

引用:於赵勰,沈峰,汪瑶,李亚楠,孙国杰,王彦春.基于“肾虚毒损”理论及神经炎症探讨针灸治疗阿尔茨海默病[J].中医药导报,2025,31(7):138-143.

基于“肾虚毒损”理论及神经炎症探讨 针灸治疗阿尔茨海默病*

於赵勰^{1,2},沈 峰^{1,2},汪 瑶^{2,3},李亚楠^{1,2},孙国杰¹,王彦春^{2,4}

(1.湖北中医药大学针灸骨伤学院,湖北 武汉 430065;

2.湖北时珍实验室,湖北 武汉 430061;

3.湖北中医药大学体育健康学院,湖北 武汉 430065;

4.湖北中医药大学中医院,湖北 武汉 430065)

[摘要] 阿尔茨海默病(AD)发病率呈逐年上升态势,给社会和家庭带来了沉重负担。基于“肾虚毒损”理论,本文认为AD的核心病机为以肾精亏虚为本,痰饮瘀血胶结成毒为标,两者相互作用,共同推动AD的发生与发展。神经炎症是AD重要的病理机制,主要表现为Aβ蛋白沉积、Tau蛋白异常磷酸化以及神经胶质细胞的异常激活,从而促发慢性炎症反应,加重神经损伤。结合“肾虚毒损”理论与现代AD病理机制,本文深入探讨针灸在干预AD中的潜在作用机制,提出以百会、太溪、肾俞、足三里为主穴,发挥“益肾调督、和畅气血、开窍醒神”的协同作用,调控神经炎症反应,明显减少炎症因子释放,改善认知功能,旨在为针灸防治AD提供更为全面的科学依据。

[关键词] 阿尔茨海默病;神经炎症;肾虚毒损;针灸

[中图分类号] R246.6 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2025)07-0138-06

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.07.024

Discussion on the Acupuncture Treatment for Alzheimer's Disease Based on the Theory of "Kidney Deficiency and Toxin Damage" and Neuroinflammation

YU Zhaoxie^{1,2}, SHEN Feng^{1,2}, WANG Yao^{2,3}, LI Yanan^{1,2}, SUN Guojie¹, WANG Yanchun^{2,4}

(1.College of Acupuncture-Moxibustion and Orthopaedics, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei 430065, China; 2.Hubei Shizhen Laboratory, Wuhan Hubei 430061, China; 3.College of Physical Education and Health, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei 430065, China; 4.College of Chinese Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei 430065, China)

[Abstract] The incidence of Alzheimer's disease (AD) is rising annually, placing a heavy burden on both society and families. Based on the theory of "kidney deficiency and toxic damage," this paper posits that the core pathogenesis of AD lies in kidney essence deficiency as the root cause, and the accumulation of phlegm, fluid, and blood stasis forming toxins as the manifestation. These two factors interact and drive the onset and progression of AD. Neuroinflammation is a key pathological mechanism of AD, characterized by A β protein deposition, Tau protein hyperphosphorylation, and abnormal activation of glial cells, which trigger chronic inflammatory responses and exacerbate neuronal damage. Integrating the theory of "kidney deficiency and toxic damage" with modern AD pathological mechanisms, this paper explores the potential mechanism of acupuncture in AD intervention. It proposes the use of Baihui (DU20), Taixi (KI3), Shenshu (BL23), and Zusanli (ST36) as primary acupoints to exert a synergistic effect of "nourishing the kidney, regulating the Du meridian, harmonizing Qi and blood, and opening the orifices to awaken the mind." By regulating neuroinflammatory responses and significantly reducing the release of inflammatory factors, this approach aims to improve cognitive function,

*基金项目:湖北省自然科学基金中医药联合资助重点项目(2023AFD113);湖北省中医药管理局科研项目(ZY2023F138);2023年武汉市知识创新专项(2023020201020794);湖北省中医药重点学科(针灸学)创新项目(XK202405)

通信作者:王彦春,男,教授,研究方向为针刺防治脑病及神经系统疾病

providing a more comprehensive scientific basis for the prevention and treatment of AD with acupuncture.

