DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.01.018

针灸对神经系统退行性疾病线粒体影响的研究进展

张润琛[1,2],李昱萱[2,3],张皓茗[1],葛文逸[1],马雅婧[2,3,4],程鑫慧[2,3,4],
刘涛[2,3],王璨[2,3],王舒[1,2,5],郭扬[2,3,6]

(1.天津市中医药研究院附属医院,天津 300120;2.国家中医针灸临床医学研究中心,天津 300193;
3.天津中医药大学第一附属医院,天津 300193;4.天津中医药大学研究生院,天津 300193;
5.国家中医药管理局脑病针刺疗法重点研究室,天津 300193;6.天津市针灸学重点实验室,天津 300193)

摘要:神经系统退行性疾病是世界范围内致残和致死的重要原因,而其主要包括阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病等,在对神经系统退行性疾病的治疗中,保护线粒体功能是治疗中枢神经系统疾病的重要策略。针灸在治疗神经系统退行性疾病时可以有效调节中枢神经系统的生化平衡,维持中枢神经稳态,因此针对针灸对中枢神经系统疾病的线粒体相关形态及功能的调节作用进行综述,发现针灸可以改善中枢系统疾病脑区的超微结构,调节线粒体动力学,在线粒体能量合成与分解的过程中也能发挥重要作用,缓解在诸多损伤机制上游的氧化应激,对线粒体介导的凋亡与自噬可以多方面、多角度调控。最终发现针灸对线粒体的调控是以多靶点、多环节实现,并且对疾病具备双向调节作用。

关键词:针灸;神经退行性疾病;线粒体动力学;自噬

中图分类号:R246.6 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)01-0082-07

Research Progress on Effects of Acupuncture on Mitochondria in Neurodegenerative Diseases

ZHANG Runchen[1,2],LI Yuxuan[2,3],ZHANG Haoming[1],GE Wenyi[1],MA Yajing[2,3,4],CHENG Xinhui[2,3,4],
LIU Tao[2,3],WANG Can[2,3],WANG Shu[1,2,5],GUO Yang[2,3,6]

(1. Tianjin Academy of Traditional Chinese Medicine Affiliated Hospital,Tianjin 300120,China;
2. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion,Tianjin 300193,China;
3. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine,Tianjin 300193,China;
4. Graduate School of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine,Tianjin 300193,China;
5. Key Laboratory of Cerebropathy Acupuncture Therapy of State Administration of Traditional Chinese Medicine,Tianjin 300193,China;
6. Tianjin Key Laboratory of Acupuncture and Moxibustion,Tianjin 300193,China)

Abstract:Neurodegenerative diseases,including Alzheimer's disease,Parkinson's disease and Huntington's disease,are major global causes of disability and death worldwide. Protecting mitochondrial function has become a critical therapeutic strategy in managing central nervous system(CNS) disorders. Acupuncture has shown the potential to modulate the biochemical homeostasis in the CNS and maintain the neural stability. This review focuses on the regulatory effects of acupuncture on mitochondrial morphology and function in CNS diseases. Studies have found that acupuncture can improve the ultrastructure of the affected brain regions and regulate the mitochondrial dynamics and plays the key roles in both the synthesis and breakdown of mitochondrial energy. It also mitigates the oxidative stress which is a precursor to many pathogenic mechanisms and modulates the mitochondria-mediated apoptosis and autophagy through multiple pathways and perspectives. Overall,the regulatory effects of acupuncture on mitochondria are multi-targeted and multi-faceted,offering bidirectional modulation capabilities for neurodegenerative diseases.

Keywords:acupuncture;neurodegenerative diseases;mitochondrial dynamics;autophagy

基金项目:国家"十四五"重点研发计划"中医药现代化研究"重点专项(2022YFC3500500);中华中医药学会青年人才托举工程项目[CACM-(2022-QNRC2-A09)];天津市卫生健康委员会中医、中西医结合科研专项(2023020);天津市教委科研计划项目(2024KJ057);天津市卫生健康委员会中医药重点领域科研项目(2025010)

作者简介:张润琛(1994-),男,河北保定人,医师,博士,研究方向:针灸治疗脑病的基础研究及临床。

通讯作者:王舒(1965-),男,山东菏泽人,主任医师,博士,研究方向:针灸治疗脑病的临床基础。E-mail:wangs2008@163.com。
郭扬(1989-),女,甘肃礼县人,主治医师,博士,研究方向:针刺治疗脑病的机制。E-mail:guoguo_guoyang@hotmail.com。

神经退行性疾病(NDDs)是世界范围内致残和致死的重要原因[1],WHO的报告中也指出,NDDs是21世纪的主要医学问题[2]。神经退行性疾病是一类以进行性神经系统功能障碍为特征的疾病,主要涉及神经系统中神经元的损失,进而影响机体运动、平衡、呼吸、认知和行为功能产生。其主要包括阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)及亨廷顿病(HD)等[3],其中AD影响超过10%的65岁以上老年人,是老年人群中第五大死因,PD是仅次于AD的第二常见神经退行性疾病[4]。随着全球人口老龄化,与衰老相关的神经退行性疾病的患病率急剧上升,成为21世纪的主要医学挑战。NDDs不仅显著影响患者的生活质量,还对亲属和整个社会造成重大的经济和情感负担。而当前的治疗方法主要针对症状缓解,新的治疗策略的探索和开发对临床医生和研究人员来说是一项重大挑战[5]。

针灸是一种微创的物理刺激方法,已有大量研究证明针灸具有操作简单、价格低廉、疗效显著的特点[6]。在WHO发布的传统医学战略(2014—2023年)统计中,针灸已在183个国家应用[7],WHO的另一篇关于针灸的报告中表示,有107种特定病症可能适合针灸治疗[8]。有研究者总结国外现代针灸治疗的临床疾病和症状后,发现针灸能有效治疗110种疾病和症状,而疾病谱主要集中在神经系统疾病、骨关节病[9]。而针灸在治疗中枢神经系统疾病中可以有效调节中枢神经系统的生化平衡,维持中枢神经稳态[10-11]。

