

◆思路方法◆

基于肠道菌群理论探讨中医从痰论治阿尔茨海默病

章浩展¹, 于征淼²

1. 广州中医药大学第一临床医学院, 广东 广州 510006

2. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405

[摘要] 阿尔茨海默病(AD)是常见的神经退行性疾病。近年来有许多研究表明肠道菌群稳态失调与AD发生发展密切相关。阿尔茨海默病属中医呆病范畴,“痰势最盛,呆气最深”,痰邪正是AD的关键病因。通过梳理肠道菌群、痰邪与AD在病因、发病机制等方面的关联性,阐释肠道菌群失调与痰邪致病理论的相似之处,并总结出健脾疏肝化痰、补肾活血化痰、温阳化痰的主要治法,最后阐述治痰方剂洗心汤、涤痰汤的组方特点及其治疗作用,为中医从痰论治AD提供具有现代科学涵义的理论依据。

[关键词] 阿尔茨海默病; 肠道菌群; 痰邪; 从痰论治

[中图分类号] R249 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 13-0197-07

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.13.038

Discussion on Treatment of Alzheimer's Disease from Phlegm in Chinese Medicine Based on Theory of Gut Flora

ZHANG Haozhan¹, YU Zhengmiao²

1. The First Clinical Medical School of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 510405, China;

2. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 510405, China

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a common neurodegenerative disease. In recent years, many studies have shown that dyshomeostasis of gut flora is closely related to the development of AD. Alzheimer's disease belongs to the dementia in Chinese medicine, featuring "tendency of phlegm is the most exuberant and degree of dementia is the deepest", and pathogenic phlegm is the etiology of AD. By sorting out the correlation between gut flora, pathogenic phlegm and AD in terms of etiology and pathogenesis, the authors explain the similarities between gut flora disorders and the theory of diseases caused by pathogenic phlegm, and summarize the main treatment methods of fortifying the spleen, soothing the liver and resolving phlegm, tonifying the kidney and activating the blood to resolve phlegm, and warming yang to resolve phlegm. Finally the authors elaborate the characteristics of the prescriptions for treating phlegm, namely, Xixin Decoction and Ditan Decoction, and their curative effects, which provides a theoretical basis with modern scientific meaning for the treatment of AD from phlegm in Chinese medicine.

Keywords: Alzheimer's disease; Gut flora; Pathogenic phlegm; Treatment from phlegm

[收稿日期] 2022-11-22

[修回日期] 2023-04-14

[基金项目] 国家重点研发计划资助项目(2018YFC2002500)

[作者简介] 章浩展(1996-),男,在读硕士研究生, E-mail: 1615066840@qq.com。

[通信作者] 于征淼(1975-),男,博士,主任中医师, E-mail: yuzhengmiao@yeah.net。

阿尔茨海默病(AD)是一种起病隐匿、病情进行性加重的神经系统退行性病变,临床特征主要包括认知障碍、精神行为异常和社会生活功能减退。近年来,许多研究发现肠道菌群能够影响中枢神经系统功能,并通过“脑肠轴”中的神经、免疫和内分泌等途径与大脑发生相互作用。中医学独有的理论体系对老年性痴呆有着独特的认识,然与现代医学对该病的认识又存在一些相似之处。本文以脑肠轴学说为切入点,通过梳理肠道菌群、痰邪与AD在病因、发病机制等方面的关联性,阐释肠道菌群失调与痰邪致病理论的相似之处,并总结中医从痰论治AD的主要治法及代表方剂,为中医从痰论治AD提供更加多元化的理论依据,揭示其可能潜在的现代科学涵义。

