

感觉神经介导的神经 - 免疫互作及其在疾病中的调控作用

张琛, 周炳*

北京航空航天大学医学科学与工程学院, 北京

收稿日期: 2026年3月1日; 录用日期: 2026年3月24日; 发布日期: 2026年4月2日

摘要

神经系统与免疫系统之间存在广泛而复杂的相互作用。近年来研究表明, 周围感觉神经不仅参与疼痛和炎症信号的感知, 还能够通过释放神经肽直接调控免疫反应, 在感染防御、炎症调节及肿瘤免疫等过程中发挥重要作用。感觉神经末梢广泛分布于皮肤、呼吸道和肠道等屏障组织, 能够通过表达多种离子通道和受体感知外界刺激, 并释放降钙素基因相关肽(CGRP)、P物质(SP)及血管活性肠肽(VIP)等神经肽, 从而调节多种免疫细胞的功能状态。近年来的研究表明, 这些神经肽可通过影响巨噬细胞、树突状细胞、T细胞及B细胞等免疫细胞的活化和分化, 在炎症性疾病、感染以及肿瘤微环境调控中发挥重要作用。本文综述了感觉神经与免疫系统之间的相互作用机制, 重点总结了CGRP、SP和VIP等神经肽在免疫调控中的作用, 并讨论了感觉神经在炎症性疾病、感染及肿瘤免疫中的研究进展, 以期为理解神经 - 免疫互作机制及相关疾病的治疗提供参考。

关键词

感觉神经, 神经 - 免疫互作, 神经肽, 炎症反应, 肿瘤免疫

Sensory Neuron-Mediated Neuro-Immune Interactions and Their Regulatory Roles in Disease

Chen Zhang, Bing Zhou*

School of Medical Science and Engineering, Beihang University, Beijing

Received: March 1, 2026; accepted: March 24, 2026; published: April 2, 2026

Abstract

Increasing evidence has demonstrated extensive bidirectional communication between the nervous

*通讯作者。

文章引用: 张琛, 周炳. 感觉神经介导的神经-免疫互作及其在疾病中的调控作用[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 1066-1074. DOI: 10.12677/acm.2026.1641339

system and the immune system. In recent years, peripheral sensory neurons have been recognized not only as detectors of noxious stimuli but also as important regulators of immune responses. Sensory nerve endings are widely distributed in barrier tissues such as the skin, respiratory tract, and gastrointestinal tract, where they can sense environmental signals through various ion channels and receptors. Upon activation, sensory neurons release multiple neuropeptides, including calcitonin gene-related peptide (CGRP), substance P (SP), and vasoactive intestinal peptide (VIP), which can directly modulate the functions of immune cells. These neuropeptides influence the activation, differentiation, and cytokine production of various immune cells such as macrophages, dendritic cells, T cells, and B cells, thereby participating in the regulation of inflammation, host defense against infection, and tumor immunity. Recent studies have highlighted the important roles of sensory neuron-mediated neuro-immune interactions in the pathogenesis of inflammatory diseases, infections, and cancer. This review summarizes the current understanding of the interactions between sensory neurons and the immune system, focusing on the immunoregulatory roles of major neuropeptides such as CGRP, SP, and VIP. In addition, we discuss the involvement of sensory neurons in inflammatory diseases, mucosal immunity, and tumor immunity, which may provide new insights into therapeutic strategies targeting neuro-immune communication.

Keywords

Sensory Nerves, Neuro-Immune Interactions, Neuropeptides, Inflammatory Response, Tumor Immunity

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

神经系统与免疫系统是维持机体稳态的重要调控系统。传统观点认为, 免疫反应主要由免疫细胞及其分泌的细胞因子网络所主导, 而神经系统主要参与疼痛与炎症信号的感知与传递。然而, 近年来越来越多研究表明, 两者之间存在广泛而复杂的双向调控关系。尤其是周围感觉神经, 在感知外界刺激的同时, 还能够通过释放神经肽和神经递质主动参与免疫调控, 从而在感染防御、炎症反应及组织修复等过程中发挥重要作用[1]。

感觉神经末梢广泛分布于皮肤、呼吸道和肠道等屏障组织, 这些组织既是机体抵御病原体入侵的重要屏障, 也是免疫反应发生的重要部位。感觉神经能够通过表达多种离子通道和受体感知机械、化学或生物学刺激, 并将这些信号转化为神经活动[2][3]。感觉神经在受到刺激后, 可迅速释放多种神经肽, 包括降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)、P物质(substance P, SP)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)及神经素 U(neuromedin U, NMU)等[4], 从而直接调控周围免疫细胞的功能状态(图 1)。

