·国家重点研发计划·
DOI:10.13463/j.cnki.jlzyy.2026.09.001

基于“虚损瘀毒”理论与肠道菌群相关性探讨阿尔茨海默病的防治

林菁菁，于顾然*
（南京中医药大学附属医院，南京 210029）

摘要：阿尔茨海默病（AD）属于神经退行性疾病，病理机制复杂且目前缺乏有效治疗手段。本文基于中医“虚损瘀毒”理论，结合肠道菌群研究进展，探讨AD防治策略。现有研究表明，脾肾虚损为AD发病之本，痰瘀浊毒壅阻脑络为标实，二者形成“虚-瘀-毒”恶性循环；肠道菌群失调可通过破坏肠-脑轴稳态，加剧神经炎症及代谢紊乱，与AD病理进程密切相关。中药干预可通过调节肠道菌群结构、修复肠黏膜屏障、抑制炎症因子释放等途径，可改善AD模型动物认知功能。本研究为中西医结合防治AD提供理论依据，并揭示中医药通过肠-脑轴多靶点调控之科学内涵，为AD精准治疗开辟新路径。

关键词：阿尔茨海默病；“虚损瘀毒”理论；肠道菌群
中图分类号：R277.7　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1003-5699(2026)09-1081-07

Prevention and treatment of Alzheimer's disease based on the correlation between the theory of "deficiency, stasis and toxin" and gut microbiota

LIN Jingjing, YU Guran*
(Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

Abstract: Alzheimer's disease (AD), a neurodegenerative disorder, is characterized by a complex pathogenesis and a lack of effective treatment. This study explores strategies for the prevention and treatment of AD based on the traditional Chinese medicine (TCM) theory of "deficiency, stasis and toxin", combined with the modern research on gut microbiome omics. It is found that spleen and kidney deficiency constitutes the root cause of AD, while phlegm, stasis, turbidity, and toxins obstructing the cerebral meridians represents its manifestations, and the two factors form a vicious cycle of "deficiency-stasis-toxin". Dysbiosis of the gut microbiota is closely associated with the pathological progression of AD by disrupting the gut-brain axis homeostasis, thereby exacerbating neuroinflammation and metabolic disorders. TCM interventions (such as Danggui Shaoyao San and tonifying formulas) may significantly improve the cognitive function in AD animal models by regulating the gut microbiota composition, repairing the intestinal mucosal barrier, and inhibiting the release of inflammatory factors. This study is aimed at providing a theoretical basis for the integrated prevention and treatment of AD using both western and traditional Chinese medicine, revealing the scientific rationale behind TCM's multi-target regulation via the "gut-brain axis", and opening new pathways for the precision treatment of AD.

Keywords: Alzheimer's disease; deficiency-stasis-toxin theory; gut microbiota

---

基金项目：国家重点研发计划（2022YFC3501403）
作者简介：林菁菁（2000—），女，硕士研究生，主要从事神经内科临床研究
***通信作者：**于顾然，电子信箱-dr.ygrdf@163.com

阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）以认知功能衰退及神经元损伤为核心特征，其病理机制涉及β-淀粉样蛋白（amyloid-β，Aβ）沉积、tau蛋白异常磷酸化及慢性神经炎症。现代医学在AD治疗中面临药物靶点单一、疗效有限之困境。中医理论从整体观出发，提出“虚损瘀毒”理论，强调脾肾虚损为AD之本，痰瘀毒邪壅阻脑络为其标，为AD辨证论治提供了独特视角。近年来，肠道菌群作为“第二基因组”与AD之关联备受关注，菌群失调可通过代谢产物（如短链脂肪酸）、免疫炎症信号及肠-脑轴交互作用加剧AD病理进程。然而，中药如何通过调控肠道菌群干预AD的机制尚未系统阐明。本文旨在揭示“虚损瘀毒”与肠道菌群失衡之内在关联，阐明中药多靶点调控肠-脑轴之作用机制，为中西医协同防治AD提供科学依据，推动中医药现代化研究。

1 “虚损瘀毒”理论和阿尔茨海默病

阿尔茨海默病属中医“痴呆”“健忘”“呆病”等范畴，其病机复杂，涉及脏腑虚损、痰瘀互结、毒邪内蕴等多重因素。基于中医理论，“虚损瘀毒”理论可概括为：脾肾虚损为发病基础，血瘀为病情进展之关键环节，毒邪损脑络为疾病恶化之终末阶段。以下从三个方面详述其病机演变，并援引古籍及现代医家理论佐证。

