

参 考 文 献

[1] Deborah M. Proctor, Nicole M. Gatto, Sandra J. Hong, et al. Mode-of-Action Framework for Evaluating the Relevance of Rodent Forestomach Tumors in Cancer Risk Assessment[J]. TOXICOLOGICAL SCIENCES, 2007, 98(2):313-26.

[2] 高国林,杨原,任彩文,等. MNNG 加吐温 20 和维生素 D3 对大鼠前胃的影响[J]. 世界华人消化杂志, 1999, 7(9):763-765.

[3] 苏琦,罗招阳,贺兴娥,等. MNNG 诱发大鼠前胃鳞癌及癌前病变的病理形态学动态观察[J]. 衡阳医学院学报, 1994, 22(1):1-7.

[4] 朱晓东,林庚金,许祖德,等. 高盐饲料配合甲基硝基亚硝基胍诱发大鼠胃癌[J]. 上海实验动物科学, 2003, 23(2):85-88, 97.

[5] 南杏初,胡运莲,李秋华,等. 加味左金丸对大鼠胃癌前病变环氧化酶-2 蛋白表达的影响[J]. 湖北中医学院学报, 2007, 9(1):34-36.

[6] 谢晶日,王业莉,张扬,等. 复合造模法建立大鼠胃癌前病变模型的实验研究[J]. 新中医, 2013, 45(2):139-141.

[7] 朱萱萱,沈洪,张忠华,等. 益气和胃胶囊对 MNNG 致胃癌前

病变大鼠的实验研究[J]. 中医药学刊, 2005, 23(12):2194-2195.

[8] 花宝金,鲍艳举. 半夏泻心汤治肿瘤体悟[J]. 中医杂志, 2007, 48(1):19-21.

[9] 张晓春,彭海燕,邓旭坤,等. 半夏泻心汤在肿瘤治疗中的应用[J]. 中华中医药杂志, 2005, 20(5):298-300.

[10] 张艳,汪永锋,刘喜平,等. 半夏泻心方及其拆方配伍药组对实验性大鼠胃癌前病变胃黏膜组织病理学影响[J]. 甘肃中医, 2007, 20(6):69-71.

[11] 冯娟,刘莉,李宇华,等. 半夏泻心汤抑制 DMH/DSS 诱导的结肠炎相关性结肠癌的发生[J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15(14):1609-1614.

[12] 周发祥,陈玉龙,庞永芳,等. 半夏泻心汤及其拆方对胃腺癌 SGC-7901 细胞周期和凋亡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(23):203-206.

[13] 刘喜平,李沛清,席时燕,等. 半夏泻心方配伍与诱导 BGC-823 细胞凋亡关系的血清药理学研究[J]. 中医杂志, 2006, 47(2):134-137.

(收稿日期:2014-11-15)

(本文编辑:董历华)

电针“百会”、“涌泉”两穴对 APP/PS1 双转基因小鼠学习记忆行为与海马超微结构的影响

加吾拉·阿不力孜 王鑫 李芙 白杨 姚海江 莫雨平 周源 许红 毛颖秋
高誉珊 张伟 张忠 李志刚 薛卫国

【摘要】 目的 观察电针对淀粉样前蛋白/早老蛋白 1 (amyloid precursor protein/presenilin-1, APP/PS1) 双转基因鼠空间学习记忆行为及海马超微结构的影响。**方法** 将 4 月龄的 APP/PS1 双转基因小鼠按随机分配法分为模型组、电针组和药物组,以相同月龄同窝阴性小鼠作为对照组,每组 12 只。电针组取“百会”、“涌泉”两穴,每次留针时间为 15 分钟,隔日 1 次,针刺 5 周;药物组予乙酰胆碱酶抑制剂 0.92 mL/g 灌胃。Morris 水迷宫检测小鼠学习记忆能力及空间探索能力,取脑做海马 CA1 区透射电镜片并观察。**结果** Morris 水迷宫检测四天小鼠上台潜伏期结果显示:模型组与对照组比较有统计学差异 ($P < 0.05$);空间探索实验:模型组在原有平台象限(第三象限)区域活动时间明显低于对照组 ($P < 0.05$);透射电镜结果显示:在微血管、神经元突触及神经元超微结构上对

