

基于浊邪理论述评阿尔茨海默病的中医治疗： 聚焦胆固醇稳态^{*}

段学庆，王少锋，武可尚京，李佳欣，郝彦伟，李 莉，李 斌^{**}

(成都中医药大学附属医院 成都 610075)

摘 要:阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是痴呆中最常见的进行性神经退行性疾病,也是一种特殊的脂质疾病。从现代医学角度,胆固醇稳态失衡是AD的重要风险因素,淀粉样蛋白- β 斑块沉积、神经原纤维缠结、大量脂质颗粒堆积是AD的典型病理特征;从中医学角度,浊邪是AD的发病关键,痰浊、瘀浊、毒浊是浊邪的具体衍化,是AD的发病之标。胆固醇产自水谷精微代谢之膏脂,胆固醇稳态失衡是浊邪内生这一发病机制的典型体现。从中医药调节胆固醇稳态失衡的角度入手可能是未来治疗AD的新方向。本文聚焦胆固醇稳态的现代研究,以中医浊邪理论为切入点,分析浊邪理论内涵与胆固醇稳态失衡的相关性以及致病机制,并从痰浊、瘀浊、毒浊3方面探讨在治疗AD中的临床应用成果,使之更好指导临床和科研。

关键词:阿尔茨海默病 胆固醇稳态 浊邪 中医治疗

doi: 10.11842/wst.20230719009

中图分类号: R749.1⁶

文献标识码: A

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种不可逆的神经退行性疾病,也是老年性痴呆最常见的类型^[1],主要表现为记忆、认知和行为能力的障碍以及人格改变^[1]。AD约占痴呆总病例的60%-70%,影响全球5000多万人^[2],预计到2050年,全球病例将超过1.3亿例^[3]。淀粉样蛋白- β (Amyloid- β , A β)斑块沉积和神经原纤维缠结,是AD的典型病理特征^[1]。此外,在老年和AD脑组织中发现的大量脂质颗粒异常堆积,也是AD的病理特征^[4],因此AD也是一种特殊的脂质疾病。研究显示,这些病理特征都与胆固醇代谢密切相关,提示胆固醇稳态是影响AD遗传和共病的重要途径,对中枢神经系统(Central nervous system, CNS)发育、功能至关重要^[5]。西方国家对脂质等风险因素的良好管理使AD发病率呈现每十年10%-38%下降趋势^[3],胆固醇干预是降低AD发病率的重要方法^[6]。

浊是中医学的重要概念,胆固醇与之关系密不可分,是AD的致病因素和病理产物。浊邪的“生成-清除”动态平衡规律^[7]是维持胆固醇稳态的枢纽,有形之邪浊化为痰浊、瘀浊、毒浊,是AD的末端环节。《灵枢·阴阳清浊》云“浊者其气涩”,浊邪阻滞、清窍不利,促进痴呆证候级联衍变。本文结合浊邪之痰浊、瘀浊、毒浊与胆固醇稳态的相关性,从胆固醇稳态角度对其参与AD发病机制进行整理,丰富中医治疗AD的策略。

1 浊邪是AD发生发展的重要病因、病理因素

AD属于中医“痴呆”“呆病”“健忘”等范畴,不同于传统六淫邪气,浊邪主要是因先天、后天之本的运化、气化功能失司产生;内生的浊邪“内溢于经,外注于络”,通过血络经脉传病。脏腑经脉和利,则精神乃

收稿日期:2023-07-19

修回日期:2023-10-26

^{*} 国家自然科学基金委员会面上项目(82174345):“中枢-外周”整体视角下探讨益气开窍化痰法调控阿尔茨海默病A β 跨血脑屏障的转运清除机制,负责人:李斌;国家自然科学基金委员会面上项目(82074303):基于DKI探讨急性缺血性中脑病超时间窗治疗期证候实质及证素演变的影像学研究,负责人:李莉;四川省保健委员会普及应用项目(川干研2022-504):基于“脾主肌肉”视角探讨气虚质老年人肌少症人体成分参数与肠道菌群分布特征相关性,负责人:李斌。

