

# 基于氧化应激探讨针刺干预抑郁症的机制研究进展

梁璐, 李笑笑, 杜小艳, 李蜀娟, 申亚男, 江王盈, 马重兵  
(甘肃中医药大学针灸推拿学院, 兰州 730000)

**【摘要】** 抑郁症是一种慢性复发性精神疾病,具有患病率高、发作时间长、复发率高和致残率高等特点。针刺治疗该病疗效肯定,其机制研究日益深入。抑郁症发病与氧化应激密切相关,本文从氧化应激角度总结了针刺干预抑郁症的机制,包括调控氧化应激相关通路表达,抑制铁死亡,调节氧化应激-Calpain-炎症反应信号轴,降低环磷酸鸟苷含量,减少线粒体凋亡,从而减少氧化应激产物,提高抗氧化能力,改善机体氧化损伤和抑郁症状。

**【关键词】** 针刺;抑郁症;氧化应激;信号通路;铁死亡

## Research progress on the mechanism of acupuncture intervention for depression based on oxidative stress

LIANG Lu, LI Xiao-xiao, DU Xiao-yan, LI Shu-juan, SHEN Ya-nan, JIANG Wang-ying, MA Chong-bing (Acupuncture and Moxibustion and Massage College of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

**【ABSTRACT】** Depression is a chronic and recurrent mental disorder characterized by high prevalence, prolonged episodes, high recurrence rate, and significant disability. Acupuncture has been shown to be effective in treating this condition, and its underlying mechanisms are increasingly being investigated. The pathogenesis of depression is closely associated with oxidative stress. This review summarizes the mechanisms of acupuncture intervention in depression from the perspective of oxidative stress, including the regulation of oxidative stress-related signaling pathways, inhibition of ferroptosis, modulation of the oxidative stress-Calpain-inflammatory signal axis, reduction of cyclic guanosine monophosphate content, and attenuation of mitochondrial apoptosis. These actions collectively contribute to the reduction of oxidative stress products, enhancement of antioxidant capacity, and improvement of oxidative damage and depressive symptoms.

**【KEYWORDS】** Acupuncture; Depression; Oxidative stress; Signal pathway; Ferroptosis

抑郁症是一种严重的心理障碍,临床表现主要为情绪低落、兴趣减退、睡眠障碍等症状<sup>[1]</sup>。抑郁症严重影响患者的生活质量和社会功能,甚则引起自残和自杀行为。近年来,抑郁症发病率在全球范围内逐年上升<sup>[2]</sup>。目前,临床治疗抑郁症以5-羟色胺再摄取抑制剂和去甲肾上腺素再摄取抑制剂等西药治疗为主<sup>[3-4]</sup>,上述药物长期服用会产生耐药性,并常伴有嗜睡、血压升高、体质量异常改变、性功能障碍等不良反应,自行停药后会出现头昏、头痛、感觉异常、恶心、腹泻、失眠及兴奋等症状<sup>[4-6]</sup>。因此,探索抑郁症安全有效的治疗方法成为亟待解决的

问题。针刺治疗抑郁症安全有效,现有研究从神经递质及其受体表达、神经-内分泌-免疫网络功能、脑肠轴、神经炎症反应、线粒体稳态、氧化应激等角度探讨了针刺干预抑郁症的机制<sup>[7]</sup>。研究显示,氧化应激与抑郁症发病密切相关<sup>[8]</sup>。氧化应激是指自由基生成与机体抗氧化防御间动态平衡被打破<sup>[9]</sup>。氧化应激可引起炎症反应、组织损伤、细胞死亡<sup>[10]</sup>,导致神经元变性、神经元凋亡及神经元可塑性改变<sup>[11]</sup>。本文从氧化应激相关信号通路、铁死亡、氧化应激-Calpain-炎症反应信号轴、环磷酸鸟苷(cGMP)含量及线粒体凋亡角度出发,将针刺干预抑郁症的机制

【DOI】10.13702/j.1000-0607.20250928

引用格式:梁璐,李笑笑,杜小艳,等.基于氧化应激探讨针刺干预抑郁症的机制研究进展[J].针刺研究,2026,51(6):789-795.

项目来源:国家自然科学基金项目(No.82360974);兰州市青年科技人才创新项目(No.2024-QN-131);甘肃中医药大学中医学一级学科“岐黄英才”导师专项基金项目(No.ZYXKSD-202413);甘肃中医药大学2020-2021年引进人才科研启动基金项目(No.2023YJRC-01)

