

针刺对脑卒中后认知障碍的作用机制研究进展

王祯芝¹ 张美玲¹ 熊康¹ 周锋²

(1.陕西中医药大学第一临床医学院,陕西咸阳712000;2.陕西中医药大学附属医院,陕西咸阳712000)

摘要 认知障碍(CI)是脑卒中的常见后遗症,约70%的脑卒中幸存者都会遗留认知障碍,难以重返社会。针刺治疗认知障碍疗效肯定,其作用机制也已有大量研究。目前的研究发现,针刺可通过抑制 β -淀粉样蛋白过度沉积、抑制兴奋性氨基酸的释放、抑制炎症细胞因子的表达、改善脑血管血液流变性、平衡氧化应激、抑制神经元细胞凋亡、调节酶活性、提高突触可塑性,达到治疗脑卒中后认知障碍的目的。在未来的研究中,应继续从现代科学的角度更深入地阐明针刺治疗脑卒中后认知障碍的作用机制,探寻不同途径的信号传递以及对突触可塑性的作用,为进一步揭示针刺治疗脑卒中后认知障碍的效应机制提供科学依据。

关键词 脑卒中;认知障碍;针刺疗法;机制;综述

基金项目 国家自然科学基金面上项目(81873387);国家中医药创新骨干人才项目(国中医药人教函〔2019〕128号);咸阳市中青年科技领军人才培养项目(重大科技创新专项,2019k01-52);陕西中医药大学培养计划项目(2017SZKY-018)

脑卒中是指脑血管突然破裂或阻塞导致脑部血液循环障碍,从而引起脑组织损伤的一种急性脑血管疾病,可分为缺血性脑卒中或出血性脑卒中,主要表现为意识障碍、肢体偏瘫、失语等神经系统的损害。本病起病急骤、病情凶险、死亡率极高,是目前中老年人致死性疾病之一^[1]。认知障碍(cognitive impairment,

CI)是脑卒中的常见后遗症,表现为记忆、学习、执行能力低下,世界卫生组织已提出“认知障碍是严峻的全球公共卫生与社会照护挑战”,因此,深入探讨认知障碍的发病机制,针对其开展防治工作意义重大^[2-4]。西医临床多采用改善脑细胞代谢、促进神经细胞生长等药物治疗血管性认知障碍,但疗效均不显著^[5-6]。

- [6] 夏道宗.青梅有效部位防治高尿酸血症和痛风的作用及机制研究[D].杭州:浙江大学,2010.
- [7] DALBETH N, GOSLING A L, GAFFO A, et al. Gout[J]. Lancet, 2021, 397(10287): 1843.
- [8] 刘佳,李玲.高尿酸血症的发病机制与药物治疗研究进展[J].国际药学研究杂志,2010,37(1):24.
- [9] MARTINON F. Mechanisms of uric acid crystal-mediated autoinflammation[J]. Immunol Rev, 2010, 233(1): 218.
- [10] DINARELLO C A. How interleukin-1 β induces gouty arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(11): 3140.
- [11] TERKELTAUB R A, SCHUMACHER H R, CARTER J D, et al. Rilonacept in the treatment of acute gouty arthritis: a randomized, controlled clinical trial using indomethacin as the active comparator[J]. Arthritis Res Ther, 2013, 15(1): R25.
- [12] MCGEOUGH M D, PENA C A, MUELLER J L, et al. Cutting edge: IL-6 is a marker of inflammation with no direct role in inflammasome-mediated mouse models[J]. J Immunol, 2012, 189(6): 2707.
- [13] 梁翼,李敏,吴晓惠,等.IL-1 β 、IL-6、TNF- α 与急性

痛风性关节炎的相关性研究[J].中国中医骨伤科杂志,2014,22(9):14.

- [14] 刘淑娟,丁焕发,徐晓辰,等.急性痛风性关节炎患者血清IL-1 β 、IL-6、IL-18及TNF- α 水平的研究[J].中国医药指南,2016,14(16):3.
- [15] 兰宇斌,周红星.类风湿性关节炎患者血清IL-33、TNF- α 、CRP水平变化及意义[J].中国卫生工程学,2017,16(3):379.
- [16] YU Y Y, YANG J, FU S S, et al. Leptin promotes monosodium urate crystal-induced inflammation in human and murine models of gout[J]. J Immunol, 2019, 202(9): 2728.

