

本文引文格式:黄锐,孙先钰,周志萍,等.基于 AMPK/Nrf2 信号通路探讨针药联合对 AD 大鼠的治疗机制[J].右江民族医学院学报,2023,45(3):413-418.

【论著与临床报道】

基于 AMPK/Nrf2 信号通路探讨针药联合对 AD 大鼠的治疗机制

黄锐¹,孙先钰²,周志萍³,施楠²,王欣雨²,张玮龙²,龚鑫¹

(1. 皖南医学院基础医学院,安徽 芜湖 241002;

2. 皖南医学院医学影像学院,安徽 芜湖 241002;

3. 皖南医学院临床医学院,安徽 芜湖 241002)

摘要:目的 基于阿尔茨海默病(AD)模型大鼠前额叶皮质腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)与核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 的表达,探讨电针联合天麻素对 AD 大鼠的治疗作用机制。**方法** 将 60 只 SD 大鼠随机分作正常组、假手术组、模型组、天麻素组、电针组与针药联合组,每组 10 只。造模组大鼠双侧海马各注射 2 μ L A β 1-40 制备 AD 模型,假手术组以 2 μ L 生理盐水替代 A β 1-40 以同样方式进行注射。正常组不做处理。Morris 水迷宫进行行为学分析。电针组和针药联合组大鼠取百会穴、肾俞穴和足三里穴电针,每日 1 次,每次 30 min,持续 4 周。天麻素组和针药联合组腹腔注射天麻素注射液,每日 1 次,持续 4 周。模型组和假手术组不予治疗。Morris 水迷宫进行行为学分析;尼氏染色观察各组大鼠前额叶皮质神经元的形态;免疫组织化学染色检测 AMPK 与 Nrf2 在大鼠前额叶皮质的表达情况。**结果** 模型组较正常组和假手术组逃避潜伏期延长($P < 0.05$),穿台次数、目标平台象限停留时间百分比降低($P < 0.05$);前额叶皮质神经元受损严重,AMPK 与 Nrf2 的表达较弱($P < 0.05$);各治疗组较模型组逃避潜伏期缩短($P < 0.05$),穿台次数、目标平台象限停留时间百分比提高($P < 0.05$);前额叶皮质神经元损伤改善,AMPK 与 Nrf2 的表达增强($P < 0.05$);其中针药联合组疗效最佳。**结论** 电针与天麻素均可上调 AMPK 与 Nrf2 的表达,针药联合作用更为显著,提示针药联合可能通过上调前额叶皮质 AMPK 与 Nrf2 的表达,改善 AD 大鼠的学习记忆能力,发挥对 AD 大鼠的脑保护作用。

关键词:阿尔茨海默病;电针;天麻素;腺苷酸活化蛋白激酶;核因子 E2 相关因子 2

中图分类号:R745.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-5817(2023)03-0413-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2023.03.007

Exploring the therapeutic mechanism of electroacupuncture combined with medicine in AD rats based on AMPK/Nrf2 signaling pathway

Huang Rui¹, Sun Xianyu², Zhou Zhiping³, Shi Nan², Wang Xinyu², Zhang Weilong², Gong Xin¹

(1. School of Basic Medicine, Wannan Medical College, Wuhu 241002, Anhui, China;

2. School of Imaging, Wannan Medical College, Wuhu 241002, Anhui, China;

3. School of Clinical Medicine, Wannan Medical College, Wuhu 241002, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To explore the therapeutic mechanism of electroacupuncture combined with gastrodin on Alzheimer's disease (AD) rats by investigating the expression of adenylyate activated protein kinase (AMPK) and nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2) in the prefrontal cortex of AD model rats. **Methods** A total of 60 SD rats were randomly divided into the following groups: normal group, sham operation group, model group, gastrodin group, electroacupuncture (EA) group, and EA+medicine group, with 10 rats in each group. AD model rats were prepared by injecting 2 μ L of A β 1-40 into the bilateral hippocampi of rats in the model group, while the sham operation group received 2 μ L of normal saline injection instead. The normal

