

针刺调节 tau 蛋白过度磷酸化 干预阿尔茨海默病机制的研究进展*

张 鑫^{1,2}, 朱田田¹, 魏玉婷¹, 严兴科^{1△}

1 甘肃中医药大学针灸推拿学院, 甘肃 兰州 730000; 2 兰州大学第一医院, 甘肃 兰州 730000

[摘 要] 整理蛋白激酶糖原合成激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK-3 β)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、细胞周期蛋白依赖性激酶 5(cyclin dependent kinase 5, CDK5)与磷酸酶 2A(phosphothreonyl protein phosphatase 2A, PP2A)蛋白酶对微管蛋白相关单位(tubulin-associated unit, tau)蛋白磷酸化, 以及针刺调节 tau 蛋白磷酸化的机制, 系统阐述针刺干预阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)进程中的 tau 蛋白磷酸化机制, 为阐明针刺干预 AD 的 tau 蛋白途径提供参考。

[关键词] 阿尔茨海默病; 针刺; tau 蛋白; 磷酸化

[中图分类号] R245.31 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)03-0098-05

Research Progress on the Mechanism of Acupuncture Intervention in Alzheimer's Disease Via Regulation of tau Protein Hyperphosphorylation

ZHANG Xin^{1,2}, ZHU Tiantian¹, WEI Yuting¹, YAN Xingke^{1△}

1 School of Acupuncture, Moxibustion and Tuina, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

2 The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Abstract By sorting out the mechanism of the effects of GSK-3 β , MAPK, CDK5 and PP2A protease on tau protein hyperphosphorylation, as well as the regulation of tau protein hyperphosphorylation by acupuncture, the mechanism of tau protein hyperphosphorylation in the process of acupuncture intervention for AD was systematically elucidated, in order to provide the reference for clarifying the tau protein pathway of acupuncture intervention for AD.

Keywords Alzheimer's disease; acupuncture; tau protein; hyperphosphorylation

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种中枢神经系统退行性病变,好发于老年和老年前期,其主要临床表现为记忆障碍,常伴人格、行为等改变^[1]。调查显示,随着老年化进程的加快,中国 60 岁及以上人群的痴呆总体患病率约为 6.0%,其中以 AD 最为常见,且发病率呈逐年上升趋势^[2]。AD 具有病程长、并发症多的特点^[3],需要长期护理和治疗,在此期间,会对患者身心健康和生活质量产生严重影响,并对其照顾者在心理、体力和经济上带来极大压力。

研究表明,微管蛋白相关单位(tubulin-associated unit, tau)蛋白过度磷酸化在 AD 发病进程中发挥重要的生物学作用^[4],磷酸化 tau 蛋白(phosphorylated tau, p-tau)聚集可引起神经细胞内神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)产生,该产物是 AD 主要的神经病理学特征之一^[5]。因此,减少 tau 蛋白过度磷酸化,降低 NFTs 数量,扩大和加强 tau 相关疗法,是当前研究 AD 的热点^[6-7]。AD 在中医中没有明确病

名,归属“痴呆”范畴^[8],针刺疗法是中医学的重要组成部分,针刺防治痴呆历史悠久^[9-10]。关于针刺治疗 AD 的现代研究报道近年来也越来越多,针刺能有效减缓 AD 病情发展,减少并发症形成,且得到证实^[11-12]。研究发现,针刺治疗 AD 的机制可能与针刺能影响和调节 tau 蛋白过度磷酸化进程有关^[13-14]。

1 tau 蛋白与 AD 关系

tau 蛋白是一种分布在大脑额颞叶、海马及内嗅区等神经元细胞中的微管相关蛋白,与微管蛋白结合后能形成微管,具有促进微管组装、稳定、成核和囊泡转运的功能,可参与神经突的生长,调节神经细胞轴突内物质运输^[15]。微管系统作为一种高度动态的蛋白质聚合物,又是神经元的关键结构和功能元素,具有构成神经细胞内网状支架,支持和维护神经细胞形态的作用,它们对于神经元形态、迁移和分化及建立和维持神经细胞极性至关重要^[16-17]。

