

☆ XXXX ☆

针灸调节脑能量代谢干预阿尔茨海默病的研究进展

李丽¹, 洪畅¹, 谢雯婷¹, 张认真¹, 魏玉婷¹, 马翠¹, 严兴科^{1,2}¹甘肃中医药大学针灸推拿学院, 兰州 730000; ²甘肃省中医药研究中心, 兰州 730000)

【摘要】 阿尔茨海默病(AD)是一种常见的神经退行性疾病,脑能量代谢障碍与AD发病密切相关。针灸是治疗AD的有效方法之一,可显著改善AD症状,延缓病情发展,其作用机制研究也不断深入。本文梳理总结针灸调节脑内能量代谢改善AD的相关研究,结果显示,针灸主要从调节葡萄糖代谢紊乱(促进脑内葡萄糖转运、提高脑内葡萄糖摄取与利用、调节脑内糖酵解活性),调控线粒体结构和功能障碍(改善线粒体结构与动力学、提升电子传递链活性与ATP产量、抑制线粒体通透性转换孔异常开放),改善胰岛素抵抗和胰岛素信号通路损伤,恢复氨基酸、脂质代谢稳态等方面改善AD脑内能量代谢障碍,发挥神经保护、延缓疾病进展的作用。

【关键词】 针灸;阿尔茨海默病;能量代谢;综述

Research progress on acupuncture-moxibustion regulating brain energy metabolism to intervene in Alzheimer's disease

LI Li¹, HONG Chang¹, XIE Wen-ting¹, ZHANG Ren-zhen¹, WEI Yu-ting¹, MA Cui¹, YAN Xing-ke^{1,2} (¹Acupuncture-Moxibustion and Tuina College, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; ²Gansu Provincial Research Center for Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000)

【ABSTRACT】 Alzheimer's disease (AD) is a common neurodegenerative disorder, and brain energy metabolism disorders are closely related to the onset of AD. Acupuncture-moxibustion is one of the effective treatments for AD, which can significantly improve AD symptoms and slow down the progression of the disease. The mechanism of its action has also been continuously studied. This article summarizes the relevant research on acupuncture-moxibustion regulating brain energy metabolism to improve AD. The results show that acupuncture-moxibustion mainly improves AD brain energy metabolism disorders from the following aspects: 1) regulating glucose metabolism disorders (promoting glucose transport, increasing glucose uptake and utilization, and regulating glycolytic activity in the brain), 2) regulating mitochondrial structure and dysfunction (improving mitochondrial structure and dynamics, enhancing electron transfer chain activity and ATP production, inhibiting abnormal opening of mitochondrial permeability transition pores), 3) improving insulin resistance and damage to the insulin signaling pathway, and 4) restoring amino acid and lipid metabolic imbalance. It plays a role in neuroprotection and delaying the progression of the disease.

【KEYWORDS】 Acupuncture; Alzheimer's disease; Energy metabolism; Review

阿尔茨海默病(AD)是一种与衰老密切相关的神经退行性疾病,主要临床表现为进行性记忆障碍和认知功能下降^[1]。AD是临床常见病,发病率随年龄增长逐渐升高,预计2050年全球AD患者将超过1.15亿^[2]。该病发病隐匿,病情呈持续性进展,严重影响患者生活质量,给患者家庭及社会带来了沉重的经济负担,已成为全球公共卫生领域的重要挑

战^[3]。能量代谢稳态是保证机体脑组织正常生理功能的重要条件,脑内能量代谢障碍与AD发病密切相关,是AD病理进程中的特征性改变之一^[4-5]。研究发现,AD患者临床症状出现之前就有脑能量代谢障碍的表现,脑能量代谢的变化与认知功能下降呈正相关^[6-7],且随着病情进展,AD脑内能量代谢异常逐渐加重^[8]。近年来,越来越多的研究关注于能

【DOI】10.13702/j.1000-0607.20250813

引用格式:李丽,洪畅,谢雯婷,等.针灸调节脑能量代谢干预阿尔茨海默病的研究进展[J].针刺研究,XXXX,XX(X):1-10.

项目来源:甘肃省中医药研究中心2024年度专项开放课题(zyzx-2024-zx03,zyzx-2024-zx09);2024年高校教师创新基金项目(2024A-082);甘肃中医药大学引进人才科研启动基金项目(2024YJRC-06)

通信作者:严兴科,E-mail:yanxingke@126.com

量代谢障碍在AD发生、发展中的重要作用,基于脑能量代谢拯救神经退行性疾病的防治策略日益引起学界的重视,已成为研究AD发病机制和潜在治疗的热点之一。

针灸是治疗AD常见的外治疗法之一,可有效改善患者的认知及学习记忆障碍等,具有安全性高、不良反应小、患者依从性较好等优势^[9]。近年来,针灸干预AD的机制研究不断深入,尤其从脑内能量代谢角度探讨针灸干预AD的研究日益受到关注。本文梳理了相关研究文献,着重分析了葡萄糖代谢紊乱、线粒体功能障碍、胰岛素抵抗和胰岛素信号通路损伤、氨基酸与脂质代谢稳态失调在AD发生和防治中的作用,并从以上角度探讨了针灸调节脑内能量代谢改善AD的作用机制,综述如下。

1 AD与脑内能量代谢之间的关系

脑能量代谢障碍是AD等多种神经退行性变疾病的启动因素和核心环节,且可能早于其主要病理特征和临床症状出现^[4]。脑内能量代谢异常会导致神经元能量危象,造成 β 淀粉样蛋白($A\beta$)沉积和Tau蛋白过度磷酸化,促进AD发生发展,损伤认知功能。反之,AD脑内 $A\beta$ 沉积和Tau蛋白过度磷酸化等病理改变也会影响能量代谢稳态,对能量代谢异常有反馈效应。

1.1 脑内能量代谢异常损伤认知功能

大脑作为高度耗能器官,仅占人体总质量的2%,但其对能量需求极高,对能量代谢障碍极度敏感^[10]。能量代谢异常是引起AD记忆障碍、认知功能损伤的重要因素,尤其是葡萄糖代谢紊乱、线粒体功能障碍、胰岛素抵抗、胰岛素信号传导功能障碍、星型胶质细胞-神经元能量代谢偶联失衡等在AD的病理进程中发挥着重要作用。AD患者葡萄糖代谢出现异常,丙酮酸等代谢也会发生改变,则其参与的相关信号通路对神经系统的代谢也会出现异常,最终导致AD发生^[11];AD脑葡萄糖代谢率的下降程度与患者认知功能损害程度呈正相关^[12]。线粒体被称为“能量工厂”,主要负责产生能量,维持细胞正常的能量代谢水平,线粒体功能障碍会导致突触能量衰竭,最终导致神经元死亡和认知功能障碍等^[13]。AD动物实验模型和AD患者脑内均存在神经元线粒体基因组损伤,线粒体膜通透性降低,ATP的产生减少,使神经元对 $A\beta$ 的清除能力下降,最终导致认知功能障碍^[14]。脑胰岛素水平可参与 $A\beta$ 的代谢及Tau蛋白的磷酸化^[15],直接影响认知

