

本文引用: 冯雅娟, 贾晓沛, 吕山河, 李 丹, 齐彩霞. 电头针调控 cAMP/PKA/CREB 通路对急性缺血性脑卒中大鼠神经功能、行为学恢复的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(10): 1893–1900.

电头针调控 cAMP/PKA/CREB 通路对急性缺血性脑卒中大鼠神经功能、行为学恢复的影响

冯雅娟, 贾晓沛*, 吕山河, 李 丹, 齐彩霞

邯郸市第一医院康复医学科, 河北 邯郸 056004

[摘要] **目的** 旨在探讨电头针对急性缺血性脑卒中(AIS)大鼠神经功能和行为学功能的影响,并初步探讨其潜在的作用机制。**方法** 采用中动脉闭塞(MCAO)法建立 AIS 大鼠模型。将造模成功的大鼠随机分为模型组、电头针组(取大鼠双侧顶颞前斜线处进行电头针干预)和通路抑制剂组(取大鼠双侧顶颞前斜线处进行电头针干预,同时腹腔注射 10 $\mu\text{mol/L}$ 的环磷酸腺苷(cAMP)抑制剂 H-89)。另选 15 只正常大鼠作为假手术组(假手术组大鼠不做插线栓处理)。治疗结束后,对各组大鼠进行神经功能损伤评估和神经行为学评估;TTC 染色和 HE 染色分别检测大鼠脑梗死面积和脑组织病理损伤;高尔基染色检测神经元树突棘密度;ELISA 检测大鼠脑组织中 cAMP 水平;Western blot 检测突触后致密蛋白 95(PSD95)、突触蛋白 1(Syn1)和蛋白激酶 A(PKA)/cAMP 应答元件结合蛋白(CREB)通路相关蛋白表达水平。**结果** 相较于假手术组,模型组大鼠神经元排列紊乱,细胞边界模糊不清,神经缺损评分、神经行为学评分、脑梗死面积增加($P<0.05$),树突棘排列中断,树突棘密度及 Syn1、PSD95、cAMP、p-PKA、磷酸化 CREB(p-CREB)水平降低($P<0.05$);相较于模型组,电头针组和通路抑制剂组神经元坏死和炎症浸润现象减轻,神经缺损评分、神经行为学评分、脑梗死面积减少($P<0.05$),树突棘密度及 Syn1、PSD95、cAMP、p-PKA、p-CREB 蛋白表达水平增加($P<0.05$);相较于电头针组,通路抑制剂组大鼠神经缺损评分、神经行为学评分、脑梗死面积增加($P<0.05$),树突棘排列较为分散,树突棘密度及 Syn1、PSD95、cAMP、p-PKA、p-CREB 蛋白表达水平降低($P<0.05$)。**结论** 电头针能够改善 AIS 大鼠神经功能和行为学功能,增加突触可塑性,所涉及的机制可能与激活 cAMP/PKA/CREB 信号通路有关。

[关键词] 急性缺血性脑卒中;电头针;cAMP/PKA/CREB 通路;突触可塑性;神经功能;行为学

[中图分类号] R245

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2025.10.012

Effects of scalp electroacupuncture on neurological function and behavioral recovery in rats with acute ischemic stroke via regulation of the cAMP/PKA/CREB pathway

FENG Yajuan, JIA Xiaopei*, LYU Shanhe, LI Dan, QI Caixia

Department of Rehabilitation Medicine, Handan First Hospital, Handan, Hebei 056004, China

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of scalp electroacupuncture on neurological and behavioral functions in rats with acute ischemic stroke (AIS), and to preliminarily explore its potential mechanism of action. **Methods** An AIS rat model was established by middle carotid artery occlusion (MCAO) method. Successfully modeled rats were randomly divided into a model group, a scalp electroacupuncture group (electroacupuncture intervention was applied at the bilateral anterior parietal-temporal oblique lines

[收稿日期] 2025-07-16

[基金项目] 河北省医学科学研究课题计划资助项目(20251294)。

[通信作者] * 贾晓沛,女,副主任医师,E-mail:kfyxk5192@163.com。

of rats), and a pathway inhibitor group [electroacupuncture was applied at the same sites combined with intraperitoneal injection of the cyclic adenosine monophosphate (cAMP) inhibitor H-89 (10 $\mu\text{mol/L}$)]. Fifteen normal rats were selected as the sham-operated group (without filament insertion). After the treatment, neurological deficit and neurobehavioral assessments were performed on rats in each group. Cerebral infarction area and histopathological damage in rat brain were assessed by TTC and HE staining, respectively. Golgi staining was used to assess the density of dendritic spines in neurons. ELISA kit was used to examine the cAMP level in rat brain tissue. Western blot was employed to measure the expression levels of postsynaptic density protein 95 (PSD95), synaptic protein 1 (Syn1), and proteins related to the protein kinase A (PKA)/cAMP-response element binding protein (CREB) pathway. **Results** Compared with the sham-operated group, the model group exhibited neuronal disorganization with unclear cell boundaries, higher neurological deficit and neurobehavioral scores, and increased cerebral infarction areas ($P<0.05$). The arrangement of dendritic spines was disrupted, and the density of dendritic spines, as well as the levels of Syn1, PSD95, cAMP, p-PKA, and phosphorylated CREB (p-CREB), were significantly reduced ($P<0.05$). Compared with the model group, both the scalp electroacupuncture and pathway inhibitor groups demonstrated alleviated neuronal necrosis and inflammatory infiltration, lower neurological deficit and neurobehavioral scores, and smaller cerebral infarction areas ($P<0.05$). Furthermore, the density of dendritic spines and the levels of Syn1, PSD95, cAMP, p-PKA, and p-CREB increased ($P<0.05$). Compared with the scalp electroacupuncture group, the pathway inhibitor group displayed higher neurological deficit and neurobehavioral scores, and larger cerebral infarction areas ($P<0.05$). The density of dendritic spines and the levels of Syn1, PSD95, cAMP, p-PKA, and p-CREB decreased ($P<0.05$). **Conclusion** Scalp electroacupuncture can improve neurological and neurobehavioral functions and increase synaptic plasticity in AIS rats. The mechanism may be related to the activation of cAMP/PKA/CREB signal pathway.

