

## ☆ 综 述 ☆

基于多重细胞死亡机制探讨电针治疗  
缺血性卒中的研究进展

张 硕<sup>1</sup>, 崔 杨<sup>1</sup>, 孙忠人<sup>1,2</sup>, 周新宇<sup>1</sup>, 曹 宇<sup>1</sup>, 宁可星<sup>1</sup>, 王 泽<sup>1</sup>, 陈 尧<sup>1</sup>, 杨娟弟<sup>1</sup>, 尹洪娜<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040; <sup>2</sup>黑龙江中医药大学附属第二医院, 哈尔滨 150001)

**【摘要】** 电针作为缺血性卒中的有效治疗方法,能显著改善缺血性卒中患者预后及功能恢复,但其深层作用机制尚未完全阐明。本文基于多重细胞死亡机制对电针调控缺血性卒中的研究进行梳理总结,阐述电针调控细胞凋亡、调节自噬、抑制焦亡、改善铁死亡,以及调控坏死性凋亡的研究进展。这些细胞死亡机制间存在复杂的交互作用网络,共同参与缺血性卒中的发生发展进程。同时,本文分析当前研究的局限性并提出未来发展方向,为深入探索电针治疗缺血性卒中的分子机制及开发创新治疗策略提供理论基础。

**【关键词】** 缺血性卒中;电针;细胞死亡;综述

**Research progress on electroacupuncture treatment for ischemic stroke: insights from multiple cell death mechanisms**

ZHANG Shuo<sup>1</sup>, CUI Yang<sup>1</sup>, SUN Zhong-ren<sup>1,2</sup>, ZHOU Xin-yu<sup>1</sup>, CAO Yu<sup>1</sup>, NING Ke-xing<sup>1</sup>, WANG Ze<sup>1</sup>, CHEN Yao<sup>1</sup>, YANG Juan-di<sup>1</sup>, YIN Hong-na<sup>2</sup> (<sup>1</sup>Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China; <sup>2</sup>The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150001)

**【ABSTRACT】** Electroacupuncture, as an effective treatment for ischemic stroke, significantly improves patients' prognosis and functional recovery. However, its underlying mechanisms of action have not been fully elucidated. This paper reviews and summarizes researches on electroacupuncture in regulating ischemic stroke based on multiple cell death mechanisms, detailing the progress in understanding how electroacupuncture inhibits apoptosis, modulates autophagy, suppresses pyroptosis, ameliorates ferroptosis, and regulates necroptosis. These cell death mechanisms form a complex network of interactions that collectively contribute to the onset and progression of ischemic stroke. Furthermore, this paper analyzes the limitations of current research and proposes future directions, providing a theoretical foundation for further exploration of the molecular mechanisms of electroacupuncture in treating ischemic stroke and the development of innovative therapeutic strategies.

**【KEYWORDS】** Ischemic stroke; Electroacupuncture; Cell death; Review

缺血性卒中是一种严重危害人类健康的脑血管疾病,主要表现为突发意识障碍、单侧肢体无力或麻木、言语障碍等神经功能缺损<sup>[1]</sup>。据统计,2021年全球约有1 190万新发脑卒中病例,其中缺血性卒中占有所有脑卒中类型的65.3%。且男性患者急性缺血性脑卒中发病率略高于女性,占总新发病例的52.6%<sup>[2]</sup>。在中国,缺血性卒中患者的治疗及康复费用较高并呈现增加趋势,不仅给患者家庭带来沉重负担,也已成为一个亟待解决的重要公共卫生问题<sup>[3]</sup>。

相比于传统针刺,电针具有刺激强度可控、疗效稳定、操作规范等优点,在缺血性卒中的治疗中有着独特优势<sup>[4]</sup>。研究表明,电针能通过多靶点、多途径作用改善患者预后,在减轻炎性浸润<sup>[5]</sup>、改善局部血供<sup>[6]</sup>及促进神经修复<sup>[7]</sup>等方面效果显著。然而,电针治疗缺血性卒中的分子机制尚未完全阐明。细胞死亡是缺血性卒中进程中的关键环节,涉及凋亡、自噬、焦亡、铁死亡和坏死性凋亡等多种形式,这些机制间相互作用,共同参与缺血性损伤的发生发展<sup>[8]</sup>。因此,本文系统梳理并整合现有文献,深入

【DOI】10.13702/j.1000-0607.20250220

引用格式:张硕,崔杨,孙忠人,等.基于多重细胞死亡机制探讨电针治疗缺血性卒中的研究进展[J].针刺研究,2026,51(4):524-535.

项目来源:国家重点研发计划项目(No.2022YFC3500405);黑龙江省自然科学基金项目(No.PL2024H231)

通信作者:尹洪娜,E-mail: hljuemcy@163.com

剖析电针调控多重细胞死亡通路的机制,以期揭示其神经保护效应的内在分子生物学基础,为后续探索拓展多靶点神经保护策略提供理论支撑。

## 1 电针调控细胞凋亡的机制研究

细胞凋亡在缺血性卒中的病理进程中发挥关键作用。缺血性卒中发生后,脑组织供血中断导致神经元能量耗竭,引起线粒体功能障碍、炎症反应和氧化应激等病理改变<sup>[9]</sup>。这些改变通过内源性线粒体途径、内质网应激途径及外源性死亡受体途径激活天冬氨酸蛋白酶(Caspase)介导的细胞凋亡。随着病程进展,神经元凋亡表现为DNA断裂、细胞皱缩和凋亡小体形成等特征性改变,加重脑组织损伤<sup>[10]</sup>。

### 1.1 电针调控线粒体途径凋亡

内源性线粒体途径是缺血性卒中病理过程中最主要的细胞凋亡通路。缺血缺氧导致线粒体功能障碍,引起线粒体膜通透性增加及跨膜电位丧失,促进细胞色素C从线粒体释放至胞质<sup>[11]</sup>。胞质中的细胞色素C与凋亡蛋白酶激活因子-1结合形成凋亡复合物,激活Caspase-9和Caspase-3,启动凋亡级联反应。同时,线粒体功能障碍导致三磷酸腺苷(ATP)耗竭和细胞内活性氧(ROS)过度产生,进一步加重神经元损伤<sup>[12]</sup>。

线粒体介导的细胞凋亡途径主要受B细胞淋巴瘤/白血病-2(Bcl-2)家族蛋白调控,Bcl-2相关X蛋白(Bax)/Bcl-2比值升高会导致线粒体膜通透性改变,促进细胞色素C释放,继而激活Caspase级联反应,启动细胞凋亡程序<sup>[13]</sup>。研究表明,电针干预能够通过调节Bcl-2家族蛋白的表达来抑制线粒体介导的细胞凋亡。多项研究显示,电针治疗可降低促凋亡蛋白Bax的表达,升高抗凋亡蛋白Bcl-2的表达,下调Bax/Bcl-2比值,进而改善神经功能,减少梗死面积<sup>[14-16]</sup>。

在分子水平上,研究显示电针可显著降低脑梗死区域中凋亡诱导因子及核酸内切酶G的表达水平,且这种抗凋亡效应与电针治疗次数呈正相关关系<sup>[17]</sup>。此外,电针可抑制丝切蛋白的线粒体转位<sup>[18]</sup>。在上游信号通路方面,电针可通过激活蛋白激酶A/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(PKA/CREB)信号通路和miR-21通路来调节Bcl-2家族蛋白的表达,揭示电针调节线粒体途径凋亡潜在的机制<sup>[19]</sup>。此外,电针可显著抑制细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2)、c-Jun氨基末端激酶(JNK)和丝裂原活

化蛋白激酶(MAPK)的磷酸化水平<sup>[20-22]</sup>,促进中期因子的表达,调控MAPK信号通路,从而发挥抗凋亡效应<sup>[23]</sup>。

### 1.2 电针调控死亡受体途径凋亡

死亡受体途径在缺血再灌注损伤中发挥重要作用。缺血性卒中后,局部炎症反应激活导致肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 等炎症因子显著升高,这些因子与细胞表面的死亡受体结合,如死亡受体Fas、肿瘤坏死因子受体1(TNFR1)<sup>[24]</sup>。受体活化后,通过死亡结构域募集相关蛋白,进而激活Caspase-8,触发外源性凋亡通路<sup>[25]</sup>。此外,炎症因子还可激活核因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路,调控促凋亡和抗凋亡基因的表达。

