XXXX DOI:

针刺调控线粒体损伤的研究进展

何 悦,程珂新,李艳秋,程 莉,易 婕,周思远
(成都中医药大学针灸推拿学院,成都 610075)

【摘 要】线粒体作为细胞能量代谢的核心细胞器,其功能损伤与多种疾病的发生发展密切相关。近年来研究发现,针刺作为一种整体性调节疗法,可能通过多靶点、多层次调控线粒体功能。随着中医现代化研究的深入,传统针刺疗法与线粒体生物学之间的关联日益受到关注,本文从线粒体氧化应激、动力学、自噬、细胞凋亡、生物发生等多个维度,系统综述近年来针刺调控线粒体功能的研究进展,并深入探讨在不同疾病模型条件下其分子机制,以期为基于线粒体靶点的针刺研究提供参考。

【关键词】针刺;线粒体损伤;线粒体氧化应激;线粒体动力学;线粒体自噬;线粒体细胞凋亡;线粒体生物发生
【中图分类号】R245 【文献标志码】A

Yue Research advances in the mechanism of acupuncture in regulating mitochondrial injury

He, Cheng Kexin, Li Yanqiu, Cheng Li, Yi Jie, Zhou Siyuan
(*School of Acupuncture and Massage, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine*)

【**Abstract**】Mitochondria are central organelles in cellular energy metabolism, and the functional impairment of mitochondria is closely associated with the development and progression of various diseases. Recent studies have shown that as a holistic regulatory therapy, acupuncture may modulate mitochondrial function through multiple targets and pathways. With the in-depth research on modern traditional Chinese medicine, the connection between traditional acupuncture therapy and mitochondrial biology has attracted increasing attention. This article systematically reviews the recent research advances in the role of acupuncture in regulating mitochondrial function from multiple dimensions, including mitochondrial oxidative stress, mitochondrial dynamics, mitophagy, apoptosis, and mitochondrial biogenesis, as well as related molecular mechanisms in various disease models, in order to provide a reference for the research on acupuncture targeting mitochondrial pathways.

【**Key words**】acupuncture; mitochondrial injury; mitochondrial oxidative stress; mitochondrial dynamics; mitophagy; mitochondrial apoptosis; mitochondrial biogenesis

线粒体是真核细胞的核心细胞器,不仅拥有独特的线粒体DNA(mitochondrial DNA,mtDNA),还在细胞能量代谢、信号转导及多种生理过程中发挥关键作用。其正常功能的维持依赖于高度动态的质量控制网络。该网络通过协调线粒体氧化应激、动力学、自噬、细胞凋亡及生物发生等关键过程,持续调控线粒体的分裂与融合,从而优化其形态结构、网络布局与遗传物质的稳定性,保障其高效执行多种细胞生理功能[1]。这种持续的质量控制机制对维持线粒体自身稳态及细胞整体功能至关重要,其失调已被证实与多种重大疾病的发生发展密切相关,包括代谢性疾病、神经退行性疾病、心血管系统疾病及肿瘤等[2]。针刺作为一种具有整体调节特色的物理疗法,通过刺激特定穴位以调和气血、平衡阴阳,在临床实践中表现出多维度、多层次的调控优势。近年来,大量研究表明,针刺可通过神经-内分泌-免疫网络、能量代谢重组、抗氧化应激和抗细胞凋亡等多种机制调节机体稳态[3]。本综述旨在梳理针刺通过调节线粒体氧化应激、动力学、自噬、细胞凋亡和生物发生等过程改善疾病状态的机制研究,为针刺调控线粒体损伤的后续研究提供理论参考。

作者介绍:何 悦,Email:1161990239@qq.com,
研究方向:针灸治疗胃肠病的效应及其机制。
通信作者:周思远,Email:zzsy6688@qq.com。
基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:82374591);四川省科技厅青年基金资助项目(编号:24NSFSC7495)。

1 线粒体功能及质量控制概述

线粒体作为能量产生与代谢调控的核心细胞器,具有双层膜结构,其形态、分布和功能呈现高度动态性,并受细胞类型及状态密切调控。在结构上,线粒体由外膜(outer mitochondrial membrane,OMM)、内膜(inner mitochondrial membrane,IMM)、膜间隙和基质4个部分组成[4]。OMM分布有电

压依赖性阴离子通道等蛋白质，主要负责物质交换和细胞通讯。IMM高度折叠形成嵴，是氧化磷酸化的关键部位，其结构完整性对高效生成能量及防止线粒体mtDNA泄漏至细胞质中引发免疫反应至关重要[5]。尽管膜间隙仅占线粒体蛋白质组的5%，但在氧化还原调节、细胞凋亡及线粒体动力学和结构维持等方面发挥重要作用。而基质内包含线粒体基因组（mtDNA），负责编码呼吸链复合物组装与功能所需的多种关键蛋白[4]。在正常情况下，线粒体主要通过电子传递链（electron transport chain，ETC）与氧化磷酸化系统合成腺嘌呤核苷三磷酸（adenosine triphosphate，ATP），为细胞提供所需的大部分能量[6]。除此之外，线粒体还参与钙信号处理、细胞周期调控、程序性死亡以及抗菌和免疫反应等[7]。

为维持上述功能的稳态，细胞进化出复杂的线粒体质量控制体系。该体系通过协同调控氧化应激、动力学、自噬、细胞凋亡与生物发生等关键环节，共同维持线粒体网络的结构与功能稳态，从而保障细胞健康。

