

☆ XXXX ☆

编者按

中国中医科学院首席研究员、《针刺研究》主编朱兵撰写的“针灸与生物抗逆性”一文立足于现代应激生物学、生物抗逆性与毒物兴奋效应(hormesis)前沿理论,以“预适应、远程保护、细胞稳态调控”为纽带阐释针灸体表刺激的内在作用机制。本文以较完整的理论框架统摄针灸各类体表刺激(针刺、刮痧、拔罐等)的共性保护效应,引入国际前沿“生物抗逆性”概念,将针灸归为温和应激诱导的预适应干预,以“hormesis”效应解读针灸“扶正固本、调和稳态”的内核,把中医“劳其筋骨、适度磨砺以强正气”的传统抗逆智慧,与核因子E2相关因子2(Nrf2)抗氧化通路、热休克反应、远程缺血预适应、表观遗传记忆等现代分子机制一一对应,明确了针灸温和刺激、低损伤、长效诱导机体防御修复的独特优势。文章跳出单一靶点、单系统研究的固有范式,提出针灸通过诱导全身生物抗逆性实现广谱保护的全新假说,为后续针灸研究的实验设计提供了清晰的理论框架,助力针灸基础研究形成新的热点研究方向。

《针刺研究》始终深耕针灸作用机制基础研究,持续推动针灸效应从临床现象描述走向分子、细胞、系统层面的原理阐释,谨以此文献礼《针刺研究》创刊五十周年。

针灸与生物抗逆性

朱 兵

(中国中医科学院针灸研究所, 北京 100700)

【摘要】 本文系统阐释应激、生物抗逆性与兴奋效应(hormesis)理论,低剂量温和应激可通过预适应诱导机体过度补偿,激活核因子E2相关因子2(Nrf2)抗氧化、自噬、DNA修复等通路,形成倒U形双向剂量效应;预适应分为局部与远程两类,依托代谢重塑、神经-体液-免疫通路实现全身脏器长效保护,存在长短两个保护时间窗。远程缺血预适应已经被大量临床试验证实,可改善器官移植、卒中、高血压等疾病预后,但存在需提前预判损伤的局限。提出针灸、刮痧、拔罐等体表刺激属于类应激温和干预,完全契合“hormesis”六大特征,可通过调控氧化应激、炎症反应、线粒体及DNA修复通路提升全身生物抗逆能力,契合“小害有益”的进化规律与中医“苦其心志”的抗逆养生思想。针灸可应用于围手术期、慢性病、神经疾病及全生命周期健康管理;但目前针灸调控抗逆通路相关研究尚较缺乏,基础机制与临床转化仍有待深入探索。

【关键词】 生物抗逆性;兴奋效应;预适应;针灸;核因子E2相关因子2通路

Acupuncture and biological resilience

Zhu Bing (Institute of Acupuncture and Moxibustion, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700)

【ABSTRACT】 This paper systematically elaborates the theories of stress, biological resilience and hormesis. Mild low-dose stress induces organismic overcompensation via preconditioning, activates nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)-mediated antioxidant, autophagy, DNA repair and other pathways, and presents an inverted U-shaped biphasic dose-response relationship. Preconditioning is categorized into local and remote types, which exerts long-term protective effects on systemic organs via metabolic reprogramming as well as neurohumoral and immune pathways,

【DOI】10.13702/j.1000-0607.20260786

引用格式:朱兵. 针灸与生物抗逆性[J]. 针刺研究,XXXX,XX(X):1-9.

项目来源:

通信作者:朱兵, E-mail:zhubing@mail.cintcm.ac.cn

with two distinct protective time windows (early and delayed). Numerous clinical trials have validated that remote ischemic preconditioning improves the prognosis of organ transplantation, stroke, hypertension and other diseases, yet its clinical application is limited by the requirement to predict injuries in advance. It proposes that somatic stimulation therapies including acupuncture, scraping and cupping act as mild stress-like interventions that fully conform to the six core characteristics of hormesis. By regulating oxidative stress, inflammatory response, mitochondrial function and DNA repair pathways, these therapies elevate systemic biological resilience, consistent with the evolutionary law that “mild stress confers benefits” and the traditional Chinese medicine health-preserving philosophy of tempering vitality through hardship as recorded in ancient texts. Acupuncture can be applied to perioperative care, chronic disorders, neurological diseases and full-life-cycle health management. Nevertheless, current research on acupuncture modulating resilience-related pathways remains insufficient, and in-depth exploration of its underlying basic mechanisms and clinical translation is still warranted.

【KEYWORDS】 Biological resilience; Hormesis; Preconditioning; Acupuncture; Nrf2 pathway

“应激”(stress)是机体在非常规刺激和内外环境处于相对剧烈变化情况下为了生存及适应新的环境而产生的一系列保护性功能状态随之改变的反应,是哺乳动物与生俱在的本能。应激效应常常是难以简单用几个词句解释的一种复杂的生理心理现象。故应激理论的奠基人,奥地利出生的加拿大内分泌学家 Hans Selye(1907—1982)曾把应激定义为“应激,就像相对论一样,是一个广为人知,但却很少有人了解透彻的科学概念”。许多因素都可以引起应激反应,任何应激原所引起的应激,其生理反应和变化都几乎相同,这是应激反应的重要特征。但心因性应激和急、慢性疼痛引起的生理功能活动的应激改变可能既有共性又有个性,如竞争中的取胜者和失败者所产生的应激有不同的心理生理反应。在文献中,应激概念至少有3个层次的含义:①能够感受到的紧张事件或环境刺激,应激原是外因;②应激是紧张或惊觉唤醒的一种内部心理的防御性应对过程;③应激是人体对渴求或伤害的一种生理反应。