1.1 *脾肾虚损是阿尔茨海默病发病的基础* 中医学认为，“脑为髓海”，肾藏精，主骨生髓，髓聚为脑；脾为后天之本、气血生化之源。若脾虚失运，气血生化乏源，肾精亏虚，髓海不充，则神明失养，出现记忆力减退、认知障碍等AD核心症状。国医大师周仲瑛提出“肾虚髓减”为AD发病之根本，脾肾双虚致脑髓失荣，乃AD之始动因素。《灵枢·海论》曰：“髓海不足，则脑转耳鸣，胫酸眩冒，目无所见，懈怠安卧”，此与AD患者脑萎缩、认知衰退之病机相合。清代王清任《医林改错》强调“高年无记性者，脑髓渐空”，指出肾精亏虚直接导致脑功能衰退。现代研究亦证实，AD患者脑内β-淀粉样蛋白沉积与中医“脾肾虚损”所致代谢紊乱密切相关[1]。

1.2 *血瘀是阿尔茨海默病病情进展的关键环节* 《素问·调经论》云：“血气不和，百病乃变化而生。”脾肾虚损日久，气血生化不足，推动无力，则血行迟滞，瘀血内生。瘀血阻络，脑窍闭塞，神机失用，表现为反应迟钝、语言謇涩等。清代叶天士提出“久病入络”理论，认为瘀血阻络是慢性疾病进展的核心机制。国医大师颜德馨强调“瘀血内阻”是阿尔茨海默病的重要病机，血瘀导致脑微循环障碍，加速神经元变性。

血瘀不仅阻滞气血，还可与痰浊、毒邪胶结，形成“瘀毒”。《金匮要略》指出：“内有干血，肌肤甲错，两目黯黑。”瘀血日久化热，炼液为痰，痰瘀互结，进一步损伤脑络。现代研究[2]发现，阿尔茨海默病患者脑内tau蛋白过度磷酸化及神经纤维缠结，与中医“痰瘀痹阻”的病机高度契合。

1.3 *毒邪损脑络是阿尔茨海默病恶化的终末阶段* 中医所谓“毒邪”，既包括外感六淫化毒，亦涵盖内生气滞、痰瘀、火郁等病理产物蕴积成毒。《诸病源候论》云：“毒气乘虚而入，留滞经络，壅遏气血。”脾肾虚损、血瘀日久，代谢废物蓄积，酿生“浊毒”，上犯脑络，损伤神明。国医大师王永炎提出“毒损脑络”理论，认为毒邪是导致阿尔茨海默病神经元损伤的关键因素，与β-淀粉样蛋白毒性作用相呼应[3]。

《伤寒论》中“蓄血证”描述瘀热互结、扰乱神志的症状，与阿尔茨海默病患者精神行为异常相似。毒邪损络可进一步耗伤正气，形成“虚-瘀-毒”恶性循环。研究[4]表明，阿尔茨海默病患者脑内氧化应激及炎症反应加剧，与中医“毒邪炽盛”导致的阴阳失衡密切相关。

2 肠道菌群和阿尔茨海默病的关系

肠道菌群物种构成及数量发生显著变化时，某些益生菌如双歧杆菌、乳酸杆菌等益生菌丰度下降，其代谢产生的γ-氨基丁酸（GABA）的量随之减少，这一变化可能通过肠-脑轴途径影响中枢神经系统GABA水平，进而干扰认知功能[5]。GABA作为中枢神经系统主要抑制性神经递质，可间接调节NMDA受体活性，在神经元存活、突触结构形成及突触可塑性维持中发挥核心作用，对维持正常认知功能具有不可替代的保护效应。实验研究[6]显示，无菌小鼠多存在认知功能障碍，其海马组织中NMDA受体NR2B亚基mRNA表达水平显著降低，提示肠道菌群可能通过调控NMDA受体表达影响认知行为。此外，肠道菌群可通过调节5-羟色胺（5-HT）代谢途径，促进肠内分泌细胞分泌血清素，从而维持阿尔茨海默病相关神经递质的动态平衡[7]。同时，

