

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2023.02.017

综述

基于脑-肠-微生物轴探讨针刺治疗阿尔茨海默病作用机制的研究概述

闫隆^{1,2}, 石江伟¹, 李虹^{1,2}, 张军凤^{1,2}, 于涛^{1✉}

1. 天津中医药大学第一附属医院/国家中医针灸临床医学研究中心, 天津市南开区鞍山西道314号, 300193; 2. 天津中医药大学

[摘要] 阿尔茨海默病(AD)是严重的神经退行性疾病之一。近年来研究发现,脑-肠-微生物轴(BGMA)与神经退行性病变的病理生理相关,而针刺可显著改善AD患者的认知行为和日常生活能力。对近年有关BGMA相关研究及针刺治疗AD机制进行综述,发现针刺能够通过调控肠道微生物群、迷走神经、下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)及神经-免疫过程影响BGMA系统中的信息交流,从而治疗AD。因此,针刺调节BGMA可以在未来成为预防和治疗AD的潜在手段。

[关键词] 阿尔茨海默病; 针刺; 脑-肠-微生物轴; 下丘脑-垂体-肾上腺轴

随着世界范围内人口老龄化的进展,阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)已经成为目前社会及家庭负担最重的疾病之一^[1]。AD作为一种神经退行性病变,可能的病理特征是细胞外淀粉样蛋白 β (A β)斑块和高磷酸化的微管相关蛋白(tau)组成的神经元纤维缠结以及中枢系统的神经炎症^[2],主要临床表现为认知行为功能和生活能力下降,但其根本病理机制目前并没有公认的观点。AD的影响因素包括但不限于年龄、遗传、头颅损伤、感染、环境(如重金属及其他污染等)、心理疾患等^[3]。脑-肠-微生物轴(brain-gut-microbiome-axis, BGMA)是目前治疗AD的重点研究方向之一,也是未来具有潜力的治疗靶点^[4]。BGMA是一种具有双向作用的脑肠交流系统,一方面确保胃肠道处于动态稳态,另一方面也参与调节行为和大脑过程^[5],BGMA信息传递模式见图1。现阶段的研究已经证明,BGMA与神经退行性病变的病理生理相关^[6]。

针刺作为中医学中最具特色的疗法之一,已有研究证实其可以有效改善AD患者的认知行为和日

常生活能力^[7-9],其作用机制可能与有效降低A β 沉积、改善胆碱能神经传递、刺激与认知相关的大脑区域的激活有关^[10-12]。本文通过综述针刺调节BGMA改善AD的相关研究,总结针刺治疗AD的可能机制,为针刺治疗AD的临床应用提供科学依据。

1 BGMA对AD的影响

1.1 肠道微生物群对AD的影响

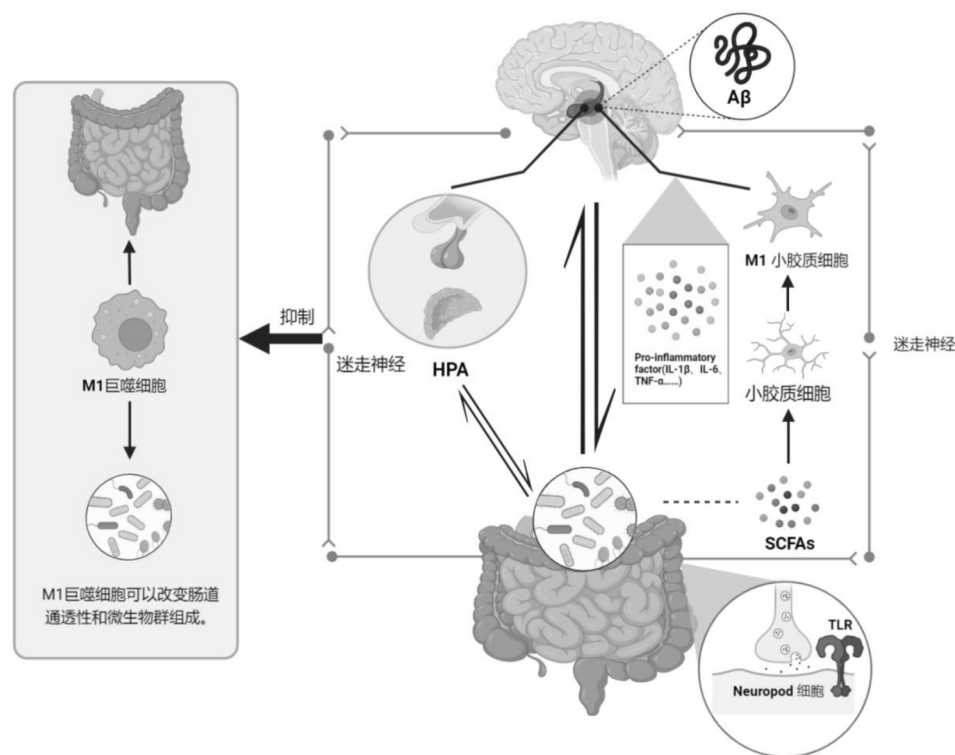
肠道微生物群是指在胃肠道中定植的共生微生物群落,由细菌、真菌、古菌、病毒和原生动植物组成,与肠道属于共生关系^[13]。有研究表明,AD患者和健康群体的肠道微生物群落有所不同,其多样化明显降低^[14]。肠道微生物群的结构与认知能力的下降有直接关系,可能参与了AD的发展进程^[15]。事实上,肠道菌群产生的代谢物如三甲胺-N-氧化物已经被证明能够增强 β 酶活性、上调A β 的分泌,并加剧AD的发展^[16]。已有众多研究表明,肠道微生物群中存在众多与AD相关的微生物(表1),其可通过作用于中枢多种细胞影响中枢神经功能。由此可见,正确地引导肠道微生物群结构的发展对于AD的预防和治疗尤为重要。