通信作者:马重兵,E-mail: mcbrain@126.com

综述如下。

## 1 针刺调控氧化应激相关信号通路

氧化应激相关的信号通路通过多种途径引起神经元损伤,触发神经炎症反应,导致细胞凋亡,从而介导了抑郁症的发生。

### 1.1 针刺下调脑组织嗜内源性蛋白 A1(Endophilin A1)/活性氧(ROS)信号通路表达

Endophilin A1是一种广泛存在于脑部神经元的胞内蛋白,主要参与细胞膜的内吞过程,通过调控突触囊泡回收和神经递质释放,维持突触结构的动态平衡,为神经元之间的信息传递提供支持,其异常表达可损伤认知功能,引起多种神经递质失调疾病<sup>[12]</sup>。Endophilin A1可使ROS的生成增加,ROS增加进一步引起神经炎症反应,从而降低突触可塑性标志物生长相关蛋白-43(GAP-43)和脑源性神经营养因子(BDNF)表达,造成突触功能障碍、神经再生受阻,诱导抑郁发作<sup>[13]</sup>。而Endophilin A1蛋白基因沉默或者敲除可以减少ROS的生成,减轻慢性不可预见性温和应激(CUMS)诱导的神经元损伤,抑制炎症因子的释放,改善抑郁样行为<sup>[13-14]</sup>。有研究显示,CUMS大鼠模型复制成功后,其海马Endophilin A1蛋白表达显著增加,ROS平均荧光强度明显升高,生长相关蛋白GAP-43、BDNF表达显著降低;而针刺干预后,CUMS大鼠海马Endophilin A1蛋白及mRNA表达降低,海马ROS平均荧光强度降低,GAP-43及BDNF表达升高<sup>[15]</sup>,这表明针刺可通过降低Endophilin A1蛋白表达,减少ROS的产生,改善神经元突触可塑性,提高神经递质的传递,达到干预抑郁的目的。

### 1.2 针刺抑制 ROS/c-jun 氨基末端转移酶(JNK)信号通路表达

JNK是丝裂原活化蛋白激酶家族成员之一,尤其在应激反应中起重要作用,又被称为应激活化蛋白激酶。目前认为JNK信号通路在ROS介导的细胞凋亡中发挥着重要的调控作用,而JNK可通过不同的信号通路被ROS激活,激活后的JNK可通过磷酸化并抑制抗凋亡蛋白B细胞淋巴瘤因子2(Bcl-2)活性表达促使细胞凋亡增加<sup>[16]</sup>。研究表明,抑郁症患者的额叶中JNK信号通路的表达升高<sup>[17]</sup>。另有研究显示,脂多糖诱导的抑郁大鼠JNK磷酸化水平在缰核、杏仁核、内侧前额叶、海马及伏隔核中明显上升,糖水偏好降低,旷场自主行动和探索性行为减少,悬尾测试中不动时间增加,而使用JNK抑制

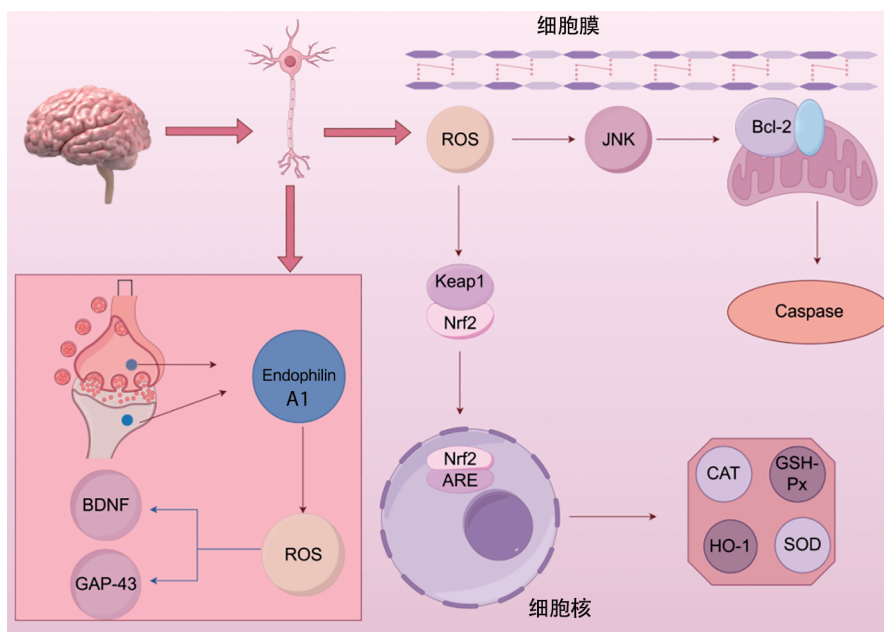
剂SP600125后大鼠缰核、杏仁核、内侧前额叶、海马和伏隔核中的JNK磷酸化水平明显下调,抑郁样行为显著改善<sup>[18]</sup>。动物实验表明,CUMS小鼠海马中JNK信号通路被激活,同时,丙二醛(MDA)含量增加,超氧化物歧化酶(SOD)活性降低,ROS含量增多,提示氧化应激水平升高<sup>[19]</sup>。有研究显示,CUMS大鼠前额叶皮质JNK信号通路的表达上调,与CUMS模型组比,SP组、针刺组、针刺+SP组JNK蛋白、磷酸化(p)-JNK蛋白表达显著下降,CUMS大鼠抑郁样行为明显改善<sup>[20]</sup>。另有研究显示,针刺可通过下调抑郁模型大鼠海马神经元JNK信号通路的磷酸化,抑制神经元凋亡,改善大鼠的抑郁样行为<sup>[21]</sup>。

