

基于神经-血管单元空间构筑探讨针刺治疗缺血性脑卒中的研究进展

李梦醒¹, 王玉², 李真³, 刘箐³, 唐巍^{1*}

1 安徽中医药大学针灸推拿学院, 安徽 合肥 230012;

2 安庆师范大学体育学院, 安徽 安庆 246133;

3 安徽中医药大学研究生院, 安徽 合肥 230012

* 通信作者: 唐巍, E-mail: tangwei2633@163.com

收稿日期: 2021-10-04; 接受日期: 2021-12-03

基金项目: 国家自然科学基金项目(81874500); 安徽省自然科学基金项目(1808085QH268);

安徽省高校自然科学基金项目(重点项目)(KJ2020A0377)

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2022.01013

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



摘要 **目的:** 基于脑缺血后神经-血管单元(NVU)空间构筑变化探讨针刺治疗缺血性脑卒中(IS)作用机制的研究进展。**方法:** 通过查阅国内外文献资料, 总结归纳神经科学领域中对NVU的研究成果, 以及针刺治疗IS的研究现状, 主要从NVU的结构功能和在IS中的空间构筑变化, 以神经元为单维靶点, 以神经元、脑微血管内皮细胞(BMEC)为二维靶点, 以及以神经元、BMEC、胶质细胞为多维靶点的针刺研究等方面进行阐述。**结果:** 以往关于针刺治疗IS的研究, 大多仅停留在对神经元或血管新生调控的单一层面, 较少涉及对NVU的整体及各组分间相互作用的研究, 同时无论是基础研究还是临床研究, 均缺乏以NVU空间构筑为切入点的系统治疗方案。针刺治疗IS具备多组分、多靶点、多环节作用的优势和特点, 此与中医辨证论治、整体观念相吻合, 一直是中医学和神经科学等领域的研究热点。针刺可抑制神经元凋亡, 调节突触可塑性, 重组、补偿大脑功能网络; 针刺可诱导新生血管形成, 调控脑部血流量, 协同神经和血管间的耦合; 针刺能调控星形胶质细胞能量代谢, 抑制兴奋性毒性和炎症反应, 基于双向调节效应, 统筹、协调神经元、BMEC、胶质细胞间的相互作用。在诸多靶点中选择针对性干预措施, 可为阐明针刺减轻脑缺血损伤的可能物质基础与有效作用靶点提供方向。**结论:** 针刺治疗脑缺血作用机制与NVU关系密切, 可通过双向调控NVU空间构筑变化, 发挥协同神经保护作用, 是促进脑缺血后功能恢复的关键。

关键词 缺血性脑卒中; 神经-血管单元; 针刺; 多靶点

缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)属中医学“中风”范畴, 系由多种原因所致的局部脑组织缺血、缺氧性病变坏死, 产生不同程度的神经功能缺损症状。此涉及多种细胞相互作用的级联反应过程, 可破坏神经-血管单元(nerve-vascular unit, NVU)^[1]整体结构功能, 导致脑损伤进行性加重。《中国脑卒中防治报告2019》显示, 我国40~74岁居民首次脑卒中标准化发病率平均每年增长8.3%^[2], 其发病率、病

死率及致残率逐年上升^[3]。探寻并阐明缺血性脑损伤恢复的生物学机制, 为IS的治疗提供新的靶点, 具有积极的现实意义和重要的理论意义。

NVU概念的提出, 为中枢神经系统(central nervous system, CNS)损伤与修复的病理、生理研究提供新的平台。NVU是由神经元、血脑屏障(blood brain barrier, BBB)、胶质细胞和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)构成的功能单位, 其核心为神经元、星

引用格式: 李梦醒, 王玉, 李真, 等. 基于神经-血管单元空间构筑探讨针刺治疗缺血性脑卒中的研究进展[J]. 康复学报, 2022, 32(1): 82-87, 94.

LI M X, WNAG Y, LI Z, et al. Research progress on the mechanism of acupuncture treatment of ischemic stroke based on the space construction of nerve-vascular unit [J]. Rehabilitation Medicine, 2022, 32(1): 82-87, 94.

