

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.23.015

电针对阿尔茨海默病模型大鼠海马形态及胰岛素抵抗的影响

张梁, 黄新宇^{*}, 易玮, 许能贵, 黄康柏, 郝燕, 白东艳, 吴清龙

(广州中医药大学针灸康复临床医学院, 广东省广州市白云区机场路 12 号, 510405)

摘要 目的 观察电针对阿尔茨海默病 (AD) 模型大鼠认知功能的影响及可能的作用机制。方法 LETO 大鼠 8 只为正常组; 胰岛素抵抗 OLETF 大鼠 23 只采用腹腔注射 D-半乳糖和灌胃 $AlCl_3$ 溶液的方法建立 AD 模型后, 随机分为模型组 12 只和电针组 11 只。电针组给予电针干预, 连续 3 周, 模型组与正常组无干预。干预结束后, 采用 Morris 水迷宫实验观察各组大鼠行为学变化, 检测各组大鼠空腹血糖 (FPG)、血浆胰岛素 (FINS)、血清 C 肽水平, 计算胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR), 并检测各组大鼠海马组织中的 β -淀粉样蛋白 ($A\beta$) 及 tau 蛋白含量。结果 Morris 水迷宫实验中, 与模型组比较, 电针组各时间定位航行实验的逃避潜伏期均显著缩短, 空间探索实验的穿越平台象限时间延长 ($P < 0.01$)。与正常组比较, 模型组大鼠 FPG、FINS、HOMA-IR、C 肽及海马 $A\beta$ 和 tau 蛋白含量较正常组显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 电针组大鼠海马 FPG、FINS、HOMA-IR、C 肽及海马 $A\beta$ 和 tau 蛋白含量均降低 ($P < 0.01$)。结论 电针可改善 AD 模型大鼠认知行为功能及脑 AD 样病理改变, 其机制可能与改善期胰岛素抵抗状态有关。

关键词 阿尔茨海默病; 胰岛素抵抗; 电针; β -淀粉样蛋白; tau 蛋白

研究证实, 阿尔茨海默病 (alzheimer disease, AD) 的发生与胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 有密切关联^[1]。与健康人相比, 2 型糖尿病患者接受外界信息后经过大脑加工处理的过程更易发生障碍, 其脑组织更容易表现出 AD 样病变^[2]。IR 状态可以促进神经纤维缠结、大脑中 tau 蛋白表达出现过度磷酸化, 同时 IR 可以影响 β -淀粉样蛋白 ($A\beta$) 在脑内的代谢, $A\beta$ 在脑内的代谢失衡可以形成大量沉积, 进而形成老年斑^[3-4]。本研究从 IR 角度观察电针对 AD 模型大鼠认知功能的影响及可能的机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

5 周龄 SPF 级同品系雄性 LETO 大鼠 8 只, 体重 (149.21 ± 8.78) g, 雄性 OLETF 大鼠 24 只, 体重 (150.23 ± 9.63) g 购自日本 Otsuka 制药公司, 普通饮食, 温度: $18 \sim 22^\circ\text{C}$, 湿度: $40\% \sim 85\%$, 光

照: 12 h 明/12 h 暗, 保持在屏障无菌实验环境下进行。

1.2 实验药品与仪器

D-半乳糖 (批号 G0750)、 $AlCl_3$ (批号 249882), Sigma 公司; 水合氯醛 (批号 30037517), 康达药业有限公司; 空腹血糖 (FPG) 试剂 (批号 F006), 南京建成生物工程研究所; 血浆胰岛素 (FINS) 试剂 (批号 CEA448Ra)、C 肽试剂 (批号 CEA447Ra), 由 Cloud-clone 公司生产; AD 用 P-tau 蛋白原位杂交试剂盒 (批号 MK1701), 博士德公司; $A\beta$ 试剂盒 (批号 KL0421), 上海康朗生物科技有限公司。华佗牌毫针, 规格 $0.30 \text{ mm} \times 13 \text{ mm}$ (批号 130283); SDZ-V 型电子针疗仪, 苏州医疗用品厂有限公司。Morris 水迷宫采用 DigBehv 动物行为分析系统, 由上海吉量软件科技有限公司提供。

