

· 学术探讨 ·

## 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

郑琴, 罗俊, 章德林\*, 唐宇, 朱梅芳, 汤丹丰, 吴海霞, 郭园园  
(江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 创新药物与高效节能降耗制药设备  
国家重点实验室, 南昌 330004)

[摘要] 阿尔茨海默病(AD)是一种慢性神经退行性疾病,严重影响着人们的生活。到目前为止,AD的病因尚不明确,使得其预防和治疗成为世界性的难题。已有研究表明AD可能是一种代谢性疾病,与糖脂代谢和能量代谢有关。中医认为,“脾为后天之本,气血生化之源”,不仅与机体物质代谢、能量代谢密切相关,还与人体的衰老密切联系。该文拟分析代谢与AD,脾与代谢之间的关系,以及健脾方对AD的作用,旨在从调控代谢的角度,分析中医“从脾论治”治疗AD的可能机制,挖掘健脾中药在治疗或预防AD中的潜在价值,为探索AD的药物研制和中医疗法提供新思路。

[关键词] 糖代谢; 脂代谢; 能量代谢; 阿尔茨海默病; 脾脏; 中医药; 线粒体

[中图分类号] R22;R24;R28;Q493;R322.2+1 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2020)05-0178-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20192147

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190705.1757.006.html>

[网络出版时间] 2019-07-08 15:59

## Investigation of Relationship Between Spleen and Alzheimer's Disease Based on Glucose, Lipid and Energy Metabolisms

ZHENG Qin, LUO Jun, ZHANG De-lin\*, TANG Yu, ZHU Mei-fang,  
TANG Dan-feng, WU Hai-xia, GUO Yuan-yuan

(State Key Laboratory of Innovative Drug and Efficient Energy-Saving Pharmaceutical Equipment,  
Key Laboratory of Modern Chinese Medicine Preparations, Ministry of Education,  
Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

[Abstract] Alzheimer's disease (AD) is a chronic neurodegenerative disease, which is seriously affecting people's lives. Until now, the pathogenesis of AD is still unknown which result in its worldwide difficulties in prevention and treatment. Some studies have shown that AD might be a metabolic disease associated with glucose, lipid and energy metabolisms. Traditional Chinese medicine (TCM) believes that the spleen is acquired foundation and the origination of Qi and blood. The function of spleen is not only closely related to the metabolism of substance and energy, but also related to the aging of human body. In this article, we summarized and analyzed the interrelationship of metabolism, AD and spleen, as well as the effect of spleen-invigorating prescription on AD. The purpose of the paper is to analyze the possible mechanism of TCM treating AD from the perspective of regulating metabolism, explore the potential value of spleen-strengthening TCM in the treatment or prevention of AD, and provide new ideas for exploring the drug development and TCM therapy of AD.

[收稿日期] 20190312(012)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81860874);江西省科技创新人才重点项目(20171BCB18001);江西省教育厅科学技术研究重点项目(GJJ170699)

[第一作者] 郑琴,教授,从事中药药剂学研究,Tel:0791-87118658,E-mail:zhengqin912006@163.com

[通信作者] \*章德林,教授,从事中医药文献研究,Tel:0791-87118658,E-mail:delin5186@sina.com

[ **Key words** ] glucose metabolism; lipid metabolism; energy metabolism; Alzheimer's disease; spleen; traditional Chinese medicine; mitochondria

阿尔茨海默病(AD)是一种进行性发展的神经系统退行性疾病,临床主要表现为记忆障碍、失语、失用、执行功能障碍、人格与行为改变等全面性痴呆。据国际阿尔茨海默病协会(ADI)的相关报告,预计到 2030 年痴呆患者将达到 7 470 万,到 2050 年将上升至 1 亿 3 150 万<sup>[1]</sup>。据 2015 年统计,我国痴呆患者已经超过 1 460 万<sup>[2]</sup>。目前,关于 AD 的病因,尚无明确的认识。现代医学多认为,AD 的发生与  $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ ),Tau 蛋白过度磷酸化,胆碱能,自由基损伤,炎症反应,遗传学及血管因素等学说有关。近年 AD 的发生被认为是一种代谢性疾病,与物质、能量代谢密切联系,体内糖脂代谢及能量代谢对 AD 具有重要影响<sup>[3-4]</sup>。中医认为,“脾为后天之本,气血生化之源”“脾主运化”,与人体物质能量代谢密切相关<sup>[5]</sup>。本文基于 AD,代谢与脾脏三者之间的联系,探讨脾与 AD 的关系以及醒脾中药对 AD 的作用,旨在为中医从脾论治 AD 提供理论基础,为 AD 的药物研究提供新思路。

