

老年性痴呆发病机制研究及特色针法治疗进展

潘炫冰¹, 时国臣^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院针灸四科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2026年7月18日; 录用日期: 2026年8月11日; 发布日期: 2026年8月20日

摘要

老年性痴呆在临床上也称为阿尔茨海默病, 它属于一种神经退行性病变, 以认知功能衰退及学习记忆能力下降为核心表现。随着我国人口老龄化程度的不断加深, 此病的患病率也在持续地增加。目前, 现代医学尚未能提供逆转AD病程的特效药物, 其根本原因在于该病致病机理复杂且药物干预靶点尚不明确, 极大限制了临床疗效。近年来, 针刺疗法在AD治疗中的价值日益凸显, 相关研究表明, 该疗法不仅能确切改善症状, 且具有多靶点调节的优势。基于此, 本文系统检索并整合近年国内外相关文献, 从基因遗传、肠道微生态紊乱、氧化应激、血脑屏障损伤、免疫失调、病毒感染、自噬通路障碍及环境暴露等方面, 归纳总结了AD的潜在致病因素。同时, 立足于中医理论与实验研究, 探讨特色针刺技术对AD的改善效应, 以期对神经退行性疾病的综合防治提供有益思路。

关键词

老年性痴呆, 发病机制, 特色针刺疗法, 综述

Research Progress on the Pathogenesis of Alzheimer's Disease and the Advancement of Characteristic Acupuncture Therapy

Xuanbing Pan¹, Guochen Shi^{2*}

¹Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Acupuncture IV, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

*通讯作者。

文章引用: 潘炫冰, 时国臣. 老年性痴呆发病机制研究及特色针法治疗进展[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(4): 339-347.
DOI: 10.12677/jcpm.2026.54258

Abstract

Senile dementia, clinically designated as Alzheimer's disease (AD), represents a prevalent neurodegenerative disorder predominantly characterized by cognitive deterioration and compromised learning and memory functions. Amidst the accelerating global aging trend, the prevalence of AD has surged markedly. To date, Western pharmacotherapy has failed to yield definitive agents capable of reversing AD progression, primarily owing to its multifaceted pathogenesis and the elusive nature of effective pharmaceutical targets, thereby impeding therapeutic breakthroughs. In parallel, acupuncture has garnered escalating recognition as a promising intervention for AD. A growing body of evidence substantiates its definitive therapeutic efficacy, underpinned by a multimodal mechanism of action. This review, therefore, synthesizes domestic and international literature to delineate the implicated etiological pathways, encompassing genetic predispositions, gut dysbiosis, oxidative injury, blood-brain barrier compromise, immunological derangement, viral triggers, autophagic dysfunction, and environmental contributors. Furthermore, we explore the ameliorative impact of characteristic acupuncture regimens on AD, integrating both traditional Chinese medical theory and foundational experimental findings, with the objective of furnishing a reference for the holistic management of neurodegenerative disorders.

Keywords

Senile Dementia, Pathogenesis, Characteristic Acupuncture Therapy, Review

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD), 也被称为老年性痴呆, 属于中枢神经系统的一种退行性疾病, 在老年人当中发病率比较高。其临床表现不仅限于较正常衰老更为严重的认知功能减退, 还涉及记忆丧失及行为异常[1]。据预测, 至 2050 年, 全球 AD 患病人数将急剧攀升, 预计达 1.39 亿[2]。我国 AD 患病率持续走高, 势必给社会经济发展和医疗卫生体系建设带来沉重的负担[3]。尽管目前 AD 的两大典型神经病理学标志——即 β -淀粉样蛋白(β -amyloid protein, A β)沉积形成的“老年斑”(SP)与过度磷酸化 tau 蛋白构成的“神经原纤维缠结”(Neurofibrillary Tangles, NFTs)已获公认, 但其确切病因仍未阐明[2]。虽已有多多种致病假说被提出并讨论[4], 但对该病根本诱因的认知依然有限, 这使得深入探索 AD 的发病机理成为当前中西医学界高度关注的焦点课题。

当前, 西医临床多采用胆碱酯酶抑制剂、神经营养药、抗氧化剂以及受体激动剂等以缓解 AD 症状, 然而上述药物不仅存在诸多不良反应, 且无法根治疾病。中医学则认为“脑为元神之府”, AD 发病根于髓海亏虚、神机失用, 而针刺可发挥安神定志、通络启闭之效, 由此衍生出多种特色针法[5], 并逐步推广至临床。针刺作为中医药特色技术, 治疗 AD 效果确切[6], 其内在机制研究亦日趋深入[7]。为此, 本文通过梳理近五年国内外 AD 相关文献, 围绕该病的致病机制及针刺干预效应进行归纳分析, 以期临床实践与基础科研提供借鉴。