在 AD 发生过程中,tau 蛋白出现过度磷酸化,

可引起轴突内轴浆运输受阻,抑制微管结合能力,影响微管形成,造成细胞骨架破坏^[18];并且p-tau蛋白会在细胞间进行传播,通过突触在神经元间进行传递,使正常的tau蛋白也与微管发生分离^[19]。p-tau蛋白逐渐积累后,会以NFTs形式出现,在tau蛋白过度磷酸化过程,即NFTs形成的过程中可大量损伤神经细胞,最具有神经毒性,能直接影响AD的痴呆程度^[20]。研究表明,在AD患者的大脑中,发现tau的磷酸化水平比正常人脑的磷酸化水平高3~4倍^[21]。对能引起tau蛋白磷酸化的因素进行干预,是当前治疗AD的关键。

2 tau蛋白磷酸化调控途径

正常生理情况下,tau蛋白受蛋白激酶和磷酸酶调节,维持在低水平,不会明显影响微管结合及稳定^[22]。蛋白激酶糖原合成激酶3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK-3 β)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和细胞周期蛋白依赖性激酶5(cyclin dependent kinase 5, CDK5)等蛋白激酶能促进tau蛋白在多个与AD发生相关的位点磷酸化^[23-24]。而磷酸化后的tau蛋白可被磷酸酶逆转,使其去磷酸化,磷酸酶2A(phosphothreonine protein phosphatase 2A, PP2A)^[25]作为丝氨酸/苏氨酸磷酸酶类,对磷酸化tau蛋白尤为敏感。同时蛋白激酶与蛋白激酶之间,蛋白激酶与磷酸酶之间,被证实存在协同作用,相互影响,当蛋白激酶和磷酸酶活性失衡时,会引起正常tau蛋白转变为p-tau蛋白^[26]。

2.1 GSK-3 β 信号通路与tau蛋白磷酸化 糖原合成激酶(glycogen synthase kinase, GSK3)是一种广泛表达的具有结构性活性的丝氨酸-苏氨酸激酶,参与包括细胞凋亡、分化、增殖和微管形态等关键细胞生物学途径的调节,与神经退行性变联系密切^[27]。GSK-3 β 属于GSK3亚型,在中枢神经系统中最为丰富,随着年龄增长,其表达水平也会增加^[28]。GSK-3 β 被认为是AD发生过程中tau高度磷酸化的关键激酶,可催化tau蛋白上多个丝氨酸或苏氨酸位点的磷酸化,对tau蛋白磷酸化起主导作用^[29-30]。相关研究表明,AD小鼠和AD患者脑细胞GSK-3 β 含量均高于正常水平,并存在tau蛋白过度磷酸化^[31]。研究证实,抑制GSK-3 β 可以缓解tau蛋白过度磷酸化,因而多数针对tau病理的药物发现和开发项目往往以GSK-3 β 活性为靶点^[32-33]。

2.2 MAPK信号通路与tau蛋白磷酸化 MAPK也属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,在传递细胞内重要信号、调节多种生理过程中扮演重要角色,调节各

种细胞活动,处理和调节细胞特性以响应广泛的细胞外刺激^[34]。目前,在哺乳动物细胞中已发现的MAPK类别有p38丝裂原激活蛋白激酶(p38 mitogen activated protein kinase, p38)、c-Jun氨基末端激酶(C-junNH2-terminal kinase, JNK)、细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular signal regulated kinase, ERK)^[35]。ERK、JNK和p38都能影响tau蛋白过度磷酸化^[36-38]。在相关细胞和动物模型中对AD基础生物学的研究表明,p38对AD的发病有显著影响,如tau磷酸化、神经毒性、神经炎症和突触功能障碍。因此,抑制p38被认为是治疗AD的一种有效策略^[39-40]。

