

☆ XXXX ☆

# 针灸治疗阿尔茨海默病的“神经-内分泌-免疫” 调节机制研究进展

谢雯婷<sup>1</sup>, 王岩<sup>1</sup>, 李丽<sup>1</sup>, 赵雅茹<sup>1</sup>, 魏玉婷<sup>1</sup>, 严兴科<sup>1,2</sup>( <sup>1</sup>甘肃中医药大学, 兰州 730000; <sup>2</sup>甘肃省中医药研究中心, 兰州 730000)

**【摘要】** 针灸治疗阿尔茨海默病(AD)疗效确切,可有效改善患者认知功能,延缓病情进展。研究结果显示,针灸治疗AD与有效调节“神经-内分泌-免疫”网络(NEI)功能密切相关。本文主要从针灸良性调节神经系统——中枢神经递质(胆碱能类、单胺类、氨基酸类、神经肽类)及其受体、脑源性神经营养因子水平和调控神经元细胞周期重启,调节内分泌系统——改善下丘脑-垂体-肾上腺轴功能紊乱、调节相关激素(雌激素、睾酮)和胰岛素样生长因子-1水平,调节免疫系统——调节中枢神经免疫细胞(小胶质细胞、星形胶质细胞)活化及外周免疫系统稳态、调控相关炎症信号通路(如Toll样受体4/核因子 $\kappa$ B、Janus激酶2/信号转导子和转录激活子3、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B等方面)综述了针灸治疗AD的NEI机制,旨在为深入挖掘针灸治疗AD的机制和临床应用提供依据。

**【关键词】** 针灸;阿尔茨海默病;“神经-内分泌-免疫”网络

## Research progress on the neuro-endocrine-immune regulatory mechanism of acupuncture in the treatment of Alzheimer's disease

Xie Wen-ting<sup>1</sup>, Wang Yan<sup>1</sup>, Li Li<sup>1</sup>, Zhao Ya-ru<sup>1</sup>, Wei Yu-ting<sup>1</sup>, Yan Xing-ke<sup>1,2</sup> (<sup>1</sup>Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; <sup>2</sup>Gansu Provincial Research Center of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000)

**【ABSTRACT】** Acupuncture has a definite therapeutic effect on Alzheimer's disease (AD), which can effectively improve cognitive function and delay disease progression in patients. Studies have shown that acupuncture treatment for AD is closely related to the effective regulation of the neuro-endocrine-immune (NEI) network. This article reviews the NEI mechanism of acupuncture in the treatment of AD mainly from the following aspects: benign regulation of the nervous system—central neurotransmitters (cholinergic, monoaminergic, amino acid, neuropeptide) and their receptors, brain-derived neurotrophic factor levels, and regulation of neuronal cell cycle re-entry; regulation of the endocrine system—ameliorating hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction, regulating levels of related hormones (estrogen, testosterone) and insulin-like growth factor-1; regulation of the immune system—modulating activation of central neuroimmune cells (microglia, astrocytes) and homeostasis of the peripheral immune system, and regulating related inflammatory signaling pathways (such as Toll-like receptor 4/nuclear factor- $\kappa$ B, Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3, phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, etc.). This article aims to provide a basis for further exploring the mechanism and clinical applications of acupuncture in the treatment of AD.

**【KEYWORDS】** Acupuncture; Alzheimer's Disease; Neuro-endocrine-immune network

阿尔茨海默病(AD)是一种临床常见的神经退行性脑病,主要表现为记忆力减退、认知功能下降甚至丧失、行为异常改变等症状,是痴呆中最常见的类型之一<sup>[1]</sup>。据《中国阿尔茨海默病报告2025》<sup>[2]</sup>

调查研究显示,中国目前约有1314万例AD患者。预计2050年我国AD患者将高达3.66亿,且女性患病率显著高于男性<sup>[3]</sup>。其病理机制主要包括 $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ )沉积、tau蛋白过度磷酸化及神经炎性

【DOI】10.13702/j.1000-0607.20251147

引用格式:谢雯婷,王岩,李丽,等.针灸治疗阿尔茨海默病的“神经-内分泌-免疫”调节机制研究进展[J].针刺研究,XXXX,XX(X):1-11.

项目来源:甘肃省中医药研究中心专项开放课题项目(No.zyx-2024-zx03);2024年甘肃省高校教师创新基金项目(No.2024A-082);甘肃中医药大学引进人才科研启动基金项目(No.2024YJRC-06)

通信作者:严兴科, E-mail:yanxingke@126.com

反应等,导致神经元纤维缠结、进一步神经炎症反应和突触损伤<sup>[4]</sup>。

Basedovsky首次提出“神经-内分泌-免疫”网络(NEI)学说,认为其通过重塑发挥自我调节功能,使机体内环境趋于稳态,实现疾病自愈,但当超出机体自我调节能力时会导致疾病的发生<sup>[5]</sup>。近年来诸多研究结果显示NEI稳态失衡与AD的病情进展密切相关<sup>[6]</sup>。研究证实针灸治疗AD疗效确切,可有效改善患者认知和记忆能力,提高生活质量,且针灸具有患者依从性强、不良反应小等优势<sup>[7]</sup>。笔者通过归纳总结针灸治疗AD的相关研究,从神经、内分泌、免疫系统深入探讨针灸治疗AD的相关机制,现综述如下。

## 1 针灸调节中枢神经系统干预AD的主要机制

目前对于针灸治疗AD的中枢神经系统调节机制主要集中于良性调节中枢神经递质(胆碱能类、单胺类、氨基酸类、神经肽类)和脑源性神经营养因子(BDNF)水平、调控神经元细胞周期重启。

### 1.1 针灸对中枢神经递质及其受体的良性调节

神经递质是各级神经元之间传递信号的化学物质,通过突触作用于下游神经元,参与大脑认知、情绪等生理功能<sup>[8]</sup>。研究显示,神经递质失衡是导致AD认知功能减退的核心病理机制之一,紊乱程度与病程进展呈显著正相关<sup>[9]</sup>。针灸可通过NEI网络良性调节胆碱能类、单胺类、氨基酸类及神经肽类神经递质的释放,改善AD记忆减退和认知障碍。

#### 1.1.1 调节胆碱能类神经递质水平

乙酰胆碱(ACh)是胆碱能神经元分泌的主要神经递质,参与记忆、学习等相关的信号转导,其功能减退是AD认知障碍的核心病理环节之一<sup>[10]</sup>。正常情况下,胆碱乙酰转移酶(ChAT)催化生成ACh,突触小泡将ACh包裹后在神经冲动下释放至突触间隙,与突触后膜上的毒蕈碱型受体中的M1亚型和烟碱型受体(nAChR)中的 $\alpha 7$ 亚型相结合,执行信息传递任务。AD患者脑内基底前脑-皮层-海马胆碱能神经回路中神经元大量减少,ChAT活性降低,而降解酶乙酰胆碱酯酶(AChE)水平显著升高,脑内ACh含量显著下降,突触间隙之间神经信号传递中断,导致AD患者学习、记忆功能减退<sup>[11]</sup>。

