

针刺治疗肌筋膜疼痛综合征的 细胞自噬作用机制探讨*

王立平,吉 星,田 亮,王 锋,金钰钧[△]
甘肃省中医院,甘肃 兰州 730050

[摘要] 从肌筋膜疼痛综合征(myofascial pain syndrome,MPS)与自噬发生过程的关联性,乙酰胆碱异常释放、缺血缺氧、释放炎性物质、钙通道异常和疼痛等角度,分析了针刺通过调控细胞自噬治疗MPS的可能机制,以期对MPS的研究及治疗提供新思路。

[关键词] 肌筋膜疼痛综合征;肌筋膜触发点;自噬;针刺治疗

[中图分类号] R246 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)01-0113-06

Mechanism of Acupuncture in the Treatment of Myofascial Pain Syndrome via Cellular Autophagy

WANG Liping, JI Xing, TIAN Liang, WANG Feng, JIN Yujun[△]
Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China

Abstract This paper introduces the possible mechanism of acupuncture in the treatment of myofascial pain syndrome (MPS) via the regulation of cellular autophagy from the connections between MPS and the process of

- [22] 林深怀,陈操. 苍耳子散加味治疗鼻渊40例[J]. 内蒙古中医药,2009,28(23):9-11.
- [23] 张典瑞,任天池,夏方亮,等. 苍耳子散挥发性成分的GC-MS分析[J]. 中国中药杂志,2003,28(11):1083-1086.
- [24] 王蕊,刘军,杨大字,等. 白芷化学成分与药理作用研究进展[J]. 中医药信息,2020,37(2):123-128.
- [25] HWANG S H,WANG Z,YOON H N,et al.Xanthium strumarium as an inhibitor of α -glucosidase,protein tyrosine phosphatase 1 β ,protein glycation and ABTS⁺ for diabetic and its complication[J]. Molecules, 2016,21(9):1241.
- [26] 李小莉,张永忠. 辛夷挥发油的抗过敏实验研究[J]. 中国医院药学杂志,2002,22(9):520-521.
- [27] 曾蔚欣,刘淑娟,王弘,等. 标准望春花油的抗炎作用研究[J]. 中国药学杂志,2013,48(5):349-354.
- [28] 颜玺,薛中峰,郭亚蕾. 苍耳子挥发油对支气管哮喘大鼠气道炎症的影响[J]. 中药新药与临床药理,2019,30(8):915-920.
- [29] JEONG K T,LEE E,PARK N Y,et al.Imperatorin suppresses degranulation and eicosanoid generation in activated bone marrow-derived mast cells[J]. Biomol Ther(Seoul),2015,23(5):421-427.
- [30] 咸哲民,王重阳,姜京植,等. 欧前胡素对IgE介导的肥大细胞活化的影响[J]. 免疫学杂志,2019,35(2):126-131.
- [31] 陈元莹,曾奥,罗振辉,等. β -谷甾醇药理作用研究进展[J]. 广东药科大学学报,2021,37(1):148-153.
- [32] HAN N R,KIM H M,JEONG H J.The β -sitosterol attenuates atopic dermatitis-like skin lesions through downregulation of TSLP[J]. Exp Biol Med,2014,239(4):454-464.
- [33] 许少伟,周名璐,程新敏. 苍耳子鼻炎丸的消炎作用[J]. 中成药研究,1987,9(9):24-26.
- [34] 韩秀丽. 苍耳子散在鼻科的应用[J]. 山东中医杂志,2003,22(2):121-122.
- [35] 吴恩亭. 苍耳子散加味治疗过敏性鼻炎80例[J]. 新中医,1997,29(8):42-43.
- [36] 赵佳桦,曾莺,陈艳洋. 苍耳子散配合耳穴贴压治疗儿童变应性鼻炎疗效观察[J]. 内蒙古中医药,2020,39(7):112-113.
- [37] 黎石放,陈章永,张波. 苍耳子散加减治疗慢性过敏性鼻炎合并腺样体肥大的疗效探讨[J]. 黑龙江中医药,2020,49(4):66-67.
- [38] 杨培树,郝文立. 苍耳子散加减治疗慢性鼻炎的临床观察[J]. 内蒙古中医药,2020,39(10):18-19.
- [39] 姜学亮,姜荷. 桂枝加黄芪汤合苍耳子散加减内服和熏鼻治疗慢性鼻炎的研究[J]. 重庆医学,2017,46(16):2267-2270.
- [40] 范永强. 黄芪桂枝五物汤合苍耳子散辅助治疗过敏性鼻炎临床研究[J]. 四川中医,2021,39(1):141-144.
- [41] 于宙,王丽娟. 三拗汤合苍耳子散辅助治疗儿童变应性鼻炎的效果及对患儿血清IgE水平、EOS水平和Th1/Th2细胞因子水平的影响[J]. 中国医学创新,2019,16(22):84-88.
- [42] 李宁宁. 麻黄汤合苍耳子散对慢性鼻炎风寒型模型小鼠免疫学功能的影响[D]. 郑州:河南中医学院,2015.

