

# 针灸治疗脑出血的机制研究进展\*

浦怡婷, 冯瑶婷, 吕鹤群, 马顾全, 彭拥军\*\*

(南京中医药大学附属医院 南京 210029)

**摘要:**本文以针灸治疗脑出血的机制研究进展为切入点,从原发性脑损伤和继发性脑损伤两大方面探讨近20年来国内外关于脑出血病变机制及针灸干预效果的研究。归纳发现针灸对于血肿压迫、脑水肿、氧化应激、神经细胞死亡、脑血流改变等多个环节都有干预作用,但是目前研究还存在活体研究较少、缺乏辨证论治思维以及针灸的量效和整体调节研究不足等问题。

**关键词:**脑出血 针灸 干预机制 综述

DOI: 10.11842/wst.20231018006 CSTR: 32150.14.wst.20231018006 中图分类号: R246 文献标识码: A

脑出血(Intracerebral hemorrhage, ICH)是指急性自发性(非创伤性)颅内出血,具有高死亡率、发病率和致残率的特点,是最严重和最难治疗的中风形式<sup>[1]</sup>。ICH通常表现为脑实质内出现快速扩张的血肿,并可能扩展至脑室系统、蛛网膜下腔、硬脑膜间隙。1/3的患者在发病后1个月内死亡,幸存者会遗留不同程度的残疾,复发风险高,共病其他严重血管事件、癫痫和痴呆等神经并发症的风险增加<sup>[2]</sup>。ICH后血肿导致的占位效应造成了原发性脑损伤,后续引发了多样的继发性脑损伤,严重影响患者预后,造成了巨大的社会和经济影响。

ICH急性期的治疗主要包括脱水降颅压、止血、镇静镇痛、控制血压、抗癫痫、抗感染及外科手术治疗等<sup>[3]</sup>。在患者渡过急性期,生命体征平稳后,生存质量的提高主要依靠后期康复干预。针灸操作方便、副作用少,能安全有效地早期介入ICH的康复治疗中<sup>[4]</sup>,且越早介入,患者的预后越好<sup>[5]</sup>,总的来说急性期疗效优于恢复期,恢复期疗效优于后遗症期。国内外对针灸治疗ICH的机制研究主要聚焦于针灸调控血肿压迫、

脑水肿、氧化应激、神经细胞死亡、脑血流改变等多个环节。本文结合近20年来的相关研究,讨论了针灸改善ICH预后的途径和机制。现从原发性脑损伤和继发性脑损伤两大方面,将近年针灸治疗脑出血的机制研究进展综述如下。

## 1 减轻原发性脑损伤

一般认为脑出血在20-30 min内自行停止,并在局部形成血肿,约73%的患者会在发病3 h内出现血肿扩大<sup>[6]</sup>,血肿扩大的程度与脑内神经损害的程度一致<sup>[7]</sup>。血肿对周围脑组织的直接压迫,会产生较大的机械压力,造成颅内高压状态,增加脑疝的风险,是脑组织早期损伤的重要原因。与此同时,血肿与感染的发生密切相关,血肿越大,感染风险越高。临床主要通过控制血压、纠正凝血功能等防止血肿扩大,或通过外科手段去除血凝块。目前已有许多动物研究发现针灸可以减小血肿体积,降低血肿压迫,起到保护神经功能的作用<sup>[7]</sup>。在临床研究方面,根据脑出血患者的CT扫描成像结果发现针灸可以提升血肿清除

收稿日期:2023-10-18

修回日期:2024-02-07

\* 国家自然科学基金委员会面上项目(82374565):基于lncRNA MALAT1 m6A甲基化调控AQP4抑制铁死亡探讨电针抗脑缺血再灌注损伤的机制,负责人:彭拥军;国家自然科学基金委员会面上项目(82174484):基于lncRNA H19的m6A甲基化修饰调控周细胞S1PR2通路探讨电针减轻脑缺血后血脑屏障损伤的机制,负责人:彭拥军;江苏省中医院院内课题(Y2022ZR20):基于临床研究数据管理平台的缺血性脑卒中真实世界研究及中医干预策略,负责人:冯瑶婷。