### 1.3 针刺上调 Kelch样 ECH 相关蛋白 1(Keap1)-核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)-抗氧化反应元件(ARE)信号通路表达

氧化应激会对机体造成损伤并诱发一系列疾病,为防止ROS过度累积,机体的内源性抗氧化防御系统,可维持细胞内氧化还原的动态平衡,其中关键的抗氧化通路是Keap1-Nrf2-ARE信号通路<sup>[22]</sup>。发生氧化应激时,Keap1表达降低,Nrf2被激活,与ARE结合,促进下游谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、SOD、过氧化氢酶(CAT)、血红素加氧酶-1(HO-1)和醌氧化还原酶1等多种抗氧化酶的生成,清除过量ROS,从而提高机体总抗氧化能力<sup>[23-25]</sup>。相较于健康人群,抑郁症患者体内MDA的浓度明显升高,其大脑中谷胱甘肽(GSH)的活性显著降低,且其活性强度与抑郁症状的严重程度呈负相关<sup>[26]</sup>。动物实验表明,抑郁模型小鼠/大鼠海马组织Nrf2、GSH、CAT、SOD水平及GSH-Px活性、Nrf2蛋白表达水平显著降低,MDA含量及Keap1蛋白表达水平显著升高,抗氧化能力下降,出现明显抑郁样行为<sup>[27-29]</sup>。有研究显示,针刺或电针能上调海马组织中Nrf2蛋白表达、SOD、CAT和GSH-Px的活性,减少MDA含量及Nrf2抑制蛋白Keap1蛋白表达,降低氧化应激水平,缓解CUMS抑郁样行为<sup>[28-29]</sup>。Cheng等<sup>[30]</sup>研究显示,针刺可能通过Nrf2-HO-1信号通路减少CUMS诱导的抑郁大鼠海马ROS和H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>等氧化应激产物,升高抗氧化蛋白Nrf2及HO-1表达增加海马神经元数量,改善大鼠的抑郁样行为。由上可见,针刺可能通过激活Keap1-Nrf2-ARE信号通路,增强CUMS大鼠关键脑区抗氧化酶活性,减少氧化应激产物,进而改善CUMS大鼠的抑郁样行为。

综上所述,Endophilin A1异常表达能够使ROS含量增加,引起神经炎症反应,同时,ROS含量增加会进一步激活JNK信号通路,引起细胞异常凋亡的增多,而针刺通过下调Endophilin A1、JNK信号通路表达,能降低氧化应激水平,调节神经元突触可

塑性,减少神经元异常凋亡,并调控Keap1-Nrf2-ARE信号通路,增加抗氧化酶的活性,保护机体,使其免受氧化应激的损伤,从而改善抑郁。上述氧化应激通路之间的关系如图1所示。



注:Endophilin A1为嗜内源性蛋白A1,JNK为c-jun氨基末端转移酶,BDNF为脑源性神经营养因子,GAP-43为生长相关蛋白-43,ROS为活性氧,Keap1为Kelch样ECH相关蛋白1,Nrf2为核因子E2相关因子2,ARE为抗氧化反应元件,CAT为过氧化氢酶,HO-1为血红素加氧酶-1,SOD为超氧化物歧化酶,Bcl-2为B细胞淋巴瘤因子2,GSH-Px为谷胱甘肽过氧化物酶,Caspase为胱天蛋白酶。

图1 氧化应激通路之间的关系

Fig. 1 Relationships between oxidative stress pathways

## 2 针刺抑制铁死亡

铁死亡是近年来提出的一种新型程序性细胞死亡方式。与传统的细胞凋亡、坏死、自噬等细胞死亡机制不同,铁死亡是指铁离子通过Fenton反应催化脂质过氧化反应,引起膜损伤及通透性增加,导致细胞程序性死亡<sup>[31]</sup>。ROS增多是铁死亡的重要原因,氧化应激通过抑制铁死亡核心调控因子谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4),导致脂质过氧化,破坏铁稳态,而细胞内游离铁可通过Fenton反应,参与铁死亡过程,同时Fenton反应可引发线粒体膜电位损伤及氧化磷酸化解偶联,进一步增加ROS含量,而氧化应激使抗氧化防御系统功能下降,导致抗氧化防御酶如GSH、CAT、SOD和GPX水平降低,加速铁死亡的发生<sup>[32-34]</sup>。溶胱氨酸转运蛋白(SLC7A11)通过转运胱氨酸进入细胞,为GSH的合成提供原料<sup>[35]</sup>。长链酰基辅酶A合成酶4(ACSL4)通过催化不饱和脂肪酸的代谢,改变细胞

脂质组成,是铁死亡的核心驱动者之一<sup>[36]</sup>。研究表明,CUMS大鼠海马坏死细胞数量增多,尼氏小体数量减少,海马GPX4、SLC7A11蛋白及mRNA相对表达量降低,铁蛋白、ACSL4蛋白及mRNA相对表达量升高<sup>[37]</sup>。氧-葡萄糖剥夺/再灌注诱导的海马神经元损伤实验显示,电针可以降低大鼠血清ROS,抑制神经元铁死亡<sup>[38]</sup>。有研究显示,针刺干预后,CUMS大鼠海马GPX4、SLC7A11蛋白及mRNA相对表达量升高,Ferritin、ACSL4蛋白及mRNA相对表达量降低,抑郁样行为明显好转<sup>[37]</sup>,表明针刺可能通过调节SLC7A11/GPX4信号通路,介导海马神经元铁死亡,改善CUMS大鼠抑郁样行为。

