

# 针刺治疗帕金森病：动物实验显示的作用机制

https://doi.org/10.12307/2022.235

朱婵<sup>1,2</sup>, 韩栩珂<sup>1,2</sup>, 姚承佼<sup>1,2</sup>, 张强<sup>3</sup>, 刘静<sup>4</sup>, 邵明<sup>4,5</sup>

投稿日期: 2020-12-08

送审日期: 2020-12-12

采用日期: 2021-01-09

在线日期: 2021-06-07

中图分类号:

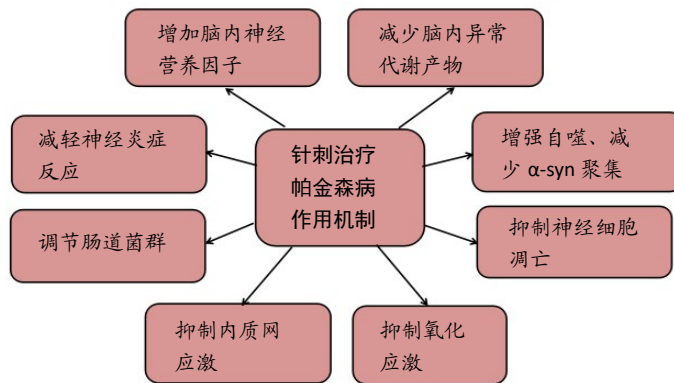
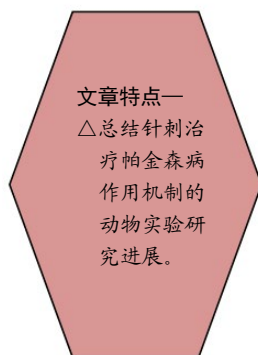
R446; R496; R318

文章编号:

2095-4344(2022)08-01272-06

文献标识码: A

## 文章快速阅读:



## 文题释义:

**帕金森病(Parkinson's disease, PD):** 也称为震颤麻痹(paralysis agitans, shaking palsy), 是中老年人常见的神经系统变性疾病, 也是中老年人最常见的锥体外系疾病, 随年龄增高, 男性稍多于女性。该病的主要临床特点: 静止性震颤、动作迟缓及减少、肌张力增高、姿势不稳等为主要特征。

**动物疾病模型:** 主要用于实验生理学、实验病理学和实验治疗学(包括新药筛选)研究。人类疾病的发展十分复杂, 以人本身作为实验对象来深入探讨疾病发生机制, 推动医药学的发展来之缓慢, 临床积累的经验不仅在时间和空间上都存在局限性, 而且许多实验在道义上和 方法上也受到限制。而借助于动物模型的间接研究, 可以有意识地改变那些在自然条件下不可能或不易排除的因素, 以便更准确地观察模型的实验结果并与人类疾病进行比较研究, 有助于更方便、更有效地认识人类疾病的发生发展规律, 研究防治措施。

## 摘要

**背景:** 针刺治疗帕金森病的动物实验研究是研究针刺治疗帕金森病作用机制的重要手段。

**目的:** 总结针刺治疗帕金森病作用机制的动物实验研究进展。

**方法:** 采用计算机检索近5年中国知网(CNKI)、维普数据库(VIP)、万方数据库(WangFang Data)、中国生物医学文献数据库(CBM)以及 PubMed、EMbase、The Cochrane Library 等数据库中有关针刺治疗帕金森动物模型的研究资料, 检索词包括: “帕金森病; 帕金森; 震颤; 颤证; 针刺; 电针; 针灸; 动物模型; 鼠; 猴; 兔; 动物; 实验研究; Parkinson's disease; paralysis agitans; shaking palsy; acupuncture; electropuncture; animal model; experimental study”。对符合标准的22项动物实验研究资料进行归纳总结。

**结果与结论:** 研究发现针刺治疗帕金森病的作用机制主要体现在增加脑内神经营养因子、减少脑内异常代谢产物、增强自噬、减少α-syn聚集、抑制神经细胞凋亡、抑制氧化应激、抑制内质网应激、调节肠道菌群及减轻神经炎症反应等方面。针灸可以从帕金森病发病的多个病理机制方面阻断帕金森病的发生和进展, 但尚需要进一步深入研究。

**关键词:** 针刺; 帕金森病; 动物模型; 猴; 鼠; 兔; 机制; 综述

**缩略语:** 核因子E2相关因子2: nuclear factor-E2-related factor-2, Nrf2; 溶酶体相关膜蛋白2A: Lysosome-associated membrane protein type-2a, Lamp2a; 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶: 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine, MPTP

## Acupuncture for Parkinson's disease: an insight into the action mechanism in animal experiments

Zhu Chan<sup>1,2</sup>, Han Xuke<sup>1,2</sup>, Yao Chengjiao<sup>1,2</sup>, Zhang Qiang<sup>3</sup>, Liu Jing<sup>4</sup>, Shao Ming<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, Sichuan Province, China; <sup>2</sup>Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China; <sup>3</sup>Sichuan Provincial Orthopedics Hospital, Chengdu 610041, Sichuan Province, China; <sup>4</sup>Sichuan China 81 Rehabilitation Center (Sichuan Provincial Rehabilitation Hospital), Chengdu 611135, Sichuan Province, China; <sup>5</sup>Brain Hospital Affiliated to Guangzhou Medical University, Guangzhou 510370, Guangdong Province, China

<sup>1</sup>成都中医药大学附属医院, 四川省成都市 610072; <sup>2</sup>成都中医药大学, 四川省成都市 610075; <sup>3</sup>四川省骨科医院, 四川省成都市 610041; <sup>4</sup>四川八一康复中心(四川省康复医院), 四川省成都市 611135; <sup>5</sup>广州医科大学附属脑科医院, 广东省广州市 510370

第一作者: 朱婵, 女, 1988年生, 四川省荣县人, 汉族, 成都中医药大学在读博士, 主治医师, 主要从事骨科、运动医学研究。

通讯作者: 邵明, 主任医师, 博士生导师, 四川八一康复中心(四川省康复医院), 四川省成都市 611135; 广州医科大学附属脑科医院, 广东省广州市 510370

https://orcid.org/0000-0002-0389-8085 (朱婵)

基金资助: 国家重点研发计划(2018YFC2001600); 广东省重点领域研发计划项目(2018B030339001); 四川省科技计划项目(2018JY0664), 项目负责人: 邵明; 中国康复医疗机构联盟特别重大项目(20160001), 项目负责人: 邵明; 四川省医学会科研项目(S16061), 项目负责人: 邵明

引用本文: 朱婵, 韩栩珂, 姚承佼, 张强, 刘静, 邵明. 针刺治疗帕金森病: 动物实验显示的作用机制[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(8):1272-1277.



