

DOI: 10.16305/j.1007-1334.2025.z20250228005

针刺治疗阿尔茨海默病的作用机制研究进展

刘旭英¹, 唐祎周², 关莹², 于国强^{1,2}

1. 黑龙江中医药大学(黑龙江 哈尔滨 150040); 2. 黑龙江中医药大学附属第二医院(黑龙江 哈尔滨 150001)

【摘要】 阿尔茨海默病是临床常见的神经退行性疾病,其主要临床表现为认知障碍、记忆丧失和行为障碍。针刺治疗具有安全性高、经济便捷、不良反应少等优势,可减轻阿尔茨海默病症状,延缓病程进展。通过查阅与总结针刺治疗阿尔茨海默病的作用机制相关国内外文献,发现其作用机制与抑制 β -淀粉样蛋白的沉积及微管相关蛋白 Tau 磷酸化、抑制神经炎症、抗氧化应激、改善突触可塑性、调控神经元自噬、调节肠道菌群、调控中枢神经递质、抑制神经细胞凋亡密切相关。

【关键词】 阿尔茨海默病; 针刺; β -淀粉样蛋白; 自噬; 肠道菌群; 作用机制

Research progress on mechanism of acupuncture in treating Alzheimer's disease

LIU Xuying¹, TANG Yizhou², GUAN Ying², YU Guoqiang^{1,2}

1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China; 2. Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150001, China

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a common neurodegenerative disorder in the clinic, primarily manifested by cognitive impairment, memory loss, and behavioral abnormalities. Acupuncture, with its high safety, cost-effectiveness, and low adverse reactions, has been shown to alleviate symptoms of AD and delay the progression of the disease. A review of relevant domestic and international literature on the mechanism of acupuncture in treating AD reveals that its therapeutic effects are closely related to the inhibition of β -amyloid plaque deposition, suppression of Tau protein phosphorylation, reduction of neuroinflammation, antioxidant stress, improvement of synaptic plasticity, regulation of neuronal autophagy, modulation of the gut microbiota, regulation of central nervous system neurotransmitters, and inhibition of neuronal apoptosis.

Keywords: Alzheimer's disease; acupuncture; β -amyloid; autophagy; gut microbiota; mechanism

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的发病机制目前尚未得以明确阐释,普遍认为其是衰老、遗传因子及环境因素等多重因素交织影响的综合结果^[1]。预计到 2050 年,全球 AD 发病率将大幅度上涨,将有 1.39 亿人患有某种类型的痴呆^[2]。中国 AD 患病率也在不断增高,对社会经济和卫生系统造成重大影响^[3]。迄今为止,AD 的两个发病机制得到共识,即细胞外 β -淀粉样蛋白(A β)沉积形成老年斑(SP)和细胞内微管相关蛋白 Tau(P-Tau)过度磷酸化导致神经原纤维缠结(NFTs)^[2]。此外,乙酰胆碱缺乏、神经炎症、氧化应激、

肠道微生物组异常、自噬异常也参与 AD 的发生发展^[4]。

目前,乙酰胆碱抑制剂(ACEI)如多奈哌齐,是临床上最为常见的 AD 治疗用药,西药可以暂时缓解或稳定 AD 症状,但无法阻止 AD 的病程进展,并伴随胃肠道反应、心律失常、精神紊乱等副作用^[5]。近年来发现,针刺疗法治疗 AD 具有较好疗效^[6],其机制研究也不断深入^[7]。本文通过查阅分析近年来国内外发表的针刺治疗 AD 作用机制的相关文献,将其综述如下。

1 调控 A β 的产生和清除

脑内 A β 产生过多或水解过慢, A β 沉积在神经细胞外,最终形成 SP, 促发神经毒性,这是 AD 的关键发病机制^[8]。黄盛等^[9]研究发现,通过电针干预 AD 小鼠的“百会”“神庭”穴,可提高其学习记忆能力,其机制可能是通过抑制大脑皮质 β -分泌酶表达,抑制淀粉样前体蛋白(APP)水解途径,从而减少 A β 产生。研究^[10]显

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82074539);黑龙江省卫健委科研项目(20211212010322);孙申田青年人才基金项目(2020KY-12);黑龙江省国医大师学术思想传承科研课题(GY2022-19)

[作者简介] 刘旭英,女,硕士研究生,主要从事针刺治疗脑血管疾病研究工作

[通信作者] 于国强,副主任医师;E-mail:james4109@163.com

示,电针可能通过上调血清载脂蛋白 E(ApoE)的表达,促进 ApoE 与 A β 结合,增强 A β 的清除,减少 A β 在脑内的堆积。上述表明,抑制 A β 在脑内沉积是针刺防治 AD 的重要机制之一。

2 抑制 Tau 蛋白磷酸化

Tau 蛋白作为神经元轴突微管内的核心组成蛋白,对于维系微管架构及突触结构与功能的稳态至关重要。然而在病理条件下,Tau 蛋白发生过度磷酸化,进而从微管中解离出来,这些游离 Tau 蛋白相互缠绕,形成 NFTs,从而产生神经毒性,最终引发 AD^[11-12]。研究^[13-14]显示,电针改善了 AD 大鼠学习记忆能力和海马区神经元形态,其机制是通过降低糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)在 Tau 蛋白磷酸化过程中的表达水平,进而抑制 Tau 蛋白磷酸化。也有研究^[15]显示,电针改善 AD 小鼠空间记忆能力的机制可能是提高了海马区微管相关蛋白 2(MAP2)水平,使其与游离 Tau 蛋白结合,降低了 Tau 蛋白磷酸化水平。以上研究表明,电针通过抑制 Tau 蛋白磷酸化水平进而延缓 AD 进程。

