

☆ XXXX ☆

针刺干预卒中后抑郁的突触可塑性机制研究进展

王飞燕¹, 李 玥¹, 曾慧娟¹, 蔺盛世², 董春璇³, 马重兵¹(¹甘肃中医药大学针灸推拿学院, 兰州 730000; ²天水市中医医院康复科, 甘肃天水 741000;³甘肃省中医院, 兰州 730050)

【摘 要】 突触可塑性结构与功能异常与卒中后抑郁(PSD)发病及进展密切相关,针刺干预PSD安全有效。本文分析了PSD情绪障碍的突触可塑性损伤机制,从突触可塑性角度总结了针刺干预PSD的机制研究进展,显示针刺可通过抑制氧化应激反应及铁死亡,调节神经递质和受体表达,激活脑源性神经营养因子及信号通路表达,调节关键脑区神经细胞自噬,调节突触可塑性,从而发挥抗抑郁作用。

【关键词】 针刺;卒中后抑郁;突触可塑性;长时程增强;长时程抑制

Research Progress on the mechanism of synaptic plasticity in acupuncture intervention for Post-Stroke depression

Wang Feiyan¹, Li Yue¹, Zeng Huijuan¹, Lin Shengshi², Dong Chunxuan³, Ma Chongbing¹ (¹College of Acupuncture Moxibustion and Massage, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; ²Tianshui Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tianshui 741000, Gansu Province; ³Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050)

【ABSTRACT】 Structural and functional abnormalities in synaptic plasticity are closely related to the onset and progression of post-stroke depression (PSD). Acupuncture has been clinically recognized for its safety and efficacy in PSD intervention. This article analyzed the mechanisms of synaptic plasticity impairment underlying emotional disorders in PSD, and summarized the research progress on acupuncture intervention for PSD from the perspective of synaptic plasticity. Stroke-induced cerebral ischemia and hypoxia trigger energy metabolism disorders, excitotoxicity, and oxidative stress. Acupuncture can exert its antidepressant effects by modulating synaptic plasticity through multiple pathways, including inhibiting oxidative stress and ferroptosis, regulating neurotransmitter and receptor expression, activating brain-derived neurotrophic factor and its related signaling pathways, modulating neuronal autophagy in neurons of key brain regions.

【KEYWORDS】 Acupuncture; Post-stroke depression; Synaptic plasticity; Long-term potentiation; Long-term depression

卒中后抑郁症(PSD)是卒中后最普遍、最具破坏性的神经精神并发症之一,主要表现为持续性的情绪低落、兴趣减退、睡眠障碍及认知功能受损,病情严重者会出现自伤或自杀等极端行为^[1]。近年来,全球范围内PSD的发病率呈持续上升趋势,约为27.5%~62.5%^[2]。PSD严重阻碍功能恢复与康复进程,显著降低患者的生活质量,增加致残率、死亡风险与长期照护需求,给患者家庭和医疗卫生系统造成沉重经济负担,已成为一个亟待重视的社会

与公共卫生问题^[3-4]。目前PSD的治疗主要以选择性血清素再摄取抑制剂、选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂和三环类抗抑郁药等药物的干预为主,在有效减轻抑郁症状的同时,常伴随着失眠和胃肠道紊乱等明显的不良反应及依赖风险^[1]。针刺治疗具有安全性高、疗效显著、多靶点、个体化等多维度优势,能够有效改善卒中后患者的抑郁症状^[5]。目前,针刺治疗PSD的机制研究多集中于神经递质调节、炎症反应调控、神经内分泌系统平衡及脑网络功能

【DOI】 10.13702/j.1000-0607.20260143

引用格式:王飞燕,李玥,曾慧娟,等.针刺干预卒中后抑郁的突触可塑性机制研究进展[J].针刺研究,XXXX,XX(X):1-8.

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2020-2021年引进人才科研启动基金项目(No.2023YJRC-01);“岐黄英才”导师专项基金项目(No.ZYXKSD-202413)

通信作者:马重兵, E-mail: mcbrain@126.com

连接等方面。近年来,随着神经科学研究的深入,突触可塑性已被证实是PSD病理生理过程中的核心环节,对于神经元网络重建与功能恢复具有重要意义,上述调控作用已成为当前研究的焦点。本文旨在系统综述针刺通过调节突触可塑性治疗PSD的机制研究进展,以期为后续研究提供参考。

1 PSD情绪障碍的突触可塑性损伤机制

卒中导致的脑组织缺血缺氧,通过兴奋性毒性、氧化应激直接损害神经元结构与功能,同时激活下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴与神经免疫炎症反应,上述病理过程共同破坏了前额叶-边缘系统等关键脑区内的神经递质稳态和营养支持,导致突触连接减弱、信号传递效率下降,引发PSD情绪障碍。

1.1 PSD情绪障碍的突触可塑性结构异常改变

突触可塑性是指突触形态和功能发生的适应性改变,这些改变会导致突触连接的增强或减弱,是学习和记忆的一种基本机制^[6-7]。突触结构可塑性主要包括突触密度、突触后致密带厚度、突触间隙宽度及突触小泡的数量等多项参数的改变^[8]。有研究利用透射电镜观察到PSD模型组大鼠突触结构明显受损,突触数量显著减少,突触间隙明显增宽,突触小泡减少甚至完全消失,突触后致密带明显变薄^[9]。另有研究显示,抑郁症的发病与前额叶皮层及海马体的突触结构可塑性受损密切相关,这些脑区的突触结构异常改变直接破坏了参与情绪调节的神经环路,从而引发情绪低落、快感缺失等症状,导致了抑郁症的发生发展^[10]。

