XXXX DOI:

基于新型调控性细胞死亡方式探讨针刺治疗缺血性卒中的研究进展

李 星[1],刘 翠[1],魏 龙[1],胡苗苗[1],郭万权[1],刘莉梅[2],杜小正[1]
(1.甘肃中医药大学针灸推拿学院,兰州 730000;2.甘肃中医药大学附属医院针灸中心,兰州 730000)

【摘 要】缺血性卒中(ischemic stroke,IS)是一种高发病率、高致残率、高死亡率的脑血管疾病,严重危害人类健康。针刺作为中医特色疗法,可有效改善IS后神经功能缺损,但分子机制未明。细胞死亡是IS的核心病理环节,而焦亡、铁死亡、铜死亡及双硫死亡等新型细胞死亡方式的发现,为揭示针刺作用机制提供了新视角。本文系统综述针刺调控上述新型细胞死亡方式的机制及其在治疗IS中的研究进展,同时分析当前研究的局限性及未来发展方向,以期为针刺通过调控细胞死亡治疗IS提供理论依据和研究思路。

【关键词】缺血性卒中;针刺;调控性细胞死亡;作用机制
【中图分类号】R245.3 【文献标志码】A

Research progress on acupuncture in treating ischemic stroke via novel regulated cell death modalities

Li Xing[1], Liu Cui[1], Wei Long[1], Hu Miaomiao[1], Guo Wanquan[1], Liu Limei[2], Du Xiaozheng[1]
(1.Acupuncture Moxibustion and Tuina College, Gansu University of Chinese Medicine;
2.Acupuncture and Moxibustion Center, Gansu University of Chinese Medicine Affiliated Hospital)

【Abstract】Ischemic stroke(IS) is a cerebrovascular disease characterized by high incidence, disability, and mortality rates, which seriously endangers human health. Acupuncture, a characteristic therapy of traditional Chinese medicine, can effectively ameliorate neurological deficits after IS, yet its molecular mechanisms remain unclear. Cell death constitutes a core pathological event in IS. The discovery of novel regulated cell death modalities including pyroptosis, ferroptosis, cuproptosis, and disulfidptosis provides a new perspective for elucidating the mechanisms underlying acupuncture. This paper systematically reviews the research progress on the mechanisms of acupuncture in regulating the above-mentioned novel cell death modalities for the treatment of IS, analyzes the limitations of existing studies, and outlines future research directions, so as to provide a theoretical basis and research ideas for the application of acupuncture targeting cell death in IS treatment.

【Key words】ischemic stroke; acupuncture; regulated cell death; mechanism of action

缺血性卒中(ischemic stroke,IS)指急性脑血管事件致脑部血液供应中断,脑组织缺血缺氧坏死引发的神经功能障碍综合征,严重威胁人类健康[1]。2023年中国卒中统计报告显示,我国IS新发病例266万例,死亡86万例,现患2 123万例,幸存者中约70%遗留不同程度神经功能障碍,凸显其高发病率、高死亡率、高致残率的特点[2]。针刺疗法是中医特色治疗手段,针刺头部腧穴可直接调节脑络气血;同时,十二经脉内属脏腑,外络肢节,针刺特定腧穴亦可使脏腑之气输注于脑[3],其疗效独特,操作方便,不良反应少,在我国被广泛应用于IS治疗,但其作用机制尚未完全明确。

现代医学认为,IS的病理生理过程涉及一系列级联反应[4]。脑缺血后数分钟内,能量耗竭可引发神经元去极化、谷氨酸释放,进而产生兴奋性毒性;神经元内钙超载可激活

作者介绍:李 星,Email:lixing11174@163.com,
研究方向:针刺治疗缺血性卒中的机制和临床研究。
通信作者:杜小正,Email:Lz-duxiaozheng@163.com。
基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:82460965);甘肃省中医药管理局高水平重点课题资助项目(编号:GZKZ-2024-35)。

磷脂酶、蛋白酶等多种降解酶，缺血再灌注时，线粒体呼吸链功能障碍导致大量氧自由基生成，诱发氧化应激损伤；同时，血脑屏障完整性的破坏使外周炎性细胞浸润脑实质，释放肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、白细胞介素-1β（interleukin-1β，IL-1β）等炎性因子，加剧神经炎症反应[5]。上述多种机制相互交织，最终导致不可逆的调控性细胞死亡。因此，本文以调控性细胞死亡为切入点，深入剖析针刺对调控性细胞死亡方式的调控机制，以期为针刺治疗IS分子机制的探索提供更多理论支撑。

1 调控细胞焦亡

细胞焦亡是一种促炎性溶解性细胞死亡方式，其发生依赖打孔蛋白D（gasdermin D，GSDMD）的介导，并与炎症小体活化密切相关[6]。根据切割激活gasdermin蛋白的酶不同，焦亡可分为经典、非经典和新型调控通路（图1）。在经典通路中，损伤相关模式分子（damage-associated molecular patterns，DAMPs）和病原体相关模式分子（pathogen-associated molecular patterns，PAMPs）被模式识别受体（pattern recognition receptors，PRRs）识别后，与凋亡相关斑点样蛋白（apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD，ASC）和Caspase-1前体（pro-Caspase-1）结合形成炎症小体，激活Caspase-1，后者切割GSDMD释放具有打孔活性的N端结构域，导致细胞膜穿孔，同时促使IL-1β、白细胞介素-18（interleukin-18，IL-18）等炎性因子释放[7]。非经典通路则由脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）激活Caspase-11/4/5（小鼠为Caspase-11，人类为Caspase-4/5），直接特异性切割GSDMD诱发焦亡[8]。近期研究发现，Caspase-3在特定条件下可切割打孔蛋白E（gasdermin E，GSDME），将凋亡转化为焦亡，构成焦亡的新型调控通路。当GSDME高表达时，活化的Caspase-3切割GSDME释放N端结构域（GSDME-N），在细胞膜上打孔，诱导焦亡；GSDME低表达时，Caspase-3则主要诱导凋亡[9-10]。焦亡细胞在形态上呈现典型的细胞肿胀、膜孔形成及胞内物质释放等特征[11]。

在IS病理进程中，神经炎症与神经元焦亡形成恶性循环。以NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3（NOD-like receptor family pyrin domain containing 3，NLRP3）炎症小体为核心的经典焦亡通路被认为是驱动缺血后神经炎症的关键机制[12-13]。IS发生后，坏死神经元释放的DAMPs提供启动信号，而离子稳态失衡（大量K^+外流、Ca^{2+}内流超载）及活性氧（reactive oxygen species，ROS）爆发等因素构成激活信号，二者共同促使NLRP3炎症小体组装，激活Caspase-1，切割GSDMD，最终诱导神经元焦亡并释放IL-1β、IL-18等炎性因子，形成经典焦亡通路。该通路的持续激活可直接导致神经元死亡，并加剧局部炎症反应[14]。因此，抑制这一经典通路上的关键靶点NLRP3、Caspase-1、GSDMD成为减轻IS炎性反应、抑制神经元焦亡从而降低IS损伤的核心策略。

