

本文引文格式:刘芳,李梦醒,王玉.电针督脉经穴对血管性痴呆大鼠海马 CA1 区 ATF6/CHOP 通路的影响[J].右江民族医学院学报,2023,45(1):39-45.

【论著与临床报道】

电针督脉经穴对血管性痴呆大鼠海马 CA1 区 ATF6/CHOP 通路的影响

刘芳¹,李梦醒²,王玉³

1. 安庆医药高等专科学校,安徽 安庆 246052;
2. 安徽中医药大学针灸推拿学院,安徽 合肥 230012;
3. 安庆师范大学体育学院,安徽 安庆 246113)

摘要:目的 观察电针督脉经穴对血管性痴呆大鼠(vascular dementia, VD)海马 CA1 区转录激活因子 6(ATF6)/内质网应激增强子结合(C/EBP)同源蛋白(CHOP)通路的影响,探讨电针治疗 VD 的作用机制。方法 将 SPF 级雄性 SD 大鼠随机分为正常组(Normal 组)、假手术组(Sham 组)、模型组(Model 组)、电针督脉经穴组(EA+督脉经穴组)和电针非经非穴组(EA+非经非穴组),每组 12 只。除 Normal 组、Sham 组外,其余组均采用双侧颈总动脉永久结扎法复制动物模型。EA+督脉经穴组和 EA+非经非穴组给予疏密波、频率 15 Hz 电针治疗 20 分钟/次,隔日 1 次,连续进行 4 周。Morris 水迷宫实验检测大鼠学习、记忆能力。透射电镜观察海马 CA1 区神经元超微结构。Western Blot 法和 RT-PCR 法检测海马 CA1 区 GRP78、ATF6、CHOP 蛋白及其 mRNA 的表达。结果 与 Sham 组比较,Model 组平均逃避潜伏期延长、穿越平台次数减少($P < 0.01$);海马 CA1 区神经元细胞结构损坏明显;GRP78、ATF6、CHOP 蛋白及 mRNA 表达明显增高($P < 0.01$)。与 Model 组比较,EA+督脉经穴平均逃避潜伏期缩短、穿越平台次数增加($P < 0.01$);海马 CA1 区神经元细胞损伤程度改善。GRP78、ATF6、CHOP 蛋白及 mRNA 表达均减少($P < 0.01$)。与 EA+督脉经穴组比较,EA+非经非穴组逃避潜伏期延长,穿越平台次数减少($P < 0.01$);神经元细胞损伤严重。GRP78、ATF6、CHOP 蛋白及其 mRNA 表达增高($P < 0.01$)。结论 针刺督脉经穴能够改善血管性痴呆大鼠认知障碍其机制可能是通过调控 ATF6/CHOP 通路,抑制 ERS 从而发挥其脑保护效应。

关键词:痴呆,血管性;电针;督脉经穴

中图分类号:R749.16 文献标识码:A 文章编号:1001-5817(2023)01-0039-07

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2023.01.007

Effect of electro-acupuncture at Du meridian on ATF6/CHOP pathway in the hippocampal CA1 region of rats with vascular dementia

Liu Fang¹, Li Mengxing², Wang Yu³

1. Anqing Medical College, Anqing 246052, Anhui, China;
2. School of Acupuncture-moxibustion and Tuina, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, Anhui, China;
3. School of Physical Education, Anqing Normal University, Anqing 246113, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To observe the effect of electro-acupuncture at Du meridian (EDM) on the ATF6 (activating transcription factor 6)/CHOP (C/EBP homologous protein) pathway in the hippocampal CA1 region of rats with vascular dementia (VD), so as to explore the mechanism of electro-acupuncture in the treat-

基金项目:安徽省高校自然科学基金项目(KJ2019A1233, KJ2020A0377);安徽省高校优秀青年人才支持项目(gxyqZD2022109)

第一作者简介:刘芳(1988-),女,硕士,讲师,研究方向:针灸康复防止脑血管病,E-mail:710727472@qq.com

ment of VD. **Methods** SPF-grade SD rats were randomly divided into four groups with 12 rats in each group: Normal group, Sham operation group, Model group, EA+Du meridian group and EA+ non-meridian and non-acupoint group. Except for the normal group and the sham group, the animal models were duplicated by permanent ligation of bilateral common carotid arteries in the other groups. The EA+Du meridian group and the EA+ non-meridian and non-acupoint group were treated with electro-acupuncture of sparse-dense wave with 15 Hz frequency for 20 minutes once every other day for 4 weeks. The learning and memory ability of the rats was tested by the Morris water maze. Transmission electron microscopy was used to observe the ultrastructure of neurons in the hippocampal CA1 region. Western Blot and RT-PCR were adopted to detect the protein and mRNA expressions of GRP78, ATF6 and CHOP in the hippocampal CA1 region. **Results** Compared with the sham group, the model group had prolonged average escape latency and decreased times of platform crossing ($P < 0.01$). And in the model group, the neuronal structure in the hippocampal CA1 region was significantly damaged; the protein and mRNA expressions of GRP78, ATF6 and CHOP had significantly increased ($P < 0.01$). Compared with the model group, the EA+Du meridian group had shortened average escape latency and increased times of platform crossing ($P < 0.01$). In the the EA+Du meridian group, the degree of neuronal cell damage was alleviated in the hippocampal CA1 region; the protein and mRNA expressions of GRP78, ATF6 and CHOP were decreased ($P < 0.01$). Compared with the EA+Du meridian group, the EA+non-meridian and non-acupoint group had prolonged escape latency and decreased times of platform crossing ($P < 0.01$). And for them, the neuronal cells were severely damaged and the protein and mRNA expressions of GRP78, ATF6 and CHOP were increased ($P < 0.01$). **Conclusion** EDM can improve the cognitive impairment in rats with VD. Its mechanism may be regulating the ATF6/CHOP pathway and inhibiting ERS to exert its brain protective effect.

