

针刺治疗缺血性脑卒中的作用机制研究进展

唐丽娟¹ 张 慧² 冯卫星²

(1. 陕西中医药大学针灸推拿学院, 陕西咸阳 712046; 2. 陕西中医药大学附属医院, 陕西咸阳 712000)

摘 要 针刺治疗缺血性脑卒中疗效显著,且在治疗本病的作用机制研究方面也取得了一定进展。研究发现,针刺通过改善脑血流量和促进脑血管生成、减轻脑水肿、促进神经元修复与再生、调节代谢、抑制炎症反应、抑制凋亡、抑制自噬、降低钙离子浓度等机制发挥治疗作用。针刺治疗本病的作用机制目前尚无统一标准,今后的研究有必要从现代科学角度更深入探索,以期为临床提供系统化的理论支持。

关键词 缺血性脑卒中;针刺;机制研究;综述

基金项目 陕西省创新能力支撑计划项目(2017KCT-26)

缺血性脑卒中即脑梗死,是脑循环系统中大动脉或者分支血管狭窄、闭塞,血流中断后造成局部脑组织缺血缺氧性坏死,并对神经功能造成一系列不可逆的损伤^[1]。脑卒中是全球第二大致残率和致死率的心脑血管疾病,缺血性脑卒中占有脑卒中事件的62.4%^[2]。溶栓、血管内介入、抗凝等治疗并没有降低缺血性脑卒中患者的死亡率和复发率^[3]。为此,亟需进一步寻找疗效显著的治疗方案。与常规内科治疗相比,针刺安全有效、副作用小且费用低廉。现将近年来有关针刺治疗缺血性脑卒中的作用机制研究进展报道如下。

1 改善脑血流量和促进脑血管生成

大脑血流量减少会造成神经系统功能的不可逆损害^[4]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)通过建立有效的侧支循环,增加血液灌注,恢复缺血半暗带的血流,挽救神经细胞功能,减轻心脑血管缺血损伤^[5]。研究表明,针刺能促进缺血脑组织血管生成相关因子表达,减少急性脑缺血大鼠脑梗死体积,增加脑血流量^[6]。

YANG L等^[7]研究发现,普通针刺、电针(electroacupuncture, EA)均能减少脑缺血大鼠梗死体积,增加局部脑血流量,促进毛细血管再生。高亭等^[8]通过探讨针刺对VEGF的影响发现,针刺之所以能够改善缺血性脑卒中患者偏瘫肢体的功能,是通过抑制大脑内神经细胞凋亡、促进神经生长因子表达,发挥治疗缺血性脑卒中患者偏瘫的作用。梁超等^[9]对大脑中动脉阻塞大鼠在不同时间

进行头针治疗后发现,头针不仅能提高大脑缺血局部组织的血流量,同时在促进局部血管内皮细胞增殖方面具有明显优势,推测头针通过改善大脑组织缺血后的微循环状态,提高局部组织的代谢能力,促进血管新生,使受损的神经功能得以恢复。

2 减轻脑水肿

血脑屏障(blood brain barrier, BBB)被破坏后,血管内的血浆蛋白和液体通过受损的BBB渗透入脑组织形成逆向渗透压差,水分子进入脑组织,从而形成血管源性脑水肿^[10],同时因流向神经元的血流量减少,导致不可逆的细胞凋亡^[11]。大量活性氧(reactive oxygen species, ROS)是导致缺血性脑卒中后BBB被破坏的主要机制。针刺能够阻止早期ROS的生成,抑制水通道蛋白4(AQP4)的表达,加速星形胶质细胞肿胀足突的消退,减少BBB损伤,降低其通透性,减少大脑组织含水量。

研究显示,通过对手十二井穴点刺放血可以抑制AQP4的表达,减少BBB的损伤,从而起到对脑组织的保护作用^[12],还可以通过保护BBB紧密连接蛋白,减轻缺血性脑卒中引起的脑水肿^[13]。JUNG Y S等^[14]研究发现,EA可显著抑制缺血皮层超氧化物的产生,并伴有NADPH氧化酶4(NOX4)表达的降低,通过阻断NOX4可阻止早期ROS生成,减轻脑水肿,以治疗缺血性脑卒中。此外,EA能明显减轻大鼠脑缺血再灌注损伤模型的神经功能缺损,降低纹状体AQP4和信使RNA的表达。ZOU R等^[15]研究发现,EA

