

曹育,安玉兰,张卓铭,等. 针刺对阿尔茨海默症小鼠海马 CA1 区树突结构及认知功能影响的研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(10): 9-15.

Cao Y, An YL, Zhang ZM, et al. Effect of acupuncture on the dendritic structure of the hippocampal CA1 area and cognitive functions in mice with Alzheimer's disease [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(10): 9-15.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2021.10.002

针刺对阿尔茨海默症小鼠海马 CA1 区树突结构及 认知功能影响的研究

曹 育¹, 安玉兰¹, 张卓铭², 翟春涛³, 武峻艳^{4*}

(1.山西中医药大学第三临床学院推拿科,山西 晋中 030619;2.山西中医药大学基础医学院中医医学史教研室,山西 晋中 030619;3.山西中医药大学第三临床学院针灸科,山西 晋中 030619;4.山西中医药大学第三临床学院脑病一科,山西 晋中 030619)

【摘要】 目的 探讨针刺对阿尔茨海默症小鼠海马 CA1 区树突结构及认知功能的影响。**方法** 24 只雄性快速老化 SAMP8 小鼠,随机分为模型组和针刺组,各 12 只;另选取 12 只雄性正常老化 SAMR1 小鼠为对照(对照组)。对照组和模型组小鼠不做处理,针刺组小鼠接受为期 8 周(隔日治疗一次)的针刺治疗,针刺部位为百会穴、肾俞穴、太溪穴。Morris 水迷宫实验检测小鼠认知功能;取小鼠海马 CA1 区, Golgi 染色观察锥体细胞树突结构;免疫组织化学染色法检测 $A\beta_{1-40}$ 和 Tau 表达;Western blot 检测 BDNF、SYN 和 MAP2 蛋白表达水平。**结果** (1)与对照组比较,模型组水迷宫训练第 5 天时逃避潜伏期较高,而跨平台次数较低($P<0.05$)。与模型组比较,针刺组水迷宫训练第 5 天时逃避潜伏期较低,而跨平台次数较高($P<0.05$)。(2)与对照组比较,模型组基底树突长度、顶端树突长度、基底树突分支数目和顶端树突分支数目均较低($P<0.05$)。与模型组比较,针刺组上述指标均较高($P<0.05$)。(3)与对照组比较,模型组 $A\beta_{1-40}$ 和 Tau 表达的平均光密度值较高($P<0.05$)。与模型组比较,针刺组上述指标较低($P<0.05$)。(4)与对照组比较,模型组 BDNF、SYN 和 MAP2 蛋白表达水平均较低($P<0.05$)。与模型组比较,针刺组上述指标均较高($P<0.05$)。**结论** 针刺百会、肾俞和太溪穴可能通过激活 BDNF/SYN/MAP2 信号通路,改善海马 CA1 区树突长度和分支数目从而改善快速老化 SAMP8 小鼠的认知功能。

【关键词】 针刺;阿尔茨海默症;认知;突触可塑性;树突

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2021) 10-0009-07

Effect of acupuncture on the dendritic structure of the hippocampal CA1 area and cognitive functions in mice with Alzheimer's disease

CAO Yu¹, AN Yulan¹, ZHANG Zhuoming², ZHAI Chuntao³, WU Junyan^{4*}

(1. Department of Massage, Third Clinical College, Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Jinzhong 030619, China.
2. Department of History of Traditional Chinese Medicine, Basic Medical College, Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Jinzhong 030619. 3. Department of Acupuncture and Moxibustion, Third Clinical College, Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Jinzhong 030619. 4. Department of Encephalopathy, First Clinical College, Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Jinzhong 030619)

