

ACUPUNCTUUR, INFLAMMATOIRE ZIEKTEN EN HET IMMUUNSISTEEM

Scriptie ter afronding van SAMEDA opleiding Medische Acupunctuur 2024-2026

Dr. Saskia Kuipers, augustus/september 2026.

INLEIDING

Het immuunsysteem is een uiterst complex en deels onbegrepen communicerend netwerk van eiwitten, cellen, weefsels en organen dat het lichaam beschermt tegen steriele en infectieuze ontsteking. De afweer wordt onderverdeeld in de aangeboren en verworven afweer. De aangeboren afweer omvat NK-cellen, monocysten, macrofagen, mestcellen, dendritische cellen, neutrofielen, eosinofielen en basofielen met hun cytokines, die via 4 mechanismes acteren: via cytokine signalering, via antigenen op MHC die worden herkend door T(thymus)-of B(bursa)-lymfocyt receptoren, via moleculaire paren of metabolisme-geassocieerd alarm symptomen. Cytokines als IL-1 β , IL-6, IL-17, α -TNF en γ -IFN worden als pro-inflammatoir terwijl IL-4 en IL-10 als anti-inflammatoir worden beschouwd [1]. Groeifactoren zoals β -TGF heeft een duale rol (zie **Tab. I**). De T- en B-lymfocyten en antilichamen horen tot het verworven immuunsysteem. CD8⁺ T-cellen zijn cytotoxisch en belangrijk bij kanker en virus-geïnficeerde cellen. CD4⁺ T-cellen spelen immunologisch een centrale rol (zie **Fig. I**): ze helpen B-cellen om antilichamen aan te maken, versterken en onderhouden de CD8⁺ T-cel respons, reguleren macrofaagfunctie en de immuunrespons bij auto-immuniteit, allergie en infecties [2].

Inflammatie, de fysiologische immuunrespons op weefselschade of microbiële infecties, heeft tot doel de eliminatie van schadelijke stimuli en genezing van weefsels. Met een prevalentie van de veelal invaliderende, immuungemedieerde inflammatoire ziekten in de Westerse wereld van 3-7% is het voor arts-acupuncturisten belangrijk de immunologische rol van acupunctuur te bestuderen.

DOELSTELLING

Bestuderen welke effecten acupunctuur genereert bij inflammatoire of infectieuze ziekten op menselijk, dierlijk en laboratorium niveau en welke immunologische mechanismen een rol kunnen spelen.

INTERPRETATIE LITERATUUR: PATIENTPOPULATIES, DIERMODELLEN EN ANALYSES VAN LABORATORIUM ONDERZOEKEN

Hempfen en Hummelsberger [3] publiceerden in 2025 een overzichtslijst met aandoeningen waarbij een (potentieel) positief effect van acupunctuur bij o.a. inflammatoire cq infectieuze ziekten is vastgesteld. De aandoeningen zijn aangevuld met oudere bewezen indicaties voor acupunctuur en met een aantal recente artikelen. Studies over acupunctuur en inflammatie in zowel patiëntpopulaties als diermodellen, en immunologische laboratoriumanalyses in mens en proefdier, zijn geïncludeerd. Tot nu toe bewezen mechanismen die aan deze effecten ten grondslag liggen worden kort besproken.

PATIENTPOPULATIES. Tussen 2017 en 2022 zijn o.a. toegevoegd aan de lijst 'positief effect van acupunctuur' de inflammatoire ziekten chronische prostatitis, osteoartritis van de knie, allergische rhinitis en migraine [1]. Acute herpes zoster en urineweginfectie waren de enige microbiële infecties waarbij acupunctuur tot nu toe van waarde is gebleken.

Acupunctuur bij urineweginfecties. Door Ots et al [4] werd in een Oostenrijkse multicenter trial klinisch bewezen dat acupunctuur preventief werkt bij het reduceren van urineweginfecties (uwi). Alle vrouwen, 62 in de onderzoeksgroep en 58 in de controlegroep, kregen cranberry producten. Twaalf preventieve segmentale acupunctuur (PRSA) behandelingen werden gegeven in 18 weken. PRSA bestond uit unilateraal KID13-15 en BL24-28, plus unilateraal SP6, KID6, KID7, BL60, DM20 en bilateraal ST36; daarnaast Auriculo punten Blaas, Nier, Sympathicus, Bekken, Knie. Zes maanden tot een jaar na start PRSA was 66% van de PRSA groep uwi-vrij versus 45% in de controlegroep. PRSA leidde uiteindelijk tot één uwi minder per jaar in de acupunctuur groep ($p < 0.01$). De uitkomsten komen overeen met twee eerdere Noorse studies [5,6]. Interessant is dat in een latere RCT de Nier punten BL23 en KID3 significant effectiever waren bij uwi preventie dan acupunctuur gericht op Lever of Milt punten [7].

Acupunctuur bij chronische prostatitis. Chronische prostatitis komt in de huisartsenpraktijk bij tot 10% van volwassen mannen voor. Bij 90% gaat het niet om een bacterieel probleem maar om een chronisch syndroom met bekkenpijn en lage urinewegklachten (CPPS) ofwel na een eerdere SOA ofwel met een onduidelijke oorzaak. Men meet bij CPPS verhoogde spiegels van α -TNF, IL-1, γ -IFN, en vindt

ook T-cel proliferatie bij patiënten. Neuropsychologische factoren en blaashalshypertrofie kunnen een rol spelen, evenals vertraagde bloeddoorstroming in de vena iliaca communis. Dat acupunctuur een positief effect heeft op CPPS, vergeleken met schijn-acupunctuur of met standaardbehandeling, werd bevestigd in een meta-analyse bij 1188 patiënten waarbij acupuncten DM20, DM24, HT7, BL32, BL33, RM3, RM4 werden gebruikt [8].

Acupunctuur bij acute herpes zoster. HZ neuralgie staat vermeld in de lijst 'potentieel positief effect' van Hempel [3]. In een systematisch review (SR) en meta-analyse van 59 studies werd door Chinese onderzoekers gekeken naar de waarde van verschillende vormen van acupunctuur bij acute herpes zoster (HZ) [9]. HZ is een pijnlijke opvlamming van het varicella zoster virus met unilaterale maculopapillaire huiduitslag welke overgaat in blaasjes, en bij wel 80% van vijftigplussers wordt bij HZ post-herpetische neuralgie (PHN: pijn langer dan 3 maanden) ervaren. De meest gebruikte acupuncten voor HZ waren lokale Ashi punten, evenals de Huato Jiaji punten welke corresponderen met spinale zenuwen en zenuwtakken. Er werd geconcludeerd dat PC (prikken/bloeden/cupping) + EA (elektro-acupunctuur) het meest effectief was, daarna EA alleen, daarna PC + FN (vuurnaald), gevolgd door EA + FN. Minder effectief was alleen FN, manuele acupunctuur MA + PC, en MA + FN. Het minst effectief bij acute herpes zoster was alleen MA of alleen farmacotherapie. Van prikken/bloeden/cupping is bekend dat het de concentratie van pro-inflammatoir substance P vermindert en (neuro)inflammatie remt. In een PHN studie waarin PC werd vergeleken met pregabaline, een GABA analoog geïndiceerd bij neuropathische pijn, was er in de PC groep een significant lagere pijnscore en significante verlaging van de perifere en lokale substance P concentratie ($p < 0.01$) [10].

