

文章编号:1005-0957(2023)05-0485-06

· 临床研究 ·

腹针对轻中度阿尔茨海默病患者认知功能及血清 5-HT、BDNF、IGF-1 的影响

杨淑荃, 范德辉, 罗孟西, 钟毅恒, 岳挺, 杨佳曼
(广东省第二中医院, 广州 510095)

【摘要】 目的 观察“脑肠相通”腹针对轻中度阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者的认知功能及血清 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)的影响。**方法** 将 60 例 AD 患者随机分为对照组(30 例)和观察组(30 例)。两组均予以基础治疗(对症处理、康复训练及口服多奈哌齐片),对照组在基础治疗上予以常规针刺,观察组在对照组基础上予以腹针。检测简易精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)评分、蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)评分、AD 认知评估量表(Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale, ADAS-cog)评分、中医证候积分及血清 5-HT、BDNF、IGF-1 水平。**结果** 治疗后,两组 MMSE 及 MoCA 评分、血清 5-HT、BDNF 及 IGF-1 水平较治疗前升高($P<0.05$),ADAS-cog 评分及中医证候积分较治疗前降低($P<0.05$);观察组 MMSE 及 MoCA 评分、血清 5-HT、BDNF 及 IGF-1 水平高于对照组($P<0.05$),ADAS-cog 评分及中医证候积分低于对照组($P<0.05$)。**结论** 在基础治疗基础上,基于“脑肠相通”的腹针联合常规针刺较单纯的常规针刺可进一步改善轻中度 AD 患者的认知功能障碍及中医证候,其机制可能与增加神经递质及神经生长因子、促进突触重塑及神经元存活有关。

【关键词】 针刺疗法;腹针;阿尔茨海默病;脑肠相通;5-羟色胺;脑源性神经营养因子;胰岛素样生长因子-1

【中图分类号】 R246.6 **【文献标志码】** A

DOI:10.13460/j.issn.1005-0957.2023.05.0485

Effects of abdominal acupuncture on cognitive function and serum 5-HT, BDNF, and IGF-1 in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease YANG Shuquan, FAN Dehui, LUO Mengxi, ZHONG Yiheng, YUE Ting, YANG Jiaman. Guangdong Second Traditional Chinese Medicine Hospital, Guangzhou 510095, China

[Abstract] Objective To observe the effects of “brain-gut connected” abdominal acupuncture on the cognitive function and serum 5-hydroxytryptamine (5-HT), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease (AD). **Method** Sixty AD patients were randomly allocated to a control group (30 cases) and an observation group (30 cases). Both groups received basic treatments (symptomatic intervention, rehabilitation training, and oral administration of Donepezil tablets); based on the basic treatments, the control group received additional ordinary acupuncture, and the observation group received abdominal acupuncture in addition to the control group's interventions. The mini-mental state examination (MMSE), Montreal cognitive assessment (MoCA), Alzheimer's disease assessment-cognitive subscale (ADAS-cog), and symptom score of traditional Chinese medicine (TCM) were assessed; the levels of serum 5-HT, BDNF, and IGF-1 were determined. **Result** After the intervention, both groups showed increases in the MMSE and MoCA scores and

基金项目:广东省中医药局科研项目(20221022);广东省卫生健康委科研课题(A2022460)

作者简介:杨淑荃(1985—),女,主治医师,Email:287380263@qq.com

通信作者:范德辉(1969—),男,主任医师,Email:fandehui2019@163.com

the levels of serum 5-HT, BDNF, and IGF-1 ($P<0.05$) and showed decreases in the ADAS-cog and TCM symptom scores ($P<0.05$); the MMSE and MoCA scores and the levels of serum 5-HT, BDNF, and IGF-1 were higher in the observation group than in the control group ($P<0.05$), and the ADAS-cog and TCM symptom scores were lower in the observation group than in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Based on the basic treatments, ordinary acupuncture combination with abdominal acupuncture supported by the “brain-gut connection” theory can improve further the cognitive dysfunction and TCM symptoms in mild-to-moderate AD patients compared with sole ordinary acupuncture; the mechanism may be related to the enhanced neurotransmitters, nerve growth factors, synaptic remodeling, and neuronal survival.

