

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.01.006
文章编号: 1005-8982 (2025) 01-0036-06

综述

针灸治疗阿尔茨海默病研究进展*

邢雨茜, 周敏, 肖旭东, 朱丽萍, 肖世富, 许桦

(上海交通大学医学院附属精神卫生中心, 上海 201108)

摘要: 阿尔茨海默病是一种常见的神经退行性疾病, 其发病机制涉及多种复杂的因素。针灸作为一种传统的治疗方法, 近年来备受关注, 并在临床实践中展现出一定的疗效。该综述通过对阿尔茨海默病机制研究的深入分析, 将中医病机理论与阿尔茨海默病现代医学病理生理机制结合, 着重探讨了针灸治疗在突触可塑性、神经递质分泌、 β -淀粉样蛋白沉积、Tau蛋白磷酸化、小胶质细胞介导的神经炎症等方面的潜在作用机制及研究进展, 并对其可能涉及的神经通路进行概述。

关键词: 阿尔茨海默病; 针灸; 机制

中图分类号: R741.04

文献标识码: A

Research progress of acupuncture for Alzheimer's disease*

Xing Yu-xi, Zhou Min, Xiao Xu-dong, Zhu Li-ping, Xiao Shi-fu, Xu Hua

(Shanghai Mental Health Center, Medicine School of Shanghai Jiao Tong University,
Shanghai 201108, China)

Abstract: Alzheimer's disease is a common neurodegenerative disease whose pathogenesis involves a variety of complex factors. As a traditional therapeutic method, acupuncture has attracted much attention in recent years and has demonstrated certain efficacy in clinical practice. Delving into the mechanisms of Alzheimer's disease, we integrate Traditional Chinese Medicine theories of disease with the modern pathophysiological mechanisms of Alzheimer's disease. In this paper, we also emphasize the potential mechanisms and advancements of acupuncture treatment in areas such as synaptic plasticity, neurotransmitter secretion, amyloid-beta deposition, tau protein phosphorylation, and microglial-mediated neuroinflammation, and provides an overview of the involved neural pathways.

Keywords: Alzheimer's disease; acupuncture; mechanism

阿尔茨海默病是一种以进行性认知功能受损和行为受损为主要特征的神经退行性疾病, 是痴呆的主要原因。据统计, 截至2020年, 我国阿尔茨海默病患者近千万, 给个人、家庭及社会造成了严重的健康和经济损失。阿尔茨海默病为多病因复杂疾病, 目前已报道的神经生物学机制涉及多个方面, 包括淀粉样蛋白假说、胆碱能假说、谷氨酸能神经传递假说、Tau蛋白参与假说、氧化

应激作用假说等^[1]。当前对于阿尔茨海默病的治疗主要集中于改善精神行为症状, 尚无有效延缓或改善疾病进程的药物。针对阿尔茨海默病的西药研发多着眼于发病机制的不同阶段, 如抗 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)单克隆抗体、抗Tau单克隆抗体、抗神经炎症等, 但尚无能明显改善认知功能的药物, 阿尔茨海默病的治疗和早期干预仍缺乏有效手段。

收稿日期: 2024-04-13

* 基金项目: 科技部重点研发项目(No: 2022YFC3600600); 上海市卫生健康委员会卫生行业临床研究专项(No: 202040366)

[通信作者] 许桦, E-mail: xuhuaemail@126.com; Tel: 18001642025

近年来发现,中医疗法对阿尔茨海默病的治疗具有一定疗效。《左传》将阿尔茨海默病归于呆症的范畴,强调其多与肾精亏损相关。《素问·六节脏象论》指出肾为藏精之处,《素问·逆调论》所描述的“肾不生,则髓不能满”均强调了肾气亏损在呆症发病机制中的作用。痰瘀互结也可能是呆症的病因之一。张景岳在《景岳全书·杂证谩》中提到“痴呆症与痰湿郁结相关”,《石室秘录》也指出“痰气最盛,呆气最深”。因此结合中医病机相关解释,许多团队提出了补肾益髓、养脑祛痰等中药治疗方案。目前基于中医病机的呆症治疗多为补肾化痰等复合方剂的进一步探索,黄凯等^[2]、郝文杰等^[3]均证实了补肾益髓法的有效性。除此以外,津沽名医张锡纯提出五脏均可生痰,以肺、脾、肾三脏为主,目前也逐渐开展健脾逐痰、疏肝解郁等改善阿尔茨海默病认知的系列研究,并获得一定的证据支持。

