XXXX DOI:

# 基于Nrf2信号通路的针刺效应研究进展

王 雯,侯雨君,叶江南,曾伟健,董 航,邹青蓝,刘梦瑶,文思颖,姚俊鹏,李 瑛
(成都中医药大学针灸推拿学院,成都 610075)

【摘 要】核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2,Nrf2)信号通路是调控细胞抗氧化防御、抗炎、程序性死亡及代谢稳态的核心枢纽。近年来研究表明,针刺能有效激活Nrf2通路,通过调控下游靶基因,抑制氧化应激与炎症,并影响铁死亡、凋亡、焦亡、自噬及线粒体功能等多种细胞过程,从而在神经、心血管、消化等多系统疾病中发挥保护作用。本文综述了近10年来针刺基于Nrf2通路的研究进展,揭示了其"异病同治"的共性分子机制,并探讨了当前研究在临床转化、参数标准化及上游机制解析方面的不足。未来研究需结合多组学与严谨的临床试验,深入阐明针刺调控Nrf2的系统生物学基础,推动针灸的现代化发展。

【关键词】针刺;Nrf2信号通路;针刺效应;研究进展
【中图分类号】R245 【文献标志码】A

# Research advances in the effect of acupuncture based on the nuclear factor erythroid 2-related factor 2 signaling pathway

*Wang Wen, Hou Yujun, Ye Jiangnan, Zeng Weijian, Dong Hang, Zou Qinglan, Liu Mengyao, Wen Siying, Yao Junpeng, Li Ying*
(*School of Acupuncture and Massage, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine*)

【**Abstract**】The nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) signaling pathway is a central regulator of cellular antioxidant defense, anti-inflammatory responses, programmed cell death, and metabolic homeostasis. Recent studies have shown that acupuncture can activate the Nrf2 pathway, inhibit oxidative stress and inflammation by regulating downstream genes, and affect various cellular processes including ferroptosis, apoptosis, pyroptosis, autophagy, and mitochondrial function, thereby exerting a protective effect in neurological, cardiovascular, and digestive diseases. This article reviews the research advances in acupuncture based on the Nrf2 pathway over the past decade, reveals the common molecular mechanism of "homotherapy for heteropathy", and discusses the challenges in clinical translation, parameter standardization, and upstream mechanisms. Future studies should integrate multi-omics approaches with well-designed clinical trials to further clarify the systems biology of acupuncture in mediating the Nrf2 pathway and promote the modern development of acupuncture and moxibustion.

【**Key words**】acupuncture; nuclear factor erythroid 2-related factor 2 signaling pathway; effect of acupuncture; research advances

核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2,Nrf2)信号通路是高度保守的细胞防御机制,在抗氧化、抗炎、程序性死亡及代谢稳态中扮演关键角色[1]。近年来,针刺作为一种物理干预手段,通过激活Nrf2发挥多器官保护作用的机制日益明晰。本文综述近10年针刺调控Nrf2通路在抑制氧化应激与炎症、调控程序性死亡(铁死亡、凋亡、焦亡)、调节自噬和线粒体功能以及影响免疫细胞极化等方面的研究,旨在阐明针刺-Nrf2通路在疾病防治中的作用,为相关研究与临床实践提供新视角。

作者介绍:王 雯,Email:1158001145@qq.com,
研究方向:针灸治疗胃肠病的效应及其机制。
通信作者:李 瑛,Email:liying@cdutcm.edu.cn。

基金项目:国家重点研发计划资助项目(编号:2022YFC3500604);
国家自然科学基金青年基金资助项目(编号:82405582);
成都中医药大学"杏林学者"团队专项资助项目(编号:XKTD2022008)。

## 1 Nrf2信号通路介绍

1994年,Moi P等[2]首次克隆Nrf2,后证实其为细胞抗氧化反应核心调控因子[3]。Nrf2可被多种外部刺激激活,为针刺作用提供了基础。

Nrf2调控主要包括Kelch样ECH关联蛋白1(Kelch-like ECH-associated protein 1,Keap1)依赖途径和非Keap1依赖两类机制。Keap1依赖通路中,Keap1在静息时促进Nrf2泛素化降解;氧化应激等刺激可改变Keap1构象,使Nrf2积累并核转位,启动保护基因转录[4]。针刺引发的局部微环境变化可能触发该过程。

非Keap1依赖机制涉及多条可直接调控Nrf2的激酶通路，包括蛋白激酶C（protein kinase C，PKC）、磷脂酰肌醇3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）/Akt激酶（protein kinase B2，Akt）、细胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase，ERK）、p38丝裂原活化蛋白激酶（p38 mitogen-activated protein kinase，p38 MAPK）及AMP活化蛋白激酶（AMP-activated protein kinase，AMPK）等，均可通过磷酸化直接增强Nrf2的稳定性和转录活性，这些激酶已被证实是针刺调控Nrf2的重要上游靶点[5-8]。自噬衔接蛋白p62/SQSTM1（sequestosome 1，p62/SQSTM1）亦可竞争性结合Keap1，并促使其自噬降解，间接激活Nrf2，形成正反馈，这也为针刺通过调节自噬流精细调控Nrf2通路提供了另一潜在机制[9-10]。另外，表观遗传机制如DNA甲基化、组蛋白修饰和非编码RNA等，也可调控Nrf2活性[1]。

Nrf2激活后通过抗氧化反应元件（antioxidant response element，ARE）驱动血红素加氧酶-1（heme oxygenase 1，HO-1）、醌氧化还原酶-1（quinone oxidoreductase 1，NQO1）等下游基因表达，形成协同防御体系[11]。综上，Keap1感应模块、上游激酶及p62反馈环路等均可响应针刺刺激。本文基于这些节点阐述针刺调控Nrf2在多种疾病模型中的细胞保护机制。见图1。

## 2 针刺通过调控Nrf2通路介导的细胞过程发挥疾病治疗作用

大量研究表明，针刺可通过激活Nrf2信号通路，调控多种细胞防御过程，其治疗作用主要体现在抑制细胞程序性死亡、调节自噬与线粒体功能、影响细胞极化与活化，及直接抗炎抗氧化等方面。

### 2.1 抑制细胞程序性死亡

细胞程序性死亡失衡是众多疾病的共同病理基础。针刺通过激活Nrf2，可有效抑制铁死亡、凋亡和焦亡等关键病理性细胞死亡形式。

2.1.1 铁死亡 铁死亡是一种铁依赖性的、以脂质过氧化物蓄积为特征的调节性细胞死亡[12]。Nrf2可通过转录调控溶质载体家族7成员11（solute carrier family 7 member 11，SLC7A11）、谷胱甘肽过氧化物酶4（glutathione peroxidase 4，GPX4）和铁蛋白重链1（ferritin heavy chain 1，FTH1）等因子，在其中扮演核心角色[13]。多项研究证实针刺可激活Nrf2信号轴，在多系统疾病中发挥显著的抗铁死亡效应。

在神经系统中，Wang M等[14]在帕金森病（Parkinson's disease，PD）模型中发现，电针（electroacupuncture，EA）通过激活Nrf2/SLC7A11/GPX4轴，减轻多巴胺能神经元损伤。类似地，在脑缺血再灌注损伤（cerebral ischemia-reperfusion injury，CIRI）模型中，Zhu W等[15]研究证实，EA能促进Nrf2核转位，通过激活相同通路减轻脑损伤，此效应被Nrf2抑制剂阻断。该研究在分子机制深度和检测技术精确性方面具有优势，提供了从基因转录到功能蛋白的完整证据链；Yang XC等[16]补充揭示了Nrf2磷酸化调控及FTH1变化，并进行了更全面的行为学评估。两项研究共同强化了EA通过Nrf2/SLC7A11/GPX4轴抑制铁死亡治疗CIRI的机制。江娜等[17]、Pu YP等[18]、张安邦等[19]亦证实，针刺通过增强Nrf2表达抑制炎症、氧化应激与铁死亡，从而改善缺血性卒中（ischemic stroke，IS）。Pu YP等[18]强调EA预处理的保护作用，且除铁死亡外，还涉及细胞焦亡及凋亡的抑制，但缺乏抑制剂验证；张安邦等[19]提出EA不仅可以抑制铁死亡，还可能通过调节肠-脑轴，重塑肠道菌群，协同改善脑损伤。此外，在阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）[9]、脑出血（intracerebral hemorrhage，ICH）[10]及术后认知功能障碍（postoperative cognitive dysfunction，POCD）[20]等模型中，EA或头针均可通过p62/Keap1/Nrf2或糖原合酶激酶3β（glycogen synthase kinase-3β，GSK-3β）/Nrf2等通路，抑制神经元铁死亡。与前通路类似，邱伟彤等[21]运用细胞实验，进一步证明，EA血清可调控GSK-3β/Nrf2信号轴发挥保护作用。另外，针刺还可通过激活Nrf2通路抑制铁死亡，改善血管性痴呆（vascular dementia，VD）[22]症状。

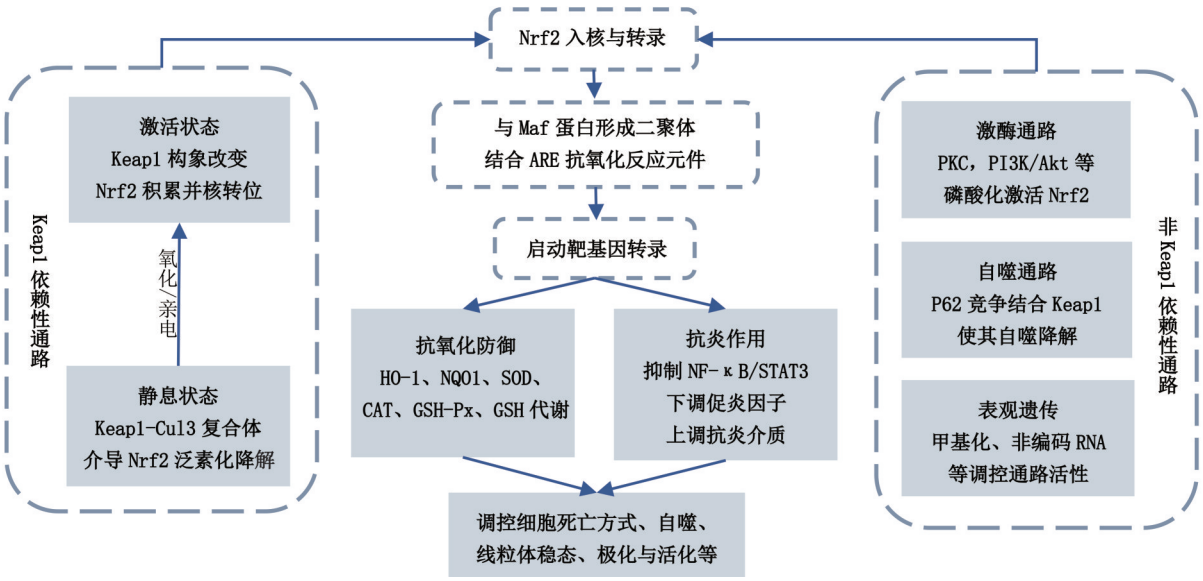



图1 Nrf2信号通路的激活机制及其核心功能图

针对慢性炎性疼痛与抑郁共病(chronic inflammatory pain and depression comorbidity, CIPDC), Liu GH等[23]指出, EA通过激活Nrf2通路,上调FTH1/铁蛋白轻链(ferritin light chain, FTL)、胱氨酸/谷氨酸反向转运蛋白轻链(cystine/glutamate antiporter light chain, xCT)、GPX4,下调链酯酰辅酶合成酶4(acyl-CoA synthetase long chain family member 4, ACSL4)、溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3(lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3)、脂氧合酶(lipoxygenase, LOX),并逆转铁离子($Fe^{2+}$)蓄积与脂质过氧化,显著改善CIPDC;其效应被铁死亡激活剂与Nrf2抑制剂完全逆转,明确了EA的Nrf2依赖机制。Xue CC等[24]报道,EA可通过激活Nrf2抑制脊髓神经元铁死亡缓解神经性疼痛(neuropathic pain, NP),但存在Nrf2非依赖机制的可能。此外,Shen JL等[25]在抑郁症模型中揭示了针刺通过沉默信息调节因子1(silent information regulators 1, Sirt1)/Nrf2/HO-1/GPX4信号轴减轻铁死亡与神经炎症的潜力。该研究将手针与穴位埋线进行疗效对比,得出穴位埋线疗效不及针刺,但未对深入机制进行探究,且缺乏对Sirt1/Nrf2交互作用的直接调控验证。