2.3 CDK5信号通路与tau蛋白磷酸化 CDK5属于细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, CDKs)类,在神经元发育、神经元存活、细胞骨架蛋白磷酸化和突触可塑性中发挥重要作用,其活性依赖于神经元特异性调节亚单位p35、p39的结合^[41-42]。p35和p39在细胞外的半衰期短暂,容易发生泛素介导的蛋白酶体降解,当神经元受到病理性刺激时,细胞内钙浓度增加,p35、p39被分别裂解为p25、p29,其中p25具有高度神经毒性并可以保持CDK5过度活化,二者结合能形成更稳定的CDK5/p25复合物,该复合物则会导致tau蛋白发生磷酸化,影响微管蛋白正常结合,造成AD发病^[43-45]。研究表明,CDK5过度活跃代表了AD发展的关键机制,CDK/p25的药理学抑制可以缓解tau磷酸化,使其成为治疗AD的有吸引力的治疗靶点^[46]。

2.4 PP2A信号通路与tau蛋白磷酸化 PP2A作为丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶类,在信号转导途径和细胞稳态中发挥核心作用,是作用于异常过度磷酸化tau蛋白的最有效的磷酸酶,由支架亚基A、调节亚基B和催化亚基C构成^[47-48]。催化亚基C和支架亚基A都存在 α 和 β 异构体,且调节亚基B高度可变,故每个PP2A亚基的多样性可产生200多个PP2A复合物的多重组合,可作用于异常过度的磷酸化tau蛋白^[49]。研究显示,AD患者的皮质和海马中含有的PP2A活性明显较正常人降低,同时PP2A不仅可以直接调控tau蛋白的磷酸化水平,而且能通过调节tau蛋白激酶,如GSK-3 β 、MAPK、CDK5等影响tau磷酸化^[50-52]。

3 针刺调节tau蛋白过度磷酸化

针刺疗法安全有效,副作用小,能够广泛影响神经系统,在神经系统损伤和病变时,针刺能有效恢复神经系统的生理功能,被普遍应用于治疗AD^[53]。根据AD的发病机制,诸多研究表明,针刺

可影响 GSK-3 β 、MAPK、CDK5、PP2A 的活性表达,进而调节 tau 蛋白过度磷酸化,以达到减轻 AD 症状的目的。

3.1 针刺对 GSK-3 β 的调控 研究表明,选取“百会”及“肾俞”进行电针治疗后,大鼠海马区 tau 蛋白磷酸化水平及 GSK-3 β 蛋白表达水平均明显降低,其机制可能与影响 GSK-3 β 信号通路相关蛋白表达从而抑制 tau 蛋白磷酸化有关^[54]。也有研究^[55]显示,仅针刺 AD 模型大鼠“百会”“肾俞”穴,也能下调 GSK-3 β ,但效果不及电针治疗。除针刺“百会”及“肾俞”外,针刺 SAMP8 小鼠“印堂”和双侧“迎香”,同样能对 GSK-3 β 活性产生抑制,并改善神经突触可塑性、神经细胞凋亡和神经炎症^[56]。以上报道均证实针刺干预是抑制 AD 脑组织中 GSK-3 β 表达,减轻 tau 蛋白过度磷酸化的有效方法之一。

3.2 针刺对 MAPK 的调控 方剑乔等^[57]通过电针 AD 模型大鼠“百会”“太溪”“足三里”,结果显示电针能抑制 p38 MAPK 蛋白表达。王渊等^[58]选取 AD 模型小鼠“印堂”和双侧“迎香”,进行电针治疗后,发现电针能减少 JNK、ERK1/2、p-tau 蛋白表达水平。另有研究表明,取 AD 模型大鼠“百会”和双侧“肾俞”进行电针治疗,通过 Morris 水迷宫实验表明大鼠认知障碍得到改善,免疫组化检测、Western-blot 检测结果均显示,经电针治疗后 AD 大鼠海马区 p-p38 MAPK 表达减少^[59]。综上所述,针刺能治疗 AD,缓解其症状,与针刺能抑制不同 MAPK 通路的调节,下调 tau 蛋白磷酸化存在相关性。

