

☆ 综 述 ☆

针灸通过介导轴突再生治疗脊髓损伤的研究进展

尚文雅¹, 任亚锋², 黄靖¹, 李冰², 黄晓萌¹, 张芝兰¹(¹河南中医药大学, 郑州 450000; ²河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450000)

【摘要】 本文基于生长因子理论、外部抑制理论、神经元内在理论,阐述了针灸介导轴突再生治疗脊髓损伤的潜在机制。针灸通过调节生长因子表达支持神经元存活和轴突生长;通过抑制星形胶质细胞瘢痕形成、减少髓鞘生长抑制因子Nogo蛋白和OMgp表达、调控轴突引导分子Sema3A和Wnt家族,为轴突再生创造有利的外部环境;通过调控PTEN/mTOR、Rho/ROCK、MAPK/ERK、cAMP/PKA信号通路,激发轴突的内在生长能力。本文对上述机制进行了总结,以期针灸治疗脊髓损伤的深入机制研究提供一定的依据和思路。

【关键词】 脊髓损伤;针灸;轴突再生;机制;综述

Progress of researches on acupuncture treatment of spinal cord injury by promoting axonal regeneration

SHANG Wen-ya¹, REN Ya-feng², HUANG Jing¹, LI Bing², HUANG Xiao-meng¹, ZHANG Zhi-lan¹ (¹Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; ²The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000)

【ABSTRACT】 Based on the growth factor theory, external inhibition theory, and neuronal intrinsic theory, we, in this paper, summed up the potential mechanisms of acupuncture in the treatment of spinal cord injury (SCI) by promoting the axonal regeneration in recent years. Acupuncture can promote the repairment of SCI by (1) regulating the expressions of spinal cord growth factors (such as nerve growth factor, brain derived neurotrophic factor, neurotrophin-3, glial cell line-derived neurotrophic factor, ciliary neurotrophic factor, insulin-like growth factor, etc.) to support neuronal survival and axon growth; (2) inhibiting the expression of spinal cord myelin growth inhibitor Nogo protein and oligodendrocyte myelin glycoprotein (OMgp), regulating axon guide molecules Sema3A and Wnt family, etc., and inhibiting the formation of astrocyte scar to create a favorable local microenvironment for axon regeneration; and (3) regulating spinal phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten (PTEN)/mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling, down-regulating Ras homolog gene family member A (RhoA) / Rho-associated protein kinase II (ROCK II) signaling, up-regulating mitogen-activated protein kinase kinase (MAPK)/ extracellular signal-regulated kinase (ERK) signaling, cAMP/ protein kinase A (PKA) signaling, etc.. In addition, we also found that by modulating axon regeneration, acupuncture therapy can not only effectively restore motor function in SCI patients, but also improve neurogenic bladder symptoms.

【KEYWORDS】 Spinal cord injury; Acupuncture; Axon regeneration; Mechanism; Review

在大多数脊髓损伤(SCI)患者中,不可逆的轴突变性阻碍了脊髓神经回路与大脑间的信号传递,进而引发感觉、运动及自主神经功能障碍^[1]。因此,作为一种中枢神经系统疾病,促进轴突再生,引导新生轴突到达适当的突触靶点,恢复神经元中的信号传导,对SCI的治疗有着重要意义。一百多年前,

有学者指出成人中枢神经系统神经元是无法再生的。然而,近年来,学者们对成年哺乳动物中枢神经系统轴突再生的机制及失败的原因进行了广泛研究,并取得了一定的进展。有研究认为中枢神经系统在受损后并非无法再生,而是受到了抑制性微环境和自身微弱的再生能力的影响^[2]。有学者将中

【DOI】 10.13702/j.1000-0607.20230840

引用格式: 尚文雅,任亚锋,黄靖,等. 针灸通过介导轴突再生治疗脊髓损伤的研究进展[J]. 针刺研究,2025,50(1):96-103.

项目来源: 河南省中医药科学研究专项(No.2022JDZX015、2021JDZY022)

通信作者: 任亚锋, E-mail: 253453490@qq.com

枢神经系统损伤后轴突再生的失败归纳为三大理论^[3-4]:(1)生长因子理论:该理论指出,SCI后生长因子显著减少,内源性生长因子的缺失是导致轴突再生失败和功能恢复不佳的原因之一。神经营养因子家族,如神经生长因子(NGF)、脑源性神经营养因子(BDNF)、神经营养素 3(NT-3),在这一机制中发挥关键作用。(2)外部抑制理论:该理论认为,轴突与其外部环境的相互作用对再生的成功或失败起重要作用。再生轴突在接近损伤部位时停止生长,这可能是由于受到抑制轴突生长锥前进的分子屏障阻碍,通过去除或中和这些因素,可以释放中枢神经系统神经元的再生潜力。(3)神经元内在理论:该理论关注独立于神经元外环境的神经元内在信号转导。磷酸酯酶与张力蛋白同源物(PTEN)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路的发现打破了外部抑制理论的主导地位,神经元内在再生调节因子的范围不断扩大。这些分子既可以作为轴突生长的抑制因子,也可以作为损伤后的促进因子,通过调控转录和翻译、轴突运输、线粒体运动、能量代谢及细胞骨架动力学等多种途径调节 SCI 后轴突再生。针灸在治疗 SCI 方面具有一定的优势和潜力,相关机制研究有助于深入了解这些疗效背后的分子机制。因此,本研究以轴突再生为核心,基于轴突再生失败的三大理论,对针灸在 SCI 治疗中潜在的作用机制进行分析,旨在为 SCI 患者寻找更优的治疗靶点和更有效的治疗方案提供支持。