## 1 糖脂代谢与 AD<sup>[6-7]</sup>

**1.1 糖代谢与 AD** 糖代谢异常与一般认知反应密切相关<sup>[8]</sup>。资料显示,糖尿病患者发生 AD 的风险高于非糖尿病患者约 2 倍,AD 患者脑部葡萄糖代谢率显著降低<sup>[9]</sup>。在 AD 患者的脑组织和 A $\beta$  干预的细胞模型中,均发现与 AD 进程密切相关的糖代谢中间酶,如乳酸脱氢酶(LDH),异柠檬酸脱氢酶(IDH),丙酮酸脱氢酶(PDH), $\alpha$ -酮戊二酸脱氢酶( $\alpha$ -KGDH)及三磷酸腺苷(ATP)合酶等的活性下降<sup>[5]</sup>。脑组织所需能量主要来源于葡萄糖代谢,神经元优先通过葡萄糖代谢途径来维持其抗氧化状态<sup>[10]</sup>。脑神经元不能产生和贮存葡萄糖,需要借助葡萄糖转运蛋白(GLUTs)将葡萄糖从外周持续地转运跨过血脑屏障(BBB)<sup>[11]</sup>并转运至海马等部位。AD 患者和动物的脑组织中葡萄糖转运体活性低、葡萄糖摄取量不足,进而产生脑内糖代谢障碍<sup>[12]</sup>。而晚期糖基化终端产物与神经炎性斑块及神经纤维缠结内受体的结合,将进一步诱导氧化应激,促进 AD 的病理进程<sup>[9]</sup>。此外,葡萄糖代谢在产生 ATP 的同时产生还原性乙酰辅酶 A,而乙酰辅酶 A 是合成乙酰胆碱的重要物质<sup>[13]</sup>。当脑内糖代谢障碍时,乙酰胆碱的合成下降,也将导致学习、记忆功能减退。

**1.2 脂代谢与 AD** 大脑是富含脂类的器官,由胆固醇、磷脂类、鞘脂类等不同脂类组成。胆固醇代谢紊乱和 AD 的发生具有紧密联系<sup>[14]</sup>。脑内胆固醇多位于神经元细胞膜及髓鞘膜,胆固醇内部循环系统[载脂蛋白 E(ApoE),载脂蛋白 AI(ApoAI),低密度脂蛋白(LDL)]的调节,对神经元间的信号传导、神经元修复重塑起着重要作用。 $\alpha$ - $\beta$ - $\gamma$ -分泌酶的活性与 A $\beta$  的产生密切相关,神经元内胆固醇可以改变  $\alpha$ - $\beta$ - $\gamma$ -分泌酶的活性,从而影响 A $\beta$  的代谢。脑内 ApoE 可竞争性结合血脑屏障上可溶性 A $\beta$  (sA $\beta$ ) 的外向转运体[如低密度脂蛋白受体相关蛋白 1(LRP-1)等],从而阻断 sA $\beta$  的清除,最终影响 AD 病理产物 A $\beta$  的生成。此外,胆固醇还参与了动脉粥样硬化的形成,而动脉粥样硬化将导致脑组织缺血缺氧、能量代谢障碍。

硫苷脂、磷脂对神经系统具有重要作用<sup>[15]</sup>。资料显示,AD 患者脑灰质中的硫苷脂被消耗了 93%,脑白质中的硫苷脂被消耗了 58% 以上,同时神经酰胺水平增加了 3 倍;AD 患者脑中磷脂水平降低,同时作为促炎性细胞因子的磷脂代谢物水平上升,引发白细胞介素-1 $\beta$  和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) 等释放增加,导致炎症级联反应,损伤周围组织细胞<sup>[16]</sup>。

瘦素是一种由脂肪组织分泌的蛋白质类激素,参与体内脂肪、糖、能量代谢的调节,瘦素缺乏或抵抗都将增加患 AD 的风险。先天性瘦素缺乏患者常伴有血脂异常、肥胖和认知功能低下。此外,瘦素可通过激活胰岛素相关的磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)和丝裂原活化蛋白激酶/细胞外调节蛋白激酶(MAPK/ERK)通路来加强突触可塑性和长时程增强效应、减少 A $\beta$  的神经毒性等<sup>[9]</sup>。

**1.3 胰岛素系统与 AD** 胰岛素作为血糖的主要调节激素,在脑部能量代谢中具有重要作用,同时胰岛素系统也参与对脂代谢、突触可塑性、学习记忆以及 A $\beta$  代谢等的调节,胰岛素系统功能的正常发挥,对脑部功能具有重要作用。胰岛素可通过 PI3K/Akt,磷脂酶 C(PLC),MAPK 及细胞外因子(Wnt)4 条通路调节脑内能量代谢、突触可塑性及学习记忆<sup>[17]</sup>。胰岛素可通过 PI3K/Akt 通路抑制氧自由基的生成及促凋亡基因 Bad 的磷酸化,防止 DNA 损伤及细胞凋亡<sup>[18-19]</sup>;还可通过 MAPK 通路加速 A $\beta$  的膜转运,促进 A $\beta$  由脑内向外周转运,同时体内分泌的胰岛

素降解酶 (IDE) 将促进  $A\beta$  降解, 减少  $A\beta$  的沉积; 此外还可通过 PLC 通路促进蛋白激酶 C (PKC) 的生成, 增强  $\alpha$ -分泌酶的分泌, 从而减少  $A\beta$  的产生、促进突触的生成以及神经元的修复, 达到改善认知功能的作用<sup>[20-21]</sup>。

胰岛素抵抗 (IR) 时, 脑内胰岛素缺乏, 一方面将使  $A\beta$  生成加剧并抑制其转运和降解, 促进神经元退行性病变; 另一方面会使糖原合成酶激酶 3 (GSK-3) 的活性增强, 加剧 Tau 蛋白磷酸化形成病理性纤维缠结。同时, IR 还将引起高血糖, 促使蛋白糖基化, 形成糖基化终端产物 (AGEs)。AGE 一方面与其受体结合后诱导产生氧化应激; 一方面与  $A\beta$  结合后会对突触长时程增强 (LTP) 进行抑制, 加速神经元功能损伤<sup>[22]</sup>。此外, IR 还将影响脂质代谢, 生成大量游离脂肪酸及神经酰胺, 而脂肪酸及神经酰胺将通过抑制胰岛素受体底物的磷酸化来影响胰岛素信号通路, 进而加剧  $A\beta$  沉积。

