

综述

DOI:10.13406/j.cnki.cyxh.003461

针刺调节神经元程序性细胞死亡的机制研究进展

席梦含,王路,张微,郑倩华,秦海燕,鄢香芸,陈思珏,李瑛

(成都中医药大学针灸推拿学院,成都 610075)

【摘要】神经系统疾病的发生和发展过程中常伴随着异常的神经元程序性细胞死亡。针刺作为神经系统疾病的常用防治手段,其调控失衡的神经元程序性细胞死亡的作用值得深入探讨。针刺主要可通过调控神经元凋亡、焦亡、自噬、铁死亡来治疗脑缺血、脑出血、颅脑外伤、脊髓损伤、阿尔茨海默病等疾病。故本文就针刺之于神经元程序性细胞死亡的作用机制进行综述,以期挖掘针刺在多种神经系统疾病治疗过程中的共同生物学机制,为深入开展相关研究提供新思路。

【关键词】针刺;神经元;程序性细胞死亡;综述

【中图分类号】R77

【文献标志码】A

【收稿日期】2023-06-18

Research advances in mechanism of acupuncture regulating neuronal programmed cell death

Xi Menghan, Wang Lu, Zhang Wei, Zheng Qianhua, Qin Haiyan, Yan Xiangyun, Chen Sijue, Li Ying

(School of Acupuncture and Massage, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine)

【Abstract】The development and progression of nervous system diseases are often accompanied by abnormal neuronal programmed cell death. Acupuncture, as a common means of preventing and treating nervous system diseases, is worthy of in-depth discussion regarding its role in regulating imbalanced neuronal programmed cell death. Acupuncture can treat cerebral ischemia, cerebral hemorrhage, craniocerebral trauma, spinal cord injury, and Alzheimer's disease mainly by regulating neuronal apoptosis, pyroptosis, autophagy, and ferroptosis. Therefore, this article reviews the role of acupuncture in regulating neuronal programmed cell death, aiming to explore the common biological mechanism of acupuncture in the treatment of various nervous system diseases and provide new ideas for relevant research.

【Key words】acupuncture; neuron; programmed cell death; review

神经元细胞是神经系统最基本的结构和功能单位,其正常死亡是维持生物体内的发展和组织稳态的必要条件。死亡方式主要分为程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD)和非程序性细胞死亡。前者具有可调控性并且能够消除受损细胞或有害物质,在病理状况下常被作为防治相关神经系统疾病的关键靶点^[1-3],如凋亡、焦亡、自噬、铁死亡等(表1)。针刺作为中医临床常用的特色治疗方法之一,已广泛应用于脑出血^[4]、脑梗死^[5]、脊髓损伤^[6]、脑卒中后抑郁^[7]等神经系统损伤疾病的治疗。同时,有研究表明,针刺可以通过调节氧化应激水平^[8]、影响炎性小体、自噬小体和自噬溶酶体的形成^[9-10]等调控神经元的PCD,进而改善神经损伤症状。因此,本文归纳总结了针刺调控神经元PCD相关机制研究,为针灸临床提供有力的证据支持,也为“脑科学计划”

作者介绍:席梦含,Email:ximenghan@stu.cduto.edu.cn,

研究方向:循证医学与针灸临床疗效评价研究。

通信作者:李瑛,Email:liying@cdutcm.edu.cn。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:82274652,82074554)。

优先出版:<https://link.cnki.net/urlid/50.1046.r.20240418.1441.002>

(2024-04-22)

的深入推进和创新提供新的角度。

1 针刺调控神经元PCD

1.1 凋亡

细胞凋亡根据 Caspase 级联反应的触发途径不同分为内源性(线粒体)信号和外源性(死亡受体)信号两种^[1,10-11]。其中,内源性途径是针刺调节神经元凋亡的主要机制,主要是由抗凋亡蛋白(Bcl-2 等)和促凋亡蛋白(BAX 等)共同调节。在应激刺激下,细胞内关键启动因子 BH3-only 蛋白(Bim 等)表达上调,与抗凋亡 Bcl-2 蛋白高亲和力结合,引起促凋亡蛋白的释放并形成寡聚体,从而诱导线粒体外膜通透化,并且释放凋亡因子(Cyt C 等)进入细胞质,随后产生凋亡小体并由此诱导下游 Caspase 级联反应(Caspase3/6/7/8/9)的发生,进而导致细胞核碎裂和细胞固缩,最终导致细胞凋亡^[12-13]。

神经元凋亡在多种神经系统疾病中扮演着重要角色,如脑卒中等脑血管疾病、阿尔茨海默病等神经退行性疾病以及坐骨神经损伤等周围神经系统病变。如表 2 所示,利用手针、电针、眼针刺激病灶局部和远端的腧穴可以有效抑制神

表1 神经元不同类型PCD比较

项目	凋亡	焦亡	自噬	铁死亡
形态学特征	细胞核碎裂、质膜起泡、细胞收缩(固缩)、凋亡小体的形成和邻近细胞的吞噬作用	质膜破裂,细胞缺乏肿胀	自噬空泡的积累,细胞质的空泡化,染色质没有凝结	线粒体较小,嵴减少,密度增加,线粒体膜破裂,但细胞核正常
分类	内源性(线粒体)途径,外源性(死亡受体)途径	经典途径,非经典途径	巨自噬,微自噬,分子伴侣介导的自噬	外部或转运体依赖途径,内在或酶调节途径
炎症反应	无	有且剧烈	无	有
细胞坏死	无	有	无	有
调控因素	半胱氨酸蛋白酶-3(cysteinyl aspartate specific proteinase, Caspase-3), Caspase-6/7/8/9, B细胞淋巴瘤/白血病-2(B cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2)相关X蛋白(Bcl-2-associated X protein, BaX), p53等	NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3), Bcl-2相关X蛋白(ASC), IL-1 β , Caspase-1, Gasdermin D(GSDMD)等	哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR), 自噬相关基因(autophagy related gene, ATG), 组蛋白自噬效应蛋白(recombinant Beclin 1, Beclin-1), 微管相关蛋白1轻链3(microtubule associated protein 1 light chain 3, LC3), 核孔蛋白62(nucleoporin 62, p62)等	谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, Gpx4), 铁蛋白重链(ferritin heavy chain 1, FTH1), 游离铁(Fe ²⁺), 活性氧(reactive oxygen species, ROS)等

