

针刺阿尔兹海默病疗效机制研究的进展

马晓红¹, 苏式兵²

(1. 福建中医药大学, 福州 350122; 2. 上海中医药大学, 上海 201203)

【摘要】 阿尔兹海默病(AD)是一种老年神经退行性疾病,随着中国老年人增加,其患者逐年增加。针刺是中医治疗AD的常用方法,能够安全有效地改善AD患者的认知功能和日常生活能力等,但其作用机制缺少系统的评述。该文从减少 β 淀粉样蛋白(A β)蛋白沉积等特征性病理变化、促进营养因子释放、增强神经递质传递、减少氧化应激、减少神经细胞凋亡和自噬、减少神经炎症、调节葡萄糖代谢、增加认知功能关联脑叶活动以及调节肠道菌群等方面综述了近年来针刺治疗阿尔兹海默症作用机制的研究进展,并展望了今后的研究方向,为进一步探讨针刺治疗AD的作用机制提供参考。

【关键词】 针刺疗法;阿尔兹海默病;痴呆;机制;研究进展;综述

【中图分类号】 R246.6 **【文献标志码】** A

DOI:10.13460/j.issn.1005-0957.2022.08.0831

阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种起病隐匿的进行性发展的神经退行性脑部疾病,是最常见的老年痴呆症^[1-2]。临床以认知功能损害、记忆障碍和行为改变等全面性痴呆表现为特征^[3],其发病机制迄今未明。据《World Alzheimer Report 2019》统计,2019年全球有5 000多万AD患者,到2050年预计将增加至1.52亿人。然而,目前临床尚无药物能够有效治疗AD。

针刺在治疗AD中发挥着重要作用,可能比药物更安全有效地改善AD患者的日常生活能力,而且能够增强药物改善认知功能的效果^[4-6]。为了阐明针刺治疗AD的作用机制,近年来研究者们从减少 β 淀粉样蛋白(A β)蛋白沉积等特征性病理变化,促进营养因子释放,增强神经介质传递,减少氧化应激、神经炎症、细胞凋亡和自噬、调节血糖代谢、减少脑神经炎症、调节免疫功能等多方面开展了深入研究^[7-9]。本文综述了其研究进展,并展望今后的研究发展方向,以期为进一步阐明针刺治疗AD的作用机制提供参考。

1 减少A β 沉积等特征性病理变化

1906年Alois Alzheimer博士利用脑切片染色法

发现老年痴呆患者脑内神经纤维缠结,伴有神经元细胞退化,且大脑皮层出现很多斑块,于是将这种神经系统疾病命名为AD^[10]。此后,研究者们发现了大脑A β 沉积形成老年斑,Tau蛋白过度磷酸化造成神经纤维缠结以及神经元丢失,并伴随胶质细胞增生等AD特征性病理变化^[11-12]。因此,减少A β 蛋白沉积等特征性病理变化是AD治疗的主要策略。

薛卫国等^[13]和WANG F等^[14]研究发现,电针能够缩短潜伏期和增加探针试验中在靶区停留的时间,显著改善淀粉样前体蛋白(APP)/早老素1(PS1)双转基因小鼠的学习和记忆,减少海马和皮质中的A β 沉积。另外两项研究^[15-16]也表明,针刺百会穴能够减少A β 沉积。 β 淀粉样前体蛋白裂解酶1(Bace1)是参与肽生成的关键蛋白,通过裂解APP,干扰蛋白激酶A(PKA)等蛋白的生理功能,与神经突触长时程增强(LTP)水平相关,电针可以减少APP/PS1转基因小鼠脑海马组织的Bace1沉积,并通过调节PKA及其相关底物如长时程增强(LTP)来改变记忆和学习能力^[17]。

Tau蛋白过度磷酸化也是AD的病理特征之一。ZHANG M等^[18]报道了电针百会和肾俞穴能够通过激活过氧化酶体增殖体激活受体 γ (PPAR- γ)和抑制p-p38

作者简介:马晓红(1962—),女,2016级博士生,Email:jasminema101@gmail.com

通信作者:苏式兵(1955—),男,研究员,博士,Email:shibingsu07@163.com

有丝分裂原活化蛋白激酶(MAPK)表达,减少 Tau 蛋白过度磷酸化而改善 AD 大鼠的认知障碍。而且,ROCCO M L 等^[19]发现电针可以抑制糖尿病相关的 Tau 蛋白过度磷酸化,可能对糖尿病伴有 AD 患者的治疗有益。老年斑是由 A β 蛋白、APP、Bace1 和胰岛素降解酶(IDE)蛋白参与的一个生产和降解的过程。YANG Q 等^[20-21]通过电针百会和肾俞穴补肾调节督脉,减少老年斑在脑内的沉积,降低 APP 和 Bace1 的表达,增加 IDE 蛋白的表达,从而提高 AD 模型小鼠的学习、记忆和空间探索能力。上述研究提示针刺尤其是电针可有效缓解减少 A β 沉积等 AD 病理过程,其作用机制可能涉及脑神经营养因子释放、神经介质系统功能障碍、氧化应激、神经细胞凋亡和自噬、糖代谢以及神经炎症反应等相关机制^[8, 9, 22]。