1.2 PSD情绪障碍的突触可塑性功能异常改变

突触的功能可塑性主要是指突触传递效率,分为长时程增强(LTP)和长时程抑制(LTD)两种类型。高频刺激突触前纤维可诱导LTP,是学习和记忆形成的基础;LTD通常由低频刺激所诱导,通过突触修剪维持记忆选择性^[11-13]。研究显示,在PSD患者中,LTP的诱导和维持受到抑制,而LTD则相对增强^[14]。突触功能可塑性异常改变与卒中后线粒体膜电位去极化、能量代谢障碍、钙离子积聚、兴奋性氨基酸释放增加,氧化应激、炎症反应、神经营养因子水平表达、细胞多途径死亡等密切相关,直接或间接影响受损脑区的突触可塑性,抑制神经元再生与突触重连,导致情绪调节功能障碍,引起与PSD相关的认知和情绪症状^[15]。

研究表明,脑组织急性缺血缺氧可诱导线粒体膜电位去极化,导致三磷酸腺苷合成减少、钙离子

积聚,引发活性氧(ROS)爆发性生成^[16];伴随能量衰竭与膜电位崩溃,神经元出现去极化,兴奋性神经递质谷氨酸(Glu)释放增加及再摄取障碍,突触间隙Glu积聚,过度激活N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体和 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(AMPA)受体导致细胞内钙超载^[1]。高浓度ROS与钙超载共同破坏脂质、蛋白质和核酸等生物大分子结构及功能,损害神经结构,抑制突触可塑性,可能激活线粒体通透性转换孔开放,促使细胞色素C由线粒体释放至胞质,启动Caspase级联反应,最终导致细胞凋亡^[17]。同时, Fe^{2+} 通过芬顿反应催化产生氧化性极强的羟基自由基,而关键的脂质过氧化抑制酶谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)的活性受损,二者共同作用导致毒性脂质过氧化物,如丙二醛(MDA)等大量堆积,最终引起细胞膜破裂和铁依赖性死亡^[18]。

研究表明,缺血事件作为应激源,迅速激活HPA轴,促使糖皮质激素(GCs)大量分泌,同时小胶质细胞和星形胶质细胞被迅速激活,通过释放白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等促炎因子引发中枢炎症反应^[19]。研究显示,卒中期间的压力会刺激外周免疫细胞分泌促炎细胞因子IL-1 β 、IL-6和TNF- α ,上述细胞因子可以穿越血脑屏障,进一步激活中枢神经系统的小胶质细胞和星形胶质细胞,从而分泌更多促炎细胞因子,导致广泛的神经炎症反应^[20]。卒中后爆发的全身性炎症反应会减弱GCs对下丘脑的抑制性反馈,导致HPA轴持续过度激活,直接损害海马神经元、抑制脑源性神经营养因子(BDNF)表达;同时,与炎症反应相互影响,共同加剧情绪调节障碍;此外,卒中级联反应影响多种神经递质通路,源自脑干并广泛投射至前额叶皮层与边缘系统的5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NE)能通路受到显著抑制,其合成、释放及再摄取过程受阻,生物利用度降低^[21]。这种失衡会抑制LTP的诱导,同时增强LTD的持续激活,使情绪调节环路的信号传递连接弱化,最终降低奖赏环路的兴奋性、放大负性情绪的传递^[22]。另有研究证实,卒中发生会导致自噬活动异常,出现自噬过度或不足,破坏细胞内环境稳态,加剧突触结构损伤,激活凋亡相关信号通路,导致神经元死亡^[23]。

2 针刺通过抑制氧化应激调节突触可塑性

氧化应激是体内抗氧化防御与过氧化物产生之间失衡所致的一种重要致病机制。研究显示,电

针“百会”“神庭”能够显著提升PSD大鼠超氧化物歧化酶和谷胱甘肽(GSH)等内源性抗氧化物质的水平,同时有效降低脂质过氧化产物MDA的生成,从而纠正氧化、抗氧化系统的失衡,减轻神经细胞的氧化应激损伤^[24]。

铁死亡是一种铁依赖性程序性细胞死亡形式,与PSD的神经元丢失和突触可塑性损伤密切相关,而脂质过氧化损伤是触发铁死亡级联反应的关键因素^[25-26]。其核心机制涉及长链酰基辅酶A合成酶4(ACSL4)、溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3(LPCAT3)、脂氧合酶(LOX)等蛋白介导的脂质过氧化进程及System Xc⁻-GSH-GPX4抗氧化轴的功能抑制,当该系统的关键组分SLC7A11或SLC3A2被抑制后,会破坏胱氨酸摄取,限制GSH合成,进而诱导铁死亡^[27-28]。研究显示,PSD模型组大鼠前额叶皮层神经元出现典型的铁死亡超微结构改变,主要表现为线粒体肿胀、嵴减少或消失、外膜边界模糊及空泡样变性;在分子层面,模型组呈现铁离子蓄积,GPX4、SLC7A11表达下调,以及LOX、LPCAT3、ACSL4等脂质过氧化相关蛋白的表达上调;针刺“百会”“印堂”及双侧“合谷”“太冲”能够有效纠正上述异常的蛋白表达,改善PSD大鼠的抑郁样行为,表明针刺可能通过调控铁死亡通路发挥神经保护作用^[29]。此外,当在氧化应激加剧时,转录因子核因子E2相关因子2(Nrf2)会被激活并转移到细胞核内,启动下游保护性基因的转录,上调血红素加氧酶-1(HO-1)、GPX4、SLC7A11等蛋白的表达,进而抑制氧化应激、调节细胞内铁稳态,抑制铁死亡的发生^[30-32]。实验证实,PSD模型大鼠脑组织中Nrf2及HO-1蛋白表达显著低于假手术组,而“醒脑开窍”针刺联合Nrf2通路抑制剂ML385处理组的Nrf2、HO-1蛋白表达水平又低于单纯针刺组,说明针刺的抗抑郁及神经保护效应与其激活Nrf2/HO-1通路、重建氧化与抗氧化平衡、调节突触可塑性密切相关^[33]。

