

引用:金虹,李欣羽,张东旭,赵欣华,钟高童丽,张森.头穴针刺对阿尔茨海默病相关信号通路调控的研究进展[J].中医药导报,2025,31(2):120-123.

头穴针刺对阿尔茨海默病相关信号通路调控的研究进展*

金 虹¹,李欣羽¹,张东旭¹,赵欣华¹,钟高童丽¹,张 森²

(1.黑龙江中医药大学,黑龙江 哈尔滨 150006;

2.黑龙江中医药大学附属第二医院,黑龙江 哈尔滨 150001)

[摘要] 阿尔茨海默病(AD)是一种以认知功能逐渐退化为特征的神经退行性疾病,既往研究发现,针灸对AD存在治疗作用。探讨了针刺印堂穴、百会穴、四神聪及风池穴等腧穴对AD模型实验动物的治疗作用,以及针灸对PI3K/Akt、GSK-3β、mTOR、SIRT1和p38 MAPK等相关通路的影响,为针灸治疗AD提供新的研究视角和理论基础,有助于推动传统中医治疗手段在现代医学中的应用和发展。

[关键词] 阿尔茨海默病;头穴;针刺;信号通路;综述

[中图分类号] R246.6 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2025)02-0120-04

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.02.022

Research Progress on the Regulation of Scalp Acupuncture on Alzheimer's Disease-Related Signaling Pathways

JIN Hong¹, LI Xinyu¹, ZHANG Dongxu¹, ZHAO Xinhua¹, ZHONG Gaotongli¹, ZHANG Miao²

(1.Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang 150006, China; 2.The Second Hospital

Affiliated to Heilongjiang University of Chinese Medicine, Haibin Heilongjiang 150001, China)

[Abstract] Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder characterized by the gradual decline in cognitive functions. Previous studies have shown that acupuncture may have therapeutic effects on AD. Therefore, this paper explored the treatment of Alzheimer's disease in animal models using acupuncture at points such as Yintang (EX-HN3), Baihui (GV20), Sishencong (EX-HN1), and Fengchi (GB20). Additionally, the study investigated the influence of acupuncture on pathways related to PI3K/AKT, GSK-3β, mTOR, SIRT1, and p38 MAPK, aiming to provide new research perspectives and theoretical foundations for acupuncture in the treatment of AD. This may contribute to advancing the application and development of traditional Chinese medicine therapies in modern medicine.

[Keywords] Alzheimer's disease; scalp point; acupuncture; signaling pathway; research progress

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种渐进性的神经退行性疾病,最常见于老年人群中,其特征为记忆力衰退、认知功能减退和行为能力改变^[1-2]。AD的病理学特点主要表现为脑内神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)、淀粉样斑块的沉积及神经元丧失^[3]。这些病理变化与多条信号通路的紊乱密切关联,其中最为显著的包括淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)加工^[4]、tau蛋白磷酸化、炎症反应的激活^[5-6]、氧化应激及神经递质失衡等^[7]。在AD发病

的早期,淀粉样β(amyloid-β, Aβ)肽的异常清除与沉积触发了一系列神经炎症反应和氧化压力,这两者的共同作用进一步导致了神经系统的损伤^[8]。随着病程进展,tau蛋白异常磷酸化形成NFTs,影响微管的稳定性和轴突运输,从而加剧了神经元的功能丧失。同时,胆碱能神经元退行性变化导致认知功能持续下降^[9]。当前的研究正在探索新的干预手段,包括疫苗、多肽类药物、干细胞疗法和生活方式的调整等,旨在早期识别和阻断AD发病机制中的关键环节^[10]。此外,针灸等替代

*基金项目:黑龙江省科学技术厅项目(LH2023H066)