近年来, 随着单细胞测序、空间转录组学及神经调控技术的发展, 研究者逐渐认识到神经系统在免疫调控中的重要作用。感觉神经不仅是外界刺激的感知者, 也是连接神经系统与免疫系统的重要调控节点。因此, 系统总结感觉神经介导的神经-免疫互作机制, 对于理解免疫调控网络以及探索新的疾病治疗策略具有重要意义。

2. 感觉神经与免疫系统互作机制

感觉神经元是周围神经系统的重要组成部分, 其主要功能是将来自外周组织及内脏器官的物理、化学和生物学刺激转化为电信号, 并传递至中枢神经系统。感觉神经末梢广泛分布于皮肤、黏膜、肺和肠

道等屏障组织,同时也存在于脾脏和淋巴结等免疫相关器官,使其能够直接感知组织微环境中的变化。

在分子水平上,感觉神经表达多种离子通道和受体,其中包括瞬时受体电位通道(transient receptor potential channels, TRP)和电压门控钠通道(voltage-gated sodium channels, Nav)等[5]。TRPV1 和 TRPA1 等通道能够感知温度变化、酸性环境及炎症介质,从而激活感觉神经并诱导神经肽释放[6][7]。Nav1.7 和 Nav1.8 等钠通道则在神经兴奋性调控及疼痛信号传递中发挥重要作用[8]。

除了感知外界刺激,感觉神经还能够直接响应免疫信号。研究发现,感觉神经元可表达模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)以及多种细胞因子受体,例如 Toll 样受体(TLRs)和白细胞介素受体等[9]。这些受体使感觉神经能够识别病原体相关分子模式(PAMPs)以及炎症因子,从而参与机体的免疫调控过程[10][11]。

另一方面,多种免疫细胞也表达神经递质和神经肽受体。例如,巨噬细胞、树突状细胞及 T 细胞可表达 CGRP 受体复合体 RAMP1 以及 VIP 受体 VPAC1 和 VPAC2 等,从而能够接收来自感觉神经的信号[12][13]。这种双向信号交流为神经系统与免疫系统之间的互作提供了重要的分子基础。

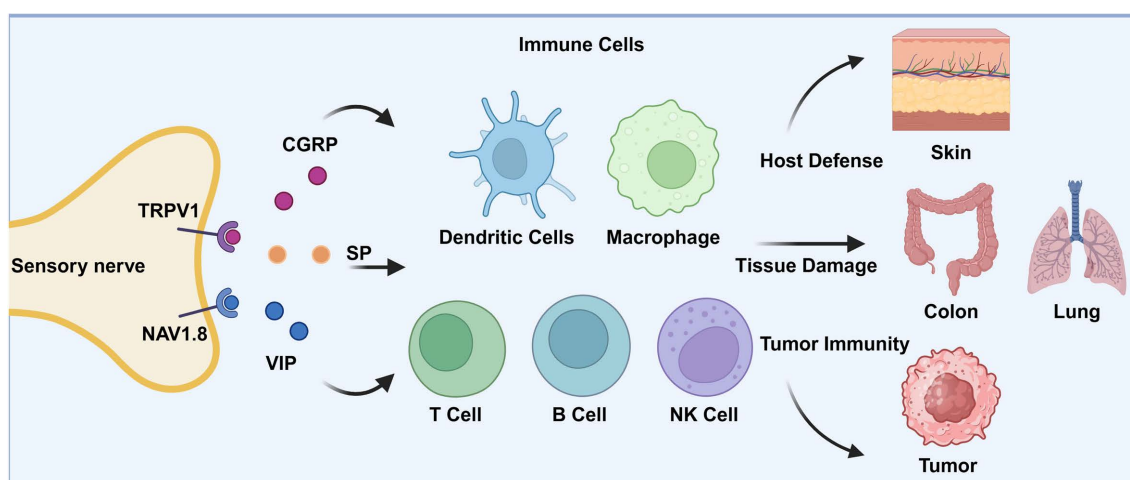


Figure 1. Schematic diagram of sensory nerve regulation of immune response
图 1. 感觉神经调控免疫反应示意图

3. 神经递质与神经肽

在感觉神经介导的神经-免疫互作过程中,神经肽是最重要的效应分子之一。与经典神经递质相比,神经肽通常在持续或高频神经刺激下释放,其作用范围更广、持续时间更长,因此能够在局部组织微环境中形成稳定的调控信号[6]。感觉神经释放的神经肽包括降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)、P 物质(substance P, SP)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)以及神经素 U (neuromedin U, NMU)等。这些神经肽能够通过与免疫细胞表面的特异性受体结合,从而调节免疫细胞的活化、分化及细胞因子的产生,在炎症反应、感染防御及组织修复等过程中发挥重要作用。

