



中医学报
Acta Chinese Medicine
ISSN 1674-8999, CN 41-1411/R

《中医学报》网络首发论文

题目：针刺调控线粒体自噬治疗阿尔茨海默病机制研究概述
作者：张嘉文，仲伟博，张淼
网络首发日期：2025-09-01
引用格式：张嘉文，仲伟博，张淼. 针刺调控线粒体自噬治疗阿尔茨海默病机制研究概述[J/OL]. 中医学报. <https://link.cnki.net/urlid/41.1411.R.20250901.1512.105>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

针刺调控线粒体自噬治疗阿尔茨海默病机制研究概述

张嘉文¹, 仲伟博¹, 张淼²

1.黑龙江中医药大学,黑龙江 哈尔滨 150000;2.黑龙江中医药大学附属第二医院,黑龙江 哈尔滨 150000

摘要：阿尔茨海默病（Alzheimer’s disease,AD）是认知功能障碍为主的一种中枢神经退行性疾病，具有患病率高和经济负担重的特点。近年来研究发现，线粒体功能障碍在 AD 的发病机制中扮演关键角色。线粒体自噬可以控制线粒体质量，对维持线粒体功能至关重要，同时在预防神经退行性疾病和延缓衰老方面发挥重要作用。而针刺在调控线粒体自噬治疗 AD 中展现出独特的优势及潜力。因此，本文通过概述针灸调控线粒体自噬治疗 AD 的机制研究，以期为后期 AD 防治提供新的研究思路 and 方向。

关键词：线粒体自噬；阿尔茨海默病；针刺；机制；概述

阿尔茨海默病（Alzheimer’s disease,AD）是影响全球老年人的最普遍的神经系统疾病。2024 年流行病学调查显示，在中国 AD 的发病率、患病率和死亡率均呈现明显上升趋势，我国痴呆的患者约有 63%-70%是由 AD 造成的，60 岁以上的痴呆患病率 6.04%，约有 1507 人，显著高于全球平均水平，面临更为严峻的健康挑战^[1]。AD 患者人均年经济负担为 13.2 万元，每年总经济负担超过千亿元^[2]，因此应予以重视。AD 大致分为家族性 AD（FAD）及散发性 AD（SAD）。FAD 通常与基因突变有关，例如：淀粉样蛋白前体蛋白（APP）、早老素 1（PSEN1）和早老素 2（PSEN2）突变；SAD 通常由环境和复杂的遗传因素引起，例如载脂蛋白 E（APOE）中存在 $\epsilon 4$ 等位基因^[3]。尽管导致 AD 的发病机制存在诸多因素，但目前研究主要集中在 β 淀粉样蛋白（amyloid- β protein,A β ）形成的老年斑和微管相关蛋白 Tau 的过度磷酸化导致的神经纤维缠结（NFT）理论。A β 与 Tau 也存在相互作用，共同影响线粒体功能。线粒体自噬异常是 AD 发病的关键因素之一，始终伴随着 AD 的发生发展^[4]。在 AD 晚期，自噬通量减少，清除能力随之减弱^[5]，AD 症状加重。调控线粒体自噬可以清除受损的线粒体，减少 A β 过度沉积和 Tau 蛋白磷酸化。中医认为 AD 的发病与肾虚、痰浊、瘀血密切相关。针灸作为中医传统特色疗法，经大量实践证实治疗 AD 中具有补虚泻实、补肾益精、生髓充脑之功效，并在调控线粒体自噬清除 A β 和 Tau 蛋白挽救 AD 小鼠认知障碍方面取得了不错的进展和成果。

1. 线粒体自噬

线粒体自噬是一种选择性自噬，通过自噬体包裹功能失调的线粒体再与溶酶体融合，从而维持线粒体功能的完整性和细胞稳态。这对突触可塑性、钙稳态以及神经元存活至关重要，同时在预防神经退行性疾病和延缓衰老方面也发挥着关键作用。在酵母、秀丽隐杆线虫、黑腹果蝇、斑马鱼和哺乳动物的研究中，已经阐明了介导线粒体靶向溶酶体的分子机制^[6]。