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2022.01013

型胶质细胞(astrocytes, As)、脑微血管内皮细胞(brain micro-vascular endothelial cell, BMEC),各组分相互关联,共同维持中枢稳态。当脑组织缺血缺氧时,引起神经元-胶质细胞解耦联,血管内皮细胞结构改变,BBB完整性破坏等一系列动态变化,加重缺血性损伤反应^[4]。因此,NVU作为IS的整体救治模型,旨在将脑缺血的治疗从单一靶点逐步转变为对各组分的多靶点治疗,调节脑内动态平衡,神经元-胶质细胞-血管内皮细胞-细胞外基质协同治疗,可为本病神经修复机制研究开拓新的视野。

针刺是脑缺血的有效防治手段^[5],具有整体调节和综合治疗的特点。NVU强调在脑卒中机制研究和靶点治疗中的整体性与中医整体观念相吻合。因此,重视NVU各成分的相互作用,并作为功能性整体,在诸多靶点中选择相应干预方法,可为阐明针刺减轻脑缺血损伤的可能物质基础与有效作用靶点提供方向。本文结合国内外在NVU和针灸学领域的研究成果,探讨基于NVU空间构筑的针刺治疗IS作用机制的研究进展。

1 NVU的结构功能和在IS的空间构筑变化

NVU各组成部分在中枢微环境中并非孤立存在,其通过正负反馈机制维持大脑的正常功能^[6]。脑缺血作为一种炎症刺激,可打破神经元及其他成分间的相对平衡,对脑缺血做出相关关联反应。

神经元在NVU中居主导地位,主要接受刺激、整合信息、传导冲动,是CNS发挥信号传导和神经传递功能的关键。诸多研究显示,神经元死亡是IS预后不良的主要原因^[7]。具有高耗氧、高代谢特性

的神经元,对缺血、缺氧环境极其敏感。神经元血供遭到阻断后,随即继发一系列诸如氧化应激、神经炎症、神经毒性损伤等损害,导致大量神经元变性或凋亡^[8]。脑卒中后,除神经元损伤外,NVU中其他结构的破坏亦可引起脑组织功能障碍。BBB是中枢与外周组织的关键连接口,精密调控脑血管与CNS之间的体液和细胞物质转运,当其被破坏时,可直接导致CNS微环境失衡。BMEC是BBB的关键结构,能滋养邻近神经元,诱导轴突形成,促进神经干细胞(neural stem cells, NSCs)增殖、发育等,形成的内皮细胞作为NVU各组件间的门控屏障,参与调节BBB变化与微环境稳态^[9]。但受氧自由基、炎症因子等影响,易出现微血管痉挛及继发的血管通透性增高,加剧脑损伤^[10]。作为BBB的第二道屏障,As构成了脑微血管与神经元突触之间的衔接,在调节局部脑血流量、转运神经活动中O₂和葡萄糖、调节突触功能中扮演重要角色。BMEC和As间的互相影响,可诱导和调节BBB结构和功能,增加BMEC紧密连接,减少缝隙连接。被脑缺血早期逐层放大效应所累及,As大量增殖,分泌多种兴奋性神经递质和炎症因子,阻碍神经网络重建。脑缺血后期,异常活化的As形成胶质瘢痕,加重神经元对病理因素的易损性和敏感性^[11]。除神经元和胶质细胞外,由胶质细胞和BMEC分泌的ECM是一种高度动态的结构,可不断变化调控组织稳态^[12]。当脑缺血发生时,在基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)作用下,出现基质-细胞信号联系紊乱,脑微血管渗透性增高,破坏BBB完整性,导致神经元损害^[13]。见图1。