综上所述,氧化应激通过抑制铁死亡的关键抑制因子,引起铁稳态失衡、铁死亡增加,铁死亡又可进一步增加ROS的含量,加速铁死亡的发生,从而导致抑郁的发生,而针刺可通过降低氧化应激水平,改善铁代谢,减少神经元死亡,达到抗抑郁的目的。

### 3 针刺调节氧化应激-钙蛋白酶(Calpain)-炎症反应信号轴

Calpain是一种重要的钙离子依赖的蛋白酶,与学习记忆及神经元损伤关系密切<sup>[39]</sup>。Calpain在维持中枢神经系统正常发育及功能方面发挥重要作用<sup>[40]</sup>。氧化应激可促进Calpain的活化,触发神经炎症反应,加剧神经元损伤<sup>[41]</sup>。研究表明,抑郁患者脑组织存在炎症反应及过度的氧化应激损伤<sup>[39]</sup>,Shen等<sup>[42]</sup>研究显示氧化应激-Calpain-炎症反应信号轴在抑郁发生过程中的关键作用,抑制该信号轴可减轻氧化性损伤,降低炎症反应,改善抑郁样行为。有研究显示,注射脂多糖24 h后,小鼠海马和前额叶皮层中的Calpain-1、白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 的表达显著高于正常组,SOD活性显著下降,MDA的含量显著上升,表现出典型的抑郁样行为<sup>[43-44]</sup>;而电针干预后,CUMS小鼠海马组织SOD活性显著升高,MDA水平显著下降,Calpain-1、IL-1 $\beta$ 表达水平明显下降,抑郁样行为明显改善<sup>[44]</sup>。以上研究表明电针可通过抑制抑郁小鼠海马氧化应激-Calpain-炎症反应信号轴,增强抗氧化能力,减少氧化应激产物,抑制Calpain的活化,减少炎症反应,达到抗抑郁的目的。

综上,Calpain与学习记忆及神经元损伤密切相关,氧化应激可引起Calpain活化,进而可引起神经炎症反应的发生,针刺可通过抑制氧化应激-Calpain-炎症反应信号轴,降低氧化应激水平,抑制Calpain活性,改善炎症反应,从而发挥抗抑郁作用。

### 4 针刺降低环磷酸鸟苷(cGMP)含量

cGMP是细胞内发挥关键作用的第二信使,通过激活蛋白激酶和离子通道,在调节关键生理和病理过程的信号转导级联反应中发挥重要作用<sup>[45]</sup>。cGMP可以显著降低CAT和锰-超氧化物歧化酶的表达,引起氧化应激损伤<sup>[46]</sup>。CUMS大鼠海马、额叶组织中cGMP、MDA含量增加<sup>[47-48]</sup>,SOD含量降低,经电针治疗后,抑郁大鼠海马及额叶组织中cGMP、MDA的含量显著降低,SOD含量明显增加<sup>[47]</sup>,表明电针可通过降低关键脑区cGMP含量发挥抗氧化应激保护效应,提高机体抗氧化能力,抑制脑神经元的损伤,这可能是其发挥抗抑郁作用的机制之一。

综上,氧化应激可使抑郁模型鼠海马和额叶组织的cGMP含量上升,并与其氧化应激水平呈正相关;而电针可通过降低CUMS抑郁模型大鼠关键脑区cGMP的含量,提升机体抗氧化能力,降低氧化

应激水平,从而达到干预抑郁的目的。

### 5 针刺改善线粒体凋亡

细胞凋亡是生物为更好地适应生存环境,细胞为维持自身内环境稳态,主动进行的连续、动态、自主有序的死亡过程<sup>[49]</sup>。线粒体电子链是细胞ROS的主要来源<sup>[50]</sup>,线粒体途径对于细胞凋亡至关重要。Bcl-2蛋白家族是线粒体凋亡的核心调控者,由含有3~4个具有抗凋亡功能的Bcl-2同源(BH)结构域的抗凋亡蛋白Bcl-x、Bcl-2、Bcl-w、Mcl-1及促凋亡蛋白Bax和Bak组成,促凋亡蛋白能够在线粒体外膜中形成孔或与成孔蛋白结合,诱导线粒体通透性增加和促凋亡蛋白的释放<sup>[51]</sup>。当ROS生成过多时,线粒体膜电位下降,导致线粒体内膜通透性增加,释放线粒体内的细胞色素C等蛋白质;细胞色素C扩散到细胞质中,从而诱导凋亡蛋白酶激活因子1寡聚形成半胱天冬酶激活复合物,随后激活半胱天冬酶(Caspase)-9,进而激活Caspase-3和Caspase-7,引发凋亡<sup>[52]</sup>。研究表明,慢性束缚诱导的抑郁模型小鼠前额叶皮质及海马中氧化应激产物MDA含量增多,抗氧化酶SOD、GPX水平下降,促凋亡标志物Bax和Caspase-3水平上升<sup>[53]</sup>。研究显示,利血平诱导的抑郁小鼠脑组织中MDA的表达显著增强,SOD水平呈现下降趋势,提示抑郁模型小鼠抗氧化能力显著降低,线粒体存在明显氧化应激损伤<sup>[54]</sup>。

