

引用:金虹,梁吉,李欣羽,赵欣华,张森.针灸防治阿尔茨海默病的研究进展[J].中医导报,2024,30(8):95-97,112.

综述

针灸防治阿尔茨海默病的研究进展*

金虹¹,梁吉¹,李欣羽¹,赵欣华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] 总结针灸防治阿尔茨海默病的研究现状,以期揭示针灸在预防和治疗阿尔茨海默症中的潜在机制、疗效评估及未来研究方向,为临床工作中针灸治疗阿尔茨海默病提供理论依据和参考。针灸主要通过影响大脑中认知、记忆等脑区,调节大脑中兴奋性氨基酸水平,调节海马中乙酰胆碱酯酶等机制展现出对阿尔茨海默病的治疗作用。对针灸治疗阿尔茨海默病的临床应用研究分析发现,三阴交、神门、天柱可能是核心组合,临床中常选择头部、面部、颈部和下肢的穴位如百会、四神聪、神门、足三里等,亦有研究表明风池、天柱、风府、中脘等腧穴的选择有更高的症状缓解率。

[关键词] 阿尔茨海默病;针灸;作用机制;综述

[中图分类号] R246.6 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2024)08-0095-03

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2024.08.018

Research Progress in the Clinical Application of Acupuncture for the Treatment of Alzheimer's Disease

JIN Hong¹, LIANG Ji¹, LI Xinyu¹, ZHAO Xinhua¹, ZHANG Miao²

(1.Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang 150006, China; 2.The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang 150001, China)

[Abstract] This paper summarizes the research status of acupuncture and moxibustion in the prevention and treatment of Alzheimer's disease, in order to reveal the potential mechanism, efficacy evaluation and future research direction of acupuncture and moxibustion in the prevention and treatment of Alzheimer's disease, and provide theoretical basis and reference for acupuncture and moxibustion in the treatment of Alzheimer's disease in clinical work. Acupuncture mainly shows the therapeutic effect on Alzheimer's disease by affecting brain regions such as cognition and memory, regulating the level of excitatory amino acids in the brain, and regulating acetylcholinesterase in the hippocampus. Through the analysis of the clinical application of acupuncture and moxibustion in the treatment of Alzheimer's disease, it is found that Sanyinjiao (SP 6), Shenmen (HT 7) and Tianzhu (BL 10) may be the core combination. In clinical practice, acupoints of head, face, neck and lower limbs are often selected, such as Baihui (DU 20), Sishencong (EX-HN 1), Shenmen (HT 7) and Zusanli (ST 36). Studies have also shown that the selection of acupoints such as Fengchi (GB 20), Tianzhu (BL 10), Fengfu (DU 16) and Zhongwan (RN 12) has a higher rate of symptom relief.

[Keywords] Alzheimer's disease; acupuncture; mechanism of action; review

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种进行性的神经退行性疾病,主要影响老年人群,以记忆力减退、认知功能障碍、行为改变和日常生活能力的逐渐丧失为特征^[1],是全球范围内最常见的认知障碍疾病,特别是在65岁以上的老年人中^[2]。据估计,全球约有5 000万人患有AD或相关痴呆症,随

着全球人口老龄化,这一数字预计将在未来几十年内显著增加^[3]。AD的发病机制至今尚未明确,但研究表明它涉及多种因素,包括遗传、环境和生活方式因素^[4-5]。在分子层面, β -淀粉样蛋白的异常沉积形成斑块,干扰细胞间通信;而tau蛋白异常磷酸化后聚集,导致微管结构破坏,进而影响神经细胞的

*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康法治疗与评价研究

结构和功能^[6]。这些病理过程导致神经细胞死亡,大脑萎缩,特别是在海马区和额颞叶,这些区域与记忆和认知功能密切相关^[5,7]。

目前,AD没有有效的根治方法,治疗主要集中在缓解症状、改善生活质量、延缓疾病进展^[8]。药物治疗包括胆碱酯酶抑制剂(如多奈哌齐、加兰他敏)和N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂(如美金刚),可在一定程度上改善患者认知症状或延缓症状恶化^[9]。近年来,针灸治疗逐渐应用于AD的治疗,并取得较好的疗效^[10-11]。在AD的治疗中,针灸可能通过改善大脑血流、调节神经递质的水平、减少炎症反应和促进神经保护性因子的表达来发挥作用^[12-13]。

