

• XXXX •

中医药调控内质网应激防治神经病理性疼痛的研究进展

阳凤姣¹, 梁英业², 杨鹏³, 江玉玲¹, 王钢云¹, 何育风^{2*}

(1. 广西中医药大学, 南宁 530001; 2. 广西中医药大学第一附属医院, 南宁 530023;

3. 防城港市中医医院, 广西 防城港 538021)

[摘要] 神经病理性疼痛(NP)是一类由感觉神经系统发生损伤、炎症或功能紊乱引发的慢性疼痛综合征,其发病机制复杂,核心与外周神经敏化及中枢神经系统可塑性改变密切相关。临床表现多为自发性疼痛、痛觉超敏、感觉异常等,严重影响患者生活质量且临床治疗难度较大。内质网应激(ERS)作为细胞应对内环境紊乱的重要应激反应,主要通过未折叠蛋白反应(UPR)的蛋白激酶RNA样内质网激酶(PERK)、肌醇的跨膜激酶/核酸内切酶1 α (IRE1 α)及激活转录因子6(ATF6)3条核心信号通路启动调控,在NP的病理进程中扮演关键角色。中医药凭借多靶点、多信号通路、整体调节的核心特性,调控ERS信号网络,抑制神经元凋亡、减轻神经炎症浸润、纠正自噬功能紊乱,促进受损神经组织修复再生。该文系统综述ERS在NP发生发展中的核心作用机制,重点梳理了以丹参酮II_A、梓醇、芒柄花素等为代表的潜在核心中药活性成分,以黄芪桂枝五物汤、复方芪鹰颗粒、糖络宁等为代表的经典与经验复方,以及电针、麦粒灸、针刀等中医外治法,干预并调控ERS信号通路改善NP的最新研究进展。通过深入分析不同中医药干预手段在“双向调节”与“多靶点协同”上的作用特点与机制,以期为进一步优化NP的中医药防治方案提供坚实的理论依据,同时为相关研究的临床转化及靶向药物研发指明方向。

[关键词] 内质网应激; 神经病理性疼痛; 研究进展; 中医药; 机制

[中图分类号] R242;R322.8;R441.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(XXXX)XX-0001-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20260569

[网络出版地址]

[网络出版日期] XXXX-XX-XX **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



Traditional Chinese Medicine Modulates Endoplasmic Reticulum Stress for Prevention and Treatment of Neuropathic Pain: A Review

YANG Fengjiao¹, LIANG Yingye², YANG Peng³, JIANG Yuling¹, WANG Gangyun¹, HE Yufeng^{2*}

(1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China;

2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China;

3. Fangchenggang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Fangchenggang 538021, China)

[Abstract] Neuropathic pain (NP) is a chronic pain syndrome resulting from injury, inflammation, or dysfunction of the somatosensory nervous system. Its pathogenesis is complex and intimately associated with peripheral sensitization and maladaptive neuroplasticity within the central nervous system. The core clinical manifestations, including spontaneous pain, allodynia, and paresthesia, severely compromise patients' quality of life and pose substantial challenges to clinical management. Endoplasmic reticulum stress (ERS), a critical cellular defense mechanism against disrupted intracellular homeostasis, is primarily initiated and modulated through three canonical branches of the unfolded protein response (UPR): the protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase (PERK) pathway, the inositol-requiring transmembrane kinase/endonuclease 1 α (IRE1 α) pathway, and the activating transcription factor 6 (ATF6) pathway. These signaling cascades play a pivotal role in the pathological progression of NP. Traditional Chinese medicine (TCM) exhibits unique advantages in the treatment of NP. Leveraging its hallmark characteristics of

[收稿日期] 2026-03-04

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82405603);第七批广西临床医学研究中心“广西中医康复临床医学研究中心”建设项目(桂科发[2025]293号);国家中医药管理局中医康复中心建设单位项目(国中医药医政函[2023]255号);广西研究生教育创新计划资助项目(YCSY2025047)

[第一作者] 阳凤姣,在读硕士,从事针灸推拿的理论与应用研究,E-mail:1346844457@qq.com

[通信作者] *何育风,硕士,主任医师,博士生导师,从事针灸推拿的理论与应用研究,E-mail:510246833@qq.com

multi-target, multi-pathway, and holistic regulation, TCM can systematically modulate the ERS signaling network to inhibit neuronal apoptosis, attenuate neuroinflammatory infiltration, and rectify autophagic dysfunction, ultimately promoting the repair and regeneration of damaged neural tissue. This review systematically summarizes the core role of ERS in the occurrence and development of NP. It focuses on the latest research progress regarding ERS pathway modulation in NP amelioration by representative TCM interventions, including potential core bioactive components (e. g., tanshinone II_A, catalpol, and formononetin), classic and empirical compound formulas (e. g., Huangqi Guizhi Wuwu decoction, Compound Qiying granules, and Tangluoning), and TCM external therapies (e. g., electroacupuncture, moxibustion with seed-sized moxa cone, and acupotomy). Through an in-depth analysis of the functional characteristics and mechanisms of these TCM interventions, particularly their bidirectional regulation and multi-target synergy, this review aims to provide a solid theoretical foundation for further optimizing TCM-based strategies for NP prevention and treatment and to delineate future directions for clinical translation of related research achievements and targeted drug development.

[Keywords] endoplasmic reticulum stress; neuropathic pain; research progress; traditional Chinese medicine; mechanism

神经病理性疼痛(NP)是由躯体感觉系统发生损伤、病变或功能紊乱引发的一类复杂慢性疼痛综合征,临床表现以烧灼痛、刺痛、电击痛、麻木痛为主,常伴随痛觉过敏、感觉异常等症状,严重影响患者睡眠质量与日常生活能力^[1-2]。流行病学调查数据显示,NP在全球普通人群中的患病率为7%~13%,且受人口老龄化加剧、慢性病并发症增多等因素影响,患病率呈持续上升趋势,已成为亟待解决的公共卫生问题^[3]。NP的病理生理机制复杂,其核心在于疼痛传导通路的敏化过程,其中由外周伤害性信号异常传入所触发的中枢敏化是导致疼痛信号被放大、疼痛状态持续迁延并慢性化的关键病理环节^[4]。近年来,随着基础医学研究的深入,内质网稳态失衡引发的内质网应激(ERS),被证实是参与NP发生发展的重要分子机制^[5]。ERS通过破坏神经元内蛋白质折叠稳态、诱导神经胶质细胞活化进而加剧神经炎症反应、促进细胞凋亡、调节细胞自噬等多种途径,驱动中枢敏化,最终推动NP的病理进程^[6]。基于这一机制,靶向调控ERS信号通路,恢复内质网功能稳态,已成为NP临床干预与药物研发的潜在重要策略。

ERS涉及蛋白激酶RNA样内质网激酶(PERK)、肌醇的跨膜激酶/核酸内切酶1 α (IRE1 α)及激活转录因子6(ATF6)等多条信号通路的动态网络,其失衡具有复杂性与系统性,单一靶点抑制剂往往难以实现全面调控^[7]。中医药以其“多成分、多靶点、多通路”的协同作用特征,在调控ERS方面展现出独特优势:①双向调节:既可阻断ERS的过度激活及其下游促凋亡通路[如下调葡萄糖调节蛋白78(GRP78)、C/EBP同源蛋白(CHOP)及胱天蛋白酶(Caspase)-12等介导的凋亡通路],又能增强未折叠蛋白反应(UPR)的适应性保护功能[如促进IRE1 α /X盒结合蛋白1(XBP1)自噬信号通路],恢复内质网稳态^[8];②多靶点协同:中药活性成分及复方可同时作用于PERK/激活转录因子4(ATF4)/CHOP凋亡信号通路、IRE1 α /XBP1自噬信号通路及ATF6伴侣分子信号通路,阻断“凋亡/炎症/自噬失调”级联反应^[9];③整体调节:中医“辨证论治”指导下的个体化干预,可针对NP不同证型(如气滞血瘀、痰瘀阻络)选择相应的活血化瘀、化痰通络等治法,体现了“病证结合”的精准调控理念^[10]。基于此,本文系统综述中药活性成分、复方及中医外治法通过调控ERS网络干预NP的作用机制研究进展,重点分析不同干预手段对PERK、IRE1 α 、ATF6共3条信号通路的调控规律及其与细胞凋亡、炎症、自噬等生物

学表型的关联,揭示中医药“多靶点、多通路”协同调控ERS的科学内涵。为NP的中医药防治提供更具深度和可转化性的理论依据,也为新型干预靶点的挖掘与临床策略的优化提供思路。