1 基于生长因子理论的针灸治疗 SCI 机制

1.1 针灸调控 NGF 的表达

NGF 是被广泛研究的生长因子之一。基于“督脉论治”理论,对 SCI 大鼠进行督脉“长强”电针治疗后,其脊髓组织中 NGF 含量升高,通过脊髓神经修复提高了肢体运动功能^[5]。在督脉电针基础上结合康复训练后,SCI 大鼠的 NGF 含量升高幅度大于单独采用督脉电针或康复训练,运动功能改善情况也优于二者单独使用,说明电针与康复训练具有协同效应,且研究结果还显示随着治疗时间的延长,疗效更加显著^[6]。电针通过激活脊髓组织中 NGF/酪氨酸激酶 A(TrkA)通路,不仅能改善 SCI 后运动功能,对神经源性膀胱症状也具有显著疗效^[7]。需要注意的是,抑制 SCI 后 Nogo-A/Nogo 受体(NgR)通路与促进 NGF/TrkA 通路之间存在交互作用,它们共同作用于 p75 神经营养素受体(p75NTR),从而实现轴突再生功能^[8]。然而,在研究针灸如何促进

SCI 后轴突再生的机制时,多集中于单个信号通路的水平,但各个信号通路之间并非独立而是相互关联的。针灸作为一种整体调控的治疗方法,应涉及不同靶点、不同途径,今后的研究应该从多个层面探讨针灸对这一复杂神经网络的影响。

1.2 针灸调控 BDNF 的表达

BDNF 及其受体酪氨酸激酶 B(TrkB)通过影响突触可塑性和脊髓再髓鞘化等过程,参与轴突再生的调控^[9]。研究表明,督脉电针能够部分恢复 SCI 大鼠的神经传导功能,这可能与增加 BDNF 介导的轴突再生有关^[10]。此外,督脉电针与重复经颅磁刺激联合使用能够上调 SCI 大鼠 BDNF、TrkB 和下调 p75NTR 的表达,促进神经修复,且二者联合使用表现出更佳的疗效^[11]。在临床中,电针的作用也已被证实,对 SCI 修复术后患者使用针灸疗法结合补气化痰汤治疗后,患者的美国脊柱损伤协会(ASIA)神经功能评分及血清中的 BDNF 含量均显著升高,表明该疗法能够营养受损脊髓,促进感觉、运动神经的再生,具有良好的临床疗效^[12]。

1.3 针灸调控 NT-3 的表达

NT-3 在促进脊髓神经元存活、调控突触前神经末梢分泌神经递质及影响突触效能方面发挥重要作用,与 SCI 的恢复密切相关^[13]。NT-3 与其受体酪氨酸激酶 C(TrkC)直接结合,能够促进未损伤的轴突萌发和损伤后的轴突再生^[14]。电针可以增加脊髓组织中内源性 NT-3 的含量,上调 TrkC 基因表达促进间充质干细胞分化为神经元样细胞,并与宿主神经元进行整合,促进轴突再生,重建 SCI 后神经网络以恢复受损功能^[15]。此外,电针还可通过激活降钙素基因相关肽/ α -钙/钙调蛋白激酶 II 通路来诱导 NT-3 的合成与释放,进而激活脊髓神经元的内在生长能力,促进轴突再生并维持突触稳定性^[16]。因此,上调 NT-3 的含量可能是电针增强受损脊髓神经元内在生长能力的机制之一。

1.4 针灸调控其他生长因子的表达

其他与轴突再生相关的生长因子还包括胶质源性神经营养因子(GDNF)、睫状神经营养因子(CNTF)、胰岛素样生长因子(IGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)等。电针联合骨髓间充质干细胞(BMSCs)移植可以下调硫酸软骨素蛋白多糖(CSPGs)、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)的表达,上调 BDNF、VEGF 的表达,这一效应有助于引导 BMSCs 作为轴突再生的桥梁,定向迁移至损伤部位,改善大鼠后肢运动功能^[17]。有趣的是,Wang

等^[18]系统探讨了电针对SCI大鼠尾椎节段至横断部位多种生长因子及其受体的影响,结果显示电针治疗后,CNTF、FGF-2和TrkB的水平显著上调,但NGF、IGF-1、TrkA和TrkC的水平却下调。即使如此,轴突示踪技术仍表明轴突出现再生,且大鼠的感觉和运动功能得以恢复。尽管传统理论认为,缺乏这些生长因子可能会限制轴突再生,但这些研究呈现了不一致的结果,电针治疗后脊髓内的生长因子情况十分复杂,我们目前无法就此得出明确的结论,仍需后续进一步研究提供更多证据。

2 基于外部抑制理论的针灸治疗SCI机制

2.1 针灸抑制髓鞘生长抑制因子的表达

中枢神经系统损伤期间,髓鞘生长抑制因子主要由少突胶质细胞释放,并在损伤部位积聚,形成高度抑制轴突再生的微环境,其中Nogo蛋白、髓鞘相关糖蛋白(MAG)和少突胶质细胞髓鞘糖蛋白(OMgp)具有重要的作用^[19]。它们与Lingo-1、NgR1、p75NTR受体复合物结合,激活下游信号通路,通过引发生长锥塌陷来抑制轴突生长^[20]。关于髓鞘生长抑制因子的研究,针灸疗法主要集中于Nogo蛋白。Hu等^[21]研究显示电针“夹脊”穴,可以降低大鼠脊髓组织中Nogo-A、NgR和Lingo-1的表达,从而有效减轻对轴突生长的抑制作用,进一步起到对SCI的保护作用。此前的研究表明,Nogo-A可以通过激活下游的Rho/Rho蛋白激酶(ROCK)通路,调节其底物肌球蛋白轻链(MLC)的表达,影响神经元轴突的生长,而电针能有效降低Nogo-A与RhoA的表达,减轻继发性损伤,促进神经修复^[22-23]。此外,有少数研究探讨了针灸对SCI后OMgp表达的影响,结果显示电针可以降低脊髓组织中OMgp含量而对轴突再生发挥有利作用^[24]。目前尚无研究证实针灸如何调控受损脊髓中MAG的含量。电针对受体复合物中的Lingo-1也有显著的抑制效果,可促进SCI大鼠的轴突再生和髓鞘形成^[25]。我们猜测,受体复合物可能同样是针灸促进轴突再生的潜在靶点,未来的研究不应仅限于探讨针灸对髓鞘生长抑制因子表达的影响,还应将受体复合物视为一个潜在研究方向,深入研究其与针灸促进SCI后轴突再生之间的关联。