研究显示,电针“水沟”“百会”可显著抑制大脑皮层Caspase-8的表达,从而缓解大鼠脑缺血再灌注损伤<sup>[26]</sup>。在死亡受体及其配体层面,电针可通过下调Fas及其配体的表达来抑制脑梗死后细胞凋亡<sup>[27-28]</sup>。此外,电针还可通过调控NF- $\kappa$ B信号通路,降低促炎因子TNF- $\alpha$ 的分泌,进而减轻神经元凋亡<sup>[28-30]</sup>。

### 1.3 电针调控内质网应激途径凋亡

内质网应激在缺血性卒中的细胞凋亡过程中具有独特作用<sup>[31]</sup>。缺血损伤造成细胞内钙稳态失衡和蛋白质折叠异常,诱导内质网应激反应<sup>[31]</sup>。持续的内质网应激通过RNA依赖性蛋白激酶样内质网激酶、肌醇需求酶1 $\alpha$ (IRE1 $\alpha$ )和激活转录因子4(ATF4)信号通路,上调C/EBP同源蛋白(CHOP)的表达,同时抑制抗凋亡蛋白Bcl-2的表达,并激活钙依赖性蛋白酶,最终通过Caspase-12等效应分子诱导细胞凋亡级联反应<sup>[32]</sup>。

研究表明,电针可通过多途径调控内质网应激介导的细胞凋亡。在分子开关水平,电针可启动IRE1 $\alpha$ /活化C激酶受体1(RACK1)分子开关,调节RACK1、磷酸化IRE1 $\alpha$ 的表达水平,显著降低促凋亡分子CHOP的水平<sup>[33]</sup>。此外,电针可降低ATF4、Caspase-12的表达<sup>[34]</sup>,减轻内质网应激介导的神经元损伤。

### 1.4 小结

电针干预通过多层次、多靶点调控缺血性卒中后的细胞凋亡过程:稳定线粒体膜通透性并降低凋亡因子释放,同时下调死亡受体及其配体表达以减轻炎症反应,并有效改善内质网应激与钙稳态失衡。这种多靶点调控形成协同保护网络,有效调控细胞凋亡以改善神经功能。见表1。

表1 电针调控细胞凋亡治疗缺血性脑卒中的作用机制

Table 1 Mechanism of electroacupuncture regulating apoptosis in the treatment of ischemic stroke

关键表型	电针调控作用	机制	功能结果
线粒体途径	↓ Bax/Bcl-2 比值	激活 PKA/CREB 通路	稳定线粒体膜
	↓ AIF 和 EndoG	上调 miR-21	抑制 Caspase 激活
	抑制 丝切蛋白转位	抑制 MAPK 通路	减少神经元死亡
死亡受体途径	↓ Fas/FasL 表达	抑制 NF-κB 通路	阻断外源性凋亡
	↓ Caspase-8 活性	降低 TNF-α 水平	减轻炎症反应
内质网应激	↓ CHOP 表达	调节 IRE1α/RACK1	减轻内质网应激
	↓ ATF4/Caspase-12	改善钙稳态	抑制钙依赖性凋亡

注：↓为降低，Bax为Bcl-2相关X蛋白，Bcl-2为B细胞淋巴瘤/白血病-2，AIF为凋亡诱导因子，EndoG为核酸内切酶G，PKA为蛋白激酶A，CREB为环磷酸腺苷反应元件结合蛋白，MAPK为丝裂原活化蛋白激酶，Caspase为天冬氨酸蛋白酶，Fas为死亡受体Fas，FasL为Fas配体，NF-κB为核因子κB，TNF-α为肿瘤坏死因子α，CHOP为C/EBP同源蛋白，ATF4为激活转录因子4，IRE1α为肌醇需求酶1α，RACK1为活化C激酶受体1。

## 2 电针调控细胞自噬的机制研究

自噬是一种重要的细胞内降解过程，在缺血性卒中的病理过程中发挥着复杂的调控作用。缺血性卒中发生后，细胞自噬通过多重机制影响疾病的预后。适度的自噬活化能够清除受损的细胞器和错误折叠的蛋白质，维持细胞内环境稳态，同时为受损细胞提供必需的能量和营养物质，从而发挥神经保护作用<sup>[35]</sup>。然而在缺血性卒中急性期，过度自噬会导致细胞自噬样死亡，其特征性改变包括细胞器大量降解和自噬囊泡显著累积，进而加重脑组织损伤<sup>[36]</sup>。

### 2.1 电针调控自噬转录因子

自噬相关转录因子在缺血性卒中的自噬过程中发挥重要调控作用。缺血损伤导致组蛋白修饰模式改变和自噬相关基因转录水平异常，影响自噬过程的启动和进程<sup>[37]</sup>。缺血应激条件下，人组蛋白乙酰转移酶(hMOF)和沉默信息调节因子1(SIRT1)的活性失衡导致组蛋白H4赖氨酸16(H4K16)乙酰化表达异常<sup>[38]</sup>，同时自噬相关受体触发受体表达的髓样细胞2(TREM2)表达水平发生改变，影响自噬相关基因的转录活性，最终通过调节微管相关蛋白1轻链3(LC3)、Beclin1蛋白等关键蛋白的表达影响神经元的存活及功能<sup>[38]</sup>。

多项研究证实，电针可通过调节以上这些转录因子影响缺血性卒中后的自噬过程。在表观遗传层面，电针通过恢复hMOF和SIRT1的活性平衡，影响组蛋白H4K16的乙酰化修饰<sup>[39-40]</sup>；表观遗传调控通过改变H4K16乙酰化在Beclin1启动子区域的结合<sup>[40]</sup>，进而调控LC3-II和Beclin1等自噬相关基因的转录<sup>[39]</sup>。同时，电针还能增强神经元TREM2

的表达，通过加强TREM2介导的自噬流来诱导缺血耐受，从而减轻缺血性脑损伤<sup>[41]</sup>。

### 2.2 电针调控线粒体途径自噬

线粒体自噬在缺血性卒中的自噬过程中发挥特异性调控作用，缺血损伤导致线粒体功能障碍和能量代谢紊乱，触发选择性线粒体自噬反应<sup>[42]</sup>。在缺血应激条件下，PTEN诱导的假性激酶1(PINK1)在受损线粒体外膜富集并募集帕金森病相关蛋白(Parkin)，同时Bcl-2/腺病毒E1B 19 kDa结合蛋白3样蛋白(BNIP3L)/NIP3样蛋白X(NIX)表达上调，这两条通路共同促进受损线粒体的识别和清除。这种选择性自噬通过维持线粒体质量和细胞能量平衡，对神经元的存活和功能具有重要意义<sup>[43]</sup>。

研究表明，电针可通过调节线粒体自噬的关键分子通路改善缺血性脑损伤。在PINK1/Parkin通路方面，电针通过上调PINK1和Parkin蛋白的表达，增强受损线粒体的清除能力<sup>[44-45]</sup>；在BNIP3L/NIX通路层面，电针促进BNIP3L的表达，加强线粒体自噬，降低细胞凋亡率<sup>[44]</sup>。使用自噬抑制剂可逆转电针的神经保护作用，进一步证实了线粒体自噬在电针治疗中的关键作用<sup>[46]</sup>。

### 2.3 电针调控雷帕霉素靶蛋白(mTOR)依赖的自噬通路

mTOR依赖的自噬通路在缺血性卒中的自噬过程中发挥核心调控作用。缺血损伤导致细胞能量代谢紊乱，引起腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)活化和mTOR活性的抑制，进而通过UNC-51样激酶1(ULK1)促进自噬的启动。同时，磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/AKT)通路的活性下降也通

过抑制 mTOR 增强自噬反应。这些信号通路的改变进一步影响 Beclin1/第 34 类磷脂酰肌醇 3-激酶 (Vps34) 复合物的形成,调节自噬相关蛋白的表达,最终通过自噬水平的变化影响神经元的存活状态<sup>[47]</sup>。

