

基于心与小肠相表里探析肠道菌群与糖尿病认知障碍的关联

吴梦竹, 张梨, 李廷林, 钟敏, 张新霞*
(成都中医药大学附属医院, 成都 610072)

[摘要] 基于中医学心与小肠相表里理论,心病可及小肠,小肠病亦可反作用于心,而心主神明是心的重要功能。若小肠分清泌浊功能受损,会有碍于心主司神志活动的发挥。现代医学发现肠道菌群与认知功能的联系紧密,这与中医学“心与小肠相表里”相吻合。糖尿病认知障碍(DCI)在中医学里属于消渴呆病范畴。中医学认为,脾胃失衡是消渴呆病的始动因子,脾虚痰浊闭阻是消渴呆病的病理物质产物,临床有健脾醒脑法指导该病。以往项目证实肠道菌群紊乱是中医学脾胃失衡的现代病理基础,提示恢复脾胃功能以调整肠道微生物稳态有助于消渴呆病的防治。近年来DCI发病率上升迅速,发病机制复杂未明,增加了治疗难度,故寻找新的靶标不容忽视。目前糖尿病与肠道菌群紊乱互为因果关系方面的研究取得不少成果。基于肠道菌群与糖尿病、认知障碍均有复杂联系,梳理三者之间的关系尤为关键。立足于既往的科研基础,逐层分析,发现肠道菌群既能影响大脑内神经递质的合成,又参与慢性炎症、胰岛素抵抗、血糖上升等糖尿病与认知障碍的共同发病环节,具有典型的靶标作用。梳理肠道菌群与DCI的关联,以期治疗建立新的靶点和方向,并深挖中医药调控脾胃治疗消渴呆病的科学内涵。

[关键词] 肠道菌群; 糖尿病; 认知障碍; 心; 小肠; 中西医

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)03-0231-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20202226

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200903.0746.001.html>

[网络出版日期] 2020-9-3 11:11

Analysis on Relationship Between Intestinal Flora and Diabetes Cognitive Impairment Based on "Paired Relationship Between Heart and Small Intestine"

WU Meng-zhu, ZHANG Li, LI Ting-lin, ZHONG Min, ZHANG Xin-xia*
(Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China)

[Abstract] Based on theory of "paired relationship between the heart and the small intestine" in traditional Chinese medicine(TCM), heart disease can affect the small intestine, and intestinal diseases can also affect the heart. The heart controls mental activities, so if the secretions function of small intestine is impaired, it will hinder the mind of the mind. Modern medicine has found that intestinal flora is closely related to cognitive function, which is consistent with the "paired relationship between heart and small intestine" in TCM. Diabetes cognitive impairment (DCI) is a category of "diabetes dementia" in TCM. According to TCM, the imbalance of spleen and stomach is the starting factor of diabetes dementia, and the phlegm turbidity of spleen deficiency is the pathological product of diabetes dementia. Previous projects have proved that intestinal flora disturbance is the modern pathological basis of spleen and stomach imbalance in TCM, suggesting that restoring spleen and stomach function to adjust intestinal microbial homeostasis is helpful for the prevention and treatment of diabetes dementia. At present, many achievements have been made in the study of the mutual causality between diabetes and intestinal flora disorder. In recent years, the incidence of DCI has increased rapidly, and the pathogenesis is complex and unclear, which increases the difficulty of treatment. Therefore, finding new targets should not be

[收稿日期] 20200525(022)

[基金项目] 四川省科学技术厅项目(2017SZ0072)

[第一作者] 吴梦竹,在读硕士,从事中医药防治内分泌及代谢性疾病的临床研究,E-mail:852517987@qq.com

[通信作者] *张新霞,博士,副教授,从事中医药防治内分泌及代谢性疾病的临床与基础研究,E-mail:916zxx@163.com

ignored. Given the complex connections among intestinal flora, diabetes and cognitive impairment, it is particularly important to tease out the relationship among the three. Based on previous scientific research, the author analyzed layer by layer and found that intestinal flora can not only affect the synthesis of neurotransmitters in the brain, but also participate in the common pathogenesis of diabetes and cognitive impairment such as chronic inflammation, insulin resistance and blood glucose rise, with a typical target effect. The pathogenic mechanism of intestinal flora in DCI was summarized in order to establish a new target and direction for the treatment, and to explore the scientific connotation of TCM in regulating spleen and stomach for treatment of diabetes dementia.