[**Keywords**] acute ischemic stroke; scalp electroacupuncture; cAMP/PKA/CREB pathway; synaptic plasticity; neurological function; behavioristics

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)是一种高发病率、高致残率和高死亡率的脑血管疾病,其病理生理过程涉及复杂的分子机制,导致神经元损伤和功能障碍。近年来,研究表明,突触可塑性在脑卒中后的神经功能恢复中发挥着关键作用^[1]。突触可塑性是指突触在形态和功能上发生变化的能力,这种变化是神经系统适应环境变化、实现功能恢复的重要机制。环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate protein, cAMP)/蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA)/cAMP 应答元件结合蛋白(cAMP-response element binding, CREB)通路作为细胞内重要的信号转导途径,在调控突触可塑性方面扮演核心角色^[2]。cAMP 作为第二信使,能够激活 PKA,进而磷酸化 CREB,启动一系列基因的转录和表达,这些基因产物对于神经元的生长、分化和突触形成至关重要^[3]。因此,通过调控 cAMP/PKA/CREB 通路,有可能促进脑卒中后的突触可塑性,加速神经功能恢复。头针疗法是一种结合了传统针灸和现代电刺激技术的治疗方法,已被广泛应用于临床实践中,尤其在脑血管疾病的治疗中显示出较好疗效^[4]。研究表明,电头针能够改善缺血性脑卒中大鼠神经功能损伤^[5]。然

而,电头针调控 cAMP/PKA/CREB 信号通路在 AIS 中神经功能恢复中的具体机制是否涉及突触可塑性尚不清楚。因此,本研究通过建立 AIS 大鼠模型,首次聚焦于电头针对 AIS 大鼠的作用,并基于 cAMP/PKA/CREB 轴探讨其可能的调节机制,从突触可塑性的角度揭示了电头针的作用靶点,为 AIS 的临床治疗提供了更全面的理论依据。

1 材料

1.1 实验动物

8~9 周龄雄性 SD 大鼠 64 只(SPF 级,体质量 210~230 g)购于北京北方艾特生物科技有限公司,生产许可编号:SYXK(京)2023-0071。实验前将动物饲养于温度 23~28 $^{\circ}\text{C}$ 、湿度 55%~64%适宜的环境中,光照 12 h。实验期间大鼠可自由采食和饮水。适应性饲养 2 周后进行实验。本实验均获得邯郸市第一医院动物试验中心动物伦理委员会批准(伦理批号:2024-K-49)。

1.2 主要药物和试剂

cAMP 抑制剂 H-89 购自 MedChemExpress 公司,货号 HY-15979;TTC 染色试剂盒购自翌圣生物

科技(上海)股份有限公司,货号:60508ES25;HE染色试剂盒购自上海碧云天生物技术股份有限公司,货号:C0105S;突触后致密蛋白95(postsynaptic density protein 95, PSD95)抗体(货号:ab18258)、突触蛋白1(synaptic protein 1, Syn1)抗体(货号:ab64581)、磷酸化CREB(phosphorylated CREB, p-CREB)抗体(货号:ab32096)、 β -肌动蛋白(β -actin)抗体(货号:ab8227)均购自英国 Abcam 公司;高尔基染色检测试剂盒购自北京博雷德生物科技有限公司,货号:PK-401;大鼠cAMP ELISA 检测试剂盒购自上海江莱生物科技股份有限公司,货号:JL10117;PKA 抗体购自武汉三鹰生物技术有限公司,货号 55388-1-AP;磷酸化PKA(phosphorylated PKA, p-PKA)抗体(货号:#9624)、CREB 抗体(货号:#9197)购自细胞信号转导技术公司。

1.3 实验仪器

荧光显微镜购自上海普丹光学仪器有限公司,型号 RX50;电泳仪购自北京六一生物科技有限公司,型号:DYY-7C 型;化学系统全自动分析仪购自英国 Siemens 公司,型号:AVIDA 1800;高速冷冻离心机购自湖南湘仪实验室仪器开发有限公司,型号:H2500R。