1 AD与中医痴呆、健忘

AD的临床表现主要有认知障碍、社会生活功能减退以及精神行为的改变等。根据该病的临床特征一般将其归属于中医呆病范畴,主要见于《中医内科学》中的健忘及痴呆。健忘是以记忆力减退、遇事善忘为主要表现的一种病证;痴呆则是以呆、傻、愚、笨为主要特征的神志异常疾病。二者均具有记忆力减退、容易遗忘的特点,但健忘不伴有智力减退、神情呆钝等痴呆的表现。健忘可以是痴呆的早期表现,日久可转化为痴呆。而临床上AD患者的神经认知损害早期一般表现为记忆力的明显下降,后期逐渐累及计算、定向、空间等其他认知领域。王永炎院士亦认为,轻度认知障碍属于AD的早期高危阶段,这类患者以健忘为主要症状,其心理及日常生活能力无明显异常^[1]。因此,基于现代医学的认识,中医所言之健忘与痴呆在某种程度上可认为是AD的轻、重两个阶段^[2]。

2 肠道菌群与AD

2.1 肠道菌群与AD密切相关 肠道菌群是指存在于人体胃肠道中各种微生物群的集合,包括细菌、真菌、病毒等,它们相互制约、相互依赖,共同组成一个复杂的肠道微生态系统。肠道神经系统是人体内除大脑之外最大的神经细胞储存库,肠道菌群在维持机体生理功能上有重要地位,肠道是脑-肠-

轴的一部分,被认为是人体第二大脑^[3]。大脑可通过调节自主神经功能影响肠道的代谢和分泌,反之,肠道菌群也可以通过影响代谢产物的形成、内分泌调节、神经递质传递、免疫调节等环节来参与AD的发生发展^[4]。许多研究表明,肠道菌群稳态的失衡可能是AD发病或病情进展的原因之一,菌群的失调常表现为:菌群多样性下降,志贺菌等促炎菌种数量增加,或伴有艰难梭菌的定植及血液中炎症因子增多,而乳酸杆菌等益生菌的数量减少^[5]。

2.2 肠道菌群影响AD发生发展的作用机制 研究表明,AD发病乃多因素共同作用所引起,而肠道菌群失调可能是主要的致病因素^[6]。目前AD发病比较公认的机制主要有 β 淀粉样蛋白的沉积、Tau蛋白过度磷酸化、神经递质失衡、炎症反应等。

β 淀粉样蛋白是机体正常的代谢产物,但当 β 淀粉样蛋白生成过多和(或)清除减少时,则会聚集形成不溶的 β 淀粉样蛋白斑块而沉积于脑内,这可能是AD发病的核心环节^[7]。当肠道微生物环境稳态被破坏、肠道屏障受损时,肠道中芽孢杆菌产生的 β 淀粉样蛋白可以透过肠壁进入循环系统,血液流经大脑从而加重脑部 β 淀粉样蛋白的负担,最终加快AD的进展^[8]。Tau蛋白过度磷酸化是导致神经元纤维缠结(NFTs)的主要因素,而NFTs正是AD的主要病理特征,其能导致神经元受损甚至死亡^[9]。研究发现,肠道菌群可通过生成抗氧化物遏制Tau蛋白的过度磷酸化,从而保护神经元免受损害^[10]。当AD患者发生肠道菌群紊乱时,肠道中革兰阴性细菌分泌的脂多糖可进入循环系统,引起全身炎症反应,加剧Tau蛋白磷酸化的程度,促使AD症状加重^[11]。再者,肠道微生物群的紊乱将会影响脑内神经递质的平衡,不仅使 γ -氨基丁酸、乙酰胆碱、多巴胺等在认知、情感、记忆等方面发挥重要作用的神经递质水平下降,还能产生具有神经毒性的 β -甲氨基-L-丙氨酸造成对神经元的损伤,从而对大脑功能产生影响。另外,神经炎症反应也是AD发病过程的重要部分,其中小胶质细胞的激活起到了主要的介导作用。过量活化的小胶质细胞可能通过神经毒性作用直接损害神经细胞,或通过促进 β 淀粉样蛋白沉积