值得注意的是,神经肽在免疫调控中的作用往往具有明显的情境依赖性。同一种神经肽在不同组织、不同疾病阶段甚至不同免疫微环境中可能表现出不同甚至相反的作用。因此,在研究神经肽功能时,需要结合具体的组织环境和疾病背景进行综合分析。

3.1. CGRP: 情境依赖的双向免疫调控因子

CGRP 是感觉神经中表达最丰富且研究最为广泛的神经肽之一,主要由 TRPV1⁺伤害感受器神经元产

生。其功能性受体由降钙素受体样受体(CALCRL)与受体活性修饰蛋白 1 (RAMP1)组成, 该受体复合物在多种免疫细胞中表达, 包括树突状细胞、巨噬细胞、T 细胞及 NK 细胞等, 使这些细胞能够直接响应感觉神经来源的 CGRP 信号[14] [15]。

在免疫调控方面, CGRP 通过 CALCRL-RAMP1 轴激活腺苷酸环化酶并上调细胞内 cAMP 水平, 从而触发 PKA 等下游信号通路[16]。在 B 细胞中, 该信号有助于促进早期脾生发中心反应, 增强体液免疫[17]。而在 2 型先天淋巴样细胞(Type 2 innate lymphoid cells, ILC2s)中, cAMP-PKA 信号则与细胞增殖抑制相关, 从而在肺和小肠等黏膜组织中限制 2 型炎症反应[18]。此外, CGRP 的表达本身亦受上游信号调控, 如 JAK-STAT 通路可调节 CALCA/CALCB 的转录[19] [20], 而该通路在不同细胞类型中显示出不同的调控效果, 这一差异提示, 不同免疫细胞对 CGRP 信号的响应存在显著异质性。

CGRP 在感染免疫中的作用同样具有情境依赖性。研究表明, 在肺部感染模型中, 感觉神经来源的 CGRP 能够通过内吞进入巨噬细胞并抑制 NLRP3 炎性小体的激活, 从而减少成熟 IL-1 β 的分泌。然而, 在炎性小体被激活并发生核内体渗漏后, 内化的 CGRP 可释放至细胞质并与 NLRP3 结合, 阻止其与 NEK7 形成复合物, 从而削弱宿主对细菌感染的免疫应答[21]。总体而言, CGRP 是感觉神经介导神经-免疫互动的重要效应分子, 其通过调节多种免疫细胞功能在炎症反应、感染免疫及炎症性疾病中发挥关键作用。然而, 其具体免疫效应具有明显的情境依赖性, 仍需进一步研究以阐明其在不同疾病中的作用机制。

3.2. SP: 以促炎为主的免疫调控因子

P 物质(SP)是另一类重要的感觉神经来源神经肽, 广泛参与神经源性炎症反应。SP 主要通过作用于神经激肽 1 型受体(NK1R)调节免疫细胞功能, 从而影响炎症反应的发展[22]。

在炎症环境中, SP 能够促进肥大细胞的激活和脱颗粒, 并诱导多种炎症介质释放, 从而增强局部炎症反应。此外, SP 还可促进巨噬细胞及中性粒细胞向炎症部位募集, 从而加剧炎症反应[23] [24]。与此同时, SP 也能够调节 T 细胞的分化状态。研究发现, SP 在不同疾病中可刺激 T 细胞活化并偏向 Th1 或 Th2 型分化[25]-[27], 从而调控细胞因子的产生并参与炎症反应的进展。

3.3. VIP: 偏向稳态维持与组织修复的免疫调节因子

血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)是一种广泛存在于神经系统及多种外周组织中的神经肽, 在免疫调控中发挥重要作用。VIP 主要通过与其受体 VPAC1 和 VPAC2 结合, 从而调节多种免疫细胞的功能[12] [28]。

在先天免疫反应中, VIP 通常表现出明显的抗炎作用。研究表明, VIP 能够诱导巨噬细胞向抗炎的 M2 表型极化, 并抑制 TNF- α 和 IL-12 等促炎细胞因子的产生, 同时促进 IL-10 等抗炎因子的分泌, 从而在一定程度上限制过度炎症反应[29] [30]。通过调节巨噬细胞的功能状态, VIP 能够在炎症反应过程中发挥组织保护作用。