【基金项目】 国家自然科学基金(青年科学基金)项目(81804174)。

【作者简介】 曹育(1976—),女,讲师,研究方向:针灸推拿学。E-mail:loophite@163.com

【通信作者】 武峻艳(1979—),女,博士,研究方向:中医针灸治疗脑病的基础与临床研究。E-mail:54caoyu@sohu.com

【Abstract】 Objective To explore the effect of acupuncture on the dendritic structure of the hippocampal CA1 area and cognitive functions in Alzheimer's disease mice. **Methods** Twenty-four male rapidly aging SAMP8 mice were randomly divided into model and acupuncture groups with 12 mice each. Another 12 male normal aging SAMR1 mice were used as the control (control group). Mice in control and model groups were untreated. Mice in the acupuncture group received acupuncture treatment for 8 weeks (once every other day). The acupuncture sites were Baihui, Shenshu, and Taixi. A Morris water maze test was used to assess mouse cognitive functions. After collecting the mouse hippocampal CA1 area, Golgi staining was used to observe the structure of pyramidal cell dendrites. Immunohistochemical staining was used to detect expression of $A\beta_{1-40}$ and Tau. Western blot was used to measure BDNF, SYN, and MAP2 protein expression levels. **Results** (1) Compared with the control group, the model group had a higher escape latency on the 5th day of water maze training, while the number of cross-platforms was lower ($P<0.05$). Compared with the model group, the acupuncture group had a lower escape latency on the 5th day of water maze training, and a higher number of cross-platforms ($P<0.05$). (2) Compared with the control group, the lengths of basal and apical dendrites, and the numbers of basal dendrites and branches of apical dendrites were all lower in the model group ($P<0.05$). Compared with the model group, the above indicators were all higher in the acupuncture group ($P<0.05$). (3) Compared with the control group, the average optical density of $A\beta_{1-40}$ and Tau expression was higher in the model group ($P<0.05$). Compared with the model group, the above indicators were lower in the acupuncture group ($P<0.05$). (4) Compared with the control group, the protein expression levels of BDNF, SYN, and MAP2 were lower in the model group ($P<0.05$). Compared with the model group, the above indexes were higher in the acupuncture group ($P<0.05$). **Conclusions** Acupuncture at Baihui, Shenshu and Taixi might improve the cognitive function of rapidly aging SAMP8 mice by activating BDNF/SYN/MAP2 signaling pathway and improving the length and number of dendritic branches in the CA1 region of hippocampus.

【Keywords】 acupuncture; Alzheimer's disease; cognition; synaptic plasticity; dendrites.

阿尔茨海默症 (Alzheimer disease, AD) 是以记忆力障碍、执行功能损害和人格改变等全面性痴呆表现为特征的神经退行性疾病。AD 占痴呆诊断的 80%, 自 2010 年以来, AD 的发病率呈逐年上升趋势^[1]。许多研究表明, 线粒体功能障碍、Tau 蛋白异常磷酸化、氧化应激损伤等均与 AD 的发生密切相关^[2]。遗憾的是, 目前还没有药物能够有效治疗 AD。针灸作为祖国传统医学, 为 AD 的预防和治疗提供了思路^[3-4]。中医认为, AD 的发生以本虚为主, 患者肾虚精亏, 不能上充于脑, 最终脑髓空虚导致灵机使用, 引发痴呆。依据“肾脑相济”理论, 针刺百会、肾俞和太溪穴可以改善痴呆大鼠的认知功能^[5]。然而针刺治疗 AD 的生物学机制目前尚未明确。

有研究显示, 痴呆患者的海马神经轴突营养不良, 并且存在树突棘丢失和树突复杂性降低等现象^[6]。可溶性 $A\beta$ 蛋白可破坏突触超微结构和马神经元树突结构、减少棘突密度, 引起痴呆认知功能障碍^[7]。海马 CA1 区锥体细胞损伤与神经认知功能障碍密切相关^[8]。为了探讨针刺治疗 AD 的机制, 本研究以 SAMP8 快速老化小鼠为研究对象, 观察针刺百会、肾俞和太溪穴后小鼠海马 CA1 区树突结构及认知功能的变化。

1 材料和方法

1.1 实验动物

24 只 SPF 级快速老化雄性 SAMP8 小鼠和 12 只 SPF 级雄性正常老化 SAMR1 小鼠, 均 7 月龄, 体重 (32.23 ± 5.09) g, 购于至善 (北京) 健康医学研究院 [SCXK (京) 2017-0001]。在温度 $20^{\circ}\text{C}\sim 25^{\circ}\text{C}$ 、湿度为 40%~60% 的环境中, 明暗周期为 12 h/12 h 条件下于山西中医药大学实验动物中心 [SYXK (晋) 2018-0002] 饲养, 允许所有小鼠自由进食和进水, 适应性喂养一周后进行后续实验。本研究所有操作严格遵循中国实验动物福利法, 符合 3R 原则。动物实验经过山西中医药大学动物实验伦理委员会批准 (SZLLSC2019-0160)。