线粒体自噬主要由两种机制诱导：泛素介导的线粒体自噬，如 PINK1/Parkin 途径；线粒体外膜（OMM）受体介导的线粒体自噬，如 BNIP3/NIX、FUNDC1 途径^[7]。泛素依赖性途径是指：线粒体受损时，OMM 上的蛋白 PTEN 诱导激酶 1（PINK1）稳定下来^[8]，在 Ser65 位点磷酸泛素化 Parkin 募集到 OMM，并激活 Parkin 的 E3 泛素连接酶活性，构建泛素链导致 OMM 上大量蛋白泛素化^[9]，然后泛素结合受体蛋白视神经蛋白（OPTN）、钙结合卷曲螺旋结构域蛋白 2（ALCOCO2/NDP52）、泛素结合蛋白（SQSTM1/p62）、Tax1 结合蛋白 1（TAX1BP1）和自噬货物受体膜（NBR1）将线粒体募集到自噬途径，OPTN 和 CALCOCO2 募集上游自噬蛋白 ULK1、ZFYVE1/DFCP1 和 WIPIs，从而形成自噬体^[10]。在后期，这些 OMM 受体蛋白与另一种不可或缺的线粒体内膜蛋白 PHB2（prohibitin2）协同发挥作用，

作为线粒体自噬受体，通过 LC3 相互作用区（LIR）基序与结合在新生线粒体上的脂质化 LC3/GABARAP 结合^[11]。LIR 相互作用促进了线粒体自噬体形成的效率，并驱动线粒体-溶酶体融合以进行线粒体降解^[12]。但值得注意的是，OPTN 和 CALCOCO2 在 PINK1-Parkin 介导的线粒体自噬中作为主要受体发挥作用，在没有 Parkin 的情况下，单独的 PINK1 也可以募集 OPTN 和 CALCOCO2 来介导线粒体自噬^[13]。另一途径是 BNIP3/NIX、FUNDC1 作为线粒体自噬受体，可以通过 LIR 基序直接与 LC3 结合，激活线粒体自噬，而不依赖于泛素化过程。也有研究表明，线粒体自噬也需要 OMM 裂解和线粒体内膜（IMM）上受体蛋白的暴露，而蛋白酶体依赖性 OMM 裂解在这一过程中起着关键作用^[14]。这也为线粒体动力学介导线粒体自噬理论提供了有力依据。线粒体始终处于融合和裂变的平衡过程中，称为线粒体动力学，受融合蛋白 2（Mfn2）和动力蛋白 1 样（DNM1L）的调节。当被病原体激活时，DNM1L 在 OMM 中被募集并组装成寡聚结构，驱动线粒体膜的收缩和破裂，裂变线粒体被自噬体吞噬，自噬体又被溶酶体降解^[15]。但相反的，形成的吞噬体也可以独立于 DNMI1L 直接介导线粒体隔离^[16]。（见图 1）由此可见线粒体自噬是一个复杂的过程，对于控制线粒体质量和调控细胞内稳态占据重要作用。

Mitochondrial Damage

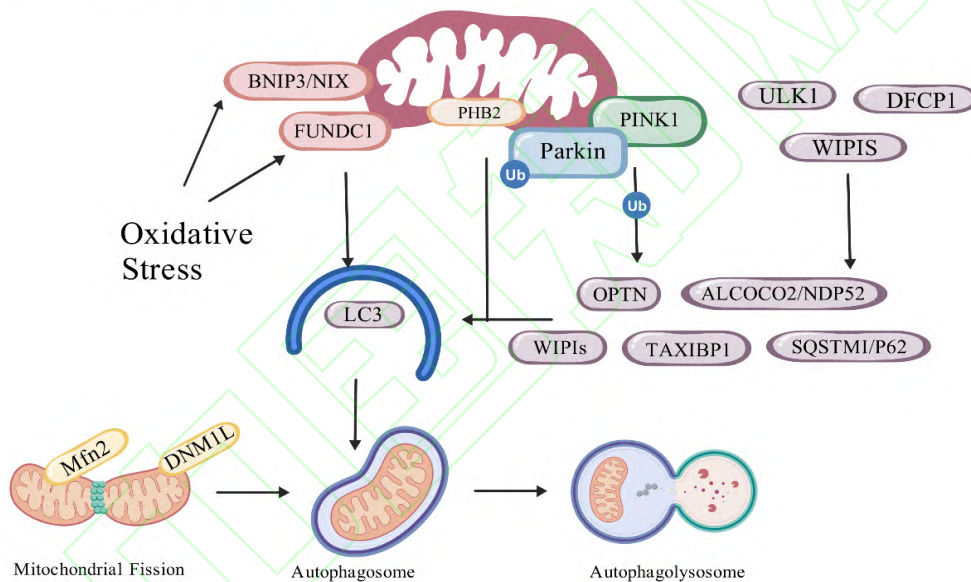


图 1 线粒体自噬机制途径

2. 线粒体自噬与 AD

线粒体自噬在减轻神经退行性疾病方面发挥着重要作用。在 AD 模型中可观察到线粒体肿胀，形态异常，大量损伤积累的线粒体^[17]，甚至在 A β 出现之前，神经元的树突和胞体中即可观察到自噬体的积聚^[18]。可见线粒体是 AD 患者大脑自噬的关键靶标。接下来本文将对线粒体自噬与 AD 的相关机制进行系统联系，并对针刺在其中做出的相关研究做详细论述。

