

· 地黄饮子防治阿尔茨海默病机制研究专题 ·

[编者按] 阿尔茨海默病(AD)是以渐进性记忆损伤和认知障碍为主要临床特征的一种神经退行性疾病,是危害人类健康的重大难治性疾病。星形胶质细胞是中枢神经系统(CNS)中重要细胞类型之一,发挥能量与营养支持功能。星形胶质细胞与神经元之间存在着密切的偶联关系。近年研究表明,星形胶质细胞损伤在AD早期病程启动及恶化过程中发挥重要作用,是AD的潜在重要治疗靶标。中医学中AD属于痴呆、呆病、文痴的范畴。基于长期临床实践,中医学形成了对AD病因病机的独特认识,提出了相应的治则治法。地黄饮子方出自《黄帝内经·素问·宣明论方》,是经典的益肾填髓方剂。大量临床研究显示,地黄饮子治疗AD具有显著疗效。北京中医药大学东方医院马涛团队长期以来针对地黄饮子防治AD的作用机制开展了大量研究。本专题依托国家自然科学基金项目,围绕地黄饮子保护AD星形胶质细胞损伤的作用机制开展了系统研究,发现地黄饮子可以通过AD小鼠保护星形胶质细胞结构与功能,进一步改善CNS能量代谢,促进细胞自噬,保护突触结构与功能,提高神经突触可塑性,进而改善学习和记忆能力。这些研究提示地黄饮子益肾填髓功效与星形胶质细胞保护之间可能存在着某种本质上的内在联系。这对于阐释中药方剂益肾填髓功效的生物学基础,揭示中药复方治疗AD的作用机制和提高临床疗效均具有重要意义。

星形胶质细胞-神经元偶联失衡在AD发生进展中的作用及 益肾填髓中药的干预机制

韩广卉¹, 康盛华¹, 余虹霓¹, 孙梦捷¹, 李东岳², 马锐¹, 甄伟哲³, 马涛^{1*}

(1. 北京中医药大学东方医院, 北京 100078; 2. 北京中医药大学中医学院, 北京 100029;
3. 中日友好医院, 北京 100029)

[摘要] 星形胶质细胞是中枢神经系统(CNS)重要的神经细胞类型,主要发挥营养与支持作用。星形胶质细胞与神经元之间存在密切的能量与物质偶联关系,能量偶联与物质偶联两者紧密关联、交互为用。近年来大量研究显示,星形胶质细胞-神经元偶联失衡在阿尔茨海默病(AD)的发生与进展中发挥核心作用,星形胶质细胞-神经元偶联网络失衡已成为AD干预的重要靶标并受到日益关注。中医学认为,AD的主要病机是肾虚髓亏,临床常用益肾填髓中药方剂治疗AD取得较好效果。研究发现大量益肾填髓方剂对星形胶质细胞-神经元偶联失衡具有调节和保护作用,中药方剂治疗AD的益肾填髓功效可能与其调节星形胶质细胞-神经元偶联失衡有一定的内在联系。该文就星形胶质细胞-神经元偶联失衡与AD肾虚髓亏病机之间可能内在联系及益肾填髓中药干预机制的研究进展做一综述。

[关键词] 阿尔茨海默病; 星形胶质细胞; 星形胶质细胞-神经元偶联; 益肾填精

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2023)08-0001-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20230405

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20230131.0906.001.html>

[网络出版日期] 2023-01-31 15:00:54

Effect of Astrocyte-neuron Coupling Imbalance in Development of Alzheimer's Disease and Intervention Mechanism of Kidney-tonifying and Marrow-filling TCM Prescriptions

HAN Guanghui¹, KANG Shenghua¹, YU Hongni¹, SUN Mengjie¹, LI Dongyue²,
MA Rui¹, ZHEN Weizhe³, MA Tao^{1*}

(1. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China;

[收稿日期] 2022-10-26

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81973786,81673929)

[第一作者] 韩广卉,在读硕士,从事神经退行性疾病的发病机制及中药干预研究,Tel:010-67689634,E-mail:hghui9966@163.com

[通信作者] *马涛,博士,副研究员,从事神经退行性疾病发病机制及中药干预研究,Tel:010-67689634,E-mail:matao327@126.com

2. School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;
3. China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

[Abstract] Astrocytes are important nerve cells in the central nervous system (CNS), which mainly play a key role in nutrition and support. Astrocytes and neurons undergo close energy coupling and substance coupling, which are closely related and interact with each other. In recent years, many studies have shown that the astrocyte-neuron coupling imbalance plays a central role in the occurrence and progression of Alzheimer's disease (AD) and serves as an important therapeutic target receiving increasing attention. According to traditional Chinese medicine (TCM) theory, the main pathogenesis of AD is kidney deficiency and marrow inadequacy, and in clinical medication, kidney-tonifying and marrow-filling TCM prescriptions are often employed with satisfactory results achieved. As reported, many kidney-tonifying and marrow-filling prescriptions exhibit regulatory and protective effects on the imbalance of astrocyte-neuron coupling, suggesting that the effect of kidney-tonifying and marrow-filling prescriptions in treating AD may have some internal relationship with its regulation of the imbalance of astrocyte-neuron coupling. This article reviewed the underlying internal relationship between the imbalance of astrocyte-neuron coupling and the pathogenesis of kidney deficiency and marrow inadequacy in AD and the research progress in the intervention mechanism of TCM for tonifying the kidney and filling the marrow.

