

针灸对神经再生和修复的作用及其信号通路的前沿研究

苏鑫¹, 杨森¹, 全培薇¹, 杨净钧¹, 黄美虹¹, 唐红珍^{2*}

(1. 广西中医药大学针灸推拿学院, 广西 南宁 530000; 2. 广西中医药大学附属瑞康医院, 广西 南宁 530000)

【摘要】 神经系统疾病(NSD)包括神经损伤及神经退行性疾病,是全世界复杂且普遍的疾病之一。文章旨在系统总结针灸在神经疾病治疗中的研究进展,通过分析针灸调控的信号通路(如 BDNF/TrkB、PI3K/Akt 等),探讨针灸在神经再生和修复中的潜在机制,为后期研究提供有力的理论依据和实践指导。

【关键词】 针灸; 神经再生; 神经修复; 神经系统疾病

DOI:10.70976/j.1008-0805.SZGYGY-2025-1022

CSTR:32392.14.j.1008-0805.SZGYGY-2025-1022

【中图分类号】R259;R45 **【文献标识码】**A **【文章编号】**1008-0805(2025)10-1938-06

神经系统疾病(nervous system disease, NSD)是全世界复杂且普遍的疾病之一,由于老龄化、饮食结构和工作压力等,其发病率逐年上升且年轻化。据统计,神经系统疾病是 DALYs(即生命损失年数和残疾寿命年数之和)的主要原因和第二大死因,1990 至 2016 年间神经系统疾病导致的死亡率和残疾率增加 39% 及 15%^[1]。近年来,神经系统疾病如阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)、中风、神经损伤等,严重影响了患者的生活质量,成为全球(尤其对于亚洲)医疗疾病负担的焦点^[2]。尽管传统的药物治疗在一定程度上能够缓解症状,但其副作用、长期疗效及其价格费用问题仍然存在。针灸作为一种古老的传统中医治疗方法,在全球范围内逐渐获得认可并广泛应用于多种疾病;特别是在神经系统疾病的治疗中,针灸表现出了显著的疗效^[3]。本综述将系统回顾和总结针灸在神经疾病治疗中促进神经再生和修复的作用机制和信号通路,为针灸疗法在神经疾病中的应用提供新的思路和理论支持。

1 神经再生和修复概述

神经修复和神经再生是神经损伤恢复的关键过程,是神经元通过自身的修复机制再生、轴突生长和重新建立功能连接的过程^[4]。中枢神经系统(CNS)和外周神经系统(PNS)的神经修复和再生的机制不同,外周神经系统的再生和修复能力较强,主要依靠雪旺细胞(Schwann cells, SCs)的增殖和分化,释放多种生长因子和细胞因子,促进轴突的再生和神经纤维的修复^[5]。相比之下,中枢神经系统的再生和修复能力较弱,主要由于中枢神经系统中存在的抑制性分子环境

和神经胶质细胞的反应,但通过调节神经营养因子,如神经生长因子(NGF)、胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)、脑源性神经营养因子(BDNF)等,及相关信号通路(如 PI3K/Akt、MAPK),可以在一定程度上促进神经修复^[6]。

2 针灸对神经再生和修复的作用机制

针灸基于经络学说、气血理论和阴阳五行学说等理论,调节气血、平衡阴阳,贯通全身的经脉通道,负责传递气血和调节人体功能^[7]。现代研究表明,针灸的疗效不仅限于传统中医理论,还涉及多种生物医学机制。

2.1 针灸对中枢神经系统的影响

对于中枢神经系统的损伤,诸如中风、脑外伤和脊髓损伤,常常导致严重的功能障碍。针灸通过调节神经营养因子、抑制神经炎症、平衡神经递质和恢复血脑屏障功能,促进中枢神经系统的再生和修复。研究发现,针刺百会(GV20)和足三里(ST36)可以增加海马区 BDNF 的表达,有助于改善中风后的认知功能^[8]。针灸还可以通过抑制炎症因子的释放(如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6)和促进抗炎因子的生成(如 IL-10),减轻神经炎症,创造有利于神经再生的环境^[9]。此外,针灸通过影响多巴胺、谷氨酸和 γ -氨基丁酸等神经递质的水平,改善神经元的功能状态。例如,针刺显著降低了纹状体病变侧异常升高的谷氨酸(Glu)和乙酰胆碱(ACh)水平,从而缓解中枢神经系统损伤后的认知障碍和情绪失调^[10]。对于中枢神经系统损伤后血脑屏障受损,针灸可以通过调节血脑屏障相关蛋白的

收稿日期:2024-08-09; 修订日期:2025-01-04

基金项目:广西协同创新中心项目(05024040)