2.2 针灸调控轴突引导分子的表达

脊髓发育过程中,轴突引导分子(AGMs)能够与生长锥表面的受体结合,激活细胞内信号通路,调节细胞骨架动力学,引导轴突向适当的目标做定

向运动^[26]。研究显示,脊髓束中包含了许多经典的AGMs,包括神经导向因子Netrins、Slits、信号素(Sema)、Ephrins和Wnt家族^[27]。

Sema3A通过瘢痕中的成纤维细胞在损伤部位表达,参与了损伤部位“物理屏障”胶质瘢痕的形成^[28],并与其受体神经纤毛蛋白-1(NRP-1)相互作用,导致生长锥塌陷,从而抑制轴突的生长^[29]。此外,Sema3A还可通过硫酸软骨素与外周神经网络(PNNs)结合,阻止神经元突触穿过受损区域,抑制新生神经元连接的形成^[30]。而电针“夹脊”可逆转SCI后Sema3A和NRP-1的上调,减少SCI大鼠灰质中央管周围PNNs的积累,促进轴突再生^[31]。

Wnt家族已被证明是双功能的AGMs。首先,斑马鱼的SCI模型证明了经典的Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)通路的作用,该通路能诱导轴突分枝、生长锥形成和突触组装,从而调节轴突的生长和重塑^[32]。电针可以有效提升大鼠脊髓组织中Wnt1、Wnt3a、 β -catenin表达,抑制细胞凋亡,促进轴突再生^[33]。同样,灸灸也通过介导Wnt/ β -catenin通路,抑制损伤局部胶质瘢痕形成,为轴突再生创造有利的微环境^[34]。然而,激活非经典的Wnt/Ryk通路却会抑制轴突生长。Miyashita等^[35]在脊髓挫伤动物模型中证明,阻断Wnt5a/Ryk通路能促进皮质脊髓束轴突的生长。值得注意的是,Wnt3a能同时激活同一细胞类型中的经典和非经典Wnt通路,这使得Wnt家族在轴突再生中的作用变得复杂^[36]。尽管针灸对SCI后Wnt/ β -catenin通路的研究已持续多年,但尚未有人探讨针灸对SCI后Wnt/Ryk通路的影响。未来研究可以探讨针灸通过Netrins、Sema4D、Ephrins及Wnt/Ryk通路对SCI的作用机制。

2.3 针灸抑制瘢痕的形成

SCI受损区域主要由星形胶质细胞、成纤维细胞、小胶质细胞和巨噬细胞构成,它们共同形成瘢痕并将SCI稳定在慢性期^[37]。瘢痕结构包括外层的星形胶质细胞瘢痕,内层的纤维性瘢痕,二者之间的小胶质细胞瘢痕及包裹在损伤核心的巨噬细胞^[38]。损伤部位形成的瘢痕涉及多种细胞类型和细胞外成分,其功能在损伤的不同阶段可能发生变化,因此在SCI的修复过程中扮演着复杂的角色。

在损伤部位,星形胶质细胞增殖并活化,分泌抑制性细胞外基质,形成胶质瘢痕,阻碍神经通路恢复,其关键分子是CSPGs^[39]。当移植的神经元轴突接触到胶质瘢痕中的CSPGs时,轴突生长会立即停止^[40],这提示CSPGs在损伤区域的积累可以抑制

轴突生长,而减少CSPGs的表达则有助于促进轴突再生和髓鞘再生。电针可以下调SCI后CSPGs的表达,促进更多的下行轴突在病变部位再生并到达尾索^[41]。此外,星形胶质细胞还可以分泌GFAP,而GFAP可以形成物理屏障,隔离受损组织,限制轴突生长^[42]。有研究表明,火针疗法可以降低受损部位GFAP表达,促进内源性神经干细胞分化为神经元和少突胶质细胞,并抑制其在SCI大鼠中分化为星形胶质细胞^[43]。然而,Wei等^[44]研究显示在SCI的早期阶段使用电针会增加GFAP的表达,而在SCI恢复期,这一现象会发生逆转。这表明针灸疗法具有双向功能,因此需要进一步研究如何选择最佳的治疗时间点以实现其最优疗效。

关于针灸如何调控SCI后纤维性瘢痕和胶质细胞瘢痕的研究,目前尚未涉及,可作为未来的研究方向。此外,值得注意的是,有研究表明星形胶质细胞瘢痕的形成有助于促进而不是阻止中枢神经系统轴突再生^[45]。因此在未来研究中,探讨针灸对脊髓部位瘢痕的影响时应格外慎重。

3 基于神经元内部理论的针灸治疗效果

3.1 PTEN/mTOR信号通路

PTEN是磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(AKT)/mTOR信号通路的负向调控因子,而PI3K/AKT通路可以控制信号转导与轴突生长,通常情况下,磷酸化的AKT能够促进细胞骨架中的微丝聚集和轴突生长^[46]。PTEN的缺失可以增加蛋白质的合成,而新蛋白质的合成是轴突再生所必需的原材料,所以抑制PTEN有助于促进SCI后轴突再生^[47]。研究表明,电针可抑制SCI后PTEN蛋白表达,提高磷酸化AKT、mTOR水平,同时促进髓鞘碱性蛋白(MBP)的表达^[48]。MBP是髓鞘形成和维持成熟的重要因素,能够客观地反应髓鞘的结构状态,而髓鞘的完整性是产生轴突动作电位的前提条件,因此,电针能够通过调控PTEN/mTOR通路改善髓鞘功能,从而引导脊髓受损神经元轴突再生。在脑卒中模型中,有学者利用轴突示踪技术更直观地验证了电针如何通过调控PTEN/mTOR通路促进C1—C4皮质脊髓束中轴突的萌芽^[49],提示在SCI模型的研究中,可应用轴突示踪技术、透射电镜等进一步直观验证电针治疗的机制。