针灸是中医的一种非药物疗法,相较于药物治疗,其副作用更小、安全性更高。针灸通过针刺或灸火对人体特定穴位起效,经过经络传导、行气活血从而调节身体功能,具有独特的作用机制。近年来临床研究观察到针灸治疗阿尔茨海默病有较好疗效,在阿尔茨海默病的防治方面有巨大的应用前景。通过针刺督脉为首的十四经,取穴百会、足三里、三阴交等,可以改善阿尔茨海默病患者的认知水平^[4],且针刺治疗联合多奈哌齐、美金刚等促认知药物对改善患者认知功能效果更佳^[5-7]。由于中医传统方法治疗的病因病机理论具有独特性,为促进针灸治疗与国际接轨,以病证结合为思路的中西医结合研究是探索治疗新方向的重要途径,故本综述旨在从阿尔茨海默病的病理机制出发,梳理针灸治疗阿尔茨海默病的潜在机制和目前研究现状。

1 针灸参与减少A β 沉积、抑制Tau蛋白磷酸化过程

A β 沉积是阿尔茨海默病的重要神经病理学特征之一。 β 和 γ 分泌酶对淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)的异常加工会导致不溶性淀粉样蛋白原纤维的产生,并在脑内聚集成老年斑块^[8]。A β 过度产生和清除减少是导致其积聚过多

的原因。淀粉样蛋白降解酶,如脑啡肽酶(Nepriylsin, NEP)、胰岛素降解酶(insulin degradation enzyme, IDE)、去整合素金属蛋白酶10(a disintegrin and metalloprotease 10, ADAM10)在A β 的降解中起重要作用^[9]。此外,血脑屏障通过低密度脂蛋白受体相关蛋白-1(low-density lipoprotein receptor-related protein-1, LRP-1)介导,可有效清除脑内的A β 。邵淑君等^[10]研究证明了电针治疗可通过减少APP和 β -分泌酶的表达来抑制A β 的生成,改善认知功能。快速老化模型小鼠P8品系(senescence accelerated mouse P8, SAMP8)可以模拟阿尔茨海默病的退行性变,APP/PS1(amyloid precursor protein/presenilin-1)双转基因小鼠模拟了阿尔茨海默病患者的部分病理特征。多项动物实验表明电针可以提高小鼠体内NEP及IDE的表达,调节血脑屏障LRP-1密度。李广诚等^[11]发现,通过针刺肾俞、百会、血海、膈俞可以降低小鼠海马浮游蛋白(Flotillin-1, FLOT-1)含量,增加NEP表达,从而降低A β 42的产生。李芙等^[12]、王鑫等^[13]发现针刺APP/PS1双转基因小鼠治疗阿尔茨海默病可能与上调大脑皮质及海马转运蛋白LRP-1的水平相关。从中医病机的角度,A β 的形成与“痰湿”和“血瘀”概念相似,人体津液代谢紊乱时,“痰邪”生成较多,而“痰邪”代表体内任何形式的阻滞或积聚,其积聚会阻碍气血的正常流通,影响肺腑正常功能。A β 单体是颅脑内的可溶性蛋白质,其在体内生成不溶性纤维沉积的过程对应中医痰邪理论中的“水湿停滞,淤而成痰”。经脉连通心神,按照脏腑经脉选穴进行针刺可以促进局部和全身血液循环,帮助清除积聚的痰湿。研究证实针灸百会、涌泉穴可降低血浆A β 1-40、A β 1-42水平^[4]。除此以外,谭韵湘等^[15]研究表明,电针可以降低APP/PS1转基因小鼠自噬相关蛋白的表达水平,减少细胞内A β 聚集。

