

针刺调控细胞程序性死亡治疗脊髓损伤的研究进展

韩名媛¹, 曹馨元¹, 杨成妍¹, 高睿泽¹, 吕晓琳², 孙忠人¹, 范颖³, 尹洪娜²

(¹黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040; ²黑龙江中医药大学附属第二医院, 哈尔滨 150000;

³黑龙江中医药大学附属第一医院, 哈尔滨 150036)

【摘要】 脊髓损伤(SCI)是具有高致残性的中枢神经系统损伤性疾病,严重影响患者的生活质量。细胞程序性死亡(PCD)是SCI继发性损伤的重要病理机制,包括凋亡、自噬、焦亡、铁死亡、坏死性凋亡等多种PCD形式。针刺作为一种非药物治疗,具有双向、整体、多层次的作用特点,可通过调节PCD通路发挥神经保护作用,在治疗SCI方面具有很大的潜力。本文系统阐述了与SCI相关的PCD途径及针刺干预作用的可能机制,包括调控细胞凋亡、细胞自噬、细胞焦亡、抑制铁死亡、调控坏死性凋亡等,提出未来研究可挖掘针刺对不同SCI中PCD各途径间串扰的作用机制,探讨最佳介入时机及不同针刺参数的影响,以及针刺对更多形式PCD的干预作用,以期针刺调控PCD治疗SCI提供理论依据和研究思路。

【关键词】 脊髓损伤;针刺;细胞程序性死亡;综述

Progress of researches on acupuncture treatment of spinal cord injury by regulating programmed cell death

HAN Ming-yuan¹, CAO Xin-yuan¹, YANG Cheng-yan¹, GAO Rui-ze¹, LÜ Xiao-lin², SUN Zhong-ren¹, FAN Ying³, YIN Hong-na² (¹Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China; ²Second Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150000; ³The First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150036)

【ABSTRACT】 Spinal cord injury (SCI) is a highly disabling disease of the central nervous system, and seriously affects the patients' quality of life. A large number of studies have shown that programmed cell death (PCD) is an important pathological mechanism of secondary injury in SCI. As a non-drug therapy, acupuncture therapy has the characteristics of bidirectional, holistic and multi-level actions, which can target PCD pathways to play a neuroprotective effect, and has great potential in regulating PCD in the treatment of SCI. In the present paper, we systematically elaborated the PCD pathway related to SCI and summed up the possible mechanism of acupuncture underlying improvement of SCI from 1) regulating apoptosis, 2) modulating autophagy, 3) regulating pyroptosis, 4) inhibiting ferroptosis, and 5) suppressing necroptosis. These may provide a theoretical basis for acupuncture treatment of SCI and for further research in the coming years.

【KEYWORDS】 Spinal cord injury; Acupuncture; Programmed cell death; Review

脊髓损伤(SCI)是严重的创伤性中枢神经系统疾病,常由暴力、车祸、跌倒等外部因素导致,造成损伤节段平面以下功能障碍或缺失。据统计,全球有200~300万人因SCI致终身残疾,给患者及其家属带来极大的经济压力和心理负担^[1-2]。SCI可分为原发性脊髓损伤和继发性脊髓损伤(SSCI),原发性

脊髓损伤为机械性损伤导致的神经轴突断裂、细胞膜破坏及血管损伤;SSCI则为进行性组织损伤,造成损伤局部炎性反应、氧化应激、细胞死亡、神经胶质瘢痕形成等一系列复杂级联反应,形成不利于神经功能恢复的微环境,致使SCI持续性加重,因此对SSCI的治疗是促进SCI恢复的关键^[3]。

【DOI】10.13702/j.1000-0607.20240310

引用格式:韩名媛,曹馨元,杨成妍,等.针刺调控细胞程序性死亡治疗脊髓损伤的研究进展[J].针刺研究,2024,49(12):1325-1332.

项目来源:国家自然科学基金面上项目(No.81873378);黑龙江省博士后面上项目(No.LBH-Z19211);哈尔滨市科技局科技计划自筹经费项目(No.2022ZCZJNS066)

通信作者:尹洪娜, E-mail: hljtemacu@163.com

针刺作为一种非特异性的物理刺激,能多靶点、多途径地发挥生物学效应,在减轻炎性浸润、改善局部血供、促进神经修复及延缓 SSCI 进程等方面优势突出。临床研究表明,针刺在改善 SCI 患者肢体运动功能及其相关并发症等方面均能产生有益的调节作用,但其作用机制有待进一步明确^[4-6]。因此,深入探究针刺治疗 SCI 的作用机制对进一步提高临床疗效具有重要意义。细胞程序性死亡(PCD)是由基因和信号通路调控的细胞死亡过程,在维持组织稳态和免疫调节等方面发挥重要作用,主要包括凋亡、自噬、焦亡、铁死亡和坏死性凋亡^[7]。实验研究证实,针刺疗法能通过调控 PCD 治疗 SCI,本文对近五年针刺调控 PCD 干预 SCI 的研究进行总结,现综述如下。

1 调控细胞凋亡

SCI 可导致不可逆的脊髓神经细胞迟发性死亡,细胞凋亡是其中最主要的死亡形式,其形态学特征主要包括细胞皱缩、核膜破裂或外翻、染色质凝聚及凋亡小体形成等^[8]。凋亡诱导信号启动可激活天冬氨酸蛋白酶(Caspase)介导的级联反应过程,引起细胞内关键蛋白质的水解和活化,最终导致凋亡发生^[9]。根据 Caspase 级联反应的触发途径不同可将凋亡分为内源性线粒体途径、内质网应激途径及外源性死亡受体途径^[10-11]。此外,细胞凋亡也是 SCI 区域远端神经组织脱髓鞘的主要原因,神经髓鞘脱失促使细胞凋亡进程加快,进一步加剧 SSCI,引起神经组织受损及功能障碍^[12-14]。因此,抑制神经细胞凋亡,调控 PCD,对修复 SSCI,促进脊髓神经功能恢复至关重要。