此外, VIP 在体液免疫和黏膜免疫稳态中发挥重要作用。肠道神经元释放的 VIP 可通过作用于表达 VPAC2 的 3 型先天淋巴样细胞(ILC3)调节 IL-22 的产生, 从而维持肠道屏障完整性[31]。在感染模型中, 感觉神经来源的 VIP 还可显著增强 B 细胞尤其是浆细胞的 IgG 分泌能力, 从而促进抗体介导的免疫应答, 并改善感染结局[32]。

4. 感觉神经在免疫应答与疾病中的作用

近年来的研究表明, 感觉神经介导的神经-免疫互动在多种疾病的发生与发展过程中发挥重要作用, 包括感染性疾病、炎症性疾病以及肿瘤等。通过释放神经肽和调控免疫细胞功能, 感觉神经能够在不同

疾病情境下发挥保护或促病理作用。

4.1. 皮肤炎症性疾病

皮肤是感觉神经最为丰富的组织之一,同时也是机体重要的免疫屏障。在多种炎症性皮肤病中,感觉神经与免疫系统之间的相互作用被认为是重要的致病机制之一。

研究发现,在银屑病等慢性炎症性皮肤病中,皮损部位常伴随明显的感觉神经纤维增多及神经肽水平升高[33][34]。通过局部神经阻滞或注射肉毒毒素等方式抑制神经信号传递,可在一定程度上改善银屑病皮损症状,这提示感觉神经在疾病进展中具有重要作用[35]。此外,在炎症性皮肤病中,神经肽的释放还能够促进炎症因子的产生,并促进粒细胞、白细胞等免疫细胞向局部组织募集和黏附,从而加剧炎症反应[36][37]。

这些研究结果表明,感觉神经在炎症性皮肤病的发生和发展过程中具有重要调节作用,并可能成为潜在的治疗靶点。

4.2. 感染与黏膜免疫

感觉神经在呼吸道和肠道等黏膜组织中广泛分布,并参与调控局部免疫反应。在感染过程中,感觉神经能够通过感知病原体相关信号迅速参与免疫调控,从而影响机体对病原体的防御能力。

胃肠道是感觉神经高度富集的器官系统,其在维持上皮屏障完整性和调节肠道免疫中发挥核心作用。 NaV1.8^+ 感觉神经末梢富集于杯状细胞周围,神经刺激后释放的 CGRP 可通过 RAMP1 促进黏液分泌,从而增强肠黏膜屏障功能[38]。在细菌感染模型中,感觉神经释放的神经肽能够影响多种免疫细胞的功能状态。例如,感觉神经信号能够调节巨噬细胞和中性粒细胞的活化状态,从而影响炎症反应及病原体清除过程[39]。

然而,在某些情况下,神经肽介导的免疫调节也可能抑制过强的炎症反应,从而在保护组织免受炎症损伤的同时影响病原体清除。因此,感觉神经在感染中的作用往往具有双重性,其具体效应取决于感染类型及免疫微环境。

4.3. 肿瘤免疫

周围神经浸润(PNI)是肿瘤细胞浸润邻近神经的过程[40]。这一过程促进了肿瘤的转移性扩散和神经压迫,促进疼痛的诱导[41]。临床上,PNI是一种公认的癌症特征,通常与各种癌症类型的预后不良有关[42]。

在多种肿瘤类型中,包括黑色素瘤、乳腺癌及卵巢癌等,研究者均观察到伤害感受器神经元在肿瘤组织中的明显浸润[43][44]。进一步研究发现,感觉神经信号能够影响肿瘤微环境中免疫细胞的功能状态,从而调节肿瘤免疫反应。例如,在黑色素瘤模型中,伤害感受器神经元的存在与肿瘤浸润 CD8^+ T 细胞的功能耗竭密切相关,其特征表现为 PD-1、LAG3 和 TIM3 等耗竭标志物表达上调,并伴随效应性细胞因子分泌能力下降。进一步研究表明,肿瘤细胞分泌的分泌型白细胞蛋白酶抑制剂(secretory leukocyte protease inhibitor, SLPI)可激活伤害感受器神经元并诱导其释放神经肽 CGRP。CGRP 随后通过与 CD8^+ T 细胞表面的 RAMP1 受体结合,促进 T 细胞向耗竭表型转化。该过程可能通过激活腺苷酸环化酶(AC)并提高细胞内 cAMP 水平,进而通过蛋白激酶 A (PKA)抑制 T 细胞受体(TCR)信号通路。目前已于多种小鼠模型中验证,通过肉毒杆菌神经毒素 A (BoNT/A)、利多卡因衍生物 QX-314、BIBN4096 等药物阻断伤害感受器神经元或干预 CGRP-RAMP1 信号轴能够缓解肿瘤浸润免疫细胞的功能衰竭,从而抑制肿瘤生长并延长实验动物的生存期[44][45]。