预处理通过干扰血管内皮细胞中紧密连接蛋白的降解和跨膜蛋白Caveolin-1介导的信号传递,对脑缺血后再灌注诱导的大鼠BBB破坏起到保护作用,从而减轻大脑组织水肿所造成的不可逆损害。

3 促进神经元修复与再生

干细胞对脑损伤后的神经元再生具有决定性作用,可以改善脑缺血。微型核糖核酸(miRNAs)作为干细胞自我更新或分化的多种细胞类型之一,参与了缺血性脑卒中的发病过程。研究发现,针刺治疗通过下调miRNAs的表达,刺激腺苷酸活化蛋白激酶释放,促进缺血性脑卒中的恢复^[16]。其机制是通过刺激侧脑室室下区(subventricular zone, SVZ)和海马齿状回颗粒下区的神经源性微环境内的内源性干细胞,或通过外周循环从骨髓中募集外源性干细胞,对缺血性脑卒中发挥治疗作用^[17]。

ZHANG S H等^[18]探究了外泌体miR-146b对脑缺血再灌注损伤后神经干细胞分化的影响,发现EA可以通过上调miR-146b促进缺血性脑卒中后内源性神经干细胞分化为缺血周围纹状体和缺血半球SVZ的神经元,改善缺血性脑卒中后神经功能缺损。CHEN S H等^[19]发现,EA通过下调髓鞘相关抑制剂诱导的RhoA/ROCK信号通路,促进生长相关蛋白-43,促进脑源性神经营养因子的表达防止脑缺血再灌注损伤,改善对轴突再生的抑制,脑缺血再灌注损伤大鼠的梗死面积显著降低,并改善了神经功能和海马超微结构。由此看来,针刺促进神经元修复与再生可能是通过调节神经干细胞的分化和增殖实现的,从而减轻了缺血对大脑的损伤。

4 调节代谢

研究发现,针刺可通过调节能量代谢、抑制兴奋性氨基酸毒性、减轻氧化应激达到治疗缺血性脑卒中的目的。

4.1 调节能量代谢 缺血性脑卒中的发生与能量代谢障碍有关,氧代谢是脑组织最重要的能量代谢之一^[20]。脑组织缺血缺氧时,没有充足的血液向脑组织提供氧气和葡萄糖,细胞内的能量代谢下降,导致脑组织三羧酸循环能力下降,三羧酸循环的氧化能力不足以完全代谢葡萄糖分解产生的大量丙酮酸,多余的丙酮酸会在乳酸脱氢酶的作用下形成乳酸^[21],过度的乳酸堆积会增强自由基形成,干扰细胞内蛋白质合成,从而加重缺血性脑损伤,导致神经元不可逆坏死^[22]。JUNG J Y等^[23]提出能量代谢平衡有助于缺血性脑卒中患者的神经存活。研究发现,针

刺通过介导细胞外葡萄糖、乳酸浓度和乳酸/葡萄糖的动态变化影响能量代谢,从而改善缺血性脑卒中患者的功能障碍^[24]。

WU J S等^[25]研究发现,EA可促进大脑中动脉闭塞大鼠的尾状核壳核、运动皮层和体感皮层区域的葡萄糖代谢,以增强三个脑区域的神经活动,促进脑缺血后三个脑区域的腺苷酸环化激酶 α 的磷酸化,使脑缺血后神经活动和运动功能得以恢复。

4.2 抑制兴奋性氨基酸毒性 兴奋性氨基酸毒性的产生可能与神经递质的含量增多和活动异常有关,谷氨酸作为兴奋性神经递质在大脑中起着重要作用。大脑缺血时,细胞外谷氨酸的含量增多,高浓度的谷氨酸会过度激活谷氨酸受体,破坏血脑屏障,不仅抑制神经功能恢复,也加剧神经元损伤^[26]。现代研究指出,针刺不仅可以上调脑组织中膜转运体兴奋性氨基酸转运体2的表达,促进星形胶质细胞(AS)对细胞外谷氨酸的摄取,还能使谷氨酰胺合成酶转变成谷氨酰胺以降低谷氨酸浓度,从而抑制兴奋性氨基酸毒性,发挥脑保护作用^[27]。