功能^[16];胰岛素信号传导功能障碍,也能导致Tau蛋白过度磷酸化,使神经原纤维缠结,影响认知功能^[17]。另外,在胰岛素抵抗的AD小鼠模型中发现其海马和皮层 $A\beta_{1-40}$ 和 $A\beta_{1-42}$ 水平明显增加,通过水迷宫实验发现小鼠出现严重的认知损伤^[18]。在AD病程后期,星形胶质细胞-神经元能量代谢偶联失衡会持续加重,中枢能量代谢障碍进一步恶化,脑内能量供应出现严重不足,最终导致学习记忆能力的显著下降^[19]。

由此可知,脑内能量代谢异常已成为造成AD认知功能损伤的重要病理基础,因此,调节脑内能量代谢可能是治疗AD的重要策略之一。

1.2 AD病理改变影响脑内能量代谢稳态

AD典型的病理学表现为 $A\beta$ 沉积形成的老年斑和Tau蛋白高度磷酸化构成的神经元纤维缠结^[20],这些病理改变不仅可以影响能量代谢稳态,而且对脑内能量代谢异常有反馈效应。有研究对比APP/PS1转基因小鼠和野生型(WT)小鼠的脑葡萄糖代谢,结果发现,转基因小鼠的脑葡萄糖较野生型明显减少,其三羧酸媒介(琥珀酸)及神经递质(谷氨酸、谷氨酰胺)等浓度均降低,因此推测淀粉样蛋白病理学改变可能导致葡萄糖利用率降低,进而导致能量和神经递质代谢减少^[21]。此外, $A\beta$ 的产生和沉积还能导致星形胶质细胞有氧糖酵解受损^[22],阻碍线粒体能量的正常代谢^[23],引起胰岛素抵抗、糖代谢紊乱,进一步加剧AD病理进程,从而形成恶性循环^[24]。

除 $A\beta$ 沉积影响脑内能量代谢之外,高度磷酸化的Tau蛋白也能影响脑内能量代谢。有研究通过敲除小鼠Tau,发现小鼠下丘脑表现出胰岛素相关的厌食作用受损,海马表现出胰岛素诱导的胰岛素受体底物-1(IRS-1)磷酸化活性改变,损害了海马对胰岛素的反应^[25]。由此表明Tau可以调节大脑胰岛素信号传导;另外,Tau蛋白异常聚集也可能影响线粒体功能,导致能量代谢紊乱和细胞死亡,进一步导致神经元死亡及更广泛的神经退行性疾病^[26]。综上所述,AD特征性病理改变作用于大脑可导致其处于能量代谢失衡状态,且这种持续的能量代谢紊乱不仅是神经元功能障碍和突触丢失的重要驱动因素,而且也能形成恶性循环,加剧 $A\beta$ 和Tau的病理进展。

2 针灸调节AD脑内能量代谢的机制

针灸是防治AD的有效手段,在改善学习记忆、

认知功能和延缓神经退行性病变方面具有较大的潜力。当前,针灸对AD脑内能量代谢的调节作用主要体现在调节葡萄糖代谢紊乱,调控线粒体结构和功能障碍,改善胰岛素抵抗和胰岛素信号通路损伤,恢复氨基酸、脂质代谢稳态等方面。

2.1 调节葡萄糖代谢紊乱

大脑是一个能量代谢极度活跃的器官,葡萄糖是其主要能量来源,脑内葡萄糖代谢紊乱所致能量供给不足是AD的重要病理改变,且脑葡萄糖代谢损伤可早于AD临床症状出现的数十年^[27-28]。AD大脑葡萄糖代谢紊乱的病理机制改变主要为脑内葡萄糖转运异常、脑内葡萄糖摄取和利用下降、脑内糖酵解活性受损等。针灸可通过促进脑内葡萄糖转运、提高脑内葡萄糖摄取与利用、调节脑内糖酵解活性发挥干预或治疗AD的作用。

2.1.1 促进脑内葡萄糖转运

大脑不能自身合成葡萄糖,其能量代谢依赖于从血液中摄取葡萄糖。血脑屏障是介于血液和脑组织之间的一道屏障,葡萄糖转运蛋白(GLUT)既是维持血脑屏障正常功能的重要蛋白,也是葡萄糖代谢的重要影响因素^[29],GLUT1、GLUT3、GLUT4是主要在血脑屏障表达的葡萄糖转运体,介导血液葡萄糖顺浓度梯度跨血脑屏障转运至脑组织,为脑组织细胞提供代谢所需能量。研究发现,AD的发生与GLUT1、GLUT3等转运蛋白功能的异常密切相关^[30],血脑屏障中GLUT的表达减少会加剧AD病理特征的表达^[31]。

武峻艳等^[32]观察针刺“百会”“水沟”对AD模型大鼠海马区GLUT1、GLUT3、GLUT4表达的影响,结果发现模型组大鼠3个蛋白的表达水平明显降低,经针刺干预后上述蛋白的表达量明显增加,表明针刺通过增加AD大鼠海马区葡萄糖的转运,提高其葡萄糖代谢能力。曹育等^[33]针刺“百会”“神庭”穴后也观察到大鼠海马组织中GLUT1、GLUT3、GLUT4蛋白表达增加,同时利用氟代脱氧葡萄糖-正电子发射计算机断层扫描技术(FDG-PET)观察到针刺可以提高AD大鼠脑区葡萄糖摄取率。由此表明针灸通过促进脑内葡萄糖转运蛋白GLUT1、GLUT3、GLUT4的表达,进而发挥治疗或延缓AD病情的作用。

2.1.2 提高脑内葡萄糖摄取与利用

脑内葡萄糖的有效摄取和利用对神经元功能和中枢活动至关重要。脑糖利用受损是AD的早期病理特征^[34],AD的脑糖代谢以渐进性、区域特异性

和疾病特异性的方式恶化,从而产生了持续的脑能量缺口^[35]。有研究发现,AD患者脑内葡萄糖代谢分布不均匀,代谢降低的区域与认知功能受损的区域高度重合,因此推测糖代谢障碍会引起神经元、突触功能下降,进而导致认知功能受损^[4,36]。目前,利用PET技术发现AD脑内内嗅皮层、楔前叶^[37]、海马、扣带回^[38]、顶叶、颞叶^[39]等脑区的葡萄糖摄取和利用明显减少。

姜婧等^[40]电针SAMP8小鼠“百会”“印堂”配合点刺“水沟”穴,可显著提高脑氟18-氟代脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG,一种葡萄糖类似物)的摄取,推测电针可能通过影响脑葡萄糖代谢而发挥神经保护作用。曹瑾等^[41]发现“通督启神”法电针(“百会”“印堂”“水沟”)能提高AD小鼠额叶、颞叶和顶叶皮层的¹⁸F-FDG摄取率,改善AD小鼠学习记忆能力。Lai X等^[42]针刺AD大鼠“神门”穴通过升高海马、丘脑、下丘脑、额叶、颞叶的葡萄糖代谢以改善其记忆及认知功能。除上述脑区外,也有研究发现针刺可以提高额叶^[43]、脑干^[44]、扣带回、基底前脑隔、小脑^[45]等脑区的葡萄糖摄取。以上结果证实针灸通过提高脑部葡萄糖摄取及代谢水平发挥改善AD认知能力的作用。