\*\* 通讯作者:彭拥军(ORCID:0000-0003-0851-7795),博士研究生导师,主任中医师,主要研究方向:针灸治疗脑血管疾病及变态反应性疾病的研究。



鼠给予电项针干预后,大鼠脑组织中的HO-1表达显著增加,且神经功能缺损得到明显改善。戴晓红<sup>[23]</sup>通过大鼠实验,发现“百会”透“曲鬓”可以激活Nrf2-ARE信号通路,诱导HO-1的表达,降低氧化应激水平,起到脑保护作用。由此可见,针灸可以通过调节ICH后HO-1的表达,使其处于适宜的水平,减轻脑组织的损伤,改善神经功能。

### 2.1.3 调节基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinases, MMPs)水平

MMPs是一组锌依赖性蛋白酶,在神经系统中的主要成员为MMP-2和MMP-9。正常情况下,MMPs在脑组织内仅有少量表达,但在ICH后,大量神经元都能促进其表达上调<sup>[24]</sup>。有多项研究<sup>[25-26]</sup>证实MMP-9和MMP-2的表达上调与ICH后脑水肿进程基本一致,这可能与其表达上调会破坏基底膜,分解细胞外基质,增加BBB的通透性有关。Li等<sup>[27]</sup>发现,针刺百会穴后,ICH大鼠的神经功能评分明显改善,BBB通透性降低,其认为这可能与针刺下调陷窝蛋白-1(caveolin-1)表达,降低MMP-2/9的活性有关,这与黄馨仪等<sup>[28]</sup>的发现一致。吴林等<sup>[29]</sup>认为针灸主要通过调节MMP-9的表达水平来达到减轻脑水肿的作用。

### 2.1.4 调节水通道蛋白-4(AQP-4)水平

水通道蛋白(AQPs)是一种细胞膜上的通道蛋白,在水分子跨膜流动上起到关键性的作用,其中在ICH后脑水肿进展中发挥作用的主要是AQP-4<sup>[30]</sup>。AQP-4能参与脑脊液(Cerebro-spinal fluid, CSF)的生成,发育和维持BBB,发生和修复神经,调节神经递质的代谢,是胶质淋巴循环中的核心蛋白,可以调控大脑内液体的流动<sup>[31]</sup>。ICH后,一方面,AQP-4明显增加导致水液内流,细胞肿胀,BBB受损;另一方面,在水液消散阶段也能介导水分外流,缓解血管性水肿<sup>[32]</sup>。本课题组前期实验<sup>[33]</sup>收录急性ICH患者72例,分为对照组与观察组,对照组予常规西医治疗,观察组在对照组的基础上加予电针治疗,治疗2周后发现患者血液AQP-4含量较治疗前降低,初步提示电针治疗ICH可能与其调控AQP-4水平有关。这与张国威等<sup>[34]</sup>的发现一致。

## 2.2 抑制氧化应激

氧化应激(Oxidative stress, OS)是一种自由基过度产生后超过了细胞的抗氧化能力,随后直接氧化细胞蛋白质、脂质和DNA或参与细胞死亡信号通路而导致细胞损伤的病理过程<sup>[35]</sup>,在ICH后广泛存在。核因

子E2相关因子2(Nrf2)通路可以上调抗氧化酶的表达,抑制氧化应激反应<sup>[36]</sup>,研究发现电针可以促进Nrf2的表达,减少氧化应激反应导致的神经功能损伤<sup>[37]</sup>。

自由基的成分主要是活性氧(Reactive oxygen species, ROS)和活性氮(Reactive nitrogen species, RNS),其中RNS主要由一氧化氮(NO)及其衍生物组成。在生理条件下,NO介导神经传递并调节神经元的存活、增殖和分化,过量的NO则会通过各种机制导致OS。此外,NO与O<sub>2</sub>反应会生成毒性更大的化合物过亚硝酸根(ONOO<sup>-</sup>),导致蛋白质中酪氨酸残基的氧化和硝化<sup>[38]</sup>。戴高中等<sup>[39]</sup>通过测定电针前后大鼠脑组织的NO含量得出结论:电针可以降低ICH后大脑组织中NO的含量,抑制氧化应激,促进ICH恢复。