在心血管系统疾病中,心肌细胞铁死亡是心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI)的关键致病环节[26]。Li X等[27]与蒋志明等[28]均证实,EA可通过激活Nrf2/HO-1通路抑制铁死亡,发挥心脏保护作用。蒋志明等[28]聚焦"心经"特定穴("神门""通里")干预急性心肌缺血(acute myocardial ischemia, AMI),进一步揭示了ACSL4的下调;Li X等[27]则选用"内关"穴干预MIRI模型,应用心脏磁共振成像定量评估心肌铁沉积,提高了证据的精确性。

在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)[29]和哮喘[30]模型中,EA同样被证实可通过激活Nrf2通路,下调促铁死亡因子,修复组织损伤。见表1。

**表1 针刺调控Nrf2抑制铁死亡**

| 参考文献 | 疾病 | 检测部位 | 针刺手法 | 穴位 | 具体操作 | 主要研究结果 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Wang M等[14] | PD | 黑质 | EA | 百会、风府 | 1 mA, 5 Hz, 30 min/次, 连续12 d | ↑Nrf2核转位, ↑SLC7A11/GPX4/FTH1, ↑谷胱甘肽(glutathione, GSH), ↓$Fe^{2+}$/丙二醛(malondialdehyde, MDA) |
| Zhu W等[15] | IS/CIRI | 脑组织 | EA | 内关、水沟、三阴交、百会 | 2/100 Hz, 2~4 V, 0.5~1.5 mA, 连续波, 30 min/次, 1次/d, 连续7 d | ↑Nrf2核转位, ↑SLC7A11/GPX4, ↑GSH/SOD, ↑还原型辅酶Ⅱ/氧化型辅酶Ⅱ(NADPH/$NADP^+$)比值, ↓$Fe^{2+}$/MDA |
| Yang XC等[16] | | | EA | 曲池、百会、大椎、内关 | 2 mA, 2 Hz, 疏密波, 30 min/次, 1次/d, 连续7 d | ↑Nrf2核转位、磷酸化, ↑HO-1, ↑SLC7A11/GPX4/FTH1, ↑超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD), ↓$Fe^{2+}$/活性氧(reactive oxygen, ROS)/MDA |
| 江娜等[17] | | | 手针 | 百会、大椎、风池、足三里、三阴交、阳陵泉 | 留针25 min, 1次/d, 连续8 d | ↓Keap1, ↑Nrf2核转位, ↑HO-1, ↑SLC7A11/GPX4, ↑谷胱甘肽过氧化酶(Glutathione peroxidase, GSH-Px), ↓环氧化酶2(cyclooxygenase-2, COX2)/$Fe^{2+}$/MDA/4-羟基壬烯醛(4-hydroxynonenal, 4-HNE) |
| Pu YP等[18] | | | EA | 百会、大椎、水沟 | 2/15 Hz, 1 mA, 30 min/d, 连续5 d | ↓Keap1, ↑Nrf2核转位, ↑HO-1/NQO1, ↑SLC7A11/GPX4, ↑GSH, ↓$Fe^{2+}$/MDA/脂质过氧化物(lipid peroxide, LPO)/ROS |
| 张安邦等[19] | | | EA | 百会、患侧足三里 | 2/15 Hz, 波宽0.5 ms, 疏密波, 1 mA, 以大鼠局部肌肉轻微颤动为度, 30 min/次, 1次/d, 连续3 d | ↑Nrf2, ↑HO-1, ↑SLC7A11/GPX4, ↑SOD, ↓MDA/ROS |
| Chen Y等[9] | AD | 海马组织 | EA | 百会、印堂、水沟 | 进针0.3 cm, 2 Hz、2 V, 疏密波, 小鼠头部轻微震颤为度, 15 min/次, 1次/d, 连续28 d | ↑p62, ↑Nrf2核转位, ↓Keap1, ↑膜铁转运蛋白1, ↑GPX4, ↑SOD, ↓$Fe^{2+}$/MDA/COX2 |
| Li MY等[10] | ICH | 脑组织 | 头针 | 百会透曲鬓 | 进针15 mm, 每5 min行针1次, 频率为(180±20) r/min, 30 min/次, 1次/d, 连续7 d | ↑p62, ↑Nrf2核转位, ↓Keap1, ↑GPX4/FTH1, ↓$Fe^{2+}$/MDA |
| Zhang XQ等[20] | POCD | 海马组织 | EA | 百会 | 0.5 mA, 2 Hz, 20 min/次, 2次/d, 连续7 d | ↑谷氧还蛋白-1, ↑p-GSK-3β, ↑Nrf2, ↑HO-1, ↑GPX4/SLC7A11/FTH1, ↓转铁蛋白受体1(transferrin receptor 1, TFR1), ↓$Fe^{2+}$/MDA, ↑GSH |
| 谢紫薇等[22] | VD | 海马组织 | EA | 百会、大椎、肾俞 | 疏密波, 10/50 Hz, 以大鼠针刺局部出现轻微抖动为宜, 1次/d, 30 min/次, 连续6 d, 休息1 d, 持续4周 | ↑Nrf2, ↑GPX4, ↓$Fe^{2+}$/MDA, ↑GSH |
| Liu GH等[23] | CIPDC | 海马组织 | 手针、EA | 印堂、百会、合谷、太冲 | 印堂和百会进针2 mm, 30 min/次, 每15 min手动行针1次; 合谷和太冲使用EA, 1 mA, 2/10 Hz, 交替进行, 30 min/次, 连续14 d | ↑Nrf2核转位, ↑FTH1/FTL, ↑xCT(SLC7A11)/GPX4, ↓ACSL4/LPCAT3/LOX, ↓$Fe^{2+}$/ROS/MDA, ↑GSH |

续表1

| 参考文献 | 疾病 | 检测部位 | 针刺手法 | 穴位 | 具体操作 | 主要研究结果 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Xue CC等[24] | NP | 脊髓组织 | EA | 足三里、百会 | 1 mA，2 Hz，30 min/次，连续14 d | ↑ Nrf2，↓ Keap1，↑ xCT（SLC7A11）/GPX4/FTH1，↓ ACSL4，↓ $Fe^{2+}$/MDA，↑ SOD |
| Shen JL等[25] | 抑郁症 | 海马组织、血清 | 手针、穴位埋线 | 上星、风府 | 每隔1 d给予针刺，深度5 mm，角度15°，连续28 d | ↑ Sirt1/Nrf2/HO-1/GPX4，↓ $Fe^{2+}$/MDA，↑ SOD/GSH/GSH-Px |
| Li X等[27] | MIRI | 心脏组织、血清 | EA | 内关 | 2 Hz，连续波，小鼠前肢或尾巴轻微抽搐为度，20 min/次，连续7 d | ↑ Nrf2核转位，↑ HO-1，↑ GPX4，↓ $Fe^{2+}$/MDA/ROS |
| 蒋志明等[28] | AMI | 心肌组织 | EA | 神门、通里 | 疏密波，2/100 Hz，以大鼠肢体抖动为度，20 min/次，1次/d，共7 d | ↑ Nrf2/HO-1，↑ GPX4/FTH1，↑ GSH，↓ ACSL4，↓ $Fe^{2+}$ |
| Yang YH等[29] | IBD | 结肠组织、血清 | EA | 天枢、大肠俞 | 0.5~1.0 mA，2/15 Hz，疏密波，10 min/次，1次/d，连续4周 | ↑ Nrf2/HO-1，↑ GPX4/SLC7A11/FTH1，↓ TFR1 |
| 张正则等[30] | 哮喘 | 肺组织、血清 | EA | 大椎、肺俞、足三里 | 进针2~3 mm，1 mA，2/15 Hz，疏密波，30 min/次，1次/d，隔日1次，共5次 | ↑ Nrf2，↓ Keap1，↑ GPX4/SLC7A11，↓ ACSL4/TFR1，↓ $Fe^{2+}$/MDA，↑ GSH |

注：↑表示上调、促进，↓表示下调、抑制

2.1.2 抑制凋亡 细胞凋亡的过度激活是多种退行性疾病的共同特征。Nrf2可通过增强氧化防御、稳定线粒体功能等方式调控凋亡相关基因表达[31]；针刺可通过激活Nrf2，干预线粒体凋亡通路，调控B淋巴细胞瘤-2（B-cell lymphoma-2，Bcl-2）/Bcl-2相关X蛋白（Bcl-2-associated X protein，Bax）比值及半胱天冬酶（cysteine-containing aspartate-specific proteases，Caspase）级联反应，从而抑制氧化应激诱导的内源性凋亡。

在神经系统疾病中，Wang YM等[32]发现，EA可激活Sirt1/Nrf2/ARE信号轴，通过下调Bax、上调Bcl-2抑制星形胶质细胞凋亡，改善中风后失眠（post-stroke insomnia，PSI）。该研究提示Sirt1在Nrf2上游的调控作用，但其结论主要基于动物与细胞模型，临床转化有待验证，且对二者的交互作用未深入解析。在AD研究中，Weng H等[33]证实EA可通过Keap1/Nrf2通路激活抗氧化反应，同步下调Bax、Caspase-3/9，上调Bcl-2，抑制神经元凋亡并改善认知。该研究虽以经皮电刺激为主，但同样证明了EA的有效性。在抑郁症模型中，Cheng WJ等[34]研究显示针刺通过Nrf2/HO-1通路减轻海马氧化应激，逆转Bax/Bcl-2比值及Caspase-3的升高，发挥抗抑郁效应。然而，该研究部分蛋白变化无统计学差异，且缺乏Nrf2抑制剂验证。。

在非神经系统疾病中，Wang HC等[35]在糖尿病性胃轻瘫（diabetic gastric paralysis，DGP）模型中发现，EA刺激“足三里”穴可激活Nrf2/HO-1通路，改善胃动力并减轻卡哈尔间质细胞凋亡。然而该研究中Nrf2在模型组未显著升高，机制上下游关系未深入验证。在生殖系统中，黄旋等[7]指出，EA可通过Nrf2介导的抗氧化通路，调节Bax/Caspase-3与Bcl-2表达，从而抑制卵巢颗粒细胞凋亡，改善卵巢储备功能减退（diminished ovarian reserve，DOR）。