作者简介:苏鑫(1999-),男(汉族),广西桂林人,广西中医药大学针灸推拿学院在读硕士研究生,学士学位,主要从事针灸推拿理论与应用研究工作。

*通讯作者简介:唐红珍(1967-),女(汉族),广西桂林人,广西中医药大学附属瑞康医院教授,博士学位,主要从事针灸推拿理论与应用研究工作。

表达,恢复血脑屏障的功能,减少有害物质对神经元的损害,从而促进神经再生^[11]。

2.2 针灸对外周神经系统的影响

针灸可以通过多种机制促进外周神经系统损伤后的神经再生和修复,包括加速轴突再生、增加神经营养因子,调节炎症和氧化应激等。短暂低频率的电刺激可促进受伤的周围神经的轴突的生长和再生率^[12]。研究表明,针刺特定穴位能够显著加速轴突的再生,并促进施旺细胞的增殖和分化,抑制 SCs 凋亡^[13]。针灸还可以通过激活相关的神经营养因子来促进神经再生和轴突生长^[14]。此外,针刺可以通过抑制炎症因子的释放(如肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 β)和增强抗氧化酶的活性(如超氧化物歧化酶),减轻炎症和氧化应激,从而保护神经组织,促进神经再生^[15]。

3 针灸调控的相关信号通路基础研究

3.1 BDNF/TrkB 信号通路

脑源性神经营养因子(BDNF)及其受体原肌球蛋白相关激酶 B(TrkB)信号在大脑多数区域广泛而较高水平地表达,在神经元成熟和可塑性中起着核心作用,对突触连接和可塑性的影响巨大^[16]。BDNF 有两种存在方式,前体蛋白(pro-BDNF)和裂解后的成熟蛋白(mBDNF)。mBDNF 对 TrkB 受体具有高亲和力,与 TrkB 受体结合并激活诱导其磷酸化,刺激下游细胞内信号通路,增强突触可塑性并促进神经元保护等正向调节,如 MAPK/ERK、磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)-Akt 通路和 PLC γ -Ca²⁺ 通路^[17]。相反,pro-BDNF 与 p75 神经营养因子受体(p75NTR)具有高亲和力,介导着信号转导在神经元方面的负面影响,两者调控着平衡与稳态^[18]。对于中枢神经系统,针灸通过调节 BDNF/TrkB 信号通路,能够显著提高 BDNF 的表达水平,激活 TrkB 受体,从而启动一系列下游信号通路,促进神经再生和修复,减轻神经损伤引起的功能障碍。对于创伤性脑损伤(TBI)模型中发现,针刺大鼠百会、人中、合谷、足三里可以持续激活大脑中 BDNF/TrkB 通路来增强神经损伤的恢复^[19]。在缺血性脑卒中大鼠模型中发现针刺使缺血侧大脑皮层中 BDNF、TrkB 及相关促进神经恢复的蛋白磷酸化 cAMP 反应元件结合蛋白(p-CREB)、磷酸化细胞外调节蛋白激酶 1/2(p-ERK1/2)的表达升高,明显改善了脑缺血大鼠的神经功能^[20]。海马环磷腺苷效应元件结合蛋白(CREB)作为抑郁相关情绪障碍的重要蛋白,在脑卒中后抑郁(PSD)大鼠模型中发现,基于中医特色“通督调神”理论针灸的治疗增强了 CREB/BDNF/TrkB 信号通路活性,抑制了海马神经组织氧化应激,修复了大鼠海马神经元的损伤,改善了 PSD 大鼠抑郁样行为^[21]。抑郁症会导致脑外侧缰核(LHb)功能障碍,研究发现

针灸可以恢复大鼠外侧缰核 LHb 神经元的可塑性,降低 pro-BDNF 的表达,维持 BDNF 和 pro-BDNF 的平衡^[22]。对于神经病理性疼痛,针灸可以通过阻断 BDNF-TrkB 信号通路来实现的镇痛作用,在慢性缩窄损伤(CCI)大鼠模型中,电针(EA)的治疗抑制了脊髓中小胶质细胞的活化及 BDNF 和 TrkB 在 mRNA 和蛋白质水平的表达^[23]。此外,电针还可通过 BDNF/TrkB 通路抑制炎症反应从而保护及促进神经修复^[24]。总体而言,BDNF/TrkB 信号通路是参与各种生理和病理过程的关键通路,针灸可以调节该通路以促进神经修复和缓解不同条件下的症状。