现代医学研究[8]揭示，脾虚状态下患者肠道菌群关键代谢产物——短链脂肪酸（SCFAs）的生成也会减少，短链脂肪酸（SCFAs）经肠道吸收入血后，可通过肠-脑轴改善脑能量代谢，促进神经营养因子例如脑源性神经营养因子（BDNF）分泌。BDNF广泛参与神经元的生长、发育、存活和突触可塑性的调节，BDNF减少将会对神经元造成损伤，诱导阿尔茨海默病的发生。当肠道屏障功能受损时，内菌群紊乱，有害菌群数量增多，一方面会产生内毒素易位入血[9]，另一方面还会导致对甲酚和苯丙氨酸等有害代谢产物的生成[10]，这些物质能够穿越血脑屏障，引起代谢废物（如β-淀粉样蛋白、tau蛋白）沉积加快。这一过程可激活小胶质细胞，引发一系列炎症反应，包括肿瘤坏死因子-α（TNF-α）及多种白介素等炎症因子的释放，从而触发神经炎症级联反应。神经炎症通过影响神经元的生长环境及突触可塑性，对神经细胞产生不利影响[11]，最终可能诱导阿尔茨海默病的发生发展。

3 脾与肠道菌群相互影响

脾虚以运化失职、水湿内停、气血不足等为主要表现。本文基于现有研究文献，系统梳理脾虚与肠道菌群在结构、功能及干预调节层面的关联，以揭示中医“脾主运化”理论的现代生物学内涵。

3.1 *脾虚可导致肠道菌群结构紊乱* 在小鼠脾虚泄泻模型中，厚壁菌门（Firmicutes）相对丰度显著升高，拟杆菌门（Bacteroidetes）相对丰度降低，导致拟杆菌门/厚壁菌门比值（B/F值）下降[10]。类似现象亦见于脾虚湿困型肥胖患者，其肠道菌群多样性虽升高但结构失衡，表现为抗炎菌属（如Faecalibacterium、Blautia）减少，而潜在致病菌（如Megamonas、Escherichia_Shigella）富集[12]。此外，肝郁脾虚型抑郁患者的肠道菌群中，产短链脂肪酸（SCFAs）的细菌显著减少，加剧神经递质代谢紊乱[13]。

实验研究[14]进一步证实，脾虚状态下产SCFAs的Allobaculum属、调节胆汁酸代谢的Odoribacter属及抗炎的Faecalibacterium属的丰度显著降低。上述有益菌的减少可削弱肠道屏障功能并促进炎症因子释放。与此同时，致病菌如Jeotgalicoccus（与炎症相关）、Megamonas（与肥胖及糖尿病前期相关）等潜在致病菌在脾虚模型中显著增殖，可能通过激活促炎通路加剧代谢紊乱[12]。

脾虚进展可进一步导致菌群代谢功能紊乱。宏基因组学分析显示，脾虚个体肠道菌群在碳水化合物代谢、氨基酸代谢及能量转化相关通路中的活性异常升高，但代谢效能低下。例如，SCFAs（如丁酸、丙酸）生成减少，导致肠黏膜能量供应不足及屏障完整性受损；同时，脂多糖（LPS）合成增加，引发慢性低度炎症。

3.2 *肠道菌群与脾虚病理的相互作用机制* 在肝郁脾虚模型中，肠道菌群可通过调节GABA能信号系统影响中枢神经功能。GABA受体表达下调及GAT转运蛋白功能异常可导致抑郁样行为及睡眠障碍[15]。菌群代谢产物（如SCFAs）还可经迷走神经或血液循环作用于下丘脑-垂体-肾上腺轴（HPA轴），调控应激反应与情绪状态[12]。在脾虚泄泻模型中，拟杆菌门丰度降低导致多糖分解能力下降，未被消化的碳水化合物在肠道内滞留，进而引发渗透性腹泻[16]。此外，厚壁菌门过度增殖可能促进能量吸收，导致肥胖或代谢综合征。

3.3 *中医干预对肠道菌群的调节作用* 基于中医“脾肾同治，髓海得充”理论，补益类中药可通过调和脾肾、填精荣脑发挥治疗阿尔茨海默病的作用。健脾化湿药如白术及其麸制品可增加Allobaculum和Prevotellaceae-UCG-003等有益菌的丰度，促进SCFAs生成并修复肠黏膜屏障[14]。实验[17]证明，补益类方剂（如四君子汤、参苓白术散）可显著提升双歧杆菌和乳杆菌丰度，抑制大肠杆菌等致病菌生长，逆转脾虚相关的腹泻及营养不良。当归芍药散为经典补益类方剂，研究[18]表明其可通过调节肠道菌群结构及代谢组学改善阿尔茨海默病病理。具体而言，当归芍药散可增加乳酸杆菌等益生菌的丰度，并调节血清视黄醇、磷酸肌酸等代谢产物水平，显著改善阿尔茨海默病模型大鼠的学习记忆及空间认知能力。艾灸通过“温阳补虚”作用，调节TMA/FMO3/TMAO代谢通路，减少脂质氧化应激，同时增加有益菌比例[19]，改善血脂异常。此外，针灸可能通过刺激迷走神经增强益生菌定植，间接调节菌群功能。