[Keywords] Alzheimer's disease; astrocyte; astrocyte-neuron coupling; tonifying kidney and filling marrow

阿尔茨海默病(AD)是一种慢性中枢神经系统退行性疾病,是老年痴呆症的主要类型,该病已成为本世纪最昂贵、最致命的疾病之一。AD主要的临床症状表现为显著的记忆能力丧失,思维、定向、理解、计算、学习、语言和判断等能力障碍,以及相应的人格、行为改变^[1]。据2021年国际阿尔茨海默病协会(Alzheimer's Disease International)估计,2019年全球痴呆症患者已达5 500万左右,至2050年痴呆症患者数量将增加至1.39亿。痴呆症患者多数生活在低收入和中等收入国家,患者数量的急剧增长给低收入、中等收入乃至发达国家都带来了庞大的社会与经济负担^[2]。既往研究显示,衰老是导致AD发生的首要危险因素,其主要病理特征包括以 β 淀粉样蛋白(A β)为主要成分的老年斑(SPs)和异常磷酸化tau蛋白聚集形成的神经原纤维缠结(NFTs)。AD发病机制复杂,衰老、遗传、代谢性疾病等因素均可引发脑内能量代谢障碍,进而损伤中枢神经细胞,导致大脑结构与功能异常。尽管国内外的研究人员为治疗AD做出了许多努力,但是仍然无法治愈AD^[3],患者就诊时基本处于疾病的晚期状态,治愈极难。目前美国食品药品监督管理局(FDA)批准的治疗AD的药物主要以治疗胆碱能和谷氨酸能神经元为目标,虽然可以适度与短暂改善患者的认知障碍症状,但是并不能改变患者的病理进程与潜在的神经变性^[3]。

星形胶质细胞是中枢神经系统(CNS)中数量最多的神经细胞类型,主要通过能量与物质代谢为CNS的各种生理活动提供营养支持^[4]。在CNS中星形胶质细胞与神经元之间形成了一种交互作用的偶联网络。一方面,星形胶质细胞是CNS能量代谢的主要场所,为神经元能量代谢提供重要原料,并深度参与神经元能量代谢。另一方面,星形胶质细胞通过分泌神经营养因子为神经元提供营养支持。星形胶质细胞参与神经元突触的发生、神经元的分化与存活^[4];通过释放/回收神经递质和调控细胞外离子浓度调节突触间物质与信息传递^[4]。研究发现,星形胶质细胞-神经元偶联失衡在AD发生、进展、恶化病程中发挥重要作用^[5]。对该偶联失衡的调节已成为AD的重要潜在治疗靶标。本文将对星形胶质细胞-神经元偶联失衡在AD发生发展中的作用及益肾填髓方剂干预机制做一综述。

1 AD星形胶质细胞-神经元偶联失衡

1.1 能量代谢偶联失衡 大脑重量虽仅占人体总重量的2%,但其对能量需求极高,大脑可消耗人体内葡萄糖与氧气总量的20%,所以大脑的高能量需求使其对能量代谢障碍极度敏感^[6]。神经元与星形胶质细胞是CNS中两种主要的神经细胞类型,神经元是信息传递的核心,而星形胶质细胞则为神经元发挥正常生理功能提供能量支持,两者因而形成一种密切的能量代谢偶联关系。其中星形胶质细胞

在该能量代谢偶联中发挥核心作用,因而被称为大脑以及神经元能量供应的“看门人”(door keeper)^[7]。葡萄糖是大脑能量供应的主要底物,星形胶质细胞与神经元分别具有不同的能量代谢途径。在星形胶质细胞-神经元能量代谢偶联中,星形胶质细胞主要通过糖酵解产生能量与能量底物,而神经元则主要以三羧酸循环(TCA)和氧化磷酸化为主要代谢途径生成能量^[8-9]。研究发现,CNS内约有85%的葡萄糖由星形胶质细胞经糖酵解分解,生成乳酸并产生少量三磷酸腺苷(ATP)。神经元则利用星形胶质细胞生成的乳酸与用CNS中约15%葡萄糖,通过TCA和氧化磷酸化生成大量能量以维持大脑的正常生理功能^[7]。

学习、记忆是大脑主要功能之一,也是CNS中能量需求最高的生理过程。星形胶质细胞糖酵解过程生成乳酸并生成少量ATP。乳酸经星形胶质细胞膜上的单羧酸转运蛋白(MCT)-1、MCT-2和MCT-4,从星形胶质细胞内转运至细胞外。之后,乳酸通过神经元细胞膜上的MCT-2转运至神经元内。星形胶质细胞通过MCT将乳酸传递给神经元的生理现象被称为星形胶质细胞-神经元乳酸穿梭(ANLS)^[10]。ANLS构成了星形胶质细胞-神经元能量代谢偶联关系的基本物质基础。有研究发现神经元细胞膜上的MCT-2是所有MCT亚型中对乳酸亲和力最高的一个亚型。进入神经元的乳酸经乳酸脱氢酶1(LDH1)催化转化为丙酮酸后直接进入TCA循环,生成能量^[7]。机体CNS神经元除了直接利用少量葡萄糖为能源底物产生能量以外,主要的能源底物是星形胶质细胞生成并经ANLS传递的乳酸。大量体内、外研究显示,神经元在葡萄糖缺乏情况下可以通过补充乳酸维持其突触的功能与活性,免受神经毒性损害^[7, 1-13]。

CNS中神经元生理活动所需的能量主要通过线粒体中TCA和氧化磷酸化生成。在AD病程早期,线粒体结构与功能出现损伤,TCA循环及氧化磷酸化异常,导致CNS能量代谢不足,成为启动和加速AD发生与发展的重要病理因素。研究显示,在AD发病早期,由于线粒体损伤导致氧化磷酸化异常,造成CNS能量代谢障碍和能量供给不足,此时星形胶质细胞糖酵解出现代偿性增强以缓解CNS能量代谢障碍^[14-15]。糖酵解的代偿性增强不仅给神经元补充能量代谢底物—乳酸^[16],同时也在短时间内通过底物磷酸化快速生成部分能量以补偿大脑能量供给的不足。但随着AD病程进展,CNS

线粒体损伤持续加重,星形胶质细胞糖酵解的代偿性增强已不足以弥补因线粒体损伤导致的能量代谢障碍,造成CNS能量代谢障碍持续恶化,最终出现失代偿,导致星形胶质细胞-神经元能量代谢偶联显著失衡。至AD病程后期,星形胶质细胞中的糖酵解和神经元中的TCA及其偶联的氧化磷酸化作用均出现显著障碍,星形胶质细胞-神经元能量代谢偶联失衡持续加重,CNS能量代谢障碍进一步恶化(图1),脑内能量供应严重不足,学习记忆能力显著下降。研究显示,在AD后期,CNS能量代谢进一步恶化,神经元氧化磷酸化与星形胶质细胞糖酵解被显著抑制,神经元与星形胶质细胞能量偶联被破坏,神经元和星形胶质细胞出现凋亡;同时CNS对A β 和tau蛋白损伤的敏感性显著增加,神经生理活动异常^[17]。