基金项目:国家自然科学基金(81273826)

作者单位:100029 北京中医药大学针灸推拿学院[加吾拉·阿不力孜(博士研究生)、王鑫(博士研究生)、李芙(硕士研究生)、白杨、姚海江(博士研究生)、莫雨平(博士研究生)、周源(硕士研究生)、李志刚、薛卫国],基础医学院[许红、高誉珊、张忠],科研实验中心(毛颖秋、张伟)

作者简介:加吾拉·阿不力孜(1986 -),2012 级在读博士研究生。研究方向:针刺手法及针刺干预中枢神经损伤的机理研究。E-mail: jack47656@hotmail.com

通讯作者:李志刚(1965 -),博士,教授,博士生导师。研究方向:针刺手法及针刺干预中枢神经损伤的机理研究。E-mail: lizhigang620@126.com;薛卫国(1968 -),博士,副教授,硕士生导师。研究方向:针刺治疗阿尔茨海默病的机制研究。E-mail: snowmanxue@163.com

照组优于模型组。**结论** 电针治疗可改善 APP/PS1 双转基因小鼠学习记忆能力,并对海马超微结构有良性调节作用,这些表现可能是电针改善 AD 小鼠学习记忆行为学的机制之一。

【关键词】 阿尔茨海默症; 淀粉样前蛋白/早老蛋白 1; 海马; 超微结构; 电针
【中图分类号】 R245.3 【文献标识码】 A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2015.04.002

The effect of electro-acupuncture at Baihui and Yongquan on the hippocampus ultrastructure in APP/PS1 double transgenic mice JIA Wula-abuliz, WANG Xin, LI Fu, et al. School of Acupuncture-moxibustion and Tuina, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029, China
Corresponding author: LI Zhi-gang, E-mail: lizhigang620@126.com; XUE Wei-guo, E-mail: snowmanxue@163.com

【Abstract】 Objective To observe the effect of electro-acupuncture(EA) on the abilities of spatial learning and memory and the hippocampus ultrastructure in APP/PS1 double transgenic mice. **Methods** APP/PS1 double transgenic mice (4-month-old) are divided into model group, EA group and drug (AChE) group according to the random assignment method, age-matched one brood mice with negative transgenes were used as control group, with 12 mice in each group. For the EA group, EA was applied to Baihui (GV20) and Yongquan (KI 1) for 15 min, once every other day for 5 weeks. For the drug group, 0.92 ml/g of acetylcholine enzyme was given by intragastric administration. The learning-memory ability and space exploration ability of the mice were tested by using Morris water maze. Remove the brains to make and observe the hippocampal CA 1 area transmission electric lens. **Results** The escape latency periods of the mice were detected by Morris water maze for four days, the result showed that there was a statistical difference between the model group and the control group ($P < 0.05$); space exploration experiment revealed that the activity time of the model group in the original platform quadrant (the third quadrant) is significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$); transmission electron microscopy results showed that the control group is superior to the model group in micro-vessels, neuron synapses and ultrastructure of neurons. **Conclusion** EA therapy can improve the learning-memory ability of the APP/PS1 double transgenic mice and positively regulate the hippocampus ultrastructure, which might be one of the mechanisms for EA to improve the learning-memory behavior of AD mice.

【Key words】 Alzheimer's disease; amyloid precursor protein/presenilin-1; Hippocampus; Ultrastructure; Electro-acupuncture

阿尔茨海默病 (Alzheimer's Disease, AD) 是发生在老年阶段的中枢神经系统原发性退行性病变,以记忆障碍、智力减退和行为人格退化为主要临床表现,是严重危害老年人身心健康的重大疾病之一^[1]。β 淀粉样蛋白 (amyloidβ protein, Aβ) 被认为是导致 AD 发病的重要原因^[2]。淀粉样肽瀑布学说强调 Aβ 聚集在导致老年斑形成、突触减少、神经功能失调、神经元死亡以及有临床症状的痴呆上起到关键作用,聚集可形成神经毒素的原纤维,并进而组成阿尔茨海默病的病理特征之一老年斑^[3]。目前认为 Aβ 是阿尔茨海默病患者脑中的主要毒性物质,Aβ 是由海马 β-淀粉样前体蛋白裂解产生^[4],根治阿尔茨海默病的重点就在于如何减少脑中 Aβ 的总量。胆碱酯酶抑制药具有延缓突触间隙乙酰胆碱降解以改善认知功能之作用^[5]。此外最近的研究表明,在 AD 的发生发展中,Aβ 的水平、神经元的

