

- 2010, 29(5): 275-277.
- [10] 刘岩岩, 高明利, 于静, 等. 温针灸循经阿是穴联合独活寄生汤治疗膝骨关节炎疗效观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(9): 90-93.
- [11] 李娜, 张中新, 李双霞. 火龙督脉铺灸疗法治疗肺肾气虚型慢性阻塞性肺病 80 例[J]. 中国医药指南, 2013, 11(10): 677.
- [12] 杨会生, 房繁恭, 李晓彤, 等. 督脉火龙灸治疗肾阳虚型腰痛的临床研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(11): 1615-1618.
- [13] 张欣, 王谦鑫宏, 赵慧杰, 等. 基于皮肤免疫理论的“足太阳膀胱经主一身之表”的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(1): 232-234.
- [14] 李乔, 卢家胜, 苗同艳, 等. 督灸疗法对肺肾气虚证肺胀患者中医证候积分、肺功能等及血清补体 C3、C4 及 IgA 水平的影响[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(6): 2673-2676.
- [15] 康素刚, 侯佑柱, 马凯, 等. 《伤寒论》生附子应用规律探析[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(5): 2572-2574.
- [16] 董航, 严娇, 谢银子, 等. 杜仲治疗骨质疏松的网络药理学作用机制探讨[J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(9): 1413-1420.
- [17] 钟赣生. 中药学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 58.
- [18] 王瑞, 王秋红. 川乌炮制历史沿革以及现代应用研究进展[J]. 中南药学, 2021, 19(5): 915-920.
- [19] 易倩, 马长红, 李萍, 等. 大面积温灸联合谢氏药酒治疗项痹病(风寒痹阻证)临床疗效观察[J]. 四川中医, 2021, 39(8): 183-185.
- [20] 赵冲. CAT、mMRC、CCQ、SGRQ 四种评分系统在 COPD 患者肺功能及生活质量评价中的价值与差异[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(11): 2060-2064.

【责任编辑：宋威】

## 智三针对血管性痴呆小鼠前额叶和海马小清蛋白、生长激素抑制素、神经肽 Y 神经元表达的影响

杨培丹<sup>1,2</sup>, 贺君<sup>1,2</sup>, 谭穗<sup>2</sup>

(1. 广州中医药大学第一附属医院, 广东广州 510405; 2. 广州中医药大学, 广东广州 510405)

**摘要:**【目的】探讨智三针对血管性痴呆(VD)小鼠的可能机制。【方法】从 40 只雄性 C57BL/6J 小鼠中随机选取 8 只作为假手术组, 其余进行造模。采用动脉夹可逆性夹闭双侧颈总动脉法建立 VD 小鼠模型, 将造模成功的小鼠随机分为智三针组、非穴组和模型组, 每组各 10 只。造模成功后, 开始进行每日针刺治疗, 连续 28 d。以 Y 迷宫和新物体实验检测小鼠治疗后认知记忆能力改善情况, 采用免疫荧光染色法检测小鼠前额叶和海马 CA1 区的小清蛋白(PV)、生长激素抑制素(SST)和神经肽 Y(NPY)神经元的表达情况。【结果】与模型组比较, 智三针组的 Y 迷宫的自发交替率提高( $P < 0.05$ ), 新物体辨别系数增加( $P < 0.05$ )。免疫荧光染色结果显示, 与模型组比较, 智三针组的前额叶和海马 CA1 区 PV、NPY 神经元表达量显著增加( $P < 0.05$ )。【结论】电针智三针穴干预可以改善 VD 模型小鼠的认知记忆能力, 其机制可能与提高前额叶和海马 CA1 区 PV、NPY 神经元表达量, 改善神经元损伤有关。

**关键词:** 智三针; 血管性痴呆;  $\gamma$ -氨基丁酸; 海马; 前额叶; 小鼠

**中图分类号:** R285.5

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1007-3213(2022)03-0599-06

**DOI:** 10.13359/j.cnki.gzxbtem.2022.03.023

**收稿日期:** 2021-09-26

**作者简介:** 杨培丹(1996-), 女, 硕士研究生; E-mail: ypd2018@stu.gzucm.edu.cn

**通讯作者:** 贺君(1979-), 女, 博士, 主任医师; E-mail: 895150145@qq.com

**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目(编号: 81303069); 广东省自然科学基金资助项目(编号: 2018A030313270)

# Effects of *Zhisan* Acupuncture on Expression of Parvalbumin(PV), Neuropeptide Y(NPY) and Somatostatin within Neurons in Prefrontal Cortex and Hippocampus of Vascular Dementia Mice