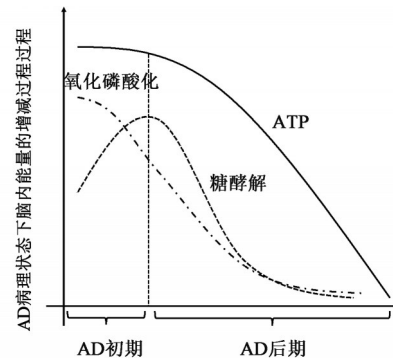


图1 AD病程中能量代谢变化趋势

Fig. 1 Change trend of total energy in brain in AD progression

1.2 物质代谢偶联失衡 星形胶质细胞-神经元谷氨酸穿梭(ANGS)是星形胶质细胞与神经元之间物质偶联关系的重要形式。这种偶联关系以为基础。谷氨酸是CNS含量最多的氨基酸,也是重要的神经递质之一,广泛参与包括语言、思考、运动、学习、记忆、信息处理等神经生理过程。突触间谷氨酸水平对于调节大脑功能至关重要。研究人员发现,在生理状况下星形胶质细胞可严格调控神经元细胞内外的谷氨酸水平,防止神经元因谷氨酸含量过高而引起神经兴奋性毒性^[7]。在突触活动期间,突触前膜、后膜与星形胶质细胞之间会形成一种“三联突触”的结构^[18]。在“三联突触”中,突触前膜接受刺激信息后释放谷氨酸至突触间隙,突触间隙的谷氨酸一部分进入突触后膜完成神经信息传递,另一部分则经星形胶质细胞膜上的兴奋性氨基酸转运蛋白-1(GLT-1)被转运至星形胶质细胞内,以完成突触间隙多余谷氨酸的回收^[19-22],从而维持突触间隙谷氨酸的低水平,以避免神经兴奋性损伤^[7]。进入星

形胶质细胞的谷氨酸由谷氨酰胺合成酶催化转变为谷氨酰胺^[23]。谷氨酰胺再经由星形胶质细胞N系统转运蛋白和神经元A系统中性氨基酸转运蛋白的联合作用,被转运至神经元细胞内^[23]。谷氨酰胺在神经元内通过磷酸激活的方式转化为谷氨酸,参与后续的突触间的神经递质传递^[24-25](图2)。神经元无法从头开始合成谷氨酸,谷氨酸的合成完全依赖于星形胶质细胞内的谷氨酰胺,因此这也是神经元内谷氨酸合成的主要方式。

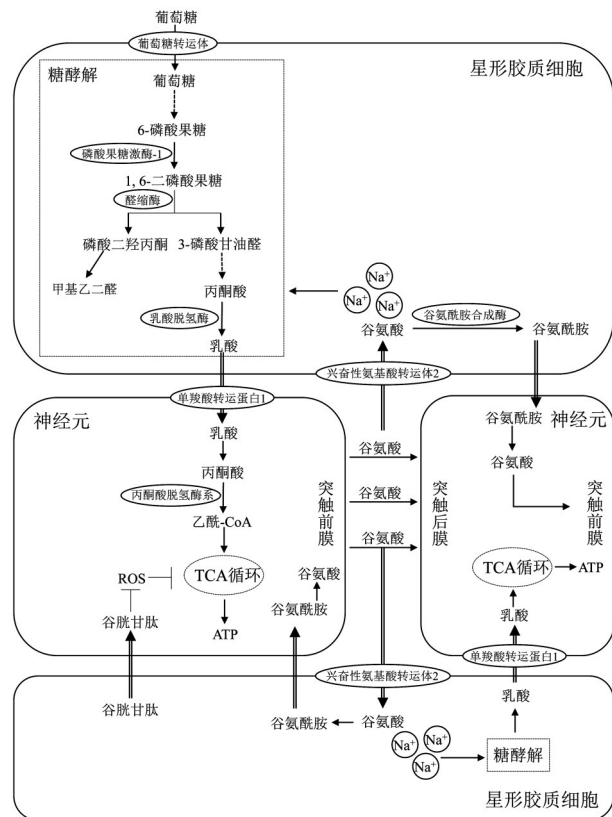


图2 星形胶质细胞-神经元能量与物质偶联机制
Fig. 2 Mechanism diagram of astrocyte-neuron coupling network

星形胶质细胞-神经元谷胱甘肽穿梭(ANGSHS)是星形胶质细胞与神经元之间物质偶联关系的另一种主要形式。星形胶质细胞通过Cdk5/核因子E₂相关因子2(Nrf2)信号通路促进谷胱甘肽(GSH)生成,并将其释放到细胞间隙中,并被邻近神经元摄取^[26](图2)。神经元中TCA循环及其偶联的氧化磷酸化作用均在线粒体中进行。在突触活动过程中,神经元线粒体出现Ca²⁺内流,活性氧(ROS)产生增多^[27],而ROS可直接对线粒体造成氧化损伤,导致线粒体功能障碍,TCA循环与氧化磷酸化作用受阻,导致CNS能量代谢异常。JIMENEZ-BLASCO等^[28]研究发现,星形胶质细胞