通信作者:张森,女,主任医师,研究方向为神经功能障碍的针灸治疗与评价研究

疗法的调控潜力也在被逐渐发掘^[1]。

针灸作为一种传统的中医治疗方法,近年来在AD治疗领域引起了广泛关注^[12-13]。随着研究深入,人们发现针灸不仅能改善AD患者的临床症状,还可能通过调控多条与AD发病机制密切相关的信号通路产生疗效^[14-16]。如针灸可以通过激活磷脂酰肌醇3激酶/丝裂原活化蛋白激酶(PI3K/Akt)通路,以及调节糖原合酶3β(GSK-3β)的活性来改善AD患者的神经功能,也能改善突触功能,抑制炎症反应等。尽管目前针灸治疗AD已经在临幊上取得了一定成效,然而,其治疗的作用机制尚不明确。

因此,笔者对近年来关于针灸治疗AD作用机制的相关文献进行整理,为进一步研究其治疗的作用机制提供一定的理论参考。

1 针刺穴位对AD模型大鼠的治疗作用

1.1 针刺印堂穴 WANG Y等^[17]探索了针刺印堂穴等治疗在改善AD模型大鼠病情方面的潜在效果,特别是针对与认知障碍密切相关的两个重要因素:突触功能障碍和神经元损伤^[18]。通过研究发现,AD模型动物在接受针灸治疗后,认知功能显著提升,也表明了其在空间学习和记忆能力方面的潜在改善。进一步研究发现,针刺印堂穴等能够抑制神经细胞凋亡和神经炎症过程,且增强了PI3K/Akt信号通路的激活水平,并通过磷酸化导致GSK-3β的失活。

1.2 针刺百会、四神聪及风池穴 WU Y Y等^[19]的研究探讨针刺百会、四神聪、风池等穴对淀粉前体蛋白/早老蛋白1(APP/PS1)双转基因AD小鼠自噬和β-淀粉样蛋白1-42(Aβ1-42)蛋白表达的影响。在对模型小鼠进行2周的针灸治疗后,通过实验观察小鼠海马组织的形态及额叶皮质和海马组织中mTOR、p-mTOR、p70S6K及p-p70S6K蛋白的表达。结果发现,与对照组相比,经过针刺百会穴、四神聪穴等治疗后的模型小鼠神经元数量增多,细胞坏死减少,自噬泡和溶酶体增多,且Aβ1-42、mTOR、p-mTOR、p70S6K和p-p70S6K蛋白的表达水平下降^[20]。

印堂穴有安神、清脑的作用,通过针刺可以调节神经系统的功能,可能有助于缓解焦虑和失眠,改善患者的精神状态。针刺百会穴能够升提清阳、疏通经络,帮助提高患者的注意力和记忆力。此外,百会穴还具有安神定志的作用,有助于缓解AD患者的精神症状。四神聪穴是百会穴的辅助穴位,能够增强百会穴的功效,特别是在改善记忆力和认知功能方面。四神聪穴也有开窍醒脑的作用,适用于治疗健忘、头痛等症状。风池穴主要用于祛风散寒、清脑醒神,针刺此穴可以促进脑部的血液循环,改善头部供氧,帮助缓解头痛、头晕等症状,并对改善患者的情绪和认知功能有一定帮助。总之,针刺穴位对AD患者的治疗存在积极作用。

2 针灸对AD相关信号通路的调控作用

2.1 PI3K/Akt信号通路在AD病理过程中的作用 PI3K/Akt信号通路在许多细胞功能中扮演着重要角色,包括细胞生存、增殖、生长和代谢^[21],尤其是在AD的病理过程中,因为它涉及到神经保护、突触可塑性,以及与AD相关的炎症反应和细胞死亡^[22-23]。PI3K活化后会产生一系列的磷酸化反应,导致Akt的

激活。激活的Akt能够促进细胞存活,抑制细胞凋亡,并且通过多种方式调节细胞内的代谢途径^[23-24]。突触功能的损害是AD的重要特征,与认知能力下降有关。PI3K/Akt通路能够促进突触前和突触后蛋白的合成,改善突触可塑性,从而保护或改善认知功能^[25]。同时,PI3K/Akt通路在抵抗由Aβ诱导的细胞毒性中扮演角色,并且与Aβ的产生与清除过程相关联。GSK-3β是tau蛋白的主要磷酸化激酶之一,而GSK-3β的活动受到Akt的抑制。因此,Akt的激活可以抑制GSK-3β,降低tau蛋白的异常磷酸化,减缓AD进展^[23,26]。