基金项目:皖南医学院重点科研基金项目(WK2021Z05)

第一作者简介:黄锐(1981-),男,硕士,副教授,研究方向:中枢神经系统退行性疾病,E-mail:80366474@qq.com

通讯作者简介:龚鑫(1979-),男,硕士,副教授,研究方向:神经生物学,E-mail:416074616@qq.com

group did not undergo any treatment. Behavioral analysis was conducted using the Morris water maze. Rats in the EA group and EA + medicine group received electroacupuncture at Baihui, Shenshu and Zusanli acupoints once a day for 30 minutes over a period of 4 weeks. Rats in the gastrodin group and EA + medicine group were intraperitoneally injected with gastrodin injection once a day for 4 weeks. The model group and sham operation group did not receive any treatment. Behavioral analysis was performed using the Morris water maze. The morphology of prefrontal cortex neurons in each group was observed using Nissl staining. The expression of AMPK and Nrf2 in the prefrontal cortex of rats was examined using immunohistochemical staining. **Results** Compared with the normal group and sham operation group, the model group showed prolonged escape latency ($P < 0.05$), decreased number of platform crossings, and reduced percentage of time spent in the target quadrant of the platform ($P < 0.05$). The neurons in the prefrontal cortex were severely damaged, and the expression of AMPK and Nrf2 was downregulated ($P < 0.05$). In all treatment groups, the escape latency was shortened ($P < 0.05$), the number of platform crossings and the percentage of time spent in the target quadrant were increased ($P < 0.05$) compared to the model group. The damage to the prefrontal cortex neurons was improved, and the expression of AMPK and Nrf2 was upregulated ($P < 0.05$). Notably, the EA + medicine group demonstrated the most significant therapeutic effects. **Conclusion** Both electroacupuncture and gastrodin treatment upregulated the expression of AMPK and Nrf2, with the combined acupuncture and medicine approach yielding more remarkable effects. The findings suggest that the combination of acupuncture and medicine may enhance learning and memory abilities by upregulating AMPK and Nrf2 expression in the prefrontal cortex of AD rats, thereby exerting protective effects on the brain.

Key words: Alzheimer's disease; electroacupuncture; gastrodin; adenylate activated protein kinase; nuclear factor E2-related factor 2

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种主要在老年人群中发病的中枢神经系统退行性疾病,临床主要表现为记忆、认知和思维等能力的衰退^[1]。在 AD 发病早期部分患者即出现典型的执行功能障碍,前额叶皮质作为高级认知功能与执行功能的重要脑区,在 AD 病理过程中伴有明显的萎缩^[2]。AD 的病理机制复杂多样,目前众多研究显示氧化应激损伤是 AD 发病过程中的重要原因^[3]。腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)的激活,可减轻氧化应激,减缓 AD 的发生发展^[4]。核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)是机体抗氧化应激的中枢调节因子,激活后可发挥脑保护作用^[5]。作为上游蛋白,AMPK 磷酸化可促进 Nrf2 的表达,提高机体的抗氧化应激能力^[6]。既往研究显示电针治疗 AD 的副作用小且疗效显著,可改善 AD 患者的学习记忆能力与生活自理能力^[7]。天麻素是天麻中的一种重要活性物质,可抗氧化应激,对神经元有保护作用^[8]。电针联合天麻素治疗 AD 大鼠的机制尚不明确,是否与调控 AMPK 及 Nrf2 的表达有关,国内外少见报道,值得进一步研究。

本实验通过电针 AD 大鼠百会穴、肾俞穴和足三里穴并联合天麻素腹腔注射进行治疗。运用 Morris 水迷宫检测治疗前后大鼠的学习记忆能力,采用尼氏染色观察各组大鼠前额叶皮质神经元的形态,通过免疫组织化学染色检测各组大鼠前额叶皮质 AMPK 及