收稿日期:2023-12-28

*基金项目:甘肃省科技重点研发计划(21YF5FA109)

作者简介:魏凤翔(1997—),男,在读硕士研究生。研究方向:中药及中药复方临床应用研究。

[△]通讯作者:王红丽(1978—),女,硕士学位,硕士研究生导师,主任药师。研究方向:天然产物及临床药学研究。Email:1439662482@qq.com。

autophagy, abnormal release of acetylcholines, ischemia and hypoxia, the release of inflammatory substances, abnormal calcium channels and pain, with the aim of providing new thinking for the study and treatment of MPS.

Keywords myofascial pain syndrome; myofascial trigger point; autophagy; acupuncture

肌筋膜疼痛综合征(myofascial pain syndrome, MPS)最早由美国学者 TRAVELL 提出^[1], 目前虽尚无统一的诊断标准,但在全球有很高的患病率^[2]。目前较为公认的临床表现为局部疼痛、僵硬、肢体活动受限,由肌筋膜触发点(myofascial trigger points, MTrPs)所引发,主要表现为在触发点位置可以触摸到拉紧的带(条索样结节),挤压触发点时会产生疼痛,并且能引起远处的牵涉痛和交感现象,这与中医“筋结”描述相符。针刺治疗肌筋膜疼痛综合征疗效十分显著^[3],但其具体机制尚不明确,这与对 MPS 发病机制的研究不足有关。

目前对 MPS 病因及病理、生理的了解甚少,研究结果主要集中于肌筋膜触发点的肌纤维结构改变和引发疼痛中枢敏化的机制方面,而这两者之间的先后因果关系尚未明确^[4-6]。SIMONS^[7]将 MPS 特征总结为突触间隙异常释放(acetylcholine, ACh)、紧绷带形成、局部组织缺血缺氧、释放炎性物质、组织氧化应激、钙通道异常、正反馈调节失效。

自噬是细胞内主要的降解系统之一,是细胞质物质(如:异常蛋白质聚集体、过多或受损的细胞器)被传递到溶酶体,并在溶酶体中降解过程的总称^[8]。自噬会在氨基酸、生长因子、氧气、能量等营养物质缺乏的情况下发生^[9],这与 MPS 的改变非常相似。而在 MPS 的研究中尚无细胞自噬角度的研究。在营养缺乏期间,自噬作为一种促生存机制发挥作用,然而过度的自噬可能导致细胞死亡,这一过程在形态上不同于细胞凋亡。笔者拟通过针灸治疗 MPS 的已知机制与自噬相关性探讨其内在联系,以期治疗 MPS 提供新的思路。

1 自噬的关键过程

根据降解物与溶酶体结合途径,自噬分为巨自噬、微自噬、分子伴侣介导的自噬。通常所说的自噬指巨自噬,其过程主要包括自噬的诱导,自噬小泡的成核,自噬小泡的延伸,自噬小泡与溶酶体的融合、降解等过程。在自噬的诱导阶段,ULK1 蛋白激酶复合体是自噬泡形成所必需的蛋白,是由 ULK1、Atg13、FIP200 等形成的一个大型复合物。在静息状态下, mTOR 抑制 ULK1、Atg13 磷酸化,抑制自噬, PI3K-I/Akt、MAPK/Erk1/2 对 mTOR 有正向调节作用。在激活状态下, mTOR 失活, AMPK 激活,磷酸化 ULK1,促进自噬, AMPK 同时对 mTOR 进行负向调节。在自噬小泡的成核阶段, PI3K 复合体(由 hVps34、beclin1、p150、Atg14 或 UVRAG 组成)可以为磷酸化磷脂酰肌醇提供自噬泡膜延伸的材料——磷脂酰肌醇三磷酸(phosphatidylinositol-3-phosphate, PI3P)。激活态下, beclin1 可被 ULK 复合物磷酸化,激活的 beclin1 结合 VPS34、VPS15 形成自噬小泡核的支架,开始招募自噬所需的蛋白、基因。在自噬小泡的延伸阶段,存在两组泛素化修饰过程: ATG12 在 Atg7 和 Atg10 的泛素化中与 Atg5 缀合, Atg12-Atg5 偶联物随后与 Atg16 非共价相互作用形成一个大的复合物。LC3 其 C 末端被 Atg4 蛋白酶切割,以产生胞质 LC3-I, LC3-I 在 Atg7 和 Atg3 的泛素化与磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE)结合,形成 LC3 的脂化形式 LC3-II。ATG 5、ATG 12、ATG 16 形成复合体,定位于自噬体外膜上,再次泛素化使 LC3II-PE 复合物 LC3-II 结合在膜上。见图 1。