[Key words] intestinal flora; diabetes; cognitive impairment; heart; small intestine; traditional Chinese and western medicine

糖尿病认知功能障碍(DCI)是糖尿病的常见并发症^[1],据统计60%~70%的2型糖尿病(T2DM)患者存在不同程度认知功能障碍,有学者称其为三型糖尿病^[2]。据最近一项分析显示,认知障碍合并糖尿病后,演变为痴呆的进一步风险增加^[3]。DCI发病机制非常复杂,国内外围绕高血糖本身、血糖波动、胰岛素抵抗、氧化应激、脑血管因素方面进行过相关报道^[2,4]。西医治疗药物有钙离子拮抗剂、胰岛素增敏剂、抗氧化剂、神经营养药物等,临床效果不显著^[5]。可见,DCI已成为发病率高,发病机制复杂,预后不佳,缺乏有效药物的疾病,急待寻找有效的靶标和新的治疗方向。糖尿病患者体内肠道菌群紊乱是目前的研究重点^[6],肠道菌群同时是认知功能障碍、痴呆的致病因素之一^[7]。但是,肠道菌群作为糖尿病与认知障碍的共同致病因素,与DCI的关系尚未阐述明确。DCI中医病名为消渴呆病,中医健脾醒脑法治疗消渴呆病取得了一定的临床疗效^[8],但具体机制研究还在起步阶段^[9-10]。肠道菌群功能与中医学脾胃功能具有高度一致性^[11],提示中医学从脾胃论治消渴呆病的现代医学机制可能是经调整肠微生态平衡而实现。故本文围绕肠道菌群-糖尿病-认知障碍为主线,深入分析三者之间的复杂关系,为DCI的防治提供的方向,并为肠道菌群在以后DCI机制研究中被建立为新的复合靶标提供依据。

1 心与小肠相表里是肠道菌群与糖尿病认知障碍的理论基础

1.1 心-认知功能(中枢神经) 《黄帝内经·素问·灵兰秘典论》曰:“心者,君主之官,神明出焉”;“心主神明,心藏神。”中医学认为人体的神志活动,属于五脏,但主要归属于心。《黄帝内经·灵枢·本神》曰:“所以任物者,谓之心。”《黄帝内经·灵枢·邪客》曰:“心者,五脏六腑之大主也,精神之所舍也。”明

确指出心不仅是脏腑形体之主管,也是神志活动产生的场所,主司精神心理。中医学概念中的“心”是功能心、系统心,包涵了现代医学“脑”的部分功能(中枢神经系统的部分功能)^[12]。

1.2 小肠-肠道菌群 《黄帝内经·灵枢·肠胃》曰:“小肠后附脊,左环回周叠积,其注于回肠者,外附于脐上。”《黄帝内经·素问·灵兰秘典论》曰:“小肠者,受盛之官,化物出焉。”中医学认为小肠接受经过胃初步腐熟的饮食物,继续消化吸收,将水谷化为精微和糟粕,精微之物上输于脾运化转输,糟粕下传大肠,小肠分清泌浊生理机能的实现与“脾主运化”的功能密切相关。小肠通过与脾胃功能相互影响导致肠道微生态的改变^[13]。

1.3 心与小肠相表里 手少阴心经属心络小肠,手太阳小肠经属小肠络心,心与小肠,一脏一腑,通过经脉相互络属构成表里关系,在生理、病理上互相影响。生理上心主血脉,心血循经下降以濡养小肠,心阳温煦小肠,有助于小肠的化物功能;小肠主化物,泌别清浊,吸收水谷精微和水液,其中浓稠部分经脾气传输于心,化血以养其心脉,即《黄帝内经·素问·经脉别论》所谓“浊气归心,淫精于脉”。病理上,小肠有热亦可循经上炎于心,可见心烦、舌赤糜烂等;小肠虚寒,化物失职,水谷精微不生,日久可见心血不足证。《诸病源候论》曰:“心主于血,与小肠合。若心家有热,结于小肠,故小便血也。”故中医学“心与小肠相表里”理论涵盖了现代医学中枢神经系统与肠道菌群关系^[14]。

2 肠道菌群与糖尿病、认知功能关系交错

2.1 糖尿病-认知功能 DCI的临床主要表现在近期记忆力减退、语言及注意力下降、执行能力及抽象思维下降、推理能力及运动协调能力下降,甚至发展为严重痴呆。不同程度的认知障碍是阿尔茨海默症(AD)的重要临床前阶段。病理学研究显示