[Keywords] Alzheimer's disease; neuroinflammation; kidney deficiency and toxic damage; acupuncture

阿尔茨海默病(alzheimer's disease,AD)是一种隐匿起病、渐进发展的慢性神经退行性疾病,主要临床表现为记忆丧失、语言障碍以及认知能力逐步下降,给家庭和社会造成了沉重负担^[1]。AD的病理机制主要包括A β 蛋白(A β)沉积、Tau蛋白异常磷酸化、神经元丢失,以及由神经胶质细胞激活引发的神经炎症。这些因素共同引发神经元功能障碍,进而导致认知能力逐渐衰退^[2]。神经炎症本质上是机体针对病理刺激或组织损伤所产生的免疫反应,其初衷是保护中枢神经系统并促进组织修复^[3]。相关研究显示,神经炎症主要通过激活小胶质细胞和星形胶质细胞,释放诸如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-1(IL-1)等炎症因子^[4]。这些炎症因子会促进A β 聚集,损伤组织及血脑屏障,进而加剧AD病程^[5]。此外,神经炎症还会借助氧化应激参与神经退行性变,致使神经元钙稳态失调以及钙调节能力降低^[6-7]。因此,调控神经炎症成为遏制AD进展的关键治疗策略之一^[8]。

AD的核心病机为肾气亏虚,会引发机体代谢逐步失调,进而导致痰浊、瘀血相互胶结且难以消散,最终化毒损伤脑络^[9]。AD的神经炎症很可能是“肾虚毒损”的外在体现,肾气亏虚会削弱免疫细胞的急性反应能力,而痰瘀胶结化毒则是机体受损严重以及免疫反应持续的直接原因。所以,从“肾虚毒损”理论探究AD神经炎症的病理机制意义重大。同时,针灸在AD防治方面已展现出显著疗效^[10]。基于此,本文从“肾虚毒损”理论着手,深入探讨神经炎症在AD发生发展过程中的作用机制,以及“肾虚毒损”与神经炎症在AD病理机制中的关联,并总结针灸通过调控神经炎症干预AD的治疗方法,以期为临床针灸治疗AD提供全新的理论依据与实践思路。

1 AD的肾虚毒损理论

1.1 肾虚毒损的理论内涵 肾为“水火之宅”,其内涵元阴元阳,乃构成人体阴阳之根本。《景岳全书·命门余义》言:“五脏之阴气,非此不能滋;五脏之阳气,非此不能发。”表明肾中阴阳的充足是维持五脏六腑正常生理功能的重要根本。肾藏精,精生髓,髓充养于脑,脑为元神之府,神有所主则耳聪目明、思维敏捷^[11]。若肾脏虚衰则肾精不足,五脏六腑无以充养则气血、津液运行和输布紊乱,人体气血失调、阴阳失和,继而脑失所养,出现智力减退、记忆力下降等症状。

《金匮要略心典·百合狐惑阴阳毒病证治》云:“毒者,邪气蕴蓄不解之谓。”此处“毒”指邪气长期郁积形成的病理产物。结合传统发病理论与现代研究,王永炎院士认为,“毒”源于脏腑功能失调及气血运行不畅,导致体内病理产物过度蓄积,其提出的“毒损脑络”假说解释了中风的病机,并在痴呆等脑部疾病中得到广泛认可^[12]。苏芮等^[13]指出AD的 β -淀粉样蛋白属内生浊毒,损伤脑髓是其核心机制之一。肾虚为毒邪形成的基础,肾精亏虚致脏腑功能失调,促使毒邪蓄积,进一步损伤脏腑并影响全身经络,最终引发脑络病变和复杂的病理过程。

1.2 肾虚毒损理论下的AD病机 AD病位虽在脑,然其根本在于肾。《素问·刺禁论篇》言“肾主藏精”,突出肾精的盈亏对脑髓充养起着决定性作用。《类证治裁·健忘论治》载“脑为元神之府,精髓之海”,表明脑为髓海,由肾中真阴真阳所化生,肾精充盈才能保证脑髓得养、元神充沛。肾藏志,正如《灵枢·本神》所言“意之所存谓之志”,志与意具有统驭精神的作用,志足则灵机多变、智慧聪明^[14]。又言“志伤则喜忘其前言”,说明志与记忆力的紧密联系。《医方集解·补养之剂》论:“志气衰……故迷惑善忘也。”同样佐证了两者间的这种关系^[15]。《医学入门·明堂仰伏脏腑图》载:“脑者髓之海,诸髓皆属于脑,故上至脑,下至尾骶,髓则肾主之。”肾精亏虚则髓海不足,脑髓失养,引发记忆力减退和智力下降,最终发展成痴呆^[16]。这也说明衰老与AD发病关联重大,人至老年,五脏六腑功能衰退,阴阳气血两虚,肾中精气虚衰,生髓乏源,致使髓减脑消、神机失用,最终引发痴呆^[17]。AD的主要病位因素以肾为主,肾虚是其主要病因,且肾虚髓减也是占比最高的证型^[18]。