存活与凋亡以及行为记忆功能的恢复等与自噬之间密切相关^[6]。

1 材料与方法

1.1 动物及分组

SPF 级健康雄性 4 月龄淀粉样前蛋白/早老蛋白 1 (amyloid precursor protein/presenilin-1, APP/PS1) 双转基因小鼠 36 只,按随机数字表法分为模型组和药物组电针组各 12 只。相同月龄同窝阴性小鼠 12 只作为对照组。实验动物皆购自南京大学模式动物研究所[许可证编号:SYXK(苏)2010-003],体质量 31.8 ± 3.5g (28.3 ~ 35g)。普通小鼠饲料单笼饲养,室温 20 ~ 25℃,自然光照射。在实验过程中因故电针组死亡两只 APP/PS1 双转基因小鼠。

1.2 主要试剂与仪器

Hans-100A 型韩式电针仪(南京济生医疗有限

公司),华佗牌无菌针灸针(0.18 mm × 13 mm),Olympus BX5 显微镜,日本尼康 NIS-Elements 图像分析系统;JEM1230 型透射电镜(日本电子公司),MORRIS 水迷宫(北京中医药大学第一附属医院科研中心提供)。戊二醛溶液,鹅酸,丙酮溶液,SPI 树脂套装,硝酸铅,柠檬酸钠,醋酸双氧铀等。

1.3 针刺方法

电针组将小鼠以自制鼠袋固定,按照小鼠针灸穴位图谱及比较解剖学方法,取“百会”、“涌泉”两穴。穴位与针具常规消毒后,刺入 2 ~ 3 mm。在两“涌泉”穴接 HANs-100 电针仪,采用疏密波,频率为 2/100 Hz,强度 1 mA,以小鼠足趾收缩但不挣扎嘶叫为度。针刺时间为 15 分钟,隔日 1 次,针刺 5 周。对照组、模型组予相同规格鼠套束缚 15 分钟,隔日 1 次,束缚 5 周,不予其他治疗,药物组予盐酸多奈哌奇片(国药准字:h20030583)0.92 mL/g 灌胃,鼠套束缚同对照组。

1.4 检测方法

1.4.1 行为学测试 北京中医药大学第一附属医院科研中心提供 Morris 水迷宫。经 Morris 水迷宫对小鼠进行行为学训练和测试。水迷宫装置为一圆形水池(水池壁为黑色),直径 90 cm,水深 30 cm,因 APP/PS1 双转基因小鼠为黑色,故用白色 A4 纸将水池池壁糊呈白色,用 3 小袋雀巢奶粉溶于水中,使水的颜色变为白色,水温保持在 23℃ 左右,将迷宫平均分为 4 个象限,并用不同颜色不同形状的圆形、三角形、正方形和菱形塑料标记物标记,用一透明圆形板平台(直径 9 cm),放置于第三象限水面下 1 cm 左右,Morris 水迷宫设置完成。(1)定位航行实验:实验训练阶段为 4 天,每只小鼠每天接受 3 次训练,60 秒/次,2 次训练间隔 15 ~ 20 分钟;先将小鼠放在平台上 10 秒,让小鼠观察周围标记物,再将小鼠移至不同象限,头朝池壁放入水中,每次训练的入水点为按随机序列排列放入位置一、二、四三个象限执行,相邻 2 天的入水顺序不同。在前四天训练中,如果上台时间超过 60 秒,则引导动物到平台,让动物在平台上停留 10 秒;(2)空间探索实验:获得性训练(定位航行实验)结束后的第二天,将平台撤除,开始 60 秒的空间探索训练。动物按定位航行试验投放规则放入池中进行检测,记录动物在目标象限(原先放置平台的象限)所活动的时间,以此作为空间记忆的检测指标。由 Morris 迷宫图像自动监视处理系统完成数据采集和处理,选取 4 天的