线粒体介导的内源性凋亡途径受 Caspase 家族蛋白和 B 淋巴细胞瘤-2 家族蛋白调控,并依赖于抗凋亡蛋白 Bcl-2 与促凋亡蛋白 Bax 间的平衡与相互作用。研究结果显示,电针足阳明胃经“足三里”“伏兔”能显著降低 SCI 大鼠脊髓神经细胞中 Bcl-2、Bax 及 Caspase-3 mRNA 及蛋白表达,减少神经细胞凋亡,促进脊髓神经再生修复^[15-16]。在 SCI 横断大鼠模型中,电针“夹脊”及膀胱经穴可通过抑制氧化应激反应促进轴突修复和重建,减缓线粒体依赖的细胞凋亡进程,改善损伤局部微环境^[17]。胞质型磷脂酶 A2(cPLA2)介导的磷脂代谢紊乱可通过影响线粒体膜稳定性,进而影响线粒体凋亡途径。“三通针法”电针能抑制 cPLA2 活性,减轻细胞凋亡及脱髓鞘反应,对受损脊髓神经发挥良好的神经保护

作用^[18-19]。因此,维持脂质稳态可能是电针发挥抗凋亡作用的机制之一。内质网应激(ERS)作为另一重要的内源性凋亡途径,可引起内质网腔内未折叠与错误折叠蛋白蓄积及 Ca^{2+} 平衡紊乱,触发细胞凋亡^[20-21]。电针“夹脊”能降低内质网伴侣葡萄糖调节蛋白 78、蛋白质二硫化物异构酶、Caspase-12、C/EBP 同源蛋白等 ERS 相关蛋白的表达水平,调节氧化应激反应以抑制 ERS 诱导的细胞凋亡,促进 SCI 大鼠后肢运动功能恢复^[22]。电针“次髂”“中极”“三阴交”能通过降低 ERS 水平,抑制 SCI 大鼠脊髓及膀胱组织中的细胞凋亡,在修复受损脊髓组织的同时重塑膀胱功能,促进神经功能恢复^[23]。此外,外源性死亡受体途径也参与了 SCI 的凋亡过程,芒针透刺双侧“秩边”“水道”能有效抑制急性 SCI 模型家兔死亡受体 Fas 及 Caspase-3 的阳性细胞表达,发挥神经保护作用^[24]。

以上结果证实,针刺能通过调控多种凋亡途径抑制 SSCI 进程,促进神经功能重建。但针刺干预外源性死亡受体途径的相关研究较少,调控死亡受体通路的具体作用机制尚未明确,仍需进一步研究。另外,各凋亡途径间存在交叉调控关系,未来仍需深入探讨针刺对各凋亡途径间交互作用的影响。

2 调控细胞自噬

自噬参与维持细胞合成和降解平衡的调节机制,主要包括启动、扩张、融合及降解 4 个阶段,其起始标志为自噬囊泡的形成,自噬囊泡不断扩张形成自噬体,并将受损细胞器、错误折叠蛋白质和细胞内病原体进行包裹,与溶酶体融合形成自噬溶酶体,最终被溶酶体水解酶降解^[25]。自噬可保护运动神经细胞免于变性,在维持中枢神经系统稳态中发挥重要作用^[26]。研究结果显示,自噬在 SCI 的病理生理中发挥双重作用,适度自噬可通过清理受损细胞器以维持内环境稳态,而过度激活自噬会导致细胞自噬样坏死,加重 SCI^[27-29]。

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)作为自噬的主要负性调控因子,在调节神经细胞生长、代谢和自噬等过程中起重要作用,能通过抑制自噬启动、调控自噬相关基因的表达、影响自噬囊泡形成及调控自噬终止等方式,维持细胞内环境稳态^[30]。电针干预“大椎”“命门”能显著降低磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/mTOR(PI3K/AKT/mTOR)信号通路相关蛋白的表达,抑制 SCI 后细胞自噬,缩小脊髓空洞腔,减轻炎性浸润,改善神经微环境^[31]。同

源性磷酸酯酶张力蛋白(PTEN)的缺失能防止神经胶质瘢痕生成,促进轴突再生,并可激活 PI3K/mTOR 途径,调控细胞自噬^[32-34]。“夹脊”电针能通过调节 PTEN/mTOR/信号转导和转录激活因子 3 信号通路介导的自噬,抑制星形胶质细胞生长,以促进 SCI 大鼠后肢运动功能恢复,保护受损神经^[35]。因此,针刺能参与调节 SCI 后各个阶段的自噬发挥神经保护作用,其机制可能与调节 mTOR 相关通路有关。

此外,针刺在调控细胞自噬以促进脊髓修复的过程中发挥着双向调节作用,一方面,针刺能通过促进良性自噬过程推动细胞清除,减少细胞炎症反应,改善损伤局部微环境。“夹脊”电针可在 SCI 后的 3、7 d 上调受损脊髓组织中自噬体标记因子微管相关蛋白轻链 3(LC3)、LC3 II 的表达,减少自噬底物 P62 的积累,纠正 SCI 后自噬流堵塞现象,促进自噬流修复^[36]。督脉电针在 SCI 后的 1、3、7 d 能显著增加模型大鼠 LC3-II 表达,通过激活自噬,增强自噬中物质降解速率,从而恢复自噬通量,修复受损组织功能^[37]。另一方面,针刺能抑制自噬过度激活,减小脊髓空洞面积。经“夹脊”电针干预 14 d 后,SCI 大鼠脊髓组织中自噬相关蛋白 12(ATG12) mRNA 及蛋白表达水平降低,受损脊髓组织病理形态得到明显改善,其机制可能与调控 miR-128-3p/ATG12 轴有关^[38]。以上研究表明,针刺对 SCI 的双向调节作用可能与干预时间密切相关。另有研究结果显示,电针频率在针刺调控自噬效果方面也存在差异。在 SCI 大鼠中,不同频率电针均能增加 LC3-II/I 及自噬相关蛋白 Beclin1 蛋白表达,减少 Caspase-3 蛋白表达,使自噬启动增强,其中 2 Hz/100 Hz 明显优于 100 Hz,可有效促进组织形态学恢复^[39]。综上,神经细胞自噬存在“调控窗”,自噬在 SCI 不同时间点的差异性表达是针刺发挥双向调节效应的关键,因此,如何有效利用自噬时间规律合理调节自噬流并探索针刺干预自噬的最佳参数和时间点,仍是目前研究的重点。