针灸可通过上调ChAT表达以改善胆碱能神经相关蛋白水平,延缓AD病情进展。黄重生等<sup>[12]</sup>利用预电针“百会”“足三里”干预D-半乳糖诱导的

AD大鼠后结果显示,大鼠胆碱能相关蛋白 $\alpha 7$ nAChR和ChAT表达显著升高,学习记忆能力明显改善,提示针刺能通过提高胆碱能类神经递质水平以发挥治疗AD的作用。Li等<sup>[13]</sup>研究结果显示,电针“百会”“神庭”可显著上调5xFAD模型小鼠海马ChAT、ACh表达水平,且AChE蛋白含量显著减少,小鼠空间识别记忆能力明显改善,且这与另一项研究的结果相一致<sup>[14]</sup>。王少锦等<sup>[15]</sup>以ALC3大鼠为模型,针刺“百会”“大椎”“肾俞”“心俞”5周后利用免疫组织化学分析法观察显示,电针组海马ACh、ChAT含量、密度及活性均较模型组明显提高,且大鼠学习记忆障碍显著改善,且这与翟丽静<sup>[16]</sup>得出的结论相一致。由此推测,针灸可能通过增加ACh表达,延长其在突触间隙的存留时间,促使海马等关键脑区内ACh达到正常水平,提高胆碱能系统功能,这可能是其改善AD学习记忆能力的关键机制之一。

#### 1.1.2 调节单胺类神经递质水平

单胺类神经递质主要包括去甲肾上腺素(NE)、5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)等,在AD病情进展中与认知、情绪异常、记忆等密切相关。5-HT能神经元集中分布于中缝背核(DRN)。病理学研究结果显示,AD发病早期就会出现DRN内5-HT神经元显著变形、丢失,且前额叶皮层、海马内的5-HT浓度降低<sup>[17]</sup>。DA主要通过D1、D2受体发挥作用,D1受体在前额叶皮层和海马CA1区活性最高,A $\beta$ 沉积会抑制D1受体与刺激性G蛋白偶联,增强磷酸二酯酶活性,环磷腺苷降解过快,影响突触可塑性,导致认知功能丧失<sup>[18]</sup>。研究表明,AD患者脑内黑质和中脑腹侧被盖区的DA神经递质水平显著降低,其含量与疾病严重程度显著正相关<sup>[19]</sup>。

针灸可通过上调单胺类神经递质相关蛋白表达与受体水平,改善神经功能发挥治疗AD的作用。赵玉晓等<sup>[20]</sup>采用电针“肾俞”“百会”联合音乐疗法治疗轻中度AD患者120例,结果显示治疗组5-HT、DA受体水平显著高于对照组,表明针刺可通过促进单胺类神经递质释放,减轻脑内神经元凋亡程度,改善AD患者记忆和认知能力。霍金<sup>[21]</sup>研究结果显示,电针双侧“风池”“供血”可显著增强复合型AD模型大鼠海马内DA受体DRD1和5-HT阳性表达,且电针治疗4周组疗效明显优于2周组。Yu等<sup>[22]</sup>研究结果显示,电针APP/PS1基因小鼠“肾俞”“百会”可激活DRN中的5-HT能神经元,上调5-HT含量,增强突触可塑性。Xiao等<sup>[23]</sup>实验结果显示,电

针AD模型大鼠“足三里”“百会”8周后,海马内5-HT、DA含量显著上升,AD大鼠空间学习和记忆能力增强,且与Xu等<sup>[24]</sup>的研究结果相一致。综上表明,针灸可通过保护单胺类神经递质能神经元、调节递质合成与代谢相关蛋白、增强受体活性,减轻神经元损伤程度,维持海马、DRN等关键脑区单胺类神经递质稳态,改善AD认知与行为异常。

### 1.1.3 调节氨基酸类神经递质水平

谷氨酸(Glu)与 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)是中枢神经系统中最主要的兴奋性与抑制性氨基酸神经递质,共同调控脑内兴奋-抑制平衡,参与学习与认知的相关信号转导,二者功能失调是AD认知障碍的关键病理机制之一<sup>[25]</sup>。在AD海马、前额叶皮层等认知关键脑区内, $A\beta$ 寡聚体损伤谷氨酸能神经元突触前膜结构,导致Glu大量异常释放的同时抑制星形胶质细胞表面兴奋性谷氨酸转运体(EAAT2)活性,降低突触间隙内的Glu清除速率<sup>[26]</sup>;而GABA能神经递质大量丢失,导致GABA合成关键酶谷氨酸脱羧酶GAD65/67活性降低,GABA浓度显著下降<sup>[27]</sup>。同时,AD脑内tau蛋白过度磷酸化会破坏GABA-A受体表达,导致Glu信号过度激活,GABA抑制作用减弱,AD学习记忆能力衰退。

针灸可有效降低Glu含量,促进GABA合成,修复相应受体功能,达到治疗AD的作用。杨波<sup>[28]</sup>研究结果显示,利用“补肾健脾,填精益髓”针法可使APP/PS1转基因小鼠海马区EAAT2表达升高,Glu浓度下降,同时N-甲基-D-天冬氨酸受体过度激活程度减弱,表明针刺可促进Glu清除,抑制其兴奋性毒性,延缓脑细胞损伤,改善AD大鼠学习记忆行为。Li等<sup>[29]</sup>研究证实,对5xFAD模型小鼠行电针“百会”“大椎”4周后,Glu过度释放被抑制,GABA水平显著上升,海马内Glu/GABA恢复接近至正常水平,表明针刺可通过调节Glu与GABA之间的动态平衡,减轻神经元兴奋性损伤以治疗AD。Lin等<sup>[30]</sup>研究结果显示,电针“百会”可显著上调APP/PS1小鼠Glu代谢水平,改善学习记忆障碍。由此表明,针灸可抑制海马内Glu过度释放,提高GABA含量,调节Glu/GABA平衡,减轻神经元损伤,达到改善AD小鼠学习、记忆的目的。

### 1.1.4 调节神经肽类神经递质水平

神经肽Y(NPY)广泛分布于中枢神经系统和外周组织中,参与机体学习记忆和认知过程。有学者观察到NPY基因敲除大鼠在新物体识别和旷场实验中出现明显的学习障碍、记忆力减退及认知能

力下降等表现,且NPY含量与AD病情严重程度呈显著负相关<sup>[31]</sup>。何琳华等<sup>[32]</sup>研究结果显示,针刺可提高血清中NPY水平,改善脑神经肌电功能,减轻患者痴呆程度,提示针刺可能通过上调NPY水平,调节脑神经功能提高AD患者学习和认知能力。

生长抑素(SST)双重分布于中枢神经系统和胃肠道组织中,可通过NEI网络调节神经活动和肠道菌群<sup>[33]</sup>。脑脊液中SST含量显著下降,导致皮层中神经元变性坏死,且SST水平降低与认知和记忆障碍直接相关<sup>[34]</sup>。Li等<sup>[35]</sup>研究结果表明,针刺治疗后AD大鼠脑内SST表达显著升高,表明针刺可能通过上调SST含量以减轻神经系统病理损害达到治疗AD的作用。由此说明,针灸可通过提高AD脑内NPY、SST水平,减轻脑内病理损害,达到治疗AD的作用。

### 1.2 调节BDNF水平

BDNF广泛存在于海马、前额叶皮层等区域,在中枢神经系统中发挥神经营养作用。其通过高亲和力受体酪氨酸激酶受体B(TrkB)相结合,激活下游多条信号通路,通过调节神经元活性、改善突触可塑性,达到保护神经、抑制认知障碍的目的<sup>[36]</sup>。AD脑内 $A\beta$ 蓄积和tau蛋白过度磷酸化会抑制BDNF转录与合成,削弱其与TrkB的结合,影响下游信号通路传导,抑制突触前神经递质释放和突触后受体功能,诱发认知功能进行性减退<sup>[37]</sup>。

针灸可通过上调脑内BDNF水平,激活下游信号通路,达到治疗AD的目的。张松江等<sup>[38]</sup>研究结果显示,电针AD模型幼鼠“百会”“风府”“肾俞”16周后海马内BDNF水平显著升高,海马神经元活性增强,AD小鼠学习认知功能显著提升。杨淑荃等<sup>[39]</sup>运用“脑肠相通”腹针治疗轻中度AD患者,结果显示患者治疗后血清中BDNF水平较治疗前显著升高,MMSE评分下降,提示针灸可提高BDNF水平,改善神经元结构与活性,促进突触重塑并调节神经元存活状态达到改善认知障碍的目的。

