

基于“脾主运化”探讨肠道菌群在阿尔茨海默病中作用的研究进展

朱小敏¹, 陈炜², 洪煌忠¹, 匡龙娇¹

(1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530200; 2. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530023)

摘要: 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是常见于老年人群中的进行性中枢神经系统退行性疾病。越来越多的研究发现肠道微生态的紊乱影响阿尔茨海默病的发生与发展, 肠道菌群可通过神经递质、炎症反应等多种途径影响AD的发生发展, 这与中医从脾论治痴呆理论不谋而合, 同时脾主运化与肠道微生物稳态有着紧密联系, 肠道菌群与脾的生理功能相互影响。AD属于中医学“痴呆”的范畴, 中医学认为痴呆与痰浊关系密切, 脾为生痰之源, 痴呆的治疗上需温脾化痰开窍, 文章从“脾主运化”的理论出发, 从中西医角度探讨AD发病机制及与肠道菌群的联系, 通过查阅近年来关于中西医防治AD的理论与实验及临床研究等文献报道, 综述了肠道菌群与AD间的关系及调节肠道菌群对AD的影响, 为其临床与实验研究提供支撑。

关键词: 肠道菌群; 肠-脑轴; 阿尔茨海默病; 脾主运化

中图分类号: R259

文献标志码: A

DOI: 10.13194/j.issn.1673-842X.2025.04.019

Research Progress on the Role of Intestinal Microflora in Alzheimer's Disease Based on “Spleen Governing Transport”

ZHU Xiaomin¹, CHEN Wei², HONG Huangzhong¹, KUANG Longjiao¹

(1. Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530200, Guangxi, China;

2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530023, Guangxi, China)

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a progressive degenerative disease of the central nervous system commonly found in the elderly. A growing body of research has found that disturbances in the intestinal microbiota affect the occurrence and development of AD. The intestinal flora can influence the occurrence and development of AD through various pathways such as neurotransmitters, inflammatory reactions, etc. This coincides with the traditional Chinese medicine theory of treating dementia from the spleen theory, at the same time, spleen governing transportation and transformation is closely related to the homeostasis of intestinal microbes, and the intestinal flora and the physiological functions of the spleen affect each other. AD belongs to the category of “dementia” in Chinese medicine. Traditional Chinese medicine believes that dementia is closely related to phlegm, the spleen is the source of phlegm, and the treatment of dementia requires warming the spleen to resolve phlegm and resuscitation. This article starts from the theory of “spleen governing transport” and discusses the pathogenesis of AD and its relationship with the intestinal flora from the perspective of Chinese and Western medicine. By reviewing recent literature reports on the theoretical, experimental, and clinical studies on the prevention and treatment of AD with

基金项目: 国家自然科学基金项目地区项目 (82460906, 82060844); 广西中医药大学第一附属医院学术团队建设项目 (院字〔2018〕146号);

广西高等学校高水平创新团队及卓越学者计划项目 (桂教人才〔2020〕6号); 广西中医脑病临床医学研究中心项目 (桂科AD20238028)

作者简介: 朱小敏 (1997-), 女, 湖北荆州人, 医师, 博士在读, 研究方向: 中医药防治脑系疾病研究。

通讯作者: 陈炜 (1981-), 男, 湖北黄梅人, 教授, 博士研究生导师, 博士, 研究方向: 中医药防治脑系疾病研究。E-mail: Chenwei8126@163.com。