Tau蛋白是神经元上促进微管组装和稳定性的蛋白,其过度磷酸化是阿尔茨海默病的主要病理特征之一。异常磷酸化的Tau蛋白会导致大脑神经元的死亡和突触损伤。针灸可以调节快速衰老小鼠海马内Tau的表达^[16]。中医病机理论与Tau蛋白磷酸化的相关理论较少,针灸治疗可能与疏通经脉,改善神经细胞局部微循环,进而促进神经

细胞功能恢复相关。吴羽楠等^[17]对 APP/PS1 转基因阿尔茨海默病模型小鼠电针针刺百会穴,发现小鼠学习记忆能力增强,海马 Ser-396 位点的 Tau 蛋白磷酸化水平降低。马冉等^[18]发现,针刺双侧俞穴可能与丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPKs) 催化 Tau 蛋白磷酸化有关。张敏等^[19]动物实验发现,取百会穴和双侧肾俞进行电针治疗可通过调控 p38MAPK 通路来抑制海马 p-Tau 蛋白表达。

2 阿尔茨海默病中的突触传递与针灸治疗

突触可塑性障碍被认为是阿尔茨海默病的早期病理特征之一^[20]。突触可塑性代表了神经元持续活动下发生的连接强度、结构及功能改变,被认为是学习和记忆的重要组成部分。针对阿尔茨海默病中出现的突触损伤问题,国际前沿研究正在探索针对性处理方案,通过阻止突触丢失,加强突触连接,提高突触密度等方式对阿尔茨海默病进行早期干预和治疗。近年来发现,针灸治疗可以通过多种机制改善突触可塑性,恢复和改善阿尔茨海默病患者的认知功能,既可以通过调节突触的结构和功能、增加突触数量、调控突触蛋白形成等方式改善突触损伤,也可以通过参与减轻神经炎症反应,抑制 Tau 蛋白磷酸化和 A β 合成等。KAN 等^[21]研究发现,针刺后 SANMP8 小鼠的顶端和基底树突分支数和根尖树突总长度均显著增加。何瑞阳等^[22]对 SAMP8 小鼠透射电镜观察结果显示,对照组小鼠突触结构模糊或消失,而低频电针组小鼠海马突触轮廓清晰。余曙光等^[23]研究则观察到海马 CA3 区的突触密度在经过针灸治疗后较对照组显著增加,这进一步证实了针灸对于突触结构损伤具有保护作用。突触功能增强主要通过长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 实现,电针治疗不仅改善了突触的结构,还促进了海马突触传递的 LTP^[24]。其背后机制可能与针灸上调了突触后密度蛋白 95、突触素和生长相关蛋白-43 的表达有关^[25]。

3 针灸调节阿尔茨海默病的神经递质传递

胆碱能系统在大脑的认知功能维持方面起重要作用。阿尔茨海默病的胆碱能假说认为,胆碱

能神经支配的进行性丧失是导致认知功能下降的主要原因。此外,胆碱能异常还可能与 Tau 蛋白异常磷酸化、神经细胞炎症、细胞凋亡等相关。李龙等^[26]通过对五转家族性阿尔茨海默病模型小鼠 (5 \times FAD) 的电针试验发现,电针可通过激活小鼠对角带和齿状回胆碱能神经回路来改善早期模式分离损伤。李虹霖等^[27]发现,头针丛刺改善阿尔茨海默病大鼠认知相关表现的机制可能是上调乙酰胆碱转移酶活性、下调乙酰胆碱酯酶活性,表明电针可以通过改善阿尔茨海默病胆碱能神经传递起到治疗作用。

谷氨酸是人脑中主要的兴奋性神经递质,在阿尔茨海默病的发展中起重要作用。常规抗谷氨酸能药物由于谷氨酸兴奋性毒性,产生的副作用较大。针灸可以调节谷氨酸表达及其受体,并调节兴奋性氨基酸转运蛋白表达^[28],但暂无针灸与谷氨酸能系统在阿尔茨海默病相关的研究。 γ -氨基丁酸 (gamma-aminobutyric acid, GABA) 在维持大脑的兴奋性和抑制性平衡方面起着重要作用,GABA 的协调性改变也是引起阿尔茨海默病的重要因素之一。单胺能神经递质及其他如食欲素等神经传递也涉及到行为、认知等方面,但研究相对较少。未来需要更多的研究着眼于针灸治疗在阿尔茨海默病患者谷氨酸能、GABA 及单胺能神经递质系统中的作用。