在AD的病机中,痰瘀因素扮演着重要角色。随着年龄增长,肾精亏虚,元阳虚衰,脾失健运,导致清浊不分,痰浊积聚,阻塞清窍,神明不清,形成认知障碍。正如《严氏济生方·健忘论治》所言:“意舍不精,神宫不职,使人健忘。”痰浊日久,蒙蔽心神,如《石室秘录·呆病》载:“痰气最盛,呆气最深。”脾失健运则中焦枢转不利、气机失调,气滞则易致血瘀。《读医随笔·风厥癫痫》指出“血乱而神即失常”,瘀血阻塞脑窍则进一步加重痴呆症状^[19]。痰瘀互阻致气血失调,为AD早期病机的核心。随着病情进展,痰瘀交阻产生毒邪,进一步损伤脑络。《金匮要略心典·百合狐惑阴阳毒病证治》载“毒者,邪气蕴结不解”,说明痰瘀长期互结酿成浊毒,阻碍气血运行,损伤脑神功能。《灵枢·大惑论第八十》亦载“五脏六腑之精气,皆上注于目……上属于脑”,强调五脏精气上注于脑以维持其功能,痰湿、瘀血若积聚于经络,则化毒伤脑,导致认知障碍。正如《针灸大成·头不多灸策》所言:“然人身三百六十五络,皆归于头。”表明脑络通畅与否直接影响气血对脑部的滋养,而毒邪蓄积则会阻碍这一滋养过程,导致脑神失用、神机逆乱^[16]。

由此可见,肾虚是毒邪形成的基础,毒损是肾虚病理过程中的进一步发展。肾精亏虚导致脏腑功能失调,影响气血津液的生成和输布,痰瘀交互作用则为毒邪的生成和蓄积创造了条件。毒邪积聚日久,不仅进一步损伤脏腑,还会通过经络影响到全身,尤其是脑络,导致脑神失调,最终形成复杂的病理过程。

2 AD的神经炎症病理机制

在AD病理机制中,神经炎症已被视作极为关键的驱动因素^[1]。在AD疾病发展的早期阶段,适度的炎症反应具有积极作用,有助于清除A β 和其他损伤因子,从而保护神经元免受损害。倘若炎症状态持续时间过长,A β 沉积与神经胶质细胞的

相互作用会激活并维持慢性炎症状态,最终导致细胞死亡的发生,这也成为了加速神经退行性变的主要驱动因素^[17]。此外,据全基因组关联研究表明,神经炎症作为一种重要的遗传风险因素,目前已有超过25个基因位点被证实与AD的发病风险密切相关,这也进一步凸显了神经炎症在AD发病过程中的重要地位^[18]。

2.1 A_β、Tau蛋白与AD神经炎症 AD早期呈现出一系列典型的病理特征,主要涵盖A_β的异常聚集、Tau蛋白的过度磷酸化,以及在疾病后期神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)的形成^[19]。A_β在脑组织中形成的斑块,不仅对神经元具有直接的毒性作用,还通过激活中枢神经系统的免疫细胞,尤其是小胶质细胞和星形胶质细胞,诱发神经炎症反应^[20]。当A_β与小胶质细胞表面受体结合后,会促使这些免疫细胞释放出多种促炎因子,如TNF-α和IL-1_β等,从而启动并维持局部的神经炎症状态^[21]。与此同时,Tau蛋白的过度磷酸化破坏了其调控微管稳定性的功能,导致细胞内运输系统出现紊乱,引发神经元退化^[22]。此外,Tau蛋白还通过激活小胶质细胞,进一步加剧神经炎症反应^[23]。这种持续的神经炎症反应危害是多方面的,不仅会损害突触的可塑性和神经元的结构完整性,还会借助细胞外囊泡在神经元之间进行扩散,从而加速病理蛋白在神经网络中的传播,致使神经炎症和神经元损伤进一步恶化^[24]。值得注意的是,在AD的病理过程中,A_β和Tau蛋白并非独立发挥作用,而是通过复杂的相互作用共同推动疾病的发展。具体而言,A_β沉积能够促进Tau蛋白的过度磷酸化,加速神经纤维缠结的形成;而Tau蛋白的聚集则会进一步增强A_β的神经毒性效应,形成恶性循环^[25]。这种相互作用构成了AD神经炎症过程的核心机制,最终导致更广泛的神经元损伤和显著的认知功能衰退。

2.2 神经胶质细胞与AD神经炎症 在AD所引发的神经炎症过程中,小胶质细胞、星形胶质细胞及少突胶质细胞发挥着关键作用。小胶质细胞作为中枢神经系统的驻留免疫细胞,通常负责清除病理性物质并维持神经内环境的稳态^[26]。星形胶质细胞是中枢神经系统中数量最为庞大的胶质细胞类型,主要功能在于为神经元的代谢活动提供支持,同时维持神经结构的稳定性^[27]。然而,随着A_β在大脑内的逐渐积累,小胶质细胞的清除能力逐渐减弱,星形胶质细胞则被过度激活。两种细胞逐渐转变为促炎性表型,会释放出大量的促炎性因子,不仅加剧了局部神经炎症,还会损害神经元功能,进而破坏脑组织的稳态平衡^[28-29]。此外,这些激活的细胞还可通过细胞外囊泡,将病理信号传播至更为广泛的脑区,进一步加重神经元的损伤程度,并提高神经元死亡的风险^[24,30-31]。少突胶质细胞负责神经元轴突髓鞘的形成与维持,但在AD的病理状态下该功能受损,导致髓鞘退化,进而降低神经信号传导效率^[32]。髓鞘的丧失,不仅直接对神经网络功能产生影响,还会进一步加剧神经炎症反应,尤其是在海马区,这种情况与认知功能的显著下降密切相关^[33-34]。综上,神经胶质细胞功能的紊乱与AD中的神经炎症相互作用,推动了疾病的发展进程,并且加剧了患者的认知障碍程度。

