

基于“微生物-肠-脑轴”理论探析针灸治疗阿尔茨海默病的思路

郝心¹, 丁宁², 张悦¹, 吴萌¹, 李志刚^{1*}

(1. 北京中医药大学针灸推拿学院, 北京 100029; 2. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053)

摘要: 阿尔茨海默病(alzheimer's disease, AD)是一种进行性发展的中枢神经系统退行性疾病。“微生物-肠-脑轴”与 AD 的发病密切相关,已成为近年来防治 AD 的新靶标。中医认为脑与肠经络循行上相互关联,生理病理上相互影响。针灸具有整体调节、双向良性调节的作用,能够作为一种微生态调节器,良性调控“微生物-肠-脑轴”。然而,针灸治疗 AD 的肠道机制仍需进一步阐明。本文以中医理论为基础,分析了“微生物-肠-脑轴”与 AD 的相关性,并探讨针灸通过“微生物-肠-脑轴”治疗 AD 的机制,以期 AD 的治疗提供新的思路。

关键词: 阿尔茨海默病; 针灸; 微生物-肠-脑轴; 肠道微生物

中图分类号: R246.6

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2024)05-0036-06

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2024.05.008

Acupuncture Treatment for Alzheimer's Disease Based on the Microbiota-Gut-Brain Axis

HAO Xin¹, DING Ning², ZHANG Yue¹, WU Meng¹, LI Zhigang¹

(1. School of Acupuncture, Moxibustion and Tuina, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

2. Department of Acupuncture, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

ABSTRACT: Alzheimer's disease is a progressive degenerative disease of the central nervous system. The effectiveness of acupuncture in the treatment of AD has been confirmed by many studies, but the related mechanism remains to be further clarified. "microbiota-gut-brain axis" is closely related to the pathogenesis of AD, and has become a new target for the prevention and treatment of AD in recent years. Traditional Chinese medicine believes that the brain and intestine meridians are interrelated in circulation and affect each other in physiology and pathology. Acupuncture has the function of overall regulation and two-way benign regulation, and can be used as a microecological regulator to regulate the "microbiota-gut-brain axis" in a benign way. However, the intestinal mechanism of acupuncture in treating AD needs to be further clarified. This study analyzes the relationship between "microbiota-gut-brain" and AD, and explore the mechanism of acupuncture treating AD through "microbiota-gut-brain", in order to provide new ideas for the treatment of AD.

KEY WORDS: alzheimer's disease; acupuncture; microbiota-gut-brain axis; gut microbiom

阿尔茨海默病(alzheimer's disease, AD)是一种与年龄和衰老相关的中枢神经系统退行性疾病,以记忆力减退、认知功能损害、人格改变以及精神行为的异常为主要临床表现^[1],是导致老年人死亡的第 4 大原因^[2]。据报道^[3],目前全球 AD 患者已达到 5 500 万。随着人口老龄化的加剧,AD 患病率将逐年增长,预

计到 2050 年,AD 患者将达到 1.52 亿,相应的治疗成本也将增至 9.12 万亿美元^[4]。可以预见,AD 将给全球公共卫生系统带来沉重的社会和经济负担,已成为我们亟待解决的医学难题。虽然研究者们已为寻求 AD 治疗方法付出了巨大努力,然而目前尚未有任何药物能够阻止或逆转 AD 的病理进程。作为祖国传统医学

基金项目: 国家自然科学基金项目(82004482, 82274654);中国中医科学院优秀青年科技人才(创新类)培养专项基金(ZZ14-YQ-012);BAST 青年精英科学家资助计划(BYESS2023339)

作者简介: 郝心(1997-),女,在读博士研究生,E-mail: haoxin@bucm.edu.cn

* **通信作者:** 李志刚(1965-),男,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:针刺干预中枢神经系统损伤的机理研究,E-mail: lizhigang620@126.com

中重要的治疗手段之一,针灸治疗AD的有效性已被多项临床和动物研究证实,且展现出多靶点、多途径、多层次的治疗特点。近几年的研究表明^[5],肠道微生物失调导致的“微生物-肠-脑轴”失衡在AD的发生发展中发挥着重要作用。如何通过调控“微生物-肠-脑轴”改善AD相关症状已成为人们关注的焦点。已有研究证实^[6],针灸可通过脑肠交互作用,在免疫-神经-内分泌-微生物代谢之间进行信息交流,从而治疗疾病。然而,针灸治疗AD的肠道机制仍需进一步阐明。因此,本文将基于“微生物-肠-脑轴”学说,探讨针灸对AD的治疗作用,以期AD的治疗提供新的思路。