线粒体是给予神经元足够能量的最重要细胞器,由电子传递链(ETC)以ATP的形式进行氧化磷酸化产生细胞能量、是活性氧(ROS)的主要来源,并且参与细胞自噬与凋亡的关键环节[12-13]。线粒体功能的衰竭与NDDs密切相关,如阿尔茨海默病、帕金森病均与线粒体功能障碍相关[14-15],保护线粒体功能也是治疗NDDs病的重要策略。

以往报道中,针灸治疗NDDs方面文献颇丰,但在其针对线粒体的作用机制零散。而基础实验研究是临床实践指南的重要依据,是促进针灸在世界范围内发展的基石,为此,本文就近些年来针灸对NDDs线粒体的影响综述如下,希望对未来研究与临床应用提供参考和帮助。

1 针刺对NDDs线粒体数目、结构的影响

在生物学中,线粒体扮演着至关重要的角色,特别是在高能量需求的神经元中,其密度和功能性尤为关键,线粒体的形态,包括其大小、形状以及内部结构的变化,是调节其能量产出能力的关键因素[16-17]。

线粒体的结构复杂而精细,由两层膜组成:外膜(OMM)和内膜(IMM)。OMM具有多孔性结构,允许离子和小分子的自由通行,通过孔道蛋白的辅助使特定大分子如蛋白质顺畅进入。IMM表现出更加严格的选择性,确保只有特定的离子和分子能在有需求的时候进入或离开。两层膜之间的空隙称作膜间隙,是蛋白质传输的必经之路,含有辅助蛋白进入线粒体基质的蛋白复合体。内膜进一步向基质折叠,形成所谓的线粒体嵴,从而提高了其在能量转换过程中的效率[18]。内膜包围的成为线粒体基质,不仅是线粒体DNA(mtDNA)的存放地,也是蛋白质生物合成、三羧酸循环以及许多酶促反应进行的场所。目前科研工作者主要依赖透射电镜,观察线粒体内的超微结构。此外,体视学方法提供了一种定量分析线粒体形态结构的手段,通过计算体密度、表面积密度、平均直径、数密度以及面数密度,以精确描述线粒体在不同实验条件下的变化情况[19]。

在帕金森病的研究中发现电针干预可使帕金森病模型小鼠纹状体的线粒体结构完整,被破坏的线粒体明显减少[20],ZUO T T等[21]及程宇核等[22]在海马区及脑黑质得到的结果与之一致。此外,针对阿尔茨海默病的研究中,另有多项研究[23-24]同样支持针刺可改善线粒体的形态和数量。见表1。

针灸治疗对阿尔茨海默病及帕金森病模型中观察到的线粒体损伤现象提供了有效的干预手段。在这些疾病模型中,线粒体损伤的共同特征包括线粒体数量的减少、线粒体嵴的部分溶解以及线粒体整体的肿胀和空泡变性等。这些变化不仅影响线粒体的能量供应能力,还影响细胞的生存状态。针灸治疗通过其独特的机制,能够有效改善这些病理变化。具体而言,针灸能够显著增加受损线粒体的数量,减轻线粒体肿胀和空泡形成,减少膜破坏以及恢复线粒体嵴的结构。这些微观层面上的改善为线粒体功能的恢复提供了坚实的结构基础。上述文献在帕金森病研究中对纹状体、黑质、海马区特别关注,在阿尔茨海默病研究中则对海马区特别关注,揭示了针灸对于不同脑区受损线粒体的保护效果。

针灸对线粒体损伤的治疗作用,可能与其调节线粒体生物发生、改善线粒体自噬以及抑制细胞凋亡等多重生物学机制有

表1 针刺对NDDs线粒体数目、结构的影响

作者	标题	模型	干预方式	影响指标(对比模型组)
黄凯等[20]	电针对1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶诱导的帕金森病模型小鼠线粒体功能的影响	帕金森病模型大鼠	电针	线粒体结构完整、被破坏的线粒体减轻
ZUO T T等[21]	In situ analysis of acupuncture protecting dopaminergic neurons from lipid peroxidative damage in mice of Parkinson's disease	帕金森病动物模型大鼠	针刺	线粒体肿胀减轻,线粒体嵴减轻和线粒体空泡化减轻
程宇核等[22]	电针对帕金森病模型大鼠黑质细胞线粒体形态及复合物Ⅰ的影响	帕金森病模型大鼠	电针	线粒体模糊减轻,部分嵴消失现象减轻,髓样变形减少,线粒体膜体积变大、肿胀、破损程度减轻
SHAO S M等[23]	Electroacupuncture Attenuates Learning and Memory Impairment via PI3K/Akt Pathway in an Amyloid β25-35-Induced Alzheimer's Disease Mouse Model	阿尔茨海默病模型小鼠	电针	线粒体数量增多、嵴的肿胀和破裂以及膜的破裂减少
罗磊等[24]	针灸对AD模型大鼠海马神经元线粒体保护机制研究	阿尔茨海默病模型大鼠	针刺	线粒体数目尚可、分布均匀、少数可见嵴内腔轻微扩张及内嵴轻度溶解,未见线粒体肿胀及空泡变性

