PIBB 生物化学与生物物理进展
Progress in Biochemistry and Biophysics
2023, 50(10): 2336~2348
www.pibb.ac.cn

基于脑–肠轴理论探讨针灸治疗认知障碍的机制*

王 贺[1)] 李艳丽[2)] 郭蓉霞[1)] 王思文[1)] 殷潇潇[1)] 吴国卿[3)] 王钦文[3)**]
([1)] 宁波大学教师教育学院，宁波 315211；[2)] 安徽医科大学附属巢湖医院，合肥 238000；[3)] 宁波大学医学部，宁波 315211）

摘要 认知障碍是一种主要影响认知能力（包括学习、记忆、感知和问题解决等）的心理健康障碍。认知障碍常见于阿尔茨海默病、血管性痴呆、轻度认知障碍等患者。与药物治疗相比，针灸治疗具有低成本、可耐受性和安全等特点，已成为改善认知功能的潜在工具。许多研究表明，在认知障碍的患者中，针灸治疗具有明显改善认知功能的作用。但针灸改善认知功能的机制仍不清楚。基于中医从肠治脑的理论基础以及目前实验研究，脑-肠轴与针灸改善大脑认知功能关系密切。对于针灸改善认知的脑-肠轴机制的理解能促进肠道微生物微观机制研究，但肠道微生物存在个体差异、动态变化、种类繁多等特征，以肠道稳态为调控目标的新针灸方案有待研究完善与规范。本文综述了针灸干预脑-肠轴治疗认知障碍，针灸通过维持肠道生态平衡、保持肠道菌群多样性、调整有益菌群丰度、调节代谢、促进生成脑源性神经营养因子（BDNF）、抑制小胶质细胞激活、降低神经炎症反应、减少Aβ蛋白沉积等机制，实现对认知障碍的治疗。

关键词 针灸，认知障碍，脑-肠轴，肠道菌群
中图分类号 Q2，Q4，R338
DOI：10.16476/j.pibb.2023.0299

认知障碍（cognitive disorder）是以认知功能持续性损伤为核心，伴随患者日常生活能力和工作能力降低、行为改变等症状的综合征。认知障碍病因多样，常见类型包括阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）、血管性痴呆（vascular dementia，VD）等。中国认知障碍患者众多，已有研究报道，60岁以上人群中现有轻度认知障碍（mild cognitive impairment，MCI）患者约3 877万，痴呆患者约1 507万[1]。随着世界人口老龄化进程的快速发展，全世界每年新增990多万痴呆患者，截至2019年，目前世界上已有近5 000万痴呆患者，2050年将增加至1.52亿例。据推算，2030年全球用于痴呆症的费用将达到2.54万亿美元，2050年为9.12万亿美元[2]，给整个社会和患者家庭带来沉重的经济负担和心理负担。AD和VD是痴呆的两大主要类型，65岁以上人群中痴呆的患病率约为5%，其中AD约占全部痴呆的50%，VD约占20%[3]。目前用于治疗认知障碍的方法主要是药物治疗，其次有物理治疗和运动干预等，治疗效果普遍不明显。近来研究成果显示，脑-肠轴与大脑认知关系密切[4]，同时针灸用于认知障碍的治疗取得一定效果，但作用机制尚不明确。本文将从针灸干预脑-肠轴角度综述针灸治疗认知障碍的机制。

1 针灸从肠治脑的中医理论

脑-肠轴是中枢神经系统和肠道菌群之间的双向调节通道，由中枢神经系统（CNS）、自主神经系统（ANS）、下丘-垂体-肾上腺（HPA）、肠神经系统（ENS）所组成。微生物多样性减少或有益菌群丰度降低会引起肠道失调，通过脑-肠轴影响大脑功能，因此，肠道菌群被称为“第二大脑”[5]。反之，神经系统也可以调节肠道微生态平衡，脑-肠轴是二者互相影响、双向作用的基础。

中医虽没有脑肠轴的理论，但对脑肠互动的整体观念早有认识。首先，由《灵枢·经脉》中“人始生，先成精，精成而脑髓生”、《素问·六节藏象论》中“五味入口，藏于肠胃……神乃自生”以及《灵枢·五癃津液别》中“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”

* 国家自然科学基金（32171035）和宁波市“科技创新2025”重大专项（2019B10034）资助项目。
** 通讯联系人。
Tel：0574-87608922，E-mail：wangqinwen@nbu.edu.cn
收稿日期：2023-07-31，接受日期：2023-09-26

可知：脑髓由先天之精所化生，后天肠腑吸收水谷津液为脑髓提供营养。其次，经脉相通，足阳明胃经、手阳明大肠经、手太阳小肠经皆循行于头面部，在中医理论中，“脑为元神之府”，《灵枢·平人绝谷》曰：“神者，水谷之精气也。”阐述了“神”与“水谷”二者相互为用，间接表明肠与脑紧密联系。《医学衷中参西录》记载“心脑息息相通，其神明自湛然长醒”。中医认为，“脑为神明寄居之所，心藏神主神明”，为“五脏六腑之大主”，脑代心统神，同时“心与小肠相表里”，说明脑肠相通。《灵枢·动输》曰：“胃气上注于肺……入络脑。”也表明肠脑相通。再者，脑与肠在病理上相互影响。《伤寒论》曰：“伤寒，若吐若下后，不解……不恶寒，独语，如见鬼状。”“阳明证，其人喜忘者，必有蓄血……故令喜忘。”表明肠病变可影响大脑功能。思虑过度易伤脾气，脾运化失司，水液代谢障碍，形成痰饮蒙蔽心神，发为癫狂、痫证等神志病等。古代医家运用大承气汤治疗大便不通、痞满燥实、神昏谵语的阳明腑实证，也是脑肠轴理论的体现。

2　针灸治疗认知障碍的应用

2.1　针灸治疗AD

2.1.1　AD的发病机制

AD又称老年痴呆，是一种起病隐匿的神经退行性疾病，主要表现为患者记忆力进行性减退，执行能力下降，最终导致认知、语言、人格功能障碍[6]。AD的重要病理特征包括脑萎缩、突触和神经元丢失、脑组织内由tau蛋白异常高度磷酸化形成神经纤维缠结（neurofibrillary tangles，NFTs），活化的小胶质细胞相关的β淀粉样蛋白（β-amyloid protein，Aβ）沉积形成不溶性老年斑（senile plaques，SPs），脑皮质神经细胞减少以及累及皮质动脉和小动脉的血管淀粉样变性等[7-8]。虽然古籍中没有与AD有关的疾病名称，但目前中医学对AD的发病机制已达成共识，认为AD的发病机制在脑，肾虚骨髓虚为基础，痰瘀为标，这是本虚标实之证。肾虚、骨髓不足和神机丧失是AD的根本原因[9]。

2.1.2　常用于AD治疗的穴位

现有研究表明，针灸对于治疗AD具有独特优势，常用于治疗AD的针灸穴位情况汇总见表1。常用于治疗AD的主要头颈部穴位主要为“百会”、“风府”、“大椎”、“神庭”等穴位，下肢部穴位主要为“足三里”、“太溪”、“太冲”、“三阴交”等穴位，腰背部穴位主要为“肾俞”、“命门”、“膈俞”、“肝俞”等穴位，上肢部穴位主要为“内关”、“合谷”、“神门”等穴位，胸腹部穴位主要为“膻中”、“中脘”、“气海”等穴位为主[10]。

Table 1　Acupoints commonly used to treat AD

表1　常用于治疗AD的针灸穴位

研究者	穴位	文献来源
韩志敏等（2022）	气海、关元、命门、大椎、膏肓、肾俞、志室、足三里；百会、四神聪、上星、印堂、风池、天柱、完骨、神道、内关、水沟、肾俞、三阴交、太溪、悬钟、养老等	［11］
贾玉洁等（2017）	膻中、中脘、气海、血海、足三里、外关等	［12］
李全等（2020）	风池、天柱、完骨、翳风、风府、中脘、百会、四神聪、印堂、神庭、太溪、悬钟	［13］