在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)的沉积及微管相关(Tau)蛋白的异常磷酸化^[15]。越来越多的研究数据表明糖尿病是导致认知障碍的高危因素^[16]。

2.2 肠道菌群-糖尿病 人体肠道是一个大型、复杂的生态系统,寄居着以细菌为主的微生物,其总数高达 1×10^{14} 个,种类超过1000多种,被称为新的内分泌器官。肠道菌群的数量、比例、种类、功能正常的时候不具有致病性,通过参与体内各项代谢过程而发挥有利作用。但肠道菌群在失调的情况下可以致病,他们的结构和代谢功能67.7%受到环境、饮食等外在因素的影响^[17]。许多重点研究发现肠道菌群及其相关代谢产物在糖尿病的病理生理机制中扮演着重要角色^[6]。

2.3 肠道菌群-认知功能 脑肠轴学说的建立,阐释了肠道微环境与神经系统的双向调节关系。肠道菌群及其代谢产物作用于 γ -氨基丁酸(GABA),5-羟色胺,去甲肾上腺素,乙酰胆碱等神经递质的形成和分泌,或通过产生神经毒素使大脑神经元的结构和功能受到破坏,导致认知行为发生改变^[18]。采用双歧杆菌等益生菌对提升认知能力有良好的效果。张云龙等^[19]发现中药能通过上调AD大鼠肠道Dorea菌属水平,从而改善其学习、记忆障碍。

结合肠道菌群与糖尿病、认知障碍这两大疾病均有密不可分的关系,基于这个交叉共通点,肠道菌群可能是DCI的关键致病因素。

3 脾胃失衡是消渴呆病的始动因子

消渴呆病是DCI的中医病名。中医学认为,脾胃失衡是消渴呆病的始动因子,脾虚痰浊闭阻是消渴呆病的病理产物。“脾藏意”“意”有意志、记忆的含义,《黄帝内经·灵枢·平人绝谷》曰:“神者,水谷之精气也。”在“胰(脾)-脑-肾轴”的消渴呆病病机学说中,脾为气血生化之源,以升为健,升清功能调达,将营养物质上升清窍,脑之清气充沛,脑海方能质清不浊。脑髓虽为肾精所生,但又依赖后天之气血濡养,脾胃健旺,气血生化有源,肾中精气充盈,则髓海得养,脑的发育就健全,就能充分发挥其“精明之府”的生理功能。《黄帝内经·素问·玉机真藏论》曰:“脾不及则九窍不通”,脾胃功能失调是消渴呆病的始动因子^[8]。脾气虚一方面气血津液生化乏源,另一方面推动血液运行无力,水液运化不及生湿,湿聚成痰,久而成瘀,蒙蔽清窍。湿气困脾,且糖尿病患者“多食少动”加剧湿聚成痰的过程,是造成痰浊阻闭于脑窍的物质基础,如《石室秘录》曰:

“痰势最盛,呆气最深”。古有《辨证录·呆病门》以开郁逐痰,健脾通气的洗心汤使呆病除尽,现有研究提出了以健脾益肾为基础的醒脑益智方,在临床治疗消渴呆病获得确切疗效。动物实验表明,醒脑益智剂可能通过提高大脑海马内胆碱乙酰转移酶(ChAT),载脂蛋白E(ApoE)表达水平实现对DCI的改善^[20]。

4 肠道菌群与脾胃失衡

维持胃肠道内菌群功能正常是中医学“脾”的重要功能之一^[11]。“脾主运化”,胃受纳腐熟水谷,经由脾化为精微物质,并转输至全身。正常菌群产生各种酶,参与食物消化和新陈代谢^[21]与“脾”的生理功能相通。GREENWOOD^[22]主张中医所说的“脾气”主要是肠道菌群的动态变化。研究表明,脾虚湿盛泄泻证的肠道内存在明显的特征性微生态失调^[23]。调理脾胃防治各种疾病,其机制可能与调整肠道微生态环节密切相关,如运用半夏泻心汤寒热平调脾胃能促进糖尿病胃轻瘫大鼠肠道菌群比例恢复正常^[24]。实验研究证实党参、茯苓健脾补气的中药能找到调节肠道菌群的证据^[25]。这提示健脾醒脑治疗消渴呆病的机制有可能是通过肠道菌群实现。