针灸作为一种辅助治疗手段,在传统医学中有其独特的地位,但在现代医学中的作用仍需进一步研究,笔者旨在对目前针灸治疗在AD临床应用中的研究进展进行归纳总结。

1 针灸防治AD的作用机制研究

1.1 MRI表明针灸对大脑相应脑区功能的改善 YIN Z等^[14]检索了神经影像学研究的相关文献,并使用RoB 2.0和ROBINS-I工具进行了评估。研究结果包括275名参与者的13项神经影像学研究,所采用的方法包括任务状态功能磁共振成像(ts-fMRI, 9项研究)和静息状态功能磁共振成像(rs-fMRI, 4项研究)。所有研究都集中在针灸对AD参与者大脑即刻效应的研究,包括扣带回和小脑等区域,这表明针灸可能调节默认模式网络、中央执行网络和前顶叶网络。MA S等^[15]对纳入206名患者的7项针灸治疗轻度认知障碍的研究进行了Meta分析, fMRI的实验设计包括6项任务状态研究和1项静息状态研究。分析显示,针灸治疗后,轻度认知障碍(MCI)患者在右侧岛叶、左侧前扣带/旁扣带回、右侧丘脑、右侧中额回、右侧中央扣带/旁扣带回及右侧中颞回脑区的活动增强。随机对照试验(RCT)和纵向研究的进一步分析显示,针灸后两个脑区的ReHo值显著提升,即左侧前扣带/旁扣带回和右侧岛叶。与健康对照组相比, MCI组在针灸治疗后右侧顶缘回的活动更强。元回归分析显示,在所有MCI患者中,针灸治疗后的右侧前丘脑投射ReHo指数与简易精神状态检查量表(MMSE)评分显著相关。

1.2 针灸对大脑中兴奋性氨基酸代谢的调节作用 AD的发病机制与大脑组织中谷氨酸(Glu)、天冬氨酸(Asp)等兴奋性氨基酸含量的变化密切相关,这一点已经被长期证实^[16]。根据AD的谷氨酸假说,兴奋性氨基酸(尤其是Glu)的合成和释放增加会导致兴奋性神经毒性,进而导致神经元退化和死亡,这是AD大脑退化的一个重要机制^[17]。SONG Y Y等^[18]通过在小鼠的“水沟”和“内关”穴位进行针刺,观察了不同大脑区域兴奋性氨基酸的合成和释放,结果表明针刺可以降低Glu与Asp的含量,这表明针刺对兴奋性氨基酸代谢的调节作用可能是治疗AD的重要机制之一。

1.3 针灸对海马中乙酰胆碱酯酶等的影响 基底前脑胆碱能系统的退化可能是AD患者认知障碍的重要病理机制之一^[19-21]。REALE M等^[22]在百会、足三里和肾俞穴位针刺AD模型小鼠1个月后,针刺组大鼠皮层和海马中乙酰胆碱(Ach)、胆碱乙酰转移酶(ChAT)和乙酰胆碱酯酶(AchE)的活性水平与模型组不同,针刺可以增加ChAT的活性,抑制AchE的活性,促进

Ach的合成,抑制Ach的分解,增加脑组织中Ach的含量,逆转记忆力丧失。与之类似研究通过东莨菪碱注射制作大鼠和小鼠的衰老性痴呆模型,并在“涌泉”穴位交替针刺30 d,分别检测衰老性痴呆小鼠大脑和衰老性痴呆大鼠海马中AchE的活性。实验表明,在东莨菪碱模型组中小鼠大脑中AchE的活性显著低于对照组($P<0.05$),而模型组中小鼠大脑AchE在针刺后显著高于模型组($P<0.05$)。衰老性痴呆模型大鼠的海马AchE显著低于对照组,针刺对衰老性痴呆模型大鼠海马AchE的反应有显著影响。

2 针灸防治AD的临床应用

2.1 三阴交、神门、天柱可能是核心组合 WANG Y C等^[23]通过对以往的系统评价和RCT进行了分析,使用R语言中的关联规则分析,从包含在分析中的15项研究中提取了穴位位置数据,并应用了Apriori算法。结果显示,从15项RCT中筛选出了32个穴位,并选择了出现频率最高的10个穴位。通过解释性针灸数据,检查了503条关联规则。结果表明,三阴交、神门、天柱可以被认为是AD针灸方案的核心组合。