Acupunctuur bij osteoartritis van de knie. Historisch gezien werd osteoartritis (OA) van de knie als een biomechanische ziekte beschouwd door gebruik en veroudering. Inmiddels is bekend dat bij OA alle weefsels en structuren in het kniegewricht aangetast zijn. OA leidt tot kraakbeenafbraak, osteofytvorming, sclerose van subchondraal bot en inflammatie [11]. Daarnaast is er ook systemische inflammatie. Acupunctuur heeft hierbij een positief effect [3]. De analyse door Tian et al [12] van 2484 knie OA patiënten waarbij acupunctuur significante pijnreductie gaf vergeleken met schijn-acupunctuur, is inmiddels ingetrokken om onbekende redenen [10], maar wel genoemd door Hempel [3]. Een andere publicatie analyseerde 39 trials met 3293 patiënten en vond een klein doch significant effect van moxa vergeleken met schijn-moxa of geen behandeling bij knie OA [13].

Acupunctuur profylactisch bij migraine. Migraine is te beschouwen als een neuro-inflammatoire aandoening, waarbij acupunctuur een positief effect heeft [3]. Een SR bij 2056 patiënten liet zien dat acupunctuur bij migraine even effectief is als medicatie maar veel minder bijwerkingen geeft [14]. In een meta-analyse van 3380 patiënten zag men dat door acupunctuur het aantal migraine episodes afnam; ook de effectiviteit van acupunctuur was vergelijkbaar met medicatie [15].

Acupunctuur bij allergische rhinitis. Brinkhaus et al [16] deden in Duitsland een gerandomiseerde trial gedurende drie jaar bij 422 mensen (leeftijd 16-45 jaar). Er was een minstens twee jaar bekende IgE-gemedieerde seizoensallergie tegen berkenpollen en graspollen. De acupunctuur behandeling bestond uit tenminste beiderzijds Li4, Li11, Li20 en Yintang, plus drie van de volgende punten: Bitong, GB20, LV3, LO7, ST36, SP6, SJ17, BL13, en tenminste drie aanvullende punten. Er werd in het jaar van behandeling tussen maart en juli gerandomiseerd in drie groepen: alleen het antihistaminicum cetirizine als noodmedicatie (znCZ), twaalf keer acupunctuur plus zo nodig cetirizine (znCZ) en twaalf keer schijn-acupunctuur met znCZ. Het resultaat werd geïnventariseerd met de Rhinitis Quality of Life Questionnaire op tijdstip $t=0$, 7, 8 en 16 weken in het eerste jaar, en in week 8 in het daaropvolgende jaar. De hooikoorts-gerelateerde levenskwaliteit verbeterde significant. Er was ook een significante afname in cetirizinegebruik na 8 weken acupunctuur behandeling. Ook een latere, zes maanden durende trial bij 1445 patiënten liet een betere ziekte- en levenskwaliteit-gerelateerde uitkomst zien bij diegenen die zowel acupunctuur als routine behandeling kregen [17].

DIERMODELLEN. Er is veel gepubliceerd over effecten van acupunctuur op inflammatie in diermodellen. Oh en Kim uit Korea [18] inventariseerden de anti-inflammatoire werking van het acupunctuurpunt ST36 in 69 proefdierstudies en analyseerden ook mogelijke onderliggende werkingsmechanismen. Parameters gemeten in lichaamsvloeistoffen (43 studies), tractus digestivus (27 studies), zenuwstelsel (17 studies) en andere weefsels/organen (30 studies) werden vergeleken. Ook de expressie van inflammatie-gerelateerde genen werd bestudeerd, en de hoeveelheid cellen en eiwitten. Specifieke anti-inflammatoire paden die werden genoemd waren nervus vagus activatie en

daaraan gekoppelde catecholamine activiteit, nervus splenicus activatie met regulatie van inflammatie door de milt, regulatie van macrofaag polarisatie (M1/M2), Toll-like-receptor TLR4/NF κ B signalering, MAPK-signalering, het neuro-endocriene immuun-netwerk, activering van parasympatische efferente paden, CX3CL1 signalering, de NLRP3/IL-1 β route, en de cholinerge anti-inflammatoire route via de α 7nACh receptor en uitscheiding van acetylcholine.

De immunologische rol van de nervus vagus na acupunctuur is zeer interessant. Borotkova et al [19] zagen dat bij ratten die *in vivo* na inspuiting van hoge doses endotoxine (lipopolysacharide, LPS) in het bloed directe elektrische stimulatie van de nervus vagus ondergingen, de synthese van α -TNF in de lever stopte en de α -TNF concentratie in serum daalde; zo werd sepsische shock voorkomen. In Nature beschreven Torres-Rosas et al [20] hoe bij muizen voltage-afhankelijke elektro-acupunctuur (EA) op ST36 door LPS-geïnduceerde inflammatie deed afnemen, met lagere concentraties van α -TNF, monocyten-chemotaxis eiwit-1 (MCP-1), IL-6 en γ -IFN in de EA groep. Omdat bekend was dat stimulatie van de nervus vagus systemische inflammatie bij endotoxemie voorkomt, onderzocht men het effect van vagotomie – op cervicaal en subdiafragmaal niveau – bij muizen waarbij LPS in de bloedbaan was gespoten, en de door EA opgewekte anti-inflammatoire respons werd verhinderd door vagotomie. De EA effecten bleken onafhankelijk van acetylcholine, de voornaamste neurotransmitter van de nervus vagus. Ook directe elektrische stimulatie van de nervus ischiadicus liet anti-inflammatoire effecten zien, met afname van α -TNF, IL-1 en IL-6. Deze grote lichaamszenuw reguleerde eveneens systemische inflammatie bij sepsis waardoor alle muizen met peritonitis na directe elektrische stimulatie van de zenuw overleefden. De rol van catecholamines – dopamine, adrenaline, noradrenaline welke zijn afgeleid uit tyrosine – werd eveneens onderzocht in dit muizenmodel: vooral de concentratie noradrenaline en dopamine steeg door EA, via de nervus vagus en de bijnieren. De bijnier produceert noradrenaline dat via β 2-adreno-receptoren (β 2-AdR) de α -TNF afgifte in het bloed kan remmen, maar niet in β 2-AdR knock-out muizen. Dopamine, de voorloper van noradrenaline, kan anti-inflammatoir werken. Dopamine ontstaat in neuronen, niercellen en perifere leukocyten na omzetting van L-dopa door dopa-decarboxylase, het enzym dat o.a. in de bijnier voorkomt en onder vagale controle staat. Het belang van de bijnier in het muizen-LPS model bleek uit afname van de anti-inflammatoire reactie na EA in muizen met bijnier-insufficiëntie, welke gepaard ging met een verhoogde gevoeligheid voor sepsis.

Volgens Channer et al [21] medieert dopamine functionele veranderingen in neutrofiele en eosinofiele leukocyten en in mestcellen. Systemisch dopamine remt macrofagen in hun afgifte van cytokines via de D1(dopaminerge)-receptoren. In het brein en bloed vindt dopaminerge immuun-modulatie vooral plaats via astrocyten, microglia en weefselmacrofagen, cellen die dopamine receptoren en onderdelen van het dopamine synthese en afbraak systeem tot expressie kunnen brengen. In het artikel van Torres-Rosas et al [20] werd ook beschreven dat de anti-inflammatoire activiteit van EA nagebootst kan worden door D1-agonisten.