1 ERS概述

内质网是维持细胞内稳态的关键细胞器,主要参与细胞内蛋白质的合成、折叠、修饰^[11]。内质网具有高敏感性,当细胞受到缺氧、氧化应激、钙离子失衡或代谢紊乱等病理刺激时,其腔内未折叠或错误折叠蛋白积聚引发ERS,为应对ERS,细胞启动一个适应性保护反应即UPR,UPR是ERS的核心分子机制。在轻度、短暂的ERS下,UPR通过增强分子伴侣表达、抑制全局翻译、加速错误蛋白降解恢复稳态。当ERS严重、持续存在时,UPR则转向促凋亡,激活Caspases及CHOP等因子,诱发细胞凋亡^[12]。UPR由PERK、IRE1 α 及ATF6共3种内质网跨膜传感器介导。正常情况下,以上3个传感器与GRP78/免疫球蛋白重链结合蛋白(BiP)结合而处于失活状态。但在病理状态下,GRP78/BiP会与未折叠蛋白结合,从传感器上解离,触发启动下游的PERK、ATF6和IRE1信号通路^[13]。

1.1 PERK信号通路 PERK是内质网跨膜传感器之一,当内质网腔内未折叠蛋白积聚,GRP78/BiP从PERK上解离导致PERK发生同源二聚化及自身磷酸化。激活后的PERK磷酸化真核翻译起始因子2 α (eIF2 α),抑制整体蛋白质合成,促进ATF4翻译。ATF4激活下游CHOP信号通路,下调B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)、促进氧化应激、炎症反应诱导细胞凋亡^[14]。

1.2 IRE1 α 信号通路 IRE1 α 是内质网重要的I型跨膜传感器,具有丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶与位点特异性核酸内切酶的双重活性。ERS时,GRP78/BiP从IRE1 α 上解离,触发IRE1 α 发生同源二聚化及反式自身磷酸化,激活的IRE1 α 剪切XBP1的mRNA,生成具有活性的转录因子剪切型X盒结合蛋白1(XBP1s),上调分子伴侣和降解相关基因,增强内质网修复能力。此外,IRE1 α 通过招募肿瘤坏死因子受体相关因子2(TRAF2)激活c-Jun氨基末端激酶(JNK)和Caspase-12进而促进炎症因子表达,驱动Caspase-12蛋白表达升高,同时抑制Bcl-2表达,介导炎症反应与细胞凋亡^[15]。

1.3 ATF6信号通路 ATF6是内质网关键的II型跨膜传感器,在ERS条件下,GRP78/BiP从其腔内侧解离,促使ATF6转运至高尔基体并被剪切,释放出胞质内的活性片段。该片段

入核后,直接上调GRP78等伴侣分子转录,以增强内质网的蛋白质折叠能力。在严重应激下,ATF6也可能通过调控CHOP等因子间接参与促凋亡。CHOP作为ERS的核心促凋亡因子,其作用主要通过下调Bcl-2等抗凋亡蛋白及促进细胞内氧化应激等机制实现,最终驱动细胞凋亡^[16]。

2 ERS与NP相关性的作用研究

2.1 ERS介导细胞凋亡 ERS诱发的细胞凋亡是NP发生的核心细胞事件^[17]。ERS主要通过激活PERK与IRE1 α 信号通路,诱导细胞凋亡导致感觉神经元及脊髓内关键抑制性神经元丢失,破坏疼痛传导稳态^[18]。持续或强烈的ERS状态下,内质网激酶PERK被激活,磷酸化eIF2 α 抑制蛋白质合成,同时激活ATF4翻译,ATF4进入细胞核后上调CHOP的表达^[19-20]。CHOP作为转录因子,通过调控凋亡相关靶基因表达,上调促凋亡蛋白Bcl-2相互作用细胞死亡介质(Bim)、并下调Bcl-2,打破氧化还原平衡加剧氧化损伤,导致神经元DNA断裂及细胞结构崩解^[21]。此外,持续性ERS还可通过IRE1 α 信号通路促进细胞凋亡。活化的IRE1 α 不仅能通过招募肿瘤坏死因子受体相关因子2激活JNK等促凋亡激酶,更重要的是,其能直接介导内质网膜锚定蛋白Caspase-12的激活。Caspase-12是ERS的特异性凋亡启动子直接切割下游效应子Caspase-3绕过线粒体凋亡信号通路,诱发快速细胞死亡^[22]。Caspase-12还能切割并激活促凋亡蛋白Bcl-2相关X蛋白(Bax),促进其向线粒体转位,导致线粒体外膜通透性增加、细胞色素C(CytC)释放,放大线粒体损伤,加速神经元死亡^[23]。由此可见,ERS通过PERK/CHOP与IRE1 α /Caspase-12信号通路,在转录水平和蛋白酶水平协同作用,推动神经元走向凋亡。这种细胞死亡特异性地削减了疼痛信号通路中的抑制性神经元,并损伤初级感觉神经元,导致神经环路失调与疼痛信号放大,奠定了NP发生与慢性化的基础。

2.2 ERS介导炎症反应 炎症反应是机体应对有害刺激的复杂生理病理过程,在神经系统中,其异常活化是推动NP发生发展的关键环节^[24]。该过程主要由神经胶质细胞介导,尤其是小胶质细胞向M1促炎表型极化^[25]。活化的M1小胶质细胞上调表面Toll样受体4(TLR4)表达,促进肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 和IL-6等促炎因子释放,加剧疼痛^[26]。核转录因子- κ B(NF- κ B)是调控小胶质细胞活化的核心信号通路。PERK信号通路对小胶质细胞活化发挥重要作用^[27],PERK可通过直接磷酸化激活NF- κ B信号通路,驱动小胶质细胞M1极化及IL-1 β 等因子的释放,增强神经炎症与疼痛敏感性^[28]。ERS亦可引发钙稳态失衡或未折叠蛋白积累,促使NF- κ B抑制蛋白磷酸化并启动促炎基因表达^[29]。此外,ERS激活PERK后,可诱导内质网驻留蛋白干扰素基因刺激因子转位至胞质,募集并TANK结合激酶1(TBK1)磷酸化干扰素调节因子3(p-IRF3),促进神经元释放 β 干扰素(IFN- β)。IFN- β 与邻近小胶质细胞表面的IFN- α/β 受体结合后,激活信号传导及转录激活蛋白1信号通路,驱动小胶质细胞转变为M1促炎表型,最终通过炎症级联反应加剧NP的病理过程^[30]。

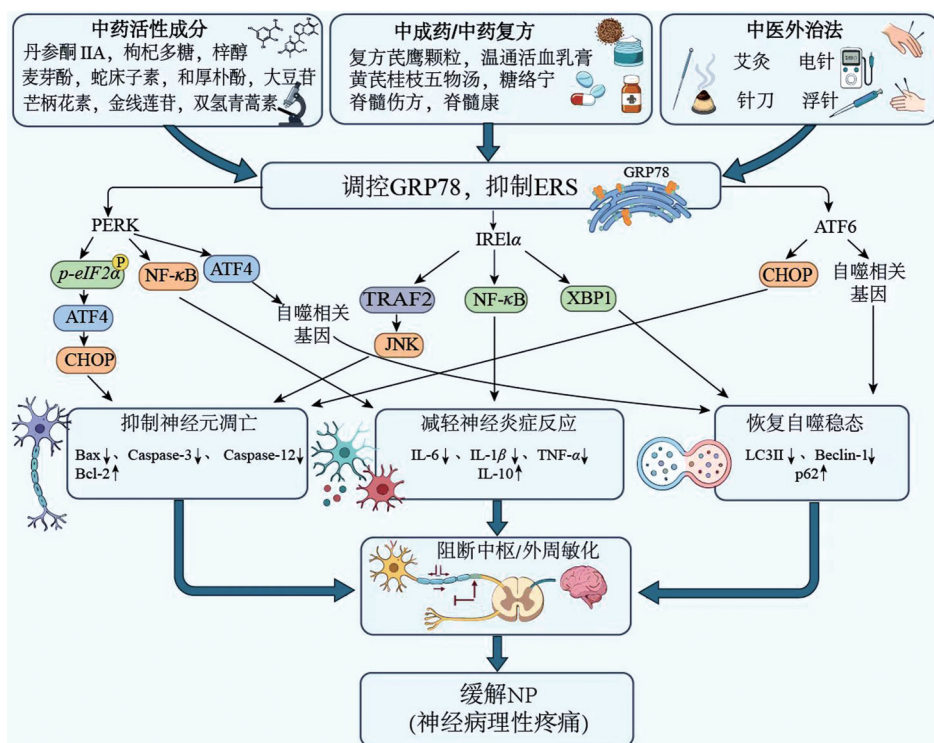
2.3 ERS诱导自噬 功能紊乱自噬是一种溶酶体介导的自我降解过程,通过靶向清除胞内受损的蛋白质聚集体及老化细