Nrf2 的表达情况,旨在探讨针药联合治疗 AD 的作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物与分组 2 月龄健康 SPF 级雄性 SD 大鼠 60 只,体质量 180~200 g,由山东省实验动物中心提供[许可证编号:SCXK(鲁)-20190003]。鼠房温度设为 23~25 °C,湿度适宜,提供常规饲料和饮用水,适应性喂养 1 周。实验前将大鼠随机分为正常组、假手术组、模型组、电针组、天麻素组和针药联合组,每组 10 只。依照国家科技部 2006 年颁布的《关于善待实验动物的指导性意见》进行实验。

1.2 主要试剂与仪器 A β 1-40 (Sigma 美国,溶于 0.9% NaCl 溶液,37 °C 孵育 1 周至凝聚态再使用),天麻素注射试剂(西南药业股份有限公司),兔抗 AMPK、Nrf2(北京博奥森生物技术有限公司),脑立体定位仪(上海江湾医疗器械厂),Morris 水迷宫视频分析系统(北京众实迪创科技发展有限公司),石蜡切片机(Leica,德国),G6805-2 型低频电子脉冲治疗仪(中国上海医用电子仪器厂),BX51 显微镜和 Image-pro Express C 图像分析系统(OLYMPUS,日本)。

1.3 模型制备 采用双侧海马注射 A β 1-40 制备 AD 大鼠模型^[9],并通过 Morris 水迷宫进行行为学分析,检测模型制备是否成功。各造模组大鼠称重,以 1

mL/kg 剂量腹腔注射 3% 戊巴比妥钠麻醉,固定于脑立体定位仪上,切开皮肤。以前囟后 3.5 mm、中线旁 2.0 mm、深 2.8 mm 处为注射点,钻开颅骨,用微量注射器在 15 min 内将 A β 1-40(5 μ g/ μ L)2 μ L 缓慢推入大鼠脑中,留针 5 min,缓慢拔出针头,缝合皮肤并消毒。术后 3 d,每天每只 10 万 U 剂量肌内注射青霉素防感染。假手术组将 A β 1-40 替换为生理盐水,处理方法同上。正常组不做处理。1 周后,行 Morris 水迷宫实验,剔除 AD 模型制备不合格大鼠。

1.4 治疗方法 3% 戊巴比妥钠以 1 mL/kg 的剂量麻醉电针组和针药联合组大鼠,取百会穴、肾俞穴与足三里穴电针,强度 1.5 mA,频率 2 Hz,每日 1 次,每次 30 min,连续 4 周;天麻素组和针药联合组大鼠以天麻素注射液(5 mL : 500 mg)按照 10 mg/kg 剂量进行腹腔注射,每日 1 次,连续 4 周;正常组、模型组和假手术组大鼠不予治疗。

1.5 Morris 水迷宫实验 水池直径 120 cm,深度 60 cm,放水至水池高度 24~25 cm 处,平台置于第四象限。进行两组实验:①定位航向实验:倒提大鼠面朝池壁,从 4 个象限依次放入水中,每只大鼠找到平台的时间记作逃避潜伏期。若 90 s 内未找到平台,则记为 90 s,并将该鼠引至平台停留 5~10 s。上述步骤持续 4 d,取每只大鼠的平均成绩作为最终成绩。②空间探索实验:第 5 天将平台撤去,大鼠以同样方法从第四象限放入水中,记录大鼠在 90 s 内穿越平台所在象限的次数及在平台象限的停留时间。两组实验在治疗前后各进行 1 次,每次持续 5 d。

1.6 标本采集 3% 戊巴比妥钠以 1 mL/kg 的剂量麻醉大鼠,切开胸腔,暴露心脏,钝头针插入大鼠左心室,剪开右心耳,快速注入预冷的 0.9% NaCl 溶液直至右心耳完全没有血液流出。断头取脑,置于 4% 多聚甲醛溶液中固定后,进行石蜡包埋。

