

# 针灸干预铁死亡治疗心肌缺血 - 再灌注损伤的进展和机制探讨

饶成星\*, 王洪峰#

长春中医药大学针灸推拿学院, 吉林 长春

收稿日期: 2025年1月11日; 录用日期: 2025年3月4日; 发布日期: 2025年3月24日

## 摘要

经皮冠状动脉介入术(Percutaneous Coronary Intervention, PCI)等再灌注治疗, 是挽救缺血心肌、改善心脏功能的重要手段。但心肌缺血一段时间后恢复灌注, 会造成额外损伤, 加重心脏功能障碍与结构破坏, 即心肌缺血 - 再灌注损伤(MIRI)。MIRI是一个重大的临床问题, 它直接关系到患者的临床获益水平, 对患者的康复和预后有着深远的影响。因此, 深入研究心肌缺血 - 再灌注损伤的机制, 开发有效的预防和治疗策略, 对于提高患者的治疗效果和生活质量具有极其重要的意义。研究发现铁死亡存在于MIRI过程中, 抑制铁死亡的发生可以减轻MIRI。本文就针灸干预铁死亡治疗MIRI的进展和机制探讨, 以期研究针刺治疗MIRI的机制提供新的思路。

## 关键词

针灸, 铁死亡, 心肌缺血 - 再灌注损伤, 机制

# The Progress and Mechanism of Acupuncture Intervention in Ferroptosis in the Treatment of Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury

Chengxing Rao\*, Hongfeng Wang#

Department of Acupuncture and Moxibustion, Changchun University of Chinese Medicine, Changchun Jilin

Received: Jan. 11<sup>th</sup>, 2025; accepted: Mar. 4<sup>th</sup>, 2025; published: Mar. 24<sup>th</sup>, 2025

\*第一作者。

#通讯作者。

## Abstract

Percutaneous coronary intervention, such as percutaneous coronary intervention, is an important means to save ischemic myocardium and improve cardiac function. However, reperfusion after a period of myocardial ischemia may exacerbate cardiac dysfunction and structural damage, a phenomenon termed myocardial ischemia-reperfusion injury (MIRI). MIRI is a major clinical issue, which is directly related to the level of clinical benefit of patients and profoundly affects patients' recovery and prognosis. Therefore, it is of great significance to study the mechanism of myocardial ischemia-reperfusion injury and develop effective prevention and treatment strategies to improve the treatment effect and quality of life of patients. Ferroptosis has been found to be present during MIRI, and inhibition of ferroptosis can alleviate MIRI. This article discusses the progress and mechanism of acupuncture intervention in ferroptosis treatment of MIRI in order to provide new ideas for the study of the mechanism of acupuncture treatment of MIRI.

## Keywords

Acupuncture, Ferroptosis, Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury, Mechanism

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. 作用原理

### 1.1. 铁死亡与 MIRI

MIRI 不仅会扩大心肌梗死范围、诱发心室重构,还极大增加严重心律失常、猝死等风险。这种损伤通常发生在心脏手术或心肌梗死后的治疗过程中,当血液重新流向之前缺血的心肌组织时,可能会引发一系列复杂的病理生理反应,导致进一步的心肌损伤。铁死亡是一种依赖于铁,因细胞活性氧和脂质过氧化物异常堆积致使氧化还原平衡失调引起的细胞程序性死亡,研究发现铁死亡存在于心肌缺血再灌注过程中,在 MIRI 的发病机制中起着重要作用,主要表现为活性氧生成、线粒体损伤、自噬过程、内质网应激和非编码 RNA 调控等方面[1]。抑制铁死亡的发生可以减轻心肌缺血再灌注损伤[2] [3]。研究表明,针灸可以通过多种途径干预铁死亡,从而减轻 MIRI。例如,针刺可调节铁代谢、抑制脂质过氧化、激活抗氧化系统等[4]。针灸对铁离子摄入、转运和储存过程方面均有影响。铁死亡的发生与细胞内铁离子的积累密切相关,而针灸可能通过调节参与铁代谢的关键分子来影响铁离子的动态平衡。研究观察针灸能够调节转铁蛋白受体(TfR)的表达,从而抑制细胞对铁离子的摄取。同时,针灸对铁蛋白(Ft)和铁调素(Hepcidin)等铁储存和调节分子的作用,以明确其对铁代谢的整体调控机制[5]。针灸调节铁死亡可能通过缓解氧化应激和改善线粒体功能达到治疗效果[6]。