研究表明,电针可通过调节多条 mTOR 依赖的信号通路影响自噬过程。在 AMPK/mTOR/ULK1 通路方面,电针可抑制 AMPK 的过度激活,增加雷帕霉素靶蛋白复合物 1(mTORC1)的表达,从而降低 ULK1、自噬相关基因 13(Atg13)和 Beclin1 的水平,减少自噬体的形成<sup>[48]</sup>;在 PI3K/AKT/mTOR 信号通路方面,电针可通过增加 mTORC1 的表达,降低 ULK1、Atg13 和 Beclin1 的水平,从而抑制自噬体

的形成。尤其是 2 Hz、1 mA 参数电针可通过激活该通路抑制过度自噬<sup>[44,49-51]</sup>。此外,电针还可通过调节 AMPK/Beclin1/Vps34 通路的活性<sup>[52]</sup>,影响自噬相关蛋白的表达<sup>[53]</sup>,当过表达 Beclin1 时这种保护作用可被逆转<sup>[54]</sup>,进一步证实了 mTOR 依赖通路在电针调控自噬中的关键作用。

#### 2.4 小结

电针干预能够多途径调节缺血性损伤后的自噬水平:修复表观遗传调控网络以恢复组蛋白修饰平衡并调控自噬基因表达,同时促进受损线粒体清除,并抑制 mTOR 依赖通路避免过度自噬反应。通过多靶点调控形成协同调节网络,维持自噬处于适度水平,促进神经功能恢复。见表 2。

表 2 电针调控细胞自噬治疗缺血性脑卒中的作用机制

Table 2 Mechanism of electroacupuncture regulating autophagy in the treatment of ischemic stroke

关键表型	电针调控作用	机制	功能结果
表观遗传调控	↑ hMOF/SIRT1 活性平衡 ↑ TREM2 表达	调节 H4K16 乙酰化 影响 Beclin1 启动子	维持适度自噬 诱导缺血耐受
线粒体自噬	↑ PINK1/Parkin ↑ BNIP3L 表达	促进受损线粒体清除 增强线粒体质量控制	改善线粒体功能 降低细胞凋亡
mTOR 依赖通路	↑ mTORC1 抑制 AMPK 过度激活	调节 PI3K/AKT/mTOR 影响 AMPK/Beclin1 通路	抑制过度自噬 减少自噬体形成

注: ↑ 为升高, hMOF 为人组蛋白乙酰转移酶, SIRT1 为沉默信息调节因子 1, TREM2 为触发受体表达的髓样细胞 2, H4K16 为组蛋白 H4 赖氨酸 16, Beclin1 为自噬相关蛋白 Beclin1, PINK1 为 PTEN 诱导的假性激酶 1, Parkin 为帕金森病相关蛋白, BNIP3L 为 Bcl-2/腺病毒 E1B 19 kDa 结合蛋白 3 样蛋白, mTORC1 为雷帕霉素靶蛋白复合物 1, AMPK 为腺苷酸活化蛋白激酶, PI3K 为磷脂酰肌醇 3-激酶, AKT 为蛋白激酶 B, mTOR 为雷帕霉素靶蛋白。

### 3 电针调控细胞焦亡的机制研究

焦亡是一种特征性的程序性细胞死亡方式,在缺血性卒中的病理进程中发挥关键作用。缺血性卒中急性期,神经元和胶质细胞中的焦亡通路异常激活,导致细胞膜通透性增加、细胞肿胀和内容物外泄等特征性改变。死亡细胞释放的损伤相关分子模式(DAMPs)分子和炎性因子能进一步激活周围细胞的炎性小体,引发瀑布式炎性反应,加重脑组织损伤。失控的焦亡过程不仅直接导致神经元死亡和功能缺损,还通过持续的炎性反应放大效应,进一步扩大损伤范围<sup>[55]</sup>。

#### 3.1 电针调控焦亡执行因子

在焦亡进程中,气孔蛋白 D(GSDMD)和 Caspase-1 作为关键的执行分子发挥核心作用。Caspase-1 作为一种半胱氨酸蛋白酶,其活化形式 Cleaved Caspase-1 可直接剪切 GSDMD,使其暴露

N 端结构域。活化的 GSDMD-N 端片段在细胞膜上寡聚化形成孔道结构,导致细胞膜通透性改变,促进促炎因子释放,最终引发细胞焦亡。研究表明,电针可显著降低 GSDMD、Caspase-1 及其活化形式 Cleaved Caspase-1 的蛋白表达水平<sup>[56]</sup>。在细胞类型特异性调控方面,电针预处理能够通过抑制小胶质细胞 Ras 同源基因家族成员 A(RhoA)/热蛋白(pyrin)/GSDMD 信号通路,促进小胶质细胞向神经保护性 M2 型极化,减少焦亡的发生<sup>[57]</sup>。此外,电针还可通过上调金属蛋白酶组织抑制剂 1 表达,抑制基质金属蛋白酶 9(MMP9)活性,减少 GSDMD 与 MMP9 的共表达,维持血脑屏障的完整性,抑制焦亡的进程<sup>[58]</sup>。

#### 3.2 电针调控经典炎性小体通路

核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)炎性小体作为焦亡过程中的关键分子复

合物,由NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)和前体半胱氨酸蛋白酶1(pro-Caspase-1)组成。在缺血性卒中时,NLRP3被细胞损伤相关分子模式激活,促进炎性小体组装并激活Caspase-1。其上游调控机制主要包括两个方面:一方面,硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP)在缺血缺氧时与NLRP3结合促进其活化;另一方面,过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )作为关键的转录抑制因子,可有效抑制NLRP3的基因转录。

研究表明,电针可通过多层次调控抑制NLRP3炎性小体的活化。在翻译后修饰水平,电针通过促进脱乙酰酶5依赖的去琥珀酰化过程,调控NIMA相关激酶7(NEK7)的K81位点修饰,从而下调其表达水平,抑制NLRP3的活化<sup>[57]</sup>。在转录调控水平,电针可通过降低TXNIP的表达和增强PPAR $\gamma$ 的表达,双向调控NLRP3的基因转录<sup>[59-61]</sup>。此外,电针还可显著降低ASC、NLRP3和IL-1 $\beta$ 的表达,使用Caspase-1特异性抑制剂VX-765可模拟这种抑制焦亡的保护作用<sup>[62]</sup>。

### 3.3 电针调控内源性保护机制

在缺血性卒中的复杂病理进程中,长链非编码RNA(LncRNA)通过调控基因表达参与焦亡进程。其中,LncRNA 451可与特定转录因子结合,调控NLRP3炎性小体相关基因的转录活性,影响焦亡的启动<sup>[56]</sup>。研究表明,电针可显著上调LncRNA 451的表达,抑制NLRP3、GSDMD、Caspase-1等焦亡相关蛋白,诱导脑缺血耐受<sup>[56]</sup>。此外,褪黑素作为内源性神经保护因子,可清除自由基、减轻氧化应激,并通过NF- $\kappa$ B信号通路抑制炎症因子产生。研究表明,电针能够通过增强内源性褪黑素表达,抑制NLRP3炎性小体活化,减少焦亡损伤<sup>[63]</sup>。

### 3.4 小结

电针干预能够多角度抑制缺血性卒中后的细胞焦亡:抑制关键焦亡执行因子GSDMD、Caspase-1的活化,阻断细胞膜孔道形成;同时下调NLRP3炎性小体复合物组装及活化,减少促炎因子释放;并增强内源性保护机制。这些调控作用共同遏制焦亡级联反应,促进神经功能恢复。见表3。

表3 电针调控细胞焦亡治疗缺血性脑卒中的作用机制

Table 3 Mechanism of electroacupuncture regulating pyroptosis in the treatment of ischemic stroke

关键表型	电针调控作用	机制	功能结果
焦亡执行因子	↓ GSDMD/Caspase-1 ↓ 活化型Caspase-1	抑制 RhoA/pyrin/GSDMD ↑ TIMP1, ↓ MMP9	减轻焦亡发生 保护血脑屏障
炎性小体通路	↓ NLRP3/ASC/IL-1 $\beta$ ↓ NEK7修饰	促进去琥珀酰化 ↓ TXNIP, ↑ PPAR $\gamma$	抑制炎性小体 减轻炎症反应
内源性保护	↑ LncRNA 451 ↑ 褪黑素表达	调控基因转录 抑制 NF- $\kappa$ B通路	诱导缺血耐受 减少焦亡损伤