2.2 常用的穴位位置在头部、面部、颈部和下肢 YU C等^[24]通过中国知网、万方数据库和PubMed等数据源检索并收集有关针灸和艾灸治疗AD的临床文献,并使用Excel软件建立数据库,以对数据进行描述性分析和关联规则分析。研究结果表明,在针灸和艾灸治疗AD时,以下穴位的使用频率较高:百会、四神聪、神门、足三里、内关、风池、太溪、大椎、肾俞、三阴交、神庭、丰隆、悬钟、水沟、太冲等。这些穴位大多选自督脉,常用的穴位位置在头部、面部、颈部和下肢。治疗中通常将局部穴位与远端穴位相结合。特定点之间的交会点在治疗中显示出优势效果。关联分析指出,风池(GB 20)与百会(GV 20)之间的关系最为紧密,其次是大椎(GV 14)-百会(GV 20),肾俞(BL 23)-百会(GV 20)及内关(PC 6)-百会(GV 20),这些组合反映了临床上选择和组合穴位的常见规律。

2.3 风池、天柱、风府、中脘等穴位的选择有更高的症状缓解率 ZHANG X等^[25]将60名AD患者随机分为治疗组和对照组,各30名。两组患者均采用口服盐酸多奈哌齐和常规治疗。治疗组采用风池、天柱、风府、中脘等穴位。对照组采用百会、四神聪、印堂、神庭、太溪和悬钟等常见针灸治疗。治疗组总缓解率为82.1%(23/28),对照组为72.4%(21/29)。

3 讨论

AD作为一种逐渐加剧的全球性公共卫生问题,其病因复杂,治疗手段有限。针灸作为一种潜在的非药物治疗方法,其在AD治疗中的运用引起了医学界的关注。从传统中医的角度来看,AD被视为“痴呆”等相关症状的表现,中医理论认为其与肾精亏损、心脾两虚等病理变化有关。针灸通过调节人体的“气血”,恢复“阴阳”平衡,可能对改善AD症状有益^[26-27]。在现代医学研究中,AD的神经退行性变化、淀粉样蛋白沉积和神经纤维缠结是关键病理特征。在针灸治疗帕金森病的作用机制方面,目前的研究已经取得较大进展,主要集中于以下几个方面^[28]:(1)针灸对患者大脑中参与记忆、认知及情感活动的相关脑区进行功能调节,从而改善患者的相关症状;(2)针灸能够对患者大脑中兴奋性氨基酸代谢的调节作用,包括Glu、Asp等;(3)针灸能够对海马中乙酰胆碱酯酶的活性进行

调控,从而改善患者的记忆功能等;(4)通过针灸与多奈哌齐等经典药物联合使用,能够增强多奈哌齐对改善AD大鼠学习和记忆功能的作用,并通过调节基质金属蛋白酶9(MMP-9)、低密度脂蛋白受体相关蛋白1和p-糖蛋白(PGP)A β 的表达促进了多奈哌齐通过血脑屏障的转运。

在穴位的选择上,通常会选择一些能够调和心神、益智开窍、调节脏腑功能的穴位,包括百会穴(GV 20)、神门穴(HT 7)、太溪穴(KI 3)、三阴交穴(SP 6)、照海穴(CV 6)、脑户穴(BL 10)、内关穴(PC 6)、足三里穴(ST3 6)及太冲穴(LR 3)等^[29]。传统医学认为以上穴位能够疏肝解郁、调和气血、开窍提神及调节心神等,现代医学通过动物实验观察发现对这些穴位进行针刺可能具有改善AD模型动物学习与记忆功能的作用。尽管目前研究已取得了一定的进展,但针灸治疗AD的确切机制仍不完全清楚,且大部分研究还处在实验阶段。未来需要更多的临床试验来验证这些预期作用。

与传统的药物治疗相比,针灸治疗AD具有其独特的优势。(1)多靶点作用:针灸可以通过刺激不同的穴位,调节多个系统和通路,对症状进行多角度的治疗,如改善记忆力、提高认知功能、减轻焦虑和抑郁等。(2)安全性高:相比于药物治疗,针灸作为一种非药物疗法,其毒副作用相对较小,对于长期服用药物可能产生的毒副作用或药物依赖性问题,针灸提供了一种安全的治疗选择。(3)综合调节:针灸可以改善患者的整体健康状况,除了直接对认知功能的改善外,还能通过调节身体的整体平衡,如改善睡眠质量、减轻压力和焦虑,从而间接地对AD产生积极影响。(4)个体化治疗:中医理论强调个体差异和治疗的个体化,针灸治疗可以根据患者的具体症状和体质,选择最适合的穴位和治疗方案,实现更为精准的治疗效果。(5)促进神经再生:一些研究表明,针灸可能通过促进神经生长因子的表达、改善脑部血液循环等机制,促进神经细胞的再生和修复,对AD的神经退行性变化具有一定的干预作用。