此外，EA还可通过调控ROS/Nrf2/NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3（NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3，NLRP3）、丝裂原活化蛋白激酶激酶（mitogen-activated protein kinase kinase，MEK）/ERK/Nrf2及PI3K/Akt/Nrf2等信号网络，减轻体外循环诱导的肺损伤[36]、CIRI神经元损伤[6]以及脂多糖诱导的急性肾损伤（acute kidney injury，AKI）[5]等模型中的细胞凋亡。见表2。

2.1.3 抑制焦亡 细胞焦亡是由炎性Caspase介导的程序性细胞死亡形式，与机体过度炎症密切相关[37-39]。Nrf2可通过拮抗氧化应激、抑制核因子κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB）活化，负向调控NLRP3炎症小体的激活，进而抑制焦亡通路[40]。研究表明，针刺可通过激活Nrf2在多器官损伤模型中发挥抗焦亡作用。

在神经系统中，Li CL等[41]聚焦于CIRI，发现EA可通过上调脂肪量和肥胖相关蛋白（fat mass and obesity-associated protein，FTO），降低N6-甲基腺苷（N6-methyladenosine，m6A）修饰，进而激活Nrf2并抑制NLRP3炎症小体，减少Caspase-1、白细胞介素-1β（interleukin-1β，IL-1β）和白细胞介素-18（interleukin-18，IL-18），抑制神经细胞焦亡，改善神经功能。该研究提出了“表观遗传修饰-Nrf2-焦亡”轴新机制，但未明确FTO是否直接靶向NLRP3，且检测时间点较单一。此外，张小蕾等[42]证实EA可通过调节Nrf2/NLRP3/Caspase-1轴抑制PD模型黑质区细胞焦亡，进而改善运动功能障碍。

在心血管系统中，Xia XF等[43]研究发现，EA预处理可通过激活Nrf2/HO-1通路，降低心肌组织中的ROS、MDA、Caspase-1及消皮素D-N（gasdermin D-N，GSDMD-N）等焦亡标志物，并抑制IL-1β成熟，从而改善MIRI。该效应可被Nrf2抑制剂逆转，但研究未检测核心焦亡启动信号NLRP3。

针刺的抗焦亡效应亦见于其他器官。Luo JS等[44]在机械通气相关性肺损伤（ventilator-induced lung injury，VILI）模型中发现，EA能通过激活Nrf2/HO-1信号，下调肺组织中NLRP3、凋亡相关颗粒样蛋白（apoptosis associated speck，ASC）及Caspase-1，改善肺功能，且此效应可被Nrf2抑制剂阻断。该研究的局限在于模型单一，未探讨性别差异及麻醉干扰。见表2。

表2 针刺调控Nrf2抑制凋亡与焦亡

| 功能 | 参考文献 | 疾病 | 检测部位 | 针刺手法 | 穴位 | 具体操作 | 主要研究结果 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 抑制凋亡 | Wang YM等[32] | PSI | 人血清、大鼠下丘脑 | EA | 百会、神庭、内关、神门、三阴交、足三里、太冲 | 人体：连续波，60 Hz，患者耐受为度，30 min/次，1次/d，1个疗程持续5 d，每个疗程间隔2 d，共4个疗程；大鼠：连续波，60 Hz，10 min/次，1次/d，干预连续6 d后停止1次，4周为1个疗程，共干预2个疗程 | ↑Nrf2核转位，↑HO-1/NQO1，↓Bax，↑Bcl-2，↓星形胶质细胞凋亡，↓白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）/肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-alpha，TNF-α），↓MDA，↑SOD/GSH |
| | Weng H等[33] | AD | 血清、大脑皮层、海马组织 | EA | 百会、肾俞 | 1~1.5 mA，20 Hz，连续波，20 min/d，左右交替，每周6次，持续9周 | ↓Keap1，↑Nrf2核转位，↑HO-1/NQO1，↑SOD，↓MDA，↓Bax/Caspase-3/Caspase-9，↑Bcl-2 |
| | Cheng WJ等[34] | 抑郁症 | 海马组织 | 手针 | 上星、风府 | 进针5~6 mm，20 min/次，每隔1 d接受针刺治疗，持续4周 | ↑Nrf2/HO-1，↓ROS/MDA，↓过氧化氢，↓Bax/Caspase-3，↑Bcl-2，↓海马神经元凋亡 |
| | Wang HC等[35] | DGP | 胃组织 | EA | 足三里 | 1~3 mA，低频：10 Hz，高频：100 Hz，以下肢轻微震颤为度，30 min/d，持续8周 | ↑Nrf2/HO-1，↓卡哈尔间质细胞凋亡 |
| | 黄旋等[7] | DOR | 血清、卵巢组织 | EA | 肾俞、气海、关元 | 双侧肾俞穴为1组，气海及关元为1组，交替进行，2/15 Hz，2 mA，疏密波，20 min/次，1次/d，连续干预14 d | ↑Nrf2核转位，↓Keap1，↓p-p38/p38，↓ROS/MDA，↑GSH-Px/SOD；↓Bax/Caspase-3，↑Bcl-2，↓颗粒细胞凋亡 |
| | Dhar R等[36] | 体外循环所致肺损伤 | 肺组织 | EA | 内关、合谷 | 造模前干预30 min | ↓p-Nrf2，↓ROS，↓NLRP3/caspase-1/caspase-8，↓细胞凋亡 |
| | Jin XL等[6] | IS | 脑皮质组织、血清 | EA | 百会、大椎 | 3 Hz，1~3 mA，连续波，30 min | ↑Nrf2/γ-谷氨酰半胱氨酸合酶（gamma-glutamyl cysteine synthase，γ-GCS），↑Bcl-2，↓Bax，↑谷胱甘肽还原酶，↑GSH/GSH-Px |
| | Yu JB等[5] | AKI | 肾组织 | EA | 足三里、内关 | 2/15 Hz，疏密波，15 min/次，1次/d，电流强度≤1 mA，以四肢轻微抽搐为度。在实验前连续5 d EA干预，并在整个手术过程中持续EA 6 h | ↑p-Akt，↑Nrf2核转位，↑HO-1，↑SOD，↓MDA，↓肾小管细胞凋亡 |
| 抑制焦亡 | Li CL等[41] | CIRI | 脑组织 | EA | 百会、大椎 | 2/5 Hz，1 mA，20 min/次，1次/d，连续干预7 d | ↑FTO，↓m6A修饰，↑Nrf2，↓NLRP3，↓IL-1β/IL-18，↓细胞焦亡 |
| | 张小蕾等[42] | MIRI | 心肌组织 | EA | 内关 | 2 mA，2/15 Hz，20 min/d，连续干预3 d | ↑Nrf2，↑HO-1，↓ROS/MDA，↑SOD，↓NF-κB p65，↓Caspase-1/GSDMD-N，↓IL-1β |
| | Xia XF等[43] | VILI | 支气管肺泡灌洗液、肺组织 | EA | 肺俞、足三里 | 0.3 mA，2 Hz，20 min/次，每周5次，持续2周 | ↑Nrf2核转位，↑HO-1，↓p-NF-κB p65，↓NLRP3/ASC/Caspase-1，↓IL-1β/IL-6/TNF-α/IL-18，↓MDA，↑SOD/过氧化氢酶（catalase，CAT）/GSH-Px |
| | Luo JS等[44] | PD | 血清、黑质组织 | EA | 风府、太冲、足三里 | EA正极连接“风府”，负极连接“太冲”（双侧“太冲”隔日交替连接EA）。1 mA，2 Hz，30 min/次，1次/d，连续2周 | ↑Nrf2，↓NLRP3/Caspase-1/GSDMD，↓IL-1β/IL-18 |

### 2.2 调节细胞自噬

细胞自噬是维持内环境稳态的重要降解机制，在保护与损伤中具有双重作用[45]。自噬包括巨自噬、微自噬和分子伴侣介导自噬，其中巨自噬最与针刺研究相关[46]。Nrf2既是抗氧化反应的主调控因子，亦是自噬的关键调节者，可直接转录调控多种自噬基因，协调保护性自噬的激活[47]。近年研究揭示，针刺可通过调制Nrf2-自噬轴，在多疾病模型中发挥神经保护与抗炎效应。

在神经退行性疾病中，Zhang JP等[48]发现，EA可增强PD模型小鼠Nrf2的核转位及转录活性，协同上调自噬关键基因（autophagy-related gene 7，ATG7）及微管相关蛋白1A/1B-轻链3-Ⅱ（microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3-Ⅱ，LC3-Ⅱ）的表达，并促进自噬底物p62的降解，从而发挥神经保护作用，且该效应在Nrf2基因敲除小鼠中消失。本研究若能联合使用自噬抑制剂进行反向验证，将使机制论证更为严密。

在炎症性肠病中，陈立铭等[49]在克罗恩病（Crohn's disease，CD）模型中发现，EA能够通过激活Nrf2信号，调控结肠组织自噬流，表现为p62表达升高及LC3-Ⅱ表达降低；并同时抑制黑色素瘤缺失因子2（absent in melanoma 2，AIM2）炎

症小体通路的过度激活，从而缓解肠道炎症。本研究创新性揭示EA通过调节AIM2炎症小体与自噬交互作用缓解结肠炎，但因未采用遗传干预手段，其因果关系仍需进一步验证。见表3。

2.3 改善线粒体功能

线粒体是细胞能量代谢与信号调控的核心，其功能完整性对细胞与组织稳态至关重要。Nrf2通过调控抗氧化基因维持线粒体氧化还原平衡，并影响线粒体生物合成、动力学及线粒体自噬[8,50]。研究表明，针刺可通过激活Nrf2及其上游调控因子，多维度改善疾病状态下的线粒体功能障碍。

2.3.1 能量代谢 在能量代谢方面，Guo KX等[8]针对CIRI的研究发现，针刺可激活AMPK/过氧化物酶体增殖受体γ辅激活因子α（peroxisome proliferator activated receptor-γ co-activation factor-1α，PGC-1α）轴。PGC-1α可诱导线粒体生物合成，并作为上游调控因子促进Nrf2的表达与核转位，进而增加三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）生成并抑制ROS积累，重建脑能量代谢稳态。激动剂及拮抗剂实验进一步确证了AMPK该通路中的关键作用。

2.3.2 自噬 在线粒体自噬方面，吴梦玲等[51]在绝经后骨质疏松症（postmenopausal osteoporosis，PMOP）模型中发现，EA联合药物可激活Nrf2/PTEN诱导激酶1（PTEN-induced kinase 1，PINK1）通路，增强线粒体自噬（LC3 Ⅱ/Ⅰ比值升高、p62下降），改善骨代谢与线粒体超微结构。研究提示EA可通过Nrf2/PINK1轴促进受损线粒体清除，但对E3泛素连接酶等关键节点的验证不足。

2.3.3 动力学 在线粒体动力学方面，张艳琳等[52]的研究对MIRI进行了深入阐释。研究发现，EA预处理通过激活AMPK/Nrf2信号通路，协调线粒体分裂与融合：下调动力相关蛋白1（dynamin-related protein 1，DRP1）、线粒体裂变蛋白1（fission 1，FIS1）及线粒体裂变因子（mitochondrial fission factor，MFF）；并上调线粒体融合蛋白1/2（mitofusin 1/2，MFN1/2）及视神经萎缩蛋白1（optic atrophy1，OPA1），从而维持线粒体网络稳态，保护心肌细胞。见表4。

