

# 针刺抑制脑出血后细胞凋亡的机制及其研究进展

汤蕊<sup>1\*</sup>, 蔡国锋<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

<sup>2</sup>黑龙江中医药大学附属第二医院哈南分院重症康复一科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年6月28日; 录用日期: 2025年7月22日; 发布日期: 2025年8月1日

## 摘要

脑出血(Intracerebral Hemorrhage, ICH)后细胞凋亡是受损脑组织迟发性细胞死亡的主要途径, 是受凋亡基因控制的, 主要存在于血肿周边较大范围的缺血水肿带中。针刺是一种传承百年的中医疗法, 近年来针刺作为ICH的辅助治疗手段, 其保护机制逐渐成为研究热点。本文以针刺抑制ICH后细胞凋亡的机制研究进展为切入点, 通过梳理近20年来国内外关于ICH后细胞凋亡机制及针刺干预效果的研究。归纳发现针刺对于调控细胞凋亡信号通路、调控双通路靶向凋亡关键因子、调节自噬与凋亡的平衡、调节神经干细胞增殖与分化、抑制氧化应激通路、介导PAR-1蛋白表达等多个环节都有干预作用, 为相关机制研究提供参考。

## 关键词

针刺, 脑出血, 细胞凋亡, 综述

# Mechanism of Inhibition of Apoptosis after Cerebral Hemorrhage by Acupuncture and Its Research Progress

Rui Tang<sup>1\*</sup>, Guofeng Cai<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

<sup>2</sup>Intensive Care and Rehabilitation Department I, Harbin South Branch, The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Jun. 28<sup>th</sup>, 2025; accepted: Jul. 22<sup>nd</sup>, 2025; published: Aug. 1<sup>st</sup>, 2025

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 汤蕊, 蔡国锋. 针刺抑制脑出血后细胞凋亡的机制及其研究进展[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(4): 13-20.  
DOI: 10.12677/jcpm.2025.44410

## Abstract

**Apoptosis after Intracerebral hemorrhage (ICH) is the main pathway of delayed cell death in damaged brain tissues, which is controlled by apoptosis genes, and mainly exists in the larger ischemic-edematous zone around the hematoma. Acupuncture is a centuries-old traditional Chinese medicine therapy, and in recent years, as an adjunctive treatment for ICH, its protective mechanism has gradually become a research hotspot. In this paper, we take the research progress on the mechanism of inhibition of apoptosis after ICH by acupuncture as an entry point, by combing the domestic and foreign studies on the mechanism of apoptosis after ICH and the effect of acupuncture intervention in the past 20 years. It was found that acupuncture has an intervention effect on regulating apoptosis signaling pathway, regulating dual pathway targeting apoptosis key factors, regulating the balance between autophagy and apoptosis, regulating the proliferation and differentiation of neural stem cells, inhibiting the oxidative stress pathway, and mediating the expression of PAR-1 protein, which can provide references to the research of related mechanisms.**

## Keywords

Acupuncture, Cerebral Hemorrhage, Apoptosis, Review

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

ICH 是指急性自发性(非创伤性)颅内出血,具有高死亡率、发病率和致残率的特点,是最严重和最难治疗的卒中形式,占有卒中事件的 10%~15% [1]。ICH 后水肿、水肿、氧化应激及线粒体自噬等病理反应参与了神经细胞凋亡过程,而神经细胞大量凋亡是 ICH 后神经功能缺损的重要原因之一[2]。因此积极有效地保护 ICH 后损伤的神经细胞,挽救 ICH 半暗带区,恢复其神经功能,仍然是目前神经科学研究的重点[3]。中医学认为中风的产生,虽然其病因病机各不相同,但患者多存在瘀血阻滞经脉,是根本病机之所在。针刺具有促使气血畅通、正气恢复的功效,并且针刺操作方便、副作用少,能安全有效地早期介入 ICH 的康复治疗中。本文结合相关研究、讨论了针刺抑制 ICH 后细胞凋亡的分子机制及临床研究进展。现从细胞凋亡信号、细胞凋亡因子、自噬与凋亡、神经干细胞、氧化应激、PAR-1 蛋白等方面进行以下综述。