1 微生物-肠-脑轴

“脑肠轴”指胃肠道与大脑之间的双向交流系统,能够通过神经网络、神经内分泌、免疫等信号途径调节肠道稳态和中枢神经系统。肠道微生物群是指寄居宿主肠道内的微生物群落,包括细菌、真菌、病毒和古细菌^[7]。研究发现^[8],肠道微生物是“脑肠轴”的关键调节器,能够通过肠-脑上行通路影响大脑功能。具体而言,肠道微生物及其代谢产物影响肠神经系统,神经-内分泌系统整合各种信息后将其传达至中枢神经系统,中枢对各种信息进行进一步加工、处理及整合后做出反应,从而影响大脑的功能和行为。肠道微生物群失调导致的“脑肠轴”失衡可导致炎症信号传导增加和上皮细胞通透性增加,从而引起多种疾病的发生发展。另一方面,中枢神经系统也可通过脑-肠下行通路调控肠道微生物群落、黏膜免疫和肠道蠕动。大脑中丘脑、杏仁核、额叶等特定区域能够整合相关信号,并通过自主神经系统或下丘脑-垂体-肾上腺轴将信号传递到肠神经系统来调节胃肠运动与肠道微生态。

2 “微生物-肠-脑轴”参与AD发病机制

2.1 肠道微生物的代谢产物影响AD 肠道微生物可产生三甲胺N-氧化物(trimethylamine N-oxide, TMAO)、短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)等多种代谢物参与AD的发病。TMAO由肠道菌群通过代谢分解食物及肝脏氧化代谢产物得来。研究发现^[9],TMAO可到达中枢神经系统,通过损伤神经元和轴突,引起AD认知障碍。此外,TMAO也可通过增加 β -分泌酶的活

性,诱导脑中A β 的积聚,加速认知衰退和AD病理进程。SCFAs是一种由宿主及其肠道微生物群共同产生的肠脑通讯活性介质,主要由乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐组成,通过G蛋白偶联受体或组蛋白脱乙酰酶发挥作用^[10]。Alessio等^[11]研究表明,肠道微生物来源的SCFAs是联系肠道微生物群和小胶质细胞的关键介质。在无菌AD模型小鼠中发现显著降低的SCFAs浓度和A β 斑块负荷,而为无菌AD模型小鼠补充SCFAs后,脑中A β 斑块显著减少。SCFAs可以通过血液循环系统透过血脑屏障,调节小胶质细胞的功能^[12]。有报道称^[13],丁酸钠可通过抑制小胶质细胞的活化,降低促炎介质水平并增加抗炎介质的水平,从而发挥神经保护作用,改善AD相关症状。LPS是革兰氏阴性菌细胞壁上的成分,肠道微生物群的改变会促进LPS的释放,诱导血脑屏障通透性增加,释放包括TNF- α 在内的促炎细胞因子,从而引起神经炎症^[14]。此外,肠道微生物群产生的其他代谢产物,如淀粉样蛋白、琥珀酸和3,4-二甲氧基苯乙酸等,均参与AD认知衰退的病理过程^[15]。

2.2 肠道微生物诱发神经炎症影响AD AD的发病机制复杂多样,其中神经炎症机制贯穿AD的整个发病过程。有报道称^[16],AD神经炎症机制是由激活人类先天免疫系统的肠道微生物群驱动的,微生物群失调是诱发AD神经炎症的重要因素。有关AD病因学研究的最新进展表明^[17],AD肠道微生物群的特点变化与包括脑组织在内的各种组织和器官的炎症反应之间存在明显的因果关系。肠道微生物来源的淀粉样蛋白和LPS均为晚期糖基化终产物和TLRs受体的强激活剂,这些受体的激活将释放炎症信号,是引起AD神经炎症反应的重要驱动力^[18]。一项研究报告显示^[19],由脆弱类杆菌产生暴露于脑中的LPS是核转录因子- κ B(p50/p65)复合物的强诱导剂,而该复合物是AD脑中炎症性神经变性的重要触发器。此外,大肠杆菌、枯草芽孢杆菌、鼠伤寒沙门氏菌、金黄色葡萄球菌等细菌菌株可通过积累蛋白性错误折叠的A β 低聚物和纤维产生大量的功能性淀粉样蛋白,这将成为神经元蛋白错误折叠进而启动先天免疫系统的重要来源^[20]。Wang等^[21]发现无菌APP/PS1小鼠经12月龄APP/PS1小鼠的粪菌移植处理后,脑中A β 沉积显著增加,并伴随着星形胶质细胞形态的变化和炎症活动

