

· 综 述 ·

血管性痴呆针刺实验研究进展

李俊峰^{1,2} 高兆虹^{1,3} 陈英华²

血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 是指各种类型的脑血管疾病及其相关风险因素导致的且以痴呆为主要临床表现的重度认知障碍综合征^[1]。患者常伴有卒中史, 且病情易波动, 多呈阶梯式进展^[2]。VD 认知障碍主要体现在执行功能障碍、短期记忆力差、计算能力下降和精神症状四个方面^[3]。一项针对全球痴呆患者的调查研究揭示, 随着预期寿命延长和社会经济发展, VD 患病率呈现逐年升高的趋势, 其造成的致残及死亡风险也日益升高^[4]。临床研究证明利用针刺疗法治疗 VD 具有一定疗效, 并能在一定程度上促进患者认知功能的恢复^[5]。笔者对既往动物实验研究综述, 为今后 VD 针刺实验研究及临床治疗提供相关依据。

1 增强突触应答能力 针刺对于 VD 相关动物实验的有效性判断主要在于实验动物于治疗前后的相关行为如学习、记忆等是否出现明显改善。海马组织是参与学习和记忆等高级神经活动的脑内关键结构, 其功能的发挥与海马组织内突触的应答能力密切相关, 突触可塑性指的是细胞间信息传递的可调节性, 其是传递中枢神经系统信息的重要基础, 广泛参与学习记忆的相关形成过程, 通过各种方法制备的 VD 动物模型其大脑海马区可能出现突触可塑性下降以及应答能力减退等相关病理改变, 而针刺治疗可以有效改善海马突触病理性损伤后的应答能力^[6]。朱世杰等^[7]应用改良四血管阻断法 (four vessel occlusion, 4-VO) 模拟 VD 大鼠模型, 利用 Morris 水迷宫法检测其空间学习和记忆能力, 对其应用电针联合智三针刺刺激, 海马 CA1 区突触前、后膜表面的酪氨酸蛋白激酶受体 B2 (ephrin receptor B2,

EphB2) 及酪氨酸蛋白激酶配体 B3 (ephrin receptor-interacting proteins B3, ephrin B3) 表达显著增加, 从而调节突触功能的可塑性, 提高树突棘的形成并促进其功能成熟化, 改善 VD 大鼠的学习和记忆能力。程红亮等^[8]对 4-VO 四血管阻断方法制作的 VD 大鼠模型进行电针治疗, 发现改善 VD 大鼠的学习记忆能力, 可能与增加海马 CA1 区细胞外信号调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinase, ERK) 的阳性神经元表达进而增强神经元突触应答能力密切相关。梁慧英等^[9]以电针刺激 VD 大鼠的百会及足三里穴, 表明可提高 VD 大鼠海马中脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 以及突触后致密物 (post synaptic density, PSD) 95 蛋白表达, 从影响海马兴奋性突触传递。

2 保护及修复神经元 脑缺血导致的海马受损而造成迟发性神经元死亡被认为是导致 VD 的重要过程之一, 而海马神经元数量减少将直接减缓海马对信息的处理和传递功能, 从而导致认知水平下降^[10]。林丽婷等^[11]选取百会及双侧足三里穴进行针刺, 观察梗死体积变化及海马 CA1 区神经元损伤情况, 结果显示针刺可抑制海马 CA1 区神经元细胞损失及减少梗死体积。有研究通过针刺百会、神庭等大鼠穴, 并观察实验前后 VD 大鼠海马组织内 BDNF 与酪氨酸蛋白激酶受体 B (tyrosine kinase receptor B, TrkB) 的相关表达, 结果提示针刺刺激脑部可以促进缺血 CA1 区 BDNF 及 TrkB 蛋白表达水平上调, 进而促进神经细胞修复、再生^[12, 13]。

3 加速损伤血管再生 恢复缺血海马区的血流供给可在一定程度上促进学习记忆功能的恢复。碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 是最为有效的血管生长因子之一, 可增强内皮细胞黏附迁移、分裂增殖、促进血管新生。高音来等^[14, 15]采用调心通督法对 VD 大鼠模型进行针刺干预, 其结果提示针刺可促进 VD 大鼠海马区 bFGF 蛋白的表达, 进而提高了 VD 大鼠学习记忆能力。研究表明, 针刺也能够使血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和血管生成素 -1

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (No.82074530)