胞器,维持细胞内环境稳态^[31]。持续存在的ERS可导致自噬功能紊乱,加剧神经元损伤和疼痛敏化。研究表明,ERS可通过多条信号通路调控自噬活动,在PERK信号通路中,其下游效应分子ATF4通过调控自噬相关基因5(ATG5)和微管相关蛋白1轻链3 II(LC3 II)等关键自噬基因的表达,影响自噬水平,参与神经细胞命运调控^[32]。同时,ATF6信号通路通过激活自噬相关转录因子参与该过程^[33],而IRE1 α 则通过剪接XBP1 mRNA形成具有转录活性的XBP1s,直接介导ATG5和LC3 II的转录^[34]。此外,ERS引发的内质网钙释放可激活钙调蛋白依赖性激酶等下游分子,促进自噬体组装^[35]。这些信号通路共同构成ERS调控自噬的复杂网络,在NP中通过影响神经元自噬平衡,参与疼痛信号的产生与维持。综上,ERS通过3条核心途径推动NP,一是激活PERK/CHOP与IRE1 α /Caspase-12信号通路诱导神经元凋亡,破坏抑制性神经元;二是通过PERK/NF- κ B及IRE1 α /IFN- β 信号驱动小胶质细胞M1极化,释放促炎因子;三是扰乱自噬相关基因表达,抑制自噬清除功能,三者协同破坏神经稳态,导致疼痛持续。中医药调控ERS防治NP的具体机制见图1。

3 中医药调控ERS缓解NP

中医学将NP归属于“痹证”“血痹”等范畴,其核心病机概括为“不通则痛”与“不荣则痛”。临床辨证中,NP表现出的刺痛、电击痛多由于“气滞血瘀”,系脉络瘀阻、气血运行不畅而致“不通则痛”,麻木、烧灼痛则多归于“痰瘀阻络”,属络脉痹阻、营卫失于濡养而致“不荣则痛”,若病程迁延、缠绵难愈,则往往累及肝肾,呈现“肝肾亏虚、筋脉失养”之态。针对特定原发病,如糖尿病周围神经病变(DPN)常归为“消渴痹证”,带状疱疹后遗神经痛可归为“蛇丹痛”。从现代分子病理学审视,ERS的异常激活及其触发的凋亡与炎症级联反应,实质上是中医“络脉瘀阻”与“气血不荣”的生物学表征。基于此,中医药通过活血化瘀、化痰通络、滋补肝肾等疗法,实现对ERS网络的多靶点整合调控,深刻体现了“病证结合”的诊疗内涵。

3.1 中药活性成分调控ERS缓解NP NP的发生与ERS过度激活密切相关。ERS通过PERK、IRE1 α 等信号通路诱发神经细胞凋亡与炎症反应,加重神经损伤。近年来研究显示,多种中药活性成分可通过调控ERS信号通路发挥治疗作用。丹参味苦、微寒,归心、心包、肝经,具有活血祛瘀、通经止痛的功效。丹参酮II_A是从丹参中提取得到的脂溶性二萜醌类核心活性单体,具有抗炎抗氧化作用^[36]。现代药理研究表明,丹参酮II_A可通过抑制脊髓背角过度的ERS下调DPN大鼠脊髓背角中磷酸化(p)-PERK、p-肌醇依赖酶1(IRE1)、GRP78、ATF6及XBP1s等分子表达,逆转ERS介导的脊髓背角抑制性中间神经环路去抑制,从而缓解NP相关模型大鼠的机械性痛觉过敏与热痛觉过敏^[37]。枸杞子味甘、性平,归肝、肾经,可用于治疗肝肾亏虚型痹症。枸杞多糖是枸杞子的主要活性成分之一,具有抗炎、抗氧化、修复神经损伤等作用^[38]。研究表明枸杞多糖可抑制ERS的PERK/CHOP信号通路活性,下调GRP78、CHOP、Bax表达,上调Bcl-2表达水平。通过减少ERS介导的神经元凋亡,从而改善坐骨神经脱髓鞘损伤及施万细胞空泡变性,发挥对受损周围神经的结构保护作用^[39]。



注:Beclin-1.自噬关键分子酵母 Atg6同系物;p62.泛素结合蛋白 p62

图1 中医药调控ERS防治NP的机制

Fig. 1 Mechanisms of traditional Chinese medicine in prevention and treatment of NP via modulation of ERS

红参味甘、微苦,性温,归脾、肺、心、肾经,可用于治疗气血两亏的痹症。麦芽酚是红参提取物的非皂苷成分,具有抗氧化与抗炎的作用^[40]。研究证实麦芽酚可有效抑制 PERK/eIF2 α /CHOP 信号通路,调控 GRP78、CHOP、p-PERK、p-eIF2 α 及 Bax/Bcl-2 蛋白表达,减少施万细胞凋亡,改善 DPN 大鼠神经功能^[41]。其体外细胞实验研究显示,在高葡萄糖/棕榈酸(HG/PA)联合诱导的大鼠施万细胞系 RSC96 损伤模型中,麦芽酚可提高施万细胞活力,上调神经生长因子(NGF)、神经突蛋白 1(Nrn1)等神经营养因子的表达,下调神经元特异性烯醇化酶水平,减少细胞内活性氧(ROS)蓄积与脂质过氧化产物丙二醛(MDA)生成,抑制氧化应激介导的神经损伤。地黄味甘,性寒或微温,主入心、肝、肾经,具有清热生津、滋阴养血的功效。现代药理学研究表明梓醇是地黄主要的活性成分之一,具有抗炎抗氧化、修复损伤神经等作用^[42]。HUANG 等^[43]研究发现梓醇可抑制 CHOP、GRP78 表达,上调神经元核抗原(NeuN)、生长相关蛋白 43(GAP-43)及微管相关蛋白 2(MAP-2)表达,减少脊髓前角神经元凋亡,减轻脊髓损伤(SCI)大鼠模型神经损伤。其体外实验进一步证明,在过氧化氢(H₂O₂)诱导的 PC12 细胞氧化损伤模型中,梓醇预处理可浓度依赖性抑制 GRP78、CHOP、Caspase-12、Caspase-3 等 ERS 相关凋亡分子表达,减少细胞凋亡。在毒胡萝卜素(TG)诱导的 ERS 特异性模型中,梓醇可拮抗 ERS 介导的细胞迁移抑制,其效应与经典 ERS 抑制剂 4-苯基丁酸相当,表明梓醇通过抑制 ERS 过度激活,发挥抗凋亡、促神经修复作用。蛇床子味辛、苦,性温,归肾经,有温肾壮阳、燥湿祛风之效,可用于治疗

风寒湿痹。蛇床子素是蛇床子的香豆素类活性成分,具有抗炎、止痛等药理学作用^[44]。邹德峰等^[45]研究发现,其在 SCI 模型中可显著下调脊髓组织 GRP78、CHOP 及 Caspase-12 表达,抑制 ERS 介导的细胞凋亡,减少损伤区神经元丢失,改善模型动物后肢运动功能。厚朴味苦、辛,性温,归脾、胃、肺、大肠经,具有行气消积、燥湿除满之效。和厚朴酚是厚朴的多酚类木脂素活性成分,具有抗炎抗氧化、镇痛等作用^[46]。TAN 等^[47]研究发现,在 SCI 大鼠模型中其可通过调节 ER 与线粒体交互作用,降低 SCI 大鼠模型 Caspase-12、Caspase-3、CytC 表达,通过抑制少突胶质细胞凋亡,进而改善下肢传导功能。葛根味甘、辛,性凉,归脾、胃经,具有解肌退热、生津止渴、升阳止泻之效。大豆苷是葛根中的异黄酮类活性成分,具有抗氧化、抗炎及抑制 ERS 的作用。刘娅妮等^[48]通过 TG 诱导的内皮细胞 ERS 模型与 SCI 大鼠模型发现,大豆苷可下调 GRP78、ATF6、XBP1、ATF4 及 CHOP 等 ERS 相关蛋白,提高内皮细胞连接蛋白表达,保护血脊髓屏障完整性,减轻脊髓继发性损伤,改善后肢运动功能及感觉运动能力。表明大豆苷通过抑制 ERS 保护血脊髓屏障,促进神经功能恢复。芒柄花素是中药黄芪中的异黄酮类活性成分。黄芪味甘,性微温,归脾、肺经,具有补气固表、利尿托毒、敛疮生肌之效。现代药理学研究表明,芒柄花素具有抗炎、抗氧化、神经保护等作用。张亚运等^[49]研究发现,在慢性脊髓压迫(CSM)大鼠模型中,芒柄花素可下调脊髓组织中 ERS 相关蛋白 p-PERK、p-eIF2 α 、CHOP 及 ATF6 的表达,同时下调促凋亡蛋白 Bax、上调抗凋亡蛋白 Bcl-2,从而减少损伤区神经元丢失,改善模型大鼠的后肢运动功能。该