另有研究显示,血清铁蛋白(SF)作为评估机体铁储存水平的关键生物学标志,与脑卒中后抑郁密切相关,结果显示患者入院时的基线水平与PSD的发生存在显著关联,在调整其他风险因素后,入院测定SF ≥ 130.15 $\mu\text{g/L}$ 会显著增加PSD风险^[34]。实验研究证实,电针“百会”“印堂”“合谷”“太冲”能够显著提升PSD模型组大鼠铁蛋白重链1和铁蛋白轻链的表达,减少铁沉积,抑制PFC神经元铁死亡,促进PSD大鼠自主活动及探索行为^[35]。上述研究

结果表明,针刺能够通过调整氧化应激失衡,抑制铁死亡关键信号通路,有效减轻神经元受损,为突触可塑性的修复提供关键支持。

3 针刺调节突触可塑性神经递质和受体表达

3.1 针刺调节突触可塑性氨基酸类神经递质

氨基酸类神经递质分为兴奋性神经递质与抑制性神经递质。Glu是神经系统中最主要的兴奋性神经递质,介导大脑中的快速兴奋性传递,在突触发生和神经可塑性中扮演着重要角色^[36]。实验研究表明,采用慢性不可预知温和刺激(CUMS)构建小鼠模型,其内侧前额叶皮层(mPFC)的谷氨酸能突触传递异常增强,同时LTP幅度显著降低,突触可塑性障碍,导致记忆功能降低^[37]。 γ -氨基丁酸(GABA)作为大脑中重要的抑制性神经递质,能够降低神经元兴奋性,维持脑内兴奋与抑制的平衡,从而产生镇静和抗焦虑作用,而低水平的GABA会在一定程度上加重抑郁相关症状^[38]。临床研究表明,针刺百会、四神聪、印堂、内关、神门、足三里、太冲可显著升高PSD患者血浆GABA水平,降低Glu水平,提示针刺可能通过调节外周神经递质,改善神经功能损伤,缓解抑郁症状^[39]。严嘉宁等^[40]研究显示,电针“百会”“大椎”能够显著下调PSD模型大鼠脑组织中Glu水平,抑制NMDA受体与AMPA受体的过度表达,有效减轻卒中后兴奋性毒性脑损伤,发挥抗抑郁作用。另有研究显示,mPFC的Glu整体水平及其循环效率均呈现显著下降趋势,可能是由于慢性应激下持续的GCs暴露,导致该脑区神经元树突萎缩、神经元兴奋性降低,导致Glu释放减少^[41]。肖伟等^[42]研究显示,与正常组比较,PSD模型组大鼠脑海马区GABA、Glu含量显著降低,针刺后上述神经递质含量明显升高,提示针刺可以通过调节抑制性神经递质与兴奋性神经递质的平衡,促进突触可塑性,改善学习记忆、认知能力与情感兴趣。综上,针刺治疗能够有效调节Glu与GABA水平,减轻神经兴奋性毒性,恢复兴奋-抑制平衡,促进神经功能恢复,改善抑郁症状。

3.2 针刺调节突触可塑性单胺类神经递质

神经递质是一类由突触前神经元合成并存储于突触小泡内的化学信号分子,其体积小、信号传递作用快速,当动作电位激发时被释放至突触间隙,从而实现神经信息的传递^[43]。5-HT、DA、NE作为单胺类神经递质,共同参与情绪状态的调节,这些神经递质水平的异常与多种精神疾病的发生存

在关联^[44]。研究表明,针刺“百会”“水沟”“神庭”“大椎”可显著升高海马组织中 NE、5-HT 和 DA 含量,调节神经可塑性,改善 PSD 大鼠抑郁样行为^[45]。肖伟等^[46]研究显示针刺“百会”“风府”“神门”“太冲”可有效提高脑皮质 5-HT、NE 含量及海马、中缝核、蓝斑核五羟色胺(5-HT)转运体、5-HT_{1A}受体 mRNA 表达,降低去甲肾上腺素₂受体(NE_{2R})mRNA 表达,促进神经元再生,改善 PSD 大鼠抑郁状态。秦彦强等^[47]观察不同针刺方法对 PSD 大鼠神经递质的影响,结果表明模型组大鼠血清 5-HT、DA 及 NE 水平显著下降,针刺干预后上述指标均得到明显改善,其中,头针疗法对 DA 的调节作用尤为显著,而头针与腹针联合治疗在协同提升 5-HT 和 DA 水平方面有明显优势。综上,5-HT、DA 及 NE 等单胺类神经递质水平的异常降低与 PSD 密切相关,针刺可通过提升上述神经递质的含量及相关受体表达,调节神经可塑性,有效改善抑郁症状。

4 针刺激活脑源性神经营养因子及信号通路表达

BDNF 是一种对神经元生长、存活和维持至关重要的蛋白质,广泛存在于中枢神经系统,尤其是海马、前额叶皮层等与学习记忆相关的脑区,能显著增强大脑的神经发生能力,促进新神经连接的形成并优化现有连接,在突触可塑性的构建与维持中具有重要的作用^[48]。临床研究表明,PSD 患者外周 BDNF 水平显著降低,且入院首日血清 BDNF < 5.86 ng/mL 是脑卒中急性期发生 PSD 的独立危险因素^[49],而针刺能够显著提高血清 BDNF 水平,调节神经生长因子、胰岛素样生长因子-1 等相关蛋白的表达,从而改善 PSD 患者的抑郁症状、神经功能和日常生活能力^[50-51]。

