

DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20250114.002

网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/46.1049.R.20250114.1744.004>

基于NT-3/TrkC信号通路探讨电针对血管性痴呆大鼠海马突触可塑性及炎症因子的影响

王浩宇¹, 陈英华¹✉, 孙 玮², 宋元毓², 秦瑞琦¹, 李俊峰¹, 苏晓庆¹, 吴 彤², 赵红旭², 韩玉生³, 李欣然¹, 苗 悦¹

(1. 黑龙江中医药大学附属第一医院针灸五科, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040; 3. 黑龙江中医药大学实验中心, 黑龙江 哈尔滨 150040)

[摘要] **目的:** 基于NT-3(神经营养因子3)/TrkC(酪氨酸激酶受体C)信号通路, 探讨电针“四神聪”、“风池”对保护及改善血管性痴呆(VD)大鼠海马突触可塑性, 抑制VD大鼠炎症的可能作用机制。 **方法:** 将通过Morris水迷宫实验筛选后的60只SD大鼠随机分为空白组12只、假手术组12只、手术组36只。采用四血管阻断法(4-VO法)对手术组大鼠制作VD大鼠模型, 造模成功的24只大鼠随机分为模型组、电针组各12只。造模后7 d对电针组大鼠进行连续21 d的电针干预, 穴取左右“四神聪”和双侧“风池”, 30 min/次, 1次/日。在造模前、造模后及干预后采用Morris水迷宫实验检测大鼠的学习认知能力; HE染色法检测大鼠海马组织病理形态学改变; 免疫组化法(IHC)观察海马组织内NLRP3、NT-3、小胶质细胞Iba-1(离子钙接头蛋白)阳性表达; 酶联免疫吸附法(ELISA)检测大鼠海马组织白细胞介素-1 β (IL-1 β)及白细胞介素-18(IL-18)含量; 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测海马NT-3、TrkC、NLRP3、Caspase-1(胱天蛋白酶-1)、Syn(突触素)、PSD95(突触后致密物95)蛋白表达。 **结果:** 水迷宫结果显示, 与空白组、假手术组相比较, 模型组大鼠逃避潜伏期时间延长, 成功穿越平台次数减少($P<0.05$); 与模型组相比, 电针组大鼠逃避潜伏期时长缩短、穿越平台次数增加($P<0.05$); 与空白组、假手术组比较, 模型组大鼠IHC提示Iba-1、NLRP3表达显著增加($P<0.01$), NT-3明显减少($P<0.01$); 电针组大鼠与模型组大鼠比较, 小胶质细胞形态有所恢复, Iba-1、NLRP3表达降低($P<0.05$, $P<0.01$), NT-3表达较模型组升高($P<0.01$); ELISA结果显示模型组大鼠海马内IL-1 β 和IL-18含量较空白组、假手术组明显增加($P<0.01$); 电针组大鼠海马内IL-1 β 和IL-18含量较模型组明显减少($P<0.05$); Western blot检测显示, 与空白组、假手术组相比较, 模型组大鼠海马内NT-3、TrkC、PSD95、Syn蛋白表达明显减低($P<0.05$, $P<0.01$), NLRP3、Caspase-1蛋白表达明显升高($P<0.05$, $P<0.01$); 与模型组比较, 电针组大鼠海马内NT-3、TrkC、PSD95、Syn蛋白表达显著提高($P<0.05$, $P<0.01$), NLRP3、Caspase-1蛋白表达明显降低($P<0.05$, $P<0.01$)。 **结论:** 电针可能通过增加VD大鼠海马中NT-3表达量, 促进NT-3与TrkC相结合, 降低NLRP3蛋白表达, 缓解小胶质细胞诱导的神经炎症, 改善突触可塑性, 具有脑保护作用, 改善学习记忆能力。

[关键词] 电针; 血管性痴呆; 神经营养因子3(NT-3); NOD样受体热蛋白结构域3(NLRP3); 突触可塑性

[中图分类号] R245.97 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-5953(2025)10-0739-11

Exploration of electroacupuncture on synaptic plasticity and inflammatory factors in the hippocampus of vascular dementia rats based on the NT-3/TrkC signaling pathway

WANG Haoyu¹, CHEN Yinghua¹✉, SUN Wei², SONG Yuanyu², QIN Ruiqi¹, LI Junfeng¹, SU Xiaoqing¹, WU Tong², ZHAO Hongxu², HAN Yusheng³, LI Xinran¹, MIAO Yue¹

(1. The Fifth Department of Acupuncture, the First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040,

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82074530、82474650); 黑龙江省自然科学基金项目(ZD2021H007); 黑龙江省中医药科研项目(ZHY2023-189、ZHY2023-209); 黑龙江中医药大学研究生创新科研项目(2024yjsxc001)

[作者简介] 王浩宇, E-mail: 1511697665@qq.com。

[通讯作者] 陈英华, 二级教授, 主任医师, E-mail: chyh9000@163.com。

[收稿日期] 2024-10-17 **[修回日期]** 2025-01-05 **网络出版时间:** 2025-01-15 09:07:37

China; 2. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China; 3. Laboratory Center of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

[Foundation Project]: This study was supported by National Natural Science Foundation of China (82074530, 82474650); Natural Science Foundation of Heilongjiang Province (ZD2021H007); Chinese Medicine Research Project of Heilongjiang Province (ZHY2023-189, ZHY2023-209); Graduate Innovative Research Project of Heilongjiang University of Chinese Medicine (2024yjscx001)

[Author]: WANG Haoyu, E-mail: 1511697665@qq.com.

[Correspondence to]: CHEN Yinghua, Professor, Chief Physician, E-mail: chyh9000@163.com.

Received: 2024-10-17 Revised: 2025-01-05

JHMu, 2025;31(10):739-749

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[Abstract] **Objective:** To investigate the possible mechanism of electroacupuncture "Sishencong" and "Fengchi" on protecting and improving hippocampal synaptic plasticity and inhibiting inflammation in rats with vascular dementia based on the NT-3 (neurotrophic factor 3)/TrkC (tyrosine kinase receptors C) signaling pathway. **Methods:** The 60 SD rats after the Morris water labyrinth test were randomly divided into the blank groups, the fake surgery groups, and the surgery groups. The four blood vessel blocking method (4-VO method) made the mouse model of the surgical group, and the 24 rats that were successfully made were randomly divided into the model group and the electronic needle group. Seven days after the molding of the electric needle group rats were taken 21 consecutive days of electro-needle intervention was done, the left and right "Sishencong" and the two-sided "Fengchi" acupoints were taken, 30 minutes each time, once a day. Before the molding, after the molding, and the intervention, the Morris water maze test was used to detect the learning and cognitive ability of rats; the HE staining method was used to detect the changes in the pathological morphology of rats and hippocampus; the immunohistochemical method (IHC) detected the NL-RP3, NT-3, small gel cell IBA-1 (ionic calcium connector protein) positive expression in the hippocampus; enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was applied to measure hippocampus tissue leukocyte-1 β (IL-1 β) and leukocytes-18 (IL-18) content; Western blot was performed to determine hippocampus NT-3, TRKC, NLRP3, Caspase-1 (caspase-1), SYN (synaptophysin) and PSD95 (postsynaptic dense 95) protein expression. **Results:** The results of the water maze test showed that compared with the blank group and the fake surgery group, the model group's rats showed increased escape latency and the number of successful crossing platforms decreased ($P<0.05$); compared with the model group, the electronic needle group rats exhibited decreased escape latency and increased number of crossing ($P<0.05$); compared with the blank group and the fake surgery group, the IHC showed Iba-1 and NLRP3 expressions were heightened significantly ($P<0.01$), NT-3 significantly reduced in the model group ($P<0.01$); in the mice of the electrical needle group, the shape of small gel cells recovered, and the expression of Iba-1 and NLRP3 was decreased ($P<0.05$, $P<0.01$), NT-3 expression was increased compared with the model group ($P<0.01$); ELISA results showed that the contents of IL-1 β and IL-18 in hippocampus of model group were significantly increased compared with the blank group and the fake surgery group ($P<0.01$); these contents were decreased in the electronic needle group ($P<0.05$); western blot detection showed that compared with the blank group and the fake surgery group, Heman NT-3, TRKC, PSD95, SYN protein expression was significantly reduced in the model group ($P<0.05$, $P<0.01$), NLRP3 and Caspase-1 protein expression significantly increased ($P<0.05$, $P<0.01$); compared with the model group NT-3, TRKC, PSD95 and SYN protein expressions were markedly upregulated ($P<0.05$, $P<0.01$) and NLRP3 and Caspase-1 protein expressions were significantly reduced in the electronic needle group ($P<0.05$, $P<0.01$). **Conclusion:** Electroacupuncture may increase the expression of NT-3 in the hippocampus of vascular dementia rats, promote the binding of NT-3 to TrkC, reduce the expression of NLRP3 protein, alleviate microglia-induced neuroinflammation, improve synaptic plasticity, thus have a protective effect on the brain, and improve learning and memory ability.