2. AD 的发病机制

2.1. 基因遗传因素

依据发病年龄的差异,老年性痴呆可划分为早发型与迟发型两类,后者在临床中更为多见。研究证实[8],淀粉样前体蛋白(APP)、早老素基因-1及早老素基因-2的突变可促使A β 肽生成与沉积增加,进而引发呈常染色体显性遗传模式且发病年龄较早的孟德尔型AD。相较而言,迟发型痴呆的致病因素更为复杂,涉及年龄增长、环境暴露及遗传背景等多方面。其中,遗传因素所起作用尤为突出,其遗传易感性较高,遗传率估算为60%~80%。研究表明[9],载脂蛋白E(ApoE)与髓样细胞触发受体2(TREM2)是影响迟发型AD发生发展的两大主要遗传危险因子。携带APOE ϵ 4等位基因者,罹患AD的风险升高约3.7倍;若为APOE ϵ 4纯合子,则风险增幅可达12倍。有研究指出[10],ApoE可通过影响A β 代谢、tau蛋白磷酸化、胶质细胞功能、血脑屏障完整性及炎症反应等多个环节,可能加剧AD患者的病情恶化,这为AD机制研究提供了更为丰富的视角。TREM2[9]属TREM受体家族成员,其基因变异可使迟发型AD发病风险提升2~4倍,这一效应与携带单个APOE ϵ 4拷贝者的情况相近。部分学者认为TREM2与ApoE在AD病理进程中存在着紧密的协同关系,但两者协同作用的具体分子机制仍有待进一步详细的解释说明和相关研究。

2.2. 肠道微生物群失调

肠道微生物群实际上是一个不断变化的微生物系统,它对肠道的稳态以及大脑的健康会产生多方面的影响,并且可以通过肠脑轴这种双向的信息交换通路来对脑功能产生影响。新近证据表明[11],肠道微生物多样性的降低被视为AD发病机制中的重要环节。婴幼儿期(出生后两年内)胃肠道微生物群落趋于稳定,其组成结构受年龄、膳食结构、健康状况、遗传背景及生活方式等外在因素的共同调节。然而,伴随年龄增长,肠道菌群可发生病理性的改变,即微生态失调,由此产生脂多糖(LPS)、IL-6、白细胞介素(Interleukin, IL)-1 β 、肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor, TNF- α)等代谢产物,从而导致诱发神经炎症反应,损伤血脑屏障(Blood-Brain Barrier, BBB),激活免疫系统并促使活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)生成,这些改变均可能推动AD的发生发展[12][13]。微生态失调能够影响肠道的通透性并且破坏血脑屏障,它可能是通过氧化还原信号、神经元传导通路、免疫应答以及代谢途径等多种方式来触发AD的发病过程的,最新的研究显示[13],从轻度认知障碍的阶段一直到AD的阶段,肠道微生物的代谢产物比如吲哚-3-丙酮酸以及短链脂肪酸的含量都在逐渐减少,那些能够产生短链脂肪酸的细菌比如梭状芽孢杆菌、瘤胃球菌科梭状芽孢菌以及瘤胃球菌的丰度也出现了下降,这就提示宿主和微生物之间的信号交流出现了紊乱,从而导致了AD的进展,搞清楚肠道微生物在AD发病中所起的具体作用,可以为AD的研究和治疗提供一些新的思路 and 策略,但是要彻底阐明肠道微生物群和AD之间的确切关系,还需要进行更加深入的研究。

2.3. 氧化应激

最新研究表明[14],氧化应激的不断累积有可能是导致进行性认知功能障碍的一个重要因素,从而让其成为了导致神经退行性疾病发生的重要机制之一,在正常的生理条件下,机体内部的氧化剂和抗氧化剂通常维持着一种相对平衡的状态,但是如果细胞当中的氧化剂水平超出了抗氧化剂的防御能力,就会出现大量活性氧产生的情况,这时候就发生了氧化应激。多项研究证实[8][9],高强度的能量代谢及炎症状态可促使代谢副产物ROS的生成。当ROS浓度攀升至一定阈值后,可触发氧化应激反应,进而促进Ca²⁺释放,诱发内质网应激及细胞器损伤,严重时甚至引起神经元凋亡。大量研究表明[13][15],氧化应激、神经炎症及线粒体功能障碍在AD病理过程中相互交织、互为因果。在病理条件下,小胶质细胞被