1.4 模型建立及药物干预

参照既往研究^[6]建立 MCAO 大鼠模型。取 49 只大鼠作为造模组,采用 3%戊巴比妥钠(40 mg/kg)腹腔麻醉所有大鼠,用手术刀切开大鼠颈部正中,分离出颈总动脉、颈外动脉和颈内动脉,在颈总动脉分叉处剪开一小口,插入手术线栓。1.5 h 后拔出线栓,缝合皮肤。另取 15 只大鼠作为假手术组,假手术组大鼠操作方法同造模组,但不做插线栓处理。采用 Longa 评分法^[7]对造模组大鼠进行评分,1~3 分表示模型制备成功。共有 48 只大鼠成功造模,随机除去 3 只大鼠,将剩余的 45 只大鼠随机分为模型组、电头针组和通路抑制剂组,每组 15 只。

将电头针组和通路抑制剂组大鼠采用仰卧固定,根据前顶穴与悬厘穴连线的交点,确定顶颞前斜线。沿大鼠双侧顶颞前斜线,以 15°~20°进针,深度为 5~7 mm。以大鼠颅骨标志为参考,前顶穴约位于冠状缝前缘,矢状缝旁开约 2 mm 处;悬厘穴约位于颞鳞缝前端,矢状缝旁开约 5 mm 处。顶颞前斜线连接前顶穴与悬厘穴,电针植入位置沿此斜线确定。将电头针的另一端连接电针仪。设置电流强度为

1 mA,频率为 2 Hz/100 Hz,每次 30 min,1 次/d,连续治疗 7 d^[8]。此外,抑制剂组大鼠还通过腹腔注射 10 μ mol/L 的 H-89,1 次/d,连续 7 d^[9]。模型组和假手术组大鼠腹腔注射等体积生理盐水,另外做相同位置的抓取和固定。

1.5 神经功能损伤评估和神经行为学评估

对各组大鼠进行神经功能损伤评分^[10]和平衡木行走试验^[11]。神经功能损伤评分标准如下,0 分:神经功能无受损体征;1 分:伴有轻度神经功能损害,患侧瘫痪前肢不能充分伸展,行走姿势倾斜;2 分:伴有中度神经功能损害,行走时向瘫痪侧倾斜;3 分:伴有重度神经功能损害,行走时向瘫痪侧倾倒,或几乎以头部为中心旋转;4 分:不能自主行走,有意识丧失的体征;5 分:死亡。平衡木行走试验:造模前 1 周对大鼠进行平衡木训练,每天 2 次,早上 8 点和晚上 6 点,每次 10 min,将大鼠置于长 100 cm、宽 3 cm 的平衡木上,平衡木距地面 4 cm。主要从以下方面进行评估:正常穿过平衡木(0 分);可穿过平衡木,但<50%的路程出现脚滑(1 分);可穿过平衡木,但>50%的路程出现脚滑(2 分);可穿过平衡木,但瘫痪一侧的后肢拖行(3 分);不能穿过平衡木,但可在平衡木上保持平衡(4 分)和大鼠从平衡木上滑落(5 分)进行。分值越高表明神经行为损伤越严重。

1.6 标本采集

神经功能损伤评估和神经行为学评估结束后,采用 3%戊巴比妥钠麻醉并处死所有大鼠。每组分别取 5 只大鼠用于 TTC 染色,3 只 HE 染色和高尔基染色;剩余大鼠脑组织用于 ELISA 和 Western blot 分析。

1.7 TTC 染色

将脑组织在-20℃下冷冻 20 min,将脑组织切割成 2 mm 厚的切片。参照 TTC 染色试剂盒说明对切片进行染色,利用 Image Pro 7.0 图像分析软件测量脑梗死面积(梗死面积呈现白色)。脑梗死面积比(%)=(梗死面积/脑组织全部面积) $\times$ 100%。

1.8 HE 染色

将大鼠脑组织取出,并在 4%的多聚甲醛中固定 48 h,采用乙醇脱水,将脑组织包埋在石蜡中。将石蜡包埋的脑组织切成 5 μ m 切片,二甲苯脱蜡,行 HE 染色。显微镜观察大鼠脑组织病理变化。

1.9 高尔基染色

将大鼠脑组织取出,并放入 A 液和 B 液的混合液中,避光,室温放置 2 周。2 周后将组织移入 C 液中,室温黑暗 4 d。每隔 1 d 更换一次溶液。将组织从 C 液中取出,切成厚度为 100 μm 的切片。按照试剂盒说明书进行染色。利用 Image Pro 7.0 软件计算平均 10 μm 树突上的树突棘密度。

1.10 ELISA 检测

取大鼠脑组织,加预冷裂解液匀浆,离心取上清。按 ELISA 试剂盒说明配制标准品与洗涤液,加样后封板,37 ℃ 孵育。弃液洗涤,依次加酶标抗体、底物显色,加终止液。用酶标仪在 450 nm 测吸光度,依标准曲线算出脑组织中 cAMP 含量。

1.11 Western blot 检测

取 0.05 g 脑组织并充分研磨,加入 RIPA 裂解液提取组织蛋白,将研磨好的组织匀浆离心吸取上清,上清液即为组织蛋白。取 30 μg 蛋白进行十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳,并转至 PVDF 膜上。加入 Syn1(稀释比例 1:1 000)、PSD95(稀释比例 1:1 000)、p-PKA(稀释比例 1:2 000)、Akt(稀释比例 1:2 000)、p-CREB(稀释比例 1:1 000)、CREB(稀释比例 1:1 000)及 β-actin(稀释比例 1:3 000)一抗,4 ℃ 下孵育过夜。室温条件下孵育 HRP 偶联二抗(稀释比例 1:3 000)孵育 1 h,显影。以 β-actin 为内参。采用 Image Pro 7.0 软件进行蛋白条带灰度分析。

