

中药防治糖尿病认知功能障碍的实验研究进展

周莉萍¹，张效科²，王飞^{1*}

(1. 成都中医药大学，成都 610075；2. 陕西中医药大学，陕西 咸阳 712046)

【摘要】 糖尿病认知功能障碍是糖尿病的并发症之一，其临床表现为记忆能力减退，学习能力下降，语言表达、理解能力下降，注意力不集中等。现代医学认为其发病机制复杂，与糖代谢异常，脂代谢异常，胰岛素抵抗，Tau 蛋白异常磷酸化，炎症反应，氧化应激，胆碱能系统损伤，神经元细胞凋亡等多种因素有关，且是多因素共同作用的结果。虽然二甲双胍、格列苯脲等传统降糖药也具有一定控制糖尿病认知损伤的作用，但目前尚无有针对性的有效药物上市，从而导致该疾病给家庭和社会造成沉重负担。中医认为糖尿病认知功能障碍的基本病机为本虚标实，虚以肾精亏虚、髓海不足、阴虚燥热为主，痰浊阻窍、瘀阻脑络为其标，治疗多以补肾填精、益气养阴、活血化瘀、化痰开窍为治疗大法。近年来，有关中药防治糖尿病认知功能障碍的研究成果大量涌现，中医学者针对该病做了大量的基础和临床研究，发现中药可通过降血糖、促进细胞内胆固醇排出、改善胰岛素抵抗、抑制 Tau 蛋白过度磷酸化、抑制炎症反应、抗氧化应激、改善胆碱能神经功能、抑制神经元细胞凋亡等多个作用机制改善认知功能障碍，延缓其发展。文章从中药有效成分及其提取物、中药方剂防治糖尿病认知功能障碍的实验研究进行综述，揭示中药的作用靶点和机制，以期为临床上防治该病提供充分的科学依据。

【关键词】 中药；糖尿病认知功能障碍；发病机制；研究进展
【中图分类号】 G353. 11；R578. 1；R338；R339. 3 + 8 【文献标识码】 A 【文章编号】 1005-9903(2019)12-0227-08
【doi】 10. 13422/j. cnki. syfx. 20191137
【网络出版地址】 <http://kns. cnki. net/kcms/detail/11. 3495. R. 20190219. 0839. 002. html>
【网络出版时间】 2019-02-19 14:12

Experimental Research Progress on Prevention and Treatment of Cognitive Dysfunction in Diabetes Mellitus by Traditional Chinese Medicine

ZHOU Li-ping¹，ZHANG Xiao-ke²，WANG Fei^{1*}

(1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine，Chengdu 610075，China；
2. Shaanxi University of Chinese Medicine，Xianyang 712046，China)

【Abstract】 Cognitive dysfunction of diabetes mellitus is one of the complications of diabetes mellitus. Its clinical manifestations include decreased memory ability，learning ability，language expression and comprehension ability，and inattention. The pathogenesis is complex，which is related to various factors such as abnormal glucose metabolism，abnormal lipid metabolism，insulin resistance，abnormal phosphorylation of Tau protein，inflammatory reaction，oxidative stress，cholinergic system injury，neuronal cell apoptosis，et al. Although traditional hypoglycemic drugs such as metformin and glibenclamide have a little effect in controlling diabetic cognitive impairment，but there has no effective drugs for this disease which causes a heavy burden on families and society. The concepts of holism and preventing disease of traditional Chinese medicine (TCM) have obvious advantages in delaying the occurrence and development the complications. TCM believes that the basic pathogenesis of diabetic cognitive dysfunction is based on deficiency complicated with excess. The therapeutic principles includes tonifying the kidney essence，reinforcing Qi and nourishing Yin，dissipating phlegm for resuscitation，and promoting blood circulation to remove blood stasis. In recent years，there have been a lot of research achievements on the

【收稿日期】 20190105(002)
【基金项目】 国家自然科学基金项目(81774304)
【第一作者】 周莉萍，在读博士，从事中医药防治内分泌代谢疾病的临床与实验研究，E-mail: zlp crystal@ sina. com
【通信作者】 * 王飞，博士，教授，从事中医药防治呼吸病与老年病的临床与实验研究，E-mail: wangfei666v@ 163. com

prevention and treatment of cognitive dysfunction in diabetes mellitus with TCM. Researchers of TCM do abundant researches, and find that TCM can improve cognitive dysfunction by lowering blood glucose, promoting intracellular cholesterol excretion, improving insulin resistance, lowering p-Tau, anti-oxidative stress, inhibiting inflammatory reactions, improving the function of cholinergic nerve, inhibiting neuronal apoptosis. The article reviews the experimental research on the prevention and treatment of cognitive dysfunction of diabetes mellitus by TCM and its extracts and reveals the target and mechanism, in order to provide sufficient scientific basis for TCM to prevent cognitive dysfunction of diabetes mellitus.