## 2.3 抑制神经细胞死亡

### 2.3.1 抑制细胞凋亡

细胞凋亡是一种主动的细胞程序性死亡,以细胞皱缩、染色质密度增加、膜芽出为特征,需要内在基因的参与。ICH后细胞凋亡主要出现在出血周围半暗带<sup>[40]</sup>,一方面,释放的许多生物活性物质会直接或间接导致细胞凋亡,另一方面,线粒体能量代谢障碍会引发细胞色素C的释放,激活Caspase系统后启动细胞凋亡程序。Caspase家族是负责细胞凋亡的核心成分,既往的基础研究及临床研究证实针灸可以通过降低Caspase-3和Caspase-9蛋白水平抑制细胞凋亡的发生,保护神经,减轻脑损伤<sup>[41-42]</sup>。

核因子-κB(NF-κB)是一种转录因子,能诱导损害基因的表达和细胞凋亡,在继发性损害中扮演着重要的角色<sup>[43]</sup>。针灸可以通过调节NF-κB表达来减轻脑损伤。Liu等<sup>[44]</sup>在用头针对ICH大鼠治疗1周后发现大鼠大脑中NF-κB含量下降,改善了ICH后的神经缺陷。这与汪立松等<sup>[45]</sup>的研究结果一致。

B淋巴细胞瘤-2(bcl-2)是重要的凋亡抑制基因,参与了血肿周围组织凋亡的调控,也参与了细胞凋亡的早期环节<sup>[46]</sup>。Bax蛋白是bcl-2家族基因中最重要的凋亡促进基因,主要作用于凋亡的晚期环节<sup>[47]</sup>。Bax可通过自身形成Bax同二聚体(促进凋亡),也可以和bcl-2形成Bax-bcl-2异二聚体(抑制凋亡),两者在ICH后神经系统凋亡的过程中处于一种动态平衡的状态<sup>[48]</sup>。目前已有研究证实:针灸可以上调Bcl-2表达而下调Bax表达,发挥神经保护作用<sup>[49]</sup>。

Shh是一种在中枢系统中发挥保护作用的信号通

路,可以抑制凋亡<sup>[50]</sup>。张奉等<sup>[51]</sup>发现针灸可以激活该通路的上游因子Smo,从而活化下游因子Gli1,促进细胞增殖,抑制神经凋亡。

### 2.3.2 良性激活细胞自噬

细胞自噬是一种进化保守的细胞内降解系统,在维持环境稳态方面有非常重要的作用,目前认为细胞自噬也参与到了ICH后的病理过程中,其可能与TLR-4和炎性反应有关<sup>[52]</sup>。但是,目前对于激活自噬到底是一种保护还是损伤存在较大争议,在针灸调控方面,目前普遍的观点是针灸可以通过JNK、PERK等通路良性激活细胞自噬,从而保护大脑功能<sup>[53-54]</sup>。

### 2.3.3 抑制细胞铁死亡

铁死亡由Dixon等<sup>[55]</sup>在2012年首次提出,被细胞死亡命名委员会(NCCD)定义为由氧化应激诱导并由谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)调节的调节性细胞死亡(RCD)。在生物化学特征中,铁积累、脂质过氧化、过度的氧化应激和细胞抗氧化系统的失活被认为是铁死亡的主要原因。GPX4是一种硒依赖性内源性抗氧化酶,可将毒性脂质还原为无毒脂质,并抑制脂质过氧化<sup>[56]</sup>。Li等<sup>[57]</sup>对ICH大鼠进行了连续7天,每天30 min的头针治疗,发现针灸可以通过触发抗氧化途径p62/Keap1/Nrf2,并引起FTH1和GPX4上调,减少过量的铁,从而减轻ICH后细胞铁死亡引起的脂质过氧化损伤。Kong等<sup>[58]</sup>通过分析针灸调控miR-23a-3p的表达也得出了类似的结论。