Zhu Chan, MD candidate, Attending physician, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, Sichuan Province, China; Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

**Corresponding author:** Shao Ming, Chief physician, Doctoral supervisor, Sichuan China 81 Rehabilitation Center (Sichuan Provincial Rehabilitation Hospital), Chengdu 611135, Sichuan Province, China; Brain Hospital Affiliated to Guangzhou Medical University, Guangzhou 510370, Guangdong Province, China

## Abstract

**BACKGROUND:** Animal experiments on acupuncture treatment of Parkinson's disease are an important way to study the mechanism underlying the therapeutic effect of acupuncture on Parkinson's disease.

**OBJECTIVE:** To systematically review the therapeutic mechanism of acupuncture for Parkinson's disease in animal models.

**METHODS:** Databases including PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Chinese Biomedical database (CBM), Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI), Chinese Science and Technology Periodical database (VIP) and WanFang database were searched to collect experimental studies on acupuncture for Parkinson's disease in recent 5 years. The keywords were "Parkinson's disease; paralysis agitans; shaking palsy; acupuncture; electropuncture; animal model; experimental study" in English and Chinese, respectively. Finally, 22 eligible literatures regarding animal experiments were included for review.

**RESULTS AND CONCLUSION:** We found that the mechanisms of acupuncture for Parkinson's disease mainly include increasing brain neurotrophin, reducing abnormal metabolites, enhancing autophagy, reducing  $\alpha$ -syn aggregation to inhibit neuronal apoptosis, inhibit oxidative stress, inhibit endoplasmic reticulum stress, regulate intestinal flora, and reduce inflammatory reactions. Acupuncture can block the occurrence and progression of Parkinson's disease from multiple pathological mechanisms, while further studies are still needed.

**Key words:** acupuncture; Parkinson's disease; animal model; monkey; rat; rabbit; mechanism; review

**Funding:** the National Key Research and Development Program of China, No. 2018YFC2001600; Guangdong Provincial Key Research and Development Project, No. 2018B030339001; Sichuan Provincial Science and Technology Project, No. 2018JY0664 (to SM); China Rehabilitation Medical Institution Alliance Special Major Project, No. 20160001 (to SM); Research project of Sichuan Medical Association, No. S16061 (to SM)

**How to cite this article:** ZHU C, HAN XK, YAO CJ, ZHANG Q, LIU J, SHAO M. Acupuncture for Parkinson's disease: an insight into the action mechanism in animal experiments. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2022;26(8):1272-1277.

## 0 引言 Introduction

帕金森病是一种常见的中老年神经系统退行性疾病，中国65岁以上人群总体患病率为1700/10万，并随年龄增长而升高。帕金森病的主要病理特点是黑质多巴胺能神经元进行性退变和路易小体形成<sup>[1]</sup>，传统认为其主要病因是多巴胺能神经元功能障碍和丢失，但有新证据表明 $\alpha$ -突触核蛋白聚集、神经炎症、氧化应激、线粒体功能障碍、神经黑色素过度累积等多因素独立又相互交叉地发挥作用，造成脑组织损伤恶性循环，使帕金森病的病程不断进展<sup>[2]</sup>。

“颤振证”在古籍已有描述，荟萃分析显示针灸治疗在改善帕金森病患者认知功能和生活质量方面有一定优势，能降低药物不良反应发生率<sup>[3]</sup>。针刺治疗帕金森病的动物实验研究是研究针刺治疗帕金森病作用机制的重要手段。早在1996年，中国率先开展了针刺治疗帕金森病的动物实验研究<sup>[4]</sup>，此后更为深入的机制研究不断涌现。文章拟通过梳理以近5年为主针刺治疗帕金森病的动物实验研究，总结目前针刺治疗帕金森病的可能作用机制，为未来进一步研究针刺治疗帕金森病提供参考。

## 1 资料和方法 Data and methods

**1.1 检索策略** 计算机检索近5年中国知网(CNKI)、维普数据库(VIP)、万方数据库(WangFang Data)、中国生物医学文献数据库(CBM)以及PubMed、EMbase、The Cochrane Library等数据库，搜集有关针刺治疗帕金森病的动物实验研究文献。检索采用主题词和款目词相结合的方式，并追溯纳入文献的参考文献，以补充获取相关文献。中文检索词包括：“帕金森病”“帕金森”“震颤”“颤证”“针刺”“电针”“针灸”“动物模型”“鼠”“猴”“兔”“动物”“实验研究”；以CNKI为例，专业检索式为：SU=‘帕金森病’ and KY=(‘针刺’+‘针灸’+‘电针’) and (AB%‘鼠’+‘猴’+‘兔’)。英文检索词包括：“Parkinson's disease”“paralysis agitans”“shaking palsy”“acupuncture”“electropuncture”“animal model”和“experimental study”。另外手工检索其他的相关杂志、会议论文等资料。

**1.2 文献纳入标准** ①文献发表年限在2015-01-01/2020-10-31；②研究类型为动物实验研究，文种限中文、英文；③干预

措施为普通针刺或电针为主的中医疗法；④同一研究团队针对同一机制研究的不同文献归为一项研究。

**1.3 文献排除标准** ①重复检出或重复发表的文章；②无法获得全文的文章；③临床试验研究的文献；④无法确定针刺干预主效应的文献；⑤不包括采用功能磁共振、真电子发射计算机断层显像(PET)的方法观察针刺治疗帕金森病动物模型效应的文献；⑥综述文献；⑦硕博学位论文及会议论文。

**1.4 文献筛选结果** 根据检索词检索到相关文献157篇，剔除不相关及重复文献，余63篇，通过阅读文献内容及排除不符合纳入标准的文献后，最终纳入31篇，其中中文文献22篇，英文文献9篇，再进一步分析文献内容及研究人物关系，合并同一研究团队针对同一机制的研究文献，最终纳入22项研究项目，具体见图1。