## 2. 针刺调控细胞凋亡信号通路

### 2.1. Caspase 级联反应

天冬氨酸特异性的半胱氨酸蛋白水解酶(CysteinyI Aspartate Specific Proteinase, Caspase)介导细胞凋亡并参与细胞凋亡的各个途径, Caspase-3 和 Caspase-9 是由 Caspase 介导的细胞凋亡途径中至为关键的 2 种酶。由 Caspase 蛋白家族介导的细胞凋亡机制与 ICH 后线粒体功能障碍密切相关。ICH 导致线粒体功能障碍时,细胞色素 c(Cytochrome c, Cyt-c)从线粒体释放,首先将 Caspase-9 前体裂解,因此产生活化的 Caspase-9,活化的 Caspase-9 进一步使 Caspase-3 前体裂解,产生活化的 Caspase-3,活化的 Caspase-3 继续激活其下的底物,最终直至细胞发生凋亡[4]-[8]。韩佳炜等[9]通过针刺人中、内关穴治疗后,观察脑组

织 Caspase-3、Caspase-9 蛋白表达情况, 发现针刺通过降低 ICH 后 Caspase-3、Caspase-9 蛋白表达水平, 抑制了由 Caspase 家族介导的神经细胞凋亡的发生, 拮抗 ICH 后继发性脑组织损伤, 保护神经元功能。

## 2.2. 非 Caspase 级联反应

凋亡诱导因子(Apoptosis Inducing Factor, AIF)是一种在线粒体内介导凋亡的重要蛋白, 但它本身不具有引起细胞凋亡的作用而是维持线粒体活性, 保证细胞能够正常存在的重要因子。它不依赖于 Caspase 途径, 而是通过另一条更为单纯、更久远的途径来诱导细胞凋亡[10]: 当有缺氧缺血、兴奋类毒素或缺少生长因子等条件的刺激时, AIF 经蛋白酶水解形成成熟的 AIF, 随后释放到胞质中, 然后再转移进入细胞核中, 引起染色质紧密聚集和大规模 DNA 断裂, 从而引导细胞凋亡。何涛等[11]通过针刺百会、曲鬓穴治疗后, 观察脑组织细胞凋亡数量、AIF 蛋白表达情况, 发现针刺可以有效降低 AIF 蛋白表达, 减少 ICH 后细胞凋亡的发生, 进而降低 ICH 后继发性脑损伤。

## 3. 针刺调控双通路靶向凋亡关键因子

### 3.1. p38MAPK 信号通路

丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen Activated Protein Kinases, MAPKs)是胞内多个信号传递的交点和共同通路, P38 是 MAPKs 家族中重要一员。p38MAPK 信号通路包括 p38、JNK、ERK1/2 及其亚型[12], 其中 p38 能被生长因子、炎症因子、应激反应激活, 从而参与细胞周期、凋亡、生长等病理生理过程[13], 如激活后的 p38 可以磷酸化促凋亡蛋白 Bax, 促进细胞凋亡; 或者促进 IL-6、IL-8 等炎症因子的释放, 炎性细胞因子释放越多, 活化的 p38 越多, 细胞凋亡的规模越大, 脑组织细胞损伤越重[14]。孔莹等[15]通过针刺百会、曲鬓穴, 观察脑组织 p38MAPK 蛋白含量、细胞凋亡数, 发现针刺可下调 p38MAPK 蛋白表达, 阻碍其介导的细胞凋亡途径, 从而减轻 ICH 后继发性脑损伤。

### 3.2. PI3K/AKT 信号通路

磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (Phosphoinositide 3-Kinase/Protein Kinase B, PI3K/AKT)信号通路广泛存在于各种神经细胞中, 是膜受体信号向细胞内转导的重要途径[16]。AKT 是 PI3K/AKT 细胞信号通路下游的重要节点分子, AKT 的磷酸化激活主要依赖 PI3K 的活化, 磷酸化的 AKT (p-AKT)参与包括细胞凋亡和葡萄糖代谢在内的细胞过程, 能直接磷酸化多种转录因子, 通过调控这些转录因子, 可以抑制凋亡基因的表达和增强抗凋亡基因的表达, 从而促进细胞的存活。同时 p-AKT 也能使 caspase 家族成员磷酸化失活, 抑制 caspase 导致的细胞凋亡, 可以说其能直接抑制 caspase-9、caspase-3 的活性而阻止凋亡级联反应的激活[17]。包宇等[18]基于 PI3K/AKT 信号通路针刺百会、曲鬓穴治疗后, 观察半暗带区细胞凋亡数量、PI3K 和 p-AKT 阳性细胞表达情况, 发现针刺可以提高 PI3K 和 p-AKT 表达水平, 减少神经细胞凋亡数量。