2 促进脑神经营养因子释放,调节中枢神经的可塑性

营养因子是大脑神经活动的基础之一,A β 沉积在大脑中干扰脑源性神经营养因子(BDNF)信号通路如 GTP 结合蛋白 Ras/细胞外信号调节激酶(ERK),磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt),蛋白激酶 A(PKA)/环腺苷酸(cAMP)等,下调 BDNF 表达,影响脑神经细胞的生存、增殖和分化,导致 AD 发生^[23-24]。针刺能够调节细胞因子和生长因子水平,对受损的神经干细胞在脑内的修复有促进作用^[25-26],而且能够提高 BDNF 水平,促进神经发生,调节中枢神经的可塑性,对中枢神经系统细胞发挥神经保护作用^[13-16, 27]。王小月等^[28-29]研究发现,电针百会、足三里和肾俞穴能够增加脑内 BDNF-碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)的表达,增加脑内细胞抗损因子-巢蛋白的表达,从而促进 AD 大鼠海马内的神经神经干细胞增殖。卢圣锋等^[30]研究发现,电针针刺百会和涌泉穴能够介导神经元黏附和识别的神经细胞黏附分子(NCAM),促进轴突的发生和突触节后的修复与重建,调节神经元突触的可塑性,从而提高 SAMP8 小鼠的学习记忆能力。磷酸腺苷单磷酸活化蛋白激酶(AMPK)/真核延长因子-2 激酶(eEF2K)/真核延长因子-2(eEF2)通路参与 AD 的突触可塑性。电针可以改善突触的缺失,增加突触素(SYN)和突触后密度 95(PSD95)的表达,抑制 AMPK 的激活和 eEF2K 的活性,提示电针改善 AD 突触功能的机制可能与 AMPK/eEF2K/eEF2 信号通路的抑制有关^[31]。而且,针刺能够促进神经营养素家族(NTs)和神经递质的释放,诱导小

鼠脑缺血后的神经可塑性,调节 AD 中枢神经的可塑性,发挥神经保护作用^[32]。

3 调节中枢神经介质系统

胆碱能突触在人的中枢神经系统中广泛存在,乙酰胆碱(Ach)是突触间的神经介质、胆碱酯酶(AchE)、胆碱乙酰转移酶(ChAT)、胆碱转运蛋白(ChT1)和囊泡乙酰胆碱转运蛋白(VAcHT)参与了乙酰胆碱的合成和转运,在中枢神经系统中起重要作用^[33]。阿尔茨海默病的胆碱能假说是脑边缘和新皮层胆碱能神经支配的渐进性丧失,基底前脑的神经纤维变性被认为是前脑胆碱能神经元功能障碍和死亡的主要原因,引起广泛的突触前胆碱能去神经支配^[34]。王莉等^[35]研究发现,电针百会和涌泉能够改善老年 AD 模型大鼠的额叶神经递质含量。望庐山等^[36]研究发现,电针百会、肾俞和足三里穴,可以提高大鼠皮层 ChAT 的活性,抑制 AchE 的活性,促进 Ach 的合成,抑制 Ach 的分解,增加脑组织的 Ach 含量,从而逆转记忆力下降。张海燕等^[37]也发现,电针针刺百会、肾俞、足三里和大椎穴,可使 AD 模型大鼠脑内海马区 AchE 阳性细胞表达下降,ChAT 阳性细胞增加,从而促进受损神经元的恢复。LEE B 等^[15]研究表明,针刺百会穴可以显著降低海马 ChAT、BDNF 和 cAMP 反应元件结合蛋白(CREB)水平,恢复海马 ChT1、VAcHT、BDNF 和 CREB 的 mRNAs 表达,通过刺激胆碱能酶的活性和调节脑 BDNF 和 CREB 的表达来改善大鼠神经损伤和记忆功能障碍。此外,糖尿病可诱发海马胆碱能系统的早期障碍,其特征是学习和记忆障碍、海马可塑性降低和海马细胞神经生长因子(NGF)释放异常。通过电针刺激可以使糖尿病大鼠海马中的乙酰胆碱生物合成和 NGF 代谢正常化,积极影响与学习和记忆有关的大脑回路^[19, 38]。

4 减少脑内氧化应激

氧化应激,即自由基的过量产生或自由基清除能力的降低,被广泛认为是 AD 的发病和进展的一个重要因素^[39]。神经元的大部分成分(脂质、蛋白质和核酸)都可能在 AD 中被氧化,这是由于线粒体功能障碍、金属水平升高、炎症和淀粉样蛋白肽(淀粉寡聚肽)。氧化应激通过促进细胞凋亡、Tau 蛋白过度磷酸化以及随后突触和神经元的丢失,参与 AD 的发展^[40]。而且,线粒体功能丧失、金属稳态改变和抗氧化防御降低相

关的活性氧(ROS)产生增加直接影响神经元的突触活性和神经传递,导致认知功能障碍^[41]。电针百会、大椎、肾俞、太溪和足三里穴,可以提高 AD 模型大鼠脑内过氧化物歧化酶(SOD)的活性,从而改善 AD 模型大鼠的学习记忆能力^[42]。而且,电针针刺百会、太溪和足三里穴,也可以明显增高 AD 模型大鼠脑内 SOD 活力,并减低丙二醛(MDA)含量,从而具有提高抗氧化能力,减轻自由基对神经元的损伤,抵抗细胞凋亡,保护神经元^[43]。WU G 等^[44]研究发现,电针百会穴通过恢复 AD 大鼠海马区总抗氧化能力(T-AOC),抑制海马区烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)-NADPH 氧化酶 2(NOX2)、ROS、MDA 和 8-羟基-2-脱氧鸟苷(8-OH-dG)的异常升高,从而改善 AD 大鼠的神经损伤。ZHANG J 等^[45]研究发现,“智三针”能够改善 AD 大鼠行为表现,降低氧化应激,增加神经递质 Ach 浓度,减少海马神经元的凋亡,下调凋亡相关基因和蛋白的表达,增强 AD 模型大鼠的学习记忆能力,逆转阿尔茨海默病的症状。