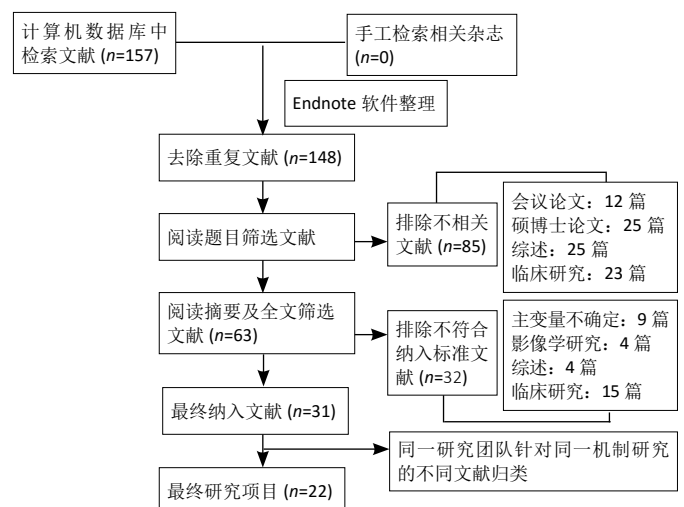


图1 | 针刺治疗帕金森病的动物实验研究文献筛选流程图

## 2 结果 Results

**2.1 针刺治疗帕金森病动物实验研究的选穴部位** 针刺治疗帕金森病动物实验的选穴部位以头面部、下肢为主。其中，太冲是选择频次最多的穴位，百会次之；风府配伍太冲出现频次最高，太冲是足厥阴肝经要穴，百会穴是诸阳之会，风府属督脉入脑，都是临床常用穴位，具体见图2。

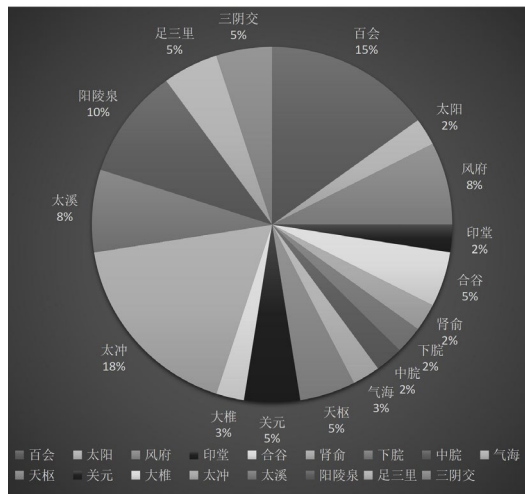


图2 | 针刺治疗帕金森病的实验研究穴位分布统计图

表1 | 针刺治疗帕金森病的动物实验研究汇总

研究文献	造模方式	治疗方法	治疗疗程	取穴	作用机制	发表语种
白妍等 <sup>[5-7]</sup> 2016	大鼠颅内6-羟多巴胺(6-OHDA)注射	电针	1次/d, 共4周	百会、太阳	提高脑内黑质上Ca <sup>2+</sup> ATP酶, 减轻钙超载	中文
程宇核等 <sup>[8]</sup> 2016	大鼠皮下鱼藤酮注射	电针	2次/d, 共3周	风府、太冲	增强抗氧化能力, 抑制神经元凋亡	中文
冯婉迪等 <sup>[9]</sup> 2017	小鼠腹腔MPTP注射	针刺	1次/d, 共3周	舞蹈震颤控制区(双侧)	调节脑磷酸肌醇-3-羟激酶(PI3K)/Akt通路, 减轻多巴胺神经元的丢失	中文
李中正等 <sup>[10]</sup> 2019	小鼠腹腔MPTP注射	电针	1次/d, 共7d	合谷、太冲	改善运动功能	中文
万明珠等 <sup>[11]</sup> 2018	小鼠腹腔MPTP注射	电针	1次/d, 共4周	百会、肾俞、太溪	抑制星形胶质细胞和小胶质细胞活性, 保护多巴胺能神经元	中文
马骏等 <sup>[12]</sup> , 王述菊等 <sup>[13]</sup> 2015	大鼠颅内6-羟多巴胺注射	电针	1次/d, 共2周	风府、太冲	增加Glu的转运, 抑制星形胶质细胞激活, 保护多巴胺能神经细胞	中文
王述菊等 <sup>[14]</sup> 2017	大鼠皮下鱼藤酮注射	电针	1次/d, 共2周	风府、太冲	抑制内质网应激, 保护多巴胺能神经元	中文
马骏等 <sup>[15-17]</sup> 2018, 2019	大鼠皮下鱼藤酮注射	电针	治疗7d休1d, 共15d	风府、太冲	抑制神经炎症反应	中文
王述菊等 <sup>[18-19]</sup> 2015, 2017	大鼠皮下鱼藤酮注射	电针	1次/d, 共4周	风府、太冲	增强自噬, 减少α-syn异常聚集	中文
马骏等 <sup>[20]</sup> 2018	大鼠皮下鱼藤酮注射	电针	1次/d, 共30d	中腕、天枢	减轻血清及十二指肠的炎症因子	中文
王静等 <sup>[22]</sup> 2020	大鼠颅内6-羟多巴胺注射	电针	1次/d, 共2周	百会、阳陵泉	调节肠道菌群丰度, 上调拟杆菌、普氏菌以及粪杆菌等抗炎、保护肠神经的菌群, 下调艾克曼菌等破坏肠道屏障的菌群	中文
王照钦等 <sup>[23]</sup> 2020	小鼠腹腔MPTP注射	针刺	1次/d, 共2周	百会、阳陵泉	抗凋亡, 提高多巴胺能神经元合成多巴胺的功能	中文
吴成举等 <sup>[24-25]</sup> 2020	大鼠皮下鱼藤酮注射	电针+头针	治疗6d休1d, 共21d	关元、足三里、太冲、风府; 头针针刺舞蹈震颤区、运动区、足运感区	提高脑内多巴胺、5羟色胺、去肾上腺素水平	中文
于建军 <sup>[26]</sup> 2020	大鼠颅内6-羟多巴胺注射	电针	1次/d, 共2周	百会、印堂、太冲、三阴交	提高脑内多巴胺、5羟色胺、去肾上腺素水平	中文
YANG等 <sup>[27]</sup> 2017	小鼠腹腔MPTP注射	针刺	1次/d, 共12d	阳陵泉	针刺既不能减轻酪氨酸酶免疫反应神经元的死亡, 纹状体多巴胺水平的耗竭, 也不能减少纹状体酪氨酸酶的表达	英文
CHEN等 <sup>[28]</sup> 2020	大鼠皮下鱼藤酮注射	电针	每日1次共3周	百会、合谷、太冲	降低黑质中异常聚集的α-syn, 保护多巴胺神经元	英文
LU等 <sup>[29]</sup> 2017	大鼠颅内6-羟多巴胺注射	电针	1次/d, 共5d	太溪	降低NMDA受体的过度激活, 调节细胞内的pPKA、pPKC、CaMKIIα、pERK1/2和pCREB	英文
PAK等 <sup>[30]</sup> 2020	一组: 小鼠腹腔MPTP注射	电针	一组: 1次/d, 共3周;	百会、大椎	上调脑源性神经营养因子和胶质细胞源神经营养因子的表达, 减轻黑质多巴胺神经元丢失	英文
	二组: 大鼠颅内6-羟多巴胺注射		二组: 1次/d, 共5d			
LIN等 <sup>[31]</sup> 2017	一组: MPTP腹腔注射小鼠	电针	小鼠: 1次/d, 共5d	阳陵泉、太冲	增加脑源性神经营养因子表达和Akt磷酸化, 减少多巴胺能神经元凋亡	英文
	二组: MPP+颅内注射大鼠		大鼠: 1次/d, 共7d			
LV等 <sup>[32]</sup> 2015	ARE-HPAP报告小鼠, 腹腔注射MPTP	电针	治疗6d休1d, 共14d	足三里, 三阴交	降低神经炎症反应和星形胶质细胞增生	英文
PARK等 <sup>[33]</sup> 2015	小鼠腹腔MPTP注射	针刺	1次/d, 共12d	阳陵泉	P53信号通路介导了针刺治疗对帕金森病的保护作用	英文
ZHU等 <sup>[34]</sup> 2020	大鼠颅内6-羟多巴胺注射	针刺	1次/d, 共30d	中腕、下腕、天枢、气海、关元	诱导有利于神经干细胞增殖的低氧压微环境, 使针刺组帕金森病模型大鼠酪氨酸酶含量增加	英文
JANG等 <sup>[35]</sup> 2020	小鼠腹腔MPTP注射	针刺	1次/d, 共12d	足三里、阳陵泉	调节肠道微生物代谢, 抑制神经炎症从而保护多巴胺能神经细胞	英文