### 1.2. 针灸防治 MIRI 的进展

选择针灸作为诱导人体适度应激的有效方式,能够激活身体的内源性保护机制,调动各类自我反馈与调节机制,以此维持内环境稳定。诸多临床研究及动物实验均已证实,针灸预处理有助于降低心肌缺血及再灌注对心脏造成的损伤,起到保护心肌组织的作用。马劼旻[7]等人研究发现,电针预处理(Electroacupuncture Pretreatment, EAP)内关能够通过降低  $\beta$ -EP、胰岛素、C-肽和抵抗素水平,改善左心功

能,影响心室重塑,有效调节与胰岛素抵抗相关的因素,进而减少心肌组织损伤。柳冬冬[8]发现 EAP 内关可能通过激活 MIRI 大鼠心肌细胞 Akt/mTOR 通路抑制过度自噬,从而减轻 MIRI,起到保护心肌的作用,具体表现为与模型组相比,内关组心肌组织病变程度减轻,p-Akt、p-mTOR 表达升高。陈晨[9]等人观察了电针预处理内关、心俞以及膻中穴对心肌缺血无复流大鼠的影响,结果显示其可使 NF- $\kappa$ B、p65 蛋白及其磷酸化水平降低,进而抑制下游白细胞介素-10 (IL-10)、白细胞介素-6 (IL-6)和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )等促炎介质的高水平表达,最终实现对心肌组织的保护。在内质网通路中,可能干预内质网应激反应,降低细胞凋亡的发生。张小蕾[10]等人的研究发现,通过 EAP “内关” “足三里” “关元” 穴位,能显著缩小心肌梗死面积,提高线粒体膜电位水平,同时下调促凋亡基因 Caspase-7、Caspase-9 的表达,这表明 EAP 对 MIRI 有着一定的保护作用。磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt)信号通路参与细胞生长、代谢、增殖与分化等过程,与 MIRI 的发生发展密切相关。在心肌缺血再灌注损伤引起的细胞凋亡现象中,针刺通过调节死亡受体通路中的相关信号分子,抑制细胞凋亡的启动。在线粒体通路中,可能调节线粒体膜电位、减少活性氧的产生等,从而减轻细胞凋亡。何妙赢[11]发现针刺通过调控 PI3K/Akt 信号通路,促进下游抗凋亡蛋白的表达,抑制促凋亡蛋白的活性,从减轻炎症反应、抑制细胞凋亡等多方面保护受损心肌组织。从而减少心肌细胞的凋亡。同时,该通路还可能参与调节心肌细胞的代谢和能量供应,增强心肌细胞的抗损伤能力。

### 1.3. 针灸干预铁死亡减轻 MIRI 的途径

#### 1.3.1. 调节铁代谢

铁代谢失衡是铁死亡的重要原因之一,过多的铁离子会促进活性氧的产生,导致脂质过氧化和细胞死亡。针灸可能通过调节铁转运蛋白、铁储存蛋白等的表达来参与铁代谢的关键分子来影响铁离子的动态平衡。针刺可能通过维持细胞内铁离子的平衡,减少铁离子的积累,从而抑制铁死亡的发生。研究观察针灸能够调节转铁蛋白受体(TfR)的表达,从而控制细胞对铁离子的摄取例如,有研究发现针刺可以上调铁转运蛋白 ferroportin 的表达,促进铁离子的排出,降低细胞内铁离子的浓度[12]。

#### 1.3.2. 调节神经元活动

电针预处理可以减轻 MIRI,其作用机制可能与抑制外侧下丘脑的谷氨酸能神经元有关。研究表明,电针预处理可降低外侧下丘脑神经元的放电频率和 c-Fos 表达,减少心肌梗死面积百分比,降低心肌肌钙蛋白 I 和肌酸激酶同工酶水平,减轻心肌组织形态学损伤。而化学激活外侧下丘脑的谷氨酸能神经元则会削弱电针预处理的保护作用[13]。可以借鉴这种研究思路,探索电针在 MIRI 中铁死亡过程中对该信号通路的作用机制。