3 调节中枢神经炎症

免疫系统与 AD 发生发展密切相关^[16]。异常活化的神经胶质细胞吞噬突触能力变强,导致 AD 的神经炎症。炎症细胞通路、核苷酸结合结构域样受体蛋白 3(NLRP3)的激活促使诸如白细胞介素(IL)-1、IL-6 以及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等大量炎性介质的释放,这一过程诱导并加剧了神经炎症的病理状态。针刺通过对 AD 相关区域神经胶质细胞活化、炎症细胞通路表达以及 NLRP3 的调控,从而抑制中枢炎症反应,延缓 AD 进展。

3.1 抑制神经胶质细胞过度活化

3.1.1 抑制小胶质细胞(MG)过度活化 MG 是机体固有的免疫功能细胞。当机体存在病理损伤,活化的 MG 感知损伤信号,产生抗炎因子,并吞噬降解致病物质,此时的 MG 为抗炎表型(M2 表型)。而当病理损伤严重,MG 过度活化为促炎表型(M1 表型),释放炎性介质,并产生神经毒性物质,损伤突触和神经元,促进 A β 的沉积,加速 AD 的进程^[17-18]。研究^[19-20]显示,电针疗法能够促使 MG 从 M1 表型向 M2 表型转化,同时抑制促炎性细胞因子的表达、上调抗炎细胞因子表达,从而改善小鼠的学习记忆缺陷。补体 C1q 是由 MG 产生的分泌蛋白,在 AD 中可被强烈激活,促进炎症反应,介导 AD 早期突触丢失^[21]。洪苗苗等^[22]通过电针下调了海马区补体 C1q 表达,改善了小鼠空间记忆能力。由此推断,电针疗法通过下调补体 C1q 的表达水平,可有效抑制 MG 的活化状态,进而改善神经炎症病理过程,达到缓解 AD 进展的效果。以上研究表明,电针通过抑制

MG 过度活化,从而改善中枢神经炎症。

3.1.2 抑制星形胶质细胞(AC)过度活化 AC 与 AD 进展密切相关^[23]。活化的 AC 可介导炎症信号通路并产生如 IL-1 β 、TNF- α 和一氧化氮等促炎性细胞因子,加重神经炎症,造成神经元损伤^[24]。神经胶质纤维酸性蛋白(GFAP)增多被认为是 AC 异常激活的标志^[25]。邵淑君等^[26]通过电针小鼠海马的“百会”“印堂”“人中”穴,改善了小鼠空间记忆能力,下调了 GFAP 表达。由此推断,电针通过抑制 GFAP 水平,进而抑制 AC 活化,减少神经炎症。何川等^[27]通过电针 AD 大鼠“内关”“间使”穴,发现 GFAP 定位的反应性 AC 数量减少,炎症因子含量减少。以上研究表明,电针对 AC 活化的抑制是其调节中枢神经炎症机制之一。

3.2 调控炎症细胞通路

3.2.1 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)信号通路 p38MAPK 信号通路对 AD 的影响包括促进 Tau 蛋白磷酸化、神经炎症反应和神经元凋亡^[28-29]。方剑乔等^[30]通过对 AD 大鼠电针治疗,发现电针后抑制了 p38MAPK 信号通路,可调控 p38MAPK 磷酸化状态,从而抑制脑内炎症反应,修复神经元损伤。由此推测,电针对 p38MAPK 信号通路的抑制作用可能是抑制中枢神经炎症的机制之一。研究^[31]表明,电针对认知障碍大鼠 p38MAPK 通路的激活有明显抑制作用,表现为降低 p38MAPK、p-p38MAPK 的表达,抑制促炎性细胞因子的水平。

3.2.2 Toll 样受体(TLR)4/核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路 在 AD 中,A β 与 MG、AC 表面上的 TLR4 结合在一起,进一步激活 NF- κ B,并释放炎症因子,导致神经炎症病变和神经凋亡^[32]。研究^[33]表明,电针可提高 AD 大鼠空间探索能力,其机制可能为抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路,减轻神经炎症反应。由此推测,电针可通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路,从而调节中枢神经炎症。陶一鸣等^[34]采用“益肾调督”法电针 AD 大鼠“百会”“肾俞”穴,发现 TLR4/NF- κ B 信号通路明显被抑制,TLR4、NF- κ B、APP 表达降低,TNF- α 、IL-1 β 、IL-4 等促炎性细胞因子释放减少。

3.3 抑制 NLRP3 炎症小体 在 AD 中,聚集的 A β 通过对 TLR4/NF- κ B 信号通路激活,从而促进 NLRP3 的激活和炎症因子的释放^[35]。研究^[36]显示,电针对慢性神经炎症小鼠的抗炎作用可能与抑制 NF- κ B/NLRP3 通路有关。由此推测,电针可能通过对 NLRP3 的抑制作用,从而缓解 AD 的神经炎症。游明灿等^[37]通过电针 AD 小鼠模型的“百会”和“大椎”穴,发现 AD 小鼠神经炎症反应降低,表现为 NLRP3 和 IL-1 β 的 mRNA 水平降低。由以上研究推测,电针可能通过抑制 NLRP3 炎症小体的活化,来发挥其调节 AD 中神经炎症的作用。