作者单位: 1. 黑龙江中医药大学研究生院 (哈尔滨 150040); 2. 黑龙江中医药大学附属第一医院针灸五科 (哈尔滨 150040); 3. 黑龙江中医药大学附属第一医院护理教研室 (哈尔滨 150040)

通讯作者: 陈英华, Tel: 0451-87693590, E-mail: chyh9000@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20220518.115

(angiogenin-1, Ang-1) 表达水平增加, 进而保护新生血管管腔完整、稳定, 并刺激新生血管出芽及分支, 二者在机体缺血缺氧后相继提升表达水平而促进血管网形成和重建^[16-18]。

4 改善神经递质水平 胆碱能系统与认知功能密切相关, 在 VD 的病理生理学中起着关键作用^[19]。中枢胆碱能神经递质乙酰胆碱 (acetylcholine, Ach) 是由胆碱和乙酰辅酶 A 在胆碱乙酰转移酶 (choline acetyl transferase, ChAT) 催化下合成的, 在突触部位释放后由乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase, AchE) 水解失活。ChAT 和 AchE 共同维持着 Ach 的动态平衡。由于 Ach 性质极不稳定、易水解, 难以准确测定其含量, 故而一般实验以测定脑组织中 AchE 及 ChAT 的表达来推断脑内 Ach 含量变化。高康等^[20] 电针治疗 VD 大鼠可以调节胆碱能递质释放以降低血清内 AchE 活性, 从而改善学习记忆能力。杨琼等^[21] 针刺“肾”“心”耳穴可改善 VD 大鼠的学习记忆功能, 可能与其增强 ChAT 在脑内的表达水平有关。烟碱样乙酰胆碱受体 (nicotinic acetylcholine receptors, n-AChR) 是乙酰胆碱的重要受体之一, 研究证实, 在 VD 患者脑组织内 n-AChR 的表达水平有所下降^[22]。杨晓波等^[23] 在 VD 大鼠大椎、百会及水沟穴施温通针法, 结果显示本法能改善 VD 大鼠学习记忆能力, 其机制可能与上调海马 n-AChR 表达水平有关。

单胺类神经递质是一类调节机体生理活动的重要物质, 在中枢神经系统参与许多生理反应, 其与学习记忆能力密切相关。张会珍等^[24] 对 VD 模型小鼠进行电针干预, 结果显示经电针治疗后, VD 小鼠学习记忆能力获得提升, 其机制可能与电针提升脑缺血损伤后海马的单胺类神经递质代谢水平有关。

5 促进氧自由基清除 大脑氧自由基产生对神经元细胞起到有害作用, 并且氧自由基可以介导的细胞凋亡信号传导, 是细胞凋亡的有效指标^[25]。细胞衰老是由氧自由基的累积作用所导致的, 并在各种神经退行性疾病, 如 VD、阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、帕金森病 (Parkinson's disease, PD)、亨廷顿病 (Huntington disease, HD)、肌萎缩侧索硬化 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 发病中起到关键作用^[26]。脑组织缺氧缺血性损伤发生之后, 脑组织中生成大量的氧自由基, 同时机体内自由基调节系统功能紊乱进一步加剧自由基的累积, 自由基过量则会通过多种途径造成局部脑组织不可逆性受损, 甚至神经元细胞程序性死亡^[27, 28]。

N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate

receptor, NMDAR) 是兴奋性氨基酸谷氨酸 (glutamate, Glu) 的一类特异性受体, 在中枢神经系统中具有双向调节的功能, 与学习记忆能力关联密切。脑缺血再灌注后 Glu 释放大量增加并引起 NMDAR 的过度激活, 进而引起一系列钙离子相关的病理反应, 从而导致神经元损伤并最终死亡^[29, 30]。张茜等^[31] 制备 VD 大鼠模型后应用电针进行干预, 结果提示电针可以改善其学习记忆能力, 其机制可能为脑内氧自由基得到清除, 且抑制 Glu、NMDAR 对海马神经细胞的兴奋毒性, 进而实现了对神经元的保护。

超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 是细胞主要的氧化还原调节物质, 其能够减缓生物物质氧化进程以及保护神经元, 从而减轻氧自由基造成的损伤。研究表明 VD 动物的 SOD 水平明显降低, 而针刺可以提升 SOD 生存水平进而抑制氧化应激反应^[32, 33]。侯志涛等^[34] 观察电针联合智三针干预 VD 大鼠, 经 Morris 水迷宫评定电针 3 周后大鼠的学习记忆能力得到明显改善, 且海马 SOD 活性上调并改善了 VD 大鼠的氧化应激损伤。