3.2 PI3K/Akt 信号通路

磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(PKB 或 AKT)信号通路在细胞存活、增殖和代谢中发挥关键作用^[25]。该通路通过促进抗凋亡基因的表达,抑制促凋亡基因的活性,从而保护神经细胞免受损伤^[25]。PI3K 作为一种脂质激酶,通过激活其下游靶蛋白激酶(如 Caspase-9、NF- κ B、mTOR 等)来调节细胞增殖、分化、迁移和程序性死亡,调节神经系统中细胞存活、自噬、神经修复、神经元增殖和分化以及突触可塑性^[26]。针灸通过激活 PI3K/Akt 信号通路,可以增强神经细胞的存活能力,促进神经再生和修复^[27]。在一项针对脑缺血再灌注(IR)损伤大鼠的研究中,电针激活了缺血性脑组织中的 PI3K/Akt 信号传导,提高了 BDNF 和 GDNF 的分泌,上调了抗凋亡 Bcl-2/Bax 比值^[28]。进一步分析发现,针刺通过上调 PI3K/Akt 信号通路,抑制了缺血灶中脑细胞凋亡,改善了神经功能缺损和脑梗死^[29]。此外,针灸对于脑梗死后缺血再灌注的神经血管的修复也与 PI3K/AKT 信号通路的激活相关^[30]。同样在脊髓损伤(SCI)模型中也与该通路相关,且针刺可以通过抑制线粒体凋亡通路来促进 SCI 的修复,抑制炎症反应,减少损伤区的神经细胞凋亡,促进神经恢复^[31]。针灸对 PI3K/Akt 信号通路的调节作用还涉及其他下游分子,如 mTOR(哺乳动物雷帕霉素靶蛋白)和 GSK-3 β (糖原合成酶激酶 3 β)。研究表明,针刺通过激活 PI3K/Akt 信号通路,可以进一步激活 mTOR,促进蛋白质合成和细胞生长^[32]。进一步研究还发现针灸可以改善脑卒中后抑郁(PSD)模型大鼠抑郁症状,其机制与激活 PI3K/Akt/mTOR 通路抑制海马神经元自噬相关^[33]。此外,针刺可以抑制 GSK-3 β 的活性,减少其对神经细胞的不利影响。例如阿尔茨海默病的认知障碍,针刺显著上调了突触后密度蛋白 95、突触素和 GAP43 的蛋白表达,抑制了神经凋亡和神经炎症,增强了 PI3K/AKT 信号的激活水平和 GSK-3 β 的磷酸化失活^[34]。PI3K 的激活还可以增加下游效应子(CREB 和 BDNF)的表达,EA 通过激活 PI3K-AKT 通路诱导小胶质细胞 BDNF 表达,从而促进 LTP

和突触可塑性来恢复海马 CA1 区域的突触可塑性^[35]。针灸还可以减少 PD 模型中的多巴胺能神经元变性,PI3K/Akt 信号通路也在其运动功能改善中发挥核心作用^[36]。总的来说,针灸通过调节 PI3K/Akt 信号通路,可以显著促进神经再生和修复。

3.3 MAPK 信号通路

丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路在细胞增殖、分化、凋亡以及应激反应中起着重要作用^[37]。MAPK 家族包括细胞外信号调节激酶(ERK)、p38 MAPK 和 c-Jun N 末端激酶(JNK),介导着信号由细胞外到细胞内的传递靶标,通过多种信号通路调节细胞活动^[37]。在大脑中动脉闭塞/再灌注大鼠模型中发现,针刺曲池(LI11)和足三里(ST36)能够调节 ERK/JNK/p38 信号通路,减少梗死周围皮层的凋亡细胞,逆转了损伤后 Bcl-2 的下调和 caspase-3 和 Bim 的上调,缓解了神经元凋亡^[38]。即使作为预处理,EA 对脑缺血再灌注损伤也能通过抗氧化应激和抑制 P38 MAPK 激活而产生的抗炎症从而起到神经保护作用^[39]。p66Shc 是 SHC1 基因的 mRNA 亚型具有促氧化和促凋亡活性的蛋白质产物,在 JNK 的介导下磷酸化促进 ROS 产生^[40]。在 SCI 大鼠模型中,电针治疗下 P38 MAPK 介导的炎症反应和小胶质细胞活化以及 JNK/p66SHC 介导的氧化应激损伤均减弱,且其作用效果与针刺频率相关^[41]。此外,研究发现针灸促进大脑神经元和大脑功能连接,这种大脑神经激活受外周 ERK 信号调控^[42]。局部针灸对神经根型颈椎病(CSR)大鼠有较好的镇痛作用,降低了脊髓神经元和小胶质细胞中 p-p38 的表达和 MCP-1 水平,缓解了 CSR 的运动神经元损伤和局部脊髓炎症水平^[43]。进一步研究揭示,对于外周神经损伤修复中,针刺抑制了坐骨神经损伤的大鼠模型 p38MAPK 通路的激活,降低了髓核细胞中 ROS 的水平和髓核细胞凋亡,促进细胞外基质代谢平衡^[44]。针刺环跳穴(GB30)能明显改善坐骨神经功能,抑制 p38MAPK 通路的表达,对坐骨神经损伤大鼠背根神经节细胞凋亡有抑制作用,同时针刺的深浅也会影响作用效果^[45]。此外,针灸在改善大鼠抑郁症方面,MAPK 信号通路同样参与其中^[46]。EA 可能通过调节海马体和额叶皮层 p38 MAPK 和转录激活因子 3(STAT3)通路的表达,抑制糖尿病认知障碍(CI)大鼠促炎细胞因子的过量产生,保护神经功能^[67]。这些研究结果表明,针灸通过调控 MAPK 信号通路的不同分支,实现对神经损伤的多重保护和修复。