[**Key words**] traditional Chinese medicine; cognitive dysfunction in diabetes mellitus; pathogenesis; advance of studies

近年来受社会经济发展、人口老龄化等因素的影响,糖尿病的发病率逐年升高,据最新数据显示我国糖尿病患者人数已达 1.14 亿,约占全球糖尿病患者总数的 1/3,预计到 2030 年,患病人数将达到 1.297 亿,占到总人口的 12.1%^[1]。研究表明,与非糖尿病患者比较,糖尿病患者发展为阿尔茨海默病(AD)的风险高 50%~100%^[2]。长期高糖可引起中枢神经系统损害,进而引起认知、学习等能力减退,发展成为糖尿病认知功能障碍,患者可表现为记忆能力减退,语言表达、理解能力下降等^[3],通过病理学研究发现糖尿病患者脑内存在与 AD 患者类似的病理特征:淀粉样蛋白(A β)的沉积及 Tau 蛋白的异常磷酸化^[4]。由此可见,糖尿病可能是 AD 的危险因素之一,因此有学者把糖尿病合并 AD 定义为“3 型糖尿病”或“糖尿病脑病”^[5-6]。现代医学认为糖尿病认知功能障碍发病机制复杂,可能是糖代谢异常,脂代谢异常,胰岛素抵抗,Tau 蛋白异常磷酸化,炎症反应,氧化应激,胆碱能系统损伤,神经元细胞凋亡等多种因素综合作用而成,虽然已经报道二甲双胍、格列本脲、胰岛素有控制糖尿病认知损伤的作用,但目前尚无有效治疗糖尿病认知功能障碍的药物上市^[7-8]。而从中医角度一般认为该病属“消渴”“呆病”范畴,各代医家对于本病的病机认识较为统一,一般认为是本虚标实,虚以肾精亏虚、髓海不足、阴虚燥热为主,痰浊阻窍、瘀阻脑络为其标,治疗多以补肾填精、益气养阴、活血化瘀、化痰开窍为治疗大法,且中药配伍复杂,治疗靶点多,被认为在防治糖尿病及其导致的认知功能障碍方面具有较为广阔的前景。杨丽等^[9]实验研究表明,由金银花、生黄芪、黄连片组成的金芪降糖片可以改善糖尿病小鼠的学习记忆能力,其作用机制可能是通过上调血清脑源性神经营养因子(BDNF)含量对海马神经细胞保护及营养修复,并促进海马组织突触素(SYN)mRNA 表达上调调节海马神经突触可塑性来

实现的。糖脂清方由黄精、炙僵蚕、鬼箭羽、枸杞子、泽兰组成,也有实验发现该方可以显著降低 2 型糖尿病大鼠模型的血糖水平,改善胰岛素抵抗,提高大鼠学习记忆能力,减少海马神经元细胞凋亡,并具有保护作用^[10]。本文对近年来糖尿病认知功能障碍的发病机制及中医药防治糖尿病认知功能障碍的实验进展展开综述,以期为进一步进行有关的实验和临床研究提供理论依据。

1 中药在防治糖尿病认知功能障碍中的作用

目前,糖尿病认知功能障碍的发病机制尚不明确。一般认为糖尿病对认知功能的损伤是一个长期渐进的过程,在这个过程中,可能有多环节多因素的影响。

1.1 中药改善糖代谢异常的作用 高血糖是糖尿病的典型特征,由于糖尿病患者处于长期的高血糖状态下,糖代谢途径发生变化,形成大量糖基化终末产物(AGEs)。AGEs 是指蛋白质、脂质或核酸等大分子在没有酶参与的情况下,自发的与葡萄糖或其他还原单糖反应所生成的稳定的不可逆降解产物,其在近年来有关糖尿病认知障碍发病进程中的作用日益受到关注^[11]。在正常生理情况下,AGEs 是人体内必需的物质^[12],但一旦大量蓄积,则会对神经细胞产生毒性作用,促进神经元凋亡^[13],诱发包括认知功能障碍在内的多种病理改变。另外,高血糖状态会导致中枢神经细胞损伤,从而引起线粒体功能障碍,进一步激活凋亡通路因子半胱氨酸蛋白酶 3(Caspase-3)和细胞色素 C 引起神经细胞凋亡,也可导致认知功能障碍^[14]。有实验研究发现,黄连总生物碱^[15]、荔枝核提取物^[16]、蛇床子素^[17]、红景天苷^[18]、黄芪多糖^[19]、高良姜提取物^[20]等单味中药的有效成分或其提取物可以有效改善糖尿病模型的血糖水平,从而达到改善糖尿病认知功能障碍的效果。而六味地黄汤^[21]、七福饮^[22]、孔圣枕中丹^[23]、当归芍药散^[24]以及补肾化痰方^[25]等方剂也有改善

实验模型血糖水平及糖代谢状况,从而改善糖尿病认知功能障碍的效果。

1.2 中药改善脂代谢异常的作用 糖尿病患者除糖代谢异常外,还经常伴有脂质代谢紊乱等现象,其中胆固醇代谢异常被认为是引起认知功能障碍的因素之一。目前有研究表明,胆固醇代谢异常可以造成 β -淀粉样蛋白 ($A\beta$) 大量沉积^[26],并通过增多的 $A\beta$ 改变胆固醇在神经元的动力学过程,致使 Tau 蛋白过度磷酸化^[27]。一般认为这样的过程会促进认知功能障碍的发生发展。中药姜黄中提取的姜黄素^[28]可以通过激活糖尿病大鼠海马过氧化物酶体增殖激活受体- γ (PPAR- γ)/肝 X 受体 α (LXR α)/三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 (ABCA1) 通路,激活胆固醇跨血脑屏障转运体来改善胆固醇代谢,进而对糖尿病导致的认知功能障碍发挥防治作用。

