

本文引用: 柯超, 单生涛, 谭艳, 曹洋, 谢峥嵘, 周卓, 袁柳媚, 潘江, 章薇. 电针心经/心包经穴对AD大鼠海马组织谷氨酸转运体的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(8): 1469-1475.

## 电针心经/心包经穴对AD大鼠海马组织谷氨酸转运体的影响

柯超, 单生涛, 谭艳, 曹洋, 谢峥嵘, 周卓, 袁柳媚, 潘江, 章薇\*

湖南中医药大学第一附属医院, 湖南长沙 410007

**[摘要]** **目的** 观察电针心经/心包经穴对阿尔茨海默病(AD)大鼠行为、海马区突触超微结构及老年斑沉积、海马组织谷氨酸转运体的影响。**方法** 将40只雄性SD大鼠随机分为假手术组10只、造模组30只,以双侧大脑海马CA1区内注射 $\beta$ 淀粉样蛋白1-42( $A\beta_{1-42}$ )构建AD模型,术后假手术组死亡1只、造模组死亡3只,再将造模成功的27只大鼠随机分为模型组、心经穴组、心包经穴组,每组9只。心经组、心包经组进行相应的电针干预,假手术组、模型组仅捆绑处理不进行电针干预。采用Morris水迷宫实验观察大鼠学习记忆能力的变化,采用透射电镜观察大鼠海马区突触超微结构的变化,采用刚果红染色观察海马区 $A\beta$ 斑块状的沉积,采用Western blot检测大鼠海马组织囊泡型谷氨酸转运蛋白2(VGLUT2)和兴奋性氨基酸转运蛋白2(EAAT2)的表达水平。**结果** 与假手术组相比,模型组大鼠穿越平台次数和目标象限停留时间均减少( $P<0.01$ ),突触超微结构受损, $A\beta$ 斑块状沉积程度加重,VGLUT2、EAAT2蛋白表达水平平均下降( $P<0.01$ );与模型组相比,心经穴组、心包经穴组穿越平台次数和目标象限停留时间均增加( $P<0.05, P<0.01$ ),突触超微结构改善, $A\beta$ 斑块状沉积程度逐渐减轻,VGLUT2、EAAT2蛋白表达水平平均上升( $P<0.05, P<0.01$ );心经穴组各项指标与心包经穴组相比,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 电针心经/心包经可改善AD大鼠空间学习记忆能力,减轻老年斑沉积及突触损伤,其作用机制可能与调控谷氨酸转运体有关。

**[关键词]** 阿尔茨海默病;电针;心经穴/心包经穴;谷氨酸转运体;突触超微结构;囊泡型谷氨酸转运蛋白2;兴奋性氨基酸转运蛋白2

[中图分类号]R245

[文献标志码]A

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2025.08.010

## Effects of electroacupuncture at heart meridian/pericardium meridian acupoints on glutamate transporters in hippocampal tissue of AD rats

KE Chao, SHAN Shengtao, TAN Yan, CAO Yang, XIE Zhengrong, ZHOU Zhuo, YUAN Liumei,  
PAN Jiang, ZHANG Wei\*

The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effects of electroacupuncture (EA) at heart meridian/pericardium meridian acupoints on behavior, hippocampal synaptic ultrastructure, senile plaque deposition, and glutamate transporters in the hippocampal region of rats with Alzheimer's disease (AD). **Methods** Forty male SD rats were randomly divided into sham-operated group ( $n=10$ ) and model group ( $n=30$ ). AD models were established by bilateral hippocampal CA1 region injection of  $\beta$ -amyloid protein 1-42 ( $A\beta_{1-42}$ ). Postoperatively, one rat died in the sham-operated group and three in the model group. The remaining 27 successfully modeled rats were then randomized into model group, heart meridian acupoint group, and pericardium meridian acupoint group, with nine rats in each group. EA was applied to the heart meridian and pericardium meridian groups, while the sham-operated and model groups only

[收稿日期]2025-03-13

[基金项目]国家自然科学基金项目(81973956);国家自然科学基金青年项目(82405580);湖南省自然科学基金项目(2025JJ60638);长沙市自然科学基金项目(kq2403097)。