3.3 针刺对 CDK5 的调控 马冉等^[60]选取 SAMP8 小鼠“百会”及双侧“肾俞”,分别进行针刺、电针治疗,经 Morris 水迷宫、Western blot 法检测,结果显示二者均能改善小鼠学习记忆能力,降低小鼠海马区 p25、CDK5 蛋白表达水平,且电针疗效强于单纯针刺。同样选取“百会”及双侧“肾俞”,王依滢等^[61]通过对 AD 模型大鼠进行电针治疗,发现电针治疗后 AD 大鼠 P35/P25、CDK5 蛋白表达水平受到抑制。以上研究均表明针刺可通过抑制 CDK5 的表达从而改善 AD 症状。

3.4 针刺对 PP2A 的调控 PP2A 是脑中最重要的丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶,对 tau 蛋白磷酸化至关重要,甚至有可能加速 AD 发展^[62]。林宛谕^[63]针刺 AD 模型大鼠“神庭”及双侧“本神”后,使用 Y 迷宫检测到 AD 大鼠学习记忆能力提高,免疫组织化学检测研究表明,针刺后 AD 大鼠大脑海马 PP2A 蛋白表达显著升高,与模型组大鼠差异明显。孙国杰^[4]对不同组正常大鼠造模前开始电针“百会”及

双侧“肾俞”,发现预处理可降低 AD 大鼠海马组织 PP2A 活性,缓解 tau 蛋白磷酸化。根据 tau 蛋白受蛋白激酶和磷酸酶调节,蛋白激酶与磷酸酶之间能够相互影响,现有研究资料证实,针刺对 PP2A 的影响是其防治 AD 的重要作用机制之一。

4 小结

AD 是国内外最常见的神经退行性病变,并发症多,治疗难度大,对个人、家庭及社会均能造成巨大负担。而减少神经元 tau 蛋白过度磷酸化是防治 AD 的关键。针刺治疗作为治疗 AD 的重要手段,可改善 AD 症状,减少并发症,具有多层面、多途径、多靶点的特点。近年来随着对其他 AD 发病机制的质疑,tau 蛋白磷酸化的研究逐渐增多。笔者总结了针灸干预 AD 的 tau 蛋白磷酸化机制研究,发现 GSK-3 β 、MAPK、CDK5 等蛋白激酶及 PP2A 能够影响 tau 蛋白磷酸化,针刺能够治疗 AD 与 tau 蛋白磷酸有关,是通过影响 tau 蛋白的相关蛋白激酶与磷酸酶来实现的。

除了磷酸化外,tau 蛋白还会出现 SUMO 化、糖基化和乙酰化等改变,且多种翻译后修饰之间存在复杂的交互作用,针刺在干预 AD 时对 tau 蛋白有无其他影响,需要进一步研究。多数研究表示电针干预效果优于单纯针刺,但不同针刺方法作用于不同病程、不同造模方法的 AD 模型时,对改善 tau 蛋白过度磷酸程度是否也存在不同,缺少研究。在针刺选穴方面,除少数研究外,多数实验设计对具体选穴依据阐明欠清,没有明确的中医证候模型解释,降低了针刺 AD 的临床实用性。因此,在今后的研究中,应对针刺调节 tau 蛋白改变后的异常分子机制进行更多阐述,找寻针刺有效预防和缓解 AD 的取穴、留针时间等规律,并将其应用于临床治疗。

参考文献

- [1] MARTINEZ B, PELOW P V. MicroRNAs as diagnostic and therapeutic tools for Alzheimer's disease: advances and limitations[J]. Neural Regen Res, 2019, 14(2): 242-255.
- [2] SCHELTENS P, DE STROOPER B, KIVIPELTO M, et al. Alzheimer's disease[J]. Lancet, 2021, 397(10284): 1577-1590.
- [3] 吴彬, 韦国信, 黄振鹏, 等. 不同时间窗丰富环境对阿尔茨海默病小鼠学习记忆能力变化的影响[J]. 西部中医药, 2024, 37(3): 10-15.
- [4] 孙国杰, 周华, 杜艳军, 等. 针灸预处理对 AD 大鼠海马组织 GSK-3 β 和 PP2A 影响的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(3): 732-733.
- [5] DURAIRAJAN S S K, SELVARASU K, BERA M R, et al. Alzheimer's disease and other tauopathies: exploring efficacy of medicinal plant-derived compounds in