### 3.3. Shh/Ptch1/Gli1 信号通路

Shh 信号通路与细胞凋亡密切相关。Shh 信号通路的成员包括 Shh 信号肽、膜因子 Ptch1、Smo 和下游转录因子 Gli1 [19]。在没有 Shh 蛋白参与的情况下, Ptch1 通过在纤毛中组装并排除 Smo 蛋白来抑制 Shh 通路。在激活状态下, Shh 与 Ptch1 结合, 解除了 Ptch1 对 Smo 的抑制并激活 Shh 通路的下游靶标 Gli1。Gli1 转移到细胞核, 激活转录后, 保护抗凋亡蛋白(如 Bcl-2)免受凋亡诱导[20] [21]。张拳等[22]通过针刺百会、曲鬓穴治疗后, 观察凋亡神经细胞率、Smo 和 Gli1 蛋白表达, 发现针刺法通过激活 Shh 通路提高 ICH 后 Smo、Gli1 蛋白表达水平, 进而实现抑制神经细胞凋亡。

## 4. 针刺调节自噬与凋亡的平衡

### 4.1. BNIP3 与 Bax/Bcl-2 调控关系

自噬是细胞回收细胞成分并降解过量或有缺陷的细胞器的过程, 这种通过自噬选择性线粒体降解的特异性调节机制被定义为线粒体自噬, 此举促进线粒体更新, 维持线粒体稳态。ICH 后激活自噬, Bcl-2/腺病毒 E1B 相互作用蛋白 3 (Bcl-2/Adenovirus E1B 19kDa Interacting Protein 3, BNIP3) 是线粒体自噬调节蛋白, 可促进线粒体自噬过程, 抑制 ICH 后细胞凋亡[23]。而 BNIP3L 与 Beclin1 作为 ICH 后自噬调控的核心耦合模块, BNIP3L 定向识别损伤线粒体, Beclin1 驱动自噬体包裹, 二者同步响应, 阻碍线粒体自噬过程, 协同减轻神经元损伤, 为神经保护干预的重要靶点[24]。同时 ICH 发生后, 抗凋亡蛋白 Bcl-2 和促凋亡蛋白 Bax 等在线粒体凋亡中也被激活, Bax/Bcl-2 两蛋白之间的比例关系决定着细胞凋亡的关系[25]。Rui-Qiao Guan 等[26]通过针刺百会、曲鬓穴治疗后, 观察线粒体自噬形态学特征、凋亡细胞数量及相关蛋白表达, 发现针刺不仅上调 BNIP3 来增强线粒体自噬, 还可上调 Bcl-2 以及降低裂解的 Bax 表达水平来抑制细胞凋亡。该实验进一步证实了线粒体自噬对 ICH 后细胞凋亡的重要性。

### 4.2. PINK1 与 Beclin1 调控关系

蛋白激酶 1 (Pten Induced Putative Kinase 1, PINK1) 是目前研究最为广泛的一种线粒体自噬受体蛋白。当线粒体受损时, PINK1 在线粒体外膜上积累, 进而招募 Parkin, Parkin 被激活后通过泛素化标记线粒体底物蛋白, 促进其被自噬体包裹和降解[27]。苜氯素 1 (Recombinant Beclin 1, Beclin1) 是自噬的核心启动因子, 开启被标记底物蛋白自噬的进程, 并且还参与 Parkin 向线粒体外膜的易位, 促进了线粒体自噬的发展。而 NIX/BINP3L 在正常状态下帮助清除多余的线粒体以调控维持线粒体质量和细胞稳态, 若在缺氧状态下, NIX/BINP3L 就会清除受损的线粒体, 改善低氧状态[28]。Peng Liu 等[29]通过针刺百会、曲鬓穴治疗后, 观察 Beclin1、PINK1、Parkin、NIX 和半暗带细胞损伤程度, 发现针刺提高了 Beclin1、PINK1、Parkin、NIX 蛋白表达及降低了半暗带细胞损伤程度, 表明针刺通过增强线粒体自噬来防止细胞凋亡的发生。再次证实了线粒体自噬对 ICH 后细胞凋亡的重要性。