5 减少脑神经细胞凋亡和自噬

细胞凋亡是 AD 神经细胞即神经元丢失的重要原因,A β 、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、DNA 损伤和氧化应激等都可能诱导神经元凋亡^[46]。凋亡蛋白激活酶因子(APAF1)、凋亡信号调节激酶 1(ASK1)、半胱天冬酶(Caspase)家族以及 B 淋巴细胞瘤(B1c)-2 家族;神经营养因子通过诸如 PI3K、MAPKs 家族等多种途径对神经元凋亡进行调节^[47-48]。ZHU W 等^[49]研究发现,针刺百会和足三里穴能够改善大鼠脑缺血损伤引起的认知障碍,抑制海马氧化应激和神经元凋亡损伤,抑制 ASK1-JNK/p38 通路的激活。曾芳等^[50-51]研究发现,电针百会和涌泉穴能够抑制 Caspase 相关凋亡蛋白的激活,阻止细胞凋亡线粒体途径的级联反应,减轻线粒体超微机构的损伤,减少细胞凋亡,进而改善 AD 模型快速老化 P8(SAMP8)小鼠的认知功能。针刺两侧的迎香和印堂或电针百会和涌泉穴能够调节 A β 诱导 AD 大鼠海马的 Bcl-2/Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)的平衡^[52-53]。电针百会和肾俞穴不仅上调 Bcl-2 和下调 Bax,减少海马 CA1 区细胞凋亡,还下调 Notch 信号通路,改善 A β 诱导 AD 大鼠的学习记忆功能^[54]。AD 的 A β 和 Tau 蛋白磷酸化导致缺陷自噬和线粒体自噬^[55]。电针百会和涌泉穴能够减少 APP 转基因小鼠纹状皮层 A β 1-42 的表达及神经元凋亡,改善神经元自噬体减少等病理改变^[56]。而

且,电针百会和肾俞穴能够减少 AD 大鼠脑海马 CA1 区域的细胞凋亡,增强自噬标记蛋白 LC3II/LC3I 比值和 Beclin-1 表达,通过 PI3K/Akt/雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路上调自噬水平,减少 A β 的产生并增强 A β 的清除,从而改善 AD 大鼠的学习记忆功能^[57-58]。

6 调节脑糖代谢

脑葡萄糖代谢紊乱是 AD 的一个病理生理特征,通过氧化应激、线粒体功能障碍等多种致病因素的诱发,与胰岛素信号传导障碍和硫胺素代谢改变相关,在 AD 的病理生理改变中起重要作用。脑糖代谢受损引起的多种致病性级联反应可能导致 AD 患者神经元变性,进而导致认知功能障碍^[59-60]。大脑葡萄糖代谢的变化主要通过正电子发射断层成像(PET)等脑成像技术进行评估。LAI X 等^[61]研究报道,针刺神门穴能够降低 AD 大鼠海马、丘脑、下丘脑和额颞叶的葡萄糖代谢活性,提高记忆能力。CUI S 等^[62]研究发现,针刺神庭和本神穴可能通过改变下丘脑、丘脑和脑干的葡萄糖代谢来提高 AD 大鼠的学习记忆能力。而且,针刺或电针还能够改善空间双侧杏仁核的血液灌注以及海马和左颞叶葡萄糖摄取,提高 AD 小鼠的学习记忆能力^[63-65]。LIU W 等^[66]进一步发现,电针百会穴能够提高 APP/PS1 转基因小鼠海马体和皮层葡萄糖转运蛋白 GLUT1 和 GLUT3 及代谢稳态因子 AMPK 和 AKT,抑制 mTOR 的磷酸化水平,通过调节 AMPK 和 AKT 参与的能量代谢,减少皮质和海马中的淀粉样蛋白的积累,改善认知功能。

7 减少脑神经炎症,调节免疫功能

神经炎症在神经退行性疾病中扮演着重要的角色。脑神经炎症,特别是在早期阶段,神经胶质激活、促炎因子释放和神经损伤的恶性循环,以及局部和全身因素都影响了 AD 发展^[67]。而且,其发病机制并不局限于神经元突触,还包括与大脑中的免疫系统的相互作用^[68]。错误折叠和聚集的蛋白质与小胶质细胞和星形胶质细胞上的模式识别受体结合,并触发以释放炎症介质为特征的先天免疫反应,也影响到 AD 的进展和严重程度。CAI M 等^[69]研究发现,电针太溪穴能够上调 SYN 和 PSD95 蛋白,改善家族突变 AD 小鼠的记忆和突触可塑性,减轻神经炎症,减少突触超微结构退化,而且能够减少小胶质细胞介导的沉淀和 APP 表达。WANG F 等^[70]证明了电针百会穴能够抑制星形胶质细胞 N-myc