2.2 mTOR信号通路对AD病理过程的影响 mTOR信号通路在蛋白质合成中起核心作用,与神经元突触可塑性和记忆形成密切相关。在AD中,突触功能的损害和认知功能的下降与此信号通路的异常有关,由于mTOR信号通路活性增强,导致自噬抑制,这会影响到细胞对Aβ斑块和tau蛋白纤维的清除,从而促进AD的发展。同时,mTOR信号通路可能通过调控γ-分泌酶的活性影响Aβ的产生,并且在AD患者的大脑中,mTOR信号通路的异常激活可能导致神经元过度活化和死亡^[27]。

2.3 针灸对p38/MAPK信号通路的调节及其在AD治疗中的作用 AD的病理特征是细胞外斑块和细胞内NFTs的积累,它们分别由Aβ聚集体和神经元微管相关蛋白Tau的纤维组成^[28]。在AD大脑中,Aβ升高被推测能够诱发小胶质细胞的激活,以及由p38/MAPK途径诱导的促炎性细胞因子的释放,这可能与包括神经元损伤、创伤、缺血和与大脑衰老相关的氧化剂积累等疾病共同促成AD的发病^[29]。由于Tau蛋白中超过一半的磷酸化位点是丝氨酸和苏氨酸残基,因此MAPK家族成员,特别是p38α,可能在Tau蛋白的磷酸化中起重要作用^[30]。而异常激活的JNK和p38/MAPKs与某些神经退行性疾病中含有丝状Tau的细胞相关联,这些激酶可能有助于Tau过度磷酸化。此外,p38/MAPK激活剂MKK6在神经退行性疾病中是活跃的,表明其可能对这些疾病中Tau的过度磷酸化有贡献^[13]。以上证据表明,p38/MAPKs可能在AD中可能发挥重要的病理作用,并可能成为AD治疗的重要靶点^[29]。目前已有研究表明,针灸可以通过p38/MAPK信号通路发挥治疗AD的作用^[31-32]。例如,针刺百会穴可以抑制Aβ的生成^[16]。使用低频电针针刺太溪与足三里穴可显著下调海马和额叶中的p-p38/MAPK和白介素-1β(IL-1β)mRNA表达^[18,33]。针刺百会、四神聪、风池等穴可能通过抑制p38/MAPK信号通路,产生抗凋亡和抗炎作用,减少大脑中的Aβ沉积,改善AD患者的学习和记忆^[34-36]。

针刺百会、四神聪等穴不仅能够调控PI3K/Akt、mTOR、p38/MAPK等信号通路,还可以通过调节神经炎症反应、减轻氧化应激、增强神经元存活来对AD产生积极的影响。在PI3K/Akt信号通路的调节下,神经元存活得到改善,减少了细胞凋亡。同时,mTOR信号通路的调控则有助于抑制自噬失调及神经变性。通过针刺相关穴位,p38/MAPK信号通路能够缓解炎症反应,减轻病理性损伤。针灸疗法综合多条信号通路的调节,展现出对AD的多层次治疗潜力,能够改善患者的认知功能并减缓疾病进程。