1.7 尼氏染色 包埋好的石蜡块切成厚度为 5 μ m 的组织片,脱蜡至水,滴加焦油紫,入定色液,过无水乙醇脱水,二甲苯透明,封片。光学显微镜下观察拍片。

1.8 免疫组化染色法 包埋好的石蜡块切成厚度为 5 μ m 的组织片,脱蜡、清洗、微波修复、破膜。兔抗 AMPK 以 1 : 100 比例稀释,兔抗 Nrf2 以 1 : 150 比例稀释,依照 SABC 试剂盒说明书进行免疫组化实验,封片,镜下观察。每组大鼠选取 10 张组织片,统计 400 倍视野下大鼠前额叶皮质 AMPK 与 Nrf2 免疫阳性细胞数并测量平均灰度值(表达愈强,灰度值愈低,反之越高)。

1.9 统计学方法 用 SPSS 18.0 软件进行统计分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,两组间进一步比较采用 LSP 检验, $P < 0.05$ 为差

异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠治疗前后的学习记忆能力 Morris 水迷宫实验结果显示,治疗前各造模组(模型组、电针组、天麻素组与针药联合组)与正常组和假手术组比较:定位航向实验的逃避潜伏期延长($P < 0.05$);空间探索实验的穿台次数、平台象限停留时间百分比均减少($P < 0.05$),表明造模后的大鼠学习记忆能力明显减弱,提示造模成功。见表 1。治疗后各治疗组与模型组比较:定位航向实验的平均逃避潜伏期均缩短($P < 0.05$);空间探索实验的穿台次数、平台象限停留时间百分比均增高($P < 0.05$)。其中针药联合组与电针组或天麻素组相比较,平均逃避潜伏期更短($P < 0.05$),穿台次数、平台象限停留时间百分比均增高($P < 0.05$)。以上实验结果提示电针和天麻素治疗可有效提升 AD 大鼠的学习记忆能力,并以针药联合疗效最佳。见表 2。

表 1 治疗前各组大鼠水迷宫测试结果比较

组别	n	逃避潜 伏期/s	穿台 次数/次	平台象限停 留时间百分比
正常组	10	52.57 \pm 8.12	5.00 \pm 1.70	40.48 \pm 6.21
假手术组	10	53.54 \pm 8.69	5.10 \pm 1.29	39.95 \pm 7.63
模型组	10	82.45 \pm 8.83 ^a	2.20 \pm 1.23 ^a	24.03 \pm 4.30 ^a
电针组	10	79.96 \pm 8.02 ^a	2.30 \pm 1.34 ^a	27.52 \pm 7.75 ^a
天麻素组	10	81.18 \pm 9.42 ^a	2.30 \pm 1.34 ^a	26.86 \pm 7.50 ^a
针药联合组	10	81.09 \pm 7.31 ^a	2.10 \pm 1.20 ^a	25.94 \pm 5.17 ^a
F		29.818	11.573	12.696
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与正常组或假手术组比较,a: $P < 0.05$ 。

表 2 治疗后各组大鼠水迷宫测试结果比较

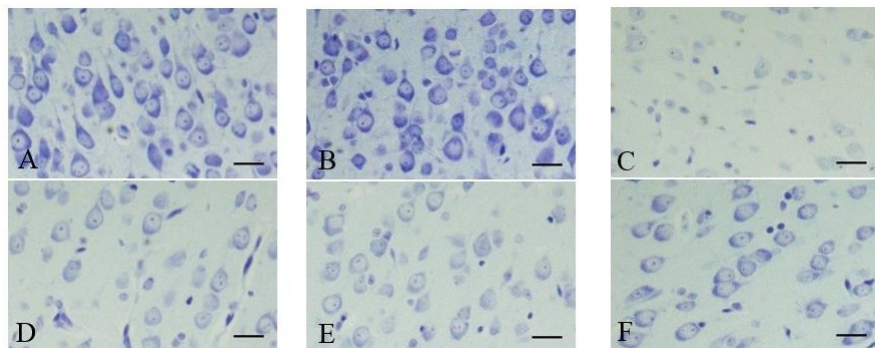
组别	n	逃避潜 伏期/s	穿台 次数/次	平台象限停 留时间百分比
正常组	10	24.44 \pm 8.32	6.90 \pm 1.20	61.64 \pm 7.52
假手术组	10	25.42 \pm 7.76	6.80 \pm 1.32	60.56 \pm 7.46
模型组	10	75.62 \pm 5.06 ^a	3.00 \pm 1.05 ^a	30.78 \pm 5.78 ^a
电针组	10	43.14 \pm 4.97 ^{abc}	4.30 \pm 1.06 ^{abc}	45.52 \pm 5.96 ^{abc}
天麻素组	10	44.02 \pm 5.12 ^{abc}	4.20 \pm 0.92 ^{abc}	44.51 \pm 6.56 ^{abc}
针药联合组	10	36.62 \pm 7.03 ^{ab}	5.30 \pm 0.95 ^{ab}	52.33 \pm 5.37 ^{ab}
F		82.082	20.203	31.677
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与正常组或假手术组比较,a: $P < 0.05$;与模型组比较,b: $P < 0.05$;与针药联合组比较,c: $P < 0.05$ 。