的增强,表明肠道微生物群的变化在AD神经炎症的发生发展中发挥着关键作用。

3 针灸通过“微生物-肠-脑轴”治疗AD的可行性

3.1 针灸调控“微生物-肠-脑轴”的中医理论依据

AD属于中医“呆病”“痴呆”“健忘”的范畴,其病位在脑,以“髓海不足,神机失用”为基本病机。AD为本虚标实之病,以肾精不足、气血亏虚为本,痰浊、瘀血阻窍为标。中医“脑肠学说”认为脑与肠生理关联,病理相关^[22]。大肠主津,为传导之官;小肠主液,为受盛之官,能够泌别清浊。《素问·六节藏象论》有言:“五味入口,藏于肠胃,味有所藏,以养五气,气和而生,津液相成,神乃自生”,表明肠腑能通过吸收脾胃所化生的精微营养物质而上充于脑髓,脑得水谷精微的滋养而元神旺盛。由“五谷之津液,和合而为膏者,内渗入于骨空,补益脑髓,而下流于阴股”可知,脾胃肠腑所化生的精微物质是脑主司神明的物质基础。以上论述从生理角度阐述了脑髓充盈有赖于脾胃的运化和肠腑的受纳腐熟功能正常,从而维持大脑学习记忆功能。由此可见,补益后天脾胃之本,调节肠腑功能,充养脑神,对于恢复神机运转至关重要。针灸具有益气补血、调补后天的作用,能够健运脾胃,促进水谷精微的运化,从而充养脑髓。

除脏腑联系外,经络系统也是中医理论中肠脑相关的理论基础。《灵枢·经脉》记载“胃足阳明之脉……循发际,至额颅”“小肠手太阳之脉……至目内眦,斜络于颧”“大肠手阳明之脉……上出于柱骨之会上……上挟鼻孔”,《灵枢·经筋》记载“手阳明之筋……上左角,络头,下右额”“手太阳之筋……上额结于角”。由经脉、经筋理论可知,脑与肠在生理上经络相连,这为针灸选取足阳明胃经、手阳明大肠经、手太阳小肠经防治AD奠定了理论基础。胃经、大肠经与小肠经均能上达头面,与脑神相通。头为诸阳之会,阳明经循头络脑,为多气多血之经,其经气上输脑窍,从而影响大脑功能。临床上针灸治疗AD的取穴除头部腧穴外,还常配伍阳明经上的足三里、天枢、丰隆、下巨虚、合谷、曲池等穴位来调节胃肠功能,通腑降浊,促进气血运化,从而使清阳得升,脑窍得荣。

在病理上,肠腑病变也常累及于脑。《伤寒论》曰:“阳明证,其人喜忘者,必有蓄血……故令喜忘”。肠腑以通为用,以降为顺,若传导失司,腑气闭塞,则浊气

易冲逆而上,影响脑神。脑为元神之府,五脏六腑的正常生理活动都需要“脑神”的调控,脑神失常则会导致肠腑失司。因此,调理肠腑气机,恢复传导功能,通腑降浊是恢复神机清明,治疗AD的重要方法^[23]。针灸具有调节脏腑气机升降的作用,能够升清降浊,使神机复使。