所有生物体——从单细胞原核生物到无脊椎动物和人类——在其一生中经常面临多样化的内外因素损害的侵扰,这些所谓的“应激原”因素,如来自外环境的物理损伤、感染、创伤、营养改变、环境污染、热或辐射;但也可能由内源性因素,包括氧化应激、缺氧、新陈代谢产生的自由基、蛋白毒性应激和缺血;以及良性或恶性心因性刺激产生。“应激原”可以概括为:对肉体是有一定伤害的,对心理是能够施加压力的。故有些作者对应激原强度采用了“sub-lethal”“mild insult”或“non-lethal”(亚致死量尺度)加以解释。然而,生物体对多样的潜在威胁表现出超强的恢复能力:它使细胞、组织和整个生命体能够从逆境或应激状态中适应和恢复。这是

因为生物体已经进化出复杂、整合的保护性策略网络,从而使生物体能够迅速行动以恢复到“稳态”——“应变稳态”(allostasis)。引人注目的是,这种生物韧性是高度动态和适应性的。尽管大多数细胞和组织具有基线水平的“稳健性”和“弹性”,但暴露于应激时会迅速诱导额外的恢复力机制,从而提供增强的保护以抵御进一步的损伤;生物韧性的这种可编程或可诱导特性使其成为一个特别有前景的治疗切入点。

1 生物抗逆性(resilience)

树木折断、损伤后的修复会形成一个比原位更粗壮的“瘤状结节”,这是树木的自我保护机制。医生都很明白,骨折处在愈合过程中往往“过度”形成骨痂——以保护骨折愈合处不易发生第二次骨折。这就是“生物抗逆性”!

二十一世纪以来、特别是近十年来,对这种“生物体应激”所致恢复能力的系统研究开启了一个全新的领域:“biological resilience”——“生物抗逆性”(生物韧性/生物弹性/生物复原力)。“生物抗逆性”本用于生态学领域,McEwen于1998年在“应激”生理学研究中首先借用了“resilience”概念阐述“应激”与适应负荷(allostatic load)的关系^[1]。生物系统(从个体到生态系统)在面对内外环境扰动或应激时,具有完备的抵抗损害、维持功能、并恢复其原始状态或适应新状态的能力。简单来说:生物抗逆性就是生命系统“扛得住打击、经得起变化、并能迅速或灵活地反弹回来”的能力。例如:一个人经历严重疾病后能完全康复(个体恢复力),肠道菌群在抗生素治疗后能迅速重新建立平衡(微生物群落恢复原状)。生物抗逆性发生的关键要素是进化的遗传多样性和功能多样性:生物体能够从多方位获得“缓冲”的恢复能力,其核心是进化出“冗余”的多个组

成部分执行相似的功能:如果一个单元失效,其他单元可以补偿。

虽然大多数身体组织具有承受日常应激的固有能力,但更引人入胜(且具有巨大临床潜力)的是对“应激”的惊人适应性反应,这些反应驱动了针对进一步损伤的抗逆性增强。生物体利用这些“预适应(preconditioning)”反应来提高其对一系列应激原(包括缺血、辐射和营养剥夺)的抵抗能力。生物体的“条件化”“预适应”或“预处理”诱发机体的“hormesis”效应(应激原诱发的亢强效应/兴奋效应):生物体暴露于低剂量有害物质或应激原时,不仅没有受到大的伤害,反而触发了自身的防御、修复和稳态系统,导致功能增强、抵抗力提高等有益效应,形成与高剂量暴露时截然不同的双相剂量反应关系。这反映了生物体利用环境挑战来增强自身适应性和生存能力的进化策略。简言之,“hormesis”的核心思想是“小害有益,大害则伤”。“一般适应性反应”是指生物体在面对应激时发生的一系列功能变化,旨在维持稳态,其剂量反应通常是单相的(随着应激原压力进一步增加,损伤随之增加,适应性反应能力可能有限)。而“hormesis”则是一种特殊的适应性反应,其关键区别在于它明确描述了“低剂量产生超越基线水平的益处”(亢强效应),而不仅仅是减轻损害或维持原状。

“Hormesis”关键特征和生物学含义包括:(1)双相剂量反应曲线:这是其最核心的特征。反应曲线呈现倒“U”形,低剂量区在零剂量或对照水平之上(有益),高剂量区在零剂量或对照水平之下(有害)。(2)适应性反应:低剂量应激原被看作是“温和刺激”,它“唤醒”了生物体内的各种防御、修复和维持稳态的机制;这类似于“锻炼”的效果——适度的运动应激会让身体更强壮。(3)过度补偿机制:生物体在应对低剂量损伤或扰动后,其修复和防御系统不仅修复了损伤,还会产生“超出原有水平”的保护能力或功能增强,即“过度补偿”,从而导致整体的有益效应。(4)激活细胞防御通路:低剂量应激原常激活关键的细胞信号通路和基因表达程序,例如:“抗氧化反应”:激活核因子E2相关因子2(Nrf2,它是细胞中一种极其重要的转录因子,主要功能是调控细胞内的抗氧化反应和解毒机制,被认为是细胞防御系统的“主调节开关”)通路,上调谷胱甘肽、超氧化物歧化酶等抗氧化酶水平;“热休克反应”:激活热休克转录因子1(HSF1),增加热休克蛋白(HSP)的表达,帮助蛋白质正确折叠和修复;“DNA

