

Research Progress on the Mechanism of Action of Acupuncture in the Treatment of Alzheimer's Disease

Yiwen Wu Xue Wu Shanshan Li Ziwei Zhao Tengjiao Song*

Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou, Zhejiang, 310000, China

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a degenerative disease of central nervous system, which mostly occurs in the old age of organisms. Because of its complex pathogenesis, it brings great difficulties to clinical treatment. Acupuncture therapy has been shown to significantly improve AD symptoms, improve patients' spatial cognition, enhance learning and memory and improve mobility. Starting from the efficacy of acupuncture in improving AD disease, this paper focuses on the mechanism of acupuncture in improving AD disease, it is found that acupuncture can activate autophagy by affecting the PINK1/Parkin and PI3K/AKT/mTOR signaling pathways, and inhibit neuronal apoptosis by improving mitochondrial dysfunction. In addition, acupuncture can also affect the secretion of β -amyloid ($A\beta$), acetylcholine and other nerve cell secretion products and reduce the production of inflammatory factors through the TLR4/NF- κ B signaling pathway to improve AD symptoms. The clarification of the mechanism of acupuncture in improving AD disease provides a theoretical basis for better guidance of traditional Chinese medicine in the treatment of AD.

Keywords

acupuncture; Alzheimer's disease; efficacy; mechanism of action

针刺治疗阿尔兹海默症的作用机制研究进展

武亦文 吴雪 李姗姗 赵紫薇 宋腾蛟*

浙江中医药大学, 中国·浙江 杭州 310000

摘要

阿尔兹海默症 (Alzheimer's disease, AD) 是一种多发生于生物体老年时期的中枢神经退行性疾病。由于其发病机制复杂, 给临床治疗带来很大困难。针刺疗法被证明能够显著改善AD病症, 提高患者空间认知能力、增强学习记忆能力、改善行动能力。论文从针刺改善AD病症的疗效出发, 重点综述了针刺改善AD病症的作用机制, 发现针刺能够通过影响PINK1/Parkin和PI3K/AKT/mTOR信号通路激活细胞自噬, 还可以通过改善线粒体功能障碍来抑制神经细胞凋亡。此外, 针刺还会影响 β -淀粉样蛋白 ($A\beta$)、乙酰胆碱等神经细胞分泌产物以及通过TLR4/NF- κ B信号通路减少炎症因子的产生来改善AD症状。针刺改善AD病症作用机制的明确为更好指导中医药手段治疗AD提供理论基础。

关键词

针刺; 阿尔兹海默症; 疗效; 作用机制

1 引言

阿尔兹海默症 (Alzheimer's disease, AD) 在中医药古籍中早有记载, 被称为“呆病”。中医通过补脾益生活血、补气益血祛痰、化痰通络、平肝熄风等治疗方法缓解相关症状。最近的研究表明, 现代中医药疗法能够有效缓解AD患者的症状, 其中针刺疗法因其适应症广、疗效明显、操作方便、经济安全等优点被广泛应用于AD的治疗研究。针刺疗法主

要利用针刺、电针、预电针等手法, 以百会、足三里、神庭等作为主要穴位进行针刺治疗, 能够显著提升患者认知能力、改善精神状态。

2 针刺治疗AD的疗效

大量研究表明, 针刺作为非药物疗法应用于AD的治疗效果十分显著, 其中按针刺方式不同可分为体针、(预)电针、水针等。临床上, 针刺亦多配合中药治疗以更好地发挥治疗AD的效果。刘相玲等对AD患者施以龟鹿二仙汤联合针刺的治疗方案, 治疗前后对患者进行简易智能精神状态评价量表(MMSE)测评。与常规西药治疗组相比, 龟鹿二仙汤联合针刺治疗能够显著提升患者认知能力、改善精神状态、缓解AD相关症状。贺丽娟对64例AD患者进行补元聪脑汤结

【作者简介】武亦文(2001-), 女, 中国浙江杭州人, 在读本科生, 从事阿尔兹海默症的控制与治疗研究。

【通讯作者】宋腾蛟(1993-), 男, 中国浙江杭州人, 硕士, 助理讲师, 从事微生物与生化药学研究。

合针刺治疗,结果显示实验组精神状态、激越行为及日常生活活动能力均有改善,证明补元聪脑汤联合针刺治疗可缓解治疗AD^[1]。以上实验结果表明,单用针刺或针刺联合中药是缓解AD症状的有效治疗方案,尽早针刺干预,能够提高患者记忆认知能力、改善精神状态。为了更好地发挥针刺对缓解AD症状的治疗效果,明确针刺治疗AD的作用机制尤为重要。