2 针刺调控线粒体质量控制的核心机制

2.1 减轻线粒体氧化应激

氧化应激是指细胞内促氧化系统与抗氧化系统[如超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）、谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GSH-Px）]之间的动态平衡被破坏，并向促氧化状态倾斜，导致活性氧（reactive oxygen species，ROS）过量生成和积累的病理状态。作为ROS的主要来源[8]，线粒体在应激下过量产生的ROS会攻击其自身的脂质、蛋白质和mtDNA，非特异性损伤关键生物大分子及膜结构，最终导致线粒体功能障碍[8]。此外，氧化应激还可降低线粒体膜电位（mitochondrial membrane potential，MMP），诱导线粒体自噬异常和钙离子稳态失衡，这不仅导致ATP合成障碍与ETC电子泄漏增多，还会进一步促进ROS的生成，形成恶性循环[9]。研究表明，针刺抵抗氧化应激涉及多个方面，例如抑制ROS的产生；激活抗氧化酶或其他信号通路以清除ROS；修复被ROS攻击的蛋白质、脂质或mtDNA[10]。

生理水平的NADPH氧化酶2（NADPH oxidase 2，NOX2）是参与氧化还原信号传导的重要分子，通过催化NADPH将一个电子转移至氧分子生成ROS维持体内的氧化平衡[11]，谈倩等[12]研究结果显示，温针灸可能通过下调NOX2表达减少ROS生成，并降低脂质过氧化产物丙二醛（malondialdehyde，MDA）含量，并提升抗氧化酶超氧化物歧化酶2（superoxide dismutase 2，SOD2）活性，从而抑制氧化应激及白细胞介素-1β（interleukin-1β，IL-1β）释放。核因子E2相关因子2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，Nrf2）作为细胞抗氧化应答的关键调控因子，其活性受氧化还原信号调节。通过启动依赖于抗氧化反应元件（antioxidant response element，ARE）的基因转录程序，抵抗细胞氧化应激。Cheng WJ等[13]研究表明，针刺“上星”和“风府”穴位能够激活Nrf2/血红素加氧酶-1（heme oxygenase-1，HO-1）信号通路，从而减轻氧化应激反应，有效减少抑郁大鼠模型海马区内ROS的过度积累。吴永吉等[14]研究表明，热补针法凭借其“温补”特性，能够激活沉默信息调节因子1（sirtuin 1，Sirt1）/叉头盒转录因子O1（forkhead box protein O1，FoxO1）通路，上调膝关节滑膜中Sirt1信使核糖核酸（messenger ribonucleic acid，mRNA）和蛋白表达，同时下调FoxO1，进而激活抗氧化酶系统，提高血清抗氧化酶SOD和GSH-Px活性，增加体内ROS清除能力，抑制类风湿性关节炎氧化应激损伤。除直接调控抗氧化酶外，针刺还可通过调控能量代谢与氧化应激实现多靶点效应。研究表明，针刺“百会”“神庭”可上调过氧化物酶体增殖物激活受体γ共激活因子-1α（peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha，PGC-1α）、核呼吸因子1（nuclear respiratory factor 1，NRF-1）和线粒体转录因子A（mitochondrial transcription factor A，TFAM）的mRNA及蛋白表达，一方面诱导抗氧化酶表达，提升SOD活性与还原型谷胱甘肽/氧化型谷胱甘肽（glutathione/oxidized glutathione，GSH/GSSG）比值，降低MDA含量，另一方面增强电子传递链复合物Ⅰ、Ⅳ和Ⅴ的水平，提升ATP浓度、稳定MMP。这种对能量代谢与氧化应激的双重调控，共同构成了其减轻脑缺血再灌注损伤的关键神经保护机制[15]。在分子水平上，针刺同样可以修复被ROS攻击的蛋白质、脂质或mtDNA[16]。例如，闫婧等[17]采用“秩边透水道”针法，可通过下调ROS水平，进而抑制氧化应激条件下Jun N端激酶（Jun N-terminal kinase，JNK）介导的凋亡途径相关因子FoxO1、p53及p53上调凋亡调控因子（p53 upregulated modulator of apoptosis，Puma）的表达，减缓卵泡闭锁，改善早发性卵巢功能不全大鼠卵巢功能。

此外，李洁等[18]临床研究表明，“调神益智”针法在改善卒中后痴呆患者智能水平方面优于常规针刺与基础治疗，且观察组在降低MDA、升高SOD等氧化应激指标方面显著优于对照组，为针刺通过调控氧化应激改善认知功能提供了临床依据。系统评价研究进一步证实，针灸可显著降低动物模型MDA水平，提升SOD、GSH-Px及过氧化氢酶（catalase，CAT）活性[10]。可见，特定穴位刺激能够激活内源性抗氧化酶系统、降低脂质过氧化水平，进而在多器官与组织中平衡氧化还原稳态。

2.2 维持线粒体动力学平衡

线粒体并非静态细胞器，通过持续的分裂与融合过程，形成一个高度动态的网络，这一过程被称为线粒体动力学。分裂与融合的平衡对于维持线粒体的形态、分布、功能和质量控制至关重要，同时促进线粒体内容物（如基质成分和mtDNA）的交换与互补，从而减轻代谢损伤、维持能量稳定并加强与其他细胞器的通讯[19]。分裂主要由胞质动力相关蛋白1（dynamin-related protein 1，Drp1）介导。在线粒体分裂蛋白1（mitochondrial fission 1 protein，Fis1）、线粒体裂变因子（mitochondrial fission factor，MFF）等受体蛋白的招募下，Drp1从胞质转位至线粒体外膜，并组装成环状结构，通过三磷酸鸟苷（guanosine triphosphate，GTP）水解提供能量，驱动线粒体膜断裂。融合分为两个相对独立的过程：线粒体OMM融合由线粒体融合蛋白1（mitofusin 1，Mfn1）和线粒体融合蛋白2（mitofusin 2，Mfn2）介导，IMM融合由视神经萎缩蛋白1（optic atrophy 1，OPA1）介导。相邻线粒体通过其膜上

的Mfn1和Mfn2相互作用，驱动OMM融合。而IMM上的OPA1在Mfn1、抗增殖蛋白1/2（prohibitin 1/2，PHB1/2）、金属肽酶1（overlapping with the m-AAA protease 1，OMA1）等因子的协同下，驱动IMM融合及嵴结构的形成[20-21]。