2.1.3　基于脑–肠轴机理针灸治疗AD

针灸治疗AD的方法有针灸联合西药疗法、针灸结合中药疗法与单一针刺疗法等，并且都取得一定疗效。针灸可通过调节肠道微生物及脑-肠轴来促进肠道微生态平衡、降低Aβ沉积、减少神经炎症反应、调节神经递质和菌群分泌物等方式防治AD[14]。

何川等[15]对注射20周AD模型大鼠电针治疗，选“百会”、“足三里”穴，治疗后AD模型大鼠迷宫平均逃逸潜伏期显著降低，乳酸杆菌和双歧杆菌丰度显著增高，大肠杆菌和脆弱双歧杆菌丰度显著降低，恢复了肠黏膜屏障功能，降低了血清中的脂多糖（LPS）水平。徐佳等[16]对雄性SAMP8 6月龄小鼠进行针刺“百会”、“丰隆”、“太白”、“太溪”、“飞扬”穴治疗，治疗后痴呆小鼠学习能力显著提升，脑组织$A\beta_{1\text{-}42}$和APP mRNA表达均显著减少，厚壁菌门、链球菌属丰度显著降低，肠道丁酸、丙酸和醋酸含量显著增加。秦席等[17]对AD大鼠取“百会”、“肾俞”穴进行针刺+艾灸治疗，大鼠脑皮层区JAK2、STAT3、白介素（IL）-1和

IL-6阳性细胞数比率较模型组明显下降。刘静等[18]对AD大鼠“百会”、“肾俞”穴位针刺，治疗效果显示针灸抑制JAK/STA炎症信号活化，减少慢性炎症反应中炎症介质的表达。

以往临床的研究揭示了针灸在治疗AD方面具有巨大潜力，同时也存在研究主要集中在动物实验，以人为被试的临床研究较少，或患者较少的问题。临床针灸研究治疗AD的研究见表2。

Table 2 Clinical study on acupuncture treatment of AD

表2 临床研究治疗AD的研究

研究者	穴位	效果	文献来源
徐佳等（2022）	百会、丰隆、太白、太溪、飞扬穴	痴呆小鼠学习能力显著提升，脑组织$A\beta_{1-42}$和APP mRNA表达均显著减少，厚壁菌门、链球菌属丰度显著降低，肠道丁酸、丙酸和醋酸含量显著增加	［16］
何川等（2021）	百会、四神聪、足三里、内关、神门、神庭、太溪、三阴交、悬钟、神阙、丰隆、血海穴	治疗后AD模型大鼠迷宫平均逃逸潜伏期显著降低，乳酸杆菌和双歧杆菌丰度显著增高，大肠杆菌和脆弱双歧杆菌丰度显著降低，恢复了肠黏膜屏障功能，降低了血清中的LPS水平	［15］
肖敏等（2023）	百会、足三里穴	乳酸杆菌和双歧杆菌丰度显著提高，结肠5-羟色胺（5-HT）水平降低，海马5-HT水平上升	［19］
席秦等（2020）	百会、肾俞穴	大鼠脑皮层区JAK2、STAT3、IL-1和IL -6阳性细胞数比率较模型组明显下降	［17］
刘静等（2019）	百会、肾俞穴	抑制JAK/STA炎症信号活化，减少慢性炎症反应中炎症介质的表达	［18］

2.2 针灸治疗血管性痴呆（VD）

2.2.1 VD的发病机制

VD是以脑血管病变为基础导致的认知障碍类型[20]，也是最常见的痴呆类型之一。VD通过缺血性/出血性中风或其他脑血管疾病引起的临床或亚临床脑血管损伤，对中枢神经系统造成严重、不可逆损伤的认知综合征，临床特征为神经定位障碍，伴有智力、计算、定向、情绪、记忆和行为困难[21]。

2.2.2 常用于VD治疗的穴位

针灸在VD的防治与干预中发挥重要作用，根据王强等[22]对VD的针灸选穴规律的Meta分析，针灸治疗血管性痴呆以头部局部选穴为主结合远部配穴，以辨病与辨证相结合为原则和特色。前3位的经脉为“督脉”、“胃经”、“胆经”，主穴“百会”、“足三里”、“四神聪”、“风池”、“三阴交”穴位使用频次较多，配穴“中脘”、“太溪”、“太冲”、“内关”穴位使用较多。常用于治疗VD的穴位见表3。

Table 3 Acupoints commonly used for VD treatment

表3 常用于治疗VD的穴位

研究者	穴位	文献来源
李新华等（2023）	风府、百会、人中、关元、 中脘	［23］
马春梅等（2022）	百会、神庭	［24］
Pan等（2021）	任脉、中脘、神厥、血海、足三里	［25］

2.2.3 基于脑–肠轴针灸治疗VD

针灸督脉经穴治疗VD常用的方法有：毫针针刺、灸法、针灸并用、电针、穴位埋线等。由于VD发病机制还未完全明晰，目前暂没有开发出针对VD的特效药，同时大量临床试验证明，中医在VD的防治与治疗中取得良好效果。研究显示，艾灸可以抑制促炎因子表达进而降低大脑炎症反应，促进神经再生[26]；针刺“百会”等穴位可调节肠道微生物群失衡状态，抑制外周炎性因子生成，改善血管性痴呆大鼠认知功能障碍。

陈丹凤等[27]对VD大鼠进行针刺“百会”、“大椎”、“肾俞”、“足三里”穴，治疗组水迷宫逃避潜伏期缩短，血清中IL-1β、IL-18含量降低，肠黏膜和海马神经元损伤均轻于模型组，肠道中有害菌相对丰度减少。陈少萍等[28]对58例VD治疗组患者进行针灸联合药物治疗，使用电针“智三针”平刺患者“百会”、“神庭”、“本神”等穴位，治疗组hs-CRP及Hcy水平优于对照组，HDS评分、MMSE及ADL评分优于对照组。阮静茹等[29]对VD模型大鼠给予悬灸“关元”、“命门”、“大椎”穴治疗，治疗后VD鼠海马NF-κB P65的蛋白表达水平显著下降，促炎因子表达明显减少。临床针灸治疗VD的研究如表4。

Table 4　Clinical study on acupuncture treatment of VD

表4　临床针灸治疗VD的研究

研究者	穴位	效果	文献来源
陈丹凤等（2022）	百会、大椎、肾俞、足三里穴	治疗组水迷宫逃避潜伏期缩短，血清中IL-1β、IL-18含量降低，肠黏膜损伤轻于模型组，肠道中有益菌群（如迷踪菌门、梭菌属等）丰富度增加，有害菌相对丰度减少	［27］
陈少萍等（2022）	百会、 神庭、本神穴	治疗组hs-CRP及Hcy水平优于对照组，HDS评分、MMSE及ADL评分优于对照组	［28］
阮静茹等（2020）	关元、命门、大椎穴	VD大鼠海马NF-κBP65的蛋白表达水平显著下降，促炎因子表达明显减少	［29］

2.3　针灸治疗MCI

2.3.1　MCI的发病机制

MCI是一种以记忆力、语言、执行功能、空间、计算等认知能力下降为特征，日常生活能力和社会功能相对保留，介于正常衰老与痴呆之间的病理状态[30]。最主要的亚型为遗忘型MCI（amnestic MCI，aMCI）和血管性MCI（vascular MCI，vMCI），被认为是AD和VD的前驱阶段。

2.3.2　常用于MCI治疗的穴位

整理近五年针灸治疗MCI的实验研究，发现“百会穴”、“神庭”、“太溪”等穴位经常被用于针灸治疗MCI的临床研究中。包琼南等[31]对20例遗忘性轻度认知障碍患者，进行针刺“神庭”、“百会”、“安眠”、“神门”、“太溪”穴位治疗，金媛媛等[32]对60例MCI患者针刺“四神聪”、“百会”治疗。张议元等[33]对针灸治疗轻度认知障碍处方规律的研究显示，选穴以督脉头面颈项部穴位及“五腧”、“原穴”居多，多选取“百会”、“风池”、“神庭”为主。常用于治疗MCI的穴位见表5。