2.3 炎症小体与AD神经炎症 NLRP3炎症小体在AD的神经

炎症进程中扮演着极为关键的角色,其具备识别细胞损伤和病原体信号^[35]。在AD的病理环境下,β淀粉样蛋白与小胶质细胞受体相结合,激活NLRP3炎症小体,促使小胶质细胞释放IL-1_β、IL-18等一系列促炎因子,加剧对神经元的损伤程度并推动AD病理的进展^[36-37]。同时,Tau蛋白的异常磷酸化进一步放大了NLRP3炎症小体的活性,加剧神经炎症的发展^[38-39]。此外,相关研究发现,外泌体可通过调控TLR4/NF-κB/NLRP3信号通路,影响NLRP3炎症小体的活化状态,进而推动炎症反应的发生^[40]。NLRP3炎症小体的持续活化不仅会加剧局部神经炎症反应,还与慢性系统性炎症密切相关,进一步推动AD的病理发展进程,形成神经炎症的恶性循环^[41]。

3 肾虚毒损与神经炎症在AD病理中的关系

3.1 肾虚毒损与神经炎症的功能关系 《金匮要略心典》认为若邪气在体内长时间积聚且无法解除,则会转化为有危害性的“毒”。这一观点与王永炎院士提出的“邪气亢盛、败坏形体而为毒”的理念高度契合^[42]。在AD的病机中,肾虚为本,肾之精气亏虚则气血运行紊乱。水湿和血液积聚,形成痰饮与血瘀,由此产生内生之毒,阻塞经络。经络不畅则水谷精微无以上荣脑窍,脑髓失养,最终导致患者的认知功能持续衰退。现代医学指出,AD的发生与年龄增长及机体生理功能下降密切相关。异常代谢导致A_β在脑内沉积,Tau蛋白出现过度磷酸化的情况,同时小胶质细胞和星形胶质细胞的过度激活释放出炎症因子。这些A_β沉积、过度磷酸化的Tau蛋白以及炎症因子,都可被视为在脑内累积的“毒”,共同触发神经炎症反应,加速神经元的死亡进程。

3.2 肾虚毒损的累积效应与神经炎症的持久性 肾虚所引发的痰湿、瘀血会在体内长期滞留,并逐渐转化为毒邪,对脑部产生持续性的损伤。现代医学研究也证实了这种慢性损伤具有持久性的特点。多项研究表明,低度全身炎症,尤其是脂多糖引发的慢性炎症反应,会诱导中枢神经系统中的小胶质细胞被激活,并通过CSF1R通路来促使小胶质细胞增殖。与急性炎症有所不同的是,低度炎症尽管在程度上相对较轻,但其反复发作的特性对AD样病理的形成有着深远影响,尤其是在老年阶段,会进一步加剧A_β沉积和神经炎症的恶化^[42]。痰瘀相互胶结,病程缠绵难愈是低度炎症的基本病理特征^[43]。这种由慢性低度炎症引发的神经系统持续性损伤,与中医描述的“痰瘀胶结、病程缠绵难愈”高度一致,均体现了对脑部的持久损害。由此可见,痰瘀及神经炎症所带来的持久性影响,是AD发病过程中长期存在的关键病理因素。痰瘀与神经炎症之间的相互作用,会不断推动疾病的发展进程,最终致使患者认知功能持续衰退,智力遭受严重损伤。

3.3 肾虚毒损与神经炎症的上下交互影响 肾虚毒损是AD发病的关键病机。肾藏先天之精,精气亏虚不仅损及脑髓,还会进一步影响后天中焦脾胃之运化功能^[44]。肾虚日久,元气亏虚,脾胃运化失调,水湿内停,痰浊生成,加之气滞血瘀,形成痰浊阻滞、血瘀内生的病理状态,痰浊和瘀血相互胶结则使元神失养。现代临床研究发现,AD患者及处于前驱期轻度认知障碍(MCI)患者,其肠道菌群的多样性有所降低,存在明显的菌群紊乱现象^[45]。这种肠道菌群的失衡状况,与中焦脾胃运