## 2.4 改善局部脑血流,促进血管新生

ICH后,血肿周围脑组织血流减少,局部脑血流改变,造成缺血性损害,且这种损害不能因早期清除血肿而被完全阻止,所以早期纠正脑缺血,提高脑循环是改善ICH预后的一个重要措施。研究显示针灸可以显著改善脑细胞的血液供给,提高大脑前动脉、大脑中动脉和大脑后动脉的平均动脉血流速度<sup>[59]</sup>。这有可能是通过抑制缩血管物质血管内皮素(ET)实现的<sup>[60]</sup>。

另一方面,促进血管新生和神经细胞的修复再生也是改善ICH预后的重要途径。近年的研究发现,针灸可以通过调节脑源性神经营养因子(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)<sup>[61]</sup>、血管生成素-1(Ang-1)和血管生成素-2(Ang-2)<sup>[62]</sup>、血清碱性成纤维生长因子(BFGF)和血管内皮生长因子(VEGF)<sup>[63]</sup>等方式促进神经和血管的再生,提高ICH患者的预后效果。

## 3 讨论与展望

在全世界,每年约有200万例ICH患者<sup>[64]</sup>。尽管目前普遍认为手术减压具有一定的挽救生命的作用,但是仍然没有经证实的万全之策<sup>[65]</sup>。现阶段,针灸以其简便效廉的优点广泛参与到了ICH的后续康复中,在提升患者的生活质量和改善疾病预后方面卓有成效。目前关于针灸治疗脑出血机制的研究主要聚焦于减轻血肿压迫、缓解脑水肿、抑制氧化应激、抑制神经细胞死亡、改善局部脑血流及促进血管新生等方面。但在以下3个方面,相关的研究还能进一步深入:一是针灸的抗凝作用。目前,有研究<sup>[66]</sup>通过检测椎动脉型颈椎病家兔模型的血液黏稠度提出针灸可以改善血液流变学,降低血液的黏稠度,达到抗凝的作用,但是在ICH方面,此类研究尚处于探索阶段。二是针灸对补体系统的抑制作用。ICH后,补体系统级联反应也被激活。补体系统是一组存在于血液和组织液中具有酶活性的蛋白质,广泛参与机体防御和免疫调节的过程,但不适当的激活也会产生毒性作用。胡珊等<sup>[67]</sup>发现在乳腺炎患者中,针刺可以降低补体水平,平衡免疫功能,但类似研究在ICH领域还较空白,这可能成为未来研究的一个方向。三是针灸对热休克蛋白70(HSP70)的调控作用。HSP70是一种应激表达蛋白,在ICH后24 h即可见HSP70表达,其能抑制NF- $\kappa$ B的表达<sup>[68]</sup>,有神经保护作用。目前,针灸对HSP70调控作用的相关研究可以在脑缺血再灌注损伤<sup>[69]</sup>、毒品戒断<sup>[70]</sup>、胃黏膜损伤<sup>[71]</sup>等领域见到相关报道,但是在ICH领域的类似研究还有待完善。

针灸治疗ICH在机制研究方面取得了一定的进展,但是还存在一些问题:首先目前大多数的研究均为动物实验研究,活体研究较少,临床参考意义有限。这可能与ICH的危险性有关,ICH患者往往发病较快且病情较重,系统接受针灸治疗的机会较少。其次绝大多数动物实验无法体现针灸的量效研究和辨证论治的中医思维。这可能与中医动物实验不够成熟,造模难度较高有关。此外,ICH后的病理过程错综复杂,且各个机制之间往往互相联系,而目前的研究仍过于片面单一,缺乏对针灸整体调节作用的研究。因此,遵循中医诊疗思维,借助现代科学技术及研究手段开展多中心、大规模的随机对照试验,有利于系统地阐释针灸治疗脑出血的作用机制,从而促进针灸医学的发展,推动其走向世界舞台。