针刺对IS后神经元焦亡的调控作用已得到多项研究证实，其效应主要通过干预上述经典通路的关键节点实现。根据选穴特点，现有研究可分为两类。其一，头部腧穴调控焦亡。基于“穴位所在，主治所在”理论，童婷婷等[15]运用通督醒神针法针刺大鼠“百会”“大椎”“风府”穴，发现大鼠脑皮质NLRP3、Caspase-1、GSDMD蛋白表达明显降低，IL-1β、IL-18释放减少，提示针刺头部腧穴可抑制NLRP3炎症小体活化，阻断经典焦亡通路，减轻IS大鼠脑损伤。罗敷等[16]进一步以GSDMD蛋白为研究重点，发现电针“百会”“水沟”穴可下调缺血皮质区GSDMD mRNA及GSDMD-N蛋白水平，同时降低脑脊液中IL-18含量，提示针刺可抑制GSDMD介导的膜穿孔效应，减轻焦亡相关损伤。其二，四肢腧穴调控焦亡。依据“经脉所过，主治所及”理论，董苗苗等[17]电针刺激“合谷”“尺泽”“三阴交”“足三里”穴，观察到IS大鼠脑皮质NLRP3、Caspase-1蛋白表达水平及IL-1β、IL-18水平均降低，表明电针刺激四肢腧穴同样可抑制经典焦亡通路，发挥神经保护作用。许秀洪等[18]进一步验证了Caspase-1的关键作用，电镜观察显示电针刺激“尺泽”“三阴交”“足三里”穴后，海马区焦亡神经元数量明显减少，Caspase-1表达下调，为针刺抑制Caspase-1活化提供了形态学证据。

上述研究表明针刺在IS中的神经保护效应正是通过“NLRP3 →Caspase-1 →GSDMD→炎性因子”这条经典焦亡调控通路实现的。不同研究虽选穴各异，但均靶向该通路核心节点，体现了针刺多靶点干预的特性。需指出的是，现有研究多在脑组织整体水平观察，虽部分研究利用神经元标志物进行定位，但神经元特异性证据仍有待进一步补充；且研究多集中于NLRP3炎症小体介导的经典通路，对Caspase-11/4/5非经典通路及Caspase-3/GSDME新型通路的针刺调控研究尚少。

2 调控铁死亡

铁死亡由铁依赖性脂质过氧化积聚造成，其核心机制涉及铁代谢异常、抗氧化系统失衡、脂质过氧化物积聚三大环节[19]（图2）。过量Fe^{2+}进入细胞后，通过芬顿反应催化ROS生成，引发氧化应激；同时，脂质过氧化物在膜结构上大量堆积，最终导致细胞膜破裂。形态学上，铁死亡的细胞表现为线粒体缩小、线粒体膜密度增高、线粒体嵴减少或消失、线粒体外膜破裂[20]。研究发现，谷胱甘肽过氧化物酶4-谷胱甘肽系统（glutathione peroxidase 4-glutathione，GPX4-GSH）、铁死亡抑制蛋白1-还原型辅酶Q_{10}系统（ferroptosis suppressor protein 1-reduced form of coenzyme Q_{10}，FSP1-$CoQH_2$）及二氢乳清酸脱氢酶-还原型辅酶Q_{10}系统（dihydroorotate

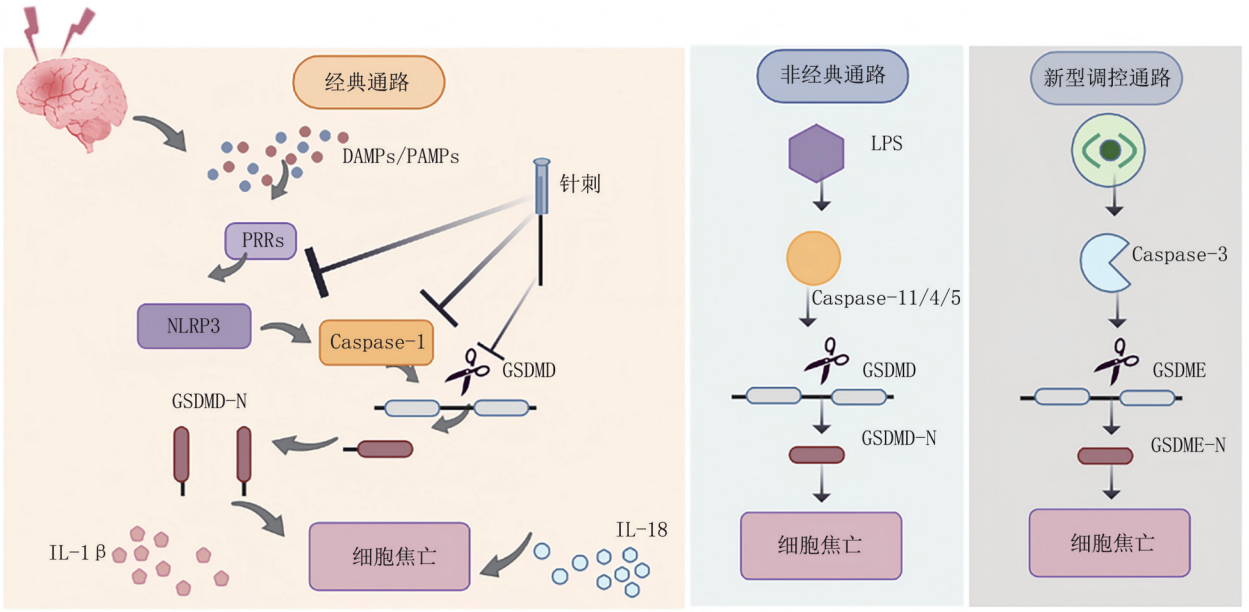


图1 焦亡机制

dehydrogenase-reduced form of coenzyme Q_{10}, DHODH-$CoQH_2$)3个主要系统可通过抑制脂质过氧化,从而抑制铁死亡[21]。

在IS的病理进程中,铁死亡是脑组织损伤的重要机制之一。IS触发的铁稳态失衡是导致铁死亡的始动因素,血脑屏障破坏使过量的铁进入脑实质,芬顿反应持续产生ROS,形成氧化应激微环境[22]。该微环境抑制抗氧化防御核心调控枢纽核转录因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2,Nrf2)信号通路的活性,导致下游GSH耗竭、GPX4失活,脂质过氧化物清除障碍,最终引发不可逆的铁死亡[23]。因此,针对上述铁死亡通路的关键节点进行干预,已成为改善IS预后的重要策略。

IS中铁死亡的发生涉及铁代谢、氧化应激与膜完整性等多个层面的失衡,针刺可针对这些层面进行调控,发挥神经保护作用。铁过载是铁死亡的起始环节,针刺可调控铁代谢,减轻铁过载。袁嘉等[24]观察针刺对脑缺血再灌注损伤大鼠缺血半暗带的影响,发现针刺可改善线粒体功能,减少Fe^{2+}异常积聚,从而抑制氧化应激与铁死亡。王琪等[25]进一步揭示了针刺调控铁代谢的时效关系,证实电针干预72 h后对铁转运蛋白的调控最为明显,提示针刺效应具有时间依赖性。上述研究从铁代谢层面为针刺抗铁死亡作用提供了证据。Nrf2是抗氧化反应的核心调控因子,针刺可启动Nrf2信号,增强抗氧化防御[26]。朱薇[27]研究表明,电针治疗可促进Nrf2蛋白从胞质向胞核转位,增加核内Nrf2水平,降低胞质Nrf2水平,提示针刺可激活Nrf2信号通路从而抑制铁死亡;使用Nrf2抑制剂后,上述效应被逆转。杨晰宸[28]在此基础上采用Nrf2特异性抑制剂brusatol进行反向验证,发现电针可上调总Nrf2、p-Nrf2、核内Nrf2表达及血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1,HO-1)表达,促进Nrf2核转位,激活SLC7A11/GPX4通路,降低Fe^{2+}、ROS、丙二醛(malondialdehyde,MDA)含量,增加超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)含量;而brusatol可逆转电针的抗铁死亡效应。从正反验证结果进一步支持Nrf2在针刺改善IS后神经功能中的关键作用。吴若楠等[29]运用疏肝调神针法针刺IS大鼠"百会""印堂""太冲"及双侧"合谷"穴,电镜观察显示针刺后大鼠前额叶皮层神经元线粒体结构相对完整,线粒体嵴间隙较小,同时GPX4表达升高及GSH含量升高,表明针刺可增强抗氧化能力,抑制脂质过氧化,减轻神经元损伤。