化功能不利相互呼应。研究表明,肠道中与促炎相关的菌群,能够诱导淀粉样变性或对小胶质细胞的成熟产生影响,降低大脑内A β 的清除率,进而诱导AD的发生^[46-48]。此外,肠道菌群失衡会削弱肠道屏障功能,增加肠道通透性,导致细菌代谢产物进入血液循环系统^[49]。这些进入循环系统的代谢产物会引发全身性的炎症反应,进一步加速A β 在大脑中的聚集速度^[50]。

从现代医学视角来看,AD发病的“肾虚毒损”病机与神经炎症之间存在着诸多相通之处。因此,通过补肾填髓、祛毒扶正的方法来抑制神经炎症,成为针灸治疗AD的关键。

4 针灸调节神经炎症干预AD的研究进展

针灸疗法凭借其“简便效验”的特点,在医疗领域逐渐被广泛认可和应用,尤其在防治AD方面疗效显著^[50-51]。中医学将AD纳入“痴呆”“健忘”等范畴,认为其核心病机为肾虚毒损。肾主藏精,化生脑髓;督脉为阳脉之海,主升发阳气,可充养脑髓;脾胃为后天之本,健运中焦则气血调畅,以除痰、瘀等内生之毒。由此,“益肾调督、活血祛瘀、醒神开窍”成为治疗AD的基本治则。在临床取穴时时,医者多注重上下阴阳协调搭配,以实现对机体的整体调理,从而获取长期稳定的治疗效果。一项基于数据挖掘的研究成果指出,百会、足三里、太溪是治疗AD的常用腧穴^[52]。本团队根据临床实践经验,提出以百会、太溪、肾俞、足三里为主穴进行针灸治疗,可达补肾调督、调畅气血、醒神开窍之效,且现有研究已证实,采用该四穴组合进行电针治疗AD疗效确切^[53]。百会穴属督脉,主通诸阳。《奇经八脉考·督脉》言:“任、督二脉……乃丹家阳火阴符升降之道。”针刺百会可通调督脉,以运肾精上充清窍,使脑神得养、功能得复^[54]。太溪穴为肾经原穴,肾俞穴为肾之背俞穴,两者均为肾气输注汇聚之处,同时运用太溪与肾俞穴,可达补肾益精、充脑填髓之功。再配合多气多血之足阳明胃经要穴足三里,可强健后天之本,促进中焦脾胃之气血生化及运行功能,不仅有助于推动肾气化源、调畅全身气血,还能提高人体扶正祛邪的能力。此外,针刺足三里还具有健脾利湿的作用,有助于分利水湿、蠲化痰浊。诸穴合用,通过“益肾调督、和畅气血、开窍醒神”的协同作用,旨在改善AD患者认知功能,抑制神经炎症,调节机体内环境,最终达到减轻AD病理损伤、延缓疾病发展进程的效果。

现代医学的研究结果进一步揭示了上述针灸调节AD神经炎症的作用机制^[55]。相关研究显示,对SAMP8小鼠电针百会、肾俞、太溪穴能明显减少小鼠大脑皮层中小胶质细胞和星形胶质细胞的活化程度,降低TNF- α 、IL-6、IL-17等炎症因子水平。这表明电针可能通过抑制神经胶质细胞的异常活化,发挥其抗炎作用^[56]。在中枢神经系统内,TLR4/NF- κ B信号通路是关键的神经炎症通路之一,其激活会引发炎症因子的释放,进而诱发炎症反应^[57]。研究表明,抑制TLR4/NF- κ B通路能够有效减少由A β 引起的TNF- α 等炎症因子的表达,在AD中发挥抗炎和抗氧化作用^[58]。进一步的研究发现,对AD大鼠进行逆灸百会、肾俞、足三里穴,能够有效改善大鼠的学习记忆能力,减轻海马神经元损伤。其作用机制在于通过下调TLR4/NF- κ B通路,促进小胶质细胞向M2抗炎表型极化,降低IL-1 β 和TNF- α 的水平,同时增加抗炎因子IL-10的表达,从而有效地抑制神经炎症^[59]。此外,XIE L S等^[60]研究指出,电针百

会能够增强小胶质细胞对炎症因子的吞噬作用,进而抑制AD相关的神经炎症反应,提升大脑海马区的抗炎能力。另有研究表明,电针百会、肾俞能够激活星形胶质细胞分泌IL-10,抑制IFN- γ 的过度表达,调节促炎和抗炎因子平衡,抑制AD的炎症级联反应,有效改善认知功能^[61]。在NLRP3炎症小体的研究方面,有研究显示,电针百会、太溪、足三里穴能显著降低AD小鼠海马中的NLRP3、TNF- α 和IL-1 β 水平,并下调NLRP3 mRNA的表达,抑制神经炎症,改善认知功能^[62]。此外,针刺联合艾灸干预百会和肾俞穴,可通过抑制JAK2/STAT3信号通路的异常激活,降低炎性因子IL-1 β 和IL-6的表达,减轻脑损伤,改善认知障碍^[63]。合理的腧穴配伍能够有效发挥穴位间的协同作用^[64]。由此推断,百会、肾俞、太溪及足三里四穴联合运用,可能通过多通路、多靶点的协同作用发挥整体治疗优势,特别是在调控神经胶质细胞活性、炎症因子水平及相关信号通路等方面,能有效抑制神经炎症反应,改善AD患者的认知功能。