2.1 线粒体自噬与 A β

A β 与线粒体中的电压依赖性阴离子通道蛋白 1（VDAC1）和细胞色素氧化酶 IV（Complex IV）相互作用^[19]，导致线粒体膜电位下降、活性氧（ROS）增加和线粒体碎片化^[20]。为进一步明确线粒体自噬与 A β 的关系，对 APP/PS1 小鼠使用线粒体自噬激动剂，治疗后分子检验结果与秀丽隐杆线虫实验结果一致，可溶性 A β_{1-42} 和 A β_{1-40} 减少，细胞外 A β 斑块负荷降低，并改善了认知功能^[21]。此外，A β_{42} 寡聚体在体外皮质神经元和体内海马 CA1

区中引发的兴奋性突触丢失,是通过 AMPK 介导的 MFF 和 ULK2 来实现的^[22]。这揭示了 A β 通过 AMPK 信号通路调控线粒体自噬,从而导致突触丧失的机制。Qin^[23]首次发现,AD 患者 PGC-1 α 的表达降低。基于此研究进一步发现 PGC-1 α 活性增强可减轻线粒体损伤,改善空间学习和记忆缺陷,减少 A β 沉积和可溶性 A β 水平^[24]。这说明线粒体自噬与 AD 病理产物 A β 关系密切,A β 积累会引起的线粒体自噬缺陷,同样线粒体自噬失调也会导致 A β 的产生。线粒体自噬可以通过多途径、多角度影响 AD 发生发展。

2.2 线粒体自噬与 Tau

Tau 蛋白具有稳定微管的作用,但异常磷酸化的 Tau 会破坏与微管的结合,导致线粒体轴突运输中断。Dumont 等人在 tau 蛋白病小鼠模型中使用 PGC-1 α 激动剂苯扎贝特,减少了病理性 Tau 的表达,改善了痴呆小鼠行为学^[25]。Tau 过度积累会抑制 IST1 基因的表达,阻碍自噬体-溶酶体的融合,导致自噬流受阻,同时这一过程反过来加重了 Tau 的聚集,最终导致突触可塑性下降和认知功能障碍^[26]。Tau 过度积累同样会阻止 Parkin 易位到线粒体,从而抑制线粒体自噬^[27]。由此可见,Tau 过度积累加重线粒体功能障碍,影响线粒体自噬,线粒体功能障碍也加重 Tau 蛋白的聚集程度。

2.3 线粒体自噬与氧化应激

氧化应激是指活性氧(ROS)的产生与清除能力之间失衡,导致细胞或组织内氧化损伤。低水平的 ROS 参与细胞信号传导,而高水平的 ROS 会对蛋白质、DNA 造成不可逆损害,引发氧化应激,导致细胞损伤甚至死亡^[28]。大脑由于其高氧消耗和活性氧及氮物种的大量产生,容易受到氧化应激的影响。研究表明,氧化应激通过引发轴突损伤和神经元死亡等机制,参与了 AD 的发生发展^[29],然而线粒体自噬会减少 ROS 的过度积累,保护细胞免受氧化应激损伤^[30],从而中断恶性循环。经证实线粒体通过 PINK1/Parkin 途径与溶酶体结合来清除受损线粒体,从而减少 ROS 的释放^[31]。或者通过 Keap1/Nrf2/PHB2 途径激活 Nrf2 来增强抗氧化基因的表达,从而减轻氧化应激^[32]。此外,参与保护细胞免受氧化应激的蛋白质 SESN 也促进 Keap-1 的 p62 依赖性自噬降解^[33]。以上三种途径证实了线粒体自噬与氧化应激的密切联系。此外,ATAD3B 蛋白通过其 C 端的 LIR 结构域与 LC3 结合,在氧化应激下作为线粒体自噬受体,清除受损 mtDNA^[34]。进一步揭示了线粒体自噬在应对氧化应激中的重要性。由此可见,线粒体自噬在防止 ROS 过度积累中具有重要地位和积极作用。