4 抗氧化应激

研究^[38]表明,累积的氧化应激可能是导致进行性认知功能障碍,进而导致神经退行性疾病的关键机制之一。在生理条件下,氧化剂和抗氧化剂之间存在平衡,但当细胞中氧化剂水平超过抗氧化剂水平就会产生大量活性氧(ROS),发生氧化应激。还原型辅酶氧化酶 II (NOX2)参与氧化应激过程,活化后可产生大量 ROS,抑制抗氧化酶,损伤神经元和突触^[39]。研究^[40]显示,电针可改善 $A\beta_{1-42}$ 大鼠诱导的学习和记忆障碍,其作用机制在于电针通过抑制 NOX2 的表达,来减少 ROS 的产生,并降低过氧化终产物如丙二醛及 8-羟基-2'-脱氧鸟苷的表达水平,从而有效减轻氧化应激所导致的损伤。超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、过氧化氢酶(CAT)是生物体内主要的抗氧化酶,是反映氧化应激水平的指标^[41]。研究^[42]显示,电针联合腹腔注射维生素 E 干预 AD 大鼠,发现海马区 GSH-Px、SOD 表达水平上调,ROS、丙二醛表达水平下调。张晓琳等^[43]通过电针 AD 模型大鼠,发现大鼠空间探索能力和迷宫定位航向明显改善,可能与 SOD、CAT 活性增加,丙二醛含量减少有关。由以上研究可知,电针可调节氧化应激过程中相关酶的活性,提高机体抗氧化能力。

5 改善突触可塑性

突触可塑性受损是 AD 病理标志之一,突触结构和功能的可塑性受损是 AD 早期主要的病理表现^[44]。电针通过修复突触超微结构以及激活脑源性神经营养因子,进而促进突触重塑,从而延缓 AD 进展。

5.1 修复突触超微结构 突触是神经系统信息传递的重要部位,其结构的完整是保证功能正常发挥的先决条件。研究^[45]表明,突触结构参数指标包括突触密度、突触后致密带厚度、突触间隙宽度、突触小泡数目等。研究^[46]表明,透射电镜下 AD 小鼠海马 CA1 区的突触数少、突触后致密带变细、突触小泡数量分散,而经过电针干预后,这些突触的异常改变得到不同程度的改善。树突棘可影响突触结构可塑性的改变。曹育等^[47]研究显示,电针干预后 AD 小鼠海马 CA1 区椎体细胞基底树突长度增加、顶端树突变长及分支数目增多、基底树突分支数目增多。上述研究表明,电针修复突触超微结构是其治疗 AD 的作用机制之一。

5.2 调节突触相关蛋白表达 研究^[44]表明,突触可塑性相关蛋白突触素(SYN)、突触后致密蛋白-95(PSD-95)、神经生长相关蛋白-43(GAP-43)参与突触重塑过程。研究^[48-49]显示,电针治疗 AD 小鼠后,海马区 SYN、PSD-95 表达明显上调。王颖等^[50]研究电针对 AD 模型大鼠海马区 GAP-43 的影响,结果显示电针可促进海马

区 GAP-43 表达,且电针频率与 GAP-43 表达呈正相关。由此推测,电针可通过调节突触相关蛋白表达,从而修复受损的神经元。

5.3 激活脑源性神经营养因子(BDNF) BDNF 作为突触可塑性的关键调节因子,与 AD 引发的认知水平下降密切相关^[51]。陈吉祥等^[52]探讨电针“百会”穴对 AD 小鼠大脑皮质 BDNF 表达水平的影响,结果显示,相较于对照组,电针组小鼠大脑皮质 BDNF 基因的表达显著上调。由此表明,电针可通过激活 BDNF 从而增加突触可塑性,改善 AD 大鼠模型学习和记忆功能。张松江等^[46]研究也显示,电针对 AD 大鼠学习记忆能力的改善与 BDNF 的蛋白和 mRNA 水平升高有关。

6 调控细胞自噬活性水平

自噬是细胞内受损细胞器和异常蛋白被降解并循环利用的生物学过程,对于维持细胞的代谢稳态及能量平衡具有关键作用。据报道^[53],神经元自噬-溶酶体途径、线粒体自噬的功能障碍会导致 $A\beta$ 异常聚集和 Tau 蛋白磷酸化,使神经元功能障碍,导致 AD 的发生。电针可通过调控自噬蛋白及其信号通路的表达提高自噬水平,延缓 AD 的进展。

6.1 调控自噬蛋白表达 自噬相关蛋白是停留在自噬体上随着自噬体形成到降解的有效标记蛋白。如自噬过程异常,自噬体堆积在神经细胞内,不能进入溶酶体降解过程,自噬溶酶体系统遭到破坏,对 $A\beta$ 水解和 Tau 蛋白清除能力丧失,会最终导致 AD 的发生发展^[54]。谭韵湘等^[55]研究电针对 AD 小鼠自噬蛋白表达的影响,结果显示自噬相关蛋白 LC3 和 P62 水平下降,脑内可溶性 $A\beta$ 浓度升高,海马区 SP 沉积减少,表明电针通过维持自噬-溶酶体途径的正常水平从而抑制 $A\beta$ 聚集和神经元损伤。栗晨璐等^[56]通过电针 AD 小鼠“百会”及“涌泉”穴,可明显降低小鼠海马中鼠缘 Ras 相关蛋白 5 (Rab5)、鼠缘 Ras 相关蛋白 7(Rab7)、免疫组织蛋白酶 D 抗体(CTSD)表达,减少溶酶体堆积,从而减少 $A\beta$ 沉积。由此推测,电针可通过调控自噬蛋白表达,从而调控细胞自噬活性水平。