多项研究证实，针刺能够通过调节线粒体动力学关键蛋白，在多种疾病模型中发挥保护作用。在脑缺血再灌注损伤模型中，Li CL等[22]发现电针“百会”“大椎”可显著下调分裂蛋白Drp1与Fis1表达，同时上调融合蛋白Mfn1、Mfn2及OPA1水平，从而抑制线粒体碎片化、改善嵴结构肿胀等超微结构损伤，促进神经元存活与脑功能恢复。Li ZF等[23]进一步在大脑中动脉阻塞大鼠模型中证实，电针“曲池”“足三里”可通过上调OPA1、下调Drp1表达抑制线粒体过度裂变、减少神经元凋亡，进而改善运动功能、减小脑梗死体积并恢复线粒体结构完整性。在神经退行性疾病领域，Shao SM等[24]研究表明，电针“智三针”和“百会”可通过激活磷脂酰肌醇3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）/蛋白激酶B（protein kinase B，Akt）通路，上调OPA1、Mfn2表达并下调Drp1及Fis1表达，在维持线粒体动力学平衡的同时增强自噬活性，从而协同改善阿尔茨海默病小鼠的学习记忆障碍。Chen LM等[25]揭示，电针改善脑缺血再灌注大鼠学习记忆能力的机制可能与调控SIRT1/PGC-1α信号、增强线粒体融合、抑制分裂及减轻海马神经元损伤有关。此外，Shi J等[26]研究发现，电针预干预可通过HO-1/线粒体接触位点和嵴组织系统亚基60（mitochondrial contact site and cristae organizing system subunit 60，MIC60）通路增强线粒体膜电位，并上调促进线粒体融合与生物合成的关键蛋白，进而减轻内毒素所致的急性肺损伤。而在偏头痛临床研究领域，Gao ZS等[27]通过代谢组学分析发现，线粒体功能障碍在偏头痛发病中起重要作用，并证实柠檬酸水平与AKT信号通路激活呈正相关，提示针刺可能通过降低血浆柠檬酸水平、调节线粒体功能障碍并抑制AKT通路激活，从而发挥镇痛作用。

2.3 调节线粒体自噬

线粒体自噬是细胞通过自噬机制选择性清除受损或多余线粒体的过程，以促进线粒体更新。目前，线粒体自噬主要划分为泛素依赖性与非泛素依赖性两大类[28]。泛素依赖性途径的核心是PTEN诱导的激酶1（PTEN induced putative kinase 1，PINK1）-Parkin信号轴。当MMP崩溃时，PINK1激酶在OMM上累积并激活，进而募集并激活E3泛素连接酶Parkin，促使OMM蛋白发生泛素化修饰，所形成泛素链可作为分子平台，与常见自噬受体视神经蛋白（optineurin，OPTN）、核点蛋白52（nuclear dot protein 52，NDP52）和p62相结合[29]。此外，该通路还可激活部分TANK结合激酶1（TANK binding kinase 1，TBK1）进行磷酸化，增强其与泛素链的亲和力并延长其在膜上停留时间，从而显著促进线粒体自噬[30-31]。相比之下，非泛素依赖性途径则由线粒体膜上的一系列跨膜受体蛋白介导，如NIP3样蛋白X（NIP3-like protein X，NIX/BNIP3L）、FUN14结构域蛋白1（FUN14 domain containing 1，FUNDC1）、Bcl-2样蛋白13（Bcl-2-like protein 13，Bcl2-L-13）及FK506结合蛋白8（FK506 binding protein 8，FKBP8）等。这些受体通过其LC3相互作用区（LC3-interacting region，LIR）直接与自噬关键蛋白微管相关蛋白1轻链3（microtubule-associated protein 1 light chain 3，LC3）结合，从而绕过泛素化过程，在缺氧、细胞分化等特定生理条件下高效启动线粒体的清除[32]。

在泛素依赖性线粒体自噬通路中，PINK1/Parkin信号轴是针刺作用的重要靶点。多项研究显示，针刺可根据病理背景对该通路进行双向调节。有研究发现，电针能够上调帕金森病便秘模型大鼠结肠组织中Parkin、自噬相关蛋白5（autophagy related 5，ATG5）及LC3-Ⅱ蛋白表达，提示其可能通过激活PINK1/Parkin通路改善胃肠功能障碍[33]。Liu P等[34]进一步在脑出血模型中发现，头皮针可上调尾状核区PINK1、Parkin及NIX表达，增强线粒体自噬并抑制细胞凋亡，从而促进神经功能恢复。Wang XJ等[35]通过RNA测序分析了形觉剥夺模型豚鼠视网膜神经节细胞中电针干预后的转录组变化，发现599个长链非编码RNA与455个mRNA表达显著改变，并经实验验证，电针可能通过激活PINK1/Parkin信号通路，促进Mfn2泛素化，进而诱导线粒体自噬，最终减轻视网膜神经节细胞损伤。值得注意的是，针刺对PINK1/Parkin通路的调节具有双向性。Wu YH等[36]在血管性痴呆模型中发现，针刺督脉能够抑制海马组织中PINK1/Parkin信号，减轻过度线粒体自噬，改善认知功能。这些研究表明，针刺能够根据机体状态对PINK1/Parkin通路进行精确调控，维持线粒体自噬稳态。

而在非泛素依赖途径中，Shao SM等[24]研究发现，电针处理可提高阿尔茨海默病模型小鼠中Beclin1和微管相关蛋白1轻链3B（microtubule-associated protein 1 light chain 3B，LC3B）的表达水平，增强神经元自噬活性。更为重要的是，雷帕霉素机制靶蛋白复合物1（mechanistic target of rapamycin complex 1，mTORC1）-UNC-51样激酶1（UNC-51 like kinase 1，ULK1）-FUNDC1信号通路在针刺调节非泛素依赖线粒体自噬中发挥关键作用。Xiao Y等[37]和Tian WQ等[38]分别在心肌和脑缺血再灌注损伤模型中发现，针刺均能通过激活mTORC1信号，抑制ULK1磷酸化及其对FUNDC1的激活，从而降低LC3-II/LC3-I比值，有效抑制过度线粒体自噬。尽管疾病模型与干预穴位不同，但这些研究共同揭示了mTORC1-ULK1-FUNDC1通路在针刺效应中的普适性，表明针刺可通过该通路在不同器官中实现类似的保护作用。