[通信作者]\* 章薇,女,博士,主任医师,博士研究生导师,E-mail:zw\_69996@163.com。

underwent restraint without EA. Morris water maze test was used to observe the changes in learning and memory abilities of rats. Transmission electron microscopy was employed to observe the changes of synaptic ultrastructure in hippocampal region of rats. Congo red staining was used to examine A $\beta$  plaque deposition in hippocampal region of rats. Western blot was performed to examine the expression levels of vesicular glutamate transporter 2 (VGLUT2) and excitatory amino acid transporter 2 (EAAT2) in hippocampal tissue of rats. **Results** Compared with the sham-operated group, the model group exhibited reduced number of platform crossings and shorter duration in target quadrant ( $P<0.01$ ), impaired synaptic ultrastructure, aggravated A $\beta$  plaque deposition, and reduced protein expression levels of VGLUT2 and EAAT2 ( $P<0.01$ ). Compared with the model group, both EA groups showed increased number of platform crossings and prolonged duration in target quadrant ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), improved synaptic ultrastructure, reduced A $\beta$  plaque deposition, and elevated protein expression levels of VGLUT2 and EAAT2 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ). No statistically significant differences were observed in any indicators between the heart meridian and pericardium meridian acupoint groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** EA at heart/pericardium meridian acupoints improves spatial learning and memory in AD rats, reduces senile plaque deposition and synaptic damage, with mechanisms potentially linked to glutamate transporter regulation.

[**Keywords**] Alzheimer's disease; electroacupuncture; heart meridian/pericardium meridian; glutamate transporter; synaptic ultrastructure; vesicular glutamate transporter 2; excitatory amino acid transporter 2

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是以学习记忆障碍、认知障碍、精神行为症状等为主要表现的一种退行性神经系统疾病<sup>[1]</sup>,其治疗的重点在于如何提高患者的学习、记忆和认知功能。目前,AD的发病机制尚不明确,较为公认的典型病理标志包括 $\beta$ 淀粉样蛋白( $\beta$  amyloid, A $\beta$ )积累、Tau磷酸化及突触损伤<sup>[2]</sup>。突触是学习与记忆形成的重要的形态学和功能学基础。最新研究表明,谷氨酸能神经元是中枢神经系统兴奋性突触传递的主要来源,参与AD中突触可塑性、学习与记忆的形成<sup>[3]</sup>。其中,谷氨酸转运体是维持谷氨酸能稳态的重要组成之一,包括囊泡型谷氨酸转运蛋白2 (vesicular glutamate transporter 2, VGLUT2)和兴奋性氨基酸转运蛋白2 (excitatory amino acid transporter 2, EAAT2)。因此,检测海马VGLUT2与EAAT2的表达水平对于探讨电针对AD疗效有一定的价值。越来越多的证据表明,针灸防治AD具有一定的优势<sup>[4-6]</sup>。且根据AD发病的不同病因病机特点,学者们将其和针灸理论相结合,提出不同的针灸治则和选穴处方,诸多针法相继出现<sup>[7-8]</sup>。中医理论认为,心具有“主神明”这一生理功能,与心相关的经络络属(即手少阴心经和手厥阴心包络经)与脑的关系密切,研究心经/心包络穴治疗神明疾病具有重要意义。因此,本实验以谷氨酸转运体为切入点,观察电针心经/心包络穴对AD大鼠海马组织的突触超微结构、A $\beta$ 沉积及VGLUT2、EAAT2蛋白表达的影响,探讨电针干预AD大鼠学习记忆能力的可能作用机制。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物及分组

选取体质量600~700 g的SPF级健康雄性SD大鼠40只,10~12月龄,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司,许可证号为SCXK(湘)2019-0004。于湖南中医药大学动物房喂养,保持12 h/12 h的明暗循环周期,湿度40%~60%,自由摄食饮水。实验过程中严格遵守《实验动物护理和使用指南》<sup>[9]</sup>。该实验方案已获湖南中医药大学动物伦理委员会批准(批准号:LL2020070102)。

### 1.2 主要仪器和试剂

1.2.1 主要仪器 华佗牌一次性无菌针灸针(规格:13 mm $\times$ 0.16 mm和7 mm $\times$ 0.16 mm)、电针治疗仪(型号:华佗牌SDZ-V)购自苏州医疗用品厂有限公司;手持式颅钻(型号:FD3002)购自上海玉研科学仪器有限公司;脑立体定位仪(型号:DW-2000)、Morris水迷宫系统(型号:BL-420N)购自成都泰盟软件有限公司;透射电子显微镜(型号:JEM-2010)购自日本电子公司;超薄切片机(型号:Leica UC7)购自德国Leica公司;台式冷冻离心机(型号:H1650R)购自湖南湘仪公司;电泳仪(型号:DYY-6C)、电泳槽(型号:DYCZ-24DN)、转膜仪(型号:DYCZ-40D)购自北京六一公司;化学发光成像系统(型号:ChemiScope6100)购自上海勤翔科学仪器有限公司;课题组研发的含头套的大鼠固定装置(专利号:ZL202023115252.9)等。