Wang et al [22] schreven een review over de invloed van acupunctuur op humorale en celgemedieerde immuniteit en mogelijke immuun-modulerende mechanismen (zie **Fig. 2**). De invloed van acupunctuur op afzonderlijke celtypen werden besproken.

Mestcellen, weefselgebonden cellen uit de myeloïde reeks die helpen met weefselregeneratie en het opruimen van infecties, zijn te vinden langs bloedvaten en zenuwen, collageen bundels en elastische vezels in de oppervlakkige fascia, wat draagt mogelijk bij aan een inflammatoire reactie en weefselherstel [23]. Het is bekend dat de verdeling van mestcellen in de huid sterk gecorreleerd is met 14 klassieke acupunten die buiten de romp liggen [24]. EA bevordert migratie van mestcellen langs en door bloedvaten en zenuwen. De mestcel wordt gestimuleerd door acupunctuur via de transient-receptor-potential-vanilloid-2 (TRVP2) kanaaltjes, wat input geeft aan histamine H1 en adenosine A1 receptoren en zo tot neurologische signalen leidt. Hierdoor ontstaat upregulatie van tryptase, histamine, 5-HT en ATP, en zenuwuiteinden produceren meer substance P en CGRP.

Macrofagen (M1/M2) polarisatie (zie **Fig. 3**) [25] werd onderzocht in een rattenmodel. Laagfrequente elektro-acupunctuur (EA) van GB34 en ST36 voorkwam spieratrofie door een pro-inflammatoire respons op gang te brengen. Vanaf de derde dag nam het aantal pro-inflammatoire M1 macrofagen af en steeg het aantal immuunsuppressieve M2 macrofagen, wat weefselherstel activeerde en bevorderde [26]. Yan et al [27] pasten EA op ST36 toe bij ratten met skeletspierkneuzingen. Bij de EA groep was

de uitscheiding van IL-4, IL-13 en α -IFN in het gekneusde spierweefsel sterk toegenomen en nam de hoeveelheid M2 macrofagen toe, wat bijdroeg aan reparatie van weefsel en skeletspier herstel.

Neutrofiele granulocyten. In een muizenmodel waarbij de LAD kransslagader was doorgesneden om myocardschade te induceren, werd gevonden dat acupunctuur op PC6 activatie van het NLRP3 inflammasoom voorkwam, macrofaagpolarisatie naar anti-inflammatoir M2 bewerkstelligde, en migratie van neutrofiele granulocyten naar beschadigd hartweefsel verminderde waardoor de infarct omvang kleiner was [28]. In een ander muizenstudie waarbij acute pancreatitis door caerulein werd geïnduceerd werden na EA op ST36 verlaagde niveaus van α -TNF, IL-1 β , en IL-6 in serum gemeten en in de pancreasbiopten afgenomen 11 uur na EA werd minder infiltratie van neutrofiele granulocyten en macrofagen gezien vergeleken met de controle groep [29].

Leukocyten. Bij oncologische patiënten met leukopenie en neutropenie door chemotherapie wordt duidelijk effect gezien van acupunctuur. Vaak genoemde acupunten zijn ST36, RM6, SP6, SP10, BL23, BL18. Acupunctuur kan myelosuppressie verminderen en laat het aantal leukocyten toenemen [30]. Een rattenstudie uit 2006 [31] liet al zien dat moxibustie van BL17 leukocyten significant liet toenemen.

Natural Killer (NK)-cellen zijn aangeboren lymfocyten die IL-2, IL-12, IL-15, IL-18 en $\alpha/\beta/\gamma$ -IFN nodig hebben voor activatie, proliferatie en cytotoxiciteit, zodat tumorcellen, virus geïnfekteerde cellen en aberrante cellen kunnen worden opgeruimd m.b.v. perforine en granzyme. Yu et al. [32] vonden flink verhoogde toxiciteit van NK-cellen in de milt bij ratten die bilateraal EA op ST36 ontvingen, met een significante stijging van IL-2 en γ -IFN in milt cellen in de acupunctuur groep versus de controle en schijn-acupunctuur groep. Destructie van de laterale hypothalamus kon bij ratten de NK activiteit deels verminderen.

Astrocyten zijn veelzijdige hersencellen die bijdragen aan de immuunrespons in het brein en bloed-hersen-barrière. Astrocyten kunnen cytokines uitscheiden en immuuncellen activeren, en werken nauw samen met neuronen en microglia om neuro-inflammatie te reguleren. **Microglia** zijn weefselgebonden cellen die kunnen differentiëren naar een pro-inflammatoir M1 of een anti-inflammatoir M2 subtype. Na ischemische herseninfarcten ontstaan neuro-inflammatoire reacties die met acupunctuur zijn te beïnvloeden. In een rattenmodel met occlusie van a. cerebri media (OACM) werd een onderverdeling gemaakt in vijf groepen, te weten controlegroep, alleen OACM, OACM plus elektro-acupunctuur (EA) van of PC6 (*Neiguan*), dan wel Li11 (*Quchi*), of SP8 (*Diji*). Spiegels van pro-inflammatoir α -TNF, IL-1 β en IL-6 waren significant hoger in de OACM groep dan in de controlegroep. Spiegels van α -TNF en IL-6 waren significant lager in de *Quchi* groep versus de OACM groep, en de IL-1 β spiegel van significant lager in de *Neiguan* en *Quchi* groep. Ook expressie van TLR4 in microglia was significant verminderd in de *Neiguan* en *Quchi* groep. De expressie van NF- κ B was in alle EA groepen verminderd. De conclusie was dat EA op *Neiguan* en *Quchi* inflammatie en zenuw schade verminderde door remming van de TLR4/NF- κ B signaalroute in microglia [33].

Stamcellen. Acupunctuur kan het aantal stamcellen in het bloed vergroten. EA op ST36 en DM20 activeert het autonome zenuwstelsel en triggert afgifte van mesenchymale stamcellen (MSC) vanuit het beenmerg naar de bloedbaan, bijvoorbeeld via stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) dat stamcellen naar schadeplekken toestuurt. In een studie met paarden die EA ondergingen (Li4, Li11, DMI4, DM20, ST36, LV3) werd 2 uur na EA toename gevonden van mesenchymale stamcellen (MSC) en ook van macrofagen, waarbij Li4/Li11 tot meer MSC afgifte en ST36/LV3 tot meer macrofagen leidde [34].

T-cel balans. Binnen het verworven immuunsysteem is de balans tussen Th1/Th2 en Th17/Treg uiterst belangrijk voor homeostase [22]. Zo kan er allergie optreden bij dysbalans van Th1/Th2. Bij inflammatoire en auto-immuun ziekten is de Th17/Treg balans verbroken. Exacerbatie van astma wordt bevorderd door Th2 en Th17 cellen en hun cytokinen, terwijl Th1 en Treg cellen juist symptomen van astma onderdrukken. Een ovalbumine-geïnduceerde astma muizenmodel liet zien dat door acupunctuur (DMI4 met bilateraal BL12 en BL13) de activiteit van Th1 en Treg toenam [35].