## 5. 针刺调节神经干细胞增殖与分化

巢蛋白(Nestin)作为中枢神经系统发育过程中的神经干细胞的标志物, 可参与神经上皮干细胞的多向分化, 分化为神经元细胞或神经胶质细胞等[30]。神经营养因子是 ICH 后神经元细胞损伤修复的关键因子, 其中神经生长因子(NGF)、脑源性神经营养因子(BDNF)、胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)以及碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)参与神经元存活、神经生长、发育和分化, 因此被广泛研究。Dan Li 等[31]通过针刺百会、曲鬓治疗后, 观察神经营养因子、Nestin 阳性细胞表达及半暗带细胞损伤程度, 发现针刺不但提高 ICH 后神经营养因子 NGF、BDNF、GDNF 和 bFGF 的表达, 还可以上调 Nestin 的表达, 进而增强各种神经元细胞的生长, 促进受伤的神经元细胞修复, 抗神经元细胞凋亡的发生。

Notch1 信号通路被认为是胚胎神经干细胞生长调节的主要因素, 参与调节几乎所有组织和器官的细胞增殖、分化和凋亡, 具体来说, Notch1 信号通路通过抑制神经干细胞分化和维持自我更新而影响神经元细胞和神经胶质细胞生成。Hes1 是 Notch1 信号通路下游的一个关键基因, 在维持神经干细胞未分化状态中有重要作用, 也就是说, 没有 Hes1 基因情况下, Notch 无法抑制神经元细胞分化[32]。Wei Zou 等[33]通过针刺百会、曲鬓治疗后, 观察 Notch1 和 Hes1 蛋白表达, 发现针刺可有效抑制脑组织 Notch1 和 Hes1 蛋白的表达, 将 Notch-Hes1 信号传导的神经干细胞维持自我更新提高和未分化状态降低, 促进了神经干细胞分化为神经元细胞和神经胶质细胞等, 促进受伤的神经元细胞修复, 减少了神经元细胞凋亡的几率。

## 6. 抑制氧化应激通路

沉默信息调节因子 1 (Silent Mating Type Information Regulation 2 Homolog 1, SIRT1) 是一种营养和能量敏感的蛋白脱乙酰酶, 通过靶向组蛋白和转录因子进行脱乙酰来发挥其生物活性[34]。同时叉头框转录因子 1 (Forkhead Box Protein o1, FOXO1) 是 SIRT1 的下游靶标之一, FOXO1 在抗氧化信号通路中充当传感元件, 在感受到氧化应激刺激下, FOXO1 被 SIRT1 脱乙酰并激活, FOXO1 的蛋白水平会显著上升, 并进入细胞核中, 诱导抗氧化酶(包括 SOD、CAT 和 GSH-Px) 的表达来发挥抗氧化作用; 同时进入细胞核中的 FOXO1 转录活性增强可调控凋亡基因表达, 引发细胞凋亡[35]。San-San Dong 等[36]通过针刺百会、曲鬓穴治疗后, 观察抗氧化酶(包括 SOD、CAT 和 GSH-Px) 的表达、氧化损伤产物(如 MDA 和 8-OHdG) 的表达及半暗带细胞损伤程度, 发现针刺可介导 SIRT1/FOXO1 信号通路, 激活 SIRT1, 促进 FOXO1 乙酰化, 继而减少氧化应激损伤带来的神经细胞凋亡。

## 7. 针刺介导 PAR-1 蛋白表达

蛋白酶激活受体 1 (Protease-Activated Receptors-1, PAR-1) 是一种多肽受体, 在脑组织中表达广泛[37]。研究发现[38], PAR-1 的激活可诱导或抑制多种细胞凋亡, 具体取决于其生理激动剂凝血酶的剂量。生理状态下, PAR-1 呈低水平表达, 维持稳态。ICH 后, 血液凝固过程中产生大量凝血酶, 大剂量凝血酶激活 PAR-1 从而引起一种神经毒性介质的神经细胞凋亡。李承基等[39]通过针刺百会、太阳穴治疗后, 观察脑组织内 PAR-1 表达、凋亡神经细胞百分率, 发现针刺抑制 PAR-1 蛋白的表达, 降低了凝血酶对神经细胞的毒性作用, 从而减轻神经细胞凋亡。