1.3 动物造模及分组

适应性饲养 1 个月 after 对 OLETF 大鼠造模。采用腹腔注射 D-半乳糖 $60 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 和灌胃 $AlCl_3$ 溶液 $50 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 每日 1 次的方法建立 AD 模型^[5], 按照 $10 \text{ ml}/\text{kg}$ 溶液体积配置溶液。连续造

基金项目: 国家自然科学基金 (81303043); 广东省自然科学基金 (N9351040701000001); 广东省第一批产业技术研究与开发资金 (2010B030700033)

* 通讯作者: tarzan_803@163.com

模 60 天后,用 Morris 水迷宫实验剔除反应过于敏捷或者过于迟钝的不合格模型^[6-7] 1 只。将造模成功大鼠按体重从大到小排序,依照随机数字表法分为模型组 12 只和电针组 11 只。另将雄性 LETO 大鼠 8 只设为正常组。

1.4 干预方法

Morris 水迷宫测试 24 h 后,对电针组给予电针干预。根据《常用实验动物针灸穴位》^[8],穴取百会、肾俞(双)、内关(双)、足三里(双)、三阴交(双)。百会穴向前斜刺 2 mm;肾俞穴直刺 6 mm;内关穴斜刺向大鼠肘关节方向 6 mm;足三里穴直刺 6 mm;三阴交穴直刺 6 mm。所刺入穴位中,百会、三阴交、肾俞穴只做留针处理,同侧足三里和内关连接电针治疗仪,用疏密波(频率为 5 Hz,强度为 1,疏波工作 5 s,密波工作 9 s,疏波与密波频率之比为 1:5),干预时间 20 min,每日 1 次,连续治疗 3 周。模型组与正常组不予任何干预措施。

1.5 观察指标与方法

1.5.1 Morris 水迷宫实验 干预治疗 3 周后,所有大鼠连续 4 天实行 Morris 水迷宫定位航行实验计算逃避潜伏期,并于第 5 天进行空间探索实验并计算穿越评估象限时间比^[9],用 Morris 水迷宫图像自动监视处理系统完成对实验的数据采集以及处理。

1.5.2 FPG、FINS、C 肽水平及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) 水迷宫测试完成后所有大鼠禁食 12 h,按照 0.0033 ml/g 的剂量腹腔注射 10% 水合氯醛将大鼠预先麻醉,通过眼眶静脉窦采血检测 FPG、FINS、C 肽水平,计算 HOMA-IR, $HOMA-IR = FPG(\text{mmol/L}) \times FINS(\text{mIU/L}) / 22.5$, HOMA-IR 正常值为 1。

1.5.3 大鼠海马组织 A β 、tau 蛋白水平 每组大

鼠处死后取出左侧大脑海马,应用 AD 用 P-tau 蛋白原位杂交试剂盒,对 tau 蛋白的过度磷酸化水平进行检测。若细胞中出现棕黄色颗粒,可视为 tau 蛋白的磷酸化过度表达。对海马 CA1 区进行切片,在光镜高倍视野下对细胞中出现的棕黄色颗粒阳性细胞进行计数。取右侧大脑海马,用放免法测 A β 含量,严格按照试剂盒说明书进行。

1.6 统计学方法

使用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。数据以均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,经正态分布及方差齐性检验后,若为非正态分布,将其进行对数转换后分析,各组间比较用单因素方差分析,两两比较采用 *S-N-K* 法。

2 结果

2.1 各组大鼠不同时间 Morris 水迷宫实验结果比较

表 1 示,与正常组同时间比较,模型组大鼠 4 天逃避潜伏期均显著延长 ($P < 0.01$);电针组仅第 1 天逃避潜伏期延长 ($P < 0.05$),其他时间与正常组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与模型组同时间比较,电针组第 2、3、4 天的逃避潜伏期均显著缩短 ($P < 0.01$)。在空间探索实验中,模型组穿越平台象限时间比较正常组减小 ($P < 0.01$);且电针组穿越平台象限时间比高于模型组 ($P < 0.01$)。

2.2 各组大鼠 FPG、FINS、C 肽水平及 HOMA-IR 比较

表 2 示,与正常组比较,模型组大鼠 FPG、FINS、C 肽含量及 HOMA-IR 均较正常组显著升高 ($P < 0.01$),电针组大鼠 HOMA-IR 显著下降 ($P < 0.05$)。与模型组比较,电针组大鼠 FPG、FINS、C 肽含量及 HOMA-IR 均降低 ($P < 0.01$)。