1.2.2 主要试剂 EAAT2抗体(批号:22515-1-AP)、

VGLUT2 抗体(批号:25261-1-AP)、 $\beta$ -actin(批号:66009-1-Ig)购自美国 Proteintech 公司;HRP-山羊抗兔 IgG(批号:AWS0002)、HRP-山羊抗小鼠 IgG(批号:AWS0001)购自中国 Abiowell 公司;Gluta 固定液(批号:P1128)购自北京索莱宝科技有限公司;刚果红染液套装(批号:S12553)购自武汉赛维尔生物科技有限公司等。

### 1.3 造模与分组

将 40 只大鼠采用随机数字法分为假手术组(10 只)和造模组(30 只)。造模组采用双侧大脑海马 CA1 区内注射  $A\beta_{1-42}$  构建 AD 模型, $A\beta_{1-42}$  寡聚体的浓度为  $5 \mu\text{g}/\mu\text{L}$ ,假手术组双侧海马 CA1 区注射等量生理盐水,具体造模方式参考课题组前期研究<sup>[10]</sup>。术后假手术组死亡 1 只,造模组死亡 3 只。综合造模组大鼠行为学 Morris 水迷宫数据以及后续检测中大鼠海马组织  $A\beta$  斑块沉积,确认 AD 模型是否构建成功。将造模成功的 27 只模型大鼠采用随机数字法分为模型组、心经穴组、心包经穴组,每组 9 只。

### 1.4 干预方法

假手术组、模型组大鼠予以捆绑固定 20 min,不进行电针刺激。为防止针刺过程中大鼠咬伤操作者,均予以含头套的大鼠固定装置进行固定。心经穴组、心包经穴组大鼠予以上述捆绑固定并常规消毒后,分别用一次性无菌针灸针直刺入大鼠双侧心经、心包经穴位 2~4 mm,然后连接电子针疗仪,按从胸走手的循行方向:心经穴组“极泉”“少海”相连,“灵道”“神门”相连;心包经穴组“天泉”“曲泽”相连,“内关”与“大陵”相连。采用疏密波,频率 2 Hz,电流 1 mA,强度以局部组织轻颤为度,刺激时间 20 min,每天 1 次,每周电针 6 d 后休息 1 d。均连续干预 7 周。所有穴位参照《实验动物常用穴位名称与定位第 2 部分:大鼠》<sup>[11]</sup>进行定位。

### 1.5 检测指标及方法

1.5.1 Morris 水迷宫实验观察大鼠学习记忆能力的变化 在隐藏平台实验中,平台位置固定在第一象限(目标象限)中心,并淹没在水面下约 1 cm 处。连续进行 4 d 的隐藏平台实验训练,在最后 1 次训练结束 24 h 后进行 60 s 的探针试验。在探针试验中,将大鼠从平台所在象限的对侧象限入水点放入水中,记录 1 min 内大鼠在池中的游泳轨迹,记录迷宫中的穿越平台次数、目标象限内的停留时间,以供后续分析。

1.5.2 透射电镜观察大鼠海马区突触超微结构的变化 行为学测试结束后,各组随机选取 3 只大鼠麻醉后取脑组织,新鲜脑组织尽量减小牵拉、挫伤与挤压等机械损伤,迅速置于 Gluta 固定液中  $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$  固定 2~4 h。进行漂洗、固定、脱水和包埋后做超薄切片(60~80 nm),醋酸铀溶液和枸橼酸铅溶液各染色 15 min,切片,室温干燥过夜。于透射电子显微镜下观察并采集图像分析。

1.5.3 刚果红染色观察海马区  $A\beta$  斑块状的沉积 行为学测试结束后,各组再随机抽取 3 只大鼠麻醉后取脑组织,4%多聚甲醛固定液固定 24 h 后,常规石蜡包埋并制备切片,将切片依次二甲苯脱蜡、乙醇水化。将切片入刚果红染液 1 h,水洗,氢氧化钾分化至阳性斑块明显,水洗。入苏木素染液复染 3~5 min,水洗。脱水中性树胶封片。显微镜镜检,采集图像分析,淀粉样蛋白呈红色。

1.5.4 Western blot 检测大鼠海马组织 VGLUT2、EAAT2 的蛋白表达水平 各组最后剩余 3 只大鼠经麻醉后取脑组织,冰上迅速剥离海马, $-80 \text{ }^{\circ}\text{C}$  冰箱冻存。将海马组织解冻,离心( $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ , 12 000 r/min,离心半径为 10 cm)15 min 后取 200  $\mu\text{L}$  蛋白上清液至 1.5 mL 离心管中。采用 BCA 法测定蛋白浓度,调整至统一浓度。等量蛋白(10~20  $\mu\text{L}$ )经 SDS-PAGE (10%分离胶,4.8%浓缩胶)电泳分离(恒压 78 V)。湿转法(300 mA)将蛋白转移至 NC 膜。孵育膜用 5%脱脂牛奶室温封闭 90 min。一抗: $\beta$ -actin(1:5 000)、VGLUT2(1:1 000)、EAAT2(1:1 000)  $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$  孵育过夜。PBST 洗涤 3 次后,HRP 标记二抗(1:5 000)室温孵育 90 min。ECL 化学发光试剂显影,ImageJ 软件分析条带灰度值。