3.4 其他相关信号通路

除了以上信号通路,针灸在神经再生和修复过程中还涉及多种其他信号通路的调控,如 Wnt/ β -catenin 信号通路、Notch 信号通路和 NF- κ B 信号通路

等^[48,49]。这些信号通路在神经细胞的增殖、分化、抗炎、抗氧化、抗凋亡和突触可塑性中发挥重要作用^[50]。

3.4.1 Wnt/ β -catenin 信号通路

Wnt/ β -catenin 信号通路在神经发生和轴突引导中起关键作用。当 Wnt/ β -catenin 通路被激活,抑制糖原合成酶激酶-3(GSK3), β -catenin 的细胞质积累并转位到细胞核中,激活下游基因,如细胞周期蛋白 D1 和 c-myc,促进神经细胞的增殖^[51]。研究发现,针刺能够显著提高 Wnt/ β -catenin 信号通路的活性,逆转了脑缺血降低的 Wnt1 和 β -catenin 的转录,增加 GSK3 的表达,促进了皮质梗死周围区域神经祖细胞(NPC)的增殖^[52]。在对脑缺血的预处理中,EA 同样可以通过 Wnt/ β -catenin 对海马神经元起到保护作用,改善了神经系统结果,抑制了细胞凋亡,逆转了再灌注后的学习和记忆功能的缺陷,为局灶性脑缺血快速耐受提供了依据^[48]。此外,EA 在大鼠大脑中动脉闭塞模型中通过上调 β -catenin 及下调支架蛋白(Axin2)蛋白的表达,电针刺激保护了大鼠大脑中神经血管,改善神经功能缺损症状,减少脑梗死体积^[53]。

3.4.2 Notch 信号通路

Notch 信号通路在控制内源性神经干细胞(NSCs)增殖和分化中起重要作用,Notch 受体有 4 种,分别为 Notch1、Notch2、Notch3、Notch4^[54]。针灸通过调控 Notch 信号通路,可以促进神经干细胞的分化和成熟,促进神经再生和修复。例如,在脊髓损伤模型中,NSCs 增殖并分化为星形胶质细胞,EA 逆转这一机制并促进 NSCs 的增殖来修复受损的脊髓^[49]。EA 还可以预处理脑缺血模型,通过 Notch 通路介导的 HIF-1 α 上调,可以在轻度缺氧后短时间内保护神经元的活性,抑制细胞凋亡,减少脑缺血性损伤^[55]。此外,电针针刺环跳穴(GB30)和夹脊(Ex-B05)可促进 SCI 大鼠脊髓中内源性 NSCs 和少突胶质细胞的增殖^[56]。相反,在大脑中动脉闭塞诱发中风大鼠模型中,针刺显著提高了 Notch1 和 Hes1 的表达水平,促进海马齿状回(DG)区域的 NSC 增殖和神经发生,这简明了针灸治疗通过 Notch 信号通路对 NSCs 增殖和分化的影响及其潜在机制是复杂的^[57]。

3.4.3 核因子 κ B(NF- κ B)信号通路

核因子 κ B(NF- κ B)信号通路在炎症反应和细胞存活中起关键作用,针灸通过调控 NF- κ B 信号通路,可以减轻神经损伤后的炎症反应,促进神经再生和修复^[58]。在一项研究中,针刺显著抑制了脑缺血再灌注损伤模型中 NF- κ B 的活性,减少了炎症因子的释放,保护了神经细胞^[59]。电针可抑制 AD 大鼠神经胶质细胞的活化,并使海马 CA1 和 DG 区域的小胶质细胞向 M2 表型极化,同时降低了促炎细胞因子和增加了抗炎细胞因子,这些与 NF- κ B 通路和 Stat6 通路相关^[60]。

同样在糖尿病周围神经病变(DPN)模型中,艾灸通过靶向抑制 NF- κ B 通路和激活 Nrf2 通路来减轻神经炎症,保护了坐骨神经结构,改善了其神经传导^[61]。总的来说,针灸通过调控多种信号通路,可以实现对神经损伤的多重保护和修复作用。