#### 1.3.3. 激活抗氧化通路

铁死亡的主要特征是铁依赖性脂质过氧化。针灸可以通过调节脂质过氧化相关的通路,减少脂质过氧化产物的产生,增强抗氧化能力,从而减轻铁死亡和细胞凋亡。有研究发现针刺可以抑制 ACSL4 和 15-LO1 等脂质过氧化相关蛋白的表达。同时,针灸还可能增强抗氧化酶的活性,如提高谷胱甘肽过氧化物酶(GPX4)等抗氧化酶的表达和活性,减少活性氧的积累,保护心肌细胞免受氧化损伤。研究针灸对核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2)信号通路的激活作用,Nrf2 是一种重要的抗氧化转录因子,能够上调多种抗氧化酶和解毒酶的表达,增强细胞的抗氧化能力,通过头皮针治疗脑出血大鼠模型,激活 p62/Keap1/Nrf2 信号通路,上调铁蛋白重链 1 和 GPX4 的水平,减少铁过载和氧化应激,从而减轻神经元铁死亡,改善神经功能[14]。电针内关在兔子 MIRI 模型中表现出增强 GSH-PX 活性、减少 MDA 含量的作用[15],这表明针刺可能与抗氧化系统对铁死亡的抑制有关。长期的针刺内关治疗可能通过持续增强抗氧化能力,减

少铁死亡的发生。有研究发现针灸通过激活 Nrf2/HO-1 抗氧化通路能够减轻铁死亡对心肌的损害, 并改善心肌缺血再灌注后的功能障碍[16]。

#### 1.3.4. 减轻细胞凋亡

目前研究已证实, 针灸可通过死亡受体通路、线粒体通路及内质网通路三大途径有效地干预 MIRI 细胞凋亡[17]。铁积累是铁死亡的重要特征之一, 过多的铁会促进活性氧的产生, 导致脂质过氧化, 从而引发细胞死亡, 针灸可以通过调节铁转运蛋白的表达, 控制铁的进出细胞铁代谢相关的通路, 减少铁的吸收、促进铁的排泄或储存, 或者调节铁储存蛋白的活性, 增加铁的储存, 减少游离铁的含量, 从而降低心肌细胞中的铁含量, 减少铁积累[18]。研究发现针灸还可能通过调节其他信号通路, 如 PI3K/Akt 信号通路、补体和凝血通路等, 发挥抗细胞凋亡的作用[19], 这些信号通路可能相互作用, 共同调节心肌细胞的存活和死亡。

#### 1.3.5. 调节关键基因和信号通路

NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) 在细胞焦亡过程中发挥重要作用, 特别是对于心肌缺血再灌注损伤疾病的治疗, 得到了越来越多的关注[20]。研究表明, 内关穴和 MIRI 靶器官心肌之间具有相对特异性相关关系, 这种特异性相关性与 TLR4、NLRP3、caspase1 mRNA 表达密切相关。内关穴预针刺对 MIRI 靶器官心肌有保护效应, 其机制与针刺调控 TLR4、NLRP3、caspase1 mRNA 密切相关[21]。此外, Xiao [22] 通过电针预处理发现, 通过激活 mTOR/ROS 信号通路来抑制铁死亡, 从而对 MIRI 起到保护作用。与假手术组相比, MIRI 大鼠在经过电针预处理后, 其射血分数(EF)、短轴缩短率(FS)、超氧化物歧化酶(SOD)、磷酸化的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(p-mTOR)/mTOR、GPX4 和铁蛋白重链 1 (FTH1) 显著增加, 而肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白 I (cTnI)、乳酸脱氢酶(LDH)、铁、活性氧(ROS)、丙二醛(MDA)、酯酰辅酶 A 合成酶 4 (ACSL4) 和核受体共激活因子 4 (NCOA4) 则减少。与电针组相比, 当使用雷帕霉素(RAP)抑制 mTOR 后, 上述指标又向不利方向变化, 这表明电针通过激活 mTOR/ROS 信号通路抑制铁死亡从而减轻 MIRI。EA 预处理通过 miR-214-3p 抑制 NCX1 mRNA、亲环素 D 和 CaMKII $\delta$  蛋白的表达, 从而对心肌缺血再灌注损伤起到保护作用[23]。这些研究结果表明, 针刺内关可能通过多种信号通路对 MIRI 中的铁死亡产生影响。

