

电针促进坐骨神经损伤修复的作用机制进展

贺靖晶¹ 华蔚中² 高露² 郑成强^{1*}

(¹成都中医药大学体育健康学院, 成都 611100; ²北京体育大学运动医学与康复学院, 北京 100084)

摘要 坐骨神经损伤是一种以坐骨神经束或神经分支损伤为特征的慢性疼痛性疾病。坐骨神经损伤可能由个体生理结构差异、不良生活习惯和意外等诱发。电针作为一种传统中医药与现代医学相结合的治疗方法, 被广泛应用于坐骨神经损伤的治疗。但是电针治疗坐骨神经的具体机制尚不完全清楚。因此, 该文通过查阅近年来有关电针治疗坐骨神经损伤和电针治疗坐骨神经后肌萎缩的相关研究, 梳理电针促进坐骨神经损伤修复的作用机制, 为临床治疗提供科学参考和依据。

关键词 坐骨神经损伤; 电针; 施万细胞; 信号通路; 肌卫星细胞

Progress in the Mechanism of Electroacupuncture in Sciatic Nerve Injury Repair

HE Jingjing¹, HUA Weizhong², GAO Lu², ZHENG Chengqiang^{1*}

(¹School of Physical Education and Health, Chengdu University of TCM, Chengdu 611100, China;

²School of Sport Medicine and Rehabilitation, Beijing Sport University, Beijing 100084, China)

Abstract Sciatic nerve injury is a chronic painful disease characterized by damage to the trauma of sciatic nerve stem or nerve branch. The sciatic nerve injury may be affected by multiple factors such as individual physiological structure differences, bad living habits and accidents. As a combination of traditional Chinese medicine and modern medicine, electroacupuncture is widely used in the treatment of sciatic nerve injury, but nowadays the specific regulation mechanism is not completely clear. Therefore, this study reviewed the related research on electroacupuncture in the treatment of sciatic nerve injury and electroacupuncture in the treatment of posterior sciatic nerve muscle atrophy in recent years, and summarized the mechanism of electroacupuncture in sciatic nerve injury, which might provide reference and basis for the research of sciatic nerve injury treatment and pathogenesis.

Keywords sciatic nerve injury; electroacupuncture; schwann cell; signal pathway; muscle satellite cell

坐骨神经损伤(sciatic nerve injury, SNI)作为一种常见的周围神经损伤疾病, 其主要的临床表现为神经功能障碍, 并伴有间断性慢性疼痛^[1]。坐骨神经自骶丛发出, 源自腰4、腰5、骶1~骶3神经, 于腓窝处分出, 成为胫神经和腓神经。坐骨神经自梨状肌下孔出盆腔, 在臀大肌深面沿坐骨结节与股骨大转子之间下行, 支配大腿后侧肌群^[2]。当出现坐骨神经

损伤后, 近端出现轴突逆行溃变, 损伤向上传递, 神经元受到影响。随着疾病时间增加, 神经元死亡数量增加; 损伤向下传递, 骨骼肌纤维因为没有足够的神经营养而出现变性, 同时微环境中酶的活性及分布发生变化^[3]。远端轴突出现Waller变性, 乙酰胆碱酯酶活性下降, 超微结构随之改变^[4]。当骨骼肌失去神经冲动传导, 坐骨神经支配的肌肉逐渐开始萎

收稿日期: 2022-05-12 接受日期: 2022-06-07

成都中医药大学2021年度“杏林学者”学科人才科研提升计划团队专项基金(批准号: XKTD2021004)资助的课题

*通讯作者。Tel: 15982338625, E-mail: zhengchengqiang@cdutcm.edu.cn

Received: May 12, 2022 Accepted: June 7, 2022

This work was supported by the Chengdu University of TCM 2021 “Xinglin Scholars” Discipline Talent Research Promotion Program Team Special Fund (Grant No.XKTD2021004)

*Corresponding author. Tel: +86-15982338625, E-mail: zhengchengqiang@cdutcm.edu.cn

缩^[3]。中医将坐骨神经损伤等外周神经损伤病症统称为“冷痹”或“风湿痹痛”，电针(electroacupuncture, EA)在治疗此类疾病时颇具疗效^[5]。临床研究证实，EA针刺“环跳”和“足三里”是治疗坐骨神经损伤的有效方法之一^[6-7]。