## 参考文献

- Wan Y, Holste K G, Hua Y, *et al.* Brain edema formation and therapy after intracerebral hemorrhage. *Neurobiol Dis*, 2023, 176:105948.
- Cordonnier C, Demchuk A, Ziai W, *et al.* Intracerebral haemorrhage: current approaches to acute management. *Lancet*, 2018, 392(10154): 1257-1268.
- 游潮, 刘鸣, 于学忠, 等. 高血压性脑出血中国多学科诊治指南. 中国急救医学, 2020, 40(8):689-702.
- 王建华, 靳琦, 解庆凡. 脑出血急性期针刺治疗介入时机的临床观察. 北京中医药大学学报, 2005, 28(3):72-74.
- 朱崇田, 石娜, 石学敏. 醒脑开窍针法治疗出血性中风介入时机的临床研究. 上海针灸杂志, 2017, 36(11):1277-1280.
- Qureshi A I, Mendelow A D, Hanley D F. Intracerebral haemorrhage. *Lancet*, 2009, 373(9675):1632-1644.
- 陈秋欣, 孔莹, 于婷婷, 等. 针刺“百会”透“曲鬓”穴对急性脑出血大鼠血肿及CD36、HO-1表达的影响. 针灸临床杂志, 2021, 37(8): 59-63.
- Liu Z, Guan L, Wang Y, *et al.* History and mechanism for treatment of intracerebral hemorrhage with scalp acupuncture. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012:895032.
- Zhou Y, Wang Y, Wang J, *et al.* Inflammation in intracerebral hemorrhage: from mechanisms to clinical translation. *Prog Neurobiol*, 2014, 115:25-44.
- 陈秋欣, 邹伟, 孙晓伟, 等. 针刺“百会”透“曲鬓”穴拮抗急性脑出血大鼠炎症损伤的机制研究. 针刺研究, 2016, 41(5):410-416.
- 陈秋欣, 朱路文, 庞秀明, 等. 针刺负调控TLR4/TRIF信号通路关键因子对脑出血大鼠炎症反应表达的影响. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(2):283-287.
- 刘晓莹, 邹伟, 于学平. 针刺“百会”透“曲鬓”对ICH大鼠脑含水量及IL-1 $\beta$  mRNA表达的影响. 中医药信息, 2018, 35(2):79-82.
- Chen Y, Huang W, Li Z, *et al.* The effect of acupuncture on the expression of inflammatory factors TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 and CRP in cerebral infarction: a protocol of systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 2019, 98(24):e15408.
- 李丹, 李龙, 刘梦玉, 等. 针刺“百会”透“曲鬓”对大鼠脑出血后脑水肿及炎症反应影响的研究. 中医药学报, 2023, 51(2):56-61.
- Yang G, Fan X, Mazhar M, *et al.* Neuroinflammation of microglia polarization in intracerebral hemorrhage and its potential targets for intervention. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15:1013706.
- Chen T, Zhang W W, Chu Y X, *et al.* Acupuncture for pain management: molecular mechanisms of action. *Am J Chin Med*, 2020, 48(4):793-811.
- Xiao L, Zheng H, Li J, *et al.* Neuroinflammation mediated by NLRP3 inflammasome after intracerebral hemorrhage and potential therapeutic targets. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(12):5130-5149.
- 刘昊, 张萃, 杜嘉, 等. 针刺对脑出血大鼠NLRP3炎性小体的影响. 中国针灸, 2020, 40(7):757-763.
