

针灸治疗血管性痴呆的实验研究进展

司英奎 张亚敏 孙 华

摘 要 血管性痴呆 (vascular dementia, VaD) 是由缺血或出血性脑血管疾病而引起的一组以认知能力下降为主要特征的临床综合征,是发生率仅次于阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 的第二大类型痴呆,也是唯一有预防可能的一种类型的痴呆。近年,随着人口老龄化,血管性痴呆的发生率呈现明显上升的趋势。目前研究表明,针灸可通过调节细胞凋亡、神经递质缺乏、氧化应激、炎性损伤、神经血管损伤等多种机制参与血管性痴呆的治疗;研究存在的主要问题:实验研究中采用的 VaD 动物模型不统一,多数实验研究设计欠严谨,且样本量偏小,在今后的研究中可规范实验设计,以信号通路作为切入点,为临床治疗 VaD 提供确切的实验依据。

关键词 血管性痴呆 针灸 针刺 艾灸 实验

中图分类号 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.02.043

目前,人口的老齡化使痴呆成为影响人类健康的重要的社会性问题^[1],血管性痴呆 (vascular dementia, VaD) 的发生率仅次于阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD),以明显的记忆、计算、思维、定向、判断等能力障碍为主要表现,其病因多为各种脑血管疾病^[2]。据报道,研究表明在我国 VaD 的发生率约为 1.1% ~ 3.0%^[3]。目前,在世界范围内对 VaD 的治疗尚未取得突破性进展。近年来,中医药防控和改善 VaD 的实验研究有了很大进展,其中针灸作为安全有效的治疗手段得到了广泛的关注。现将近几年针灸治疗 VaD 的相关实验研究取得的一些进展综述如下。

一、改善行为学

实验研究中对行为的评价采用的方法包括水迷宫、跳台实验、Y 迷宫、神经行为学评价等,多侧重于评估动物学习、记忆等行为的改变。马莉等^[4]针刺血管性痴呆模型大鼠额区穴位予以电针治疗,使用 Morris 水迷宫检测痴呆大鼠行为学能力,观察到电针额区治疗后,可以明显缩短大鼠的逃避潜伏期,运动轨迹也更为清晰,说明电针刺激额区能有效提高 VaD 大鼠对空间的认知识别能力,改善 VaD 大鼠的记忆及智能状态。王暄等^[5]针刺 VaD 大鼠百会、大椎及双侧肾俞穴,治疗 30 天后,测试 VaD 大鼠的行为学,

发现针刺可以明显缩短 VaD 大鼠的逃避潜伏期、增高直线型和趋向型策略,改善 VaD 大鼠的学习记忆能力和空间记忆能力。张媛媛等^[6]运用跳台实验和 Zea Longa 的神经行为学评分进行行为学测试,得出耳针疗法和药物都可以显著提高 VaD 大鼠的学习记忆成绩、降低 VaD 大鼠的神经行为评分。卢雨微等^[7]通过 Y-型迷宫箱对测试大鼠学习记忆能力,发现针刺脑、肾等耳穴对提高 VaD 大鼠的记忆能力有着显著的作用。

二、保护神经元、抑制细胞凋亡

海马的主要机能是参与学习、记忆及认知,如果海马神经元存活数量减少,神经元突触的可塑性减低,可导致海马对信息的处理及传递减缓,损伤认知功能。研究表明,海马 CA1 区神经元细胞的大批凋亡、缺血性坏死可能是缺血性脑血管病患者发生 VaD 重要发病机制之一^[8]。Bcl-2 与 Bax 都是在细胞凋亡过程中起重要作用的相关因子,Bcl-2 具有抗凋亡作用^[9]。研究表明,Bcl-2 的过度表达可以保护神经元细胞远离神经毒性损害^[10]。Bax 属于 Bcl-2 成员中重要的促凋亡因子,具有其抑制细胞凋亡作用^[11]。研究发现,针刺百会与双侧足三里后可以抑制海马 CA1 区细胞坏死、脱失,减少神经元细胞损失数目,减轻海马 CA1 区神经元的损伤,起到神经保护作用,且针刺组与非穴组比较,具有显著差异^[11]。黄晓江等^[12]研究发现电针大鼠百会、大椎穴能抑制海马神经细胞凋亡,促进海马突触素表达。方氏头针^[13]通过上调抑制脑组织中的 Bcl-2 含量,而发挥其抗细胞凋亡作用,从而改善了 VaD 大鼠的学习记

