

神经炎症与阿尔茨海默病的关系及针灸调控机制研究进展*

雷 露¹, 吕沛然¹, 赵 耀¹, 梁 越¹, 乔海法¹, 刘 奇¹, 张 宁^{1**}

(陕西中医药大学针灸推拿学院 咸阳 712046)

摘 要:阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是常见的神经退行性疾病。神经炎症是AD的重要病理机制之一。AD神经炎症的产生与脑内A β 沉积、Tau异常磷酸化、神经胶质细胞活化及炎症小体的激活等密切相关。针灸对AD神经炎症具有较好的改善作用,可通过调节小胶质细胞、星形胶质细胞极化、减少炎症介质的释放等途径缓解神经炎症,进而延缓AD病理进程。本文就AD的神经炎症机制及针灸调控AD神经炎症的研究进展予以综述,以期对针灸防治AD的临床及基础研究提供理论基础及思路。

关键词:针灸 阿尔茨海默病 神经炎症 研究进展

doi: 10.11842/wst.20230306001 中图分类号: R246.1 文献标识码: A

AD是一种具有复杂病理学特征的神经退行性疾病,以进行性记忆丧失、认知功能及情绪障碍等特征为临床表现^[1],又称老年性痴呆。多项研究表明,AD的神经病理特征以弥漫性和神经性细胞外淀粉样斑块(通常被营养不良的神经突起包裹)和细胞内的神经纤维缠结为主,同时伴随神经元和突触丢失、反应性小胶质细胞增生、神经营养不良等变化^[2]。AD的病理机制较为复杂,主要与神经炎症、氧化应激、乙酰胆碱消耗、能量代谢障碍、免疫调控紊乱等因素有关^[3-6]。其中免疫系统激活后出现的炎症反应和神经毒性是诱导AD发生的关键途径^[7]。相关研究报道,到2050年全球AD的患病率将上升2倍,而其中三分之二都为低收入国家^[8]。在65岁以上的老年人中,AD的死亡率排第五^[9]。目前,我国患有痴呆的患者有近1507万人,其中AD患者约983万人^[10]。现代医学对AD的治疗多为各种受体抑制剂^[11],并无特效药,虽可改善症状,但不能阻止疾病的病理进程,具有一定的局限性。

针灸已被发现具有调节AD相关蛋白表达、缓解

神经炎症、抑制氧化应激、调节脑区能量代谢等作用^[12],在临床上被广泛应用且疗效明显^[13-15],不仅能作为早期AD的主要治疗手段,还可以辅助其余治疗手段,发挥其独特优势。近年来,多项研究聚焦于针灸对AD神经炎症的改善,因此本文就AD神经炎症发病机制及针灸改善AD神经炎症的研究进展进行综述如下,以期对临床针灸治疗AD提供参考。

1 神经炎症是导致AD发生的重要机制

机体受到损伤时通过激活免疫系统来进行抵抗,而炎症反应就是免疫系统激活的标志之一^[16]。神经炎症通常是指中枢神经系统(Central nervous system, CNS)损伤后的炎症反应,可由各种病理损伤引起,包括感染、创伤、缺血和毒素^[17]。研究报道,早期AD患者脑内存在多个炎症因子表达增高,提示神经炎症参与AD病理进程^[18]。神经炎症可以加剧A β ^[19]和Tau蛋白^[20]的病理性沉积,破坏微环境内稳态,导致细胞损伤和死亡,是AD发病的重要驱动力。CNS中的小胶质

收稿日期:2023-03-06

修回日期:2023-09-06

* 国家自然科学基金青年科学基金项目(82205284);蓝斑核-背侧海马CA1多巴胺能投射环路介导AD的机制及艾灸干预的研究,负责人:张宁;陕西省科技厅科技计划项目一般项目-青年项目(No.2022JQ-890):基于CD38/cADPR通路的艾灸促AD小鼠海马神经元突触可塑性效应及机制研究,负责人:张宁。

** 通讯作者:张宁,博士,讲师,主要研究方向:针灸调节神经-内分泌-免疫的机制研究。

细胞(Microglia, MG)和星形胶质细胞(Astrocyte, AS)等神经胶质细胞在神经炎症状态下,也会促使炎症细胞因子释放并产生免疫炎症反应,从而进行自我修复,但持续性炎症刺激也会产生神经毒性推动AD的发生和加剧。同时炎症小体与参与神经炎症的不同细胞因子、趋化因子的出现共同加剧了AD的进展。神经炎症所导致的促炎因子水平异常增加会破坏血脑屏障的稳定性,诱发AD的发生^[21]。AD脑内神经炎症的进一步加重,可导致突触和神经元损伤,进而出现恶性循环,因此抑制神经炎症是防治AD的重要方向^[22](见图1)。

2 AD神经炎症病理机制的研究进展

2.1 A β 、Tau蛋白与AD神经炎症

2.1.1 A β 蛋白与AD神经炎症

淀粉样蛋白级联假说认为A β 沉积是AD的触发器,继而出现神经元细胞异常死亡,认知障碍等严重后果。不同类型的A β 聚集物都可以诱导神经胶质细胞激活和促炎细胞因子、抗炎细胞因子、趋化因子产生,这些都可能引起神经功能出现障碍^[23]。A β 可以引起 β -分泌酶的释放,诱导 β 淀粉样前体蛋白(APP)的产生,而APP含量增加导致A β 的沉积进一步增多,使神经炎症与A β 之间呈现相互激活的恶性循环关系^[24]。目前有研究认为淀粉样蛋白的积累可能只代表病理过程开始的关键,其他如神经炎症等下游事件才可能是神经退行性变的主要驱动因素^[5]。