- [44] 周晴, 徐燎宇, 陈晓蓉, 等. 犀角地黄汤加味治疗慢性乙型肝炎热毒炽盛型46例[J]. 上海中医药杂志, 2008, 42 (2): 41-43.
- [45] 袁征. 邵铭用犀角地黄汤治疗慢性丙型肝炎经验[J]. 陕西中医, 2012, 33 (1): 72-73.
- [46] 李燚光, 华忠, 薛博瑜. 薛博瑜教授运用犀角地黄汤合四逆散治疗慢性丙型肝炎经验[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15 (2): 192-193.
- [47] 孙丽燕, 曹蓉, 赵雯红, 等. 针药联合对IgA肾病伴急性上呼吸道感染患者尿IL-6、血hs-CRP及血液流变学的影响——附40例临床资料[J]. 江苏中医药, 2020, 52 (12): 61-64.
- [48] 李春祥. 加味犀角地黄汤治疗病毒性肺炎[J]. 黑龙江中医药, 2001 (6): 42.
- [49] 丛培华. 犀角地黄汤加味治疗带状疱疹[J]. 山东中医杂志, 2002 (6): 370.
- [50] 李廷保, 王正平, 杨鹏斐. 敦煌泻心汤类方药加减联合西药治疗丹毒举隅[J]. 中医研究, 2019, 32 (7): 44-45.
- [51] 贾煜, 晋献春. 戴裕光教授治疗丹毒经验[J]. 中国中医急症, 2008, 25 (6): 798-799.
- [52] 杨伟朋, 阙华发. 阙华发教授治疗下肢丹毒的经验[J]. 中国中医急症, 2015, 24 (12): 2122-2123, 2152.
- [53] 李领娥, 田李军. 中西医结合治疗大疱性丹毒[J]. 四川中医, 1996 (1): 48.
- [54] 杨惠泉, 王绪韶, 尤德明, 等. 中西医结合治疗手足口病合并病毒性脑炎260例[J]. 河南中医, 2016, 36 (1): 93-94.
- [55] 郭亚峰, 左百军, 张立康, 等. 犀角地黄汤联合创面清洗治疗糖尿病足[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2019, 25 (6): 934-937.
- [56] 冷红尘, 王湾. 犀角地黄汤联合创面清洗治疗糖尿病足的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14 (3): 142-143.

traditional Chinese and Western medicine, this article summarizes the relationship between intestinal flora and AD and the impact of regulating intestinal flora on AD, providing clinical and experimental research support.

Keywords: intestinal flora; gut-brain axis; Alzheimer's disease; spleen governing transport

阿尔茨海默病(alzheimer's disease, AD),又称老年性痴呆,是全球痴呆症最常见的原因,主要表现为记忆力减退或丧失,认知功能逐渐衰退,并出现明显的行为学改变^[1]。其显著的病理特征为 β 淀粉样蛋白(β -amyloid, $A\beta$)在细胞外沉积形成的老年斑, Tau蛋白过度磷酸化在细胞内积累形成的神经原纤维缠结,以及神经炎症等^[2-3]。随着社会人口逐步老龄化, AD也成为全球关注的公共卫生问题。一项2015—2018年的全国性横断面研究预估,当前我国60岁以上的AD患者约为983万人^[4]。因而,有效防治AD,延缓AD进程至关重要,然而AD的发病机制的认知至今尚不明朗,对于AD的治疗仍缺乏特效治疗手段。近年来的研究表明,人体肠道含有多种微生物群,肠道菌群失调会导致或加剧脑神经元的损伤,且发现AD的起因与肠道菌群的失调联系紧密^[5]。而AD属于中医学“痴呆”的范畴,中医认为脾主运化,小肠分清泌浊,脾运化水谷津液,转送精微物质,而肠道菌群影响着食物的消化吸收,故本文从“脾主运化”的理论出发,从中西医角度探讨AD发病机制及其与肠道菌群的联系,为AD的防治提供新的线索。

1 肠道菌群与AD

正如希波克拉底所云:“所有疾病都始于肠道”。大量新的研究发现AD与肠道菌群关系密切,肠道菌群失调可能是AD发生的始动环节。肠道菌群是指定植于胃肠道的大量微生物,如厌氧菌、真菌和细菌等,其中占比例最大的是厚壁菌门和拟杆菌门两个菌门,其次是变形杆菌门和放线菌门^[6]。肠道菌群与宿主互生互利,肠道菌群发生改变则会影响宿主的健康。在肠道和大脑之间存在着明确的双向信号调节,涉及神经、内分泌和免疫等重要途径,由于肠道和大脑之间存在复杂的相互作用,肠道菌群与众多中枢神经系统疾病密切相关,形成了“肠道菌群-肠-脑”(Microbiota Gut Brain, MGB)轴的概念。而研究表明肠道菌群可通过自主神经系统、HPA轴、免疫系统多种途径等作用于中枢神经系统(CNS)^[7-8],肠道菌群的失调可能会引起包括AD在内的神经精神疾病的发病过程^[9]。相关证据^[10]表明,AD患者的肠道内微生物多样性异常减少。动物研究发现,通过移植健康小鼠粪菌至AD小鼠体内重建肠道菌群动态平衡可减轻脑内 $A\beta$ 和tau蛋白病理改变,从而改善认知功能障碍^[11]。肠道菌群能合成与释放神经递质,大肠埃希菌、乳酸杆菌、芽孢杆菌可分泌去甲肾上腺素、5-羟色胺(5-HT)和多巴胺(DA),这些产物通过肠脑轴对调节大脑神经元活动、大脑发育和行为产生重大影响。有研究检测到AD患者血清与脑脊液中5-HT和DA水平显著降低,并且与疾病严重程度紧密相关^[12]。可见,肠道菌群在AD的发生发展中可能担任着某种重要角色。