随着年龄的增长, 胰岛 B 细胞功能下降, IR 随之增加, 这也会进一步加剧胰岛素信号转导通路障碍<sup>[23]</sup>。由于 AD 患者同时具有 1 型糖尿病和 2 型糖尿病的症状, 有学者提出 AD 是 3 型糖尿病假说<sup>[24]</sup>。

综上分析, 糖脂代谢对脑部功能的正常发挥具有重要影响, 糖脂代谢异常不仅会使脑组织能量的供应、神经元信号传导及神经元修复等发生障碍, 而且还会促进脑组织中  $A\beta$ , Tau 蛋白等病理产物的生成。

## 2 能量代谢与 AD

脑能量代谢异常贯穿 AD 发生与发展的整个过程, 在 AD 的不同阶段, 能量代谢都呈现减少状态。在 AD 早期, 主要表现为 PDH 复合物,  $\alpha$ -KGDH, 异柠檬酸脱氢酶等活性的异常, 且随着  $A\beta$  沉积的加剧, 患者脑内后扣带回、后皮质及海马区等区域葡萄糖代谢呈下降趋势; 在 AD 后期, 以线粒体为中心的代谢异常为主, 涉及脑内线粒体、不同脑区葡萄糖代谢及胰岛素系统异常等<sup>[6]</sup>。

AD 患者脑部线粒体功能会呈现不同程度的损伤, 线粒体内细胞色素 C 氧化酶 (COX) 与 ATP 的生成直接相关, 其活性与神经元活动紧密联系, 由线粒体 DNA (mtDNA) 编码。mtDNA 易受到自由基的破坏,  $A\beta$  及部分金属离子都将减少 COX 与其底物的结合, 增加氧自由基的产生, 破坏 mtDNA 及增加  $A\beta$  的生成, 从而进一步降低 COX 的活性, 影响 ATP 的生成, 促进 AD 的发展<sup>[25]</sup>。体内线粒体质量及稳态

的维持还有赖于体内线粒体生物合成、自噬、分裂融合及转运功能的正常发挥。在 AD 患者体内常伴随线粒体质量及稳态失衡<sup>[18]</sup>。过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  辅激活因子  $1\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) 是线粒体生成的主要调控因子, AD 患者中的 PGC-1 $\alpha$  mRNA 及 PGC-1 $\alpha$  蛋白水平均低于健康人群, 提示 AD 患者线粒体生成减少<sup>[26]</sup>。

线粒体对神经元的生长发育具有重要作用, 线粒体功能障碍时, 细胞一磷酸腺苷/三磷酸腺苷 (AMP/ATP) 比例上调, 将激活 AMP 依赖的蛋白激酶-雷帕霉素靶蛋白 (AMPK-mTOR) 通路, 诱导自噬小体的生成, 导致线粒体清除途径紊乱<sup>[27]</sup>。此外, AD 患者线粒体转运失常后引起局部神经元能量代谢失常也有文献报道<sup>[28]</sup>, 线粒体功能、质量及稳态的破坏将引起线粒体相关的突触损伤、细胞凋亡<sup>[29]</sup>。

## 3 脾与代谢

中医认为, “脾为后天之本, 气血生化之源” “脾主运化” “脾主肌肉” “脾主意与思”, 说明脾在生命活动中发挥着重要作用<sup>[30]</sup>。现代研究发现, 脾对代谢具有重要意义, 脾虚则脾失健运, 运化失常, 进一步导致周身脏器功能失常。中医理论的“脾”在解剖上包含了脾脏和胰脏。胰腺可通过分泌内源性物质对糖等营养物质进行消化, 同时还可以分泌胰岛素、生长抑素等活性物质来稳定机体的代谢平衡<sup>[31]</sup>。中医认为“气”是供能的源动力, 现代医学认为能量是物质在线粒体内氧化实现的, 当线粒体功能异常时, 代谢过程发生变化, 而相应的变化在脾气虚大鼠中亦有体现<sup>[32-33]</sup>。环磷腺苷/蛋白激酶 A-糖原磷酸化酶 (cAMP/PKA-Gp) 通路是介入物质能量代谢的主要细胞转导通路, 脾虚大鼠脑组织 cAMP 活性和 PKA 表达均有所减弱, 也提示脾虚将影响代谢<sup>[34]</sup>。

### 3.1 脾与糖脂代谢

**3.1.1 脾与糖代谢** 糖代谢异常会引起糖尿病, 有医家认为, 脾气亏虚、脾失健运、升降失常是糖尿病病机的关键所在<sup>[35]</sup>。有研究提出, 血糖源于饮食, 属土, 由脾所主, 为脾所藏之精气<sup>[36]</sup>。“脾藏精”则血糖转化贮藏, 当脾的功能正常时, 体细胞对胰岛素的敏感性提高, 降低 IR, 促进肝糖原的生成<sup>[37]</sup>; “脾不藏精”, 脾失主糖, 则糖原分解增多, 糖异生作用增强, 血糖升高。现代研究也提示, 脾与糖代谢有密切联系。葡萄糖在机体主要储存于糖原, 糖原对于血糖的恒定具有重要作用。费文婷等<sup>[38]</sup>研究发现,