2.1.2 Tau蛋白与AD神经炎症

Tau蛋白在微管组装、神经元轴突稳定和调节微管运输中起着重要作用。在AD小鼠大脑中,均观察到激活的MG和反应性AS与Tau寡聚物的共定位^[25]。Tau的错误折叠足以诱导AS的形态学改变,影响了其正常的生理作用,引起神经炎症炎症转变,上调促炎因子的分泌,引起AD发病^[26]。激活后的MG会加重Tau蛋白的病理改变,调节促炎介质分泌直接影响hTau小鼠的Tau磷酸化^[27]。Tau蛋白异常也会激活炎症小体促进炎症因子IL-1 β 的分泌^[28]。这些均表明神经炎症反应和Tau蛋白病理之间也存在一定的恶性循环。

2.2 AD神经炎症与神经胶质细胞

当CNS损伤后,免疫细胞聚集于损伤部位,同时神经胶质细胞被激活,这表明神经炎症开始出现。神

经胶质细胞约占人类脑细胞总数的40%^[29],包括AS、MG以及少突胶质细胞等,而从基因层面发现超过40个基因位点与晚发性AD发病风险有关,这些基因均在AS、MG中表达上调。因此,神经胶质细胞在AD疾病进展中具有重要地位^[30]。A β 可激活AS中的NF- κ B通路,导致补体C3释放增加,补体C3作用于神经元和MG上的C3a受体,导致神经元功能障碍和MG激活^[17]。而被激活的MG已被证明通过释放IL-1 α 、C1q和TNF诱导A1神经毒性AS出现^[17]。这些提示MG和AS之间相互影响并参与AD神经炎症的发生发展。

2.2.1 AD神经炎症与小胶质细胞

在固有免疫细胞中,小胶质细胞是神经炎症的主要参与者。小胶质细胞是位于CNS的髓系固有免疫细胞,在免疫监视、发育性突触修剪、神经元凋亡等方面发挥重要作用^[31]。分支小胶质细胞通过持续监测CNS的微环境及其过程,感知损伤信号,介导小胶质细胞对损伤部位的聚集和免疫反应^[32]。在存在内源性或外源性病理损伤的情况下,各类小胶质细胞表面受体可以识别病原体、细胞碎片或异常蛋白并诱导小胶质细胞激活^[18]。被激活的小胶质细胞通过胞饮、胞吞作用或受体介导的内吞作用将致病物质内化,激活溶酶体系统降解病理产物,吞噬降解作用也激活了相关基因模块的表达,如神经炎症反应的主要成分趋化因子受体和干扰素的表达等^[33-34]。

虽然MG可以促进A β 沉积物的清除,但其还可导致神经炎症,促进AD疾病进展。MG过度活化会分泌IL-1 β 等促炎细胞因子,包括已知会加重Tau蛋白病理进程的TNF- β ^[35],同时会释放IL-1 α 、TNF- α 等炎症因子,促使A1型星形胶质细胞神经毒性亚群形成且分泌有害因子损伤CNS神经元^[36]。此外,当MG被完全激活,会吸引外周血的单核细胞,而这些单核细胞可以通过血脑屏障迁移到CNS。单核细胞一方面协助MG清除A β 斑块,一方面触发NLRP3炎症小体活化,导致Caspase-1激活和IL-1 β 和IL-18等下游炎症因子产生^[37]。ApoE蛋白是一种载脂蛋白,已有研究证明其与AD神经免疫之间具有密切联系^[38],ApoE可诱导MG异常增加,使神经炎症因子表达上调,最终导致神经退行性变的恶化^[5]。TREM2是一种在髓细胞和MG中表达的受体,在神经退行性疾病发病机制中有着重要作用,可以促进MG的增殖、吞噬和炎症细胞因子分泌^[39]。可见,MG对于AD的进程来说可能是一把

双刃剑,一方面限制AD病理的扩散,另一方面却促进AD病理性加重。MG根据其极化后产生因子的不同,分为M1型(促炎)与M2(抗炎)型^[40],而调节两者占比或可以达到缓解AD的目的。