综上所述,针刺调控铁死亡的研究证据等级较高,已涉及铁代谢、Nrf2核转位与激活及GPX4-GSH系统。不同研究在机制层面相互印证、层层递进,初步构建了针刺抗铁死亡的机制网络,但不同研究间的电针参数、疗程不统一,证据虽较充分但仍需多中心、大样本验证。

3 调控铜死亡

铜是人体必需的微量元素,参与能量代谢、抗氧化防御及细胞功能调控等生理过程[30]。生理状态下,体内铜通过吸收、转运、储存和排出维持动态平衡。小肠中Cu^{2+}经前列腺六次跨膜上皮抗原(six-transmembrane epithelial antigen of prostate,STEAP)还原为Cu^{+},再由铜转运蛋白1(copper transporter 1,CTR1)摄取后进入上皮细胞,并经过铜转运ATP酶1(copper-transporting ATPase 1,ATP7A)转运至血液。血液中与铜蓝蛋白(serum ceruloplasmin,Cp)结合的Cu^{+}通过溶质载体家族31成员1(solute carrier family 31 member 1,SLC31A1)转运至肝脏,与金属硫蛋白1/2(metallothionein 1/2,MT1/2)结合储存于肝脏。最终,过量的铜通过铜转运

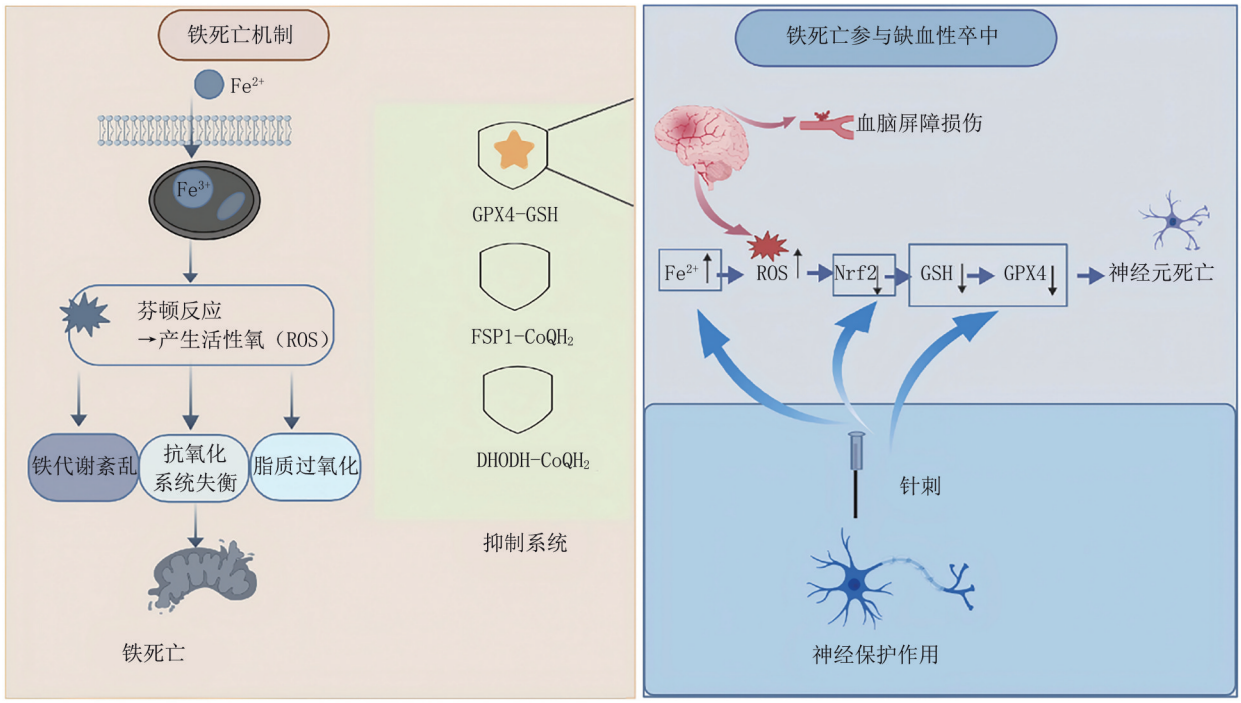


图2 铁死亡机制

ATP酶2(copper-transporting ATPase 2,ATP7B)排入胆管,从而排出体外[31]。然而,当铜稳态发生失衡时,会引发氧化应激反应并产生细胞毒性,可触发一种新型细胞死亡方式——铜死亡。该概念由Tsvetkov P等[32]于2022年首次提出,其核心机制为铜离子异常积聚后,Cu^{2+}经铁氧还蛋白1(ferredoxin 1,FDX1)还原为Cu^{+},后者通过线粒体离子载体进入线粒体,直接与二氢硫辛酰胺S-乙酰转移酶(dihydrolipoamide S-acetyltransferase,DLAT)结合,造成脂酰化蛋白聚集、Fe-S簇蛋白破坏,引发蛋白质毒性应激而致细胞死亡(图3)。

研究提示,铜死亡可能参与IS病理进程。铜离子代谢紊乱可干扰神经元内氧化还原稳态,诱导氧化应激。氧化应激进而损害线粒体结构与功能,破坏膜的完整性,抑制呼吸作用,导致线粒体ROS生成增多,同时神经元清除ROS能力下降,形成恶性循环,导致神经元死亡[33]。ROS本身亦可直接造成神经元结构损伤,清除ROS已成为缓解脑缺血损伤的重要途径[34]。因此,调控铜稳态、下调FDX1/DLAT表达从而抑制铜死亡相关通路已成为减轻IS的潜在干预靶点。

近年来,传统针刺疗法在干预铜死亡相关通路以减轻IS的研究中展现出独特价值,有研究从分子层面揭示了针刺干预铜死亡的具体通路。李芊等[35]针刺IS大鼠的“百会”“大椎”“水沟”穴,发现针刺可明显降低缺血半暗带铜离子含量,提示针刺可能通过下调FDX1表达影响铜死亡相关通路,从而改善IS预后,其因果关系尚待验证。孙梦月等[36]进一步将研究拓展至眼针疗法,发现针刺“上焦区”“下焦区”“肝区”“肾区”同样可下调FDX1/DLAT表达,提示针刺可能抑制铜死亡相关通路,表明不同针刺方式均通过靶向铜死亡相关节点发挥保护作用。此外,赵艺[37]在血栓栓塞性脑缺血模型中发现,脑缺血6 h后进行溶栓会加剧铜死亡,引发严重的血脑屏障破坏、脑出血及水肿等病理反应;在溶栓的同时联合醒脑开窍针法针刺后,可下调铜死亡相关蛋白FDX1、DLAT的表达,减轻上述血管损伤并发症及神经损伤。这表明针刺可通过靶向调控FDX1/DLAT铜死亡核心通路,削弱氧化应激反应、减轻血管损伤等一系列病理过程,提高IS溶栓安全性,但因果关系尚待验证。

上述研究表明,针刺对IS后铜死亡的调控主要靶向FDX1/DLAT核心通路,通过降低铜离子含量、下调FDX1表达,可能削弱DLAT相关蛋白质毒性应激,从而影响铜死亡相关通路。然而,现有研究仅观察到FDX1、DLAT等蛋白表达变化,且多在脑组织整体水平进行检测,缺乏铜离子螯合剂或FDX1基因敲除等反向验证手段,铜死亡在神经元中的特异性及其因果关系仍需进一步确证。