修复机制”:增强修复DNA损伤的能力;“自噬”:促进细胞清理受损或无用成分;“抗炎反应”:调节炎症因子;“线粒体生物合成”:增加能量产生能力。(5)非特异性:“Hormesis”效应并不局限于某一种特定的物质,多种不同类型的物理、化学和生物应激原在低剂量下都可能触发类似的适应性反应。(6)阈值和个体差异:从“有益”到“有害”的剂量转折点(阈值)因物质、生物体种类、年龄、健康状况等因素而异,对某个个体是“低剂量”的刺激,对另一个个体可能就是有害剂量。例如,“运动”是对身体的一种生理应激。适度的运动(低/中“剂量”)会轻微损伤肌肉纤维、产生氧化应激等,但正是这些刺激激活了肌肉修复、生长、线粒体生成和抗氧化防御系统,最终导致肌肉更强壮、耐力更好、心血管更健康(有益效应)。过度训练(高“剂量”)则会导致损伤、疲劳和免疫功能下降(有害效应)。见图1。

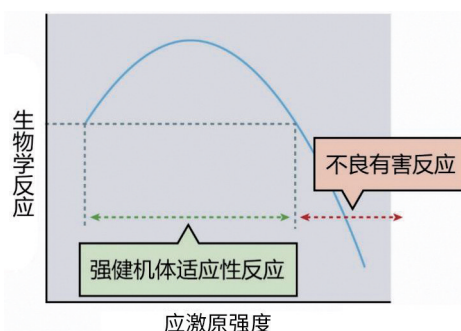


图1 不同应激原强度引起的双相剂量反应曲线^[2]

Fig. 1 Biphase dose-response curves induced by different stressor intensities

1796年德国医生 Samuel Hahnemann 倡导的一种替代医学体系:顺势疗法(homeopathy),认为生物体可以通过“条件化”来增强应激抗逆性的概念有意无意都与顺势疗法有关。其核心原则是“like cures like”(“以同治同”的“相似法则”);如果健康人体大剂量摄入某种物质时会产生某种疾病的症状,那么将该物质极度稀释后,就能用来治疗表现出类似症状的疾病。如咖啡因会引起失眠,顺势疗法的治则是,极度稀释的咖啡因制剂可以用来治疗失眠。(与之相对立的是“allopathy”——逆势疗法:其核心是“以新刺激掩盖或干扰旧刺激”,如感染的抗生素治疗、发热的解热镇痛措施干预等。)

19世纪末,当时的毒理学家发现,虽然高剂量的毒性因子(如辐射)是有害的,但暴露于更温和的剂量时却具有令人惊讶的有益效果——这种现象即为“hormesis-like”效应^[3]。然而在随后的几十年

里,这一领域由于“homeopathy”受到的偏见在一定程度上被冷落——“无限稀释的微量药物也有治疗作用”不符合药理学原则。在20世纪80年代,随着观察到即使是生理应激原也能在哺乳动物组织中引发“预适应”反应,最初的“hormesis”概念得到了进一步扩展^[4]:短暂暴露于轻度有害性刺激(如缺血)显著提高了心脏组织对进一步损伤的抗逆性。引人注目的是,这些保护性反应不仅在靶组织中被诱导,而且还有远程作用^[5]。现在很清楚,许多动植物物种利用这些强大的自我防御策略来适应正常生理过程中遇到的应激及应对外源性损伤^[6]。

根据“hormesis”效应的基础理论原则,“健康干预”支持接受适度运动、热量限制、接触自然环境(含微量生物活性物质)等生活方式,这种适量应激对健康大有裨益。

2 损伤应激在局部和远程驱动保护性预适应反应

最初关于预适应的研究集中在心脏缺血再灌注损伤上,但现在已知种类繁多的应激原可以预适应一系列动植物组织。这些适应性反应似乎是宿主生理和生存不可或缺的一部分,使宿主能够更好地承受日常生活中常规经历的内源性和外源性袭扰。例如,受伤的动物组织会适应以保护自身免受有害炎症介质如活性氧(ROS)——一类在生物体内自然产生或由外界因素诱导产生的、化学性质非常活泼的含氧分子。它们在低浓度时是重要的信号分子,参与正常的生理功能;但在高浓度时,会导致氧化应激,对细胞内的脂质、蛋白质、DNA等造成广泛损伤,是促进衰老和多种疾病如癌症、心血管病、神经退行性疾病发生发展的关键因素。身体通过抗氧化系统来对抗过量ROS的侵害,否则可能造成不可逆的附带损伤。微生物感染与激活专门的“损伤控制”(“耐受”)机制相关,以保护宿主免受免疫介导的组织损伤。植物在感染后也会激活类似的防御通路,并为农作物增强抗病性提供了一种强有力的方法。轻度缺血再灌注损伤不仅增强心脏,也增强肾脏和神经组织在血管闭塞后对进一步损伤的保护。在正常活动期间,神经元内甚至也会诱导类似预适应的反应,以保护它们免受兴奋性毒物的进一步冲击,这反过来可能增加对衰老相关有害影响的抵抗力^[7]。