2.4 线粒体自噬与神经炎症

在 AD 中观察到的免疫系统激活通常被称为神经炎症。最近的研究表明,神经炎症已成为继 AD 中 A β 沉积和 NFT 之后的第三大突出病理特征。神经炎症可能在某个时间点独立于 A β 沉积驱动 AD 病理,并维持 A β 水平升高,从而加剧症状,导致恶性病理生理循环^[35]。AD 中的神经炎症反应主要是由小胶质细胞驱动的。研究发现,A β 的积累会破坏小胶质细胞的自噬功能,导致其清除 A β 的能力下降,进而引发慢性炎症和神经退行性病变。这一过程涉及多种机制:首先,A β 与小胶质细胞的多种受体(CD14、CD36、CD47、a6 β 1 等)结合,激活 NLRP3 炎症小体,引发炎症反应^[36],损害认知功能。其次,A β 的持续存在抑制了小胶质细胞的自噬功能,使其无法有效降解 A β ^[37]。此外有学者发现,AD 患者关键自噬蛋白 Beclin1 减少,导致小胶质细胞释放 IL-1 β 和 IL-18,而多聚体 NLRP3 炎症小体复合物通过激活 Caspase-1 将 Pro-IL-1 β 和 Pro-IL-18 加工成成熟形式被自噬降解^[38]。谷氨酸及乙酰胆碱系统与神经炎症和神经退行性疾病密切相关。Xie C^[39]利用计算机辅助药物筛选技术鉴定了 18 种可以作为线粒体自噬诱导剂的小分子,增加了谷氨酸和乙酰胆碱神经元的存活和功能,改善了神经炎症,消除了 A β 和 Tau 病理,改善了 AD 症状。由此表明线粒体自噬功能障碍会促发神经炎症,加剧神经退行性病变。因此,线粒体自噬的激活或可成为治疗神经退行性疾病和神经炎症的新靶点。未来可进一步研究线粒体自噬与神经炎症之间的具体机制,以及如何通过干预线粒体自噬来改善神经退行性疾病的病理过程。

通过研读对线粒体自噬与 AD 的相关文献发现,线粒体自噬与 AD 的发病机制并非独立存在,而是通过多通路、多方向和多角度的调控,形成一个复杂的调控网络。当线粒体自噬作用于某一发病机制时,也会对其他机制产生影响;当线粒体自噬作用于某一通路的调控点时,也会影响其他通路的调控。

3.针刺调控线粒体自噬治疗 AD

针刺是防治神经退行性疾病的有效手段,在线粒体自噬方面具有重要的调控作用。研究发现,针刺可作用于 PINK1/Parkin 信号通路以减轻 PINK1、LC3、p62 的积累,促进 Parkin 从细胞质到线粒体的转运,从而消除受损的线粒体并恢复自噬流畅通,并降低 COX IV 线粒体氧化磷酸水平^[40]。或可通过 mTOR 诱导的 ALP 途径,提高抗氧化酶活性,改善线粒体呼吸功能,使细胞免受损害^[41]。此外,针刺还可以通过 BNIP3 途径,降低 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-8 水平,改善神经炎症^[42]。经证实,针刺可能会通过激活 AMPK 从而抑制 mTOR 信号通路,促进线粒体自噬的发生^[43]。而在某些炎症状态下,抑制自噬相关基因的表达可能有助于保护神经元免受损伤^[44]。针灸对线粒体自噬的影响与疾病阶段、针灸参数、个体差异密切相关。在 AD 的治疗中,针刺具有减轻 A β 聚集、防止 Tau 蛋白过度磷酸化、抑制神经炎症、减少氧化损伤、调节突触可塑性等作用^[45],这均与线粒体自噬功能相关。由此可见,针刺对线粒体自噬的调节与多种自噬途径相关,涉及多个信号通路和分子,通过不同机制的相互作用共同调节线粒体自噬相关蛋白的表达,清除异常聚集的病理相关蛋白,从多通路多角度改善 AD 症状。