3.2 针灸调节“微生物-肠-脑轴”的现代研究

3.2.1 针灸调节肠道微生物群,改善肠道微生态

AD存在特异性的肠道微生物群紊乱。肠道微生物群落结构的改变将引起宿主免疫失调,诱发系统性循环炎症,促进AD病理发展^[24]。针灸具有双向调节脏腑功能,平衡阴阳的作用,能够在一定程度上纠正肠道微生物群紊乱,维持肠道微生态平衡。侯天舒等^[25]发现电针能够提高肠道菌群多样性指数和乳酸杆菌、毛螺科菌等有益菌的丰度值,保护肠道微生态。临床研究显示^[26-28],针灸具有增加肠道有益菌含量,优化肠道内环境的作用,能够有效缓解患者的肠道生态失调,从而治疗多种疾病。Jiang等^[16]研究发现电针可以影响SAMP8小鼠肠道微生物群的群落结构,上调拟杆菌等有益菌的比例,从而减轻海马神经炎症反应。廖冬梅等^[29]对APP/PS1小鼠的“百会”“大肠俞”“足三里”穴进行电针干预后,发现电针可显著下调APP/PS1小鼠副萨特氏菌属和理研菌属的丰度,上调Muribaculum、Candidatus的丰度,减轻肠源性及外周血炎症反应,缩短水迷宫逃避潜伏期。张鑫^[30]采用“益肾调神”穴方针刺治疗AD模型大鼠,结果显示针刺可以降低tau蛋白的含量,减轻海马神经元损伤,并发现针刺的有益作用可能与改善大鼠肠道菌群的多样性,调节拟杆菌门、厚壁菌门、普雷沃菌属、瘤胃球菌属的相对丰度有关。李虹研究发现^[31],三焦针法能够提升APP/PS1小鼠的 α -多样性指数,改善肠道菌群构成,使其趋向正常小鼠的肠道菌群组成,从而抑制神经炎症反应,减少A β 蛋白的沉积。Kong等^[32]对AD患者进行针刺干预,发现治疗组的多项评分量表得分得到显著改善,肠道微生物群稳态恢复平衡。由此可见,针灸可能通过良性调整肠道微生物群的群落结构,平衡宿主体内益生菌和病原体的数量和比例,改善AD认知障碍。

3.2.2 针灸保护肠黏膜屏障,抑制“肠道渗漏”,减轻神经炎症

肠黏膜屏障损伤被认为是AD的早期事件。

肠黏膜屏障的破坏会引起内毒素和肠道细菌的易位,肠道内的有害物质通过血液循环入侵中枢神经系统,诱发神经炎症,造成AD的发生发展^[33]。针灸能够保护肠黏膜屏障,防止病原体通过肠道进入中枢,从而维持人体健康。足三里穴为足阳明胃经合穴、胃之下合穴,针刺足三里穴能够调动胃腑之气,调和脾胃。现代研究显示^[34],电针足三里穴能够增加胃黏膜血流量,提高胃黏膜层厚度,增厚胃黏膜屏障。张志荣等发现^[35],电针足三里穴能够增加回肠黏膜上皮细胞紧密结合蛋白Occludin的表达,保护肠黏膜机械屏障。吴健文等实验发现^[36],针刺能够提高sIgA的水平,增加CD4⁺淋巴细胞的比例,进而保护肠黏膜的免疫屏障功能。足三里穴配伍神门、印堂、百会等穴位能够起到调节阴阳、醒脑调神的作用。He等^[37]通过电针神门穴和足三里穴,显著增加了AD模型大鼠肠道紧密结合蛋白ZO-1的表达,抑制了血清和海马中LPS的水平,减轻了神经炎症反应,从而提高学习记忆能力。Zhang等^[38-39]研究发现针刺百会、印堂、足三里三穴能够保护APP/PS1小鼠的肠黏膜屏障和血脑屏障的结构和功能,抑制LPS的肠道渗漏和中枢侵袭,改善神经炎症反应。由此可见,恢复受损的肠黏膜屏障的结构与功能对于减轻神经炎症反应,改善认知功能至关重要。针灸能够保护肠黏膜屏障,减轻肠道中有害物质的中枢侵袭,抑制神经炎症反应。因此,恢复肠黏膜屏障的完整性可能是针灸通过“微生物-肠-脑轴”治疗AD的重要一环。

