

引用:张梦婷,谭爱华,戴新华.基于代谢重编程探讨“肾虚髓减”型糖尿病认知功能障碍的机理[J].中医药导报,2025,31(1):158-163.

# 基于代谢重编程探讨“肾虚髓减”型糖尿病认知功能障碍的机理<sup>\*</sup>

张梦婷<sup>1</sup>, 谭爱华<sup>1,2</sup>, 戴新华<sup>1</sup>

(1.湖北中医药大学附属黄冈中医医院,湖北 黄冈 438000;

2.北京中医药大学,北京 100029)

[摘要] 代谢重编程为糖尿病认知功能障碍的重要病理机制。从代谢重编程的角度出发,基于现阶段临床及基础研究,探讨糖尿病认知功能障碍患者肾虚髓减证的机理。肾虚髓减为中医脑病的共同病机,代谢重编程以代谢紊乱、细胞能量供应失衡为特点,贯穿于认知障碍始终。肾虚髓减型糖尿病认知功能障碍的发病机理可能在于以肾精为基础的依赖HPA轴调控的脑细胞代谢重编程。中医补肾益精法可在一定程度上逆转代谢重编程,改善糖尿病认知功能障碍。

[关键词] 糖尿病认知功能障碍;肾虚髓减;代谢重编程;中医药;理论探讨

[中图分类号] R255.4 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2025)01-0158-06

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.01.028

## Discussion on the Mechanism of Diabetes-induced Cognitive Impairment in "Kidney Deficiency and Marrow Reduction" Type Based on Metabolic Reprogramming

ZHANG Mengting<sup>1</sup>, TAN Aihua<sup>1,2</sup>, DAI Xinhua<sup>1</sup>

(1.Huanggang Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Hubei University of Chinese Medicine, Huanggang Hubei 438000, China; 2.Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[Abstract] Metabolic reprogramming represents a pivotal pathological mechanism underlying diabetes-induced cognitive impairment (DCI). From the perspective of metabolic reprogramming, based on current clinical and basic research, this paper discusses the mechanism of kidney deficiency and marrow reduction syndrome in patients with DCI. In traditional Chinese medicine, kidney deficiency and marrow reduction are regarded as a common pathological mechanism underlying various brain diseases. Metabolic reprogramming, which is characterised by metabolic disorders and a reduction in cellular energy supply, is believed to be a key factor in the development of cognitive impairment. The pathogenesis of DCI with kidney deficiency and marrow reduction type may lie in the metabolic reprogramming of brain cells dependent on HPA axis regulation based on kidney essence. The traditional Chinese medicine method of tonifying kidney and essence has been demonstrated to reverse metabolic reprogramming to a certain extent and improve DCI.

[Keywords] diabetes-induced cognitive impairment; kidney deficiency and marrow reduction; metabolic reprogramming; traditional Chinese medicine; theoretical discussion

糖尿病认知功能障碍(diabetes-induced cognitive impairment, DCI)是指由糖尿病引起的语言、视觉记忆、信息处

理速度、执行功能等认知功能的损害,可严重影响患者生活质量<sup>[1]</sup>。2021年美国糖尿病协会指南明确将DCI确定为常见2

\*基金项目:国家自然科学基金资助项目(82405523);湖北省中医药管理局青年人才项目(ZY2023Q025)

通信作者:谭爱华,男,副研究员,主要研究方向为中医药防治认知功能障碍

型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)并发症<sup>[2]</sup>。DM和认知障碍具有多种共同病理生理学机制,糖尿病患者痴呆风险的增加主要与胰岛素分泌不足或抵抗、脑血管病变和动脉粥样硬化有关<sup>[3]</sup>。DCI分子机制尚未完全阐明,可能与血糖波动所致脑血管损伤、晚期糖基化终末产物蓄积、神经炎症及线粒体功能障碍等<sup>[4]</sup>有关。

代谢重编程为多种因素刺激下细胞内能量代谢紊乱,从而产生新型代谢物的过程<sup>[5]</sup>。营养物质可通过代谢重编程介导炎症、氧化应激、线粒体稳态失衡<sup>[6]</sup>。在DCI临床治疗中,仅胆碱酯酶抑制剂有确切的临床疗效<sup>[7]</sup>,但无逆转认知障碍的作用,且该药不良反应较大。中医药因无明显毒副作用及治病求本的特性,在DCI的治疗中发挥着重要作用。DCI在中医学中属于“消渴”合并“呆病/健忘”范畴,补肾益精法为中医治疗认知障碍类疾病常规治法,在DCI治疗中可起到“未病先防、既病防变”的治本之效<sup>[8]</sup>。