6.2 调控自噬通路 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)参与的相关通路可调控细胞自噬活性。郑清等^[57]研究显示,电针疗法可抑制磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(AKT)/mTOR 信号通路,恢复 AD 大鼠细胞自噬水平,缓解神经元突触损伤。研究^[58]显示,电针疗法可激活小鼠海马区的单磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)/mTOR 信号通路,改善认知缺陷,增强 $A\beta$ 清除率,并减轻 AD 小鼠的神经元凋亡。以上研究说明电针治疗 AD 的其中一个重要途径是对自噬通路的调控。

7 调节肠道菌群

随着“微生物-肠-脑轴”理论的提出,人们发现肠道菌群及其代谢产物可能引起机体神经炎症和免疫系统紊乱,进而导致 AD^[59]。针刺可以调节肠道菌群的结构和功能、上调益生菌水平、降低肠道通透性,并通过调节脂多糖(LPS)、短链脂肪酸(SCFAs)、炎症因子等肠道代谢产物水平来维持肠道菌群的正常生态^[60]。研究^[61]显示,通过电针干预 D-半乳糖诱导的 AD 大鼠,发现其肠道中乳杆菌和双歧杆菌丰度显著增高,海马区 LPS 和炎症因子表达降低,AD 大鼠模型的学习记忆能力明显提高。许民栋等^[62]通过电针“智三针法”干预探究其对 AD 小鼠认知功能和肠道菌群的影响,发现电针后 AD 小鼠通过水迷宫空间探索试验用时减少,肠道菌群的物种丰度增加,菌群结构改变,微生物功能提高。Yang 等^[63]通过 4 周对小鼠的针刺干预,经水迷宫试验和 16S rDNA 测序发现,小鼠空间记忆能力明显提高,并且肠道中致病菌卟啉单胞菌科和螺杆菌科数量降低,提示针刺通过改变小鼠肠道微生物群的组成和结构对 AD 产生治疗作用。另有研究^[64-65]证实了电针能干预 AD 小鼠肠道微生物菌群结构,并抑制了中枢和外周炎症反应,减少了 A β 沉积。这些研究表明针刺可通过增强肠道有益菌群、改善肠道菌群结构和功能,进而维持肠道稳态,延缓 AD 进展。

8 调控中枢神经递质

中枢神经递质在突触间传递信息,对大脑的学习记忆与情绪调节功能至关重要。针刺疗法能够通过调节突触前膜神经递质的释放或突触后膜受体的功能,进而影响突触的结构与功能,达到延缓 AD 进展的效果。

8.1 调控胆碱类神经递质 胆碱能神经元突触功能异常与 AD 早期认知功能下降密切相关,并且其临床表现的严重程度与胆碱能功能的损害程度呈正相关^[66]。乙酰胆碱(Ach)的合成减少、Ach 受体的异常激活都会导致胆碱能功能丧失,使得调节 A β 清除和 Tau 蛋白磷酸化水平异常,导致 AD 的发生^[67]。胆碱酯酶(AchE)、胆碱乙酰转移酶(ChAT)是维持脑内 Ach 含量平衡的关键酶,前者主要负责 Ach 的分解,后者负责 Ach 的生成^[68]。徐子绚等^[69]研究发现,针刺“百会”“肾俞”“丰隆”穴能显著增加大鼠海马区 Ach、ChAT 含量,降低 AchE 含量,并在苏木精-伊红染色观察到针刺后神经元细胞形态接近正常,提示针刺可能是通过修复胆碱能系统的损伤,从而维持对神经元的保护作用。ChAT、胆碱转运蛋白 1(CHAT)和囊泡乙酰胆碱转运蛋白(VAChT)等参与乙酰胆碱的生成和传递,是维持胆碱能神经系统的重要因子^[70]。研究^[71]显示,针刺 AD 大鼠“百会”穴可减

轻海马区 CHAT1、VAChT 的表达,进而改善记忆障碍。 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体($\alpha 7$ nAChR)参与 AD 发病进程中 A β 代谢、Tau 蛋白磷酸化环节^[72]。电针 LPS 诱导的 AD 小鼠已被证明可以降低 $\alpha 7$ nAChR、Ach 含量和 ChAT 活性,并防止 LPS 诱导的 AchE 活性增加,从而改善 AD 小鼠的记忆和空间探索能力^[73]。由以上研究可推测,对 Ach 及其受体表达的调控,是针刺提高胆碱能系统,进而维持胆碱能神经元稳定的重要途径。

8.2 调控单胺类神经递质 单胺类神经递质包括去甲肾上腺素(NE)、5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)等,是维持人体智力、行为、情感的重要神经递质。报道^[74]显示,单胺类神经递质与 AD 的认知障碍直接相关。贾成文等^[75]研究“补肾益髓”针刺法对 AD 模型大鼠中枢单胺类神经递质含量的影响,结果显示针刺组可明显提高中枢神经系统 5-HT、NE、DA 的含量。另有研究^[76]显示,针刺“风府”穴可提高 AD 小鼠模型脑组织中明显下降的 5-HT、NE、DA 的含量,改善空间记忆能力。据此推断,针灸可能通过提升单胺类神经递质的水平来增强 AD 患者的学习与记忆能力。