LEE G J等^[28]提出,针刺可能通过调节缺血状态下大脑谷氨酸的释放治疗缺血性脑卒中。李潇潇等^[29]研究发现,针刺可下调谷氨酸N-甲基-D-天冬氨酸受体脑多型(NR1、NR2B)表达水平,上调谷氨酸转运蛋白1、脑多型NR2A、大麻素受体1型和2型,抑制大脑AS活性,降低细胞外谷氨酸的含量,降低其毒性,发挥脑保护作用。

4.3 减轻氧化应激 氧化应激是指体内氧自由基细胞产生增加,细胞抗氧化应激防御系统减少,而引起的一种不平衡现象^[30]。脑组织缺血缺氧时,产生的氧自由基细胞数量超过细胞抗氧化剂防御的内源性清除能力,大脑受到氧化应激损伤,造成脑缺血再灌注损伤,诱发神经元细胞死亡^[31]。研究发现,针刺调节氧化应激的主要机制可能是激活了固有的抗氧化酶系统,抑制了ROS、脂质及蛋白质的过度生成,且未受到氧化应激损伤,改善了参与氧化还原调节的信号通路^[32]。

JITTIWAT J^[33]发现,针刺百会穴可改善脑缺血大鼠的氧合功能,减轻氧化应激,从而减少脑缺血大鼠的脑梗死体积和丙二醛水平,并增加了过氧化氢酶、抗氧化系统超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶的活性。由此可见,针刺减轻氧化应激对脑组织具有一定保护作用,从而实现了对缺血性脑卒中的治疗。

5 抑制炎症反应

炎症反应会加重脑组织损伤。脑组织缺血缺氧时,产生的炎症细胞因子如白细胞介素(IL)-1 β 、肿瘤坏死因子(TNF)等对大脑结构和神经细胞造成直接和间接损伤^[34]。王炎强等^[35]研究发现,T细胞是调节炎症免疫损伤的主要病理途径,同时与其他致炎、抑炎因子和细胞形成炎症级联调节网络,介导脑组织损伤。针刺抑制炎症反应可能是通过调节T细胞群阻断了介导炎症免疫损伤的途径,达到改善临床症状的目的。

现代研究发现,针刺能够抑制IL-1 β 及TNF的生成,改善炎症导致局部恶化的微环境,减轻对神经细胞的毒害作用^[36]。LAN L等^[37]发现,EA刺激曲池和足三里,一定程度上抑制了IL-1 β 、TNF- α 等炎症细胞因子的分泌,炎症反应与脑梗死的发生率有所降低。通过针刺,激活了过氧化物酶增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ),被激活的PPAR γ 可以抑制信号传导通路,从而抑制了炎症小体和促炎介质的产生,同时调节辅助T细胞群的平衡^[38]。

6 抑制凋亡

细胞凋亡是细胞的自主有序性死亡,包含线粒体依赖的内在途径和受体介导的外在途径。针刺治疗缺血性脑卒中可能是干预了细胞凋亡的途径,所以通过抑制凋亡信号的传导通路对治疗缺血性脑卒中具有十分重要的意义^[39]。

林亚平等^[40]发现,针刺治疗对于降低磷酸细胞外信号调节激酶1/2、磷酸丝裂原活化蛋白激酶等蛋白的磷酸化表达疗效显著,同时能够提高B淋巴细胞瘤2水平,降低兔抗人单克隆抗体水平,减少细胞死亡,实现治疗脑缺血再灌注损伤的目的。研究发现,针刺能够影响一些凋亡信号通路^[41],比如通过针刺合谷、足三里、气海等穴位能够抑制凋亡信号通路传导,从而抑制细胞凋亡因子,上调保护蛋白的表达,促进神经细胞修复,从而实现治疗缺血性脑卒中的目的^[42]。

7 抑制自噬

自噬作为一种程序性死亡,在控制神经元损伤和代谢稳态方面发挥着至关重要的作用^[43]。缺血性脑卒中后多种因素可诱导细胞自噬,针刺通过抑制细胞自噬改善缺血性脑卒中功能障碍。

CHEN C Y等^[44]通过研究发现,EA可以降低自噬相关蛋白,说明EA可以通过抑制自噬来减轻缺血造成的脑损伤,改善缺血性脑卒中。WU Z Q等^[45]对

百会穴行EA干预后,缺血顶叶的自噬小体数量减少,脑缺血再灌注12 h后自噬标记蛋白LC3-II和自噬基因Beclin-1表达水平降低,表明EA治疗的神经保护作用可能与抑制自噬有关。