4 肾与肠道菌群的相互影响

中医理论认为，肾为“先天之本”，主藏精、主水液代谢、主生殖与发育。肾虚常见肾阳虚与肾阴虚，以精气不足、阴阳失衡为主要表现，进而导致机体功能衰退。现代研究[20]表明，肾虚的核心机制涉及下丘脑-垂体-靶腺轴（包括肾上腺轴、甲状

腺轴及性腺轴）的功能紊乱及免疫调节异常。此类全身性失衡不仅影响内分泌与代谢稳态，还可通过“肠-肾轴”间接调控肠道微环境。

4.1 肾虚状态下的肠道菌群失衡 肾虚状态下，肾脏代谢功能减弱可导致尿素等代谢废物排泄减少；肠道内尿素经细菌分解产生氨，升高肠腔 pH 值，破坏菌群稳态，促进条件致病菌（如链球菌、萨特菌）增殖[21]。同时，肾虚状态常伴随免疫-炎症失衡，促炎因子（TNF-α、IL-6）水平升高，抑制调节性 T 细胞（Treg）功能，削弱肠道免疫屏障，进而加剧有害菌（如卟啉单胞菌）定植[22]。在神经内分泌调控层面，肾虚可通过下丘脑-垂体-肾上腺轴（HPA 轴）影响肠道神经递质（如 5-羟色胺）分泌，改变肠道蠕动及黏液分泌模式，间接导致菌群结构改变[23]。动物实验[21]显示，肾虚小鼠模型中有害菌属（萨特氏菌、链球菌、小类杆菌）丰度显著升高，而产短链脂肪酸（SCFAs）的有益菌（如毛螺菌科、瘤胃梭菌）减少。临床观察[22]亦发现，肾虚型强直性脊柱炎患者粪便中硫酸盐还原菌、自体杆菌等致病菌丰度增加，且与炎症标志物（ESR、CRP）呈正相关。

4.2 肠道菌群失调对肾虚的反馈机制 菌群代谢产物（如 SCFAs）减少可影响肾功能。丁酸作为结肠上皮细胞的主要能量来源，其水平不足可导致肠道屏障功能受损，促使内毒素（LPS）易位入血，引发慢性炎症并加重肾脏负担[24]。同时，肠道菌群分解尿素产生的副产物（如氨）可损伤肠上皮细胞，加剧肾功能恶化，形成“肠-肾恶性循环”[25]。免疫调节失衡可进一步加重肾虚状态：有害菌激活 TLR4/NF-κB 通路，促进 IL-6、TNF-α 分泌，诱发全身性低度炎症，抑制肾脏修复。

4.3 中药干预对肾虚与肠道菌群的调节机制 补肾类中药（如无比山药丸、右归丸）可通过调节丁酸合成菌丰度，增强肠道屏障功能，减少内毒素易位，增加有益菌（毛螺菌科、瘤胃梭菌）丰度，抑制有害菌（链球菌、萨特氏菌）增殖[26]；同时下调 TNF-α、IL-6 表达，抑制 NF-κB 通路，缓解慢性炎症[27]。健脾补肾类方剂四君子汤可通过调节拟杆菌门/厚壁菌门比例，改善脾虚型肠道菌群失调，增强免疫球蛋白 A（IgA）分泌，修复黏膜屏障[28]。针灸疗法在调节肾虚与肠道菌群方面具有独特作用：督脉起于胞中，贯脊属肾，其经脉与肾有直接联系。通过温热刺激督脉穴位（如命门、至阳等），可激活迷走神经，促进抗炎因子（IL-10）释放，降低促炎菌（如硫酸盐还原菌）丰度[29]。