第一作者:何婧琳(1982—),女,中医学硕士,讲师,研究方向为民族医药的临床研究。

通讯作者:段小花,博士,副教授,硕士研究生导师。1047896527@qq.com

修回日期:2021-11-05

编辑:吴宁

脑卒中后认知障碍可归属于中医学“中风”“健忘”“呆病”范畴。《素问·调经论》云：“血并于下，气并于上，乱而喜忘”，此为该病病机。《灵枢·刺节真邪》记载针刺治疗该病：“泻其有余，补其不足，阴阳平复，用针若此，疾于解惑。”研究表明，针刺可显著降低脑卒中后遗症发生率，治疗认知障碍疗效肯定，并揭示针刺能调整血液流变学及神经电生理学，保护神经元^[7-9]。本课题组分析近年来国内外研究，发现针刺疗法在治疗脑卒中后认知障碍方面取得了可喜的进展，很多研究者对其治疗机制也进行了深入探索。本文对近年来针刺治疗脑卒中后认知障碍的作用机制研究做一综述，以期为其临床应用及后续的研究提供依据。

1 抑制 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)过度沉积

A β 是具有强神经毒作用的蛋白分子，其含量及表达所引起的神经毒性引发下游的一系列病理变化。已有实验证明针刺能够减少A β 1-42沉积并减轻其引起的细胞损伤，同时又能促进神经再生^[10]。A β 神经毒性作用与出血性脑卒中的发生密切相关，可能是出血性脑卒中患者早期认知功能减退的主要影响因素^[11]。

刘智斌教授认为：“印堂”乃督脉奇穴，而督脉为“阳脉之海”，可“入络脑”，刺之可调理督脉达醒脑之效；“迎香”属手、足阳明经交会穴，可调阳经，刺之可宣通阳明达开窍之功。针刺双侧迎香、印堂穴总结为“嗅三针”。刘智斌教授团队在长期应用“嗅三针”干预老年性痴呆、血管性痴呆的临床研究中发现“嗅三针”电针刺激可改善认知障碍患者症状，并开展了一系列“嗅三针”电针刺激的实验研究。王渊等^[12]通过实验发现，“嗅三针”能够增加阿尔茨海默症(alzheimer's disease, AD)小鼠穿越平台次数和靶象限占总时间的百分比，且能显著减少海马区淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)、A β 蛋白的表达，达到控制AD的作用。王斌^[13]在探讨“嗅三针”对AD的 β 淀粉样肽生成途径的干预效应时，通过观察大鼠海马APP、酸性蛋白水解酶的蛋白含量变化，发现“嗅三针”通过干预嗅觉通路不仅能够调节A β 的生成途径，还能对AD神经轴突损伤的神经元有修复和重塑的作用，延缓AD疾病进程。有研究证实，“嗅三针”改善快速老化动物模型(senescence-accelerated mouse pron8, SAMP8)小鼠空间记忆能力的作用与抑制小鼠海马中A β 、p38MAPK的表达及增加SYN的表达有关，说明“嗅三针”能够明显改善SAMP8小鼠的学习记忆能力，其机制是通过抑制A β 在海马中的过度表达，减少神经元的损伤，促进突触的再生^[14]。

2 抑制兴奋性氨基酸的释放

氨基酸类神经递质包括兴奋性氨基酸(EAA)和抑制性氨基酸(IAA)，谷氨酸(Glu)是最为重要的兴奋性神经递质之一，在中枢神经系统内含量最高、分布最广泛，与大脑发育、学习和记忆等方面有着密切的关系^[15]。现代研究发现，电针刺激可能抑制不同兴奋性氨基酸(Glu、天冬氨酸)的释放，纠正EAA/IAA失衡，从而达到减轻脑卒中后脑组织神经功能损害的作用^[16]。