8 降低钙离子浓度

钙离子(Ca^{2+})浓度过高易激活磷酸酶、内切酶、脂肪酶、蛋白酶,从而导致细胞结构的损伤和进一步的氧化应激,而且 Ca^{2+} 超载会引发多种下游致命反应,最终造成细胞死亡^[46]。血管紧张素II(Ang II)通过参与调节 Ca^{2+} 浓度而影响血管功能,阻断Ang II能减轻脑缺血损伤。

张勇^[47]提出针刺治疗脑缺血再灌注损伤的机制可能是通过抑制机体的各种氧化应激反应来减少细胞内 Ca^{2+} 内流,从而减轻缺血脑组织区的细胞水肿和线粒体膜损伤,延缓缺血脑组织神经细胞凋亡,发挥防治作用。现代研究发现,EA刺激能够减弱大脑中动脉闭塞大鼠诱导的Ang II及其受体介导的信号通路表达水平,减少缺血区血管收缩,改善血液供应,最终对脑缺血产生有益影响^[48]。

9 结语

缺血性脑卒中目前仍面临治疗窗口窄的巨大挑战^[49]。近几年针刺治疗本病的机制成为研究热点,对针刺改善脑血流量和促进脑血管生成、减轻脑水肿等治疗机制进行了较为深入的研究,不仅印证了针刺治疗的有效性,更说明了针刺治疗具有多靶点干预特性。但现有研究尚存在欠缺和不足。为此,需要从以下几个方面进行完善:首先,目前对于机制的研究多以动物模型为主,大多数实验研究的模型较为单一,都是处于理想状态下的研究,但是部分缺血性脑卒中患者常有一种或多种基础疾病,因此有必要基于真实世界探讨本病的发病机制;其次,针刺流派众多,操作手法各异,无法实现规范化、标准化及量化,使得疗效缺乏客观数据支持;最后,针刺治疗虽然取得一定疗效,但临床证据级别较低,尚缺乏高级循证医学支撑,需要大规模、多中心、随机、对照观察长期疗效。在今后的研究中,应加强基础研究与临床研究的联系,更加理论化、系统化、规范化地探讨针刺治疗缺血性脑卒中的作用机制。探讨不同流派的操作方法和取穴的作用机制,以期制定量化的针刺操作标准,为针刺治疗提供客观的数据支持,从而为缺血性脑卒中的治疗提供更优化的治疗方案。

参考文献

- [1] DURUKAN A, TATLISUMAK T. Acute ischemic stroke: overview of major experimental rodent models, pathophysiology,