3 针灸调控SIRT5表达在AD治疗中的潜在机制

SIRT5是一种位于线粒体中的NAD⁺依赖性去乙酰化酶,

是Sirtuin家族成员之一,与协调细胞内应激反应、能量代谢平衡和维持线粒体的功能与稳定性有关。在AD研究中,SIRT5被发现可通过调节自噬途径来对抗AD的发展。SIRT5通过其去乙酰化酶活性影响多种线粒体和非线粒体蛋白。这种修饰可改变蛋白质的活性、相互作用或稳定性,对能量代谢和抗氧化应激能力产生影响,蛋白质的去乙酰化可能有助于改善线粒体功能和能量代谢,从而支持神经元的生存。在AD病理中,累积的A_β和异常的Tau蛋白可以通过自噬被清除。SIRT5可能通过去乙酰化自噬相关蛋白,如Atg5、Atg7或LC3,来激活自噬,增强细胞清除废物蛋白的能力。SIRT5还参与抗氧化应激反应,可能通过去乙酰化某些抗氧化酶如超氧化物歧化酶(SOD)来增强其活性,减少活性氧(ROS)的产生。降低氧化应激可以防止氧化损伤并减少A_β的产生,这对AD的神经保护作用至关重要。尽管至今并没有关于针灸对SIRT5表达水平影响的研究,然而,ZUO C Y等^[37]发现针灸能够升高炎性疼痛小鼠模型SIRT5的蛋白表达水平,因此,这一改变可能是针灸治疗AD潜在的作用机制^[38-39]。

针灸通过促进SIRT5的表达,可以改善线粒体功能,减少神经元的损伤,从而延缓神经退行性过程^[40]。此外,SIRT5的上调还能增强神经元的抗氧化能力,降低AD患者体内的氧化应激水平。针灸疗法综合了SIRT5的调控和其他信号通路的调节,具有减轻病理性变化、改善认知功能和缓解疾病进展的潜力,为AD的治疗提供了新的可能性。

4 总结及展望

AD是一种无法逆转的神经退行性疾病,其复杂的病理生理机制导致了目前缺乏根治性治疗方法。尽管传统药物治疗在缓解症状方面取得了一定成效,但其副作用和有限的疗效提示我们需要探索新的治疗策略^[41]。

针灸作为一种传统中医疗法,已被广泛用于多种疾病的治疗,主要包括慢性疼痛、神经退行性疾病、呼吸系统疾病、妇科疾病及心理疾病等等,均取得较好的疗效。在AD领域,针灸的治疗效果已在多个动物模型和初步的临床研究中得到证实^[42]。从分子层面来看,针灸作用于百会穴、四神聪穴、印堂穴、风池穴等可能通过调节PI3K/Akt、mTOR、SIRT5和p38 MAPK等信号通路来发挥作用。这些机制的潜在相互作用为针灸治疗AD提供了一个多靶点的治疗策略^[43]。

尽管现有研究为针灸治疗AD提供了一定的科学依据,但存在一些局限性。首先,大多数研究是在动物模型上进行的,这些模型可能无法完全复制人类AD的复杂性。其次,临床研究数量有限,样本量小,缺乏长期的随访数据。此外,针灸的标准化操作、穴位选择和治疗频率等方面仍然缺乏统一的指导原则。未来研究需要通过大规模、多中心、随机对照临床试验来验证针刺百会穴、四神聪穴、印堂穴、风池穴等在AD治疗中的疗效和安全性。同时,研究应该关注针灸对AD患者生活质量的影响,并探讨其与传统药物治疗的协同效应。此外,深入研究针灸对AD相关信号通路的具体调节作用,将有助于揭示其治疗机制,为临床应用提供更强的科学基础。