肾精赖后天饮食水谷所化之精充养,可促进人体的生长发育以及充养脑髓。肾精亏虚伴随着能量代谢过程的失衡,肾虚髓减证为消渴呆病主要证型之一<sup>[9-13]</sup>。本文以此为基,从代谢重编程的角度探讨“肾虚髓减”型DCI的机理,寻找“肾虚髓减”病机与代谢重编程及DCI的内在关系,以期为临床中医治疗DCI提供参考。

## 1 “肾虚髓减”型DCI病机的认识

**1.1 “肾精亏虚”是消渴病发展之变** 精,古谓之优质上等的米。米为粮食,仓库丰腴,精充神旺,则生生不息。故《素问·金匮真言论篇》有言:“夫精者,生之本也。”《灵枢·决气》亦言:“两神相搏,合而成形,常先身生,是谓精。”在人体中,先天之精源于父母交媾,天元化精,故精为人体生命的本源。《素问·六节藏象论篇》曰:“肾者,主蛰,封藏之本,精之处也。”精所藏之处为肾,得饮食所化后天之精不断充养,周而复始,使身体长,天癸盛,则生长发育及生殖功能得以有序进行。糖尿病在中医学中属于“消渴”范畴,病本在阴虚热盛,精气两伤。在消渴病中,热邪久羁,吸烁真阴,久之煎灼肾水,则肾精亏虚。肾精亏虚是消渴病发展到一定阶段不可避免的必然结果,为消渴发展之量变。

**1.2 “髓减脑消”是消渴病发展之化** 《灵枢·经脉》载“人始生,先成精,精成而脑髓生”,阐述了脑髓为肾精所化,与肾精异名同类的特性。肾精亏少,髓海亦不足,故张介宾在《类经》中注释道:“精藏于肾,肾通于脑,脑者阴也;髓者,骨之充也,诸髓皆属于脑,故精成而后脑髓生。”在生理功能上,《素问·灵兰秘典论篇》云“肾者,作强之官,伎巧出焉”。肾主骨生髓,肾精充则筋骨劲强,动作有力,谓之作强。髓海足则神健思捷,谓之伎巧。脑和髓是中医奇恒之府,脑具有主宰生命活动、感觉运动及精神活动之功。脑为髓海,肾精亏则源泉竭,髓海不足,易生痴呆善忘之证<sup>[14]</sup>。在精髓传输通路上,脑和肾可通过经络相互联系,主要有膀胱经、督脉及足少阳之经别。其中足太阳膀胱经与足少阴肾经相表里,通过督脉并于脊里,上至风府而入脑。督脉、任脉、冲脉一源三歧,为阴阳脉

海。督脉总督诸阳,与脑肾关系最为密切,为脑肾精血传输之主道。肾精通过督脉上承大脑,使髓海不断得以充养。消渴日久,阴虚阳亢,劫烁肾液,髓海失养,则髓减脑消,为消渴病发展之“化”。

**1.3 “肾虚髓减-脑络失养”是DCI发生发展的核心病机** 《医经精义》谓:“事物所以不忘,赖此记性,记在何处,则在肾精。盖肾生精,化为髓,而藏于脑中。”消渴病肾虚髓减,脑络失养至一定阶段后,量变产生质变,将发展为DCI。DCI在中医学中并无具体病名,根据其症状表现可归属于“呆症、健忘”等范畴,与素体脏腑本虚、外有瘀滞阻络有关。病位在脑髓,病变脏腑涉及心、肝、肾等<sup>[15]</sup>。消渴久病及肾,肾水渐虚,脑髓失养,久则胫酸耳鸣而善忘。在治疗上,补益肾精是DCI治病求本之法。肾精充,则元神之府能视万物而别白黑、审短长,能言而善思。临床可根据患者体质选择不同的补精益气之品以治之。偏肾阴不足者,以左归丸、六味地黄丸加减;肾阳虚者,以右归丸为主,酌情加以补益肾精之物,如金樱子、女贞子、菟丝子、枸杞子等。

**1.4 “肾虚髓减”型DCI的现代生物学基础及病机实质** 人体各项生命活动的有序进行离不开能量摄入与代谢转换。人体能量代谢功能的正常运行维持着人体的生长发育,此与中医学中肾精之功能十分相似。肾精的主要作用也在于促进人体的生长发育<sup>[16]</sup>。DCI肾精亏虚证可导致代谢过程的紊乱,一定程度上为代谢重编程的重要诱因之一。

