

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2026.14.009
文章编号: 1005-8982 (2026) 14-0053-07

综述

针刺干预 microRNA 与缺血性脑卒中 作用机制的研究进展*

胡泽澧, 周卓, 谢峥嵘, 柯超, 章薇

(湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007)

摘要: 缺血性脑卒中 (IS) 是大脑局部供血不足所引发的局部神经细胞损伤及死亡的一种急性脑血管疾病。IS 发生后神经元因缺血缺氧迅速死亡, 随后引发一系列复杂的病理反应, 包括炎症、细胞程序性死亡、血脑屏障破坏等, 这些反应会相互影响, 加重脑缺血后的神经损伤。MicroRNA (miRNA) 在 IS 后的调控神经炎症和细胞程序性死亡、血管功能重塑及神经修复等方面发挥重要作用, 可以通过靶向目的基因参与脑缺血后的病理反应。针刺在治疗脑缺血中具有多靶点、多途径的特点, 可以通过干预 miRNA 治疗 IS, 主要涉及炎症反应、焦亡、凋亡、自噬、血管新生及神经修复。该文通过阐述针刺调控 miRNA 治疗 IS 的具体机制, 旨在为后续深入研究针刺多靶点协同作用的机制、优化临床治疗方案提供理论参考。

关键词: 缺血性脑卒中; 针刺; microRNA; 作用机制

中图分类号: R743.3

文献标识码: A

Research advances in the role of microRNA in the mechanisms of acupuncture therapy for ischemic stroke*

Hu Ze-li, Zhou Zhuo, Xie Zheng-rong, Ke Chao, Zhang Wei

(The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China)

Abstract: Ischemic stroke (IS) is an acute cerebrovascular disease characterized by local neuronal damage and death resulting from insufficient blood supply to a specific brain region. Following the onset of IS, neurons rapidly die due to ischemia and hypoxia, triggering a cascade of complex pathological reactions. These include inflammation, programmed cell death, and blood-brain barrier disruption, which interact and exacerbate post-ischemia neurological damage. MicroRNA (miRNA) play crucial roles in regulating neuroinflammation, programmed cell death, vascular remodeling, and neural repair after IS, participating in post-ischemic pathological processes by targeting specific genes. Acupuncture exerts therapeutic effects in IS through multiple targets and pathways. It can alleviate IS by modulating microRNA, with mechanisms mainly involving the regulation of inflammation, pyroptosis, apoptosis, autophagy, angiogenesis, and neurorepair. This review elucidates the specific mechanisms by which acupuncture regulates miRNA to treat IS, aiming to provide a theoretical foundation for further research into the synergistic multi-target mechanisms of acupuncture and for optimizing clinical treatment strategies.

Keywords: ischemic stroke; acupuncture; microRNA; mechanism of action

迄今为止, 缺血性脑卒中 (ischemic stroke, IS) 仍是导致死亡和残疾的主要疾病。尽管对危险因素、

收稿日期: 2025-10-07

* 基金项目: 国家自然科学基金 (82374596); 湖南省自然科学基金青年基金 (2025JJ60769); 湖南省自然科学基金高校联合基金 (2025JJ90016, 2025JJ90110); 湖南省重点领域研发计划 (2023SK2049); 2024 年湖南中医药大学研究生创新课题 (2024CX017)

[通信作者] 章薇, E-mail: zw_69996@163.com

治疗方案和康复训练进行了数十年的研究,但尚未制订出治疗 IS 的最佳治疗方案。近年来的研究显示, microRNA(miRNA)可能在 IS 的病理生理学中发挥至关重要的作用。miRNA 表达差异能够影响脑缺血性损伤多个阶段的进程,例如神经炎症、氧化应激反应、血脑屏障通透性、细胞程序性死亡、血管新生及神经修复等。目前,许多基于 miRNA 的疗法针对 IS 患者开展临床试验,显示出了其潜在的治疗价值。此外,越来越多的证据表明,miRNA 可作为生物标志物辅助预测、诊断 IS 并评估患者的预后,已成为缺血性脑损伤的潜在治疗靶点。

针刺作为一种多靶点、多途径的疗法,有利于 IS 患者的感觉和运动功能恢复。针刺治疗可以显著降低 IS 患者或动物的神经功能缺损评分,并有效减少脑梗死的面积,挽救缺血半暗带中受损的脑组织。针刺在改善神经功能和生活质量方面是一种有效的疗法,并可能与 IS 后的多种生物过程相关,包括神经炎症、细胞程序性死亡、血管生成及神经修复等。然而,针刺在干预 IS 的分子机制,特别是关键基因和 miRNA 网络调控方面,在很大程度上仍是未知的。本文通过系统梳理针刺调控 miRNA 在 IS 治疗中的具体机制,以期后续研究提供理论依据和参考。