4 针灸在神经再生和修复中的临床研究

临床研究表明,针灸在治疗各种神经损伤和神经退行性疾病方面具有显著的疗效^[1]。在神经系统疾病中,中风是死亡率和残疾率较高的原因之一^[62]。缺血性卒中多是由于脑动脉栓塞、血氧供应不足导致脑细胞内环境的平衡打破,出现兴奋性毒性、炎症、氧化应激、凋亡等病理生理过程,最后导致神经元死亡、神经功能缺陷^[63]。许多临床研究表明,针灸能够显著改善中风患者的运动功能和生活质量,一项关于电针治疗中风后偏瘫的研究发现,接受电针治疗的患者在 Fugl-Meyer 评分和改良 Barthel 指数(MBI)上均显著优于对照组^[64]。这一研究结果表明,针灸已被证明能够通过刺激特定穴位,促进缺血后中枢神经系统的重塑和功能重建^[65]。针灸可以治疗大脑神经元损伤,并提高认知能力^[65]。在周围神经损伤中的应用中针灸也显示出良好的效果。针灸在腕管综合征(CTS)等疾病中的临床有效性已被证明,针灸有助于神经修复,改善感觉和运动功能,如握力、电生理功能等^[66]。在治疗神经痛方面针灸也有显著效果,在对糖尿病性周围神经病变的研究发现,针灸能够有效缓解患者的疼痛症状,并改善神经传导速度^[67]。对于神经退行性疾病如帕金森病的治疗中,针灸能够显著改善帕金森病患者的运动功能和生活质量^[68]。针灸还可以通过调节多巴胺神经元的活动,改善运动障碍和非运动症状,进而提高患者的生活质量^[69]。另外,一项研究评估了针灸对创伤性脑损伤(TBI)患者的影响,结果表明针灸治疗能够显著改善 TBI 患者的认知功能和日常生活能力^[70]。这可能与针灸对脑血流量和神经可塑性的调节有关。

尽管针灸在神经修复中的临床研究取得了显著进展,但仍存在一些挑战和问题。首先,许多研究在设计上存在局限性,如样本量较小、随访时间不足、对照组设置不合理等。其次,针灸的作用机制仍需进一步深入研究,以明确其在神经修复中的具体作用途径和生物学基础。

综上所述,针灸在神经修复中的临床研究结果表明,其在治疗中风后遗症、周围神经损伤、神经痛和神经退行性疾病方面具有显著的疗效。未来,需要更多高质量的大规模随机对照试验和机制研究,以进一步验证针灸的疗效,并揭示其作用机制,从而推动针灸在神经医学领域的应用和发展。

参考文献:

- [1] Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016; a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(5): 459.
- [2] CHARLSON F J, BAXTER A J, CHENG H G, et al. The burden of mental, neurological, and substance use disorders in China and India: a systematic analysis of community representative epidemiological studies[J]. *Lancet*, 2016, 388(10042): 376.
- [3] GUO X, MA T. Effects of Acupuncture on Neurological Disease in Clinical – and Animal – Based Research[J]. *Front Integr Neurosci*, 2019, 13:47.
- [4] SOFRONIEW M V. Dissecting spinal cord regeneration[J]. *Nature*, 2018, 557(7705): 343.
- [5] JESSEN K R, MIRSKEY R. The repair Schwann cell and its function in regenerating nerves [J]. *J Physiol*, 2016, 594(13): 3521.
- [6] LIU K, TEDESCHI A, PARK K K, et al. Neuronal intrinsic mechanisms of axon regeneration [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2011, 34: 131.
- [7] LONGHURST J C. Defining meridians: a modern basis of understanding[J]. *J Acupunct Meridian Stud*, 2010, 3(2): 67.
- [8] LI X, GUO F, ZHANG Q, et al. Electroacupuncture decreases cognitive impairment and promotes neurogenesis in the APP/PS1 transgenic mice[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14: 37.
- [9] ZHAO J, WANG L, LI Y. Electroacupuncture alleviates the inflammatory response via effects on M1 and M2 macrophages after spinal cord injury[J]. *Acupunct Med*, 2017, 35(3): 224.
- [10] SUN Z, JIA J, GONG X, et al. Inhibition of glutamate and acetylcholine release in behavioral improvement induced by electroacupuncture in parkinsonian rats[J]. *Neurosci Lett*, 2012, 520(1): 32.
- [11] PENG Y, WANG H, SUN J, et al. Electroacupuncture reduces injury to the blood–brain barrier following cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. *Neural Regen Res*, 2012, 7(36): 2901–6.
- [12] WU J J, LU Y C, HUA X Y, et al. Cortical remodeling after electroacupuncture therapy in peripheral nerve repairing model [J]. *Brain Res*, 2018, 1690: 61.
- [13] TIAN M Y, YANG Y D, QIN W T, et al. Electroacupuncture Promotes Nerve Regeneration and Functional Recovery Through Regulating lncRNA GAS5 Targeting miR-21 After Sciatic Nerve Injury [J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(2): 935.
- [14] YANG Y, RAO C, YIN T, et al. Application and underlying mechanism of acupuncture for the nerve repair after peripheral nerve injury; remodeling of nerve system [J]. *Front Cell Neurosci*, 2023, 17: 1253438.
- [15] YANG L, ZHOU D, CAO J, et al. Revealing the biological mechanism of acupuncture in alleviating excessive inflammatory responses and organ damage in sepsis: a systematic review [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1242640.
- [16] MITRE M, MARICA A, CHAO M V. Neutrophin signalling: novel insights into mechanisms and pathophysiology[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131(1): 13.
- [17] HUANG E J, REICHARDT L F. Trk receptors: roles in neuronal signal transduction[J]. *Annu Rev Biochem*, 2003, 72: 609.
- [18] LU B, PANG P T, WOO N H. The yin and yang of neurotrophin action[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2005, 6(8): 603.
- [19] LI X, CHEN C, YANG X, et al. Acupuncture Improved Neurological Recovery after Traumatic Brain Injury by Activating BDNF/TrkB Pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017,