目前研究主要集中在相关细胞及其蛋白质信号通路和核转录因子中。最新研究表明，EA针刺“环跳穴”，p38MAPK信号通路活性被成功抑制，mTOR信号可以有效促进受损中枢神经系统(central nervous system, CNS)的代偿性轴突萌发，增强受损周围神经的轴突生长能力。吴梦佳等^[8]研究发现，大鼠术侧腓肠肌中Myod1蛋白表达升高，EA针刺“环跳”和“足三里”穴后，Myod1蛋白的表达显著升高，促使肌细胞活化，进入成肌细胞分化阶段。高伟等^[9]研究发现，生物电场能够促使SCs增殖，SCs分泌大量神经活性物质，包括巨噬细胞游走因子，在神经系统重要的免疫反应及炎症调节中发挥了加快修复神经损伤的作用。同时EA可在短时间内促进内源性神经元生长依赖蛋白——GAP-43表达，提示EA参与神经突触重建，使再生突触和靶细胞器官神经功能关系完善^[10-11]。何青璇等^[12]研究发现，低频电针比高频电针促进NF- κ B信号通路表达的效果好，EA可以有效减少炎性因子IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的分泌。据此，本文通过综述目前有关EA治疗坐骨神经损伤和EA治疗坐骨神经损伤后肌萎缩的相关研究，总结治疗过程中关键信号靶点和重要细胞的作用，以期对EA治疗坐骨神经损伤的研究或病理机制研究提供理论依据和参考，并为未来EA治疗坐骨神经损伤相关的研究提供新的思路和方向。

1 电针作用概述

针灸疗法是我国中医疗法中的国粹，而电针(electroacupuncture, EA)疗法是在针灸疗法的基础上，结合现代物理治疗理论的指导，发展起来的一种物理治疗技术。EA根据传统医学理论，通过放置要在刺激的区域上的一对针将电流传递到身体，从而缓解和改善疼痛和其他症状^[13]。通过将针插入穴位，电极连接到针头上，脉冲频率调至1~100 Hz，脉冲幅度为2~3 mA的小电流通过针头进入对象15~60 min来实现EA治疗^[14]。与传统的手法相比，EA可以提供恒定的刺激，其强度、频率和持续时间都可实现量化^[15]。通过标准操作，EA可以实现安全控制电流，

不会超出患者的承受能力^[16]。目前，EA因疗效确切、不良反应少而被广泛应用于多种疾病的治疗，在治疗周围神经损伤方面疾病中最为常见^[17]。

EA对于周围神经损伤的治疗主要通过电针之间产生生物电场，帮助受损周围神经定向生长和定向修复。袁婷等^[18]研究发现在阴极方向，即发生还原反应的方向，神经元突起的生长会加快，相反在阳极方向，即发生氧化反应的方向，神经元突起的生长会得到抑制。此类效应能有效降低由于突触损伤产生的大量Ca²⁺内流，达到降低二次伤害的目的。为了了解EA生理机制，一些研究报道表明，该技术产生背角抑制，从而刺激身体某些刺激阿片类药物(如血清素)释放的部位^[19]。相关研究进一步解释说明，以上分泌的神经递质释放后会产生镇痛、肌肉松弛、抗炎、温和的抗焦虑和抗抑郁的效果^[20]。RAT-CLIFFE等^[21]比较了经皮神经电刺激(transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS)与EA在治疗慢性腰痛中的疗效。研究表明，与TENS相比，EA对疼痛评分的降低幅度更大^[22]。电针治疗的确定机制是中枢和外周神经刺激的镇痛作用，包括阿片类药物的疼痛控制作用和血清素的镇痛作用^[23-24]。

2 施万细胞在电针治疗坐骨神经损伤中的作用

施万细胞(schwann cells, SCs)是一种在周围神经损伤再生修复中发挥重要作用的神经胶质细胞。施万细胞具有强大的可塑性和去分化作用，当出现周围神经损伤时，施万细胞脱髓鞘，分化成为修复型施万细胞(repair SCs)。神经的再生系统被修复型施万细胞激活，启动形成髓鞘的负调节基因，清除神经损伤副产物，达到改善周围神经再生环境的效果^[25]。同时施万细胞的亲代细胞即神经嵴前体细胞，在出现坐骨神经损伤，产生Waller变性后，未成熟的施万细胞迅速增殖，进入神经束中残存的基管膜，排列成细胞索，形成Bungner带，引导再生突触，实现周围神经再生^[26]。由于施万细胞在周围神经再生治疗的显著作用、EA在周围神经损伤治疗中的首要地位，因此，施万细胞在EA治疗坐骨神经损伤方面最先受到学者的关注^[27]。目前，已有部分文献报道施万细胞可能与EA治疗坐骨神经损伤过程密切相关。邵水金等^[28]在1997年首次较为深入地探索了EA和坐骨神经损伤治疗之间的关系。该研究结果显示，施万

细胞和轴索在EA针刺“足三里”穴后,短期能实现恢复正常。手术暴露坐骨神经建立大鼠坐骨神经损伤模型,先后分别电刺激坐骨神经吻合口之两侧的近心端、远心端两点。EA刺激后,神经元的轴浆转运流动加快,对于施万细胞和轴突自身的完整性有着促进作用^[27]。随着施万细胞中促神经细胞营养因子的发现,成少安团队^[29]将其与EA促进坐骨神经损伤修复研究相结合,自此EA治疗坐骨神经损伤发病机制相关研究有了新思路。成少安等^[29]将施万细胞源神经营养因子(schwann cell derived neurotrophic factor, SDF)提取出来,探究SDF是否对大鼠神经元有继续存活的效应。实验发现,给与SDF的小鼠腓总神经纤维无论在质量上还是神经传导速率上都优于未给药小鼠。这表明,施万细胞能够发挥促神经细胞营养因子和促进坐骨神经损伤后再生的作用。此外,WONG等^[20]最新研究中提到EA治疗后局部神经中miR-1b的表达显著下调。培养的SCs中miR-1b过表达,脑源性神经生长因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)表达下调,而miR-1b过表达或BDNF基因沉默都可以抑制SCs的增殖和迁移,促进细胞凋亡。实验表明,miR-1b过表达抑制局部损伤神经BDNF的表达,减少SCs的增殖,不利于EA恢复坐骨神经功能^[20]。这说明,EA可能通过调节靶向BDNF的miR-1b影响SCs的增殖、迁移和凋亡,并促进周围神经损伤后的神经修复。

