

DOI: 10.13703/j.0255-2930.20220304-k0003

中图分类号: R 245.9<sup>7</sup> 文献标志码: A

# 电针调控缺血性脑卒中后学习记忆障碍机制研究进展<sup>\*</sup>

赵楠楠<sup>1△</sup>, 李彦杰<sup>1,2✉</sup>, 秦合伟<sup>1,2</sup>, 丁慧敏<sup>1</sup>, 华晓琼<sup>1</sup>, 朱博超<sup>1</sup>, 王煜普<sup>1</sup>( <sup>1</sup>河南中医药大学康复医学院, 郑州 450046; <sup>2</sup>河南省中医院康复科, 郑州 450046 )

**[摘 要]** 电针可能通过调控磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K) /蛋白激酶 B (Akt) 信号通路、环磷酸腺苷 (cAMP) 依赖的蛋白激酶 A (PKA) /cAMP 反应元件结合蛋白 (CREB) 信号通路、神经生长因子 (NGF) /酪氨酸激酶受体 A (TrkA) 信号通路、Janus 激酶 2 (JAK2) /信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 信号通路、Notch 信号通路、促红细胞生成素产生肝细胞 (Eph) /肝配蛋白 (ephrin) 信号通路发挥治疗缺血性脑卒中后学习记忆障碍作用, 应进一步探讨各通路相互作用对缺血性脑卒中后学习记忆功能的影响。

**[关键词]** 缺血性脑卒中; 学习记忆障碍; 电针; 信号通路

## Research progress on the modulation mechanism of electroacupuncture for learning and memory impairment after ischemic stroke

ZHAO Nan-nan<sup>1△</sup>, LI Yan-jie<sup>1,2✉</sup>, QIN He-wei<sup>1,2</sup>, DING Hui-min<sup>1</sup>, HUA Xiao-qiong<sup>1</sup>, ZHU Bo-chao<sup>1</sup>, WANG Yu-pu<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>School of Rehabilitation Medicine, Henan University of TCM, Zhengzhou 450046, China; <sup>2</sup>Rehabilitation Department, Henan Provincial Hospital of TCM, Zhengzhou 450046)

**ABSTRACT** Electroacupuncture may play a role in treatment of learning and memory impairment after ischemic stroke by regulating phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) signaling pathway, cyclic adenosine monophosphate (cAMP)-dependent protein kinase A (PKA)/cAMP response element binding protein (CREB) signaling pathway, nerve growth factor (NGF)/tyrosine kinase-A (TrkA) signaling pathway, Janus kinase 2 (JAK2)/signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) signaling pathway, Notch signaling pathway, erythropoietin-producing hepatocyte (Eph)/ephrin signaling pathway. The interactions among these pathways should be further explored in treatment of learning and memory impairment after ischemic stroke.

**KEYWORDS** ischemic stroke; learning and memory impairment; electroacupuncture; signaling pathway

脑卒中是全球第二大死亡原因, 根据病理基础将其分为缺血性脑卒中和出血性脑卒中, 其中缺血性脑卒中所占比例较高, 是由血管阻塞导致大脑特定区域血液供应减少引起的<sup>[1-2]</sup>。研究<sup>[3]</sup>表明, 卒中后 3 个月 23%~55% 的患者出现记忆障碍, 卒中后 1 年 11%~31% 的患者出现记忆障碍。学习和记忆障碍是常见的认知障碍, 影响患者的日常活动和生活质量<sup>[4]</sup>。电针具有参数可调节、可客观量化、可重复性强、安全性高等特点<sup>[5]</sup>, 治疗脑卒中后认知障碍疗效显著<sup>[6]</sup>。本文对电针治疗缺血性脑卒中后学习记忆障碍机制研究进展综述如下。

### 1 电针治疗缺血性脑卒中后学习记忆障碍临床证据

中医将缺血性脑卒中后学习记忆障碍称为“善

忘”“神呆”, 其病机为肝肾不足, 髓海空虚或肝阳上亢, 风火上扰, 痰浊瘀血闭阻窍道, 神机失用。病位在脑, 涉及心、肾。脑为元神之府, 主精神意识和思维活动, 电针可以改善脑组织代谢, 提高患者记忆能力<sup>[7]</sup>。研究<sup>[8]</sup>发现百会、足三里、大椎、肾俞是调节学习记忆损伤长时程增强 (LTP) 最常用穴位。