表注: MPTP为1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶

2.2 针刺干预帕金森病作用机制 针刺干预帕金森病的作用机制主要体现在增加脑内神经营养因子、减少脑内异常代谢产物、增强自噬、减少α-突触核蛋白(α-synuclein, α-syn)聚集、抑制神经细胞凋亡、抑制氧化应激、抑制内质网应激、调节肠道菌群及减轻神经炎症反应等方面, 结果见表1。

2.2.1 针刺可以增加脑内神经营养因子 神经营养因子是重要的调节蛋白, 能促进不同神经系统细胞的存活<sup>[36-37]</sup>。尤其是脑源性神经营养因子和胶质细胞源神经营养因子都能影响帕金森病患者。而Pitx3是黑质纹状体多巴胺能神经元中胶质细胞源神经营养因子诱导脑源性神经营养因子表达的关键递质<sup>[37-39]</sup>。电针百会、大椎能上调黑质多巴胺能神经元cAMP反应元件结合蛋白(CREB)及Akt和Pitx3的表达, 增加脑源性神经营养因子和胶质细胞源神经营养因子的表达, 减轻帕金森病小鼠运动功能障碍和多巴胺能神经元变性<sup>[30]</sup>。电针阳陵泉、太冲可以增加脑源性神经营养因子表达和Akt磷酸化减少MPP+诱导的大鼠黑质多巴胺能神经元凋亡<sup>[31]</sup>。

2.2.2 针刺减轻黑质纹状体谷氨酸过量 谷氨酸转运系统功能异常与帕金森病关系密切。过量的谷氨酸导致帕金森病黑质纹状体神经元丢失,谷氨酸转运体1表达减少影响谷氨酸再摄取,引起神经细胞的兴奋性毒性。中枢神经系统谷氨酸生理浓度的维持主要依赖神经细胞和神经胶质细胞上谷氨酸转运体1的参与,该转运体功能或结构改变直接造成谷氨酸堆积或升高,从而引起神经细胞毒作用,导致多巴胺能神经元的死亡,引起帕金森病<sup>[40]</sup>。有研究发现高频电刺激偏侧帕金森病猴模型的丘脑底核后,同侧的苍白球内侧部细胞外液中谷氨酸的含量明显上升<sup>[41]</sup>;6-羟多巴胺制备的帕金森病大鼠模型组谷氨酸水平从建模后第3-6周逐渐升高,而多巴胺含量逐渐下降<sup>[12-13]</sup>;这些研究均表明,谷氨酸浓度的升高与帕金森病的发生有直接而密切的关系。针刺风府、太冲能提高脑内谷氨酸转运体1 mRNA与谷氨酰胺合成酶(GSrnRNA)、谷氨酰胺酶(PAG)蛋白活性表达,减轻谷氨酸引起的细胞毒作用,从而对多巴胺能神经元起到一定的保护作用。

2.2.3 针刺减轻细胞内钙超载 钙超载的病理现象参与帕金森病多巴胺能神经元损伤的发生发展,钙负荷在细胞内加重,能够促进氧化应激、加重线粒体损伤等致病因素,进而又加深钙超载程度,使神经元不断损伤,最终能量耗竭而死亡<sup>[42]</sup>。沿百会透刺太阳可以提高大鼠脑内黑质上Ca<sup>2+</sup>-ATP酶,调节大鼠脑内黑质的Calbindin-D28k蛋白表达,从而抑制帕金森病大鼠脑内黑质Ca<sup>2+</sup>浓度的升高,保护多巴胺能神经细胞。