[Key words] Electroacupuncture; Vascular dementia; Neurotrophic factor 3(NT-3); NOD-like receptor thermoprotein structural domain 3 (NLRP3); Synaptic plasticity

血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 是仅次于阿尔茨海默病的第二大最常见的痴呆类型^[1], 是神经障碍最主要、最常见的病因之一, 主要影响老年人 (年龄>65岁), 其通常表现为脑血管疾病引发的进行性认知障碍、情感障碍、行为异常的神经功能障碍, 并且还会加重其心理压力^[2]。流行病学调查显示, 全球有超过5 000万的痴呆患者, 其中VD患者数量可能占其中的34%^[3], 但其作为具有早期干预可逆性的痴呆类型, 对其研究有重要的科学及社

会意义。

VD的发病机制较为复杂, 其中中枢炎性反应被认为是VD发病的关键因素之一, 这可能是由于长期慢性脑灌注不足导致脑组织缺血缺氧后触发炎症级联反应导致的使神经炎症的过度激活, 最终引起神经元凋亡并进一步加重认知功能损伤^[4]。

神经营养因子3 (neurotrophin-3, NT-3) 作为神经营养因子之一, 广泛分布于中枢神经系统中, 可以刺激和控制神经的发生, 助于神经元的保护和修

复^[5]。酪氨酸激酶受体C(TrkC)是NT-3的酪氨酸激酶受体,研究发现,TrkC与NT-3相结合,可改善痴呆大鼠的认知能力及记忆能力,但其作用机制尚不明确^[6]。

神经炎症可以由多种炎症小体诱发,NOD样受体热蛋白结构域3(NLRP3)作为诱发无菌性神经炎症相关的代表性炎症小体之一,其异常激活导致的炎症反应被认为是导致许多慢性神经退行性疾病的关键原因。小胶质细胞密切参与中枢神经系统的发育和疾病的发生过程。脑缺血状态下神经炎症的发生促进小胶质细胞向M1方向极化。这表明小胶质细胞可能通过激活神经炎症进一步活化,并使NLRP3等炎性小体过度激活,致诱发认知功能损害。良好的突触可塑性是神经系统发育、学习记忆能力提高的重要基础^[7]。有研究发现,通过减轻神经炎症,可以抑制突触蛋白的丢失,对突触可塑性有积极作用^[8],这表明小胶质细胞诱发的神经炎症与突触可塑性密切相关。

课题组经过前期临床发现,针刺“四神聪”、“风池”穴并加以电针可有效改善血管性痴呆患者认知功能,通过实验证实电针VD大鼠“四神聪”“风池”穴位可降低VD大鼠血清炎症细胞含量,抑制缺血所致的炎性细胞因子和促凋亡蛋白表达^[9,10],同时通过磷酸化修饰发现TrkC在477位点发生显著磷酸化,而TrkC作为NT-3特异结合受体,二者结合如何调控神经炎症影响神经元突触可塑性,相关调控机制尚不明确,本研究通过观察电针VD大鼠“四神聪”、“风池”穴对大鼠海马组织中神经炎症、神经元突触可塑性、NT-3/TrkC信号通路关键蛋白的影响,阐释电针“四神聪”、“风池”穴对VD大鼠的脑神经保护,改善学习记忆能力,进一步探究电针“四神聪”“风池”治疗VD的作用机制。

1 材料与方法

1.1 动物

体质量260~280 g SPF级雄性8周龄SD大鼠64只于黑龙江中医药大学实验动物中心分笼饲养7 d,保持饲养环境安静,大鼠自由饮水、摄食。(所有大鼠购于辽宁省实验动物资源中心[合格证号:SCXK(辽)2020-0001])。4只在水迷宫实验中反应剧烈或在水中漂浮不动的大鼠排除后,筛选出符合后续实验要求的大鼠60只。从中随机选取24只大鼠作为空白组及假手术组,每组12只,其余36只大鼠作为手术组制备VD模型。将造模成功的24只大鼠随机分为模型组和电针组,各12只。本研究严格遵守实验动物伦理规章的相关规定,经由黑龙江

中医药大学动物实验和使用伦理委员会批准(动物研究伦理编号:2022112506)。

1.2 主要试剂

HE染色试剂盒;戊巴比妥钠(081213,北京化学试剂公司);大鼠白细胞介素1 β (IL-1 β)(TOPEL03514,北京博奥拓达科技有限公司);大鼠白介素18(IL-18)(TOPEL02883,北京博奥拓达科技有限公司);离子钙接头Iba-1(bs1363r,北京博奥森生物技术有限公司);TrkC(鼠)抗体(BSM51599M,北京博奥森生物技术有限公司);NTF3(兔)(ba1293,武汉博士德生物工程有限公司);突触素Syn(鼠)抗体(ma00215,武汉博士德生物工程公司);PSD95(鼠)抗体(M02128-3,武汉博士德生物工程公司);NLRP3(鼠单克隆)抗体(bf8029,江苏亲科生物研究中心有限公司);Caspase-1(兔)抗体(af5418,江苏亲科生物研究中心有限公司)

1.3 主要仪器

Morris水迷宫、水迷宫视频跟踪系统(上海欣软信息科技有限公司);电针治疗仪(KWD-808I,常州市武进长城医疗器械公司);电凝针(900M-T-1,深圳鹿仙子科技有限公司);华佗牌针灸针(0.30 mm $\times$ 13 mm,苏州医疗用品厂有限公司);电泳仪、电泳槽、转膜槽、凝胶成像系统(Tanon EPS-300、Tanon VE-186、Tanon VE-180B、Tanon-4600,上海天能科技有限公司);台式高速冷冻离心机(ICEN-24R型,杭州奥盛仪器有限公司);酶标仪(DNM-9602型,北京普朗新技术公司);组织切片机(YD-1508B型,浙江金华益迪医疗设备厂);Image J图像分析系统(National Institutes of Health,美国国家卫生研究院);显微摄影成像系统(MoticBA400, Motic)。