#### 1.3.6. 抑制炎症反应

炎症反应与铁死亡密切相关, 炎症因子的释放可以促进铁死亡的发生。针灸可能通过调节炎症因子的表达来抑制铁死亡。例如, 研究针灸对肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 和白细胞介素-6 (IL-6) 等炎症因子的影响。同时, 还可以研究针灸对炎症信号通路, 如核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 信号通路的抑制作用, 以减少炎症因子的产生和释放。免疫细胞在炎症反应和铁死亡中起着重要作用, 针灸可能通过调节免疫细胞的功能来抑制铁死亡。研究针灸对巨噬细胞、中性粒细胞和淋巴细胞等免疫细胞的活化和募集的影响[14]。同时, 还可以研究针灸对免疫细胞分泌的炎症因子和细胞因子的调节作用, 以减轻炎症反应和铁死亡的发生。miR-214-3p/NCX1 轴的调节可能与铁死亡有关[24]。针刺内关预处理可能持续调节这一轴, 维持心肌细胞对铁死亡的抵抗能力。针灸通过调节相关 microRNA (如 miR-23a-3p), 可有效减轻铁死亡引发的炎症反应和细胞死亡, 对再灌注损伤提供保护。已有研究表明, miR-214 可抑制铁死亡相关基因的表达。徐建俊[25]通过 EAP 对心肌缺血再灌注损伤小鼠心肌中的 LncRNAs 和 mRNA 的表达谱产生广泛调节作用。其中一些 LncRNAs 和 mRNA 可能与铁死亡相关。综上所述, 虽然目前关于针刺对 MIRI 中铁死亡的长期影响研究较少, 但从已有的研究可以推测, 针刺可能通过多种途径对 MIRI 中铁死亡产生长期的抑制作用。未来需要更多的研究来进一步明确针刺内关对 MIRI 中铁死亡的长期影响及其具体机制。



## 2. 总结与展望

目前,关于针灸治疗 MIRI 铁死亡的临床研究相对较少,但动物实验的结果为临床应用提供了理论基础和实验依据。在临床实践中,针刺治疗 MIRI 已取得了一定的疗效,如针刺内关穴等特定穴位可改善患者的心肌缺血症状和心脏功能。目前电针治疗 MIRI 的参数如穴位选择、刺激频率、电流强度、治疗时间等尚未完全统一。未来可以通过大规模的临床研究,优化电针治疗 MIRI 的方案。例如,可以比较不同穴位组合、不同刺激频率和电流强度对 MIRI 患者的疗效,确定最佳的治疗参数。研究电针对不同细胞死亡方式的共同调控机制,如自噬、氧化应激、炎症反应等随着对针灸治疗 MIRI 铁死亡机制的深入研究,有望进一步优化针灸治疗方案,提高临床疗效。

## 参考文献

- [1] Jin, B., Zhang, Z., Zhang, Y., Yang, M., Wang, C., Xu, J., *et al.* (2024) Ferroptosis and Myocardial Ischemia-Reperfusion: Mechanistic Insights and New Therapeutic Perspectives. *Frontiers in Pharmacology*, **15**, Article 1482986. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1482986>
- [2] 李思静, 刘彩娇, 任玉兰. 针刺改善缺血再灌注心肌铁死亡的研究现状与展望[J]. 按摩与康复医学, 2022, 13(11): 54-57.
- [3] Tang, W., Qin, J., Zhou, Y., Wang, W., Teng, F., Liu, J., *et al.* (2023) Regulation of Ferroptosis and ACSL4-15LO1 Pathway Contributed to the Anti-Asthma Effect of Acupuncture. *International Immunopharmacology*, **115**, Article 109670. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109670>
- [4] 黄凯裕, 梁爽, 潘琪琦, 等. 铁死亡在心肌缺血-再灌注损伤中的作用及针刺干预研究进展[J]. 浙江中西医结合杂志, 2024, 34(8): 781-784.
- [5] 褚红, 肖燕. 针灸干预铁死亡机制研究进展[J]. 中文科技期刊数据库(全文版)医药卫生, 2022(10): 3.
- [6] Deng, Y. (2024) Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury: Mechanism and Targeted Treatment for Ferroptosis. *The Anatolian Journal of Cardiology*, **28**, 133-141. <https://doi.org/10.14744/anatoljcardiol.2023.3606>
- [7] 马劼旎, 吴松, 李丹, 等. 不同时间电针“内关”预处理对心肌缺血再灌注大鼠心功能, 胰岛素抵抗的影响及机制研究[J]. 针灸临床杂志, 2021, 37(2): 83-88.
- [8] 柳冬冬. 电针预处理对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌 Akt/mTOR 通路的影响[D]: [硕士学位论文]. 长沙: 湖南中医药大学, 2023.
- [9] 陈晨, 王琳晶, 吴丹, 等. 电针预处理对心肌缺血再灌注无复流大鼠 NF- $\kappa$ B p65 蛋白及其磷酸化水平的影响[J]. 上海针灸杂志, 2019, 38(3): 336-340.
- [10] 张小蕾, 向丽莉, 薛艺璇, 等. 电针预处理对心肌缺血再灌注损伤大鼠线粒体介导的细胞凋亡的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2021, 36(10): 1198-1205.
- [11] 何妙赢. 电针内关预处理对 MIRI 大鼠心肌组织 PI3K/Akt 通路的影响[D]: [硕士学位论文]. 长沙: 湖南中医药大学, 2023.
- [12] 汪红娟, 唐红, 江姗姗, 等. 基于铁稳态的失衡探讨针刺对脑缺血再灌注损伤大鼠海马区铁代谢的影响[J]. 世界针灸杂志, 2024, 34(4): 292-299.
- [13] Shu, Q., Wang, S., Chen, P., Zhang, F., Wang, Q., Wei, X., *et al.* (2023) Glutamatergic Neurons in Lateral Hypothalamus Play a Vital Role in Acupuncture Preconditioning to Alleviate Miri. *Journal of Neurophysiology*, **129**, 320-332. <https://doi.org/10.1152/jn.00424.2022>
- [14] Li, M., Dai, X., Yu, X., Zou, W., Teng, W., Liu, P., *et al.* (2021) Scalp Acupuncture Protects against Neuronal Ferroptosis by Activating the P62-Keap1-Nrf2 Pathway in Rat Models of Intracranial Haemorrhage. *Journal of Molecular Neuroscience*, **72**, 82-96. <https://doi.org/10.1007/s12031-021-01890-y>
- [15] 张红星, 黄国付, 周利, 等. 电针内关穴对心肌缺血再灌注损伤家兔心肌 MDA、GSH-PX 的影响[J]. 上海针灸杂志, 2007(7): 43-45.
- [16] Lv, Z., Wang, F., Zhang, X., Zhang, X., Zhang, J. and Liu, R. (2021) Etomidate Attenuates the Ferroptosis in Myocardial Ischemia/Reperfusion Rat Model via Nrf2/HO-1 Pathway. *Shock*, **56**, 440-449. <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000001751>
- [17] 肖燕, 丁亮, 顾一煌. 针灸对心肌缺血再灌注损伤细胞凋亡信号转导通路影响的研究进展[J]. 针刺研究, 2017,