经元凋亡改善上述疾病。从机制上看,针刺对内源性凋亡途径不同阶段的关键蛋白均具有调控作用,如:①在大脑中动脉闭塞再灌注大鼠模型中,电针“足三里”“曲池”穴可逆转Bim蛋白的上调,抑制神经元凋亡进而减少脑梗死面积^[14]。②针刺刺激“足三里”等穴位可促进Bcl-2、抑制BAX的蛋白表达抑制神经元的凋亡,进而增强帕金森病大鼠黑质合成多巴胺的功能^[15]。③在创伤性颅脑损伤大鼠中,电针“百会”“水沟”等穴减少线粒体内Cyt-C蛋白的释放,抑制Caspase-9蛋白相关级联反应的发生,从而改善创伤性颅脑损伤大鼠脑神经元的凋亡情况^[16]。

1.2 焦亡

相对于以染色质浓缩、核碎裂为主要特征的细胞凋亡,细胞焦亡常表现为Caspase-1(经典途径)介导的细胞肿胀、质膜破裂^[1,11,17]。活性Caspase-1由在炎症小体内的Caspase-1前体裂解产生。其中,炎症小体是一种胞质蛋白复合物,通常在炎症刺激下由传感器蛋白(NLRP1/3/4, AIM2等)依次与病原体相关分子模式、ASC、Caspase-1前体结合形成。活化的Caspase-1一方面切割炎性细胞因子(IL-1 β 、IL-18等)原蛋白为其活性形式,另一方面裂解Gasdermin蛋白家族(如GSDMD)形成活性N端结构域并在质膜上成孔,随后促使成熟的IL-1 β 和IL-18释放,导致细胞肿胀和焦亡^[1,11,18-19]。

中枢神经系统疾病(如脑缺血等脑血管疾病和脊髓损伤等外伤病症)的病理变化过程与神经元焦亡密切相关(表2),而电针、眼针以及头针的干预可以通过抑制此机制起到治疗作用。研究发现,在脑缺血再灌注大鼠模型中,眼针或电针可通过抑制炎症小体相关蛋白(NLRP3、ASC、Caspase-1前体)的表达,下调Caspase-1蛋白或mRNA水平,从而抑制脑组织中的细胞焦亡,进而增加神经功能评分或减少脑梗死面积^[10,20];在急性脊髓损伤模型大鼠中,夹脊电针干预能够使大鼠脊髓组织NLRP3、ASC、Cleaved Caspase-1表达下降,减缓细胞焦亡,改善脊髓继发性炎性损伤,最终增强了大鼠肢体的活动能力^[21]。

1.3 自噬

细胞自噬根据细胞内底物运送到溶酶体内的途径不同可分为巨自噬、微自噬、分子伴侣介导的自噬^[22]。其中巨自噬在针刺研究中最受关注,其转运途径经历了自噬启动、囊泡成核、吞噬体延伸和自噬小体形成、自噬溶酶体融合、底物降解5个阶段,并且可由mTOR、自噬标记蛋白Beclin1、LC3、p62等多种自噬相关蛋白来调控^[23-25]。在自噬起始阶段,细胞在缺血、缺氧等刺激下,因体内负性调控自噬的mTOR活性被抑制导致自噬被迅速激活^[26];而Beclin1是自噬过程中最重要的正性调节因子之一,可强烈诱导自噬并参与了后续囊泡成核等过程,其高表达代表了自噬发生^[27-30]。在延伸至融合阶段,LC3可被加工为LC3-I,随后与吞噬体膜磷脂酰乙醇胺连接形成LC3-II,LC3、LC3-II/I的表达升高代表自噬活性增强^[31-32];在底物降解阶段,P62作为自噬货物受体可结合泛素化底物并在自噬溶酶体中一起被降解,该过程可用以评估自噬通量,而且P62会因自噬活性受到抑制而积累增多^[33-35]。

利用电针刺激局部腧穴可以通过调控脑、脊髓以及肠道的神经元自噬,改善血管性痴呆、抑郁、创伤性颅脑损伤、带状疱疹后遗神经痛、神经根型颈椎病以及功能性便秘等多系统疾病(表2)。在机制研究中,针刺可调节自噬相关蛋白的表达水平产生促进良性自噬或抑制过度自噬的作用,该作用可能与疾病的不同有关,如:电针“百会”等穴在创伤性颅脑损伤和抑郁大鼠模型中可下调LC3以及LC3-II/I比值,上调p-mTOR以及p-mTOR/mTOR比值以抑制自噬,发挥脑保护作用和抗抑郁效果^[9,36];而电针“百会”“颈夹脊”等穴也可上调出血性脑中风大鼠、神经根型颈椎病模型大鼠脑组织或脊髓神经元内LC3-II、LC3 mRNA、LC3-II/I比值、Beclin1,和下调P62的表达以促进自噬,以改善大鼠神经功能缺损和缓解疼痛^[31,37]。此外,针刺促进或抑制自噬的作用还与针刺干预介入的不同时期相关。在脑缺血再灌注大鼠模型中,电

针“百会”“曲池”“足三里”穴位预处理可下调模型大鼠体内自噬小体数量,LC3-II/LC3-I 比值,上调 p62 的表达以促进自噬,发挥保护作用^[38];而在急性期损伤时通过电针“百会”“人中”进行干预,可以上调 LC3-II、Beclin1 的表达,促进自噬的发生,发挥减小脑梗死体积和改善神经功能缺损的作用^[39]。

1.4 铁死亡

铁死亡是游离铁或含铁脂氧合酶诱导细胞膜磷脂过氧化产生 ROS,而不断积累的 ROS 破坏细胞膜上的多不饱和脂肪酸导致膜破裂^[1,40]。此外,Gpx4 在防止脂质过氧化方面起着关键作用,当其受到抑制时也可触发铁死亡^[1]。脑出血

发生后,大量血红蛋白被分解出游离铁,其在胞吞作用下进入细胞质引起胞内铁超载,进而导致铁死亡^[41]。

神经元铁死亡在脑出血和脑缺血后的病理生理损害中具有重要作用^[42-43],而头针干预(表 2)可减轻脂质过氧化,抑制铁死亡,从而达到治疗目的:①在脑出血大鼠模型中,采用“百会透曲鬓”的头针疗法可通过上调储存多余游离铁的 FTH1 和 GPX4 的表达,以降低脂质过氧化水平抑制铁死亡,从而减轻模型大鼠脑组织神经元脂质过氧化损伤和神经行为缺陷^[8,43]。②在脑缺血大鼠模型中,针刺百会穴及左右旁开 2 mm 处,可以下调 ROS 和游离铁,上调 GPX4 表达水平,以抑制脂质过氧化从而抑制铁死亡,达到神经保护作用^[44]。