3 驱动局部“条件化”的分子和细胞机制

尽管对局部预适应的整体理解仍显模糊,但越

来越多的细胞和分子过程涉及到这些保护性反应;这些变化范围包括从能量代谢的改变到细胞核内和胞质应激反应的激活。

抗氧化防御的启动是肾脏、脑、皮肤上皮甚至植物等组织局部“条件化”的一个反复出现的特征。抗氧化反应的“主调节器”Nrf2通过协调各种抗氧化防御发挥关键作用,同时还对组织范围内的代谢进行重编程。事实上,代谢调节也可能是驱动预适应的一种常见机制。脑损伤后的类Warburg糖酵解(在特定状态下的一种代谢适应策略,不仅支持能量和生物合成需求,还参与细胞间通讯和微环境调控)转变已被证明可以限制进一步损伤时的细胞死亡(部分通过限制线粒体ROS产生),类似的保护性转变也发生在心脏缺血预适应中。

线粒体副产物(如ROS和细胞色素C)通常具有促凋亡作用,但在低水平下它们也能驱动应激适应。值得注意的是,受损线粒体释放的DNA甚至通过上调DNA修复通路来保护核基因组。预适应还表现为细胞对凋亡或自噬发生的抗逆性增强,甚至是对晚期凋亡的逆转(“复苏”——anastasis)。通过抑制凋亡通路(包括抑制线粒体衍生的死亡信号)、激活促存活通路甚至储备“促存活”转录实现抵抗明显致死性损伤的准备。

有趣的是,预适应可以通过对局部微环境中其他细胞的改变和相互作用来增强。例如,在严重心脏冷冻损伤之前,轻微损伤诱导的炎性细胞刺激可以促进愈合增强,星形胶质细胞可以被启动以支持抗凋亡的组织环境,限制进一步损伤的影响。虽然许多细胞的变化提供了针对进一步损伤的急性保护,但可能在较短寿命的信号消散后,预适应效应通过表观遗传变化(组蛋白修饰或DNA甲基化)在一定程度上得以保留^[7]。

Murry等在1986年的一项里程碑式的发现证明了缺血事件诱导哺乳动物心脏组织的在体缺血预适应^[4]。引人注目的是,通过预先闭塞(及随后的再灌注)冠状动脉显著降低心肌梗死的严重程度。短暂缺血事件保护心脏免受后续持续缺血损伤的观察结果支持了“应激理论”倡导者Selye关于“心肌抵抗力”的研究^[8],即心肌梗死可保护心脏组织免受 β -肾上腺素能激动剂异丙肾上腺素毒性剂量引起的坏死。事实上,许多个体在心肌梗死之前会发生多次心绞痛发作,表明这些发作本身可能对心肌产生保护作用^[9];在这些患者中,保护性的心绞痛发作可以延迟冠状动脉闭塞后的细胞死亡发生,并为治

疗性“再灌注疗法”挽救更多心肌组织提供进一步机会。这一现象的临床意义非常重大。

继这项开创性工作之后,关键问题集中在负责驱动保护效应的细胞通路的身份上——很明显,这对任何临床应用都至关重要。最初研究人员提出了许多假设,包括减缓ATP耗竭、减少分解代谢产物积累甚至“合成一种酶……使细胞更能耐受缺血”的机制。40年过去了,我们现在已知许多诱导预适应的信号通路身份,这为应激干预开辟了可能性。至关重要的是,预适应不仅发生在心肌内,而且在响应各种内源性和外源性损伤时,在动植物的一系列身体组织中都具有类似的应变功能。显然,增强组织抗逆性的能力具有巨大的临床潜力,如可用于在择期手术前“条件化”患者组织(如短暂阻断血流),以及治疗一系列退行性疾病。

4 驱动远程预适应的机制

生物抗逆性的一个显著特征是,局部应激会诱导远处组织的抗逆性,即“远程条件化”,从而实现整合完整生物体的保护性反应。例如,施加于特定组织(例如通过肢体上的约束袖带)的非致命“缺血再灌注损伤”,可以调节远处器官(包括心脏、肾脏和大脑)并保护它们免受进一步的缺血性危害^[10]。尽管这种系统性适应无疑依赖于远距离的器官间通讯,但通过激素和神经元信号通路的通讯被认为是驱动“远程条件化”的主要途径。通过这种方式,局部应激可以通过循环化学信使(如炎症介质或代谢物)或通过神经元中继迅速传递到远处部位^[2]。

驱动远程预适应的器官间信号传统上被认为是通过体液或神经通路传递,这些通过体液途径运输的信号可能部分源于初始损伤[例如,通过缺氧诱导因子(HIF)通路检测到的氧耗竭]或全身性的代谢改变(例如葡萄糖或氨基酸的波动)。这些初始信号随后可能通过转录调控、产生保护性microRNA、lncRNA及通过血液中递送保护性细胞外囊泡连接到一系列全身性有益效应。“条件化”信号也可能通过神经通路传递,很可能与其体液对应物协同工作;事实上,研究表明,类似短暂缺血诱导的远程预适应,其可以通过刺激特定的神经通路来触发,而无需初始损伤。