3.2 Rho/ROCK信号通路

Rho/ROCK通路作为轴突再生的一个经典负向调控通路,通过抑制该通路治疗SCI的作用机制

已经得到广泛研究。SCI后,髓鞘相关抑制因子与受体复合物相互作用,最终激活了具有相同抑制作用的下游Rho/ROCK通路^[50]。Rho与ROCK有多个亚型,但在神经元中,RhoA和ROCKⅡ的表达较高^[51],因此,我们主要关注RhoA/ROCKⅡ在SCI轴突再生中的作用。RhoA激活后引起ROCKⅡ的活化,提高MLC磷酸化水平,进而刺激肌动蛋白-肌球蛋白的收缩性,触发轴突生长锥的塌陷和收缩,轴突的生长受到抑制最终停止^[52]。尽管已进行了Rho/ROCK通路抑制剂的临床试验,但结果未能达到主要疗效终点,次要疗效终点的分析也未显示显著性效果,且一些患者出现了呼吸系统并发症,存在一定的不良反应^[53]。

针灸作为一种安全且无副作用的疗法,对RhoA/ROCKⅡ通路也具有显著的抑制作用。经温针灸治疗的SCI大鼠,脊髓组织形态得到恢复,伴随着RhoA和ROCKⅡ表达的下降^[54]。同样,Hong等^[55]研究的结果显示电针对于SCI后过度激活的RhoA/ROCKⅡ通路具有抑制作用,通过降低磷酸化MLC水平来抑制轴突生长锥的塌陷,从而减轻了对轴突生长的抑制,提高了大鼠的运动功能。此外,该研究结果还显示,电针结合ROCK抑制剂Y27632的疗效优于单独使用电针或Y27632。这表明,在未来的临床试验中,将针灸疗法与Rho/ROCK通路抑制剂联合使用可能有助于攻克抑制剂在临床应用受限这一难题。

3.3 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/细胞外信号调节激酶(ERK)信号通路

尽管MAPK通路通常被认为在SCI后调控炎症反应及细胞凋亡中起重要作用,但研究显示,MAPK通路对SCI引起的轴突变性也具有一定的保护作用,起主要作用的是ERK家族^[56]。生长因子如NGF与其TrkA结合后,可以活化上游通路中的Ras,继而激活丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(Raf),磷酸化的Raf激活了中间分子丝裂原活化蛋白激酶激酶(MEK),最后将信号转导到ERK。Ras/Raf/MEK/ERK通路的激活有助于增强轴突生长,促进神经元的愈合和髓鞘再生^[57]。督脉电针可上调大鼠受损脊髓组织中MEK和磷酸化ERK的表达,促进神经组织的修复和再生,提高大鼠后肢运动功能^[58]。同样,“三通针法”、温针灸疗法也可以发挥类似的作用^[59-60]。

值得注意的是,新的研究显示无菌 α 和Toll/白细胞介素受体结构域的蛋白1(SARM1)与MAPK通路间的信号转导密切相关,二者间相互作用参与

了SCI后继发性损伤阶段中瓦勒变性的过程,而瓦勒变性通常被认为是引起轴突损伤的原因之一^[61]。今后的研究可以进一步探讨针灸对SARM1的作用,以及它与SCI后轴突再生的关系。

3.4 环磷酸腺苷(cAMP)/蛋白激酶A(PKA)信号通路

cAMP是维持神经元生长所必需的二级信使,也是轴突再生成功的关键^[62]。cAMP在SCI部位上调,促进PKA的形成。一方面,它抑制了MAG与RhoA-GTPase之间的相互作用,促进细胞骨架中微丝的聚集,从而防止轴突生长锥的崩解;另一方面,cAMP的反应元件结合蛋白(CREB)上调体内精氨酸酶1(arginase-1)的表达,这有助于克服MAG诱导的髓鞘抑制,并刺激轴突的发育^[63]。研究表明,督脉电针联合间充质干细胞治疗可以提高脊髓病变部位的cAMP水平,增加神经营养因子含量并抑制胶质瘢痕形成,共同改善脊髓受损部位不利的微环境,以促进轴突再生^[64],且电针足阳明胃经相较于电针督脉,SCI大鼠在第三周时PKA水平升高更为显著,但具体原因尚不清楚^[65]。同时,RhoA可以作为PKA的下游靶标,电针“夹脊”穴后,大鼠脊髓组织中PKA含量升高,促使RhoA磷酸化。经过磷酸化的RhoA功能发生改变,解除了对轴突再生的抑制作用,轴突再生标志物GAP-43含量增加^[66],提示各个通路之间并非独立运作,而是存在交互作用。

某些微小RNA可以作为cAMP/PKA通路的上游,通过激活cAMP/PKA通路参与轴突再生,从而修复受损的脊髓,如miR-155-5p^[67]。尽管已有研究进行了电针治疗SCI大鼠的微小RNA差异表达谱分析^[68],但微小RNA表达的变化在电针促进SCI恢复中的分子机制中仍然不清楚。在未来的研究中,可以将微小RNA与轴突再生内在通路相结合,以期对SCI的治疗提供新的靶点和机制。