1.2 迷走神经对BGMA的调节

肠神经系统由迷走神经支配与高级中枢相连,迷走神经已被证实是大脑和肠道微生物之间双向传

基金项目:天津市卫生计生行业高层次人才选拔培养工程津门医学英才项目;天津市教委科研计划项目(2019KJ060)

✉ 通讯作者:doctoryutao@163.com



注：Aβ，淀粉样蛋白β；HPA，下丘脑-垂体-肾上腺轴；SCFAs，短链脂肪酸；TLR，Toll样受体。

图 1 脑-肠-微生物轴信息传递模式示意图

表 1 肠道微生物群与 AD 关系的相关研究

研究	微生物	对象	影响
Jeong S 2022 ^[14]	厚壁菌门、放线菌门	AD 患者	与 AD 评分相关
Ling Z 2020 ^[15]	普拉梭菌、双歧杆菌	AD 患者	与促炎抗炎因子的释放相关
Kim DS 2022 ^[17]	拟杆菌、乳酸杆菌、梭状芽孢杆菌	AD 大鼠	与 Aβ 沉积相关
Liu P 2019 ^[18]	厚壁菌门、变形杆菌	AD 患者	影响 AD 相关评分
Vogt NM 2017 ^[19]	厚壁菌门、拟杆菌、双歧杆菌	AD 患者	与 Aβ 沉积、磷酸化 tau 水平相关

注：AD，阿尔茨海默病；Aβ，淀粉样蛋白β；tau，微管相关蛋白。

导的信息中介^[20]，可以调控机体的抗炎反射及肠胃相关的分泌和蠕动^[21]。研究发现，摄入乳酸杆菌菌株能够调控前额叶皮层、杏仁核和海马中γ-氨基丁酸（GABA）mRNA 的表达，而迷走神经切除术后的小鼠并未见到如上的神经化学和行为学效应^[22]，这一现象证实了迷走神经传入纤维和传出纤维可能是肠道微生物群和大脑之间的主要信息通路。此外，迷走神经还可直接感知来自肠道的微生物信号（如乳酸杆菌、短链脂肪酸等）并向上游中枢传输信号^[23]。因此，迷走神经对 AD 和肠道微生物群的关系可起到调控作用。

1.3 下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴)对 BGMA 的影响

HPA 轴是心理应激反应的生理基础，能够整体调控机体对于压力的反应^[24]。研究发现，压力和糖皮质激素能够引起 AD 患者海马和前额叶皮质

中淀粉样蛋白前体肽的错误处理，导致β类淀粉蛋白的产生^[25]，HPA 轴功能障碍与认知功能障碍具有直接的相关性^[26]。肠道微生物群也能够作用于 HPA 轴令其产生功能障碍，比如乳酸杆菌和双歧杆菌相关益生菌能够恢复因压力产生的 HPA 轴功能障碍，改善学习、认知、精神障碍^[27]。而肠道微生物所释放的某些细胞因子，如脂多糖和肽聚糖，更是 HPA 轴的有效激动剂^[28-29]。