Acupunctuur bij Multiple Sclerose en Parkinson in diermodellen. Bij de door CD8+T-cel infiltratie gekenmerkte auto-immuunziekte multiple sclerose (MS) is het effect van acupunctuur in diermodellen onderzocht. Chen et al [36] lieten in een experimenteel auto-immuun encefalitis muizenmodel voor MS zien dat EA op ST36 infiltratie van inflammatoire cellen en demyelinisatie onderdrukte terwijl de hoeveelheid neurale, hematopoëtische en mesenchymale stamcellen toenam. Bij de neurodegeneratieve ziekte van Parkinson (PD) speelt in de pathogenese de activatie van astrocyten en microglia, met de daarop volgende cascade van immunologische reacties, een belangrijke

rol. Ook de darm-microbiota-brein as speelt een grote rol bij PD. De vraag is of een gebrekkige tight junction functie in de darm [37] en misschien ook bij de bloed-hersen-barrière (BHB), een rol speelt in de pathogenese van PD. Bekend is dat acupunctuur de BHB integriteit kan verbeteren [38]. Vanuit de darm kan LPS van (an)aerobe Gram-negatieve bacteriën het NLRP3 inflammasoom activeren, met pro-inflammatoire cytokine afgifte, pyroptose en activatie van gliacellen tot gevolg waardoor neuro-inflammatie en schade aan de dopaminerge neuronen optreedt. De darm-microbiota-brein as wordt in ieder geval gemoduleerd via korte-keten-vetzuren als butyraat, wat anti-inflammatoir werkt en door verschillende Gram-positieve bacteriële species (Firmicutes) wordt geproduceerd. In een muizenmodel van Parkinson waarbij acupunctuur op ST36 en GB34 werd gegeven nam de immuunactivatie af, waarbij ook de neuro-inflammatoire respons afnam in de substantia nigra, met minder neuronale apoptose [39]. Bijzonder was dat het aantal dopaminerge vezels en neuronen in het striatum en de substantia nigra toenam, wat proliferatie en differentiatie naar astrocyten en neuronen suggereert [40].

LABORATORIUM ANALYSES. Hua et al [41] onderzochten effecten van Auriculo-Acupunctuur (AA) op ontstekingsparameters, en deze resultaten werden aangevuld met een meta-analyse van de meest geteste bio-markers in die studies. In dit review van 27 RCTs werden 1122 patiënten geïncludeerd (81% vrouwelijk, gemiddelde leeftijd 51 jaar). Gepoolde data uit 13 studies lieten een significant reductie zien van AA op serumspiegels van CRP, IL-6 en IL-10, wat past bij afname van immunologische hyperreactiviteit. Verder werd in het bloed van negentien gezonde vrijwilligers een aanzienlijke afname gevonden van α -TNF (80%), IL-6 (73%) en IL-1 β (50%) na eenmalige AA behandeling in de concha superior.

Inflammatie is ook aanwezig bij paroxysmaal atriumfibrilleren (AF) met verhoogde CRP, α -TNF, IL-6, IL-8, NF- κ B en NLRP3 spiegels in het bloed. In twee trials van 66 patiënten met AF werd na acupunctuur een significante α -TNF reductie gevonden. Andere specifieke diagnoses die werden onderzocht waren COVID-19 ziekenhuisopname (14x transcutane nervus vagus stimulatie gaf significante verlaging van CRP, IL-6 en cortisol), lobectomie (postoperatief significant verlaagde CRP), en reumatoïde artritis (afname van IL-6 met 27% na AA). Bij 49 patiënten die AA kregen i.v.m. postoperatieve pijn was er een significante afname van α -TNF in de AA groep.

Algemene acupunctuur en histologie. In 285 humane huidbiopten van extremiteiten, perifeer gelegen delen en huid bij lichaamsopeningen in de mens zag men dat de distributie en dichtheid van mestcellen in de huid sterk correleert met 14 klassieke acupunctuur meridianen. De mestcel kan dienen als weefselmarker voor acupunctuurpunten [24]. Verder onderzoek en verdieping van deze immunologische route is gewenst.

Algemene acupunctuur en immunologische waarden. Acupunctuur lijkt de homeostase van het lichaam mede via T-cel differentiatie te reguleren. Yamaguchi [42] onderzocht de effecten van acupunctuur (BL18, BL20, BL23 en ST36) in het bloed van zeventien gezonde vrijwilligers tussen 21-51 jaar. Dit gebeurde voor en 1, 2 en 8 dagen na eenmalig acupunctuur. In het bloed werd IL-4, IL-1 β en γ -IFN gemeten en hiervan werd een significante toename gevonden. Met behulp van FACS werden CD-positieve celtellingen verricht. Het aantal CD2, CD4, CD8, CD11b, CD16 en CD56-positieve cellen nam significant toe na acupunctuur. Over de betekenis hiervan werd niet gespeculeerd.

Johnston et al [43] bekeken in het artikel van Yamaguchi naar de waardes van CD16+ en CD56+ als markers voor NK-cellen, en benadrukte de significante toename van NK-cellen na de eenmalige behandeling. Twee andere studies werden besproken (patiënten met angst of met pijn) en er werd gehypothetiseerd dat NO (stikstofdioxide) werd uitgescheiden, wat de sensorische zenuwen en het ruggenmerg activeerde, waarna vervolgens via nucleus gracilis in de medulla oblongata de laterale hypothalamus regio werd aangezet tot secretie van β -endorfine, wat weer kon binden aan opioïde receptoren op de NK-cel. Hierdoor werden cytotoxische moleculen aangezet tot tumorcel lyse; ook werd γ -IFN geproduceerd waardoor de antitumorale activiteit van NK-cellen verder toe kan nemen.

Chronische prostatitis gaat gepaard met T-cel-gemedieerde inflammatie. Thumbikat et al [44] keken naar CD4-positieve T-cellen bij 24 mannen met CPPS en bij 4 mannen zonder CPPS als controle. Ze vonden een significante upregulatie van overwegend pro-inflammatoire Th17 cellen in de CPPS groep met methylering van interleukine genen. De IL-10 promotor was gehypermethyleerd op drie plaatsen, wat past bij de verminderde expressie van het anti-inflammatoire IL-10 bij CPPS. Resultaten passen ook bij het eerder gerapporteerde pro-inflammatoire immunologische fenotype van CPPS.

Allergisch astma. In een RCT bij 20 patiënten met allergisch astma en 18 controlepatiënten werd door Joos et al [45] het additieve effect van acupunctuur (12x 30 minuten gedurende 4 weken) naast conventionele therapie bestudeerd. In de acupunctuur groep nam de IL-6 en IL-10 concentratie significant af terwijl IL-8, wat neutrofielen aantrekt, steeg. De lymfocytenproliferatie van CD3+ en CD4+ nam significant toe, terwijl het aantal eosinofiele cellen significant afnam van 4,4 naar 3,3%.