CGRP 在其他肿瘤模型中同样表现出免疫抑制作用。例如, 在口腔癌模型中, CGRP 可减少 CD4⁺ T 细胞、细胞毒性 CD8⁺ T 细胞及自然杀伤(NK)细胞在肿瘤组织中的浸润[46]。在胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)模型中, 伤害感受器神经元释放的 CGRP 与神经生长因子(NGF)共同作用于癌症相关成纤维细胞, 抑制 IL-15 的表达, 从而减少 NK 细胞募集并促进肿瘤进展, 同时加剧肿瘤相关疼痛。使用树脂毒素(Resiniferatoxin, RTX)靶向消融 TRPV1⁺伤害感受神经元或使用 CGRP 受体拮抗剂 Rimegepant 可明显改善癌症进展[47]。然而, 也有部分研究表明, 在某些肿瘤类型中神经纤维丰富可能与较好的预后相关。几项研究表明, 当感觉神经缺失或活性被抑制时, 肿瘤内 CD8⁺ T 细胞、NK 细胞、树突状细胞等抗肿瘤免疫细胞浸润减少, 而髓源性抑制细胞(Myeloid-Derived Suppressor Cell, MDSC)、肿瘤相关巨噬细胞等免疫抑制细胞浸润增加, 同时伴随血管生成增强, 肿瘤生长加速。同时, 感觉神经激活可通过释放神经肽(如 CGRP)重塑免疫微环境, 促进 T 细胞浸润并调控免疫检查点分子表达, 诱导 Th17 型免疫反应, 促进抗肿瘤免疫[48]-[50]。这些研究提示, 感觉神经在肿瘤免疫中的作用具有明显的情境依赖性。

总体而言, 感觉神经通过调节肿瘤微环境中的免疫反应, 在肿瘤发生发展过程中发挥复杂作用, 这也为肿瘤免疫治疗提供了新的研究方向。

5. 总结

近年来的研究不断揭示神经系统与免疫系统之间密切而复杂的相互作用关系。作为周围神经系统的重要组成部分, 感觉神经不仅能够感知外界刺激, 还能够通过释放多种神经肽直接参与免疫调控, 在炎症反应、感染防御及肿瘤免疫等过程中发挥重要作用。CGRP、SP 和 VIP 等神经肽通过调节巨噬细胞、树突状细胞、T 细胞及 B 细胞等多种免疫细胞的功能, 在不同组织微环境中发挥促炎或抗炎作用, 从而形成复杂的神经-免疫调控网络。

尽管相关研究取得了显著进展, 但感觉神经在免疫调控中的作用仍具有明显的情境依赖性, 其不同疾病中的具体机制仍有待进一步阐明。随着单细胞测序、空间转录组学及神经调控技术的发展, 未来有望更加系统地解析神经-免疫互作的分子机制, 并为炎症性疾病、感染以及肿瘤等疾病的治疗提供新的靶点和策略。

参考文献

- [1] Udit, S., Blake, K. and Chiu, I.M. (2022) Somatosensory and Autonomic Neuronal Regulation of the Immune Response. *Nature Reviews Neuroscience*, **23**, 157-171. <https://doi.org/10.1038/s41583-021-00555-4>
- [2] Basbaum, A.I., Bautista, D.M., Scherrer, G. and Julius, D. (2009) Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell*, **139**, 267-284. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.09.028>
- [3] Usoskin, D., Furlan, A., Islam, S., Abdo, H., Lönnerberg, P., Lou, D., et al. (2014) Unbiased Classification of Sensory Neuron Types by Large-Scale Single-Cell RNA Sequencing. *Nature Neuroscience*, **18**, 145-153. <https://doi.org/10.1038/nn.3881>
- [4] Baral, P., Udit, S. and Chiu, I.M. (2019) Pain and Immunity: Implications for Host Defence. *Nature Reviews Immunology*, **19**, 433-447. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0147-2>
- [5] Latorre, R., Zaelzer, C. and Brauchi, S. (2009) Structure-Functional Intimacies of Transient Receptor Potential Channels. *Quarterly Reviews of Biophysics*, **42**, 201-246. <https://doi.org/10.1017/s0033583509990072>
- [6] Bevan, S. and Andersson, D.A. (2009) TRP Channel Antagonists for Pain—Opportunities beyond TRPV1. *Current Opinion in Investigational Drugs (London, England: 2000)*, **10**, 655-663.
- [7] Geppetti, P., Nassini, R., Materazzi, S. and Benemei, S. (2008) The Concept of Neurogenic Inflammation. *BJU International*, **101**, 2-6. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2008.07493.x>
- [8] Hameed, S. (2019) Nav1.7 and Nav1.8: Role in the Pathophysiology of Pain. *Molecular Pain*, **15**. <https://doi.org/10.1177/1744806919858801>