1.1 肠道菌群介导的炎症反应与AD

肠道菌群在AD中发病过程的作用,涉及了脑内的炎症反应^[13],神经炎症是AD患者的主要病理特征之一,是疾病严重程度的驱动因素,中枢炎症主要由小胶质细胞、星形胶质细胞和补体活化介导,在淀粉样斑块周围表现尤为突出^[14]。小胶质细胞与星形胶质细胞是中枢神经系统内的固有免疫细胞,在AD的发展中起着不可或缺的作用,小胶质细胞与星形胶质细胞活化后会产生细胞因子、趋化因子和自由基等炎症介质,损伤神经细胞并导致神经元功能障碍。在对AD患者血清的研究中观察到包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素1 β (IL-1 β)、白细胞介素6(IL-6)和干扰素- γ (IFN- γ)在内的促炎性细胞因子水平升高,并导致 $A\beta$ 蓄积^[15-16],而有研究证明肠道微生物在小胶质细胞的活化中起着不可或缺的作用^[17],因此由肠道菌群介导的炎症反应可能是触发AD的原因之一。

肠道菌群的革兰氏阴性菌还会分泌大量脂多糖(LPS),继而激活炎症信号转导路径,对AD的神经炎症产生潜在影响,大肠杆菌可分泌LPS^[18],同时通过蛋白质印迹和免疫细胞化学法测定AD患者脑灰质与白质中脑LPS和大肠杆菌K99浓度,发现AD患者血浆中LPS与大肠杆菌K99浓度异常升高,且LPS与 $A\beta$ 共同聚集在AD脑中淀粉样斑块及血管周围^[19],说明LPS等细菌产物可经受损肠黏膜屏障进入血液循环,并穿越血脑屏障能够影响中枢神经系统,进而促使认知功能和精神行为的改变。除了产生LPS外,包括大肠杆菌、枯草杆菌在内的许多肠道菌群也能产生大量淀粉样蛋白、通过蛋白质错误折叠积累形成 β 淀粉样蛋白,从而促进AD的病理改变^[20]。三甲胺氮氧化物(TMAO)是由肠道微生物代谢后经肝脏氧化而产生的一种代谢产物。DEL RIO D等^[21]证明在人的脑脊液中可以检测到TMAO,当血浆TMAO水平升高时,促炎细胞因子如TNF- α 、IL-6表达增加,提示TMAO对介导炎症过程的重要性^[22]。且发现AD患者与轻度认知障碍患者脑脊液中TMAO水平明显高于正常人^[23]。NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体能够介导IL-1 β 、IL-18等促炎细胞因子加工、成熟与分泌,从而调控炎症的发生发展。已有研究表明, NLRP3炎症小体同样对AD神经性炎症具有重要的调控作用^[24]。且发现将AD患者的肠道菌群移植到C57BL/6小鼠体内后可诱导小鼠肠道NLRP3炎症小体激活,促进炎症因子释放,经肠道吸收和循环到达脑组织后可加重神经组织炎症反应与小胶质细胞的活化,进而加重AD的病理进程^[25]。综上,肠道菌群AD的发生紧密相扣,可通过多种途径影响宿主神经系统和行为方式。故揭示肠道菌群可能参与AD的发生机制,通过调节肠道菌群保持微生态平衡、维持人体肠道微生物多样性与稳定性,可能为AD的治疗提供

新的选择。

1.2 肠道菌群通过神经递质影响AD

脑内神经递质充当着突触神经元间电-化学信号传递的媒介,当其出现代谢紊乱时,海马和大脑皮层的突触连接则会受到损伤,而这与AD学习、认知障碍的出现密切相关^[26]。研究发现压力和情绪失调会影响大脑神经递质的释放,从而影响肠道微生物组的组成,而肠道菌群可通过释放或调节神经递质作用于大脑功能^[27],这种双向交流机制,使得肠道菌群与神经递质可相互影响。肠道菌群已被证明可以产生和消耗神经递质,如 γ -氨基丁酸(γ -Aminobutyric acid, GABA)、多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NA)、血清素等^[28]。