3 针刺治疗AD的作用机制

3.1 激活细胞自噬

自噬是一种溶酶体依赖性的细胞内降解过程,异常的蛋白质聚集体、受损的细胞器或病原体可被选择性地掺入自噬体中,并运输至溶酶体进行降解,以维持细胞内平衡。研究发现,针刺能够通过影响PINK1/Parkin通路或PI3K/AKT/mTOR通路,来增强细胞自噬作用从而改善阿尔茨海默症相关症状。正常状态下,PINK1蛋白会进入线粒体内,并被PARL酶等相关酶剪切。AD病理状态下,电针能够招募PINK1在线粒体外膜上堆积。积聚的PINK1会招募并活化细胞浆中E3泛素化酶Parkin, Parkin活化后与LC3结合,形成自噬小体,自噬小体与溶酶体进一步结合形成自噬溶酶体,从而清除受损细胞成分,发挥保护细胞的作用。此外,自噬水平亦受到PI3K/AKT/mTOR信号通路的负调节作用。受体酪氨酸激酶被生长因子或胰岛素刺激后,激活PI3K,活化的PI3K会将脂类第二信使PIP2转化为PIP3,从而磷酸化AKT。活化的AKT激活重要的自噬调节器mTOR复合物,影响细胞增殖和凋亡。研究表明,针刺能够上调AD大鼠中缝背核区GSK3 β 基因启动子区CpG岛甲基化水平,从而抑制GSK3 β 基因的转录和表达,降低了自噬调节器mTOR复合物的激活,进而诱导自噬的增强。

3.2 改善线粒体功能障碍

AD的发展与线粒体功能障碍密切相关。研究发现,AD患者脑组织中普遍存在线粒体结构异常,导致线粒体功能受损,引起细胞能量代谢受损、细胞功能障碍,进而启动凋亡程序,加速神经细胞凋亡,引起AD患者认知功能障碍。另外,随着线粒体功能障碍的聚集增多,可通过氧化损伤和细胞能量匮乏等途径造成线粒体自噬受损加剧,进而引发A β 沉积和神经纤维缠结,导致突触变性和突触功能紊乱,负反馈调节线粒体自噬功能。葡萄糖调节蛋白75(GRP75)是存在于细胞线粒体中的热休克蛋白,它表达的上调被看作是细胞对能量代谢的一种应激反应,在细胞能量代谢障碍过程中发挥着保护细胞的作用,研究发现,电针针刺SAMP8小鼠的百会穴、涌泉穴,能够减轻海马神经元线粒体超微结构损伤,显著上调GRP75的表达,下调凋亡蛋白Caspase-3、Caspase-9的表达,调节线粒体功能,从而抑制细胞凋亡线粒体途径的级联反应,

减少细胞凋亡。

3.3 影响神经细胞分泌产物

针刺能够通过影响A β 和乙酰胆碱、谷氨酸等神经细胞分泌产物来缓解AD的症状。A β 由神经细胞中 β -淀粉样前体蛋白(β -APP)分解产生,A β 蛋白会因分解不及时而沉积在大脑皮层和海马体区域,形成致密纤维状斑块,加速AD的发生。乙酰胆碱也是由神经细胞分泌的,通过神经元突触传递兴奋的重要物质。AD患者乙酰胆碱合成减少,摄取不足,造成神经细胞兴奋性下降。电针能够通过降低A β 的沉积和提高胆碱能系统的活性促进对神经细胞的保护作用。AD模型雌性小鼠脑组织中APP蛋白表达升高、A β 异常沉积。电针关元穴、三阴交均可以提高AD模型雌性小鼠卵巢内雌二醇E2水平,从而促进下丘脑-垂体-卵巢轴(HPO轴)良性负反馈调节。E2水平的上调通过调节HPO轴减少 β -APP水解,从而抑制A β 的生成和沉积,改善AD模型小鼠的学习记忆能力。针刺神庭穴能够增强AD大鼠脑内乙酰转移酶(ChAT)和胆碱酯酶(chE)活性,促进乙酰胆碱的合成以及释放,兴奋性增强,使AD大鼠中枢胆碱能神经系统处于活跃状态。神经细胞兴奋性得到改善,有助于缓解AD症状。