^{**} 通讯作者:李斌,博士,副教授,硕士生导师,主要研究方向:中医药防治呼吸与老年病的基础研究。

居;饮食不节、七情内伤等因素影响下,膏脂异常代谢,浊邪从生,打破其“生成-清除”动态平衡规律^[7]。《医宗必读》“脾土虚弱,清者难升,浊者难降,留中滞膈,痰而成痰”,《医碥》“气本清,滞而痰凝、血瘀则浊矣”,浊升清降,气血阴阳失调,正化失司,输布障碍,致浊邪蕴结血络经脉中,与气、血、津、液相裹,浊化为痰浊、瘀浊。国医大师李佃贵指出毒与污秽的痰、瘀、浊等邪同宗同源,若痰浊、瘀浊久存不清^[8],则《金匱要略心典》“毒,邪气蕴结不解之谓”,更易蕴化为浊毒。《证治准绳》“盖髓海真气所聚,卒不受邪,受邪则死不可治”,清灵之府最忌讳浊秽,而浊邪最易害清,诸浊之邪客于脑络,损伤脑体,脑失轻灵,髓空神失而呆;脑络滞涩反之加快浊邪的产生,形成闭环,加重机体损害。

因此,AD病位在脑,以先天、后天为本,“痰、瘀、毒之浊邪”为标。病机特点可归纳于:浊邪上犯、神失所养,浊阻脑脉、神失所化,脑萎髓空、神失所用。痰为浊之始,瘀为浊之渐,毒为浊之极,痰、瘀、毒寓于浊,变由浊起,故痰浊、瘀浊、浊毒是胆固醇稳态失衡相关性AD的必然转归、病理产物^[9];因其性质类似,互根互生,损络伤正,致AD更加凶险、怪异、复杂、顽固、难治,渐成痼疾,甚至转为坏病。

2 胆固醇稳态在AD中的变化与浊邪理论关系

AD需要复杂的病理体系提供支撑,基于遗传学、微环境改变、基因突变等形成的胆固醇稳态失衡通过代谢重编程将各种代谢物转化为病理产物。许多专家认为胆固醇代谢障碍是影响AD遗传和共病的重要途径,与浊邪内生有关。胆固醇在脂蛋白、酶和非酶介导下转移到身体的各细胞、组织,参与调节膜的流动渗透性、周转修复、塑化以及跨膜信号传导等^[10]。胆固醇稳态改变可通过调控炎症、氧化应激等相关产物激活PPAR γ 、TNF- α 、NF- κ B、MAPKs^[11]以及泛素-蛋白酶体系统(UPS)^[12]等信号通路,也可独立影响淀粉样前蛋白(Amyloid precursor protein, APP)剪切、ApoE、血脑屏障(Blood-brain barrier, BBB)等功能^[5,13],继而促进A β 、Tau、大量脂质颗粒异常沉积^[4],造成认知功能障碍^[13],最终形成AD。故而,大量脂质颗粒中堆积的胆固醇是AD发生发展的一个致病因素及病理产物。从中医而言,《灵枢·五癰津液别》云:“五谷之津液和合而为膏者,内渗入于骨空,补益脑髓,而下流于阴股。”

作为机体生理功能不可或缺的胆固醇产自水谷精微代谢之膏脂,可健脑益髓,维持机体正常生理功能^[7]。因《灵枢·阴阳清浊》“清浊相干,命曰乱气。”《太清调气经》“浊者,因五脏而出之。”胃之“游溢精气”、脾之“散精”、小肠之“分清别浊”、肾之“蒸腾气化”等传邪之府生产膏脂失职,清浊失常,布散、排泄障碍,致使膏脂异化,失却清纯而积酿成浊邪,而内生之浊邪可炼化为痰浊、瘀浊、浊毒。正符合膏脂之胆固醇稳态失衡的病因病机,其供能、反馈机制失常后引发“APP剪切异常、脂质蛋白代谢紊乱、BBB损伤”等致病机制,导致胆固醇过剩堆砌于脑,积而化浊之邪,干扰CNS功能而致AD。此外,浊邪还包括湿浊、脂浊、溺浊、血浊、秽浊等^[9],与痰浊、瘀浊、毒浊同源共类,互根互积,其导致AD的中医病机是大脑病理形态学改变、胆固醇代谢紊乱等现代医学病理机制的一个投射,易形成浊邪内生-胆固醇稳态失衡的恶性循环。总体而言,浊邪的发生及其衍变的病理改变,是胆固醇稳态失衡的内在机制与微观本质,各类浊邪环环相扣、密不可分,共同构成AD的复杂病理过程。