总之,针刺百会穴、四神聪穴、印堂穴、风池穴等作为一种可能的AD治疗手段,展现出了一定的潜力,但其在实际临

床应用中仍然面临诸多挑战。通过综合现有研究和未来的科学探索,可以更好地理解针灸在AD治疗中的作用,并最终为患者提供更有效的治疗选择。

参考文献

- [1] TWAROWSKI B, HERBET M. Inflammatory processes in Alzheimer's disease-pathomechanism, diagnosis and treatment: A review[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(7):68-73.
- [2] 金虹,梁吉,李欣羽,等.针灸防治阿尔茨海默病的研究进展[J].中医药导报,2024,30(8):95-97,112.
- [3] 李想,梁文野,蒋在军.阿尔茨海默病治疗的研究进展[J].中国研究型医院,2024,11(4):72-76.
- [4] 林璐,马辛,王刚,等.中国阿尔茨海默病早期预防指南(2024)[J].阿尔茨海默病及相关病杂志,2024,7(3):168-175.
- [5] WANG M, LIU W, GE J, et al. The immunomodulatory mechanisms for acupuncture practice[J]. Front Immunol, 2023, 14(114):7718.
- [6] SHIM K H, KANG M J, YOUN Y C, et al. Alpha-synuclein: A pathological factor with Abeta and tau and biomarker in Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Res Ther, 2022, 14(1):201.
- [7] 单江晖,储超扬,陈是燦,等.不同干预手段改善神经炎症在治疗阿尔茨海默病中的效果分析[J].生物化学与生物物理进展,2024,51(1),1-25.
- [8] LIU G, YANG C, WANG X, et al. Oxygen metabolism abnormality and Alzheimer's disease: An update[J]. Redox Biol, 2023, 68(102):955.
- [9] WANG Z B, TAN L, WANG H F, et al. Differences between ante mortem Alzheimer's disease biomarkers in predicting neuropathology at autopsy[J]. Alzheimers Dement, 2023, 19(8):3613-3624.
- [10] FILLIT H M, NISENBAUM L K, BURSTEIN A H. Commentary: Future of Alzheimer's Disease Treatment: Combination Therapy and Precision Medicine[J]. J Prev Alzheimers Dis, 2023, 10(4):743-745.
- [11] 方长琳,刘奇,赵颖倩,等.针灸在治疗阿尔茨海默病中的价值[J].辽宁中医杂志,2024,51(4):1-9.
- [12] YIN W, CHEN Y, XU A, et al. Acupuncture may be a potential complementary therapy for Alzheimer's disease: A network meta-analysis[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022(69):70751.
- [13] 陈振兴,王鹤淞,张沥丹,等.针灸治疗阿尔茨海默病机制的研究进展[J].国际老年医学杂志,2022,43(6):738-741.
- [14] DU K, YANG S, WANG J, et al. Acupuncture interventions for Alzheimer's disease and vascular cognitive disorders: A review of mechanisms[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022:80282.
- [15] 廖小香,唐震宇,胡穗发.电针辅助治疗阿尔茨海默病的