表 2 针刺调控神经元 PCD 治疗多类疾病

PCD 类别	参考文献	疾病	检测部位	针刺 手法	穴位	分组	具体操作	PCD 检测 指标	PCD 检测 方法
凋亡	王鹤伊 ^[45] 2022	缺血性脑卒中	海马组织	眼针 带	上焦区,下焦区、肝区、肾区	眼针带针组 vs. 模型组 vs. 阻断剂组	每隔 12 h 进行 1 次,2 次/d	凋亡细胞, caspase3、Bcl-2、Bax 及其 mRNA	TUNEL, WB, RT-PCR
	武峻艳等 ^[46] 2021	阿尔茨海默病	海马组织	手针	百会、水沟	空白组 vs. 假手术组 vs. 模型组 vs. 空白组	每隔 10 min 行针 1 min, 30 min/d	海马病理变化, 神经细胞凋亡情况	HE, TUNEL
	李文新等 ^[47] 2020	坐骨神经损伤	坐骨神经组织	电针	环跳	低频组 vs. 高频组 vs. 模型组 vs. 空白组	低频组: 连续波, 2 Hz, 电流 1 mA, 实验鼠右肢轻度抽动为度, 20 min/d; 高频组: 100 Hz, 余同低频组	坐骨神经病理形态学变化, Bcl-2、p53	HE, 免疫组化, WB
	董永书等 ^[48] 2020	后循环缺血眩晕	前庭神经核	快捻 久留 针刺 法	百会、率谷、风池	假手术组 vs. 模型组 vs. 药物组 vs. 普通针刺组 vs. 快捻久留组	快速行针 1 min, 30 min 后再次行针 1 次, 60 min/d	前庭神经核细胞凋亡指数, Caspase-3、Bel-2、Bax 蛋白	TUNEL, 免疫组化
	魏卫兵等 ^[49] 2020	脊髓损伤	脊髓组织	电针	足三里、伏兔	对照组 vs. 预标记组 vs. 损伤后标记组 vs. 电针组	疏密波, 2 Hz, 12~15 mV, 30 min/d	神经元数量的变化, Caspase-3 及其 mRNA	HE, qRT-PCR, WB
	薛小卫等 ^[50] 2019	癫痫	海马组织	电针	足三里	空白组 vs. 足三里组 vs. 模型组 vs. 足三里模型组	每隔 10 min 行针 1 min, 30 min/d	细胞凋亡情况	流式细胞术
	Xing Y 等 ^[14] 2018	大脑中动脉闭塞再灌注	大脑皮层	电针 灌注	曲池、足三里	假手术组 vs. 模型组 vs. 电针组	疏密波, 4~20 Hz, 1 mA, 6V, 肌肉轻度抽动为度, 30 min/d	梗死面积, caspase-3、Bcl-2, 损亡细胞	TTC 染色, Elisa, WB, TUNEL
焦亡	许秀洪等 ^[20] 2020	脑缺血再灌注	脑组织	电针	患侧尺泽、合谷、足三里、三阴交	假手术组 vs. 模型组 vs. 电针组	疏密波, 2/15 Hz, 电流强度为 2 mA, 20 min	Caspase-1 及其 mRNA	荧光定量 PCR, WB
	李晓宁等 ^[21] 2019	急性脊髓损伤	脊髓组织	电针	双侧 T9、T11 节段夹脊穴	假手术组 vs. 模型组 vs. 电针组	0.4~0.6 mA, 以大鼠耐受且背部肌肉轻微抽动为宜, 30 min/d	NLRP3、ASC、cleaved caspase-1	IHC 法
	刘昱麟等 ^[10] 2019	缺血性脑中风	脑组织	眼针	肝胆区、肾脏膀胱区、上焦区、下焦区	假手术组 vs. 模型组 vs. 眼针组	造模后 0、8、16、24 h 各一次	NLRP3、caspase-1 前体、ASC、caspase-1, IL-1β、IL-18, 焦亡小体	免疫组化, WB, Elisa, 电镜
	丁小连 ^[51] 2023	对缺血性脑损伤	海马组织	头针	百会及其左、右侧各旁开 1 mm	对照组 vs. 针刺组 vs. 康复组 vs. 针刺+康复组	快速捻转 1 min, 留针 2 h, 1 次/d	NLRP3、Caspase-1、GSDMD-N, 神经细胞焦亡情况	WB, TUNEL+ caspase-1 免疫荧光双标法
	陶树琴 ^[52] 2023	大脑中动脉闭塞	缺血侧脑皮质	电针	百会、大椎	模型组 vs. 电针组 vs. 康复组 vs. 电针+康复组	疏密波, 电压 9 V, 强度以大鼠肌肉轻度抽动为度, 20 min/d	IL-1β、IL-18, NLRP3、Caspase-1, GSDMD	Elisa, 免疫荧光, RT-qPCR