而间接地导致神经元受损,加速AD的进展^[5]。可见,肠道菌群可通过参与上述多种作用机制影响AD的发生发展,菌群的失调对于AD发病起着举足轻重的作用。

3 痰邪与AD

3.1 痰邪致病理论源流 痰是脏腑病理的产物,亦可为致病因素,中医素有“痰迷心窍”的说法,常认为神志疾病多与痰有关,如《丹溪心法》谓狂病“多因惊扰,痰血塞于心窍所致”,《重订通俗伤寒论》认为“热陷心络……夹痰瘀互结清窍,终日昏睡不醒,或错语呻吟,或独语如见鬼状”。中医所言“无形之痰”亦是痴呆最为关键的病理因素。元·危亦林《世医得效方·健忘》在论及加味茯苓汤时提到“痰迷心包”可导致“健忘失事、言语如痴”,明·朱震亨《丹溪心法》中提到“健忘,精神短少者多,亦有痰者,此症多由思虑过度,损其心包,以致神舍不清,遇事多忘”,表明痰浊与健忘、痴呆的发生存在十分密切的关系。清代著名医家陈士铎在《辨证录·呆病门》中提到“痰积于胸中,盘踞于心外,使神明不清,而成呆病矣”,在《石室秘录》里亦强调“呆病……此等症虽有祟凭之,实亦胸腹之中无非痰气”、“痰势最盛,呆气最深”,明确指出痴呆的病机主要为痰气作祟,并提出“治呆无奇法,治痰即治呆也”的治疗法则,创立洗心方、转呆丹等名方。清·唐容川《血证论》亦载道:“有痰沉留于心包,沃塞心窍,以致精神恍惚凡事多不记忆者。”不难得知,历代许多医家认为痰邪是痴呆的主要病因,因此治痰也就成为治呆的关键。

3.2 痰邪致呆病机 目前中医学认为痴呆的基本病机为髓减脑消、神机失用,可由肾精不足或气血亏虚致髓海失充,脑失所养所致,亦可由痰瘀闭阻脑络,清窍失养所致。但笔者认为肾虚髓减近乎可以当作老年人自然衰落的一种常态,脾虚生痰、痰浊上犯脑窍或痰瘀闭阻脑络才是本病病机关键所在。正如《辨证录》^[12]所言:“胃衰则土不制水,而痰不能消,于是痰积于胸中,盘踞于心外,使神明不清,而成呆病矣。”

《黄帝内经》曰:“五谷之精液和合而为膏者,

内渗入于骨空,补益脑髓”“神者,水谷之精气也。”脑为元神之府,是机体生命活动的主宰,髓海得到气血精微的滋养才能充实,使神窍清明。肾属先天之本,主骨生髓,肾中精气充沛才能濡养脑窍,从而保证思维活动的敏捷以及较强的记忆力;脾为后天之本,气血生化之源,主运化水谷、化生气血精微以不断充养先天肾精,从而延缓肾精的匮乏以及智能的减退。年长之人其先天之精必然日渐衰减,但倘若中焦顾护得当,脾气充实,气血生化有源,则能以后天资先天,化精充髓以滋养脑窍,不至于神机失用。反之,如若饮食不节、情志抑郁或忧思过度而重伤脾胃,中焦运化无力,不仅气血生化乏源,肾精无所充,髓海无所养,更使津液不布,酿生痰浊。一则痰性黏滞,阻遏清阳升发,使脑窍失养;二则无形之痰随气上行阻闭脑窍,留着不去,髓海浑浊,灵机不运。脾肾两虚,导致上不能滋养清窍,下不能充养肾精,进而导致脑髓空虚,二者共同导致神机失调,精神错乱,发为痴呆。再者,痰既是致病因素,又是疾病发展加重的重要原因。痰邪阻滞气机,使血行受阻,久则成瘀,痰浊、瘀血相互交结,既能上行闭阻脑络、蒙蔽神明,又能留滞于体内加重气机不畅,更加导致血脉不通、脏腑功能失常或退化,使疾病迁延难愈、症状加重。