Key words: dementia, vascular; electro-acupuncture; Du meridian

血管性痴呆(vascular dementia, VD)是因脑组织缺血、出血、缺氧等原因引起的大脑神经功能退行性病变而出现的一种获得性脑损害综合征,临床以学习记忆障碍为主要表现,是仅次于阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)的第二大痴呆,严重影响着患者的生活质量^[1-3]。临床研究证实针刺治疗对于 VD 具有明显的改善作用^[4-6],实验研究亦证实针刺治疗在改善海马形态^[7],改善循环^[8],促进神经营养因子表达^[9],抗氧化反应^[10]等方面均有较好的效果。内质网在蛋白质的合成和折叠中起着关键的作用,当缺血缺氧刺激时内质网内大量未折叠、错折叠蛋白的堆积从而引发内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)^[11]。ATF6/CHOP 作为 ERS 的重要通路对细胞既有保护又有促凋亡的双重作用。本实验通过观察缺血后海马 ATF6/CHOP 的变化,探讨电针治疗对缺血后神经细胞凋亡相关因子的改变,对其凋亡机制进行初步的探讨,丰富电针治疗血管性痴呆的理论,为电针治疗 VD 提供理论和实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物 实验动物体质量(300 ± 20) g, SPF 级雄性 SD 大鼠,山东省实验动物中心提供,许可证号 SCXK(鲁)20190003。将经过 Morris 水迷宫实

验剔除的无先天认知障碍,符合实验要求的大鼠随机分为 Normal 组、Sham 组、Model 组、EA+督脉经穴组和 EA+非经非穴组,每组 12 只。大鼠在实验室常规适应性喂养 1 周,术前 12 h 禁食不禁水。实验操作严格遵循《国家实验动物健康与管理条例》进行。

1.1.2 实验试剂和仪器 Anti-GRP78、Anti-ATF6、Anti-CHOP(ZENBIO 公司),羊抗兔 HRP 标记二抗[SAB 默瑞(上海)生物技术有限公司],BCA 蛋白定量试剂盒(Thermo ScientificTM),RIPA 组织细胞快速裂解液(Thermo ScientificTM),30% 丙烯酰胺, Tween-20, NC 膜,发光液, Trizol,总 RNA 提取试剂(invitrogen 公司),SYBR Green PCR 试剂盒(Thermo 公司),逆转录试剂盒(Fermentas)。水迷宫,电泳仪(BIO-RAD 公司),电转仪(大连竞迈科技有限公司),酶标仪,移液器,水浴锅,成像系统(Tanon 公司),H-800 透射电镜,Real-time 检测仪(ABI 公司),低温冷冻离心机(上海卢湘仪离心机仪器有限公司),旋涡振荡器,电动匀浆机(FLUKO 公司),Image Pro Plus 图像处理系统(美国 Media Cybernetics),一次性无菌针灸针(苏州华佗医疗器械有限公司),电针治疗仪(苏州华佗医疗器械有限公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 模型制备 大鼠在实验室适应性饲养 1 周后,

1%戊巴比妥钠溶液(40 mg/kg)腹腔注射麻醉,碘伏消毒脱碘后在颈部正中切一小口,钝性分离皮下组织充分暴露双侧颈总动脉(CCA),用4-0的丝线穿过颈总动脉,随后在双侧颈总动脉的近心端与远心端分别做永久性结扎,然后进行清洗消毒缝合伤口,肌肉注射青霉素注射液防止术后感染^[12]。保温处理,等大鼠苏醒后将其置于干净有充足垫料的笼盒中饲养。Sham组操作同Model组,但不结扎双侧颈总动脉。术后常规护理7d进行Morris水迷宫实验。实验共进行6d,以Normal组大鼠隐匿平台逃避潜伏期的平均值作为参考值,计算其余大鼠隐匿平台逃避潜伏期的平均值和参考值之差与该大鼠隐匿平台逃避潜伏期平均值的比值,若该值>20%,即模型成功^[13]。