Table 5　Acupoints commonly used for MCI treatment

表5　常用于治疗MCI的穴位

研究者	穴位	文献来源
包琼南等（2023）	神庭、百会、安眠、神门、太溪	［31］
金媛媛等（2023）	四神聪、百会	［32］
张议元等（2020）	百会、风池、神庭、五腧	［33］

2.3.3　基于脑–肠轴针灸治疗MCI

作为AD的前驱期，MCI是非常重要的时间窗口，但有研究表明，药物并不能有效延缓MCI发展为AD的进程，并有许多副作用[34]。MCI作为AD极早期的轻度损害，针灸、穴位按摩等可在标本兼治、辨证施治的基础上通过刺激体表穴位达到防病治病的目的[35]。李娜等[36]对1名轻度认知障碍患者进行针刺“百会”、“神庭”、“风府”、“四神聪”、“大椎”、“本神”、“太溪”、“悬钟”、“足三里”、“三阴交”、“脾俞”、“肾俞”穴，治疗后患者MMSE、MoCA、ADL上升，记忆功能明显改善。张含等[37]对轻度认知障碍患者在认知康复训练基础上加用头穴针灸法，豪针针刺“百会”、“四神聪”、“神庭”、“本神”穴位；灸法取穴：“神庭”、“百会”、“神道”、“风府”、“心俞”穴位，治疗效果显示：治疗后，MoCA与MMSE得分均显著高于观察组。临床针灸治疗MCI的研究见表6。

Table 6　Clinical study of acupuncture treatment for MCI

表6　临床针灸治疗MCI的研究

研究者	穴位	效果	文献来源
李娜等（2023）	百会、神庭、风府、四神聪、大椎、本神、太溪、悬钟、足三里、三阴交、脾俞、肾俞	患者MMSE、MoCA、ADL上升，记忆功能明显改善	［36］
张含等（2021）	针刺：百会、四神聪、神庭、本神穴；艾灸：神庭、百会、神道、风府、心俞穴	治疗组MoCA与MMSE得分均显著高于观察组	［37］

2.4　基于脑–肠轴机理对认知障碍的穴位研究

认知障碍表现为认知功能的持续受损，表现为“健忘”、“痴呆”。中医对认知障碍的认识是“病位在脑，其病机为本虚标实，本虚是脾肾亏虚，标实是痰和瘀。”风、火、痰、瘀等病邪久留，脏腑功能失调，气血运行失常，致髓海不足、神机失用，以致发生认知障碍；脾胃为气血生化之源，脾胃虚弱，气血生化无源，清阳之气不能上营于脑，脑失濡养，导致认知能力下降。

中医重视整体性、系统性治疗，针灸作为中医的瑰宝，具有安全无毒、治疗多层面、多途径、多靶点的特点，可以疏通经络、调和阴阳。近年来，

许多研究报道相继证实针刺手阳明大肠经、手太阳小肠经、足阳明胃经以及腹部的穴位可以调节大脑认知功能。头部多选取“百会”、“四神聪”、“神庭”等开窍醒神，腹部多取“中脘”、“气海”、“关元”、“天枢”等益气和胃，远端多用“足三里”、“肾俞”健脾补肾，共奏安神益智、填精益髓之功效[38]。

3 针灸治疗的脑–肠轴机理

近年来，越来越多的证据表明，肠道微生物群的动态变化可以影响大脑的某些生理病理过程。认知障碍的发病机制与肠-脑轴以及肠道微生物群的异常有着密切的联系，越来越多的研究表明，肠道菌群紊乱引起的肠和血脑屏障（BBB）通透性增加会增加神经退行性疾病的发生率[39-40]。这是由于肠道菌群参与记忆的形成、加工和储存[41]。肠脑轴是一个双向通信系统，整合了脑和胃肠道功能，在中枢神经系统和消化系统中起着关键作用。当中枢神经系统损伤后，通过影响肠神经系统、中枢神经系统、周围的肠壁和下丘脑轴，导致肠道菌群失调、免疫系统和中枢神经系统损伤[42-43]。由于宿主与微生物之间存在复杂的共生关系，通过肠脑轴双向信息交换影响脑功能，因此肠道神经系统被视为“第二大脑”[44]。最近越来越多的研究通过应用针灸治疗不同穴位改善肠道微生物群的多样性和有益菌群的含量，从而调节肠道微生物群，改善认知障碍[45-46]。针灸治疗认知障碍的大脑活动通过平衡肠道微生物群抑制周围和中枢神经系统炎症反应的潜在生物学机制，主要包括以下4个主要方面。

3.1 肠屏障功能受损

肠屏障功能受损是主要的触发点。肠道屏障功能在机体和肠道微生物群之间起着重要作用，是两者共生关系的基本前提[47]。在AD的病理过程中发现，同时出现神经炎症和肠通透性增高的特征[48]。此外，神经炎症因子如IL-1β、IL-6、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）不仅存在于AD患者的大脑中，还存在于AD患者的血清中[49]。随着肠道菌群失衡和肠道通透性增加，通过向血液中释放代谢物，破坏BBB结构，进而影响和调节AD患者大脑的神经炎症反应[48-49]。研究发现，在对SAMP8小鼠（AD模型组小鼠）粪便样本的分析中发现，与SAMR1小鼠（对照组小鼠）相比，SAMP8小鼠肠道菌群多样性降低，细菌结构中乳酸杆菌明显减少而拟杆菌显著增加[50]。AD患者肠道菌群研究的临床数据也证实了动物研究的结果。结果显示，AD患者与健康老年人肠道菌群组成存在显著差异：非特异菌和放线菌（特别是双歧杆菌）数量明显减少，假杆菌和变形菌数量明显增加[51]。也有研究表明，在补充乳酸杆菌和双歧杆菌后，AD模型动物和MCI患者的认知功能得到改善[52-53]。而肠道菌群的变化会改变肠道的免疫力和完整性，并进一步调节肠-脑轴[54]。

肠道屏障功能受损最直接的后果是促进肠道微生物群大量促炎代谢产物的“渗漏”，如LPS。LPS是一种促炎的神经毒性物质，肠道内LPS可通过生理屏障进入大脑，诱发神经炎症反应，导致认知功能障碍[55-57]。He等[58]研究了电针刺对AD的治疗效果。结果表明，电针刺激“百会”和“足三里”可提高乳酸杆菌和双歧杆菌的DNA丰度，降低大肠杆菌和双歧杆菌的DNA丰度，并通过调节肠道菌群，抑制LPS水平来恢复D-半乳糖提高大鼠的学习记忆能力。Wang等[46]通过对主观认知障碍的患者针灸治疗发现，与伪刺激组相比，电针刺激组治疗后大肠志贺氏菌数量明显减少，且双歧杆菌与临床疗效Z评分和蒙特利尔认知评定量表呈正相关。

有研究表明，电针刺激“百会”、“足三里”能够增加闭锁小带蛋白1（ZO-1）的表达，ZO-1是构成紧密连接的重要成分之一，其表达上调或活性升高会促进细胞间紧密连接形成，有利于肠黏膜发挥其重要的防御屏障功能，减少有害细菌及毒素穿透肠道入血引起肠源性感染的风险，同时降低C反应蛋白（S-100β）和二胺氧化酶（DAO）的水平[58]。其中C反应蛋白（S-100β）主要由星形胶质细胞产生，大量存在于中枢神经系统中，作为脑损伤的生物标记物，二胺氧化酶（DAO）的活性能较为准确地反映肠黏膜的完整性和损伤及增生程度。因此，恢复受损的肠道屏障在改善的认知功能中有着重要意义。