3.3 AD患者常表现为痰证 痰既是痴呆的病因病机,也是其常见的临床征象。在中医呆病的相关证型中,痰浊阻窍为常见类型,在一些研究中亦将痰浊阻窍作为AD的主要证型^[13]。该证型患者常伴有头蒙不清或头重如裹、形体肥胖、脘腹胀满、不思饮食、痰多吐涎、舌淡或红、舌苔白腻或黄腻、脉弦细而滑等症,既有无形之痰的征象,亦可见有形之痰涎,因此治呆常需治痰。

4 肠道菌群失调与痰邪致病理论的相似性

4.1 肠道菌群与痰邪 中医素有脾为生痰之源之说,脾主运化,脾虚运化无力,津液不布反凝聚成痰,故痰产生于脾。中医认为脾脏与肠腑在功能上密切相关。脾主运化水谷,食糜经脾胃之腐熟后下传至小肠,协同脾气对食糜进行泌清别浊,其

“清”者，包括水谷精微和津液，由小肠重吸收后经脾气转输至五脏六腑以滋内达外，“浊”者经胃气继续下输至大肠，在脾气的辅助下对食物残渣中的水液进行吸收，完成传化糟粕的过程^[14]。可见，肠道功能的正常发挥有赖于脾气的健运，倘若脾之运化失司，势必将影响肠道的功能活动，因此脾虚不能运化水液所形成的痰邪，可以类似地看作异常产生的、有害的肠道菌群，前者通过痰随气行而上蒙脑窍，后者则通过脑肠轴影响脑部神经功能。

4.2 代谢平衡失调 在菌群的组成上，成年人的肠道微生物群以厚壁菌门和拟杆菌门为主，这些微生物多数属于与宿主共生的生理性细菌以及与宿主共栖的条件致病菌，尚有少数病原菌^[15]。当肠道微生物稳态失调时，菌群的多样性降低，且有益菌数量减少，条件致病菌及病原菌群增多，经脑-肠-轴影响大脑的功能活动，从而影响宿主的认知与行为。中医认为脾主运化，为水液代谢的枢纽，而痰则是水液代谢异常的产物。正常情况下，“饮入于胃，游溢精气，上输于脾，脾气散精”，中焦脾土运化水谷之后将水谷精微向四周布散，即“中央土以灌四傍”，最终使“水精四布，五经并行”，使脑窍得到水谷精微的滋养。当脾虚不能运化水液，水液内停而凝聚成痰，痰随气升而上行蒙蔽脑窍；脾虚则小肠无法正常泌清别浊，脾亦不能升清而无以滋养脑窍，终致神机失用。因此，无论是肠道菌群通过脑肠轴影响中枢神经系统功能，或是脾虚升清无力、内生痰浊而上蒙脑窍，均属体内代谢平衡的失调。前者是肠道微生态平衡失调，导致有益菌群减少、有害菌群增加；后者为水液代谢出现异常，使能濡养脑窍之“清阳”减少、而害生怪病之“痰”增加。

4.3 与大脑相互影响 肠道菌群紊乱将导致神经系统功能障碍，出现精神行为方面的异常。相反地，当人们长时间面临较大的精神压力或处于抑郁状态时，大脑也会影响肠道菌群的组成及数量。研究发现，长期精神负荷较大的群体常常伴有消化系统症状，如腹泻、便秘、反酸和嗝气等，进一步检查发现患者大多存在菌群失调或菌群紊乱^[16]。性格内向、心情低落易导致痴呆的产生，而乐观外向、经常参