研究表明,电针“四关”可显著增加 PSD 模型大鼠海马内 BDNF 及其特异性受体酪氨酸激酶受体 B (TrkB) 的表达,在治疗初期能够有效改善大鼠的运动状态和探索行为,即刻调节作用明显,其远期调节作用与氟西汀组相当^[52]。从分子生物学角度出发,海马体中环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(CREB)和 BDNF 信号级联受损是抑郁症发生发展的核心病理生理机制之一,由 CREB 信号传导触发的海马体中 BDNF 的转录在调控突触可塑性中具有重要作用^[53]。实验研究观察到,与正常组比较,PSD 模型组大鼠前额叶和海马 BDNF、CREB、BDNF mRNA、CREB mRNA 表达均明显降低,电

针干预后明显升高,且与氟西汀组相比,电针能显著增加前额叶 BDNF mRNA 及 BDNF 表达,提示针刺可以通过调控 CREB-BDNF 信号级联反应,发挥抗抑郁作用^[54]。研究显示,细胞外信号调节激酶(ERK)作为中枢神经系统中的关键信号分子,可介导应激状态下的脑部活动^[55]。另有研究显示,电针可以显著升高 PSD 大鼠海马 BDNF、ERK、p-ERK、CREB、p-CREB、BDNF mRNA、CREB mRNA 的表达,推测针刺可能通过激活 BDNF/ERK/CREB 信号通路,促进该通路中 BDNF、ERK、CREB 等关键因子表达及其磷酸化过程,进而增强 CREB 与 BDNF 的基因转录,提高 BDNF 表达水平,促进神经元再生,修复海马神经元损伤,改善 PSD 大鼠抑郁样行为^[56]。

此外,前体 BDNF (proBDNF) 和成熟 BDNF (mBDNF) 之间的平衡被认为是 PSD 发病的关键机制,mBDNF 通过激活 TrkB 受体及其下游的 PI3K/Akt 信号通路,保护神经发生,增强突触功能,调节神经可塑性;另一方面,proBDNF 通过神经生长因子受体(p75NTR)介导细胞凋亡级联反应,加重抑郁症状^[57];组织型纤溶酶原激活物(tPA)是调控这两者平衡的关键,tPA 通过激活纤溶酶驱动 proBDNF 向 mBDNF 的转化,纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)通过负向调控此过程,加重抑郁症状^[58]。章显宝等^[59]研究显示,针刺干预后 BDNF、TrkB、tPA、PAI-1 及 BDNF、TrkB、tPA、PAI-1 mRNA 表达均升高,提示针刺可能通过调控 tPA/BDNF 通路,恢复 tPA 与 PAI-1 之间的动态平衡,进而促进 PSD 患者的神经功能恢复。以上研究结果表明,针刺可以多靶点调控 BDNF 及其相关信号通路,促进神经发生,调节突触可塑性,修复神经元之间的连接,改善抑郁样行为。

5 针刺调节关键脑区神经细胞自噬

自噬是细胞利用溶酶体降解并回收利用细胞内含物的过程,在神经发育及神经元稳态维持过程中,自噬对调控突触前功能、突触可塑性及突触重塑具有重要作用^[60]。自噬活动在神经元活性降低及神经营养因子缺失等条件下增强,雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制和 AMPK 激活是诱导自噬的两大经典途径^[61-62]。孙培养等^[63]研究显示,PSD 模型大鼠海马神经元中 Beclin-1、微管相关蛋白 1 轻链 3B-II 型(LC3B-II) mRNA 及 LC3B-II/LC3B-I 蛋白表达升高,而磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)、磷酸化蛋白激酶 B(p-Akt)、p-mTOR 表达降低,海马神经元自噬

水平显著增强,针刺“百会”“神庭”“大椎”“水沟”能有效抑制上述自噬相关指标的高表达,同时升高PI3K、p-Akt、p-mTOR表达,提示针刺可以上调PI3K/Akt/mTOR信号通路的活性,调节自噬过程,降低过度激活的自噬水平,保护海马神经元结构完整。

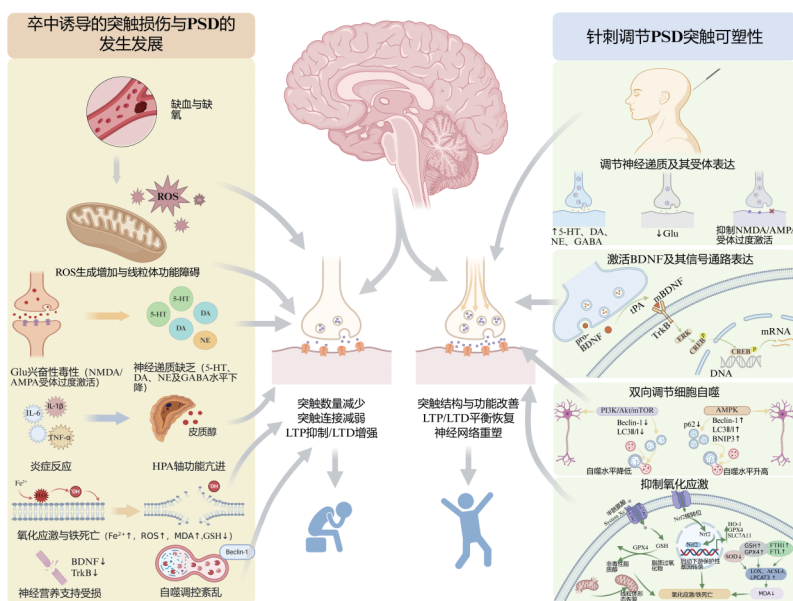
此外,自噬过程可能在中后期发生阻滞,并非单纯的激活。既往研究表明,CUMS也可降低大脑中mTOR活性并导致自噬标志物微管相关蛋白1A/1B轻链3(LC3)的升高与p62的积聚^[64]。LC3结合蛋白p62是自噬的特异性底物,自噬缺陷通常伴随着p62的广泛积累^[65]。实验研究证实,缺血性PSD大鼠缺血侧前额叶皮质p-AMPK/AMPK、LC3-II/LC3-I比值降低、Beclin-1表达下调,P62异常积累;透射电镜观察到前额叶皮质神经元排列松散,核固缩深染,神经元变性、坏死,针刺“百会”“印堂”“合谷”“太冲”后上述指标均得到显著改善,电镜下可见典型自噬小体形成,神经元结构基本保持完整,提示针刺可能通过激活AMPK依赖性自噬通路,增强自噬活动,改善缺血性PSD的神经元损伤^[66]。针刺干预对自噬的激活作用具有多靶点特性,除激活AMPK通路外,还可通过上调细胞线粒