YANG Pei-Dan<sup>1,2</sup>, HE Jun<sup>1,2</sup>, TAN Sui<sup>2</sup>

(1. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China;

2. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China)

**Abstract: Objective** To explore the possible mechanisms of *Zhisan* acupuncture treatment for VD. **Methods** Eight mice were randomly selected from forty male C57BL6J mice as the sham-operated group, and the rest were modeled. The VD model was established by arterial-clamps reversible clamping of the bilateral common carotid arteries in mice. The successfully modeled mice were randomly divided into the *Zhisan* acupuncture group, the non-acupuncture group and the model group, with 10 mice in each group. After successful modeling, daily acupuncture treatment was performed for 28 consecutive days. The mice were tested for improvement in cognitive memory after treatment by Y-maze and new object tests. The expression of parvalbumin (PV), somatostatin (SST) and neuropeptide Y (NPY) neurons in the prefrontal regions and hippocampus CA1 area of the mice was measured by immunofluorescence staining. **Results** Compared with model group, both percentage of spontaneous alternation in Y maze in *Zhisan* acupuncture group and new object discrimination coefficient were increased ( $P < 0.05$ ). The results of immunofluorescence staining showed that the expression of PV and NPY neurons in prefrontal lobe and hippocampal CA1 area of *Zhisan* acupuncture group was significantly increased ( $P < 0.05$ ) compared with the model group. **Conclusion** The electroacupuncture intervention of the *Zhisan* acupuncture points has effect in improving the cognitive memory abilities of VD model mice, and the mechanism may be related to increasing the expression of PV and NPY neurons in the prefrontal and hippocampal CA1 region and thus improving neuronal damage.

**Keywords:** *Zhisan* acupuncture; vascular dementia (VD);  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA); hippocampus; prefrontal cortex; mice

血管性痴呆(vascular dementia, VD)是指各类脑血管疾病(如出血性或缺血性脑卒中)引起的脑功能障碍而产生的阶梯性神经退行性疾病<sup>[1-2]</sup>,患病率约占痴呆患者总数的30.6%<sup>[3]</sup>。与阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)的区别点在于,VD是可防治的一种可逆性神经退行性疾病<sup>[4]</sup>。VD的发生、发展涉及复杂的病理、生理过程,与神经递质系统紊乱<sup>[5]</sup>、氧化应激反应<sup>[6]</sup>、神经炎症<sup>[7]</sup>和Ca<sup>2+</sup>代谢异常<sup>[8]</sup>密切相关。然而,目前尚未有明确批准用于治疗VD的特效药物和干预措施。前期研究显示,与西药对照组相比,以智三针为主的针刺治疗组能够改善VD患者的学习认知记忆能力及生活自理能力<sup>[9]</sup>,具有安全性高、毒副作用小的优点,但其机理目前尚未完全阐释。研究表明,前额叶、海马结构参与学习、工作记忆等高级认知功能的发生及发展过程,两者间存在神经纤维投

射<sup>[10]</sup>。抑制性神经递质 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)中间神经元表达量的下降,如相关的亚型神经元小清蛋白(PV)、生长激素抑制素(SST)和神经肽Y(NPY)与认知记忆功能障碍密切相关<sup>[11]</sup>。因此,脑组织缺血缺氧条件下,海马-前额叶的神经环路、脑内GABA神经递质紊乱,可能与VD的出现有关。本研究通过构建VD小鼠模型,观察电针智三针对VD小鼠的行为学改变及GABA亚型PV、NPY和SST神经元表达的影响,探讨智三针治疗VD的可能机理,为临床应用智三针治疗VD提供实验依据。现将研究结果报道如下。

## 1 材料与方法

1.1 实验动物 40只SPF级雄性C57BL6J小鼠,8~10周龄,体质量(25±3)g。由广州中医药大学实验动物中心提供[许可证号:SCXK(粤)2018-

0034],在广州中医药大学华南针灸研究中心适应性喂养1周后进行实验。实验操作及实验流程严格按照颁布的《关于善待实验动物的指导性意见》<sup>[12]</sup>。