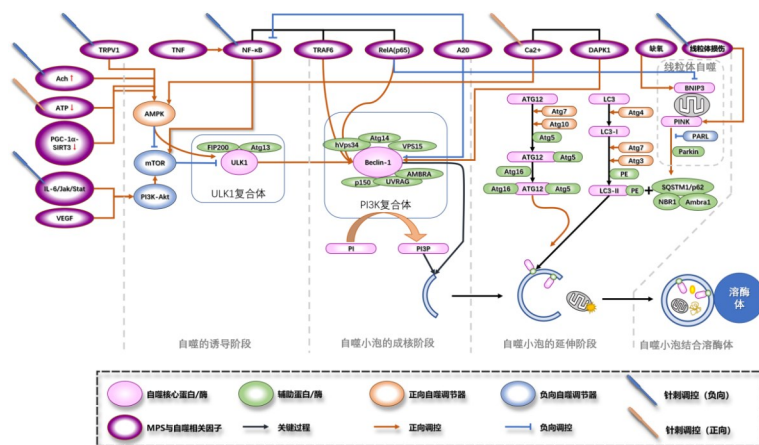


图1 针刺对MPS自噬关键过程的影响

2 ACh与自噬

MPS突触间隙异常释放ACh是造成紧绷带形成的重要原因,很早就有研究发现针刺对多种组织中ACh、ACh酯酶及胆碱能受体具有调控作用。研究证明,针刀可减轻大鼠股内侧肌肌筋膜疼痛程度并减少触发点处肌组织的ACh含量^[10]。虽然目前尚无直接的研究证实ACh有调控骨骼肌细胞自噬的作用,但有研究显示心肌细胞在缺血时自噬水平会升高^[11]。在1项缺血性心脏病的研究中,研究者选取H9c2细胞验证在缺氧/再氧损伤中,ACh介导ampk依赖的自噬保护作用^[12]。结果表明,缺氧/再氧合后细胞活力和自噬小体形成下降,使用ACh可改善细胞活力和自噬小体,降低细胞凋亡,并证实AMPK-mTOR介导了ACh对自噬的诱导。H9c2细胞可表现出许多骨骼肌细胞的特性,骨骼肌细胞也同样存在AMPK-mTOR机制。

因此可以推断,在MPS发生早期,机体通过释放ACh启动骨骼肌细胞的自噬,以改善骨骼肌细胞对缺氧状态的耐受程度,而在损伤阶段自噬加快了损伤进程,针刺干预可能通过降低ACh调控自噬,减轻骨骼肌细胞过度自噬造成的损伤。

3 能量代谢与自噬

根据SIMONS等^[7,13-14]提出的“ATP能量危机”假说:在静息状态下, α 运动神经轴突末梢在异常的骨骼肌运动终板处,释放过量的ACh,引发持续性肌节缩短和骨骼肌收缩,这种持续性肌纤维收缩不但增加能量的消耗,也会进一步压迫周围血管,使肌纤维收缩结节处能量供给进一步减少。

在一些研究中,在大鼠MPS模型中可以观察到骨骼肌细胞线粒体数量减少、畸形,体积变小,双层膜结构模糊,线粒体嵴断裂变形减少或呈空泡状,ATP含量降低,肌糖原含量明显降低,乳酸含量明显升高^[15-16]。将大鼠MPS模型与空白模型的腓肠肌内侧肌相关mRNA、蛋白表达水平及电镜下组织病理变化进行比对,可以发现,MPS因PGC-1 α -SIRT3轴下调和ATP能量危机,使线粒体生物合成功能受到抑制,PGC-1 α 下游靶点NRF-1和TFAM表达水平降低,AMPK的磷酸化程度下降,且存在相关性^[17]。这些研究基本在动物模型上完整证明了MPS的“ATP能量危机”假说。在上述能量危机压力下,细胞应当增加自噬,进入自我保护状态,但AMPK的下降说明自噬过程会受阻,这可能与线粒体损伤后无法及时修复有关。而线粒体自噬同样可能在这种环境下发生,且可能成为主要的修复途径。线粒体自噬是一种选择性的巨自噬过程,专为去除细胞中受损或不需要的线粒体而