表 1 各组大鼠不同时间 Morris 水迷宫实验结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	逃避潜伏期 (s)				穿越平台象限时间比 (%)
		第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	
正常组	8	78.56 $\pm$ 6.89	65.41 $\pm$ 9.81	43.25 $\pm$ 7.56	34.24 $\pm$ 5.46	40.56 $\pm$ 6.89
模型组	12	90.23 $\pm$ 7.89**	84.56 $\pm$ 7.68**	70.59 $\pm$ 6.98**	62.41 $\pm$ 6.69**	23.49 $\pm$ 6.54**
电针组	11	88.78 $\pm$ 7.79*	69.21 $\pm$ 8.69 Δ	57.26 $\pm$ 9.81 Δ	43.44 $\pm$ 7.81 Δ	34.21 $\pm$ 5.49 Δ

注:与正常组同时间比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组同时间比较, $\Delta P < 0.01$

表 2 各组大鼠 FINS、HOMA-IR、C 肽水平及 HOMA-IR 指数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	FPG (mmol/L)	FINS (mIU/L)	C 肽 (ng/L)	HOMA-IR
正常组	8	9.67 $\pm$ 1.73	57.43 $\pm$ 0.89	281.93 $\pm$ 11.14	1.43 $\pm$ 0.92
模型组	12	12.12 $\pm$ 2.21**	60.23 $\pm$ 2.13**	309.53 $\pm$ 8.22**	1.54 $\pm$ 0.83**
电针组	11	8.19 $\pm$ 1.12 Δ	56.84 $\pm$ 1.97 Δ	287.36 $\pm$ 11.45 Δ	1.25 $\pm$ 0.56** Δ

注:FPG,空腹血糖;FINS,空腹胰岛素;HOMA-IR,胰岛素抵抗指数;与正常组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.01$

2.3 各组大鼠海马组织 A β 和 tau 蛋白水平比较

表 3 示, 与正常组比较, 模型组大鼠海马组织 A β 和 tau 蛋白含量显著升高 ($P < 0.01$); 电针组大鼠海马组织 A β 含量较正常组差异无统计学意义 ($P > 0.05$), tau 蛋白含量显著升高 ($P < 0.01$), 且电针组 A β 、tau 蛋白含量均较模型组显著降低 ($P < 0.01$)。

表 3 各组大鼠海马组织 A β 、tau 蛋白含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	A β (pg/mL)	tau (个/mm ²)
正常组	8	35.56 $\pm$ 3.98	12.07 $\pm$ 3.21
模型组	12	63.69 $\pm$ 3.12*	52.23 $\pm$ 15.17*
电针组	11	39.77 $\pm$ 3.87 Δ	29.67 $\pm$ 10.54 Δ *

注: A β , β -淀粉样蛋白; 与正常组比较, * $P < 0.01$; 与模型组比较, $\Delta P < 0.01$

3 讨论

阿尔茨海默病是以记忆能力、认知能力、情绪与行为均发生障碍为主症同时伴随体征的改变的一种综合征^[1]。其发病的主要病理机制包括由 A β 沉淀形成的神经细胞间的大量老年斑以及由微管蛋白 tau 过度磷酸化表达形成的神经原纤维缠结。A β 具有神经毒性作用并且通过一系列的病理和生理机制最终诱发细胞凋亡, 导致 AD 的发生^[1]。有研究提出, AD 可能是一种大脑特异性的神经内分泌疾病^[2]。流行病学资料显示, 以 IR 状态和高胰岛素血症为特征的 2 型糖尿病可以促进 AD 的发生^[3]。IR 状态可由于多种因素引发, 具体表现为体内胰岛素浓度升高, 但其生物有效浓度下降, 从而导致生理效能不足, 使体内胰岛素发生相对不足状态。病理状态下, 胰岛素相对不足也会同时在中枢神经系统产生, 在外周胰岛素的主要靶器官是肌肉, 在中枢系统中的脑组织是胰岛素最重要的靶器官, 其信号传递也主要通过胰岛素受体及受体后转导^[4]。胰岛素的相对不足引起的高浓度葡萄糖能对神经细胞造成伤害, 能引起细胞膜离子通道功能受损、神经营养供给损伤以及轴突传递障碍等改变^[5]。IR 状态能引发脑内细胞能量代谢的紊乱与障碍, 正常机能受到影响, 使学习和记忆等大脑正常活动失常, 进一步发展影响到神经系统, 最终诱发 AD 样病理级联反应而导致神经系统受损^[6]。研究表明, 中枢 IR 和胰岛素信号系统受损与 AD 的发生及发展有密切联系^[7], 糖尿病或 IR 状态时, 大脑组织呈 AD 样病变^[8]; AD 患者的大脑中也存在 IR 状态现象, 且随着 AD 病情加重 IR 进一