综上所述,施万细胞可以反映坐骨神经损伤恢复情况,SDF和BDNF都可能成为EA治疗坐骨神经损伤的靶点。但是有关BDNF的研究仍存在一定局限性,此次实验是在SC菌株中进行的体外实验,体内实验是否有效还需进一步研究确定。

3 p38MAPK信号通路在电针治疗坐骨神经损伤中的作用

MAPK家族成员包括:ERK1/2、ERK3/4、ERK5、JNK和p38。以往研究表明,MAPK信号通路具有调控细胞生长、凋亡、分化、应激反应等多种细胞过程的能力。MAPK激酶激酶、MAPK激酶、MAPK三者的相互作用是MAPK信号通路的核心,当上游激活因子如蛋白激酶发挥作用后,信号通过逐级磷酸化传递,下游应答分子接受信号,ERK1/2、JNK和p38在其中发挥重要作用^[30]。研究表明,外周神经损伤可以激活p38MAPK通路,同时p38MAPK信号

通路磷酸化后,相应神经会出现感觉和功能障碍甚至出现损伤^[31]。宋安华等^[32]研究发现在大鼠坐骨神经损伤模型中,EA刺激后坐骨神经指数(sciatic function index, SFI)值和神经传导速度(nerve conduction velocity, NCV)值明显升高,这说明EA能够有效帮助恢复坐骨神经损伤。此外,通过检测p38MAPK和p-p38MAPK蛋白表达情况发现,假手术组的p-p38MAPK/p38MAPK值最低,模型组的p-p38MAPK/p38MAPK值最高,电针组的p-p38MAPK/p38MAPK值明显低于模型组而高于假手术组,提示p38MAPK通路参与EA治疗坐骨神经损伤^[33]。而且将电针+抑制剂组和抑制剂组的p-p38MAPK/p38MAPK值比较发现两者之间没有显著差异,说明抑制p38MAPK通路是EA发挥治疗疗效的重要机制^[34]。此外,已有研究显示,p38信号通路和Ras构成的Ras-p38MAPK信号通路是研究外周神经损伤治疗的有效靶点^[31]。YANG等^[33]研究发现,p38MAPK信号通路可以使p53和p38磷酸化,介导生长抑制信号、前凋亡信号和炎症因子,产生细胞凋亡。EA通过阻止p-p53、p-p58表达,进而阻止p38MAPK信号通路活化,促使细胞凋亡效果减弱。同时该研究发现,EA深刺“环跳”穴比浅刺更容易获得治疗效果。

综上所述,电针治疗坐骨神经损伤主要是通过抑制p38MAPK信号通路,从而缓解受损坐骨神经炎症,起到保护神经组织的作用的。因此,有针对性地抑制p38MAPK信号通路可能有益于缓解坐骨神经损伤。同时p38MAPK信号通路在电针治疗后存在缓解神经性疼痛的效果^[34]。EA深刺“环跳”穴的治疗时间及频率方面可以是未来的研究方向(图1)。

4 mTOR信号通路在电针治疗坐骨神经损伤中的作用

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路是一种非典型的丝氨酸/苏氨酸激酶,它整合了细胞内和细胞外信号,是细胞生长、增殖、存活、自噬、代谢、运动和细胞骨架组织的中心调节剂^[35](图2)。PARK等^[36-37]发现了与mTOR相关的新蛋白合成、轴突再生和神经恢复的功能。而CHO等^[38]研究中说明了神经节或神经元在损伤后可以激活mTOR通路,而这种活性来源于mTOR能够增强轴突生长的能力。同时一些信号级联如PI3K/AKT/mTOR已被证明可以促进轴突再生^[39]。mTOR具备