发生^[18]。pink蛋白在健康状态下被PARL持续降解,在线粒体受损时降解减弱,并招募E3连接酶Parkin。

在一项使用高分辨率呼吸测量评估MTrP肌肉组织线粒体功能的队列研究中^[19],臀中肌MTrP组、斜方肌MTrP组和股外侧肌正常对照组之间,依据耗氧量推测线粒体功能,没有发现质的差异,可能是因为线粒体自噬发挥了保护作用。在大负荷运动诱导大鼠骨骼肌线粒体损伤的研究中^[20],电镜下观察到有大量自噬体形成,并检测到PINK1/Parkin通路被激活,胞浆细胞色素C升高,JC-1比值、琥珀酸-泛醌氧化还原酶活性均下降,针刺干预后上述改变均得到一定改善。

综上所述,针刺通过抑制线粒体过度自噬,达到加快线粒体修复过程的目的,从而改善细胞能量代谢,打破损伤、能量代谢紊乱、加重损伤的恶性循环。

4 炎症因子与自噬

研究证实,MPS患者血清炎症和生长因子生物标志物升高,包括IL-6、TNF、IL-12、MCP-1、MDC、Eotaxin、GM-CSF、IL-8、MPS、MIP-1b、FGF-2、PDGF、VEGF,其中大部分与炎症相关^[21]。通过KEGG检索以上常见的细胞因子,可以发现许多与自噬存在直接或间接相关性。

IL-6可作为配体激活Jak/Stat信号通路上的gp130受体,并诱导受体二聚化,受体和Jaks上的磷酸化位点可充当PI3K/Akt信号通路的对接蛋白,进而激活mTOR,抑制自噬。又如ZHONG等^[22]研究表明,激活EGFR/PI3K/AKT/mTOR通路可以通过上调HIF-1 α 来增加VEGF表达,证明VEGF的升高可能是伴随自噬产生的。研究表明,VEGF也可以激活PI3K/Akt信号通路^[23]。

此外,炎症因子通过NF- κ B信号通路可以对自噬产生更加复杂的影响^[24]。NF- κ B通过其诱导剂进行正向或负向控制自噬水平,TNF激活NF- κ B通过激活信号通路,激活mTOR复合物和抑制活性氧来抑制自噬^[25]。TRAF6作为NF- κ B信号通路中的信号转导器,当受到tol1样受体4的刺激时,可以诱导Beclin 1泛素化^[26-27],Beclin 1泛素化是自噬的必要条件;NF- κ B抑制剂A20可抑制Beclin 1泛素化^[28],从而抑制自噬。缺氧诱导因子1 α (hypoxia inducible factor 1 subunit alpha,HIF-1 α)可在缺氧条件下诱导自噬,这种诱导也与NF- κ B等应激反应转录因子的激活有关^[29]。RelA(p65)作为NF- κ B家族的成员,可以靶向启动Beclin 1中的多个位点激活自噬,自噬参

与的DNA损伤又会激活NF- κ B家族的其他成员,形成正反馈调节^[30-35]。RelA(p65)可以阻断BNIP 3启动子的结合,抑制自噬。BNIP 3是一种线粒体蛋白,与多种抗凋亡蛋白协同作用,诱导细胞死亡并参与自噬^[36-37]。IL-1 β 和IL-18的降解,可以通过炎症小体NLRP 3活性被NF- κ B和TLR信号通路调控^[38-40],自噬可以通过抑制Hsp 90降解NF- κ B信号蛋白IKK和NIK^[41]。

针刺对于炎症因子的调节作用很早便得到证实,在MPS中也得到同样印证,如:TNF- α 、COX-2、PGE₂、IL-1 β 等^[42-43]。同时,针刺还对NF- κ B、JAK/STAT等炎症相关通路有调控作用。针刺通过降低炎症因子,对细胞MPS损伤的骨骼肌细胞产生自噬调控的作用。

5 钙通道异常与自噬

即便在静息状态下,神经细胞也会持续释放过量的ACh,使终板后膜钙离子通道持续活化,Ca²⁺从内质网中不断漏出,肌钙蛋白与钙离子结合后使肌纤维持续性收缩,并持续增加ATP的消耗,推测会升高自噬水平^[44]。