1.12 统计学分析

运用 SPSS 26.0 统计学软件对实验数据进行统计分析。计量资料均以“ $\bar{x}\pm s$ ”的形式呈现。对所有数据进行正态性检验,符合正态分布的数据,采用单因素方差分析(One-Way ANOVA)进行多组间比较,再以 LSD-*t* 检验进行两两比较;不符合正态分布的数据,则采用 Shapiro-Wilk *H* 检验方法,再以 Mann-Whitney *U* 检验进行两两比较。当 $P<0.05$ 时,表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 电头针对 AIS 大鼠神经缺损评分和神经行为学评分的影响

相较于假手术组,模型组大鼠神经缺损评分、神经行为学评分升高($P<0.05$);相较于模型组,电头针和通路抑制剂组大鼠神经缺损评分、神经行为学评

分降低($P<0.05$);相较于电头针组,通路抑制剂组大鼠神经缺损评分、神经行为学评分升高($P<0.05$)。详见表 1。

表 1 电头针对 AIS 大鼠神经缺损评分、神经行为学评分的影响($\bar{x}\pm s, n=15$)

Table 1 Effects of scalp electroacupuncture on neurological deficit and neurobehavioral scores of rats with AIS ($\bar{x}\pm s, n=15$)		
组别	神经缺损评分/分	神经行为学评分/分
假手术组	0.00±0.00	0.40±0.05
模型组	3.67±0.41 [#]	4.07±0.52 [#]
电头针组	1.87±0.42 [*]	1.80±0.60 [*]
通路抑制剂组	2.27±0.44 ^{*△}	3.07±0.65 ^{*△}

注:与假手术组相比,[#] $P<0.05$;与模型组相比,^{*} $P<0.05$;与电头针组相比,[△] $P<0.05$ 。

2.2 电头针对 AIS 大鼠脑梗死面积的影响

相较于假手术组,模型组大鼠脑梗死面积增加($P<0.05$);相较于模型组,电头针组和通路抑制剂组大鼠脑梗死面积降低($P<0.05$);相较于电头针组,通路抑制剂组大鼠脑梗死面积增加($P<0.05$)。详见图 1 和表 2。

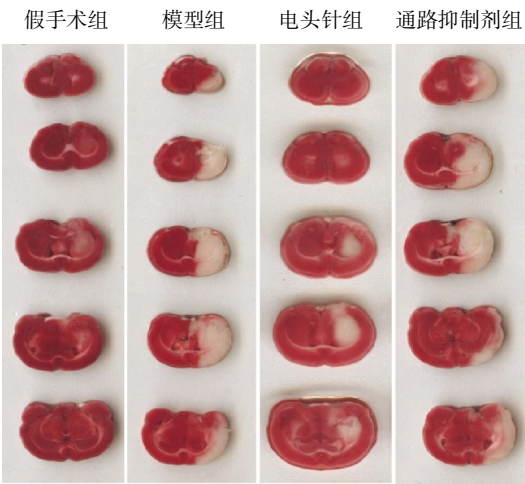


图 1 各组大鼠脑组织 TTC 染色图

Fig.1 TTC staining of brain tissues in each group of rats

表 2 电头针对 AIS 大鼠脑梗死面积的影响($\bar{x}\pm s, n=5$)

Table 2 Effects of scalp electroacupuncture on cerebral infarction area in rats with AIS ($\bar{x}\pm s, n=5$)	
组别	脑梗死面积比/%
假手术组	0.00±0.00
模型组	38.86±5.03 [#]
电头针组	14.51±4.73 [*]
通路抑制剂组	27.90±4.82 ^{*△}

注:与假手术组相比,[#] $P<0.05$;与模型组相比,^{*} $P<0.05$;与电头针组相比,[△] $P<0.05$ 。

2.3 电头针对 AIS 大鼠脑组织病理损伤的影响

假手术组大鼠神经细胞排列整齐,形态结构完整,未见炎性浸润;相较于假手术组,模型组神经细胞排列紊乱,细胞肿胀,细胞边界模糊不清;相较于模型组,相较于电头针组和通路抑制剂组神经细胞排列较为整齐,有少量坏死细胞和炎症浸润现象。详见图 2。

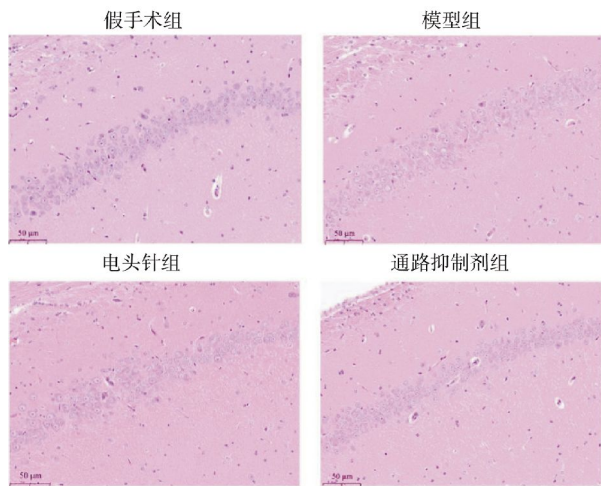


图 2 各组大鼠脑组织 HE 染色结果(×400,比例尺=50 μm)
Fig.2 HE staining results of brain tissue in each group of rats (×400, scale bar=50 μm)