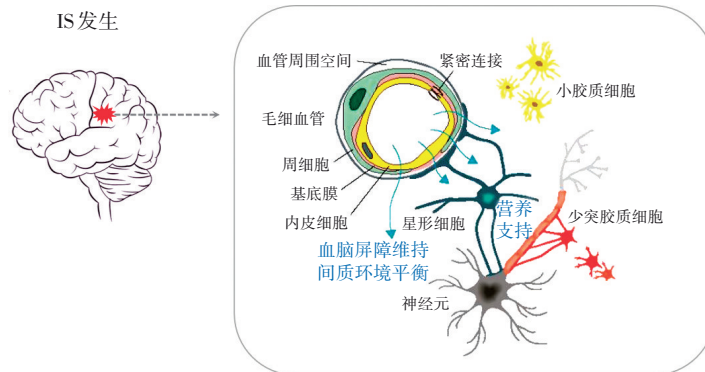


图1 NVU的结构功能及在IS的空间构筑变化

Figure 1 Structure and function of NVU and its spatial structure changes in ischemic stroke

作为一个复杂的动态复合体,NVU中各组成单位间在生理上相互作用,组成血脑屏障,维护机体

内微环境稳定;病理上相互关联,在能量代谢障碍、钙超载、自由基连锁反应、细胞凋亡等多个环节均

有参与^[14],且各病理过程相互重叠、加强,加重缺血状况,如此形成恶性循环^[15]。因此,仅局限于单纯的神经元保护显得过于片面,应深入研究神经元、ECM及As之间的相互作用对缺血性脑损伤后神经恢复的影响,展开多方位、多途径的全面保护。

2 基于NVU的针刺治疗IS研究思路

多项研究证实,针刺治疗脑缺血作用机制与NVU关系密切,通过调整NVU各组分功能结构的稳定性,双向调控NVU空间构筑变化,发挥协同神经保护作用,可成为促进脑缺血后功能恢复的关键^[16-17]。

2.1 以神经元为单维靶点的针刺研究

神经元凋亡是脑缺血后神经元丢失的一种重要形式。与发生于脑缺血中心区的细胞坏死不同,细胞凋亡主要出现在缺血半暗带且常较梗死灶中心延迟数小时。研究提示,神经元凋亡呈可调节状态,即激活生存基因可抑制其凋亡,激活死亡基因则可诱导其凋亡^[18]。因此,在基因调控水平上实施针刺,挽救脑缺血半暗带区神经元,可成为一条保护缺血脑组织的新途径。

有研究证实,针刺大椎穴可减轻急性期缺氧缺血性脑损伤,可能是通过抑制促凋亡蛋白半胱氨酸蛋白酶-3(caspase-3)的表达实现的^[19]。顾亚会等^[20]进一步研究发现,针刺可抑制脑缺血大鼠聚腺苷二磷酸核糖聚合酶1[poly(ADP-ribose)polymerase-1, PARP1]的过度表达,降低大鼠脑缺血再灌注后大脑皮层异常升高的白细胞介素-1受体I(IL-1RI)、肿瘤坏死因子受体-I(TNFR-I)mRNA的表达,显著改善神经元超微结构。在此基础上联合溶栓治疗,可延长溶栓时间窗,提高溶栓治疗的效果和安全性,推测可能与抑制缺血脑组织中凋亡诱导因子、PARP1和核酸内切酶G(Endo G)的表达,从而抑制神经元凋亡有关。林亚平等^[21]发现针刺联合亚低温可减少脑梗死面积及细胞凋亡,其机制可能与降低磷酸化丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶-1(Raf-1)、酪氨酸激酶受体-2(MEK-2)、丝裂原活化蛋白激酶(ERK1/2)的表达水平有关。

神经元损伤后的修复受多种营养因子、神经递质的调节,其中神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)在保护损伤神经元、提高神经可塑性方面均体现出重要调控价值^[22]。脑缺血再灌注后24 h内NGF、BDNF出现代偿性增高,可能是一

种内源性保护机制,至再灌注72 h时表达水平下降,可能与神经元死亡数量进一步增多有关^[23]。针刺水沟、合谷、三阴交穴可促进脑缺血大鼠缺血侧NGF、bFGF的表达^[24],同时,电针能及早长时程促进内源性NSCs分化为功能性神经元^[25]。细胞生长因子表达水平的提升,还可增加突触可塑性,脑缺血3 d后介入针刺治疗,透射电镜下观察到突触数密度、突触面密度有所提高,突触超微结构的缺损程度得到有效改善^[26]。与神经发育、轴突再生和突触重塑密切相关的生长相关蛋白-43(growth associated protein 43, GAP-43)和突触素(synaptophysin, SYP)表达与神经生长、修复再生密切相关,双侧电针法可提高GAP-43和SYP在海马区的表达,促进脑缺血后损伤区域突触重建,实现神经网络重塑,加速神经功能修复^[27]。