[Key words] Acupuncture therapy; Abdominal acupuncture; Alzheimer disease; Brain-gut connected; 5-hydroxytryptamine; Brain-derived neurotrophic factor; Insulin-like growth factor-1

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)属中枢神经系统退行性疾病,患者的记忆、学习和认知功能严重缺陷。目前AD发病人数持续增加,经济负担日益沉重^[1]。据调查,在中国大于或等于60岁的人群中,AD占有983万^[2]。2015年其治疗费用达1 677.4亿美元,预计2050年将高达188 718亿美元^[3]。神经元丢失是AD主要的发病机制之一,促进神经元修复或再生可阻止AD的恶化进程。临床用于AD的一线药物较多,最常见的是多奈哌齐片,但其作用机制较单一,患者长期服用会导致恶心、头痛、幻觉等不良反应。针刺疗法属中医特色疗法,通过整体分析、辨经论治,对于改善认知功能损害具有较高的临床应用价值^[4-5]。前期试验发现,“脑肠相通”腹针疗法可降低轻中度AD患者的血清β淀粉样蛋白(β-amyloid protein, Aβ)1-42及其前体蛋白含量^[4],但对神经相关因子的影响尚不清楚。因此,本研究观察基于“脑肠相通”的腹针对轻中度AD患者的认知功能及血清5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)的影响,报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

2021年1月至2022年3月在广东省第二中医院纳入60例轻中度AD患者。医生给患者编号1~60,利用SPSS22.0生成60个随机数字,对应患者编号并排序,前30个为观察组,剩余为对照组。针刺操作由具有医师资格证的针灸科医生在单人治疗室完成,量表评估由接诊医生完成。观察组中男17例,女13例;年龄60~80岁,

平均(69±14)岁;病程3个月至4年,平均(1.08±0.75)年;临床痴呆评定量表(clinical dementia rating, CDR)评分(1.76±0.85)分,认知障碍程度轻度9例,中度21例。对照组中男19例,女11例;年龄60~78岁,平均(69±14)岁;病程5个月至3年,平均(1.10±0.69)年;CDR评分(1.81±0.77)分,认知障碍程度轻度10例,中度20例。两组在性别、年龄、病程、CDR评分及认知障碍程度等方面比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已通过伦理审查[批准号粤二中医(2021)伦审第K89号]。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准

参照美国国家衰老研究院-阿尔茨海默协会(National Institute on Aging-Alzheimer's Association, NIA-AA)制订AD诊断指南^[6]和《2019年中国血管性认知障碍诊治指南》^[7]中AD的相关标准。

1.2.2 中医诊断标准

参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8]中痴呆证型及前期临床研究中肾虚髓减、脾胃亏虚和气虚血瘀型标准^[4,9]。

1.3 纳入标准

符合上述中、西医诊断标准;患者的认知障碍程度为轻、中度,对应的简易精神状态检查量表评分(mini-mental state examination, MMSE)为21~26分、10~20分^[10];Hachinski缺血指数量表评分≤4分;汉密尔顿抑郁量表评分≤17分;签署知情同意书。

1.4 排除标准

明确的脑血管病者;严重的内科疾病者;虚弱体质,对针灸难以耐受者;视力或听力欠佳,无法完成量表检测者;无陪护者。

2 治疗方法

2.1 基础治疗

所有患者严格控制血压、血糖、血脂;并进行记忆功能、逻辑能力等相关康复训练,每次30 min,每周2次;睡前口服多奈哌齐片[卫材(中国)药业有限公司,国药准字H20050978],每日1次,前1个月每日5 mg,后1个月每日10 mg。连续治疗2个月。

2.2 对照组

在基础治疗的基础上采用常规针刺,穴位取百会、神庭和本神^[11],皮肤消毒后,选用0.30 mm×25 mm一次性无菌针灸针,以平刺由前向后刺入头部穴位0.5寸,得气后留针30 min,每5 min行针1次,拔针时用无菌棉签按压针孔。连续治疗2个月。