针刺可通过减少大鼠的神经元凋亡来缓解应激诱导的抑郁行为。研究表明,针刺治疗后抑郁模型大鼠海马组织中ROS、细胞色素C、Caspase-3和凋亡诱导因子的蛋白表达水平较模型组显著降低<sup>[55]</sup>。另有研究显示,针刺治疗后CUMS大鼠海马中H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、MDA显著下降,SOD、GSH-Px明显上升,抗氧化能力提高,而Bax、Caspase-3表达显著降低,Bcl-2表达明显上升,凋亡减少;同时旷场实验中穿越格子数显著增加,强迫游泳实验中大鼠不动时间显著减少,且糖水偏好实验中糖水消耗指数显著上升,说明其抑郁样行为明显改善<sup>[56]</sup>。由此可见,针刺可能通过降低线粒体氧化应激水平,减少线粒体凋亡发挥抗抑郁效应。

当线粒体产生的ROS无法被及时清除时,可引起线粒体中ROS过多,线粒体膜通透性增加,使凋亡蛋白进入细胞中诱导细胞凋亡;而针刺可通过减少线粒体氧化产物的产生提升机体抗氧化能力,降低促凋亡蛋白的含量,提升抗凋亡蛋白的水平,减少细胞凋亡,达到抗抑郁的目的。

## 6 小结与展望

氧化应激反应与抑郁症关系密切,自由基产生过多与抗氧化能力下降可通过多种途径参与抑郁症的发病过程<sup>[57]</sup>。针刺可通过调控氧化应激相关信号通路、减少活性氧的产生,修复神经元突触可塑性,减少细胞凋亡,提高机体的抗氧化能力以发挥抗抑郁作用;还可通过降低氧化应激水平、减少铁积累、抑制铁死亡,调节氧化应激-Calpain-炎性反应信号轴以抑制 Calpain 的活性,减轻细胞炎性反应,降低 cGMP 含量和线粒体凋亡,从而减少细胞凋亡,同时提升机体抗氧化能力,保护神经元免受氧化损伤,最终改善抑郁样行为。

针刺治疗抑郁虽然已经取得一定的成果,但如今仍存在不足。氧化应激相关信号通路之间在抑郁的发病过程中存在显著的相互交叉作用,而针刺具有多靶点、多途径、整体调节的特点。但目前的研究,多数集中于观察针刺对单个信号通路或特定信号通路中关键蛋白表达的调控作用。针对不同信号通路之间协同作用、拮抗作用的研究则相对较少;针刺干预抑郁症不同脑区氧化应激水平研究较少,这可能是今后从信号通路角度揭示针刺干预抑郁症机制研究的热点;关于不同选穴、不同针刺手法对氧化应激水平影响的差异也有待进一步研究。另外,对针刺干预抑郁症的分子机制仍需进一步研究。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突。

## 参考文献

- [1] SUN C Y, GAO M Z, QIAO M Q. Research progress of traditional Chinese medicine compound "Xiaochaihu Decoction" in the treatment of depression [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 159: 114249.
- [2] SANTOMAURO D F, MANTILLA HERRERA A M, SHADID J, et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic [J]. *Lancet*, 2021, 398 (10312): 1700-1712.
- [3] LIN R H, LIU L L, SILVA M, et al. Hederagenin protects PC12 cells against corticosterone-induced injury by the activation of the PI3K/AKT pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 712876.
- [4] MARWAHA S, PALMER E, SUPPES T, et al. Novel and emerging treatments for major depression [J]. *Lancet*, 2023, 401(10371): 141-153.
- [5] PELEG L C, RABINOVITCH D, LAVIE Y, et al. Post-SSRI sexual dysfunction (PSSD): biological plausibility, symptoms, diagnosis, and presumed risk factors [J]. *Sex Med Rev*, 2022, 10(1): 91-98.
- [6] HEINZ M V, YOM-TOV E, MACKIN D M, et al. A large-scale observational comparison of antidepressants and their effects [J]. *J Psychiatr Res*, 2024, 178: 219-224.
- [7] 冯婧洋, 王秋焯, 韩景献, 等. 针灸治疗抑郁症作用机制研究进展 [J]. *陕西中医*, 2024, 45(4): 566-569.  
FENG X Y, WANG Q X, HAN J X, et al. Progress in the study of the mechanism of acupuncture in the treatment of depression (in Chinese) [J]. *Shaanxi Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2024, 45(4): 566-569.