1.3 中药改善胰岛素抵抗的作用 胰岛素抵抗是 2 型糖尿病的核心标志,其在 2 型糖尿病及其导致的认知功能障碍的发生发展过程中均扮演着极其重要的角色^[29]。长期胰岛素抵抗的存在会导致血脑屏障胰岛素受体发生下调,进而使 2 型糖尿病患者经由血脑屏障转运到脑组织的胰岛素量大大减少,对胰岛素信号传导通路的正常生理功能造成不利影响^[30]。目前已知的胰岛素信号传导机制有四条,其中最主要的信号通路是通过胰岛素受体底物 (IRS),激活磷酸酰肌醇 3 激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 途径。一旦该通路受损,会使得胰岛素降解酶 (IDE) 大量与胰岛素结合从而减弱其对 β -淀粉样蛋白 ($A\beta$) 的降解作用,导致 $A\beta$ 大量沉积^[31]。同时,该通路受损后会使通路下游多个位点的糖原合成酶激酶 (GSK-3) 的活性增加,从而干扰 α 分泌酶的活性,进一步加剧脑内 $A\beta$ 的生成和沉积^[32-33]。而 $A\beta$ 的过量沉积会影响中枢神经系统生理功能,从而导致 2 型糖尿病患者认知功能产生障碍。

有实验证明某些中药有效成分或其提取物以及中药方剂可以显著改善糖尿病模型胰岛素抵抗,如人参皂苷^[34]可改善 Kk-ay 小鼠大脑海马胰岛素信号传导通路,其作用机制可能为激活 PI3K 蛋白,抑制 GSK-3 β 表达,从而改善认知功能障碍。酒蒸黄连总生物碱能改善糖尿病小鼠认知障碍^[15],作用机制包括降低糖尿病小鼠稳态模型胰岛素抵抗指数,提高空腹 β 细胞功能指数 (FBCI),增加机体对胰岛素的胰岛素敏感指数 (IAI),改善胰岛素抵抗。荔枝核提取物能改善 2 型糖尿病大鼠认知障碍^[16],其机制可能与其改善胰岛素抵抗,减轻高胰岛素血症

所致的大脑神经元损伤, $A\beta$ 沉积有关。滋补脾阴方可减弱糖尿病大鼠磷酸化 (IRS-1) 的表达,保护和维持胰岛素信号通路正常传导,改善大鼠学习记忆能力^[35-36]。涤痰汤防治糖尿病认知功能障碍的作用机制中也包括改善胰岛素抵抗,延缓糖尿病认知功能的进程^[37]。

1.4 中药抑制 Tau 蛋白过度磷酸化的作用 Tau 蛋白是神经元胞浆内的微管相关蛋白,对稳定神经元微管的结构有着十分重要的作用。Tau 蛋白的正常磷酸化可以让其发挥催化微管装配和稳定微管结构的生物学功能,但在长期胰岛素抵抗的环境中,就会发生 Tau 蛋白在 GSK-3 的作用下的异常过度磷酸化改变^[38]。而发生了异常过度磷酸化改变的 Tau 蛋白,则会以配对双螺旋丝结构 (PHF) 聚集成具有毒性的神经纤维缠结 (NFT),从而造成神经元细胞死亡^[39]。有研究显示,db/db 小鼠脑部 Tau 蛋白磷酸化程度较普通小鼠有显著升高,而加以抑制其过度磷酸化的干预措施后,db/db 小鼠的学习记忆能力可以得到一定的提高^[40]。有实验证明了中药在防止 Tau 蛋白过度磷酸化方面的作用,如黄连解毒汤能够有效抑制糖尿病大鼠脑组织 Tau 蛋白在 Ser199, Ser202, Thr231, Ser396 等多位点的过度磷酸化程度,减少 NFT 在细胞内的聚集,从而改善认知功能障碍^[41]。另外也有报道如荔枝核提取物^[16]、人参皂苷^[34]、孔圣枕中丹^[23]等也可以有效防止 Tau 蛋白的过度磷酸化。

1.5 中药抑制炎症反应的作用 炎症反应贯穿于糖尿病及其并发症发生发展的全过程。有研究证明在伴随认知功能障碍现象的糖尿病患者血清中的白细胞介素 1 β (IL-1 β),白细胞介素-6 (IL-6) 及肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等炎症因子的水平均显著高于不伴有认知功能障碍的糖尿病患者^[42-43]。一般认为,炎症反应导致神经元退行性病变是由于与学习记忆相关的海马区中存在的大量小胶质细胞释放炎症因子所致。小胶质细胞在正常生理状态下处于静态,仅释放少量细胞因子,但一旦受到高血糖、活性氧簇 (ROS) 等刺激即会迅速活化,并长时间的产生大量炎症因子^[44]。长期的慢性炎症会改变血脑屏障通透性^[45],导致大量有毒物质进入脑内,从而造成脑内大量细胞死亡,引起认知功能障碍逐渐加重。蛇床子素可降低糖尿病大鼠海马中的炎症因子^[17],包括核转录因子- κ B p65 (NF- κ B p65), TNF- α , IL-1 β ;银杏叶提取物^[46]可降低脑组织中 TNF- α 和 IL-1 β 水平;竹叶黄酮^[47]可以抑制糖尿病大鼠海马

中 IL-6、TNF- α 和环氧合酶-2 (COX-2) 的蛋白表达; 当归芍药散能明显减少糖尿病小鼠海马中 IL-1 β 、TNF- α 和一氧化氮 (NO) 的释放^[24]; 涤痰汤可降低糖尿病大鼠海马中 TNF- α 、IL-6、IL-8 含量^[37]。以上药物都可有效的抑制炎症反应, 从而改善糖尿病模型的认知功能障碍。