5 小结

AD为本虚标实之证,“肾虚毒损”是其基本病机。在AD发病过程中,“肾虚”为本,“毒损”即痰饮、瘀血胶结成毒为发病之标,二者互相影响,共同推动疾病的发生与发展。AD的核心病机在于肾精亏虚。肾精亏虚导致使气血运行阻滞不畅,进而形成痰浊与瘀血,两者胶结成毒。毒邪进一步引发A β 沉积、Tau蛋白异常及神经胶质细胞异常激活等一系列病理变化,促使炎症小体介导神经炎症反应。持续的神经炎症使得脑髓失去滋养,最终导致AD的发生。

针刺百会、太溪、肾俞、足三里这一穴位组合,能够发挥“益肾调督、和畅气血、开窍醒神”的协同功效。该穴位组合可对神经胶质细胞及NLRP3炎症小体的活化与表达进行调控,抑制炎性细胞信号通路,抑制炎症因子的释放,改善AD的神经炎症反应,最终达到改善AD患者认知功能的目的。然而,现有相关研究主要聚焦于对少数炎症因子的调控,为更全面深入地了解针灸治疗AD的内在机制,未来研究应进一步拓展探索范围,针对更多的炎症因子及其相关机制进行展开。同时,需引入多样化的实验模型,力求全面深入地揭示针灸治疗AD的作用机制,为进一步阐明针灸治疗AD的科学依据提供有力的支撑。

参考文献

- SCHELTENS P, DE STROOPER B, KIVIPELTO M, et al. Alzheimer's disease[J]. Lancet, 2021, 397(10284): 1577–1590.
- SRIVASTAVA S, AHMAD R, KHARE S K. Alzheimer's disease and its treatment by different approaches: A review[J]. Eur J Med Chem, 2021, 216: 113320.
- KÖLLIKER-FRERS R, UDOVIN L, OTERO-LOSADA M, et al. Neuroinflammation: An integrating overview of reactive-neuroimmune cell interactions in health and disease[J]. Mediators Inflamm, 2021, 2021: 9999146.
- YAN M, WANG X, GUO X H. Progress on loss-of-function hypothesis of presenilin -1 mutations in

