

中医调控自噬防治阿尔茨海默病实验研究进展

张译丹¹, 张淼², 张思琪¹, 胡晓阳¹

(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(alzheimer's disease, AD)是一种进行性神经退行性疾病,其致病因素多、病理机制复杂,涉及到多个生物学过程和分子机制的紊乱。中医的治疗理念强调整体观念和个体化治疗,能够针对AD的多个病理环节进行干预,提高患者的生活质量。许多研究表明,自噬在中医治疗AD过程中发挥着重要作用,文章总结近5年的实验研究,发现中医的多种干预手段均能够调控自噬及其信号通路,进而发挥治疗AD的作用。这些干预手段主要包括中药及其复方通过其多组分、多靶点的特性,能够针对AD的多个病理环节进行干预,既能够促进自噬的活性,清除异常蛋白的堆积,也能够抑制过度活跃的自噬,防止神经元自我损伤。针灸治疗则通过刺激穴位,调节神经系统的功能,影响自噬相关基因的表达和信号通路的活性,进而改善AD的病理状态。文章重点分析了中医手段如何调控自噬来防治阿尔茨海默病的现代病理机制,旨在从调控自噬的角度为临床改善AD提供新的研究方向和治疗靶点。

关键词: 阿尔茨海默病; 自噬; 中医药; 研究进展; 针灸

中图分类号: R285

文献标志码: A

DOI: 10.13194/j.issn.1673-842X.2025.01.017

Experimental Research Progress on the Regulation of Autophagy in Traditional Chinese Medicine for the Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease

ZHANG Yidan¹, ZHANG Miao², ZHANG Siqi¹, HU Xiaoyang¹

(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150006, Heilongjiang, China;

2. The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150001, Heilongjiang, China)

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease with multiple pathogenic factors and complex pathological mechanisms, involving the disruption of multiple biological processes and molecular mechanisms. The treatment philosophy of traditional Chinese medicine emphasizes a holistic approach and individualized treatment, which can intervene in multiple pathological stages of AD and improve the quality of life of patients. Many studies have shown that autophagy plays an important role in the treatment of AD in traditional Chinese medicine. This article summarizes experimental research in the past five years and finds that various intervention methods in traditional Chinese medicine can regulate autophagy and its signaling pathways, thereby exerting therapeutic effects on AD. These interventions mainly include traditional Chinese medicine and its compounds and acupuncture and moxibustion treatment. Traditional Chinese medicine and its compound formulas, through their multi-component and multi-target characteristics, can intervene in multiple pathological stages of Alzheimer's disease. They can promote autophagy activity, eliminate abnormal protein accumulation, and inhibit excessive autophagy, preventing neuronal self damage. Acupuncture and moxibustion therapy can regulate the function of nervous system by stimulating acupoints, affect the expression of autophagy related genes and the activity of signal pathways, and then improve the pathological status of AD. This article focuses on the modern pathological mechanism of how traditional Chinese medicine regulates autophagy to prevent and treat Alzheimer's disease, aiming to provide new research directions and therapeutic targets for clinical improvement of Alzheimer's disease from

基金项目: 国家自然科学基金(8217152653); 黑龙江省自然科学基金项目(LH2023H066)

作者简介: 张译丹(1998-),女,黑龙江哈尔滨人,硕士在读,研究方向:方剂配伍规律及药物物质基础研究。

通讯作者: 胡晓阳(1979-),男,黑龙江哈尔滨人,教授、主任医师,博士,研究方向:方剂配伍规律及药物物质基础研究。

- 1943-1945.
- [43] 张磊,郭伟星. 不同中医证型男性老年人高血压病患者性激素水平比较研究[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(4): 1025-1029.
- [44] 李昕燃,何先元,章蓝月. 生黄精、九制黄精及九制黄精复方对抑郁雌性大鼠行为学及性激素水平的影响[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(2): 131-136.
- [45] PARK D R, YEO C H, YOON J E, et al. Polygonatum sibiricum improves menopause symptoms by regulating hormone receptor balance in an ovariectomized mouse model[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2022, 153: 113385.
- [46] 宋观礼. 益肾降压颗粒对老年高血压病肾气亏虚证临床疗效及性激素影响的研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2011.
- [47] 赵立群. 益肾降压方对老年高血压血管内皮功能的调节作用及机制研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2011.
- [48] 张鹏. 补肾和脉颗粒调节Th17/Treg细胞平衡改善老年高血压肾损害的作用机制研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2023.
- [49] 杨传华,陆峰,王震,等. 补肾和脉方对老年单纯收缩期高血压左室向心性肥厚的影响[J]. 新中医, 2013, 45(12): 29-31.
- [50] 庞茜. 补肾活血方治疗高血压合并射血分数保留型心衰的临床研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2023.
- [51] 刘丹. 我国人口老龄化与老年高血压的研究进展[J]. 产业与科技论坛, 2021, 20(23): 56-57.

the perspective of regulating autophagy.