### 1.3 调控神经元细胞周期重启

神经元细胞周期重启是AD中导致神经元凋亡的关键病理机制之一<sup>[40]</sup>。成熟神经元通常处于细胞周期静止期,但在AD脑内, $A\beta$ 寡聚体沉积与氧化应激等病理因素会诱发视网膜色素上皮细胞周期调控紊乱,促使神经元异常表达细胞周期蛋白D1(Cyclin D1)、周期蛋白依赖性激酶4(CDK4)等相关分子,使异常重启过程停滞在G1/S或G2/M阶段,导致神经元凋亡或功能异常,加剧认知障碍<sup>[41]</sup>。

针灸可通过调控神经元细胞周期相关分子表达,抑制异常细胞周期重启,保护神经元功能,延缓AD病情进展。罗泳茵<sup>[42]</sup>研究结果显示,运用“三焦针法”可显著下调AD模型小鼠Cyclin D1、CDK4表达,改善海马内神经干细胞的增殖、分化及周期凋亡,有效阻止神经元异常进入G1/S期,改善AD小鼠学习记忆能力。且这与李玉姣<sup>[43]</sup>的研究结果相一致。由此说明,针灸可通过调节细胞周期,抑制神经元异常细胞周期重启,减少神经元损伤,调节脑内微环境,改善AD认知功能。

## 2 针灸调节内分泌系统干预AD的主要机制

目前对于针灸治疗AD的内分泌系统调节机制研究主要集中于改善下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴紊乱和性激素、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平。

### 2.1 调节HPA轴功能紊乱

HPA轴作为神经-内分泌系统的重要组成部分,通过调节应激反应与机体稳态发挥重要作用,其稳态失调与AD病情关系密切并形成恶性循环<sup>[44]</sup>。AD患者脑内A $\beta$ 蓄积和过度磷酸化的tau蛋白损害海马功能,导致HPA轴负反馈调节机制紊乱,引起机体过度应激与糖皮质激素(GC)、皮质醇(CORT)持续升高,诱发胰岛素抵抗和线粒体功能衰竭,并抑制BDNF的合成与分泌。上述内分泌系统紊乱加剧了神经元对兴奋性递质介导的神经毒性与氧化应激的易感性,直接导致突触损伤与神经元死亡,加剧认知功能的衰退<sup>[45]</sup>。研究结果显示,3xTg-AD模型小鼠体内GC水平明显升高,且与认知损伤严重程度呈显著正相关<sup>[46]</sup>。

刘箐等<sup>[47]</sup>利用双侧海马注射A $\beta$ 25-35复制AD大鼠模型,逆灸“百会”“肝俞”“肾俞”3周后,ELISA检测血浆中CORT水平并利用电镜观察海马组织微结构,结果显示与模型组相比,逆灸组CORT浓度显著下降,海马内神经元细胞基质均匀,核大而圆,核膜光滑,线粒体结构完整,空泡变性明显减轻,管状嵴清晰可见,细胞可见突触结构且形态清晰,大鼠学习认知功能较前明显改善,表明艾灸可通过调节HPA轴中CORT水平,抑制HPA轴活性,改善AD海马神经元结构损伤,发挥针灸治疗AD的作用。由此可知针灸可通过调节HPA轴功能治疗AD。

### 2.2 调节性激素水平

性激素广泛分布于海马、前额叶皮层等认知核心脑区,包括雌激素(E2)和睾酮(T),以发挥神经保

护和调控突触的作用<sup>[48]</sup>。E2通过与雌激素受体 $\beta$ (ER $\beta$ )、T通过与雄激素受体(AR)相结合,激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/细胞外调节蛋白激酶(ERK)等信号通路,抑制神经元凋亡、促进BDNF合成、维持突触可塑性,达到延缓认知功能衰退的目的。AD女性患者绝经后E2分泌减少,男性患者T合成不足,且A $\beta$ 过度蓄积会下调ER $\beta$ 、AR表达水平,降低性激素与受体的结合效率,抑制突触前神经递质(如Glu、GABA)释放,破坏突触后膜受体功能,诱发认知障碍。

秦卓<sup>[49]</sup>研究结果显示,电针SAMP8雌性小鼠“三阴交”可显著上调卵巢E2水平,增加卵巢质量以改善卵巢功能达到干预AD的目的。王婧<sup>[50]</sup>通过电针AD小鼠“关元”“三阴交”研究结果显示,卵巢内E2水平升高,促卵泡刺激素、促黄体生成素含量及脑内A $\beta$ 水平显著下降,表明针刺可能通过上调E2分泌水平,激活雌激素神经保护通路,延缓神经元变性以改善AD认知障碍。邓志玲等<sup>[51]</sup>实验研究结果显示,灵龟八法开穴针刺可上调T浓度,改善睾丸组织形态,有效提高衰老大鼠的学习记忆能力。综上可知,针灸可促进体内E2、T合成与分泌,增强性激素受体信号传导,以减少A $\beta$ 沉积和tau过度磷酸化,进而达到改善AD学习和认知功能的目的。

### 2.3 调节IGF-1水平

IGF-1广泛存在于海马、皮层等脑区,具有调节糖代谢、调节机体能量代谢等重要功能。IGF-1与受体胰岛素样生长因子-1受体(IGF-1R)结合,激活MAPK等下游信号通路,起到调节能量代谢、抑制神经元细胞凋亡、保护神经的作用。

吴萍萍<sup>[52]</sup>通过观察到,益髓灸60d治疗APP/PS1转基因小鼠可上调海马和脑组织内IGF-1R蛋白表达水平,推测艾灸可能通过抑制IGF-1R磷酸化,减轻下游通路信号转导障碍,保护神经元实现治疗AD的作用,且这一作用可能与上调IGF-1水平密切相关。因此,针灸可通过上调IGF-1及其受体水平以抑制突触可塑性改变,达到延缓衰老的目的。

## 3 针灸调节免疫系统干预AD的主要机制

目前针灸治疗AD的免疫系统调节研究主要关注调节中枢神经免疫细胞(小胶质细胞、星形胶质细胞)活化及外周免疫系统稳态,调控相关炎症信号通路,如Toll样受体4/核因子 $\kappa$ B(TLR4/NF- $\kappa$ B)、詹纳斯激酶2/信号转导子和转录激活子3(JAK2/

STAT3)、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)通路。

### 3.1 针灸对中枢神经免疫细胞的调节

#### 3.1.1 抑制小胶质细胞过度极化

小胶质细胞是神经系统内主要的免疫细胞,具有免疫监视、吞噬病原体、分泌炎性因子等作用<sup>[53]</sup>。AD患者脑内A $\beta$ 蓄积和过度磷酸化的tau蛋白,诱导小胶质细胞从静息态过度极化为促炎的M1表型,形成“炎性级联放大效应”,进而触发TLR4等识别受体进一步激活NF- $\kappa$ B,释放大量神经毒性炎性因子如肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ),抑制保护神经的M2表型小胶质细胞极化,形成脑内慢性炎性环境。

针灸可通过抑制小胶质细胞过度极化达到治疗AD的目的。Xie等<sup>[54]</sup>研究结果显示,电针AD大鼠“百会”3周后,TLR4受体通路被抑制,TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 水平显著下降,神经胶质细胞被激活,促进小胶质细胞向M2表型极化。Wang等<sup>[55]</sup>研究显示利用电针治疗SAMP8小鼠后,小胶质细胞从M1转化为M2表型,神经炎性反应水平减轻,这与陶一鸣等<sup>[56]</sup>的研究结果一致,由此推测针灸可能通过重塑小胶质细胞表型平衡,加速其从破坏性M1转化为保护性M2表型,减轻神经炎性反应,延缓AD疾病进展。