关。通过这些途径,针灸促进了线粒体结构的恢复,优化了线粒体的功能状态。

2 针刺对 NDDs 线粒体能量代谢的影响

在机体能量代谢的过程中,线粒体内膜上的线粒体呼吸链是哺乳动物细胞 ATP 的主要来源,由复合体 I ~ V 构成,电子由其载体辅酶 Q10(CoQ10)和细胞色素 C 在复合体间的传递,催化合成 ATP[25],精确调节 mtDNA 拷贝数[26]。线粒体不仅主要参与 ATP 合成,也在 ATP 分解中扮演重要角色。具体而言,ATP 酶的活性反映细胞能量代谢水平,其中 $Na^+ - K^+ -$ ATP 酶和 Ca^{2+} – ATP 酶通过分解 ATP 将 Na^+、K^+、Ca^{2+} 跨膜转运,以维持细胞内外离子平衡[27]。当细胞 ATP 耗竭时,线粒体会发生氧化磷酸化障碍,相关酶的活性降低,细胞膜上的离子泵功能障碍,进而导致细胞内外离子失衡,触发细胞内钙超载,进一步加重 ATP 的合成障碍,形成“恶性循环”[28]。

在 ATP 合成方面,DONG W G 等[29]发现电针能够显著提升模型小鼠海马区线粒体呼吸链酶复合物Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ和Ⅳ的活性,并增加组织 ATP 含量。类似的是,在帕金森病模型中的研究中,针刺也可以提高线粒体复合物Ⅰ、Ⅱ活性[22,30]。在 ATP 分解方面,针刺对阿尔茨海默病模型大鼠具有上调 $Na^+ - K^+ -$ ATP 酶活性作用[31]。见表 2。

综上,针刺对神经系统疾病的能量代谢具有显著的正向影响,提示针刺在改善线粒体内膜呼吸链功能、改善离子泵 ATP 酶类活性、优化 ATP 代谢过程中的潜在机制。除此之外,线粒体呼吸控制率是检测线粒体 ATP 合成及分解,检测线粒体呼吸功能的重要检测方式,现有手段可针对动物模型分离出外膜完整、功能正常的线粒体,以进行检测,从而更精准地判断所取脑区的线粒体呼吸功能,这不仅增强了针刺治疗效果的科学性验证,也为深入理解针刺在调节线粒体功能、治疗 NDDs 方面的作用机制提供了有力的支持。

3 针刺对 NDDs 线粒体氧化应激的影响

氧化应激(Oxidative stress)是由于机体内活性氧的产生和清除失衡,引发 ROS 在体内堆积而引起的应激反应。线粒体是生产 ROS 的主要场所,在呼吸链电子传递过程中存在的电子漏会产生 ROS[32]。而在正常生理情况下,线粒体内也存在能清除自由基的氧化防御系统:超氧化物歧化酶(MnSOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSHPx)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽还原酶(GR),这些可以有效清除自由基,有效抵御氧化应激。

在现代医学研究中,电针显示出显著的氧化应激调节作用,研究发现可提高阿尔茨海默病模型大鼠[33]的脑部 SOD 含量。见表 3。

综上,在阿尔茨海默病中 SOD 水平普遍下降,而针刺可以有效提升其水平。线粒体是调节 ROS 平衡的核心,而对于 NDDs 而言,氧化应激都在其病理变化的上游,上述文献说明针刺可调节线粒体呼吸链,减少活性氧的产生。在氧化应激途径中,氧化应激核因子 E2 – 相关因子 2(Nrf2)是氧化还原主要的敏感转录因子,当细胞遭受 ROS 过量攻击时,Nrf2 会从 Keap1 解偶联,迁移到细胞核内,进而激活一系列抗氧化反应元件(ARE)依赖性的细胞保护基因。而线粒体质量控制是调节氧化应激的重要方式,笔者将在下文中进行论述。

但在针刺调节氧化应激的在体实验方面难以确定其发生的具体细胞类型,例如,难以确定阿尔茨海默病中氧化应激失衡的情况发生在小胶质细胞或是神经元或是其他细胞,而离体实验难以体现针刺效应,这是此类研究的难点之一。目前针刺可围绕产生 ROS 的上下游途径中关键蛋白进行调控,观察体外实验中对细胞的影响以进行验证。

4 针刺对 NDDs 线粒体质量控制的影响

线粒体因其具备复杂的生物发生机制及其多种生物学功能,所以容易在细胞生命过程中受到累积损伤。因此,真核细胞具有强大的质量控制系统来减少线粒体损伤,维持线粒体内稳态。而针灸主要是通过调动体内复杂的调节系统,增强其自身的调节能力以维持机体内环境稳态,从而实现防病治病的作用,这与线粒体质量控制的理念不谋而合。

这个质量控制系统包含两个层次的防御机制。第一道防线在线粒体内起作用,主要涉及伴侣蛋白和蛋白酶,通过促进新导入的前蛋白折叠,保护线粒体蛋白免受热应激损害,并能识别并降解不可逆转的受损多肽。第二道防线与细胞的线粒体种群的质量控制相关,即通过调节线粒体动力学——融合与分裂,来应对和适应细胞的能量需求及外部环境的变化。当线粒体受到严重损伤无法恢复时,线粒体自噬作为清除功能失调细胞器的重要机制被激活,防止受损线粒体累积引发更严重的细胞损伤。在极端情况下,线粒体的损伤会触发细胞凋亡途径,通过释放促凋亡因子如细胞色素 c 进入凋亡程序,标志着细胞无法通过前两道防线恢复其功能[34-36]。

表 2 针刺对 NDDs 线粒体能量代谢的影响

能量代谢	作者	标题	模型	干预方式	影响指标(对比模型组)
ATP 合成	程宇核[22]	电针对帕金森病模型大鼠黑质细胞线粒体形态及复合物 I 的影响	帕金森病模型大鼠	电针	线粒体复合物 I ↑
	孙红梅[30]	针刺百会、大椎穴对帕金森病小鼠脑线粒体复合物活性的影响	帕金森病模型小鼠	针刺	线粒体复合物Ⅱ ↑
	DONG W G[29]	Electroacupuncture Upregulates SIRT1 Dependent PGC – 1α Expression in SAMP8 Mice	阿尔茨海默病模型小鼠	电针	ATP 水平 ↑、线粒体复合物 I ↑、Ⅱ ↑、Ⅲ ↑和Ⅳ ↑
ATP 分解	徐长君[31]	针刺对 AD 大鼠海巴区线粒体结构及离子泵 ATP 酶的影响	阿尔茨海默病模型大鼠	针刺	$Na^+ - K^+ -$ ATP 酶 ↑