Keywords: Alzheimer's disease; autophagy; traditional Chinese medicine; research progress; acupuncture and moxibustion

阿尔茨海默病(alzheimer's disease, AD)是一种起病隐匿的进行性神经退行性疾病。临床上以记忆障碍、失语、失用、失认,视空间技能损害、执行功能障碍以及人格和行为改变等全面性痴呆表现为特征,病因迄今未明。据报道,全球约有5500万人患有痴呆症,已成为一个普遍存在的国际公共卫生问题^[1]。自2019年以来,我国进入人口老龄化社会,中国老年人口和AD患者逐年增加。《2022年中国阿尔茨海默病报告》中指出^[2],我国60岁及以上的痴呆患者有1500多万,其中AD约占2/3。目前,有关AD发病机制研究较多的是 β -淀粉样蛋白($\text{amyloid } \beta\text{-protein, A}\beta$)和Tau蛋白异常磷酸化学说^[3]。西医治疗常用药物以盐酸多奈哌齐、美金刚等为主,仅是延缓病情发展,尚不能治愈疾病。中医认为AD所属痴呆范畴,多属本虚标实之证。因具有多组分、多靶点、多途径的治疗特点,在干预健忘、痴呆等认知障碍疾病时有显著的效果。因此,本文总结了近5年来不同中医治疗手段调控自噬防治AD的实验研究,以期深入探讨中医疗法防治AD的作用机制,为延缓和治疗AD提供理论依据。

1 自噬与AD

自噬是一种基于溶酶体将胞内衰老、坏死或错误聚集蛋白质以及受损细胞器进行降解、回收的生物学过程^[4]。根据胞物质通向溶酶体的途径以及捕获待降解物质的方式大致将自噬分为巨自噬,伴侣蛋白介导的自噬和微自噬^[5]。

正常情况下,在自噬诱导信号的调控下,ULK1复合物和多种ATG蛋白被活化,并定位于前自噬体处。当细胞接收到自噬的起始信号时,会在细胞质中形成吞噬泡。这种吞噬泡逐渐膨胀,其目标是包裹细胞质中受损的细胞器或有害蛋白质,形成一种称为自噬体的结构。然后,自噬与溶酶体结合,形成自噬溶酶体。在这个过程中,自噬体的内膜被溶酶体中的酶分解,两者的内容物混合在一起。自噬体中的物质也被降解,产生的小分子,如氨基酸和脂肪酸,被释放到细胞质中,供细胞重复使用。而残渣或被排出细胞外或滞留在胞质中^[6]。实验研究发现^[7],AD小鼠海马神经元存在自噬激活异常,涉及自噬体运输受损,自噬体与溶酶体融合不充分,以及非功能性溶酶体无法降解等多个环节,提示自噬与AD海马神经元的损伤有着密切关系。

1.1 自噬与 $A\beta$

近期研究表明^[8],衰老大脑中存在 $A\beta$ 的过度生成和沉积,将引发更多的错误折叠,引起神经元突触功能损伤,进而诱发炎症反应,导致神经元细胞死亡。自噬在减少 $A\beta$ 异常沉积方面起着重要的作用,其主要可通过直接降解、间接降解等方面发挥作用。自噬通过形成自噬体,将 $A\beta$ 包裹并运送至溶酶体中直接进行降解,防止其在神经元内的积累和发挥毒性作用^[9]。间接降解主要通过淀粉样蛋白前体(Amyloid Precursor Protein, APP)和 β 位点APP

切割酶(Beta-site APP Cleaving Enzyme, BACE)实现。APP是 $A\beta$ 产生的主要来源,而BACE是APP切割产生 $A\beta$ 的关键酶^[10]。自噬可以通过降解APP和BACE降低 $A\beta$ 的水平,从而抑制其在神经元内的沉积。另有实验发现^[11],自噬相关基因突变会影响自噬活性。通过调节基因表达,可恢复或增强自噬的功能,从而有效清除 $A\beta$ 。