6 减轻炎症反应损伤 炎症相关因子在 VD 发病、发展与预后中起关键作用, 减少炎症因子相关因子生成, 可抑制细胞凋亡, 有助于保护神经细胞。当脑组织出现缺血时, 导致细胞趋于无氧糖酵解产生能量, 同时细胞内乳酸生成, 细胞呈酸性, 血清中炎症相关因子迅速上升。肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 是介导炎症反应的重要因子, 其既可以诱导核转录因子 (nuclear factor, NF)- κ B 的表达以促进更多炎症介质生成, 也能够刺激单核-巨噬细胞生成更多其它炎症因子如白介素 (interleukin, IL)-1 β 、IL-6 等, 从而共同加剧局部损伤, 与正常大鼠比较, VD 大鼠海马组织内 TNF- α 和 IL-1 β 的表达水平更高, 且认知能力更差^[35]。田文静等^[36] 通过方氏头针干预改良 4-VO 法制备 VD 大鼠模型, 结果显示其明显改善 VD 大鼠的认知功能障碍, 其机制可能是针刺可以调控脑缺血损伤后海马中的炎症因子 TNF- α 的表达, 从而抑制脑缺血损伤后的炎症反应。杨超等^[37] 针刺 VD 大鼠的百会、大椎及四神聪穴, 并比较各组大鼠血清中 TNF- α 含量结果显示针刺可以有效降低脑缺血后血清中 TNF- α 的含量, 改善 VD 相关症状。除此之外, 针刺也能够抑制微小 RNA-93 (microRNA-93, miR-93) 介导的 toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) / MyD88 / 髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 信号传导途径来减轻与炎症相关的

认知障碍^[38]。

IL 是一类在白细胞或免疫细胞间相互作用的多效应细胞因子。其在调节多类型细胞的成长、分化以及免疫反应等各个方面发挥重要作用,与多种临床疾病有广泛联系。房雅楠等^[39]通过针刺完骨穴可降低海马炎性细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 以及 IL-6 的表达水平,抑制炎症损伤,海马神经细胞损伤减轻,细胞因子趋于稳定,其机制可能是针刺骨穴后,神经解剖学位置即小脑顶核受刺激而使免疫系统抑制,从而减少炎性细胞因子生成。杨静雯等^[40]证实针刺可降低前额叶的炎症因子 IL-1 β 以及 IL-6 的转录表达水平,从而改善 VD 大鼠的学习记忆能力。王金海等^[41]应用头穴针刺 VD 大鼠,海马旁回 IL-6 和 IL-1 β 表达明显下调,推测针刺可以控制缺血局部的炎症反应。

7 抑制细胞凋亡进程 细胞凋亡是指由基因控制、有序进行的细胞程序性死亡^[42]。机体在缺氧缺血等状态下会出现神经细胞的异常损伤,而神经细胞损伤的形式有多种,细胞凋亡则是该过程中神经元损伤的形式之一^[43]。一项动物实验提示,通过电针长强穴可以抑制 VD 动物海马 CA1 区细胞凋亡,同时可以提高其学习记忆能力,且两者关系密切^[44]。

B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 基因家族在细胞凋亡的调控中起着重要作用,这类蛋白质在生物体神经系统的发育和成长中广泛表达,且已经被证实可以保护神经细胞不受毒性损伤^[45]。Bax 属于 Bcl-2 基因家族的成员之一,可以参与线粒体的分裂,控制细胞内源性凋亡执行的执行步骤^[46]。鹿俊磊等^[47]针刺 VD 动物模型的百会、大椎、水沟,可以抑制血清中促凋亡基因 Bax 表达,进而抑制细胞凋亡,改善 VD 大鼠学习记忆能力。

c-Jun 氨基末端激酶 (c-jun N-terminal kinase, JNK) 信号通路参与调节炎症反应、蛋白质表达以及细胞的分化、增殖及凋亡等多种生理过程^[48]。陈采益等^[49]对 VD 大鼠模型后海穴进行电针刺激,能改善 VD 大鼠的学习记忆能力,其机制可能与海马 CA1 区 JNK 蛋白表达降低有关。朱雯等^[50]针刺 VD 大鼠模型的百会穴及双侧足三里穴,针刺组磷酸化 JNK 并抑制细胞凋亡。

8 小结 目前,针刺治疗 VD 的实验研究方向仍主要围绕于针刺对动物模型干预前后相关行为学变化如学习、记忆的影响,并在此基础上进一步探讨其作用机制。就现有动物实验而言,针刺对 VD 动物模型受损的学习记忆有一定改善。首先,减少和清除缺血组织内氧自由基,可以抑制细胞炎症相关因子生