1 抑制炎症反应

炎症反应被认为是脑缺血发生的关键病理机制,炎症反应会加重缺血性损伤,加速神经元的死亡,阻碍神经的再生。脑缺血可激活炎症细胞因子表达,其中包括白细胞介素、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和核转录因子(nuclear factor- κ B, NF- κ B)等,并且这些炎症因子可介导炎症级联反应,加重缺血后神经元的损伤。miRNA 参与中枢神经系统损伤相关神经病理学基础的炎症反应与免疫应答过程。miR-9 参与脑损伤后小胶质细胞的炎症反应,并且能够直接作用于核因子 NF- κ B 炎症调节因子的 3'非翻译区,同时 miR-9 的缺失会导致促炎症细胞因子白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、TNF- α 、IL-6 表达上调。Liu 等^[1]发现针刺能够促进梗死周围皮层 miR-9 表达,抑制 NF- κ B 信号通路相关因子 NF- κ B、TNF- α 和 IL-1 β 表达,并且 miR-9 抑制剂能够抑制针刺的抑炎效应及 NF- κ B 下游相关因子 NF- κ B、TNF- α 和 IL-1 β 表达,但对 NF-

κ B 上游相关蛋白 κ B α 抑制剂的水平没有影响,这说明针刺可以通过靶向 miR-9 介导的 NF- κ B 下游通路对 IS 产生脑保护作用。

核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)是存在于神经元、小胶质细胞等细胞中最典型的炎症小体,是近年来研究 IS 后炎症反应的关键介质和重要分子。激活的 NLRP3 炎症小体产生 IL-1 β 和 IL-18,可引起一系列的炎症反应和神经细胞死亡,从而加重缺血后脑组织的损伤。有研究发现,针刺能够降低梗死大鼠周围皮层 NLRP3、半胱天冬酶-1、IL-1 β 和 IL-18 表达,抑制炎症反应,同时促进 miR-223 表达,而针刺的保护作用被拮抗剂 miR-223(antagomiR-223)部分阻断^[2],说明针刺可以通过抑制 miR-223/NLRP3 通路来缓解神经炎症,从而发挥神经保护作用。

2 调控细胞程序性死亡

2.1 调控细胞焦亡

细胞焦亡是一种程序性、炎症性细胞坏死,与脑缺血早期的神经炎症密切相关。根据目前已知的研究结果,绝大多数的细胞焦亡最终都与成孔蛋白(Gasdermins, GSDM)家族蛋白相关,因此焦亡也被定义为 GSDM 介导的程序性细胞死亡。激活后的 Caspase 家族蛋白(Caspase-1/4/5/11)能够对 GSDMD 进行切割,使其裂解出能够在细胞膜上与脂质相结合形成孔隙的 GSDMD-N 蛋白,逐渐引起细胞裂解和胞质内容物的细胞外释放,以及促炎介质的分泌(包括 IL-1 β 和 IL-18),导致炎症反应加剧,最终引起细胞焦亡^[3]。NLRP3 作为炎症反应的关键介质,在焦亡中也发挥着不可或缺的作用^[4]。miRNA 参与炎症疾病生理病理过程中的多个环节,其中 miR-223 在炎症相关疾病中越来越受到关注。研究发现 miR-223 可以直接调控 NLRP3,在针刺干预后,大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)大鼠梗死周围皮层组织 miR-223 水平显著提升,而 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 表达被抑制,这表明针刺可以通过调控 miR-223 水平来调控 NLRP3 的表达^[2]。值得注意的是, NLRP3 炎症小体的激活是连接神经炎症与细胞焦亡的关键枢纽。如上文所述, miR-223 可直接靶向抑制 NLRP3 表达。因此,针刺上调 miR-223 可能通过同一分子事件(抑制 NLRP3),

同时减弱由 NLRP3/Caspase-1 轴介导的炎症因子(IL-1 β 、IL-18)释放和细胞焦亡过程。这种多途径的调控机制显示了 miR-223 作为针刺治疗关键节点的潜力,同时也提示后续需要更精细的研究来区分其在两种病理过程中贡献的权重。