### 1.6 统计学分析

本实验采用 SPSS 26.0 统计软件对所有数据进行分析处理,计量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示。当数据符合正态性和方差齐性时,多组间数据两两比较采用单因素方差分析(One-Way ANOVA);不符合正态分布或方差齐性时,采用多个独立样本的非参数秩和检验(Kruskal-Wallis H)。均以  $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组大鼠学习记忆能力的比较

与假手术组比较,模型组大鼠穿越平台次数、目标象限停留时间均减少( $P<0.01$ );与模型组比较,心经穴组和心包经穴组穿越平台次数、目标象限停留

时间均增加( $P<0.05, P<0.01$ );心经穴组和心包经穴组之间穿越平台次数、目标象限停留时间比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。详见表 1。

表 1 各组大鼠穿越平台次数及目标象限停留时间的比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 1 Comparison of number of platform crossings and duration in target quadrant among different groups of rats ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	穿越平台次数/次	目标象限停留时间/s
假手术组	6	5.83±1.47	39.77±4.49
模型组	6	2.00±0.63 <sup>△△</sup>	21.08±4.05 <sup>△△</sup>
心经穴组	6	4.00±1.67 <sup>▲</sup>	29.68±6.12 <sup>▲</sup>
心包经穴组	6	4.67±1.03 <sup>▲▲</sup>	31.07±8.19 <sup>▲▲</sup>
<i>F</i> 值		9.629	9.966
<i>P</i> 值		0.000	0.000

注:与假手术组比较,△△ $P<0.01$ ;与模型组比较,▲ $P<0.05$ ,▲▲ $P<0.01$ 。

## 2.2 各组大鼠海马区突触超微结构的比较

假手术组大鼠海马区突触结构清晰,突触数量较多,突触前区可见分布均匀圆形大小的突触小泡,数目较多,突触前后膜结构清晰完整,突触后膜致密带丰富。模型组大鼠海马区突触结构出现轴浆空泡化,前膜小泡分布散乱稀疏,突触前后膜模糊不清,

突触后膜致密带变薄,细胞骨架结构散乱。心经穴组、心包经穴组大鼠海马区神经元也存在不同程度的损伤,但突触结构较清晰,突触形态结构改善明显,前膜内囊泡数量增多,突触前后膜结构较清晰完整,突触后膜致密带较丰富。详见图 1。

## 2.3 各组大鼠海马区 A $\beta$ 斑块状沉积的比较

假手术组大鼠海马区细胞轮廓清晰,形态正常,细胞排列整齐、分布致密有序,几乎没有发现 A $\beta$  斑块状的形成;模型组海马区细胞排列散乱、数目减少,可见较多空隙,有较深红色 A $\beta$  斑块状沉积,且沉积面积较大;心经穴组和心包经穴组海马区细胞排列较整齐、分布较致密有序,偶见神经元缺失造成的空隙,A $\beta$  斑块状沉积程度逐渐减轻,可散见淡红色 A $\beta$  斑块。详见图 2。

## 2.4 各组大鼠 VGLUT2、EAAT2 的蛋白表达水平比较

与假手术组比较,模型组大鼠海马组织中 VGLUT2、EAAT2 蛋白表达水平下降( $P<0.01$ );与模型组比较,心经穴组、心包经穴组海马组织中 VGLUT2、EAAT2 蛋白表达水平均上升( $P<0.05, P<0.01$ );心经穴组和心包经穴组海马组织中 VGLUT2、EAAT2 蛋白表达水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。详见表 2、图 3。