#### 3.1.2 减轻星形胶质细胞活化

星形胶质细胞是神经系统中数量最多的胶质细胞,具有维持神经微环境稳态、调节突触可塑性等功能<sup>[57]</sup>。AD发病过程中会诱导星形胶质细胞从静息态活化并加速表型转化<sup>[58]</sup>。星形胶质细胞活化后会刺激分泌炎性因子(IL-6、IL-10)加重脑内炎性反应,阻碍神经信号传递和损伤修复;同时异常聚集的tau蛋白会干扰星形胶质细胞的钙信号稳态,减少BDNF等营养性神经元分泌,加剧神经元损伤与认知功能衰退,形成AD病程进展的恶性循环<sup>[59, 60]</sup>。

针灸可通过减轻星形胶质细胞活化状态与功能平衡达到干预AD的目的。Miao等<sup>[61]</sup>研究结果显示,40 Hz电针治疗5xFAD小鼠后,神经元突触传递加速,BDNF水平显著提高,星形胶质细胞活性受到抑制,表明针刺可通过抑制星形胶质细胞异常活化,纠正其钙信号紊乱,达到对AD的治疗效果。Zhang等<sup>[62]</sup>研究表明,电针干预AD模型大鼠“百会”“肾俞”后IL-10水平显著降低,星形胶质细胞过度增生显著缓解,脑内A $\beta$ 蓄积减少。由此表明,针灸

可在抑制星形胶质细胞活化的同时恢复其神经保护功能,改善AD脑内病理环境,延缓神经元损伤,达到治疗AD的作用。

### 3.2 针灸对外周免疫系统的调节

外周免疫系统稳态失衡是加剧AD脑内病理损伤与认知障碍的重要因素<sup>[63]</sup>。AD患者外周血中免疫细胞亚群分布紊乱,如辅助性T淋巴细胞(CD4<sup>+</sup>T、CD8<sup>+</sup>T)比例失衡,单核细胞过度活化并向脑内浸润,同时大量促炎因子TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 释放进入血液循环,通过血脑屏障加重脑内神经炎性反应,加速A $\beta$ 沉积,进一步破坏神经元结构与功能,形成“外周免疫异常-脑内病理恶化”的恶性循环<sup>[64]</sup>。此外,外周免疫系统中B细胞产生的抗A $\beta$ 抗体清除能力下降,也会导致A $\beta$ 蓄积,加速AD进展。

针灸可通过调节外周免疫细胞功能,平衡炎性因子水平,恢复外周免疫系统稳态,发挥对AD的干预作用。吴长乐等<sup>[65]</sup>研究结果显示,针刺SAMP8小鼠“百会”“涌泉”后,淋巴细胞亚群CD4<sup>+</sup>T、CD8<sup>+</sup>T水平升高,CD4<sup>+</sup>T/CD8<sup>+</sup>T比值恢复正常,且大脑皮层中TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 含量显著下降,小鼠空间学习和记忆能力提升。张晓明等<sup>[66]</sup>研究显示,针刺双侧“合谷”“太冲”4周后,外周血中IL-1 $\beta$ 水平显著下降,抗炎因子IL-2水平升高,AD大鼠学习记忆改善。由此说明,针灸可通过重塑外周免疫平衡,减少TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 释放,增强免疫细胞对病理产物的清除,减轻脑内病理损伤,延缓AD进展。

### 3.3 针灸对炎性信号通路的调节

#### 3.3.1 抑制TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路活性

TLR4广泛分布于小胶质细胞、星形胶质细胞等中枢免疫细胞中,是天然免疫的关键模式识别受体。TLR4被A $\beta$ 寡聚体激活后,招募下游接头蛋白髓样分化初级反应蛋白88,触发NF- $\kappa$ B信号通路的核心转导级联反应。AD脑内异常病理改变诱发TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路被过度激活,导致小胶质细胞向促炎的M1表型极化,同时释放TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 等炎性因子,加速神经元死亡与认知功能衰退。

Dong等<sup>[67]</sup>通过电针APP/PS1模型小鼠“百会”“足三里”“大肠俞”5周后观察到,海马内TLR4、NF- $\kappa$ B表达水平显著降低,炎性因子TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 释放减少,表明针刺可通过抑制TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路的过度激活,减轻炎性反应,改善AD小鼠认知障碍,且与He等<sup>[68]</sup>的研究结果一致。综上,针灸可通过抑制TLR4/NF- $\kappa$ B通路,重塑神经免疫平衡,降低炎性反应,促进A $\beta$ 清除,从而改善AD认知

功能。

### 3.3.2 抑制 JAK2/STAT3 信号通路过表达

JAK2/STAT3 广泛存在于海马、前额叶皮层等脑区的神经元中,是调控细胞增殖、分化和炎症反应的关键通路之一<sup>[69]</sup>。细胞因子与相应受体结合后激活 JAK2,促使 STAT3 发生磷酸化,磷酸化的 STAT3 形成二聚体并转移至细胞核中,调控多种靶基因的转录<sup>[70]</sup>。AD 病理状态下,脑内 A $\beta$  持续蓄积与神经炎症反应导致 JAK2/STAT3 被异常激活,加速炎症因子释放,加重突触可塑性损伤程度,促使 AD 认知功能进行性下降<sup>[71]</sup>。

Li 等<sup>[72]</sup> 研究结果显示,电针能显著降低 AD 大鼠血清中 JAK2、STAT3 的 mRNA 表达,抑制海马 CA1 区的 JAK2、STAT3 磷酸化水平,减少 IL-6、TNF- $\alpha$  释放,抑制小胶质细胞过度活化,表明针灸可能通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路,降低炎症因子释放发挥治疗 AD 的作用。

### 3.3.3 增强 PI3K/Akt 信号通路活性

PI3K/Akt 信号通路被胰岛素激活后,PI3K 催化生成磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸,促使 Akt 发生磷酸化,活化的 Akt 通过调控糖原合酶激酶-3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ ) 等多种下游产物,达到促进蛋白质合成、抑制细胞凋亡、维持神经元稳态的作用<sup>[73]</sup>。AD 脑内胰岛素抵抗会导致 PI3K/Akt 通路功能受损,Akt 磷酸化受到抑制,加剧 tau 蛋白过度磷酸化及神经元损伤,导致外周免疫细胞调控紊乱(如巨噬细胞吞噬 A $\beta$  能力减弱,T 细胞介导的抗炎效应失衡),TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  释放增加<sup>[74]</sup>。

Wang 等<sup>[75]</sup> 研究结果显示,运用“嗅三针”治疗 SAMP8 模型小鼠 4 周后,PI3K/Akt 信号通路激活,海马区 Akt 磷酸化水平显著升高,GSK-3 $\beta$  活性受到抑制,tau 蛋白过度磷酸化程度明显减轻,海马组织中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平下降,小鼠认知功能显著改善。武峻艳等<sup>[76]</sup> 研究表明,针刺可显著上调 AD 大鼠海马区 PI3K、Akt 蛋白表达水平,抑制小胶质细胞活化,促进 A $\beta$  清除、降低 Tau 磷酸化水平。由此表明,针灸可通过激活 PI3K/Akt 信号通路,下调 GSK-3 $\beta$  表达,调控外周免疫功能,维持免疫稳态,改善脑内病理损伤,促进 A $\beta$  清除,达到提高 AD 认知学习功能的目的。