激活, 神经元发生退行性改变, 继而刺激星形胶质细胞释放多种抗氧化物质。与此同时, 受损线粒体产生过量的 ROS/RNS, 削弱了抗氧化剂的分泌能力, 进一步加剧氧化应激。氧化应激与神经炎症之间联系紧密, 前者可被炎症状态加剧, 反过来又促进炎症因子的释放; 抗氧化剂则可通过减轻氧化应激及慢性炎症反应发挥神经元保护作用[15]。小胶质细胞所介导的神经炎症以及促炎细胞因子水平的升高可以导致氧化应激的发生, 而氧化应激又能够促使促炎细胞因子比如 IL-1 β 、IL-6、IL-8 以及 TNF- α 的释放, 这样就会引起局部的炎症反应, 进一步诱发氧化应激的加重, 最终导致神经细胞的死亡。

2.4. 血脑屏障渗透

血管系统在运输氧气与营养物质、清除代谢废物及维持内环境稳态方面发挥关键作用。血脑屏障由血管内皮细胞构成, 其周围包绕平滑肌细胞、星形胶质细胞、周细胞、少突胶质细胞、小胶质细胞及神经元, 上述结构共同组成神经血管单元, 协同维护 BBB 的功能完整性[16]。BBB 可限制外周毒性物质、大分子蛋白及免疫细胞进入中枢神经系统, 从而保障神经内环境的稳定[17]。BBB 是维系脑功能正常运转的核心结构, 其任一细胞或分子组分的损伤均可诱发屏障破裂, 导致功能障碍。研究报道[18], 广泛的 BBB 渗漏与 AD 相关性认知衰退密切相关, 且屏障破坏会阻碍 A β 的清除, 加速 AD 的发病进程。另有报道[10][12]指出, 随着年龄的增长, 脑内皮细胞的功能会逐渐出现障碍, 这种变化与血脑屏障的异常改变是相关联的, 在脑内皮细胞的表面覆盖着一层薄而且均匀的细胞外基质, 在正常的衰老过程当中, 细胞外基质的厚度会随着 IV 型胶原蛋白和精氨酸的增加而有所增加, 但是层粘连蛋白的浓度会出现降低, 这就会导致血脑屏障的破坏, 进而引起神经退行性变, 周细胞对于维持血脑屏障的完整性是非常重要的, 脑微血管内皮细胞会分泌血小板衍生生长因子 BB 并且激活 PDGFR β 信号通路, 这对于周细胞的增殖、迁移和存活都是至关重要的, 如果 PDGFR β 信号传导出现了损伤, 就会导致周细胞发生变性。研究显示[16], 在 AD 的小鼠模型当中, 周细胞的退化会引发血脑屏障的功能出现障碍, 进而导致 A β 积聚与 tau 蛋白磷酸化, 最终引发神经元损伤。BBB 破裂可通过两条途径[16]导致痴呆及神经退行性改变: 其一, 屏障损伤释放神经毒素直接损伤神经元; 其二, BBB 破坏影响 A β 清除及 APP 代谢, 促使 A β 在脑内沉积。此外, BBB 损伤与 A β 积聚均可招募炎症反应, 进一步加重神经变性, 最终经由突触损伤及神经元死亡而诱发痴呆。

2.5. 免疫系统破坏

大量证据表明[19], 外周和中枢神经系统的免疫系统可以对神经元起到保护作用, 帮助维持神经系统的平衡状态, 但是如果中枢和外周的免疫系统出现了疾病, 就会改变神经系统的环境, 进而导致甚至加重 AD 这类神经退行性疾病的发生和发展, 在中枢神经系统当中, 小胶质细胞(MG)和星形胶质细胞(AC)是属于固有的免疫功能细胞, 它们在维持神经系统的平衡方面发挥着重要作用。生理状态下, MG 吞噬能力较低, 主要负责清除凋亡神经元并调节内环境稳定; 但在病理条件下, MG 容易被激活, 它突触的吞噬作用增强而后会导致其突触数量减少, 于此同时它还释放炎性介质, 加重神经炎症反应并产生神经毒性效应[20]。研究表明[3][18][19], 随免疫功能衰退, MG 呈慢性过度激活状态, 其吞噬功能下降, 并过量产生基质金属蛋白酶-2 (MMP-2)、ROS 及促炎细胞因子(如 IL-1 β 、IL-18、TNF- α), 从而促进 tau 过度磷酸化与 A β 沉积, 引起神经元功能损害。炎症因子的过表达又可能诱发 ROS 生成、BBB 损伤及 AC 丢失, 上述机制协同作用可进一步加重神经退行性改变[21]。BBB 功能障碍被视为外周免疫细胞浸润的直接或间接因素。有限的研究表明[19][22], 血管通透性的增加会使得中性粒细胞也就是外周免疫细胞的主要成分的浸润范围扩大, 这些浸润而来的中性粒细胞还会通过释放 IL-17、中性粒细胞胞外陷阱以及髓过氧化物酶来诱导神经产生毒性, 进一步导致更加明显的认知功能障碍。