1.4 BGMA 对神经-免疫的影响

肠道相关淋巴组织占总免疫系统 70% 以上^[30]，在免疫系统的发育和激活方面起到重要作用。T 细胞、B 细胞、巨噬细胞广泛分布于肠道，肠道微生物群可以影响这些免疫细胞的发育并做出相关反应，调控肠道中促炎因子的释放^[31]。在整个肠道的免疫系统中，肽聚糖和脂多糖、革兰阴性菌等分子模式都是肠道和大脑之间免疫信息传递的重要因

素。肠道环境中的 Toll 样受体和肽聚糖能够作为微生物免疫应答的感受器^[32], 通过局部免疫的激活借助各种途径诱导全身各类器官的免疫反应, 其中也包括大脑组织^[33]。短链脂肪酸作为细菌膳食纤维发酵的代谢产物, 在 AD 发展过程中能够影响小胶质细胞与 BGMA 的相互作用, 已被证实能够通过调节小胶质细胞的表型来促进 A β 沉积^[34]。以上研究表明, 在 AD 发生的病理过程中, 肠道微生物可能是引发神经炎症反应的根源。

2 针刺通过调节 BGMA 治疗 AD

2.1 针刺调节肠道微生物改善认知功能障碍

电针已被证明可以通过增加肠道微生物群的多样性并恢复群落结构, 从而降低肠上皮细胞的凋亡和肠道通透性^[35]。Wang 等^[36]研究发现, 电针能够减少主观性认知下降患者志贺菌和埃希菌含量、改善患者认知功能障碍, 并据此提出双歧杆菌含量与临床认知评分呈正相关的结论。有研究通过针刺“百会”“合谷”“肺俞”“脾俞”“肾俞”“足三里”和“三阴交”对 APP/PS1 小鼠进行了 4 周的干预, 经 16SrDNA 测序发现, 小鼠在接受针刺后拟杆菌和厚壁菌计数改变, 其认知功能也得到改善^[37], 提示针刺可能通过改变小鼠肠道微生物群的组成和结构而对 AD 产生治疗作用。另有研究利用 Morris 水迷宫和 16SrDNA 测序发现, 电针能够调整 SAMP8 小鼠肠道微生物中拟杆菌和梭菌的比例, 进一步抑制海马体和血清中白细胞介素 1 β (IL-1 β)、白细胞介素 6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 等促炎因子的表达, 从而改善 SAMP8 小鼠的认知功能^[38-39]。上述结果均表明, 针刺具有调节肠道微生物群来改善认知功能障碍的作用。因此, 针刺通过调节肠道微生物群介导改善 AD 有望成为治疗 AD 的潜在靶点之一。

2.2 针刺调节迷走神经从而调节胃肠道反应

针刺作为一种神经调控手段, 已被证明能够调节迷走神经活动^[40]。有研究显示, 肠道缺血模型大鼠在接受电针治疗后, 多巴胺水平显著提高, 肠道组织内丙二醛含量和骨髓过氧化物酶水平下降, 同时胃肠道的通透性降低, 而腹部迷走神经切断术后的大鼠模型则并没有观察到这一改变^[41]。与洛哌丁胺抑制迷走神经活性相比, 电针能够通过迷走神经的调控增强正常大鼠与 Lop 诱导便秘大鼠的胃肠道运动以改善便秘^[42]。因此电针可通过调节迷走神经调控胃肠道反应。值得一提的是, 通过激

活胆碱能抗炎途径, 电针可调控迷走神经介导的 JAK2/STAT3 信号通路来抑制肠道炎症^[43]。总之, 在 BGMA 的信息传递过程中, 针刺可能能够通过刺激迷走神经降低肠道通透性来保护肠道上皮组织, 同时能够通过迷走神经介导的抗炎机制调节肠道通透性和肠道功能障碍。

