. 2001;15(12):2275-82.
- Langevin HM, Churchill DL, Wu J, Badger GJ, Yandow JA, Fox JR, et al. Evidence of connective tissue involvement in acupuncture. *Faseb J*. 2002;16(8):872-4.
- Langevin HM, Storch KN, Cipolla MJ, White SL, Buttolph TR, Taatjes DJ. Fibroblast spreading induced by connective tissue stretch involves intracellular redistribution of alpha and beta-actin. *Histochem Cell Biol*. 2006;125(5):487-95.
- Langevin HM, Yandow JA. Relationship of acupuncture points and meridians to connective tissue planes. *Anat Rec*. 2002;269(6):257-65.
- Dhond RP, Kettner N, Napadow V. Neuroimaging acupuncture effects in the human brain. *J Altern Complement Med*. 2007;13(6):603-16.
- Qin W, Tian J, Bai L, Pan X, Yang L, Chen P, et al. fMRI connectivity analysis of acupuncture effects on an amygdala-associated brain network. *Mol Pain*. 2008;4:55.
- Zhang Y, Qin W, Liu P, Tian J, Liang J, von Deneen KM, et al. An fMRI study of acupuncture using independent component analysis. *Neurosci Lett*. 2009;449(1):6-9.
- Zhang JH, Cao XD, Lie J, Tang WJ, Liu HQ, Feng XY. Neuronal specificity of needling acupoints at same meridian: a control functional magnetic resonance imaging study with electroacupuncture. *Acupunct Electrother Res*. 2007;32(3-4):179-93.
- Hui KK, Liu J, Makris N, Gollub RL, Chen AJ, Moore CI, et al. Acupuncture modulates the limbic system and subcortical gray structures of the human brain: evidence from fMRI studies in normal subjects. *Hum Brain Mapp*. 2000;9(1):13-25.
- Hsieh JC, Tu CH, Chen FP, Chen MC, Yeh TC, Cheng HC, et al. Activation of the hypothalamus characterizes the acupuncture stimulation at the analgesic point in human: a positron emission tomography study. *Neurosci Lett*. 2001;307(2):105-8.
- Chiu JH, Cheng HC, Tai CH, Hsieh JC, Yeh TC, Cheng H, et al. Electroacupuncture-induced neural activation detected by use of manganese-enhanced functional magnetic resonance imaging in rabbits. *Am J Vet Res*. 2001;62(2):178-82.
- Hasboun D. Hypothalamus. Last accessed: 09/02/08. Available from: http://www.chups.jussieu.fr/polys/poles/pole_endocrinologie_nephrologie_diabetologie/hypothalamus/hypothalamus.pdf
- Fitzgerald MJT, Folan-Curran J. Neuro-anatomie clinique et neurosciences connexes. Paris: Maloine; 2003.
- Freeman ME, Houpt TA. The hypothalamus. In: Conn PM, editor. *Neuroscience in medicine*. 2nd ed. Totowa: Humana Press; 2003. p. 293-345.
- Gray H, Standring S. Gray's anatomy. The anatomical basis of medicine and surgery. 39th ed. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone; 2005.
- Petrovsky N. Towards a unified model of neuroendocrine-immune interaction. *Immunol Cell Biol*. 2001;79(4):350-7.
- Li A, Lao L, Wang Y, Xin J, Ren K, Berman BM, et al. Electroacupuncture activates corticotrophin-releasing hormone-containing neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus to alleviate edema in a rat model of inflammation. *BMC Complement Altern Med*. 2008;8:20.
- Yang J, Liu WY, Song CY, Lin BC. Through central arginine vasopressin, not oxytocin and endogenous opiate peptides, glutamate sodium induces hypothalamic paraventricular nucleus enhancing acupuncture analgesia in the rat. *Neurosci Res*. 2006;54(1):49-56.
- Wang Q, Mao L, Han J. The arcuate nucleus of hypothalamus mediates low but not high frequency electroacupuncture analgesia in rats. *Brain Res*. 1990;513(1):60-6.
- Guo ZL, Longhurst JC. Expression of c-Fos in arcuate nucleus induced by electroacupuncture: relations to neurons containing opioids and glutamate. *Brain Res*. 2007;1166:65-76.