2.4 调控免疫细胞极化与活化

固有免疫细胞（如小胶质细胞、巨噬细胞）具有高度可塑性，其极化与活化状态决定其在维持中枢稳态或驱动炎症中的作用。Nrf2依托于其抗氧化与抗炎效应，可促进免疫细胞向M2型（抗炎/修复）极化、抑制M1型（促炎）极化并遏制其过度活化。研究表明，针刺是调控这一过程的有效策略。

2.4.1 极化 在调控细胞极化方面，Xiao YQ等[53]在IS模型中发现，EA能通过激活Nrf2/HO-1通路，显著降低小胶质细胞M1型标志物并升高M2型标志物，从而改善神经功能；该效应可被HO-1抑制剂完全阻断。同样，Lin BB等[54]研究表明，EA可通过抑制嘌呤能离子通道型受体7（purinergic ligand-gatedion channel 7 receptor，P2X7R），进而上调Nrf2并下调NLRP3，促进小胶质细胞M2极化，从而改善卒中后认知障碍（post stroke cognitive impairment，PSCI）。Song SN等[55]在溃疡性结肠炎（ulcerative colitis，UC）模型中也证实，EA可抑制NLRP3/IL-1β并激活Nrf2/HO-1，促使结肠巨噬细胞向M2型极化，减轻肠道炎症。

2.4.2 活化 在抑制细胞过度活化方面，Luo WG等[56]研究发现，EA通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体γ（peroxisome proliferator-activated receptor γ，PPARγ）/Nrf2/γ-GCS信号通路、抑制ICH后小胶质细胞异常活化。Wang XR等[57]的研究提供了更为直接的证据：在VD模型中，针刺能促进海马Nrf2核转位并抑制小胶质细胞的过度活化，且该效应在

**表3 针刺调控Nrf2调节细胞自噬**

| 参考文献 | 疾病 | 检测部位 | 针刺手法 | 穴位 | 具体操作 | 主要研究结果 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Zhang JP等[48] | PD | 黑质组织、纹状体组织 | EA | 百会、太冲 | 2 Hz，断续波，以小鼠头足轻微颤抖且安静无挣扎为强度。电极连接到百会和单侧太冲，每日左右交替，20 min/次，连续干预2周 | ↑ Nrf2核转位，↓ Keap1，↑ ATG7/LC3-Ⅱ，↓ p62，↑ 自噬体/溶酶体 |
| 陈立铭等[49] | CD | 血清、结肠组织 | EA | 气海、天枢 | 2 mA，2/50 Hz，20 min/次，1次/d，共7 d | ↑ Nrf2，↑ p62，↓ LC3-Ⅱ，↓ AIM2，↓ ASC，↓ Caspase-1，↓ IL-18 |

**表4 针刺调控Nrf2改善线粒体功能**

| 功能 | 参考文献 | 疾病 | 检测部位 | 针刺手法 | 穴位 | 具体操作 | 主要研究结果 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 能量代谢 | Guo KX等[8] | IS/CIRI | 脑组织 | 手针 | 风府、百会、风池、足三里、曲池 | 20 min/次，1次/d，持续1周 | ↑ p-AMPK/PGC-1α，↑ Nrf2，↑ 线粒体转录因子A（mitochondrial transcription factor A，TFAM）/解偶联蛋白2，↑ ATP，↑ 线粒体复合体Ⅰ，↓ NADPH氧化酶（NADPH oxidase，NOX） |
| 自噬 | 吴梦玲等[51] | PMOP | 股骨、胫骨 | EA | 太溪、命门、足三里、大杼 | 连续波，频率2 Hz，以大鼠穴位周围肌肉出现节律性震颤为度，20 min/次，5次/周，持续12周 | ↑ Nrf2，↑ PINK1，↑ LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ比值，↓ P62，改善线粒体超微结构 |
| 动力学-融合与分裂 | 张艳琳等[52] | MIRI | 心肌组织 | EA | 内关、足三里、关元 | 同侧内关和足三里接同一组电极，关元与关元旁5 mm处加刺一针接同一组电极，连续波，2 Hz，1 mA，20 min/次，1次/d，持续7 d | ↑ p-AMPK/AMPK，↑ Nrf2，↓ p-DRP1/DRP1，↓ 电压依赖性阴离子通道1，↓ MFF/FIS1，↑ MFN1/MFN2/OPA1，改善线粒体超微结构 |

Nrf2基因敲除小鼠中完全消失。冯梦等[58]证实，通督启神法EA可上调Sirt1/Nrf2，同时抑制小胶质细胞和星形胶质细胞活化，改善小鼠CIRI所致认知功能损伤。Li XJ等[59]针对Ⅰ型复杂区域疼痛综合征（complex regional pain syndrome，CRPS-Ⅰ）的研究显示，EA通过增强Nrf2的表达，抑制脊髓胶质细胞的过度活化，改善痛觉超敏。见表5。

2.5 其他保护效应

2.5.1 缓解毒性反应 在拮抗毒性反应方面，Wang FJ等[60]探讨了EA对奥沙利铂所致周围神经病变（oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity，OIPN）的作用，发现其机制与上调背根神经节中Nrf2/HO-1表达，并同步下调疼痛相关瞬时受体电位香草素通道蛋白密切相关，但该研究缺乏Nrf2基因干预实验直接验证因果性及阳性药物对照。与之类似，Yu Y等[61]在庆大霉素诱导的耳毒性模型中证实，针刺可通过激活耳蜗Nrf2信号通路，减轻氧化应激及毛细胞损伤，从而改善听力。

2.5.2 改善骨骼肌萎缩 在改善组织萎缩方面，针刺通过调制Nrf2相关信号缓解骨骼肌退变。邱玮等[62]将“治痿独取阳明”与p38 MAPK/Nrf2机制关联。该团队在失神经骨骼肌萎缩模型中发现，EA干预可介导p38 MAPK/Nrf2信号通路，上调Nrf2/HO-1活性，综合抑制氧化应激、炎症与蛋白降解。与之类似，张小琴等[63]在膝关节骨关节炎（knee osteoarthritis，KOA）模型中发现，针刺能通过激活Sirt1/Nrf2/TFAM通路，并抑制肌肉环指蛋白1（muscle ring-finger protein 1，MuRF1）介导的蛋白降解，从而改善腓肠肌线粒体结构及萎缩相关蛋白表达。见表6。

2.5.3 抗炎症与氧化应激 抗炎与抗氧化是Nrf2介导的核心功能，本部分总结未涉及其他特殊细胞形式的针刺抗炎抗氧化研究。

在神经系统疾病中，Wang W等[64]研究发现，在糖尿病性脑病（diabetic encephalopathy，DE）中，EA可特异性激活海马Nrf2/HO-1通路，减轻氧化损伤。在自闭症谱系障碍（autism spectrum disorder，ASD）中，Zhao YH等[65]证实EA促进Nrf2核转位及下游抗氧化酶表达，且该效应在Nrf2敲低后消失。此外在脊髓损伤（spinal cord injury，SCI）[66]、PD[67-68]、CIRI[69]、缺氧缺血脑损伤（hypoxic-ischemic brain injury，HIBI）[70]、NP[71-72]、创伤后应激障碍（Post-traumatic stress disorder，PTSD）[73]及抑郁症[74-75]等多种模型中，针刺均被证明可通过调控Nrf2信号发挥抗炎、抗氧化作用。

在脏器缺血再灌注损伤中，Jiang HC等[76]研究揭示了EA可通过迷走神经依赖性地激活肝脏Nrf2通路，减轻肝缺血/再灌注损伤。与之类似，针对心肌[77]、肢体缺血再灌注诱导的肺损伤[78]、肾损伤[79]等研究均表明，针刺可通过Nrf2通路发挥保护作用。

此外，在类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）[80]、内毒素休克诱导的急性肺损伤[81]、少弱精子症（oligoasthenozoospermia，OAT）[82]、早发性卵巢功能不全（premature ovarian insufficiency，POI）[83]、DOR[84]、雄激素缺乏综合征（partial androgen deficiency in the aging male，PADAM）[85]、腰椎间盘退变（intervertebral disc degeneration，IVDD）[86]、深静脉血栓（deep venous thrombosis，DVT）[87]等多种疾病模型中，调控Nrf2通路亦是针刺减轻组织氧化损伤与炎症和重要分子基础。见表7。

**表5 针刺调控Nrf2调节细胞极化与活化**

| 功能 | 参考文献 | 疾病 | 检测部位 | 针刺手法 | 穴位 | 具体操作 | 主要研究结果 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 细胞极化 | Xiao YQ等[53] 2025 | IS/CIRI | 脑组织、海马组织、血清 | EA | 百会、神庭 | 6 V，1~20 Hz，疏密波，30 min/次，1次/d，连续14 d | ↑Nrf2核转位，↑HO-1，↑小胶质细胞M2极化，↓M1极化，↑白细胞介素-4/10（interleukin-4/10，IL-4/10），↓TNF-α/IL-1β |
| | Lin BB等[54] 2024 | PSCI | 海马组织 | EA | 百会、神庭 | 30 min/次，1次/d，连续7 d | ↓P2X7R，↑Nrf2，↓NLRP3，↑小胶质细胞M2极化，↓M1极化，↑IL-4/IL-10，↓IL-1β/IL-6，↓ROS/MDA，↑SOD |
| | Song SN等[55] 2019 | UC | 结肠组织 | EA | 足三里 | 高频EA治疗：100 Hz，1 mA；低频EA治疗：10 Hz，1 mA。30 min/次，1次/d，连续7 d | ↑Nrf2/HO-1，↓NLRP3/caspase-1/IL-1β，↓巨噬细胞M1极化，↑M2极化，↓IL-1β/TNF-α/IL-6/白细胞介素-12/白细胞介素17，↑IL-10 |
| 细胞活化 | Luo WG等[56] 2024 | ICH | 脑组织 | EA | 曲池、足三里 | 100 Hz，1~3 mA，以大鼠四肢轻微摇晃为度，30 min/次，1次/d，连续7 d | ↑PPARγ/Nrf2/γ-GCS，↓ROS，↓TNF-α；↓小胶质细胞活化 |
| | Wang XR等[57] 2015 | VD | 海马组织 | 手针 | 百会、足三里 | 1 min/次，连续进行2周，期间休息1 d | ↑Nrf2核转位，↑HO-1/NQO1，↓ROS，↓小胶质细胞活化，↓神经元死亡 |
| | 冯梦等[58] 2025 | IS | 脑组织 | EA | 百会、印堂、人中 | 2 Hz，2 V，0.1 mA，随后点刺人中穴，20 min/d，1次/d，连续15 d | ↑Sirt1/Nrf2/HO-1，↑SOD/GSH，↓小胶质细胞活化，↓星形胶质细胞活化 |
| | Li XJ等[59] 2022 | CRPS-Ⅰ | 患侧后爪皮肤组织 | EA | 足三里、昆仑 | 0.5~1.5 mA，2/100 Hz，30 min/次，持续7 d | ↑Nrf2，↑SOD/GSH，↓$H_2O_2$/MDA/4-HNE，↓8-羟基鸟苷，↓脊髓小胶质细胞活化，↓星形胶质细胞活化，↓TNF-α/IL-1β |

