

基于“肠道菌群-线粒体-脂质代谢”失衡探讨 “从脾论治”神经退行性疾病*

马驰远^{1,2}, 贺晨菲^{1,2}, 王新志¹, 刘向哲^{1**}

(1. 河南中医药大学第一附属医院脑病中心 郑州 450000; 2. 河南中医药大学第一临床医学院 郑州 450046)

摘要:神经退行性疾病是一类慢性、进行性的神经系统疾病。现代研究表明,肠道菌群失调、线粒体功能障碍、脂质代谢异常与神经退行性疾病的发生发展密切相关,但治疗方法有限。中医学认为,脾为“后天之本”“气血化生之源”,脾气虚则精气血津液化生不足,脑窍失养,导致神经退行性疾病的发生。文章从“肠道菌群-线粒体-脂质代谢”角度探讨了从脾论治神经退行性疾病的机理,总结出肠道菌群平衡是脾脏功能实现的物质基础,线粒体稳态是脾主运化的重要机制,脂质代谢异常是脾虚痰瘀的重要表现,肠道菌群、线粒体及脂质代谢可能是中医学从脾论治神经退行性疾病的潜在生物学基础,以期为神经退行性疾病的中医临床研究和治疗提供思路。

关键词:神经退行性疾病 从脾论治 肠道菌群 脂质代谢 线粒体

DOI: 10.11842/wst.20240424006 CSTR: 32150.14.wst.20240424006 中图分类号: R741.05 文献标识码: A

神经退行性疾病是一类由神经元和神经髓鞘丧失或恶化导致神经功能障碍的慢性进行性神经系统疾病,病理机制复杂,通常与年龄增长、遗传因素、环境因素等有关。常见的代表性疾病包括缺血性脑卒中(Ischemic stroke, IS)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、肌萎缩侧索硬化症(Amyotrophic lateral sclerosis, ALS)等,这些疾病的流行率和发病率随着年龄的增长而急剧上升,严重危害人类身心健康^[1]。现代研究表明,肠道菌群失调、线粒体功能障碍、脂质代谢异常与神经退行性疾病的发生发展密切相关^[2-4]。中医理论认为,脾为“后天之本”“气血化生之源”,脾气虚则精气血津液化生不足,脑窍失于濡养,导致神经退行性疾病的发生。文章从“肠道菌群-线粒体-脂质代谢”角度探讨“从脾论治”神经退行性疾病的机理,以期为

中医基础理论的现代科学阐释提供一定的参考,为神经退行性疾病的防治提供新的思路。

1 从脾论治神经退行性疾病的中医理论基础

神经退行性疾病主要归属于中医脑病范畴,包括中风、呆病、颤证、痿证等。“脾脑相关”理论最早可追溯至《黄帝内经》,《素问·六节藏象论》有云:“五味入口,藏于肠胃……津液相成,神乃自生。”脾主运化,濡养脑神。脾胃消化吸收饮食水谷,并将其布散全身,化生气血向上濡养神明。若脾失健运,清阳不升,气血生化乏源,则脑窍不荣,出现头晕、善忘等症状^[5]。脾主统血,血脉通利,濡养脑窍,《金匱要略注》有云:“五脏六腑之血,全赖脾气统摄。”若脾胃功能受损,可引发气虚血瘀、痰瘀互结,从而导致脑窍失养。脾司藏意,在志为思。《灵枢·本神》曰:“脾藏营,营舍意。”

收稿日期:2024-04-24

修回日期:2025-02-18

* 河南省卫生健康委员会河南省中医药传承与创新人才工程(仲景工程)中医药学科领军人才项目(豫卫中医函[2021]8号),负责人:刘向哲;河南省科学技术厅科技攻关项目(242102311277):基于PI3K/Akt/HIF-1 α 信号通路探讨健脾补肾活血方治疗缺血性中风药效组分及作用机制,负责人:刘向哲;河南省卫生健康委员会河南省中医药科学研究专项课题(2023ZXZX1077):中风病痰热腑实证诊断标准的建立,负责人:刘向哲。

** 通讯作者:刘向哲(ORCID:0000-0002-0479-7753),主任医师,教授,医学博士,博士研究生导师,主要研究方向:中医药防治脑血管病研究。

强调了脾脏与营气、意志之间关系密切。营气是血液中的重要组成部分,具有营养和滋润的作用。脾脏通过运化水谷精微,调节营气的生成和运行,而营气又为意志活动提供了必要的物质基础。因此,脾脏的功能直接影响到人的意志活动,脾虚则无法思考,忧思亦会伤脾^[6]。脾胃与脑在经络上密切关联,《灵枢·经脉》云:“胃足阳明之脉,起于鼻之交頄中……至额颅。”足太阴脾经与足阳明胃经相表里,脾胃所运化之水谷精微可循经络上输脑窍,充养脑髓。

因此,脾胃在生理、病理及经络上都与脑密切相关,神经退行性疾病发病机制复杂,其中脾胃虚损,气虚血瘀,痰瘀互结是神经退行性疾病的重要病机。

2 “肠道菌群-线粒体-脂质代谢”与脾的关系

肠道菌群与线粒体之间存在密切的互动。肠道菌群的代谢产物不仅能跨越血脑屏障,还能通过迷走神经直接作用于中枢神经系统内的脑线粒体,通过提高线粒体质量、增强线粒体自噬和促进细胞器生物发生来促进神经元存活,或诱导线粒体过度激活、损伤和功能障碍加速神经退行性变的发生发展。当神经系统疾病导致线粒体功能受到损害时也会促进肠道内有害菌群的扩增^[7]。