Chou 等<sup>[9]</sup>研究证明电针内关、神门可改善脑卒中患者认知功能。张建博等<sup>[7]</sup>采用电针额中线 (MS 1)、顶中线 (MS 5)、顶颞后斜线 (MS 7)、合谷、太冲、足三里、太溪、悬钟、风池治疗脑梗死后记忆障碍, 发现患者病灶区 N-乙酰天门冬氨酸 (NAA) /肌酸 (Cr) 值升高、胆碱 (Cho) /Cr 值降低、临床记忆量表评分得到改善。詹杰等<sup>[6]</sup>研究表明, 电针可明显改善脑卒中后认知障碍患者简易智力状态检查量表 (MMSE) 评分、蒙特利尔认知评定量表 (MoCA) 评分。冯晓东<sup>[10]</sup>采用电针神庭、百会穴治疗脑卒中后认知障碍, 结果显示患者认知功能、思维活动及注意力显著改善。

<sup>\*</sup>河南省中医药拔尖人才培养项目: 豫中医科教〔2018〕35 号; 河南省中医药科学研究专项课题 (重点课题) 项目: 2019ZYBJ14; 河南省高等学校重点科研项目: 19A360024

✉通信作者: 李彦杰, 主任医师。E-mail: yanjieli2008@126.com

△赵楠楠, 河南中医药大学硕士研究生。E-mail: 986107230@qq.com

## 2 电针调节缺血性脑卒中后学习记忆障碍机制研究

缺血性脑卒中导致严重的组织损伤和血流量减少,使正常神经元功能受到破坏,因此患者会出现学习记忆障碍<sup>[11]</sup>。电针可以促进血管生成、中枢神经系统(CNS)的神经发生和细胞增殖,维持血脑屏障的完整性,抑制神经元凋亡和自噬,减轻炎症反应<sup>[12]</sup>,改善受损的 LTP,恢复学习和记忆能力<sup>[13]</sup>。其作用通过不同的信号通路实现(图 1)。

### 2.1 电针调节磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)信号通路

PI3K 是一种磷脂酰肌醇激酶,由一个 p110 催化亚基和一个 p85 调节亚基组成<sup>[14]</sup>;Akt 由 Akt1、Akt2 和 Akt3 三种亚型组成,每个亚型由不同的基因编码,但蛋白质具有高度的结构同源性,在突触可塑性中发挥不同作用<sup>[15]</sup>。Akt 是 PI3K 信号通路下游的主要分子,PI3K/Akt 信号通路可以调控神经细胞存活/凋亡、自噬、神经发生、神经细胞增殖以及突触可塑性,可由神经生长因子(NGF)、脑源性神经营养因子(BDNF)激活并控制神经元存活和形态<sup>[16]</sup>。

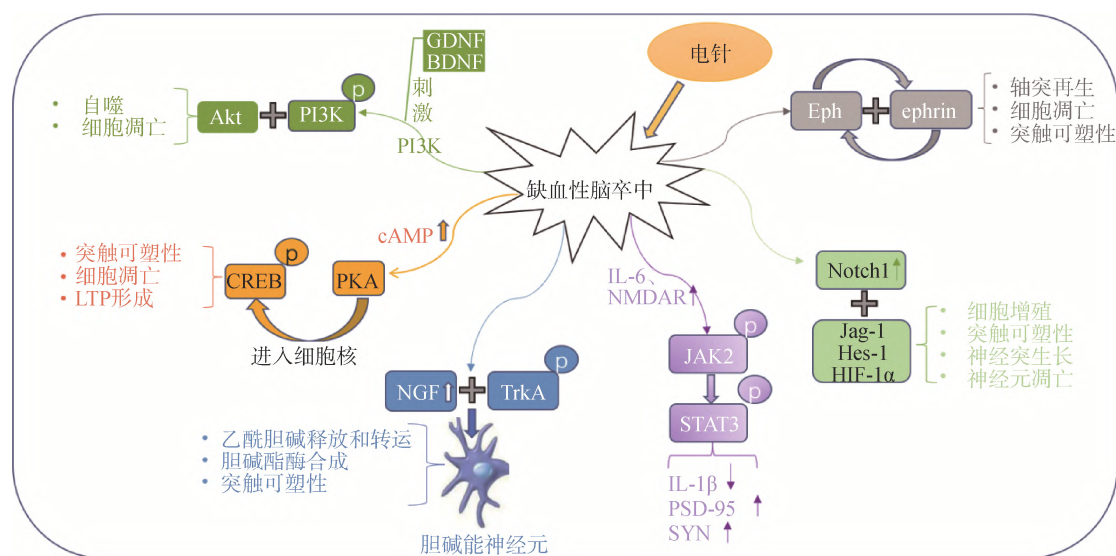
电针可降低脑缺血再灌注损伤大鼠的梗死面积,增加 PI3K/Akt 信号通路相关因子自噬基因(Beclin-1)、哺乳动物雷帕霉素(mTOR)和 PI3K mRNA 表达水平,同时降低 p53 mRNA 和蛋白表达水平<sup>[17]</sup>。Xue 等<sup>[18]</sup>发现电针能明显改善脑缺血大鼠神经功能缺损和脑梗死,其机制为激活 PI3K/Akt 信号