与神经元之间的ANGSHS可以有效地保护CNS神经元免受氧化应激的损伤,保护线粒体结构功能以维持CNS能量正常供应。

在AD病程的发生发展中,星形胶质细胞能量与物质偶联关系紊乱和失衡是推动AD病程演进与恶化的重要病理因素。首先,神经兴奋性毒性反应。星形胶质细胞回收突触间隙多余谷氨酸的过程是一个高耗能的过程。因此在AD病程中,能量代谢障碍可引起星形胶质细胞与神经元间物质传递出现异常。星形胶质细胞因能量代谢障碍无法有效清除和回收突触间隙的谷氨酸,导致谷氨酸在突触间隙异常累积从而引发神经元兴奋性毒性反应。其次,CNS脂质合成与传递异常。星形胶质细胞是脑中脂质合成的主要场所。基因表达分析显示,星形胶质细胞中富含脂质合成酶。星形胶质细胞还合成并分泌与载脂蛋白E结合的胆固醇,该胆固醇通过与低密度脂蛋白受体结合后由内吞作用被神经元吸收。星形胶质细胞合成的胆固醇有助于神经突触成熟,并促进神经递质从突触前端释放,进而强化突触连接,因此该过程在突触发育过程中极为重要^[29]。在AD中,由于星形胶质细胞脂质合成异常,导致神经元内脂质缺乏,进一步造成神经元无法生长成熟,突触异常。第三,抗氧化能力下降。在AD病程中,氧化应激是重要危害因素之一。当星形胶质细胞-神经元能量偶联出现障碍时,导致两种神经细胞之间的谷胱甘肽传递异常,神经元则不能获得足够的谷胱甘肽以对抗氧化损伤。第四,神经递质传递异常。突触周围的星形胶质细胞突起可通过表达高水平神经递质转运蛋白,包括谷氨酸转运蛋白、 γ -氨基丁酸转运蛋白和甘氨酸转运蛋白等。这些神经递质转运蛋白可用于清除突触间隙中累积的多余神经递质,从而维持突触间隙的递质稳态^[30-31]。在被星形胶质细胞吸收后,这些递质被谷氨酰胺合成酶等酶转化为谷氨酰胺等前体,然后再循环回突触以重新转化为活跃的递质^[32]。能量障碍造成神经递质在两类细胞间传递异常,神经元无法合成递质来完成CNS神经信息传递,从而导致CNS功能障碍。

2 AD肾虚髓亏的中医病机

中医学中AD属于呆证、文痴、善忘、心神失常等范畴,其主要病机为肾虚髓亏。人至老年,肾气日渐亏虚,致脑髓失养、髓减脑消,以致神机失用,发为痴呆。中医学中“气”为人体内一切无形可见、活力很强且不断运动的极细微物质及各脏腑组织

器官机能活动的概称,既是人体的重要组成部分,又是机体生命活动的动力之源;既具有物质性与实体性特征,又具有功能性与属性特征,是物质与功能、实体与属性的统一^[33]。东汉王充《论衡·气寿篇》曰:“察气握则体强,气薄则体弱,体弱则命短,命短则多病、寿短。”指出气对于机体存活寿命的重要性^[34]。

肾气作为中医学中“五藏”之一,为五脏阴阳之本^[35],对维持机体正常的生理状态至关重要。肾气与脑髓的化生、充养具有重要关系。脑主神明,为精神活动的枢纽,脑在脑髓的充实下才能发挥正常生理功能。脑髓内寓元神,脑神统御五脏神,而脑神的产生植根于肾气,髓海的充实又依赖于肾气的温煦、充养^[36]。《管子·水池》曰:“肾生脑”,说明脑髓、脑神的化生和充养均依赖于肾气。《黄帝内经·灵枢·海论》曰:“肾主骨,生髓,通于脑”,《黄帝内经·素问·五藏生成》曰:“诸髓者,皆属于脑”,表明肾为主宰神明的重要脏腑,是人体生命活动的根本,各个脏腑的功能活动及大脑的精神活动都赖于肾气的充沛。肾气充沛则髓海充养^[37],脑髓在肾气的充养下发挥其正常生理功能。《医学衷中参西录·医论》曰:“脑为髓海,乃聚髓处,非生髓之处,究其本源,实由肾中真阴真阳之气,酝酿化合而成,缘督脉上升而贯注于脑”^[38]。脑髓充养于脑,脑髓充足则神智清明,感觉灵敏,精神和顺。清代医家汪昂指出人在青壮年阶段肾气充足的情况下,头脑聪明,身体强健的原因是“肾气充之故也”(《医方集解》)。肾精得肾气激发后,不断上行润养脑髓,因此肾气的强健与脑髓功能的正常发挥有密切关系^[39]。

人至老年,肾气亏虚,髓海失充,髓少而不能养脑,脑失滋养枯萎,萎则神机失用,五神失司,健忘失眠,神呆随之而来^[40]。中医学将机体衰老主要归因于肾,尤以肾气渐亏为其核心与根本。人至老年,肾气日渐虚衰。清代医家程国彭《医学心悟》云,“肾主智,肾虚则智不足,善忘其前言”;王清任《医林改错》云:“人年高肾亏,髓海空虚,发为呆病”。虞抟《医学正传》云:“肾气盛则寿延,肾气衰则寿夭”^[36]。《黄帝内经·素问·上古天真论》曰:“丈夫八岁,肾气实,发长齿更……五八,肾气衰,发堕齿槁;六八,阳气衰竭于上,面焦,发鬓斑白;七八,肝气衰,筋不能动,天癸竭,精少,肾脏衰,形体皆极;八八,则齿发去。”清代汪昂所著《医方集解》曰:“人之精与志,皆藏于肾,肾精不足则肾气衰,不能

上通于心,故迷惑善忘也”。年老之“迷惑善忘”等神智症状皆归因于肾气亏虚。孙元莹等^[41]指出,衰老肾气日渐虚衰,气血运行乏力,造成脑髓与脏气不相顺接,以致脑髓失养,记忆力减退。肾气的虚衰导致各个脏器功能出现减退,人体平衡失调,而发为痴呆^[42]。

3 益肾填髓中药方剂对星形胶质细胞-神经元偶联的保护作用

基于AD肾虚髓亏的中医病机,临床上多采用益肾填髓方剂进行治疗。研究显示,益肾填髓方剂对星形胶质细胞-神经元偶联失衡具有明显的调节作用,提示星形胶质细胞-神经元的能量和物质偶联失衡加重与恶化不断推动的AD病程发生发展过程,与AD肾气亏虚、脑髓失养、髓减脑消的病理过程可能存在着某种本质上的内在联系。