2.4 电头针对 AIS 大鼠神经元突触可塑性的影响

相较于假手术组,模型组大鼠海马 CA1 区树突棘排列断断续续,树突棘密度及 Syn1 和 PSD95 蛋白水平降低($P<0.05$);相较于模型组,电头针组、通路抑制剂组大鼠海马 CA1 区树突棘排列较为紧密,树突棘密度及 Syn1 和 PSD95 蛋白水平增加($P<0.05$);相较于电头针组,通路抑制剂组大鼠海马 CA1 区树突棘排列较为分散,树突棘密度及 Syn1 和 PSD95 蛋白水平降低($P<0.05$)。详见图 3—4、表 3—4。

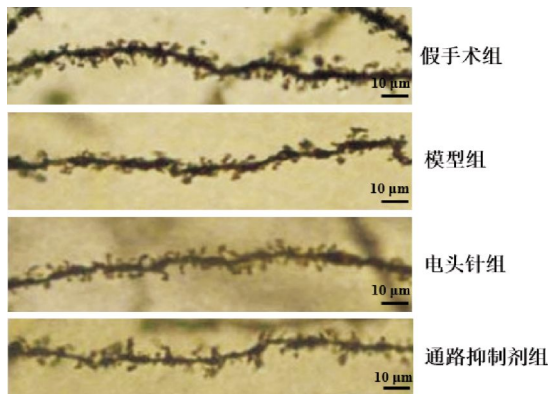


图 3 神经元树突棘染色结果(高尔基染色,×500)
Fig.3 Staining results of neuronal dendritic spines (Golgi staining, ×500)

表 3 大鼠海马 CA1 区神经元突触棘密度变化的影响
($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 3 Effects of scalp electroacupuncture on dendritic spine density of neurons in hippocampal CA1 region of rats ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	树突棘密度/(个/10 μm)
假手术组	8.94±0.32
模型组	4.96±0.36 [#]
电头针组	8.10±0.44 [*]
通路抑制剂组	6.82±0.50 ^{*△}

注:与假手术组相比,[#] $P<0.05$;与模型组相比,^{*} $P<0.05$;与电头针组相比,[△] $P<0.05$ 。

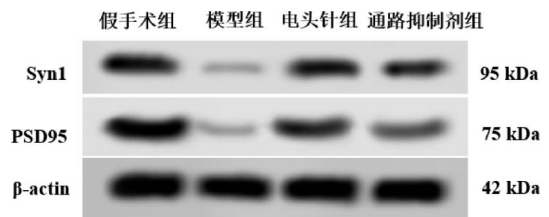


图 4 各组大鼠海马组织中 Syn1 和 PSD95 蛋白电泳图
Fig.4 Electrophoretic bands of Syn1 and PSD95 proteins in hippocampus in each group of rats

表 4 各组大鼠海马组织中 Syn1 和 PSD95 蛋白表达水平
($\bar{x}\pm s, n=7$)

Table 4 Expression levels of Syn1 and PSD95 proteins in hippocampus in each group of rats ($\bar{x}\pm s, n=7$)

组别	Syn1	PSD95
假手术组	0.90±0.05	1.02±0.07
模型组	0.32±0.02 [#]	0.29±0.03 [#]
电头针组	0.70±0.04 [*]	0.73±0.06 [*]
通路抑制剂组	0.61±0.05 ^{*△}	0.59±0.04 ^{*△}

注:与假手术组相比,[#] $P<0.05$;与模型组相比,^{*} $P<0.05$;与电头针组相比,[△] $P<0.05$ 。

2.5 电头针对 AIS 大鼠 cAMP 水平和 PKA/CREB 信号通路的影响

相较于假手术组,模型组大鼠脑组织中 cAMP 水平和 p-PKA、p-CREB 蛋白水平降低($P<0.05$);相较于模型组,电头针组和通路抑制剂组大鼠脑组织中 cAMP 水平和 p-PKA、p-CREB 蛋白水平增加($P<0.05$);相较于电头针组,通路抑制剂组大鼠脑组织中 cAMP 水平和 p-PKA、p-CREB 蛋白水平降低($P<0.05$)。详见图 5 和表 5。

3 讨论

脑卒中作为一种严重的脑血管疾病,占全球死亡率的 10%,占残疾的 5%,给患者和社会带来了痛苦的医疗和经济负担^[12]。目前,脑卒中干预措施包括

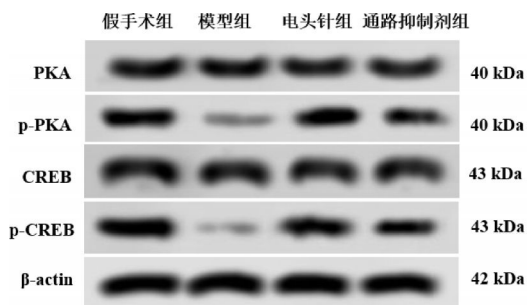


图 5 各组大鼠海马组织 PKA/CREB 信号通路相关蛋白电泳图

Fig.5 Electrophoretic bands of proteins related to the PKA/CREB signal pathway in hippocampus in each group of rats