1.2 主要试剂与仪器

Golgi 染色试剂盒 (批号 HTKNS1125) 购于北京博蕾德科技发展有限公司; 戊巴比妥 (批号 2017089) 和多聚甲醛 (批号 2017087) 购于北京迈瑞达科技有限公司; 免疫组化检测试剂盒 (批号 074K00)、BCA 蛋白检测试剂盒 (批号 L2800)、SDS-PAGE 凝胶制备试剂盒 (批号 67H04) 均购于美国 Sigma 公司; Tau (批号 ab109302)、 $A\beta_{1-40}$ (批号 ab00109)、脑源性神经营养因子 (Brain-derived

neurotrophic factor, BDNF)(批号 ab223354)、突触素(Synaptophysin, SYN)(批号 321207)、微管相关蛋白 2(Microtubule-associated protein 2, MAP2)(批号 ab870921)和 GAPDH 内参抗体(批号 ab204276)均购于英国 Abcam 公司;水迷宫设备购于上海软隆科技发展有限公司;针灸针购于泰兴市天和医疗器械有限公司;KH-LQ3800 冰冻切片机购于湖北孝感阔海医疗科技有限公司;CX31 光学显微镜为日本奥林巴斯公司生产;WD-9413B 型凝胶成像分析系统购于济南东仪实验室设备有限公司。

1.3 实验方法

1.3.1 分组及治疗

将 24 只 SAMP8 小鼠随机分为模型组和针刺组,每组 12 只;将 12 只 SAMR1 小鼠作为对照组。针刺组采用针刺治疗 8 周,模型组和对照组正常饲养,不进行干预。参考《普通高等教育“十一五”国家级规划教材:针灸学(第 2 版)》,选取百会穴(顶骨正中)、肾俞穴(第 2 腰椎下两旁约 5 mm)、太溪穴(内踝后方凹陷部位),用 30 号针刺入,每次留针 20 min,每隔 5 min 行针一次,行针时捻针速度为每分钟 200 次,捻针 20 次为行针 1 次。隔日针刺一次,连续针刺治疗 8 周。

1.3.2 Morris 水迷宫实验检测小鼠认知功能

针刺治疗 8 周后,用 Morris 水迷宫实验检测所有小鼠的学习记忆能力^[9]。该实验分为两个部分:(1)定位导航实验:将小鼠放入水中(水深约 20~25 cm,水温约 $(23\pm 1)^{\circ}\text{C}$)自由游泳 2 min,适应环境。每天训练 4 次,共训练 5 d。选取水迷宫其中 1 个象限放置平台,将经过环境适应的小鼠小心放入水池。记录 4 次小鼠 2 min 内寻找到平台的时间(逃避潜伏期),计算平均值。(2)空间探索实验:上述实验完成后将平台撤除,并将小鼠从某一象限小心放入水中,记录小鼠 2 min 内的跨平台次数。

1.3.3 Golgi 染色观察海马 CA1 区锥体细胞树突结构

每组随机选取 8 只小鼠,用 2%戊巴比妥麻醉,剂量为 10 mL/kg。固定小鼠,开胸后暴露心脏,剪开左心室,插入灌注针至升主动脉,血管夹固定主动脉处。灌注无菌生理盐水,待右心耳肿大后剪破,观察到肝肺变白,右心耳流出液澄清后,灌注 4%多聚甲醛。待全身僵硬后取脑。每组中随机选 4 只进行 Golgi 染色。Golgi 染色:取完整脑组织于

Golgi-Cox 中,避光放置 2 周。经过海马区冠状面以厚度为 100 μm 作连续切片。无菌蒸馏水漂洗,浸泡于 Golgi-Cox 溶液,去离子水漂洗。梯度乙醇脱水,二甲苯透化,中性树胶封片。光学显微镜下观察小鼠海马 CA1 区的 Golgi 染色,锥体细胞选择的标准为:锥体细胞位于 CA1 区内;细胞的形清晰,胞体及分支的染色均一致;第三分支完整。应用 Image J 软件(Neuron J 分析插件)量化树突数量和长度,用 Sholl 进行树突复杂性分析。以神经元胞体为中心,做间距为 40 μm 的同心圆,分析树突和同心圆的交点数,以反映树突分支数量。

1.3.4 免疫组织化学染色法检测海马 CA1 区 $\text{A}\beta_{1-40}$ 和 Tau 蛋白表达

每组随机选 4 只小鼠用于免疫组织化学染色。取脑后放置于 4%多聚甲醛中固定,再放入 30%蔗糖中沉淀脱水。应用冰冻包埋剂将脑组织包埋,行冠状面连续切片,厚度为 15 μm 。每只小鼠取 4 张切片进行免疫组织化学染色。步骤如下:首选灭火内源性过氧化物酶,随后 0.01% PBS 冲洗 3 次,再进行微波抗原修复。用 10%山羊血清孵育 1 h,随后吸除羊血清,加入 $\text{A}\beta_{1-40}$ 抗体或 Tau 抗体,4 $^{\circ}\text{C}$ 湿盒内孵育过夜,滴加生物素标记的二抗,再次孵育 30 min,滴加辣根过氧化物酶标记的链霉卵白工作液,最后用二氨基联苯胺(DAB)显色 15 min,梯度乙醇脱水、二甲苯透明、中性树胶封片。显微镜下观察,选取海马 CA1 区 10 个高倍镜视野,对阳性表达区(染色为棕黄色)进行图像分析,测定光密度值。