2.2 各组大鼠前额叶皮质神经元形态 尼氏染色结果显示,正常组和假手术组的大鼠前额叶皮质神经元形态完整,排列紧密,核仁清晰可见,尼氏颗粒丰富;相较之下,模型组大鼠前额叶皮质神经元损伤严重,间隙

变大,细胞淡染,数量减少,部分胞膜及核仁碎裂,尼氏颗粒不明显;与模型组相比,各治疗组大鼠前额叶皮质神经元损伤情况好转,核仁分明,尼氏颗粒多且清晰。

表明电针和天麻素可一定程度上减少神经元损伤,对 AD 大鼠额叶皮质神经元的修复有一定的保护作用。见图 1。

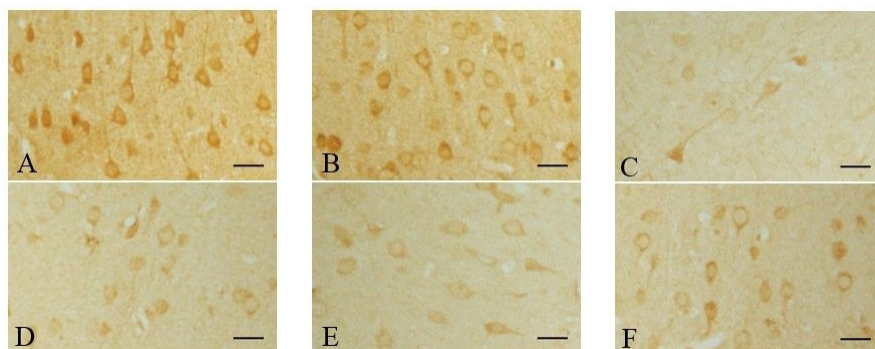


注:A.正常组;B.假手术组;C.模型组;D.电针组;E.天麻素组;F.针药联合组。

图 1 各组大鼠前额叶皮质尼氏染色结果,标尺=30 μm ($\times 400$)

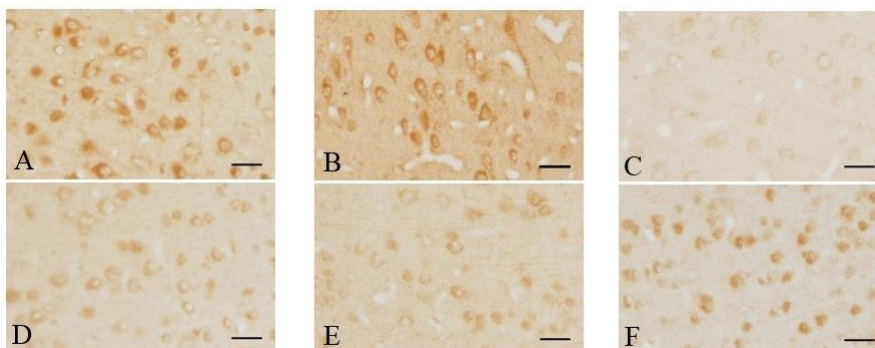
2.3 各组大鼠前额叶皮质 AMPK 及 Nrf2 的表达
免疫组织化学染色结果显示,各组大鼠前额叶皮质均可见 AMPK 及 Nrf2 免疫阳性物质的表达,表达部位主要位于细胞核与细胞浆,呈棕褐色。假手术组和正常组的 AMPK 与 Nrf2 阳性表达情况差异无统计学意义($P > 0.05$);与假手术组和正常组比较,模型组中 AMPK 与 Nrf2 表达的阳性细胞数均减少($P <$