2.6. 病毒因素

大量研究表明[23]-[25], 人类疱疹病毒一直以来都被认为和 AD 的发病机制存在关联, 在老年人群当中, 疱疹病毒的再次激活有可能会成为易感个体体内淀粉样蛋白级联反应的一个启动因素, 它会触发磷酸化的 tau 蛋白形成神经原纤维, 同时还会诱导氧化应激反应及神经炎症反应的产生, 促进淀粉样蛋白的进一步积聚, 最终导致痴呆的发生。多项研究证实[24], 1 型单纯疱疹病毒(HSV-1)感染同样可诱导 tau 蛋白磷酸化、氧化应激及溶酶体功能紊乱。与此同时, 氧化应激能够显著地增强由 HSV-1 感染所介导的细胞内 $A\beta$ 的积聚, 除此以外, HSV-1 感染还会刺激大脑当中的小胶质细胞和星形胶质细胞发生激活, 进而导致神经炎症和神经损伤的出现, 氧化应激、溶酶体受损以及神经炎症这些因素都可以进一步破坏神经元细胞, 使得神经退行性病变的程度加重。研究显示[23][26], 水痘带状疱疹病毒(HHV-3)是唯一可在脑动脉中复制并诱发血管病变继而损害脑细胞的人类病毒, 特别是在老年人以及免疫功能比较低下的患者当中, 脑灌注不足和缺血的现象是比较常见的, 随之在体内产生的病理生理变化包括了炎症反应的激活、兴奋性毒性的产生、细胞内钠离子和钙离子内流受到阻断、酶的活性发生改变、内皮素的释放增加、血小板和白细胞的活化以及内皮功能的紊乱等多个方面, 在这些因素的共同作用之下, 会导致脑组织出现损伤, 引起神经退行性的改变。

2.7. 神经元自噬受损

研究报道[27], 神经元的自噬 - 溶酶体途径以及线粒体自噬如果出现功能障碍, 就会导致 $A\beta$ 的异常聚集和 tau 蛋白的磷酸化, 使得神经元的功能出现障碍, 最终导致 AD 的发生。证据表明[28], 线粒体自噬作为机体清除受损或功能异常线粒体的重要途径, 在衰老过程中可出现多种病理改变, 致使线粒体自噬受损。损伤线粒体在神经元内异常堆积而无法被有效清除, 不仅直接影响神经元功能, 还可直接诱发神经元死亡, 干扰神经信号接收、整合、传导及传递等过程。同时, 线粒体功能损伤亦可诱导大量 ROS 生成, 造成氧化应激产物蓄积, 并提高神经元内 β -分泌酶与 γ -分泌酶活性, 其中 γ -分泌酶不仅增强 β -分泌酶活性, 还可刺激 $A\beta$ 生成与沉积, 从而加速 AD 等神经退行性疾病的进展。大量研究表明[29], 自噬溶酶体功能障碍被认为是 AD 发病的核心环节之一。溶酶体膜上的液泡型 ATP 酶(Vacuolar ATPase, V-ATPase, V-ATP)为由多聚蛋白构成的复合物, 可利用 ATP 水解能量将 H^+ 由细胞质泵入溶酶体腔内, 以此来维持溶酶体高度的酸性环境。V-ATP 酶表达下调可导致溶酶体腔内 pH 升高, 破坏自噬 - 溶酶体系统的完整性, 非酸化的溶酶体丧失正常降解功能, 致使 $A\beta$ 无法被有效水解与清除, 最终促成 AD 发生。细胞内的自噬 - 溶酶体途径是关键的蛋白质降解通路, 一旦自噬功能异常, 神经胶质细胞与神经元内的 $A\beta$ 及 tau 蛋白因生成与降解失衡而大量积聚, 进而引起细胞功能障碍乃至死亡。

2.8. 环境因素

越来越多证据表明[8], 环境是导致痴呆的重要因素之一。人们在交通环境当中所暴露的颗粒物以及柴油废气会诱导氧化应激和全身炎症反应的发生, 同时还会破坏血脑屏障并激活小胶质细胞, 这些变化会进一步促使 $A\beta$ 的沉积, 从而导致神经退行性的改变, 除此之外, 重金属和杀虫剂这类环境暴露因素也可能通过多种机制来引起细胞的应激反应, 这些机制包括溶酶体功能的失调、线粒体功能的受损以及错误折叠蛋白质扩散的增强, 这些都有可能引发神经炎症, 最终导致细胞的死亡, 有一些流行病学的研究表明, 如果老年人长期居住在 PM2.5 浓度比较高的环境当中, 随着 PM2.5 浓度的不断增加, 他们的总体认知能力、智力水平、记忆力以及注意力都会出现更加明显的下降, 目前的研究普遍认为, PM2.5 可能是通过促使炎性因子的产生而引起呼吸系统出现慢性的损伤, 随后这种损伤会影响到血脑屏障, 触发神经免疫反应, 从而导致慢性的氧化应激状态, 血脑屏障的损伤和氧化应激这两种机制共同作用于脑部,

