

针刺治疗阿尔茨海默病实验模型的机制研究

刘宇婧¹ 付 于²

摘要 为探讨阿尔茨海默病的发病机制,通过总结近几年有关针刺治疗阿尔茨海默病(AD)动物模型发现,减少 β -淀粉样蛋白产生,减轻 tau 蛋白过度磷酸化,调节中枢神经递质代谢障碍,抗自由基氧化,减少皮质、海马区神经元凋亡,抑制神经胶质细胞分化,调节 G 蛋白信号传导,改善线粒体功能障碍等可改善老年痴呆鼠的认知记忆能力确有改善,为针刺治疗老年痴呆病提供了实验依据。

关键词 阿尔茨海默病;针刺治疗;动物模型

Progress of Experimental Research on Treating Alzheimer's Disease by Acupuncture LIU Yu-jing¹ and FU Yu² 1 Graduate School of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin (300073), China; 2 Department of Acupuncture and Moxibustion, First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin (300073), China

ABSTRACT To discuss the pathogenesis of Alzheimer's disease (AD), we summarized the mechanisms of treating AD animal models by acupuncture from literatures in recent years as follows. Senile dementia rats' cognitive capabilities and memory could be improved by reduction of β -amyloid protein, attenuation of excessive phosphorylation of tau protein, regulation of center neurotransmitter dysmetabolism, oxidation of anti-free radicals, reduction of neuron apoptosis in the cortex and the hippocampus, inhibition of glial cells' differentiation, adjustment of G protein signaling transduction, and improvement of the mitochondrial dysfunction, thus providing experimental evidence for treating AD by acupuncture.

KEYWORDS Alzheimer's disease; acupuncture therapy; animal model

阿尔茨海默病(AD)是一种以进行性智能减退为特征的中枢神经系统退行性病变,临床表现为认知和记忆功能不断恶化,日常生活能力进行性减退,并伴有各种神经精神症状和行为障碍。AD 的发病率逐年升高,探索 AD 的治疗成为全世界关注的热点。笔者就近年来针刺治疗阿尔茨海默病的机制研究综述如下。

1 减少 β -淀粉样蛋白(β -amyloid protein, A β)产生 A β 是老年斑的主要成分,聚集在斑块中的纤维性 A β 以及在 AD 脑内呈弥散性分布的可溶性 A β 寡聚体都具有神经毒性作用,其数量与 AD 临床症状密切相关^[1],大量的 A β 沉积是 AD 病理机制的核心问题。薛卫国等^[2]采用 13 月龄的淀粉样前体蛋白

(amyloid precursor protein, APP)转基因小鼠,电针百会、涌泉穴,用免疫组化方法检测海马 A β 的表达,发现电针治疗可能通过提高脑微血管壁 A β 受体低密度脂蛋白受体相关蛋白 1(LRP1)的清除转运能力,降低脑微血管壁的 A β 沉积,从而改善小鼠的学习、记忆能力。

2 减轻 tau 蛋白过度磷酸化 tau 蛋白过度磷酸化被认为是 AD 发病的重要因素^[3],过度磷酸化 tau 蛋白影响了神经元骨架微管蛋白的稳定性,导致神经原纤维缠结形成,破坏了神经原及突触的正常功能,产生细胞毒性,以致神经元凋亡。朱晓冬等^[4]观察针刺对 D-半乳糖复制 AD 模型大鼠脑组织中 tau 蛋白表达影响,电针百会、大椎、肾俞、太溪、足三里等穴,结果显示针刺组 tau 蛋白含量明显降低,发现针刺可能抑制微管相关蛋白 tau 蛋白表达。

3 调节中枢神经递质代谢障碍

3.1 调节胆碱能神经系统 目前公认中枢胆碱能神经系统与学习记忆认知能力密切相关,胆碱能系统功能缺陷与 AD 密切相关^[5]。有研究显示,AD 患者脑内隔区、Members 基底核等部位的胆碱能神经元明显

基金项目:国家自然科学基金面上项目(No. 81173414);天津市高校科技发展项目(No. 20090220);高等学校博士学科点专项科研基金项目(No. 20101210120006)