- alleviating tau-mediated neurodegeneration[J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2022, 15(2):361-379.
- [6] GU J L, LIU F. Tau in Alzheimer's disease: pathological alterations and an attractive therapeutic target[J]. *Curr Med Sci*, 2020, 40(6):1009-1021.
- [7] VAZ M, SILVESTRE S. Alzheimer's disease: recent treatment strategies[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 88(7):173554.
- [8] 常诚, 王昕, 符为民, 等. 痴呆的中医病名探析[J]. *中医杂志*, 2014, 55(24):2078-2080.
- [9] 井宏颖, 姜璐璐, 王素, 等. 针刺治疗老年脑病临床研究进展[J]. *西部中医药*, 2023, 36(11):153-157.
- [10] 陈永灿. 古代针灸益智临床经验节要[J]. *中国针灸*, 1997, 17(5):312-314.
- [11] HUANG Q, LUO D, CHEN L, et al. Effectiveness of acupuncture for Alzheimer's disease: an updated systematic review and Meta-analysis[J]. *Curr Med Sci*, 2019, 39(3):500-511.
- [12] 刘珂, 缪林清, 蒋鹭莲, 等. 针刺对比西药改善阿尔茨海默病患者认知功能障碍和精神行为症状的临床研究现状与分析[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2021, 23(6):2105-2115.
- [13] YANG Y, HU S, LIN H, et al. Electroacupuncture at GV24 and bilateral GB13 improves cognitive ability via influences the levels of $A\beta$, p-tau(s396) and p-tau(s404) in the hippocampus of Alzheimer's disease model rats[J]. *Neuroreport*, 2020, 31(15):1072-1083.
- [14] 杨文丹, 郭婉清, 钱长晖, 等. 早期电针干预对SAMP8小鼠学习记忆能力和海马磷酸化Tau蛋白水平的影响[J]. *中国针灸*, 2020, 40(1):68-74.
- [15] HORIE K, BARTHÉLEMY N R, SATO C, et al. CSF tau microtubule binding region identifies tau tangle and clinical stages of Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2021, 144(2):515-527.
- [16] BOIARSKA Z, PASSARELLA D. Microtubule-targeting agents and neurodegeneration[J]. *Drug Discov Today*, 2021, 26(2):604-615.
- [17] KELLIHER M T, SAUNDERS H A, WILDONGER J. Microtubule control of functional architecture in neurons[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2019, 57:39-45.
- [18] NASERI N N, WANG H, GUO J, et al. The complexity of tau in Alzheimer's disease[J]. *Neurosci Lett*, 2019, 70(5):183-194.
- [19] PÎRȘCOVEANU D F V, PIRICI I, TUDORICĂ V, et al. Tau protein in neurodegenerative diseases—a review[J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2017, 58(4):1141-1150.
- [20] MURALIDAR S, AMBI S V, SEKARAN S, et al. Role of tau protein in Alzheimer's disease: the prime pathological player[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 163:1599-1617.
- [21] WANG Y, MANDELKOW E. Tau in physiology and pathology[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2016, 17(1):5-21.
- [22] RANI L, MALLAJOSYULA S S. Phosphorylation-induced structural reorganization in tau-paired helical filaments[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2021, 12(9):1621-1631.