Ca²⁺是细胞内许多过程所需的通用第二信使,胞质内的Ca²⁺浓度可以由溶酶体和内质网通过其膜上的离子通道进行调节。TRPML1是溶酶体内源性Ca²⁺渗透通道,通过激活TRPML1触发溶酶体Ca²⁺的释放,Ca²⁺激活Ca²⁺/CaM依赖的钙调磷酸酶(calcineurin,CaN),CaN使TFEB去磷酸化,激活溶酶体和自噬基因的转录^[45]。研究证明,Ca²⁺/CaM信号与内质网应激UPR-自噬通路存在相关性,这也表明Ca²⁺和自噬之间存在联系^[46]。TMIM6是一种内质网膜Ca²⁺通道样蛋白,在静息状态下通过TMIM6内质网Ca²⁺外流增加溶酶体Ca²⁺水平。在应激条件下,TMIM6通过溶酶体MCOLN1/TRPML1通道调控增加溶酶体Ca²⁺的释放,增强自噬^[47]。肌质网中Ca²⁺漏出可能与Atg7缺陷有关,Atg7缺陷导致细胞钙内流受损,但外流不受损。GFP-LC3的聚集被BAPTA-AM抑制,提示部分Ca²⁺依赖可导致自噬^[41]。AMPK激活自噬需要Ca²⁺/钙调蛋白激酶的激活。死亡相关蛋白激酶(death-associated protein kinase,DAPK)就是一种Ca²⁺/钙调蛋白激酶,已被证明是自噬的重要调节因子。DAPK1也可与Beclin 1相互作用并磷酸化,破坏Beclin 1与Bcl-2/XL的结合,使Beclin 1参与产生VPS34-PI3K复合物,进而形成自噬小体;DAPK1使蛋白激酶D(protein kinase D,PKD)磷酸化,PKD使VPS34磷酸化,产生高度活跃的PI3K复合物;DAPK2可与多种促自噬蛋白相互作用

(如:ATG4B、p62,并参与VPS34-PI3K复合物构成),DAPK2可被AMPK激活,特异地磷酸化Raptor,Raptor抑制mTOR构成的,从而促进自噬。DAPK还可与MAP1B(LC3结合蛋白)相互作用,MAP1B参与自噬小体沿微管运输;MAP1B与TSC2(mTOR的负调控因子)相互作用,使DAPK磷酸化而失活^[48-50]。

研究表明,针刺能够增强运动后骨骼肌肌浆网Ca²⁺回收能力。随着针刺镇痛、经络实质等研究热潮的降温,近年来对于针刺与钙离子、钙通道的研究已近停滞。但早期较为系统的研究中^[61],腧穴存在钙离子富集、钙离子代谢对针刺干预敏感等迹象。希望通过对细胞自噬的研究,再次引起学者对针刺钙调控的关注。

6 疼痛与自噬

疼痛作为MPS或MTrPs的主要症状,存在两个过程,初期以炎性疼痛为主,当疼痛转为慢性表现时,疼痛性质转变为神经病理性疼痛。神经病理性疼痛由外周敏化和中枢敏化产生和维持,伤害性感觉传导通路上神经元细胞膜兴奋性增高,突触传递效能增强,抑制性神经元兴奋性减弱及神经元可塑性发生改变,呈现将痛觉信号放大、痛阈降低的状态^[52]。TRPV1是初级感觉神经元上的受体,它可以“整合”多种不同形式的热痛觉刺激,被称为外周伤害性信息整合分子,敏化是TRPV1最显著的功能特征之一^[53]。在一项研究中发现^[54],单纯神经病理性疼痛的发生对p-AMPK的表达无明显影响,是TRPV1表达减少引起AMPK磷酸化的增强。TRPV1通道可能通过促进心肌细胞Ca²⁺内流,促进AMPK蛋白磷酸化,激活AMPK细胞信号通路,从而促进缺氧心肌细胞自噬^[55]。报道中还有更多发生在神经细胞中,关于神经性疼痛的自噬功能障碍的描述^[56]。

已知的针刺对于疼痛的调控机制有很多,其中对TRPV1的作用研究近年逐渐增多,一些研究已经证实^[57],TRPV1感受器参与了针灸的启动过程,同时针刺能够影响大鼠背根神经节及疼痛部位局部TRPV1蛋白的表达并减轻疼痛。