1.3.5 Western blot 检测海马 CA1 区 BDNF、SYN 和 MAP2 蛋白表达水平

选取 4 只小鼠,取海马 CA1 区检测蛋白。用 RAPI 裂解液提取组织总蛋白,用 BCA 试剂盒检测 BDNF、SYN 和 MAP2 蛋白浓度,电泳,分离蛋白,转至 PVDF 膜。5%脱脂奶粉封闭 2 h,加入抗 BDNF(1:500)、抗 SYN(1:200)或抗 MAP2(1:500),4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜孵育。用 TBST 缓冲液洗涤 3 次后加入二抗(羊抗兔,1:500),封闭 1 h。以 GAPDH 作为内参,用 ECL 发光仪对蛋白成像,灰度值用 Image J 软件分析。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 软件,计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,采用 LSD-*t* 检验比较组内的差异,单因素方差分析比较多组间的差异。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 三组小鼠认知功能比较

三组小鼠的逃避潜伏期和跨平台次数的差异有统计学意义(F 值分别为 26.002 和 18.734, $P < 0.001$)。与对照组比较,模型组水迷宫训练第 5 天时逃避潜伏期较高,而跨平台次数较低($P < 0.001$)。与模型组比较,针刺组水迷宫训练第 5 天时逃避潜伏期较低,而跨平台次数较高(P 值分别为 0.009 和 0.001),见图 1。

2.2 三组海马 CA1 区树突结构比较

Golgi 染色显示,对照组小鼠海马 CA1 区椎体细胞形态良好,模型组小鼠椎体细胞受损,而 8 周的针刺治疗可以改善 SAMP8 小鼠椎体细胞损伤(图 2A)。三组小鼠的基底树突长度、顶端树突长度、基底树突分数数目和顶端树突分支数目的比较均有统计学意义(F 值分别为 18.001、21.561 和 9.089, $P < 0.01$)。与对照组比较,模型组基底树突长度、顶端树突长度、基底树突分数数目和顶端树突分支数目均较低(P 值分别为 0.013、0.009、0.037 和 0.010)。与模型组比较,针刺组上述指标均较高(P 值分别为 0.022、0.016、0.013、0.032),见图 2B。Sholl 分析中,同心圆半径为 40 μm 、80 μm 、120 μm 、160 μm 时,模型组交点数明显低于对照组,而针刺组明显高于模型组($P < 0.05$),见图 2C。

2.3 三组海马 CA1 区 $\text{A}\beta_{1-40}$ 表达水平比较

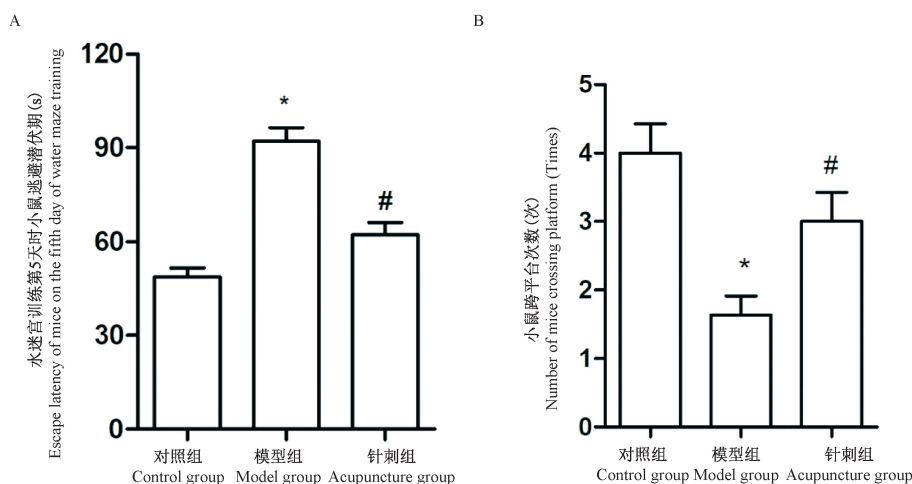
$\text{A}\beta_{1-40}$ 和 Tau 阳性细胞均为胞浆内呈现棕黄色沉淀物。三组小鼠海马 CA1 区 $\text{A}\beta_{1-40}$ 和 Tau 表达的平均光密度值的比较有统计学意义(F 值分别为 10.890 和 7.562, P 均 < 0.01)。与对照组比较,模型组 $\text{A}\beta_{1-40}$ 和 Tau 表达的平均光密度值较高(P 均 < 0.001)。与模型组比较,针刺组上述指标较低(P 均 < 0.05),见图 3。