5 肠道菌群参与糖尿病认知障碍的发病机制

5.1 慢性非特异性炎症

5.1.1 肠道菌群-慢性炎症状态 脂多糖(LPS)作为革兰氏阴性杆菌细胞壁的主要成分,是肠道菌群通过释放炎症因子参与糖尿病发病的关键。CANI等^[26]给小鼠皮下持续输注低剂量大肠埃希菌LPS,小鼠出现空腹血糖升高。在T2DM的病理状态下,肠道菌群失调,革兰阴性菌增多、肠壁通透性增加,产生并吸收更多的LPS,激活非特异性炎症反应,引起体内慢性炎症状态^[27]。相关研究给正常饮食小鼠注射LPS,一段时间后小鼠出现低水平炎症反应和肥胖,证实LPS是机体低水平炎症的关键因子^[28]。具体机制如下,LPS通过与Toll样受体-4(TLR-4)结合,在CD14协助下激活TLR-4,并通过髓样分化因子88(MyD88)依赖途径激活核转录因子- κ B(NF- κ B),导致炎症因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-1 β (IL-1 β),白细胞介素-6(IL-6),白细胞介素-18(IL-18)等大量炎症因子的表达,引起系列非特异性炎症反应^[29]。这种炎症反应是触发胰岛素抵抗及使胰岛 β 细胞受损的重要信号,并可累及神经系统。

5.1.2 慢性炎症状态-认知障碍 组织细胞的慢性

非特异性炎症是糖尿病的基本病理状态。神经炎症已成为AD发病机制中的一个关键因素,在AD模型的大脑中已经观察到神经炎症的标志^[30]。据分析显示,AD伴有较高的IL-1 β ,白细胞介素-2(IL-2),IL-6,IL-18,干扰素- γ ,同型半胱氨酸,超敏C反应蛋白(CRP)等周围炎症细胞因子^[31]。一些研究也报道了外周炎症和认知功能障碍之间的相关性^[32]。促炎症细胞因子已被证明通过血脑屏障^[33],炎症因子TNF- α ,CRP进入大脑后,促进星形胶质细胞载脂蛋白E的形成,加速AD病理进程;糖尿病小鼠海马组织中IL-1 β ,TNF- α 等细胞因子增加,IL-1 β 可对神经细胞造成损害,影响学习与记忆;TNF- α 可能通过增加海马组织胰岛素受体丝氨酸磷酸化,加重胰岛素抵抗,导致AD^[4]。这种神经系统的低度炎症反应与肠道微生物失衡相关^[34]。

5.2 胰岛素抵抗

5.2.1 肠道菌群-胰岛素抵抗 国外研究组将普通小鼠的肠道菌群移植入无菌小鼠的肠道中,常规喂养后无菌小鼠体质量增加,并出现胰岛素抵抗,首次证明肠道菌群与胰岛素抵抗的相关性^[35]。肠道菌群通过LPS激发体内炎症反应,触发胰岛素抵抗。炎症细胞因子是c-Jun氨基末端激酶(JNK)信号转导通路的激活剂,JNK是胰岛素抵抗的重要信号通路,在T2DM患者和肥胖的动物模型中,JNK活性明显增高^[36]。JNK激活触发胰岛素抵抗的途径主要是通过增强胰岛素受体底物-1(IRS-1)的丝氨酸磷酸化,减少胰岛素刺激的酪氨酸磷酸化,抑制葡萄糖转运体(GLUT)转位,降低葡萄糖清除率^[27]。

5.2.2 胰岛素抵抗-认知障碍 AD的主要病理特征是脑内A β 的沉积及Tau蛋白的异常磷酸化,胰岛素抵抗与二者形成密切相关^[37],胰岛素由胰岛 β 细胞产生,通过载体介导和温度敏感的活性过程跨越血脑屏障^[38],到达大脑后与胰岛素受体(IR)结合,特别是在特定的大脑区域,如下丘脑、海马和皮层。结合后胰岛素激活细胞内磷酸化的级联反应,通过这一过程发挥神经调节、修复和神经元分化以及认知功能的作用。胰岛素水平正常时,胰岛素降解酶(IDE)可降解胰岛素和以A β 为主的肽类。糖尿病高胰岛素血症时,胰岛素与A β 竞争IDE,从而减少A β 从脑内清除,导致A β 在脑内神经沉积^[39]。A β 沉积亦会竞争性地抑制胰岛素与IR的结合^[40],反过来加重胰岛素抵抗。正常的胰岛素信号通路可以抑制Tau蛋白磷酸化,脑内胰岛素抵抗引起Tau蛋白过度磷酸化,促进神经原纤维缠结(NFT)产生,导致

