

针灸干预血管性痴呆作用机制的研究进展

易晶*, 赵惠#

黑龙江中医药大学附属第二医院针灸六科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年5月16日; 录用日期: 2023年6月20日; 发布日期: 2023年6月30日

摘要

血管性痴呆(VaD)是一种临床较为常见的老年慢性疾病,属于痴呆中的第二常见的类型,其发病率仅排在阿尔茨海默病之后。临床上对于血管性痴呆发病机制的认识,一般认为是脑血管病或其他危险因素引起的病变,累及大脑额叶、颞叶及边缘系统,或者病变损害了足量的脑组织,导致记忆力、执行能力等高级认知功能的受损。针灸对于血管性痴呆的疗效确切,但其作用机制目前尚未研究透彻。本文查阅近5年来针灸治疗血管性痴呆的相关文献,总结了针灸干预血管性痴呆的作用机制,以期对临床治疗能有所帮助。

关键词

针灸疗法, 血管性痴呆, 认知功能, 机制研究, 综述

Research Progress on the Mechanism of Acupuncture in Vascular Dementia

Jing Yi*, Hui Zhao#

The Six Department of Acupuncture and Moxibustion, The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: May 16th, 2023; accepted: Jun. 20th, 2023; published: Jun. 30th, 2023

Abstract

Vascular dementia (VaD) is a clinically common chronic disease of old age and the second most common type of dementia, ranking only after Alzheimer's disease. The clinical understanding of the pathogenesis of vascular dementia is generally believed to be a lesion caused by cerebrovas-

*第一作者。

#通讯作者。

cular disease or other risk factors, involving the frontal lobe, temporal lobe and limbic system of the brain, or the lesion damages a sufficient amount of brain tissue, resulting in impairment of higher cognitive functions such as memory and executive ability. The efficacy of acupuncture for vascular dementia is definite, but its mechanism of action has not been thoroughly studied. This article reviews the relevant literature of acupuncture in the treatment of vascular dementia in the past five years, and summarizes the mechanism of action of acupuncture in vascular dementia, in order to help clinical treatment.

Keywords

Acupuncture-Moxibustion, Vascular Dementia, Cognitive Function, Treatment Mechanism, Review

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

血管性痴呆(vascular dementia, VaD)是一种临床常见的神经退行性疾病,由脑血管病或高血压、糖尿病等危险因素引起的,出现皮质功能损害、神经元损伤,以执行功能显著受损,近记忆力以及计算力下降为表现的一大类综合征[1]。血管性痴呆属于血管性认知障碍中认知功能损害严重的类型,有研究表明,血管性痴呆具有明确的致病因素,由脑血管病引起的血管性痴呆是目前唯一可以预防的痴呆类型[2]。随着人口老龄化的加剧,血管性痴呆的患病人数也在不断的上升[3] [4]。血管性痴呆的发病机制尚不明确,主要认为与炎症反应、氧化应激、细胞凋亡等相关[5]。目前西医对于血管性痴呆没有特异性的治疗手段,而中国传统医学在数千年前就有对痴呆治疗的相关记载,《类证治裁》中有云:“脑为元神之府,精髓之海,实记性之所凭也,老人健忘者,髓海渐空也。”针灸作为中医的治疗手段之一,在治疗血管性痴呆方面有其独特的疗效。本文总结了近五年针灸治疗血管性痴呆机制的研究概况,综述如下。

2. 抑制神经炎症

免疫炎症反应普遍存在于血管性痴呆的整个病理过程中,研究发现,在血管性痴呆患者的大脑中有大量炎性因子的存在[6]。出血或缺血性脑血管疾病发生后,脑内炎症反应能引起白质病变,影响认知功能,激活的胶质细胞破坏血脑屏障,使得外周的炎性细胞能够浸润中枢神经,对中枢神经系统造成更加严重的损害,最终发为血管性痴呆[7]。炎症反应是 VaD 的重要机理变化。中枢神经系统的免疫细胞主要有小胶质细胞和星形胶质细胞,胶质细胞的异常活化与细胞毒性因子、促炎因子等的过度产生有重要关联,可导致神经元损伤,诱导细胞凋亡,加剧脑白质的损伤,推动血管性痴呆的进展[8]。白细胞介素 IL-1 β 、IL-6, 肿瘤坏死因子 TNF- α 等促炎细胞因子能促进血脑屏障的通透性,加重神经炎症反应[9]。针灸能通过调控胶质细胞的活化以及炎性因子的合成与释放,抑制中枢神经炎症,改善患者的认知功能。