## 8. 思考其他可能机制

### 8.1. 调控 TNF- $\alpha$ 信号途径

肿瘤坏死因子  $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor-Alpha, TNF- $\alpha$ ) 作为一个核心的信号枢纽, 其生物学效应(促炎、促凋亡、促存活、调节代谢和自噬)是通过精细调控和整合以上信号通路与调控因子来实现的, 如 TNF- $\alpha$  启动 Caspase 级联反应直接激活外源性凋亡、调节 p38MAPK 信号通路, 放大炎症信号、激活强大的生存信号 p38MAPK, 拮抗凋亡, 促进细胞增殖和存活、与 Shh 通路交叉对话, 影响发育、修复和以及 TNF- $\alpha$  可调控线粒体凋亡途径, 如 BNIP3 与 Bax/Bcl-2 调控关系, 通过影响线粒体健康和外膜通透性来放大或执行凋亡信号等等。因此 TNF- $\alpha$  可能参与 ICH 后炎症反应和细胞凋亡过程。首先 TNF- $\alpha$  作为促炎因子, 可诱导 IL-1 $\beta$  的进一步释放, 加重炎症反应, 导致脑损伤; TNF- $\alpha$  还可以通过激活 Caspase-8、Caspase-1、核因子- $\kappa$ B (Nuclear Factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 和鞘磷脂酶等, 其中 Caspase-8、Caspase-1 作为凋亡蛋白可诱导神经细胞凋亡, 而鞘磷脂酶有利于 NF- $\kappa$ B 的活化, NF- $\kappa$ B 又可以促进 TNF- $\alpha$  的基因转录, 从而形成炎症通路和凋亡通路的恶性循环[40]。于晓刚等[41]在针刺对 ICH 大鼠 TNF- $\alpha$  影响的实验中, 通过针刺百会、太阳穴治疗后, 观察脑组织 TNF- $\alpha$  表达、半暗带体积, 发现针刺可减缓 TNF- $\alpha$  介导的免疫炎症反应过程, 减轻血肿周围细胞的炎症反应, 使细胞凋亡数量减少。故笔者推测针刺对 ICH 大鼠 TNF- $\alpha$  影响的机制除了与调控 TNF- $\alpha$  介导的炎症反应有关, 还可能与 TNF- $\alpha$  介导的细胞凋亡有关。

### 8.2. 调控死亡受体通路

Fas (又称 Apo-1/CD95/TNFRSF6) 是最具代表性的死亡受体, 其通过与其配体 FasL 结合, 激活 Caspase 信号通路, 诱发细胞凋亡的级联反应, 当 ICH 后, 脑组织缺血缺氧时, 脑神经细胞的 Fas、及其 FasL 表达增加, 直接激活 Caspase 级联, 并通过 tBid 紧密连接并调控线粒体凋亡通路(涉及 Bax/Bcl-2 和 BNIP3)。与此同时, 促凋亡的 p38MAPK 可能增强 Fas 信号; 而强大的生存信号通路(PI3K/AKT, Shh)则通过抑制

凋亡因子、下调 Fas 表达等方式拮抗 Fas 的作用。自噬/线粒体自噬(PINK1/Beclin1)则扮演着复杂的角色, 主要通过清除受损线粒体来保护细胞, 但也能在特定条件下与凋亡通路发生交叉对话。因此 Fas/FasL 信号通路被广泛地称为死亡受体凋亡通路[42]。黄坤等[43]在针刺调节 Fas/FasL 信号通路对缺血性卒中后大鼠神经损伤的实验中, 发现针刺降低了通过 Fas/FasL 信号通路介导的 Fas、FasL 蛋白水平, 减少神经细胞凋亡。也有李建设等[44]在大鼠 ICH 后 Fas 表达与神经细胞凋亡关系的实验中, 发现氟桂利嗪能下调 ICH 后 Fas 的表达而减轻细胞凋亡, 但未提及针刺作用。故笔者通过以上研究推测针刺可能会基于 Fas/FasL 信号通路抑制 ICH 后细胞凋亡。