- [9] Li, D. and Wu, M. (2021) Pattern Recognition Receptors in Health and Diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, Article No. 291. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00687-0>
- [10] Hosoi, T., Okuma, Y., Matsuda, T. and Nomura, Y. (2005) Novel Pathway for LPS-Induced Afferent Vagus Nerve Activation: Possible Role of Nodose Ganglion. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*, **120**, 104-107. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2004.11.012>
- [11] Ward, A.C. (2023) Cytokine Receptors in Development, Homeostasis and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 10352. <https://doi.org/10.3390/ijms241210352>
- [12] Goetzl, E.J., Voice, J.K., Shen, S., Dorsam, G., Kong, Y., West, K.M., *et al.* (2001) Enhanced Delayed-Type Hypersensitivity and Diminished Immediate-Type Hypersensitivity in Mice Lacking the Inducible VPAC(2) Receptor for Vasoactive Intestinal Peptide. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **98**, 13854-13859. <https://doi.org/10.1073/pnas.241503798>
- [13] Lauenstein, H.D., Quarcoo, D., Plappert, L., Schleh, C., Nassimi, M., Pilzner, C., *et al.* (2010) Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Peptide Receptor 1 Mediates Anti-Inflammatory Effects in Allergic Airway Inflammation in Mice. *Clinical & Experimental Allergy*, **41**, 592-601. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2010.03636.x>
- [14] Evans, B.N., Rosenblatt, M.I., Mnyer, L.O., Oliver, K.R. and Dickerson, I.M. (2000) CGRP-RCP, a Novel Protein Required for Signal Transduction at Calcitonin Gene-Related Peptide and Adrenomedullin Receptors. *Journal of Biological Chemistry*, **275**, 31438-31443. <https://doi.org/10.1074/jbc.m005604200>
- [15] Russell, F.A., King, R., Smillie, S., Kodji, X. and Brain, S.D. (2014) Calcitonin Gene-Related Peptide: Physiology and Pathophysiology. *Physiological Reviews*, **94**, 1099-1142. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2013>
- [16] Holzmann, B. (2013) Antiinflammatory Activities of CGRP Modulating Innate Immune Responses in Health and Disease. *Current Protein & Peptide Science*, **14**, 268-274. <https://doi.org/10.2174/13892037113149990046>
- [17] Wu, M., Song, G., Li, J., Song, Z., Zhao, B., Liang, L., *et al.* (2024) Innervation of Nociceptor Neurons in the Spleen Promotes Germinal Center Responses and Humoral Immunity. *Cell*, **187**, 2935-2951.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.04.027>
- [18] Xu, H., Ding, J., Porter, C.B.M., Wallrapp, A., Tabaka, M., Ma, S., *et al.* (2019) Transcriptional Atlas of Intestinal Immune Cells Reveals That Neuropeptide α -CGRP Modulates Group 2 Innate Lymphoid Cell Responses. *Immunity*, **51**, 696-708.e9. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.09.004>
- [19] Tamari, M., Del Bel, K.L., Ver Heul, A.M., Zamidar, L., Orimo, K., Hoshi, M., *et al.* (2024) Sensory Neurons Promote Immune Homeostasis in the Lung. *Cell*, **187**, 44-61.e17. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.11.027>
- [20] Schwartz, D.M., Bonelli, M., Gadina, M. and O'Shea, J.J. (2015) Type I/II Cytokines, JAKs, and New Strategies for Treating Autoimmune Diseases. *Nature Reviews Rheumatology*, **12**, 25-36. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.167>
- [21] Zhu, F., Yu, D., Qin, X., Qian, Y., Ma, J., Li, W., *et al.* (2023) The Neuropeptide CGRP Enters the Macrophage Cytosol to Suppress the NLRP3 Inflammasome during Pulmonary Infection. *Cellular & Molecular Immunology*, **20**, 264-276. <https://doi.org/10.1038/s41423-022-00968-w>
- [22] Azimi, E., Reddy, V.B., Shade, K.C., Anthony, R.M., Talbot, S., Pereira, P.J.S., *et al.* (2016) Dual Action of Neurokinin-1 Antagonists on Mas-Related GPCRs. *JCI Insight*, **1**, e89362. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.89362>
- [23] Yano, H., Wershil, B.K., Arizono, N. and Galli, S.J. (1989) Substance P-Induced Augmentation of Cutaneous Vascular Permeability and Granulocyte Infiltration in Mice Is Mast Cell Dependent. *Journal of Clinical Investigation*, **84**, 1276-1286. <https://doi.org/10.1172/jci114295>
- [24] Suzuki, H., Miura, S., Liu, Y.Y., Tsuchiya, M. and Ishii, H. (1995) Substance P Induces Degranulation of Mast Cells and Leukocyte Adhesion to Venular Endothelium. *Peptides*, **16**, 1447-1452. [https://doi.org/10.1016/0196-9781\(95\)02050-0](https://doi.org/10.1016/0196-9781(95)02050-0)
- [25] Blum, A.M., Metwali, A., Elliott, D.E. and Weinstock, J.V. (2003) T Cell Substance P Receptor Governs Antigen-Elicited IFN-Gamma Production. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **284**, G197-G204. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00271.2002>
- [26] Morelli, A.E., Sumpster, T.L., Rojas-Canales, D.M., Bandyopadhyay, M., Chen, Z., Tkacheva, O., *et al.* (2020) Neurokinin-1 Receptor Signaling Is Required for Efficient Ca²⁺ Flux in T-Cell-Receptor-Activated T Cells. *Cell Reports*, **30**, 3448-3465.e8. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.02.054>
- [27] Perner, C., Flayer, C.H., Zhu, X., Aderhold, P.A., Dewan, Z.N.A., Voisin, T., *et al.* (2020) Substance P Release by Sensory Neurons Triggers Dendritic Cell Migration and Initiates the Type-2 Immune Response to Allergens. *Immunity*, **53**, 1063-1077.e7. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.10.001>
- [28] Martinez, C., Abad, C., Delgado, M., Arranz, A., Juarranz, M.G., Rodriguez-Henche, N., *et al.* (2002) Anti-Inflammatory Role in Septic Shock of Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide Receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **99**, 1053-1058. <https://doi.org/10.1073/pnas.012367999>