贾成文等^[17]观察了针刺百会、风府、肾俞、悬钟、涌泉穴对AD大鼠行为学及谷氨酸脱羧酶(GAD)、酪氨酸羟化酶(TH)的影响，发现针刺能明显改善大鼠的行为学能力，提高大鼠脑组织GAD、TH的含量，说明本法对AD有较好的防治作用。张蕴^[18]观察了电针神庭、百会对脑缺血再灌注大鼠认知功能障碍的影响，发现电针神庭、百会可以抑制脑缺血再灌注大鼠Glu的过度释放，调节NMDAR受体的表达，减少Ca²⁺超载。上述研究提示，针刺可通过抑制谷氨酸的过度释放来减轻神经功能损伤，改善学习记忆功能。

3 抑制炎症细胞因子的表达

随着分子生物学技术的发展，对中枢神经系统生物学特性的研究也愈发深入。大量研究证实，免疫炎症反应参与了脑卒中后认知功能障碍的发生发展过程^[19]。炎症细胞因子，如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1(IL-1)、C反应蛋白(CRP)等，引起的炎症反应导致轻度认知障碍越来越受到大家的重视^[20]。对免疫炎症反应的影响可能是针刺改善脑卒中后认知障碍大鼠学习记忆能力的作用机制之一^[21]。

徐耀^[22]研究表明，“嗅三针”电针刺激对AD模型小鼠学习记忆有明显改善，刺激后小鼠炎症因子IL-6、TNF- α 、IL-1 β 的表达显著高于正常组，说明“嗅三针”可以明显抑制炎症因子的释放，减少脑组织炎症细胞浸润，从而抑制AD病理过程中的炎症反应。王渊等^[23]发现“嗅三针”可降低AD小鼠海马炎症因子IL-1 β 、TNF- α 表达，发挥脑保护、改善学习记忆的作用。王玉^[24]发现针刺小鼠百会、关元、丰隆穴可降低动脉粥样硬化引发的轻度认知障碍小鼠大脑皮层IL-1 β 、TNF- α 炎症因子的含量，抑制炎症连锁反应通路的激活及神经毒性对脑组织的损害，提高小鼠的学习记忆能力。

4 改善脑血管血液流变性

脑卒中患者脑血管的血液流速相对较低，脑组织的毛细血管灌注所需压力缺乏，导致认知障碍的发生^[25]。针刺可调节海马区血液循环的血液流变学指标，促进脑血管侧支循环的建立，通过减低血液黏

度、血细胞比容和红细胞聚集来改变海马区血流量以保护更多海马神经元,从而增加脑组织血液供应,促进脑细胞功能的恢复^[26]。血液动力学因素尤其是血液动力学异常所致的血管重建,在动脉粥样硬化的发生和发展中起着重要作用,与脑卒中的发生密切相关。从正常到卒中,不同危险因素对脑血管功能损害的机理不同,程度不一,改变脑血管血液流变性是改变脑卒中后认知功能的潜在机制之一。

牛文民等^[27]研究“嗅三针”电刺激干预急性局灶性脑缺血再灌注大鼠病理损伤的作用机制,结果提示“嗅三针”电刺激可提高急性局灶性脑缺血再灌注大鼠皮质组织过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性和总抗氧化能力(T-AOC),降低大脑皮质一氧化氮(NO)和血浆内皮素(ET)及脂质过氧化物(LPO)含量,这是“嗅三针”电刺激改善脑缺血再灌注脑损伤的机制之一。

5 平衡氧化应激

氧化应激(oxidative stress, OS)是指机体内氧化与抗氧化作用失衡,倾向于氧化,导致中性粒细胞炎性浸润,蛋白酶分泌增加,产生过多的自由基,对机体造成的负面影响。氧化应激导致神经元细胞线粒体蛋白的表达活性降低及氧化基因受损,参与帕金森、血管性认知障碍等神经退行性疾病的发病过程^[28]。脑卒中后当氧化应激被激活时,大量的氧化中间产物损伤脑组织,进而加剧认知障碍的程度^[29]。脑部缺血缺氧均可诱导氧化应激而引起认知功能障碍^[30],氧化应激损伤是脑卒中后发生认知功能受损的主要原因。