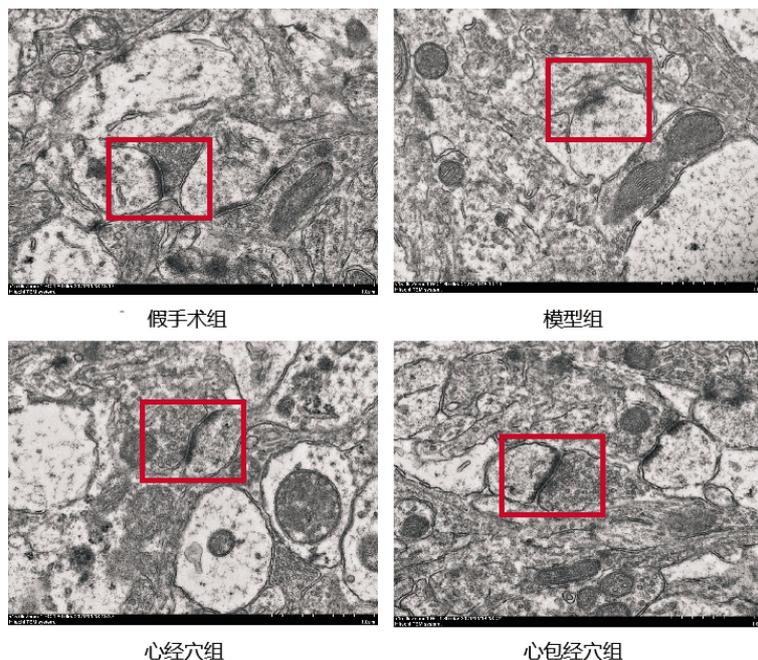


图 1 各组大鼠海马区突触超微结构透射电镜图( $\times 15$ )

Fig.1 Transmission electron microscopy images of synaptic ultrastructure in the hippocampal region of each group of rats ( $\times 15$ )

注:红色框内指示区域为突触前后膜区域。

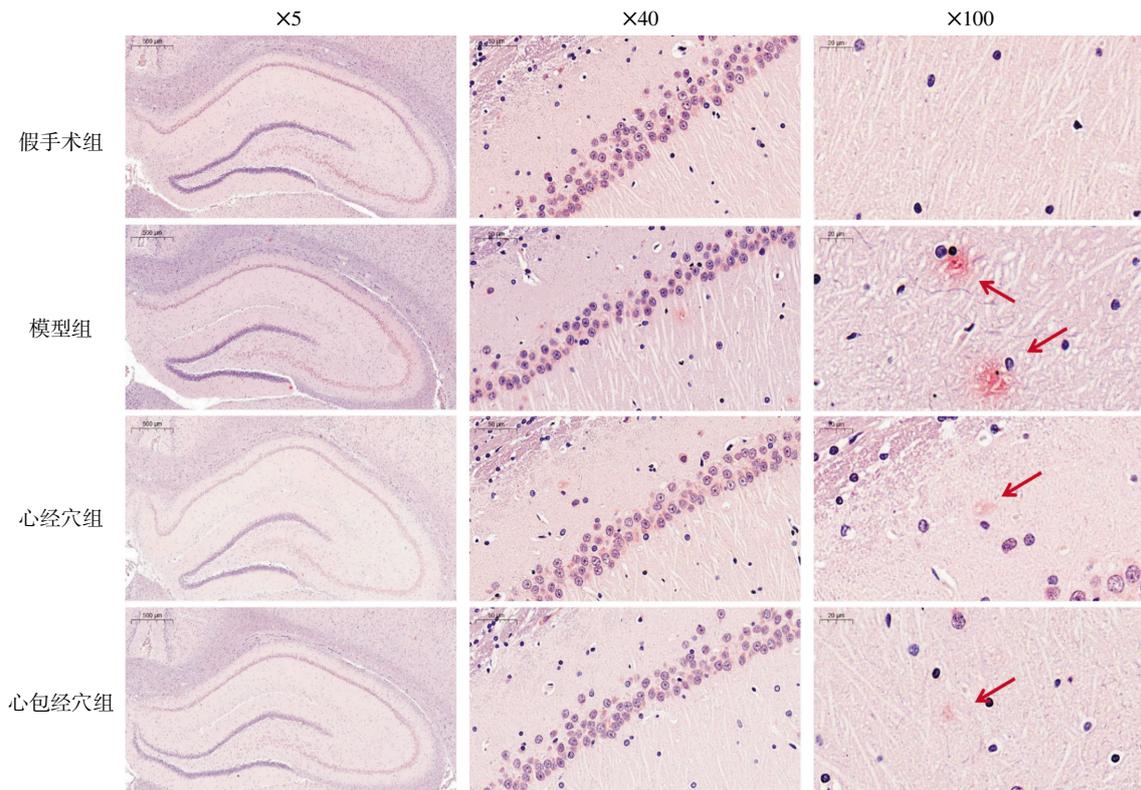


图2 各组大鼠海马区 Aβ 斑块状沉积情况

Fig.2 Aβ plaque deposition in the hippocampal region of each group of rats

注:红色箭头指示区域为 Aβ 斑块状沉积区域。

表2 各组大鼠海马组织 VGLUT2、EAAT2 蛋白表达的比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Comparison of VGLUT2 and EAAT2 protein expressions in hippocampal tissues among different groups of rats ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	VGLUT2	EAAT2
假手术组	3	0.337±0.040	0.327±0.451
模型组	3	0.087±0.055 <sup>△△</sup>	0.063±0.015 <sup>△△</sup>
心经穴组	3	0.190±0.060 <sup>▲</sup>	0.130±0.010 <sup>▲</sup>
心包经穴组	3	0.240±0.057 <sup>▲▲</sup>	0.157±0.049 <sup>▲</sup>
F 值		11.441	31.414
P 值		0.003	0.000