- Tschoe C, Bushnell C D, Duncan P W, *et al.* Neuroinflammation after intracerebral hemorrhage and potential therapeutic targets. *J Stroke*, 2020, 22(1):29-46.
- Loboda A, Jazwa A, Grochot-Przeczek A, *et al.* Heme oxygenase-1 and the vascular bed: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*, 2008, 10(10):1767-1812.
- Wang G, Yang Q, Li G, *et al.* Time course of heme oxygenase-1 and oxidative stress after experimental intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochir*, 2011, 153(2):319-325.
- 柳依江, 沈诗彦, 杜若桑, 等. 电项针干预对脑出血大鼠急性期脑组织中血红素加氧酶-1表达及神经损伤的影响. 中国中医急症, 2020, 29(5):830-833.
- 戴晓红. 基于Nrf2-ARE信号通路研究“百会”透“曲鬓”对脑出血大鼠的脑保护作用. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学博士学位论文, 2018.
- Keep R F, Xiang J, Ennis S R, *et al.* Blood-brain barrier function in intracerebral hemorrhage. Vienna: Springer, 2008:73-77.
- Zhao W, Zhao L, Guo Z, *et al.* Valproate sodium protects blood brain barrier integrity in intracerebral hemorrhage mice. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:8884320.
- Florczak-Rzepka M, Grond-Ginsbach C, Montaner J, *et al.* Matrix metalloproteinases in human spontaneous intracerebral hemorrhage: an update. *Cerebrovasc Dis*, 2012, 34(4):249-262.
- Li H Q, Li Y, Chen Z X, *et al.* Electroacupuncture exerts neuroprotection through caveolin-1 mediated molecular pathway in intracerebral hemorrhage of rats. *Neural Plast*, 2016, 2016:7308261.
- 黄馨仪, 杨卓霖, 麻秋雷, 等. 针刺对脑出血模型大鼠MMP-2/9、VEGF表达的影响. 康复学报, 2018, 28(4):32-36.
- 吴林, 张光彩, 周晓晖, 等. 温针灸对高血压脑出血恢复期气虚血瘀患者S100B、MMP-9、Hcy及炎症因子水平的影响. 上海针灸杂志, 2021, 40(8):907-912.
- Lehmann G L, Gradilone S A, Marinelli R A. Aquaporin water channels in central nervous system. *Curr Neurovasc Res*, 2004, 1(4): 293-303.
- Verkman A S, Tradtrantip L, Smith A J, *et al.* Aquaporin water channels and Hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg*, 2017, 52(6):409-416.
- Xu M, Xiao M, Li S, *et al.* Aquaporins in nervous system. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 969:81-103.
- 倪思铭, 吕鹤群, 徐疏影, 等. 电针对急性脑出血患者疗效及血清AQP4含量的影响. 中国针灸, 2023, 43(10):1099-1103.
- 张国威, 邹伟, 刘芳, 等. “百会”透“曲鬓”对急性脑出血大鼠脑组织AQP-4表达影响的实验研究. 中医药信息, 2010, 27(3):75-79.
- Hu X, Tao C, Gan Q, *et al.* Oxidative stress in intracerebral hemorrhage: sources, mechanisms, and therapeutic targets. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016:3215391.
- 薛毅辉, 陈富勇, 吴赞艺, 等. Nrf2-抗氧化反应元件信号通路对脑损伤大鼠的神经保护作用及机制. 中国老年学杂志, 2016, 36(20): 4953-4955.