牛文民等^[27]发现经“嗅三针”治疗后,脑缺血大鼠大脑皮层神经元线粒体体视学及血清还原型谷胱甘肽(GSH)和血清GSH-Px检测结果均有明显改善,氧化应激得到较好改善。有研究表明,“嗅三针”不仅能够明显提高大脑皮质超氧化物歧化酶(SOD)的活性,还显著降低了NO、一氧化氮合成酶(NOS)及丙二醛(MDA)含量,进而影响血液流变学指标发挥抗氧化作用,抑制神经元细胞凋亡,保护脑组织^[31-32]。

6 抑制神经元细胞凋亡

细胞凋亡指为维持内环境稳定,由基因控制的细胞自主有序的死亡。随着分子生物学技术的发展,对多种细胞凋亡的过程有了相当的认识,凋亡过程的紊乱可能与许多疾病的发生有直接或间接的关系,如认知障碍、自身免疫性疾病等。有学者认为海马中胆碱能系统功能受损与神经元细胞凋亡参与了认知障碍的发生有关。研究表明,针刺可通过抑制凋亡信号的传导而抑制凋亡,促进神经细胞修复,从而改善认知功能^[33],所以抑制海马神经元凋亡对脑

卒中后认知障碍的防治有重要意义。

研究发现,“嗅三针”电针刺激能提高大鼠嗅球碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、海马组织Bcl-2表达^[34-35],而bFGF与凋亡和增殖相关,Bcl-2是凋亡关键蛋白^[36-37],说明“嗅三针”对海马神经元的凋亡及增殖有调控作用。另有研究表明,蛛网膜下腔出血后海马组织糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)高表达会抑制 β -catenin的修复和增殖功能,同时会削弱AKT的抗凋亡作用,加剧了海马神经元凋亡及增殖平衡失调^[38]。覃蔚岚^[39]发现药线灸结合电针百会、四神聪、神庭、风池、内关、足三里、三阴交能提高大鼠海马CA1区细胞凋亡相关指标Bcl-2水平,该疗法通过下调C-fos和Bax,上调Bcl-2,维持Bax/Bcl-2相对平衡,以减轻海马区神经细胞坏死,抑制海马CA1区神经元细胞凋亡,具有神经保护作用。

7 调节酶活性

胆碱能系统与中枢神经系统关系密切,乙酰胆碱(Ach)是中枢神经系统的重要神经递质,在学习记忆中起重要作用。Ach作为大脑组织中重要的一种神经递质,是记忆形成的必需神经递质和长期记忆的生理基础,海马胆碱乙酰化酶(ChAT)和乙酰胆碱酯酶(AchE)是细胞内信号传导通路的重要媒介,起着调节细胞生长和分化的作用。Ach的作用机制是通过脑干网状结构上行激动系统来维持大脑的觉醒状态,Ach在大脑皮层及海马的缺失将会引起空间认知和记忆障碍,造成脑功能紊乱。脑卒中后中枢胆碱能神经递质受体及其功能可能受损,从而引起认知功能的损害^[40]。

刘智斌等^[41]研究发现,“嗅三针”能够显著增强痴呆大鼠学习记忆功能,且能提高海马胆碱乙酰化酶(ChAT)、乙酰胆碱酯酶(AchE)活性,说明“嗅三针”可能通过调节乙酰胆碱的代谢状况来达到治疗认知障碍的目的。也有研究观察到,“嗅三针”不但能提高大鼠大脑边缘叶皮质乙酰胆碱酯酶活性,而且能增加大鼠大脑边缘叶皮质ChAT的面密度、数密度、阳性目标数,并可能通过强化胆碱能中枢神经系统的功能达到改善AD症状或延缓AD发展的目的^[42]。牛文民等^[43]发现“嗅三针”能提高AD大鼠海马ChAT和SOD活性,表明针刺可以调节脑内乙酰胆碱代谢,进而改善AD大鼠的记忆功能。

8 提高突触可塑性

有学者研究发现突触可塑性是学习记忆的基础,早期突触可塑性损伤目前被认为是脑卒中后认知功能受损的主要原因之一^[44]。调节海马突触可塑性在治疗神经退行性病变如脑卒中后认知障碍、帕金森病、AD等方面有着重要地位^[45]。突触素