GABA是哺乳动物中枢神经系统中最重要的抑制性神经递质,人体中约25%~30%中枢神经突触部位均以GABA为递质,其参与多种代谢活动,且在调控兴奋电位传导过程中扮演着重要角色^[29]。一些肠道菌群包括双歧杆菌、乳酸杆菌和链球菌等可谷氨酸脱羧合成GABA,肠道中的有益菌减少,会减少内源性GABA的产生。神经系统中GABA含量与肠道中GABA含量密切相关,若双歧杆菌、乳酸杆菌等革兰氏阳性菌数量减少,肠道内GABA便会随之减少,从而会导致中枢神经系统中GABA含量降低。使用MEGA-PRESS技术对健康对照组与AD患者脑内GABA含量进行检测,发现与健康对照组相比AD患者的顶叶区域GABA+/肌酐水平显著降低($P=0.041$)^[30],同时对AD病例进行尸检发现AD患者额叶、颞叶以及顶叶皮质的GABA水平均降低^[31],证明了GABA的含量与AD发生具有相关性。

五羟色胺(5-HT),又称血清素,是一种单胺类神经递质,人体中约95%的5-HT都来源于肠道,主要存在于上皮性肠嗜铬细胞(ECs)中,由肠道内色氨酸经催化形成,血清中的色氨酸可通过血脑屏障进入脑内,经5-HT关键限速酶TPH2的催化可转化生成5-HT,分布在中枢的5-HT参与情感、认知、学习、记忆等,在精神性疾病发生发展过程中起重要的作用^[32]。肠道菌群如链球菌、乳酸杆菌属和芽孢杆菌等可分泌5-HT,并可以调节5-HT前体物质色氨酸的代谢,进一步影响ECS的功能,对学习及记忆产生影响^[33]。多巴胺(DA)是大脑内具有丰富含量的儿茶酚胺类神经递质,是去甲肾上腺素(NA)的前体,有证据表明一些细菌如芽孢杆菌、大肠杆菌等可以分泌多巴胺和去甲肾上腺素,且大肠杆菌O157:H7(EHEC)在多巴胺和去甲肾上腺素存在的环境下生长速度明显增加^[28]。有研究用高压液相色谱法对18月龄的AD小鼠与野生型小鼠脑中5-HT、DA和去甲肾上腺素含量进行对比分析,发现与野生型小鼠相比,AD小鼠中所有单胺的区域特异性有所变化,新皮质中5-HT降低30%,DA降低47%,NA降低32%^[34]。此外检测到AD患者血清与脑脊液中5-HT和DA水平异常降低,并且与疾病严重程度呈显著相关性^[12]。这些研究结果提示,5-HT、多巴胺以及去甲肾上腺素可能与AD相关。综上,肠道菌群代谢可产生多种神经递质,通过调整体内神经递质水平,可以进一步影响宿主学习记忆能力,在

AD的发生发展中发挥重要作用。

1.3 调节肠道菌群对AD的影响

由于肠道菌群与AD关系密切,近年来通过调节肠道菌群影响AD的研究层出不穷,有望成为防治AD的新手段。随着粪菌移植(FMT)技术的出现并广泛应用,逐渐发现其能用来调节肠道微生物的多样性及组分。FUJII Y等^[35]通过将健康人和AD患者的粪便样本移植到无菌小鼠中创建人类肠道微生物群的模型小鼠,观察到从AD患者移植的肠道微生物群显著影响了小鼠的认知行为。此外,通过对比移植健康人和移植AD患者微生物群的小鼠代谢物,发现在移植了AD患者微生物群的小鼠粪便中,神经递质GABA、色氨酸、牛磺酸、酪氨酸和缬氨酸等水平均降低。杨璐等^[36]通过对AD小鼠进行来自正常小鼠的粪菌移植,改变了AD鼠肠道菌群,发现与AD小鼠相比FMT组小鼠学习记忆能力有所提高,衰老相关蛋白p21、p53的表达量下降,且大脑 $\alpha\beta$ 沉积减少。将AD患者肠道菌群移植到APP/PS1双转基因小鼠中,炎症反应被激活,而通过口服米诺环素或移植健康人的肠道重建小鼠肠道菌群则可能导致NLRP3炎症小体在小鼠肠道中表达下调,抑制海马中部小胶质细胞的活化,神经炎症因子的表达也下调,进一步促使小鼠的认知能力提高,反映了调节AD患者肠道菌群可减轻神经炎症^[25]。益生菌是对人体健康产生有益影响的细菌,作为可调节肠道菌群的工具引起了人们的关注。在一项随机、双盲的对照临床试验中,对60例AD患者分别用牛奶(对照组)或益生菌混合物(治疗组)治疗,给AD患者服用含有嗜酸乳杆菌、干酪乳杆菌、双歧杆菌和发酵乳杆菌(每种 2×10^9 CFU/g)的益生菌牛奶200 mL/d,12周后发现补充益生菌的实验组比对照组的MMSE评分有显著提高,而且使用益生菌可以降低血清高敏C反应蛋白水平,改善胰岛素抵抗及降低血清甘油三酯^[37]。因此通过粪菌移植、补充益生菌等手段调节肠道菌群可影响神经递质的代谢、减少炎症反应,改善认知功能,对改善AD的症状有一定的影响,进一步说明了肠道菌群与AD的密切关系。