1.4 动物模型制备

手术组(模型组及电针组)依照四血管阻断法对手术组大鼠制作VD模型^[11]。假手术组除未进行电凝、夹闭动脉血管操作外,其他操作与手术组过程一致。并均于术后7 d采用Morris水迷宫实验进行模型筛选,以[(手术组大鼠逃避潜伏期平均值-假手术组大鼠逃避潜伏期平均值) $\div$ 手术组大鼠逃避潜伏期平均值] $>20\%$ 视为VD造模成功^[12]。其中手术组36只大鼠麻醉时死亡4只,手术、术后恢复过程中死亡5只,水迷宫筛选不符合参考值标准3只,最终造模成功24只。

1.5 干预方法

对造模成功的电针组大鼠行电针干预。取穴:参照《实验动物常用穴位名称与定位》中对大鼠左

右“四神聪”和双侧“风池”的定位选取^[13]。针刺方法: 膻穴常规消毒后, 选用一次性针灸针左右“四神聪”向后平刺约 2.5 mm, 双侧“风池”直刺约 5 mm。并将同侧“四神聪”(正极)与“风池”(负极)以一组连接于 KWD-808 I 型电针治疗仪上(连续波, 频率 2 Hz, 电流强度 1 mA), 以大鼠头部轻微颤动为宜, 每日 1 次, 每次 30 min, 连续治疗 21 d。假手术组和模型组进行与电针组相同时间、相同程度的捉抓刺激, 不予其他干预。

1.6 指标检测及观察

1.6.1 行为学实验 各组大鼠分别于造模前、造模后 7 d、电针干预后 21 d 进行测试。采用 Morris 水迷宫实验^[14]评价各组大鼠学习记忆能力, 实验包括定位航行实验和空间探索实验。定位航行实验: 将平台置于 NW 象限, 在 4 个象限的同一入水点将受试大鼠头向池壁放入水池。如果大鼠在 90 s 内成功找到平台, 记录实际时间; 如果大鼠在 90 s 内未找到平台, 将其引上平台停留 10 s, 记录时间为 90 s。连续 4 d, 以第 4 天 4 个象限的平均值作为大鼠逃避潜伏期。空间探索试验为 1 d, 受试大鼠在完成定位航行试验后立即移除平台, 并置于水中 SE 象限中心, 记录大鼠 90 s 内穿越平台区域的次数。

1.6.2 取材 Morris 水迷宫实验测试结束后, 各组大鼠行腹腔注射 2% 戊巴比妥钠 (35 mg/kg) 麻醉, 其中每组中各 6 只于麻醉后开胸先后用适量生理盐水与 4% 多聚甲醛行在体心脏灌注操作并固定后, 断头取脑置于 4% 多聚甲醛中用于 HE 及免疫组化染色, 染色前取出脑组织并进行石蜡包埋及冠状位切片, 保留 CA1 区切片以进行后续操作。其余各组 6 只麻醉后断头取脑并于冰盒上快速分离双侧海马, 经液氮速冻后置于 -80 °C 冰箱保存用于 ELISA 和 Western blot 检测。

1.6.3 HE 染色法观察海马组织病理形态学变化 取大鼠脑组织切片, 二甲苯脱蜡, 100%、95%、80%、70%、50% 梯度酒精复水, 自来水洗涤 2 min 后苏木素染液染色 8 min, 流水冲洗 2 min 后将切片置入分化液中 3~5 s, 返蓝后脱水, 伊红复染 5 min, 脱水至切片呈白色透明状态, 中性树胶封片, 光学显微镜下观察。

1.6.4 ELISA 法检测大鼠海马 IL-1 β 、IL-18 含量 取适量海马组织称重, 加入适量 PBS 匀浆, 离心取上清分置于板孔, 于每孔再滴加 100 μ L 酶标试剂。封板膜进行封板, 在 37 °C 环境中温育 60 min 后取膜, 排出液体, 清洁后再次于每孔注入洗涤液, 静置 30 s 后倒掉, 反复 5 次。显色剂加入孔中, 37 °C 避光

显色 15 min 后加入终止液 50 μ L。在 450 nm 波长处测各孔 OD 值, 通过标准曲线计算 IL-1 β 、IL-18 含量。

1.6.5 免疫组化法检测海马组织中 Iba-1、NT-3、NLRP3 阳性表达 采用兔二步法试剂盒, 取大鼠脑组织切片, 脱蜡, 于柠檬酸缓冲液中加热 4 min, 用 0.5% Triton-X100 渗透 30 min, 3% H₂O₂ 溶液消除内源性过氧化物酶, PBS 清洗 2 次, 滴入一抗 (Iba-1 1: 250、NT-3 1: 100、NLRP3 1: 100), 37 °C 反应 90 min, PBS 清洗 3 次后加二抗 (酶标山羊抗兔 IgG 聚合物), 37 °C 反应 30 min, DAB 显色 30 min, 苏木素染色液复染, 再次脱水至透明后用中性树胶封片后晾干。应用切片扫描系统进行图像采集并观察细胞形态。Image J V1.8.0 软件分析阳性染色区域。

1.6.6 蛋白免疫印迹法 (Western blot) 检测大鼠海马 NT-3、TrkC、Caspase-1、NLRP3、Syn、PSD95 蛋白表达 取大鼠海马组织 30 mg, 裂解液以 1:10 配比取组织蛋白抽提定量, 研磨后于 4 °C、10 000 g 离心 10 min, 取上清液。采用二辛可宁酸 (BCA) 法检测蛋白含量, 电泳分离细胞总蛋白后电转至 PVDF 膜。5% 脱脂奶粉室温封闭 2 h, TBST 洗膜后加入一抗 (稀释比均为 1:1 000), 4 °C 孵育过夜。用 GAPDH 抗体 (稀释比 1:1 000) 对膜进行检测以作对照内参, 一抗及内参孵育后 TBST 洗膜 3 次, 加入二抗 (稀释比 1:5 000), 室温孵育 1 h 后 TBST 再次洗膜 3 次, 采用 ECL 试剂增强化学发光成像曝光条带, Image J 软件分析各条带的灰度值。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析, 水迷宫实验结果运用双因素方差分析法, 单因素方差分析对其他计量资料进行组间比较, 以单因素方差分析 (One-way ANOVA) 进行组间数据比较, 进一步比较采用 LSD 或 Dunnett's T3 检验。P < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠 Morris 水迷宫检测结果比较

造模后, 模型组、电针组逃避潜伏期均较空白组、假手术组时间显著延长, 穿越平台成功次数均明显减少 (P < 0.01)。干预后, 模型组较空白组和假手术组比较逃避潜伏时长显著延长、穿越平台次数明显减少 (P < 0.01); 与模型组比较, 电针组逃避潜伏期时间减少、穿越平台次数显著增加 (P < 0.01)。见表 1、2 及图 1、2。

2.2 各组大鼠海马组织病理形态比较

空白组: 大鼠海马区神经细胞排列规整、致密,

表 1 各组大鼠逃避潜伏期的比较(s,n=12, $\bar{x} \pm s$)
Tab 1 The comparison of escape latency in each group of rats(s,n=12, $\bar{x} \pm s$)

组别	造模前	造模后	干预后
空白组	20.20±2.74	19.58±3.38	19.60±3.86
假手术组	20.14±4.29	20.86±2.66	21.23±4.53
模型组	19.29±2.69	42.39±4.44*	43.09±5.56*
电针组	20.28±3.42	42.16±4.19*	25.19±4.37▲
F	0.231	139.826	65.544
P	0.874	0.000	0.000