据此可以推断:MPS不论在炎性疼痛阶段还是神经病理性疼痛阶段,针刺在发挥止痛作用的同时,可能通过调控炎症、痛觉转导相关的信号通路,对细胞自噬产生调控作用。

7 小结

MTrPs与中医筋结描述高度相似,《杂病源流犀烛·筋骨皮肉毛发病源流》云:“筋结之患,不论骸体间,累累若胡桃块状是也。”其因“肝之经脉不调,气血失节”引起,治以调肝散结为治则,以针

灸、推拿或结合疏肝止痛活血通经方药为治疗手段。在现代研究中,已知针刺可对ACh、炎症因子、钙通道、疼痛等细胞自噬调控的关键影响因素产生作用。自噬启动条件与MPS的病理变化一致性很高,同时作为细胞自我修复的机制,过度的自噬又能导致细胞死亡,令笔者不禁思考:针灸的“双向调节”作用是否就是通过调控自噬过程而实现的?或是存在更复杂的联系?再者在针刺治疗筋结时,除局部选穴外常配合远道取穴,这些穴位通常有疏风、活络、益气、活血等作用,这些作用的物质基础是否与自噬调控因子相关?

故从调控细胞自噬角度深入探索、验证针刺治疗MPS的作用机制具有较好的研究前景。同时也能够提示在治疗过程中其他自噬调控手段也可能提高MPS的疗效。

参考文献

- [1] 韩济生. 疼痛学[M]. 北京大学医学出版社,2012:100.
- [2] CAO Q W, PENG B G, WANG L, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of myofascial pain syndrome[J]. World J Clin Cases, 2021, 9(9): 2077-2089.
- [3] 马尧, 布赫, 贾纪荣, 等. 针刺刺激点治疗筋膜疼痛综合征研究进展[J]. 中国针灸, 2012, 32(6): 573-576.
- [4] MEYER H P, MED M. Myofascial pain syndrome and its suggested role in the pathogenesis and treatment of fibromyalgia syndrome[J]. Curr Pain Headache Rep, 2002, 6(4): 274-283.
- [5] JIN F H, GUO Y Q, WANG Z, et al. The pathophysiological nature of sarcomeres in trigger points in patients with myofascial pain syndrome: A preliminary study[J]. Eur J Pain, 2020, 24(10): 1968-1978.
- [6] 赵元振, 陈新华. 浅谈筋膜激痛点与穴位敏化的关系[J]. 针灸临床杂志, 2021, 37(11): 90-93.
- [7] SIMONS D G. Review of enigmatic MTrPs as a common cause of enigmatic musculoskeletal pain and dysfunction[J]. J Electromyogr Kinesiol, 2004, 14(1): 95-107.
- [8] MIZUSHIMA N, KOMATSU M. Autophagy: renovation of cells and tissues[J]. Cell, 2011, 147(4): 728-741.
- [9] VABULAS R M. Proteasome function and protein biosynthesis[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2007, 10(1): 24-31.
- [10] 陈晨, 张义, 郭长青, 等. 针对股内侧肌筋膜疼痛综合征触发点模型大鼠肌组织乙酰胆碱含量的影响[J]. 中医药导报, 2017, 23(20): 7-10.
- [11] PETROVSKI G, DAS S, JUHASZ B, et al. Cardioprotection by endoplasmic reticulum stress induced autophagy[J]. Antioxid Redox Signal, 2011, 14(11): 2191-2000.
- [12] MEI Z, SUN L, YU X J, et al. Acetylcholine mediates AMPK-dependent autophagic cytoprotection in H9c2 cells during hypoxia/reoxygenation injury[J]. Cell Physiol Biochem, 2013, 32(3): 601-613.
- [13] SIMONS D G, TRAVELL J G, SIMONS L S. Travell and Simon's Myofascial Pain and Dysfunction: the Trigger Point Manual: Vol. 1[M]. Baltimore: Williams and Wilkins, 1999: 224-314.
- [14] SIMONS D G, HONG C Z, SIMONS L S. Endplate potentials are common to midfiber myofascial trigger points[J]. Am J Phys Med Rehabil, 2002, 81(3): 212-222.
- [15] 匡小霞, 李铁浪, 危威, 等. 机械按压对大鼠肌筋膜激痛点能量代谢及线粒体超微结构的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(11): 1765-1771.
- [16] 杜宁宇. 针刀干预对触发点模型大鼠肌肉ATP、肌糖元和乳酸含量的影响[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [17] YE L, LI M, WANG Z, et al. Depression of mitochondrial function in the rat skeletal muscle model of myofascial pain syndrome is through down-regulation of the AMPK-PGC-1 α -SIRT3 axis[J]. J Pain Res, 2020, 13: 1747-1756.
- [18] LEDUC-GAUDET J P, HUSSAIN S, BARREIRO E, et al. Mitochondrial dynamics and mitophagy in skeletal muscle health and aging[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(15): 8179.
- [19] FISCHER M J, HORVATH G, KRISMER M, et al. Evaluation of mitochondrial function in chronic myofascial trigger points—a prospective cohort pilot study using high-resolution respirometry[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2018, 19(1): 388.
- [20] 白胜超, 高扬, 王博, 等. 针刺干预大负荷运动损伤模型大鼠骨骼肌线粒体功能的动态变化[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(23): 3648-3653.
- [21] DUARTE F, WEST D, LINDE L D, et al. Re-examining myofascial pain syndrome: toward biomarker development and mechanism-based diagnostic criteria[J]. Curr Rheumatol Rep, 2021, 23(8): 69.
- [22] ZHONG H. Modulation of hypoxia-inducible factor 1 α expression by the epidermal growth factor/phosphatidylinositol 3-Kinase/PTEN/AKT/FRAP pathway in human prostate cancer cells: implications for tumor angiogenesis and therapeutics[J]. Cancer Res, 2000, 60(6): 1541-1545.
- [23] BEKHITE M, FINKENSIEPER A, BINAS S, et al. VEGF-mediated PI3K class IA and PKC signaling in cardiomyogenesis and vasculogenesis of mouse embryonic stem cells[J]. J Cell Sci, 2011, 124(11): 1819-1830.
- [24] PAWLOWSKA E, SZCZEPANSKA J, WISNIEWSKI K, et al. NF- κ B-Mediated inflammation in the pathogenesis of intracranial aneurysm and subarachnoid hemorrhage does autophagy play a role[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(4): 1245.
- [25] PERKINS N D. The diverse and complex roles of NF- κ B subunits in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12(2): 121-132.
- [26] NA K L, LEE S Y. Modulation of life and death by the tumor necrosis factor receptor-associated fac-