4 针灸通过调节小胶质细胞功能参与阿尔茨海默病的改善

小胶质细胞在阿尔茨海默病的发病过程中具有关键作用。阿尔茨海默病中的淀粉样蛋白沉积或磷酸化的 Tau 蛋白都可以诱发神经炎症,激活小胶质细胞。多种阿尔茨海默病风险基因聚集在小胶质细胞反应通路上,参与小胶质细胞中载脂蛋白 E 和髓样细胞表达触发受体 2 信号调节内吞作用、运动及吞噬作用^[29]。小胶质细胞在参与阿尔茨海默病的神经炎症反应的同时,可能会过度吞噬阿尔茨海默病患者大脑中的突触^[30]。有大量证据表明神经炎症与阿尔茨海默病相关,A β 激活补体系统和小胶质细胞促进炎症反应的同时,大量的细胞因子会诱导 APP 的产生^[31]。活化小胶质细胞分泌的毒性因子会损伤神经元^[32]。因此,抑制小胶质细

胞激活、控制极化方向、减少细胞因子的产生可能是减轻神经炎症,改善阿尔茨海默病患者认知功能的新的治疗方向。

中医研究则认为,肺腑虚损及血瘀会引起内毒生成,毒邪致病,可侵犯多个脏腑,可向上扰乱神明,内毒的积累可能表现为慢性炎症及免疫功能的失常^[33]。因此,针灸通过刺激经络穴位,可帮助机体增加正气,祛除毒邪。CAI等^[34]对5×FAD小鼠进行电针处理后发现,针灸可改善突触可塑性,缓解神经炎症,减少小胶质细胞介导的A β 沉积。炎症物质激活小胶质细胞后可以使其转化为M1和M2表型,M1表型可以产生、释放高水平的促炎细胞因子,活化的M2型小胶质细胞具有抗炎和促炎的双重功能,而在阿尔茨海默病相关的细胞实验中发现,A β 促进小胶质细胞向M1表型的极化^[35]。邵千枫等^[36]使用“通督启神”法,电针针刺双转基因APP/PS1小鼠的百会、印堂、人中3个主穴,发现电针可抑制小胶质细胞活化,减少肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的分泌,改善学习记忆能力。XIE等^[37]动物实验也得出相似的结论,同时表示电针可使小胶质细胞极化为M2表型,降低促炎细胞因子,包括白细胞介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、TNF- α 和IL-6表达,同时增加抗炎细胞因子(IL-4和IL-10)表达,其机制可能是通过抑制核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)通路,激活信号传导及转录激活蛋白6(signal transducer and activator of transcription, Stat6)通路来调节炎症反应。针灸也可以抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体相关蛋白的产生^[38-39]

5 针灸改善认知可能涉及的信号通路

多项动物实验探究了针灸改善认知相关的神经信号通路。近年来针对阿尔茨海默病相关分子通路及治疗靶点探索的研究多集中于胰岛素相关和神经炎症相关两个方面。胰岛素信号传导失调可以影响淀粉样蛋白 β 肽和Tau蛋白的磷酸化,磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)、蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)和糖原合成酶激酶-3(glycogen synthase kinase 3 β , GSK-3 β)参与胰岛素信号转导, NF- κ B间接方式影响该途径^[40]。NF-

κ B、p38 MAPK、蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(protein kinase B/mammalian target of rapamycin, Akt/mTOR)等各种途径触发小胶质细胞释放炎症细胞因子^[41]。ZHANG等^[42]研究发现,“智三针”治疗可以通过减轻阿尔茨海默病大鼠的氧化应激反应,增加神经递质乙酰胆碱浓度,抑制神经元凋亡,从而改善认知功能。多项研究证实了针灸可以抑制PI3K/AKT通路的激活^[43-44],郑清等^[43]发现,针灸对PI3K/AKT通路表达的抑制可以增强细胞自噬。张利达等^[44]研究发现, mTOR、p-mTOR蛋白表达显著升高。王渊等^[45]通过“嗅三针”电针刺刺激印堂穴和双侧迎香穴后发现,电针治疗可以调控p38MAPK通路,减少TNF- α 表达。有研究证实针灸预刺激也可以通过抑制NF- κ B表达改善认知^[46]。