注:与空白组、假手术组相比,* $P<0.01$;与模型组相比,▲ $P<0.01$ 。

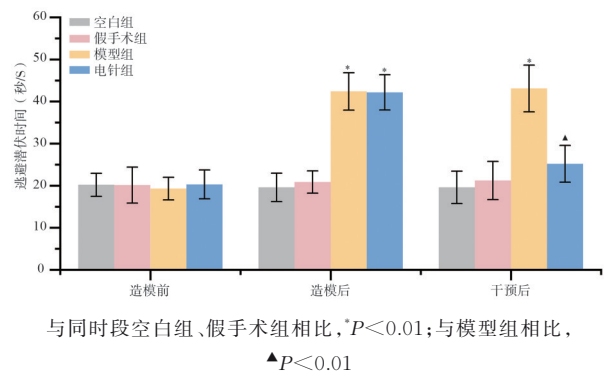


图 1 各组大鼠逃避潜伏期的比较
Fig 1 Comparison of the escape latency among the different groups of rats

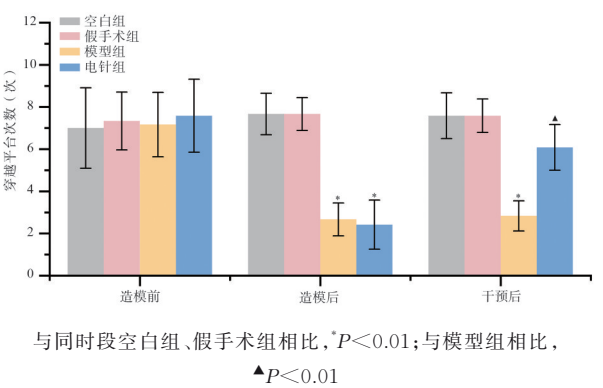


图 2 各组大鼠穿越平台次数比较
Fig 2 Comparison of the number of crossing the platform in each group

表 2 各组大鼠穿越平台次数比较(次,n=12, $\bar{x} \pm s$)
Tab 2 The comparison of the number of crossing the platform in each group(次,n=12, $\bar{x} \pm s$)

组别	造模前	造模后	干预后
空白前	7.00±1.91	7.67±0.98	7.58±1.08
假手术组	7.33±1.37	7.67±0.78	7.58±0.79
模型组	7.17±1.53	2.67±0.78*	2.83±0.72*
电针组	7.58±1.73	2.42±1.16*	6.08±1.08▲
F	0.723	36.592	33.531
P	0.868	0.000	0.000

注:与空白组、假手术组相比,* $P<0.01$;与模型组相比,▲ $P<0.01$ 。

其神经元形态规整,核仁清晰,无炎细胞浸润。假手术组:大鼠海马区神经细胞排列较为规整、紧密,核仁形态边界较为清晰,略见散在少量炎性细胞。模型组:大鼠海马区神经细胞排列稀疏、不规则,神经元形态欠规整,神经元胞核较空白组缩小,胶质细胞数目较空白组增多,可见明显炎性细胞。电针组:电针干预后的大鼠海马区病理形态与模型组比较,神经细胞排列较规整,核仁较清晰,胶质细胞数目有所减少,炎细胞数量有所减轻(图3)。

2.3 电针四神聪、风池穴对 VD 大鼠海马 IL-1 β 、

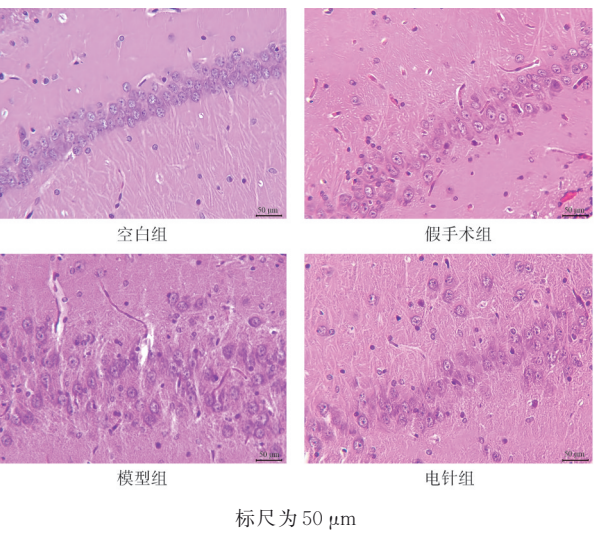


图 3 各组大鼠海马组织病理形态比较(H&E 染色)
Fig 3 Histopathomorphology comparison of hippocampus of rats in each group(H&E staining)

IL-18 含量的影响

治疗前,模型组大鼠海马 IL-1 β 、IL-18 含量较空白组和假手术组显著增加($P<0.01$, $P<0.01$)。治疗后,模型组比较,电针组大鼠海马 IL-1 β 、IL-18 含量显著减少($P<0.05$, $P<0.01$)(表 3,图 4)。

表3 电针四神聪、风池穴对VD大鼠海马IL-1β、IL-18含量的影响 (pg/mL, n=6, $\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Effects of electroacupuncture at Sishencong and Fengchi points on the content of IL-1β and IL-18 in the hippocampus of VD rats (pg/mL, n=6, $\bar{x} \pm s$)

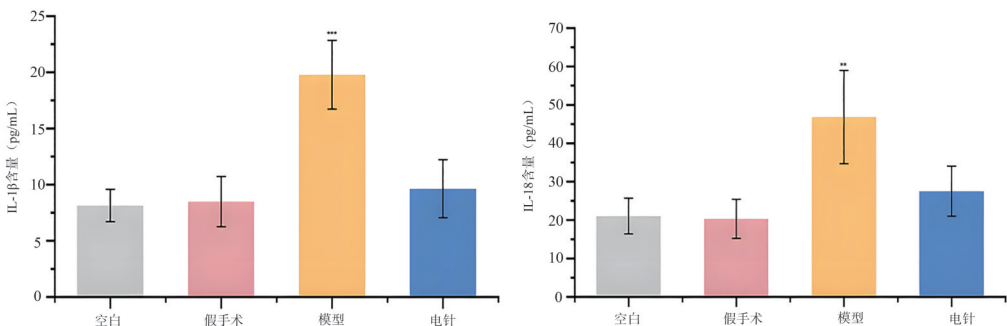
组别	IL-1β	IL-18
空白组	8.14±1.45	21.03±4.66
假手术组	8.48±2.23	20.32±5.08
模型组	19.77±3.05**	46.79±312.15**
电针组	9.62±2.59 [#]	27.50±6.52 [#]
F	32.000	15.412
P	0.955	0.000