2.2.2 AD神经炎症与星形胶质细胞

星形胶质细胞是构成整个中枢神经系统支架的神经胶质细胞,可以以原浆形式或纤维形式存在^[41]。AS通过为神经元提供能量,参与突触功能,调节血管单元参与血脑屏障等来维持大脑的稳态^[42]。当血脑屏障受损,AS内稳态会出现失调,通过受损的血脑屏障分泌大量促炎因子,促进病原体 and 毒素的清除,但也会导致神经功能障碍与炎症的发生^[17]。有研究发现在人脑淀粉样斑块附近的AS中含有淀粉样蛋白的颗粒,表明AS在疾病过程中试图清除淀粉样蛋白沉积^[43]。AS在不同刺激下会表现出不同的功能表型,缺血刺激会出现A2型AS,具有保护作用并上调神经营养基因的表达;而MG分泌的促炎因子会促使AS表现为A1型AS,具有神经毒性,导致神经元死亡^[38]。MG在诱导A1型AS中起着关键作用,其分泌的IL-1 α 、TNF和C1q共同介导A1星形胶质细胞的激活。MG并不足以直接杀死神经元^[44],但其诱导的A1型AS可以分泌一种可溶性神经毒素,同时释放不同补体成分促进突触功能障碍,迅速杀死CNS神经元和成熟的少突胶质细胞,导致神经退行性变^[44]。A1型AS可以上调许多经典的补体级联基因^[45],其中补体C3是A1型AS中最具特征和高度上调的基因之一,而NF- κ B及其靶点C3在死亡AD大脑中表达均上调^[46],这表明AS可以通过补体蛋白的分泌来参与AD的发病。综上,尽管AS并非传统意义上的炎性细胞,但可以通过表型变化与分泌炎性细胞因子发挥促-抗炎作用,同时放出神经毒素损伤神经元,所以如何调控AS的功能使其有助于减缓AD进程是需要深入研究的问题。

2.3 AD神经炎症与炎症小体

炎症小体是一种多蛋白复合体,参与固有免疫系统,可介导炎症反应和细胞焦亡,并且诱导脑区内与脑区之间的A β 病理扩散,导致神经退行性变^[47-48]。目前,已经发现了多种炎症小体,如核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白1(NOD-like receptor pyrin domain containing 1, NLRP1)、NLRP3、NLRP6、NLRP7以及AIM2等^[49]。其中NLRP3是炎症反应最典型的炎性小体,是由胞质传感器分子NLRP3、衔接蛋白ASC和

Caspase-1前体组成,可以诱导Caspase-1激活而加速促炎细胞因子如IL-1 β 和IL-18的成熟^[50]。这两种促炎细胞因子参与神经免疫调节、神经炎症,可触发信号级联反应,最终导致炎症性神经元死亡^[51]。NLRP3炎症小体是先天免疫的重要传感器,其所导致的神经炎症可促进AD小鼠MG形态的改变,并减少MG对A β 的吞噬清除作用,加重AD进程^[52]。解偶联蛋白2减少时会促进AS中的内质网应激,并通过激活NLRP3加剧神经炎症^[53]。内质网应激与AD疾病之间具有一定联系,可引发神经炎症反应^[54]。内质网应激会诱导如IL-1 β 和与NF- κ B相关的TNF- α 、IL-6和IL-8等促炎因子水平上升^[55]。内质网应激诱导的线粒体功能障碍也会导致NLRP3炎症小体的激活。有研究认为,线粒体功能障碍或直接与先天免疫系统的激活和促神经炎症相关^[56]。线粒体自噬是限制炎症因子分泌、直接调节线粒体抗原呈递和控制免疫调节的关键步骤^[57]。线粒体产生的活性氧也已被证明可以激活NLRP3^[58]。NLRP3炎性小体通过不同途径、不同角度被触发,尽管目前的研究已经十分广泛,但具体机制依旧无法准确阐述。因此,对NLRP3炎症小体进行更深层次的探究具有重要意义,以期为治疗AD提供更有效的治疗靶点。

3 针灸调节AD神经炎症机制的研究进展

针灸在防治AD方面颇有成效,中医学将AD纳入“痴呆”“健忘”等范畴,肾精亏虚,髓海失养,阳气虚衰出现健忘,最终发展为痴呆。肾可贮藏精气,化生脑髓;督脉为阳脉之海,主升发阳气,可充养脑髓,因此该病以益肾调督、醒神开窍为治则。临床研究证实针灸在增强患者学习记忆能力,改善认知方面大有裨益^[13-15],因而对其起效机制的研究值得进一步深入,当前研究普遍认为调控神经胶质细胞、炎性介质、NLRP3炎症小体在AD神经炎症的治疗中起着重要作用(图1)。

3.1 针灸调节神经胶质细胞功能

3.1.1 针灸调节小胶质细胞功能

有研究表明,电针可以调控AD大鼠神经胶质细胞的活化,抑制海马体DG和CA1中神经胶质细胞活化,通过IL-4/Stat6通路改善AD大鼠海马体内M2小胶质细胞极化、减轻神经炎症反应,提高AD大鼠的识别能力和记忆能力^[59]。此外,通过逆灸调控AD大鼠,