3.2.3 针灸调控肠道菌群代谢物和代谢途径影响神经细胞功能 肠道菌群代谢物主要包括SCFAs、胆汁酸、氨基酸、胆碱代谢物、吡啶衍生物和脂类等,这些代谢物能够通过调控脑内脂代谢和胆固醇水平参与AD的神经元功能障碍^[40]。针灸作为一种整体性和系统性的治疗方法,不仅可以影响肠道微生物的数量,还可以影响代谢产物及代谢途径,从而在整体上治理肠道微生物系统。周明泽等^[41]对APP/PS1小鼠的“百会”“涌泉”实施针刺干预,并收集各组小鼠的粪便进行代谢组学研究,结果发现针刺治疗能显著上调11-Cis-Retinol、18-Hydroxycorticosterone、1-Single Palm Essence等代谢物浓度,并可能改善糖解与糖代谢合成、醛固酮的合成和分泌等代谢功能。研究发现^[42],针灸可以调节色氨酸、苯丙氨酸、亚油酸、5-

羟色胺等多种代谢物的含量,影响牛磺酸、三羧酸循环、尿素循环等多种代谢途径。杨波等研究显示^[43],针灸能够通过调节脂代谢、氨基酸代谢和核苷酸代谢,减轻神经元损伤,提高APP/PS1小鼠的学习记忆能力。SCFAs由肠道微生物群中的有益菌代谢产生,包括丁酸、乙酸、丙酸等,这些有益代谢产物具有抗炎特性,能够通过血液进入血脑屏障影响大脑,调节神经胶质细胞的活化,改善神经功能^[44]。研究显示^[45-46],针灸可以增加SCFAs的产生,减轻神经元损伤,从而促进脑组织功能恢复。徐佳等研究发现^[47]，“原络通经”针法能够提高SAMP8小鼠肠道菌群多样性,并增加肠道内丁酸、乙酸和醋酸的含量,改善认知功能障碍。Cheng等^[48]发现针灸能够降低APP/PS1小鼠海马A β 和tau蛋白浓度,并通过KEGG分析发现针灸的这一作用可能是通过调控嘧啶代谢、谷氨酸代谢、精氨酸的生物合成、苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸生物合成、亚油酸代谢、D-谷氨酰胺和D-谷氨酸代谢、牛磺酸和亚牛磺酸代谢、苯丙氨酸代谢等多种途径实现的。

4 小结

“微生物-肠-脑轴”在AD疾病进展中发挥重要作用。肠道微生物及其代谢产物的变化能够诱发神经炎症,促进AD相关神经病理学的改变。中医“脑肠学说”认为脑与肠经络相连,生理相关,病理上相互影响。针灸疗法是祖国传统医学的重要组成部分,具有多靶点、多途径的治疗特点,并且能够双向调节脏腑功能。近年来的研究发现,针灸可以作为一种微生态调节器,能够调节肠道微生物群,治疗多种疾病。针灸足阳明胃经、手阳明大肠经、手太阳小肠经上的穴位以及胃肠俞募穴可能通过调节肠道微生物群、保护肠黏膜屏障、影响肠道菌群代谢物和代谢途径等机制改善AD认知功能障碍。由此可见,以肠道为切入点,靶向调节“微生物-肠-脑轴”,对于AD的防治有着重要意义。“微生物-肠-脑轴”可能成为针灸抗AD的潜在靶点,为未来临床防治AD提供新的方向。然而,目前有关针灸通过调控“微生物-肠-脑轴”防治AD的研究仍不充足,相关机制尚不明确,有待进一步阐明。今后应进一步补充针灸通过调控“微生物-肠-脑轴”防治AD的临床证据,并深入研究针灸的调控机制,这将为针灸治疗AD扩展新的思路。

参考文献:

- [1] ZVEROVA M. Clinical aspects of alzheimer's disease[J]. *Clinical Biochemistry*, 2019, 72: 3-6.
- [2] LANE C A, HARDY J, SCHOTT J M. Alzheimer's disease[J]. *European Journal of Neurology*, 2018, 25(1): 59-70.
- [3] JIA L F, QUAN M N, FU Y, et al. Dementia in China: epidemiology, clinical management, and research advances[J]. *The Lancet. Neurology*, 2020, 19(1): 81-92.
- [4] JIA J P, WEI C B, CHEN S Q, et al. The cost of alzheimer's disease in China and re-estimation of costs worldwide[J]. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 2018, 14(4): 483-491.
- [5] QUIGLEY E M M. Microbiota-Brain-Gut axis and neurodegenerative diseases[J]. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2017, 17(12): 94.
- [6] 廖冬梅. 基于“微生物 LPS-肠-脑轴”探讨电针改善 APP/PS1 小鼠认知障碍的机制研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2022.
- [7] ENAUD R, VANDENBORGH T L E, CORON N, et al. The mycobiome: a neglected component in the microbiota-gut-brain axis[J]. *Microorganisms*, 2018, 6(1): 22.
- [8] RHEE S H, POTHOUKAKIS C, MAYER E A. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis[J]. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 2009, 6(5): 306-314.
- [9] LI D, KE Y L, ZHAN R, et al. Trimethylamine-N-oxide promotes brain aging and cognitive impairment in mice[J]. *Aging Cell*, 2018, 17(4): e12768.
- [10] SAMUEL B S, SHAITO A, MOTOIKE T, et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2008, 105(43): 16767-16772.
- [11] COLOMBO A V, SADLER R K, LLOVERA G, et al. Microbiota-derived short chain fatty acids modulate microglia and promote A β plaque deposition[J]. *eLife*, 2021, 10: e59826.
- [12] WANG Y L, WANG Z Y, WANG Y, et al. The gut-microglia connection: implications for central nervous system diseases[J]. *Frontiers in Immunology*, 2018, 9: 2325.
- [13] PATNALA R, ARUMUGAM T V, GUPTA N, et al. HDAC inhibitor sodium butyrate-mediated epigenetic regulation enhances neuroprotective function of microglia during ischemic stroke[J]. *Molecular Neurobiology*, 2017, 54(8): 6391-6411.
- [14] MANCUSO C, SANTANGELO R. Alzheimer's disease and gut microbiota modifications: the long way between preclinical studies and clinical evidence[J]. *Pharmacological Research*, 2018, 129: 329-336.
- [15] XU R, WANG Q Q. Towards understanding brain-gut-microbiome connections in alzheimer's disease[J]. *BMC Systems Biology*, 2016, 10(Suppl 3): 63.
- [16] JIANG C M, LI G N, HUANG P R, et al. The gut microbiota and Alzheimer's disease[J]. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 2017, 58(1): 1-15.
- [17] KODUKULA K, FALLER D V, HARPP D N, et al. Gut microbiota and salivary diagnostics: the mouth is salivating to tell us something[J]. *BioResearch Open Access*, 2017, 6(1): 123-132.
- [18] GASIOROWSKI K, BROKOS B, ECHEVERRIA V, et al. RAGE-TLR crosstalk sustains chronic inflammation in neurodegeneration[J]. *Molecular Neurobiology*, 2018, 55(2): 1463-1476.
- [19] LUKIW W J. Bacteroides fragilis lipopolysaccharide and inflammatory signaling in alzheimer's disease[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2016, 7: 1544.
- [20] SCHWARTZ K, BOLES B R. Microbial amyloids--functions and interactions within the host[J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2013, 16(1): 93-99.
- [21] WANG M, CAO J N, GONG C C, et al. Exploring the microbiota-alzheimer's disease linkage using short-term antibiotic treatment followed by fecal microbiota transplantation[J]. *Brain Behavior Immunity*, 2021, 96: 227-238.
- [22] 周舛, 钱海华, 张丹, 等. 基于肠道菌群与脑肠轴的相互作用机理探讨中医脑肠学说[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(3): 119-122.
- [23] 韩欢, 王康锋, 侯翰如, 等. 基于“微生物-脑-肠轴”探析中医治疗阿尔茨海默病的思路[J]. *上海中医药杂志*, 2023, 57(3): 1-5.
- [24] CATTANEO A, CATTANE N, GALLUZZI S, et al. Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly[J]. *Neurobiology of Aging*, 2017, 49: 60-68.
- [25] 侯天舒, 韩晓霞, 杨阳, 等. 电针对溃疡性结肠炎大鼠肠道微生态的保护作用[J]. *针刺研究*, 2014, 39(1): 27-34.