4 小结与展望

本文基于生长因子理论、外部抑制理论、神经元内在理论,详细阐述了针灸介导轴突再生治疗SCI的潜在机制。针灸促进轴突再生可能的机制包括:(1)调节生长因子表达,以支持神经元存活和轴突生长;(2)抑制星形胶质细胞瘢痕形成,减少髓鞘生长抑制因子Nogo蛋白和OMgp的表达,调控轴突引导分子Sema3A、Wnt家族,为轴突再生创造有利的局部微环境;(3)调控PTEN/mTOR、Rho/ROCK、MAPK/ERK、cAMP/PKA信号通路,激发

轴突的内在生长能力。此外,通过介导轴突再生,针灸疗法不仅能有效恢复SCI患者的运动功能,对神经源性膀胱症状也有一定的改善。

尽管国内外学者已经进行了大量关于针灸如何促进SCI后轴突再生的研究,但目前该领域仍存在许多未解之谜。例如,针灸对SCI后形成的纤维性瘢痕和胶质细胞瘢痕有何影响? JAK/STAT信号通路及其负向调控因子SOCS3^[69]、PTEN的另一些下游分子,如Gsk-3 β ^[70]、Wnt/Ryk信号通路、miR-21^[71]等都对轴突再生起着直接调控作用,但针灸是如何调控这些通路和分子的? 另外,目前研究中存在还一些矛盾之处,例如,电针疗法对受损脊髓中GFAP、生长因子的调控在不同的研究中得出了相反的结论。

我们注意到,将针灸疗法与中药、康复训练、干细胞移植相结合,对于SCI后轴突再生的促进作用要优于单独使用任何一种疗法。因此,联合疗法可能成为一种新的、有效的SCI治疗策略,但这种可能性需要大量的基础和临床研究来验证。最后,需要指出的是,轴突再生失败三大理论并非相互排斥,SCI后的病理生理机制极为复杂,不同的信号分子与信号通路之间存在着交互作用。针灸作为一种整体调控的治疗方法,未来应构建起立体的神经网络,以更全面揭示针灸疗法介导轴突再生治疗SCI的作用机制,为SCI患者提供更为优化的治疗靶点和更有前景的候选方案。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] ANDERSON M A, SQUAIR J W, GAUTIER M, et al. Natural and targeted circuit reorganization after spinal cord injury[J]. *Nat Neurosci*, 2022, 25(12): 1584-1596.
 - [2] UYEDA A, MURAMATSU R. Molecular mechanisms of central nervous system axonal regeneration and remyelination: a review[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8116.
 - [3] ZHENG B H, TUSZYNSKI M H. Regulation of axonal regeneration after mammalian spinal cord injury[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(6): 396-413.
 - [4] NORISTANI H N. Intrinsic regulation of axon regeneration after spinal cord injury: recent advances and remaining challenges[J]. *Exp Neurol*, 2022, 357: 114198.
 - [5] 黄志强, 刘宇, 苏昭元, 等. 电针“长强”穴对大鼠急性脊髓损伤后神经生长因子和脑源性神经营养因子表达的影响[J]. *中国针灸*, 2018, 38(4): 399-404.
- HUANG Z Q, LIU Y, SU Z Y, et al. Effects of electroacupuncture at “Changqiang” (GV1) on expression of nerve growth factor and brain derived neurotrophic factor in rats after acute spinal cord injury (in Chinese)[J]. *Chinese*