下游调节基因 2 (NDRG2) 和胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 的表达从而改善 APP/PS1 小鼠记忆障碍。朱书秀等^[71-73]研究发现, 电针百会、太溪和足三里穴能够抑制 AD 大鼠海马区胶质细胞以及额叶的小胶质细胞、星形胶质细胞的活化, 降低 AD 脑内白介素 (IL)-1 β 、TNF- α 含量, 从而阻断其介导的免疫炎症反应, 以防止神经元变性坏死, 并通过调整机体的免疫状态、改善 AD 大鼠的学习记忆。沈沉等^[74]研究发现, 电针大椎、肾俞和足三里穴可显著抑制环氧合酶 (COX)-2 和一氧化氮合成酶 (iNOS) 在 AD 模型大鼠脑内海马区的表达, 认为电针可以通过抑制海马区的炎症反应而改善 AD 模型大鼠的认知功能障碍。JIANG J 等^[75]研究发现, 电针四神聪、水沟和印堂穴能够抑制 SAMP8 小鼠海马的炎症反应, 降低 IL-1 蛋白和 NLR 家族 Pyrin 域蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体相关蛋白的表达。LI G 等^[76]报道针刺能够通过下调 PI3K/3-磷酸肌醇依赖性激酶 1 (PDK1)/新蛋白激酶 C (nPKC)/Ras 相关 C3 肉毒素底物 1 (Rac1) 信号通路, 改善 SAMP8 小鼠认知功能, 减轻炎症反应和核损伤。

8 增加认知功能关联脑叶活动

近年来, PET 和功能性磁共振成像 (fMRI) 等神经影像学技术被广泛应用于中医药研究^[77], 为探讨针灸治疗 AD 的作用机制提供神经影像学证据^[78]。其中, 静息状态功能性磁共振成像 (rs-fMRI) 是一种非常有前途的非侵入性磁共振成像技术^[79]。先前的研究通过 rs-fMRI 分析大脑区域活动, 发现针刺能够激活 AD 患者大脑的颞叶和顶叶区域^[80-81]。WANG Z 等^[82]采用 fMRI 研究发现针刺能够影响 AD 患者的大部分海马相关区域。LIANG P 等^[83]研究发现针刺太冲和合谷穴可调节 AD 患者脑内的默认模式网络 (DMN)。ZHENG W 等^[84]研究表明, 针刺太冲和合谷穴能够调节 AD 患者特定认知相关区域的连通性及其功能活动。CAI R L 等^[85]系统分析了 44 项静息状态 fMRI 研究结果, 发现针刺可以增加与疼痛、情感和记忆相关的大脑区域的默认模式网络和感觉运动网络的连通性。YU C C 等^[78]总结了迄今研究报道中脑成像的证据, 解释针灸对大脑的影响, 并分析大脑反应在认知相关针灸穴位百会、神门、足三里、内关和太溪的穴位特异性和穴位配伍, 有助于我们对脑成像研究如何用于探索针灸治疗 AD 的潜在机制的理解。通过神经成像方法研究表明, 穴位特异性是影响大脑反应的重要因素^[86-87], 不同穴位配伍的协同效应

可以加强^[88]或削弱对方^[89], 也可以激活不同的脑区影响针刺的治疗效果^[90]。因此, 在未来的神经影像学研究中, 观察主导穴位和穴位配伍治疗 AD 的差异脑激活区域, 有助于阐明与病理和功能相关的大脑区域链接和认知相关的网络及其作用机制。

9 调节肠道菌群

近年来一个重要的科学发现是肠道菌群参与了肠道和大脑之间的双向通讯, 人类肠道菌群甚至可能扮演着“第二大脑”的角色, 与 AD 等神经退行性疾病有关^[91]。肠道细菌、共生菌和致病性微生物能够产生几种神经递质和神经调节剂, 如血清素、犬尿氨酸、儿茶酚胺以及淀粉样蛋白等, 可能通过脑肠轴对免疫系统、大脑发育和行为产生重大影响, 因此导致痴呆和 AD 的大脑破坏机制始于肠道微生物群失调、局部和全身炎症的发展, 以及脑肠轴的失调^[92]。最近的研究表明, A β 蛋白的错误折叠能够通过肠-脑循环进入大脑, 引起实验小鼠的认知障碍^[93]。而且, 在 AD 的进程中, 肠道菌群失衡导致外周血中苯丙氨酸和异亮氨酸的异常增加, 进而诱导外周促炎性 Th1 细胞的分化和增殖, 并促进其脑内浸润。浸润入脑的 Th1 细胞和脑内固有的 M1 型小胶质细胞共同活化, 导致 AD 相关神经炎症的发生。而新型药物 GV-971 可能通过重塑肠道菌群平衡、降低外周相关代谢产物苯丙氨酸/异亮氨酸的积累, 减轻脑内神经炎症, 进而改善认知障碍, 达到治疗 AD 的效果^[94]。HUANGFU Y R 等^[95]研究表明, 针刺能够“和胃安神”, 有效缓解失眠, 改变肠道微生物群平衡。这些报道提示针刺可能通过调节肠道菌群, 抑制脑神经炎症, 调节脑内免疫平衡治疗 AD, 为研究针刺治疗 AD 的作用机制提供了一个新的方向。

10 结语和展望

阿尔兹海默病 (AD) 是最常见的老年痴呆症。本文综述了针刺治疗 AD 作用机制的最新研究进展。针刺可减少 A β 蛋白沉积等 AD 特征性病理变化, 促进脑营养因子释放, 提高脑神经细胞的可塑性, 增强脑神经介质传递, 减少脑内氧化应激、神经炎症、神经细胞凋亡和自噬, 调节脑内糖代谢, 增加认知功能关联脑叶活动以及调节肠道菌群等。然而, 针刺治疗 AD 的作用机制仍未解明。近年来, fMRI 和 PET 等神经影像学技术被广泛应用于中医药研究, 为动态、可视化、客观地评估大脑