2.1. 调控胶质细胞

在血管性痴呆病变的病理过程中,小胶质细胞和星形胶质细胞参与了重要的作用。小胶质细胞在正常情况下处于静止状态,当缺血或出血性脑血管病变发生时,小胶质细胞就会异常活化。小胶质细胞的持续过度活化可造成促炎细胞因子的过量产生,形成细胞毒性环境,损伤神经元,使认知功能减退,加剧血管性痴呆的进展[10]。小胶质细胞具有双向调节的作用机制[11],可以根据不同损伤环境,分化成

M1、M2 两种细胞亚型。M1 型小胶质细胞可以产生促炎细胞因子, 增强局部抗炎呈递作用, 消灭入侵的抗原, 促进炎症反应和神经元损伤。M2 型能分泌大量抗炎细胞因子, 抑制炎症反应, 促进细胞修复和功能重塑[12]。

星形胶质细胞是中枢神经系统的重要组成部分, 维持着血脑屏障的完整性。在 VaD 中, 活化的星形胶质细胞可以影响血管内皮细胞的紧密连接, 破坏血脑屏障, 吸引外周免疫细胞进入中枢神经系统, 从而造成加剧脑组织损伤[13]。星形胶质细胞与小胶质细胞类似, 活化后可以极化成两种功能不同的星形胶质细胞, A1 型星形胶质细胞经诱导后可分泌神经毒素, 造成神经元损伤, 诱导细胞凋亡, 而 A2 型星形胶质细胞则是具有促进神经元再生、突触修复以及改善炎症的功能[14]。研究表明, 针灸能促进胶质细胞向保护神经元的方向极化, 抑制炎症反应, 从而改善认知功能。

2.2. 调控炎症因子的合成与释放

参与炎症反应的免疫因子可分为两大类, 一类是抗炎细胞因子, 可以抑制炎症反应, 其代表因子有 IL-4、IL-10 等; 还有一类是能加剧炎症反应的促炎细胞因子, 主要有 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等[15]。研究表明, 针灸能够抑制炎症反应的发生, 保护脑组织, 从而改善患者的认知功能。李巧彤[16]等研究表明, 电针能降低血管性痴呆大鼠海马组织中 TNF- α 、IL-1 β 的含量, 提高 IL-10 的含量, 抑制中枢炎症反应, 改善认知功能。IL-18 和 C3a 能介导炎症级联反应, 使脑损伤程度加剧, 损害患者的认知功能[17], Syt-4 表达的升高能够促进谷氨酸的释放, 从而激活 NF- κ B 这条典型的炎症信号通路[18]。布雨[19]等研究发现, 电针智三针能降低海马 Syt-4 表达以及血清中 IL-18 和 C3a 含量, 减少验证级联反应, 抑制免疫炎症反应对大脑组织的继发损害, 延缓神经元损伤, 从而治疗血管性痴呆。

3. 促进血管再生

脑组织缺血导致神经元损伤是引起血管性痴呆的发病机理之一, VaD 患者的认知功能损害程度与脑血流量降低呈相关性[20]。血管生成是指通过细胞增殖、出芽的方式从先前存在的血管中形成新的毛细血管, 并为各种组织运输氧气和营养物质[21], 血管内皮生长因子(VEGF)是调节血管内皮细胞的活性最关键的血管生成因子之一, 可诱导新生血管的生长, 其表面的细胞调节剂 VEGFR2 可刺激 PI3K/AKT/mTOR 信号通路, 促进血管生成[22], 碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)是一种血管生长因子, 能促进血管再生以及侧枝循环建立[23]。周婷[24]等通过实验发现, 电针并穴能激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路, 其对血管性痴呆的治疗效果与 VEGF、bFGF 的表达呈正相关, 表明电针能促进血管再生从而改善学习认知能力。张曼[25]等通过使用经化瘀通络灸治疗后的动物血清干预 HUVEC-12 的体外培养研究直观的展现灸法对血管内皮细胞增殖、迁移的改善效果, 说明了血管生成对血管性痴呆的积极治疗作用。