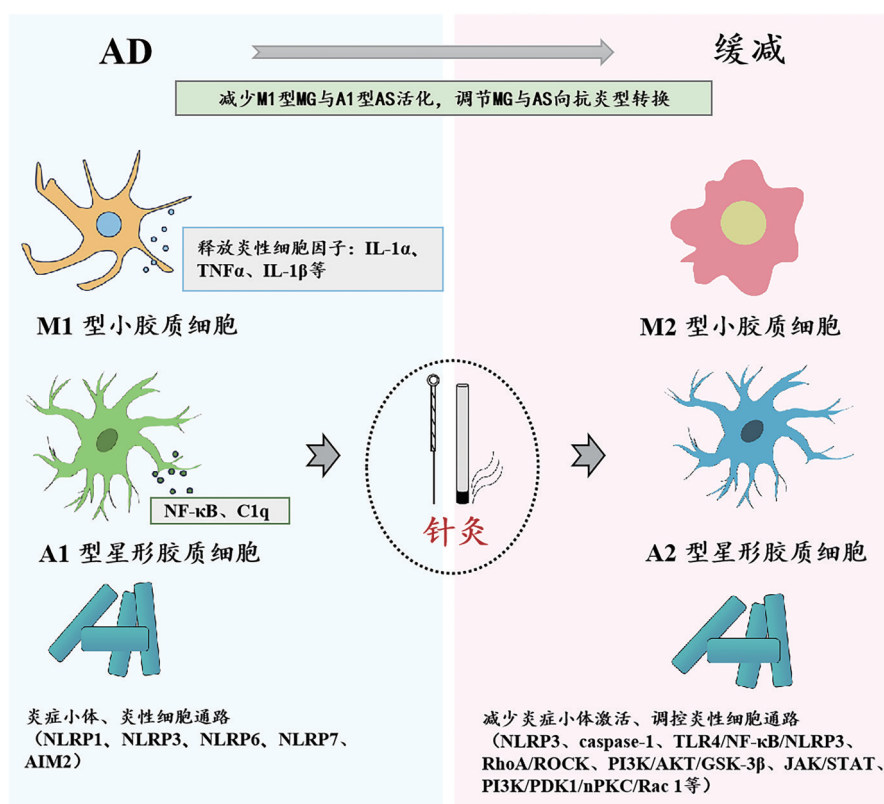


图1 针灸调控AD神经炎症作用途径

会发现大鼠CA1区炎症因子含量降低,M1型MG表达得到抑制,并向M2型转变,延缓炎症反应发展^[60]。艾灸“百会”“涌泉”穴可以调节IL-33/ST2通路使MG向M2极化,减少病理蛋白沉积,改善AD小鼠空间学习记忆能力^[61]。这些均表明针灸可通过调节MG极化缓解AD认知和记忆功能障碍。研究发现电针可上调MG中TREM2的表达,促进MG的活化,抑制促炎因子的生成,保护AD小鼠神经元,提高学习能力,减少神经炎症反应^[62],这提示MG的活化有助于AD症状的缓解。与之不同的是,另有研究发现电针可通过降低AD小鼠大脑中的MG活化,减少神经炎症,改善记忆功能^[63],提示针灸治疗后MG的活化与否或与MG的状态相关,体现了治疗双向调节作用。

3.1.2 针灸调节星形胶质细胞功能

GFAP是一种细胞骨架蛋白,当AS被激活时,GFAP表达显著上升,而GFAP只在AS的胞体中存在,因此被作为识别AS的标志蛋白^[64]。针灸可以调节GFAP表达,改善AS功能,减轻AD神经炎症表现。有研究对AD大鼠进行热敏灸调控,可抑制NF-κB信号,减少GFAP表达水平,抑制AS活化,下调IL-6、TNF-α

表达,发挥抗炎作用^[65]。经重复电针治疗的AD小鼠,其GFAP、NDRG2表达下调,AS的活化减少,小鼠参考记忆认知障碍得到改善,降低AD风险^[66]。王文杰^[67]发现电针“百会”“肾俞”穴可以改善AD大鼠疾病,使GFAP水平上调,AS活化,释放IL-10抗炎因子,同时下调海马区IFN-γ炎症因子水平,减轻炎症反应,发挥治疗作用。针灸既可以抑制AS活化,亦可促进活化,看似矛盾,但其实与调控的表型相关,抑制A1型AS,会增加炎症介质释放;促进A2型AS活化,可以大豆抑制炎症介质释放的目的。

3.2 针灸调节炎症介质的表达

3.2.1 针灸调节炎症细胞因子的表达水平

针灸在调节炎症细胞因子水平方面具有显著优势,可以显著降低炎症细胞因子表达,促进抗炎因子的释放,对AD神经炎症的减少具有重要意义。有研究发现电针刺激“百会”“肾俞”等穴可以降低促炎因子TNF-α、IL-6和IL-17的表达水平,达到抗炎效果,改善小鼠认知功能^[68]。电针还能降低AD大鼠IL-1β等促炎因子水平,上调抗炎因子水平,增强小鼠大脑额叶的糖代谢,缓解小鼠认知障碍^[69]。音乐电针是指

调节电针频率与音乐一致,进行持续刺激,降低耐受性。邵千枫等^[70]以“通督启神”理论为指导对AD小鼠进行音乐电针的治疗,发现治疗后小鼠额叶皮层TNF- α 表达降低,炎症反应减少,发挥出独特的疗效。嗅三针是治疗神经退行性疾病的一种特色疗法,研究者采用嗅三针干预AD小鼠,发现嗅三针可以使IL-6、TNF- α 等炎性因子水平降低,缓解炎症反应,同时对切断嗅神经的AD小鼠进行干预发现炎性因子无改变,提示“嗅三针”是通过嗅觉神经发挥抗炎效果的^[71]。另有研究发现艾灸“关元”“命门”“百会”等穴可以降低大鼠海马体内IL-1 β 水平,上调IL-2水平,减少炎症反应,修复损伤神经元,提高大鼠学习记忆能力^[72]。