2.4 Western blot 检测海马 CA1 区 BDNF、SYN 和 MAP2 蛋白表达水平

三组海马 CA1 区 BDNF、SYN 和 MAP2 蛋白表达水平的比较均有统计学差异(F 值分别为 8.098、5.443 和 10.023, P 均 < 0.05)。与对照组比较,模型组 BDNF、SYN 和 MAP2 蛋白表达水平均较低(P 值分别为 0.001、0.008 和 0.003)。与模型组比较,针刺组 BDNF、SYN 和 MAP2 蛋白表达水平均较高(P 值分别为 0.011、0.019 和 0.007),见图 4。

3 讨论

AD 严重影响了老年人的生存质量,给家庭和社会带来了沉重负担。从中医角度讲,AD 的发生与肾虚有关,肾气推动运化无力,在脑内形成痰淤。AD 病变部位在大脑,但是病机为本虚标实,肾虚精亏^[5]。《医学心悟》中也提到:“肾主智,肾虚则智不足”^[10]。本研究基于“肾脑相济”理论,针刺快速老

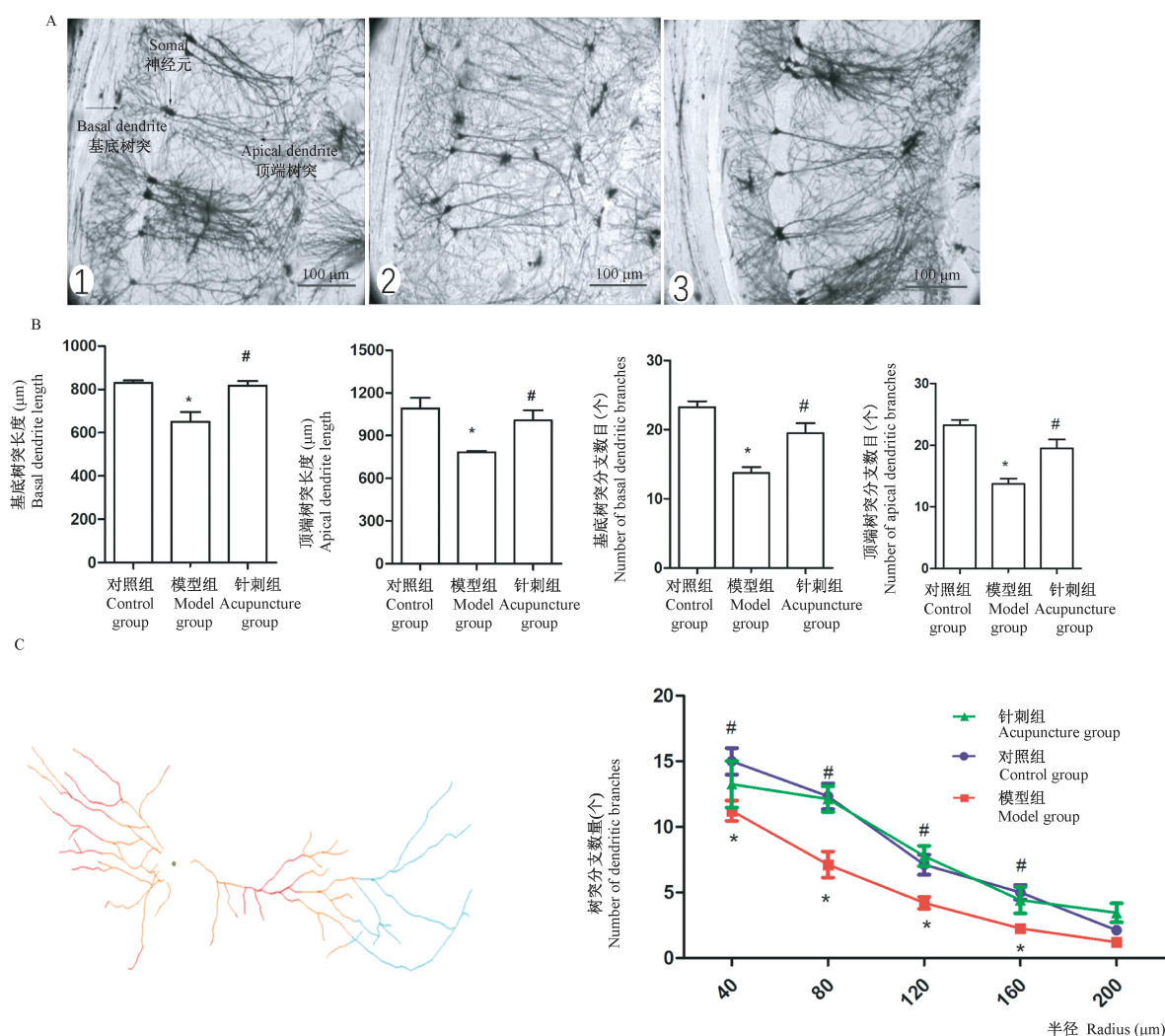


注:A:各组水迷宫训练第5天时小鼠逃避潜伏期时间比较;B:各组小鼠跨平台次数比较。与对照组比较, * $P < 0.05$;与模型组比较, # $P < 0.05$ 。下同。

图1 Morris 水迷宫实验检测小鼠学习记忆功能($n = 12$)

Note. A, Escape latency of mice in each group was compared on the fifth day of water maze training. B, Comparison of cross platform times of mice in each group. Compared with the control group, * $P < 0.05$. Compared with the model group, # $P < 0.05$. The same as below.

Figure 1 Morris water maze test to detect learning and memory function in mice



注:A:Golgi 染色观察海马 CA1 区椎体神经元形态,①:对照组;②:模型组;③:针刺组。B:Image J 软件(Neuron J 分析插件)分析树突数量和长度;C:树突分支数的 Sholl 分析。