3.4 缓解炎症因子的发生

神经炎症是AD发生的重要因素,AD患者大脑炎症是由小胶质细胞的异常活化促进炎症介质释放导致。小胶质细胞活化会刺激神经细胞,导致神经元的损伤,大脑功能减退^[2]。张英英等人通过电针治疗炎症小鼠,对模型小鼠脑组织进行切片,发现电针治疗组小胶质细胞明显减少,大脑炎症显著减轻。小胶质细胞内导致炎症的重要因子包括NF- κ B、AP-1。小胶质细胞中还有Toll样受体-4(TLR4),其能够与炎症刺激因子特异性结合,从而激活NF- κ B,并促进其核转移,导致促炎细胞因子基因表达上调^[3]。何川等针刺AD小鼠的百会、足三里,运用ELISA法、免疫荧光标记等方法发现小鼠的TLR4/NF- κ B蛋白和炎症因子TNF- α 、IL-1 β 、IL-6含量较模型组都明显减少,证明了明预针刺能抑制TLR4/NF- κ B信号通路相关蛋白,缓解AD的神经炎症及认知功能障碍^[4]。

3.5 影响神经细胞增殖、分化与凋亡

神经细胞凋亡、增殖和分化是神经退化过程中神经元损伤的一种形式,与临床上很多疾病的发生有关,与其相关的机制在AD病理研究中越来越受到重视。内源性神经干细胞通常存在于静息状态,在特殊生理或病理刺激下作用激活。大脑神经细胞受损后,移植神经干细胞后,激活的神经干细胞可以修复和替换受损的神经细胞,并分泌各种促进神经干细胞增殖和生存的因子。AD患病过程中,神经细胞逐渐损伤退化,由于神经细胞不可再生性,需要探索更多神经细胞增殖和分化的方式。周春雷等人通过针刺配合黄帝三灌胃的

治疗方法治疗 AD 小鼠，移植新的神经干细胞到 AD 小鼠大脑内，通过免疫沉淀检测发现针刺能够上调小鼠大脑海马区 GAPDH 突触蛋白水平，莫斯利水迷宫实验结中，针刺组小鼠逃离水面速度更快，得出针刺结合黄帝三能够促进神经细胞的增殖和分化，加快损伤神经细胞的修复。由此得出，针刺可以通过调节移植神经干细胞的分子环境成分，促进损伤修复所需的营养物质的分泌，促进未髓化或新出生的轴突的髓鞘化，为轴突生长提供基质，促进突触形成和神经递质释放，增强突触传播，提高痴呆症模型小鼠的学习能力和记忆^[5]。

4 结论

阿尔兹海默症由于其发病机制复杂，导致治疗难度大。现有的治疗 AD 药物主要是乙酰胆碱酯酶抑制剂类，由于其靶标单一、副作用大，治疗效果具有局限性。研究显示，针刺缓解 AD 的作用效果显著，它能够通过影响 PINK1/Parkin 和 PI3K/AKT/mTOR 信号通路激活细胞自噬，还可以通过改善线粒体功能障碍来抑制神经细胞凋亡。此外，针刺还会影响 β -淀粉样蛋白 ($A\beta$)、乙酰胆碱等神经细胞分泌产物以及通过 TLR4/NF- κ B 信号通路减少炎症因子的产生来改善

AD 症状。由此可见，针刺疗法具有多靶点、多途径、多环节等优势。中医提到，AD 发病机制与患者肾精不足、心气血虚、脾胃素虚、肝失疏泄、痰瘀火邪密切相关，提示针刺配合补肾益髓、豁痰开窍、宜补肾健脾、平肝熄风类中药能够发挥更好作用。总的来说，针刺缓解 AD 症状的疗效显著，揭示针刺治疗 AD 的作用机制能够为更好指导中医药手段治疗 AD 提供理论基础。

参考文献

- [1] 贺丽娟.补元聪脑汤结合针刺治疗老年痴呆疗效观察[J].实用中医药杂志,2020,36(5):555-556.
- [2] 国佳莹,石京山.小胶质细胞表型和功能的多样性与阿尔茨海默症[J].遵义医科大学学报,2020,43(3):405-411.
- [3] 何川,黄重生,陈虹茹,等.预针刺对AD样大鼠学习记忆能力及TLR4/NF- κ B信号通路的影响[J].实用医学杂志,2020,36(18):2510-2514.
- [4] 吴咚咚,李岩,张智龙.针刺配合益智饮对血管性痴呆大鼠海马组织Bcl-2和Bax蛋白表达的影响[J].中医学报,2017,45(1):31-36.
- [5] 张松江,苏少华,高剑峰.电针对阿尔茨海默病小鼠学习记忆能力及海马细胞凋亡的影响[J].针刺研究,2020,45(8):6.