步加重^[9]。在糖尿病发展认知功能障碍发生过程中, A β 在生理条件下, 经过 α -分泌酶活性作用将淀粉样前体蛋白分解为可溶性淀粉样前体蛋白, 当脑胰岛素缺乏或 IR 状态时, α -分泌酶活性减弱而 β -分泌酶活性提升, 使得 APP 向 A β 增加代谢而导致淀粉样蛋白沉积^[10]。tau 蛋白是磷酸化的微管蛋白, 其磷酸化受到糖原合成激酶等影响, IR 状态发生时, 中枢神经系统的 PI3K 活性下降, 导致糖原合成激酶等活性被激发从而引起对 tau 蛋白磷酸化^[11]。

中医药治疗 AD 有效、安全, 特别是对轻度及中度的 AD 患者^[12]。研究显示, 针刺对代谢综合征患者, 包括糖类、脂类以及胰岛素敏感性的调节都具有很好效果^[13]。同时, 针刺还能够影响临床患者血浆中神经递质和氨基酸递质的浓度, 这与针刺治疗脑神经类疾病可能有着密切的联系^[14]。糖尿病脑病是由糖尿病引发的严重中枢系统并发症, 在临床上除了主要表现为记忆障碍及学习能力的下降, 还能影响理解和判断的能力, 可能表情呆滞、淡漠、反应迟钝, 严重情况下进展为痴呆或者阿尔茨海默氏病^[15]。因此, 有学者明确提出阿尔茨海默病是 3 型糖尿病^[16]。

本研究结果显示, Morris 水迷宫实验中, 模型组大鼠逃避潜伏期较正常组和电针组长, 提示模型组存在认知障碍, 而电针干预可显著改善其认知功能。在空间探索实验中, 模型组较正常组穿越平台象限时间短, 电针组较模型组长, 提示模型大鼠的记忆功能减弱, 电针组较模型组有显著改善。与正常组比较, 模型组大鼠 FPG、FINS、C 肽、A β 和 tau 蛋白含量及 HOMA-IR 均显著升高, 提示模型大鼠存在 IR 抗状态及 AD 样病理表现。电针组较模型组 FPG、FINS、C 肽、A β 和 tau 蛋白含量及 HOMA-IR 显著下降, 提示电针干预能有效改善 IR 状态, 同时能改善 A β 合成和沉积, 并能抑制 tau 蛋白表达, 减轻 AD 病理改变。

综上所述, 电针干预可以明显改善 AD 模型大鼠认知行为功能及 IR 状态, 改善 A β 在海马的沉积, 抑制 tau 蛋白阳性细胞表达, 可为以后从 IR 角度在临床上治疗 AD 提供了新的思路。

参考文献

- [1] 李钦云, 陈征, 张守宇, 等. 126 例阿尔茨海默病患者血脂代谢和胰岛素抵抗的研究 [J]. 中华全科医学, 2015, 13(1): 15-17.