续表

PCD 类别	参考文献	疾病	检测部位	针刺 手法	穴位	分组	具体操作	PCD 检测 指标	PCD 检测 方法
自噬	席梦含等 ^[53] 2023	功能性便秘	肠道肌层 神经元	电针	天枢、 上巨虚	对照组 vs. 模型组 vs. 电针组 vs. 3- MA 组 vs. 3-MA 抑制剂组	疏密波, 3~15 Hz, 3 Hz/ 15 Hz, 1 mA, 以小鼠肢 体末端轻微抖动为宜, 1 30 min/d	肠道神经元自噬 情况, LC3、Beclin- NeuN, 免疫组化	透射电镜, NeuN, 免疫组化
	李竹馨等 ^[54] 2021	脊髓损伤	脊髓组织	电针	损伤部位 上、下各一 节段旁开约 0.3 mm	电针组 vs. bpV 组 vs. 电针 +bpV 组 vs. 模型组 vs. 假 手术	100 Hz, 连续脉冲波 30 min/d	LC3-II / I 、 mTOR	Elisa
	Zou J 等 ^[55] 2021	带状疱疹后神经痛	脊髓组织	电针	环跳、 阳陵泉	电针组 vs. 假针组	2 Hz, 30 min, 隔日 1 次	神经元细胞形态 和自噬空泡, ROS, LC3-II 、 LC3-I、P62、 ATG9、Rab1	HE, 透射电镜, Elisa, 免疫荧光, qRT-PCR
	李巧彤等 ^[56] 2021	血管性痴呆	海马组织	电针	神庭至囟会 及向其左、右各 1 寸的 平行线	假手术组 vs. 模型 组 vs. 电针组 vs. 西药组	疏密波, 1~2 Hz, 10 min	Beclin1、LC3-II 、 LC3-I	WB
	谷婷等 ^[57] 2020	创伤性颅脑损伤	大脑皮层	电针	百会、水沟、 内关、足三里	假手术组 vs. 模型 组 vs. 电针 I 组 vs. 电针 II 组	“内关”“足三里”穴 位接电针仪, 断续波, 2 Hz, 1 mA, 强度以动 物肢体轻微抖动为宜, 10 min/d	损伤区脑组织 神经元变化, mTOR, p-mTOR	尼氏染色, WB
	Zhang ZN 等 ^[58] 2020	抑郁	海马组织	电针	百会、印堂	对照组 vs. 模型组 vs. 电针组 vs. HT 抑制剂组	1 mA, 2 Hz, 5 V, 30 min/d	自噬溶酶体数 量, Beclin1、LC3-II / LC3-I	透射电镜, 免疫组化, WB
	Zuo T 等 ^[59] 2017	脑缺血再灌注	脑组织	电针	百会、足三里、 命门	假手术组 vs. 模型 组 vs. 电针组	密波, 40~50 Hz, 四肢轻微颤抖	脑梗死面积, LC3, mTOR 、 Beclin1	TTC 染色, Elisa, WB
	黄小珍等 ^[60] 2019	神经根型颈椎病	脊髓组织	电针	双侧 C2~3、 C6~7 节段 夹脊穴	模型组 vs. 针刺组 vs. 电针组	连续波, 15 Hz, 2.5 mA, 20 min/d	Beclin1 mRNA 、 LC3 mRNA, P62	RT-PCR, WB
铁死亡	杨贝贝 ^[44] 2023	脑缺血	缺血脑组织	头针	百会及左右 旁开 2 mm 处	假手术组 vs. 模型 组 vs. 针刺组 vs. 康复组 vs. 针康组	快速捻转 1 min 后, 留针 2 h, 1 次/d	ROS、MDA 、 GPX4、SLC7, A11, 铁沉积, P53、ACSL4 和 COX2	Elisa, 组织铁 试剂盒, WB
	Kong Y 等 ^[4] 2021	脑出血	脑组织	头针	百会向曲鬓 透刺	假手术组 vs. 模型 组 vs. 针刺组	快速捻转 5 min, 留针 30 min	IL-1 β 、MDA、Fe, GPX4, ROS	Elisa, MDA 检 测试剂盒, 铁 检测试剂盒, WB, 荧光染色, 二氢乙锭检测试剂盒
	Li MY 等 ^[8] 2022	脑出血	脑组织	头针	百会向曲鬓 透刺	对照组 vs. 假手术 组 vs. 模型组 vs. 头针组 vs. DFX 组	快速捻转行针, 后间隔 5 min 行针, 反复操作 3 次	NeuN、FTH1、 GPX4, MDA、Fe	WB, 免疫组化, MDA 检测试剂盒, 铁检测试剂盒

2 讨 论

2.1 针刺调控神经元 PCD 的理论探讨

在针刺调控神经元的 PCD 研究中, 主要采用了手针、电针、头针和眼针等进行干预。其中, 电针作为结合传统穴位和微量脉冲电流刺激的一种疗法, 具有神经保护的特殊作

用, 在调控神经元 PCD 中应用最广^[59]。在经络学说中, 脏腑、经络之气血汇聚于头部, 头部是调节全身气血的关键部位, 头针和眼针调控脑组织神经元 PCD 时应用广泛。常用腧穴为“百会”“水沟”“足三里”“曲池”“曲鬓”等^[10, 20, 43, 60]。而“百会”“足三里”使用更频繁, 也涉及到多种 PCD 途径。根据中医及针灸经络理论, “百会”位于巅顶, 属督脉, 为诸阳之会, 可贯穿全身, 通达阴阳。“阴阳者, 生杀之本始”, 调和阴阳是

调节机体生长和死亡的根本。“足三里”位于下肢,属多气多血之足阳明胃经的下合穴,具有补益气血之功。“人之所有者,血与气耳”,气血乃生命之本,也与经络系统密不可分。由此可见,对于神经元PCD的调控,针刺治疗主要从气血阴阳调和的角度进行辨证选穴。

2.2 针刺调控神经元PCD的研究特点

对于神经元的PCD方式,目前研究主要集中在凋亡、焦亡、自噬和铁死亡。存在以下特点:①单一性:研究多以单一的神经元PCD方式为研究目的。②多靶点:对于同一疾病模型,针刺可调控多种神经元PCD途径。如针刺可调节脑神经元的自噬、凋亡、铁死亡治疗脑出血^[43,60-61];调控中枢神经系统神经元的自噬、凋亡、焦亡治疗脑缺血或脊髓损伤^[10,14,19,62]。③分子研究为主:研究多以检测神经元PCD相关蛋白或mRNA为主,缺乏对PCD形态学特征的观察。研究表明,PCD发生过程间的蛋白存在重叠、串扰^[1]。如促凋亡蛋白Bcl-2磷酸化后可以诱导自噬的发生^[63];激活焦亡的炎性半胱氨酸蛋白酶可以诱导凋亡,而凋亡相关因子Caspase-3具有激活焦亡的可能性^[64]。以上蛋白分子均为已知的针灸调节神经元PCD的作用靶点,因此未来进一步探究针刺如何平衡神经元的不同PCD途径以达到同一疾病治疗目的可能是研究的新方向。

2.3 针刺调控神经元PCD的疾病拓展

上述研究以中枢神经系统疾病的神经元PCD途径为主,如脑缺血再灌注、脑出血、帕金森病等。某些非中枢神经系统疾病如坐骨神经损伤^[47,65]、神经根型颈椎病^[66]和功能性便秘^[53]等也有涉及,但研究范围局限且不够深入。最新研究发现,神经元PCD途径也广泛存在于多种非中枢神经系统疾病的发生发展中^[67-68],如发生感音神经性耳聋时,激活内耳神经元自噬有着保护神经减少损伤的作用^[69];肠神经系统研究发现,超重和肥胖等胃肠动力障碍患者的结肠肌间神经元的细胞焦亡增加,特别是氮能神经元^[70];在糖尿病大鼠的研究中发现抑制糖尿病大鼠视网膜神经元凋亡,可以有效保护视网膜神经节细胞和光感受细胞^[71]。所以,从神经元PCD的角度探索针刺治疗非中枢神经系统疾病值得进一步拓展。