越来越多的证据表明,先天免疫系统的全身信号传导在远程条件化中起关键作用。在斑马鱼中,轻微损伤触发炎症细胞的募集,这些细胞非自主地提高了未来重大心脏损伤的恢复能力。事实上,先

天免疫细胞群能够形成对先前损伤(如中风、心肌梗死和败血症)的记忆,这使它们的全身分布和活动处于准备状态,以便更好地应对未来的损伤^[7]。

尽管生物体内的多数细胞或组织表现出固有的基线抗逆性水平以应对应激,但生物抗逆性是高度动态和适应性的。事实上,在经历非致命应激后,生物体很少仅恢复到其初始状态;越来越多的证据表明,在初步检测到应激时,细胞会迅速诱导众多细胞保护途径,这些途径不仅促进从当前损伤中恢复,还会驱动长时程适应,从而增强组织或生物体对未来损伤的抗逆性。生物体响应、对抗和适应扰动的这种能力通常被称为“稳态动力学”,生物系统缓冲这些变化的“抗逆性”能力被称为“稳态动力学空间”。通过刺激补偿性和适应性过程,使细胞和组织对后续打击更具抵抗力,抗逆性使生物体能够快速适应其微环境中的新挑战。正如尼采的格言“那些杀不死你的,终将使你变得更强大”。因此,生物抗逆性途径共同促进“细胞健康”和存活,限制组织功能障碍和疾病进展。

5 分子和细胞水平的抗逆性

生物抗逆性的成功诱导依赖于细胞快速感知损伤并随后对应激原做出适当响应的能力,以实现有效的修复和恢复稳态,这些检测和响应途径的有效性决定了结果,如凋亡、衰老、修复、生长或存活。这些对损伤的初始响应始于检测应激并促进抗逆性的分子网络,尤其是在主要受影响组织内局部作用的网络。暴露于应激损伤的细胞会上调多种因子以帮助对抗和中和这些威胁,包括中和自由基(如ROS)的抗氧化剂,或防止蛋白毒性应激的HSPs。自由基(如超氧化物)是含有未配对电子的分子,在正常生理过程中产生,例如作为线粒体电子传递的副产品或由专门的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶作为抗菌武器,但在应激状态下会大大增加;由于自由基具有高反应性,如果不受控制,它们会损害多种细胞成分(包括DNA、蛋白质和脂质)。在细胞应激下,错误折叠或未折叠的蛋白质也可能在内质网(ER)中积累,进而启动蛋白酶体介导的清除途径,或激活未折叠蛋白反应(UPR);作为UPR的一部分,HSPs作为分子伴侣发挥作用,协助蛋白质折叠及蛋白质降解或解聚。通过这种方式,UPR和HSPs保护细胞免受热休克或暴露于蛋白毒性化合物(如重金属)后可能发生的蛋白质组损伤,即蛋白毒性应激。在细胞损

伤时,许多其他保护机制——包括DNA损伤修复和质膜修复——被触发以快速修复或清除受损的细胞成分。根据损伤程度,受损的细胞器(如线粒体)可能被修复或通过细胞自噬清除。此外,健康的细胞器甚至可以通过专门的纳米管从正常细胞转移到发生了应激的细胞,以帮助恢复特定的细胞功能,这在线粒体中已被观察到^[2]。

这些用于增强抗逆性的多样化适应性机制在转录、翻译后和表观遗传水平上受到调控,因此可以持续数小时、数天甚至数周。由于应激的响应通常必须快速,短期抗逆性反应主要由转录后和翻译后途径驱动。蛋白翻译后修饰(PTMs),如磷酸化,正成为实现快速应激检测和响应的关键因素。相比之下,抗逆性的长期增强可能由表观遗传变化驱动。例如,HSP70启动子的甲基化与耐热生物体的热应激相关表观遗传记忆有关,而转录抑制因子——神经元表观基因组的关键调节因子RE1沉默转录因子(REST)则促进神经元对应激的抗逆性^[11]。

6 生物力学诱导的抗逆性

近年来,生物力学领域的发现与组织修复和再生的相关性日益受到重视。“生物力学抗逆性”(biomechanical resilience)指的是生物组织、器官或整个生物体在承受外力或变形后,能够抵抗损伤、维持功能并恢复原始状态的能力。许多组织经历反复的机械负荷,并能够相应地适应(预适应)其生物聚合物网络的结构(通过承受剪切流动和伤口拉伸引起反复负荷方法)以承受更高的机械负荷。机械约束也会启动细胞应激信号传导(实验在压力过载大鼠左心室进行,并采用成年大鼠离体心肌细胞和新生大鼠离体心肌细胞进行体外拉伸干预),并能进一步预适应组织免受损伤。最近的工作强调了细胞核关键的机械敏感适应,表明组织范围内的机械应力下的变形可以驱动保护性的细胞核重塑以限制基因组损伤(采用单轴细胞拉伸器,细胞在0.1 Hz频率下分别受到5%、20%和40%的拉伸);引人注目的是,通过周期性拉伸预激活这些反应可以使细胞核做好准备,增强对机械损伤和紫外线辐射的DNA损伤抗逆性。剪切应力直接影响血管的机械抗逆性(通过胶原重塑和基质沉积),同时通过调节内皮细胞的增殖(通过细胞外调节蛋白激酶1/2活性介导)来增加机械抗逆性。鉴于剪切应力与NADPH氧化酶介导的ROS产生和氧化应激相关