对针刺的反应,探讨针刺治疗 AD 的作用机制提供神经影像学证据。最近的研究显示,AD 与表观遗传失调^[96]、脂质代谢失调^[97]、血管生成^[98]和脑膜淋巴功能障碍^[99]等相关,而清除大脑衰老细胞^[100]、调节细胞内的信息传递^[101]、增加端粒酶活性^[102]能够改善实验动物认知衰退或记忆能力。今后有待在表观遗传失调、肠道菌群失衡、脑神经营养感应和能量代谢失调、脑内外炎症和免疫调节、脑细胞间信息传递改变、脑内小胶质细胞极化的调控、脑神经干细胞枯竭、脑血管生成和脑膜淋巴功能障碍以及细胞衰老等方面进一步开展针刺作用的机制研究,尤其是针刺对上述各方面的综合调控作用可能是今后研究的重点。

参考文献

- [1] BALLARD C, GAUTHIER S, CORBETT A, *et al.* Alzheimer's disease[J]. *Lancet*, 2011, 377(9770):1019-1031.
- [2] WINBLAD B, AMOUYEL P, ANDRIEU S, *et al.* Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(5):455-459.
- [3] STUART A N, NITRINI R. Subjective cognitive decline: The first clinical manifestation of Alzheimer's disease?[J]. *Dement Neuropsychologia*, 2016, 10(3):170-177.
- [4] HUANG Q, LUO D, CHEN L, *et al.* Effectiveness of acupuncture for Alzheimer's disease: An updated systematic review and meta-analysis[J]. *Curr Med Sci*, 2019, 39(3):500-511.
- [5] ZHOU S, DONG L, HE Y, *et al.* Acupuncture plus herbal medicine for Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Chin Med*, 2017, 45(7):1327-1344.
- [6] ZHOU J, PENG W, XU M, *et al.* The effectiveness and safety of acupuncture for patients with Alzheimer disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(22):e933.
- [7] CAO Y, ZHANG LW, WANG J, *et al.* Mechanisms of acupuncture effect on Alzheimer's disease in animal-based researches[J]. *Curr Top Med Chem*, 2016, 16(5):574-578.
- [8] 姜婧, 李志刚. 电针治疗阿尔兹海默病的基础研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2015, 17(2):405-410.
- [9] ZENG B Y, SALVAGE S, JENNER P. Effect and mechanism of acupuncture on Alzheimer's disease[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2013, 111:181-195.
- [10] VISHAL S, SOURABH A, HARKIRAT S. Alois Alzheimer (1864-1915) and the Alzheimer syndrome[J]. *J Med Biogr*, 2011, 19(1):32-33.
- [11] GRØNTVEDT G R, SCHRÖDER T N, SANDO S B, *et al.* Alzheimer's disease[J]. *Curr Biol*, 2018, 28(11):R645-R649.
- [12] ARMSTRONG R A. What causes alzheimer's disease?[J]. *Folia Neuropathol*, 2013, 51(3):169-188.
- [13] 薛卫国, 张忠, 白丽敏, 等. 电针对 β -淀粉样前体蛋白转基因小鼠行为学及其淀粉样前体蛋白、 β 淀粉样蛋白及胆碱乙酰转移酶水平的影响[J]. 针刺研究, 2009, 34(3):152-158.
- [14] WANG F, ZHONG H, LI X, *et al.* Electroacupuncture attenuates reference memory impairment associated with astrocytic NDRG2 suppression in APP/PS1 transgenic mice[J]. *Mol Neurobiol*, 2014, 50(2):305-313.
- [15] 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 Alternat Med*, 2014, 14(1):338.
- [16] LIN R, CHEN J, LI X, *et al.* Electroacupuncture at the Baihui acupoint alleviates cognitive impairment and exerts neuroprotective effects by modulating the expression and processing of brain-derived neurotrophic factor in APP/PS1 transgenic mice[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(2):1611-1617.
- [17] TANG Y, SHAO S, GUO Y, *et al.* Electroacupuncture mitigates hippocampal cognitive impairments by reducing BACE1 deposition and activating PKA in APP/PS1 double transgenic mice[J]. *Neural Plast*, 2019, 2019:2823679.
- [18] ZHANG M, XŪ G H, WANG W X, *et al.* Electroacupuncture improves cognitive deficits and activates PPAR- γ in