加娱乐活动、进行体育锻炼可以减缓AD的发生^[17-18]。从中医角度而言，痰浊上犯，蒙蔽清窍，可导致神机失用，精神行为出现异常；而反过来，脾主思，思虑过度则伤脾，亦或肝失疏泄，情志抑郁不畅则木郁犯土，均可加重脾失健运而促使痰湿内生。痰湿困脾、枢机不利、升降失调则可见胸脘痞闷、恶心呕吐、腹痛腹泻等胃肠道症状。可见，无论是现代医学脑肠轴学说之肠道菌群，或是中医之痰邪，其与大脑功能活动之间均是可互相影响的。

5 从痰论治AD

肠道菌群可通过多种途径促进AD的发生发展，因此调节肠道菌群、维持肠道微生物稳态可能成为未来治疗AD的有效靶点之一^[19-20]。通过增加益生菌或益生元的摄入、粪菌移植、合理使用抗菌药物等方法均能促进肠道微生物稳态的重建。而在中医治法上，通过增强脾主运化、升清的功能，以保持精微水液的正常转化、运输及代谢，不仅可断绝生痰之本源，避免痰邪作祟，亦能促使清阳上行濡养脑窍，恢复神机之灵运。《景岳全书》云：“善治痰者，惟能使之不生，方是补天之手。”根据痰邪的产生来源以及AD的病机，从痰论治AD主要有以下几种治法。

5.1 健脾疏肝化痰 脾为后天之本、气血生化之源，主运化、升清，脾胃健运清气才能上行以养脑窍，神机才能灵运；“脾为生痰之源”，脾虚则运化水液失司，水液停聚则痰由所生，易蒙生他变，损伤脏腑，故治当健脾以消生痰之源、补脾以升清阳，并佐以化痰之药祛除已生的痰，标本兼治。《辨证录》云：“呆病之成，必有其因，大约其始也，起于肝气之郁。”认为肝气郁滞为呆病的最初病机，中医更有“百病皆生于气”之说，因此疏肝解郁、保持气机通畅对于呆病的早期治疗亦十分关键。肝主疏泄而条畅气机，气行则诸滞可除，诸郁皆散。肝气正常疏泄亦可协助中焦调节气机之升降，从而促进脾胃运化水谷功能的正常进行，使精血化生而能上行濡养脑窍。肝脾两脏密切相关，脾以木为用，肝以土化源，老年人脾虚则肝无从化源而为病，木失条达，又乘脾土而致郁疾，故治呆当健脾而不忘疏肝^[21]。

5.2 补肾活血化痰 《医学心悟》云：“肾主智，肾虚则智不足。”肾为先天之本，肾虚则不能化精，肾精亏虚以致髓减脑消，终致痴呆。肾虚为痴呆的基本病机，故治疗时应以补肾填精为基础，肾精充足，脑髓得充，脑窍得养则神机得用。再者，“脾为生痰之源”“肾为生痰之本”，脾主运化水谷的功能有赖于肾阳的温煦与蒸腾气化，得火暖土，则脾运得健；肾中精气又需经脾胃运化水谷所形成的后天之精来补充，使精气充沛，脾肾先后天互为根本、相互滋养。因此，若想保证脾主运化水液功能的正常进行，既要强调健运脾土亦应注重补肾，脾肾同补，以绝生痰之本源，促进气血化生。又因痰性黏滞易阻滞气机，气滞则血行受阻，久而成瘀；血行瘀滞，脉络不通则气行不畅，津液不布，则反聚为痰。故痰多致瘀，瘀可致痰，最终常可形成“痰瘀同病”。痰瘀凝聚，不仅阻碍元神之府功能的发挥，亦使疾病缠绵难愈。因此临床上在治疗AD时常常佐以活血通络之药，使得瘀去痰消。