脑为元神之府,主思维情志活动,与现代医学中枢神经系统功能类似。研究<sup>[17]</sup>发现,肾功能的下降可导致认知功能的降低。徐德成等<sup>[18]</sup>认为“脑髓”的现代生物学基础是脑内神经元和神经营养因子,肾精禀父母生殖之精而成,先天之精的实质为干细胞及其生理活动。后天之精由饮食水谷所化,可不断充养先天之精。脑髓靠先天之精以成有形之质,得后天之精充养而使元神之府功用得以发挥。“肾精”实质在脑中表现为肾精对神经元的能量供应<sup>[19]</sup>。

在有关脑-肾虚关系的现代医学研究中,沈自尹<sup>[20]</sup>发现肾阳虚证的实质是下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴功能抑制,而肾阴虚的本质是HPA轴的亢进,并且认为补肾中药的调控靶点主要位于下丘脑。中枢神经系统拥有独特的代谢环境,其特征在于较高的细胞能量代谢和有限的局部能量储存,糖皮质激素功能减退可使脑细胞能量代谢率降低。而过表达的糖皮质激素会导致海马形态学改变、细胞增殖减少、线粒体功能障碍、微管结合蛋白(Tau)磷酸化和寡聚化<sup>[21-22]</sup>。综上,“肾虚髓减”型DCI的机理可能在于以肾精为基础的依赖HPA轴调控的脑细胞能量供应失调。

## 2 DCI中的代谢重编程过程

**2.1 糖代谢重编程与小胶质细胞免疫失衡** 因血脑屏障对大分子物质的阻隔作用限制了氨基酸、脂肪酸、酮体等大分子物质的快速流入,糖代谢是大脑主要的供能方式<sup>[23]</sup>。成人大脑中的神经元主要依靠氧化磷酸化途径(OXPHOS)来产生三磷酸腺苷(ATP)维持突触活性和神经传递。细胞代谢从

OXPHOS重新编程为有氧糖酵解的过程称为糖代谢重编程。尽管糖酵解在ATP生成方面的效率低于线粒体OXPHOS供能,但糖酵解中葡萄糖代谢速率比OXPHOS快10~100倍,使其能够完成增殖、迁移、细胞因子分泌和代谢等能量密集型过程<sup>[24]</sup>。在糖代谢重编程中,糖酵解(AG)优于OXPHOS的代谢不平衡会导致免疫细胞的过度激活以及炎症的持续存在<sup>[25~26]</sup>。小胶质细胞是大脑主要的先天免疫和免疫效应细胞,能够根据细胞表型的不同,从OXPHOS到AG,改变能量代谢模式发挥作用<sup>[27]</sup>。小胶质细胞和巨噬细胞中存在从线粒体OXPHOS到AG的代谢转换<sup>[28~29]</sup>。

在针对糖代谢重编程的DCI治疗方面,研究<sup>[30]</sup>发现,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)在调节小胶质细胞代谢中起重要作用,其可抑制mTOR活性,从而抑制糖酵解和活性氧(ROS)的产生。胰岛素是调节中枢神经系统代谢和神经递质传输的重要分子,胰岛素分泌不足或抵抗可加重神经元功能障碍和认知障碍<sup>[31]</sup>。在大脑中胰岛素信号分子可通过抑制磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(AKT)/mTOR通路调节星形胶质细胞的葡萄糖代谢、突触可塑环路连接和神经递质运输,从而调控大脑认知功能<sup>[32]</sup>。胰高血糖素样肽-1(GLP-1)在脑胰岛素信号转导和葡萄糖稳态中发挥重要作用,其受体在大脑中有高表达。甲基乙二醛是葡萄糖代谢的副产物,在DCI早期病变中起重要作用。研究<sup>[33]</sup>发现利拉鲁肽可通过增加细胞OX-PHOS和抑制AG提高超氧化物歧化酶(SOD)活性和抗氧化基因(P22phox、Gp91phox和Xdh)的表达,降低ROS含量。重组干扰素-γ蛋白治疗也可通过逆转5xFAD小鼠糖酵解代谢缺陷来恢复小胶质细胞吞噬活性<sup>[34]</sup>。丙酮酸代谢是OXPHOS和AG的关键途径,丙酮酸脱氢酶激酶(PDK)-乳酸轴被认为是糖代谢重编程与神经系统疾病致病过程之间的关键酶,增强PDK1可能对DM小鼠的认知恢复具有保护作用<sup>[35]</sup>。