2.1.3 调节脑内糖酵解活性

AD认知障碍不仅与脑葡萄糖摄取与利用紊乱相关,且与脑葡萄糖酵解和氧化代谢异常有关^[46]。神经元是高能量需求细胞,主要能量来源是葡萄糖,而糖酵解是葡萄糖代谢的重要途径,其主要作用是将葡萄糖和糖原降解为丙酮酸并产生ATP。糖酵解对大脑中能量产生、突触传递和氧化还原稳态等多种神经活动至关重要,可能在AD的发展中起关键作用^[47]。若神经元对葡萄糖的摄取和代谢减少,会导致糖酵解效率低下,继而出现进行性认知能力下降。腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)是维持机体能量代谢稳定的关键调节因子,其通过促进有氧糖酵解和调节葡萄糖代谢而发挥重要作用。Li J等^[48]探讨电针调节APP/PS1小鼠能量代谢和改善认知功能的作用机制,利用MRI化学交换饱和转移(MRI-CEST)技术检测小鼠海马葡萄糖代谢,发现电针后海马葡萄糖代谢显著增加,同时与有氧糖酵解相关蛋白的表达也明显增加,包括己糖激酶II、6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶3和丙酮酸激酶M2。由此可知,针刺可通过激活AMPK促进海马糖酵解相关蛋白的表达从而提高有氧糖酵解活性,增强小鼠学习记忆及认知功能。

2.2 调控线粒体结构和功能障碍

线粒体是细胞内生物能量的主要来源,与神经元能量代谢关系密切,其正常工作对维持神经元结构和功能至关重要。线粒体结构和功能受损是导致多种神经退行性疾病发生的原因,AD就是其中之一。针灸可通过改善线粒体结构与动力学、提升电子传递链(ETC)活性与ATP产量、抑制线粒体通透性转换孔(mPTP)异常开放等作用调控神经元能量代谢并发挥其在AD中的神经保护作用。

2.2.1 改善线粒体结构与动力学

线粒体是具有双层膜结构的细胞器,结构是功能的基础,线粒体形态结构的损伤将直接影响其功能的正常发挥,即可能影响脑内能量代谢,导致脑功能减退。线粒体的结构变化主要由线粒体分裂与融合动态平衡破坏所致。线粒体融合与分裂的动态变化过程即线粒体动力学,不仅决定线粒体的形态和数量,也能调控线粒体分布与功能,在维持细胞生理功能方面发挥着重要作用^[49]。线粒体动力学失衡也会使线粒体的转运功能受到抑制,使线粒体能量代谢率降低,线粒体分布异常,进一步引发神经元功能的退化和丧失。

梁梅亭等^[50]利用蛋白质组学技术发现,补肾活血针刺法可以上调一种维持线粒体形态学的蛋白,即序列装配结构组件50同系物(SAM50),推测针刺可能通过调节线粒体形态结构来改善线粒体能量代谢障碍,实现对AD的治疗作用。李晨玉等^[51]发现艾灸“百会”“涌泉”穴可以提高AD小鼠海马及前额叶皮层线粒体嵴重塑蛋白MIC10、MIC60的表达,提示艾灸可能通过增加线粒体嵴结构蛋白的表达量,进而保护线粒体结构和功能,改善脑能量代谢,提高学习记忆能力。李雅悦等^[52]针刺AD模型小鼠“肾俞”“百会”“血海”“膈俞”后发现,小鼠海马线粒体超微结构明显改善,线粒体密度及面密度明显增加,线粒体融合蛋白1表达明显增强,线粒体分裂蛋白1表达明显减弱,与罗磊等^[53]、崔倩倩等^[54]研究结果相一致。综上可知,针灸不仅可以直接改善线粒体形态结构,也能通过调节线粒体相关蛋白的表达维持其正常结构和功能,改善AD脑内能量代谢,修复受损神经元,进而延缓AD病情的进展。

2.2.2 提升ETC活性与ATP产量

线粒体作为细胞能量“供应厂”,通过氧化磷酸化为细胞生命活动提供ATP,维持正常的神经元稳态和功能。与脑内其他细胞相比,神经元更依赖线粒体氧化磷酸化提供的ATP,氧化磷酸化需要

ETC和ATP合成酶的参与^[55]。复合体和ATP合成酶的活性改变或基因表达下降将直接影响线粒体能量代谢。AD中线粒体功能障碍可通过抑制线粒体呼吸链复合体的表达,从而影响其能量代谢^[56]。

董卫国等^[57]观察电针刺刺激对小鼠海马线粒体呼吸链酶复合体活性的影响,经针刺小鼠“百会”“大椎”“肾俞”“太溪”穴后,小鼠海马线粒体呼吸链酶复合体I、II、III和IV活性及细胞ATP含量明显升高,推测电针治疗AD的机制可能是提高线粒体呼吸链酶复合体活性,从而改善线粒体功能及能量代谢。沈缘^[58]运用空间转录组测序技术研究发现,线粒体呼吸链复合体I亚基可能是艾灸促进APP/PS1小鼠海马区能量代谢的关键靶点。细胞色素氧化酶IV(COXIV)是氧化磷酸化酶代谢过程中的关键代谢酶之一,直接影响着线粒体的功能,决定细胞ATP合成量的多少。崔翔等^[59]采用双侧海马注射 $A\beta_{1-42}$ 复制AD大鼠模型,观察到模型组COXIV的表达明显低于正常组和假手术组,经益肾调督针灸法干预后,大鼠海马线粒体的COXIV表达显著升高,表明益肾调督针灸法可有效提高海马线粒体COXIV表达,从而改善线粒体呼吸链功能,增加ATP产生,在AD防治中发挥作用。综上可知,针灸可有效逆转AD线粒体呼吸链复合体I、II、III、IV活性的降低,提升脑组织ATP水平,为神经元活动提供充足能量,延缓AD的进程。

2.2.3 抑制mPTP通道异常开放

mPTP是位于线粒体膜上由多蛋白组成的非选择性复合孔道,主要由外膜电压依赖性阴离子通道、内膜腺苷酸转位子和基质的线粒体亲环蛋白D(CypD)组成。mPTP形成是AD线粒体神经元功能障碍的核心机制,其开放异常是导致线粒体损伤的主要因素之一。CypD是组成mPTP的重要成分,AD患者脑内CypD含量显著升高,且CypD可与脑内沉积的 $A\beta$ 特异性结合形成 $A\beta$ -CypD复合物,促进mPTP通道开放^[60],导致线粒体功能障碍。崔翔等^[61]采用双侧海马注射 $A\beta_{1-42}$ 复制AD大鼠模型,经益肾调督针灸法干预2个疗程后,大鼠海马线粒体CypD表达显著降低,提示针灸通过抑制线粒体CypD表达,从而阻滞mPTP的形成,减轻线粒体损伤,改善线粒体能量代谢障碍,发挥治疗AD的作用,这与付于等^[62]的研究结果相一致。另外,王亮等^[63]通过荧光分光光度计检测线粒体膜通道孔的开放状态,发现“三焦针法”可明显降低AD小鼠皮层与海马mPTP活性。综上可知,针灸可以降低AD