注:与空白组、假手术组相比, **P<0.01;与模型组相比, [#]P<0.01。

2.4 电针“四神聪”、“风池”对VD大鼠海马Iba-1、

NLRP3及NT-3阳性表达的影响

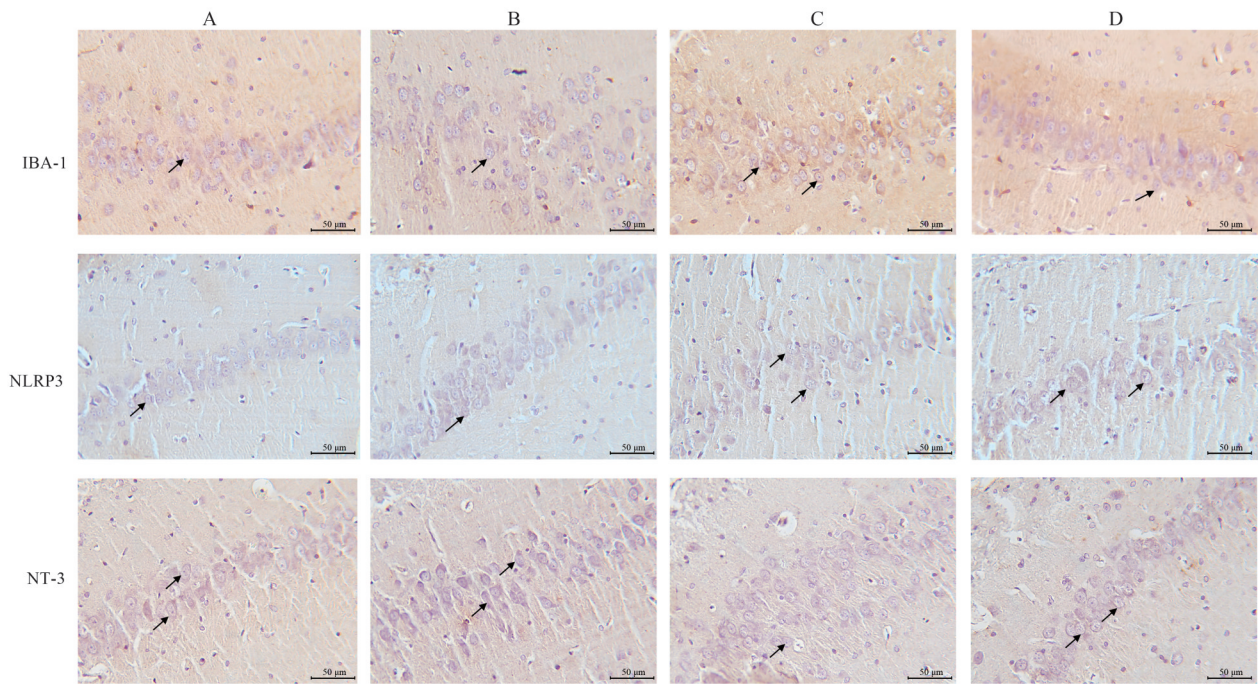
从细胞形态学比较,空白组、假手术组大鼠海马Iba-1、NLRP3形体小,呈现细、条杆状。模型组大鼠海马小胶质细胞体积较空白组、假手术组相比变大,数量增多,突起回缩变短,呈“阿米巴”激活。与模型组相比,电针组大鼠海马的小胶质细胞形态和数量均有所恢复。模型组大鼠Iba-1、NLRP3阳性表达与空白组、假手术组相比显著增加 ($P<0.01$),电针组大鼠Iba-1、NLRP3阳性与模型组相比明显减少 ($P<0.05, P<0.01$)。模型组NT-3阳性表达较空白组、假手术组明显降低,电针组NT-3阳性表达显著提高(表4,图5)。



与空白组、假手术组相比, **P<0.01;与模型组相比, [#]P<0.01

图4 电针对VD大鼠海马IL-1β、IL-18含量的影响

Fig 4 Effects of electroacupuncture on the contents of IL-1β and IL-18 in the hippocampus of VD rats



A:空白组;B:假手术组;C:模型组;D:电针组;黑色箭头为阳性表达细胞

图5 电针对VD大鼠海马Iba-1、NLRP3及NT-3阳性表达影响

Fig 5 Effect of electroacupuncture on the positive expression of Iba-1, NLRP3 and NT-3 in the hippocampus of VD rats

表4 电针对VD大鼠海马Iba-1、NLRP3及NT-3阳性表达影响($n=6, \bar{x} \pm s$)

Tab 4 Effect of electroacupuncture on the positive expression of Iba-1, NLRP3 and NT-3 in the hippocampus of VD rats($n=6, \bar{x} \pm s$)

组别	Iba-1	NLRP3	NT-3
空白组	0.085 7±0.021 0	0.002 4±0.001 5	0.048 0±0.025 0
假手术组	0.091 2±0.010 0	0.004 3±0.001 1	0.057 0±0.009 6
模型组	0.156 5±0.013 0**	0.024 0±0.010 0**	0.013 5±0.005 9**
电针组	0.102 7±0.011 2**	0.006 3±0.000 5##	0.072 3±0.007 6**
F	14.752	10.748	9.265
P	0.001	0.004	0.006

注:与空白组、假手术组相比,** $P<0.01$;与模型组相比,## $P<0.01$ 。

2.5 电针“四神聪”、“风池”对VD大鼠海马NLRP3、NT-3、TrkC、Caspase-1、Syn、PSD95表达的影响

与空白组、假手术组相比,模型组大鼠海马NLRP3、Caspase-1蛋白表达显著增加($P<0.05, P<$

0.01),NT-3、TrkC、Syn、PSD95表达显著降低($P<0.05, P<0.01$)。与模型组比较,电针组大鼠海马NLRP3、Caspase-1蛋白表达显著减少($P<0.05, P<0.01$),NT-3、TrkC、Syn、PSD95表达显著增加($P<0.01$)(图6,表5)。

表5 电针四神聪、风池穴对VD大鼠海马NLRP3、NT-3、TrkC、Caspase-1、Syn、PSD95表达的影响($n=6, \bar{x} \pm s$)

Tab 5 Effects of electroacupuncture at Sishencong and Fengchi points on the expression of NLRP3, NT-3, TrkC, Caspase-1, Syn and PSD95 in the hippocampus of VD rats ($n=6, \bar{x} \pm s$)

组别	PSD95/GAPDH	Syn/GAPDH	TrkC/GAPDH	NT-3/GAPDH	NLRP3/GAPDH	Caspase-1/GAPDH
空白组	0.86±0.05	0.81±0.17	0.83±0.05	0.56±0.02	0.59±0.05	0.35±0.01
假手术组	1.59±0.03	1.43±0.15	1.48±0.02	0.69±0.05	0.97±0.06	0.55±0.01
模型组	0.62±0.00**	0.33±0.03**	0.43±0.12**	0.42±0.02**	1.21±0.16**	1.18±0.02**
电针组	1.10±0.01##	0.66±0.10##	0.64±0.08##	1.06±0.07##	0.85±0.12##	0.81±0.01##
F	164.989	29.168	103.433	165.780	176.219	2 157.250
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与空白组、假手术组相比,** $P<0.01$;与模型组相比,## $P<0.01$ 。

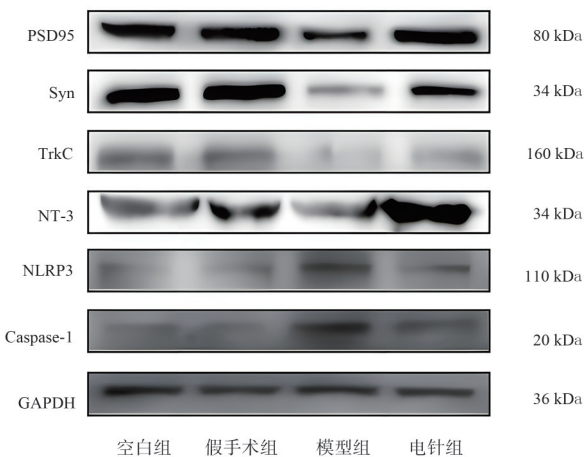


图6 电针四神聪、风池穴对VD大鼠海马NLRP3、NT-3、TrkC、Caspase-1、Syn、PSD95表达的影响

Fig 6 Effects of electroacupuncture at Sishencong and Fengchi points on the expression of NLRP3, NT-3, TrkC, Caspase-1, Syn and PSD95 in the hippocampus of VD rats