作者单位:1. 天津中医药大学研究生院(天津 300073);2. 天津中医药大学第一附属医院针灸科(天津 300073)

通讯作者:付 于, Tel: 15822238897, E-mail: happyfu1970 @ 163.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2014. 03. 0359

减少^[6]。戴思思等^[7]应用“补肾活血”针刺法针刺老年痴呆模型 SAMP8 小鼠,选取百会、血海(双侧)、肾俞(双侧),可以明显降低 SAMP8 小鼠脑内乙酰胆碱酯酶(AChE)活性,改善胆碱能系统的功能,调节脑内乙酰胆碱(ACh)生理代谢,改善小鼠学习记忆能力。

3.2 调节单胺类神经递质 AD 伴有脑内多种神经递质的紊乱,表现为 ACh 受体数目减少,同时伴有去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)和 5-羟色胺(5-HT)等减少。研究发现 AD 患者大脑额叶、颞叶、海马回、扣带回等部位 NE 浓度活性明显降低^[8]。包永欣等^[9]应用三氯化铝复制慢性铝中毒老年痴呆模型小鼠,针刺风府穴能明显改善拟痴呆小白鼠的记忆障碍,提高脑组织中低下的 5-HT、NE、DA 含量,且疗效优于尼莫地平。

3.3 调节脑内氨基酸 兴奋性氨基酸(EAAS)尤其是谷氨酸(Glu)是脑内兴奋性神经递质,对学习记忆、突触可塑性、神经元发育和退化等方面起到重要作用。沈峰等^[10]电针 AD 大鼠双侧“肾俞”穴、双侧“内关”穴和“大椎”穴治疗 6 周,发现大鼠海马 Glu 含量有明显的下降,电针可能通过降低 Glu 的神经毒性,保护海马神经细胞,从而改善 AD 大鼠的学习记忆能力。

4 抗自由基氧化 脑在老化过程中,神经元细胞膜上不饱和脂肪酸被氧化而产生大量自由基,这些自由基能损伤细胞膜、细胞器,诱导神经元凋亡,并且氧自由基能促进 A β 的毒性聚集,导致神经元退行性变发生 AD^[11]。李东红等^[12]针刺老年痴呆模型大鼠双侧合谷、太冲穴,研究结果显示,针刺“四关穴”能提高 AD 大鼠脑组织超氧化物歧化酶(SOD)的活力,降低丙二醛(MDA)含量,清除氧自由基和羟自由基,减少脂质过氧化反应和 MDA 的生成,减少神经元的损伤,从而起到保护脑细胞、延缓衰老的作用。

5 减少皮质、海马区神经元凋亡 海马与学习和记忆能力有密切关系,并且影响空间定向能力、注意力和思维意识。海马和颞叶皮质是神经元丢失的敏感部位,如果海马的神经元丢失和神经原纤维缠结使得海马不能正常接受来自其他各个联合区域的信息,引起学习和记忆障碍^[13]。张月峰等^[14]应用“益气调血,扶本培元”针法针刺快速老化模型小白鼠(SAMP8)小鼠,结果显示针刺组海马和颞叶皮质神经元数目明显多于 R1 对照组,说明针刺可以减少或延迟神经元的丢失,对痴呆小鼠有较好的治疗作用。同时该针法可促进快速老化痴呆鼠皮层及海马区神经元胞体生长,修复神经突起损伤,显著增加神经细胞数量。

6 抑制神经胶质细胞分化 研究表明,AD 的发

生与神经胶质细胞有关,SAMP8 海马、嗅球区表达细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子(P15)的星型胶质细胞减少^[15],提示增多的神经胶质细胞可能在 AD 病理中发挥重要作用。樊小农等^[16]探讨针刺对 SAMP8 不同脑区星型胶质细胞中 P15 的影响,发现 AD 模型组海马区 P15 的阳性细胞数减少,“醒脑开窍”针刺法可能增加海马、嗅球区星形胶质细胞 P15 的表达。尹海燕等^[17]探讨针刺、艾灸治疗 SAMP8 小鼠,对其嗅球神经干细胞向星形胶质细胞和少突胶质细胞分化的影响。研究结果表明,艾灸可能抑制 SAMP8 小鼠嗅球神经干细胞(NSCs)向星形胶质细胞和少突胶质细胞分化。