线粒体 mPTP 活性,抑制 CypD 表达以抑制 mPTP 的形成,保护线粒体功能,改善线粒体能量代谢,发挥防治 AD 的作用。

2.3 改善胰岛素抵抗和胰岛素信号通路损伤

大脑是对胰岛素敏感性最强的器官,胰岛素在机体能量代谢调节中扮演着重要角色,胰岛素系统也参与调节脂代谢、突触可塑性、学习记忆以及 A β 代谢等,胰岛素系统的正常功能是保障大脑功能运作的生理基础。研究发现,糖尿病的发病机制主要表现为胰岛素分泌不足或外周组织对胰岛素作用的抵抗,AD 患者脑中也可能存在明显的胰岛素抵抗 (IR) 和胰岛素信号传导障碍^[64],因此有学者将 AD 称为“3 型糖尿病”^[65],也有人认为 AD 是一种由 IR 引起的代谢性疾病^[66]。胰岛素和胰岛素样生长因子 1 受体在中枢神经系统所有类型细胞中均有表达,在调控大脑葡萄糖代谢、能量稳态方面发挥着关键作用^[67],若大脑胰岛素信号通路受损,脑葡萄糖代谢、能量稳态也会随之发生紊乱^[68]。因此,改善 AD 胰岛素抵抗和胰岛素信号通路损伤,恢复胰岛素活性可能是缓解 AD 相关认知能力下降的有效策略之一。

胰岛素所介导的信号级联反应与脑能量代谢障碍密切相关。磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 通路是最为经典的胰岛素信号通路,糖原合酶激酶 3 (GSK3) 是其下游分子,包括 GSK3 α 和 GSK3 β 两个亚型。胰岛素抵抗可通过抑制 PI3K/Akt 通路的活性,影响脑内葡萄糖摄取和代谢,造成 A β 沉积,加重 AD 症状^[69]。针灸可以调节 PI3K/Akt 信号通路中关键分子的表达,增强胰岛素信号传导,进而调整和改善胰岛素抵抗状态,有助于维持正常的葡萄糖代谢来改善 AD 症状。霍明轩等^[70]研究发现 2 Hz、15 Hz、30 Hz 3 种频率电针均能改善 AD 模型小鼠的学习与记忆功能,提高胰岛素受体、胰岛素受体底物-1 和 PI3K 蛋白的表达水平,且 15 Hz 和 30 Hz 治疗效果优于 2 Hz,推测电针可能通过影响脑内胰岛素信号转导通路改善 AD 小鼠认知水平。刘耀萌等^[71]观察发现艾灸、艾烟、无烟灸 3 种不同艾灸因素均可调整 PI3K/Akt 通路,改善 AD 小鼠脑部能量代谢。伍艳君等^[72]研究发现,电针通过调节 AD 小鼠皮层区 PI3K/GSK3 α 通路相关蛋白的表达水平,进而改善脑内胰岛素抵抗、老年斑沉积和认知功能减退。曹育等^[33]报道,通督调神电针后 AD 大鼠海马区 PI3K、磷酸化 (p)-Akt、p-GSK3 β 蛋白及 mRNA 水平上调,经 PI3K/Akt 通路抑制剂

LY294002 作用后,电针上调上述胰岛素信号表达水平的作用受到抑制,由此表明电针通过调节 PI3K/Akt/GSK3 β 信号通路以改善 AD 大鼠脑内葡萄糖代谢水平,发挥治疗 AD 的作用,其结果与武峻艳等^[73]的研究相一致。由此表明,针灸通过调节 PI3K/Akt/GSK3 α 或 PI3K/Akt/GSK3 β 信号通路的活性,改善胰岛素抵抗,以调控大脑葡萄糖代谢,维持脑内能量代谢稳态,缓解 AD 相关认知能力下降。

2.4 恢复氨基酸、脂质代谢稳态

AD 患者脑葡萄糖代谢障碍出现较早,葡萄糖代谢能力的弱化会进一步引起脑内其他能量底物代谢改变来代偿脑内能量供应,如脂质代谢、氨基酸代谢及乳酸代谢等^[74]。氨基酸是脑能量代谢的补充者,主要包括谷氨酸 (Glu) 和谷氨酰胺, Glu 由神经元释放到突触间隙,被星形胶质细胞摄取后转化为 α -酮戊二酸,进而氧化生成 ATP,作为葡萄糖供能的“补充来源”^[75]。当前针灸调节 Glu 含量及其受体表达的机制研究多与神经突触可塑性紧密结合,缺少与脑内能量代谢间相互影响的研究。如柯超等^[76]研究发现,电针心经/心包经穴可以显著升高 AD 大鼠海马组织谷氨酸转运体的表达。星形胶质细胞的谷氨酸转运体活性直接影响其摄取用于氧化供能 Glu 的效率,此类研究仅表明针灸可提高谷氨酸转运体含量,可为针灸调节脑内氨基酸代谢与能量代谢相互作用的研究提供一定的思路与支撑,但尚缺少进一步研究星形胶质细胞中谷氨酸转运体对 Glu 摄取的影响。因此,未来研究可从针灸调控星形胶质细胞谷氨酸转运体改善 AD 能量代谢与病理损伤的角度展开。

大脑的脂质含量仅次于脂肪组织,脂质是细胞膜的基本结构成分,能够储存能量,在维持大脑功能中具有重要作用。脂质稳态的破坏与神经系统疾病相关,AD 早期就出现脑内胶质细胞脂质颗粒增多和脂质过氧化,提示脑脂质代谢异常^[77]。代谢异常的脂质及脂质相关因子包括脂肪酸、胆固醇、瘦素及载脂蛋白 E (ApoE)。ApoE 是脑内负责载脂蛋白和胆固醇转运、参与中枢脂代谢平衡的一种关键蛋白。张学婷等^[78]研究发现,电针“百会”“涌泉”可以提高 AD 小鼠海马区 ApoE2、ApoE4 含量,促进 ApoE 与 A β 结合,从而清除 A β 或减少 A β 的沉积;肖佳欢^[79]也观察到,针刺配合艾灸“百会”“肾俞”能升高 AD 大鼠海马区 ApoE 表达,促进 A β 内化,减少沉积,进而延缓或改善 AD 的病理进程。