2.2 抑制细胞凋亡

细胞凋亡是一种高度有序、非炎症性的程序性细胞死亡。其核心执行者是凋亡性半胱氨酸天冬酶(如 Caspase-3/8/9)。凋亡过程中,细胞膜保持完整,细胞收缩,染色质凝集,形成凋亡小体后被吞噬细胞清除,不引发显著的炎症反应。线粒体通路(内源性)和死亡受体通路(外源性)是其两大主要途径。无论起始于哪条通路,最终均导致 Caspase-3 激活,从而执行细胞凋亡程序。缺口受体-1(notch receptor 1, Notch-1)是一个关键的跨膜受体蛋白,其介导细胞间通讯,通过调控基因转录在发育、细胞命运决定中发挥核心作用^[5]。大量证据表明,持续的 Notch-1 激活通过促进凋亡、抑制修复和加重炎症,加剧了缺血性脑损伤^[6]。磷酸化 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)是在缺血、氧化应激的环境下活化的丝裂原活化蛋白激酶家族,是缺血后神经元凋亡的关键中介物,可以磷酸化并抑制抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤-2 和 B 细胞淋巴瘤-X 长亚型功能。miRNA 可以通过靶向调控凋亡相关基因的 mRNA,进而调控促凋亡/抗凋亡蛋白表达,影响凋亡的进程。张君宇等^[7]研究发现,针刺预处理后大鼠凋亡细胞数量显著降低,并且大鼠皮质脑区 miR-124-3p、Notch-1 mRNA 表达显著下降, Caspase-3、Notch-1 和 p-JNK 的蛋白表达量相对下降,说明经针刺预处理后,大鼠皮质脑区细胞的凋亡被抑制;而在预处理组加入 miR-124-3p 激动剂后可以发现细胞结构及内容物存在损伤,针刺的保护作用被阻断,上述研究表明,针刺预处理可能通过下调 miR-124-3p,进而抑制其下游的 Notch-1/JNK 信号轴,最终减少 Caspase-3 激活,从而在脑缺血后发挥抗细胞凋亡的保护作用。

2.3 调控细胞自噬

自噬是一种自我保护的细胞分解代谢途径,通过该途径可以将长寿命或错误折叠的蛋白质和受损的细胞器被降解为代谢元件,并回收以维持细胞稳态。脑缺血引起的氧气和葡萄糖供应不足导致腺苷一磷酸/腺苷三磷酸比例升高,从而激活 5'-腺苷

单磷酸活化蛋白激酶通路启动自噬过程。其中自噬相关蛋白 Beclin-1 是自噬过程中的关键调控蛋白^[8],通过激活 III 类磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)复合物启动自噬体的形成,随后游离的微管相关蛋白 1A/1B 轻链 3B 非脂化形式(microtubule-associated protein 1A/1B light chain 3B, non-lipidated form, LC3B-I)经脂化修饰转化为膜结合的微管相关蛋白 1A/1B 轻链 3B 磷脂酰乙醇胺偶联形式(tubule-associated protein 1A/1B light chain 3B, phosphatidylethanolamine-conjugated form, LC3B-II),嵌入自噬体膜并促进其延伸和闭合^[9];同时 p62 作为接头蛋白,通过结合泛素化底物和 LC3B-II,将待降解的蛋白质或细胞器靶向至自噬体,最终自噬体与溶酶体融合后, p62 与包裹的底物被降解,而 LC3B-II 也被回收利用^[10]。有研究表明, miR-34c 在针刺干预脑缺血后表达尤为活跃,能激活多个靶基因,其中就包括 LC3 等参与调控自噬相关的信号通路^[11]。在针刺干预后, miR-34c-5p 表达显著提高,而 Beclin-1、LC3B-I、LC3B-II 及 P62 表达明显上升。上述研究表明,针刺可能通过上调 miR-34c-5p 影响自噬相关蛋白表达。然而,该研究尚未通过双荧光素酶报告基因实验等分子生物学技术直接验证 miR-34c-5p 与自噬关键基因(如 LC3、Beclin-1)的靶向关系,这使得“针刺-miR-34c-5p 自噬”这一轴线的证据链仍存在缺口。未来研究需填补这一空白,以明确证实其直接调控作用,从而为该机制提供更坚实的理论基础。