(SYN)、突触后致密物95 (PSD-95) 与神经生长、修复再生和突触重塑密切相关,它们通过参与神经发育和分化、突触结构发生及再塑,影响突触形态结构,同时也通过参与神经递质和长时程增强的调节影响突触传递效能,从而调节突触可塑性^[46]。最新研究发现,针刺可以从多信号转导途径影响突触的可塑性,但各信号通路的组成、结构十分复杂,不同信号通路之间是否存在联系以及与突触可塑性的关系仍需大量研究来证实^[47]。

王威等^[48]研究发现,针刺百会、大椎、肾俞、足三里穴可以抑制突触减少,增加海马CA1区神经元数目,促进海马CA1区重建,并提高突触素表达,因而起到改善学习能力的作用。研究发现,电针百会、神庭穴可以增强血管性痴呆大鼠海马CA3-CA1区LTP,调节Nr2B、GluR1以及CaMK II蛋白表达及其磷酸化水平,进而提高其突触可塑性,其分子机制可能与上调突触后受体及其钙信号传导相关蛋白的表达及其磷酸化水平有关^[49]。也有研究观察到电针百会、神庭穴可抑制大鼠脑缺血区突触结构的进一步损害,增强突触传递的有效性,能够促进突触树突棘的分支数量和密度的增加,表明电针可以提高突触可塑性^[50]。

9 结语

近年来,随着现代研究的深入和检测技术的多样化,我国学者应用针刺治疗脑卒中后认知障碍的机制研究已取得一些阶段性进展。结合临床经验和文献报道,我们发现针刺治疗能够影响A β 蛋白的表达及细胞凋亡因子Bcl-2的表达,保护脑神经细胞结构,稳定和修复神经元结构功能,抑制炎症细胞因子的表达,改善脑循环,调节神经递质,抑制神经元细胞凋亡,从而改善认知障碍。针刺作为中医的特色治疗方法,治疗脑卒中后认知障碍具有较好的临床疗效,且针刺具有操作简便易行、经济、安全的优点,避免了药物毒副作用,降低了医疗投入,疗程短,见效快,值得推广应用。

研究中我们也发现,由于针刺治疗脑卒中后认知障碍文献的整体数量并不多,导致最终纳入的文献数量较少。下一步有必要继续从现代科学的角度更深入地阐明针刺治疗脑卒中后认知障碍的作用机制,探寻不同途径的信号传递以及对突触可塑性的作用,为进一步揭示针刺治疗脑卒中后认知障碍的效应机制提供科学依据,也为临床应用提供参考。