3 小结

综上所述,脑内能量代谢与AD的发生发展密切相关,针灸作为一种传统的中医疗法,可通过多途径、多水平和多方式的作用调节脑内能量代谢,进而改善AD的学习记忆及认知功能,发挥治疗AD的作用。本文通过总结得出针灸调节脑能量代谢改善AD的机制包括:(1)通过“促进脑内葡萄糖转运、提高脑内葡萄糖摄取与利用、调节脑内糖酵解活性”三种作用途径以调节脑内葡萄糖代谢紊乱;(2)通过“改善线粒体结构与动力学、提升ETC活性与ATP产量、抑制mPTP通道的异常开放”三种作用途径以调控线粒体结构和功能障碍;(3)通过调节PI3K/Akt/GSK3 α 或PI3K/Akt/GSK3 β 信号通路的活性,改善胰岛素抵抗;(4)可以恢复脑内氨基酸、脂质代谢稳态。

然而,当前关于针灸改善能量代谢干预AD的机制研究还存在亟需挖掘和进一步关注的几点:(1)脑组织复杂功能的完成有赖于神经元与胶质细胞之间的广泛合作。中枢神经系统中星形胶质细胞与神经元之间存在一种交互作用的能量代谢偶联网络,星形胶质细胞-神经元偶联失衡是AD发生、进展、恶化病程中的关键作用因素。现有少量研究已证实针灸可改善星形胶质细胞结构损伤、抑制异常活化的星形胶质细胞,但缺少进一步研究针灸通过修复星形胶质细胞-神经元能量与物质偶联平衡,发挥神经保护的作用机制;另外,糖代谢重编程可能导致小胶质细胞功能紊乱并消耗大量能量,当前较少研究关注小胶质细胞在AD能量代谢中发挥的作用机制。(2)线粒体是细胞的“能量工厂”,其生物合成在AD发生发展中具有重要作用,但现有研究较少关注到针灸对线粒体生物合成的调控作用。(3)胰岛素信号通路和胰高血糖素信号通路损伤均会影响脑能量代谢,但当前研究多集中在利用胰岛素信号通路关键分子水平的变化评估针灸对胰岛素抵抗及胰岛素敏感性改变的影响,较少关注针灸对胰高血糖素信号通路损伤的调节作用。故在今后的研究中,应全面考虑从上述途径深入探讨针灸调节能量代谢干预AD的作用机制,以期针灸治疗AD提供更充分的依据和支持。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突。作者严兴科为本刊编委,但未参与本文的审理。

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] SUN B L, LI W W, ZHU C, et al. Clinical research on Alzheimer's disease: progress and perspectives [J]. *Neurosci Bull*, 2018, 34(6): 1111-1118.
- [3] OSSENKOPPELE R, VAN DER KANT R, HANSSON O. Tau biomarkers in Alzheimer's disease: towards implementation in clinical practice and trials [J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(8): 726-734.
- [4] BUTTERFIELD D A, HALLIWELL B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2019, 20(3): 148-160.
- [5] PENG Y H, GAO P P, SHI L, et al. Central and peripheral metabolic defects contribute to the pathogenesis of Alzheimer's disease: targeting mitochondria for diagnosis and prevention [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2020, 32(16): 1188-1236.
- [6] 周剑杰, 谭子虎, 杨哲, 等. 加减薯蓣丸介导线粒体自噬改善APP/PS1小鼠氧化应激损伤及学习记忆能力 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(6): 43-53.
- [7] ZHOU J J, TAN Z H, YANG Z, et al. Modified shuyuan mediated mitochondrial autophagy improve APP/PS1 mice oxidative stress injury and ability of learning and memory (in Chinese) [J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2022, 28(6): 43-53.
- [8] LENNOL M P, CANELLES S, GUERRA-CANTERA S, et al. Amyloid- β 1-40 differentially stimulates proliferation, activation of oxidative stress and inflammatory responses in male and female hippocampal astrocyte cultures [J]. *Mech Ageing Dev*, 2021, 195: 111462.
- [9] ALIEV G, PRIYADARSHINI M, REDDY V P, et al. Oxidative stress mediated mitochondrial and vascular lesions as markers in the pathogenesis of Alzheimer disease [J]. *Curr Med Chem*, 2014, 21(19): 2208-2217.
- [10] WANG Y Y, YU S F, XUE H Y, 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.
- [11] JENSEN N J, WODSCHOW H Z, NILSSON M, et al. Effects of ketone bodies on brain metabolism and function in neurodegenerative diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22): 8767.
- [12] 张海洋, 殷之光, 杨秋红, 等. 针灸干预阿尔茨海默病代谢组学的研究进展 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2020, 26(12): 1897-1900.
- [13] ZHANG H Y, YIN Z G, YANG Q H, et al. Research progress of acupuncture intervention on metabolomics of Alzheimer's disease (in Chinese) [J]. *Journal of Basic Chinese Medicine*, 2020, 26(12): 1897-1900.
- [14] HIRONO N, HASHIMOTO M, ISHII K, et al. One-year change in cerebral glucose metabolism in patients with Alzheimer's disease [J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2004, 16(4): 488-492.
- [15] SAMANTA S, AKHTER F, ROY A, et al. New cyclophilin D inhibitor rescues mitochondrial and cognitive