1.2 自噬与Tau蛋白

自噬介导的Tau蛋白降解对维持Tau蛋白的动态平衡起着重要的作用。Tau是一种主要在神经元表达的微管相关蛋白,它在生理条件下参与微管聚合并维持微管稳定性。当其过度磷酸化后,因失去结合微管的能力,聚集形成难溶的成对螺旋状细丝,进而聚积形成神经元纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs),从而导致细胞骨架异常及细胞死亡^[12]。自噬可对NFTs蛋白进行识别和标记,其主要依赖于特定的自噬受体。自噬体形成后,可将标记的Tau蛋白包裹其中,待自噬体与溶酶体融合,进入溶酶体内部。在自噬溶酶体内,过度磷酸化的Tau蛋白被溶酶体内的水解酶切割并分解,使其变成小分子物质,被释放至细胞质中,供细胞重新利用,以维持细胞的稳态和能量供应。

2 单味药有效成分及复方调控自噬防治AD

中医学将AD归属于中医“呆病”“神呆”“善忘”的范畴,主要分为髓海不足、肾精亏损、痰浊阻滞、脾肾亏虚等证候^[13]。中药是中医干预手段中不可或缺的重要组成部分,具有多靶点的作用特点,相比西药的单一靶点干预形式,中药更加契合AD复杂多样的发病机制,能够运用特有的辨证思路调控自噬治疗AD。

2.1 单味药有效成分调控自噬防治AD

2.1.1 促进自噬防治AD

小檗碱是从草本植物黄连中分离出来的天然异喹啉生物碱,存在于许多植物的根、根茎和茎皮中。研究发现^[14]长期使用小檗碱可以通过Ⅲ类PI3K/Beclin-1/Bcl-2介导的自噬途径清除异常磷酸化Tau蛋白,并通过促进自噬溶酶体融合从而提高自噬通量。通过Morris水迷宫实验,观察到小檗碱治疗的小鼠在空间学习和记忆测试中有更好的表现,证明其对AD确有治疗作用。中药远志具有安神益智的功效,常用于治疗心肾不交导致的神志恍惚等病症。细叶远志皂苷是远志的主要活性,具有化学性质稳定和在脑脊液中半衰期长的特点。王琳^[15]指出细叶远志皂苷可能通过增加 $A\beta_{25-35}$ 诱导的细胞内Beclin-1和LC3-II/I水平,调控mTOR/AMPK/ULK1通路增强细胞自噬,降低 $A\beta_{25-35}$ 诱导的细胞氧化应激损伤,进而增强细胞活力和改善细胞形态,发挥对神经的保护作用。川陈皮素是一种浓缩在柑橘皮中的黄酮类化合物,其与自噬相关机制已被大量实验证明。SIRT1是一种蛋白脱乙酰酶,与神经退行性疾病息息相关。体外模型实验中^[16]显示,SIRT1

可通过抑制 β 分泌酶(BACE1)活性,降低 $A\beta$ 的分泌。FoxO3a蛋白是诱导自噬发生的转录因子,能够诱导多种自噬相关基因的转录表达。SHOHDA A等^[17]为探讨川陈皮素通过SIRT-1/FoxO3a途径调节自噬治疗AD的确切机制,建立AD小鼠模型组与川陈皮素对照组,结果显示小鼠海马体内SIRT1、FoxO3a、LC3B-II和ATG7增加,p-Akt/t-Akt降低。由此推断川陈皮素可能通过激活SIRT1/FoxO3a通路刺激自噬、阻断Akt的磷酸化来改善AD小鼠模型中的神经变性,恢复自噬正常功能。京尼平苷是一种从栀子果实中提取的环烯醚萜苷,在中药中用于缓解神经退行性疾病的症状。研究表明^[18],京尼平苷干预的APP/PS1小鼠模型中AKT和mTOR磷酸化形式的水平降低,自噬标记物LC3-II和Beclin1水平升高,增强了 $A\beta$ 原纤维的自噬和溶酶体清除,改善AD症状^[7]。此外,人参皂苷是人参、三七与西洋参中共有的生物活性成分,人参皂苷Rg1是人参总皂苷中活性最显著的相关成分。研究人员通过实验发现,人参皂苷Rg1可能通过调控PINK1/parkin通路增强线粒体自噬来减轻神经损伤,同时减少脑内 $A\beta$ 沉积^[18-19]。