注: ↓为降低, ↑为升高,GSDMD为气孔蛋白D,Caspase-1为半胱氨酸蛋白酶1,RhoA为Ras同源基因家族成员A,pyrin为热蛋白,TIMP1为金属蛋白酶组织抑制剂1,MMP9为基质金属蛋白酶9,NLRP3为核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3,ASC为凋亡相关斑点样蛋白,IL-1 $\beta$ 为白细胞介素1 $\beta$ ,NEK7为NIMA相关激酶7,TXNIP为硫氧还蛋白相互作用蛋白,PPAR $\gamma$ 为过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ ,NF- $\kappa$ B为核因子 $\kappa$ B。

## 4 电针调控细胞铁死亡的机制研究

铁死亡是一种铁依赖的特异性程序性细胞死亡方式,以细胞内铁离子积累和脂质过氧化水平升高为主要特征。在缺血性卒中的病理进程中,脑组织缺血缺氧导致能量代谢紊乱,活性氧簇产生增加,引发铁死亡级联反应。细胞内游离铁通过芬顿反应产生大量羟基自由基,导致多不饱和脂肪酸过氧化,引起细胞膜损伤。此外,氧化应激会导致铁稳态相关蛋白表达失衡,进一步加重铁死亡进程,铁死亡细胞释放的氧化产物和细胞碎片可触发周

围细胞的氧化应激反应,扩大损伤范围<sup>[64]</sup>。

### 4.1 电针调控铁离子稳态

铁离子稳态失衡是缺血性卒中发生发展的关键病理环节。在病理状态下,铁代谢相关蛋白表达发生显著改变:转铁蛋白受体(TfR)表达上调促进铁摄入,同时膜铁转运蛋白1(Fpn1)表达下调减少铁外排,导致细胞内亚铁离子(Fe<sup>2+</sup>)异常蓄积,过量的Fe<sup>2+</sup>会加剧氧化应激反应,削弱细胞抗氧化防御能力。研究证实,电针能够双向调节铁转运蛋白,降低诱导铁死亡的转铁蛋白受体的表达,提高Fpn1表达水平,促进铁离子外排<sup>[65-66]</sup>。同时,研究证明电

针通过激活 mTOR/类固醇调节元件结合蛋白 1 (SREBP-1)信号通路,增加铁蛋白重链多肽 1 的表达,增强细胞铁储存能力<sup>[67]</sup>。此外,研究显示,电针干预 72 h 后对铁转运相关蛋白的调控作用更加显著,表明其具有时间依赖性特征<sup>[65]</sup>。

#### 4.2 电针改善氧化还原平衡

氧化还原失衡是缺血性卒中病理过程中铁死亡重要的病理机制之一。脑组织缺血缺氧时,ROS 过度产生,而抗氧化物质如谷胱甘肽(GSH)、超氧化物歧化酶(SOD)含量显著降低,导致氧化还原平衡严重失调。氧化还原失衡会导致谷胱甘肽还原型/氧化型(GSH/GSSG)和辅酶 II 还原型/氧化型(NADPH/NADP<sup>+</sup>)比值下降,削弱细胞抗氧化防御能力,加剧铁死亡损伤级联过程。

电针干预可通过多途径调节氧化还原平衡。首先,电针可显著提高脑组织中 GSH 含量和 SOD 酶活性,增强内源性抗氧化系统功能。研究表明,电针治疗后 GSH/GSSG 和 NADPH/NADP<sup>+</sup> 比值明显升高,表明其可有效改善氧化还原状态<sup>[68]</sup>。其关键机制是电针通过调控细胞核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)信号通路发挥神经保护作用,研究证明电针能够促进 Nrf2 从细胞质转位至细胞核,增加核内 Nrf2 水平,进而调控下游抗氧化基因的表达,这种保护效应可被 Nrf2 抑制剂 ML385 所逆转<sup>[68]</sup>。进一步研究证明,电针还可激活 Nrf2/半胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白 11/谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)信号轴,这种保护作用同样可被 Nrf2 抑制剂所逆转,进一步证实了 Nrf2 通路在电针抗氧化作用中的关键作用<sup>[69-70]</sup>。此外,电针预处理可显著降低缺血区域 ROS 的积累,减轻氧化应激损伤<sup>[66,71]</sup>。

#### 4.3 电针调控膜质过氧化

膜质过氧化是铁死亡的标志性特征,在缺血性卒中的病理进程中发挥重要作用。研究表明,缺血损伤后细胞膜脂质过氧化水平显著升高,表现为丙二醛(MDA)含量增加<sup>[71]</sup>。同时,过氧化损伤会引起长链脂肪酰-CoA 合成酶 4(ACSL4)表达上调和 15-脂氧合酶(15-LOX)、环氧化酶 2(COX-2)活性增强,进一步促进膜脂质过氧化,导致细胞膜结构完整性破坏和线粒体功能障碍。此外,GPX4 作为关键的抗氧化酶,其表达下降会进一步加重膜脂质过氧化损伤。

研究证实,电针干预可有效抑制膜质过氧化进程。首先,电针可显著降低脑组织中 MDA 含量,减轻脂质过氧化损伤<sup>[71]</sup>。其次,电针能够下调 ACSL4、15-LOX 和 COX-2 的 mRNA 和蛋白表达水平,阻断膜脂质过氧化级联反应<sup>[71-72]</sup>。此外,电针预处理可上调 GPX4 的表达,增强其抗氧化作用,有效保护细胞膜完整性,GPX4 特异性抑制剂可逆转电针的保护作用,导致膜质过氧化水平升高<sup>[71]</sup>。

#### 4.4 小结

电针干预能够系统调节缺血性卒中后的铁死亡过程:平衡铁转运蛋白表达以维持铁离子稳态,同时激活 Nrf2 信号通路活性以改善氧化还原平衡,并减轻膜质过氧化损伤。这种多方位调控构成完整保护网络,有效抑制卒中后铁死亡进程,保护神经细胞功能。见表 4。

### 5 电针调控细胞坏死性凋亡的机制研究

坏死性凋亡是一种兼具细胞凋亡程序性特征和细胞坏死形态学特征的程序性细胞死亡方式。

表 4 电针调控铁死亡治疗缺血性脑卒中的作用机制

Table 4 Mechanism of electroacupuncture regulating ferroptosis in the treatment of ischemic stroke

关键表型	电针调控作用	机制	功能结果
铁离子稳态	↓ TfR, ↑ Fpn1 ↑ 铁蛋白表达	调节铁转运蛋白 激活 mTOR/SREBP-1 通路	减少 Fe <sup>2+</sup> 蓄积 增强铁储存能力
氧化还原平衡	↑ GSH, ↑ SOD ↑ GSH/GSSG ↑ 核内 Nrf2	促进 Nrf2 核转位 激活 Nrf2/GPX4 通路	增强抗氧化能力 减轻氧化应激
膜质过氧化	↓ MDA 含量 ↓ 氧化酶表达 ↑ GPX4 表达	阻断脂质过氧化 增强 GPX4 抗氧化作用	保护细胞膜 抑制铁死亡

注: ↓ 为降低, ↑ 为升高, TfR 为转铁蛋白受体, Fpn1 为膜铁转运蛋白 1, Fe<sup>2+</sup> 为亚铁离子, mTOR 为雷帕霉素靶蛋白, SREBP-1 为类固醇调节元件结合蛋白 1, GSH 为谷胱甘肽, SOD 为超氧化物歧化酶, GSSG 为氧化型谷胱甘肽, Nrf2 为细胞核因子 E2 相关因子 2, GPX4 为谷胱甘肽过氧化物酶 4, MDA 为丙二醛。

在缺血性卒中的病理进程中,缺血缺氧微环境可诱导受体相互作用蛋白激酶(RIPK)1和RIPK3表达上调,二者通过RIP同源相互作用结构域(RHIM)形成坏死小体复合物,进而募集并活化混合系蛋白激酶样结构域蛋白(MLKL)。活化的MLKL发生寡聚化并转位至细胞膜,诱导膜通透性改变,导致钙离子内流增加和线粒体功能障碍。坏死性凋亡会引起细胞膜完整性破坏,释放DAMPs,诱发局部神经炎性级联反应,进一步加重神经元损伤,扩大脑梗死面积,与氧化应激、能量代谢紊乱等多种病理过程形成正反馈调节<sup>[73]</sup>。