抑制神经元凋亡,调节突触可塑性,活化休眠的神经结构,在以神经元为单维关键靶点的研究中,针刺在保护神经元方面发挥重要作用。作为一种适宜的外周干预,通过针刺特殊的外周感觉传入方式,调节神经反射环路中神经兴奋性,亦可实现大脑功能网络的重组及补偿^[28]。

2.2 以神经元、BMEC为二维靶点的针刺研究

脑缺血发生后,受内毒素及细胞因子等刺激,脑血管血流和组织代谢发生改变,同时,内皮细胞与白细胞结合发生急性炎症反应,导致BBB通透性增加。尽早重构局部脑微血管循环系统,可促进NVU的协调和优化,并为大脑神经元的生存及功能提供关键的神经血管底物。

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是脑内重要的血管神经素^[29],参与多种状态下的血管生成。针刺能促进缺血灶皮质VEGF表达,促进血管内皮细胞增殖,增强脑微血管功能恢复^[30]。在缺氧、炎症反应等条件下,bFGF、血管生长素-1和血管生长素-2(Angiopoietin-1/Angiopoietin-2, Ang-1/Ang-2)、血小板源性生长因子-b(platelet-derived growth factor-b, PDGF-b)通过自分泌或旁分泌的方式激活内皮细胞,启动血管新生过程,电针水沟穴可显著提高以上因子表达水平,诱导脑部微血管的生长^[31]。炎症因子是脑缺血后瀑布样级联反应的始动因素,电针百会、足三里穴可降低缺血侧脑基底核区微毛细血管细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)和MMP-9表达水平,上调损伤-修复网络功能,抑制脑缺血区炎症反应^[32]。

针刺干预下,诱导大量新生血管形成,推动侧支循环建立^[33],减轻脑区炎性反应,缓解微血管痉挛^[34],改善局部脑血流量,保障脑动脉结构、功能完整性,将脑损伤降至最低。

脑缺血发生时,微血管对缺血的反应与神经元受损发生的时相、区域趋于一致,提示两者联系紧密。针刺正向调控促进血管发生和代偿,调节脑部血流量,放大缺血后脑组织再次获得血氧的自然保护效应,在以神经元、BMEC为二维靶点的研究中,针刺在协同神经和血管间的耦合中发挥稳定作用。

2.3 以神经元、BMEC、胶质细胞为多维靶点的针刺研究

As释放神经营养因子,是神经元赖以存活、血管再生的基础,也是神经保护和神经调节的极好备用资源^[34]。在脑缺血早期逐层放大效应下,过度增殖的As通过释放谷氨酸和炎性因子、降低缝隙连接等影响突触重塑^[35]。活化的As于缺血灶大量聚集,形成的胶质瘢痕可阻碍神经修复。以As为靶点可有效加强神经元与微血管血流间调节功能耦联的介导,改善缺血环境。

研究表明,针刺内关能调控大脑中动脉缺血大鼠脑组织中As谷氨酸代谢通路,清除过多谷氨酸,减轻神经兴奋性毒性^[36]。另有研究报道,电针预处理上调缺血半暗带区域兴奋性谷氨酸转运体2(excitatory amino acid transporter 2, EAAT2)表达,诱导脑缺血耐受^[37]。电针亦可抑制As活化,减轻缺血周围海马和皮质神经炎症反应^[38]。缝隙连接蛋白(connexin, CX)构成的缝隙连接是电突触的基础结构,其中缝隙连接蛋白43(Cx43)构成了As间的半通道及缝隙连接,参与诱导神经纤维迁移,促进突触重建^[39]。李得浩等^[40]发现,与针刺穴位旁相比,针刺穴位处能获得更高的Cx43表达,可能与针刺穴位处激活了间隙连接通道,促进Ca²⁺、cAMP、IP₃或其他小分子物质快速传递至相应脏器有关。胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)作为As活化的标志物,可通过GFAP表达量判断As损伤程度^[41]。针刺可增强卒中后抑郁大鼠海马、皮质和杏仁核中As ATP的释放,改善神经元损伤^[42]。