地黄饮子出自《黄帝内经·素问·宣明方论》,全方由熟地黄、肉苁蓉、巴戟天等15味中药组成,其中以补肾药物为主,功效为滋肾阴,补肾阳,开窍化痰,填精益髓。韩广卉等^[43]研究发现,地黄饮子可以显著改善APP/PS1转基因小鼠的学习、记忆能力,同时地黄饮子通过上调乙醛脱氢酶家族3 B2亚型(ALDH3B2)的表达保护AD模型小鼠糖酵解功能,提高AD模型小鼠脑内乳酸水平,改善星形胶质细胞能量底物供应和神经元能量代谢水平。有研究发现地黄饮子还可以对抗氧化应激并抑制神经元细胞的凋亡,保护神经元从而减轻模型大鼠海马区的病理性损伤^[44]。

补肾黄芪汤出自《圣济总录·卷四》,是治疗治疗肾虚耳数鸣耳聋的经典方药,全方由黄芪、人参、紫菀、甘草、防风、当归、麦门冬等11味中药组成。黄芪为该方君药之一,其中的活性成分毛蕊异黄酮属于异黄酮类植物雌激素具有多种潜在的药理活性。郭德华等^[45]发现毛蕊异黄酮可以促进星形胶质细胞的增殖有一定的影响。毛蕊异黄酮可以通过激活磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)通路,下调磷酸化蛋白酪氨酸激酶(p-JAK2)、磷酸化的信号转导和转录激活因子3(p-STAT3)、磷酸化蛋白激酶B(p-Akt)、跨膜蛋白GP130、白细胞介素-6(IL-6)蛋白的水平抑制细胞凋亡。毛蕊异黄酮还通过促进星形胶质细胞增殖发挥抗氧化损伤作用,抑制星形胶质细胞的异常凋亡。毛蕊异黄酮可以提高星形胶质细胞活性,促进其合成与分泌神经营养因子,发挥神经营养功能。此外,GUO等^[46]通过研究发现毛蕊异黄酮可以通过抑制钙蛋白酶的活性,

增加人磷酸化cAMP反应元件结合蛋白(p-CREB)与瞬时受体电位阳离子通道蛋白(TRPC6)的表达起到保护神经元的作用。

左归丸出自《景岳全书·卷五十一》，全方由熟地黄、山药、枸杞子、山茱萸、牛膝、菟丝子、鹿角胶、龟板胶8味中药组成，具有壮水之主，培左肾之元阴的功效。左归降糖通脉方由左归丸加减化裁而来，由熟地黄、枸杞子、山茱萸等10味中药组成，具有滋肾补阴，填精益髓的功效。李钰佳等^[47]发现左归降糖通脉方可显著改善星形胶质细胞炎性损伤，恢复胞间连接，提高星形胶质细胞的存活率。同时，左归降糖通脉方通过抑制腺苷酸活化蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白/Unc-51样激酶1(AMPK/mTOR/ULK1)信号通路的激活，减少自噬小体的形成，降低了自噬的过度表达而实现保护星形胶质细胞免受炎性损伤的作用。

石斛菖蒲汤是现代医家的临床验方，主要由铁皮石斛和石菖蒲两味中药组成，具有益肾填髓醒脑的功效。方中的铁皮石斛主要化学成分为铁皮石斛多糖，具有提高免疫力、抗肿瘤、抗氧化等功效。异常性自噬可以促进星形胶质细胞活化、凋亡，诱导星形胶质细胞缺血性损伤，使其无法发挥其正常的神经生理功能^[48]。韩宏等^[48]研究发现铁皮石斛

多糖可以显著提高星形胶质细胞存活率，可以显著抑制星形胶质细胞异常凋亡。铁皮石斛多糖通过抑制星形胶质细胞中丙二醛(MDA)水平与上调超氧化物歧化酶(SOD)，发挥抗氧化损伤作用，保护星形胶质细胞。此外，铁皮石斛多糖可以通过调节磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶/腺苷酸活化蛋白激酶(p-AMPK/AMPK)、p-ULK1/ULK1、自噬效应蛋白Beclin-1等自噬相关蛋白的表达水平，抑制星形胶质细胞的异常自噬，减少细胞凋亡，促进细胞存活。

综上所述，益肾填髓方剂通过抑制氧化应激、炎症或异常自噬等的损伤，保护星形胶质细胞营养支持与能量供应作用，维持星形胶质细胞-神经元能量与物质偶联平衡，发挥神经保护作用，见表1。虽然目前研究发现部分益肾填髓方剂可以通过调节星形胶质细胞-神经元偶联网络保护CNS，但是该过程所涉及的靶点与治疗过程中所涉及到的不良反应仍不清楚，其具体机制与有效治疗方案仍待进一步的探究。综上，保护和调节星形胶质细胞-神经元能量与物质偶联失衡，一方面是中药干预治疗AD的有效靶点，另一方面也提示可能是中药方剂发挥益肾填髓功效的关键生物学基础。这对于揭示AD肾虚髓亏病机的生物学实质和厘定益肾填髓方剂治疗AD的生物学靶点均具有重要的科学意义和临床价值。

表1 益肾填髓方剂对星形胶质细胞-神经元偶联的保护作用

Table 1 Effect of traditional Chinese medicine formulae prescriptions served as kidney-tonifying and marrow-filling on astrocytes-neuron coupling