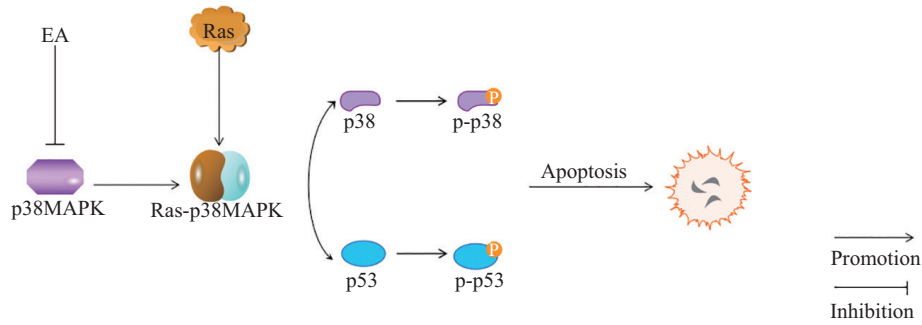


图1 电针在p38MAPK信号通路中发挥作用
Fig.1 Effect of EA in p38MAPK signal pathway

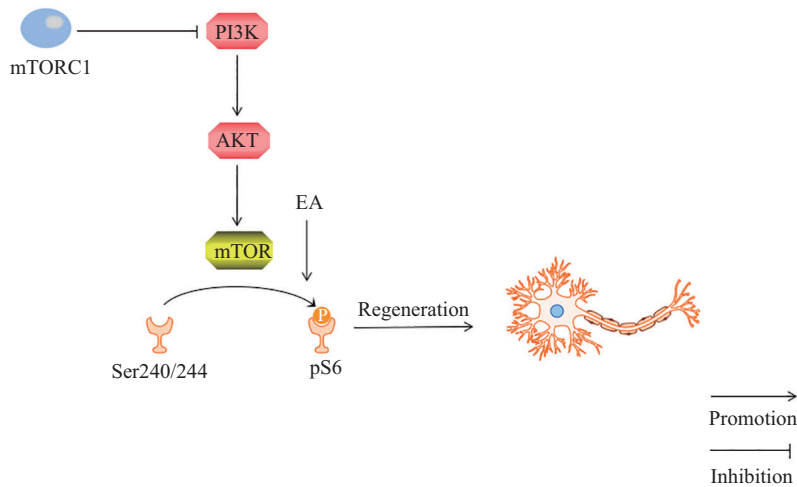


图2 电针在mTOR信号通路中发挥作用
Fig.2 Effect of EA in mTOR signal pathway

有效促进受损中枢神经系统(central nervous system, CNS)的代偿性轴突萌发作用^[40]。mTOR信号通路的激活增强了受损周围神经的轴突生长能力^[41],提示mTOR信号通路在神经损伤的恢复中可以起着非常重要作用。ZENG等^[42]最新发现,在大鼠急性坐骨神经损伤模型中,针刺“环跳”和“足三里”穴,电针组SFI值的行走轨迹明显高于其他组,显示电针可以显著促进恢复受伤坐骨神经。同时,此研究通过蛋白质印迹检测了磷酸化核糖体蛋白S6(Ser240/244),即mTOR下游的表达效应器,以评估mTOR信号通路在EA干预坐骨神经损伤恢复中的作用。在治疗过程中EA通过针刺“环跳”和“足三里”使Ser240/244磷酸化,激活S6蛋白,并且此过程可以被mTOR的抑制剂雷帕霉素(rapamycin)阻断^[42]。因此,这项研究表明,EA促进坐骨神经损伤的恢复与pS6的表达增强有关。同时mTOR信号通路可能是EA治疗坐骨神经损伤的效果的作用机制之一。此外,有研究显示,在mTOR信号通路中,mTORC1抑制剂,即雷帕霉素,

其作用于PI3K/AKT/mTOR信号通路后,坐骨神经损伤得到明显改善,而mTORC2并无明显疗效,说明mTOR信号通路中发挥效果的是mTORC1,mTORC2并不参加周围神经系统髓鞘的修复^[43]。

综上所述,EA可能会激活Ser240/244使其磷酸化,从而诱导S6蛋白表达增强,使mTOR信号通路在治疗坐骨神经损伤的过程中发挥重要作用。同时mTORC1可能在电针治疗坐骨神经损伤进展中起关键作用,靶向mTORC1可能是坐骨神经损伤治疗的有效手段。

5 肌卫星细胞在坐骨神经损伤肌萎缩电针治疗中的作用

坐骨神经长时间受损后,患者腿部肌肉出现肌萎缩,被称作失神经肌萎缩。失神经肌萎缩机制十分复杂,目前认为肌卫星细胞池的耗竭学说是重要的病理机制之一(图3)。骨骼肌多能干细胞,即卫星细胞,附着于肌纤维表面,有增殖和分化功能。正常