成,是减少神经细胞凋亡的关键,也是针刺治疗 VD 的主要靶标。其次,针刺还能够加速血管生成,减少缺氧引起的神经细胞内线粒体损伤,从而保护再生神经细胞,是抑制炎症相关因子生成,减少神经细胞凋亡另一个关键因素。最后,针刺可促进神经递质生成,对修复神经损伤和增强突出应答能力起到关键调控作用。

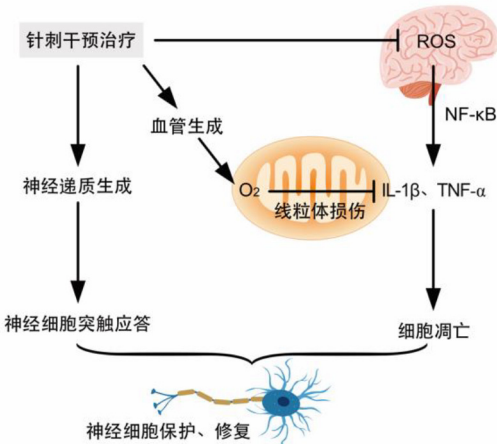


图 1 针刺治疗 VD 机制图

但既往研究存在系统化和规范化不足等问题。首先,VD 动物模型主要趋向于制备缺血、低灌注模型,但 VD 本身还包括出血性因素,且出血性因素导致的 VD 机制更为复杂,如脑实质内或蛛网膜下腔出血后引起的痴呆,故现有模型无法完全阐释针刺对 VD 的治疗机制。其次,目前国内公认的 VD 动物模型制作方法,即双侧颈总动脉永久性结扎法和四血管阻断法,在操作方面比较复杂,且制备后的动物模型生存率较低,间接提升了实验成本,影响了实验结果的稳定性。第三,VD 本身的发病机制十分复杂,其发病的病灶特征及病理机制繁多,因此临床表现也各有不同,而现有的动物实验模型是否能够模拟临床中患者的发病机制仍有存疑,故而对针刺治疗机制的探讨存在其他影响。另外,现用的行为学检测手段如 Morris 水迷宫法等客观性较差,受设备、人员的差异影响性较大,故而缺乏更为客观的行为学疗效评价标准。笔者认为,探讨和研究 VD 的作用机制以及针刺对 VD 治疗作用机制,还需要借助现代生物学技术,复制更切合临床的动物模型,使其更符合临床 VD 患者的发病机制和表现。与此同时,注重中医学理论的学习与应用,将现代医学技术与之相结合,为临床中 VD 的治疗提供更有效的手段。