2.4 抑制线粒体途径的细胞凋亡

线粒体途径的细胞凋亡是细胞应对内部应激信号（如氧化应激、DNA损伤、钙超载）的核心程序[39]。其最关键且不可逆的环节是线粒体外膜通透化（mitochondrial outer membrane permeabilization，MOMP）。MOMP导致膜间隙中的多种促凋亡蛋白释放至胞质。其中，细胞色素C（cytochrome C，Cytc）的释放最为关键，它能与胞质中的凋亡蛋白酶激活因子-1（apoptotic protease activating factor-1，Apaf-1）及半胱天冬酶-9酶原（pro-caspase-9）组装成名为“凋亡体”的复合物，进而激活半胱天冬酶-9（caspase-9），并启动下游半胱天冬酶-3/7（caspase-3/7）的级联反应，最终导致细胞解体。同时，凋亡诱导因子（apoptosis-inducing factor，AIF）和内切核酸酶G（endonuclease G，EndoG）等因子也可被释放，以caspase

非依赖方式进入细胞核，引起DNA片段化，加剧凋亡进程[40]。该过程受到B细胞淋巴瘤-2（B-cell lymphoma-2，Bcl-2）蛋白家族的精密调控，其中促凋亡效应蛋白[如Bcl-2相关X蛋白（Bcl-2 associated X protein，Bax）、Bcl-2同源拮抗剂（Bcl-2 homologous antagonist/killer，Bak）]与抗凋亡蛋白[如Bcl-2、B细胞淋巴瘤-超长型（B-cell lymphoma-extra large，Bcl-xL）]之间的动态平衡决定了细胞命运，而促凋亡的BH3-only蛋白[如Bcl-2相互作用介质（Bcl-2 interacting mediator of cell death，Bim）、Puma]则作为关键的应激信号传感器启动或促进这一过程，因此，Bax与Bcl-2的比值也被视为决定细胞存亡的“凋亡开关”[41]。

现有研究表明，针刺主要通过调节Bcl-2蛋白家族平衡、抑制线粒体膜通透性转换孔（mitochondrial permeability transition pore，mPTP）开放、减少凋亡因子释放及抑制caspase级联反应等多靶点机制，干预线粒体途径的细胞凋亡。具体而言，Zhang Q等[42]研究发现，针刺预处理“合谷”“内关”和“足三里”穴区可逆转老年大鼠认知障碍，其保护机制与抑制海马钙超载、降低mPTP开放、改善线粒体损伤和减少海马神经元凋亡密切相关。郝健亨等[43]发现，“秩边透水道”针法可显著调节睾丸组织中线粒体凋亡通路的关键因子，具体表现为Bax、Cyct、Apaf-1、caspase-9与caspase-3的mRNA表达下降，同时Bcl-2 mRNA表达上升，提示该针法通过调控Bcl-2/Bax平衡，抑制精子细胞的异常凋亡，从而保护生殖功能。任佳等[44]在卵巢低反应模型中也发现，“秩边透水道”针法能够减缓卵巢颗粒细胞的内/外源性凋亡，减少卵泡闭锁，改善卵巢储备功能。而在脑缺血研究中，针刺显示出对凋亡通路上游信号的调控能力。例如，在大脑中动脉闭塞/再灌注模型中，针刺可通过下调线粒体核糖体蛋白L41（mitochondrial ribosomal protein L41，MRPL41），抑制p53信号通路，进而上调Bcl-2表达，下调Bax与裂解型半胱天冬酶-3（cleaved caspase-3）水平，从而稳定Bcl-2家族平衡，保护线粒体膜完整性[45]。Chen B等[46]的研究进一步表明，在缺血性卒中大鼠模型中，电针刺激能显著抑制肌球蛋白丝束的线粒体转位和caspase-3裂解，降低细胞凋亡和神经元丢失。

此外，一项系统评价指出，针刺能够显著降低Bax mRNA表达，提升Bcl-2 mRNA水平，进一步验证了针刺对Bcl-2/Bax比值的调节作用，同时，针刺组的caspase-9和Cytc水平也显著降低，表明针刺可通过抑制线粒体凋亡通路激活，减少软骨细胞凋亡，延缓软骨退变[47]。而这些发现为理解针刺在骨关节疾病中的细胞保护机制提供了重要的分子生物学依据。上述研究从不同角度证实，针刺通过多靶点调控线粒体凋亡途径，在生殖、神经及骨关节系统中均发挥抗凋亡作用。

2.5 促进线粒体生物发生

线粒体生物发生是应对更高能量需求与细胞信号而增加线粒体数量和体积的适应性过程。其核心在于协调核基因组与线粒体基因组的表达，促进线粒体数量增加与功能优化[48]。PGC-1α是关键的转录共激活因子，可整合来自腺苷酸活化蛋白激酶（adenosine monophosphate-activated protein kinase，AMPK）/SIRT1、cAMP-PKA及钙/CaMK/p38 MAPK等多条上游信号通路，进而协同雌激素相关受体α（estrogen related receptor alpha，ERRα）等因子，共同激活核呼吸因子NRF1与NRF2[49]，从而促进线粒体生物发生。NRF1和NRF2通过其C端转录激活结构域，能与多个线粒体相关基因的启动子结合，同时，NRF1和NRF2作为PGC-1α/ERRα轴下游效应分子，激活线粒体呼吸链相关基因的表达。激活后会触发TFAM、线粒体转录因子B1（mitochondrial transcription factor B1，TFB1M）和B2（mitochondrial transcription factor B2，TFB2M）基因等核编码基因的转录，TFAM随后转移至线粒体基质，驱动mtDNA复制与呼吸链蛋白表达，从而促进新线粒体生成[2]。