2.3 观察组

在对照组治疗基础上采用腹针,取“引气归元”(中脘、下脘、关元和气海)、“腹四关”(双滑肉门和双外陵)、天枢(双)、大横(双),选用0.30 mm×40 mm一次性无菌针灸针,直刺刺入穴位1.0寸,其余操作同常规针刺。连续治疗2个月。

3 治疗效果

3.1 观察指标

3.1.1 认知功能

分别于治疗前后进行评估。MMSE 量表^[10],包括记忆力、计算力、回忆能力等;分数越低,病情越重。蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)^[12],包括延迟回忆、执行能力、抽象、命名等,认知功能正常、轻度依次为30~26分、低于26分;分数越低,病情越重。AD 认知评估量表(Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale, ADAS-cog)^[13],包含单词回忆、词语辨认、

口语表达、注意力等12个条目,共75分;分数越高,病情越重。

3.1.2 中医证候积分

分别于治疗前后对5项主症(智能减退、腰膝酸软、倦怠思卧、面色偏黄、唇甲紫暗)按轻、中、重度分别计1、2、3分^[8-9]。

3.1.3 血清 5-HT、BDNF 和 IGF-1 水平

分别于治疗前后取患者清晨静脉血,离心后取血清。严格按照试剂盒说明书的操作步骤,采用酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法检测血清 5-HT、BDNF 和 IGF-1 水平。5-HT、BDNF 和 IGF-1 的 ELISA 试剂盒(货号 MM-0761H1、MM-0027H1、MM-0032H1),购自广州塞拉芬生物科技公司。

3.2 统计学方法

数据使用SPSS22.0进行统计分析。计数资料用例(率)表示,比较采用卡方检验;等级计数资料比较采用Ridit检验。符合正态分布的计量资料用均数±标准差表示,方差齐时组内比较用配对样本 t 检验,组间比较用两独立样本 t 检验;方差不齐者采用 t' 检验。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

3.3 治疗结果

3.3.1 两组治疗前后 MMSE、MoCA 和 ADAS-cog 评分比较

由表1可见,治疗前,两组MMSE、MoCA、ADAS-Cog评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组MMSE、MoCA 评分较治疗前升高($P<0.05$),ADAS-cog 评分较治疗前降低($P<0.05$);观察组MMSE、MoCA 评分高于对照组($P<0.05$),ADAS-cog 评分低于对照组($P<0.05$)。

表1 两组治疗前后 MMSE、MoCA 和 ADAS-cog 评分比较($\bar{x} \pm s$)

单位:分

组别	例数	时间	MMSE	MoCA	ADAS-cog
观察组	30	治疗前	14.36±2.85	14.79±2.64	37.49±4.82
		治疗后	21.02±3.17 ¹⁾²⁾	22.35±3.28 ¹⁾²⁾	24.51±3.46 ¹⁾²⁾
对照组	30	治疗前	14.82±2.54	15.11±2.53	37.06±4.90
		治疗后	18.34±3.02 ¹⁾	19.25±3.12 ¹⁾	28.84±3.72 ¹⁾

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较²⁾ $P<0.05$ 。

3.3.2 两组治疗前后中医证候积分比较

由表2可见,治疗前,两组中医证候积分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组中医证候

积分较治疗前降低($P<0.05$),观察组中医证候积分低于对照组($P<0.05$)。

表2 两组治疗前后中医证候积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

单位:分

组别	例数	时间	智能减退	腰膝酸软	倦怠思卧	面色偏黄	唇甲紫暗
观察组	30	治疗前	2.36±0.45	2.57±0.51	2.42±0.47	2.18±0.39	2.26±0.43
		治疗后	1.51±0.33 ¹⁾²⁾	1.82±0.46 ¹⁾²⁾	1.72±0.41 ¹⁾²⁾	1.65±0.32 ¹⁾²⁾	1.34±0.31 ¹⁾²⁾
对照组	30	治疗前	2.38±0.49	2.60±0.54	2.44±0.52	2.15±0.37	2.23±0.40
		治疗后	1.92±0.35 ¹⁾	2.21±0.48 ¹⁾	2.17±0.50 ¹⁾	1.93±0.41 ¹⁾	1.75±0.39 ¹⁾