8.3 调控氨基酸类神经递质 中枢神经系统中氨基酸类神经递质主要包括具有兴奋性调控作用的谷氨酸(Glu)和抑制性调控作用的 γ -氨基丁酸(GABA),其表达失调可以引起神经元毒性反应,与 AD 的记忆障碍密切相关^[77]。当 Glu 释放过多,N-甲基-D-门冬氨酸受体(NMDAR)被大量激活,使得 Ca²⁺大量流入细胞内,引发许多病理反应,导致细胞兴奋性毒性^[78]。沈峰等^[79-80]研究显示,AD 模型大鼠海马区的 Glu 减少、NMDAR1 mRNA 的表达上调,电针通过调控以上指标的表达,降低 Glu 释放的兴奋毒性,改善 AD 大鼠的学习记忆能力。脑内沉积的 A β 斑块可破坏与其接触的树突棘和胞体周围 GABA 能神经元末端,由此可见 GABA 能系统与 AD 病变相关^[81]。研究^[82]显示,电针可通过调节 GABA 能中间神经元功能,从而改善 AD 小鼠的认知能力。由此推测,电针调控氨基酸类神经递质的表达可延缓 AD 的发病进程。

9 抑制神经细胞凋亡

细胞凋亡是指程序性细胞死亡的过程,过度活跃的神经元细胞凋亡则可能导致神经退行性疾病。细胞凋亡受到抗凋亡标志物与促凋亡标志物的影响。B 淋巴细胞瘤-2 基因蛋白(Bcl-2)为抗凋亡蛋白,可与 B 淋巴细胞瘤因子相关 X 蛋白(Bax)结合,抑制 Bax 促凋亡作用^[82]。研究^[83]表明,电针可抑制 Bax 表达,促进 Bcl-2 的表达,减少神经细胞凋亡。胱天蛋白酶(Caspase)家族可接受并传递凋亡信号,执行细胞凋亡。研究^[84-85]显示,电针干预 AD 小鼠后,其海马区中活化的 Caspase-3

和 Bax 蛋白过表达受到抑制,提示电针可降低神经毒性,提高小鼠学习记忆功能。以上研究表明,针灸可能是通过促进抗凋亡相关蛋白表达,抑制凋亡蛋白,进而发挥作用,改善 AD 学习记忆功能。

10 小结

AD 是最常见的痴呆类型,是国内外公认复杂且难治的神经系统疾病。西医药物治疗 AD 费用高、疗效差、不良反应多,为社会和家庭造成负担。针刺具有多途径、多靶点的优势,且能影响 AD 发生发展的诸多因素。本文总结针刺干预 AD 作用机制如下:①抑制 A β 的沉积、Tau 蛋白磷酸化,减少 SP 产生及 NFTs 形成;②调控神经胶质细胞、炎症细胞通路以及 NLRP3 的表达,以抑制神经炎症;③抗氧化应激,以减轻自由基对神经元的损伤;④改善突触可塑性,维持神经元突触形态结构稳定;⑤调控神经元自噬,维持细胞自噬的正常活性;⑥调节肠道菌群丰富度及功能,从而维持肠道稳态;⑦调控中枢神经递质释放,减少神经毒性反应;⑧调控海马神经凋亡细胞表达,抑制神经细胞凋亡。

通过对现有中外文献报道的分析发现,针刺影响 AD 的实验中关于各机制相互关联的研究较少,如在探究针刺对认知障碍大鼠影响的实验中,基于胆碱能神经递质与 BDNF 探索其机制,推测是由于激活 BDNF/原肌球蛋白受体激酶 B(TrkB)/cAMP 反应元件结合蛋白(CREB)信号通路表达,从而调节了胆碱能神经递质含量^[69]。此实验证明二者有联系,但缺乏针刺干预 AD 各机制协同作用的具体研究,可能由于影响 AD 的各因素存在交互作用,导致设计困难,无法将实验设计成若干个单因素和简单的多因素实验,进而令实验结果失去客观性。同时我们发现对针灸治疗 AD 机制探讨的研究存在一些问题。①现有的实验研究中针刺手法、实施穴位、电针频率等因素各不相同,是否会影响针刺干预 AD 的机制解读也未有论证;因此可进一步设置单因素或多因素实验研究,探讨各因素对 AD 作用机制的影响,为临床治疗不同病理诱发的 AD 提供丰富的针刺治疗方案。②除个别研究外,多数实验仪器单一,多采用显微镜观察针刺前后神经元结构变化,无法呈现针刺过程中大脑区域动态改变;故有必要引入神经影像学技术,其能动态、可视化观察大脑对针刺的反应,为针刺治疗 AD 提供新的证据和临床应用参考。

参考文献:

- [1] MARY A, EYSERT F, CHECLER F, et al. Mitophagy in Alzheimer's disease: Molecular defects and therapeutic approaches [J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(1): 202-216.
- [2] KENT S A, SPIRES-JONES T L, DURRANT C S. The physiological roles of tau and A β : implications for Alzheimer's disease pathology