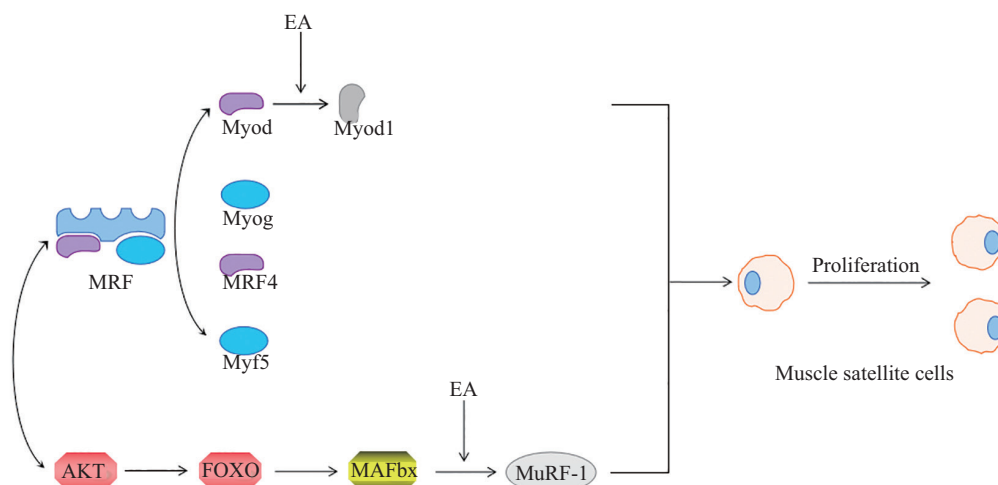


图3 电针在肌卫星细胞中发挥作用

Fig.3 Effect of EA in muscle satellite cell

生理状态下的肌卫星细胞处于静息态, 在外周神经受损伤后, 内环境中分泌大量生物活性分子, 刺激肌卫星细胞, 使其转变为激活态, 进而增殖分化成为肌管细胞。赵丹丹等^[44]的研究发现肌肉调节因子(MRF家族)包括初级分化因子(Myod、Myf5)及次级分化因子(Myog、MRF4), 前者调节肌卫星细胞的成肌分化, 后者调节终末分化, 两者都是肌卫星细胞增殖分化的重要细胞因子。同时, 该研究显示在大鼠失神经性肌萎缩模型中, EA针刺“足三里”和“阳陵泉”穴, 两周后大鼠术侧腓肠肌纤维截面积及直径显著减小而电针组大鼠术侧腓肠肌纤维截面积及直径显著高于模型组, 提示EA能有效降低肌萎缩进程转变速率^[44]。三周后, 大鼠术侧腓肠肌中Myod1、Myog2的mRNA表达量明显升高, 且电针组值明显高于模型组, 说明EA干预坐骨神经损伤后肌萎缩的机制是通过调控Myod1、Myog2的表达实现的^[44]。吴梦佳等^[8]EA针刺“足三里”和“环跳”穴发现, 在各组大鼠腓肠肌的Myod1表达水平都显著增高, 说明Myod1极有可能是电针干预肌萎缩损伤的调控机制。同时, 此研究发现造模后, 模型组FOXO3A、MAFbx水平增高, 电针组两者显著降低^[8], 提示当骨骼肌纤维中MAFbx、MAFb1高表达, 肌纤维蛋白大量丢失时, MAFbx受到FOXO3A的调节。而蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)发挥抑制细胞存活和促进细胞凋亡的作用, 进而骨骼肌萎缩和功能减退同时发生。推测AKT-FOXO-MAFbx-MuRF-1极可能是抑制肌肉萎缩的主要通路^[45]。在以上研究之前, 陈飞等^[46]研究发现, 不同程度的电刺激作用于骨骼肌也能够产

生不同程度的周围效应, 延缓肌肉肌萎缩。

肌肉的运动终板与骨骼肌细胞相连, 前者存在于肌卫星细胞中。所以肌卫星细胞数量变化可直接反映肌肉活性变化^[47], 即通过观察肌卫星细胞数量可反映骨骼肌细胞数量, 进而确定肌萎缩病变程度。综上所述, 电针治疗坐骨神经导致的肌萎缩可能是促进肌卫星细胞分化和降低骨骼肌蛋白水解的速率的综合结果。Myod1可能调控肌卫星细胞分化过程, AKT-FOXO-MAFbx-MuRF-1可能调控骨骼肌蛋白水解的速率。未来研究可以进一步确定Myod1与AKT-FOXO-MAFbx-MuRF-1之间的确切调控关系和通路。

6 小结与展望

目前大部分研究中SFI升高说明了EA能够显著促进坐骨神经及损伤后肌萎缩的恢复, 也有少部分研究提出直接电刺激损伤部位能够实现坐骨神经的加速再生^[31]。这可能是由于不同动物实验选择的模型差异导致, 也有可能是电针的针刺深度不够, 没有实现“得气”, 而是仅从电刺激角度得出结论。“病有浮沉, 刺有深浅”, 深刺穴位, 通过针刺时询问患者有无酸胀感来辨别是否触及神经干, 以及是否“得气”^[32]。此外, 施万细胞在坐骨神经损伤后恢复中发挥了重要作用, 但是施万细胞的作用受到许多因素的影响, 具体机制还需进一步研究。同时, EA在坐骨神经损伤修复过程中, 损伤区域所在的神经细胞的RNA表达神经生长因子、胰岛素样生长因子-1和神经营养因子-3, 参与损伤外周神经的恢复过程^[12]。不