- function in Alzheimer's disease [J]. *Brain*, 2024, 147(5): 1710-1725.
- [14] WANG W Z, ZHAO F P, MA X P, et al. Mitochondria dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: recent advances [J]. *Mol Neurodegener*, 2020, 15(1): 30.
- [15] 刘雪齐, 梁芙茹, 王宝军. 胰岛素信号通路对糖尿病认知功能障碍与阿尔茨海默病影响的研究进展 [J]. *现代医学与健康研究电子杂志*, 2021, 5(3): 121-123.
- LIU X Q, LIANG F R, WANG B J. Research progress on the influence of insulin signaling pathway on diabetic cognitive dysfunction and Alzheimer's disease (in Chinese) [J]. *Modern Medicine and Health Research Electronic Journal*, 2021, 5(3): 121-123. [Sogou 标题中译英]
- [16] SOUSA L, GUARDA M, MENESES M J, et al. Insulin-degrading enzyme: an ally against metabolic and neurodegenerative diseases [J]. *J Pathol*, 2021, 255(4): 346-361.
- [17] TRUJILLO-ESTRADA L, NGUYEN C, DA CUNHA C, et al. Tau underlies synaptic and cognitive deficits for type 1, but not type 2 diabetes mouse models [J]. *Aging Cell*, 2019, 18(3): e12919.
- [18] 曾龙海, 卜路芳, 熊艳, 等. 阿尔茨海默病和 2 型糖尿病共同发病机制和干预措施的研究进展 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2024, 41(8): 692-697.
- ZENG L H, BU L F, XIONG Y, et al. Research advances in the pathogenesis and intervention of Alzheimer disease and diabetes mellitus type 2 (in Chinese) [J]. *Journal of Apoplexy and Nervous Diseases*, 2024, 41(8): 692-697.
- [19] 韩广卉, 康盛华, 余虹霓, 等. 星形胶质细胞-神经元偶联失衡在 AD 发生进展中的作用及益肾填髓中药的干预机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(8): 1-9.
- HAN G H, KANG S H, YU H N, et al. Effect of astrocyte-neuron coupling imbalance in development of Alzheimer's disease and intervention mechanism of kidney-tonifying and marrow-filling TCM prescriptions (in Chinese) [J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2023, 29(8): 1-9.
- [20] TIWARI S, ATLURI V, KAUSHIK A, et al. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics [J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 5541-5554.
- [21] ZHOU Q, ZHENG H, CHEN J X, et al. Metabolic fate of glucose in the brain of APP/PS1 transgenic mice at 10 months of age: a ¹³C NMR metabolomic study [J]. *Metab Brain Dis*, 2018, 33(5): 1661-1668.
- [22] 王亚鑫, 赵丽. 星形胶质细胞有氧糖酵解及其产物乳酸在阿尔茨海默病突触可塑性中的作用 [J]. *生命科学*, 2022, 34(9): 1126-1134.
- WANG Y X, ZHAO L. The role of astrocyte aerobic glycolysis and its product lactate in synaptic plasticity in Alzheimer's disease (in Chinese) [J]. *Chinese Bulletin of Life Sciences*, 2022, 34(9): 1126-1134.
- [23] RHEIN V, BAYSANG G, RAO S, et al. Amyloid-beta leads to impaired cellular respiration, energy production and mitochondrial electron chain complex activities in human neuroblastoma cells [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2009, 29(6/7): 1063-1071.
- [24] 张旖旎, 鲁海菲, 王平, 等. 生慧颗粒通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路改善阿尔茨海默病小鼠学习记忆能力 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2024, 44(3): 324-330.
- ZHANG Y N, LU H F, WANG P, et al. Shenghui granules improve learning memory in Alzheimer's disease mice by inhibiting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway (in Chinese) [J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2024, 44(3): 324-330.
- [25] MARCINIAK E, LÉBOUCHER A, CARON E, et al. Tau deletion promotes brain insulin resistance [J]. *J Exp Med*, 2017, 214(8): 2257-2269.
- [26] 姚思凡, 张鑫, 戴月英, 等. Tau 蛋白在阿尔茨海默病中对线粒体的影响 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2023, 37(7): 506.
- YAO S F, ZHANG X, DAI Y Y, et al. Effects of tau protein on mitochondrial function in Alzheimer's disease (in Chinese) [J]. *Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology*, 2023, 37(7): 506.
- [27] PAN R Y, HE L, ZHANG J, et al. Positive feedback regulation of microglial glucose metabolism by histone H4 lysine 12 lactylation in Alzheimer's disease [J]. *Cell Metab*, 2022, 34(4): 634-648.e6.
- [28] ALLDRED M J, LEE S H, STUTZMANN G E, et al. Oxidative phosphorylation is dysregulated within the basocortical circuit in a 6-month old mouse model of down syndrome and Alzheimer's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 707950.
- [29] 李思琦, 董培海, 朱磊. 运动调控脑葡萄糖代谢改善阿尔茨海默病的研究进展 [J]. *湖北体育科技*, 2021, 40(8): 718-722.
- LI S Q, DONG P H, ZHU L. Research progress of exercise regulation of cerebral glucose metabolism in improving Alzheimer's disease (in Chinese) [J]. *Hubei Sports Science*, 2021, 40(8): 718-722.
- [30] 吴玲, 郑琴, 郭园园, 等. 镇心省睡益智方抗 A β 25-35 诱导人脑微血管内皮细胞损伤的作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(5): 26-33.
- WU L, ZHENG Q, GUO Y Y, et al. Effect of Zhenxin Shengshui Yizhi Fang on damage of human brain microvascular endothelial cells induced by A β 25-35 (in Chinese) [J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2020, 26(5): 26-33.
- [31] NISHIDA Y, WINKLER E, SAGARE A, et al. Decreased glucose transporter 1 expression at the blood-brain barrier exacerbates Alzheimer disease-like phenotypes in mouse models [J]. *J Neurol Sci*, 2017, 381: 768.
- [32] 武峻艳, 李星, 王杰, 等. 针刺百会、水沟对 AD 大鼠海马区 GLUT1、3、4 的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(12): 3060-3063.
- WU J Y, LI X, WANG J, et al. Effects of acupuncture at