通路,抑制缺血半暗带脑细胞凋亡,上调磷酸化蛋白激酶 B(p-Akt)、B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)、磷酸化 Bcl-2 基因相关启动子(p-Bad)表达,下调 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)表达,提高 Bcl-2/Bax 值,从而抑制半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)激活,阻断神经元凋亡。黄金等<sup>[19]</sup>发现电针脑缺血再灌注损伤大鼠“神庭”“百会”后,大鼠学习及记忆能力改善,自噬相关蛋白 PI3K、Akt、Beclin-1 表达增加。

### 2.2 电针调节环磷酸腺苷依赖的蛋白激酶 A(PKA)/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(CREB)信号通路

CREB 是一种参与长期记忆的转录因子,具有不同结构域,可以与 DNA、辅因子和基础转录复合体相互作用<sup>[20]</sup>。CREB 在神经系统发育和神经保护反应中起关键作用,通过上调神经营养因子、抗凋亡基因和活性氧(ROS)来保护神经元<sup>[21]</sup>。研究<sup>[22]</sup>表明,CREB 基因缺失的小鼠出生后立即死亡,并表现出中枢神经系统发育缺陷,包括胼胝体和前连合轴突投射减少。在神经退行性疾病中,CREB 转录级联失调可能会对细胞活性和认知功能产生深远影响,不仅在神经元的分化和发育中起关键作用,而且在神经元活性中也起着重要作用<sup>[21]</sup>。PKA 可以诱导 CREB 在 Ser133 位点上的磷酸化,PKA 由 4 个亚基组成,包括 2 个调节亚基和 2 个催化亚基,催化亚基是酶的活性磷酸化部分<sup>[23]</sup>。

电针可增加脑血流量,改善微循环,提高海马 LTP,改善脑灌注不足引起的学习和记忆障碍,提高



注: PSD-95: 突触后致密蛋白 95; SYN: 突触素; IL-1 $\beta$ : 白介素-1 $\beta$ ; NMDAR: N-甲基-D-天冬氨酸受体; BDNF: 脑源性神经营养因子; GDNF: 胶质细胞源性神经营养因子; PI3K: 磷脂酰肌醇-3-激酶; Akt: 蛋白激酶 B; NGF: 神经生长因子; cAMP: 环磷酸腺苷; TrkA: 酪氨酸激酶受体 A; PKA: cAMP 依赖的蛋白激酶 A; CREB: cAMP 反应元件结合蛋白; JAK2: Janus 激酶 2; STAT3: 信号转导和转录激活因子 3; Eph: 促红细胞生成素的肝癌细胞; ephrin: 肝配蛋白; Hes-1: 发状分裂相关增强子 1; Jag-1: Notch 配体 Jagged-1; IL-6: 白介素-6; HIF-1 $\alpha$ : 缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 。

图 1 电针调节缺血性脑卒中后学习记忆障碍通路

海马突触传递效率和可塑性<sup>[24]</sup>。Zheng 等<sup>[25]</sup>发现电针可改善脑缺血大鼠的空间学习记忆障碍,减轻 LTP 损伤,降低树突棘密度及磷酸化 CREB (p-CREB)、BDNF、微小 RNA132 (miR132) 蛋白表达,这些可被 PKA 抑制剂部分阻断,表明电针可能通过 PKA/CREB 信号通路调节脑灌注不足导致的学习记忆障碍和海马突触可塑性。Han 等<sup>[26]</sup>研究表明,电针可以通过激活海马中的 CREB 信号通路改善学习和记忆障碍,减轻脑低灌注后的细胞凋亡。

### 2.3 电针调节 NGF/酪氨酸激酶受体 A (TrkA) 信号通路

NGF 是在海马中产生的一种蛋白质,主要由神经细胞和星形胶质细胞合成,NGF 可以通过恢复海马中的神经元细胞来改善小鼠的空间记忆<sup>[27]</sup>,调节中枢和周围神经元生长、发育、分化和再生等功能<sup>[28]</sup>。研究<sup>[29]</sup>表明,转基因动物 NGF 基因缺失导致隔区胆碱能神经元萎缩,并伴有学习和记忆障碍。在缺血性卒中动物模型中,将 NGF 注射到脑结构中可以减少神经功能缺损、梗死体积、神经细胞凋亡和 Caspase-3 的表达<sup>[30]</sup>。NGF 是基底前脑胆碱能神经元发育的生存因子<sup>[31]</sup>,可被逆行运输到隔区胆碱能神经元,调节胆碱能输入,进而调节海马突触可塑性,增强胆碱能神经元标记物,阻断内源性 NGF 可显著降低海马 LTP,损害空间记忆<sup>[32]</sup>。TrkA 是 NGF 的调节受体,存在于大脑的各类神经细胞中,介导细胞凋亡的过程<sup>[33]</sup>。NGF 的作用由 TrkA 和 p75 受体相互作用介导<sup>[30]</sup>,NGF 与 TrkA 结合可直接激活胆碱能基因位点,诱导胞体肥大,胆碱乙酰转移酶活性增加,刺激诱导目标区域乙酰胆碱释放、囊泡乙酰胆碱转运体增加,并增强高亲和力胆碱摄取,调节胆碱能投射到海马和皮质靶点的强度,从而调节神经元的可塑性<sup>[32]</sup>。此外,胆碱能细胞中 NGF/TrkA 信号通路的激活介导突触前蛋白(如突触素 I、 $\alpha$ -突触核蛋白)表达水平的调节,调节突触神经传递,通过激活 TrkA,引起受体二聚化和胞质激酶结构域的自磷酸化<sup>[34]</sup>。