脑缺血中,胶质细胞在NVU各成分间信号传递和介导神经损伤过程中居核心地位。针刺效应的发挥,正是因势利导,抑制兴奋性毒性和炎症反应,参与突触结构功能重塑,调控As能量代谢,强化其保护作用,抑制其损伤途径。在以神经元、BMEC、胶质细胞为多维靶点的研究中,是针刺双向调节效

应的体现。

3 结 语

缺血性脑卒中的理想治疗方案是在溶栓时间窗内同时尽快恢复灌注和建立脑保护。基于对脑缺血后NVU空间构筑变化的审视,依据NVU各组分及整体变化展开针刺治疗IS的机制探讨,符合中医辨证论治的思想。加强血管-神经耦联,双向调控相关因子,选择抗细胞凋亡、抗炎、促血管生成、突触重塑等策略,对减轻脑损伤与促进脑修复具有重要指导价值。

针刺具有多组分、多靶点、多环节的作用及整体调节特点,与IS的治疗理念契合。但研究中尚存在部分问题亟待解决:①目前临床缺乏以NVU空间构筑为切入点的系统治疗方案,大多停留在对神经元或血管生成调控机制的研究,作用靶点单一,较少涉及对NVU的整体及各组分间相互作用的研究;②多数研究局限于动物实验,临床报道甚少;③关于针刺刺激量、留针时间、取穴等治疗要素尚需进一步规范,应探讨最佳量效关系,发挥最优治疗作用;④目前针刺对ECM的相关报道仅见于对椎间盘、肝脏等局部筋膜组织、相应脏器或组织成纤维细胞研究,较少涉及IS;⑤针刺穴位对大脑神经环路上的物质能量、信息变化及对脑损伤级联反应的影响机制研究较少,未来可从此方面进行深入研究。

参考文献

- [1] LO E H, DALKARA T, MOSKOWITZ M A. Neurological diseases: mechanisms, challenges and opportunities in stroke [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2003, 4(5): 399-415.
- [2] 王陇德, 刘建民, 杨弋, 等. 我国脑卒中防治仍面临巨大挑战: 《中国脑卒中防治报告2018》概要[J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(2): 105-119.
WANG L D, LIU J M, YANG Y, et al. The prevention and treatment of stroke still face huge challenges — brief report on stroke prevention and treatment in China, 2018 [J]. *Chin Circ J*, 2019, 34(2): 105-119.
- [3] BROUSSALIS E, TRINKA E, KILLER M, et al. Current therapies in ischemic stroke. Part B. Future candidates in stroke therapy and experimental studies [J]. *Drug Discov Today*, 2012, 17(13/14): 671-684.
- [4] ZLOKOVIC B V. Neurodegeneration and the neurovascular unit [J]. *Nat Med*, 2010, 16(12): 1370-1371.
- [5] SU X, WU Z, MAI F, et al. 'Governor vessel-unblocking and mind-regulating' acupuncture therapy ameliorates cognitive dysfunction in a rat model of middle cerebral artery occlusion [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(1): 221-232.