注:与假手术组比较,△△P<0.01;与模型组比较,▲P<0.05,▲▲P<0.01。

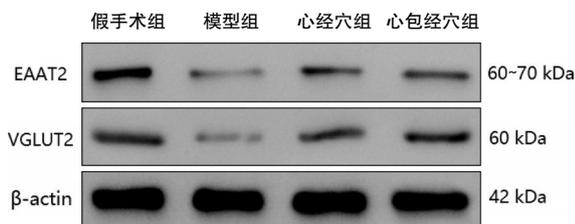


图3 各组大鼠海马组织 VGLUT2、EAAT2 蛋白条带图

Fig.3 VGLUT2 and EAAT2 protein expression bands in hippocampal tissues among different groups of rats

### 3 讨论

突触作为神经元间信息传递的核心结构,由突

触前膜与突触后膜构成,是学习记忆过程的细胞与分子生物学基础。研究表明,在 AD 患者出现显著临床症状前,突触功能障碍已然发生,其病理进程伴随突触区域的异常蛋白质聚集、突触数量减少及突触可塑性受损,这些改变可能是 AD 认知衰退的关键驱动因素<sup>[12]</sup>。

谷氨酸能神经传递的改变与 AD 神经精神障碍有关,是引发神经兴奋性毒性、导致突触传递失常、影响 AD 学习记忆和认知的重要机制之一<sup>[13]</sup>。谷氨酸的神经毒性作用要求其稳态必须受到严格调控。VGLUT 表达水平的变化对谷氨酸突触传递的过程有重要影响。VGLUT2 是谷氨酸能神经传递的关键突触前标记,负责将谷氨酸主动包裹到神经元突触前囊泡中,VGLUT2 的功能和表达决定了进入囊泡的谷氨酸数量,并影响突触前谷氨酸的释放<sup>[14]</sup>,故其被认为是谷氨酸能传递受损或过度活跃的潜在病理或诊断标志物<sup>[15]</sup>。EAAT 是谷氨酸循环正常运行的关键,负责把细胞外的谷氨酸摄取到神经胶质细胞中进行再摄取、代谢和回收,从而防止兴奋性毒性的产生。其中,EAAT2 是 EAAT 中最丰富的亚型,在中枢神经系统中约占总谷氨酸转运活动的 95%,主要

存在于星形胶质细胞上,与谷氨酸能神经元的活跃突触接触<sup>[16]</sup>。

本研究中,  $A\beta_{1-42}$  海马注射导致老年斑沉积增加,考虑细胞外  $A\beta$  过度沉积会聚集为具有神经毒性的老年斑,也再次验证本次研究 AD 模型的成功。且  $A\beta_{1-42}$  海马注射导致了突触超微结构的改变及谷氨酸转运体 EAAT2、VGLUT2 的表达下降,究其原因可能与  $A\beta$  寡聚体的神经毒性有关。 $A\beta$  是导致神经退行性病变级联反应的初始触发器,可造成突触损伤并影响谷氨酸转运体 EAAT2、VGLUT2 的表达。已有研究发现,  $A\beta$  低聚物通过多种模式削弱突触,诱导突触网络异常变化,导致突触丧失,破坏认知功能,造成学习和记忆障碍<sup>[17]</sup>。更有证据表明,  $A\beta_{1-42}$  通常是驱动 AD 病理改变的主要亚型,会诱导 EAAT2 缺失,而上调 EAAT2 表达可以改善其认知缺陷<sup>[18]</sup>。在 APP/PS1 小鼠中观察到 VGLUT2 的表达明显降低,造成突触囊泡中谷氨酸负荷的减少及谷氨酸能突触的丢失<sup>[19]</sup>。与此同时,  $A\beta$  与囊泡谷氨酸转运体 VGLUT2 在突触体上存在共定位,AD 患者 VGLUT2 突触体对  $A\beta$  的免疫反应性高于非 AD 患者<sup>[20]</sup>。这些发现共同表明,  $A\beta_{1-42}$  可能通过干扰谷氨酸转运体 EAAT2、VGLUT2,加速突触功能障碍进程,靶向 EAAT2、VGLUT2 或为 AD 治疗提供新策略。