体自噬的必需受体腺病毒E1B-19k相关蛋白3、Beclin-1及LC3等关键自噬相关蛋白的表达,促进自噬小体的形成,发挥神经保护效应,缓解抑郁症状^[67]。以上研究结果表明,针刺可以双向调节细胞自噬,发挥神经保护效应,维持神经元的内在稳态,改善突触可塑性。

综上,推测针刺可通过抑制氧化应激、减轻Glu介导的神经兴奋性毒性,促进转录因子CREB的磷酸化,激活BDNF及下游信号通路PI3K/Akt/mTOR的表达,抑制病理性的过度自噬,调节PSD突触结构与功能可塑性。上述推测具体调控时序、关键作用靶点及各通路之间的交互对话尚有待进一步实验研究予以验证、完善与深化。

6 小结

本文通过总结文献发现,突触可塑性异常与PSD发病密切相关。针刺可通过抑制氧化应激反应及铁死亡,调节神经递质和受体表达,激活BDNF及信号通路表达,调节关键脑区神经细胞自噬,调节突触结构与功能可塑性,恢复LTP/LTD平衡,从而发挥抗抑郁作用。见图1。



注:ROS为活性氧,5-HT为5-羟色胺,DA为多巴胺,NE为去甲肾上腺素,IL-1 β 为白细胞介素-1 β ,IL-6为白细胞介素-6,TNF- α 为肿瘤坏死因子- α ,BDNF为脑源性神经营养因子,TRKB为酪氨酸激酶受体B,Beclin-1为Bcl-2相互作用蛋白1,Glu为谷氨酸,NMDA为N-甲基-D-天冬氨酸,AMPA为 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸,proBDNF为前体BDNF,CREB为海马体中环磷酸腺苷反应元件结合蛋白,ERK为细胞外信号调节激酶,tPA为组织型纤溶酶原激活物,GSH为谷胱甘肽,GPX4为谷胱甘肽过氧化物酶4,MDA为丙二醛,SOD为超氧化物歧化酶,ACSL4为长链酰基辅酶A合成酶4,LOX为脂氧合酶,LPCAT3为溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3,FTH1为铁蛋白重链1,FTL为铁蛋白轻链,Nrf2为核因子E2相关因子2,HO-1为血红素加氧酶-1,LTP为长时程增强,LTD为长时程抑制。

图1 卒中诱导的突触损伤与PSD发生发展及针刺调节突触可塑性示意图

Fig. 1 Schematic Diagram of Stroke-Induced Synaptic Damage, PSD Formation and Development, and Acupuncture-Mediated Modulation of Synaptic Plasticity

针刺调节突触可塑性干预PSD的研究视角集中在神经递质紊乱、神经营养因子缺乏、细胞多途径异常死亡、氧化应激损伤、神经免疫炎性反应等方面,但仍存在多个关键问题亟待深入探索,如目前研究仅从单一分子或孤立通路,缺乏多机制之间交互作用的系统整合,未能从网络层面揭示其协同调控规律;前额叶皮层、海马、杏仁核、伏隔核等脑区均参与情绪调控与奖赏加工,但目前研究多聚焦于前额叶皮层或海马的局部指标变化,缺乏从病灶部位到脑区互作、神经环路这一完整机制链条的深入阐释;从研究技术角度出发,活体神经成像、LTP/LTD电生理记录等直接反映突触结构与功能的证据相对不足;不同研究在选穴、刺激频率、刺激强度、留针时间等方面存在较大差异,尚未形成较统一的标准,导致不同研究结果间的可比性不足;且当前证据主要来源于动物实验,缺乏多中心随机对照试验提供临床支持。未来的研究应从单一分子机制转向多通路网络调控,从分子、突触、神经环路、行为的连续层面开展整合性研究,强化基础研究与临床转化之间的衔接,推动针刺治疗PSD的机制阐释与临床应用向更精准、高效的方向发展。