需要注意的是,虽然通过调节自噬的活性可以一定程度上干预 IS 的结局,但是自噬对 IS 神经元细胞的存活被认为是一把双刃剑。自噬在众多细胞类型中均可被激活。在脑缺血中,适度的自噬是细胞存活所必需的,但过度或持续的自噬则可能导致细胞成分过度降解,反而加重组织损伤并延缓修复进程。早期的自噬可以清除损伤细胞,减轻脑缺血后的损伤;而由于自噬能在许多细胞中发挥作用,过度的自噬则可能会加重损伤程度,延缓损伤修复^[12]。自噬在脑缺血中的双刃剑效应或许与针刺的“时机”和“度”相关。本研究认为未来的研究可以从以下思路解析这一问题:①在脑缺血后的不同时间点(如 6 h、24 h、3 d、7 d)介入针刺,动态监测 miR-34c-5p 与自噬相关分子表达水平,以明确针刺促进保护性自噬的时间窗;②设置不同刺激强度(如 0.5 mA、

1.0 mA、2.0 mA)和持续时间(如15 min、30 min)的针刺组,评估其对自噬水平和最终神经功能结局的影响,寻找最佳治疗剂量,避免过度激活自噬;③结合LC3-II/I比值、p62降解等自噬相关指标和神经元存活率、梗死体积等功能学指标进行综合判断,明确在何种情况下自噬从保护转为损伤。

综上,现有研究提示针刺可能通过上调miR-34c-5p来影响自噬相关蛋白表达,从而在IS中调控自噬水平。然而,其直接靶向关系尚未证实,且自噬在缺血不同阶段的双重作用可能与针刺的干预时机与剂量密切相关,未来需针对此方向开展更多高质量研究以验证其量效关系。

3 促进血管新生

血管生成指的是在原有血管的基础上,通过血管生成因子直接或间接激活内皮细胞,进而形成新血管的过程^[13]。其能够促使侧支循环形成,保障脑动脉结构稳定与功能正常,以此恢复缺血脑组织的氧分与营养供给,挽救缺血半暗带中濒死的脑组织^[14]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)能够促进脑缺血损伤后的血管生成与重塑,其诱导的PI3K/Akt通路在缺血发生后的保护机制中发挥着重要作用。含血小板反应蛋白基序的解整合素样金属蛋白酶1(A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 1, ADAMTS1)是一种金属蛋白酶,在MCAO模型中高度表达,可抑制VEGF受体3的信号传导,同时抑制VEGF介导的细胞迁移与增殖^[15]。越来越多的miRNA被证实与内皮功能、血管生成存在关联。研究表明miR-142与血管生成关系密切,并且可以作用于VEGF。同时研究发现,miR-142-5p可以靶向负调控ADAMTS1^[16]。有研究表明,miR-142-5p的过表达可以显著上调VEGF表达^[17]。司书晗等^[18]发现针刺能够促进脑梗死后局部miR-142-5p表达,抑制ADAMTS1表达,从而介导VEGF表达上调,激活PI3K/Akt通路,参与血管的新生。同时,注射miR-142-5p的抑制剂后,针刺对ADAMTS1的抑制效果减弱,这同时也说明了针刺是通过靶向miR-142-5p介导的ADAMTS1及其下游通路在脑缺血后的血管新生过程中发挥作用。

Krüppel样因子4(krüppel-like factor 4, KLF4)是一种转录因子,在血管内皮细胞、平滑肌细胞和

神经元中广泛表达,在IS后的血管生成中发挥关键作用^[19]。KLF4能结合到VEGF启动子区域,增强其转录活性^[20]。低氧条件下,缺氧诱导因子-1 α 可上调KLF4,而KLF4再进一步促进VEGF表达^[21]。血管生成素-2(Angiopoietin-2, ANG-2)在血管稳定性与新生中起到关键作用^[22]。有研究表明,针刺水沟穴可以显著降低miR-7表达,并导致KLF4/VEGF和ANG-2表达增加;而在敲低miR-7基因后,KLF4/VEGF和ANG-2表达显著升高,说明针刺可以通过抑制miR-7表达,从而解除其对下游靶基因的KLF4/VEGF和ANG-2抑制,发挥促进血管生成的作用^[23]。

4 促进神经修复

脑缺血发生后,神经元的死亡和神经环路的破坏是导致脑组织损伤与功能障碍的主要原因。然而,部分患者随时间推移会表现出一定程度的功能恢复,这种恢复现象源于脑组织损伤后的神经可塑性。神经可塑性是指大脑通过结构和功能上的重组形成新的神经连接,使同侧或对侧未受损脑区能够代偿性接管受损区域原有功能的能力。而该过程的核心机制是突触可塑性,在特定刺激条件下,神经元突触的形态和功能发生适应性改变,促使受损神经元或其邻近神经元与未损伤神经元建立新的联系,并最终整合到存活的神经网络回路中,从而实现神经功能的修复与重塑。

抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)在突触可塑性中扮演着不可或缺的角色,被认为是突触可塑性的分子开关。其激活程度可以调节突触可塑性,从而在突触可塑性的过程中发挥作用。有研究显示miRNA可以通过调节相关蛋白的转录,在NMDAR依赖的突触可塑性过程中发挥重要作用^[24]。其中,miR-219与NMDAR的关系尤为密切。Dai等^[25]研究发现,针刺干预MCAO大鼠后突触可塑性明显增强;进一步的研究显示,针刺后miR-219a表达下降,NMDAR表达上调,且miR-219a的过表达可部分被针刺抑制,这说明了针刺可以通过抑制miR-219a表达来调节NMDAR,增强突触可塑性。

生长相关蛋白43(growth associated protein 43, GAP43)是一种高度保守的神经特异性磷酸化蛋白,在神经发育、轴突再生和突触可塑性中发挥核心作

用^[26]。Ras 同源基因家族成员 A (Ras homolog family member A, RhoA) 是 Rho GTPase 家族的核心成员, 在神经元形态调控及神经修复中发挥关键作用^[27]。白细胞免疫球蛋白样受体 B 家族 (paired immunoglobulin-like receptor B, PirB) 是一种跨膜免疫受体, 在神经系统损伤修复中作为髓鞘抑制信号的关键传导枢纽, 可以通过调控 RhoA 通路抑制轴突再生^[28]。已有研究发现 miR-181b 与神经连接组织相关, 可以促进轴突的生长^[29]; miR-181b 在脑缺血的病理环境下表达显著降低, 而针刺干预后表达显著提高, 且通过荧光素酶测定后提示 PirB 可能是 miR-181b 的下游靶点; 研究还进一步发现, 针刺与 miR-181b 激动剂干预后均可降低 PirB mRNA、蛋白表达, 且在加入抑制剂后 PirB mRNA、蛋白表达升高; 这表明 PirB 是 miR-181b 的直接靶点, 而 GAP43 与 RhoA 是 PirB 的下游分子, 在针刺处理后显示 GAP43 蛋白表达增加, RhoA 蛋白表达受到抑制^[30]; 综合以上结果提示, 针刺可以通过调节表观遗传变化直接作用于其靶点, 例如 miR-181b/PirB/RhoA/GAP43 轴来调节脑缺血后的神经再生及修复, 发挥神经保护的作用。

脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 是神经细胞 (包括星形胶质细胞、小胶质细胞) 生成分泌的一种神经营养因

子, 主要存在于皮质、海马、纹状体及周围神经组织中, 参与了神经元的生长、成熟、分化过程, 并具有维持神经元正常生理活动的功能。BDNF 作为神经传递和受体功能活动的调节因子, 可促进树突和轴突的生长^[31], 在突触前和突触后水平都发挥了重要作用^[32]。甲基化 CpG 结合蛋白 2 (methyl CpG binding protein 2, MeCP2) 在神经干细胞的自我更新、分化、可塑性调节中发挥关键作用^[33]。MeCP2 磷酸化修饰及其信号途径参与了脑损伤后神经细胞的分化与调节, 在神经干细胞自我更新、维持或调节神经元的成熟等方面扮演重要角色。脑缺血后刺激诱导 MeCP2 磷酸化, 进而促进 BDNF 表达, 从而调节神经修复。且有研究发现 miR-137 能与 MeCP2 相互作用参与神经干细胞的定向分化、神经细胞的发育成熟等; 果蝇 Zeste 基因增强子同源物 2 (enhancer of zeste homolog 2, Ezh2) 是 miR-137 的靶基因, miR-137 可以通过抑制 Ezh2 来发挥神经修复的作用^[34]; 有研究发现针刺可以促进 MeCP2 磷酸化, 促进 miR-137 表达, 从而抑制 Ezh2 mRNA 表达, 促进神经修复^[35]。

尽管上述研究分别从不同角度揭示了针刺调控 miRNA 的效应, 但其各通路间并非孤立, 而是构成了一个复杂的调控网络。表 1 展示了针刺干预在 miRNA 与 IS 中的作用机制汇总, 为本文的讨论提供一个可视化的证据。