2 中医从脾论治AD

AD属于中医学“痴呆”的范畴。痴呆是以善忘、反应迟钝、智能低下等为主要临床表现的一类神志异常病证。普遍认为“痴呆”病位在脑,病性属本虚标实,虚于五脏,实于痰瘀、浊饮。痰浊的形成是衰老过程中的重要特征之一,也是加快衰老的基本病理因素。《景岳全书·杂证谟》则言:“痴呆证,凡平素有痰,或以郁结,或以不遂,或以惊恐而渐至。”《血证论》言:“有痰沉留于心包,沃塞心窍,以致精神恍惚凡事多不记忆者”。清代陈士铎于《辨证录·呆病门》中云:“痰势最盛,呆气最深”,指出了痴呆程度与痰浊之间的紧密联系。痰之所生,当责之于脾,脾主运化水湿,为生痰之源,若脾失健运,水液运化功能失常,水湿停滞于体内,聚而为痰,痰阻血脉运行不畅则血瘀,痰、气、瘀集聚蒙蔽清窍,而发为痴呆。因此“痰势最盛,呆气最深”在强调痴呆与痰浊密切关系的同时也传达了治疗痴呆应选择的手段,故陈

士铎在治疗方针中也谈到“治呆无奇法,治痰即治呆”,认为温脾化痰开窍为痴呆的治本之法。

2.1 中医对脑肠轴的认识

脑为髓海、奇恒之腑,肠可分清泌浊、传化糟粕,中医古籍中虽未明确提出“脑肠轴”,但两者之间的生理病理联系却是多有记载。有学者基于《内经》和《伤寒杂病论》提出了肠脑相通的理论^[38-39],中医文献中不乏关于脑肠相互联系描述,张景岳《景岳全书·杂症谟》中关于痴呆预后云:“有可愈者,有不可愈者,亦在乎胃气元气之强弱”。《伤寒论》载:“阳明病,胃中燥,大便必硬,硬则谵语。”妄言、谵语、喜忘均为神志病,阳明为胃肠之主,提示了脑肠相通的关系。《内经·灵枢》有云:“上气不足,下气有余,肠胃实而心肺虚,虚则营卫留于下,久之不以时上,故善忘也”,因此胃肠道不仅为脑生理功能的发挥提供物质基础,同时其病理状态下也可致使脑的生理功能失常。

2.2 脾与肠道的关系

脾主运化,脾脏依靠脾气升清与脾阳温煦的生理作用,可将水谷化为精微,并将精微物质运送至全身各脏腑组织。小肠分清泌浊,脾运化水谷津液,饮食物经脾胃消化吸收,再下输于小肠,小肠接收经脾胃消化腐熟的食物后,进一步消化吸收,泌别清浊,其清者为精微物质,上输于脾,经脾运转以营养全身,其浊者即为糟粕,下达至大肠,经大肠传导与糟化,排出体外。小肠可受盛化物、泌别清浊,小肠作为脾胃运化于大肠传导糟粕的中间环节,其的生理功能完整及正常运行是保证脾气能够升清降浊,运化水谷津液的重要前提。且脾与小肠经络巡行路径相通,共同交汇于心,如《灵枢·经脉》中载:“小肠手太阳之脉,起于小指之端……入缺盆,络心……脾足太阴之脉,起于大指之端……其支者:复从胃,别上膈,注心中”。可见肠道功能正常运行是保证生理功能的关键环节,脾胃、小肠、大肠三者共同协作,相辅相成。