- [26] JIANG H L, DENG S Z, ZHANG J Y, et al. Acupuncture treatment for post-stroke depression: intestinal microbiota and its role [J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2023, 17:1146946.
- [27] XU Z T, LI R F, ZHU C L, et al. Effect of acupuncture treatment for weight loss on gut flora in patients with simple obesity [J]. *Acupuncture in Medicine: Journal of the British Medical Acupuncture Society*, 2013, 31 (1): 116-117.
- [28] 谢文松, 魏录翠, 王金周, 等. 针刺联合中药治疗溃疡性结肠炎疗效及对相关指标的影响 [J]. *上海针灸杂志*, 2019, 38(4): 378-383.
- [29] 廖冬梅, 庞芳, 杨云昊, 等. 基于肠道菌群探讨电针对 APP/PS1 小鼠认知能力的改善机制 [J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(10): 1774-1783.
- [30] 张鑫. “益智调神”穴方针刺对 AD 模型大鼠海马 tau 蛋白磷酸化和肠道菌群影响的研究 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2023.
- [31] 李虹. 基于 M1/M2 极化探讨针刺调控脑-肠-微生物轴干预阿尔茨海默病的效应机制研究 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2023.
- [32] KONG X H, MA Z, TANG R, et al. Efficacy of acupuncture in patients with mild alzheimer's disease and its impact on gut microbiota: study protocol for a randomized sham-controlled trial [J]. *Frontiers in Medicine*, 2023, 10:1014113.
- [33] GOYAL D, ALI S A, SINGH R K. Emerging role of gut microbiota in modulation of neuroinflammation and neurodegeneration with emphasis on alzheimer's disease [J]. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2021, 106: 110112.
- [34] 陈文婷, 傅国强, 沈卫东, 等. 电针足三里对胃黏膜保护机制的研究进展 [J]. *辽宁中医杂志*, 2015, 42(3): 658-661.
- [35] 张志荣. 电针足三里对脓毒症大鼠肠粘膜机械屏障及紧密连接 occludin 蛋白表达的影响 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2015.
- [36] 吴健文. 针刺对粘连性肠梗阻大鼠小肠屏障功能保护作用的研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2008.
- [37] HE C, HUANG Z S, YU C C, et al. Preventive electroacupuncture ameliorates D-galactose-induced alzheimer's disease-like inflammation and memory deficits, probably via modulating the microbiota-gut-brain axis [J]. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 2021, 24 (3): 341-348.
- [38] ZHANG Y, DING N, HAO X, et al. Manual acupuncture benignly regulates blood-brain barrier disruption and reduces lipopolysaccharide loading and systemic inflammation, possibly by adjusting the gut microbiota [J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2022, 14: 1018371.
- [39] HAO X, DING N, ZHANG Y, et al. Benign regulation of the gut microbiota: the possible mechanism through which the beneficial effects of manual acupuncture on cognitive ability and intestinal mucosal barrier function occur in APP/PS1 mice [J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2022, 16: 960026.
- [40] SARKAR S R, BANERJEE S. Gut microbiota in neurodegenerative disorders [J]. *Journal of Neuroimmunology*, 2019, 328: 98-104.
- [41] 周明泽. 针刺改善 AD 小鼠学习能力及其粪便广靶代谢组学机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2023.
- [42] SI Y C, REN C C, ZHANG E W, et al. Integrative analysis of the gut microbiota and metabolome in obese mice with electroacupuncture by 16S rRNA gene sequencing and HPLC-MS-based metabolic profiling [J]. *The American Journal of Chinese Medicine*, 2022, 50(3): 673-690.
- [43] 杨波. 基于肠道菌群及其代谢改变探讨针刺 APP/PS1 小鼠干预阿尔茨海默病的机理 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2022.
- [44] SAMPSON T R, DEBELIUS J W, THRON T, et al. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of parkinson's disease [J]. *Cell*, 2016, 167(6): 1469-1480.
- [45] 袁伟梁. 针刺对缺血性中风临床疗效及肠道菌群影响的研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.
- [46] 张忠平, 张海月. 针刺调节缺血性中风大鼠肠道中短链脂肪酸、氧化三甲胺的研究 [J]. *中国民间疗法*, 2022, 30 (3): 87-89.
- [47] 徐佳, 陈奥, 史珊怡, 等. “原络通经”针法调节痴呆小鼠肠道菌群微生态及肠道 SCFA 代谢的机制研究 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2022, 24(9): 161-166.
- [48] YANG B, HE M, CHEN X H, et al. Acupuncture effect assessment in APP/PS1 transgenic mice: on regulating learning-memory abilities, gut microbiota, and microbial metabolites [J]. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2022: 1527159.

(收稿日期: 2024-06-11)