2.2.4 针刺抑制多巴胺能神经细胞凋亡 神经细胞凋亡是不同因素引起帕金森病发病过程中的一条共同的通道,bcl-2在发育过程的大脑中广泛表达,是细胞死亡(氧化应激、脂质过氧化和线粒体呼吸受损等)的重要调节因子,在抗凋亡中存在积极影响;相反,bax作为各种神经细胞损伤的启动子,在诱导和启动黑质细胞凋亡方面起关键作用<sup>[43]</sup>。电针关元、足三里、太冲、风府,头针针刺舞蹈震颤区、运动区、足运感区可以提高帕金森病大鼠黑质多巴胺能神经元合成多巴胺功能,改善大鼠行为学,上调凋亡相关蛋白Bcl-2表达,抑制Bax表达<sup>[24-25]</sup>。普通针刺阳陵泉、足三里治疗1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine,MPTP)诱导的帕金森病模型小鼠也出现bcl-2水平下降,bax水平增高<sup>[35]</sup>。

2.2.5 针刺抗氧化应激 氧化损伤和线粒体功能障碍是帕金森病神经元死亡主要原因。抗氧化转录因子-核因子E2相关因子2(nuclear factor-E2-related factor-2,Nrf2)在决定抗氧化能力方面起主要作用,它参与氧化还原动态平衡,调节一系列抗氧化酶。电针风府、太冲通过提高抗超氧阴离子氧活性,增强抗氧化能力途径抑制神经元细胞凋亡<sup>[8]</sup>,电针足三里、三阴交可以逆转MPTP造成的纹状体、中脑中Nrf2以及Nrf2调节的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸还原酶1和血红素加氧酶的降低<sup>[32]</sup>。

2.2.6 针刺抗内质网应激 内质网是蛋白质合成、修饰与加工、折叠、组装和运输的场所,其功能易受到各种刺激因素干扰导致未折叠或错误折叠蛋白在腔内蓄积,进而发生内质网应激<sup>[44]</sup>。当发生内质网应激时,细胞激活未折叠蛋白反应来应对错误蛋白的折叠与积累。定位于内质网膜上的活化转录因子ATF6能够感受内质网膜未折叠蛋白聚集的信号<sup>[45]</sup>,通过调节相关基因的表达来缓解内质网压力<sup>[46]</sup>;CHOP活化途径作为内质网应激介导的细胞凋亡途径之一,是内质网应激下游信号传导通路一个关键的特异性转录因子,CHOP诱导抗凋亡蛋白Bcl-2表达下调诱发神经细胞凋亡<sup>[47]</sup>。内质网分子伴侣免疫球蛋白重链结合蛋白(Bip)是内质网应激的经典标志分子,在辅助蛋白质加工合成、调节内质网应激信号中扮演着重要角色,它可以帮助未折叠蛋

白反应正确折叠,减轻内质网负荷,恢复内质网稳态,电针风府、太冲,可以抑制内质网相关应激基因的表达,下调应激相关因子的激活而保护多巴胺能神经元<sup>[14-17,48]</sup>。

2.2.7 针刺可以增强自噬,减少异常 $\alpha$ -syn的聚集  $\alpha$ -syn的异常聚集产生具有神经毒性的寡聚体,最终导致多巴胺能神经元变性坏死。自噬-溶酶体途径是机体清除错误折叠蛋白异常沉积、聚集的有效方法<sup>[49]</sup>,能在营养缺乏情况下为细胞生长代谢提供必要的大分子物质和能量并清除细胞内过剩或有缺陷的细胞器,是维持 $\alpha$ -syn在多巴胺能神经元蛋白稳态的主要途径之一<sup>[50]</sup>,抑制自噬能加剧各型 $\alpha$ -syn积聚而致使细胞死亡;上调自噬可以促进 $\alpha$ -syn的降解以及细胞生长<sup>[51]</sup>。热休克同源蛋白7参与分子伴侣介导的自噬途径。溶酶体相关膜蛋白2A(Lysosome-associated membrane protein type-2a,Lamp2a)是分子伴侣介导的自噬的关键分子,在持续的缺乏营养、氧化应激以及毒物刺激等的情况下,Lamp2a的表达水平可见明显升高,并且共存溶酶体数量增多,集中分布在细胞核周围<sup>[52]</sup>,通过对两者的检测,可评价分子伴侣介导的自噬活性。微管相关膜蛋白轻链3(microtubule associated protein light chain 3,LC3-II)是自噬的关键性蛋白,能稳定地结合到自噬体膜上并一直存在于自噬体的各个阶段;P62也称SQSTM1,作为一种自噬底物蛋白,P62的蛋白含量可以反映自噬流的完成情况,在自噬进程中,P62蛋白通过直接结合LC3而选择性地被包裹进自噬体中被有效地降解。因此,细胞内P62总蛋白水平与自噬流水平负相关<sup>[53-54]</sup>。电针风府、太冲可以通过上调Lamp2A、热休克同源蛋白70、LC3-II水平,抑制错误折叠蛋白 $\alpha$ -syn的表达,降低自噬底物蛋白P62<sup>[20-21]</sup>。

2.2.8 针刺抑制神经炎症反应 帕金森病患者脑脊液和黑质纹状体系统炎性细胞因子均较健康对照组增高,包括白细胞介素1、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 和干扰素 $\gamma$ 等,这些细胞因子主要存在于黑质纹状体系统,而非大脑皮质区<sup>[55]</sup>。帕金森病模型组中脑黑质p-c-Jun表达水平明显升高,p-c-Jun表达于黑质区细胞的胞核内且其阳性细胞分布与酪氨酸羟化酶阳性细胞相一致,经JNK通路特异性抑制剂SP600125抑制p-c-Jun表达,中脑黑质p-c-Jun表达水平明显降低,酪氨酸羟化酶阳性细胞丢失现象明显减轻。电针风府、太冲通过MAPK/JNK信号通路抑制炎症反应早期大鼠黑质区ERK1/2的磷酸化,p-c-Jun、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、干扰素 $\gamma$ 、白细胞介素1 $\beta$ 蛋白表达明显减少,对帕金森病的发生发展起到一定的调节作用<sup>[18-19]</sup>。