- Acupuncture & Moxibustion, 2018, 38(4): 399-404.
- [6] 吴金隆, 杨堃, 金永喜, 等. 督脉电针联合康复训练对脊髓损伤模型大鼠 NGF、bFGF、BDNF 表达的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2020, 30(6): 449-453.
- WU J L, YANG K, JIN Y X, et al. Effects of governor channel electroacupuncture combined with rehabilitation training on the expression of NGF, bFGF and BDNF in spinal cord injury model rats (in Chinese) [J]. Zhejiang Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2020, 30(6): 449-453.
- [7] ZHANG T, YU J F, HUANG Z Q, et al. Electroacupuncture improves neurogenic bladder dysfunction through activation of NGF/TrkA signaling in a rat model[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(6): 9900-9905.
- [8] 杨林, 邹瑶, 周宾宾. 受损脊髓神经轴突再生过程中 Nogo-A/NgR 及 NGF/TrkA 信号通路的交互作用[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(20): 3220-3224.
- YANG L, WU Y, ZHOU B B. Interaction of Nogo-A/NgR signaling pathway and NGF/TrkA signaling pathway during the regeneration of injured spinal cord nerve axons (in Chinese) [J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2022, 26(20): 3220-3224.
- [9] MUHEREMU A, SHU L, LIANG J, et al. Sustained delivery of neurotrophic factors to treat spinal cord injury[J]. Transl Neurosci, 2021, 12(1): 494-511.
- [10] 李艳红, 黄志成. 电针督脉四穴组对脊髓损伤后大鼠运动及神经传导功能恢复的作用机制研究[J]. 四川中医, 2020, 38(7): 65-68.
- LI Y H, HUANG Z C. Study on the mechanism of action of electroacupuncture four acupoints group of du-meridian for provement of motor and nerve conduction function in rats after spinal cord injury (in Chinese) [J]. Journal of Sichuan of Traditional Chinese Medicine, 2020, 38(7): 65-68.
- [11] 叶青, 李志刚, 时素华, 等. 督脉电针联合重复经颅磁刺激对脊髓损伤后大鼠脊髓 BDNF 及其受体 TrkB 和 p75NTR 表达的影响[J]. 针灸临床杂志, 2022, 38(8): 57-65.
- YE Q, LI Z G, SHI S H, et al. Impacts of DU meridian EA combined with rTMS on expressions of BDNF and its receptors of TrkB and p75NTR in SCI rats (in Chinese) [J]. Journal of Clinical Acupuncture and Moxibustion, 2022, 38(8): 57-65.
- [12] 林惠, 罗秋云, 李映珊, 等. 补气化瘀汤联合针灸方案对脊髓损伤患者术后神经功能的康复疗效及 BDNF、IGF-1 表达的影响[J]. 系统医学, 2022, 7(21): 10-13.
- LIN H, LUO Q Y, LI Y S, et al. Effect of combining acupuncture and moxibustion with qi-supplementing and stasis-transforming soup on postoperative neurological recovery and expression of BDNF and IGF-1 in patients with spinal cord injury (in Chinese) [J]. Systems Medicine, 2022, 7(21): 10-13.
- [13] CHEN T B, HE X Q, WANG J, et al. NT-3 combined with TGF- β signaling pathway enhance the repair of spinal cord injury by inhibiting glial scar formation and promoting axonal regeneration[J]. Mol Biotechnol, 2024, 66(6): 1484-1495.
- [14] DEZNABI N, HOSSEINI S, RAJABI M. Neurotrophic factors-based therapeutic strategies in the spinal cord injury: an overview of recent preclinical studies in rodent models[J]. Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg, 2023, 59(1): 63.
- [15] YANG Y, XU H Y, DENG Q W, et al. Electroacupuncture facilitates the integration of a grafted TrkC-modified mesenchymal stem cell-derived neural network into transected spinal cord in rats via increasing neurotrophin-3 [J]. CNS Neurosci Ther, 2021, 27(7): 776-791.
- [16] XU H Y, YANG Y, DENG Q W, et al. Governor vessel electro-acupuncture promotes the intrinsic growth ability of spinal neurons through activating calcitonin gene-related peptide/ α -calcium/calmodulin-dependent protein kinase/neurotrophin-3 pathway after spinal cord injury [J]. J Neurotrauma, 2021, 38(6): 734-745.
- [17] LIU H C, YANG K Y, XIN T, et al. Implanted electroacupuncture electric stimulation improves outcome of stem cells' transplantation in spinal cord injury [J]. Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol, 2012, 40(5): 331-337.
- [18] WANG X Y, JU S M, CHEN S W, et al. Effect of electroacupuncture on neuroplasticity of spinal cord-transected rats [J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 4241-4251.
- [19] 董文青, 缪化春, 吴锋, 等. 电针对脑缺血大鼠胼胝体髓鞘相关蛋白表达的影响[J]. 针刺研究, 2021, 46(9): 721-727.
- DONG W Q, MIAO H C, WU F, et al. Effects of electroacupuncture on myelin-related protein in corpus callosum of rats with focal cerebral ischemia (in Chinese) [J]. Acupuncture Research, 2021, 46(9): 721-727.
- [20] CHAMBEL S S, CRUZ C D. Axonal growth inhibitors and their receptors in spinal cord injury: from biology to clinical translation[J]. Neural Regen Res, 2023, 18(12): 2573-2581.
- [21] HU H F, WANG H, LIU W. Effect of ganglioside combined with Chip Jiaji electro-acupuncture on Nogo-NgR signal pathway in SCI rats [J]. Saudi J Biol Sci, 2021, 28(8): 4132-4136.
- [22] WU M F, ZHANG S Q, LIU J B, et al. Neuroprotective effects of electroacupuncture on early- and late-stage spinal cord injury [J]. Neural Regen Res, 2015, 10(10): 1628-1634.
- [23] XIAO W P, DING L L, MIN Y J, et al. Electroacupuncture promoting axonal regeneration in spinal cord injury rats via suppression of nogo/NgR and rho/ROCK signaling pathway [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2019, 15: 3429-3442.
- [24] 马睿杰, 张柳娟, 孙连珠, 等. 夹脊电针干预脊髓损伤大鼠 OMgp 表达的研究[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(6): 1283-1286, 1541.
- MA R J, ZHANG L J, SUN L Z, et al. Study on OMgp protein expression of ASCI model rats treated by Jiaji points electroacupuncture (in Chinese) [J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2014, 32(6): 1283-1286, 1541.
- [25] 闵志云, 程立红, 闵友江. 电针对脊髓损伤大鼠 Nogo/NgR 信号通路相关因子基因表达的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2016, 39(11): 926-932.
- MIN Z Y, CHENG L H, MIN Y J. Effect of electroacupuncture on Nogo/NgR signal pathway related factors in