表 3 针刺对 NDDs 线粒体氧化应激的影响

作者	标题	模型	干预方式	影响指标(对比模型组)
牛文民[33]	嗅三针疗法对 AD 大鼠海马 ChAT 和 SOD 活性的影响	阿尔茨海默病模型大鼠	嗅三针	SOD ↑

4.1 针刺对NDDs线粒体mtDNA的影响 mtDNA的存在是线粒体区别于其他细胞器的重要特点，该基因组编码含13种蛋白质、22个tRNAs和2个rRNAs。这13种蛋白质直接涉及ATP的合成过程，尤其是细胞色素C氧化酶的亚单位及其他关键酶类[37]。mtDNA拷贝数的异常是线粒体功能障碍的显著标志，该异常能导致神经细胞的能量供应不足，进一步引发细胞功能缺陷或死亡，最终触发一系列神经系统疾病。

目前暂无相关文献直接评定NDDs线粒体mtDNA水平，而目前可采用PCR－荧光探针法，检测结果更为灵敏、精准。在mtDNA研究的下游通路中，研究者发现mtDNA可以通过TLR9通路、NLRP3炎症小体和cGAS－STING等多种信号通路介导并级联放大免疫反应，导致远隔器官的损害。此外，近年来的相关研究表明，mtDNA甲基化与AD、PD等多种神经系统疾病相关，有望成为一种重要的生物标志物和诊断工具[38]。

4.2 针刺对NDDs线粒体动力学的影响 线粒体动力学是线粒体不断地进行分裂与融合的动态平衡过程，是细胞维持线粒体网络动态平衡的关键。当线粒体动力学失衡时，线粒体稳态、结构和功能会发生异常，直接参与神经系统疾病的发生、发展[39－40]。

线粒体分裂主要由动力素相关蛋白1(Drp1)和线粒体裂变蛋白(Fis1)调控。Fis1定位于线粒体外膜上，其作用机制包括将胞浆中的Drp1招募至线粒体外膜，并在潜在的分裂位点处组装Drp1，进而促进线粒体的分裂[41]。分裂完成后，Drp1会解聚并返回到胞质中。当Fis1的表达水平升高或其从线粒体外膜的清除速率减慢时，线粒体的裂解活动会增强，导致线粒体碎片化现象[42]。线粒体外膜的融合主要由锚定于线粒体外膜上的线粒体融合蛋白1(Mfn1)和线粒体融合蛋白(Mfn2)介导，而线粒体内膜的融合由视神经萎缩症蛋白1(OPA1)介导。线粒体能够分裂成两个相同或近似相同的子线粒体，从而在细胞中增加其数量，还能通过不对称分裂的方式移除受损部分，从而维护线粒体膜电位的正常。通过融合，受损线粒体可以与健康线粒体结合、交换和互补内含物，从而保证线粒体功能的完整性[43]。

针对阿尔茨海默病，李雅悦等[44]通过针刺干预阿尔茨海默病模型小鼠，发现针刺降低海马Fis1表达，升高OPA1表达。另有多项研究[23－45]通过针刺干预阿尔茨海默病模型，得到结论与之一致。见表4。

针刺对线粒体的融合与分裂的调控模式呈现一致性，主要表现在Fis1表达降低、OPA1表达升高。这一现象不仅可以在动物实验中观察，有研究发现在死后AD患者大脑中，Drp1和Fis1水平升高，OPA1、MFN1和MFN2水平降低[46]。蛋白表达的改变不仅反映了线粒体动态平衡的失衡，而且还提示线粒体结构基因的表达改变与AD的病情进展紧密相关。这些改变可能导致线粒体功能障碍，包括能量代谢减效、ROS产生增加和细胞凋亡过程的激活，从而加剧神经细胞的损伤和死亡，推动AD的病理进展。目前针对线粒体融合分裂的进一步研究多集中在Drp1蛋白，有研究者发现Drp1可将内质网周围的F－肌动蛋白束化，进而促进内质网－线粒体接触，导致线粒体预收缩[47]。但是针刺对线粒体动力学的研究尚少，对调控线粒体融合/分裂蛋白的上下游调节通路也知之甚少。

综上所述，针刺治疗对线粒体动力学的调节作用涉及多靶点和多环节，通过调控线粒体融合/分裂蛋白及其他潜在的调节靶点，可能帮助恢复病理状态下的线粒体动力学平衡，从而发挥对NDDs的干预效果。未来研究需要进一步探索针刺对线粒体动力学调控的详细机制，以及如何利用这一机制来优化针刺治疗的效果，为NDDs的治疗提供更有效的策略。

4.3 针刺对NDDs线粒体自噬的影响 自噬是涉及溶酶体降解细胞内功能障碍的蛋白质和细胞器，维护细胞的正常功能的细胞内降解过程[48]。自噬主要包括Parkin依赖途径和非Parkin依赖途径。Parkin依赖途径中，PTEN诱导的激酶1(PINK1)起着中心的作用。在正常线粒体中，PINK1会被迅速降解，但当线粒体膜电位降低时，导致PINK1在线粒体外膜上积聚[49]。PINK1的积聚会招募泛素连接酶Parkin至线粒体表面，激活Parkin的E3连接酶活性、促进线粒体外膜蛋白的泛素化，进一步招募自噬标记物如LC3至线粒体，触发线粒体自噬过程[50－51]。PINK1还能磷酸化TANK结合激酶1(TBK1)，促进自噬适配蛋白p62、OPTN和NDP52的磷酸化，其中p62调节功能障碍线粒体的聚集，OPTN和NDP52促进自噬体的形成[52]。在非Parkin依赖途径中，NIX和Bnip3作为线粒体外膜上的自噬受体，能够直接与LC3蛋白结合，从而促进线粒体自噬的发生，NIX/Bnip3还能与Bcl－2形成竞争性结合，导致Bcl－2与Beclin1复合物解离，释放Beclin1参与形成PI3K复合体，启动PI3K/Akt通路，诱导线粒体自噬[53－54]。