3 调节细胞焦亡

焦亡是一种由 Gasdermin 介导的依赖 Caspase 的炎症程序性死亡途径,主要机制为 Gasdermin 蛋白发生剪切活化,引起细胞膜穿孔破裂,导致细胞内容物泄漏,最终引起细胞溶解性和炎症死亡^[40]。根据 Gasdermin 蛋白剪切方式不同可分为由炎症小体激活 Caspase-1 介导的经典焦亡途径和由胞壁脂多糖(LPS)激活 Caspase-4/5/11 介导的非经典焦亡

途径^[41]。在经典焦亡途径中,炎症小体的组装由细胞质模式识别受体(PRRs)识别细胞外病原体相关分子模式和内源性损伤相关分子模式(DAMPs)所触发,被激活的 PRRs 与凋亡相关微粒蛋白(ASC)及 Caspase-1 前体(pro-Caspase-1)相结合形成炎症小体,诱导 Caspase-1 的激活,并导致促炎细胞因子白细胞介素(IL)-18 和 IL-1 β 释放,诱发炎症反应^[42-43]。非经典途径则是由 LPS 作为信号激活 Caspase-4/5/11,激活态的 Caspase-4/5/11 将 Gasdermin-D(GSDMD)特异性切割成具有穿孔效应的 GSDMD-N 端结构域和自抑制作用的 GSDMD-C 端结构域,释放具有活性的 IL-18 和 IL-1 β ,诱导细胞膜穿孔,触发细胞焦亡^[44-45]。SCI 后,线粒体受损导致活性氧(ROS)大量积累,激活 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)炎症小体,介导细胞焦亡和慢性神经炎症反应,诱发炎症髓鞘脱失,形成不利于脊髓神经修复的微环境。因此,抑制细胞焦亡水平可有效减轻 SCI^[46-48]。

实验研究显示,“夹脊”电针可抑制大鼠脊髓组织中 NLRP3、ASC、Caspase-1 的蛋白表达,防止炎症小体过度活化,抑制细胞焦亡^[49]。“夹脊”电针也可降低 NLRP3、IL-18 和 IL-1 β 的表达水平,抑制炎症反应,减缓 SCI 进程^[50-51]。限速酶胞嘧啶单磷酸激酶 2(CMPK2)为线粒体 DNA 合成提供脱氧核糖核苷酸,在 NLRP3 激活和下游炎症反应中发挥关键作用^[52]。“夹脊”电针还能通过降低 CMPK2 的表达抑制 NLRP3 激活,减轻 NLRP3 介导的焦亡和炎症反应,改善 SCI 大鼠运动功能^[53]。另有研究显示,NLRP3/Caspase-1 途径介导了降钙素基因相关肽(CGRP)抑制巨噬细胞炎症因子 IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α 等的蛋白表达^[54]。电针督脉“至阳”“委中”可上调 CGRP 并抑制 NLRP3/Caspase-1 通路,减轻炎症浸润,促进微环境修复,发挥神经保护作用^[55]。此外,小胶质细胞的过度激活及 GSDMD 的 N 端切割可引发细胞焦亡,从而导致炎症细胞因子的释放增加^[56]。电针能抑制脊髓中 NLRP3、Caspase-1、离子钙结合衔接分子 1 和 GSDMD-N 的阳性表达,有效调控小胶质细胞焦亡,促进受损脊髓组织恢复^[57]。以上证据提示,针刺能抑制细胞焦亡介导的炎症反应影响 SCI 的发生发展,但针刺干预非经典焦亡途径的机制尚未阐明,尚需进一步探索。

4 抑制铁死亡

铁死亡是铁依赖性的脂质过氧化损伤引起的

细胞死亡方式,主要由细胞内脂质 ROS 生成与降解的平衡失调所致。超微形态学特征显示铁死亡可导致细胞线粒体收缩、膜密度增加、线粒体嵴塌陷或消失及线粒体外膜断裂^[58-60]。当 SCI 发生后,局部微血管破裂导致大量红细胞被破坏溶解,出现出血、溶血和局部铁过载^[61-62]。细胞内过载的铁离子和脂质氢过氧化物通过芬顿反应形成脂质自由基,抑制了抗氧化系统中谷胱甘肽(GSH)的合成及谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)的活性,导致抗氧化能力耗竭,致使毒性脂质过氧化物大量沉积,引起氧化应激和细胞损伤,从而导致铁死亡发生^[63]。近年来,针刺抑制 SCI 后铁死亡的相关研究正逐渐深入,探索针刺调控 SCI 后铁死亡的具体机制和调控方式有助于为 SCI 的针刺治疗提供新的理论依据。