1.6 中药抑制氧化应激的作用 氧化应激的实质是活性氧簇 (ROS) 大量堆积。在正常情况下, 机体处于氧化-抗氧化的平衡状态, 任何打破这种平衡状态的因素都会导致代谢性紊乱, 进而损伤认知功能。当机体受到有害刺激时, ROS 将大量产生, 其产生速度一旦超过了机体清除氧化物的速度, 就会造成 ROS 的大量堆积^[48]。而 ROS 可与脑组织中丰富的脂质生成过氧化氢自由基, 使得神经元细胞膜脂质过氧化, 造成神经元凋亡^[49]; 同时也可以进一步激活凋亡通路因子 Caspase-3 和细胞色素 C, 从而诱导神经元损伤及凋亡, 导致糖尿病患者认知功能下降。有研究显示, 在糖尿病大鼠的海马中, 抑制氧化应激的超氧化物歧化酶 (SOD) 含量下降, 而以丙二醛 (MDA) 为代表的标志着氧化应激损伤的脂质过氧化产物的含量则呈现上升趋势^[50-51], 这说明氧化应激在糖尿病认知功能障碍的发生发展过程中产生了作用。有关中药改善氧化应激的研究目前也有不少, 可以看到如黄连总生物碱^[15]、红景天苷^[18]、黄芪多糖^[19]、高良姜提取物^[20]、涤痰汤^[37] 等均可增强模型海马组织中 SOD 活性, 降低 MDA 含量, 抑制氧化应激反应。此外还发现大黄酚除了明显提高 SOD 活性, 还可提高过氧化氢酶 (CAT) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH) 活性^[52]。

1.7 中药防止胆碱能系统损伤的作用 中枢神经的胆碱能系统与记忆有关, 中枢胆碱能通路是大脑学习记忆的主要通路, 乙酰胆碱是其神经递质, 在大脑学习记忆方面发挥重要的生物学作用^[53]。在胆碱能神经元中有 2 种关键酶, 即乙酰胆碱转移酶 (ChAT) 和乙酰胆碱酯酶 (AChE), 其中 ChAT 能够合成乙酰胆碱, 提高乙酰胆碱的含量, 而 AChE 能够分解乙酰胆碱, 降低乙酰胆碱的含量, 两者共同调节使得乙酰胆碱水平达到平衡。目前有研究认为, 胆碱能神经元中乙酰胆碱含量的降低与糖尿病脑病的发生具有一定相关性^[54]。在长期胰岛素抵抗的情况下, ChAT 表达水平降低, 而相对应的, AChE 则会增加, 两者共同作用导致乙酰胆碱合成和释放减少, 从而造成认知功能下降^[55]。中药防止胆碱能系统损伤主要是通过提高 ChAT 水平以及

降低 AChE 水平来实现的, 目前有报道如枸杞多糖^[56]、醒脑益智剂^[57] 等可以有效提高 ChAT 的表达, 而如蛇床子素^[17]、银杏叶提取物^[46, 58]、大黄酚^[52]、六味地黄汤^[21]、七福饮^[22]、生慧汤^[59] 等则被实验证明在提高 ChAT 的表达的同时还可以降低 AChE 的表达, 从而达到其改善糖尿病认知功能障碍的疗效。

1.8 中药抑制神经元细胞凋亡的作用 大脑神经海马区域是认知相关的主要区域之一。在长期的高血糖环境中, 糖毒性会导致神经元细胞的大量凋亡, 这一过程可能和前述的氧化应激、炎症反应等都有关联。而内质网应激也可能导致海马细胞的凋亡增加, 从而加重糖尿病认知功能障碍^[60]。对于糖尿病大鼠模型的研究发现, 其大脑海马区细胞出现了不同程度的核固缩, 细胞体积缩小, 排列紊乱, 且海马区细胞的密度较正常大鼠有显著的下降, 这表明在糖尿病认知功能障碍的发病过程中, 海马神经元细胞的凋亡具有一定的作用^[61]。实验证明荔枝核提取物^[16]、黄芪多糖^[19]、高良姜提取物^[20]、竹叶黄酮^[47]、枸杞多糖^[56]、三七三醇皂苷^[62] 等单味中药有效成分或其提取物在抑制海马神经元凋亡方面具有一定的效果, 而方剂六味地黄汤^[21]、七福饮^[22]、孔圣枕中丹^[23]、柴胡疏肝丸^[63]、黄连温胆汤^[64] 及新加葛根芩连汤^[65] 等也能在一定程度上抑制或缓解海马神经元凋亡, 从而改善糖尿病诱发的认知功能障碍症状。

2 中药防治糖尿病认知功能障碍的实验进展总结 如前所述, 中药在防治糖尿病认知功能障碍上有独特的疗效, 可以看到单味中药或中药方剂等可以从多方面、多途径、多机制发挥防治糖尿病认知功能障碍的作用, 目前对此的研究已经取得了一定成果, 有关的实验情况按照单味中药及其提取物 (表 1) 和中药方剂 (表 2) 分别总结如下。

3 结语及展望 糖尿病认知功能障碍的病理过程是复杂的病理变化, 与糖、脂代谢异常, 胰岛素抵抗, Tau 蛋白过度磷酸化, 炎症反应, 氧化应激, 胆碱能系统损伤, 神经元细胞凋亡等因素密切相关, 且是多因素相互作用的结果, 单纯控制血糖并不能有效降低该病的发病率, 而西医针对此病尚无特效药物。

中医的整体观和治未病思想对减少或延缓并发症的发生有较大优势, 本文总结中药防止糖尿病认知功能障碍的实验研究, 发现以上药物从降低血糖水平、促进细胞内胆固醇排出、改善胰岛素抵抗、