图 2 三组海马 CA1 区树突结构比较($n=4$)

Note. A, Golgi staining to observe the morphology of vertebral neurons in hippocampal CA1 area, ①, Control group. ②, Model group. ③, Acupuncture group. B, Image J software (Neuron J analysis plug-in) analyzes the number and length of dendrites. C, Sholl analysis of dendritic branches.

Figure 2 Comparison of the dendritic structure of the hippocampal CA1 area of the three groups

化 SAMP8 小鼠的百会、肾俞和太溪穴进行治疗。百会穴属于膀胱经,是调节大脑功能的重要穴位^[11];肾俞穴属足太阳膀胱经穴,对腰膝酸软、肾虚精亏的治疗有较好的疗效^[12];太溪穴主治肾病,具有滋阴益肾和清热生气之效^[13]。本研究中,治疗 8 周后 SAMP8 小鼠认知功能和海马 CA1 区的 $A\beta_{1-40}$ 和 Tau 蛋白表达水平均明显改善,提示针刺治疗 AD 有效。研究结果与王旭等^[5]报道类似。

针刺治疗痴呆的机制目前未完全明确,可能与改善脑内多巴胺水平、增加抗氧化能力、降低免疫炎症损伤、抑制神经元凋亡和促进脑血管新生等有

关^[14-15]。本研究从突触可塑性角度对针刺治疗 AD 的机制进行探讨。树突的形态对神经元的生理功能起到了决定性的作用,可通过调节神经元的信号输入及对信息的处理速度和能力,进而影响突触后的输出。既往研究证实,树突在学习记忆的形成中发挥重要作用^[16]。海马 CA1 区椎体细胞损伤与神经认知功能障碍密切相关^[8]。本研究用 Golgi 染色观察了海马 CA1 区椎体细胞树突结构的变化,结果显示 SAMP8 小鼠椎体细胞基底树突长度、顶端树突长度、基底树突分支数目和顶端树突分支数目发生异常变化,这与 Wang 等^[17]报道一致。另外,