3.2.2 针灸调控炎性细胞通路

炎症相关细胞通路的激活可以改变AD的疾病进程,而针灸可以从调节炎性细胞通路角度缓解神经炎症,增强记忆认知功能。有研究发现电针可以通过减少TLR4/NF- κ B/NLRP3通路的激活,促进血脑屏障功能的修复,减少神经炎症反应,达到改善AD认知障碍的作用^[73]。三焦针法可通过调节RhoA/ROCK信号通路的表达,修复突触功能障碍,增强AD小鼠的学习记忆能力^[74]。Li等^[75]发现针刺通过下调PI3K/PDK1/nPKC/Rac1信号通路表达,显著改善了AD小鼠的认知功能,减轻神经炎症反应和神经元细胞核损伤,减缓衰老,抑制神经毒素的释放,降低神经退行性变的可能。研究显示嗅三针可以通过调节PI3K/AKT/GSK-3 β 通路改善AD大鼠突触可塑性,同时降低炎性细胞因子表达,改善大鼠学习记忆功能障碍^[76]。针刺结合艾灸可以降低JAK/STAT通路相关蛋白水平,减少IL-1和IL-6炎性因子释放,缓解AD小鼠神经炎症反应,发挥疗效^[77]。

3.3 针灸调节NLRP3炎症小体

针灸可以调控NLRP3炎症小体,抑制神经炎症从而发挥抗AD作用。艾灸AD小鼠关元穴可以抑制NLRP3炎症小体,从而调控MG细胞极化,减少炎症因子释放,这表明艾灸在治疗AD中发挥着作用^[78]。电针

百会和大椎穴可降低AD小鼠海马中的NLRP3、Caspase-1和IL-1 β 水平,减轻神经炎症反应,进而减少A β 沉积和NFTs,改善AD相关的认知障碍^[79]。研究证实电针百会、太溪、足三里穴可以通过减少NLRP3炎症小体的表达,降低炎性因子的释放,改善神经炎症反应,恢复小鼠学习记忆功能的正常发挥^[80]。单纯针刺可以通过降低NLRP3、ASC蛋白表达,降低PS cDKO小鼠海马体中的神经炎症反应,下调IL-1 β 、TNF- α 炎性因子水平,减少Tau过度磷酸化,保护小鼠神经元,改善其认知功能障碍^[81]。

4 小结与展望

神经炎症作为AD的关键病理机制,是神经科学领域的研究热点。结合本文综述可知,AD神经炎症发生机制复杂,受多因素、多通路的影响。针灸可明显缓解AD神经炎症,其主要通过调节神经胶质细胞极化及炎症介质的表达等途径实现。并且,通过缓解神经炎症可以进一步减轻AD脑内神经病理改变,如A β 沉积、Tau磷酸化。但相关机制研究主要以AD模型动物为载体进行的,客观的临床证据较为缺乏。目前AD神经炎症模型多用脂多糖诱导,然而其难以形成NFTs^[82],与临床AD的病理表现有所偏差,因此为了提升针灸治疗的有效性,应该研究建立多种更理想的AD神经炎症模型,使研究更接近临床。此外,AD发病具有潜伏期,临床及动物研究均表明神经炎症反应在AD早期就已存在于大脑中^[83]。因此,若能在“治未病”理念指导下结合前瞻性临床研究,在发病前或轻度认知障碍期对疾病进行预防治疗,也许可进一步提高患者的生活质量,延缓疾病的病理进程。最后,大多文献设计多样性及严谨度还有待提高且缺乏相关权威的中医标准,结局指标主观化,证据质量、方法学质量不高的问题依旧存在。因此在未来研究中,应多选择客观指标验证疗效、规范中医标准、提高研究质量,为临床针灸治疗AD提供高质量的科学证据。

参考文献

- Knopman D S, Amieva H, Petersen R C, et al. Alzheimer disease. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7:33.
- Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, 2011, 7(3):137-152.
- Bishop N A, Lu T, Yankner B A. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature*, 2010, 464(7288):529-535.
- Pereira C F, Santos A E, Moreira P I, et al. Is alzheimer's disease an inflammasomopathy? *Ageing Res Rev*, 2019, 56:100966.