- [5] 杨雁, 张晓洁, 王玉萍, 等. 噻唑烷二酮通过 Wnt 通路改善 2 型糖尿病大鼠海马阿尔茨海默病样病变 [J]. 中国病理生理杂志, 2010, 26(12): 2421-2427.
- [6] 冉军, 王萍. 脑脊液 tau 蛋白联合 A β 1-42 在阿尔茨海默病诊断中的价值 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(10): 2697-2698.
- [7] FERNHNDEZ-GAMBA A, LEAL MC, MORELLI L, et al. Insulin-degrading enzyme: structure-function relationship and its possible roles in health and disease [J]. Curr Pharm Des, 2009, 15(31): 3644-3655.
- [8] SUN ZZ, CHEN ZB, JIANG H, et al. Alteration of A β metabolism-related molecules in predementia induced by AlCl₃ and D-galactose [J]. AGE, 2009, 31(4): 277-284.
- [9] MORRIS R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat [J]. J Neurosci Meth, 1984, 11(1): 47-60.
- [10] MORRIS R. Spatial localization does not depend upon the presence of local cues [J]. Learn Motiv, 1981, 12(2): 239-260.
- [11] 严洁, 朱兵, 易受乡, 等. 针灸的基础与临床 [M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2010: 554-557.
- [12] 王俊亚, 张冬梅. Morris 水迷宫实验的测试方法介绍及注意事项 [J]. 现代医药卫生, 2012, 28(21): 3289-3290.
- [13] 柳刚, 杨骏, 许冠荪. 电针井穴对血管性痴呆大鼠认知功能、神经行为学及脑血流量的影响 [J]. 中国中医药科技, 2004, 11(5): 257-259.
- [14] HU HY, WANG YY, ZHANG YH, et al. Effect of Qingxin kaiqiao compound on cortical mRNA expression of the apoptosis-related genes Bcl-2, BAX, caspase-3, and A β in an Alzheimer's disease rat model [J]. J Trad Chin Med, 2016, 36(5): 654-662.
- [15] PILCHER H. Alzheimer's disease could be "type 3 diabetes" [J]. Lancet Neurol, 2006, 5(5): 388-389.
- [16] 杨文清, 马晶, 宋晓征, 等. 罗格列酮调节 IDE 和 GSK-3 β 的活性改善阿尔茨海默病动物认知能力 [J]. 重庆医科大学学报, 2013, 38(6): 620-625.
- [17] SCHWARTZ MW, SIPOLS A, KAHN SE, et al. Kinetics and specificity of insulin uptake from plasma into cerebrospinal fluid [J]. Am J Physiol, 1990, 259(3Pt1): E378-E383.
- [18] TOMLINSON DR, GARDINER NJ. Glucose neurotoxicity [J]. Nat Rev Neurosci, 2008, 9(1): 36-45.
- [19] DARSHINI M, KAMAL MA, GREIG NH, et al. Alzheimer's disease and type 2 diabetes: exploring the association to obesity and tyrosine hydroxylase [J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2012, 11(4): 482-489.
- [20] PLASCHKE K, KOPITZ J, SIEGELIN M, et al. Insulin-resistant brain state after intracerebroventricular streptozotocin injection exacerbates Alzheimer-like changes in Tg2576 Abeta PP-overexpressing mice [J]. J Alzheimers Dis, 2010, 19(2): 691-704.
- [21] 杨雁, 王玉萍, 谢君辉, 等. 大脑胰岛素信号途径受损导致 2 型糖尿病时阿尔茨海默病发病风险增高 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2012, 28(5): 449-454.
- [22] LARON Z. Insulin and the brain [J]. Arch Physiol Biochem, 2009, 115(2): 112-116.
- [23] CANTLEY J. The control of insulin secretion by adipokines: current evidence for adipocyte-beta cell endocrine signalling in metabolic homeostasis [J]. Mamm Genome, 2014, 25(9-10): 442-454.
- [24] SHARMA S, TALIYAN R. Neuroprotective role of Indirubin-3'-monoxime, a GSKbeta inhibitor in high fat diet induced cognitive impairment in mice [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 452(4): 1009-1015.
- [25] CHEN SL, YAO XL, LIANG YY, et al. Alzheimer's disease treated with combined therapy based on nourishing marrow and reinforcing Qi [J]. J Trad Chin Med, 2015, 35(3): 225-259.
- [26] 马忠, 姚瑞红. 针刺治疗代谢综合征患者 37 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2012, 53(9): 761-763.
- [27] 贺思, 赵晓峰, 文妍, 等. 不同针刺手法治疗后循环缺血性眩晕患者 120 例随机双盲对照试验 [J]. 中医杂志, 2015, 56(6): 478-482.
- [28] ARRIETA-CRUZ I, GUTIERREZ-JUAREZ R. The role of insulin resistance and glucose metabolism dysregulation in the development of Alzheimer's disease [J]. Rev Invest Clin, 2016, 68(2): 53-58.
- [29] STEM E, TERRY BM, RLVERA EJ, et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease-is this type 3 diabetes? [J]. Alzheimers Dis, 2005, 7(1): 63-80.