大脑是第二富含脂质的器官,脂质代谢异常引发脂质积聚或脂毒性代谢物的产生可能诱发神经退行性疾病的发生发展^[8]。肠道菌群可以通过调控线粒体能量代谢、激素分泌和肠道代谢产物等多种方式,在脂质代谢的调控中扮演着重要角色。而线粒体作为细胞内能量转换与代谢的中心,主要通过影响能量代谢和氧化应激等过程来调控脂肪沉积。相反,毒性脂质积累则能通过改变细胞内线粒体的生物学和功能,诱导细胞损伤^[9]。Zheng等^[10]发现,经典的健脾方剂参苓白术散可通过调节短链脂肪酸参与肝脏线粒体能量代谢,提高肝脏线粒体膜的通透性、呼吸状态和ATP水平,减少非酒精性脂肪肝小鼠肝脏中的脂质沉积。因此,肠道菌群、线粒体功能与脂质代谢之间不可分割、联系紧密,为探索神经保护与代谢健康提供了新的视角与策略。

2.1 肠道菌群平衡是脾功能实现的重要基础

在中医理论中,脾的功能相当广泛,主要包括运化、升清和统血三个方面,与现代医学中消化、免疫、内分泌、血液、循环等多个系统的功能和生理过程有

关^[6]。肠道微生态在生理情况下处于动态平衡中,通过维护肠道屏障功能、调控胃肠道动力等作用,参与饮食物的消化吸收,抵御外邪,并维持内环境的稳态,是“脾主运化”“脾主升清”功能实现的重要基础^[11]。肠道菌群代谢物氧化三甲胺(Trimethylamine oxide, TMAO),可以改变脂质代谢、血小板活性、血管分布,是中医“脾主统血”理论的体现^[12]。脾虚易导致胃肠功能异常,肠道的微生态系统受到破坏,双歧杆菌、乳杆菌等益生菌数量显著下降,大肠杆菌等条件致病菌大量增殖,出现腹胀腹泻、纳差等症状。反过来,肠道菌群失调又会进一步加重脾虚症状,二者相互影响^[13]。现代研究发现补中益气汤通过调节脾虚证小鼠肠道菌群结构,减少致病菌,改善肠道免疫状态,减轻脾虚症状,为脾虚证的治疗提供了新的思路^[14]。因此,肠道菌群稳态平衡与脾功能密切相关,可能是治疗脾虚证的分子作用机制之一。

2.2 线粒体稳态是脾主运化的重要机制

中医“脾主运化”与线粒体的能量代谢过程相契合。《素问·经脉别论篇》记载“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精”^[15],《景岳全书》云“然脾为土脏,灌溉四旁,是以五脏中皆有脾气,而脾胃中亦有五脏之气”,说明脾胃将饮食水谷转化为精微,化生气血,布散周身以濡养脏腑百骸,五脏六腑依赖脾脏所化生气血发挥其生理功能^[15]。从现代医学角度看,饮食物被脾运化为水谷精微的过程对应糖、脂肪、氨基酸三大营养物质代谢过程,线粒体是三大营养物质代谢的共同通路和相互转化的场所。水谷精微化生出的气血濡养全身的过程则与三大营养物质在体内进行生物氧化时,生成大量能量供给生命需要的过程相对应,这一过程由线粒体通过三羧酸循环和氧化磷酸化来实现^[16]。因此,刘友章教授于20世纪80年代率先提出“脾-线粒体”相关理论,认为中医脾与亚细胞结构线粒体密切相关,阐释了脾主运化包含两部分:①外运化,食物在消化道的消化吸收;②内运化,营养物质在体内的氧化磷酸化过程,形成了“脾主运化”的“内运化”学说^[17]。同时,线粒体还参与嘧啶、血红素合成等多种生化反应,琥珀酸单酰辅酶A与甘氨酸在酶的催化下合成原卟啉IX,原卟啉IX与Fe²⁺在线粒体中合成血红素,体现了脾生“血”的功能^[18]。综上,线粒体稳态可以作为“脾主运化,脾为气血生化之源”的重要机制。病理状态下,脾虚证通常会出现细胞线粒体数目

减少及线粒体形态变化,如肿胀、嵴断裂、膜缺损等;线粒体受损及其产物的堆积会产生大量有害物质,导致ATP合成不足,能量代谢障碍,与中医里脾虚不运导致痰浊、瘀血等病理产物堆积的理论相契合^[19-20]。具有健脾补气功效的醒脾解郁方能明显改善肝郁脾虚证型抑郁症患者线粒体能量代谢功能,促进ATP的生成,为机体提供更多所需的能量,从而改善胃肠道症状(食欲)、躯体焦虑症状^[21]。蛋白印迹法检测发现健脾益智汤(黄芪、制何首乌、人参、白术、远志、石菖蒲、水蛭)能改善大脑中动脉栓塞大鼠受损神经功能,其机制与抑制线粒体凋亡HtrA2/Omi通路激活有关^[22]。因此,线粒体稳态可能是脾主运化的重要机制,阐释了脾与线粒体之间联系的科学内涵。