神经细胞结构受损及功能障碍甚至细胞死亡^[40]。

5.3 高血糖状态

5.3.1 肠道菌群-高血糖 一是参与胰岛素抵抗,2型糖尿病的病理基础是胰岛素抵抗的形成。上文所示,肠道菌群失调与胰岛素抵抗关系密切。二是产生短链脂肪酸(SCFAs)。SCFAs是肠道微生物分解人体内难以消化吸收的多糖所生成的小分子产物,包括乙酸、丙酸、丁酸^[21],是肠道上皮细胞的主要能量来源,抑制病原微生物的生长,缓解肠道炎症反应,维护肠黏膜屏障的完整。SCFAs调节血糖主要是通过与肠道上皮细胞表面的G蛋白耦连受体-43(GPR-43)结合,抑制胰岛素信号通路,并且促进肠L细胞分泌胰高血糖素样肽-1(GLP-1),增加胰岛素敏感性这几个方面实现^[41]。三是合成胆汁酸。肠道微生物参与将初级胆汁酸转化为次级胆汁酸的过程,次级胆汁酸通过激活法尼醇(FXR)受体以及通过G蛋白偶联胆汁酸受体(TGR5)途径,促进糖脂代谢^[42]。肠道菌群发生紊乱时,上述信号转导受阻,糖脂代谢异常,血糖升高。

5.3.2 高血糖-认知功能 糖尿病患者体内血糖升高,产生晚期糖基化产物(AGEs)。AGEs是在非酶促条件下,生物大分子与葡萄糖等还原糖反应产生的,高度交联、不可逆性的终末产物。高血糖产生的AGEs已被确认为糖尿病和AD之间的关键联系^[43]。已观察到糖基化终产物、戊糖苷和甘油醛衍生的吡啶盐在糖尿病大鼠大脑中的积累。戊糖苷和谷氨酰胺还通过激活NF- κ B诱导 β -分泌酶1(BACE1)的表达,BACE1是产生A β 的关键酶^[44]。AGEs诱导晚期糖基化终末产物受体(RAGE)的表达,同时RAGE也是A β 的受体^[45]。研究证明,AD大脑中的几种细胞类型的RAGE水平明显增加^[46],国外学者证实了人类AD大脑中微血管RAGE增加的水平与AD病理严重程度有相关性^[47]。AGEs还可促进NFT的产生加速AD进展。另外,AGEs具有直接细胞毒性,促进神经元细胞凋亡。因此,脑内AGEs的积聚是糖尿病导致AD进展的神经退行性机制。

总体而言,在糖尿病患者体内,肠道菌群结构的变化(如拟杆菌门/厚壁菌门比例降低、产丁酸盐细菌数量减少等)诱发人体慢性炎症反应、代谢性内毒素血症等,造成胰岛素抵抗。慢性炎症既可以触发胰岛素抵抗,又与胰岛素抵抗共同促进认知障碍发生;在胰岛素抵抗的基础上,紊乱的肠道菌群通过调节SCFAs,胆汁酸的合成,多途径导致T2DM

的发生,形成AGES等晚期糖基化终末产物,这些产物进一步损害认知功能;另外,肠道菌群紊乱影响多种脑内神经递质的合成、释放过程,可直接造成认知损害。通过以上几个方面(图1),肠道菌群多方位、多途径参与DCI的发生发展。因此,在DCI的病理过程中,肠道菌群是极其关键的环节。

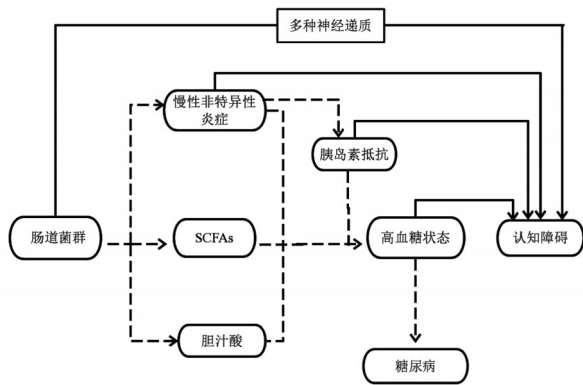


图1 肠道菌群参与糖尿病认知障碍发病过程
Fig. 1 Intestinal flora involved in pathogenesis of diabetic cognitive impairment