脾虚小鼠体内肝糖原储备显著低于正常组,提示脾虚影响糖原储备。丛培玮等<sup>[39]</sup>研究发现,脾虚大鼠脑中葡萄糖转运体 mRNA 及蛋白表达水平均低于正常组,提示脾虚会影响神经中枢能量供应。

**3.1.2 脾与脂代谢** 中医认为脂属津液,来源于水谷精微,由脾胃运化,随血而周布全身,起着滋养五脏六腑、补脑髓等作用<sup>[40]</sup>。国医大师王绵之教授认为,脾虚气弱,失其“游溢精气”和“散精”之职,膏脂转运、输布均不利,滞留营中,形成高血脂症<sup>[41]</sup>。脾虚运化失常,是导致血脂异常的病机所在,临床多表现为血清总胆固醇(TC),甘油三酯(TG),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)异常。已有研究证实<sup>[42]</sup>,脾失健运引起的血脂异常(尤其 LDL-C)与动脉粥样硬化密切相关,而动脉粥样硬化亦是 AD 高风险基础疾病之一。此外有研究显示<sup>[43]</sup>,脾虚伴随痴呆大鼠脑组织中磷脂成分也会发生改变,如磷脂酰胆碱(PC)和磷脂酰丝氨酸(PS)含量降低,神经鞘磷脂(SM)含量显著增多,导致 SM/PC 明显升高,这也说明脾虚会影响脑部脂代谢,从而影响脑的功能。

**3.1.3 脾与胰岛素系统** 现代研究认为,IR 主要原因与中医“消渴”相关,而消渴多与脾失健运,脾气虚弱或脾阳不足,水谷不能转化为精微,产生痰癖等病理产物,膏脂积聚体内相关<sup>[44]</sup>。徐江红等<sup>[45]</sup>通过大样本调查 2 型糖尿病 IR 患者中医证型分布时发现,以脾虚湿痰证为主,占比 55.4%。申涛等<sup>[46]</sup>临床研究同样发现湿热困脾的 IR 最明显,均证实了脾虚与 IR 的关联性。齐迅等<sup>[47]</sup>以脾虚为本,痰浊内阻为标对 IR 进行研究,获得了确切的疗效。在对脾虚动物相关指标研究时,亦发现胰岛素系统相关指标如空腹血糖(FBG),空腹胰岛素(FINS),计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),胰岛素敏感指数(ISI)及 IR 下游分子通路的 PI3K/Akt 出现异常<sup>[48-49]</sup>。

**3.2 脾与能量代谢** 早在 1980 年代,就有学者提出了“中医脾-线粒体相关”学说,认为线粒体的功能特征与脾的生理功能有着多面的共通之处<sup>[50]</sup>。线粒体通过三羧酸循环和氧化磷酸化、氧化三大营养物质(水谷精微)生成 ATP(“气”),并且还利用琥珀酸单酰辅酶 A (Co-A)与甘氨酸合成血红素(“血”),线粒体(脾)是“气血生化之源”<sup>[51]</sup>。线粒体通过氧化磷酸化产生的 ATP,推动了各项生命运动。线粒体结构功能的完整是保证机体能量代谢的基础。中医“脾主运化”“脾主肌肉”理论与生物体物质代谢过程中的能量释放、转移和利用有关,还与

细胞线粒体结构、功能和酶活性密切相关<sup>[52]</sup>。

有研究证实,脾虚将引起体内细胞线粒体结构肿胀,膜破损,mtDNA 缺失及 COX 活性降低等变化,予以补益脾胃、温脾方药后,可降低氧自由基对 mtDNA 的损伤,提高 COX 的活性,对体内线粒体具有保护作用<sup>[53-54]</sup>。此外,刘文俊等<sup>[55]</sup>发现,脾气虚的发生在引起 COX 活性降低和 ATP 合成减少的同时,还将影响海马神经元线粒体自噬水平。

## 4 健脾中药在 AD 中的应用

AD 被中医归为“白痴”“愚痴”“神呆”等范畴,是由于阴阳、气血、脏腑功能失调所引起的虚实夹杂的疾病<sup>[56]</sup>。中医认为,AD 发病在脑,与心、肝、脾、肾关系密切。《景岳全书》言“五脏中皆有脾气”。因此,中医治疗 AD 可以脾为枢,调理五脏<sup>[57]</sup>。研究发现,健脾中药可调控与 AD 发生密切相关的物质水平,如脑内  $\beta$  水平, Tau 蛋白磷酸化水平,炎症因子,神经生长因子,神经递质水平等<sup>[58-60]</sup>。另有研究发现,健脾、醒脾类方剂还可调控糖脂、能量代谢,达到改善脑部功能的作用。