为进一步证实针刺调控线粒体自噬治疗 AD 的有效性,本文通过总结针刺/电针调控线粒体自噬在 AD 动物模型中的应用,评估了针刺的潜在作用机制(表 1)。“益肾调督针法”可以改善线粒体超微结构,减轻线粒体损伤^[46];或提高抗氧化酶活性,改善线粒体能量代谢障碍,减少 ROS 及 A β 生成^[47]。但该针法调控线粒体自噬的具体通路仍不完全明确,还需进一步深入研究。电针可以调节线粒体稳态^[48]。并通过电镜进一步证实电针改善了自噬-溶酶体途径,避免了自噬体过度积累,从而减少 A β 聚集^[49]。经电针组与电针加线粒体自噬抑制剂组对比 AMPK 和 mTOR 比值的变化,发现电针能突破抑制剂作用,增强线粒体自噬,改善痴呆小鼠的空间记忆学习能力^[50]。或通过抑制 AKT-MAPK1-MTORC1 通路,促进自噬-溶酶体途径,减少 APP、CTFs 和 A β 负荷,减轻神经炎症,从而改善认知功能^[51]。

通过文献汇总发现,较单纯针刺而言,电针的应用更为广泛,通过激活 AMPK 抑制 mTOR 信号通路,改善自噬相关蛋白表达,达到清除病理蛋白的目的。且穴位的选取多以百会穴、肾俞穴及足少阴经穴为主。传统医学认为“脑为髓海,其气上疏脑盖百会穴。”百会为督脉经气之所归,清窍神气之所息,故作为神智病首选穴位。肾俞为足太阳经背俞穴,“从巅入络肾...络肾,属膀胱”,是肾经转输、汇集之处,且足太阳经气与督脉相通,调节督脉经气,使肾生髓,上输与脑,与百会穴交会,髓海充足则元神恢复。足少阴经“贯脊属肾,络膀胱”,该经穴位的选取既符合分经主治之规律,也符合“宁失其穴,勿失其经”的原则。太溪穴为足少阴经的原穴,有激发肾经经气的作用。中医认为 AD 以肾虚为根本病机,针灸穴位的选取贴合了中医治疗原则。针刺与艾灸应为一体,但目前治疗 AD 以针刺为主,艾灸治疗 AD 的相关研究仍较少,未来可进一步加强针刺与艾灸的有机结合,增强中医药治疗 AD 的多样性。

表 1 针刺/电针通过调控线粒体自噬治疗 AD

	穴位	针灸参数	模型	潜在机制	参考文献
针刺	百会、肾俞	进针深度 3-5mm, 留针 15min, 1 次/d	A β ₁₋₄₂ 大鼠	SIR1 $\uparrow$	[46]
	百会、肾俞	进针深度 3-5mm, 留针 15min, 1 次/d	A β ₁₋₄₂ 大鼠	ABAD $\downarrow$ COX IV $\uparrow$	[47]
电针	百会、肾俞、	进针深度 2-3mm,	SAMP8 小鼠	LC3-II $\downarrow$	[48]

太溪	电针电压 2V，频率 2Hz，电流强度 0.6mA，留针 15min，1 次/ d		Bnip3↓	
百会、涌泉	进针深度 2mm，双侧涌泉接电极，疏密波，频率 1Hz，电流强度 1mA，留针 20min，隔日 1 次	APP/PS1 小鼠	LC3-II↓ p62↓ LC3-II/LC3-I↓	[49]
百会、印堂、水沟	进针深度 5mm，电针疏密波，频率 2Hz，电压 2V，电流强度 0.2mA，留针 20min，1 次/d	APP/PS1 小鼠	AMPK↑ mTOR↓	[50]
神庭、本庭	进针深度 10mm，电针电流强度 0.3mA，频率 2Hz，留针 15min，5 次/w	5XFAD 小鼠	APP↓ CTFs↓ TFEB↓	[51]

注：↑表示上调作用；↓表示下调作用；沉默信息调节因子（SIR1）；Aβ—结合性乙醇脱氢酶蛋白（ABAD）；转录因子 EB（TFEB）

4.结语和展望

AD 属于中医呆病的范畴，最早在东汉时期的文献中出现了“痴呆”一词，而明代的《景岳全书》首次较为详细地记录了痴呆的特征、治疗方法及预后情况。正如“年高无记性者，髓海渐空”所言，人年岁渐老，渐肾虚精亏。肾为先天之本，主骨生髓，髓海空虚，“精明之府”失用，出现痴呆的表现。年老体衰者，脏腑功能失常，气血不足，津液代谢异常，酿生痰浊瘀血，结而成毒，上攻于脑。因虚而产生痰浊、瘀血，又可因痰瘀日久，阻碍气机，使脏腑之气亏虚。虚、痰、瘀相互为用，导致神机失用。故针刺应以通督益髓、补肾益智为重要治则。而针刺既可以针对该病肾精亏虚之本而发挥疗效，又可以从整体出发，调整全身各脏腑功能。在现代医学中，针刺研究成果通过医学数据和指标进行呈现，为针灸治疗 AD 的有效性提供了直接证据，实现了中医药与现代医学的有机统一。线粒体是细胞内能量代谢核心功能器，其数量、质量、形态正常是细胞生理活动的重要基础，而线粒体自噬是线粒体质量控制的主要机制之一，在神经退行性疾病的发生发展中起着重要作用，因此线粒体自噬始终是近几年的研究热点。适度的自噬起到治疗作用，过度的自噬则起到抑制的作用，因此我们应把握好自噬的度，更加细化、精准的进一步探索研究。综合而言，针刺通过多种途径调控线粒体自噬，抑制 Aβ、Tau 蛋白表达，提升能量代谢、减轻炎症、减少氧化应激从而治疗 AD。