6 小结与展望

本文阐释肠道菌群与DCI发病的密切关系,揭示“心与小肠相表里”的现代医学基础。中医古籍中主要记载“心与小肠相表里”体现在心主血脉与小肠的联系,对小肠与心主神明方面的联系阐释不足。现代研究中肠道菌群与DCI的关系可以补充完善中医理论的缺漏之处,对丰富“心与小肠相表里”这一经典中医理论的内涵及外延有一定意义。中医临床方面,启示治疗消渴呆病时,应善于把握相关病机,注重心、肠、脾胃共治的尝试与探索。

DCI的发病率上升迅速,发病机制复杂多样,治疗难度较大。从中医表里同病的理论来看,小肠泌别清浊受损,累及心主司神明的功能;消渴患者脾主运化与小肠分清泌浊相互影响致生痰浊,闭阻脑窍,发为消渴呆病。故恢复小肠、脾胃功能是中医治疗消渴呆病的理论指导,前人做过相关动物实验^[20],但少有具体机制方面的探索。肠道微生态紊乱与中医学脾胃失衡的一致性^[11],提示调整肠道菌群可能是健脾醒脑法治疗DCI的生物学机制。本文经逐层剖析,阐明肠道菌群既能影响大脑内神经递质的合成,又参与慢性炎症、胰岛素抵抗、血糖上升等糖尿病与认知障碍的共同发病环节,对DCI的治疗具有典型的靶标意义。因此,恢复肠道微生态可能是未来治疗DCI的新靶点,值得继续深入研究。中医药治疗DCI的研究正在起步中,主要集中

在益肾健脾化痰方面^[48]。而以肠道菌群为靶点,研究单味中药、复方制剂乃至西药作用于DCI均是目前的空白领域。临床试验证实中医药可以作用于肠道菌群从而改善胰岛素抵抗及高血糖,缓解糖尿病及并发症^[49-50],相关机制的研究成果丰富^[51]。结合以上,本文为未来可能取得突破的方向奠定基础,如结合分子生物学,探究肠道菌群以何种比例、种类、数量影响糖尿病患者的认知功能;结合宏基因组学和代谢组学知识,寻找肠道菌群是否通过相关信号通路影响某些蛋白的表达导致DCI发病;或以肠道菌群为靶标,深挖中医药调控脾胃治疗消渴呆病的科学内涵。

[参考文献]

- [1] PUGAZHENTHI S, QIN L, REDDY H P. Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer's disease [J]. *BBA-Mol Basis Dis*, 2017, 1863(5): 1037-1045.
- [2] FIORE V, DE ROSA A, FALASCA P, et al. Focus on the correlations between Alzheimer's disease and type 2 diabetes [J]. *Endocr Metab Immune*, 2019, 19(5): 571-579.
- [3] PAL K, MUKADAM N, PETERSEN I, et al. Mild cognitive impairment and progression to dementia in people with diabetes, prediabetes and metabolic syndrome: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Soc Psych Psych Epid*, 2018, 53(11): 1149-1160.
- [4] 杨雪,陈奕鎡,袁慧娟. 糖尿病与认知功能障碍相关性的研究进展 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2016, 24(12): 1144-1147.
- [5] 苏亚利,赵志刚. 糖尿病认知功能障碍影响因素及治疗研究进展 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2014, 28(5): 421-423.
- [6] MEIJNIKMAN A S, GERDES V E, NIEUWDORP M, et al. Evaluating causality of gut microbiota in obesity and diabetes in humans [J]. *Endocr Rev*, 2018, 39(2): 133-153.
- [7] BLANDINO G, INTURRI R, LAZZARA F, et al. Impact of gut microbiota on diabetes mellitus [J]. *Diabetes Metab*, 2016, 42(5): 303-315.
- [8] 岳仁宋,张发荣,龚光明. 糖尿病性认知功能障碍中医认识新视角——“胰(脾)-脑-肾轴”消渴呆病病机学说的建立 [J]. *四川中医*, 2009, 27(1): 28-29.
- [9] 孙晓霞,战丽彬,赵淑元. 滋补脾阴方药对糖尿病脑病大鼠脑组织PDHE1 α 蛋白表达的影响 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2020, doi: 10.3969/j.issn.1005-5304.202001179.