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (81574054)

作者单位:100730 中国医学科学院/北京协和医学院北京协和医院中医科

通讯作者:孙华,主任医师,博士生导师,电子信箱:sunhuahe@vip.sina.com

忆能力。鹿俊磊等^[14]认为取 VaD 大鼠百会、大椎、水沟针刺可通过上调大鼠 Bcl-2 水平,下调 Bax 表达,对抗脑缺血所致的细胞凋亡,防止继发性损伤,达到促进神经修复的作用。

三、减轻炎症反应

脑卒中时炎症反应有有益和有害两方面效应,固有细胞(小胶质细胞、星形胶质细胞和内皮细胞)的激活对大脑神经起到保护和促进再生作用,而随后免疫细胞的聚集增加了炎症介质的表达,如活性氧、细胞因子和趋化因子,可能会导致神经水肿和神经细胞死亡等损害^[15]。先天免疫反应的慢性激活可以触发神经毒性损害,导致神经元退化。受损的神经元也可能加剧免疫介导的疾病的趋化因子的释放和激活小神经胶质细胞^[16]。陈英华等^[17]研究发现针刺 VaD 大鼠风池、四神聪能减少其血清中 IL-1 β 、TNF- α 含量,起到保护脑组织的作用。忽浩杰等^[18]电针 VaD 大鼠百会、大椎、双膈俞、双肾俞可降低细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 的生成,减轻脑缺血后炎症反应,改善 VaD 大鼠的学习记忆能力。黄琳娜等^[19]应用头皮针针刺 VaD 大鼠,发现针刺可以减少 VaD 大鼠大脑海马组织中 IL-6 的含量,从而起到对 VaD 大鼠治疗的目的。

四、调节神经递质

乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)是体内重要的神经递质,其与学习、记忆密切相关,其正常功能是学习、记忆的必要条件。Ach 是由胆碱乙酰转移酶的催化合成,在胆碱能神经元内 AchE 的含量较高,因此 AchE 的含量与胆碱能神经元的活性呈正相关。高康等^[20]发现针刺 VaD 大鼠双侧涌泉和中冲穴与尼莫地平治疗均可以调节胆碱能递质的释放,降低 AchE 在血液、脑组织中的活性,从而改善学习记忆能力。胆碱乙酰转移酶(ChAT)是催化 Ach 的合成的重要酶,杨琼等针刺耳穴肾、心耳穴可提升 ChAT 在 VaD 大鼠脑组织中的含量、预防胆碱能神经元的缺血性损伤^[21]。大脑中神经递质包括兴奋性氨基酸(如谷 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA))及抑制性氨基酸(如 γ -氨基丁酸等)。NMDA 受体广泛存在于海马 CA1 区。急性脑缺血时,NMDA 受体经谷氨酸的激活可使细胞外大批 Ca^{2+} 流向细胞内,过量的 Ca^{2+} 内流可诱发细胞死亡。因此,谷氨酸过多释放激活 NMDA 受体是导致学习记忆障碍的重要因素之一^[22]。张茜等^[23]研究发现电针 VaD 大鼠大椎、百会、双侧足三里及膈俞后,其 Glu、 Ca^{2+} 含量及 NMDA 受体显著降

低,所以推断针刺抑制了 Glu-NMDA 受体的兴奋毒性,并提高了大鼠学习记忆能力。

五、减轻氧化应激损伤

急性脑缺血时,缺血及再灌注导致大量自由基在脑组织生成,同时伴有自由基清除功能下降,引起并进一步加重脑组织损伤。研究发现,脑灌注不足促进、加重了认知障碍,血管氧化应激性损伤可能是其中的重要因素^[24]。研究显示针药并用(嗅三针配合丁香酚)可以增高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的活性、减少 VaD 大鼠海马丙二醛(malondialdehyde, MDA)的含量,并推断针药结合调节海马自由基系统可能是其中的主要作用机制^[25]。姬军凤等针刺 VaD 大鼠百会、膻中、气海、膈俞、三阴交,大鼠的学习记忆能力提高、海马组织中 MDA 水平降低及 SOD 活性升高。脑缺血性损伤后 NO 水平明显增高,NO 对脑缺血损伤早期的有一定的保护作用,后期有一定的神经毒性损害;NO 的大量产生,通过自由基等相关途径产生对脑组织的毒性作用,加重脑损伤。马莉等头针治疗 VaD 大鼠后, VaD 大鼠脑 NO 与 NOS 含量明显下降,减轻了神经毒性损伤,并改善了 VaD 大鼠学习、记忆能力。