5 肠道菌群紊乱导致“瘀毒”的产生从而诱发阿尔茨海默病

瘀毒损脑络为阿尔茨海默病进展的终末阶段，此阶段患者记忆力进行性减退，认知障碍显著加重，并可伴发精神行为异常。β-淀粉样蛋白（Aβ）沉积形成的老年斑及 tau 蛋白过度磷酸化形成的神经纤维缠结为阿尔茨海默病的典型病理特征，符合中医“毒邪致病”理论特点。继发的炎症级联反应等病理过程是神经元损伤及死亡的主要机制，可用“正虚抗毒无力”概括此阶段病机。以下探讨肠道菌群紊乱与“瘀毒”形成的关联机制。

5.1 肠道菌群对 tau 蛋白磷酸化的影响 肠道菌群失衡可通过代谢产物（如 SCFAs）或免疫炎症信号（如 IL-1β、TNF-α）影响中枢神经系统 tau 蛋白磷酸化水平，肠道菌群代谢产物可能通过调节糖原合成酶激酶-3β（GSK-3β，促进磷酸化）及蛋白磷酸酶 2A（PP2A，促进去磷酸化）的活性，加剧 tau 蛋白异常磷酸化[30]。

5.2 肠道菌群对 Aβ 代谢的影响 肠道菌群与 Aβ 代谢密切相关。首先，肠道菌群可促进 Aβ 的生成与聚集。某些菌群（如肠球菌属）可通过代谢产物（如 LPS）激活神经炎症信号通路（如 NF-κB 通路），促进淀粉样前体蛋白（APP）裂解为 Aβ。拟杆菌门、普雷沃氏菌属等丰度增加可通过释放炎症因子（如 IL-1β、TNF-α）间接促进 Aβ 生成[31]。

随着疾病进展，肠道菌群失调（如拟杆菌属丰度降低）可通过下调紧密连接蛋白（如 occludin）表达，导致血脑屏障（BBB）通透性增加，促使外周 Aβ 更易进入脑实质[32]。另一方面，肠道菌群失调可干扰 Aβ 清除机制[33]：菌群代谢产物（如 SCFAs）可影响低密度脂蛋白受体相关蛋白 1（LRP1）及晚期糖基化终末产物受体（RAGE）的表达，导致 Aβ 清除效率降低。此外，肠道菌群紊乱引发的神经炎症可能抑制类淋巴系统引流功能，阻碍 Aβ 从脑间质清除。肠道菌群衍生的内毒素（如 LPS）及氧化三甲胺（TMAO）可经循环系统进入脑内，通过 TLR4 信号通路诱导小胶质细胞向 M1 表型极化，激活星形胶质细胞及血管周围炎症[9]，释放促炎因子（如 IL-17A），加剧 Aβ 沉积区域的炎

症反应及神经元损伤，从而促进阿尔茨海默病的发生[34]。

5.3 中医药干预对肠道菌群及“瘀毒”的调节作用 在中医药干预层面，中药有效成分（如槲皮素、姜黄素）可通过调节菌群多样性及胆汁酸代谢，减少tau蛋白磷酸化及Aβ沉积[35-36]。复方黄连解毒汤可通过多靶点调控（如NMDA受体、AMPK通路）修复肠道屏障并降低LPS水平[37]。临床研究[38]表明，阿尔茨海默病合并脑淀粉样血管病（CAA）患者变形菌门、拟杆菌门丰度升高，厚壁菌门、放线菌门丰度降低，且上述菌群变化与脑脊液Aβ42/p-tau水平相关。

6 基于“肠道菌群”与“虚损瘀毒”理论的阿尔茨海默病治疗策略

阿尔茨海默病早期多呈隐匿起病，患者以记忆力减退为突出表现，伴随认知损害，这类症状常常容易被家属乃至临床误认为是正常生理衰老，未能及时识别就诊，进而错过早期干预的关键窗口期。中医主张在疾病早期阶段就重视调护脾胃、顾护肾气，以期延缓疾病的发展进程。肠道微生态的平衡状态除保障机体消化吸收之外，还可通过多条通路远距离调控中枢神经系统功能，这也为临床从肠论治痴呆的思路提供了现实理论依据与实践可行性。