研究表明, 芒柄花素可通过抑制 PERK/eIF2 α /CHOP 凋亡信号通路及 ATF6 信号通路, 阻断 ERS 介导的细胞凋亡, 从而发挥神经保护与镇痛作用。金线莲味甘, 性平, 归肺、肝、肾、膀胱经, 具清热凉血、除湿解毒之效。现代药理学研究发现金线莲苷是金线莲的天然糖苷类成分, 具有抗炎、镇痛、清热的作用。WANG 等^[50]通过脊髓神经结扎 (SNL) 及脂多糖 (LPS) 诱导 BV-2 小胶质细胞、H₂O₂ 诱导 PC12 细胞模型发现, 金线莲苷可下调 ERS 关键蛋白 GRP78、ATF6、XBP1s、p-PERK、内质网钙 ATP 酶 (SERCA) 及促凋亡蛋白 Bax 的表达, 降低促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平, 上调抗炎因子 IL-10, 减轻神经炎症与细胞凋亡, 从而缓解模型动物的痛觉过敏。表明金线莲苷通过抑制 ERS 及炎症反应发挥神经保护作用。青蒿味苦、辛, 性寒, 归肝、胆经。双氢青蒿素是青蒿素的重要衍生成分, 具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤的作用。罗琼等^[51]研究发现, 在乙型肝炎病毒 NS1 蛋白诱导的 NP 小鼠模型中, 双氢青蒿素联合七氟醚治疗可阻断 PERK/CHOP 信号通路的过度激活, 降低脑组织中 PERK、CHOP 蛋白表达, 减轻氧化应激损伤缓解机械痛觉过敏和热痛觉过敏。表明双氢青蒿素联合七氟醚通过抑制 PERK/CHOP 信号通路发挥神经保护作用。综上所述, 中药活性成分在发挥现代微观药理作用的同时, 高度契合了其在传统中医理论中辨证论治的基础。他们可通过抑制 ERS 核心信号通路, 减少神经细胞凋亡、抑制炎症反应修复受损神经结构与功能, 有效干预 NP 发生发展。中药活性成分通过调控 ERS 缓解 NP 具体见增强出版附加材料^[37-51]。

3.2 中成药及中药复方调控 ERS 缓解 NP 复方芪鹰颗粒由黄芪、黄精、鹰嘴豆、丹参、蝉蜕 5 种中药组成, 具有养阴益气、祛瘀祛痰之效^[52]。陈臣等^[53]研究显示复方芪鹰颗粒可降低 DPN 大鼠坐骨神经中 GRP78、ATF4、CHOP、Caspase-3 表达, 上调核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 水平减轻神经纤维轴索变性及神经内膜增生, 减少外周神经凋亡。表明复方芪鹰颗粒通过抑制 PERK/ATF4/CHOP 信号通路治疗 DPN 引发的神经性疼痛。胡燕等^[54]进一步在 DPN 大鼠及高糖诱导 RSC96 施万细胞模型中证实, 复方芪鹰颗粒可抑制 PERK 磷酸化, 下调 ATF4、CHOP、Bax 表达, 上调胰岛素样生长因子 1 (IGF-1), 降低 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平, 抑制线粒体途径凋亡及神经炎症。表明复方芪鹰颗粒可通过抑制 PERK 信号通路相关 ERS 及炎症反应, 发挥神经保护作用。温通活血乳膏是由川芎、红花、桂枝、细辛、白芷、地龙及辣椒片组成的外用中药制剂, 具有温经活血、散瘀消肿之效。严琦等^[55]研究发现, 温通活血乳膏能够有效抑制 UPR 3 种跨膜传感蛋白 PERK、IRE1、ATF6 及 ERS 标志物 GRP78 的异常表达。体内外实验证实, 该方通过阻断 UPR/GRP78/IL-6 信号通路的过度激活, 下调下游促凋亡蛋白 CHOP 和促炎因子 IL-6 的水平, 从而减轻高糖微环境下的神经炎症与施万细胞凋亡, 缓解 DPN 模型大鼠的热痛觉过敏等 NP 症状。在此基础上, 刘珊珊等^[56]进一步聚焦于 GRP78/PERK 信号通路, 精准阐明了该方抗凋亡的分子机制。研究发现温通活血乳膏可下调 DPN 大鼠坐骨神经及高糖诱导施万细胞内 GRP78、PERK、CHOP 及促凋亡蛋白 Bax 的 mRNA 及蛋白表达, 并上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达。多靶点协同调控有

效抑制了施万细胞的凋亡, 保护了周围神经髓鞘结构的完整性, 从而改善神经传导功能。黄芪桂枝五物汤由黄芪、桂枝、赤芍加女贞子、水蛭、鸡血藤组成, 具有益气养阴、解毒通络之效。肖凡等^[57]研究发现, 黄芪桂枝五物汤可抑制 IRE1 α 信号通路, 通过下调 DPN 大鼠 IRE1 α 表达以减少神经细胞凋亡, 下调 JNK 及 p-JNK 以缓解神经组织炎症损伤, 改善 DPN 小鼠舔足、鼠尾热痛敏化等 NP 相关症状。此外, 张岩等^[58]进一步采用黄芪桂枝五物汤加减方干预 DPN 大鼠, 发现其可通过下调坐骨神经 p-IRE1 α 、CHOP、IRE1 α 蛋白和 mRNA 的表达, 改善 DPN 大鼠坐骨神经髓鞘肿胀、规则紊乱、修复神经损伤、减少细胞凋亡缓解 NP。糖络宁由黄芪、丹参、川牛膝、鸡血藤、狗脊、赤芍、木瓜、延胡索组成, 具有补肾壮骨、舒筋活络之效^[59]。YANG 等^[60]通过体内实验发现糖络宁可上调 DPN 大鼠坐骨神经中磷酸化 PERK 及其下游 Nrf2 的表达, 促进下游抗氧化酶的释放, 上调分子伴侣 GRP78 增强内质网的适应性保护能力。同时下调促凋亡蛋白 CHOP、Bax、Caspase-3 的表达, 上调抗凋亡蛋白 Bcl-2, 从而阻断 ERS 介导的细胞凋亡途径。其体外实验采用高糖诱导 RSC96 施万细胞建立 DPN 细胞模型进一步证实, 糖络宁含药血清可降低细胞内 ROS 积累, 恢复线粒体膜电位, 降低细胞凋亡率。表明糖络宁可通过激活 PERK/Nrf2 信号通路, 增强抗氧化防御能力, 抑制 ERS 诱导的细胞凋亡, 从而保护施万细胞功能, 改善 DPN 相关 NP 症状。脊髓伤方由黄芪、当归尾、地龙、赤芍、川芎、桃仁、红花、血竭、丹参、牛膝、大黄、炙甘草组成, 具有补气、活血、通络之效。刘春志等^[61]研究表明脊髓伤方可抑制 PERK/eIF2 α /CHOP 信号通路, 下调 PERK、eIF2 α 、ATF4、CHOP 表达, 阻断 ERS 介导减少脊髓神经元死亡, 通过保护脊髓组织完整性, 进而改善脊髓压迫神经引发的麻木、疼痛等 NP 相关症状。脊髓康由生黄芪、当归、丹参、水蛭等 16 味中药组成, 具有调气和血、祛瘀通络之效。通过 TG 诱导神经元样 PC12 细胞建立 ERS 模型, 研究发现脊髓康能上调 IRE1 及 XBP1 的蛋白与 mRNA 表达水平, 同时下调 GRP78、CHOP 的表达, 降低细胞早晚期凋亡率, 恢复细胞增殖活性, 并改善内质网超微结构损伤。表明脊髓康可通过促进 IRE1/XBP1 信号通路的活化, 增强 UPR 的适应性保护功能, 从而减轻 ERS 介导的神经元损伤^[62]。综上, 中成药及中药复方可通过调控 ERS 信号通路, 阻断神经元与施万细胞凋亡及神经炎症, 改善疼痛症状与神经功能缓解 NP, 具体见增强出版附加材料^[53-62]。