研究证实,电针能够通过靶向调控RIPK1/RIPK3/MLKL信号通路抑制缺血性卒中后的坏死

性凋亡级联反应。首先,电针可下调RIPK1、RIPK3和MLKL的转录和翻译水平,阻断坏死小体的组装<sup>[74]</sup>。其次,电针能够干预RIPK1与RIPK3之间的RHIM结构域相互作用,抑制MLKL的磷酸化激活<sup>[75]</sup>。此外,电针还可显著降低促炎因子TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6的表达水平,减轻坏死性凋亡诱导的神经炎性反应<sup>[74-75]</sup>。

电针干预主要通过抑制RIPK1/RIPK3/MLKL信号通路的激活,下调关键蛋白表达,阻断坏死小体的形成和组装,减轻神经炎性反应,阻断DAMPs释放导致的炎性反应级联放大效应,从而有效抑制坏死性凋亡进程,改善神经功能。见表5。

表5 电针调控坏死性凋亡治疗缺血性脑卒中的作用机制

Table 5 Mechanism of electroacupuncture regulating necroptosis in the treatment of ischemic stroke

关键通路	电针调控作用	机制	功能结果
RIPK1/RIPK3/MLKL通路	↓RIPK1/3、MLKL表达 抑制MLKL磷酸化	干扰RHIM结构域相互作用 阻断坏死小体形成	抑制坏死性凋亡 减轻神经炎性反应

注:↓为降低,RIPK1为受体相互作用蛋白激酶1,RIPK3为受体相互作用蛋白激酶3,MLKL为混合系蛋白激酶样结构域蛋白,RHIM为RIP同源相互作用结构域。

## 6 电针调控多重死亡机制间的交互作用

### 6.1 线粒体作为细胞死亡机制的枢纽

线粒体功能障碍是缺血性卒中后多种死亡机制的共同起点<sup>[76]</sup>。在缺血微环境中,线粒体膜通透性改变和跨膜电位丧失既可通过细胞色素C释放激活Caspase依赖的凋亡级联反应<sup>[11]</sup>,又能产生ROS促进铁死亡中的脂质过氧化<sup>[12]</sup>;过量的ROS还能进一步激活NLRP3炎性小体<sup>[77]</sup>,触发细胞焦亡,形成多种死亡机制的交互网络。

电针能够通过多靶点调控线粒体功能实现对死亡机制网络的整体调节。研究证明,电针通过调节Bcl-2/Bax<sup>[14-16]</sup>和GPX4/ACSL4<sup>[71-72]</sup>表达平衡,在稳定线粒体膜通透性的同时减轻脂质过氧化,形成对凋亡和铁死亡的“双向抑制”。电针还通过PINK1/Parkin和BNIP3L通路促进受损线粒体的清除<sup>[44-45]</sup>,降低凋亡并抑制铁死亡。此外,电针能够促进Nrf2核转位增强抗氧化基因表达<sup>[68]</sup>,同时减少线粒体ROS产生<sup>[71]</sup>,切断多种死亡机制的共享触发因素,构建以线粒体为核心的多机制协同保护网络。

### 6.2 自噬与细胞死亡机制间的交互作用

自噬与其他细胞死亡机制间存在复杂的交互

网络,在缺血性卒中的病理进程中发挥着整合调控作用<sup>[37]</sup>。缺血性卒中后,自噬通过清除受损细胞器、维持能量平衡和调控炎性反应等途径,与凋亡、铁死亡、焦亡等死亡机制形成协同或拮抗关系<sup>[35]</sup>。

电针调控自噬与凋亡间的交互主要通过内质网应激和Bcl-2家族蛋白实现。持续的内质网应激既可通过上调CHOP表达、抑制Bcl-2蛋白活性介导细胞凋亡<sup>[32]</sup>,又可调控自噬相关蛋白如Beclin1的表达<sup>[54]</sup>。电针通过抑制内质网应激和调控mTORC1/ULK1/Beclin1信号通路<sup>[48]</sup>,抑制过度自噬,同时下调Caspase依赖的凋亡通路,实现对两种死亡机制的协同调控。此外,自噬与铁死亡之间的交叉调控尤为密切。线粒体自噬通过清除受损线粒体,减少ROS产生,间接抑制铁死亡进程。电针能够通过增强线粒体自噬和激活抗氧化机制,协同改善线粒体质量和氧化还原平衡<sup>[44-45,68]</sup>。

### 6.3 炎性反应信号在细胞死亡机制中的级联作用

炎性反应信号在缺血性卒中后形成复杂的交互网络。缺血损伤后,ATP耗竭激活AMPK并抑制mTOR活性,启动自噬<sup>[78]</sup>;同时,能量失衡导致钙超载,引发内质网应激和线粒体功能障碍。炎性因子TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 干扰线粒体电子传递链,加剧能

量危机,并诱导NF- $\kappa$ B活化,进一步触发多种细胞死亡途径<sup>[25]</sup>。

电针能够调控炎症反应信号网络协同抑制多种死亡机制。研究显示,电针通过下调Fas表达抑制凋亡通路,同时通过调控NF- $\kappa$ B通路降低TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-6水平,减轻炎症反应与细胞凋亡的相互促进<sup>[27-28]</sup>。电针还抑制NLRP3、GSDMD和Caspase-1表达,阻断炎症反应-焦亡级联放大过程<sup>[56]</sup>。此外,电针降低RIPK1、RIPK3和MLKL的表达,阻断坏死性凋亡与炎症反应的恶性循环<sup>[75]</sup>,形成对多重死亡机制的综合调控。

## 7 小结与展望

缺血性卒中是一种复杂的病理过程,其发生发展涉及多种细胞死亡方式的共同参与。随着对疾病机制认识的深入,细胞死亡调控已成为缺血性卒中治疗的重要靶点。研究表明,电针作为一种非药物治疗手段,可以通过多靶点、多途径调控细胞死亡过程,在神经保护方面展现出独特优势。电针能够调节缺血性卒中后凋亡、焦亡、铁死亡及坏死性凋亡。这种多重调控机制不仅有助于改善患者的急性期症状,还能通过促进神经功能重塑,提高患者的长期康复效果。

然而,当前研究仍面临多个关键挑战:首先,现有研究多聚焦于单一细胞死亡通路的探讨,缺乏直接对不同死亡方式之间复杂交互网络的系统性认识;其次,铜死亡等新型细胞死亡机制在缺血性卒中的潜在作用及电针对其可能的调控效应尚未被研究,这一研究方向尚待进一步探索。此外,细胞死亡机制在不同脑区和不同细胞类型中的异质性反应及电针的差异化调控效应研究不足。针对上述挑战,未来研究应着重推进以下方向:一、建立细胞死亡机制交互网络研究模型,采用单细胞测序、空间转录组学等先进技术,系统揭示电针调控细胞死亡网络的时空动态特征。二、拓展电针调控铜死亡等新型细胞死亡机制的研究,明确其在缺血性卒中的潜在作用及电针的调控效应,弥补该领域空白。三、开展不同脑区和细胞特异性机制研究,明确神经元、星形胶质细胞、小胶质细胞和少突胶质细胞等不同细胞类型在缺血性卒中的死亡模式差异及电针的细胞特异性调控作用。通过上述研究方向的深入推进,有望进一步揭示电针调控多重细胞死亡机制的分子网络,为电针治疗缺血性卒中提供更加精准的理论指导和临床应用策略。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突。作者孙忠人为