2.4 不足与展望

当前对于针刺与神经元程序性细胞死亡的相关研究还存在些许不足,本研究可从以下几点进行完善:①研究数量较少的焦亡、铁死亡,以及尚未涉及的PCD方式(如:坏死性凋亡、溶酶体细胞死亡、副凋亡等)需要扩大范围探索;②针刺结合PCD多种通路的研究比较表浅,目前研究仅证明针刺调控作用可能与某些通路(如ERK-JNK-p38、PI3K-Akt-mTOR、p62-Keap1-Nrf2等)有所关联,但要梳理出完整清晰的通路机制还需要利用通路抑制、基因敲除、离体实验等技术进一步探究^[8,36,72];③大量的动物实验已经证实针刺调控PCD可改善神经元受损后引起的病理变化与相关症状,但要将其运用于临床,还需要高质量的RCT研究。综上所述,针刺在神经系统疾病中通过凋亡、焦亡、自噬、铁死亡途径发挥调控神经元PCD的作用,可起到减少损伤、增强修复、保护

神经等治疗效果。然而,针刺与神经元PCD之间的机制研究还需要从PCD途径间的交互、精确的检测手段、贴近患者的临床试验来进一步探索。

参 考 文 献

- Fricker M, Tolkovsky AM, Borutaite V, et al. Neuronal cell death [J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(2): 813-880.
- Varadarajan SG, Hunyara JL, Hamilton NR, et al. Central nervous system regeneration [J]. *Cell*, 2022, 185(1): 77-94.
- 马文杰,朱梦婷,刘尚钱,等.植物程序性细胞死亡研究进展[J].植物生理学报,2023,59(11):1998-2010.
- Ma WJ, Zhu MT, Liu SQ, et al. An overview of plant programmed cell death research [J]. *Plant Physiol J*, 2023, 59(11): 1998-2010.
- Kong Y, Li SL, Zhang M, et al. Acupuncture ameliorates neuronal cell death, inflammation, and ferroptosis and downregulated miR-23a-3p after intracerebral hemorrhage in rats [J]. *J Mol Neurosci*, 2021, 71(9): 1863-1875.
- 王慧,雷寿清,杜小正,等.“脑肠同调”法针刺治疗急性脑梗死及对IL-17、hs-CRP和TMAO水平的影响[J].中国针灸,2022,42(8):853-856.
- Wang H, Lei SQ, Du XZ, et al. Naochang Tongtiao acupuncture based on brain-gut axis for acute ischemic stroke and its effect on levels of IL-17, hs-CRP and TMAO [J]. *Chin Acupunct Moxibustion*, 2022, 42(8): 853-856.
- 李冰,张朝霞,冯晓东,等.眼针对不完全性脊髓损伤患者体感诱发电位及运动诱发电位的影响[J].针刺研究,2022,47(4):329-335.
- Li B, Zhang ZX, Feng XD, et al. Effects of eye acupuncture on motor evoked potential and somatosensory evoked potential in patients with incomplete spinal cord injury based on neuroelectrophysiological technology [J]. *Acupunct Res*, 2022, 47(4): 329-335.
- 尹正录,葛晟,黄灵慧,等.针刺联合重复经颅磁刺激治疗脑卒中后抑郁:随机对照试验[J].中国针灸,2022,42(11):1216-1220.
- Yin ZL, Ge S, Huang LH, et al. Acupuncture combined with repetitive transcranial magnetic stimulation for post-stroke depression: a randomized controlled trial [J]. *Chin Acupunct Moxibustion*, 2022, 42(11): 1216-1220.
- Li MY, Dai XH, Yu XP, et al. Scalp acupuncture protects against neuronal ferroptosis by activating the p62-Keap1-Nrf2 pathway in rat models of intracranial haemorrhage [J]. *J Mol Neurosci*, 2022, 72(1): 82-96.
- Zhang ZN, Cai XW, Yao ZY, et al. EA ameliorated depressive behaviors in CUMS rats and was related to its suppressing autophagy in the hippocampus [J]. *Neural Plast*, 2020, 2020: 8860968.
- 刘昱麟,马贤德,宋采秋,等.眼针对CIRI大鼠抗焦亡作用的机制研究[J].中国免疫学杂志,2019,35(24):2964-2970.
- Liu YL, Ma XD, Song CQ, et al. Study on mechanism of anti-pyroptosis effect of eye on CIRI rats [J]. *Chin J Immunol*, 2019, 35(24): 2964-2970.
- Kist M, Vucic D. Cell death pathways: intricate connections and