诱发炎症反应, 导致神经元的损伤以及老年斑的形成[30]。

3. 特色针法治疗老年性痴呆

AD 在中医学归属于“痴呆”、“健忘”等范畴, 其病位在于脑, 其病性属于本虚标实, 其本虚主要以肾虚为主, 脏腑功能的失调导致痰浊、瘀血等病理产物壅塞清窍。而针灸作为中医外治法的重要组成部分, 具有不良反应少、疗效确切的优势, 然不同医家各有独到经验与技法, 目前临床尚未形成统一规范的针刺方案。学者们基于中医理论与临床实践, 提出更加丰富的治则与选穴处方, 由此形成了“通督启神”针法、三焦针法、嗅三针法、头穴丛刺法等多种特色针法。

3.1. “通督启神”针法

由李志刚教授首创的“通督启神”针法[31], 这种针法通过疏通督脉的气血津液, 使得神机能够得到充分的营养, 从而起到治疗老年性痴呆的作用。该法主要选取督脉之百会、印堂、水沟三穴, 在操作的时候采用小幅度的提插捻转手法。李志刚教授所带领的团队实验研究[32]表明, “通督启神”针法可改善 AD 模型小鼠的学习和记忆能力, 这种针法的机制能够促进谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4)表达、抑制前列腺素内过氧化物合酶 2 (ptgs2)的相关表达, 从而减少 AD 发病过程当中铁死亡现象, 减慢脂质氧化的发生速度, 并且还能够相对抑制炎症相关蛋白的表达, 从而发挥出神经保护的作用。

3.2. 三焦针法

三焦针法是韩景献教授在“三焦气化失司-衰老”这个理论的基础之上所开创的一种针法, 在选穴方面主要选用膻中、中脘、气海、足三里、血海以及外关等穴位, 通过调节上、中、下三焦的功能, 来达到调节气机、升清降浊、补益气血、化精充脑以及固本培元的治疗效果。研究证实, 三焦针法可激活基质细胞衍生因子 1 α /趋化因子受体 4 (SDF-1 α /CXCR4)通路[33], 激发神经元内质网应激反应, 并增强突触可塑性[34], 从而改善 AD 小鼠的学习记忆功能。

3.3. 嗅三针法

嗅三针法是刘智斌教授在多年的临床实践当中总结出来的一种特色针刺疗法, 这种针法通过针刺双侧的迎香穴和印堂穴这三个穴位, 能够比较明显地改善与痴呆相关的各种症状, 故将其用于 AD 治疗。鉴于 AD 早期常表现为嗅觉障碍, 且主要病变脑区为海马, 嗅三针法可通过刺激嗅觉传导通路改善海马功能, 达到通络醒脑、益智防衰之目的。刘智斌教授团队研究[35]显示, 嗅三针法可降低 AD 小鼠海马区 A β 水平, 并对细胞外信号调节激酶(ERK1/2)的信号通路、磷酸化 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)及 Tau 蛋白表达进一步调节控制, 从而改善模型动物的认知功能。

3.4. 头穴丛刺法

由于致顺教授依据多年临床经验所创的头穴丛刺法, 主张针具刺入头部穴位后施以手法刺激可产生“针场”效应, 在这个理念的基础之上, 结合大脑皮层功能定位的理论以及经络理论, 于教授开创了于氏头部腧穴的七区划分法[36]。七区划分方法将头部区域分成了额区、顶区、顶前区、颞区、枕区、枕下区和项区一共七个区域, 各区域主治各有侧重, 其中额区善治神志及精神障碍, 顶区可改善感觉、运动及空间定位功能, 故临床常取此二区以改善智力、情绪、记忆及神智障碍。研究表明[37], 头穴丛刺这种治疗方法可以促进 AD 模型大鼠海马组织中乙酰胆碱含量的增加, 同时能够下调海马 CA1 区域内炎症介质 IL-6 的表达水平, 并且促进抗炎细胞因子 IL-10 的表达, 通过这些途径来改善 AD 模型大鼠的记忆功能和认知功能。

4. 讨论：病理靶点与特色针法的内在逻辑

综合上述文献，AD 的发病是多因素、多路径协同作用的结果，而特色针法对其改善效应亦呈现多靶点的特征。为更清晰地揭示二者间的内在联系，本文以病理机制为纲，梳理相关针法干预的关键证据，形成“病理靶点 - 特色针法 - 关键证据”的对应关系(见表 1)。

Table 1. The corresponding relationship between AD pathological targets and the efficacy of characteristic acupuncture interventions