综上所述,针灸治疗AD是一个有前景但尚需深入研究的领域。未来的研究应该集中在探索针灸的具体作用机制,评估其在AD治疗中的长期效果和安全性,并在临床实践中探讨其与其他治疗方法的协同作用。

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):6518.
- [2] SCHELTENS P, DE STROOPER B, KIVIPELTO M, et al. Alzheimer's disease[J]. *Lancet*,2021,397(10284):1577-1590.
- [3] KHAN S, BARVE K H, KUMAR M S. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease[J]. *Curr Neuropharmacol*,2020,18(11):1106-1125.
- [4] ZHANG X X, TIAN Y, WANG Z T, et al. The epidemiology of Alzheimer's disease modifiable risk factors and prevention[J]. *J Prev Alzheimers Dis*,2021,8(3):313-321.
- [5] ROSTAGNO A A. Pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *Int J Mol Sci*,2022,24(1):107.
- [6] GRIFFITHS J, GRANT S G N. Synapse pathology in Alzheimer's disease[J]. *Semin Cell Dev Biol*,2023,139:13-23.
- [7] JUCKER M, WALKER L C. Alzheimer's disease: From immunotherapy to immunoprevention[J]. *Cell*,2023,186(20):4260-4270.
- [8] MICULAS D C, NEGRU P A, BUNGAU S G, et al. Pharmacotherapy evolution in Alzheimer's disease: Current framework and relevant directions[J]. *Cells*,2022,12(1):131.
- [9] CUMMINGS J L, TONG G, BALLARD C. Treatment combinations for Alzheimer's disease: Current and future pharmacotherapy options[J]. *J Alzheimers Dis*,2019,67(3):779-794.
- [10] 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):158-161.
- [11] 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.
- [12] DU K R, YANG S J, WANG J J, et al. Acupuncture interventions for Alzheimer's disease and vascular cognitive disorders: A review of mechanisms [J]. *Oxid Med Cell Longev*,2022,2022:6080282.
- [13] WU L R, DONG Y T, ZHU C C, et al. Effect and mechanism of acupuncture on Alzheimer's disease: A review[J]. *Front Aging Neurosci*,2023,15:1035376.
- [14] YIN Z H, WANG Z Q, LI Y Q, et al. Neuroimaging studies of acupuncture on Alzheimer's disease: A systematic review[J]. *BMC Complement Med Ther*,2023,23(1):63.
- [15] MA S Q, HUANG H P, ZHONG Z, et al. Effect of acupuncture on brain regions modulation of mild cognitive impairment: A meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies [J]. *Front Aging Neurosci*,2022,14:914049.
- [16] LIU M X, LI M, HE J, et al. Chiral amino acid profiling in serum reveals potential biomarkers for Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*,2023,94(1):291-301.
- [17] ZOTT B, KONNERTH A. Impairments of glutamatergic synaptic transmission in Alzheimer's disease[J]. *Semin Cell Dev Biol*,2023,139:24-34.
- [18] SONG Y Y, XU W T, ZHANG X C, et al. Mechanisms of electroacupuncture on Alzheimer's disease: A review of animal studies[J]. *Chin J Integr Med*,2020,26(6):473-480.
- [19] MONTEIRO A R, BARBOSA D J, REMIÃO F, et al. Alzheimer's disease: Insights and new prospects in disease pathophysiology, biomarkers and disease-modifying drugs [J]. *Biochem Pharmacol*,2023, (下转第112页)