2.3 健脾中药改善AD症状

许多药理研究表明中药可以调节肠道菌群的功能,通过肠道菌群的结构与数量干预中枢系统的功能,例如中药益智仁和黄芪对肠道菌群均有调节作用^[40-41],其中黄芪含有的多种功能成分均可调节肠道菌群;三七主要有效物质可显著调节与衰老相关的肠道菌种^[42];石菖蒲对脑肠轴有辅助的调节作用^[43];何首乌则具有诱导肠道有益菌生长、抑制有害菌增殖等作用^[44];绞股蓝可调节肠道菌群结构以改善脂质代谢^[45]等。同时研究证实中药方剂温脾通络开窍方(黄芪、益智仁、三七、石菖蒲、何首乌、绞股蓝)能显著抑制活化后的BV-2细胞分泌IL-1 β 、IL-6,减少促使AD发生的潜在神经毒性因子,从而对神经细胞起保护作用^[46]。研究证实该方能抑制淀粉样前体蛋白转化为A β 过程中 β -分泌酶的活性,并且能抵抗海马神经元凋亡,进而改善痴呆大鼠学习记忆能力、降低海马神经元损伤程度。陈炜^[47]发现温脾通络开窍方干预痴呆患者之后,观察组总体有效率(87.50%)明显优于对照组(77.50%)($P<0.05$),可降低患者血浆中同型

半胱氨酸浓度,提升简易精神状态量表(MMSE)评分,说明温脾通络开窍汤对改善AD痰浊阻窍证患者临床症状有确切疗效。此外,何静^[48]以健脾益气、滋阴补肾为法,采用参苓白术散加味干预痴呆患者,通过临床疗效观察及MMSE与ADL积分值,证实了健脾益肾方药能减轻AD患者的认知功能障碍,提高患者生活质量。且刘江华等^[49]证实开心散可以通过调节Keap-1/Nrf2/Mn SOD信号通路发挥抗氧化作用,缓解AD大鼠的认知障碍。同时发现重用补益脾胃的洗心汤可使AD大鼠肠道中微生物群的分布、肠道菌群多样性及优势菌门占比明显上升,从而起到改善AD大鼠空间学习记忆能力的作用。以上均为健脾类中药与方剂从肠道菌群出发论治AD奠定了一定的理论与临床实践基础。

3 小结

AD作为一种神经退行性病变,其高致残性、高发病率与其高医疗资源消耗三重难题叠加,成为阻碍人民健康的疑难重症疾病。西医在AD常用的治疗方式的药物治疗多为胆碱酯酶抑制剂、NMDA受体拮抗剂、钙离子拮抗剂等对症抗衡,而针对治愈AD,有效逆转其病理表现的干预方式和手段尚属空白。肠道菌群是当今医学领域探讨的热点话题,它与多数疾病的发展都有着丝丝缕缕的联系,肠道菌群参与AD的发病过程,其机制可能是肠道菌群及其代谢产物通过诱导炎症反应的发生,促进大脑神经炎症的发生、发展以及肠道菌群能合成和释放神经递质和神经调节剂,这些产物通过肠脑轴对调节大脑神经元活动、大脑发育和行为产生重大影响。肠-脑轴作为肠道菌群和大脑之间的相互作用的纽带,中西医对疾病的认识与诊疗不乏融汇之处,近年来随着健脾类中药及复方与肠道菌群间的联系被逐步解析,脾脏与肠脑轴之间的广泛联系也被渐渐揭示,健脾中药及方剂可以影响肠道菌群进而改善肠道与大脑的功能,故笔者认为肠道菌群与痴呆的发生紧密相关,本文认为脾胃虚弱、脾失健运是AD发病的主要原因,痰浊瘀血阻窍为AD病机演变的关键环节,选用益气健脾、豁痰解瘀开窍之法在AD的防治中或能够发挥力量,彰显中医药防治疑难重症的优势,为中医药治疗AD添砖加瓦。◆