4 调控双硫死亡

双硫死亡是2023年由甘波谊教授[38]团队首次报道的一种新型细胞死亡方式,其核心驱动因素为还原型辅酶Ⅱ(reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate,NADPH)不足引发的二硫化物应激。在葡萄糖短缺状态下,NADPH生成不足导致细胞内还原力急剧下降,激活Ras相关C3肉毒杆菌毒素底物1(Ras-related C3 botulinum toxin substrate

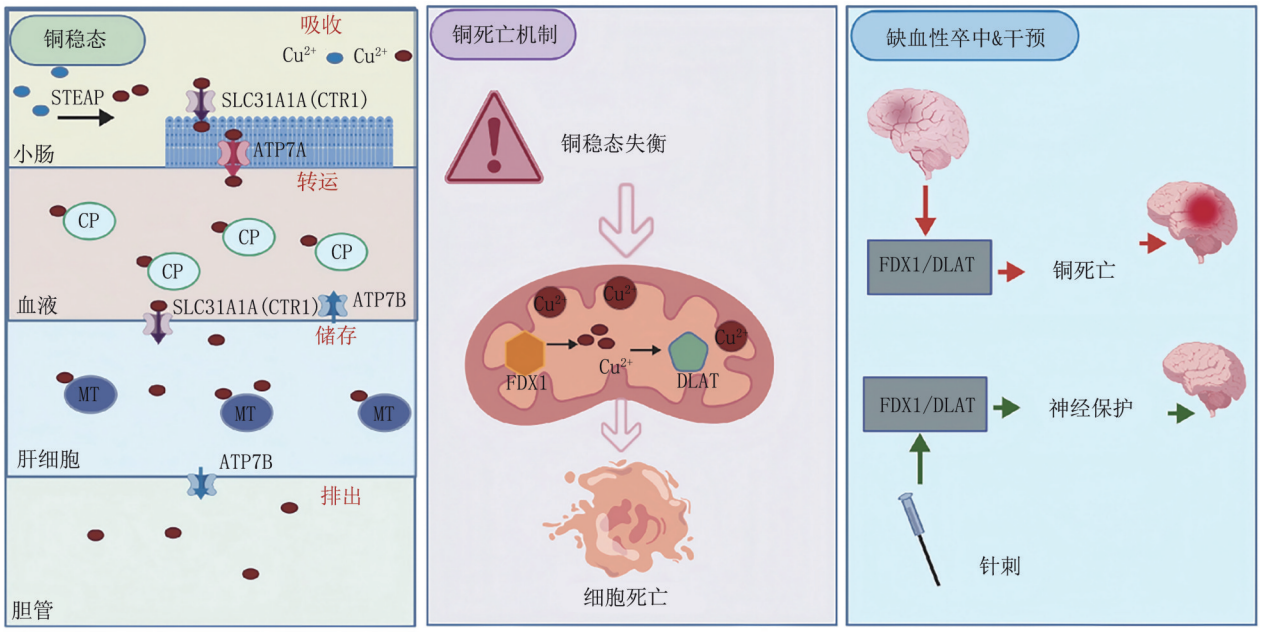


图3 铜死亡机制

1，Rac1)/NCK 相关蛋白 1（NCK associated protein 1，NCKAP1）介导的 WAVE 调节复合物（WAVE regulatory complex，WRC）通路，引发二硫化物应激，最终表现为细胞内二硫化物积累、细胞骨架蛋白聚集与崩溃[39-40]。其中 NADPH 作为双硫死亡的关键调控因子，参与抗氧化反应、自由基清除及还原性合成等代谢过程[41]。生理状态下，NADPH 为胱氨酸提供还原力，抑制二硫化物应激并维持细胞存活。在病变发生时，胱氨酸代谢异常大量消耗 NADPH，进而导致细胞内二硫化物堆积，氧化还原稳态被破坏，导致肌动蛋白细胞骨架中二硫化物过度积累，触发双硫死亡[42-44]（图 4）。

局部缺氧和葡萄糖缺乏是 IS 的主要发病机制，这与双硫死亡的触发条件高度契合。有研究证实，脑缺血期间神经元中 SLC7A11 的表达减少，葡萄糖代谢途径由产生 NADPH 的磷酸戊糖途径转向糖酵解，导致 NADPH 含量降低。NADPH 缺乏贯穿 IS 全程，参与神经炎症调控[45]，外源性补充 NADPH 可发挥神经保护作用[46]。研究表明，给予 NADPH 可减轻缺血性脑损伤，提示补充 NADPH 可能是减轻缺血性脑损伤的新策略[47]。另外，蛋白质二硫键异构酶（protein disulfide isomerase，PDI）减少可影响血小板血栓形成，表明二硫键稳态在血栓性疾病中具有关键作用。Qin RX 等[48]通过机器学习方法鉴定出 IS 中双硫死亡相关基因，发现肌球蛋白重链（myosin heavy chain，MYH）、细丝蛋白 A（filamin A，FLNA）等神经元骨架蛋白主要参与该过程。因此，双硫死亡相关通路可能成为改善 IS 后神经功能的潜在治疗靶点。

针刺对 IS 后双硫死亡的调控研究尚处于起步阶段，目前证据主要源于对 NADPH 合成上游酶的间接观察。针刺对 NADPH 的调节主要通过调节相关酶的活性实现，涉及己糖激酶（hexokinase，HK）、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（glucose-6-phosphate dehydrogenase，G6PD）、丙酮酸激酶（pyruvate kinase，PK）等。HK 催化葡萄糖磷酸化生成葡萄糖-6-磷酸（glucose-6-phosphate，G6P），G6PD 是磷酸戊糖途径的限速酶，催化 G6P 氧化生成 NADPH。赵岚等[49]采用“益气调血，扶本培元”针法针刺多发梗死性痴呆大鼠“膻中”“中脘”“气海”“血海”“足三里”穴，发现大鼠海马和皮层中 HK、PK、G6PD 活性明显增高，提示磷酸戊糖途径代谢可能增强。该研究未检测 NADPH 及双硫死亡特异性标志物且模型并非 IS 模型，仅能作为间接旁证。曹玉婷等[50]发现，与单纯针刺相比，联合针刺后 IS 患者血清 G6P 水平上调，提示可能影响磷酸戊糖途径；但该研究为联合干预，样本量小，且未检测 NADPH 及双硫死亡标志物，不能作为直接证据。

上述研究提示，针刺可能通过上调 G6P 含量及 G6PD、HK、PK 等关键酶表达促进 NADPH 合成；由于 NADPH 仅是双硫死亡的上游调控因子之一，且现有研究缺乏对双硫死亡特异性标志物（如肌动蛋白骨架二硫化物积累）的直接观察，针刺对双硫死亡的直接调控作用尚不能确证，相关结论仍属假说，需进一步研究验证。

5 4种调控性细胞死亡在IS中的交互网络

综上，针刺可通过调控焦亡、铁死亡、铜死亡及双硫死亡延缓 IS 病程进展（表 1）。四者并非彼此孤立，而是在 IS 病理进程中形成复杂的交互调控网络。氧化应激是四者共通的病理基础，ROS 既可激活 NLRP3 炎症小体，从而诱导焦亡，又是铁死亡的核心驱动因素；ROS 可破坏铜稳态触发铜死