参 考 文 献

[1] 贾建平主编. 神经病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社,

- 2018; 231–233.
- [2] O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia[J]. *Lancet*, 2015, 386 (10004): 1698–1706.
 - [3] Jiang W, Gong L, Liu F, et al. Stem cells and vascular dementia: from basic science to the clinic[J]. *Cell Tissue Bank*, 2020, 21 (3): 349–360.
 - [4] Liara R, Idiane R, Matheus RC. Global epidemiology of eementia: Alzheimer's and vascular types[J]. *BioMed Res Interna*, 2014, 2014: 908915.
 - [5] 宋光磊. 脑卒中后认知功能障碍的针灸治疗及症状转归分析[J]. *中医临床研究*, 2020, 12 (19): 39–41.
 - [6] 黄佳, 宋长明, 杨敏光, 等. 电针百会、神庭穴对缺血再灌注损伤大鼠学习记忆能力及海马 CA1 区嘌呤受体 P2X7 表达的影响[J]. *中国康复理论与实践*, 2018, 24 (1): 43–48.
 - [7] 朱世杰, 李树泉, 唐中生, 等. 智三针电针改善血管性痴呆大鼠认知功能及机制[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39 (23): 5775–5778.
 - [8] 程红亮, 殷红彪, 胡培佳, 等. 电针井穴对血管性痴呆大鼠海马 CA1 区 ERK 表达的影响[J]. *时珍国医国药*, 2017, 28 (7): 1792–1794.
 - [9] 梁慧英, 廖琳, 游国清, 等. 电针对血管性痴呆大鼠记忆力及海马 BDNF、PSD-95 蛋白表达的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2019, 34 (8): 902–906+949.
 - [10] Yamamoto Y, Hase Y, Ihara M, et al. Neuronal densities and vascular pathology in the hippocampal formation in CADASIL[J]. *Neurobiol Aging*, 2021, 97: 33–40.
 - [11] 林丽婷, 闫超群, 曹燕, 等. 针刺对血管性痴呆模型大鼠脑梗死体积与海马神经元损伤的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31 (12): 5182–5185.
 - [12] Zhang YY, Zhang XJ, Yang J, et al. Effects of huayu tongluo moxibustion on learning and memory ability and the hippocampal BDNF/TrkB expressions in the rats of vascular dementia[J]. *Chin Acupunct Moxibust*, 2019, 39 (1): 65–71.
 - [13] Wang W, Zhang Y, Yu W, et al. Bushenhuoxue improves cognitive function and activates brain-derived neurotrophic factor-mediated signaling in a rat model of vascular dementia[J]. *J Tradit Chin Med*, 2020, 40 (1): 49–58.
 - [14] 高音来, 陈芯仪, 何灏龙, 等. 调心通督法对血管性痴呆大鼠学习记忆能力及海马区 bFGF 表达的影响[J]. *湖南中医药大学学报*, 2020, 40 (1): 87–91.
 - [15] 高音来, 田浩梅, 陈楚淘, 等. “调心通督”针刺法对血管性痴呆大鼠学习记忆能力及海马组织 VEGF、Ang-1 蛋白表达的影响[J]. *中国针灸*, 2020, 40 (10): 1108–1112.
 - [16] 朱钰, 廖家鑫, 王润鹏, 等. 调心通督针刺法对血管性痴呆大鼠海马内 Ang-1 表达影响的实验研究[J]. *中国医学创新*, 2020, 17 (3): 21–24.
 - [17] Saharinen P, Eklund L, Alitalo K. Therapeutic targeting of the angiopoietin-TIE pathway[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16 (9): 635–661.
 - [18] Salehi A, Zhang JH, Obenaus A. Response of the cerebral vasculature following traumatic brain injury[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37 (7): 2320–2339.
 - [19] Zhang C, Zhou P, Yuan T. The cholinergic system in the cerebellum: from structure to function[J]. *Rev Neurosci*, 2016, 27 (8): 769–776.
 - [20] 高康, 李飞, 张庆萍, 等. 电针对血管性痴呆大鼠血清、脑组织中乙酰胆碱酯酶活性及学习记忆能力的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2013, 40 (11): 2367–2368.
 - [21] 杨琼, 戴桃李, 潘娅, 等. 针刺耳穴对血管性痴呆大鼠学习记忆及海马胆碱乙酰转移酶表达的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35 (23): 6712–6714.
 - [22] Colloby SJ, Firbank MJ, Pakrasi S, et al. Alterations in nicotinic $\alpha 4 \beta 2$ receptor binding in vascular dementia using ^{123}I -5IA-85380 SPECT: comparison with regional cerebral blood flow[J]. *Neurobiol Aging*, 2011, 32 (2): 293–301.
 - [23] 杨晓波, 王金海, 安惠琴, 等. 温通针法对血管性痴呆大鼠海马烟碱型乙酰胆碱受体表达的影响[J]. *针刺研究*, 2019, 44 (10): 709–714.
 - [24] 张会珍, 梁玉磊, 张雪静, 等. 不同时间电针对血管性痴呆小鼠行为学及海马单胺类神经递质的影响[J]. *针刺研究*, 2014, 39 (2): 142–147.
 - [25] Venkat P, Chopp M, Zacharek A, et al. White matter damage and glymphatic dysfunction in a model of vascular dementia in rats with no prior vascular pathologies[J]. *Neurobiol Aging*, 2017, 50 (2): 96–106.
 - [26] Kritsilis M, Rizou SV, Koutsoudaki PN, et al. Ageing, cellular senescence and neurodegenerative disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (10): 2937.
 - [27] Wissler Gerdes EO, Zhu Y, Weigand BM, et