4. 抑制氧化应激反应

氧化应激与血管性痴呆的发病机制密切相关。脑卒中后的低灌注会导致大脑血流量的下降, 慢性脑灌注不足可诱导活性氧的堆积, 导致大脑皮层、海马区等的氧化损伤、神经元损伤和胆碱能功能障碍, 脑缺血状态下线粒体的功能紊乱, 引起氧化应激反应, 损伤血管内皮细胞以及神经细胞, 进一步加重血流量的降低, 推动血管性痴呆的进展[26]。脑缺血所导致的氧化应激是神经元损害与缺失的主要机制, 脑部自由基代谢的紊乱是低灌注时脑实质和脑部微血管损害的重要机制。PGC1- α 是一种在对抗氧化应激中起到关键作用的转录调节因子, 可以消除自由基, 并提高组织的抗氧化能力, SIRT1 能将 PGC1- α 去乙酰化, 从而阻止蛋白酶降解 PGC1- α , 提高脑组织对氧化应激的抵抗作用, 二者在治疗 VaD 中起着积极作用。叶伟[27]等研究发现, 电针能增强 SIRT1 的表达水平, 从而促进 PGC1- α 的表达, 增强脑组织的抗氧化应激能力, 改善认知记忆功能。研究发现[28], 活性氧(ROS)等自由基水平在 VaD 患者中明显升高,

表现为蛋白质氧化, 脂质过氧化以及氧化 DNA 损伤, 引起组织损伤, 而超氧化物歧化酶(SOD)的水平降低, SOD 是组织细胞主要的氧化还原调节酶, 在体内清除超氧自由基反应中发挥着重要作用。杜斯琪[29]等发现, 针刺能减少大鼠前额叶皮层 ROS 含量, 并提高 SOD 水平, 改善慢性低灌注引起的前额叶皮层神经元损伤, 改善神经元形态, 并抑制氧化应激反应, 从而有效治疗血管性痴呆。无嘌呤无嘧啶核酸内切酶/氧化还原效应因子 1 (apurinic/apyrmidinic endonuclease/Redox effector factor-1, APE/Ref-1)蛋白能通过其 DNA 修复、氧化还原和转录调节活性的作用保护细胞免受氧化应激[30], 它通过抑制活性氧(ROS)的产生来控制细胞内氧化还原状态[31], Ref-1 由酪蛋白激酶 2 (casein kinase, CKII)和 PKC 的磷酸化调控, 而大量应激诱导的转录因子包括 NF- κ B, ATF/CREB, p53, Pax5, Pax8, c-Myb, HIF1- α 和其他因子可由 APE1 介导的氧化还原激活, 这些转录因子通过其细胞效应在氧化应激中发挥着重要的作用[32]。杨静雯[33]等通过研究发现, Ref-1 对神经元的保护机制是通过其氧化还原等功能实现, 而针刺能提高 Ref-1 上游关键分子 pCKII 表达水平, 调节 Ref-1 的蛋白含量, 延缓神经元的凋亡, 并降低 Ref-1 下游关键分子 HIF-1 α 的表达水平, 防治其加重脑组织的损害, 从而发挥抗氧化能力。