参考文献

- [1] ROSEN W G, MOHS R C, DAVIS K L. A new rating scale for Alzheimer's disease[J]. Am J Psychiatry, 1984, 141 (11): 1356-1364.
- [2] TROVATO SALINARO A, PENNISI M, DI PAOLA R, et al. Neuroinflammation and neurohormesis in the pathogenesis of Alzheimer's disease and Alzheimer-linked pathologies: Modulation by nutritional mushrooms[J]. Immun Ageing, 2018, 15 (11): 8.
- [3] WELLER J, BUDSON A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment[J]. F1000Res, 2018, 7: 1161.
- [4] 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[J]. Lancet Public Health, 2020, 5 (12): e661-e671.
- [5] 胡旭,王涛,金锋. 阿尔茨海默病与肠道微生物[J]. 中国科学: 生命科学, 2016, 46 (10): 1174-1191.
- [6] LUKIW W J. Gastrointestinal (GI) tract microbiome-derived neurotoxins-potent neuro-inflammatory signals from the GI tract

- via the systemic circulation into the brain[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 22.
- [7] FOSTER J A, MCVEY NEUFELD K A. Gut-brain axis: How the microbiome influences anxiety and depression[J]. *Trends Neurosci*, 2013, 36(5): 305-312.
- [8] LIANG S, WU X, HU X, et al. Recognizing depression from the microbiota-gut-brain axis[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 63(20): 2010-2025.
- [9] COX L M, WEINER H L. Microbiota signaling pathways that influence neurologic disease[J]. *Neurotherapeutics*, 2018, 15(1): 135-145.
- [10] BOSTANCIKLOĞLU M. The role of gut microbiota in pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *J Appl Microbiol*, 2019, 127(4): 954-967.
- [11] KIM M S, KIM Y, CHOI H, et al. Transfer of a healthy microbiota reduces amyloid and tau pathology in an Alzheimer's disease animal model[J]. *Gut*, 2020, 69(2): 283-294.
- [12] MØRK A, RUSSELL R V, DE JONG I E, et al. Effects of the 5-HT(6) receptor antagonist idalopirdine on extracellular levels of monoamines, glutamate and acetylcholine in the rat medial prefrontal cortex[J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 799: 1-6.
- [13] FRIEDLAND R P. Mechanisms of molecular mimicry involving the microbiota in neurodegeneration[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 45(2): 349-362.
- [14] HEPPNER F L, RANSOHOFF R M, BECHER B. Immune attack: The role of inflammation in Alzheimer disease[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2015, 16(6): 358-372.
- [15] ZHAO J, O'CONNOR T, VASSAR R. The contribution of activated astrocytes to A β production: Implications for Alzheimer's disease pathogenesis[J]. *J Neuroinflammation*, 2011, 8(1): 150.
- [16] FAKHOURY M. Microglia and astrocytes in Alzheimer's disease: Implications for therapy[J]. *Curr Neuropsychopharmacol*, 2018, 16(5): 508-518.
- [17] ERNY D, HRABĚ DE ANGELIS A L, JAITIN D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS[J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(7): 965-977.
- [18] HEO J, CHO K, KIM U, et al. Genome-wide high-throughput screening of interactive bacterial metabolite in the algal population using *Escherichia coli* K-12 Keio collection[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 10647.
- [19] ZHAN X, STAMOVA B, JIN L W, et al. Gram-negative bacterial molecules associate with Alzheimer disease pathology[J]. *Neurology*, 2016, 87(22): 2324-2332.
- [20] PISTOLLATO F, SUMALLA CANO S, ELIO I, et al. Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease[J]. *Nutr Rev*, 2016, 74(10): 624-634.
- [21] DEL RIO D, ZIMETTI F, CAFFARRA P, et al. The gut microbial metabolite trimethylamine-N-oxide is present in human cerebrospinal fluid[J]. *Nutrients*, 2017, 9(10): 1053.
- [22] JANEIRO M H, RAMÍREZ M J, MILAGRO F I, et al. Implication of trimethylamine-N-oxide (TMAO) in disease: potential biomarker or new therapeutic target[J]. *Nutrients*, 2018, 10(10): 1398.
- [23] VOGT N M, ROMANO K A, DARST B F, et al. The gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide is elevated in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2018, 10(1): 124.