- al. Cellular senescence in aging and age-related diseases: implications for neurodegenerative diseases[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2020, 155: 203–234.
- [28] Choi DH, Lee KH, Kim JH, et al. NADPH oxidase 1, a novel molecular source of ROS in hippocampal neuronal death in vascular dementia[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 21 (4): 533–550.
- [29] Hardingham GE, Bading H. Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11 (10): 682–696.
- [30] Zhou X, Chen Z, Yun W, et al. Extrasynaptic NMDA receptor in excitotoxicity: function revisited[J]. *Neuroscientist*, 2015, 21 (4): 337–344.
- [31] 张茜, 张闯, 张佳音, 等. 电针对血管性痴呆大鼠海马谷氨酸、钙离子含量及 N-甲基-D-天冬氨酸受体表达的影响[J]. *针刺研究*, 2016, 41 (6): 509–514.
- [32] 孙彦辉, 梁玉磊, 张闯, 等. 不同时间电针对血管性痴呆小鼠学习记忆能力与海马氧自由基的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36 (7): 1549–1551.
- [33] 杜斯琪, 王雪蕊, 朱雯, 等. 针刺对血管性痴呆大鼠前额叶皮层氧化应激及神经元损伤的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2017, 24 (6): 53–55.
- [34] 侯志涛, 孙忠人, 刘松涛, 等. 电针对缺血性学习记忆障碍大鼠氧自由基及凋亡相关蛋白表达的影响[J]. *针刺研究*, 2015, 40 (6): 431–438.
- [35] Zhang XL, Zheng SL, Dong FR, et al. Nimodipine improves regional cerebral blood flow and suppresses inflammatory factors in the hippocampus of rats with vascular dementia[J]. *Int Med Res*, 2012, 40 (3): 1036–1045.
- [36] 田文静, 王瑞辉, 黄琳娜, 等. 方氏头针对血管性痴呆大鼠海马组织中炎症因子 TNF- α 表达的影响[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2017, 23 (6): 833–836.
- [37] 杨超, 程红亮, 薛晓婕, 等. 针刺对血管性痴呆大鼠 TNF- α 水平及神经行为学的影响[J]. *长春中医药大学学报*, 2018, 34 (4): 645–648.
- [38] Wang L, Yang JW, Lin LT, et al. Acupuncture attenuates inflammation in microglia of vascular dementia rats by inhibiting miR-93-mediated TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 8253904.
- [39] 房雅楠, 隋汝波, 张磊. 针刺完骨穴对血管性痴呆大鼠海马炎症细胞因子的影响[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2016, 37 (4): 586–589.
- [40] 杨静雯, 林丽婷, 李天然, 等. 针刺对血管性痴呆大鼠前额叶皮层炎症水平的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2018, 25 (6): 48–52.
- [41] 王金海, 张婷卓, 李兴兰, 等. 头穴针刺对局灶性脑缺血大鼠海马旁回炎症反应相关细胞因子表达及脑梗死体积的影响[J]. *针刺研究*, 2019, 44 (6): 405–411.
- [42] D'Arcy MS. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy[J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43 (6): 582–592.
- [43] Ni JW, Matsumoto K, Li HB, et al. Neuronal damage and decrease of central acetylcholine level following permanent occlusion of bilateral common carotid arteries in rat[J]. *Brain Res*, 1995, 673 (2): 290–296.
- [44] 陈可爱, 俞萍, 陈捷, 等. 电针长强穴对血管性痴呆大鼠学习记忆能力及海马 CA1 区细胞凋亡的影响[J]. *康复学报*, 2016, 26 (5): 33–36.
- [45] Merry DE, Korsmeyer SJ. Bcl-2 gene family in the nervous system[J]. *Annu Rev Neurosci*, 1997, 20: 245–267.
- [46] Maes ME, Grosser JA, Fehrman RL, et al. Completion of BAX recruitment correlates with mitochondrial fission during apoptosis[J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1): 16565.
- [47] 鹿俊磊, 顿玲露, 卢昌均, 等. 针刺对血管性痴呆大鼠 Bax 和 Bcl-2 表达的影响[J]. *吉林中医药*, 2015, 35 (8): 841–843.
- [48] Kumar A, Singh UK, Kini SG, et al. JNK pathway signaling: a novel and smarter therapeutic targets for various biological diseases[J]. *Future Med Chem*, 2015, 7 (15): 2065–2086.
- [49] 陈采益, 张学君, 林栋, 等. 电针督脉后海穴对血管性痴呆大鼠学习记忆能力及海马 CA1 区 JNK 蛋白表达的影响[J]. *山东中医药大学学报*, 2015, 39 (2): 169–171.
- [50] 朱雯, 王雪蕊, 杨静雯, 等. 针刺对血管性痴呆模型大鼠大脑皮质神经元凋亡及 p-JNK 表达的影响[J]. *中医杂志*, 2017, 58 (11): 956–959.

(收稿: 2021-01-09 在线: 2022-06-06)

责任编辑: 邱 禹