2.3 脂质代谢异常是脾虚的重要表现

从现代医学的视角来看,中医里的脾脏功能涵盖了现代解剖学中胰腺、大肠、小肠的功能,与脂质代谢关系密切^[23]。《灵枢集注》云:“中焦之气,蒸津液化,其精微溢于外则皮肉膏肥,余于内则膏脂丰满。”膏脂为脾所生,水谷所化,是可充养流布于机体的精微物质,属于西医“血脂”范畴。若脾虚失于健运,水谷精微失于运化,水湿内生,聚而成痰,最终导致水湿痰瘀等病理产物瘀滞,这一过程与现代医学血脂代谢异常类似。因此,脾失健运、膏脂输转障碍是脂质代谢异常的关键病机,脂质代谢异常是脾虚的重要表现^[24]。研究表明,益气健脾、活血化瘀治法联合西医基础治疗可能通过改善患者的血脂谱并显著抑制细胞间黏附分子的表达,从而逆转颈动脉粥样硬化斑块的生成^[25]。此外,有研究显示,脾虚型痴呆大鼠脑组织磷脂成分异常,说明脾虚可导致脑部脂代谢异常从而影响脑功能^[26]。由此可见,脾与脂代谢稳态密切相关。

3 从脾论治神经退行性疾病

3.1 缺血性脑卒中

缺血性脑卒中是严重威胁人类健康的一种疾病,其病理机制较为复杂,包括兴奋性氨基酸毒性、能量障碍、氧化应激、神经炎症以及细胞自噬等^[27]。现代研究表明,肠道菌群结构紊乱、线粒体障碍、脂质代谢异常与缺血性脑卒中密切相关^[28-30]。

3.1.1 从肠道菌群治疗缺血性脑卒中

健脾类中药方剂可以通过调节肠道菌群稳态治疗缺血性脑卒中。补中益气汤预防性给药可调节小

鼠脑缺血72 h后肠道菌群含量,增加丁酸盐产生菌群Prevotellaceae_NK3B31_group和益生菌Akkermansia的丰度,从而减少脑梗死体积,改善神经功能和行为^[31]。

3.1.2 从线粒体治疗缺血性脑卒中

氧-葡萄糖剥夺和再灌注后线粒体产生的过量活性氧(Reactive oxygen species, ROS)是介导脑缺血损伤级联反应的初始因素,还可激活星形胶质细胞,进一步加剧了脑缺血损伤。人参皂苷Rb1是补脾益气中药人参的主要成分,能保护线粒体膜电位的完整性,通过阻断RET-ROS的产生来抑制星形胶质细胞的反应性,促进功能性线粒体从星形胶质细胞向神经元转移,从而减轻脑缺血损伤^[32]。绞股蓝有“南方人参”之称,其活性成分绞股蓝皂苷X VII可通过自噬途径显著改善线粒体代谢功能,减轻脑缺血损伤,发挥神经保护作用,且线粒体自噬的调节与SIRT1-FOXO3A和Hif1a-BNIP3信号通路之间的串扰相关^[33]。

3.1.3 从脂质代谢治疗缺血性脑卒中

网络药理学研究表明黄芪、川芎配伍可调节IL-17信号传导途径,控制脑缺血后IL-17A等炎症因子的释放,减轻缺血性脑卒中后的炎症反应及脂质斑块的形成,有效保护大脑免受继发性损伤,减少细胞凋亡,预防神经退行性疾病的发生^[34]。

因此,从脾论治缺血性脑卒中可通过调节肠道菌群结构、影响肠道菌群代谢、调节机体免疫、调节线粒体自噬及脂质代谢等多个角度发挥抗脑缺血损伤作用。

3.2 阿尔茨海默病

阿尔茨海默病是人群中最常见的一种神经退行性疾病,其核心病理改变是神经元丢失、淀粉样斑块、神经元纤维缠结^[35]。在中医属“呆病”“善忘”“痴症”等范畴,核心病机为脑髓消、肝郁脾虚,研究发现中药可通过调节肠道菌群、线粒体、脂质代谢及促进神经元再生等途径减轻上述病理变化,改善学习记忆能力及认知功能障碍^[36-37]。

3.2.1 从肠道菌群治疗阿尔茨海默病

具有健脾养肝功效的当归芍药散能通过提高有益细菌属丰度,减少有害细菌属的丰度,调节肠道菌群结构,改善认知和学习能力^[38]。芪附饮由人参、党参、甘草、白术、远志、甘草和酸枣仁组成,具有益气健脾、温中散寒的作用,联合美金刚对中重度阿尔茨海默病患者具有显著疗效^[39]。有研究对小鼠粪便样品进

行 16 sRNA 测序和宏基因组测序,发现芪附饮能改善 APP/PS1 转基因小鼠肠道菌群中主要 KEGG 通路、碳水化合物活性酶和主要毒力因子的功能多样性,可能通过调节肠道菌群多样性、物种丰富度及主要活性酶的功能发挥抗衰老作用^[40]。

3.2.2 从线粒体治疗阿尔茨海默病

研究证明,具有补脾益气的红参提取物可能是治疗阿尔茨海默病的线粒体靶向剂,人参皂苷 Re 抑制 A β 触发的线粒体凋亡途径,维持线粒体功能^[33-34]。由资成汤加味而成的滋补脾阴方药可通过提高线粒体跨膜电位,降低 ROS,从而改善糖尿病脑病大鼠皮质线粒体功能,调节细胞的能量代谢水平,改善记忆认知功能^[41]。

3.2.3 从脂质代谢治疗阿尔茨海默病

脾虚会加剧脑内脂质过氧化,健脾、醒脾类方剂可以调控脂代谢治疗阿尔茨海默病^[23]。理脾正阴方可以通过调控脂质氧化终端产物丙二醛及谷胱甘肽过氧化物酶的水平,从而减轻脂质过氧化,改善脑部学习记忆功能^[26]。综上所述,健脾、醒脾类中药方剂在治疗阿尔茨海默病方面具有调节肠道菌群、改善线粒体功能、调控脂质代谢的功效,体现出了多途径、多靶点的优势,为阿尔茨海默病的治疗提供了新的思路和方法。