7 调节 G 蛋白信号传导 越来越多的研究表明在 AD 中存在 G 蛋白信号转导的异常。针刺治疗 AD 可能是通过 G 蛋白信号通路发挥治疗作用。阚伯红等^[18]研究发现,与同月龄 SAMR1 小鼠比较,18 月龄 SAMP8 小鼠皮质部位 G α q/11 表达量低于同龄的 SAMR1 小鼠,海马部位 G α q/11 和 G α i 的表达量也低于同龄 SAMR1 小鼠。18 月龄 SAMP8 小鼠脑组织中 G α q/11 和 G α i 的异常表达与 AD 的发病可能有关,可作为 AD 治疗的一个靶点。

8 改善线粒体功能障碍 线粒体作为能量代谢的主要场所,对神经元的功能有着重要的意义。大量研究表明,AD 的发病与脑能量代谢障碍有着密切的关系,线粒体功能障碍在细胞凋亡过程中发挥着重要作用,大脑神经元线粒体功能障碍是 AD 发病的重要机制^[19]。A β 在 AD 线粒体中沉积,引起线粒体钙超载和 ROS 增多,从而促使线粒体通透性转换孔(mPTP)开放,最终导致线粒体功能障碍、神经元细胞坏死和凋亡,从而影响记忆和认知功能。mPTP 开放是 AD 神经元线粒体功能障碍的核心机制。mPTP 开放可以使大分子物质无限制的双向通过,超微结构破坏,跨膜电位降低,线粒体内中腺嘌呤,辅酶和谷胱甘肽丢失,生成过多的 ROS,抑制呼吸和 ATP 的产生^[20]。因此,针刺抑制 mPTP 开放可能是治疗 AD 的一种有效手段,目前抑制 mPTP 开放来治疗 AD 还处于研究阶段。