2.2.9 针刺抑制胶质细胞的异常激活 胶质细胞对神经元起着支持、保护、信息传递等作用,在病理情况下,胶质细胞增殖合成并分泌多种免疫和炎症递质,参与抗原呈递<sup>[56]</sup>。但帕金森病状态下胶质细胞的过度激活,会进一步加速帕金森病的病程<sup>[57]</sup>。胶质纤维酸性蛋白是星形胶质细胞的特异性标志物,OX-42是小胶质细胞的特异性标志物<sup>[58]</sup>。采用“肾脑相济”法电针肾俞、百会、太溪可以抑制星形胶质细胞和小胶质细胞的活性,从而增加其对多巴胺能神经元的保护作用<sup>[11]</sup>。电针风府、太冲能够抑制星形胶质细胞激活,减少胶质纤维酸性蛋白mRNA表达和谷氨酸释放<sup>[59]</sup>。阳陵泉、足三里行普通针刺也可以抑制胶质纤维酸性蛋白在黑质中的表达<sup>[35]</sup>。

2.2.10 针刺可以调节肠道菌群 研究发现, $\alpha$ -syn的异常折叠和聚集可能起源于肠神经系统,与肠道菌群存在密切联系<sup>[60]</sup>。将帕金森病患者的肠道微生物移植到无菌小鼠后,可出现 $\alpha$ -syn聚集、诱发神经炎症和运动障碍<sup>[61]</sup>。最新证据表明 $\alpha$ -syn可能通过迷走神经从肠道扩散到大脑,迷走神经切断术和 $\alpha$ -syn缺乏症阻止了 $\alpha$ -syn病的肠脑扩散以及相关的神经变性和行为缺陷<sup>[62]</sup>。电针天枢、中脘可以降低血清中的白细胞介素1 $\beta$ 和十二指肠中的肿瘤

坏死因子  $\alpha^{[22]}$ 。针刺足三里、阳陵泉可以使 18 个菌属的相对丰度发生变化<sup>[35]</sup>，其中包括了与焦虑和运动功能障碍明显有关的菌属。针刺百会、阳陵泉可以显著调节肠道菌群丰度，并改善模型小鼠肠道微生物的多样性，上调拟杆菌、普氏菌以及粪杆菌等抗炎、保护肠神经的菌群，下调艾克曼菌等破坏肠道屏障的菌群<sup>[23]</sup>。

### 3 讨论 Discussion

针刺治疗的作用机制一直以来都是祖国医学关注的热点，在体外实验中针刺有着难以突破技术壁垒，无法在分子水平进行机制的挖掘，而在人体中由于伦理的限制，更难以进行深入的探索。因此，动物水平的机制研究就显得尤为重要。虽然帕金森病动物模型广泛多样，但用于针刺实验研究的模型主要以神经毒素诱导的啮齿类动物为主。实验模型的选择与研究方向的密切相关<sup>[63]</sup>。目前实验研究选择的帕金森病动物模型主要有 3 种：大鼠黑质立体定向注射 6-羟基多巴，大鼠颈背部皮下注射鱼藤酮，MPTP 小鼠腹腔注射。除此之外，也有研究者使用 MPP+ 进行单侧黑质注射，造成纹状体多巴胺的单侧耗竭<sup>[31]</sup>。造模的时间以 6-羟基多巴最为迅速，MPTP 适中，鱼藤酮耗时最长。由于转基因动物模型更容易受到神经毒素的作用，在造模效果上更为显著，可能有助于为针刺治疗帕金森病提供更强有力的证据。

近 5 年来针刺干预帕金森病动物模型的实验研究主要提示针刺治疗帕金森病模型能够增加动物模型脑内神经营养因子或减少脑内异常代谢产物，增强自噬、减少  $\alpha$ -syn 聚集，或抑制神经细胞凋亡，抑制氧化应激、内质网应激，或调节肠道菌群，减轻神经炎症反应等方面产生生物学效应。但也有研究提示针刺并不能改善帕金森病患者酪氨酸羟化酶免疫反应神经元的死亡和纹状体多巴胺水平的耗竭<sup>[27]</sup>，这可能与刺激时机的选择、刺激方式、刺激时长等因素相关。还有部分研究着眼于针刺对特定信号通路以及神经干细胞修复中发挥有益的作用<sup>[33-34]</sup>。提示针灸可能可以从帕金森病多个病理生理机制方面干预帕金森病的发生和进展，但更为直接明了的生物学机制尚未阐明。

有新近研究发现，帕金森病患者黑质内存在铁过度沉积现象，在帕金森病患者和动物模型中，铁选择性地沉积于黑质区，异常铁沉积促进  $\alpha$ -syn 聚集，同时引起自噬-溶酶体途径功能受损， $\alpha$ -syn 不能有效清除，最终导致多巴胺神经元的退化和死亡<sup>[64]</sup>。有研究发现铁在多巴胺能神经元的沉积更易形成细胞内的促氧化环境，铁与多巴胺相互作用产生了对易损脑区有害的中间产物或终产物，两者形成的氧化还原组合可能是多巴胺能神经元退行性变的重要诱因<sup>[65]</sup>。未来可以考虑将针刺干预铁沉积等研究引入到动物实验研究当中，丰富针刺治疗帕金森病的机制研究。

**作者贡献：**文章设计为第一作者和通讯作者，全体作者参与资料收集和文献筛选，第一作者归纳总结、撰写成文，通讯作者审校。

**经费支持：**该文章接受了“国家重点研发计划(2018YFC2001600)”“广东省重点领域研发计划项目(2018B030339001)”“四川省科技计划项目(2018JY0664)”“中国康复医疗机构联盟特别重大项目(20160001)”及“四川省医学会科研项目(S16061)”的资助。所有作者声明，经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

**利益冲突：**文章的全部作者声明，在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

**写作指南：**该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。

**文章查重：**文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

**文章外审：**文章经小同行外审专家双盲外审，同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

**文章版权：**文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

**开放获取声明：**这是一篇开放获取文章，根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款，在合理引用的情况下，允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展，同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献，并为之建立索引，用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