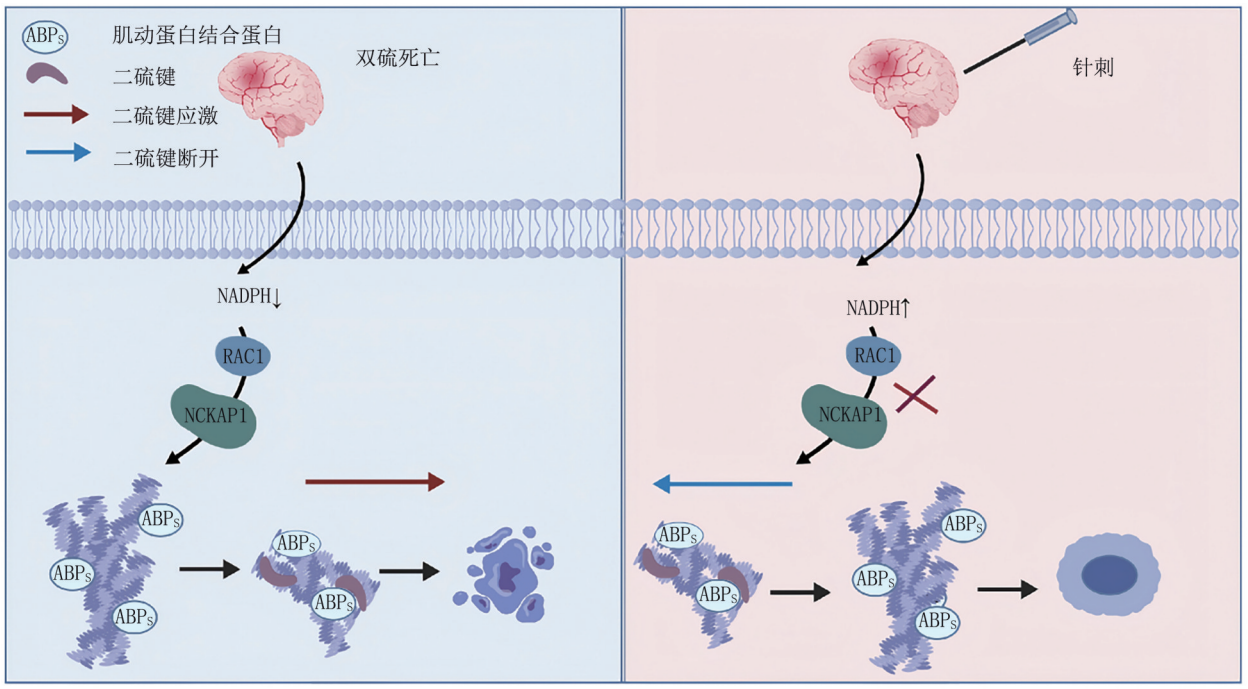


图4 双硫死亡机制

亡，亦可消耗NADPH加剧双硫死亡。线粒体功能障碍是铁死亡与铜死亡的共同执行环节，线粒体不仅是脂质过氧化的主要场所，也是铜死亡核心通路FDX1/DLAT激活的关键位点。炎症与细胞死亡的恶性循环值得关注，焦亡过程中释放IL-1β、IL-18等炎症因子，可进一步诱导铁死亡和铜死亡；铁死亡过程中释放的DAMPs又可激活炎症小体，形成正反馈。NADPH/GSH抗氧化轴是铁死亡与双硫死亡的共同节点，NADPH不足不仅直接触发双硫死亡，还可抑制GSH再生，间接加剧铁死亡。针刺可能通过多靶点干预上述交互网络，但需指出的是，上述交互网络多基于单一细胞死亡方式的研究结果的理论推导，缺乏在同一缺血模型中同时观察多种死亡方式标志物的直接实验证据，交互调控的因果方向和权重尚不确定，针刺对交互网络的协同调控更缺乏直接验证。

表1 针刺干预新型调控性细胞死亡方式治疗IS的研究总结

死亡方式	干预方案(手法/选穴/操作)	作用机制	效果	文献
焦亡	通督醒神针法电针；百会、大椎、风府；疏密波2~5 Hz，1~2 mA，20 min，每天1次，连续7 d	核苷酸结合寡聚化结构域样受体热蛋白结构域相关蛋白3↓、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1↓、打孔蛋白D↓、白细胞介素-1β↓、白细胞介素-18↓	降低脑皮质焦亡相关蛋白，提示抑制焦亡通路，减轻缺血性卒中后脑损伤；神经元特异性待验证	[15]
焦亡	电针；百会、水沟；连续波15 Hz，1 mA，20 min，连续5 d	打孔蛋白D信使核糖核酸↓、打孔蛋白D氨基端↓、白细胞介素-1β↓、白细胞介素-18↓	降低缺血皮质区打孔蛋白D相关表达，提示抑制焦亡相关损伤；神经元特异性待验证	[16]
焦亡	电针；合谷、尺泽、三阴交、足三里；疏密波5~10 Hz，3~5 mA，20 min，干预1次	核苷酸结合寡聚化结构域样受体热蛋白结构域相关蛋白3↓、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1↓、白细胞介素-1β↓、白细胞介素-18↓	降低脑皮质焦亡相关蛋白，提示抑制焦亡通路；神经元特异性待验证	[17]
焦亡	电针；尺泽、三阴交、足三里；疏密波2~15 Hz，2 mA，20 min，干预1次	半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1↓、白细胞介素-1β↓、白细胞介素-18↓	降低海马半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1表达，电镜见焦亡神经元减少，提示抑制焦亡相关通路；未做神经元特异性共定位	[18]
铁死亡	普通针刺；百会、水沟、大椎；平补平泻法，30 min，每隔12 h 1次，连续7次	亚铁离子↓	减少缺血半暗带亚铁离子异常积累，提示抑制铁死亡相关过程；神经元特异性待验证	[24]
铁死亡	电针；内关、水沟、三阴交；疏密波2~15 Hz，1 mA，30 min，每日2次，连续6 d	亚铁离子↓	减少亚铁离子异常积累，提示抑制铁死亡相关过程；神经元特异性待验证	[25]

续表1

死亡方式	干预方案(手法/选穴/操作)	作用机制	效果	文献
铁死亡	电针；内关、三阴交；疏密波2~100 Hz，0.5~1.5 mA，30 min，连续7 d	核内核转录因子红系2相关因子2↑、胞质核转录因子红系2相关因子2↓、谷胱甘肽过氧化物酶4↑、溶质载体家族7成员11↑	促进核转录因子红系2相关因子2核转位，上调谷胱甘肽过氧化物酶4和溶质载体家族7成员11，提示抑制铁死亡；神经元特异性待验证	[27]
铁死亡	电针+鸦胆子苦醇验证；百会、大椎、曲池、内关；疏密波2 Hz，2 mA，30 min，连续7 d	总核转录因子红系2相关因子2↑、磷酸化核转录因子红系2相关因子2↑、核内核转录因子红系2相关因子2↑、血红素加氧酶-1↑、溶质载体家族7成员11↑、谷胱甘肽过氧化物酶4↑、亚铁离子↓、活性氧↓、丙二醛↓、超氧化物歧化酶↑	激活核转录因子红系2相关因子2/溶质载体家族7成员11/谷胱甘肽过氧化物酶4通路，提示抑制铁死亡；鸦胆子苦醇可逆转；神经元特异性待验证	[28]
铁死亡	疏肝调神针法电针；百会、印堂、合谷、太冲；疏密波2~15 Hz，1 mA，30 min，连续14 d	谷胱甘肽过氧化物酶4↑、谷胱甘肽↑	上调谷胱甘肽过氧化物酶4和谷胱甘肽，提示抑制脂质过氧化和铁死亡相关过程；模型为卒中后抑郁，神经元特异性待验证	[29]
铜死亡	普通针刺；大椎、百会、水沟；平补平泻法，30 min，每隔12 h 1次，连续7次	铁氧还蛋白1↓	下调铁氧还蛋白1，提示可能抑制铜死亡相关通路；因果性未验证	[35]
铜死亡	眼针；上焦区、下焦区、肝区、肾区；留针30 min，即刻、12 h、24 h各1次	铁氧还蛋白1↓、二氢硫辛酰胺硫乙酰转移酶↓	下调铁氧还蛋白1和二氢硫辛酰胺硫乙酰转移酶，提示可能抑制铜死亡相关通路；因果性未验证；未做神经元特异性定位	[36]
铜死亡	醒脑开窍针法；水沟、内关；提插捻转泻法，30 min，干预1次	铁氧还蛋白1↓、二氢硫辛酰胺硫乙酰转移酶↓	下调铁氧还蛋白1和二氢硫辛酰胺硫乙酰转移酶，提示可能抑制铜死亡相关通路；因果性未验证；联合溶栓干预	[37]
双硫死亡	益气调血、扶本培元针法；膻中、中脘、气海、血海、足三里；捻转泻法，30 min，干预18次	己糖激酶↑、丙酮酸激酶↑、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶↑；未检测还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸，推测磷酸戊糖途径加速	仅提示可能影响还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸合成相关酶；无直接证据证明针刺调控双硫死亡；模型非缺血性卒中	[49]
双硫死亡	普通针刺；百会、风池、内关；得气后留针20 min，每周6次，连续2周	葡萄糖-6-磷酸↑	仅提示可能影响磷酸戊糖途径；无直接证据证明针刺调控双硫死亡；联合干预，样本小	[50]