研究显示,大量AD病例脑中胆固醇的高度聚集已得以印证,并通过小鼠模型检测增加了其严谨性^[14]。体外实验表明,血清、胞内^[15]及膜^[14]胆固醇富集率、脂化率^[16],重新分布脂质筏上的APP,改变其剪切方式,增强内体贩运以及A β 摄取、毒性,导致A β 沉积、Tau蛋白磷酸化,诱导神经性病变^[17]。在高胆固醇环境下,ApoE脂质化、内吞功能障碍,会影响胆固醇贩运及清除,改变APP剪切,乃至调控A β 的产生、降解、含量^[18],间接促进Tau过度磷酸化^[19],降低神经元修复及保护能力,导致AD。胆固醇组成的质膜会影响在CNS内受体介导跨BBB转运的胞囊形成和功能^[20]。大脑中胆固醇等亲酯化合物的向内流通量增加会损伤BBB,促进A β 沉积^[19],导致认知障碍。此外,对APP小鼠模型体外研究发现,降低CYP46A1表达可增加脑内胆固醇的蓄积和促进A β 的产生,这一过程可能与提高脂筏中APP水平相关联^[13]。因此,胆固醇的高效再循环,能维持胆固醇稳态,这对神经元功能和大脑发育至关重要^[5]。通过以下4种途径选择性维持胆固醇平衡:①凭对质膜和内质网胆固醇含量的感应,在ACAT1、SOAT1催化下提高胆固醇转运及酯化的速度,形成脂质滴储存于胞内,保持胆固醇的稳态^[21]。②通过ATP结合盒转运体(ABC)在质膜、内体的快速穿梭,介导跨

膜转运或内吞作用,促进胆固醇的外排^[22]。③通过CYP450家族氧化为氧甾醇或合成神经甾体,调控胆固醇的合成与清除^[13]。主要经过CYP46A1将胆固醇转化为更为亲水的24-OHC,根据胆固醇浓度梯度驱动,通过BBB清除至少40%的脑内胆固醇,并抑制其合成^[13]。④通过LXRs控制ApoE、ATP结合盒转运体表达,促进神经细胞内胆固醇(如24-OHC^[13])外排和调控外周胆固醇逆向转运入肝,由CYP7A1降解为胆汁酸排出,并控制其转变速度及排出量^[23-24]。由此可见,外周和中枢是胆固醇代谢的重要场所,正常的胆固醇稳态维持着胆固醇以及胆固醇调节相关蛋白、转录体、基因、APP、BBB的合成、转运、脂化、剪切、通透性。归根结底,对于存在胆固醇稳态失衡的AD,同样是浊邪“生成-清除”动态平衡规律^[7]的部分体现。胆固醇稳态是浊邪之功的反映,浊降清升代表胆固醇内环境的稳定状态,内生浊邪之“生成-清除”规律^[7]紊乱则代表其失衡状态。在不同程度上分条析理了浊邪致病的“粘、滞、瘀、虚”特性^[25]以及病因、病机、病程发展。

观瞻所系,诸浊邪归藏于脑导致AD,既能反映全身的胆固醇稳态异常指标,如:总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇升高、高密度脂蛋白胆固醇降低等;又能反映沉积于脑内的局部异常指标,如:胆固醇脂质颗粒、APP、A β 等异常堆积^[1]。全身与局部的浊邪纠缠交织,恶性循环。浊邪从最初发病隐匿,临床症状轻或无,相关指标无明显变化,到逐渐蓄积浊化,兼杂他邪,耗损气血津液,乃致精神异常,AD病情渐展,则各项指标明显异常。