- and therapeutics[J]. *Acta Neuropathol*, 2020, 140(4): 417-447.
- [3] 徐文秀,张双,任北大,等.免疫细胞在血管性痴呆炎症反应中的调控作用[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(19): 3230-3233.
- [4] ZHANG J, ZHANG Y, WANG J, et al. Recent advances in Alzheimer's disease: Mechanisms, clinical trials and new drug development strategies [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 211.
- [5] MICULAS D C, NEGRU P A, BUNGAU S G, et al. Pharmacotherapy evolution in Alzheimer's disease: Current framework and relevant directions[J]. *Cells*, 2022, 12(1): 131.
- [6] 涂纯纯. 针灸治疗阿尔茨海默病的可视化分析及选穴规律挖掘[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2024.
- [7] 赵耀,梅书雅,雷露,等. 针灸改善阿尔茨海默病突触可塑性机制研究进展[J]. *针灸临床杂志*, 2024, 40(4): 100-104.
- [8] KOLOBOVA E, PETRUSHANKO I, MITKEVICH V, et al. β -amyloids and immune responses associated with Alzheimer's disease[J]. *Cells*, 2024, 13(19): 1624.
- [9] 黄盛,李琰,王志福,等. 电针对 APP/PS1 小鼠学习记忆及 β 位淀粉样前体蛋白裂解酶 1 表达的影响[J]. *中国康复理论与实践*, 2019, 25(1): 44-50.
- [10] 汤双红,杜艳军,肖佳欢,等. 针灸上调血清 A β 内化酶对阿尔茨海默病大鼠学习记忆能力和 β 淀粉样蛋白沉积的影响[J]. *针刺研究*, 2018, 43(11): 692-697.
- [11] MURALIDAR S, AMBI S V, SEKARAN S, et al. Role of tau protein in Alzheimer's disease: The prime pathological player[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 163: 1599-1617.
- [12] 张佳懿,孙璐瑶,曹津萌,等. 阿尔茨海默病的发病机制及治疗新进展[J]. *河北师范大学学报(自然科学版)*, 2024, 48(4): 401-413.
- [13] 袁芳,洪小平,段妍君,等. 电针“足三里”对糖尿病大鼠胰腺及海马中 tau 蛋白磷酸化水平的影响[J]. *针刺研究*, 2021, 46(11): 901-906, 947.
- [14] 张鑫,魏玉婷,王军燕,等. “益智调神”法针刺对阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆功能及海马 tau 蛋白磷酸化表达的影响[J]. *中国针灸*, 2023, 43(7): 793-799.
- [15] 何瑞阳,孔立红,马冉,等. 电针对 SAMP8 小鼠海马组织 Tau 蛋白磷酸化及 MAP2 的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(4): 2250-2253.
- [16] 刘建影,刘洋,王诗男,等. 阿尔茨海默病免疫治疗新进展[J]. *生物化工*, 2024, 10(6): 218-221.
- [17] FUJIKAWA R, TSUDA M. The functions and phenotypes of microglia in Alzheimer's disease[J]. *Cells*, 2023, 12(8): 1207.
- [18] AL-GHRAIYBAH N F, WANG J, ALKHALIFA A E, et al. Glial cell-mediated neuroinflammation in Alzheimer's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(18): 10572.
- [19] WANG L, LI W, WU W, et al. Effects of electroacupuncture on microglia phenotype and epigenetic modulation of C/EBP β in SAMP8 mice[J]. *Brain Res*, 2025, 1849: 149339.
- [20] XIE L, LIU Y, ZHANG N, et al. Electroacupuncture improves M2 microglia polarization and glia anti-inflammation of hippocampus in Alzheimer's disease[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 689629.
- [21] WU X, GAO Y, SHI C, et al. Complement C1q drives microglia-dependent synaptic loss and cognitive impairments in a mouse model of lipopolysaccharide-induced neuroinflammation [J].