表6 针刺调控Nrf2缓解毒性反应及改善骨骼肌萎缩

| 功能 | 参考文献 | 疾病 | 检测部位 | 针刺手法 | 穴位 | 具体操作 | 主要研究结果 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 毒性反应 | Wang FJ等[60] | OIPN | L4-L5背根神经节 | EA | 足三里 | 2 Hz,1 mA,30 min/次,连续14 d | ↑Nrf2/HO-1,↓瞬时受体电位香草素受体1/瞬时受体电位锚蛋白受体1/瞬时受体电位褪黑素受体8 |
| | Yu Y等[61] | 大霉素诱导的耳毒性 | 耳蜗组织、血清 | 手针 | 听宫、听会、翳风 | 10 min/次,连续10 d | ↑Nrf2/HO-1/NQO1,↑SOD/GSH,↓MDA |
| 骨骼肌萎缩 | 邱玮等[62] | 失神经骨骼肌萎缩 | 腓肠肌组织 | EA | 右侧足三里及环跳 | 连续波,2 Hz,1 m A,以大鼠右下肢稍震颤为宜,15 min/次,1次/d,每周6次,共3周 | ↑Nrf2/HO-1,↑SOD,↓MDA,↓p-p38 MAPK,↓MuRF1,↓肌萎缩F-box蛋白,↓IL-6/IL-1β/TNF-α |
| | 张小琴等[63] | KOA | 腓肠肌组织 | EA | 右侧伏兔及后三里 | 正极接伏兔,负极接后三里,疏密波,2/100 Hz,1~2 mA,15 min/次,隔日1次,共14次 | ↑Nrf2,↑TFAM/Sirt1,↓MuRF1 |

表7 针刺调控Nrf2抗炎症与氧化应激

| 参考文献 | 疾病 | 检测部位 | 针刺手法 | 穴位 | 具体操作 | 主要研究结果 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Wang W等[64] | DE | 海马组织 | EA | 足三里、胃脘下俞 | 15 Hz,连续波,双侧隔日交替,30 min/次,1次/d,持续4周 | ↑Nrf2/HO-1 |
| Zhao YH等[65] | ASD | 前额叶皮层 | EA | 足三里 | 2/15 Hz,1 mA,20 min/次,1次/d,持续20 d | ↑Nrf2核转位,↑HO-1/NQO1,↓MDA/ROS,↑SOD/CAT/GSH |
| Dai N等[66] | SCI | 脊髓组织 | EA | 足三里、三阴交 | 疏密波,60 Hz持续1.05 s,2 Hz持续2.85 s,以小鼠后肢轻微震颤为度(≤5 μA),连续6 d,休息1 d,持续4周 | ↑载脂蛋白E,↑Nrf2/HO-1/NQO1,↓TNF-α/IL-6/IL-1β,↑IL-10,↑转化生长因子-β1 |
| Lv E等[67] | PD | 纹状体、中脑组织 | EA | 足三里、三阴交 | 双向方波电脉冲0.2 ms,100 Hz,1~1.4 mA,30 min/次,1次/d,持续12 d | ↑Nrf2/NQO1/HO-1,↓MDA/蛋白羰基化,↑SOD/CAT,↓TNF-α/IL-6/IL-1β,↓小胶质细胞激活,↓星形胶质细胞增生 |
| 刘凡等[68] | | 中脑黑质、结肠组织 | EA | 百会、曲池、足三里 | 双侧曲池、足三里连接电针仪的电极,肢体同侧的2个穴位接1对电极,疏密波,2/15 Hz,1 mA,20 min/次,1次/d,针刺5 d,休息2 d,共2周 | ↑Nrf2,↓ROS/MDA,↑GSH-Px/SOD |
| Ni CY等[69] | CIRI | 脑组织 | EA | 百会 | 1 mA,2/15 Hz,30 min | ↓GSK-3β,↑Nrf2/HO-1/NQO1,↓ROS/MDA,↑SOD,↑钙镁腺苷三磷酸酶 |
| 曾学究等[70] | HIBI | 海马组织 | 手针、EA | 百会、大椎、命门、腰阳关 | 疏密波,2~10 Hz,以针体轻微抖动为度(2 mA左右),30 min/次,EA结束后针刺水沟穴,提插捻转、平补平泻1 min,连续干预14 d | ↑Nrf2/GPX4/NQO1,↓ROS |
| Zhao XM等[71] | NP | 背根神经节组织 | EA | 内关、间使 | 0.5 ms脉冲,2 Hz,2 mA,20 min/次,1次/d,持续5~7 d | ↑Nrf2/NQO1,↑SOD,↓NOX4,↓8-异前列腺素F2α,↓8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxydeoxyguanosine,8-OHdG),↓IL-1β/IL-6/TNF-α |
| 陈柳等[72] | | 脊髓组织 | EA | 足三里、阳陵泉 | 2 Hz,刺激强度逐步增加,从1 mA增至2 mA,每个步骤持续15 min,30 min/次,隔日1次,共治疗8次 | ↑Nrf2核转位,↑HO-/NQO1,↓8-OHdG,↑GSH/SOD,↓IL-1β/IL-6/TNF-α |
| Zhou CH等[73] | PTSD | 海马组织 | EA | 风府 | 1 mA,2/15 Hz,30 min/次,每周5 d,休息2 d,持续4周 | ↓Keap1,↑Nrf2核转位,↑HO-1,↑p-AMPK |
| Tong T等[74] | 抑郁症 | 海马组织 | EA | 上星、风府 | 0.5 mA,2 Hz,疏密波,20 min/次,连续28 d | ↑Sirt1/Nrf2/HO-1,↓ROS/LPO,↑SOD/CAT,↓IL-1β/IL-18/TNF-α,↓NLRP3/ASC/caspase-1 |
| 韩文华等[75] | | 血清、海马组织 | 手针 | 百会、神门、太冲 | 行捻转手法2 min,频率为2次/s,留针20 min,1次/d,连续28 d | ↑Nrf2,↓Keap1,↑SOD/CAT/GSH-Px,↓MDA,↓IL-6/IL-1β,↑IL-10 |
| Jiang HC等[76] | 肝缺血/再灌注损伤 | 血清、肝组织 | EA | 足三里 | 2/100 Hz,0.5 mA,15 min/次,持续6 d | ↑Nrf2核转位,↑HO-1/NQO1,↓MDA,↑SOD,↓TNF-α/IL-6/IL-1β,↓p-IκBα/p-NF-κB,↓中性粒细胞及巨噬细胞 |

续表7

| 参考文献 | 疾病 | 检测部位 | 针刺手法 | 穴位 | 具体操作 | 主要研究结果 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 邵明璐等[77] | MIRI | 血清、心脏组织 | EA | 夹脊、内关、曲池 | 疏密波，2/100 Hz，1 mA，30 min/次，1次/d，连续针刺7d | ↑Nrf2/HO-1，↑SOD，↓MDA |
| Gong LR等[78] | 肢体缺血再灌注诱导的肺损伤 | 肺组织 | EA | 肺俞、足三里 | 2/15 Hz，疏密波，电流强度<1 mA，以后肢中度抽搐为度，15 min/次，1次/d，持续5 d | ↑ p-p38 MAPK/p38 MAPK比值，↑Nrf2/HO-1，↓MDA，↑SOD/CAT/GPx/GSH，↓TNF-α/IL-6/IL-1β |
| 王永欣等[79] | 顺铂所致肾损伤 | 血清、肾脏组织 | 手针 | 大椎、肝俞、肾俞、足三里 | 直刺3 mm，6 min/次，1次/d，持续5 d | ↓Keap1，↑Nrf2 |
| 张枫帆等[80] | RA | 膝关节滑膜组织 | 手针 | 足三里 | 热补针法：押手拇指紧按“足三里”处时，刺手持针直刺，在针刺得气时押手重压，刺手拇指连续向前捻按5次，针下沉紧且针尖再次有牵制感时连续重插轻提5次，拇指再向前连续捻按5次，反复操作1 min后使针下沉紧，留针30 min，1次/d，共治疗7 d | ↓Keap1，↑Nrf2核转位，↑HO-1，↑谷胱甘肽过氧化物酶1 |
| Yu JB等[81] | 内毒性休克急性肺损伤 | 肺组织 | EA | 足三里、肺俞 | 疏密波，2/15 Hz，强度以后肢适度肌肉收缩（≤1 mA）为宜，15 min/次，1次/d，持续5 d | ↑Nrf2核转位，↑HO-1，↑SOD/GSH-Px/CAT，↓MDA，↓TNF-α/IL-6 |
| 王文等[82] | OAT | 睾丸组织 | EA | 关元、气海、三阴交、足三里 | 同侧三阴交、足三里为一组连接电针仪，不同组别刺激频率分别为2 Hz（连续波）、100 Hz（连续波）和2/100 Hz（疏密波），初始电流1 mA，每10 min递增1 m A，每次持续30 min。隔日干预1次，连续28 d | ↑Nrf2/HO-1，↑SOD/CAT，↓ROS/MDA |
| 黄思丹等[83] | POI | 血清、卵巢组织 | EA | 公孙 | 连续波，2 Hz，电流强度以大鼠肢体轻微颤动为宜，留针20 min，1次/d，持续14 d | ↓Keap1，↑Nrf2/HO-1，↑SOD/GSH-Px，↓MDA |
| 卢鸽等[84] | DOR | 血清、卵巢组织 | 手针 | 肾俞、关元、中脘 | 一日针刺双侧肾俞，一日针刺关元与中脘，隔日交替针刺，每5 min以平补平泻手法捻转行针1次，每次行针10 s，共留针10 min，持续14 d | ↑Nrf2/HO-1，↓NLRP3，↓白细胞介素-21，↑IL-10 |
| 曾婷婷等[85] | PADAM | 血清、睾丸组织 | EA | 肾俞、关元 | 疏密波，2 Hz，1 mA，15 min/次，1次/d，5 d为一个疗程，休息2 d，持续治疗8周 | ↑Nrf2，↓Keap1，↑NQO1，↑SOD |
| 汪敏等[86] | IVDD | 背根神经节组织 | EA | L4、L5双侧夹脊 | 同侧“夹脊”连接1组电极，共连接2组，EA强度为1 mA，疏密波，频率为2/15 Hz，20 min/次，1次/d，连续治疗28 d | ↑脑源性神经营养因子，↑Nrf2，↑NQO1/HO-1，↑SOD/GSH-Px/CAT，↓MDA，↓钙离子$Ca^{2+}$ |
| 刘静等[87] | DVT | 血清、下腔静脉血管组织 | EA | 足三里、脾俞、膈俞 | 连续波以局部皮肉轻度颤动为易，留针15 min，1次/d，连续3周 | ↑Nrf2/HO-1，↑SOD/CAT/GSH-Px，↓MDA |

## 3 讨 论

### 3.1 针刺调控Nrf2通路的作用模式：网络化与协同性

针刺调控Nrf2通路具有网络化与协同性特征。其激活手段具有多重性：既可通过经典的Keap1依赖途径直接稳定Nrf2，也可通过调节上游关键分子（如GSK-3β、Sirt1、AMPK、PKC、p62等），经由非Keap1依赖途径间接调控Nrf2激活的Nrf2启动HO-1，NQO1等保护基因表达，进而协同调控铁死亡、凋亡、焦亡、自噬、线粒体功能及免疫细胞状态等多个互相关联的生物学过程。这种“多途径激活-多靶点防御-多过程调控”的网络化特征，是针刺发挥整体调节优势和治疗特色的深刻体现。