3.2 肠道代谢及炎性因子作用

尽管目前针灸治疗认知障碍与炎症因子作用机制还有待探究，但越来越多数据表明有针灸刺激具有抗炎作用，可以减轻大脑内神经炎症反应。本文整理近些针灸刺激与炎症反应相关文献，发现针灸刺激与炎症因子间存在复杂的作用关系（表7）。有研究表明，认知障碍的患者肠道微生物群失调与慢性炎症有关，慢性炎症也可以产生丰富的炎症反

应物质，如Aβ、LPS和各种微生物渗出物[59-60]，进而可以促进炎症反应发生，如TNF-α、IL-1、IL-6等多种炎症细胞因子大量释放，造成脑组织内环境紊乱，诱导长时程现象（LTP）的发生，影响突触的可塑性[61]。

杨波[62]对上海模型生物提供的8月龄APP/PS1双转基因雄性小鼠，针刺“百会”、“肺俞”、“脾俞”、“肾俞”、“合谷”、“足三里”和“三阴交”穴，经过治疗的AD小鼠完成水迷宫用时显著优于观察组，肠道有益菌群数量显著高于观察组，血浆中炎性因子LPS含量显著低于观察组，海马中Aβ沉积显著低于观察组，说明针刺疗法可能通过影响APP/PS1小鼠脑海马Aβ、Tau蛋白表达，调节血清IL-1β、IL-10、TNF-α、LPS表达，进而改善APP/PS1小鼠脑海马区的病理变化及小鼠的空间学习和记忆能力。

Table 7　Changes in inflammatory factors associated with acupuncture stimulation in patients with cognitive impairment
表7　在认知障碍患者中针灸刺激相关炎症因子的变化

研究者	穴位	效果	文献来源
Jiang等（2021）	百会、印堂	电针刺激能显著提高AD小鼠的学习记忆能力，降低血清和海马组织中IL-1β、IL-6和TNF-α的表达；平衡肠道菌群的数量和组成，尤其是δ变形菌和ε变形菌的相对丰度	［63］
陈少萍等（2022）	百会、大椎、肾俞、足三里	与基础电针组相比，脑肠共治电针组和针药结合组结肠黏膜和海马神经元病变均减轻，血清中IL-18含量降低，肠道菌群中有益菌相对丰度增加	［28］
He等（2021）	百会、足三里	预防性电针可减轻衰老过程中脑-肠轴和空间学习与记忆的损伤，ZO-1的表达得到改善，血液和海马中LPS的浓度降低，活化的小胶质细胞和TLR4/NF-κB通路受到抑制	［58］
杨波（2022）	肺俞、脾俞、肾俞；合谷；足三里、三阴交	AD小鼠完成水迷宫用时显著优于观察组，肠道有益菌群数量显著高于观察组，血浆中炎性因子LPS数量显著低于观察组，海马中Aβ沉积显著低于观察组	［62］

肠道微生物群代谢产物和相关炎症因子导致认知障碍主要与以下几个方面有关。

3.2.1　小胶质细胞激活

小胶质细胞是中枢神经系统中重要的免疫细胞之一，LPS可通过CD14/TLR4受体复合物激活小胶质细胞。该受体复合物的下游信号转导激活toll样受体4（TLR4）/核因子-κB（NF-κB）信号通路，导致炎症细胞因子的产生，从而产生神经炎症反应[64-65]。在认知障碍的患者中，LPS和其他细菌代谢物的持续刺激使小胶质细胞处于持续的激活状态，从而导致慢性的自我强化炎症状态[66]，加速了认知损伤过程中神经元的凋亡[67]。之前的研究也证实了针灸刺激对认知功能的改善和对神经元的保护作用[68-69]，主要是从抑制神经炎症反应和调节小胶质细胞活化的角度探讨针灸刺激的作用机制[70-71]。

3.2.2　Aβ过度沉积促进炎症反应

当AD患者脑内Aβ蛋白过度沉积时，肠道菌群可刺激大脑免疫系统对沉积的Aβ蛋白做出炎症反应[72]。AD患者脑内Aβ蛋白异常沉积能够诱导内质网应激，激活NF-κB通路，促进小胶质细胞和星形胶质细胞的活化，并产生IL-1β、IL-6和TNF-α等促炎因子，最终诱发神经炎症[73-74]。Cai等[75]研究显示，电针“肾经原穴”可减轻5XFAD小鼠神经炎症和APP蛋白水平，进而降低Aβ蛋白过度沉积。

3.2.3　认知障碍患者几种主要的肠道细菌改变

双歧杆菌的减少可能会增加人体认知功能障碍的风险，降低人体的抗炎能力[76]。Jiang等[63]表明，由于AD患者肠道内乳酸杆菌和双歧杆菌数量下降，肠道炎症、外周炎症和大脑神经炎症的风险增加，增加双歧杆菌可以减轻AD患者的认知障碍[54，77]。这可能是由于肠道菌群在肠道中进行一系列复杂的代谢活动，许多厌氧性肠道微生物，如乳酸杆菌、双歧杆菌、大肠杆菌等，通过发酵膳食纤维生成如丁酸、乙酸和丙酸等短链脂肪酸（SCFAs）等参与机体的炎性反应。SCFAs通过降低肠道炎症反应和增强胃肠动力对人的健康具有积极作用[78]。当认知障碍的患者肠道菌群改变时，SCFA减少提高了小鼠的腔内氧浓度，兼性厌氧菌的扩增血液和海马中LPS的浓度降低。He等[58]表明，电针刺激“百会”和“足三里”可提高乳酸杆菌和双歧杆菌DNA丰度，降低血液和海马中脂多糖浓度，可能通过抑制TLR4/NF-κB信号通路从而提高AD大鼠模型的空间学习与记忆功能。Wang等[46]也表明，主观认知下降的患者经电针治疗后

双歧杆菌与临床疗效Z评分和蒙特利尔认知评定量表呈正相关。与SAMR1小鼠（正常对照组）相比，SAMP8小鼠（AD模型组）肠道菌群多样性降低，细菌结构中乳酸杆菌明显减少[50, 79]；但通过摄入乳酸杆菌可以改善老年小鼠的生理功能和认知能力[80]。这可能是由于乳酸杆菌可以减轻由肠道菌群改变所造成的肠道和大脑炎性反应，降低海马神经元损伤的发生，提高小鼠认知的功能[81]。He等[58]研究了电针刺激可以提高AD大鼠模型肠道内的乳酸杆菌，从而达到治疗AD的作用。志贺杆菌是一种条件致病菌，与促炎状态有关[82]。研究表明，认知障碍和脑淀粉样变性患者的粪便中促炎志贺杆丰度较高[40]。Wang等[46]认为，针灸提高主观认知障碍患者的记忆力可能是通过改变肠道微生物组的结构，特别是通过减少志贺杆菌的丰度，从而改善主观认知障碍患者的症状和体征。Wang等[46]对主观认知衰退的患者应用电针刺激24次，发现与伪刺激组相比较，电针刺激组治疗后志贺氏杆菌数量减少。研究发现，VD模型组大鼠脱硫弧菌相对丰度增多[27]，AD患者中脱硫弧菌也明显增多[83]。这可能是由于脱硫性弧菌通过SCFAs降低肠道内皮的完整性，促进小胶质细胞的成熟[84]。陈丹凤等[27]研究发现，与VD大鼠模型组相比，“百会”、“大椎”、“肾俞”、“足三里”电针30 min的VD大鼠脑肠共治电针组的脱硫弧菌属等有害菌的相对丰度下调。AD大鼠模型中厚壁杆菌的相对丰度逐渐增高[85]，VD的大鼠模型中也发现类似的结果[27]。肠道菌群的组成发生变化，这表明厚壁杆菌可能是认知障碍的一个潜在风险因素。VD大鼠模型中拟杆菌减少[56]，拟杆菌是一种产丁酸相关的厌氧菌，丁酸、乙酸和丙酸等SCFAs对机体具有有益作用[78]。