1.2.2 干预方法 EA+督脉经穴组将大鼠固定于鼠板上后取督脉经穴“百会”、“大椎”(定位参考^[14]《大鼠穴位图谱的研制》)。给予频率为15 Hz、强度为0.5 mA的疏密波电针治疗,隔天1次,每次20 min,连续进行4周。EA+非经非穴组,针刺大鼠双侧前肢足背侧第3、4跖骨间隙凹陷处^[15],给予同EA+督脉经穴组一样剂量的电针治疗。Normal组、Sham组、Model组同治疗组一样进行抓取固定但不给予任何治疗。

1.2.3 观察指标及检测方法

1.2.3.1 Morris水迷宫实验 治疗4周后进行Morris水迷宫实验检测大鼠的学习记忆能力。将水面等分为4个象限(E、S、W、N),在E象限正中放置一个直径10 cm的透明平台并浸入水下1 cm,实验时在水中滴入黑色墨水使水呈不透明色。实验共进行6d,前5d为定位航行试验,每日将大鼠头朝下、面朝池壁分别从E、S、W、N象限的同一入水点放入水池,记录大鼠游泳情况,大鼠四肢完全站上平台耗时计为逃避潜伏期,每次限时90 s。90 s内如果大鼠未站上平台,则诱导大鼠站上平台,逃避潜伏期计为90 s。第6天为空间探索试验,撤除平台,记录大鼠在90 s内穿越原平台区域的次数。

1.2.3.2 透射电镜观察缺血区神经元超微结构 麻醉断头取脑,冰上分离双侧海马CA1区置于3%戊二醛溶液中,4℃固定2 h。PBS冲洗、丙酮逐级脱水、浸透,包埋、聚合、切片、染色,H800透射电镜观察摄片。

1.2.3.3 Western Blot法检测 Western Blot法检测GRP78、ATF6、CHOP的蛋白表达,麻醉断头取脑,冰上取海马CA1区组织,按每20 mg组织加入250 μL裂解液的比例加入裂解液,匀浆裂解取上清液,存于-80℃冰箱。按蛋白定量试剂盒的说明进行蛋白定量。将蛋白溶液按照4:1的比例加入还原型蛋白上样缓冲液,沸水浴变性15 min。配制分离胶、

上样、电泳(浓缩胶80 V,20 min,分离胶120 V,60 min),转膜(25 V,30 min)。加一抗、二抗孵育。TBST洗涤,ECL法检测蛋白表达情况。用Image J软件进行目标条带灰度值分析,以各目的条带蛋白与内参蛋白β-actin表达量比值作为其相对表达量。

1.2.3.4 RT-PCR法检测 RT-PCR法检测GRP78、ATF6、CHOP RNA的相对表达水平,提取总RNA后进行反转录;将反转录出的cDNA保存于-80℃冰箱备用。Real-time PCR扩增反应步骤为:95℃,10 min(95℃,15 s;60℃,45 s)×40;95℃,15 s;60℃,1 min;95℃,15 s;60℃,15 s。以GAPDH为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法分析目的mRNA相对表达量。引物序列见表1。

表1 GRP78、ATF6、CHOP mRNA引物序列

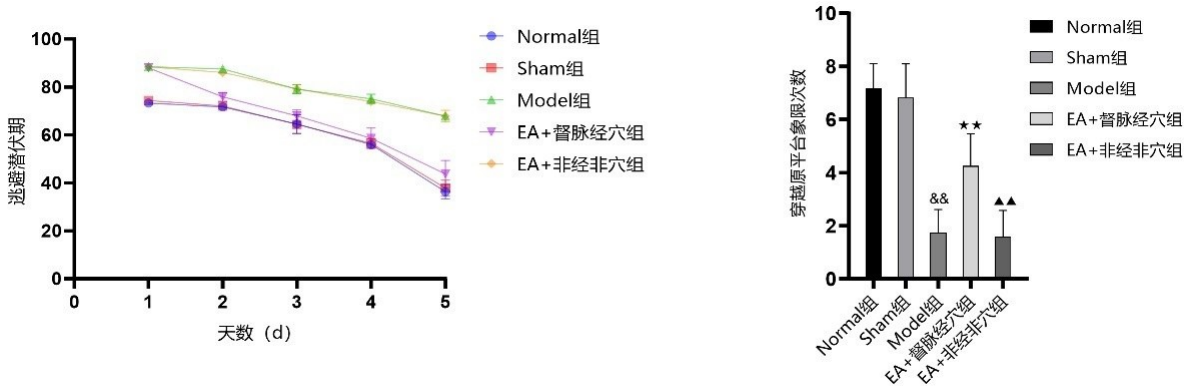
基因	引物序列(5'-3')	长度/bp
GRP78	上游 AGGGAACGATGTCTGGAGG	144
	下游 GTCAATGGGTGCTGTGGAG	
ATF6	上游 GCAGGTGTATTACGCTTCG	144
	下游 TTCGGTCTTGTGGTCTTGT	
CHOP	上游 CTTCACTACTCTTGACCCTG	125
	下游 CCTCCTGAGCCATAGAAC	
GAPDH	上游 TATCGGACGCCTGGTTAC	140
	下游 CTGTGCCGTTGAAGTTC	