**1.2 主要仪器与设备** 新物体实验箱及 Digbehv 动物行为视频分析软件(上海吉量软件科技有限公司提供); Y 迷宫实验箱及 Digbehv 动物行为视频分析软件(上海吉量软件科技有限公司提供); 华佗牌一次性无菌针灸针(规格0.25 mm×13 mm,苏州医疗用品厂有限公司提供); 电子针疗仪(苏州医疗用品厂有限公司提供); 动脉止血夹(深圳市瑞沃德生命科技有限公司提供); 激光共聚焦显微镜(Nikon公司提供); 冰冻切片机(Thermo公司提供)。

**1.3 主要试剂** 异氟烷(深圳市瑞沃德生命科技有限公司提供); 抗PV抗体、抗SST抗体、抗NPY抗体、山羊抗兔IgG H&L(Alexa Fluor® 488, Abcam上海贸易有限公司)。

**1.4 分组与造模** 从40只雄性C57BL6J小鼠中随机选取32只进行造模,其余8只设为假手术组。按照此前文献的VD小鼠模型造模方案<sup>[13]</sup>,以可逆性夹闭双侧颈总动脉法建立VD小鼠模型。造模方法如下:经异氟烷气麻后,将小鼠的四肢固定在泡沫塑料板上,颈部进行消毒,用弯剪除去颈部毛发,以镊子钝性分离颈部动脉和迷走神经后,用动脉夹反复夹闭双侧颈总动脉20 min,再通10 min,重复3次。假手术组小鼠仅用无菌镊分离两边的颈总动脉和迷走神经。手术后将小鼠放入保暖箱中,等待苏醒,注意查看生命体征。术后14 d,使用Y迷宫和新物体实验进行模型检验,若行为学数据低于2倍标准差<sup>[14]</sup>,表明造模组小鼠存在空间工作记忆障碍。将造模成功的小鼠随机分为智三针组、模型组和非穴组,每组各10只。

**1.5 干预方法** 选择在造模成功的次日进行干预治疗。(1)智三针组:参照《实验针灸学》动物穴位定位标准<sup>[15]</sup>,以“神庭”(即百会穴正中前下方约2 mm处)、“本神”(即神庭穴两侧旁开0.5 mm,共2穴)作为针刺点。针刺深度在2~3 mm,平刺,双侧本神接入电针仪正负极,设定为疏密波(频率为20 Hz),留针20 min,每日1次,干预28 d。(2)非穴组:参考文献的定位方法<sup>[16]</sup>,选取两侧肋弓旁、距髻嵴10 mm为针刺部位,针刺深度在2~3 mm,斜刺,针刺后接入电针仪,疏密波(频率为20 Hz),留针20 min。(3)模型组和假手术组:无需电针干预,抓取、固定,置气麻箱中20 min,

每日1次,干预28 d。

## 1.6 观察指标与方法

### 1.6.1 行为学观察

(1)新物体识别实验:正式实验前24 h,将小鼠在行为学箱中适应5 min,无需置放任何物体。正式实验第1天,在行为学箱中放置形状和大小相同的物体,记录小鼠10 min探索物体的时间。正式实验第2天,替换为一个形状和颜色不同的物体,记录小鼠5 min内探索新物体和旧物体的时间。每次实验结束后用75%酒精清洁物体和行为学箱。辨别指数=(探索新物体的时间-探索旧物体的时间)/两物体总探索时间。

(2)Y迷宫实验:正式实验前将小鼠搬运到行为学房间中熟悉环境1~2 h。正式实验开始后,在一个三边等长臂组成的Y迷宫行为装置中,随机选取其中一个臂,小鼠被任意背对放置在其中一臂的末端,记录小鼠8 min自由进入各臂的顺序(即自发交替行为,计算自发交替率)和总进臂次数。

**1.6.2 免疫荧光染色法观察各组小鼠前额叶和海马CA1区的PV、NPY、SST神经元表达情况** 行为学实验结束后对小鼠进行灌流、取材、固定后进行冰冻切片。从每组中随机挑选4只小鼠的前额叶皮层和海马CA1区的脑片,用1×PBS清洗3次,用0.3% TritonX-100加入5%山羊血清进行通透和封闭1 h。随后,分别加入PV抗体(1:1 000稀释)、NPY抗体(1:200稀释)和SST抗体(1:200稀释),放置于4℃冰箱中,摇床孵育过夜。第2天,回收一抗后,加入山羊抗兔IgG(1:1 000稀释),室温下摇床上孵育60 min,加入DAPI(1:1 000稀释)进行染核,8 min后进行清洗、封片。第2天,激光共聚焦显微镜进行拍摄,计算各组PV、SST、NPY神经元平均值。