- 37 张晓辉, 沈诗彦, 柳依江, 等. 电项针干预对急性脑出血大鼠 Nrf2、NQO1 表达和神经功能的影响. 中国中医急症, 2021, 30(5): 766-769.
- 38 Li N, Worthmann H, Deb M, *et al.* Nitric oxide (NO) and asymmetric dimethylarginine (ADMA): their pathophysiological role and involvement in intracerebral hemorrhage. *Neurol Res*, 2011, 33(5): 541-548.
- 39 戴高中, 陈跃来, 顾法隆. 电针对脑出血模型大鼠脑组织一氧化氮、内皮素、总抗氧化能力的影响. 中国针灸, 2002, 22(7):56-58.
- 40 Zhang B, Dai X H, Yu X P, *et al.* Baihui (DU20)-penetrating- Qubin (GB7) acupuncture inhibits apoptosis in the perihemorrhagic penumbra. *Neural Regen Res*, 2018, 13(9):1602-1608.
- 41 李小山, 谭涛, 潘晶晶, 等. 头针干预联合康复训练对老年脑出血康复期患者细胞凋亡蛋白表达及神经损伤改善研究. 辽宁中医杂志, 2019, 46(9):1912-1914.
- 42 韩佳炜, 杨继维, 陈林玲, 等. 针刺“水沟”“内关”对脑出血大鼠血肿周围脑组织细胞凋亡相关因子表达的影响. 针刺研究, 2020, 45(10):812-817.
- 43 Zeng J, Chen Y, Ding R, *et al.* Isoliquiritigenin alleviates early brain injury after experimental intracerebral hemorrhage via suppressing ROS- and/or NF- $\kappa$ B-mediated NLRP3 inflammasome activation by promoting Nrf2 antioxidant pathway. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1):119.
- 44 Liu H, Sun X, Zou W, *et al.* Scalp acupuncture attenuates neurological deficits in a rat model of hemorrhagic stroke. *Complement Ther Med*, 2017, 32:85-90.
- 45 汪立松, 章永强, 冯忠, 等. 脑出血后氧化应激对神经细胞凋亡及 c-myc 蛋白表达的影响. 中华全科医学, 2017, 15(4):608-610, 676.
- 46 Kitamura Y, Shimohama S, Kamoshima W, *et al.* Alteration of proteins regulating apoptosis, Bcl-2, Bcl-x, Bax, Bak, Bad, ICH-1 and CPP32, in Alzheimer's disease. *Brain Res*, 1998, 780(2):260-269.
- 47 Cao Y, Xiao W, Liu S, *et al.* Ferroptosis: underlying mechanism and the crosstalk with other modes of neuronal death after intracerebral hemorrhage. *Front Cell Neurosci*, 2023, 17:1080344.
- 48 Broughton B R S, Reutens D C, Sobey C G. Apoptotic mechanisms after cerebral ischemia. *Stroke*, 2009, 40(5):e331-e339.
- 49 刘学文, 周竞, 彭平, 等. 针刺干预实验性脑出血大鼠细胞凋亡的时效研究. 中国中医急症, 2014, 23(2):286-289.
- 50 姚嘉永, 邹伟. 针刺治疗脑出血机制的研究进展. 针刺研究, 2022, 47(1):88-94.
- 51 张奉, 刘昊, 李孟, 等. 头针影响脑出血后神经干细胞增殖机制研究. 针刺研究, 2020, 45(2):93-98.
- 52 Yang Z, Liu B, Zhong L, *et al.* Toll-like receptor-4-mediated autophagy contributes to microglial activation and inflammatory injury in mouse models of intracerebral haemorrhage. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2015, 41(4):e95-e106.
- 53 戴晓红, 于学平, 匡炳霖, 等. 针刺通过 c-Jun 氨基末端激酶通路调控急性脑出血大鼠自噬水平. 针刺研究, 2023, 48(8):799-803, 811.
- 54 刘昊, 张奉, 李新伟, 等. 针刺对出血性中风大鼠脑组织自噬相关蛋白表达的影响. 针刺研究, 2019, 44(9):637-642.
- 55 Dixon S J, Lemberg K M, Lamprecht M R, *et al.* Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*, 2012, 149(5):1060-1072.
- 56 Yan H F, Tuo Q Z, Yin Q Z, *et al.* The pathological role of ferroptosis in ischemia/reperfusion-related injury. *Zool Res*, 2020, 41(3):220-230.
- 57 Li M Y, Dai X H, Yu X P, *et al.* Scalp acupuncture protects against neuronal ferroptosis by activating the p62-Keap1-Nrf2 pathway in rat models of intracranial haemorrhage. *J Mol Neurosci*, 2022, 72(1): 82-96.
- 58 Kong Y, Li S, Zhang M, *et al.* Acupuncture ameliorates neuronal cell death, inflammation, and ferroptosis and downregulated miR-23a-3p after intracerebral hemorrhage in rats. *J Mol Neurosci*, 2021, 71(9): 1863-1875.