- [23] TURAB NAQVI A A, HASAN G M, HASSAN M I. Targeting tau hyperphosphorylation via kinase inhibition: strategy to address Alzheimer's disease[J]. *Curr Top Med Chem*, 2020, 20(12):1059-1073.
- [24] ZHANG H, WANG X, XU P, et al. Tolfenamic acid inhibits GSK-3 β and PP2A mediated tau hyperphosphorylation in Alzheimer's disease models[J]. *J Physiol Sci*, 2020, 70(1):29-36.
- [25] HUGON J, PAQUET C. The PKR/P38/RIPK1 signaling pathway as a therapeutic target in Alzheimer's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(6):31-36.
- [26] LIN J, SONG T, LI C, et al. GSK-3 β in DNA repair, apoptosis, and resistance of chemotherapy, radiotherapy of cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2020, 1867(5):118659.
- [27] ORELLANA A M M, VASCONCELOS A R, LEITE J A, et al. Age-related neuroinflammation and changes in AKT-GSK-3 β and WNT/ β -CATENIN signaling in rat hippocampus[J]. *Aging (Albany NY)*, 2015, 7(12):1094-1111.
- [28] LAURETTI E, DINCER O, PRATICÒ D. Glycogen synthase kinase-3 signaling in Alzheimer's disease[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2020, 1867(5):118664.
- [29] YANG W, LIU Y, XU Q Q, et al. Sulforaphene ameliorates neuroinflammation and hyperphosphorylated tau protein via regulating the PI3K/akt/GSK-3 β pathway in experimental models of Alzheimer's disease[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 49(5):475-481.
- [30] SAHA S, PAL D, NIMSE S B. Recent advances in the discovery of GSK-3 inhibitors from synthetic origin in the treatment of neurological disorders[J]. *Curr Drug Targets*, 2021, 22(12):1437-1462.
- [31] HAMPEL H, LISTA S, MANGO D, et al. Lithium as a treatment for Alzheimer's disease: the systems pharmacology perspective[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 69(3):615-629.
- [32] 苏亚楠, 程开, 窦鹏辉, 等. 山茱萸多糖对阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆及海马糖原合成酶激酶-3 β 表达的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(11):2700-2702.
- [33] 龙清华, 赵宾宾, 丁莉, 等. 基于PI3K/AKT/GSK-3 β 信号通路探讨酸枣仁汤对APP/PS1双转基因痴呆小鼠海马神经元突触损伤的改善作用[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 6(5):2546-2551.
- [34] KIM E K, CHOI E J. Compromised MAPK signaling in human diseases: an update[J]. *Arch Toxicol*, 2015, 89(6):867-882.
- [35] YUE J, LÓPEZ J M. Understanding MAPK signaling pathways in apoptosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7):234-239.
- [36] PEREA J R, BOLÓS M, CUADROS R, et al. p38 inhibition decreases tau toxicity in microglia and improves their phagocytic function[J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(3):1632-1648.
- [37] SIANO G, CAIAZZA M C, OLLÀ I, et al. Identification of an ERK inhibitor as a therapeutic drug against