Duan 等<sup>[27]</sup>以不同频率电针刺激脑缺血大鼠的“百会”“大椎”,结果发现可以上调脑缺血大鼠海马区 NGF 和 BDNF 表达,促进神经突生长,增强记忆功能。陈潞婷等<sup>[35]</sup>研究发现,电针脑缺血大鼠“百会”“大椎”可增加海马神经元标志物 NeuN 阳性细胞、海马组织 NGF 和磷酸化 TrkA 蛋白表达,缩短平均潜伏期,表明电针改善脑缺血后学习记忆障碍可通过激活 NGF/TrkA 信号通路实现。

### 2.4 电针调节 Janus 激酶 2 (JAK2) /信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 信号通路

JAK2/STAT3 信号通路是一个保守的、基本的细胞内信号级联通路,在细胞外刺激下可以磷酸化,并且可以影响细胞生长、代谢、分化、降解和血管生成等生物过程中多个基因转录和表达,可以特异性地应答细胞外调节信号,涉及酪氨酸激酶相关受体和两个蛋白家族 JAKs 和 STATs<sup>[36]</sup>。JAK2 与其他酪氨酸激酶不同,只有一个催化结构域,没有 Src 同源 2 (SH2) 结构域,因此 JAK2 不仅可以磷酸化与其结合的细胞因子受体,还可以磷酸化 SH2 结构域的多个信号分子<sup>[36]</sup>。STAT3 蛋白是 JAK2 的底物,有 STAT3 $\alpha$ 、STAT3 $\beta$  和 STAT3 $\gamma$  3 种异构体,是一种信号转导和转录激活因子,在脑缺血损伤时容易被激活,其激活主要发生在再灌注期,而不是缺血期,可以被磷酸化,在宿主免疫反应、炎症反应、细胞生长和分化以及病原体的免疫反应中起着至关重要的作用<sup>[36-37]</sup>。JAK2 和 STAT3 在大脑中高度表达,存在于突触后致密蛋白 (PSD) 中, JAK2/STAT3 信号通路除了在细胞因子信号转导中发挥既定作用外,还参与脑内突触的可塑性<sup>[38]</sup>。

电针可通过调节 JAK2/STAT3 信号通路调节脑缺血大鼠海马突触可塑性<sup>[39]</sup>。Xie 等<sup>[39]</sup>发现电针可改善缺血性脑卒中大鼠的神经功能缺损,提高学习记忆能力,增加海马 CA1 区突触后致密蛋白 95 (PSD-95)、突触素 (SYN) 细胞和突触数目,改善病理性突触超微结构,降低海马 CA1 区 JAK2 和 STAT3 磷酸化水平,表明电针可能通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路改善缺血性脑卒中大鼠认知功能障碍。此外,也有学者认为电针可以通过激活 JAK2/STAT3 信号通路抑制炎症反应,减轻神经细胞损伤和认知障碍。蒋持怡等<sup>[40]</sup>采用一定频率电针刺激慢性脑低灌注大鼠“百会”“大椎”,发现大鼠白介素 (IL)-1 $\beta$  水平降低, JAK2/STAT3 信号通路激活,空间学习和记忆能力改善。叶伟等<sup>[41]</sup>发现电针可降低脑缺血再灌注损伤小鼠 Longa 评分,增加半暗带区磷酸化 JAK2 蛋白表达,表明电针可通过激活 JAK2/STAT3 信号通路改善脑缺血再灌注损伤小鼠的神经功能。

### 2.5 电针调节 Notch 信号通路

Notch 信号通路是一种高度保守的信号转导通路,由 4 个受体、5 个配体及 DNA 结合蛋白等组成<sup>[42]</sup>,在邻近细胞之间的通信中起中介作用,通过调控 Notch 靶基因的转录,促进细胞增殖或抑制细胞死亡<sup>[43-44]</sup>。