1.3 统计学方法 采用SPSS 26.0软件进行统计分析。计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用方差分析,两两比较采用LSD-*t*检验,采用重复测量方差分析检验指标随时间的变化情况。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

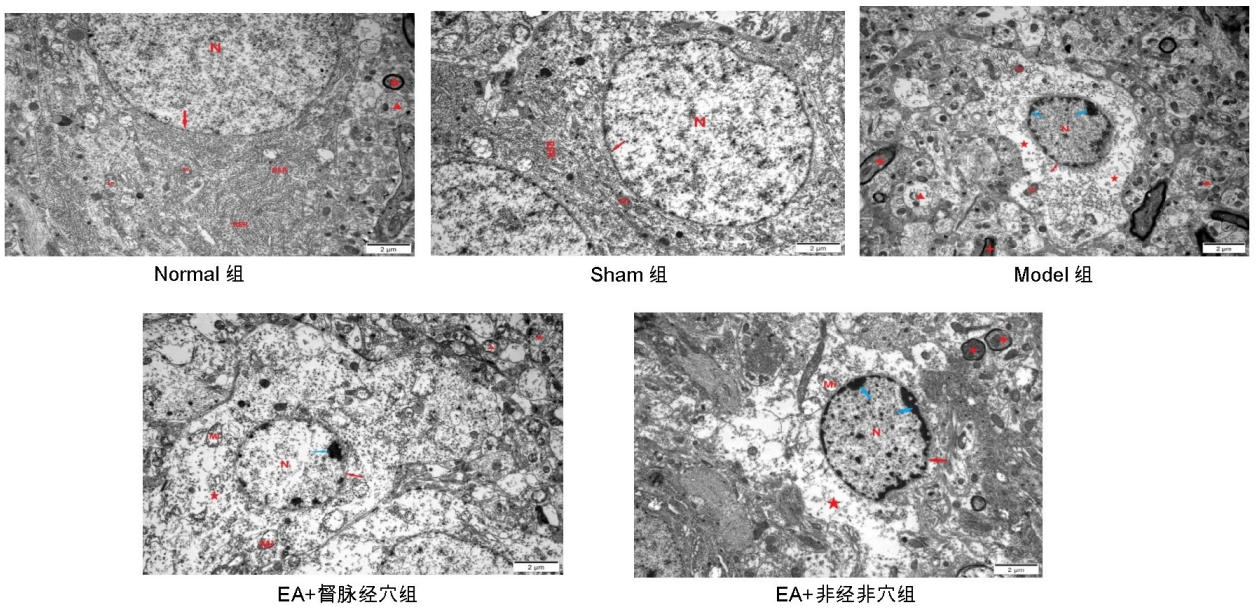
2.1 Morris水迷宫实验 Morris水迷宫结果显示在定位航行和空间探索实验中Sham组与Normal组之间差异无统计学意义($P > 0.05$),Model组与Sham组在定位航行实验中Model组逃避潜伏期延长($P < 0.01$),空间探索测试中穿越平台的次数减少($P < 0.01$),说明Model组的大鼠记忆受损,出现了认知障碍。经过4周治疗干预EA+督脉经穴组的大鼠在定位航行实验中逃避潜伏期较Model组缩短,空间探索实验穿越原平台次数增加($P < 0.01$)。EA+非经非穴组在定位航行实验中逃避潜伏期显长于EA+督脉经穴组($P < 0.01$),穿越原平台象限次数也比EA+督脉经穴组的次数少($P < 0.01$)。EA+非经非穴组在定位航行和空间探索实验中与Model组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见图1。

2.2 5组大鼠CA1区神经元超微结构比较 见图2。



注:与 Sham 组比较, && $P < 0.01$; 与 Model 组比较, ** $P < 0.01$; 与 EA+督脉经穴组比较, ▲▲ $P < 0.01$ 。

图 1 5 组大鼠平均逃避潜伏期时间和跨越平台次数比较 (n=12)



注: Model 组神经元细胞核(N)染色体凝集、边集(↑),核膜断续缺失(↑),胞浆内细胞器数量明显减少,残余线粒体肿胀、嵴断裂(Mi),结构不清晰。胞浆基质溶解空泡化(★),有髓神经纤维(◆)发生变形、溶解,髓鞘板层结构松散,无髓神经纤维(▲)也可见坏死,溶解。EA+督脉经穴组神经元细胞核(N)内部分染色体凝集、边集(↑),核膜断续缺失(↑),胞浆内细胞器数量减少,残余线粒体肿胀、嵴断裂(Mi),结构不清晰。胞浆基质溶解空泡化(★),无髓神经纤维(▲)可见坏死,溶解。EA+非经非穴组神经元细胞核(N)内部分染色体凝集、边集(↑),核膜断续缺失(↑),胞浆内细胞器数量减少,残余线粒体肿胀、嵴断裂(Mi),结构不清晰。胞浆基质溶解空泡化(★),有髓神经纤维(◆)髓鞘溶解、缺失。