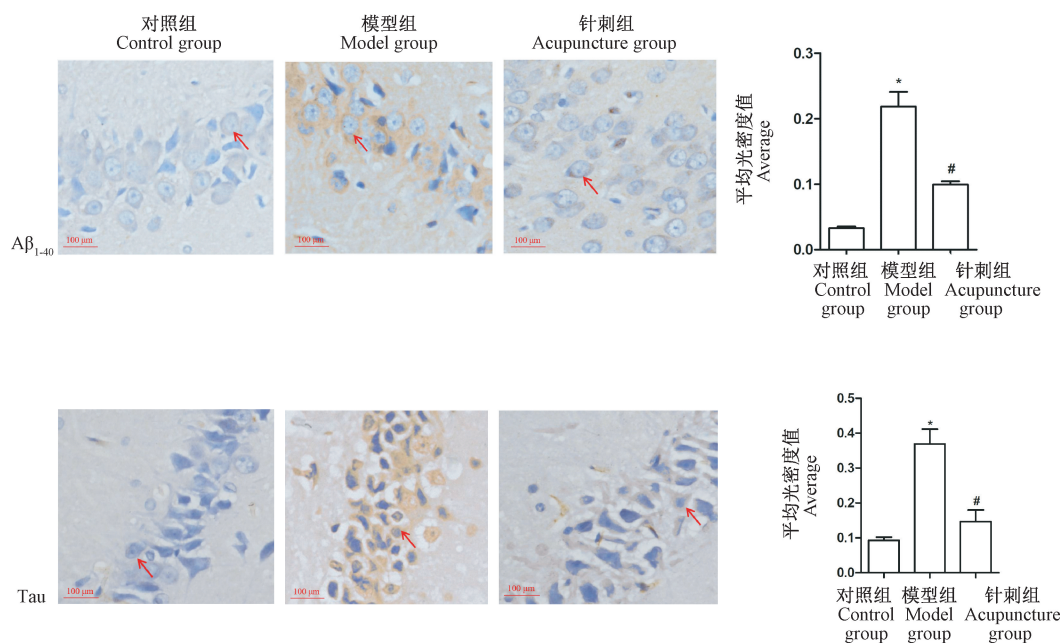


图3 免疫组织化学染色法检测海马 CA1 区 Aβ₁₋₄₀ 和 Tau 表达 (n=4)

Figure 3 Immunohistochemical staining method to detect the expression of Aβ₁₋₄₀ and Tau in hippocampal CA1 area

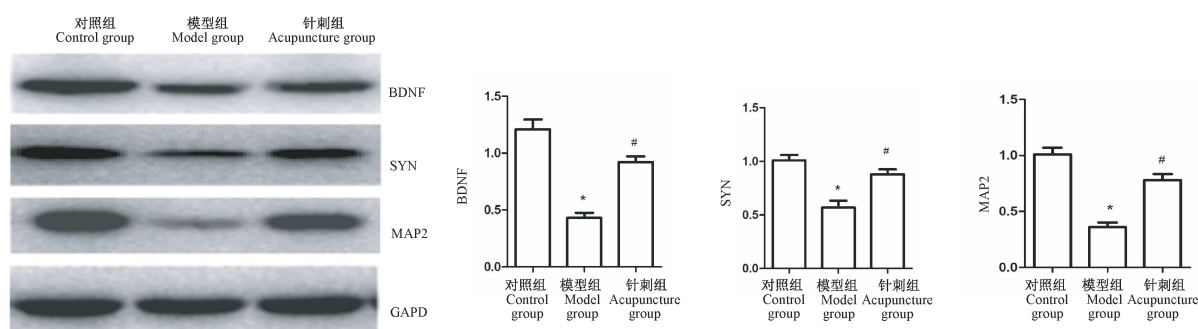


图4 Western blot 检测海马 CA1 区 BDNF、SYN 和 MAP2 蛋白表达水平 (n=4)

Figure 4 Western blot detection of BDNF, SYN and MAP2 protein expression levels in hippocampal CA1 area

Sholl 分析结果也显示, SAMP8 小鼠的树突分支明显变少。本研究中, SAMP8 小鼠接受针刺 8 周治疗后, 椎体细胞基底树突长度、顶端树突长度、基底树突分数数目和顶端树突分支数目明显增高。提示针刺能够改善海马 CA1 区树突结构实现的。

为了验证针刺对神经可塑性的影响, 我们检测了海马 CA1 区 BDNF、SYN 和 MAP2 蛋白表达水平。BDNF 是学习和记忆所必须的物质, 能够增强突触后致密物上 N-甲基-D 天冬氨酸受体 1 和 2B 的磷酸化, 促进长时程抑制的产生; 另外, BDNF 可以调控树突和轴突的生长, 影响突触可塑性^[18]。SYN 参与突触囊泡形成和胞吐, 通过调节神经递质的释放, 影响突触形成和发育^[19]。MAP2 是重要的细胞骨架, 存在于神经元胞体和树突中, 是许多蛋白激

酶的底物, 如细胞外调节蛋白激酶和 cAMP 依赖蛋白激酶等。MAP2 与突触可塑性及认知功能密切相关^[20]。既往有研究发现, BDNF/SYN/MAP2 信号通路与神经可塑性及认知功能密切相关^[21]。本研究显示, 针刺 8 周后 SAMP8 小鼠海马 CA1 区 BDNF、SYN 和 MAP2 蛋白表达水平明显下降。提示针刺可能是通过 BDNF/SYN/MAP2 信号通路影响海马树突结构。