SAMENVATTING

Deze scriptie beschrijft dat acupunctuur een immuunmodulerende en anti-inflammatoire werking kan hebben bij verschillende inflammatoire en infectieuze ziektebeelden. In patiëntpopulaties zijn positieve effecten beschreven bij onder andere chronische prostatitis, osteoartritis van de knie, migraine, allergische rhinitis, acute herpes zoster en bij recidiverende urineweginfecties. Studies in diermodellen en immunologische laboratoriumanalyses geven daarnaast inzicht in mogelijke onderliggende mechanismen. Acupunctuur kan de concentratie van verschillende inflammatoire markers, waaronder α -TNF, IL-6 en IL-1 β , beïnvloeden en lijkt ook effect te hebben op macrofagen, neutrofiele granulocyten, mestcellen, T-cellen, NK-cellen, astrocyten en microglia. Hierbij worden verschillende neuro-immunologische mechanismen beschreven, waaronder activatie van de nervus vagus, de vagus-bijnierroute, autonome regulatie en beïnvloeding van inflammatoire signaalroutes. De besproken studies wijzen op een mogelijke rol van acupunctuur bij de regulatie van zowel het aangeboren als het verworven immuunsysteem. Een belangrijk deel van de onderbouwing is echter afkomstig uit diermodellen en laboratoriumonderzoek. Verdere studies bij mens en proefdier zijn daarom nodig om de beschreven effecten en de onderliggende mechanismen nader te onderbouwen.

CONCLUSIE

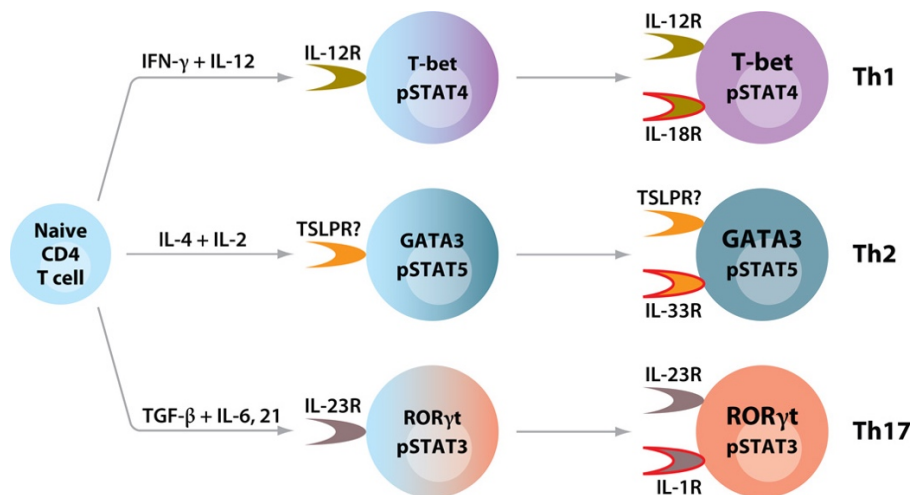
Inflammatie speelt een rol in de pathogenese van veel verschillende ziekten. De besproken studies wijzen erop dat acupunctuur bij verschillende inflammatoire ziektebeelden klinische effecten kan hebben en zowel het aangeboren als het verworven immuunsysteem kan moduleren. Onderliggende mechanismen zijn vooral onderzocht in diermodellen en laboratoriumstudies en omvatten verschillende neuro-immunologische en inflammatoire signaalroutes. Verdere klinische studies zijn nodig om de betekenis van deze immuunmodulerende effecten en de toepasbaarheid van acupunctuur bij specifieke inflammatoire ziektebeelden nader te bepalen.

Tab 1. Belangrijke cytokinen met bron, effector cellen en functies bij (auto-)immuunziekten.

CYTOKINEN	BRON	TARGET	BELANGRIJKSTE ROL
α -TNF	T en NK lymfocyt, macrofaag	Th1 en Th17 cel, monocyte, macrofaag, endotheelcel, synovia fibroblast, osteoblast, osteoclast	Afgifte van inflammatoire mediators, Promotie van aangeboren/verworven immuunrespons, koorts inductie, erosie bot/gewricht, weefsel schade (bijv klierweefsel), vorming van ectopische lymfoïde structuren
IL-1 β	Monocyte, macrofaag	T-cel, dendritische cel, fibroblast-achtige synoviocyte, chondrocyte, osteoclast, fibroblast	Lymfocyt activatie en proliferatie, synthese van collagenases, COX-2, protease remmers en MMPs die bijdragen aan kraakbeen afbraak, endotheel cel activatie, differentiatie van fibroblast naar myofibroblast
IL-6	B en T cel, macrofaag, fibroblast, keratinocyte, endotheelcel, mestcel en dendritische cel	Monocytes, T en B cellen, synoviocyte, osteoclast, fibroblast	Activatie van acute fase respons en immuun mechanismen, regulatie lichaamsgewicht, ondersteuning lever functie en bot gezondheid, promotie van angiogenese en pannusvorming, Th17 differentiatie en activatie
IL-17	Th 17 cel en andere T-cellen	Epitheelcel, fibroblast, osteoclast, dendritische cel	Activatie immuunrespons, onderhouden van barriere integriteit, productie van inflammatoire mediators, Th17 differentiatie en activatie, promotie van of weefsel herstel en fibrose
γ -IFN	Plasmacytoïde dendritische cel, CD4+ T cel	Macrofaag, dendritische cel, epitheelcel, endotheelcel, leukocyte, vet weefsel cel	Cytokine productie, antigeen presentatie, genereren van reactieve zuurstof species, regulatie van metabole processen, macrofaag polarisatie richting het pro-inflammatoire M1 fenotype, moduleren celdgroei en overleving
IL-10	B en T-cellen, monocyte, macrofaag, dendritische cel	B en T-cellen, macrofaag, neutrofiel, myeloïde cel	Onderdrukking van excessieve pro-inflammatoire respons; macrofaag polarisatie richting het M2 fenotype
IL-4	Th2 cel, eosinofiel, basofiel en mest cel	B en T cel, macrofaag	Regulatie van B-cel differentiatie, Overleving en geheugen vorming; Invloed op differentiatie van T-cel subset; weefselherstel; oplossen van inflammatie; macrofaag polarisatie richting het M2 fenotype
β -TGF	fibroblast, macrofaag, endotheelcel, trombocyte, T-cellen, epitheel cel	Epitheelcel, fibroblast, B en T cellen, macrofaag	Immuuntolerantie bevorderend, Ontwikkeling en differentiatie van T-cel subset, wondgenezing

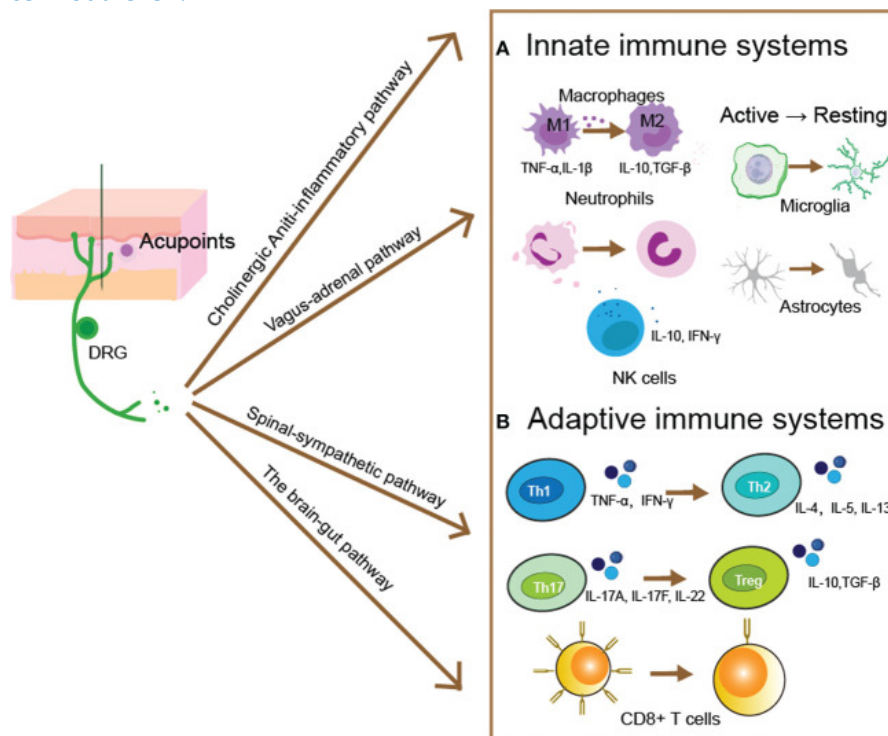
COX-2: cyclo-oxygenase-2, MMP: matrix metallo-peptidases Tabel overgenomen uit [1].