3 基于浊邪理论与胆固醇稳态失衡探索AD的治疗

浊邪之痰浊、瘀浊、毒浊的化生参与AD病机转变过程,其既是AD的致病因素,又是病理产物。诸邪壅塞体内,致清气不升,脑窍闭阻,神机失用,与胆固醇稳态失衡导致AD的病理相吻合,去浊化清既可维持胆固醇稳态,也可改善AD症状,而胆固醇水平的平衡,即为调节浊邪代谢,从而保证机体周身的气血津液稳态。浊邪是痰、瘀、毒产生的肇端,挟势纵横,贯穿痰、瘀、毒的病理形成始末,隐匿而漫长,恰当地运用祛痰浊、化瘀浊、淡毒浊之法,祛除病邪来扶正祛邪、协调阴阳。

3.1 从痰浊论治

《灵枢大惑论》“上气不足、下气有余……故善忘也”,指出善忘大抵是升降失司所致脑浊不清而脑窍失养。因此,清代名医陈士铎以洗心汤治疗痰浊蒙窍之呆病,立意于补脾土祛痰浊,升清气逐邪祟^[26]。刘玲教授认为痴呆是基于膏脂酿生浊邪成痰所致,采用涤痰汤涤痰开窍,使得浊邪得化,脑窍得通,呆病得治。涤痰汤是源于《集验方》温胆汤和《传信适用方》导痰汤的子方二陈汤,对浊邪之痰具有划时代的认识,其中二陈汤^[27]单用或联合降浊的灸法^[28]都能明显改善脂质紊乱,而石菖蒲、竹茹、天南星、枳实能加强顺气去浊降脂之功,痰化则窍通。实验表明,涤痰汤可通过显著降低TC、LDL-C水平,从而降低A β 1-42水平,维持胆固醇稳态,改善痴呆^[29-30]。袁梦石教授认为精亏浊蒙脑窍是AD的主要病机,提出了“天昧地沼”理念,浊邪犹如“沼泽污水”,夹杂先天、后天之精虚损终至痴呆,故自创由涤痰汤合五子衍宗丸加山药、熟地、远志、天麻、丹参、黄柏、郁金等合成的天地转气汤,意在先天后天并调,升降清浊,净化脑窍^[31]。此外,《备急千金要方》中的开心散益气益智、化痰安神,可使APP/PS1小鼠胆固醇代谢紊乱趋于恢复,改善AD病理^[32]。吴林教授认为脾胃作为后天之本,气血生化之源,全身气机升降的枢纽,脾胃健运,升降清浊,可使“清阳出于上窍,浊阴出于下窍”,自拟温脾通络开窍方,以黄芪、益智仁为君药滋补脾胃强运化之功,升清以化浊邪,辅以石菖蒲和中、辟浊、开窍,三七通络,全方共达资后天之本、绝浊邪之源,即调整胆固醇水平,降低 β -分泌酶活性,改变APP剪切方式,减少A β 产生,从而改善神经元损伤及AD症状^[33]。

3.2 从瘀浊论治

唐容川《血证论》提出“血在上,则浊蔽不明矣”,国医大师王新陆认为血浊与痴呆之间互为因果^[34],以化血浊为主线,在复健片的基础上自创复健化浊方,其中银杏性味甘苦涩平,银杏内酯B^[35]、银杏提取物EGB761^[36]调节胆固醇相关表型以抑制A β 产生,通络活血、祛瘀化浊,配以何首乌、大黄、刺五加、海马、决明子、虎杖化血浊脂、脑地光明,共奏补肾化浊活血之功。并基于《标幽赋》“端的处,用大钟治心内之呆痴”考证,辅以“百会、大钟”针灸,行气调血,化浊醒脑^[37]。为此,在化瘀浊的同时,还着重气血的畅达。五加科草药中的三七、人参、西洋参、刺五加,能益气散浊、调