**1.7 统计方法** 采用SPSS 24.0统计软件进行数据分析。根据正态性检验结果,计量资料采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组资料组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA)检验。为进一步了解组间有无显著性差异,采用LSD法检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。以ImageJ 8.0软件用于神经元计数。

## 2 结果

**2.1 各组小鼠行为学实验结果比较** 新物体实验结果:与假手术组比较,模型组的新物体辨别系

数减少, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 与模型组比较, 智三针组新物体辨别系数显著增加, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。Y 迷宫实验结果: 与假手术组比较, 模型组的自发交替率下降, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 与模型组比较, 智三针组

的自发交替率增加, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与模型组比较, 智三针组的总进臂次数增加, 但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。行为学实验结果见表1。

表1 各组小鼠治疗后认知行为学变化比较

Table 1 Comparison of cognitive behavioral changes in mice of various groups after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	鼠数/只	旧物体辨别系数	新物体辨别系数	自发交替率/%	总进臂次数/次
智三针组	10	0.37 ± 0.16	0.41 ± 0.14 <sup>②</sup>	60.04 ± 8.97 <sup>②</sup>	59.83 ± 19.60
非穴组	10	0.34 ± 0.27	0.35 ± 0.33	55.46 ± 10.16	55.62 ± 10.78
模型组	10	0.28 ± 0.24	0.27 ± 0.16	50.18 ± 9.69 <sup>①</sup>	52.67 ± 11.45
假手术组	8	0.36 ± 0.18	0.49 ± 0.37	64.79 ± 10.12	50.50 ± 9.90

① $P < 0.05$ , 与假手术组比较; ② $P < 0.05$ , 与模型组比较

2.2 各组小鼠前额叶皮层PV、NPY、SST神经元数量变化比较 治疗后, 与假手术组比较, 模型组的前额叶皮层的PV、NPY、SST神经元表达量显著下降( $P < 0.05$ )。与模型组比较, 智三针组的前额叶皮层的PV、NPY神经元表达量增加( $P < 0.05$ )。与模型组比较, 智三针组前额叶皮层的SST神经元表达量增加, 但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结果见表2。

表2 各组小鼠前额叶皮层中PV、SST和NPY神经元数量比较

Table 2 Comparison of the quantity of PV, SST and NPY neurons in mouse prefrontal cortex in various groups ( $\bar{x} \pm s$ , 个)

组别	鼠数/只	PV	SST	NPY
智三针组	8	164.17 ± 33.47 <sup>②</sup>	80.50 ± 11.27	42.10 ± 5.56 <sup>②</sup>
非穴组	8	114.43 ± 39.08	85.67 ± 18.90	37.17 ± 6.74
模型组	8	90.56 ± 46.25 <sup>①</sup>	71.67 ± 6.89 <sup>①</sup>	24.42 ± 7.12 <sup>①</sup>
假手术组	8	190.26 ± 27.36	121.67 ± 16.80	72.52 ± 6.23

① $P < 0.05$ , 与假手术组比较; ② $P < 0.05$ , 与模型组比较

2.3 各组小鼠海马CA1区PV、NPY、SST神经元数量变化比较 治疗后, 与假手术组比较, 模型组海马CA1区PV、NPY、SST神经元表达量显著下降( $P < 0.05$ )。与模型组比较, 智三针组的海马CA1区PV、NPY神经元表达量显著上升( $P < 0.05$ )。与模型组比较, 智三针组海马CA1区SST神经元表达量增加, 但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结果见表3和图1。

表3 各组小鼠海马CA1区中PV、SST和NPY神经元数量比较

Table 3 Comparison of the quantity of PV, NPY and SST neurons in the prefrontal and hippocampal CA1 regions in mice of various groups ( $\bar{x} \pm s$ , 个)

组别	鼠数/只	PV	SST	NPY
智三针组	8	49.26 ± 10.17 <sup>②</sup>	28.16 ± 10.14	29.53 ± 10.13 <sup>②</sup>
非穴组	8	45.42 ± 11.09	30.51 ± 6.45	21.07 ± 8.76
模型组	8	25.18 ± 10.75 <sup>①</sup>	27.75 ± 4.37 <sup>①</sup>	15.23 ± 12.05 <sup>①</sup>
假手术组	8	77.06 ± 12.24	54.42 ± 10.74	39.42 ± 6.38