### 4.1 调节糖脂代谢

**4.1.1 调节糖代谢** 体内糖可通过丙酮酸脱氢酶 E1 $\alpha$  亚单位(PDH-E1 $\alpha$ )与三羧循环、氧化磷酸化相关联,参与有氧氧化供能,还可通过葡萄糖-丙酮酸-乙酰辅酶 A 途径合成乙酰胆碱。脾阴虚糖尿病患者,大脑皮质中的 PDH-E1 $\alpha$  表达水平显著性下降,脑部葡萄糖代谢及乙酰胆碱合成都将发生障碍,而引起学习记忆的障碍。而给予滋补脾阴方药(《不居集》资成汤)后,PDH-E1 $\alpha$  水平明显升高,提示健脾方药可以通过增加 PDH-E1 $\alpha$  的活性来改善脑组织中糖代谢<sup>[61]</sup>。LDH 是糖酵解酶,其含量水平反映体内葡萄糖代谢水平及体细胞生长状态。当 LDH 含量异常升高时,往往预示体内糖代谢出现障碍、体细胞受到损伤或死亡。研究发现,当海马神经元受到有害刺激时(高浓度谷氨酸、胆固醇等),将引起神经元 LDH 释放异常增加、细胞结构破坏,而给予滋补脾阴方后,LDH 及相关有害物质浓度水平得到了显著的改善,提示滋补脾阴方可改善海马神经元中糖代谢及胆固醇水平<sup>[62]</sup>。同时,健脾方药还可改善脾阴虚大鼠体内 GLUT-1, GLUT-5 mRNA 及蛋白的表达,进而改善机体葡萄糖代谢<sup>[63]</sup>。

**4.1.2 调节脂代谢** 脂筏包括许多特异性蛋白(如受体、信号传导分子等),对体细胞的识别及转运具有重要意义,富含胆固醇和磷脂。当神经元内胆固醇含量异常升高时,脂筏区域将发生剧烈变化,

会影响神经元的分子识别、信号传导,引发学习记忆障碍,而通过滋补脾阴方的干预,发现滋补脾阴方有降低脑组织中线粒体膜上胆固醇的作用,并能改善线粒体膜上脂类的构成,提示滋补脾阴方能通过调控脂类代谢,调控神经元间分子识别、信号传导来改善学习记忆<sup>[59]</sup>。同时,脑内脂质过氧化亦是 AD 的病理反应。研究发现,脾虚会加剧脑内脂质过氧化,理脾正阴方可以通过改善脂质过氧化调控脂质氧化终端产物丙二醛(MDA)及谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的水平及认知功能,提示健脾方药可通过改善脂质过氧化来改善学习记忆<sup>[64-65]</sup>。附子理中汤具有温中健脾的作用,研究发现该方可以改善脾虚引起的体内糖脂代谢紊乱,使血糖、血脂(血清 TC 和 TG)以及瘦素水平趋于正常<sup>[66-67]</sup>。

**4.1.3 调节胰岛素系统** 胰岛素在脑内具有重要作用,对脑内糖脂代谢及营养神经具有重要意义。脑内胰岛素几乎来源于外周,胰岛素的正常分泌与传导是胰岛素功能正常发挥的条件<sup>[22]</sup>。糖尿病患者常伴随认知障碍,在 2 型糖尿病患者中,胰岛素分泌往往不足。研究发现,脾虚糖尿病患者脑组织中胰岛素受体底物-1(IRS-1)和 Akt 异常磷酸化,提示脑组织中胰岛素信号传导出现障碍,可能发生了 IR,而给予健脾中药(资成汤)后,相关指标水平得到改善,提示健脾方药能调控脑组织中胰岛素系统<sup>[68]</sup>。此外,胰岛素敏感指数、胰岛素抵抗指数及脂肪因子等异常也预示机体出现了胰岛素系统异常,而给予健脾方药(参苓白术散、健脾化湿方、平陈汤)后相关指标得到改善<sup>[69-71]</sup>,亦说明健脾方药能够调节胰岛素系统。

**4.2 调节能量代谢** mtDNA 极易受到自由基的损伤,且 mtDNA 内无内含子,自身无法修复。mtDNA 的损伤被认为是导致衰老的重要因素之一。同时 mtDNA 受损后还将导致呼吸链酶异常,影响能量代谢。脾虚衰老大鼠脑组织中 mtDNA 出现缺失,相关呼吸链酶活力降低,提示脾虚衰老大鼠脑组织中能量代谢出现障碍,而后给予健脾方药,mtDNA 缺失及相关呼吸链酶活性得到显著改善,提示健脾中药对线粒体、脑功能具有积极作用<sup>[49,72-73]</sup>。脑组织细胞线粒体能量代谢降低与脑缺血再灌注损伤密切相关。朱慧渊等<sup>[74]</sup>从“脾主运化”出发,以线粒体为靶标,运用仙鹤草对脑缺血再灌注进行研究,发现仙鹤草可通过降低 MDA 含量、升高超氧化物歧化酶(SOD)活性,减少自由基、代谢产物对线粒体的损伤,改善脑缺血再灌注,对神经元进行保护。可见,

健脾方药可通过保护线粒体,改善能量代谢,对脑组织进行保护。

尽管健脾中药通过调节糖代谢、脂代谢及能量代谢直接改善大脑学习记忆的文献报道并不是很多,但大量的证据表明健脾方药能够调节糖、脂和能量代谢,而这三者的代谢异常与 AD 的发生密切相关,AD 患者出现认知障碍症状数年前已出现代谢异常情况<sup>[8]</sup>。因此,立足健脾方药调节人体代谢的角度,可能是一种有效预防或延缓 AD 发生的途径。