3.3 帕金森病

帕金森病是仅次于阿尔茨海默病的第二大常见神经退行性疾病,病理学特征包括路易小体形成和黑质多巴胺能神经元进行性退变^[42]。中医称之为颤证,与肝脾肾密切相关。肾为先天之本,脾为后天之本,脾虚则气血津液化生不足,脑髓失充,神机失养,筋脉肢体失主而发为颤振^[43]。多项研究表明,中药可以通过调控脑肠轴、线粒体功能障碍、氧化应激、神经炎症等分子机制治疗帕金森病^[44-45]。

3.3.1 从肠道菌群治疗帕金森病

帕金森病患者肠道微生物组成及代谢产物短链脂肪酸水平均发生改变,如丙酸和丁酸盐的绝对浓度明显下降,短链脂肪酸与中枢神经系统关系密切^[46]。其中,肠道菌群能够通过调控 α -突触核蛋白的积聚、影响免疫系统功能以及机体代谢过程,从而对帕金森病的病程产生影响^[47]。健脾益肾通络方可以改变帕金森病小鼠肠菌群 α 多样、 β 多样性,保护肠道屏障、改善肠漏,通过脑-肠轴起到保护血脑屏障及神经功能的作用^[48]。

3.3.2 从线粒体治疗帕金森病

AMP 激活的蛋白激酶(Adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)能激活与线粒体数量及质量调节、线粒体自噬相关的因子以维持线粒体稳态^[49]。四君子汤能调节线粒体电子传递链的呼吸复合物 II 和呼吸复合物 III 以及 AMPK 信号传导途径的活性,从而促进中枢能量产生并减轻阿尔茨海默病中的行为异常^[50]。红参具有补气、补血之功效,可通过减少线粒体融合/分裂失衡和恢复受损的线粒体呼吸链,显著减轻 A β 诱导的线粒体病理学损伤^[51]。具有益气健脾之功效的刺五加提取物能防止间脑线粒体肿胀和减轻线粒体膜电位的下降,从而增强帕金森病小鼠模型的运动协调功能^[52]。

因此,调控肠道菌群及线粒体稳态是从脾论治帕金森病的机制之一,帕金森病中存在脂质代谢异常,脂质也被作为帕金森病的潜在药效学生物标志物,然而中医从脾论治帕金森病调控脂质代谢的研究较少,为从脾论治帕金森病提供了新的思路^[53]。

3.4 癫痫

癫痫(Epilepsy, EP)是一种以反复癫痫发作为表现的慢性脑部疾病,发病率呈双峰分布,婴儿和老年人的风险最高^[54]。癫痫的发病机制复杂,涉及神经炎症、脑结构异常、基因表达异常及信号通路异常等机制^[55]。

3.4.1 从肠道菌群治疗癫痫

肠道微生物菌群失调可能通过激活免疫炎症反应、改变迷走神经活性、减少边缘系统如海马中的神经活性物质,从而增加癫痫发病风险^[56]。研究者发现难治性癫痫患者与正常人群相比,粪便菌群存在明显差异,如厚壁菌门/拟杆菌门比值增加、 α 多样性显著增加,且肠道菌群和微生物量水平越低,癫痫发作越频繁^[57-58]。姜黄素、黄连素、柴胡龙骨牡蛎汤可以通过调节肠道菌群结构及其代谢产物治疗癫痫^[59]。

3.4.2 从线粒体治疗癫痫

中医药可通过线粒体结构、线粒体复合体活性、ATP 酶活性、线粒体膜电位以及线粒体凋亡相关信号等多个靶点发挥神经保护作用,改善模型动物的癫痫发作症状^[60]。甘草酸是从健脾中药甘草中提取出来的一种活性三萜皂苷类物质,可通过阻断线粒体异常电位发挥线粒体保护功能,从而保护癫痫老年大鼠海马组织神经元^[61]。

癫痫持续状态后小鼠海马体内磷脂、游离脂肪酸水平发生进行性持久性改变,提示神经元细胞膜的结构和功能发生严重性损害,但目前尚缺乏相关中医药通过调控脂质代谢治疗癫痫机制的研究^[62]。

3.5 肌萎缩侧索硬化

肌萎缩侧索硬化是一种致命的罕见中枢神经系统神经退行性疾病,主要包括上、下运动神经元合并功能障碍,主要表现为肌无力、肌萎缩、延髓麻痹及锥体束征^[63]。

3.5.1 从肠道菌群治疗肌萎缩侧索硬化

岐黄学者张允岭认为肌萎缩侧索硬化发病特点为“痿痙并病”,若脾气虚,则土虚木壅,郁而生风,症见肌肉颤动强直;气血生化乏源,则症见肌肉萎缩;升降失常,气机逆乱,则症见四肢困顿^[64]。临床中肌萎缩侧索硬化患者以脾虚型多见,治以健脾益气生肌。研究表明,加味四君子方联合西医基础治疗能显著增加肠道菌群多样性,并能调节短链脂肪酸影响肠道免疫活性,从而治疗脾虚型肌萎缩侧索硬化^[65]。