3.3 中医外治法调控 ERS 缓解 NP

3.3.1 艾灸疗法 灸法是通过燃烧艾绒或其他药物产生温热刺激作用于人体特定穴位, 借助其温热效应、药性渗透与光辐射作用, 激发经络之气, 具有散寒止痛、活血化瘀的功效^[63]。张熙等^[64]研究证实, 在神经根型颈椎病 (CSR) 大鼠模型中, 温和灸刺激大椎穴可下调 ERS 关键蛋白 GRP78、Caspase-12 及 CHOP 的表达、增加自噬小体数量, 改善细胞超微结构, 这提示温和灸可通过抑制 ERS 介导的神经细胞凋亡、激活神经细胞自噬发挥保护神经结构完整性的作用, 从而改善 CSR 大鼠模型的步态障碍缓解 NP。同时, 林媛媛等^[65]通过麦粒灸干预 CSR 大鼠后发现 Beclin-1 及其 mRNA 表达上调, ERS 标志

蛋白GRP78表达下降,电镜下可见麦粒灸组神经细胞内的自噬小体数量增多,细胞结构更完整,提示麦粒灸可抑制过度的ERS并上调自噬水平,减轻细胞损伤发挥镇痛作用。此外,有研究发现麦粒灸可抑制CSR大鼠模型中脊髓与神经组织细胞中自噬底物p62蛋白表达量,增加自噬小体数量,下调ERS介导的凋亡关键蛋白CHOP、Caspase-12表达。表明麦粒灸可有效激活并调控细胞自噬过程,提高大鼠痛阈值及改善步态障碍缓解NP相关症状^[66]。综合上述研究,不同形式的艾灸疗法均可通过有效激活保护性自噬,抑制过度ERS及其下游凋亡信号通路,减轻神经细胞损伤,发挥其镇痛与神经修复作用。

3.3.2 电针疗法 电针作为中医针刺疗法与现代电生理技术深度融合的治疗手段,在传统针刺得气的基础上,将特定参数的低频脉冲电流通过针体传导至人体穴位及深层经络组织,实现针刺刺激与电生理调节协同作用。目前,电针干预慢性疼痛的疗效已得到大量基础实验与临床研究的广泛证实^[67]。尹洪娜等^[68-69]通过电针SCI大鼠模型夹脊穴发现,电针可抑制ERS介导的细胞凋亡,下调脊神经细胞内ERS相关因子CHOP、Caspase-12蛋白和mRNA的表达水平,抑制细胞凋亡,减轻继发性脊髓损伤,从而促进神经功能的修复。代攀等^[70]的研究进一步证实电针夹脊穴可下调GRP78、Caspase-12、CHOP及p62表达,上调自噬标志蛋白LC3 II水平,减轻ERS介导的细胞凋亡并激活自噬,改善小鼠后肢体运动功能评分,促进SCI后神经运动功能恢复。此外,MA等^[71]针对慢性缩窄性损伤(CCI)大鼠模型的研究揭示,电针足三里、昆仑穴电针治疗可直接抑制前扣带回皮质中BiP的过度表达,阻断ERS起始触发。同时降低IRE1 α 磷酸化水平,切断ERS信号放大抑制神经细胞凋亡,抑制疼痛信号的放大使大鼠机械痛阈升高、冷痛敏减轻,从而发挥镇痛作用。潘鸿等^[72]对DPN大鼠模型施以“调脏通络”电针干预,能够显著改善其神经功能,提高大鼠热痛阈、胫神经运动与感觉传导速度。减轻坐骨神经髓鞘板层的疏松与分离,下调坐骨神经细胞中ERS标志蛋白GRP78表达,并降低神经细胞的凋亡率。表明“调脏通络”电针可通过抑制过度的ERS及其介导的细胞凋亡信号通路有效缓解NP。

3.3.3 针刀疗法 针刀疗法是一种将传统针刺与现代微创松解技术相结合的治疗方法。其使用特制针具,在病变部位同步完成针刺刺激与微观切割,能直接松解软组织粘连、缓解筋膜张力,并调节局部炎症反应,从而有效缓解疼痛、改善运动功能^[73]。蒋强等^[74]在腰椎间盘突出症(LDH)神经根炎症白兔模型中发现,针刀可通过调控线粒体/内质网交互应激下调GRP78、CHOP的表达,减轻白兔模型的下肢放射痛及神经根炎症反应,降低背根神经节细胞凋亡率、细胞内钙离子水平、ROS含量及NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎性小体表达,阻断ERS介导的痛觉信号放大与炎症恶性循环,实现镇痛效果。此外,CHIU等^[75]采用“临床/基础”转化研究策略,系统评价了浮针治疗NP的疗效与机制。临床研究发现经1~2周浮针治疗后,伴有NP的膝骨关节炎患者的疼痛视觉模拟评分降低,Lequesne指数、步行速度及关节活动度亦有改善。机制研究进一步揭示,在CCI大鼠模型中,浮针治疗可下调坐骨神经及

背根神经节中ERS关键蛋白GRP78、p-IRE1 α 、ATF6、p-PERK、ATF4的表达,减少神经细胞凋亡,降低促炎因子IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平及巨噬细胞浸润以改善神经炎症。通过减轻施万细胞内质网空泡化、轴突肿胀及髓鞘结构异常,从而缓解模型动物的机械性痛觉过敏,促进坐骨神经传导功能与运动功能的恢复。综上,中医外治法能够显著下调ERS关键蛋白GRP78、CHOP、Caspase-12的表达,抑制ERS介导的细胞凋亡,同时调节自噬活性、减轻神经炎症、改善神经超微结构,从而促进神经修复与功能恢复,最终发挥镇痛作用,具体见增强出版附加材料^[53-62]。

4 结语与展望

NP是一种机制复杂的慢性疼痛,与ERS的异常激活密切相关。ERS通过PERK、IRE1 α 、ATF6 3条核心信号通路,介导神经元凋亡、神经炎症反应及自噬失调构成NP发生的分子机制。中医药以“气血失调、经络阻滞”为病机,凭借整体调节、多靶点干预,在NP治疗中展现出独特价值。研究证实,中药活性成分、复方制剂及中医外治法均可通过调控ERS信号通路,下调GRP78、CHOP、Caspase等蛋白表达,上调抗凋亡因子及抗氧化信号通路活性,从而抑制神经炎症、减少细胞凋亡、修复神经损伤,为NP治疗提供丰富的生物学依据和实践方案。然而,当前研究仍存在证据层级偏低、机制解析表浅、临床转化不足等问题。未来应从基础研究、临床研究、转化研究3个层面协同推进。

基础研究层面,多数研究仅证实中医药干预可下调ERS关键蛋白GRP78、CHOP等表达,但对于PERK、IRE1 α 、ATF6 3条信号通路是全面抑制还是选择性调控,尚未形成清晰结论。后续研究应借助细胞类型特异性基因敲除动物模型(如条件性敲除神经元或胶质细胞中的PERK、IRE1 α 基因),结合单细胞测序、空间转录组学、活体钙成像等前沿技术,精准解析中药活性成分、中药复方、中医外治法等干预手段对特定神经元亚群或胶质细胞中UPR信号通路的调控规律。

临床研究层面,中医药调控ERS治疗NP的证据几乎全部来源于细胞与动物等基础研究,缺乏高质量的临床研究。建议未来开展多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验,例如:以DPN所致NP患者为对象,随机分为中药复方(如黄芪桂枝五物汤加减)组、阳性对照(普瑞巴林)组和安慰剂组,每组不少于60例,治疗周期12周。除视觉模拟评分和神经病理性疼痛症状量表外,应动态监测患者血清中XBP1s、GRP78、CHOP等ERS循环标志物水平及中医证候积分。此外,为评估中医药干预在真实临床环境下的长期有效性和安全性,建议同步开展真实世界队列研究,收集患者报告结局和生活质量数据。通过上述随机对照试验与真实世界研究的相互补充,初步建立“中医证型/ERS标志物/临床疗效”的关联模型,为NP的精准辨证和个体化治疗提供客观依据。

转化研究层面,中医药与西药联合应用的研究较少。部分西药(如普瑞巴林、阿米替林)虽可缓解NP但存在头晕、嗜睡等不良反应,因此,建议开展中西医协同干预的探索性研究,充分发挥中医药在减轻神经炎症、促进神经修复方面的优势,以期实现“增效减毒”的协同效应。例如:采用随机对照设