5. 抑制细胞凋亡

细胞凋亡是由众多细胞内外信号刺激所介导的细胞程序性死亡, 其在血管性痴呆的发生发展中起着重要的作用。细胞凋亡的经典途径有两条, 内在凋亡途径是由线粒体损伤介导相关凋亡因子的激活来启动细胞凋亡, 外在凋亡途径又被称为死亡受体介导的细胞凋亡, 是指胞外凋亡因子的作用及细胞膜、细胞内凋亡相关受体的激活, 从而启动细胞凋亡[34]。有研究表明, 脑血管疾病发生后, 中心出血或缺血区的神经细胞发生变性缺失, 而周围的区域则是要经过一段时间才会慢慢退化凋亡, 这种具有潜伏性的凋亡在对缺血缺氧敏感的海马区尤为明显, 海马区的神经元凋亡有可能是血管性痴呆的病理基础[35]。线粒体途径的细胞凋亡主要受到 Bcl-2 蛋白家族的调控, 该家族可以分为三个亚型, 分别是作为细胞凋亡信号起始因子的 BH3-only 家族, 被称之为抗凋亡因子的含有四个 BH 结构域的亚家族, 包括 Bcl-2、Bcl-xl 等, 以及作为促凋亡因子的含有 3 个 BH 结构域的亚家族蛋白(如 Bax、Bak 等)。当脑组织发生缺血缺氧, 激活 BH3-only 家族蛋白从而开启了细胞凋亡, 激活的促凋亡因子可以介导 caspase-9 的激活, 从而进一步激活其下游的效应分子(如 caspase-3 等), 最终介导细胞凋亡的发生[36]。孙兴华[37]等通过研究发现头针丛刺能上调抗凋亡因子 Bcl-2 表达, 并下调 Bax、Caspase-3 表达, 抑制神经元凋亡, 从而改善 VaD 大鼠学习和记忆能力。p53 可以通过靶基因调控诱导细胞凋亡[38], 研究表明, 脑损伤可导致 p53 的表达增加, p53 受刺激后向线粒体转运, 并在线粒体中与抗凋亡因子 Bcl-2 和 Bcl-xl 相互作用, 释放促凋亡因子 Bak/Bax, 并调节 caspase 等系列下游基因, 最终介导神经细胞凋亡[39]。李霞[40]等通过实验发现, 穴位埋线能明显降低海马 CA1 区 p53 蛋白的表达, 通过抑制线粒体途径的细胞凋亡, 保护大脑组织, 改善认知功能。

6. 调控神经元突触可塑性

突触丢失是许多神经退行性疾病的常见特征, 其与认知障碍有着密切的关联[41]。Psd-95 存在于突触后膜上, 能调节离子通道与突触活性, 在调控神经元突触可塑性和维持突触形态稳定中起着重要的作用, Syp 可以通过影响突触结构和神经递质的释放来实现对突触可塑性进行调节, 也是一种突触可塑性的特异性标志物[42]。魏宇唯[43]等发现电针智三针能促进海马 CA1 区突触相关蛋白 Psd-95 和 Syp 的表达, 改善神经元突触可塑性, 从而改善学习认知能力, 延缓血管性痴呆的进程。海马体在学习和记忆的形成、更新中起着重要的作用[44]。海马 CA3 区锥体细胞的轴突束-Schaffer 侧支与同侧 CA1 区神经元的树突形成轴-树突触, 是海马进行信息处理、传递的重要突触环路之一, 长时程增强(LTP)是与突触可塑性相关

的现象之一,也是构成学习与记忆基础的主要分子机制[45]。高频刺激(HFS)作用于 Schaffer 侧支引起突触后神经元群反应显著增强的现象即为 LTP。未小明[46]等通过研究发现,黄精灌胃配合针刺治疗可以使大鼠海马 CA1 区 LTP 明显增强,同时 HFS 后 60 min 内群峰电位(PS)幅度衰减不明显,说明黄精配合针刺治疗可增强并维持突触传递效率,减轻神经元损伤,提高学习记忆能力。

7. 调节神经递质

烟碱乙酰胆碱受体(nAChRs)是配体门控离子通道超家族的成员,广泛参与大脑的活动与功能,尤其在认知增强和神经元保护方面发挥着重要的作用[47]。已有研究发现,胆碱能系统参与着血管性痴呆的病理进程,在 VaD 患者的大脑皮层中 nAChRs 显著下降[48]。中枢胆碱能通路与学习和记忆密切相关,一旦发生病变,就会引起学习记忆功能障碍。中枢型 nAChRs 主要包括 nAChR $\alpha 4$ 、 $\beta 2$ 及 $\alpha 7$ 几种类型,其中海马 CA1 区内含量极为丰富。杨晓波[49]等研究发现,经过温通针法治疗, VaD 大鼠 nAChR $\alpha 4$ 、 $\alpha 7$ 、 $\beta 2$ 蛋白和 mRNA 表达水平明显增加,推测针刺能保护海马组织神经细胞,改善学习记忆功能,其机制可能与温通针法调控神经细胞膜 Ca^{2+} 离子通道,触发 nAChR 受体效应,从而提升中枢胆碱能系统活性相关。