- [8] CORREIA A S, CARDOSO A, VALE N. Oxidative stress in depression: the link with the stress response, neuroinflammation, serotonin, neurogenesis and synaptic plasticity [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(2): 470.
- [9] BHATT S, NAGAPPA A N, PATIL C R. Role of oxidative stress in depression [J]. *Drug Discov Today*, 2020, 25(7): 1270-1276.
- [10] FORMAN H J, ZHANG H Q. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(9): 689-709.
- [11] HOFFMANN L, WACLAWCZYK M S, TANG S, et al. Cofilin1 oxidation links oxidative distress to mitochondrial demise and neuronal cell death [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12 (11): 953.
- [12] YANG Y R, CHEN J, GUO Z Z, et al. Endophilin A1 promotes actin polymerization in dendritic spines required for synaptic potentiation [J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 177.
- [13] 刘梦晴. 吞蛋白 A1 在 CUMS 诱导的抑郁模型小鼠中的作用及机制研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2023.  
LIU M Q. Study on the role and mechanism of swallowing protein A1 in CUMS-induced depression model mice (in Chinese) [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2023.
- [14] HAN J H, LIU M Q, LING Y, et al. The role of endophilin A1 in lipopolysaccharide-induced Parkinson's disease model mice [J]. *J Park Dis*, 2023, 13(5): 743-756.
- [15] 邹玲, 宋小鸽, 赵艳标, 等. "通督调神" 针刺对 CUMS 模型大鼠抑郁样行为及海马 Endophilin A1/ROS 信号通路的影响 [J]. *中国针灸*, 2025, 45(9): 1281-1289.  
ZOU L, SONG X G, ZHAO Y B, et al. Effects of Tongdu Tiaoshen acupuncture on depression-like behavior and Endophilin A1/ROS pathway in hippocampal tissue of CUMS model rats (in Chinese) [J]. *Chinese Acupuncture & Moxibustion*, 2025, 45(9): 1281-1289.
- [16] 温瞿华, 叶妙勇, 赵梓钦, 等. 补阳还五汤水提物通过 JNK/c-Jun 信号通路减轻 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的 PC12 细胞凋亡 [J/OL]. *中华中医药学刊*, 2025-07-01. <https://link.cnki.net/urlid/21.1546.r.20250630.1838.015>.  
WEN Q H, YE M Y, ZHAO Z Q, et al. Buyang Huanwu Decoction attenuates H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> induced apoptosis of PC12 cells through JNK / c-Jun signaling pathway (in Chinese) [J/OL]. *Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine*, 2025-07-01. <https://link.cnki.net/urlid/21.1546.r.20250630.1838.015>.
- [17] MARTÍN-HERNÁNDEZ D, CASO J R, JAVIER MEANA J, et al. Intracellular inflammatory and antioxidant pathways in postmortem frontal cortex of subjects with major depression: effect of antidepressants [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 251.