- and therapy of focal cerebral ischemia[J].Pharmacol Biochem Behav, 2007, 87 (1): 179.
- [2] GBD 2019 Stroke Collaborators.Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J].Lancet Neurol, 2021, 20 (10): 795.
 - [3] SINGH R J, CHEN S, GANESH A, et al.Long-term neurological, vascular, and mortality outcomes after stroke[J].Int J Stroke, 2018, 13 (8): 787.
 - [4] 解红, 刘学政, 刘新桥.进展性缺血性脑卒中的发病机制和危险因素研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14 (6): 612.
 - [5] 毛庆菊.电针对脑缺血大鼠脑皮层血管内皮生长因子介导血管新生的机制研究[D].武汉: 湖北中医学院, 2007.
 - [6] 咎兴淳, 唐巍, 李斯亮, 等.电针联合康复训练对脑缺血大鼠血管新生相关因子的影响[J].针刺研究, 2019, 44 (8): 547.
 - [7] YANG L, YANG B C, ZHANG C X, et al.Protective effects of acupuncture and LGNHFD on expressions of vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor, and cluster of differentiation 34 in rats with cerebral ischemia–reperfusion injury[J].J Tradit Chin Med, 2021, 41 (3): 463.
 - [8] 高亭, 高慧.针灸联合通心活血解毒汤对缺血性脑卒中纤维细胞生长因子和血管内皮生长因子及细胞凋亡相关指标的影响[J].中国中医急症, 2018, 27 (6): 1048.
 - [9] 梁超, 王静芝, 姜涛.不同时间头针对大鼠中动脉阻塞大鼠缺血局部脑皮质微循环状态的影响[J].广州中医药大学学报, 2015, 32 (5): 874.
 - [10] 苏思宇, 罗敏, 冯福婷, 等.急性缺血性脑卒中血管内治疗后恶性脑水肿发生的影像学预测因素分析[J].实用医院临床杂志, 2021, 18 (4): 223.
 - [11] WANG Z F, LENG Y, TSAI L K, et al.Valproic acid attenuates blood–brain barrier disruption in a rat model of transient focal cerebral ischemia: the roles of HDAC and MMP-9 inhibition[J].J Cereb Blood Flow Metab, 2011, 31 (1): 52.
 - [12] YU N N, WANG Z G, CHEN Y C, et al.The ameliorative effect of bloodletting puncture at hand twelve Jing–well points on cerebral edema induced by permanent middle cerebral ischemia via protecting the tight junctions of the blood–brain barrier[J].BMC Complement Altern Med, 2017, 17 (1): 470.
 - [13] LIU B H, ZHOU D, GUO Y, et al.Bloodletting puncture at hand twelve jing–well points relieves brain edema after severe traumatic brain injury in rats via inhibiting MAPK signaling pathway[J].Chin J Integr Med, 2021, 27 (4): 291.
 - [14] JUNG Y S, LEE S W, PARK J H, et al.Electroacupuncture preconditioning reduces ROS generation with NOX4 down–regulation and ameliorates blood–brain barrier disruption after ischemic stroke[J].J Biomed Sci, 2016, 23: 32.
 - [15] ZOU R, WU Z Q, CUI S Y.Electroacupuncture pretreatment attenuates blood–brain barrier disruption following cerebral ischemia/reperfusion[J].Mol Med Rep, 2015, 12 (2): 2027.
 - [16] YUAN Y M, ZHANG Z G, WANG Z G, et al.MiRNA-27b regulates angiogenesis by targeting AMPK in mouse ischemic stroke model[J].Neuroscience, 2019, 398: 12.
 - [17] SHINOZUKA K, DAILEY T, TAJIRI N, et al.Stem cells for neurovascular repair in stroke[J].J Stem Cell Res Ther, 2013, 4 (4): 12912.
 - [18] ZHANG S H, JIN T T, WANG L L, et al.Electro-acupuncture promotes the differentiation of endogenous neural stem cells via exosomal microRNA 146b after ischemic stroke[J].Front Cell Neurosci, 2020, 14: 223.
 - [19] CHEN S H, WANG H Y, XU H, et al.Electroacupuncture promotes axonal regrowth by attenuating the myelin–associated inhibitors–induced RhoA/ROCK pathway in cerebral ischemia/reperfusion rats[J].Brain Res, 2020, 1748: 147075.
 - [20] HUANG X P, DING H, WANG B, et al.Effects of the main active components combinations of Astragalus and Panax notoginseng on energy metabolism in brain tissues after cerebral ischemia–reperfusion in mice[J].Pharmacogn Mag, 2015, 11 (44): 732.
 - [21] 张天舒, 阮志, 刘霞, 等.MCAO大鼠脑缺血再灌注损伤机制的核磁共振代谢组学研究[J].中国药科大学学报, 2016, 47 (2): 188.
 - [22] 张艾嘉, 王爽, 王萍, 等.缺血性脑卒中的病理机制研究进展及中医药防治[J].中国实验方剂学杂志, 2020, 26 (5): 227.
 - [23] JUNG J Y, LEE H S, KANG D G, et al.¹H–NMR–based metabolomics study of cerebral infarction[J].Stroke, 2011, 42 (5): 1282.
 - [24] TSENG C S, SHEN W C, CHENG F C, et al.Dynamic change in energy metabolism by electroacupuncture stimulation in rats[J].Am J Chin Med, 2005, 33 (5): 767.
 - [25] WU J S, LIN B B, LIU W L, et al.Roles of electro-acupuncture in glucose metabolism as assessed by ¹⁸F–FDG/PET imaging and AMPK α phosphorylation in rats with ischemic stroke[J].Int J Mol Med, 2017, 40 (3): 875.