- Neuropharmacology, 2023, 237: 109646.
- [22] 洪苗苗,赵恩聪,陈丽敏,等.电针对SAMP8小鼠海马区补体及小胶质细胞吞噬能力的作用机制[J].针刺研究,2022,47(6): 479-484.
- [23] 刘艳,董新刚.星形胶质细胞在神经退行性疾病中的炎症机制探析[J].中山大学学报(医学科学版),2024,45(5): 764-776.
- [24] BARROS L F, SCHIRMEIER S, WEBER B. The astrocyte: Metabolic hub of the brain[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2024, 16(9): a041355.
- [25] LEIPP F, VIALARET J, MOHAUPT P, et al. Glial fibrillary acidic protein in Alzheimer's disease: a narrative review [J]. Brain Commun, 2024, 6(6): fcae396.
- [26] 邵淑君,唐银杉,曹瑾,等.不同电针对快速老龄化痴呆小鼠行为学和海马星形胶质细胞的影响[J].世界科学技术-中医药现代化, 2018, 20(6): 953-959.
- [27] 何川,王丽,潘小丽,等.基于 $\beta 2AR/\beta$ -arrestin2/NF- κB 通路探讨预电针“内关”“间使”对阿尔茨海默病样大鼠学习记忆及蓝斑核-海马神经环路的作用机制[J].北京中医药大学学报,2024,47(11): 1612-1622.
- [28] VIOERL V I, PASTORELLO Y, BAJWA N, et al. p38-MAPK and CDK5, signaling pathways in neuroinflammation: a potential therapeutic intervention in Alzheimer's disease? [J]. Neural Regen Res, 2024, 19(8): 1649-1650.
- [29] 张敏,徐桂华,王维新,等.电针调控p38MAPK通路降低AD大鼠海马磷酸化tau蛋白表达的研究[J].南京中医药大学学报,2015,31(3): 261-264.
- [30] 方剑乔,朱书秀,张英,等.电针对阿尔茨海默病模型大鼠额叶与海马区磷酸化P38丝裂原活化蛋白激酶和白介素-1 β mRNA的影响[J].针刺研究,2013,38(1): 35-39.
- [31] 袁爱红,曹江鹏,杨骏,等.电针通过p38 MAPK和STAT3信号通路抑制糖尿病认知障碍大鼠促炎性细胞因子生成改善学习记忆[J].针刺研究,2020,45(8): 603-610.
- [32] WU L, XIAN X, XU G, et al. Toll-like receptor 4: A promising therapeutic target for Alzheimer's disease [J]. Mediators Inflamm, 2022, 2022: 7924199.
- [33] 何川,黄重生,陈虹茹,等.预针刺对AD样大鼠学习记忆能力及TLR4/NF- κB 信号通路的影响[J].实用医学杂志,2020,36(18): 2510-2514.
- [34] 陶一鸣,杜艳军,王静芝,等.TLR4/NF- κB 信号通路在阿尔茨海默病炎症反应中的表达及电针干预影响[J].中华中医药学刊,2021,39(1): 168-171, 291.
- [35] 王瑞奇,詹逸珩,裴建.基于NLRP3炎症小体探讨针刺治疗阿尔茨海默病[J].中医学报,2024,39(6): 1171-1176.
- [36] 王莉娟,高策,赵志弘,等.电针调节皮层NF- κB /NOD样受体蛋白3信号通路抑制脂多糖诱导的慢性神经炎症[J].解剖学报,2024,55(5): 547-555.
- [37] 游明灿,陈新旺,游言文,等.探讨电针对阿尔茨海默病小鼠模型学习记忆能力的影响及作用机制[J].北京中医药大学学报,2023,46(1): 132-140.
- [38] BAI R, GUO J, YE X Y, et al. Oxidative stress: The core pathogenesis and mechanism of Alzheimer's disease [J]. Ageing Res Rev, 2022, 77: 101619.
- [39] FRAGOSO-MORALES L G, COEAAA-BASURTO J, ROSALES-HERNANDEZ M C. Implication of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase and its inhibitors in Alzheimer's disease murine models[J].Antioxidants (Basel), 2021, 10(2): 218.
- [40] WU G, LI L, LI H M, et al. Electroacupuncture ameliorates spatial learning and memory impairment via attenuating NOX2-related oxidative stress in a rat model of Alzheimer's disease induced by A β_{1-42} [J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2017, 63(4): 38-45.
- [41] 刘军.氧化应激在阿尔茨海默病病理发生中的作用机制与干预策略[J].中山大学学报(医学科学版),2020,41(5): 661-668.
- [42] 董佳佳,郑德宇.电针联合维生素E对阿尔茨海默病大鼠认知能力的影响[J].江苏医药,2019,45(11): 1089-1093, 1076.
- [43] 张晓琳,刘智艳,刘娟,等.电针对老年性痴呆大鼠记忆功能减退的影响[J].中华中医药杂志,2012,27(3): 706-709.
- [44] TZIRAS M, MCGEACHAN R I, DURRANT C S, et al. Synaptic degeneration in Alzheimer disease [J]. Nat Rev Neurol, 2023, 19(1): 19-38.
- [45] HASEENA P A, BASAVARAJU N, CHANDRAN M, et al. Mitigation of synaptic and memory impairments via F-actin stabilization in Alzheimer's disease [J]. Alzheimers Res Ther, 2024, 16(1): 200.
- [46] 张松江,李龙洋,高剑峰.电针对AD模型幼鼠学习记忆功能和海马突触可塑性的影响[J].中国病理生理杂志,2022,38(8): 1447-1453.
- [47] 曹育,安玉兰,张卓铭,等.针刺对阿尔茨海默症小鼠海马CA1区树突结构及认知功能影响的研究[J].中国比较医学杂志,2021,31(10): 9-15.
- [48] 杨光,裴亚妮,邵淑君,等.电针“百会”“涌泉”对APP/PS1双转基因小鼠海马突触可塑性相关蛋白表达的影响[J].针刺研究,2020,45(4): 310-314.
- [49] 邢菁,史珊怡,徐佳,等.“原络通经”针法对SAMP8小鼠认知障碍及海马突触相关蛋白表达影响[J].辽宁中医药大学学报,2023,25(7): 99-105.
- [50] 王颖,孔立红,李威,等.不同频率电针对阿尔茨海默病大鼠学习记忆能力效应及部分作用机制探讨[J].中国针灸,2017,37(6): 629-636.
- [51] GAO L, ZHANG Y, STERLING K, et al. Brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease and its pharmaceutical potential [J]. Transl Neurodegener, 2022, 11(1): 4.
- [52] 陈吉祥,吴羽楠,郑雅焄,等.电针百会穴对APP/PS1双转基因小鼠学习记忆及脑源性神经营养因子表达的影响[J].中国康复理论与实践,2015,21(6): 642-647.
- [53] FILIPPONE A, ESPOSITO E, MANNINO D, et al. The contribution of altered neuronal autophagy to neurodegeneration [J]. Pharmacol Ther, 2022, 238: 108178.
- [54] 周秀雅,马明霞,王宁,等.突触融合蛋白17通过调节自噬减少阿尔茨海默病细胞模型中淀粉样物质沉积[J].中国病理生理杂志,2023,39(3): 385-392.
- [55] 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.
- [56] 栗晨璐,杨晓坤,高誉珊,等.基于内体-溶酶体系统探讨电针“百会”“涌泉”改善APP/PS1双转基因小鼠学习记忆能力的作用机制[J].针刺研究,2023,48(8): 791-798.
- [57] 郑清,孔立红,余超超,等.电针对D-半乳糖诱导的阿尔茨海默病大鼠认知功能及海马神经元自噬的影响[J].针刺研究,2020,45