**2.2 脂质代谢重编程与氧化应激反应** 脂质是维持细胞膜正常结构和功能的重要组分,血脂异常是老年T2DM患者发生认知障碍的危险因素<sup>[36]</sup>。脂代谢重编程是指在特定条件下,细胞通过调控脂类代谢任一关键过程和相关酶的表达,适应环境变化的动态过程<sup>[37]</sup>。高糖状态下,脂肪酸代谢增加,氧化应激和脂质过氧化产物增多。这些代谢产物可能诱发神经炎症,加剧神经细胞损伤。研究<sup>[38]</sup>发现,脂联素和瘦素由白色脂肪细胞分泌,是机体脂质代谢和血糖稳态调节的重要因子,能穿过血脑屏障进入大脑,与神经元或神经胶质细胞上的受体结合。其含量增高可激活或抑制胞内下游的丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)、酪氨酸蛋白激酶2(JAK2)/转录激活因子3J(STAT3)等信号通路,调节海马神经发生、突触可塑性,改善氧化应激和神经元凋亡等生理进程,进而调控认知功能。体内ROS的过表达是氧化应激的主要危险因素之一。ROS可与不饱和脂肪酸发生反应,导致脂质过氧化和细胞死亡<sup>[39]</sup>。T2DM可引起血清胆固醇和甘油三酯升高及脂质过氧化,导致脑血管内皮细胞损伤,干扰淀粉样蛋白前体蛋白代谢,从而加速Aβ蛋白积累,导致认知功能障碍<sup>[40~41]</sup>。基于液相色谱-

质谱(LC-MS)的非靶向代谢组学研究发现,DCI大鼠血清生物标志物中有不同程度的脂代谢紊乱,主要涉及鞘脂代谢、色氨酸代谢、甘油磷脂代谢<sup>[42]</sup>。因此,血脂代谢异常是诱发DCI患者脑部脂肪酸代谢重编程的重要因素。在针对脂代谢紊乱相关DCI的治疗领域,目前暂无较好的治疗方法。他汀类药物是否具有改善DCI的作用目前仍有争议,亟待大样本实验以期论证。

**2.3 氨基酸代谢重编程诱导淀粉样蛋白沉积** 氨基酸代谢重编程是指在特定病理或生理条件下,细胞对氨基酸代谢途径的动态调整,以适应代谢需求变化的过程<sup>[43]</sup>。AD和T2DM的病理基础均为淀粉样变<sup>[44]</sup>。胰淀素是细胞氨基酸代谢重编程的潜在触发因素,是一种与胰岛素共同分泌的胰腺β细胞激素,参与饱腹感的中枢调节。Aβ和胰淀素的异常聚集可导致神经炎症及细胞死亡,诱发认知功能障碍<sup>[45~46]</sup>。人胰淀素在啮齿动物中的过表达(啮齿动物胰淀素不形成淀粉样蛋白)会导致迟发性T2DM和神经功能缺陷。病理机制为胰腺及脑部淀粉样蛋白沉积,氨基酸代谢失调,以及体循环和脑中苯丙氨酸-9(儿茶酚胺前体)含量下降,诱发氨基酸代谢重编程<sup>[47]</sup>。

### 3 代谢重编程与肾虚髓减型DCI的关系

**3.1 DCI“肾虚髓减”证是代谢重编程的重要诱因之一** 代谢及代谢重编程的物质基础均为糖、脂和蛋白质,亦为大脑的主要能量来源。代谢重编程的主要途径是OXPHOS和AG等<sup>[48]</sup>。在神经细胞中,病理性的代谢改变会导致脑细胞能量供应不足,从而产生神经元病理改变<sup>[49]</sup>。李林等<sup>[19]</sup>发现,“肾精”实质在脑中表现为对神经元的能量供应。而肾阴阳虚与HPA轴调控异常有关<sup>[20]</sup>。补肾益精方剂可增加脑内营养因子含量,减少细胞神经毒素、延缓神经死亡进程<sup>[19]</sup>,改善脑血供<sup>[50]</sup>、缩小脑动-静脉间隙<sup>[45]</sup>,缓解脑病症状<sup>[51]</sup>等,从而改善脑部认知障碍症状。肾精亏虚证是消渴脑病发展到一定阶段的必然结果<sup>[52]</sup>,而代谢重编程后神经系统高耗能低产能的代谢方式,在一定程度上可加重肾精的消耗以及认知障碍进程,故“肾虚髓减”可能为DCI代谢重编程的重要促进因素之一。“肾虚髓减”型DCI的现代医学实质可能在于以肾精为基础的依赖HPA轴调控的脑细胞代谢重编程。