本研究中,电针心经/心包经穴干预后,大鼠学习记忆能力提升,  $A\beta$  斑块状沉积减少,突触超微结构改善,EAAT2、VGLUT2 表达上升。进一步证明了电针心经/心包经穴可能是通过降低  $A\beta$  沉积,调控谷氨酸转运体 EAAT2、VGLUT2 的表达,改善突触损伤,提高学习记忆能力。研究证实,针刺能够改善 AD 模型大鼠学习记忆能力、减少  $A\beta$  沉积、调节脑内突触形态结构<sup>[21-22]</sup>。有关电针对抑郁症模型谷氨酸转运体、谷氨酸受体的作用机制已被报道<sup>[23]</sup>,然而针对电针干预 AD 模型谷氨酸转运体的报道尚且不多,这也是本研究的创新点之一。此外,本研究关联了 EAAT2、VGLUT2 表达调控与电针效应,提示谷氨酸能神经传递可能是电针干预 AD 的关键靶点。然而,本研究中 EAAT2、VGLUT2 的表达上调是电针的直接效应还是继发于  $A\beta$  减少,有待进一步验证。

流行病学数据表明,我国 AD 各年龄组中女性的发病人数和发病率均高于男性<sup>[24]</sup>,提示性别可能是 AD 发病的风险因素之一。其机制可能与女性激

素水平变化相关,如更年期变化<sup>[25]</sup>。考虑雌性大鼠的动情周期会导致内源性激素水平周期性波动,可能直接影响  $A\beta$  沉积、tau 蛋白过度磷酸化、胶质细胞激活等,实验中需严格控制动情周期阶段以排除激素波动的混杂效应<sup>[26]</sup>。因此,本研究选用雄性 SD 大鼠构建 AD 模型,控制可能存在的混杂变量。现有证据虽未明确本研究中的谷氨酸转运体存在性别依赖性,但选用雄性大鼠可最大程度保证组间基线一致性。未来研究将纳入雌性 AD 模型,结合雌激素水平监测,深入探讨电针干预是否存在性别差异化的响应机制。

《素问·宣明五气篇》曰:“心藏神,肺藏魄,肝藏魂,脾藏意,肾藏志。”《圣济总录纂要·心健忘论》云:“健忘之病,本于心虚,血气衰少,精神昏聩,故志动乱而多忘也。”故而心主神明,与痴呆这种神明疾病密切相关。《灵枢·经脉》曰:“心手少阴之脉,起于心中,出属心系……”“心主手厥阴心包络之脉,起于胸中,出属心包络……”此二经均与心系相属络。心经、心包经通过目系、督脉、膀胱经、足阳明经和经别等多种方式实现心脑相连<sup>[27]</sup>。由此,心经、心包经直接或间接入脑,为经络辨证及选经取穴奠定了基础,是电针心经/心包经穴针刺起效的关键。且本课题组前期通过比较健康人电针心经穴与心包经穴时激活脑区的功能连接变化差异,发现电针心经、心包经穴广泛激活的脑区主要与精神、神志、智力等密切相关<sup>[28]</sup>。以上研究结果均为临床上选用心经穴与心包经穴治疗 AD 提供了重要的客观依据。本研究首次系统的比较了电针心经/心包经对 AD 的改善效果,为针灸治疗 AD 的穴位选择提供了实验依据,尽管两组无显著差异,可能提示两经在 AD 治疗中存在功能重叠,需进一步验证。

综上所述,本研究结果显示,电针心经/心包经穴可以改善 AD 模型大鼠行为表现,揭示了其通过调控谷氨酸转运体 EAAT2、VGLUT2 改善 AD 的潜力,为针灸治疗 AD 提供了实验依据。

## 参考文献

- [1] GAUGLER J, JAMES B, JOHNSON T, et al. 2016 Alzheimer's disease facts and figures[J]. *Alzheimer's & Dementia*, 2016, 12(4): 459-509.
- [2] 苏琴, 郭敏芳, 孟涛, 等. 线粒体自噬及其在阿尔茨海默病发病过程中作用的研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2025, 45(13):