- spinal cord injury rats (in Chinese) [J]. Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 2016, 39(11): 926-932.
- [26] VARTAK A, GOYAL D, KUMAR H. Role of axon guidance molecules in ascending and descending paths in spinal cord regeneration[J]. Neuroscience, 2023, 533: 36-52.
- [27] ZOU Y M. Targeting axon guidance cues for neural circuit repair after spinal cord injury[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2021, 41(2): 197-205.
- [28] 王国毓, 程志坚, 贺西京, 等. 脊髓损伤后神经轴突导向分子 Semaphorin 3A 表达的研究[J]. 中国骨伤, 2021, 34(4): 368-372.
- WANG G Y, CHENG Z J, HE X J, et al. Expression of Semaphorin 3A after spinal cord injury (in Chinese)[J]. China Journal of Orthopaedics and Traumatology, 2021, 34(4): 368-372.
- [29] 宋扬扬, 徐文韬, 倪光夏. 针灸对轴突生长导向分子影响的研究进展[J]. 针刺研究, 2020, 45(11): 941-944.
- SONG Y Y, XU W T, NI G X. Research progress of acupuncture and moxibustion on axon guidance cues (in Chinese)[J]. Acupuncture Research, 2020, 45(11): 941-944.
- [30] WINTER F D, OUDEGA M, LANKHORST A J, et al. Injury-induced class 3 semaphorin expression in the rat spinal cord[J]. Exp Neurol, 2002, 175(1): 61-75.
- [31] HU R, XU H P, JIANG Y H, et al. EA improves the motor function in rats with spinal cord injury by inhibiting signal transduction of Semaphorin3A and upregulating of the peripheral nerve networks [J]. Neural Plast, 2020, 2020: 8859672.
- [32] STRAND N S, HOI K K, PHAN T M T, et al. Wnt/ β -catenin signaling promotes regeneration after adult zebrafish spinal cord injury[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 477(4): 952-956.
- [33] WANG X, SHI S H, YAO H J, et al. Electroacupuncture at Dazhui (GV14) and Mingmen (GV4) protects against spinal cord injury: the role of the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. Neural Regen Res, 2016, 11(12): 2004-2011.
- [34] 夏铂, 范灵. 络灸导引 Wnt 信号通路对脊髓损伤大鼠内源性神经干细胞增殖分化影响[J]. 中国民族民间医药, 2023, 32(16): 11-15.
- XIA B, FAN L. Effect of Lao-Moxibustion mediated Wnt signal pathway on proliferation and differentiation of endogenous neural stem cells in rats with spinal cord injury (in Chinese) [J]. Chinese Journal of Ethnomedicine and Ethnopharmacy, 2023, 32(16): 11-15.
- [35] MIYASHITA T, KODA M, KITAJO K, et al. Wnt-Ryk signaling mediates axon growth inhibition and limits functional recovery after spinal cord injury[J]. J Neurotrauma, 2009, 26(7): 955-964.
- [36] GARCIA A L, UDEH A, KALAHASTY K, et al. A growing field: the regulation of axonal regeneration by Wnt signaling[J]. Neural Regen Res, 2018, 13(1): 43-52.
- [37] O'SHEA T M, BURDA J E, SOFRONIEW M V. Cell biology of spinal cord injury and repair [J]. J Clin Invest, 2017, 127(9): 3259-3270.
- [38] LI Z Y, YU S S, HU X Y, et al. Fibrotic scar after spinal cord injury: crosstalk with other cells, cellular origin, function, and mechanism[J]. Front Cell Neurosci, 2021, 15: 720938.
- [39] JIANG K P, SUN Y L, CHEN X L. Mechanism underlying acupuncture therapy in spinal cord injury: a narrative overview of preclinical studies[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 875103.
- [40] DAVIES S J, GOUCHER D R, DOLLER C, et al. Robust regeneration of adult sensory axons in degenerating white matter of the adult rat spinal cord [J]. J Neurosci, 1999, 19(14): 5810-5822.
- [41] DING Y, YAN Q, RUAN J W, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells and electroacupuncture downregulate the inhibitor molecules and promote the axonal regeneration in the transected spinal cord of rats [J]. Cell Transplant, 2011, 20(4): 475-491.
- [42] 杨成, 谭程方, 杨祝歆, 等. 电针联合细胞移植对脊髓损伤大鼠轴突再髓鞘化的作用及神经调节蛋白 Nrg1 的影响[J]. 针刺研究, 2021, 46(12): 987-995.
- YANG C, TAN C F, YANG Z X, et al. Effect of electroacupuncture combined with Schwann cell transplantation on remyelination of axons and neuregulin1 expression in rats with compressed spinal injury (in Chinese) [J]. Acupuncture Research, 2021, 46(12): 987-995.
- [43] XU J C, CHENG S L, JIAO Z H, et al. Fire needle acupuncture regulates Wnt/ERK multiple pathways to promote neural stem cells to differentiate into neurons in rats with spinal cord injury [J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2019, 18(3): 245-255.
- [44] WEI Z, WANG Y, ZHAO W J, et al. Electro-acupuncture modulates L1 adhesion molecule expression after mouse spinal cord injury [J]. Am J Chin Med, 2017, 45(1): 37-52.
- [45] ANDERSON M A, BURDA J E, REN Y L, et al. Astrocyte scar formation aids central nervous system axon regeneration [J]. Nature, 2016, 532(7598): 195-200.
- [46] NIEUWENHUIS B, BARBER A C, EVANS R S, et al. PI 3-kinase delta enhances axonal PIP3 to support axon regeneration in the adult CNS [J]. EMBO Mol Med, 2020, 12(8): e11674.
- [47] BHOWMICK S, ABDUL-MUNEER P M. PTEN blocking stimulates corticospinal and raphespinal axonal regeneration and promotes functional recovery after spinal cord injury [J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2021, 80(2): 169-181.
- [48] WEI Z, ZHAO W J, SCHACHNER M. Electroacupuncture restores locomotor functions after mouse spinal cord injury in correlation with reduction of PTEN and p53 expression [J]. Front Mol Neurosci, 2018, 11: 411.
- [49] ZHANG Y, YIN Y L, JIN Z Y, et al. Electroacupuncture activates neuroplasticity in the motor cortex and corticospinal tract via the mTOR pathway in a rat P-MCAO model [J]. Biomed Res Int, 2022, 2022: 3470685.
- [50] KIMURA T, HORIKOSHI Y, KURIYAGAWA C, et al. Rho/ROCK pathway and noncoding RNAs: implications in