3 讨论

VD是指由各种脑血管病及并发症引起的痴呆综合征^[15],中医对于痴呆的研究及诊疗历史久远。在传统医学中,痴呆可归于“呆病”“痴病”“愚痴病”等疾病范畴^[16]。“痴呆”一词首见于《华佗神医秘传·华佗治痴呆神方》^[17]。明·张景岳《景岳全书·杂证谟》中云“痴呆证,凡平素无痰,而或以郁结,或以不遂,或以思虑,或以疑惑,或以惊恐而渐至痴呆……此当以速扶正气为主”,首次对本病的病因病机进行了详细的论述并提出了扶正的治疗原则^[18]。清·陈世铎认为该病主要病机为肝郁乘脾,痰蒙清窍,故提出了采用“化痰、祛痰、消痰”等治痰法改善呆病的认知功能损害。清·王清任结合当时刚刚传入的西方医学,提出“灵机记性不在心在脑”“脑气虚,脑缩小……”“小儿无记性者,髓海未满;高年无记性者,髓海渐空”,认为本病主要由年老脑髓失充,肝肾亏损导致,同时提出了补肾填精,活血通窍的

治则。至此,中医对于痴呆有了较系统的认识。

现代医学通过对血管性痴呆病因病机的归纳,通常认为血管性痴呆是一种由于缺血性、出血性脑卒中或长期低灌注造成的慢性脑血管病引起的后遗症性改变。理论方面,现代医学认为通过分子机制发现,血管性痴呆与神经炎症、神经毒性、氧化应激、自噬有密切关系。目前通常认为促进神经元功能恢复的主要方式是抑制神经元凋亡及促进神经元轴突重塑^[19]。神经营养因子具有促进脑损伤后神经功能恢复的作用,NT-3(神经营养因子3)广泛存在于大脑以及其他组织中^[20],可以抑制神经胶质细胞分化,改善病变区域微环境^[21],促进内源性神经和突触的生长和分化^[22]。TrkC是一种NT-3膜结合受体,主要存在在中枢神经系统神经元、小胶质细胞、内皮细胞中,它可以介导NT-3的神经保护功能,通过激活TrkC来调节神经元兴奋性和神经突触生长^[23]。徐雄^[24]发现NT-3通过结合TrkC受体可以抑制神经元自噬,降低神经炎症,促进脑缺血再灌注损伤后神经功能恢复。杜薇等^[25]发现NT-3基因修饰的骨髓间充质干细胞移植能改善小鼠认知功能障碍。本研究结果显示,与模型组比较,电针组大鼠海马内NT-3、TrkC蛋白水平较模型组比较明显增加。说明电针“四神聪”“风池”确可提高神经营养因子含量,改善神经元,促进神经功能恢复。

在VD中,慢性脑灌注不足会导致活性氧(ROS)的产生、神经炎症、神经递质功能障碍等病理改变,其中神经炎症是VD的重要病理改变。神经炎症产生大量促炎因子造成神经元损伤、认知功能下降。同时,脑缺血后释放的促炎因子,激活小胶质细胞表型变化,存在于中枢神经系统(CNS)小胶质细胞内的NLRP3是导致神经退行性变发生的特征性炎症小体,NLRP3炎症小体在受到不良刺激时与凋亡相关斑点蛋白(ASC)和胱天蛋白酶前体-1(pro-Caspase-1)结合而成,同时激活产生活性胱天蛋白酶-1(Caspase-1)并驱动pro-IL-1 β 和pro-IL-18两种炎症因子前体的成熟及释放^[26],诱发集体炎症反应,导致神经元突触树突萎缩,棘突减少,突触功能丧失完整性,进而导致神经递质传递失常,因而致使认知功能下降。因而,马璐瑶等^[27]认为小胶质细胞激活所介导的神经炎症反应是VD发病的关键作用机制。突触结构的损伤是神经元损伤的关键病理因素^[28]。Syn是一种与突触功能密切相关的特异蛋白,广泛分布在突触前囊泡膜,促进突触的发生及分化起。PSD95是突触后膜的骨

架蛋白,充分分布于突触后致密物,PSD95可与不同蛋白相互结合,形成相关信号复合物,以此向下传导膜信号。Syn、PSD95是研究突触功能的重要指标,激活二者的阳性表达,可调节和改善突触功能,提高神经递质传递效能^[29]。本研究通过观察电针“四神聪”“风池”后小胶质细胞标记物Iba-1、炎症小体NLRP3及神经营养因子NT-3、Syn、PSD95阳性表达,证实电针确可通过调节NT-3,降低小胶质细胞阳性表达,改善大鼠海马神经元突触可塑性,抑制炎症,保护海马神经元。

针灸作为一种传统医学中的非药物治疗法,可用于治疗多种疾病,临床上常用治疗脑源性疾病。张刚等^[30]认为针刺可提高SOD活性、拮抗线粒体中脂质的过氧化,并促进VD患者认知功能恢复。胡梦露等^[31]发现针灸可通过调整血液流变学、减轻神经细胞炎性,改善VD患者只能缺损及学习生活能力。通过大量的实验及临床研究证实,选取头部经穴进行针刺治疗可以更加直接的调节人身气血,由此形成的头针疗法对增加大脑皮层血供、激活大脑功能、抑制神经元凋亡、减轻脑组织验证、促进神经元细胞突触形成有很大作用^[32]。头部穴位的选取对于头针疗法至关重要。四神聪穴处于督脉上,穴下为髓海(大脑),临膀胱经,督脉和膀胱经均入络于脑,属阳气之位。四神聪穴名最早见于《银海精微》,现在定位源自《太平圣惠方》,有健脑益智,清利头目的作用。针刺四神聪穴可刺激大脑皮层,增强脑血管收缩功能,促进脑部血液循环、神经细胞重塑和神经元修复,调节大脑皮质功能,以改善患者认知功能^[33,34]。风池穴位于头颈之间胸锁乳突肌与斜方肌上端之间的凹陷处,深层为头夹肌,走行有枕动、静脉分支、枕小神经分支,针刺风池穴可通过减轻血管痉挛改善椎基底动脉供血不足患者的颅脑血流动力学以达到醒脑开窍的作用^[35]。韩清等^[36]发现电针风池穴可上调脑缺血再灌注模型大鼠的GAP-43和Syn的表达,对脑代谢及脑灌注有正向调节作用。从中医基础理论角度分析,VD病变部位在脑髓,病机在于肾精亏虚,痰瘀互结,证候表现为肾精亏虚,脑消髓减为本,痰瘀蒙窍为标^[37]。课题组负责人在多年临床经验发现,以四神聪、风池穴为主的选穴针方,对于血管性痴呆的治疗有着独特优势,对血管性痴呆患者的认知功能有积极的改善作用,故以此为基础,选取VD大鼠头部穴位“四神聪”“风池”穴并加以电针,通过激活大脑皮层神经元电位,改善脑代谢,改善VD模型大鼠认知功能^[38]。

综上,电针四神聪、风池穴可改善血管性痴呆大鼠的学习记忆能力和空间探索能力,其机制可能与促进神经营养因子及其高亲和力受体结合,抑制NLRP3炎症通路激活,减轻神经炎症反应并改善突触可塑性有关。本研究不仅补充了NT-3促进神经元功能恢复的作用机制,也为临床治疗血管性痴呆等脑缺血低灌注损失提供新的思路。

作者贡献度说明:

王浩宇:实验操作、数据分析、撰写论文;陈英华:实验统筹规划、设计;孙玮、宋元毓、秦瑞琦、李俊峰:实验操作、指标检测;苏晓庆、吴彤、赵红旭:实验动物饲养、标本采集;韩玉生:实验技术指导;李欣然、苗悦:文献检索、资料整合。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