利益冲突 说明 所有作者声明本文不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Frank D, Gruenbaum B F, Zlotnik A, et al. Pathophysiology and current drug treatments for post-stroke depression: a review[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 15114.
- [2] Zhou H, Wei Y J, Xie G Y. Research progress on post-stroke depression[J]. *Exp Neurol*, 2024, 373: 114660.
- [3] Yi Y H, Zhao W J, Lv S M, et al. Effectiveness of non-pharmacological therapies for treating post-stroke depression: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2024, 90: 99-107.
- [4] Cai W, Mueller C, Li Y J, et al. Post stroke depression and risk of stroke recurrence and mortality: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 50: 102-109.
- [5] Lam Ching W, Li H J, Guo J W, et al. Acupuncture for post-stroke depression: a systematic review and network meta-analysis[J]. *BMC Psychiatry*, 2023, 23(1): 314.
- [6] Higa G S V, Viana F J C, Francis-Oliveira J, et al. Serotonergic neuromodulation of synaptic plasticity [J]. *Neuropharmacology*, 2024, 257: 110036.
- [7] Zsarnovszky A, Alymbaeva D, Jocsak G, et al. Endocrine disrupting effects on morphological synaptic plasticity [J]. *Front Neuroendocrinol*, 2024, 75: 101157.
- [8] Qin S R, Zhang Z C, Zhao Y D, et al. The impact of acupuncture on neuroplasticity after ischemic stroke: a literature review and perspectives [J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 817732.
- [9] Yang Z, Jiang Y X, Xiao Y, et al. Di-Huang-Yin-Zi regulates P53/SLC7A11 signaling pathway to improve the mechanism of post-stroke depression [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319: 117226.
- [10] Chen J M, Li W T, et al. Research progress on the pathogenesis of post-stroke depression [J]. *ACS Omega*, 2025, 10(41): 47777-47789.
- [11] Jahan I, Harun-Ur-Rashid M, Islam M A, et al. Neuronal plasticity and its role in Alzheimer's disease and Parkinson's disease [J]. *Neural Regen Res*, 2026, 21(1): 107-125.
- [12] Hayashi Y. Molecular mechanism of hippocampal long-term potentiation-Towards multiscale understanding of learning and memory [J]. *Neurosci Res*, 2022, 175: 3-15.
- [13] Alkadhi K A. NMDA receptor-independent LTP in mammalian nervous system [J]. *Prog Neurobiol*, 2021, 200: 101986.
- [14] Sun N, Cui W Q, Min X M, et al. A new perspective on hippocampal synaptic plasticity and post-stroke depression [J]. *Eur J Neurosci*, 2023, 58(4): 2961-2984.
- [15] Sun N, Cui W Q, Min X M, et al. A new perspective on hippocampal synaptic plasticity and post-stroke depression [J]. *Eur J Neurosci*, 2023, 58(4): 2961-2984.
- [16] Song Y, Cao H, Zuo C C, et al. Mitochondrial dysfunction: a fatal blow in depression [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 167: 115652.
- [17] Chen Y, Guo X Y, Zeng Y C, et al. Oxidative stress induces mitochondrial iron overload and ferroptotic cell death [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 15515.
- [18] Wang R R, Pu H J, Ye Q, et al. Transforming growth factor beta-activated kinase 1-dependent microglial and macrophage responses aggravate long-term outcomes after ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2020, 51(3): 975-985.
- [19] CHEN Y, GUO X, ZENG Y, et al. Oxidative stress induces mitochondrial iron overload and ferroptotic cell death [J]. *Scientific reports*, 2023, 13(1): 15515.
- [20] Zhou J, Fangma Y J, Chen Z, et al. Post-stroke neuropsychiatric complications: types, pathogenesis, and therapeutic intervention [J]. *Ageing Dis*, 2023, 14(6): 2127-2152.
- [21] Zhou L, Wang T, Yu Y W, et al. The etiology of poststroke-depression: a hypothesis involving HPA axis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 151: 113146.
- [22] Wang M, Gui X W, Wu L X, et al. Amino acid metabolism, lipid metabolism, and oxidative stress are associated with post-stroke depression: a metabolomics study [J]. *BMC Neurol*, 2020, 20(1): 250.
- [23] Speranza L, di Porzio U, Viggiano D, et al. Dopamine: the neuromodulator of long-term synaptic plasticity, reward and movement control [J]. *Cells*, 2021, 10(4): 735.
- [24] Lin M C, Huang S S. Diagnosis and etiology of poststroke depression: a review [J]. *World J Psychiatry*, 2025, 15(7): 107598.
- [25] 蔡娟, 马文, 王观涛, 等. 针刺对脑卒中后抑郁大鼠血清丙二醛、超氧化物歧化酶、谷胱甘肽表达的影响 [J]. *吉林中医药*, 2019, 39(5): 642-645.
- [26] Cai W, Ma W, Wang G T, et al. Acupuncture treats post stroke depression rats by regulating serum MDA, SOD and