Fig. 1. Naïeve CD4⁺ cellen differentiëren voornamelijk in de richting van Th1, Th2 of Th17 cellen.



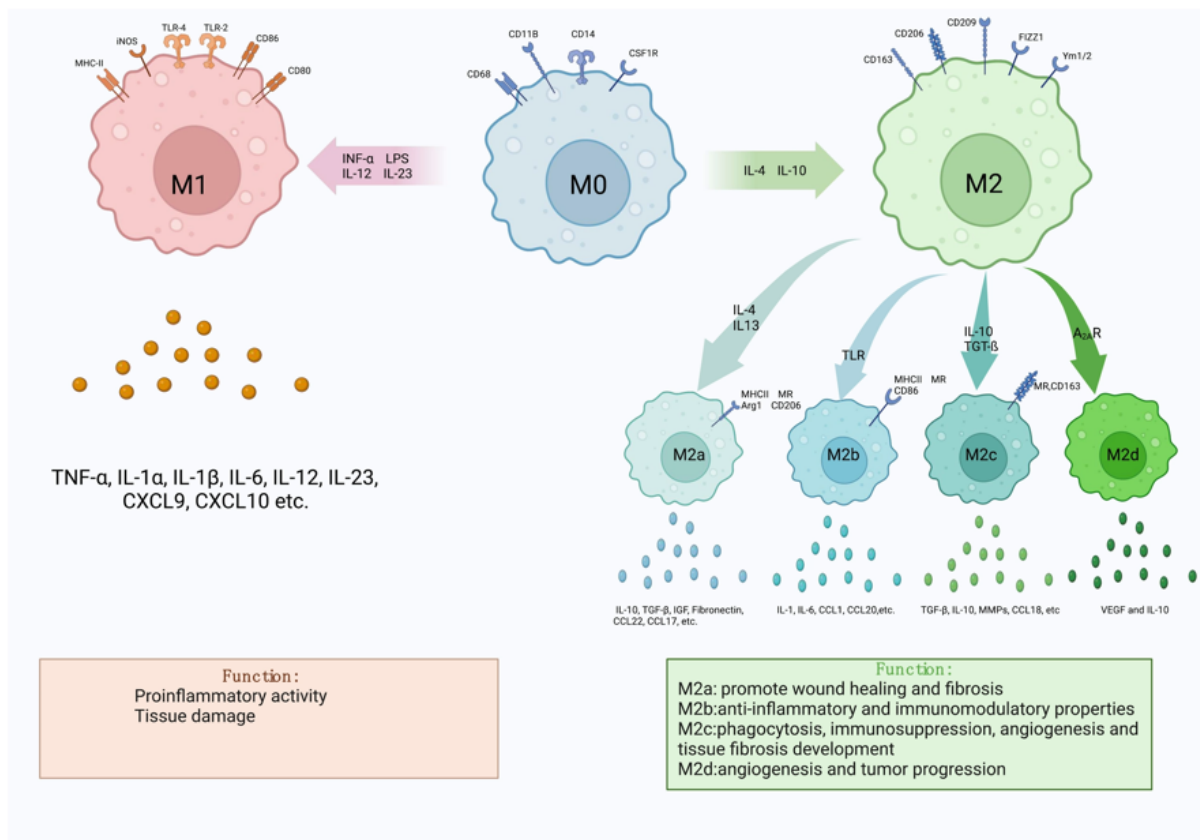
Th1 (T-helper 1) cellen mediëren cellulaire immuniteit of 'delayed hypersensitivity' en leiden tot een pro-inflammatoire reactie. Ze scheiden vooral α -TNF, IL-2, IL-6, IL-12 en γ -IFN uit. **Th2** cellen mediëren de humorale afweer, stoppen de inflammatoire reactie en scheiden vooral IL-4, IL-5 en IL-10 uit. Disbalans van Th1/Th2 cellen kan leiden tot ziekte. **Th17** cellen zijn pro-inflammatoire T-helper cellen welke interleukine IL-17, IL-20, IL-21, en IL-22 en GM-CSF produceren. Ze spelen een belangrijke rol bij mucosale oppervlaktes zoals de longmucosa, de darm en ook in de mond, zoals bij gingivitis en periodontitis, wat geassocieerd is met inflammatoire ziekten als diabetes, metabole ziekten, obesitas, leverziekten, ziekte, reumatoïde artritis en kanker. Figuur overgenomen uit [2].

Fig. 2. Door acupunctuur geactiveerde routes om het aangeboren en verworven immuunsysteem te moduleren.



Acupunctuur induceert mechanische en thermale stimuli in acupunctuurpunten, vervolgens wordt het elektrische signaal doorgegeven via somatische gevoelszenuwen aan het centrale zenuwstelsel (CZS), dat verscheidene regulatoire routes kan aanzetten. Bijvoorbeeld de cholinerge, vagus-bijnier, spinale-sympathische en darm-brein routes. Deze routes leiden dan tot herstel van homeostase door regulatie van het aangeboren **(A)** en het verworven **(B)** immuunsysteem. **(A)** Acupunctuur moduleert de aangeboren afweer door regulatie van immuuncel activiteit van en cytokine uitscheiding. Proliferatie en differentiatie van pro-inflammatoire M1 macrofagen kan geblokkeerd worden door acupunctuur, terwijl de concentratie van het anti-inflammatoire M2 fenotype toeneemt samen met de secretie van anti-inflammatoire cytokines als IL-10 en β -TNF. Acupunctuur kan de kwantiteit en activiteit van neutrofielen reguleren en de migratie van neutrofielen in de richting van de ontsteking afremmen. NK-cellen kunnen door middel van cytotoxische granulae met perforine en granzyme, abnormale cellen lyseren en doden, en acupunctuur kan zowel het aantal als de activiteit van NK-cellen bevorderen. In het CZS kunnen astrocyten en microglia worden gemoduleerd door acupunctuur waardoor immuunactivatie teniet wordt gedaan en inflammatie afneemt. **(B)** Acupunctuur reguleert vooral het verworven afweersysteem door de ontwikkeling van T-cellen te controleren, d.w.z. productie van $CD4^+$ T-cellen voor humorale afweer en $CD8^+$ T-cellen voor antivirale afweer. De balans tussen pro-inflammatoire Tregs en anti-inflammatoire Th17 cellen, evenals tussen pro-inflammatoire Th1 en anti-inflammatoire Th2 cellen, is gereguleerd door acupunctuur. Het handhaven van de $CD4^+/CD8^+$ T-cel ratio evenals de regulatie van de kwantiteit en activiteit van $CD8^+$ T cellen helpt het lichaam met immuun homeostase. Figuur is overgenomen uit [22].