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较²⁾ $P<0.05$ 。

3.3.3 两组治疗前后血清5-HT、BDNF和IGF-1水平比较

血清5-HT、BDNF、IGF-1水平较治疗前升高($P<0.05$),观察组血清5-HT、BDNF、IGF-1水平高于对照组($P<0.05$)。

由表3可见,治疗前,两组血清5-HT、BDNF、IGF-1水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组

表3 两组治疗前后血清5-HT、BDNF和IGF-1水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	5-HT/(ng·L ⁻¹)	BDNF/(ng·L ⁻¹)	IGF-1/(μg·L ⁻¹)
观察组	30	治疗前	58.26±13.28	12.36±2.07	158.29±24.17
		治疗后	93.74±15.95 ¹⁾²⁾	19.45±1.72 ¹⁾²⁾	202.93±26.44 ¹⁾²⁾
对照组	30	治疗前	57.89±13.15	12.50±2.01	158.71±24.35
		治疗后	79.51±15.06 ¹⁾	16.83±1.56 ¹⁾	191.40±25.61 ¹⁾

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较²⁾ $P<0.05$ 。

4 讨论

现代医学中,“脑肠相通”理论以脑肠轴、脑肠肽为相关佐证^[14]。脑肠轴即脑-肠间的双向应答通路,包括中枢、肠道等部位的神经系统和自主交感神经系统。脑肠肽是由脑肠轴和胃肠道的内分泌细胞所分泌的小分子多肽类物质。然而分泌脑肠肽的常见肽类细胞有共同起源——神经外胚层,因而在脑部和胃肠道双重分布,实现脑-肠间的内分泌激素调节^[15]。脑肠轴通过脑肠肽产生调控作用,将中枢大脑认知与外周胃肠活动相联系,进行神经-内分泌网络的双向传导环路的脑肠互动^[16]。

据《黄帝内经》《伤寒杂病论》等古籍记载^[14]，“脑肠相通”之“肠”并非局限“大肠”，实则阳明胃肠，与脾息息相关。“大肠、小肠皆属于胃，是足阳明也”。阳明乃气血生化之源，其经脉循行络脑，阳明调则气血旺，经络通，上灌脑窍，濡润脑髓。脾与胃相表里，脾主升，胃主降，脾虚则清阳不升，胃虚则浊阴不降，气机受阻，九窍闭塞，神机逆乱。脾主运化，胃主受纳，小肠主液，大肠主津，四者相互协作共同完成饮食水谷的传化过程。脾与小肠共主精微物质布散，脾胃升降之性协助大小肠腑之生理功能。脾胃健旺，肠腑通畅，则气血充足，津液充盛，脑髓充盈，精神乃居。另有学者浅析脾胃与脑的相互联系^[17]，经脉为脾胃与脑之桥梁，五脏六腑

以经脉网络沟通全身，各脏腑经气循经流注不息；脾肾脑相关、膀胱经为之使。足太阳、足阳明经筋分别为“目之上、下冈”，且胃经旁行入目内眦、与膀胱经交接，“目”为两经交会处，亦是脾胃精气入脑之通道，而足太阳之脉从巅入络脑，故膀胱经为脾胃与脑之联络点。脑髓由先天肾精所化，而足太阳之脉挟脊抵腰中，肾与膀胱相表里，故膀胱经亦为肾与脑之连接点，也为阿尔茨海默病(AD)的中医病机提供理论依据。