可否认的是电刺激能有效促进坐骨神经损伤恢复,但在“中医理论”指导下的EA治疗坐骨神经损伤可能需要更多更严谨的实验进一步证实。未来的研究可以进一步探索是否在“中医理论”指导下采用EA治疗坐骨神经损伤,以及两者机制是否存在明显不同。临床反馈,患者坐骨神经损伤康复后,神经功能康复效果不明显,但在选择EA治疗后,运动功能实现缓慢恢复。因此,在EA治疗坐骨神经损伤过程中,运动功能迅速恢复的机制以及此机制能否促进神经功能恢复,这也是一个值得研究的方向。

参考文献 (References)

- [1] 陶星, 马铁明. 针刺治疗周围神经损伤及再生修复相关机制探讨[J]. 针刺研究(TAO X, MA T M. Development of researches on acupuncture treatment of peripheral nerve injury [J]. *Acupuncture Research*, 2016, 41(1): 90-3.
- [2] 闫泓池, 马铁明, 陶星, 等. 深刺“环跳”在大鼠坐骨神经损伤修复中的抗凋亡机制[J]. 针刺研究(YAN H C, MA T M, TAO X, et al. Anti-apoptotic mechanism of deep electroacupuncture at “Huantiao” (GB 30) in repair of the injured sciatic nerve in rats [J]. *Acupuncture Research*, 2018, 43(11): 711-7.
- [3] 王剑, 翁明军, 周道琴. 坐骨神经损伤修复机制及治疗效果分析[J]. 中国实用神经疾病杂志(WANG J, WENG M J, ZHOU D Q. Analysis of repair mechanism and therapeutic effect of sciatic nerve injury [J]. *Chinese Journal of Practical Neurological Diseases*, 2013, 16(19): 53-4.
- [4] 刘学谦, 薛黔. 坐骨神经损伤修复机制及其治疗的研究进展[J]. 四川解剖学杂志(LIU X Q, XUE Q. Research progress on repair mechanism and treatment of sciatic nerve injury [J]. *Sichuan Journal of Anatomy*, 2012, 20(2): 62-5.
- [5] 赵薇. 浅谈针刺穴位深度的三因制宜[J]. 湖南中医杂志(ZHAO W. A brief discussion on the three factors for the depth of acupuncture points [J]. *Hunan Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2018, 34(12): 98-9.
- [6] 王昕, 赵明亮, 吉长福, 等. 针刺“足三里”穴对脾虚证大鼠血清中睾酮和雌二醇水平的影响[J]. 针刺研究(WANG X, ZHAO M L, JI C F, et al. Effects of acupuncture at “Zusanli” point on serum testosterone and estradiol levels in rats with spleen deficiency syndrome [J]. *Acupuncture Research*, 2011, 36(4): 268-71.
- [7] 勇入琳, 曲怡, 李欣欣, 等. 电针“足三里”对脾气虚大鼠空肠组织胃生长激素释放激素/环磷酸腺苷/蛋白激酶A表达的影响[J]. 针刺研究(YONG R L, QU Y, LI X X, et al. Effects of electro-acupuncture “Zusanli” on the expressions of gastric growth hormone releasing hormone/cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A in the jejunum of spleen deficiency rats [J]. *Acupuncture Research*, 2016, 41(6): 497-501.
- [8] 吴梦佳, 唐成林, 黄思琴, 等. 电针对失神经大鼠腓肠肌中叉头蛋白转录因子3A/肌萎缩F-box蛋白及成肌分化抗原的影响[J]. 针刺研究(WU M J, TANG C L, HUANG S Q, et al. Effects of electroacupuncture on forkhead protein transcription factor 3A/dystrophic F-box protein and myogenic differentiation antigen in gastrocnemius muscle of denervated rats [J]. *Acupuncture Research*, 2019, 44(4): 253-7,75.
- [9] 高伟, 邵水金, 胡琳娜, 等. 许旺细胞在周围神经损伤修复中的作用及其可能分子机制[J]. 中国组织工程研究与临床康复(GAO W, SHAO S J, HU L N, et al. The role of Schwann cells in the repair of peripheral nerve injury and its possible molecular mechanism [J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2010, 14(36): 6825-7.
- [10] YAN Q, RUAN J, DING Y, et al. Electro-acupuncture promotes differentiation of mesenchymal stem cells, regeneration of nerve fibers and partial functional recovery after spinal cord injury [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2011, 63: 151-6.
- [11] 孙迎春, 李建军, 高莉敏, 等. 不同穴位电针对大鼠脊髓损伤植入脐血干细胞后生长相关蛋白-43、髓磷脂碱性蛋白表达的影响[J]. 中国康复理论与实践(SUN Y C, LI J J, GAO L M, et al. Effects of electroacupuncture at different acupoints on the expression of growth-related protein-43 and myelin basic protein after implantation of cord blood stem cells in rats with spinal cord injury [J]. *Chinese Journal of Rehabilitation Theory and Practice*, 2009, 15(6): 524-8.
- [12] 何青璇, 潘斯腾, 陈怡然, 等. 不同频率电针对坐骨神经损伤大鼠炎性因子与核转录因子 κ B表达的影响[J]. 针刺研究(HE Q X, PAN S T, CHEN Y R, et al. Effects of electroacupuncture at different frequencies on the expression of inflammatory factors and nuclear transcription factor κ B in rats with sciatic nerve injury [J]. *Acupuncture Research*, 2019, 44(8): 571-6.
- [13] CHOI K, YEON S, CHO S, et al. Biological safety of electroacupuncture with STS316 needles [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 285.
- [14] YANG K, ZHANG H, HU G, et al. Electroacupuncture for patients with spasticity after stroke: a protocol for systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*, 2021, 100(7): e24859.
- [15] ZHAO L, CHEN J, LIU C, et al. A review of acupoint specificity research in china: status quo and prospects [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012: 543943.
- [16] SHEN Y, ZHOU Q, ZHANG L, et al. Electroacupuncture for lumbar disc herniation: a protocol for systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*, 2020, 99(17): e19867.
- [17] 张子迪, 王锐卿, 刘敬萱, 等. 基于数据挖掘探讨电针治疗周围神经病的临床应用特点[J]. 针刺研究(ZHANG Z D, WANG R Q, LIU J X, et al. The characteristics of clinical application of electroacupuncture in the treatment of peripheral neuropathy based on data mining [J]. *Acupuncture Research*, 2021, 46(3): 240-7.
- [18] 袁婷, 邵志成, 欧婷, 等. 电针治疗对大鼠坐骨神经损伤功能修复的作用[J]. 中国医学物理学杂志(YUAN T, SHAO Z C, OU T, et al. Effects of electroacupuncture on functional repair of sciatic nerve injury in rats [J]. *Chinese Journal of Medical Physics*, 2017, 34(1): 105-8.
- [19] WITT C, JENA S, SELIM D, et al. Pragmatic randomized trial evaluating the clinical and economic effectiveness of acupuncture for chronic low back pain [J]. *Am J Epidemiol*, 2006, 164(5): 487-96.
- [20] WONG R, LEE T, SIHOE A, et al. Analgesic effect of electroacupuncture in postthoracotomy pain: a prospective randomized trial [J]. *Ann Thorac Surg*, 2006, 81(6): 2031-6.
- [21] RATCLIFFE J, THOMAS K, MACPHERSON H, et al. A ran-