5.3 温阳化痰 痰之所成，乃脏腑阳气虚弱、水液停滞而变，《圣济总录》云：“气为阳，阳不足者不能消灼水饮。”中医认为痰为阴邪，易困遏阳气，寒者热之，阳气复则痰浊消^[22]。《杂病源流犀烛》载：“然天之云雾，阳光一出，即消散无踪。人身之痰，若元阳旺，阴湿不凝。”医圣张仲景亦云：“病痰饮者，当以温药和之。”用温药振奋人体阳气，使气化复常，则痰饮之邪易于消散。再者，心为君主之官，主藏神，脑为神明之府，心脑共主神明；心主血脉，血上供于脑，使脑髓充而神全，故心与脑相通。而心为“君火”，属阳脏，以阳气为用，适当运用温阳之药亦能温通全身血脉，兴奋精神，使“心地光明，呆景散也”。何红玲等^[23]从温阳通络化痰的角度辨治老年痴呆，取得良好的疗效。然应当注意痰邪郁久有化热、化火之变，此时使用温药恐有助火之虞，因此应当根据患者具体病情进行辨证使用。

6 从痰治呆代表方剂

6.1 洗心汤 本方出自清·陈士铎《辨证录》，乃书中治疗呆病之首方，其方药组成为：人参(一两)，茯神(一两)，半夏(五钱)，陈皮(三钱)，神曲(三

钱)，甘草(一钱)，附子(一钱)，菖蒲(一钱)，生枣仁(一两)，功能开郁逐痰，健胃通气。陈氏认为，对痰浊的治疗，关键在培补正气，“补正而邪自退”。方中重用人参大补脾胃之元气，使水谷精微化为精气，以养各脏；茯神为松木之根所生，用之有固本之意，主入心经，善补心气，止恍惚，尤治善忘。“正虚必然生痰，不祛痰则正气难补”，当补正而佐以消其痰，遂用半夏、陈皮、神曲以健胃通气、燥湿化痰；配伍少量附子，取其温经通阳之用，鼓舞阳气以消除痰浊阴邪。然而附子与半夏属“十八反”配伍之一，其始见于《金匮要略》中治疗中焦虚寒、寒湿内停所致腹痛之“附子粳米汤”，又见于专为治痰所设之“甘遂半夏汤”，盖陈氏效仿仲景，取其相反相成，既增强药物奏效强度，又有峻下猛力的作用，从而使寒湿痰浊尽消于无形^[24]。石菖蒲辛苦而温，《本草从新》谓其“芳香而散，开心孔，利九窍”，既能豁痰开窍治其标、又能醒脾化湿以治其本；酸枣仁甘酸补敛，功擅养心补肝、宁心安神，且能与茯神一同“引祛痰之药直入于子宫，以扫荡其邪，邪见正气之旺，安得不消于无踪哉”。诸药合用，标本兼治，扶正祛邪，共奏豁痰开窍、通阳扶正之功。

第五永长团队^[25]对散发性老年性痴呆(SAD)模型大鼠给予不同剂量洗心汤进行干预，结果表明洗心汤颗粒能够抑制Tau蛋白重要位点的过度磷酸化及其Tau蛋白毒性，遏制SAD的病理进展。又有研究表明，洗心汤可以改善AD大鼠的空间学习记忆能力、减少海马区β淀粉样蛋白的沉积，其作用机制可能是通过改变AD患者肠道中微生物物种分布，增加脑肠区神经营养因子相关蛋白表达，从而达到防治AD的目的^[26]。

6.2 涤痰汤 涤痰汤出自明朝《奇效良方》，其方药组成为：南星(姜制，二钱半)，半夏(二钱半)，枳实(麸炒，二钱)，茯苓(去皮，二钱)，橘红(一钱半)，石菖蒲(一钱)，人参(一钱)，竹茹(七分)，甘草(半钱)，具涤痰开窍、理气补虚之功。原方主治中风痰迷心窍，舌强不能言。如今临床上亦常用此方治疗痴呆、癫痫等病属痰涎壅盛者。方中半夏为