表 1 单味中药有效成分及其提取物防治糖尿病认知功能障碍总结

Table 1 Summary on prevention and treatment of diabetic cognitive dysfunction by effective components and extracts of single traditional Chinese medicine

中药有效成分及其提取物	动物模型	可能的作用机制	参考文献
黄连总生物碱	四氧嘧啶复合东莨菪碱诱导小鼠糖尿病模型	降血糖,改善糖代谢及胰岛素抵抗,降低小鼠脑组织 LPO 和 MDA 的含量,改善氧化应激	[15]
荔枝核提取物	链脲佐菌素 (STZ) 复合高脂高糖饮食诱导大鼠糖尿病模型	降血糖,改善胰岛素抵抗,减轻神经元损伤, A β 沉积及 Tau 蛋白异常磷酸化	[16]
蛇床子素	STZ 诱导的大鼠糖尿病模型	降血糖,抑制 PI3K/Akt 信号通路,减轻炎症反应	[17]
红景天苷	STZ 复合高脂高糖饮食诱导大鼠糖尿病模型	降血糖,改善氧化应激,升高 SOD 水平,降低 MDA 水平	[18]
黄芪多糖	STZ 诱导的大鼠糖尿病模型	降血糖,抗氧化应激和抗凋亡,增强海马组织中 SOD 活性,降低 MDA 含量	[19]
高良姜提取物	STZ 诱导的大鼠糖尿病模型	降血糖,抗氧化,改善海马组织病理改变	[20]
姜黄素	STZ 诱导的大鼠糖尿病模型	激活海马 PPAR γ /LXR α /ABCA1 胆固醇跨膜转运体	[28]
人参皂苷	Kk-ay 小鼠糖尿病模型	激活 PI3K 蛋白,抑制 GSK-3 β 表达,减轻 Tau 蛋白过度磷酸化	[34]
银杏叶提取物	STZ 诱导的大鼠糖尿病模型	降低脑组织中 TNF- α , IL-1 β 及 AchE 水平,增强 ChAT 活性	[46, 58]
竹叶黄酮	STZ 复合高脂高糖饮食诱导大鼠糖尿病模型	降低海马神经元损伤,抑制大鼠脑海马的炎症反应	[47]
大黄酚	STZ 诱导的大鼠糖尿病模型	增强大鼠海马中 AchE 和 BDNF 的活性,抑制海马中 ChAT 活性,并改善氧化应激	[52]
枸杞多糖	STZ 诱导的大鼠糖尿病模型	促进 ChAT, GLUR2 和重组人 β 神经生长因子 5 (NGF- β 5) 的表达	[56]
三七三醇皂苷	STZ 诱导的大鼠糖尿病模型	抑制神经元凋亡	[62]
北五味子	STZ 复合高脂高糖饮食诱导大鼠糖尿病模型	调节大鼠脑中神经活性物质的含量,保护中枢神经系统	[66]

表 2 中药方剂防治糖尿病认知功能障碍总结

Table 2 Summary on prevention and treatment of diabetic cognitive dysfunction by traditional Chinese medicine prescription

方剂	组成	动物模型	可能的作用机制	参考文献
六味地黄汤	熟地黄、山萸肉、山药、丹皮、泽泻、茯苓	STZ 复合高脂高糖饮食诱导大鼠糖尿病模型	降血糖,抗氧化,调节胆碱能神经功能,增强神经营养因子 BDNF 和 IGF-1 的表达,减少 A β 沉积	[21]
七福饮	人参片、熟地黄、当归、炒白术、炙甘草、酸枣仁、远志	STZ 复合高脂高糖饮食诱导大鼠糖尿病模型	降血糖,增加 ChAT 的活性,抑制 AchE 的活性,显著改善胆碱能神经功能	[22]
孔圣枕中丹	远志、菖蒲、龟板、龙骨	STZ 复合高脂高糖饮食诱导大鼠糖尿病模型	降低海马及血清中 A β 蛋白含量,防止 Tau 蛋白的过度磷酸化,改善海马神经元的受损情况	[23]
当归芍药散	当归、白芍、茯苓、白术、泽泻、川芎	STZ 诱导的小鼠糖尿病模型	降血糖,减少海马组织中 IL-1 β , TNF- α 和 NO 释放,抑制炎症反应	[24]
补肾化痰方	党参片、制首乌、茯苓、石菖蒲、竹茹、法半夏等	STZ 诱导的大鼠糖尿病模型	降血糖,减少血清 3-DG 的生成,减轻其神经毒性,延缓或修复中枢神经损伤	[25]
滋补脾阴方	红参片、白芍、扁豆、山药、茯苓、丹参、莲肉、檀香、石菖蒲、远志、炙甘草、橘红	STZ 复合高脂高糖饮食诱导大鼠糖尿病模型	保护和维持胰岛素信号通路,影响内质网应激 PERK 信号传导	[35-36]
涤痰汤	天南星、法半夏、炒枳实、茯苓、橘红、石菖蒲、人参片、竹茹、炙甘草	STZ 复合高脂饮食诱导大鼠糖尿病模型	改善胰岛素抵抗,改善氧化应激,降低炎症因子水平,调节 PI3K/Akt 信号通路活性	[37]