综上所述, 本研究发现, 基于“肾脑相济”理论, 针刺百会、肾俞和太溪穴可能通过激活 BDNF/SYN/MAP2 信号通路, 改善海马 CA1 区树突长度和分支数目, 从而下改善快速老化 SAMP8 小鼠的认知功能。本研究为针刺治疗 AD 提供了一定的理论基础, 未来需要更深入地进行机制学研究。

参考文献:

- [1] Bondi MW, Edmonds EC, Salmon DP. Alzheimer's disease: past, present, and future [J]. J Int Neuropsychol Soc, 2017, 23 (9-10): 818-831.
- [2] Jayedi A, Rashidy-Pour A, Shab-Bidar S. Vitamin D status and risk of dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis of dose-response [J]. Nutr Neurosci, 2019, 22(11): 750-759.
- [3] Song YY, Xu WT, Zhang XC, et al. Mechanisms of electroacupuncture on Alzheimer's disease: a review of animal studies [J]. Chin J Integr Med, 2020, 26(6): 473-480.
- [4] Li X, Zhao J, Li Z, et al. Applications of Acupuncture therapy in modulating the plasticity of neurodegenerative disease and depression: do microRNA and neurotrophin BDNF shed light on the underlying mechanism? [J]. Neural Plast, 2020, 2020: 8850653.
- [5] 王旭, 王玥, 于嵩, 等. 基于“肾脑相济”理论的电针疗法对痴呆小鼠脑内 β -淀粉样蛋白及中性内肽酶表达的影响 [J]. 针刺研究, 2018, 43(1): 20-23.
- [6] Cochran JN, Hall AM, Roberson ED. The dendritic hypothesis for Alzheimer's disease pathophysiology [J]. Brain Res Bull, 2014, 103: 18-28.
- [7] Pedrazzoli M, Losurdo M, Paolone G, et al. Glucocorticoid receptors modulate dendritic spine plasticity and microglia activity in an animal model of Alzheimer's disease [J]. Neurobiol Dis, 2019, 132: 104568.
- [8] Counts SE, Alldred MJ, Che S, et al. Synaptic gene dysregulation within hippocampal CA1 pyramidal neurons in mild cognitive impairment [J]. Neuropharmacology, 2014, 79: 172-179.
- [9] Park MH, Lee M, Nam G, et al. N, N'-Diacetyl-p-phenylenediamine restores microglial phagocytosis and improves cognitive defects in Alzheimer's disease transgenic mice [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(47): 23426-23436.
- [10] 张可, 任路, 李丹, 等. 老年性痴呆病因病机从肾论 [J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(4): 719-721.
- [11] 丁婷婷, 贾孟辉, 侯荔枝, 等. 发旋和百会穴关系探讨 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(3): 918-920.
- [12] 高珊, 李瑞, 田环环. 肾俞穴的研究进展 [J]. 中国针灸, 2017, 37(8): 845-850.
- [13] 孙忠广, 张剑, 邹军. 刺激太溪穴的功能性核磁共振成像研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(2): 437-439.
- [14] Kwon CY, Lee B, Suh HW, et al. Efficacy and safety of auricular acupuncture for cognitive impairment and dementia: a systematic review [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 3426078.
- [15] Harris ML, Titler MG, Struble LM. Acupuncture and acupressure for dementia behavioral and psychological symptoms: a scoping review [J]. West J Nurs Res, 2020, 42(10): 867-880.
- [16] Kasai H, Fukuda M, Watanabe S, et al. Structural dynamics of dendritic spines in memory and cognition [J]. Trends Neurosci, 2010, 33(3): 121-129.
- [17] Wang S, Yu L, Yang H, et al. Oridonin attenuates synaptic loss and cognitive deficits in an A β 1-42-induced mouse model of Alzheimer's disease [J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0151397.
- [18] Leal G, Bramham CR, Duarte CB. BDNF and hippocampal synaptic plasticity [J]. Vitam Horm, 2017, 104: 153-195.
- [19] Harper CB, Mancini GMS, van Slegtenhorst M, et al. Altered synaptobrevin-II trafficking in neurons expressing a synaptophysin mutation associated with a severe neurodevelopmental disorder [J]. Neurobiol Dis, 2017, 108: 298-306.
- [20] Bodakuntla S, Jijumon AS, Villablanca C, et al. Microtubule-associated proteins: structuring the cytoskeleton [J]. Trends Cell Biol, 2019, 29(10): 804-819.
- [21] 林阳阳, 徐洋凡, 冯慧婷, 等. 功能性电刺激对血管性痴呆大鼠认知功能和海马区脑源性神经营养因子-突触素-微管相关蛋白 2 通路的影响 [J]. 中华物理医学与康复医学杂志, 2020, 42(8): 679-684.

[收稿日期] 2020-11-04