## 5 小结

现代医学认为,AD 的发生与  $A\beta$ 、Tau 蛋白过度磷酸化,胆碱能,胰岛素通路,自由基损伤,炎症反应,遗传学及血管因素等学说有关。但近年来,基于单一靶点或机制的药物研究频频失败。美国强生公司开发的基于 Tau 假说的药物 GSK313,临床发现不能特异性地抑制 Tau 磷酸化;其他抑制 Tau 异常聚集及病理扩散的 Tau 疫苗,临床进展也不容乐观。美国礼来公司开发的抑制  $A\beta$  合成与聚集、促进  $A\beta$  清除的 AD 药物 Solanezumab,在临床实验中的结果也不尽如人意<sup>[75]</sup>。AD 是一个多重致病因素的级联结果,针对单一靶点研究出现的阳性结果,在复杂多变的整体环境下难以重现,可能是目前 AD 候选药物难以成功的原因<sup>[76]</sup>。因此,寻找新靶点、多靶点或新疗法成为当下 AD 的研究热点。

体内糖脂代谢、能量代谢与 AD 的发生、发展密切相关,AD 患者出现认知障碍症状数年前已出现代谢异常情况<sup>[8]</sup>。因此,近年来从代谢角度出发,寻找防治 AD 的方法成为新热点。中医认为,AD 发病在脑,与心、肝、脾、肾相关,“脾为后天之本”,在衰老及抗衰老过程中起着极为重要的作用<sup>[77]</sup>。“脾主运化”与糖脂代谢、能量代谢有密切联系,立足健脾方药调控代谢,达到防治 AD 的作用,可能是一种有效的方法,值得深入研究。

## [参考文献]

- [1] PRINCE M, WIMO A, GUERCHET M, et al. *World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia. An Analysis of Prevalence, Incidence, Cost and Trends* [M]. London: Alzheimer's Disease International, 2015.
- [2] 毕祥云,陈学香.阿尔茨海默病相关治疗的研究进展[J].中华保健医学杂志,2017,19(3):275-277.
- [3] DEMETRIUS L A, DRIVER J. Alzheimer's as a metabolic disease [J]. *Biogerontology*, 2013, 14(6): 641-649.
- [4] DE LA MONTE S M, TONG M. Brain metabolic

- dysfunction at the core of Alzheimer's disease [J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 88(4):548-559.
- [5] 袁卫玲, 苏玮莲, 马佐英, 等. 论中医脾功能变化与糖脂代谢关系 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2015, 22(10):7-8.
- [6] 文雯, 高丽娟, 魏江平, 等. 能量代谢与阿尔茨海默病研究进展 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2018, 20(12):2145-2149.
- [7] 潘红珊, 莫翠英, 陈婉珉. 糖脂代谢异常与阿尔茨海默病发病率的相关性 [J]. *青岛医药卫生*, 2016, 48(6):409-410.
- [8] AN Y, VARMA V R, VARMA S, et al. Evidence for brain glucose dysregulation in Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(3):318-329.
- [9] 赵丹丹, 张翼飞, 马勤耘, 等. 糖代谢异常在阿尔茨海默病发病机制中的作用 [J]. *诊断学理论与实践*, 2016, 15(2):185-189.
- [10] DUNN L, ALLEN G F, MAMAIS A, et al. Dysregulation of glucose metabolism is an early event in sporadic Parkinson's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(5):1111-1115.
- [11] PATCHING S G. Glucose transporters at the blood-brain barrier: function, regulation and gateways for drug delivery [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(2):1046-1077.
- [12] MOSCONI L, MURRAY J, TSUI W H, et al. Brain imaging of cognitively normal individuals with 2 parents affected by late-onset AD [J]. *Neurology*, 2014, 82(9):752-760.
- [13] SZUTOWICZ A, BIELARCZYK H, RONOWSKA A, et al. Intracellular redistribution of acetyl-CoA, the pivotal point in differential susceptibility of cholinergic neurons and glial cells to neurodegenerative signals [J]. *Biochem Soc Trans*, 2014, 42(4):1101-1106.
- [14] 姚恺, 祖恒兵. 脂代谢紊乱在阿尔茨海默病发病机制中的作用 [J]. *神经解剖学杂志*, 2015, 31(2):261-264.
- [15] HE X, HUANG Y, LI B, et al. Deregulation of sphingolipid metabolism in Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2010, 31(3):398-408.
- [16] PETTEGREW J W, PANCHALINGAM K, HAMILTON R L, et al. Brain membrane phospholipid alterations in Alzheimer's disease [J]. *Neurochem Res*, 2001, 26(7):771-782.
- [17] 高丽, 张颖冬. 胰岛素在阿尔茨海默病发病机制中作用的研究进展 [J]. *中国临床神经科学*, 2010, 18(3):318-321, 332.
- [18] JIN N, ZHU H, LIANG X, et al. Sodium selenate activated Wnt/ $\beta$ -catenin signaling and repressed amyloid- $\beta$  formation in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Exp Neurol*, 2017, 297:36-49.
- [19] PARDESHI R, BOLSHETTE N, GADHAVE K, et al. Insulin signaling: an opportunistic target to minimize risk of Alzheimer's disease [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2017, 83:159-171.
- [20] KULLMANN S, HENI M, HALLSHMID M, et al. Brain insulin resistance at the crossroads of metabolic and cognitive disorders in humans [J]. *Physiol Rev*, 2016, 96(4):1169-1209.
- [21] NELSON T J, SUN M K, HONGPAISAN J, et al. Insulin, PKC signaling pathways and synaptic remodeling during memory storage and neuronal repair [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 585(1):76-87.
- [22] WANG H, PENG R, ZHAO L, et al. The relationship between NMDA receptors and microwave-induced learning and memory impairment: a long-term observation on Wistar rats [J]. *Int J Radiat Biol*, 2015, 91(3):262-269.
- [23] DE FELICE F G, FERREIRA S T. Inflammation, defective insulin signaling, and mitochondrial dysfunction as common molecular denominators connecting type 2 diabetes to Alzheimer disease [J]. *Diabetes*, 2014, 63(7):2262-2272.
- [24] KANDIMALLA R, THIRUMALA V, REDDY P H. Is Alzheimer's disease a type 3 diabetes? A critical appraisal [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(5):1078-1089.
- [25] 李玉梅, 付剑亮. 阿尔茨海默病的线粒体功能紊乱机制 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2013, 40(1):70-74.
- [26] SHENG B, WANG X, SU B, et al. Impaired mitochondrial biogenesis contributes to mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease [J]. *J Neurochem*, 2012, 120(3):419-429.
- [27] MIHAYLOVA M M, SHAW R J. The AMPK signalling pathway coordinates cell growth, autophagy and metabolism [J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(9):1016-1023.
- [28] TRIMMER P A, BORLAND M K. Differentiated Alzheimer's disease trans-mitochondrial cybrid cell lines exhibit reduced organelle movement [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2005, 7(9/10):1101-1109.
- [29] 曹玉成, 宋炜熙, 王哲. 线粒体功能障碍与阿尔茨海默病关系的研究进展 [J]. *临床与病理杂志*, 2016, 36(3):308-313.
- [30] 闵冬雨, 刘勇明, 贾连群, 等. 从脾论治血管性痴呆钩玄 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2018, 20(2):105-108.