本刊编委,但未参与本文的审理。

## 参考文献

- [1] WU S M, WU B, LIU M, et al. Stroke in China: advances and challenges in epidemiology, prevention, and management [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(4): 394-405.
- [2] GBD 2021 Stroke Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 [J]. *Lancet Neurol*, 2024, 23(10): 973-1003.
- [3] TU W J, WANG L D, YAN F, et al. China stroke surveillance report 2021 [J]. *Military Med Res*, 2023, 10: 33.
- [4] REN X Q, GAO X Y, LI Z Q, et al. Electroacupuncture ameliorates neuroinflammation by inhibiting TRPV4 channel in ischemic stroke [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(2): e14618.
- [5] LIN B B, WANG M X, CHEN X C, et al. Involvement of P2X7R-mediated microglia polarization and neuroinflammation in the response to electroacupuncture on post-stroke memory impairment [J]. *Brain Res Bull*, 2024, 212: 110967.
- [6] ZHANG W, JIN H T, WANG F, et al. A randomized controlled study investigating the efficacy of electroacupuncture and exercise-based swallowing rehabilitation for post-stroke dysphagia: impacts on brainstem auditory evoked potentials and cerebral blood flow [J]. *Medicine*, 2024, 103(11): e37464.
- [7] LIAO S L, LIN Y W, HSIEH C L. Neuronal regeneration after electroacupuncture treatment in ischemia-reperfusion-injured cerebral infarction rats [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 3178014.
- [8] DANESHPOUR A, SHAKA Z, REZAEI N. Interplay of cell death pathways and immune responses in ischemic stroke: insights into novel biomarkers [J]. *Rev Neurosci*, 2024, 36(4): 371-403.
- [9] UZDENSKY A B. Apoptosis regulation in the penumbra after ischemic stroke: expression of pro- and antiapoptotic proteins [J]. *Apoptosis*, 2019, 24(9/10): 687-702.
- [10] DÍAZ-MAROTO I, CASTRO-ROBLES B, VILLAR M, et al. Plasma levels of neuron/Glia-derived apoptotic bodies, an *in vivo* biomarker of apoptosis, predicts infarct growth and functional outcome in patients with ischemic stroke [J]. *Transl Stroke Res*, 2025, 16(4): 1094-1105.
- [11] CARINCI M, VEZZANI B, PATERGNANI S, et al. Different roles of mitochondria in cell death and inflammation: focusing on mitochondrial quality control in ischemic stroke and reperfusion [J]. *Biomedicine*, 2021, 9(2): 169.
- [12] GALKIN A. Brain ischemia/reperfusion injury and mitochondrial complex I damage [J]. *Biochemistry*, 2019, 84(11): 1411-1423.
- [13] LI Y, WANG M, WANG S L. Effect of inhibiting

- mitochondrial fission on energy metabolism in rat hippocampal neurons during ischemia/reperfusion injury [J]. *Neurol Res*, 2016, 38(11): 1027-1034.
- [14] 陶文婷, 陈姣姣, 郑洲. 电针预处理对脑缺血再灌注诱导大鼠神经元凋亡的保护效应[J]. *湖北中医药大学学报*, 2023, 25(1): 15-20.  
TAO W T, CHEN J J, ZHENG Z. Protective effect of electroacupuncture preconditioning at Baihui, Shenshu and Sanyinjiao acupoints on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats (in Chinese) [J]. *Journal of Hubei University of Chinese Medicine*, 2023, 25(1): 15-20.
- [15] 王涛, 吴子建, 李佩芳, 等. 基于Trx1/TXNIP通路探讨通督调神针法改善缺血再灌注大鼠海马凋亡机制研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2024, 51(1): 188-191, 227.  
WANG T, WU Z J, LI P F, et al. Study on mechanism of dredging Du meridian and regulating spirit acupuncture to improve hippocampal apoptosis in ischemia reperfusion rats based on Trx1/TXNIP pathway (in Chinese) [J]. *Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2024, 51(1): 188-191, 227.
- [16] 叶涛, 朱路文, 唐强, 等. 电针预处理对脑缺血再灌注大鼠缺血半暗区细胞凋亡及凋亡相关蛋白表达的影响[J]. *中国康复理论与实践*, 2018, 24(1): 54-59.  
YE T, ZHU L W, TANG Q, et al. Effects of electroacupuncture preconditioning on apoptosis and expression of apoptosis-related proteins in rats after cerebral ischemia-reperfusion (in Chinese) [J]. *Chinese Journal of Rehabilitation Theory and Practice*, 2018, 24(1): 54-59.
- [17] 栾坤, 徐文涛, 李一阳, 等. 电针对缺血再灌注大鼠海马区凋亡诱导因子及核内切酶G表达的影响[J]. *江苏中医药*, 2016, 48(3): 78-80.  
LUAN K, XU W T, LI Y Y, et al. The effect of electroacupuncture on the expression of apoptosis-inducing factor and endonuclease G in the hippocampus of rats with ischemia-reperfusion injury (in Chinese) [J]. *Jiangsu Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2016, 48(3): 78-80.
- [18] 陈斌. 基于Cofilin介导细胞凋亡探讨电针促进脑缺血大鼠认知功能恢复的作用机制[D]. 福州: 福建中医药大学, 2017.  
CHEN B. The mechanism of electroacupuncture improves the recovery of cognitive function through Cofilin-mediated cellular apoptosis after ischemic stroke (in Chinese) [D]. Fuzhou: Fujian University of Traditional Chinese Medicine, 2017.
- [19] 郑彩霞, 韩肖华, 黄晓琳, 等. 电针对脑缺血大鼠海马神经元凋亡的影响[J]. *中国康复*, 2015, 30(5): 323-326.  
ZHENG C X, HAN X H, HUANG X L, et al. Effects of electroacupuncture on neuronal apoptosis of hippocampus in rats with cerebral hypoperfusion (in Chinese) [J]. *Chinese Journal of Rehabilitation*, 2015, 30(5): 323-326.
- [20] 刘雅儒. 基于JNK信号通路探讨电针对脑缺血再灌注小鼠神经细胞凋亡的调控作用[D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.  
LIU Y R. The regulatory effect of electroacupuncture on neuronal apoptosis in mice with cerebral ischemia-reperfusion based on the JNK signaling pathway (in Chinese) [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2018.
- [21] 许秀洪, 周国平, 李春, 等. 表里经配穴法对脑缺血再灌注损伤大鼠海马细胞凋亡及JNK信号通路的影响[J]. *广州中医药大学学报*, 2015, 32(1): 76-80, 186.  
XU X H, ZHOU G P, LI C, et al. Influence of exterior-interior meridian acupoint selection on hippocampal cell apoptosis and expression of c-Jun N-terminal kinase in rats with ischemia-reperfusion injury (in Chinese) [J]. *Journal of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine*, 2015, 32(1): 76-80, 186.
- [22] 冯毅慧. 电针对JNK基因敲除小鼠脑缺血再灌注损伤细胞凋亡与MAPK信号通路影响的实验研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2015.  
FENG Y H. The experiment research of electro-acupuncture for the opoptosis and the influence of MAPK signaling pathway by JNK gene knock-out mice on cerebral ischemia reperfusion injury (in Chinese) [D]. Changsha: Hunan University of Chinese Medicine, 2015.
- [23] XING Y, YANG S D, WANG M M, 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.
- [24] GREEN D R. The death receptor pathway of apoptosis [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2022, 14(2): a041053.
- [25] GREEN D R. Caspase activation and inhibition [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2022, 14(8): a041020.
- [26] 刘丹妮, 孙光华, 周桂娟, 等. 电针水沟、百会穴对脑缺血再灌注损伤大鼠大脑皮质神经元凋亡的影响[J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(35): 5620-5625.  
LIU D N, SUN G H, ZHOU G J, et al. Effect of electroacupuncture at Shuigou and Baihui acupoints on neuronal apoptosis in cerebral cortex of rats with cerebral ischemia-reperfusion injury (in Chinese) [J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2022, 26(35): 5620-5625.
- [27] 曹晨曦. 针药并用对MCAO模型大鼠细胞凋亡拓扑网络靶点影响的研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2022.  
CAO C X. Study on the effects of combined use of drugs and acupuncture on the apoptosis topology network target in MCAO model rats (in Chinese) [D]. Changsha: Hunan University of Chinese Medicine, 2022.
- [28] FENG X D, YANG S L, LIU J, et al. Electroacupuncture ameliorates cognitive impairment through inhibition of NF- $\kappa$ B-mediated neuronal cell apoptosis in cerebral ischemia-reperfusion injured rats [J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(5): 1516-1522.
- [29] 谢宗志, 兰岚, 陈阿贞, 等. 从NF- $\kappa$ B信号通路探讨电针治疗脑缺血再灌注损伤抗凋亡机制[J]. *亚太传统医药*, 2014, 10(4): 19-20.  
XIE Z Z, LAN L, CHEN A Z, et al. Exploring the anti-apoptotic mechanism of electroacupuncture in treating cerebral ischemia-reperfusion injury from the perspective of the NF- $\kappa$ B