研究表明，针刺对PGC-1α的调控呈现多组织、多通路的协同效应。例如，在糖尿病肾病中，研究发现“标本配穴”电针能激活肾脏SIRT1/PGC-1α通路，减轻氧化应激与线粒体功能障碍，改善糖尿病肾病大鼠的肾纤维化[50]。Yuan CX等[51]在糖尿病周围神经病变模型中也观察到类似机制，电针能够上调坐骨神经中SIRT1/PGC-1α轴的表达，进一步促进下游NRF1与NRF2等线粒体生物合成关键因子的表达，从而增强线粒体生物合成能力，抑制氧化应激并维持线粒体结构与功能的完整性。而在脑缺血模型中，针刺可显著上调PGC-1α、NRF-1和TFAM在mRNA与蛋白表达，不仅增加线粒体总量，还广泛调控呼吸链蛋白与抗氧化蛋白表达，从而协调改善线粒体质量[15]。Guo KX等[52]研究进一步明确，针刺可通过激活AMPK/PGC-1α轴，促进脑内线粒体生物合成与能量代谢，并依赖AMPK这一关键靶点缓解神经元凋亡。Luo F等[53]通过系统评价与荟萃分析，评估针灸对2型糖尿病动物模型中胰岛素信号通路及线粒体AMPK通路的影响。结果显示，针灸可显著上调线粒体AMPK通路相关因子的表达：一方面，AMPK激活能够增加葡萄糖转运体4（glucose transporter 4，GLUT4）的膜易位，从而调控葡萄糖与脂质代谢；另一方面，AMPK通过磷酸化下游底物，尤其是激活PGC-1α，促进线粒体生物合成，进而改善2型糖尿病状态下糖脂代谢的异常。此外，电针还可通过SIRT1介导的过氧化物酶体增殖物激活受体γ（peroxisome proliferator-activated receptorγ，PPARγ）去乙酰化及PGC-1α－TFAM－UCP1通路诱导线粒体生物合成，推动白色脂肪棕色化，这可能是其调控体重的机制之一[54]。Hu GT等[55]发现，在卒中后抑郁模型中，电针通过上调大麻素受体CB1R、NRF1和TFAM的表达促进线粒体生物合成，改善抑郁样行为与认知功能。这些结果揭示了针刺调控线粒体生物合成的核心通路：以PGC-1α为枢纽，整合上游AMPK/SIRT1等能量与应激信号，通过激活NRF1/2-TFAM轴，系统驱动线粒体生物发生。

值得注意的是，针刺调控PGC-1α的功能具有机制特异性：在氧化应激中，通过诱导抗氧化酶表达参与ROS清除；在线粒体动力学中，通过调控融合蛋白维持线粒体网络完整性；而在生物发生中，则通过NRF1/2-TFAM轴驱动mtDNA复制与线粒体新生。这体现了针刺通过单一分子枢纽整合多重线粒体保护机制的特点，也为理解针刺整体调节作用提供了分子层面的解释。见图1。

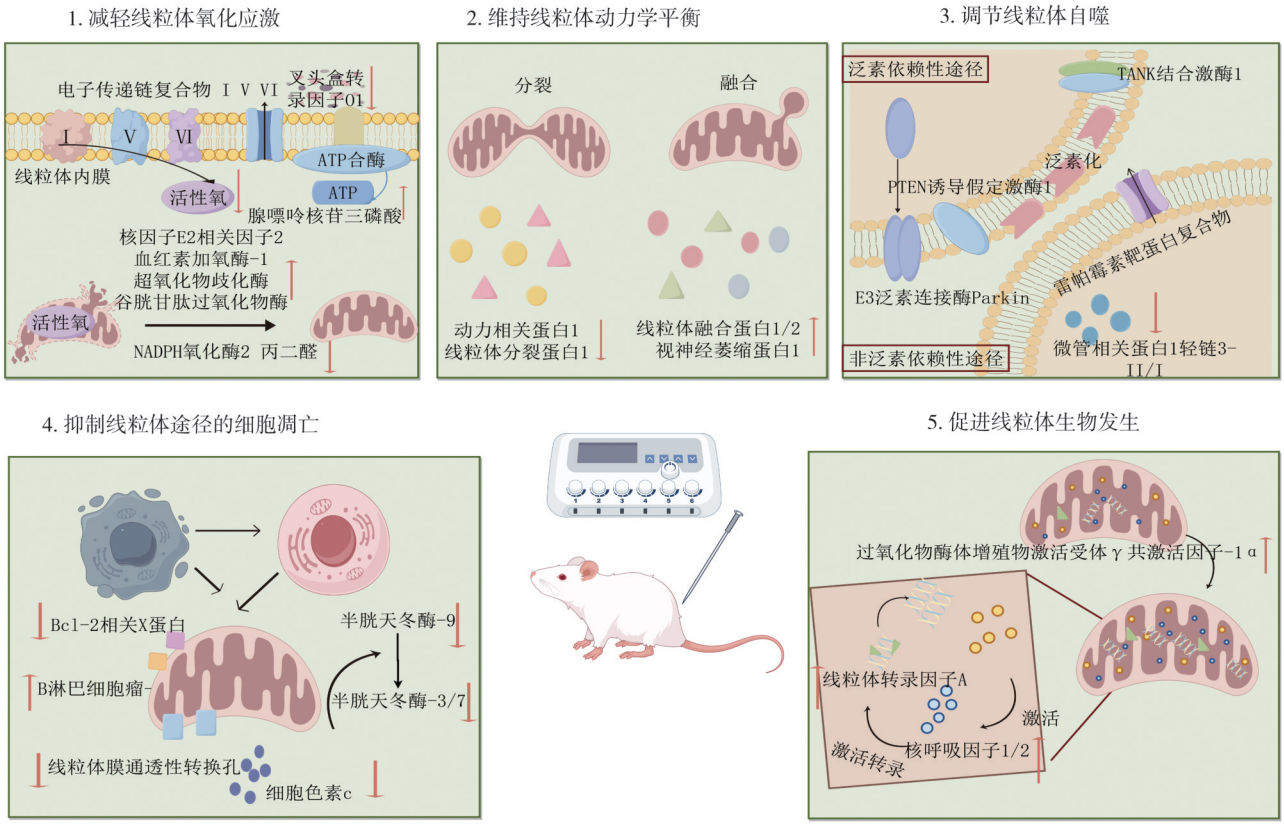


图 1 针刺调控线粒体损伤的机制示意图(图片使用 Figdraw 绘制)