表 1 针刺干预在 miRNA 与 IS 中的作用

作用机制	miRNA	针刺干预后表达变化	实验样本	选用穴位	分子生物学机制	参考文献
炎症反应	miR-9	上升	大鼠	曲池、足三里	NF-κB	Liu 等 ^[1]
	miR-233	上升	大鼠	外关、足三里	NLRP3	Sha 等 ^[2]
焦亡	miR-233	上升	大鼠	外关、足三里	NLRP3/Caspase-1	Sha 等 ^[2]
凋亡	miR-124-3p	下降	大鼠	风府、百会、大椎	Notch	张君宇等 ^[7]
自噬	miR-34c-5p	上升	大鼠	大椎、百会、水沟	Beclin-1、p62、LC3B-II/LC3B-I	卢小叶等 ^[11]
血管生成	miR-142-5p	上升	大鼠	水沟	PI3K/Akt、VEGF	司书晗等 ^[18]
	miR-7	下降	小鼠	水沟	KLF4/VEGF、ANG-2	Yu 等 ^[23]
	miR-219	下降	大鼠	百会、神庭	NMDAR	Dai 等 ^[25]
神经修复	miR-181b	上升	大鼠	百会	PirB/RhoA/GAP43	Deng 等 ^[30]
	miR-137	上升	大鼠	天泉、曲泽、内关、大陵、 极泉、少海、灵道、神门	MeCP2/miR137/Ezh2	潘江 ^[35]

5 总结与展望

本文系统梳理了 miRNA 在脑缺血病理进程中的关键作用, 以及针刺干预的潜在分子机制。研究

表明, miRNA 通过干预神经炎症、细胞死亡、血管重塑及神经修复等病理过程, 深度参与脑缺血的发生、发展。需要注意的是, 目前有关调控 miRNA 干预脑缺血的分子机制, 绝大多数证据来自大鼠或小鼠

的研究。这些基础研究为阐明针刺治疗IS的机制提供了线索,然而在临床研究中仍面临许多问题,例如在动物实验中的针刺参数相对固定,而在临床中干预的参数尚没有一个明确的指南,这些参数如何影响miRNA表达目前尚缺乏系统研究,未来需开展高质量的临床研究,在验证分子机制的同时,探索并优化适用于IS患者的临床针刺治疗方案。

针刺可通过miRNA-mRNA网络多靶点调控脑缺血病理进程。针灸可同时干预miR-9/NF- κ B、miR-223/NLRP3等炎症通路,调节miR-124-3p/Notch-1凋亡轴与miR-142-5p/VEGF血管新生通路,并影响miR-181b/PirB神经再生机制。这一基于miRNA的分子调控机制,为针刺治疗脑缺血提供了科学依据,也为创新治疗策略指明了方向。然而,其中的不确定性也随之而来:VEGF在促进血管新生的同时可能加剧脑水肿;自噬的早期保护作用在持续激活后转为损伤效应。这些现象的根本原因在于针刺干预的量效关系尚未明确:不同治疗参数(频率、强度、刺激时长)如何精确调控特定miRNA表达阈值?同一miRNA(如miR-223)如何在炎症与细胞死亡等不同通路中实现动态平衡?当前研究多未系统考察针刺参数(如频率、强度、刺激时长)对miRNA表达的影响。未来还应设计多参数对照试验,明确何种刺激条件能最优地调控特定miRNA(如miR-142-5p、miR-223),为临床个体化治疗提供依据。

当前研究面临的核心挑战主要体现在以下3个方面。首先,时空动态特征不明:多数研究仍局限于单一时间点的检测,未能系统揭示针刺干预后miRNA表达的动态变化规律,难以确定其表达峰值窗口与消退时序;其次,参数-效应关系模糊:针刺的关键刺激参数(如频率、强度、波形和时间)与特定miRNA表达之间的量效关系尚未建立,缺乏标准化、可重复的刺激方案;第三,网络互作复杂性强:单一miRNA具有多靶点调控特性(如miR-124-3p同时参与凋亡和自噬过程),不同miRNA之间亦可能存在协同或拮抗作用,当前研究尚未系统解析这些复杂调控网络的作用机制。

基于上述核心挑战,本研究系统地规划了未来研究的突破路径:第一,通过多时间点采样与多脑区同步分析,绘制关键miRNA(如miR-142-5p、miR-223)在脑缺血后不同时间和空间维度上的动态表达