3.5.2 从线粒体治疗肌萎缩侧索硬化

线粒体结构改变以及功能障碍是肌萎缩侧索硬化的关键神经病理学标志^[66]。在肌萎缩侧索硬化患者中线粒体功能障碍主要表现为线粒体形态异常、动力学缺陷、呼吸链酶活性改变和ROS产生增加,靶向线粒体功能障碍治疗肌萎缩侧索硬化被认为是一种有效途径^[67]。研究表明,健脾益肺方可稳定谷氨酸诱导的PC12细胞线粒体膜电位,减少胞内ROS的产生,维持细胞内钙离子浓度,从而减少对PC12细胞的细胞毒性损伤^[68]。Fan等^[69]研究发现,温肾健脾方可通过提高肌萎缩侧索硬化模型小鼠正常线粒体的含量,降低异常线粒体和自噬体含量,减轻神经元退变,延缓运动功能的下降。

肌萎缩侧索硬化与血脂异常相关,高脂血症最常见的是脂质水平改变,脂质和载脂蛋白是肌萎缩侧索硬化的重要预后指标^[70-72]。中医研究领域从脾论治肌萎缩侧索硬化的科学内涵研究中调节肠道菌群及线粒体较多,尚缺乏对脂质代谢的研究,未来可以从脂质代谢角度对从脾论治肌萎缩侧索硬化的机制进行进一步的研究。

神经退行性疾病作为一类复杂且进展型的神经系统疾病,其西医治疗体系虽已相对完善,但仍面临诸多挑战。药物治疗作为主流方法,虽能一定程度上

缓解症状、延缓病情发展,但往往受限于靶点单一、药物特异性不足、长期治疗可能产生耐药性及副作用。非药物治疗手段如脑电刺激、深脑刺激和经颅磁刺激等,通过物理方式直接作用于大脑特定区域,但成本高昂、有手术风险且疗效因人而异。干细胞治疗与基因编辑等前沿技术虽前景广阔,但尚处于研究阶段,临床应用面临伦理、安全性及有效性等多方面的考验。中医强调整体观念和辨证论治,脾脏为“后天之本”,对全身的气血生成与运行以及各脏腑功能具有重要影响。因此,健脾法在治疗神经退行性疾病上具有坚实的理论基础且已获疗效。现代研究显示,健脾法能调节肠道菌群平衡及其代谢产物水平,通过血脑屏障影响中枢神经系统功能,减轻神经炎症、氧化应激等病理过程;还能通过改善线粒体功能、调节脂质代谢等途径,调节能量供应、减少神经毒性物质的积累,从而保护神经元免受损伤。但其疗效评估的标准化、客观化仍是一大难题,且具体的作用机制尚未完全阐明,因此深入总结健脾法在防治神经退行性疾病中的作用机制,可以为治疗神经退行性疾病提供更多的思路及方向。

4 总结与展望

神经退行性疾病是一类严重危害人类健康的疾病,包括缺血性脑卒中、阿尔茨海默病、帕金森病、癫痫、肌萎缩侧索硬化等,病理机制复杂多样,西医治疗有效但仍存在局限性。随着对肠道菌群、线粒体功能及脂质代谢研究的深入,越来越多研究证明神经退行性疾病中存在肠道菌群失调、线粒体功能障碍、脂质代谢异常,并与脾脏密切相关^[69]。提出益生菌补充剂、粪菌移植、靶向调节线粒体药物的治疗方法及脂质代谢标志物作为早期筛查神经退行性疾病的指标等^[73-76]。中医学认为,神经退行性疾病病机多与脾虚有关,脾为“后天之本”“气血生化之源”,脾脏功能受损,容易出现气虚血瘀、痰瘀互结的病理状态,从而影响到全身的气血运行和脏腑功能,最终导致神经退行性疾病的发生。因此本文提出从脾论治神经退行性疾病,并从“肠道菌群-线粒体-脂质代谢”失衡角度初步阐释其科学内涵,对神经退行性疾病的防治提供了新的思路。

从脾论治神经退行性疾病具体机制为:①肠道菌群平衡是脾脏功能实现的物质基础;②线粒体稳态是

脾主运化的重要机制;③脂质代谢异常是脾虚的重要表现。因此,中医药可通过调节脾脏功能,促进肠道菌群、线粒体及脂质代谢稳态治疗神经退行性疾病。然而,一是目前从脾论治调节脂质代谢治疗神经退行性疾病的研究相对较少,癫痫、帕金森病、肌萎缩侧索硬化更是鲜有报道;二是关于从脾论治神经退行性疾病与肠道菌群、线粒体、脂质的研究大多还停留在基础研究阶段,临床试验研究证据较少,且多探讨在脾与多线粒体、肠道菌群、脂质代谢其中之一治疗神经退行性疾病的机制,尚未深入探究三者之间是否存在内在联系;三是中药复方和单味药的活性成分比较复

杂,它们之间的相互作用效果不明确,限制了从脾论治神经退行性疾病机制的深入研究。因此,未来应该致力于开展更多大样本、多中心随机双盲临床试验研究,综合运用基因组学、蛋白组学、转录组学、代谢组学、微生物组学等手段来深入揭示中医药如何在肠道菌群、线粒体、脂质代谢层面以及三者之间串联以治疗神经退行性疾病。因此,研究“肠道菌群-线粒体-脂质代谢”失衡不仅能丰富从脾论治神经退行性疾病的理论内涵,也可能会成为未来防治神经退行性疾病的重要靶点之一,为中医药防治神经退行性疾病提供新思路。