- [26] 刘蕾,蒙兰青,欧阳扬,等.代谢组学在缺血性脑卒中方面应用的研究进展[J].右江民族医学院学报,2021,43(1): 117.
- [27] 何龙,吴洪龙,李德帅,等.针刺治疗急性缺血性脑卒中的时机及机制的研究进展[J].中国中医急症,2022,31(4): 741.
- [28] LEE G J, YIN C S, CHOI S K, et al. Acupuncture attenuates extracellular glutamate level in global ischemia model of rat[J]. *Neurol Res*, 2010, 32 (Suppl 1): 79.
- [29] 李潇潇,卢圣锋,朱冰梅,等.兴奋性氨基酸毒性与缺血性脑中风及针刺的调整作用[J].针刺研究,2016,41(2): 180.
- [30] 张业昊,姚明江,刘建勋.缺血性脑血管病的现代研究进展[J].中国药理学通报,2019,35(9): 1185.
- [31] MANSOORALI K P, PRAKASH T, KOTRESHA D, et al. Cerebroprotective effect of *Eclipta alba* against global model of cerebral ischemia induced oxidative stress in rats[J]. *Phytomedicine*, 2012, 19 (12): 1108.
- [32] SU X T, WANG L, MA S M, et al. Mechanisms of acupuncture in the regulation of oxidative stress in treating ischemic stroke[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 7875396.
- [33] JITTIVAT J. Laser acupuncture at GV20 improves brain damage and oxidative stress in animal model of focal ischemic stroke[J]. *J Acupunct Meridian Stud*, 2017, 10 (5): 324.
- [34] ZHANG J J, ZHOU R, CAO G Z, et al. Guhong injection prevents ischemic stroke-induced neuro-inflammation and neuron loss through regulation of C5ar1[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 818245.
- [35] 王炎强,陆正齐.调节性T细胞在缺血性脑卒中发病机制中的作用[J].临床神经病学杂志,2014,27(4): 316.
- [36] LI J, CHEN L T, LI D P, et al. Electroacupuncture promotes the survival of the grafted human MGE neural progenitors in rats with cerebral ischemia by promoting angiogenesis and inhibiting inflammation[J]. *Neural Plast*, 2021, 2021: 4894881.
- [37] LAN L, TAO J, CHEN A Z, 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.
- [38] LI N C, GUO Y, GONG Y N, 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.
- [39] CAI W, SHEN W D. Anti-apoptotic mechanisms of acupuncture in neurological diseases: a review[J]. *Am J Chin Med*, 2018, 46 (3): 515.
- [40] 林亚平,刘琴,陈楚淘,等.针刺联合亚低温对脑缺血再灌注损伤大鼠脑组织MAPK/ERK通路及凋亡相关因子的影响[J].中南大学学报(医学版),2017,42(4): 380.
- [41] 钟俊青,王连成.针刺治疗缺血性脑卒中机制的研究进展[J].中华中医药杂志,2020,35(2): 823.
- [42] 范茜茜,董勤,沈梅红,等.电针对大鼠脑缺血再灌注损伤后细胞凋亡相关基因Bcl-2、Bax表达的影响[J].中国老年学杂志,2017,37(5): 1041.
- [43] GAO L, JIANG T, GUO J, et al. Inhibition of autophagy contributes to ischemic postconditioning-induced neuroprotection against focal cerebral ischemia in rats[J]. *PLoS One*, 2012, 7 (9): e46092.
- [44] CHEN C Y, YU Q M, XU K W, et al. Electroacupuncture pretreatment prevents ischemic stroke and inhibits Wnt signaling-mediated autophagy through the regulation of GSK-3 β phosphorylation[J]. *Brain Res Bull*, 2020, 158: 90.
- [45] WU Z Q, ZOU Z Q, ZOU R, et al. Electroacupuncture pretreatment induces tolerance against cerebral ischemia/reperfusion injury through inhibition of the autophagy pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11 (6): 4438.
- [46] SZYDLOWSKA K, TYMIANSKI M. Calcium, ischemia and excitotoxicity[J]. *Cell Calcium*, 2010, 47 (2): 122.
- [47] 张勇.针刺治疗脑缺血再灌注损伤相关信号通路的机制研究进展[J].上海针灸杂志,2021,40(2): 234.
- [48] LI J, HE J J, DU Y H, et al. Electroacupuncture improves cerebral blood flow and attenuates moderate ischemic injury via Angiotensin II its receptors-mediated mechanism in rats[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14: 441.
- [49] MENDELSON S J, PRABHAKARAN S. Diagnosis and management of transient ischemic attack and acute ischemic stroke: a review[J]. *JAMA*, 2021, 325 (11): 1088.

第一作者:唐丽娟(1992—),女,硕士研究生在读,针灸推拿学专业。

通讯作者:冯卫星,医学博士,副主任医师,硕士研究生导师。2395613596@qq.com

收稿日期:2022-08-19

编辑:吴宁 张硕秋