图谱,为精确界定针刺干预的最佳治疗时间窗提供实验依据;第二,系统量化针刺参数效应,通过设置不同频率、强度与波形的针刺干预组,明确其与目标miRNA表达变化之间的定量关系,推动治疗参数的标准化;第三,整合多组学与生物信息学方法,构建“针刺-miRNA-靶基因-表型”调控网络,揭示针刺协同调控不同miRNA(如促血管新生的miR-142-5p与抗炎的miR-223)组合效应的分子基础,为多靶点治疗策略提供理论支持。

综上所述,针刺通过miRNA介导的多通路调控为脑缺血治疗提供了全新思路,但距离广泛临床应用仍需大量高质量基础与临床研究支撑。对这一领域的深入探究,不仅有助于挖掘传统医学的科学本质,也将为脑卒中综合治疗带来新的变革。

参考文献:

- [1] Liu W L, Wang X, Zheng Y, et al. Electroacupuncture inhibits inflammatory injury by targeting the miR-9-mediated NF- κ B signaling pathway following ischemic stroke[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(2): 1618-1626.
- [2] Sha R, Zhang B, Han X H, et al. Electroacupuncture alleviates ischemic brain injury by inhibiting the miR-223/NLRP3 pathway[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 4723-4733.
- [3] Long J P, Sun Y, Liu S S, et al. Targeting pyroptosis as a preventive and therapeutic approach for stroke[J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 155.
- [4] Luo L, Liu M X, Fan Y H, et al. Intermittent theta-burst stimulation improves motor function by inhibiting neuronal pyroptosis and regulating microglial polarization via TLR4/NF κ B/NLRP3 signaling pathway in cerebral ischemic mice[J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 141.
- [5] Yuan Y, Rangarajan P, Kan E M, et al. Scutellarin regulates the notch pathway and affects the migration and morphological transformation of activated microglia in experimentally induced cerebral ischemia in rats and in activated BV-2 microglia[J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12: 11.
- [6] Cheng Y L, Park J S, Manzanero S, et al. Evidence that collaboration between HIF-1 α and Notch-1 promotes neuronal cell death in ischemic stroke[J]. *Neurobiol Dis*, 2014, 62: 286-295.
- [7] 张君宇, 张利达, 胡滢琦, 等. "通督调神"电针预处理大鼠缺血半暗带区miR-124和皮质区蛋白表达[J]. *中国组织工程研究*, 2023, 27(26): 4139-4146.
- [8] Vega-rubín-de-celis S, Kinch L, Peñá-Ilopis S. Regulation of beclin 1-mediated autophagy by oncogenic tyrosine kinases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 9210.
- [9] 刘昊, 张攀, 李新伟, 等. 针刺对出血性中风大鼠脑组织自噬相关蛋白表达的影响[J]. *针刺研究*, 2019, 44(9): 637-642.
- [10] Zhang W W, Feng C, Jiang H. Novel target for treating