- Yang J, Yang Y, Chen JM, Liu WY, Lin BC. Effect of hypothalamic supraoptic nucleus on acupuncture analgesia in the rat. *Brain Res Bull*. 2008;75(5):681-6.

25. Choi GS, Oha SD, Han JB, Bae HS, Cho YW, Yun YS, et al. Modulation of natural killer cell activity affected by electroacupuncture through lateral hypothalamic area in rats. *Neurosci Lett*. 2002;329(1):1-4.
26. Karst M, Scheinichen D, Rueckert T, Wagner T, Wiese B, Piepenbrock S, et al. Effect of acupuncture on the neutrophil respiratory burst: a placebo-controlled single-blinded study. *Complement Ther Med*. 2003;11(1):4-10.
27. Yu Y, Kasahara T, Sato T, Guo SY, Liu Y, Asano K, et al. Enhancement of splenic interferon-gamma, interleukin-2, and NK cytotoxicity by S36 acupoint acupuncture in F344 rats. *Jpn J Physiol*. 1997;47(2):173-8.
28. Petti F, Bangrazi A, Liguori A, Reale G, Ippoliti F. Effects of acupuncture on immune response related to opioid-like peptides. *J Tradit Chin Med*. 1998;18(1):55-63.
29. Yu Y, Kasahara T, Sato T, Asano K, Yu G, Fang J, et al. Role of endogenous interferon-gamma on the enhancement of splenic NK cell activity by electroacupuncture stimulation in mice. *J Neuroimmunol*. 1998;90(2):176-86.
30. Kim CK, Choi GS, Oh SD, Han JB, Kim SK, Ahn HJ, et al. Electroacupuncture up-regulates natural killer cell activity. Identification of genes altering their expressions in electroacupuncture induced up-regulation of natural killer cell activity. *J Neuroimmunol*. 2005;168(1-2):144-53.
31. Lundeberg T, Eriksson SV, Theodorsson E. Neuroimmunomodulatory effects of acupuncture in mice. *Neurosci Lett*. 1991;128(2):161-4.
32. Fujiwara R, Tong ZG, Matsuoka H, Shibata H, Iwamoto M, Yokoyama MM. Effects of acupuncture on immune response in mice. *Int J Neurosci*. 1991;57(1-2):141-50.
33. Kim HW, Kang SY, Yoon SY, Roh DH, Kwon YB, Han HJ, et al. Low-frequency electroacupuncture suppresses zymosan-induced peripheral inflammation via activation of sympathetic post-ganglionic neurons. *Brain Res*. 2007;1148:69-75.
34. Kim HW, Uh DK, Yoon SY, Roh DH, Kwon YB, Han HJ, 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. *Brain Res Bull*. 2008;75(5):698-705.
35. Park MB, Ko E, Ahn C, Choi H, Rho S, Shin MK, et al. Suppression of IgE production and modulation of Th1/Th2 cell response by electroacupuncture in DNP-KLH immunized mice. *J Neuroimmunol*. 2004;151(1-2):40-4.
36. Yim YK, Lee H, Hong KE, Kim YI, Ko SK, Kim JE, et al. Anti-inflammatory and Immune-regulatory Effects of Subcutaneous Perillae Fructus Extract Injections on OVA-induced Asthma in Mice. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2007.
37. Lee Y, Kim SK, Kim Y, Lee H, Shin MK, Hong MC, et al. The alpha-adrenoceptor mediation of the immunomodulatory effects of electroacupuncture in DNP-KLH immunized mice. *Neurosci Lett*. 2007;423(2):149-52.
38. Pert A, Dionne R, Ng L, Bragin E, Moody TW, Pert CB. Alterations in rat central nervous system endorphins following transauricular electroacupuncture. *Brain Res*. 1981;224(1):83-93.
39. Skarda RT, Tejwani GA, Muir WW, 3rd. Cutaneous analgesia, hemodynamic and respiratory effects, and beta-endorphin concentration in spinal fluid and plasma of horses after acupuncture and electroacupuncture. *Am J Vet Res*. 2002;63(10):1435-42.
40. Bianchi M, Jotti E, Sacerdote P, Panerai AE. Traditional acupuncture increases the content of beta-endorphin in immune cells and influences mitogen induced proliferation. *Am J Chin Med*. 1991;19(2):101-4.
41. Andersson S, Lundeberg T. Acupuncture--from empiricism to science: functional background to acupuncture effects in pain and disease. *Med Hypotheses*. 1995;45(3):271-81.