研究显示,电针能显著增加 SCI 模型大鼠脊髓组织中 GSH、GPX4 的阳性表达,抑制铁死亡,修复受损脊髓组织,改善局部微环境,其作用机制可能与调控 Xc-/GPX4 通路减轻脂质过氧化水平,抑制铁过载有关^[64]。脂氧合酶(LOX)是诱导铁死亡的关键酶,可催化磷脂膜中多不饱和脂肪酸引起脂质过氧化,促进铁死亡发生^[65-66];长链酯酰辅酶 A 合成酶 4(ACSL4)也是反映铁死亡敏感性的关键因素,敲低 GPX4 或过表达 ACSL4 可增加 ROS 介导的脂质过氧化,从而诱发铁死亡^[67-69]。在 SCI 模型大鼠中,电针能升高 GSH/GPX4 表达,降低 ACSL4、LOX 表达,有效维持脂质氧化平衡,抑制铁死亡,促进神经功能修复^[70-71]。此外,核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)作为维持铁稳态的关键蛋白,能通过调节铁离子代谢水平影响细胞对铁死亡的敏感性,还可直接影响 GPX4 的合成调节铁死亡^[72-73]。电针双侧“足三里”“三阴交”能上调 SCI 小鼠 Nrf2 及其下游转录因子抗血红素氧化酶-1 的表达水平,通过调节铁代谢以维持铁稳态,减轻氧化应激损伤,抑制神经细胞铁死亡^[74]。综上,针刺能通过调节铁过载、铁代谢失衡及氧化还原稳态等途径抑制铁死亡。但当前研究多局限于探讨针刺对 GPX4 依赖性铁死亡调控机制的干预作用,而针刺对 GPX4 非依赖性铁死亡调控机制的干预作用仍有待进一步研究。

5 调控坏死性凋亡

坏死性凋亡是一种 Caspase 非依赖性的细胞死亡模式,其特点表现为细胞器肿胀、细胞膜破裂、胞质空泡化及局部炎症反应等。在细胞应激等条件下,Caspase-8 活性被抑制,肿瘤坏死因子受体 1

(TNFR1)、Toll 样受体等受体的激活可形成坏死小体、诱导坏死性凋亡发生^[75],导致受体相互作用蛋白激酶(RIPK)1 和 RIPK3 之间一系列的自动和交叉磷酸化,RIPK3 的磷酸化引起混合系激酶区域样蛋白(MLKL)的募集和随后的磷酸化,并转移到细胞膜形成孔复合物。细胞膜破裂后细胞内容物溢出进入器官,导致炎症表型的出现和 DAMPs 的释放,从而触发免疫应答,最终导致细胞坏死性凋亡^[76-77]。研究表明,抑制细胞坏死性凋亡能改善受损脊髓局部微环境,促进脊髓神经功能修复,且坏死性凋亡与自噬密切相关,可增加溶酶体膜通透性引起自噬流阻滞,使坏死小体过度积累,进一步加重坏死性凋亡^[78]。因此,抑制坏死性凋亡能起到神经保护作用,是改善 SCI 的重要途径。

在 SCI 大鼠模型中,“夹脊”电针能显著降低坏死性凋亡相关因子 RIPK1、RIPK3、MLKL 蛋白和 mRNA 的阳性表达,并可通过修复自噬流减少坏死性凋亡,发挥神经保护作用^[79]。另有研究表明,电针“次髎”“中极”“三阴交”不仅能降低 SCI 后尿潴留大鼠脊髓组织中 TNFR1、RIPK1 的蛋白表达水平,还能降低核转录因子- κ B p65(NF- κ B p65)、核因子 κ B 抑制因子 α 、I κ B 激酶 β 及其磷酸化蛋白的表达水平,显著减少下游炎症因子的含量,提示电针可通过抑制 TNFR1/RIPK1 通路拮抗 NF- κ B 活化,减轻脊髓组织神经炎症反应,重塑脊髓神经功能,促进膀胱功能恢复^[80]。由此可见,坏死性凋亡的发生是引起 SCI 的重要因素之一,针刺能有效抑制坏死性凋亡,减轻炎症浸润以改善局部微环境,修复受损脊髓组织。

6 小结和展望

生理状态下,PCD 处于适度平衡状态,以维持细胞内微环境稳态。SCI 可造成受损脊髓组织局部微环境改变,加速 PCD 进程。在 SCI 的病理进程中,PCD 不仅会加重轴索和髓鞘损伤,造成突触断裂,还可通过多种病理机制影响神经细胞修复,加重 SSCI,是 SCI 发生后引起的重要病理机制之一,因此,探索针刺干预 SCI 后 PCD 的具体机制具有重要意义。PCD 在多水平上存在级联共存,各死亡途径间密切联系并存在“crosstalk”的物质基础,如促凋亡蛋白 Bax 可导致线粒体外膜通透化诱导自噬的发生,细胞自噬也可选择性清除激活的凋亡蛋白 Caspase-8,抑制细胞外死亡配体诱导的细胞凋亡^[81-82]。在铁死亡中铁过载可导致线粒体膜通透性

转换孔开放,从而加剧 RIPK1 磷酸化引起坏死性凋亡的发生,而坏死性凋亡释放的 DAMPs 在介导炎症反应的同时也具有激活焦亡的可能性^[83-84]。但目前研究多局限于针刺对单独信号级联的调控作用,忽略了 PCD 各途径间的串扰,不同 PCD 间的关联性及其在 SCI 中的作用机制还有待挖掘。此外,针刺对 PCD 的调控作用与 SCI 的损伤时间有关,基于经穴效应特异性探讨最佳介入时机及不同针刺参数的影响,对阐明针刺治疗 SCI 的神经生物学机制具有重要意义。随着越来越多 PCD 模式及相关分子机制的发现,泛凋亡、失巢凋亡、Parthanatos、双硫死亡等新型细胞死亡形式被揭示,未来建议深入探索针刺对多种形式 PCD 的干预作用,为明确针刺治疗 SCI 的内在调控机制提供新思路。