3 总结与展望

本综述系统梳理了近年来针刺在调控线粒体损伤干预疾病的作用与机制。现有证据表明,针刺并非单一靶点的干预,而是通过多维度、网络化的调控体系,对线粒体质量控制系统发挥整体调节作用。具体而言,针刺能够通过 Nrf2/HO-1、Sirt1/FoxO1 等通路减轻氧化应激;通过调控 Drp1、Mfn1/2、OPA1 等维持线粒体动力学平衡;依据病理状态双向调节 PINK1/Parkin 依赖与非依赖性线粒体自噬通路;通过干预 Bcl-2/Bax 比值、mPTP 开放及 caspase 级联反应抑制线粒体途径的细胞凋亡;并以 PGC-1α 为枢纽,整合 AMPK/SIRT1 等上游信号,激活 NRF1/2-TFAM 轴,促进线粒体生物发生。

值得注意的是,不同的针灸干预方式在调控线粒体损伤方面存在效应差异,以温热刺激为特征的干预方式(如温针灸、热补针法)优先激活能量代谢相关信号通路,系统性增强线粒体抗氧化酶系的功能。相比之下,电针则更倾向于激活氧化还原敏感型转录调控系统,通过触发 Nrf2/HO-1 等经典抗氧化通路,实现对急性氧化应激的即时清除。而头皮针在脑出血急性期对 PINK1/Parkin 通路的激活,可视为一种损伤后清除机制,通过增强线粒体自噬水平清除已发生不可逆损伤的线粒体,为神经元修复创造适宜胞内微环境。其次,穴位配伍的差异反映了线粒体调控的空间层次性。“标本配穴”法(如远端穴与局部穴配伍)侧重于通过调控 SIRT1/PGC-1α 轴来重塑靶器官线粒体网络的整体代谢稳态,这在糖尿病肾病模型中体现为对肾脏能量代谢谱的系统性改善。而局部透穴法(如“秩边透水道”)则更倾向于直接干预靶细胞线粒体凋亡,通过对 Bax/Bcl-2 凋亡调控轴的精细调节保护特定细胞群体(如卵泡颗粒细胞、精子细胞)的功能完整性。

此外,与其他干预手段相比,针刺调控线粒体损伤的核心特色在于其基于机体状态的动态平衡调节能力。与化学药物多采用单向激活或抑制特定靶点的作用模式不同,针刺通过神经-内分泌-免疫网络感知机体整体状态,例如,通过 PINK1/Parkin 等通路实现双向平衡调节。上述机制共同构成了针刺“调和气血、平衡阴阳”整体观在现代分子生物学层面的重要诠释,即通过恢复线粒体网络的功能稳态,重塑细胞能量代谢与生存环境,从而在多系统疾病中发挥治疗作用。

然而,本领域仍面临诸多局限与挑战。首先,当前证据绝大多数源于动物模型,临床研究十分有限,其与人体病理生理的差异限制了临床转化,亟需开展设计严谨的临床试验,整合多组学数据以客观评估针刺对人体线粒体功能的影响。其次,现有研究多集中于神经、代谢及脑血管疾病,而在与线粒体功能密切相关的胃肠疾病及肌肉衰老等领域涉足尚少,有待进一步拓展。未来应聚焦物理信号转导机制解析、推动靶向性临床验证、拓展新兴疾病领域,以期揭示针刺调控线粒体损伤的机制全貌。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 何悦：提出综述主题，设计框架与大纲，撰写初稿；程珂新、李艳秋：参与文献调研与核心观点提炼，绘制机制图；程莉、易婕：参考文献的筛选与核心文献的归纳整理，协助核对数据；周思远：全文审阅、批判性修订与最终定稿

参 考 文 献

[1] Chandel NS. Mitochondria[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2021,13(3):a040543.

[2] Liu L, Li YJ, Chen G, et al. Crosstalk between mitochondrial biogenesis and mitophagy to maintain mitochondrial homeostasis[J]. J Biomed Sci,2023,30(1):86.

[3] Liu SB, Wang ZF, Su YS, et al. A neuroanatomical basis for electroacupuncture to drive the vagal-adrenal axis[J]. Nature, 2021, 598 (7882):641-645.

[4] Suomalainen A, Nunnari J. Mitochondria at the crossroads of health and disease[J]. Cell,2024,187(11):2601-2627.

[5] Daste F, Sauvanet C, Bavdek A, et al. The heptad repeat domain 1 of Mitofusin has membrane destabilization function in mitochondrial fusion[J]. EMBO Rep,2018,19(6):e43637.

[6] Shan ZL, Li SN, Gao YX, et al. mtDNA extramitochondrial replication mediates mitochondrial defect effects[J]. iScience, 2024, 27(2): 108970.

[7] 马学虎，马莉花，苟 妍，等. 线粒体功能障碍引起的相关炎性疾病及靶向治疗[J]. 生物技术通报，2023，39(6)：119-125.
Ma XH, Ma LH, Gou Y, et al. Related inflammatory diseases caused by mitochondrial dysfunction and targeted therapy to them[J]. Biotechnol Bull,2023,39(6):119-125.

[8] Yamada Y, Takano Y, Satrialdi, et al. Therapeutic strategies for regulating mitochondrial oxidative stress[J]. Biomolecules, 2020, 10(1):83.