- [10] 郑琴, 罗俊, 章德林, 等. 基于糖代谢、脂代谢和能量代谢探讨脾脏与阿尔茨海默病的关系[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(5): 178-185.
- [11] 郑雅玲, 金荣疆, 黄依杰, 等. 基于“脾胃”学说探讨针灸调节肠道菌群的研究概述[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(3): 793-798.
- [12] 徐雅, 李澎涛. 心与神志关系的现代研究进展[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2013, 15(6): 1451-1455.
- [13] 黄凯舟, 蒋开平, 李建鸿, 等. 基于肠道微生态与脾胃升降关系探讨非酒精性脂肪性肝病的组方用药思路[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(3): 43-52.
- [14] 徐天成, 裴丽霞, 陈璐, 等. 心与小肠相表里的微生态学基础——兼论IBS的发病要素[J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(5): 601-604.
- [15] AKTER K, LANZA E A, MARTIN S A, et al. Diabetes mellitus and Alzheimer's disease: shared pathology and treatment?[J]. Br J Clin Pharmacol, 2011, 71(3): 365-376.
- [16] SACHDEV P S, LIPNICKI D M, KOCHAN N A, et al. COSMIC (cohort studies of memory in an international consortium): an international consortium to identify risk and protective factors and biomarkers of cognitive ageing and dementia in diverse ethnic and sociocultural groups [J]. BMC Neurol, 2013, doi: 10.1186/1471-2377-13-165.
- [17] ZIERER J, JACKSON M A, KASTENMÜLLER G, et al. The fecal metabolome as a functional readout of the gut microbiome [J]. Nat Genet, 2018, 50(6): 790-795.
- [18] 周珂新, 徐雷艇, 马银娟, 等. 阿尔茨海默病与肠道菌群的关系及菌群调节对其防治的展望[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(11): 1198-1205.
- [19] 张云龙, 刘妍, 徐评议, 等. 基于调控脑肠轴探索解毒化痰汤改善阿尔茨海默病小鼠认知功能的机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(9): 672.
- [20] 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、ApoE mRNA表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(4): 1598-1601.
- [21] VALDES A M, WALTER J, SEGAL E, et al. Role of the gut microbiota in nutrition and health [J]. BMJ, 2018, doi:10.1136/bmj.k2179.
- [22] GREENWOOD M T. Dysbiosis, spleen Qi, phlegm, and complex difficulties [J]. Med Acupunct, 2017, 29(3): 128-137.
- [23] 韩晓伟, 谭健, 吴艳梅, 等. 脾虚泄泻患者肠道念珠菌群的生态变化研究[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(8): 1569-1571.
- [24] 徐萌, 岳仁宋, 杨茂艺, 等. 半夏泻心汤对糖尿病胃轻瘫大鼠肠道菌群及炎症因子的影响[J]. 中草药, 2018, 49(13): 3056-3061.
- [25] 宋克玉, 江振友, 严群超, 等. 党参及茯苓对小鼠肠道菌群调节作用的实验研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27(2): 142-145.
- [26] CANI P D, AMAR J, IGLESIAS M A, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance [J]. Diabetes, 2007, 56(7): 1761-1772.
- [27] 田佳星, 李敏, 仝小林. 肠道微生态与2型糖尿病关系的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(8): 688-691.
- [28] REICHARDT F, CHASSAING B, NEZAMI B G, et al. Western diet induces colonic nitrergic myenteric neuropathy and dysmotility in mice via saturated fatty acid- and lipopolysaccharide-induced TLR4 signalling [J]. J Physiol, 2017, 595(5): 1831-1846.
- [29] NIGHOT M, AL-SADI R, GUO S, et al. Lipopolysaccharide-induced increase in intestinal epithelial tight permeability is mediated by toll-like receptor 4/myeloid differentiation primary response 88 (MyD88) activation of myosin light chain kinase expression [J]. Am J Pathol, 2017, 187(12): 2698-2710.
- [30] HANZEL C E, PICHET-BINETTE A, PIMENTEL L S B, et al. Neuronal driven pre-plaque inflammation in a transgenic rat model of Alzheimer's disease [J]. Neurobiol Aging, 2014, 35(10): 2249-2262.
- [31] LAI K S P, LIU C S, RAU A, et al. Peripheral inflammatory markers in Alzheimer's disease: a systematic review and Meta-analysis of 175 studies [J]. J Neurol Neurosurg Ps, 2017, 88(10): 876-882.
- [32] NG A, TAM W W, ZHANG M W, et al. IL-1 β , IL-6, TNF- α and CRP in elderly patients with depression or Alzheimer's disease: systematic review and Meta-analysis [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 12050.
- [33] BANKS W A, KASTIN A J, BROADWELL R D. Passage of cytokines across the blood-brain barrier [J]. Neuroimmunomodulation, 1995, 2(4): 241-248.
- [34] BERER K, MUES M, KOUTROLOS M, et al. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination [J]. Nature, 2011, 479(7374): 538-541.
- [35] BÄCKHED F, DING H, WANG T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(44): 15718-15723.