- signaling pathway (in Chinese) [J]. *Asia-Pacific Traditional Medicine*, 2014, 10(4): 19-20.
- [30] LONG M, WANG Z G, SHAO L Y, et al. Electroacupuncture pretreatment attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury in rats through transient receptor potential vanilloid 1-mediated anti-apoptosis via inhibiting NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Neuroscience*, 2022, 482: 100-115.
- [31] KAPUY O. Mechanism of decision making between autophagy and apoptosis induction upon endoplasmic reticulum stress [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(8): 4368.
- [32] LIU C, JU R. Manganese-induced neuronal apoptosis: new insights into the role of endoplasmic reticulum stress in regulating autophagy-related proteins [J]. *Toxicol Sci*, 2023, 191(2): 193-200.
- [33] 傅旂灵. 电针调控 RACK1/IRE1 $\alpha$  抑制脑缺血再灌注损伤大鼠细胞凋亡的机制研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2023.
- FU Y L. Study on the mechanism of electroacupuncture regulating RACK1/IRE1 $\alpha$  to inhibit apoptosis in rat cells affected by cerebral ischemia-reperfusion injury (in Chinese) [D]. Changsha: Hunan University of Chinese Medicine, 2023.
- [34] 李明哲, 张英杰, 单春雷. 电针结合经颅交流电刺激对脑缺血大鼠神经炎症和凋亡相关基因表达的影响 [J]. *中国康复医学杂志*, 2024, 39(2): 163-169.
- LI M Z, ZHANG Y J, SHAN C L. Effects of electroacupuncture combined with transcranial alternating current stimulation on inflammatory-apoptotic genes expression of MCAO rats (in Chinese) [J]. *Chinese Journal of Rehabilitation Medicine*, 2024, 39(2): 163-169.
- [35] LI H H, QIU S W, LI X P, et al. Autophagy biomarkers in CSF correlates with infarct size, clinical severity and neurological outcome in AIS patients [J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 359.
- [36] WANG J Y, XIA Q, CHU K T, et al. Severe global cerebral ischemia-induced programmed necrosis of hippocampal CA1 neurons in rat is prevented by 3-methyladenine: a widely used inhibitor of autophagy [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2011, 70(4): 314-322.
- [37] HU K C, GAO Y, CHU S F, et al. Review of the effects and mechanisms of microglial autophagy in ischemic stroke [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 108: 108761.
- [38] FÜLLGRABE J, LYNCH-DAY M A, HELDRING N, et al. The histone H4 lysine 16 acetyl transferase hMOF regulates the outcome of autophagy [J]. *Nature*, 2013, 500(7463): 468-471.
- [39] 徐疏影, 沈燕, 彭拥军, 等. 基于 H4K16ac 介导的细胞自噬探讨电针血清对脑缺血后神经元的保护机制 [J]. *北京中医药大学学报*, 2021, 44(4): 366-373.
- XU S Y, SHEN Y, PENG Y J, et al. Protective mechanism of electroacupuncture serum on neurons after cerebral ischemia based on H4K16ac-mediated autophagy (in Chinese) [J]. *Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine*, 2021, 44(4): 366-373.
- [40] XU S Y, LV H Q, LI W Q, et al. Electroacupuncture alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury in rats by histone H4 lysine 16 acetylation-mediated autophagy [J]. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 576539.
- [41] 杨满平. 电针预处理促进神经元 TREM2 介导的自噬流诱导缺血耐受作用的机制研究 [D]. 西安: 中国人民解放军空军军医大学, 2024.
- YANG M P. Study on the mechanism of electrical acupuncture pre-treatment promoting the autophagic flow mediated by TREM2 in neurons to induce ischemic tolerance (in Chinese) [D]. Xi'an: Air Force Medical University of PLA, 2024.
- [42] LI J, WU J Y, ZHOU X Y, et al. Targeting neuronal mitophagy in ischemic stroke: an update [J]. *Burns Trauma*, 2023, 11: tkad018.
- [43] XU S Y, JIA J Q, MAO R, et al. Mitophagy in acute central nervous system injuries: regulatory mechanisms and therapeutic potentials [J]. *Neural Regen Res*, 2025, 20(9): 2437-2453.
- [44] 杨潇麟, 乐梦祺, 陈旭, 等. 电针治疗脑缺血再灌注模型损伤过程中对于神经细胞自噬及线粒体自噬的影响 [C]//2024 中国针灸学会年会论文集. 天津, 2024: 686-694.
- YANG X L, YUE M Q, CHEN X, et al. The influence of electroacupuncture on autophagy and mitophagy of neural cells during the process of treating cerebral ischemia-reperfusion injury model (in Chinese) [C]//Proceedings of the 2024 Annual Conference of the Chinese Acupuncture and Moxibustion Society. Tianjin, 2024: 686-694.
- [45] 陈阿贞, 兰岚, 谢小文, 等. 电针通过 Parkin 介导的线粒体自噬途径改善脑缺血再灌注损伤的机制研究 [J]. *江西中医药大学学报*, 2023, 35(6): 98-102.
- CHEN A Z, LAN L, XIE X W, et al. The mechanism of electroacupuncture alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury through mitochondrial autophagy pathway mediated by Parkin (in Chinese) [J]. *Journal of Jiangxi University of Chinese Medicine*, 2023, 35(6): 98-102.
- [46] 钟晓勇, 李成, 王芳, 等. 电针百会、神庭调控 BNIP3L 介导的线粒体自噬和减轻脑缺血再灌注损伤的机制研究 [J]. *康复学报*, 2022, 32(1): 32-39.
- ZHONG X Y, LI C, WANG F, et al. Mechanism of electroacupuncture at Baihui and Shenting alleviating cerebral ischemia-reperfusion injury via regulating BNIP3L-mediated mitophagy (in Chinese) [J]. *Rehabilitation Medicine*, 2022, 32(1): 32-39.
- [47] CAO Y, HAN J, XIAO Y, et al. Xiao-Er-Kang-Du capsules regulate autophagy against the influenza B virus (*Victoria* strain) through the mTOR/ULK1/Beclin1/VPS34 pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 337(Pt 2): 118872.
- [48] LIU W L, SHANG G H, YANG S L, et al. Electroacupuncture protects against ischemic stroke by reducing autophagosome formation and inhibiting autophagy through the mTORC1-ULK1 complex-Beclin1 pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(2): 309-318.