注：↓，下调/降低；↑，上调/升高

6 当前研究的方法学局限

在证据分层的基础上，当前针刺调控IS后新型调控性细胞死亡的研究仍存在明显的方法学异质性(表2)。其一，针刺参数异质性较大：不同研究采用电针或普通针刺，电针频率涵盖2~100 Hz，电流0.5~5 mA，疗程从单次到连续14 d不等，选穴涉及头部、四肢或采用眼针，刺激参数和干预时长不统一，导致研究间可比性不足。其二，动物模型异质性明显：现有研究多采用大脑中动脉闭塞、脑缺血再灌注或血栓栓塞模型，但种属、麻醉方式、缺血时间、再灌注时间及模型评价标准不尽一致，可能影响细胞死亡方式标志物的表达和针刺效应。其三，细胞类型特异性不足：多数研究在脑皮质、缺血半暗带、海马或脑组织匀浆中检测蛋白表达和mRNA水平变化，未区分神经元、小胶质细胞、星形胶质细胞和内皮细胞等，难以判断针刺效应是否真正发生于神经元。其四，临床转化不足：现有证据以动物实验为主，临床研究较少，且部分临床研究采用针刺联合其他干预，样本量小，缺乏NADPH、GPX4、FDX1/DLAT等直接指标及双硫死亡特异性标志物。因此，未来研究需进一步标准化针刺参数，统一动物模型和检测时间点，开展细胞类型特异性研究，并通过多中心、大样本临床研究推动针刺治疗IS的循证医学转化。

7 小结和展望

本文基于对焦亡、铁死亡、铜死亡、双硫死亡4种新型调控性细胞死亡方式的系统分析，提示针刺可能通过靶向调控上述死亡方式相关的信号通路，减轻IS后调控性细胞死亡相关损伤。其中，针刺对焦亡的调控主要靶向NLRP3/Caspase-1/GSDMD经典通路，对铁死亡的干预涉及铁代谢、Nrf2核转位与激活及GPX4-GSH系统，两者已开展较为系统的机制验证；对铜死亡的调控聚焦于FDX1/DLAT核心通路，但现有证据多为相关性研究；对双硫死亡的探索则初步指向NADPH合成相关酶的变化，尚处于假说阶段。从证据等级来看，焦亡和铁死亡领域已形成从靶点调控到反向验证的较完整的证据链，证据等级较高；铜死亡研究虽已观察到FDX1/DLAT通路变化，但缺乏特异性激动剂/抑制剂的反向验证；双硫死亡研究仅基于NADPH合成的上游酶的间接观

表2 针刺调控IS新型调控性细胞死亡研究的方法学异质性与证据分层

死亡方式	证据类型	反向验证	检测层面/细胞类型	主要方法学局限	未来验证方向
焦亡	机制性证据为主	无	脑皮质、海马、缺血皮质区；多为脑组织匀浆，部分电镜观察	针刺参数和选穴异质；神经元特异性不足；多集中于NLRP3经典通路，非经典通路及Caspase-3/GSDME研究少	增加神经元标志物共定位或神经元特异性敲除；开展Caspase-11/4/5、Caspase-3/GSDME研究；采用激动剂/抑制剂反向验证
铁死亡	机制性/部分因果性证据	Brusatol部分反向验证	缺血半暗带、前额叶皮层、脑组织；电镜见神经元线粒体	电针参数和疗程不统一；多中心、大样本验证缺乏；仍非严格神经元特异性	标准化电针参数和疗程；开展FSP1-$CoQH_2$、DHODH-$CoQH_2$通路研究；加强细胞类型特异性验证
铜死亡	相关性证据	无	缺血半暗带、脑组织；未做神经元特异性定位	无铜离子螯合剂、FDX1基因敲除/过表达或DLAT救援实验；因果性不足；样本有限	采用铜螯合剂、FDX1敲除/过表达、DLAT救援实验；增加神经元特异性定位
双硫死亡	间接/假说性证据	无	非IS模型、IS患者血清；联合干预	模型不一致；联合干预；样本量小；未检测NADPH及双硫死亡特异性标志物	在IS模型中直接检测NADPH、肌动蛋白骨架二硫化物等标志物；采用单纯针刺干预；扩大样本量

察，缺乏双硫死亡特异性标志物的直接证据，证据等级最低。此外，上述研究多在脑组织整体水平进行观察，严格意义上的神经元特异性证据仍有待补充。

然而，鉴于当前研究在方法学上仍存在诸多局限，未来研究可在以下方面寻求突破：①深化非经典通路机制探索，例如在焦亡中，明确其是否影响Caspase-11/4/5非经典炎症小体及Caspase-3介导的新型焦亡通路，在铁死亡中，探究针刺对FSP1-$CoQH_2$、DHODH-$CoQH_2$等抗氧化系统的影响；②拓展针刺调控IS中铜死亡、双硫死亡等前沿领域研究，在观察针刺调控相关蛋白表达的基础上，采用相关激动剂或抑制剂“正反验证”，为针刺效应验证提供坚实分子生物学证据；③借助生物信息学与计算模型等先进技术，预测并验证焦亡、铁死亡、铜死亡、双硫死亡间的关键交互点，阐明针刺通过调控以上枢纽实现对多重神经元死亡方式的协同干预。通过上述研究的开展，有望系统揭示新型调控性细胞死亡方式在IS中的协同作用，为针刺多靶点调控该网络以治疗IS提供更多循证医学证据及临床应用方案。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 李星：提出研究思路，撰写原稿；刘翠、魏龙：负责绘制机制图；胡苗苗、郭万权：负责查找文献；刘莉梅、杜小正：负责给予修改指导

参 考 文 献

[1] 董佳豪，高子涵，韩 飞，等. 脂质体递送神经保护剂治疗缺血性脑卒中的研究进展[J]. 中国中药杂志，2025，50(22)：6205-6214.
Dong JH，Gao ZH，Han F，et al. Advances in liposome-delivered neuroprotective agents in treatment of ischemic stroke[J]. China J Chin Mater Med，2025，50(22)：6205-6214.

[2] 张 彤，解品慧，于建星，等. 1990—2023年中国缺血性脑卒中疾病负担及未来趋势预测[J]. 实用心脑肺血管病杂志，2026，34(10)：11-16，22.
Zhang T，Xie PH，Yu JX，et al. Disease burden of ischemic stroke in China from 1990 to 2023 and its trend prediction[J]. Pract J Card Cereb Pneumal Vasc Dis，2026，34(10)：11-16，22.