2.1.2 抑制自噬防治AD

同一种中药有效成分,通过不同的机制可能会产生相反的作用。为探究人参皂苷Rg1对神经元自噬小体相关蛋白表达的影响,贾健等^[20]建立AD大鼠脑片模型,发现人参皂苷Rg1通过上调AD大鼠海马脑片模型中p62、LC3-I蛋白表达,抑制自噬作用,发挥大脑神经元的保护作用。红豆杉是世界濒危珍稀植物,包括紫杉烷类、黄酮类、酚酸类及多糖类化合物等多种化学成分,有实验指出^[21]红豆杉多糖类化合物可能通过下调p-mTOR/mTOR、p-Akt/Akt蛋白表达抑制自噬,推断红豆杉多糖可通过调节PI3K/Akt信号通路调控自噬状态,从而治疗AD。

2.2 中药复方调控自噬防治AD

2.2.1 促进自噬防治AD

苓桂术甘汤具有健脾化湿、温化痰饮的功效,是温脾化饮的代表方。周西彬^[22]发现苓桂术甘汤能够通过调控mTOR信号通路改善APP/PS1小鼠海马神经元中自噬障碍的状态,减少脑内淀粉样斑块沉积,缓解小鼠认知功能障碍症状。柴胡疏肝散是治疗肝郁气滞的经典名方,被广泛用于治疗痴呆等精神和神经退行性疾病。研究显示^[23]柴胡疏肝散能保护AD小鼠海马组织和皮层中的神经细胞,减少脑组织中的 $A\beta$ 沉积和BACE1活性。并通过Akt/mTOR信号通路增加神经细胞自噬溶酶体活性,提高 $A\beta_{1-40}$ 诱导的自噬水平,从而改善AD小鼠的学习记忆功能。陈瑶等^[24]对以“阴虚血瘀-荣气虚滞”为理论的活血荣络方(鸡血藤30g,黄精15g,乳香10g等)采用生物信息学技术分析其调节自噬治疗AD的分子机制,结果显示活血荣络方调节自噬治疗AD体现了多成分、多靶点、多基因调控的网络化模式,推测其可能通过调控miRNA-mRNA相互作用,参与AD信号通路,调节突触信号转导,进而治疗AD。地黄饮子出自《圣济总录》,是

滋补肾阴、填补肾阳的良方,对于肾精亏虚引发的神经退行性疾病有显著疗效。研究发现^[25]肾填髓方剂地黄饮子进行干预的小鼠脑组织中Beclin-1和LC3表达上调,p62表达下降,提示地黄饮子可以促进AD小鼠自噬体与溶酶体结合,改善自噬障碍,提高神经细胞自噬水平和AD模型小鼠学习记忆能力。六味地黄丸具有滋补肾阴、填补肾精的功效,可通过调控 $A\beta$ 蛋白异常聚集、Tau蛋白异常磷酸化等发挥治疗AD的作用^[26]。同样,有研究发现^[27]该药能保护小鼠海马神经元细胞,增加海马神经元中LC3表达,降低p62表达水平,提高海马神经元自噬水平,对肾虚型AD具有一定的治疗作用。

2.2.2 抑制自噬防治AD

六味地黄丸在抑制自噬蛋白表达,改善AD小鼠行为学能力中也发挥了独特优势。有研究显示^[28],其能增加Beclin-2表达,降低Beclin1、ATG5、LC3B蛋白表达,上调PI3K/Akt和FoxO3a磷酸化水平,行为学显示Morris水迷宫实验小鼠学习记忆能力得到明显改善,提示六味地黄丸治疗AD的机制可能与调控PI3K/Akt/FoxO3a信号通路,下调自噬相关因子ATG5、Beclin1和LC3B表达有关。CHAN等^[29]发现益智防呆方能够通过调节RAGE/CaMKK β /AMPK/mTOR信号通路,抑制细胞自噬过程,进而修复血脑屏障中受损的紧密连接蛋白,减少 $A\beta$ 的沉积,改善AD模型小鼠的认知障碍,为治疗AD提供了新的策略和方法。综上,中药活性成分及复方可通过调控自噬相关信号通路,自噬转录因子及蛋白表达,抑制 $A\beta$ 蛋白过度沉积,调控Tau蛋白异常磷酸化表达,改善AD模型症状。