## 4 针灸治疗 AD 的 NEI 整体调节机制

AD 的发病多是由于神经、内分泌、免疫等多系统相互协同调控而引起的,针灸可通过多靶点、多

层次整体调节 NEI 功能,恢复各系统间动态平衡,延缓 AD 病情进展,改善认知(见图 1)。

### 4.1 神经-内分泌调节

针灸可通过调节中枢神经递质与内分泌激素之间的相互作用,实现神经-内分泌系统的协同调控。针灸通过上调 ACh、5-HT 神经递质水平,促进 BDNF 表达,改善突触可塑性与认知功能<sup>[39]</sup>。同时,针灸可抑制 HPA 轴过度激活,降低 CORT 水平,提升 E2、T 及 IGF-1 等激素水平,这些激素可增强神经元存活能力、抑制 tau 蛋白过度磷酸化,并与 BDNF 分泌形成正反馈,共同维持神经-内分泌稳态,延缓 AD 病情进展<sup>[77]</sup>。

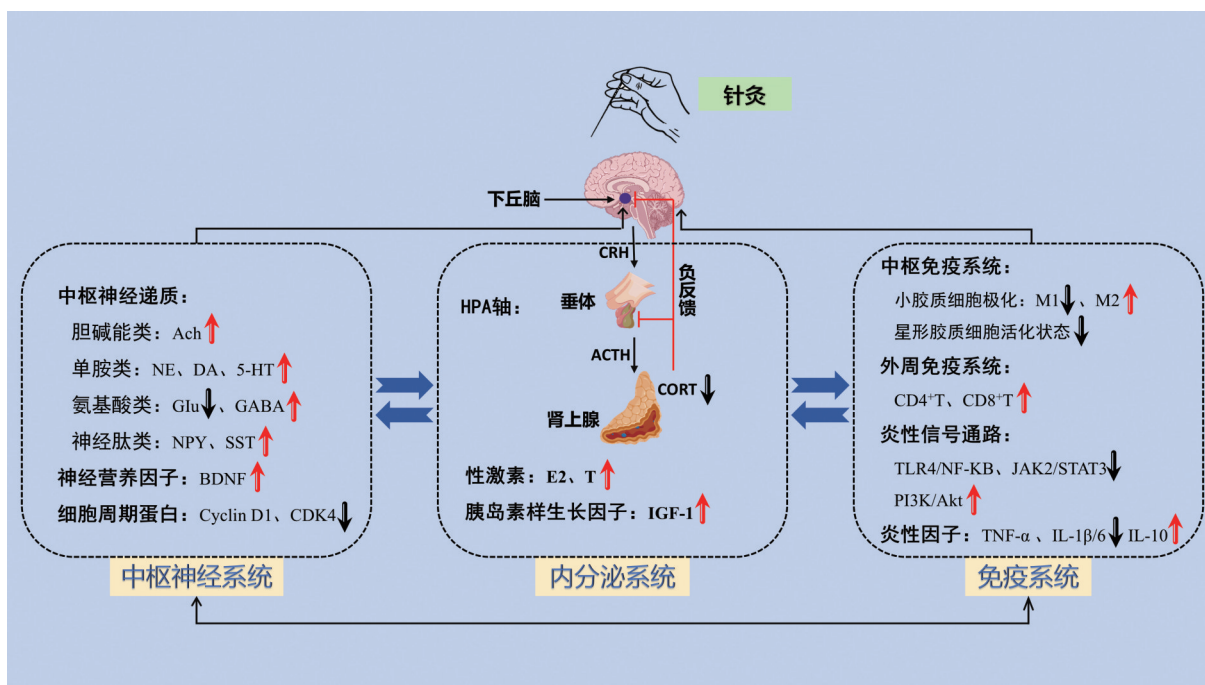
### 4.2 神经-免疫调节

针灸通过调节神经-免疫系统之间的相互作用,减轻 AD 脑内神经炎症反应并保护神经元。首先,针灸抑制小胶质细胞向促炎 M1 表型极化、减轻星形胶质细胞的异常活化,并下调 TLR4/NF- $\kappa$ B、JAK2/STAT3 炎性信号通路表达、增强 PI3K/Akt 信号通路活性,减少炎症因子释放。其次,上述免疫调节作用可直接改善炎症反应对神经元和突触的损伤,同时,针灸可通过调控胶质细胞功能,改善脑内氨基酸类神经递质的兴奋与抑制的平衡,减轻脑内炎症反应,达到治疗 AD 的目的。

### 4.3 内分泌-免疫调节

针灸通过调节激素和免疫反应之间的相互作用,在 AD 中发挥协同保护效应。内分泌激素 E2、T 和 IGF-1 不仅可直接保护神经系统功能,还可通过其相关受体信号 IGF-1R、ER $\beta$  来抑制小胶质细胞 M1 极化和 TLR4/NF- $\kappa$ B、JAK2/STAT3 炎性通路激活,上调 IL-10 表达,调节免疫反应<sup>[78]</sup>。同时,针灸通过抑制 HPA 轴降低 GC 水平,减轻其对免疫细胞的过度刺激,调节内分泌应激引起的免疫紊乱。另一方面,AD 脑内持续的神经炎症反应及外周释放的促炎因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ ,会进一步加剧 HPA 轴功能紊乱,导致 E2 和 T 合成减少,针刺通过减轻中枢及外周免疫炎症反应,改善炎症反应对内分泌系统的负调控,恢复内分泌功能稳态。这种双向调节有助于重塑脑内免疫微环境稳态,促进 AD 脑内炎症反应修复<sup>[79]</sup>。

综上,针灸治疗 AD 的 NEI 调节主要有以下特征:①各系统间存在密切联系的双向调控通路。神经-内分泌系统通过相关海马等脑区的中枢神经递质、激素信号调节免疫应答,免疫系统则通过相关细胞因子和炎性通路对神经内分泌功能产生正反



注:Ach为乙酰胆碱,NE为去甲肾上腺素,DA为多巴胺,5-HT为5-羟色胺,Glu为谷氨酸,GABA为γ-氨基丁酸,NPY为神经肽,SST为生长抑素,BDNF为脑源性神经营养因子,Cyclin D1为细胞周期蛋白D1,CDK4为周期蛋白依赖性激酶4,HPA轴为下丘脑-垂体-肾上腺轴,CRH为促肾上腺皮质激素释放激素,ACTH为促肾上腺皮质激素,CORT为皮质醇,E2为雌激素,T为睾酮,IGF-1为胰岛素样生长因子-1,CD4<sup>+</sup>T、CD8<sup>+</sup>T为辅助性T淋巴细胞,TLR4/NF-κB为Toll样受体4/核因子κB通路,JAK2/STAT3为詹纳斯激酶2/信号转导子和转录激活子3通路,PI3K/Akt为磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B通路,TNF-α为肿瘤坏死因子α,IL为白细胞介素。

图1 针灸治疗阿尔茨海默病的“神经-内分泌-免疫”机制框架图

Fig. 1 Framework diagram of the “neuro-endocrine-immune” mechanism of acupuncture treatment for Alzheimer’s disease

馈调节。②各系统间具有发散性调控效应。神经系统通过改善突触可塑性和递质平衡促进内分泌功能稳态,内分泌系统通过HPA轴调控免疫细胞活化和极化状态,形成神经-内分泌-免疫网络的良性循环。③系统间存在协同整合效应。中枢神经免疫细胞可同时接收来自神经递质、激素及免疫因子的多重信号输入,实现针灸对不同系统功能的协同调控与稳态重建。