表 1. AD 病理靶点与特色针法干预效应对应关系

病理靶点	代表性特色针法	关键证据(机制层面)
神经元自噬/铁死亡	“通督启神”针法	促进 GPX4 表达，抑制 ptxs2，减少海马铁死亡
突触可塑性/内质网应激	三焦针法	激活 SDF-1 α /CXCR4 通路，增强突触可塑性，调节内质网应激
A β 沉积/Tau 蛋白磷酸化	嗅三针法	降低海马 A β 水平，调节 ERK1/2、JNK 及 Tau 蛋白表达
神经炎症/胆碱能系统	头穴丛刺法	下调 IL-6，上调 IL-10，增加乙酰胆碱含量

从表 1 可见，不同针法虽选穴与操作各异，但其干预效应均精准对应了 AD 的核心病理环节，如“通督启神”针法靶向铁死亡与自噬，三焦针法聚焦突触与内质网应激，嗅三针法直接干预 A β 与 Tau 病理，头穴丛刺法则侧重于神经炎症与胆碱能系统。这提示，针刺可能并非通过单一通路，而是通过整合调节神经免疫、蛋白稳态、能量代谢等多重网络来发挥抗 AD 效应。

然而，当前研究亦存在明显局限。首先，各特色针法之间的疗效优劣缺乏直接比较证据，不同研究在模型、干预参数、结局指标上异质性较大，难以进行横向对比。其次，多数研究局限于动物模型，临床转化证据相对薄弱，针刺的安慰剂效应和具体操作规范仍需通过严格设计的随机对照试验加以验证。此外，针刺作用的分子网络仍呈“碎片化”状态，缺乏系统性的多组学整合研究，其“整体调节”优势尚未得到充分阐释。

5. 小结与展望

AD 作为一种常见的神经系统退行性疾病，它的病程进展相对来说是比较缓慢的，但是它会随着年龄的增长而在老年人群中逐渐地显现出来，这种病的主要症状包括患者近阶段记忆能力的下降，同时还会伴有其他认知功能和行为功能方面的损害及异常，所以如果想要彻底地治疗痴呆这种疾病，就需要对它的发病原因进行深入的探讨。迄今为止，虽然 AD 的确切病因及病理机制尚未完全阐明，但随着研究深入，学界逐渐认识到 AD 并非由单一病理过程所致，而可能是多种致病因素协同作用的结果。基于此，持续深入探讨 AD 的病因病理机制，对于该病的早期识别、精准诊断及有效干预具有重要意义，同时也有助于减轻 AD 给社会及医疗系统带来的沉重负担。

AD 的关键病理改变包括神经元及突触丢失、脑萎缩、NFTs 形成、A β 沉积所致老年斑、皮质神经元减少及皮质动脉与小动脉的血管淀粉样变性等。神经炎症反应恰恰可诱发神经元损伤及老年斑等病理特征的形成，进而推动 AD 的发生。肠道菌群失调、氧化应激、BBB 渗透性增加、HHV 感染、MG 与 AC 介导的免疫破坏及环境颗粒物与污染气体暴露等因素，均可直接或间接诱发神经炎症，而神经炎症的发生又可进一步加剧上述危险因素的积累，二者相互促进、恶性循环，最终导致脑损伤及神经退行性改变。

针刺这种方法具有安全性比较高、经济方便、不良反应比较少等优点，而且还能够比较有效地改善痴呆患者的日常生活自理能力，随着人们对 AD 认识的不断深入，把中医理论和 AD 的病因病机进行结合之后，创造出了像通督启神针法、三焦针法、嗅三针法以及头穴丛刺法这样一些具有特色的针法，使

得 AD 患者的症状能够得到更好的改善。众多特色针法为临床积累了丰富经验, 然而其具体作用机制研究仍有待加强。未来, 随着科学技术的进步及病理认知的深化, 仍需不断探索新方法、提出新理论, 持续完善 AD 的临床与基础研究体系。

然而, 该领域仍存在诸多争议与研究空白。首先, 关于不同特色针法之间的疗效优劣, 目前尚无定论。各针法在选穴依据、操作手法、治疗周期上差异显著, 但其疗效差异究竟源于理论体系的不同, 还是操作参数本身的影响, 尚缺乏系统比较。其次, 针刺临床试验面临安慰剂效应控制的难题, 如何设计严格的双盲、假针刺对照试验, 仍是未来临床研究亟需突破的瓶颈。再次, 当前针刺机制研究多聚焦于单一信号通路, 缺乏对针刺“多靶点、网络化”调节效应的整体认识。