研究<sup>[45]</sup>发现 Notch 与学习记忆有关,可以调节皮质神经突(轴突和树突)的生长以及鼠有丝分裂后神经元中的树突分支,敲低突变小鼠 Notch 基因,突变小鼠 LTP 受到抑制,外源添加 Notch 配体 Jag-1 可以恢复学习记忆功能。电针可通过激活 Notch 信号通路增强脑组织对缺血的耐受性<sup>[46]</sup>,增加缺氧诱导因子(HIF)-1 $\alpha$  蛋白表达,上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达,下调 Bax 的促凋亡蛋白表达,减轻海马 CA1 区细胞凋亡<sup>[47]</sup>。

电针通过调节 Notch 信号通路促进脑缺血再灌注损伤大鼠海马神经干细胞的增殖<sup>[48]</sup>。Tian 等<sup>[43]</sup>发现电针可明显降低脑梗死小鼠海马神经元凋亡率和脑梗死面积,增加 Notch3 信号通路相关基因表达水平,表明电针可以激活 Notch3 信号通路,促进 Notch3 及其下游发状分裂相关增强子 1(Hes-1) 基因的表达,抑制海马神经元凋亡,进而提高学习记忆能力。

## 2.6 电针调节促红细胞生成素产生肝细胞(Eph)/肝配蛋白(ephin)信号通路

Eph 是目前已知的成员最多的受体酪氨酸激酶家族,与其细胞表面 ephrin 统称为 Eph 家族蛋白。Eph 可分为 EphA 和 EphB 两个亚类,ephin 配体也分为 ephrinA 和 ephrinB 两个亚类,它们都具有与受体结合结构域<sup>[49]</sup>。Eph 受体和 ephrin 分布广泛,在杏仁核和海马中高度表达,并且具有高亲和力,相互接触后激活,启动双向信号传导,调节突触可塑性、神经突生长、细胞迁移等<sup>[50]</sup>。Eph 受体及其配体可以调节树突棘形态变化、海马突触形成和神经元可塑性,参与突触功能,影响学习和记忆功能<sup>[51-52]</sup>。研究<sup>[50]</sup>表明,Eph 受体和 ephrin 在 CNS 损伤后上调,调节发育 CNS 的轴突传导。李洪亮等<sup>[53]</sup>研究发现,电针可以调控 ephrinB2/EphB2 信号通路的突触重塑相关因子,促进树突棘的发育,从而促进突触再生,改善神经功能。朱世杰等<sup>[54]</sup>发现电针可通过 Eph/ephin 信号通路调控突触可塑性,改善大脑缺血、海马神经元细胞凋亡和脑缺血再灌注后的炎症反应,进而改善血管性痴呆大鼠空间学习记忆能力。

## 2.7 其他

此外,有研究从其他方面探讨电针治疗缺血性脑卒中后学习记忆障碍的作用机制。电针可改善缺血后脑组织的超微结构损伤,抑制脑缺血损伤大鼠的基质金属蛋白酶表达,从而改善脑缺血损伤大鼠学习和记忆缺陷<sup>[55]</sup>。微小 RNA(miRs)通过调节 LIM 结构域激酶(LIMK1)诱导突触-树突可塑性,与学习和记

忆有关,电针可以提高总 LIMK1 和磷酸化 LIMK1 水平,恢复海马 CA1 区树突棘和突触的丧失,促进海马 CA1 区的突触-树突可塑性及再生<sup>[56]</sup>。树突棘是各种类型神经元表面具有多致密体和离子通道的微小突起,充当大脑连接的细胞基质和大脑中信息处理的主要位点,缺血周围区域的树突棘重塑可能有助于脑卒中后学习记忆功能的恢复<sup>[56]</sup>。

## 结语

电针可以通过调节 PI3K/Akt 信号通路、PKA/CREB 信号通路、NGF/TrkA 信号通路、JAK2/STAT3 信号通路、Notch 信号通路、Eph/ephin 信号通路,激活免疫细胞,对抗神经炎症因子的免疫反应,抑制炎症表达;调节凋亡相关蛋白表达,抑制海马细胞凋亡;增加锥体细胞突触数量、缺血海马树突棘的密度,改善突触可塑性;调节中枢胆碱能系统的功能,上调脑源性神经营养因子蛋白及基因的表达,促进神经元细胞修复<sup>[57-58]</sup>;增加脑血流量,改善微循环;提高海马 LTP,改善脑组织超微结构等<sup>[41]</sup>,从而改善学习记忆功能。目前针刺对各个信号通路的作用机制研究比较深入,为缺血性脑卒中后学习记忆障碍的恢复提供了治疗思路及途径,然而针刺调节缺血性脑卒中的信号通路并不是单独起作用,探讨各通路相互作用将会成为未来研究新趋势。