- Kim KH, Lim SH, Hwang JH, et al. Inhibition of glial activation and subsequent reduction in white matter damage through supplementation with a combined extract of wheat bran, citrus peel, and jujube in a rat model of vascular dementia[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2024, 46(2): 1485-1502.
- 蒋思佳,顾耘.从心肾论治血管性痴呆[J].*中医学报*, 2024,39(11):2370-2375.
Jiang SJ, Gu Y. Treatment of vascular dementia from perspective of heart and kidney [J]. *Acta Chin Med*, 2024,39(11):2370-2375.
- Smith EE. Clinical presentations and epidemiology of vascular dementia[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131(11): 1059-1068.
- Tian ZM, Ji XM, Liu J. Neuroinflammation in vascular cognitive impairment and dementia: Current evidence, advances, and prospects[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(11): 6224.
- 丛岩,于健,孙志德,等.神经营养因子3经受体切换促进大鼠脊髓损伤后神经功能的恢复[J/OL].*中国组织工程研究*,1-9[2024-07-03].
Cong Y, Yu J, Sun ZD. Neurotrophin-3 receptor switching promotes neural functional recovery in rats after spinal cord injury[J/OL].*Chin J Tissue Engin Res*, 1-9[2024-07-03].
- 王钟.树突状细胞通过NT-3/TrkC信号通路调控神经干细胞存活的研究[D].第三军医大学,2013.
Wang Z. Dendritic cell-induced neural stem cell survival is dependent on NT-3/TrkC signaling pathway [D]. Third Military Medical University, 2013.
- 陈炜,张广辉.双向突触可塑性诱导与维持的调控机制模型[J].*计算机仿真*,2022,39(3):391-395.
Chen W, Zhang GH. Modeling for CREB-mediated induction and maintenance mechanism of bidirectional synaptic plasticity [J]. *Comp Simul*, 2022, 39(3): 391-395.
- 郭鑫,汪盛,周德喜,等.拉喹莫德改善神经炎症中突触可塑性的作用研究[J].*卒中与神经疾病*,2024,31(1): 36-41.
Guo X, Wang S, Zhou DX, et al. Effect of laquimod on synaptic plasticity in neuroinflammation [J]. *Stroke Nervous Dis*, 2024, 31(1): 36-41.
- 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.
Chen YH, Sun ZR, Jin H, et al. Effects of acupuncture on the levels of TNF- α and IL-1 β in serum and on the learning and memory ability of vascular dementia rats[J]. *J Clin Acupunct Moxibust*, 2013, 29(5): 56-60.
- 陈英华,郝志平.针刺四神聪、风池穴对血管性痴呆大鼠海马区Bcl-2、bax表达影响[J].*辽宁中医药大学学报*,2019,21(1):24-26.
Chen YH, Hao ZP. Effects of acupuncture at Sishencong and Fengchi on Bcl-2 and bax expression in hippocampal area of rats with vascular dementia [J]. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med*, 2019, 21(1): 24-26.
- 孙玮,陈英华,宋元毓,等.电针调控乳酸介导缺氧诱导因子-1 α 信号通路抑制炎症反应改善血管性痴呆大鼠认知功能障碍[J].*针刺研究*,2024,49(10):1010-1018.
Sun W, Chen YH, Song YY, et al. Mechanism of electroacupuncture at "Sishencong" (Ex-HN01) and "Fengchi" (GB 20) to modulate lactate-mediated HIF-1 α signaling pathway to inhibit inflammation and improve cognitive dysfunction in vascular dementia rats [J]. *Acupunct Res*, 2024, 49(10): 1010-1018.
- 高音来,田浩梅,陈楚淘,等."调心通督"针刺法对血管性痴呆大鼠学习记忆能力及海马组织VEGF、Ang-1蛋白表达的影响[J].*中国针灸*, 2020, 40(10): 1108-1112.
Gao YL, Tian HM, Chen CT, et al. Effect of acupuncture technique of Tiaoxin Tongdu on learning-memory ability and expressions of hippocampal VEGF and Ang-1 in rats with vascular dementia [J]. *Chin Acupunct Moxibust*, 2020, 40(10): 1108-1112.
- 中国针灸学会.实验动物常用穴位名称与定位第2部分:大鼠[J].*针刺研究*,2021,46(4):351-352.
China Association of Acupuncture-Moxibustion. Name and location of acupoints commonly used in laboratory animals. Part 2: Rats (in Chinese) [J]. *Acupunct Res*, 2021, 46(4): 351-352.
- Othman MZ, Hassan Z, Che Has AT. Morris water maze: A versatile and pertinent tool for assessing spatial