(下转第 2053 页)

group ($n = 10$), low dose herb group ($n = 10$), positive control group ($n = 10$) and model group ($n = 10$). Rabbits were made atherosclerosis models by high-fat diet except for the sham operation group. The sham operation group and the model group were given 10 ml/($\text{kg} \cdot \text{d}$) normal saline by gavage. The positive control group was given 30 mg/($\text{kg} \cdot \text{d}$) atorvastatin calcium by gavage. The high and low dose herb groups were given *Tiaozhi Fang* I 12.10 and 3.02 g/($\text{kg} \cdot \text{d}$) by gavage. After 3 months, the levels of rabbits' serum total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), superoxide dismutase (SOD), malonaldehyde (MDA), serum tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin 6 (IL-6), intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) in each group were determined. The expressions of aorta abdominalis low density lipoprotein cholesterol receptor (LDL-R) and VCAM-1 mRNA were detected by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) method. **Results** Compared with the model group, TC, TG, LDL-C and MDA in the high and low dose herb groups decreased; SOD level increased. The levels of TNF- α , IL-6, ICAM-1 and VCAM-1 and VCAM-1 mRNA expression in the high dose herb group decreased; LDL-R mRNA expression increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared with the positive control group, SOD level in the high dose herb group increased; TNF- α level decreased ($P < 0.05$). The difference of indexes between high and low dose herb groups was not significant ($P > 0.05$). **Conclusion** *Tiaozhi Fang* I might improve blood lipid, reduce serum inflammatory factor, up-regulate LDL-R mRNA and down-regulate VCAM-1 mRNA, which might be one of the mechanisms of anti-atherosclerosis.

Keywords atherosclerosis; *Tiaozhi Fang* I; inflammatory factor; vascular cell adhesion molecule; blood lipid

(收稿日期: 2017-02-28; 修回日期: 2017-07-28)

编辑: 王利芬

(上接第 2048 页)

Effect of Electroacupuncture on Hippocampus Morphology and Insulin Resistance of Alzheimer's Disease Model Rats

ZHANG Liang, HUANG Xinyu, YI Wei, XU Nenggui, HUANG Kangbai, HAO Yan, BAI Dongyan, WU Qinglong

(Clinical Medical School of Acupuncture, Moxibustion and Rehabilitation, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, 510405)

ABSTRACT Objective To observe the effect of electroacupuncture on cognitive function in Alzheimer's disease (AD) model rats and to explore its potential mechanism. **Methods** Eight LETO rats were set as the control group; twenty-three insulin resistance OLETF rats were randomized into model group ($n = 12$) and electroacupuncture group ($n = 11$) after AD model building by intraperitoneal injection of D-galactose and oral administration of AlCl_3 solution. The electroacupuncture group was given electroacupuncture for 3 weeks, while the model group and the control group were not given any intervention. After intervention, Morris water maze test was used to observe the behavioral changes of the rats in all groups, the levels of fasting blood glucose (FPG), plasma insulin (FINS) and serum C-peptide of the rats in each group were measured to calculate the insulin resistance index (HOMA-IR), and the levels of β -amyloid protein (A β) and tau protein in hippocampus of rats in each group were measured. **Results** In the Morris water maze test, compared with those in the model group, the evading latency of place navigation test at each time point significantly shortened in the electroacupuncture group, and the time of crossing the platform in the space probe test prolonged ($P < 0.01$). Compared with those in the control group, the levels of FPG, FINS, HOMA-IR, C-peptide and A β and tau protein in hippocampus were significantly higher in the model group ($P < 0.01$). Compared with those in the model group, the levels of FPG, FINS, HOMA-IR, C-peptide and A β and tau protein in hippocampus in the electroacupuncture group significantly decreased ($P < 0.01$). **Conclusion** Electroacupuncture can improve the cognitive function and brain AD-like pathological changes of AD model rats, and the mechanism may be related to improving the state of insulin resistance.

Keywords Alzheimer's disease; insulin resistance; electroacupuncture; β -amyloid; tau protein

(收稿日期: 2016-12-12; 修回日期: 2017-04-15)

编辑: 焦爽