信号传导的激活有关,在某些情况下,机械应激和氧化应激的感应可能齐头并进^[7]。

7 预适应的时程

许多研究致力于理解预适应反应运作的时间尺度(特别是为了辅助临床诱导)。来自多种模型(如人、猪、斑马鱼)的越来越多的证据表明,在远程和局部预适应中都存在不同的初始和延迟“第二窗口”保护期,初始阶段持续约3 h,第二窗口在24~72 h后生效^[12]。然而,一些例子似乎完全缺乏早期阶段(例如,针对肠道损伤的肠道和肢体缺血预适应)^[13],这表明每个不同阶段的存在是刺激/损伤模式及靶组织所特有的。也许初始阶段充当快速的初步反应,而次级阶段则更彻底地强化组织并提供更高水平的长期保护^[14]。从机制上讲,实施持久的系统性变化(如代谢重编程)和合成足够水平的保护性化合物(如抗氧化剂)可能需要更长时间。

8 预适应反应在临床中的价值

自预适应被发现以来,研究人员一直着迷于在临床中触发这些适应性保护以造福患者的潜力,其跨模态和远程特性极大地帮助了这一点。例如,如果不方便实施缺血,另一种应激原如近红外光疗多年来一直被用于治疗肌肉骨骼损伤和加速伤口愈合,但现在显示出在保护视网膜退行性疾病^[15]和伤口预适应后再植人间充质干细胞^[16]等方面具有巨大的发展前景;这是通过增加细胞保护因子的产生、恢复受损线粒体的功能和限制细胞死亡来实现的。

预适应策略也为同种异体移植期间的受体间“条件化”提供了令人期盼的机会。在临床前模型中,手术前采用热应激预适应显著减少了移植肢体组织中的缺血再灌注损伤^[17],并通过保护抗氧化防御和线粒体稳态改善了肾移植结局^[18]。Veighey团队^[19]对肾移植缺血再灌注保护是否能改善肾移植后的肾功能开展了一项随机对照试验研究。远程缺血预处理(RIPC)包括4个5 min(间隔5 min)的上臂血压袖带充气至收缩压40 mmHg以上(而对照组则仅将血压袖带充气至40 mmHg——不会阻断血流),主要终点指标是肾小球滤过率。结果观察到在移植手术麻醉诱导前进行RIPC作为预适应处理,术后肾小球滤过率持续得到非常明显的改善。在术后3个月至5年的随访中,接受RIPC的肾移植者,术后5年内估算肾小球每分钟比对照组多滤过约5 mL的血浆——这意味着一项如此简单的RIPC让移植肾的“工作效率”明显提高了(正常人每分钟

约有 125 mL 血浆经肾小球滤出形成原尿)。而没有做 RIPC 的一般肾移植患者术后却每年下降约 0.7 mL/min 的滤过量,这种优势理论上可转化为移植肾寿命延长数年(在众多开展的临床试验观察中,上肢血压袖带介导的肢体缺血再灌注应激,是开展脏器抗逆性相关研究的首选干预方式)。

2002 年,剑桥大学 Kharbanda 团队^[20]在志愿者中观察到短暂肢体缺血在体内诱导了 RIPC 反应。试验在一侧手臂以袖带加压实施 3 个循环的 5 min 缺血/5 min 再灌注,然后在对侧前臂以宽 12 cm 袖带加压至 200 mmHg 维持 20 min 缺血,以应变计体积描记法测量前臂血流对乙酰胆碱(ACh)的反应来评估血管内皮损伤状态。结果表明,远程预处理组对 ACh 的反应没有降低,而对照组则对 ACh 的反应显著减弱(反映内皮损伤)。临床上易操作的短暂肢体缺血可在人体内诱导 RIPC,保护远隔血管内皮免受缺血再灌注损伤,具有重要的临床意义。他们进一步在实施 4 个循环的后肢 5 min 缺血/5 min 再灌注动物(丹麦长白猪)模型中,观察到实验性缺血能显著减轻心肌缺血再灌注损伤,改善心室功能并缩小近一半的梗死面积。RIPC 保护效应是通过体液因子(如腺苷、缓激肽)或神经信号传递到远端器官,通过“生物抗逆性”机制发挥作用。

Alhashimi 团队^[21]2024 年开展的一项系统性评价全面盘点了远程缺血适应(RIC)——即通过给肢体(如上肢)做短暂的“缺血-再灌注”训练来保护大脑——在神经系统疾病中的应用。RIC 可按时机分为 3 类:预期缺血前实施(远程缺血预适应, RIPreC)、缺血期间实施(远程缺血期间适应, RIPerC)或缺血后实施(远程缺血后适应, RIPostC)。RIC 改善卒中临床结局的潜在机制包括促进血管新生、增加脑血流量、减轻氧化应激及改善线粒体功能。这些生物学效应或拓宽 RIC 获益范围,涵盖以血管功能不全与线粒体功能障碍为病理生理特征的多种神经系统疾病。此研究通过纳入 46 项随机对照试验,覆盖 7 544 例患者,涉及 12 类神经系统疾病,证实采用简单的 200 mmHg 袖带压力进行肢体“加压-放松”循环诱导的 RIC 能安全地诱导全身性保护,在慢性卒中康复、血管性认知障碍及预防卒中复发中展现出最明确的潜力,但在急性大血管闭塞等领域仍需更多证据。RIC 作为神经系统疾病管理选项的安全性与治疗效果前景可观。尤其最强证据支持其在慢性卒中患者与血管性认知障碍中的潜在应用。临床前研究揭示的 RIC