中药方剂	方剂组成	作用机制	参考文献
地黄饮子	熟地黄、肉苁蓉、巴戟天、山茱萸、石斛、附子、五味子、官桂、茯苓、麦冬、石菖蒲、远志	通过促进APP/PS1小鼠星形胶质细胞糖酵解途径，改善星形胶质细胞结构与功能，促进乳酸穿梭，改善能量代谢。对抗氧化应激并抑制神经元凋亡，减轻模型大鼠海马区病理性损伤	[43-44]
补肾黄芪汤	黄芪、人参、紫菀、甘草、防风、当归、麦门冬、五味子、干姜、肉桂、川芎	过氧化氢所致大鼠脊髓原代星形胶质细胞氧化损伤模型中，毛蕊异黄酮(黄芪)通过抑制PI3K/Akt与JAK2/STAT3信号通路的磷酸化，促进星形胶质细胞增殖并抑制其凋亡。通过抑制钙蛋白酶的活性，增加p-CREB与TRPC6的表达起到保护神经元的作用	[45-46]
石斛菖蒲汤	铁皮石斛、石菖蒲	缺氧/复氧致星形胶质细胞损伤模型中，铁皮石斛多糖(铁皮石斛)通过抑制与自噬相关的AMPK/UNC-51信号通路，改善星形胶质细胞自噬异常，提高星形胶质细胞的活性并减少其凋亡	[48]
左归降糖通脉方	熟地黄、枸杞子、山茱萸、黄芪、地龙、川芎、丹参、水蛭、石菖蒲、黄连	糖基化终末产物合并糖氧剥夺(OGD)致大鼠原代星形胶质细胞损伤模型中，左归降糖通脉方通过降低炎症因子IL-1 β 等水平，下调微管相关蛋白1轻链3(LC3)-II/LC3-I等蛋白表达，减少自噬小体数量，抑制AMPK/mTOR/ULK1自噬通路的激活，减少过度自噬	[47]
滋阴地黄汤	熟地黄、山药、山茱萸、酒当归、煨白芍、川芎、牡丹皮、泽泻、茯苓、远志、菖蒲、知母、黄柏	过氧化氢致大鼠脊髓原代星形胶质细胞氧化损伤模型中，川芎嗪(川芎)通过下调LDH、B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)、胱天蛋白酶-3(Caspase-3)表达，上调PI3K、p-Akt、Bcl-2和促进SOD活性，改善星形胶质细胞形态损伤与异常凋亡，川芎嗪通过抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和IL-6的释放，抑制LPS引起的神经元细胞凋亡	[49-50]
天麻丸	天麻、石斛、肉苁蓉、菖蒲、草薢、天雄、杜仲、当归、肉桂、牛膝、独活、丹参、鹿茸、磁石	氯化镉致小鼠原代星形胶质细胞损伤模型，天麻素(天麻)通过下调Caspase-3 mRNA的水平，上调胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)、Nrf2、血红素加氧酶-1(HO-1)和SOD-1 mRNA水平发挥星形胶质细胞保护作用，天麻素通过激活糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)信号通路发挥抗氧化和抗凋亡保护神经元免受A β 损伤	[51-52]

续表 1

中药方剂	方剂组成	作用机制	参考文献
虎杖饮	虎杖、柴胡、五味子、熟地黄、白茯苓、陈橘皮、麦门冬、黄芩、甘草、人参、川大黄、当归、赤茯苓、黄耆、生地、黄、赤芍、栀子仁	OGD致小鼠星形胶质细胞缺血缺氧损伤模型中,白藜芦醇(虎杖)通过下调炎症因子TNF- α 、IL-6的表达,抑制星形胶质细胞的炎性损伤,发挥神经保护作用。白藜芦醇通过减轻衣霉素引起的原代神经元内质网应激,抑制神经元的异常凋亡,对原代神经元起到保护作用	[53-54]
柴胡舒筋补肾汤	柴胡、黄芩、半夏、党参、龙骨、牡蛎、香附、川芎、秦艽、防己、茯苓、牛膝、木瓜、薏苡仁	二亚硫酸钠联合无糖培养基建立大鼠原代星形胶质细胞 OGD 损伤模型中,槲皮素(柴胡)通过降低MDA的水平与LDH的漏出,提高SOD与HO-1的水平,保护星形胶质细胞损伤。槲皮素通过激活PINK1/Parkin信号通路,降低VD大鼠炎症细胞因子水平,减轻海马神经元炎症损伤,保护神经元	[55-56]
芪蛭汤	黄芪、水蛭、当归、地龙、苍术、黄柏、大黄	凝血酶致大鼠原代星形胶质细胞细胞毒性损伤模型中,水蛭提取液(水蛭)通过增强热休克蛋白70(HSP70)和TGF- β_1 的表达,促进星形胶质细胞增生,抑制凝血酶对星形胶质细胞的增殖抑制作用	[57]
葛根二仙汤	葛根、巴戟天、仙茅、淫羊藿、补骨脂、骨碎补、灵芝、紫河车、刺五加、炙甘草、天麻、钩藤、石决明、石膏、黄连、黄芩、黄柏、知母、栀子	OGD、谷氨酸钠或反式氨基环戊基1,3二羧酸致体外培养大鼠原代星形胶质细胞损伤模型中,葛根素(葛根)可缓解星形胶质细胞的肿胀程度与减少乳酸脱氢酶的漏出量。葛根素通过抑制Bax诱导的线粒体细胞色素-C(Cyt-C)释放,减少细胞凋亡,保护神经元	[58-59]
人参补肾汤	人参、甘草、桂心、橘皮、茯苓、杜仲、白术、生姜、羊肾、猪肾、薤白	OGD/R致大鼠原代星形胶质细胞损伤模型中,人参皂苷Rg ₁ 通过调节PI3K/Akt/STAT3通路降低氧化应激损伤,抑制细胞内钙离子超载,增加星形胶质细胞神经营养因子合成与释放。人参皂苷Rg ₁ 通过上调AD大鼠海马中Shank1、p62、LC3-I蛋白表达,抑制自噬作用,发挥大脑神经元的保护作用	[60-61]
补肾益精汤	淫羊藿、枸杞子、熟地黄、山药、补骨脂、巴戟天、党参、仙茅、露蜂房、茯苓、山萸肉、蛇床子	LPS糖致原代皮质星形胶质细胞损伤模型中,淫羊藿素下调炎症因子TNF- α 和iNOS的表达并上调IGF-1R水平,抑制炎症反应。淫羊藿素通过抑制细胞凋亡保护6-OHDA诱导的多巴胺能神经细胞损伤	[62-63]

[参考文献]