- 2017; 8460145.
- [20] ZHONG L Y, YU T, WANG M, et al. [Effect of manual acupuncture on expression of BDNF/TkB/ERK/CREB signaling in infarcted tissue of cerebral ischemia rats] [J]. Zhen Ci Yan Jiu, 2022, 47(2): 135.
- [21] SUN P Y, CHU H R, LI N, et al. [Effect of Tonglu Tianshen acupuncture on CREB/BDNF/TkB signaling pathway of hippocampus in rats with post-stroke depression] [J]. Zhongguo Zhen Jiu, 2022, 42(8): 907.
- [22] TONG T, CHEN Y, HAO G, et al. The effects of acupuncture on depression by regulating BDNF-related balance via lateral habenular nucleus BDNF/TkB/CREB signaling pathway in rats [J]. Behav Brain Res, 2023, 451: 114509.
- [23] TU W Z, LI S S, JIANG X, et al. Effect of electro-acupuncture on the BDNF-TkB pathway in the spinal cord of CCI rats [J]. Int J Mol Med, 2018, 41(6): 3307.
- [24] GUO R, ZHANG Y, GENG Y, et al. Electroacupuncture ameliorates inflammatory response induced by retinal ischemia-reperfusion injury and protects the retina through the DOR-BDNF/Tek pathway [J]. Front Neuroanat, 2022, 16: 1057929.
- [25] BRUNET A, DATTA S R, GREENBERG M E. Transcription-dependent and -independent control of neuronal survival by the PI3K-Akt signaling pathway [J]. Curr Opin Neurobiol, 2001, 11(3): 297.
- [26] HE X, LI Y, DENG B, et al. The PI3K/AKT signalling pathway in inflammation, cell death and glial scar formation after traumatic spinal cord injury: Mechanisms and therapeutic opportunities [J]. Cell Prolif, 2022, 55(9): e13275.
- [27] HU T, LU M N, CHEN B, et al. Electro-acupuncture-induced neuroprotection is associated with activation of the IGF-1/PI3K/Akt pathway following adjacent dorsal root ganglionectomies in rats [J]. Int J Mol Med, 2019, 43(2): 807.
- [28] CHEN A, LIN Z, LAN L, et al. Electroacupuncture at the Quchi and Zusanli acupoints exerts neuroprotective role in cerebral ischemia-reperfusion injured rats via activation of the PI3K/Akt pathway [J]. Int J Mol Med, 2012, 30(4): 791.
- [29] XUE X, YOU Y, TAO J, et al. Electro-acupuncture at points of Zusanli and Quchi exerts anti-apoptotic effect through the modulation of PI3K/Akt signaling pathway [J]. Neurosci Lett, 2014, 558: 14.
- [30] WEI L, ZENG K, GAI J, et al. Effect of acupuncture on neurovascular units after cerebral infarction in rats through PI3K/AKT signaling pathway [J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2020, 75(4): 387.
- [31] SHI Y, QUAN R, LI C, et al. The study of traditional Chinese medical elongated-needle therapy promoting neurological recovery mechanism after spinal cord injury in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 187: 28.
- [32] WANG H L, LIU F L, LI R Q, et al. Electroacupuncture improves learning and memory functions in a rat cerebral ischemia/reperfusion injury model through PI3K/Akt signaling pathway activation [J]. Neural Regen Res, 2021, 16(6): 1011.
- [33] SUN P Y, LI P F, WANG T, et al. [Effect of Tonglu Tianshen acupuncture on PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and autophagy-related proteins of hippocampus in rats with post-stroke depression] [J]. Zhongguo Zhen Jiu, 2020, 40(11): 1205.
- [34] WANG Y, ZHENG A, YANG H, et al. "Olfactory three-needle" acupuncture enhances synaptic function in Aβ(1-42)-induced Alzheimer's disease via activating PI3K/AKT/GSK-3β signaling pathway [J]. J Integr Neurosci, 2021, 20(1): 55.