AD属于中医学“健忘”“痴呆”等范畴。《素问·逆调论》：“肾不生，则髓不能满。”肾虚髓空，则脑窍失聪。肾为先天之本，依赖后天之精充养。“中央土而灌四傍”，脾乃后天之本、主运化水谷之精微，濡养脑髓。脾主思，与脑之记忆相关。李东垣：“脾胃虚则九窍不通。”机体衰老，脾失健运，脑窍失灵，渐成痴呆。动物实验证明，四君子汤通过补脾作用，可改善AD大鼠模型的认知能力^[18]，为“从脾论治AD”提供可行思路。肾虚不能温脾阳，水液积聚、痰浊阻窍；脾虚不能资肾精，脑髓失充、痴呆木讷。“脾肾相关”是国医大师邓铁涛教授“五脏相关”理论的核心板块之一，可用于阐释AD多因素参与、多系统涉及的发病机理特点及中医多证候的相关性，指导AD的中医临床特色治疗。

结合“脑肠相通”及AD“脾肾亏虚”的中医病机，以神阙调控系统为核心的腹针疗法不失为良好选择。

神阙于肚脐中央,胎儿依靠脐带与母体保持生命联系、禀受先天最早之时。薄智云教授结合腹部的神龟全息影像,认为针刺人体“第二大脑——腹脑”可调控胃肠系统,还可通过神经递质调节颅脑功能^[19]。研究发现,腹针疗法的临床应用病谱范围最广的是内科系统,穴位选用频次最高为“引气归元”和“腹四关”穴组^[20]。本研究中,中脘为胃募、腑会,结合下脘以健运脾胃;关元主肾与膀胱,与气海培元固本;四穴上下分布,脾肾相应,“以先天促后天、后天养先天”。滑肉门、外陵以神阙为中心,属胃经;天枢为大肠募、属胃经,大横属脾经,调理胃肠,益气生髓,充分体现“脑肠相通”理论的临床指导价值。本研究中,治疗后观察组MMSE、MoCA评分高于对照组,ADAS-Cog、中医证候积分低于对照组,提示腹针与头针联合、经络“远近”配穴,其疗效提升、相得益彰。

5-HT 作为常用的反映神经功能的神经递质指标,由中枢神经系统的突触前膜释放,以胞吐方式至突触间隙,与突触后膜受体相结合^[21]。5-HT 受体高密度分布在与学习记忆相关的海马、皮质等区域,介导耦联 G 蛋白,引发下游 BDNF 等表达增加,参与认知记忆的获取与巩固^[22]。5-HT 在 AD 患者大脑中处于较低水平,通过检测其水平可客观量化指标以评估病情程度。 $A\beta$ 沉积、Tau 蛋白磷酸化等 AD 不同的病理机制皆可致神经元功能异常,而神经元是维持大脑学习记忆等生理活动的物质基础。BDNF 是一种极其重要的神经营养因子,以海马和皮质含量最高^[23]。研究显示,BDNF 能改善神经元的病理状态,可调控神经元的存活、生长、再生及分化等过程,从而修复中枢神经系统损伤,促进记忆、学习和认知功能的形成^[24-25]。同样,IGF-1 也广泛分布于中枢神经系统、与 AD 关系密切,通过降低脑内 $A\beta$ 毒性、减少 Tau 蛋白磷酸化等途径以维持神经元的正常功能^[26]。本研究中,治疗后观察组血清 5-HT、BDNF、IGF-1 水平高于对照组,提示腹针与头针联合,可进一步提升神经递质及神经生长因子数量,从而促进 AD 患者的认知功能改善。

综上,脾与胃肠、肾与脑髓、AD与脾肾皆密切联系,肾脾相关,脑肠相通,腹针联合头针等常规针刺较单纯的常规针刺具有较好的协同效应。后期将从分子生物学角度深入研究腹针的效应机制,为AD的临床干预提供更为可靠的科学依据。