- [24] SARESELLA M, LA ROSA F, PIANCONE F, et al. The NLRP3 and NLRP1 inflammasomes are activated in Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurodegener*, 2016, 11(1): 23.
- [25] SHEN H, GUAN Q, ZHANG X, et al. New mechanism of neuroinflammation in Alzheimer's disease: the activation of NLRP3 inflammasome mediated by gut microbiota[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2020, 100: 109884.
- [26] JHA S K, JHA N K, KUMAR D, et al. Stress-induced synaptic dysfunction and neurotransmitter release in Alzheimer's disease: Can neurotransmitters and neuromodulators be potential therapeutic targets? [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 57(4): 1017-1039.
- [27] ANDERSON G. Pathoetiology and pathophysiology of borderline personality: Role of prenatal factors, gut microbiome, mu- and kappa-opioid receptors in amygdala-PFC interactions[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2020, 98: 109782.
- [28] STRANDWITZ P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota[J]. *Brain Res*, 2018, 1693: 128-133.
- [29] 李连娥, 唐涛, 李亚国, 等. 阿尔茨海默病和衰老中 γ -氨基丁酸系统与学习记忆关系的研究进展[J]. *昆明理工大学学报(自然科学版)*, 2017, 42(6): 81-85.
- [30] BAI X, EDDEN R A, GAO F, et al. Decreased γ -aminobutyric acid levels in the parietal region of patients with Alzheimer's disease[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2015, 41(5): 1326-1331.
- [31] SOLAS M, PUERTA E, RAMÍREZ M J. Treatment options in Alzheimer's disease: The GABA story[J]. *Curr Pharm Des*, 2015, 21(34): 4960-4971.
- [32] 李潇潇, 卢圣锋, 朱冰梅, 等. 5-HT与肠道菌群及其在肠-脑相关疾病中的作用研究进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2019, 34(1): 116-119.
- [33] WALL R, CRYAN J F, ROSS R P, et al. Bacterial neuroactive compounds produced by psychobiotics[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 817: 221-239.
- [34] VON LINSTOW C U, SEVERINO M, METAXAS A, et al. Effect of aging and Alzheimer's disease-like pathology on brain monoamines in mice[J]. *Neurochem Int*, 2017, 108: 238-245.
- [35] FUJII Y, NGUYEN T T T, FUJIMURA Y, et al. Fecal metabolite of a gnotobiotic mouse transplanted with gut microbiota from a patient with Alzheimer's disease[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2019, 83(11): 2144-2152.
- [36] 杨璐, 李庆华, 许玲, 等. 粪菌移植对阿尔茨海默病小鼠学习记忆能力的影响[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2017, 52(6): 702-706.
- [37] AKBARI E, ASEMI Z, DANESHVAR KAKHAKI R, et al. Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind and controlled trial[J]. *Front Aging Neurosci*, 2016, 8: 256.
- [38] 张思超. “脑肠相通”假说及意义[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2002, 8(6): 6-7.
- [39] 张雪. 从《伤寒论》阳明病看脑肠肽[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2012, 18(5): 563-576.
- [40] 倪雅丽. 基于肠道菌群与代谢组学分析益智仁治疗糖尿病肾病的作用机制[D]. 海口: 海南医学院, 2019.
- [41] 田雨, 丁艳平, 邵宝平, 等. 黄芪等药食同源类中药作为功能性食品与肠道菌群的相互作用[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(11): 2486-2492.
- [42] 田思聪, 薛婧, 宋辉, 等. 中药对肠道菌群结构和功能作用的研究[J]. *Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences*, 2020, 29(3): 161-175.
- [43] 曹程. 基于脑-肠轴调控的开心散抗抑郁功效物质基础研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [44] 孙耀贵, 张向杰, 程佳, 等. 2种中药成分对肉鸡生产性能、营养物质消化利用率、肠道消化酶活性和肠道菌群的影响[J]. *中国畜牧兽医*, 2013, 40(4): 93-98.
- [45] 黄菊青, 林斌, 徐庆贤, 等. 绞股蓝茶饮对高脂血症大鼠脂质代谢和肠道菌群的影响[J]. *中国食品学报*, 2018, 18(6): 27-32.
- [46] 温惠娟, 吴林, 杨进平, 等. 温脾通络开窍法对A β 1-42诱导小胶质细胞炎性因子的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2014, 12(2): 215-217.
- [47] 陈炜, 蒋凌飞, 刘泰, 等. 温脾通络开窍汤治疗老年性痴呆痰浊阻窍证患者40例临床观察[J]. *中医杂志*, 2013, 54(20): 1759-1761.
- [48] 何静. 健脾益气、滋阴益肾法治疗老年痴呆症临床观察[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2013, 15(5): 178-179.
- [49] 刘江华, 杨晶, 张京兰, 等. 开心散对A β (1-42)诱导Alzheimer病大鼠模型Keap-1/Nrf2/MnSOD信号通路的作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(5): 25-32.