- 59 胡小军, 余长江, 李俊, 等. 针刺回阳九针穴对中风恢复期患者的康复效果及脑血流的影响. 辽宁中医杂志, 2018, 45(10):2177-2180.
- 60 邹伟, 李树学, 滕秀英, 等. 针麻对脑出血大鼠血浆内皮素的影响. 中医药信息, 2000, 17(6):43-44.
- 61 Li L, Wang X, Guo J, *et al.* Effect of acupuncture in the acute phase of intracerebral hemorrhage on the prognosis and serum BDNF: a randomized controlled trial. *Front Neurosci*, 2023, 17:1167620.
- 62 Zhou H J, Tang T, Zhong J H, *et al.* Electroacupuncture improves recovery after hemorrhagic brain injury by inducing the expression of angiopoietin-1 and-2 in rats. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14:127.
- 63 宋剑英, 李季, 李德华, 等. 中风醒脑口服液联合醒脑开窍法针灸治疗中风偏瘫的临床分析. 时珍国医国药, 2021, 32(6):1398-1400.
- 64 Keep R F, Hua Y, Xi G. Intracerebral haemorrhage: mechanisms of injury and therapeutic targets. *Lancet Neurol*, 2012, 11(8):720-731.
- 65 Morgenstern L B, Hemphill J C, Anderson C, *et al.* Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2010, 41(9):2108-2129.
- 66 Huang Z, Xie S, Liu F, *et al.* Laser needle knife's effects on rabbits cervical spondylopathy of vertebral artery, fibrinogen, and blood viscosity. *Front Surg*, 2022, 9:778608.
- 67 胡珊, 刘昱磊, 陈鹏典, 等. 疏肝健脾针刺法对肿块型肉芽肿性小叶性乳腺炎患者免疫功能的影响. 中国医药导报, 2022, 19(13): 131-135.
- 68 Alatas Ö D, Gürger M, Ateşçelik M, *et al.* Neuron-specific enolase, S100 calcium-binding protein B, and heat shock protein 70 levels in patients with intracranial hemorrhage. *Medicine*, 2015, 94(45):e2007.
- 69 Xu H, Sun H, Chen S H, *et al.* Effects of acupuncture at Baihui (DU20) and Zusanli (ST36) on the expression of heat shock protein 70 and tumor necrosis factor  $\alpha$  in the peripheral serum of cerebral ischemia-reperfusion-injured rats. *Chin J Integr Med*, 2014, 20(5):369-374.
- 70 Zhang Y, Cai X H, Zhang R J, *et al.* Acupuncture regulates the unfolded protein response and inhibits apoptosis in a rat model of heroin relapse. *Acupunct Med*, 2016, 34(6):441-448.

71 Yu J, Peng H, Lin Y, *et al.* Effect of moxibustion treatment on cell apoptosis and expressions of heat shock protein and second

mitochondrial activator of caspase in acute gastric mucosal lesion of rats. *Chung I Tsa Chih Ying Wen Pan*, 2013, 33(2):258-261.

## Progress of Researches on Mechanisms of Acupuncture Therapy for Intracerebral Hemorrhage

*PU Yiting, FENG Yaoting, LYU Hequn, MA Guquan, PENG Yongjun*

*(The Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)*

**Abstract:** Based on the underlying mechanism of acupuncture therapy for intracerebral hemorrhage (ICH), we discussed the research on the pathological mechanism of ICH and the effect of acupuncture therapy in recent 20 years, from primary and secondary brain injury. It was concluded that acupuncture had an intervention effect on multiple links such as hematoma compression, brain edema, oxidative stress, nerve cell death and cerebral blood flow changes. However, there were still problems such as less in vivo research, lack of thinking on syndrome differentiation and insufficient research on the quantity effect and overall regulation of acupuncture.

**Keywords:** Intracerebral hemorrhage, Acupuncture, Intervention mechanism, Review

(责任编辑: 李青)