AD 的发病机制复杂,目前对 AD 的治疗尚未形成统一的模式。因此,针刺治疗 AD 的机制研究对于找到有效治疗 AD 的方法,具有一定的意义。

参 考 文 献

- [1] 张玉瑶,王吉锡,刘洋,等. 针刺“百会”、“大椎”、“足三里”穴对 AD 模型大鼠学习记忆能力及海马组织内 β -

- AP 蛋白表达平的影响[J]. 黑龙江医学, 2012, 36(4): 267-276.
- [2] 薛卫国, 张忠, 许红, 等. 电针对淀粉样前体蛋白转基因小鼠海马微血管淀粉样沉积的影响及其与低密度脂蛋白相关受体 1 的关系[J]. 针刺研究, 2011, 36(2): 95-100.
- [3] 万章, 王春梅. Tau 蛋白过度磷酸化在阿尔茨海默病发病机制中的作用[J]. 医学研究生学报, 2010, 23(5): 539-542.
- [4] 朱晓冬, 蒋希成, 毛翔. 针刺对 D-半乳糖复制阿尔茨海默病模型大鼠脑组织中 β -AP、Tau 蛋白表达的影响[J]. 中医学报, 2011, 26(8): 954-955.
- [5] 赵燕燕, 刘新霞, 陈春生, 等. 高良姜提取物对小鼠学习记忆能力及胆碱能神经系统功能的影响[J]. 中药药理与临床, 2010, 26(2): 49-51.
- [6] 罗秀梅, 龙大宏, 杨丹迪, 等. NSCs 移植对 AD 鼠基底前脑胆碱能神经元和学习记忆能力的影响[J]. 中国临床解剖学杂志, 2007, 25(3): 293-297.
- [7] 戴思思, 董克礼, 朱宏. “补肾活血”针刺法对老年性痴呆模型 SAMP8 小鼠学习记忆能力和脑组织 AChE 活性的影响[J]. 上海针灸杂志, 2010, 29(1): 57-59.
- [8] 乔之龙, 郭蕾, 李菲. 补肾益智汤对老年痴呆模型大鼠中枢神经递质的影响[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(12): 2565-2567.
- [9] 包永欣, 吕冠华. 针刺对痴呆小鼠记忆障碍和单胺神经递质的影响[J]. 上海针灸杂志, 2003, 22(7): 23-25.
- [10] 沈峰, 孙国杰, 杜艳军, 等. 电针对老年痴呆模型大鼠海马谷氨酸含量的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2012, 14(1): 6-9.
- [11] 褚芹, 于建春, 韩景献. 针刺对快速老化痴呆模型小白鼠 SAMP8 认知功能的改善作用[J]. 中国行为医学科学, 2005, 14(11): 964-966.
- [12] 李东红, 段灿灿, 郝石磊, 等. 针刺合谷、太冲对老年痴呆模型大鼠行为学及氧自由基的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2010, 29(4): 311-313.
- [13] 许浩, 胡祥友, 秦松, 等. 阿尔茨海默病海马凋亡神经元发生率增高[J]. 中国神经科学杂志, 2002, 18(1): 462-465.
- [14] 张月峰, 于建春, 韩景献, 等. “益气调血, 扶本培元”针法对快速老化小鼠 SAMP8 海马和颞叶皮质神经元数量及形态的影响[J]. 上海针灸杂志, 2005, 24(9): 40-43.
- [15] 樊小农, 李谈, 刘健, 等. 细胞周期相关因子 P15 在痴呆鼠脑不同部位表达及针刺的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2008, 31(6): 429-432.
- [16] 樊小农, 刘健, 李谈, 等. 不同针刺法对 P15 在 SAMP8 不同脑区星型胶质细胞表达的影响[J]. 天津中医药, 2007, 24(6): 503-505.
- [17] 尹海燕, 乔秀兰, 卢圣峰, 等. 针灸对 SAMP8 小鼠嗅球神经干细胞向胶质细胞分化的影响[J]. 成都医学院学报, 2009, 4(3): 173-176.
- [18] 阚伯红, 张海霞, 于建春, 等. G 蛋白在快速老化痴呆小鼠 SAMP8 脑组织中的表达[J]. 天津医药, 2010, 38(11): 980-981.
- [19] 于丽红, 于天贵, 张庆柱. 神经细胞内 $A\beta$ 沉积与阿尔茨海默病的发生机制[J]. 生命的化学, 2010, 30(3): 425-428.
- [20] Reddy PH, Beal MF. Amyloid beta, mitochondrial dysfunction and synaptic damage: implications for cognitive decline in aging and Alzheimer's disease[J]. Trends Mol Med, 2008, 14(2): 45-53.

(收稿: 2012-09-03 修回: 2013-06-30)

第十三次全国中西医结合影像学术交流会征文通知

中国中西医结合学会医学影像专业委员会定于 2014 年 8 月 21—25 日在福建省武夷山市召开第十三次全国学术会议。欢迎大家撰写论文, 与会交流经验。现将有关征文事项通知如下:

征文内容 (1) 中西医结合影像学基础与临床应用研究; (2) 影像学 (包括 X 线、CT、MRI、超声及核医学等) 的临床应用; (3) 介入技术的临床应用; (4) 其他传统医学, 如针灸等方面的影像学研究和有关信息的交流; (5) 影像学最新进展介绍及有关信息的发布。

征文要求 有创新意义的实验研究、临床论著、综述、技术交流、经验介绍及临床病例报告、短篇、个案等。(1) 文稿字数请尽量控制在 3000 字左右, 并附摘要。(2) 论文请附作者简介, 内容包括“姓名、出生年月、性别、民族、籍贯、工作单位、学历学位、职称、研究方向、联系电话 (若有 E-mail 请写出)”。(3) 本次会议征文统一采用电子文档, 以 E-mail 发送至 ptchenyp@163.com; 邮件主题请注明“中西医结合影像学征文”字样。(4) 联系人: 中国福建省福州市台江区茶中路 20 号 (邮编 350005), 福建医科大学附属第一医院介入科 陈一平, 电话: 13805066904。(5) 来稿未在公开发行的刊物上发表; 署名无争议; 不涉密; 图片分辨率 300dpi 以上; 请自留底稿。

截稿日期 2014 年 7 月 31 日。