① $P < 0.05$ , 与假手术组比较; ② $P < 0.05$ , 与模型组比较

### 3 讨论

有效建立稳定的、可复制的血管性痴呆(VD)动物实验模型是研究VD病理、生理机制的重要前提之一。关于VD模型的制备方法, 包括有双血管阻断法、四血管阻断法、永久性双侧颈总动脉阻断法、血管内栓塞法等<sup>[17]</sup>。本次实验采取双血管可逆性阻断法, 该手术可复制性高, 造模失败率较低, 模型稳定性较好<sup>[18]</sup>。通过反复夹闭双侧颈总动脉, 脑组织反复缺血再灌注损伤, 引起大脑前额叶和海马CA1区的结构损伤和功能改变, 最终导致认知损伤和VD的发生。由于C57BL6J小鼠后交通动脉不发达的特性<sup>[19]</sup>, 对脑缺血缺氧极度敏感, 最终, 我们选择了雄性C57BL6J小鼠, 采用双血管可逆性阻断法进行VD造模。

“靳三针”疗法<sup>[20]</sup>是由我国著名针灸名医靳瑞教授结合多年的临床实验和经验, 以及借鉴历代

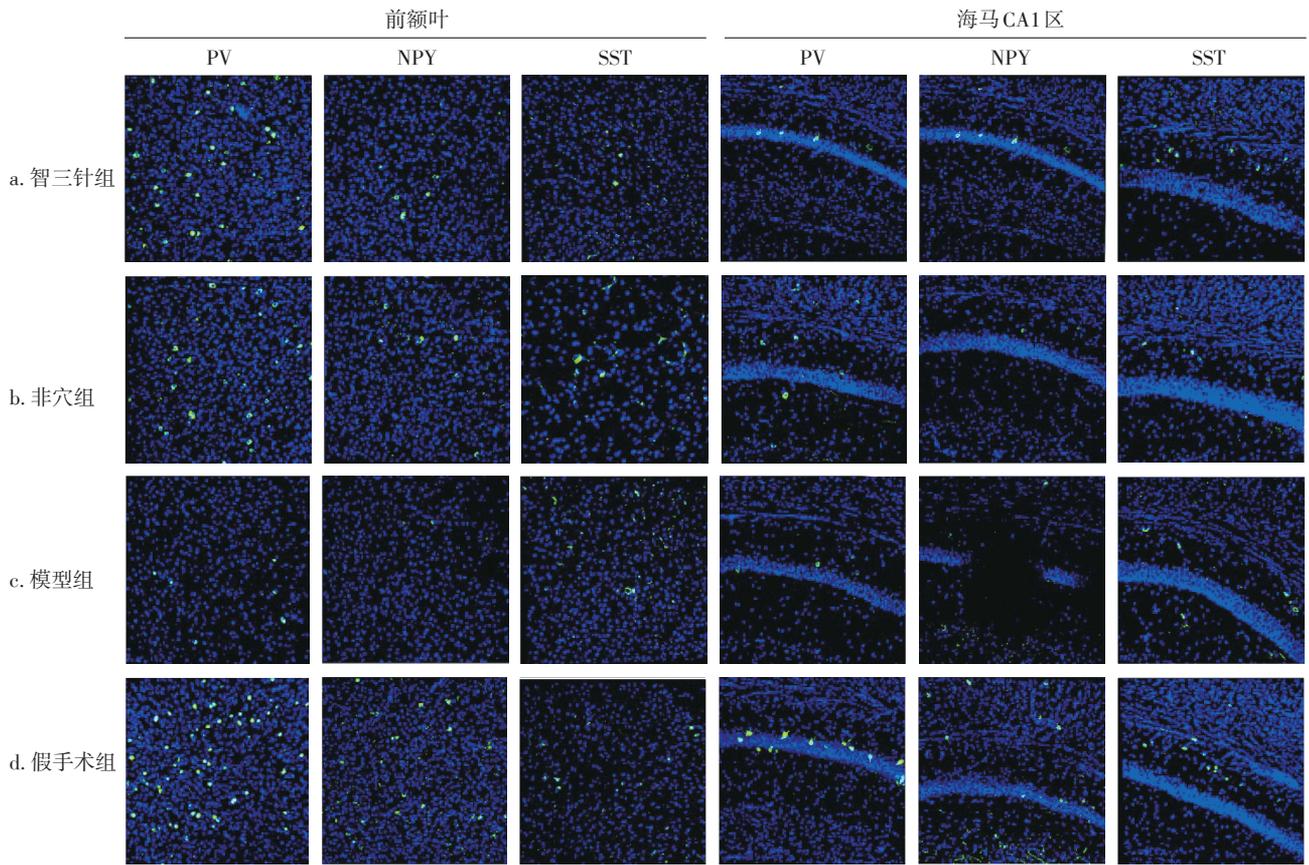


图1 各组小鼠前额叶、海马CA1区PV、NPY、SST神经元数量比较(×20)