表 5 各组大鼠海马组织 cAMP 和 PKA/CREB 信号通路相关蛋白表达水平 ($\bar{x} \pm s$, $n=7$)

Table 5 Expression levels of cAMP and proteins related to the PKA/CREB signaling pathway in hippocampus in each group of rats ($\bar{x} \pm s$, $n=7$)

组别	cAMP/(nmol/g Prot)	p-PKA/PKA	p-CREB/CREB
假手术组	0.95±0.06	0.94±0.05	0.99±0.06
模型组	0.29±0.03 [#]	0.32±0.04 [#]	0.23±0.02 [#]
电头针组	0.75±0.05 [*]	0.82±0.05 [*]	0.75±0.05 [*]
通路抑制剂组	0.59±0.05 ^{*△}	0.58±0.05 ^{*△}	0.63±0.06 ^{*△}

注:与假手术组相比,[#] $P<0.05$;与模型组相比,^{*} $P<0.05$;与电头针组相比,[△] $P<0.05$ 。

给予组织纤溶酶原激活剂和动脉内或静脉内溶栓,然而治疗效果仍不理想。神经功能损伤是缺血性脑卒中的主要表现之一。当脑组织因缺血而坏死时,神经功能可能表现为感觉、运动或自主神经功能障碍。因此,寻找能够缓解神经损伤的相关策略至关重要。中医学认为缺血性脑卒中属于“中风”范畴,病机在于“气虚血瘀”。电头针通过电流刺激头部顶颞前斜线,能够增加代谢,促进气血循环,因而具有调理气血、疏通经络、醒脑开窍的功效^[13]。近期研究揭示,电头针治疗 AIS 疗效显著^[14]。动物实验研究证实,电头针能够降低 Zea-Longa 评分、神经功能缺损量表评分和神经行为学评分,进而缓解 MCAO 大鼠神经功能和行为损伤^[15]。临床研究发现,电头针能够减轻 AIS 患者神经功能损伤程度,增加患者运动功能的恢复,提高患者生活质量^[16]。本研究发现,电头针能够降低 AIS 大鼠神经缺损评分和神经行为学评分,减轻脑组织损伤和脑梗死面积,提示电头针可能通过缓解脑组织损伤和脑梗死面积,保护 AIS 神经功能和行为学功能。

缺血性卒中后行为变化和功能的恢复与树突形成、突触可塑性密切相关^[17]。中风后,血流减少或中断可使树突和树突棘成为最脆弱的结构单位^[18]。血流量减少 90% 可导致树突棘迅速丧失和树突的不可逆损伤^[19]。这些单元的持续损伤会破坏兴奋性突触活动模式,导致梗死周围和远端区域的神经元回路损伤,损害突触发生功能。突触作为神经元之间的连接点,在信息处理、传输和存储中起重要作用。中枢神经元的树突和树突棘是突触信号传递的重要部位。树突长度代表整个突触空间。树突棘密度反映兴奋性突触的密度。增加突触形成的策略包括树突分支和增加树突棘密度,以促进大脑中神经元回路的重组^[20]。树突棘是突触形成的重要组成部分,树突棘的动态变化是突触可塑性的结构基础。HUA 等^[21]在中风大鼠脑组织中观察到功能性树突棘数量明显减少,而经过干预后中风大鼠脑组织中树突棘数量明显增加,大鼠运动功能和突触可塑性明显改善。Syn1 和 PSD95 蛋白作为与突触功能相关的蛋白,分别是突触前膜和突触后膜的特异性标志物^[22],其分泌减少与脑缺血再灌注损伤(cerebral ischemia reperfusion, CIRI)和脑梗死等疾病的突触功能障碍高度相关^[23-24]。动物实验证实,通过增加 MCAO 大鼠大脑树突分支长度和树突棘密度的顶端和基部,以及提高突触相关蛋白表达水平^[25],有助于促进突触可塑性,进而发挥神经保护作用。本研究发现,电头针干预能够增加 AIS 大鼠脑组织中突触棘密度、Syn1 和 PSD95 蛋白表达水平,提示电头针可能通过促进突触可塑性,改善 AIS 大鼠神经功能和行为学功能。

cAMP 通过激活 PKA 来发挥作用,进而调控蛋白活性。当 PKA 磷酸化 CREB 上的丝氨酸残基后,CREB 与转录共激活因子 CBP 结合,激活特定基因的转录。CREB 在促进细胞代谢、增殖、存活和树突和轴突的重塑中起关键作用^[26]。研究表明,cAMP 与运动神经元和感觉神经元之间的突触神经递质有关^[27]。在生理学上,PKA 充当 cAMP 信号传导的中心转导,在学习和记忆^[28]、神经元分化调节,尤其是轴突/树突形态发生协调过程中发挥重要作用^[28-29]。已有研究发现,cAMP/PKA 信号通路的激活是为了挽救创伤后应激障碍引起的海马突触缺陷^[30]。研究证实,cAMP/PKA/CREB 通路参与大脑皮质的突触发育和可塑性,调控 cAMP/PKA/CREB 信号通路有助于改