燥湿化痰、温化寒痰之要药，且其性下行，能降上逆之邪气；姜南星善祛风痰而止痉，两药相伍则可剔除滞留经络之风痰。竹茹清热化痰；橘红燥湿化痰，为治痰之要药，又能理气宽中，恢复中焦气机之正常升降；石菖蒲辛温而擅化痰浊，并有开窍醒神益智之功，上五药合用，足以涤除已生之痰，并促进脾升胃降使气机复常。同时本方佐用人参补脾益气、茯苓健脾渗湿以固后天之本，脾气健运则痰无所生。

研究表明，人参的有效组分人参蛋白具有抗AD的作用，很可能与其调节小鼠肠道菌群而激活BDNF/TrkB信号通路有关^[27]；石菖蒲能提高3xTg-AD小鼠的学习与记忆能力，该作用可能是通过改善小鼠肠道菌群失调而实现的^[28]。尹漾阳等^[29]对涤痰汤全方以及相关拆方组合的研究发现，无论是全方组还是拆方组，均能抑制Tau蛋白的过度磷酸化，从而改善模型大鼠的空间学习记忆障碍。

7 小结

目前，现代医学对于AD的防治仍未有突破性的进展。胆碱酯酶抑制剂、谷氨酸受体拮抗剂等抗痴呆药物只能在一定程度上改善AD的认知功能障碍，延缓疾病的进展，而无法逆转疾病，而且有些药物还具有严重的不良反应，因此寻找新的防治AD药物显得尤为重要。脾虚生痰、痰浊蒙窍或痰瘀闭阻脑窍是AD发病的关键病机，与现代医学肠道菌群理论具有紧密的联系与相似之处，可为中医从痰论治AD提供更加丰富的理论依据。中医药防治疾病注重整体观念，提倡辨证与辨病相结合。新时代中医药现代化的进程在逐渐加快，多靶点多系统治疗乃中医药之一大优势，希望通过结合现代医学理论与中医理论体系对AD的认识，能为AD的治疗提供一些新思路、新方法。

【参考文献】

- [1] 王永炎, 张占军. 认知障碍的防与治[J]. 现代中医临床, 2019, 26(2): 1-5.
- [2] 张林燕, 倪敬年. 基于中医文献的痴呆病机证治探析[J]. 江苏中医药, 2019, 51(2): 13-15.
- [3] DE VOS WILLEM M, DE VOS ELISABETH A J. Role of the intestinal microbiome in health and disease: from correlation to causation[J]. Nutr Rev, 2012(S1): S45-S56.
- [4] LIU S, GAO J, ZHU M, et al. Gut microbiota and dysbiosis in Alzheimer's disease: implications for pathogenesis and treatment[J]. Mol Neurobiol, 2020, 57(12): 5026-5043.
- [5] 裴莹, 卢燕, 李惠子, 等. 肠道菌群与阿尔茨海默病发生发展关系及防治方法的研究进展[J]. 北京医学, 2022, 44(4): 336-340.
- [6] TALWAR P, SINHA J, GROVER S, et al. Dissecting complex and multifactorial nature of Alzheimer's disease pathogenesis: a clinical, genomic, and systems biology perspective[J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(7): 4833-4864.
- [7] EI-KHOUEIRY A B, SANGRO B, YAU T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial[J]. Lancet, 2017, 389(10088): 2492-2502.
- [8] SHIGETA K, DATTA M, HATO T, et al. Dual programmed death receptor-1 and vascular endothelial growth factor receptor-2 blockade promotes vascular normalization and enhances antitumor immune responses in hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2020, 71(4): 1247-1261.
- [9] KAUFMAN S K, TREDIC K D, THOMAS T L, et al. Tau seeding activity begins in the transentorhinal/entorhinal regions and anticipates phosphotau pathology in Alzheimer's disease and PART[J]. Acta Neuropathol, 2018, 136(1): 57-67.
- [10] YAN M, HAN J, XU X F, et al. Gsy, a novel glucanase from *Leuconostoc mesenteroides*, mediates the formation of cell aggregates in response to oxidative stress[J]. Sci Rep, 2016, 6: 38122.
- [11] SAVIGNAC H M, COUCH Y, STRATFORD M, et al. Prebiotic administration normalizes lipopolysaccharide (LPS)-induced anxiety and cortical 5-HT2A receptor and IL-1 β levels in male mice[J]. Brain Behav Immun, 2016, 52: 120-131.
- [12] 陈士铎. 辨证录[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 160.
- [13] 陈郁. 涤痰汤在各类老年性脑病的研究进展[J]. 四川中医, 2021, 39(9): 67-70.
- [14] 闵冬雨, 谢思梦, 刘勇明, 等. 基于“脾主运化”探讨痴呆与肠道菌群的相关性[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(2): 9-12.
- [15] 林璋, 祖先鹏, 谢海胜, 等. 肠道菌群与人体疾病发病机制的研究进展[J]. 药学学报, 2016, 51(6): 843-852.
- [16] OGBONNAYA E S, CLARKE G, SHANAHAN F, et al. Adult hippocampal neurogenesis is regulated by the microbiome[J]. Biol Psychiatry, 2015, 78(4): e7-e9.
- [17] 郑亚楠, 甘小荣. 我国阿尔兹海默病相关心理学研究综述[J]. 中