- [6] CAI W, ZHANG K, LI P Y, et al. Dysfunction of the neurovascular unit in ischemic stroke and neurodegenerative diseases: an aging effect [J]. Ageing Res Rev, 2017, 34:77-87.
- [7] TAI S H, LEE W T, LEE A C, et al. Therapeutic window for YC-1 following glutamate-induced neuronal damage and transient focal cerebral ischemia [J]. Mol Med Rep, 2018, 17(5):6490-6496.
- [8] RUIZ A, ALBERDI E, MATUTE C. Mitochondrial division inhibitor 1 (mdivi-1) protects neurons against excitotoxicity through the modulation of mitochondrial function and intracellular Ca^{2+} signaling [J]. Front Mol Neurosci, 2018, 11:3-19.
- [9] SEWAL R K, MODI M, SAIKIA U N, et al. Increase in seizure susceptibility in sepsis like condition explained by spiking cytokines and altered adhesion molecules level with impaired blood brain barrier integrity in experimental model of rats treated with lipopolysaccharides [J]. Epilepsy Res, 2017, 135:176-186.
- [10] YU X, JI C, SHAO A. Neurovascular unit dysfunction and neurodegenerative disorders [J]. Front Neurosci, 2020, 14:334.
- [11] SICA R E, CACCURI R, QUARRACINO C, et al. Are astrocytes executive cells within the central nervous system? [J]. Arq Neuropsiquiatr, 2016, 74(8):671-678.
- [12] KULCZAR C, LUBIN K E, LEFEBVRE S, et al. Development of a direct contact astrocyte-human cerebral microvessel endothelial cells blood-brain barrier coculture model [J]. J Pharm Pharmacol, 2017, 69(12):1684-1696.
- [13] 谭燕. 中枢神经系统感染患者脑脊液和血清中MMP-2、MMP-9、MCP-1表达的研究[J]. 中国微生态学杂志, 2015, 27(4):424-428.
TAN Y. The expressions of MMP-2, MMP-9 and MCP-1 in serum and cerebrospinal fluid of patients with central nervous system infections [J]. Chin J Microecol, 2015, 27(4):424-428.
- [14] 李媛, 吴增, 靳晓飞, 等. 黄芪甲苷对大鼠局灶性脑缺血/再灌注损伤的影响[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(1):108-112.
LI Y, WU Z, JIN X F, et al. Effects of astragaloside IV on focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats [J]. Chin Pharmacol Bull, 2018, 34(1):108-112.
- [15] 梁萍, 黄清, 农立宇, 等. 三七对急性脑缺血/再灌注损伤大鼠神经血管单元的整体保护作用研究[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(12):1756-1764.
LIANG P, HUANG Q, NONG L Y, et al. The overall protective effects of *Panax notoginseng* on neurovascular units in rats with acute cerebral ischemia reperfusion injury [J]. Chin Pharmacol Bull, 2020, 36(12):1756-1764.
- [16] 陈天竹, 邹忆怀, 杜钟名, 等. 手足十二针对缺血性脑卒中偏瘫患者大脑初级运动区与小脑功能连接的影响[J]. 中医杂志, 2021, 62(17):1514-1521.
CHEN T Z, ZOU Y H, DU Z M, et al. Effect of "hand and foot acupuncture with twelve needles" on the functional connection between primary motor areas of the brain and cerebellum in patients with hemiplegia after ischemic stroke [J]. J Tradit Chin Med, 2021, 62(17):1514-1521.