图 2 5 组大鼠 CA1 区神经元超微结构比较

2.3 5 组大鼠 CA1 区 GRP78、ATF6、CHOP 蛋白表达比较 Sham 组与 Normal 组海马 CA1 组织中 GRP78、ATF6、CHOP 蛋白相对表达量之间无区别 ($P > 0.05$); 与 Sham 组比较, Model 组海马 CA1 区 GRP78、ATF6、CHOP 蛋白相对表达量增高 ($P < 0.01$); 与 Model 组比较, EA+督脉经穴组的 GRP78、ATF6、CHOP 蛋白相对表达量下降 ($P < 0.01$); EA+非经非穴组与模型组之间 GRP78、ATF6、CHOP 蛋白相对表达量差异无统计学意义 ($P > 0.05$); EA+督脉经穴组比较, EA+非经非穴组的 GRP78、ATF6、CHOP 相对表达量增高 ($P < 0.01$)。见表 2、图 3。

2.4 5 组大鼠 CA1 区 GRP78 mRNA、ATF6 mRNA、CHOP mRNA 表达比较结果 实验结果显示各组 CA1 区 GRP78 mRNA、ATF6 mRNA、CHOP mRNA 表达差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。Sham 组与 Normal 组海马 CA1 组织中 GRP78 mRNA、ATF6 mRNA、CHOP mRNA 的相对表达量之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与 Sham 组比较, Model 组海马 CA1 区 GRP78 mRNA、ATF6 mRNA、CHOP mRNA 相对表达量增高 ($P < 0.01$); EA+督脉经穴组的 GRP78 mRNA、ATF6 mRNA、CHOP mRNA 相对表达量与 Model 组相比下降 ($P < 0.01$); EA+非经非

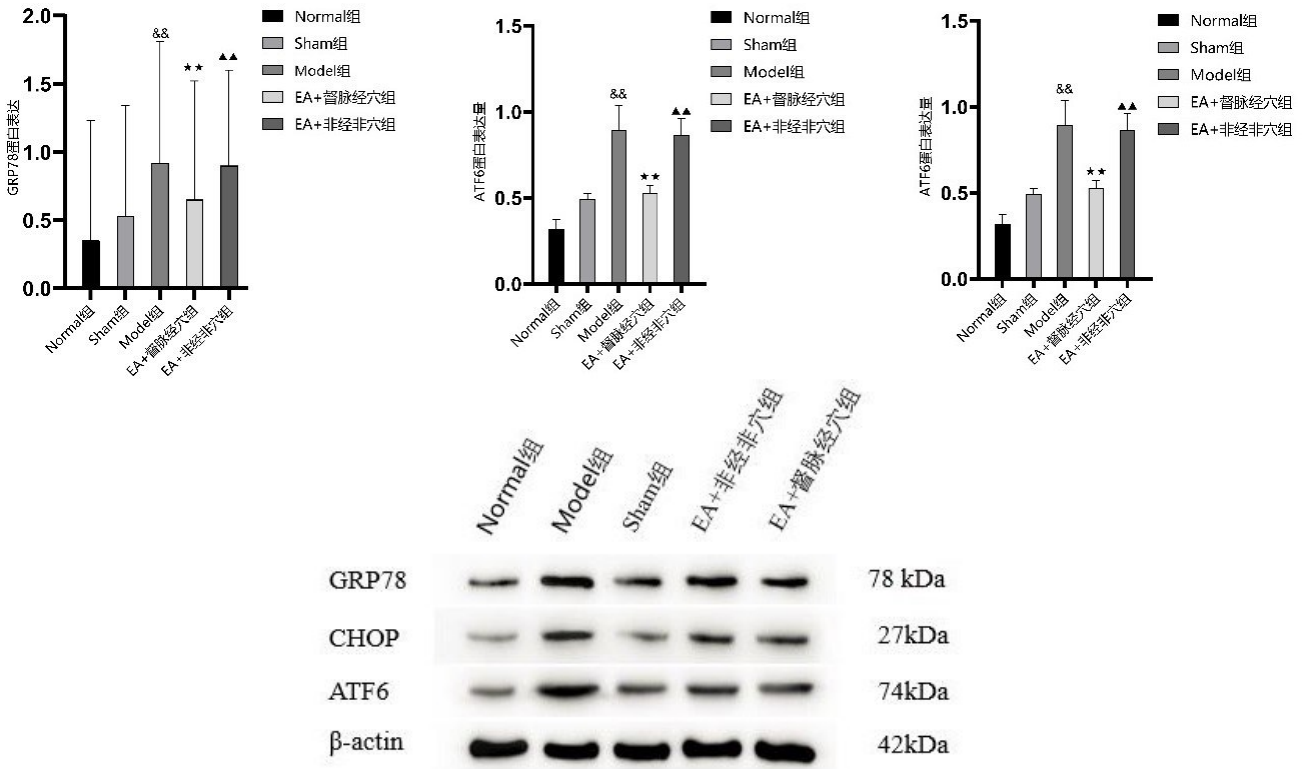
穴组与 Model 组之间 GRP78 mRNA、ATF6 mRNA、CHOP mRNA 蛋白相对表达量差异无统计学意义 ($P > 0.05$); EA+非经非穴组与 EA+督脉经穴组比较