续表 2				
方剂	组成	动物模型	可能的作用机制	参考文献
黄连解毒汤	黄连片、黄芩片、黄柏、 梔子	STZ 复合高脂高糖饮 食诱导大鼠糖尿病模型	抑制 Tau 蛋白在多位点的过度磷酸化	[41]
醒脑益智剂	熟地黄、人 参片、巴戟 天、山药、葛根、川芎、天 南星、冰片	Kkay 小鼠糖尿病模型	提升小鼠海马内 ChAT mRNA 表达水平， 纠正性激素水平紊乱	[57]
生慧汤	熟地黄、山萸肉、远志、 生枣仁、柏子仁、茯神、人 参片、菖蒲、白芥子	STZ 复合高脂高糖饮 食诱导大鼠糖尿病模型	增加 ChAT 的活性，抑制 AchE 的活性，降 低海马组织中 AGEs 水平	[59]
柴胡疏肝丸	二片柴胡、香附、川芎、 陈皮、枳壳、炙甘草、党参 片、法半夏、白芍等	STZ 诱导及施加不可 预见性应激的大鼠糖尿 病复合抑郁模型	抑制海马神经元凋亡	[63]
黄连温胆汤	黄连片、竹茹、法半夏、 枳实、陈皮、茯苓、炙甘 草、生姜	STZ 复合高脂高糖饮 食诱导小鼠糖尿病模型	减轻海马神经元细胞损伤	[64]
新加葛根芩 连汤	葛根、黄芩片、黄连片、 石斛、熊胆粉、三七粉	STZ 复合高脂高糖饮 食诱导大鼠糖尿病模型	增加大鼠海马 PI3K, Akt, CREB, IGF-I mRNA 的表达,改善糖尿病脑功能	[65]

抑制 Tau 蛋白过度磷酸化、抗氧化应激、抑制炎症反
应、改善胆碱能神经功能、抑制神经元细胞凋亡等多
个方面发挥作用,说明中医药防治糖尿病认知功能
障碍具有多靶点、多元化的特点。

但以上研究多从分子生物学水平阐释中药防治
糖尿病认知功能障碍的作用机制,在以后的研究中
可借助蛋白组学技术,寻找新的作用靶点。近年来
研究发现肠道菌群参与糖尿病认知功能障碍的发展
,肠道菌群是糖尿病与认知功能障碍共同的靶点,
调节肠道菌群已成为改善认知功能障碍的新手
段^[67]。那么,中药防止糖尿病认知功能障碍的作用
机制中是否应该包括调节肠道菌群,这也将成为以
后的研究方向。

综上所述,中医药防治该病取得较大进展,但在
以后研究中应开展多靶点、多途径、多层次的研究,
从而促进中医药防治糖尿病认知功能障碍的发展。

[参考文献]

[1] 明淑萍,刘玲,屈月清. 糖尿病认知障碍发病机制的
中西医研究进展[J]. 时珍国医国药,2018,29(1):
164-167.

[2] McCrimmon R J, Ryan C M, Frier B M. Diabetes and
cognitive dysfunction[J]. Lancet, 2012, 379 (9833) :
2291-2299.

[3] 杜慧敏. 糖尿病脑病的治疗研究进展[D]. 重庆:重庆
医科大学,2012.

[4] Planel E, Tatebayashi Y, Miyasaka T, et al. Insulin
dysfunction induces *in vivo* tau hyperphosphorylation
through distinct mechanisms[J]. J Neurosci, 2007, 27
(50) :13635-13648.

[5] Luchsinger José A. Type 2 diabetes and cognitive
impairment:linking mechanisms[J]. J Alzheimers Dis,
2012,30:185-198.

[6] Domínguez R O, Pagano M A, Marschoff E R, et al.
Alzheimer disease and cognitive impairment associated
with diabetes mellitus type 2: associations and a
hypothesis[J]. Neurología, 2014, 29(9):567-572.

[7] Hiranya P, Nattayaporn A, Wasana P, et al. Effects of
metformin on learning and memory behaviors and brain
mitochondrial functions in high fat diet induced insulin
resistant rats[J]. Life Sci, 2012, 91(11/12):409-414.

[8] LIAO J M, Ghosh A, HONG H, et al. Antidiabetic
drugs restore abnormal transport of amyloid-β across the
blood-brain barrier and memory impairment in db/db
mice[J]. Neuropharmacology, 2015, doi:10. 1016/j.
neuropharm, 2015. 07. 023.

[9] 杨丽,徐利满,朱晓丹,等. 金芪降糖片对糖尿病引发
的认知功能障碍的影响及机制[J]. 中国实验方剂学
杂志, 2017, 23(1):146-152.

[10] 杨晓青,王旭,邵鑫. 糖脂清方通过保护海马神经
元对提高 2 型糖尿病大鼠学习记忆能力的影响[J]. 中
国实验方剂学杂志, 2018, 24(11):144-149.

[11] Singh V P, Bali A, Singh N, et al. Advanced glycation
end products and diabetic complications [J]. Korean J
Physiol Pharmacol, 2014, 18(1):1-14.

[12] 宋登华,孙家忠,王进. 晚期糖基化终末产物在 2 型
糖尿病认知功能障碍患者血清中的表达及临床意义
[J]. 现代医学, 2016, 44(10):1461-1463.

[13] Takeuchi M, Yamagishi S I. Possible involvement of
advanced glycation end products (AGES) in the
pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. Curr Pharm

Des, 2008, 14 (10) : 973-978.

[14] WANG S B, JIA J P. Oxymatrine attenuates diabetes-associated cognitive deficits in rats[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2014, 35 (3) : 331-338.

[15] 张洺洺, 李佳川. 酒蒸黄连总生物碱抗糖尿病认知功能障碍作用研究[J]. *中药药理与临床*, 2015, 31 (1) : 136-138.