善阿尔茨海默病突触可塑性和抑制神经炎症^[31]。cAMP/PKA/CREB通路的下游信号脑源性神经营养因子能够增强突触可塑性,增加Syn1和PSD95表达^[32]。现有研究表明,与对照组相比,CIRI大鼠神经系统评分、脑组织神经元凋亡率显著增加,cAMP、PKA水平明显降低,而经干预后,cAMP、PKA水平明显上调,CIRI大鼠脑损伤得到明显改善^[33]。近期研究发现,激活cAMP/PKA/CREB信号通路促进突触可塑性,有助于缓解衰老加速小鼠海马组织损伤,进而发挥神经保护作用^[34]。有研究表明,电刺激可能通过调节神经递质的释放来影响该通路^[35]。电刺激可能促进某些神经递质(如谷氨酸、多巴胺等)的释放,这些神经递质与相应的受体结合后,可能激活细胞内的信号转导通路,进而影响cAMP的水平。本研究发现,电头针能够增加AIS大鼠脑组织中cAMP、p-PKA、p-CREB水平,提示电头针对cAMP/PKA/CREB信号通路的调节效应。本研究进一步使用cAMP抑制剂H-89进行挽救实验,发现H-89能够在一定程度上消除电头针对cAMP/PKA/CREB信号通路的影响。因此,电头针可能通过激活cAMP/PKA/CREB通路,促进突触可塑性,从而在AIS大鼠中发挥神经保护和运动恢复效应。

综上所述,电头针能够改善AIS大鼠神经功能和行为学功能,增加突触可塑性,所涉及的机制可能与激活cAMP/PKA/CREB信号通路有关。然而本研究尚未对电头针治疗AIS的具体作用机制进行深入探讨,未来研究将进一步探讨其作用机制,为AIS的临床治疗提供更多理论依据。

参考文献

- [1] ZHANG J, XING Y R, DU W X, et al. Analysis of the effect of combined rehabilitation training and transcutaneous vagus nerve electrical stimulation on promoting central nervous system remodeling in stroke patients[J]. *Brain Research*, 2025, 1851: 149460.
- [2] 于婧文, 郭敏芳, 李梦迪, 等. 黄芪甲苷通过影响NogoA/NgR和cAMP/PKA通路改善APP/PS1转基因小鼠认知功能[J]. *中国病理生理杂志*, 2023, 39(7): 1188-1198.
- [3] GAO X, ZHANG X J, CUI L L, et al. Ginsenoside Rb1 promotes motor functional recovery and axonal regeneration in post-stroke mice through cAMP/PKA/CREB signaling pathway[J]. *Brain Research Bulletin*, 2020, 154: 51-60.
- [4] 李 薇, 林 丹, 邹忆怀, 等. 头针治疗缺血性脑卒中后偏瘫机制研究进展[J]. *中国中医药信息杂志*, 2021, 28(5): 128-132.
- [5] 彭晓云, 袁 博, 李兴兰, 等. 基于IFN- γ 介导的JAK/STAT1信号通路探讨电头针缓解缺血性脑卒中大鼠神经炎症损伤的研究[J]. *针刺研究*, 2023, 48(9): 852-859.
- [6] LONGA E Z, WEINSTEIN P R, CARLSON S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats[J]. *Stroke*, 1989, 20(1): 84-91.
- [7] 周弟弥, 甘 露, 陈 琳, 等. 醉茄素A对缺血性脑卒中大鼠的神经保护作用及其机制[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2021, 47(4): 919-925.
- [8] 彭晓云, 袁 博, 田 甜, 等. 电头针对缺血性脑卒中大鼠缺血皮质区炎症反应及小胶质细胞极化的影响[J]. *中国针灸*, 2023, 43(9): 1050-1055.
- [9] 马建娜, 曹桑博, 刘可柔, 等. 山奈酚调节cAMP/PKA/CREB信号路对STZ诱导糖尿病大鼠胰岛 β 细胞凋亡的影响[J]. *河北医学*, 2025, 31(1): 46-51.
- [10] 李 美, 王 晓, 陈秋菊, 等. GPR37通过调控炎症反应对缺血性脑卒中大鼠脑损伤恢复的作用机制[J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(8): 1983-1989.
- [11] MAASAKKERS C M, THIJSEN D H, KNIGHT S P, et al. Hemodynamic and structural brain measures in high and low sedentary older adults[J]. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2021, 41(10): 2607-2616.
- [12] YUAN X F, HE X X, SHU Q L, et al. Integrating serum pharmacochimistry, network pharmacology, and metabolomics to explore the protective mechanism of Hua-Feng-Dan in ischemic stroke[J]. *Phytomedicine*, 2025, 148: 157251.
- [13] WANG H L, LIU F L, LI R Q, 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.
- [14] 包伟伟, 罗文君, 张小强, 等. 电头针调控PPAR γ /NF- κ B信号通路诱导小胶质细胞极化减轻缺血性脑卒中大鼠炎症损伤[J]. *针刺研究*, 2025, 50(1): 1-19. <https://link.cnki.net/urlid/11.2274.R.20250507.1943.003>.
- [15] 袁 博, 方晓冬, 杨尚伟, 等. 电头针调控ROR γ t促进IL-17A+Th17/FOXP3+Treg细胞平衡缓解MCAO大鼠脑缺血炎症损伤的研究[J]. *针刺研究*, 2024, 49(2): 135-144.
- [16] WANG J H, TIAN L, ZHANG Z C, et al. Scalp-acupuncture for patients with hemiplegic paralysis of acute ischaemic stroke: A randomized controlled clinical trial[J]. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2020, 40(5): 845-854.
- [17] LIU G, XIE C C, LI J N, et al. Enriched environment treatment promotes neurofunctional recovery by regulating the ALK5/Smad2/3/Gadd45 β signaling pathway in rats with cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. *Neurochemistry International*, 2024, 178: 105806.
- [18] QI L, WANG C, DENG L D, et al. Low-intensity focused ul-