### 3.2 Nrf2通路介导的“异病同治”：针刺效应的跨病种共性

尽管疾病模型各异，但针刺的核心保护机制呈现出显著的跨病种共性，即主要通过Nrf2重建氧化还原稳态并抑制过度炎症，为中医“异病同治”的治则提供了现代化的分子阐释。例如，在PD、IS和MIRI中，针刺均通过激活Nrf2/SLC7A11/GPX4轴抑制铁死亡；在PSI、AD和抑郁症中，则共同通过Nrf2调控Bcl-2/Bax平衡以抑制凋亡；而在IS、MIRI及IBD中，针刺均可通过Nrf2抑制NLRP3炎症小体介导的焦亡。这提示针对Nrf2通路的策略具有广阔疾病应用前景。

### 3.3 现有研究的内在矛盾、争议焦点与局限性剖析

第一，针刺参数的高度异质性对效应可重复性构成挑战。本文所纳入的研究在针刺干预方案上存在巨大差异。如EA频率从2 Hz到2/100 Hz，选穴从单穴到多穴配伍。这种参数不统一是核心争议：所观察到的效应差异，多大程度上源于疾病模型的内在要求，又或源于未被标准化的刺激参数？未来亟需引入“针刺剂量”概念，系统解析不同参数与Nrf2激活的量效关系。

第二，Nrf2激活的“双刃剑”效应及其潜在风险不容忽视。持续或过度的Nrf2活化在肿瘤等特定背景下可能诱导化疗耐药[88]。现有研究普遍聚焦于其保护效应，尚未系统探讨在肿瘤或慢性炎症晚期等背景下，针刺持续激活Nrf2的潜在风险。这一局限部分源于实验设计的选择性偏倚——研究者多在已知Nrf2起保护作用的模型与时间点展开观

察。关键问题仍待解答，包括针刺诱导的Nrf2活化是否始终有益；是否存在特定疾病阶段（如肿瘤微环境）或激活阈值，使其转而具有风险。因此，未来需开展更精细的研究，充分考虑病理背景的差异性，尤其在肿瘤或高风险模型中，谨慎评估针刺干预的时机、强度与持续时间，并探索联合Nrf2抑制策略，以系统界定其治疗窗与安全边界。

第三，现有证据体的方法学质量有待提升。在动物模型方面，部分研究对动物模型的构建标准描述不足，如缺血时间、再灌注时间是否统一，模型成功率与排除标准是否明确，这影响了模型的可重复性；在实验设计方面，随机、盲法（尤其是在行为学评估和组织学分析中）的应用报告不充分，这可能导致选择偏倚和实施偏倚。相当一部分研究未设置假针刺组，难以完全排除针刺效应的非特异性成分；样本量与统计分析方面，部分研究样本量偏小且未提供样本量估算依据，统计方法多为组间比较，缺乏对多重比较的校正，增加了假阳性风险；机制验证深度方面，虽然许多研究使用了Nrf2抑制剂进行反向验证，但采用细胞特异性敲除小鼠或体内基因干预等更精确技术的研究仍属少数，使得对Nrf2在特定细胞类型中作用的论断证据链不够完整。因此，当前关于针刺-Nrf2通路的证据大多处于“初步证实”阶段，其结论的稳健性需要更多设计严谨的高质量研究来夯实。

### 3.4 未来展望

第一，阐明上游启动机制。当前研究多集中于证实效应的“Nrf2依赖性”，但对于针刺这一物理刺激如何被机体感知，并最终转化为激活Nrf2的生化信号，研究尚少。虽有初步证据提示PKC、PI3K/Akt、ERK、p38 MAPK及AMPK等激酶参与其中，但它们之间的层级关系、协同或拮抗作用，以及如何响应不同的针刺参数（如频率、强度），仍不十分清楚。此外，针刺刺激作用于穴位下的机械感受器（如潘氏小体、环层小体）后，信号是如何通过神经-内分泌-免疫网络进行跨尺度传递，并最终定向调控特定组织细胞内的Nrf2？利用神经追踪、化学遗传学或光遗传学技术，特异性阻断或激活特定的神经通路或细胞类型，是揭开这一“黑箱”的关键。

第二，推动临床转化与标准化。现有证据多源于动物模型，针刺调控人体Nrf2通路的临床直接证据仍相对匮乏。未来需积极开展临床研究，通过采集患者样本，利用如Western blot、qPCR、免疫组化或ELISA等技术，直接检测人体内Nrf2的变化，为临床转化提供更具说服力的证据。

第三，积极进行技术创新与整合。针刺研究的体外验证一直是难题。有研究者进行体外细胞实验，利用EA血清对疾病模型进行治疗，证实了针刺的疗效[21]，但该技术还在起步阶段。同时，应积极开发更可靠的体外模拟针刺刺激的生物物理装置，或利用类器官共培养体系模拟“肠-脑轴”等复杂互作，将能在可控环境下精确解析针刺的起始信号。

综上所述，激活Nrf2信号通路是针刺发挥多疾病保护效应的关键机制。针刺通过复杂的信号网络，精准调控Nrf2，协调抗氧化、抗炎、调控细胞死亡及免疫稳态等多重下游事件，体现了其整体性调节的独特优势。未来研究应致力于临床转化、方案标准化、上游机制探索与技术整合，从而全面、深刻地阐明针刺作用的科学内涵。

**利益冲突**：所有作者声明不存在利益冲突

**作者贡献声明**：王雯：提出综述主题，设计框架与大纲，撰写初稿，绘制机制图；侯雨君、叶江南：文献检索与初步筛选；曾伟健、董航：文献整理、归纳与分类；邹青蓝、刘梦瑶：机制图优化与可视化完善；文思颖：参考文献格式规范与整理；姚俊鹏：英文摘要润色与表达优化；李瑛：全文审阅、批判性修订与最终定稿，并承担稿件统筹与通信事宜

## 参 考 文 献

[1] Saha S. An overview of therapeutic targeting of Nrf2 signaling pathway in rheumatoid arthritis[J]. ACS Omega, 2024, 9(9): 10049-10057.

[2] Moi P, Chan K, Asunis I, et al. Isolation of NF-E2-related factor 2 (Nrf2), a NF-E2-like basic leucine zipper transcriptional activator that binds to the tandem NF-E2/AP1 repeat of the beta-globin locus control region[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1994, 91(21): 9926-9930.

[3] Itoh K, Chiba T, Takahashi S, et al. An Nrf2/small Maf heterodimer mediates the induction of phase Ⅱ detoxifying enzyme genes through antioxidant response elements[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1997, 236(2): 313-322.

[4] Saha S, Buttari B, Panieri E, et al. An overview of Nrf2 signaling pathway and its role in inflammation[J]. Molecules, 2020, 25(22): 5474.

[5] Yu JB, Shi J, Zhang Y, et al. Electroacupuncture ameliorates acute renal injury in lipopolysaccharide-stimulated rabbits *via* induction of HO-1 through the PI3K/Akt/Nrf2 pathways[J]. PLoS One, 2015, 10(11): e0141622.

[6] Jin XL, Li PF, Zhang CB, et al. Electroacupuncture alleviates cerebral ischemia and reperfusion injury *via* modulation of the ERK1/2 signaling pathway[J]. Neural Regen Res, 2016, 11(7): 1090-1098.

[7] 黄 旋，熊 麦，顾明慧，等. 电针刺通过Nrf2介导的抗氧化通路改善DOR大鼠卵巢功能的作用机制研究[J]. 生殖医学杂志，2025，34(5)：639-647.
Huang X, Xiong M, Gu MH, et al. The mechanism of electroacupuncture on improving ovarian function through Nrf2-mediated antioxidant pathway in DOR model rats[J]. J Reprod Med, 2025, 34(5): 639-647.

[8] Guo KX, Lu Y. Acupuncture modulates the AMPK/PGC-1 signaling pathway to facilitate mitochondrial biogenesis and neural recovery in ischemic stroke rats[J]. Front Mol Neurosci, 2024, 17: 1388759.

[9] Chen Y, Li YT, Wu M, et al. Electroacupuncture improves cognitive function in APP/PS1 mice by inhibiting oxidative stress related hippocampal neuronal ferroptosis[J]. Brain Res, 2024, 1831: 148744.

[10] Li MY, Dai XH, Yu XP, et al. Scalp acupuncture protects against neuronal ferroptosis by activating the p62-Keap1-Nrf2 pathway in rat models of intracranial haemorrhage[J]. J Mol Neurosci, 2022, 72(1): 82-96.

[11] Bellezza I, Giambanco I, Minelli A, et al. Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress[J]. Biochim Biophys Acta BBA Mol Cell Res, 2018, 1865(5): 721-733.

[12] Wang XN, Tian YT, Li CM, et al. Exploring the key ferroptosis-related gene in the peripheral blood of patients with Alzheimer's disease and its clinical significance[J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14: 970796.

[13] Nan W, Zhou WM, Zi JL, et al. Ferroptosis and bone metabolic diseases: the dual regulatory role of the Nrf2/HO-1 signaling axis. Front Cell Dev Biol, 2025, 13:1615197.

[14] Wang M, Zheng HS, Ye WL, et al. The mechanism of electroacupuncture-mediated improvement in Parkinson's disease by inhibiting ferroptosis through activating the Nrf2/GPX4 signal pathway