综上所述，通过恢复肠道菌群的平衡或增加有益菌群的数量，可以在一定程度上控制认知障碍患者大脑的神经炎症反应。针灸刺激通过平衡肠道微生物群，可以有效地抑制外周炎症反应，进而对海马的神经炎症反应起到控制作用，从而保护神经元和认知功能。

3.3 肠道菌群对脑源性神经营养因子的调节作用

Aβ的沉积被认为是导致AD突触功能障碍和认知障碍的主要原因。有证据表明，Aβ主要通过降低cAMP反应元件结合蛋白（CREB）来减少脑源性神经营养因子（BDNF）[86]。BDNF具有神经营养、神经保护和有益认知的特性，大脑或血清中的BDNF水平被认为是评价认知功能的一个标志信号[87]。AD模型大鼠的空间认知能力表现较弱，突触可塑性受到抑制。益生菌治疗改善了AD大鼠的迷宫导航能力，证明了益生菌对模型动物突触可塑性的积极影响，而肠道菌群失调导致海马和大脑皮层BDNF的表达减少，并影响海马突触可塑性和认知功能[88]。还有研究表明，通过益生菌提高丁酸盐等SCFAs的含量，可引起海马内BDNF的增加和促炎细胞因子浓度的降低，从而改善学习和记忆[89]。Distrutti等[90]表明，在益生菌恢复老年大鼠受损突触可塑性的同时，小神经胶质细胞活化的标记物减少，而BDNF和突触素的表达则有所增加。Bercik等[91-92]报告称，长双歧杆菌能使行为和BDNF的mRNA恢复正常；反过来BDNF又能增强和维持突触可塑性诱导[93]。针灸“百会穴”治疗缺血性记忆障碍大鼠的行为学研究表明，针刺“百会穴”能显著提高大鼠的学习记忆能力，其机制可能与上调BDNF和TrkB表达有关[94]。

3.4 脑–肠轴的相互作用

脑-肠轴是平衡肠道微生物群抑制周围和中枢神经系统炎症反应的核心途径。一方面，肠道微生物群可以通过脂多糖激活肠道迷走神经表面TLR4[95]以及5-羟色胺（5-HT）激活肠道迷走神经表面的5-HT受体3[96]来调节迷走神经的信息传递，诱导长时程增强作用，影响突触的可塑性[61]。另一方面，随着肠道屏障功能的损害，肠道微生物群代谢产物的外渗将通过循环系统诱发或加重脑神经炎[97]。

4 展　望

综上所述，脑-肠轴关系密切并相互作用。最早在《黄帝内经》中，古人就已经认识到肠胃与大脑的关系。随着现代医学的发展，人们逐步建立了“脑-肠轴”理论。针灸干预脑-肠轴主要通过调节血脑屏障、HPA轴、微生物群代谢物、免疫调节等方式改善认知障碍患者的临床症状，针灸是一种多方面的整体调理手段，对机体的调节具有整体性。目前的研究结果表明，“百会”穴和“足三里”穴联合使用的效果优于单独使用“百会”穴或“足三里”穴。中医理论认为，穴位配合是提高针灸临床疗效不可或缺的手段。“百会”穴是治疗神经精神疾病最常用的穴位，而“足三里”穴是治疗胃肠道疾病最常用的穴位。研究表明，针刺“足三里”穴具有保护大鼠肠道屏障和调节肠道微生物群

的作用。因此，有必要几种穴位联合起来共同治疗。

针刺根据中医脑肠互动理论，以局部选穴配合远端取穴的原则治疗认知障碍，头部多选取“百会”、“四神聪”、“神庭”等穴，腹部多取“关元”、“中脘”、“气海”等穴，远端多用“足三里”、“太溪”、“三阴交”等穴。基于“脑-肠轴”理论针刺治疗认知障碍是中西医学融合的结果，增加了认知障碍治疗和预后的新思路。但目前认知障碍发病机制的研究尚存在不足：首先，大量的研究成果以动物为被试，关于认知障碍患者的临床试验成果有限；其次，在临床研究中，许多研究被试量较少；同时，针灸治疗认知障碍的临床研究中，存在治疗效果因果关系不明确的问题。期望今后的机制研究能够根据认知障碍患者肠道菌群的差异对比，依据差异的不同尽可能建立相对统一的标准；同时，结合“脑-肠轴”理论和认知障碍患者临床症状，以调控肠道菌群的生态正常为目标，为认知障碍患者临床治疗提供新思路。

参　考　文　献

[1] 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**: e661-e671

[2] Jia J, Wei C, Chen S, *et al*. The cost of Alzheimer’s disease in China and re-estimation of costs worldwide. Alzheimers Dement, 2018, **14**: 483-491

[3] Sun J H, Tan L, Wang H F, *et al*. Genetics of vascular dementia: systematic review and meta-analysis. J Alzheimers Dis, 2015, **46**: 611-629

[4] Margolis K G, Cryan J F, Mayer E A. The microbiota-gut-brain axis: from motility to mood. Gastroenterology, 2021, **160**: 1486-1501

[5] 陈慧泽, 孟胜喜. 中医药防治阿尔茨海默病的新视角——靶向肠道菌群. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, **19**(22): 3915-3919
Chen H Z, Meng S X. Journal of Cardio-Cerebrovascular Diseases in Combination of Traditional Chinese and Western Medicine, 2021, **19**(22): 3915-3919

[6] 王梦静, 李昂, 王小刚, 等. 针灸调控肠道菌群防治阿尔茨海默病的选穴思路探讨. 辽宁中医杂志, 2021, **48**(9): 171-174
Wang M J, Li A, Wang X G, *et al*. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine, 2021, **48**(9): 171-174

[7] 米颜. 嗅觉识别功能评估在轻度认知障碍筛查中的应用[D]. 延安: 延安大学, 2023
Mi Y. Application of Olfactory Recognition Function Assessment in Screening for Mild Cognitive Impairment [D]. Yan’an: Yan’an University, 2023

[8] 杨挺. 认知障碍快速筛查系统在社区老年轻度认知障碍筛查的应用研究[D]. 福州: 福建中医药大学, 2021
Yang T. Application of Cognitive Impairment Rapid ScreeningSystem for Screening Mild Cognitive Impairmentamong the Elderly in Community[D]. Fuzhou: Fujian University of Chinese Medicine, 2021

[9] 马蔚蔚, 张晓玲. 阿尔茨海默病社区筛查和诊断的研究进展. 中国全科医学, 2021, **24**(6): 643-651
Ma W W, Zhang X L. Chinese General Medicine, 2021, **24**(6): 643-651

[10] 杨波, 亓新庆, 徐晓红. 基于数据挖掘探究针灸治疗阿尔茨海默病选穴规律. 中医临床研究, 2023, **15**(1): 139-145
Yang B, Qi X Q, Xu X H. Clinical Research of Traditional Chinese Medicine, 2023, **15**(1): 139-145

[11] 韩志敏, 王玄, 苗晋玲. 火针配合针灸疗法对轻中度老年痴呆患者行为能力和认知功能的影响. 吉林中医药, 2022, **42**(5): 613-616
Han Z M, Wang X, Miao J L. Jilin Traditional Chinese Medicine, 2022, **42**(5): 613-616

[12] 贾玉洁, 孟丹, 孙梦鹿, 等. 三焦针法治疗轻中度阿尔茨海默病的随机对照临床研究. 辽宁中医杂志, 2017, **44**(9): 1911-1914
Jia Y J, Meng D, Sun M L, *et al*. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine, 2017, **44**(9): 1911-1914

[13] 李全, 邢春玥, 王新宇, 等. “孔雀开屏”组穴配合中脘穴针刺治疗阿尔茨海默病临床研究. 针灸临床杂志, 2020, **36**(8): 22-27
Li Q, Xing C Y, Wang X Y, *et al*. Journal of Acupuncture and Moxibustion, 2019, **36**(8): 22-27