6 总结与展望

针灸作为一种传统的治疗方式,在阿尔茨海默病的研究和临床实践中备受关注。针灸对阿尔茨海默病的治疗可能涉及突触可塑性、神经递质水平、相关蛋白质代谢、神经炎症水平等调控机制的协同作用,针对分子机制的研究也在逐渐开展。针灸治疗阿尔茨海默病的临床研究多集中于对容易采集的临床指标包括A β 及炎症因子,其余临床生物标志物如Tau蛋白的研究相对较少。根据美国国立老化研究所与阿尔茨海默病协会提出的阿尔茨海默病的AT(N)研究框架,除以上标志物外,血液神经纤维丝轻链蛋白NfL也具有作为血液生物标志物的潜力,未来可以扩充对NfL及Tau的探究。动物模型对治疗机制探索的研究提供了几个可能。首先,大部分的研究及证据也与阿尔茨海默病的多数临床研究方向相关,集中于A β 沉积调节过程及神经炎症方面。针灸可以通过调节A β 降解过程的降解酶,增加A β 清除,抑制Tau蛋白磷酸化过程;调节胰岛素信号传导相关激酶影响A β 生成和Tau蛋白磷酸化。电针改善认知可能与神经炎症及胰岛素相关的通路途径如PI3K、Akt、GSK-3 β 等相关。神经炎症被认为与阿尔茨海默病的发生及A β 沉积有关,该方面的研究多趋于探究针灸治疗中小胶质细胞的作用,如NF- κ B、p38 MAPK、Akt/mTOR等的炎症相关信号转导通路。从中医的角度,呆症多与痰湿郁结相关,瘀生毒邪,

毒邪致病,因此,对阿尔茨海默病的中医治疗主要从化痰和补气两方面进行,对应的机制研究主要为减少A β 沉积与抑制神经炎症两方面。除此以外,胆碱能系统在认知功能调节中起重要作用,部分动物实验证实了针灸通过调节胆碱能神经传递改善认知,但研究证据较少。近年来突触传递被认为是早期病理改变,少量研究也证实了针灸治疗对突触结构及突触蛋白的保护作用。阿尔茨海默病因起病隐匿,其早期诊治极为关键,需要通过深入探究疾病早期生物标志物,加强对针灸治疗在不同认知功能状态的疗效探讨。同时,中医相关研究的样本量相对较小,未来需要更大规模的、多阶段的、长时程的纵向研究。

目前针灸治疗阿尔茨海默病的研究还处于初步阶段,且相关研究较为分散,目前暂无基因—分子—细胞—临床较为完整的学说,且多种机制假说之间存在相互交叉部分。为了进一步探究这些中医治疗方法的机制,并验证其临床有效性,除目前已涉及的研究技术外,可以采用多种现代生物学技术,例如使用转录组学和蛋白组学分析可以详细地观察电针治疗前后脑组织中基因和蛋白质表达的变化;此外,利用体内成像技术如正电子发射断层扫描和磁共振成像,可以直观地观察针灸治疗对A β 沉积和Tau蛋白磷酸化的影响。这些技术不仅有助于了解中医疗法的作用机制,还可以评估其治疗效果,为阿尔茨海默病的治疗提供更为精确的科学依据。

参 考 文 献 :