在Parkin依赖途径中，吴海洋等[55]针刺干预帕金森病模型小鼠，观察中脑黑质发现PINK1、Parkin、PINK1 mRNA、Parkin mRNA表达量较空白组明显降低，针刺组则较模型组明显升

表4 针刺对NDDs线粒体动力学的影响

过程	作者	标题	模型	干预方式	影响指标(对比模型组)
线粒体分裂	李雅悦[44]	针刺对阿尔茨海默病模型小鼠行为学及线粒体分裂蛋白1、融合蛋白1表达和超微结构的影响	阿尔茨海默病小鼠	针刺	Fis1↓
	罗磊[45]	“益肾调督”针灸法对阿尔茨海默病大鼠海马神经元线粒体动力学相关蛋白的影响	阿尔茨海默病大鼠	针刺	Fis1↓
	SHAO S M[23]	Electroacupuncture Attenuates Learning and Memory Impairment via PI3K/Akt Pathway in an Amyloid β25－35－Induced Alzheimer's Disease Mouse Model	阿尔茨海默病小鼠	电针	Fis1↓
线粒体融合	李雅悦[44]	针刺对阿尔茨海默病模型小鼠行为学及线粒体分裂蛋白1、融合蛋白1表达和超微结构的影响	阿尔茨海默病小鼠	针刺	OPA1↑
	罗磊[45]	“益肾调督”针灸法对阿尔茨海默病大鼠海马 神经元线粒体动力学相关蛋白的影响	阿尔茨海默病大鼠	针刺	OPA1↑

表5 针刺对NDDs线粒体自噬的影响

自噬	作者	标题	模型	干预方式	影响指标(对比模型组)
Parkin依赖途径	吴海洋[55]	通督调神针刺对帕金森病模型小鼠线粒体自噬水平和多巴胺含量的影响	帕金森病模型大鼠	针刺	PINK1↑、Parkin↑、PINK1mRNA↑、ParkinmRNA↑
非Parkin依赖途径	HSU W T[56]	Electroacupuncture Improves Motor Symptoms of Parkinson's Disease and Promotes Neuronal Autophagy Activity in Mouse Brain	阿尔茨海默病小鼠	电针	Beclin1↑、Atg7↑、Atg9A↑、Atg16L↑、Atg3↑、Atg7↑、LC3-Ⅱ↑、DJ-1↑、p62↓、Atg5-、Atg12-
	SHAO S M[23]	Electroacupuncture Attenuates Learning and Memory Impairment via PI3K/Akt Pathway in an Amyloid β25-35-Induced Alzheimer's Disease Mouse Model	阿尔茨海默病小鼠	电针	Beclin1、LC3B mRNA↑, Beclin1↑、LC3B-Ⅱ↑
	李照龙[57]	基于"肾脑相济"理论的电针疗法对SAMP8小鼠海马内线粒体自噬相关蛋白LC3-Ⅱ及Bnip3表达的影响	阿尔茨海默病小鼠	电针	LC3-Ⅱ↓、Bnip3↓

高。在非Parkin依赖途径中，HSU W T等[56]发现电针增加阿尔茨海默病小鼠Beclin1、Atg7、Atg9A、Atg16L、Atg3、Atg7和LC3-Ⅱ蛋白表达及DJ-1和PINK1表达；降低p62表达，而相较模型组不影响Atg5和Atg12在小鼠纹状体中的表达；且通过对小鼠纹状体荧光共染，确定LC3在神经元中高表达，而在星形胶质细胞中无差异。SHAO S M[23]通过电针干预阿尔茨海默病小鼠发现电针可显著提高海马区Beclin1、LC3B mRNA表达及Beclin1、LC3-Ⅱ蛋白水平。李照龙等[57]结论与之相反，其通过电针干预阿尔茨海默病模型小鼠发现LC3-Ⅱ及Bnip3较模型组显著降低，这表明电针可以降低海马区线粒体自噬的发生。见表5。

综上，针灸在治疗NDDs中，对自噬过程表现出复杂性和阶段性。在上述疾病中针灸多以增强自噬的角色出现，仅在一篇关于以阿尔茨海默病模型中出现减弱自噬的情况。而针灸在自噬方面主要以增强为主，包括促进Beclin1的表达增强自噬团诱导，增加Atg7、Atg9A、Atg16L以促进自噬团的伸长，以及提高Atg3、Atg7和LC3-Ⅱ的表达加强自噬体的形成和液泡形成过程。此外，针灸还通过增加BNIP3表达以及LAMP2水平来分别增强线粒体自噬的成核步骤和维护溶酶体的结构与功能。这表明针灸在自噬的信号传递、自噬体形成以及自噬体与溶酶体融合等多个阶段发挥作用，能够对疾病进程中的线粒体自噬失衡状态进行双向调节，以达到恢复平衡的目的。

线粒体自噬在疾病的发生发展中是动态变化的，在不同的时间点给予针刺干预的结果也会是动态的，而针刺对自噬的调控效应通过多靶点、多环节实现，可以对疾病进行双向调节以达到调整线粒体自噬失衡状态。此外，自噬是线粒体质量控制体系的重要一环，具有清除失去膜电位水平线粒体的重要作用。在具体观察方法中，在体实验可采取多重荧光染色技术，以具体定位所观察的细胞类型，如在HSU W T等[56]研究中可得出电针特异性地增强了神经元的自噬，对星形胶质细胞自噬无影响的结论。