- disease implications[J]. *EMBO J*, 2021, 40(5):e106700.
- [12] Moujalled D, Strasser A, Liddell JR. Molecular mechanisms of cell death in neurological diseases[J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(7): 2029–2044.
- [13] Carneiro BA, El-Deiry WS. Targeting apoptosis in cancer therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(7):395–417.
- [14] Xing Y, Yang SD, Wang MM, et al. Electroacupuncture alleviated neuronal apoptosis following ischemic stroke in rats via midkine and ERK/JNK/p38 signaling pathway[J]. *J Mol Neurosci*, 2018, 66 (1) : 26–36.
- [15] 吴成举, 英锡相, 陈 靖, 等. 针刺疗法对帕金森病大鼠黑质神经元凋亡蛋白 bcl-2、bax 的影响[J]. 陕西中医, 2020, 41(1) : 8-11, 133.
- Wu CJ, Ying XX, Chen J, et al. Effect of acupuncture on apoptosis protein bcl-2 and bax in substantia nigra neurons of Parkinson's disease model rats[J]. *Shanxi J Tradit Chin Med*, 2020, 41(1):8–11, 133.
- [16] 谷 婷, 王瑞辉, 吴 涛, 等. 基于 PI3K/Akt 通路探讨电针对创伤性颅脑损伤大鼠脑神经细胞凋亡的影响[J]. 中国针灸, 2020, 40 (8):851–856.
- Gu T, Wang RH, Wu T, et al. Effect of electroacupuncture on neuronal apoptosis in rats with traumatic brain injury based on PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Zhongguo Zhen Jiu*, 2020, 40(8):851–856.
- [17] Tang DL, Kang R, Berghe TV, et al. The molecular machinery of regulated cell death[J]. *Cell Res*, 2019, 29(5):347–364.
- [18] Reichardt F, Chassaing B, Nezami BG, et al. Western diet induces colonic nitroreergic myenteric neuropathy and dysmotility in mice via saturated fatty acid- and lipopolysaccharide-induced TLR4 signaling[J]. *J Physiol*, 2017, 595(5):1831–1846.
- [19] 孙忠人, 李佳诺, 尹洪娜, 等. 针刺促进脊髓损伤后神经功能恢复及相关信号通路作用机制研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34 (11):5291–5295.
- Sun ZR, Li JN, Yin HN, et al. Review on acupuncture promoting the recovery of nerve function after spinal cord injury and the mechanism of related signal pathway[J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2019, 34 (11):5291–5295.
- [20] 许秀洪, 周国平, 董苗苗, 等. 电针对脑缺血再灌注损伤大鼠海马区细胞焦亡相关蛋白酶 Caspase-1 的影响[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(2):446–451.
- Xu XH, Zhou GP, Dong MM, et al. Effects of electroacupuncture on pyroptosis-related caspase-1 expression in hippocampus region of rats with cerebral ischemia–reperfusion injury[J]. *Modern Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol*, 2020, 22(2):446–451.
- [21] 李晓宁, 李庆琳, 付 豪, 等. 夹脊电针对急性脊髓损伤模型大鼠 NLRP3 炎症小体活化的实验研究[J]. 针灸临床杂志, 2019, 35(2): 52–56, 87.
- Li XN, Li QL, Fu H, et al. Effects of Jiaji electro-acupuncture on activation of NLRP3 inflammasome in ASCI rats[J]. *J Clin Acupunct Moxibustion*, 2019, 35(2):52–56, 87.
- [22] 贺晶霞, 安秀琴, 刘近春. 自噬相关信号分子在非酒精性脂肪性肝病中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(9):2220–2224.
- He JX, An XQ, Liu JC. Research advances in autophagy-related signal molecules in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Clin Hepatol*, 2021, 37 (9):2220–2224.
- [23] 减小栋, 马思雨, 胡擎晖, 等. 长链非编码 RNA 在脑缺血再灌注损伤中调控神经元细胞自噬的研究进展[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2022, 42(5):751–758.
- Zang XD, Ma SY, Hu QH, et al. Research progress of long non-coding RNA involved in autophagy regulation in cerebral ischemia–reperfusion injury[J]. *J Nanjing Med Univ Nat Sci*, 2022, 42(5):751–758.
- [24] Galluzzi L, Green DR. Autophagy-independent functions of the autophagy machinery[J]. *Cell*, 2019, 177(7):1682–1699.
- [25] 汝少国, 朱增光, 崔鹏飞. 细胞自噬与应激反应[J]. 中国海洋大学学报(自然科学版), 2022, 52(7):1–13.
- Ru SG, Zhu ZG, Cui PF. Cellular autophagy and stress response[J]. *Period Ocean Univ China*, 2022, 52(7):1–13.
- [26] Wang HJ, Liu YM, Wang DM, et al. The upstream pathway of mTOR-mediated autophagy in liver diseases[J]. *Cells*, 2019, 8 (12) : 1597.
- [27] 姚嘉永, 邹 伟. 针刺治疗缺血性脑卒中机制的研究进展[J]. 针刺研究, 2022, 47(4):354–361, 368.
- Yao JY, Zou W. Mechanism of acupuncture in treatment of ischemic stroke: a review[J]. *Acupuncture Research*, 2022, 47(4):354–361, 368.
- [28] Guo D, Ma J, Yan L, et al. Down-regulation of lncrna MALAT1 attenuates neuronal cell death through suppressing Beclin1-dependent autophagy by regulating mir-30a in cerebral ischemic stroke[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(1):182–194.
- [29] 赵芳芳, 冯国和, 翟永贞. 细胞自噬在抗病毒免疫作用环节的研究进展[J]. 中国病原生物学杂志, 2019, 14(10):1228–1231, 1236.
- Zhao FF, Feng GH, Zhai YZ. Advances in research on the role of autophagy in antiviral immunity[J]. *J Pathog Biol*, 2019, 14 (10) : 1228–1231, 1236.
- [30] 易 扬, 谢恺庆. TLR4 调控自噬与肾脏疾病的研究进展[J]. 天津医药, 2020, 48(3):231–236.
- Yi Y, Xie KQ. Advances in Toll-like receptor 4-modulated autophagy and renal disease[J]. *Tianjin Med J*, 2020, 48(3):231–236.
- [31] 黄小珍, 粟胜勇, 覃忠亮, 等. 电针对 CSR 大鼠神经细胞自噬相关因子 Beclin1 mRNA、LC3 mRNA 表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(4):1012–1014.
- Huang XZ, Su SY, Qin ZL, et al. Effects of electroacupuncture on the expression of autophagy-related factors Beclin1 mRNA and LC3 mRNA in neuronal cells of CSR rats[J]. *Lishizhen Med And Materia Medica Research*, 2019, 30(4):1012–1014.
- [32] 田 娇, 谢正德. 自噬与 NLRP3 炎症小体的相互作用[J]. 病毒学报, 2023, 39(1):270–278.
- Tian J, Xie ZD. Interaction between autophagy and NLRP3 inflammasome[J]. *Chin J Virol*, 2023, 39(1):270–278.
- [33] You ZY, Jiang WX, Qin LY, et al. Requirement for p62 acetylation in the aggregation of ubiquitylated proteins under nutrient stress[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):5792.
- [34] Liu J, Guo ZN, Yan XL, et al. Crosstalk between autophagy and ferroptosis and its putative role in ischemic stroke[J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14:577403.