- tors (TRAFs) [J]. J Biol Chem, 2002, 35(1): 61-66.
- [27] SHI C S, KEHRL J H. TRAF6 and A20 regulate lysine 63-linked ubiquitination of Beclin-1 to control TLR4-induced autophagy [J]. Sci Signal, 2010, 3(123): 42-49.
- [28] VURAL A, KEHRL J H. Autophagy in macrophages: impacting inflammation and bacterial infection [J]. Scientifica (Cairo). 2014, 2014: 825463.
- [29] PIETROCOLA F, IZZO V, NISO-SANTANO M, et al. Regulation of autophagy by stress-responsive transcription factors [J]. Semin Cancer Biol, 2013, 23(5): 310-322.
- [30] BALDWIN A S. Regulation of cell death and autophagy by IKK and NF- κ B: critical mechanisms in immune function and cancer [J]. Immunol Rev, 2012, 246(1): 327-345.
- [31] CRIOLLO A, CHEREAU F, MALIK S A, et al. Autophagy is required for the activation of NF- κ B [J]. Cell Cycle, 2012, 11(1): 194-199.
- [32] HSIEH S L, CHEN C T, WANG J, et al. Sedanolid induces autophagy through the PI3K, p53 and NF- κ B signaling pathways in human liver cancer cells [J]. Int J Oncol, 2015, 47(6): 2240-2246.
- [33] KHAN S, JENA G, TIKOO K, et al. Valproate attenuates the proteinuria, podocyte and renal injury by facilitating autophagy and inactivation of NF- κ B/iNOS signaling in diabetic rat [J]. Biochimie, 2015, 110: 1-16.
- [34] VAN DER VAART M, KORBEE C J, LAMERS G E, et al. The DNA damage-regulated autophagy modulator DRAM1 links mycobacterial recognition via TLR-MYD88 to autophagic defense [J]. Cell Host Microbe, 2014, 15(6): 753-767.
- [35] WANG Y, DONG X X, CAO Y, et al. P53 induction contributes to excitotoxic neuronal death in rat striatum through apoptotic and autophagic mechanisms [J]. Neurosci Res, 2010, 30(12): 2258-2270.
- [36] BOYD J M, MALSTROM S, SUBRAMANIAN T, et al. Adenovirus E1B 19 kDa and Bcl-2 proteins interact with a common set of cellular proteins [J]. Cell, 1994, 79(2): 341-351.
- [37] HINNADURAI G, VIJAYALINGAM S, GIBSON S B. BNIP3 subfamily BH3-only proteins: mitochondrial stress sensors in normal and pathological functions [J]. Oncogene, 2008, 27(1): 114-127.
- [38] YUK J M, JO E K. Crosstalk between autophagy and inflammasomes [J]. Mol Cells, 2013, 36(5): 393-399.
- [39] DERETIC V. Autophagy: an emerging immunological paradigm [J]. J Immunol, 2012, 189(1): 15-20.