[3] 谷利洋，宗丽萍，郑闪闪，等. Bobath技术联合针刺疗法在缺血性脑卒中的应用[J]. 实用中西医结合临床，2025，25(5)：107-110.
Guli Y，Zong LP，Zheng SS，et al. Application of Bobath technique combined with acupuncture therapy in ischemic stroke[J]. Pract Clin J Integr Tradit Chin West Med，2025，25(5)：107-110.

[4] Zhao YF，Zhang XJ，Chen XY，et al. Neuronal injuries in cerebral infarction and ischemic stroke：From mechanisms to treatment(Review)[J]. Int J Mol Med，2022，49(2)：15

[5] Kim Y，Park J，Choi YK. The role of astrocytes in the central nervous system focused on BK channel and heme oxygenase metabolites：a review[J]. Antioxidants，2019，8(5)：121.

[6] Shi JJ，Zhao Y，Wang K，et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death[J]. Nature，2015，526(7575)：660-665.

[7] Liston A，Masters SL. Homeostasis-altering molecular processes as mechanisms of inflammasome activation[J]. Nat Rev Immunol，2017，17(3)：208-214.

[8] Linder A，Hornung V. Irgm2 and Gate-16 put a break on caspase-11 activation[J]. EMBO Rep，2020，21(11)：EMBR202051787.

[9] Huang YL，Liu JJ，Lin CL，et al. Impact of Caspase3/GSDME-mediated pyroptosis on tumor immune microenvironment and clinical prognosis across multiple cancers[J]. Cancer Manag Res，2024，16：1663-1683.

[10] Wang YP，Gao WQ，Shi XY，et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin[J]. Nature，2017，547(7661)：99-103.

Feng YS，Wu Y，Wang NH. Research progress of the impacts of acupuncture on programmed cell death in treatment of ischemic stroke[J]. Acupunct Res，2023，48(7)：713-717.

[11] 冯亚硕，吴 毅，王念宏. 针刺影响细胞程序性死亡治疗缺血性脑卒中的研究进展[J]. 针刺研究，2023，48(7)：713-717.
Feng YS, Wu Y, Wang NH. Research progress of the impacts of acupuncture on programmed cell death in treatment of ischemic stroke[J]. Acupunct Res，2023，48(7)：713-717.
[12] 刘晏禧，李艳玲，李秋乐，等. TLR4/NF-κB信号通路在小胶质细胞介导的脑缺血神经炎症中的作用及中药干预研究进展[J]. 天津中医药大学学报，2025，44(10)：950-960.
Liu YX，Li YL，Li QL，et al. The role of TLR4/NF-κB signaling pathway in microglia-mediated cerebral ischemic neuroinflammation and advances in traditional Chinese medicine intervention[J]. J Tianjin Univ Tradit Chin Med，2025，44(10)：950-960.
[13] Wang Z，Hu W，Lu CX，et al. Targeting NLRP3 (nucleotide-binding domain，leucine-rich-containing family，pyrin domain-containing-3) inflammasome in cardiovascular disorders[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol，2018，38(12)：2765-2779.
[14] Mo Y，Sun YY，Liu KY. Autophagy and inflammation in ischemic stroke[J]. Neural Regen Res，2020，15(8)：1388-1396.
[15] 童婷婷，王 颖，李奎武，等. “通督调神”电针预处理对脑缺血再灌注损伤大鼠脑皮质PPARγ介导的细胞焦亡的影响[J]. 中国针灸，2023，43(7)：783-792.
Tong TT，Wang Y，Li KW，et al. Effect of Tongdu Tiaoshen electroacupuncture pretreatment on PPARγ-mediated pyroptosis of cerebral cortex in rats with cerebral ischemia reperfusion injury[J]. Chin Acupunct Moxibustion，2023，43(7)：783-792.
[16] 罗 敷，封蔚彬，刘丹妮，等. 电针“百会”“人中”对脑缺血再灌注损伤模型大鼠脑脊液炎症因子及皮质缺血区脑组织GSDMD表达的影响[J]. 中医杂志，2022，63(2)：164-168.
Luo F，Feng WB，Liu DN，et al. Effect of electroacupuncture at “Baihui” (DU20) and “renzhong” (DU26) on inflammatory factors in cerebrospinal fluid and gasdermin D expression in cerebral tissue in cortex ischemia area in cerebral ischemia reperfusion injury model rats[J]. J Tradit Chin Med，2022，63(2)：164-168.
[17] 董苗苗，赖 涵，李曼玲，等. 电针干预脑缺血再灌注损伤模型大鼠核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3/半胱天冬氨酸蛋白酶1表达的变化[J]. 中国组织工程研究，2022，26(5)：749-755.
Dong MM，Lai H，Li ML，et al. Effect of electroacupuncture on expression of nucleotide binding oligomerization domain-like receptor protein 3/cysteinyl aspartate specific proteinase 1 in rats with cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. Chin J Tissue Eng Res，2022，26(5)：749-755.
[18] 许秀洪，周国平，董苗苗，等. 电针对脑缺血再灌注损伤大鼠海马区细胞焦亡相关蛋白酶Caspase-1的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化，2020，22(2)：446-451.
Xu XH，Zhou GP，Dong MM，et al. Effects of electroacupuncture on pyroptosis-related caspase-1 expression in hippocampus region of rats with cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol，2020，22(2)：446-451.
[19] Dixon SJ，Lemberg KM，Lamprecht MR，et al. Ferroptosis：an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. Cell，2012，149(5)：1060-1072.
[20] Li D，Jiang CJ，Mei GB，et al. Quercetin alleviates ferroptosis of pancreatic β cells in type 2 diabetes[J]. Nutrients，2020，12(10)：2954.
[21] 杜开颜，祁晨旭，曹静钰，等. 铁死亡参与脊髓损伤调控的研究进展[J]. 生物技术进展，2022，12(6)：869-874.
Du KY，Qi CX，Cao JY，et al. Research progress on the regulatory mechanism of ferroptosis in spinal cord injury[J]. Curr Biotechnol，2022，12(6)：869-874.
[22] Guo J，Tuo QZ，Lei P. Iron，ferroptosis，and ischemic stroke[J]. J Neurochem，2023，165(4)：487-520.
[23] Wang L，Zhang X，Xiong XX，et al. Nrf2 regulates oxidative stress and its role in cerebral ischemic stroke[J]. Antioxidants，2022，11(12)：2377.
[24] 袁 嘉，陈俐彤，刘晓月，等. 基于不同时间点观察针刺对脑缺血再灌注损伤大鼠缺血半暗带铁死亡相关因子表达的影响[J]. 湖南中医药大学学报，2025，45(12)：2316-2324.
Yuan J，Chen LT，Liu XY，et al. Effects of acupuncture on the expression of ferroptosis-related factors in the ischemic penumbra of rats with cerebral ischemia-reperfusion injury at different time points[J]. J Hunan Univ Chin Med，2025，45(12)：2316-2324.
[25] 王 琪，李 澎，许军峰. 从铁死亡途径分析针刺对脑缺血再灌注损伤大鼠脑保护的作用机制[J]. 辽宁中医杂志，2024，51(6)：196-200，I0011.
Wang Q，Li P，Xu JF. Discussion on protective mechanism of acupuncture on brain of cerebral ischemia reperfusion injury rats by ferroptosis pathway[J]. Liaoning J Tradit Chin Med，2024，51(6)：196-200，I0011.
[26] Ye YJ，Xie XX，Bi YM，et al. Nrf2 alleviates acute ischemic stroke induced ferroptosis *via* regulating xCT/GPX4 pathway[J]. Free Radic Biol Med，2025，231：153-162.
[27] 朱 薇. 电针通过调控Nrf2抑制铁死亡改善脑缺血再灌注损伤模型大鼠运动功能机制研究[D]. 合肥：安徽中医药大学，2024.
Zhu W. Electroacupuncture improves the mechanism of motor function in cerebral ischemia reperfusion injury model rats by regulating Nrf2 to inhibit ferroptosis[D]. Hefei：Anhui University of Chinese Medicine，2024.
[28] 杨晰宸. 电针通过促进Nrf2核转位激活SLC7A11/GPX4通路抑制缺血性脑卒中后神经元铁死亡的机制研究[D]. 昆明：云南中医药大学，2024.
Yang XC. Electroacupuncture attenuates ferroptosis by promoting Nrf2 nuclear translocation and activating SLC7A11/GPX4 pathway in ischemic stroke[D]. Kunming：Yunnan University of Traditional Chinese Medicine，2024.
[29] 吴若楠，武莉华，齐士魁，等. “疏肝调神”针刺调控脂质过氧化抑制前额叶皮层神经元铁死亡改善大鼠脑卒中后抑郁[J]. 针刺研究，2025，50(9)：1037-1045.
Wu RN，Wu LH，Qi SK，et al. “Shugan Tiaoshen” needling regulates lipid oxidative stress and inhibits ferroptosis of prefrontal neurons to im-