- 5 Long J M, Holtzman D M. Alzheimer disease: An update on pathobiology and treatment strategies. *Cell*, 2019, 179(2):312–339.
- 6 Tam K, Ju Y J. Pathological mechanisms and therapeutic strategies for Alzheimer's disease. *Neural Regen Res*, 2022, 17(3):543.
- 7 Sawikr Y, Yarla N S, Peluso I, *et al.* Neuroinflammation in alzheimer's disease: The preventive and therapeutic potential of polyphenolic nutraceuticals. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2017, 108:33–57.
- 8 Patterson C. World Alzheimer report 2018. 请补充网页网址
- 9 Bulgart H R, Neczypor E W, Wold L E, *et al.* Microbial involvement in Alzheimer disease development and progression. *Mol Neurodegener*, 2020, 15(1):1–12.
- 10 Jia L, Du Y, Chu L, *et al.* Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: A cross-sectional study. *Lancet Public Health*, 2020, 5(12):e661–e671.
- 11 Piton M, Hirtz C, Desmetz C, *et al.* Alzheimer's disease: Advances in drug development. *J Alzheimers Dis*, 2018, 65(1):3–13.
- 12 魏玉婷, 朱田田, 贾静, 等. 针灸干预阿尔茨海默病作用机制的研究进展. 针刺研究, 2022, 47(4):362–368.
- 13 夏昆鹏, 逢静, 李书霖, 等. 督脉电针对阿尔茨海默病患者学习记忆能力及血清 APP、A β 1–42 的影响. 中国针灸, 2020, 40(4):375–378.
- 14 刘珂, 缪林清, 蒋鹭莲, 等. 针刺对比西药改善阿尔茨海默病患者认知功能障碍和精神行为症状的临床研究现状与分析. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(6):2105–2115.
- 15 王昊, 惠鑫, 赵百孝. 针灸治疗阿尔茨海默病临床研究进展. 中华中医药杂志, 2020, 35(4):1945–1948.
- 16 张巍. 阿尔茨海默病与神经免疫炎症. 中国医刊, 2021, 56(1):5–8.
- 17 Leng F D, Edison P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: Where do we go from here? *Nat Rev Neurol*, 2021, 17(3):157–172.
- 18 Heneka M T, Carson M J, El Khoury J, *et al.* Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, 2015, 14(4):388–405.
- 19 Bradshaw E M, Chibnik L B, Keenan B T, *et al.* CD33 Alzheimer's disease locus: Altered monocyte function and amyloid biology. *Nat Neurosci*, 2013, 16(7):848–850.
- 20 Joseph W T, Andis K. Novel multi-target directed ligand-based strategies for reducing neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Life Sci*, 2018, 207:314–322.
- 21 Spampinato S F, Merlo S, Sano Y, *et al.* Astrocytes contribute to A β -induced blood-brain barrier damage through activation of endothelial MMP9. *J Neurochem*, 2017, 142(3):464–477.
- 22 Cai Z Y, Delwar Hussain M, Yan L J. Microglia, neuroinflammation, and beta-amyloid protein in Alzheimer's disease. *Int J Neurosci*, 2014, 124(5):307–321.
- 23 Akiyama H, Barger S, Barnum S, *et al.* Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2000, 21(3):383–421.
- 24 Ozben T, Ozben S. Neuro-inflammation and anti-inflammatory treatment options for Alzheimer's disease. *Clin Biochem*, 2019, 72: 87–89.
- 25 Nilson A N, English K C, Gerson J E, *et al.* Tau oligomers associate with inflammation in the brain and retina of tauopathy mice and in neurodegenerative diseases. *J Alzheimers Dis*, 2017, 55(3):1083–1099.
- 26 Laurent C, Dorothée G, Hunot S, *et al.* Hippocampal T cell infiltration promotes neuroinflammation and cognitive decline in a mouse model of tauopathy. *Brain*, 2017, 140(1):184–200.
- 27 Noble W, Garwood C, Stephenson J, *et al.* Minocycline reduces the development of abnormal tau species in models of Alzheimer's disease. *FASEB J*, 2009, 23(3):739–750.
- 28 Heneka M T, Kummer M P, Stutz A, *et al.* NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice. *Nature*, 2013, 493(7434):674–678.
- 29 von Bartheld C S, Bahney J, Herculano-Houzel S. The search for true numbers of neurons and glial cells in the human brain: A review of 150 years of cell counting. *J Comp Neurol*, 2016, 524(18):3865–3895.
- 30 Verheijen J, Slegers K. Understanding alzheimer disease at the interface between genetics and transcriptomics. *Trends Genet*, 2018, 34(6):434–447.
- 31 Salter M W, Stevens B. Microglia emerge as central players in brain disease. *Nat Med*, 2017, 23(9):1018–1027.
- 32 Nimmerjahn A, Kirchhoff F, Helmchen F. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma *in vivo*. *Science*, 2005, 308(5726):1314–1318.
- 33 Bajetto A, Bonavia R, Barbero S, *et al.* Characterization of chemokines and their receptors in the central nervous system: Physiopathological implications. *J Neurochem*, 2002, 82(6):1311–1329.
- 34 Solé-Domènech S, Cruz D L, Capetillo-Zarate E, *et al.* The endocytic pathway in microglia during health, aging and Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev*, 2016, 32:89–103.
- 35 Gorlovo P, Larionov S, Pham T T H, *et al.* Accumulation of tau induced in neurites by microglial proinflammatory mediators. *FASEB J*, 2009, 23(8):2502–2513.
- 36 Liddelow S A, Barres B A. Reactive astrocytes: Production, function, and therapeutic potential. *Immunity*, 2017, 46(6):957–967.
- 37 Saresella M, La Rosa F, Piancone F, *et al.* The NLRP3 and NLRP1 inflammasomes are activated in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*, 2016, 11:23.
- 38 Arranz A M, De Strooper B. The role of astroglia in Alzheimer's disease: Pathophysiology and clinical implications. *Lancet Neurol*, 2019, 18(4):406–414.
- 39 Jay T R, von Saucken V E, Landreth G E. TREM2 in neurodegenerative diseases. *Mol Neurodegener*, 2017, 12(1):56.
- 40 Boyd R J, Avramopoulos D, Jantzie L L, *et al.* Neuroinflammation represents a common theme amongst genetic and environmental risk factors for Alzheimer and Parkinson diseases. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1):223.
- 41 Sofroniew M V, Vinters H V. Astrocytes: Biology and pathology. *Acta Neuropathol*, 2010, 119(1):7–35.
- 42 Liddelow S, Barres B. SnapShot: Astrocytes in health and disease. *Cell*,