0.05),平均灰度值增高($P < 0.05$);各治疗组与模型组比较,AMPK 与 Nrf2 阳性细胞数目增多($P < 0.05$),平均灰度值降低($P < 0.05$);针药联合组与电针组与天麻素组比较,AMPK 与 Nrf2 阳性细胞数目增加($P < 0.05$),平均灰度值降低($P < 0.05$)。见图 2、图 3、表 3。



注:A.正常组;B.假手术组;C.模型组;D.电针组;E.天麻素组;F.针药联合组。

图 2 各组大鼠前额叶皮质 AMPK 的表达情况,标尺=30 μm ($\times 400$)



注:A.正常组;B.假手术组;C.模型组;D.电针组;E.天麻素组;F.针药联合组。

图 3 各组大鼠前额叶皮质 Nrf2 的表达情况,标尺=30 μm ($\times 400$)

表 3 各组大鼠前额叶皮质 AMPK 与 Nrf2 的表达情况

组别	n	AMPK		Nrf2	
		细胞数 (个/高倍视野)	灰度值细胞数 (个/高倍视野)	细胞数 (个/高倍视野)	灰度值细胞数 (个/高倍视野)
正常组	10	72.20±11.96	120.70±11.39	107.80±11.83	140.90±11.79
假手术组	10	71.20±13.06	122.30±10.65	105.20±13.54	142.80±9.77
模型组	10	26.60±6.83 ^a	176.40±10.81 ^a	34.30±9.82 ^a	198.30±13.96 ^a
电针组	10	47.30±13.97 ^{abc}	159.40±13.76 ^{abc}	75.80±14.69 ^{abc}	177.40±9.09 ^{abc}
天麻素组	10	46.50±12.26 ^{abc}	161.60±11.70 ^{abc}	73.60±11.21 ^{abc}	179.40±10.13 ^{abc}
针药联合组	10	58.30±10.12 ^{ab}	146.30±9.87 ^{ab}	89.20±12.41 ^{ab}	165.70±9.80 ^{ab}
F		22.224	38.736	47.657	42.358
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:①表内计量资料数据以($\bar{x}\pm s$)表示;②与正常组或假手术组比较,a; $P<0.05$;与模型组比较,b; $P<0.05$;与针药联合组比较,c; $P<0.05$ 。

3 讨论

由上海瑞金医院等多家单位联合发布的《中国阿尔茨海默病报告 2021》指出我国 AD 及其他痴呆的患病率和死亡率均高于世界平均水平且仍在持续增高,随着我国人口老龄化的加剧,AD 给个人、家庭和社会带来的负担日益加重^[10]。既往研究^[11]显示, β -淀粉样蛋白(A β)代谢失衡导致 A β 在脑内的异常沉积形成老年斑是诱发 AD 的中心环节。ARISPE N 等^[12]发现 A β 1-40 可形成阳离子选择性通道,并认为该特性可能是造成 A β 神经毒性的根源所在。鉴于此,本实验采用 A β 1-40 双侧海马注射的方式模拟 A β 在脑内的沉积以制备 AD 模型。造模后,各造模组大鼠的平均逃避潜伏期延长,穿台次数、平台象限停留时间百分比均减少,提示造模组大鼠的学习记忆能力明显下降,低于正常组,模型制备成功。