- a rat model of Alzheimer's disease[J]. *Acupunct Med*, 2017, 35(1):44-51.
- [19] ROCCO M L, PRISTERÀ A, PISTILLO L, *et al*. Brain cholinergic markers and Tau phosphorylation are altered in experimental type 1 diabetes: normalization by electroacupuncture[J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 33(3):767-773.
- [20] YANG Q, ZHU S, XU J, *et al*. Effect of the electroacupuncture on senile plaques and its formation in APP⁺/PS1⁺ double transgenic mice[J]. *Genes Dis*, 2018, 6(3):282-289.
- [21] 杨清华, 郭玲, 陈清, 等. “益肾调督”电针法对阿尔茨海默病小鼠大脑海马老年斑形成的影响[J]. *针刺研究*, 2018, 43(4):215-220.
- [22] 杨文丹, 董卫国. 电针治疗阿尔茨海默病的 β -淀粉样蛋白沉积相关机制研究进展[J]. *针刺研究*, 2020, 45(5):426-431.
- [23] VITOLO O V, SANT'ANGELO A, COSTANZO V, *et al*. Amyloid beta-peptide inhibition of the PKA/CREB pathway and long-term potentiation: reversibility by drugs that enhance cAMP signaling[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(20):13217-13221.
- [24] TONG L, BALAZS R, THORNTON P L, *et al*. Beta-amyloid peptide at sublethal concentrations downregulates brain-derived neurotrophic factor functions in cultured cortical neurons[J]. *J Neurosci*, 2004, 24(30):6799-6809.
- [25] LI X, GUO F, ZHANG Q, *et al*. Electroacupuncture decreases cognitive impairment and promotes neurogenesis in the APP/PS1 transgenic mice[J]. *BMC Complement Alternat Med*, 2014, 14:37.
- [26] ZHAO L, ZHOU C, LI L, *et al*. Acupuncture improves cerebral microenvironment in mice with Alzheimer's disease treated with hippocampal neural stem cells[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(7):5120-5130.
- [27] 王彦春, 李娜, 马骏, 等. 电针对阿尔茨海默病模型大鼠海马区 BDNF TrkB 的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2010, 37(1):9-11.
- [28] 王小月, 周丽莎. 电针对 AD 模型大鼠海马神经干细胞 bFGF 及学习记忆能力的影响[J]. *湖北中医学院学报*, 2008, 10(1):12-14.
- [29] 周丽莎, 王小月. 电针对 AD 模型大鼠海马神经干细胞 Nestin 及学习记忆能力的影响[J]. *江汉大学学报(自然科学版)*, 2008, 36(2):61-64.
- [30] 卢圣锋, 邵欣, 唐勇, 等. 电针促进阿尔茨海默病模型小鼠(SAMP8)海马神经元突触可塑性的神经细胞黏附机制[J]. *中国康复医学杂志*, 2008, 23(12):1057-1060.
- [31] DONG W, YANG W, LI F, *et al*. Electroacupuncture improves synaptic function in sample mice probably via inhibition of the AMPK/eEF2K/eEF2 signaling pathway[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019:8260815.
- [32] XIAO L Y, WANG X R, YANG Y, *et al*. Applications of acupuncture therapy in modulating plasticity of central nervous system[J]. *Neuromodulation*, 2018, 21(8):762-776.
- [33] FERREIRA-VIEIRA T H, GUIMARAES I M, SILVA F R, *et al*. Alzheimer's disease: Targeting the cholinergic system[J]. *Curr Neuroparmacol*, 2016, 14(1):101-115.
- [34] HAMPEL H, MESULAM M M, CUELLO A C, *et al*. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2018, 141(7):1917-1933.
- [35] 王莉, 胡卡明, 高怀云. 电针对老年阿尔茨海默病大鼠额叶神经递质含量的影响[J]. *成都中医药大学学报*, 2012, 35(2):25-26, 30.
- [36] 望庐山, 周丽莎. 电针治疗对阿尔茨海默病大鼠 Ach、ChAT、AChE 的影响[J]. *针灸临床杂志*, 2009, 25(6):40-42, 54.
- [37] 张海燕, 刘忠锦, 廉洁, 等. 电针对阿尔茨海默病模型大鼠海马胆碱能神经元的影响[J]. *中国医药导报*, 2013, 10(13):11-13.
- [38] PROTTO V, SOLIGO M, DE STEFANO M E, *et al*. Electroacupuncture in rats normalizes the diabetes-induced alterations in the septo-hippocampal cholinergic system[J]. *Hippocampus*, 2019, (10):891-904.
- [39] BUTTERFIELD D A. Perspectives on oxidative stress in Alzheimer's disease and predictions of future research emphases[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 64(S1):S469-S479.
- [40] CHEN Z, ZHONG C. Oxidative stress in Alzheimer's