### 5 总结与展望

针灸治疗AD疗效确切,可显著改善患者认知障碍,提高生活质量。综上分析表明,针灸可通过良性调节中枢神经递质(胆碱能类、单胺类、氨基酸类、神经肽类)及其受体和BDNF水平、调控神经元细胞周期重启;改善HPA轴功能紊乱、调节性激素(E2、T)和IGF-1水平;调节中枢神经免疫细胞(小胶质细胞、星形胶质细胞)活化和外周免疫系统稳态、调控相关炎症信号通路(如TLR4/NF-κB、JAK2/STAT3、PI3K/Akt)等对AD起到治疗效果。

针灸疗法可通过多层次、多方面调节NEI达到

治疗AD的目的,但目前的研究仍存在以下不足:①在单胺类神经递质中,针灸治疗DA、5-HT及其受体的相关研究已有广泛且深入的探讨,但笔者观察到NE作为该类神经元中的关键构成之一,尚未有针灸治疗的相关文献支撑;②当前虽已证实针灸可从神经、内分泌、免疫等多系统治疗AD,但对于针灸是否还可通过调节人体其他重要系统(如消化、循环等)与NEI发挥协同机制达到治疗AD的目的,尚缺乏文献支撑与深入研究;③从NEI网络角度出发,现有研究多聚焦于“神经-内分泌”“神经-免疫”或“内分泌-免疫”二元系统之间的协同关系,但“神经-内分泌-免疫”三元系统作为NEI网络的整体功能单元,目前尚未有研究从该角度探索针灸干预对AD病理状态下的NEI调控效应及机制研究。因此,今后需进一步完善针灸对NE及其受体的相关研究,并进一步探索针灸是否可通过调控消化、循环等系统与NEI网络协同治疗AD的机制,同时深入挖掘针灸对AD的NEI整体调控效应与机制,从多维度、多层次全面探索针灸治疗AD的理论和机制,以期更好地发挥针灸治疗AD的独特优势。

**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] Kwon K J, Kim H Y, Han S H, et al. Future therapeutic strategies for Alzheimer's disease: focus on behavioral and psychological symptoms[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(21): 11338.
- [2] Zhi N, Ren R J, Qi J L, et al. The China Alzheimer report 2025[J]. *Gen Psychiatr*, 2025, 38(4): 12-26.
- [3] Bougea A, Angelopoulou E, Vasilopoulos E, et al. Emerging therapeutic potential of fluoxetine on cognitive decline in Alzheimer's disease: systematic review[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(12): 6542.
- [4] Zheng Q Y, Wang X. Alzheimer's disease: insights into pathology, molecular mechanisms, and therapy[J]. *Protein Cell*, 2025, 16(2): 83-120.
- [5] Besedovsky H O, Del R A. Introduction: immune-neuroendocrine network [M]//*Neuroendocrine-Immune Interactions*. Basel: KARGER, 2001: 1-14.
- [6] Qi H, Duan S M, Xu Y Y, et al. Frontiers and future perspectives of neuroimmunology[J]. *Fundam Res*, 2022, 4(2): 206-217.
- [7] Kwon C Y, Lee B. Acupuncture for behavioral and psychological symptoms of dementia: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(14): 3087.
- [8] Sharma M, Pal P, Gupta S K. The neurotransmitter puzzle of Alzheimer's: Dissecting mechanisms and exploring therapeutic horizons[J]. *Brain Res*, 2024, 1829: 148797.
- [9] Snowden S G, Ebshiana A A, Hye A, et al. Neurotransmitter imbalance in the brain and Alzheimer's disease pathology[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 72(1): 35-43.
- [10] Puranik N, Song M. Glutamate: molecular mechanisms and signaling pathway in Alzheimer's disease, a potential therapeutic target[J]. *Molecules*, 2024, 29(23): 5744.
- [11] Crockett R A, Casselton C, Howard T M, et al. Lateral thinking: Neurodegeneration of the cortical cholinergic system in Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2024, 201: 106677.
- [12] 黄重生, 何川, 陈虹茹, 等. 预电针调节胆碱能神经相关蛋白对AD样大鼠学习记忆能力及脑内炎症的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(3): 562-567.  
Huang C S, He C, Chen H R, et al. Effect of pre-electroacupuncture on cholinergic nerve-related proteins on learning and memory abilities and inflammation in the brain of AD-like rats (in Chinese)[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2021, 41(3): 562-567.
- [13] 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*, 2022, 13: 770948.
- [14] Li J H, Yang M G, Dai Y L, et al. Electroacupuncture regulates Rab5a-mediated NGF transduction to improve learning and memory ability in the early stage of AD mice[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(5): e14743.
- [15] 王少锦, 康锁彬, 李爱英. 针刺拟痴呆大鼠对脑内自由基系统与胆碱能系统功能影响相关性的分析[J]. *针刺研究*, 2004, 29(2): 102-106.  
Wang S J, Kang S B, Li A Y. Effect of acupuncture on free radical system and cholinergic system in the brain of Alzheimer's disease rats (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2004, 29(2): 102-106.
- [16] 翟丽静. 电针三阴交对AD小鼠学习记忆能力及中枢神经递质影响的实验研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.  
Zhai L J. Experimental study on the effect of electroacupuncture at Sanyinjiao on learning and memory ability and central neurotransmitter in AD mice (in Chinese) [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2017.
- [17] Reyna N C, Clark B J, Hamilton D A, et al. Anxiety and Alzheimer's disease pathogenesis: focus on 5-HT and CRF systems in 3xTg-AD and TgF344-AD animal models [J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1251075.
- [18] Doyle M A, Mazei-Robison M S. Opioid-induced molecular and cellular plasticity of ventral tegmental area dopamine neurons[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2021, 11(2): a039362.
- [19] Pan X F, Kaminga A C, Wen S W, et al. Dopamine and dopamine receptors in Alzheimer's disease: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11: 175.
- [20] 赵玉晓, 戈利生, 赵丽莉, 等. 电针联合音乐疗法对轻中度阿尔茨海默病患者认知功能和日常生活活动能力的影响[J]. *世界中医药*, 2020, 15(13): 1998-2001.  
Zhao Y X, Ge L S, Zhao L L, et al. Effects of acupoint combined with music therapy on cognitive function and activities of daily living in patients with mild and moderate Alzheimer's disease (in Chinese) [J]. *World Chinese Medicine*, 2020, 15(13): 1998-2001.
- [21] 霍金. 电项针对AD模型大鼠胆碱能神经元及单胺类神经递质的影响[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2012.  
Huo J. The effect of the electro-acupuncture of nuchal on the cholinergic neuronal and monoamine neurotransmitters in laboratory rats with senile dementia (in Chinese)[D]. Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine, 2012.
- [22] Yu C C, Wang X F, Wang J, et al. Erratum to: electroacupuncture alleviates memory deficits in APP/PS1 mice by targeting serotonergic neurons in dorsal raphe nucleus [J]. *Curr Med Sci*, 2026, 46(1): 274-275.
- [23] Xiao M, Wang X S, He C, et al. The gut-brain axis: Effect of electroacupuncture pretreatment on learning, memory, and JNK signaling in D-galactose-induced AD-like rats[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2023, 26(5): 532-539.
- [24] Xu C W, Shen P H, Li Q, et al. Combination of electroacupuncture and Liqi Yangyin formula treatment alleviates cognitive impairment and constipation in D-gal-