A β 1-40 能够诱导神经元氧化应激、代谢异常和炎症反应^[13]。由于脑内活性氧、氮等自由基含量升高,致使抗氧化防御系统严重失衡,导致线粒体电子转移受阻进而加速神经元凋亡,氧化应激并参与 A β 的形成机制,形成恶性循环,进一步加重病情^[9]。Nrf2 是碱性亮氨酸拉链家族成员,是机体内调节氧化应激反应作用最强的转录因子,可调控胞内抗氧化蛋白表达,使细胞处于稳定状态^[14]。AMPK 是由 3 条肽链组成的丝/苏氨酸蛋白激酶,是机体能量代谢的重要调控剂。在氧化应激过程中,AMPK 可通过抑制糖原合酶激酶-3 的活性增加细胞核中 Nrf2 的积累,活化后的 Nrf2 启动下游抗氧化酶基因如 SOD 和 GSH 的活性或含量,提高清除 ROS 的能力,从而提高机体细胞的抗氧化应激能力^[15]。实验结果显示模型组 AMPK 与 Nrf2 前额叶皮质的表达明显弱于正常组,提示 AD 大鼠自身的抗氧化损伤能力下降,可能与 AMPK/Nrf2 信号通路受到抑制有关。尼氏染色结果显示模型组前

额叶皮质神经元排列稀疏,胞膜多破裂,提示模型组大鼠可能由于自身抗氧化能力下降,神经元损伤明显,因此基于能否通过外界干预治疗调节 AMPK/Nrf2 信号通路的活性,提升机体的抗氧化能力,为 AD 的临床治疗探寻新的潜在靶点,值得探究。

传统医学认为 AD 核心病机为“脑髓失养,肾精亏虚,痰浊血瘀”所致,脑为髓海,肾主骨生髓,故“补肾益髓”为治疗本病的基本原则。百会穴是百脉之会属督脉,穴居颠顶,针刺百会穴有补阳填阴,益智开窍,镇静安神之功效^[16]。肾俞穴是足太阳膀胱经的常用穴,是强壮延年、未病先防的保健要穴,针灸肾俞有益肾固精、疏通经络、调节大脑作用^[17]。足三里穴属足阳明胃经,针刺该穴可固本培元,调理脾胃,补中益气,常与百会等穴相伍治呆症^[18]。因此,本实验选取百会穴、肾俞和足三里穴对 AD 模型大鼠进行电针治疗具有添髓益智、补肾健脾之功效。实验结果显示电针组大鼠前额叶皮质 AMPK 与 Nrf2 的表达高于模型组,电针组大鼠学习记忆能力得到改善,可能与电针提高脑神经元葡萄糖的摄取率,上调前额叶皮质 AMPK/Nrf2 信号通路活性有关。中草药由于安全且副作用小的特点,不仅在近年来新型冠状病毒引发的疫情中做出卓越贡献,在神经系统退行性疾病的治疗过程中也发挥着重要作用。天麻素是从中药天麻的根茎中分离得到,具有抗氧化、镇静、镇痛等功效,并参与治疗中枢神经系统相关疾病^[8]。本课题组前期研究表明天麻素可通过上调 Bcl-2 的表达,下调 Bax 的表达,进而抑制 AD 大鼠海马神经元的凋亡,发挥脑保护作用^[19]。本实验结果提示天麻素可能通过上调 AMPK/Nrf2 信号通路活性,提升机体抗氧化能力,减少氧化应激对神经元的损伤,体现了中草药具有多通路发挥对中枢系统保护作用的特点。在治疗组中,尤以针药联合对于 AD 大鼠的学习记忆能力改善最为显著,显示针药联

合效果优于单一电针或天麻素治疗,有协同增效作用,可能是针刺穴位影响药物在血清中的浓度,提升靶器官对药物的敏感度或反应性,促进靶器官对药物吸收增加,另一方面可能通过影响靶器官细胞上特异性受体或信号传导通路而提高药物的生物利用度^[20]。本实验提示通过上调脑神经元 AMPK/Nrf2 信号通路从而提高了机体抗氧化能力,但针药联合的剂量如何搭配,单纯的电针量效加上单纯的天麻素量效是否就是针药联合的最佳量效尚不明确,将在后续实验中进一步探究。

参考文献:

- [1] 孙琳,沈纪川. 阿尔茨海默病患者情况国内外研究进展[J]. 慢性病学杂志,2022,23(11):1611-1618.
- [2] WOODWARD M C, ROWE C C, JONES G, et al. Differentiating the frontal presentation of Alzheimer's disease with FDG-PET[J]. J Alzheimers Dis, 2015, 44(1): 233-242.
- [3] 周玲玲,钱康,杨鹏,等. 阿尔茨海默病的线粒体氧化应激及靶向递送系统研究进展[J]. 药学学报, 2022, 57(6): 1630-1640.
- [4] YANG L P, JIANG Y J, SHI L H, et al. AMPK: potential therapeutic target for Alzheimer's disease[J]. Curr Protein Pept Sci, 2020, 21(1): 66-77.
- [5] XU W T, ZHAO T T, XIAO H Y. The implication of oxidative stress and AMPK-Nrf2 antioxidative signaling in pneumonia pathogenesis [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 400.
- [6] ZHANG R R, XU M X, WANG Y, et al. Nrf2-a promising therapeutic target for defending against oxidative stress in stroke[J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(8): 6006-6017.
- [7] 夏昆鹏,王玉珏,张森,等. 电针百会、风府穴对阿尔茨海默病患者学习记忆能力的影响[J]. 上海针灸杂志, 2020, 39(8): 974-978.
- [8] 朱文静,吴春云. 天麻素用于治疗中枢神经系统疾病的研究进展[J]. 重庆医学, 2021, 50(15): 2670-2674.
- [9] 李令文,陈明苍,季宇彬. 老年痴呆症模型研究进展[J]. 亚太传统医药, 2014, 10(5): 43-45.
- [10] 魏文石. 直面我国阿尔茨海默病诊治的挑战——《中国

阿尔茨海默病报告 2021》解读[J]. 诊断学理论与实践, 2022, 21(2): 5-7.

- [11] CHEN J H, KE K F, LU J H, et al. Protection of TGF- β 1 against neuroinflammation and neurodegeneration in A β 1-42-induced Alzheimer's disease model rats [J]. PLoS One, 2015, 10(2): e0116549.
- [12] ARISPE N, POLLARD H B, ROJAS E. Giant multilevel cation channels formed by Alzheimer disease amyloid beta-protein [α beta P-(1-40)] in bilayer membranes[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1993, 90(22): 10573-10577.
- [13] WANG K, ZHU X, ZHANG K, et al. Puerarin inhibits amyloid β -induced NLRP3 inflammasome activation in retinal pigment epithelial cells via suppressing ROS-dependent oxidative and endoplasmic reticulum stresses [J]. Exp Cell Res, 2017, 357(2): 335-340.
- [14] 彪雅宁, 储心乔, 张睦清, 等. 丹参泽泻汤对代谢相关脂肪性肝病大鼠 AMPK/Nrf2 信号通路的调节作用[J/OL]. 中国实验方剂学杂志, (2022-10-06): <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220930.1225.001.html>
- [15] WU W Y, CUI Y K, HONG Y X, et al. Doxorubicin cardiomyopathy is ameliorated by acacetin via Sirt1-mediated activation of AMPK/Nrf2 signal molecules[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(20): 12141-12153.
- [16] 史珊怡, 邢菁, 陈奥, 等. “原络通经”针刺法促进痴呆小鼠学习记忆能力恢复的机制研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(9): 1182-1188.
- [17] 萨依腊西·杰恩斯努尔, 肖岚, 龙见汝, 等. 补肾活血针刺法对 SAMP8 小鼠学习记忆能力及海马内源性神经干细胞增殖的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(9): 35-38.
- [18] 黄重生, 何川, 陈虹茹, 等. 预电针调节胆碱能神经相关蛋白对 AD 样大鼠学习记忆能力及脑内炎症的影响[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(3): 562-567.
- [19] 黄锐, 龚鑫, 倪进忠, 等. 针药结合对阿尔茨海默病大鼠海马区 Bcl-2 和 Bax 蛋白表达的影响[J]. 中国针灸, 2019, 39(4): 397-402.
- [20] 徐斌. 针药结合的科学基础及基本原则[J]. 世界中医药, 2020, 15(21): 3179-3187.

收稿日期:2023-01-12;修回日期:2023-02-19