归纳与总结: 针刺治疗 ICH 后细胞凋亡的机制研究取得了一定进展, 一方面反映了针刺干预的有效性, 另一方面说明针刺的干预作用是多途径、多靶点的, 包括调控细胞凋亡信号通路、调控双通路靶向凋亡关键因子、调节自噬与凋亡的平衡、调节神经干细胞增殖与分化、抑制氧化应激通路、介导 PAR-1 蛋白表达等等, 可见 ICH 与细胞凋亡之间并非独立存在, 二者之间是相互影响且密切联系的。除此之外, 针刺治疗 ICH 后细胞凋亡的多种机制之间并非孤立存在, 而是相互关联、协同合作的, 共同构成一个复杂的调控网络, 如氧化应激通路是凋亡始动因素, 激活促凋亡通路, 而针刺通过抑制氧化应激通路下调促凋亡通路(p38MAPK, Caspase)、稳定线粒体(调控 Bax/Bcl-2/BNIP3)、促进保护性自噬(调控 PINK1/Beclin1)以及协同激活 Shh 通路, 形成强大的抗凋亡网络。针刺治疗 ICH 后细胞凋亡在临床实践中被广泛应用, 既凸显了传统中医学的优势, 又强化了可信度。目前, 针刺作为神经学科研究重点, 今后需要进一步探讨针刺从其他途径治疗 ICH 后细胞凋亡的具体机制, 以及不同机制之间的作用联系。未来还需要更多的研究去针对以上问题进行探索, 推动中西医结合精准治疗。

## 参考文献

- [1] Hostettler, I.C., Sciffge, D.J. and Werring, D.J. (2019) Intracerebral Hemorrhage: An Update on Diagnosis and Treatment. *Expert Review of Neurotherapeutics*, **19**, 679-694. <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1623671>
- [2] Fan, D., Wang, D. and Zhu, L. (2022) Protective Role of Scutellarin on LPS Induced—Acute Lung Injury and Regulation of Apoptosis, Oxidative Stress and Reduction of Mitochondrial Dysfunction. *Saudi Journal of Biological Sciences*, **29**, 371-378. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.08.105>
- [3] 潘超, 唐洲平. 脑出血研究进展: 中国学者海外报道[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2018, 18(11): 770-773.
- [4] Zou, H., Li, Y., Liu, X. and Wang, X. (1999) An APAF-1·cytochrome C Multimeric Complex Is a Functional Apoptosome That Activates Procaspase-9. *Journal of Biological Chemistry*, **274**, 11549-11556. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.17.11549>
- [5] Hu, Y. (1999) Role of Cytochrome C and dATP/ATP Hydrolysis in Apaf-1-Mediated Caspase-9 Activation and Apoptosis. *The EMBO Journal*, **18**, 3586-3595. <https://doi.org/10.1093/emboj/18.13.3586>
- [6] Saleh, A., Srinivasula, S.M., Acharya, S., Fishel, R. and Alnemri, E.S. (1999) Cytochrome C and dATP-Mediated Oligomerization of Apaf-1 Is a Prerequisite for Procaspase-9 Activation. *Journal of Biological Chemistry*, **274**, 17941-17945. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.25.17941>
- [7] 吕磊, 蔡定芳. 线粒体依赖的凋亡通路与脑出血后神经损伤[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2008(2): 132-136.
- [8] Crow, M.T., Mani, K., Nam, Y. and Kitsis, R.N. (2004) The Mitochondrial Death Pathway and Cardiac Myocyte Apoptosis. *Circulation Research*, **95**, 957-970. <https://doi.org/10.1161/01.res.0000148632.35500.d9>
- [9] 韩佳炜, 杨继维, 陈林玲, 等. 针刺“水沟”“内关”对脑出血大鼠血肿周围脑组织细胞凋亡相关因子表达的影响[J]. 针刺研究, 2020, 45(10): 812-817.
- [10] 张军, 胡大海. AIF 诱导细胞凋亡[J]. 医学分子生物学杂志, 2008(1): 87-90.
- [11] 何涛. “百会”透“曲鬓”对急性期脑出血大鼠脑组织中 AIF 表达影响的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2017.
- [12] 军艳, 樊玉香, 栗延伟, 等. 基于 p38 丝裂原活化蛋白激酶通路的胰高血糖素样肽-1 对大鼠脑缺血再灌注损伤的影响及机制[J]. 临床神经病学杂志, 2020, 33(1): 47-51.