[9] Nolfi-Donegan D, Braganza A, Shiva S. Mitochondrial electron transport chain: Oxidative phosphorylation, oxidant production, and methods of measurement[J]. Redox Biol,2020,37:101674.

[10] Zhao Y, Zhou B, Zhang GY, et al. The effect of acupuncture on oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of animal models[J]. PLoS One,2022,17(9):e0271098.

[11] Fan LM, Liu FF, Du JJ, et al. Inhibition of endothelial Nox2 activation by LMH001 protects mice from angiotensin Ⅱ-induced vascular oxidative stress, hypertension and aortic aneurysm[J]. Redox Biol,2022, 51:102269.

[12] 谈 倩，李 佳，李柏村，等. 温针灸减轻膝骨性关节炎大鼠软骨组织的氧化损伤和炎性反应[J]. 针刺研究，2022，47(4)：321-328.
Tan Q, Li J, Li BC, et al. Warm needling reduces oxidative damage and inflammation of cartilage in knee osteoarthritis rats[J]. Acupunct Res, 2022,47(4):321-328.

[13] 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.

[14] 吴永吉，张宏涛，张星华，等. 热补针法调控Sirt1/FoxO1通路对类风湿性关节炎寒证大鼠氧化应激损伤的影响[J]. 针刺研究，2025，50(7)：808-814.
Wu YJ, Zhang HT, Zhang XH, et al. Heat-reinforcing needling inhibits oxidative stress injury *via* modulating the Sirt1/FoxO1 pathway in rheumatoid arthritis rats with cold syndrome[J]. Acupunct Res, 2025,50(7): 808-814.

[15] Lou HJ, Yao JJ, Zhang YX, et al. Potential effect of acupuncture on mitochondrial biogenesis, energy metabolism and oxidation stress in MCAO rat *via* PGC-1α/NRF1/TFAM pathway[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis,2024,33(11):107636.

[16] Chen CH, Hsieh CL. Effect of acupuncture on oxidative stress induced by cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. Antioxidants, 2020, 9 (3):248.

[17] 闫 婧，赵季宇，殷陆芸，等. 基于氧化应激探讨"秩边透水道"针法对早发性卵巢功能不全大鼠凋亡相关因子表达的影响[J]. 中国针灸，2023，43(4)：454-460.
Yan J, Zhao JY, Yin LY, et al. Effect of acupuncture at "Zhibian" (BL 54) through "Shuidao" (ST 28) on the expression of apoptosis-related factors in rats with premature ovarian insufficiency based on oxidative stress[J]. Chin Acupunct Moxibustion,2023,43(4):454-460.

[18] 李 洁，陈云飞，王 栩，等. 针刺治疗卒中后痴呆的疗效观察及对氧化应激激素水平和血流变学的影响[J]. 上海针灸杂志，2025，44(1)：56-63.
Li J, Chen YF, Wang X, et al. Observation on the efficacy of acupuncture in treating post-stroke dementia and its effect on oxidative stress hormone level and blood rheology[J]. Shanghai J Acupunct Moxibustion, 2025,44(1):56-63.

[19] Wang YG, Liu HH, Cao YT, et al. The role of mitochondrial dynamics and mitophagy in carcinogenesis, metastasis and therapy[J]. Front Cell Dev Biol,2020,8:413.

[20] Wang HR, Luo WJ, Chen HY, et al. Mitochondrial dynamics and mitochondrial autophagy: Molecular structure, orchestrating mechanism and related disorders[J]. Mitochondrion,2024,75:101847.

[21] 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.

[22] Li CL, Mao W, Zhang LD, et al. Electroacupuncture protects against cerebral ischemia-reperfusion injury through mitochondrial dynamics[J]. Heliyon,2024,10(14):e34986.

[23] Li ZF, Ji XR, Wang XX, et al. Electroacupuncture improves motor function after ischemic stroke *via* regulating mitochondrial dynamics [J]. Brain Res Bull,2025,232:111599.

[24] Shao SM, Park KH, 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.

[25] Chen LM, Chen SY, Bai YJ, et al. Electroacupuncture improves cognitive impairment after ischemic stroke based on regulation of mitochondrial dynamics through SIRT1/PGC-1α pathway[J]. Brain Res, 2024,1844:149139.

[26] Shi J, Piao ML, Liu CN, et al. Electroacupuncture pretreatment maintains mitochondrial quality control *via* HO-1/MIC60 signaling pathway to alleviate endotoxin-induced acute lung injury[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis,2024,1870(8):167480.

[27] Gao ZS, Yan XZ, Wang-Sattler R, et al. Metabolomics reveals reasons for the efficacy of acupuncture in migraine patients: the role of

anaerobic glycolysis and mitochondrial citrate in migraine relief[J]. Phenomics,2025,5(6):707-728.

[28] Uoselis L, Nguyen TN, Lazarou M. Mitochondrial degradation: mitophagy and beyond[J]. Mol Cell,2023,83(19):3404-3420.

[29] Lin CC, Yan J, Kapur MD, et al. Parkin coordinates mitochondrial lipid remodeling to execute mitophagy[J]. EMBO Rep, 2022, 23(12): e55191.

[30] Sulkshane P, Ram J, Thakur A, et al. Ubiquitination and receptor-mediated mitophagy converge to eliminate oxidation-damaged mitochondria during hypoxia[J]. Redox Biol,2021,45:102047.

[31] Narendra DP, Youle RJ. The role of PINK1-Parkin in mitochondrial quality control[J]. Nat Cell Biol,2024,26(10):1639-1651.

[32] Gao DL, Lin MR, Ge N, et al. From macroautophagy to mitophagy: Unveiling the hidden role of mitophagy in gastrointestinal disorders[J]. World J Gastroenterol,2024,30(23):2934-2946.