- Alzheimer's diseases: crosstalk between the Nrf2 pathway and autophagy[J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 65: 101207.
- [11] 卢小叶, 何灏龙, 吕倩忆, 等. 针刺介导 miR-34c-5p 调控脑缺血再灌注损伤大鼠海马神经细胞自噬的研究[J]. *针刺研究*, 2022, 47(5): 415-421.
- [12] Hou W C, Hao Y L, Sun L, et al. The dual roles of autophagy and the GPCRs-mediating autophagy signaling pathway after cerebral ischemic stroke[J]. *Mol Brain*, 2022, 15(1): 14.
- [13] Wu Y H, Sun J, Huang J H, et al. Bioinformatics identification of angiogenesis-related biomarkers and therapeutic targets in cerebral ischemia-reperfusion[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 32096.
- [14] Wu Y H, Hu R, Zhong X Y, et al. Electric acupuncture treatment promotes angiogenesis in rats with middle cerebral artery occlusion through EphB4/EphrinB2 mediated Src/PI3K signal pathway[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30(3): 105165.
- [15] Inagaki J, Takahashi K, Ogawa H, et al. ADAMTS1 inhibits lymphangiogenesis by attenuating phosphorylation of the lymphatic endothelial cell-specific *VEGF* receptor[J]. *Exp Cell Res*, 2014, 323(2): 263-275.
- [16] 邓颖. miRNA-142-5p 靶向调节 *ADAMTS1* 基因参与肺动脉高压的机制研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2019.
- [17] Zhu H, Zhang Y G, Zhong Y, et al. Inflammation-mediated angiogenesis in ischemic stroke[J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 652647.
- [18] 司书晗, 宋世祺, 解雪云, 等. 电针调控 miR-142-5p 和 ADAMTS1/PI3K/AKT 通路促进缺血性脑卒中大鼠血管新生的机制研究[J]. *针刺研究*, 2024, 49(8): 787-796.
- [19] Wang C, Li L X. The critical role of *KLF4* in regulating the activation of A1/A2 reactive astrocytes following ischemic stroke[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 44.
- [20] Li Y Z, Wen L, Wei X, et al. Inhibition of miR-7 promotes angiogenesis in human umbilical vein endothelial cells by upregulating *VEGF* via *KLF4*[J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(3): 1569-1575.
- [21] Lopez-ramirez M A, Lai C C, Soliman S I, et al. Astrocytes propel neurovascular dysfunction during cerebral cavernous malformation lesion formation[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(13): e139570.
- [22] Akwii R G, Sajib M S, Zahra F T, et al. Role of angiopoietin-2 in vascular physiology and pathophysiology[J]. *Cells*, 2019, 8(5): 471.
- [23] Yu Q, Shu S, Ju X Y, et al. Electroacupuncture promotes angiogenesis in mice with cerebral ischemia by inhibiting miR-7[J]. *Chin J Integr Med*, 2024, 30(6): 543-550.
- [24] Rajgor D, Sanderson T M, Amici M, et al. NMDAR-dependent Argonaute 2 phosphorylation regulates miRNA activity and dendritic spine plasticity[J]. *EMBO J*, 2018, 37(11): e97943.
- [25] Dai Y L, Wang S N, Yang M G, et al. Electroacupuncture protective effects after cerebral ischemia are mediated through miR-219a inhibition[J]. *Biol Res*, 2023, 56(1): 36.
- [26] Maroto I B, Costas-insua C, Montero-fernández C, et al. GAP43 located on corticostriatal terminals restrains novelty-induced hyperactivity in mice[J]. *J Neurosci*, 2024, 44(39): e0701242024.
- [27] Schmidt S I, Blaabjerg M, Freude K, et al. RhoA signaling in neurodegenerative diseases[J]. *Cells*, 2022, 11(9): 1520.
- [28] Li X Y, Zhai Q, Gou X C, et al. Involvement of paired immunoglobulin-like receptor B in cognitive dysfunction through hippocampal-dependent synaptic plasticity impairments in mice subjected to chronic sleep restriction[J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(3): 1132-1149.
- [29] Carrella S, D'agostino Y, Barbato S, et al. miR-181a/b control the assembly of visual circuitry by regulating retinal axon specification and growth[J]. *Dev Neurobiol*, 2015, 75(11): 1252-1267.
- [30] Deng B, Bai F H, Zhou H, et al. Electroacupuncture enhances rehabilitation through miR-181b targeting PirB after ischemic stroke[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 38997.
- [31] Chen J W, Niu Q, Xia T, et al. ERK1/2-mediated disruption of BDNF-TrkB signaling causes synaptic impairment contributing to fluoride-induced developmental neurotoxicity[J]. *Toxicology*, 2018, 410: 222-230.
- [32] Leal G, Comprido D, Duarte C B. BDNF-induced local protein synthesis and synaptic plasticity[J]. *Neuropharmacology*, 2014, 76 Pt C: 639-656.
- [33] Smrt R D, Eaves-egenes J, Barkho B Z, et al. Mecp2 deficiency leads to delayed maturation and altered gene expression in hippocampal neurons[J]. *Neurobiol Dis*, 2007, 27(1): 77-89.
- [34] Liu X Y, Xie C M, Wang Y, et al. Ferritinophagy and ferroptosis in cerebral ischemia reperfusion injury[J]. *Neurochem Res*, 2024, 49(8): 1965-1979.
- [35] 潘江. 基于"从心治脑"经 pMeCP2/miR137/Ezh2 途径探讨电针心经心包经对 MCAO/R 大鼠神经修复的影响[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2017.

(李科 编辑)

本文引用格式: 胡泽澧, 周卓, 谢峥嵘, 等. 针刺干预 microRNA 与缺血性脑卒中作用机制的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2026, 36(14): 53-59.

Cite this article as: Hu Z L, Zhou Z, Xie Z R, et al. Research advances in the role of microRNA in the mechanisms of acupuncture therapy for ischemic stroke[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2026, 36(14): 53-59.