参考文献

- [1] JUKEMA J W, ZIJLSTRA L E, BHATT D L, et al. Effect of alirocumab on stroke in ODYSSEY OUTCOMES[J]. *Circulation*, 2019, 140 (25): 2054.
- [2] SUN J H, TAN L, YU J T. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management[J]. *Ann Transl Med*, 2014, 2 (8): 80.
- [3] SHEN H T, CHEN Z Q, WANG Y, et al. Role of neurexin-1 β and neuroligin-1 in cognitive dysfunction after subarachnoid hemorrhage in rats[J]. *Stroke*, 2015, 46 (9): 2607.
- [4] LOVELOCK C E, RINKEL G J E, ROTHWELL P M. Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: population-based study and systematic review[J]. *Neurology*, 2010, 74 (19): 1494.
- [5] DONG Y H, SLAVIN M J, CHAN B P L, et al. Improving screening for vascular cognitive impairment at three to six months after mild ischemic stroke and transient ischemic attack[J]. *Int Psychogeriatr*, 2014, 26 (5): 787.
- [6] URBANOVA B S, SCHWABOVA J P, MAGEROVA H, et al. Reduced cerebrovascular reserve capacity as a biomarker of microangiopathy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. *J Alzheimer's Dis*, 2018, 63 (2): 465.
- [7] 曾友华, 包烨华, 朱敏, 等. 针刺治疗脑卒中亚急性期轻度认知障碍: 随机对照研究[J]. *中国针灸*, 2015, 35 (10): 979.
- [8] 王嘉麟, 邢佳, 贺立娟, 等. 针灸治疗脑卒中后认知障碍研究进展[J]. *环球中医药*, 2015, 8 (9): 1140.
- [9] 李成, 陆伟慧, 徐静艳, 等. 针刺治疗蛛网膜下腔出血研究进展[J]. *山东中医药大学学报*, 2012, 36 (1): 81.
- [10] LI X Y, GUO F, ZHANG Q M, et al. Electroacupuncture decreases cognitive impairment and promotes neurogenesis in the APP/PS₁ transgenic mice[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14 (1): 37.
- [11] 陈慧杰, 孙东东. 血清S-100 β 神经元特异性烯醇化酶水平与脑卒中患者神经功能损害程度的相关性研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24 (5): 420.
- [12] 王渊, 刘智斌, 牛文民, 等. “嗅三针”对阿尔茨海默病小鼠空间记忆能力和海马APP、A β 蛋白表达的影响[J]. *陕西中医*, 2018, 39 (2): 139.
- [13] 王斌. “嗅三针”对AD的 β 淀粉样蛋白生成途径的干预效应研究[D]. 咸阳: 陕西中医学院, 2011.
- [14] 郑阿妮. “嗅三针”改善快速老化模型小鼠空间学习记忆能力的机制研究[D]. 咸阳: 陕西中医药大学, 2018.
- [15] 黄丽, 徐建, 吴焕淦, 等. 针刺治疗血管性认知障碍的临床进展及机制[J]. *老年医学与保健*, 2018, 24 (1): 85.
- [16] 朱小姗, 岳增辉, 陈乐乐. 针灸对脑卒中氨基酸类神经递质的影响研究概述[J]. *针灸临床杂志*, 2011, 27 (12): 54.
- [17] 贾成文, 孙玉霞, 焦俊英, 等. “补肾益髓”针刺法对痴呆模型大鼠脑组织GAD、TH水平的影响[J]. *陕西中医*, 2005, 26 (11): 1244.
- [18] 张蕴. 电针神庭、百会对脑缺血再灌注大鼠认知功能障碍的机制研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2015.
- [19] 袁爱红, 曹江鹏, 杨骏, 等. 电针通过p38 MAPK和STAT3信号通路抑制糖尿病认知障碍大鼠促炎性细胞因子生成改善学习记忆[J]. *针刺研究*, 2020, 45 (8): 603.