参考文献

- [1] QUADRI S A, FAROOQUI M, IKRAM A, et al. Recent update on basic mechanisms of spinal cord injury [J]. *Neurosurg Rev*, 2020, 43(2): 425-441.
- [2] WILSON C S, DEDIOS-STERN S, BOCAGE C, et al. A systematic review of how spinal cord injury impacts families [J]. *Rehabil Psychol*, 2022, 67(3): 273-303.
- [3] ANJUM A, YAZID M D, FAUZI DAUD M, et al. Spinal cord injury: pathophysiology, multimolecular interactions, and underlying recovery mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7533.
- [4] 教传旭,覃业校,唐祎周. 针刺治疗脊髓损伤后遗症临床研究进展[J]. *陕西中医*, 2022, 43(9): 1316-1318.
JIAO C X, QIN Y X, TANG Y Z. Clinical research progress of acupuncture in treating sequela of spinal cord injury (in Chinese) [J]. *Shaanxi Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2022, 43(9): 1316-1318.
- [5] HE K, LI X, QIU B, et al. Comparative efficacy of acupuncture-related techniques for urinary retention after a spinal cord injury: a Bayesian network meta-analysis [J]. *Front Neurol*, 2022, 12: 723424.
- [6] HE K L, HU R, HUANG Y, et al. Effects of acupuncture on neuropathic pain induced by spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 6297484.
- [7] SHI Z J, YUAN S Y, SHI L L, et al. Programmed cell death in spinal cord injury pathogenesis and therapy [J]. *Cell Prolif*, 2021, 54(3): e12992.
- [8] KANDOUZ M. Cell death, by any other Name...[J]. *Cells*, 2024, 13(4): 325.
- [9] XU X B, LAI Y Y, HUA Z C. Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(1): BSR20180992.
- [10] UNNISA A, GREIG N H, KAMAL M A. Inhibition of caspase 3 and caspase 9 mediated apoptosis: a multimodal therapeutic target in traumatic brain injury [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2023, 21(4): 1001-1012.
- [11] ZHU S P, CHEN M J, CHEN M, et al. Fibroblast growth factor 22 inhibits ER stress-induced apoptosis and improves recovery of spinal cord injury [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 18.
- [12] CHEN Y, DONG Y, ZHANG Z L, et al. Fra-1 induces apoptosis and neuroinflammation by targeting S100A8 to modulate TLR4 pathways in spinal cord ischemia/reperfusion injury[J]. *Brain Pathol*, 2023, 33(1): e13113.
- [13] MI X D, NI C T, ZHAO J T, et al. P2Y12 receptor mediates apoptosis and demyelination to affect functional recovery in mice with spinal cord injury [J]. *Neurochem Int*, 2023, 171: 105641.
- [14] RODKIN S, NWOSU C, SANNIKOV A, et al. The role of hydrogen sulfide in regulation of cell death following neurotrauma and related neurodegenerative and psychiatric diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(13): 10742.
- [15] 魏卫兵,周宾宾,张鸿升,等. 电针脊髓损伤模型大鼠“足三里”与“伏兔”穴神经细胞凋亡因子 Caspase-3 的表达[J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(32): 5151-5157.
WEI W B, ZHOU B B, ZHANG H S, et al. Effect of Electroacupuncture at Zusanli and Futu acupoints on expression of apoptosis factor Caspase-3 in spinal cord injury rats (in Chinese) [J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2020, 24(32): 5151-5157.
- [16] 吴凡,许权,周宾宾,等. 电针刺激脊髓损伤大鼠足阳明胃经脊髓受损节段 Bax、Bcl-2 的 mRNA 和蛋白的表达[J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(26): 4169-4175.
WU F, XU Q, ZHOU B B, et al. Electroacupuncture stimulation of Foot-Yangming Stomach Meridian regulates mRNA and protein expression of Bax and Bcl-2 in spinal cord injury rats (in Chinese) [J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2020, 24(26): 4169-4175.
- [17] 高潇,陶嘉隆,王艳丽,等. 电针针对脊髓横断大鼠运动功能及损伤区域 GAP-43、SOD、Caspase-3 及 iNOS 表达的影响[J]. *针灸临床杂志*, 2021, 37(6): 69-73.
GAO X, TAO J L, WANG Y L, et al. Effects of electrical elongated-needling on motor function and expressions of GAP-43, SOD, caspase-3 and iNOS in injured area of rats with SCI (in Chinese) [J]. *Journal of Clinical Acupuncture and Moxibustion*, 2021, 37(6): 69-73.
- [18] 姚海华,闵友江,洪冬英,等. 电针通过调控胞质型磷脂酶 A2 表达减少脊髓损伤大鼠脊髓神经细胞凋亡[J]. *针刺研究*, 2023, 48(8): 782-790.
YAO H H, MIN Y J, HONG D Y, et al. Electroacupuncture improves limb motor function by down-regulating cytosolic phospholipase A2 and reducing apoptosis of nerve cells in rats with spinal cord injury (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2023, 48(8): 782-790.
- [19] 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.
- [20] SONI K K, HWANG J, RAMALINGAM M, et al. Endoplasmic reticulum stress causing apoptosis in a mouse model of an ischemic spinal cord injury [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(2): 1307.