GRP78 mRNA、ATF6 mRNA、CHOP mRNA 相对表达量增高 ($P < 0.01$)。见表 3、图 4。

表 2 5 组大鼠 CA1 区 GRP78、ATF6、CHOP 蛋白表达比较

组别	n	GRP78	ATF6	CHOP
Normal 组	3	0.347±0.088	0.318±0.056	0.404±0.046
Sham 组	3	0.526±0.081	0.494±0.032	0.487±0.014
Model 组	3	0.916±0.089 ^b	0.896±0.141 ^b	0.893±0.082 ^b
EA+督脉经穴组	3	0.646±0.087 ^c	0.530±0.043 ^c	0.606±0.062 ^c
EA+非经非穴组	3	0.896±0.070 ^{cd}	0.867±0.095 ^{cd}	0.896±0.046 ^{cd}
F		25.663	27.158	52.318
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:①表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示;②与 Sham 组比较, b: $P < 0.01$;与 Model 组比较, c: $P < 0.01$;与 EA+督脉经穴组比较, d: $P < 0.01$ 。



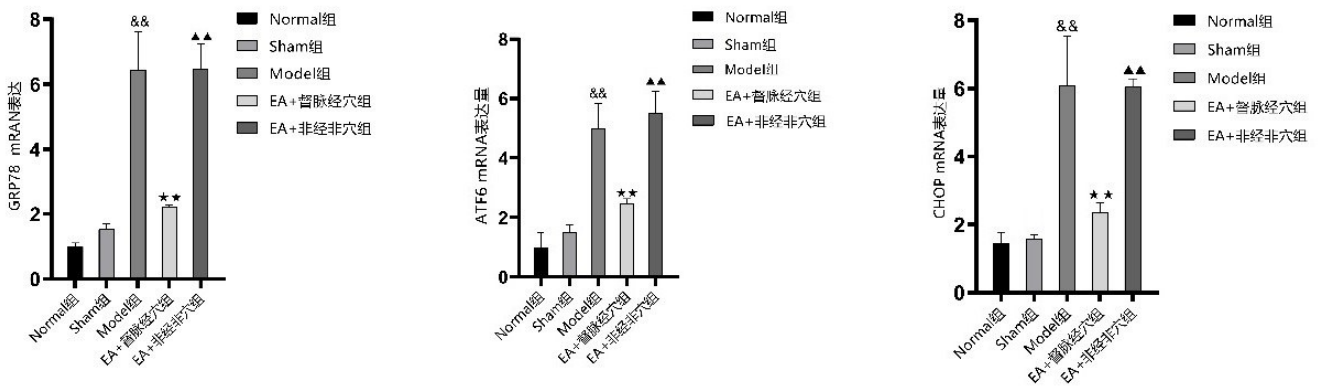
注:与 Sham 组比较, ^{&&} $P < 0.01$;与 Model 组比较, ^{**} $P < 0.01$;与 EA+督脉经穴组比较, ^{▲▲} $P < 0.01$ 。

图 3 各组海马 CA1 区 GRP78、ATF4、CHOP 蛋白比较结果 ($n = 3$)

表 3 5 组大鼠 CA1 区 GRP78 mRNA、ATF6 mRNA、CHOP mRNA 表达比较

组别	n	GRP78	ATF6	CHOP
Normal 组	3	1.004±0.104	1.001±0.049	1.441±0.335
Sham 组	3	1.543±0.165	1.497±0.266	1.583±0.112
Model 组	3	6.451±1.166 ^b	5.012±0.816 ^b	6.097±1.431 ^b
EA+督脉经穴组	3	2.220±0.067 ^c	2.477±0.151 ^c	2.372±0.271 ^c
EA+非经非穴组	3	6.485±0.747 ^{cd}	5.521±0.730 ^{cd}	6.050±0.232 ^{cd}
F		56.083	48.891	36.603
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:①表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示;②与 Sham 组比较, b: $P < 0.01$;与 Model 组比较, c: $P < 0.01$;与 EA+督脉经穴组比较, d: $P < 0.01$ 。



注:与 Sham 组比较, && $P < 0.01$;与 Model 组比较, ** $P < 0.01$;与 EA+督脉经穴组比较, ▲▲ $P < 0.01$ 。

图4 各组海马 CA1 区 CA1 区 GRP78mRNA、ATF6mRNA、CHOPmRNA 表达比较 ($n = 3$)