- ischemic stroke and spinal cord injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11573.
- [51] MUELLER B K, MACK H, TEUSCH N. Rho kinase, a promising drug target for neurological disorders [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2005, 4(5): 387-398.
- [52] KIMURA T, HORIKOSHI Y. MicroRNA-based targeting of the Rho/ROCK pathway in therapeutic strategies after spinal cord injury [J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(2): 311-312.
- [53] FEHLINGS M G, CHEN Y, AARABI B, et al. A randomized controlled trial of local delivery of a rho inhibitor (VX-210) in patients with acute traumatic cervical spinal cord injury [J]. *J Neurotrauma*, 2021, 38(15): 2065-2072.
- [54] 党仟仟, 周宾宾, 曾俊林, 等. 温针灸对大鼠脊髓损伤节段神经再生抑制因子 RhoA、Rock II 表达的影响 [J]. *陕西中医*, 2022, 43(11): 1495-1500.
- DANG Q Q, ZHOU B B, ZENG J L, et al. Effects of warm acupuncture and moxibustion on the expression of RhoA and Rock II in rats with spinal cord injury (in Chinese) [J]. *Shaanxi Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2022, 43(11): 1495-1500.
- [55] HONG E S, YAO H H, MIN Y J, et al. The mechanism of electroacupuncture for treating spinal cord injury rats by mediating Rho/Rho-associated kinase signaling pathway [J]. *J Spinal Cord Med*, 2021, 44(3): 364-374.
- [56] 孙忠人, 王瑞琪, 卢英琦, 等. 基于 MAPK 信号通路调控探究针灸治疗脊髓损伤的研究进展 [J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(3): 1172-1175.
- SUN Z R, WANG R Q, LU Y Q, et al. Research progress on acupuncture treatment of spinal cord injury based on the regulation of MAPK signaling pathway (in Chinese) [J]. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2023, 38(3): 1172-1175.
- [57] LIU T, CAO F J, XU D D, et al. Upregulated Ras/Raf/ERK1/2 signaling pathway: a new hope in the repair of spinal cord injury [J]. *Neural Regen Res*, 2015, 10(5): 792-796.
- [58] 时素华, 吕威, 秦丽娜, 等. 基于 Raf/Ras/ERK 信号通路探讨督脉电针对脊髓损伤 1、7d 后 MEK2、p-ERK1 的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(7): 2919-2923.
- SHI S H, LÜ W, QIN L N, et al. Effects of governor channel electroacupuncture treatment on MEK2, p-ERK1 after 1, 7 days on spinal cord injury based on Raf/Ras/ERK signal pathway (in Chinese) [J]. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2017, 32(7): 2919-2923.
- [59] DING L L, HU S F, HE X W, et al. Warm acupuncture therapy alleviates neuronal apoptosis after spinal cord injury via inhibition of the ERK signaling pathway [J]. *J Spinal Cord Med*, 2023, 46(5): 798-806.
- [60] 姚海华, 闵友江, 洪冬英, 等. “三通针法”电针调控 Rho/ROCK(Rho kinase)及 MEK/ERK 信号通路对脊髓损伤大鼠胞浆型磷脂酶 A2 的影响 [J]. *中国组织工程研究*, 2023, 27(20): 3158-3166.
- YAO H H, MIN Y J, HONG D Y, et al. Effects of Santong electroacupuncture on the activity of cytoplasmic phospholipase A2 in rats with spinal cord injury via the Rho/Rho kinase and MEK/ERK signaling pathways (in Chinese) [J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2023, 27(20): 3158-3166.
- [61] LU Q C, BOTCHWAY B O A, ZHANG Y, et al. SARM1 can be a potential therapeutic target for spinal cord injury [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(3): 161.
- [62] ZHOU G, WANG Z Y, HAN S Y, et al. Multifaceted roles of cAMP signaling in the repair process of spinal cord injury and related combination treatments [J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15: 808510.
- [63] AKRAM R, ANWAR H, JAVED M S, et al. Axonal regeneration: underlying molecular mechanisms and potential therapeutic targets [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(12): 3186.
- [64] DING Y, YAN Q, RUAN J W, et al. Electro-acupuncture promotes survival, differentiation of the bone marrow mesenchymal stem cells as well as functional recovery in the spinal cord-transected rats [J]. *BMC Neurosci*, 2009, 10: 35.
- [65] 刘翔宇, 魏卫兵, 周宾宾. 基于中医“同病异治”理论探讨电针刺激对脊髓损伤大鼠的神经再生机制 [J]. *针灸临床杂志*, 2022, 38(10): 57-63.
- LIU X Y, WEI W B, ZHOU B B. Mechanism of EA stimulation on nerve regeneration in rats with SCI based on TCM theory of ‘same disease with different treatments’ (in Chinese) [J]. *Journal of Clinical Acupuncture and Moxibustion*, 2022, 38(10): 57-63.
- [66] 周孝敏, 鱼丽萍, 李卓伦, 等. 夹脊电针刺激通过 PKA/RhoA 通路治疗大鼠急性脊髓损伤 [J]. *神经解剖学杂志*, 2023, 39(3): 295-302.
- ZHOU X M, YU L P, LI Z L, et al. Treatment of acute spinal cord injury in rats with Jiaji electro-acupuncture stimulation via PKA/RhoA pathway (in Chinese) [J]. *Chinese Journal of Neuroanatomy*, 2023, 39(3): 295-302.
- [67] WANG T Y, LI B, WANG Z J, et al. MiR-155-5p promotes dorsal root ganglion neuron axonal growth in an inhibitory microenvironment via the cAMP/PKA pathway [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(7): 1557-1570.
- [68] ZHOU Z D, LI H J, LI H C, et al. Comprehensive analysis of the differential expression profile of microRNAs in rats with spinal cord injury treated by electroacupuncture [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(2): 751-762.
- [69] LIU X F, WILLIAMS P R, HE Z G. SOCS3: a common target for neuronal protection and axon regeneration after spinal cord injury [J]. *Exp Neurol*, 2015, 263: 364-367.
- [70] TIAN T, ZHANG S S, YANG M J. Recent progress and challenges in the treatment of spinal cord injury [J]. *Protein Cell*, 2023, 14(9): 635-652.
- [71] KAR A N, LEE S J, SAHOO P K, et al. MicroRNAs 21 and 199a-3p regulate axon growth potential through modulation of Pten and mTor mRNAs [J]. *eNeuro*, 2021, 8(4): ENEURO.0155-ENEURO.0121.2021.