- [21] SUDSAWARD S, KHUNCHAI S, THEPMALEE C, et al. Endoplasmic reticulum stress, unfolded protein response and autophagy contribute to resistance to glucocorticoid treatment in human acute lymphoblastic leukaemia cells [J]. Int J Oncol, 2020, 57(3): 835-844.
- [22] 王晓光, 范佳驹, 时琳, 等. 电针联合丰富康复训练对脊髓损伤大鼠后肢运动功能恢复的影响及机制[J]. 解剖科学进展, 2023, 29(1): 78-81.
- WANG X G, FAN J J, SHI L, et al. Effect and mechanism of electroacupuncture combined with enriched rehabilitation training on recovery of hind limb motor function in rats with spinal cord injury (in Chinese) [J]. Progress of Anatomical Sciences, 2023, 29(1): 78-81.
- [23] 于方舟. 电针通过减缓内质网应激相关凋亡治疗大鼠脊髓损伤后神经源性膀胱的机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2023.
- YU F Z. Mechanism of electroacupuncture in treating neurogenic bladder after spinal cord injury in rats by slowing down endoplasmic reticulum stress-related apoptosis (in Chinese) [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2023.
- [24] 张灿, 全仁夫. 芒针透刺秩边-水道对脊髓损伤后尿潴留治疗机制及研究进展[J]. 上海针灸杂志, 2019, 38(1): 112-116.
- ZHANG C, QUAN R F. The mechanism of zhibia-through-Shuidao elongated needle acupuncture treatment for urine retention after spinal cord injury and its research advances (in Chinese) [J]. Shanghai Journal of Acupuncture and Moxibustion, 2019, 38(1): 112-116.
- [25] LIAO H Y, WANG Z Q, RAN R, et al. Biological functions and therapeutic potential of autophagy in spinal cord injury [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 761273.
- [26] FLEMING A, BOURDENX M, FUJIMAKI M, et al. The different autophagy degradation pathways and neurodegeneration [J]. Neuron, 2022, 110(6): 935-966.
- [27] RAY S K. Modulation of autophagy for neuroprotection and functional recovery in traumatic spinal cord injury [J]. Neural Regen Res, 2020, 15(9): 1601-1612.
- [28] WU J F, LIPINSKI M M. Autophagy in neurotrauma: good, bad, or dysregulated [J]. Cells, 2019, 8(7): 693.
- [29] ZHANG D, ZHU D, WANG F, et al. Therapeutic effect of regulating autophagy in spinal cord injury: a network meta-analysis of direct and indirect comparisons [J]. Neural Regen Res, 2020, 15(6): 1120-1132.
- [30] 高承宇, 赵岩. 自噬相关哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路在脊髓损伤中的作用研究进展[J]. 脊柱外科杂志, 2023, 21(2): 128-134.
- GAO C Y, ZHAO Y. Research progress of autophagy related mammalian target of rapamycin signaling pathway in spinal cord injury (in Chinese) [J]. Journal of Spinal Surgery, 2023, 21(2): 128-134.
- [31] LI K, LIU J T, SONG L Y, et al. Effect of electroacupuncture treatment at dazhui (GV14) and Mingmen (GV4) modulates the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in rats after spinal cord injury [J]. Neural Plast, 2020, 2020: 5474608.
- [32] WALKER C L, WU X B, LIU N K, et al. Bisperoxovanadium mediates neuronal protection through inhibition of PTEN and activation of PI3K/AKT-mTOR signaling after traumatic spinal injuries [J]. J Neurotrauma, 2019, 36(18): 2676-2687.
- [33] HE X G, 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.
- [34] CHO Y S, KIM S J, KIM K H. Evaluation of PTEN inhibitor following spinal cord injury on recovery of voiding efficiency and motor function observed by regeneration in spinal cord [J]. Int Neurourol J, 2020, 24(Suppl 2): 104-110.
- [35] 尹洪娜, 仲思潼, 李竹馨, 等. 基于PTEN/mTOR/STAT3通路探讨夹脊电针对脊髓损伤大鼠自噬的影响[J/OL]. 中华中医药学刊: 1-17[2024-03-03].
- YIN H N, ZHONG S T, LI Z X, et al. Effect of chirotony on autophagy in rats with spinal cord injury based on PTEN/mTOR/STAT3 pathway (in Chinese) [J/OL]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine: 1-17[2024-03-03].
- [36] 田洪昭, 尹洪娜, 马育轩, 等. 夹脊电针调节自噬流促进大鼠脊髓损伤修复[J]. 针灸临床杂志, 2022, 38(5): 47-52.
- TIAN H Z, YIN H N, MA Y X, et al. Jiaji EA regulating autophagic flow and promoting repair of SCI in rats (in Chinese) [J]. Journal of Clinical Acupuncture and Moxibustion, 2022, 38(5): 47-52.
- [37] 邹恩苗, 高丽萍, 胡洁, 等. 督脉电针治疗对脊髓损伤大鼠神经细胞自噬及凋亡的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2019, 27(11): 11-14.
- ZOU E M, GAO L P, HU J, et al. Effect of du meridian electroacupuncture on autophagy and apoptosis after spinal cord injury in rats (in Chinese) [J]. Chinese Journal of Traditional Medical Traumatology & Orthopedics, 2019, 27(11): 11-14.
- [38] 吴海波, 钟前波, 邓寒冰, 等. 夹脊电针通过 miR-128-3p/ATG12轴干预大鼠脊髓损伤后神经功能的机制研究[J]. 上海针灸杂志, 2024, 43(8): 898-905.
- WU H B, ZHONG Q B, DENG H B, et al. Mechanism study of electroacupuncture at Jiaji (EX-B2) intervening in neurological function after spinal cord injury via miR-128-3p/