[33] Song LZX, Xu N, Yu Z, et al. The effect of electroacupuncture at ST25 on Parkinson's disease constipation through regulation of autophagy in the enteric nervous system[J]. Anat Rec, 2023, 306(12): 3214-3228.

[34] Liu P, Yu XY, Dai XH, et al. Scalp acupuncture attenuates brain damage after intracerebral hemorrhage through enhanced mitophagy and reduced apoptosis in rats[J]. Front Aging Neurosci,2021,13:718631.

[35] Wang XJ, Lin QH, Tian L, et al. Electroacupuncture alleviates damage to myopic RGCs probably through lncRNA-XR_002789763.1-mediated mitophagy[J]. Chin Med,2025,20(1):16.

[36] Wu YH, Ren YN, Cao LP, et al. Regulation of mitochondrial autophagy *via* the PINK1/Parkin pathway to improve cognitive function in vascular dementia using governor vessel acupuncture[J]. Int Immunopharmacol,2025,164:115398.

[37] Xiao Y, Chen WY, Zhong ZH, et al. Electroacupuncture preconditioning attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting mitophagy mediated by the mTORC1-ULK1-FUNDC1 pathway[J]. Biomed Pharmacother,2020,127:110148.

[38] Tian WQ, Zhu MM, Zhou YD, et al. Electroacupuncture pretreatment alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury by regulating mitophagy *via* mTOR-ULK1/FUNDC1 axis in rats[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis,2022,31(1):106202.

[39] Zhou LK, Liu Y. Germline regulation of the somatic mitochondrial stress response[J]. Trends Cell Biol,2024,34(8):617-619.

[40] Dadsena S, Zollo C, García-Sáez AJ. Mechanisms of mitochondrial cell death[J]. Biochem Soc Trans,2021,49(2):663-674.

[41] Lopez J, Tait SWG. Mitochondrial apoptosis: killing cancer using the enemy within[J]. Br J Cancer,2015,112(6):957-962.

[42] Zhang Q, Li YN, Yin CP, et al. Electro-acupuncture pretreatment ameliorates anesthesia and surgery-induced cognitive dysfunction *via* inhibiting mitochondrial injury and nEuroapoptosis in aged rats[J]. Neurochem Res,2022,47(6):1751-1764.

[43] 郝健亨,常博雅,任 佳,等.基于线粒体凋亡途径探讨"秩边透水道"针法对弱精子症小鼠生殖功能的影响[J].中国针灸,2025,45(1):71-81.

Hao JH, Chang BY, Ren J, et al. Effect of "Zhibian" (BL54)-toward-"Shuidao" (ST28) acupuncture on reproductive function in mice with asthenozoospermia based on mitochondrial apoptosis[J]. Chin Acupunct Moxibustion,2025,45(1):71-81.

[44] 任 佳,常博雅,崔梦洁,等."秩边"透"水道"对卵巢低反应小鼠卵巢组织内/外源性凋亡相关因子表达的影响[J].针刺研究,2025,50(2):123-130,140.

Ren J, Chang BY, Cui MJ, et al. Effect of penetrative needling of "Zhibian" (BL54) through "Shuidao" (ST28) on expression of internal and external apoptosis-related factors in ovarian of mice with poor ovarian response[J]. Acupunct Res,2025,50(2):123-130,140.

[45] Guo H, Dong YW, Luo DQ, et al. MRPL41, as a target for acupuncture, promotes neuron apoptosis in models of ischemic stroke *via* activating p53 pathway[J]. Neurochem Int,2024,180:105881.

[46] Chen B, Lin WQ, Li ZF, et al. Electroacupuncture attenuates ischemic brain injury and cellular apoptosis *via* mitochondrial translocation of cofilin[J]. Chin J Integr Med,2021,27(9):705-712.

[47] Ye JN, Su CG, Jiang YQ, et al. Effects of acupuncture on cartilage p38MAPK and mitochondrial pathways in animal model of knee osteoarthritis: A systematic evaluation and meta-analysis[J]. Front Neurosci, 2023,16:1098311.

[48] Popov LD. Mitochondrial biogenesis: an update[J]. J Cell Mol Med,2020,24(9):4892-4899.

[49] Chen MJ, Yan RY, Luo JS, et al. The role of PGC-1α-mediated mitochondrial biogenesis in neurons[J]. Neurochem Res, 2023, 48(9): 2595-2606.

[50] Chen J, Chen B, Liang FX, et al. Protective effect and mechanism of electroacupuncture of "Biao-Ben" acupoints combination for mitochondrial dysfunction in diabetic nephropathy rats[J]. Acupunct Res, 2022,47(9):759-768.

[51] Yuan CX, Wang X, Liu Y, et al. Electroacupuncture alleviates diabetic peripheral neuropathy through modulating mitochondrial biogenesis and suppressing oxidative stress[J]. World J Diabetes, 2025, 16(2):93130.

[52] 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.

[53] Luo F, Ma ZJ, Chen HH, et al. Effects of acupuncture on the insulin signaling pathway and mitochondrial AMPK pathway in an animal model of type 2 diabetes mellitus: systematic evaluation and meta-analysis[J]. Diabetol Metab Syndr,2025,17(1):146.

[54] Tang QQ, Lu MJ, Xu B, et al. Electroacupuncture regulates inguinal white adipose tissue browning by promoting sirtuin-1-dependent PPARγ deacetylation and mitochondrial biogenesis[J]. Front Endocrinol,2021,11:607113.

[55] Hu GT, Zhou CH, Wang J, et al. Electroacupuncture treatment ameliorates depressive-like behavior and cognitive dysfunction *via* CB1R dependent mitochondria biogenesis after experimental global cerebral ischemic stroke[J]. Front Cell Neurosci,2023,17:1135227.

(收稿:2026-01-08;修回:2026-03-04;录用:2026-03-12)

(责任编辑:曾 玲)

本文引用格式:

何悦,程珂新,李艳秋,等.针刺调控线粒体损伤的研究进展[J].重庆医科大学学报,XXXX,XX(XX):1-7.