- [31] 李思琦,张哲,孟健,等.脾虚证与能量代谢相关研究进展[J].辽宁中医杂志,2017,44(7):1555-1557.
- [32] 项婷,杨璋斌,孙保国,等.基于脾虚大鼠有机阴离子转运肽2a1动态表达的脾主运化内涵探讨[J].中华中医药杂志,2014,29(2):430-434.
- [33] 张北华. IBS-D 肝郁脾虚型病证结合大鼠模型的建立与评价[D].北京:中国中医科学院,2013.
- [34] 宋囡,贾连群,单德红,等.脾虚痰浊证大鼠胃、心肌及下丘脑组织 cAMP/PKA-Gp 信号通路变化的研究[J].辽宁中医杂志,2016,43(3):641-645.
- [35] 沈玉国.从脾虚探讨糖尿病前期的基本病机[J].中国中医基础医学杂志,2013,19(7):740-741.
- [36] 于雪飞,杨天翼,康立华,等.从“脾藏精”试论糖尿病糖代谢[J].环球中医药,2018,11(10):1647-1648.
- [37] 刘望舒,陈筱云.2型糖尿病胰岛素抵抗与脾的关系探析[J].山西中医学院学报,2016,17(1):75-76.
- [38] 费文婷,侯燕,王玉杰,等.玛咖对免疫抑制-脾虚证小鼠能量代谢及免疫调节机制研究[J].中华中医药杂志,2018,33(5):1874-1880.
- [39] 丛培玮,尚冰,王艳杰,等.脾气虚和脾阳虚模型大鼠脑肠肽与下丘脑葡萄糖转运体1及葡萄糖转运体3表达水平变化的实验研究[J].中国全科医学,2016,19(18):2201-2205.
- [40] 于青,刘新桥,孙波,等.方和谦教授验方降脂汤治疗高脂血症[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(4):286-288.
- [41] 郑贵力,王煦,王绵之.王绵之教授治疗高脂血症学术思想及经验[J].北京中医药大学学报,2000,23(2):48-50.
- [42] 贾连群,杨关林,张哲,等.从“脾主运化”理论探讨膏脂转输与胆固醇逆向转运[J].中医杂志,2013,54(20):1793-1795.
- [43] 王彩霞.滋补脾胃法治疗老年性痴呆(AIC<sub>3</sub>中毒大白鼠痴呆模型)作用机理的实验研究[D].沈阳:辽宁中医药大学,1997.
- [44] 李畅达,李敬林.脾虚痰瘀与2型糖尿病胰岛素抵抗[J].实用中医内科杂志,2016,30(6):48-49.
- [45] 徐江红,朱立春,吴中秋,等.2型糖尿病胰岛素抵抗的中医证型分布规律[J].临床荟萃,2013,28(2):201-203.
- [46] 申涛,黄晓华,欧亚龙,等.2型糖尿病患者中医辨证分型与胰岛素抵抗的关系[J].中国中医药科技,2011,18(3):235.
- [47] 齐迅,沈欣,陈马力,等.降糖调脂丸对脾虚痰湿型2型糖尿病胰岛素抵抗的影响实验研究[J].中国中医基础医学杂志,2004,12(4):28-34.
- [48] 柯斌,师林,张俊杰,等.健脾化湿方对脾虚痰湿型肥胖2型糖尿病胰岛素抵抗大鼠糖脂代谢的影响[J].时珍国医国药,2017,28(4):824-827.
- [49] 梁丽娜,战丽彬,胡守玉,等.滋补脾阴法对脾阴虚糖尿病大鼠脑组织茁淀粉样蛋白及胰岛素降解酶的调节作用[J].世界科学技术—中医药现代化,2013,15(9):2021-2027.
- [50] 丁玲.刘友章教授应用五脏相关学说论治银屑病经验总结及初步实验研究[D].广州:广州中医药大学,2015.
- [51] 龚秀丽,文彬.脾虚体质与线粒体能量代谢的相关研究进展[J].新中医,2016,48(1):204-207.
- [52] 杨泽民,陈蔚文,王颖芳.慢性浅表性胃炎脾虚证患者与健康人物质能量代谢基因差异表达研究[J].中国中西医结合杂志,2013,33(2):159-163.
- [53] 杨晔,刘悦,张帆,等.基于线粒体研究论脾虚与脏腑疾病的相关性[J].中医杂志,2018,59(20):37-41.
- [54] 尹德辉,王彩霞,李德新,等.脾阴虚证衰老大鼠心肌、脑组织 mtDNA 缺失及滋补脾阴方药作用机制的实验研究[J].中医药学刊,2004,45(11):2011-2012,2030.
- [55] 刘文俊,许欣竹,穆靖洲,等.脾气虚大鼠海马神经元线粒体自噬水平及 PINK1/Parkin 途径的研究[J].中华中医药杂志,2019,34(1):341-343.
- [56] 王德生,张守信.老年性痴呆[M].北京:人民卫生出版社,2001:10.
- [57] 刘湘云,陈健勤,赵嫣虹.何以芳香能醒脾[J].亚太传统医药,2016,12(13):86-87.
- [58] 第五永长,田金洲,时晶.复方银思维对散发性老年痴呆模型大鼠学习记忆能力的影响及其海马神经元超微形态学基础(英文)[J].中西医结合学报,2011,9(2):209-215.
- [59] 于蓓蓓.基于苓桂术甘汤干预  $\text{A}\beta$  致炎症损伤研究探讨阿尔茨海默病与脾虚饮停关联[D].南京:南京中医药大学,2015.
- [60] 邓敏贞,黎同明.归脾汤对失眠小鼠镇静催眠及记忆巩固性障碍的影响[J].中医学报,2012,27(4):438-440.
- [61] 梁丽娜,马葳,战丽彬,等.滋补脾阴方药对脾阴虚糖尿病大鼠脑组织和外周组织丙酮酸脱氢酶 1 $\alpha$  蛋白表达的影响[J].中国中医药信息杂志,2014,21(11):52-55.
- [62] 王大鹏.滋补脾阴方药抗兴奋毒性作用及机制研究[D].大连:大连医科大学,2005.
- [63] 孙晓霞,战丽彬,侯圣林,等.滋补脾阴方药对脾阴虚大鼠空肠葡萄糖转运蛋白1、葡萄糖转运蛋白5表达的影响[J].世界科学技术—中医药现代化,2018,20(5):660-665.
- [64] 王彩霞,李德新,姜哲浩,等.理脾阴正方提高 Alzheimer 痴呆模型动物学习记忆能力的机理探讨