- [1] 张文生,马涛. 中药治疗阿尔茨海默病的现代研究[M]. 北京:科学出版社,2019.
- [2] SCHELTENS P, DE STROOPER B, KIVIPELTO M, et al. Alzheimer's disease [J]. Lancet, 2021, 397(10284):1577-1590.
- [3] PENNEY J, RALVENIUS W T, TSAI L H. Modeling Alzheimer's disease with iPSC-derived brain cells[J]. Mol Psychiatry, 2020, 25(1):148-167.
- [4] LINNENBAUER M, WHEELER M A, QUINTANA F J. Astrocyte crosstalk in CNS inflammation [J]. Neuron, 2020, 108(4):608-622.
- [5] LIMBAD C, ORON T R, ALIMIRAH F, et al. Astrocyte senescence promotes glutamate toxicity in cortical neurons [J]. PLoS One, 2020, 15(1):e0227887.
- [6] JENSEN N J, WODSCHOW H Z, NILSSON M, et al. Effects of ketone bodies on brain metabolism and function in neurodegenerative diseases [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(22):8767.
- [7] STOBART J L, ANDERSON C M. Multifunctional role of astrocytes as gatekeepers of neuronal energy supply[J]. Front Cell Neurosci, 2013, 7:38.
- [8] BELANGER M, ALLAMAN I, MAGISTRETTI P J. Brain energy metabolism: Focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation [J]. Cell Metab, 2011, 14(6):724-738.
- [9] PELLERIN L, MAGISTRETTI P J. Sweet sixteen for ANLS [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2012, 32(7):1152-1166.
- [10] VELOZ CASTILLO M F, MAGISTRETTI P J, CALI C. l-Lactate: Food for thoughts, memory and behavior [J]. Metabolites, 2021, 11(8):548.
- [11] BONVENTO G, BOLANOS J P. Astrocyte-neuron metabolic cooperation shapes brain activity [J]. Cell Metab, 2021, 33(8):1546-1564.
- [12] DIENEL G A. Brain glucose metabolism: Integration of energetics with function [J]. Physiol Rev, 2019, 99(1):949-1045.
- [13] ZHENG J, XIE Y, REN L, et al. GLP-1 improves the supportive ability of astrocytes to neurons by promoting aerobic glycolysis in Alzheimer's disease [J]. Mol Metab, 2021, 47:101180.
- [14] CUNNANE S C, TRUSHINA E, MORLAND C, et al. Brain energy rescue: An emerging therapeutic concept for neurodegenerative disorders of ageing [J]. Nat Rev Drug Discov, 2020, 19(9):609-633.
- [15] KRAKO N, MAGNIFICO M C, ARESE M, et al.

- Characterization of mitochondrial dysfunction in the 7PA2 cell model of Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 37(4):747-758.
- [16] MAGISTRETTI P J, ALLAMAN I. A cellular perspective on brain energy metabolism and functional imaging[J]. *Neuron*, 2015, 86(4):883-901.
- [17] VLASSENKO A G, RAICHLE M E. Brain aerobic glycolysis functions and Alzheimer's disease[J]. *Clin Transl Imaging*, 2015, 3(1):27-37.
- [18] LALO U, KOH W, LEE C J, et al. The tripartite glutamatergic synapse[J]. *Neuropharmacology*, 2021, 199:108758.
- [19] DURKEE C A, ARAQUE A. Diversity and specificity of astrocyte-neuron communication[J]. *Neuroscience*, 2019, 396:73-78.
- [20] IOANNOU M S, JACKSON J, SHEU S H, et al. Neuron-astrocyte metabolic coupling protects against activity-induced fatty acid toxicity[J]. *Cell*, 2019, 177(6):1522-1535.
- [21] KOFUJI P, ARAQUE A. G-protein-coupled receptors in astrocyte-neuron communication[J]. *Neuroscience*, 2021, 456:71-84.
- [22] XIE Y, KUAN A T, WANG W, et al. Astrocyte-neuron crosstalk through Hedgehog signaling mediates cortical synapse development [J]. *Cell Rep*, 2022, 38(8):110416.
- [23] ANDERSEN J V, SCHOUSBOE A, VERKHRATSKY A. Astrocyte energy and neurotransmitter metabolism in Alzheimer's disease: Integration of the glutamate/GABA-glutamine cycle [J]. *Prog Neurobiol*, 2022, 217:102331.
- [24] CHEUNG G, BATAVELJIC D, VISSER J, et al. Physiological synaptic activity and recognition memory require astroglial glutamine[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):753.
- [25] DIENEL G A, ROTHMAN D L. Reevaluation of astrocyte-neuron energy metabolism with astrocyte volume fraction correction: Impact on cellular glucose oxidation rates, glutamate-glutamine cycle energetics, glycogen levels and Utilization Rates vs. Exercising Muscle, and Na⁺/K⁺ pumping rates [J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(11):2607-2630.
- [26] ASANUMA M, MIYAZAKI I. Glutathione and related molecules in parkinsonism[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16):8689.
- [27] SIDLAUSKAITE E, GIBSON J W, MEGSON I L, et al. Mitochondrial ROS cause motor deficits induced by synaptic inactivity: Implications for synapse pruning [J]. *Redox Biol*, 2018, 16:344-351.
- [28] JIMENEZ-BLASCO D, SANTOFIMIA-CASTANO P, GONZALEZ A, et al. Astrocyte NMDA receptors' activity sustains neuronal survival through a Cdk5-Nrf2 pathway [J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(11):1877-1889.
- [29] WANG H, KULAS J A, WANG C, et al. Regulation of beta-amyloid production in neurons by astrocyte-derived cholesterol [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(33):e2102191118.
- [30] ISMAIL F S, CORVACE F, FAUSTMANN P M, et al. Pharmacological investigations in glia culture model of inflammation [J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15:805755.
- [31] VERKHRATSKY A, PARPURA V, VARDJAN N, et al. Physiology of astroglia [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1175:45-91.
- [32] SOFRONIEW M V, VINTERS H V. Astrocytes: biology and pathology [J]. *Acta Neuropathol*, 2010, 119(1):7-35.
- [33] 张磊,刘迎迎,郭伟星. 肾精、气、阴、阳辨析[J]. *辽宁中医杂志*, 2013, 40(8):1557-1560.
- [34] 贾戌生,刘敬霞. 中医对痴呆症的文献研究和理论认知[J]. *宁夏医科大学学报*, 2019, 41(6):629-633.
- [35] 王豪,陈民,于开锋. 从肾虚论老年性痴呆之病机 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2012, 14(3):106-107.
- [36] 张帅,韦云,李浩. 基于肾脑相关理论探讨阿尔茨海默病患者中枢神经再生[J]. *中医杂志*, 2018, 59(2):120-123.
- [37] 张媛婷,胡宗仁,伍大华. 伍大华从肾分阴阳论治老年性痴呆经验 [J]. *湖南中医杂志*, 2020, 36(5):19-20,8.
- [38] 苏芮,韩振蕴,范吉平. 阿尔茨海默病中医病因病机探讨[J]. *中华中医药杂志*, 2010, 25(5):743-744.
- [39] 赵倩煜. 从脑髓-脑气-脑神角度探讨补肾益髓法对多系统萎缩的作用机制 [D]. 北京:北京中医药大学, 2021.
- [40] 刘南阳. 还脑益聪方通过干预PS/γ-分泌酶/α-Nrxn 1通路调节阿尔茨海默病突触可塑性的实验研究 [D]. 北京:中国中医科学院, 2021.
- [41] 孙元莹,吴深涛,王暴魁. 张琪教授治疗老年痴呆经验介绍 [J]. *甘肃中医*, 2007, 20(9):15-16.
- [42] 周国锐,孙文清,刘俊保. 促智颗粒治疗血管性痴呆临床观察及对血清Hcy水平的影响 [J]. *山西中医*, 2022, 38(1):14-15,26.
- [43] HAN G, ZHEN W, DAI Y, et al. Dihuang-Yinzi alleviates cognition deficits via targeting energy-related metabolism in an Alzheimer mouse model as