- [35] 孙文凯,孙 卉,邬信芳,等.自噬标志物 Beclin-1 和 P62 与增殖因子 Ki67 在鼻息肉不同部位的表达及其意义[J].山东大学学报(医学版),2020,58(6):76-82.
- Sun WK, Sun H, Wu XF, et al. Expressions and clinical significance of Beclin-1, P62 and Ki67 in different parts of nasal polyps[J]. J Shandong Univ Health Sci, 2020, 58(6):76-82.
- [36] 孙培养,李佩芳,王 涛,等.“通督调神”针刺对脑卒中后抑郁大鼠海马 PI3K/Akt/mTOR 通路及自噬相关蛋白的影响[J].中国针灸,2020,40(11):1205-1210.
- Sun PY, Li PF, Wang T, et al. Effect of Tongdu Tiaoshen acupuncture on PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and autophagy-related proteins of hippocampus in rats with post-stroke depression[J]. Zhongguo Zhen Jiu, 2020, 40(11):1205-1210.
- [37] 刘 吴,张 翠,李新伟,等.针刺对出血性中风大鼠脑组织自噬相关蛋白表达的影响[J].针刺研究,2019,44(9):637-642.
- Liu H, Zhang B, Li XW, et al. Penetrative needling improves neurological function by up-regulating expression of autophagy related protein LC3 in rats with hemorrhagic stroke[J]. Acupuncture Research, 2019, 44 (9):637-642.
- [38] 黄亚光,杨松柏,杜利鹏,等.电针预处理通过调控皮层区自噬改善大鼠脑缺血再灌注损伤[J].针刺研究,2019,44(12):867-872.
- Huang YG, Yang SB, Du LP, et al. Electroacupuncture pretreatment alleviated cerebral ischemia-reperfusion injury via suppressing autophagy in cerebral cortex tissue in rats[J]. Acupuncture Research, 2019, 44 (12):867-872.
- [39] 徐疏影,李文倩,洪 浩,等.电针对脑缺血再灌注大鼠自噬相关蛋白 LC3-II、Beclin1 表达的影响[J].南京中医药大学学报,2021, 37(2):270-274.
- Xu SY, Li WQ, Hong H, et al. Effects of electroacupuncture on expression of autophagy related proteins LC3-II and Beclin1 in rats after cerebral ischemia-reperfusion[J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2021, 37 (2):270-274.
- [40] Bebber CM, Müller F, Prieto Clemente L, et al. Ferroptosis in cancer cell biology[J]. Cancers, 2020, 12(1):164.
- [41] 姚嘉永,邹 伟.针刺治疗脑出血机制的研究进展[J].针刺研究,2022,47(1):88-94.
- Yao JY, Zou W. Progress of researches on mechanisms of acupuncture therapy for cerebral hemorrhage[J]. Acupunct Res, 2022, 47(1):88-94.
- [42] Yao MY, Liu T, Zhang L, et al. Role of ferroptosis in neurological diseases[J]. Neurosci Lett, 2021, 747:135614.
- [43] 李明月,戴晓红,匡炳霖,等.针刺对脑出血大鼠脑组织神经细胞铁死亡的影响[J].中医药学报,2021,49(11):61-67.
- Li MY, Dai XH, Kuang BL, et al. Effect of acupuncture on ferroptosis of nerve cells in rats with ICH[J]. Acta Chin Med Pharmacol, 2021, 49 (11):61-67.
- [44] 杨贝贝.针康法调控脂质过氧化抑制铁死亡对脑缺血大鼠的神经保护作用机制研究[D].哈尔滨:黑龙江中医药大学,2023.
- Yang BB. Study on the neuroprotective mechanism of acupuncture-rehabilitation therapy to regulate lipid peroxidation and inhibit ferroptosis in cerebral ischemia rats[D]. Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine, 2023.
- [45] 王鹤伊.眼针带针康复疗法促进缺血性脑卒中运动功能恢复的临床疗效及机制研究[D].沈阳:辽宁中医药大学,2022.
- Wang HY. Clinical efficacy and mechanism of eye acupuncture and needle rehabilitation therapy in promoting motor function recovery of ischemic stroke[D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2022.
- [46] 武峻艳,李 星,王 杰,等.针刺百会、水沟对 AD 大鼠海马区 GLUT1、3、4 的影响[J].时珍国医国药,2021,32(12):3060-3063.
- Wu JY, Li X, Wang J, et al. Effects of acupuncture at Baihui and Shuigou on GLUT1, 3 and 4 in hippocampus of AD rats[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2021, 32(12):3060-3063.
- [47] 李文新,陈怡然,伊 娜,等.电针不同频率对坐骨神经损伤大鼠脊髓 Bcl-2、Bax 及 p53 表达的影响[J].中华中医药学刊,2020,38 (8):75-78,267-268.
- Li WX, Chen YR, Yi N, et al. Effect of different frequency electroacupuncture on expressions of bcl-2, bax and p53 of spinal cord in rats with sciatic nerve injury[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2020, 38 (8): 75-78,267-268.
- [48] 董永书,行书丽,周红艳,等.快捻久留针刺法对后循环缺血眩晕大鼠前庭神经核细胞凋亡及相关蛋白表达的影响[J].中国针灸, 2020,40(2):179-184.
- Dong YS, Xing SL, Zhou HY, et al. Effects of fast-twisting long-retaining acupuncture therapy on apoptosis and expression of related proteins in vestibular nucleus in rats with vertigo induced by posterior circulation ischemia[J]. Chin Acupunct Moxibustion, 2020, 40 (2) : 179-184.
- [49] 魏卫兵,周宾宾,张鸿升,等.电针脊髓损伤模型大鼠“足三里”与“伏兔”穴神经细胞凋亡因子 Caspase-3 的表达[J].中国组织工程研究,2020,24(32):5151-5157.
- Wei WB, Zhou BB, Zhang HS, et al. Effect of Electroacupuncture at Zusanli and Futi acupoints on expression of apoptosis factor Caspase-3 in spinal cord injury rats[J]. Chin J Tissue Eng Res, 2020, 24 (32) : 5151-5157.
- [50] 薛小卫,刘 倩,黄银兰.针刺足三里穴对癫痫大鼠海马神经细胞凋亡的影响研究[J].时珍国医国药,2019,30(4):990-993.
- Xue XW, Liu Q, Huang YL. Effect of acupuncture at Zusanli on apoptosis of hippocampal neurons in epileptic rats[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2019, 30(4):990-993.
- [51] 丁小连.基于 NLRP3 炎症小体介导的细胞焦亡探讨针康法对 HIBD 新生大鼠的影响[D].哈尔滨:黑龙江中医药大学,2023.
- Ding XL. Exploring the effects of acupuncture combined with rehabilitation method on neonatal rats with hypoxic-ischemic brain damage based on NLRP3 inflammatory vesicle-mediated pyroptosis[D]. Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine, 2023.
- [52] 陶树琴.电针联合康复训练对局灶性脑缺血大鼠 miR-223-3p、NLRP3 表达的影响[D].合肥:安徽中医药大学,2023.
- Tao SQ. Effect of electroacupuncture combined with rehabilitation training on miR-223-3p、NLRP3 pathway in rats with focal cerebral ischemia[D]. Hefei: Anhui University of Chinese Medicine, 2023.
- [53] 席梦含,王 路,张 微,等.电针对功能性便秘小鼠肠道神经元自噬水平的影响[J].中国针灸,2023,43(11):1279-1286.