- disease[J]. *Neurosci Bull*, 2014, 30(2):271-281.
- [41] TONNIES E, TRUSHINA E. Oxidative stress, synaptic dysfunction, and Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 57:1105-1121.
- [42] 张鹏, 关珊珊, 姜国华. 电针对链脲佐菌素 AD 模型大鼠海马区 A β 阳性细胞表达和脑内 SOD 活性的影响[J]. 中国针灸, 2010, 30(12):1007-1010.
- [43] 苏琦, 徐德恩. 电针治疗对 AD 大鼠学习记忆能力及细胞周期蛋白 P53、P21 表达的影响[J]. 重庆医学, 2013, 21:2444-2448.
- [44] 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.
- [45] ZHANG J, TANG C, LIAO W, *et al*. The antiapoptotic and antioxidative stress effects of *Zhi San Zhen* in the Alzheimer's disease model rat[J]. *Neuroreport*, 2019, 30(9):628-636.
- [46] FINDER V H. Alzheimer's disease: a general introduction and pathomechanism[J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 22(Suppl 3):5-19.
- [47] SMALE G, NICHOLS N R, BRADY D R, *et al*. Evidence for apoptotic cell death in Alzheimer's disease[J]. *Exp Neurol*, 1995, 133(2):225-230.
- [48] OBULESU M, LAKSHMI M J. Apoptosis in Alzheimer's disease: an understanding of the physiology, pathology and therapeutic avenues[J]. *Neurochem Res*, 2014, 39(12):2301-2312.
- [49] ZHU W, WANG X, DU S, *et al*. Anti-oxidative and anti-apoptotic effects of acupuncture: role of thioredoxin-1 in the hippocampus of vascular dementia rats[J]. *Neuroscience*, 2018, 379:281-291.
- [50] 曾芳, 何宇恒, 彭静, 等. 电针对 SAMP8 小鼠海马神经元线粒体超微结构的影响[J]. 上海针灸杂志, 2008, 27(5):41-43.
- [51] 曾芳, 何宇恒, 彭静, 等. 电针对 SAMP8 小鼠海马神经元凋亡蛋白 Caspase-3, Caspase-9 及凋亡抑制蛋白 XIAP 表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2008, 28(6):521-523.
- [52] 刘智斌, 牛文民, 杨晓航, 等. “嗅三针”对阿尔茨海默病大鼠海马 Bcl-2 和 Bax 表达的干预效应[J]. 针刺研究, 2011, 36(1):7-11.
- [53] 李向宇, 徐乐, 柳垂亮, 等. 电针对异氟醚引起的 APP^{swe}/PS1^{dE9} 小鼠学习记忆能力及海马激活型 Caspase-3、Bcl-2/Bax 变化的影响[J]. 针刺研究, 2016, 41(1):24-30.
- [54] GUO H D, TIAN J X, ZHU J, *et al*. Electroacupuncture suppressed neuronal apoptosis and improved cognitive impairment in the ad model rats possibly via downregulation of notch signaling pathway[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015:393569.
- [55] REDDY P H, OLIVER D M. Amyloid beta and phosphorylated Tau-induced defective autophagy and mitophagy in Alzheimer's disease[J]. *Cells*, 2019, 8(5):488.
- [56] 薛卫国, 张忠, 许红, 等. 电针对 APP 转基因鼠神经元自噬途径的影响[J]. 针刺研究, 2014, 39(4):272-277.
- [57] 王丰, 吕东, 李长征, 等. 电针对 SAMP8 小鼠海马 Beclin-1 表达的影响[J]. 山西医科大学学报, 2015, 46(8):721-723.
- [58] GUO H D, ZHU J, TIAN J X, *et al*. Electroacupuncture improves memory and protects neurons by regulation of the autophagy pathway in a rat model of Alzheimer's disease[J]. *Acupunct Med*, 2016, 34(6):449-456.
- [59] CHEN Z, ZHONG C. Decoding Alzheimer's disease from perturbed cerebral glucose metabolism: implications for diagnostic and therapeutic strategies[J]. *Prog Neurobiol*, 2013, 108:21-43.
- [60] NAJEM D, BAMJI-MIRZA M, CHANG N, *et al*. Insulin resistance, neuroinflammation, and Alzheimer's disease[J]. *Rev Neurosci*, 2014, 25:509-525.
- [61] LAI X, REN J, LU Y, *et al*. Effects of acupuncture at HT7 on glucose metabolism in a rat model of Alzheimer's disease: An 18F-FDG-PET study[J]. *Acupunct Med*, 2016, 34(3):215-222.
- [62] CUI S, XU M, HUANG J, *et al*. Cerebral responses to acupuncture at GV24 and bilateral GB13 in rat models of Alzheimer's disease[J]. *Behav Neurol*, 2018, 2018:8740284.
- [63] LU Y, HUANG Y, TANG C, *et al*. Brain areas involved in the acupuncture treatment of AD model rats: A PET study[J]. *BMC Complement Alternat Med*, 2014, 14(1):

- 178.
- [64] JIANG J, GAO K, ZHOU Y, *et al.* Electroacupuncture treatment improves learning-memory ability and brain glucose metabolism in a mouse model of Alzheimer's disease: Using morris water maze and Micro-PET[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 142129.
- [65] CAO J, TANG Y, LI Y, *et al.* Behavioral changes and hippocampus glucose metabolism in APP/PS1 transgenic mice via electroacupuncture at Governor Vessel acupoints[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9:5.
- [66] LIU W, ZHUO P, LI L, *et al.* Activation of brain glucose metabolism ameliorating cognitive impairment in APP/PS1 transgenic mice by electroacupuncture[J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 112:174-190.
- [67] CALSOLARO V, EDISON P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions[J]. *Alzheimers Dement*, 2016, 12(6):719-732.
- [68] HENEKA M T, CARSON M J, EL KHOURY J, *et al.* Neuroinflammation in Alzheimer's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(4):388-405.
- [69] CAI M, LEE J H, YANG E J. Electroacupuncture attenuates cognition impairment via anti-neuroinflammation in an Alzheimer's disease animal model[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1):264.
- [70] WANG F, ZHONG H, LI X, *et al.* Electroacupuncture attenuates reference memory impairment associated with astrocytic NDRG2 suppression in APP/PS1 transgenic mice[J]. *Mol Neurobiol*, 2014, 50(2):305-313.
- [71] 朱书秀, 孙国杰. 电针对阿尔茨海默病大鼠海马区胶质细胞活化及神经元超微结构的影响[J]. 中医杂志, 2009, 50(6):522-525.
- [72] 朱书秀, 孙国杰. 电针对阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆能力及海马区胶质细胞的影响[J]. 中国针灸, 2009, 29(2):133-136.
- [73] 朱书秀, 周丽莎, 孙国杰. 电针对阿尔茨海默病模型大鼠行为学及海马区 IL-1 β 、TNF- α 的影响[J]. 陕西中医学院学报, 2008, 31(4):55-57.
- [74] 沈沉, 沈峰, 康慧, 等. 电针对阿尔茨海默病模型大鼠海马 COX-2、iNOS 表达的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2013, 15(3):3-6.
- [75] JIANG J, DING N, WANG K, *et al.* Electroacupuncture could influence the expression of IL-1 β and NLRP3 inflammasome in hippocampus of Alzheimer's disease animal model[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018:8296824.
- [76] LI G, ZENG L, CHENG H, *et al.* Acupuncture administration improves cognitive functions and alleviates inflammation and nuclear damage by regulating phosphatidylinositol 3 kinase (pi3k)/phosphoinositol-dependent kinase 1 (pdk1)/novel protein kinase c (npkc)/rac 1 signaling pathway in senescence-accelerated prone 8 (sam-p8) mice[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25:4082-4093.
- [77] WANG Z, WAN H, LI J, *et al.* Molecular imaging in traditional Chinese medicine therapy for neurological diseases[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013:608430.
- [78] YU C C, MA C Y, WANG H, *et al.* Effects of acupuncture on Alzheimer's disease: Evidence from Neuroimaging studies[J]. *Chin J Integr Med*, 2019, 25(8):631-640.
- [79] SORG C, RIEDL V, MUHLAU M, *et al.* Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(47):18760-18765.
- [80] ZHOU Y, JIN J. Effect of acupuncture given at the HT 7, ST 36, ST 40 and KI 3 acupoints on various parts of the brains of Alzheimer's disease patients[J]. *Acupunct Electrother Res*, 2008, 33(1-2):9-17.
- [81] WANG Z, NIE B, LI D, *et al.* Effect of acupuncture in mild cognitive impairment and Alzheimer disease: A functional MRI study[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8):e42730.
- [82] WANG Z, LIANG P, ZHAO Z, *et al.* Acupuncture modulates resting state hippocampal functional connectivity in Alzheimer disease[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e91160.
- [83] LIANG P, WANG Z, QIAN T, *et al.* Acupuncture stimulation of Taichong (LV3) and Hegu (LI4) modulates the default mode network activity in Alzheimer's Disease[J]. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 2014, 29(8):739-748.