5 针刺对NDDs线粒体凋亡的影响

细胞凋亡是一种精细调控的程序性死亡机制，对维持机体的正常发育和动态平衡至关重要[58]。在线粒体凋亡途径中，刺激信号会导致Caspase-9启动，引发线粒体膜通透性的改变、通透性转换孔通道的开放、线粒体膜电位的丧失等变化。以细胞色素C为主要代表的蛋白会在收到凋亡信号后被释放到细胞质中，结合凋亡诱导因子Apaf-1和Procaspase-9，激活下游级联反应；促凋亡蛋白AIF、核酸内切酶G等为主要蛋白，会发生AIF易位到细胞核，导致DNA断裂成大小不等的片段，诱导细胞凋亡[59]。Bcl-2蛋白家族能够控制线粒体膜的通透性，维持抗凋亡蛋白和促凋亡蛋白之间的平衡，其Bax与Bcl-2的比值被视为细胞命运的"凋亡开关"[60]。

关于针刺对Bcl-2家族调控的文献主要集中于阿尔茨海默病模型，针刺在其中发挥的作用一致[61-63]，即电针可上调Bcl-2表达，下调Bax表达，降低凋亡率。见表6。

在针对NDDs的针刺治疗研究中，减少细胞凋亡尤为重要，目前的研究主要聚焦于Bcl-2和Bax这两种关键蛋白的表达调节，它们在调控细胞是否走向线粒体介导凋亡的过程中起到了起始作用和决定性作用。而在关于线粒体凋亡中的其他关键蛋白，如以细胞色素C为主的蛋白和以AIF、核酸内切酶G则涉及较少。但针刺在调节线粒体凋亡路径上的具体作用机制，包括如何影响细胞色素C释放、如何影响AIF和核酸内切酶G的活动，以及哪条途径是凋亡过程中的主导作用，仍然需要进一步的深入研究。而凋亡作为细胞的结局方式，针刺是通过何种上游机制影响凋亡的至关重要。此外，针刺是否能在特定条件下促进凋亡，以帮助清除受损或功能异常的细胞，从而对疾病产生正向作用，也是值得探讨的问题。

表6 针刺对NDDs线粒体凋亡的影响

作者	标题	模型	干预方式	影响指标(对比模型组)
刘智斌[61]	"嗅三针"对阿尔茨海默病大鼠海马Bcl-2和Bax表达的干预效应	阿尔茨海默病模型大鼠	嗅三针	Bcl-2↑、Bax↓
陈英华[62]	针刺四神聪、风池穴对血管性痴呆大鼠海马区Bcl-2、Bax表达影响	血管性痴呆模型大鼠	针刺	Bcl-2↑、Bax↓
黄锐[63]	针药结合对阿尔茨海默病大鼠海马区Bcl-2和Bax蛋白表达的影响	阿尔茨海默病模型大鼠	针刺	Bcl-2↑、Bax↓

6 讨论

针灸作为一种传统的治疗方法,在NDDs的治疗中显示出了广泛的应用潜力。通过改善线粒体超微结构,影响线粒体能量的合成和分解,改善氧化应激的平衡以及从多个角度调节线粒体质量控制,针灸展现了其在治疗NDDs中的多靶点、多环节的调节作用,能够实现对疾病的双向调节。

线粒体在细胞内扮演着至关重要的角色,参与细胞能量供应、细胞死亡调控及多种信号转导途径[64],因此,线粒体质量的监测和控制对于维持细胞的正常功能至关重要。而线粒体生物发生则涉及新线粒体的形成,进一步补充和更新细胞内的线粒体种群。线粒体动力学通过调节线粒体的分裂与融合过程来调整线粒体种群,保证了线粒体网络的动态平衡。线粒体自噬作为一种选择性降解受损线粒体的过程,保障了细胞内线粒体质量的稳定。

随着生物医学研究技术的快速发展,特别是组学技术的进步,为我们深入理解线粒体与NDDs之间的复杂联系提供了新的工具和方法。通过转录组学,我们可以详细了解疾病状态下线粒体的基因表达模式,识别出线粒体功能受损的关键因素。而蛋白组学分析则揭示了线粒体蛋白质水平的变化,进一步阐明了线粒体在疾病中的角色及其对细胞命运的影响。这些组学数据的集成分析,能够为我们构建线粒体功能失调与NDDs之间的联系网络,揭示疾病发生发展的分子机制。单细胞组学技术的应用使得我们能够更加精确地理解线粒体在不同细胞类型中的功能状态以及在疾病过程中的变化,这对于识别疾病特定状态下的线粒体功能障碍及针灸治疗的靶点至关重要。因此,基于组学的方法不仅为我们提供了全面了解线粒体在NDDs中角色的新视角,也深化了我们对针灸治疗机制的理解。

参考文献

[1] DE GIOIA R, BIELLA F, CITTERIO G, et al. Neural stem cell transplantation for neurodegenerative diseases[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(9): 3103.

[2] THAKUR K T, ALBANESE E, GIANNAKOPOULOS P, et al. Neurological disorders[M]. Washington: The World Bank, 2016: 87-107.

[3] PAULSEN J S, NANCE M, KIM J I, et al. A review of quality of life after predictive testing for and earlier identification of neurodegenerative diseases[J]. Prog Neurobiol, 2013, 110: 2-28.

[4] SARAIVA C, PRAÇA C, FERREIRA R, et al. Nanoparticle-mediated brain drug delivery: Overcoming blood-brain barrier to treat neurodegenerative diseases[J]. J Control Release, 2016, 235: 34-47.

[5] WHO. WHO global report on traditional and complementary medicine 2019[J]. Geneva: World Health Organization, 2019.

[6] MOUDGIL K D, BERMAN B M. Traditional Chinese medicine: potential for clinical treatment of rheumatoid arthritis[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2014, 10(7): 819-822.

[7] WHO. WHO traditional medicine strategy: 2014-2023[M]. Geneva: World Health Organization, 2013.