8. 小结

血管性痴呆是一种可预防的神经退行性疾病,针对血管性痴呆的多种发病机制进行预防可有效的延缓其发病进程。针灸作为传统的中医学治疗手段,可以从多途径、多靶点进行预防和治疗血管性痴呆,改善认知记忆功能。本文总结了针灸治疗 VaD 的多种机制,包括抑制神经炎症、促进血管再生、抑制氧化应激反应、抑制细胞凋亡、调控神经元突触可塑性以及调节神经递质等。通过对现有文献进行分析,笔者发现,虽然针灸干预血管性痴呆的文献较多,但对于针灸治疗血管性痴呆的中医辨证分型从而选穴配伍,并没有深入研究,并且对于血管性痴呆的最新机制发现与针灸治疗机制未能准确对应。对于针灸对血管性痴呆干预时间以及针灸刺激时间也没有太多的研究,不同的针灸手段,如单纯针刺、电针、灸法等,何种针刺手段对于血管性痴呆的治疗更加具有优势,也很少有文献从这种角度进行研究。上述方面可在未来开展进一步的研究,从而更加深入了解针灸治疗血管性痴呆的作用机制,从而发挥更大的疗效。

参考文献

- [1] 宋颢,孙冬,章军建.《2019年中国血管性认知障碍诊治指南》解读[J].中国临床医生杂志,2021,49(6):655-657+661.
- [2] 徐文秀,张双,任北大,等.免疫细胞在血管性痴呆炎症反应中的调控作用[J].中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(19):3230-3233.
- [3] Kalaria, R.N. (2018) The Pathology and Pathophysiology of Vascular Dementia. *Neuropharmacology*, **134**, 226-239. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.12.030>
- [4] 余文骁,王延江.亚洲血管性认知损害的流行病学现状和发展趋势[J].中国医学前沿杂志(电子版),2020,12(10):1-8.
- [5] Iadecola, C., Duering, M., Hachinski, V., et al. (2019) Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel. *Journal of the American College of Cardiology*, **73**, 3326-3344. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.034>
- [6] Zuliani, G., Guerra, G., Ranzini, M., et al. (2007) High Interleukin-6 Plasma Levels Are Associated with Functional Impairment in Older Patients with Vascular Dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, **22**, 305-311. <https://doi.org/10.1002/gps.1674>
- [7] 张红,解忠祥,车峰远.炎症因素在血管性痴呆中的作用[J].中国老年学杂志,2022,42(5):1230-1234.
- [8] Prinz, M. and Priller, J. (2017) The Role of Peripheral Immune Cells in the CNS in Steady State and Disease. *Nature*