- [84] ZHENG W, SU Z, LIU X, *et al.* Modulation of functional activity and connectivity by acupuncture in patients with Alzheimer disease as measured by resting-state fMRI[J]. *PLoS One*, 2018, 13(5):e0196933.
- [85] CAI R L, SHEN G M, WANG H, *et al.* Brain functional connectivity network studies of acupuncture: A systematic review on resting-state fMRI[J]. *J Integr Med*, 2018, 16(1):26-33.
- [86] YANG J, ZENG F, FENG Y, *et al.* A PET-CT study on the specificity of acupoints through acupuncture treatment in migraine patients[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2012, 12:123.
- [87] FENG Y, BAI L, ZHANG W, *et al.* Investigation of acupoint specificity by whole brain functional connectivity analysis from fMRI data[J]. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2011, 2011:2784-2787.
- [88] ALIZADEH R, ESMAEILI S, SHOAR S, *et al.* Acupuncture in preventing postoperative nausea and vomiting: efficacy of two acupuncture points versus a single one[J]. *J Acupunct Meridian Stud*, 2014, 7(2):71-75.
- [89] MA Y X, YE X N, LIU C Z, *et al.* A clinical trial of acupuncture about time-varying treatment and points selection in primary dysmenorrhea[J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 148(2):498-504.
- [90] TU W Z, JIANG S H, ZHANG L, *et al.* Electroacupuncture at Governor Vessel improves neurological function in rats with spinal cord injury[J]. *Chin J Integr Med*, 2017, 16(6):1011-1016.
- [91] SOCHOCKA M, DONSKOW-LYSONIEWSKA K, DINIZ B S, *et al.* The gut microbiome alterations and inflammation-driven pathogenesis of Alzheimer's disease-a critical review[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(3):1841-1851.
- [92] JIANG C, LI G, HUANG P, *et al.* The gut microbiota and Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 58(1):1-15.
- [93] NORTLEY R, KORTE N, IZQUIERDO P, *et al.* Amyloid β oligomers constrict human capillaries in Alzheimer's disease via signaling to pericytes[J]. *Science*, 2019, 365(6450):eaav9518.
- [94] WANG X, SUN G, FENG T, *et al.* Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression[J]. *Cell Res*, 2019, 29(10):787-803.
- [95] HUANGFU Y R, PENG W, GUO B J, *et al.* Effects of acupuncture in treating insomnia due to spleen-stomach disharmony syndrome and its influence on intestinal microbiome: Study protocol for a randomized controlled trial[J]. *J Integr Med*, 2019, 7(3):161-166.
- [96] STOCORO A, COPPEDÈ F. Role of epigenetics in Alzheimer's disease pathogenesis[J]. *Neurodegener Dis Manag*, 2018, 8(3):181-193.
- [97] WONG M W, BRAIDY N, POLJAK A, *et al.* Dysregulation of lipids in Alzheimer's disease and their role as potential biomarkers[J]. *Alzheimers Dement*, 2017, 13:810-827.
- [98] ALVAREZ-VERGARA M I, ROSALES-NIEVES A E, MARCH-DIAZ R, *et al.* Non-productive angiogenesis disassembles A β plaque-associated blood vessels[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):3098.
- [99] DA MESQUITA S, PAPADOPOULOS Z, DYKSTRA T, *et al.* Meningeal lymphatics affect microglia responses and anti-A β immunotherapy[J]. *Nature*, 2021, 593(7858):255-260.
- [100] BUSSIAN T J, AZIZ A, MEYER C F, *et al.* Clearance of senescent glial cells prevents tau-dependent pathology and cognitive decline[J]. *Nature*, 2018, 562(7728):578-582.
- [101] LAI H C, CHANG Q Y, HSIEH C L. Signal transduction pathways of acupuncture for treating some nervous system diseases[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019:2909632.
- [102] LIN D, ZHANG J, ZHUANG W, *et al.* The effect of electroacupuncture versus manual acupuncture through the expression of TrkB/NF- κ B in the subgranular zone of the dentate gyrus of telomerase-deficient mice[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018:1013978.