- GSH levels (in Chinese) [J]. Jilin Journal of Traditional Chinese Medicine, 2019, 39(5): 642-645.
- [25] 赖珍珍. 铁死亡与海马神经元突触可塑性损伤之间的关系研究[D]. 湖南: 华中师范大学, 2023.
- Lai Z Z. The relationship between ferroptosis and the synaptic plasticity injury of hippocampal neurons[J]. Hunan: Huazhong Normal University, 2023.
- [26] Dixon S J, OLMANN J A. The cell biology of ferroptosis [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2024, 25(6): 424-442.
- [27] Ding K Y, Liu C B, Li L, et al. Acyl-CoA synthase ACSL4: an essential target in ferroptosis and fatty acid metabolism[J]. Chin Med J, 2023, 136(21): 2521-2537.
- [28] Yang W S, Kim K J, Gaschler M M, et al. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(34): E4966-E4975.
- [29] 吴若楠, 武莉华, 齐士魁, 等. “疏肝调神”针刺调控脂质过氧化抑制前额叶皮层神经元铁死亡改善大鼠脑卒中后抑郁[J]. 针刺研究, 2025, 50(9): 1037-1045.
- Wu R N, Wu L H, Qi S K, et al. “Shugan Tiaoshen” needling regulates lipid oxidative stress and inhibits ferroptosis of prefrontal neurons to improve post-stroke depression [J]. Acupuncture Research, 2025, 50(9): 1037-1045.
- [30] Wang R X, Gu X, Zhang S X, et al. Deletion of BACH1 alleviates ferroptosis and protects against LPS-triggered acute lung injury by activating Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2023, 644: 8-14.
- [31] Kajarabille N, Latunde-Dada G O. Programmed cell-death by ferroptosis: antioxidants as mitigators [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(19): 4968.
- [32] Li J C, Lu K M, Sun F L, et al. Panaxydol attenuates ferroptosis against LPS-induced acute lung injury in mice by Keap1-Nrf2/HO-1 pathway [J]. J Transl Med, 2021, 19(1): 96.
- [33] 张璟婷, 张弛, 薄化君, 等. 醒脑开窍针刺通过 Nrf2/HO-1 通路对卒中后抑郁大鼠行为学和单胺类神经递质释放的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2024, 33(18): 2483-2488, 2495.
- Zhang J T, Zhang C, Bo H J, et al. Effects of acupuncture for wakening brain and opening orifices on behavioral changes and monoamine neurotransmitter release in rats with post-stroke depression through Nrf2/HO-1 pathway (in Chinese) [J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2024, 33(18): 2483-2488, 2495.
- [34] Zhu L, Han B, Wang L P, et al. The association between serum ferritin levels and post-stroke depression [J]. J Affect Disord, 2016, 190: 98-102.
- [35] Gao J, Song X L, Feng Y X, et al. Electroacupuncture ameliorates depression-like behaviors in rats with post-stroke depression by inhibiting ferroptosis in the prefrontal cortex [J]. Front Neurosci, 2024, 18: 1422638.
- [36] McIntyre R S, Jain R. Glutamatergic modulators for major depression from theory to clinical use [J]. CNS Drugs, 2024, 38(11): 869-890.
- [37] Pałucha-Poniewiera A, Bobula B, Rafał-Ulińska A. The antidepressant-like activity and cognitive enhancing effects of the combined administration of (R)-ketamine and LY341495 in the CUMS model of depression in mice are related to the modulation of excitatory synaptic transmission and LTP in the PFC [J]. Pharmaceuticals, 2023, 16(2): 288.
- [38] Tie S S, Pan Y J, Pang C G, et al. The impact of *Weizmannia coagulans* BC99 on anxiety and depression: an 8-week clinical pilot study through the gut microbiota-brain axis [J]. Nutrients, 2025, 17(19): 3087.
- [39] 胡建芳, 胡翠雯, 叶永法, 等. 针刺联合疏肝活血汤治疗卒中后抑郁患者的疗效及对患者外周和中枢神经递质的影响[J]. 广西医学, 2025, 47(11): 1615-1620.
- Hu J F, Hu C W, Ye Y F, et al. Efficacy of acupuncture combined with Shugan Huoxue Decoction for the treatment of patients with post-stroke depression and its effect on patients' peripheral and central neurotransmitters (in Chinese) [J]. Guangxi Medical Journal, 2025, 47(11): 1615-1620.
- [40] 严嘉宁, 赵立峰, 余涛, 等. 电针对脑卒中后抑郁大鼠谷氨酸类神经递质及其受体的表达影响[J]. 宁波大学学报(理工版), 2018, 31(3): 72-75.
- Yan J N, Zhao L F, Yu T, et al. Effects of electroacupuncture on glutamate (Glu) and N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) in hippocampal of PSD rats (in Chinese) [J]. Journal of Ningbo University (Natural Science & Engineering Edition), 2018, 31(3): 72-75.
- [41] Mamelak M. Depression and the glutamate/GABA-glutamine cycle [J]. Curr Neuropharmacol, 2024, 23(1): 75-84.
- [42] 肖伟. 针刺对卒中后抑郁大鼠行为学及海马区神经递质的影响[J]. 上海针灸杂志, 2017, 36(6): 751-756.
- Xiao W. Effect of acupuncture on behaviors and hippocampal neurotransmitters in rats with post-stroke depression (in Chinese) [J]. Shanghai Journal of Acupuncture and Moxibustion, 2017, 36(6): 751-756.
- [43] Wong C, Chiu I M. Neurotransmitter and neuropeptide regulation of gut immunity [J]. Curr Opin Neurobiol, 2025, 92: 103036.
- [44] Loula R, Monteiro L H A. Monoamine neurotransmitters and mood swings: a dynamical systems approach [J]. Math Biosci Eng, 2022, 19(4): 4075-4083.
- [45] 孙培养, 蔡荣林, 李佩芳, 等. “通督调神”针刺对脑卒中后抑郁大鼠海马神经元保护作用及单胺类神经递质的影响[J]. 中国针灸, 2019, 39(7): 741-747.
- Sun P Y, Cai R L, Li P F, et al. Protective effects on hippocampal neurons and the influence on hippocampal monoamine neurotransmitters with acupuncture for promoting the circulation of the governor vessel and regulating the mental state in rats with post-stroke depression [J]. Chinese Acupuncture & Moxibustion, 2019, 39(7): 741-747.
- [46] 肖伟, 章显宝, 王震, 等. 针刺对卒中后抑郁大鼠脑组织神经递质基因表达影响[J]. 中国针灸, 2017, 37(6): 637-641.
- Xiao W, Zhang X B, Wang Z, et al. Effect of acupuncture treatment on gene expression of neurotransmitters of brain tissue in rats with post-stroke depression [J]. Chinese Acupuncture & Moxibustion, 2017, 37(6): 637-641.
- [47] 秦彦强, 董浩, 孙迎春, 等. 不同针刺方案对卒中后抑郁大鼠神经递质及相关炎症因子的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2023, 29(1): 30-37.