- 2015, 162(5):1170–1170.e1.
- 43 Thal D R, Schultz C, Dehghani F, *et al.* Amyloid β -protein (A β)-containing astrocytes are located preferentially near N-terminal-truncated A β deposits in the human entorhinal cortex. *Acta Neuropathol*, 2000, 100(6):608–617.
 - 44 Liddel S A, Guttenplan K A, Clarke L E, *et al.* Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature*, 2017, 541(7638): 481–487.
 - 45 Zamanian J L, Xu L J, Foo L C, *et al.* Genomic analysis of reactive astrogliosis. *J Neurosci*, 2012, 32(18):6391–6410.
 - 46 Lian H, Yang L, Cole A, *et al.* NF κ B-activated astroglial release of complement C3 compromises neuronal morphology and function associated with Alzheimer's disease. *Neuron*, 2015, 85(1):101–115.
 - 47 Venegas C, Kumar S, Franklin B S, *et al.* Microglia-derived ASC specks cross-seed amyloid- β in Alzheimer's disease. *Nature*, 2017, 552(7685):355–361.
 - 48 Zhang Y D, Zhao Y, Zhang J, *et al.* Mechanisms of NLRP3 inflammasome activation: Its role in the treatment of alzheimer's disease. *Neurochem Res*, 2020, 45(11):2560–2572.
 - 49 Lamkanfi M, Dixit V M. Mechanisms and functions of inflammasomes. *Cell*, 2014, 157(5):1013–1022.
 - 50 Song L M, Pei L, Yao S L, *et al.* NLRP3 inflammasome in neurological diseases, from functions to therapies. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11:63.
 - 51 He Y, Hara H, Núñez G. Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41(12): 1012–1021.
 - 52 Tejera D, Mercan D, Sanchez-Caro J M, *et al.* Systemic inflammation impairs microglial A β clearance through NLRP3 inflammasome. *EMBO J*, 2019, 38(17):e101064.
 - 53 Lu M, Sun X L, Qiao C, *et al.* Uncoupling protein 2 deficiency aggravates astrocytic endoplasmic reticulum stress and nod-like receptor protein 3 inflammasome activation. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(2):421–430.
 - 54 Garg A D, Kaczmarek A, Krysko O, *et al.* ER stress-Trends Mol Med. *Trends in Molecular Medicine*, 2012, 18(10):589–598.
 - 55 Zhang K Z, Kaufman R J. From endoplasmic-reticulum stress to the inflammatory response. *Nature*, 2008, 454(7203):455–462.
 - 56 Cardoso S M, Empadinhas N. The microbiome-mitochondria dance in prodromal parkinson's disease. *Front Physiol*, 2018, 9:471.
 - 57 Xu Y, Shen J, Ran Z H. Emerging views of mitophagy in immunity and autoimmune diseases. *Autophagy*, 2020, 16(1):3–17.
 - 58 Hoyt L R, Randall M J, Ather J L, *et al.* Mitochondrial ROS induced by chronic ethanol exposure promote hyper-activation of the NLRP3 inflammasome. *Redox Biol*, 2017, 12:883–896.
 - 59 Xie L S, Liu Y, Zhang N, *et al.* Electroacupuncture improves M2 microglia polarization and Glia anti-inflammation of Hippocampus in alzheimer's disease. *Front Neurosci*, 2021, 15:689629.
 - 60 宋宗胜, 李真, 王玉, 等. 基于 Toll 样受体 4/核因子- κ B 信号通路探讨逆灸调控阿尔茨海默病大鼠小胶质细胞极化的机制. 针刺研究, 2023, 48(6):525–532.
 - 61 李虹莹, 沈缘, 谢璐霜, 等. 艾灸通过 IL-33/ST2 通路促进阿尔茨海默病海马小胶质细胞向 M2 方向极化. 针刺研究, 1–10 [2024-01-19] <https://doi.org/10.13702/j.1000-0607.20220877>.
 - 62 Li Y J, Jiang J, Tang Q S, *et al.* Microglia TREM2: A potential role in the mechanism of action of electroacupuncture in an Alzheimer's disease animal model. *Neural Plast*, 2020, 2020:1–8.
 - 63 Zheng X Y, Lin W J, Jiang Y M, *et al.* Electroacupuncture ameliorates beta-amyloid pathology and cognitive impairment in Alzheimer disease via a novel mechanism involving activation of TFEB (transcription factor EB). *Autophagy*, 2021, 17(11):3833–3847.
 - 64 Kamphuis W, Middeldorp J, Kooijman L, *et al.* Glial fibrillary acidic protein isoform expression in plaque related astrogliosis in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(3):492–510.
 - 65 阿日棍. 热敏灸改善 AD 模型大鼠认知功能的抗炎机制研究. 南昌: 江西中医药大学博士学位论文, 2021.
 - 66 Wang F, Zhong H X, Li X Y, *et al.* Electroacupuncture attenuates reference memory impairment associated with astrocytic NDRG2 suppression in APP/PS1 transgenic mice. *Mol Neurobiol*, 2014, 50(2): 305–313.
 - 67 王文杰. “益肾调督”法电针对阿尔茨海默病模型大鼠海马炎症细胞因子的影响. 武汉: 湖北中医药大学硕士学位论文, 2016.
 - 68 Wang X, Li Z L, Li C R, *et al.* Electroacupuncture with Bushen Jiannao improves cognitive deficits in senescence-accelerated mouse prone 8 mice by inhibiting neuroinflammation. *J Tradit Chin Med*, 2020, 40(5): 812–819.
 - 69 Xu A P, Tang Y S, Zeng Q T, *et al.* Electroacupuncture enhances cognition by promoting brain glucose metabolism and inhibiting inflammation in the APP/PS1 mouse model of alzheimer's disease: A pilot study. *J Alzheimers Dis*, 2020, 77(1):387–400.
 - 70 邵千枫, 李昱颢, 曹瑾, 等. “通督启神”法两种电针对 APP/PS1 小鼠额叶皮层小胶质细胞 TNF- α 表达的影响. 世界科学技术-中医药现代化, 2016, 18(8):1327–1333.
 - 71 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. 南京: 南京中医药大学硕士学位论文, 2017.
 - 72 姜美驰, 梁静, 王静蓉, 等. 艾灸对 AD 大鼠学习记忆能力及海马 A β 、IL-1 β 、IL-2 表达的影响. 上海针灸杂志, 2016, 35(7):870–875.
 - 73 廖冬梅, 庞芳, 周敏, 等. 基于 TLR4/NF- κ B/NLRP3 通路探讨电针对阿尔茨海默病小鼠认知障碍的影响. 针刺研究, 2022, 47(7): 565–572.
 - 74 王煜, 赵岚, 史慧妍, 等. 基于 RhoA/ROCK 通路探讨三焦针法对老年痴呆小鼠学习记忆及突触可塑性的影响. 针刺研究, 2021, 46(8): 635–641.
 - 75 Li G M, Zeng L R, Cheng H Y, *et al.* Acupuncture administration improves cognitive functions and alleviates inflammation and nuclear damage by regulating phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K)/phosphoinositol-dependent kinase 1 (PDK1)/novel protein kinase C (nPKC)/rac 1 signaling pathway in senescence-accelerated prone 8 (SAM-P8) mice. *Med Sci Monit*, 2019, 25:4082–4093.