基于中医“脾肾同治，髓海得充”理论，补益类中药可通过调和脾肾、填精荣脑发挥治疗阿尔茨海默病的作用。山药作为具有补益功效的中药，其多糖成分对肠道菌群具有显著调节作用。研究表明，山药多糖可增加肠道有益菌（如乳酸杆菌、双歧杆菌）丰度，同时降低潜在致病菌（如大肠杆菌、肠球菌）丰度。上述调节作用有助于恢复肠道菌群平衡，减少炎症因子产生，从而对阿尔茨海默病病理进程产生积极影响[39]。补益类中药还可通过修复肠黏膜屏障，减少脂多糖（LPS）向血液的渗透，进而抑制全身炎症反应。研究[40]表明，枸杞多糖（LBP）可增加小肠上皮内淋巴细胞（IEL）数量，促进黏蛋白（如MUC2）大量分泌以形成黏液层，有效修复肠黏膜屏障，保护肠上皮细胞免受有害物质及病原菌侵袭。研究[41]显示，温阳类中药（如淫羊藿）可修复肠黏膜屏障，减少毒素入血，从而缓解神经炎症，此与中医“益火之源，以消阴翳”治则相契合。活血化瘀法通过祛瘀解毒改善阿尔茨海默病认知障碍的机制，亦在肠道菌群层面获得印证。丹参既可疏通脑络瘀阻以契合中医“祛瘀生新”理论，又可有效调节肠道菌群结构。实验[42]证实，丹参可使结肠炎小鼠肠道内阿克曼菌（Akkermansia）、乳酸杆菌等有益菌丰度提升2～3倍，同时抑制拟杆菌属等条件致病菌增殖。上述调控作用可能通过增加5-羟色胺等神经递质合成，实现活血以安神，调肠以益智的协同效应，为中医异病同治思想提供了现代诠释。清热解毒药物亦发挥重要作用。小檗碱（BBR）是黄连的主要活性成分，为一种具有清热解毒作用的生物碱。研究[43]表明，BBR可调节肠道菌群丰度及组成，重建肠道的化学与机械屏障。在DSS诱导的结肠炎小鼠模型中，BBR能够显著降低炎症因子水平，增加调节性T细胞（Treg）数量，并通过调节Wnt/β-catenin信号通路发挥作用[42]。上述作用有助于改善肠道微生态，减轻炎症对中枢神经系统的损害。值得注意的是，虚、损、瘀、毒四者并非孤立存在，而是呈现动态演变与因果叠加的病理特征。脾肾虚损为始动因素，导致气血津液代谢障碍，痰浊、瘀血内生；痰瘀久郁化热，酿生浊毒；毒邪伤络又进一步耗损脾肾精气，加速认知衰退。在此过程中，肠道菌群作为内外环境交互的枢纽，其结构与功能变化可放大“虚-瘀-毒”的病理效应。基于此，中药干预若能兼顾补益脾肾、化瘀解毒与调节肠道微生态，则可能打破上述恶性循环。例如，在补益类方剂中加入少量活血化瘀或清热解毒之品，既可通过修复肠道屏障减少毒素入血，又可抑制神经炎症，从而延缓阿尔茨海默病进展。这一整合调节思路契合中医标本兼治原则，亦为临床优化复方配伍提供了理论依据。未来研究应关注不同证型间菌群特征的差异，并借助多组学技术明确补益、化瘀、解毒三类药物在肠-脑轴中的协同靶点。

7 结语

本文系统梳理了中医“虚损瘀毒”理论与肠道菌群在阿尔茨海默病病理进程中的关联机制：脾肾虚损可致肠道菌群结构失衡，进而引发代谢紊乱及炎症因子释放，终致“瘀毒”壅阻脑络；而肠道菌群失调可通过肠-脑轴进一步促进Aβ沉积、tau蛋白过度磷酸化及神经炎症，形成恶性循环。中药干预可通过补益脾肾、活血解毒及调节菌群结构等途径，修复肠黏膜屏障、抑制炎症级联反应，从而改善阿尔茨海默病动物模型的认知功能。然而，目前

相关研究仍面临诸多挑战：其一，中医辨证分型有待进一步细化，肾阴虚、肾阳虚及兼夹证型患者的肠道菌群特征差异尚不明确；其二，肠道菌群与宿主代谢网络的相互作用机制复杂，尚需借助多组学技术（如宏基因组学、代谢组学）阐明补肾中药的调控靶点；其三，现有临床证据多来源于小样本观察性研究，尚需大样本随机对照试验加以验证，并深入探索益生菌与中药联用的协同机制。

未来研究应秉持“病证结合、系统调控”的理念，深入挖掘“虚损瘀毒”理论指导下补益脾肾法的科学内涵，结合精准医学与转化医学技术，构建“中药-菌群-宿主”多维干预体系。这不仅为阿尔茨海默病的早期防治与个性化治疗开辟了新路径，也有助于推动中医药现代化进程。传统医学智慧与现代科学技术的深度融合，或将为破解阿尔茨海默病这一“世纪难题”提供更具创新性的解决方案。

参考文献：

[1] 朱新宇,孔祥图,倪海雯. 倪海雯基于虚痰瘀热复合病机辨治系统性淀粉样变性经验[J]. 中医药导报, 2024, 30(1): 172-175.