- [40] LEVINE B, MIZUSHIMA N, VIRGIN H W. Autophagy in immunity and inflammation [J]. Nature, 2011, 469(7330): 323-335.
- [41] QING G, YAN P, QU Z, et al. Hsp90 regulates processing of NF- κ B p100 involving protection of NF- κ B inducing kinase (NIK) from autophagy-mediated degradation [J]. Cell Res, 2007, 17(6): 520-530.
- [42] 陈旭丰, 崔小燕, 余丽芬. 针刺扳机点结合筋膜松解术治疗慢性腰部筋膜疼痛综合征的疗效及对 TNF- α , IL-1 β 水平的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(10): 236-238.
- [43] 冯昊. 浮针干预对筋膜疼痛综合征大鼠的组织形态学及致痛因子表达影响的研究 [D]. 西安: 西安体育学院, 2020.
- [44] 庞博. 筋膜膜触点与肌质网钙离子稳态的关系探究 [D]. 上海: 上海体育学院, 2020.
- [45] DI PAOLA S, SCOTTO-ROSATO A, MEDINA D L. TRPML1: The Ca (2+) retaker of the lysosome [J]. Cell Calcium, 2018, 69: 112-121.
- [46] 史丹丹, 贺细菊, 卢敏, 等. 钙调蛋白介导内质网应激相关自噬促进肌修复 [J]. 华中科技大学学报 (医学版), 2021, 50(6): 705-710.
- [47] KIM H K, LEE G H, BHATTARAI K R, et al. TM6IM6 (transmembrane BAX inhibitor motif containing 6) enhances autophagy through regulation of lysosomal calcium [J]. Autophagy, 2021, 17(3): 761-778.
- [48] BIALIK S, KIMCHI A. Lethal weapons: DAP-kinase, autophagy and cell death. DAP-kinase regulates autophagy [J]. Curr Opin Cell Biol, 2010, 22(2): 199-205.
- [49] HARRISON B, KRAUS M, BURCH L, et al. DAPK-1 Binding to a Linear Peptide Motif in MAP1B Stimulates Autophagy and Membrane Blebbing [J]. J Biol Chem, 2008, 283(15): 9999-10014.
- [50] EKA B, JBP A. The emerging interrelation between Roco and related kinases, intracellular Ca²⁺ signaling, and autophagy [J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2019, 1866(7): 1054-1067.
- [51] 佚名. 研究发现经穴处富聚钙离子 [J]. 山东中医药大学学报, 1999, 23(1): 33.
- [52] 张爱民. 自噬在带状疱疹后神经痛中的作用及其机制探讨 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2017.
- [53] 张瑛, 王韵. TRPV1: 一种同时参与慢性痛外周敏化和疼痛中枢调制的重要分子 [J]. 生理学报, 2017, 69(5): 677-684.
- [54] 魏嘉楠. TRPV1 与 AMPK 在痛觉神经活动中的调节机制 [D]. 佳木斯: 佳木斯大学, 2020.
- [55] 韦劲宇. TRPV1 在缺氧小鼠心肌细胞自噬中的作用及其机制研究 [D]. 重庆: 中国人民解放军陆军军医大学, 2019.
- [56] LIU X, ZHU M, JU Y, et al. Autophagy dysfunction in neuropathic pain [J]. Neuropeptides, 2019, 75: 41-48.
- [57] 刘琼, 曹佳男, 刘密, 等. TRPV1 参与针灸不同刺激方式对小鼠 ghrelin 和 GHSR-1 α 的影响 [J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(10): 1487-1492.

收稿日期: 2023-07-15

*基金项目: 兰州市科技发展指导性计划项目 (2019-ZD-120)。

作者简介: 王立平 (1987—), 女, 硕士学位, 主治医师。研究方向: 特定穴配伍规律的研究与应用。

△通讯作者: 金钰钧 (1972—), 男, 主任医师。研究方向: 矩阵针灸的临床应用。Email: 24341784@qq.com。