- Alzheimer diseases[J]. J Zhejiang Univ Med Sci, 2020, 49(4):487–499.
- [5] HENEKA M T, CARSON M J, EL KHOURY J, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease[J]. Lancet Neurol, 2015, 14(4):388–405.
- [6] ZÜNDORF G, REISER G. Calcium dysregulation and homeostasis of neural calcium in the molecular mechanisms of neurodegenerative diseases provide multiple targets for neuroprotection[J]. Antioxid Redox Signal, 2011, 14(7):1275–1288.
- [7] HUANG D X, YU X, YU W J, et al. Calcium signaling regulated by cellular membrane systems and calcium homeostasis perturbed in Alzheimer's disease[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10:834962.
- [8] LIU P, WANG Y Y, SUN Y, et al. Neuroinflammation as a potential therapeutic target in Alzheimer's disease[J]. Clin Interv Aging, 2022, 17:665–674.
- [9] 黄巧艺,马丽娜,吴素素,等.基于“虚损瘀毒”探讨阿尔茨海默病的病机与治疗[J].湖南中医药大学学报,2024,44(3):461–466.
- [10] 王昊,惠鑫,赵百孝.针灸治疗阿尔茨海默病临床研究进展[J].中华中医药杂志,2020,35(4):1945–1948.
- [11] 张占军,王永炎.肾虚-痰瘀-酿毒-病络—中医对老年性痴呆早期发病病机认识[J].中国中医基础医学杂志,2015,21(3):244–246.
- [12] 王永炎.关于提高脑血管疾病疗效难点的思考[J].中国中西医结合杂志,1997,17(4):195–196.
- [13] 苏芮,韩振蕴,范吉平.基于“毒损脑络”理论的老年性痴呆中医病机探讨[J].南京中医药大学学报,2010,26(2):93–94.
- [14] 李洪涛,柯庆铭,陈朝俊.“肾者,作强之官,伎巧出焉”功能及意象之管见[J].中医学报,2023,38(7):1406–1409.
- [15] 王晓晗,宋克立,刘源香.基于现代文献的老年痴呆中医证候分布规律研究[J].时珍国医国药,2019,30(10):2549–2551.
- [16] 张译戈,梁雨晴,李雅黎,等.从“肾虚痰瘀”浅谈阿尔茨海默病的中医病机演变[J].世界科学技术—中医药现代化,2021,23(1):159–164.
- [17] CALSOLARO V, EDISON P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions[J]. Alzheimers Dement, 2016, 12(6):719–732.
- [18] KARCH C M, GOATE A M. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis[J]. Biol Psychiatry, 2015, 77(1):43–51.
- [19] GULISANO W, MAUGERI D, BALTRONS M A, et al. Role of amyloid- β and tau proteins in Alzheimer's disease: Confuting the amyloid cascade[J]. J Alzheimers Dis, 2018, 64(s1):S611–S631.
- [20] DI BENEDETTO G, BURGALETTA C, BELLANCA C M, et al. Role of microglia and astrocytes in Alzheimer's disease: From neuroinflammation to Ca^{2+} homeostasis dysregulation[J]. Cells, 2022, 11(17):2728.
- [21] WANG W Y, TAN M S, YU J T, et al. Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in Alzheimer's disease[J]. Ann Transl Med, 2015, 3(10):136.
- [22] NOBLE W, HANGER D P, MILLER C C J, et al. The importance of tau phosphorylation for neurodegenerative diseases[J]. Front Neurol, 2013, 4:83.
- [23] GAO Y L, WANG N, SUN F R, et al. Tau in neurodegenerative disease[J]. Ann Transl Med, 2018, 6(10):175.
- [24] D'EGIDIO F, CASTELLI V, D'ANGELO M, et al. Brain incoming call from Glia during neuroinflammation: Roles of extracellular vesicles[J]. Neurobiol Dis, 2024, 201:106663.
- [25] ZHANG W F, XIAO D, MAO Q W, et al. Role of neuroinflammation in neurodegeneration development [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1):267.
- [26] ROCK R B, GEKKER G, HU S X, et al. Role of microglia in central nervous system infections[J]. Clin Microbiol Rev, 2004, 17(4):942–964,tableofcontents.
- [27] KIM Y, PARK J, CHOI Y K. The role of astrocytes in the central nervous system focused on BK channel and hemeoxygenase metabolites: A review[J]. Antioxidants (Basel), 2019, 8(5):121.
- [28] MONTEREY M D, WEI H C, WU X Z, et al. The many faces of astrocytes in Alzheimer's disease [J]. Front Neurol, 2021, 12:619626.
- [29] RODRÍGUEZ-GIRALDO M, GONZÁLEZ-REYES R E, RAMÍREZ-GUERRERO S, et al. Astrocytes as a therapeutic target in Alzheimer's disease—comprehensive review and recent developments[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(21):13630.
- [30] DURKEE C A, ARAQUE A. Diversity and specificity of astrocyte-neuron communication[J]. Neuroscience, 2019, 396:73–78.
- [31] AIRES I D, RIBEIRO-RODRIGUES T, BOIA R, et al. Microglial extracellular vesicles as vehicles for neurodegeneration spreading[J]. Biomolecules, 2021, 11(6):770.
- [32] HUANG Z H, JORDAN J D, ZHANG Q G. Myelin pathology in Alzheimer's disease: Potential therapeutic opportunities[J]. Aging Dis, 2024, 15(2):698–713.
- [33] DUTTA R, CHANG A S, DOUD M K, et al. Demyelination causes synaptic alterations in hippocampi from multiple sclerosis patients[J]. Ann Neurol, 2011, 69(3):445–454.
- [34] BALTAN S, JAWAID S S, CHOMYK A M, et al. Neuronal hibernation following hippocampal demyelination[J]. Acta Neuropathol Commun, 2021, 9(1):34.
- [35] 刘峰,庄万欣,杨媛,等.NLRP3炎症小体激活的调控机制