- [35] LI M, WANG X, YANG L, et al. Acupuncture improves learning and memory ability of posttraumatic stress disorder model rats through epigenetic regulation of microglial phosphatidylinositol 3-kinase pathway [J]. Technol Health Care, 2023, 31(S1): 409.
- [36] KIM S N, KIM S T, DOO A R, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway mediates acupuncture-induced dopaminergic neuron protection and motor function improvement in a mouse model of Parkinson's disease [J]. Int J Neurosci, 2011, 121(10): 562.
- [37] ZHANG W, LIU H T. MAPK signal pathways in the regulation of cell proliferation in mammalian cell [J]. Cell Ras, 2002, 12(1): 9.
- [38] XING Y, YANG S D, WANG M M, et al. Electroacupuncture Alleviated Neuronal Apoptosis Following Ischemic Stroke in Rats via Mitogen and ERK/JNK/p38 Signaling Pathway [J]. J Mol Neurosci, 2018, 66(1): 26.
- [39] LONG M, WANG Z, ZHENG D, et al. Electroacupuncture Pretreatment Elicits Neuroprotection Against Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury in Rats Associated with Transient Receptor Potential Vanilloid 1-Mediated Anti-Oxidant Stress and Anti-Inflammation [J]. Inflammation, 2019, 42(5): 1777.
- [40] ALMEIDA M, HAN L, AMBROGINI E, et al. Glucocorticoids and tumor necrosis factor α increase oxidative stress and suppress Wnt protein signaling in osteoblasts [J]. J Biol Chem, 2011, 286(52): 44326.
- [41] CHENG M, WU X, WANG F, et al. Electro-Acupuncture Inhibits p66Shc-Mediated Oxidative Stress to Facilitate Functional Recovery After Spinal Cord Injury [J]. J Mol Neurosci, 2020, 70(12): 2031.
- [42] PARK J Y, CHO S J, LEE S H, et al. Peripheral ERK modulates acupuncture-induced brain neural activity and its functional connectivity [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 5128.
- [43] SHI T, LIU Y, JI B, et al. Acupuncture Relieves Cervical Spondylosis Radiculopathy by Regulating Spinal Microglia Activation Through MAPK Signaling Pathway in Rats [J]. J Pain Res, 2023, 16: 3945.
- [44] LI S, BAO L, SI L, et al. Research on Roles of Mongolian Medical Warm Acupuncture in Inhibiting p38 MAPK Activation and Apoptosis of Nucleus Pulposus Cells [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 6571320.
- [45] YANG S W, MA T M, TAO X, et al. [Effect of deep and shallow electroacupuncture stimulation at "Huantiao" (GB30) on expression of phosphorylated-p38 and phosphorylated-p53 proteins and apoptosis in dorsal root ganglia in sciatic nerve injury rats] [J]. Zhen Ci Yan Jiu, 2019, 44(10): 729.
- [46] YANG X, GUO Z, LU J, et al. The Role of MAPK and Dopaminergic Synapse Signaling Pathways in Antidepressant Effect of Electroacupuncture Pretreatment in Chronic Restraint Stress Rats [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, 2017: 2357653.
- [47] YUAN A H, CAO J P, YANG J, et al. [Electroacupuncture improves learning-memory ability in diabetic rats with cognitive impairment via inhibiting proinflammatory cytokine production through p38 MAPK and STAT3 pathway] [J]. Zhen Ci Yan Jiu, 2020, 45(8): 603.
- [48] HE X, MO Y, GENG W, et al. Role of Wnt/β-catenin in the tolerance to focal cerebral ischemia induced by electroacupuncture pretreatment [J]. Neurochem Int, 2016, 97: 124.
- [49] GENG X, SUN T, LI J H, et al. Electroacupuncture in the repair of