- ATG12 axis in rats (in Chinese) [J]. Shanghai Journal of Acupuncture and Moxibustion, 2024, 43(8): 898-905.
- [39] 罗慧颖, 曾志威, 于小波, 等. 不同频率电针刺刺激对大鼠脊髓损伤后早期功能恢复及脊髓细胞自噬和凋亡的影响[J]. 针刺研究, 2019, 44(9): 625-631.
- LUO H Y, ZENG Z W, YU X B, et al. Effect of electroacupuncture with different frequencies on hindlimb locomotor function and expression of LC3, Beclin 1 and cleaved Caspase-3 proteins in spinal cord injury rats (in Chinese) [J]. Acupuncture Research, 2019, 44(9): 625-631.
- [40] VAN OPDENBOSCH N, LAMKANFI M. Caspases in cell death, inflammation, and disease [J]. Immunity, 2019, 50(6): 1352-1364.
- [41] RAO Z P, ZHU Y T, YANG P, et al. Pyroptosis in inflammatory diseases and cancer [J]. Theranostics, 2022, 12(9): 4310-4329.
- [42] BERTHELOOT D, LATZ E, FRANKLIN B S. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death [J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18: 1106-1121.
- [43] LISTON A, MASTERS S L. Homeostasis-altering molecular processes as mechanisms of inflammasome activation [J]. Nat Rev Immunol, 2017, 17: 208-214.
- [44] LU F F, LAN Z X, XIN Z Q, et al. Emerging insights into molecular mechanisms underlying pyroptosis and functions of inflammasomes in diseases [J]. J Cell Physiol, 2020, 235(4): 3207-3221.
- [45] LINDER A, HORNUNG V. Irgm2 and Gate-16 put a break on caspase-11 activation [J]. EMBO Rep, 2020, 21(11): e51787.
- [46] LIU Z Y, TU K W, ZOU P Q, et al. Hesperetin ameliorates spinal cord injury by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and pyroptosis through enhancing Nrf2 signaling [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 118: 110103.
- [47] ZHAO H L, WANG X, LIU S H, et al. Paeonol regulates NLRP3 inflammasomes and pyroptosis to alleviate spinal cord injury of rat [J]. BMC Neurosci, 2022, 23(1): 16.
- [48] 尚文雅, 任亚锋, 李冰, 等. 脊髓损伤后细胞焦亡调控机制及治疗策略 [J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(11): 1772-1779.
- SHANG W Y, REN Y F, LI B, et al. Regulatory mechanisms and therapeutic strategies for pyroptosis after spinal cord injury (in Chinese) [J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2024, 28(11): 1772-1779.
- [49] 李晓宁, 李庆琳, 付豪, 等. 夹脊电针对急性脊髓损伤模型大鼠 NLRP3 炎症小体活化的实验研究 [J]. 针灸临床杂志, 2019, 35(2): 52-56, 87.
- LI X N, LI Q L, FU H, et al. Effects of Jiaji electroacupuncture on activation of NLRP3 inflammasome in ASCI rats (in Chinese) [J]. Journal of Clinical Acupuncture and Moxibustion, 2019, 35(2): 52-56, 87.
- [50] 范俊驰, 宋建东, 唐偲, 等. 电针夹脊穴调控脊髓损伤后炎症反应的作用机制研究 [J]. 中医正骨, 2020, 32(5): 1-5.
- FAN J C, SONG J D, TANG C, et al. Study on mechanism of action of electroacupuncture at Point Jiaji (EX-B2) for regulating inflammatory reaction after spinal cord injury (in Chinese) [J]. The Journal of Traditional Chinese Orthopedics and Traumatology, 2020, 32(5): 1-5.
- [51] 李晓宁, 田秀燕, 唐祎周. 夹脊电针对急性脊髓损伤大鼠炎症因子表达的影响 [J]. 针灸临床杂志, 2022, 38(3): 50-55.
- LI X N, TIAN X Y, TANG Y Z. Effect of Jiaji electroacupuncture on expressions of inflammatory cytokines in rats with acute SCI (in Chinese) [J]. Journal of Clinical Acupuncture and Moxibustion, 2022, 38(3): 50-55.
- [52] LUO Y H, ZHENG D F, MOU T, et al. CMPK2 accelerates liver ischemia/reperfusion injury via the NLRP3 signaling pathway [J]. Exp Ther Med, 2021, 22(6): 1358.
- [53] CHEN Y, WU L, SHI M T, et al. Electroacupuncture inhibits NLRP3 activation by regulating CMPK2 after spinal cord injury [J]. Front Immunol, 2022, 13: 788556.
- [54] XIE W X, LI F, HAN Y, et al. Calcitonin gene-related peptide attenuated discogenic low back pain in rats possibly via inhibiting microglia activation [J]. Heliyon, 2024, 10(3): e25906.
- [55] 郭蜜, 向建琴, 魏连海, 等. 电针督脉对脊髓损伤大鼠脊髓损伤区降钙素基因相关肽与 Nod 样受体蛋白 3 表达的影响 [J]. 针刺研究, 2021, 46(8): 679-683.
- GUO M, XIANG J Q, WEI L H, et al. Effect of electroacupuncture of "Zhiyang" (GV9) and "Jizhong" (GV6) on expression of CGRP and NLRP3 in rats with spinal cord injury (in Chinese) [J]. Acupuncture Research, 2021, 46(8): 679-683.
- [56] YANG F, WANG X S, QI J Y, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor activation inhibits microglial pyroptosis via promoting mitophagy to alleviate depression-like behaviors in diabetic mice [J]. Nutrients, 2022, 15(1): 38.
- [57] 梅继林, 杨志新, 李晓宁. 夹脊电针对急性脊髓损伤大鼠脊髓组织 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 介导的细胞焦亡的影响 [J]. 针刺研究, 2024, 49(2): 110-118.
- MEI J L, YANG Z X, LI X N. Effect of electroacupuncture of "Jiaji" (EX-B2) on NOD-like receptor protein 3 mediated pyroptosis in spinal cord tissue of rats with acute spinal cord injury (in Chinese) [J]. Acupuncture Research, 2024, 49(2): 110-118.
- [58] LIANG D G, MINIKES A M, JIANG X J. Ferroptosis at the intersection of lipid metabolism and cellular signaling [J]. Mol Cell, 2022, 82(12): 2215-2227.
- [59] TANG D L, CHEN X, KANG R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications [J]. Cell Res, 2021, 31(2): 107-125.
- [60] PRONETH B, CONRAD M. Ferroptosis and necroinflammation, a yet poorly explored link [J]. Cell Death Differ, 2019, 26(1): 14-24.
- [61] YU Q, JIANG X, LIU X Y, et al. Glutathione-modified macrophage-derived cell membranes encapsulated metformin nanogels for the treatment of spinal cord injury [J]. Biomater Adv, 2022, 133: 112668.