- [18] ZHANG J T, LIN W J, TANG M M, et al. Inhibition of JNK ameliorates depressive-like behaviors and reduces the activation of pro-inflammatory cytokines and the phosphorylation of glucocorticoid receptors at serine 246 induced by neuroinflammation[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2020, 113:104580.
- [19] 赵君宁. BGP-15通过促进线粒体自噬改善LPS诱导的小鼠的抑郁样行为[D]. 武汉:华中科技大学, 2024.  
ZHAO J N. BGP-15 alleviates LPS-induced depression-like behavior by promoting mitophagy (in Chinese)[D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2024.
- [20] 俞秋云, 杨昕婧, 姜会梨, 等. 针刺对抑郁大鼠前额叶皮质 JNK 信号通路表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(6): 3157-3161.  
YU Q Y, YANG X J, JIANG H L, et al. Effect of acupuncture on JNK signal pathway expression in prefrontal cortex of depressed rats (in Chinese)[J]. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2021, 36(6): 3157-3161.
- [21] 孙岚, 梁佳, 卢峻, 等. 手针与电针对慢性应激抑郁模型大鼠海马 p-JNK、c-Jun、Caspase-3 蛋白表达的影响[J]. *北京中医药大学学报*, 2014, 37(12): 820-824.  
SUN L, LIANG J, LU J, et al. Effects of acupuncture and electroacupuncture (EA) on hippocampal p-JNK, c-Jun and Caspase-3 expression in rats with chronic stress depression (in Chinese)[J]. *Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine*, 2014, 37(12): 820-824.
- [22] 李慧, 杨林. Nrf2 抗氧化的分子调控机制[J]. *生物信息学*, 2018, 16(1): 1-6.  
LI H, YANG L. Molecular regulatory mechanism of Nrf2 antioxidant (in Chinese)[J]. *Chinese Journal of Bioinformatics*, 2018, 16(1): 1-6.
- [23] LIAO D H, SHANGGUAN D G, WU Y, et al. Curcumin protects against doxorubicin induced oxidative stress by regulating the Keap1-Nrf2-ARE and autophagy signaling pathways[J]. *Psychopharmacology*, 2023, 240(5): 1179-1190.
- [24] 黄思丹, 张怡, 师旭亮, 等. 电针“公孙”调节 Keap1/Nrf2/HO-1 通路对早发性卵巢功能不全大鼠氧化应激损伤的影响[J]. *针刺研究*, 2025, 50(1): 41-49.  
HUANG S D, ZHANG Y, SHI X L, et al. Electroacupuncture of “Gongsun” (SP4) alleviates oxidative stress injury and promotes normal follicle development by regulating Keap1/Nrf2/HO-1 signaling in rats with premature ovarian insufficiency (in Chinese)[J]. *Acupuncture Research*, 2025, 50(1): 41-49.
- [25] SINGH S, SINGH D K, MEENA A, et al. Rutin protects t-butyl hydroperoxide-induced oxidative impairment via modulating the Nrf2 and iNOS activity[J]. *Phytomedicine*, 2019, 55: 92-104.
- [26] CAMKURT M A, FİNDİKLİ E, İZCİ F, et al. Evaluation of malondialdehyde, superoxide dismutase and catalase activity and their diagnostic value in drug naive, first episode, non-smoker major depression patients and healthy controls[J]. *Psychiatry Res*, 2016, 238: 81-85.
- [27] BANSAL Y, SINGH R, SODHI R K, et al. Kynurenine monoxygenase inhibition and associated reduced quinolinic acid reverses depression-like behaviour by upregulating Nrf2/ARE pathway in mouse model of depression: in-vivo and in-silico studies[J]. *Neuropharmacology*, 2022, 215: 109169.
- [28] 邱文慧. 基于 Keap1-Nrf2-ARE 信号通路探讨电针治疗抑郁症的机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2022.  
QIU W H. Study on the mechanism of electroacupuncture on depression based on Keap1-Nrf2-ARE signaling (in Chinese)[D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2022.
- [29] 韩文华, 王文瑞, 董爱爱, 等. 针刺对抑郁大鼠炎症反应与氧化应激的调控作用[J]. *针刺研究*, 2025, 50(3): 270-276.  
HAN W H, WANG W R, DONG A A, et al. Effect of acupuncture on inflammatory response and oxidative stress in rats with depression (in Chinese)[J]. *Acupuncture Research*, 2025, 50(3): 270-276.
- [30] CHENG W J, LI P, HUANG W Y, et al. Acupuncture relieves stress-induced depressive behavior by reducing oxidative stress and neuroapoptosis in rats[J]. *Front Behav Neurosci*, 2022, 15: 783056.
- [31] STOCKWELL B R. Ferroptosis turns 10: emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications[J]. *Cell*, 2022, 185(14): 2401-2421.
- [32] 刘贤文, 马遇庆, 李梦妍. 谷胱甘肽过氧化物酶4在消化系统恶性肿瘤中的研究进展[J]. *医学综述*, 2025, 31(1): 23-27.  
LIU X W, MA Y Q, LI M Y. Research progress of glutathione peroxidase 4 in malignant tumors of digestive system (in Chinese)[J]. *Medical Recapitulate*, 2025, 31(1): 23-27.
- [33] SONG X H, LONG D X. Nrf2 and ferroptosis: a new research direction for neurodegenerative diseases[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 267.
- [34] 孟繁昊, 王珑. 基于氧化应激-铁死亡针刺抗抑郁中枢机制研究进展[J]. *现代中西医结合杂志*, 2024, 33(12): 1740-1745, 1752.  
MENG F H, WANG L. Research progress on anti-depression central mechanism of acupuncture based on oxidative stress-iron death (in Chinese)[J]. *Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*, 2024, 33(12): 1740-1745, 1752.
- [35] JYOTSANA N, TA K T, DELGIORNO K E. The role of cystine/glutamate antiporter SLC7A11/xCT in the pathophysiology of cancer[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 858462.
- [36] 万根萌, 杨旸, 李梦煊, 等. 长链酰基辅酶A合成酶4的生物学及病理学功能研究进展[J]. *生命科学*, 2023, 35(7): 894-902.  
WAN G M, YANG Y, LI M H, et al. Advances in biological and pathological functions of long-chain acyl-CoA synthetase 4 (in Chinese)[J]. *Chinese Bulletin of Life Sciences*, 2023, 35(7): 894-902.
- [37] 钱婷婷, 邹玲, 高志, 等. 基于 SLC7A11/GPX4 信号通路探讨“通督调神”针刺对抑郁症模型大鼠海马神经元铁死亡的影响[J]. *中国针灸*, 2025, 45(8): 1120-1127.  
QIAN T T, ZOU L, GAO Z, et al. Effect of Tongdu