计,比较电针联合低剂量普瑞巴林与常规剂量普瑞巴林单用对NP患者的疗效及不良反应发生率。同时,建立临床/基础反馈平台,将临床血清样本中的ERS标志物变化反馈至基础研究,验证药物作用靶点,形成“临床发现问题/基础揭示机制/临床验证疗效”的双向转化链条。此外应注重中药复方的标准化和质量控制,明确活性成分谱,为复方制剂的临床推广和新药研发奠定基础。同时,鼓励开发便携式电针设备、标准化艾灸装置等适宜技术,提高中医外治法的可及性和可重复性。

综上所述,ERS是NP防治的重要靶点,中医药调控ERS具有“双向调节、多靶点协同、整体调节”的独特优势。未来需在基础研究中深耕分子机制,在临床研究中积累循证证据,在转化研究中探索中西医协同模式。通过多学科、多技术手段的交叉融合,阐明中医药“从ERS调控到神经保护”的科学内涵,为NP患者提供更安全、有效的治疗方案。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] PAN J, LIN H, FENG J, et al. Data-independent acquisition-based quantitative proteomic analysis of the effects of environmental enrichment on the dorsal roots of mice with neuropathic pain induced by chronic sciatic nerve constriction injury [J]. *Neuropharmacology*, 2025, 275: 110481.
- [2] FINNERUP N B, KUNER R, JENSEN T S. Neuropathic pain: From mechanisms to treatment [J]. *Physiol Rev*, 2020, 101(1): 259-301.
- [3] CHANG L, OK Z, YU L. Protein kinases as mediators for miRNA modulation of neuropathic pain [J]. *Cells*, 2025, 14(8): 577.
- [4] SHI W G, YAO Y, LIANG Y J, et al. Activation of TGR5 in the injured nerve site according to a prevention protocol mitigates partial sciatic nerve ligation-induced neuropathic pain by alleviating neuroinflammation [J]. *Pain*, 2025, 166(6): 1296-1313.
- [5] LI H, KELLEY J, YE Y. Redox imbalance and oxidative stress in the intervertebral disc: The effect of mechanical stress and cigarette smoking on ER stress and mitochondrial dysfunction [J]. *Cells*, 2025, 14(8): 613.
- [6] KHANGURA R K, SHARMA J, BALI A, et al. An integrated review on new targets in the treatment of neuropathic pain [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2019, 23(1): 1.
- [7] ZHANG J, CHEN Y, CHEN B, et al. The dual effect of endoplasmic reticulum stress in digestive system tumors and intervention of Chinese botanical drug extracts: A review [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1339146.
- [8] 姜月, 延李科, 王颖, 等. 葛根芩连汤缓解肝内质网应激改善体内外糖代谢的效应机制 [J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(20): 5565-5575.
- JIANG Y, YAN L K, WANG Y, et al. Mechanism of Gegen Qinlian decoction in alleviating hepatic endoplasmic reticulum stress to improve glucose metabolism *in vivo* and *in vitro* [J]. *China J Chin Mater Med*, 2023, 48(20): 5565-5575.

- [9] AO L, CHEN Z, YIN J, et al. Chinese herbal medicine and active ingredients for diabetic cardiomyopathy: Molecular mechanisms regulating endoplasmic reticulum stress [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1290023.
- [10] LI C, WANG W, JI Q, et al. Prevalence of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and diabetic peripheral neuropathy: A nationwide cross-sectional study in mainland China [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2023, 198: 110602.
- [11] LIU T, JI X, ZANG H, et al. Endoplasmic reticulum stress: The underlying mechanism of chronic pain [J]. *Neurobiol Dis*, 2024, 202: 106697.
- [12] SAHOO D K, WONG D, PAITAL B, et al. Role of endoplasmic reticulum stress-associated genes in septic neonatal foals [J]. *Antioxidants*, 2025, 14(8): 1024.
- [13] MUEHLEBACH M E, HOLSTEIN S A. The role of the unfolded protein response pathway in bone homeostasis and potential therapeutic target in cancer-associated bone disease [J]. *Bone Res*, 2025, 13(1): 76.
- [14] WENG Z, REN X, LIN W, et al. RCN1 downregulation-driven endoplasmic reticulum stress impairs endothelial function and diabetic foot ulcer healing [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2025, 82(1): 318.
- [15] ATHANASOPOULOS E N, NATSIOU A, KYRIAZOPOULOU M, et al. Activation of unfolded protein response pathway in malignancies: Interplay with extracellular matrix and targeting perspectives [J]. *Cancers*, 2025, 17(12): 1972.
- [16] HU H, TIAN M, DING C, YU S. The C/EBP homologous protein (CHOP) transcription factor functions in endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and microbial infection [J]. *Front Immunol*, 2019, 9: 3083.
- [17] ZHAO R, MA Y, LI S, et al. Cardiopulmonary bypass-induced IL-17A aggravates caspase-12-dependent neuronal apoptosis through the Act1-IRE1-JNK1 pathway [J]. *Biomolecules*, 2025, 15(8): 1134.
- [18] ZHANG C, ZHANG K, ZHANG W, et al. Unidirectional crosstalk between NTRK1 and IGF2 drives ER stress in chronic pain [J]. *Biomedicines*, 2025, 13(7): 1632.
- [19] ROZPEDEK W, PYTEL D, MUCHA B, et al. The role of the PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP signaling pathway in tumor progression during endoplasmic reticulum stress [J]. *Curr Mol Med*, 2016, 16(6): 533-544.
- [20] 贺梦可, 徐子真, 李军民. 内质网应激PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP信号通路在血液肿瘤中的研究进展 [J]. *肿瘤防治研究*, 2024, 51(2): 140-146.
- HE M K, XU Z Z, LI J M. Research progress of endoplasmic reticulum stress PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP signaling pathway in hematological tumors [J]. *Tumor Prev Res*, 2024, 51(2): 140-146.
- [21] XU L, BI Y, XU Y, et al. Suppression of CHOP reduces neuronal apoptosis and rescues cognitive impairment induced by intermittent hypoxia by inhibiting Bax and Bak activation [J]. *Neural Plast*, 2021, 2021(1): 4090441.