- [29] Wang, W., Li, J., Hui, Y., Shi, J., Wang, X. and Yan, S. (2022) Combination of Pseudoephedrine and Emodin Ameliorates LPS-Induced Acute Lung Injury by Regulating Macrophage M1/M2 Polarization through the VIP/cAMP/PKA Pathway. *Chinese Medicine*, **17**, Article No. 19. <https://doi.org/10.1186/s13020-021-00562-8>
- [30] Choi, J.E. and Di Nardo, A. (2018) Skin Neurogenic Inflammation. *Seminars in Immunopathology*, **40**, 249-259. <https://doi.org/10.1007/s00281-018-0675-z>
- [31] Talbot, J., Hahn, P., Kroehling, L., Nguyen, H., Li, D. and Littman, D.R. (2020) Feeding-Dependent VIP Neuron-ilc3 Circuit Regulates the Intestinal Barrier. *Nature*, **579**, 575-580. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2039-9>
- [32] Aguilar, D., Zhu, F., Millet, A., Millet, N., Germano, P., Piseigna, J., et al. (2024) Sensory Neurons Regulate Stimulus-Dependent Humoral Immunity in Mouse Models of Bacterial Infection and Asthma. *Nature Communications*, **15**, Article No. 8914. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-53269-3>
- [33] Yin, Q., Sun, L., Cai, X., Lou, F., Sun, Y., Wang, B., et al. (2022) Lidocaine Ameliorates Psoriasis by Obstructing Pathogenic CGRP Signaling-Mediated Sensory Neuron-Dendritic Cell Communication. *Journal of Investigative Dermatology*, **142**, 2173-2183.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2022.01.002>
- [34] Reich, A., Orda, A., Wiśnicka, B. and Szepletowski, J.C. (2007) Plasma Concentration of Selected Neuropeptides in Patients Suffering from Psoriasis. *Experimental Dermatology*, **16**, 421-428. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2007.00544.x>
- [35] Stangenberg, L., Burzyn, D., Binstadt, B.A., Weissleder, R., Mahmood, U., Benoist, C., et al. (2014) Denervation Protects Limbs from Inflammatory Arthritis via an Impact on the Microvasculature. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **111**, 11419-11424. <https://doi.org/10.1073/pnas.1410854111>
- [36] Salomon, J. and Baran, E. (2007) The Role of Selected Neuropeptides in Pathogenesis of Atopic Dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **22**, 223-228. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2007.02399.x>
- [37] Toyoda, M., Nakamura, M., Makino, T., Hino, T., Kagoura, M. and Morohashi, M. (2002) Nerve Growth Factor and Substance P Are Useful Plasma Markers of Disease Activity in Atopic Dermatitis. *British Journal of Dermatology*, **147**, 71-79. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2002.04803.x>
- [38] Yang, D., Jacobson, A., Meerschaert, K.A., Sifakis, J.J., Wu, M., Chen, X., et al. (2022) Nociceptor Neurons Direct Goblet Cells via a CGRP-RAMP1 Axis to Drive Mucus Production and Gut Barrier Protection. *Cell*, **185**, 4190-4205.e25. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.09.024>
- [39] Lai, N.Y., Musser, M.A., Pinho-Ribeiro, F.A., Baral, P., Jacobson, A., Ma, P., et al. (2020) Gut-Innervating Nociceptor Neurons Regulate Peyer's Patch Microfold Cells and SFB Levels to Mediate Salmonella Host Defense. *Cell*, **180**, 33-49.e22. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.11.014>