- 国实用医药杂志, 2013, 8(8): 247-248.
- [18] 赵艾伦, 李哲敏. 阿尔兹海默症患者与音乐治疗[J]. 中国健康心理学杂志, 2018, 26(1): 155-159.
- [19] BONFILI L, CECARINI V, BERARDI S, et al. Microbiota modulation counteracts Alzheimer's disease progression influencing neuronal proteolysis and gut hormones plasma levels[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 2426.
- [20] MINTER M R, ZHANG C, LEONE V, et al. Antibiotic-induced perturbations in gut microbial diversity influences neuro-inflammation and amyloidosis in a murine model of Alzheimer's disease[J]. Sci Rep, 2016, 6: 30028.
- [21] 谢宁, 徐丽. 从脾论治老年痴呆[J]. 河南中医, 2012, 32(7): 810-811.
- [22] 段力, 冯毅翀, 乔森. 中医痰病理防治阿尔兹海默病的探讨[J]. 贵州中医药大学学报, 2020, 42(1): 6-9, 94.
- [23] 何红玲, 周如明. 补阳还五汤加减治疗老年痴呆症 35 例临床观察[J]. 浙江中医药大学学报, 2013, 37(6): 723-724.
- [24] 吴义春. 附子半夏相反吗[J]. 中医杂志, 2009, 50(10): 953-954.
- [25] 第五永长, 田金洲, 时晶. 洗心汤颗粒对散发性老年性痴呆模型大鼠脑内 Tau 蛋白毒性的影响[J]. 中草药, 2013, 44(11): 1448-1454.
- [26] 王登坤, 第五永长, 苟于瑞, 等. 洗心汤对阿尔茨海默病模型大鼠海马 BDNF、TrkB 蛋白表达及肠道菌群多样性的影响[J]. 中医杂志, 2021, 62(15): 1362-1369.
- [27] 李昶, 雷天荣, 王思明, 等. 人参蛋白对阿尔茨海默病小鼠肠道菌群及 BDNF/TrkB 信号通路的影响[J]. 中成药, 2023, 45(4): 1319-1323.
- [28] 林路宁, 姬丽婷, 傅云波, 等. 石菖蒲提取物对 3xTg-AD 小鼠肠道菌群的影响[J]. 浙江中医杂志, 2020, 55(7): 471-474.
- [29] 尹漾阳, 廖文莉, 王平. 涤痰汤及其拆方对阿尔茨海默病大鼠行为及 tau 蛋白磷酸化的影响[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(6): 2799-2802.

(责任编辑: 郑锋玲)