- induced mice *via* modulation of the brain-gut axis [J]. *Brain Res Bull*, 2025, 229: 111451.
- [25] Cheng J Y, Deng Y T, Yu J T. The causal role of circulating amino acids on neurodegenerative disorders: a two-sample Mendelian randomization study [J]. *J Neurochem*, 2023, 166 (6): 972-981.
- [26] Czapski G A, Strosznajder J B. Glutamate and GABA in microglia-neuron cross-talk in Alzheimer's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11677.
- [27] Conn K A, Borsom E M, Cope E K. Implications of microbe-derived  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) in gut and brain barrier integrity and GABAergic signaling in Alzheimer's disease [J]. *Gut Microbes*, 2024, 16: 2371950.
- [28] 杨波. 基于肠道菌群及其代谢改变探讨针刺APP/PS1小鼠干预阿尔茨海默病的机理[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2022.
- Yang B. Mechanism of acupuncture in ameliorating Alzheimer's disease in APP/PS1 mice based on intestinal flora and metabolic alterations (in Chinese) [D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2022.
- [29] Li H Z, Lai L F, Li X, et al. Electroacupuncture ameliorates cognitive impairment by regulating  $\gamma$ -amino butyric acidergic interneurons in the hippocampus of 5 familial Alzheimer's disease mice [J]. *Neuromodulation Technol Neural Interface*, 2024, 27(4): 730-741.
- [30] Lin R H, Li L, Zhang Y Z, et al. Electroacupuncture ameliorate learning and memory by improving N-acetylaspartate and glutamate metabolism in APP/PS1 mice [J]. *Biol Res*, 2018, 51(1): 21.
- [31] Shapovalova K, Zorkina Y, Abramova O, et al. The role of neuropeptide Y in the pathogenesis of Alzheimer's disease: diagnostic significance and neuroprotective functions [J]. *Neurol Int*, 2024, 16(6): 1318-1331.
- [32] 何琳华, 赵传浩, 杨宝, 等. 固本培元方联合针刺对老年性痴呆患者精神行为症状的改善作用及其机制[J]. *环球中医药*, 2024, 17(5): 911-914.
- He L H, Zhao C H, Yang B, et al. Improvement effect and mechanism of Guben Peiyuan formula combined with acupuncture on neuropsychiatric symptoms in patients with senile dementia (in Chinese) [J]. *Global Traditional Chinese Medicine*, 2024, 17(5): 911-914.
- [33] Almeida V N. Somatostatin and the pathophysiology of Alzheimer's disease [J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 96: 102270.
- [34] Sandoval K E, Witt K A. Somatostatin: linking cognition and Alzheimer disease to therapeutic targeting [J]. *Pharmacol Rev*, 2024, 76(6): 1291-1325.
- [35] Li D, Yang H X, Lyu M Q, et al. Acupuncture therapy on dementia: explained with an integrated analysis on therapeutic targets and associated mechanisms [J]. *J Alzheimer's Dis*, 2023, 94(s1): S141-S158.
- [36] Gao L N, Zhang Y, Sterling K, et al. Brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease and its pharmaceutical potential [J]. *Transl Neurodegener*, 2022, 11 (1): 4.
- [37] Lou S C, Gong D F, Yang M T, et al. Curcumin improves neurogenesis in Alzheimer's disease mice *via* the upregulation of Wnt/ $\beta$ -catenin and BDNF [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25 (10): 5123.
- [38] 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.
- Zhang S J, Gao J F, Sun N N, et al. Effect of electroacupuncture on proliferation of hippocampal neural stem cells in young mice with Alzheimer's disease (in Chinese) [J]. *Chinese Acupuncture & Moxibustion*, 2022, 42(2): 167-172.
- [39] 杨淑荃, 范德辉, 罗孟西, 等. 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[J]. *上海针灸杂志*, 2023, 42(5): 485-490.
- Yang S Q, Fan D H, Luo M X, et al. Effects of abdominal acupuncture on cognitive function and serum 5-HT, BDNF, and IGF-1 in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease (in Chinese) [J]. *Shanghai Journal of Acupuncture and Moxibustion*, 2023, 42(5): 485-490.
- [40] 罗泳茵, 单晓倩, 宋京京, 等. 基于神经元细胞周期重启探讨针灸防治阿尔茨海默病的机制[J]. *针刺研究*, 2024, 49 (11): 1205-1212.
- Luo Y Y, Shan X Q, Song J J, et al. Research progress of mechanism of acupuncture and moxibustion on prevention and treatment of Alzheimer's disease based on the neuronal cell cycle re-entry (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2024, 49(11): 1205-1212.
- [41] Wong G C, Chow K H. DNA damage response-associated cell cycle re-entry and neuronal senescence in brain aging and Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimer's Dis*, 2023, 94(s1): S429-S451.
- [42] 罗泳茵. 基于细胞周期调节探讨针刺改善阿尔茨海默病海马NSCs生物学功能的作用机制[D]. 天津: 天津中医药大学, 2024.
- Luo Y Y. Exploring the mechanism of acupuncture improving the biological function of hippocampal NSCs in Alzheimer's disease based on cell cycle regulation (in Chinese) [D]. Tianjin: Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2024.
- [43] 李玉姣. 基于miRNA-124负调控Wnt信号探讨针刺改善阿尔兹海默病脑微环境调节外源性NSCs的作用机制[D]. 天津: 天津中医药大学, 2023.
- Li Y J. Exploring the mechanism of action of acupuncture to improve the brain microenvironment in Alzheimer's disease based on miRNA-124 negative regulation of Wnt signaling to regulate exogenous NSCs (in Chinese) [D]. Tianjin: Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2023.
- [44] Sharan P, Vellapandian C. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis: unveiling the potential mechanisms involved in stress-induced Alzheimer's disease and depression [J]. *Cureus*, 2024; 16(8): e67595.
- [45] Lv J P, Chen L, Zhu N P, 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.
- [46] Muntsant A, Giménez-Llort L. Crosstalk of Alzheimer's disease-phenotype, HPA axis, splenic oxidative stress and frailty in late-stages of dementia, with special concerns on the effects of social isolation: a translational neuroscience approach [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 969381.
- [47] 刘箐, 张琦, 李梦醒, 等. 逆灸疗法对阿尔茨海默病伴郁大鼠血浆 ANP、CORT 水平的影响[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2023, 29(7): 1103-1107.
- Liu Q, Zhang Q, Li M X, et al. Effect of reverse moxibustion therapy on plasma ANP and CORT levels in rats with Alzheimer's disease and depression (in Chinese)[J]. *Chinese Journal of Basic Medicine in Traditional Chinese Medicine*, 2023, 29(7): 1103-1107.
- [48] Lopez-Lee C, Torres E R S, Carling G, et al. Mechanisms of sex differences in Alzheimer's disease[J]. *Neuron*, 2024, 112(8): 1208-1221.
- [49] 秦卓. 电针三阴交对雌性痴呆模型小鼠 HPO 轴影响的实验研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- Qin Z. Experimental study on the effect of electroacupuncture at Sanyinjiao (SP6) on the hpo axis in female dementia model mice (in Chinese)[D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2016.
- [50] 王婧. 电针关元、三阴交对 AD 模型小鼠 HPO 轴及  $\beta$ -APP、A $\beta$ 1-42 表达的影响[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- Wang J. Effects of electroacupuncture at Guanyuan (CV4) and Sanyinjiao (SP6) on the HPO axis and the expression of  $\beta$ -APP and A $\beta$ 1-42 in AD model mice (in Chinese) [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2017.
- [51] 邓志玲, 苗芙蓉, 赵彩娇, 等. 灵龟八法对衰老大鼠睾酮合成与分泌的影响[J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(7): 1784-1787.
- Deng Z L, Miao F R, Zhao C J, et al. Effect of Linggui eight methods on testosterone synthesis and secretion in aging rats (in Chinese) [J]. *Lishizhen Medicine and Materia Medica Research*, 2022, 33(7): 1784-1787.
- [52] 吴萍萍. 益髓灸对 APP/PS1 双转基因小鼠海马组织及脑组织 IGF-1、GSK-3 $\beta$  蛋白表达的影响[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2019.
- Wu P P. Effect of Yisui moxibustion on the expression of IGF-1 and GSK-3 $\beta$  protein in hippocampus and brain tissue of APP/PS1 double transgenic mice (in Chinese)[D]. Nanning: Guangxi University of Chinese Medicine, 2019.
- [53] Kimura K, Subramanian A, Yin Z R, et al. Immune checkpoint TIM-3 regulates microglia and Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 2025, 641(8063): 718-731.
- [54] 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.
- [55] Wang L, Li W X, Wu W H, et al. Effects of electroacupuncture on microglia phenotype and epigenetic modulation of C/EBP $\beta$  in SAMP8 mice[J]. *Brain Res*, 2025, 1849: 149339.
- [56] 陶一鸣, 杜艳军, 田青, 等. 电针对阿尔茨海默病大鼠齿状回星形胶质细胞和白细胞介素-10 表达及其共定位的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(4): 874-878.
- Tao Y M, Du Y J, Tian Q, et al. Effects of electroacupuncture on the expression and co-localization of hipp-ocampal dentate astrocytes and IL-10 in AD rats (in Chinese)[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2019, 39(4): 874-878.
- [57] Ziar R, Tesar P J, Clayton B L L. Astrocyte and oligodendrocyte pathology in Alzheimer's disease [J]. *Neurotherapeutics*, 2025, 22(3): e00540.
- [58] Lu Y W, Wang Y J, Wang Z, et al. Ginsenoside Rg2 alleviates astrocyte inflammation and ameliorates the permeability of the Alzheimer's disease related blood-brain barrier[J]. *Phytomedicine*, 2024, 135: 156063.
- [59] Fixemer S, Miranda de la Maza M, Hammer G P, et al. Microglia aggregates define distinct immune and neurodegenerative niches in Alzheimer's disease hippocampus [J]. *Acta Neuropathol*, 2025, 149(1): 19.
- [60] McDowall S, Bagda V, Hodgetts S, et al. Controversies and insights into PTBP1-related astrocyte-neuron transdifferentiation: neuronal regeneration strategies for Parkinson's and Alzheimer's disease [J]. *Transl Neurodegener*, 2024, 13(1): 59.
- [61] Miao J F, Liu X M, Lan J. 40 Hz Electroacupuncture relieves the memory dysfunction of 5xFAD mice by regulating neuronal electrical activity [J]. *Brain Res*, 2023, 1821: 148576.
- [62] 张松江, 高剑峰, 赵献敏, 等. 电针对阿尔茨海默病小鼠海马内源性神经干细胞增殖分化和 Jagged1/Notch1 通路的影响[J]. *针刺研究*, 2023, 48(9): 890-897.
- Zhang S J, Gao J F, Zhao X M, et al. Effect of electroacupuncture on proliferation and differentiation of endogenous neural stem cells and Jagged1/Notch1 pathway in hippocampus of APP/PS1 model mice (in Chinese) [J]. *Acupunct Res*, 2023, 48(9): 890-897.
- [63] Sun P Y, Liu J, Hu J N, et al. Rejuvenation of peripheral immune cells attenuates Alzheimer's disease-like pathologies and behavioral deficits in a mouse model[J]. *Sci Adv*, 2024, 10(22): ead11123.
- [64] Bettcher B M, Tansey M G, Dorothée G, et al. Peripheral and central immune system crosstalk in Alzheimer disease: a research prospectus [J]. *Nat Rev Neurol*, 2021, 17(11): 689-701.
- [65] 吴长乐, 李昂, 王梦静, 等. 针刺调控淋巴细胞介导的免疫炎症改善 SAMP8 小鼠学习记忆能力的机制研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2024, 51(11): 194-197, F0003.
- Wu C L, Li A, Wang M J, et al. Mechanism of acupuncture regulating lymphocyte-mediated immune inflammation to improve learning and memory capacities in SAMP8 mice (in