- 中医导报,2018,24(1):53-54.
- [18] 池田知久.郭店楚简《老子》新研究[M].曹峰,孙佩霞,译.南京:江苏人民出版社,2022.
- [19] 高明.帛书老子校注[M].2版.北京:中华书局,2020.
- [20] 刘向,刘歆.彩图全解山海经[M].思履,主编.北京:中国华侨出版社,2013.
- [21] 孟子.孟子[M].哈尔滨:北方文艺出版社,2019.
- [22] 荀子.荀子[M].2版.方勇,李波,译注.北京:中华书局,2015.
- [23] 贾李娟.上古汉语第三人称代词考察[D].西安:陕西师范大学,2006:13.
- [24] 刘向.淮南子[M].2版.北京:中华书局,2022.
- [25] 徐莹春.《史记》中的人称代词:兼析谦敬词[D].杭州:浙江大学,2008.
- [26] 钱宗武,陈宁.“厥”“其”在上古的历时演变[J].长沙水电师院学报(社会科学学报),1994,9(2):97-100,96.
- [27] 张国艳.居延汉简指示代词的用法及特点[J].湖南文理学院学报(社会科学版),2008,33(6):126-129.
- [28] 刘向.说苑[M].王天海,杨秀岚,译注.北京:中华书局,2019.
- [29] 尔雅[M].管锡华,译注.北京:中华书局,2014.
- [30] 说文解字[M].汤可破,译注.北京:中华书局,2018.
- [31] 释名[M].任继昉,刘江涛,译注.北京:中华书局,2021.
- [32] 急就篇[M].杨月英,注.北京:中华书局,2014.
- [33] 李维然.叠音词“蹶蹶”音辨[J].学周刊(下旬),2011(1):202.
- [34] 吕氏春秋[M].高诱,注.毕沅,校.徐小蛮,标点.上海:上海古籍出版社,2014.
- [35] 刘安.淮南子译注:全本·详注·精译[M].陈广忠,译注.上海:上海古籍出版社,2017.
- [36] 韩婴.韩诗外传集释[M].许维遹,校释.北京:中华书局,2020.
- [37] 司马迁史记:全新足本·精注全译[M].石磊,主编.北京:中国文史出版社,2021.
- [38] 方言[M].华学诚,游帅,译注.北京:中华书局,2022.
- [39] 龙月云.马王堆医书注释辨疑[J].湖南中医学院学报,1992,12(4):58-59.
- [40] 姜慧,张再兴.秦汉简牍文献用字习惯考察三则[J].古汉语研究,2017(1):67-75,104.
- [41] 程文文.出土医书时间副词研究[J].重庆师范大学学报(社会科学版),2019,39(1):60-71.
- [42] 徐莉莉.帛书《陰陽十一脈灸经》甲、乙本异文考察[J].中国文字研究,2001,16(0):324-329.
- [43] 李桂玲.北大简《老子》用字研究[D].青岛:青岛大学,2017:57.
- [44] 张传官.试论《急就篇》的新证研究[J].复旦学报(社会科学版),2012,54(3):119-127.
- [45] 文子校释[M].李定国,徐慧君,校释.北京:上海古籍出版社,2020.
- [46] 庄子[M].孙通海,译注.北京:中华书局,2016.
- [47] 金匱要略校注语译[M].郭霭春,王玉兴,编著.北京:中华书局,2022.
- [48] 赵丹.导引专著肇启:张家山汉简《引书》研究[D].上海:上海中医药大学,2020:196-198.
- [49] 蒋艳,張顯成.張家山漢簡《引書》札記[J].简帛,2021(1):153-161.
- [50] 赵丹,段逸山.张家山汉简《引书》病名释义辨析九则[J].中国中医基础医学杂志,2021,27(4):592-594,658.
- [51] 李锄.“是动、所生病”新解[J].上海中医药杂志,1981,15(5):34-36.
- [52] 诗经[M].沐言非,编著.北京:中国华侨出版社,2013.

(收稿日期:2023-11-19 编辑:刘国华)

(上接第97页) 211:115522.

- [20] BIST R, BHATT D K. Cholinergic transporters serve as potential targets in Alzheimer's disease[J]. Curr Mol Med, 2024,24(4):397-398.
- [21] NEMY M, DYRBA M, BROSSERON F, et al. Cholinergic white matter pathways along the Alzheimer's disease continuum[J]. Brain,2023,146(5):2075-2088.
- [22] REALE M, COSTANTINI E. Cholinergic modulation of the immune system in neuroinflammatory diseases [J]. Diseases,2021,9(2):29.
- [23] WANG Y C, WU C C, HUANG A P, et al. Combination of acupoints for alzheimer's disease: An association rule analysis[J]. Front Neurosci,2022,16:872392.
- [24] YU C C, WANG L, KONG L H, et al. Acupoint combinations used for treatment of Alzheimer's disease: A data mining analysis[J]. J Tradit Chin Med,2018,38(6):943-952.
- [25] ZHANG X H, YU R H, WANG H L, et al. Effects of rivastigmine hydrogen tartrate and donepezil hydrochloride on the cognitive function and mental behavior of patients with Alzheimer's disease[J]. Exp Ther Med,2020,20(2):1789-1795.
- [26] 林瑶,赵百孝.针灸调控阿尔茨海默病相关信号通路的研究进展[J].现代中西医结合杂志,2022,31(10):1439-1445.
- [27] 林瑶,赵百孝.基于突触可塑性的针灸防治阿尔茨海默病的研究进展[J].世界中医药,2023,18(6):877-881.
- [28] 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.
- [29] 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.

(收稿日期:2023-12-25 编辑:李海洋)