- [13] 董西朝, 王林林, 张亮, 等. 烟酰胺经调控 p38MAPK 信号通路对高血压脑出血大鼠的脑保护作用机制分析[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(18): 3431-3435, 3444.
- [14] 李彦明, 姜红, 徐胜东, 等. 高血压脑出血患者外周血单个核细胞中 P38MAPK 的表达[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(9): 2084-2086.
- [15] 孔莹, 孔菲, 王子微, 等. 针刺“百会”透“曲鬓”对 JNK 通路抑制后脑出血大鼠脑组织 p38MAPK 的影响[J]. 中国中医急症, 2019, 28(10): 1705-1707, 1711.
- [16] 冯丽娜, 黎明全, 任吉祥. 基于补体及凝血级联通路及 PI3K-AKT 信号通路探究抵挡汤对急性出血性脑卒中大鼠蛋白组学的影响[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(14): 3049-3057.
- [17] Yudushkin, I. (2019) Getting the Akt Together: Guiding Intracellular Akt Activity by PI3K. *Biomolecules*, **9**, Article 67. <https://doi.org/10.3390/biom9020067>
- [18] 包宇. 针刺“百会”透“曲鬓”对脑出血急性期大鼠 PI3K、p-AKT、Bax 影响的研究[D]: [博士学位论文]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2015.
- [19] 刘蔚然, 王辉, 董晓柳, 等. 信号转导和转录激活因子 3 调控音猬因子信号途径对脑出血引发神经损伤的影响[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2025, 52(1): 8-14.
- [20] Meng, Q., Liu, H. and Wang, J. (2016) Polydatin Ameliorates Renal Ischemia/Reperfusion Injury by Decreasing Apoptosis and Oxidative Stress through Activating Sonic Hedgehog Signaling Pathway. *Food and Chemical Toxicology*, **96**, 215-225. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.07.032>
- [21] Subramani, R., Gonzalez, E., Nandy, S.B., Arumugam, A., Camacho, F., Medel, J., et al. (2016) Gedunin Inhibits Pancreatic Cancer by Altering Sonic Hedgehog Signaling Pathway. *Oncotarget*, **8**, 10891-10904. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8055>
- [22] 张葶, 邹伟. 头针抑制脑出血后神经细胞凋亡机制初探[J]. 针灸临床杂志, 2021, 37(5): 76-81.
- [23] 孔利环, 付娇阳. 丹参川芎注射液联合针刺治疗对急性缺血性脑卒中病人神经功能及 UA、BCL-2、BAX 水平的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(5): 627-630.
- [24] 邹伟, 刘鹏, 于学平, 等. 头穴透刺法对急性期脑出血大鼠脑组织 Beclin1 和 BNIP3L 蛋白表达的影响[J]. 中国中医急症, 2019, 28(6): 950-953.
- [25] 范春玲. 针刺“百会”透“曲鬓”对脑出血模型大鼠脑组织细胞凋亡的作用及机制研究[D]: [博士学位论文]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2014.
- [26] Guan, R., Li, Z., Dai, X., Zou, W., Yu, X., Liu, H., et al. (2021) Electroacupuncture at GV20-GB7 Regulates Mitophagy to Protect against Neurological Deficits Following Intracerebral Hemorrhage via Inhibition of Apoptosis. *Molecular Medicine Reports*, **24**, Article No. 492. <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.12131>
- [27] 覃玉群, 赵建军, 王辉, 等. 姜黄素通过 PINK1/Parkin 通路减轻 OGD/R 诱导的脑微血管内皮细胞损伤[J]. 神经解剖学杂志, 2024, 40(5): 593-600.
- [28] 郑艳榕, 张翔南, 陈忠. Nix 介导的线粒体自噬机制的研究进展[J]. 浙江大学学报(医学版), 2017, 46(1): 92-96.
- [29] Liu, P., Yu, X.Y., Dai, X.H., et al. (2021) Scalp Acupuncture Attenuates Brain Damage After Intracerebral Hemorrhage Through Enhanced Mitophagy and Reduced Apoptosis in Rats. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **13**, 718631.
- [30] Vieira, M.S., Goulart, V.A.M., Parreira, R.C., Oliveira-Lima, O.C., Glaser, T., Naaldijk, Y.M., et al. (2019) Decoding Epigenetic Cell Signaling in Neuronal Differentiation. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, **95**, 12-24. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2018.12.006>
- [31] Zou, W., Li, D., Chen, Q., Sun, X., Yu, X., Dai, X., et al. (2020) Acupuncture Promotes Functional Recovery after Cerebral Hemorrhage by Upregulating Neurotrophic Factor Expression. *Neural Regeneration Research*, **15**, 1510-1517. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.257532>
- [32] Kageyama, R. and Ohtsuka, T. (1999) The Notch-Hes Pathway in Mammalian Neural Development. *Cell Research*, **9**, 179-188. <https://doi.org/10.1038/sj.cr.7290016>
- [33] Zou, W., Chen, Q., Sun, X., Chi, Q., Kuang, H., Yu, X., et al. (2015) Acupuncture Inhibits Notch1 and Hes1 Protein Expression in the Basal Ganglia of Rats with Cerebral Hemorrhage. *Neural Regeneration Research*, **10**, 457-462. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.153696>
- [34] Cai, Y., Xu, L., Xu, H. and Fan, X. (2015) SIRT1 and Neural Cell Fate Determination. *Molecular Neurobiology*, **53**, 2815-2825. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9158-6>
- [35] Jalgaonkar, M.P., Parmar, U.M., Kulkarni, Y.A. and Oza, M.J. (2022) SIRT1-FOXOs Activity Regulates Diabetic Complications. *Pharmacological Research*, **175**, Article ID: 106014.