**3.2 补肾益精法可改善DCI代谢重编程进程** 髓海失养是脑神经元能量流失之因,因此,补肾益精是治病求本之策。多项研究已证实中医药尤其是补肾类中药对于认知功能障碍有一定的治疗作用,如补肾健脾活血方<sup>[53]</sup>、地黄饮子<sup>[54]</sup>等。在补肾益精类中药干预DCI代谢重编程领域,研究<sup>[54]</sup>发现滋肾丸具有滋肾养阴润燥之功。犬尿氨酸是色氨酸的主要代谢物,对维持突触功能至关重要。在STZ诱导的DCI大鼠实验中,骨骼肌过氧化物酶体增植物激活受体-γ共激活因子-1α-过氧化物酶体增植物激活受体α(PGC1α-PPARα)信号异常介导犬尿氨酸(KYN)代谢紊乱是DCI病理机制之一。滋肾丸可通过激活骨骼肌PGC1α-PPARα信号通路来维持KYN代谢稳态,从而逆转糖尿病引起的认知障碍。兔仙合剂由菟丝子、淫羊藿、女贞子等中药构成。其中菟丝子、淫羊藿二药温补肾阳,女贞子益肾阴。研究<sup>[55]</sup>发现兔仙合剂可通过上调3-羟丁酸、下调

丙二酸含量,调节糖脂代谢、氨基酸代谢发挥补肾活血、益脑健智作用。在中药单体研究方面,研究<sup>[56]</sup>发现姜黄素可增加乳酸和单羧酸转运体2(MCT2)蛋白水平,从而改善APP/PS1小鼠的空间学习和记忆。紫草素对小胶质细胞AG限速酶(PKM2)有抑制作用,可破坏AG/PKM2正反馈回路,改善糖代谢重编程过程,提高小鼠的空间学习和记忆能力<sup>[57]</sup>。上述补肾益精类中药主以地黄、菟丝子、附子、当归等为主,可填精益肾,温以补虚,使肾中阴阳得调,元神之府可安。

#### 4 小结

DCI因其不可逆的神经损害,在治疗上仍是一大难题。中医学认为消渴病发病之源责之肾虚髓减<sup>[13]</sup>,肾精为脑髓的形成发育与功能发挥提供源源不断的能量以养神护神。“肾虚髓减”型DCI的病机实质在于以肾精为基础的依赖HPA轴调控的脑细胞能量供应失调,是代谢重编程的重要诱因之一。补肾填精益髓法可在一定程度上缓解患者脑部症状的进展。

其中,糖代谢重编程可使OXPHOS转化为AG产能。长期AG高耗能低产出的产能方式会导致大脑能量供应不足,从而导致脑内免疫细胞的过度激活以及炎症的持续存在;脂肪酸代谢重编程可致脂质过氧化,使机体处于氧化应激状态而破坏神经元;在氨基酸代谢方面,代谢重编程可致脑神经元淀粉样蛋白沉积,加重认知功能障碍。补肾益精法可通过下调AG/PKM2抑制OXPHOS到AG的代谢转化,改善大脑能量供应<sup>[57]</sup>;可通过激活骨骼肌PGC1α-PPARα信号通路,维持氨基酸代谢稳态<sup>[58]</sup>;可通过下调丙二醛等氧化产物从而改善脂质过氧化<sup>[59]</sup>。由此可见,补肾益精填髓法可在一定程度上改善病理状态下能量亏虚之本,使神经元获得充足的能量供应,减轻糖脂代谢重编程导致的氧化应激及炎症反应,使氨基酸代谢重编程产生的神经元淀粉样蛋白沉积症状得到一定程度的恢复。但目前针对补肾益精法治疗“肾虚髓减型”DCI的大样本临床研究及基础实验数量尚不充分,仍需大量研究提供更多证据支持。