- Tiaoshen acupuncture on hippocampal neuronal ferroptosis in depression rats based on SLC7A11/GPX4 pathway (in Chinese)[J]. *Chinese Acupuncture & Moxibustion*, 2025, 45(8): 1120-1127.
- [38] 薛静, 高莹, 王舒. 针刺调控缺血性卒中后铁死亡的作用机制研究进展[J]. *中国比较医学杂志*, 2024, 34(4): 129-138. XUE J, GAO Y, WANG S. Progress in the study of mechanism of acupuncture in regulating ferroptosis after ischemic stroke (in Chinese) [J]. *Chinese Journal of Comparative Medicine*, 2024, 34(4): 129-138.
- [39] CHANDLEY M J, SZEBENI A, SZEBENI K, et al. Markers of elevated oxidative stress in oligodendrocytes captured from the brainstem and occipital cortex in major depressive disorder and suicide [J]. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2022, 117: 110559.
- [40] KOTOVA I M, PESTERIEVA N S, TRAKTIROV D S, et al. Functions and distribution of calpain-calpastatin system components in brain during mammal ontogeny [J]. *Biochim Biophys Acta BBA Gen Subj*, 2023, 1867(5): 130345.
- [41] MAHAMAN Y A R, HUANG F, AFEWERKY H K, et al. Involvement of calpain in the neuropathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *Med Res Rev*, 2019, 39(2): 608-630.
- [42] SHEN F M, XIE P, LI C T, et al. Polysaccharides from *Polygonatum cyrtoneura* Hua reduce depression-like behavior in mice by inhibiting oxidative stress-calpain-1-NLRP3 signaling axis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 2566917.
- [43] 申丰铭. 从ROS-Calpain-炎症通路研究多花黄精多糖改善小鼠抑郁样行为的作用机制[D]. 合肥:安徽中医药大学, 2021. SHEN F M. Polysaccharides from *Polygonatum cyrtoneura* Hua prevent depression-like behaviors in mice through regulating ROS-Calpain-inflammation pathway (in Chinese) [D]. Hefei: Anhui University of Chinese Medicine, 2021.
- [44] 陈赟, 杜坤锐, 王婧吉, 等. 电针对慢性不可预见性温和应激致抑郁小鼠海马氧化应激-calpain-炎症信号轴的影响[J]. *安徽中医药大学学报*, 2023, 42(5): 44-50. CHEN Y, DU K R, WANG J J, et al. Effect of electroacupuncture on oxidative stress-calpain-inflammatory signaling axis in the hippocampus of mice with depression due to chronic unpredicted mild stress (in Chinese)[J]. *Journal of Anhui University of Chinese Medicine*, 2023, 42(5): 44-50.
- [45] CORTESE-KROTT M M, CUELLO F, KRAEHLING J R, et al. The 11th International Conference on cGMP 2024: recent trends and developments in cGMP research: meeting report [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2025, 398(9): 12789-12805.
- [46] 李爱华. 环磷酸鸟苷(cGMP)改善活性氧(ROS)对精子氧化应激损伤的初步研究[D]. 兰州:兰州大学, 2014. LI A H. A preliminary study about cGMP alleviates ROS induced oxidative stress damage in human spermatozoa (in Chinese)[D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2014.
- [47] 杨利娟, 赛音朝克图, 赵江豪, 等. 电针对慢性应激抑郁大鼠不同脑区cGMP含量及氧化应激水平的影响[J]. *中医药导报*, 2018, 24(6): 71-73, 76. YANG L J, SAI Y, ZHAO J H, et al. Influence of electroacupuncture on contents of cGMP and oxidative stress in different brain regions in rats of chronic stress depression (in Chinese)[J]. *Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2018, 24(6): 71-73, 76.
- [48] 雒明池, 梁如, 高杉, 等. 基于NO-cGMP信号转导通路交泰丸对慢性温和不可预见性应激抑郁大鼠的抗抑郁作用研究[J]. *中草药*, 2018, 49(18): 4344-4348. LUO M C, LIANG R, GAO S, et al. Antidepressant effects of Jiaotai Pills based on NO-cGMP signal transduction pathway in chronic mild unpredictable stress depression rats (in Chinese) [J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2018, 49(18): 4344-4348.
- [49] NEWTON K, STRASSER A, KAYAGAKI N, et al. Cell death[J]. *Cell*, 2024, 187(2): 235-256.
- [50] ZHAO R Z, JIANG S, ZHANG L, et al. Mitochondrial electron transport chain, ROS generation and uncoupling (Review)[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(1):3-15.
- [51] CZABOTAR P E, GARCIA-SAEZ A J. Mechanisms of BCL-2 family proteins in mitochondrial apoptosis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(10): 732-748.
- [52] AI Y W, MENG Y T, YAN B, et al. The biochemical pathways of apoptotic, necroptotic, pyroptotic, and ferroptotic cell death[J]. *Mol Cell*, 2024, 84(1): 170-179.
- [53] GHAZIZADEH J, HAMEDEYAZDAN S, TORBATI M, et al. Melissa officinalis L. hydro-alcoholic extract inhibits anxiety and depression through prevention of central oxidative stress and apoptosis [J]. *Exp Physiol*, 2020, 105(4): 707-720.
- [54] 毕云枫, 李璐, 赵玉娟, 等. 植物乳杆菌ER135对利血平诱导抑郁小鼠的改善作用[J]. *现代食品科技*, 2019, 35(10): 6-11, 130. BI Y F, LI L, ZHAO Y J, et al. Effect of *Lactobacillus plantarum* ER135 on the improvement of depression induced by reserpine in mice (in Chinese) [J]. *Modern Food Science and Technology*, 2019, 35(10): 6-11, 130.
- [55] 孙阳, 图娅, 郭郁, 等. 针刺对慢性束缚应激抑郁模型大鼠海马凋亡相关因子的影响[J]. *针刺研究*, 2019, 44(6): 412-418. SUN Y, TU Y, GUO Y, et al. Acupuncture improved depressive behavior by regulating expression of hippocampal apoptosis-related factors in psychological stress-induced depression rats (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2019, 44(6): 412-418.
- [56] 程文静. 针刺对抑郁模型大鼠海马氧化应激损伤效应机制的研究[D]. 厦门:厦门大学, 2022. CHENG W J. The study on the mechanism of acupuncture regulating oxidative stress in hippocampus of depression model rats (in Chinese)[D]. Xiamen: Xiamen University, 2022.
- [57] CORREIA A S, CARDOSO A, VALE N. Oxidative stress in depression: the link with the stress response, neuroinflammation, serotonin, neurogenesis and synaptic plasticity[J]. *Antioxidants*, 2023, 12(2): 470.