3 针灸调控自噬防治AD

针灸治疗AD具有安全性、有效性及双向性的特点,能够根据不同的病理阶段和自噬状态,产生相应的良性调节作用。与传统的西医药物治疗相比,针灸避免其可能带来的不良反应。同时,针灸治疗过程中的刺激强度和时间都可以根据患者的具体情况进行精确控制,确保治疗的准确性。

3.1 电针调控自噬防治AD

孔立红课题组^[30-31]以针灸“治未病”理论为指导,遵循“未病施治”和“早期防治”的思路,结合AD的发病及其进展特点,着眼于AD的“防治”而非“已病”的角度,施以电针“百会”“肾俞”提前干预疾病,选用连续波,频率50Hz,电流1mA,以穴位局部颤动为佳,留针20min,1次/d。最终认为预针刺可能通过调节PI3K/AKT/mTOR信号通路诱导自噬,促使细胞清除NFTs,减轻神经突触损伤,从而改善学习和记忆的认知功能,以达到预防和治疗AD的效果。GSK-3是AD等神经退行性疾病的主要治疗靶点,课题组还发现D-半乳糖诱导的AD模型大鼠中缝背核GSK3 β /mTOR通路活性异常会导致NFTs的沉积。而预电针和预针刺的干预能够下调GSK3 β 、mTOR水平和LC3I/LC3II比值,表明预电针、预针刺干预能够增强GSK3 β /mTOR介导的自噬活动,且预电针的促自噬效应强于预针刺,从而清除NFTs。

“百会”居头之巅顶,针刺有醒脑升阳益髓之功,“涌泉”为肾之井穴、肾经之根,针刺可疏通肾经,充养髓海。两穴合用,既可补肾益髓,又可行气活血、化痰祛浊、开窍醒神。薛卫国课题组^[32-35]针对肾气亏虚、痰浊蒙窍的AD病机特点,着眼于电针调控不同病理阶段的自噬状态,选取“百会”平刺2 mm,“涌泉”直刺2 mm,双侧“涌泉”连接电针仪,疏密波,频率为1 Hz/50 Hz,强度为1 mA。发现4月龄小鼠系AD的病理前期阶段,其自噬状态尚未激活。课题组进一步探讨电针对不同月龄的APP/PS1小鼠自噬的调控作用,发现电针可降低6月龄双转基因小鼠LC3 II和p62自噬蛋白的表达,促进8月龄小鼠自噬体运输及自噬溶酶体的降解,纠正10月龄小鼠自噬紊乱状态,进而降低海马A β 机制的存在差异性,聚集情况,行为学Morris水迷宫显示小鼠的逃避潜伏期和平台象限停留时间均得到改善,空间及学习记忆能力得以提高。WAN等^[36]对APP/PS1转基因小鼠采取电针干预,推测电针可能通过激活AMPK/mTOR介导的自噬来改善APP/PS1小鼠的认知缺陷、增强A β 清除并减弱神经元凋亡。郑晓燕等^[37]取AD大鼠“神庭”“本神”穴进行电针干预,电针强度0.3 mA,频率2 Hz,15 min/次,结果发现电针“智三针”可能并不影响自噬起始阶段,而是通过抑制激酶mTORC1、ERK2、AKT的活性,促进TFEB去磷酸化,发挥其调控自噬与溶酶体生成的转录活性,从而促进APP/A β 的降解,改善AD小鼠认知功能障碍。

3.2 艾灸调控自噬防治AD

“灸温”历来认为是产生“灸感”发挥艾灸温通功能的重要因素。艾灸疗法是一种行之有效的养生方法,在疾病预防和治疗中的应用由来已久。史可鉴等^[38]从逆灸治未病的角度出发,对逆灸防治的作用机制进行了研究,以“补肾精,健脾胃,补脑髓”为治法取“百会”“肾俞”“足三里”穴上方处悬灸,逆灸结束即给大鼠建立AD模型,通过Morris水迷宫实验说明逆灸治疗可有效预防大鼠学习记忆功能减退,其作用机制可能是通过激活PINK1/Parkin信号通路,增强自噬相关蛋白Beclin-1、LC3 II阳性表达,从而发挥其对大鼠大脑神经元的保护与修复作用,改善A β 诱导的认知功能损害,达到“未病先治”的作用。