- Qin Y Q, Dong H, Sun Y C, et al. Effects of different acupuncture schemes on neurotransmitters and related inflammatory factors in rats with post-stroke depression (in Chinese) [J]. Chinese Journal of Rehabilitation Theory and Practice, 2023, 29(1): 30-37.
- [48] Oyovwi M O, Ogenma U T, Onyenweny A. Exploring the impact of exercise-induced BDNF on neuroplasticity in neurodegenerative and neuropsychiatric conditions [J]. Mol Biol Rep, 2025, 52(1): 140.
- [49] Yang L L, ZHANG J Z, SUN D M, et al. Low serum BDNF may indicate the development of PSD in patients with acute ischemic stroke [J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2011, 26(5): 495-502.
- [50] 刘永阔, 秦丽娜, 蔡渊斌, 等. 针刺联合氟哌噻吨美利曲辛片治疗卒中后抑郁的疗效及对患者血清单胺类神经递质和神经营养因子的影响[J]. 河北中医, 2022, 44(12): 2059-2062, 2086.
- Liu Y K, Qin L N, Cai Y B, et al. Effect of acupuncture combined with Deanxit in the treatment of post-stroke mild depression and its effect on blood monoamine neurotransmitters and neurotrophic factors (in Chinese) [J]. Hebei Journal of Traditional Chinese Medicine, 2022, 44(12): 2059-2062, 2086.
- [51] Xie J J, Li J X, Sun Q, et al. Clinical efficacy of mind-regulating acupuncture on post-stroke depression based on the "microbiota-gut-brain axis" theory: a randomized controlled study[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2025, 21: 1349-1358.
- [52] Kang Z, Ye H M, Chen T, et al. Correction to: effect of electroacupuncture at siguan acupoints on expression of BDNF and TrkB proteins in the hippocampus of post-stroke depression rats[J]. J Mol Neurosci, 2021, 71(10): 2172.
- [53] Gao Z W, Peng J, Zhang Y, et al. Hippocampal SENP3 mediates chronic stress-induced depression-like behaviors by impairing the CREB-BDNF signaling[J]. Neuropsychopharmacology, 2025, 262: 110203.
- [54] 徐鸣曙, 张卫, 张杏林, 等. 电针对PSD大鼠前额叶和海马BDNF、CREB表达调控的影响[J]. 上海针灸杂志, 2020, 39(5): 618-625.
- Xu M S, Zhang W, Zhang X L, et al. Effect of electroacupuncture on the modulation of the expressions of BDNF and CREB in PSD rat prefrontal lobe and hippocampus (in Chinese) [J]. Shanghai Journal of Acupuncture and Moxibustion, 2020, 39(5): 618-625.
- [55] Ma M, Quan H F, Chen S J, et al. The anxiolytic effect of polysaccharides from *stellariae Radix* through monoamine neurotransmitters, HPA axis, and ECS/ERK/CREB/BDNF signaling pathway in stress-induced male rats [J]. Brain Res Bull, 2023, 203: 110768.
- [56] 张英杰. 基于BDNF/ERK/CREB信号转导通路探讨电针对PSD大鼠海马BDNF表达的调控机制[J]. 江苏中医药, 2020, 52(3): 81-85..
- ZHANG Y J. A probe into electric needling to regulatory mechanism expressed by BDNF in the hippocampi in PSD rats based on BDNF/ERK/CREB signal transduction pathway (in Chinese) [J]. Jiangsu Journal of Traditional Chinese Medicine, 2020, 52(3): 81-85..
- [57] Chen X, Zhao W, Hou Z Z, et al. Xingshen Jieyu Decoction ameliorates post-stroke depression by modulating proBDNF/BDNF signaling via PI3K/Akt pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2026, 357: 120884.
- [58] Yang Z L, Gao C Q, Li Z P, et al. The changes of tPA/PAI-1 system are associated with the ratio of BDNF/proBDNF in major depressive disorder and SSRIs antidepressant treatment [J]. Neuroscience, 2024, 559: 220-228.
- [59] 章显宝, 王震, 郑之俊, 等. 针刺对卒中后抑郁患者tPA/BDNF通路相关神经调节因子的影响[J]. 科学技术与工程, 2021, 21(15): 6230-6235.
- Zhang X B, Wang Z, Zheng Z J, et al. Effect of acupuncture on related neuroregulatory factors of tPA/BDNF pathway in patients with post-stroke depression (in Chinese) [J]. Science Technology and Engineering, 2021, 21(15): 6230-6235.
- [60] Bai I, Keyser C, Zhang Z Y, et al. Epigenetic regulation of autophagy in neuroinflammation and synaptic plasticity [J]. Front Immunol, 2024, 15: 1322842.
- [61] Yang L, Guo C, Zheng Z W, et al. Stress dynamically modulates neuronal autophagy to gate depression onset [J]. Nature, 2025, 641(8062): 427-437.
- [62] Hwang J Y, Yan J Q, Zukin R S. Autophagy and synaptic plasticity: epigenetic regulation [J]. Curr Opin Neurobiol, 2019, 59: 207-212.
- [63] 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 P Y, Li P F, 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]. Chinese Acupuncture & Moxibustion, 2020, 40(11): 1205-1210.
- [64] Li M M, Wang X, Chen X D, et al. Lysosomal dysfunction is associated with NLRP3 inflammasome activation in chronic unpredictable mild stress-induced depressive mice [J]. Behav Brain Res, 2022, 432: 113987.
- [65] Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues [J]. Cell, 2011, 147(4): 728-741.
- [66] 丁志敏, 高静, 康雯霖, 等. “疏肝调神”针刺调节AMPK依赖性自噬改善缺血性脑卒中后抑郁的机制研究[J]. 针刺研究, 2024, 49(12): 1266-1273.
- Ding Z M, Gao J, Kang W L, et al. “Shugan Tiaoshen” needling improves depression after ischemic stroke by regulating AMPK-dependent autophagy [J]. Acupuncture Research, 2024, 49(12): 1266-1273.
- [67] 武莉华. “智三针”通过自噬途径抑制卒中后抑郁大鼠海马神经元炎性坏死的机制研究[J]. 海南医学院学报, 2024, 30(13): 961-969.
- WU L H, GAO J, WANG M Y, et al. Mechanism of “Zhi San Zhen” inhibited hippocampal neuronal inflammatory necrosis through regulating autophagy in rats with ischemic post-stroke depression (in Chinese) [J]. Journal of Hainan Medical University, 2024, 30(13): 961-969.

收稿日期:2026-02-02 修回日期:2026-04-17