- 研究进展[J].生物医学转化,2024,5(2):2-11,35.
- [36] MENDIOLA A S, CARDONA A E. The IL-1 β phenomena in neuroinflammatory diseases[J]. J Neural Transm, 2018, 125(5):781-795.
- [37] LIANG T, ZHANG Y, WU S Y, et al. The role of NLRP3 inflammasome in Alzheimer's disease and potential therapeutic targets[J]. Front Pharmacol, 2022, 13:845185.
- [38] ISING C, VENEGAS C, ZHANG S S, et al. NLRP3 inflammasome activation drives tau pathology[J]. Nature, 2019, 575(7784):669-673.
- [39] STANCU I C, LODDER C, BOTELLA LUCENA P, et al. The NLRP3 inflammasome modulates tau pathology and neurodegeneration in a tauopathy model[J]. Glia, 2022, 70 (6):1117-1132.
- [40] DAI Y X, WANG S, CHANG S F, et al. M2 macrophage-derived exosomes carry microRNA-148a to alleviate myocardial ischemia/reperfusion injury via inhibiting TXNIP and the TLR4/NF- κ B/NLRP3 inflammasome signaling pathway[J]. J Mol Cell Cardiol, 2020, 142:65-79.
- [41] LI Z W, CHEN X Y, TAO J J, et al. Exosomes regulate NLRP3 inflammasome in diseases[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 9:802509.
- [42] Monica Guerrero-Carrasco, Imogen Targett, Adrian Olmos-Alonso, 等.低度全身炎症刺激小胶质细胞更新并加速阿尔茨海默病样病理的发生[J].神经损伤与功能重建, 2024, 19(5):311.
- [43] 冯桂贞,曾谷兰,吕崇山.低度炎症病理状态的中医病机分析[J].中华中医药学刊,2013,31(8):1768-1770.
- [44] 朱晓婷,黎明全,赵建军.从“上下交损,当治其中”阐释“菌群-肠-脑轴”理论在阿尔茨海默病防治中的应用[J].吉林中医药,2021,41(2):160-163.
- [45] JEMIMAH S, CHABIB C M M, HADJILEONTIADIS L, et al. Gut microbiome dysbiosis in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2023, 18(5):e0285346.
- [46] ERNY D, HRABĚ DE ANGELIS A L, JAITIN D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS [J]. Nat Neurosci, 2015, 18(7): 965-977.
- [47] SAKSIDA T, KOPRIVICA I, VUJIČIĆ M, et al. Impaired IL-17 production in gut-residing immune cells of 5xFAD mice with Alzheimer's disease pathology[J]. J Alzheimers Dis, 2018, 61(2):619-630.
- [48] 陈晶晶,秦雪娇,崔佩,等.肠道微生物与阿尔茨海默病发生相关性的研究进展[J].国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(4):377-381.
- [49] TAKIISHI T, FENERO C I M, CÂMARA N O S. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life[J]. Tissue Barriers, 2017, 5(4): e1373208.
- [50] SOLANKI R, KARANDE A, RANGANATHAN P. Emerging role of gut microbiome dysbiosis in neuroinflammation and neurodegeneration[J]. Front Neurol, 2023, 14: 1149618.
- [51] 刘珂,缪林清,蒋鹭莲,等.针刺对比西药改善阿尔茨海默病患者认知功能障碍和精神行为症状的临床研究现状与分析[J].世界科学技术-中医药现代化,2021,23(6): 2105-2115.
- [52] 黄俊燕,杨少敏,李金全,等.基于数据挖掘技术探讨针刺治疗阿尔茨海默病的选穴规律[J].实用中医内科杂志, 2024, 38(9):24-28,151-152.
- [53] 宋玉娟,张力,徐会深,等.电针治疗阿尔茨海默病的实验研究[J].中医药学报,2005,33(3):39-40.
- [54] 刘燕池,蒋云娜.脑与脾肾机相关理论的探讨[J].中国中医基础医学杂志,1999,5(11):5-11.
- [55] 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.
- [56] WANG X, LI Z L, LI C R, et al. Electroacupuncture with BushenJiannao improves cognitive deficits in senescence-accelerated mouse prone 8 mice by inhibiting neuroinflammation[J]. J Tradit Chin Med, 2020, 40(5): 812-819.
- [57] 朱博超,李彦杰,秦合伟,等.针刺通过TLR4/NF- κ B信号通路调控炎症反应治疗中枢神经系统疾病的作用机制研究进展[J].中医药导报,2023,29(2):160-165.
- [58] CHEN R, WANG Z Y, ZHI Z W, et al. Targeting the TLR4/NF- κ B pathway in β -amyloid-stimulated microglial cells: A possible mechanism that oxysophoridine exerts anti-oxidative and anti-inflammatory effects in an in vitro model of Alzheimer's disease [J]. Brain Res Bull, 2021, 175:150-157.
- [59] 宋宗胜,李真,王玉,等.基于Toll样受体4/核因子- κ B信号通路探讨逆灸调控阿尔茨海默病大鼠小胶质细胞极化的机制[J].针刺研究,2023,48(6):525-532.
- [60] 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.
- [61] 王文杰.“益肾调督”法电针对阿尔茨海默病模型大鼠海马炎性细胞因子的影响[D].武汉:湖北中医药大学,2016.
- [62] 咸培伟,高丽美,杨煜珂.电针对阿尔茨海默病模型小鼠的治疗作用及机制[J].北京中医药,2022,41(2):136-140.
- [63] 席秦,王娟,张仪雯,等.针灸对阿尔茨海默病大鼠的治疗作用及相关信号通路研究[J].临床和实验医学杂志,2020, 19(8):819-822.
- [64] 吴松,何晓茹,唐宏图,等.王华针灸治未病学术思想及临证经验[J].中华中医药杂志,2024,39(8):4185-4188.

(收稿日期:2024-09-19 编辑:时格格)