- 42(5): 463-466.
- [18] Li, L., Jin, W., Lu, J., Xu, Z., Lv, Z., Yin, J., *et al.* (2024) The Involvement of Slc7a11/xCT Related Iron Accumulation on Acupuncture Intervention in 6-O-HDA Induced Parkinson Rat. *Clinical Traditional Medicine and Pharmacology*, **5**, Article 200160. <https://doi.org/10.1016/j.ctmp.2024.200160>
  - [19] 童思佳, 王堃, 吴生兵, 等. 基于 PI3K/Akt 信号通路探讨针刺在心肌缺血/再灌注中的研究进展[J]. 针灸临床杂志, 2024, 40(2): 102-105.
  - [20] 王冉, 龙峥峥, 向璇, 张程程, 李跃兵. 基于 NLRP3 介导细胞焦亡探讨针刺治疗心肌缺血再灌注损伤作用[J]. 中文科技期刊数据库(引文版)医药卫生, 2023(7): 89-93.
  - [21] 李毅. 基于 TLR4/NLRP3/caspase1 信号通路双侧内关穴与 MIR1 靶器官特异性网络相关规律的实验研究——穴敏性与穴敏化特性规律系列研究之五[D]: [博士学位论文]. 上海: 上海中医药大学, 2021.
  - [22] Xiao, Y. and Ding, L. (2024) Mechanistic Study of Electroacupuncture Preconditioning in Alleviating Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury in Rats: Involvement of mTOR/ROS Signaling Pathway to Inhibit Ferroptosis. *International Journal of Neuroscience*, 1-9. <https://doi.org/10.1080/00207454.2023.2299315>
  - [23] Fan, H., Liu, Y., Jiang, L., Li, Q., Niu, L., Yang, L., *et al.* (2024) Preliminary Study on the Protective Effect of Electroacupuncture Neiguan Acupoint Pretreatment on Rats with Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury: Role of the Mir-214-3p/ncx1 Axis. *Integrative Medicine Discovery*, **8**, e24027. <https://doi.org/10.53388/imd202408027>
  - [24] Liu, P.Y., Tian, Y. and Xu, S.Y. (2014) Mediated Protective Effect of Electroacupuncture Pretreatment by miR-214 on Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. *Journal of Geriatric Cardiology*, **11** 303-310. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2014.04.005>
  - [25] 徐建俊, 张亮, 葛文, 等. 电针预处理对心肌缺血再灌注损伤小鼠心肌长链非编码 RNA 差异表达的影响[J]. 针刺研究, 2020, 45(5): 389-395.