六、营养神经、促进血管再生

脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)有加速神经细胞增殖、延长其存活时间等功能,与神经组织、细胞的再生、增殖关系密切。刘佩等电针刺激 VaD 大鼠百会和大椎穴,不但能提高脑组织 BDNF mRNA 的含量,而且可以提升 VaD 大鼠的学习与记忆能力。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)具有促进血管内皮细胞丝分裂作用,可促进内皮细胞增生、血管再生,是促成缺血性脑损伤后血管再生的主要物质。钱善军等使用电针刺激 VaD 大鼠百会、大椎、神庭、水沟穴能促进血管内皮原始细胞的增殖与分化,提高血管生长因子 VEGF 的表达,实现促进脑血管再生、提高学习与记忆能力的作用。王频等艾灸 VaD 大鼠百会、大椎等穴位能上调 VaD 大鼠海马内 VEGF 的表达,阐明了艾灸治疗 VaD 大鼠的作用机制存在着“血管生成”机制,或启动促“血管生成”的扳机效应。

七、展 望

综上所述,针灸对 VaD 的治疗方法包括头针、体针、耳针、穴位埋线、艾灸等,取穴多以督脉为主,其次胆经、胃经、肾经、膀胱经等,所选主穴最多的是百会,

其次为神门、风池、大钟及大椎等,配穴包括足三里、太溪穴、膈俞等。针灸对 VaD 具有多环节、多层次、多途径的调整作用,可以保护神经元、抑制细胞凋亡、调节神经递质、减轻炎性损伤及氧化应激损伤、促进血管再生等作用,取得了一定的成果。然而 VaD 的发生是复杂的、多因素的过程,目前,针灸治疗 VaD 的实验研究尚存在一些问题:①模型复制方面:实验研究中采用的 VaD 动物模型不统一,多可见颈动脉夹闭再灌注、四血管夹闭再灌注,在上述两种模型中的模型复制方法亦不统一,导致结果可比性欠佳;②行为学评价标准方面:现在多用水迷宫、Y 迷宫、跳台实验等评判疗效,然而实验仪器设计不统一,主观因素偏多,不能客观的评价模型;③实验设计方面:多数实验研究设计不够严谨,且样本量偏小,导致可信度差,且实验观察指标多以单一指标为主,缺乏信号通路方面的研究。在今后的研究中可规范实验设计,以信号通路作为切入点,开展更深层次的研究,为针灸治疗 VaD 提供实验依据。