逃避潜伏期时间的均数为小鼠的逃避潜伏期。记录数据,进行统计学分析。

1.4.2 取材 4 月龄动物经过 5 周的治疗后取材。以 10% 水合氯醛(3 mL/kg)进行腹腔注射麻醉。制备透射电镜样本:(1)心脏灌注:用 4% 多聚甲醛磷酸盐缓冲液灌注,放入 2.5% 的戊二醛溶液固定 2 小时以上,4℃ 进行固定;(2)磷酸缓冲液 pH 7.2 冲洗 3 次,每次 10 分钟;(3)1% 鹅酸室温固定 2 小时;(4)双蒸水冲洗 3 次,每次 10 分钟;(5)梯度丙酮脱水:50%—70%—80%—90%—100%,3 次各 10 分钟;(6)渗透:812 环氧树脂与 100% 丙酮 1:3 渗透 30 分钟;环氧树脂与 100% 丙酮 1:1 渗透 30 分钟;环氧树脂与 100% 丙酮 3:1 渗透 30 分钟;纯 812 树脂渗透 120 分钟;(7)纯树脂包埋(Epon812)聚合 37℃ 16 小时;45℃ 24 小时;60℃ 48 小时;(8)修块;(9)半博切片;甲苯胺蓝染色 2 分钟,洗净,光镜下观察定位;(10)2% 醋酸双氧铀染色 25 分钟后,立即冲洗,待铜网干燥无水后,2% 柠檬酸铅染色 5 ~ 7 分钟及使用新鲜制备的蒸馏水冲洗干净;(11)电镜观察:JEM-1230 型透射电镜观察拍照。

1.5 统计学处理

采用统计软件 SPSS 20.0 进行数据处理。实验数据用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,定位航行试验数据采用重复测量方差分析,空间探索实验数据呈正态分布,采用 LSD 法进行多组间比较,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 电针对 APP/PS1 双转基因小鼠学习记忆能力的影响

2.1.1 定位航行实验 见表 1。训练第 1 ~ 4 天,组间比较:模型组与对照组比较上台潜伏期有明显差异,具有统计学差异($P < 0.05$);电针组与对照组比较上台潜伏期有明显差异,具有统计学差异($P < 0.05$);药物组与对照组比较上台潜伏期有明显差异,具有统计学差异($P < 0.05$);模型组与电针组比较无明显差异,无统计学差异($P > 0.05$);模型组与药物组比较无明显差异,无统计学差异($P > 0.05$);电针组与药物组比较无明显差异,无统计学差异($P > 0.05$);随着训练天数的增多,对照组与其他各组相比都有明显差异 $P < 0.05$,小鼠到达平台的潜伏

表1 APP/PS1 双转基因小鼠 Morris 水迷宫定位航行实验(秒)

组别	n	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天
模型组	12	60.00±0.00	55.75±3.84	55.25±3.89	50.08±6.96 ^c
电针组	10	59.40±1.90	56.77±4.78	51.50±5.79	51.90±3.81 ^c
药物组	12	59.75±0.62	55.67±6.44	53.81±4.95	53.08±4.83 ^c
对照组	12	60.00±0.00	49.41±9.40	42.58±6.95	37.67±11.87 ^{ab}

注:与模型组比较^a $P<0.05$;与电针组比较^b $P<0.05$;与对照组比较^c $P<0.05$

期不断缩短,整体用时曲线呈下降趋势。

2.1.2 空间探索实验 见表2、图1。训练第5天撤去平台(第三象限),模型组在原有平台象限(第三象限)区域活动时间明显低于对照组 $P<0.05$,模型组在原有平台象限(第三象限)区域活动时间明显低于电针组及药物组 $P<0.05$,电针组在原有平台象限(第三象限)区域活动时间明显低于对照组及药物组 $P<0.05$,对照组在原有平台象限(第三象