- Neuroscience*, **20**, 136-144. <https://doi.org/10.1038/nn.4475>
- [9] 张思然, 李成檀, 杨怡, 张丽慧. 氧化应激、炎症和自噬在脑缺血损伤中作用机制及治疗策略[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2018, 32(8): 651-660.
- [10] 贝宁, 贝笋, 陈怡, 王英. 丁苯酞对血管性痴呆大鼠海马区小胶质细胞功能的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(18): 2177-2180. <https://doi.org/10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.18.014>
- [11] Colonna, M. and Butovsky, O. (2017) Microglia Function in the Central Nervous System during Health and Neurodegeneration. *Annual Review of Immunology*, **35**, 441-468. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-051116-052358>
- [12] Veremeyko, T., Yung, A.W.Y., Dukhinova, M., et al. (2018) Cyclic AMP Pathway Suppress Autoimmune Neuroinflammation by Inhibiting Functions of Encephalitogenic CD4 T Cells and Enhancing M2 Macrophage Polarization at the Site of Inflammation. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article 50. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00050>
- [13] 李倩倩, 李小黎, 王鑫, 等. 星形胶质细胞中 Lipocalin 2 在血管性认知障碍中的作用机制[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17(12): 761-763. <https://doi.org/10.16780/j.cnki.sjssgncj.20200678>
- [14] Ceyzériat, K., Abjean, L., Carrillo-de Sauvage, M.A., Haim, L.B. and Escartin, C. (2016) The Complex STATes of Astrocyte Reactivity: How Are They Controlled by the JAK-STAT3 Pathway? *Neuroscience*, **330**, 205-218. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.05.043>
- [15] McGeer, P.L., Rogers, J. and McGeer, E.G. (2016) Inflammation, Antiinflammatory Agents, and Alzheimer's Disease: The Last 22 Years. *Journal of Alzheimer's Disease*, **54**, 853-857. <https://doi.org/10.3233/JAD-160488>
- [16] 李巧彤, 程光宇, 张晨, 等. 电针对血管性痴呆大鼠学习记忆能力、炎症反应及自噬相关蛋白的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(34): 3788-3793.
- [17] Yasuda, K., Nakanishi, K. and Tsutsui, H. (2019) Interleukin-18 in Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 649. <https://doi.org/10.3390/ijms20030649>
- [18] Sutinen, E.M., Pirttilä, T., Anderson, G., Salminen, A. and Ojala, J.O. (2012) Pro-Inflammatory Interleukin-18 Increases Alzheimer's Disease-Associated Amyloid- β Production in Human Neuron-Like Cells. *Journal of Neuroinflammation*, **9**, Article No. 199. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-199>
- [19] 布雨, 魏宇唯, 唐中生, 等. 电针智三针对血管性痴呆大鼠 Syt-4、IL-18、C3a 表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(20): 4449-4453.
- [20] Kalaria, R.N., Akinyemi, R. and Ihara, M. (2016) Stroke Injury, Cognitive Impairment and Vascular Dementia. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Basis of Disease*, **1862**, 915-925. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.01.015>
- [21] Nowak-Sliwinska, P., Alitalo, K., Allen, E., et al. (2018) Consensus Guidelines for the Use and Interpretation of Angiogenesis Assays. *Angiogenesis*, **21**, 425-532. <https://doi.org/10.1007/s10456-018-9613-x>
- [22] Cho, H.-D., Kim, J.-H., Park, J.-K., et al. (2019) *Kochia scoparia* Seed Extract Suppresses VEGF-Induced Angiogenesis via Modulating VEGF Receptor 2 and PI3K/AKT/mTOR Pathways. *Pharmaceutical Biology*, **57**, 684-693. <https://doi.org/10.1080/13880209.2019.1672753>
- [23] 张冬梅, 叶建新, 崔晓萍, 等. 碱性成纤维细胞生长因子对血管性痴呆大鼠海马区脑血管生成的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19(8): 645-650.
- [24] 周婷, 王婧吉, 舒琳睿, 等. 电针井穴对 VD 大鼠海马 CA1 区 PI3K/Akt/mTOR 通路及 VEGF、bFGF 的影响[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(4): 1015-1018.
- [25] 张曼, 杨骏, 王萍, 王频. 化瘀通络灸法对 VD 大鼠血管内皮细胞增殖迁移变化的影响[J]. 上海针灸杂志, 2017, 36(4): 467-472. <https://doi.org/10.13460/j.issn.1005-0957.2017.04.0467>
- [26] Damodaran, T., Müller, C.P. and Hassan, Z. (2019) Chronic Cerebral Hypoperfusion-Induced Memory Impairment and Hippocampal Long-Term Potentiation Deficits Are Improved by Cholinergic Stimulation in Rats. *Pharmacological Reports*, **71**, 443-448. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2019.01.012>
- [27] 叶伟, 李文强, 汪玥, 等. 电针对 VD 大鼠学习记忆能力及海马 CA1 区 SIRT1/PGC1- α 表达的影响[J]. 医学理论与实践, 2022, 35(2): 181-184. 10.19381/j.issn.1001-7585.2022.02.001
- [28] Choi, D.-H., Lee, K.-H., Kim, J.-H., et al. (2014) NADPH Oxidase 1, a Novel Molecular Source of ROS in Hippocampal Neuronal Death in Vascular Dementia. *Antioxidants & Redox Signaling*, **21**, 533-550. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.5129>
- [29] 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.
- [30] Madlener, S., Ströbel, T., Vose, S., et al. (2013) Essential Role for Mammalian Apurinic/Apyrimidinic (AP) Endonuc-