[14] 孙孟艳, 秦合伟, 王梦楠, 等. 基于肠道微生物群探讨阿尔茨海默病认知障碍的中医辨治. 中医学报, 2022, **37**(11): 2337-2342
Sun M Y, Qin H W, Wang M N, *et al*. Journal of Chinese Medicine, 2022, **37**(11): 2337-2342

[15] 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. Iran J Basic Med Sci, 2021, **24**(3): 341-348

[16] 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. 辽宁中医药大学学报, 2022, **24**(9): 161-166
Xu J, Chen A, Shi S Y, *et al*. Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2022, **24**(9): 161-166

[17] 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**: 4
Qin X, Wang J, Zhang Y W, *et al*. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2020, **19**: 4

[18] 刘静, 杜艳军, 孙国杰, 等. 针灸对阿尔茨海默病模型大鼠脑皮层区JAK2、STAT3的调控作用研究. 江苏中医药, 2019, **51**: 4
Liu J, Du Y J, Sun G J, *et al*. Jiangsu Journal of Traditional Chinese Medicine, 2019, **51**: 4

[19] Xiao M, Wang X S, He C, *et al*. The gut-brain axis: effect of electroacupuncture pretreatment on learning, memory, and JNK

signaling in D-galactose-induced AD-like rats. Iran J Basic Med Sci, 2023, **26**(5): 532-539

[20] 张梦雨, 张宸瑞, 李永凯, 等. 针刺治疗血管性痴呆的临床研究进展. 新疆中医药, 2023, **41**: 101-104
Zhang M Y, Zhang C R, Li Y K, *et al*. Xinjiang Chinese Medicine, 2023, **41**: 101-104

[21] Shi H, Zhang X, Si G, *et al*. Quality of the evidence supporting the role of acupuncture interventions for vascular dementia. Neuropsychiatr Dis Treat, 2023, **19**: 27-48

[22] 王强,丁定明,李思康,等. 血管性痴呆针灸选穴规律 meta 分析. 中国医药导报, 2021,**18**(25): 142-145
Wang Q, Ding D M, Li S K, *et al*. Chinese Journal of Medicine, 2019, **18**(25): 142-145

[23] 李新华, 郭霞, 赵立新. 交通任督针刺法对血管性痴呆大鼠 CA1 区脑源性神经营养因子及学习记忆功能的影响. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, **21**(17): 3160-3164
Li X H, Guo X, Zhao L X. Journal of Cardio-Cerebrovascular Diseases of Integrated Chinese and Western Medicine, 2019, **21**(17): 3160-3164

[24] Ma C, Zhou Y, Yi W, *et al*. Electroacupuncture of the Baihui and Shenting acupoints for vascular dementia in rats through the miR-81/IL-16/PSD-95 pathway. Ann Transl Med, 2022, **10**(10): 540

[25] Pan P, Ma Z, Zhang Z, *et al*. Acupuncture can regulate the peripheral immune cell spectrum and inflammatory environment of the vascular dementia rat, and improve the cognitive dysfunction of the rats. Front Aging Neurosci, 2021, **13**: 706834

[26] 王陈妮, 刘芳, 刘燕. 针灸督脉经穴治疗血管性痴呆研究进展. 河南中医, 2022, **42**(11): 1758-1765
Wang C N, Liu F, Liu Y. Henan Traditional Chinese Medicine, 2022, **42**(11): 1758-1765

[27] 陈丹凤, 张泓, 谢菊英, 等. 从“脑病治肠”探讨电针对血管性痴呆大鼠肠道菌群及血清 IL-1β 及 IL-18 的影响. 针刺研究, 2022, **47**: 8
Chen D F, Zhang H, Xie J Y, *et al*. Acupuncture Research, 2022, **47**: 8

[28] 陈少萍, 梁超, 张燕珍, 等. 电针“智三针”对血管性痴呆患者疗效, 认知功能, 神经物质代谢影响研究. 四川中医, 2022, **40**: 4
Chen S P, Liang C, Zhang Y Z, *et al*. Sichuan Traditional Chinese Medicine, 2022, **40**: 4

[29] 阮静茹, 杨坤, 宋小鸽, 等. 艾灸对血管性痴呆大鼠海马炎性因子及微管相关蛋白表达的影响. 针刺研究, 2020, **45**: 8
Ruan J R, Yang K, Song X G, *et al*. Acupuncture Research, 2020, **45**: 8

[30] 郭春蕾, 王磊, 孙继飞, 等. 非药物疗法治疗轻度认知障碍的临床研究进展. 世界科学技术: 中医药现代化, 2022, **24**: 7
Guo C L, Wang L, Sun J F, *et al*. World Science and Technology: TCM Modernization, 2022, **24**: 7

[31] Bao Q, Liu Y, Zhang X, *et al*. Clinical observation and mechanism of acupuncture on amnestic mild cognitive impairment based on the gut-brain axis: study protocol for a randomized controlled trial. Front Med (Lausanne), 2023, **10**: 1198579

[32] Jin Y, Chen J, Chai Q, *et al*. Exploration of acupuncture therapy in the treatment of MCI patients with the ApoE ε4 gene based on the brain-gut axis theory. BMC Complement Med Ther, 2023, **23**(1): 227

[33] 张议元, 杜元灏. 针灸治疗轻度认知障碍的处方规律初探. 天津中医, 2020, **37**: 6
Zhang Y Y, Du Y H. Tianjin Traditional Chinese Medicine, 2020, **37**: 6

[34] Yue J, Dong B R, Lin X, *et al*. Huperzine A for mild cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev, 2012, **12**(12): CD008827

[35] 杨伟宁, 谢瑜. 温针灸治疗脑卒中后 MCI 的效果及对患者血管内皮功能的影响. 临床医学研究与实践, 2021, **6**: 3
Yang W N, Xie Y. Clinical Medical Research and Practice, 2021, **6**: 3

[36] 李娜, 柳刚. 柳刚主任医师针灸治疗轻度认知障碍临床经验. 甘肃中医药大学学报, 2023, **40**(2): 13-16
Li N, Liu G. Journal of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, 2023, **40**(2): 13-16

[37] 张含, 刘云霞, 袁宏伟, 等. 头穴针灸法为主对卒中后轻度认知障碍认知功能的影响. 河北中医, 2021, **43**(10): 1707-1711
Zhang H, Liu Y X, Yuan H W, *et al*. Hebei Traditional Chinese Medicine, 2021, **43**(10): 1707-1711

[38] 万方, 祝鹏宇. 基于脑肠轴理论探析针灸调节肠道菌群防治阿尔兹海默症思路. 河北中医药学报, 2023, **38**(3): 29-34
Wan F, Zhu P Y. Journal of Hebei Traditional Chinese Medicine, 2023, **38**(3): 29-34

[39] Hu X, Wang T, Jin F. Alzheimer’s disease and gut microbiota. Sci China Life Sci, 2016, **59**(10): 1006-1023

[40] Yu H J, Jing C, Xiao N, *et al*. Structural difference analysis of adult's intestinal flora basing on the 16S rDNA gene sequencing technology. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, **24**: 12983-12992

[41] Alkasir R, Li J, Li X, *et al*. Human gut microbiota: the links with dementia development. Protein Cell, 2017, **8**(2): 90-102

[42] Li X J, You X Y, Wang C Y, *et al*. Bidirectional brain-gut-microbiota axis in increased intestinal permeability induced by central nervous system injury. CNS Neurosci Ther, 2020, **26**(8): 783-790

[43] Gan Z, Wei W, Li Y, *et al*. Curcumin and resveratrol regulate intestinal bacteria and alleviate intestinal inflammation in weaned piglets. Molecules, 2019, **24**(7): 1220

[44] Jiang C, Li G, Huang P, *et al*. The gut microbiota and Alzheimer’s disease. J Alzheimers Dis, 2017, **58**(1): 1-15

[45] Jin Y, Hu F, Zhu J. Exploration of acupuncture therapy in the treatment of mild cognitive impairment based on the brain-gut axis theory. Front Hum Neurosci, 2022, **16**: 891411