3 讨论

VD 属于中医学“呆病”、“痴愚”的范畴。多由脑血管疾病继发所致,以学习、记忆障碍为主的认知功能障碍,随着人口老龄化程度的加快,VD 的发病逐年呈递增趋势。治疗有药物治疗和非药物治疗,虽然药物治疗对 VD 有一定的疗效,但证据水平较低,且药物治疗可能会带来不良反应^[16-17]。有效便捷的非药物治疗受到越来越多的关注。针刺作为传统的康复手段被长期应用于 VD 的干预治疗且取得了良好的临床效应^[4, 18]。中医学认为 VD 病位在脑,与肾有着密切的关系。病性本虚标实,以肾精亏虚髓脑营养不足为本^[19]。“督脉者,起于下极之输,并于脊里,上至风府,入属于脑”(《难经·二十八难》)。“督脉者……其络循阴器……合少阴上股内后廉,贯脊,属肾……还出别下项,循肩内,挟脊抵腰中,入循膂,络肾”(《素问·空骨论》)。古代医家在治疗、神思不聚、善误、多忘时多取督脉的经穴进行治疗^[20],现在多沿用之,百会(DU20)、大椎(DU14)均属于督脉经穴,百会位于巅顶,有改善脑血流量,提高海马与其他大脑脑区脑功能的连接,提高学习记忆能力^[18, 21]。大椎为手足三阳之会,具有提升阳气之功,为治疗血管性痴呆的常用穴^[22]。团队前期研究亦证明针灸督脉经穴对于改善血管性痴呆大鼠的认知障碍具有一定的疗效^[23]。

内质网是参与蛋白合成与正确折叠的重要场所^[24]。当大脑组织在缺血缺氧的情况下常会诱发 ERS,作为对 ERS 的响应,细胞在进化过程中形成了一条高度自我保护的信号转导通路——未折叠蛋白反应(UPR 反应),文献研究证实 UPR 反应在神经退行性病变中起着十分重要的作用,已经成为认知障碍治疗的新的靶点^[25-28]。在 UPR 反应过程中,葡萄糖调节蛋白-78 (GRP78),发挥了关键作用。在无应激状态下,ATF6 跨膜蛋白与内质网分子伴侣 GRP78/Bip 结合而处于失活状态^[29]。当 ERS 发生时,GRP78 与

ATF6 解离,激活 ATF6 转移至高尔基体切割成活化形式(cATF6)^[30],cATF6 主要通过增强蛋白质折叠和降解未折叠蛋白质来控制生存信号,而持续的 ATF6 激活会诱导蛋白 CHOP 的表达从而介导细胞凋亡^[31]。Morris 水迷宫实验可较准确地评价血管性模型大鼠的认知功能^[12],Model 组大鼠在 Morris 水迷宫实验中逃避潜伏期延长,穿越原平台的次数减少,神经元细胞核染色质凝集,胞浆内细胞器数量明显减少。胞浆基质空泡化,神经纤维变形、溶解,坏死,说明模型成功。Model 组 GRP78、ATF6、CHOP 蛋白及 mRNA 相对表达较 Sham 组增加,继而猜测 ATF6/CHOP 通路可能介导了细胞的凋亡,在模型组的基础上增加电针督脉经穴干预,结果显示 EA+督脉经穴组 GRP78、ATF6、CHOP 蛋白及 mRNA 相对表达量比 Model 组降低,与团队前期研究电针能够抑制 ERS 相关蛋白的释放和激活从而降低细胞凋亡率一致^[32-33]。

综上所述,EA+督脉经穴治疗改善 VD 大鼠认知功能,可能与调控 ATF6/CHOP 通路抑制 GRP78、ATF6、CHOP 蛋白的表达从而减轻海马 CA1 区缺血性损伤有关。该研究为电针督脉经穴干预改善 VD 的机制及防治提供有价值的思路及实验基础。但 ERS 机制非常复杂,电针督脉经穴治疗 VD 的机制仍有待今后进一步深入研究。

参考文献:

- [1] 杨坤,宋小鸽,阮静茹,等. 艾灸改善血管性痴呆大鼠认知功能及对海马神经元凋亡相关蛋白的影响[J]. 中国针灸, 2021,41(12):1371-1378.
- [2] 何玲,郭婷,祝斌野,等. 针刺治疗血管性痴呆机制研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022,24(6):201-204.
- [3] WANG H C, LIU N Y, WEI Y, et al. Efficacy and safety of Shenmayizhi decoction as an adjuvant treatment for vascular dementia: study protocol for a randomized controlled trial[J]. Medicine, 2019,98(50):e18326.