2.3 针刺通过 HPA 轴影响 BGMA

针刺已被证明能够有效治疗抑郁症、焦虑症在内的多种心理疾病, 这一现象与针刺抑制 HPA 轴激活密不可分^[44-45]。有研究^[46]指出, 慢性复杂应激条件下大鼠出现 HPA 轴及胃肠道功能障碍, 而电针足三里可通过上调中枢系统的神经肽 Y (NPY) 和 GABA 表达来抑制 HPA 轴活性并改善胃肠道反应。在一项针刺干预肠易激综合征模型大鼠^[47]中, 通过电针干预肠易激综合征模型大鼠“天枢”“足三里”“三阴交”“太冲”穴, 发现大鼠下丘脑促肾上腺皮质激素释放因子 (CRF) 和促肾上腺皮质激素释放因子受体 1 (CRF-R1) 的表达显著下调, 缓解了大鼠焦虑情绪并修复肠黏膜, 这一结果体现了针刺通过 HPA 轴以干预 BGMA 功能障碍的双重调节效应。

2.4 针刺调节神经-免疫过程治疗 AD

研究发现, 针刺能够改善轻度认知功能障碍患者血流动力学反应, 促进大脑的血流速度和血液循环、改善脑灌注^[48], 同时能够改善神经元结构^[49]和突触可塑性^[50], 并缓解蛋白质异常聚集^[51]。针刺也能够调节局部巨噬细胞的平衡产生抗炎作用, 抑制促炎因子的表达^[52]。此外, 针刺亦可改善 AD 状态下大脑星形胶质细胞的超微病理变化^[53], 并良性调节星形胶质细胞的有关通路^[54]。在 AD 的发展过程中, 电针除抑制神经胶质细胞活化外, 还能调控小胶质细胞从 M1 型向 M2 型极化, 上调抗炎因子^[55], 下调核苷酸寡聚化结构域 (NOD) 样受体蛋白 3 (NLRP3)、胱天蛋白酶 1、IL-1 β 在海马中的表达^[56]。除了电针, 传统针刺手法干预 AD 模型小鼠的研究中同样观察到针刺后学习记忆能力的改善^[57]。因此, 针刺可通过调节中枢神经-免疫过程从而治疗 AD, 包括调节相关神经元可塑性、逆转神经元退变^[58], 同时调控中枢免疫细胞平衡、抑制 JAK 激酶 2 (JAK2)、信号传导及转录激活蛋白 3 (STAT3) 等炎性通路, 减少炎症因子释放^[59], 从而缓解中枢系统炎性反应, 最终达到治疗 AD 的目的。

3 AD 针刺治疗所面临的挑战

AD 属于中医学“痴呆”范畴，而针刺治疗痴呆历史悠久，其疗效得到了一定的临床验证，但上述研究对于针刺穴位的选择缺乏一致性。作为影响针刺效应的关键因素，穴位选择的标准化及其相应的基础研究也是后期研究的重点方向，针刺的手法及针刺的方式（如传统针刺、温针灸、耳针、电针等）也应当针对 BGMA 的效应模式进行标准化研究。BGMA 体系理论的日渐成熟，使得其成为治疗 AD 的潜在靶点。目前研究也表明通过针刺调节 BGMA 以治疗 AD 具有巨大潜力，但现阶段的研究仍然存在很多问题需要解决。如 BGMA 系统内的信息传递机制尚未有明确的证据，其与 AD 之间的相关性依旧需要循证医学的证据，这是目前所面临的重大难关。作为 BGMA 的重要组成部分，肠道微生物群与大脑之间存在双向调控作用，但是其中对于能够影响 BGMA 信息传递的具体生物标记物目前没有明确的证据。针刺作为 BGMA 的有效调控手段，其如何调节肠道菌群组成和功能以达到改善 AD 症状的目的，同样是未来研究的主要方向。此外，针刺对自主神经、HPA 轴及机体神经-免疫的调节作用，是否是针刺可调控 BGMA 的重要上游或下游机制。因此，未来针刺治疗 AD 的发展方向可能需要依据其与 BGMA 的关系制定一套完整的针刺治疗体系，并开展相应多中心大样本研究，进一步为针刺对 BGMA 在神经-免疫调节、内分泌、微生物群落等方面的影响提供循证医学证据。

目前，BGMA 对于 AD 影响的研究意义愈发深远，拓展了寻找治疗 AD 潜在靶点的视野，对于防治 AD 具有重要意义。本研究结果显示，针刺能够对肠道微生物群、迷走神经、HPA 轴及神经-免疫产生影响，以调节 BGMA 系统中的信息交流。因此，未来通过对针刺调节 BGMA 的研究，或许能够推动 AD 在治疗领域新靶点的诞生，这对于 AD 而言是机遇，更是未来研究所面临的挑战。