[46] Wang T, Yan X, Zhou Q. Effect of acupuncture on gut microbiota in participants with subjective cognitive decline. Medicine (Baltimore), 2022, **101**: e27743

[47] Vancamelbeke M, Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. Exp Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, **11**(9): 821-834

[48] 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. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2021, **106**: 110112

[49] Ng A, Tam W W, Zhang M W, *et al*. IL-1β, IL-6, TNF-α and CRP in elderly patients with depression or Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. Sci Rep, 2018, **8**: 12050

[50] Sheehan P W, Musiek E S. Evaluating circadian dysfunction in mouse models of Alzheimer's disease: where do we stand?. Front Neurosci, 2020, **14**: 703

[51] Askarova S, Umbayev B, Masoud A R, *et al*. The links between the gut microbiome, aging, modern lifestyle and Alzheimer's disease. Front Cell Infect Microbiol, 2020, **10**: 104

[52] Wang Q, Shen Y, Wang X, *et al*. Concomitant memantine and *Lactobacillus plantarum* treatment attenuates cognitive impairments in APP/PS1 mice. Aging (Albany NY), 2020, **12**(1): 628-649

[53] Yang X, Yu D, Xue L, *et al*. Probiotics modulate the microbiota-gut-brain axis and improve memory deficits in aged SAMP8 mice. Acta Pharm Sin B, 2020 , **10**(3): 475-487

[54] Tang H Y, Jiang A J, Wang X Y, *et al*. Uncovering the pathophysiology of irritable bowel syndrome by exploring the gut-brain axis: a narrative review. Ann Transl Med, 2021, **9**(14): 1187

[55] Wang Y, An Y, Ma W, *et al*. 27-Hydroxycholesterol contributes to cognitive deficits in APP/PS1 transgenic mice through microbiota dysbiosis and intestinal barrier dysfunction. J Neuroinflammation, 2020, **17**(1): 199

[56] Yu W, Gao D, Jin W, *et al*. Intestinal flora dysbiosis aggravates cognitive dysfunction associated with neuroinflammation in heart failure. J Card Fail, 2020, **26**(10): 885-894

[57] Hang Z, Lei T, Zeng Z, *et al*. Composition of intestinal flora affects the risk relationship between Alzheimer's disease/Parkinson's disease and cancer. Biomed Pharmacother, 2022, **145**: 112343

[58] 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. Iran J Basic Med Sci, 2021, **24**(3): 341-348

[59] García-Peña C, Álvarez-Cisneros T, Quiroz-Baez R, *et al*. Microbiota and aging. A Review and Commentary. Arch Med Res, 2017, **48**: 681-689

[60] Rogers, Keating D J , Young R L , *et al*. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. Mol Psychiatry, 2016, **21**: 738-748

[61] Tognini P. Gut microbiota: a potential regulator of neurodevelopment. Front Cell Neurosci, 2017, **11**: 25

[62] 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, 2023
Yang B. Study on the Intervention Mechanism of Acupuncture APP/PS1 Mice in Alzheimer's Disease Based on Intestinal Flora And Metabolic Changes[D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2023

[63] Jiang J, Liu H, Wang Z, *et al*. Electroacupuncture could balance the gut microbiota and improve the learning and memory abilities of Alzheimer's disease animal model. PLoS One, 2021, **16**: e0259530

[64] Parajuli B, Sonobe Y, Kawanokuchi J, *et al*. GM-CSF increases LPS-induced production of proinflammatory mediators *via* upregulation of TLR4 and CD14 in murine microglia. J Neuroinflammation, 2012, **9**: 268

[65] Jiao F Z, Wang Y, Zhang H Y, *et al*. Histone deacetylase 2 inhibitor CAY10683 alleviates lipopolysaccharide induced neuroinflammation through attenuating TLR4/NF- κB signaling pathway. Neurochem Res, 2018, **43**: 1161-1170

[66] Lukiw W J. Bacteroides fragilis lipopolysaccharide and inflammatory signaling in Alzheimer's disease. Front Microbiol, 2016, **7**: 1544

[67] Bachiller S, Jiménez-Ferrer I, Paulus A, *et al*. Microglia in neurological diseases: a road map to brain-disease dependent-inflammatory response. Front Cell Neurosci, 2018, **12**: 488

[68] Tian H, Ding N, Guo M, *et al*. Analysis of learning and memory ability in an Alzheimer's disease mouse model using the Morris water maze. J Vis Exp, 2019, **152**: e60055

[69] Jiang J, Liu G, Shi S, *et al*. Effects of manual acupuncture combined with donepezil in a mouse model of Alzheimer's disease. Acupunct Med, 2019, **37**: 64-71

[70] Jiang J, Ding N, Wang K, *et al*. Electroacupuncture could influence the expression of IL-1β and NLRP3 inflammasome in hippocampus of Alzheimer's disease animal model. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, **2018**: 8296824

[71] Mishra R, Li B. The application of artificial intelligence in the genetic study of Alzheimer's disease. Aging Dis, 2020, **11**: 1567-1584

[72] Sun Q A, Cheng L, Zeng X X, *et al*. The modulatory effect of plant polysaccharides on gut flora and the implication for neurodegenerative diseases from the perspective of the microbiota-gut-brain axis. Int J Bioll Macromol, 2020, **164**: 1484-1492

[73] Pérez M, Ivanyuk D, Panagiotakopoulou V, *et al*. Loss of function of the mitochondrial peptidase PITRM1 induces proteotoxic stress and Alzheimer's disease like pathology in human cerebral organoids. Mol Psychiatry, 2021, **26**(10): 5733-5750

[74] Webers A, Heneka M T, Gleeson P A. The role of innate immune responses and neuroinflammation in amyloid accumulation and progression of Alzheimer's disease. Immunol Cell Biol, 2020, **98**(1): 28-41

[75] Cai M, Lee J H, Yang E J. Electroacupuncture attenuates cognition impairment via anti-neuroinflammation in an Alzheimer's disease animal model. J Neuroinflammation, 2019, **16**(1): 264

[76] Yu H J, Jing C, Xiao N, *et al*. Structural difference analysis of adult's intestinal flora basing on the 16S rDNA gene sequencing technology. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, **24**(24): 12983-12992

[77] Decourt B, Lahiri D K, Sabbagh M N. Targeting tumor necrosis factor alpha for Alzheimer's disease. Curr Alzheimer Res, 2017,

14(4): 412-425

[78] Allen J M, Mailing L J, Niemiro G M, *et al*. Exercise alters gut microbiota composition and function in lean and obese humans. Med Sci Sports Exerc, 2018, **50**(4): 747-757

[79] Zhan G, Yang N, Li S, *et al*. Abnormal gut microbiota composition contributes to cognitive dysfunction in SAMP8 mice. Aging (Albany NY),2018, **10**(6): 1257-1267

[80] Ni Y, Yang X, Zheng L, *et al*. Lactobacillus and bifidobacterium improves physiological function and cognitive ability in aged mice by the regulation of gut microbiota. Mol Nutr Food Res, 2019, **63**(22): e1900603

[81] Sarkar S R, Mazumder P M, Chatterjee K, *et al*. Saccharomyces boulardii ameliorates gut dysbiosis associated cognitive decline. Physiol Behav, 2021, **236**: 113411

[82] 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. Neurobiol Aging, 2017, **49**: 60-68

[83] Hou M, Lian X, Ran M, *et al*. *APOE-ε4* carrier status and gut microbiota dysbiosis in patients with Alzheimer disease. Front Neurosci, 2021, **15**: 619051

[84] Zhou H, Tai J, Xu H, *et al*. Xanthoceraside could ameliorate Alzheimer's disease symptoms of rats by affecting the gut microbiota composition and modulating the endogenous metabolite levels. Front Pharmacol, 2019, **10**: 1035

[85] Wang X, Sun G, Feng T, *et al*. Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression. Cell Res, 2019, **29**: 787-803