- (9): 689-695.
- [58] WAN W, WANG Y, LI L, et al. Electroacupuncture improves learning and memory abilities via activating AMPK/mTOR-induced autophagy in APP/PS1 mice[J]. *Biochem Genet*, 2024, 62(4): 2540-2552.
- [59] 韩欢,王康锋,侯翰如,等.基于“微生物-脑-肠轴”探析中医治疗阿尔茨海默病的思路[J].*上海中医药杂志*, 2023, 57(3): 1-5.
- [60] YAN L, LI H, QIAN Y, et al. Acupuncture modulates the gut microbiota in Alzheimer's disease: current evidence, challenges, and future opportunities[J]. *Front Neurosci*, 2024, 18: 1334735.
- [61] HE C, HUANG Z S, YU C C, et al. Preventive electroacupuncture ameliorates D-galactose-induced Alzheimer's disease-like inflammation and memory deficits, probably via modulating the microbiota-gut-brain axis[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2021, 24(3): 341-348.
- [62] 许民栋,韩为,易玮,等.电针对阿尔茨海默病小鼠认知功能和肠道菌群的影响[J].*针灸临床杂志*, 2025, 41(1): 71-77.
- [63] YANG B, HE M, CHEN X, et al. Acupuncture effect assessment in APP/PS1 transgenic mice: On regulating learning-memory abilities, gut microbiota, and microbial metabolites[J]. *Comput Math Methods Med*, 2023, 2023: 9803659.
- [64] JIANG J, LIU H, WANG Z, et al. Electroacupuncture could balance the gut microbiota and improve the learning and memory abilities of Alzheimer's disease animal model[J]. *PLoS One*, 2021, 16(11): e0259530.
- [65] 闫隆,李虹,王猛,等.针刺调节肠道微生物群改善 APP/PS1 小鼠学习记忆能力的机制[J].*中华中医药杂志*, 2024, 39(12): 6454-6459.
- [66] 陈思宇,孙璇,王欢,等.胆碱能神经系统障碍在阿尔茨海默病中的作用及相关研究[J].*中华老年心脑血管病杂志*, 2025, 27(3): 392-394.
- [67] 熊伟杰,易陈菊.胆碱能系统功能障碍对神经退行性疾病的影响[J].*神经损伤与功能重建*, 2025, 20(3): 156-161.
- [68] BERRY A S, HARRISON T M. New perspectives on the basal forebrain cholinergic system in Alzheimer's disease[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2023, 150: 105192.
- [69] 徐子绚,宋杰,王平,等.针刺调节胆碱能神经递质对血管性痴呆大鼠神经保护作用的机制[J].*中华中医药杂志*, 2024, 39(11): 5833-5838.
- [70] BERRY A S, HARRISON T M. New perspectives on the basal forebrain cholinergic system in Alzheimer's disease[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2023, 150: 105192.
- [71] LEE B, SUR B, SHIM J, et al. Acupuncture stimulation improves scopolamine-induced cognitive impairment via activation of cholinergic system and regulation of BDNF and CREB expressions in rats[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14: 338.
- [72] 丁道波,牟文君,李鑫,等. $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体在阿尔茨海默病中的作用[J].*生物化学与生物物理进展*, 2024, 51(11): 2897-2904.
- [73] HAN Y G, QIN X, ZHANG T, et al. Electroacupuncture prevents cognitive impairment induced by lipopolysaccharide via inhibition of oxidative stress and neuroinflammation[J]. *Neurosci Lett*, 2018, 683: 190-195.
- [74] TELEANU R I, NICULESCU A G, ROZA E, et al. Neurotransmitters-key factors in neurological and neurodegenerative disorders of the central nervous system[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(11): 5954.
- [75] 贾成文,焦俊英,孙玉霞,等.“补肾益髓”针刺法对痴呆模型大鼠单胺类神经递质的影响[J].*中国中医基础医学杂志*, 2005, 11(11): 58-60.
- [76] 包永欣,吕冠华.针刺对痴呆小鼠记忆障碍和单胺神经递质的影响[J].*上海针灸杂志*, 2003, 22(7): 23-25.
- [77] SEARS S M, HEWETT S J. Influence of glutamate and GABA transport on brain excitatory/inhibitory balance[J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2021, 246(9): 1069-1083.
- [78] 王觉,刘安国,马重兵,等.谷氨酸受体介导的中枢神经突触可塑性改变及针刺调节机制研究进展[J].*世界科学技术-中医药现代化*, 2024, 26(7): 1771-1778.
- [79] 沈峰,孙国杰,杜艳军,等.电针对老年痴呆大鼠海马 N-甲基-D-天冬氨酸受体 1 mRNA 的影响[J].*中国中医药信息杂志*, 2012, 19(8): 38-40.
- [80] 沈峰,孙国杰,杜艳军,等.电针对老年痴呆模型大鼠海马谷氨酸含量的影响[J].*湖北中医药大学学报*, 2012, 14(1): 6-8.
- [81] MAESTU F, DE HAAN W, BUSCHE M A, et al. Neuronal excitation/inhibition imbalance: core element of a translational perspective on Alzheimer pathophysiology[J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 69: 101372.
- [82] LI H, LAI L, LI X, et al. Electroacupuncture ameliorates cognitive impairment by regulating γ -amino butyric acidergic interneurons in the hippocampus of 5 familial Alzheimer's disease mice[J]. *Neuromodulation*, 2024, 27(4): 730-741.
- [83] YANG X, ZHANG M, WEI M, et al. MicroRNA-216a inhibits neuronal apoptosis in a cellular Parkinson's disease model by targeting Bax[J]. *Metab Brain Dis*, 2020, 35(4): 627-635.
- [84] 黄锐,龚鑫,倪进忠,等.针药结合对阿尔茨海默病大鼠海马区 Bcl-2 和 Bax 蛋白表达的影响[J].*中国针灸*, 2019, 39(4): 397-402.
- [85] YANG X, ZHANG M, WEI M, et al. MicroRNA-216a inhibits neuronal apoptosis in a cellular Parkinson's disease model by targeting Bax[J]. *Metab Brain Dis*, 2020, 35(4): 627-635.

编辑:黄博韬

收稿日期:2025-02-28