- [36] Dong, S., Li, M., Yu, X., Kan, Y., Dai, X., Zheng, L., *et al.* (2024) Baihui-Penetrating-Qubin Acupuncture Attenuates Neurological Deficits through SIRT1/FOXO1 Reducing Oxidative Stress and Neuronal Apoptosis in Intracerebral Hemorrhage Rats. *Brain and Behavior*, **14**, e70095. <https://doi.org/10.1002/brb3.70095>
- [37] 郑嘉伟, 余游, 冯大磊. PAR1 对蛛网膜下腔出血大鼠神经细胞自噬、神经肽及 BDNF 水平的影响[J]. 卒中与神经疾病, 2022, 29(2): 138-144.
- [38] Flynn, A.N. and Buret, A.G. (2004) Proteinase-Activated Receptor 1 (PAR-1) and Cell Apoptosis. *Apoptosis*, **9**, 729-737. <https://doi.org/10.1023/b:appt.0000045784.49886.96>
- [39] 李承基. 音乐脉冲电针调节急性脑出血大鼠脑内凝血酶水平保护灶周神经元的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2008.
- [40] 余孝海, 金宇, 孙敏琼, 等. 杜鹃花总黄酮通过抑制 TNF- $\alpha$ /Caspase-8/Caspase-3 信号通路减轻大鼠脑缺血再灌注损伤的作用[J]. 安徽医科大学学报, 2024, 59(6): 1047-1052.
- [41] 于晓刚, 东贵荣, 周景华. 针刺对急性脑出血大鼠 TNF- $\alpha$  的影响[J]. 中国针灸, 2004(6): 35-39.
- [42] 刘颖. 针康法对 HIBD 大鼠细胞凋亡及凋亡相关蛋白 AIF 和 Fas 表达的影响[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2020.
- [43] 黄坤, 王巧利, 高嘉彬, 等. 针刺调节 Fas/FasL 信号通路对缺血性卒中后大鼠神经损伤的影响[J]. 上海针灸杂志, 2025, 44(1): 110-116.
- [44] 李建设, 白宏英, 王金兰, 等. 大鼠脑出血后 Fas 表达与神经细胞凋亡的关系及氟桂利嗪的干预作用[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2009, 12(3): 35-38.