- [22] ZOU Y, RUAN M, FENG X, et al. Neuroprotective effect of riboflavin kinase on cerebral ischemia injury in rats[J]. Mol Med, 2025, 31(1): 125.
- [23] AN Y, LAN J, TANG J, et al. PTPN2 inhibits TG-induced ERS-initiated TNBC apoptosis through the mitochondrial pathway[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 19896.
- [24] KUFFLER D P. Techniques and factors for reducing chronic neuropathic pain: A review[J]. Neural Regen Res, 2026, 21(4): 1353-1358.
- [25] 禹恺, 帅哲玮, 黄洪军, 等. 小胶质细胞在中枢神经系统炎症性疾病中的作用和机制研究进展[J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2025, 45(5): 630-638.
- YU K, SHUAI Z W, HUANG H J, et al. Research progress on the role and mechanism of microglia in inflammatory diseases of the central nervous system[J]. J Shanghai Jiaotong Univ: Med Sci, 2025, 45(5): 630-638.
- [26] WU W, TAN X, DAI Y, et al. Targeting estrogen receptor β in microglia and T cells to treat experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(9): 3543-3548.
- [27] HUANG W, LIU Y, LI J, et al. Endoplasmic reticulum stress drives neuroinflammation through lipocalin 2 upregulation in retinal microglia after optic nerve injury[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2025, 66(5): 12.
- [28] STILGENBAUER L, CHEN Q, PUNGI D, et al. Microglial ER stress response via IRE1 α regulates diet-induced metabolic imbalance and obesity in mice[J]. Mol Metab, 2025, 95: 102128.
- [29] YANG Y, GAO L, MENG J, et al. Manganese activates autophagy and microglia M2 polarization against endoplasmic reticulum stress-induced neuroinflammation: Involvement of GSK-3 β signaling[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 170: 116053.
- [30] SEN T, SAHA P, GUPTA R, et al. Aberrant ER stress induced neuronal-IFN β elicits white matter injury due to microglial activation and T-cell infiltration after TBI[J]. J Neurosci, 2020, 40(2): 424-446.
- [31] ZHU Y, YU J, GONG J, et al. PTP1B inhibitor alleviates deleterious microglial activation and neuronal injury after ischemic stroke by modulating the ER stress-autophagy axis via PERK signaling in microglia[J]. Aging(Albany NY), 2021, 13(3): 3405.
- [32] TIAN J, NIU Z, YANG H, et al. PERK/Sestrin2 signaling pathway mediated autophagy regulates human cardiomyocytes apoptosis induced by traffic-related PM_{2.5} and diverse constituents [J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(8): 3784.
- [33] RAMALINGAM M, JANG S, HWANG J, et al. Neuroprotective effects of the neural-induced adipose-derived stem cell secretome against rotenone-induced mitochondrial and endoplasmic reticulum dysfunction[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(6): 5622.
- [34] ZHANG J Y, MA S, LIU X, et al. Activating transcription factor 6 regulates cystathionine to increase autophagy and restore memory in Alzheimer's disease model mice [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2022, 615: 109-115.
- [35] MARGARITI A, LI H, CHEN T, et al. XBP1 mRNA splicing triggers an autophagic response in endothelial cells through BECLIN-1 transcriptional activation[J]. J Biol Chem, 2013, 288(2): 859-872.
- [36] 李耘乐, 龙陈源英, 谭兴, 等. 丹参酮 II_A改善心肌缺血/再灌注损伤的保护机制[J]. 海军军医大学学报, 2025, 46(12): 1614-1618.
- LI Y L, LONG C Y Y, TAN X, et al. Protective mechanism of tanshinone II_A on myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. J Naval Med Univ, 2025, 46(12): 1614-1618.
- [37] KONG D, GUO Z, YANG W, et al. Tanshinone II_A affects diabetic peripheral neuropathic pain via spinal dorsal horn neuronal circuitry by modulating endoplasmic reticulum stress pathways[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2020, 128(1): 59-65.
- [38] 程汝阳, 宋蔚宁, 蒋鑫, 等. 枸杞子及其复方在中枢神经系统疾病中的应用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(22): 273-281.
- CHENG R Y, SONG W N, JIANG X, et al. Application of Lycium Fructus and its compound formulas in central nervous system diseases: A review[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2025, 31(22): 273-281.
- [39] 吴秀丽, 徐琴, 胡爽, 等. 枸杞多糖对糖尿病周围神经病变大鼠 PERK-CHOP通路及 Bax、Bcl-2表达的影响[J]. 遵义医科大学学报, 2023, 46(5): 459-465.
- WU X L, XU Q, HU S, et al. Effect of *Lycium barbarum* polysaccharide on PERK-CHOP pathway and expression of Bax and Bcl-2 in diabetic peripheral neuropathy rats[J]. J Zunyi Med Univ, 2023, 46(5): 459-465.
- [40] AHN H, YU S, HAN B C, et al. Maltol, a compound in Korean Red Ginseng, attenuates the *Staphylococcus aureus*-induced inflammasome activation in the skin[J]. J Ginseng Res, 2024, 48(6): 609-615.
- [41] LI J, LIU Q, LIU S, et al. Maltol improves peripheral nerve function by inhibiting Schwann cell apoptosis via the PERK/eIF2 α /CHOP pathway and MME upregulation in diabetic peripheral neuropathy[J]. Pharmaceuticals, 2024, 17(9): 1139.
- [42] JIA J, CHEN J, WANG G, et al. Progress of research into the pharmacological effect and clinical application of the traditional Chinese medicine Rehmanniae Radix[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 168: 115809.
- [43] HUANG Z, GONG J, LIN W, et al. Catalpol as a component of *Rehmannia glutinosa* protects spinal cord injury by inhibiting endoplasmic reticulum stress-mediated neuronal apoptosis[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 86075.
- [44] 胡春月, 申惠汝, 杨卉妍, 等. 蛇床子化学成分、药理作用研究进展及质量标志物(Q-Marker)预测分析[J/OL]. 中华中医药学刊, 1-20[2026-05-14]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1546.r.20250814.1719.027>.
- HU C Y, SHEN H R, YANG H Y, et al. Research progress on chemical composition and pharmacological effects of *Cnidium monnieri* and prediction analysis of quality markers (Q-Marker)

- [J/OL]. Chin Arch Tradit Chin Med, 1-20[2026-01-29]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1546.r.20250814.1719.027>.
- [45] 邹德峰,杨晓松,卜繁旺,等. 蛇床子素激活Caspase-12信号通路抑制脊髓损伤大鼠内质网应激[J]. 解剖科学进展, 2020, 26(2):189-192.
- ZOU D F, YANG X S, BU F W, et al. Osthole inhibits endoplasmic reticulum stress via activation of Caspase-12 signaling pathway in rats with spinal cord injury[J]. Prog Anat Sci, 2020, 26(2):189-192.
- [46] SIUDEM P, WASIAK A, ZIELIŃSKA A, et al. Using lignans from *Magnolia officinalis* bark in the assessment of the quality of dietary supplements—The application of ¹H NMR and HPLC-DAD[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(4):1659.
- [47] TAN Y, YU H, SUN S, et al. Honokiol exerts protective effects on neural myelin sheaths after compressed spinal cord injury by inhibiting oligodendrocyte apoptosis through regulation of ER-mitochondrial interactions[J]. J Spinal Cord Med, 2022, 45(4):595-604.
- [48] 刘娅妮,张伟琪,季梦楚,等. 大豆苷减轻内质网应激导致血脊髓屏障破坏有益于脊髓损伤恢复[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2020, 36(9):1111-1120.
- LIU Y N, ZHANG W Q, JI M C, et al. Daidzin improves the integrity of the blood-spinal cord barrier via inhibiting endoplasmic reticulum stress following spinal cord injury[J]. Chin J Biochem Mol Biol, 2020, 36(9):1111-1120.
- [49] 张亚运,姚敏,薛瑞瑞,等. 芒柄花素对慢性压迫性颈脊髓损伤大鼠内质网应激及神经元凋亡影响的研究[J]. 中国骨伤, 2025, 38(12):1241-1248.
- ZHANG Y Y, YAO M, XUE R R, et al. Effect of formononetin on endoplasmic reticulum stress and neuronal apoptosis in rats with chronic compressive cervical spinal cord injury[J]. China J Orthop Traumatol, 2025, 38(12):1241-1248.
- [50] WANG W, DING Y, YU C, et al. Kinsenoside attenuates ER stress and inhibits inflammatory responses through IL-10/STAT/SOCS3 pathway in chronic pain relief[J]. Neuropharmacology, 2025, 273:110463.
- [51] 罗琼,彭思思,罗晶. 双氢青蒿素联合七氟醚调控PERK/CHOP通路对乙型肝炎病毒NS1蛋白诱导的小鼠神经病理性疼痛的影响[J]. 病毒学报, 2024, 40(6):1274-1280.
- LUO Q, PENG S S, LUO J. Effects of dihydroartemisinin combined with sevoflurane on neuropathic pain induced by Japanese encephalitis virus NS1 protein via regulating PERK/CHOP pathway[J]. Chin J Virol, 2024, 40(6):1274-1280.
- [52] 丁琦,阿布都沙拉木·阿布都热衣木,沈玉国,等. 复方芪鹰颗粒对糖尿病周围神经病变患者SOD、MDA、8-OHdG的影响[J]. 光明中医, 2022, 37(3):425-428.
- DING Q, ABUDUSHALAMU A, SHEN Y G, et al. Effect of compound Qiying granules on SOD, MDA and 8-OHdG in patients with diabetic peripheral neuropathy[J]. Guangming J Chin Med, 2022, 37(3):425-428.
- [53] 陈臣,胡燕,刘涛,等. 基于PERK/Nrf2通路探讨复方芪鹰颗粒治疗糖尿病周围神经病变的机制[J]. 中国医药导报, 2023, 20(27):7-11.
- CHEN C, HU Y, LIU T, et al. Mechanism of compound Qiying granules in treating diabetic peripheral neuropathy based on PERK/Nrf2 pathway[J]. China Med Her, 2023, 20(27):7-11.
- [54] HU Y, CHEN C, LIANG Z, et al. Compound Qiying granules alleviates diabetic peripheral neuropathy by inhibiting endoplasmic reticulum stress and apoptosis[J]. Mol Med, 2023, 29(1):98.
- [55] 严琦,刘珊珊,古丽逊·买买提朱玛,等. 基于UPR/GRP78/IL-6信号通路探讨温通活血乳膏治疗糖尿病周围神经病变的作用机制[J]. 中南药学, 2025, 23(2):319-327.
- YAN Q, LIU S S, GULIXUN M, et al. Mechanism of Wentong Huoxue cream in treating diabetic peripheral neuropathy via UPR/GRP78/IL-6 signaling pathway[J]. Cent South Pharm, 2025, 23(2):319-327.
- [56] 刘珊珊,王先敏,严琦,等. 温通活血乳膏通过GRP78-PERK通路对糖尿病周围神经病变大鼠施万细胞保护机制研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2025, 27(5):22-29, 221.
- LIU S S, WANG X M, YAN Q, et al. Protective mechanism of Wentong Huoxue cream on Schwann cells in diabetic peripheral neuropathy rats through GRP78-PERK pathway[J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2025, 27(5):22-29, 221.
- [57] 肖凡,周聪,曹森,等. 黄芪桂枝五物汤通过调节内质网应激对MKR小鼠糖尿病周围神经病变的作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(16):1-8.
- XIAO F, ZHOU C, CAO M, et al. Effect of Huangqi Guizhi Wuwutang on diabetic peripheral neuropathy in MKR mice by regulating endoplasmic reticulum stress[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2022, 28(16):1-8.
- [58] 张岩,龙泓竹,王曦鹏,等. 黄芪桂枝五物汤加减对糖尿病大鼠坐骨神经内质网应激IRE1α/CHOP通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(16):43-51.
- ZHANG Y, LONG H Z, WANG X P, et al. Effect of modified Huangqi Guizhi Wuwutang on endoplasmic reticulum stress IRE1α/CHOP pathway in sciatic nerve of diabetic rats[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2023, 29(16):43-51.
- [59] 王晓磊,高彦彬,张涛静. 糖络宁减轻大鼠背根神经节细胞炎症反应的作用机制研究[J]. 世界中医药, 2024, 19(5):627-632.
- WANG X L, GAO Y B, ZHANG T J. Mechanism of Tangluoning in alleviating inflammatory response of dorsal root ganglion cells in rats[J]. World Chin Med, 2024, 19(5):627-632.
- [60] YANG X, YAO W, LIU H, et al. Tangluoning, a traditional Chinese medicine, attenuates *in vivo* and *in vitro* diabetic peripheral neuropathy through modulation of PERK/Nrf2 pathway[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):1014.
- [61] 刘春志,钟妮,张鼎,等. 基于PERK信号通路调控ERS介导神经元凋亡探讨脊髓损伤对大鼠脊髓压迫神经元的保护作用及机制[J]. 时珍国医国药, 2024, 35(13):2905-2911.
- LIU C Z, ZHONG N, ZHANG D, et al. Protective effect and mechanism of Jisui Shangfang on spinal cord compressed neurons in rats by regulating PERK signaling pathway-mediated ERS and neuronal apoptosis[J]. Lishizhen Med Mater Med Res,