42. Kim HW, Roh DH, Yoon SY, Kang SY, Kwon YB, Han HJ, et al. The anti-inflammatory effects of low- and high-frequency electroacupuncture are mediated by peripheral opioids in a mouse air pouch inflammation model. *J Altern Complement Med*. 2006;12(1):39-44.
43. Kim HY, Hahm DH, Pyun KH, Lee SK, Lee HJ, Nam TC, et al. Effects of acupuncture at GV01 on experimentally induced colitis in rats: possible involvement of the opioid system. *Jpn J Physiol*. 2005;55(3):205-10.
44. Ceccherelli F, Gagliardi G, Ruzzante L, Giron G. Acupuncture modulation of capsaicin-induced inflammation: effect of intraperitoneal and local administration of naloxone in rats. A blinded controlled study. *J Altern Complement Med*. 2002;8(3):341-9.
45. Ceccherelli F, Gagliardi G, Visentin R, Sandona F, Casale R, Giron G. The effects of parachlorophenylalanine and naloxone on acupuncture and electroacupuncture modulation of capsaicin-induced neurogenic edema in the rat hind paw. A controlled blind study. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17(6):655-62.
46. Zhang SP, Zhang JS, Yung KK, Zhang HQ. Non-opioid-dependent anti-inflammatory effects of low frequency electroacupuncture. *Brain Res Bull*. 2004;62(4):327-34.
47. Kasahara T, Amemiya M, Wu Y, Oguchi K. Involvement of central opioidergic and nonopioidergic neuroendocrine systems in the suppressive effect of acupuncture on delayed type hypersensitivity in mice. *Int J Immunopharmacol*. 1993;15(4):501-8.
48. Li A, Zhang RX, Wang Y, Zhang H, Ren K, Berman BM, et al. Corticosterone mediates electroacupuncture-produced anti-edema in a rat model of inflammation. *BMC Complement Altern Med*. 2007;7:27.
49. Zhang RX, Lao L, Wang X, Fan A, Wang L, Ren K, et al. Electroacupuncture attenuates inflammation in a rat model. *J Altern Complement Med*. 2005;11(1):135-42.
50. Ma QP, Zhou Y, Yu YX, Han JS. Electroacupuncture accelerated the expression of c-fos protooncogene in serotonergic neurons of nucleus raphe dorsalis. *Int J Neurosci*. 1992;67(1-4):111-7.
51. Chang FC, Tsai HY, Yu MC, Yi PL, Lin JG. The central serotonergic system mediates the analgesic effect of electroacupuncture on ZUSANLI (ST36) acupoints. *J Biomed Sci*. 2004;11(2):179-85.
52. Yoshimoto K, Fukuda F, Hori M, Kato B, Kato H, Hattori H, et al. Acupuncture stimulates the release of serotonin, but not dopamine, in the rat nucleus accumbens. *Tohoku J Exp Med*. 2006;208(4):321-6.

53. Yonehara N. Influence of serotonin receptor antagonists on substance P and serotonin release evoked by tooth pulp stimulation with electro-acupuncture in the trigeminal nucleus caudalis of the rabbit. *Neurosci Res.* 2001;40(1):45-51.
54. Gao W, Huang YX, Chen H, Song DY, Wang QL. Regulatory effects of electro-acupuncture at Zusanli on ir-SP content in rat pituitary gland and peripheral blood and their immunity. *World J Gastroenterol.* 2000;6(4):581-4.
55. Dawidson I, Angmar-Mansson B, Blom M, Theodorsson E, Lundeberg T. The influence of sensory stimulation (acupuncture) on the release of neuropeptides in the saliva of healthy subjects. *Life Sci.* 1998;63(8):659-74.
56. Dawidson I, Angmar-Mansson B, Blom M, Theodorsson E, Lundeberg T. Sensory stimulation (acupuncture) increases the release of calcitonin gene-related peptide in the saliva of xerostomia sufferers. *Neuropeptides.* 1999;33(3):244-50.
57. Bucinskaite V, Lundeberg T, Stenfors C, Ekblom A, Dahlin L, Theodorsson E. Effects of electro-acupuncture and physical exercise on regional concentrations of neuropeptides in rat brain. *Brain Res.* 1994;666(1):128-32.