参考文献

- [1] ZHOU M, WANG H, ZENG X, *et al.* Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017[J]. *Lancet*, 2019, 394(10204):1145-1158.
- [2] JIA L, DU Y, CHU L, *et al.* Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study[J]. *Lancet Public Health*, 2020, 5(12):e661-e671.
- [3] JIA J, WEI C, CHEN S, *et al.* The cost of Alzheimer's disease in China and re-estimation of costs worldwide[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(4):483-491.
- [4] 杨淑荃, 范德辉, 袁智先, 等. 基于“脑肠相通”的腹针埋线疗法治疗轻中度阿尔茨海默病及对血清APP、 $A\beta_{1-42}$ 的影响[J]. 中国针灸, 2021, 41(11):1231-1235.
- [5] 戴雅玲. 电针调控miR-219a促进血管性认知障碍大鼠内嗅-海马CA1神经环路突触可塑性的机制[D]. 福州: 福建中医药大学, 2021.
- [6] JACK C R Jr, ALBERT M S, KNOPMAN D S, *et al.* Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3):257-262.
- [7] 中国医师协会神经内科分会认知障碍专业委员会,《中国血管性认知障碍诊治指南》编写组. 2019年中国血管性认知障碍诊治指南[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(35):2737-2744.
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002:93-96.
- [9] 杨淑荃, 范德辉, 卢桂梅, 等. 芎芪醒脑方联合丁苯酞治疗缺血性脑卒中致血管性认知障碍的临床研究[J]. 按摩与康复医学, 2021, 12(13):34-38.
- [10] FOLSTEIN M F, FOLSTEIN S E, MCHUGH P R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician[J]. *J Psychiatr Res*, 1975, 12(3):189-198.
- [11] 沈雪勇. 经络腧穴学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2004:220-221, 187.

- [12] MCLENNAN S N, MATHIAS J L, BRENNAN L C, *et al.* Validity of the montreal cognitive assessment (MoCA) as a screening test for mild cognitive impairment (MCI) in a cardiovascular population[J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2011, 24(1):33-38.
- [13] MOHS R C, ROSEN W G, DAVIS K L. The Alzheimer's disease assessment scale: an instrument for assessing treatment efficacy[J]. *Psychopharmacol Bull*, 1983, 19(3):448-450.
- [14] 张思超. 脑肠相通病机研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2002:1-91.
- [15] 李梦莘, 杜小正, 郑欣, 等. 基于“脑肠相通”探讨通下法治疗缺血性卒中机理[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(11):17-19.
- [16] 陈荟宇. 基于“脑肠相通”理论的腹针埋线疗法对心脾两虚型失眠症的临床疗效观察[D]. 福州: 福建中医药大学, 2020.
- [17] 郑嘉怡, 潘华峰, 赖新生, 等. 浅谈脾胃病中“脾胃”“脑”相关理论[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(4):1691-1693.
- [18] 刘旭东, 王凌志, 刘慧, 等. 四君子汤对阿尔茨海默病大鼠行为学及海马神经元能量代谢功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(16):1-6.
- [19] 薄智云. 腹针疗法[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012.
- [20] 吕九亨, 王建岭, 潘丽佳, 等. 基于数据挖掘技术的腹针疗法应用特点研究[J]. 针刺研究, 2020, 45(3):237-242.
- [21] XU H, WANG Z, ZHU L, *et al.* Targeted Neurotransmitters profiling identifies metabolic signatures in rat brain by LC-MS/MS: application in insomnia, depression and Alzheimer's disease[J]. *Molecules*, 2018, 23(9):2375.
- [22] MENESES A. 5-HT systems: emergent targets for memory formation and memory alterations[J]. *Rev Neurosci*, 2013, 24(6):629-664.
- [23] DE PINS B, CIFUENTES-DÍAZ C, FARAH A T, *et al.* Conditional BDNF delivery from astrocytes rescues memory deficits, spine density, and synaptic properties in the 5xFAD mouse model of Alzheimer disease[J]. *J Neurosci*, 2019, 39(13):2441-2458.
- [24] 章显宝, 汪瑛, 王震, 等. 项丛刺针法对缺血性脑卒中后遗症大鼠BDNF、NGF以及神经行为学的影响[J]. 上海针灸杂志, 2014, 33(2):181-184.
- [25] LUCINI C, D'ANGELO L, CACIALLI P, *et al.* BDNF, brain, and regeneration: insights from zebrafish[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10):3155.
- [26] HU X, YANG Y, GONG D. Circulating insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor binding protein-3 level in Alzheimer's disease: a meta-analysis[J]. *Neurol Sci*, 2016, 37(10):1671-1677.

收稿日期2022-12-10