[8] WHO. Acupuncture: review and analysis of reports on controlled clinical trials[J]. Geneva: World Health Organization, 2002.

[9] 杜元灏, 黄卫, 熊俊, 等. 国外针灸病谱的初步研究[J]. 中国针灸, 2009, 29(1): 53-55.

[10] CARLSSON C. Acupuncture mechanisms for clinically relevant long-term effects-reconsideration and a hypothesis[J]. Acupunct Med, 2002, 20(2-3): 82-99.

[11] ESHKEVARI L, PERMAUL E, MULRONEY S E. Acupuncture blocks cold stress-induced increases in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in the rat[J]. J Endocrinol, 2013, 217(1): 95-104.

[12] HATEFI Y. The mitochondrial electron transport and oxidative phosphorylation system[J]. Annu Rev Biochem, 1985, 54: 1015-1069.

[13] ZOROV D B, JUHASZOVA M, SOLLOTT S J. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release[J]. Physiol Rev, 2014, 94(3): 909-950.

[14] KÖSEL S, HOFHAUS G, MAASSEN A, et al. Role of mitochondria in parkinson disease[J]. Biol Chem, 1999, 380(7-8): 865-870.

[15] CUNNANE S, NUGENT S, ROY M, et al. Brain fuel metabolism, aging, and Alzheimer's disease[J]. Nutrition, 2011, 27(1): 3-20.

[16] BENARD G, BELLANCE N, JAMES D, et al. Mitochondrial bioenergetics and structural network organization[J]. J Cell Sci, 2007, 120(Pt 5): 838-848.

[17] GALLOWAY C A, LEE H, YOON Y. Mitochondrial morphology-emerging role in bioenergetics[J]. Free Radic Biol Med, 2012, 53(12): 2218-2228.

[18] PFANNER N, WARSCHEID B, WIEDEMANN N. Mitochondrial proteins: from biogenesis to functional networks[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2019, 20(5): 267-284.

[19] LIU B, ZHANG Y H, JIA N, et al. Study of the safety of extracorporeal cardiac shock wave therapy: observation of the ultrastructures in myocardial cells by transmission electron microscopy[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2018, 23(1): 79-88.

[20] 黄凯, 鲍春龄, 陈维伟, 等. 电针对1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶诱导的帕金森病模型小鼠线粒体功能的影响[J]. 针刺研究, 2021,46(1):21-26.

[21] ZUO T T, XIE M, YAN M L, et al. *In situ* analysis of acupuncture protecting dopaminergic neurons from lipid peroxidative damage in mice of Parkinson's disease[J]. Cell Prolif, 2022, 55(4): e13213.

[22] 程宇核, 万超, 王俊华, 等. 电针对帕金森病模型大鼠黑质细胞线粒体形态及复合物Ⅰ的影响[J]. 广西医科大学学报, 2016,33(4):592-595.

[23] SHAO S M, PARK K H, YUAN Y, et al. Electroacupuncture attenuates learning and memory impairment *via* PI3K/Akt pathway in an amyloid β_{25-35}-induced Alzheimer's disease mouse model[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 3849441.

[24] 罗磊, 孙国杰, 杜艳军. 针灸对AD模型大鼠海马神经元线粒体能量代谢相关蛋白的影响[J]. 中国针灸, 2013,33(10): 913-918.

[25] LOBO-JARNE T, UGALDE C. Respiratory chain super complexes: Structures, function and biogenesis[J]. Semin Cell Dev Biol, 2018, 76: 179-190.

[26] THOMPSON L V. Oxidative stress, mitochondria and mtDNA-mutator mice[J]. Exp Gerontol, 2006, 41(12): 1220-1222.

[27] FLOREA S M, BLATTER L A. The role of mitochondria for the regulation of cardiac alternans[J]. Front Physiol, 2010, 1: 141.