- domised controlled trial of acupuncture care for persistent low back pain: cost effectiveness analysis [J]. *BMJ*, 2006, 333(7569): 626.
- [22] COMACHIO J, OLIVEIRA MAGALHÃES M, NOGUEIRA BURKE T, et al. Efficacy of acupuncture and electroacupuncture in patients with nonspecific low back pain: study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2015, 16: 469.
- [23] CHANG F, TSAI H, YU M, et al. The central serotonergic system mediates the analgesic effect of electroacupuncture on ZUSANLI (ST36) acupoints [J]. *J Biomed Sci*, 2004, 11(2): 179-85.
- [24] ZHANG R, LAO L, REN K, et al. Mechanisms of acupuncture-electroacupuncture on persistent pain [J]. *Anesthesiology*, 2014, 120(2): 482-503.
- [25] 杨溢铎, 国海东, 邵水金, 等. 施万细胞促进周围神经再生机制的研究进展[J]. *基础医学与临床*(YANG Y D, GUO H D, SHAO S J, et al. Research progress on the mechanism of Schwann cells promoting peripheral nerve regeneration [J]. *Basic Clin Med*), 2022, 42(1): 145-8.
- [26] 杜旭, 王瑞辉, 张秋红, 等. 电针对坐骨神经损伤大鼠施万细胞及其神经功能的影响[J]. *陕西中医*(DU X, WANG R H, ZHANG Q H, et al. Effects of electroacupuncture on Schwann cells and their neurological function in rats with sciatic nerve injury [J]. *Shaanxi Journal of Traditional Chinese Medicine*), 2012, 33(5): 621-4.
- [27] 邵水金, 单宝枝, 严振国. 电针、中药促进大鼠坐骨神经损伤的神经再生研究[J]. *中国针灸*(SHAO S J, SHAN B Z, YAN Z Q. Study on nerve regeneration of rats with sciatic nerve injury by electroacupuncture and traditional Chinese medicine [J]. *Chin Acup Moxib*), 2003, (7): 43-6.
- [28] 邵水金, 单宝枝, 严振国. 电针对大鼠坐骨神经损伤后的修复作用[J]. *中国康复医学杂志*(SHAO S J, SHAN B Z, YAN Z Q. Repair effect of electroacupuncture after sciatic nerve injury in rats [J]. *Chinese Journal of Rehabilitation Medicine*), 1997, (4): 42-3.
- [29] 成少安, 朱正道, 胡茜, 等. 施万细胞源神经营养因子促进神经端侧吻合后再生的实验研究[J]. *浙江医学*(CHENG S A, ZHU Z D, HU Q, et al. Experimental study of Schwann cell-derived neurotrophic factor promoting nerve regeneration after end-to-side anastomosis [J]. *Zhejiang Medicine*), 2007, (8): 812-3,65.
- [30] 肖卓然, 张海萍, 何瑜芳, 等. 丝裂原激活蛋白激酶信号转导通路在类风湿关节炎中的研究进展[J]. *华西医学*(XIAO Z R, ZHANG H P, HE Y F, et al. Research progress of mitogen-activated protein kinase signal transduction pathway in rheumatoid arthritis [J]. *West Chin Med J*), 2022, 37(3): 453-9.
- [31] FAN L, WANG Z, WANG P, et al. Exogenous nerve growth factor protects the hypoglossal nerve against crush injury [J]. *Neural regeneration research*, 2015, 10(12): 1982-8.
- [32] 宋安华, 黎世贵, 冯星源, 等. 电针经p38 MAPK信号通路对坐骨神经损伤大鼠脊髓中AQP1和AQP4表达的影响[J]. *世界科学技术-中医药现代化*(SONG A H, LI S Q, FENG X Y, et al. Effects of electroacupuncture via p38 MAPK signaling pathway on the expression of AQP1 and AQP4 in the spinal cord of rats with sciatic nerve injury [J]. *World Science and Technology—Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica*), 2021, 23(6): 1944-50.
- [33] YANG S, MA T, TAO X, et al. Effect of deep and shallow electroacupuncture stimulation at “Huantiao”(GB30) on expression of phosphorylated-p38 and phosphorylated-p53 proteins and apoptosis in dorsal root ganglia in sciatic nerve injury rats [J]. *Zhen Ci Yan Jiu*, 2019, 44(10): 729-34.