血散瘀,其中的皂苷、多糖等成分,能调控脑内 CYP46A1 及肝内 LXR、CYP7A1、ABCG 活性,通过氧甾醇、内吞等途径改变 APP 剪切方式,调节胆固醇代谢,降低 A β 肽沉积^[38]。《神农本草经》强调了芍药的“通、泄、利、破”功效,现代药理学表明了芍药苷的调控胆固醇稳态的能力^[39]。仲景将芍药与他药配伍,导浊邪之通路,以祛痰浊、化瘀浊从二便而去^[40]。当气血生化失调,阴胜于阳,浊邪内生,脑络闭而不灵清,以芍药配伍当归泄浊散瘀,配伍川芎泄阴分之浊、理血中之气,合方当归芍药散,立意于疏泄浊气、活血散瘀、开窍醒神,逆转 TC、LDL 高水平,降低 HDL 水平,平衡 AD 患者胆固醇的优势得以充分展现^[41-42]。有研究指出 AD 发病关键在于胆固醇代谢紊乱,补阳还五汤能调节 APP/PS1 小鼠 LRP1、ApoE 表达,促进 A β 跨 BBB 转运,保持胆固醇稳态,是以补气养血、通经活络为核心,调节浊之生成,达到浊邪出之有路的目的^[43]。

此外,针刺“膻中、中脘、气海、足三里、血海”,采取益气调血、蠲化浊邪之法,调理三焦之气化,能使 SAMP10 痴呆模型小鼠脑胆固醇趋于稳态,改善学习记忆能力^[44]。电针“百会、涌泉”,能直通天、地,激发经气,梳理经络,以达益气活血、祛浊通络、开窍醒神、益髓之效,电针 APP/PS1 小鼠后能上调 ApoE2、ApoE4、CYP46A1 影响脑内胆固醇代谢,促进脑内 A β 清除,改善 AD 症状^[45]。通心络胶囊^[46]、恒清 II 号方^[47]等复方制剂也能通过活血化瘀、祛浊降脂、补益肾精之法维持胆固醇稳态,使得髓海得充,神志得复。

3.3 从浊毒论治

王永炎院士认为“常有瘀毒、痰毒、热毒互结,破坏形体,损伤脑络”,脏腑虚损、功能失常,气血津液输布受阻,痰、瘀郁蒸腐化而成浊邪之毒,诸浊邪侵袭脑府,脑蒙髓消,致使灵机不在而痴呆^[48]。故采用黄连解毒汤治疗 AD,黄连、黄芩、黄柏、栀子共祛三焦之浊毒,畅通血络经脉,脑窍得气血滋养,神机则得以清明,奏起解毒除浊邪、通络畅气血、开窍滋脑髓之功。实验表明黄连解毒汤可能通过调节脑内 24-OHC、Pcsk9,以维持胆固醇稳态,降低 A β 水平,改善认知障碍^[49]。黄连性寒、味苦,可降脂以除浊毒,其黄连素可降低胆固醇水平,下调分泌酶而抑制 A β 肽产生^[50]。石菖蒲性温、味苦,可降脂淡毒、化浊还清,药理学研究表明,石菖蒲配伍酒蒸黄连,通过调节胆固醇等脂质代谢多靶点、多通路地保护神经元,改善 AD 病理,充分展现了开窍解毒、降脂化浊之则^[51]。

4 结语

AD 是一种涉及多因素、多机制的慢性复杂性疾病。胆固醇稳态与浊邪在 AD 发生发展中紧密相联。浊是水谷代谢之膏脂,浊邪是痰浊、瘀浊、毒浊产生的温室,相当于病理状态下胆固醇堆砌,阻滞脑脉血络,损伤脑神功能,导致 AD 发生、发展。将浊邪理论与 AD 胆固醇稳态的现代研究相结合,借此创设新式临床辨证模式,从“祛痰浊、化瘀浊、淡毒浊”的角度调节胆固醇稳态以防治 AD。