参考文献

- TEMPLE S. Advancing cell therapy for neurodegenerative diseases. *Cell Stem Cell*, 2023, 30(5): 512-529.
- 蔡泳昱,吴泳锡,李方形,等. 肠道菌群及其代谢产物与神经退行性疾病关系研究进展. *应用化学*, 2023, 40(3): 309-316.
- 林晓敏,孙万阳,段文君,等. 磷脂过氧化:神经退行性疾病“易感”的关键因素. *药学报*, 2021, 56(8): 2154-2163.
- 郑小惠,刘坤,辛航阔,等. 线粒体自噬在神经退行性疾病中调控的研究进展. *中国畜牧兽医*, 2023, 50(2): 490-499.
- 佚名. 黄帝内经素问. 田代华整理. 北京:人民卫生出版社, 2017.
- 郑兰慧,张琪,张博宇,等. 基于“脾失藏意”从菌群-肠-脑轴探讨认知功能障碍病因病机. *中国中医药信息杂志*, 2024, 31(6): 18-23.
- BORBOLIS F, MYTILINAIU E, PALIKARAS K. The crosstalk between microbiome and mitochondrial homeostasis in neurodegeneration. *Cells*, 2023, 12(3): 429.
- Yang L G, March Z M, Stephenson R A, et al. Apolipoprotein E in lipid metabolism and neurodegenerative disease. *Trends Endocrinol Metab*, 2023, 34(8): 430-445.
- Mao K R, Baptista A P, Tamoutounour S, et al. Innate and adaptive lymphocytes sequentially shape the gut microbiota and lipid metabolism. *Nature*, 2018, 554(7691): 255-259.
- Yao Z, Guo J, Du B, et al. Effects of Shenling Baizhu powder on intestinal microflora metabolites and liver mitochondrial energy metabolism in nonalcoholic fatty liver mice. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1147067.
- 宁春晖,闫蕴孜,吴娜,等. 基于肠道菌群探讨结直肠癌从脾肾论治的作用机制. *中华中医药学刊*, 2024, 42(2): 107-111.
- DUTTARROY A K. Role of gut microbiota and their metabolites on atherosclerosis, hypertension and human blood platelet function: a review. *Nutrients*, 2021, 13(1): 144.
- 张坤漓,吕咪,胡佳艳,等. 基于肠道菌群的脾虚证研究述评. *世界科学技术-中医药现代化*, 2024, 26(3): 628-633.
- 于涵川,孟杨杨,王恩康,等. 补中益气汤经肠道菌群的调控改善脾虚证的作用机制研究. *中国中药杂志*, 2024, 49(4): 1028-1043.
- 李志庸. 张景岳医学全书. 北京:中国中医药出版社, 1999: 1300-1304.
- 卫裕晨,王一茗,张泰,等. 基于脾-线粒体相关性探讨 ICC 功能障碍. *世界科学技术-中医药现代化*, 2024, 26(3): 646-651.
- 马定科. 刘友章提出“中医脾-线粒体”学说的设想,专家认为他开拓了中医脾本质研究新领域. *广州中医学院报*, 1987-12-13(2).
- 曹慧敏,宋囡,贾连群,等. 从线粒体稳态失衡探讨脾病“脉道不利”所致动脉粥样硬化的科学内涵. *中国中医基础医学杂志*, 2020, 26(5): 635-637.
- 刘长兴,郭心怡,黄继强,等. 基于“脾不散精、痰瘀互结”理论探讨线粒体自噬与动脉粥样硬化的关系. *中药药理与临床*, 1-12[2025-02-18].
- 戴国英,李振钰,刘文俊,等. 基于海马神经元线粒体自噬探讨脾气虚心神不足的可能机制. *中华中医药学刊*, 2019, 37(11): 2636-2638, 2825.
- 李阳,郭蓉娟,赵钟辉,等. 醒脾解郁方对轻中度抑郁症肝郁脾虚证患者的临床疗效研究. *北京中医药大学学报*, 2021, 44(1): 83-91.
- 游雪娟,冯珂,纪立金,等. 健脾益智法调控线粒体凋亡 HtrA2/Omi 通路保护 MCAO 大鼠脑神经的机制研究. *环球中医药*, 2025, 18(01): 7-12.
- 任妍,周凤华. 基于脂代谢稳态探讨从肝脾论治阿尔茨海默病的中医途径与科学内涵. *世界科学技术-中医药现代化*, 2021, 23(6): 1745-1752.
- 崔馨月,王群,宋囡,等. 基于“脾失健运-膏脂转输障碍”探讨 HDL 蛋白修饰影响动脉粥样硬化发生发展的理论研究. *中国中医基础医学杂志*, 2023, 29(9): 1492-1495.
- 吴丽敏,贺晓鸣,陈卫建,等. 中西医结合治法对“脾虚血瘀”型患者颈动脉粥样硬化斑块的逆转作用研究. *时珍国医国药*, 2022, 33(5): 1175-1177.
- 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. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(5): 178-185.
- 王亚楠,吴思缈,刘鸣. 中国脑卒中 15 年变化趋势和特点. *华西医*