[28] LIU C Y, LEE C F, HONG C H, et al. Mitochondrial DNA muta-

tion and depletion increase the susceptibility of human cells to apoptosis[J]. Ann N Y Acad Sci, 2004, 1011: 133 - 145.
[29] DONG W G, QUO W, WANG F, et al. Electroacupuncture upregulates SIRT1 - dependent PGC - 1α expression in SAMP8 mice [J]. Med Sci Monit, 2015, 21: 3356 - 3362.
[30] 孙红梅, 和欣, 王媛媛, 等. 针刺百会、大椎穴对帕金森病小鼠脑线粒体复合物活性的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2011, 34(4): 250 - 253, 262.
[31] 徐长君, 周忠光. 针刺对 AD 大鼠海巴区线粒体结构及离子泵 ATP 酶的影响[J]. 针灸临床杂志, 2005, 21(6): 49.
[32] ST - PIERRE J, BUCKINGHAM J A, ROEBUCK S J, et al. Topology of superoxide production from different sites in the mitochondrial electron transport chain[J]. J Biol Chem, 2002, 277(47): 44784 - 44790.
[33] 牛文民, 刘智斌, 杨晓航, 等. 嗅三针疗法对 AD 大鼠海马 ChAT 和 SOD 活性的影响[J]. 陕西中医学院学报, 2013, 36(6): 93 - 95.
[34] RUTKAI I, MERDZO I, WUNNAVA S V, et al. Cerebrovascular function and mitochondrial bioenergetics after ischemia - reperfusion in male rats[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2019, 39(6): 1056 - 1068.
[35] LEE M J, JANG Y, HAN J, et al. Endothelial - specific *Crif*1 deletion induces BBB maturation and disruption *via* the alteration of actin dynamics by impaired mitochondrial respiration[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2020, 40(7): 1546 - 1561.
[36] SHU L, CHEN B, CHEN B, et al. Brain ischemic insult induces cofilin rod formation leading to synaptic dysfunction in neurons[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2019, 39(11): 2181 - 2195.
[37] FLORENTZ C, SOHM B, TRYOEN - TÓTH P, et al. Human mitochondrial tRNAs in health and disease[J]. Cell Mol Life Sci, 2003, 60(7): 1356 - 1375.
[38] ZHANG Q, RAOOF M, CHEN Y, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury[J]. Nature, 2010, 464(7285): 104 - 107.
[39] MANCZAK M, CALKINS M J, REDDY P H. Impaired mitochondrial dynamics and abnormal interaction of amyloid beta with mitochondrial protein Drp1 in neurons from patients with Alzheimer's disease: implications for neuronal damage[J]. Hum Mol Genet, 2011, 20(13): 2495 - 2509.
[40] LIESA M, PALACÍN M, ZORZANO A. Mitochondrial dynamics in mammalian health and disease[J]. Physiol Rev, 2009, 89(3): 799 - 845.
[41] BURTÉ F, CARELLI V, CHINNERY P F, et al. Disturbed mitochondrial dynamics and neurodegenerative disorders[J]. Nat Rev Neurol, 2015, 11(1): 11 - 24.
[42] MOZDY A D, MCCAFFERY J M, SHAW J M. Dnm1p GTPase - mediated mitochondrial fission is a multi - step process requiring the novel integral membrane component Fis1p[J]. J Cell Biol, 2000, 151(2): 367 - 380.
[43] SHIRIHAI O S, SONG M S, DORN G W. How mitochondrial dynamism orchestrates mitophagy[J]. Circ Res, 2015, 116(11): 1835 - 1849.
[44] 李雅悦, 李广诚, 朱宏, 等. 针刺对阿尔茨海默病模型小鼠行为学及线粒体分裂蛋白 1、融合蛋白 1 表达和超微结构的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(2): 59 - 64.
[45] 罗磊, 孙国杰, 杜艳军. "益肾调督"针灸法对阿尔茨海默病大鼠海马神经元线粒体动力学相关蛋白的影响[J]. 针刺研究, 2015, 40(4): 270 - 274.
[46] OLIVER D, REDDY P H. Dynamics of dynamin - related protein 1 in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases[J]. Cells, 2019, 8(9): 961.
[47] GIACOMELLO M, PYAKUREL A, GLYTSOU C, et al. The cell biology of mitochondrial membrane dynamics[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(4): 204 - 224.
[48] CHUN Y, KIM J. Autophagy: an essential degradation program for cellular homeostasis and life[J]. Cells, 2018, 7(12): 278.
[49] HUANG E, QU D B, HUANG T W, et al. PINK1 - mediated phosphorylation of LETM1 regulates mitochondrial calcium transport and protects neurons against mitochondrial stress[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 1399.
[50] LEMASTERS J J. Variants of mitochondrial autophagy: Types 1 and 2 mitophagy and micromitophagy (Type 3)[J]. Redox Biol, 2014, 2: 749 - 754.
[51] KLIONSKY D J. Autophagy revisited: a conversation with Christian de duve[J]. Autophagy, 2008, 4(6): 740 - 743.
[52] CHEN Y, DORN G W. PINK1 - phosphorylated mitofusin 2 is a Parkin receptor for culling damaged mitochondria[J]. Science, 2013, 340(6131): 471 - 475.
[53] NIEMI N M, FRIEDMAN J R. Coordinating BNIP3/NIX - mediated mitophagy in space and time[J]. Biochem Soc Trans, 2024, 52(5): 1969 - 1979.
[54] CHEN G, HAN Z, FENG D, et al. A regulatory signaling loop comprising the PGAM5 phosphatase and CK2 controls receptor - mediated mitophagy[J]. Mol Cell, 2014, 54(3): 362 - 377.
[55] 吴海洋, 刘秀秀, 王颖, 等. 通督调神针刺对帕金森病模型小鼠线粒体自噬水平和多巴胺含量的影响[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(6): 1496 - 1500.
[56] HSU W T, CHEN Y H, YANG H B, et al. Electroacupuncture improves motor symptoms of Parkinson's disease and promotes neuronal autophagy activity in mouse brain[J]. Am J Chin Med, 2020, 48(7): 1651 - 1669.
[57] 李赵龙, 王旭, 任路. 基于"肾脑相济"理论的电针疗法对 SAMP8 小鼠海马内线粒体自噬相关蛋白 LC3 - Ⅱ及 Bnip3 表达的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(2): 407 - 409, 446.
[58] HUANG Y Y, ZHOU Z Y, ZHANG J, et al. lncRNA MALAT1 participates in metformin inhibiting the proliferation of breast cancer cell[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(15): 7135 - 7145.
[59] JOZA N, SUSIN S A, DAUGAS E, et al. Essential role of the mitochondrial apoptosis - inducing factor in programmed cell death [J]. Nature, 2001, 410(6828): 549 - 554.
[60] LIU F T, NEWLAND A C, JIA L. Bax conformational change is a crucial step for *PUMA* - mediated apoptosis in human leukemia[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 310(3): 956 - 962.
[61] 刘智斌, 牛文民, 杨晓航, 等. "嗅三针"对阿尔茨海默病大鼠海马 Bcl - 2 和 Bax 表达的干预效应[J]. 针刺研究, 2011, 36(1): 7 - 11.
[62] 陈英华, 郝志平. 针刺四神聪、风池穴对血管性痴呆大鼠海马区 Bcl - 2、bax 表达影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(1): 24 - 26.
[63] 黄锐, 龚鑫, 倪进忠, 等. 针药结合对阿尔茨海默病大鼠海马区 Bcl - 2 和 Bax 蛋白表达的影响[J]. 中国针灸, 2019, 39(4): 397 - 402.
[64] PALIKARAS K, LIONAKI E, TAVERNARAKIS N. Mechanisms of mitophagy in cellular homeostasis, physiology and pathology[J]. Nat Cell Biol, 2018, 20(9): 1013 - 1022.