现有研究仍存在一定不足之处。在临床研究方面，大多医者依靠自己对 AD 的认识及临床经验总结而治疗，在针灸诊治 AD 方面缺乏统一标准，尚无完整辨证和选穴方法。在机制研究方面，通过总结发现，线粒体自噬机制并不是单独存在的，这些机制存在着相互作用，形成复杂的调控网，而针刺治疗 AD 的机制研究，大多以单一机制为切入点，缺乏对多种机制的综合考量。针对上述问题，在今后的研究中，我们可以建立统一诊治标准，规范临床路径，以提高针刺治疗的规范性；其次，可以从多角度探究针刺调控线粒体自噬治疗 AD 的作用机制，以期临床提供更加完善的理论依据，更为重要的是，通过探究与某些途径或信号

通路的相关性,或许可以寻找更为特异和有效的治疗靶点,进一步提升中医药在国际社会的影响力。

参考文献:

- [1]王刚,齐金蕾,刘馨雅,等.中国阿尔茨海默病报告 2024[J].诊断学理论与实践,2024,23(03):219-256.
- [2]Jia L, Du Y, Chu L, et al.Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study[J]. The Lancet Public Health, 2020, 5(12): e661–e671.
- [3]Dorszewska J, Prendecki M, Oczkowska A,et al.Molecular Basis of Familial and Sporadic Alzheimer's Disease[J]. Current Alzheimer Research, 2016, 13(9): 952–963.
- [4]Cai Q, Jeong Y Y. Mitophagy in Alzheimer's Disease and Other Age-Related Neurodegenerative Diseases[J]. Cells, 2020, 9(1): 150.
- [5]Guan X, Iyaswamy A, Sreenivasmurthy S G,et al.Mechanistic Insights into Selective Autophagy Subtypes in Alzheimer's Disease[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(7): 3609.
- [6]Kerr J S, Adriaanse B A, Greig N H,et al.Mitophagy and Alzheimer's disease: cellular and molecular mechanisms[J].Trends Neurosci. 2017, 40(3):151-166.
- [7]Dabravolski S A, Bezsonov E E, Baig M S, et al. Mitochondrial Mutations and Genetic Factors Determining NAFLD Risk[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(9): 4459.
- [8]Ahola S, Langer T, MacVicar T. Mitochondrial Proteolysis and Metabolic Control[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2019, 11(7):a033936.
- [9]Iorio R, Celenza G, Petricca S. Mitophagy: Molecular Mechanisms, New Concepts on Parkin Activation and the Emerging Role of AMPK/ULK1 Axis[J]. Cells, 2021, 11(1): 30.
- [10]Weil R, Laplantine E, Curic S, et al.Role of Optineurin in the Mitochondrial Dysfunction: Potential Implications in Neurodegenerative Diseases and Cancer[J]. Frontiers in Immunology, 2018, 9: 1243.
- [11]Roy M, Nandy S, Marchesan E,et al.Efficient PHB2 (prohibitin 2) exposure during mitophagy depends on VDAC1 (voltage dependent anion channel 1)[J]. Autophagy. 2024, 19:1-13.
- [12]Wei Y, Chiang WC, Sumpter R Jr,et al.Prohibitin 2 Is an Inner Mitochondrial Membrane Mitophagy Receptor[J]. Cell. 2017, 168(1-2):224-238.
- [13]Lazarou M, Sliter DA, Kane LA,et al.The ubiquitin kinase PINK1 recruits autophagy receptors to induce mitophagy[J]. Nature. 2015, 524(7565):309-314.
- [14]Montava-Garriga L, Ganley IG. Outstanding Questions in Mitophagy: What We Do and Do Not Know[J]. J Mol Biol. 2020 , 432(1):206-230.
- [15]Fu C, Cao N, Liu W,et al.Crosstalk between mitophagy and innate immunity in viral infection[J]. Frontiers in Microbiology, 2022, 13: 1064045.
- [16]Yamashita SI, Jin X, Furukawa K,et al.Mitochondrial division occurs concurrently with autophagosome formation but independently of Drp1 during mitophagy[J]. J Cell Biol. 2016, 215(5):649-665.
- [17]Yamashita S, Jin X, Furukawa K,et al.Mitochondrial division occurs concurrently with autophagosome formation but independently of Drp1 during mitophagy[J]. Journal of Cell Biology, 2016, 215(5): 649–665.
- [18]Yu W H, Cuervo A M, Kumar A,et al.Macroautophagy—a novel β -amyloid