[J]. Front Aging Neurosci,2025,17:1551404.
[15] Zhu W, Dong JJ, Han YS. Electroacupuncture downregulating neuronal ferroptosis in MCAO/R rats by activating Nrf2/SLC7A11/GPX4 axis[J]. Neurochem Res,2024,49(8):2105-2119.
[16] Yang XC, Jin YJ, Ning R, et al. Electroacupuncture attenuates ferroptosis by promoting Nrf2 nuclear translocation and activating Nrf2/SLC7A11/GPX4 pathway in ischemic stroke[J]. Chin Med, 2025, 20(1):4.
[17] 江 娜,曹 奕,周 婷,等.基于铁死亡途径探讨针刺联合凉血散瘀汤对脑卒中大鼠的治疗作用[J].世界中医药,2025,20(10):1734-1740.
Jiang N, Cao Y, Zhou T, et al. Therapeutic effects of acupuncture combined with Liangxue Sanyu decoction on cerebral stroke rats based on iron death pathway[J]. World Chin Med,2025,20(10):1734-1740.
[18] Pu YP, Cheng JY, Wang ZY, et al. Electroacupuncture pretreatment inhibits ferroptosis and inflammation after middle cerebral artery occlusion in rats by activating Nrf2[J]. Histol Histopathol,2025,40(3):357-367.
[19] 张安邦,孙秀颀,庞 博,等.电针预处理通过调节肠道-大脑轴及Nrf2/HO-1信号通路抑制铁死亡减轻大鼠脑缺血再灌注损伤[J].南方医科大学学报,2025,45(5):911-920.
Zhang AB, Sun XQ, Pang B, et al. Electroacupuncture pretreatment alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury in rats by inhibiting ferroptosis through the gut-brain axis and the Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. J South Med Univ,2025,45(5):911-920.
[20] Zhang XQ, Zhang AF, Li R, et al. Electroacupuncture regulates ferroptosis to improve postoperative cognitive dysfunction in mice through mediating GRX1/GSK-3β/Nrf2 axis[J]. Brain Res Bull, 2025, 222:111234.
[21] 邱伟彤.基于GSK-3β/Nrf2信号轴探讨电针大鼠血清对OGD/R诱导的海马神经元铁死亡干预机制[D].合肥:安徽中医药大学,2025.
Qiu WT. Exploring the intervention mechanism of electroacupuncture rat serum on OGD/R-induced ferroptosis in hippocampal neurons based on the GSK-3β/Nrf2 signalling axis[D]. Hefei: Anhui University of Chinese Medicine,2025.
[22] 谢紫薇,陈 盼,李 娜,等.运动预处理联合电针对血管性痴呆大鼠学习记忆能力及海马神经元铁死亡的影响[J].中国病理生理杂志,2024,40(10):1934-1942.
Xie ZW, Chen P, Li N, et al. Effects of exercise preconditioning combined with electroacupuncture on learning memory capacity and hippocampal neuronal ferroptosis in rats with vascular dementia[J]. Chin J Pathophysiol,2024,40(10):1934-1942.
[23] Liu GH, Liu DD, Shi DL, et al. Electroacupuncture ameliorates chronic inflammatory pain and depression comorbidity by inhibiting Nrf2-mediated ferroptosis in hippocampal neurons[J]. Neurochem Res, 2025,50(3):149.
[24] Xue CC, Kui WY, Huang AP, et al. Electroacupuncture suppresses neuronal ferroptosis to relieve chronic neuropathic pain[J]. J Cell Mol Med,2024,28(7):e18240.
[25] Shen JL, Hao CY, Yuan SW, et al. Acupuncture alleviates CUMS-induced depression-like behaviors of rats by regulating oxidative stress, neuroinflammation and ferroptosis[J]. Brain Res,2024,1826:148715.
[26] Fang XX, Cai ZX, Wang H, et al. Loss of cardiac ferritin H facilitates cardiomyopathy *via* Slc7a11-mediated ferroptosis[J]. Circ Res, 2020,127(4):486-501.
[27] Li X, Sun YX, Tjahjono AW, et al. Acupuncture attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury-induced ferroptosis *via* the Nrf2/HO-1 pathway[J]. Chin Med,2025,20(1):61.
[28] 蒋志明,张 辽,刘 磊,等.电针心经激活核因子E2相关因子2/血红素氧合酶信号通路抑制铁死亡改善急性心肌缺血[J].针刺研究,2023,48(5):461-468.
Jiang ZM, Zhang L, Liu L, et al. Electroacupuncture improves ischemic myocardial injury by activating Nrf2/HO-1 signaling pathway to inhibit ferroptosis in rats[J]. Acupunct Res,2023,48(5):461-468.
[29] Yang YH, Pang F, Zhou M, et al. Electroacupuncture reduces inflammatory bowel disease in obese mice by activating the Nrf2/HO-1 signaling pathways and repairing the intestinal barrier[J]. Diabetes Metab Syndr Obes,2024,17:435-452.
[30] 张正则,刘 浩,何悦雯,等.电针调控哮喘小鼠肺组织Keap1/Nrf2通路缓解铁死亡的机制研究[J].针刺研究,2025(9):983-994.
Zhang ZZ, Liu H, He YW, et al. Mechanism of electroacupuncture regulating Keap1/Nrf2 pathway in lung tissue of asthmatic mice to alleviate iron death[J]. Acupunct Res,2025(9):983-994.
[31] Zhang WL, Li SP, Zhang YL, et al. MOTS-c attenuates airway barrier dysfunction in allergic asthma by inhibiting epithelial apoptosis *via* Nrf2 pathway[J]. Int Immunopharmacol,2025,161:115014.
[32] Wang YM, Chen YF, Yang JB, et al. Electro-acupuncture therapy alleviates post-stroke insomnia by regulating Sirt1 and the Nrf2-ARE pathway[J]. Neuromolecular Med,2025,27(1):37.
[33] Weng H, Wang Q, Ye R, et al. Anti-oxidative-initiated cognitive impairment amelioration in Alzheimer's disease model rats through preventive transcutaneous electrical acupoint stimulation[J]. Integr Med Res,2023,12(2):100946.
[34] Cheng WJ, Li P, Huang WY, et al. Acupuncture relieves stress-induced depressive behavior by reducing oxidative stress and neuroapoptosis in rats[J]. Front Behav Neurosci,2022,15:783056.
[35] Wang HC, Zhao KL, Shi N, et al. Electroacupuncture regularizes gastric contraction and reduces apoptosis of interstitial cells of Cajal in diabetic rats[J]. Front Physiol,2021,12:560738.
[36] Dhar R, Zhang LJ, Li YJ, et al. Electroacupuncture ameliorates cardiopulmonary bypass induced apoptosis in lung *via* ROS/Nrf2/NLRP3 inflammasome pathway[J]. Life Sci,2019,238:116962.
[37] Exconde PM, Hernandez-Chavez C, Bourne CM, et al. The tetrapeptide sequence of IL-18 and IL-1β regulates their recruitment and activation by inflammatory caspases[J]. Cell Rep,2023,42(12):113581.
[38] Kayagaki N, Stowe IB, Lee BL, et al. Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling[J]. Nature, 2015, 526(7575):666-671.
[39] Yanpiset P, Maneechote C, Sriwichaiin S, et al. Gasdermin D-mediated pyroptosis in myocardial ischemia and reperfusion injury: Cumulative evidence for future cardioprotective strategies[J]. Acta Pharm Sin B,2023,13(1):29-53.
[40] Song GD, Wang JX, Liu JH, et al. Dimethyl fumarate ameliorates erectile dysfunction in bilateral cavernous nerve injury rats by inhibiting oxidative stress and NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis of nerve *via* activation of Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. Redox Biol, 2023,68:102938.
[41] Li CL, Ji HS, Mao W, et al. Electroacupuncture regulates FTO/Nrf2/NLRP3 axis-mediated pyroptosis in cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. Neuroreport,2025,36(5):257-266.
[42] 张小蕾,胡梦妮,荣 臻,等.电针对帕金森病小鼠Nrf2/NLRP3/Caspase-1通路介导的细胞焦亡的影响[J].针刺研究,2024,

49(1):15-22.
Zhang XL, Hu MN, Rong Z, et al. Effect of electroacupuncture on Nrf2/NLRP3/Caspase-1 pathway mediated-pyroptosis in mice with Parkinson's disease[J]. Acupunct Res, 2024, 49(1): 15-22.
[43] Xia XF, Ding YP, Zhou CM, et al. Electroacupuncture preconditioning attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury in rats partially through Nrf2-mediated reduction of oxidative stress and pyroptosis [J]. Am J Chin Med, 2025, 53(2): 337-352.
[44] Luo JS, Yan RY, Ding LL, et al. Electroacupuncture attenuates ventilator-induced lung injury by modulating the Nrf2/HO-1 pathway [J]. J Surg Res, 2024, 295: 811-819.
[45] Lu G, Wang Y, Shi Y, et al. Autophagy in health and disease: From molecular mechanisms to therapeutic target[J]. MedComm, 2022, 3(3): e150.
[46] 席梦含,王 路,张 微,等.针刺调节神经元程序性细胞死亡的机制研究进展[J].重庆医科大学学报,2024,49(4):362-369.
Xi MH, Wang L, Zhang W, et al. Research advances in mechanism of acupuncture regulating neuronal programmed cell death[J]. J Chongqing Med Univ, 2024, 49(4): 362-369.
[47] Pajares M, Jiménez-Moreno N, García-Yagüe ÁJ, et al. Transcription factor *NFE2L2/NRF2* is a regulator of macroautophagy genes [J]. Autophagy, 2016, 12(10): 1902-1916.
[48] Zhang JP, Fu ZY, Wen F, et al. Electroacupuncture ameliorated locomotor symptoms in MPTP-induced mice model of Parkinson's disease by regulating autophagy *via* Nrf2 signaling[J]. J Neurophysiol, 2025, 133(2): 490-501.
[49] 陈立铭,祁 琴,马 喆,等.电针对克罗恩病大鼠结肠AIM2炎症通路和自噬的调节作用[J].中华中医药杂志,2022,37(5):2627-2632.
Chen LM, Qi Q, Ma Z, et al. Regulation of electroacupuncture on AIM2 inflammatory pathway and autophagy in colon of Crohn's disease rats[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 37(5): 2627-2632.
[50] Song C, Zhang AG, Zhang M, et al. Nrf2/PINK1-mediated mitophagy induction alleviates sodium fluoride-induced hepatic injury by improving mitochondrial function, oxidative stress, and inflammation[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2023, 252: 114646.
[51] 吴梦玲,张齐娟.基于Nrf2/PINK1通路探讨电针联合阿仑膦酸钠对绝经后骨质疏松症大鼠线粒体自噬的影响[J].中国医药导报,2025,22(15):46-52.
Wu ML, Zhang QJ. Exploring the effects of electroacupuncture combined with Alendronate on mitochondrial autophagy in postmenopausal osteoporotic rats based on the Nrf2/PINK1 pathway[J]. China Med Her, 2025, 22(15): 46-52.
[52] 张艳琳,吴 松,陈 松,等."标本配穴"电针预处理调控心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌细胞线粒体动力学机制[J].中国中西医结合杂志,2025,45(5):584-592.
Zhang YL, Wu S, Chen S, et al. Mechanism of "Biao-Ben" acupoints combination pretreatment regulate mitochondrial dynamics of myocardial cells in rats after myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2025, 45(5): 584-592.
[53] Xiao YQ, Bai YJ, Sun KX, et al. Electroacupuncture improves learning and memory impairment in rats with cerebral ischemia/reperfusion injury by promoting microglia/macrophage M2 polarization through Nrf2/HO-1 pathway[J]. J Inflamm Res, 2025, 18: 2925-2941.
[54] Lin BB, Wang MX, Chen XC, et al. Involvement of P2X7R-mediated microglia polarization and neuroinflammation in the response to electroacupuncture on post-stroke memory impairment[J]. Brain Res Bull, 2024, 212: 110967.
[55] Song SN, An J, Li YL, et al. Electroacupuncture at ST-36 ameliorates DSS-induced acute colitis *via* regulating macrophage polarization induced by suppressing NLRP3/IL-1β and promoting Nrf2/HO-1[J]. Mol Immunol, 2019, 106: 143-152.
[56] Luo WG, Bu W, Chen HQ, et al. Electroacupuncture reduces oxidative stress response and improves secondary injury of intracerebral hemorrhage in rats by activating the peroxisome proliferator-activated receptor-γ/nuclear factor erythroid2-related factor 2/γ-glutamylcysteine synthetase pathway[J]. Neuroreport, 2024, 35(8): 499-508.
[57] Wang XR, Shi GX, Yang JW, et al. Acupuncture ameliorates cognitive impairment and hippocampus neuronal loss in experimental vascular dementia through Nrf2-mediated antioxidant response[J]. Free Radic Biol Med, 2015, 89: 1077-1084.
[58] 冯 梦,张素钊,袁 军,等.通督启神法电针对缺血性脑卒中小鼠认知障碍的改善作用及机制[J].中国老年学杂志,2025,45(2):375-379.
Feng M, Zhang SZ, Yuan J, et al. Effect and mechanism of electroacupuncture on improving cognitive impairment in mice with ischemic stroke[J]. Chin J Gerontol, 2025, 45(2): 375-379.
[59] Li XJ, Yin CY, Hu QM, et al. Nrf2 activation mediates antiallodynic effect of electroacupuncture on a rat model of complex regional pain syndrome type-I through reducing local oxidative stress and inflammation[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 8035109.
[60] Wang FJ, Shi S, Wang YQ, et al. Protective mechanism of electroacupuncture on peripheral neurotoxicity induced by oxaliplatin in rats [J]. Chin J Integr Med, 2022, 28(9): 833-839.
[61] Yu Y, Cao LH, Guan NN, et al. Acupuncture attenuates ototoxicity induced by gentamicin in mice[J]. Altern Ther Health Med, 2022, 28(2): 78-83.
[62] 邱 玮,唐成林,廖 偲,等.基于p38 MAPK信号通路探讨电针对大鼠失神经骨骼肌萎缩的影响[J].中国针灸,2025,45(1):61-70.
Qiu W, Tang CL, Liao C, et al. Effect of electroacupuncture on denervated skeletal muscle atrophy in rats based on p38 MAPK signaling pathway[J]. Chin Acupunct Moxibustion, 2025, 45(1): 61-70.
[63] 张小琴,秦玲玲,侯佑柱,等.不同刺灸法对膝关节骨关节炎大鼠腓肠肌炎性反应及肌肉萎缩相关蛋白的影响[J].针刺研究,2025,50(1):32-40.
Zhang XQ, Qin LL, Hou YZ, et al. Effect of different acupuncture and moxibustion methods on muscle inflammation and muscle atrophy related proteins in the gastrocnemius of rats with knee osteoarthritis[J]. Acupunct Res, 2025, 50(1): 32-40.
[64] Wang W, Liu M, Miao HC, et al. Electroacupuncture improves learning and memory deficits in diabetic encephalopathy rats by regulating the Nrf2/HO-1 pathway[J]. Brain Res, 2025, 1847: 149309.
[65] Zhao YH, Fu HG, Cheng H, et al. Electroacupuncture at Zusanli ameliorates the autistic-like behaviors of rats through activating the Nrf2-mediated antioxidant responses[J]. Gene, 2022, 828: 146440.
[66] Dai N, Tang CL, 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.
[67] Lv E, Deng J, Yu Y, et al. Nrf2-ARE signals mediated the antioxidative action of electroacupuncture in an MPTP mouse model of Parkinson's disease[J]. Free Radic Res, 2015, 49(11): 1296-1307.
[68] 刘 凡,刘智斌,马 雪,等.电针对帕金森病小鼠脑肠氧化应