[86] Amidfar M, de Oliveira J, Kucharska E, *et al*. The role of CREB and BDNF in neurobiology and treatment of Alzheimer's disease. Life Sci, 2020, **257**: 118020

[87] Walsh E, Smith L, Northey J, *et al*. Towards an understanding of the physical activity-BDNF-cognition triumvirate: a review of associations and dosage. Ageing Res Rev, 2020, **60**: 101044

[88] Rezaei Asl Z, Sepehri G, Salami M. Probiotic treatment improves the impaired spatial cognitive performance and restores synaptic plasticity in an animal model of Alzheimer's disease. Behav Brain Res, 2019, **376**: 112183

[89] Romo-Araiza A, Gutiérrez-Salmeán G, Galván E J, *et al*. Probiotics and prebiotics as a therapeutic strategy to improve memory in a model of middle-aged rats. Front Aging Neurosci, 2018, **10**: 416

[90] Distrutti E, O'Reilly J A, McDonald C, *et al*. Modulation of intestinal microbiota by the probiotic VSL#3 resets brain gene expression and ameliorates the age-related deficit in LTP. PLoS One, 2014, **9**: e106503

[91] Bercik P, Park A J, Sinclair D, *et al*. The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. Neurogastroenterol Motil, 2011, **23**: 1132-1139

[92] Bercik P, Verdu E F, Foster J A, *et al*. Chronic gastrointestinal inflammation induces anxiety-like behavior and alters central nervous system biochemistry in mice. Gastroenterology, 2010, **139**: 2102-2112.e2101

[93] Pang P T, Lu B. Regulation of late-phase LTP and long-term memory in normal and aging hippocampus: role of secreted proteins tPA and BDNF. Ageing Res Rev, 2004, **3**: 407-430

[94] Lihong, Xiaoqing, Jin, *et al*. Protective effect of picroliv against lipopolysaccharide-induced cognitive dysfunction and neuroinflammation by attenuating TLR4/NFκB pathway. Folia Neuropathol, 2018, **56**: 337-345

[95] Bostanciklioğlu M. The role of gut microbiota in pathogenesis of Alzheimer's disease. J Appl Microbiol, 2019, **127**(4): 954-967

[96] Browning K N. Role of central vagal 5-HT3 receptors in gastrointestinal physiology and pathophysiology. Front Neurosci, 2015, **9**: 413

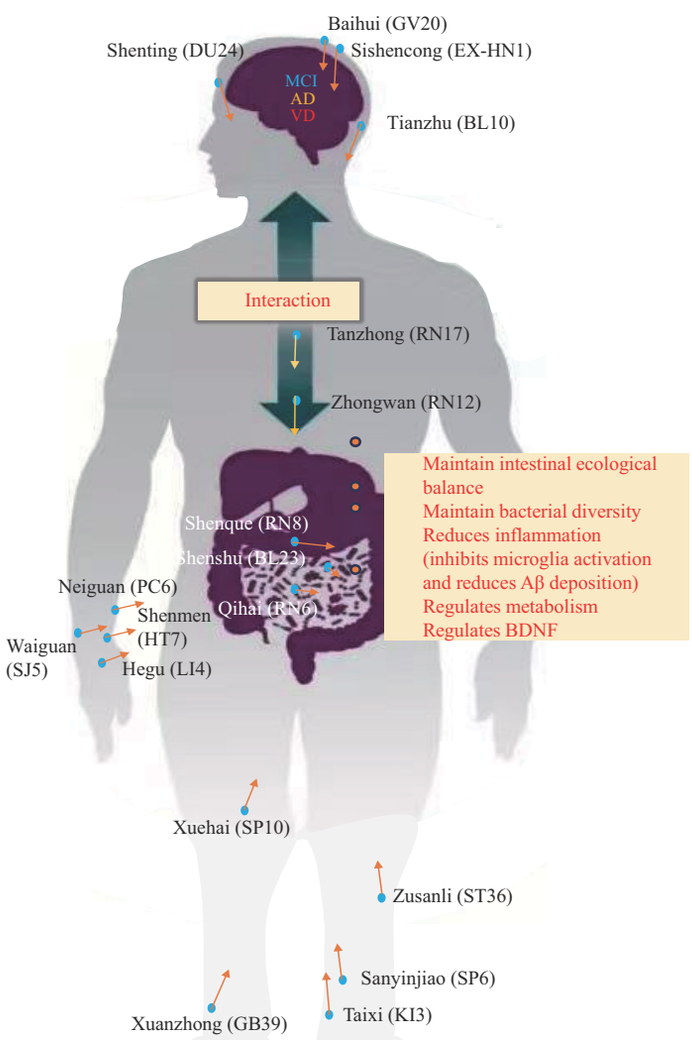
[97] Domingues C, Cruz E, Henriques A G. Impact of cytokines and chemokines on Alzheimer's disease neuropathological hallmarks. Curr Alzheimer Res, 2017, **14**(8): 870-8821

Exploring The Mechanisms of Acupuncture for Cognitive Disorders Based on The Brain–Gut Axis Theory*

WANG He[1)], LI Yan-Li[2)], GUO Rong-Xia[1)], WANG Si-Wen[1)], YIN Xiao-Xiao[1)], WU Guo-Qing[3)], WANG Qin-Wen[3)**]

([1)]*School of Teacher Education, Ningbo University, Ningbo* 315211, China;
[2)]*Chaohu Hospital of Anhui Medical University, Hefei* 238000, China;
[3)]*Health Science Center, Ningbo University, Ningbo* 315211, China)

Graphical abstract



* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (32171035) and the Major Project of "Science and Technology Innovation 2025" of Ningbo City (2019B10034).

** Corresponding author.
Tel：86-574-87608922，E-mail：wangqinwen@nbu.edu.cn

Received：July 31，2023　Accepted：September 26，2023

Abstract Cognitive impairment represents a mental health condition primarily affecting cognitive faculties such as learning, memory, perception, and problem-solving abilities. This condition frequently manifests in patients diagnosed with Alzheimer’s disease, vascular dementia, and mild cognitive impairment. In comparison to pharmaceutical interventions, acupuncture treatment offers distinct advantages, including cost-effectiveness, tolerability, and a strong safety profile, positioning it as a promising approach to enhance cognitive function. Numerous studies have demonstrated the significant impact of acupuncture in ameliorating cognitive deficits among individuals with cognitive impairment. However, the precise mechanisms underlying the cognitive enhancement achieved through acupuncture remain elusive. Building upon the theoretical principles of Chinese medicine, which emphasize the interconnectedness of the brain and the gastrointestinal system, and drawing from contemporary experimental investigations highlighting the intricate relationship between the brain-gut axis and acupuncture’s cognitive benefits, this paper undertakes a comprehensive examination of the mechanisms by which acupuncture may improve cognitive impairment. By elucidating these mechanisms through the lens of the brain-gut axis theory, this review aims to provide a foundational framework for further exploration of innovative acupuncture approaches for the treatment of cognitive impairment. Moreover, the study of the micro-level mechanisms involving gut microbes is propelled by our understanding of the brain-gut axis in cognitive enhancement through acupuncture. Nonetheless, gut microbial communities exhibit distinct characteristics, including individual variations, dynamic fluctuations, and a diverse range of species. Thus, it becomes imperative to investigate, enhance, and standardize novel acupuncture methods that specifically target the regulation of gut homeostasis. In this context, our review encompasses acupuncture and moxibustion interventions designed to address cognitive impairments through the prism of the brain-gut axis. These interventions encompass the preservation of gut microbial ecological equilibrium, the maintenance of gut microbiota diversity, the modulation of beneficial microbial population levels, the regulation of metabolic processes, the promotion of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) production, the inhibition of microglial cell activation, the mitigation of neuroinflammatory responses, and the reduction of Aβ protein accumulation.

Key words acupuncture, cognitive disorder, brain-gut axis, intestinal flora
DOI：10.16476/j.pibb.2023.0299