Fig.3. Macrofaag polarisatie richting M1 of M2.



Macrofaag polarisatie richting het pro-inflammatoire M1 type en de vier M2 subtypes met verschillende markers op het celoppervlak. Figuur is overgenomen uit [25].

LITERATUUR

1. Donniacuo A, Mauro A, Cardamone C, Basile A, Manzo P, Dimitrov J, Cammarota AL, Marzullo L, Triggiani M, Turco MC, de Marco M, Rosati A. Comprehensive profiling of cytokines and growth factors: pathogenic roles and clinical applications in auto-immune diseases. *Int J Molec Sci* 2025; 26: 8921. doi: [10.3390/ijms26188921](https://doi.org/10.3390/ijms26188921)
2. Zhu J, Yamane H, Paul WE. Differentiation of effector CD4 T cell populations. *Ann Rev Immunol* 2010; 28: 445-489. doi: [10.1146/annurev-immunol-030409-101212](https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-030409-101212)
3. Hempen M, Hummelsberger J. The state of evidence of acupuncture: a review of metaanalyses and systematic reviews of acupuncture evidence (update 2017-2022). *Complem Ther Med* 2025; 89: 103149. doi: [10.1016/j.ctim.2025.103149](https://doi.org/10.1016/j.ctim.2025.103149)
4. Ots T, Gold D, Ziller P, Kuenzer T, Dapiaz O, Pesto L, Trutnovsky G. Segmental acupuncture for prevention of recurrent urinary tract infections. A randomized clinical trial. *Intern Urogyn J* 2024; 35: 1689-1697. doi: [10.1007/s00192-024-05872-7](https://doi.org/10.1007/s00192-024-05872-7)
5. Aune A, Alraek T, LiHua H, Baerheim A. Acupuncture in the prophylaxis of recurrent lower urinary tract infection in adult women. *Scand J Prim Health Care* 1998; 16: 37-39. doi: [10.1080/028134398750003386](https://doi.org/10.1080/028134398750003386)
6. Alraek T, Soedal LI, Fagerheim SU, Digraanes A, Baerheim A. Acupuncture treatment in the prevention of uncomplicated recurrent lower urinary tract infections in adult women. *Am J Pub Health* 2002; 92: 1609-1611. doi: [10.2105/ajph.92.10.1609](https://doi.org/10.2105/ajph.92.10.1609)
7. Alraek T, Baerheim A, Birch S. Acupuncture points in the prophylaxis against recurrent uncomplicated cystitis, patterns identified and their possible relationship to physiological measurements. *Chin J Integr Med* 2016; 22: 510-517. doi: [10.1007/s11655-014-1988-y](https://doi.org/10.1007/s11655-014-1988-y)
8. Qin Z, Guo J, Chen H, Wu J. Acupuncture for chronic prostatitis/chronic pain syndrome: a GRADE-assessed systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Open Sci* 2022; 46: 55-67. doi: [10.1016/j.euro.2022.10.005](https://doi.org/10.1016/j.euro.2022.10.005)

9. Liang XY, Li XM, Yang S, Wang SiYing, Ma DD, Guo MM, Zhang H. Efficacy and safety of therapies related to acupuncture for acute herpes zoster. A PRISMA systematic review and network meta-analysis. *Medicine* 2024; 103; e8006. doi: [10.1097/MD.38006](https://doi.org/10.1097/MD.38006)
10. Tian H, Tian YJ, Wang B, Yang L, Wang YY, Yang JS. Impact of bleeding and cupping therapy on substance P in patients with postherpetic neuralgia. *Moxi* 2013; 33: 678-681.
11. Van den Bosch MHJ, Blom AB, van der Kraan PM. Inflammation in osteoarthritis: Our view on its presence and involvement in disease development over the years. *Osteoarth Cart* 2024; 32: 355-364. doi: [10.1016/j.joca.2023.12.005](https://doi.org/10.1016/j.joca.2023.12.005)
12. Tian H, Huang L, Sun M, et al. Acupuncture for knee osteoarthritis: a systematic review of randomized clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. *BioMed Res Int*. 2022; 6561633.
13. Yuan T, Xiong J, Wang X, et al. The effectiveness and safety of moxibustion for treating knee osteoarthritis: a PRISMA compliant systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Res Manag* 2019; 2653792. doi: [10.1155.2019/2653792](https://doi.org/10.1155.2019/2653792)
14. Naguit N, Laeeq S, Jakkoju R, et al. Is acupuncture safe and effective treatment for migraine? A systematic review of randomized controlled trials. *Cureus* 2022;14: e20888.
15. Fan S-Q, Jin S, Tang T-C, Chen M, Zheng H. Efficacy of acupuncture for migraine prophylaxis: a trial sequential meta-analysis. *J Neurol* 2021; 268: 4128-4137. doi: [10.1007/s00415-020-10178-x](https://doi.org/10.1007/s00415-020-10178-x)
16. Brinkhaus B, Ortiz M, Witt C, Roll S, Linde K, Pfab F, Niggeman B, Hummelsberger J, Treszi A, Ring J, Zuberbier T, Wegscheider K, Willich SN. Acupuncture in patients with seasonal allergic rhinitis, a randomized trial. *Ann Int Med* 2013; 158: 225-234. doi: [10.7326/0003-4819](https://doi.org/10.7326/0003-4819)
17. Brinkhaus B, Roll S, Witt C, et al. Acupuncture in patients with allergic asthma: a randomized pragmatic trial. *J Altern Compl Med* 2017; 23: 268-277. doi: [10.1089.acm.2016.0357](https://doi.org/10.1089.acm.2016.0357)
18. Oh J, Kim S. Anti-inflammatory effects of acupuncture at ST36 point: a literature review in animal studies. *Front Immunol* 2022; 12: 813748. doi: [10.3389/fimmu.2021.813748](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.813748)
19. Borotkova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, Wang H, Abumrad N, Eaton JW, Tracey KJ. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000; 405: 458-462.
20. Song JG, Li HH, Cao YF, Lv X, Zhang P, Li YS, et al. Electroacupuncture improves survival in rats with lethal endotoxemia via the autonomic nervous system. *Anesthesiology* (2012) 116:406–14. doi: [10.1097/ALN.0b013e3182426ebd](https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182426ebd)
20. Torres-Rosas R, Yehia G, Mishra P, Thompson-Bonilla M, Moreno-Eutimio MA, Ariaga-Pizano LA, Isibasi A, Ulloa L. Dopamine mediates the vagal modulation of the immune system by electro-acupuncture. *Nature Med* 2014; 20: 291-295. doi: [10.1038/nm.3479](https://doi.org/10.1038/nm.3479)
21. Channer B, Matt SM, Nickoloff-Bybel EA, Pappa V, Agarwal Y, Wickman J, Gaskill PJ. Dopamine, immunity and disease. *Pharmacol Rev* 2023; 75: 62-158. doi: [10.1124/pharmrev.122.000618](https://doi.org/10.1124/pharmrev.122.000618)
22. Wang M, Liu W, Ge J, Liu S. The immunomodulatory mechanisms for acupuncture. *Front Immunol* 2023. doi: [10.3389/fimmu.2023.1147718](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1147718)
23. Fede C, Petrelli L, Pirri C, Tiengo C, De Caro R, Stecco C. Detection of mast cells in human superficial fascia. *Int J Molec Sci* 2023; 24: 11599. doi: [10.3390/ijms241411599](https://doi.org/10.3390/ijms241411599)
24. Li YM. The neuro-immune basis of acupuncture: correlation of cutaneous mast cell distribution with acupuncture systems in humans. *Am J Chin Med* 2019; 47: 1781-1793. doi: [10.1142/S0192415X19500903](https://doi.org/10.1142/S0192415X19500903)
25. Luo M, Zhao F, Cheng H, Su M, Wang Y. Macrophage polarization: an important role in inflammatory diseases. *Front Immunol* 2024; 15: 1352946. doi: [10.3389/fimmu.2024.1352946](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1352946)
26. Hu L, Klein JD, Hassounah F, Cai H, Zhang C, Xu P, et al. Low-frequency electrical stimulation attenuates muscle atrophy in CKD—a potential treatment strategy. *J Am Soc Nephrol JASN* (2015) 26:626–35. doi: [10.1681/ASN.2014020144](https://doi.org/10.1681/ASN.2014020144)
27. Yan M, Wang R, Liu S, Chen Y, Lin P, Li T, Wang Y. The mechanism of acupuncture at Zusanli promotes macrophage polarization during the fibrotic process in contused skeletal muscle. *Eur Surg Res* 2019; 60: 196-207. doi: [10.1159/000503130](https://doi.org/10.1159/000503130)
28. Zhang T, Yang W-X, Wang Y-L, Yuan J, Qian Y, Sun Q-M, Yu M-L, Fu S-P, Xu B, Lu S-F. Electroacupuncture preconditioning attenuates acute myocardial ischemia injury through inhibiting NLRP3 inflammasome activation in mice. *Life Sci* 2020; 248: 117451. doi: [10.1016/j.lfs.2020.117451](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117451)
29. Zhang L, Wu Z, Zhou J, Lu S, Wang C, Xia Y, et al. Electroacupuncture Ameliorates Acute Pancreatitis: A Role for the Vagus Nerve-Mediated Cholinergic Anti-Inflammatory Pathway. *Front Mol Biosci* 2021; 8:647647. doi: [10.3389/fmolb.2021.647647](https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.647647)
30. Nian J, Sun X, Zhao W, Wang X. Efficacy and safety of acupuncture for chemotherapy-induced leukopenia, a systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2022; 101: 42 (e30995). doi: [10.1097/MD.00000000000003-995](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000003-995)
31. Jin C, Ding-Zhu S, Fang-Li X. Regulatory effect of acupuncture and moxibustion on the hematopoiesis of leukopenia model in rats. *J Acupunct Tuina Sci* 2006; 4: 75-78.