参考文献

- [1]SCHELTENS P, DE STROOPER B, KIVIPELTO M, et al. Alzheimer's disease[J]. Lancet, 2021,397(10284): 1577-1590.
- [2]FERRARI C, SORBI S. The complexity of Alzheimer's disease: an evolving puzzle[J]. Physiol Rev, 2021, 101(3):1047-1081.
- [3]ARMSTRONG RA. Risk factors for Alzheimer's disease[J]. Folia Neuropathol, 2019,57(2):87-105.
- [4]KIM MS, KIM Y, CHOI H, et al. Transfer of a healthy microbiota reduces amyloid and tau pathology in an Alzheimer's disease animal model[J]. Gut, 2020,69(2): 283-294.
- [5]O'MAHONY S M, HYLAND NP, DINAN TG, et al. Maternal separation as a model of brain-gut axis dysfunction[J]. Psychopharmacology (Berl), 2011, 214(1): 71-88.
- [6]DOIFODE T, GIRIDHARAN VV, GENEROSO JS, et al. The impact of the microbiota-gut-brain axis on Alzheimer's disease pathophysiology[J]. Pharmacol Res, 2021, 164: 105314. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105314.
- [7]WANG LY, PEI J, ZHAN YJ, et al. Overview of meta-analyses of five non-pharmacological interventions for Alzheimer's disease[J]. Front Aging Neurosci, 2020, 12: 594432. doi: 10.3389/fnagi.2020.594432.
- [8]WANG YY, YU SF, XUE HY, et al. Effectiveness and safety of acupuncture for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Aging Neurosci, 2020, 12:98. doi: 10.3389/fnagi.2020.00098.
- [9]HUANG J, SHEN M, QIN X, et al. Acupuncture for the treatment of Alzheimer's disease: an overview of systematic reviews[J]. Front Aging Neurosci, 2020, 12: 574023. doi: 10.3389/fnagi.2020.574023.
- [10]CAI M, LEE JH, YANG EJ. Electroacupuncture attenuates cognition impairment via anti-neuroinflammation in an Alzheimer's disease animal model[J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 264. doi: 10.1186/s12974-019-1665-3.
- [11]TU CH, MACDONALD I, CHEN YH. The effects of acupuncture on glutamatergic neurotransmission in depression, anxiety, schizophrenia, and Alzheimer's disease: a review of the literature[J]. Front Psychiatry, 2019,10:14. doi: 10.3389/fpsy.2019.00014.
- [12]WANG Y, WANG Q, REN B, et al. "Olfactory Three-Needle" enhances spatial learning and memory ability in samp8 mice[J]. Behav Neurol, 2020, 2020: 2893289. doi: 10.1155/2020/2893289.
- [13]VARESI A, PIERELLA E, ROMEO M, et al. Potential role of gut microbiota in the Alzheimer's disease: from diagnosis to treatment[J]. Nutrients, 2022,14(3):668.
- [14]JEONG S, HUANG LK, TSAI MJ, et al. Cognitive function associated with gut microbial abundance in sucrose and S-Adenosyl-L-Methionine (SAME) metabolic pathways[J]. J Alzheimers Dis, 2022. doi: 10.3233/JAD-215090.