- [62] FENG Z, MIN L X, CHEN H, et al. Iron overload in the motor cortex induces neuronal ferroptosis following spinal cord injury[J]. *Redox Biol*, 2021, 43: 101984.
- [63] 杜开颜, 祁晨旭, 曹静钰, 等. 铁死亡参与脊髓损伤调控的研究进展[J]. *生物技术进展*, 2022, 12(6): 869-874.
DU K Y, QI C X, CAO J Y, et al. Research progress on the regulatory mechanism of ferroptosis in spinal cord injury (in Chinese)[J]. *Current Biotechnology*, 2022, 12(6): 869-874.
- [64] 栾逸先, 尹洪娜, 朱荟一, 等. 夹脊电针通过抑制 Xc⁻/GPX4 通路促进脊髓损伤大鼠后肢运动功能恢复[J]. *针灸临床杂志*, 2024, 40(2): 69-75.
LUAN Y X, YIN H N, ZHU H Y, et al. Jiaji EA improving hind limb motor function in rats with SCI through inhibiting Xc⁻/GPX4 pathway (in Chinese) [J]. *Journal of Clinical Acupuncture and Moxibustion*, 2024, 40(2): 69-75.
- [65] LEI P X, BAI T, SUN Y L. Mechanisms of ferroptosis and relations with regulated cell death: a review [J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 139.
- [66] PANG Y L, LIU X J, ZHAO C X, et al. LC-MS/MS-based arachidonic acid metabolomics in acute spinal cord injury reveals the upregulation of 5-LOX and COX-2 products [J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 193(Pt 1): 363-372.
- [67] 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.
- [68] WANG H H, WU D, GAO C Y, et al. Seco-lupane triterpene derivatives induce ferroptosis through GPX4/ACSL4 axis and target cyclin D1 to block the cell cycle[J]. *J Med Chem*, 2022, 65(14): 10014-10044.
- [69] JIA B W, LI J, SONG Y T, et al. ACSL4-mediated ferroptosis and its potential role in central nervous system diseases and injuries[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(12): 10021.
- [70] 胡董健, 焦召华, 徐家淳, 等. 针刺调控铁死亡改善脊髓损伤的潜在作用机制探讨[J/OL]. *辽宁中医药大学学报*, 1-11 [2024-09-23].
HU D J, JIAO Z H, XU J C, et al. Study on the potential mechanism of acupuncture regulating iron death to improve spinal cord injury (in Chinese) [J/OL]. *Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine*, 1-11 [2024-09-23].
- [71] 梅继林, 杨志新, 李晓宁. 针灸通过介导炎性反应治疗脊髓损伤研究进展[J]. *针刺研究*, 2023, 48(7): 699-705.
MEI J L, YANG Z X, LI X N. Research progress of acupuncture-moxibustion in treatment of spinal cord injury through media-Ting inflammatory reaction (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2023, 48(7): 699-705.
- [72] DODSON M, CASTRO-PORTUGUEZ R, ZHANG D D. NRF2 plays a critical role in mitigating lipid peroxidation and ferroptosis[J]. *Redox Biol*, 2019, 23: 101107.
- [73] GONG F Y, GE T, LIU J, et al. Trehalose inhibits ferroptosis via NRF2/HO-1 pathway and promotes functional recovery in mice with spinal cord injury[J]. *Aging*, 2022, 14(7): 3216-3232.
- [74] DAI N, TANG C L, LIU H, et al. Effect of electroacupuncture on inhibition of inflammatory response and oxidative stress through activating ApoE and Nrf2 in a mouse model of spinal cord injury [J]. *Brain Behav*, 2021, 11(9): e2328.
- [75] KHOURY M K, GUPTA K, FRANCO S R, et al. Necroptosis in the pathophysiology of disease [J]. *Am J Pathol*, 2020, 190(2): 272-285.
- [76] YAN W T, LU S, YANG Y D, et al. Research trends, hot spots and prospects for necroptosis in the field of neuroscience [J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16(8): 1628-1637.
- [77] HU X L, XU Y, ZHANG H J, et al. Role of necroptosis in traumatic brain and spinal cord injuries [J]. *J Adv Res*, 2022, 40: 125-134.
- [78] XU B, FANG J Q, WANG J G, et al. Inhibition of autophagy and RIP1/RIP3/MLKL-mediated necroptosis by edaravone attenuates blood spinal cord barrier disruption following spinal cord injury [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2023, 165: 115165.
- [79] YIN H N, TIAN H Z, LI Q, et al. Jia-ji electro-acupuncture improves locomotor function with spinal cord injury by regulation of autophagy flux and inhibition of necroptosis [J]. *Front Neurosci*, 2021, 14: 616864.
- [80] 卢壮, 刘敏, 韦艳梅, 等. 电针调控肿瘤坏死因子受体 1/受体相互作用蛋白激酶 1/核因子 κ B 轴对脊髓损伤后神经源性膀胱尿潴留大鼠尿动力学的影响 [J]. *安徽医药*, 2023, 27(8): 1655-1660.
LU Z, LIU M, WEI Y M, et al. Electroacupuncture improves urodynamics in rats with neurogenic bladder urinary retention after sacral cord injury by regulating TNFR1/RIPK1/NF- κ B axis (in Chinese) [J]. *Anhui Medical and Pharmaceutical Journal*, 2023, 27(8): 1655-1660.
- [81] ABBASZADEH F, FAKHRI S, KHAN H. Targeting apoptosis and autophagy following spinal cord injury: Therapeutic approaches to polyphenols and candidate phytochemicals[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 160: 105069.
- [82] MANDAL R, BARRÓN J C, KOSTOVA I, et al. Caspase-8: The double-edged sword [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1873(2): 188357.
- [83] ZHOU Y, LIAO J, MEI Z G, et al. Insight into crosstalk between ferroptosis and necroptosis: novel therapeutics in ischemic stroke [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 9991001.
- [84] FRANK D, VINCE J E. Pyroptosis versus necroptosis: similarities, differences, and crosstalk [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(1): 99-114.

收稿日期: 2024-04-01 修回日期: 2024-05-20
网络首发: 2024-10-28 编辑: 秦田雨