#### 参考文献

- [1] ZHANG D S, LIU S S, HUANG Y, et al. Altered functional connectivity density in type 2 diabetes mellitus with and without mild cognitive impairment[J]. Brain Sci, 2023, 13(1): 144.
- [2] AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 12. older adults: Standards of medical care in diabetes-2021[J]. Diabetes Care, 2021, 44(Suppl 1):S168-S179.
- [3] SEBASTIAN M J, KHAN S K, PAPPACHAN J M, et al. Diabetes and cognitive function: An evidence-based current perspective[J]. World J Diabetes, 2023, 14(2):92-109.
- [4] AB-HAMID N, OMAR N, ISMAIL C A N, et al. Diabetes and cognitive decline: Challenges and future direction[J]. World J Diabetes, 2023, 14(6):795-807.
- [5] ZHANG H B, ZHENG Q Y, GUO T T, et al. Metabolic reprogramming in astrocytes results in neuronal dysfunction in intellectual disability[J]. Mol Psychiatry, 2024, 29(6): 1569-1582.
- [6] 卜祥伟,倪青.代谢重编程与糖尿病关系及中医药干预的研究进展[J].中国糖尿病杂志,2023,31(11):869-872.
- [7] SULTZER D L, LIM A C, GORDON H L, et al. Cholinergic receptor binding in unimpaired older adults, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease dementia[J]. Alzheimers Res Ther, 2022, 14(1):25.
- [8] 石峻力,王旭,盛沛,等.运用数据挖掘和网络药理学探讨糖尿病认知功能障碍中医药规律和作用机制[J].天然产物研究与开发,2021,33(7):1223-1235.
- [9] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则:试行[M].北京:中国医药科技出版社,2002.
- [10] 王永炎,鲁兆麟.中医内科学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2011.
- [11] 李全,贾斯婷,关慧波.地黄饮子辅助治疗肾虚髓减型2型糖尿病合并轻度认知功能障碍的临床疗效观察[J].时珍国医国药,2022,33(2):410-412.
- [12] 王帅,贾跃进,陈艳,等.糖尿病轻度认知功能障碍中医证候特点研究[J].山西中医,2022,38(1):55-56,64.
- [13] 战丽彬,周妍,林海燕,等.2型糖尿病轻度认知功能障碍的中医证候研究[J].中华中医药杂志,2014,29(12):3759-3762.
- [14] 赵云,王旭,石峻力.从肾论治2型糖尿病合并轻度认知障碍的中医辨治思路探讨[J].浙江中医药大学学报,2021,45(11):1260-1263.
- [15] 甘盼盼,全毅红,吴东南,等.从五脏阴虚论治2型糖尿病认知功能障碍[J].世界科学技术-中医药现代化,2020,22(5):1487-1491.
- [16] 邝柏宇,祝雨辰,梁金萍,等.基于“肾藏精”理论探讨外泌体与阿尔茨海默病的防治[J].中国中药杂志,2024,49(1):55-61.
- [17] GHOSHAL S, ALLRED N D, FREEDMAN B I. The contribution of kidney disease to cognitive impairment in patients with type 2 diabetes[J]. Curr Diab Rep, 2020, 20(10):49.
- [18] 徐德成,马迎民,范吉平.中医“肾精”的现代医学内涵[J].中医杂志,2017,58(22):1891-1897.
- [19] 李林,魏海峰,张兰,等.中医“肾生髓,脑为髓海”现代生物学基础探讨[J].中国中药杂志,2006,31(17):1397-1400,1417.
- [20] 沈自尹.肾阳虚证的定位研究[J].中国中西医结合杂志,1997,17(1):50-52.
- [21] KIM S, YANG S, KIM J, et al. Glucocorticoid receptor down-regulation affects neural stem cell proliferation