- 学, 2021, 36(6): 803–807.
- 28 屈秉聪, 周天豹, 余琳静, 等. 中药调控肠道菌群防治缺血性脑卒中的现代生物学机制及特点分析. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(18): 243–250.
 - 29 康钰, 周开俊, 周悦, 等. 基于“脑玄府-脂质代谢”论治缺血性脑卒中. 中医学报, 2024, 39(3): 514–518.
 - 30 张帅迪, 李瑞青, 张建云, 等. 中西医调控线粒体自噬防治脑缺血再灌注损伤的研究进展. 沈阳药科大学学报, 2024, 41(08): 966–977.
 - 31 LI Q Q, CAO M X, WEI Z J, *et al.* The protective effect of Buzhong Yiqi decoction on ischemic stroke mice and the mechanism of gut microbiota. *Frontiers in Neuroscience*, 2022, 16: 956620.
 - 32 NI X C, WANG H F, CAI Y Y, *et al.* Ginsenoside Rb1 inhibits astrocyte activation and promotes transfer of astrocytic mitochondria to neurons against ischemic stroke. *Redox Biology*, 2022, 54: 102363.
 - 33 XIE W J, ZHU T, ZHANG S X, *et al.* Protective effects of Gypenoside XVII against cerebral ischemia/reperfusion injury via SIRT1–FOXO3A– and Hif1a–BNIP3–mediated mitochondrial autophagy. *Journal of Translational Medicine*, 2022, 20(1): 622.
 - 34 WANG T Y, JIANG X Y, RUAN Y M, *et al.* The mechanism of action of the combination of Astragalus membranaceus and Ligusticum sinense in the treatment of ischemic stroke based on network pharmacology and molecular docking. *Medicine*, 2022, 101(28): e29593.
 - 35 ROSTAGNO A A. Pathogenesis of Alzheimer’s disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 24(1): 107.
 - 36 王杰, 李凡, 冯丽娜, 等. 阿尔茨海默病的中医研究进展. 中国中医基础医学杂志, 2024, 30(10): 1790–1794.
 - 37 李雪, 肖凯文, 陈燕清, 等. 近十年中医药治疗阿尔茨海默病研究的可视化分析. 中国中药杂志, 2023, 48(6): 1673–1681.
 - 38 JIN Y J, LIANG S, QIU J K, *et al.* Intestinal flora study reveals the mechanism of Danggui Shaoyao San and its decomposed recipes to improve cognitive dysfunction in the rat model of alzheimer’s disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2023, 13: 1323674.
 - 39 LI H Y, ZHAO H W, YANG Y, *et al.* Identification of chemical components of Qi-Fu-Yin and its prototype components and metabolites in rat plasma and cerebrospinal fluid via UPLC–Q–TOF–MS. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*, 2021, 2021: 1995766.
 - 40 XIAO Q Y, YE T Y, WANG X L, *et al.* Effects of Qi-Fu-Yin on aging of APP/PS1 transgenic mice by regulating the intestinal microbiome. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2023, 12: 1048513.
 - 41 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. 中国老年学杂志, 2016, 36(8): 1804–1806.
 - 42 YE H, ROBAK L A, YU M G, *et al.* Genetics and pathogenesis of Parkinson’s syndrome. *Annual Review of Pathology*, 2023, 18: 95–121.
 - 43 汤银芳, 马云枝, 黄艳丽, 等. 马云枝治疗帕金森病学术思想与经验. 中华中医药杂志, 2021, 36(2): 854–856.
 - 44 秦静琪, 洪霖, 张会永, 等. 中药及其有效成分治疗帕金森病实验研究进展. 世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25(4): 1259–1271.
 - 45 CHEN P, ZHANG J, WANG C, *et al.* The pathogenesis and treatment mechanism of parkinson’s disease from the perspective of traditional Chinese medicine. *Phytomedicine*, 2022, 100: 154044.
 - 46 冷思逸, 蒲锐, 刘辉. 运动调控肠道菌群防治神经退行性疾病的研究进展. 生命科学, 2023, 35(11): 1498–1507.
 - 47 张雨心, 陈怡如, 刘彦茹, 等. 基于益生菌治疗帕金森病的研究进展. 微生物学报, 2023, 63(9): 3455–3463.
 - 48 郭春艳, 刘雪梅, 李艾洵, 等. 健脾益肾通络方对 MPTP 诱导的帕金森病小鼠肠道菌群与短链脂肪酸的调节作用. 中国微生态学杂志, 2024, 36(1): 1–9.
 - 49 DRAKE J C, WILSON R J, LAKER R C, *et al.* Mitochondria-localized AMPK responds to local energetics and contributes to exercise and energetic stress-induced mitophagy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2021, 118(37): e2025932118.
 - 50 CAI Z D, LIU M M, ZENG L, *et al.* Role of traditional Chinese medicine in ameliorating mitochondrial dysfunction via non-coding RNA signaling: implication in the treatment of neurodegenerative diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 2023, 14: 1123188.
 - 51 SHIN S J, JEON S G, KIM J I, *et al.* Red ginseng attenuates a β -induced mitochondrial dysfunction and $a\beta$ -mediated pathology in an animal model of Alzheimer’s disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(12): 3030.
 - 52 LIU S M, LI X Z, ZHANG S N, *et al.* Acanthopanax senticosus protects structure and function of mesencephalic mitochondria in a mouse model of Parkinson’s disease. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 2018, 24(11): 835–843.
 - 53 GALPER J, DEAN N J, PICKFORD R, *et al.* Lipid pathway dysfunction is prevalent in patients with parkinson’s disease. *Brain*, 2022, 145(10): 3472–3487.
 - 54 THIJS R D, SURGES R, O’ BRIEN T J, *et al.* Epilepsy in adults. *Lancet*, 2019, 393(10172): 689–701.
 - 55 沈雁文, 石秀玉, 邹丽萍. 癫痫治疗的机制研究新进展. 解放军医学院学报, 2020, 41(12): 1240–1246.
 - 56 IANNONE L F, GÓMEZ-EGUÍLAZ M, DE CARO C. Gut microbiota manipulation as an epilepsy treatment. *Neurobiology of Disease*, 2022, 174: 105897.
 - 57 XIE X M, WU Y L, XIE H T, *et al.* Polysaccharides, next potential agent for the treatment of epilepsy?. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13: 790136.
 - 58 洪桢. 肠道菌群对难治性癫痫发病的影响. 中国现代神经疾病杂志, 2023, 23(2): 69–77.
 - 59 董笑克, 李中浩, 刘冲冲, 等. 基于肠道菌群研究中医药治疗难治性癫痫的现状 & 展望. 中华中医药杂志, 2019, 34(12): 5801–5803.
 - 60 莫穷泽, 何乾超, 高玉广, 等. 中医药介导线粒体抗癫痫的实验研究进展. 西部中医药, 2023, 36(1): 136–139.
 - 61 黄毅文, 王圆圆, 刘晓珍, 等. 甘草酸对癫痫老年大鼠神经元的保护作用及对 HMGB-1 表达的影响. 中国老年学杂志, 2023, 43(2): 478–481.
 - 62 索家乐. 癫痫持续状态后小鼠海马体神经元脂质的变化. 长春: 吉