## 参考文献

- [1] Khoshnam SE, Winlow W, Farzaneh M, et al. Pathogenic mechanisms following ischemic stroke[J]. *Neurol Sci*, 2017, 38(7): 1167-1186.
- [2] Paul S, Candelario-Jalil E. Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: an overview of clinical and preclinical studies[J]. *Exp Neurol*, 2021, 335: 113518.
- [3] Snaphaan L, de Leeuw FE. Poststroke memory function in nondemented patients: a systematic review on frequency and neuroimaging correlates[J]. *Stroke*, 2007, 38(1): 198-203.
- [4] das Nair R, Cogger H, Worthington E, et al. Cognitive rehabilitation for memory deficits after stroke[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 9(9): CD002293.
- [5] 王频, 杨华元, 胡银娥. 国家标准《针灸技术操作规范 第 11 部分: 电针》研制体会[J]. *中国针灸*, 2010, 30(5): 413-419.
- [6] 詹杰, 王学文, 程南方, 等. 电针治疗脑卒中后认知障碍的系统评价[J]. *中国针灸*, 2017, 37(10): 1119-1125.
- [7] 张建博, 申云霞. 电针治疗脑梗死后记忆障碍的磁共振波谱成像研究[J]. *中国针灸*, 2015, 35(7): 657-660.
- [8] 宋凯, 王亚婷, 熊凡捷, 等. 针灸调节学习记忆损伤长时程增强机制的研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(3): 84-89.
- [9] Chou PC, Chu HY, Lin JG. Effects of electroacupuncture treatment on impaired cognition and quality of life in Taiwanese stroke

- patients[J]. *J Altern Complement Med*, 2009, 15(10): 1067-1073.
- [10] 冯晓东. 电针神庭、百会对脑卒中后认知障碍的临床及机制研究[D]. 福州: 福建中医药大学, 2013.
- [11] Xing Y, Bai YL. A review of exercise-induced neuroplasticity in ischemic stroke: pathology and mechanisms[J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(10): 4218-4231.
- [12] Xing Y, Zhang M, Li WB, et al. Mechanisms involved in the neuroprotection of electroacupuncture therapy for ischemic stroke[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 929.
- [13] Chavez LM, Huang SS, MacDonald I, et al. Mechanisms of acupuncture therapy in ischemic stroke rehabilitation: a literature review of basic studies[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(11): 2270.
- [14] Gabbouj S, Ryh nen S, Marttinen M, et al. Altered insulin signaling in Alzheimer's disease brain - special emphasis on PI3K-Akt pathway[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 629.
- [15] Levenga J, Wong H, Milstead RA, et al. AKT isoforms have distinct hippocampal expression and roles in synaptic plasticity[J]. *Elife*, 2017, 6: e30640.
- [16] Manning BD, Toker A. AKT/PKB signaling: navigating the network[J]. *Cell*, 2017, 169(3): 381-405.
- [17] Wang HL, Liu FL, Li RQ, et al. Electroacupuncture improves learning and memory functions in a rat cerebral ischemia/reperfusion injury model through PI3K/Akt signaling pathway activation[J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16(6): 1011-1016.
- [18] Xue XH, You YM, Tao J, et al. Electroacupuncture at points of Zusanli and Quchi exerts anti-apoptotic effect through the modulation of PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Neurosci Lett*, 2014, 558: 14-19.
- [19] 黄金, 李瑞青, 吴明莉, 等. 电针神庭、百会穴对脑缺血再灌注大鼠学习记忆能力及自噬相关蛋白表达的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(4): 838-841, 1041.
- [20] Mizuno M, Yamada K, Maekawa N, et al. CREB phosphorylation as a molecular marker of memory processing in the hippocampus for spatial learning[J]. *Behav Brain Res*, 2002, 133(2): 135-141.
- [21] Sakamoto K, Karelina K, Obrietan K. CREB: a multifaceted regulator of neuronal plasticity and protection[J]. *J Neurochem*, 2011, 116(1): 1-9.
- [22] Rudolph D, Tafuri A, Gass P, et al. Impaired fetal T cell development and perinatal lethality in mice lacking the cAMP response element binding protein[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(8): 4481-4486.
- [23] Kandel ER. The molecular biology of memory: cAMP, PKA, CRE, CREB-1, CREB-2, and CPEB[J]. *Mol Brain*, 2012, 5: 14.
- [24] Dai YL, Zhang YH, Yang MG, et al. Electroacupuncture increases the hippocampal synaptic transmission efficiency and long-term plasticity to improve vascular cognitive impairment[J]. *Mediators Inflamm*, 2022, 2022: 5985143.
- [25] Zheng CX, Lu M, Guo YB, et al. Electroacupuncture ameliorates learning and memory and improves synaptic plasticity via activation of the PKA/CREB signaling pathway in cerebral hypoperfusion[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 7893710.
- [26] Han XH, Zhao XX, Lu M, et al. Electroacupuncture ameliorates learning and memory via activation of the CREB signaling pathway in the Hippocampus to attenuate apoptosis after cerebral hypoperfusion[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 156489.
- [27] Duan XD, Zhang L, Yu JH, et al. The effect of different frequencies of electroacupuncture on BDNF and NGF expression in the hippocampal CA3 area of the ischemic hemisphere in cerebral ischemic rats[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2018, 14: 2689-2696.
- [28] Liu MY, Wang S, Yao WF, et al. Memantine improves spatial learning and memory impairments by regulating NGF signaling in APP/PS1 transgenic mice[J]. *Neuroscience*, 2014, 273: 141-151.
- [29] Chen KS, Nishimura MC, Armanini MP, et al. Disruption of a single allele of the nerve growth factor gene results in atrophy of basal forebrain cholinergic neurons and memory deficits[J]. *J Neurosci*, 1997, 17(19): 7288-7296.
- [30] Isaev NK, Stelmashook EV, Genrikhs EE. Role of nerve growth factor in plasticity of forebrain cholinergic neurons[J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2017, 82(3): 291-300.
- [31] Lee YS, Danandeh A, Baratta J, et al. Neurotrophic factors rescue basal forebrain cholinergic neurons and improve performance on a spatial learning test[J]. *Exp Neurol*, 2013, 249: 178-186.
- [32] Conner JM, Franks KM, Titterness AK, et al. NGF is essential for hippocampal plasticity and learning[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(35): 10883-10889.
- [33] Ichim G, Tauszig-Delamasure S, Mehlen P. Neurotrophins and cell death[J]. *Exp Cell Res*, 2012, 318(11): 1221-1228.
- [34] Latina V, Caioli S, Zona C, et al. Impaired NGF/TrkA signaling causes early AD-linked presynaptic dysfunction in cholinergic primary neurons[J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 68.
- [35] 陈璐婷, 彭姣姣, 黄晓琳, 等. 电针通过调控 NGF/TrkA 信号通路改善脑缺血大鼠学习记忆障碍的研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2020, 35(2): 129-134.
- [36] Zhong Y, Yin B, Ye YZ, et al. The bidirectional role of the JAK2/STAT3 signaling pathway and related mechanisms in cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Exp Neurol*, 2021, 341: 113690.
- [37] Lei C, Deng J, Wang BR, et al. Reactive oxygen species scavenger inhibits STAT3 activation after transient focal cerebral ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *Anesth Analg*, 2011, 113(1): 153-159.
- [38] Nicolas CS, Peineau S, Amici M, et al. The Jak/STAT pathway is involved in synaptic plasticity[J]. *Neuron*, 2012, 73(2): 374-390.
- [39] Xie GL, Song CM, Lin XM, et al. Electroacupuncture regulates hippocampal synaptic plasticity via inhibiting Janus-activated kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 signaling in cerebral ischemic rats[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(3): 792-799.
- [40] 蒋持怡, 艾琪, 刘喆, 等. 电针改善慢性脑低灌注大鼠空间学习记忆能力和海马 IL-6/JAK2/STAT3 的信号调节[J]. *中国病理生理杂志*, 2018, 34(7): 1170-1176.
- [41] 叶伟, 郑学伦, 马瑶, 等. 电针对脑缺血再灌注损伤小鼠脑梗死体积及 JAK2/STAT3 信号通路影响[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(6): 217-221, 284.
- [42] Zhou BH, Lin WL, Long YL, et al. Notch signaling pathway:

- architecture, disease, and therapeutics[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 95.
- [43] Tian RS, Wang S. Electroacupuncture reduced apoptosis of hippocampal neurons in mice with cerebral infarction by regulating the Notch3 signaling pathway[J]. *J Mol Neurosci*, 2019, 67(3): 456-466.
- [44] Guo HD, Tian JX, Zhu J, et al. Electroacupuncture suppressed neuronal apoptosis and improved cognitive impairment in the AD model rats possibly via downregulation of Notch signaling pathway[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 393569.
- [45] Lasky JL, Wu H. Notch signaling, brain development, and human disease[J]. *Pediatr Res*, 2005, 57(5 Pt 2): 104R-109R.
- [46] Zhao Y, Chen XY, Ma L, et al. Electroacupuncture pretreatment induces tolerance against focal cerebral ischemia through activation of canonical Notch pathway[J]. *BMC Neurosci*, 2012, 13: 111.
- [47] Zhao Y, Deng B, Li YC, et al. Electroacupuncture pretreatment attenuates cerebral ischemic injury via Notch pathway-mediated up-regulation of hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  in rats[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2015, 35(8): 1093-1103.
- [48] Tao J, Chen B, Gao YL, et al. Electroacupuncture enhances hippocampal NSCs proliferation in cerebral ischemia-reperfusion injured rats via activation of Notch signaling pathway[J]. *Int J Neurosci*, 2014, 124(3): 204-212.
- [49] Lai KO, Ip NY. Synapse development and plasticity: roles of ephrin/Eph receptor signaling[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2009, 19(3): 275-283.
- [50] Yang JS, Wei HX, Chen PP, et al. Roles of Eph/ephrin bidirectional signaling in central nervous system injury and recovery[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(3): 2219-2227.
- [51] Klein R. Bidirectional modulation of synaptic functions by Eph/ephrin signaling[J]. *Nat Neurosci*, 2009, 12(1): 15-20.
- [52] Aoto J, Chen L. Bidirectional ephrin/Eph signaling in synaptic functions[J]. *Brain Res*, 2007, 1184: 72-80.
- [53] 李洪亮, 向娟, 欧阳里知, 等. 电针对大鼠中动脉阻塞大鼠 EphrinB2/EphB2 信号通路上突触重塑相关因子的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2016, 31(10): 1067-1077.
- [54] 朱世杰, 李树泉, 唐中生, 等. 智三针电针改善血管性痴呆大鼠认知功能及机制[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(23): 5775-5778.
- [55] Lin RH, Yu KQ, Li XJ, et al. Electroacupuncture ameliorates post-stroke learning and memory through minimizing ultrastructural brain damage and inhibiting the expression of MMP-2 and MMP-9 in cerebral ischemia-reperfusion injured rats[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(1): 225-233.
- [56] Liu WL, Wu J, Huang J, et al. Electroacupuncture regulates hippocampal synaptic plasticity via miR-134-mediated LIMK1 function in rats with ischemic stroke[J]. *Neural Plast*, 2017, 2017: 9545646.
- [57] 韩肖华, 陈璐婷. 针刺改善脑缺血后学习记忆功能机制的研究进展[J]. *中国康复*, 2018, 33(4): 338-340.
- [58] 胡延超, 李瑞青, 郝文雪, 等. 电针治疗脑卒中后认知障碍的机理研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2021, 27(7): 1186-1190.
- (收稿日期: 2022-03-04, 网络首发日期: 2022-08-25, 编辑: 陈秀云)