- [49] 王曼曼. 电针通过PI<sub>3</sub>K/AKT通路抑制缺血性脑卒中后神经细胞自噬和凋亡的机制研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2020.  
WANG M M. Electroacupuncture inhibits neuronal autophagy and apoptosis via the PI<sub>3</sub>K/AKT pathway following ischaemic stroke (in Chinese) [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2020.
- [50] WANG M M, ZHANG M, FENG Y S, et al. Electroacupuncture inhibits neuronal autophagy and apoptosis via the PI3K/AKT pathway following ischemic stroke [J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 134.
- [51] WANG H Y, CHEN S H, ZHANG Y M, et al. Electroacupuncture ameliorates neuronal injury by Pink1/Parkin-mediated mitophagy clearance in cerebral ischemia-reperfusion[J]. *Nitric Oxide*, 2019, 91: 23-34.
- [52] 黄金, 李瑞青, 吴明莉, 等. 电针神庭、百会穴对脑缺血再灌注大鼠学习记忆能力及自噬相关蛋白表达的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(4): 838-841.  
HUANG J, LI R Q, WU M L, et al. The effects of electroacupuncture at Shenting and Baihui acupoints on the learning and memory abilities and the expression of autophagy-related proteins in rats with cerebral ischemia-reperfusion injury (in Chinese) [J]. *Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine*, 2019, 37(4): 838-841.
- [53] 刘丹妮, 周君, 黄夏荣, 等. 电针“水沟”“百会”穴对脑缺血再灌注损伤大鼠海马神经元自噬的影响[J]. *针刺研究*, 2022, 47(6): 491-496.  
LIU D N, ZHOU J, HUANG X R, et al. Effect of electroacupuncture at “Shuigou” (GV26) and “Baihui” (GV20) on autophagy of hippocampal neurons in rats with cerebral ischemia-reperfusion injury (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2022, 47(6): 491-496.
- [54] 冯刚, 封蔚彬, 青云, 等. 电针预处理通过抑制 AMPK-Beclin1/Vps34 通路介导的细胞自噬减轻脑缺血再灌注损伤[J]. *重庆医科大学学报*, 2020, 45(12): 1762-1769.  
FENG G, FENG W B, QING Y, et al. Electroacupuncture pretreatment reduces cerebral ischemia/reperfusion injury through inhibiting the AMPK-Beclin1/Vps34 pathway-mediated autophagy (in Chinese) [J]. *Journal of Chongqing Medical University*, 2020, 45(12): 1762-1769.
- [55] LONG J X, TIAN M Z, CHEN X Y, et al. The role of NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis in ischemic stroke and the intervention of traditional Chinese medicine[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1151196.
- [56] 闫雪. 电针预处理通过 lncRNA 451 抑制细胞焦亡诱导脑缺血耐受[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2023.  
YAN X. Electroacupuncture preconditioning induces brain ischemic tolerance by inhibiting pyroptosis via lncRNA 451 (in Chinese) [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2023.
- [57] FANG H, FAN L L, DING Y L, et al. Pre-electroacupuncture ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting microglial RhoA/pyrin/GSDMD signaling pathway [J]. *Neurochem Res*, 2024, 49(11): 3105-3117.
- [58] LIU H H, SHEN Y T, HUANG Z, et al. Electroacupuncture extends the time window of thrombolytic therapy in rats by reducing disruptions of blood-brain barrier and inhibiting GSDMD-mediated pyroptosis [J]. *Brain Res*, 2024, 1845: 149296.
- [59] 邓寒冰, 李春琴, 张繁, 等. 电针调控 TXNIP/NLRP3 通路介导的焦亡途径对新生大鼠缺氧缺血性脑损伤的保护作用研究[J]. *河北医学*, 2021, 27(8): 1233-1239.  
DENG H B, LI C Q, ZHANG C, et al. Protective effect of electroacupuncture on hypoxic ischemic brain damage in neonatal rats by regulating the pyroptosis mediated by TXNIP/NLRP3 pathway (in Chinese) [J]. *Hebei Medicine*, 2021, 27(8): 1233-1239.
- [60] 董婷婷, 王颖, 李奎武, 等. “通督调神”电针预处理对脑缺血再灌注损伤大鼠脑皮质 PPAR $\gamma$  介导的细胞焦亡的影响[J]. *中国针灸*, 2023, 43(7): 783-792.  
TONG T T, WANG Y, LI K W, et al. Effect of Tongdu Tiaoshen electroacupuncture pretreatment on PPAR $\gamma$ -mediated pyroptosis of cerebral cortex in rats with cerebral ischemia reperfusion injury (in Chinese) [J]. *Chinese Acupuncture & Moxibustion*, 2023, 43(7): 783-792.
- [61] CHENG N F, CHENG X Y, TAN F, et al. Electroacupuncture attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury by regulating oxidative stress, neuronal death and neuroinflammation via stimulation of PPAR- $\gamma$  [J]. *Acupunct Med*, 2024, 42(3): 133-145.
- [62] TANG B, LI Y, XU X F, et al. Electroacupuncture ameliorates neuronal injury by NLRP3/ASC/Caspase-1 mediated pyroptosis in cerebral ischemia-reperfusion [J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(4): 2357-2366.
- [63] 严年文, 阮甦, 王芳, 等. 电针调控褪黑素-核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3 炎性小体抑制细胞焦亡减轻脑缺血大鼠脑缺血损伤[J]. *针刺研究*, 2023, 48(3): 233-239.  
YAN N W, RUAN S, WANG F, et al. Electroacupuncture alleviates cerebral ischemia injury in rats by regulating melatonin-NLRP3 and inhibiting pyroptosis (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2023, 48(3): 233-239.
- [64] LI J, JIA B W, CHENG Y, et al. Targeting molecular mediators of ferroptosis and oxidative stress for neurological disorders [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 3999083.
- [65] 王琪, 李澎, 许军峰. 从铁死亡途径分析针刺对脑缺血再灌注损伤大鼠脑保护的作用机制[J]. *辽宁中医杂志*, 2024, 51(6): 196-200, 231.  
WANG Q, LI P, XU J F. Discussion on protective mechanism of acupuncture on brain of cerebral ischemia reperfusion injury rats by ferroptosis pathway (in Chinese) [J]. *Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2024, 51(6): 196-200, 231.
- [66] LIANG R Y, TANG Q, SONG W J, et al. Electroacupuncture preconditioning reduces oxidative stress in the acute phase of cerebral ischemia-reperfusion in rats by regulating iron metabolism pathways [J]. *Evid Based*

- Complement Alternat Med, 2021, 2021: 3056963.
- [67] LANG J W, LUO J C, WANG L D, et al. Electroacupuncture suppresses oxidative stress and ferroptosis by activating the mTOR/SREBP1 pathway in ischemic stroke [J]. Crit Rev Immunol, 2024, 44(6): 99-110.
- [68] 朱薇. 电针通过调控 Nrf2 抑制铁死亡改善脑缺血再灌注损伤模型大鼠运动功能机制研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2024.
- ZHU W. Study on the mechanism of electrical acupuncture regulating Nrf2 to inhibit ferroptosis and improve motor function in rats with cerebral ischemia-reperfusion injury model (in Chinese) [D]. Hefei: Anhui University of Chinese Medicine, 2024.
- [69] YANG X C, JIN Y J, NING R, et al. Electroacupuncture attenuates ferroptosis by promoting Nrf2 nuclear translocation and activating Nrf2/SLC7A11/GPX4 pathway in ischemic stroke[J]. Chin Med, 2025, 20(1): 4.
- [70] ZHU W, DONG J J, HAN Y S. Electroacupuncture downregulating neuronal ferroptosis in MCAO/R rats by activating Nrf2/SLC7A11/GPX4 axis [J]. Neurochem Res, 2024, 49(8): 2105-2119.
- [71] 吴晓晴, 王颖, 韩为, 等. 电针预处理对脑缺血再灌注损伤大鼠神经元铁死亡的影响[J]. 针刺研究, 2023, 48(8): 754-763.
- WU X Q, WANG Y, HAN W, et al. Effect of electroacupuncture pretreatment on ferroptosis in neurons of rats with cerebral ischemia-reperfusion injury (in Chinese)[J]. Acupuncture Research, 2023, 48(8): 754-763.
- [72] WANG G L, XU S Y, LV H Q, et al. Electroacupuncture inhibits ferroptosis induced by cerebral ischemia reperfusion [J]. Curr Neurovasc Res, 2023, 20(3): 346-353.
- [73] WANG Q S, YANG F, DUO K, et al. The role of necroptosis in cerebral ischemic stroke [J]. Mol Neurobiol, 2024, 61(7): 3882-3898.
- [74] 陈净, 任彬彬, 马素娜, 等. 电针调节 RIP1/RIP3/MLKL 通路对脑缺血再灌注损伤大鼠神经元程序性坏死的影响[J]. 针刺研究, 2024, 49(2): 127-134.
- CHEN J, REN B B, MA S N, et al. Effect of electroacupuncture on neuronal programmed necrosis by regulating RIP1/RIP3/MLKL pathway in rats with cerebral ischemia reperfusion injury (in Chinese) [J]. Acupuncture Research, 2024, 49(2): 127-134.
- [75] 黄晓铸. 基于神经元坏死性凋亡探讨再灌注早期电针抗 CIRI 的作用及机制[D]. 宜昌: 三峡大学, 2024.
- HUANG X Z. Exploring the role and mechanism of electroacupuncture in anti-CIRI during early reperfusion based on neuronal necroptosis (in Chinese) [D]. Yichang: China Three Gorges University, 2024.
- [76] HE Z, NING N Y, ZHOU Q X, et al. Mitochondria as a therapeutic target for ischemic stroke [J]. Free Radic Biol Med, 2020, 146: 45-58.
- [77] CHOI E H, PARK S J. TXNIP: a key protein in the cellular stress response pathway and a potential therapeutic target [J]. Exp Mol Med, 2023, 55(7): 1348-1356.
- [78] KIM J, KUNDU M, VIOLLET B, et al. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1 [J]. Nat Cell Biol, 2011, 13(2): 132-141.

收稿日期: 2025-03-03 修回日期: 2025-03-31  
网络首发: 2025-12-17 编辑: 李天娇