Figure 1 Comparison of the expression of PV, NPY and SST neurons in the prefrontal lobe and hippocampus CA1 area in mice of various groups (×20)

针灸专家和学者的经验和研究成果，开发出来的一门独特的针灸学派。其中，智三针是靳三针疗法中与脑血管疾病紧密相关的一组穴组，包括神庭穴和两侧本神穴，主要位于前额，被认为可以治疗与精神和认知功能障碍相关的疾病<sup>[21]</sup>。依据穴位的近治效应，智三针穴组处于大脑额叶头皮层，与前额叶相对应，对涉及认知、情绪、精神、思维等方面进行调节<sup>[22]</sup>。此外，神庭穴是督脉上的穴位，与足太阳膀胱经相会，且皆入络于脑；本神穴是在足少阳胆经上的穴位，与阳维脉相交会，两者合同，既可调督脉与胆经经气，又可调神、益智。由此看出，智三针疗法在治疗如血管性痴呆等智力减退疾病方面，具有独特优势。

目前，对于智三针改善VD认知障碍的作用机理尚未完全清楚，相关研究表明，神经递质系统障碍可能在VD的发生、发展过程中起到关键性的作用<sup>[23]</sup>。VD可能损伤一些与认知相关的大脑皮质区域(海马、额叶、杏仁核)，导致神经递质如乙酰胆碱、GABA的紊乱<sup>[24]</sup>。既往研究表明，VD和

AD模型鼠出现认知功能的减退可能与海马GABA神经元的减少紧密相关<sup>[25]</sup>。PV、NPY和SST是GABA神经元中重要的3个亚型，能调节和促进海马神经网络兴奋性，改善认知功能障碍。在有认知功能缺陷的VD或AD模型中，观察到PV神经细胞的数量显著下降，推测PV的神经元与空间学习中认知相关，PV可能通过调节 $\gamma$ 振荡节律来改善认知功能障碍<sup>[11]</sup>。NPY神经元可以调节认知、食物摄入、昼夜节律等人体相关的生物功能，可以起到神经保护的作用<sup>[26]</sup>。有学者发现，注射一定剂量的SST可以提高VD模型鼠的学习记忆能力，改善模型鼠认知记忆障碍<sup>[27]</sup>。本研究结果显示，与模型组比较，智三针组的前额叶区和海马CA1区PV和NPY神经元表达量显著增加。提示电针智三针可以上调前额叶和海马CA1区PV、NPY神经元的表达量，改善小鼠的认知记忆能力。