- learning and memory [J]. *Exp Anim*, 2022, 71 (3): 264-280.
- 15 孙玮,陈英华,宋元毓,等.基于NLRP3/Caspase-1/GSDMD通路探讨电针“四神聪”“风池”改善血管性痴呆大鼠认知功能障碍的作用机制[J].海南医学院学报, 1-17.
Sun W, Chen YH, Song YY, et al. Study on the mechanism of electroacupuncture “Sishencong” and “Fengchi” to improve cognitive dysfunction in rats with vascular dementia based on NLRP3/Caspase-1/GSDMD pathway[J]. *J Hainan Med Univ*, 1-17.
 - 16 陈雨菲,曲淼,张婧,等.基于络病学说从血络气络论治血管性痴呆[J].世界中医药, 2024, 19(9): 1276-1278, 1285.
Chen YF, Qu M, Zhang J, et al. Treatment of vascular dementia from blood collaterals and Qi collaterals based on collateral disease theory [J]. *World Chin Med*, 2024, 19(9): 1276-1278, 1285.
 - 17 田澳凯,孙阳龙,崔浩洋,等.基于网络药理学和分子对接探究半夏-陈皮-天南星治疗血管性痴呆的机制[J].中医临床研究, 2024, 16(14): 22-29.
Tian AK, Sun YL, Cui HY, et al. A study on the mechanism of Banxia-Chenpi-Tiannanxing in the treatment of vascular dementia based on network pharmacology and molecular docking [J]. *Clin J Chin Med*, 2024, 16(14): 22-29.
 - 18 陈燕清,肖凯文,曹卓青,等.从“痰涎本皆血气”认识痴呆补肾祛痰之治法[J].辽宁中医杂志, 2024, 51(6): 50-52.
Chen YQ, Xiao KW, Cao ZQ, et al. Understanding the treatment of dementia by tonifying kidney and removing phlegm from “blood gas of phlegm salivary origin” [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2024, 51(6): 50-52.
 - 19 钱俊,袁爱红,杨骏,等.电针对糖尿病认知减退大鼠海马突触相关蛋白与突触结构的影响[J].安徽中医药大学学报, 1-12[2024-07-11].
Qian J, Yuan AH, Yang J, et al. Effect of electroacupuncture on synapse-related proteins and synapse structure in the hippocampus of rats with diabetic cognitive impairment [J]. *J Anhui Univ Chin Med*, 1-12[2024-07-11].
 - 20 杨学文.蒙药黑苏嘎-25对血管性痴呆模型大鼠行为学及NGF、NT-3的影响[D].内蒙古民族大学, 2023.
Yang XW. Effects of Mongolian medicine Heisuga-25 on behaviors and NGF、NT-3 of vascular dementia model rats[D]. Inner Mongolia Minzu University, 2023.
 - 21 Sheldrick A, Camara S, Ilieva M, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and neurotrophin 3 (NT3) levels in post-mortem brain tissue from patients with de-pression compared to healthy individuals-a proof of concept study[J]. *Eur Psychiatry*, 2017, 46: 65-71.
 - 22 丛岩,王艳飞,董文超,等.神经营养因子3促进大鼠脑缺血再灌注损伤后神经功能恢复[J].神经解剖学杂志, 2024, 40(1): 78-84.
Cong Y, Wang YF, Dong WC, et al. Neurotrophin-3 promotes the recovery of neurological function after cerebral ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *Chin J Neuroanat*, 2024, 40(1): 78-84.
 - 23 Hao P, Duan H, Hao F, et al. Neural repair by NT3-chitosan via enhancement of endogenous neurogenesis after adult focal aspiration brain injury [J]. *Biomaterials*, 2017, 140: 88-102.
 - 24 徐雄.NT-3通过TrkC/ERK/c-Jun通路维持雪旺细胞修复表型促进慢性失神经后的周围神经再生的研究[D].吉林大学, 2024.
XU X. Neurotrophin-3 promotes peripheral nerve regeneration by maintaining a repair state of Schwann cells after chronic denervation via the TrkC/ERK/c-Jun pathway[D]. Jilin University, 2024.
 - 25 杜薇,张晓敏,谢昕,等.NT-3基因修饰骨髓间充质干细胞移植对七氟醚诱导老龄小鼠认知功能障碍的保护作用[J].解剖科学进展, 2024, 30(2): 149-152.
Du W, Zhang XM, Xie X, et al. Protective effect of NT-3 gene modified bone marrow mesenchymal stem cell transplantation on sevoflurane induced cognitive dysfunction in aged mice[J]. *Prog Anat Sci*, 2024, 30(2): 149-152.
 - 26 孙颖,杨思雨,任继红,等.胞内分枝杆菌通过NLRP3和AIM2炎症小体诱导巨噬细胞分泌IL-1 β 和IL-18[J].经济动物学报, 1-5[2024-07-12].
Sun Y, Yang SY, Ren JH, et al. Mycobacterium intracellulare induce macrophage secretion of IL-1 β and IL-18 by NLRP3 and AIM2 inflammasomes[J]. *J Econ Anim*, 1-5[2024-07-12].
 - 27 马璐瑶,李彦杰,秦合伟.小胶质细胞极化介导的神经炎症在血管性痴呆中的作用机制[J].中国生物化学与分子生物学报, 1-11[2024-07-11].
Ma LY, Li YJ, Qin HW. Mechanisms of microglia polarization-mediated neuroinflammation in vascular dementia [J]. *Chin J Biochem Mol Biol*, 1-11[2024-07-11].
 - 28 任德琳,魏玉婷,苏明莉,等.针刺调节突触可塑性治疗阿尔茨海默病的机制研究进展[J].针刺研究, 1-9[2024-07-12].
Ren DL, Wei YT, Su ML, et al. Progress of researches on the mechanism of acupuncture treatment for Alzheimer’s disease by modulating synaptic plasticity[J]. *Acupunct Res*, 1-9[2024-07-12].

- 29 张鹏飞,姚晰晨,刘晨,等.天智颗粒对VD大鼠海马SYN、PSD95表达及突触可塑性的影响[J].中医学报,2023,38(8):1717-1724.
Zhang PF, Yao XC, Liu C, et al. Effects of Tianzhi Granule on SYN, PSD95 expression and synaptic plasticity in hippocampus of VD model rats [J]. Acta Chin Med, 2023, 38(8): 1717-1724.
- 30 张刚,穆敬平,廖恒,等.通督调神针刺法对脑梗死后血管性痴呆患者的认知、行为能力及抗氧自由基的影响[J].世界中医药,2019,14(11):3050-3053.
Zhang G, Mu JP, Liao H, et al. Effects on cognition, behavior and antioxidant free radicals in vascular dementia patients after cerebral infarction using Tongdu Tiaoshen acupuncture [J]. World Chin Med, 2019, 14(11): 3050-3053.
- 31 胡梦露,李飞,邱帅辉,等.针灸治疗血管性痴呆及对患者血液流变学与血清炎症因子的影响[J].中医药临床杂志,2024,36(1):133-138.
Hu ML, Li F, Qiu SH, et al. Effect of acupuncture and moxibustion and moxibustion on vascular dementia and hemorheology and serum inflammatory factors [J]. Clin J Tradit Chin Med, 2024, 36(1): 133-138.
- 32 陈英华,孙玮,王浩宇,等.基于蛋白质组学探讨电针治疗血管性痴呆的作用机制[J].中国针灸,2024,44(7):807-820.
Chen YH, Sun W, Wang HY, et al. Mechanism of electroacupuncture for vascular dementia based on proteomics [J]. Chin Acupunct Moxibust, 2024, 44(7): 807-820.
- 33 王磊,师会.针刺百会、四神聪联合化痰活血方治疗脑梗死后血管性认知障碍的研究分析[J].辽宁中医杂志,2020,47(12):161-164.
Wang L, Shi H. Study on clinical effect of acupuncture at Baihui (DU20) and Sishencong (EX-HN1) combined with Huatan Huoxue prescription in treatment of vascular cognitive impairment after cerebral infarction [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2020, 47(12): 161-164.
- 34 樊宇婷,关莹,李冬岩.针刺结合奥拉西坦治疗脑梗死后轻度认知障碍疗效研究[J].陕西中医,2023,44(5):644-647.
Fan YT, Guan Y, Li DY. Effect of acupuncture combined with oxiracetam on mild cognitive impairment after cerebral infarction [J]. Shanxi J Tradit Chin Med, 2023, 44(5): 644-647.
- 35 陈英华,王浩宇,孙玮,等.针刺四神聪、风池穴对血管性痴呆模型大鼠病理形态学及PTEN、Akt表达的影响[J].针灸临床杂志,2021,37(4):60-65.
Chen YH, Wang HY, Sun W, et al. Effect of needling EX-HN1 and GB20 on pathomorphology and expressions of PTEN and Akt in VD model rats [J]. J Clin Acupunct Moxibust, 2021, 37(4): 60-65.
- 36 韩清,徐鸣曙,张英杰,等.电针风池穴对脑缺血再灌注大鼠突触素、生长相关蛋白-43的影响[J].上海针灸杂志,2019,38(6):674-680.
Han Q, Xu MS, Zhang YJ, et al. Effect of electro-acupuncture at Fengchi on synaptophysin and growth-related protein-43 in rats with cerebral ischemia-reperfusion [J]. Shanghai J Acupunct Moxib, 2019, 38(6): 674-680.
- 37 张永晨,伍燕,魏霞.补肾填精、祛瘀化痰法治疗血管性痴呆的理论探讨[J].中医临床研究,2017,9(17):25-26.
Zhang YC, Wu Y, Wei X. Treating vascular dementia by the Bushen Tianjing Quyu Huatan therapy [J]. Clin J Chin Med, 2017, 9(17): 25-26.
- 38 陈英华,王浩宇.针刺对VD模型大鼠脑组织细胞凋亡相关蛋白Caspase-3、NFK- β p65及PTEN mRNA表达水平的影响[J].针灸临床杂志,2019,35(3):51-55,89.
Chen YH, Wang HY. Effects of acupuncture on Caspase-3, NFK- β p65, and PTEN mRNA in brain tissue of VD model rats [J]. J Clin Acupunct Moxibust, 2019, 35(3): 51-55, 89.

[本文编辑] 邹洲 宋睿璞 朱金月