督脉与脑关系密切,为阳脉之海,百会灸之具有升阳、填髓益智之效;大椎,穴居督脉与三阳经交会,具有振奋阳气、温通督脉之效;风府,穴居督脉与阳维脉交会,艾灸此穴可通关开窍。三穴联用共奏壮督填髓、开窍调神功效。LncRNA是多种基本生物学行为的关键调节因子,广泛分布于细胞核内^[39]。Six3os1被认为是艾灸干预最为关键的差异表达基因,具有重要的研究意义。朱才丰课题组^[40-44]认为艾灸可通过调控自噬相关基因序列和信号通路改善AD小鼠认知功能,选取APP/PS1双转基因AD小鼠作为实验模型,隔附子饼灸“百会”,温和灸“风府”“大椎”,20 min/次。发现艾灸督脉能够抑制LncRNA Six3os1表达, LncRNA Six3os1/miR-511-3p/Akt3轴可

能是通过介导PI3K/Akt/mTOR信号通路促进细胞自噬。其后,发现艾灸也可通过调控Wnt/ β -catenin和mTOR/p70S6K信号通路,改善A β 异常沉积,从而治疗AD。

3.3 联合疗法调控自噬防治AD

AD的发生涉及到多个脏腑、气血、阴阳等方面的失调。针刺与中药结合的治疗方法既可以通过针刺刺激穴位来调整气血运行,又能通过中药的配伍来调节脏腑功能、平衡阴阳,从而达到全面改善AD症状的目的。二陈汤燥湿化痰、理气和中,桃红四物汤养血活血、祛瘀生新。“百会”“关元”二穴共奏益髓健脑之功,“丰隆”为祛痰要穴,也常用来治疗认知功能障碍疾病。吕美娟等^[45]为观察针刺对ApoE基因敲除小鼠海马组织中自噬水平的影响,取“百会”“关元”和“丰隆”并给予二陈汤、桃红四物汤中药煎剂灌胃,结果表明针刺结合二陈汤与桃红四物汤的治疗手段可以上调PI3K、AKT和mTOR蛋白的表达水平,抑制PI3K/AKT/mTOR信号通路的异常激活,增强细胞自噬现象,以此改善认知障碍。

4 总结与展望

AD是一种由慢性疾病引发的全身性疾病,与机体动态平衡紊乱有关,而非传统意义上的中枢神经系统疾病。因其复杂的致病机制导致近年有效治疗手段难以有实质性进展。而中医的辨证论治具有整体治疗的优势,有利于改善痴呆症状,延缓AD进展。自噬在AD发病机制中越来越受到重视,本文主要综述了近5年中医通过调控自噬治疗AD的实验研究,发现中医可通过多途径调控自噬改善AD症状,但目前的研究仍存在较多不足。其一,实验研究主要集中在信号通路如何调控自噬,而对其他机制的研究甚少。如细胞内部如何调控自噬进展,是否有自噬产物可以重新被细胞利用等问题的了解不够深入。其二,中药通过自噬干预AD主要集中在治疗上,对预防疾病的研究较少。随着AD患者的不断增加,干预AD的重心应逐渐偏向以防为主,防治合一。其三,针灸可通过预针刺或逆灸等方式防治AD,但穴位仅局限于“百会”等常见的治疗要穴,未进行其他穴位的拓展研究及对某一穴位的研究缺乏系统性和全面性。例如,穴位在AD中的具体作用机制、刺激方法和刺激强度等方面的研究不够深入。最后,穴位的研究可结合神经影像学,更深入地了解穴位与人体生理、病理之间的关系,为中医治疗AD提供更科学、有效的理论支持。◆

参考文献

- [1] ZHANG X X, TIAN Y, WANG Z T, et al. The epidemiology of alzheimer's disease modifiable risk factors and prevention[J]. Prev Alzheimers Dis, 2021, 8(3): 313-321.
- [2] REN R, QI J, LIN S, et al. The china alzheimer report 2022[J]. Gen Psychiatr, 2022, 35(1): 100751.
- [3] BUSCHE MA, HYMAN BT, et al. Synergy between amyloid- β and tau in alzheimer's disease[J]. Nat Neurosci, 2020, 23(10): 1183-1193.
- [4] 周小涛,杨梦艳,张继川,等. 细胞自噬与阿尔茨海默病的关系[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2022, 31(5): 517-522.