- tau aggregation in a new cell-based assay [J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13(6):386-392.
- [38] ZHAO Y, KUCA K, WU W, et al. Hypothesis: JNK signaling is a therapeutic target of neurodegenerative diseases [J]. *Alzheimers Dement*, 2022, 18(1):152-158.
- [39] LEE J K, KIM N J. Recent advances in the inhibition of p38 MAPK as a potential strategy for the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Molecules*, 2017, 22(8):1287-1298.
- [40] SON SH, LEE NR, Gee MS, et al. Chemical knockdown of phosphorylated p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) as a novel approach for the treatment of Alzheimer's disease [J]. *ACS Cent Sci*, 2023, 9(3):417-426.
- [41] BHOUNSULE A S, BHATT L K, PRABHAVALKAR K S, et al. Cyclin dependent kinase 5: a novel avenue for Alzheimer's disease [J]. *Brain Res Bull*, 2017, 13(2):28-38.
- [42] DHAVAN R, TSAI L H. A decade of CDK5 [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, 2(10):749-759.
- [43] ZHAO D, ZHOU Y, HUO Y, et al. RPS23RG1 modulates tau phosphorylation and axon outgrowth through regulating p35 proteasomal degradation [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(1):337-348.
- [44] LIU S L, WANG C, JIANG T, et al. The role of Cdk5 in Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(7):4328-4342.
- [45] GUPTA K K, SINGH S K. Cdk5: a main culprit in neurodegeneration [J]. *Int J Neurosci*, 2019, 129(12):1192-1197.
- [46] ALLNUTT A B, WATERS A K, KESARI S, et al. Physiological and pathological roles of Cdk5: potential directions for therapeutic targeting in neurodegenerative disease [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11(9):1218-1230.
- [47] LEONG W, XU W, WANG B, et al. PP2A subunit PPP2R2C is downregulated in the brains of Alzheimer's transgenic mice [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(8):6880-6890.
- [48] O'CONNOR C M, PERL A, LEONARD D, et al. Therapeutic targeting of PP2A [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 96:182-193.
- [49] JUN G R, YOU Y, ZHU C, et al. Protein phosphatase 2A and complement component 4 are linked to the protective effect of APOE ϵ 2 for Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2022, 18(11):2042-2054.
- [50] QIAN W, SHI J, YIN X, et al. PP2A regulates tau phosphorylation directly and also indirectly via activating GSK-3 β [J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 19(4):1221-1229.
- [51] LOUIS J V, MARTENS E, BORGHGRAEF P, et al. Mice lacking phosphatase PP2A subunit PR61/B'delta (Ppp2r5d) develop spatially restricted tauopathy by deregulation of CDK5 and GSK3 β [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(17):6957-6962.
- [52] LU Z, ZHU X, YE Y, et al. PP2A protects podocytes against Adriamycin-induced injury and epithelial-to-mesenchymal transition via suppressing JIP4/p38-MAPK pathway [J]. *Cytotechnology*, 2021, 73(5):697-713.
- [53] 井宏颖, 姜璐璐, 王素, 等. 针刺治疗老年脑病临床研究进展 [J]. *西部中医药*, 2023, 36(11):153-157.
- [54] 徐子绚, 宋杰, 王平, 等. 电针对阿尔茨海默病模型大鼠 GSK3 β 信号通路相关蛋白的影响 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2021, 23(9):3023-3031.
- [55] 王颖, 孔立红, 李威, 等. 不同频率电针对阿尔茨海默病大鼠学习记忆能力效应及部分作用机制探讨 [J]. *中国针灸*, 2017, 37(6):629-636.
- [56] WANG Y, ZHENG A, YANG H, et al. "Olfactory three-needle" acupuncture enhances synaptic function in A β (1-42)-induced Alzheimer's disease via activating PI3K/AKT/GSK-3 β signaling pathway [J]. *J Integr Neurosci*, 2021, 20(1):55-65.
- [57] 方剑乔, 朱书秀, 张英, 等. 电针对阿尔茨海默病模型大鼠额叶与海马区磷酸化 P38 丝裂原活化蛋白激酶和白介素-1 β mRNA 的影响 [J]. *针刺研究*, 2013, 38(1):35-39.
- [58] 王渊, 刘智斌, 牛文民, 等. 嗅三针对阿尔茨海默病小鼠认知功能和海马 A β 、磷酸化 JNK、ERK1/2、Tau 蛋白表达的影响 [J]. *南京中医药大学学报*, 2018, 34(4):376-380.
- [59] 张敏, 徐桂华, 王维新, 等. 电针调控 p38MAPK 通路降低 AD 大鼠海马磷酸化 tau 蛋白表达的研究 [J]. *南京中医药大学学报*, 2015, 31(3):261-264.
- [60] 马冉, 孔立红, 齐凤军, 等. 电针对 SAMP8 小鼠海马区细胞周期蛋白依赖性激酶 5 及 Tau 蛋白的影响 [J]. *针刺研究*, 2020, 45(7):529-534.
- [61] 王依滢, 高蒙, 邱国平, 等. 电针对阿尔茨海默病大鼠海马 P35/P25-细胞周期素依赖性蛋白激酶 5-Tau 蛋白信号通路的影响 [J]. *针刺研究*, 2020, 45(3):194-201.
- [62] TORRENT L, FERRER I. PP2A and Alzheimer disease [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2012, 9(2):248-256.
- [63] 林宛谕. 智三针干预对 AD 模型大鼠学习记忆的影响及作用机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.

收稿日期: 2024-07-11

*基金项目: 甘肃省高等学校青年博士基金(2021QB-072); 甘肃中医药大学引进人才科研启动基金(2019YJRC-05)。

作者简介: 张鑫(1991—), 男, 硕士学位, 主治医师。研究方向: 针灸调节效应的生物学机制研究。

△通讯作者: 严兴科(1974—), 男, 博士学位, 博士研究生导师, 教授。研究方向: 针灸调节效应的生物学机制研究。Email: 754169434@qq.com。