参考文献

- Manes F. The huge burden of dementia in Latin America[J]. *Lancet Neurol*, 2016,15(1):29
- Korczyn AD, Vakhapova V, Grinberg LT. Vascular dementia[J]. *J Neurol Sci*, 2012,322(1-2):2-10
- Chen LP, Wang FW, Zuo F, *et al*. Clinical research on comprehensive treatment of senile vascular dementia[J]. *J Tradit Chin Med*, 2011,31(3):178-181
- 马莉,王诗陶,刘征. 电针额区对血管性痴呆大鼠行为学及脑内 cAMP-PKA-CREB 信号通路的影响[J]. *针灸临床杂志*, 2017,33(1):50-52
- 王晔,朱燕珍. 电针对血管性痴呆大鼠海马 PI₃K p85/Akt 信号的影响[J]. *山东中医药大学学报*, 2016,40(5):471-473
- 张媛媛,张庆萍,井杰,等. 耳针对血管性痴呆大鼠事件相关电位 P300 的影响[J]. *湖北中医杂志*, 2017,39(2):1-4
- 卢雨薇,吕明庄,贺志光. 耳穴埋针对血管性痴呆大鼠记忆障碍及 β 淀粉样前体蛋白表达的影响[J]. *上海针灸杂志*, 2007,26(5):44-46
- 罗永坚,蔺心敬,李吕力,等. 血管性痴呆模型大鼠海马神经元凋亡和病理改变的实验研究[J]. *中国老年学杂志*, 2008,28(18):1788-1790
- Sun ZK, Ma XR, Jia YJ, *et al*. Effects of resveratrol on apoptosis in a rat model of vascular dementia[J]. *Exp Therapeut Med*, 2014,7(1):843-848
- Gustafsson AB, Gottlieb RA. Bcl-2 family members and apoptosis, taken to heart[J]. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007,292(1):C45-C51
- Wolter KG, Hsu YT, Smith CL, *et al*. Movement of Bax from the cytosol to mitochondria during apoptosis[J]. *J Cell Biol* 1997,139(12):1281-1292
- 林丽婷,闫超群,曹燕,等. 针刺对血管性痴呆模型大鼠脑梗死体积与海马神经元损伤的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2016,31(12):5182-5185
- 黄晓江,蒋雯雯,贾丛林,等. 电针对血管性痴呆模型大鼠学习记忆功能及海马神经细胞凋亡和突触素表达的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2015,35(17):4786-4788
- 田文静,黄琳娜,王瑞辉,等. 方氏头针对血管性痴呆大鼠海马 CA1 区星形胶质细胞凋亡的影响[J]. *针刺研究*, 2015,40(1):6-12
- 鹿俊磊,顿玲露,卢昌均,等. 针刺对血管性痴呆大鼠 Bax 和 Bcl-2 表达的影响[J]. *吉林中医药*, 2015,35(8):841-843
- Jin R, Yang G, Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells. *J Leukoc Biol*. 2010;87(5):779-789
- Zhang L, Yang L. Anti-inflammatory effects of vinpocetine in atherosclerosis and ischemic stroke: a review of the literature[J]. *Molecules*, 2014,20(1):335-347
- 陈英华,孙忠人,金弘,等. 针刺对血管性痴呆大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 及学习记忆能力的影响[J]. *针灸临床杂志*, 2013,29(5):56-60
- 忽浩杰,朱广旗,葛成慧,等. 不同时期电针对血管性痴呆大鼠海马组织 IL-1 β 、TNF- α 含量及其学习记忆能力的影响[J]. *贵阳中医学院学报*, 2009,31(3):50-53
- 黄琳娜,安军明,田文静,等. 方氏头皮针对血管性痴呆大鼠海马组织中炎症因子 IL-6 表达的影响[J]. *陕西中医*, 2013,34(3):380-381
- 高康,李飞,张庆萍,等. 电针对血管性痴呆大鼠血清、脑组织中乙酰胆碱酯酶活性及学习记忆能力的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2013,40(11):2367-2368
- 杨琼,戴桃李,潘娅,等. 针刺耳穴对血管性痴呆大鼠学习记忆及海马胆碱乙酰转移酶表达的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2015,35(23):6712-6714
- 姚国恩,王景周,陈曼娥. 血管性痴呆大鼠认知障碍的 NMDAR 机制研究[J]. *第三军医大学学报*, 2002,24(12):1408-1410
- 张茜,张闯,张佳音,等. 电针对血管性痴呆大鼠海马谷氨酸、钙离子含量及 N-甲基-D-天冬氨酸受体表达的影响[J]. *针刺研究*, 2016,41(6):509-514
- Liu H, Zhang J. Cerebral hypoperfusion and cognitive impairment: the pathogenic role of vascular stress[J]. *Int J Neurosci*, 2012,122(6):494-499
- 牛文民,刘智斌,杨晓航,等. 针药合用刺激嗅觉系统对血管性痴呆大鼠学习记忆功能及海马自由基系统的影响[J]. *浙江中医药大学学报*, 2010,34(5):740-742
- (收稿日期:2017-03-29)
- (修回日期:2017-05-11)
- (上接第 144 页)
- Lowes LF, Hedley BD, Keeney M, *et al*. User-defined protein marker assay development for characterization of circulating tumour cells using the cell search(R) system[J]. *Cytometry A*, 2012,81(11):983-995
- Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, *et al*. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011,11(8):519-531
- 叶斯斯,尹雅琪,白莉. 术前外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值与胰腺导管腺癌患者根治术后预后关系的分析[J]. *肿瘤*, 2016,36(3):310-318
- Garcea G, Ladwa N, Neal CP, *et al*. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is associated with reduced disease-free survival following curative resection of pancreatic adenocarcinoma[J]. *World J Surg*, 2011,35(4):868-872
- 吴永杰,刘海亮,胡明根,等. 术前中性粒细胞与淋巴细胞比值对胰腺癌预后的判断价值[J]. *中华医学杂志*, 2015,95(28):2291-2293
- (收稿日期:2017-01-09)
- (修回日期:2017-02-09)