- [5] GLICK D, BARTH S, MACLEOD K. F, et al. Autophagy: cellular and molecular mechanisms[J]. The Journal of Pathology, 2010, 221: 3-12.
- [6] MIZUSHIMA, NOBORU. Autophagy: process and function[J]. Genes & Development, 2007, 21 (22): 2861-2873.
- [7] MANOCHA G, GHATAK A, PUIG K, et al. Anti- α 4 β 1 integrin antibodies attenuated brain inflammatory changes in a mouse model of alzheimer's disease[J]. Curr Alzheimer Res, 2018, 15 (12): 1123-1135.
- [8] 房芳. α 调控自噬通量的效果及其分子机制研究[D]. 北京: 北京交通大学, 2015.
- [9] 周秀雅. BMAL1 调控 STX17 诱导海马神经细胞自噬体与溶酶体融合在 α 异常沉积中的机制研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2023.
- [10] SINHA S, LIEBERBURG I. Cellular mechanisms of beta-amyloid production and secretion[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96 (20): 11049-11053.
- [11] NILSSON P, LOGANATHAN K, SEKIGUCHI M. et al. α secretion and plaque formation depend on autophagy[J]. Cell Rep, 2013, 5 (1): 61-69.
- [12] 乔蕾, 孙寅铁, 曲忠森, 等. tau 蛋白和 β -淀粉样蛋白在阿尔茨海默病病理过程中作用及自噬机制的研究概况[J]. 中华诊断学电子杂志, 2019, 7 (2): 94-97.
- [13] 邓敏贞, 黄丽平, 秦劲晨, 等. 阿尔茨海默病中医药防治的新靶点: 细胞自噬[J]. 广州中医药大学学报, 2018, 35 (3): 567-569.
- [14] CHEN Y, CHEN Y, LIANG Y, et al. Berberine mitigates cognitive decline in an alzheimer's disease mouse model by targeting both tau hyperphosphorylation and autophagic clearance[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 121: 109670.
- [15] 王琳, 金桂芳, 余河汉, 等. 细叶远志皂苷在 α (23-35) 诱导 SH-SY5Y 细胞氧化损伤中的作用及机制研究[J]. 天然产物研究与开发, 2019, 31 (9): 1537-1542.
- [16] WANG H, GUO Y, QIAO Y, et al. Nobiletin ameliorates NLRP3 inflammasome-mediated inflammation through promoting autophagy via the AMPK pathway[J]. Mol Neurobiol, 2020, 57 (12): 5056-5068.
- [17] EL-MARAGHY SA, REDA A, ESSAM RM, et al. The citrus flavonoid "Nobiletin" impedes STZ-induced alzheimer's disease in a mouse model through regulating autophagy mastered by SIRT1/FoxO3a mechanism[J]. Inflammopharmacology, 2023, 31 (5): 2701-2717.
- [18] 蒋怡萱, 谢晓琴, 黄盼玲, 等. 人参皂苷 Rb1 在 α 损伤的 PC12 细胞中激活线粒体自噬的机制研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23 (7): 2319-2326.
- [19] ZHANG Z, WANG X, ZHANG D, et al. Geniposide-mediated protection against amyloid deposition and behavioral impairment correlates with downregulation of mTOR signaling and enhanced autophagy in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. Aging (Albany NY), 2019, 11 (2): 536-548.
- [20] 贾健, 张怡, 权乾坤, 等. 人参皂苷 Rg1 对阿尔茨海默病大鼠模型脑片神经元自噬小体相关蛋白表达的影响[J]. 中华老年医学杂志, 2022, 41 (1): 71-75.
- [21] 陈华群, 王灵俊, 王锦燕, 等. 红豆杉多糖对阿尔茨海默病大鼠的保护作用及其可能机制[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 29 (4): 261-266.
- [22] 周西彬. 苓桂术甘汤调控阿尔兹海默病病理进程中中枢神经元自噬的生物学机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- [23] 刘展艳. 基于细胞凋亡及细胞自噬途径探讨柴胡疏肝散对阿尔茨海默病的神经保护作用[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2023.