- [4] 彭静,陈曦.“补肾通督,醒脑益智”法电针治疗血管性痴呆 80 例[J].中国针灸,2022,42(6):623-624.
- [5] 李飞,王艳,姜天鑫,等.针灸治疗血管性痴呆及对血清 VEGF 和 AChE 的影响[J].中国针灸,2021,41(8):851-854.
- [6] 韩慧,李鑫,姜海娜,等.早期针刺治疗对脑梗死后血管性痴呆患者认知功能的影响[J].中国针灸,2021,41(9):979-983.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [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] 孔祥溢,关键,王任直.氧化应激在急性脑缺血病程中的分子生物学作用[J].中国医学科学院学报,2016,38(2):222-227.
- [11] GIYMISSKA A,SU N,KILBERG M S. Transcriptional induction of the human asparagine synthetase gene during the unfolded protein response does not require the ATF6 and IRE1/XBP1 arms of the pathway[J]. Biochem J,2009,417(3):695-703.
- [12] 谭洁,韩国栋,张泓,等.改良大鼠双侧颈总动脉结扎方式建立血管性痴呆模型的评价研究[J].中国康复医学杂志,2017,32(3):264-268
- [13] 张泓,黄桂兰,谭洁,等.有氧运动对慢性缺血性认知障碍模型大鼠海马组织 pCREB、PICK1 及 GluR2 蛋白表达的影响[J].中国康复医学杂志,2018,33(7):777-782,799.
- [14] 华兴邦,周浩良.大鼠穴位图谱的研制[J].实验动物与动物实验,1991(1):1-5.
- [15] 孙培养,李佩芳,王涛,等.“通督调神”针刺对脑卒中后抑郁大鼠海马 PI3K/Akt/mTOR 通路及自噬相关蛋白的影响[J].中国针灸,2020,40(11):1205-1210.
- [16] 刘霞蔚.血管性痴呆药物治疗的循证评价与临床研究[D].北京:北京中医药大学,2016.
- [17] 杨红彦,张颖,陈盼盼,等.不同抗痴呆药物治疗血管性痴呆的网状 meta 分析[J].现代医药卫生,2020,36(19):3085-3090,3093.
- [18] 林志诚,杨珊珊,薛偕华,等.针刺百会穴改善脑卒中患者记忆力的中枢机制[J].中国康复理论与实践,2015,21(2):184-188.
- [19] 曾子修,张允岭,金香兰.从“肾虚络损髓伤”浅谈血管性痴呆发生发展的核心病机[J].北京中医药大学学报,2022,45(7):649-653.
- [20] 林尔正,林丹红.针灸治疗认知功能障碍经穴的古代文献研究[J].中华中医药杂志,2016,31(11):4835-4837.
- [21] 王磊,师会.针刺百会、四神聪联合化痰活血方治疗脑梗死后血管性认知障碍的研究分析[J].辽宁中医杂志,2020,47(12):161-164.
- [22] 张娜,孙宁,范浩,等.针刺治疗血管性痴呆的选穴规律研究[J].时珍国医国药,2020,31(1):223-226.
- [23] 刘芳,李梦醒,刘启,等.针灸督脉经穴对血管性痴呆大鼠神经再生抑制蛋白 Nogo 及其受体复合体影响[J].辽宁中医药大学学报,2017,19(10):45-49.
- [24] 方向楠,秦彦文,岳卫东.内质网应激与缺血性脑血管病的研究进展[J].中华老年心脑血管病杂志,2016,18(4):441-443.
- [25] UDDIN M S, YU W S, LIM L W. Exploring ER stress response in cellular aging and neuroinflammation in Alzheimer's disease [J]. Ageing Res Rev, 2021, 70: 101417.
- [26] NI H B, RUI Q, XU Y T, et al. RACK1 upregulation induces neuroprotection by activating the IRE1-XBP1 signaling pathway following traumatic brain injury in rats [J]. Exp Neurol, 2018, 304: 102-113.
- [27] CRIDER A, NELSON T, DAVIS T, et al. Estrogen receptor β agonist attenuates endoplasmic reticulum stress-induced changes in social behavior and brain connectivity in mice [J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(9): 7606-7618.
- [28] ROZPEDEK W, MARKIEWICZ L, DIEHL J A, et al. Unfolded protein response and perk kinase as a new therapeutic target in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. Curr Med Chem, 2015, 22(27): 3169-3184.
- [29] YANG W, PASCHEN W. Unfolded protein response in brain ischemia: a timely update [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2016, 36(12): 2044-2050.
- [30] HETZ C. The unfolded protein response: controlling cell fate decisions under ER stress and beyond [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2012, 13(2): 89-102.
- [31] SIGURDSSON V, MIHARADA K. Regulation of unfolded protein response in hematopoietic stem cells [J]. Int J Hematol, 2018, 107(6): 627-633.
- [32] 龚丽,唐巍,邱镇,等.电针联合丰富康复训练对脑缺血再灌注损伤大鼠海马神经细胞的保护机制[J].康复学报,2019,29(5):33-39,45.
- [33] 周斯琪.基于内质网应激反应探讨电针联合跑台训练对脑缺血再灌注大鼠海马神经细胞的保护机制[D].合肥:安徽中医药大学,2018.

收稿日期:2022-11-14;修回日期:2022-12-19