- 2024,35(13):2905-2911.
- [62] 涂鹏程,郭杨,马勇,等. 脊髓康通过 IRE1-XBP1 通路抑制内质网应激诱导的 PC12 细胞凋亡[J]. 中国中西医结合杂志,2020,40(8):972-978.
- TU P C, GUO Y, MA Y, et al. Jisuikang inhibits endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis of PC12 cells through IRE1-XBP1 pathway[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2020, 40(8): 972-978.
- [63] 王榆鸽,白婧,郎瑞姣. 基于数据挖掘的灸法干预糖尿病周围神经病变的选穴规律分析[J]. 护理研究,2025,39(21):3648-3656.
- WANG Y G, BAI J, LANG R J. Analysis of acupoint selection rules of moxibustion intervention for diabetic peripheral neuropathy based on data mining[J]. Chin Nurs Res, 2025, 39(21):3648-3656.
- [64] 张熙,栗胜勇,蔡慧倩,等. 温和灸对神经根型颈椎病大鼠 ERS 介导的神经细胞自噬与凋亡的影响[J]. 世界科学技术——中医药现代化,2021,23(4):1286-1292.
- ZHANG X, SU S Y, CAI H Q, et al. Effect of mild moxibustion on ERS-mediated neuronal autophagy and apoptosis in rats with cervical spondylotic radiculopathy[J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med-World Sci Technol, 2021, 23(4): 1286-1292.
- [65] 林媛媛,栗胜勇,许铭杨,等. 麦粒灸对神经根型颈椎病大鼠脊髓背角 Beclin-1/GRP78 表达的影响[J]. 中国针灸,2022,42(5):533-539.
- LIN Y Y, SU S Y, XU Y Y, et al. Effect of wheat-grain moxibustion on expression of Beclin-1/GRP78 in spinal dorsal horn in rats with cervical spondylotic radiculopathy[J]. Chin Acupunct Moxibustion, 2022, 42(5):533-539.
- [66] 张熙,栗胜勇. 麦粒灸对神经根型颈椎病大鼠细胞自噬与内质网应激的影响[J]. 中国针灸,2024,44(10):1165-1171.
- ZHANG X, SU S Y. Effect of wheat-grain moxibustion on autophagy and endoplasmic reticulum stress in rats with cervical spondylotic radiculopathy[J]. Chin Acupunct Moxibustion, 2024, 44(10):1165-1171.
- [67] 乐薇,李嫚,胡欢,等. 不同频率电针阳陵泉、环跳对神经病理性疼痛大鼠痛行为学及镇痛机制的影响[J]. 时珍国医国药,2026,37(10):1940-1946.
- LE W, LI M, HU H, et al. Effects of electroacupuncture at Yanglingquan (GB 34) and Huantiao (GB 30) acupoints with different frequencies on pain behaviors and analgesic mechanisms in rats with neuropathic pain[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2026, 37(10):1940-1946.
- [68] 尹洪娜,孙忠人,李全. 电针夹脊穴对脊髓损伤大鼠内质网应激相关因子 CHOP 影响的实验研究[J]. 中医药信息,2016,33(4):35-38.
- YIN H N, SUN Z R, LI Q. Experimental study on effect of electroacupuncture at Jiaji points on endoplasmic reticulum stress-related factor CHOP in rats with spinal cord injury[J]. Inf Tradit Chin Med, 2016, 33(4):35-38.
- [69] 尹洪娜,孙忠人,李全. 电针夹脊穴对脊髓损伤大鼠内质网应激相关因子 Caspase-12 影响的实验研究[J]. 中医药学报,2016,44(3):33-36.
- YIN H N, SUN Z R, LI Q. Experimental study on effect of electroacupuncture at Jiaji points on endoplasmic reticulum stress-related factor Caspase-12 in rats with spinal cord injury[J]. Acta Chin Med Pharmacol, 2016, 44(3):33-36.
- [70] 代攀,黄思琴,唐成林,等. 电针“夹脊”穴调节细胞自噬及内质网应激对脊髓损伤小鼠的修复作用[J]. 针刺研究,2021,46(1):45-51.
- DAI P, HUANG S Q, TANG C L, et al. Repairing effect of electroacupuncture at “Jiaji” points on spinal cord injury in mice by regulating autophagy and endoplasmic reticulum stress[J]. Acupunct Res, 2021, 46(1):45-51.
- [71] MA L W, LIU Y F, ZHANG H, et al. Electroacupuncture attenuates neuropathic pain via suppressing BIP-IRE-1 α -mediated endoplasmic reticulum stress in the anterior cingulate cortex[J]. Biol Res, 2024, 57(1):34.
- [72] 潘鸿,王宇峰,黄海鹏,等. “调脏通络”电针对糖尿病周围神经病变大鼠坐骨神经细胞中 GRP78 表达的影响及其神经保护作用[J]. 吉林大学学报:医学版,2018,44(6):11124-1130.
- PAN H, WANG Y F, HUANG H P, et al. Effect of “regulating viscera and dredging meridians” electroacupuncture on expression of GRP78 in sciatic nerve cells of rats with diabetic peripheral neuropathy and its neuroprotective effect[J]. J Jilin Univ: Med Ed, 2018, 44(6):11124-1130.
- [73] 张良志,刘洪,黄旺祥,等. 基于 Piezo1/GPX4/ACSL4 信号轴探讨针刀抑制软骨细胞铁死亡的作用机制[J]. 针刺研究,2026,51(6):731-739.
- ZHANG L Z, LIU H, HUANG W X, et al. Effects of acupotomy therapy on inhibit chondrocyte ferroptosis based on the Piezo1/GPX4/ACSL4 signaling axis[J]. Acupunct Res, 2026, 51(6):731-739.
- [74] 蒋强,丁宇,丁至立,等. 针刀调控腰椎间盘突出症兔神经根线粒体-内质网应激与炎性小体激活的机制[J]. 中国组织工程研究,2026,30(23):6110-6121.
- JIANG Q, DING Y, DING Z L, et al. Mechanisms by which mitochondria-endoplasmic reticulum interaction stress mediates activation of inflammatory vesicles in nerve roots of lumbar intervertebral disc herniation rabbits modulated by acupotomy[J]. Chin J Tissue Eng Res, 2026, 30(23):6110-6121.
- [75] CHIU P E, FU Z, TSAI Y C, et al. Fu' subcutaneous needling promotes axonal regeneration and remyelination by inhibiting inflammation and endoplasmic reticulum stress[J]. Transl Res, 2024, 273:46-57.

[责任编辑 王鑫]