基于此, 未来研究可从以下方向着力: 其一, 开展多中心、大样本、随机对照的头对头研究, 直接比较不同特色针法的临床疗效与安全性, 为临床决策提供高质量证据。其二, 引入多组学技术, 结合基因组、转录组、蛋白组及代谢组学, 系统描绘针刺干预下的分子网络图谱, 深入揭示其整体调节机制。其三, 探索针刺与西医药物、认知训练等疗法的协同效应, 推动 AD 综合治疗方案的优化。其四, 加强中医辨证与针刺方案的个体化结合, 建立更加精准的“辨证-选穴-手法”治疗体系。随着科学技术进步与病理认知深化, AD 的临床与基础研究体系将不断完善, 有望为神经退行性疾病的防治提供更坚实的科学支撑。

参考文献

- [1] Mary, A., Eysert, F., Checler, F. and Chami, M. (2023) Mitophagy in Alzheimer's Disease: Molecular Defects and Therapeutic Approaches. *Molecular Psychiatry*, **28**, 202-216. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01631-6>
- [2] Kent, S.A., Spire-Jones, T.L. and Durrant, C.S. (2020) The Physiological Roles of Tau and A β : Implications for Alzheimer's Disease Pathology and Therapeutics. *Acta Neuropathologica*, **140**, 417-447. <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02196-w>
- [3] 徐文秀, 张双, 任北大, 等. 免疫细胞在血管性痴呆炎症反应中的调控作用[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(19): 3230-3233.
- [4] 张佳焱, 孙璐瑶, 曹津萌, 等. 阿尔茨海默病的发病机制及治疗新进展[J]. 河北师范大学学报(自然科学版), 2024, 48(4): 401-413.
- [5] 柯超, 曹洋, 夏叶婉, 等. 浅析不同针法治疗阿尔兹海默病的研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(2): 337-342.
- [6] 王昊, 惠鑫, 赵百孝. 针灸治疗阿尔茨海默病临床研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(4): 1945-1948.
- [7] 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[J]. 针刺研究, 2022, 47(4): 362-368.
- [8] Migliore, L. and Coppèdè, F. (2022) Gene-Environment Interactions in Alzheimer Disease: The Emerging Role of Epigenetics. *Nature Reviews Neurology*, **18**, 643-660. <https://doi.org/10.1038/s41582-022-00714-w>
- [9] Gratzke, M., Leyns, C.E.G. and Holtzman, D.M. (2018) New Insights into the Role of TREM2 in Alzheimer's Disease. *Molecular Neurodegeneration*, **13**, Article No. 66. <https://doi.org/10.1186/s13024-018-0298-9>
- [10] Serrano-Pozo, A., Das, S. and Hyman, B.T. (2021) APOE and Alzheimer's Disease: Advances in Genetics, Pathophysiology, and Therapeutic Approaches. *The Lancet Neurology*, **20**, 68-80. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(20\)30412-9](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(20)30412-9)
- [11] Zhu, G., Zhao, J., Zhang, H., Wang, G. and Chen, W. (2023) Gut Microbiota and Its Metabolites: Bridge of Dietary Nutrients and Alzheimer's Disease. *Advances in Nutrition*, **14**, 819-839. <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2023.04.005>
- [12] 王贺, 李艳丽, 郭蓉霞, 等. 基于脑-肠轴理论探讨针灸治疗认知障碍的机制[J]. 生物化学与生物物理进展, 2023, 50(10): 2336-2348.
- [13] Das, T.K. and Ganesh, B.P. (2023) Interlink between the Gut Microbiota and Inflammation in the Context of Oxidative Stress in Alzheimer's Disease Progression. *Gut Microbes*, **15**, Article ID: 2206504. <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2206504>
- [14] Irwin, M.R. and Vitiello, M.V. (2019) Implications of Sleep Disturbance and Inflammation for Alzheimer's Disease Dementia. *The Lancet Neurology*, **18**, 296-306. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30450-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30450-2)
- [15] Song, T., Song, X., Zhu, C., Patrick, R., Skurla, M., Santangelo, I., et al. (2021) Mitochondrial Dysfunction, Oxidative