综上所述，电针智三针可以提高VD小鼠脑组织前额叶和海马CA1区的PV和NPY神经元的表达，改善VD小鼠的行为学，发挥保护神经元的作

用。本研究从分子生物学层面证实了智三针对VD认知障碍的改善作用,其作用机制可能与上调小鼠前额叶和海马CA1区的PV和NPY神经元表达,促进神经元再生有关。

### 参考文献:

- [1] 钟汝佳,陶定波,乐卫东.血管性痴呆病因及发病机制的研究进展[J].转化医学杂志,2015,4(4):193-198.
- [2] GAO Y Z, ZHANG J J, LIU H, et al. Regional cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity in Alzheimer's disease and vascular dementia assessed by arterial spinlabeling magnetic resonance imaging[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2013, 10(1): 49-53.
- [3] 曲艳吉,卓琳,王华丽,等.1980-2011年中国社区55岁及以上人群中血管性痴呆流行病学的Meta分析[J].中国卒中杂志,2013,8(7):533-543.
- [4] HACHINSKI V, IADECOLA C, PETERSEN R C, et al. National institute of neurological disorders and stroke-Canadian stroke network vascular cognitive impairment harmonization standards[J]. *Stroke*, 2006, 37(9): 2220-2241.
- [5] 樊敬峰,王伟斌,吕佩源,等.血管性痴呆小鼠海马胆碱乙酰转移酶mRNA表达特征研究[J].中华神经医学杂志,2006,4(10):986-988.
- [6] DU S Q, WANG X R, ZHU W, et al. Acupuncture inhibits TXNIP-associated oxidative stress and inflammation to attenuate cognitive impairment in vascular dementia rats[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2018, 24(1): 39-46.
- [7] 唐中生,谢高宇,陆莹,等.穴位埋线对血管性痴呆大鼠学习记忆能力及血清白介素-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 表达的影响[J].中国老年学杂志,2014,34(22):6407-6409.
- [8] MIN D, GUO F, ZHU S, et al. The alterations of Ca<sup>2+</sup>/calmodulin/CaMKII/CaV1.2 signaling in experimental models of Alzheimer's disease and vascular dementia[J]. *Neurosci Lett*, 2013, 538: 60-65.
- [9] 王敏,王敏华,华启海,等.针刺“头三神”穴为主治疗血管性痴呆疗效观察[J].上海针灸杂志,2005(6):12-14.
- [10] 王功伍,蔡景霞.海马-前额叶神经回路与工作记忆[J].动物学研究,2010,31(1):50-56.
- [11] MAHARI, ALBUQUERQUEMS, MONDRAGON-RODRIGUEZS, et al. Phenotypic alterations in hippocampal NPY- and PV-expressing interneurons in a presymptomatic transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 8: 327.
- [12] 史晓萍,宗阿南,陶钧,等.《关于善待实验动物的指导性意见》的研究[J].中国医科大学学报,2007,36(4):493-493.
- [13] 王健,王鹏琴.眼针疗法对拟血管性痴呆大鼠学习记忆障碍及血清NO含量NOS活性的影响[J].中华中医药学刊,2007(3):485-486.
- [14] 金婷婷.基于内侧前额叶兴奋/抑制平衡探讨光遗传学调控PV中间神经元对血管性痴呆大鼠工作记忆障碍的实验研究[D].福州:福建中医药大学,2020.
- [15] 李忠仁.实验针灸学[M].北京:中国中医药出版社,2007:219-222.
- [16] 唐中生,陆莹,宋华,等.电针智三针对血管性痴呆大鼠学习记忆能力及 $\beta$ -淀粉样蛋白表达的影响[J].中国老年学杂志,2012,32(13):2794-2796.
- [17] 扈荣,钟晓明.血管性痴呆动物模型的研究概况[J].浙江中医药大学学报,2008(1):137-138,140.
- [18] 刘伟,胡鹏,冯波.血管性痴呆大鼠模型的研究进展[J].中国实验动物学报,2019,27(6):805-809.
- [19] 彭晓燕,万婷,张丽丹,等.血管性痴呆大鼠模型的研究概述[J].中华中医药学刊,2018,36(2):311-314.
- [20] 于建波,武效芬,杨晓梅,等.头针联合计算机辅助训练对脑损伤后认知障碍康复的临床观察[J].中国康复医学杂志,2013,28(1):36-39.
- [21] 李永春.智三针临床应用集萃[J].针灸临床杂志,2005,21(4):31-31.
- [22] 林吉,魏宇唯,唐中生,等.电针智三针对血管性痴呆大鼠学习记忆及EphA4/ephrinA3蛋白表达的影响[J].亚太传统医药,2020,16(9):38-42.
- [23] BURDA J E, SOFRONIEW M V. Reactive gliosis and the multicellular response to CNS damage and disease[J]. *Neuron*, 2014, 81(2): 229-248.
- [24] 刘智斌,牛文民,杨晓航,等.针药合用刺激嗅觉系统对血管性痴呆大鼠学习记忆功能及大脑边缘叶ChAT、AChE活性的影响[J].南京中医药大学学报,2010,26(1):44-46.
- [25] LU Y, LI C, ZHOU M, et al. Clonidine ameliorates cognitive impairment induced by chronic cerebral hypoperfusion via up-regulation of the GABABR1 and GAD67 in hippocampal CA1 in rats[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2015, 132: 96-102.
- [26] KOVAC S, WALKER M C. Neuropeptides in epilepsy[J]. *Neuropeptides*, 2013, 47(6): 467-475.
- [27] TUBOLY G, VÉCSEI L. Somatostatin and cognitive function in neurodegenerative disorders[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2013, 13(1): 34-46.

【责任编辑:侯丽颖】