[2] 黄巧艺,马丽娜,吴素素,等. 基于“虚损瘀毒”探讨阿尔茨海默病的病机与治疗[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(3): 461-466.

[3] 黄巧艺,刘南阳,吴素素,等. 基于中医“六经为川,肠胃为海”探讨阿尔茨海默病肠-脑轴机制[J]. 现代中西医结合杂志, 2024, 33(14):1960-1964.

[4] 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.

[5] JIA L, KE Y, ZHAO S, et al. Metagenomic analysis characterizes stage-specific gut microbiota in Alzheimer's disease[J]. Molecular Psychiatry, 2025, 30(9):3951-3962.

[6] ANGELUCCI F, CECHOVA K, AMLEROVA J, et al. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease[J]. Journal of Neuroinflammation, 2019, 16(1):108.

[7] MATSUMOTO M, BENNO Y. Consumption of Bifidobacterium lactis LKM512 yogurt reduces gut mutagenicity by increasing gut polyamine contents in healthy adult subjects[J]. Mutation Research, 2004, 568(2):147-153.

[8] 施敏,夏旭婷,廖陈敏,等. 基于肠道菌群研究枳术丸治疗脾虚证慢传输型便秘的作用机制[J]. 中国微生态学杂志, 2023, 35(3):249-256.

[9] 王育纯. 基于“毒损脑络”理论探讨脑栓通胶囊对脑小血管病大鼠脑、肠屏障功能保护作用及机制[D]. 北京: 北京中医药大学, 2023.

[10] 闫志强,翟少钦,张邑帆,等. 脾虚泄泻大鼠肠道菌群的组成和多样性[J]. 湖南农业大学学报（自然科学版）, 2021, 47(5):580-586.

[11] LENG F, EDISON P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here?[J]. Nature Reviews. Neurology, 2021, 17(3):157-172.

[12] 何珂,陆西宛,朱丽华,等. 脾虚湿困型肥胖症患者肠道菌群分布多样性及相关性研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(1):40-48.

[13] 白琛,郭蓉娟,王君宜,等. 基于短链脂肪酸-肠道微生物群探究抑郁症肝郁脾虚的病机内涵[J]. 世界中医药, 2024, 19(22):3536-3541.

[14] 何晗,但林蔚,王巧珍,等. 基于16S rRNA高通量测序研究麸炒前后白术水煎液及多糖对脾虚泄泻型大鼠肠道菌群的影响[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(2):136-141.

[15] 陈抒鹏,唐娜娜,王思梦,等. 肝郁脾虚方对抑郁失眠模型大鼠结肠组织GABA能信号系统及肠道菌群的影响[J]. 中医杂志, 2023, 64(12):1273-1281.

[16] HOU K, WU Z X, CHEN X Y, et al. Microbiota in health and diseases[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2022, 7(1):135.

[17] 刘晶晶,宋囡,王列,等. 基于“以补开塞”理论谈艾灸调节肠道菌群失调对脾虚膏脂转输障碍的防治作用[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(6):111-113.

[18] HE J, JIN Y, HE C, et al. Danggui Shaoyao San: comprehensive modulation of the microbiota-gut-brain axis for attenuating Alzheimer's disease-related pathology[J]. Frontiers in Pharmacology, 2023, 14:1338804.

[19] 范丽红,陈丽梅,方园. 基于“肠-关节”轴探讨艾灸对膝骨性关节炎模型兔肠道菌群的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2025, 37(3):260-267.

[20] 沈自尹,黄建华,林伟,等. 从整体论到系统生物学进行肾虚和衰老的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(6): 548-550.

[21] 秦科. 无比山药丸对肾虚公鼠模型性功能、肾功能及肠道微生物的影响[D]. 南宁: 广西大学, 2020.

[22] 叶雪英,马春杰,苏淑仪,等. 逐经督脉灸疗法对肾虚督寒型的强直性脊柱炎患者肠道微生物和肠黏膜免疫反应的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(3):270-274.