- lease Ape1/Ref-1 in Telomere Maintenance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **110**, 17844-17849. <https://doi.org/10.1073/pnas.1304784110>
- [31] Tell, G., Quadrioglio, F., Tiribelli, C. and Kelley, M.R. (2009) The Many Functions of APE1/Ref-1: Not Only a DNA Repair Enzyme. *Antioxidants & Redox Signaling*, **11**, 601-620. <https://doi.org/10.1089/ars.2008.2194>
- [32] Bhakat, K.K., Mantha, A.K. and Mitra, S. (2009) Transcriptional Regulatory Functions of Mammalian AP-Endonuclease (APE1/Ref-1), an Essential Multifunctional Protein. *Antioxidants & Redox Signaling*, **11**, 621-638. <https://doi.org/10.1089/ars.2008.2198>
- [33] 杨静雯, 张振华, 姬彩硕等. 针刺对血管性痴呆大鼠海马 Ref-1 上下游调控分子的影响[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(5): 2026-2029.
- [34] Günther, C., Neumann, H., Neurath, M.F. and Becker, C. (2013) Apoptosis, Necrosis and Necroptosis: Cell Death Regulation in the Intestinal Epithelium. *Gut*, **62**, 1062-1071. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301364>
- [35] 靳贺超, 于文涛, 刘晓等. 补肾活血方对血管性痴呆大鼠脑海马细胞凋亡及 ERK2, CREB 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(12): 129-135. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20181139>
- [36] 邓琼仙, 鲁利群, 李亚菲等. 细胞凋亡与缺氧缺血性脑损伤[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(35): 6983-6986. <https://doi.org/10.13241/j.cnki.pmb.2016.35.050>
- [37] 孙兴华, 李杉杉, 刘冬雪, 等. 头穴丛刺对 VaD 大鼠学习记忆能力及海马区 Bcl-2、Bax、Caspase-3 表达的影响研究[J]. 长春中医药大学学报, 2020, 36(6): 1172-1175. <https://doi.org/10.13463/j.cnki.czzy.2020.06.023>
- [38] Mihara, M., Erster, S., Zaika, A., *et al.* (2003) P53 Has a Direct Apoptogenic Role at the Mitochondria. *Molecular Cell*, **11**, 577-590. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(03\)00050-9](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(03)00050-9)
- [39] Morrison, R.S., Kinoshita, Y., Johnson, M.D., Guo, W. and Garden, G.A. (2003) P53-Dependent Cell Death Signaling in Neurons. *Neurochemical Research*, **28**, 15-27. <https://doi.org/10.1023/A:1021687810103>
- [40] 李霞, 唐中生, 吴春朋, 等. 穴位埋线对血管性痴呆大鼠海马 CA1 区 p53 蛋白表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(21): 5236-5238.
- [41] Henstridge, C.M., Sideris, D.I., Carroll, E., *et al.* (2018) Synapse Loss in the Prefrontal Cortex Is Associated with Cognitive Decline in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Acta Neuropathologica*, **135**, 213-226. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1797-4>
- [42] 宋宛珊, 郭威, 张玉莲, 等. 突触可塑性相关物质基础研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(17): 5039-5042.
- [43] 魏宇唯, 谢高宇, 唐中生, 等. 电针“智三针”对血管性痴呆大鼠学习记忆及海马 CA1 区突触相关蛋白表达的影响[J]. 中医药导报, 2021, 27(2): 19-23. <https://doi.org/10.13862/j.cnki.cn43-1446/r.2021.02.005>
- [44] Palacios-Filardo, J. and Mellor, J.R. (2019) Neuromodulation of Hippocampal Long-Term Synaptic Plasticity. *Current Opinion in Neurobiology*, **54**, 37-43. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2018.08.009>
- [45] 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.
- [46] 未小明, 罗朝辉, 王爱梅, 王卫娜. 黄精配合针刺对血管性痴呆模型大鼠认知功能和突触可塑性的影响[J]. 神经解剖学杂志, 2020, 36(6): 653-658. <https://doi.org/10.16557/j.cnki.1000-7547.2020.06.010>
- [47] Tang, Z., An, Y., Qi, X.-L., *et al.* (2008) Inhibiting Gene Expression of $\alpha 3$ Nicotinic Receptor in SH-SY5Y Cells with the Effects on APP Metabolism and Antioxidation in Alzheimer's Disease. *Neurochemistry International*, **53**, 112-117. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2008.06.010>
- [48] Grantham, C. and Geerts, H. (2002) The Rationale Behind Cholinergic Drug Treatment for Dementia Related to Cerebrovascular Disease. *Journal of the Neurological Sciences*, **203**, 131-136. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(02\)00274-5](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(02)00274-5)
- [49] 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. <https://doi.org/10.13702/j.1000-0607.190202>