prove post-stroke depression[J]. Acupunct Res, 2025, 50(9): 1037-1045.

[30] Tsang T, Davis CI, Brady DC. Copper biology[J]. Curr Biol, 2021, 31(9): R421-R427.

[31] Zhou SM, Liu JL, Wan AD, et al. Epigenetic regulation of diverse cell death modalities in cancer: a focus on pyroptosis, ferroptosis, cuproptosis, and disulfidptosis[J]. J Hematol Oncol, 2024, 17(1): 22.

[32] Tsvetkov P, Coy S, Petrova B, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins[J]. Science, 2022, 375(6586): 1254-1261.

[33] Vo TTT, Peng TY, Nguyen TH, et al. The crosstalk between copper-induced oxidative stress and cuproptosis: a novel potential anticancer paradigm[J]. Cell Commun Signal, 2024, 22(1): 353.

[34] 王纯吉, 黄浏姣. 从浊邪害清与铜死亡视角探讨缺血性脑卒中的病机内涵[J]. 中国医药导报, 2025, 22(11): 184-187.

Wang CJ, Huang LJ. Discussion on the pathogenesis of ischemic stroke from the perspective of turbid pathogen affecting clearness and cuproptosis[J]. China Med Her, 2025, 22(11): 184-187.

[35] 李 芊, 肖露波, 罗小精, 等. 针刺"大椎""百会""水沟"对脑缺血再灌注损伤大鼠缺血半暗带铜死亡的影响[J]. 针刺研究, 2025, 50(12): 1396-1403.

Li Q, Xiao LB, Luo XJ, et al. Effect of acupuncture on cuproptosis in the ischemic penumbra of rats with cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. Acupunct Res, 2025, 50(12): 1396-1403.

[36] 孙梦月, 王圣澎, 樊程程, 等. 基于CTR1/FDX1通路探讨眼针对脑缺血再灌注损伤大鼠神经细胞铜死亡的影响[J]. 时珍国医国药, 2025, 36(13): 2573-2579.

Sun MY, Wang SP, Fan CC, et al. Investigating the effect of eye acupuncture on neurocyte cuproptosis in rats with cerebral ischemia-reperfusion injury based on the CTR1/FDX1 pathway[J]. J Li Shizhen Tradit Chin Med, 2025, 36(13): 2573-2579.

[37] 赵 艺. 针刺调控铜死亡提高脑梗死大鼠溶栓安全性的实验研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2025.

Zhao Y. An experimental study on the regulation of cuproptosis by acupuncture improves the safety of thrombolysis in cerebral infarction [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2025.

[38] Liu XG, Nie LT, Zhang YL, et al. Actin cytoskeleton vulnerability to disulfide stress mediates disulfidptosis[J]. Nat Cell Biol, 2023, 25(3): 404-414.

[39] Liu XG, Zhuang L, Gan BY. Disulfidptosis: disulfide stress-induced cell death[J]. Trends Cell Biol, 2024, 34(4): 327-337.

[40] Machesky LM. Deadly actin collapse by disulfidptosis[J]. Nat Cell Biol, 2023, 25(3): 375-376.

[41] Ju HQ, Lin JF, Tian T, et al. NADPH homeostasis in cancer: functions, mechanisms and therapeutic implications[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5: 231.

[42] 马小成, 曹林忠, 拦玉鑫, 等. RANKL/RANK/OPG信号通路对双硫死亡影响机制研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2025, 31(4): 604-608.

Ma XC, Cao LZ, Lan YX, et al. Mechanism study of the effect of RANKL/RANK/OPG signaling pathway on disulfidptosis[J]. Chin J Osteoporos, 2025, 31(4): 604-608.

[43] Wei YM, Wang R, Teng JF. Inhibition of calcium/calmodulin-dependent protein kinase IIα suppresses oxidative stress in cerebral ischemic rats through targeting glucose 6-phosphate dehydrogenase[J]. Neurochem Res, 2019, 44(7): 1613-1620.

[44] Liu XG, Olszewski K, Zhang YL, et al. Cystine transporter regulation of pentose phosphate pathway dependency and disulfide stress exposes a targetable metabolic vulnerability in cancer[J]. Nat Cell Biol, 2020, 22(4): 476-486.

[45] Li QQ, Li JY, Zhou M, et al. Targeting neuroinflammation to treat cerebral ischemia - The role of TIGAR/NADPH axis[J]. Neurochem Int, 2021, 148: 105081.

[46] Wang XX, Wang F, Mao GH, et al. NADPH is superior to NADH or edaravone in ameliorating metabolic disturbance and brain injury in ischemic stroke[J]. Acta Pharmacol Sin, 2022, 43(3): 529-540.

[47] Suh SW, Aoyama K, Chen YM, et al. Hypoglycemic neuronal death and cognitive impairment are prevented by poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors administered after hypoglycemia[J]. J Neurosci, 2003, 23(33): 10681-10690.

[48] Qin RX, Huang LJ, Xu W, et al. Identification of disulfidptosis-related genes and analysis of immune infiltration characteristics in ischemic strokes[J]. Math Biosci Eng, 2023, 20(10): 18939-18959.

[49] 赵 岚, 沈 鹏, 韩鹦赢, 等. 不同教育背景研究者对多发梗塞性痴呆的针刺效应不同[J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(11): 46-49.

Zhao L, Shen P, Han YY, et al. Different acupuncture effects on multi-infarct dementia by researchers with different educational background [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2011, 13(11): 46-49.

[50] 曹玉婷, 杨娅婕, 赵 宁. 经颅磁刺激联合针刺对缺血性卒中患者的血清代谢组学调节作用[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(11): 4327-4337.

Cao YT, Yang YJ, Zhao N. Effect of transcranial magnetic stimulation combined with acupuncture on serum metabonomics in patients with ischemic stroke[J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2021, 23(11): 4327-4337.

(收稿: 2026-08-28; 修回: 2026-09-29; 录用: 2026-10-09)

(责任编辑: 李青颖)

本文引用格式:

李星, 刘翠, 魏龙, 等. 基于新型调控性细胞死亡方式探讨针刺治疗缺血性卒中的研究进展[J]. 重庆医科大学学报, XXXX, XX(XX): 1-10.