[23] 金世峰,周建华,刘焜剑,等. 基于“脾肾相关”理论探析肠道菌群对老年功能性便秘的影响[J]. 吉林中医药, 2022, 42(12):1473-1476.

[24] 王杰,宋囡,陈丝,等. 基于肠道菌群调控TMAO/PERK/FOXO1途径探讨香砂六君子汤对脾虚高脂血症大鼠肝脏甘油三酯合成的影响及机制[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(2):286-291.

[25] 王聪慧,娄锡恩,卞兆祥. 基于肠道菌群失调探析中医从脾论治高尿酸血症的科学内涵[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(4):729-734.

[26] LI X, QIAO B, WU Y, et al. Sishen Pill inhibits intestinal inflammation in diarrhea mice via regulating kidney-intestinal bacteria-metabolic pathway[J]. Frontiers in Phar-

macology, 2024, 15:1360589.

[27] XU Z, MAN S S, GONG B Y, et al. Bazi Bushen maintains intestinal homeostasis through inhibiting TLR4/NFκB signaling pathway and regulating gut microbiota in SAMP6 mice[J]. Journal of the Science of Food and Agriculture, 2023, 103(14):7273-7283.

[28] 周梦玲. 补肾法对阿尔茨海默病肠道菌群失衡的影响研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.

[29] 杨波. 基于肠道菌群及其代谢改变探讨针刺 APP/PS1 小鼠干预阿尔茨海默病的机理[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2022.

[30] 张鑫. “益智调神”穴方针刺对 AD 模型大鼠海马 tau 蛋白磷酸化和肠道菌群影响的研究[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2023.

[31] 张丹,叶晓东,黄珊珊,等. 肠道菌群影响脑淀粉样血管病中淀粉样蛋白沉积的潜在机制探讨[J]. 中国脑血管病杂志, 2024, 21(9):643-649.

[32] 王苏珊,刘平. 肠道菌群与阿尔茨海默病发病机制的相关性研究进展[J]. 北京医学, 2022, 44(7):633-635, 639.

[33] 张晨曦,董承瑜,胡鑫,等. 中药治疗阿尔茨海默病分子作用机制的研究进展[J]. 中草药, 2022, 53(13):4132-4145.

[34] 廖印升,祁富伟,朱江. 肠道菌群紊乱与围术期神经认知障碍相关性的研究进展[J]. 临床麻醉学杂志, 2024, 40(9):974-978.

[35] YANG S, ZHOU H, WANG G, et al. Quercetin is protective against short-term dietary advanced glycation end products intake induced cognitive dysfunction in aged ICR mice[J]. Journal of Food Biochemistry, 2020, 44(4):e13164.

[36] SUN Z Z, LI X Y, WANG S, et al. Bidirectional interactions between curcumin and gut microbiota in transgenic mice with Alzheimer's disease[J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 2020, 104(8):3507-3515.

[37] WANG Z, ZHONG Y, XIN M, et al. Swiprosin-1 participates in the berberine-regulated AMPK/MLCK pathway to attenuate colitis-induced tight junction damage[J]. Phytomedicine, 2024, 135:156111.

[38] 王旭,张杰,赵敏,等. 基于“微生物-肠-脑轴”探讨补肾通腑方对 APP/PS1 小鼠肠道菌群及 LPS/TLR4/NF-κB 通路的影响[J]. 中国药理学通报, 2025, 41(1):171-178.

[39] 王尧,陈果,张仕杰,等. 中药通过调节肠道微生物-肠免疫轴治疗溃疡性结肠炎研究进展[J]. 中草药, 2024, 55(22):7857-7869.

[40] 田阳,龚桂萍,路宇,等. 枸杞子多糖不同组分的双向免疫调节机制研究进展[J]. 食品科学, 2022, 43(23):356-366.

[41] 朱金惠,王玲,陶金华,等. 基于“肠-肾”轴理论的肠道微生态影响慢性肾病发生发展的机制及干预治疗[J]. 南京中医药大学学报, 2023, 39(10):1054-1062.

[42] 侯伟欣,韩涛涛,徐甜,等. 中医药调节肠道微生态缓解溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2023, 31(12):946-950.

[43] DONG Y, FAN H, ZHANG Z, et al. Berberine ameliorates DSS-induced intestinal mucosal barrier dysfunction through microbiota-dependence and Wnt/β-catenin pathway[J]. International Journal of Biological Sciences, 2022, 18(4):1381-1397.

（**责任编辑**：张海洋　**收稿日期**：2025-04-12）