- [36] HENSTRIDGE D C, BRUCE C R, PANG C P, et al. Skeletal muscle-specific overproduction of constitutively activated c-Jun N-terminal kinase (JNK) induces insulin resistance in mice [J]. *Diabetologia*, 2012, 55(10): 2769-2778.
- [37] STANLEY M, MACAULEY S L, HOLTZMAN D M. Changes in insulin and insulin signaling in Alzheimer's disease: cause or consequence? [J]. *J Exp Med*, 2016, 213(8): 1375-1385.
- [38] RAD S K, ARYA A, KARIMIAN H, et al. Mechanism involved in insulin resistance via accumulation of β -amyloid and neurofibrillary tangles: link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, doi: 10.2147/DDDT.S173970.
- [39] GASPARINI L, GOURAS G K, WANG R, et al. Stimulation of beta-amyloid precursor protein trafficking by insulin reduces intraneuronal beta-amyloid and requires mitogen-activated protein kinase signaling [J]. *J Neurosci*, 2001, 21(8): 2561-2570.
- [40] XIE L, HELMERHORST E, TADDEI K, et al. Alzheimer's beta-amyloid peptides compete for insulin binding to the insulin receptor [J]. *J Neurosci*, 2002, 22(10): Rc221.
- [41] KIMURA I, OZAWA K, INOUE D, et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43 [J]. *Nat Commun*, 2013, 4(1): 117-123.
- [42] SUN L, XIE C, WANG G, et al. Gut microbiota and intestinal FXR mediate the clinical benefits of metformin [J]. *Nat Med*, 2018, 24(12): 1919-1929.
- [43] NOWOTNY K, JUNG T, HÖHN A, et al. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus [J]. *Biomolecules*, 2015, 5(1): 194-222.
- [44] GUGLIELMOTTO M, ARAGNO M, TAMAGNO E, et al. AGEs/RAGE complex upregulates BACE1 via NF- κ B pathway activation [J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(1): e113-127.
- [45] PRASAD K. AGE-RAGE stress: a changing landscape in pathology and treatment of Alzheimer's disease [J]. *Mol Cell Biochem*, 2019, 459(1/2): 95-112.
- [46] CHOI B R, CHO W H, KIM J, et al. Increased expression of the receptor for advanced glycation end products in neurons and astrocytes in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Exp Mol Med*, 2014, 46(2): e75.
- [47] MILLER M C, TAVARES R, JOHANSON C E, et al. Hippocampal RAGE immunoreactivity in early and advanced Alzheimer's disease [J]. *Brain Res*, 2008, doi:10.1016/j.brainres.2008.06.124.
- [48] 李虎虎, 高青, 孙淳, 等. 基于数据挖掘的糖尿病认知障碍用药规律的研究 [J]. *辽宁中医杂志*, 2018, 45(12): 2521-2523.
- [49] 赵立平, 徐佳. 中药复方葛根芩连汤治疗2型糖尿病过程中的肠道菌群结构变化 [J]. *中华内科杂志*, 2015, 54(5): 452.
- [50] 张新霞, 刘万富, 熊冉, 等. 参芪复方对初诊2型糖尿病气阴两虚兼血瘀证患者肠道微生态的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(22): 72-77.
- [51] 王文晓, 乐世俊, 刘娟, 等. 基于肠道菌群的中药改善胰岛素抵抗的作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2020, 51(1): 216-228.

[责任编辑 张丰丰]