peptide-generating pathway activated in Alzheimer's disease[J]. *The Journal of Cell Biology*, 2005, 171(1): 87–98.

[19]Benek O, Aitken L, Hroch L, et al. A Direct Interaction Between Mitochondrial Proteins and Amyloid- β Peptide and its Significance for the Progression and Treatment of Alzheimer's Disease[J]. *Curr Med Chem*. 2015, 22(9):1056 - 1085.

[20]Meng X, Song Q, Liu Z, et al. Neurotoxic β -amyloid oligomers cause mitochondrial dysfunction—the trigger for PANoptosis in neurons[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2024, 16: 1400544.

[21]Fang E F, Hou Y, Palikaras K, et al. Mitophagy inhibits amyloid- β and tau pathology and reverses cognitive deficits in models of Alzheimer's disease[J]. *Nature Neuroscience*, 2019, 22(3): 401–412.

[22]Lee A, Kondapalli C, Virga D M, et al. A β 42 oligomers trigger synaptic loss through CAMKK2-AMPK-dependent effectors coordinating mitochondrial fission and mitophagy[J]. *Nature Communications*, 2022, 13(1): 4444.

[23]Qin W, Haroutunian V, Katsel P, et al. PGC-1 α Expression Decreases in the Alzheimer Disease Brain as a Function of Dementia[J]. *Archives of Neurology*, 2009, 66(3).

[24]Song C, Li M, Xu L, et al. Mitochondrial biogenesis mediated by melatonin in an APPswe/PS1dE9 transgenic mice model[J]. *NeuroReport*, 2018, 29(18): 1517–1524.

[25]Dumont M, Stack C, Elipenahli C, et al. Bezafibrate administration improves behavioral deficits and tau pathology in P301S mice[J]. *Human Molecular Genetics*, 2012, 21(23): 5091–5105.

[26]Feng Q, Luo Y, Zhang X-N, et al. MAPT/Tau accumulation represses autophagy flux by disrupting IST1-regulated ESCRT-III complex formation: a vicious cycle in Alzheimer neurodegeneration[J]. *Autophagy*, 2020, 16(4): 641–658.

[27]Farsi R M. The Role of Mitochondrial Dysfunction in Alzheimer's: Molecular Defects and Mitophagy-Enhancing Approaches[J]. *Life*, 2023, 13(4): 970.

[28]Halliwell B. Reactive Species and Antioxidants. Redox Biology Is a Fundamental Theme of Aerobic Life[J]. *Plant Physiology*, 2006, 312–322.

[29]Karvandi M S, Sheikhzadeh Hesari F, Aref A R, et al. The neuroprotective effects of targeting key factors of neuronal cell death in neurodegenerative diseases: The role of ER stress, oxidative stress, and neuroinflammation[J]. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2023, 17: 1105247.

[30]Ambrosio S, Majello B. Autophagy Roles in Genome Maintenance[J]. *Cancers*, 2020, 12(7): 1793.

[31]Albano G D, Gagliardo R P, Montalbano A M, et al. Overview of the Mechanisms of Oxidative Stress: Impact in Inflammation of the Airway Diseases[J]. *Antioxidants*, 2022, 11(11): 2237.

[32]Zhang T, Wu P, Budbazar E, et al. Mitophagy Reduces Oxidative Stress Via Keap1 (Kelch-Like Epichlorohydrin-Associated Protein 1)/Nrf2 (Nuclear Factor-E2-Related Factor 2)/PHB2 (Prohibitin 2) Pathway After Subarachnoid Hemorrhage in Rats[J]. *Stroke*, 2019, 50(4): 978–988.

[33]Tain Y-L, Hsu C-N. Interplay between Oxidative Stress and Nutrient Sensing Signaling in the Developmental Origins of Cardiovascular Disease[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, 18(4): 841.