- Baihui and Shuigou on GLUT1, 3 and 4 in hippocampus of AD rats (in Chinese) [J]. *Lishizhen Medicine and Materia Medica Research*, 2021, 32(12): 3060-3063.
- [33] 曹育, 王建朝, 季新艳, 等. 通督调神电针调节 PI3K/Akt/GSK-3 β 通路改善阿尔茨海默病大鼠糖代谢[J]. *中国中西医结合杂志*, 2025, 45(6): 714-721.
CAO Y, WANG J C /Z/, JI X Y, et al. Tongdu Tiaoshen electroacupuncture improves glucose metabolism in Alzheimer's disease rats by regulating PI3K/Akt/GSK-3 β pathway (in Chinese) [J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2025, 45(6): 714-721.
- [34] AN Y, VARMA V R, VARMA S, et al. Evidence for brain glucose dysregulation in Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(3): 318-329.
- [35] YU L J, JIN J L, XU Y, et al. Aberrant energy metabolism in Alzheimer's disease [J]. *J Transl Int Med*, 2022, 10(3): 197-206.
- [36] WILLETTE A A, BENDLIN B B, STARKS E J, et al. Association of insulin resistance with cerebral glucose uptake in late middle-aged adults at risk for Alzheimer disease [J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72(9): 1013-1020.
- [37] RYU J C, ZIMMER E R, ROSA-NETO P, et al. Consequences of metabolic disruption in Alzheimer's disease pathology [J]. *Neurotherapeutics*, 2019, 16(3): 600-610.
- [38] PROTAS H D, CHEN K W, LANGBAUM J B S, et al. Posterior cingulate glucose metabolism, hippocampal glucose metabolism, and hippocampal volume in cognitively normal, late-middle-aged persons at 3 levels of genetic risk for Alzheimer disease [J]. *JAMA Neurol*, 2013, 70(3): 320-325.
- [39] PIERT M, KOEPPE R A, GIORDANI B, et al. Diminished glucose transport and phosphorylation in Alzheimer's disease determined by dynamic FDG-PET [J]. *J Nucl Med*, 1996, 37(2): 201-208.
- [40] 姜婧, 高凯, 周源, 等. 运用微型正电子发射扫描技术观察电针对 SAMP8 老年痴呆小鼠大脑海马区葡萄糖代谢的影响 [J]. *上海针灸杂志*, 2015, 34(2): 176-179.
JIANG J, GAO K, ZHOU Y, et al. Micro-PET observation of the effect of electroacupuncture on cerebral hippocampus glucose metabolism in SAMP8 mice with senile dementia (in Chinese) [J]. *Shanghai Journal of Acupuncture and Moxibustion*, 2015, 34(2): 176-179.
- [41] 曹瑾, 唐银杉, 李昱颀, 等. “通督启神”法电针治疗对 APP/PS1 双转基因小鼠脑葡萄糖代谢和学习记忆能力的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(5): 1983-1987.
CAO J, TANG Y S, LI Y J /X/, et al. Influence of electroacupuncture therapy of 'Tongdu Qishen' on learning and memory capacity and cortical glucose metabolism in APP/PS1 double transgenic mice (in Chinese) [J]. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2016, 31(5): 1983-1987.
- [42] LAI X S, REN J, LU Y J, 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.
- [43] PENG J, ZENG F, HE Y H, et al. Influence of electroacupuncture on COX activity of hippocampal mitochondria in senescence-accelerated mouse prone 8 mice [J]. *J Acupunct Tuina Sci*, 2014, 12(4): 199-202.
- [44] CUI S Y, XU M Z, HUANG J T, et al. Cerebral responses to acupuncture at GV24 and bilateral GB13 in rat models of Alzheimer's disease [J]. *Behav Neurol*, 2018, 2018: 8740284.
- [45] LIU W L, ZHUO P Y, 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.
- [46] HSIEH C F, LIU C K, LEE C T, et al. Acute glucose fluctuation impacts microglial activity, leading to inflammatory activation or self-degradation [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 840.
- [47] 肖依彤, 叶田园. 糖酵解在阿尔茨海默病的作用研究进展 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2023, 37(S1): 66.
XIAO Y T, YE T Y. Research progress on the role of glycolysis in Alzheimer's disease (in Chinese) [J]. *Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology*, 2023, 37(S1): 66.
- [48] LI J H, ZHANG B X, JIA W W, et al. Activation of adenosine monophosphate-activated protein kinase drives the aerobic glycolysis in hippocampus for delaying cognitive decline following electroacupuncture treatment in APP/PS1 mice [J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 774569.
- [49] BLAGOV A V, GRECHKO A V, NIKIFOROV N G, et al. Role of impaired mitochondrial dynamics processes in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 6954.
- [50] 梁梅亭, 朱宏, 董克礼, 等. 补肾活血针刺法对 SAMP8 小鼠杏仁核蛋白质组学表达的影响 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2018, 25(3): 58-63.
LIANG M T, ZHU H, DONG K L, et al. Effects of Bushen Huoxue acupuncture method on proteomics expression in amygdaloid tissue of SAMP8 (in Chinese) [J]. *Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine*, 2018, 25(3): 58-63.
- [51] 李晨玉, 张宁, 谢璐霜, 等. 艾灸对 APP/PS1 小鼠海马及前额叶皮质线粒体嵴结构蛋白 MIC10、MIC60 的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(1): 140-145.
LI C Y, ZHANG N, XIE L S, et al. Effects of moxibustion on mitochondrial cristae remodeling protein MIC10, MIC60 in the hippocampus and prefrontal cortex of APP/PS1 mice (in Chinese) [J]. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2022, 37(1): 140-145.
- [52] 李雅悦, 李广诚, 朱宏, 等. 针刺对阿尔茨海默病模型小鼠行为学及线粒体分裂蛋白 1、融合蛋白 1 表达和超微结构的影响 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2018, 25(2): 59-64.
LI Y Y, LI G C, ZHU H, et al. Effects of acupuncture on behaviors, expressions of Fis1 and OPA1, and mitochondrial ultrastructure of mice model of Alzheimer disease (in Chinese) [J]. *Chinese Journal of Information on Traditional Chinese*

- Medicine, 2018, 25(2): 59-64.
- [53] 罗磊, 孙国杰, 杜艳军. “益肾调督”针灸法对阿尔茨海默病大鼠海马神经元线粒体动力学相关蛋白的影响[J]. 针刺研究, 2015, 40(4): 270-274.
- LUO L, SUN G J, DU Y J. Effect of “kidney-reinforcing and governor vessel-regulating” of acupuncture plus moxibustion on mitochondrial dynamics-related proteins in hippocampal neurons of rats with Alzheimer’s disease (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2015, 40(4): 270-274.
- [54] 崔倩倩, 朱才丰, 郑仕平, 等. 温阳补肾灸对APP/PS1双转基因小鼠突触可塑性的影响[J]. 针灸临床杂志, 2025, 41(2): 83-88.
- CUI Q Q, ZHU C F, ZHENG S P, et al. Effect of Wenyang Bushen moxibustion on synaptic plasticity in APP/PS1 double transgenic mice (in Chinese) [J]. *Journal of Clinical Acupuncture and Moxibustion*, 2025, 41(2): 83-88.
- [55] JI W H, TANG X, DU W, et al. Optical/electrochemical methods for detecting mitochondrial energy metabolism [J]. *Chem Soc Rev*, 2022, 51(1): 71-127.
- [56] PEREZ ORTIZ J M, SWERDLOW R H. Mitochondrial dysfunction in Alzheimer’s disease: Role in pathogenesis and novel therapeutic opportunities[J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(18): 3489-3507.
- [57] 董卫国, 陈采益, 林岚, 等. 电针对SAMP8小鼠海马线粒体呼吸链酶复合体活性的影响[J]. 上海针灸杂志, 2012, 31(7): 524-527.
- DONG W G, CHEN C Y, LIN L, et al. Effect of electroacupuncture on respiratory chain complex enzyme activity in SAMP8 mouse hippocampine mitochondria (in Chinese) [J]. *Shanghai Journal of Acupuncture and Moxibustion*, 2012, 31(7): 524-527.
- [58] 沈缘. 艾灸增强海马区线粒体呼吸链复合体 I 亚基改善APP/PS1小鼠认知障碍的机制研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2023.
- SHEN Y. Study on the mechanism of moxibustion enhancing subunit I of mitochondrial respiratory chain complex in hippocampus to improve cognitive impairment in APP/PS1 mice (in Chinese) [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2023.
- [59] 崔翔, 马冉, 唐冀, 等. 益肾调督针灸法对AD大鼠海马线粒体CypD的影响[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(7): 29-32.
- CUI X, MA R, TANG Q, et al. Effect of Yishen Tiaodu acupuncture-moxibustion on CypD of hippocampus mitochondria in Alzheimer’s disease rats (in Chinese) [J]. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2014, 29(7): 29-32.
- [60] DU H, GUO L, FANG F, et al. Cyclophilin D deficiency attenuates mitochondrial and neuronal perturbation and ameliorates learning and memory in Alzheimer’s disease [J]. *Nat Med*, 2008, 14(10): 1097-1105.
- [61] 崔翔, 马冉, 唐冀, 等. 益肾调督针灸法对AD大鼠海马线粒体CypD的影响[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(7): 2374-2376.
- CUI X, MA R, TANG Q, et al. Effect of Yishen Tiaodu acupuncture-moxibustion on CypD of hippocampus mitochondria in Alzheimer’s disease rats (in Chinese) [J]. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2014, 29(7): 2374-2376.
- [62] 付于, 邢菁, 郭睿婧, 等. 针刺对痴呆小鼠线粒体mPTP相关蛋白的调整[J]. 天津中医药, 2014, 31(1): 26-29.
- FU Y, XING J, GUO R J, et al. Effect of acupuncture in regulating mitochondria permeability transition pore opening in Alzheimer disease mice with mitochondrial dysfunction (in Chinese) [J]. *Tianjin Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2014, 31(1): 26-29.
- [63] 王亮, 邢菁, 郭睿婧, 等. “三焦针法”对痴呆小鼠线粒体膜通道孔活性的调控及神经细胞凋亡的影响[J]. 针灸临床杂志, 2018, 34(1): 59-62.
- WANG L, XING J, GUO R J, et al. Effect of triple energizer acupuncture method on the activity regulation of mitochondrial membrane channel and neuronal apoptosis in dementia mice (in Chinese) [J]. *Journal of Clinical Acupuncture and Moxibustion*, 2018, 34(1): 59-62.
- [64] GÓMEZ-GUIJARRO M D, ÁLVAREZ-BUENO C, SAZ-LARA A, et al. Association between severe hypoglycaemia and risk of dementia in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2023, 39(3): e3610.
- [65] CANDASAMY M, MOHAMED ELHASSAN S A, KUMAR BHATTAMISRA S, et al. Type 3 diabetes (Alzheimer’s disease): new insight for promising therapeutic avenues[J]. *Panminerva Med*, 2020, 62(3): 155-163.
- [66] MICHAILIDIS M, MORAITOU D, TATA D A, et al. Alzheimer’s disease as type 3 diabetes: common pathophysiological mechanisms between Alzheimer’s disease and type 2 diabetes[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(5): 2687.
- [67] SĖDZIKOWSKA A, SZABLEWSKI L. Insulin and insulin resistance in Alzheimer’s disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 9987.
- [68] 李栋, 黄晏, 周文霞, 等. 大脑胰岛素信号通路与葡萄糖代谢在阿尔茨海默病中的作用与关系[J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43(1): 26-32.
- LI D, HUANG Y, ZHOU W X, et al. Insulin signaling pathway and glucose metabolism in Alzheimer’s diseases (in Chinese) [J]. *Journal of International Pharmaceutical Research*, 2016, 43(1): 26-32.
- [69] ARNOLD S E, ARVANITAKIS Z, MACAULEY-RAMBACH S L, et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums[J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(3): 168-181.
- [70] 霍明轩, 王倩, 赵瑞清, 等. 不同频率电针对阿尔茨海默病小鼠脑内胰岛素信号转导通路的影响[J]. 中国针灸, 2023, 43(1): 60-66.
- HUO M X, WANG Q, ZHAO R Q, et al. Effect of electroacupuncture at different frequencies on brain insulin signaling transduction pathway in Alzheimer’s disease mice