- Stress, Neuroinflammation, and Metabolic Alterations in the Progression of Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis of *in Vivo* Magnetic Resonance Spectroscopy Studies. *Ageing Research Reviews*, **72**, Article ID: 101503. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101503>
- [16] Hussain, B., Fang, C. and Chang, J. (2021) Blood-Brain Barrier Breakdown: An Emerging Biomarker of Cognitive Impairment in Normal Aging and Dementia. *Frontiers in Neuroscience*, **15**, Article ID: 688090. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.688090>
- [17] Zhao, M., Jiang, X., Zhang, H., Sun, J., Pei, H., Ma, L., *et al.* (2021) Interactions between Glial Cells and the Blood-Brain Barrier and Their Role in Alzheimer's Disease. *Ageing Research Reviews*, **72**, Article ID: 101483. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101483>
- [18] Puig-Pijoan, A., Jimenez-Balado, J., Fernández-Lebrero, A., García-Escobar, G., Navalpotro-Gómez, I., Contador, J., *et al.* (2023) Risk of Cognitive Decline Progression Is Associated to Increased Blood-Brain-Barrier Permeability: A Longitudinal Study in a Memory Unit Clinical Cohort. *Alzheimer's & Dementia*, **20**, 538-548. <https://doi.org/10.1002/alz.13433>
- [19] Liu, Y., Tan, Y., Zhang, Z., Li, H., Yi, M., Zhang, Z., *et al.* (2023) Neuroimmune Mechanisms Underlying Alzheimer's Disease: Insights into Central and Peripheral Immune Cell Crosstalk. *Ageing Research Reviews*, **84**, Article ID: 101831. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101831>
- [20] 洪苗苗, 赵恩聪, 陈丽敏, 等. 电针对 SAMP8 小鼠海马区补体及小胶质细胞吞噬能力的作用机制[J]. 针刺研究, 2022, 47(6): 479-484.
- [21] 米彩云, 王虎平. 阿尔茨海默病免疫炎症机制的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(11): 2837-2841.
- [22] Jorfi, M., Maaser-Hecker, A. and Tanzi, R.E. (2023) The Neuroimmune Axis of Alzheimer's Disease. *Genome Medicine*, **15**, Article No. 6. <https://doi.org/10.1186/s13073-023-01155-w>
- [23] Bruno, F., Abondio, P., Bruno, R., Ceraudo, L., Paparazzo, E., Citrigno, L., *et al.* (2023) Alzheimer's Disease as a Viral Disease: Revisiting the Infectious Hypothesis. *Ageing Research Reviews*, **91**, Article ID: 102068. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.102068>
- [24] Qin, Q. and Li, Y. (2019) Herpesviral Infections and Antimicrobial Protection for Alzheimer's Disease: Implications for Prevention and Treatment. *Journal of Medical Virology*, **91**, 1368-1377. <https://doi.org/10.1002/jmv.25481>
- [25] Wainberg, M., Luquez, T., Koelle, D.M., Readhead, B., Johnston, C., Darvas, M., *et al.* (2021) The Viral Hypothesis: How Herpesviruses May Contribute to Alzheimer's Disease. *Molecular Psychiatry*, **26**, 5476-5480. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01138-6>
- [26] 师千与, 程全成, 陈春花. 缺血性脑卒中与血管性痴呆在发病机制上的联系[J]. 解剖学报, 2021, 52(5): 834-838.
- [27] Filippone, A., Esposito, E., Mannino, D., Lyssenko, N. and Praticò, D. (2022) The Contribution of Altered Neuronal Autophagy to Neurodegeneration. *Pharmacology & Therapeutics*, **238**, Article ID: 108178. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108178>
- [28] 林祎嘉, 程丽珍, 苗雅. 线粒体自噬异常在阿尔茨海默病中的作用及机制研究综述[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2022, 42(3): 387-392.
- [29] 贾俊, 周迎松, 楼琼, 等. 运动调控自噬溶酶体通路改善阿尔茨海默病的机制[J]. 生物化学与生物物理进展, 2023, 50(10): 2314-2324.
- [30] 贾晓宁, 陈民. 老年痴呆病因病机研究[J]. 中医药临床杂志, 2018, 30(1): 41-44.
- [31] 胡建庆, 赵俊, 卢梦晗, 等. “通督启神”针法治疗阿尔茨海默病的理论探讨[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(8): 2634-2640.
- [32] 李奕彤, 陈瑜, 高效铭, 等. “通督启神”针法对 APPsw/PS1dE9 小鼠海马铁死亡相关因子表达的影响[J]. 针刺研究, 2023, 48(12): 1236-1241+1257.
- [33] 王煜, 赵岚, 阚伯红, 等. 三焦针法通过激活 SDF-1 α /CXCR4 通路对快速老化模型小鼠学习和记忆能力的改善作用[J]. 吉林大学学报(医学版), 2021, 47(3): 545-550.
- [34] 张雪竹, 刘涛, 贾玉洁, 等. 三焦针法对阿尔茨海默病模型小鼠学习和记忆功能及相关基因的影响[J]. 中医杂志, 2019, 60(12): 1056-1061.
- [35] 王渊, 刘智斌, 牛文民, 等. 嗅三针对阿尔茨海默病小鼠认知功能和海马 A β 、磷酸化 JNK、ERK1/2、Tau 蛋白表达的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34(4): 376-380.
- [36] 吴建丽, 尹洪娜, 王德龙, 等. 头针疗法的起源及发展现状[J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(11): 1783-1787.
- [37] 毛旭, 毛军, 杨鸿飞, 等. 头穴丛刺法对阿尔茨海默病大鼠学习记忆能力及海马 CA1 区炎症介质的影响[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(14): 1051-1056.