- 3316-3320.
- [3] HORAK M, BARACKOVA P, LANGORE E, et al. The extracellular domains of GluN subunits play an essential role in processing NMDA receptors in the ER[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2021, 15: 603715.
- [4] KE C, SHAN S T, FANG C, et al. A review on characteristics of experimental research on acupuncture treatment for Alzheimer's disease: Study design[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022, 2022(1): 8243704.
- [5] KE C, SHAN S T, YU J L, et al. Acupuncture for patients with Alzheimer's disease: An evidence map of randomized controlled trials, systematic reviews, and meta-analysis[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2024, 102(4): 924-942.
- [6] KE C, SHAN S, TAN Y, et al. Signaling pathways in the treatment of Alzheimer's disease with acupuncture: A narrative review[J]. *Acupuncture in Medicine*, 2024, 42(4): 216-230.
- [7] 吴国庆, 汪子栋, 唐银杉, 等. 李志刚教授运用“通督启神”针法治疗神经退行性疾病的经验[J]. *湖南中医药大学学报*, 2024, 44(3): 440-444.
- [8] 柯超, 曹洋, 夏叶婉, 等. 浅析不同针法治疗阿尔茨海默病的研究进展[J]. *湖南中医药大学学报*, 2022, 42(2): 337-342.
- [9] 美国国家研究委员会. 实验动物护理和使用指南[M]. 8版. 中国实验动物学会, 译. 北京: 科学出版社, 2021.
- [10] 柯超, 单生涛, 谭艳, 等. 基于蛋白质组学探讨电针心经穴对阿尔茨海默病大鼠学习记忆能力的影响及作用机制[J]. *中国中医药信息杂志*, 2024, 31(6): 73-79.
- [11] 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.
- [12] PEI Y A, DAVIES J, ZHANG M, et al. The role of synaptic dysfunction in Alzheimer's disease[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2020, 76(1): 49-62.
- [13] 黄丽琴, 张兆辉. 阿尔茨海默病中的谷氨酸代谢[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2022, 25(12): 1569-1575.
- [14] WALLÉN-MACKENZIE A, NORDENANKAR K, FEJGIN K, et al. Restricted cortical and amygdaloid removal of vesicular glutamate transporter 2 in preadolescent mice impacts dopaminergic activity and neuronal circuitry of higher brain function[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2009, 29(7): 2238-2251.
- [15] PIETRANCOSTA N, DJIBO M, DAUMAS S, et al. Molecular, structural, functional, and pharmacological sites for vesicular glutamate transporter regulation[J]. *Molecular Neurobiology*, 2020, 57(7): 3118-3142.
- [16] KOVERMANN P, ENGELS M, MÜLLER F, et al. Cellular physiology and pathophysiology of EAAT anion channels[J]. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2022, 15: 815279.
- [17] DURAKOGLUGIL M S, WASSER C R, WONG C H, et al. Reelin regulates neuronal excitability through striatal-enriched protein tyrosine phosphatase (STEP61) and calcium permeable AMPARs in an NMDAR-dependent manner[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2021, 41(35): 7340-7349.
- [18] WOOD O W, YEUNG J H, KWAKOWSKY A. Is EAAT2 a potential therapeutic intervention target for Alzheimer's disease?[J]. *Neural Regeneration Research*, 2023, 18(8): 1721-1722.
- [19] FAN S J, LI L, XIAN X H, et al. Ceftriaxone regulates glutamate production and vesicular assembly in presynaptic terminals through GLT-1 in APP/PS1 mice[J]. *Neurobiology of Learning and Memory*, 2021, 183: 107480.
- [20] SOKOLOW S, LUU S H, NANDY K, et al. Preferential accumulation of amyloid-beta in presynaptic glutamatergic terminals (VGLUT1 and VGLUT2) in Alzheimer's disease cortex[J]. *Neurobiology of Disease*, 2012, 45(1): 381-387.
- [21] 林瑶, 赵百孝. 基于突触可塑性的针灸防治阿尔茨海默病的研究进展[J]. *世界中医药*, 2023, 18(6): 877-881.
- [22] 罗泳茵, 单晓倩, 宋京京, 等. 基于神经元细胞周期重启探讨针灸防治阿尔茨海默病的机制[J]. *针刺研究*, 2024, 49(11): 1205-1212.
- [23] 姜默琳, 卢伟. 针灸通过谷氨酸/ $\gamma$ -氨基丁酸系统治疗抑郁症机制研究进展[J]. *精神医学杂志*, 2022, 35(3): 231-235.
- [24] 王刚, 齐金蕾, 刘馨雅, 等. 中国阿尔茨海默病报告 2024[J]. *诊断学理论与实践*, 2024, 23(3): 219-256.
- [25] UDEH-MOMOH C, WATERMEYER T. Female Brain Health and Endocrine Research consortium. Female specific risk factors for the development of Alzheimer's disease neuropathology and cognitive impairment: Call for a precision medicine approach[J]. *Ageing Research Reviews*, 2021, 71: 101459.
- [26] 林小琦, 赵新静, 吴亚双, 等. 阿尔茨海默病性别差异机制研究进展[J]. *实用老年医学*, 2025, 39(4): 420-425.
- [27] 殷宝, 马兴莎, 张亚. 心经、心包经与心脑相关理论探讨分析[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2017, 17(A2): 191-192.
- [28] 石文英, 李平, 娄必丹, 等. 观察电针健康受试者不同经穴对 Resting-state fMRI 脑功能连接的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(12): 3029-3032.

(本文编辑 匡静之)