- [15] LING Z, ZHU M, YAN X, et al. Structural and functional dysbiosis of fecal microbiota in chinese patients with Alzheimer's disease[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 634069. doi: 10.3389/fcell.2020.634069.
- [16] GAO Q, WANG Y, WANG X, et al. Decreased levels of circulating trimethylamine N-oxide alleviate cognitive and pathological deterioration in transgenic mice: a potential therapeutic approach for Alzheimer's disease[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(19):8642-8663.
- [17] KIM DS, ZHANG T, PARK S. Protective effects of *Forsythia fructus* and *Cassia semen* water extract against memory deficits through the gut-microbiome-brain axis in an Alzheimer's disease model[J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1):212-224.
- [18] LIU P, WU L, PENG G, et al. Altered microbiomes distinguish Alzheimer's disease from amnesic mild cognitive impairment and health in a Chinese cohort[J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 80: 633-643. doi: 10.1016/j.bbi.2019.05.008.
- [19] VOGT NM, KERBY RL, DILL-MCFARLAND KA, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13537. doi: 10.1038/s41598-017-13601-y.
- [20] FORSYTHE P, BIENENSTOCK J, KUNZE WA. Vagal pathways for microbiome-brain-gut axis communication[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 817: 115-133. doi: 10.1007/978-1-4939-0897-4_5.
- [21] BONAZ B, BAZIN T, PELLISSIER S. The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 49. doi: 10.3389/fnins.2018.00049.
- [22] BRAVO JA, FORSYTHE P, CHEW MV, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(38):16050-16055.
- [23] GOSWAMI C, IWASAKI Y, YADA T. Short-chain fatty acids suppress food intake by activating vagal afferent neurons[J]. *J Nutr Biochem*, 2018, 57: 130-135. doi: 10.1016/j.jnuthio.2018.03.009.
- [24] BISHT K, SHARMA K, MÈTREMBLAY. Chronic stress as a risk factor for Alzheimer's disease: roles of microglia-mediated synaptic remodeling, inflammation, and oxidative stress[J]. *Neurobiol Stress*, 2018, 9: 9-21. doi: 10.1016/j.ynstr.2018.05.003.
- [25] CATANIA C, SOTIROPOULOS I, SILVA R, et al. The amyloidogenic potential and behavioral correlates of stress[J]. *Mol Psychiatry*, 2009, 14(1):95-105.
- [26] LV J, CHEN L, ZHU N, et al. Beta amyloid-induced time-dependent learning and memory impairment: involvement of HPA axis dysfunction[J]. *Metab Brain Dis*, 2020, 35(8):1385-1394.
- [27] DESBONNET L, GARRETT L, CLARKE G, et al. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression[J]. *Neuroscience*, 2010, 170(4):1179-1188.
- [28] TURNBULL AV, RIVIER C. Regulation of the HPA axis by cytokines[J]. *Brain Behav Immun*, 1995, 9(4): 253-275.
- [29] VAKHARIA K, HINSON JP. Lipopolysaccharide directly stimulates cortisol secretion by human adrenal cells by a cyclooxygenase-dependent mechanism[J]. *Endocrinology*, 2005, 146(3):1398-1402.
- [30] VIGHI G, MARCUCCI F, SENSI L, et al. Allergy and the gastrointestinal system[J]. *Clin Exp Immunol*, 2008, 153(Suppl 1):3-6.
- [31] ZHANG CX, WANG HY, CHEN TX. Interactions between intestinal microflora/probiotics and the immune system[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019:6764919. doi: 10.1155/2019/6764919.
- [32] WEAGLEY JS, ZAYDMAN M, VENKATESH S, et al. Products of gut microbial Toll/interleukin-1 receptor domain NADase activities in gnotobiotic mice and Bangladeshi children with malnutrition[J]. *Cell Rep*, 2022, 39(4):110738. doi: 10.1016/j.celrep.2022.110738.
- [33] EL AS, DINAN TG, CRYAN JF. Gut microbiota: the conductor in the orchestra of immune-neuroendocrine communication[J]. *Clin Ther*, 2015, 37(5):954-967.
- [34] WANG Q, DAVIS PB, QI X, et al. Gut-microbiota-microglia-brain interactions in Alzheimer's disease: knowledge-based, multi-dimensional characterization[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1):177. doi: 10.1186/s13195-021-00917-1.
- [35] WANG L, AN J, SONG S, et al. Electroacupuncture preserves intestinal barrier integrity through modulating the gut microbiota in DSS-induced chronic colitis[J]. *Life Sci*, 2020, 261:118473. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118473.
- [36] WANG T, YAN X, ZHOU Q. Effect of acupuncture on gut microbiota in participants with subjective cognitive decline[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(18): e27743. doi: 10.1097/MD.00000000000027743.
- [37] 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*, 2022,