- 林大学, 2024.
- 63 FELDMAN E, GOUTMAN S A, PETRI S, *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*, 2022, 400(10360): 1363–1380.
 - 64 王柳丁, 樊雪鸣, 申伟, 等. 张允岭从“脾肾并重”论治肌萎缩侧索硬化症经验. *中医杂志*, 2023, 64(20): 2067–2070.
 - 65 潘伟榕. 加味四君子方对肌萎缩侧索硬化患者生活质量的研究. 上海: 上海中医药大学, 2020.
 - 66 OBRADOR E, SALVADOR R, LÓPEZ-BLANCH R, *et al.* Oxidative stress, neuroinflammation and mitochondria in the pathophysiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Antioxidants*, 2020, 9(9): 901.
 - 67 GENIN E C, ABOU-ALI M, PAQUIS-FLUCKLINGER V. Mitochondria, a key target in amyotrophic lateral sclerosis pathogenesis. *Genes*, 2023, 14(11): 1981.
 - 68 李惠珍. 中药健脾益肺方对谷氨酸诱导脊髓神经元损伤的影响. 广州: 广州中医药大学, 2019.
 - 69 GONG F, ZHU W, LIAO W L, *et al.* Mechanism of the curative effect of Wen-Shen-Jian-Pi prescription in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2022, 14: 873224.
 - 70 INGRE C, CHEN L, ZHAN Y Q, *et al.* Lipids, apolipoproteins, and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, 2020, 94(17): e1835–e1844.
 - 71 PARDO-MORENO T, MOHAMED-MOHAMED H, SULEIMAN-MARTOS S, *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis and serum lipid level association: a systematic review and meta-analytic study. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(10): 8675.
 - 72 XIA K L, KLOSE V, HÖGEL J, *et al.* Lipids and amyotrophic lateral sclerosis: a two-sample mendelian randomization study. *European Journal of Neurology*, 2023, 30(7): 1899–1906.
 - 73 王宁. 菊苣酸对神经退行性疾病帕金森的干预及机制研究. 无锡: 江南大学, 2023.
 - 74 丁志敏, 高静, 苏凯奇, 等. 线粒体质量控制体系介导缺血性脑卒中的康复及药物治疗研究进展. *中华老年心脑血管病杂志*, 2022, 24(12): 1342–1344.
 - 75 张灿, 陈艳. 帕金森病胃肠动力障碍发病机制和治疗的研究进展. *吉林大学学报(医学版)*, 2024, 50(1): 280–287.
 - 76 王璐, 张云云, 郭华, 等. 脂质代谢标志物在早期筛查阻塞性睡眠呼吸暂停患者中阿尔茨海默病的应用价值. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2023, 37(6): 68–74.

Exploring the Treatment of Neurodegenerative Diseases From the Spleen: Based on The Imbalance of "Intestinal Flora-Mitochondria-Lipid Metabolism"

MA Chiyuan^{1,2}, HE Chenfei^{1,2}, WANG Xinzhi¹, LIU Xiangzhe¹

(1. Encephalopathy Center of the First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 2. The First Clinical Medical College of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

Abstract: Neurodegenerative diseases are chronic and progressive diseases of the nervous system. Modern studies have shown that intestinal flora disorders, mitochondrial dysfunction and lipid metabolism abnormalities are closely related to the occurrence and development of neurodegenerative diseases, but the treatment methods are limited. Traditional Chinese medicine believes that spleen is the "the foundation of nurture" and the "the source of Qi and blood biochemistry", Qi deficiency leads to insufficient Qi, blood and body fluid metaplasia, brain dysplasia, leading to the occurrence of neurodegenerative diseases. This paper discusses the mechanism of treating neurodegenerative diseases by spleen from the perspective of "intestinal flora, mitochondria and lipids", and concludes that intestinal flora balance is the material basis of spleen function, mitochondrial homeostasis is an important mechanism of the function of "spleen governing transportation and transformation", and abnormal lipid metabolism is an important manifestation of spleen deficiency and phlegm stasis. Intestinal flora, mitochondria and lipid metabolism may be the potential biological basis for the treatment of neurodegenerative diseases by spleen in traditional Chinese medicine. In order to provide ideas for the clinical research and treatment of neurodegenerative diseases.

Keywords: Neurodegenerative diseases, Treatment from spleen, Intestinal flora, Lipid metabolism, Mitochondria

(责任编辑: 李青)