- 76 Wang Y, Zheng A N, Yang H, *et al.* "Olfactory three-needle" acupuncture enhances synaptic function in A β 1-42-induced Alzheimer's disease via activating PI3K/AKT/GSK-3 β signaling pathway. *J Integr Neurosci*, 2021, 20(1):55.
- 77 席秦, 王娟, 张仪雯, 等. 针灸对阿尔茨海默病大鼠的治疗作用及相关信号通路研究. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(8):819-822.
- 78 王昊. 艾灸干预APP/PS1小鼠NLRP3炎症小体的炎症机制研究. 北京: 北京中医药大学博士学位论文, 2021.
- 79 游明灿, 陈新旺, 游言文, 等. 探讨电针对阿尔茨海默病小鼠模型学习记忆能力的影响及作用机制. 北京中医药大学学报, 2023, 46(1): 132-140.
- 80 咸培伟, 高丽美, 杨煜珂. 电针对阿尔茨海默病模型小鼠的治疗作用及机制. 北京中医药, 2022, 41(2):136-140.
- 81 Li K, Shi G Q, Zhao Y, *et al.* Electroacupuncture ameliorates neuroinflammation-mediated cognitive deficits through inhibition of NLRP3 in Presenilin1/2 conditional double knockout mice. *Neural Plast*, 2021, 2021:8814616.
- 82 谢晓露, 陈秀, 寇利秋, 等. AD动物模型及其相关指标评价方法研究进展. 中国比较医学杂志, 2022, 32(8):145-154.
- 83 Brosse F, Maass A, Kleinedam L, *et al.* Soluble TAM receptors sAXL and sTyro3 predict structural and functional protection in Alzheimer's disease. *Neuron*, 2022, 110(6):1009-1022.e4.

Relationship Between Neuroinflammation and Alzheimer's Disease and the Regulatory Mechanism of Acupuncture and Moxibustion

LEI Lu¹, LYU Peiran¹, ZHAO Yao¹, LIANG Yue¹, QIAO Haifa¹, LIU Qi¹, ZHANG Ning¹

(Acupuncture and Tuina School, Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712046, China)

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a common neurodegenerative disease. Neuroinflammation is one of the important pathological mechanisms of AD. The generation of AD neuroinflammation is closely associated with A β deposition, Tau phosphorylation, glial polarization and activation of inflammasome. Acupuncture and moxibustion have such effect on the improvement of AD neuroinflammation, which can relieve neuroinflammation by regulating the polarization of microglia and astrocytes, reducing the release of inflammatory mediators, so as to delay the pathological process of AD. This article reviews the neuroinflammatory mechanism of AD and the research progress of acupuncture and moxibustion regulating AD neuroinflammation, in order to provide a theoretical basis and idea reference for the clinical and basic research of acupuncture and moxibustion in the prevention and treatment of AD.

Keywords: Acupuncture, Alzheimer's disease (AD), Neuroinflammation, Research progress

(责任编辑: 刘玥辰)