- [17] 田健材, 姚斐, 谢芳芳, 等. 电针水沟穴对缺血性脑卒中大鼠神经血管单元保护作用[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(7):4212-4215.
- TIAN J C, YAO F, XIE F F, et al. Protective effect of electroacupuncture in Shuigou (DU 26) on neurovascular unit in ischemic cerebral stroke rats [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 36(7):4212-4215.
- [18] BI X, FENG Y, WU Z, et al. Electroacupuncture attenuates cognitive impairment in rat model of chronic cerebral hypoperfusion via miR-137/NOX4 axis [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021:8842022.
- [19] 肖爱娇, 欧阳昕, 陈明人. 针刺对缺氧缺血性脑病新生小鼠脑组织细胞凋亡的影响[J]. 上海针灸杂志, 2018, 37(5):569-574.
XIAO A J, OUYANG X, CHEN M R. Effect of acupuncture on cerebral apoptosis in neonatal mice with hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. Shanghai J Acupunct Moxibustion, 2018, 37(5):569-574.
- [20] 顾亚会, 张新昌, 徐文韬, 等. 基于神经细胞凋亡信号通路探讨针刺延长脑梗死的溶栓时间窗效应[J]. 针刺研究, 2020, 45(3):209-214, 226.
GU Y H, ZHANG X C, XU W T, et al. Effect of acupuncture on neurological function, cerebral infarction volume, thrombolysis time window and cerebral cell apoptosis signaling pathway in cerebral infarction rats [J]. Acupunct Res, 2020, 45(3):209-214, 226.
- [21] 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):380-388.
LIN Y P, LIU Q, CHEN C T, et al. Effect of acupuncture combined with hypothermia on MAPK/ERK pathway and apoptosis related factors in rats with cerebral ischemia reperfusion injury [J]. J Central South Univ Med Sci, 2017, 42(4):380-388.
- [22] LIU F D, DUAN H M, HAO F, et al. Biomimetic chitosan scaffolds with long-term controlled release of nerve growth factor repairs 20-mm-long sciatic nerve defects in rats [J]. Neural Regen Res, 2022, 17(5):1146-1155.
- [23] 杨楠, 丁锴, 黄语悠, 等. 一氧化氮在大鼠短暂性局灶性脑缺血损伤中对神经生长因子和脑源性神经营养因子表达的影响[J]. 首都医科大学学报, 2020, 41(6):908-913.
YANG N, DING M, HUANG Y Y, et al. Effects of nitric oxide on nerve growth factor and brain derived neurotrophic factor expressions in rats with focal cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. J Cap Med Univ, 2020, 41(6):908-913.
- [24] 王亚军, 方晓丽, 黄春换, 等. 子午流注纳甲法对局灶性脑缺血模型大鼠脑区NSE、NGF、bFGF的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(1):63-67.
WANG Y J, FANG X L, HUANG C H, et al. Effects of meridian flow Na Jia method on NSE, NGF and bFGF in brain of rats with focal cerebral ischemia [J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2017, 23(1):63-67.
- [25] 谭峰, 王健, 陈晶, 等. 电针对MCAO模型大鼠海马区内源性神经干细胞表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(2):198-203.
TAN F, WANG J, CHEN J, et al. Effect of electroacupuncture on the expression of hippocampal eNSCs in MCAO model rats [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2017, 37(2):198-203.
- [26] XIE G L, SONG C M, LIN X M, et al. Electroacupuncture regu-