- Chinese) [J]. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine, 2024, 51(11): 194-197, F0003.
- [66] 张晓明, 王运良, 陈月娥, 等. 电针对阿尔茨海默病血清中 IL-1 $\beta$ IFN- $\gamma$ S100B 水平的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2019, 22(20): 2223-2228.
- Zhang X M, Wang Y L, Chen Y E, et al. Effect of electroacupuncture on serum IL-1 beta, IFN-gamma and S100B in patients with Alzheimer's disease (in Chinese)[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2019, 22(20): 2223-2228.
- [67] 廖冬梅, 庞芳, 周敏, 等. 基于 TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 通路探讨电针对阿尔茨海默病小鼠认知障碍的影响[J]. 针刺研究, 2022, 47(7): 565-572.
- Liao D M, Pang F, Zhou M, et al. Effect of electroacupuncture on cognitive impairment in APP/PS1 mice based on TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 pathway (in Chinese) [J]. Acupunct Res, 2022, 47(7): 565-572.
- [68] He C, Huang Z S, Yu C C, et al. Preventive electroacupuncture ameliorates D-galactose-induced Alzheimer's disease-like inflammation and memory deficits, probably via modulating the microbiota-gut-brain axis[J]. Iran J Basic Med Sci, 2021, 24(3): 341-348.
- [69] Ni H J, Liao Y F, Zhang Y F, et al. Levistilide A ameliorates neuroinflammation *via* inhibiting JAK2/STAT3 signaling for neuroprotection and cognitive improvement in scopolamine-induced Alzheimer's disease mouse model [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 124: 110783.
- [70] Abubakar M B, Sanusi K O, Ugusman A, et al. Alzheimer's disease: an update and insights into pathophysiology[J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14: 742408.
- [71] Wen X Y, Hu J Y. Targeting STAT3 signaling pathway in the treatment of Alzheimer's disease with compounds from natural products [J]. Int Immunopharmacol, 2024, 141: 112936.
- [72] 李真, 李梦醒, 覃云鹏, 等. 电针通过调控小胶质细胞改善阿尔茨海默病大鼠认知功能障碍的机制研究[J]. 针刺研究, 2023, 48(11): 1069-1078.
- Li Z, Li M X, Qin Y P, et al. Electroacupuncture improves cognitive dysfunction in rats with Alzheimer's disease by regulating microglial cells (in Chinese) [J]. Acupunct Res, 2023, 48(11): 1069-1078.
- [73] Kumar M, Bansal N. Implications of phosphoinositide 3-kinase-Akt (PI3K-Akt) pathway in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. Mol Neurobiol, 2022, 59(1): 354-385.
- [74] Kumari S, Dhapola R, Reddy D H. Apoptosis in Alzheimer's disease: insight into the signaling pathways and therapeutic avenues[J]. Apoptosis, 2023, 28(7/8): 943-957.
- [75] Wang Y, Zheng A N, Yang H, et al. Olfactory three-needle electroacupuncture improved synaptic plasticity and gut microbiota of SAMP8 mice by stimulating olfactory nerve[J]. Chin J Integr Med, 2024, 30(8): 729-741.
- [76] 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.
- [77] Giridharan V V, Barichello De Quevedo C E, Petronilho F. Microbiota-gut-brain axis in the Alzheimer's disease pathology - an overview[J]. Neurosci Res, 2022, 181: 17-21.
- [78] Bano N, Khan S, Ahamad S, et al. Microglia and gut microbiota: a double-edged sword in Alzheimer's disease[J]. Ageing Res Rev, 2024, 101: 102515.
- [79] Mukherjee U, Reddy P H. Gut-brain relationship in dementia and Alzheimer's disease: Impact on stress and immunity[J]. Ageing Res Rev, 2025, 111: 102843.

收稿日期:2025-10-23 修回日期:2025-11-09