- (in Chinese) [J]. *Chinese Acupuncture & Moxibustion*, 2023, 43(1): 60-66.
- [71] 刘耀萌, 刘钧天, 黄畅, 等. 不同艾灸因素对阿尔茨海默小鼠 PI3K/AKT 通路与皮质 β 淀粉样蛋白沉淀的影响[J]. *世界中医药*, 2016, 11(8): 1395-1400.
- LIU Y M, LIU J T, HUANG C, et al. Effect of different factors of moxibustion on PI3K/AKT signal pathway and cortical β -amyloid protein precipitation in brain tissue of Alzheimer mice (in Chinese) [J]. *World Chinese Medicine*, 2016, 11(8): 1395-1400.
- [72] 伍艳君, 邬开会, 刘茜, 等. 电针对 APP/PS1 小鼠皮质区磷脂酰肌醇-3 激酶/糖原合成酶激酶-3 α 通路相关蛋白表达和老年斑沉积的影响[J]. *中国康复理论与实践*, 2020, 26(9): 1045-1051.
- WU Y J, WU K H, LIU Q/X, et al. Effect of electroacupuncture on expression of phosphatidylinositol 3 kinase/glycogen synthase kinase 3 alpha pathway related proteins and senile plaque deposition in cortex of APP/PS1 mice (in Chinese) [J]. *Chinese Journal of Rehabilitation Theory and Practice*, 2020, 26(9): 1045-1051.
- [73] 武峻艳, 李星, 王杰, 等. 针刺对阿尔茨海默病大鼠海马区胰岛素 PI3K/Akt 信号通路及葡萄糖代谢的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(8): 51-55.
- WU J Y, LI X, WANG J, et al. Study on effect of acupuncture on glucose metabolism in hippocampus of AD rats based on PI3K/Akt signaling pathway (in Chinese) [J]. *Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine*, 2023, 41(8): 51-55.
- [74] TOLEDO J B, ARNOLD M, KASTENMÜLLER G, et al. Alzheimer's disease neuroimaging initiative and the Alzheimer disease metabolomics consortium. Metabolic network failures in Alzheimer's disease: a biochemical road map [J]. *Alzheimers Dement*, 2017, 13(9): 965-984.
- [75] CARDONA C, SÁNCHEZ-MEJÍAS E, DÁVILA J C, et al. Expression of Gl1 and Gl2 glutaminase isoforms in astrocytes [J]. *Glia*, 2015, 63(3): 365-382.
- [76] 柯超, 单生涛, 谭艳, 等. 电针心经/心包经穴对 AD 大鼠海马组织谷氨酸转运体的影响[J]. *湖南中医药大学学报*, 2025, 45(8): 1469-1475.
- KE C, SHAN S T, TAN Y, et al. Effects of electroacupuncture at heart meridian/pericardium meridian acupoints on glutamate transporters in hippocampal tissue of AD rats (in Chinese) [J]. *Journal of Hunan University of Chinese Medicine*, 2025, 45(8): 1469-1475.
- [77] YIN F. Lipid metabolism and Alzheimer's disease: clinical evidence, mechanistic link and therapeutic promise [J]. *FEBS J*, 2023, 290(6): 1420-1453.
- [78] 张学婷, 张磊, 周英奕, 等. 电针“百会”“涌泉”穴对 APP/PS1 双转基因小鼠海马 β 淀粉样蛋白及载脂蛋白 E 水平的影响[J]. *针灸临床杂志*, 2017, 33(12): 73-77.
- ZHANG X T, ZHANG L, ZHOU Y Y, et al. Effect of electro-acupuncture stimulation of GV20 and KI1 on expressions of hippocampal $\alpha\beta$ and ApoE in APP/PS1 transgenic mice (in Chinese) [J]. *Journal of Clinical Acupuncture and Moxibustion*, 2017, 33(12): 73-77.
- [79] 肖佳欢. 针灸对 AD 模型大鼠海马区 $A\beta$ 内化相关蛋白酶的影响研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2017.
- XIAO J H. Effect of acupuncture and moxibustion on the $A\beta$ internalized enzyme: ACT, LPL and ApoE of hippocampus in AD model rats (in Chinese) [D]. Wuhan: Hubei University of Chinese Medicine, 2017.

收稿日期: 2025-07-31 修回日期: 2025-08-27