- [40] Liebig, C., Ayala, G., Wilks, J.A., Berger, D.H. and Albo, D. (2009) Perineural Invasion in Cancer: A Review of the Literature. *Cancer*, **115**, 3379-3391. <https://doi.org/10.1002/ncr.24396>
- [41] Mardelle, U., Bretaud, N., Daher, C. and Feuillet, V. (2024) From Pain to Tumor Immunity: Influence of Peripheral Sensory Neurons in Cancer. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article ID: 1335387. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1335387>
- [42] Wang, J., Chen, Y., Li, X. and Zou, X. (2021) Perineural Invasion and Associated Pain Transmission in Pancreatic Cancer. *Cancers*, **13**, Article No. 4594. <https://doi.org/10.3390/cancers13184594>
- [43] Barr, J., Kruse, A., Restaino, A., Tulina, N., Stuckelberger, S., Vermeer, S., et al. (2021) Intra-Tumoral Nerve-Tracing in a Novel Syngeneic Model of High-Grade Serous Ovarian Carcinoma. *Cells*, **10**, Article No. 3491. <https://doi.org/10.3390/cells10123491>
- [44] Balood, M., Ahmadi, M., Eichwald, T., Ahmadi, A., Majdoubi, A., Roversi, K., et al. (2022) Nociceptor Neurons Affect Cancer Immunosurveillance. *Nature*, **611**, 405-412. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05374-w>
- [45] Wu, V.H., Yung, B.S., Faraji, F., Saddawi-Konefka, R., Wang, Z., Wenzel, A.T., et al. (2023) The GPCR-Gα(s)-PKA Signaling Axis Promotes T Cell Dysfunction and Cancer Immunotherapy Failure. *Nature Immunology*, **24**, 1318-1330. <https://doi.org/10.1038/s41590-023-01529-7>
- [46] McIlvried, L.A., Atherton, M.A., Horan, N.L., Goch, T.N. and Scheff, N.N. (2022) Sensory Neurotransmitter Calcitonin Gene-Related Peptide Modulates Tumor Growth and Lymphocyte Infiltration in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Advanced Biology*, **6**, Article ID: 2200019. <https://doi.org/10.1002/adbi.202200019>
- [47] Wang, K., Ni, B., Xie, Y., Li, Z., Yuan, L., Meng, C., et al. (2025) Nociceptor Neurons Promote PDAC Progression and Cancer Pain by Interaction with Cancer-Associated Fibroblasts and Suppression of Natural Killer Cells. *Cell Research*, **35**, 362-380. <https://doi.org/10.1038/s41422-025-01098-4>
- [48] Costa, P.A.C., Silva, W.N., Prazeres, P.H.D.M., Picoli, C.C., Guardia, G.D.A., Costa, A.C., et al. (2021) Chemogenetic Modulation of Sensory Neurons Reveals Their Regulating Role in Melanoma Progression. *Acta Neuropathologica Communications*, **9**, Article No. 183. <https://doi.org/10.1186/s40478-021-01273-9>

- [49] Prazeres, P.H.D.M., Leonel, C., Silva, W.N., Rocha, B.G.S., Santos, G.S.P., Costa, A.C., *et al.* (2020) Ablation of Sensory Nerves Favours Melanoma Progression. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 9574-9589. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15381>
- [50] Wang, Z., Dong, J., Tian, W., Qiao, S. and Wang, H. (2022) Role of TRPV1 Ion Channel in Cervical Squamous Cell Carcinoma Genesis. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **9**, Article ID: 980262. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.980262>