- and hippocampal neurogenesis[J]. Mol Neurobiol, 2024, 61(6):3198–3211.
- [22] DU F, YU Q, SWERDLOW R H, et al. Glucocorticoid–driven mitochondrial damage stimulates Tau pathology[J]. Brain, 2023, 146(10):4378–4394.
- [23] ZHANG S, LACHANCE B B, MATTSON M P, et al. Glucose metabolic crosstalk and regulation in brain function and diseases[J]. Prog Neurobiol, 2021, 204:102089.
- [24] HUANG Q, WANG Y F, CHEN S S, et al. Glycometabolic reprogramming of microglia in neurodegenerative diseases: Insights from neuroinflammation[J]. Aging Dis, 2024, 15(3):1155–1175.
- [25] JEONG H, LEE B, HAN S J, et al. Glucose metabolic reprogramming in autoimmune diseases[J]. Anim Cells Syst, 2023, 27(1):149–158.
- [26] MARTINS C P, NEW L A, O’CONNOR E C, et al. Glycolysis inhibition induces functional and metabolic exhaustion of CD<sup>+</sup> T cells in type 1 diabetes[J]. Front Immunol, 2021, 12:669456.
- [27] CHAUSSÉ B, KAKIMOTO P A, KANN O. Microglia and lipids: How metabolism controls brain innate immunity[J]. Semin Cell Dev Biol, 2021, 112:137–144.
- [28] HE C X, LI Z, YU W J, et al. LncRNA TUG1 mediates microglial inflammatory activation by regulating glucose metabolic reprogramming[J]. Sci Rep, 2024, 14(1):12143.
- [29] MIAO J F, CHEN L H, PAN X J, et al. Microglial metabolic reprogramming: Emerging insights and therapeutic strategies in neurodegenerative diseases[J]. Cell Mol Neurobiol, 2023, 43(7):3191–3210.
- [30] HU Y L, MAI W H, CHEN L H, et al. mTOR–mediated metabolic reprogramming shapes distinct microglia functions in response to lipopolysaccharide and ATP[J]. Glia, 2020, 68(5):1031–1045.
- [31] NEWSHOLME P, ROWLANDS J, ROSE’ MEYER R, et al. Metabolic adaptions/reprogramming in islet beta–cells in response to physiological stimulators –what are the consequences[J]. Antioxidants, 2022, 11(1):108.
- [32] DE BARTOLOMÉIS A, DE SIMONE G, DE PRISCO M, et al. Insulin effects on core neurotransmitter pathways involved in schizophrenia neurobiology: A meta–analysis of preclinical studies. implications for the treatment[J]. Mol Psychiatry, 2023, 28(7):2811–2825.
- [33] QI L Q, GAO R N, CHEN Z, et al. Liraglutide reduces oxidative stress and improves energy metabolism in methylglyoxal–induced SH-SY5Y cells[J]. Neurotoxicology, 2022, 92:166–179.
- [34] PAN R Y, MA J, KONG X X, et al. Sodium rutin ameliorates Alzheimer’s disease –like pathology by enhancing microglial amyloid-β clearance[J]. Sci Adv, 2019, 5(2):eaau6328.
- [35] YAO Y, SHI J M, ZHANG C L, et al. Pyruvate dehydrogenase kinase 1 protects against neuronal injury and memory loss in mouse models of diabetes[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(11):722.
- [36] YU J T, XU W, TAN C C, et al. Evidence–based prevention of Alzheimer’s disease: Systematic review and meta –analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2020, 91(11):1201–1209.
- [37] ZHANG S, LV K B, LIU Z, et al. Fatty acid metabolism of immune cells: A new target of tumour immunotherapy[J]. Cell Death Discov, 2024, 10(1):39.
- [38] 宗博艺,李琳,李世昌,等.脂肪因子在糖尿病认知功能障碍中的调控作用及运动干预机制[J].生物化学与生物物理学进展,2023,50(6):1344–1360.
- [39] WANG B Q, WANG Y, ZHANG J, et al. ROS–induced lipid peroxidation modulates cell death outcome: Mechanisms behind apoptosis, autophagy, and ferroptosis[J]. Arch Toxicol, 2023, 97(6):1439–1451.
- [40] ASIMAKIDOU E, SAIPULJUMRI E N, LO C H, et al. Role of metabolic dysfunction and inflammation along the liver–brain axis in animal models with obesity–induced neurodegeneration[J]. Neural Regen Res, 2025, 20(4):1069–1076.
- [41] FARR S A, YAMADA K A, BUTTERFIELD D A, et al. Obesity and hypertriglyceridemia produce cognitive impairment[J]. Endocrinology, 2008, 149(5):2628–2636.
- [42] CHEN R J, ZENG Y, XIAO W B, et al. LC-MS–based untargeted metabolomics reveals early biomarkers in STZ-induced diabetic rats with cognitive impairment[J]. Front Endocrinol, 2021, 12:665309.
- [43] ZHANG B, CHEN Y, SHI X L, et al. Regulation of branched–chain amino acid metabolism by hypoxia–inducible factor in glioblastoma[J]. Cell Mol Life Sci, 2021, 78(1):195–206.
- [44] MICHAILIDIS M, MORAITOU D, TATA D A, et al. Alzheimer’s disease as type 3 diabetes: Common pathophysiological mechanisms between Alzheimer’s disease and type 2 diabetes[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(5):2687.
- [45] LEIBOLD N, BAIN J R, DESPA F. Type–2 diabetes, pancreatic amylin, and neuronal metabolic remodeling in Alzheimer’s disease[J]. Mol Nutr Food Res, 2024, 68(13):e2200405.