- Xi MH, Wang L, Zhang W, et al. Effect of electroacupuncture on enteric neuronal autophagy in functional constipation mice[J]. Chin Acupunct Moxibustion, 2023, 43(11): 1279-1286.
- [54] 李竹馨,尹洪娜,李海燕,等.夹脊电针通过PTEN通路对脊髓损伤自噬的影响[J].中医药信息,2021,38(3):30-34.
- Li ZX, Yin HN, Li HY, et al. Effect of Jiaji electro-acupuncture on autophagy in spinal cord injury via PTEN pathway[J]. Inf Tradit Chin Med, 2021, 38(3):30-34.
- [55] Zou J, Dong XY, Wang K, et al. Electroacupuncture inhibits autophagy of neuron cells in postherpetic neuralgia by increasing the expression of miR-223-3p[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 6637693.
- [56] 李巧彤,程光宇,张晨,等.电针对血管性痴呆大鼠学习记忆能力、炎性反应及自噬相关蛋白的影响[J].现代中西医结合杂志,2021,30(34):3788-3793.
- Li QT, Cheng GY, Zhang C, et al. Effect of electroacupuncture on learning and memory ability, inflammatory response and autophagy associated proteins of rats with vascular dementia[J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2021, 30(34):3788-3793.
- [57] 谷婷,吴涛,王瑞辉,等.电针对创伤性颅脑损伤大鼠损伤区皮层自噬相关蛋白表达的影响[J].针刺研究,2020,45(7):524-528,547.
- Gu T, Wu T, Wang RH, et al. Effect of electroacupuncture on expression of corticocerebral autophagy-related proteins in rats with traumatic brain injury[J]. Acupunct Res, 2020, 45(7):524-528,547.
- [58] Zuo T, Zhang JB, Huang LQ. Protective effect of electroacupuncture on neurons autophagy in perfusion period of cerebral ischemia[J]. Neurosci Lett, 2017, 661:41-45.
- [59] 徐菲鹏,陈泽林,郭义.现代电针仪的研究现状及展望[J].中国医疗设备,2014,29(9):56-58,55.
- Xu FP, Chen ZL, Guo Y. Research situation and prospects of modern electric acupuncture apparatus[J]. China Med Devices, 2014, 29 (9) : 56-58,55.
- [60] 韩佳炜,杨继维,陈林玲,等.针刺“水沟”“内关”对脑出血大鼠血肿周围脑组织细胞凋亡相关因子表达的影响[J].针刺研究,2020,45(10):812-817.
- Han JW, Yang JW, Chen LL, et al. Effect of manual acupuncture of “Shuigou” (GV26) “Neiguan” (PC6) on neurological function and expression of apoptosis-related factors in brain tissues surrounding hematoma in intracerebral hemorrhage rats[J]. Acupunct Res, 2020, 45(10) : 812-817.
- [61] 邹伟,刘鹏,于学平,等.头穴透刺法对急性期脑出血大鼠脑组织Beclin1和BNIP3L蛋白表达的影响[J].中国中医急症,2019,28(6):950-953.
- Zou W, Liu P, Yu XP, et al. Effects of scalp acupuncture on Beclin1 and BNIP3L protein expression in rats with acute intracerebral hemorrhage [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2019, 28(6):950-953.
- [62] 宓丹,王德成,潘冲.眼针对脑缺血再灌注损伤大鼠神经血管单元细胞凋亡的影响[J].针刺研究,2019,44(1):13-18.
- Mi D, Wang DC, Pan C. Eye-acupuncture intervention reduces cerebrocortical apoptosis of neurovascular unit in cerebral ischemia-reperfusion injury rats[J]. Acupunct Res, 2019, 44(1):13-18.
- [63] Liu J, Liu WJ, Lu YQ, et al. Piperlongumine restores the balance of autophagy and apoptosis by increasing BCL2 phosphorylation in rotenone-induced Parkinson disease models[J]. Autophagy, 2018, 14(5): 845-861.
- [64] Bedoui S, Herold MJ, Strasser A. Emerging connectivity of programmed cell death pathways and its physiological implications[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(11):678-695.
- [65] 杨书蔚,马铁明,陶星,等.“环跳”穴深浅部电刺激对坐骨神经损伤大鼠背根神经节磷酸化p38及p53蛋白表达的影响[J].针刺研究,2019,44(10):729-734.
- Yang SW, Ma TM, Tao X, et al. Effect of deep and shallow electroacupuncture stimulation at “Huantiao” (GB30) on expression of phosphorylated-p38 and phosphorylated-p53 proteins and apoptosis in dorsal root Ganglia in sciatic nerve injury rats[J]. Acupunct Res, 2019, 44(10):729-734.
- [66] 黄霞,粟胜勇,陈舒,等.基于ERK信号通路探讨电针对神经根型颈椎病模型大鼠镇痛机制的研究[J].中华中医药学刊,2020,38(2):195-198,291.
- Huang X, Su SY, Chen S, et al. Study on analgesic mechanism of electroacupuncture on CSR rats based on ERK signaling pathway[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2020, 38(2):195-198,291.
- [67] Kearon JE, Kocherry SC, Zoumboulakis D, et al. GDNF requires HIF-1 α and RET activation for suppression of programmed cell death of enteric neurons by metabolic challenge[J]. Mol Cell Neurosci, 2021, 115: 103655.
- [68] Zhang YZ, Zhou ZC, Song CY, et al. The protective effect and mechanism of dexametomidine on diabetic peripheral neuropathy in rats[J]. Front Pharmacol, 2020, 11:1139.
- [69] Liu WW, Xu L, Wang X, et al. PRDX1 activates autophagy via the PTEN-AKT signaling pathway to protect against cisplatin-induced spiral ganglion neuron damage[J]. Autophagy, 2021, 17 (12) : 4159-4181.
- [70] Ye L, Li G, Goebel A, et al. Caspase-11-mediated enteric neuronal pyroptosis underlies Western diet-induced colonic dysmotility[J]. J Clin Invest, 2020, 130(7):3621-3636.
- [71] Ding XY, Sun ZC, Guo Y, et al. Inhibition of NF- κ B ameliorates aberrant retinal glia activation and inflammatory responses in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Ann Transl Med, 2023, 11 (5):197.
- [72] Zhu W, Wang XR, Du SQ, et al. Anti-oxidative and anti-apoptotic effects of acupuncture: role of thioredoxin-1 in the hippocampus of vascular dementia rats[J]. Neuroscience, 2018, 379:281-291.

(责任编辑:曾玲)