- lates hippocampal synaptic plasticity via inhibiting Janus-activated kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 signaling in cerebral ischemic rats [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(3):792-799.
- [27] 韩清,徐鸣曙,张英杰,等.电针风池穴对脑缺血再灌注大鼠突触素、生长相关蛋白-43的影响[J].*上海针灸杂志*, 2019, 38(6):674-680.
- HAN Q, XU M S, ZHANG Y J, et al. Effect of electroacupuncture at Fengchi (GB20) on synaptophysin and growth associated protein-43 in rats with ischemia/reperfusion injury [J]. *Shanghai J Acupunct Moxibustion*, 2019, 38(6):674-680.
- [28] CAI R L, SHEN G M, WANG H, et al. Brain functional connectivity network studies of acupuncture: a systematic review on resting-state fMRI [J]. *J Integr Med*, 2018, 16(1):26-33.
- [29] 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):547-553.
- ZAN X C, TANG W, LI S L, et al. Electroacupuncture combined with rehabilitation training improves regional cerebral blood flow and reduces infarct volume by promoting expression of angiogenesis-related factors in acute cerebral ischemia rats [J]. *Acupunct Res*, 2019, 44(8):547-553.
- [30] 朱炜楷,沈会,张朋新,等.针刺对脑缺血再灌注模型大鼠脑缺血皮质区神经血管单元微血管再生的影响[J].*中国康复医学杂志*, 2020, 35(4):398-403, 419.
- ZHU W K, SHEN H, ZHANG P X, et al. Effects of the acupuncture on the brain angiogenesis of neurovascular unit around the cerebral ischemic cortex in rats with cerebral ischemia reperfusion injury [J]. *Chin J Rehabil Med*, 2020, 35(4):398-403, 419.
- [31] 贾蓝羽,杜元灏,李晶,等.电针“水沟”穴对脑缺血大鼠缺血脑组织血管新生相关因子表达的影响[J].*针刺研究*, 2019, 44(10):715-721.
- JIA L Y, DU Y H, LI J, et al. Effects of electroacupuncture Shuigou on morphology of neovascularization and expression of angiogenesis-related factors in ischemic brain tissue of cerebral ischemia rats [J]. *Acupunct Res*, 2019, 44(10):715-721.
- [32] 王琼,黄伟,吴洪阳.针刺对急性脑缺血大鼠沉默信息调节因子2相关酶1和核转录因子- κ B蛋白的影响[J].*针刺研究*, 2018, 43(3):146-151.
- WANG Q, HUANG W, WU H Y. Acupuncture reduces acute cerebral ischemia by suppressing local and peripheral inflammation and regulating expression of cerebral protein silent information regulator factor 2-related enzyme 1 and nuclear factor- κ B in rats [J]. *Acupunct Res*, 2018, 43(3):146-151.
- [33] WU Y, HU R, ZHONG X, et al. Electric acupuncture treatment promotes angiogenesis in rats with middle cerebral artery occlusion through EphB4/EphrinB2 mediated Src/PI3K signal pathway [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30(3):105165.
- [34] AHMED S, GULL A, KHUROO T, et al. Glial cell: a potential target for cellular and drug based therapy in various CNS diseases [J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(16):2389-2399.
- [35] 李江曼,王一颀,王风萍,等.脑缺血再灌注损伤及其星形胶质细胞相关机制研究进展[J].*神经药理学报*, 2017, 7(6):50-59.
- LI J M, WANG Y D, WANG F P, et al. Research progress of cerebral ischemia-reperfusion injury and related mechanism of astrocytes [J]. *Acta Neuropharmacol*, 2017, 7(6):50-59.
- [36] 戴敏.针刺内关穴对MCAO大鼠星形胶质细胞谷氨酸代谢通路的影响及机制研究[D].济南:山东中医药大学, 2016:22-26.
- DAI M. Effect and mechanism of the metabolic pathways about acupuncture Neiguan on MCAO rat astrocytes glutamate [D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2016:22-26.
- [37] 朱芳芸,张霞婧,冯燕,等.电针预处理对小鼠脑缺血后谷氨酸转运体2的影响[J].*安徽医科大学学报*, 2020, 55(11):1685-1688.
- ZHU F Y, ZHANG X J, FENG Y, et al. Effect of electroacupuncture pretreatment on glutamate transporter 2 after cerebral ischemia in mice [J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2020, 55(11):1685-1688.
- [38] 游小芳.基于嘌呤受体介导的神经炎症反应探讨电针对MCAO/R大鼠学习记忆能力的影响[D].福州:福建中医药大学, 2017:18-30.
- YOU X F. Effects of electroacupuncture on purinoceptors mediated neuroinflammation and the ability of learning-memory in MCAO/R rats [D]. Fuzhou: Fujian University of traditional Chinese Medicine, 2017:18-30.
- [39] WU L Y, YU X L, FENG L Y. Connexin 43 stabilizes astrocytes in a stroke-like milieu to facilitate neuronal recovery [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36(8):928-938.
- [40] 李得浩,景向红,杨丽娟,等.针刺对大鼠不同部位穴位Cx43表达的影响[J].*中国针灸*, 2012, 32(5):431-434.
- LI D H, JING X H, YANG L J, et al. Effects of acupuncture on the expression of Cx43 in different acupoints of rats [J]. *Chin Acupunct Moxibustion*, 2012, 32(5):431-434.
- [41] 徐文韬,姜思媛,常思琦,等.针刺抑制星形胶质细胞活化提高脑梗死超时间窗溶栓安全性的实验研究[J].*南京中医药大学学报*, 2021, 37(5):688-695.
- XU W T, JIANG S Y, CHANG S Q, et al. Experimental study on the safety of hypertime window thrombolysis for cerebral infarction by inhibiting the activation of astrocytes with acupuncture [J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med*, 2021, 37(5):688-695.
- [42] 章显宝,何玲,王震,等.针刺对卒中后抑郁大鼠行为学及海马、皮质、杏仁核中BDNF、GFAP表达水平的影响[J].*北京中医药大学学报*, 2019, 42(11):954-962.
- ZHANG X B, HE L, WANG Z, et al. Influence of acupuncture on ethology and expressions of brain-derived neurotrophic factor and glial fibrillary acidic protein in hippocampus, cortex and amygdala in rats with post-stroke depression [J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med*, 2019, 42(11):954-962.

(下转第94页)