- [20] 蒲玉婷,白雪.炎症因子与轻度认知障碍的相关性研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(4):436.
- [21] 俞卓伟,保志军,马永兴.促炎/抗炎细胞因子与衰老、认知障碍的关系及其干预作用[J].中国老年学杂志,2011,31(11):2129.
- [22] 徐耀.“嗅三针”疗法调控阿尔茨海默病转基因模型小鼠的抗炎机制研究[D].南京:南京中医药大学,2017.
- [23] 王渊,刘智斌,牛文民,等.嗅三针对阿尔茨海默病小鼠学习能力和海马IL-1 β 、IL-6表达的影响[J].四川中医,2018,36(9):33.
- [24] 王玉.针药并举对因动脉硬化引发轻度认知障碍小鼠模型的作用机制研究[D].沈阳:辽宁中医药大学,2019.
- [25] 黄耀忠,曾祥富,梁土金,等.脑卒中患者急性期脑血管血液动力学变化特征研究[J].中国医学工程,2014,22(8):10.
- [26] 王瑞瑞,毛忠南,王瑞仙.脑卒中后认知障碍中药治疗机制的研究进展[J].现代临床医学,2020,46(2):146.
- [27] 牛文民,刘智斌.嗅三针电刺激对急性局灶性脑缺血再灌注大鼠大脑皮层组织过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶和总抗氧化能力的影响[J].针刺研究,2007,32(6):377.
- [28] 刘婷,李川,谷令,等.有氧运动联合高压氧治疗对脑卒中后认知障碍的疗效及氧化应激的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2021,43(7):623.
- [29] 吴雨潇,王智超,王振兴,等.从“虚、痰、火”探讨氧化应激对老年认知障碍的影响[J].中华中医药学刊,2019,37(9):2151.
- [30] 李晗,王蕾.血管性认知障碍发病机制的研究进展[J].中国病理生理杂志,2021,37(2):363.
- [31] 刘智斌,牛文民,杨晓航,等.嗅三针电刺激对急性局灶性脑缺血再灌注大鼠大脑皮层NO、NOS及血液流变学的影响[J].针灸临床杂志,2008,24(1):46.
- [32] 刘智斌,牛文民.嗅三针电刺激对急性局灶性脑缺血再灌注大鼠大脑皮层SOD、MDA的影响[J].陕西中医,2008,29(3):372.
- [33] 李娜,赵江民,詹青.中药及针灸治疗对卒中后认知障碍调节机制研究进展[J].中成药,2019,41(3):643.
- [34] 刘智斌,牛文民,杨晓航,等.电针迎香穴对嗅觉功能障碍大鼠碱性成纤维细胞生长因子bFGF表达的影响[J].现代中医药,2016,36(5):97.
- [35] 刘智斌,牛文民,杨晓航,等.“嗅三针”对阿尔茨海默病大鼠海马Bcl-2和Bax表达的干预效应[J].针刺研究,2011,36(1):7.
- [36] SUN D W, WANG W Y, WANG X T, et al. bFGF plays a neuroprotective role by suppressing excessive autophagy and apoptosis after transient global cerebral ischemia in rats[J].Cell Death Dis,2018,9(2):172.
- [37] MAZZON M, CASTRO C, THAA B, et al. Alphavirus-induced hyperactivation of PI3K/AKT directs pro-viral metabolic changes[J].PLoS Pathog,2018,14(1):e1006835.
- [38] WANG Z G, WANG Y, YE J M, et al. bFGF attenuates endoplasmic Reticulum stress and mitochondrial injury on myocardial ischaemia/reperfusion via activation of PI3K/Akt/ERK1/2 pathway[J].J Cell Mol Med,2015,19(3):595.
- [39] 覃蔚岚.药线灸法结合电针治疗非痴呆型血管性认知障碍的临床与机制研究[D].北京:北京中医药大学,2016.
- [40] 任家谋,高玉梅,吴昌学,等.血管性认知功能障碍大鼠胆碱酯酶及胆碱乙酰化酶的表达[J].中国老年学杂志,2020,40(11):2396.
- [41] 刘智斌,牛文民,杨晓航,等.嗅三针对老年痴呆大鼠学习记忆功能及海马胆碱乙酰化酶、乙酰胆碱酯酶活性的影响[J].针刺研究,2009,34(1):48.
- [42] 刘智斌,牛文民,杨晓航,等.嗅三针对痴呆大鼠大脑边缘叶胆碱能系统功能的影响[J].中国中医基础医学杂志,2009,15(3):206.
- [43] 牛文民,刘智斌,杨晓航,等.嗅三针疗法对AD大鼠海马ChAT和SOD活性的影响[J].陕西中医学院学报,2013,36(6):93.
- [44] CORREIA S C, PERRY G, MOREIRA P I. Mitochondrial traffic jams in Alzheimer's disease—pinpointing the roadblocks[J].Biochim Biophys Acta,2016,1862(10):1909.
- [45] ROLLAND W B, LEKIC T, KRAFFT P R, et al. Fingolimod reduces cerebral lymphocyte infiltration in experimental models of rodent intracerebral hemorrhage[J].Exp Neurol,2013,241:45.
- [46] 黄爱玲,宋凯,熊凡捷,等.针刺调节突触可塑性相关蛋白的研究进展[J].中国中医基础医学杂志,2021,27(3):522.
- [47] 夏金言,林如辉.基于突触可塑性针刺治疗脑卒中后认知障碍的研究进展[J].广东药科大学学报,2021,37(5):146.
- [48] 王威,唐伟,孙忠人.电针对拟老年性痴呆大鼠学习记忆功能和海马CA1区突触表达的影响[J].中国中医药科技,2011,18(1):1.
- [49] 张宇豪.基于海马突触传递效能和可塑性探讨电针改善血管性痴呆学习记忆功能的作用机制[D].福州:福建中医药大学,2020.
- [50] 柳维林.基于miRNAs介导突触可塑性探讨电针改善缺血性脑卒中模型大鼠学习记忆功能的作用机制[D].福州:福建中医药大学,2017.

第一作者:王祯芝(1996—),女,硕士研究生在读,研究方向为神经外科疾病的临床与基础研究。

通讯作者:周锋,医学硕士,主任医师,硕士研究生导师。362811715@qq.com

修回日期:2021-10-04

编辑:吴宁 张硕秋