- [46] LEIBOLD N S, DESPA F. Neuroinflammation induced by amyloid-forming pancreatic amylin: Rationale for a mechanistic hypothesis[J]. *Biophys Chem*, 2024, 310: 107252.
- [47] ILAIWY A, LIU M, PARRY T L, et al. Human amylin proteotoxicity impairs protein biosynthesis, and alters major cellular signaling pathways in the heart, brain and liver of humanized diabetic rat model *in vivo*[J]. *Metabolomics*, 2016, 12(5): 95.
- [48] ZHANG H X, LI S Z, WANG D, et al. Metabolic reprogramming and immune evasion: The interplay in the tumor microenvironment[J]. *Biomark Res*, 2024, 12(1): 96.
- [49] 冯慧,凌云,周春祥,等.从代谢重编程角度探讨糖尿病认知障碍浊邪害清病机[J].南京中医药大学学报,2024,40(8):759-764.
- [50] 马俊杰,张以来,周春祥.基于龟鹿二仙胶改善AD患者TCD相关参数探讨补肾生髓内涵[J].世界科学技术-中医药现代化,2014,16(2):398-401.
- [51] 马俊杰,周春祥,王小龙.基于龟鹿二仙胶干预阿尔茨海默病血管周围间隙探讨“精生髓”内涵[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(11):106-111.
- [52] 梁晓春.糖尿病脑病与中医补肾法对脑保护作用的思考[J].中医杂志,2005,46(5):329-331.
- [53] 俞金鑫,夏卫明,陈庆宇,等.补肾健脾活血方治疗老年2型糖尿病合并轻度认知功能障碍脾肾两虚兼血瘀证疗效观察[J].河北中医,2022,44(8):1282-1286.
- [54] YIN Q S, ZHANG L, HAN X, et al. Zi Shen Wan Fang regulates kynurenine metabolism to alleviate diabetes-associated cognitive impairment via activating the skeletal muscle PGC1 $\alpha$ -PPAR $\alpha$  signaling[J]. *Phytomedicine*, 2022, 99: 154000.
- [55] 闫斌.兔仙合剂对糖尿病认知功能障碍大鼠的作用及机制初探[D].北京:北京协和医学院,2021.
- [56] LU W T, SUN S Q, LI Y, et al. Curcumin ameliorates memory deficits by enhancing lactate content and MCT2 expression in APP/PS1 transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Anat Rec*, 2019, 302(2): 332-338.
- [57] PAN R Y, HE L, ZHANG J, et al. Positive feedback regulation of microglial glucose metabolism by histone H4 lysine 12 lacylation in Alzheimer's disease[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(4): 634-648.e6.

(收稿日期:2024-07-24 编辑:时格格)

## (上接第142页)

- [36] SUN Z J, ZHANG Y T, PENG X, et al. Diverse sesquiterpenoids and polyacetylenes from *Atractylodes lancea* and their anti-osteoclastogenesis activity[J]. *J Nat Prod*, 2022, 85(4): 866-877.
- [37] MUHAMAD N, PLENGSURIYAKARN T, NA - BANGCHANG K. *Atractylodes lancea* for cholangiocarcinoma: Modulatory effects on CYP1A2 and CYP3A1 and pharmacokinetics in rats and biodistribution in mice[J]. *PLoS One*, 2022, 17(11): e0277614.
- [38] NA - BANGCHANG K, PLENGSURIYAKARN T, KARBWANG J. Research and development of *Atractylodes lancea* (thunb) DC. as a promising candidate for cholangiocarcinoma chemotherapeutics [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 5929234.
- [39] 李建航,刘彦晶.苍术提取物对临床分离多药耐药大肠埃希菌的抑菌活性研究[J].光明中医,2023,38(9):1688-1691.
- [40] 常丽坤,张文晋,曹也,等.苍术多糖提取分离、结构解析及生物活性研究进展[J].中国中药杂志,2021,46(9): 2133-2141.
- [41] WANG D P, DONG Y, XIE Y, et al. *Atractylodes lancea* rhizome polysaccharide alleviates immunosuppression and intestinal mucosal injury in mice treated with cyclophosphamide[J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(45): 17112-17129.
- [42] 于艳,贾天柱,才谦.茅苍术及其麸炒品对胃溃疡大鼠抗炎作用的比较研究[J].中国中药杂志,2016,41(4):705-710.
- [43] 田会东,王静,郭丽娜,等.基于网络药理学的“苍术-玄参”药对抗2型糖尿病作用机制研究[J].中国现代应用药学,2020,37(2):165-169.
- [44] 张思旋,林茜,吴嘉瑞,等.基于网络药理学的“苍术-黄柏”药对治疗痛风作用机制研究[J].中国医院用药评价与分析,2019,19(8):927-933.
- [45] 杨璐平,盖聪,周梦琪,等.麻黄-苍术治疗新型冠状病毒肺炎机制的网络药理学探讨[J].中药材,2020,43(7): 1779-1785.
- [46] 潘志,段富津,王颖航,等.黄柏与苍术提取物对高尿酸血症小鼠血尿酸的影响[J].时珍国医国药,2008,19(1): 112-113.
- [47] 郭兰萍.影响苍术质量的生态因子研究[D].北京:中国中医研究院,2005.
- [48] 彭迪,徐海星,许沛虎,等.基于指纹图谱及网络药理学的苍术质量标志物预测[J].中药材,2022,45(6): 1411-1417.
- [49] 余国鑫,李子璐,陈君.基于功效关联的苍术质量标准研究[J].药学与临床研究,2023,31(4):295-300.
- [50] 李超,黄显章,张超云,等.不同产地苍术红外指纹图谱研究[J].中药材,2019,42(1):51-56.

(收稿日期:2024-03-05 编辑:蒋凯彪)