参考文献

- Graff-Radford J, Yong K X X, Apostolova L G, *et al.* New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers. *Lancet Neurol*, 2021, 20(3):222-234.
- Fernández-Calle R, Konings S C, Frontiñán-Rubio J, *et al.* APOE in the bullseye of neurodegenerative diseases: Impact of the APOE genotype in Alzheimer's disease pathology and brain diseases. *Mol Neurodegener*, 2022, 17(1):62.
- GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: An analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*, 2022, 7(2):e105-e125.
- Valencia-Olvera A C, Balu D, Faulk N, *et al.* Inhibition of ACAT as a therapeutic target for Alzheimer's disease is independent of ApoE4 lipidation. *Neurotherapeutics*, 2023, 20(4):1120-1137.
- Rudajev V, Novotny J. Cholesterol as a key player in amyloid β -mediated toxicity in Alzheimer's disease. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15:937056.
- Wolters F J, Chibnik L B, Waziry R, *et al.* Twenty-seven-year time trends in dementia incidence in Europe and the United States: The Alzheimer Cohorts Consortium. *Neurology*, 2020, 95(5):e519-e531.
- 叶良策,万瑾,康骏,等.从“浊”探析高脂血症的中医病机及治疗. *江西中医药*, 2022, 53(8):14-16.
- 徐伟超,李佃贵,刘建平,等.浊毒理论创新中医病因病机学. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39(8):913-915.
- 朱文浩,王栋先,王新陆.论“浊邪”. *云南中医学院学报*, 2015, 38(4):28-30.
- El Hajj A, Yen F T, Oster T, *et al.* Age-related changes in regiospecific expression of Lipolysis Stimulated Receptor (LSR) in mice brain. *PLoS One*, 2019, 14(6):e0218812.
- Gu L L, Ju Y, Hu M, *et al.* Research progress of PPAR γ regulation of