神经保护“抗逆性”效应提示,该治疗方法或可将获益扩展至影响神经系统的多种其他疾病。

北京宣武医院 Guo 等^[22]评述了通过前臂或腿部远程缺血适应(LRIC)——即通过反复(如每天 1 次,持续数周)的“缺血-再灌注”处理,可以在高血压人群中产生温和的降压效果,其机制是通过调节神经(抑制亢奋的交感神经,同时增强副交感神经活动,恢复神经平衡)、修复血管(促进一氧化氮释放,改善血管舒张功能)和抗炎(降低促炎因子如 TNF- α , IL-6 等水平,增加抗炎因子)来实现的。

然而,实施“预适应”需要我们预知组织何时需要增强保护,这并非总是可行的(如心肌梗死的情况)。在这里,对预适应背后特定应激反应的识别使我们可能寻找到合适的“条件化措施”来激活保护性“抗逆性”信号传导,用于重要器官如神经和心脏的保护。

9 针灸的智慧与生物抗逆性

针灸(包括按摩推拿、刺络放血、刮痧、拔罐、太极导引、膏药贴敷等)作为一种“stress-like”的“条件化”干预手段同样能够诱发机体的“hormesis-like”反应,产生“抗逆性”效应;并以此触发自身的防御、修复与平衡功能,导致功能增强、抵抗力提高等有益效应。就“放血疗法”而言,它是否类似于“缺血应激”?这反映了机体利用体表干预措施来增强自身的防御能力、调控能力和稳态平衡能力,是一种“用则有益,常用常新”的健康智慧——它只能引发出“超越基线水平的益处”效应,而不仅仅是减轻损害或维持原状。

与“hormesis”关键特征一样,针灸等体表刺激疗法能够发挥几乎相似的生物学效应:(1)针灸样体表刺激触发的抗逆性作用始终在对照水平之上,因而它的效应总体上永远是正向的。(2)针灸样刺激是一种温和的“eustress”(良性应激),可以激活机体的各种防御、修复和维持稳态的机制——让身体常常保持在“警觉”的动态调稳状态。(3)针灸样干预也会激活过度补偿机制:其调控功能能够产生“超出原有水平”的保护能力或功能增强,即保持整体的优化效应。(4)针灸同样能够激活细胞防御通路:如:抗氧化反应:激活 Nrf2 通路(近十年来国内外学者已经开展了一系列研究);热休克反应:针灸可以激活 HSF1,增加 HSP 的表达,帮助蛋白质正确折叠和修复;DNA 修复机制:针灸具有增强修复 DNA 损伤的作用;自噬:针灸促进细胞清理受损或无用成

分;抗炎反应:针灸能够调节众多的炎性因子、细胞因子和营养因子。(5)广谱效应:针灸除了发挥靶向特异效应外,还可触发机体的多个功能系统的适应性反应。(6)针灸干预与“hormesis”特征一样,发生反应的阈值存在较大的个体差异。

然而,与“hormesis”不同的是,针灸等外治法在正确使用范围内,不会产生明显的不良作用,不易对机体的功能系统施加伤害性影响。

10 结论性评述

先秦思想家孟子在《孟子·告子》中曰:“苦其心志,劳其筋骨,饿其体肤”,是成就“天将降大任于斯”的必要条件,就是说要有作为就必须时常处于心灵的、身体的、环境的“stress”状态、保持“hormesis”样特有的“惊觉”砥砺氛围:这是中国古代先贤的“抗逆性”智慧。

由此可见,在生物系统中,“stress”并非需要刻意回避的冲击,而是值得期待的一种挑战。而生物学所描绘的“hormesis”特有反应:生物体暴露于低剂量有害应激原时,不仅没有受到伤害,反而触发了自身的防御、修复和维持系统,导致功能增强、抵抗力提高等有益效应,形成与高剂量暴露时截然不同的双相剂量反应关系。它反映了生物体利用环境挑战来增强自身适应性和生存能力的进化策略。鉴于“hormesis”是一种广泛而保守的生物学效应,利用生物抗逆性可能对人类和动物健康保健产生深远的启示作用。生物抗逆性的“交互诱导”特性——即一种应激原诱导的保护性反应可赋予对多种其他应激原的抗逆性,再加上其远程效应——使其成为在临床上增强应激能力的一个特别有前景的治疗切入点。增强抗逆性的干预措施可以在损伤发生之前、期间或之后实施(分别也称为预处理、处理中或后处理),具体取决于应激原的(不可)预测性。毋庸置疑,生物“resilience”是一种复杂而动态的现象,使细胞、组织或整个生物体能够从损伤中恢复过来。在分子水平上,它涉及众多信号通路的协调相互作用,使细胞成分能够抵抗和修复损伤,共同促进细胞存活。在系统水平上,这些局部和系统的应激反应在生物体内更广泛地传递,以促进对未来应激的长期适应。这些保护性反应是维持健康的关键。然而,生物抗逆性的衰退越来越被认为与年龄相关退行性疾病的发展和老年人的衰弱有关。尽管近几十年来多学科方法使该领域取得了相当大的进展,但抗逆性的临床转化仍然是一