表2 APP/PS1 双转基因小鼠 Morris 水迷宫空间探索实验

组别	n	目标象限(第三象限)活动时间(秒)
模型组	12	13.36±5.73
电针组	10	19.28±5.26
药物组	12	21.78±7.14 ^a
对照组	12	21.47±5.46 ^a

注:与模型组比较^a $P<0.05$

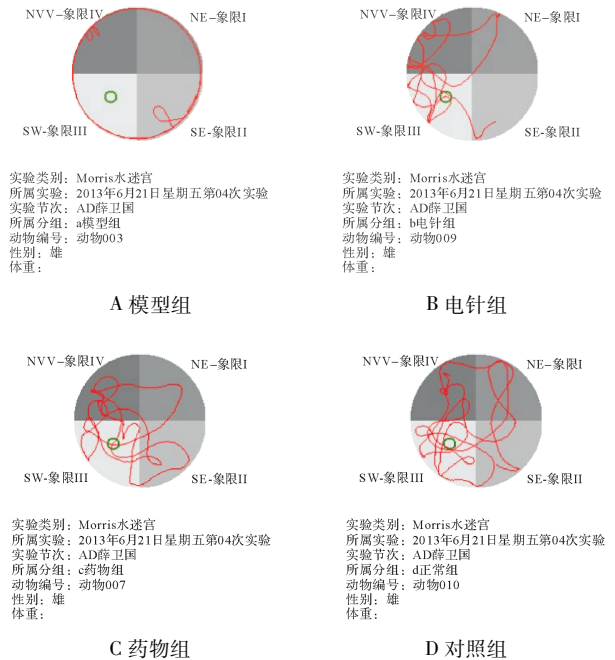


图1 APP/PS1 双转基因小鼠 Morris 水迷宫空间探索实验轨迹图

限)区域活动时间明显低于模型组 $P<0.05$ 。

从 Morris 水迷宫检测定位航行实验结果分析,5月龄 APP/PS1 双转基因鼠模型组与相同月龄同窝阴性鼠的对照组鼠相比学习记忆能力有所下降,电针组、模型组及药物组与对照组相比学习记忆能力有所下降,说明5月龄 APP/PS1 双转基因鼠学习记忆能力开始下降。空间探索实验结果显示小鼠在训练第五天撤除平台后在目标象限(第三象限)活动时间模型组明显少于对照组和药物组($P<0.05$),电针组时间上来看在目标象限活动时间大于模型组而小于正常组和药物组;水迷宫轨迹图显示对照组与电针组及药物组轨迹相近呈趋向式,模型组轨迹图呈边缘式。说明电针可以提高 APP/PS1 双转基因小鼠学习记忆能力和空间探索学习能力,对小鼠行为学有良性影响。

2.2 电针对 APP/PS1 转基因鼠海马微血管超微结构的影响

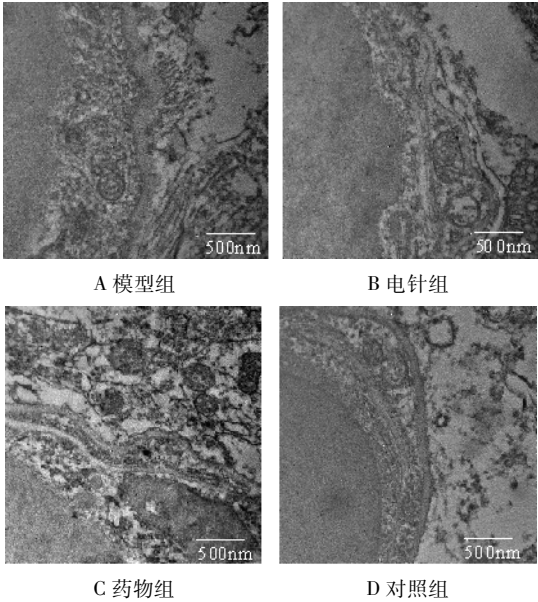


图2 海马 CA1 区微血管透射电镜图

微血管:模型组血管基膜增厚,基膜外出现不规则絮状条形物,血管壁内容物肿胀,血管内壁轮廓不清,血管基膜外有絮状不规则物;对照组血管基膜完整,结构层次清晰;电针组血管基膜完整,轮廓模糊呈不规则波浪形,结构层次清晰;药物组血管壁内容物肿胀,血管壁呈不规则波浪形,具体见图2。