- cholesterol and inflammation in Alzheimer's disease. *Metab Brain Dis*, 2023, 38(3):839–854.
- 12 Huang S Y, Yang Y X, Zhang Y R, *et al*. Investigating causal relations between circulating metabolites and alzheimer's disease: A Mendelian randomization study. *J Alzheimers Dis*, 2022, 87(1):463–477.
 - 13 Djelti F, Braudeau J, Hudry E, *et al*. CYP46A1 inhibition, brain cholesterol accumulation and neurodegeneration pave the way for Alzheimer's disease. *Brain*, 2015, 138(8):2383–2398.
 - 14 Lazar A N, Bich C, Panchal M, *et al*. Time-of-flight secondary ion mass spectrometry (TOF-SIMS) imaging reveals cholesterol overload in the cerebral cortex of Alzheimer disease patients. *Acta Neuropathol*, 2013, 125(1):133–144.
 - 15 Simons M, Keller P, De Strooper B, *et al*. Cholesterol depletion inhibits the generation of β -amyloid in hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95(11):6460–6464.
 - 16 Walter J, van Echten-Deckert G. Cross-talk of membrane lipids and Alzheimer-related proteins. *Mol Neurodegener*, 2013, 8:34.
 - 17 Barrett P J, Song Y L, Van Horn W D, *et al*. The amyloid precursor protein has a flexible transmembrane domain and binds cholesterol. *Science*, 2012, 336(6085):1168–1171.
 - 18 Lee S I, Jeong W, Lim H, *et al*. APOE4-carrying human astrocytes oversupply cholesterol to promote neuronal lipid raft expansion and A β generation. *Stem Cell Rep*, 2021, 16(9):2128–2137.
 - 19 Serrano-Pozo A, Das S, Hyman B T. APOE and Alzheimer's disease: Advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol*, 2021, 20(1):68–80.
 - 20 Andreone B J, Chow B W, Tata A, *et al*. Blood-brain barrier permeability is regulated by lipid transport-dependent suppression of caveolae-mediated transcytosis. *Neuron*, 2017, 94(3):581–594.e5.
 - 21 McGookey D J, Anderson R G. Morphological characterization of the cholesteryl ester cycle in cultured mouse macrophage foam cells. *J Cell Biol*, 1983, 97(4):1156–1168.
 - 22 Bossaerts L, Cacace R, Van Broeckhoven C. The role of ATP-binding cassette subfamily A in the etiology of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*, 2022, 17(1):31.
 - 23 Wang N, Yvan-Charvet L, Lütjohann D, *et al*. ATP-binding cassette transporters G1 and G4 mediate cholesterol and desmosterol efflux to HDL and regulate sterol accumulation in the brain. *FASEB J*, 2008, 22(4):1073–1082.
 - 24 王素玲. LXR 在肝脏和脑组织脂质代谢中的作用. 石家庄: 河北医科大学博士学位论文, 2008.
 - 25 吴巧敏, 刘金凤, 汪艳丽, 等. 刘如秀教授论治血浊经验. 陕西中医, 2022, 43(5):624–627.
 - 26 翟家明, 第五永长. 洗心汤治疗髓空痰浊型痴呆刍议. 四川中医, 2017, 35(8):20–22.
 - 27 张蕾, 张琪, 游云, 等. 基于代谢组学技术探讨高脂血症及动脉粥样硬化痰瘀证候的演变规律. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(7):823–833.
 - 28 陈卫蓉, 付彩琴, 高生. 二陈汤联合健脾降浊化痰灸法治疗高脂血症(脾虚痰湿证)临床观察. 光明中医, 2021, 36(22):3808–3810.
 - 29 彭静, 刘玲, 陈钢, 等. 涤痰汤对痰浊阻窍型 MCI 模型大鼠血脂及氧化应激指标的影响. 时珍国医国药, 2018, 29(3):530–533.
 - 30 周黎, 刘玲, 石和元, 等. 涤痰汤对老年轻度认知功能障碍大鼠海马 A β (1–42) 含量及 PS-1, PS-2 表达的影响. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(8):120–124.
 - 31 罗慧, 袁梦石. 袁梦石以天地转气汤为主治疗中重度阿尔茨海默病经验总结. 中医药临床杂志, 2021, 33(9):1684–1687.
 - 32 Gao H L, Zhang A H, Yu J B, *et al*. High-throughput lipidomics characterize key lipid molecules as potential therapeutic targets of Kaixinsan protects against Alzheimer's disease in APP/PS1 transgenic mice. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2018, 1092:286–295.
 - 33 陈炜, 蒋凌飞, 刘泰, 等. 温脾通络开窍汤治疗老年性痴呆痰浊阻窍证患者 40 例临床观察. 中医杂志, 2013, 54(20):1759–1761.
 - 34 王中琳, 刘海亮, 刁建伟, 等. 王新陆教授从血浊论治血管性痴呆学术思想探微. 天津中医药, 2021, 38(3):280–284.
 - 35 马轶文, 范英昌, 姜希娟, 等. 银杏内酯 B 对胆固醇和 apoE4 共处理海马神经元 APP 的影响. 临床与实验病理学杂志, 2010, 26(3):345–347.
 - 36 姜希娟, 卢斌, 马东明, 等. 银杏叶提取物 EGB761 对阿尔茨海默病家兔模型 ACAT1 和 LCAT mRNA 表达的影响. 天津中医药, 2011, 28(1):59–60.
 - 37 金妍, 刘彦强, 贾红玲, 等. 化浊对穴在脑病中的应用及其机制探析. 天津中医药, 2020, 37(11):1231–1236.
 - 38 覃琴, 冯柏林, 唐丽清, 等. 五加科植物中药对胆固醇的调节作用及机制研究进展. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(10):197–204.
 - 39 Hu H M, Zhu Q Q, Su J, *et al*. Effects of an enriched extract of paeoniflorin, a monoterpene glycoside used in Chinese herbal medicine, on cholesterol metabolism in a hyperlipidemic rat model. *Med Sci Monit*, 2017, 23:3412–3427.
 - 40 常宏, 宿玮洁, 张美沙, 等. 经方中芍药“泄肝浊”作用的体现. 中国民间疗法, 2022, 30(9):48–50.
 - 41 Huang J W, Wang X Y, Xie L Y, *et al*. Extract of Danggui-Shaoyao-San ameliorates cognition deficits by regulating DHA metabolism in APP/PS1 mice. *J Ethnopharmacol*, 2020, 253:112673.
 - 42 Yin J, Lu J X, Lei P, *et al*. Danggui-Shaoyao-San improves gut microbia dysbiosis and hepatic lipid homeostasis in fructose-fed rats. *Front Pharmacol*, 2021, 12:671708.
 - 43 李金尧, 王雅梦, 雷霞, 等. 补阳还五汤治疗阿尔茨海默病的网络药理学研究及实验验证. 中南药学, 2022, 20(10):2265–2271.
 - 44 陈付艳, 聂坤, 于建春, 等. “益气调血、扶本培元”针法对 SAMP10 鼠痴呆状况和大脑总胆固醇的影响. 中医杂志, 2008, 49(8):715–717.
 - 45 张学婷. 电针“百会、涌泉”对 APP/PS1 双转基因小鼠海马 A β 1–42 以及 ApoE 水平的影响. 北京: 北京中医药大学硕士学位论文, 2018.
 - 46 张清德, 曲忠森, 关建民. 通心络胶囊对阿尔茨海默病患者血脂及内皮功能的影响. 临床内科杂志, 2008, 25(8):543–545.