个关键且未攻克挑战,许多悬而未决的问题仍然存在,特别是关于如何在临床中最好地利用它来弥合当前实验研究与临床转化之间的差距。鉴于预适应反应的复杂性,即组织保护是通过激活多个相互交联的细胞通路实现的,治疗性激活特定通路可能不够充分,临床预适应必须通过组合方法以增强应激作用。

针灸等体表刺激诱发的“生物抗逆性”效应,可以广泛应用于围手术期、放化疗、慢性迁延性疾病、脑源性疾病、慢性炎症反应、内分泌系统疾病等领域,并拓展到“全生命周期”的健康管理中。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突。作者为本刊编委,但未参与本文的审理。

参考文献

- [1] McEwen B S. Stress, adaptation, and disease: allostasis and allostatic load[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1998, 840(1): 33-44.
- [2] Weavers H. Biological resilience in health and disease[J]. *Dis Model Mech*, 2024, 17(7): dmm050799.
- [3] Mattson M P. Hormesis defined[J]. *Ageing Res Rev*, 2008, 7(1): 1-7.
- [4] Murry C E, Jennings R B, Reimer K A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium [J]. *Circulation*, 1986, 74(5): 1124-1136.
- [5] Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, et al. Regional ischemic “preconditioning” protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion [J]. *Circulation*, 1993, 87(3): 893-899.
- [6] Stone J, Mitrofanis J, Johnstone D M, et al. Acquired resilience: an evolved system of tissue protection in mammals [J]. *Dose Response*, 2018, 16(4): 1559325818803428.
- [7] Holcombe J, Weavers H. The role of preconditioning in the development of resilience: Mechanistic insights[J]. *Curr Opin Toxicol*, 2022, 30: 100338.
- [8] Selye H, Veilleux R, Grasso S. Protection, by coronary ligation, against isoproterenol-induced myocardial necroses [J]. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1960, 104: 343-345.
- [9] Ottani F, Galvani M, Ferrini D, et al. Prodromal angina limits infarct size. A role for ischemic preconditioning [J]. *Circulation*, 1995, 91(2): 291-297.
- [10] Lim S Y, Hausenloy D J. Remote ischemic conditioning: from bench to bedside[J]. *Front Physiol*, 2012, 3: 27.
- [11] Mampay M, Sheridan G K. REST: an epigenetic regulator of neuronal stress responses in the young and ageing brain[J]. *Front Neuroendocrinol*, 2019, 53: 100744.
- [12] Kim J, Franke W D, Lang J A. Delayed window of improvements in skin microvascular function following a single bout of remote ischaemic preconditioning [J]. *Exp Physiol*, 2021, 106(6): 1380-1388.
- [13] Yang B, Chen Y, Long Y H, et al. Intestinal and limb

- ischemic preconditioning provides a combined protective effect in the late phase, but not in the early phase, against intestinal injury induced by intestinal ischemia-reperfusion in rats [J]. Shock, 2018, 49(5): 596-603.
- [14] Singh H, Kumar M, Singh N, et al. Late phases of cardioprotection during remote ischemic preconditioning and adenosine preconditioning involve activation of neurogenic pathway[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2019, 73(2): 63-69.
- [15] Gopalakrishnan S, Mehrvar S, Maleki S, et al. Photobiomodulation preserves mitochondrial redox state and is retinoprotective in a rodent model of retinitis pigmentosa[J]. Sci Rep, 2020, 10: 20382.
- [16] Ahmadi H, Amini A, Fadaei Fathabady F, et al. Transplantation of photobiomodulation-preconditioned diabetic stem cells accelerates ischemic wound healing in diabetic rats [J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 494.
- [17] Baumeister S, Ofer N, Kleist C, et al. Reduction of skeletal muscle injury in composite tissue allotransplantation by heat stress preconditioning [J]. Plast Reconstr Surg, 2004, 114(7): 1832-1841.
- [18] Giraud S, Kerforne T, Zely J, et al. The inhibition of eIF5A hypusination by GC7, a preconditioning protocol to prevent brain death-induced renal injuries in a preclinical porcine kidney transplantation model[J]. Am J Transplant, 2020, 20(12): 3326-3340.
- [19] Veighey K V, Nicholas J M, Clayton T, et al. Early remote ischaemic preconditioning leads to sustained improvement in allograft function after live donor kidney transplantation: long-term outcomes in the REnal Protection Against Ischaemia - Reperfusion in transplantation (REPAIR) randomised trial [J]. Br J Anaesth, 2019, 123(5): 584-591.
- [20] Kharbanda R K, Mortensen U M, White P A, et al. Transient limb ischemia induces remote ischemic preconditioning *in vivo* [J]. Circulation, 2002, 106(23): 2881-2883.
- [21] Alhashimi A, Kamarova M, Baig S S, et al. Remote ischaemic conditioning for neurological disorders: a systematic review and narrative synthesis [J]. Syst Rev, 2024, 13(1): 308.
- [22] Guo W T, Ren C H, Zhang B W, et al. Chronic limb remote ischemic conditioning may have an antihypertensive effect in patients with hypertension [J]. Aging Dis, 2021, 12(8): 2069-2079.

收稿日期:2026-07-05 修回日期:2026-07-14