- [J]. 辽宁中医杂志, 2002, 49(4): 242-243.
- [65] 刘俊兰, 于漫, 翟美丽, 等. 脾阴虚证与自由基、能量代谢的相关性及理脾阴正方对其的作用[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(4): 843-845.
- [66] 唐汉庆. 附子理中汤对脾阳虚证大鼠血糖、甘油三酯及总胆固醇的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(15): 230-233.
- [67] 唐汉庆, 韦祎. 附子理中汤对脾阳虚证大鼠血清瘦素和神经肽 Y 水平影响的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(5): 1055-1057.
- [68] 梁丽娜, 胡守玉, 战丽彬, 等. 滋补脾阴方药对脾阴虚糖尿病大鼠海马胰岛素抵抗影响的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(3): 356-361.
- [69] 李惠, 刘浩, 张婷婷. 参苓白术散加减对新疆脾虚痰瘀型 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗及瘦素水平的作用研究[J]. 中国医药指南, 2016, 14(34): 164-165.
- [70] 柯斌, 师林, 张俊杰, 等. 健脾化湿方对脾虚痰湿型肥胖 2 型糖尿病胰岛素抵抗大鼠糖脂代谢的影响[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(4): 824-827.
- [71] 芦少敏, 李浩冉, 周欢, 等. 平陈汤治疗脾虚痰湿型 2 型糖尿病前期患者 100 例[J]. 西部中医药, 2018, 31(10): 59-62.
- [72] 战丽彬, 徐枫, 董玉宽, 等. 滋补脾阴方药对老龄大鼠脑线粒体膜 ATP 酶活性的影响[J]. 中药药理与临床, 2000, 14(1): 24-25.
- [73] 孙铮, 战丽彬, 姜如娇, 等. 滋补脾阴法对糖尿病脑病大鼠皮质线粒体膜电位和活性氧的影响[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(8): 1804-1806.
- [74] 朱慧渊, 王江, 苗琦. 基于“脾主运化”理论仙鹤草调控线粒体能量代谢抗脑缺血损伤的探讨[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(12): 2929-2931.
- [75] HONIG L S, VELLAS B, WOODWARD M, et al. Trial of solanezumab for mild dementia due to Alzheimer's disease[J]. N Engl J Med, 2018, 378(4): 321-330.
- [76] GUZIOR N, WIECKOWSKA A, PANEK D, et al. Recent development of multifunctional agents as potential drug candidates for the treatment of Alzheimer's disease[J]. Curr Med Chem, 2015, 22(3): 373-404.
- [77] 杨靖, 李德新. 论脾虚与衰老[J]. 中国中医药信息杂志, 2004, 11(1): 14-15.

[责任编辑 刘德文]