[16] 曾媛, 包春容, 唐勇, 等. 荔枝核提取物对 2 型糖尿病大鼠认知障碍的改善[J]. *中成药*, 2016, 38 (3) : 672-676.

[17] 毛小元, 周宏灏, 刘昭前. 蛇床子素通过抑制 PI3K/Akt 信号通路减轻糖尿病脑病的炎症反应[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35 (17) : 4743-4746.

[18] 杨宁. 红景天苷对糖尿病模型大鼠学习记忆能力及氧化应激的影响[J]. *中医学报*, 2017, 32 (8) : 1426-1429.

[19] 李娜, 李慧丽, 刘德山. 黄芪多糖对糖尿病大鼠认知功能障碍的改善作用[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37 (9) : 2098-2100.

[20] 虞道锐, 王涛, 姬立平, 等. 高良姜提取物对糖尿病脑病大鼠认知功能障碍及海马病理改变的影响[J]. *海南医学院学报*, 2016, 22 (17) : 1929-1932.

[21] 刘继平. 六味地黄汤有效部位/成分防治糖尿病脑病作用及机制研究[D]. 南京: 中国药科大学, 2013.

[22] 刘继平, 程玥, 关建建, 等. 七福饮对糖尿病脑病模型大鼠认知障碍及神经病理改变的影响[J]. *中药药理与临床*, 2015, 31 (5) : 15-19.

[23] 季旭明, 于华芸, 张桂菊. 孔圣枕中丹对痴呆大鼠学习记忆能力的影响及其机制研究[J]. *山东中医药大学学报*, 2007, 31 (5) : 422-424.

[24] 应娜, 马世平, 孙晓旭, 等. 当归芍药散对糖尿病模型鼠学习记忆功能和脑内炎症因子的实验研究[J]. *中国卫生检验杂志*, 2017, 27 (10) : 1406-1408.

[25] 赵厚睿, 戴红, 杨旻. 补肾化痰方干预糖尿病认知障碍大鼠血清 3-DG 的研究[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2015, 17 (10) : 2039-2043.

[26] Beel A J, Sakakura M, Barrett P J, et al. Direct binding of cholesterol to the amyloid precursor protein: an important interaction in lipid-Alzheimer's disease relationships? [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1801 (8) : 975-982.

[27] Makoto M. Cholesterol paradox: is high total or low HDL cholesterol level a risk for Alzheimer's disease [J]. *J Neurosci Res*, 2003, 72 (2) : 141-146.

[28] 田茗源, 张雄, 梁洁, 等. 姜黄素对糖尿病脑病大鼠海马 PPAR γ -ABCA1 胆固醇转运体的影响[J]. *成都医学院学报*, 2017, 12 (2) : 122-126.

[29] Bordier L, Doucet J, Boudet J, et al. Update on cognitive decline and dementia in elderly patients with diabetes[J]. *Diabetes Metab*, 2014, 40 (5) : 331-337.

[30] Fernanda G, De Felice. Alzheimer's disease and insulin resistance: translating basic science into clinical applications[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123 (2) : 531-539.

[31] Mario B, Ligia J D. Type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease[J]. *World J Diabet*, 2014, 5 (6) : 889-893.

[32] 曲梅花, 房春燕, 张秀荣, 等. 2 型糖尿病与轻度认知障碍[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2012, 39 (8) : 791-795.

[33] Olinas M C, Dedoni S, Onali P. Signaling pathways mediating phosphorylation and inactivation of glycogen synthase kinase-3 β by the recombinant human δ -opioid receptor stably expressed in Chinese hamster ovary cells [J]. *Neuropharmacology*, 2011, 60 (7-8) : 1326-1336.

[34] 高晓斐, 毛黎黎, 孙子微, 等. 人参皂苷 Rb₁ 与罗格列酮联合给药对 2 型糖尿病记忆障碍小鼠海马胰岛素信号传导通路的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20 (8) : 137-141.

[35] 胡守玉. 滋补脾阴方药对脾阴虚糖尿病脑病大鼠海马胰岛素抵抗影响的研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2009.

[36] 梁丽娜. 滋补脾阴方药对脾阴虚糖尿病脑病大鼠海马内质网应激影响的研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2009.

[37] 明淑萍. 涤痰汤对糖尿病认知功能障碍大鼠干预作用及其机制的研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2018.

[38] 马玲. 从 Tau 蛋白过度磷酸化探讨 2 型糖尿病所致神经纤维化的机制[J]. *中国现代医学杂志*, 2016, 26 (2) : 6-12.

[39] Iqbal K, Alonso A D C, CHEN S, et al. Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1739 (2/3) : 198-210.

[40] 张海静, 赵春晖, 张文生. β 淀粉样蛋白跨血脑屏障转运机制研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2016, 32 (10) : 1348-1352.

[41] 李斌, 伍文彬, 谢淑玲, 等. 黄连解毒汤对 2 型糖尿病大鼠学习记忆能力及脑内 Alzheimer 病样 tau 蛋白磷酸化途径的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30 (5) : 1421-1425.

[42] 杨帆, 杨立, 许旌, 等. 老年 2 型糖尿病患者的炎症因子水平与认知功能障碍的关系[J]. *卒中与神经疾病*, 2014, 21 (3) : 169-173.

[43] Marioni R E, Strachan M W J, Reynolds R M, et al. Association between raised inflammatory markers and cognitive decline in elderly people with type 2 diabetes:

the Edinburgh type 2 diabetes study [J]. Diabetes, 2010, 59(3): 710-713.