[34]Shu L, Hu C, Xu M, et al. ATAD3B is a mitophagy receptor mediating clearance of oxidative

- stress-induced damaged mitochondrial DNA[J]. The EMBO Journal, 2021, 40(8): e106283.
- [35]Heppner F L, Ransohoff R M, Becher B.Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease[J]. Nature Reviews Neuroscience, 2015, 16(6): 358–372.
- [36]Gold M, El Khoury J. β -amyloid, microglia, and the inflammasome in Alzheimer's disease[J]. Seminars in Immunopathology, 2015, 37(6): 607–611.
- [37]Lin J, Yuan Y, Huang C, et al.TFEB agonist clomiphen citrate activates the autophagy-lysosomal pathway and ameliorates Alzheimer's disease symptoms in mice[J]. J Biol Chem. 2024, 300(12):107929.
- [38]Freitag K, Sterczyk N, Wendlinger S,et al.Spermidine reduces neuroinflammation and soluble amyloid beta in an Alzheimer's disease mouse model[J]. Journal of Neuroinflammation, 2022, 19(1): 172.
- [39]Xie C, Zhuang X-X, Niu Z, et al.Amelioration of Alzheimer's disease pathology by mitophagy inducers identified via machine learning and a cross-species workflow[J]. Nature Biomedical Engineering, 2022, 6(1): 76–93.
- [40]程文静, 李鹏, 陈文婕, 等. 针刺对抑郁大鼠海马 PINK1-Parkin 信号通路介导线粒体自噬表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(1): 361–366.
- [41]周丽, 陈伟洲, 李松, 等. 基于线粒体自噬与凋亡探讨中医药治疗缺血性脑卒中机制[J]. 中医学报, 2024, 39(10): 2046–2051.
- [42]班维固, 齐辉, 卿鹏, 等. 针刺调控 miR-665 对帕金森病小鼠 BNIP3 介导的线粒体自噬的影响[J]. 中医学报, 2024, 39(6): 1138–1143.
- [43]Zhang Z, Chen L, Guo Y, et al. The neuroprotective and neural circuit mechanisms of acupoint stimulation for cognitive impairment[J]. Chinese Medicine, 2023, 18(1): 8.
- [44]Li P, Zhao J, Wei X, et al. Acupuncture may play a key role in anti-depression through various mechanisms in depression[J]. Chinese Medicine, 2024, 19(1): 135.
- [45]Chen Z, Wang X, Du S, et al. A review on traditional Chinese medicine natural products and acupuncture intervention for Alzheimer's disease based on the neuroinflammatory[J]. Chinese Medicine, 2024, 19(1): 35.
- [46]孙国杰, 罗磊, 杜艳军,等. 针灸对 AD 模型大鼠海马神经元线粒体保护机制研究[J]. 中国针灸, 2014, 34(2): 157–162.
- [47]罗磊,孙国杰,杜艳军.针灸对 AD 模型大鼠海马神经元线粒体能量代谢相关蛋白的影响[J]. 中国针灸,2013,33(10):913-918 .
- [48]李赵龙, 王旭, 任路. 基于“肾脑相济”理论的电针疗法对 SAMP8 小鼠海马内线粒体自噬相关蛋白 LC3-II 及 Bnip3 表达的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(2): 407-409+446.
- [49]谭韵湘, 张洋, 高誉珊, 等. 电针对阿尔茨海默病小鼠海马细胞内 β -淀粉样蛋白及自噬相关蛋白表达的影响[J]. 针刺研究, 2022, 47(12): 1048-1053+1059.
- [50]王帅, 孙润权, 刘奕志, 等. “通督启神”法电针对 APP/PS1 双转基因小鼠皮层区 AMPK、mTOR 表达的影响[J]. 环球中医药, 2022, 15(11): 2064–2070.
- [51]Zheng X, Lin W, Jiang Y,et al. Electroacupuncture ameliorates beta-amyloid pathology and cognitive impairment in Alzheimer disease via a novel mechanism involving activation of TFEB (transcription factor EB)[J]. Autophagy, 2021, 17(11): 3833–3847.

作者简介：张嘉文（1997-），女，硕士研究生，研究方向：针刺治疗神经退行性疾病的基础与临床研究。

通信作者：张淼（1973-），女，主任医师，教授，博士后，研究方向：针刺治疗神经退行性疾病的基础与临床研究。

基金项目：国家自然科学基金项目（821745091003942）；黑龙江省自然科学基金（联合引导）项目（LH2023H066）