- spinal cord injury; inhibiting the Notch signaling pathway and promoting neural stem cell proliferation[J]. *Neural Regen Res*, 2015, 10(3): 394.
- [50] LAI H C, CHANG Q Y, HSIEH C L. Signal Transduction Pathways of Acupuncture for Treating Some Nervous System Diseases[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 2909632.
- [51] SHTUTMAN M, ZHURINSKY J, SIMCHA I, et al. The cyclin D1 gene is a target of the beta - catenin/LEF - 1 pathway [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(10): 5522.
- [52] CHEN B, TAO J, LIN Y, et al. Electro - acupuncture exerts beneficial effects against cerebral ischemia and promotes the proliferation of neural progenitor cells in the cortical peri - infarct area through the Wnt/ β - catenin signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2015, 36(5): 1215.
- [53] LI G D, LI X X, DONG J J, et al. [Effect of electroacupuncture on neurovascular unit and Wnt/ β - catenin signaling in rats with cerebral ischemia] [J]. *Zhen Ci Yan Jiu*, 2021, 46(2): 87.
- [54] TANG H, GUO Y, ZHAO Y, et al. Effects and Mechanisms of Acupuncture Combined with Mesenchymal Stem Cell Transplantation on Neural Recovery after Spinal Cord Injury: Progress and Prospects [J]. *Neural Plast*, 2020, 2020: 8890655.
- [55] ZHAO Y, DENG B, LI Y, et al. Electroacupuncture Pretreatment Attenuates Cerebral Ischemic Injury via Notch Pathway - Mediated Up - Regulation of Hypoxia Inducible Factor - 1 α in Rats [J]. *Cell Mol Neurosci*, 2015, 35(8): 1093.
- [56] WU H, HU M, YUAN D, et al. Electroacupuncture promotes the proliferation of endogenous neural stem cells and oligodendrocytes in the injured spinal cord of adult rats [J]. *Neural Regen Res*, 2012, 7(15): 1138.
- [57] ZHAO J, SUI M, LI X, et al. Electroacupuncture promotes neural stem cell proliferation and neurogenesis in the dentate gyrus of rats following stroke via upregulation of Notch1 expression [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(5): 6911.
- [58] LIN, GUO Y, GONG Y, et al. The Anti - Inflammatory Actions and Mechanisms of Acupuncture from Acupoint to Target Organs via Neuro - Immune Regulation [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 7191.
- [59] LAN L, TAO J, CHEN A, et al. Electroacupuncture exerts anti - inflammatory effects in cerebral ischemia - reperfusion injured rats via suppression of the TLR4/NF - κ B pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2013, 31(1): 75.
- [60] XIE L, LIU Y, ZHANG N, et al. Electroacupuncture Improves M2 Microglia Polarization and Glia Anti - inflammation of Hippocampus in Alzheimer's Disease [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 689629.
- [61] LI J, HU X, LIANG F, et al. Therapeutic effects of moxibustion simultaneously targeting Nrf2 and NF - κ B in diabetic peripheral neuropathy [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2019, 189(4): 1167.
- [62] KHOSHNAME S E, WINLOW W, FARZANEH M, et al. Pathogenic mechanisms following ischemic stroke [J]. *Neurol Sci*, 2017, 38(7): 1167.
- [63] LIU A J, LI J H, LI H Q, et al. Electroacupuncture for Acute Ischemic Stroke: A Meta - Analysis of Randomized Controlled Trials [J]. *Am J Chin Med*, 2015, 43(8): 1541.
- [64] QIN S, ZHANG Z, ZHAO Y, et al. The impact of acupuncture on neuroplasticity after ischemic stroke: a literature review and perspectives [J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 817732.
- [65] HAN J Z, YANG Y, WANG Y F, et al. Effectiveness and safety of Governor vessel acupuncture therapy for post - stroke cognitive impairment: A meta - analysis of randomized controlled trials [J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 99: 102355.
- [66] HO C Y, LIN H C, LEE Y C, et al. Clinical effectiveness of acupuncture for carpal tunnel syndrome [J]. *Am J Chin Med*, 2014, 42(2): 303.
- [67] DENG H, SHU Y, LV P, et al. Acupuncture for diabetic peripheral neuropathy: study protocol for a randomized, placebo - controlled trial [J]. *Trials*, 2020, 21(1): 879.
- [68] LEE M S, SHIN B C, KONG J C, et al. Effectiveness of acupuncture for Parkinson's disease: a systematic review [J]. *Mov Disord*, 2008, 23(11): 1505.
- [69] HUANG Y, JIANG X M, LI D J. [Effects on electro - scalp acupuncture on cerebral dopamine transporter in patients with Parkinson's disease] [J]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, 2006, 26(4): 303.
- [70] LIU T, LU Y, YU J, et al. Effect of auricular electroacupuncture combined with body acupuncture in improving the consciousness of patients after traumatic brain injury: Study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(30): e16587.

Advanced research on the mechanism and signaling pathway of acupuncture on nerve regeneration and repair

SU Xin¹, YANG Sen¹, QUAN Tingwei¹, YANG Jingjun¹, HUANG Meihong¹, TANG Hongzhen^{2*}

(1. School of Acupuncture and Massage, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, China; 2. Rui-kang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, China)

Abstract: Nervous system disease (NSD), including nerve injury and neurodegenerative diseases, is one of the complex and prevalent diseases in the world. This review aims to systematically summarize the research progress of acupuncture in the treatment of NSD, explore the potential mechanism of acupuncture in nerve regeneration and repair by analyzing the signaling pathways regulated by acupuncture such as BDNF/TrkB, PI3K/Akt, etc., thus providing a solid theoretical foundation and practical guidance for studies concerned in the future.

Key words: Acupuncture; Nerve regeneration; Nerve repair; Nervous system disease

(责任编辑:周弈轩)