- 47 孟胜喜, 陈慧泽, 刘雨, 等. 恒清 II 号方对阿尔茨海默病模型小鼠学习记忆能力的作用及机制研究. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(2):246-250.
- 48 张占军, 王永炎. 肾虚-痰瘀-酿毒-病络——中医对老年性痴呆早期发病病机认识. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(3):244-246.
- 49 樊小瑞. 高脂饮食对阿尔茨海默症的影响及黄连解毒汤的干预作用. 北京: 北京中医药大学博士学位论文, 2022.
- 50 Asai M, Iwata N, Yoshikawa A, *et al.* Berberine alters the processing of Alzheimer's amyloid precursor protein to decrease Abeta secretion. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 352(2):498-502.
- 51 陶梦敏. “酒蒸黄连-石菖蒲”组分抗糖尿病认知功能障碍配伍规律研究. 成都: 西南民族大学硕士学位论文, 2020.

Review of Traditional Chinese Medicine Treatment of Alzheimer's Disease Based on Turbidity Theory: Focusing on Brain Cholesterol Homeostasis

DUAN Xueqing, WANG Shaofeng, WU Keshangjing, LI Jiaxin, HAO Yanwei, LI Li, LI Bin
(Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China)

Abstract: Alzheimer's disease (AD), the most common progressive neurodegenerative disease in dementia, is also a special lipid disease. From the perspective of modern medicine, cholesterol homeostasis is an important risk factor for AD. Amyloid-beta plaque deposition, neurofibrillary tangles, and large amount of lipid granule accumulation are typical pathological features of AD. From the perspective of TCM, turbidity is the key to the pathogenesis of AD. Phlegm turbid, stasis turbid and turbid toxin are the concrete derivation of turbidity, which are the standard of AD. Cholesterol is the greasy lipid which is produced from of the essence of water and food, the disturbance of cholesterol homeostasis is a typical embodiment of the pathogenesis mechanism of endogenous turbidity. Regulating cholesterol homeostasis by traditional Chinese medicine may be a new direction for the treatment of AD in the future. Focusing on the modern research of cholesterol homeostasis, taking the theory of turbidity as the starting point, this paper analyzed the correlation between the connotation of turbidity theory and the imbalance of cholesterol homeostasis as well as the pathogenesis mechanism, and further elucidated the clinical application results in the treatment of AD from the aspects of phlegm turbid, stasis turbid and turbid toxin, so as to better guide clinical practice and scientific research.

Keywords: Alzheimer's disease, Cholesterol homeostasis, Turbidity, Traditional Chinese medicine treatment

(责任编辑: 刘玥辰)