突触:对照组神经毡有较多神经突触,其突触前后膜及突触间隙结构清晰,突触前终末有较多的突触小泡,突触后膜致密物厚度大。模型组神经突

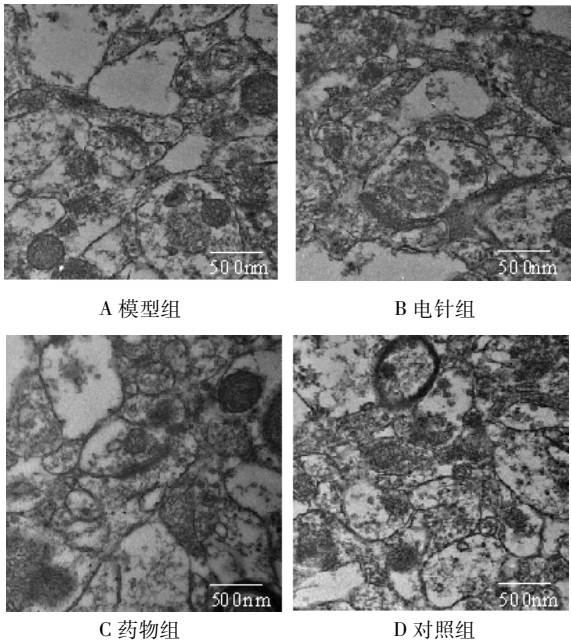


图3 海马 CA1 区神经毡突触透射电镜图

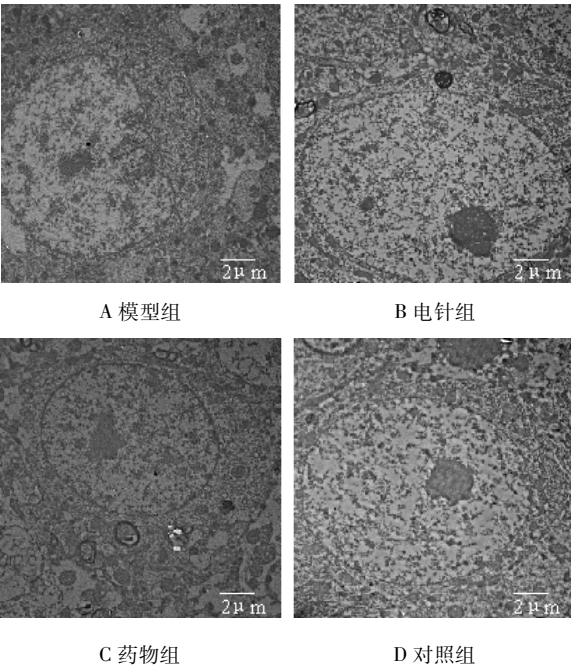


图4 海马 CA1 区神经元细胞透射电镜图

触的部分突触前后膜及突触间隙结构模糊不清或增宽,突触小泡有所减少,突触后致密物厚度减少或消失;电针组前后膜较清晰,间隙不明显,突触小泡较模型组有所增多,突触后致密物厚度有所减小;药物组前后膜较清晰,间隙明显且间距小,突触小泡减少,突触后致密物变薄,具体见图3。

神经细胞:对照组核大而圆,位于细胞近中央,线粒体结构完好,有粗面内质网及大量核糖体;模

型组神经元细胞萎缩,包膜轮廓不清,核膜不规则,核固缩,粗面内质网及核糖体减少且排列紊乱;电针组核边移,但核大而圆,线粒体结构完好,粗面内质网及核糖体较对照组有所减少,排列紊乱,胞质内出现少量溶酶体;药物组核边移,核仁呈不规则形,胞质染色质颜色加深,神经元周围组织结构变性呈空泡状,粗面内质网及核糖体较对照组有所减少,排列紊乱,出现次级少量溶酶体,具体见图4。