- demonstrated by integration of metabolomics and network pharmacology [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 873929.
- [44] 薛静,赵迪,王丽晔,等.地黄饮子对多系统萎缩、阿尔茨海默病及帕金森病同治机制初探[J].*现代中西医结合杂志*,2022,31(11):1577-1582.
- [45] 郭德华,刘小舟,吴成林,等.毛蕊异黄酮介导GP130/JAK/STAT信号通路对脊髓星形胶质细胞氧化损伤的影响[J].*中国实验方剂学杂志*,2022,28(18):54-61.
- [46] GUO C, MA Y, MA S, et al. The Role of TRPC6 in the neuroprotection of calycosin against cerebral ischemic injury[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3039.
- [47] 李钰佳,李定祥,彭珣,等.基于AMPK/mTOR/ULK1自噬相关通路探讨左归降糖通脉方对AGEs合并缺糖缺氧星形胶质细胞炎症损伤的影响[J].*中国实验方剂学杂志*,2022,28(16):90-99.
- [48] 韩宏,刘文洁,陈芳,等.铁皮石斛多糖对缺氧/复氧诱导星形胶质细胞AMPK/ULK1通路相关自噬的影响[J].*中国现代应用药学*,2021,38(17):2110-2115.
- [49] 杨琴,漆国栋,伍亚民,等.川芎嗪对过氧化氢诱导星形胶质细胞氧化应激损伤的保护作用[J].*第三军医大学学报*,2021,43(3):226-233.
- [50] 吕文海,薛世斌,郑涛.丹参川芎嗪通过调控miR-214-3p对脂多糖引起星形胶质细胞炎症因子释放和神经元凋亡的影响[J].*海南医学*,2021,32(22):2872-2876.
- [51] 周翠红,薛姗姗,刘江正,等.天麻素对镉诱导的星形胶质细胞损伤的保护效应[J].*现代生物医学进展*,2020,20(6):1015-1021.
- [52] 冯超,姜霁芳,唐美霞,等.天麻素对A β_{1-42} 致痴呆大鼠模型的保护作用及机制探究[J].*天然产物研究与开发*,2018,30(1):89-96.
- [53] 赵晶晶,杨振坤,孙洁,等.白藜芦醇对脑缺血损伤后星形胶质细胞炎症反应的影响及其神经保护作用研究[J].*中华神经医学杂志*,2018,17(8):765-771.
- [54] 刘芸如,赵范范,叶慧敏,等.白藜芦醇对内质网应激介导的原代神经元细胞作用机制[J].*食品科学*,2022,43(21):180-190.
- [55] 陈其元,崔桂云,沈霞.槲皮素诱导的HO-1对离体星形胶质细胞缺氧缺糖损伤保护作用的研究[J].*中国实用神经疾病杂志*,2014,17(9):3-6.
- [56] 唐森,方建,高立功,等.基于PINK1/Parkin通路研究槲皮素减轻血管性痴呆大鼠海马神经元损伤的作用机制[J].*中草药*,2022,53(20):6529-6235.
- [57] 吴文斌,胡长林,余能伟,等.水蛭提取液对凝血酶引起的体外星形胶质细胞毒性损害的保护作用研究[J].*中华神经医学杂志*,2008,7(4):357-360.
- [58] 董丽萍,韩明,袁芳,等.葛根素对大鼠星形胶质细胞的体外保护作用[J].*中国应用生理学杂志*,2001,17(2):38-40.
- [59] 彭芳,胡擎鹏.葛根素对匹罗卡品致痫大鼠海马神经元的保护性研究[J].*安徽医科大学学报*,2020,55(12):1888-1892.
- [60] 杨娟,曹玉爽,徐耀,等.丹酚酸B、人参皂苷R_g₁及三七皂苷R₁对氧糖剥夺/复氧复糖损伤星形胶质细胞的保护作用[J].*中国药理学通报*,2022,38(10):1466-1472.
- [61] 贾健,张怡,权乾坤,等.人参皂苷R_g₁对阿尔茨海默病大鼠模型脑片神经元自噬小体相关蛋白表达的影响[J].*中华老年医学杂志*,2022,41(1):71-75.
- [62] 陈夙,朱梦琳,宋加昊,等.淫羊藿素对LPS诱导原代皮质星形胶质细胞炎症反应影响[J].*青岛大学学报(医学版)*,2021,57(2):167-170.
- [63] 明玲.淫羊藿素对6-OHDA诱导多巴胺能神经元细胞凋亡的影响[D].遵义:遵义医科大学,2022.

[责任编辑 周冰冰]