- [24] 陈瑶, 杨仁义, 傅馨莹, 等. 活血荣络方调节自噬治疗阿尔茨海默病的分子机制研究[J]. 中医学报, 2021, 36 (4): 853-859.
- [25] 孙梦捷, 余虹霓, 韩广卉, 等. 地黄饮子改善 AD 小鼠脑星形胶质细胞能量代谢障碍及自噬损伤的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29 (8): 19-26.
- [26] 张运辉, 周小青, 伍大华, 等. 基于网络药理学研究六味地黄丸治疗阿尔茨海默病作用机制[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39 (2): 154-160.
- [27] 朱仲康, 张林, 柳春, 等. 补肾填精法对肾虚阿尔茨海默小鼠海马自噬的干预作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25 (20): 43-48.
- [28] 宋军营, 丁蕊, 李俊霖, 等. 六味地黄丸通过 PI3K/Akt/FoxO3a 通路调控自噬对 SAMP8 小鼠记忆功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28 (17): 1-8.
- [29] CHAN Y, CHEN W, CHEN Y, et al. Yi-Zhi-Fang-Dai formula exerts a protective effect on the injury of tight junction scaffold proteins in vitro and in vivo by mediating autophagy through regulation of the RAGE/CaMKK β /AMPK/mTOR pathway[J]. Biol Pharm Bull, 2020, 43 (12): 1847-1858.
- [30] 郑清, 孔立红, 余超超, 等. 电针对 D-半乳糖诱导的阿尔茨海默病大鼠认知功能及海马神经元自噬的影响[J]. 针刺研究, 2020, 45 (9): 689-695.
- [31] 余超超. 预电针调控中缝背核 GSK3 β /mTOR 通路防治 AD 样大鼠认知损伤的表现遗传学机制研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2020.
- [32] 张洋, 谭韵湘, 高誉珊, 等. 电针“百会”“涌泉”对 6 月龄 APP/PS1 双转基因小鼠行为学及海马 Dynein、CTSD 水平影响的研究[J]. 针灸临床杂志, 2022, 38 (4): 67-73.
- [33] 杨晓坤, 高誉珊, 栗晨璐, 等. 电针对阿尔茨海默病不同病理阶段自噬状态影响差异性研究[J]. 上海针灸杂志, 2023, 42 (8): 854-863.
- [34] 裴亚妮, 杨光, 张磊, 等. 电针“百会”“涌泉”对 4 月龄 APP/PS1 双转基因小鼠海马 LC3 和 α 影响的研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21 (2): 307-312.
- [35] 谭韵湘, 张洋, 高誉珊, 等. 电针对阿尔茨海默病小鼠海马细胞内 β -淀粉样蛋白及自噬相关蛋白表达的影响[J]. 针刺研究, 2022, 47 (12): 1048-1053, 1059.
- [36] WAN W, WANG Y, LI L, et al. Electroacupuncture improves learning and memory abilities via activating AMPK/mTOR-Induced autophagy in APP/PS1 mice[J]. Biochem Gene, 2023, 2023: 18.
- [37] 郑晓燕. “智三针”激活 TFEB 介导的自噬改善 5 $\times$ FAD 小鼠认知功能障碍的研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2022.
- [38] 史可鉴. 基于线粒体自噬 PINK1/Parkin 信号通路探讨逆炎对调控阿尔茨海默病大鼠认知功能障碍的机制研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2023.
- [39] AHMADI S, ZOBEIRI M, BRADBURN S, et al. Molecular mechanisms underlying actions of certain longnoncoding RNAs in alzheimer's disease[J]. Metab Brain Dis, 2020, 35 (5): 681-693.
- [40] 朱才丰, 张利达, 宋小鸽, 等. 艾灸督脉对阿尔茨海默病转基因小鼠自噬水平及学习记忆能力的影响[J]. 针刺研究, 2019, 44 (4): 235-241.
- [41] 张利达, 韩为, 朱才丰, 等. 艾灸督脉调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路增强 APP/PS1 双转基因 AD 小鼠自噬水平的研究[J]. 中国针灸, 2019, 39 (12): 1313-1319.
- [42] 贾玉梅. LncRNA Six3os1/miR-511-3p/Akt3 分子轴介导的艾灸督脉对 APP/PS1 双转基因小鼠自噬水平的影响[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2024.
- [43] 张佳玉, 贾玉梅, 朱才丰, 等. 艾灸督脉调控 Wnt/ β -catenin 信号通路对 APP/PS1 双转基因小鼠自噬水平的影响[J]. 山东中医药大学学报, 2024, 48 (1): 65-72, 111.
- [44] 吴洋洋, 宋小鸽, 朱才丰, 等. 基于 mTOR/p70S6K 信号通路探讨艾灸对阿尔茨海默病小鼠自噬的影响[J]. 中国针灸, 2022, 42 (9): 1011-1016.
- [45] 吕美娟, 马贤德, 任路, 等. 针药并用诱导自噬对 ApoE 基因敲除小鼠认知功能的影响[J]. 吉林大学学报(医学版), 2020, 46 (6): 1124-1130, 1345-1346.