32. Yu Y, Kasahara T, Sato T, Asano K, Yu G, Fang J, et al. Role of endogenous interferon- γ on the enhancement of splenic NK cell activity by electroacupuncture stimulation in mice. *J Neuroimmunol* (1998) 90:176–86. doi: [10.1016/S0165-5728\(98\)00143-X](https://doi.org/10.1016/S0165-5728(98)00143-X)
33. Han B, Lu Y, Zhao H, Wang Y, Li L, Wang T. Electroacupuncture modulated the inflammatory reaction in MCAO rats via inhibiting the TLR4/NF-kB signaling pathway in microglia. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 11199–11205.
34. Salazar TE, Richardson MR, Beli E, Ripsch MS, George J, Kim Y, Duan Y, Moldovan L, Yan Y, Bhatwadekar A, Jadhav V, et al. Electroacupuncture promotes central nervous system-dependent release of mesenchymal stem cells. *Regener Med* 2017; 35: 1303–1315. doi: [10.1002/stem.2613](https://doi.org/10.1002/stem.2613)
35. Dong M, Wang WQ, Chen J, Li MH, Xu F, Cui J, et al. Acupuncture regulates the balance of CD4(+) T cell subtypes in experimental asthma mice. *Chin J Integr Med* (2019) 25:617–24. doi: [10.1007/s11655-018-3055-6](https://doi.org/10.1007/s11655-018-3055-6)
36. Chen X, Wang Y, Ji J, Li C, Zhuang W, Luo J, Shi Y, Lin Q, Wu J, Li A et al. Electroacupuncture at ST36 acupoint regulates stem cells during experimental autoimmune encephalitis. *Intern Immunopharm* 2023; 124: 110856. doi: [10.1016/j.intimp.2023.110856](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110856)
37. van IJzendoorn SCD. The intestinal barrier in Parkinson's disease: current state of knowledge. *J Parkins Dis* 2019; 9: S323–S329. doi: [10.3233/JPD-191707](https://doi.org/10.3233/JPD-191707)
38. Zhang K, Liang Y, Wang Y, Yin T, Ming K. Acupuncture improves blood-brain-barrier integrity through multi-targeted mechanisms: a preclinical meta-analysis. *Front Neurol* 2025; 16: 1648117. doi: [10.3389/fneur.2025.1648117](https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1648117)
39. Jang, J-H., Yeom, M-J., Ahn, S., Oh, J-Y., Ji, S., Kim, T-H., Park, H-J. Acupuncture inhibits neuroinflammation and gut microbial dysbiosis in a mouse model of Parkinson's disease. *Brain, Behavior, and Immunity* 2020; 89: 641–655. doi: [10.1016/j.bbi.2020.08.015](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.08.015)
40. Tao J. Electro-acupuncture at LIII and ST36 acupoints exerts neuroprotective effects via reactive astrocyte proliferation after ischemia and reperfusion injury in rats. *Brain Res Bull* (2016) 120:14–24. doi: [10.1016/j.brainresbull.2015.10.011](https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2015.10.011)
41. Hua K, Cummings M, Bernatik M, Brinkhaus B, Usichenko T, Willich SN, Scheibenbogen C, Dietzel J. Effects of auricular stimulation on inflammatory parameters: results of a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuromodul* 2025; 28: 627–640. doi: doi.org/10.1016/j.neurom.2024.12.007
42. Yamaguchi N, Takahashi T, Sakuma M, Sugita T, Uchikawa K, Sakaiharu S, Kanda T, Arai M, Kawakita K. Acupuncture regulates leukocyte subpopulations in human peripheral blood. *eCAM* 2007; 4: 474–453. doi: [10.1093/ecam/nel107](https://doi.org/10.1093/ecam/nel107)
43. Johnston MF, Ortiz Sanchez E, Vujanovic NL, Li W. Acupuncture may stimulate anticancer immunity via activation of NK cells. *Evid Based Compl Altern Med* 2011; 48:1625. doi: [10.1093/ecam/nep236](https://doi.org/10.1093/ecam/nep236)
44. Thumbikat P, Pattabiraman G, Sharifzad F, Yang Y, Liu Z, Osborn CV, Murphy SF, Schaeffer AJ. Epigenetic regulation of immune dysfunction in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Prostate* 2026; 10: 1124–1133. doi: [10.1002/pros.70191](https://doi.org/10.1002/pros.70191)
45. Joos S, Schott C, Zou H, Daniel V, Martin E. Immunomodulatory effects of acupuncture in the treatment of allergic asthma: a randomized controlled study. *J Altern Complement Med* 2000; 6: 519–525. doi: [10.1089/acm.2000.6.519](https://doi.org/10.1089/acm.2000.6.519)