### (上接第 232 页)

者第 2 次损伤发生于踢足球时,当外旋下肢并用足内侧踢球,正处于内收状态的下肢突然受到外展阻力,造成闭孔外肌损伤,且主力腿一侧更易损伤,程度更重<sup>[4]</sup>。此次右髌 MRI 检查明确了“右髌闭孔外肌损伤”的诊断。

本案患者以“右侧腹股沟与臀部疼痛伴活动受限”为主症,属于中医学“筋痹”范畴。《灵枢·经筋》记载:“足厥阴之筋……上循阴股,结于阴器,络诸筋……其病……阴股痛,转筋。”说明该病属于足厥阴经筋之“阴股痛,转筋”。中医诊断辨证为筋痹(阴股痛),足厥阴经筋痹阻证。当疏经通络,舒足厥阴经筋脉急,取足厥阴经筋阴股痛处急脉穴为主穴,配合承扶、臀部阿是穴。首诊时,考虑患者右侧腹股沟痛甚不能侧卧,故唯有取仰卧位,前路径针刺,于右侧腹股沟急脉穴处进针,针刺层次为皮肤、皮下组织、耻骨肌、闭孔外肌,针尖直达受损肌肉部位。经 3 次针刺治疗后,疼痛有所缓解可以活动患肢,故第 4 次治疗改为健侧卧位,后路径针刺,于右侧承扶穴及臀部阿是穴,针刺至闭孔外肌。针刺患肌可改善受损肌血氧供应,促进组织循环代谢,疏经通络止痛,

正所谓“通则不痛”。经 10 次针刺治疗后,患者屈髋外展、外旋无碍,行走活动自如,临床痊愈。

综上,临证应结合影像学检查明确诊断,根据解剖精确触诊,定位压痛点后方可实施针刺操作,以确保安全性和有效性。闭孔外肌已受损,应嘱患者减少活动,切不可过早运动锻炼,以免加重症状,影响康复。

### 参考文献

- [1] Yoo S, Dedova I, Pather N. An appraisal of the short lateral rotators of the hip joint[J]. *Clin Anat*, 2015, 28(6): 800-812.
- [2] Gautier E, Ganz K, Krügel N, et al. Anatomy of the medial femoral circumflex artery and its surgical implications[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2000, 82(5): 679-683.
- [3] Coudert R, Coudreuse JM, Corroller TL, et al. Obturator externus musculotendinous injury in a professional basketball player[J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2015, 58: e67.
- [4] Wong-On M, Turmo-Garuz A, Arriaza R, et al. Injuries of the obturator muscles in professional soccer players[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2018, 26(7): 1936-1942.
- [5] 陆永辉, 阎喜换. 毫针横刺带脉穴后治疗腰方肌劳损 36 例[J]. *中国针灸*, 2021, 41(6): 613-614.

(收稿日期: 2022-04-15, 网络首发日期: 2022-09-22, 编辑: 杨立丽)