- 2022;1527159. doi: 10.1155/2022/1527159.
- [38]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): e259530. doi: 10.1371/journal.pone.0259530.
- [39]MA X, WANG Q, YUAN W, et al. Electroacupuncture alleviates neuroinflammation and motor dysfunction by regulating intestinal barrier function in a mouse model of Parkinson disease [J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2021, 80(9):844-855.
- [40]柳钊, 姜劲峰, 卢圣峰. 针灸调节自主神经研究的效应特点及其途径分析 [J]. 针刺研究, 2021, 46(4): 335-341.
- [41]LI Y, XU G, HU S, et al. Electroacupuncture alleviates intestinal inflammation and barrier dysfunction by activating dopamine in a rat model of intestinal ischaemia [J]. Acupunct Med, 2021, 39(3):208-216.
- [42]WANG X, YANG B, YIN J, et al. Electroacupuncture via chronically implanted electrodes improves gastrointestinal motility by balancing sympathovagal activities in a rat model of constipation [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2019, 316(6):G797-G805.
- [43]YANG NN, YANG JW, Ye Y, et al. Electroacupuncture ameliorates intestinal inflammation by activating α 7nAChR-mediated JAK2/STAT3 signaling pathway in postoperative ileus [J]. Theranostics, 2021, 11 (9): 4078-4089.
- [44]KIM M, CHOI EJ, KWON OJ, et al. Electroacupuncture plus moxibustion for major depressive disorder: A randomized, sham-controlled, pilot clinical trial [J]. Integr Med Res, 2022, 11(2):100802. doi: 10.1016/j.imr.2021.100802.
- [45]XU MM, GUO P, MA QY, et al. Can acupuncture enhance therapeutic effectiveness of antidepressants and reduce adverse drug reactions in patients with depression? A systematic review and meta-analysis [J]. J Integr Med, 2022. doi: 10.1016/j.joim.2022.05.002.
- [46]YANG Y, YU H, BABYGIRIJA R, et al. Electroacupuncture attenuates chronic stress responses via up-regulated central NPY and GABA (A) receptors in rats [J]. Front Neurosci, 2020, 14:629003. doi: 10.3389/fnins.2020.629003.
- [47]CHEN Y, ZHAO Y, LUO DN, et al. Electroacupuncture regulates disorders of gut-brain interaction by decreasing corticotropin-releasing factor in a rat model of IBS [J]. Gastroenterol Res Pract, 2019, 2019:1759842. doi: 10.1155/2019/1759842.
- [48]KHAN M, GHAFUOR U, YOO HR, et al. Acupuncture enhances brain function in patients with mild cognitive impairment: evidence from a functional-near infrared spectroscopy study [J]. Neural Regen Res, 2022, 17(8): 1850-1856.
- [49]张松江, 高剑峰, 孙宁宁, 等. 电针对阿尔茨海默病模型幼鼠海马内源性神经干细胞增殖的影响 [J]. 中国针灸, 2022, 42(2):167-172.
- [50]WANG Y, ZHENG A, YANG H, et al. "Olfactory three-needle" acupuncture enhances synaptic function in $A\beta$ (1-42)-induced Alzheimer's disease via activating PI3K/AKT/GSK-3 β signaling pathway [J]. J Integr Neurosci, 2021, 20(1):55-65.
- [51]ZHENG X, LIN W, JIANG Y, et al. Electroacupuncture ameliorates beta-amyloid pathology and cognitive impairment in Alzheimer disease via a novel mechanism involving activation of TFEB (transcription factor EB) [J]. Autophagy, 2021, 17(11):3833-3847.
- [52]LI N, GUO Y, GONG Y, et al. The anti-inflammatory actions and mechanisms of acupuncture from acupoint to target organs via neuro-immune regulation [J]. J Inflamm Res, 2021, 14:7191-7224. doi: 10.2147/JIR.S341581.
- [53]YANG F, GONG Y, YU N, et al. ST36 acupuncture alleviates the inflammation of adjuvant-induced arthritic rats by targeting monocyte/macrophage modulation [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 9430501. doi: 10.1155/2021/9430501.
- [54]汤双红, 杜艳军, 陶一鸣, 等. 针灸对 $A\beta_{1-42}$ 诱导阿尔茨海默病模型大鼠齿状回神经元及星形胶质细胞超微结构的影响 [J]. 中国针灸, 2019, 39(3):281-286.
- [55]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. doi: 10.3389/fnins.2021.689629.
- [56]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.
- [57]张雪竹, 刘涛, 贾玉洁, 等. 三焦针法对阿尔茨海默病模型小鼠学习和记忆功能及相关基因的影响 [J]. 中医杂志, 2019, 60(12):1056-1061.
- [58]朱宏, 董克礼, 吴岳, 等. 补肾活血针刺法对阿尔茨海默病模型小鼠海马脑红蛋白表达的影响 [J]. 中医杂志, 2011, 52(11):955-957.
- [59]刘静, 杜艳军, 孙国杰, 等. 针灸对阿尔茨海默病模型大鼠脑皮层区 JAK2、STAT3 的调控作用研究 [J]. 江苏中医药, 2019, 51(7):86-89.

(收稿日期: 2022-07-09; 修回日期: 2022-09-17)

[编辑: 柴倩云]