3 讨论

3.1 电针对 APP/PS1 双转基因鼠行为学影响

APP/PS1 双转基因鼠与阿尔茨海默病人类基因相同,是最常用的老年痴呆模型。本研究选择 4 月龄 APP/PS1 双转基因鼠基因与阿尔茨海默病人类基因相同^[7],本研究 Morris 水迷宫定位航行实验结果提示模型组实验潜伏期大于对照组,表明小鼠学习记忆能力下降与阿尔茨海默病患者临床表现相似,电针组和药物组与模型组比较无统计学差异,但总体实验潜伏期呈下降趋势;小鼠空间探索实验结果提示模型组入水后沿桶壁活动,活动轨迹呈边缘型,无逃避趋势;电针组、药物组和对照组入水后在目标象限活动时间明显长于模型组,活动轨迹呈趋向型有逃避趋势,这表明电针、药物干扰后小鼠有行为改善,优于模型组;表明 5 月龄 APP/PS1 转基因鼠和同窝阴性鼠具有一定的空间学习记忆能力,但 APP/PS1 转基因鼠反应迟钝,记忆能力出现下降,已出现类阿尔茨海默病行为学的改变^[8],表明电针可能对 APP/PS1 双转基因鼠行为学有良性调节作用。

3.2 电针治疗 APP/PS1 双转基因鼠对海马微血管形态学影响

薛卫国^[7]在“电针对 APP 转基因鼠脑 Aβ 水平及脑微血管病变影响的研究”中得出 16 月龄 APP 单转基因鼠脑微血管壁存在明显的 Aβ 淀粉样沉积,而脑组织未见典型的淀粉样斑块沉积,提示脑微血管脑屏障 Aβ 清楚途径功能障碍可能是 AD 发病机制之一。本实验从 5 月龄 APP/PS1 双转基因小鼠透射电镜片可以看出模型组在脑海马微血管模型组血管基膜增厚,基膜外出现不规则絮状条形物,血管壁内容物肿胀,血管内壁轮廓不清,血管基膜外有絮状不规则物等不同程度的改变,这些改变有可能是由于 Aβ 毒性在转运过程中损伤了微血管壁,微血管结构变化及功能受损导致 Aβ 在血管周围过度沉积,影响了血管的功能,使 Aβ 经血脑屏

障的向外转运减少,从而导致脑内 $A\beta$ 浓度升高。电针组血管基膜完整,结构层次清晰提示电针可能有保护海马微血管结构及功能的作用,而药物组血管壁内容物肿胀,血管壁呈不规则波浪形。

3.3 APP/PS1 双转基因鼠神经元突触与 $A\beta$ 沉积的关系

中枢神经系统中的前脑基底胆碱能系统与学习记忆功能密切相关。AD 患者的认知损害的程度与海马中乙酰胆碱的减少程度密切相关,故药物组选择了乙酰胆碱能抑制剂。电针能有效调整海马神经元突触形态,使突触后致密物增厚,突触间隙宽度变窄,促进突触形态可塑性的发挥^[8]。本实验透射电镜结果显示,模型组突触前后膜及间隙不清、突触小泡减少、突触后膜致密物厚度减小或消失,这些表现可影响到神经信号传导,从而影响到学习记忆能力;电针组前后膜较清晰,间隙不明显,突触小泡较模型组有所增多,突触后致密物厚度有所减小提示电针可能提高脑内乙酰胆碱的活性从而改善小鼠学习记忆能力,可以减缓脑痴呆样变的进程,对海马突触结构有保护和修复的作用;而药物组前后膜较清晰,间隙明显且间距小,突触小泡减少,突触后致密物变薄提示药物没有对突触超微结构保护作用。