### 4 参考文献 References

- [1] 陈生弟. 中国帕金森病治疗指南(第三版)[J]. 中华神经科杂志, 2014, 47(6):428-433.
- [2] 张森, 赵晓悦, 梁宇, 等. 帕金森病致病因素及发病机制研究进展[J]. 药学学报, 2020, 55(10):2264-2272.
- [3] NOH H, KWON S, CHO S, et al. Effectiveness and safety of acupuncture in the treatment of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med*. 2017;34:86-103.
- [4] 朱文听, 奚桂芳, 睢久红. 中药治疗对帕金森病小鼠脑内多巴胺影响[J]. 针刺研究, 1996(4):46-49.
- [5] 白妍, 何便鸿, 王东升, 等. 不同电针头穴透刺对 PD 大鼠不同时间点脑内黑质  $Ca^{2+}$  浓度的影响[J]. 中国中医药科技, 2016, 23(2):180-181+236.
- [6] 白妍, 胡丙成, 阿木拉, 等. 不同电针头穴透刺对 PD 大鼠脑内黑质 Calbindin-D28k 蛋白表达的影响[J]. 中国中医药科技, 2016, 23(2):178-180.
- [7] 白妍, 卢金荣, 胡丙成, 等. 不同电针头穴透刺对帕金森病大鼠脑内黑质钙稳态相关 3 种 ATP 酶活性的影响[J]. 中国中医药科技, 2016, 23(1):4-5.
- [8] 程宇核, 张少武, 朱小虎, 等. 电针对帕金森病模型大鼠黑质超氧阴离子、超氧化物歧化酶的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(21): 2073-2076.
- [9] 冯琬迪, 王媛媛, 盖聪, 等. 针刺联合美多巴对帕金森病小鼠脑多巴胺神经元及蛋白激酶 B 表达的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2017, 40(3): 241-246.
- [10] 李中正, 盛益华, 李思迪, 等. 电针对 MPTP 亚急性帕金森病模型小鼠步态运动行为的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2019, 39(7):874-878.
- [11] 万明珠, 任路, 于嵩, 等. “肾脑相济”电针疗法对帕金森病模型小鼠中脑黑质胶质细胞的影响[J]. 中医杂志, 2018, 59(18):1597-1601.
- [12] 马骏, 刘芳, 王述菊, 等. 电针对帕金森病模型大鼠纹状体 Glu 浓度、GLT-1mRNA 和 GSmRNA 表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(12): 3050-3053.
- [13] 王述菊, 马骏, 刘芳, 等. 电针对帕金森病模型大鼠纹状体 Glu 浓度、GS 和 PAG 表达的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2015, 17(10): 2079-2082.
- [14] 王述菊, 王中明, 马骏, 等. 电针对帕金森病模型大鼠黑质内质网应激相关基因表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(6):1497-1500.
- [15] 马骏, 王彬, 王述菊, 等. 电针“风府、太冲”穴对帕金森病模型大鼠内质网应激相关蛋白表达的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2019, 34(7): 772-777.
- [16] 马骏, 王中明, 王述菊, 等. 电针对帕金森病模型大鼠黑质内 Bip、CHOP 蛋白表达的影响[J]. 上海针灸杂志, 2018, 37(1):86-91.
- [17] 马骏, 袁利, 王述菊, 等. 电针对帕金森病大鼠中脑黑质转录活化因子 6 和转录因子 X 盒结合蛋白 1 mRNA 表达的影响[J]. 针刺研究, 2019, 44(11):805-809.
- [18] 王述菊, 马骏, 王彦春, 等. 电针对鱼藤酮诱导的帕金森病模型大鼠黑质内 ERK1/2 及 TNF- $\alpha$  的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(20):5694-5697.
- [19] 王述菊, 马骏, 王彦春, 等. 电针对帕金森病模型大鼠黑质区 c-Jun 氨基末端激酶和 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$  蛋白表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(1):43-46.
- [20] 马骏, 余沛豪, 王述菊, 等. 电针对帕金森病模型大鼠黑质内 Lamp2a、Hsc70、 $\alpha$ -syn 表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(4):859-862.
- [21] 王述菊, 余沛豪, 马骏, 等. 电针对鱼藤酮诱导的帕金森病模型大鼠黑质内自噬相关蛋白表达的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(9):1812-1815.
- [22] 王静, 王安龙, 范小明, 等. 经颅超声对电针治疗帕金森病模型大鼠的效果评价[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2020, 17(1):70-75.