- [1] JU Y J, TAM K Y. Pathological mechanisms and therapeutic strategies for Alzheimer's disease[J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(3): 543-549.
- [2] 黄凯,顾耘,韩素静. 补肾益髓方对老年性痴呆病人中医证候量表的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(12): 2014-2016.
- [3] 郝文杰,江海林,杨文明,等. 补肾益髓法治疗阿尔茨海默病的Meta分析[J]. *中国民族民间医药*, 2022, 31(15): 111-118.
- [4] 方长琳,刘奇,赵颖倩,等. 针灸在治疗阿尔茨海默病中的价值[J]. *辽宁中医杂志*, 2024, 51(4): 158-161.
- [5] 许力挺. 针刺配合盐酸多奈哌齐片治疗阿尔茨海默病的疗效及对炎症因子、脑电图的影响[J]. *中国民间疗法*, 2021, 29(15): 67-69.
- [6] 周雪,王月花,王艳,等. 秦氏"头八针"结合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病认知障碍临床观察[J]. *湖北中医药大学学报*, 2021, 23(6): 109-113.
- [7] 郭永灿,郭秀林. 调气益智针法配合董氏奇穴治疗30例阿尔茨海默病的临床观察[J]. *按摩与康复医学*, 2021, 12(16): 1-3.
- [8] TIWARI S, ATLURI V, KAUSHIK A, et al. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 5541-5554.
- [9] KIM N, LEE H J. Redox-active metal ions and amyloid-degrading enzymes in Alzheimer's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7697.
- [10] 邵淑君, 郭继红, 唐银杉, 等. 督脉电针对APP/PS1双转基因痴呆小鼠皮层细胞形态及APP、BACE1蛋白表达的影响[J]. *针灸临床杂志*, 2019, 35(8): 75-79.
- [11] 李广诚, 龙聪, 朱宏, 等. 针刺对SAMP8小鼠海马Flotillin-1、NEP及A β 42表达的影响[J]. *上海针灸杂志*, 2017, 36(11): 1356-1360.
- [12] 李芙, 李丽娜, 王鑫, 等. 电针"百会""涌泉"对APP/PS1双转基因小鼠海马 β 淀粉样蛋白及低密度脂蛋白受体相关蛋白-1水平的影响[J]. *针刺研究*, 2015, 40(1): 30-34.
- [13] 王鑫, 加吾拉·阿不力孜, 李芙, 等. 电针对APP/PS1双转基因小鼠行为学及皮层A β 1-42、LRP1表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(5): 1513-1518.
- [14] 孙赫楠, 朱曼迪, 张威. 针灸百会、涌泉穴治疗阿尔茨海默病对血浆乙酰胆碱、 β -淀粉样蛋白的影响[J]. *世界中医药*, 2018, 13(11): 2855-2857.
- [15] 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.
- [16] 刘欣媛, 杜艳军, 邓晓妮, 等. 针灸对快速老化小鼠海马Gli1、Tau蛋白及行为学的影响[J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(2): 509-512.
- [17] 吴羽楠, 陈吉祥, 陶静, 等. 电针百会对APP/PS1转基因小鼠学习记忆能力及Tau蛋白磷酸化的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2015, 30(5): 432-436.
- [18] 马冉, 孔立红, 齐凤军, 等. 电针对SAMP8小鼠海马区细胞周期蛋白依赖性激酶5及Tau蛋白的影响[J]. *针刺研究*, 2020, 45(7): 529-534.
- [19] 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.
- [20] JOHN A, REDDY P H. Synaptic basis of Alzheimer's disease: Focus on synaptic amyloid beta, P-tau and mitochondria[J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 65: 101208.
- [21] KAN B H, YU J C, ZHAO L, et al. Acupuncture improves dendritic structure and spatial learning and memory ability of Alzheimer's disease mice[J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(8): 1390-1395.
- [22] 何瑞阳, 孔立红, 马冉, 等. 低频电针对SAMP8小鼠海马齿状回PHF1表达的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2020, 15(4): 642-645.
- [23] 余曙光, 罗松, 韩婷, 等. 电针对老年性痴呆大鼠海马神经元突触形态可塑性的影响研究[J]. *中华神经医学杂志*, 2006, 5(4):