3.4 APP/PS1 双转基因鼠神经元与 $A\beta$ 沉积的关系

神经元自噬机制紊乱是近年包括 AD 在内的神经退行性变的研究热点,由于在变性神经元中看到大量的自噬体(次级溶酶体及多囊体),而细胞内 $A\beta$ 产生于细胞内空心管囊结构,故有研究提出自噬功能异常在 AD 发病机制中起到至关重要的作用^[9-10]。自噬既参与 $A\beta$ 在脑内的生成也参与其 $A\beta$ 清除。在正常状态下,神经元自噬十分活跃,新形成的自噬体与溶酶体迅速融合呈自噬溶酶体,并降解自噬溶酶体内的物质^[11]。电针可能通过上调自噬水平,减少 $A\beta$ 的分泌和增强 $A\beta$ 的清除,从而促进神经元的存活,改善 AD 大鼠的行为记忆功能^[12]。本实验结果模型组神经元细胞出现萎缩,包膜轮廓不清,胞质减少,这些超微结构表现表明小鼠已经出现不可逆性脑部结构损伤,与行为学结果相符^[13];电针组出现核边移,但核大而圆,线粒体结构完好,粗面内质网及核糖体较对照组有所减少,排列紊乱,胞质内出现少量溶酶体,这些表现可能是电针激活了神经元自噬途径,这代表神经系统启动了自我保护和修复功能,可以阻止神经细胞进一步凋亡,可以得出电针及所用药物对脑海马神经细

胞有一定的良性调节作用;而药物组核仁呈不规则形,胞质染色质颜色加深,神经元周围组织结构变性呈空泡状,对其超微结构无保护作用。实验通过透射电镜结果可知电针治疗可能可以激活保护海马神经元自噬途径,从而使脑海马神经细胞形态结构及其功能受到保护,防止神经元损伤,可能是电针改善 AD 学习记忆行为学的机制之一。

参 考 文 献

- [1] SUN Guojun, GU Yun, HUANG Kai, et al. Research on TCM syndromes of Alzheimer's Disease[J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2014, 32(7):1566-1568.
- [2] Selkoe, D. J. The ups and downs of Abeta[J]. Nat. Med, 2006, 12(7):758-759.
- [3] He Y, Wang C, Wang D. Research progress for non-treatment drug and new targets in Alzheimer disease[J]. CHINA MEDICAL HERALD, 2014, 11(6):162-166.
- [4] LI Meng-qiu, ZHANG Wen-wu, CHEN Tao, et al. Evaluation of medication treatment for Alzheimer's disease on clinical evidence[J]. Chin J Contemp Neurol Neurosurg, 2014, 14(3):192-197.
- [5] Moreira P I, Santos R X, Zhu X W, et al. Autophagy in Alzheimer's disease[J]. Expert Rev Neurother, 2010, 10(7):1209-1218.
- [6] 张胜威,董世芬,武汀,等. APP/PS1 双转基因小鼠认知功能和实时步态行为的相关性[J]. 中国比较医学杂志, 2014, 24(5):5.
- [7] 薛卫国. 电针对 APP 转基因鼠脑内 $A\beta$ 水平及脑微血管病变影响的研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2010.
- [8] LU Shengfeng, SHAO Xin, TANG Yong, et al. Effect of Electroacupuncture on SAMP8 Alzheimer's disease model mouse neural cell adhesion mechanisms of synaptic plasticity in hippocampal neurons. [J]. Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2008, 23(12):1057-1060.
- [9] RE Tanzi. Editorial: Novel therapeutics for Alzheimer's disease[J]. Neurotherapeutics, 2008, 5(3):377-380.
- [10] Nixon RA. Autophagy, amyloidogenesis and Alzheimer disease[J]. Cell Sci, 2007, 120(Pt23):4081-4091.
- [11] Boland B, Kumar A, Lee S, et al. Autophagy induction and autophagosome clearance in neurons: relationship to autophagic pathology in Alzheimer's disease[J]. Neurosci, 2008, 28(27):6926-6937.
- [12] 国海东,邵水金,陆萍萍,等. 自噬调控 β 淀粉样蛋白水平在电针治疗阿尔茨海默病模型大鼠中的作用及其机制[J]. 解剖学杂志, 2011, 34(增刊):68.
- [13] 武强,李露斯,范文辉,等. APP/PS1 双转基因 AD 小鼠学习记忆功能与超微结构的对照研究[J]. 重庆医学, 2007, 36(9):818-819.

(收稿日期:2014-11-05)

(本文编辑:蒲晓田)