- trasound stimulation promotes stroke recovery via astrocytic HMGB1 and CAMK2N1 in mice[J]. *Stroke and Vascular Neurology*, 2024, 9(5): 505–518.
- [19] SHAO J, MENG Y X, YUAN K K, et al. RU.521 mitigates subarachnoid hemorrhage-induced brain injury via regulating microglial polarization and neuroinflammation mediated by the cGAS/STING/NF- κ B pathway[J]. *Cell Communication and Signaling*, 2023, 21(1): 264.
- [20] LI H, PENG D, ZHANG S J, et al. Buyang Huanwu Decoction promotes neurogenesis via sirtuin 1/autophagy pathway in a cerebral ischemia model[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2021, 24(5): 791.
- [21] HUA Y, LI C Q, ZHANG A J, et al. Constraint-induced movement therapy combined with intermittent Theta-burst stimulation improve synaptic plasticity by inhibiting neutrophils extracellular traps formation in ipsilateral primary motor cortex of stroke rats[J]. *Neuroscience Letters*, 2025, 849: 138134.
- [22] 邱红梅, 郭旺, 杨雪萍, 等. 癫痫伴抑郁模型大鼠海马突触相关蛋白的表达[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2024, 33(1): 9–14.
- [23] LAN R, ZHANG Y, FU X Q, et al. Xiao-Xu-Ming decoction improved synaptic damage after acute cerebral ischemia and reperfusion via JAK2/STAT3 pathway in rats[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2025, 340: 119261.
- [24] HUANG Z S, LI F, ZHENG X Y, et al. Catalpol promotes hippocampal neurogenesis and synaptogenesis in rats after multiple cerebral infarctions by mitochondrial regulation: Involvement of the Shh signaling pathway[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2024, 15: 1461279.
- [25] MO J Y, LIAO W G, DU J Y, et al. Buyang Huanwu decoction improves synaptic plasticity of ischemic stroke by regulating the cAMP/PKA/CREB pathway[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2024, 335: 118636.
- [26] YAN J, ZHANG Y, WANG L, et al. TREM2 activation alleviates neural damage via Akt/CREB/BDNF signalling after traumatic brain injury in mice[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 289.
- [27] WU Q Y, CHEN J, YUE J J, et al. Electroacupuncture improves neuronal plasticity through the A2AR/cAMP/PKA signaling pathway in SNL rats[J]. *Neurochemistry International*, 2021, 145: 104983.
- [28] ZHANG B Y, ZHAO J, GUO P F, et al. Effects of Naodesheng tablets on amyloid beta-induced dysfunction: A traditional Chinese herbal formula with novel therapeutic potential in Alzheimer's disease revealed by systems pharmacology [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2021, 141: 111916.
- [29] LI J C, YE H Y, XU F, et al. Tong-Qiao-Huo-Xue Decoction promotes synaptic remodeling via cAMP/PKA/CREB pathway in vascular dementia rats[J]. *Phytomedicine*, 2024, 135: 156166.
- [30] CHEN H H, YU H I, TARN W Y. DDX3 modulates neurite development via translationally activating an RNA regulon involved in Rac1 activation[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2016, 36(38): 9792–9804.
- [31] ZHANG K X, ZHANG J W, JIANG Y H, et al. Danggui-Shaoyao-San can ameliorate Alzheimer's disease by inhibiting hippocampal neuron apoptosis: Findings from serum pharmacology[J]. *Drug Design, Development and Therapy*, 2025, 19: 911–929.
- [32] SHENG R L, ZHAO M H, PU K T, et al. Allium macrostemon bge. attenuates the cognitive decline of aging mice by enhancing BDNF/TrkB pathway[J]. *Food Science & Nutrition*, 2025, 13(3): e70010.
- [33] XIONG M L, FENG Y, HUANG S J, et al. Teriparatide induces angiogenesis in ischemic cerebral infarction zones of rats through AC/PKA signaling and reduces ischemia-reperfusion injury[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2022, 148: 112728.
- [34] HOU Z T, YANG X Y, LI Y, et al. Electroacupuncture enhances neuroplasticity by regulating the orexin A-mediated cAMP/PKA/CREB signaling pathway in senescence-accelerated mouse prone 8 (SAMP8) mice[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, 2022: 8694462.
- [35] LUIKEN J P, WILLEMS J, COORT S M, et al. Effects of cAMP modulators on long-chain fatty-acid uptake and utilization by electrically stimulated rat cardiac myocytes[J]. *The Biochemical Journal*, 2002, 367(Pt 3): 881–887.

(本文编辑 苏维)