- 研究现状与思考[J].现代诊断与治疗,2022,33(16):2394-2397.
- [16] 刘辉,李佩芳.针灸治疗阿尔茨海默病研究进展[J].实用中医药杂志,2023,39(4):843-846.
- [17] WANG Y, ZHENG A N, YANG H, et al. "Olfactory three-needle" acupuncture enhances synaptic function in A β (1-42)-induced Alzheimer's disease via activating PI3K/AKT/GSK-3 β signaling pathway[J]. J Integr Neurosci, 2021, 20(1):55-65.
- [18] 赵耀,梅书雅,雷露,等.针灸改善阿尔茨海默病突触可塑性机制研究进展[J].针灸临床杂志,2024,40(4):100-104.
- [19] WU Y Y, SONG X G, ZHU C F, et al. Effect of moxibustion on autophagy in mice with Alzheimer's disease based on mTOR/p70S6K signaling pathway [J]. Zhongguo Zhen Jiu, 2022, 42(9):1011-1016.
- [20] 王玉情,毛强健,罗郭峰,等.针灸治疗阿尔茨海默病随机对照试验的腧穴谱研究[J].中医药临床杂志,2023,35(3):509-513.
- [21] LONG H Z, CHENG Y, ZHOU Z W, et al. PI3K/AKT signal pathway: A target of natural products in the prevention and treatment of Alzheimer's disease and Parkinson's disease[J]. Front Pharmacol, 2021, 12(64):8636.
- [22] RAZANI E, POURBAGHERI-SIGAROODI A, SAFAR OGHLI-AZAR A, et al. The PI3K/Akt signaling axis in Alzheimer's disease: A valuable target to stimulate or suppress? [J]. Cell Stress Chaperones, 2021, 26(6):871-887.
- [23] 彭俊,张杰.中医药通过PI3K/Akt信号通路防治阿尔茨海默病的研究进展[J].中医药导报,2022,28(9):105-109.
- [24] 杨少敏,黄俊燕,李金全,等.基于数据挖掘的阿尔茨海默病病因机理研究[J].贵州中医药大学学报,2024,46(4):52-57.
- [25] 朱少炳,史哲宇,张思琪,等.基于PI3K/AKT研究针灸对阿尔茨海默病影响机制的进展[J].辽宁中医药大学学报,2023,25(12):85-89.
- [26] 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.
- [27] DAVOOODY S, ASGARI TAEI A, KHODABAKHSH P, et al. mTOR signaling and Alzheimer's disease: What we know and where we are? [J]. CNS Neurosci Ther, 2023(1):764-772.
- [28] 秦文静,古安城,温格思.以 β -淀粉样蛋白为靶点的抗阿尔茨海默病药物的研究现状[J].现代医药卫生,2024,40(12):2099-2103,108.
- [29] 王亚楠,任凌,韩伟,等.阿尔茨海默病病理生理机制及诊断研究进展[J/OL].解放军医学杂志,1-13.[2024-09-26].
<http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1056.R.20240912.1607.002.html>.
- [30] 薛利敏,李万里,王焕焕,等.阿尔茨海默病患者血清A β 1-42、NLRP3、P-Tau181水平与认知功能的关系[J].国际精神病学杂志,2024,51(4):1178-1181.
- [31] WEI T H, HSIEH C L. Effect of acupuncture on the p38 signaling pathway in several nervous system diseases: A systematic review[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(13):55-59.
- [32] 邓嘉颖,杨艳芳,张美娟,等.基于数据挖掘的针刺治疗阿尔茨海默病选穴规律[J].中国中医药图书情报杂志,2024,48(5):58-63.
- [33] OH J E, KIM S N. Anti-inflammatory effects of acupuncture at ST36 point: A literature review in animal studies[J]. Front Immunol, 2021, 12(81):3748.
- [34] 任博,郭婷,王渊,等.近6年针灸治疗阿尔茨海默病临床研究述评与展望[J].现代中医药,2021,41(2):1-6.
- [35] 杨波,亓新庆,徐晓红.基于数据挖掘探究针灸治疗阿尔茨海默病选穴规律[J].中医临床研究,2023,15(1):139-145.
- [36] 朱少炳,史哲宇,张思琪,等.基于自噬研探针灸在阿尔茨海默病中作用进展[J].辽宁中医杂志,2024,51(8):217-220.
- [37] ZUO C Y, GOU C Y, ZHANG C S, et al. Role of SIRT5 in the analgesic effectiveness of moxibustion at ST36 in mice with inflammatory pain[J]. Heliyon, 2023, 9(7):e17765.
- [38] WU S, WEI Y, LI J, et al. SIRT5 represses neurotrophic pathways and abeta production in Alzheimer's disease by targeting autophagy[J]. ACS Chem Neurosci, 2021, 12(23):4428-37.
- [39] 魏玉婷,朱田田,贾静,等.针灸干预阿尔茨海默病作用机制的研究进展[J].针刺研究,2022,47(4):362-368.
- [40] JIANG Y H, HE J K, LI R, et al. Mechanisms of acupuncture in improving Alzheimer's disease caused by mitochondrial damage[J]. Chin J Integr Med, 2022, 28(3): 272-280.
- [41] 武文鹏,王若愚,宋晶,等.针灸治疗阿尔茨海默病临床研究进展[J].中医药信息,2021,38(10):82-85.
- [42] 张森,张思琪,马帅,等.针灸对阿尔茨海默病及小胶质细胞的作用研究[J].针灸临床杂志,2021,37(11):98-101.
- [43] 张敏,薛冰,刘子娇,等.针灸治疗阿尔茨海默症的系统评价再评价[J].世界科学技术-中医药现代化,2022,24(1):113-121.

(收稿日期:2024-08-06 编辑:李海洋)