- 369-371.
- [24] 沈梅红, 唐青青, 李忠仁, 等. 电针对 A β _(25-35)诱导的阿尔茨海默病大鼠模型海马长时程增强的影响[J]. 针刺研究, 2010, 35(1): 3-7.
- [25] 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.
- [26] LI L, LI J H, DAI Y L, et al. Electro-acupuncture improve the early pattern separation in Alzheimer's disease mice via basal forebrain-hippocampus cholinergic neural circuit[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 770948.
- [27] 李虹霖, 高伟, 夏昆鹏, 等. 头穴丛刺对阿尔茨海默病大鼠海马区 ChAT、AChE 表达的影响[J]. 中国针灸, 2019, 39(4): 403-408.
- [28] CUI L Y, DING Y, ZENG J, et al. Spinal glutamate transporters are involved in the development of electroacupuncture tolerance[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(3): 357.
- [29] NGUYEN A T, WANG K, HU G, et al. APOE and TREM2 regulate amyloid-responsive microglia in Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol*, 2020, 140(4): 477-493.
- [30] TADDEI R N, PERBET R, MATE de GERANDO A, et al. Tau oligomer-containing synapse elimination by microglia and astrocytes in Alzheimer disease[J]. *JAMA Neurol*, 2023, 80(11): 1209-1221.
- [31] UDDIN M S, KABIR M T, JALOULI M, et al. Neuroinflammatory signaling in the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2022, 20(1): 126-146.
- [32] LIN L, ZHENG L J, ZHANG L J. Neuroinflammation, gut microbiome, and Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(11): 8243-8250.
- [33] 黄巧艺, 马丽娜, 吴素素, 等. 基于"虚损瘀毒"探讨阿尔茨海默病的病机与治疗[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(3): 461-466.
- [34] CAI M D, 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.
- [35] XIE L S, ZHANG N, ZHANG Q, et al. Inflammatory factors and amyloid β -induced microglial polarization promote inflammatory crosstalk with astrocytes[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(22): 22538-22549.
- [36] 邵千枫, 李昱颖, 曹瑾, 等. "通督启神"法两种电针对 APP/PS1 小鼠额叶皮层小胶质细胞 TNF- α 表达的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2016, 18(8): 1327-1333.
- [37] XIE L S, 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.
- [38] 何川, 黄重生, 陈虹茹, 等. 预针刺对阿尔茨海默病样大鼠学习记忆能力及海马区 NLRP3 炎性小体相关蛋白的影响[J]. 中国针灸, 2020, 40(12): 1323-1327.
- [39] NI H, REN J Q, WANG Q M, et al. Electroacupuncture at ST 36 ameliorates cognitive impairment and beta-amyloid pathology by inhibiting NLRP3 inflammasome activation in an Alzheimer's disease animal model[J]. *Heliyon*, 2023, 9(6): e16755.
- [40] AKHTAR A, SAH S P. Insulin signaling pathway and related molecules: Role in neurodegeneration and Alzheimer's disease[J]. *Neurochem Int*, 2020, 135: 104707.
- [41] DHAPOLA R, HOTA S S, SARMA P, et al. Recent advances in molecular pathways and therapeutic implications targeting neuroinflammation for Alzheimer's disease[J]. *Inflammopharmacology*, 2021, 29(6): 1669-1681.
- [42] ZHANG J G, TANG C Z, LIAO W Y, et al. The antiapoptotic and antioxidative stress effects of Zhisanzhen in the Alzheimer's disease model rat[J]. *Neuroreport*, 2019, 30(9): 628-636.
- [43] 郑清. 预电针调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路对 AD 样大鼠学习记忆认知障碍的影响[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2020.
- [44] 张利达, 韩为, 朱才丰, 等. 艾灸督脉调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路增强 APP/PS1 双转基因 AD 小鼠自噬水平的研究[J]. 中国针灸, 2019, 39(12): 1313-1319.
- [45] 王渊, 刘智斌, 牛文民, 等. 嗅三针对阿尔茨海默病小鼠海马区磷酸化 P38MAPK 和 TNF- α 表达的影响[J]. 陕西中医, 2017, 38(12): 1788-1790.
- [46] 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- κ B 信号通路的影响[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(18): 2510-2514.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 邢雨茜, 周敏, 肖旭东, 等. 针灸治疗阿尔茨海默病研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(1): 36-41.

Cite this article as: XING Y X, ZHOU M, XIAO X D, et al. Research progress of acupuncture for Alzheimer's disease[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2025, 35(1): 36-41.