[44] Villegas-Llerena C, Phillips A, Garcia-Reitboeck P, et al. Microglial genes regulating neuroinflammation in the progression of Alzheimer's disease [J]. Curr Opin Neurobiol, 2016, 36: 74-81.

[45] Acharya N K, Levin E C, Clifford P M, et al. Diabetes and hypercholesterolemia increase blood-brain barrier permeability and brain amyloid deposition; beneficial effects of the LpPLA2 inhibitor darapladib [J]. J Alzheimer Dis, 2013, 35(1): 179-198.

[46] 李九席, 焦红军, 任明. 银杏叶提取物对糖尿病大鼠学习记忆功能障碍的影响及其机制探讨 [J]. 山东医药, 2016, 56(14): 28-30.

[47] 周晓燕, 应长江, 王珊珊, 等. 竹叶黄酮抑制大鼠脑海马的炎症反应减轻糖尿病大鼠认知功能障碍 [J]. 中国医学创新, 2016, 13(35): 21-23.

[48] Freeman L R, Keller J N. Oxidative stress and cerebral endothelial cells; regulation of the blood-brain-barrier and antioxidant based interventions [J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1822(5): 822-829.

[49] Dabidi Roshan V, Hosseinzadeh S, Mahjoub S, et al. Endurance exercise training and diferuloyl methane supplement; changes in neurotrophic factor and oxidative stress induced by lead in rat brain [J]. Biology of Sport, 2013, 30(1): 41-46.

[50] Davari S, Talaei S A, Alaei H, et al. Probiotics treatment improves diabetes-induced impairment of synaptic activity and cognitive function; behavioral and electrophysiological proofs for microbiome-gut-brain axis [J]. Neuroscience, 2013, 240: 287-296.

[51] Moghaddam H K, Baluchnejadmojarad T, Roghani M, et al. Berberine ameliorate oxidative stress and astrogliosis in the hippocampus of STZ-induced diabetic rats [J]. Mol Neurobiol, 2014, 49(2): 820-826.

[52] 毛小元, 李秋琪, 周宏灏, 等. 大黄酚对糖尿病脑病大鼠海马中 BDNF、iNOS 和氧化应激的影响 [J]. 中国药理学通报, 2015, 31(9): 1211-1215.

[53] Giralto A, Puigdel·l·vol M, Carret·n O, et al. Long-term memory deficits in Huntington's disease are associated with reduced CBP histone acetylase activity [J]. Hum Mol Genet, 2012, 21(6): 1203-1216.

[54] 丁慧, 陈虹, 姜勇, 等. 松果菊苷对阿尔采末病大鼠海马、皮质内神经递质水平的影响 [J]. 中国药理学通

报, 2014; 30(11): 1564-1569.

[55] 王宪玲, 贾建平, 左萍萍, 等. 自发性 2 型糖尿病小鼠脑组织胆碱能神经递质系统的研究 [J]. 首都医科大学学报, 2006, 27(3): 355-357.

[56] 孙美娜. 枸杞多糖和漆黄素对链脉佐菌素诱导的糖尿病大鼠认知损伤的预防机制的研究 [D]. 上海: 上海师范大学, 2012.

[57] 张静, 高晓斐, 徐萌, 等. 醒脑益智剂对 2 型糖尿病认知功能障碍小鼠性激素及 ChAT、ApoEmRNA 表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(4): 1598-1601.

[58] 荆治华, 祁文秀, 吴惠文. 银杏叶提取物对 2 型糖尿病伴阿尔茨海默病样大鼠学习记忆能力的影响 [J]. 糖尿病新世界, 2018, 21(10): 22-23.

[59] 程玥, 陈淑娴, 张雪, 等. 生慧汤对糖尿病脑病模型大鼠认知障碍及神经病理改变的影响 [J]. 中成药, 2015, 37(12): 2579-2584.

[60] Stranahan A M. Models and mechanisms for hippocampal dysfunction in obesity and diabetes [J]. Neuroscience, 2015, 309: 125-139.

[61] DU G T, HU M, MEI Z L, et al. Telmisartan treatment Ameliorates memory deficits in streptozotocin-induced diabetic mice via attenuating cerebral amyloidosis [J]. J Pharmacol Sci, 2014, 124(4): 418-426.

[62] 郑涛, 左中夫, 刘畅, 等. 三七三醇皂苷对糖尿病大鼠学习记忆功能的改善作用 [J]. 解剖科学进展, 2018, 24(2): 188-190.

[63] 彭述珊, 岳静. 柴胡疏肝丸对糖尿病合并抑郁大鼠行为学表现及认知功能的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 12(38): 6069-6071.

[64] 张卫华, 刘舟, 石富国, 等. 黄连温胆汤对 2 型糖尿病小鼠学习记忆及海马神经细胞形态的影响 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(4): 948-949.

[65] 袁有才, 高碧峰, 王飞, 等. 新葛根芩连汤对糖尿病大鼠海马 PI3K/AKT/CREB mRNA 表达的影响 [J]. 四川中医, 2018, 36(10): 31-33.

[66] 皮子凤, 王倩倩, 张静, 等. 北五味子对糖尿病脑病大鼠脑中神经活性物质含量影响的在线微透析-高效液相色谱-串联质谱联用分析 [J]. 高等学校化学学报, 2015, 36(3): 442-448.

[67] 李艳, 宋亚刚, 白明, 等. 基于调控肠道菌群探讨中药防治脑卒中 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(1): 228-234.

[责任编辑 孙丛丛]