- [34] WANG J, CHEN S, GAO Y, et al. Effect of repeated electroacupuncture intervention on hippocampal ERK and p38MAPK signaling in neuropathic pain rats [J]. *EvidBased Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 641286.
- [35] LAPLANTE M, SABATINI D. mTOR signaling in growth control and disease [J]. *Cell*, 2012, 149(2): 274-93.
- [36] PARK K, LIU K, HU Y, et al. PTEN/mTOR and axon regeneration [J]. *Exp Neurol*, 2010, 223(1): 45-50.
- [37] PARK K, LIU K, HU Y, et al. Promoting axon regeneration in the adult CNS by modulation of the PTEN/mTOR pathway [J]. *Science*, 2008, 322(5903): 963-6.
- [38] CHO Y, DI LIBERTO V, CARLIN D, et al. Syntaxin13 expression is regulated by mammalian target of rapamycin (mTOR) in injured neurons to promote axon regeneration [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(22): 15820-32.
- [39] CHRISTIE K, WEBBER C, MARTINEZ J, et al. PTEN inhibition to facilitate intrinsic regenerative outgrowth of adult peripheral axons [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(27): 9306-15.
- [40] LEE D, LUO X, YUNGER B, et al. Mammalian target of rapamycin's distinct roles and effectiveness in promoting compensatory axonal sprouting in the injured CNS [J]. *J Neurosci*, 2014, 34(46): 15347-55.
- [41] ABE N, BORSON S, GAMBELLO M, et al. Mammalian target of rapamycin (mTOR) activation increases axonal growth capacity of injured peripheral nerves [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(36): 28034-43.
- [42] ZENG L, CEN Y, CHEN J, et al. Effects of electroacupuncture on functional indices and pS6 expression following acute sciatic nerve crush injury in rats [J]. *Acupunct Med*, 2020, 38(3): 181-7.
- [43] 郭英, 范艳茹, 周慧芳, 等. 施万细胞对周围神经损伤修复的研究进展[J]. *继续医学教育*(GUO Y, FAN Y R, ZHOU H F, et al. Research progress of Schwann cells in the repair of peripheral nerve injury [J]. *Chin Cont Med Edu*), 2019, 33(1): 113-5.
- [44] 赵丹丹, 唐成林, 黄思琴, 等. 电针干预对失神经肌萎缩大鼠肌卫星细胞分化及肌纤维类型转化的影响[J]. *针刺研究*(ZHAO D D, TANG C L, HUANG S Q, et al. Effects of electroacupuncture on the differentiation of muscle satellite cells and the transformation of muscle fiber types in denervated muscular atrophy rats [J]. *Acupuncture Research*), 2019, 44(1): 37-42.
- [45] LÉGER B, CARTONI R, PRAZ M, et al. Akt signalling through GSK-3beta, mTOR and Foxo1 is involved in human skeletal muscle hypertrophy and atrophy [J]. 2006, 576: 923-33.
- [46] 陈飞, 李保龙, 高峰, 等. 神经束植入及甲钴胺治疗失神经骨骼肌的实验研究[J]. *海南医学*(CHEN F, LI B L, GAO F, et al. Experimental study of nerve bundle implantation and mecobalamin in the treatment of denervated skeletal muscle [J]. *Hainan Medical Journal*), 2013, 24(14): 2036-9.
- [47] 段斐, 张华, 吴越, 等. 失神经骨骼肌萎缩的研究现状及进展[J]. *现代生物医学进展*(DUAN F, ZHANG H, WU Y, et al. Research status and progress of denervated skeletal muscle atrophy [J]. *Progress in Modern Biomedicine*), 2017, 17(7): 1382-6,34.