- [23] 王照钦, 钟蕊, 高峻, 等. 针刺对帕金森病模型小鼠肠道菌群多样性的调节作用 [J]. 中华中医药杂志, 2020,35(5):2265-2270.
- [24] 吴成举, 英锡相, 陈靖, 等. 针刺疗法对帕金森病大鼠黑质神经凋亡蛋白 bcl-2、bax 的影响 [J]. 陕西中医, 2020,41(1):8-11+133.
- [25] 吴成举, 英锡相, 马贤德, 等. 不同方法针灸对帕金森模型大鼠脑细胞神经元代谢影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2020,22(6):12-15.
- [26] 于建军. 电针对帕金森抑郁模型大鼠脑内单胺类神经递质含量影响研究 [J]. 针灸临床杂志, 2020,36(2):70-73.
- [27] YANG HJ, GAO Y, YUN JY, et al. Acupuncture does not protect against 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced damage of dopaminergic neurons in a preclinical mouse model of Parkinson's disease. *Neuroreport*. 2017;28(1):50-55.
- [28] CHEN LD, CHEN K, AI L, et al. Effect of electroacupuncture on dopaminergic neurons in a rat model of Parkinson's disease based on the alpha-synuclein pathway. *Mater Express*. 2020;10(1):62-69.
- [29] LU KW, YANG J, HSIEH CL, et al. Electroacupuncture restores spatial learning and downregulates phosphorylated N-methyl-D-aspartate receptors in a mouse model of Parkinson's disease. *Acupunct Med*. 2017;35(2):133-141.
- [30] PAK ME, AHN SM, JUNG DH, et al. Electroacupuncture Therapy Ameliorates Motor Dysfunction via Brain-Derived Neurotrophic Factor and Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor in a Mouse Model of Parkinson's Disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020;75(4):712-721.
- [31] LIN JG, CHEN CJ, YANG HB, et al. Electroacupuncture Promotes Recovery of Motor Function and Reduces Dopaminergic Neuron Degeneration in Rodent Models of Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci*. 2017;18(9):1846.
- [32] LV E, DENG J, YU Y, et al. Nrf2-ARE signals mediated the anti-oxidative action of electroacupuncture in an MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Free Radic Res*. 2015;49(11):1296-307.
- [33] PARK JY, CHOI H, BAEK S, et al. p53 signalling mediates acupuncture-induced neuroprotection in Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;460(3):772-779.
- [34] ZHU LS, WANG J, LU J, et al. Effect of hemodynamic characteristic changes of the carotid artery on 6-OHDA-induced Parkinson's disease model rats treated by Gut-acupuncture. *Journal of King Saud University- Science*. 2020;32(6):2675-2681.
- [35] JANG JH, YEOM MJ, AHN S, et al. Acupuncture inhibits neuroinflammation and gut microbial dysbiosis in a mouse model of Parkinson's disease. *Brain Behav Immun*. 2020;89:641-655.
- [36] ARON L, KLEIN R. Repairing the parkinsonian brain with neurotrophic factors. *Trends Neurosci*. 2011;34(2):88-100.
- [37] NASROLAHI A, MAHMOUDI J, AKBARZADEH A, et al. Neurotrophic factors hold promise for the future of Parkinson's disease treatment: is there a light at the end of the tunnel? *Rev Neurosci*. 2018;29(5):475-489.
- [38] GILL SS, PATEL NK, HOTTON GR, et al. Direct brain infusion of glial cell line-derived neurotrophic factor in Parkinson disease. *Nat Med*. 2003;9(5):589-595.
- [39] PENG C, ARON L, KLEIN R, et al. Pitx3 is a critical mediator of GDNF-induced BDNF expression in nigrostriatal dopaminergic neurons. *J Neurosci*. 2011;31(36):12802-12815.
- [40] SALVATORE MF, DAVIS RW, ARNOLD JC, et al. Transient striatal GLT-1 blockade increases EAAC1 expression, glutamate reuptake, and decreases tyrosine hydroxylase phosphorylation at ser(19). *Exp Neurol*. 2012;234(2):428-436.
- [41] 李敬军, 马羽, 胡文瀚, 等. 丘脑底核高频电刺激对侧帕金森猴苍白球内侧部中氨基酸神经递质含量的影响 [J]. 立体定向和功能神经外科杂志, 2012,25(2):68-71.
- [42] 邓娟, 白洁. TRPC1 和 Ca<sup>2+</sup> 在帕金森病内质网应激中的作用 [J]. 生命科学, 2012,24(10):1169-1173.
- [43] MOCHIZUKI H, GOTO K, MORI H, et al. Histochemical detection of apoptosis in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 1996;137(2):120-123.
- [44] 钟河江, 杨天德. 内质网应激与免疫炎症反应的研究进展 [J]. 重庆医学, 2012,41(2):201-203+206.
- [45] TAKAYANAGI S, FUKUDA R, TAKEUCHI Y, et al. Gene regulatory network of unfolded protein response genes in endoplasmic reticulum stress. *Cell Stress Chaperones*. 2013;18(1):11-23.
- [46] 陈欢. 氯胺酮诱导 PC12 细胞凋亡的内质网应激机制研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2014.
- [47] MCCULLOUGH K, MARTINDALE J, KLOTZ L, et al. Gadd153 sensitizes cells to endoplasmic reticulum stress by down-regulating Bcl2 and perturbing the cellular redox state. *Mol Cell Biol*. 2001;21(4):1249-1259.
- [48] 马骏, 王中明, 王述菊, 等. 电针对帕金森病模型大鼠内质网应激 IRE1 $\alpha$ -ASK1-JNK 通路的影响 [J]. 中国康复医学杂志, 2018,33(6):658-662+680.
- [49] CRUZ J, TSAI L. Cdk5 deregulation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Trends Mol Med*. 2004;10(9):452-458.
- [50] MORSELLI E, MARIÑO G, BENNETZEN M, et al. Spermidine and resveratrol induce autophagy by distinct pathways converging on the acetylproteome. *J Cell Biol*. 2011;192(4):615-629.
- [51] 刘康永, 石际俊, 倪夏珺, 等.  $\alpha$ -核壳突触蛋白和自噬在帕金森病中的作用 [J]. 中国临床神经科学, 2010,18(1):103-107.
- [52] MASSEY AC, KAUSHIK S, SOVAK G, et al. Consequences of the selective blockage of chaperone-mediated autophagy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(15):5805-5810.
- [53] LI D, SHI JJ, MAO CJ, et al. Alteration of dynein function affects  $\alpha$ -synuclein degradation via the autophagosome-lysosome pathway. *Int J Mol Sci*. 2013;14(12):24242-24254.
- [54] SHEN YF, TANG Y, ZHANG XJ, et al. Adaptive changes in autophagy after UPS impairment in Parkinson's disease. *Acta Pharmacol Sin*. 2013;34(5):667-673.
- [55] WHITTON P. Inflammation as a causative factor in the aetiology of Parkinson's disease. *Br J Pharmacol*. 2007;150(8):963-976.
- [56] MORGANTI-KOSSMANN M, SATGUNASEELAN L, BYE N, et al. Modulation of immune response by head injury. *Injury*. 2007;38(12):1392-1400.
- [57] 吕风月, 赵咏梅. 星形胶质细胞在帕金森病发病机制中的作用 [J]. 基础医学与临床, 2008,28(5):516-518.
- [58] 庄文欣, 付文玉, 吕娥, 等. 帕金森病大鼠黑质小胶质细胞及星形胶质细胞的变化 [J]. 解剖学报, 2010,41(3):344-348.
- [59] 马骏, 马彪, 王述菊, 等. 电针对帕金森病大鼠纹状体缝隙连接蛋白 43 的表达及谷氨酸含量的影响 [J]. 针刺研究, 2015,40(5):364-367+372.
- [60] VISANJI NP, BROOKS PL, HAZRATI LN, et al. The prion hypothesis in Parkinson's disease: Braak to the future. *Acta Neuropathol Commun*. 2013;1:2.
- [61] SAMPSON TR, DEBELIUS JW, THRON T, et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*. 2016;167(6):1469-1480.e12.
- [62] KIM S, KWON SH, KAM TI, et al. Transneuronal Propagation of Pathologic  $\alpha$ -Synuclein from the Gut to the Brain Models Parkinson's Disease. *Neuron*. 2019;103(4):627-641.e7.
- [63] 杨东明, 杨利峰, 赵德明, 等. 帕金森病动物模型的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2020,28(3):397-404.
- [64] 陈蕾蕾, 宋宁, 谢俊霞. 黑质铁沉积致帕金森病的机制研究进展 [J]. 青岛大学学报(医学版), 2020, 56(2):127-132.
- [65] 赵喆, 鲍秀琦, 张丹. 铁死亡调控机制及其在帕金森病中的研究进展 [J]. 药理学报, 2019,54(3):399-406.

(责任编辑: WZH, ZN, SX)