激的影响[J]. 针刺研究,2024,49(3):256-264.
Liu F, Liu ZB, Ma X, et al. Effect of electroacupuncture on brain-gut oxidative stress in Parkinson's disease mice[J]. Acupunct Res, 2024, 49(3):256-264.
[69] Ni CJ, Huang BJ, Huang YF, et al. Keap1-independent GSK-3β/Nrf2 signaling mediates electroacupuncture inhibition of oxidative stress to induce cerebral ischemia-reperfusion tolerance[J]. Brain Res Bull, 2024, 217:111071.
[70] 曾学究,艾 坤,周予婧,等. 电针对缺氧缺血性脑损伤新生大鼠海马神经元氧化应激的影响[J]. 神经解剖学杂志,2025,41(2):157-164.
Zeng XJ, Ai K, Zhou YJ, et al. The effects of electroacupuncture on oxidative stress in hippocampal neurons of neonatal rats with hypoxic ischemic brain injury[J]. Chin J Neuroanat, 2025, 41(2):157-164.
[71] Zhao X, Liu L, Wang Y, et al. Electroacupuncture enhances antioxidative signal pathway and attenuates neuropathic pain induced by chemotherapeutic paclitaxel[J]. Physiol Res, 2019, 68(3):501-510.
[72] Chen L, Pan HT, Zhang Z, et al. Therapeutic effects of electroacupuncture at different sites on rats with neuropathic pain *via* the spinal Nrf2/HO-1 pathway[J]. World J Acupunct Moxibustion, 2024, 34(2):130-137.
[73] Zhou CH, Xue F, Xue SS, et al. Electroacupuncture pretreatment ameliorates PTSD-like behaviors in rats by enhancing hippocampal neurogenesis *via* the Keap1/Nrf2 antioxidant signaling pathway[J]. Front Cell Neurosci, 2019, 13:275.
[74] Tong T, Hao CY, Shen JL, et al. Electroacupuncture ameliorates chronic unpredictable mild stress-induced depression-like behavior and cognitive impairment through suppressing oxidative stress and neuroinflammation in rats[J]. Brain Res Bull, 2024, 206:110838.
[75] 韩文华,王文瑞,董爱爱,等. 针刺对抑郁大鼠炎性反应与氧化应激的调控作用[J]. 针刺研究,2025,50(3):270-276.
Han WH, Wang WR, Dong AA, et al. Effect of acupuncture on inflammatory response and oxidative stress in rats with depression[J]. Acupunct Res, 2025, 50(3):270-276.
[76] Jiang HC, Shang Z, You LP, et al. Electroacupuncture pretreatment at Zusanli (ST36) ameliorates hepatic ischemia/reperfusion injury in mice by reducing oxidative stress *via* activating vagus nerve-dependent Nrf2 pathway[J]. J Inflamm Res, 2023, 16:1595-1610.
[77] 邵明璐,李 洋,崔华峰,等. 针刺预处理对大鼠心肌缺血再灌注氧化应激损伤的保护作用[J]. 中国针灸,2017,37(3):285-290.
Shao ML, Li Y, Cui HF, et al. Protective effect of acupuncture preconditioning on oxidative stress injury induced by myocardial is chemia-reperfusion injury in rats[J]. Chin Acupunct Moxibustion, 2017, 37(3):285-290.
[78] Gong LR, Kan YX, Lian Y, et al. Electroacupuncture attenuates limb ischemia-reperfusion-induced lung injury *via* p38 mitogen-activated protein kinase-nuclear factor erythroid-2-related factor-2/heme oxygenase pathway[J]. J Surg Res, 2020, 246:170-181.
[79] 王永欣,于冬冬,庄 语,等. 基于Keap1/Nrf2信号通路针灸拮抗DDP肾损伤小鼠的作用机制[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2023,25(7):2493-2500.
Wang YX, Yu DD, Zhuang Y, et al. Mechanism of acupuncture and moxibustion antagonizing DDP renal injury mice based on Keap1/Nrf2 signal pathway[J]. World Sci Technol Mod Tradit Chin Med, 2023, 25(7):2493-2500.
[80] 张枫帆,郑 欣,余俊玲,等. 热补针法对类风湿关节炎寒证家兔膝关节滑膜Keap1-Nrf2/ARE/HO-1信号通路的影响[J]. 针刺研究,2023,48(7):650-657.
Zhang FF, Zheng X, Yu JL, et al. Heat-tonifying acupuncture relieves pain and synovial inflammatory injury by regulating Keap1/Nrf2/ARE/HO-1 signaling pathway in rabbits with cold syndrome type rheumatoid arthritis[J]. Acupunct Res, 2023, 48(7):650-657.
[81] Yu JB, Shi J, Gong LR, et al. Role of Nrf2/ARE pathway in protective effect of electroacupuncture against endotoxic shock-induced acute lung injury in rabbits[J]. PLoS One, 2014, 9(8):e104924.
[82] 王 文,韩 凌,梁仪春,等. 不同频率电针对少弱精子症大鼠生精功能及氧化应激的影响[J]. 中国针灸,2025,45(4):495-504.
Wang W, Han L, Liang YC, et al. Effects of electroacupuncture with different frequencies on spermatogenesis and oxidative stress in oligoasthenospermia rats[J]. Chin Acupunct Moxibustion, 2025, 45(4):495-504.
[83] 黄思丹,张 怡,师旭亮,等. 电针"公孙"调节Keap1/Nrf2/HO-1通路对早发性卵巢功能不全大鼠氧化应激损伤的影响[J]. 针刺研究,2025,50(1):41-49.
Huang SD, Zhang Y, Shi XL, et al. Electroacupuncture of "Gongsun" (SP4) alleviates oxidative stress injury and promotes normal follicle development by regulating keap1/Nrf2/HO-1 signaling in rats with premature ovarian insufficiency[J]. Acupunct Res, 2025, 50(1):41-49.
[84] 卢 鸽,解子婧,汪 倩,等. 针刺对卵巢储备功能减退模型大鼠血清炎性因子及卵巢组织Nrf2/HO-1/NLRP3信号通路的影响[J]. 中医杂志,2020,61(15):1350-1356.
Lu G, Xie ZJ, Wang Q, et al. Effects of acupuncture on serum inflammatory factors and Nrf2/HO-1/NLRP3 signaling pathway in the hypo-ovarian reserve function model rats[J]. J Tradit Chin Med, 2020, 61(15):1350-1356.
[85] 曾婷婷,李学智,唐成林,等. 电针对睾酮低下老年大鼠Keap1-Nrf2/ARE信号通路的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2021,41(11):1359-1364.
Zeng TT, Li XZ, Tang CL, et al. Effects of electroacupuncture on Keap1-Nrf2/ARE signaling pathway in aged rats with low testosterone [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2021, 41(11):1359-1364.
[86] 汪 敏,邹 璟,刘子慧,等. 电针"夹脊"调控BDNF/NRF2信号通路对腰椎间盘退变模型兔背根神经节氧化应激的影响[J]. 针刺研究,2025,50(3):302-309.
Wang M, Zou J, Liu ZH, et al. Effect of electroacupuncture regulating BDNF/NRF2 signaling pathway on oxidative stress in dorsal root ganglion of rabbits with lumbar intervertebral disc degeneration[J]. Acupunct Res, 2025, 50(3):302-309.
[87] 刘 静,李玉燕,伊俊豪,等. 淫羊藿苷联合针灸对深静脉血栓大鼠氧化应激、TXB2/6-Keto-PGF1α及Nrf2/HO-1信号通路的作用[J]. 中国老年学杂志,2023,43(21):5304-5308.
Liu J, Li YY, Yi JH, et al. Effects of icariin combined with acupuncture on oxidative stress, TXB2/6-keto-PGF1α and Nrf2/HO-1 signaling pathways in rats with deep venous thrombosis[J]. Chin J Gerontol, 2023, 43(21):5304-5308.
[88] 方译萱,邹心如,胡舒宁,等. NRF2信号通路促进非小细胞肺癌增殖的研究进展[J]. 中国肺癌杂志,2022,25(10):735-741.
Fang YX, Zou XR, Hu SN, et al. Progress of NRF2 signaling pathway in promoting proliferation of non-small cell lung cancer[J]. Chin J Lung Cancer, 2022, 25(10):735-741.

(**收稿**:2025-09-02;**修回**:2025-11-11;**录用**:2025-11-25)
(责任编辑:曾 玲)
本文引用格式:
王雯,侯雨君,叶江南,等. 基于Nrf2信号通路的针刺效应研究进展[J]. 重庆医科大学学报,XXXX,XX(XX):1-13.